自己集合性中空錯体の孤立空間化学

自己集合性中空錯体が生み出す孤立空間に取込まれた分子が、通常の溶液・固体状態では見られない新奇な物性や反応性を示すことを見いだした。本稿では、錯体空間内で観測された特異な現象、その中でも最新のトピックスである、スピンスピン相互作用、ペプチドの配列認識、水のクラスター形成、フェロセンの可逆的認識、光2量化学反応、光酸化反応について紹介する。

藤 田 誠
吉 沢 道 人

1. はじめに

人工的な空間に分子を孤立させることにより、通常の溶液や固体状態では見られない特異な物性や反応性の発現が期待できる。近年になり、このような期待から、ミセル、ベシクル、デンドリマーなど孤立空間をもった高分子量の物質群に注目が集まっている。これらの物質は比較的大きな分子を取込めるものの、空間の形状や性質が一様でないため、高度な機能設計には限界がある。一方、有機合成的手法により明瞭な空間をもった3次元ホスト化合物が、古くから数多くつくられてきた^{1), 2)}。しかしながら、このような化合物は一般に内部空間が狭く、合成がきわめて煩雑である。このように考えると、精密設計が可能で、広い孤立空間をもち、分子を自在認識し、かつ高い汎用性をもった“理想のホスト化合物”は、これまでにほとんど例を見ないことがわかる。

筆者らは配位結合を駆動力とした自己集合で、上述の理想に迫るさまざまな巨大中空錯体を構築してきた³⁾。その代表例がかご型錯体1である(図1)⁴⁾。この化合物には、以下に示すとおり、従来のホスト化合物には見られないいくつかの特徴があげられる。

- 1) 自己集合性である：構成成分は金属イオンと簡単な有機配位子のみであり、これらを混ぜることにより瞬時にかつ定量的に生成する。100 g スケールでも容易につくれることから、すでに試薬として製造販売されて

いる(Wako Pd-Nanocage[®])⁵⁾。

- 2) 巨大中空構造を有する：対角は2 nmを超える構造を有している。明瞭な構造をもった3次元ホスト化合物としては最大級の空孔サイズである。
- 3) 高い分子包接能を有する：錯体の外部は親水性、内部は疎水性であるため、水に高い溶解性を示すとともに、内部の疎水性空間に複数の有機分子を強く取込む⁶⁾。
- 4) 熱や光に安定である：溶液および固体状態でも安定に存在し、熱や光に対する安定性が高い。

筆者らはこのような特徴を活かしながら、かご型錯体1の内部空孔で新しい物性発現や特異的な反応を開発してき

図1 自己集合性かご型錯体1

FUJITA, Makoto (左)

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻(113-8656 東京都文京区本郷7-3-1)・教授、工学博士。1982年 千葉大学大学院工学研究科修士課程修了。専門は有機化学、錯体化学。

YOSHIZAWA, Michito (右)

(同上)・助手、工学博士。2002年 名古屋大学大学院工学研究科博士課程修了。専門は錯体化学、有機化学。

New Chemical Phenomena within the Isolated Cavities of Self-Assembled Coordination Cages

た。本稿では、これらの成果の中から最新のトピックスを紹介する。

2. 空間を介したスピン-スピン相互作用

有機ラジカル間の相互作用の制御は、磁性材料を分子レベルで設計するうえできわめて重要である。一般にスピン-スピン相互作用は距離の3乗に逆比例するため、共有（もしくは非共有）結合で連結しない限り観測が困難である。筆者らは有機ラジカル **2** が、かご型錯体 **1b** に包接されると、空間を介してスピン-スピン相互作用することを明らかにした（図2）⁷⁾。ラジカル **2** は分子間に何ら結合力が働かないため、通常の溶液中ではもちろんのこと、結晶中でもラジカル中心どうしが遠ざかった配列をとり、孤立した二重項で観測される。しかし、粉末状のラジカル **2** を **1b** の水溶液に懸濁させるだけで、2分子の **2** が **1b** の内部空孔に取込まれ、**1b** ⊃ (**2**)₂ 錯体が生成する。このときスピン間の相互作用によりラジカルは三重項で観測されることが明らかとなった（図2）。**1b** ⊃ (**2**)₂ 錯体のX線結晶構造解析の結果、ラジカル2分子はスピン中心がきわめて近接するジオメトリー（5.8 Å）で包接されていることがわかった。室温溶液中、結合力をもたない分子間でスピン-スピン相互作用を観測した初めての例である。2分子の **2** は疎水性相互作用でゆるやかに認識されているだけなので、熱的にスイッチングが可能である。すなわち、高温では三重項状態は消失し、低温では顕著となった（図2）⁷⁾。

図2 かご型錯体 **1b** による有機ラジカル **2** の包接とそのESRスペクトル ((a) **2** at 293 K, 包接錯体 **1b** ⊃ (**2**)₂ at (b) 363 K, (c) 293 K, (d) 273 K, (e) 103 K). *: 外部標準 (MnO₂)

3. ペプチドの配列特異的認識

これまで、ペプチドを構成する個々のアミノ酸残基を認識する人工レセプターは数多く報告されている。しかし、ペプチド鎖中の複数のアミノ酸残基を配列特異的に認識するレセプターはほとんど例がない。シクロデキストリンのようなアミノ酸残基の認識部位をつなげた、連結型のレセプターがわずかに知られるのみである。筆者らはかご型錯体 **1c** の広い内部空間に、ペプチド鎖中の隣接するアミノ酸残基が3つまで収容され、かつその際に、特定のアミノ酸残基配列が強く認識されることを明らかにした⁸⁾。種々のトリペプチドを合成し、水溶液中でその認識挙動を調べたところ、Ac-W-W-A-NH₂ (**3**; W=トリプトファン残基, A=アラニン残基) からなるペプチドが >10⁶ M⁻¹ の会合定数で特異的に強く認識されることを見いだした。配列の順序を変えた Ac-W-A-W-NH₂ や Ac-A-W-W-NH₂, あるいは性質の近い残基で変異させた Ac-W-W-G-NH₂ (G=グリシン残基) や Ac-W-Y-A-NH₂ (Y=チロシン残基) では、いずれも 10⁴ 台まで会合定数が低下した。包接錯体 **1c** ⊃ **3** の結晶構造解析により、電荷移動を伴うトリプトファンと配位子のπ-πスタッキングと、アラニン上のメチル基とのCH-π相互作用が協奏的に働き、W-W-A配列を特異認識することが明らかになった（図3）。6残基を有するオリゴペプチドからも、W-W-A部位が特異的に認識された。

4. 水クラスターの認識：モレキュラーアイス

水は単純な分子構造でありながら、水素結合に起因する特異な物性を有するため化学反応や生命現象において重要な役割を担っている。水のもっとも特徴的な性質のひとつ

図3 かご型錯体 **1c** による W-W-A 配列を有するトリペプチド **3** の特異的認識とその包接錯体 **1c** ⊃ **3** のX線結晶構造。

図4 かご型錯体 **1b** 内での水 10 分子からなるアダマンタン型クラスターの形成 (X 線結晶構造)。

は、疎水性基質の表面で水素結合ネットワークを発達させ、水分子の高い極性を中和しながら自らが「疎水的」になることである。このようなネットワークの形成により、メタンハイドレートのような安定な水-有機物複合体ができることも知られている⁹⁾。筆者らは水素結合ネットワークが疎水的な分子の内面でも形成するものと考え、かご型錯体 **1** の大きな内部空孔における水クラスターの生成を調べた。錯体 **1b** を水から再結晶し、結晶構造解析したところ、内部には水 10 分子が規則正しく配列し、アダマンタン型のクラスターを形成していることがわかった (図 4: $1b \supset (H_2O)_{10}$)¹⁰⁾。一方、錯体外部にも多くの水分子が観測されたが、それらはランダムであった。この水 10 分子クラスターは、天然に存在する **Ic** 型の水結晶構造⁹⁾の最小単位であることから、「1 分子の水 (モレキュラーアイス)」とみなすことができる。O-O-O 角を比較すると、この水クラスターは錯体骨格によりわずかに圧縮されていることがわかった。D₂O を用いた中性子回折実験から、橋頭位重水分子の重水素原子は、アダマンタン骨格の形成に使われており、橋頭位重水分子とこれに接している配位子 (トリアジン環) との間には水素結合は存在しなかった。配位子が 3 カ所で Pd(II) イオンに配位していることから、中央のトリアジン環は極端な電子不足であり、水の孤立電子対から負電荷が供給されることが強く支持された。すなわち、よく知られる「カチオン- π 型」の相互作用とは逆の電子供与によりクラスターが安定化していると考えられる。人工的につくられた「逆ハイドレート」構造である。

5. フェロセンの可逆的認識

かご型錯体 **1a** はフェロセン (**4**) を約 4 分子取込むことが、NMR および X 線結晶構造解析から示されている。一方、フェロセンを酸化して得られるフェロセニウムイオン (**4**⁺) は水溶性が高いことと、正電荷の反発があることから、錯体 **1a** には取込まれない。したがって、フェロセン **4** を **1a** の内部に取込んだのち、電気化学的に酸化還元を行うと、**4** の可逆的な取込みと放出が観測された (図 5)¹¹⁾。錯体 **1a** 内での **4** の酸化電位は正側にシフト (+73 mV) し

図5 かご型錯体 **1a** によるフェロセン (**4**) の電気化学的な可逆包接とそのサイクリックボルタメトリー (a: 包接錯体 $1a \supset (4)_4$, b: **4**)。

ており、錯体の正電荷に囲まれた空間で、フェロセンの酸化が起こりにくくなっていることがわかる。同濃度での **4** の酸化還元電流は、錯体 **1a** の存在下では 40% 低下した。これは、**4** が拡散の遅い錯体 **1a** の内部に取込まれ、電極表面への供給が不足するためである。一方、**4**⁺ は **1a** の存在下でもあくまで単独に存在するため、同様の電流値の低下は観測されなかった。

6. 立体選択的 [2+2] 光 2 量反応

かご型錯体 **1** の内部空間を反応場として利用することで、通常の溶液中では見られない、反応速度、収率、選択性などの向上が期待できる。実際、Diels-Alder 反応が通常の溶液中と比べ 100 倍以上加速される系が見いだされている¹²⁾。筆者らは錯体内でのオレフィンの [2+2] 光 2 量化反応が反応の加速とともに、立体および位置選択的に進行することを見いだした。たとえばアセナフチレン (**5**) の光反応では、通常の溶液中でシン体とアンチ体が生成する。それに対して、錯体 **1a** 内に 2 分子取込まれた **5** からは、短時間の光照射でも、シン体 **6** が選択的に生成した (図 6)¹³⁾。アンチ体の生成が見られなかったことから、錯体の球状空孔に立体的に最適な構造体のみが生成したことになる。また、オレフィン **5** の 1 位にメチル基を付けた基質からは、4 種類の異性体の生成が予測されるが、錯体 **1a** 内では定量的にシンの head-to-tail 体を与えた¹³⁾。このことから立体選択性だけでなく位置選択性をも錯体空孔によりコントロールできることが明らかになった。

さらに、高度な反応制御を必要とする 2 種類の異なるオレフィン分子間での光反応さえも、かご状錯体 **1a** 内でねらいどおりに進行した¹⁴⁾。錯体 **1a** 内に 1 分子しか取込ま

図6 かご型錯体 **1a** 内でのアセナフチレン (**5**) の光 2 量化反応とその NMR スペクトル (a: 照射前の包接錯体 **1a** ⊃ (**5**)₄, b: 30 分間照射後, c: クロロホルムで抽出した生成物 **6**)。

図7 かご型錯体 **1a** 内でのナフトキノ誘導体 **7** とアセナフチレン (**5**) のヘテロ光 2 量化反応。

れないオレフィン **7** と 2 分子取込まれるオレフィン **5** を選択することで、錯体内にそれらがペア選択的に取込まれることを見いだした (図 7)。そのため、その包接錯体 **1a** ⊃ (**7·5**) に光照射するだけで、異種分子間での光 2 量化反応が効率よく進行し、ヘテロなシン体 **8** のみが生成することを明らかにした。

7. アルカンの光酸化反応

上述の光 2 量化反応では、錯体 **1** は反応空間を提供しているにすぎず、光反応には直接関与しない。錯体 **1** は 300 nm 付近から短波長側に吸収があるものの、**1** から基質へのエネルギー移動より基質の直接の光励起がはるかに効率よく起こるためである。しかし、光を吸収しないアルカン分子を錯体 **1** に閉じ込め光照射したところ、錯体 **1** から基質へのエネルギー移動を経てアルカンの光酸化が進行する

図8 かご型錯体 **1c** 内でのアダマンタン (**9**) の光酸化反応とその UV-vis スペクトル (a: 照射前の包接錯体 **1c** ⊃ (**9**)₄, b: 30 分間照射後, c: 酸素と反応後)。

ことを見いだした。たとえば、錯体 **1c** とアダマンタン (**9**) の 1:4 包接体の水溶液に、脱気条件下で光照射すると、溶液は青色に変化し、1-アダマンタノール (**10**) が 24% (錯体 **1c** 基準で 96%) 生成した (図 8)¹⁵⁾。青色種は酸素に不安定であることとその ESR 測定から、ラジカル種であることが明らかになった。錯体 **1c** の配位子は 3 カ所への金属配位のため極端な電子不足であることから、光励起によりアダマンタンからの電子移動が速やかに起こり、みずからはラジカル (青色) となる。アダマンタンは H^+ とアダマンチルラジカルに解裂し、生成したラジカルが水 (または酸素) と反応し、**10** を与える。

光酸化はシクロアルカンなどの 2 級炭素上でも起こる。一方、錯体 **1c** の配位子のトリアジン環をベンゼン環に置換したホスト化合物を用いて光照射を行ったが、**9** は効率よく取込まれるものの酸化反応は観測されなかった。X 線結晶構造解析で示されるように、錯体 **1c** の配位子 (トリアジン環) とアダマンタン橋頭位 C-H 結合がきわめて近接していることが効率のよい電子移動の必須条件と考えられる。

8. おわりに

分子はその置かれた環境に応じてさまざまな特性を呈する。本稿では、自己集合性のかご型錯体 **1** が生み出す孤立空間に置かれた分子の特異な挙動について紹介した。そこでは、通常の溶液・固体状態では見られない、新しい物性や新奇な反応を見いだすことができた。筆者らは、広い内部空間をもつ自己集合性の中空錯体、とりわけ簡便に合成できる錯体の孤立空間を新たな「反応器 (= 分子フラスコ)」として提案し、これが既存の反応に限らず未知なる有用な反応の開発に汎用されることを望む。

謝 辞 本研究成果は文献記載の共同研究者との共同の成果であり、ここに感謝の意を表します。また本研究は、科学技術振興機構戦略的創造研究 (CREST) および日本学術振興会科学研究費の支援のもとで行われたものであり、ここに深謝いたします。

文 献

- 1) Eds. by J. Szejtli, T. Osa: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (1996), Pergamon, Oxford, U.K.
- 2) (a) L. R. MacGillivray, J. L. Atwood: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1018 (1999)
(b) A. Jasat, J. C. Sherman: *Chem. Rev.*, **99**, 931 (1999)
(c) D. L. Caulder, K. N. Raymond: *Acc. Chem. Res.*, **32**, 975 (1999)
(d) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang: *Chem. Rev.*, **100**, 853 (2000)
(e) F. A. Cotton, C. Lin, C. A. Murillo: *Acc. Chem. Res.*, **34**, 759 (2001)
(f) L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 2382 (2001)
(g) H. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr.: *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1488 (2002)
- 3) For reviews: (a) M. Fujita: *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 417 (1998)
(b) M. Fujita, K. Umemoto, M. Yoshizawa, N. Fujita, T. Kusakawa, K. Biradha: *Chem. Commun.*, 509 (2001)
- 4) M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura: *Nature*, **378**, 469 (1995)
- 5) Coordination cage **1** is now commercially available from Wako Chemical Co., Ltd. (Pd-Nanocage®)
- 6) (a) T. Kusakawa, M. Fujita: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 3142 (1998)
(b) T. Kusakawa, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1397 (1999)
(c) T. Kusakawa, M. Yoshizawa, M. Fujita: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1879 (2001)
(d) T. Kusakawa, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13576 (2002)
(e) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6846 (2004)
- 7) K. Nakabayashi, M. Kawano, M. Yoshizawa, S. Ohkoshi, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 16694 (2004).
- 8) S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, B. Threen, T. Ozeki, M. Fujita: submitted result.
- 9) R. Ludwig: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1808 (2001)
- 10) M. Yoshizawa, T. Kusakawa, M. Kawano, T. Ohhara, I. Tanaka, K. Kurihara, N. Niimura, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (2005), in press.
- 11) W.-Y. Sun, T. Kusakawa, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11570 (2002)
- 12) T. Kusakawa, T. Nakai, T. Okano, M. Fujita: *Chem. Lett.*, 284 (2003)
- 13) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusakawa, M. Fujita: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1347 (2002)
- 14) (a) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Okano, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3243 (2003)
(b) V. Ramamurthy: *Nature*, **423**, 394 (2003)
- 15) M. Yoshizawa, S. Miyagi, M. Kawano, K. Ishiguro, M. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9172 (2004)