

藤田 誠

東京大学大学院工学系研究科・教授

自己組織化有限ナノ界面の化学

§1. 研究実施の概要

自己組織化により定量的に生成するナノメートルスケール中空球状錯体の表面および内面を「一義構造の有限ナノ界面」と捉え、明瞭な構造を持った巨大分子上で有限系の表面化学と内面化学を展開する。これまでに、藤田グループがコアとなり、錯体(有限界面)の設計・合成・機能化の研究を行っている。機能化の研究において、生体分子の扱いについては加藤晃一グループ、物性評価については加藤立久グループの協力を仰ぎながらプロジェクトを着実に推進した。本年度、有限界面の基盤となる錯体構造として、従来の2倍もの 72 構成成分からなる巨大球状錯体の合成に成功し、また、生体分子由来の機能の導入と、一義構造ナノ界面独自の集積効果を併用した界面の機能化を達成している。ナノ内面における特異な構造誘起・物性制御・反応制御も達成しており、その中で見つかった 82%と非常に大きな空隙率の結晶性ナノ内面の機能を今後、十分に引き出したい。

§2. 研究実施体制

(1)「藤田 誠」グループ(東京大学)

① 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、教授)

② 研究項目(自己組織化有限ナノ界面の化学)

- ・ナノ界面の鋳型となる巨大な多成分自己組織化錯体の構築
- ・生体分子を集積したナノ表面の化学の展開
- ・ナノ内面における特異構造や特異反応の開発
- ・結晶化により固相化したナノ内面の構築と特異物性や特異反応の開発

(2)「加藤 晃一」グループ(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

① 研究分担グループ長:加藤 晃一 (分子科学研究所、教授)

② 研究項目 (自己組織化ナノ内面の化学:タンパク質包接)

(3)「加藤 立久」グループ(京都大学)

① 研究分担グループ長:加藤 立久 (京都大学高等教育研究開発推進機構、教授)

② 研究項目 (自己組織化ナノ表面の化学:ナノ超分子磁石)

- ・ ナノ表面への C_{60} フラーレン固定化手法の開発

§3. 研究実施内容

(文中の右肩の番号は(4-1)に対応する)

3-1. 72 成分からなる $M_{24}L_{48}$ 球状錯体の精密構築(*Science* 2010, **328**, 1144-1147.)⁴⁾

ナノスケールの有限界面を構築する土台として、一義構造を持つ錯体、特により多くの成分からなる巨大錯体の合成法を確立することが重要である。折れ曲がった二座配位子と平面四配位性の遷移金属イオンから得られる錯体は幾何学的な制約により、 M_nL_{2n} ($n = 6, 12, 24, 30, 60$)に限定される(図 2A)。本研究実施の前には $n = 6, 12$ の 2 種類の錯体を合成している(図 2C)。本研究においては、中心骨格にチオフェンを持つ二座配位子 **1** を設計し、最多の 72 成分からなる $n = 24$ の合成を達成し、その構造を NMR、質量分析、放射光による単結晶 X 線解析により決定した(図 1 および 2B)。

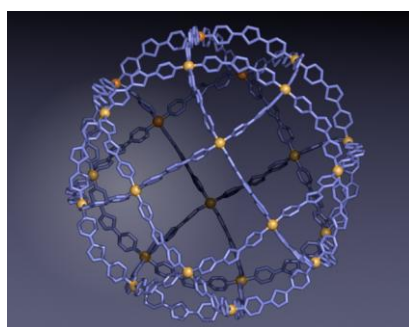


図 1. $M_{24}L_{48}$ 球状錯体の X 線結晶構造

この知見を考察すると、配位子 **1** と **3** では 2 つの配位部位のなす角度がそれぞれ 127° と 149° であり、この幾何学的な違いが生成物の構造を決定すると考えられる。そこで、この中間の角度での生成物を調べるために、2 つの配位子を混合して用いた(図 3)。質量分析による解析の結果、**1**:**3** の比が 3:7(平均角度 133.6°)以上の時は $M_{24}L_{48}$ が、2:8(平均角度 131.4°)以下の時は $M_{12}L_{24}$ が得られ、原料のわずかな構造の差が生成物に反映されることがわかった。このように、生成物の幾何学構造は混ざることなく作り分けられる現象は、ウイルス殻構造に代表される自然界での自己組織化に見られる現象を化学で再現したものといえる。

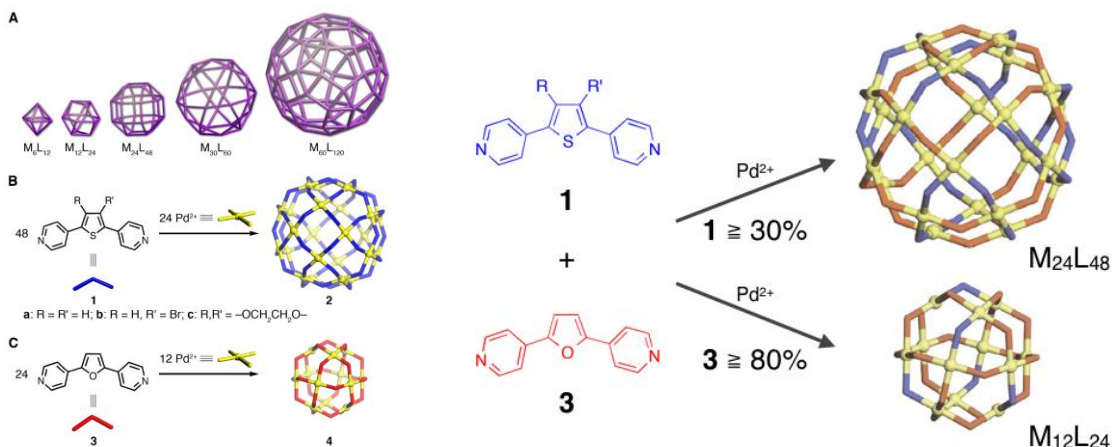


図 2. M_nL_{2n} 型の球状錯体

図 3. 配位子の混合比制御による選択的な錯体合成

3-2. ペプチドアプタマーを利用した無機基板表面への錯体固定(*Chem. Sci.* 2010, 1, 68-71.)⁷⁾

錯体のナノ表面を、無機基板と親和するように設計し、基板に固定化することを検討した。今回、酸化チタン結合性を示すペプチドアプタマーを表面修飾した $M_{12}L_{24}$ 球状錯体を合成し、酸化したチタン基板への球状錯体の固定化を検討した。酸化チタン結合能が知られている RKLPDA の配列の 6 残基ペプチドを連結した配位子をあらかじめ合成し、この配位子と硝酸パラジウム(II)を 2:1 のモル比で混合し、DMSO 中加熱攪拌することで球状錯体を構築した。液中 AFM により、球状錯体が酸化処理した単結晶性チタン基板に対して密集して結合する様子を観察した(図 4)。また、アモルファス酸化チタンを用いた QCM による結合測定から、球状錯体が基板と不可逆的に結合することを確認した。ペプチドアプタマーが整然と並ぶ有限ナノ表面を利用すれば、複数のペプチド鎖の共同的効果によって球状錯体を強固に無機固体表面に担持できることを見いだした。

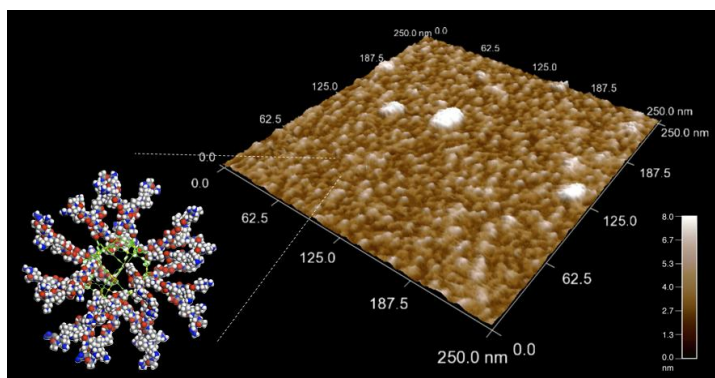


図 4. ペプチドアプタマー界面を持つ錯体の基板固定の AFM 観察像

3-3. 球状錯体を鋳型とした一義構造の DNA 集積界面を使った相補的塩基対の認識(*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 15930-15932.)¹⁴⁾

錯体のナノ表面に DNA 鎖を整然と並べ、完全に一義構造を持った DNA 集積ナノ界面を構築した。今回、1~3 塩基の長さの DNA 鎖をそれぞれ配位子に共有結合を介して修飾し、この配位子とパラジウム(II)イオンとを 2:1 のモル比で混合した DMSO 溶液を加熱攪拌することで球状錯体を構築した(図 5)。球状錯体をテンプレートとすることで、得られた DNA ナノ粒子の構造は一義的に定まり、表面の DNA 密度($0.59 \text{ chains nm}^{-2}$)は従来法の金ナノ粒子をテンプレートとして構築された DNA ナノ粒子の密度($0.23 \text{ chains nm}^{-2}$)よりも高かった。様々な DNA との認識を検討したところ、相補的塩基対が認識され、特に三塩基からなる相補的 DNA を加えた場合には不溶性の集合体が生成することがわかった。

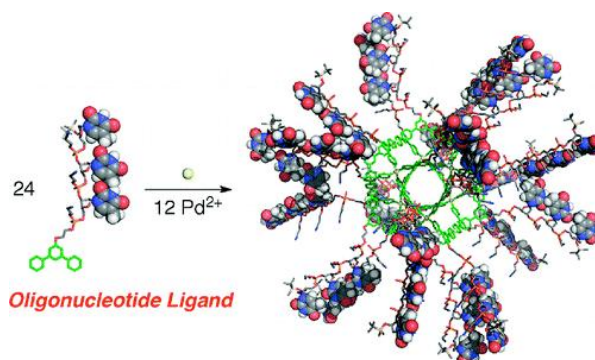


図 5. 高密度 DNA 集積ナノ界面の構築

3-4. 球状錯体を鋳型とした一義構造の DNA 集積界面を使った相補的塩基対の認識(*Chem. Commun.* 2010, 46, 3460-3462.)⁵⁾

孤立したナノ内面空間に取り込まれたゲスト分子は、溶媒中とは異なる反応性を示すことが知られている。今回、溶媒中では反応しない2種類の分子を錯体内面に包接し、この3成分ホスト-ゲスト錯体に異なる外部刺激を作用させることで、異なる反応を引き起こすことができた。自己集合性かご状錯体の内部空間にアセアントリレンと *N*-シクロヘキシルマレイミドをペアで内包した包接錯体の水溶液を加熱すると[2 + 4]付加環化反応が、高圧水銀灯を用いて光照射すると[2 + 2]付加環化反応が進行した(図 6)。これらの反応は溶媒中では進行しない。反応は位置・立体選択的に進行し、反応選択性はゲスト分子の包接状態に大きく依存した。

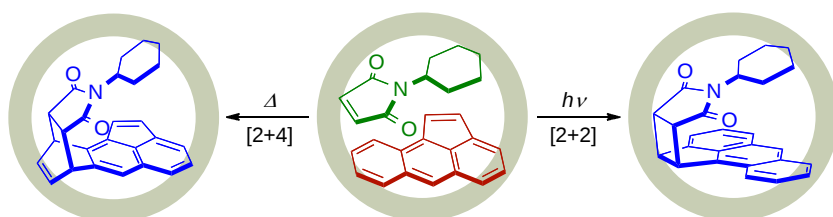


図 6. 異なる特異反応を示す三成分ホスト-ゲスト錯体

3-5. ナノ内面における D-A ペア選択的包接(*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7864-7865.)³⁾

電子ドナー性分子(D)と電子アクセプター性分子(A)の間に働く電荷移動相互作用は、異なる芳香族分子からなる集積体の構築手法として有力であるが、一般的に交互配列 D-A-D-A-…に限定されてしまう。有機ピラー型かご状錯体は、多環芳香族分子(D)とナフタレンジイミド(A)をペア選択的に集積し、非対称配列 A-D-A-A を有する 4 重集積体を定量的に与えた(図 7)。この集積体は上下非対称であるため、¹H NMR を用いた包接ゲストの交換速度を求めることが出来、その値はゲスト分子の対称性に依存することがわかった。錯体の上下のパネル分子と同じ対称性のトリフェニレンが最も安定で、トリフェニレン<ペリレン<ピレンの順に速くなった。

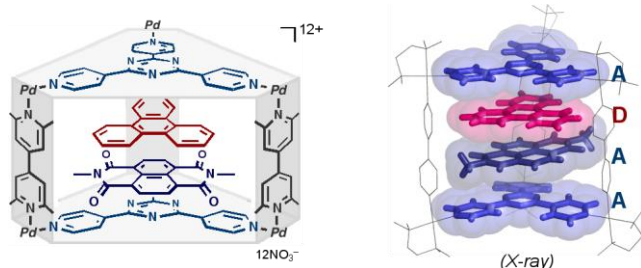


図 7. 非対称な配列の芳香環積層錯体

3-6. ナノ内面における金属イオンクラスターの[m × n]行列合成(*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 15553-15555.)³⁾

単独の金属イオンやバルク金属と異なる性質をもつサブナノ領域のクラスター(2-20 原子)を自在に構築することができれば、特異かつ新規な物性の発現につながる。本研究では、ナノ内面に平面状金属 *m* 核錯体を *n* 分子集積させることで、サブナノ領域のクラスターを自在に構築する[m × n]行列合成を行った。平面状 Au(I)₃ 核錯体が 3 分子集積した[3 × 3]クラスターの X 線結晶構

造解析に成功し、三角柱状のクラスター構造と Au–Au 相互作用を確認した(図 8)。Au(I) 3 核錯体が 2 分子集積した $[3 \times 2]$ クラスターは Ag(I) イオンを不可逆的に取り込み、 $Au_3-Ag-Au_3$ ヘテロ金属クラスターを与えた。

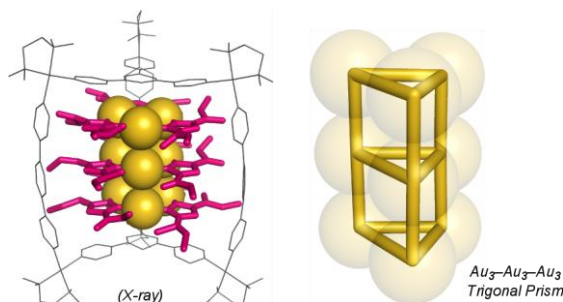


図 8. ナノ内面で合成した $[m \times n]$ 金属イオンクラスター

3-7. 階層的自己組織化によるロッド状集合体の構築(*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9555-9557.)⁶⁾

階層的な自己組織化は、巨大かつ安定な構造を構築するのに重要な手段である。本研究では、p 共役 7 重集積体を単位構造として、さらに自己組織化させる新しい多段階自己組織化を検討した(図 9)。ピラー状配位子に柔軟な側鎖を導入して錯体の水溶性を向上させると、 π 共役 7 重集積体は 1 次的に集合し、高濃度では平均して 16 分子が集積した 112 枚の芳香族分子が 1 次元集積した集合体が得られることがわかった。



図 9. 新しい $[m \times n]$ 階層的自己組織化

3-8. 結晶性分子フラスコ内部での有機亜鉛試薬の反応(*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 5750-5752.)⁸⁾

トリス(4-ピリジル)トリアジン配位子(TPT)、 ZnI_2 および 2-ホルミルトリフェニレンから細孔性ネットワーク錯体を合成することに成功し、X 線結晶構造解析から、ホルミル基が錯体細孔のナノ内面に配向した構造であることが分かった。

この錯体を有機亜鉛試薬($ZnMe_2$, $ZnEt_2$)の溶液に浸したところ、ナノ内面におけるアルデヒドへの求核付加反応が進行した。反応は単結晶性を維持したまま室温で進行し定量的に付加体を与えることがわかった。さらに、X 線結晶構造解析により、ジメチル亜鉛付加体の構造を直接観測することに成功した(図 10)。

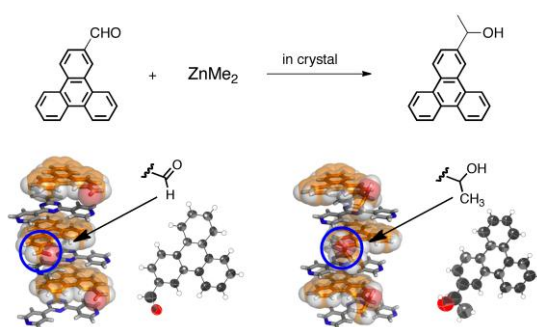


図 10. X線結晶構造解析による単結晶内有機亜鉛試薬反応の直接観測

3-9. フラーレンや小分子を吸収する結晶性スポンジ(*Nature Chem.*, 2010, 2, 780-783.)⁹⁾

$\text{Co}(\text{SCN})_2$ と3座トリアジン配位子 TPT から正八面体型 M_6L_4 錯体が無限に3次元配列したネットワークケージ単結晶を得ることに成功した(図 11)。X線結晶構造解析よりこの錯体は、 $\text{Co}(\text{II})$ イオンを頂点とする正八面体型 M_6L_4 ユニットが各頂点を共有しながら3次的に連結した構造を有することがわかった。この錯体を TTF など小分子ゲストの溶液に浸すと、結晶性を保ちながら M_6L_4 ケージのなすナノ内面に規則正しくゲストを包接できることが結晶構造解析から分かった。また、この細孔性錯体は M_6L_4 ユニットに囲まれた空間に M_{12}L_8 及び $\text{M}_{12}\text{L}_{24}$ の構成要素から成る巨大な立方八面体構造のナノ内面を有する。この空間にはフラーレン C_{60} や C_{70} が大量に包接されることが分かった。フラーレンの飽和溶液に結晶を浸すだけで最大 35 重量%まで単結晶内に取り込むことが出来た。さらに、 C_{60} と C_{70} の混合溶液からは C_{70} が選択的に結晶内に取り込まれることも分かった。

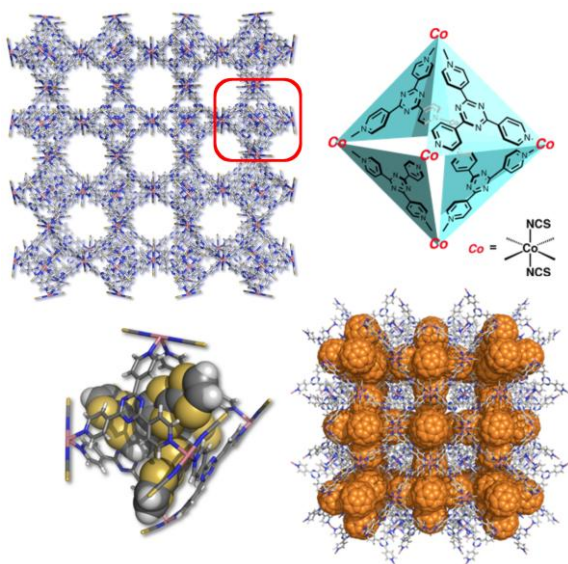


図 11. ネットワークケージの結晶構造(上)と TTF(左下)や C_{60} (右下)を取り込んだ錯体の構造

3-10. Diels-Alder 反応活性を抑制するネットワーク状のナノ内面(*Angew. Chem.Int. Ed.*, 2010, 49, 8912-8914.)¹⁵⁾

$\text{Co}(\text{SCN})_2$ とトリス(3-ピリジル)トリアジン配位子 *m*-TPT の組み合わせを用いると、ナノ内面を有

する M_6L_4 分子カプセルが 3 次元的にネットワーク化した錯体が得られた (図 12)。このナノ内面は、結晶化に用いた溶媒分子をゲストとして内包することが X 線結晶構造解析から分かった。熱量・質量分析により、このゲストは 200 °C という高温でも安定に内包されていた。さらに、シクロペンタジエンをカプセル内に包接すると、加熱条件下においても Diels–Alder 反応による 2 量化が抑制されることが X 線結晶構造解析からわかった。

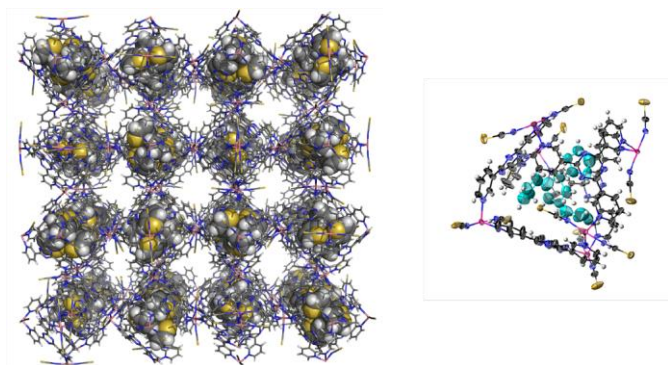


図 12. ネットワーク状ナノ内面の構造(左)とシクロペンタジエンを安定包接したナノ内面の ORTEP 図(右)

§4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

藤田 誠グループ

- (1) C. Dolain, Y. Hatakeyama, T. Sawada, S. Tashiro, and M. Fujita, "Inducing α -Helices in Short Oligopeptides through Binding by an Artificial Hydrophobic Cavity", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 5564-5565, 2010 (10.1021/ja100585w)
- (2) T. Sawada and M. Fujita, "A Single Watson-Crick G·C Base Pair in Water: Aqueous Hydrogen Bonds in Hydrophobic Cavities", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 7194-7201, 2010 (10.1021/ja101718c)
- (3) T. Murase, K. Otsuka, and M. Fujita, "Pair-wise Selective Formation of Aromatic Stacks in a Coordination Cage", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 7864-7865, 2010 (10.1021/ja103109z)
- (4) Q.-F. Sun, J. Iwasa, D. Ogawa, Y. Ishido, S. Sato, T. Ozeki, Y. Sei, K. Yamaguchi, and M. Fujita, "Self-Assembled $M_{24}L_{48}$ Polyhedra and Their Sharp Structural Switch upon Subtle Ligand Variation", *Science*, **328**, 1144-1147, 2010 (10.1126/science.1188605)
- (5) S. Horiuchi, Y. Nishioka, T. Murase, and M. Fujita, "Both [2+2] and [2+4] additions of inert aromatics via identical ternary host-guest complexes", *Chem. Commun.*, **46**, 3460-3462, 2010 (10.1039/c003191g)

- (6) Y. Yamauchi, Y. Hanaoka, M. Yoshizawa, M. Akita, T. Ichikawa, M. Yoshio, T. Kato, and M. Fujita, "m $\times$ n Stacks of Discrete Aromatic Stacks in Solution", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 9555-9557, 2010 (10.1021/ja103180z)
- (7) M. Ikemi, T. Kikuchi, S. Matsumura, K. Shiba, S. Sato, and M. Fujita, "Peptide-coated, Self-assembled M₁₂L₂₄ Coordination Spheres and Their Immobilization onto an Inorganic Surface", *Chem. Sci.*, **1**, 68-71, 2010 (10.1039/c0sc00198h)
- (8) K. Ikemoto, Y. Inokuma, and M. Fujita, "The reaction of organozinc compounds with an aldehyde within a crystalline molecular flask", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5750-5752, 2010 (10.1002/anie.201002053)
- (9) Y. Inokuma, T. Arai, and M. Fujita, "Networked molecular cages as crystalline sponges for fullerenes and other guests", *Nature Chem.*, **2**, 780-783, 2010 (10.1038/nchem.742)
- (10) Y. Yamauchi and M. Fujita, "Self-assembled cage as an endo-template for cyclophane synthesis", *Chem. Commun.*, **46**, 5897-5899, 2010 (10.1039/C0CC00963F)
- (11) T. Murase and M. Fujita, "Pericyclic reactions in an aqueous molecular flask", *Chem. Rec.*, **10**, 342-347, 2010 (10.1002/tcr.201000027)
- (12) T. Osuga, T. Murase, K. Ono, Y. Yamauchi, and M. Fujita, "[m $\times$ n] Metal Ion Arrays Templated by Coordination Cages", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 15553-15555, 2010 (10.1021/ja108367j)
- (13) T. Murase, S. Horiuchi, and M. Fujita, "Naphthalene Diels-Alder in a Self-Assembled Molecular Flask" *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2866-2867, 2010 (10.1021/ja9107275)
- (14) T. Kikuchi, S. Sato, and M. Fujita, "Well-Defined DNA Nanoparticles Templated by Self-Assembled M₁₂L₂₄ Molecular Spheres and Binding of Complementary Oligonucleotides", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 15930-15932, 2010 (10.1021/ja108334g)
- (15) Y. Inokuma, S. Yoshioka, and M. Fujita, "A Molecular Capsule Network: Guest Encapsulation and Control of Diels-Alder Reactivity", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 8912-8914, 2010 (10.1002/anie.201004781)
- (16) K. Ohara, Y. Inokuma, and M. Fujita, "Photosensitizing Porous Coordination Network: The Catalytic, Z to E One-way Photo-isomerizations of Stilbenes in the Pore" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5507-5509, 2010 (10.1002/anie.201001902)
- (17) K. Suzuki, K. Takao, S. Sato, and M. Fujita, "The Precise Synthesis and Growth of Core-Shell Nanoparticles within a Self-Assembled Spherical Template"

Angew. Chem. Int. Ed., 50, in press, 2011 (10.1002/anie.201006965)

加藤晃一グループ

- (18) M. Yagi-Utsumi, K. Matsuo, K. Yanagisawa, K. Gekko and K. Kato,
“Spectroscopic characterization of intermolecular interaction of amyloid
 β promoted on GM1 micelles”, *International Journal of Alzheimer’s Disease*,
2011, 925073 (2011), DOI:10.4061/2011/925073

加藤立久グループ

- (19) Y. Maeda, S. Sato, K. Inada, H. Nikawa, M. Yamada, N. Mizorogi, T. Hasegawa,
T. Tsuchiya, T. Akasaka, T. Kato, Z. Slania and S. Nagase, "Regioselective
Exohedral Functionalization of La@C₈₂ and its
1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadiene and Adamantylidene Adducts", *Chem. Eur.
J.*, 16, pp. 2193-2197(2010). (DOI: 10.1002/chem.200902512)
- (20) A. Ito, K. Hata, K. Kawamoto, Y. Hirao, K. Tanaka, M. Shiro, K. Furukawa and
T. Kato, " *para*-Phenylene-Bridged Spirobi(triarylamine) Dimer with Four
Perpendicularly Linked Redox-Active π Systems", *Chem. Eur. J.*, 16, pp.
10866-10878(2010). (DOI: 10.1002/chem.201000848)
- (21) Y. Takano, M. O. Ishitsuka, T. Tsuchiya, T. Akasaka, T. Kato, and S. Nagase,
" Retro-reaction of singly bonded La@C₈₂ derivatives", *Chem. Commun.*, 46, pp.
8035-8036(2010). (DOI: 10.1039/C0CC03005H, Communication)

(4-4) 知財出願

①平成22年度特許出願件数(国内 0 件)

②CREST 研究期間累積件数(国内 2 件)