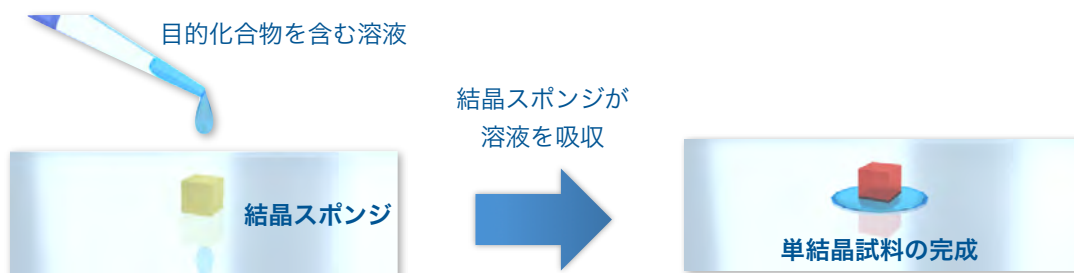


試料の結晶化を必要としないまったく新しい単結晶X線構造解析法

結晶スポンジ法



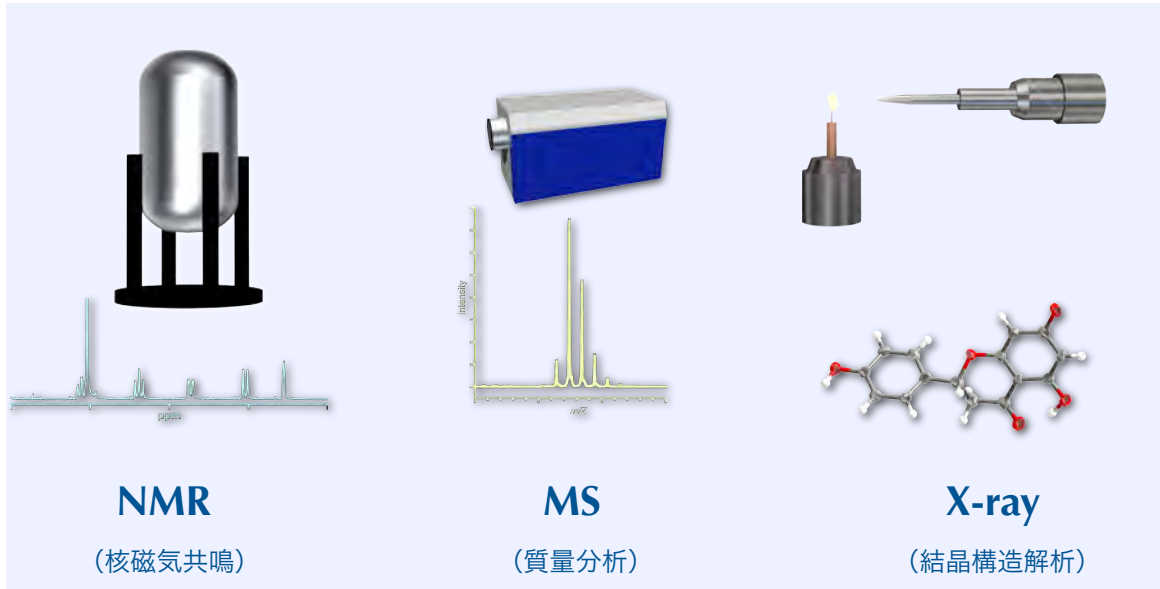
東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻

藤田 誠

化学の歴史において、その革新的な発見の裏には必ずと言っていいほど

分子構造解析法の躍進があった

分子の構造を解析する装置



合成研究者の「三種の神器」

結晶化の壁：X線結晶構造解析の「100年問題」

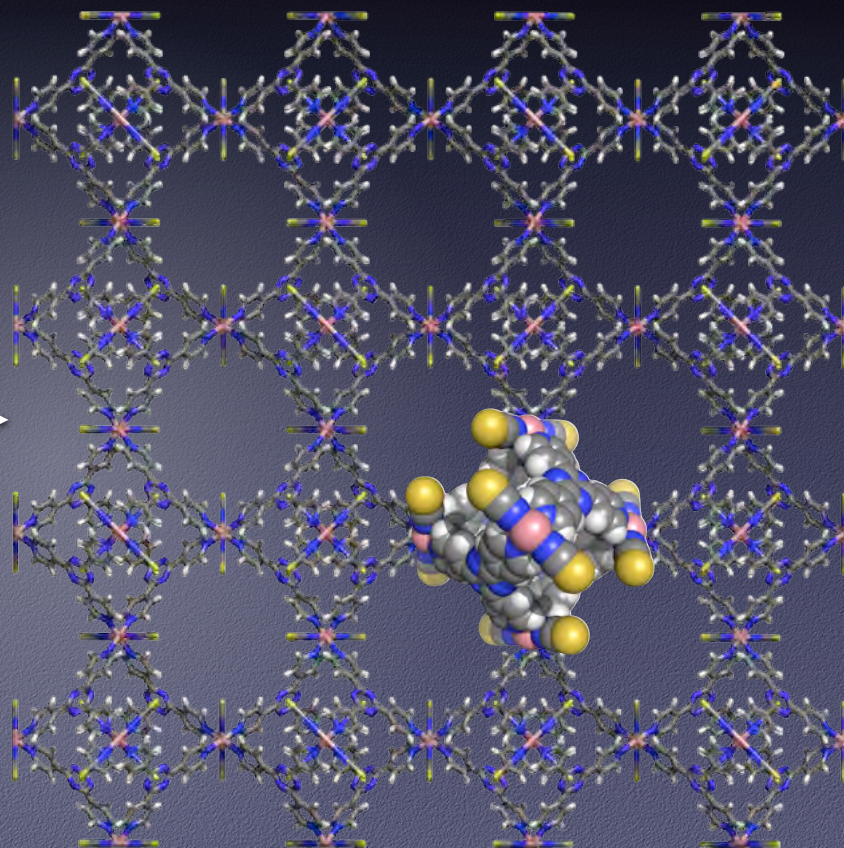
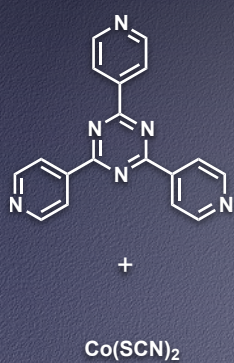
周期配列がないと、原理的にX線構造解析は不可能



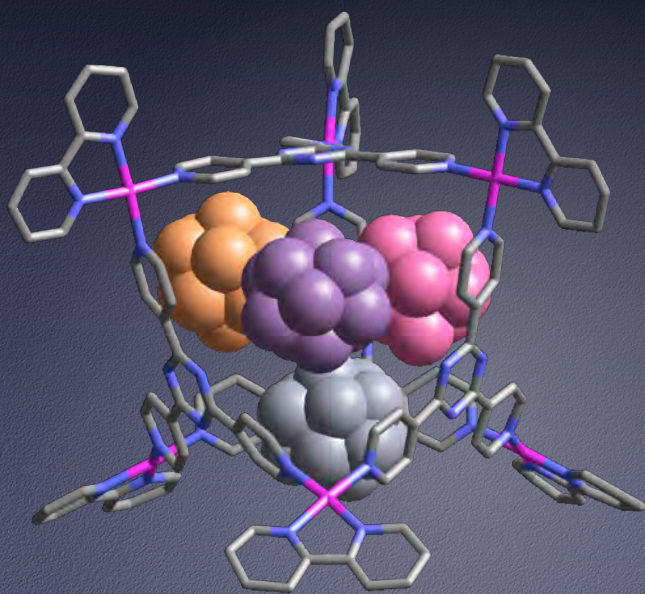
結晶作成実験の現場：「仕込んで祈る」の繰り返し...

M₆L₄ ネットワーク化ケージ

(80% が空隙)



Y. Inokuma, T. Arai, and M. Fujita *Nature Chem.* **2010**, *2*, 780



(X-ray)

Self-assembly of M₆L₄ (*Nature* 1995)

Ship-in-a-bottle synthesis (*JACS* 2000)

[2+2]Photoaddition (*Angew. Chem. IE* 2002)

Ferrocene electrochemistry (*JSCS* 2002)

[2+2]Cross-photoaddition (*JACS*, 2003)

Intermolecular spin-spin interaction (*JACS*, 2004)

Alkane photooxidation (*JACS*, 2004)

AND/OR bimolecular recognition (*JACS*, 2004)

Sequence selective peptide inclusion (*JACS*, 2005)

A molecular ice (*JACS*, 2005)

Unusual Anthracene Diels-Alder (*Science*, 2006)

In-situ X-ray of an unsaturated metal (*JACS*, 2006)

Radical photoaddition (*Angew. Chem. IE*, 2007)

Intermolecular photoaddition (*Angew. Chem. IE*, 2008)

Asymmetric [2+2] (*JACS*, 2008)

Energy transfer via exciplex (*JACS*, 2009)

Naphthalene Diels-Alder (*JACS*, 2010)

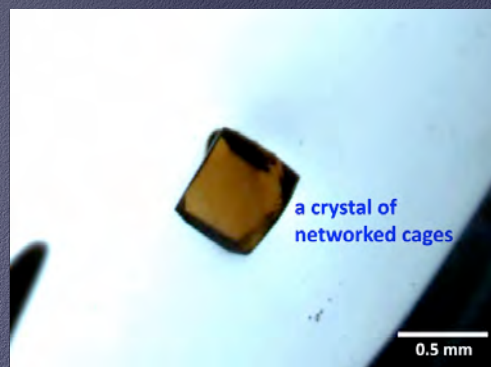
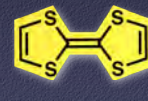
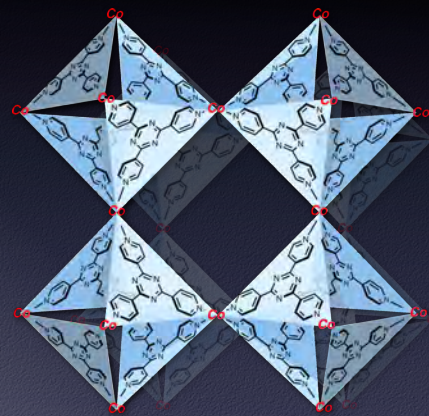
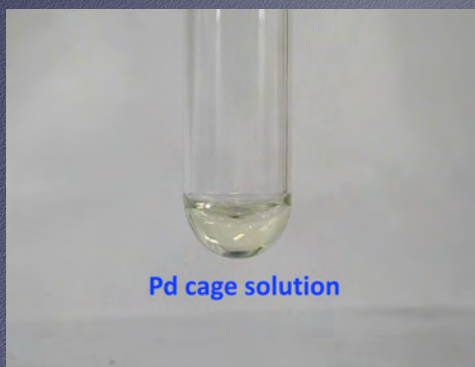
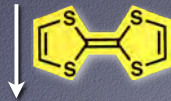
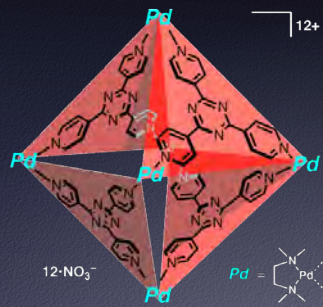
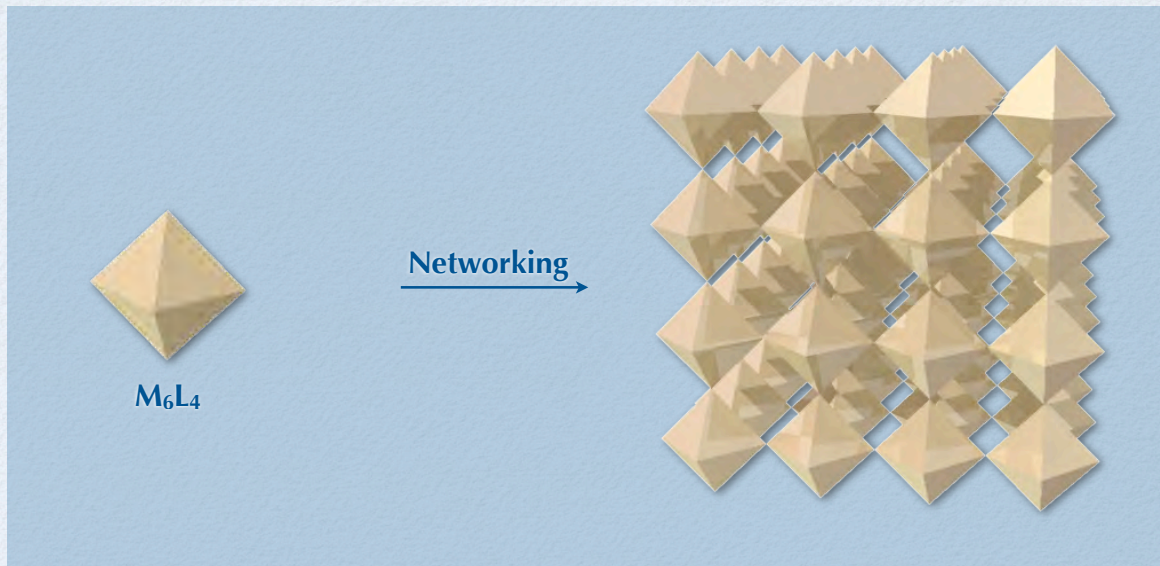
Ru(II)-Ru(II) reactivity control (*JACS*, 2011)

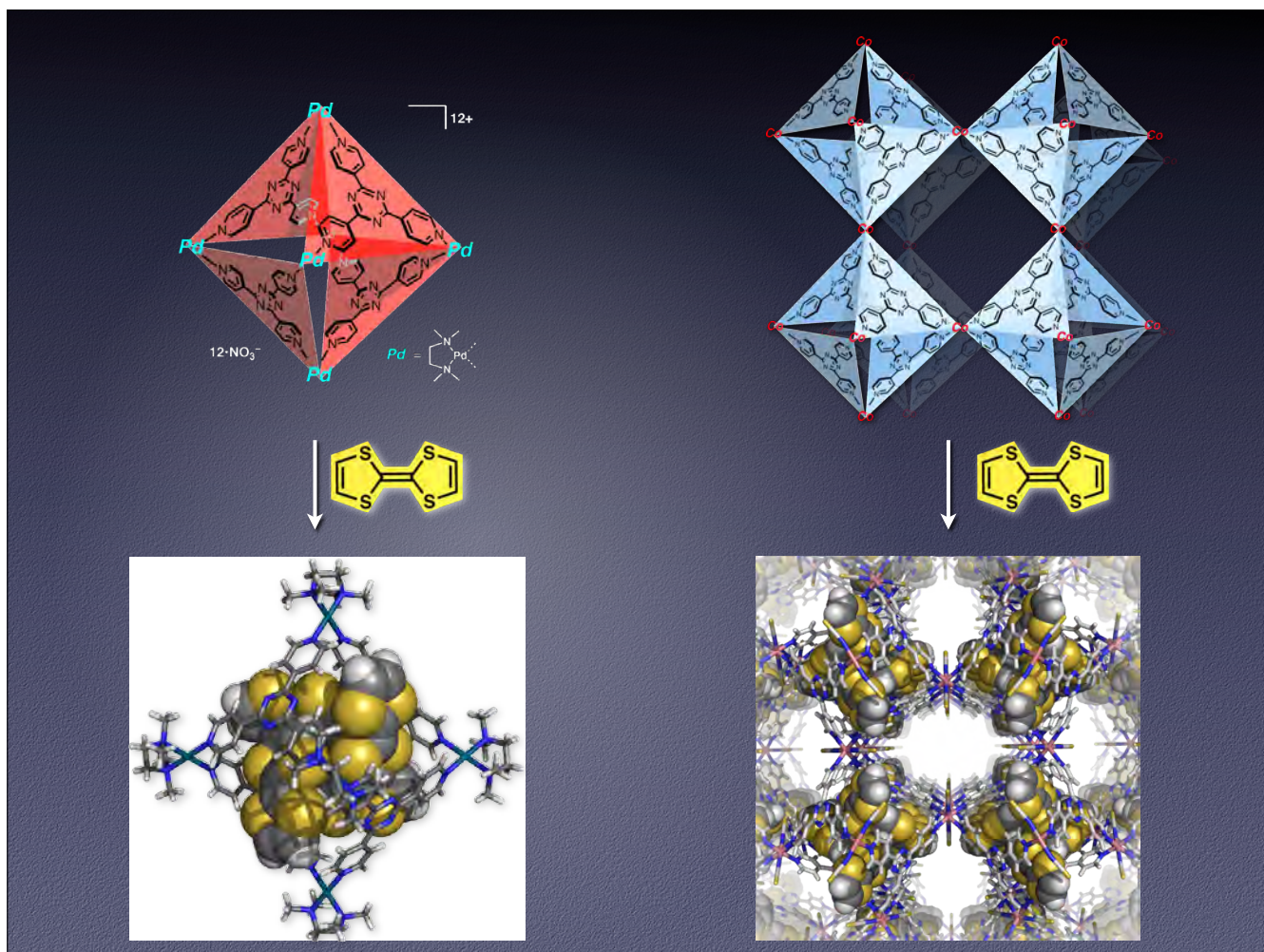
Organometallic transformation (*Angew. Chem. IE*, 2012)

Alkene twist via encapsulation (*JACS*, 2012)

Noncovalent tailoring of binding properties (*JACS*, 2013)

- 空間を介して液相と固相が等価になる -



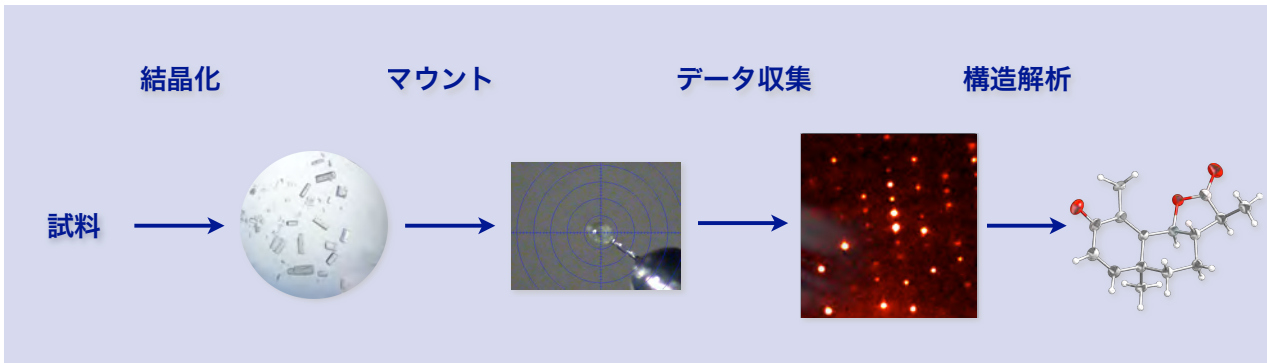


結晶化を必要としないX線結晶構造解析

Nature **2013**, 495, 461 (3/28号)

- 発表数日後に、Nature誌 “Most-read-article” (過去一ヶ月)で1位にランクイン
- “Taking the crystals out of X-ray crystallography” (News in *Nature*)
- “X-ray crystallography: One size fits most” (News and Views in *Nature*)
- “Crystal-free crystallography” (*C & E News*)
- “Molecular cages to end crystallization nightmare” (*Chemistry World*)
- 「ナノグラムの油状試料もなんのその！ 結晶に封じ込め分子構造を一発解析！」 (*Chem-Station*)

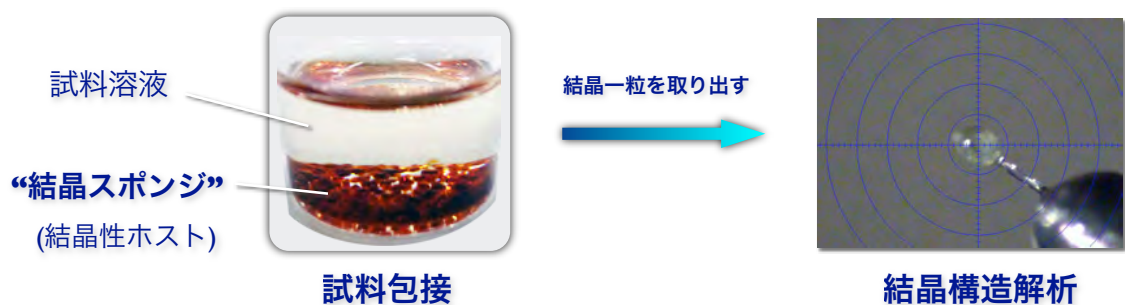
X線結晶構造解析のプロトコル



結晶化は忍耐、運、時間を要するたいへんな作業

そもそも結晶化しない化合物（液状化合物など）には適用できない

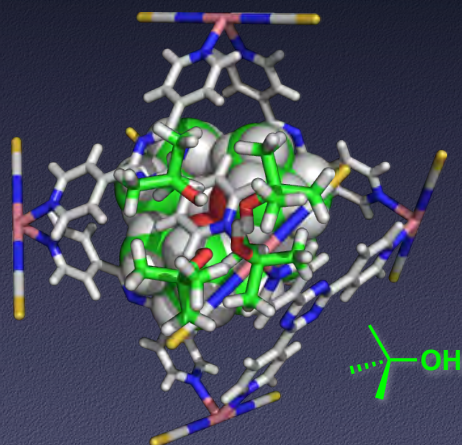
「結晶スポンジ法」



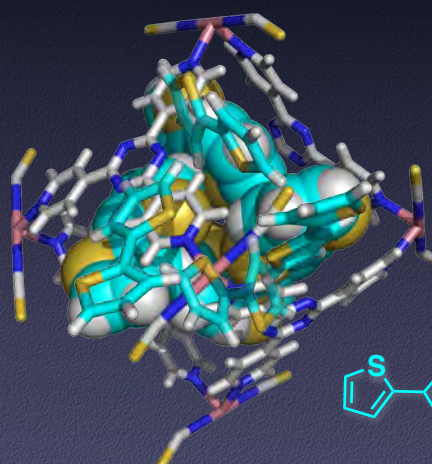
試料の結晶化は不要

- 空間を介して液相と固相が等価になる -

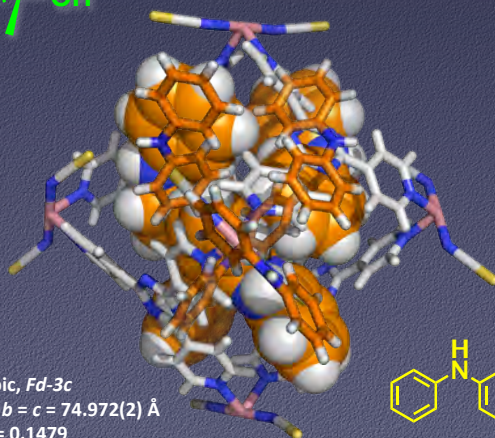
「溶液化学の可視化」



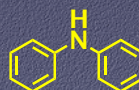
tetragonal, $I4/m$
 $a = b = 26.6554(12)$
 $c = 37.700(3) \text{ \AA}$
 $R_1 = 0.1637$



tetragonal, $P4_2/mnm$
 $a = b = 26.580(8)$
 $c = 36.273(11) \text{ \AA}$
 $R_1 = 0.1108$

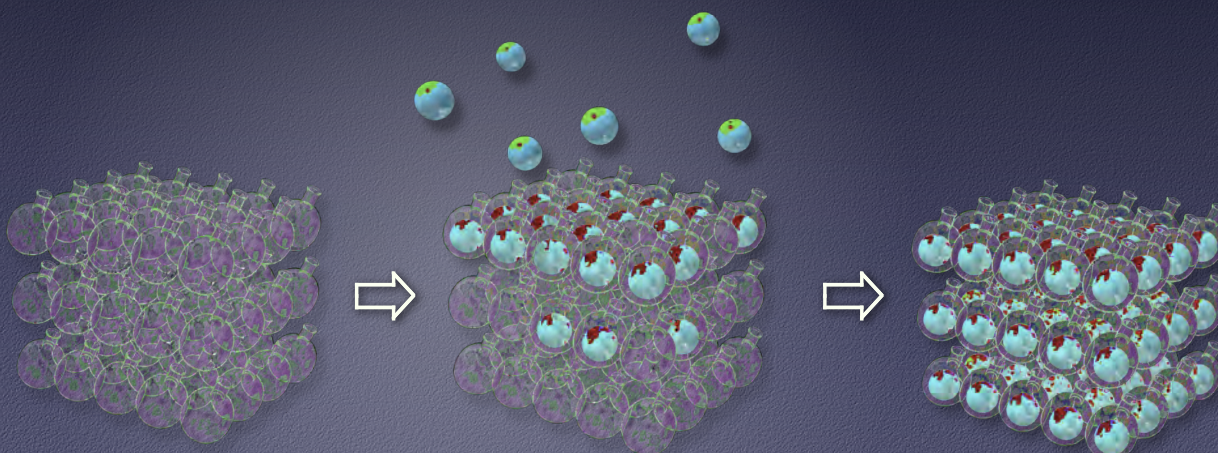


cubic, $Fd-3c$
 $a = b = c = 74.972(2) \text{ \AA}$
 $R_1 = 0.1479$



結晶スポンジ法の原理

「結晶化した空間」に基質を流し込む

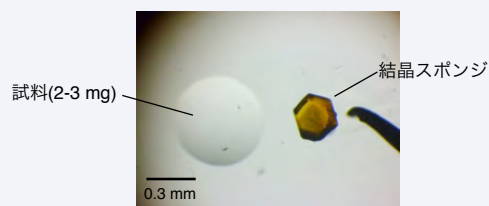


X線結晶構造解析の「100年問題」を解決

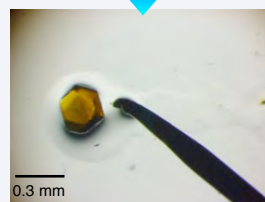
X線結晶解析の革命

- 試料の結晶化が不要、そもそも結晶性である必要性がなくなった

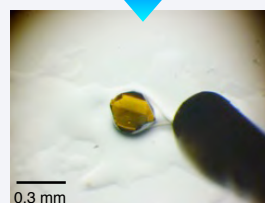
① 結晶スポンジ1粒を取り出す



② 1滴の液体試料に触れさせる

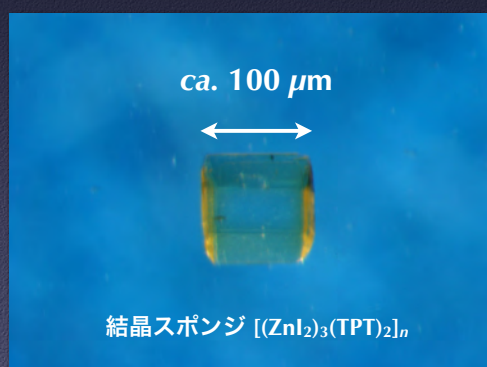


③ 結晶を取り出し、X線測定



self-assembling systems

ナノ - マイクログラムスケール結晶構造解析



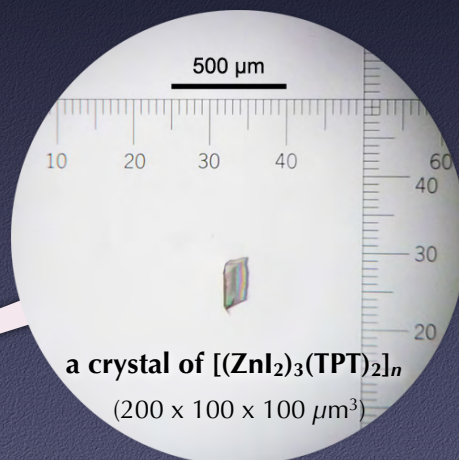
一粒の結晶 で十分！

100 x 100 x 100 μm^3 角の結晶が吸蔵できるゲストの量：

最大で **たったの 0.5 μg**

ナノ - マイクログラムスケール結晶構造解析

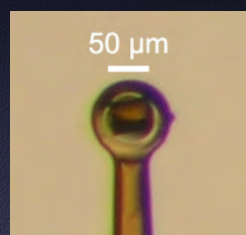
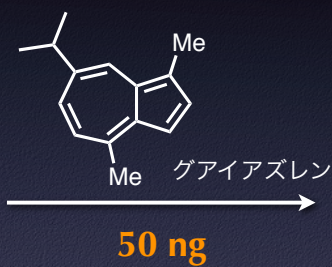
試料溶液
 $\leq 1 \mu\text{g}/50 \mu\text{L}$



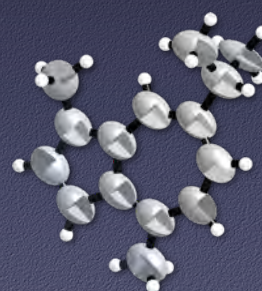
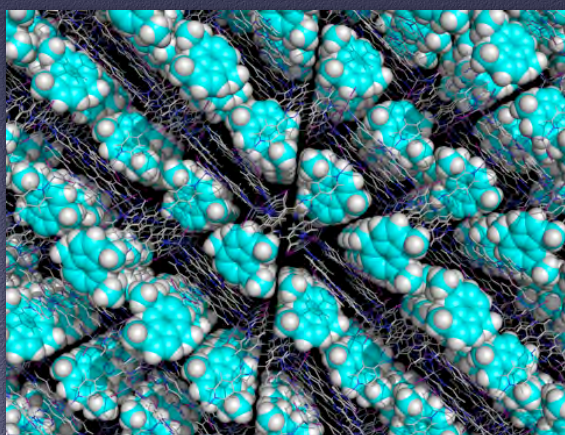
a crystal of $[(\text{ZnI}_2)_3(\text{TPT})_2]_n$
($200 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3$)

ca. 0.5~1.0 μg のゲストが必要

ナノグラムスケール結晶構造解析



ホスト結晶サイズ
50 x 38 x 30 μm

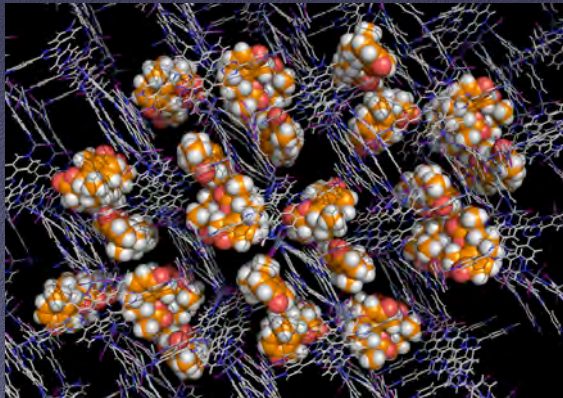


50 ng 試料から得られた
X線結晶構造

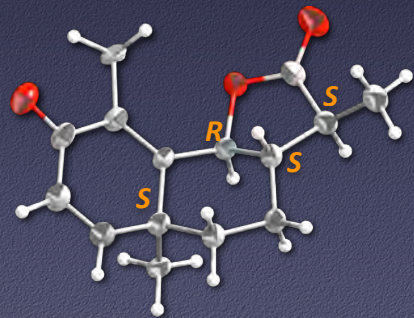
ホスト骨格の異常分散を利用して「絶対配置」の決定ができる



サントニン
(駆虫剤)



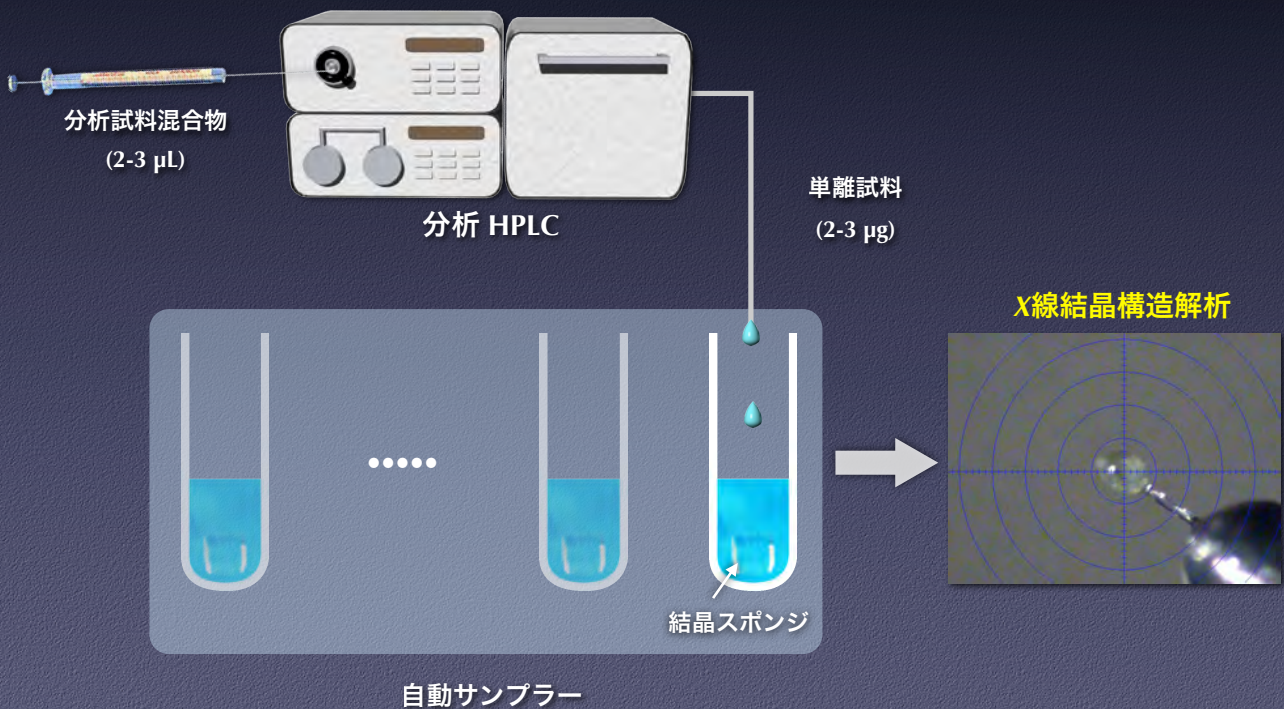
5 μg 試料から得られた
X線結晶構造



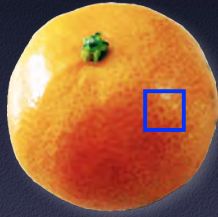
monoclinic, $P2_1$
 $a = 32.866(5)$, $b = 14.853(2)$, $c = 34.850(6)$ Å
 $\beta = 105.848(2)$
 $R_1 = 0.0933$, $wR_2 = 0.2082$, GOF = 1.153.
Guest occupancy: ~100%

Flack parameter 0.092 (18)

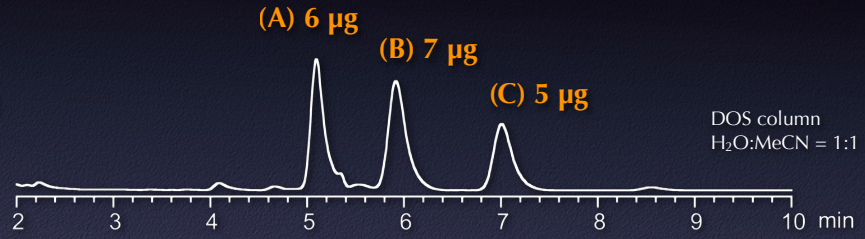
LC-SCD 分析



LC-SCD 分析



オレンジの皮
100 mg

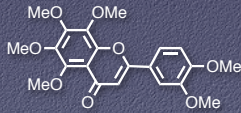
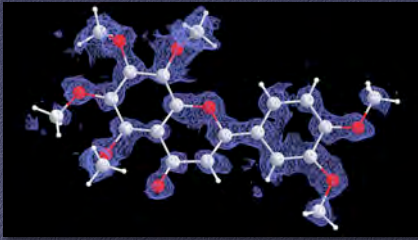


結晶への吸蔵

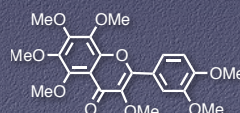
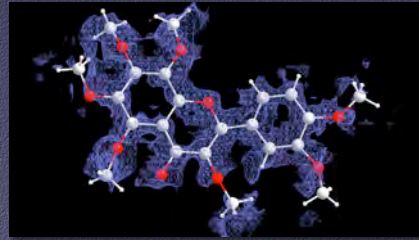
(A)

(B)

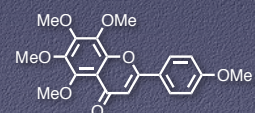
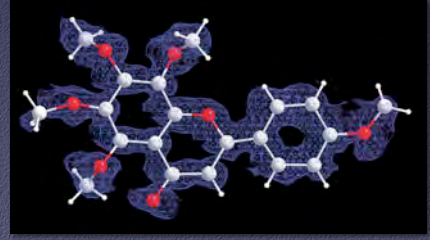
(C)



nobiletin



HMF(heptamethoxyflavone)



tangeritin

産業界での応用例

創薬、プロセス化学研究の加速

代謝化合物の構造決定（動態実験回数的大幅減少）

大量検体のハイスループット合成における構造決定（特に絶対配置の決定）

新規プロセス開発、品質管理における不純物構造決定

天然医薬の構造決定

食品科学研究の加速

調味料、加工食品、原材料の不純物構造決定

天然健康食品リード化合物の構造決定

品種改良研究の大幅スケールダウン

香料研究の加速

痕跡量香り成分の構造解析

農薬、化粧品、有機合成関連 科学捜査

微量化合物の構造解析に対するニーズ
は書き出したらきりが無い



世界中のX線装置保有台数を

「5,625台」（現行）を「20,187台」（現行のNMR保有台数）まで引き上げる



合成研究の「常識」が変わる。
研究スタイルが劇的に変化する。

- ・ 結晶スポンジ法Nature誌発表 (2013年3月末)
- ・ 国内外 >10社よりコンタクト
- ・ 国内外多数の研究者より問い合わせ・共同研究依頼
- ・ 実用化の責任と使命



熟練した研究者による高度な技術を必要とする現状の結晶スポンジ法を

「汎用でUser-Friendlyな手法」

に改良する実用化研究に着手したい

- ・ いわゆる「死の谷」がほとんど存在しない。
 - ・ 分析技術は「研究室」も「現場」も同じ。
 - ・ コストの壁が存在しない。

実用化の勝算あり

X線結晶構造解析の「100年問題」を解決

今後「100年間」の合成研究を革新

Change the game!

Picture by Y. Inokuma