

ランタノイド DOTA 誘導体の構造揺らぎ –キラル触媒・MRI コントラスト剤を例に–

(京大福井謙一研究セ)○畑中美穂・諸熊奎治

ランタノイド三価陽イオン(Ln^{3+})の開殻 4f 電子は、閉殻 5s・5p 電子に外側から遮蔽されるため、配位子と直接的な共有結合を形成しない。そのため、4f 電子に起因する磁気・光学特性は、ほとんどの場合、周囲環境に依存せず、孤立イオン Ln^{3+} と同様の振る舞いを見せる。この特徴を活かした Ln^{3+} 系材料の中でも代表的な化合物が、DOTA 及びその誘導体を配位子に持つ Ln^{3+} 錯体である(図 1)。前述の通り、 Ln^{3+} は配位子とイオン結合的な相互作用をしているために、配位構造が揺らぎやすい。 Ln -DOTA 錯体の場合も、室温条件下で、カルボン酸の「腕」の回転や、12 員環の異性化が起こり、様々な異性体が存在することが知られている。

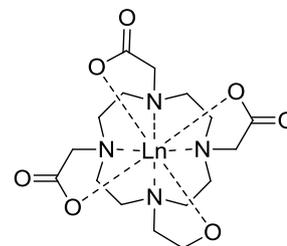


図 1: Ln -DOTA 錯体

4f 電子に起因する現象は、構造変化の影響を受けにくい、この影響を大きく受けってしまう場合が 2 つある。その一つが、立体選択的な反応の触媒に用いるキラル錯体である。近年、Allen らのグループによって、DOTA 誘導体の Eu^{3+} キラル触媒(図 2)を用いる、水中での高ジアステレオ・エナンチオ選択的な向山アルドール反応が報告された^[1]が、キラル触媒の構造(あるいは構造分布)が分からないため、どのような機構で立体選択性が発現したのか、明らかになっていない。

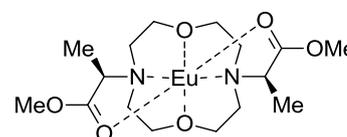


図 2: Eu キラル触媒

もう一つの構造変化の影響を受けるケースが、 Gd^{3+} 系 MRI コントラスト剤である。 Gd^{3+} の MRI コントラスト剤は、高いスピン多重度を持つ Gd^{3+} に体内の水が配位することで、水のプロトンのスピン緩和時間を短くし、MRI のシグナル強度を強める働きをする。このスピン緩和時間を決める因子の一つである Gd^{3+} に配位する水の個数や交換速度が、異性体毎に異なることが実験的に知られており、特に、生体内の環境変化によって、コントラスト剤自体が分子変換される図 3 のような場合^[2]には、それぞれの異性体構造分布も異なる可能性があり、より高効率なコントラスト剤の設計のためには、水中での錯体の構造分布を調べる必要がある。

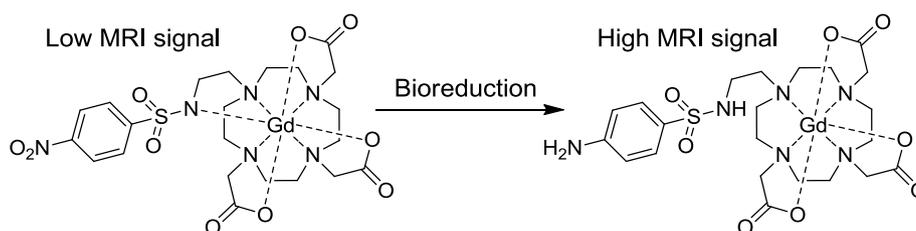


図 3: 生体内還元によって MRI シグナル強度を変えるコントラスト剤

そこで我々は、これらの材料の構造分布を非調和下方歪み追跡(ADDF)法によって調べ、それぞれの実験条件下で複数の異性体が存在し得ることを明らかにした。更に、 Eu キラル触媒を用いる反応については、生成物の立体選択性を決める C-C 結合生成段階の遷移状態を、人工力誘起反応(AFIR)法を用いてサンプリングする^[3,4]ことで、立体選択性発現機構を明らかにする。また、 Gd -MRI コントラスト剤については、水の配位に対する安定化の違いから、還元反応の前後で、MRI シグナル強度に違いが生じる理由を議論する。

[1] Y. Mei, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12871. [2] S. Iwaki, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2798. [3] M. Hatanaka, et al. *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, *9*, 2882. [4] M. Hatanaka, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, doi: 10.1021/ja407357c.