

氏名	きはら かずき 木原 和樹
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	博士甲 第 号
学位授与の日付	2025年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	ヘテロ芳香環のハイブリッド4量体化を基盤とした新規非平面 大環状化合物の創製と機能探索
論文審査委員	(主査) 教授 熊谷 直哉 (博士(薬学)) (副査) 教授 花岡 健二郎 (博士(薬学)) 准教授 東林 修平 (博士(工学))
慶應義塾大学学位規程第11条に基づく審査委員会実施日：2025年1月31日	

論文内容の要旨

【序論】

ポルフィリンは、4分子のピロールユニットが2,4位でメチン炭素で連結された代表的な窒素系大環状化合物である。典型的なジアニオン性4座配位子である本分子は、中心に種々の金属カチオンを捕捉して機能化し、分子状酸素の運搬に関与するヘムや、電子輸送に関与するシトクロムcなど、生命化学反応に欠かせない重要な役割を果たしている。ポルフィリン金属錯体は、その高い安定性と機能の多様性からさまざまな材料展開がなされ、触媒、発光材料など多岐にわたる分野で応用されており、現在においても活発な研究対象となっている。一方で、多くのポルフィリン研究はその分子平面性から、キラリティーの概念から一歩引いた研究展開が多いのも事実である。不斉触媒反応やCPL材料への応用を指向し、キラリティーを導入したポルフィリン研究は数多く報告されているが、平面ポルフィリン骨格を保持した上で外郭修飾によりキララル化する戦略や軸不斉などによって骨格にキラリティーを導入する戦略が大半である。このような背景の下、当研究室では、窒素系4座配位子骨格自体にキラリティーを導入する戦略でキララル立体化ポルフィリノイド創出研究

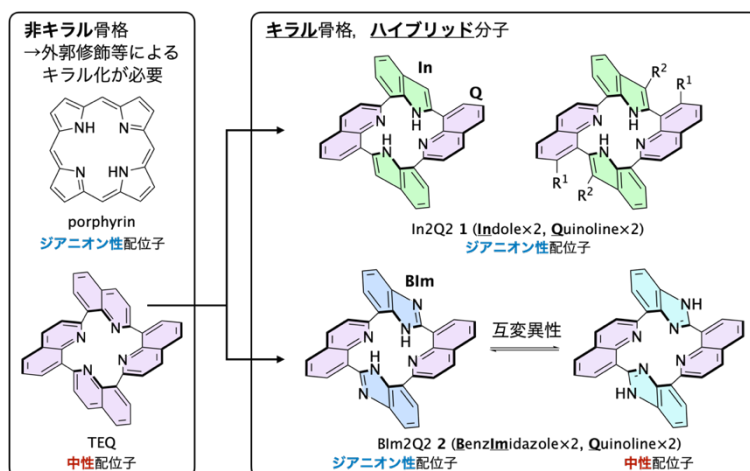


Figure 1. Molecular design in this work.

を展開している。その中で、キノリンを構成ユニットとした環状4量体TEtraQuinoline (TEQ)を開発し、立体化した窒素系4座配位子としてその中心空隙に様々な金属カチオンを捕捉することを明らかにした。しかし、TEQ骨格はアキラルな S_4 対称性を有し、キラル化には置換基導入により対称性を低下させる必要がある。また、中性4座配位子として機能する点でポルフィリンと性質を異にしていた。本研究では、TEQと同系の立体化窒素系4座配位子構造を維持しつつ、キラル骨格とジアニオン性4座配位子としての機能を両立する分子の創出を目指し、インドール (In) およびキノリン (Q) を2分子ずつ対角に連結した環状4量体In2Q2 **1**、ならびにベンゾイミダゾール (BIm) およびキノリンを連結した環状4量体BIm2Q2 **2**をデザイン・合成した (Figure 1)。合成した各種誘導体について、不斉触媒やCPL材料への応用を指向し、吸収・蛍光特性ならびに各種金属との錯体形成について精査した。また、光学分割による分離ならびに各鏡像異性体の安定性も評価した。加えて、BIm2Q2 **2**のベンゾイミダゾールユニットは、互変異性により1位および3位窒素原子間でプロトン移動を伴い、ベンゾイミダゾールNHの位置をベンゾイミダゾール環の内部と外部で反応環境に応答して制御できる可能性がある。そこで、**2**がジアニオン性配位子に加え、NH部位が環の外部に位置することで中性配位子としての機能も両立するキラル配位子として利用できる可能性を示すため、同一の2価金属カチオンから、中性およびカチオン型錯体の双方の錯体を形成する条件の探索も併せて行った。

【インドール/キノリン環状4量体In2Q2 **1**の合成・機能探索・光学分割検討】

アントラニル酸メチル **S-1**を出発原料とする多段階合成により、2分子のインドールと2ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミド**6**を合成した。続く2-クロロピリジン (2-Cl-Py) 存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($\text{ Tf}_2\text{O}$) を用いてイミノトリフラート中間体を形成した後、各種アルキンおよびビニルエーテルとのキノリン環形成により、キノリン4位に任意の置換基を導入したIn2Q2誘導体**1a-g**を合成した (Figure 2-i)。さらに、本誘導体を基盤とした誘導化として、インドールNHのメチル化ならびにIn2Q2^{OEt} **1g**の脱エチル化によるキノロン型誘導体の合成も行った。X線結晶構造解析の結果、本分子はTEQと同系のサドル型構造をとる一方、その湾曲の程度はTEQに比べて緩やかであった。特に、連結部位の平均二面角 ($45.4^\circ < \text{TEQ } 69.2^\circ$) およびキノリン4位炭素間の距離 ($9.7 \text{ \AA} > \text{TEQ } 8.0 \text{ \AA}$) において、顕著な差がみられた (Figure 2-ii)。In2Q2各種誘導体は、置換基に依存した吸収特性 ($\epsilon = 1.57\text{--}2.95 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, $\lambda_{\text{abs}} = 312\text{--}342 \text{ nm}$) および蛍光特性 ($\lambda_{\text{em}} = 456\text{--}527 \text{ nm}$) を示し、**1g**のアセトニトリル中における蛍光量子収率は、一連のIn2Q2誘導体の中で最大であった ($\Phi_{\text{F}} = 11.6\%$)。加えて、すべての誘導体において弱い固体発光を示した (Figure 2-iii)。

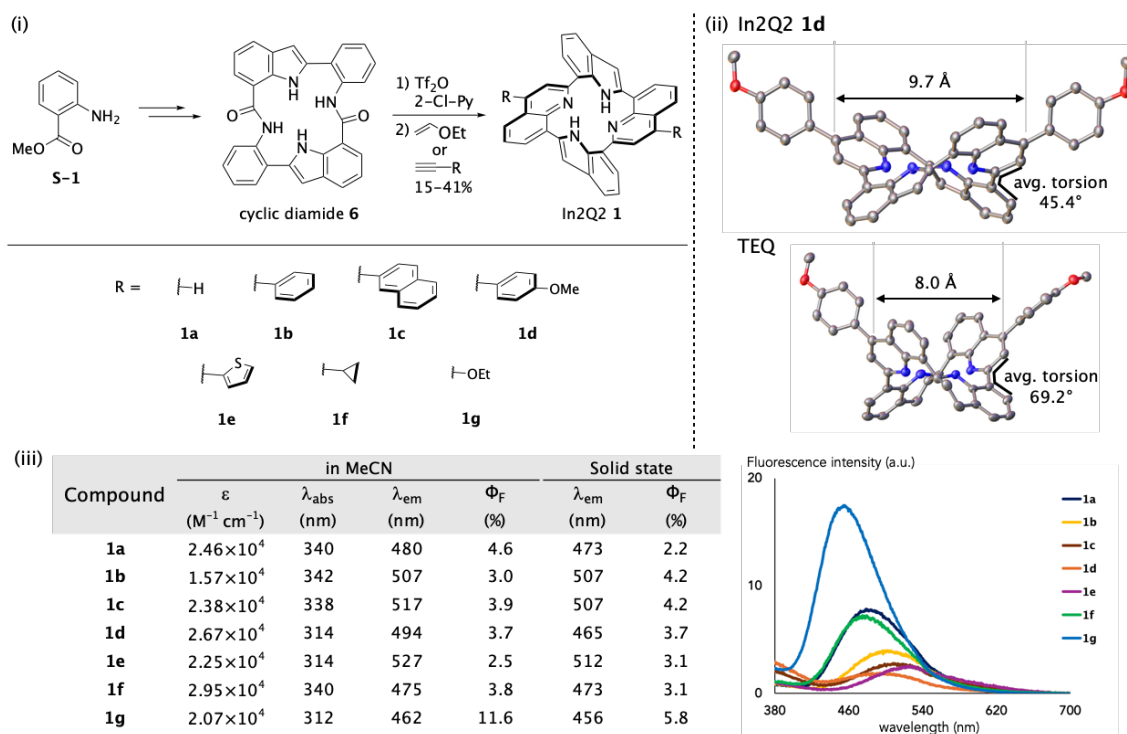


Figure 2. (i) Synthetic route of In2Q2 derivatives **1a–g**. (ii) Crystal structure of **1d** and TEQ. (iii) Photophysical data of In2Q2 derivatives **1a–g** and in MeCN solution (20 μM for absorption and emission) and solid state, and fluorescence spectra of **1a–g** (excitation at 360 nm).

また、各種典型・遷移金属カチオンとの錯体形成について包括的に検討した結果、 Zn(II) カチオンを内包し、中性の金属錯体を形成することが、 $^1\text{H NMR}$ およびX線結晶構造解析により明らかになった (Figure 3-i)。亜鉛錯体形成に伴い、吸収極大波長が長波長側にシフトし、HOMO–LUMO gapの縮小と相関するモル吸光係数 (ϵ) の減少が確認された。また、アセトニトリル中において蛍光強度が減弱した (Figure 3-ii)。この結果は、 Zn(II) カチオンの内包によって蛍光増強を示すTEQとは対照的であった (Figure 3-iii)。

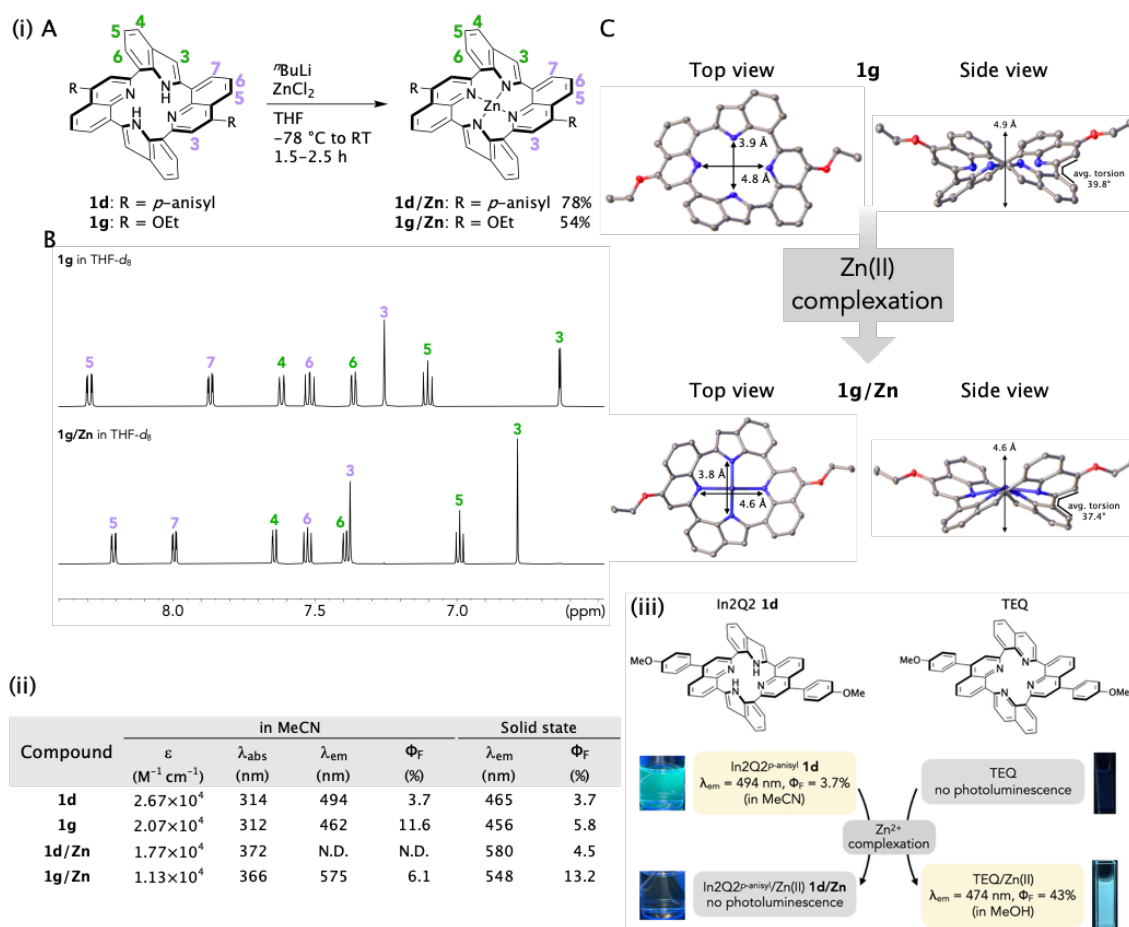


Figure 3. (i) (A) Synthesis of Zn complex **1g/Zn**. (B) Partial ¹H NMR spectra of **1g** and **1g/Zn** in THF-*d*₈. (C) Crystal structures of **1g** and **1g/Zn**. (ii) Photophysical data of In2Q2 derivatives **1d**, **1g** and Zn complex **1d/Zn**, **1g/Zn** in MeCN solution (20 μ M for absorption and emission) and solid state. (iii) Contrasting physicochemical properties of **1d** and TEQ in response to Zn²⁺.

【反転障壁向上を目指した多置換型In2Q2誘導体の合成】

合成したIn2Q2誘導体**1d**, **1g**に関して、キラルカラムスクリーニングにより包括的に分離条件を検討したが、分離可能な条件を見出せなかった。DFT計算の結果、**1**の反転障壁が予想に反して低かった ($\Delta G^\ddagger = 16.6$ kcal/mol) ため、反転障壁の向上を目指し、さらなる誘導化を行った。インドール・キノリン連結部位近傍への置換基導入が、反転障壁の向上に寄与することが示唆されたため、(A) インドール3位およびキノリン3位への置換基導入、ならびに (B) インドール3位およびキノリン7位への置換基導入の2つの戦略を考案し、対応する多置換型In2Q2誘導体をそれぞれ合成した (Figure 4-i)。戦略Aでは、NBSを用いたインドール3位のブロモ化、続くジフェニルアセチレンを用いたキノリン環形成により、キノリン3位にフェニル基を導入した。最後に、鈴木-宮浦クロスカップリングによりインドール3位に任意のアリール基を導入し、一連のIn2Q2誘導体**1i-i**を合成した。一方戦略Bでは、メチル基を含むアニリンユニットを導入後、環状アミド化

ならびにインドール3位のブロモ化を経て環状ジアミド**12**を合成した。最後に、エトキシアセチレンを用いたキノリン環形成により**1o**を合成した。合成した多置換型In2Q2誘導体は、chiral-HPLCにより分離可能であり、各鏡像異性体において対称なCDスペクトルを得た (Figure 4-iii)。ラセミ化試験の結果、インドール3位およびキノリン3位に置換基を導入した誘導体**1i**, **1l**は、室温においてラセミ化が緩やかに進行した。一方、インドール3位およびキノリン7位に置換基を導入した誘導体**1o**は、反転障壁が大幅に向上 ($\Delta G^\ddagger = 33.3$ kcal/mol) し、80 °Cにおいてラセミ化が全く進行しなかった (Figure 4-ii)。以上の結果から、戦略Bに基づいた合成戦略が問題解決において有効であることが示された。

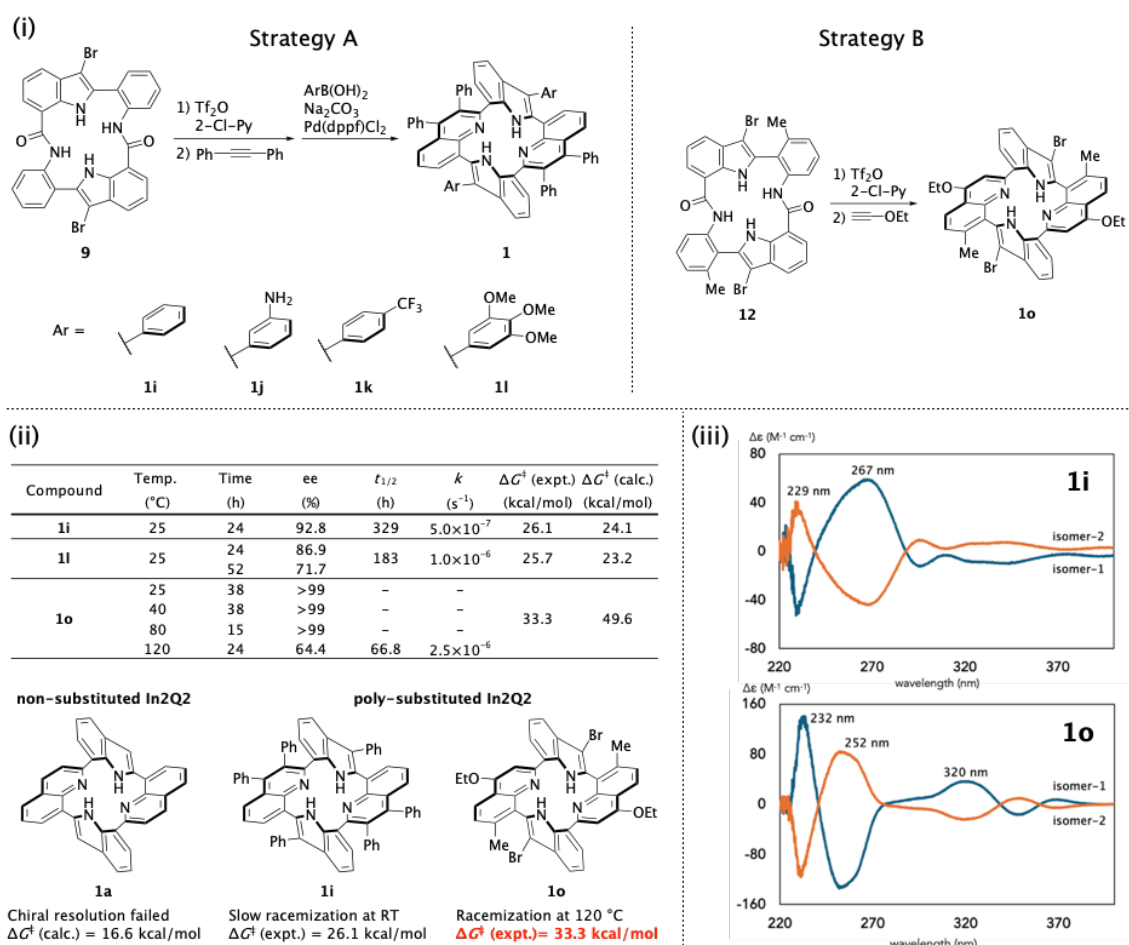


Figure 4. (i) Synthetic route of poly-substituted In2Q2 derivatives **1i–l** (strategy A) and **1o** (strategy B). (ii) Racemization experiment of **1i**, **1l** and **1o**, and comparison of non-substituted and poly-substituted In2Q2. (iii) CD spectra of **1i** and **1o** (50 μ M in CH_2Cl_2).

【ベンゾイミダゾール/キノリン環状4量体BIm2Q2 **2**の合成・機能探索】

オルト位にエステル基を有する*o*-フェニレンジアミン **15**を出発原料とする多段階合成により、In2Q2と同様に2分子のベンゾイミダゾールと2ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミド**19**を合成した。その後、各種アルキンとの反応によりキノリン環を形成し、さらにトリフルイル基の脱保護を行うことで、目的のBIm2Q2誘導体**2a**, **2b**を合成した (Figure 5-i)。合成した誘導体は、pHに依存した蛍光発光を示し、強塩基領域 (pH > 12.0) では、蛍光極大波長が長波長側にシフトした。また、中性から弱酸性領域 (pH 6.8–3.0) にかけて、pHの低下に伴い蛍光強度が減弱した。加えて強酸領域 (pH < 2.0) では、蛍光極大波長が長波長側にシフトした (Figure 5-ii)。強酸および強塩基領域におけるpHセンシングとして利用できると考えられ、今後置換基修飾等のさらなる誘導化により、酸性から塩基性まで包括的にモニタリング可能な蛍光プローブとして利用できる可能性がある。非環状型BIm2Q2 **21**ならびに*N*-メチル化型BIm2Q2 **22** (Figure 5-iii) について、酸性・中性・塩基性下それぞれの蛍光スペクトルを測定し、**2a**と比較した。その結果、(1) 環状構造が酸性・中性下の蛍光特性に寄与していること、(2) 酸性下の蛍光特性は、ベンゾイミダゾールあるいはキノリン窒素のプロトン化に応答した発光であること、(3) 強塩基領域の蛍光特性は、ベンゾイミダゾールNHの脱プロトン化に起因していることが示唆された。

また、ジアニオン性および中性配位子の双方の機能を有する分子として応用できる可能性を示すため、同一の2価金属カチオンから、中性錯体ならびにカチオン型錯体の双方の錯体を得る条件の探索も行った。**2a**はIn2Q2と同様に、亜鉛との中性錯体**2a/Zn**を形成した。また、亜鉛錯体化により、吸収・蛍光極大波長は長波長側にシフトし、蛍光強度が減弱した (Figure 6)。また、塩基 (水素

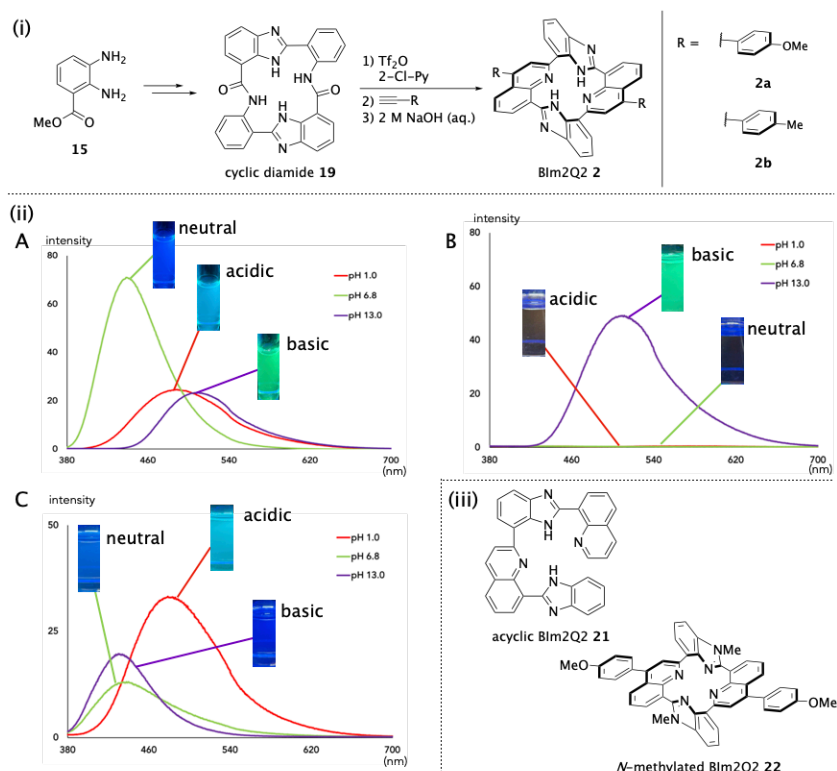


Figure 5. (i) Synthetic route of BIm2Q2 derivatives **2**. (ii) Fluorescence spectra of (A) **2a**, (B) acyclic BIm2Q2 **21** and (C) *N*-methylated BIm2Q2 **22** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 solution (20 μM, excitation at 360 nm). (iii) Comparative compounds **21** and **22**.

化ナトリウム) 非添加条件にてカチオン型亜鉛錯体の形成が示唆された。

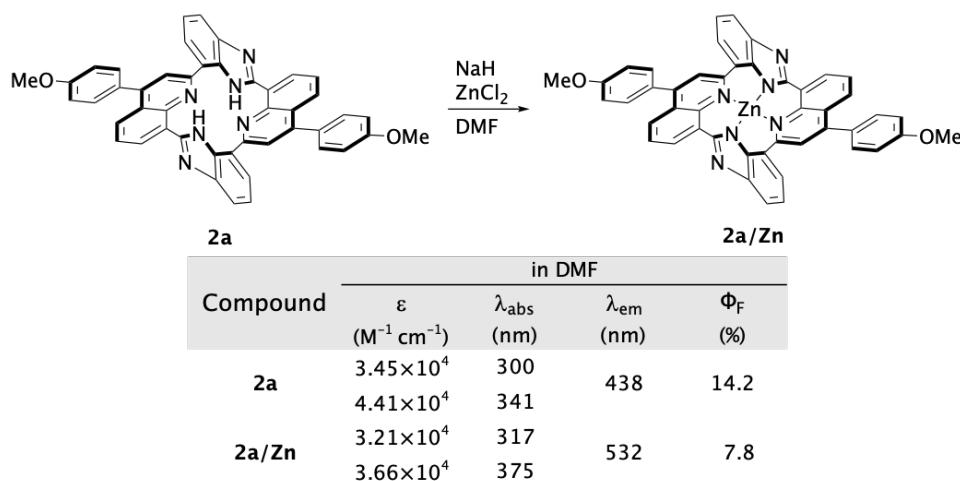


Figure 6. Synthesis of neutral Zn complex **2a/Zn**, and photophysical data of **2a** and neutral Zn complex **2a/Zn** in DMF solution (20 μM for absorption and emission, excitation at 360 nm).

【結論】

本研究では、キノリン4量体TEQと同系の立体化窒素系4座配位子構造を維持しつつ、骨格自体がキラリティーを有する新規4座配位子の創製を目指し、ヘテロ芳香環をハイブリッドに連結した環状4量体In2Q2 **1**ならびにBIm2Q2 **2**を合成した (Figure 7)。一

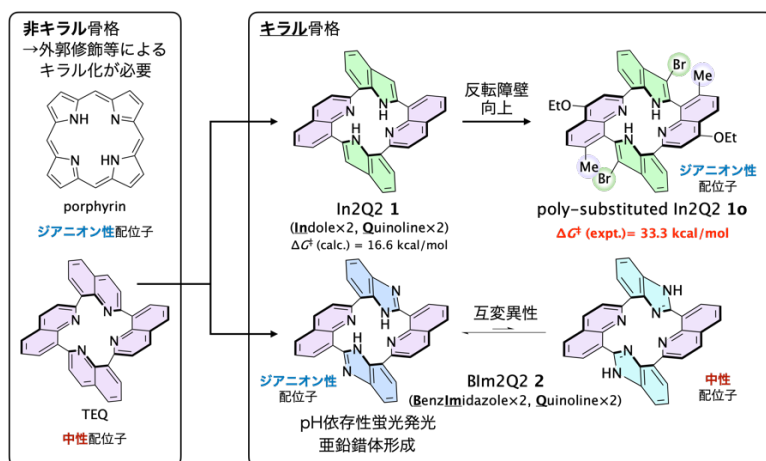


Figure 7. Summary of this work.

連のIn2Q2誘導体は、2分子のインドールと2ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミドから合成し、置換基に依存した吸収・蛍光特性、ならびに亜鉛との中性錯体形成能を示した。また、インドール・キノリン連結部位近傍に複数の置換基を導入した多置換型In2Q2誘導体は、反転障壁が向上し、光学分割による分離に成功した。特に、インドール3位およびキノリン7位に置換基を導入したIn2Q2誘導体**1o**は、反転障壁が大幅に向上した。今後**1o**を基盤とした誘導化ならびに金属錯体化により、不斉触媒反応等への応用が期待される。一方、BIm2Q2 **2**もIn2Q2同様2分子のベンゾイミダゾールと2ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミドから合成した。分子の骨格に起因するpH依存性蛍光発光を示し、強酸・強塩基領域において蛍光特性の変化を確認した。また、ジアニオン性配位子と中性配位子の双方の機能を両立するキラル配位子としての可能性を示すため、亜鉛錯体の合成条件を精査した結果、塩基の有無により錯体形成を制御できる可能性が示唆された。

また**2**はキラル分子であることから、今後光学分割による分離、金属錯体化ならびに蛍光量子収率の向上を指向した誘導化により、不斉触媒反応やpH依存性CPL材料などに応用できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

近年の大環状分子の開発の潮流において、申請者の木原和樹が所属する研究グループでは、配位化学や生理活性分子の構成ユニットなどとして重要な意義を持つにもかかわらず知見の蓄積が浅いキノリン環を構成単位とする、head-to-tail型環状4量体TEQを創出し、その特異な物理化学的特性を明らかにしてきた。同型のhead-to-tail型4量体構造を踏襲し、その構成ヘテロ環単位を逐次置換させる分子編集法は、その水平展開型分子拡張戦略として妥当と言える。

申請者は、キノリン環、ならびに異なるヘテロ環を構成要素とするハイブリッド型非平面型新規大環状分子群の創製と機能開拓に取り組んだ。特に、アキラルな S_4 対称骨格を有するTEQと一線を画す、キラル C_2 骨格を呈する同型分子としてインドール (In) /キノリン (Q) ハイブリッド環状4量体構造 (In2Q2 **1**) に着目し、デザイン・合成を進めた。発光特性などの物性精査を詳述し、予想以上に環反転障壁が低くラセミ化が進行する中で、合理的な置換基導入によるキラル誘導体の創出が可能になることを説明した。さらなる機能拡張型分子として、インドールをベンゾイミダゾール (BIm) に置換した同型環状4量体BIm2Q2 **2**のデザイン・合成も説明し、そのイミダゾール部分構造に由来する光物性における酸・塩基応答について述べた。

以上の研究内容をまとめた博士論文を提出後、博士学位審査委員会（2025年1月31日 10:00–12:40 @2号館462講義室）を開催し、副査 2 名に対して約30分の発表を行い、発表後の約130分にわたる質疑応答の場では、発表や論文の内容についての指摘ならびに改善に関する指導が行われた。

審査委員会において、副査の花岡健二郎教授より、TEQからのIn2Q2デザインにおける、その科学的意義・意図・展望について質問された。これに対し申請者は、構造的特徴に基づく相違点について言及したが、論文冒頭の論理展開・想定応用分野等との乖離を合わせて指摘された。この点に関し、副査の東林修平准教授からも同様に、今回デザイン・合成した分子と既存の分子群との違いを論述するよう指摘されるとともに、博士論文序論において、研究背景と申請者の分子の独自性をより明確に記述する必要があるとの指摘を受けた。本件に関する修正は後日提出し、再査読を受けるに至った。

副査の花岡健二郎教授より、光学特性において、4量体の各ユニットが独立挙動しているのか、あるいは π 共役により協同的な振る舞いを呈しているのか質問された。これに対し申請者は、非平面分子ではあるが励起・発光に関わる分子軌道には部分的な共役が見られており、非環状分子とは異なる点を説明した。本件については、各ユニット単

一での各種スペクトルとの直接的な比較を元に述べるのが適切であるとの指摘を受けた。また、同様に環状分子としての特性として、副査の東林修平准教授より、分子ひずみに関する質問を受けた。特にHomodesmotic反応解析とStrainViz解析における、着目している全体構造・部分構造の違い等、明確にした上で各分子の特性を詳述し、複数分子の比較を行うべきであると指摘された。特に、本論点は環反転障壁の増大によりキラル分子としての利用を可能にする誘導体を創出において重要であるため、分子ひずみは環反転障壁との相関が低く、環内部領域の水素結合、ならびに環外郭の非共有結合性相互作用の寄与が大きい旨を記述した修正案を後日提出し、再査読を受けるに至った。副査の東林修平准教授より、Bim2Q2 2 分子で提唱しているTFA存在化におけるジプロトン化体について疑義が示された。副査の花岡健二郎教授からも同様に、示している実験事実からは段階的なプロトン化を支持するのは難しいとの指摘を受け、ジプロトン化を説明することはできなかった。本記述は、後日修正案にてプロトン化によるスペクトル変化という記述に留めるとともに、ベンズイミダゾール系化合物の吸収蛍光スペクトル変化に関する研究の引用を追加して再査読を受けるに至った。

審査委員会終了後、主査および副査の間で本学位論文の内容、発表内容に関する討議が行われた。両副査から、新規化合物のデザイン・合成から機能探索研究まで包括的に研究成果をまとめており、試問に対する回答も概ね妥当であるとの判断を受けた。一方で、論文中に修正が適切であると判断された記述もあったため、修正案を後日（2025年2月7日）提出し、適切に修正されているとの確認を受けた（2025年2月8日）。2025年2月19日の公聴会において、副査外の質問者より試問を受け、概ね妥当な回答を行った。以上の結果を踏まえ、申請者提出の学位論文の内容は博士（薬科学）の学位に値するものであると評価された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

- (1) **Kazuki Kihara**, Toi Kobayashi, Wei Xu, Naoya Kumagai, In2Q2: A New Entry of 16-Membered Tetraazamacrocyclic Concatenating Indole and Quinoline Units, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202304176.