

平成21年 5月29日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18750033
 研究課題名（和文）光学活性ヘリセンからなる分子バネによるDNA認識能の発現および物性
 研究課題名（英文）Development of DNA Recognition Abilities Based on Molecular Springs
 Derived from Optically Active Helicenes
 研究代表者
 大須賀 秀次（OSUGA HIDEJI）
 和歌山大学・システム工学部・准教授
 研究者番号：50304184

研究成果の概要：本研究では、らせん型化合物ヘテロヘリセンの新規な物性の発現を目指すことを目的とした。DNA との相互作用に関しては、特にヘテロヘリセン誘導体のテロメラーゼ阻害活性を中心に調べた。その結果、硫黄原子で架橋した[7]ヘテロヘリセン誘導体のみに特異的に高い阻害活性が見られた。一方、ヘリセン分子の分子バネの性質を利用し、高旋光性材料の合成および、クラウンエーテル部位を有する新規ホスト材料の合成に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	1,100,000	0	1,100,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	330,000	3,930,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：ナノ材料、合成化学、分子認識、らせん化合物、ヘリセン、比旋光度、DNA、テロメラーゼ

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、ヘリカルな複素環化合物であるヘテロヘリセンジオールが伸び縮みすることにより、ゲスト分子を取り込み、クラスレートを形成することを研究開始時までに報告してきた。これは、剛直と考えられていた縮合多環芳香族化合物であるヘリセンが柔軟に構造を変化させ、いわば「分子バネ」としての性質を有していることを示している。

ヘリセンは約三千度にも達する高い比旋光度を有しており、構造変化に応じて比旋光

度に変化することもそれまでに明らかとしているため、ヘリカル π 電子系が持つ特異な機能が発現された好例と言える。研究代表者らの従来の研究では、光学活性ヘリセンの合成に重点を置いてきたため、合成したヘリセンの応用に関する研究については、ほとんど研究を行ってこなかった。そこで、この「分子バネ」としての性質を利用した材料への展開を目指し、研究をさらに発展させることを背景として、本研究の申請に至った。

2. 研究の目的

ヘリセン分子の「分子バネ」としての性質を利用し、適切な官能基を柔軟なヘリセン構造に導入すれば、らせん構造を持つヘリセン分子がらせん構造を持つDNAを認識し、新たな抗ガン剤の開発にもつながる特異な機能性材料を創製できると考え、本研究の申請に至った。

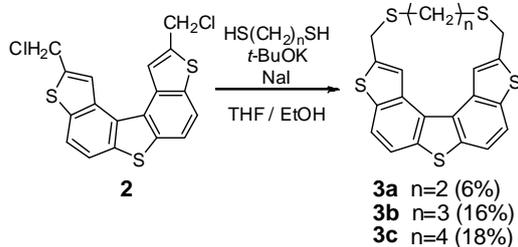
3. 研究の方法

本研究では、まず(1)光学活性ヘテロヘリセンを合成し、(2)DNAの認識に適した各種官能基を導入したあと、(3)各種DNAとの相互作用をCDスペクトルにより検討し、(4)相互作用が見られるものについてはテロメラーゼ阻害作用を調べる。また、(5)得られた研究結果を官能基の選択にフィードバックし、新たな誘導体を合成するという手法により、研究を進めていくことにした。

本研究の期間内では、特に(1)新規光学活性ヘリセン誘導体を合成すること、(2)光学活性ヘリセンのらせんピッチ(180°回転したときの層の厚み)とDNA認識能との関係、ならびに(3)ヘリセンのらせんの向きとDNAのらせんの向きとの関係について重点的に明らかにしていくことにした。

4. 研究成果

(1) われわれはこれまでに架橋した[7]ヘテロヘリセン**1**が高いテロメラーゼ阻害活性をもつことを示してきたが、テロメラーゼ阻害活性の非常に高い化合物として知られるテロメスタチンと同様に、化合物**1**は平面構造に近い環状構造を有している。そこで、より平面に近い構造をもつ[5]ヘテロヘリセンから架橋した[5]ヘテロヘリセン誘導体**3a-c**を合成、構造解析を行い、テロメラーゼ阻害活性を調べることにした。



上図の経路で合成した化合物**3b**および**3c**について、X線結晶構造解析を行ったところ、その立体構造を明らかにすることができた(Figure 1)。**3b**のヘリセン部分はほぼ平面構造であるが、スペーサー部分が平面からずれた

折れ曲がり構造となった。**3c**ではヘリセン部分かららせん構造を形成しており、末端チオフェンの二面角は32°であった。この違いはスペーサーの長さによる影響であると考えられる。合成した**3a-3c**のテロメラーゼ阻害活性について調べたが、活性は見られなかった。おそらく平面構造から外れた構造を有していること、および芳香環の数が減ってDNAとの $\pi-\pi$ 相互作用が減少したことが、その理由の一部と考えられる。

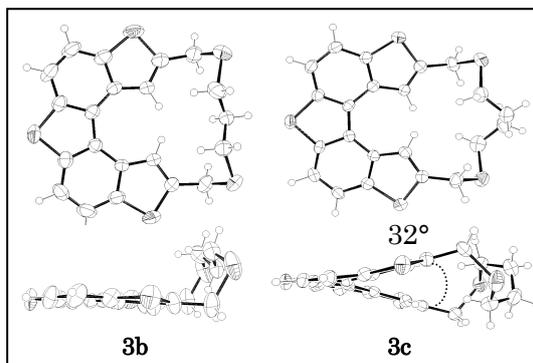
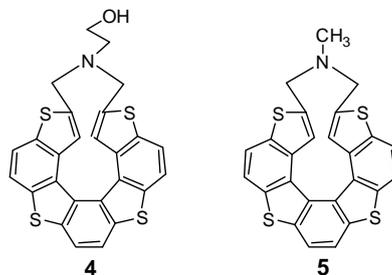


Figure 1. X線結晶構造解析の結果

(2) 一方、生体内で高い細胞活性を示す必要があることを考えると、水溶性が高い化合物である必要があると考えられる。また、DNAのリン酸部位との相互作用を考えると、硫黄ではなく、窒素で架橋した誘導体が有効と考えられる。そこで、化合物**4**および化合物**5**を合成することにした。



合成した各種化合物**4**および**5**について、テロメラーゼ阻害作用を調べたところ、阻害活性が全く見られなかった。これらのことから、リード化合物である化合物**1**のみが、特異的に強いテロメラーゼ阻害活性を示すことが明らかになった。

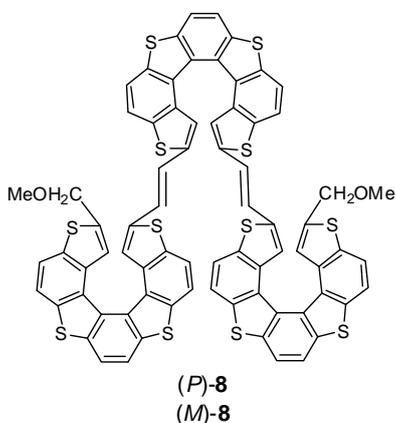
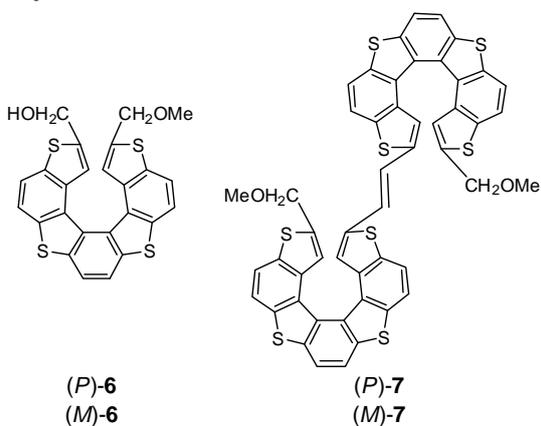
化合物**1**のみがなぜ高いテロメラーゼ阻害作用を示すのかに興味を持たれるが、現時点では詳細は不明である。

(3) われわれは、これまでにシリル基をスペーサーとしたヘリセンコポリマーを合成したが、比旋光度とCDスペクトルに大きな変化は見られなかった。これは、フレキシブルなシリルスペーサーのために、ポリマーが溶液中でランダムコイル構造をとっており、モ

ノマーと同じような構造および配置で存在しているためと考えられる。

そこで、ヘリセンの構造を固定化し、さらに π 共役を拡張することができればさらなる比旋光度の上昇が実現できるものと考え、 π 共役を持つオレフィン結合を用いて光学活性なヘリセンダイマー (*P*)-7, (*M*)-7 およびトリマー (*P*)-8, (*M*)-8 を合成した (Scheme 1)。なお、末端を保護し、溶解性の向上を図るため、末端にメトキシ基を導入した。

次に各化合物の比旋光度を測定したところ、(*M*)-6 では -2250° , (*M*)-7 では -3720° , (*M*)-8 では -5830° となり、ヘリセンユニットが増えるにつれ比旋光度が約 1.6 倍に増加した。*P* 体についてもほぼ同様の変化が見られた。



比旋光度の変化と π 共役の拡張との関係を考察するために UV スペクトルと CD スペクトルを測定した (Figure 2)。ダイマー (*M*)-7 は UV および CD スペクトルにおいてモノマー (*M*)-6 に比べて長波長側にシフトした。これは安定な *trans* 構造をとっているオレフィン結合によって π 共役が拡張したためと考えられる。一方、トリマー (*M*)-8 ではダイマー (*M*)-7 に比べて全体的にごくわずかしかな長波長側へシフトしなかった。これはダイマーからトリマーへの変化では π 共役がほとんど拡張していないことを示しているが、比旋光

度は約 1.6 倍に増加した。これらのことから、比旋光度の増加には π 共役系で結合させることよりも、構造を固定化させることの方がより重要であるということが考えられる。

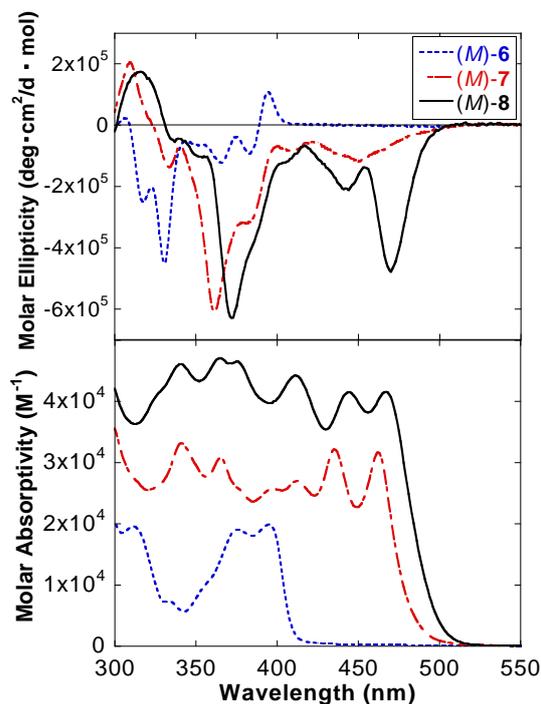
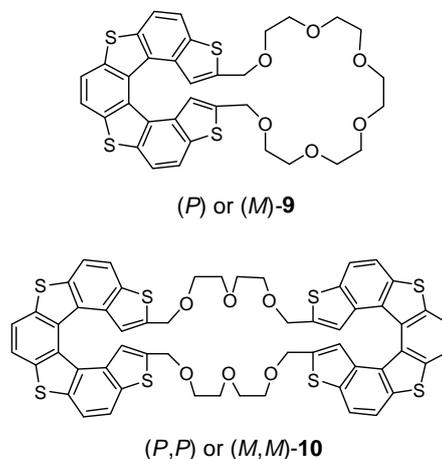


Figure 2. ヘリセンユニットの数による UV, CD スペクトルの変化

(4) われわれは、以前から [7]チアヘテロヘリセン誘導体の合成と物性に関する研究を行ってきており、これまでに各種官能基を有する光学活性 [7]チアヘテロヘリセンの合成に成功している。また、これらのヘリセンが周囲の環境に応じてばねのように伸び縮みする性質を報告してきた。

本研究では、この光学活性 [7]チアヘテロヘリセンにクラウンエーテル部位を導入することで、以下の図のような環状キラルホスト分子を合成した。



この光学活性ヘリセン (*M*)-9, (*P*)-9 を用いて、キラルなアミノ酸誘導体に対する不斉認

識能を調べた。まず、ヘリセン分子に対するフェニルグリシンメチルエステルとアラニンメチルエステルの過塩素酸塩の当量を変えながら、¹H NMRの測定を行った。ベンジル位に位置するメチレンプロトンのケミカルシフトの変化を元に錯体の安定度定数を求めた結果、フェニルグリシンメチルエステル塩からアラニンメチルエステル塩にゲスト分子を変えることで、安定度が3倍程度上昇した。これは、ゲスト分子の不斉炭素中心に隣接する置換基がフェニル基からメチル基に変わることによる立体的な効果に起因すると考えられる。また、(M)-9と(P)-9では、キラルなアラニンメチルエステル塩に対して、異なる認識能を示すことが明らかとなった。

Host	Guest hydroperchlorate	Complexation constants [M ⁻¹]
(P)-9	(R)-Ph-Gly methyl ester	$0.86 \times 10^3 \pm 0.92 \times 10^2$
(M)-9	(R)-Ph-Gly methyl ester	$1.07 \times 10^3 \pm 1.70 \times 10^2$
(P)-9	(S)-Ala methyl ester	$3.10 \times 10^3 \pm 1.80 \times 10^3$
(M)-9	(S)-Ala methyl ester	-

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計17件)

- ① 大須賀秀次・久保田薫・坂本英文、複数の光学活性[7]ヘテロヘリセン部位を有するクラウンエーテルの合成とカチオンに対する配位挙動、日本化学会第89春季年会、2009年3月27日、日本大学
- ② 田中健一・大須賀秀次・三戸祐太・篠原憲一・杉山弘・坂本英文、架橋型[5]ヘテロヘリセンの合成・構造および物性、日本化学会第89春季年会、2009年3月27日、日本大学
- ③ 田中健一・大須賀秀次・三戸裕太・篠原憲一・杉山弘・坂本英文、架橋型ヘテロヘリセンの合成・構造およびDNAとの相互作用、第35回有機典型元素化学討論会、2008年12月11日、首都大学東京
- ④ 久保田薫・大須賀秀次・坂本英文、[7]ヘテロヘリセンをキラルユニットとしてもつクラウンエーテルの合成とカチオンに対する配位挙動、第38回複素環化学討論会、2008年11月22日、広島県民文化センターふくやま
- ⑤ 大須賀秀次・糸川利裕・田中和彦・坂本英文、高い旋光性を有する光学活性ヘテロヘリセンオリゴマーの合成と物性、日本化学会第88春季年会、2008年3月29日、立教大学
- ⑥ 久保田薫・大須賀秀次・坂本英文、クラウンエーテル部位を有する光学活性[7]ヘテ

ロヘリセンの合成とカチオンに対する配位挙動、日本化学会第88春季年会、2008年3月26日、立教大学

⑦ 久保田薫・大須賀秀次・坂本英文、クラウンエーテル部位を有する光学活性[7]ヘテロヘリセンの合成と構造・機能、第34回有機典型元素化学討論会、2007年12月13日、大阪大学

⑧ 堀井靖夫・大須賀秀次・田中和彦・坂本英文、光学活性ビスジアミノアルキル[7]ヘテロヘリセンの合成および銅イオンへの配位挙動、第27回有機合成若手セミナー、2007年11月15日、京都大学

⑨ 糸川利裕・大須賀秀次・田中和彦・坂本英文、光学活性なヘテロヘリセンダイマーおよびトリマーの合成とその光学特性、第37回複素環化学討論会、2007年10月18日、長野市

⑩ H. Osuga, T. Itokawa, K. Tanaka, H. Sakamoto, Synthesis and Properties of Heterohelicene Oligomers with High Optical Rotational Values, 12th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-12)、2007年7月24日、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場

⑪ 久保田薫・大須賀秀次・坂本英文、クラウンエーテル部位を有する光学活性[7]ヘテロヘリセンの合成と機能・物性、日本化学会第87春季年会、2007年3月27日、関西大学千里山キャンパス

⑫ 森田篤史・大須賀秀次・田中和彦・坂本英文、官能基を有する多環ヘテロヘリセンの合成、日本化学会第87春季年会、2007年3月26日、関西大学千里山キャンパス

⑬ 糸川利裕・大須賀秀次・田中和彦・坂本英文、 π 共役を拡張した光学活性なヘテロヘリセンの合成と機能・物性、日本化学会第87春季年会、2007年3月26日、関西大学千里山キャンパス

⑭ 堀井靖夫・大須賀秀次・田中和彦・坂本英文、光学活性ビスジアミノアルキル[7]ヘテロヘリセンの合成および物性、日本化学会第87春季年会、2007年3月25日、関西大学千里山キャンパス

⑮ 木村圭喜・大須賀秀次・田中和彦・坂本英文、光学活性ポリヘテロヘリセンの合成とその機能物性、第33回有機典型元素化学討論会、2006年12月9日、福岡大学

⑯ 徐岩・山崎慎也・大須賀秀次・杉山弘、The recognition of higher-order G-quadruplex by chiral cyclic-helicene molecules、第33回核酸化学シンポジウム、2006年11月21日、大阪大学コンベンションセンター

⑰ 大須賀秀次・糸川利裕・田中和彦、Synthesis and Properties of Heterohelicene Dimer with High Optical

Rotational Values、22th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-22)、2006年8月24日、大宮ソニックシティー

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大須賀 秀次 (OSUGA HIDEJI)
和歌山大学・システム工学部・准教授
研究者番号：50304184

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：