

論文の内容の要旨

論文題目 Self-Assembly of a Double-Walled Coordination Cage
for Guest-Adaptive Molecular Recognition
(二重壁構造を有するかご型錯体の自己集合構築と
ゲスト適応型分子認識)

氏 名 田村 有佳梨

一般に酵素は、触媒活性部位を標的分子を認識可能な孤立空孔と共に有する。基質が空孔に取り込まれると、反応の促進に有利になるよう空孔の構造を変化させる。反応後は生成物を放出し、元の構造に戻る。このサイクルを繰り返すことで、触媒としての機能を果たす。一連のサイクルにおいて、分子認識部位でもある活性部位の構造変化は重要な役割を果たしている。酵素反応に見られる高度な化学システムを人工ホスト分子により達成するためには、分子認識部位を適応的に変化できることが求められる。

しかし、ゲスト分子の包接に伴い分子認識部位である空孔の構造が変化する人工ホスト分子の構築は容易ではない。柔軟な構造を単純に組み込む方法では、多くの場合空孔が潰れた構造を与え、分子包接能を発現できない。そこで、動的な分子認識が多孔性結晶にて実現されていることに着目した。多孔性結晶はインターロック構造を有する多重壁構造により半柔軟な構造となっており、空孔が完全に潰れることを防ぎながらもゲスト分子に応じた空孔を創出できる。

本研究では、動的なインターロック型多孔性結晶に着想を得て、空孔拡張を伴って有機小分子を包接する多重壁構造を有するインターロック型かご型錯体を構築した。さらに、この多重壁構造を有するかご型錯体は逐次的な包接挙動など動的な分子認識挙動を示した。

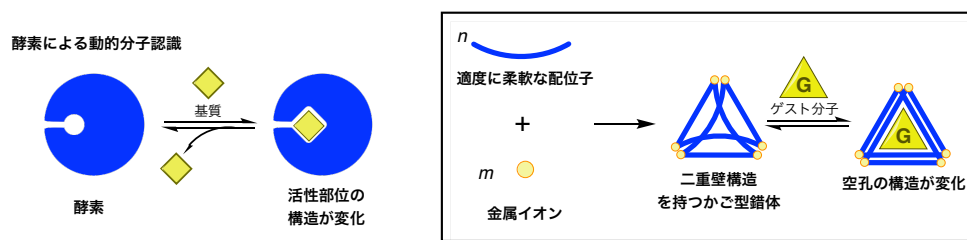


図1 本研究のコンセプト

第二章では、多重壁構造を有するかご型錯体を構築するために、1,3,5-トリフルル-2,4,6-トリメトキシベンゼンを中心骨格にもつ新規三座配位子Lを設計した。この配位子は適度な柔軟性を有する他、分子間で水素結合を形成するため多重壁構造となりやすい。この三座配位子Lとcis位を保護したパラジウム錯体Mを重水・重アセトニトリル混合溶媒中で加熱攪拌すると、速度論的生成物である $(M_3L_2)_2$ 組成の錯体を経て、 $M_{12}L_8$ 組成の錯体が一義的に生成された。単結晶X線構造解析により、この錯体は配位子が高度に絡まった八の字結び目型構造をもち、2枚の配位子による二重の壁に囲まれた空孔をもつ切頂四面体状のインターロック型のかご型錯体であることがわかった (図2a, b)。錯体全体では S_4 の対称性を有し、各種NMR及びESI-MSの結果から溶液中でも同様の構造を取っていることが確認された。外側の配位子と内側の配位子の間には、メトキシ基(図2c)を介した水素結合が多く観測された。かご型錯体の合成において、速度論的に生成される $(M_3L_2)_2$ 組成の錯体も多重壁構造を有するインターロック型構造であり、この配位子が多重壁構造を形成しやすいことを示している。

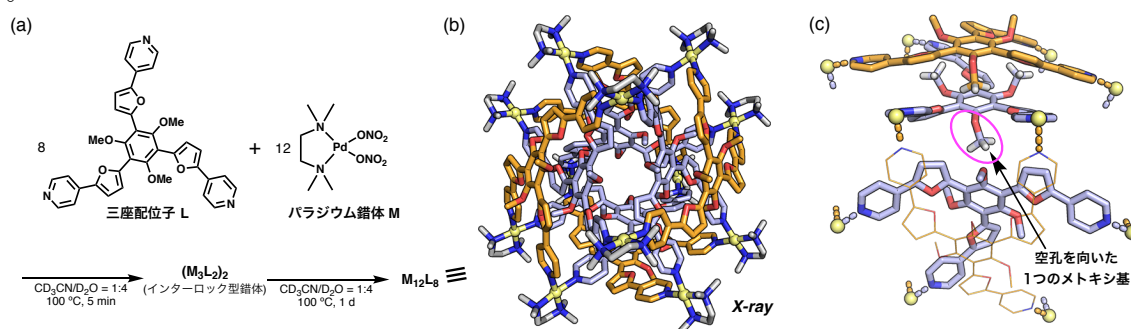


図2 (a) 二重壁構造を有するかご型錯体の合成スキーム及び(b) 結晶構造、(c) 結晶構造におけるメトキシ基の配置

第三章では、第二章で構築したかご型錯体の分子認識能を検討し、ゲスト分子の包接に伴う空孔の構造変化について調べた。四塩化炭素 (100 当量) をこのかご型錯体の $CD_3CN/D_2O = 1:4$ 溶液に懸濁し、室温で10分間攪拌すると、 1H NMRのシグナルが変化した (図3a-c)。特に、空孔を向いたメトキシ基の低磁場シフトが顕著であった。これは四塩化炭素の包接に伴いこのメトキシ基の位置が変化したことを意味する。単結晶X線構造解析により、四塩化炭素の包接前後の結晶構造を比較すると、かご型錯体全体の体積はほぼ同じにも関わらず、空孔の体積は2倍以上に拡張されていた (図3d, e)。このことから、空孔周辺の内側の構造が特に拡張されたといえる。インターロック型構造によりつながった外側の構造が少しずつ構造変化することで、その積算により空孔周辺の大きな構造変化を可能にしていた。このかご型錯体は密閉された構造であるにも関わらず内部の空孔は分子認識能を保持しており、元々の空孔の体積よりも大きなゲスト分子も包接した。

パラジウムを白金に換えた、強固な二重壁かご型錯体を用いた包接実験により、結合を切ることなく小さな入口を拡張させながらゲスト分子を中に包接することを明らかにした。

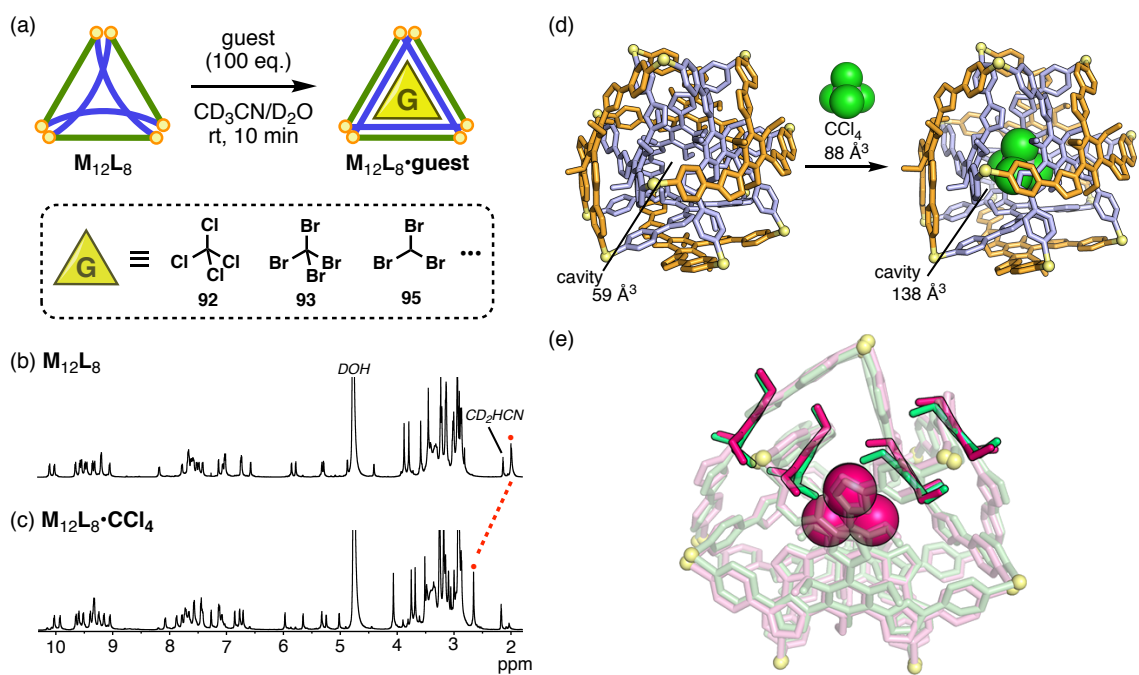


図3 (a) 包接実験のスキーム及びゲスト分子例（数字は包接率）、(b) $M_{12}L_8$ かご型錯体、(c) 包接錯体 $M_{12}L_8 \cdot CCl_4$ の 1H NMRスペクトル（500 MHz, 300 K, $CD_3CN/D_2O = 1:4$ ）包接前後の結晶構造の(d) 比較、(e) 重ね合わせ（緑：包接前、ピンク：包接後）

第四章では、このかご型錯体の示す、密閉された構造の入口におけるゲスト適応性について示した。分子の大きさと包接速度の関係について定性的・定量的に比較し、より小さい分子が速く包接されることを明らかにした。これは、第三章において示された、密閉されたかご型錯体の小さな入口の拡張を伴うというゲスト包接の過程を支持するものである（図 4a）。さらに、二重壁構造により錯体の入口と空孔との間の狭い通路が生じ、ゲスト分子が通過する際には自由度が制限される。これを利用して、ゲスト分子の構造的な自由度に応じた分子認識が可能となった。

ゲスト分子として四塩化炭素と四臭化炭素を選択すると、小さい四塩化炭素のほうが速く包接され、一方で包接錯体は四臭化炭素のほうが安定であった。これらの差を利用することで、複数のゲスト分子共存下での逐次的な包接挙動の発現を達成した。かご型錯体の溶液にそれぞれ 100 当量の四塩化炭素と四臭化炭素を同時に加えたところ、まず四塩化炭素がすみやかに包接された。その後 1 時間かけて四臭化炭素に置き換わった（図 4b, c）。いずれのゲスト分子も単独では 10 分以内に高い包接率で包接されるにもかかわらず、このような逐次的な包接挙動が観測されたのは、両者のゲスト分子の包接に関する速度論的・熱力学的な差を反映したからである。

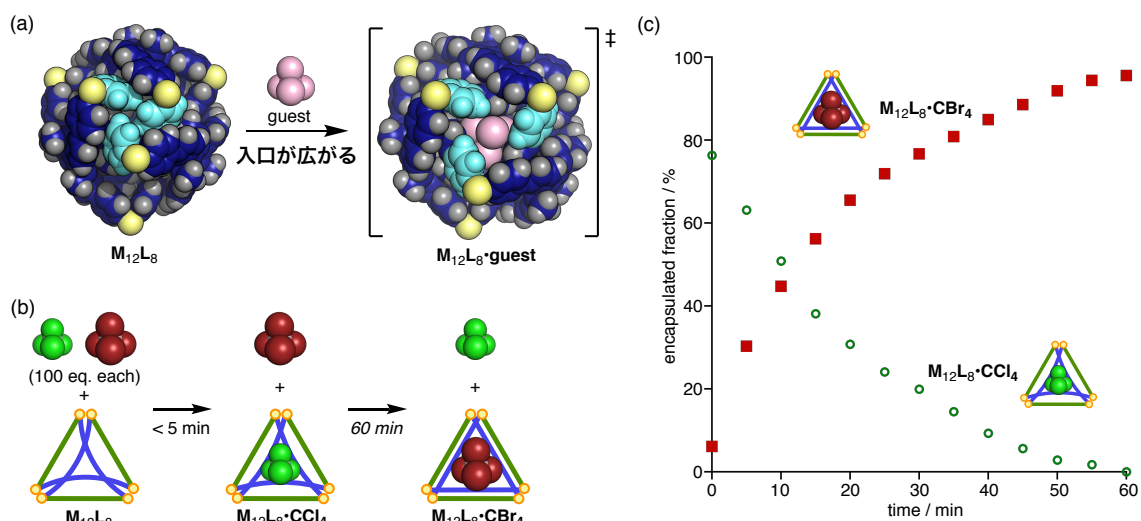


図4 (a) ゲスト分子の包接過程のイメージ図、(b) 2種類のゲスト共存下での包接実験のスキーム、(c) CCl_4 及び CBr_4 の包接率（溶液中に存在するかご型錯体の総量を100%とした。）

第五章では、ゲスト適応型分子認識の概念をハイスループット共結晶化法に適用した。近年幅広い分野において有機微量成分の構造解析の需要が高まっている。単結晶 X 線構造解析法は分子の立体構造まで決定できる手法として有用であるが、単結晶試料が必要であり、従来は結晶化条件探索に多くの試料を必要としていた。本章では、タンパク質の結晶化条件探索に広く用いられるハイスループット法と古典的な共結晶化法を組み合わせることにより、X 線構造解析のための新たな単結晶作成スクリーニング手法を開発した。標的試料（ゲスト分子）と共結晶化剤（ホスト分子）からなる質の良い共結晶を得るためには、両者の構造がうまくかみ合うことが求められる。ハイスループット法によりホスト分子をスクリーニングすることで、ゲスト分子の構造に応じて適したホスト分子を容易に決定することができた。また、自動分注装置を用いて結晶化条件探索を行うことにより、必要なゲスト分子の量をマイクログラムスケールに抑えた。この手法をアルカロイド 1 種及びカルボン酸 3 種に適用した結果、その立体構造を 210–530 μg の試料で決定することができた。

本博士論文では、適度に柔軟で多重壁構造を形成可能な新規有機配位子を設計し、金属錯体との自己集合により二重壁構造を有する新規かご型錯体を構築した。このかご型錯体は、空孔の適応的な拡張を伴う分子認識を示した。また、包接速度と包接錯体の安定性の差を利用し、分子の大きさに応じた逐次的な包接・交換を達成した。本研究で示されたように、二重壁構造は動的な分子認識挙動をもつホスト分子の新たな設計指針となる。ゲスト分子とともに反応剤を空孔内に閉じ込めることが可能となれば、触媒としての活用が期待される。ゲスト分子の自由度による分子認識を組み合わせることが可能となれば、包接された特定の分子について反応を進行させる酵素のようなホスト分子になると考えられる。