

「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」
平成14年度採択研究代表者

藤田 誠

(東京大学大学院工学系研究科 教授)

「自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳」

1. 研究実施の概要

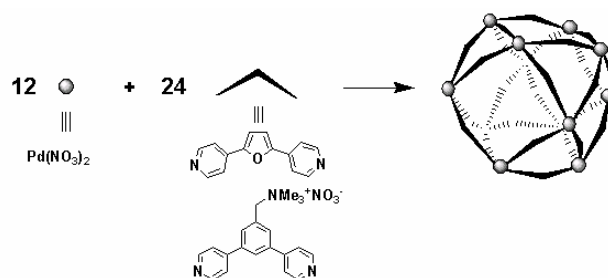
生体系では、ポリペプチドの折り畳みや自発的な会合により、外部から孤立した特異空間がつくられている。そこでは通常の溶液中では見られない、特異的な化学現象が発現している。本研究では、このようなしくみを人工系に化学翻訳する。すなわち、これまでに我々が明らかにしてきた、中空三次元構造の自己組織化の手法に基づき、分子の「自己組織化」→「孤立空間の形成」→「特異現象」の発現という生体系に似た人工システムを構築する。

これまでパネル状配位子と遷移金属を用いて配位結合をとおした自己集合（分子パネリング）により、球状・チューブ状・プリズム状など多様な中空金属錯体の合成に成功してきた。また、それらが形成するナノ空間を利用した特異的ゲスト分子の取り込み、立体選択的光化学反応、不安定化合物の安定化、ペプチド鎖の取り込み、スピンの配列制御などを見出してきた。今後、このような中空組織体の表面を活用した分子ナノ表面の化学を展開する。パネル状配位子に官能基を導入し、自己組織化することにより一挙に機能の増幅が可能となる。

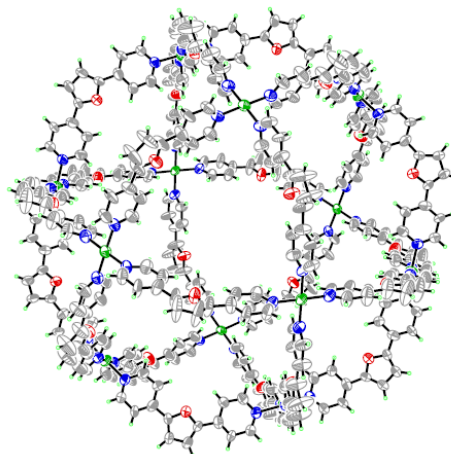
2. 研究実施内容

自己組織化中空構造体の官能基化：精密設計された小分子の自己集合により、多数成分からなるナノサイズの球状中空構造を構築し、生体分子に匹敵する機能をもつ「自己組織化分子」を創出する。三次元孤立空間における特異な物質変換、巨大分子（生体分子・金属ナノ粒子）のカプセル化など期待される。また、球状構造体の表面官能基化により、新しい機能を有するナノ組織化体の構築を目指す。

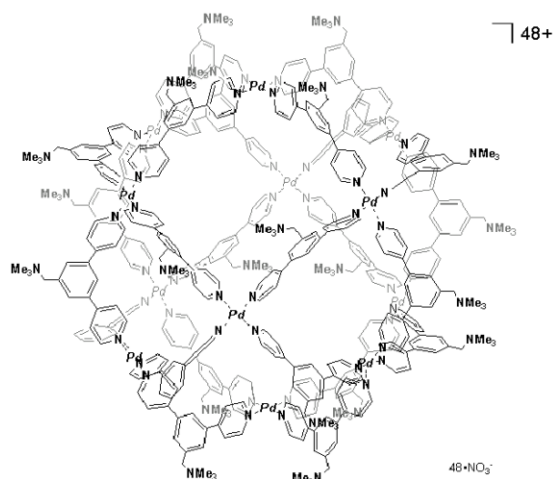
これまで、単純な二座配位子(L)と金属イオン(M)の組み合わせにより、最大36成分からなる $M_{12}L_{24}$ 組成の立方八面体対称の球状構造が定量的に自己集合することを見出している（右図）。



15年度では、 $M_{12}L_{24}$ 組成の球状カプセル構造をX線結晶構造解析により決定した。立方八面体対称の直径3.4 nmの球状構造であることを明らかにした（右図）。Pd(II)イオン間の距離は26 Åで、また、錯体表面の正方形、正三角形部分のサイズは、一辺1.3 nmであった。単位格子は一辺47.8 Åの立方晶で、セルボリュームは110000 Å³をこえるものであった。また、錯体自身の体積が22000 Å³であるのに対して、空間の体積は89000 Å³と空隙率は80.0%にも達した。パッキングに関しては、1つの錯体に対して12個の錯体が配位することにより立方最密充填構造を形成している。隣接する2つの錯体は、Pd(II)イオンが硝酸イオンを介して隣の錯体のPd(II)イオンと相互作用していることが示唆された。



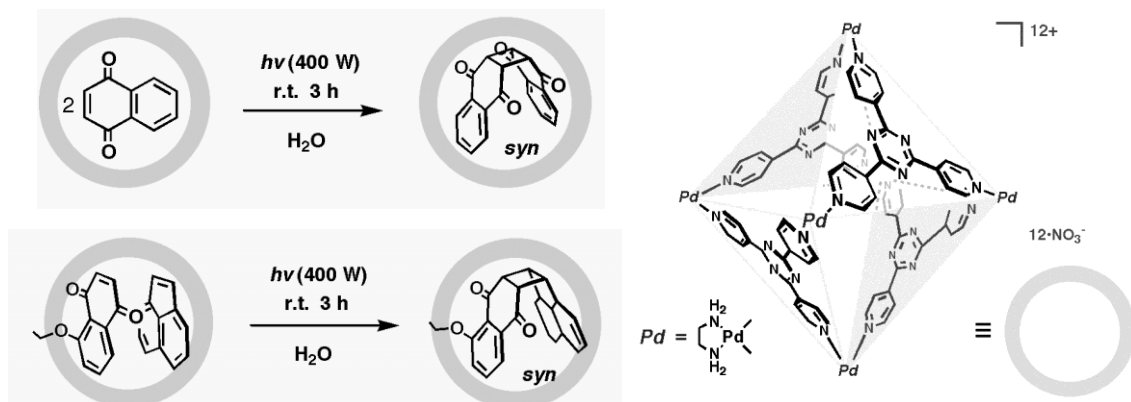
多数成分の自己組織化は、構造情報の増幅のみならず、機能の増幅も意味している。例えば $M_{12}L_{24}$ 構造を構成する個々の配位子に官能基ひとつを導入するだけで球構造の表面には24官能基を一挙に配置することができる。そこで、配位子にカチオン性のトリメチルアンモニウム基を導入したカチオンナノボールの自己組織化にも成功した（右図）。また、この48⁺電荷をもつ水溶性 $M_{12}L_{24}$ 球状錯体は、ポリペプチドと強く会合体を形成することが示唆された。これは、両者の間で静電的な相互作用が働いたためであると考えられる。



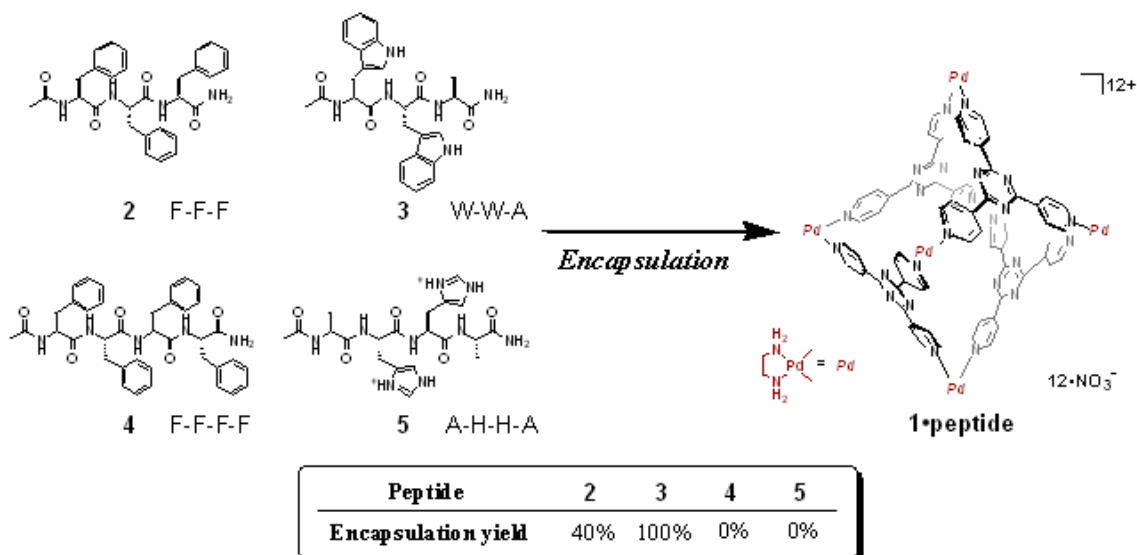
今後は、球状カプセルのナノ空間への金属ナノ粒子・生体分子の包接や、表面官能基化による新機能の創出により、新しい「ナノ包接化学」や「ナノ表面化学」へと展開する。

自己組織化中空構造体の分子フラスコとしての活用：これまでに、自己組織化中空錯体の孤立ナノ空間内では、さまざまな反応が高効率・高選択的に進行することを見出している。例えば、オレフィンの同一分子間[2+2]光環化反応を中空錯体内で行うと、通常の溶液中（低収率・低選択性）とは対照的に、シンの環化付加体が高効率かつ高選択的に生成した。これらの知見を元に、異なる2種類のオレフィン分子間での光環化反応を検討した。その結果、かご状の中空錯体内では、大小2種類のオレフィン（例えば、ナフトキノ誘導体とアセナフチレン）を基質として選択することで、それらが1：1の比で選択的に包接され、さらにこの包接錯体に光照射することで、異種分子間での環化付加体が高効

率・高選択的に生成することを見出した。このような異種分子間での光反応は、通常の溶液中で全く進行しないことから、分子孤立空間内での特異な現象と言える。



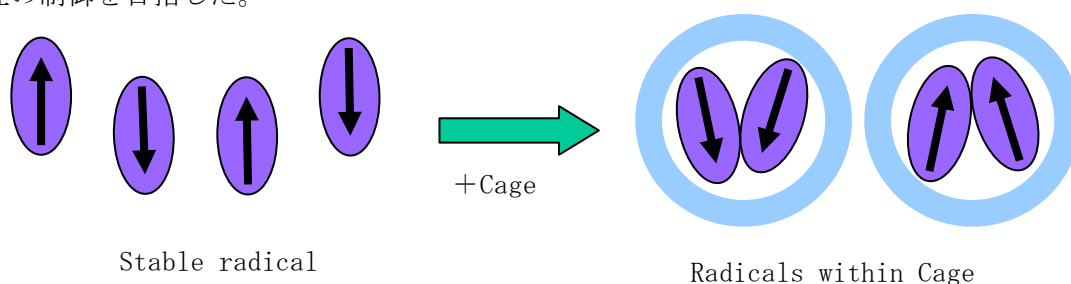
自己組織化中空構造体によるオリゴペプチド鎖の認識：ペプチド配列の認識は生体内で重要な役割を担っていることから、これまでに様々な人工ペプチドレセプターが報告されている。このような既存の系に対し、自己組織化中空構造体では内部に巨大な疎水認識場を有することに加えて、自己組織化という手法によって様々な形状の中空構造体を簡便に構築することができるため、ペプチド認識において多くの利点が存在する。そこで自己組織化中空構造体の内部空孔を利用したペプチドの配列認識、すなわちペプチド鎖の位置選択的認識を検討した。自己組織化中空錯体1の巨大な疎水内部空間を利用することにより、配列選択的ペプチド認識を達成した。



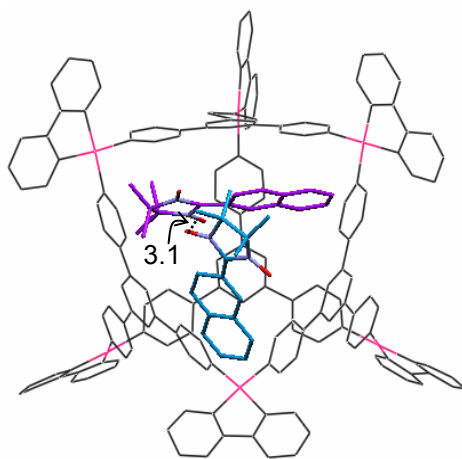
錯体1とトリペプチドF-F-F(2)を水中で混合したところ、¹H NMRからペプチド2が錯体1の内部空孔内に取り込まれることを見出した(包接率40%)。一方、W-W-A(3)では定量的に包接されるとともに、3の立体構造が錯体1の内部空間で一義的に規制されていることがNMRより示唆された。また、錯体1に立体的に納まりきれないF-F-F-F(4)や、カチオン性であるA-H-H-A(5)は全く取り込まれなかったことから、錯体1は立体効果や静電相互

作用に基づいて厳密にペプチドを識別していることが明らかとなった。今後、この系をタンパク質の特定箇所の特異的認識に応用することによって、タンパク高次構造や会合体形成の制御、さらにはタンパク活性の変化等を検討していく。

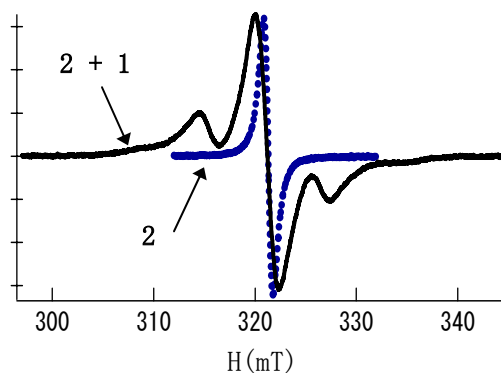
自己組織化中空構造体を用いた磁氣的相互作用の発現：近年、様々なナノデバイスが開発されており、その中でも単分子磁石を目指し、金属酸化物クラスターや多核金属錯体が数多く創られている。しかし、それらの磁性の制御は未だ発展途上であり、明確な設計指針に基づいた磁性制御の成功例は皆無といえる。そこで、ここでは複数個の有機分子取り込み能を持つ自己集合性かご状錯体 **1** を用い、有機磁性分子の配列およびそれに伴う磁性の制御を目指した。



かご状錯体**1**の水溶液に有機磁性分子**2**を加え、室温で3h攪拌後ろ過し、ろ液を2-3日放置し**1**・(**2**)₂錯体の黒色結晶を得た。そのX線結晶構造解析を下図に示す。また同様の操作により得られた結晶を粉末にしESRを室温で測定した。X線結晶構造解析の結果より、**2**のナフチル基と**1**のトリアジン部位の距離が約3.5 Å前後であることから、**2**は**1**と π - π 相互作用により内部で安定化していると考えられる。また錯体内部では、ゲスト分子間のスピン中心（酸素原子）間距離は最近接部で3.1 Åまで近づいていることがわかった。粉末固体のESR測定において、**2**単独では見られなかったスピン間の双極子-双極子相互作用に帰属できるピークおよび $\Delta M_s=2$ の禁制遷移も観測された(図2-2)。これらのことは、錯体内部でスピン中心が近づいたことと対応しており、ナノ空間内のラジカルペアーの存在を示している。以上の結果より、かご状錯体を用い磁性分子の配列及びそれに伴うスピン間相互作用を制御できると考えられる。



1・(**2**)₂錯体の結晶構造



粉末固体ESRスペクトル（室温）

3. 研究実施体制

藤田グループ

研究分担グループ長：藤田 誠（東京大学大学院工学系研究科 応用化学専攻 教授）

研究項目：中空自己組織化体の設計、合成、機能

山口グループ

研究分担グループ長：山口健太郎（千葉大学 分析センター 助教授）

研究項目：中空自己組織化体の構造解析

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- A. Hori, H. Kataoka, T. Okano, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita “Selective Cross-Catenation of Pd(II) and Pt(II) Coordination Rings” Chem. Commun. 2003, 182-183.
- M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Okano, and M. Fujita “Cavity-Directed Synthesis within a Self-Assembled Coordination Cage: Highly Selective [2+2] Cross Photodimerization of Olefins” J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 3243-3247.
- C. Dietrich-Buchecker, B. Colasson, M. Fujita, A. Hori, N. Geum, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and J.-P. Sauvage “Quantitative Formation of [2]catenanes Using Copper(I) and Palladium(II) as Templating and Assembling Centers: The Entwining Route and the Threading Approach” J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5717-5725
- S. Tashiro, M. Tominaga, T. Kusukawa, M. Kawano, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita “PdII-directed Dynamic Assembly of a Dodecapyridine Ligand into a Mono End-capped Tube vs. a Doubly Composed Open Tube. Importance of Kinetic Control in Self-assembly” Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3267-3270
- M. Yoshizawa, M. Nagao, K. Umemoto, K. Biradha, M. Fujita, S. Sakamoto, and K. Yamaguchi “Side Chain-Directed Assembly of triangular Molecular panels into Tetrahedron vs. Open Cone” Chem. Commun. 2003, 1808-1809
- J.-P. Bourgeois, M. Fujita, M. Kawano, S. Sakamoto, and K. Yamaguchi “A Cationic Guest in a 24+ Cationic Host” J. Am. Chem. Soc. 2003, 9260-9261
- D. K. Chand, M. Fujita, K. Biradha, S. Sakamoto, and K. Yamaguchi “Metal driven self-assembly of pyridine appended ligands with cis-protected/naked Pd(II) ion: a comparative study” Dalton Trans. 2003, 2750-2756

- K. Kumazawa, K. Biradha, T. Kusukawa, T. Okano, and M. Fujita
“Multicomponent Assembly of a Pyrazine-Pillared Coordination Cage That Selectively Binds Planar Guests by Intercalation”
Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3909–3913
- M. Tominaga, M. Kato, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita
“Stabilization of a Self-assemblyed Coordination Nanotube by Covalent link” Chem. Lett. 2003, 32, 1012–1013

(2) 特許出願

H15年度特許出願件数：2件