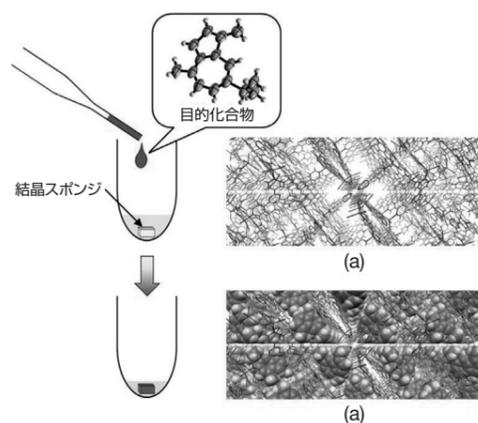


## 結晶スポンジ法が切り拓く新しい単結晶X線構造解析の世界

演者：佐藤 寛泰 株式会社リガク 応用技術センター ROD(単結晶解析)グループ

単結晶X線構造解析は、新規化合物の分子構造を決定する上で最も強力な分析手法です。特に不斉炭素周りの絶対配置を含む詳細な三次元構造を決定する手法としては、事実上唯一の方法とも言えます。しかしながら単結晶X線構造解析の実行には、さまざまな障害があります。最大の障害は対象とする化合物の結晶化が必要な点です。結晶化が不要となれば、単結晶X線構造解析の適用範囲が飛躍的に拡大する可能性があります。

2013年に東京大学 藤田誠 教授らによって発表された結晶スポンジ法は、目的物の結晶化が不要かつナノグラム程度の極微量での構造決定が可能で手法です<sup>1)</sup>。結晶スポンジ法では、MOF (Metal-Organic Framework)と呼ばれるホストとなる有機金属錯体の結晶内の空孔が、シクロヘキサン分子で満たされた結晶を用います。この結晶に目的とする化合物を含む溶液を加え、徐々に溶媒を蒸発させて濃縮することにより、目的化合物をMOFの空孔内へ取り込ませます(図1)。この結晶を測定することにより、取り込まれた目的化合物の三次元構造を決定することが可能になります。



2013年に発表されてから近年までに、様々な目的化合物に結晶スポンジ法を適用している例が報告されています<sup>2)</sup>。他方では別のMOFを使用して、結晶スポンジ法の手法で結晶構造解析を行っている報告が出てきています<sup>3)</sup>。本講演で、結晶スポンジ法の実例や動向を紹介し、弊社で行なった応用例についても紹介します。

- (1) Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takeda, S. Matsunaga, K. Rissanen and M. Fujita: *Nature*, **495** (2013), 461-466.
- (2) 例えば、a: E. V. Vinogradova, P. Müller and S. L. Buchwald. *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(2014), 3125-3128. b: Crystalline Sponge Method Enabled the Investigation of a Prenyltransferase-terpene Synthase Chimeric Enzyme, Whose Product Exhibits Broadened NMR Signals, T. Mitsuhashi, T. Kikuchi, S. Hoshino, M. Ozeki, T. Awakawa, S.-P. Shi, M. Fujita, and I. Abe, *Org. Lett.*, **20**(2018), 5606-5609., c: Collimonins A–D, Unstable Polyynes with Antifungal or Pigmentation Activities from the Fungus-Feeding Bacterium *Collimonas fungivorans* Ter331, K. Kai, M. Sogame, F. Sakurai, N. Nasu, M. Fujita, *Org. Lett.* 2018, **20**, 3536-3540.
- (3) 例えば、a: Coordinative alignment of molecules in chiral metal-organic frameworks, Seungkyu Lee, Eugene A. Kapustin, Omar M. Yaghi, *Science*, **353**(2016), 808-811. b: A crystalline sponge based on dispersive forces suitable for X-ray structure determination of included molecular guests., Elena Sanna, Eduardo C. Escudero-Adán, Antonio Bauzá, Pablo Ballester, Antonio Frontera, Carmen Rotgera and Antonio Costa, *Chem. Sci.*, **6**(2015), 5466-5472.

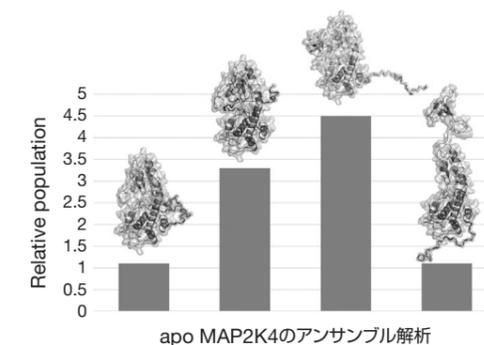
## X線回折でなにがどこまで観えるのか?

演者：松本 崇 株式会社リガク 応用技術センター ROD(単結晶解析)グループ

蛋白質と低分子という2つの異なる観点から、X線回折という分析手法でなにがどこまで観えるのかについてご紹介したいと思います。

X線結晶構造解析と、近原子分解能構造解析の手法として近年急速な発展を遂げているクライオ電子顕微鏡技術には、蛋白質の構造を高分解能で解析することができるというメリットがあります。しかしながらX線結晶構造解析は結晶中の構造であり、またクライオ電子顕微鏡も氷包埋中の構造であるため、溶液中の動的な本来の蛋白質の構造を観ることができないというデメリットがあります。

この両者のデメリットを補うことが可能な手法がBioSAXSです。BioSAXSは、ターゲット蛋白質の溶液中での状態を、鋭敏かつ短時間で明らかにすることができます。加えて、アンサンブル解析を行うことにより、溶液中の動的機能の解析も可能です。本講演では、大阪府立大学 木下教授との共同研究成果であるMAP2K4のアンサンブル解析の解析例について紹介します。



近年クライオ電子顕微鏡を用いた、有機化合物の微小結晶(Microcrystalline powder)を対象とした、電子線回折(MicroED)が大きな話題となっています。MicroEDは主に多重反射の影響により、1 $\mu$ mを超える結晶の解析には向かないものの、1 $\mu$ m以下の微小結晶が比較的短時間で測定することができるという大きな利点を持っています。しかしながら一部の論文や科学記事では、比較の対象である単結晶X線構造解析の現状について不正確な内容が散見されます。たとえば有機化合物結晶の単結晶X線構造解析では、論文投稿に必要な質を持つ構造解析には、数100  $\mu$ mの結晶を必要とするなどと記述されています<sup>1)</sup>。果たしてこの記述は正しいのでしょうか?検証のため、最新の単結晶X線構造解析用装置:XtaLAB Synergyを用いて、市販薬のカプセル中の粉末の測定・解析を試みました。得られた解析結果が論文投稿に必要な条件を満たしているのか、またX線回折とMicroED<sup>1,2)</sup>で解析された構造の構造パラメータの比較について紹介します。

### References

1. Gruene T, Wennmacher JTC, Zaubitzer C, Holstein JJ, Heidler J, Fecteau-Lefebvre A, De Carlo S, Müller E, Goldie KN, Regeni I, Li T, Santiso-Quinones G, Steinfeld G, Handschin S, van Genderen E, van Bokhoven JA, Clever GH, Pantelic R. Rapid Structure Determination of Microcrystalline Molecular Compounds Using Electron Diffraction. *Angew Chem Int Ed Engl.* 57 (2018) 16313-16317
2. Jones CG, Martynowycz MW, Hattne J, Fulton TJ, Stoltz BM, Rodriguez JA, Nelson HM, Gonen T. The CryoEM Method MicroED as a Powerful Tool for Small Molecule Structure Determination. *ACS Cent Sci.* 4 (2018) 1587-1592.

次世代構造解析はこちら

