

## 水溶液中における多点相互作用に基づく新機能性超分子の創製

青木 伸

## Creation of New Supramolecular Chemistry Based on Multiple Interaction in Aqueous Solution

Shin AOKI

*Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,  
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan*

(Received June 17, 2002)

Novel supramolecular chemistry of multinuclear zinc (II) complexes in aqueous solution has been created by utilizing multiple interactions with polyanions. We have established reliable and convenient synthetic methods of multidentate macrocyclic polyamines and their zinc (II) complexes and thereby undertook a focused investigation of four topics: 1) efficient inhibition of photo [2+2] cycloaddition of thymidine dimer by dimeric zinc (II) complexes; 2) selective extraction and transport of thymidine nucleotide derivatives from the aqueous phase to the organic phase by lipophilic zinc (II) complexes and selective recognition of thymidine nucleotides by ditopic zinc (II) complexes in aqueous solution; 3) supramolecular polyhedrons formed by self-assembly of a trimeric zinc (II) complex with cyanuric acid or trithiocyanuric acid; and 4) a selective fluorescent probe for lanthanide ions such as  $Y^{3+}$  and  $La^{3+}$  based on a double-functionalized ligand with carbamoyl and dansyl groups. This knowledge should afford new methodology for supramolecular chemistry in aqueous solution.

**Key words**—supramolecular chemistry; multinuclear zinc (II) complexes; aqueous solution

## 1. はじめに

水素結合、 $\pi$ - $\pi$ スタッキングなどの非共有結合を用いる分子認識と新機能の開発は、有機化学における重要なテーマの1つであるが、従来その多くは非水環境で行われてきた。<sup>1-6)</sup>しかし今後、環境問題や生体への適応を考えると、水溶液中における新しい化学の展開が強く望まれる。

12員環テトラアミン (cyclen) の亜鉛 (II) 錯体 1 ( $Zn^{2+}$ -cyclen) は、生理 pH 水中で種々のアニオン (リン酸、チミジン、チオールなど) と配位結合に基づく複合体を生成する。<sup>7-13)</sup>水溶液中の分子認識と集積体の構築には金属—リガンド配位結合が有効であり、金属の配位子を様々に修飾することによってこれまででない機能を生み出すことができる。そこで筆者らは、「多核亜鉛錯体とポリアニオン化合物の協同的多点相互作用によって生成する自己集

積体が、熱力学的にだけでなく、速度論的にも安定化され、新しい機能をもつ」という仮説を実験的に証明し、水溶液中における新たな超分子化学を展開した (Fig. 1)。本論文では、以下の4点について紹介する。

第1に、チミジン誘導体の光損傷反応を制御する二核亜鉛錯体について述べる。次に、抗 HIV 薬である AZT の選択的キャリアーの開発と AZT のリン酸化体の選択的なレセプター及びキャリアーの開発への展開を紹介する。第3に多核亜鉛錯体をカチオン性分子ユニットとして用い、ポリアニオン性ユニットとの自己集積による超分子多面体の構築について述べる。最後に、多官能基の付与による新たな金属イオン選択性と蛍光特性をもつ光応答センサーの構造と機能について紹介する。

## 2. 多官能基を有するポリアミン化合物とその金属錯体の合成

筆者らはまず、塩基性が強く極性が大きい (したがって水溶性が大きい) ポリアミン誘導体と亜鉛錯体を簡便にかつ大量に合成する方法を確立してきた

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

\*本総説は、平成 13 年度日本薬学会中国四国支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

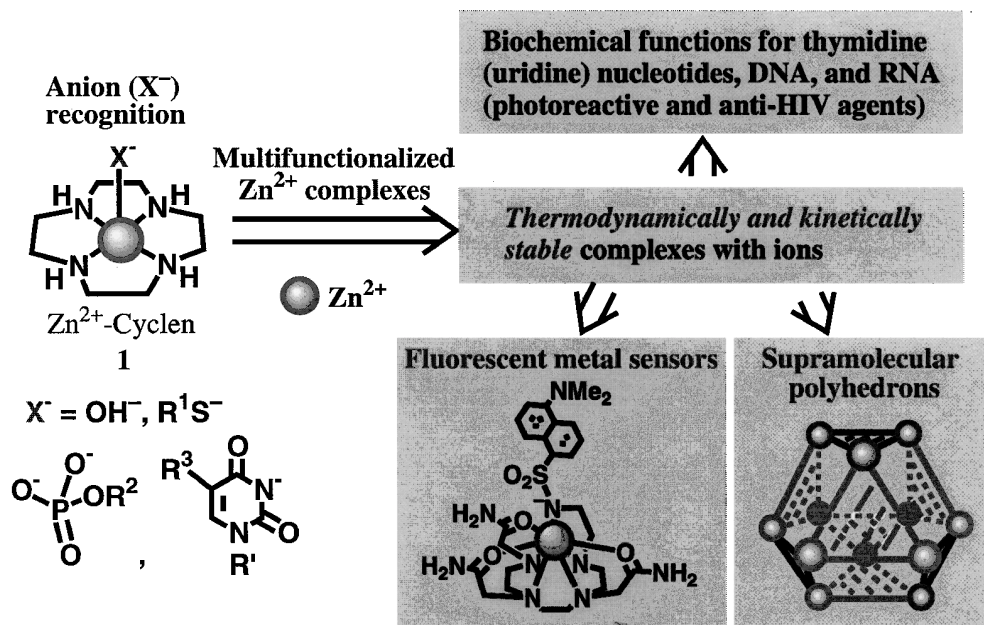


Fig. 1. New Supramolecular Chemistry Based on Multifunctionalized Complexes

(Fig. 2).

まず cyclen の窒素原子の 3 つを保護した 3Boc-cyclen (2)<sup>14</sup> を共通の合成中間体として設定し、窒素原子の 1 つに側鎖を導入した単核亜鉛錯体 3 ( $R = \text{alkyl, aryl}$  など),<sup>15–22</sup> 4 ( $m\text{-Zn}_2\text{L}$ ) や 5 ( $p\text{-Zn}_2\text{L}$ ) などの二核錯体、三核亜鉛錯体 6 ( $\text{Zn}_3\text{L}$ )<sup>14</sup> を収率良く合成することに成功した。次に、Desterux らによって合成された 2Dep-cyclen (7)<sup>23–25</sup> との組み合わせにより、直列型三核亜鉛錯体 8 ( $p,p\text{-Zn}_3\text{L}$ )<sup>26–29</sup> 及び四核亜鉛錯体 9 ( $p,p,p\text{-Zn}_4\text{L}$ )<sup>30</sup> を合成した。また、2 を Cbz-cyclen (10) へ変換し、ダンシルアミド基と 3 つのアセトアミド基をもつ 11 へ変換した。<sup>31</sup> さらに 2 と 12 員環トリアミン ([12]aneN<sub>3</sub>) の 2Boc 体 (12)<sup>32</sup> を用いてヘテロ二核亜鉛錯体 12 も合成可能である。<sup>33</sup>

### 3. 大環状ポリアミン化合物の金属錯体によるアニオンの認識

$\text{Zn}^{2+}$ -cyclen 錯体 1 は DNA (RNA) を構成する 4 つの核酸塩基、アデノシン (dA)、グアノシン (dG)、チミジン (dT) (RNA 中ではウリジン (U)), シトシン (dC) のうち、イミド構造を有する dT (U) のみを選択的に認識して複合体を生成する。<sup>7–13,15,24–28,34,35</sup> これは、dT のイミドプロトンが引き抜かれて生じた  $\text{N}^-$  と、1 の亜鉛 (II) イオン間の配位結合と、dT の 2 つのカルボニル酸素と

cyclen 環のアミノプロトンとの間の水素結合によって安定化される。<sup>34,35</sup>

筆者らは、まず多核亜鉛錯体による水溶液中でのチミジン誘導体の選択的認識を、核酸化学へ展開することにした。

### 4. 核酸の光損傷反応を制御する二核亜鉛錯体

細胞が紫外線の照射を受けると、核酸に様々な光損傷が起こる。その最も代表的な例が、隣接する 2 つのチミジンの間で進行する光 [2+2] 付加環化反応であり、*cis-syn* 配置のシクロブタン型チミンダイマー 15 を主生成物として与える。このような核酸変異は DNA 複製エラーの原因となり、細胞死や突然変異を誘発する。<sup>36,37</sup> 筆者らは 14 の光 [2+2] 付加環化反応が、二核亜鉛錯体との安定な複合体 (16) 生成によって阻害されると予想し、その仮説が正しいことを証明した (Fig. 3)。<sup>38</sup>

ジヌクレオチド d (TpT) 14b を基質として用いて光反応を検討したところ、二核錯体 4 及び 5 が 14b から 15b への光反応を著しく阻害した。14b と二核亜鉛錯体の相互作用を pH 滴定、UV 滴定、等温カロリメトリーなどで解析した結果、14b と 4 の 1 対 1 複合体 16 の解離定数  $K_d$  は pH 7.4 及び 25°C で  $0.4 \mu\text{M}$  であり、dT と単核錯体 3a の 1 対 1 複合体 ( $K_d = 0.4 \text{ mM}$ ) よりも約 1000 倍熱力学的に安定であることが分かった。

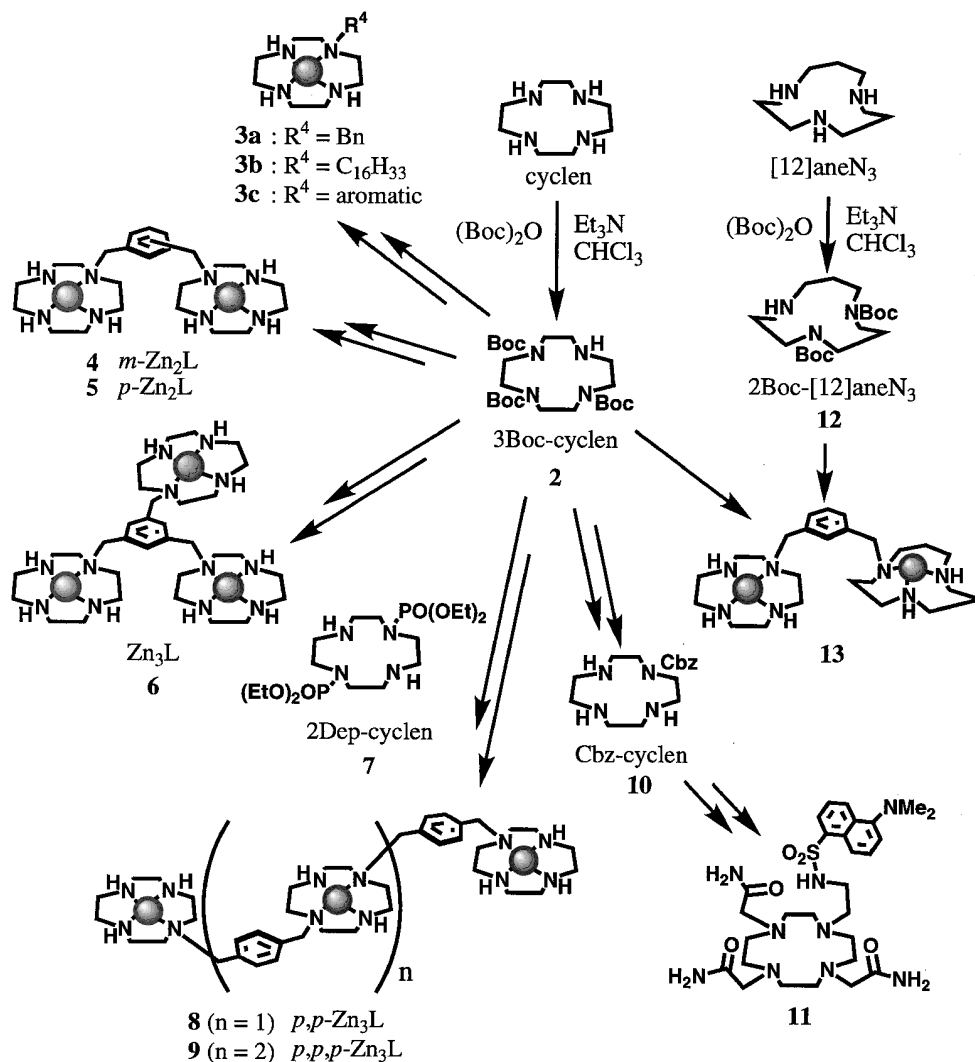


Fig. 2. Synthesis of Cyclen Derivatives and Their Metal Complexes

また、中性 pD 重水中の<sup>1</sup>H NMR 測定では、**14b** と **16** が別々のシグナルを与えた。これは **14b** ⇌ **16** の平衡が遅く、**16** の寿命がミリ秒オーダーであることを示唆した。**14b** の光励起状態の寿命は一重項状態でピコ秒オーダー、三重項状態でナノ秒オーダーであると推定されており、<sup>39)</sup> **16** の寿命の方が長いと考えられる。したがって、**16** のように2つのチミジン基が約 8–10Å の距離に固定されたまま **16** の光励起状態が基底状態に戻ってしまうため、光反応阻害が効率良く抑制されたと結論した (Fig. 3)。

さらに、*cis-syn* シクロブタン型チミンダイマー **15b** を合成して亜鉛錯体との相互作用を検討したところ、**15b** は単核錯体 **3a** と 1 対 1 複合体を、二核錯体 **4** とは 2 対 1 複合体を生成することが分かっ

た。これらの亜鉛錯体存在下で **15b** に紫外線を照射したところ、**14b** への開裂反応が加速され、**14b** (**16**) ⇌ **15b** の平衡が開裂方向に片寄ることを見出した。

さらに dT のポリマー (poly (dT)) の光反応を行ったところ、**4** によって光 [2+2] 付加環化反応が阻害されること、**4** 非存在下でいったん平衡に達した後 **4** を加えるとシクロブタンの光開裂反応が加速されることが分かった (Fig. 4)。以上の現象は亜鉛錯体の光反応制御剤としての可能性を示しており、核酸の光損傷を修復する触媒などへの展開も考えられる。

## 5. チミジン及びチミジンリン酸化体に高選択的なレセプターの開発と抗 HIV 薬への展開

後天性免疫不全症候群 (AIDS) が深刻な社会問

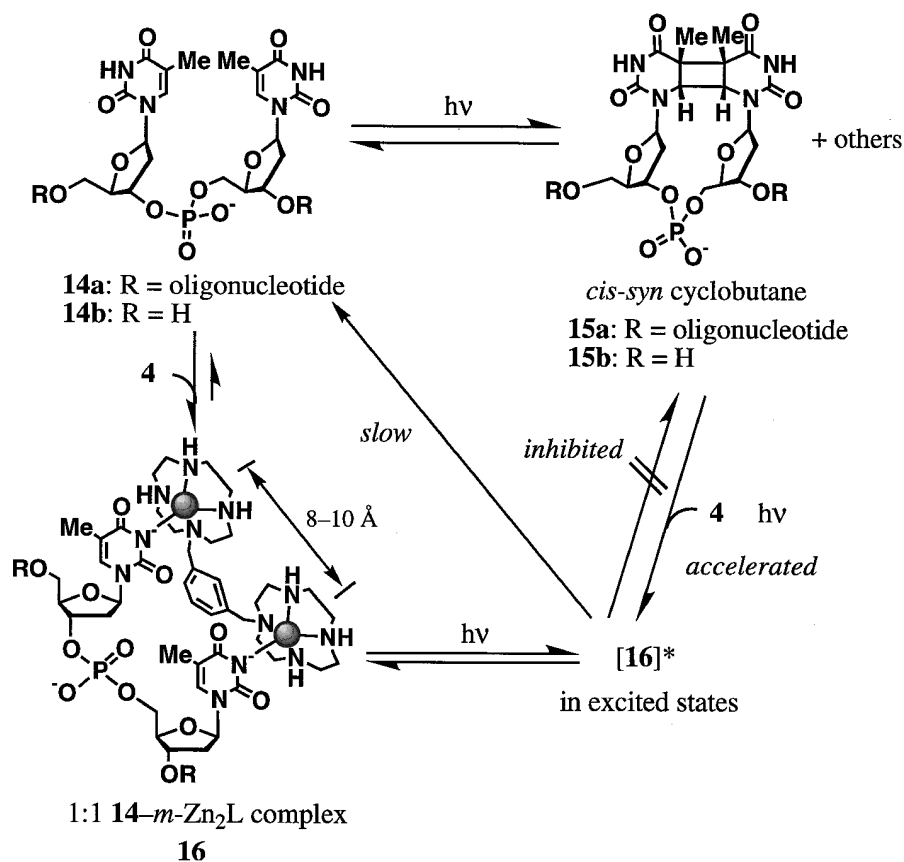


Fig. 3. Efficient Inhibition of Photo[2+2]cycloaddition of Thymidine Dimer by Dimeric Zn<sup>2+</sup> Complexes

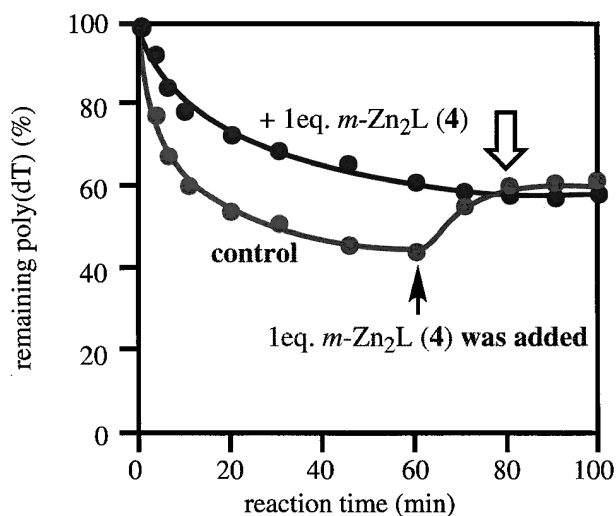


Fig. 4. Effect of *m*-Zn<sub>2</sub>L (4) on the Photoreaction of 65 μM Poly(dT) in 10 μM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> Buffer (pH 7.6 with I=0.1 (NaNO<sub>3</sub>)) at 4°C

題となっている。その治療は、主に AIDS の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス HIV-1 (human immunodeficiency virus-1) がターゲットとなっている。逆転写酵素阻害剤 2 剤 (AZT (Zidovudine) など) と HIV プロテアーゼ阻害剤 1 剤 (Indinavir など) の組み合わせによる 3 剤併用療法を代表とする HAART (highly active antiretroviral therapy) が現在最も効果的な AIDS 治療法として臨床的に行われている。<sup>40)</sup>

筆者らは dT の誘導体である AZT のキャリアーとして、本来水溶性である Zn<sup>2+</sup>-cyclen に長鎖アルキル基を導入した脂溶性亜鉛錯体を開発した (Fig. 5)。<sup>15)</sup> 例えば炭素数 16 のアルキル基をもつ 3b は核酸塩基のうちチミン誘導体を選択的に水溶液から有機溶媒へ抽出する。特に AZT を中性 pH 水溶液から 90% 以上抽出し、これは AZT の脂溶性が (AZT)-3b 複合体 17 の脂溶性に反映した

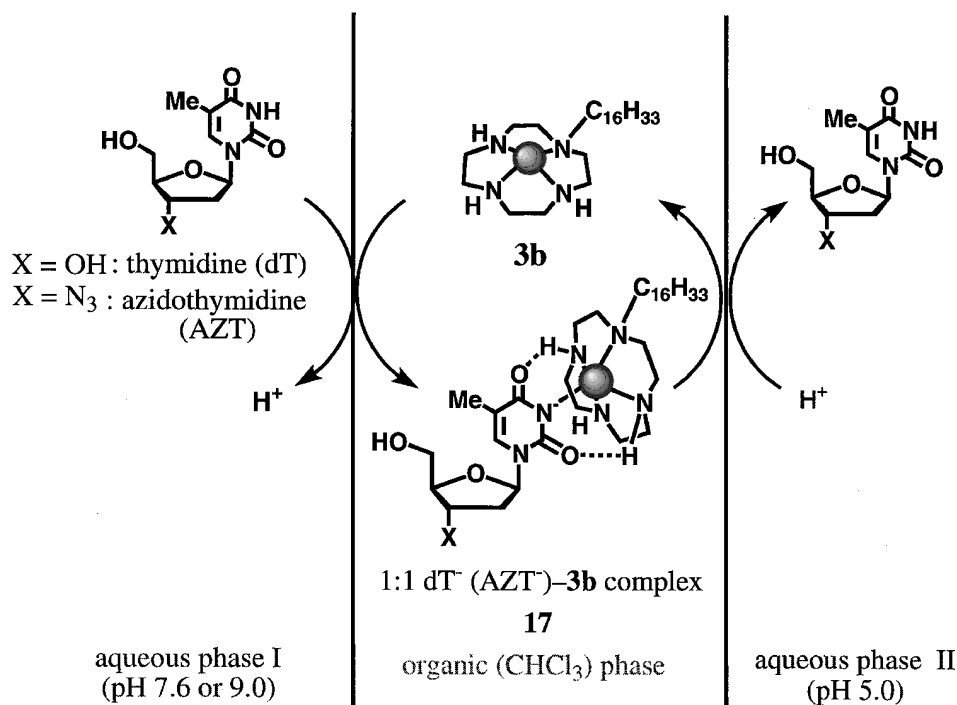


Fig. 5. Highly Selective Extraction and pH-Driven Transport of dT Nucleosides by Lipophilic Zinc(II) Complexes

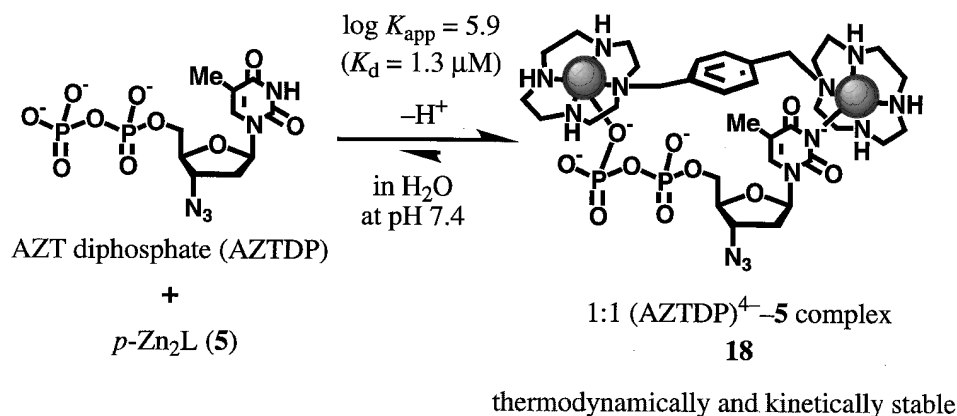


Fig. 6. Highly Selective Recognition of AZT Diphosphate by Zn<sub>2</sub>L

ためと考えられた。さらに、**3b** が dT 誘導体の中性水溶液層から酸性水溶液層への有機層を介した pH 駆動液膜輸送を行うことも報告した。

AZT はプロドラッグであり、細胞内でキナーゼによる三段階のリン酸化を受けて AZT triphosphate (AZTTP) に変換され、HIV 逆転写酵素の基質となる。HIV の DNA に組み込まれた AZT はそれ以降の DNA 合成を阻害する。<sup>41,42</sup> そのため種々の AZT や 2',3'-dideoxy-2',3'-dideohydrothymidine (d4T) リン酸化体の脂溶性誘導体がプロドラッグ

として報告されてきた。<sup>43,44</sup>

それに対し、筆者らは二核亜鉛錯体が AZT リン酸化体のイミド構造とリン酸ジニオンを協同的に認識し、直接細胞内へ導入するキャリアーとなりうるのではないかと考えた。実際に二核錯体 **4** 又は **5** と dT(U)MP, dT(U)DP, dT(U)TP, AZTMP, AZTDP などとの相互作用を検討すると、これらの 1 対 1 複合体 (例えば **18**) は単核錯体 **3a** と dT (又は AZT), **3a** と phenyl phosphate の複合体に比べて、約 100—1000 倍熱力学的に安定であることが分かつ

た (Fig. 6).<sup>45,46)</sup> また, **18** は **16** と同様, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) の時間スケールで速度論的にも安定である. さらに筆者らは長鎖アルキル基を導入した脂溶性二核錯体を合成し, 非イオン性界面活性剤存在下で AZT リン酸化体を **4** に匹敵する強さで認識することを見出した.<sup>47)</sup> これらの亜鉛錯体は新たなドラッグデリバリーシステムとして期待できる.<sup>48)</sup>

また二核亜鉛錯体 **4** は, HIV が細胞に感染に必要なセカンドレセプター (ケモカインレセプター) と HIV の相互作用を阻害する, 新しいタイプの抗 HIV 薬であることが報告されている.<sup>49–55)</sup> さらに直列型三核亜鉛錯体 **7** が HIV の Tat 蛋白と TAR の相互作用を阻害することも明らかになった.<sup>27)</sup> したがって, 多核亜鉛錯体は HIV の増殖サイクルの様々なポイントを阻害する全く新しい薬剤として期待される.

#### 6. 三次元的自己集積体の構築

上記のように, 亜鉛錯体が dT のイミド基を認識すること, 多核亜鉛錯体とポリアニオン性化合物が中性 pH 水溶液中で熱力学的及び速度論的に安定な複合体を生成するという知見から, 筆者らは新しい三次元的自己集積体の化学を展開した.

まず三核亜鉛 (II) 錯体 ( $Zn_3L$ ) **6** と 6 員環トリアミド化合物であるシアヌル酸 (CA) との水溶液中における相互作用を検討したところ, pH 6 以上で 2 分子の **6** が 3 分子の CA ジアニオン ( $CA^{2-}$ ) を挟んだサンドウィッチ型超分子 **19** が生成することが分かった (Fig. 7).<sup>56)</sup>

さらに, **6** と CA を 1 対 1 で溶かした水溶液の pH を 11 に合わせた水溶液から, 無色プリズム晶が析出した. X 線結晶構造解析の結果, 意外にもこれは, **6** と CA トリアニオン ( $CA^{3-}$ ) が 4 対 4 で集積したかご型超分子 **20** であることが判明した. 12 個の亜鉛 (II) イオンをもち, 2.4–2.5 ナノメートルの大きさをもつ超分子である.

**20** は内部空間を有しているので, 当初我々は **20** が水溶液中で生成していることを期待したが, 検討の結果, **20** は結晶中や DMSO 中のみで安定であり, 水溶液中では 2 対 3 集積体 **19** として存在していることが分かった. これは, CA の 3 つのイミドプロトンの  $pK_a$  が,  $6.9, 10.9 > 12$  であり, 3 つめのイミドプロトンの  $pK_a$  が高いためであると考えられた.

水溶液中において **20** のような超分子が構築でき

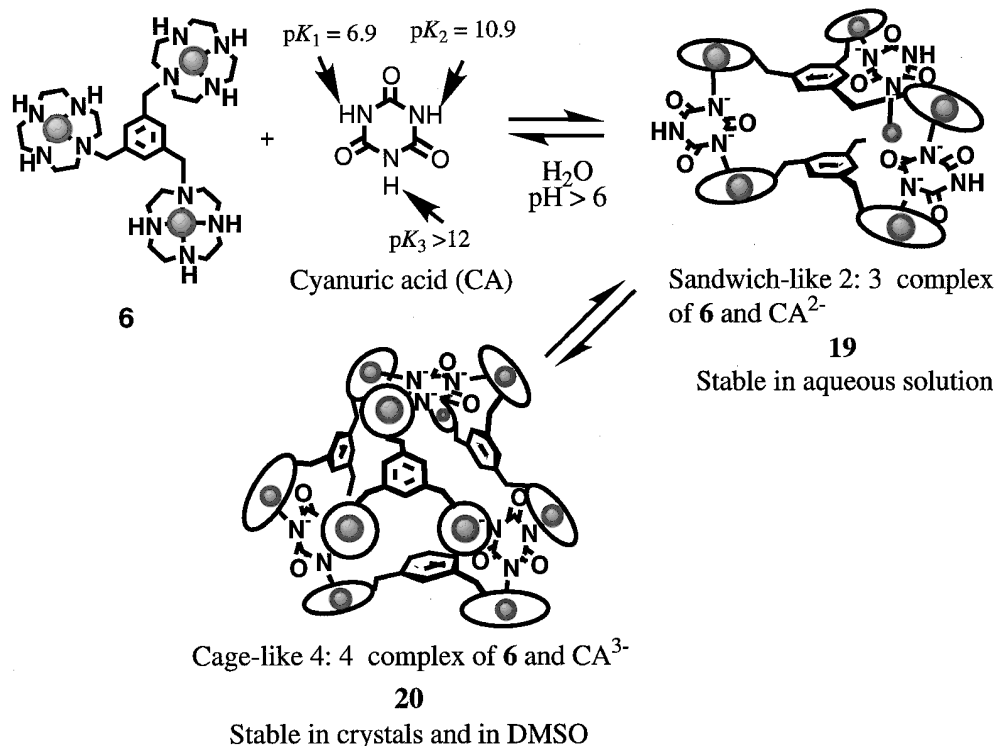


Fig. 7. Supramolecular Complexes Formed by Trimeric  $Zn^{2+}$  Complex and Cyanuric Acid in Aqueous Solution

れば、その内部空間が有機化合物の認識場になり得ると考えた。そこで筆者らはトリチオシアヌル酸 (TCA) に注目した (Fig. 8)。TCA の  $pK_a$  (5.1, 8.2, 11.7) は CA のそれよりも低く、水溶液中でトリアニオン ( $TCA^{3-}$ ) 発生に有利であると考えられる。また 3 つの硫黄原子上に局在化したアニオン ( $S^-$ ) が亜鉛 (II) イオンに配位することによって、**20** と同様の三次元的超分子が生成すると予想した。

実際に **6** と TCA の 1 対 1 水溶液の pH を 8 から 9 に調整し、徐々に濃縮していくと無色プリズム晶が得られた。X 線結晶構造解析の結果、**6** と TCA トリアニオン体 ( $TCA^{3-}$ ) の  $S^- - Zn^{2+}$  配位結に基づく 4 : 4 集積体 **20** であることが明らかになった (Fig. 8b).<sup>57-59</sup>

一度単離された **21** を水溶液に溶かして  $^1H$  NMR を測定すると、いくつかの分子種に由来するとみられるシグナルが観測された。ここに 3-(trimethylsilyl) propionic-2,2,3,3- $d_4$  acid (TSP) などの化合

物を加えたところ、 $^1H$  シグナルは 1 種類になった。さらに TSP のシグナルは  $-2.0$  ppm の高磁場に観測され、**21** の内部空間に包接され、**21** を安定化していることが考えられた。内部空間へのゲスト分子の取り込みは、アダマンタン包接体の X 線結晶構造解析によって証明された (Fig. 8c)。種々の測定結果から、**21** はゲストのサイズと疎水性を認識して包接し、単一の超分子として熱力学的、速度論的に安定に生成していることが示唆された。またゲスト分子の放出、交換が可能であるので、水に溶けにくい薬物などを水に可溶化し、ターゲット細胞に送り込む薬物輸送カプセルとしても期待できる。

### 7. 光応答性センサーの設計と合成

筆者らは、先に亜鉛イオン蛍光センサー **22** を報告した。**22** は Fig. 10a に示すように、 $Zn^{2+}$  及び  $Cd^{2+}$  に対して蛍光応答を示す。これは、**22** の  $Zn^{2+}$  錯体 **23** (又は  $Cd^{2+}$  錯体) のスルホンアミドプロトンが、中性 pH 水溶液中で脱プロトン化され

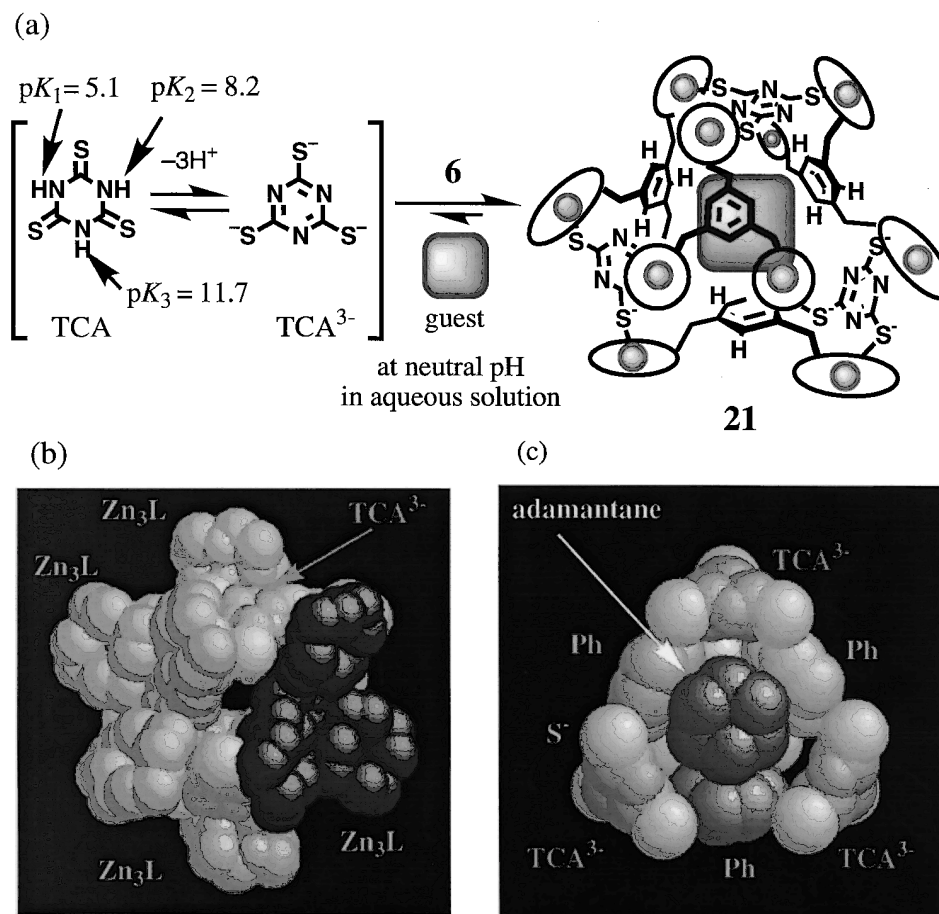


Fig. 8. (a) A supramolecular Capsule (**21**) Formed by  $Zn_3L$  (**6**) and Trithiocyanuric Acid in Aqueous Solution at Neutral pH, (b) Space-filling drawing of Crystal Structure of **21**. (c) Inner Space of **21**-Adamantane Complex

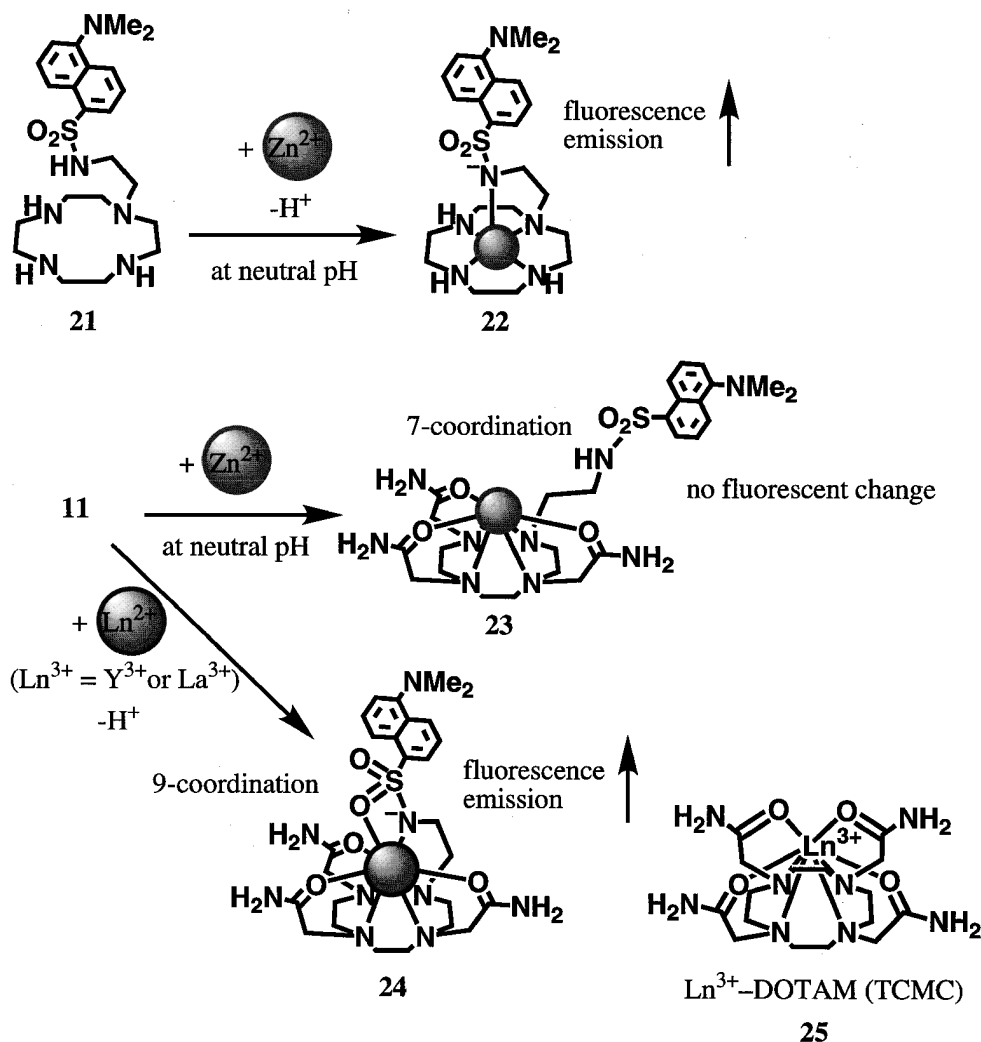


Fig. 9. Design of a New Metal Sensor

るためである (Fig. 9).<sup>60-63</sup> 一方, cyclen にアミド基 (例えば **26**) やカルボキシレート基を導入するとランタノイドと錯体を生成することが報告されている.<sup>64,65</sup> そこで筆者らは, ランタノイドイオンに対して選択的に応答する蛍光センサーとして, **22** にアセトアミド基を導入した **11** を合成した (Fig. 1).<sup>31</sup> **11** の種々の金属イオンに対する蛍光変化を測定したところ, 興味深いことに  $Zn^{2+}$  や  $Cd^{2+}$  に対して全く応答せず,  $Y^{3+}$  及び  $La^{3+}$  を加えると蛍光強度が増大することが見出された (Fig. 10). pH 滴定, X 線結晶構造解析などにより, **11** の亜鉛錯体 **24** では, サイクレンの4つの窒素原子と側鎖の3つのアミド酸素が亜鉛イオンに配位 (7配位) するために亜鉛イオン (一般的には4-6配位) のルイス酸性がマスクされ, ダンシルアミド

のプロトンが脱プロトン化されていないと推定された. 一方,  $Y^{3+}$  や  $La^{3+}$  などランタノイドイオンは7-9の配位数が可能であるため, 側鎖のアミド酸素が配位しても脱プロトン化されたダンシルアミドアニオンが  $Y^{3+}$  又は  $La^{3+}$  に配位でき, **25** が生成するものと結論された.

**11** に関するもう1つの発見は, その蛍光強度が金属イオン非存在下, 中性付近からアルカリ性で増大することであった (Fig. 11). Figure 11のグラフの曲線から, **11** のダンシルアミドプロトンの  $pK_a$  値が  $8.8 \pm 0.2$  と求められたが, この値は pH 滴定, UV 測定,  $^1H$  NMR によって決定された基底状態の  $pK_a$  値 10.8 に比べて2ユニット小さい. したがって,  $8.8 \pm 0.2$  は, **11** の光励起状態における  $pK_a$  値に相当すると考えられた. 同位体効果の測定結果,



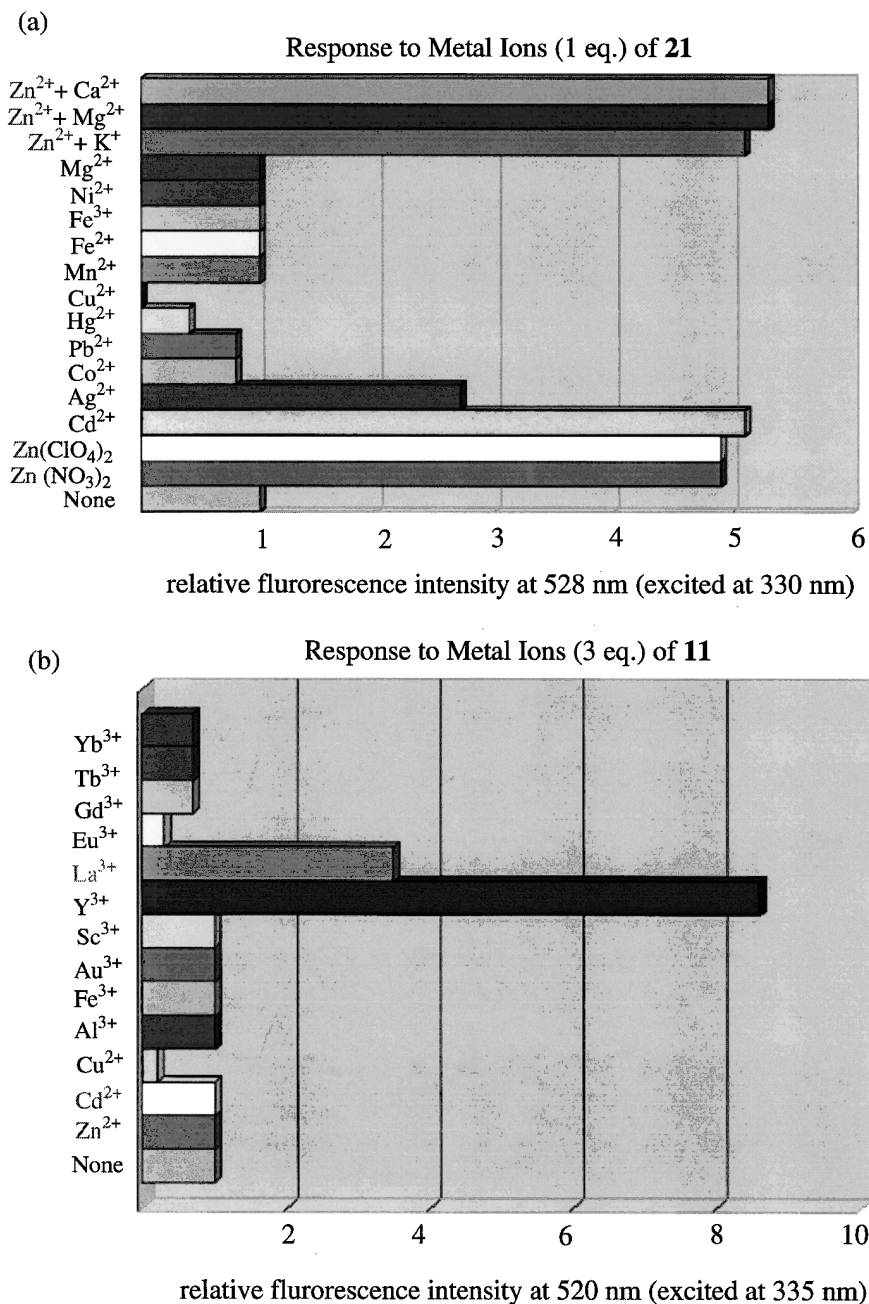


Fig. 10. Comparison of Fluorescent Response of **22**(a) and **11**(b) to Various Metal Ions at pH 7.4 ( $10\ \mu\text{M}$  HEPES with  $I=0.1$  ( $\text{NaNO}_3$ )) and  $25^\circ\text{C}$

**11** のダンシルアミドプロトンは、3つの側鎖のカルボニル酸素と相互作用することにより、光励起状態においてその酸性度が増しているものと結論した。このように基本的かつ非常に興味深い物理学的現象が発見されたのは驚きであり、今後蛍光試薬のデザインをする上で貴重な知見である。

#### 8. おわりに

水溶液中の有機化学は、地球環境への配慮だけで

なく、水溶性基質を用いる合成化学、分析化学の必要性、生体への適応からも重要であり、大きな展開が望まれる。今後も有機化学、無機化学的合成手法、分析化学、物理化学的測定などを組み合わせながら、金属錯体の特徴を生かした水溶液中の超分子化学を発展させたい。

謝辞 本研究の遂行に際して、終始暖かいご指

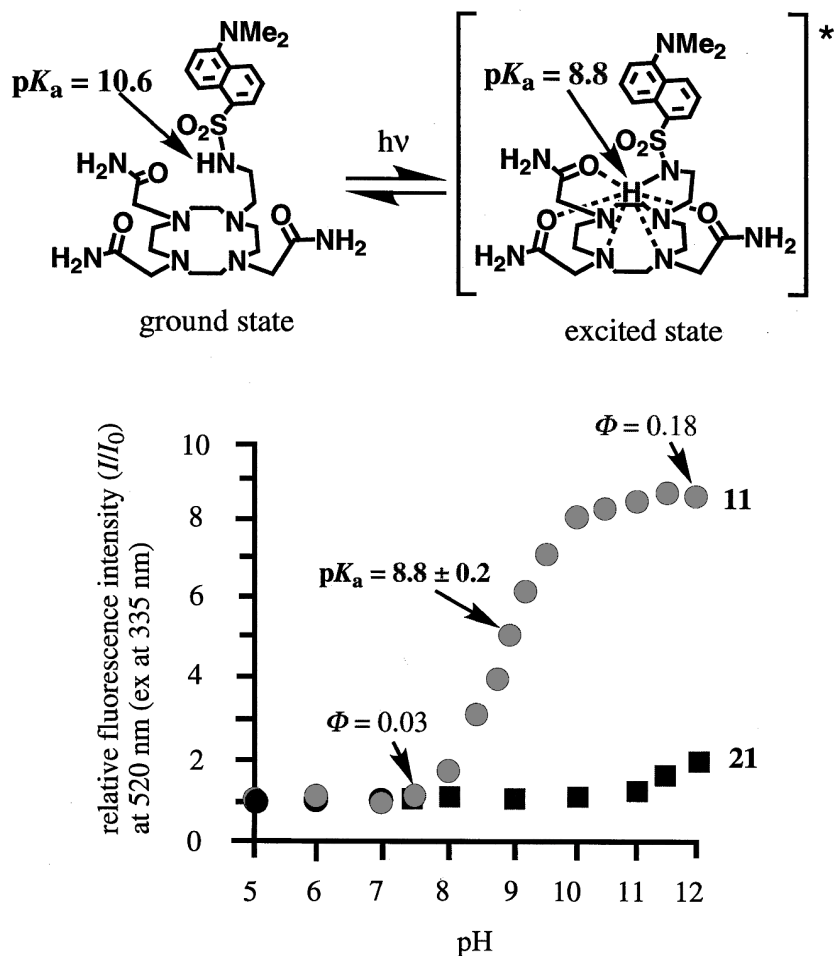


Fig. 11. pH-Dependent Change of Fluorescence Spectra of 11 (circle) and 22 (square)

導を賜りました広島大学医学部、木村榮一教授にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。また X線結晶構造解析を行っていただいた理学電機 X線研究所、城 始勇博士、物理化学的測定をご指導くださいました小池透教授（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）、共同研究者の本田裕介修士、杉村智都代学士、川谷宏樹修士、木下恵美子博士（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）他、木村研究室の卒業生並びに在校生の皆様篤く感謝いたします。

#### REFERENCES

- 1) Lehn J.-M., "Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives," VCH, Weinheim, 1995.
- 2) Whitesides G. M., Mathias J. P., Seto C. T., *Acc. Chem. Res.*, **28**, 37-44 (1995).
- 3) Philip D., Stoddart J. F., *Angew. Chem.* **108**, 1242-1286 (1996); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 1155-1196 (1996).
- 4) Piguet C., Bernardinelli G., Hopfgartner G., *Chem. Rev.*, **97**, 2005-2062 (1997).
- 5) Holliday B. J., Mirkin C. A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 2022-2043 (2001).
- 6) Prins L. J., Reinhoudt D. N., Timmerman P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 2382-2426 (2001).
- 7) Kimura E. "Progress in Inorganic Chemistry," ed. by Karlin K. D., John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 443-491.
- 8) Kimura E., Koike T., Shionoya M., "Structure and Bonding: Metal Site in Proteins and Models," ed. by Sadler P. J., Springer, Berlin, 1997, pp. 1-28.
- 9) Kimura E., Koike T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1495-1500 (1998).
- 10) Kimura E., Koike T., "Bioinorganic Cataly-

- sis," eds. by Reedjik J., Bouwman E., Marcel Dekker Inc., New York, 1999, pp. 33–54.
- 11) Kimura E., Kikuta E., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **5**, 139–155 (2000).
  - 12) Kimura E., *Curr. Op. Chem. Biol.*, **4**, 207–213 (2000).
  - 13) Kimura E., *Acc. Chem. Res.*, **34**, 171–179 (2001).
  - 14) Kimura E., Aoki S., Koike T., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3068–3076 (1997).
  - 15) Aoki S., Honda Y., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10018–10026 (1998).
  - 16) Koike T., Gotoh T., Aoki S., Kimura E., Shiro M., *Inorg. Chim. Acta*, **270**, 424–432 (1998).
  - 17) Kimura E., Gotoh T., Koike T., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1267–1274 (1999).
  - 18) Kikuta E., Matsubara R., Katsube N., Koike T., Kimura E., *J. Inorg. Biochem.*, **82**, 269–249 (2000).
  - 19) Aoki S., Iwaida K., Hanamoto N., Shiro M., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5256–5257 (2002).
  - 20) Kimura E., Gotoh T., Aoki S., Shiro M., *Inorg. Chem.* (in press).
  - 21) Aoki S., Kaido S., Fujioka H., Kimura E., Shiro M. (submitted).
  - 22) Subat M., König B., *Synthesis*, 1818–1825 (2001).
  - 23) Dumont A., Jacques V., Desterux J. F., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3707–3710 (1994).
  - 24) Kikuta E., Murata M., Katsube N., Koike T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5426–5436 (1999).
  - 25) Kimura E., Katsube N., Koike T., Shiro M., Aoki S., *Supramol. Chem.*, **14**, 95–102 (2002).
  - 26) Kimura E., Kikuchi M., Kitamura H., Koike T., *Chem. Eur. J.*, **5**, 3113–3123 (1999).
  - 27) Kikuta E., Aoki S., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7911–7912 (2001).
  - 28) Kikuta E., Aoki S., Kimura E., *J. Inorg. Chem.*, **7**, 473–482 (2002).
  - 29) Aoki S., Zulkefeli M., Shiro M., Kimura E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 4894–4899 (2002).
  - 30) Aoki S., Sougon T., Kimura E. (unpublished results).
  - 31) Aoki S., Kawatani H., Gotoh T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1123–1132 (2001).
  - 32) Bu X.-H., Lu S.-L., Zhang R.-H., Liao D.-Z., Aoki S., Clifford T., Kimura E., *Inorg. Chim. Acta*, **298**, 50–56 (2000).
  - 33) Tatsuta M., Aoki S., Kimura E. (unpublished results).
  - 34) Shionoya M., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6730–6737 (1993).
  - 35) Shionoya M., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3848–3859 (1994).
  - 36) Wang S. Y., "Photochemistry and Photobiology of Nucleic Acids," Academic Press, New York, 1976.
  - 37) Friedberg E. C., Walker G. C., Siede W., "DNA Repair and Mutagenesis," ASM Press, Washington, DC, 1995.
  - 38) Aoki S., Sugimura C., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10094–10102 (1998).
  - 39) Sancar A., *Adv. Electron Transfer Chem.*, **2**, 215–272 (1992).
  - 40) Bala M., *Molecular Medicine*, **36**, 1034–1043 (1999).
  - 41) Furman P. A., Fyfe J. A., St. Clair M. H., Weinhold K., Rideout J. L., Freeman G. A., Lehrman S. N., Bolognesi D. P., Broder S., Mitsuya H., Barry D. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83**, 8333–8337 (1986).
  - 42) Gao W.-Y., Agbaria R., Driscoll J. S., Mitsuya H., *J. Biol. Chem.*, **269**, 12633–12638 (1994).
  - 43) Rosowski A., Fu H., Pai N., Mellors J., Richman D. D., Hostetler K. Y., *J. Med. Chem.*, **40**, 2482–2490 (1997).
  - 44) Magnani M., Casabianca A., Fraternali A., Brandi G., Gessani S., Williams R., Giovine M., Damonte G., De Flora A., Benatti U., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 4403–4408 (1996).
  - 45) Aoki S., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4542–4548 (2000).
  - 46) Aoki S., Kimura E., *Rev. Mol. Biotech.*, **90**, 129–155 (2002).
  - 47) Aoki S., Honda Y., Kimura E. (unpublished results).
  - 48) Mirchandani H., Chien Y. W., *Internatl. J. Pharmaceut.*, **95**, 1–21 (1993).
  - 49) Inouye Y., Kanamori T., Yoshida T., Bu X., Shionoya M., Koike T., Kimura E., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 243–250 (1994).

- 50) Kimura E., Koike T., Inouye Y., "Perspect. Bioinorg. Chem," eds. by Hay R. W., Dilworth J. R., Nolan, K. B., JAI Press Inc., Stanford, 1999, pp. 145-164.
- 51) De Clercq E., *J. Med. Chem.*, **38**, 2491-2517 (1995).
- 52) Gerlach L. O., Skerlj R. T., Bridger G. J., Schwartz T. W., *J. Biol. Chem.*, **276**, 14153-14160 (2001).
- 53) De Clercq E., *Mol. Pharm.*, **57**, 833-839 (2001).
- 54) De Clercq E., *Curr. Med. Chem.*, **8**, 1543-1572 (2001).
- 55) Tamamura N., *Yakugaku Zasshi*, **781**, 781-792 (2001).
- 56) Aoki S., Shiro M., Koike T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 576-584 (2000).
- 57) Aoki S., Shiro M., Kimura E., *Chem. Eur. J.*, **8**, 929-939 (2002).
- 58) Aoki S., *J. Synth. Org. Chem., Jpn*, **59**, 410-411 (2001).
- 59) Aoki S., Kimura E., *Kagaku to Kyoiku*, **50**, 102-105 (2002).
- 60) Koike T., Watanabe T., Aoki S., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12696-12703 (1996).
- 61) Kimura E., *S. Afr. J. Chem.*, **50**, 240-248 (1997).
- 62) Kimura E., Koike T., *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 179-184 (1998).
- 63) Kimura E., Aoki S., *BioMetals*, **14**, 191-204 (2001).
- 64) Amin S., Morrow J. R., Lake C. H., Churchill M. R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 773-775 (1995).
- 65) Amin S., Voss D. A., Horrocks, Jr. W. D., Lake C. H., Churchill M. R., Morrow J. R., *Inorg. Chem.*, **33**, 3294-3300 (1994).