

平成 30 年 8 月 31 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26410094

研究課題名(和文) 非相補塩基対を用いたナノ微粒子の合成と位置制御

研究課題名(英文) Programmed-Alignment of Molecules Using Mismatched DNA Template

研究代表者

湯浅 順平 (YUASA, Junpei)

東京理科大学・理学部第一部応用化学科・講師

研究者番号：00508054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的はミスマッチDNAをテンプレートに利用した分子の精密プログラミング配列技術の確立である。その目的達成のため、以下の目標を設定し研究を行った。その結果、ミスマッチDNAと相互作用する幾つかの平面性金属錯体の開発に成功した。その例として、ベンゼン環にジケトナート配位部位を2つ有する架橋型配位子に対して3当量の希土類イオン(Eu^{3+} , Y^{3+} , Yb^{3+})を反応させM2L3型の前駆体錯体を合成した。この前駆体錯体に三座の補助配位子としてキラルビスオキサゾリン配位子をM2L3型の前駆体錯体に対して2当量反応させることで、平面性の4核希土類錯体を合成した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research project is programmed-alignment of molecules using mismatched DNA template. To this aim, we have developed various planer type complexes that might be accessible for the mismatched DNA template. Through this research project, we obtained the several successful results, including, ratiometric luminescence thermometry (Chem. Com. 2014; Dalton Transactions, 2018), D2-Symmetrical Alternating Circular Helicate (JACS 2018), smart sensing methodology for object identification (Angewandte Chem 2018), Chiral Supramolecular Polymerization of lanthanide complexes (Chem. Com. 2016), and also novel photoactivatable lanthanide complexes (Chem. Com. 2017).

研究分野：光化学

キーワード：超分子 円偏光 配列 配位化合物

1. 研究開始当初の背景

ボトムアップ方式による分子デバイスを実現可能とするためには、機能性分子をプログラミング配列し複雑なパターン形成を可能にする分子技術が必要である。その方法の一つとして従来は、自己組織化を利用した分子配列制御が行われて来た。しかし研究開始前には以下の問題点があった。

問題点 1: 0.5~数 10nm の分子間距離の制御が困難である。

例えば π - π 相互作用などの分子自己組織化では分子間距離が 3-5 Å 程度である。逆にボトムダウン式のリソグラフィ技術では数 10 nm 程度の間隔制御が限界となる。

問題点 2: また自己組織化は通常、エネルギーが最小になるように分子が均等に配列するため、分子配列から複雑なパターンを設計することが出来ない。

このような複雑なパターン設計を有機合成によって解決することは困難である。そこで DNA のような人為的に配列をパターンニングできる材料をテンプレートとした分子の配列制御が試みられてきた。

問題点 3: DNA のインターカレーションは通常、AT,GC の塩基配列に非選択的に起こる。例えば、代表的なインターカレーターであるエチジウムブロマイドは DNA の二重らせん内に非選択的に挿入され最終的には DNA を超らせん構造へと変化させる。

問題点 4: A-T と G-C を完全に識別して挿入するインターカレーターの開発は困難

(iv) 一方で、申請者は新規に開発したカルバゾール誘導体が塩基対との両論比が異なる 2 種類の複合体(複合体 I 及び II)を DNA と形成し、分子間距離の異なる 2 パターンの分子配列を DNA 上で構築することに成功している(*Chem. Commun.* 2011, 47, 9128)。

CA や GG などのミスマッチ塩基対は相補的な水素結合を形成できないため DNA の二重らせん内に大きな空洞を生じさせる。この空洞には大きな π 系配位子 (> 11.3 Å) を有する金属錯体がほぼ完全な選択性で挿入されることが J. K. Barton を初め多くの研究者によって確かめられている(J. K. Barton, et al, *PNAS*, 2007, 104, 429.)。この 4 環系配位子の長さは(11.3 Å)は AT,GC などの相補塩基対の長さ(10.8 Å)より長く、相補塩基対 AT,GC の間には挿入されない。

着想点 2: DNA 内のミスマッチ箇所は DNA の自動合成によって人為的にプログラミングすることが出来る。すなわち複雑なパターン形成が可能である。

2. 研究の目的

本申請研究の目的はミスマッチ DNA をテンプレートに利用した分子の精密プログラミング配列技術の確立である。その目的達成のため、以下の目標を設定し研究を行った。

- (i) DNA の二重らせん内のミスマッチ箇所は DNA の自動合成によって人為的にプログラミングすることが出来る。
- (ii) このプログラミング配列を利用して金属ナノ粒子の精密プログラミング配列に挑戦する。

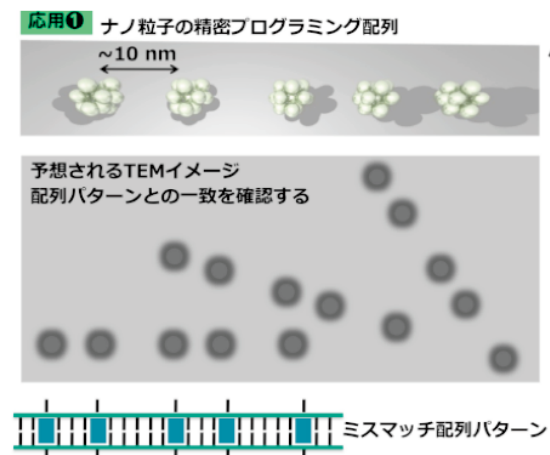
3. 研究の方法

本申請研究では上述のアイデアの有効性を確かめるために、研究開始当初においては 5 つ程度の分子、粒子を一次的にプログラミング配列することを目標に研究を遂行する。その後、より多数の分子を配列させること及び二次元配列への拡張に挑戦した。

研究計画① ミスマッチ DNA の合成
塩基配列にミスマッチ塩基対を 5 つ程度有するミスマッチ DNA を固相合成により合成する。DNA の全長は 50 nm(170 b.p. 程度)とする。DNA 二重鎖の持続長は 50 nm 程度であり、この範囲で DNA は剛直な棒状分子として見なせる。隣接するミスマッチ塩基対間の距離は最大で 10 nm 程度に設定する。DNA の量が必要な場合は PCR 法によってミスマッチ DNA を増幅する。

研究計画② 錯体のプログラミング
この DNA テンプレートのミスマッチ箇所に大きな π 系配位子を有する金属錯体を挿入する。この金属錯体にはナノ粒子の結合部位としてスクシンイミドを導入する。

- 研究計画③ ナノ粒子の担持
- 研究計画④ 基盤への固定化
- 研究計画⑤ 加熱処理、有機物の除去
- 研究計画⑥ カーボンナノチューブの生成



4. 研究成果

本研究で得られた成果を年度ごとに以下に示す。

平成26年度

代表的なインターカレーション分子のひとつであるカルバゾールを基盤として、金属イオンとの結合サイトを3箇所有する配位結合部位導入インターカレーション分子を合成した。合成はカップリング反応を用いてカルバゾールに金属イオン結合サイトを導入した。GPCによって精製単離し、¹HNMRと質量分析により同定を行った。このインターカレーション分子に金属イオンとして亜鉛イオンを作用させると前駆体錯体である2:1錯体を与えることを、吸収、蛍光、¹HNMRの精密滴定実験から明らかにした。この前駆体錯体は合計で4つの金属イオン結合サイトを有する。そのため、さらに過剰の亜鉛イオンを導入することでより複雑な組織構造を形成することがわかった。

平成27年度

DNAの2重らせんにインターカレーションすることが可能な π 電子系平面分子、カルバゾールを錯体化しDNAの2重らせんにメタルインターカレーションできる分子設計を施した。分子設計としてはカルバゾールの3、6位に回転自由度の高い三重結合を介して、金属イオンとの結合部位であるイミダゾール配位子を導入した。三重結合を導入する手法としては菌頭カップリングを利用した。さらにカルバゾール環の窒素部位にクライゼン縮合反応ジケトナート配位子を導入することで合計3箇所の結合部位を有する新規配位子を合成した。このカルバゾール配位子は亜鉛イオンと相互作用することで超分子を形成し、亜鉛イオン濃度に応答して2つのカルバゾール環の間に $\pi\pi$ 相互作用が形成することを見出した。

平成28年度

希土類金属の配位部位に平面性を持たせるため、三重結合を導入し平面性の高い芳香族金属配位部位を導入した新規平面性配位子を合成した。この新規平面性配位子に対して、ユーロピウムイオンや亜鉛イオンなどの金属イオンを作用させることで錯体形成を行った。錯体形成は紫外可視吸収スペクトルによる観測、及び質量分析から行った。またこれとは別にマイナスの電荷を帯びた8配位のキラル希土類錯体を自己集積化することで、DNAに見られるような特徴的な螺旋構造を構築できることを見出し、論文として報告することで(*Chem. Com.* 2016)大きなインパクトを与えることに成功した。また基盤的な研究として別途、溶液中におけるマイナス電荷のユーロピウム錯体形成のダイナミクスを系統的な分光分析から明らかにしている(*J. Phys Chem. A* 2016)。これらの基礎的

な知見は、ミスマッチDNAと金属錯体とを相互作用させる分子設計指針を構築する上で重要である。

平成29年度

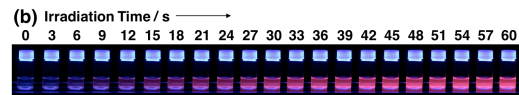
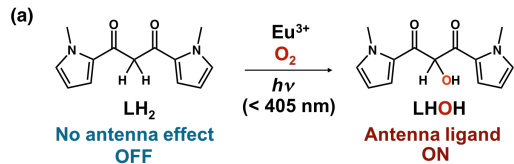
最終年度は主にミスマッチDNAとの相互作用を形成する平面性希土類超分子錯体の合成に取り組んだ。具体的にはベンゼン環にジケトナート配位部位を2つ有する架橋型配位子に対して3当量の希土類イオン(Eu³⁺, Y³⁺, Yb³⁺)を反応させM2L3型の前駆体錯体を合成した。この前駆体錯体に三座の補助配位子としてキラルビスオキサゾリン配位子をM2L3型の前駆体錯体に対して2当量反応させることで、平面性の4核希土類錯体を合成することに成功した。この4核希土類錯体はX線結晶構造解析によりその絶対配置を決定することができた。X線結晶構造解析の結果より希土類イオン間の距離がそれぞれ1nm×1nmのサイズを有する4核希土類構造を形成していることがわかった。また三座の補助配位子として用いたキラルビスオキサゾリン配位子はキラリティーを有しており、得られた4核希土類構造は大変珍しい環状ヘリケート構造を有することがわかった。この結果は*J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 3683-3689 (DOI: 10.1021/jacs.7b12663.)に掲載され大きなインパクトを与えることに成功した。

また本研究を推進する過程で、派生的に以下の研究成果を得て、論文として成果を公表した。

「新規光活性型の光機能性材料」

本研究では、酸化活性に優れたピロール環を二つ有する β -ジケトン(LH₂)をアンテナ配位子とするユーロピウム(III)(Eu^{III})錯体が配位子の光酸素化反応を駆動力とする新規の光活性型の発光を示すことを見出した。Yuasa, J.; Nakagawa, T.; Kita, Y.; Kaito, A.; Kawai, T. *Chem. Commun.* 2017, 53, 6748.

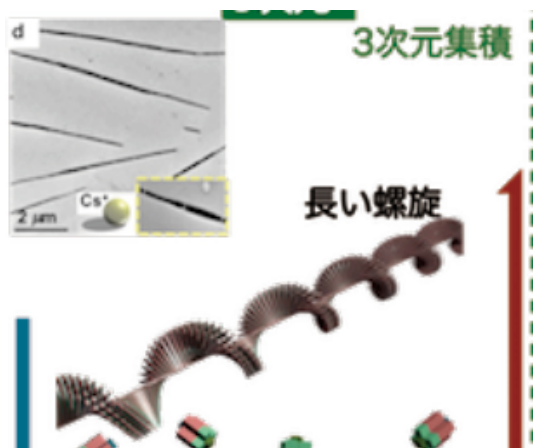
光活性型の光機能性材料は光反応によって、発光性を非発光性状態(off)から発光状態(on)へと遷移させることができる。このような光刺激に応答した発光性の制御は高解像度の顕微分光システムや発光性表示材料の光印刷技術への応用が期待されている。光活性型の発光材料の中でも、希土類錯体に光応答性を付与した光活性型の発光性希土類錯体が注目されている。発光性希土類錯体は内郭の*f-f*遷移に基づく特徴的な発光を示すことが知られており、その発光特性に基づいたセキュリティ表示材料や近赤外発光材料がひろく研究されている。これまでに報告されている光活性型発光性希土類錯体の多くは、発光性希土類錯体にフォトクロミック化合物やクリック反応試薬を連結した分子系に限定されていた。



「螺旋構造をもつキラル希土類集合体の構築と円偏光評価」

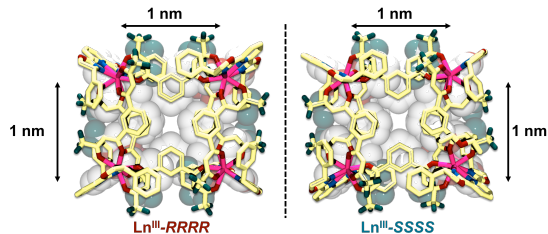
アルカリ土類金属をカウンターカチオンとしてもキラル希土類金属を良溶媒と貧溶媒との界面においてマイクロサイズに集積化させる手法の確立に成功した。本手法では、錯体を良溶媒のクロロホルムに溶解させ、その溶液を貧溶媒であるヘキサンに混合することでマイクロ集積化を行った。キラル希土類の集積体は透過型電子顕微鏡により、螺旋構造の有無を確認した。このキラル希土類金属(ML₄)はキラル配位子が1つ外れた3:1錯体(ML₃)との平衡状態として存在する。このML₃型錯体は、錯体の3次元集積の阻害剤として機能する。この3:1錯体(ML₃)は別途合成が可能であり、キラル希土類金属(ML₄)に対する3:1錯体(ML₃)の濃度比を増大させることで螺旋集積構造の長さを短くすることができる。またこのキラル希土類の集積体が左右円偏光強度差の大きい円偏光発光を示すことを明らかにした。

Chem. Commun. **2016**, *52*, 9885–9888.



「新規4核キラル超分子希土類錯体の合成」
4つのユーロピウムイオンを構造内に有する新規2次元性の超分子キラル希土類錯体の合成を行った。具体的にはベンゼン環のメ

タ位に2つのジケトン配位部位を有する架橋型配位子とユーロピウムイオンとを錯体形成させた後、キラル配位子としてビスオキサゾリン配位子を配位させることで2次元性の超分子キラル希土類錯体を合成した。この2次元性の超分子キラル希土類錯体はX線結晶構造解析から構造を決定することに成功した。

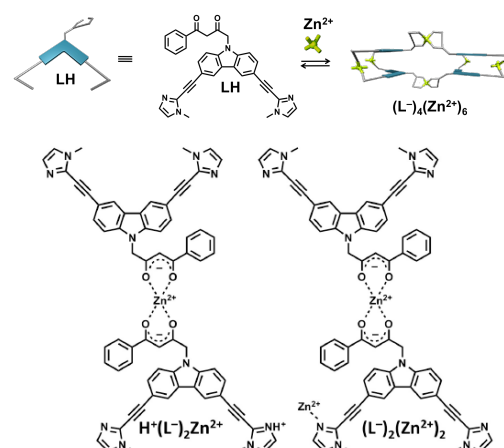


「配位結合を補助力とするπ電子系化合物の会合形成」

カルバゾールやアントラセンなどのπ電子系化合物は、集積することで分子単独ではみられない特異な光物性を示すようになる。例えば、2分子のカルバゾールがねじれた状態で近接し、キラルな会合状態を誘起すると、強い円二色性や励起子カップリングに由来する発光が観測されることが知られている。しかしながら、このようなπ電子系化合物の会合形成は常に自発的に起こるわけではなく、特に希薄溶液においては容易に単量体へと分散してしまう。

配位結合を補助力とすることで、低濃度条件においてもπ電子系化合物を会合形成することのできる分子集積法の開発に成功した。本手法ではπ電子系化合物に3重結合を介して2つのイミダゾール配位子を導入し架橋配位子化する。この補助配位子の効果により、2つ(以上)のπ電子系化合物が亜鉛イオンなどの金属イオンで架橋されることで自発的に会合体を形成する。

Y. Imai, T. Kawai, J. Yuasa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10103.



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 10 件)

1. Smart Sensing Methodology for Object Identification Using Circularly Polarized Luminescence from Coordination-Driven Self-Assembly

Yuki Imai, Yuka Nakano, Tsuyoshi Kawai,* and **Junpei Yuasa***

Angew. Chem., Int. Ed. **2018**, *57*, in press (DOI: 10.1002/anie.201803833) 査読あり

2. The effect of ligand symmetry on the ratiometric luminescence characteristics of lanthanides

Yoshinori Okayasu, Hajime Kamebuchi, and **Junpei Yuasa***

Dalton Transactions, **2018**, *47*, 6779 – 6786. 査読あり

3. Ligand-to-Ligand Interactions That Direct Formation of D_2 -Symmetrical Alternating Circular Helicate

Tan Yan Bing, Tsuyoshi Kawai,* and **Junpei Yuasa***

J. Am. Chem. Soc. **2018**, *140*, 3683-3689. 査読あり

4. Evaluation of Circularly Polarized Luminescence in Chiral Lanthanide Ensemble

Yoshinori Okayasu and **Junpei Yuasa***

Molecular Systems Design & Engineering, **2018**, *3*, 66–72. 査読あり

5. Photoactivatable Europium Luminescence Turn-On by Photo-Oxygenation of β -Diketone Having Pyrrole Rings

Junpei Yuasa,* Takafumi Nakagawa, Yuki Kita, Ayaka Kaito, Tsuyoshi Kawai

Chem. Commun. **2017**, *53*, 6748–6751. 査読あり

6. Chiral Supramolecular Polymerization Leading to Eye Differentiable Circular Polarization in Luminescence

Jatish Kumar, Betsy Marydasan, Takuya Nakashima, Tsuyoshi Kawai, **Junpei Yuasa***

Chem. Commun. **2016**, *52*, 9885–9888. 査読あり

7. OFF–ON–OFF Dual Emission at Visible and UV Wavelengths from Carbazole Functionalized β -Diketonate Europium(III) Complex

Yuki Imai, Tsuyoshi Kawai* and **Junpei Yuasa***

J. Phys. Chem. A, **2016**, *120*, 4131–4138. 査読あり

8. Metal ion clip: fine-tuning aromatic stacking interactions in the multistep formation of

carbazole-bridged zinc(II) complexes

Yuki Imai, Tsuyoshi Kawai*, **Junpei Yuasa***

Chem. Commun. **2015**, *51*, 10103–10106. 査読あり

9. One-Step Versus Multistep Equilibrium of Carbazole-Bridged Dinuclear Zinc(II) Complex Formation: Metal-Assisted π -Association and -Dissociation Processes

Norie Inukai, Tsuyoshi Kawai*, **Junpei Yuasa***

Chem.–Eur. J. **2014**, *20*, 15159–15168. 査読あり

10. Sign Reversal of a Large Circularly Polarized Luminescence Signal by the Twisting Motion of a Bidentate Ligand

Junpei Yuasa*, Hiroshi Ueno, Tsuyoshi Kawai*

Chem.–Eur. J. **2014**, *20*, 8621–8627. 査読あり

[学会発表] (計 件)

1. 光のスピン状態を制御する分子技術の開拓, 湯浅 順平, 日本化学会 第 98 春季年会 (2018) (招待講演)

2. 光のスピンを用いた光化学, 湯浅 順平, 第 5 回慶應有機化学若手シンポジウム (招待講演)

3. 光 Turn-On 型発光性希土類錯体の開発, 湯浅順平・中川貴文・喜多 優貴・海東 彩加・河合 壯, 2017 年光化学討論会

4. Circularly Polarized Luminescence in Lanthanide(III) Complexes Having a Chiral Bis(oxazoliny) Pyridine Ligand and its Application, Junpei Yuasa, 3rd ISPPCCS (招待講演) (国際学会)

5. 次世代のセキュリティー技術を担う発光性錯体材料の開発, 湯浅 順平, 第5回 CSJ化学フェスタ2015 (招待講演)

6. Spontaneous Switching of Circularly Polarized Luminescence of Rare Earth Complexes, Junpei Yuasa, 錯体化学会第 64回討論会 (招待講演)

7. 金属イオンの架橋によって誘起される π 電子系化合物のスタッキング相互作用,

湯浅 順平, 有機合成夏季セミナー(招待講演)

8. 段階的な超分子形成を利用したインテリジェント蛍光センサーの開発, 湯浅 順平, 2015年 光化学討論会(招待講演)
9. Ratiometric Luminescence Thermometry Based on Europium(III) Complexes, Junpei Yuasa, Asian Photochemistry Conference
10. Development of Molecular Systems for Sing Switchable Circularly Polarized Light s, Junpei Yuasa, アジア国際シンポジウム(招待講演)
11. 2つのイミダゾール部位を有する架橋型配位子の段階的錯形成機構, 湯浅 順平、犬飼章恵、河合 壯, 第26回配位化合物光化学討論会
12. ビピリジン部位の回転モードによる円偏光発光の回転方向制御, 湯浅 順平・上野 紘史・河合 壯, 2014年光化学討論会
13. 金属イオンとの超分子形成によって誘起される配位子間の $\pi\pi$ 相互作用, 湯浅 順平 分子研研究会(招待講演)
14. 架橋型配位子の超分子形成を利用した金属イオンセンシング, 湯浅 順平, 日本化学会第95回年会(招待講演)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯浅 順平 (YUASA Junpei)

東京理科大学 理学部第一部 応用化学科 講師

研究者番号: 00508054