

B1-1

五員環 NO ラジカル自己集合化挙動と水プロトン緩和時間変化

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 秋月唯花

【目的】MRI 造影剤の Gd 錯体は高緩和能を示すが、腎障害や脳蓄積等が問題視されている。そこで当研究室では代替 Gd^{3+} として NO ラジカルを用いた造影剤開発を行っている。^[1] 100 nm 程度のナノ微粒子は EPR 効果により腫瘍組織に集積することが知られているため、腫瘍組織に集積可能で高い造影能と生体内還元剤抵抗性を有するナノ微粒子の構築及び物性評価を行うことを目的に実験を行った。

【結果・考察】既報に従い^[2]、5員環 NO ラジカル末端に異なる置換基を導入した 6 つの化合物を合成した (図 1)。それぞれの水溶液中における自己集合化挙動を DLS(動的光散乱)、TEM(透過型電子顕微鏡)及び ESR で評価した (図 2 と 3)。DLS・TEM より、いずれの化合物も 100-200 nm サイズの微粒子を形成していることが分かった。RNP-OAc と RNP-OH の緩和能はそれぞれ 0.23 と $0.083 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ であった (図 4)。一方、疎水性が高いシリル化合物では水溶液中で ESR がサイレントであり、ラジカル近接が示唆された。

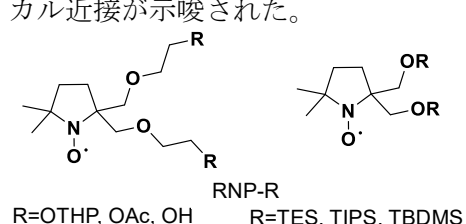


図 1. RNP の構造

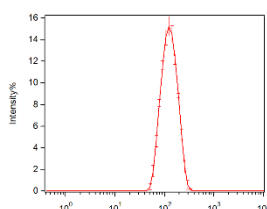


図 2. RNP-OTHP の DLS

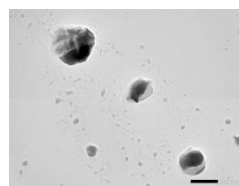


図 3. RNP-OTHP の TEM

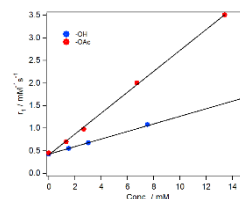


図 4. 緩和能

[1] K. Morishita, S. Karasawa *et al.* *ACS Appl. Nano Mater.* **2018.** 1. 6967.

[2] R. Shiraishi, N. Iizuka, K. Usui, S. Karasawa. *et al.* *ACS Omega* **2019.** 4. 20715.

B1-2

(月布) モンモリロナイトのセシウムイオン交換反応における層間水の役割

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 澤田雅斗

【目的】陽イオン交換能を持った粘土鉱物はイオン交換によって放射能汚染された汚染水の除染に有用である。本研究ではモンモリロナイトと Cs^+ との収着がどのような機構で行われているのかを、セシウム溶液濃度変化、層間水の存在の影響に着目し調べた。

【方法】ガラスアンプルに 0.2 g のモンモリロナイトと調製した塩化セシウム溶液 (1, 3, 5, 10, 50 mM) 20 mL をアンプルに入れ、封をし攪拌した。反応後、原子吸光度法によって Cs^+ の濃度を測定し収着率を求めた。また、イオン交換後試料を十分に乾燥させ、熱分析、X 線回折による解析を行い層間水について検討した。加えて、焼成したモンモリロナイトについて、焼成温度を変化させた試料を作成し、セシウム溶液濃度 5 mM にて、同様の実験を行った。

【結果・考察】収着率は塩化セシウム濃度の上昇とともに小さくなっていくことが示された。この収着率の低下はモンモリロナイト 0.2 g に対する収着量が飽和していることが原因と考えられる。熱分析の解析結果から、イオン交換により水分子が脱離していることが分かったが、X 線回折の解析結果からイオン交換による層間水の減少に起因する層間構造の変化は確認できなかった。焼成モンモリロナイトでは 650 °C を超える焼成によって収着率が 0% に近くなった。また、焼成モンモリロナイトの熱分析、X 線回折の解析結果から 650 °C を超える焼成後では層間水が完全に脱水されていることが明らかとなった。これらの結果から、モンモリロナイトと Cs^+ のイオン交換では層間水の存在が必須であることが明らかとなった。

B1-3

三川モンモリロナイトのセシウムイオン交換反応における 層間水の役割

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 守谷礼司

【目的】天然モンモリロナイトはイオン交換能を有し、放射性物質を取り除く効果を期待されている。本研究ではモンモリロナイトの層間水と Cs イオン交換の関係を、Cs イオンの濃度変化やモンモリロナイトの焼成による層間の変化から検討した。

【方法】ガラスアンプル管に粒子径 300 μm のモンモリロナイトを入れ、濃度変化させた反応液を加え封かん後、24 時間静置した。反応後、原子吸光光度計にて Cs⁺濃度を測定した。収着後モンモリロナイトを十分に風乾し、めのう乳鉢ですりつぶした試料を用いて熱分析と粉末 X 線回折を行った。また所定の温度、時間で焼成したモンモリロナイトを用い、濃度を固定したイオン交換実験、および上記の実験に加えて窒素吸着実験を行った。

【結果・考察】収着の実験では、Cs 濃度を上げると収着率は低下し、収着量は 0.43 mmol/g で飽和に達した。また、高濃度の反応液では、飽和量までイオン交換しなかった。これは Cs 濃度が高いとモンモリロナイトの膨潤性が低下することから、層間のイオンが動きにくくなりイオン交換量が低下したと考えられる。焼成後の実験では、焼成により比表面積が小さくなることでイオンが収着できる範囲が減り、よって収着率が低下した。物性試験の結果から焼成により層間の水分子が抜けることが分かった。焼成後に収着実験をしたところ、イオン交換が行われなかったことからイオン交換には層間の水分子が必要であることが示された。

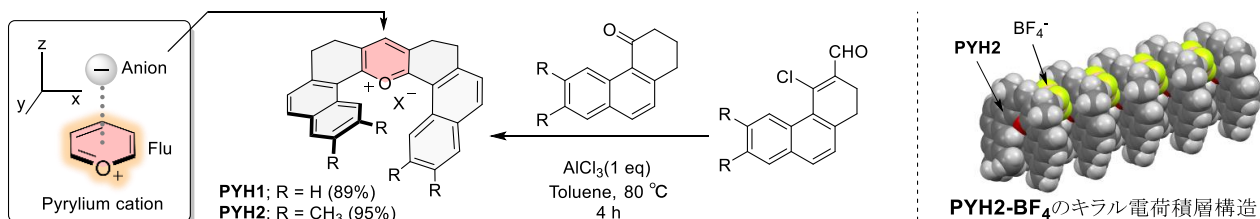
B1-4

ピリリウム環を組み込んだ発光性らせん分子の自己集合性評価

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 江藤亮介

【目的】ヘリセン類は、それ自体がキラルな発色団であることから、近年ではキラル光学特性やその芳香環どうしの分子間相互作用に大きな関心が持たれるようになってきている。しかし、発光効率の向上や望み通りの分子集合構造を創るための分子設計などの課題がある。我々はピリリウム塩の強い発光特性とアニオンとの相互作用に着目し、ピリリウム環に対して芳香環をらせん状に縮環したヘリセン様分子 **PYH1-X⁻**¹⁾、**PYH2-X⁻** (**X⁻**=対アニオン) を設計、合成し、その物性研究をおこなった。

【結果・考察】**PYH1-Cl**、**PYH2-Cl** の合成は Ajayaghosh らの条件にならい²⁾、**AlCl₃** 存在下、ケトン体とクロロホルミル体との Aldol 縮合により合成した。また、イオン交換反応により、種々の対アニオン (**X=Cl, BF₄, ClO₄, PF₆** など) をもつ **PYH** の合成にも成功した。種々の **PYH1-X⁻**、**PYH2-X⁻** の X 線結晶構造解析の結果、**PYH** と **X⁻** が交互に積層したキラルな電荷積層構造を有していることを明らかにした。さらに、**PYH1** に対して光学活性なキラルボレートアニオンを用いた結果、結晶化に伴う不斉誘導が発現した可能性を見出した。その他、溶液状態と固体状態での発光特性についても評価した。



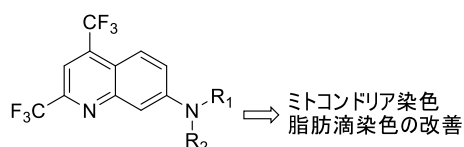
【引用文献】 1) 2022 年度 昭和薬科大学卒業論文 有野陸; 2) A. Ajayaghosh et al, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12695.

B1-5

キノリン骨格を有するオルガネラ染色試薬の開発

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 加山悠斗

【目的】当研究室で開発されたアミノキノリン誘導体 (TFMAQ) は、環境応答性の蛍光物質であり細胞イメージングに応用可能である。オルガネラへの集積が期待される置換基を導入した TFMAQ 誘導体では現在までに脂肪滴^[1]、リソソーム^[2]、ER^[3]の報告を行っている。本研究では、TFMAQ を基本骨格としたミトコンドリア染色試薬開発および既存の脂肪滴染色試薬の改善を目的に研究を行った。



TFMAQ-MeBu: R₁ = (CH₂)₃CH₃, R₂ = CH₃

TFMAQ-Ph₃P: R₁ = (CH₂)₃P(Ph)₃⁺Br⁻, R₂ = H



図 1. TFMAQ 誘導体の例と研究方針

図 2. TFMAQ-MeBu (左: 脂肪滴) と-(Ph)₃P (右: ミトコンドリア) のオルガネラ染色

【結果・考察】TFMAQ を含めた誘導体 11 種類の化合物の比較を行った。ClogP 値による比較では大きい物質ほど細胞に取り込まれやすくなり、粒子状の集積が強く見られた。一方閾値以上になると溶解性の問題により細胞に取り込まれない場合もある。この粒子状に集積した化合物と脂肪滴染色試薬である Lipid TOX を共局在化分析すると、ピアソン係数(PCC) = 0.87、ミトコンドリアに集積する TFMAQ 誘導体では、PCC = 0.88 となり相関が見られた。

[1] Y. Fuchi, K. Hamada, A. Mizutani, S. Karasawa *et al. Sci. Rep.* **2019**, *9*, 17723.

[2] Y. Fukumoto, T. Umeno, N. Suzuki, K. Usui, S. Karasawa, *et al. Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 4342.

[3] T. Umeno, R. Seto, S. Matsumoto, M. Fujihara, S. Karasawa *Anal. Chem.* **2022**, *94*, 10400.

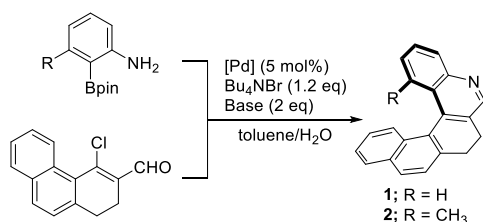
B1-6

ジヒドロアザ[5]ヘリセン類の合成と機能評価

薬品分析研究室 総合薬学コース 石井一步

【目的】光塩基は光励起によって塩基性が向上する化合物の総称であり、イメージングやタンパク質のフォールディングなど多様な分野での応用が期待されている。当研究室では、光塩基性を示すキノリンを分子内に含むジヒドロアザ[5]ヘリセン **1** の合成に成功した¹⁾。本研究は、**1** のキロプロティカル特性を精査するとともに、らせん構造内部にメチル基を有する **2** の合成と諸物性の解明を目的とする。

【結果・考察】ヘリセン **2** は **1** 同様、クロロホルミル体とアリアルボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応により合成した (Scheme 1)。各種溶媒を用いて **2** の蛍光スペクトルを測定した結果、酸性度の高いプロトン性溶媒を用いた場合、長波長側にも蛍光極大波長が観測されたことから、励起状態でキノリン窒素がプロトン化されていると考えた (Figure 1)。吸収・蛍光スペクトル解析の結果から、**2** の基底状態と励起状態の p*K*_a の差は 9.16 であり、**1** (Δp*K*_a = 9.69) とほぼ同程度の光塩基性を有していることを明らかにした。



Scheme 1 ジヒドロアザ[5]ヘリセン類の合成

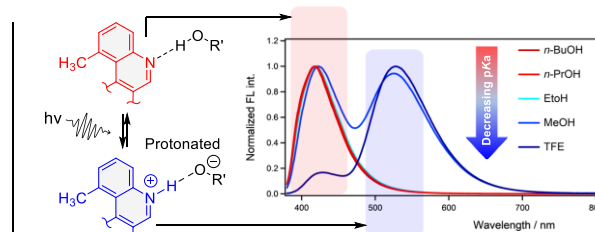


Figure 1 **2** のプロトン化による蛍光波長の変化

1) 2021 年度 昭和薬科大学卒業論文 村瀬早槻

B1-7

ベンゾイミダゾール誘導体の合成と抗菌剤を目指した研究

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 粕谷宗平

【目的】ベンゾイミダゾール骨格 (BI) は抗がん剤や抗マalaria剤の分子構造に含まれる生理学的に重要な骨格である。当研究室で開発した BI を有した化合物 **PIN** では、ムギ類の立枯、紅色雪腐、斑葉に対して強い抗菌活性が表れた一方で、類似構造である **BIN** では PIN よりも著しく弱かった (図 1)。また、我々当研究室での BI 構築法は前駆体から光反応で行うため、反応時間がかかることや低収率の問題点があった。そこで今回、①抗菌活性に対する BI 誘導体の構造活性相関と②新たな BI 構築法の開発を目的に研究を行った。

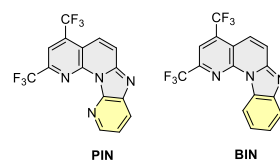


図 1. PIN と BIN の構造

【結果】光反応に代わる合成法として、 I_2 を用いた酸化及び電極反応による酸化的環化反応の検討を行った (図 2)。電子供与性基であるメトキシ基を有する **Nap-PhOMe** は I_2 による酸化反応によって、ほぼ定量的に環化体 **BIN-PhOMe** が得られた。一方、電子求引性基の Cl や CF_3 基を有する Nap 誘導体では、 I_2 による酸化で N-N 結合を有する二量体 **diNap-X** が得られた。**Di-Nap-PhX** を TFA 存在下電極反応 (C: anode, Pt: cathode) により再酸化すると環化体 **BNI-Cl** および **BNI- CF_3** が得られた。¹⁾

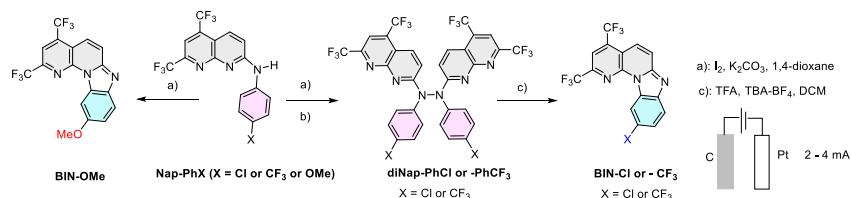


図 2. 環化体の合成スキーム。

1) J. Chen, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 11583..

B1-8

強発光性ヘキサアザペントセン誘導体の合成と環境応答的発光挙動に関する研究

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 馬場果奈恵

【目的】当研究室では、プッシュプル型蛍光物質の外部刺激応答性について研究を行っており、ジヒドロピラジン環を中心に有する六環式ヘキサアザペントセン誘導体(DNP)を開発した (図 1)。DNP は高いモル吸光係数と蛍光量子収率を有することから、生体バイオイメージングへの展開が期待されている。今回アルキルアミンをジヒドロピラジン環へ導入した DNP 誘導体を合成し、光物性や溶媒、pH などの環境応答性、微粒子形成について検討を行った。

【結果・考察】DNP 骨格の 6, 13 位に様々な極性置換基を導入した 6 種類の化合物を合成した (図 1)。溶媒依存性について DNP, MBoc, MADNP を DMF 及び DMSO 中で吸収・蛍光スペクトルを測定した際、特徴的な長波長のピークが得られた。pH 依存性では pH がマイナスの強酸性溶液で長波長吸収が新たに表れた。また、DNP を素材とした pH 試験紙を作成したところ、従来の pH 試験紙では変化がみられない強酸性側での色調変化が確認された。pH = \sim -2 での透過型電子顕微鏡(TEM)を行った結果、MADNP では \sim 100 nm サイズ、DADNP では \sim 2 μ m サイズのナノ微粒子が観測された (図 2)。

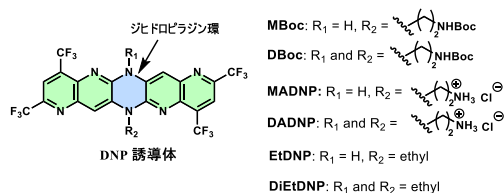


図 1. DNP 誘導体の分子構造

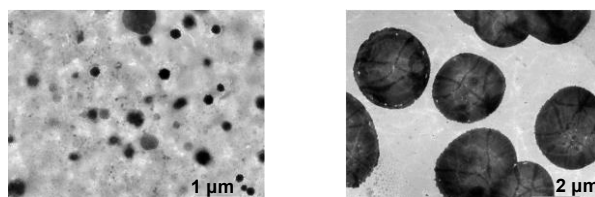


図 2. pH = \sim -2 での TEM 画像 MADNP(左)と DADNP(右)

B1-9

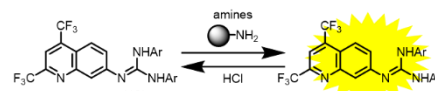
ペプチド固相合成のための塩酸塩型アミン検出試薬の開発

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 藤原萌圭

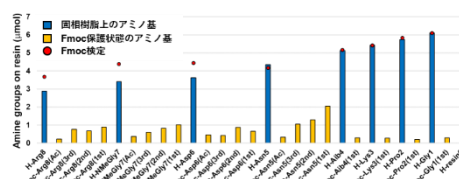
【目的】ペプチド固相合成とは、ペプチド合成に使用される樹脂上でアミノ酸を伸長し、ペプチドを合成する方法である。ペプチド固相合成における反応の追跡にはカイザーテストが広く用いられているが、二級アミンの検出が難しい点や、樹脂の分取が必要な点、定量検出が困難な点など様々な問題点を有する。そこで本研究では、これらの問題点を解決した新たなアミン検出試薬の開発に取り組むことにした。

当研究室では、ドナー性官能基であるアミノ基存在下では、吸収が長波長側にシフトし着色するが、塩酸塩としドナー性が失われると無色になるドナー・アクセプター型 π 共役分子 (D-A 型分子) が報告されている。^[1]この性質を利用した新たな塩酸塩型アミン検出試薬の開発に着手した。

【結果・考察】まず、固相樹脂上のアミノ基により、脱塩されるが、アセトニトリル溶液中では安定に存在できる新たな塩酸塩型 D-A 型分子を設計・合成した。(図1) 次に、アミンの級数に依存しない定量的なアミン検出が可能であることを明らかにした。実際に樹脂への適用を行ったところ、定量的なアミノ基検出が可能であることやペプチド合成の詳細な反応追跡にも利用出来ることが確認された。(図2)



(図1) 酸塩基反応によるアミン検出の概略図



(図2) アミン検出を利用したペプチド合成

[1] Y. Fuchi, T. Umeno, K. Usui, S. Karasawa, *et al.*, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13177.

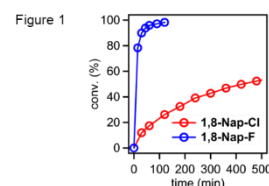
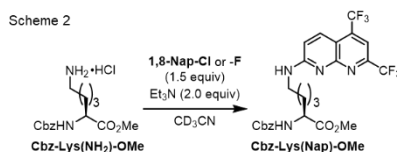
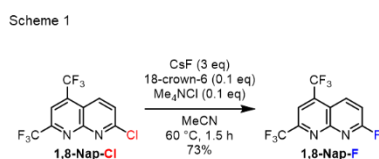
B1-10

水環境下で強く発光するハロゲン化ナフチリジンの開発

薬品分析化学研究室 総合薬学コース 室井 梨沙

【背景・目的】4-フルオロ-7-ニトロベンゾフラザン(NBD-F)は蛍光性のアミノ基ラベル化試薬として HPLC 分析や生体イメージングなどに広く用いられている。NBD は外部環境に依存した発光挙動を示し、疎水性環境下では強い発光を示す一方で、水中では蛍光強度が低下する特徴を持つ。一方、当研究室では 1,8-ナフチリジン(1,8-Nap)の塩化物 1,8-Nap-Cl がアミンと比較的穏やかに反応して蛍光を示すことを明らかとしており、生成するアミン付加体は水環境下でも強い蛍光を示す。そこで本研究では、水中で強い蛍光を有する 1,8-Nap 型のアミノ基ラベル化試薬の開発を目的として、脱離基の変更によるアミンに対する反応性の改善や各種アミンとの反応性の調査を行った。

【方法・結果】既存の方法¹⁾により 1,8-Nap-Cl を合成した後、アミンとの反応性の向上を期待して 1,8-Nap-Cl の脱離基を Cl から F に変更した 1,8-Nap-F の合成を行ったところ 73%の収率で合成に成功した (Scheme 1)。続いて 1,8-Nap-Cl と 1,8-Nap-F の Cbz-Lys(NH₂)-OMe に対する反応性を ¹H-NMR を用いて調査した結果 (Scheme 2)、脱離基の変更により反応性が大きく改善された (Figure 1)。また、各種アミンとの反応性の調査の結果、一級アミンに強い蛍光性を示し、水中でも蛍光強度の低下が見られなかった。



1) N. Harada, Y. Abe, S. Karasawa, N. Koga, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6282-6285.