

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：72801

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22192

研究課題名(和文)一原子サイズ欠損分子トリキノリンの化学

研究課題名(英文) Exploratory Study on TriQuinoline, A Mnituarized Model of Graphene with Atomic-Sized Defect

研究代表者

熊谷 直哉 (KUMAGAI, Naoya)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・主席研究員

研究者番号：40431887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：TriQuinoline: TQ合成法の抜本的な見直しを行った結果、再現性よく高収率で合成可能なルートの構築に成功した。その物性精査により、予想外の水溶性やプロトンスポンジを遙かに凌駕する強力なプロトン保持能力など、特異物性が明らかとなった。また、平面性多環式芳香族分子のコロネン、湾曲型環状芳香族分子である[12]CPPとそれぞれface-to-faceならびにedge-to-face型の超分子錯体を形成し、DNAに対するインタカレーションも観測された。予備的な生物活性評価においてin vitro実験での腫瘍細胞増殖抑制作用も確認され、新骨格の抗腫瘍化合物のリードとなると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により今までに存在しない分子骨格が化学合成され、その構造特性に基づく特殊物性が明らかとなった。強固なプロトン保持能や超分子形成能は、環境中の有害多環式芳香族化合物の選択除去剤開発への応用研究が見込まれ、強力なDNAインタカレーション活性に基づく抗腫瘍活性は、新たな分子骨格を有する新規抗がん剤リードとして更なる研究展開が期待される。未知の分子骨格を探索する萌芽的研究であると同時に、標的化合物を成功裡に導出・合成するに至った本研究はその学術的意義の証明のみならず、今後の人類福祉に資する社会的意義を持つと言える研究成果であったと言える。

研究成果の概要(英文)：Strategic reconsideration of a synthetic route for TriQuinoline: TQ eventually identified a reproducible scheme en route to TQ, allowing for through investigation of its physicochemical properties. Likely due to its unusual structure, various unexpected properties were revealed, e.g. water-solubility, extraordinary proton affinity, both face-to-face and edge-to-face supramolecular complexation with polyaromatics, as well as DNA intercalation. The last is presumably linked to intriguing anti-proliferative activity on certain kinds of tumor cells, which will be pursued toward the development of novel class of anti-cancer therapeutics in the future.

研究分野：有機合成化学

キーワード：平面 グラフェン 強塩基 キノリン 非共有結合性相互作用

1. 研究開始当初の背景

自然界に存在しない新奇分子の *de novo* デザイン・構築によりゼロから 1 を創出できる比類なき可能性は化学研究の真骨頂であり、他の自然科学とは一線を画するユニークな特徴である。有機化学は典型元素を主要素として機能発現を直接的に記述する分子骨格の構築が可能であり、稀少元素資源に乏しい我が国において、入手容易なバルクケミカルから新機能開拓を勝負できる戦略的に重要な研究対象であると言える。

本研究提案では、独自の分子デザインによる機能性マテリアル分子の創出(基礎研究)とその分子認識能発現・機能性触媒化(応用研究)をリンクさせ、既存分子では成し得ない化学現象を追求する。申請者は、独自の分子構築による新機能・新物性の具現化に成功しており、新たな分子世界を切り拓くのに十分な研究基盤を築いている。具体的な分子設計指針としてはキノリンを単位ユニットとする未知の新奇分子群の合成を機軸とし、その特異分子空間・分子認識能・特徴的物性・金属/超分子錯体形成能を戦略的に利用することで、有用触媒反応への応用を網羅的に精査する。社会が直面している問題を見据え、新奇構造→新奇機能→実用的アウトプットまでの連携を強く意識し、サステイナブルな人類社会に貢献する適用対象に絞って実践的な有用分子システムとしての確立を最終目標とする。新分子を誕生させる自然科学は化学のみであり、新分子が機能と人類社会の未来を拓く研究展開は今後ますます重要となる研究分野である。本研究により新分子を追求する潮流が加速することで、社会を豊かにする分子が 1 つでも多く誕生する機運が高まることが期待される。純炭素材料による π 湾曲型分子や特異分子空間の形成は、その構造に由来する新機能発現や特異物性が期待されるため国内外を問わず活発に研究されているが、その構造単位ユニットとして窒素含有分子であるキノリン骨格の利用は着目されてこなかった。最近申請者がデザイン・合成したキノリン環状平面 trimer である TriQuinoline (TQ) は、特異物性を示すキノリン誘導体の先駆け分子である。本研究提案では、キノリンの更なる高次オリゴマー化により特異なキラル立体構造を有する新たなキノリンマテリアルをデザイン・合成し、多座配位型特殊配位子として有用触媒反応への戦略的展開を主眼とする。純炭素材料と異なりピリジル窒素を有するため、 π 平面で構成されるゲスト空間に加え配位性の窒素官能基を適所に有する分子構築も可能であり、特に TEQ は非平面型キラルポルフィリン様分子として広範な応用探索研究が見込まれるのみならず、選択的な金属配位や酸応答性強蛍光、並びに CPL 発光など、既に特殊なキノリンベース 3 次元マテリアルとしての片鱗を顕している。

2. 研究の目的

ナノカーボンマテリアルは導電性材料・構造材料をはじめとする様々な応用が可能であることから、広範かつ活発に研究展開されている分子構造体である。しかしながら、明示的にデザインされた 1 原子サイズの空間欠損を有する 2 次元シート型構造体の合成例は限られている。本研究では、独自にデザインした 1 原子欠損型カーボンナノシート: TQ (TriQuinoline) の化学を展開する (Fig. 1)。1 原子サイズの剛直欠損空隙を有する分子としては最小クラスであり、3 つのピリジル窒素の非共有電子対に指向された空隙はカチオン類の特異的認識空間となり、様々な応用展開が期待できる新分子である。予備的な合成法探索により低収率ながら手にした TQ は、その構造から計算予測される $c\text{LogP}$ 値 5.9 とは大きく乖離した極めて高い水溶性を示すのみならず、既存分子を凌駕するプロトン保持性能を有し、新規特異カーボンマテリアルとしての片鱗は十分に顕している。本研究では TQ の抜本的合成法改革による供給法確立、徹底的物性精査、誘導体合成によるライフサイエンス応用・分子マシン創成に挑戦する。

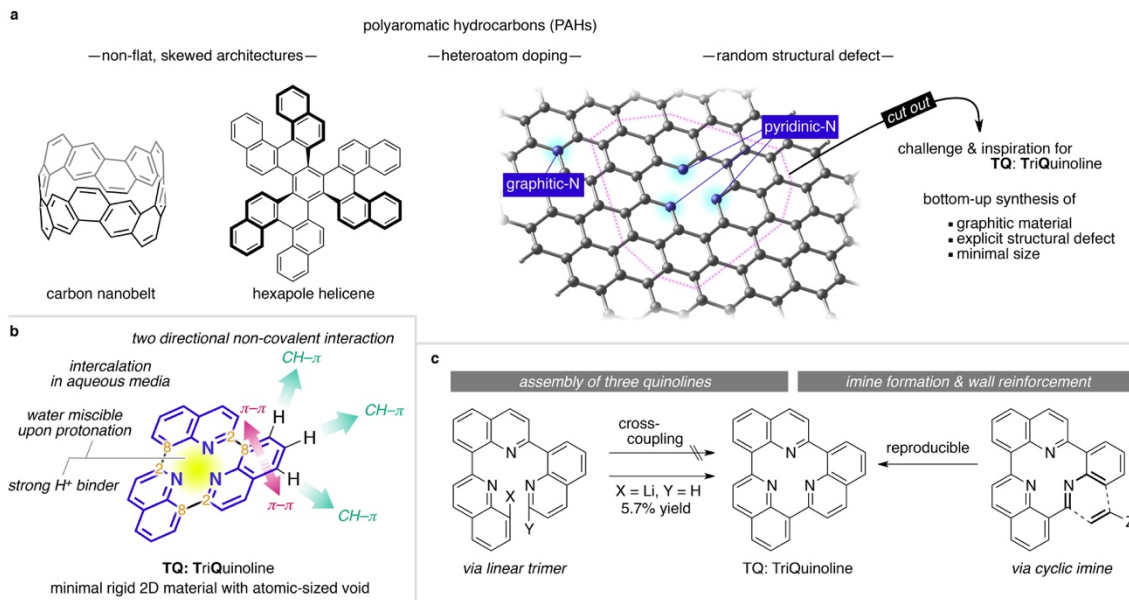


Fig 1. TQ のデザイン

3. 研究の方法

本研究では新規窒素ドーピング 2D カーボンシート材料である TQ (TriQuinoline) の合成法の最適化がまず必要となる。申請者がごく最近見出した通常のカップリング反応を駆使する予備的合成法では収率が非常に低いため、イミン形成/酸化芳香化を利用する環形成等も検討し合成法の抜本的見直しを行う。新規合成法開拓には、TQ 外郭への柔軟な官能基導入も可能にするべく、修飾可能ハンドルを賦与させて TQ 誘導体合成にも適合する形で進行させる。TQ の安定供給法を確立させ、既存物性を覆す物性を有する TQ の綿密かつ徹底的な物理化学的特性を精査する。続いて、TQ の水溶性、カチオン保持特性をはじめとする物理化学的性質を網羅的に精査し、酸塩基・酸化還元条件下における耐性・可逆性を評価するとともに、マテリアルとしての実用性を確認する。物性全容を明らかにした後、TQ の具体的応用展開を進める。TQ の稀有な水溶性（確認済）を利用し、生体標的分子特有の分子タグを TQ 外郭に導入することで、標的器官（分子）特異的デリバリーを可能にするカチオンキャリアとしての機能を徹底評価する。各種タグによる器官（分子）指向性能を測定し、TQ の水溶性生体オーソゴナルキャリアとしての基盤を固める。DFT 計算では高イオン半径の高配位数カチオンに対して湾曲した TQ が 2 分子配位することが予測されており、収束的合成で器官指向性を賦与することが可能な Gd³⁺型 CT 造影剤創成も見込める。これらは TQ の特異な水溶性、剛直な構造中に配置された 3 つの sp² 窒素による強固なカチオン保持力により初めて具現化されるもので、他のカーボン材料では実現不可能である。また、生体利用のみに限定せず TQ の更なる可能性も探る。炭素多価カチオンなどのアイソレートされた軽元素多カチオンの研究はその不安定性から立ち後れており、詳細な物性研究を可能にする材料開発が望まれている。TQ の特異的なカチオン保持能力を利用することで、これらの不安定化学種の物性精査研究を加速させると同時に、新規材料開発を目指す。また、剛直な 1 原子空隙をホウ素原子のホストとして利用し、分子シャフトなどの分子ナノマシン用な駆動性機能分子ユニットの創出も展開し、TQ の可能性を徹底的に追求する。

4. 研究成果

TQ 合成法の抜本的な見直しを行った結果、再現性よく高収率で合成可能なルートの構築に成功した (Fig. 2)。本ルートを元にその物性を精査したところ、様々な特異物性が明らかとなった。まず第一に、本分子はその骨格と官能基特性から脂溶性と予測されていたが、最終物である TQ は水層より抽出され、その高い水溶性は中心間隙にプロトンを強力に保持することによる有

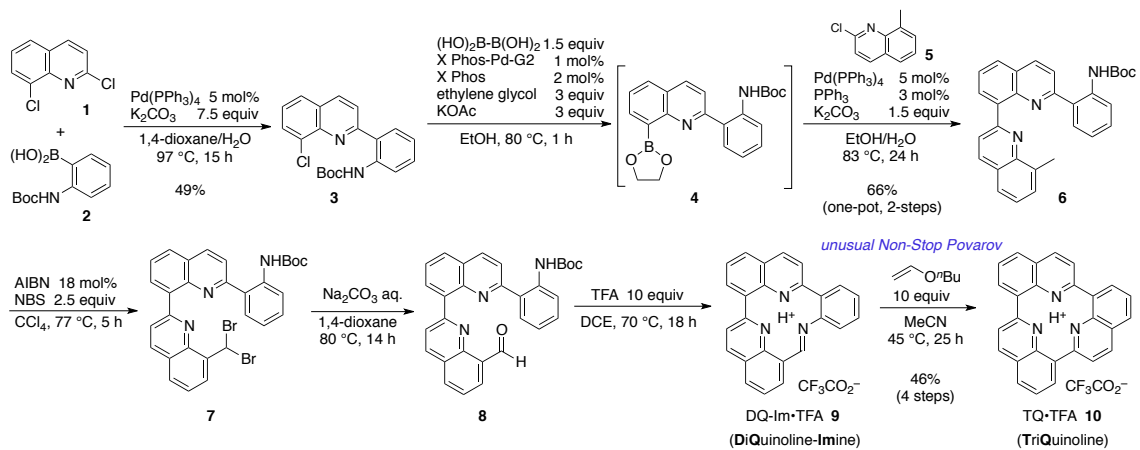


Fig. 2. TQ の合成

電荷化合物として存在しているためであると考えられる。そのプロトン保持能はプロトンスポンジを遙かに凌駕し、プロトン交換速度は非常に遅く、共有結合を利用しない重水素ならびに三重水素の捕捉剤や輸送体として機能する。また、平面性多環式芳香族分子のコロネン、湾曲型環状芳香族分子である[12]CPPとそれぞれface-to-faceならびにedge-to-face型の超分子錯体を形成し、DNAに対するインタカレーションも起こす興味深い物性を示した (Fig. 3)。予備的な生物活性評価において *in vitro* 実験での腫瘍細胞増殖抑制作用も観測されており、新しい分子骨格の抗腫瘍活性化合物のリード構造として生物活性試験を加速させていく予定である。さらに、本研究に立脚したキノリンユニット数を純増させた高次オリゴマーの合成も進めており、今後、本成果を大きく発展させた研究展開が期待される。

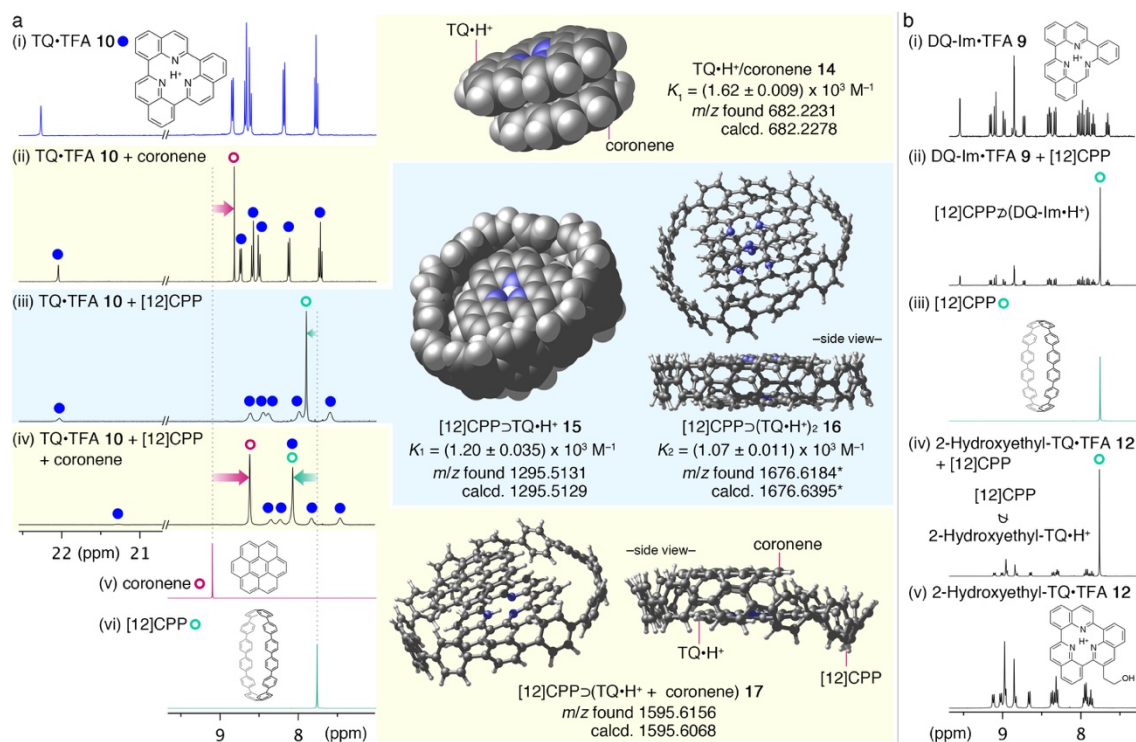


Fig. 3 TQ の超分子錯体形成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinya Adachi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai*	4. 巻 10
2. 論文標題 TriQuinoline	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 3820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-11818-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Santosh Kisan Pagire, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	4. 巻 22
2. 論文標題 The Different Faces of [Ru(bpy) ₃ Cl ₂] and fac[Ir(ppy) ₃] Photocatalysts: Redox Potential Controlled Synthesis of Sulfonylated Fluorenes and Pyrroloindoles from Unactivated Olefins and Sulfonyl Chlorides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 7853-7858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.0c02760	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Pandur Venkatesan Balaji, Zhao Li, Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Direct Catalytic Asymmetric Addition of Fluoronitriles to Aldehydes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 15524-15527
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202004743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 野田 秀俊, 柴崎 正勝, 熊谷 直哉	4. 巻 78
2. 論文標題 特異なB ₃ N ₂ O ₂ 組成6員環を有する複核ホウ素ヘテロ環の設計, 合成, およびアミド化触媒への展開	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 971-978
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5059/yukigoseikyokaiishi.78.971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akira Saito, Shinya Adachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	4. 巻 60
2. 論文標題 Direct Catalytic Asymmetric Addition of Alkyl nitriles to Aldehydes with Designed Nickel Carbene Complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 8739-8743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202016690	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 熊谷直哉
2. 発表標題 TriQuinoline
3. 学会等名 日本化学会新領域研究グループ「分子空間化学」第4回研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立慎弥、柴崎正勝、熊谷直哉
2. 発表標題 一原子欠損グラフェンモデルトリキノリンの合成・物性解析
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Adachi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2. 発表標題 TriQuinoline
3. 学会等名 19th Tateshina Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Ota, Shinya Adachi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2. 発表標題 TriQuinoline and Its O-Embedded Congeners
3. 学会等名 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷 直哉
2. 発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3. 学会等名 有機合成化学講習会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊谷 直哉
2. 発表標題 アルドール反応 古典とモダン、ヘテロ環を楽しむ有機化学
3. 学会等名 九州大学 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊谷 直哉
2. 発表標題 ラクしてスライド用3D動画をつくる
3. 学会等名 第10回化学フェスタ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊谷 直哉
2. 発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3. 学会等名 長崎大学 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pandur Venkatesan Balaji, Zhao Li, Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Direct Catalytic Asymmetric Addition of α -Fluoronitriles to Aldehydes
3. 学会等名 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤 誠、足立 慎弥、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2. 発表標題 アセトニトリルを基質とする直截型触媒的不斉付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wei Xu, Naoya Kumagai
2. 発表標題 Design, Synthesis, and Properties of TEtraQuinoline (TEQ)
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 PAGIRE Santosh、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2. 発表標題 非活性オレフィンとスホニルクロリドの光触媒反応によるスルホニル化フルオレンとピロロインドールの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究会HP https://www.bikaken.or.jp/laboratories/organic/summary.html 慶應義塾大学薬学部分子創成化学講座HP https://keio-md.jp

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------