

「合成と制御」研究領域 領域活動・評価報告書

－平成 18 年度終了研究課題－

研究総括 村井 眞二

1. 研究領域の概要

この研究領域は、材料化学などの領域における有用な物性と機能を持った新物質創製に対する要請に応え、新現象・新反応・新概念に基づく新しい化学の展開、さらには新合成手法と新機能物質の創製に関する研究を対象とするものです。

具体的には、有機合成の革新的手法・革新的なシステム、高分子合成法などに加え、有機系・有機無機複合系物質、生理活性物質、分子エレクトロニクス材料など優れた機能を持つ新物質・新材料へのアプローチが含まれます。

2. 研究課題・研究者名

別紙一覧表参照

3. 選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

- 1) 選考は「合成と制御」領域に設けたアドバイザー9名と研究総括で行う。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
- 3) 提案課題が、研究領域に含まれ、提案者自身の研究構想であり、独創性を有し、実現に必要な手掛りがあり、適切な規模で実施でき、今後の科学技術にインパクトを与える可能性を有すること。

4. 選考の経緯

1応募課題につき領域アドバイザー2 名が書類審査し、書類選考会議において採用予定者の2・3 倍の面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補者を選定した。

選 考	書類選考	面接選考	採用者
対象者数	207 名	14 名	6 名

5. 研究実施期間

平成 15 年 10 月～平成 19 年 3 月

6. 領域の活動状況

領域会議:第 1 回領域会議 平成 14 年4月 20,21 日 豊中市
 第 2 回領域会議 平成 15 年 2 月 10,11 日 神戸市
 第 3 回領域会議 平成 15 年 11 月 27,28 日 浜松市
 第 4 回領域会議 平成 16 年 7 月 23,24 日 北広島市
 第 5 回領域会議 平成 16 年 12 月 11 日 東京
 第 6 回領域会議 平成 18 年 3 月 4 日 豊中市
 第 7 回領域会議 平成 18 年 8 月 26,27 日 裏磐梯

研究総括(または技術参事)の研究実施場所訪問:

研究者の研究実施場所を少なくとも年1回は訪問する。

7. 評価の手続き

平成 18 年 11 月 研究報告書及び研究課題別評価提出
平成 18 年 12 月 研究総括による評価

8. 評価項目

- (1) 研究目標の達成状況
- (2) 得られた研究成果の科学技術への貢献
- (3) 外部発表、特許を通じての新たな知見取得等の研究成果の状況
- (4) 研究リーダーとしての資質

9. 研究結果

本領域は、有機合成の革新的手法・システムの開発とともに、優れた機能をもつ新物質・新材料の創製を目指している。207名の応募者より選ばれた3期研究者6名は、独創的アイデアで、多くの有用な成果が得るとともに、新しい化学の領域を切り開く端緒を造りつつある。

侯召民は、本格的な無機化学、錯体化学の立場から、希土類金属錯体の系統的研究を行い、数々の新現象、新物質を見出した。その上で、これらの新物質の触媒作用を研究し、いくつかの画期的な新重合反応を見出した。この一連の業績にたいし、2006年度の日本学術振興会賞、日本化学会学術賞、三井化学触媒科学賞を受賞したことは特筆に価する。

忍久保洋は、水を溶媒に用いる有機化合物の反応を研究し、興味深い結果を得た。水—有機溶媒二相系では、大員環への容易な閉環反応を見出し、水中での反応では、水酸基を脱離基として直接用い得る反応を見出すなど、いずれも通常は起こらないか極めて困難な変換反応が達成できることを示した。いずれも、将来合成化学上のニーズとマッチすれば、極めて有用な手法を提供するものと評価できる。

浜地格は、ナノ科学の重要課題の一つである自己組織化の研究に取り組み、画期的な数々の分子集積手法を生み出した。特に、低分子から巨視的巨大量の形成に至る過程で、プログラムされた自己組織化とプログラムされた自己組織化への道筋が示されたことは、この分野の研究を世界的に先導するものといえる。

古田弘幸は、新しい有機化合物群を創出するための新しいユニークな方法を提案検証し、新機能物質の創出や新概念の創出にも至っている。ユニークな領域を開いたものと評価される。具体的には、ポルフィリンの構成ユニットであるピロールのポルフィリン環内での結合位置を変更するという分子設計を行い、相当する化合物を合成し評価するという方法をとっている。この単純なトポロジ的方法は、生成する非天然型ポルフィリンの種類の多さや、それらの金属錯体の新しい結合様式などを念頭においた豊富な化学の広がりを見せるものであり、結果として成功している。用語の「混乱」や「confused」ポルフィリンという表現は、天然型ではなく非天然型を、また秩序の乱れた化合物を的確に短く表わしておりメリットが大きい、科学的な表現のための用語でないのがやや気になるところである。

松田建児は、フォトクロニズムをスイッチング機能の基盤として、ジアリールエテン誘導体を用いて新しい系を設計構築し、新しい情報伝達系を実証した。すなわち、磁氣的相互作用のスイッチング

あるいは電導性のスイッチングなど画期的な現象を持つ系を創出し、新しいデバイス設計の可能性を示した。

和田健彦は、分子レベルの精密な視座から、遺伝情報発現の積極的な制御に取り組み、がん細胞を標的とする特異的遺伝子治療薬創製に向けての開発指針を確立しようとしたものである。この観点から、多くの有用な知見が蓄積された。特に、刺激応答性合成核酸、PRNAとターゲット錯体形成・解離機構の解明と配向規制因子内部素子化など注目に値する成果が多い。

この領域は、日本がすでに世界トップレベルにあるが、その中で上記の先導する成果をあげたということは、ワールドリーダーとして、世界を先導しているという意味です。

これらの成果を社会に寄与するまで様々な課題が残されていますので、研究者の継続的努力とともにさらなる研究サポートが望まれます。

10. 評価者

研究総括 村井 眞二 (独)科学技術振興機構 研究成果活用プラザ大阪 館長

領域アドバイザー氏名(五十音順)

相田 卓三	東京大学 教授
井上 佳久	大阪大学 教授
澤本 光男	京都大学 教授
柴崎 正勝	東京大学 教授
玉尾 皓平	理化学研究所 フロンティア研究システム長
銅金 巖*1	(株)住化技術情報センター前社長
中村 栄一	東京大学 教授
中浜 精一	(独)産業総合技術研究所 研究コーディネータ
山本 嘉則	東北大学 副学長

*1 平成13年8月—平成16年12月まで参画

(参考)

(1)外部発表件数

平成 18 年 12 月現在

	国 内	国 際	計
論 文	0	124	124
口頭	37	41	78
その他	4	7	11
合 計	41	172	213

注) 論文は数より質を強く指導した。

(2)特許出願件数

国 内	国 際	計
7	2	9

(3)受賞等

侯召民

日本学術振興賞(2006年12月)

三井化学触媒科学賞(2006年12月)

日本化学会学術賞(2007年2月)

忍久保洋

日本化学会進歩賞(2004 年3月)

浜地格

日本化学会学術賞(2006 年3月)

・松田建児

日本化学会 進歩賞(2004 年3月)

野副記念奨励賞(2006 年 10 月)

(4)招待講演

国際 21件

国内 57件

別紙

「合成と制御」領域 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研 究 課 題 名 (研究実施場所)	現 職 (応募時所属)	研究費 (百万円)
侯召民 (兼任)	d-f 遷移金属混合型錯体による 新反応場の構築	理化学研究所有機金属化学研究室 主任研究員 (同上)	83
忍久保洋 (兼任)	水の特異性を活かした新反応系の 開発	京都大学大学院理学研究科助教授 (京都大学大学院工学研究科 助手)	78
浜地格 (兼任)	巨視的応答性を有する超分子ポリ マーの創製	京都大学大学院工学研究科教授 (九州大学先端物質化学研究所教授)	97
古田弘幸 (兼任)	異種ポリフィリノイドの創製	九州大学大学院工学研究科教授 (同上)	93
松田建児 (兼任)	フォトクロミック情報処理システムの 構築	九州大学大学院工学研究科助教授 (同上 助手)	93
和田健彦 (兼任)	生体高分子組織化の可逆的制御と 機能材料への展開	大阪大学大学院工学研究科助教授 (同上)	86

1 研究課題名：
d-f 遷移金属混合型錯体による新反応場の構築

2 研究者氏名： 侯 召民

研究員: Baldamus Jens (研究期間 H.15.1~H.16.12)

研究員: 羅 雲傑 (研究期間 H.16.2~H.18.1)

研究員: 結城 雅弘 (研究期間 H.16.4~H.18.3)

技術員: 森 響一 (研究期間 H.18.4.1~H.19.3.31)

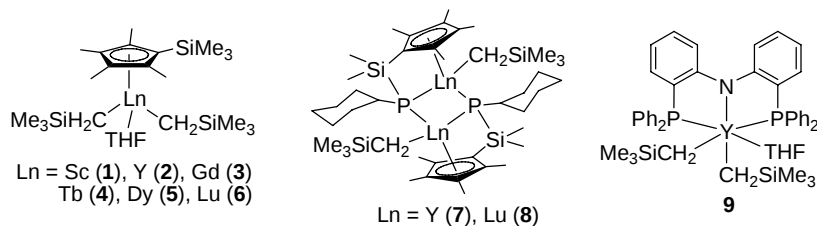
3 研究のねらい：

新しい触媒の開発は、医薬品や高分子などの有用な有機化合物の効率的合成法に繋がるだけでなく、新しい機能性材料の創出を可能とするなど大きな波及効果を持つ。そのような高性能な触媒を開発するには、金属の特性を最大限に活用し、斬新な設計に基づく新反応場の構築が重要である。これまでは特に周期表の4族以降に位置する遷移金属を用いた有機金属触媒が活発に研究されてきたが、3族に属する希土類金属利用する研究は少数に留まっていた。本課題ではそれら従来の金属とは異なる性質を持つと期待される希土類の錯体を利用した触媒反応場の構築、特に複数の金属核が協奏的に作用する多核構造を持つ新しい希土類錯体触媒や、希土類を性質の異なる他の遷移金属と結び付けた錯体触媒(d-f 遷移金属混合型錯体)の開発、さらに、それらの新しい触媒を用いた新しい物質変換反応の開発を目標とした。

4 研究成果：

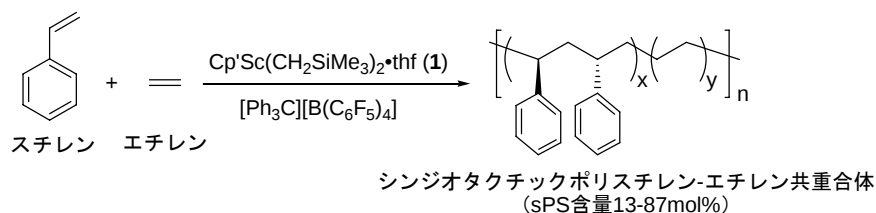
(1) ハーフサンドイッチ型希土類錯体の創製

ハーフサンドイッチ型希土類ビスアルキル種は、配位子の不均化等の問題より合成が困難とされてきたが、従来広く研究されていたメタロセン型希土類錯体に比べ反応空間が広く、さらに複数の活性点を持つことから、より高い触媒活性の発現や多核錯体合成のビルディングブロックとしての可能性が期待されていた。本研究者はトリアルキル錯体を出発原料として用い、各種配位子との酸-塩基交換反応により、一連のハーフサンドイッチ型希土類ジアルキル錯体(1-6)の合成を達成した。また、同様の手法を用いて、二核ビスアルキル錯体(7, 8)、非メタロセン型ビスアルキル錯体(9)の合成を行なった。さらにそれら錯体を1当量の $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ などと反応させることにより、対応するカチオン性モノアルキル活性種の創製に成功した。

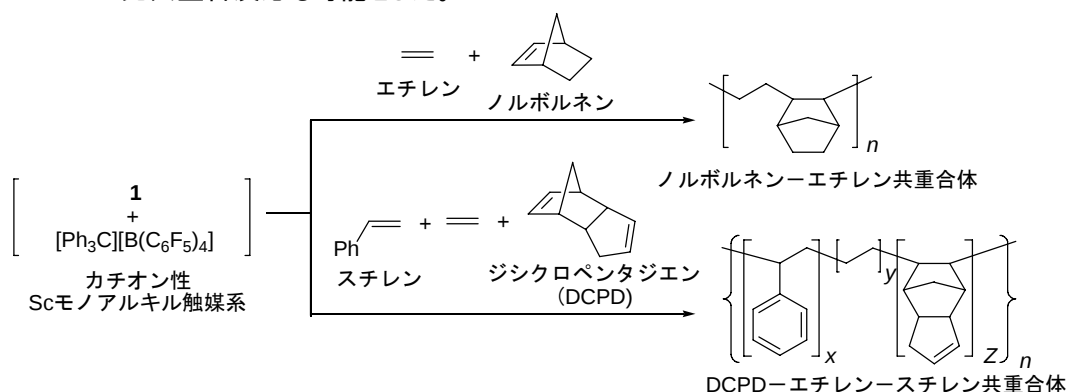


(2) ハーフサンドイッチ型希土類錯体を用いる新しい重合反応の開発

上記のハーフサンドイッチ型希土類ビスアルキル錯体より発生させたカチオン性モノアルキル希土類種が各種オレフィンの重合反応において従来の重合触媒には見られない特異な触媒活性を示すことを見いだした。例えば、スカンジウム錯体 1 と $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ より生成したカチオン種はスチレンのシンジオタクチック重合反応に高い触媒活性を示し、エチレンとスチレンのシンジオタクチック共重合反応を初めて実現した。本反応で得られた共重合体は従来のシンジオタクチックポリスチレンに見られなかった靱性を有し、幅広い応用が期待できる。

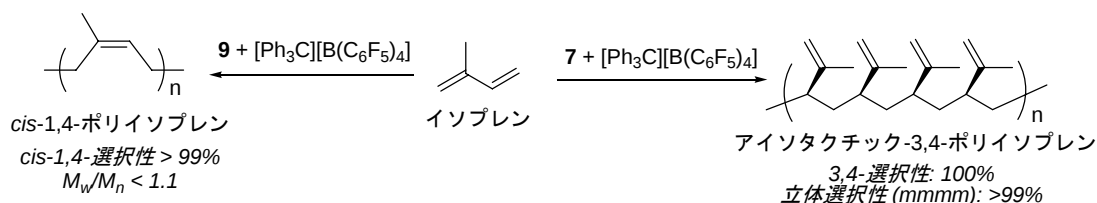


また、本触媒系がエチレンとノルボルネンの交互共重合反応など環状オレフィンを含むモノマーの共重合反応にも高い触媒活性を示すことを見いだした。特に、ジシクロペンタジエン (DCPD) を環状オレフィンとして用いた場合、本触媒系は二つの二重結合のうちノルボルネン構造上の二重結合のみを選択的に反応させることが可能であり、さらにスチレンとエチレン及び DCPD の三元共重合反応も可能とした。



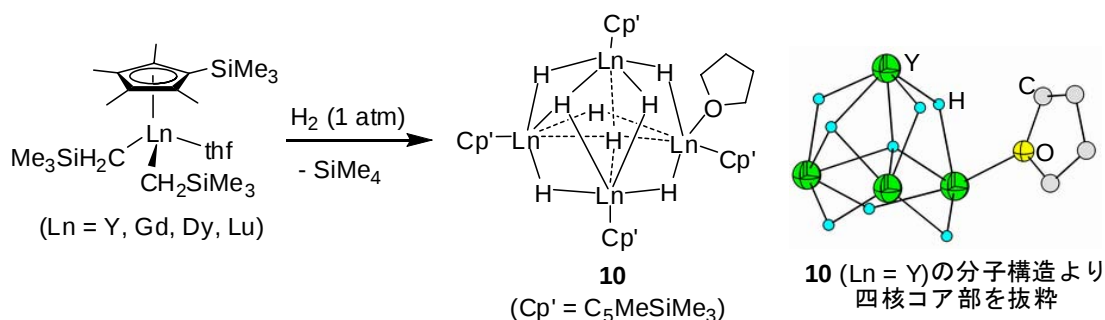
さらに、本研究者は 7 のような二核構造を持つビスアルキルイットリウム錯体から調製したカチオン種を用いることでイソプレンのアイソ特異的 3,4-重合反応を極めて高い位置及び立体選択性にて達成した。本触媒系により得られたアイソタクチック-3,4-ポリイソプレンは、これまで全く合成例のない新規なポリマーであり、今後新素材としての利用が期待される。

一方、非メタロセン型のイットリウム錯体 9 を触媒前駆体としてイソプレンの重合を行なうことで、ポリマー構造を 100%シス-1,4-構造に制御しつつ、極めて狭い分子量分布 ($M_n/M_w < 1.1$) で *cis*-1,4-ポリイソプレンを合成することに初めて成功した。*cis*-1,4-ポリイソプレンは天然ゴムの構成成分であり、本結果は天然ゴムを超える理想的な合成ゴムの製造につながり、自動車のタイヤなど既存のゴム製品の物性の大幅な改善に寄与すると思われる。

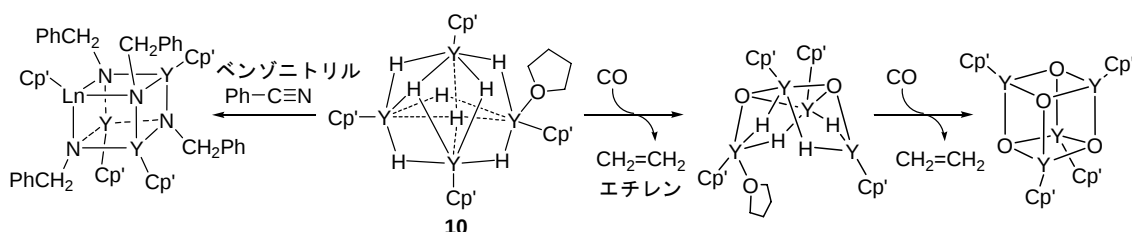


(3) 多核希土類ポリヒドリド錯体の創製と新規物質変換反応—多点協奏活性化効果—

複数の希土類金属核によって構成される協奏的反応場の構築を目指し、多核希土類錯体の合成を試みた結果、上記ハーフサンドイッチ型希土類錯体と水素または Ph_3SiH と反応させることで四個の希土類核をもつ一連のポリヒドリド錯体 10 の合成と構造解析に初めて成功した。これらのポリヒドリド錯体は溶液中や他の有機化合物との反応においてもその四核クラスター構造を安定に保持可能という特徴を持つ。

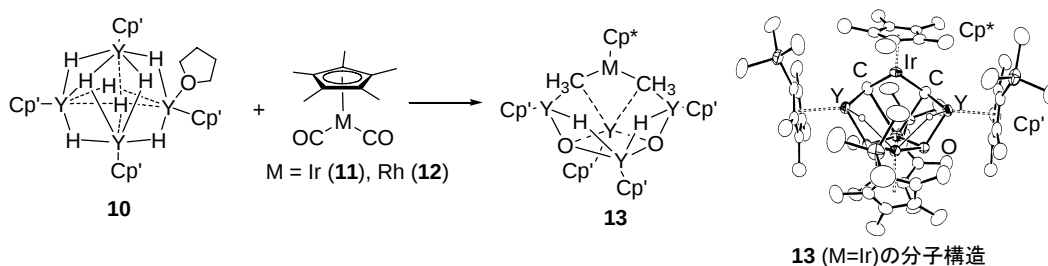


また、これら多核ポリヒドリド希土類錯体は、様々な不飽和化合物に極めて高い反応性を示し、ベンゾニトリルの C-N 三重結合やラクトン、二酸化炭素の C-O 二重結合を完全に水素化し単結合へと変換することが可能であった。またポリヒドリドイットリウム錯体 **10** と一酸化炭素(CO)の反応では、非常に緩和な条件下、C-O 三重結合の切断と C-C 二重結合の形成が起こり、エチレンが選択的に生成することを見いだした。これらいずれの反応も、従来のヒドリド錯体にはみられなかったものであり、多核希土類ポリヒドリド錯体特有の性質に起因するものと思われる。



(4) 異種混合型多核希土類錯体の合成

希土類と d-ブロック遷移金属を組み合わせた異種金属混合型錯体は、大きく性質の異なる金属核同士が協調して基質活性化を行うことで、従来の触媒にはない特異な活性を示すと期待される。本研究者は、前述のハーフサンドイッチ型希土類ビスアルキル錯体と多核ポリヒドリド希土類錯体に関する知見に基づき、希土類と d-ブロック遷移金属をヒドリド等で架橋した種々の異種遷移金属混合型多核ポリヒドリド錯体の合成に成功した。例えば、四核ポリヒドリド希土類錯体 **10** をイリジウム錯体 **11** またはロジウム錯体 **12** と反応させることで、混合型多核錯体 **13** を合成することができた。本反応ではイリジウムなど後周期遷移金属錯体上の一酸化炭素配位子(CO)が、ポリヒドリド希土類錯体 **10** 上のヒドリド配位子によって完全に還元されメチル基へと変化している点が非常に興味深い。これは恐らく複数のイットリウム核および後周期遷移金属核の協奏的活性化効果によるものと考えられる。



5 自己評価:

本課題ではまず、多核錯体の合成原料として有用と予想されたハーフサンドイッチ型希土類ビスアルキル錯体の合成について検討し、従来合成が困難とされてきた種々の単核希土類ビスアルキル錯体の合成手法を確立することができた。また、当初の研究目標とは若干異なるものの、これらの新しい希土類錯体から調製したカチオン種が特異なオレフィン重合活性を示す

ことを見いだした。本触媒で実現された重合反応の多くは従来の遷移金属触媒では不可能であり、カチオン性希土類モノアルキル種が真の”シングルサイト触媒”として非常に有用であることを初めて明確に示すことができ、意義深い成果を上げることができたと考えている。

一方、多核錯体上での特異な反応場形成に関しては、まず我々が創製したハーフサンドイッチ型希土類ビスアルキル錯体を原料とし、四核ポリヒドリド希土類錯体といった新しい構造を持つ有機金属クラスターの合成と構造決定に初めて成功した。さらに、これらのポリヒドリドクラスターが一酸化炭素のエチレンへの変換など従来の単核ヒドリド錯体には見られない特異な反応活性を持つことを明らかとすることで、複数の金属核による協奏的活性化効果の可能性を示すことができたと考えられる。また、本課題の最終目標である d-f 遷移金属混合型多核有機金属錯体の創製に関しては、ポリヒドリド希土類クラスターの化学を基盤とする、新しい d-f 混合型多核錯体の合成法を見いだすことができた。また、その合成過程において、性質の異なる金属核による協奏的活性化に起因すると予想される一酸化炭素配位子のメチル基への変換などの新現象を観測することができ、もう一つの目標である特異な反応場形成についても具体的にその可能性の一端を見いだすことができたと思われる。

しかしながら、本研究の初期頃見付けた新規カチオン性希土類重合触媒の検討に多くの力を注いだため、ポリヒドリド希土類クラスターや d-f 混合型錯体を用いる反応の検討は十分といえず、既に見いだされた水素化反応等の触媒化を含め今後課題を残している。前述のカチオン性単核希土類種の示す重合反応における極めて高い反応性から推測すると、希土類ポリヒドリドクラスターや d-f 混合型多核錯体も対応するカチオン種へ変換することで重合反応等においてより興味深い触媒活性を示すと期待されることから、今後さらに研究を進めたい。またそのような、多核カチオン種を用いる二酸化炭素等の不活性小分子の変換反応の実現も今後の目標とする。

6 研究総括の見解:

これまでは、有機化学的な視点から3族に属する希土類金属を扱う研究は少なかった。本課題では、本格的な無機化学、錯体化学の立場から、希土類金属錯体の系統的研究を行い、数々の新現象、新物質を見出した。その上で、これらの新物質の触媒作用を研究し、いくつかの新重合反応を見出した。いずれも独自の道を切り開いたもので、世界を先導する画期的成果であると評価できる。

7 主な論文等:

論文(原著論文)発表 (19件)

1. “Tetranuclear Rare Earth Metal Polyhydrido Complexes Composed of “(C₅Me₄SiMe₃)LnH₂” Units. Unique Reactivities Toward Unsaturated C–C, C–N, and C–O Bonds”, Cui, D.; Tardif, O.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1312–1313.
2. “Hydrogenation of Carbon Dioxide and Aryl Isocyanates by a Tetranuclear Tetrahydrido Yttrium Complex. Isolation, Structures, and CO₂ Insertion Reactions of Methylene Diolate and μ_3 -Oxo Yttrium Complexes”, Tardif, O.; Hashizume, D.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8080–8081.
3. “Scandium Half-Metallocene-Catalyzed Syndiospecific Styrene Polymerization and Styrene–Ethylene Copolymerization: Unprecedented Incorporation of Syndiotactic Styrene–Styrene Sequences in Styrene–Ethylene Copolymers”, Luo, Y.; Baldamus, J.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13910–13911.
4. Unprecedented Isospecific 3,4-Polymerization of Isoprene by Cationic Rare Earth Metal Alkyl Species Resulting from a Binuclear Precursor”, Zhang, L.; Luo, Y.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14562–14563.
5. “Hydrogenation of Carbon Monoxide by Tetranuclear Rare Earth Metal Polyhydrido Complexes. Selective Formation of Ethylene and Isolation of Well-Defined Polyoxo Rare Earth Metal Clusters”, Shima, T.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8124–8125.

特許（研究期間累積8件）

1. 発明者: 羅雲傑、侯召民、李曉芳、BALDAMUS JENS
発明の名称: メタロセン錯体を含む重合触媒組成物、およびそれを用いて製造される重合体
特願: 2004-366159
出願人: 独立行政法人理化学研究所
出願日: 2004年12月17日
2. 発明者: 鈴木俊彰、張立新、侯召民
発明の名称: 三座配位子を含む金属錯体、およびそれを含む重合用触媒
特願: 2005-014217
出願人: 独立行政法人理化学研究所
出願日: 2005年1月21日
3. 発明者: 侯召民、張立新
発明の名称: アイソタクチック3, 4-イソプレン系重合体
出願番号: PCT/JP2005/003782
出願人: 独立行政法人理化学研究所
出願日: 2005年3月4日
4. 発明者: 羅雲傑、侯召民、李曉芳、BALDAMUS JENS
発明の名称: メタロセン錯体を含む重合触媒組成物、およびそれを用いて製造される重合体
出願番号 PCT/JP2005/012254
出願人: 独立行政法人理化学研究所
出願日: 2005年7月1日
5. 発明者: 侯召民、張立新
発明の名称: イソプレン系化合物の重合用の重合触媒組成物
特願: (出願公開前)
出願人: 独立行政法人理化学研究所

受賞

- 第3回(平成18年度)日本学術振興会賞(2006年12月)
2007年三井化学触媒科学賞(2006年12月)
第24回(平成18年度)日本化学会学術賞(2007年2月)

招待講演（計7件）

1. "Rare Earth Metal Polyhydrido Complexes. Synthesis, Structures, and Novel Reactivity", Hou, Z. 21st International Conference on Organometallic Chemistry, 2004, July, Vancouver, Canada.
2. "Recent Progress in Organolanthanide Catalysis", Hou, Z. 24th Rare Earth Research Conference, 2005, June, Keystone, USA.
3. "Lanthanide Hydride Clusters and Their Derivatives", Hou, Z. International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005), 2005, December, Honolulu, USA.
4. "Recent Developments in Organolanthanide Polymerization Catalysts", Hou, Z. International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005), 2005, December, Honolulu, USA.
5. "Stereospecific Polymerization and Copolymerization of Acyclic and Cyclic Olefins by Group 3 Metal Catalysts", Hou, Z. 41st International Symposium on Macromolecules (MACRO 2006), 2006, July, Rio de Janeiro, Brazil.

研究課題別評価

1 研究課題名: 水の特異性を活かした新反応系の開発

2 研究者氏名: 忍久保 洋

研究員: 三刀 静恵 (研究期間 H.16.4~H.17.5)

研究員: 倉橋 拓也 (研究期間 H.17.8~H.18.3)

技術員: 中村 綾子 (研究期間 H.18.8~H.19.3)

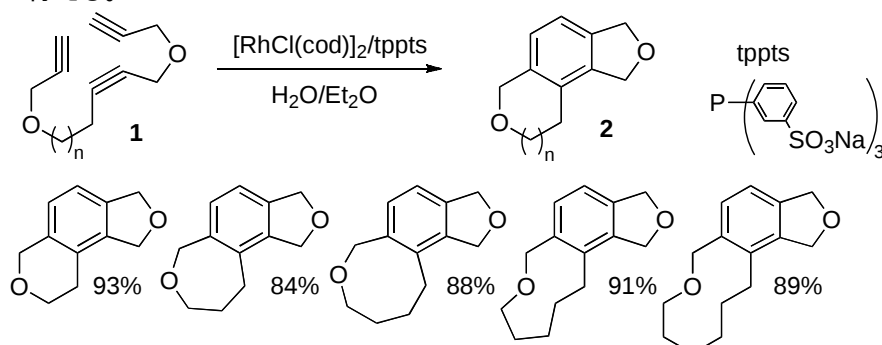
3 研究のねらい:

近年、環境に対する配慮から有機溶媒のかわりに水を用いる有機反応が注目されている。これに対して本研究では、水を有機溶媒の単なる代替として用いるのではなく、水の極性、水中での基質間の相互作用など有機溶媒にはない特異な性質を活用し、水中に特異的な新現象を発見すること、あるいは有機溶媒中では達成できない特徴ある反応を実現することを目指した。

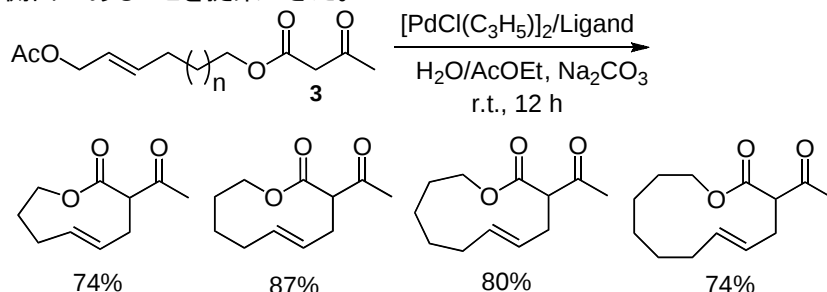
4 研究成果:

4-1. 水-有機溶媒二相系反応の開発

「有機化合物を溶かしにくい」という水の特徴は、水中で有機反応を行うにはデメリットであると考えられている。しかし、逆にこの特徴を活かすことはできないだろうかと考え、水-有機溶媒二相系での反応制御を考案した。二相系での分配平衡を利用して、高希釈条件下での反応に利用できるのではないかと考えた。実際、水溶性ロジウム触媒を用いて二相系で反応を行うと、アセチレン化合物 **1** から中員環・大員環化合物 **2** を一般性よく合成できた。高希釈条件下で反応を行うには大量の溶媒を用いる必要があり非効率的であったが、本系では、大量の溶媒を用いることなく大員環合成反応が行える。



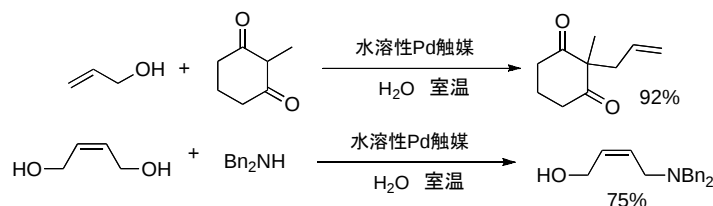
このような水-有機二相系での大員環合成反応は、辻-Trost 反応にも適用できる。遷移金属触媒反応では、配位子により反応を制御するというアプローチが多い。しかし、異なる相間の物質移動という物理現象も反応制御に利用できることを示している。二相系反応自体は新しい概念ではないが、本研究により基質濃度や選択性の制御を行うための反応場という新しい側面があることを提案できた。



4-2. 水による水酸基の活性化

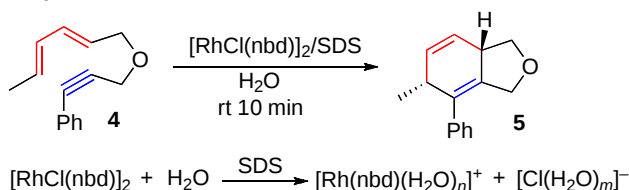
従来、辻-Trost 反応においてアリルアルコールをアリル源として用いるのは難しく、活性化されたアリル源しか用いることができなかった。しかし、水中ではアリルアルコールから簡便にアリルパラジウムが生成することが明らかになった。すなわち、水溶性パラジウム錯体を用いて、室温でアミンやジケトン類を求核剤とする典型的な辻-Trost 反応がアリルアルコールをアリル源として水中で円滑に進行することを見いだした。DFT 計算による解析の結果、水酸

基が脱離する時の陰電荷が、アルコールに水和しているクラスター化した水に非局在化し、かつ生成するイオン種が水和され安定化されるため、円滑に反応が進行したものと考えられる。有機化学の常識では水酸基は脱離能の低い置換基である。しかし、水和によって活性化されうるといふ非常に重要な知見を与えることができた。



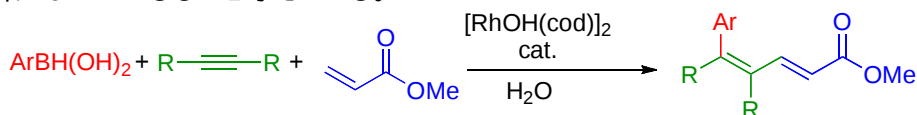
4-3. 水中でのカチオン性遷移金属触媒の生成と反応

ロジウムカチオン性錯体は水素化やヒドロシリル化などに高い触媒活性を示す。水中では塩化ロジウム錯体をアニオン性の界面活性剤とともに水に溶解させるだけで、水和によりロジウムカチオン性錯体を得られることが明らかになった。ロジウム触媒によるジエンイン **4** の分子内[4+2]付加環化反応の溶媒として水を用いることを検討した。種々検討した結果、塩化ロジウムジエン錯体とドデシル硫酸ナトリウムからなる触媒が水中で高い活性を示すことを見いだした。通常このような反応で用いられるリン配位子は必要ない。中性やカチオン性の界面活性剤を用いた場合には反応はほとんど進行しない。



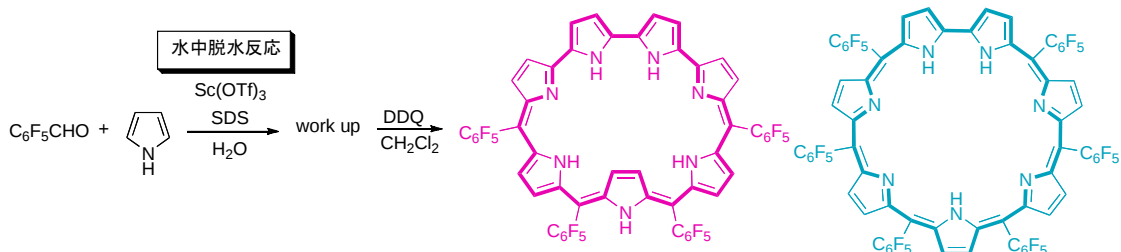
4-4. 水中での完全分子間ドミノ反応

水中不均一系での特異な反応性は Sharpless によって提示されたが、この概念が遷移金属触媒反応においても成立するかは今後の発展にとって重要である。反応探索を行ったところ、ロジウム触媒を用いた水中不均一系でのアリールボロン酸・アルキン・不飽和エステル分子間三成分結合反応を見いだすことができた。興味深いことに、有機溶媒中ではアルキンが存在しても、アクリル酸エステルに対する 1,4 付加のみが進行する。水中不均一系での特異な反応性の由来を明らかにするべく、反応に対する圧力の効果を検討した。その結果、高圧下では水中反応には及ばないものの、分子間三成分結合生成物の収率が向上することが分かった。水中での特異な反応性の一部はこのような圧力効果によっているものと考えている。



4-5. 水中でのポルフィリン合成

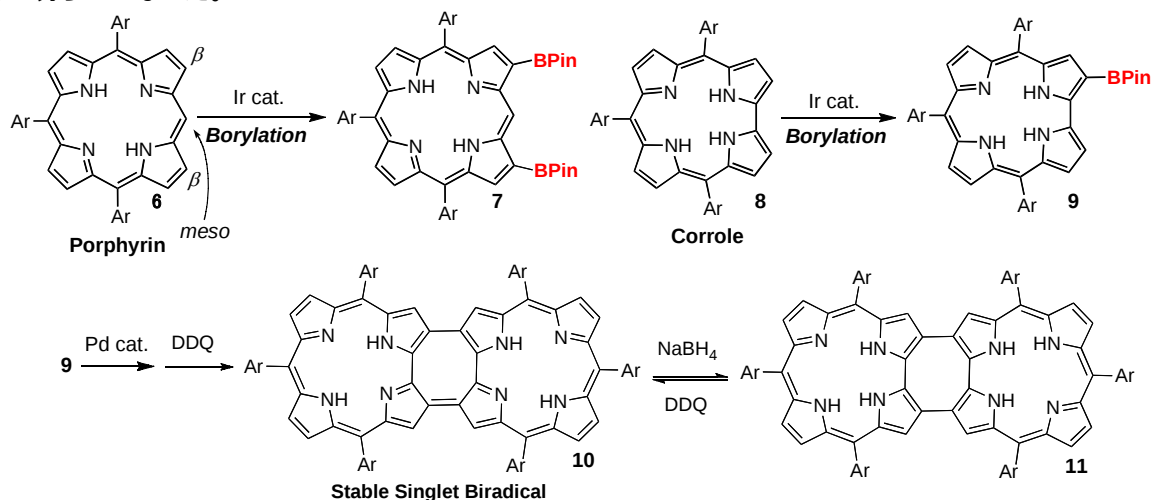
ポルフィリン合成においてアルデヒドとピロールの反応は脱水縮合反応である。この脱水反応を水中で行おうというのは、非常識な試みである。しかし、水中で反応を行うと通常得られるはずの環拡張ポルフィリンはほとんど生成せず、それらより架橋炭素が少ない環拡張コロールが生成していることを発見した。さらに、この環拡張コロールがソルバトクロミズム現象を示すことを明らかにした。このように、水中で反応させることにより有機溶媒中とは全く異なった生成物が得られるという点で反応化学的に興味深いというだけでなく、生成物は 30 π 巨大電子系が芳香族性を示す新規な構造である。これらの化合物は機能性色素として活用できる可能性もあるため、構造化学・機能化学の面からも重要な知見を与えるものである。



4-6. 遷移金属触媒反応によるポルフィリンの修飾反応

ポルフィリンは 18 π 電子系の芳香族化合物である。しかし、金属触媒によりその C-H 結合を切断して修飾しようという研究はなかった。そこで、イリジウム触媒による芳香族化合物のホウ素化をポルフィリンに適用してみた。その結果、従来は合成困難であった β 置換ポルフィリンを合成する手法の開発につながった。この反応により新しい分子

のデザインと合成が可能となり、二重縮環コロール二量体の合成につながった。この分子の物性について研究を進めたところ、ESR・SQUID 測定および理論計算から **10** は閉核分子ではなく、空气中室温でも安定なビラジカル分子であることが明らかになった。



5 自己評価:

水の特異性を活かした新反応系の開発することを目的に研究を進めてきたが、実際にそのような反応系をいくつか見つけることができた。二相系での濃度制御やアリルアルコールを直接利用する辻-Trost 反応などは有用な手法になりうるものであると自負している。この点では良かったと考えている。しかし、水中でこれらの反応系の特徴が発現する根源に迫れたとは考えていない。各系について個別に理由付けするのは可能であるものの、統一的な理解を得ることはできなかった。今後の研究課題としたい。一方、本さがけ領域の雰囲気が多いに刺激を受けて、新分子創製を指向した反応開発と機能化学・物性化学研究というこれまでの本研究者の研究スタイルとは異なる研究をスタートさせることができた。得られた成果は有機金属化学の力量を構造化学・機能化学などの領域にアピールするものとなったと考えている。これは、本領域の優れた研究者との交流やアドバイザーによる助言なしには不可能であったものであり、特に付け加えたい。

6 研究総括の見解:

水を溶媒に用いる有機化合物の反応を研究し興味深い結果を得た。水—有機溶溶媒二相系では、大員環への容易な閉環反応を見出し、水中での反応では、水酸基を脱離基として直接用い得る反応を見出すなど、いずれも通常は起こらないか極めて困難な変換反応が達成できることを示した。さらに、新しい試みとして、ポルフィリンへの直接官能基導入法を検討し、これまでポルフィリンの化学にはなかった新しい変換反応を見出した。いずれも、将来合成化学上のニーズとマッチすれば、極めて有用な手法を提供したものと評価できる。

7 主な論文等:

論文

- [1] Dai Motoda, Hidenori Kinoshita, Hiroshi Shinokubo, and Koichiro Oshima, Phosphane-Free Rhodium Catalyst in an Anionic Micellar System for [4+2] Annulation of Dienynes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43, 1860–1862 (2004).
- [2] Hidenori Kinoshita, Hiroshi Shinokubo, and Koichiro Oshima, Water Enables Direct Use of Allyl Alcohol for Tsuji-Trost Reaction without Activators, *Org. Lett.*, 6, 4085–4088 (2004).
- [3] Hidenori Kinoshita, Hiroshi Shinokubo, and Koichiro Oshima, Synthesis of Medium- and Large-Sized Lactones in an Aqueous–Organic Biphasic System, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44, 2397–2400 (2005).
- [4] Satoru Hiroto, Hiroshi Shinokubo, and Atsuhiko Osuka, Porphyrin Synthesis in Water Provides New Expanded Porphyrins with Direct Bipyrrrole Linkages: Isolation and Characterization of Two Heptaphyrins, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 6568 (2006).
- [5] Takuya Kurahashi, Hiroshi Shinokubo, and Atsuhiko Osuka, Intermolecular Rhodium-Catalyzed Carbometallation–Heck-Type Reaction in Water, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 45, 6336–6338 (2006).

特許

該当なし

受賞

日本化学会進歩賞「水の特徴を活用した新規反応系の開発」(2005 年)

招待講演等

- [1] 日本化学会第 85 春季年会進歩賞受賞講演(2004 年 3 月 27 日、関西学院大学)
- [2] 第 11 回有機素反応研究会(2004 年 9 月 3 日、箕面)
- [3] 精密有機合成セミナー(2005 年 2 月 4 日、京都大学化学研究所)
- [4] 日本薬学会第 126 年会(2006 年 3 月 28 日、仙台)
- [5] 名古屋大学21世紀COEプログラム有機化学若手研究会(2006年12月1日、名古屋大学)

研究課題別評価

1 研究課題名：巨視的応答性を有する超分子ポリマーの創製

2 研究者氏名：浜地 格

研究員：王子田 彰夫（研究期間 H. 16. 4～H. 17. 6）

研究員：山口 哲志（研究期間 H. 16. 4～H. 18. 3）

研究員：堤 浩（研究期間 H. 16. 4～H. 17. 9）

3 研究のねらい：

本研究の目的は、自発的組織化によって形成される超分子ポリマーの創製とその機能材料化である。これまでに申請者は、固相合成利用したコンビナトリアルケミストリーを駆使して構築した糖アミノ酸を基本骨格とする小分子化合物ライブラリーから超分子ポリマー型のヒドロゲルを発見した。これらは小分子を基本骨格とするため、ナノメートルレベルの精度で構造・機能を制御出来る可能性がある。実際に超分子ヒドロゲルは、非共有結合的相互作用の集積によって従来のポリマー類似の繊維状構造を形成し、そのいくつかは感温性の体積相転移挙動というマクロ動的特性を有する世界で初めての超分子ポリマーであった。本研究では、固相合成法による超分子形成能を持った小分子化合物ライブラリーの構築とその超分子構造の精密な構造解析を行ない、得られた知見を基にした合理的デザイン指針を確立することによって、ナノメートルレベルの分子設計によってマクロ動的功能を制御できる新機能材料としての超分子ポリマーの探索・創製を目指した。得られる超分子ポリマーは刺激応答性キャリアや生体高分子のソフトな固定化ナノマトリックス（バイオ超分子ゲルチップ）など既存の高分子とは異なる革新的なナノバイオ材料として大きな展開が期待できる。

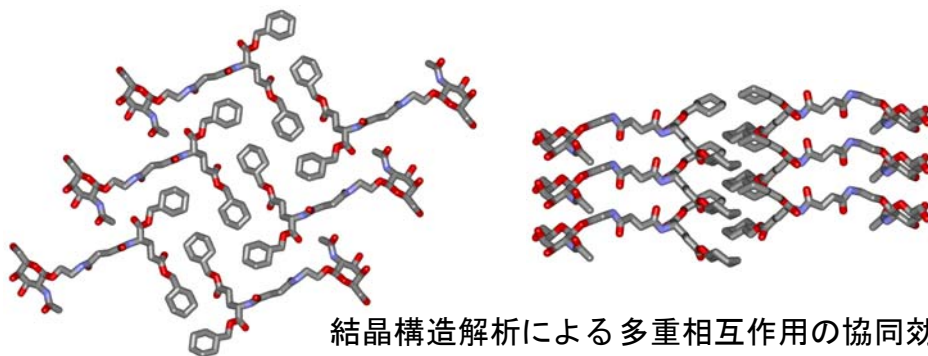
4 研究成果：

4- 1 超分子化合物ライブラリー

はじめに我々は、既に発見していた糖脂質を基本骨格とする低濃度で水をゲル化することのできる小分子ヒドロゲル化剤をリード化合物として、固相合成法および液相合成法の両方を用いて、超分子形成能をもった分子ライブラリーの拡張を行なった。特にモジュールに分けて構造の多様性を確保する戦略をとり、例えば糖親水部、疎水テール部だけでなくそれらをつなぐスペーサー部分に二重結合を導入するなどによって構造多様性を付与した。得られた化合物群の単独での超分子ヒドロゲル形成能力については、既に申請者らが確立したスクリーニング手法を用いて網羅的に評価し、ヒドロゲルを形成する糖脂質誘導体を新たに10種類以上見いだすことに成功した。

4- 2 超分子ヒドロゲルの構造解析

次に、ヒドロゲル形成能をもつ糖脂質誘導体の中で、最も低濃度で透明なヒドロゲルを与える分子1を用いて得られる超分子ヒドロゲルの構造解析を行なった。超分子型ゲルの形成は熱可逆的であり、加熱操作により一旦均一溶液としたゲル化剤水溶液（ゾル）を室温で静置することでゲルとなる。各種顕微鏡観察から、ゲル化剤1は水をゲル化する過程で自己組織的に繊維状の会合体（非共有結合によって形成された高分子類似の繊維と見なせば、超分子ポリマーと呼ぶこともできる）を形成する事が確認された。興味深いことに、環境応答性色素をプローブとした共焦点レーザー顕微鏡観察により、この繊維状会合体は明確な連続的疎水場を有することが明らかとなった。すなわち1のヒドロゲルは、疎水的内部を持つ繊維状会合体が絡み合うことで水の流動性を極度に抑制した結果形成したものである。



結晶構造解析による多重相互作用の協同効果・

図1 ヒドロゲルの精密構造解析

1 は高濃度条件下 ($[1] > 2 \text{ wt\%}$)、しばしば結晶へ相転移して単結晶を形成する。この単結晶の X 線構造解析結果を図 1 に示す。1 は結晶状態で、疎水部位間の疎水的相互作用とシクロヘキシル基間の van der Waals 相互作用、スペーサー部位のアミド基間および糖親水部位の水酸基間の水分子を介した水素結合のそれぞれが分子間で協同的に作用し、3.8nm の膜厚を持つ二分子膜状の分子配列を構築している。原子間力顕微鏡観察からも、最も細いゲル繊維の太さは 4nm 程度と確認されており、単結晶においてみられる二分子膜構造の厚みと良く一致する。これらの実験結果はあくまで結晶・固体状態のものであるが、1 が形成する超分子ゲル組織は二分子層の繊維状会合体を基本構成単位とし、これが集まりながら絡み合うことで水をゲル化すると類推できる。

4-3 巨視的な刺激応答特性

これまでに我々は、糖脂質類似体からなる超分子ヒドロゲルが、加熱によってゾル化したり収縮したりするという特徴的な熱相転移を示すことを見いだしていた。ここでは上記で得られた構造的な知見を基に、異なる外部刺激に対する巨視的な応答特性を組み込むことが出来るかどうかを検討した。具体的には、二つの異なる戦略を用いて、光応答性超分子ヒドロゲルと pH 応答性の超分子ヒドロゲルの開発に成功した。

4-3-1 光応答性ヒドロゲル

スペーサー部分に二重結合を有するヒドロゲル化剤では、トランス体ではゲル化剤分子間の発達した水素結合が維持できるが、シス体に変性化すると水素結合帯が発達できなくなると予想される。実際に、トランス体からなるヒドロゲルを化合物ライブラリーから見だし、紫外光照射によってシス体に変性化させると、90%以上が変性化した時点で、巨視的なゲルは崩壊し、ゾルへと相転移した。長波長の光を臭素存在化で用いるとゾルからゲルへの逆方向の転移も起こることが見いだされ、光誘導ゲルゾル転移は可逆であることが分かった。また光マスクなどによって特定の場所にだけ紫外光を照射すると、部分的にゲル中にゾル部分を書き込むことが可能であった (図 2)。

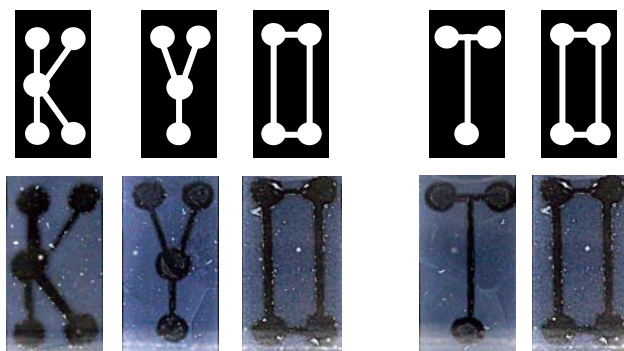


図 2 光ゲルゾルパターンニング

4-3-2 pH 応答性ヒドロゲル

上記のように単一分子中に応答ユニットを有機合成的に組み込む手法の他に、刺激応答性を示す分子をヒドロゲル繊維中に混合して組織化させる手法も可能であった。即ち単一成分からなるホモ超分子ポリマーに、他の成分を混合することによってコポリマー超分子ともいべきヒドロゲルを構築する戦略である (図 3)。例えば pH 変化によって極性が変化するカルボン酸やピリジンなどの酸塩基ユニットを親水部に有する疑ゲル化剤を添加して、pH 刺激に応じて巨視的に収縮するようなマクロな相転移を示す超分子コポリマーヒドロゲルが構築できた。

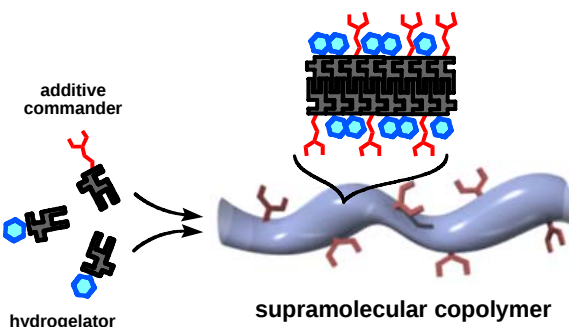


図 3 超分子コポリマー繊維の構築

このようにランダムライブラリーでのスクリーニングと合理的に設計された分子の組み合わせ手法によって、超分子ヒドロゲルへの刺激応答特性の付与がかなり自在に実現できることが明らかになった。

4-4 セミウエットなナノバイオ材料への展開

0.25 wt% (400 mLの水に対して 1 gのゲル化剤) のヒドロゲルは、ゲル化剤の繊維に対して数百倍体積 (分子数の比では 10^4 倍以上) の水が存在することになる。従ってヒドロゲルの内部には、ゲル繊維の絡み合いによって形成された数十 μm 直径の内水相が存在する。また 1 をはじめとする人工糖脂質型ゲル化剤はいずれも非イオン性型の界面活性剤であり、タンパク質を変性しにくいと期待できる。事実、構造変化に極めて敏感なミオグロビン酸素錯体ですら 1 のヒドロゲル中において水溶液系で観測されるものと同等の安定性を保持していることが確認された。このような特長に着目し、ヒドロゲルを用いた酵素の高効率アッセイ系の構築を目指して、まず超分子ヒドロゲル中での酵素反応について検討し、酵素反応が水溶液系と同様に進行することを確認した。つまりヒドロゲルの内水相では酵素が安定に存在できるだけでなく、酵素反応自体も阻害

されないことが確認された。

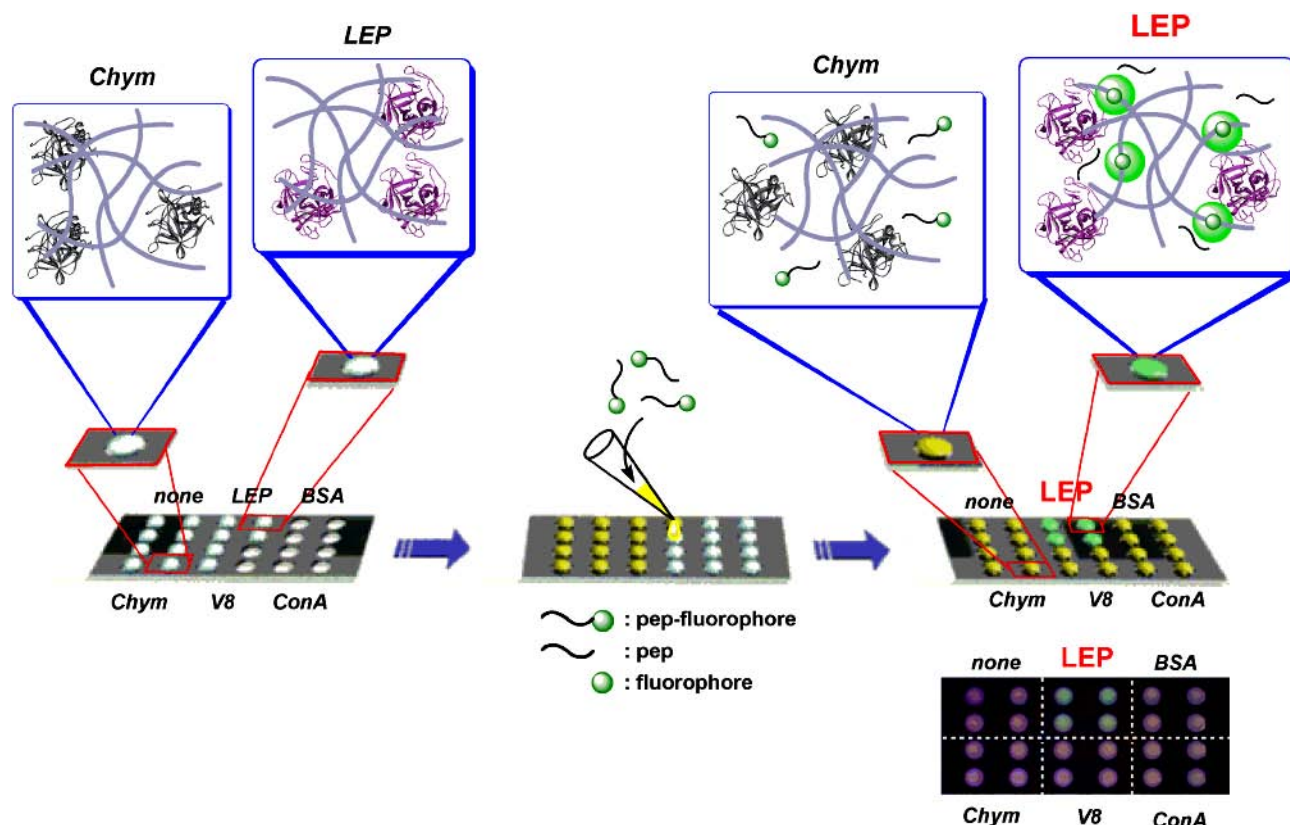


図4 超分子ヒドロゲルをマトリックスとしたセミウエット蛋白質アレイ

以上の知見を基に、超分子ヒドロゲルをダウンサイジングしたタンパク質のマイクロアレイ化に成功した。超分子ゲル形成は熱可逆であることから、タンパク質やペプチドのゲル中への導入は特別な操作を必要としない。このためプロテイン・ペプチド導入ゲルのアレイ化は極めて簡便に行うことができる（図4）。このようなタンパク質・酵素アレイは、ヒドロゲルというセミウエットな環境に非共有結合によって固定化されており、その活性がほぼ完全に保持されている。従って、酵素活性を指標として各種阻害剤のスクリーニングや特定糖鎖の認識検出などに幅広い応用が可能となった。これらの成功例から、これまでの欠点を克服した超分子ヒドロゲルポリマーを基盤とするセミウエットなナノバイオチップという全く新しいアイデアを実証することが出来た。

5 自己評価：

3年間の研究によって自己組織的に形成される超分子ポリマーからなるヒドロゲルの基本的な構造解析および機能特性の幾つかを明らかにすることが出来た。中でも超分子ゲルの結晶構造解析は世界初めての例であり、セミウエットナノバイオ材料の提案も全く新規なものである。また当初の計画時点では考えていなかったヒドロゲル中での分子のユニークな動的挙動を実証できた。今後、この刺激や外部環境に柔軟に応答し、分子設計次第によって巨視的な機能を制御できる可能性を秘めた新ナノバイオ材料の発展をささえる足がかりが出来たと考えている。

6 研究総括の見解：

自己組織化は、ナノ科学の重要課題の一つであり、すでに多くの研究が行われているが、実際に新しい材料を生み出すレベルで行われている研究は少ない。この意味で本課題の研究は、画期的な数々の分子集積手法を生み出し、また指導原理に迫っている。特に、低分子から巨視的巨大構造の形成に至る過程で、プログラムされた自己組織化とプログラムされた自己組織化への道筋が示されたことは、この分野の研究を世界的に先導するものといえる。

7 主な論文等：

< 発表論文 >

Ibuki Yoshimura, Yoshifumi Miyahara, Noriyuki Kasagi, Hiroki Yamane, Akio Ojida, Itaru Hamachi
Molecular Recognition in a Supramolecular Hydrogel to Afford a Semi-wet Sensor Chip
Journal of the American Chemical Society, 126, 12204–12205, 2004

Shigeki Kiyonaka, Kazuki Sada, Ibuki Yoshimura, Seiji Shinkai, Nobuo Kato, Itaru Hamachi
Semi-wet peptide/protein array using supramolecular hydrogel
Nature, Materials, 3, 58–64, 2004

Satoshi Yamaguchi, Ibuki Yoshimura, Takhiro Kohira, Shunichi Tamarui, Itaru Hamachi
Cooperation between Artificial Receptor and Supramolecular Hydrogels for Sensing and Discriminating Phosphate Derivatives
Journal of the American Chemical Society, 127, 11835–11841, 2005

Yoichiro Koshi, Eiji Nakata, Hiroki Yamane, Itaru Hamachi
A Fluorescent Lectin Array Using Supramolecular Hydrogel for Simple Detection and Pattern Profiling for Various Glycoconjugates
Journal of the American Chemical Society, 128, 10413–10422, 2006

< 受賞 >

日本化学会学術賞(2005)

蛋白質機能制御のための化学生物学的新手法の開発

< 招待講演 >

Semi-wet Supramolecular Hydrogel as Nano-biomaterials
I. Hamachi, ICMAT 2005, Singapore (Singapore)

Self-assembled Nanofiber Scaffold for Peptide/Protein Array
I. Hamachi, 4th Multidisciplinary Workshop on Self-assembled Peptide/Protein 2005, Crete (Greece)

Semi-wet Supramolecular Materials for Nano-biotechnology
I. Hamachi, Pacficchem 2005, Hawaii (USA)

蛋白質機能制御のための化学生物学的新手法の開発
浜地 格 日本化学会第86春季年会, (船橋)2006

超分子ヒドロゲルによるバイオ材料創製
第28回日本バイオマテリアル学会シンポジウム、(東京)2006
など合計17件

研究課題別評価

1 研究課題名：異種ポルフィリノイドの創製

2 研究者氏名：古田 弘幸

研究員：Alagar Srinivasan（研究期間 H.16.4～H.16.12）

研究員：Xie Yong-Shu（研究期間 H.16.4～H.17.7; H.18.2～H.18.7）

研究員：Iti Gupta（研究期間 H.17.5～H.18.12）

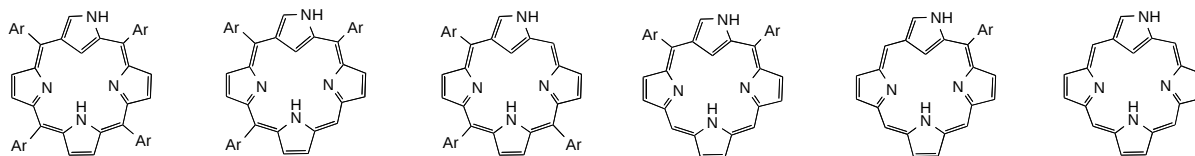
3 研究のねらい：

π 共役系化合物は光・電子・磁気機能性材料を始めとして、医療、診断など、幅広い分野への応用展開が期待されている。代表的 π 共役環状分子であるポルフィリンを「変異」させることにより、異種ポルフィリノイドを創製し、従来のポルフィリン化合物ではなし得ない特性を持つ機能性分子群を出現させること事をめざした。具体的には、ポルフィリン環を構成するピロール環の連結位置をずらす合成戦略（「混乱」アプローチ）により「変異」を導入し、「混乱」の数や位置、環サイズを系統的に変化させた多種類の「N-混乱ポルフィリノイド」を合成し、それらの物性検討を通じて、機能性分子化に必要な知見を得る事を研究課題とした。N-混乱ポルフィリノイドは、環外周部に窒素原子を配置できることから、あたかもピリジン、ピロール、イミダゾールのような酸や塩基、金属配位挙動が期待できる、環拡張型ヘテロ芳香族化合物とも分類できるが、同時にまた、ポルフィリン環特有の環内部金属配位能も保持している。混乱ポルフィリノイド化学とも呼ぶうる独特の化合物特性を発現する事から、将来、工学、医薬などの分野でリード化合物としての役割を担っていくことが期待される。

4 研究成果：

4-1. 無置換 N-混乱ポルフィリン(NCP)の合成と置換基効果に関する考察：

これまで主に取り扱ってきた、メゾアリアル4置換型 NCP は、ワンボットもしくは多段階の反応を用いて収率よく得られてきた。しかし、より機能性を持つ化合物へと展開するには、任意に置換基を導入したポルフィリンを合成する必要がある。そこで、段階的合成法を用いて、無置換体を始めとする、一連の置換基数が異なる NCP の合成を行った。



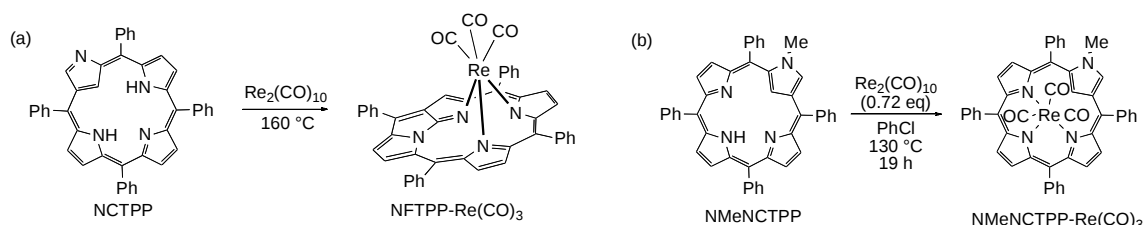
無置換及び置換 NCP 体

[2+2]及び[3+1]型のピロール誘導体間の環化縮合反応を、種々の条件下で行う事により、置換置の位置と数が異なる一連のNCPを合成する事に成功した。X線構造解析の結果、分子構造、並びにパッキング構造は通常型ポルフィリンに酷似しており、吸収スペクトルや芳香族性に対する置換基効果は、ポルフィリンとほぼ同じ傾向を示し、 18π 芳香族環への系統的摂動として取り扱える事が明らかとなった。

4-2. N-混乱ポルフィリンの金属錯化に関する考察：

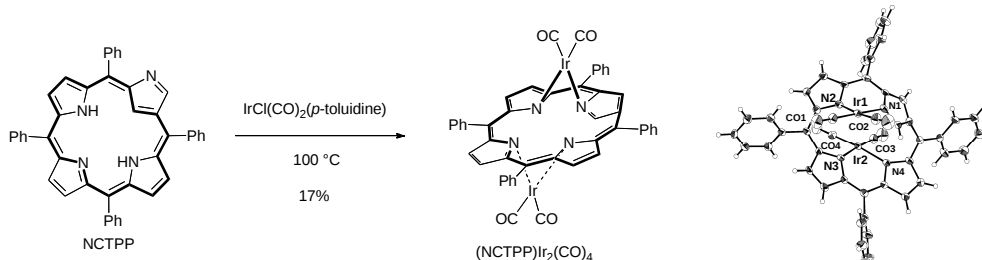
NCPは混乱ピロールの π -炭素が環内部に位置しているため、中心金属と内部炭素間に相互作用、結合が生じる。一方、NCPは環外部窒素を使っても配位が可能であり、環内、環外の両方の配位形式を組み合わせる事により、多様な錯体形成が可能である。

NCPは環内部に3つの窒素が存在する事から、3座配位子として機能することが期待される。そこで、金属としてレニウムを用いて反応を行ったところ、驚くべき事に、得られた錯体は混乱ピロール環が反転融合した、N-フェーズポルフィリン(NFP)のレニウム錯体であった(a)。このレニウム錯体は、酸化によりトリオキソ体へ変換することが可能で、酸素移動反応を触媒することが判明した。一方、最初に混乱ピロール窒素に保護基を入れたものは反転が起こりえないため、予想通り、環内部の3つの窒素を用いたNCPレニウム錯体が生成した (b)。



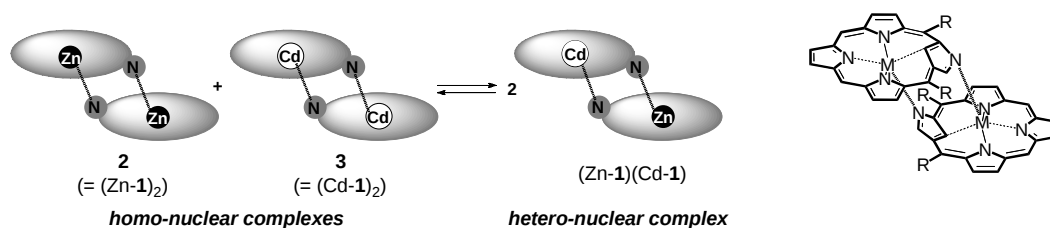
レニウム錯体の合成

外周窒素への配位を期待し、ロジウムより配位結合力の強いイリジウムを用いて金属錯化を行ったところ、混乱ピロール環が反転し、内部の2個のピロール窒素と結合したイリジウム錯体を得た。反転した構造でも芳香属性を有しており、混乱ピロールの柔軟さを反映した結果と考えられる。



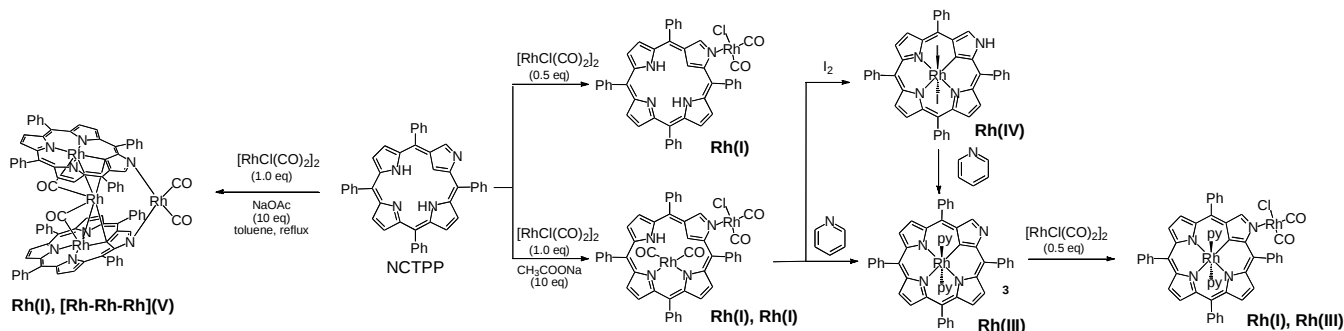
レニウム錯体の合成

亜鉛、カドミウム、水銀の第12族金属イオンとの錯化を置換基数の異なる NCP について検討した。2置換体は4置換型 NCP と同様の対面型二量体を形成し、溶液中ではこれら二量体錯体間で配位子交換が起こることが明らかになった。一方、無置換体や1置換体、立体障害の少ないエチオ型の NCP では2量体ではなく、3量体が優先して生成する事が明らかとなった。



NCP 二量体錯体の配位子交換

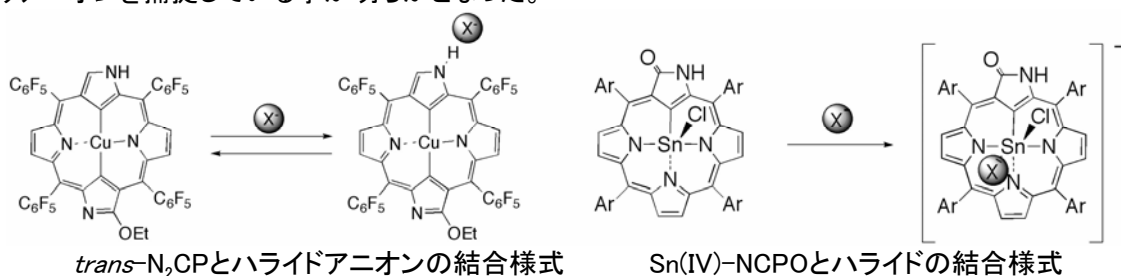
ロジウムの錯化においては、1価から4価までの錯体が形成され、NCP 配位子に金属高酸化状態を安定化する作用があることが確認された。さらに、錯化条件を変化させると、ロジウム 3 核クラスターを持つ特異な2量体が生成することも明らかにした。また、Rh(IV)錯体は、オレフィンの立体選択的シクロプロパン化反応において、高い触媒活性を示すことも判明した。



4-3. N-混乱ポルフィリンのアニオン認識

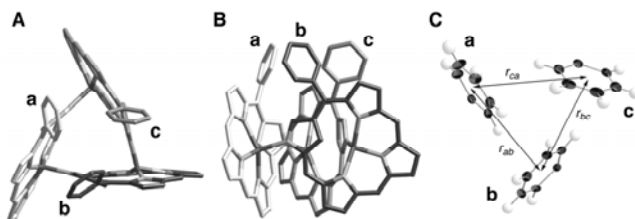
NCPおよび二重N-混乱ポルフィリン(*trans*-, *cis*-N₂CP)のCH₂Cl₂中でのハライドアニオンに対する認識挙動を検証した。フリーベース体では*cis*-N₂CP、金属錯体では*trans*-N₂CP Cu(III)錯体がハライドアニオンに対して最も

高い会合能を示した。密度汎関数法による計算と3置換型NCPの認識能を検証した結果、一連のポルフィリン異性体の高いアニオン錯形成能は、(1) メゾ位のC₆F₅基によって分極した環外周NH部位での水素結合、(2) 双極子モーメントの理想的な配向や大きな分極率、に起因することが明らかとなった。一方、高い酸化状態にあるSn(IV)錯体を用いたところ、ハライドに対して高い認識能を示した。種々の分光学的測定による検討の結果、軸配位によりアニオンを捕捉している事が明らかとなった。



4-4. N-混乱ポルフィリン亜鉛3量体を用いたベンゼン3量体の評価

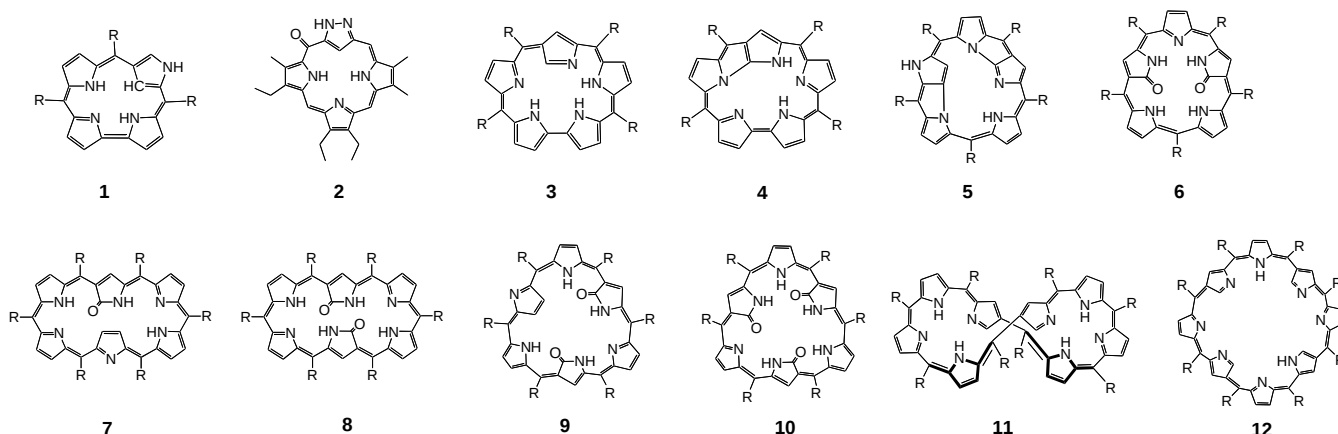
無置換NCP、及び、モノフェニル置換体の亜鉛錯体は3量体を形成する。超分子ジアステレオマーの関係にある対称型・非対称型錯体が、NCP上の特定部位に置換基導入することにより、選択的に合成可能であることが明らかになった。この特性を利用して、溶液中に於ける置換ベンゼン3量体の安定化エネルギーを見積もったところ、約20 kJ/molの値が得られ、ベンゼン3量体相互作用が超分子構造体の安定化に大きく寄与できる事を証明した。



ベンゼン3量体相互作用をもつNPC亜鉛3量体錯体のX線構造

4-5. 各種N-混乱ポルフィリノイドの合成に関する考察：

N-混乱ピロールユニットを持つNCP以外の各種縁縁体について、その合成を試みた。N-混乱コロール(1)、ピラゾールポルフィリン(2)、N-混乱サフィリン(3)、N-フューズサフィリン(4)、二重N-フューズペンタフィリン(5)、二重N-混乱ペンタフィリン(6)、モノN-混乱ヘキサフィリン(7)、二重N-混乱ヘキサフィリン(8)、1,3-二重N-混乱ヘキサフィリン(9)、1,3,5-三重N-混乱ヘキサフィリン(10)、二重N-混乱オクタフィリン(11)、四重N-混乱オクタフィリン(12)といった一連の新規混乱ポルフィリノイドの合成に成功した。またその一部についてはX線構造も得られた。



新規に合成したN-混乱ポルフィリノイドの例

これらのポルフィリノイドにおいては混乱ピロール環の反転により、より平面性の高い構造をとることが明らか

となった。また、ヘキサフィリンやオクタフィリンは近赤外領域に発光することが確認され、光通信用レーザー光源や生体内イメージングなどへの応用展開の可能性が示唆された。これらの新規ポルフィリノイドは、今後、金属錯化や環修飾反応を通して、従来のポルフィリンには見られない特性が明らかにされると考えている。

5 自己評価:

ピロール環の結合位置を・から・位へ変化させるという「混乱アプローチ」法により、多様な種類の「混乱型」ポルフィリノイドを合成し、本法がポルフィリン変異種創製の有効かつ一般性のある手法になりうることを証明した。また、混乱ピロールの導入がもたらす影響・効果について、構造、物性、機能のそれぞれの側面から検討し、反転による環拡張系の構造安定化作用、アニオン認識相互作用、近赤外発光のダイナミクスの詳細を明らかにすることができ、混乱ポルフィリノイド自身が多様な特性を持つ魅力的な化合物であることを示すことができた。また、化合物の自己集合能を利用して、ベンゼン3量体形成の熱力学パラメータを決定できたことは、新種ポルフィリンの研究が、特殊なポルフィリンの化学という範疇に留まっておらず、より一般的な化学の問題の解明に寄与できることを示した点で、特筆できると考えている。現在、任意の位置に混乱ピロールユニットを導入する合成法が煩雑であること、また、最終化合物の安定性が予測できないことなどの問題点があり、精度の高い計算による構造予測と環化反応の高効率化に向けた触媒の検討が今後の課題である。個々の化合物の特性を明らかにする研究に関しては、生成物の種類や数が増した分、研究に時間がかかっているが、引き続き検討を行うことで、ポルフィリン化学の裾野を広げることができると考えている。

6 研究総括の見解:

新しい有機化合物群を創出するための新しいユニークな方法が提案検証され、新機能物質の創出や新概念の創出にも至っている。ユニークな領域を開いたものと評価される。具体的には、ポルフィリンの構成ユニットであるピロールのポルフィリン環内での結合位置を変更するという分子設計を行い、相当する化合物を合成し評価するという方法をとっている。

この単純なトポロジ的方法は、生成する非天然型ポルフィリンの種類の多さや、それらの金属錯体の新しい結合様式などを念頭においた豊富な化学の広がりを見せるものであり、結果として成功している。用語の「混乱」や「confused」ポルフィリンという表現は、天然型ではなく非天然型を、また秩序の乱れた化合物を的確に短く表わしておりメリットが大きい。科学的な表現のための用語でないのがやや気になる点である。

7 主な論文等:

論文(30件)

1. Morimoto, T.; Taniguchi, S.; Osuka, A.; Furuta, H. "N-Confused Porphine" *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3887–3890.
2. Srinivasan, A.; Furuta, H. "Confusion Approach in the Porphyrinoid Chemistry" *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 10–20.
3. Xie, Y.; Morimoto, T.; Furuta, H. "Sn(IV) Complexes of N-Confused Porphyrin and N-Confused Oxoporphyrin — Unique Fluorescence Switch-on Halide Receptors" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6907–6910.
4. Maeda, H.; Morimoto, T.; Osuka, A.; Furuta, H. "Halide Anion Binding by Singly and Doubly N-Confused Porphyrin" *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 832–844.
5. Morimoto, T.; Uno, H.; Furuta, H. "Benzene Trimer Interaction Modulates Supramolecular Structures", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, in press.

招待講演(8件)

1. Hiroyuki Furuta, Alagar Srinivasan, Hiromitsu Maeda, Tomoya Ishizuka, Tatsuki Morimoto, "Coordination Chemistry of Multiply N-Confused Porphyrinoids", ICPP-3, New Orleans, USA, 2004, July.
2. Hiroyuki Furuta, "Metal Coordination Chemistry of N-Confused Porphyrinoids", ICSS&T, Prague, 2004, September.
3. Hiroyuki Furuta, Hiromitsu Maeda, Tatsuki Morimoto, "Halide Anion Binding by Singly and Doubly N-Confused Porphyrins", XXX International Symposium on Macrocyclic Chemistry Dresden, Germany, 2005, July.
4. Hiroyuki Furuta, "Confusion Approach to Porphyrinoids", The 2nd Taiwan-Japan Conference on Molecular Architecture of Organic Compounds for Functional Designs, Fukuoka, Japan, 2006, March.
5. Hiroyuki Furuta, Yong-Shu Xie, Tatsuki Morimoto, Hiromitsu Maeda, "Anion Binding of N-Confused Porphyrins", ICPP-4, Rome, Italy, 2006, July.

研究課題別評価

1 研究課題名:

フォトクロミック情報処理システムの構築

2 研究者氏名: 松田建児

研究員: 谷藤尚貴 (研究期間 H.16.1~H.19.3)

研究員: 上村 忍 (研究期間 H.16.4~H.19.3)

3 研究のねらい:

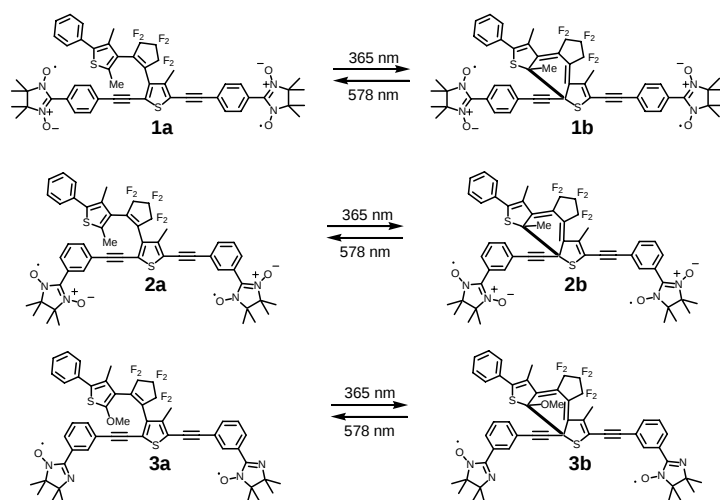
熱不可逆、高い繰り返し耐久性などの特徴を持つジアリールエテンをはじめとするフォトクロミック化合物は光の照射によって色、すなわち吸収スペクトルを可逆に変化させる化合物である。このことはフォトクロミック分子が本質的に双安定性を有していることを意味する。双安定な二つの状態の間では、吸収スペクトルだけでなく様々な物性が変化する。このことを積極的に利用すれば、光スイッチング分子が実現可能である。物性の変化を情報の変化としてとらえると、フォトクロミック反応による光スイッチングは、情報の光スイッチングを行っている事になる。一方で、フォトクロミック分子は情報の発信源としてだけでなく、情報伝達の媒体としてもとらえることができる(図1)。この視点に立てば、フォトクロミック反応により、情報のやり取りをスイッチングすることもできることになる。後者の考え方はより応用範囲が広く、分子を導電性ワイヤーとみなせば、フォトクロミック分子はスイッチに相当することになる。ここでは、このような光スイッチング分子としてのジアリールエテンに着目した研究を展開した。

4 研究成果:

(1) 磁氣的相互作用の光スイッチング

これまでに我々はジアリールエテンの開環体と閉環体とでの π 共役の結合様式の違いにより、ジアリールエテンで連結された2個のニトロニルニトロキンド間の磁氣的相互作用がフォトクロミック反応により、150 倍以上の効率で光スイッチされることを明らかにしてきた。しかし、ワイヤー分子を用いたシグナル伝達では、ジアリールエテン両端の共役鎖が長くなるとワイヤー部分のHOMO がオリゴマーの中心部分に集まってくるので、光反応量子収率が著しく低下するという問題点も明らかとなった。

そこでスイッチングユニットはオリゴマーの中央に配置し、外側にスイッチ部分をつなげる設計をとると良いことを着想し、**1a-3a**について検討を行った。これらの分子では、開環体では共役がつながっているためにラジカル間の磁氣的相互作用の強いON状態を取っているが、閉環することにより共役が sp^3 炭素により切れ、相互作用の弱いOFF状態を取ることが期待される。



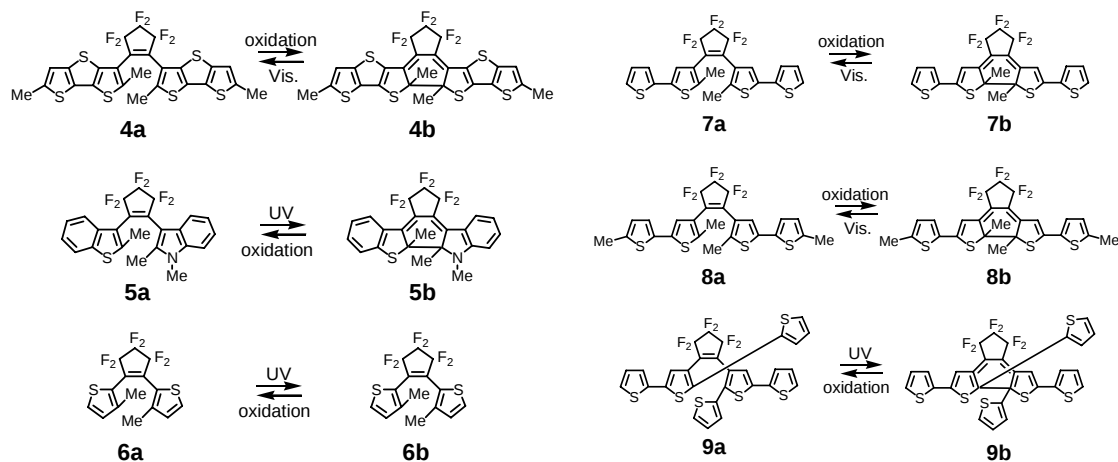
合成した **1a-3a** の光反応性について調べたところ、これらの光反応性は分子構造によって顕著な違いを示すことが明らかとなった。2つのニトロニルニトロキシドを両端のベンゼン環のパラ位で置換した **1a** では、紫外光照射時の変換率が非常に低かったのに対してベンゼン環のメタ位に置換した **2a** では 58% であった。これは **1a** では、両端のニトロニルニトロキシドが、キノイド構造をとりうる形でつながっているため、開環体の電子状態が変化しているためと考えられる。反応点のメチル基をメトキシ基で置き換えた **3a** では変換率は 82% まで向上した。これは、メトキシ置換することで、開環反応の量子収率が抑えられたために変換率が高くなったためと考えられる。

3a のフォトクロミック反応に伴う ESR スペクトル変化を測定した。開環体では 2つのイミノニトロキシド間に超微細構造定数より大きい交換相互作用が観測されたのに対して、閉環体では sp^3 炭素によって π 共役が切断されているために、交換相互作用は観測されず、孤立した 2つのイミノニトロキシドの ESR スペクトルを示した。線形のシミュレーションから見積もったスイッチング効率は 150 倍以上であった。

(2) ジアリールエテンの電気化学スイッチング

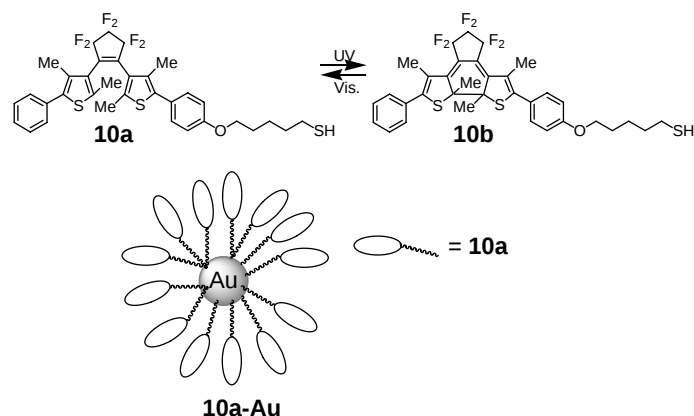
ジアリールエテンの光反応性については数多くの研究例があるが、その電気化学的挙動についてはいくつかの例があるに過ぎなかった。最近、我々はある種のジアリールエテンが電気化学的な酸化により異性化反応することを見出し、その反応機構の検討をすすめた。

検討した化合物を次ページに示す。**4** では電気化学的酸化により閉環反応が、**5,6** では電気化学的酸化により開環反応が進行することが明らかとなった。また、これらの反応性の違いを明らかにする目的で、カチオンラジカル状態の開環体と閉環体のエネルギー差を DFT 計算により求めたところ (B3LYP/6-31G*), カチオンラジカル状態で、開環体の方が安定な場合は電気化学的開環反応が、閉環体の方が安定な場合には電気化学的閉環反応が進行することが明らかとなった。また、このことは以前に報告されていた分子 **7,8,9** においても成り立つことが明らかとなった。このことは、電気化学開環反応と電気化学的閉環反応が、一般的に起こり、さらにこの 2つが相補的であることを示唆している。



(3) ジアリールエテン—金微粒子ネットワークでの電導性の光スイッチング

フォトクロミック分子をスイッチング素子として用いることを考えると、外部のシステムとのインターフェイスが必要になる。金属微粒子は、有機物と強い結合を作ること、粒径により物性をコントロールできること、微細加工に適していることなどから、インターフェイスとして適した性質を有している。しかし、金属微粒子上での光反応は、金属による反応のクエンチングが懸念される。そこで、金属微粒子上でのジアリールエテンのフォトクロミズムおよび電気伝導のスイッチングについて検討を行った。



上に合成した化合物を示す。金属には安定性に優れた金を用いた。ジアリールエテン **10a** は末端にチオール基をもち、アルキル基を導入することにより、ジアリールエテン部位と金微粒子を離すことにした。ジアリールエテン被覆金微粒子は塩化金酸を還元する Brust らの方法を用いて合成した。フォトクロミック反応前後での吸収スペクトル変化より、ジアリールエテンのみでは、変換率 87%で効率よいフォトクロミック反応を示すことがわかった。被覆金微粒子のスペクトルでは、金の表面プラズモンに由来する 520nm 付近の吸収が認められた。紫外光照射後によって、プラズモン吸収の存在に関わらず、フォトクロミック反応を示すことが明らかとなった。

以上の研究より、金微粒子上でもジアリールエテンのフォトクロミック反応が進行することが明らかとなった。しかし、電気伝導のスイッチングの研究に展開するためにはアルキル鎖は無い方が良い。そこで新しい分子設計として π 共役部分に直接チオール基の付いた化合物 **11a-12a** を合成した。片方だけにチオール基が付いた **12a** で被覆された金微粒子は反応速度の低下は認められたが、反応は進行した。そこで、両方にチオール基が付いた **11a** で金微粒子ネットワークを形成させ、櫛型電極の上において電導性の光スイッチングを試みた(図1)。

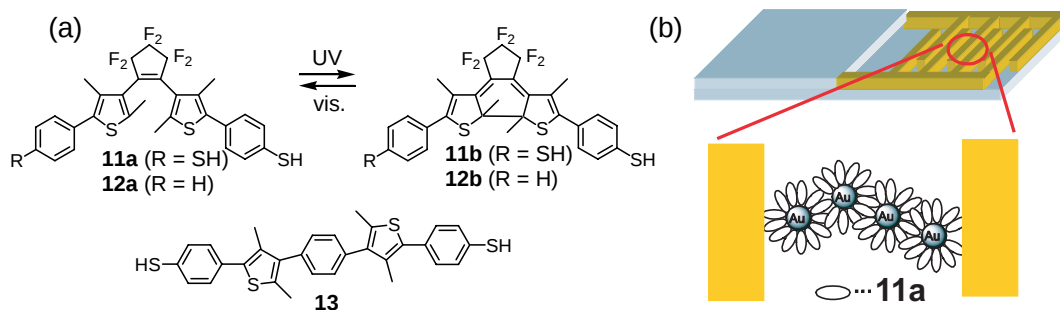


図1 (a) 電導性の光スイッチングに用いた分子と
(b) 櫛型電極上でのジアリールエテン金微粒子ネットワーク

電導性は紫外光の照射とともに増加し、可視光の照射で減少した。これは、磁性交換相互作用のスイッチングに中心的な役割を果たした π 共役系の組み換えが電気伝導にも有効に働いていることを示しており、情報伝達のスイッチングとして一般性を有していることを意味する。

5 自己評価:

磁気的相互作用の光スイッチングに端を発する情報処理システムの構築の基礎研究をナノデバイスの方向へ展開する研究を行った。新規分子開発と電流スイッチングシステムの開発において新しい成果が得られた。また、電気化学、超分子化学方面の新展開でも成果が得られ、本研究の広がりを予感させる。

6 研究総括の見解:

有機分子を用いて情報の伝達をスイッチングするという新しい視点で、いくつかの画期的な研究成果が得られた。フォトクロニズムをスイッチング機能の基盤として、ジアリールエテン誘導体を用いて新しい系を構築し、新しい情報伝達系を実証した。すなわち、磁氣的相互作用のスイッチングあるいは電導性のスイッチングなど画期的な現象を持つ系を創出し、新しいデバイス設計の可能性を示した。さらなる展開として、ジアリールエテン系ではない全く新しい構造を持つネットワークの構築が期待される。

7 主な論文等:

(1) 論文(原著論文)発表 18件

[主要なもの5件]

1. T. Hirose, K. Matsuda, M. Irie
"Self-Assembly of Photochromic Diarylethenes with Amphiphilic Side Chains: Reversible Thermal and Photochemical Control"
J. Org. Chem. **2006**, *71*, (20), 7499-7508. (2006, 9) (cover picture)
2. H. Yamaguchi, M. Ikeda, K. Matsuda, M. Irie
"Photochromism of Diarylethenes on Gold and Silver Nanoparticles"
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2006**, *79*, (9), 1413-1419. (2006, 9)
9. N. Tanifuji, M. Irie, K. Matsuda
"New Photoswitching Unit for Magnetic Interaction: Diarylethene with 2,5-Bis(arylethynyl)3-thienyl Group"
J. Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, (38), 13344-13353. (2005, 9)
14. K. Higashiguchi, K. Matsuda, N. Tanifuji, M. Irie
"Full-Color Photochromism of Fused Dithienylethene Trimer"
J. Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, (25), 8922-8923. (2005, 6)
18. K. Matsuda, K. Takayama, M. Irie
"Photochromism of Metal Complexes Composed of Diarylethene Ligands and Zn(II), Mn(II), and Cu(II) Hexafluoroacetylacetonates"
Inorg. Chem. **2004**, *43*, (2), 482-489. (2004, 1)

(2) 特許 1件

発 明 者: 松田建児、廣瀬崇至、入江正浩

発明の名称: フォトクロミック材料

出 願 人: 科学技術振興機構

出 願 日: 2005.3.10

(3) 受賞 2件

平成16年 3月 日本化学会進歩賞

平成18年10月 野副記念奨励賞

(4) 招待講演 16件

[主要なもの5件]

1. K. Matsuda
"Information Processing Using Diarylethene Photoswitching Unit"
The 2nd Taiwan-Japan Conference on Molecular Architecture of Organic Compound for Functional Designs
Fukuoka, Japan, March 24, 2006

2. K. Matsuda, M. Irie

"Photoswitching of Magnetic Interaction Using Diarylethene Photochromic Spin Coupler"

9th International Conference on Molecule-based Magnets (ICMM2004)

Tsukuba, Ibaraki, Japan, October 8, 2004

3. 松田建児

「フोटクロミック化合物を用いる情報処理」

第43回化学関連支部合同九州大会有機合成化学協会九州山口支部推薦依頼講演

北九州市、2006年7月8日

4. 松田建児

「ジアリールエテンの構造制御型フोटクロミック反応」

2005年日本化学会西日本大会ミニシンポジウム「有機機能物質化学の新展開」

山口県宇部市、2005年10月22日

5. 松田建児

「スイッチング素子としてのジアリールエテンの新局面」

日本化学会第85春季年会特別企画「有機光化学の新展開」

横浜市、2005年3月29日

研究課題別評価

1 研究課題名：

“生体高分子組織化の可逆的制御と機能材料への展開 - がん細胞特異的遺伝子治療薬創成を目指して - ”

2 研究者氏名：和田 健彦

研究員：佐藤 博文 （研究期間 H. 16. 04～H. 18. 03）

3 研究のねらい：

本研究はアンチセンス法などの遺伝子治療において、外部刺激により核酸認識制御機能を有する人工核酸を用いる事により、遺伝子治療機能の積極的かつ動的制御という新しい概念を導入し、正常細胞では機能することなく、がん細胞でのみ治療効果を発現するのみならず、極初期の「見えないガン細胞においても抑制機能を発現しうる」次世代の遺伝子治療薬として期待される人工核酸の創製を目指した。

4 研究成果：

我々は、化学者の視点から遺伝情報発現の積極的な制御に取り組み、がん細胞に特有の細胞内環境変化をトリガーとし、がん細胞内でのみ遺伝情報の発現抑制機能を発揮する「がん細胞特異的遺伝子治療薬創製」に対する方法論の開発を目指した。

(1) 刺激応答性人工核酸の固相合成法の確立

生体適合性と高い細胞膜透過性を有し、がん細胞特異的遺伝子治療に適用可能なペプチドリボ核酸 (PRNA) 誘導体合成のためには、従来の煩雑かつ時間を要する溶液法ではなく、簡便かつ高収率合成法の確立が必要不可欠である。このような観点から、我々は PRNA オリゴマー合成にペプチド固相法の適用を検討した。一般的な Boc 法では、脱保護過程における酸性条件下で脱プリン化反応の進行が観測されたため、温和な弱塩基性条件下で脱保護を行う Fmoc 法に変更し、種々の配列を有する 24 量体程度のオリゴ PRNA の簡便かつ高収率合成法を確立した。さらに固相法による DNA と PRNA をハイブリッド化した DNA-PRNA キメラ分子の合成にも取り組み、DNA 合成用 CPG 樹脂上での DNA-PRNA キメラ分子の合成法を確立した。固相合成法の確立により、PRNA 主鎖骨格への機能性アミノ酸や、ペプチド核酸 (PNA) そして DNA の簡便な導入が可能となった。

(2) PRNA とターゲット RNA の可逆的錯体形成・解離制御

PRNA は相補的 DNA/RNA と塩基配列特異的に安定なコンプレックスを形成することが明らかとなったので、外部因子による可逆的な錯体形成・解離制御に取り組んだ。PRNA・RNA 錯体形成系に、ホウ砂を添加することにより、*anti*→*syn* 配向変化に基づき安定に形成されていた PRNA・RNA 錯体は迅速かつ高効率に解離し、錯体形成の *on*→*off* 制御が達成された。つぎにホウ酸添加系の溶液 pH を 7.2 から 6.2 に調整すると、淡色効果は再び回復し、ホウ砂添加前と同じ T_m が観測され、塩基部の *syn*→*anti* 配向優先変化に伴い、PRNA・RNA 錯体の再形成が確認された。すなわち PRNA はホウ砂存在下、僅か 1 程度の pH 変化を外部因子とし RNA との錯体形成機能の可逆的制御能を有することを明らかとした。

このように PRNA は、ホウ酸存在下 pH などを外部刺激として、標的 RNA との錯体形成・解離の可逆的制御が可能な次世代の遺伝子治療薬としての潜在能力を有することは明らかとなったが、現実的な遺伝子治療薬として応用するには、1) 効果的な細胞内移行を実現するため高い細胞膜透過性の付与、2) 細胞内へのホウ酸類の投与方法・投与濃度、3) 触媒量で効果的な遺伝子治療薬として機能するため、標的 RNA のみを選択的に分解する RNase H の基質となることが必要、など未だ問題を有している。我々は、これらの問題解決のため、PRNA と各種分子素子との融合による、第2世代の PRNA の合理的設計・合成に取り組んだ。

(3) 高い細胞膜透過性を有する PRNA の開発

PRNA に細胞膜透過性を付与するため、高い細胞膜透過性を示すアルギニンと、 α -PRNA 骨格に組み込んだ新規 PRNA の設計・合成について検討した。アルギニンは、塩基性アミノ酸であり、塩基間水素結合に基づく核酸認識に加え、DNA 骨格の負電荷との分子間静電相互作用による、より安定なコンプレックス形成が期待されるだけでなく、ホウ酸添加に伴い標的 RNA との分子間水素結合・分子間静電相互作用いずれもが協同的

に分子内相互作用に変化することも期待され、安定なコンプレックス形成と迅速な錯解離機能を有する遺伝治療薬として期待される。アルギニンを組み込んだ α -PRNAオリゴマー(Arg- α -PRNA)も、ホウ砂の添加により効果的に塩基部の $anti \rightarrow syn$ 配向制御可能で、pHにより塩基部配向の可逆的制御も達成可能であることがCDスペクトル測定より明らかとなった。RNAとの錯体形成についてUV、CDスペクトルにより検討した結果、静電相互作用が十分発現すると予想される低塩濃度溶液中で、Arg- α -PRNAは相補的RNAと、塩基配列特異的に安定な錯体を形成することが明らかとなった。さらに、ホウ酸類を添加すると錯体は迅速に解離し、可逆的な錯形成・解離制御可能であることも示された。

これらの知見を踏まえ、実際に細胞への導入効率について検討した。蛍光標識Arg- α -PRNAのDMSO溶液をHeLa細胞培養液に添加し、共焦点レーザー顕微鏡によりその導入を観察した結果、非常に高効率に細胞内に取り込まれることが明らかとなった(図1)。エンドサイトシスで30分以内に高効率に取り込まれ、細胞毒性は観測されなかった。また、細胞導入効率が非常に高いことが知られているアルギニン8量体と同時に添加した系においても、アルギニン導入 α -PRNAがほぼ同量細胞内に導入されることが明らかとなり、高効率遺伝子治療薬として機能することが期待される。

(4) 配向規制因子としてフェニルボロン酸を導入した PRNA の合成

外部因子として細胞内へのホウ酸類の投与方法・投与濃度の問題を解決するため、4-カルボキシフェニルボロン酸(CPBA)をリシンの側鎖に縮合させ、これを PRNA に導入することにより、ホウ酸を塩基部配向規制因子として内部因子化した新規 α -PRNA を設計・合成した(図2)。

この新規モデルでは、安定な分子内ホウ酸エステル形成が期待される塩基性～中性リン酸緩衝液中で塩基部は syn 配向を優先するのに対し、酸性溶液中では分子内ホウ酸エステルが解離し $anti$ 配向が誘起され、細胞内のpH変化による核酸認識制御が期待される。しかし、この新規PRNAオリゴマーの固相合成において、縮合効率の大幅な低下が観測されたので、原因と考えられるボロン酸部をピナコール保護したフェニルボロン酸モノマーを合成し、これをFmoc-固相合成に用いることにより効率的なPRNAオリゴマー合成が可能になった。次にフェニルボロン酸への置換基導入による認識制御発現pH

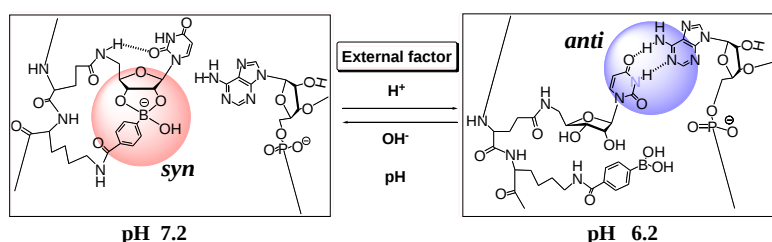


Figure 2. Reversible nucleobase orientation control of PRNA by pH

の調整についても検討した。種々の置換基を導入したフェニルボロン酸誘導体によるPRNAモノマーの塩基部配向制御のpH制御を、CDスペクトルを用いて検討したところ、電子求引性置換基を導入することにより結合定数が増大し、錯体解離pHの酸性側へのシフトが観測された。置換基効果を検討した結果、結合定数/解離発現pHは概ねハメット則に従って変化し、ある程度論理的設計が可能であることが示された。一方、CPBAを ϵ 位に導入したBoc-リシン誘導体を、ピナコールと真空下冷却混合撹拌することにより、簡便にボロン酸部をピナコール保護したCPBAモノマーを得た。N末保護基をFmoc基に変換した後、ピナコール保護Fmoc-CPBAモノマーを用いることにより、通常のFmoc固相合成法を用いても効率よくPRNAオリゴマー合成が可能となることが明らかとなった。

(5) PRNA-DNAキメラ分子の設計と合成

PRNAは、天然核酸と塩基特異的に安定な錯体を形成し、高い水溶性、高い酵素耐性を示す。しかし、mRNAとの錯体がRNaseHの基質となる可能性は低いという問題点があり、アンチセンス分子として作用するには細胞質内のmRNAの等量以上必要となる。一方、DNAは酵素耐性の低いリン酸ジエステル部位を有しているが、mRNAとの錯体がRNaseHの基質となり、触媒量のアンチセンス分子で大きな効果が発現することが期待できる。また、PRNAは三重鎖を形成せず、アンチジーン遺伝子治療法への適用は出来ないが、安定な三重鎖を形成するペプチド核酸(PNA)との複合化により、アンチジーン法への展開も期待される。

このような背景を踏まえ、新規なアンチセンス分子ならびにアンチジーン分子設計に取り組んだ。アンチセンス分子としてDNAの両末端にPRNAを導入した新核酸モデルであるPRNA-DNA-PRNAキメラ分子を設計した(図3)。このキメラ分子は、両末端に高い酵素耐性のPRNAを有するので細胞内で exo -ヌクレアーゼなどにより

分解されず、mRNAとの錯体を安定に形成することができ、DNA部分と mRNA 錯体が RNase H の基質となり触媒量で効果的なアンチセンス機能の発現が期待できる。また、PRNA 糖部 2',3'-水酸基が外部因子として添加するホウ酸と架橋構造を形成することによりターゲット RNA と錯形成・解離の可逆的制御が期待される。このため、PRNA-DNA キメラ (PD) ならびに PNA-PRNA-DNA キメラ (PPD) の合成ならびにホウ酸を外部因子とした、可逆的な核酸認識制御と RNaseH 活性制御について検討した。

まず、PPD の DNA 部位は 5'-モノメトキシ-アミノチミジンのホスホロアミダイトを用いて、DNA 合成機による固相合成により 5' 末端にアミノ基を有する DNA オリゴマーを合成した。次に、この Fmoc-PRNA モノマーならびに PNA モノマーを固相上の DNA オリゴマーにペプチド固相合成により逐次導入し、HPLC を用いて単離・精製し、MALDI-TOF Mass により同定確認した。

PPD と相補的配列を有する RNA の融点は DNA/RNA の融点と比べて 6 度高く、PPD は RNA 特異的に安定な錯体を形成することが明らかとなった。次に PPD/RNA 錯体の、RnaseH 切断活性について検討した。PPD/RNA 錯体の RNA は、DNA/RNA 錯体の RNA が 72% だけ切断される条件下で、95% 切断され、PPD/RNA は DNA/RNA に比較してより高い RnaseH 活性を有することが示された。

以上の結果より、PPD は RNA 特異的に安定な錯体を形成し、PPD・RNA 錯体は RNaseH 活性を有し、触媒量で効果的な遺伝子治療薬として機能する可能性を有することを明らかとした。

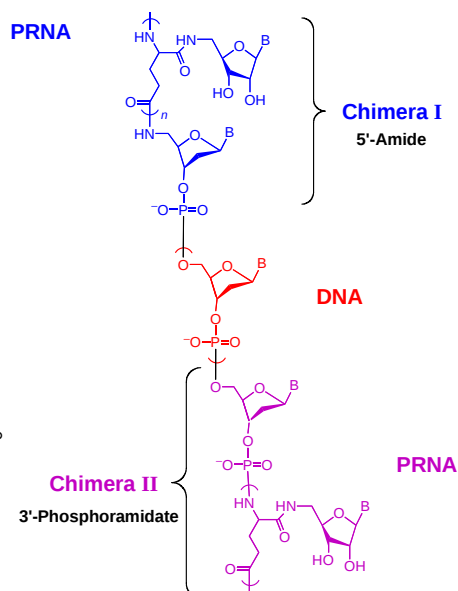


Chart 3 Structure of PRNA-DNA chimera.

以上ペプチドリボ核酸は、アルギニンとの複合化により高い細胞膜透過性を付与できること、フェニルボロン酸との複合化により pH のみを外部因子とし、わずか 1 程度の pH 変化によりターゲット RNA との錯体形成・解離を可逆的に制御可能であること、DNA と複合化することにより RNaseH 活性の付与が可能なことを明らかとした。最近ガン細胞の細胞質 pH は、シアル酸などの酸性多糖の過剰発現などにより正常細胞の細胞質 pH7.2 より低下し、6.2~6.5 であることが報告された。この報告に基づく、フェニルボロン酸導入 PRNA は正常細胞内では *syn* 配向を優先し、遺伝子治療薬として作用しないのに対し、がん細胞の酸性細胞質内においては、分子内ホウ酸エステルが解離し、遺伝子治療薬として機能することが期待できる。つまり本系は、現在切望されているガン細胞特異的遺伝子治療薬への展開を可能とする方法論であり、現在細胞レベルでの実証実験を計画中である。

以上のように我々は、がん細胞特異的遺伝子治療薬開発を目指し、ペプチドリボ核酸 (PRNA) 誘導体という新しいカテゴリーの分子の合理的設計に取り組み、いくつかの具体例でその有効性を実証した。この方法論は一般性を有し、次世代の遺伝子治療薬のみならず、DNA チップなどの遺伝子診断薬や分子生物学への応用も可能であり、今後さらなる展開を検討していきたい。

5 自己評価：

ホウ酸を外部因子とし、塩基部配向変化を駆動力とするターゲット DNA との錯体形成解離機能を有するペプチド核酸 (PRNA) を核とし、当初目的としたホウ酸の内部因子化、DNA との複合化したキメラ分子による RNaseH 活性の付与、細胞内環境変化によるターゲット RNA との錯体形成・解離制御を実現することに成功した。さらに、本領域の二木史朗研究員との協同研究により、アルギニンを分子内に組み入れることにより高い細胞膜透過性付与にも成功した。このアルギニン導入キメラ分子は、RNA 特異的に安定な錯体を形成することも明らかとなり、当初予定よりアンチセンス分子として優れたポテンシャルを有する化合物の合成に成功した。以上の結果に基づき、アンチセンス分子に求められる機能をモジュール化し、各モジュールの論理的組み合わせによる、アンチセンス分子の合理的な設計指針を提案でき、まだまだ臨床応用するためには克服べき問題も多いものの、当初予定以上の成果が得られたものと確信する。ただ、研究期間内に *in vivo* における機能評価実験を実施すべく努力したが、期間内には実現できなかったのは残念であった。今後、細胞内実験にも取り組み本方法論の有効性に対する実証実験に取り組んでいきたい。

6 研究総括の見解：

分子レベルの精密な視座から、遺伝情報発現の積極的な制御に取り組み、がん細胞を標的とする特異的遺伝子治療薬創製に向けての開発指針を確立しようとしたものである。この観点から、多くの有用な知見が蓄積された。特に、刺激応答性合成核酸、PRNAとターゲット錯体形成・解離機構、の解明と配向規制因子内部素子化など注目に値する成果が多い。このうちの膜透過性PRNAの研究では、本さがけ研究の他のメンバーとの共同研究を通じて良い成果に至った点は、特筆に価する点であろう。

実際の応用はもとよりたやすいことでないが、予想される困難点の整理と明確化が望まれる。

。

7 主な論文等：

論文（全 21 報）

- (1). Active Control of DNA Recognition Behavior of α -Peptide Ribonucleic Acids Containing Basic Amino Acid Residues by External Factors,
T. Wada, H. Sato, M. Kikkawa, Y. Inoue,
Biopolym., in press.
- (2) Synthesis of Peptide Ribonucleic Acid Consisting of D- and L- α -Glutamic Acid as a Backbone Structure,
T. Wada, Y. Hashimoto, H. Sato, and Y. Inoue,
Nucleic Acids Res., **32**, 27-28 (2004).
- (3). A 5'-Amino-5'-deoxyribonucleoside Containing Nucleic Acid Model for External Reversible Control of Recognition Behavior through *anti-syn* Orientational Switching of the Nucleobase Induced by Borate Esterification of the *cis*-2',3'-Diol,
T. Wada, H. Sato, N. Minamimoto, and Y. Inoue,
Biopolym., **76**, 15 (2004).
- (4). Active control of DNA recognition behavior of α -peptide ribonucleic acids containing basic amino acid residues by external factors,
H. Sato, T. Wada, and Y. Inoue,
J. Bioactive and Compatible Polym., **19**, 65 (2004).
- (5). Solid-Phase Synthesis of Peptide Ribonucleic Acids (PRNA),
T. Wada, H. Sato, Y. Hashimoto, and Y. Inoue,
Tetrahedron, **59**, 7871 (2003).

特許

- ・アンチセンス分子及びそれを用いた遺伝子機能発現の制御方法：和田健彦、井上佳久
PTC 国際特許出願 平成 16 年 6 月 現在審査中
- ・ヌクレオシド誘導体：井上佳久、和田健彦
PTC 国際特許出願 平成 16 年 6 月 現在審査中

受賞

該当なし

招待講演

- ・第18回名古屋カンファレンス 招待講演者（Jan. 18～19, 2007, 名古屋大学・野依記念交流会館）
- ・International Congress on Nanobiotechnology & Nanomedicine (NanoBio2006; June 19-21, 2006, San Francisco, USA) Invited Speaker.
- ・PACIFICHEM (Dec. 15～19, 2005, Hawaii, USA)
Peptide ribonucleic acids (PRNA): A novel strategy for active control of DNA recognition through borate ester formation (Boronic Acids: Synthetic and Biological Applications (#273) ; Invited Speaker)
- ・第 84 日本化学会春季年会（March 26～29, 2004, 関西学院大学）
「特別企画・核酸機能化への化学的新展開：ポストゲノムの生命化学」招待講演者
- ・6th International Biorelated Polymers Symposium (IBPS2004) , (Aug. 22-26, Philadelphia, USA) Invited Speaker.