

重要な疾患の治療薬開発のための疾患由来生体内反応機構の解明を
 目的とする有機三次元複合体の X 線結晶構造解析
**X-Ray Crystallographic Analyses of 3-D Organic Complex for
 Clarification of Biological Molecular Reaction Mechanism for
 Development of Treatment for Important Disease**

梶 飛雄真^a, 川幡 正俊^a, 片桐 幸輔^a, 檀上 博史^a, 戸早 太一^a, 渋田 真裕美^a,
 松村 実生^b, 工藤 まゆみ^b, 東屋 功^a, 山口 健太郎^a, 三浦 圭子^c
 Hyuma Masu^a, Masatoshi Kawahata^a, Kosuke Katagiri^a, Hiroshi Danjo^a, Taichi Tohaya^a,
 Mayumi Shibuta^a, Mio Matsumura^b, Mayumi Kudo^b, Isao Azumaya^a, Kentaro Yamaguchi^a,
 Keiko Miura^c.

^a徳島文理大学香川薬学部, ^bお茶の水女子大学理学部, ^c高輝度光科学研究センター

^aFaculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus, Tokushima Bunri University,

^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Ochanomizu University,

^cResearch & Utilization Division, JASRI/SPring-8

疑似生化学反応への適用を目指した新規三次元複合体と、そのコンポーネントとなる有機低分子の構造解析を微小単結晶を用いた X 線回折によって行った。各コンポーネントは、立体化学に基づいた特徴的な構造を有していた。それらを用いて三次元複合体を構築したところ、非共有結合性の分子間相互作用によって、結晶中で高秩序なネットワーク構造を形成できることが明らかとなった。

The steric structures of the novel 3-D complexes and their various organic components applied to pseudo biochemical reactions were elucidated via micro crystal X-ray analysis. The components have distinguishing structure based on each stereo chemistry. The 3-D complexes form highly ordered network structures via noncovalent interactions in the crystalline state.

背景と研究目的：

現代の医薬品開発において、その医薬品が関わる生体内反応を分子レベルで解明することは、極めて重要である。生体内反応は、たんぱく質を中心とした生体高分子がその中心的役割を担っているが、近年、高度に立体制御された人工の有機化合物を用いた生化学反応の模倣例が幾つか報告されている。

我々の研究グループは、精密に分子設計された有機低分子コンポーネントを組み合わせることで、立体制御されたナノサイズの三次元複合体を自由に構築する汎用技術の開発を

目指している。^{1,2} これにより、生化学反応を模した反応系のスキヤッフールド（足場構造）を自由に構築することができ、医薬品開発における生化学反応の基礎研究の大幅な効率化が期待できる。加えてこのような三次元複合体は、分子レベルで高度な立体特異性が要求されるような、重要な疾患に対する治療薬への応用も可能である。

そこで本研究課題では、様々な構造特性を持つ有機低分子コンポーネントとそれらを組み合わせた三次元複合体を合成し、これまで困難だった微小単結晶を用いた X 線構造解析

によって、その立体構造を明らかにした。

実験：

対象試料の結晶はいずれも数十 μm 程度の大きさであり、実験室 X 線回折装置 (Bruker 社 ApexII など) を用いた場合、構造解析・精密化に十分な回折強度が得られなかった。また試料ごとに多様な組成と格子定数を持つため、その都度、測定条件の最適化を行った。

入射 X 線の波長は 0.7\AA 、測定温度は窒素吹き付け低温装置によって室温 $\sim 100\text{K}$ で最適条件を検討した。回折 X 線の撮影には CCD 検出器 (Rigaku/MSJ Jupiter210) を用い、カメラ長は 150mm または 80mm とした。露光時間は 1 フレーム (振動角 1°) 当たり $10\sim 30$ 秒とし、計 180 フレーム測定した (1 データセット当たり $30\sim 90$ 分で完了)。回折データの処理には、プログラムパッケージ HKL2000 および CrystalClear を用い、初期構造決定および構造精密化には CrystalStructure を用いた。

多くの試料の測定を連続して行うと共に、構造解析結果を分子設計にフィードバックし、類似体を合成することで、置換基修飾やリガンドの違いによる結晶構造の制御を検討した。

結果、および、考察：

1) 有機分子コンポーネントの構造解析

基本的な分子設計を最適化するため、主に芳香族アミドを基本骨格とした様々なコンポーネントを合成し、結晶構造解析を行った。

不斉炭素を有するシンプルな環状芳香族アミド **1** は、結晶中で環状の集合状態をとり、直径約 3.6\AA のキラルなチャンネル構造を形成することがわかった (Fig.1)。

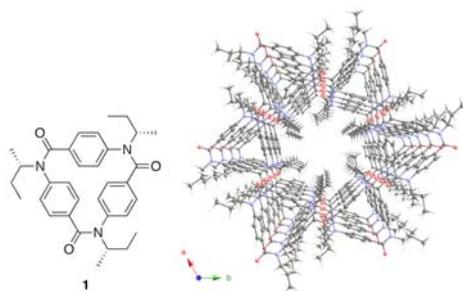


Fig. 1 Crystal structure of **1**. Hexagonal, $P6_3$, $a = b = 28.5652(3)$, $c = 6.4087(1)$ \AA , $V = 4528.7(1)$ \AA^3 , $R_1 = 0.0944$ ($I > 2\sigma I$).

また、より大規模なコンポーネントとして大環状化合物 **2** の結晶構造を解析したところ、この化合物は折れ曲がった環構造をとっており、さらに結晶中ではこれが積層し、分子内に直径約 3.9\AA の比較的大きなチャンネル構造を形成することがわかった (Fig. 2)。

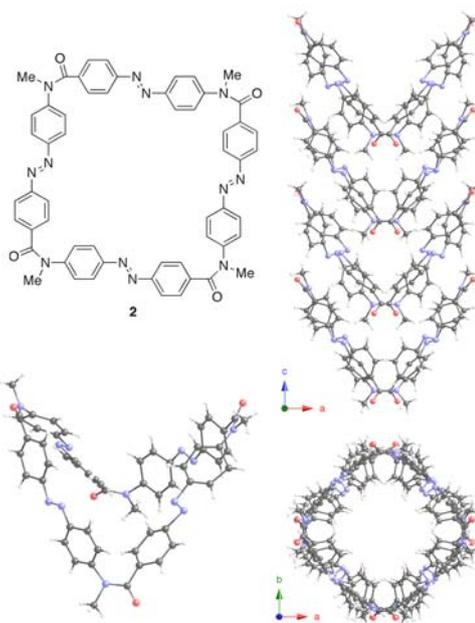


Fig. 2 Crystal Structure of **2**. Tetragonal, $I-4c2$, $a = b = 21.385(1)$, $c = 28.321(1)$ \AA , $V = 12952(1)$ \AA^3 , $R_1 = 0.2440$ ($I > 2\sigma I$).

以上のように、我々が設計したコンポーネントは、ほぼ設計どおりの立体構造をとり、さらに特徴的な結晶構造を形成することが明らかとなった。

2) 三次元複合体の構造解析

次に、金属との複合体形成が可能なコンポーネントを用いて三次元複合体を合成し、結

晶中での構造解析を行った。

スピロボラート型シクロファン **3** は、対称面の双方で分子認識が可能であり、超分子ポリマーを始めとする高次構造構築が期待される。構造解析の結果、**3** はカウンターカチオンを環の中心部に取り込んでいることが確認された (Fig.3)。そこで、類似体 **4** を合成し、イリジウム(III)錯体との共結晶を作成したところ、金属錯体を包接した大規模 (直径約 17 Å) な無限連鎖構造が形成された (Fig.4)。

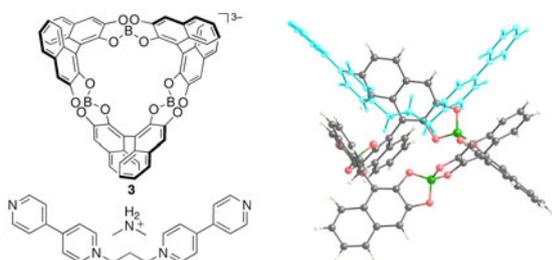


Fig. 3 Crystal structure of **3**. Monoclinic, $P2_1/c$, $a = 15.5722(7)$, $b = 27.351(1)$, $c = 21.8780(9)$ Å, $\beta = 99.142(2)^\circ$, $V = 9199.7(7)$ Å³, $R_1 = 0.1266$ ($I > 2\sigma I$).

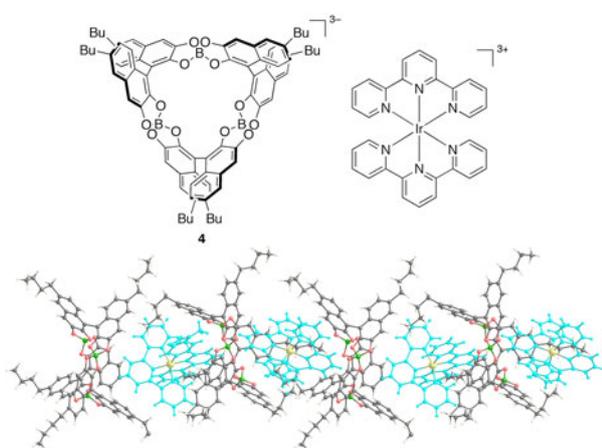


Fig. 4 Crystal structure of **4**. Triclinic, $P-1$, $a=21.70(1)$, $b = 22.61(1)$, $c = 27.010(8)$ Å, $\alpha = 67.78(8)$, $\beta = 73.26(9)$, $\gamma = 68.21(8)^\circ$, $V = 1122(1)$ Å³, $R_1 = 0.1421$ ($I > 2\sigma I$).

以上のように、構造解析結果を分子設計にフィードバックすることにより、ゲスト分子との連鎖構造を含む三次元複合体の構築とその構造解析に成功した。

今後の課題：

現在我々は、これらの構造情報を元にして

様々な形状の有機分子コンポーネントを合成しており、今後はそれらを用いた複合体形成とその生化学反応への適用について、発展的に取り組んでいく必要がある。対象試料において微小単結晶を用いた構造解析が有効であることが確かめられたので、今後とも放射光による回折実験の実施を検討していきたい。

参考文献：

1. H. Masu, M. Tominaga, K. Katagiri, T. Kato, I. Azumaya, *CrystEngComm*, 2006, 578–580.
2. H. Masu, K. Katagiri, T. Kato, H. Kagechika, M. Tominaga, I. Azumaya, *J. Org. Chem.*, 73, 5143–5146 (2008).

論文発表状況・特許状況：

1. H. Danjo, K. Hirata, S. Yoshigai, I. Azumaya, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 1638–1639 (2009).
2. *Self-assembly: Suprabowl simplicity*, S. Davey, *Nature Chemistry Research Highlights*, Published online: 30 January 2009.

キーワード：

大環状化合物、三次元複合体、ネットワーク構造、微小結晶；Macrocyclic compound, 3-D complex, Network structure, Micro crystal.