

新規機能性製剤材料の開発を目的とする  
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  
development of novel functional pharmaceutical materials**

梶 飛雄真<sup>a</sup>, 川幡 正俊<sup>a</sup>, 片桐 幸輔<sup>a</sup>, 瀬高 渉<sup>a</sup>, 檀上 博史<sup>b</sup>,

東屋 功<sup>a</sup>, 山口 健太郎<sup>a</sup>, 三浦 圭子<sup>c</sup>

Hyuma Masu<sup>a</sup>, Masatoshi Kawahata<sup>a</sup>, Kosuke Katagiri<sup>a</sup>, Wataru Setaka<sup>a</sup>, Hiroshi Danjo<sup>b</sup>,

Isao Azumaya<sup>a</sup>, Kentaro Yamaguchi<sup>a</sup>, Keiko Miura<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>徳島文理大学香川薬学部, <sup>b</sup>甲南大学理工学部, <sup>c</sup>高輝度光科学研究センター

<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus, Tokushima Bunri University,

<sup>b</sup>Faculty of Science and Engineering, Konan University,

<sup>c</sup>Japan Synchrotron Radiation Research Institute

機能性製剤材料を目指した新規大環状三次元複合体について、微小単結晶を用いた X 線回折によって構造解析を行った。不安定で構造解析が困難な大環状化合物の結晶について、放射光 X 線による迅速な測定を行い、未知構造を解明することに成功した。それぞれの化合物は、コンポーネントの立体化学に基づいた特徴的な構造を有しており、ゲスト包接が可能なキャビティを形成できることが明らかとなった。

The steric structures of the novel 3-D macrocyclic complexes applied to functional pharmaceutical materials were elucidated by micro crystal X-ray analysis. The macrocyclic compounds have characteristic structure based on the stereo chemistry of their components and form a cavity in which guest molecules are included.

## 背景と研究目的

現代の医薬品開発において、その医薬品と生体との化学的・物理的な相互作用を分子レベルで理解し、製剤の設計と機能に結びつけることは極めて重要である。

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共有結合または非共有結合で組み合わせることによって、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に取り組んでいる。これにより、特定の生体組織との選択的な相互作用が可能な生化学材料や、治療薬となるゲスト分子を包接し、外部環境に応答

した構造変化によって治療薬の放出が可能な新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) などの開発も可能となる。

我々は前回の SPring-8 実験課題 (2008B1981) にて、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した複数の微小単結晶を用いた X 線構造解析を実施し、ゲスト包接が可能な様々な大きさの環状構造を有する有機三次元複合体の立体構造解明に成功した。<sup>1</sup> そこでこれらの知見を更に発展させて、外部環境に応じて立体構造を変化させ得る、新規大環状三次元複合体の開発と、その微小単結晶を用いた構造解明を行った。

## 実験

対象試料の単結晶はいずれも数十 $\mu\text{m}$ 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  $\text{\AA}$ 、カメラ長は予想される単位格子の大きさを考慮し、80 mm または 75 mm とした。X 線回折データ収集には CCD 検出器 (Rigaku/MSJ Jupiter210 または ADSC Q210)を用いた。露光時間は 1 フレーム (振動角  $1^\circ$ ) 当たり 5–30 秒とし、計 180 フレーム測定し、1 データセット当たり 30–90 分で完了出来た。測定データの指数付けおよび積分強度算出には、ソフトウェア HKL2000 または CrystalClear を用い、初期構造決定および構造精密化にはプログラムパッケージ CrystalStructure を用いた。

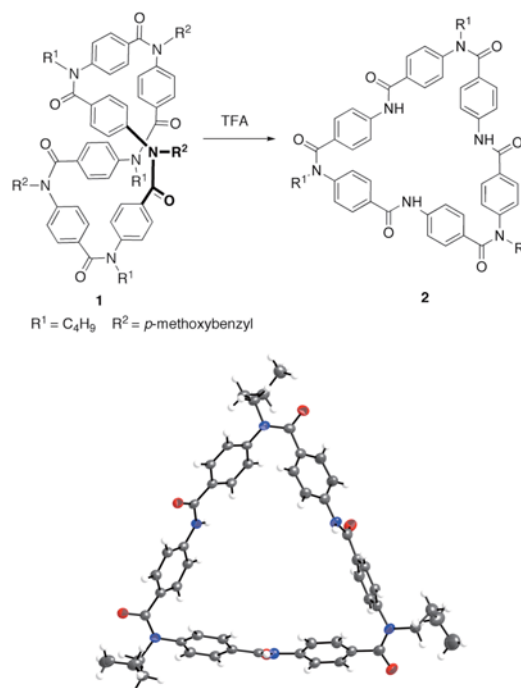
## 結果および考察

### 1) 大環状芳香族アミドの立体構造

大環状芳香族アミド **1** は、第三級芳香族アミドのシス型優先性によって、折りたたまれた構造をとることがこれまでの研究によって明らかになっている。<sup>2</sup> このアミド窒素上の置換基を化学的に除去し、第二級と第三級のアミドが交互に連結した大環状化合物 **2** を合成した。この **2** は微小結晶 (50  $\mu\text{m}$  四方) しか得られず、実験室装置では 12 時間以上のデータ収集を行っても構造解析が困難であったが、放射光装置を用いることによって、振動角  $1^\circ$ 、露光時間 15 秒、測定温度 100 K で約 45 分間のデータ収集を行い、分解能 1.0  $\text{\AA}$  で未知構造の解明に成功した。

その結果、**2** は第二級アミドがトランス配座をとることによって折りたたみが解消され、ゲスト分子を包接し得るキャビティー (直径約 4  $\text{\AA}$ ) を形成することがわかった (Fig. 1)。

**1** と **2** は、化学的な保護・脱保護によって可逆的にキャビティーの開閉が可能であり、置換基の選択によってより穏和な条件での開閉も可能になると考えられる。これは、化学的な外部刺激によってゲスト分子のキャッチ&リリースを行う DDS への適用が期待できる。



**Fig. 1** Scheme of conformational change from **1** to **2** (above). Crystal structure of **2** (below). C<sub>54</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, FW = 883.04, Monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 14.658(1)$ ,  $b = 22.457(1)$ ,  $c = 15.795(1)$   $\text{\AA}$ ,  $\beta = 105.494(1)^\circ$ ,  $V = 5010.4(5)$   $\text{\AA}^3$ ,  $R_1 = 0.0798(I > 2\sigma(I))$ .

### 2) 環状スピロボラートの構造解析

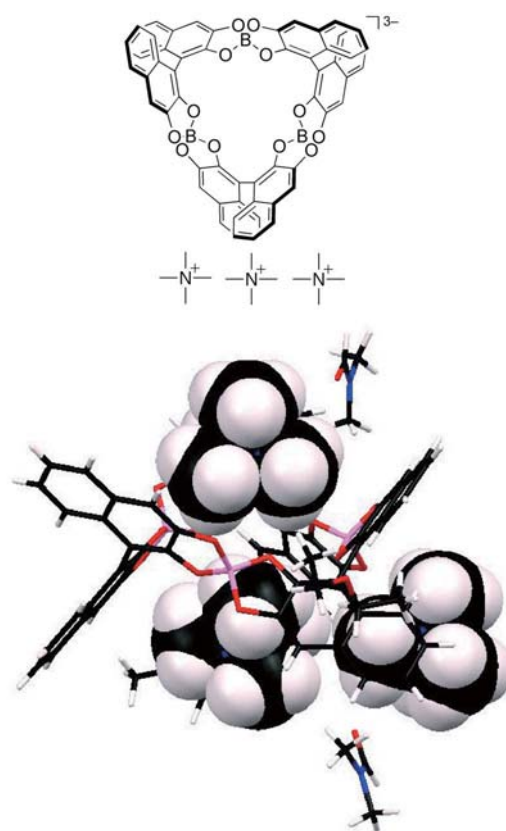
環状トリス (スピロボラート) 型超分子 **3** について、テトラメチルアンモニウムカチオンを有する誘導体を調製し、その単結晶 X 線構造解析を放射光にて行った。**3** の結晶は母液から取り出すと不安定であり、また低温測

定 (100 K、Paratone-N オイル保護) では、急激な温度変化と含有溶媒の部分的な揮発によって結晶のモザイク性が上がり、良好な回折データが得られなかった。今回、MicroRT カバー (MiTeGen 社製) を用い、溶媒雰囲気下、温度変化の無い室温 (290 K) での測定を行ったところ、 $80 \times 30 \times 30 \mu\text{m}$  の無色針状晶に対して振動角  $1^\circ$ 、露光時間 10 秒で約 30 分間のデータ収集によって、分解能  $0.9 \text{ \AA}$  にて未知構造の決定に成功した。

これによると、**3** はテトラメチルアンモニウムカチオンを上下のお椀型キャビティ内にそれぞれ 1 つずつ取り込むことが確認された (Fig. 2)。したがって本超分子系は、以前に SPring-8 で構造が確認された金属錯体とのホスト-ゲスト系<sup>1</sup>に加えて、アンモニウムカチオン型ゲスト化合物を活用することでも超分子連鎖構造体を構築し得ることが示唆された。生体内環境においても構造を維持できる超分子ポリマーは、治療薬の担持材料や、標的部位で受容体との親和性により薬物放出が行われる、標的指向性 DDS の開発につながるものと考えられる。

### 今後の課題

現在我々は、さらに構造を発展させた有機三次元複合体の開発に取り組んでいる。今後ともより機能的な製剤材料を目指した研究を進めていくために、治療薬となるゲスト分子 (特に不斉構造を持つもの) との適合性や生体内環境での構造変化などを解析すると共に、それらの立体構造を順次解明する必要がある。その過程において、実験室装置利用では困難である微小単結晶や不安定試料の構造解析については、放射光利用が必須である。



**Fig. 2** Chemical structure (above) and crystal structure (below) of **3**.  $\text{C}_{81}\text{H}_{75}\text{B}_3\text{N}_6\text{O}_{12}$ , FW = 1356.96, Monoclinic,  $P2_1/n$ ,  $a = 11.360(1)$ ,  $b = 37.056(1)$ ,  $c = 19.087(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 92.314(1)^\circ$ ,  $V = 8028.2(9) \text{ \AA}^3$ ,  $R_1 = 0.0646(I > 2\sigma(I))$ .

### 参考文献

1. H. Danjo, K. Hirata, S. Yoshigai, I. Azumaya, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1638–1639 (2009).
2. H. Masu, T. Okamoto, T. Kato, K. Katagiri, M. Tominaga, H. Goda, H. Takayanagi, I. Azumaya, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 803–807 (2006).

### キーワード

大環状化合物、三次元複合体、微小結晶；  
Macrocyclic compound, 3-D complex, Micro crystal