

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32660

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893259

研究課題名(和文)キラルな軸を有するらせん状に運動するロタキサン分子の創製

研究課題名(英文)Design and Synthesis of Helical Moving Rotaxane Molecules Having Chiral Axis

研究代表者

田中 智博(tanaka, tomohiro)

東京理科大学・薬学部・ポスドクトラル研究員

研究者番号：20711667

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：生体は様々な生体高分子によって構成されており、それらが機械の部品のように複雑に相互作用することでそのシステムを支えている。しかしながら、現在までに生体高分子のように水中で特定の刺激に応じてその構造を変化させ、複雑な運動を実現するような合成分子機械の創製に関する報告は少ない。そこで、本研究では、軸部に亜鉛サイクレン錯体、リングにシクロデキストリン(CyD)を用い、水中で構造変化する分子シャトルの設計と合成を行っている。また、合成した分子シャトル及びその誘導体の動的挙動を分光学的手法により解析した。

研究成果の概要(英文)：In organism, various biomolecules was intricately interacted as machines and expressed its functions. A rotaxane is a mechanically-interlocked molecular architecture consisting of a dumbbell shaped molecule, which is threaded through a macrocycle. A series of rotaxanes, whose ring can be moved by external stimuli are called molecular shuttles, are attracting growing attention as basic structures of molecular machines. To date, most of the reported molecular machines function in organic solvents, and there are few example of water soluble molecular shuttle. Our interest is to design and synthesize bimolecular mimicry molecular shuttles.

In this work, we successfully synthesized a rotaxane that consists an axis having an azobenzen unit and Zn²⁺-cyclen station, and the α -CyD ring. NMR, UV-VIS, and CD experiments of this rotaxane and its derivatives having some functionalities on the ring such as kinase substrate and thiol.

研究分野：有機化学、合成化学

キーワード：分子機械 ロタキサン バイオミメティック

1. 研究開始当初の背景

生体は様々な生体高分子によって構成されており、それらが機械の部品のように複雑に相互作用することでそのシステムを支えている。例えば、代表的なモーターたんぱく質であるキネシンは微小管の周りをらせん状に移動して細胞分裂や小胞器官の輸送などを行っている事が報告されている。一方、超分子化学分野においてはリングが特定の刺激に反応して軸分子を平行に移動する「分子シャトル」やリングが軸上で回転する「分子モーター」など様々な合成分子機械が報告されている。しかしながら、それらの運動は全て一次元又は二次元的な運動であり、上記のキネシンのような三次元的な運動を模倣した人工分子機械の開発は未だ達成されていない。また、生体分子機械は水中で機能する一方、多くの合成分子機械はその溶解性から有機溶媒中で機能するものがほとんどであった。そのため、水中においてロタキサンがどのような動的挙動を示すかの知見はほとんど得られていない。更に、生体分子機械は酵素反応や酸化還元などの生体に障害を与えない比較的温和な刺激によってリングが直進運動するのに対し、これまでの分子機械の多くはリングの移動に強酸強塩基存在下や光といった生体への影響が無視できない刺激が必要であった。そのため、生体分子機械を模倣した新規ロタキサン分子の構築は極めて独創的であり、挑戦的な研究であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では生体分子機械を模倣した二次元的直線運動を三次元的らせん(回転)運動へと変換する新しい人工分子機械の創製を目的とした分子の設計・合成を目指した。そこで、目的の機能を有する合成分子機械の創製の前段階として、水中で温和な刺激に反応して直線運動する分子シャトルの設計、合成を目的として研究を遂行した。

3. 研究の方法

水中で運動する分子シャトルとして、末端に亜鉛サイクレン錯体を有するロタキサン分子の設計、合成を行った。本分子では、リング分子上にリン酸基やチオール基などの亜鉛サイクレン錯体と水中において親和性を有する官能基を導入することで、それらの相互作用によってリングが軸上を直進運動する事が期待される。具体的な設計については以下に示す。軸部にはリング移動の検出器の役割を果たすアゾベンゼンを導入し、リング分子には修飾容易でアゾベンゼンに親和性の高いシクロデキストリンを選択した。更に、リンカーには比較的水溶性の高いエチレングリコールリンカーを選択した。合成したロタキサン分子について、その動的挙動を一次元及び二次元NMRやcircular dichroism (CD)などの分光学的手法により確認した。

4. 研究成果

(1) まず、ロタキサン分子の合成においてもっとも困難であると考えられるロタキサン構築反応について種々の検討を行った。その結果、 α -シクロデキストリン及びアゾベンゼンをMOPS緩衝液中で包接した後、エチレングリコールリンカーを有するサイクレンを加え、水溶性縮合剤DMTMMを用いた縮合反応を行うことで、10-20%で目的のロタキサン分子を得ることに成功した。合成したロタキサンについて、アゾベンゼンの光異性化を利用した構造変化をNMR及びCDにより確認した。その結果、リングはアゾベンゼンの異性化に伴い可逆的に変化した。また、NOESYの結果から水中においてシクロデキストリンは疎水性相互作用によりアゾベンゼンの中央に位置することが確認された。次に、リン酸化酵素によるリングへのリン酸基の導入を試みた。しかしながら、種々の酵素(ヘキソキナーゼ、グリセロキナーゼ)を用いた検討の結果、シクロデキストリン部位のリン酸化は進行しなかった。

(2) 上記の結果を踏まえ、リン酸化酵素による認識能が高いと考えられる基質(グリセロール誘導体)をリングに導入したロタキサン分子の合成を行った。ロタキサン分子のシクロデキストリン部位の6位水酸基に選択的にトシル(p-トルエンシルホニル)基を導入することで、リングに種々の基質の修飾を行った。尚、このようにロタキサン分子の構築後に、リングに官能基を導入する方法はほとんど報告されておらず、本法はロタキサン分子の合成に新たな合成戦略を与えるものである。しかしながら、先と同様リングのリン酸化は進行しなかった。

(3) これまでのリン酸化実験により得られた知見に基づき、リングにリン酸基ではなく、亜鉛サイクレン錯体に対する結合力がより強いチオール基を導入した分子を設計、合成した。本化合物の合成は、リング上のトシル基を求核置換反応によってアセチルチオ基に変換することで達成した。合成したチオール修飾ロタキサンについて、上述のようにNMR及びCDによってその動的挙動を観測したが、現在までのところリングの直進運動は見られていない。これらの結果から、軸部のリンカー部位の親水性が高く、シクロデキストリンとの親和性がアゾベンゼンに比べ大幅に低いため、リングがアゾベンゼンに留まることが考えられる。そのため、リンカー構造の疎水性及び剛直性に注目し、検討を進めているところである。また、それに伴いリンカーにキラルを有する

上述のように、水に可溶性ロタキサン分子の動的挙動を解析した例は少数であり、本研究で得られた成果は今後の生体模倣型の分子機械の創製に重要な知見を与えるもので

ある。

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 5 件)

- 1) T. Narumi, H. Aikawa, T. Tanaka, C. Hashimoto, N. Ohashi, W. Nomura, T. Kobayakawa, H. Takano, Y. Hirota, T. Murakami, N. Yamamoto & H. Tamamura, Low Molecular Weight CXCR4 Ligands with Variable Spacers. *ChemMedChem* 査読有, 8(1), 118-124, 2013. doi: 10.1002/cmdc.201200390
- 2) T. Tanaka, A. M. Wagner, J. B. Warner, Y. J. Wang & E. J. Petersson, Expressed Protein Ligation at Methionine: N-terminal Attachment of Homocysteine, Ligation, and Masking. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 査読有, 52, 6210-6213, 2013. doi: 10.1002/anie.201302065
- 3) W. Nomura, H. Aikawa, N. Ohashi, E. Urano, M. metifiot, M. Fujino, K. Maddali, T. Ozaki, A. Nozue, T. Narumi, C. Hashimoto, T. Tanaka, Y. Pommier, N. Yamamoto, J. A. Komano, T. Murakami, H. Tamamura, Cell-permeable Stapled Peptide Based on HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from HIV-1 Gene Products. *ACS Chem. Biol.*, 査読有, 8(10), 2235-2244, 2013. doi: 10.1021/cb400495h
- 4) J. Yamamoto, M. Denda, N. Maeda, M. Kita, C. Komiya, T. Tanaka, W. Nomura, H. Tamamura, Y. Sato, A. Yamauchi, A. Shigenaga and A. Otaka, Development of a Traceable Linker Containing a Thiol-responsive Amino Acid for the Enrichment and Selective Labeling of Target Proteins, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, 12, 3821-3826, 2014. doi: 10.1039/C4OB00622D
- 5) J. Yamamoto, N. Maeda, C. Komiya, T. Tanaka, M. Denda, K. Ebisuno, W. Nomura, H. Tamamura, Y. Sato, A. Yamauchi, A. Shigenaga, A. Otaka, Development of a Fluoride-responsive Amide Bond Cleavage Device that is Potentially Applicable to a Traceable Linker, *Tetrahedron*, 70(34), 5122-5127, 2014. doi: 10.1016/j.tet.2014.05.110

[学会発表](計 9 件)

- 1) 大田麻人、田中智博、久松洋介、青木伸、
“シクロデキストリン及び亜鉛錯体を

有するロタキサン

の設計と合成” 第 57 回日本薬学会関東支部大会、帝京大学板橋キャンパス(東京都、板橋区)、2013 年 10 月 26 日

- 2) 青木伸、田中智博、荒木力太、西浦由紀子、澤本泰宏、久松洋介、鈴木利宙、堀江和峰、西道隆臣、小野公二、安部良、“新規含ホウ素化合物の設計・合成とホウ素 NMR の試み” 第 48 回京都大学原子炉実験所学術講演会、京都大学原子炉実験所(大阪府熊取町)、2014 年 1 月 30-31 日
- 3) 大田麻人、田中智博、久松洋介、青木伸、“りん酸化を駆動力として構造が変化する分子シャトルの設計と合成” 日本薬学会第 134 年会、熊本大学(熊本県熊本市)、2014 年 3 月 28-30 日
- 4) 田中智博、澤本泰宏、久松洋介、鈴木利宙、堀江和峰、安部良、荒木力太、西道隆臣、小野公二、青木伸、“Sulfoquinovocylacylglycerol を母骨格としたがん集積型ハイブリッド分子の設計・合成” 日本薬学会第 134 年会、熊本大学(熊本県熊本市)、2014 年 3 月 28-30 日
- 5) Y. Nishiura, Y. Hisamatsu, T. Tanaka, T. Suzuki, R. Abe, and S. Aoki, “Design, Synthesis and Evaluation of 11B NMR Probes of d-Block Metal Ions”, 26th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014), Sapporo (Hokkaido), Jul. 13-17, 2014
- 6) Y. Nishiura, T. Tanaka, Y. Hisamatsu, and S. Aoki, “Design and Synthesis of o-Carborane Derivatives as 11B NMR Probes of d-Block Metal Ions” 3rd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2014 (iPoPS2014), Puncak Alam (Malaysia), Aug. 11-12, 2014
- 7) 西浦由希子、田中智博、久松洋介、青木伸、o-carborane を有する金属検出用 11B NMR プローブの設計・合成と機能評価、第 58 回日本薬学会関東支部大会、昭和薬科大学(東京都町田市)、2014 年 10 月 4 日
- 8) 田中智博、西浦由希子、久松洋介、荒木力太、西道高臣、安部良、青木伸、金属イオンによる o-carborane 骨格分解反応の応用と発見、日本薬学会第 135 年会、神戸学院大学(兵庫県神戸市)、2015 年 3 月 26-28 日

- 9) 澤本泰宏、**田中智博**、久保田明、前田彩、梅澤雅和、久松洋介、玉井郁巳、坂口謙吾、青木伸、放射線増感剤 sulfoquinovosylacylglycerol (SQAG) 及びその誘導体の新合成ルート、日本薬学会第135年会、デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)、2015年3月26-28日

〔産業財産権〕(計1件)

出願状況(1件)

青木伸、田中智博、久松洋介、澤本泰宏、坂口謙吾、菅原二三男(特願2015-027694)(平成26(2014)年2月16日出願)「チオアルドヘキソース誘導体及びその製造方法」

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 智博 (TANAKA TOMOHIRO)

東京理科大学・薬学部

ポストドクトラル研究員

研究者番号：20711667