

学 会 報 告

学 会 参 加 報 告

銀触媒による分子内閉環反応を利用した カチオン性複素環の合成と細胞染色への応用

○川久保暢人、太田未来、村田裕基、松村実生、古野忠秀、安池修之

愛知学院大学薬学部

[概要]

2023 年 10 月 12—14 日、宮城県仙台市、東北大学百周年記念会館川内萩ホールで開催された「第 52 回複素環化学討論会」に参加し、以下の研究内容を口頭発表した。

[緒言]

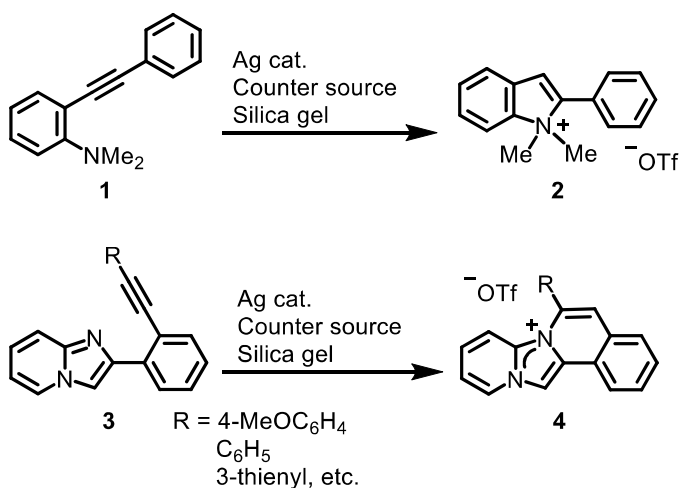
カチオン性のイソキノリニウム骨格を持つ多環式複素環化合物は、天然物資源で知られるベルベリンのほかに、極性溶媒に対する溶解性に併せて発光も期待されることから細胞内イメージング剤としての機能探索が活発に行われている。また、イミダゾピリジンは医療用医薬品の基本骨格に広く利用されるほかに、イメージング剤の部分構造としても利用され始めている。しかし、イソキノリニウムとイミダゾピリジンが縮環した四環性ピリドイミダゾイソキノリニウムは、わずかに数例の合成報告があるに過ぎなかった。そこで今回我々は、アルキン側鎖を持つイミダゾピリジンに対して銀試薬による環化反応を利用することで、6 位にのみ置換基を持つ一置換ピリドイミダゾイソキノリニウムが得られることを予測した。しかし、このタイプの反応は従来法では高価な銀試薬を化学量論量用いる必要がある。そこで、本研究では銀試薬の触媒化を目指し、まず初めにアルキニルアニリンからカチオン性複素環のインドリウムへの変換を

モデル反応に選び、反応条件の検討を行った。そして、そこで得られた最適条件を四環性のイソキノリニウムの合成に適用し、得られた化合物の分光解析と細胞イメージングを行ったので併せて報告する。

[結果と考察]

銀触媒下でアルキニルアニリン **1** からインドリウム **2** への誘導をモデル反応に選び、分子内閉環反応の触媒化を試みた。その結果、10 mol%の銀触媒存在下、適切なカウンター源(1 eq.)とシリカゲルを添加することで期待した閉環反応が進行し、**2** が室温で効率良く得られることが明らかとなった。次にインドリウム合成条件下、各種のアルキニルイミダゾピリジン **3** に対して反応を行ったところ、6-*endo-dig* 型の閉環反応が進行し、8 種の新規ピリドイミダゾイソキノリニウム **4** を 77—99 %の良好な収率で得ることができた。得られた化合物 **4** は蛍光発光を示し、蛍光スペクトルを測定したところ、39—63 %の量子収率で 419—447 nm に発光極大を持つことが判明した。次に、蛍光発光が確認された化合物 **4** をヒト子宮頸がん細胞 (HeLa 細胞) に添加し、MTT アッセイを利用して細胞毒性を確認したところ、いずれも細胞毒性は認められなかった。そこで、化合物 **4** を HeLa 細胞に添加し、細胞内分布を共焦点レーザー顕微鏡で

観察した。その結果、6 位にフェニル基を持つ化合物 **4a** ($R = C_6H_5$) は細胞内蛍光強度が最も強く、ミトコンドリアに局在することがわかった。さらに、化合物 **4a** の細胞内での染色機構についても解析した。



[感想]

今回の学会発表では、学外の先生方から多くの質問やアドバイスをいただき、改めて自分の研究を見つめ直すことができ、今後の研究課題も見つかりました。また、複素環化学討論会ということもあって、自分の研究テーマに近い研究も多く発表されており、これまで知らなかった知見を得ることもでき大変勉強になりました。

最後になりましたが、このような機会を与えていただいた愛知学院大学薬学会に感謝いたします。