

クラスター効果によって機能化された水溶性 シクロファン類の創製とゲスト捕捉能

林田 修¹⁾・市村 和明¹⁾・木村圭一朗¹⁾・中村 勇気¹⁾・中島 智美¹⁾

(平成 24 年 11 月 30 日受理)

Preparation and Multivalently Enhanced Guest-binding Affinity of Water-soluble Cyclophane Oligomers

Osamu HAYASHIDA¹⁾, Kazuaki ICHIMURA¹⁾, Keiichiro KIMURA¹⁾, Yuki NAKAMURA¹⁾, and Tomomi NAKASHIMA¹⁾

(Received November 30, 2012)

Abstract

In order to simulate biological functions of naturally occurring multivalent clusters of receptors, water-soluble dimeric cyclophane was synthesized by Fmoc-chemistry of cyclophane-tethered Fmoc-lysine derivative. Analogous cyclophane oligomers such as dimer, trimer, tetramer, and pentamer were also prepared by aminolysis of succinimidyl ester of cyclophane with lysine and the corresponding lysine peptide as a scaffold, in a fairly good yield. The present cyclophane oligomers demonstrated enhanced guest-binding affinities toward fluorescent guests such as 6-*p*-toluidinonaphthalene-2-sulfonate, in comparison with those of monomeric cyclophane, reflecting multivalency effects in macrocycles. The effects of multivalent macrocycles on the guest-binding of the cyclophane oligomers were also confirmed by surface plasmon resonance measurements. In addition, it was found that effective local concentration in the macrocycles of cyclophane oligomers caused favorable dissociation rate constant values on the guest-binding. On the other hand, reduction-responsive cyclophane dimer having a disulfide linkage was also synthesized. The dimeric cyclophane linked by disulfide bond showed enhanced guest binding affinity relative to that by monomeric cyclophane, as confirmed by fluorescence spectroscopy. Reduction of disulfide bond of the host by dithiothreitol gave monomeric cyclophanes having less guest-binding affinity. That is, the entrapped guest molecules were released to the bulk phase by a treatment with dithiothreitol.

¹⁾ 福岡大学理学部化学科, 〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1

Department of Chemistry, Faculty of Science, Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka, 814-0180, Japan

1. 緒言

芳香環を含む大環状化合物の総称であるシクロファンは、その分子内空洞の大きさや形状を自由に分子設計できる魅力的な人工ホストである¹⁾。なかでも、大環状骨格に4つの窒素原子を含むテトラアザ[6.1.6.1]パラシクロファンはナフタレン誘導体(ゲスト)に最適な分子内空洞をもち、かつ窒素原子を介して様々な機能性側鎖を導入することが可能である²⁾。例えば、親水性の糖鎖などを側鎖に導入することで、水溶性ホストとして機能させることも可能である³⁾。しかし、単純な水溶性シクロファンがゲストに対して示す結合力は概して弱く不十分なことが多い。そのため、極微量しか存在しない生理活性物質や環境ホルモンなどを標的ゲストとして認識し捕捉するためには、飛躍的な結合力の向上が必須となる。ところで、生体系における細胞接着などの細胞認識においては、認識素子のクラスタリングが重要な役割を果たしていることが多い⁴⁾。例えば、細胞表面に存在する糖鎖1つあたりが示すレセプターとの結合力は微弱であるが、糖鎖が集積することにより飛躍的にその結合力が向上する⁵⁾。つまり、2つのレセプターが集まれば、リガンドに対する結合力は2倍ではなくそれ以上に飛躍的に増大する。いわゆるクラスター効果として知られる現象である⁵⁾。これらに鑑みて、著者らはクラスター効果の概念を分子設計に組み込んだ水溶性ホストの開発に取り組んでいる⁶⁾。すなわち、単環性の水溶性シクロファンが有する元来のゲスト結合能は弱いとしても、複数個の疎水性分子内空洞が集積したシクロファン多量体を構築することで、飛躍的にゲスト結合能を向上させることを当初の目的とした。さらには、共有結合で連結するシクロファン部位の個数を系統的に増やした場合のホスト機能がどのように向上するかを定量的に解析することも目指した。ゲスト捕捉におけるクラスター効果の定量的な評価ができれば、標的ゲストに最適な捕捉力を備えたホストを開発するための重要な設計指針が得られるはずである。本稿では、シクロファン部位を2つから5つまで系統的に連結したシクロファン多量体の合成法とゲスト捕捉におけるクラスター効果の定量解析に関して、著者らの最近の研究成果を中心に述べる。さらに、刺激応答型のゲスト捕捉能を有するホストとして、ジスルフィド結合で連結したシクロファン多量体に関する最近の研究成果についてもあわせて紹介する。

2. シクロファン多量体の分子設計と合成

2-1. Fmoc 法によるシクロファン2量体の合成⁷⁾

ペプチド化学の分野では、保護アミノ酸を逐次的に連結してオリゴペプチドやポリペプチドを望みの配列で合成できる手法が確立されている⁸⁾。なかでも9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基で α -アミノ基を保護したアミノ酸を用いるFmoc法はペプチド固相合成において広く用いられている⁹⁾。そこで、著者らはFmoc法を適用してシクロファンを逐次的に連結したシクロファン2量体(2)を合成することにした。化合物2の分子構造式をシクロファン単量体(1)とあわせてFigure 1に示した⁷⁾。ここでは、 α -アミノ基をFmoc基で保護したリシンにシクロファン部位を導入した疑似アミノ酸(3)を用いた。まず、疑似アミノ酸3のカルボキシル基を常法に従ってL-ロイシニアミド(H-Leu-NH₂)で不活性化した化合物(4)を得た(Scheme 1)⁷⁾。その後、Fmoc基の脱保護および縮合剤(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩、BOP)を用いた疑似アミノ酸3との連結によってシクロファン2量体の前駆体5を収率69%で得た(Scheme 1)⁷⁾。前駆体5および4のシクロファン側鎖の脱保護により目的のシクロファン2量体およびシクロファン単量体をそれぞれ得た(Scheme 1)⁷⁾。疑似

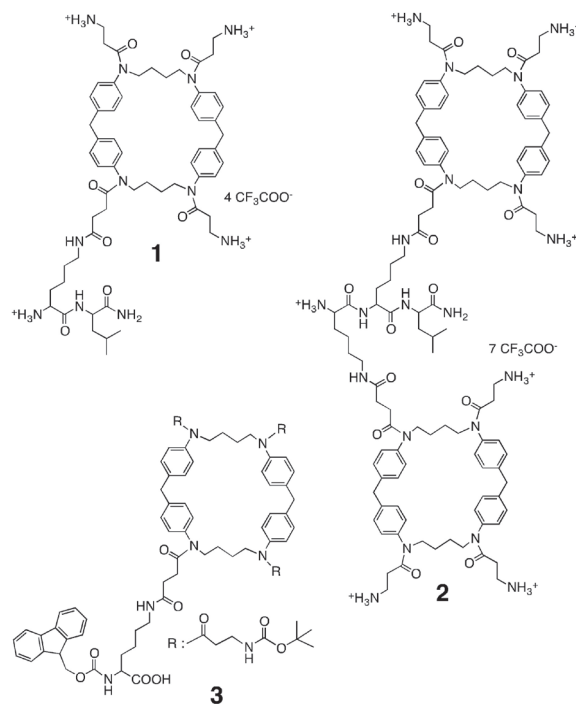
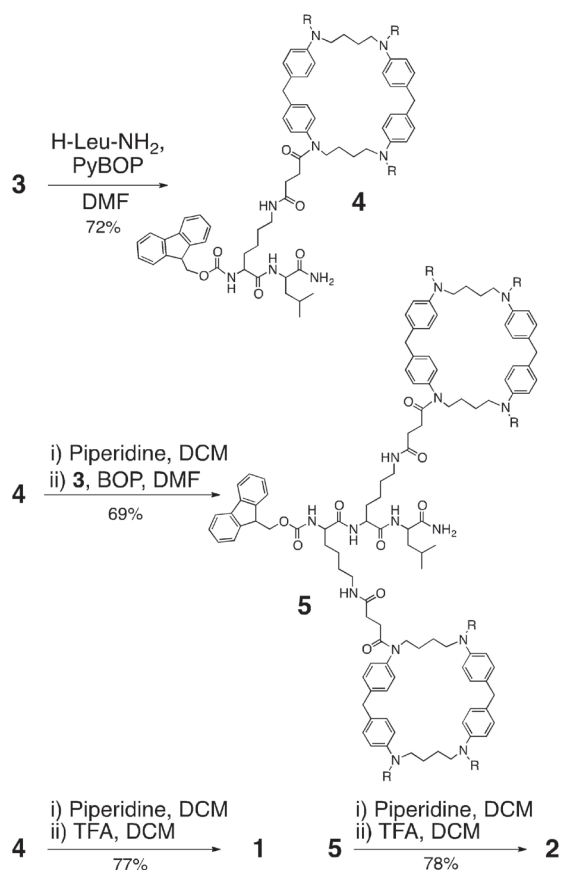


Figure 1. Water-soluble cyclophanes (1 and 2) and cyclophane-tethered Fmoc-lysine derivative 3. (Reprinted with permission from Chem. Lett., 2011, 40, 137. © 2011, The Chemical Society of Japan).

アミノ酸 3 をユニットとしてこの Fmoc 法を適用すれば、さらにシクロファン部位を増やしたシクロファンシクロファン多量体の合成が可能になるはずである。

2-2. 活性エステル法によるシクロファン多量体の合成¹⁰⁾

上述した Fmoc 法ではシクロファン多量体を逐次的に合成することができるが、その工程数が多段階にわたり効率的であるとは言い難い。ホストを大量合成して機能創発するためにも、シクロファン多量体の高効率な合成経路の構築が必要であった。著者らは、試行錯誤を重ねた末に、活性エステル法¹¹⁾を用いることによって最後の脱保護を除けば一段階でシクロファン 2~5 量体 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) を効率的に合成できる経路を確立した (Figure 2)¹⁰⁾。すなわち、シクロファンのモノカルボン酸体 (6) から誘導されるシクロファンのスクシミジル活性化エステル体 (7) を鍵化



Scheme 1. Preparation of water-soluble cyclophanes 1 and 2. (Reprinted with permission from Chem. Lett., 2011, 40, 134. © 2011, The Chemical Society of Japan)

合物として用い、リシンやリシンペプチドとのアミノリシスにより目的とするシクロファン多量体を簡便かつ高収率で合成することに成功した。具体的には、7 とリシン (Lys), リシルリシン (Lys_2), リシルリシルリシン (Lys_3), リシルリシルリシルリシン (Lys_4)¹²⁾ との反応により、前駆体となるシクロファンの 2 量体, 3 量体, 4 量体, 5 量体 (8_2 , 8_3 , 8_4 , 8_5) をそれぞれ合成した (Scheme 2)¹⁰⁾。引き続きシクロファン側鎖のすべての保護基を脱保護して対応する水溶性のシクロファン多量体 $C_2 \sim C_5$ を得た (Scheme 2)¹⁰⁾。この合成経路が奏功した主な要因は、その後の分離が容易な鍵化合物 7 を過剰に用いるなどの反応条件によって副反応を抑えることができたためである。この活性エステル法を用いれば、より複雑なリシンペプチドや数多くの末端アミノ基をもつデンドリマー¹³⁾ やデンドロン¹⁴⁾ との反応によって、さらに高次のシクロファン多量体の開発も可能であると考えられる。一方、別のアプローチとして Huisgen 反応として知られるアルキン類と有機アジド化合物の [3+2] 付加環化反応¹⁵⁾ の利用も検討しており、シクロファン多量体の効率的な合成法として有用であることも明らかにしている¹⁶⁾。

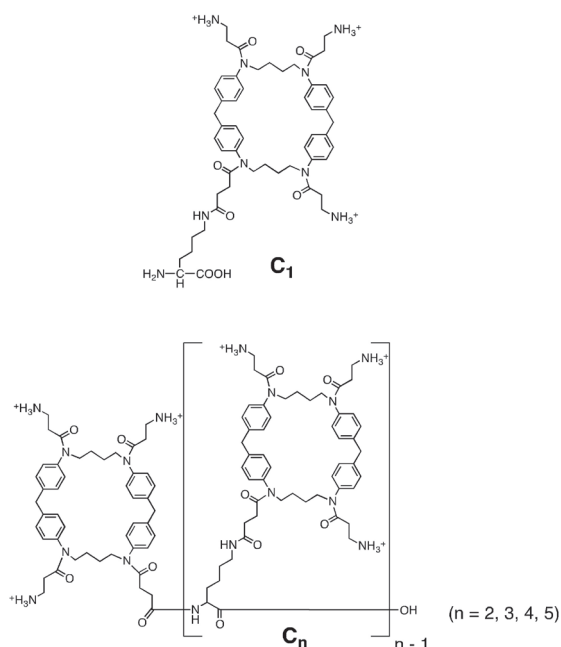
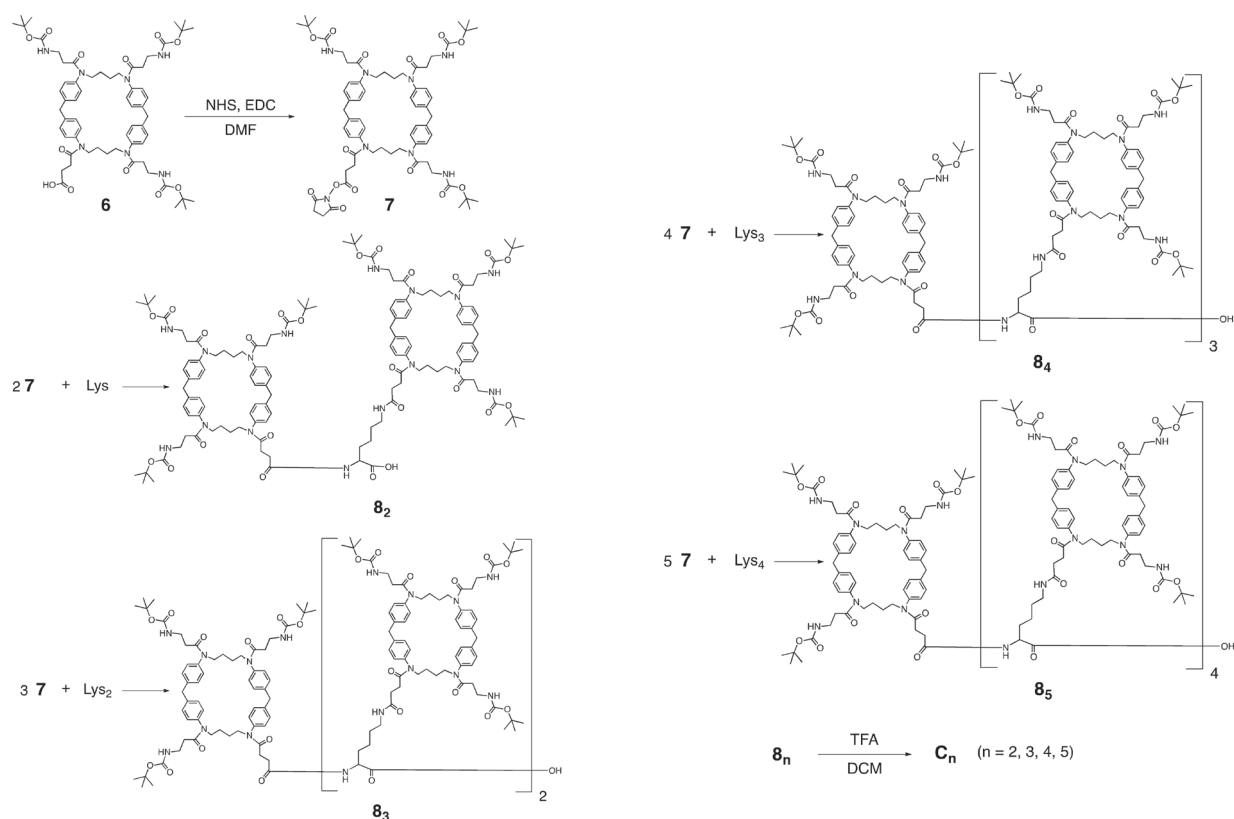


Figure 2. Peptide-based cyclophane C_1 and cyclophane oligomers C_n . (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).



Scheme 2. Preparation of peptide-based cyclophane oligomers C_n (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan)

3. シクロファン多量体のゲスト捕捉能

3-1. 蛍光性プローブ法による評価¹⁰⁾

シクロファン多量体 $C_2 \sim C_5$ の分子力場計算および分子動力学シミュレーション (Macromodel 7.5) から推定される分子モデルを Figure 3 に示した¹⁰⁾。この結果から、シクロファン多量体のそれぞれの疎水性分子内空洞は互いにナノサイズの距離を保って離れていることがわかった。さらに、シクロファンの側鎖に導入した親水性基が分子外部に配置することで水溶性が賦与されるものと考えられる。予想通りこれらシクロファン多量体は良好な水溶性をもつことから ($>1.2 \text{ g mL}^{-1}$)、水中において疎水性分子内空洞を提供できる水溶性ホストとして期待できる。実際のシクロファン多量体のゲスト捕捉能は、環境応答性の蛍光プローブ¹⁷⁾を用いて比較的容易に評価することが可能である。すなわち、蛍光プローブとして知られる 6-*p*-トルイジノナフタレン-2-スルホン酸ナトリウム

塩 (TNS)¹⁷⁾ の [4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸 (HEPES) 緩衝液にシクロファン多量体 $C_2 \sim C_5$ を滴定していき蛍光スペクトル変化を追跡すると、水中ではほとんど蛍光を示さない TNS が、シクロファンの疎水性分子内空洞に取り込まれることによって蛍光極大波長のブルーシフトを伴いながら蛍光強度が増大した (Figure 4)¹⁰⁾。ホスト濃度がゲスト濃度に対して大過剰の実験条件で得られた滴定曲線から、TNS に対するホスト・ゲスト複合体の結合定数 (K) を算出した。得られた K 値を単環性シクロファン (C_1) の場合とあわせて Table 1 にまとめて示した¹⁰⁾。シクロファン部位の集積によりゲスト結合能が向上することが確かめられた (Table 1)¹⁰⁾。例えば、シクロファン 2 量体 C_2 の場合には、単環性シクロファン C_1 に比べて 2 倍の濃度効果のはずであるが、実際に得られた K ($5.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) には約 10 倍の増大が認められた¹⁰⁾。その他にも、シクロファン 5 量体 C_5 の場合には 5 倍の濃度効果しか

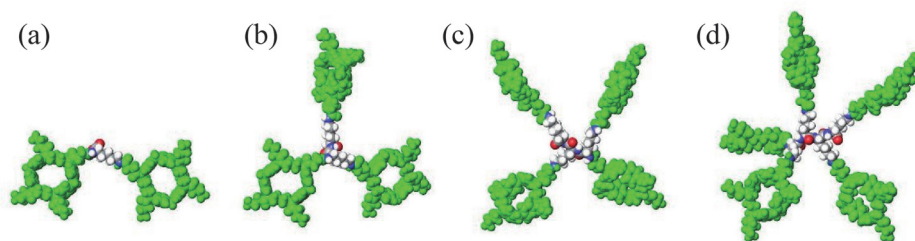


Figure 3. Computer-generated CPK models for C_2 (a), C_3 (b), C_4 (c), and C_5 (d). (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

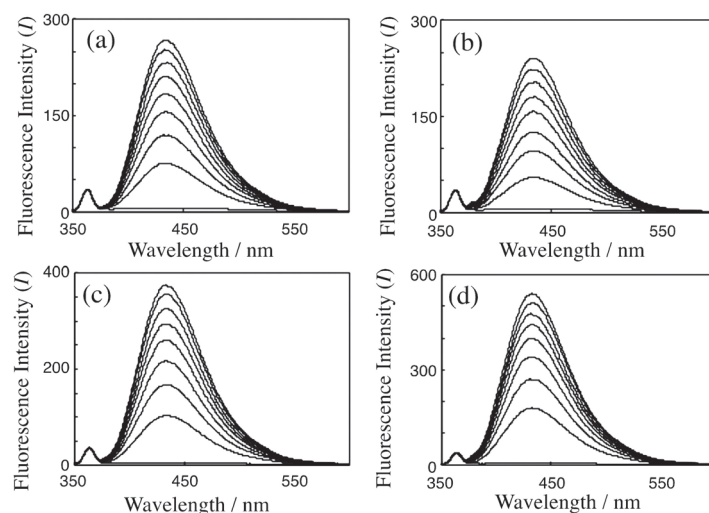


Figure 4. Fluorescence spectra of TNS (0.25 μ M) upon addition of C_2 (a), C_3 (b), C_4 (c), and C_5 (d) in an aqueous HEPES buffer (0.01M, pH7.4, 0.15 with NaCl) at 298K. $[C_2]$ =0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, and 20 μ M. $[C_n (n=3, 4, 5)]$ =0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, and 4.0 μ M (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

ないにも関わらず, K ($4.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) には実に約 92 倍の増大が認められた¹⁰⁾. ほぼ同様の K の増大は類似の蛍光性プローブである 2-アニリノナフタレン-6-スルホン酸ナトリウム塩 (ANS)¹⁷⁾ に対しても認められた (Table 1)¹⁰⁾. シクロファン骨格の数が増えるにつれてゲストに対する結合能が飛躍的に向上するクラスター効果を人工ホストによって再現することができ, かつ定量的に評価することができた. さらに, ホスト・ゲスト複合体の形成に伴う自由エネルギー変化 ($-\Delta G$) とシクロファン部位の個数の関係を図示したところ, 明確な相関が認められた (Figure 5)¹⁰⁾. すなわち, シクロファン部位の個数が増えるにつれて, $-\Delta G$ が一定の関係をもって増大することが確かめられた. この相関図を用いると, 例えば未開発のシクロ

ファン 6 量体に対して, どれ程のゲスト捕捉能を有するかを外挿してあらかじめ推定することも可能である.

3-2. 表面プラズモン共鳴法による評価¹⁰⁾

生体分子の分子間相互作用を検出する手法として, リガンド分子を基板などの固体表面に固定化し, アナライト分子の結合解離に伴う蛍光強度や表面プラズモン共鳴 (SPR) などの信号変化としてとらえるチップ化測定技術が活発に開発されている¹⁸⁾. この SPR 法による BIAcore システム¹⁹⁾ を用いると, シクロファン多量体とゲストとの結合挙動に関する各パラメータを詳細に求めることができる. 具体的には, ゲストとして 1-ピレンメチルアミン (PMA) をアミンカップ

Table 1. Binding Constants (K , M^{-1}) and Free Energies of Complexation ($-\Delta G$) for Host-Guest Complexes of Cyclophane Oligomers C_n with TNS and 2, 6-ANS in HEPES Buffer at 298K.^a

Host	K , M^{-1} ($-\Delta G$, $kJ\ mol^{-1}$)		$K/K(C_1)$	
	TNS	2, 6-ANS	TNS	2, 6-ANS
C_5	4.8×10^5 (32.4)	2.5×10^5 (30.8)	92	49
C_4	2.7×10^5 (31.1)	1.9×10^5 (30.1)	52	37
C_3	1.7×10^5 (30.0)	6.7×10^4 (27.5)	33	13
C_2	5.4×10^4 (27.0)	3.0×10^4 (25.5)	10	6
C_1	5.2×10^3 (21.2)	5.1×10^3 (21.1)		

^aExcitation: 322nm (TNS); 318nm (2,6-ANS).

(Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

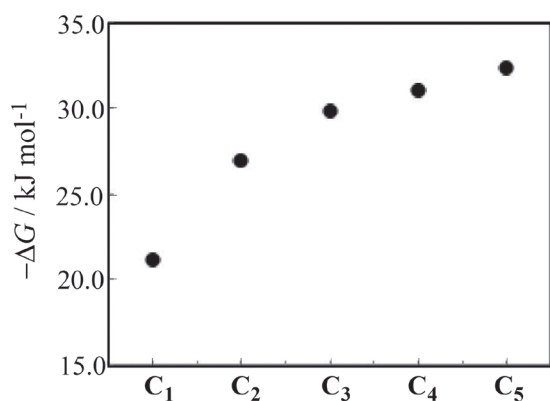


Figure 5. Correlation of free energies of complexation ($-\Delta G$) for host-TNS complexes with the numbers of cyclophanes of C_n . (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

リング法²⁰⁾により固定化したセンサーチップに対して、例えば、シクロファン4量体 (C_4) の緩衝溶液をフローインジェクションすると、ホストとゲストの結合にともなうチップ界面における屈折率の変化が SPR シグナルの変化 (RU) として実測できる (Figure 6)¹⁰⁾。その後のインジェクションの終了に伴って、ホスト・ゲスト複合体の解離も SPR シグナルの変化から追跡できる (Figure 6)¹⁰⁾。また、グリシ

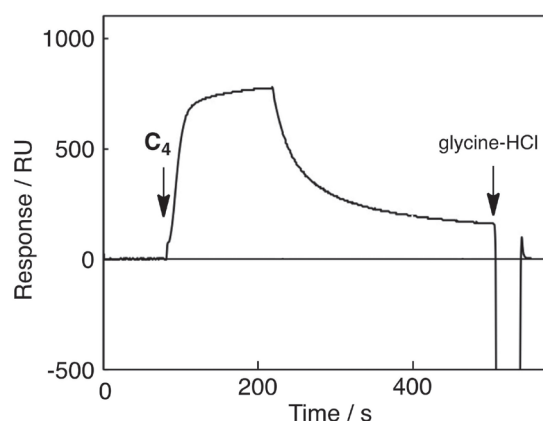


Figure 6. SPR sensorgram obtained during and after injection of C_4 ($2.5\mu M$) on immobilized PMA surfaces. Aqueous glycine-HCl (10mM, pH1.5) solution was used to regenerate the surface. Flow rate; 20 mL min^{-1} in HEPES buffer. Arrows represent an injection of C_4 and glycine-HCl, respectively. (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

ン塩酸水溶液 (10mM, pH 1.5) を添加すると結合したホストを完全に解離させることが可能であり、PMA が固定されたセンサーチップを再生することができる (Figure 6)¹⁰⁾。再生した PMA 固定のセンサーチップは繰り返し利用が可能であることから、同一条件の固定化ゲストに対するシクロファン多量体の結合と解離の挙動を比較して検討できる。そのようにして C_2 , C_3 , C_4 , C_5 をそれぞれフローインジェクションして得られた SPR センサーグラムの重ね書きを Figure 7 に示した¹⁰⁾。カーブフィティング法から算出したホスト・ゲスト複合体の結合と解離の速度定数 (k_a , k_d) および結合定数 (K_a) を Table 2 に示した¹⁰⁾。シクロファン骨格の数が増えるにつれてゲストに対する結合能が飛躍的に向上しており、SPR 法からもクラスター効果を定量的に解析することができた。さらに、シクロファン骨格の数で規格化した結合と解離の速度定数 ($k'_a = k_a / n$, $k'_d = k_d / n$) および結合定数 ($K' = K_a / n$) を用いて考察すると興味深いポイントに気付く (Table 2)¹⁰⁾。すなわち、シクロファン骨格の数が増えるにつれて k'_d が大きく減少するのに対して、 k'_a の変化はわずかであることがわかる。つまり、クラスター効果の発現においては、 k'_d の項がより重要であること、すなわち、局所的なゲスト結合部位の濃縮効果に伴う解離速度の抑制が重要であると言える。

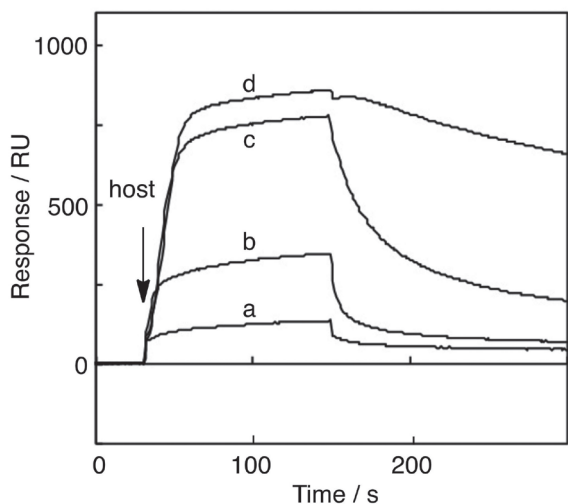


Figure 7. Overlay SPR sensorgrams of C_2 (a, 5.0 μM), C_3 (b, 3.3 μM), C_4 (c, 2.5 μM), and C_5 (d, 2.0 μM) on an immobilized PMA surface. Flow rate; 20 $\mu\text{L min}^{-1}$ in HEPES buffer. Arrow represents an injection of each of the hosts. (Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

Table 2. Association and Dissociation Rate Constants (k_a and k_d) and Binding Constants (K_a) of Cyclophane Oligomers C_2 , C_3 , C_4 , and C_5 with Immobilized PMA on a Sensor Chip.

host	$k_a / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ($k'_a / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) ^a	k_d / s^{-1} (k'_d / s^{-1}) ^a	K_a / M^{-1} (K' / M^{-1}) ^a
C_5	2.9×10^4 (5.8×10^3)	3.2×10^{-3} (6.4×10^{-4})	9.1×10^6 (1.8×10^6)
C_4	2.0×10^4 (5.0×10^3)	3.6×10^{-3} (9.0×10^{-4})	5.6×10^6 (1.4×10^6)
C_3	1.2×10^4 (4.0×10^3)	4.2×10^{-3} (1.4×10^{-3})	3.0×10^6 (1.0×10^6)
C_2	8.1×10^3 (4.1×10^3)	9.6×10^{-3} (4.8×10^{-3})	8.4×10^5 (4.2×10^5)

^aThe corresponding association and dissociation rate constants per binding site (k'_a and k'_d) and binding constants per binding site (K') are given in parentheses.

(Reprinted with permission from Bull. Chem. Soc. Jpn., 2012, 85, 715. © 2012, The Chemical Society of Japan).

4. 還元応答性シクロファン2量体の分子設計とゲスト放出²¹⁾

上述のシクロファン多量体はアミド結合などの安定

な共有結合でシクロファン部位を繋いだ。しかしながら、動的共有結合²²⁾として知られるある種の結合では、酸化還元や熱などの外部刺激によってその結合の解離・付加を可逆的に制御することができる。そこで、動的共有結合の概念を新たに取り入れたシクロファン多量体を開発することができれば、外部刺激に応じてシクロファン多量体をシクロファン単量体へ解裂させることができる。つまり、クラスター効果の解消に伴った包接ゲストの放出も可能になるかもしれないと考えた。このアイデアを検証するために、著者らは動的共有結合であるジスルフィド結合²²⁾で2つのシクロファン誘導体を連結したシクロファン2量体(S_2)を分子設計し、合成した (Figure 8)²¹⁾。還元雰囲気下では、 S_2 はシクロファン単量体に S_1 に解裂することで、包接ゲストの放出を期待した。まず、 S_2 のゲスト捕捉におけるクラスター効果は上述の蛍光プローブ法から同様に評価した。すなわち、TNSを含むHEPES緩衝液にホスト S_2 および S_1 を滴定したときの蛍光スペクトル変化をFigure 9にそれぞれ示した²¹⁾。結合親和性も同様に解析したところ、 S_2 のTNSに対する K ($7.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$)は S_1 が示す値と比較して8倍の向上があり、クラスター効果を発現することが確かめられた²¹⁾。そこで、 S_2 とTNSからなるホスト・ゲスト複合体を含むHEPES緩衝液に還元剤のジチオトレイトール (DTT) を添加したところ、包接されたTNSに由来する蛍光強度が徐々に減少していき、最終的にはおよそ90%のゲストがバルク水中に放出された (Figure 10)²¹⁾。この結果から、還元剤による刺激によってシクロファン2量体がシクロ

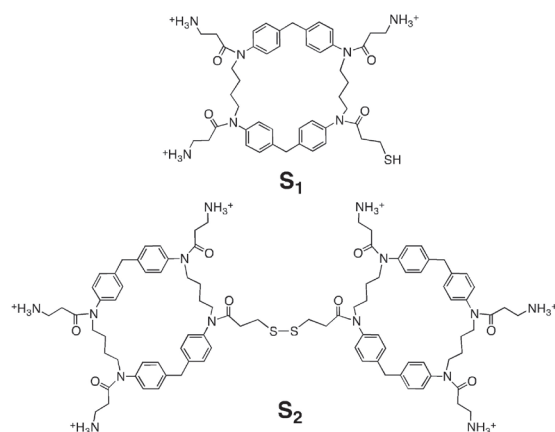


Figure 8. Water-soluble cyclophane dimer having a disulfide linkage S_2 and cyclophane S_1 (trifluoroacetate salts). (Reprinted with permission from Chem. Lett., 2012. © 2012, The Chemical Society of Japan).

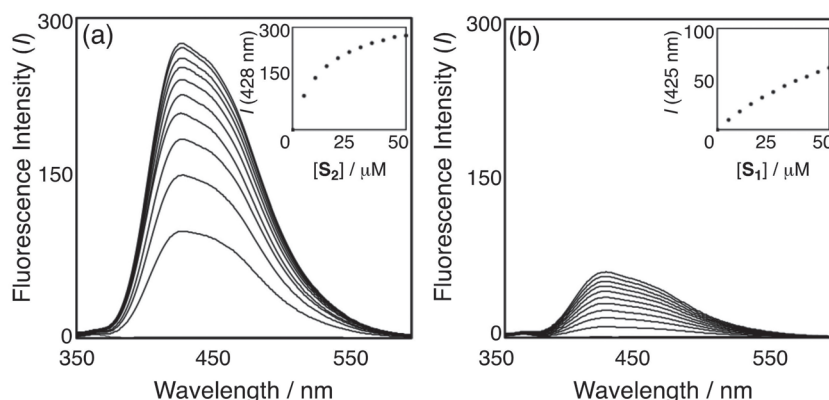


Figure 9. Fluorescence spectral changes for an aqueous solution of TNS (1.0 μM) upon addition of S_2 (a) and S_1 (b) in HEPES at 298K; $[\text{S}_2]=[\text{S}_1]=0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45,$ and $50 \mu\text{M}$ (from bottom to top). Ex. 326nm. Inset: the corresponding titration curves. In a fluorescence titration experiment of S_1 , DTT (10mM) was added in order to prevent oxidation of S_1 . (Reprinted with permission from Chem. Lett., 2012. © 2012, The Chemical Society of Japan).

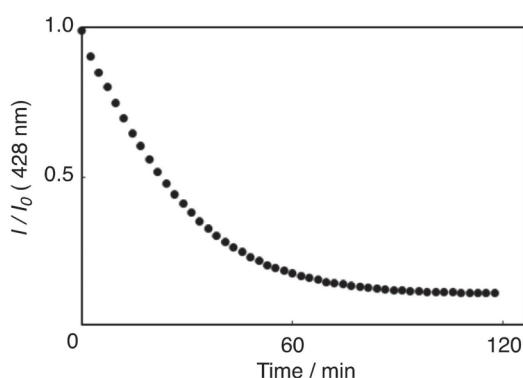


Figure 10. Time course for changes of fluorescence intensity originating TNS (1.0 μM) in HEPES buffer in the presence of S_2 (25 μM) upon addition of DTT (5.0mM) at 298K; $[\text{TNS}]=1.0 \mu\text{M}$. (Reprinted with permission from Chem. Lett., 2012. © 2012, The Chemical Society of Japan).

ファン単量体へ解裂し、クラスター効果の解消を伴った包接ゲストの放出が実現できたものと考えられる。ところで、著者らは蛍光性シクロファンを用いて元来は細胞内に取り込まれにくい ANS をホスト・ゲスト複合体の形成を介して効率良くヒト肝ガン由来の HepG2 細胞へ送達できることも見出している²³⁾。細胞内は細胞外と比較して、グルタチオンが高濃度に保たれていることがわかっている²⁴⁾。そこで、ここで開発したジスルフィド結合で連結した S_2 を薬物キャリアー

として細胞内へ送達することによって、細胞内の還元雰囲気においてシクロファン単量体へ解裂され、シクロファンのクラスター効果の解消に伴った包接薬物の放出が実現できれば、従来法とは異なる新規な薬物送達システムが開発できるはずである。

5. 結言

シクロファンが有するホスト機能に着目して、ゲストを水中から隔離された疎水性分子内空孔に如何にして強く取り込むかについて筆者らの最近の研究成果を中心に概説した。生体レセプターのクラスター効果に触発されて分子設計し合成したシクロファン多量体であるが、ゲスト捕捉力を飛躍的に向上させただけでなく、シクロファン数とゲスト結合力の相関も解明することができた。さらに、外部刺激に応答する機能性部位を組み込んだシクロファン2量体も開発し、捕捉したゲストを還元応答的に徐放することにも成功した。今後は、シクロファン多量体に標的細胞への認識能を賦与することで新規な薬物送達システムの開発へ展開したい。狙った細胞や組織にゲスト（薬物）を送達し、細胞内の還元雰囲気に応答してゲストを徐放できる分子システムの構築を目指していきたい。

参考文献

- 1) F. Vögtle, C. Seel, P. M. Windscheif, In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*

- edited by F. Vögtle, Pergamon, Oxford (1996), Vol. 2, p. 211.
- 2) a) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1991**, *50*, 4478-4484. b) J. Yoon, S. K. Kim, N. J. Singh, K. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 355-360. c) S. M. Biro, J. Rebek, Jr. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 93-104. d) S. O. Kang, V. W. Day, K. Bowman-James, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2677-2680. e) M. Liu, S. Li, M. Hu, F. Wang, F. Huang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 760-763.
- 3) a) O. Hayashida, I. Hamachi, *Chem Lett.*, **2003**, *32*, 632-533. b) O. Hayashida, I. Hamachi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3509-3516. c) O. Hayashida, I. Hamachi, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.*, **2005**, *53*, 57-61.
- 4) a) Y. C. Lee, R. T. Lee, K. Rice, Y. Ichikawa, T. C. Wong, *Pure. Appl. Chem.* **1991**, *63*, 499-506. b) S. Tomas, L. Milanesi, *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 1077-1083.
- 5) a) Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321-327. b) J. E. Gestwicki, L. E. Strong, C. W. Cairo, F. J. Boehm, L. L. Keesling, *Chemistry & Biology* **2002**, *9*, 163-169.
- 6) a) O. Hayashida, A. Kitaura, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 808-809. b) O. Hayashida, N. Ogawa, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13698-13705. c) O. Hayashida, M. Uchiyama, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 610-616. d) O. Hayashida, D. Sato, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3205-3211. e) O. Hayashida, M. Uchiyama, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3166-3170.
- 7) O. Hayashida, T. Nakashima, *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 134-135.
- 8) A. I. Llobet, M. Alvarez, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455-2504.
- 9) H. M. Yu, S. T. Chen, K. T. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4781-4784.
- 10) O. Hayashida, T. Nakashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 715-723.
- 11) a) J. Inglese, J. F. Glickman, *Anal. Biochem.* **1999**, *274*, 104-109. b) S. Liu, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1347-1370.
- 12) a) Schulze, C.; Heukeshoven, J. *Eur. Mass Spectrom.*, **1998**, *4*, 133-139. b) Rojo, J. *Anti-Infect. Agents Med. Chem.*, **2009**, *8*, 50-72.
- 13) a) R. A. Gossage, J. B. T. Jastrzebski, J. van Ameijde, S. J. E. Mulders, A. Brouwer, R. M. J. Liskamp, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1413-1416. b) C. Liang, J. M. J. Fréchet, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 385-402.
- 14) a) G. C. Kuang, M. J. Teng, X. R. Jia, E. Q. Chen, Y. Wei, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1163-1170. b) Y. Ji, Y. F. Luo, X. R. Jia, E. Q. Chen, Y. H. Chun, C. Ye, B. B. Wang, Q. F. Zhou, Y. Wei, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6025-6029.
- 15) a) J. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1272-1279. b) C. O. Kappe, E. V. Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1280-1290.
- 16) O. Hayashida, Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, *in press*.
- 17) J. Slavik, *Biochem. Biophys. Acta*, **1982**, *694*, 1-25.
- 18) a) J. D. Faull, V. K. Gupta, *Langmuir* **2001**, *17*, 1470-1476. b) S. Chen, Q. Yu, L. Li, C. L. Boozer, J. Homola, S. S. Yee, S. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3395-3401. c) S. Brown, C. J. Easton, B. J. Kelly, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, *46*, 167-173.
- 19) a) J. Witz, *Anal. Biochem.* **1999**, *270*, 201-206. b) G. R. Marchesini, J. Buijs, W. Haasnoot, D. Hooijerink, O. Jansson, M. W. F. Nielen, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 1159-1168.
- 20) a) L. G. Fägerstam, A. Frostell-Karlsson, R. Karlsson, B. Persson, I. Rönnerberg, *J. Chromato.* **1992**, *597*, 397-410.
- 21) O. Hayashida, K. Ichimura, *Chem Lett.*, *in press*.
- 22) a) A. N. Koo, H. J. Lee, S. E. Kim, J. H. Chang, C. Park, C. Kim, J. H. Park, S. C. Lee, *Chem. Commun.*, **2008**, 6570-6572. b) L. Y. Tang, Y. C. Wang, Y. Li, J. Z. Du, J. Wang, *Bioconjugate Chem.*, **2009**, *20*, 1095-1099. c) J. A. Yoon, S. A. Benchrif, B. Aksak, E. K. Kim, T. Kowalewski, J. K. Oh, K. Matyjaszewski, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 128-136.
- 23) O. Hayashida, C. Eguchi, K. Kimura, Y. Oyama, T. Nakashima, K. Shioji, *Chem Lett.*, **2010**, *39*, 1321-1322.
- 24) a) G. K. Balendiran, R. Dabur, D. Fraser, *Cell, Biochem. Funct.*, **2004**, *22*, 343-352. b) Y. C. Wang, F. Wang, T. M. Sun, J. Wang, *Bioconjugate Chem.*, **2011**, *22*, 1939-1945.