アジン系複素環化合物の合成と それらの機能性分子への変換

加藤 明良*
齋藤 良太

*Synthesis of Azine-type Heterocyclic Compounds and Their Conversion
into Functional Molecules*

Akira Katoh* and Ryota Saito

We have focused on the synthesis of azine-type heterocyclic compounds and their conversion into useful functional molecules. In this article, the following points were reviewed. 1) 6-Amino-2,3-dimorpholinoquinoxalines bearing the amino acid residues at C-6 position were found to be highly-sensitive fluorescent chiral derivatization reagents. 2) A new tripodal heterocyclic hexadentate ligand, in which three sets of 3-hydroxy-4(1H)-pyridinone and ethyleneoxy chain are linked to tris(carboxyethoxymethyl)ethane was synthesized. The allosteric binding of alkali metal ions to a pseudocryptand formed by the ligand and Ga(III) was discussed. 3) Hydrox-yazine-type linear and cyclic hexapeptides were newly synthesized. The iron(III) complex-forming tendency, the absolute configuration, the stability constant, the iron(III) removal from human transferrin, and the growth-promotion activity were discussed. 4) Oxovanadium complexes of 3-hydroxy-4(1H)-pyridinones were synthesized. The spectroscopic characterization of the complexes was carried out on the basis of ^1H -, ^{51}V -NMR, IR, UV-VIS, FAB MS, ESI MS and ESR spectra, and cyclic voltammetry (CV). Further, an extremely high insulin-mimetic activity of bis(1,4-dihydro-2-methyl-1-phenyl-4-thioxo-3-pyridinolato)zinc(II) complex was also discussed.

Key words: 6-aminoquinoxaline, fluorescent chiral derivatization reagent, allosteric binding, hexapeptide, iron(III) complex, growth-promotion activity, oxovanadium complex, zinc(II) complex, insulin-mimetic activity

はじめに

当研究室では、ここ十数年来、アジン系複素環化合物の化学療法剤を含む機能性分子への変換を中心に研究を行っている。本論文では、我々の最近の研究内容を中心に紹介したい。

1. 6-アミノキノキサリン類の高感度蛍光キラル誘導体試薬への応用

近年、多岐にわたる病気に対し、様々な薬物が開発されてきたが、その薬物による治療効果を最大限に引き出すには、生体内の成分分析を高感度に行うことにより、病状を総合的に把握する必要がある。このニーズに応える1つの手段として、蛍光 HPLC 法が注目されている¹⁻³⁾。また、1990 年までに開発された医薬品のうち、約 40% が不斉炭素をもっていたにもかかわらず、約 12% しか単一のエナンチオマーとして市販されていなかった。しかし、エナンチオマー間で薬理活性や副作用

が全く異なる事例がいくつも見出されたため、単一のエナンチオマーの合成が非常に重要になってきた。これに伴い、エナンチオマーの高感度分析を可能にする蛍光キラル誘導体試薬の開発も活発に行われている。スキーム 1 には、HPLC による蛍光ラベル誘導体試薬を用いたエナンチオマーの高感度分析を模式的に示した。これまでに、蛍光キラル誘導体試薬に関する研究が数多くなされているが⁴⁻¹⁸⁾、市販されているものは図 1 に示した APy¹⁷⁾や AP-OTf¹⁰⁾など少数に限られている。

当研究室では、2,3-ジモルホリノ-6-アミノキノキサリン 1 が強い蛍光を発すること、および長鎖カルボン酸の新しい高感度蛍光誘導体試薬になり得ることを報告した¹⁹⁾。その後、図 2 に示したキノキサリン誘導体 2, 3 が長鎖脂肪酸やアミン類の高感度蛍光誘導体試薬になり得ることも明らかにした²⁰⁾。ここでは、キラル蛍光誘導体試薬の合成とそれらを用いたエナンチオマーの高感度分析について述べる。

キラル誘導体試薬としては、L-Pro, L-Ala, L-Phe 残基を連結したキノキサリン 4 と活性基としてプロモアセチル基をもつキノキサリン 5 を合成した。化合物 5 を用いた(±)-ナプロキセン、(±)-イブプロフェン、

* 成蹊大学工学部応用化学科

()
* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering,
Seikei University ()

Scheme 1 Highly-sensitive detection of enantiomers with fluorescent chiral derivatization reagent.

Fig. 1 Commercially available fluorescent chiral derivatization reagents.

Fig. 2 Fluorescent quinoxalines.

(±)-フェニルプロピオン酸の誘導体化は、 KHCO_3 と 18-クラウン-6 の存在下²¹⁾ で行いジアステレオマー 6 を得た。また、化合物 4 を用いた誘導体化は、2, 2'-ジピリジルジスルフィドと Ph_3P 存在下²²⁾ で行いジアステレオマー 7 を得た(スキーム 2)。

誘導体化生成物であるジアステレオマーはいずれも強い蛍光を発し、かつ ^1H NMR において 1:1 のピーク比でシグナルが観測されたことから、ジアステレオマー間で反応性に差がないこともわかった。ジアステレオマー 6, 7 の蛍光スペクトルを MeCN 中で測定した結果、励起波長を 370 nm とした時蛍光極大波長は約 440 nm となり、すべての誘導体で 70 nm 近いストークスシフトが観測された。さらに、ジアステレオマーの各種溶媒中での蛍光スペクトルを測定した結果、非プロトン性溶媒である MeCN に比べ、プロトン性溶媒である MeOH や水中では著しい蛍光強度の減少が起った。この結果を踏まえ、逆相 HPLC における移動相には MeCN の比率の高い溶媒を選択することにした。

得られたジアステレオマーについて、順相および逆相

Scheme 2 Reagents and conditions: i) *N*-benzyloxycarbonyl amino acid, WSC-HOBT, dry DMF- CH_2Cl_2 ; ii) $\text{H}_2/10\%$ Pd-C, MeOH; iii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, DCC, dry DMF; iv) 18-crown-6, KHCO_3 , MeCN; v) 2, 2'-dipyridyl disulfide, Ph_3P , CH_2Cl_2 .

カラムを用いた蛍光検出器付 HPLC における分離度を種々の条件下で測定した。まず、ジアステレオマー 6 を逆相カラム Finepak SIL C_{18}S を用いて分離を試みたが、うまく分離することはできなかった。そこで、ジアステレオマー 6 を順相系光学活性カラム CHIRALCEL OD を用い、hexane-EtOH- Me_2NH (80:20:0.03) を移動相として用いたところ、分離度 R_s は化合物 6a (PPa) で 1.26, 6b (PPa) で 0.87 (分離度が 1.5 以上で、完全にベースライン分離) となり、完全には分離できなかった。最後に、ジアステレオマー 7 を逆相カラム Finepak SIL C_{18}S を用い、MeCN- H_2O (80:20 or 70:30) を用いて分離度を測定した。アミノ酸残基としては L-Pro の場合が最も分離度が大きくなり、図 3 に示したように各ピークを完全に分離・検出することができた。この場合の分離度 R_s は、7a (Nap) で 2.20, 7a (Ibu) で 2.82, 7a (PPa) で 2.02 であった。これは、ジアステレオマー 7 のほうが 6 に比べ、2 つの不斉炭素がより接近しているためだと思う。ジアステレオマーの検出限界は、S/N 比を 5

としたとき、5 pmol/10 μ l injection volume となり、かなり高感度で検出することがわかった。

Fig. 3 Chromatograms of the derivatized products 7a(Nap), 7a(Ibu) and 7a(Ppa).

2. 3-ヒドロキシ- γ -ピリドンの Ga(III) 錯体によるアルカリ金属イオンの協同イオン認識

生体内の化学反応を司っている酵素の中には、“アロステリック効果”を示すものがある。この酵素は、このままでは基質を認識できないが、基質結合部位とは異なった部位にエフェクターが作用すると、基質結合部位の構造が変化し、はじめて基質を認識することができる^{23,24)}。このアロステリック効果を人工的に再現する試みが、鍋島らの先駆的な研究²⁵⁾の後も活発に行われている。例えば、ピピリジン²⁶⁾やカテコール²⁷⁾を二座配位子とした金属錯体が形成する擬クラウンエーテルによるアルカリ金属イオンの認識や、配位子Lとして β -ジケトン²⁸⁾やカテコール²⁹⁾や8-ヒドロキシキノリン³⁰⁾からなる M_2L_3 ($M=Fe(III), Ti(IV), Ga(III)$) 配位モードの擬クリプタンドによるアルカリ金属イオンの認識などが挙げられる。これに対して、*N*-ピボットの三方向性六座配位子に関しては、配位子 2,2'-ビピリジンの $Fe(II)$ 錯体が形成する擬クリプタンドによる Cs^+ イオンの認識が報告されているに過ぎない³¹⁾。

当研究室ではこれまでに、ヒドロキシアジン系複素環を含む様々な三方向性六座配位子の合成と遷移金属錯体の機能評価を行ってきた³²⁾。この中で、アロステリック効果を人工的に再現する研究として、*N*-ヒドロキシピラジノンと比較的フレキシブルなホモトリオキサリックス[3]アレーンからなる人工ホストの Ga(III) 錯体によるアンモニウム塩の協同認識を報告した³³⁾。ここでは、これまでに報告例のない *C*-ピボットの三方向性六座配位子の Ga(III) 錯体によるアルカリ金属イオンの協

Fig. 4 A schematic presentation of allosteric binding of alkali metal ions.

同イオン認識について述べる³⁴⁾。

図4には、アンカー部位とエチレンオキシ鎖と複素環系二座配位子からなる三方向性人工ホスト分子と金属イオンから形成される擬クリプタンドによるアルカリ金属イオンの協同イオン認識を模式的に示した。このホスト分子は、このままでは、フレキシブルな構造をとっており、アルカリ金属イオンを取り込むことは困難であると予想される。しかし、 $Fe(III)$ や $Ga(III)$ イオンと六配位八面体錯体を形成すると、ホスト分子のコンフォメーションが大きく変化し、擬クリプタンド様の三次元の空孔が形成され、各種イオンの取り込みが可能になると考えた。

Scheme 3 Synthesis of tripodal hexadentate ligand 11.

3-ヒドロキシ- γ -ピリドンを金属配位部位、エチレンオキシ鎖をスパーサー、トリス(カルボキシエトキシメ

チル)エタンをアンカーにもつ C-ピボット三方向性ホスト分子 11 は、活性エステル 9 に対して 3 当量のアミン 8 を反応させ³⁵⁾、得られたベンジル保護体 10 を接触還元することにより合成した(スキーム 3)。人工ホスト 11 の溶液中のコンフォメーションを知るために、DMSO-*d*₆ 中での温度可変 ¹H NMR を測定した。1 セットのシグナルが観測されたことから、C₃ 対称構造をとっていることがわかった。また、20 °C から 80 °C の温度範囲でアミドプロトンの化学シフトの温度依存係数を測定したところ、 $-5.7 \times 10^{-3} \text{ ppm deg}^{-1}$ となった(図 5)。一般に強い水素結合を形成した場合には $-3 \times 10^{-3} \text{ ppm deg}^{-1}$ 以下となることから³⁶⁾、この人工ホスト 11 は、DMSO-*d*₆ 中では特定の強い水素結合を形成していないことがわかった。

Fig. 5 The temperature dependence of the amide proton chemical shift..

次に、人工ホストの Fe(III) 錯体形成能を評価した。3 章と内容が重複するので詳しい記述は省略するが、1) 人工ホスト 11 は、Fe(III) と安定な 1:1 錯体を形成する ($\lambda_{\text{max}} 460 \text{ nm}$, $\epsilon 5100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ at pH 7.43) こと、2) ESI MS で $m/z 1126$ が観測され錯体の pH 調整に用いた NaOH の Na⁺ が包接されること、3) 錯体の相対安定度定数は log K 値で 32.9 となり、かなり鉄を強く保持することなどが明らかとなった。Fe(III) は常磁性であるため、NMR を測定することはできない。そこで、Fe(III) とほぼ同じイオン半径をもち、しかも反磁性である Ga(III) を用いてアルカリ金属イオンの協同イオン認識能を評価した。

Ga(III) 錯体は、CDCl₃ 中、人工ホスト 11 と等モルの Ga(acac)₃ を反応させることにより調製した³³⁾。1:1 Ga(III) 錯体の形成は、1 位の N の隣のメチレンプロトンと 3-ヒドロキシ- γ -ピリドン環の 5, 6 位のオレフィンプロトンが低磁場シフトしたことから決定した。また、Ga(III) 錯体の形成に伴って、すべてのシグナルがブロードニングしたことから、錯形成によりフレキシビリティが低下することもわかった。

人工ホスト 11 の CDCl₃ 溶液にアルカリ金属を添加して、¹H NMR を測定したが、全くシグナルに変化は見られなかった。これに対して、人工ホスト-Ga(III) 錯体の場合は、化学シフトに変化が見られ、協同イオン認識が示唆された。Ga(III) 錯体が Na⁺ や K⁺ イオンに対して 1:1 錯体を形成することは、図 6 に示したモル比プロットから確認した。また、Benesi-Hildebrand 式³⁷⁾ から会合定数を算出したところ、Na⁺ イオンに対しては 5.9×10^2 、K⁺ イオンに対しては 5.8×10^2 となり、K-[2.2.2]クリプタンドに比べかなり小さな値であった。これは、3-ヒドロキシ- γ -ピリドンが Ga(III) と六配位八面体錯体を形成した場合、3 本のエチレンオキシ鎖は発散するようなコンフォメーションをとらざるを得ず、理想的なクリプタンド様三次元空孔を構築できなかったためと思われる。さらに、アルカリ金属を添加した場合、3-ヒドロキシ- γ -ピリドン近傍のプロトンシグナルのみが大きく低磁場シフトしたことから、図 7 に示したように、アルカリ金属イオンは、空孔の上部で認識されていると推測している。

Fig. 6 Plots of $\Delta\delta_{\text{obs}} H$ versus the molar ratio of Na⁺ ion to 11-Ga(III) complex.

Fig. 7 A possible structure of allosteric binding of alkali metal ions by pseudocryptand.

以上のように、本研究によって C-ピボットの三方向性六座配位子の Ga(III) 錯体によるアルカリ金属イオン

の協同イオン認識を初めて明らかにすることができた。

3. ペプチド性鎖状および環状ジアジン系六座配位子-Fe(III)錯体の諸機能

鉄は生命維持に必須の元素であり、地核表面に4番目に豊富に存在するため、その利用は一見簡単そうに見える。しかし、好気性の条件下では、鉄は難溶性のFe(OH)₃などの形で存在するため、生物は鉄を取り込む手段をもつ必要があった。微生物は、鉄イオン輸送体(シデロフォア)を分泌し、錯形成により鉄を可溶化し、細胞内に取り込む。シデロフォアは、ヒドロキサム酸型とカテコール型に大別される³⁸⁻⁴¹⁾。このうち、天然のトリヒドロキサム酸であるデスフェリオキサミンB(DFB)は、鉄過剰症の唯一の化学療法剤として使用されている。例えば、クーリー貧血症の患者は、ヘモグロビンのβ-鎖の遺伝的欠陥により、正常に酸素を運搬することができない。この病気の治療法としては、図8に模式的に示したように、長年にわたって輸血をする必要があり、その結果、体内の臓器に鉄が過剰に蓄積し、機能不全を起こし、結果として死に至ることがある。この過剰な鉄を除去するために、デスフェリオキサミンB(商品名:デスフェラル)が市販されている。しかしながら、デスフェラルは経口投与できない⁴²⁾、血漿中での半減期が短い⁴³⁾、敗血症などの副作用がある⁴⁴⁾などの問題点があり、新しい治療薬の開発が望まれている。

Fig. 8 Treatment of the iron overload disease.

当研究室では、これまでに*N*-ヒドロキシアミド結合を含むアジン系複素環化合物を合成し、新しい鉄過剰症治療薬としての可能性を検討してきた。詳しい内容については、本誌の総合論文⁴⁵⁾を参考にさせていただきたい。ここでは、その後に合成した、3-ヒドロキシ-γ-ピリド

ン⁴⁶⁾または*N*-ヒドロキシ-2(1*H*)-ピリミジノン⁴⁷⁾を二座配位子として含む鎖状および環状のペプチド性六座配位子Fe(III)錯体の諸性質について述べることにする。

Scheme 4 Reagents and conditions: i) L-lysine, NaOH, H₂O-EtOH; ii) Boc₂O, dioxane; iii) HCl·H₂N-(CH₂)_n-CO₂Et, *N*-methylmorpholine, WSC·HCl-HOBT, CH₂Cl₂; iv) 1 M NaOH, MeOH; v) TFA, CH₂Cl₂; vi) *N*-methylmorpholine, WSC·HCl-HOBT, CH₂Cl₂; vii) 14a,b, TFA, CH₂Cl₂, and then *N*-methylmorpholine, CDI, DMF; viii) H₂/10% Pd-C, MeOH, and then TFA, CH₂Cl₂; ix) WSC·HCl-HOSu, DMF; x) TFA, CH₂Cl₂, and then pyridine (high dilution); xi) H₂/10% Pd-C, MeOH.

3-ヒドロキシ-γ-ピリドンを含む鎖状および環状ヘキサペプチドの合成手順をスキーム4に示した。アミノ酸側鎖のNを複素環の環構成元素とした化合物12にグリシンおよびβ-アラニンをカップリングさせジペプチド13を合成した。ジペプチド13から酸成分14とアミン成分15を調製し、両者をカップリングさせテトラペプチド16を得た。テトラペプチド16の脱Boc化により得られたアミン成分とジペプチド酸成分14とのカップリングによりヘキサペプチド17を得た。ヘキサペプチド17の脱ベンジル化、脱Boc化により、鎖状ヘキサペプチド18を得た。-Lys-β-Ala-を繰り返し単位とする環状ヘキサペプチド20は問題なく合成できたが、-Lys-Gly-を含む環状ペプチドは合成できなかった。また、図9には、1-ヒドロキシ-2(1*H*)-ピリミジノンを含む鎖状21および環状ヘキサペプチド22の構造を示した。

まず、ヘキサペプチドのFe(III)錯体形成能を調べた。鎖状ヘキサペプチド18bとFe(III)の1:1混合水溶液の

Fig. 9 Linear and cyclic hexapeptides with 1-hydroxy-2(1H)-pyrimidinone.

UV-VIS スペクトルを測定した。図 10 に示したように、460–520 nm の領域で LMCT に基づく特徴的な吸収が観測された。pH の上昇とともに、吸光度が増加しながら λ_{max} が短波長シフトしたことから、図 11 に示したように、Fe(III):3-ヒドロキシ- γ -ピリドン 1:1 $\rightarrow$ 1:2 $\rightarrow$ 1:3 錯体が形成されていることがわかった。pH 7.47 で λ_{max} は 460 nm, ϵ は 4300 となり、3-ヒドロキシ-4(1H)-ピリジノン-Fe(III)3:1 錯体⁴⁸⁾ との比較およびモル比プロットの結果から、18b は Fe(III) と安定な分子内 1:1 錯体を形成することがわかった。鎖状 18a および環状ヘキサペプチド 20 についても、同様な結果を得

Fig. 10 Spectral change of 18b-iron(III) complex in aqueous solution under various pH conditions.

Fig. 11

た。また、ピリミジノン含有ヘキサペプチド 21, 22 も Fe(III) と 1:1 錯体を形成することがわかった。

18b-Fe(III) 錯体の場合、pH 2.36 から 2.93 の範囲で、515 nm に等吸収点が観測された。これは、式 1 に示す平衡を反映している。

ここで、Fe(L) は 1:1 錯体であり、Fe(HL)⁺ は分子中の 3-ヒドロキシ- γ -ピリドン配位子 3 個中 1 個がプロトン化した錯体である。式 1 はまた、式 2 のように表される。

$$K_{\text{Fe(HL)}} = [\text{Fe(HL)}^+]/[\text{Fe(L)}][\text{H}^+] \quad (2)$$

ここで、 $K_{\text{Fe(HL)}}$ はこの反応におけるプロトン化平衡定数である。さらに、得られたスペクトルデータは、式 3 のような Schwarzenbach 式を用いて解析できる。

$$A_{\text{obs}} = (A_0 - A_{\text{obs}})/[\text{H}^+] K_{\text{Fe(HL)}} + \epsilon_{\text{Fe(HL)}} C_{\text{total}} \quad (3)$$

ここで、 A_{obs} はそれぞれの pH における 460 nm での吸光度、 A_0 は pH 7.47 における 460 nm での吸光度、 $\epsilon_{\text{Fe(HL)}}$ はモノプロトン化種の 460 nm でのモル吸光係数である。

解析結果から、図 12 のような直線が得られ、傾きと切片から $K_{\text{Fe(HL)}}$ と $\epsilon_{\text{Fe(HL)}}$ を算出した。その結果、 $\epsilon_{\text{Fe(HL)}}$ は 2800 となり、1 個の 3-ヒドロキシ- γ -ピリドン配位子が Fe(III) に配位した時の ϵ 増加分は 1400 であり、3 個目の配位子が Fe(III) に配位した時の増加分 1500 とほぼ等しいことがわかった。また、 $K_{\text{Fe(HL)}}$ は 1.2×10^2 となり、既に報告されているペプチド性トリヒドロキサム酸-Fe(III) 鉄錯体⁴⁹⁾ よりもかなり小さい値であった。これらのデータから、-Lys- β -Ala- 繰り返し単位は、安定なヘキサペプチド:Fe(III) 1:1 錯体を形成するのに十分なスペースを提供していることが示唆された。

Fe(III) 錯体の相対安定度定数を、EDTA との鉄交換反応をもとに算出した結果、18a-Fe(III) 錯体は log K 値で 31.6, 18b-Fe(III) 錯体は 33.4, 20-Fe(III) 錯体は 31.7 となり、天然のトリヒドロキサム酸である DFB(log K=30.5)⁵⁰⁾ よりも大きな値であった。18b-Fe(III) 錯体の安定度定数は、18a-Fe(III) 錯体より 2 桁程度大きく、ペプチド鎖長が鉄錯体の安定性に大きく影響していることがわかった。また、一般的に鎖状に比べ環状の錯体の

Fig. 12 The Schwarzenbach plot covering the pH range 2.36–2.93.

方が、キレート効果により大きな安定度定数が得られる。しかしながら、今回合成した錯体の安定度定数はほぼ等しかった。これは、ヘキサペプチドが環状構造をとるとかなりリジッドとなり、鉄をしっかりと保持できないためだと推測している。

Fe(III)錯体の絶対配置に関する知見を得るために、CDスペクトルを測定した(図13)。鎖状ヘキサペプチド18a-Fe(III)錯体は、490 nmに負の、350 nmに正のコットン効果を示し、 Δ -体が優先的に存在することがわかった。また、環状ヘキサペプチド20-Fe(III)錯体も18a-Fe(III)錯体と類似のCDスペクトルを示した。これに対して、18b-Fe(III)錯体は逆のCDパターンを示し、 Λ -体が優先的に存在することがわかった。鉄錯体の絶対配置を規制する因子としてこれまでに1)分子内のアミノ酸残基の絶対配置、2)分子内の強い水素結合⁵¹⁾、3)アミノ酸残基の側鎖のかさ高さ⁵²⁾などが報告されているが、今回のようにペプチド骨格を形成するアミノ酸残基(Gly vs β -Ala)の相違で絶対配置が反転した例は初めてである。

今回、合成したヘキサペプチドがヒトの鉄イオン輸送タンパクであるトランスフェリンからどの程度鉄を除去できるかを調べた。文献⁵³⁾に従って調製した鉄2個を含むトランスフェリンの緩衝液に過剰のヘキサペプチドを加え、460 nmにおける吸光度の変化を追跡した。反応開始30分後の鉄除去率を比較したところ、ヘキサペプチド18bと22はいずれも天然のDFBより約3倍効率良く鉄を除去できることがわかった。さらに興味深いことに、鎖状ヘキサペプチド18bは18aの2倍効率良く鉄を除去できることがわかった。この違いは、18b-Fe(III)錯体が Λ -体を優先的にとるのに対し、18a-Fe(III)錯体が Δ -体を優先的にとることに起因して

Fig. 13 CD spectra of iron(III) complexes in aqueous solution at pH 7.4; (—); 18a-iron(III); (---); 18b-iron(III); (· · ·); 20-iron(III).

いると考えている。この結果は、以前我々が初めて報告した絶対配置と鉄除去能の関係⁵²⁾と一致している。

4. 3-ヒドロキシモノアジンおよびN-ヒドロキシジアジン類の生長促進活性⁵⁴⁾

合成したヒドロキサム酸やカテコール類が人工シデロフォアに成り得るかについては、数多くの論文が発表されている^{55–57)}。これに対して、3-ヒドロキシモノアジンやN-ヒドロキシジアジン系複素環二座配位子が、人工シデロフォアとして機能し得るかどうか検討された例はない。そこで、化合物23–28(図14)について、ヒドロキサム酸型シデロフォア要求株であるグラム陰性菌 *Aureobacterium flavescence* JG-9(ATCC No. 25091)^{58, 59)} に対する生長促進活性から、これらの化合物が人工シデロフォアとなり得るかどうか評価した。

二座配位子23–28を含む液体培地中で *A. flavescence* JG-9を振盪培養(30℃, 165 rpm)し、その培地の濁度(OD₆₃₀)から菌体増殖率を求める方法を用いた。図15に培養開始12時間後における *A. flavescence* JG-9の二座配位子23–28に対する濃度応答を示した。これら

Fig. 14 Structures of 3-hydroxymonoazine- and N-hydroxydiazine-type heterocycles.

Fig. 15 Growth response of *A. flavescens* JG-9 to 23(●), 24(■), 25(▲), 26(○), 27(□), 28(△), and DFB(田) after 12 h incubation in ATCC medium 424 at 30 °C.

の二座配位子のうち、環状ヒドロキサム酸構造を有するピラジノン 24, 25 が良好な増殖活性を示し、それぞれ 234 μ M および 48.5 μ M で天然の DFB に匹敵する活性を示した。同じく環状ヒドロキサム酸型構造のピリミジノン 23 は、234 μ M で中程度の増殖活性を示した。また、カテコールジアニオンと等電子構造をとり得る α -ピリドン 26 および γ -ピリドン 28 は、それぞれ 24.2 μ M および 234 μ M で弱いながらも増殖活性を示した。しかしながら、 γ -ピリドン 27 は全実験条件領域で全く活性を示さなかった。これらの濃度条件下でさらに培養を続けたところ、*A. flavescens* JG-9 の増殖曲線は図 16 のようになり、化合物 27 を除く 5 種の二座配位子は適切な濃度条件下であれば人工シデロフォアとして機能し得ることを初めて実証した。ここで、ヒドロキサム酸型シデロフォア要求株である *A. flavescens* JG-9 に対して、カテコールジアニオンと等電子構造をとり得る化合物 26 および 28 が生長促進活性を示したことは大変興味深い。このことは、ヒドロキシアジン系複素環化合物を配位子に用いることによって、ヒドロキサム酸型およびカテコール型のどちらのシデロフォアレセプターに対しても作用し得る、汎用性の高い人工シデロフォアを構築できることを示唆している。

5. ヒドロキシモノおよびジアジン系複素環-金属錯体の諸性質とそれらのインスリン様活性

現代病の代表例の 1 つである糖尿病は、インスリン依存性糖尿病(タイプ I ; IDDM : Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)とインスリン非依存性糖尿病(タイプ II, NIDDM : Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)に大別される⁶⁰⁾。NIDDM の患者の治療に関しては、食事療法や優れた化学療法剤が開発されている。これに対して、IDDM の患者は、インスリンの絶対的不足が原因のため、毎日インスリンを皮下注射し、血液中の血糖値

Fig. 16 Growth curves of *A. flavescens* JG-9 with 23(●; 234 μ M), 24(■; 48.5 μ M), 25(▲; 24.4 μ M), 26(○; 234 μ M), 27(□; 234 μ M), 28(△; 24.4 μ M), and DFB(田; 24.4 μ M) in ATCC medium 424 at 30 °C.

をコントロールするしかないのが現状である。また、インスリンは、5.5 kDa のタンパク質であるため分解され易く、経口投与できないのが欠点であり、これに代わる新しい治療薬の開発が望まれている。ここ数年、インスリン様活性を示す経口投与可能な VO(IV) 錯体が注目されている^{61,62)}。また、2000 年に桜井らが、亜鉛錯体においてもインスリン様活性を示すことを初めて明らかにした⁶³⁾。この研究分野では、複素環を配位子として用いた例は、ピリジン⁶⁴⁾、キノリン⁶¹⁾、 γ -ピロン⁶⁵⁾、2-メルカプトピリジン *N*-オキシド⁶⁶⁾、オキサゾリン⁶⁷⁾、チアゾリン⁶⁷⁾ 程度と非常に少なく、構造-活性相関も十分明らかにされていない。

Fig. 17 Four kinds of VO(IV) complexes with hydroxyazine-type heterocycles.

当研究室では、ヒドロキシアジン系複素環の VO(IV) 錯体(図 17)がインスリン様活性を示すことを初めて明らかにした⁶⁸⁾。ここでは、*N*-置換 3-ヒドロキシ- γ -ピリドン類の VO 錯体⁶⁹⁾、および γ -ピリジンチオン類の Zn(II) 錯体とインスリン様活性⁷⁰⁾について述べる。

まず、 γ -ピリドン配位子 29 の VO 錯体の合成を試みた。MeOH-H₂O 混合溶媒中 VO(acac)₂ を用いて加熱環流を行ったところ、MeO が結合した VO(V) 錯体 30 が得られた。一方、VO(acac)₂ の代わりに VOSO₄ を用い pH を 10 に調整し同様の反応を行ったところ、目的の VO(IV) 錯体 31 を得ることができた(スキーム 5)。この

Scheme 5 Synthesis of oxovanadium complexes.

ように、VO(V)錯体が容易に調製できたので、この錯体の諸性質をもう少し詳細に調べることにした。

VO(IV)は常磁性であるが、VO(V)は反磁性であるため¹H NMRの測定が可能である。VO(V)錯体30eでは、3.34 ppmに新たなシグナルが観測され、MeOが結合していることがわかった。また、アッセイの際に用いるpH領域で、本当に錯体を形成しているかを確かめる目的で、D₂O中NaODを用いてpDを8に調整した錯体溶液の⁵¹V NMRを、VOCl₃を外部標準物質として用い測定した。その結果、図18に示したように、3つのシグナルが観測された。そこで配位子29eを過剰に加え、再度スペクトルを測定したところ、-535と-503 ppmのシグナルが消失し、-480 ppmのシグナルのみが観測された。これまでの報告例を参考に、-503と-535 ppmのシグナルは、1個の配位子が解離した[VO(L)(D₂O)₂(OMe)]⁺と2個の配位子とも解離した[VO(D₂O)₄(OMe)]²⁺と現時点では推測している。

Fig. 18 (a) ⁵¹V NMR spectra of oxovanadium(V) complex (30e) in D₂O at pD 8; i) oxovanadium(V) complex, ii) an additional ligand (29e). (b) The tentative assignment of observed three signals.

次に、VO(IV)錯体の諸性質を調べた。VO(IV)錯体の構造は、IRにおいて970 cm⁻¹付近にV=O伸縮振動に基づく特徴的な吸収が現れたこと、およびFAB MS、

元素分析、磁化率の測定から決定した。特に、VO(IV)は常磁性であるため、ESRスペクトルの測定を室温および液体窒素の温度で行った。VO(IV)に特徴的な8本の線が観測され、単一の異性体であることがわかった。また、表1に示したg値とA値をこれまでに報告されている値⁷¹⁾と比較した結果、今回得られた錯体は、VO(O4)配位形式の錯体であることがわかった。

Table 1 ESR parameters of oxovanadium (IV) complexes (31a-e) in DMSO.

Complex	g-value			A-value (× 10 ⁻⁴ cm ⁻¹)		
	g ₀ ^a	g	g _⊥	A ₀ ^b	A	A _⊥
31a ^c	1.979	1.947	1.995	79.43	153.9	42.12
31b ^c	1.977	1.953	1.989	80.14	153.2	43.61
31c ^d	1.971	1.950	1.982	80.58	159.9	40.91
31d ^d	1.983	1.951	1.999	81.12	162.9	40.19
31e ^d	1.979	1.950	1.994	79.59	162.9	37.94

^a g₀ = (g_{||} + 2 g_⊥)/3; ^b A₀ = (A_{||} + 2 A_⊥)/3; ^c 3.0 mM; ^d 5.0 mM.

さらに、VO(IV)錯体の電気化学的性質を知るため、サイクリックボルタモグラムを測定した(図19)。繰り返し掃引を行ってもほぼ同じ波形が得られたこと、およびipa/ipcの値がほぼ1であったことから、4価と5価の間の電子移動はほぼ可逆であることがわかった。また、標準酸化還元電位は300 mVとなり、3-ヒドロキシ-γ-ピロンのVO(IV)錯体(E_{1/2}=450-500 mV)に比べ酸化され易いこともわかった。さらに、ΔEpの値が115 mVと標準の60 mVよりかなり大きかったこと、および掃引速度の平方根をipcに対してプロットしたところ直線関係が得られたことより、この一電子移動は拡散律速で進行していることもわかった。

Fig. 19 Cyclic voltammogram of oxovanadium (IV) complex (31a) in H₂O: 1.0 mM complex; 0.1 M NaCl; scan rate 100 mV s⁻¹; a working electrode: glassy carbon; an auxiliary electrode: Pt wire; a reference electrode: Ag/AgCl.

続いて、合成したVO(IV)錯体のインスリン様活性を評価した。図20には、脂肪細胞によるグルコースの

取り込みと、脂肪細胞からの遊離脂肪酸の放出メカニズムを示した。*In vitro*でのインスリン様活性は、桜井らが開発したエピネフリンで刺激したラット脂肪細胞からの遊離脂肪酸の放出(図20の左半分の経路)を50%抑制する錯体の濃度 IC_{50} 値を、対照である $VOSO_4$ を用いて比較検討した⁷¹⁾。その結果、錯体31aと31bは活性を示さなかったが、錯体31cと31dはマルトールのVO(IV)錯体 $VO(ma)_2$ と同程度の活性を示した。このように、O4型のVO(IV)錯体では、対照物質より優れた活性を示す錯体は、残念ながら見出せなかった。

Fig. 20 Possible mechanism of glucose incorporation and FFA release from rat adipocytes.

O2S2型のVO(IV)錯体が、I型とII型のいずれの糖尿病においても有効であることが動物実験から明らかになっていたことから⁷²⁾、O2S2型のZn(II)錯体の合成を試みた。*N*-置換3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1*H*)-ピリジンチオン類とそれらのZn(II)錯体は、スキーム6に従って合成した。Zn(II)錯体34bのラット脂肪細胞からの遊離脂肪酸抑制効果は、図21のように、 5×10^{-5} から 1×10^{-3} Mの濃度範囲で投与量依存性を示した(34aについては溶解性が低かったため、抑制効果を正確に算出することはできなかった)。この結果を基に、 IC_{50} 値を算出した結果、*N*-フェニル体のZn(II)錯体34bでは $IC_{50}=0.04$ Mとなり、これまでに報告されている中で最も高い活性を示すと同時に、過去に報告されたZn(O2S2)錯体よりも約10倍高い活性を示すことがわかった。現在、I型糖尿病のモデルであるSTZラットを使った動物実験を計画中である。

おわりに

以上、モノおよびジアジン系複素環化合物の特性を生かした機能性分子への変換について最近の研究成果を中心に紹介した。簡単な構造をもつ複素環化合物を巧く利用しながら精密な分子設計を行うことにより、今後とも

Scheme 6 Synthesis of *N*-substituted 3-hydroxy-2-methyl-4(1*H*)-pyridinethiones and their Zn(II) complexes.

Fig. 21 Inhibitory effects of Zn(II) complexes on FFA release from rat adipocytes treated with epinephrine in the presence of 0.1% glucose: (1) 5×10^{-5} ; (2) 1×10^{-4} ; (3) 5×10^{-3} ; (4) 1×10^{-3} M. B is blank without epinephrine and complex, C is control without complex, and VS is vanadyl sulfate.

新しい機能をもつ分子の創成に努めたい。

最後に、本研究の一部は、文部科学省科学研究費および日本私立学校振興・共済事業団学術研究振興資金の援助を受けたものでありここに感謝する。

(2003年12月2日受理)

文 献

- Y. Ohkura, *Adv. Chromatogr.*, **29**, 221 (1989)
- M. Yamaguchi, *Dojin News*, No. 68, 10 (1993)
- Y. Ohkura, H. Kai, H. Nohta, *Bunseki Kagaku*, **43**, 259 (1994)
- K. Iwaki, T. Bunrin, Y. Kameda, M. Yamazaki, *J. Chromatogr., A*, **662**, 87 (1994)
- J. Kondo, T. Imaoka, T. Kawasaki, A. Nakanishi, Y. Kawahara, *J. Chromatogr.*, **645**, 75 (1993)
- J. Goto, M. Ito, S. Katsuki, N. Saito, T. Nambara, *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 683 (1986)
- Y. Nishida, E. Itoh, M. Abe, H. Ohru, H. Meguro, *Anal. Sci.*, **11**, 213 (1995)
- J. Gal, A. J. Sedman, *J. Chromatogr.*, **314**, 275 (1984)
- T. Kinoshita, Y. Kasahara, N. Nimura, *J. Chromatogr.*, **210**, 77 (1981)
- Y. Yasaka, T. Matsumoto, M. Tanaka, *Anal. Sci.*, **11**, 295 (1995)
- S. Einarsson, B. Josefsson, P. Moller, D. Sanchez, *Anal. Chem.*, **59**, 1191 (1987)
- H. Spahn, D. Krauß, E. Mutschler, *Pharm. Res.*, **5**, 107 (1988); H. Spahn, P. Languth, *ibid.*, **7**, 1262 (1990)

- 13) N. Nimura, T. Kinoshita, *J. Chromatogr.*, **352**, 169 (1986)
- 14) R. H. Buck, K. Krummen, *J. Chromatogr.*, **387**, 255 (1987)
- 15) F. J. Belas, M. A. Phillips, N. R. Srinivas, R. H. Barbhuiya, I. A. Blair, *Biomed. Chromatogr.*, **9**, 140 (1995)
- 16) C. Vogt, A. Georgi, G. Werner, *Chromatographia*, **40**, 287 (1995)
- 17) T. Toyo'oka, Yi-Ming Liu, *J. Chromatogr. A*, **689**, 23 (1995)
- 18) K. Akasaka, H. Meguro, H. Ohnui, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6853 (1997)
- 19) A. Katoh, M. Takahashi, J. Ohkanda, *Chem. Lett.*, **1996**, 369
- 20) A. Katoh, T. Fujimoto, M. Takahashi, J. Ohkanda, *Heterocycles*, **50**, 299 (1999); A. Katoh, T. Yoshida, J. Ohkanda, *ibid.*, **52**, 911 (2000)
- 21) H. D. Durst, M. Milano, *Anal. Chem.*, **47**, 1797 (1975)
- 22) T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1901
- 23) M. F. Perutz, "Mechanisms of Cooperativity and Allosteric Regulation in Proteins" Cambridge University Press, Cambridge, 1989
- 24) E. E. Kim, H. W. Wyckoff, *J. Mol. Biol.*, **218**, 449 (1991); I. O. Fritsky, R. Ott, R. Kramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3255 (2000)
- 25) T. Nabeshima, *Coord. Chem. Rev.*, **148**, 151 (1996); 鍋島達弥, 齊木利幸, 秋根茂久, 有合化, **60**, 184 (2002)
- 26) T. Nabeshima, T. Inaba, T. Sagae, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3919 (1990)
- 27) E. Graf, M. W. Hosseini, R. Ruppert, N. Kyristakas, A. D. Cian, J. Fischer, C. Estournes, F. Taulelle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1115 (1995)
- 28) R. W. Saalfrank, A. Dresel, V. Seitz, S. Trummer, F. Hampel, M. Teichert, O. Stalke, C. Stadler, J. Daub, V. Schunemann, A. X. Trautwein, *Chem. Eur. J.*, **3**, 2058 (1997)
- 29) M. Albrecht, S. Kotila, *Chem. Commun.*, **1996**, 2309; M. Albrecht *Chem. Eur. J.*, **3**, 1466 (1997)
- 30) M. Albrecht, O. Blau, *Chem. Commun.*, **1997**, 345
- 31) T. Nabeshima, Y. Yoshihira, T. Saiki, S. Akine, E. Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 28 (2003)
- 32) J. Ohkanda, A. Katoh, *Rev. Heteroatom Chem.*, **18**, 87 (1998); 加藤明良, オレオサイエンス, **1**, 599 (2001)
- 33) J. Ohkanda, H. Shibui, A. Katoh, *J. Inorg. Biochem.*, **67**, 448 (1997); *idem*, *Chem. Commun.*, **1998**, 375
- 34) A. Katoh, H. Kudo, R. Saito, *J. Supramol. Chem.*, **2**, 79 (2002)
- 35) J. Ohkanda, A. Katoh, *Tetrahedron*, **51**, 12995 (1995)
- 36) M. Llinas, P. M. Klein, J. B. Neilands, *J. Mol. Biol.*, **52**, 399 (1970)
- 37) H. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2703 (1949); Y. Aoyama, M. Asakawa, Y. Matsui, H. Ogoshi, *ibid.*, **113**, 6233 (1991)
- 38) G. Winkelman, D. van der Helm, J. B. Neilands, "Iron Transport in Microbes, Plants and Animals", VCH, Weinheim, 1987
- 39) W. Kaim, B. Schwederski, "Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life", John Wiley & Sons, New York, 1991
- 40) G. Winkelman, "Handbook of Microbial Iron Chelators", CRC Press, Boca Raton, 1991
- 41) G. Winkelman, C. J. Carrano, "Transition Metals in Microbial Metabolism", Harwood Academic Publishers, United Kingdom, 1997
- 42) S. T. Callender, D. J. Weatherall, *Lancet*, **1980**, 689; C. Katamis, J. Fitisalos, C. Sinopoulou, *Lancet*, **1981**, 51
- 43) M. R. Summers, A. Jacobs, D. Tudway, P. Perera, C. Rickett, *Br. J. Haematol.*, **42**, 547 (1979)
- 44) M. J. Miller, F. Malouin, "The Development of Iron Chelators for Clinical Use" ed. by R. J. Bergeron, G. M. Brittenham, CRC Press, Boca Raton, 1992, p 277
- 45) 大神田淳子, 加藤明良, 有合化, **55**, 524 (1997)
- 46) A. Katoh, Y. Hikita, M. Harata, J. Ohkanda, T. Tsubomura, A. Higuchi, R. Saito, K. Harada, *Heterocycles*, **55**, 2171 (2001)
- 47) A. Katoh, Y. Inoue, H. Nagashima, Y. Hikita, J. Ohkanda, R. Saito, *Heterocycles*, **58**, 371 (2002)
- 48) R. C. Scarrow, P. E. Riley, K. Abu-Dari, D. L. White, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.*, **24**, 954 (1985)
- 49) M. Akiyama, A. Katoh, M. Iijima, T. Takagi, K. Natori, T. Kojima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 1356 (1992)
- 50) P. S. Dobbin, R. C. Hider, A. D. Hall, P. D. Taylor, P. Sarpong, J. B. Potter, G. Xiao, D. van der Helm, *J. Med. Chem.*, **36**, 2448 (1993)
- 51) A. Shanzer, J. Libman, R. Lazar, Y. Tor, *Pure Appl. Chem.*, **61**, 1529 (1989)
- 52) J. Ohkanda, A. Katoh, *J. Org. Chem.*, **60**, 1583 (1995); *idem*, *Chem. Lett.*, **1996**, 423
- 53) K. N. Raymond, S. A. Nguyen, A. Crag, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6758 (1993)
- 54) R. Saito, K. K. Ghosh, K. Harada, A. Katoh, *Yakugaku Zasshi*, **122**, 703 (2002)
- 55) T. Emery, L. Emery, R. K. Olsen, *Biochem. Biophys. Chem. Commun.*, **119**, 1191 (1984)
- 56) B. Lee, M. J. Miller, C. A. Prody, J. B. Neilands, *J. Med. Chem.*, **28**, 317 (1985)
- 57) A. Shanzer, J. Libman, R. Lazar, Y. Tor, *Pure & Appl. Chem.*, **61**, 1529 (1989)
- 58) B. F. Burnham, J. B. Neilands, *J. Biol. Chem.*, **236**, 554 (1961)
- 59) J. B. Neilands, *Struct. Bonding*, **58**, 1 (1984)
- 60) WHO, Diabetes Mellitus, Reports of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series, 1985, p 727 and p 876
- 61) H. Sakurai, K. Fujii, S. Fujimoto, Y. Fujisawa, K. Takechi, H. Yasui, "ACS Symposium Series 711" ed. by A. S. Tracey, D. C. Crans, American Chemical Society, Washington, DC, 1998, p 344; H. Sakurai, A. Tsuji, "Vanadium in the Environment Part 2" ed. by J. O. Nriagu, John Wiley & Sons, 1998, p 297; H. Sakurai, Y. Fujisawa, S. Fujimoto, H. Yasui, T. Takino, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **12**, 393 (1999); H. Sakurai, *The Chemical Record*, **2**, 237 (2002)
- 62) K. H. Thompson, C. Orvig, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2885 (2000); K. H. Thompson, C. Orvig, *Coord. Chem. Rev.*, **219-221**, 1033 (2001)
- 63) Y. Yoshikawa, E. Ueda, K. Kawabe, H. Miyake, H. Sakurai, Y. Kojima, *Chem. Lett.*, **2000**, 874; E. Ueda, Y. Yoshikawa, N. Kishimoto, M. Tadokoro, N. Yanagihara, H. Sakurai, Y. Kojima, *ibid.*, **2001**, 1184; 桜井弘, 化学, **57**, No. 4, 20 (2002)
- 64) H. Sakurai, K. Fujii, H. Watanabe, H. Tamura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**, 1095 (1995)
- 65) J. H. McNeil, V. G. Yuen, H. R. Hoveyda, C. Orvig, *J. Med. Chem.*, **35**, 1489 (1992)
- 66) H. Sakurai, H. Sano, T. Takino, H. Yasui, *Chem. Lett.*, **1999**, 913
- 67) M. Melchior, K. H. Thompson, J. M. Jong, S. J. Rettig, E. Shuter, V. G. Yuen, Y. Zhuo, J. H. McNeil, C. Orvig, *Inorg. Chem.*, **38**, 2288 (1999)
- 68) A. Katoh, K. Taguchi, H. Okada, M. Harata, Y. Fujisawa, T. Takino, H. Sakurai, *Chem. Lett.*, **2000**, 866; A. Katoh, K. Taguchi, K. Wakasugi, R. Saito, H. Sakurai, *The 3rd International Symposium on Chemistry and Biological Chemistry of Vanadium*, **51** (2001)
- 69) A. Katoh, K. Taguchi, R. Saito, Y. Fujisawa, T. Takino, H. Sakurai, *Heterocycles*, **60**, 1147 (2003)
- 70) A. Katoh, T. Tsukahara, R. Saito, Y. Yoshikawa, Y. Kojima, H. Sakurai, *J. Inorg. Biochem.*, **86**, 293 (2001); A. Katoh, T. Tsukahara, R. Saito, K. K. Ghosh, Y. Yoshikawa, Y. Kojima, A. Tamura, H. Sakurai, *Chem. Lett.*, **2002**, 114
- 71) M. Nakai, H. Watanabe, C. Fujiwara, H. Kakegawa, T. Satoh, J. Takeda, R. Matsushita, H. Sakurai, *Biol. Pharm. Bull.*, **15**, 719 81995)

- 72) H. Sakurai, H. Sano, T. Takino, H. Yasui, *J. Inorg. Biochem.*, **80**, 99 (2000); S. Takeshita, I. Kawamura, T. Yasuno, C. Kimura, T. Yamamoto, J. Seki, A. Tamura, H. Sakurai, T. Goto, *ibid.*, **85**, 179 (2001)

PROFILE

加藤明良 成蹊大学工学部応用化学科・教授
〔経歴〕1982年筑波大学大学院博士課程修了, 1983-90年東京農工大学工学部助手(この間1988-89年米国マイアミ大学博士研究員), 1990年成蹊大学工学部工業化学科助教授, 1995年から現職。〔専門〕複素環化学, 生物無機化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

齋藤良太 成蹊大学工学部応用化学科・助手
〔経歴〕1998年電気通信大学大学院博士後期課程修了, 1998-2000年科学技術振興事業団ERATO井上光不斉反応プロジェクト研究員, 2000年から現職。〔専門〕有機合成化学, 有機光化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

次号予定

特集号 有機合成化学が拓くナノサイエンス・ナノ分子の構築と機能

巻頭言

魔法のような分子ナノテクノロジーを目指して……………川合 知二

総説および総合論文

- 1) 規則性ナノ空間の特性を活かした新しい固体触媒反応……………岩本 正和ら
- 2) 自己組織化ナノ空間を活用した空孔制御反応……………藤田 誠ら
- 3) ナノ錯体空間による分子凝縮, ストレス, 変換場の創成……………北川 進ら
- 4) 精密金属集積高分子材料の創製と応用……………山元 公寿ら
- 5) 新しい自己組織化材料: 一次元金属錯体を主鎖とするナノワイヤーの開発……………君塚 信夫
- 6) 有機 π 配位子による金ナノ粒子の機能化とネットワーク化……………菅原 正
- 7) 超分子・高分子ナノ構造体の合成と機能……………相田 卓三ら
- 8) 超分子ポリマーの構築と機能……………原田 明
- 9) Photomechanical Effects in Azobenzene-Containing Polymer Systems……………池田 富樹ら
- 10) 光捕集機能体の構築……………小夫家芳明
- 11) 花の色とナノサイエンス……………吉田 久美ら
- 12) 天然ナノ分子 タンニン—その構造と機能……………吉田 隆志ら
- 13) 金属錯体型人工DNA: DNA構造制御と金属錯体のナノ集積化……………塩谷 光彦ら
- 14) ナノファイバーを利用した再生医療……………北蘭 英一ら
- 15) コア-コロナ型高分子ナノスフェアの合成とドラッグデリバリーシステム(DDS)
分野への応用……………明石 満ら
- 16) 糖クラスターを用いるジーンデリバリー: ウイルスサイズ(50 nm)を目指して……………青山 安宏
- 17) DNA担持ナノ粒子による遺伝子診断……………前田 瑞夫ら

ラウンジ

化学分野におけるナノテクノロジービジネス推進協議会に対する期待……………小林 勝

新しい合成ほか