

超分子複合体センサーの設計とイオン・分子認識機能の解明

早 下 隆 士

1 はじめに

クラウンエーテル化合物の発見から始まったホスト・ゲスト化学は、高度な三次元の認識空間をいかに分子設計するかが重要であり、合成技術の発展とともに、これまでの分子認識化学の中心となってきた¹⁾²⁾。しかし、生体が示す抗原抗体反応や超微量の情報伝達物質で応答する生理活性機能などに比べると、従来型的人工ホストでは生体の超分子的機能には、全く太刀打ちできない³⁾。21世紀の分子認識化学は、分子種の多様性と、構造の多様性を取り入れた超分子形成に基づく水中での分子認識化学へと進化すべき必然がここにある。複数の分子が弱い相互作用によって結合した分子複合体では、協同的な作用によって個々の構成分子の持つ機能の和を超えた超分子機能の発現が期待できる⁴⁾⁵⁾。筆者らは、化学センサーの設計に分子の自己組織性と、これに伴う光情報変換機能を組み合わせた「超分子分析試薬」の概念を導入し、従来の1:1型の相互作用に基づく化学センサーには見られない多様な応答機能を発現できる分子複合体センサーの開発に取り組んでいる^{6)~15)}。本稿では、これまでの研究を中心に、超分子複合体センサーが示す特異機能について解説する。

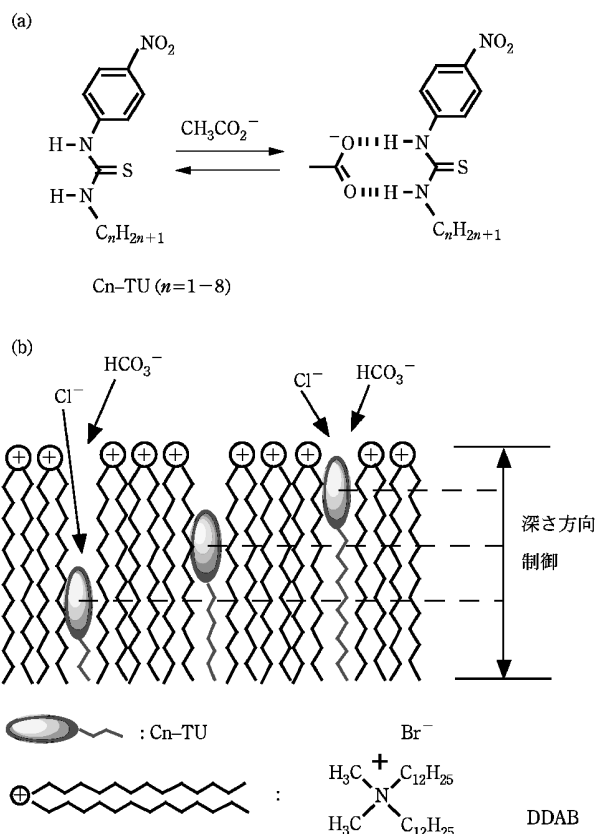
2 チオ尿素型比色プローブ/ベシクル複合体センサーの機能

筆者らは水素結合を介した陰イオン認識機能を有するチオ尿素骨格に、発色団として

-

ニトロフェニル基を導入した試薬が、陰イオン認識に伴う分子内電荷移動(CT)状態の変化に基づいて、有機溶媒中で深色移動を伴った顕著なスペクトル変化を示すことを見いだした{図1(a)}⁶⁾¹¹⁾。しかし、水中ではイオンは強く水和されており、陰イオンとの強い水素結合は期待できない。そこで、水中で疎水場を形成できるベシクル中に、種々のアルキル鎖長を有するチオ尿素型比色プローブ(Cn-TU)を埋設させた分子複合体センサーを設計し、水中における陰イオン認識機能を評価した⁹⁾。

合成したCn-TUの臭化ジドデシルジメチルアルモニウム(DDAB)ベシクル中での吸収極大波長は、アルキル鎖長がC1からC8に増加するとともに、25 nm程度長波長シフトする。これはCT吸収帯の極性環境変化に伴う変化と考えられ、アルキル鎖長の増大とともに発色部位の存在位置がベシクル表面近くになることを示している。Cn-TUは、バルク有機溶媒中では陰イオンと水素結合に基づく1:1型錯体を形成し、顕著な吸収スペクトル変化を示す。しかし、ベシクルに埋設させたCn-TUでは全く異なる陰イオン応答が現れた。例えばC1-TUとC8-TUについて、ベシクル内での存在位置の違いに基



(a) チオ尿素型比色プローブの酢酸イオン認識, (b) チオ尿素型比色プローブ/ベシクル複合体センサーによる陰イオン認識

図1 チオ尿素型比色プローブ/ベシクル複合体センサーの機能

づく陰イオン認識機能の違いを調べると、発色団が界面近傍に存在するC8-TUではCl⁻とHCO₃⁻に対する応答選択性が認められないのに対し、ベシクル内部に存在するC1-TUでは高いCl⁻選択性が現れることがわかった。これは、ベシクル内への陰イオンの透過性の違いに基づくものと考えられる。アセトニトリル中では、吸収スペクトルには違いは認められず、Cn-TUはすべて酢酸イオン選択性を示す。従って、水中での水素結合を介した高選択的な陰イオン認識応答は、ベシクル内の比色プローブの存在位置を制御したチオ尿素型比色プローブ/ベシクル複合体によって初めて発現される超分子機能と言える{図1(b)}⁹⁾。

3 クラウンエーテル型蛍光プローブ/シクロデキストリン複合体センサーの機能

シクロデキストリン(CyD)は、D-グルコピラノースが、 α -1,4結合でつながった環状オリゴ糖である。CyDは、空洞のサ

イズに適合した有機分子を水中に可溶化できる包接化合物として広く用いられているが、この空洞を反応の起こる微小空間と捉えられ、空洞内におけるホスト分子のイオン認識機能が評価できる。筆者らは、水中において比較的広い疎水空間を提供できる 8 量体の γ -CyD (空洞内径: 0.85 nm) に着目し、この空洞に導入可能な様々なクラウンエーテル型蛍光プローブ {図 2 (a)} と γ -CyD の分子複合体 (包接錯体) を用いて、水中におけるアルカリ金属イオンの認識機能を評価した⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾。

ベンゾ-15-クラウン-5 (B15C5) を認識部位に持つ蛍光プローブ C3-15C5 は、有機溶媒中ではクラウンエーテル環サイズに一致した Na^+ イオン選択性を示す¹⁶⁾。しかし水中においては、 γ -CyD 存在下、 K^+ イオンの添加によってピレンモノマー蛍光が消光し、長波長側に新たにブロードなピレンダイマー蛍光が現れることを見いだした⁷⁾。一般に B15C5 は K^+ とサンドイッチ型の 2:1 錯体を形成することが知られているが、C3-15C5/ γ -CyD 複合体のアルカリ金属イオンに対する選択性は B15C5 の 2:1 錯体形成の選択性と一致した。蛍光強度の γ -CyD 濃度依存性の解析から図 2 (b) に示すように C3-15C5 と K^+ および γ -CyD の化学量論は 2:1:1 であることを明らかにした¹⁰⁾。 K^+ に対する 2:1 錯形成定数は、水中で $(3.8 \pm 1.3) \times 10^9 \text{ M}^{-2}$ と算出され、これはメタノール中での B15C5 の値 ($1.4 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$) と比べて 1000 倍も高い値である。 K^+/Na^+ 選択性は 2600 倍以上に達した。これは水中では困難なクラウンエーテルと K^+ との選択的な錯形成が、 γ -CyD とプローブ分子の複合体形成によって促進された超分子機能と言える。ピレンニル基とクラウンエーテルを繋ぐスパーサーの長さを変えたプローブ C1-15C5 および C5-15C5 について、同様に

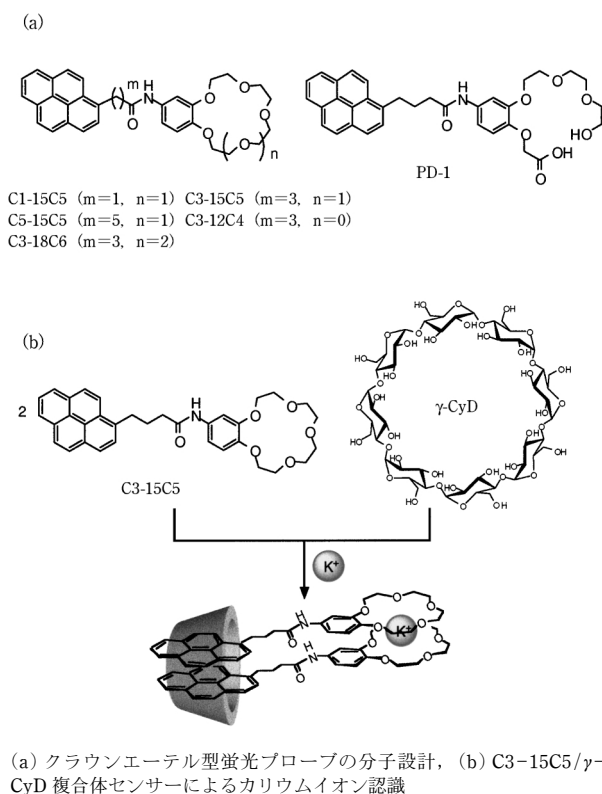


図 2 クラウンエーテル型蛍光プローブ/シクロデキストリン複合体センサーの機能

γ -CyD 水溶液中でのイオンに対する応答を調べたところ、C1-15C5 はイオンに反応せず、C5-15C5 は K^+ と 2:1 錯体を形成するが Na^+ にも反応し、選択性は C3-15C5 に比べて劣ることがわかった。これは、プローブの疎水性や剛直性、 γ -CyD との相互作用の強さなどが影響するためと考えている。また、クラウンエーテル環のサイズを変化させたプローブ C3-12C4 及び C3-18C6 はそれぞれ、 Na^+ 及び Cs^+ と選択的に 2:1 錯体を形成し、クラウンエーテル型蛍光プローブ/ γ -CyD 複合体センサーのイオンに対する選択性は、従来型のホスト-ゲスト化学と同様に、クラウンエーテル環サイズによって制御可能であることが明らかとなった¹⁴⁾。認識サイトを開環型の擬 18C6 構造 (ポグランド構造) にした PD-1/ γ -CyD 複合体センサーでは、優れた Pb^{2+} イオン選択性が得られることも、最近見いだしている¹⁵⁾。

4 ボロン酸型蛍光プローブ/シクロデキストリン複合体センサーの機能

フェニルボロン酸は *cis*-ジオール体と環状エステルを形成する。筆者らは、糖認識機能を有する CyD 複体の開発を目的として、フェニルボロン酸とピレン蛍光団を適当なアルキル鎖で結合させたボロン酸型蛍光プローブ Cn-PB を設計した {図 3 (a)}。Cn-PB は、水中では会合してほとんど蛍光を発しないが、7 量体の環状オリゴ糖である β -CyD を添加すると水に可溶化し、強いピレンモノマー蛍光が観測される。このときの蛍光強度は、Cn-PB が溶解する 25% DMSO 水溶液中と比較しても高い値であり、 β -CyD に包接されることによって無放射失活過程が抑えられ、蛍光量子収率が増大した。興味深いことに、Cn-PB/ β -CyD 複体にフルクトースを添加すると中性 pH 条件において発蛍光応答が得られることを見いだした。応答の pH プロファイルは、これまでに報告された糖認識プローブのものとは全く異なるものであった。応答機構を詳細に調べた結果、ボロン酸型蛍光プローブ/ β -シクロデキストリン複合体センサーの応答は、ピレンドナーからフェニルボロン酸アクセプターへの光誘起電子移動反応 (PET) が、糖とボロン酸との陰イオン錯体形成に阻害されることに基づく全く新しい

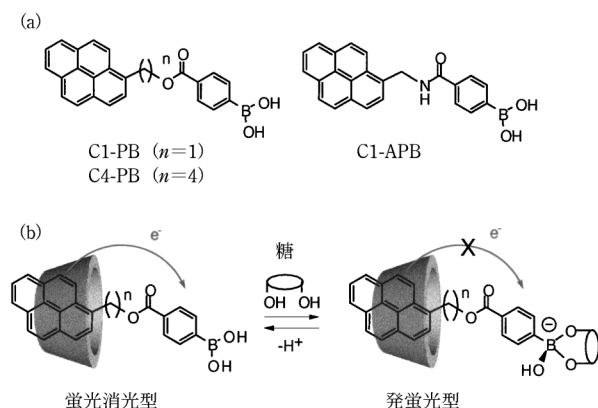


図 3 ボロン酸型蛍光プローブ/シクロデキストリン複合体センサーの機能

機構であることを明らかにした {図 3(b)}¹²⁾¹³⁾。PET 機構に基づいて、応答効率はスパーサー長に強く依存し、現在のところ C1-APB/ β -CyD 複合体で最も優れた性能が得られている。種々の濃度の単糖類に対する C4-PB/ β -CyD 複合体の蛍光強度変化から 1:1 結合定数を求めたところ、選択性はフルクトース ($K=2515\text{ M}^{-1}$) > アラビノース ($K=269\text{ M}^{-1}$) > ガラクトース ($K=197\text{ M}^{-1}$) > グルコース ($K=79\text{ M}^{-1}$) の順であり、これはフェニルボロン酸と糖の結合の序列と一致した¹³⁾。Cn-PB/ β -CyD 複合体センサーにおける β -CyD の効果は、プローブ分子の水への可溶化と蛍光量子収率の増大を与えるだけでなく、糖のキラル識別にも重要な役割を果たすと考えられる。

5 おわりに

本研究では、ベシクル組織体や CyD の場の機能と様々な認識部位を持つプローブ分子との組み合わせを用いた超分子複合体センサーを構築し、ゲストイオンとの相互作用で生じる動的な多元錯体の組み合わせの変化、もしくは組織構造変化を光情報で検出する新しい化学分析法の開発を行った。このような超分子の概念に基づく分子複合体センサーは、ゲスト分子の識別に対して、応答機構が更に多様性、複雑性を持つことになるが、これらの応答因子を解明することによって、より生体系に近い高度な分子認識が可能になると考えている。何よりも、分子複合体が示すこれまでの常識では予期できない超分子機能の探索とその原理の探求が、本研究を展開する上での重要な鍵となっている。

本研究を行うにあたり、ご助言、ご協力いただいた東北大院理・寺前紀夫教授、内田達也助手（現東京薬大助教授）、西沢精一助手、山内晶世博士（現東北大院薬助手）をはじめ研究室の学生諸氏、ならびに中国清華大・童愛軍助教授、米国ノートルダム大・B. D. Smith 教授に心より感謝致します。

文 献

- 1) T. Hayashita, M. Takagi: "Comprehensive Supramolecular Chemistry, Molecular Recognition: Receptors for Cationic Guests", Edited by

G. W. Gokel, Vol. 1, pp. 635-669 (1996), Pergamon Press: New York.

- 2) 山内晶世, 早下隆士: 分析化学, **49**, 75 (2000).
- 3) Y. Umezawa, T. Ozawa, M. Sato: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1423 (2002).
- 4) J.-M. Lehn: "Supramolecular Chemistry: Concepts and Properties", (1995), (VCH).
- 5) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders: *Science*, **297**, 590 (2002).
- 6) S. Nishizawa, R. Kato, T. Hayashita and N. Teramae: *Anal. Sci.*, **14**, 595 (1998).
- 7) A. Yamauchi, T. Hayashita, S. Nishizawa, M. Watanabe, N. Teramae: *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2319 (1999).
- 8) T. Hayashita, S. Taniguchi, Y. Tanamura, T. Uchida, S. Nishizawa, N. Teramae, Y. S. Jin, J. C. Lee, R. A. Bartsch: *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **2000**, 1003.
- 9) T. Hayashita, T. Onodera, R. Kato, S. Nishizawa, N. Teramae: *Chem. Commun.*, **2000**, 755.
- 10) A. Yamauchi, T. Hayashita, A. Kato, S. Nishizawa, M. Watanabe, N. Teramae: *Anal. Chem.*, **72**, 5841 (2000).
- 11) R. Kato, S. Nishizawa, T. Hayashita, N. Teramae: *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5053 (2001).
- 12) 早下隆士, 山内晶世, 加藤彩子, 童愛軍, Bradley D. Smith, 寺前紀夫: 分析化学, **50**, 355 (2001).
- 13) A. Tong, A. Yamauchi, T. Hayashita, Z. Zhang, B. D. Smith, N. Teramae: *Anal. Chem.*, **73**, 1530 (2001).
- 14) A. Yamauchi, T. Hayashita, A. Kato, N. Teramae: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1527 (2002).
- 15) T. Hayashita, Q. Dai, M. Minagawa, J. C. Lee, C. H. Ku, N. Teramae: *Chem. Commun.*, **2003**, 2160.
- 16) S. Nishizawa, M. Watanabe, T. Uchida, N. Teramae: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 141.



早下隆士 (Takashi HAYASHITA)

東北大学大学院理学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉)。九州大学大学院工学研究科博士後期課程修了。工学博士。＜現在の研究テーマ＞超分子形成に基づく新しい分離・分析法の開発。＜主な著書＞“Comprehensive Supramolecular Chemistry” (分担執筆) (Pergamon Press)。＜趣味＞スポーツで汗を流すこと。
E-mail: haya@anal.chem.tohoku.ac.jp

Q & A 欄の質問募集

Q & A 欄の質問を募集しています

＜応募要領＞実際に分析を行っている現場等での分析法や分析技術に関する質問を 200 字以内でお寄せください。氏名、住所、電話番号を明記ください。掲載の場合には原則として質問者及び回答者の名前を記載いたしますが、希望により匿名も可とします。質問内容に応じて回答を公募することもあります。

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください。

採用分には粗品を進呈いたします。

質問の送付先・問い合わせは下記へ。

〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-26-2

五反田サンハイツ 304 号

(株)日本分析化学会「ぶんせき」編集委員会

〔電話: 03-3490-3537〕