

「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

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入れ、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 後半の研究では、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うことにより巨大分子のカプセル化、親フッ素性分子状カプセルの構築とフッ素分子の特異的な認識、選択的重合反応、たんぱく質の凝集等を達成した。また、これまで自己組織化により構築してきた孤立ナノ空間を利用して、特異な触媒の物質変換およびサーモクロミック分子の光学特性制御などに成功した。これらの系において、生体系ならではの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. 研究実施内容

[1]自己組織化による分子ナノ内面・ナノ表面の創出と機能化

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 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5621)。この錯体を構成する配位子の折れ曲がり部分の内側と外側を修飾することで、球状錯体の表面と内面に、それぞれ精密に 24 個の官能基を導入することができた (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11950)。本年度は、このナノ内面・表面の官能基による機能化を達成した (図 1)。すなわち、内面にフッ素性官能基を導入することで、錯体内部に親フッ素性の溶媒環境を作り、フッ素性ゲスト分子の包接を達成した (*Science* **2006**, *313*, 1273)。反応活性な置換基を導入することで、内部でのみ進行する重合反応を実現し、内部環境を大きく変化させることができた (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1083)。また生化学的応用も図り、表面を糖鎖修飾することで、糖認識タンパク質であるレクチンを凝集させる $M_{12}L_{24}$ 錯体の構築を達成した (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 印刷中)。

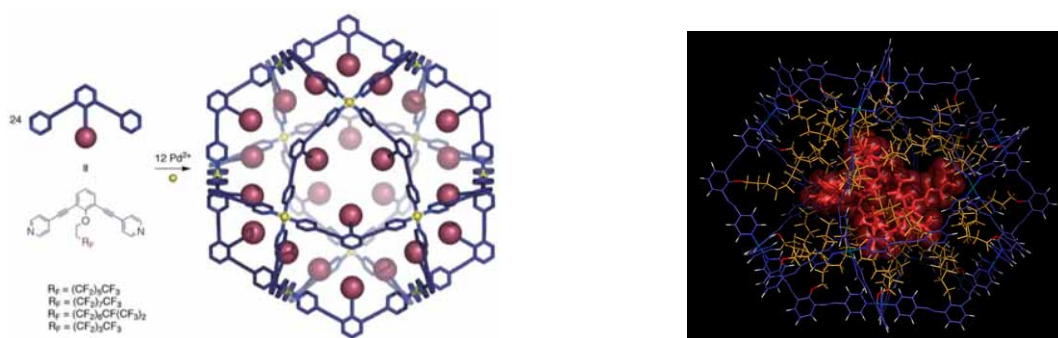


図 1. 36 成分から自己組織化する内部修飾された $M_{12}L_{24}$ 球状錯体とゲスト分子の包接

[2] 自己組織化による孤立空間創出と機能発現

ナノメートルサイズの人工空間に分子を孤立させることにより、通常の溶液や固体状態では見られない特異な物性や反応性の発現が期待できる。本研究では、これまで培ってきた知見の集大成として、自己組織化によって組み上がるナノサイズの精密錯体空間を活用し、これまでにない新奇な化学現象の創出を目指した。本年度の特筆すべき研究成果を以下に述べる。

1. 正八面体型の自己組織化かご型錯体にアントラセンとマレイミドをペア選択的に包接し、その Diels-Alder 反応を行うことで、前例のない 1,4-付加型の Diels-Alder 生成物を高収率で得ることに成功した (*Science*, 2006, 312, 251)。また、この空間内では、ペリレンやトリフェニレンとマレイミドの Diels-Alder 反応も特異的かつ効率的に進行した (投稿中)。
2. 四角錐型の自己組織化かご型錯体を利用したアントラセンとマレイミドの Diels-Alder 反応では、基質分子は自動的に錯体空間に取り込まれ、一方、生成物は空間から自動的に飛び出す仕組みを導入することで、高効率な触媒反応を達成した (*Science*, 2006, 312, 251)。
3. 前述の 2 例のかご状錯体の溶液相での機能発現とは異なり、平面性三座配位子と金属イオンから組み上がる三次元ネットワーク錯体は、単結晶状態を維持しながら、ゲスト交換など特異な挙動を示す。今回ネットワーク錯体の新規光応答性材料への応用を目指すために、ネットワーク錯体にサーモクロミック分子を包接することにより光学特性の変換を検討した。これまでサーモクロミック特性しか示さなかったサリチリデンアニリンをネットワーク錯体の細孔に包接することにより、分子構造を大きく変化させることによりフォトクロミック分子に変換できることを見出した。また、フォトクロミズムの起源が分子構造のねじれによることを X 線構造解析と振動分光法により直接明らかにすることに成功した。(投稿中)

[3] 異分子間会合に基づく自己組織化体の解析

これまでに単分子会合体の構造に関し、CSI-MS、X-Ray、PFG NMR による系統的な解析手順を確立した。今年度はより複雑な異種分子間相互作用の解析を目的として、ビスグ

アニジン化合物と安息香酸との有機酸-塩基相互作用に基づく規則的複合化について検討した。すでに、モル比依存的に 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 結晶複合体を獲得することに成功しているが、これらの結晶状態と質量分析、NMR 解析による溶液状態との相関についての精密な解析を行なった。これら 1:1 から 1:4 までの 4 種類の複合体単結晶を与える系は、希薄溶液中においても化学量論比に正確に従う複合体を形成している事実を確認し、コールドスプレーを用いた質量分析および NMR による分子拡散測定による精密な解析を行なうことができた。希薄溶液中の水素結合形成を直接観測することは一般に困難とされていることから、本結果の重要性が指摘される。

3. 研究実施体制

(1)「藤田」グループ

①研究者名

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

(2)「山口」グループ

①研究者名

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

(3)「関」グループ

①研究者名

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)「加藤晃一」グループ

①研究者名

加藤 晃一 (名古屋市立大学 教授)

②研究項目

- ・自己組織化中空錯体へのタンパク包接と構造解析

(5)「加藤立久」グループ

①研究者名

加藤 立久 (城西大学 教授)

②研究項目

- ・自己組織化中空錯体を活用した分子性磁性材料の開発

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

藤田グループ

- 2-D Hydrogen-Bonded Square-Grid Coordination Networks with a Substitution-Active Metal Site, K. Takaoka, M. Kawano, T. Hozumi, S. Ohkoshi, and M. Fujita, *Inorg. Chem.*, **45**, 3976-3982 (2006).
- Direct Crystallographic Observation of a Coordinatively Unsaturated Transition-Metal Complex in situ Generated within a Self-Assembled Cage, □M. Kawano, Y. Kobayashi, T. Ozeki, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6558-6559 (2006).
- Diels-Alder in Aqueous Molecular Hosts: Unusual Regioselectivity and Efficient Catalysis, M. Yoshizawa, M. Tamura, and M. Fujita, *Science*, **312**, 251-254 (2006).
- Control of Molecular Interactions by the Hollow of Coordination Cages, M. Victor, M. Yoshizawa, M. Kawano, and M. Fujita, *Dalton Trans.*, **006**, 2750-2756 (2006).
- Peptide Recognition: Encapsulation and α -Helical Folding of a Nine-Residue Peptide within a Hydrophobic Dimeric Capsule of a Bowl-Shaped Host, S. Tashiro, M. Tominaga, Y. Yamaguchi, K. Kato, and M. Fujita, *Chem. Eur. J.*, **11**, 3211-3217 (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)
- Selective Recognition of Trp- and Tyr-Rich Oligopeptides by Self-Assembled Coordination Hosts, S. Tashiro and M. Fujita, *BCSJ.*, **79**, 833-837 (2006).
- Folding of an Ala-Ala-Ala Tripeptide into a β -Turn via Hydrophobic Encapsulation, S. Tashiro, M. Kobayashi, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9280-9281 (2006).
- Dynamic Self-assembly of M3L6 Molecular Triangle and M4L8 Tetrahedron from Naked Pd(II) Ion and Bis(3-pyridyl) Substituted Arenes, D. K. Chand, K. Biradha, M. Kawano, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita, *Chem. Asian.*, **1-2**, 82-90 (2006).
- Fluorous Nanodroplets Structurally Confined in an Organopalladium Sphere, S. Sato, J. Iida, K. Suzuki, M. Kawano, T. Ozeki, and M. Fujita, *Science*, **313**, 1273-1276 (2006).
- Networking a Hollow Cage via Guest Coordination, M. Kawano, Y. Kobayashi, M. Fujita, *Chem. Commun.*, **42**, 4377-4379, (2006).
- Manipulating the Through-Space Spin-Spin Interaction of Organic Radicals in the Confined Cavity of a Self-Assembled Cage, K. Nakabayashi, M. Kawano, T. Kato, K. Furukawa, S. Ohkoshi, T. Hozumi, and M. Fujita, *Chem. Asian. J.*, **2**, 164-170 (2007).
- Porphine Dimeric Assembly in Organic-Pillared Coordination Cages, K. Ono, M. Yoshizawa, T. Kato, K. Watanabe, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 1803-1806 (2007).
- Nanometer-Sized Shell Molecules That Confine Endohedral Polymerizing Units, T. Murase, S. Sato, and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 1083-1085 (2007).
- Photo-Switchable Molecular Lock. One-Way Catenation of a Pt(II)-Linked Coordination

Ring via the Photo-Labilization of a Pt(II)-Pyridine Bond, K. Yamashita, M. Kawano, and M. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 1850-1851 (2007).

- Saccharide-Coated M12L24 Molecular Spheres That Form Aggregates by Multi-interaction with Proteins, N. Kamiya, M. Tominaga, S. Sato, and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, in press.
- Self-assembly and Host-Guest Chemistry of a 3.5-nm Coordination Nanotube, T. Yamaguchi, S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, T. Ozeki, and M. Fujita *Chem. Asian J.* **2007**, in press.
- Solvato-Controlled Assembly of M3L6 and M4L8 Coordination Boxes, K. Suzuki, M. Kawano, and M. Fujita *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, in press
- Chirality Enrichment via the Hetero-Recognition of Enantiomers in an Achiral Coordination Host, M. Yoshizawa, M. Tamura, and M. Fujita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, in press

山口グループ

- Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites, J. Kim, D. Ryu, Y. Sei, K. Yamaguchi, K. Ahn, *Chem. Commun.*, 1136-1138 (2006).
- Equimolar Complex Formation of Urea or Thiourea with 2-alkoxy-benzamides: Structural Factors Required for the Equimolar Complex Formation, K. Moribe, M. Tsuchiya, Y. Tozuka, K. Yamaguchi, T. Oguchi, K. Yamamoto, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.*, 9-16 (2006).
- Epoxysilane Rearrangement Induced by a Carbanion Generated by Conjugate Addition of Enolates of Chloroacetate and α -Chloroacetamides: Formation of Functionalized Cyclopropane Derivatives, N. Okamoto, M. Sasaki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, K. Takeda, *Org. Lett.*, 1889-1891 (2006).
- Synthesis and Cofacial π -Stacked Packing Arrangement of 6,13-Bis(alkylthio)pentacene, K. Kobayashi, R. Shimaoka, M. Kawahata, M. Yamanaka, K. Yamaguchi, *Org. Lett.*, **8**, 2385-2388 (2006).
- Liquid Crystal and Crystal Structure of Octahomotetraoxacalix [4]arenes, S. Kohmoto, Y. Someya, M. Hyuma, K. Yamaguchi, K. Kishikawa, *J. Org. Chem.*, 4509-4515 (2006).
- Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis, N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 6678-6669 (2006).
- A Self-Regulatory Host in an Oscillatory Guest Motion: Complexation of Fullerenes with a Short-Spaced Cyclic Dimer of an Organorhodium Porphyrin, A. Ouchi, K. Tashiro, K. Yamaguchi, T. Tsuchiya, T. Akasaka, T. Aida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3542-3546 (2006).
- Hermaphroditic Chirality of a D_2 -Symmetric Saddle-Shaped Porphyrin in Multicomponent Spontaneous Optical Resolution: Inclusion Cocrystals with Double-Helical Porphyrin Arrays, Y. Mizuno, Md. Alam, A. Tsuda, K. Kinbara, K. Yamaguchi, T. Aida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3786-3790 (2006).
- DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins, T. Kuzuhara, Y. Sei, K. Yamaguchi, M. Suganuma, H. Fujiki, *Journal of Biological Chemistry*, 17446-17456 (2006).
- Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base?, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, D. Nobuto, T. Furuyama, K. Yamaguchi, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **128(27)**, 8748-8750 (2006).
- Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations, M. Tominaga, H. Masu, K. Yamaguchi, I. Azumaya, *Chem. Lett.*, **30**, 718-719 (2006).

- Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene dendrimers, M. Takahashi, H. Morimoto, K. Miyake, M. Yamashita, H. Kawai, Y. Sei, K. Yamaguchi, *Chem. Commun.*, 3084–3086 (2006).
- Palladium-Complex-Promoted Living Polymerization of 2-Alkoxy-1-methylenecyclopropyls. Synthesis of Linear and cyclic polymers and block copolymers Having Alkoxy and vinylidene Groups, D. Takeuchi, A. Inoue, K. Osakada, M. Kobayashi, K. Yamaguchi, *J. Organomet. Chem.*, **25**, 4062–4064 (2006).
- 2,2'-o-phenylenebis(1,3-dimethylguanidine), M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ito, T. Ishikawa, *Acta Cryst.*, **E62**, o3301–o3302 (2006).
- Solvent dependent Conformational Switching of *N*-phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering, R. Yamasaki, A. Tanatani, I. Azuma, H. Masu, K. Yamaguchi, H. Kagechika, *Crystal Growth & Design*, 2007–2010 (2006).
- Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane A. Tsuge, M. Matsubara, T. Moriguchi, Y. Sei, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6607–6609 (2006).
- Phase-Dependent Emission of Naphthalen-Anthracene-Based Concave Shaped Molecules, H. Masu, I. Mizutani, Y. Ono, K. Kishikawa, I. Azuma, K. Yamaguchi, S. Kohmoto, *Cryst. Growth Des.*, **6(9)**, 2086–2091 (2006).
- Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reaction that Incorporate Intermolecular Nonbonded S interactions, Y. Nagao, S. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, Y. Sei, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9722–9729 (2006).
- (4*R*, 5*R*)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenylimidazolidin-2-one, M. Kawahata, N. Saito, T. Ishikawa, K. Yamaguchi, *Acta Cryst.*, **E62**, o3488–o3489 (2006).
- Guanidinium Ylide Mediated Aziridination: Identification of a spiro Imidazolidine-Oxazolidine Intermediate, W. Disadee, T. Ishikawa, M. Kawahata, K. Yamaguchi, *Org. Chem.*, 6600–6603 (2006).
- 1,8-Bis(dimethylethyleneguanidino)naphthalene, M. Kawahata, T. Ishikawa, K. Yamaguchi, *Acta Cryst.*, **E62**, o4549–o4550 (2006).
- Dynamic Self-Assembly of an M3L6 Molecular Triangle and an M4L8 Tetrahedron from Naked Pd^{II} Ions and Bis(3-pyridyl)-Substituted Arenes, K. Dillip Chand, K. Biradha, M. Kawano, *Chem. Asian J.*, **1–2**, 82–90 (2006).
- Uroleuconaphins A₁ and B₁, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive), M. Horikawa, T. Hashimoto, Y. Asakawa, S. Takaoka, M. Tanaka, H. Kaku, T. Nishii, K. Yamaguchi, H. Masu, M. Kawase, S. Suzuki, M. Sato, T. Tsunoda, *Tetrahedron*, **62**, 9072–9076 (2006).
- Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure, T. Kato, I. Okamoto, A. Tanatani, T. Hatano, M. Uchiyama, H. Kagechika, H. Masu, K. Katagiri, M. Tominaga, K. Yamaguchi, I. Azumaya, *Chirality*, **12**, 269–277 (2006).
- Naphthalene- and Anthracene-Based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and Application to a chiral Photochromic System Using Retro [4+4] Cycloaddition, H. Masu, I. Mizutani, T. Kato, I. Azumaya, K. Yamaguchi, K. Kishikawa, S. Kohmoto, *J. Organomet. Chem.*, **71**, 8037–8044 (2006).
- Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains, J. Ohtuki, Y. Okabe, S. Eitaki, Y. Sei, K. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, **35(11)**, 1256–1257 (2006).
- Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine) boronium Salts, Y. Yamamoto, T. Koizumi, K. Katagiri, Y. Furuya, H. Danjo, T. Imato, K. Yamaguchi, *Organic Letters*, **8(26)**, 6103–6106 (2006).
- Concise Synthesis of Arnottin I and (–)-Arnottin II, F. Konno, T. Ishikawa, M. Kawahata, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, **71**, 9818–9823 (2006).
- Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoposerramines-X, -Y and -Z, having a nitron

residue, from lycopodium serratum.

Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Takayama, H.
Heterocycles, **69**, 223-229 (2006).

関グループ

- Absolute Ordered Cluster Formation of an *o*-Bisguanidinobenzene-Benzoic Acid Complexes, Masatoshi Kawahata, Kazuaki Shikii, Hiroko Seki, Tsutomu Ishikawa, and Kentaro Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 147-148 (2006).
- Anomalous dynamic behavior of ions and water molecules in dilute aqueous solution of 1-butyl-3-methylimidazolium bromide studied by NMR, M. Nakakoshi, S. Ishihara, H. Utsumi, H. Seki, Y. Koga and K. Nishikawa, *Chemical Physics Letters*, **427**, 87-90 (2006).
- Crystal Structure of 1-Butyl-3-methylimidazolium Iodide, M. Nakakoshi, M. Shiro, T. Fujimoto, T. Machinami, H. Seki, M. Tashiro and K. Nishikawa, *Chemistry Lett.*, **35**, 1400-1401 (2006).

加藤晃一グループ

- Peptide recognition. Encapsulation and α -helix folding of 9-residue peptide within a hydrophobic dimeric capsule of a bowl-shaped host, S.Tashiro, M.Tominaga, Y.Yamaguchi, K.Kato, and M.Fujita, *Chem. Eur. J.* **12**, 3211-3217 (2006)

加藤立久グループ

- *g*-Anisotropy of the S₂-State Manganese Cluster in Single Crystals of Cyanobacterial Photosystem II Studied by W-Band Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy, H. Matsuoka, K. Furukawa, K. T. Kato, H. Mino, J.R. Shen, A. Kawamori, *J. Phys. Chem.*, B **110**, 13242-13247 (2006).
- The Bingel Monoadducts of La@C₈₂: Synthesis, Characterization, and Electrochemistry, L. Feng, T. Wakahara, T. Nakahodo, T. Tsuchiya, Q. Piao, Y. Maeda, Y. Lian, T. Akasaka, E. Horn, K. Yoza, T. Kato, N. Mizorogi, and S. Nagase, *Chem. Eur. J.*, **12**, 5578- 5586 (2006).
- The Poly(Radical Cation) of a Star-Shaped Oligoarylamine — Detection of Excited High-Spin States, Y. Hirao, H. Ishizaki, A. Ito, T. Kato and K. Tanaka, *Eur. J. Org. Chem.*, 186-190 (2007).

(2) 特許出願

平成18年度特許出願:11件(CREST 研究期間累積件数:24件)