

「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

本研究の目的は、生体系の精密な自己組織化のしくみを人工系にとりいれ、精密設計された小分子がナノ領域で自己組織化し、生体分子に匹敵する機能を発現する「自己組織化分子システム」を創出することである。CREST 前半の研究では、孤立ナノ空間が自己組織化する系に着目し、その空間における特異な物質変換、新物性の発現、巨大分子のカプセル化、ペプチド折り畳み等を達成した。また、巨大球状殻構造の自己組織化とその表面および内面の官能基化を行った。これらの系において、生体系ならではのと見なされてきた高次機能を人工系自己組織化により発現させた。

2. 研究实施内容

[1]自己組織化による分子ナノ表面・ナノ内面の創出と機能化

本 CREST 事業の開始後まもなく、我々は $M_{12}L_{24}$ 組成の数ナノメートル径の巨大中空構造体の自己組織化に成功した (図 1)。構造質量分析法と放射光 X 線を用いた単結晶構造解析により明らかにした (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5621)。

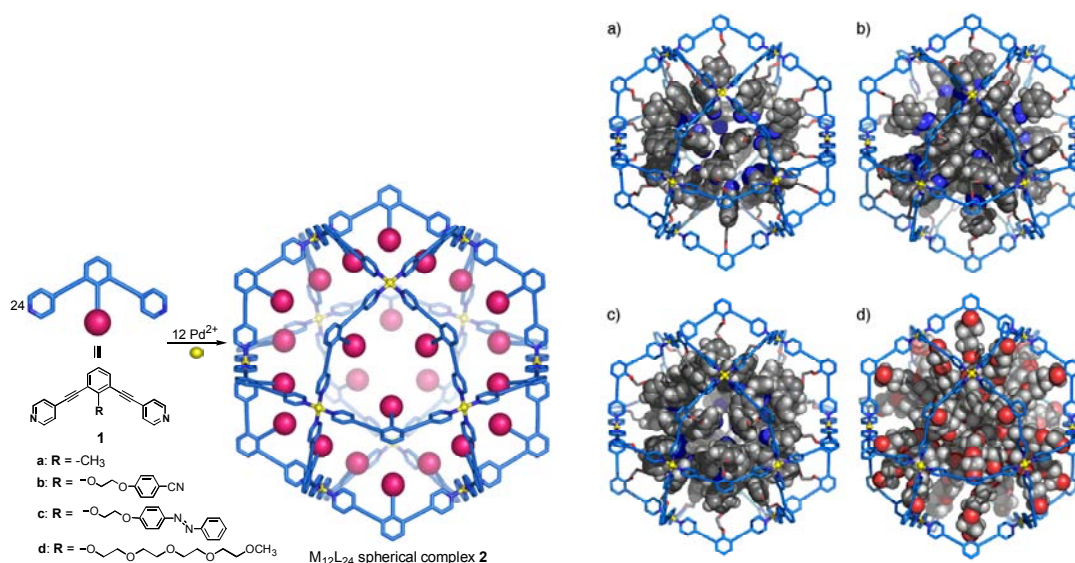


図1. 36成分から自己組織化する内部修飾されたM12L24球状錯体

この M12L24 骨格を母核に球骨格の表面および内面の精密 24 官能基化を行った。頂点にポルフィリンまたはフラーレンを導入することで、配位子の数と同じ 24 個の官能基で球状錯体の外部を修飾できた。また、配位子にアセチレンをスペーサーとして導入し内部空間を広げるにより、内面 24 官能基化が可能になった。(J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 11950)

[2]自己組織化による孤立空間創出と機能発現

人工的な空間に分子を孤立させることにより、通常の溶液・固体状態では見られない特異な物性や反応の発現が期待できる。自己組織化によって組み上がるナノメートルサイズの分子空間内での新しい化学現象の創出を目指した。

ここで用いる主な中空化合物は、図 2 に示すかご型錯体、ボウル錯体、ピラー型かご錯体である。

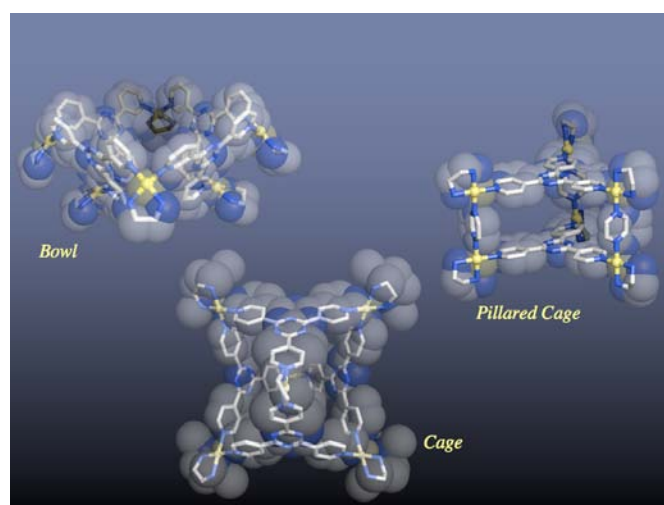


図 2. 自己組織化中空錯体（左：ボウル錯体、中央：かご状錯体、右：ピラー型かご錯体）

- (1) ペプチドの認識と人工折り畳み：かご型錯体の内部空間に、ペプチド鎖中の隣接する 3 つのアミノ酸残基が包接され、その際に、特定のアミノ酸残基配列が強く認識されることを明らかにした (J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 4546)。また、合理設計した 9 残基ペプチド鎖（ランダムコイル）にボウル状錯体を作用させ、 α ヘリックス構造を誘起できた(Angew. Chem. Int. Ed., in press)。包接を介したペプチド β ターンへの折りたたみも成功している。
- (2) 金属-金属間相互作用の誘起：2 分子の平面状金属錯体をピラー型錯体内に集積することで、中心金属が直線状に配列し、その結果、特異的に金属-金属相互作用を誘起することに成功した (J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 10800)。
- (3) スピーンスピン相互作用の誘起：かご状錯体に、安定有機磁性分子を包接させ、通常では実現できない分子集積に成功し、三重項スピーンスピン相互作用の発現に成功した。固体状態のみならず溶液状態でも三重項状態を保持していることを確認した (J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 16694)。また、pH コントロールによりスピーンスピン相互作用を溶液状態で制御することにも成功した (Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 5322)。

3. 研究実施体制

「藤田」グループ

①研究分担グループ長：藤田 誠（東京大学、教授）

②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

①研究分担グループ長：山口 健太郎（徳島文理大学、教授）

②研究項目：中空自己組織化体の構造解析

「関」グループ

①研究分担グループ長：関 宏子（千葉大学、助教授）

②研究項目：中空自己組織化体の構造解析と元素分析

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

（1）論文（原著論文）発表

藤田グループ

- Sequence-Selective Recognition of Peptides within the Single Binding Pocket of a Self-Assembled Coordination Cage", S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, B. Therrien, T. Ozeki, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4546-4547(2005).
- Coordination Assemblies: From a Pd(II)-Cornered Square Complex, M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, and B. Therrien, *Acc. Chem. Res.*, **38**, 369-378(2005).
- 24-Fold Endohedral Functionalization of a Self-assembled M12L24 Coordination Nanoball, M. Tominaga, K. Suzuki, T. Murase, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11950-11951(2005).
- Metal-Metal d-d Interaction through the Discrete Stacking of Mononuclear M(II) Complexes (M = Pt, Pd, and Cu) within an Organic-Pillared Coordination Cage, M. Yoshizawa, K. Ono, K. Kumazawa, T. Kato, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10800-10801(2005).
- A pH-Switchable Through-Space Interaction of Organic Radicals within a Self-Assembled Coordination Cage, K. Nakabayashi, M. Kawano, and M. Fujita, *Angew. Chem.*, **44**, 5322-5325(2005).
- Ultramacrocyclization via Reversible Catenation, A. Hori, T. Sawada, K. Yamashita, and M. Fujita, *Angew. Chem.*, **44**, 4896-4899(2005).
- A Self-assembled coordination cage as a molecular flask, M. Yoshizawa, and M. Fujita, *Pure Appl. Chem.* **77**, 1107-1112(2005).
- A Two-in-One Crystal. Uptake of Two Different Guests into Two Distinct Channels of a

- Biporous Coordination Network, O. Ohmori, M. Kawano, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 1962–1964(2005).
- *In Situ* Observation of Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Apical Ligand Exchange Reaction in a Hydrogen-Bonded 2-D Coordination Network, K. Takaoka, M. Kawano, M. Tominaga, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 2151–2154(2005).
 - Discrete Stacking of Large Aromatic Molecules within Organic-Pillared Coordination Cages, M. Yoshizawa, J. Nakagawa, K. Kumazawa, M. Nagao, M. Kawano, T. Ozeki, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 1810–1813(2005).
 - Endohedral Clusterization of Ten Water Molecules into a Molecular Ice within the Hydrophobic Pocket of a Self-Assembled Cage”, M. Yoshizawa, T. Kusakawa, M. Kawano, T. Ohhara, I. Tanaka, K. Kurihara, N. Niimura, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2798–2799(2005).
 - An Efficient Method of Electrospray Mass Spectrometry: The Development of Aromatic-Cored Matrix That Wraps Labile Metal Complexes via Molecular Recognition”, K. Kumazawa, M. Yoshizawa, H.-B. Liu, Y. Kamikawa, M. Moriyama, T. Kato, M. Fujita, *Chem. Eur. J.*, **11**, 2519–2524(2005).
 - Side Chain-Directed Complementary *cis*-Coordination of Two Pyridines on Pd(II): Selective Multicomponent Assembly of Square-, Rectangular-, and Trigonal Prism-Shaped Molecules”, M. Yoshizawa, M. Nagao, K. Kumazawa, and M. Fujita, *J. Organomet. Chem.* **690(23)**, 5383–5388(2005).
 - Selective Enclathration of Linear Alkanols by a Self-Assembled Coordination Cage. Application to the Catalytic Wacker Oxidation of ω -Alkenols, M. Yoshizawa, N. Sato, and M. Fujita, *Chem. Lett.*, **34**, 1392–1393(2005).
 - Highly Blue Luminescent Triazine-Amine Conjugated Oligomers, T. Murase and M. Fujita, *J. Org. Chem.*, *J. Org. Chem.*, **70**, 9269–9278(2005)
 - Room-Temperature and Solution-State Observation of the Mixed-Valence Cation Radical Dimer of Tetrathiafulvalene, [(TTF)₂]⁺, within a Self-Assembled Cage, M. Yoshizawa, K. Kumazawa, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 13456–13457(2005).
 - Construction of biporous coordination networks via pi-pi interaction, O. Ohmori, M. Kawano and M. Fujita, *Crystengcomm*, **7**, 255–259(2005).
 - Folding a de novo Designed Peptide into α -Helix through Hydrophobic Binding by a Bowl-Shaped Host, S. Tashiro, M. Tominaga, Y. Yamaguchi, K. Kato, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 241–244(2006)
 - Crystallographic observation of an olefin photodimerization reaction that takes place via thermal molecular tumbling within a self-assembled host, K. Takaoka, M. Kawano, T. Ozeki, and M. Fujita, *Chem. Commun.* 1625–1627(2006)

山口・関グループ

- *o*-Bisguanidinobenzene, a Powerful Hydrogen Acceptor: Crystal Structures of Organic Complexes with Benzoic Acid, Phenol, and Benzyl Alcohol, *Cryst.*, Kawahata, M. Yamaguchi, K. Ishikawa, *Growth Des.*, **5**(1), 373–377(2005).
- Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb., Katakawa, K.; Kitajima, m.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; *J. Org. Chem.*, **70** (2), 658–663(2005).
- Synthesis of Polyester Dendrimers and Dendrons starting from Michael Reaction of Acrylates with 3- Hydroxyacetophenone, Hirayama, Y., Sakamoto, Y., Yamaguchi, K., Sakamoto, S., Iwamura, M, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1027–1030 (2005).
- Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry, Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M, *Anal. Sci.*, **21**, 449–451(2005).
- Nucleophilic aromatic substitution reactions of fluorobenzenechromium complexes with P-chiral secondar phosphine-boranes: synthesis of optically pure P-chiral (dialkyl) arylphosphine-boranes, Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T, *Tetrahedron.*, **61**, 4701–4707(2005).
- Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing a Concave-shaped Conformation, Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto. S, *Anal. Sci.*, **21**, 33–34(2005).
- Evidence for the importance of conformational equilibria in Rh-diphoshine complex for the ena ntioselection in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation , Tsuruta, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ilya, D.G, *Tetrahedron.*, **46**, 2879–2882(2005).
- Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Slid-State Intramolecular [4+4] Photocycloaddition Reactions of 2-Pyridone Derivatives, Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, Keiki.; Yamamoto , M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 1127–1131(2005).
- Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization(CSI)-MS and X-ray Analysis, Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K, *Chem. Pharm. Bull*, **53**, 792–795(2005).
- Self-assembly of Coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes(CTV)Sheng-Hui Li, Hai-Ping Huang, Shu-Yan Yu, Yi-Zhi Li, Hui Huang, Yoshihisa Sei, Kentaro Yamaguchi, *Delton Trans.* **2005**, 2346–2348.
- Non- C_2 -symmetrical antimony-phosphorus ligand,

(*R/S*)-2-diphenylphosphano-2'-di(*p*-tolyl)-stibano-1,1'-binaphthyl (BINAPSB): preparation and its use for asymmetric reactions as a chiral auxiliary, Yasuie, S.; Kawara, S.; Okajima, S.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Kurita, J., *Tetrahedron. Lett.*, **45**, 9135-9138(2005).

- Distorted Benzene Bearing Two Bulky Substituents on Adjacent Positions: Structure of 1,2-Bis(1,2-Dicarba-close-dodecaboran-1-yl)benzene, Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Kaszynski, P.; Yamaguchi, K., *Tetrahedron. Lett.*, **46**, 699-702(2005).
- Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl 4-, Kajitani, T.; Masu, H.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**(4), 1124-1125(2005).
- Syntheses of Hexakis(4-functionalized-phenyl)benzenes and Hexakis[4-(4'-functionalized-phenylethynyl)phenyl]benzenes Directed to Host Molecules for Guest-Inclusion Networks, Kobayashi, K.; Kobayashi, N.; Ikuta, M.; Therrien, B.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K., *J. Org. Chem.*, **70**(2), 749-752(2005).
- *ent*-Halimane Diterpenes and a Guaiane Sesquiterpene from *Cladogynos*, Kanlayavattanakul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawahata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T.; *J. Nat. Prod.* **68** (1), 7-10(2005).
- Synthesis of Distorted Molecules Based on Spatial Control with Icosahedral Carboranes, Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K., *J. Organomet. Chem.*, 690, 2750-2756(2005)
- Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate, Hirayama, Y., Nakamura, T., Uehara, S., Sakamoto, Y., Yamaguchi, K., Sei, Y., Iwamura, M., *Organic Letters*, **7**(4), 525-528(2005).
- Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties, Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S.; *J. Org. Chem.*, **70**(4), 1423-1431(2005).
- "Rewritable phosphorescent paper" by the control of competing kinetic and thermodynamic self-assembling events, Kishimura, A.; Enomoto, M.; Yamashita, T.; Yamaguchi, K.; Aida, T., *Nature materials* **4**, 546-549(2005).
- Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies, Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S., *Tetrahedron Letters*, 5347-5350(2005).
- Flexible self-assembling porphyrin supramolecules, Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M., *Org. Biomol. Chem.*, 3008-3017(2005).
- Enantio- and Diastereoselective Catalytic Mannich-Type Reaction of a Glycine Schiff Base Using a Chiral Two-Center Phase-Transfer Catalyst, Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima,

- T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M., *Angew.chem.Int.Ed.*, 4564–4567(2005).
- Reaction of d-silyl-g,d-epoxy-a,b-unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes, Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K., *Tetrahedron Letters*, 6429–6432(2005).
 - Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biological Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry, Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M., *Chem. Pharm. Bull.* 1029–1033(2005).
 - Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV), Li, S-H.; Huang, H-P.; Yu, S-Y.; Li, Y-Z.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K., *Dalton Trans*, 2346–2348(2005).
 - Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Slid-State Intramolecular [4+4] Photocycloaddition Reactions of 2-Pyridone Derivatives, Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, Keiki.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S.*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 1127–1131(2005).
 - Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies, Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. *Tetrahedron Lett.*, 5347–5350(2005).
 - Flexible self-assembling porphyrin supramolecules, Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M., *Org.Biomol.Chem.*, 3008–3017(2005).
 - Enantio- and Diastereoselective Catalytic Mannich-Type Reaction of a Glycine Schiff Base Using a Chiral Two-Center Phase-Transfer Catalyst, Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M., *Angew.chem.Int.Ed.*, **44**, 34564–4567(2005).
 - Reaction of d-silyl-g,d-epoxy-a,b-unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes, Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K., *Tetrahedron Letters*, 6429–6432(2005).
 - Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biological Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry, Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M., *Chem. Pharm. Bull.* 1029–1033(2005).
 - Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction, Horiuchi,

- Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M., *Chem. Eur. J.*, **11**, 5195–5204(2005).
- Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug, Jin Jeon, Y.; Kim, S-Y.; Ko, Y H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2122–2125(2005).
 - Control of Face-to-Face-Stacked Packing Arrangement of Anthracene Rings via Chalcogen Interaction: 9,10-Bis(methylchalcogeno)anthracenes, Kobayashi, K.; Masu, H.; Shuto, A.; Yamaguchi, K., *Chem. master.* **17**, 6666–6673(2005).
 - Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers, Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W., *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 9471–9488.
 - P-Chiral *o*-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones, Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T., *J. Org. Chem.* **2005**, 70(22), 10515–10523.
 - Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Induced by a Chiral Carbanion Whose Chirality Was Transferred from an Epoxide, Sasaki, M.; Higashi, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K., *Organic Letters*, **2005**, 26, 5913–5915.
 - Absolute Ordered Cluster Formation of an *o*-Bisguanidinobenzene – Benzoic Acid Complexes, Kawahata, M.; Shikii, K.; Seki, H.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 147–148.
 - Nitrile Anion Cyclization with Epoxysilanes Followed by Brook Rearrangement/Ring-Opening of Cyclopropane Nitriles/Alkylation, Okugawa, S.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70(25), 9471–9488.
 - Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control, Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Yoshihisa, Sei.; Yamaguchi, K.; Kobayashi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1531–1539.
 - Complexation of diphenyl(tetrafluoroborate)- $\cdot^3$ -iodane with pyridines, Suefuji, T.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M., *Heterocycles*, 67(1), **2006**, 391–397.
 - Calix[3]amides-bowl-shaped cyclic trimers toward building block for molecular recognition: self-complementary dimeric structure in the crystal, Imabeppu, F.; Katagiri, K.; Masu, H.; Kato, T.; Tominaga, M.; Therrien, B.; Takayanagi, H.; Kaji, E.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 413–416.
 - Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks, Takahashi, M.;

Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3065-3074.

(2) 特許出願

H17 年度出願件数：4 件（CREST 研究期間累積件数：9 件）