

水溶液中における多核亜鉛錯体の超分子化学

青木 伸

Supramolecular Chemistry of Multinuclear Zinc(II) Complexes in Aqueous Solution

Shin AOKI

Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

(Received August 16, 2002)

We report novel supramolecular polyhedrons formed by three-dimensional self-assembly of multinuclear zinc(II)-12-membered tetraamine (=cyclen=1,4,7,10-tetraazacyclododecane) complexes with potentially multidentate ligands such as cyanuric acid (CA) and trithiocyanuric acid (TCA) in aqueous solution. Two new supermolecular frameworks were isolated by self-assembly of a tris (Zn^{2+} -cyclen) (Zn_3L^1) with di- (CA^{2-}) or tri-deprotonated cyanuric acid (CA^{3-}) in aqueous solution. One was a very stable 2 : 3 complex of Zn_3L^1 and CA^{2-} formed above pH 6, which was stable in aqueous solution at neutral pH. The second was an unexpected supramolecular complex formed by 4 : 4 self-assembly of Zn_3L^1 and CA^{3-} , which was isolated by allowing a 1 : 1 mixture of Zn_3L^1 and CA to stand in aqueous solution at pH 11.5. X-ray crystal analysis showed a highly symmetric 4 : 4 assembly complex with a cuboctahedral exterior and an inner hollow, which was schematically represented as a truncated tetrahedron formed by binding four equilateral triangles and four scalene hexagons with each other through CA^{3-} - Zn^{2+} bonds. The 4 : 4 complex was found to be stable only in solid form or in DMSO solution and tends to revert to the 2 : 3 complex in the presence of H_2O . This problem has been overcome by replacing CA with TCA, of which the thioimide functions possess lower pK_a values than those of CA. TCA acted as a tridentate donor for three Zn_3L^1 at neutral pH to yield a similar type of 4 : 4 self-assembling supercomplex, in which the deprotonated TCA^{3-} in an aromatic 1,3,5-triazine binds to Zn_3L^1 through Zn^{2+} -S⁻ (exocyclic) coordination bonds, and thus the 4 : 4 assembly is a chiral twisted cuboctahedron. More interestingly, this supramolecular capsule was found to be stabilized by encapsulation of various size-matched and hydrophobic guest molecules such as adamantane in the twisted truncated cavity. Finally, we succeeded in synthesizing new supramolecular trigonal prisms from linear multinuclear zinc complexes such as p - Zn_2L^2 and p,p - Zn_3L^3 with TCA^{3-} in aqueous solution at neutral pH, which are stabilized by Zn^{2+} -S⁻ or Zn^{2+} -N⁻ coordination bonds and hydrogen bonds in aqueous solution at neutral pH. Thus we discovered a new approach to the design of various supramolecular structures in aqueous solution.

Key words—supramolecular polyhedrons; three-dimensional self-assembly; multinuclear zinc (II) complexes; coordination bonds; aqueous solution; molecular recognition

はじめに

複数の分子が、配位結合、水素結合など分子間相互作用により集合（会合）して生成する分子のことを、広い意味で超分子と呼ぶ。¹⁻¹⁷⁾ 筆者らは、分子1つ1つを超えた化学的、物理的、生化学的性質をもつ超分子の概念が、これからの有機化学、生命科学に重要であると考えている。本稿では筆者らが行ってきた「水溶液中における多核亜鉛錯体の超分子

化学」に関する研究について紹介する。

超分子の歴史は、1960年代のPedersenによるクラウンエーテル**1**の発明、金属イオンの包接の発見から始まったと言っても過言ではない。^{18,19)} それ以降、Lehn, Cramらによって、cryptand**2**,^{20,21)} spherand**3**²²⁻²⁵⁾ など、カチオンをより強く、より選択的に取り込む化合物が、設計、合成されてきた (Scheme 1)。

さらに水溶液中でアニオンを認識する化合物として、大環状ポリアミン**4**²⁶⁻³⁰⁾ やその金属錯体**5**³¹⁻³⁹⁾ が、木村, Lehn⁴⁰⁾ らによって、開発された (Scheme 1)。

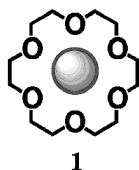
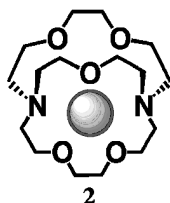
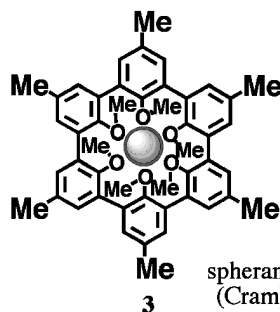
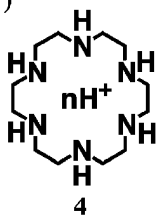
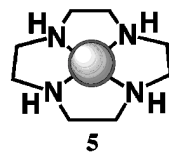
一方、中性の有機化合物を認識するホスト化合物

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

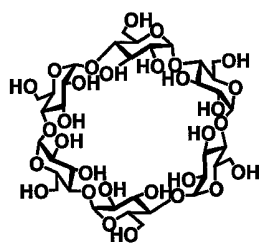
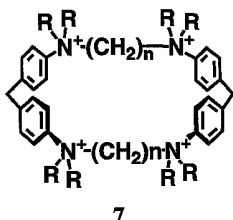
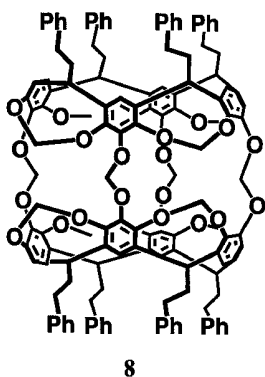
e-mail: shinaoki@hiroshima-u.ac.jp

*本総説は、平成14年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

For cations

crown ether (18-crown-6)
(Pedersen)cryptand[2,2,1]
(Lehn)spherand
(Cram)For anions (X^-)macrocyclic polyamine
([18]aneN₆)
(Kimura)metal complex of
macrocyclic polyamines
(Zn²⁺-cyclen)
(Kimura)

Scheme 1. Representative Hosts for Ions (Spheres Represent Metal Cations)

 α -cyclodextrincyclophane
(CPnn (R = H), QCPnn (R = Me))
(Koga, Odashima)carcerand
(Cram)

Scheme 2. Representative Hosts for Organic Compounds

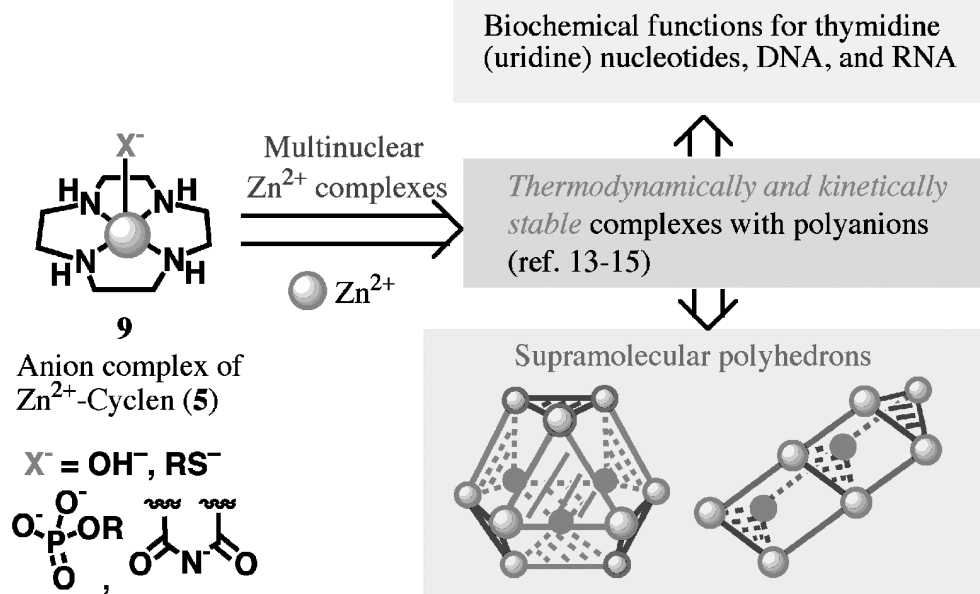
も次々と生み出された (Scheme 2). 古くから知られるシクロデキストリン⁶⁴¹⁾に加え, 小田嶋, 古賀らによって開発されたシクロファン^{7, 42-44)} Cramらによって合成されたカルセランド⁸⁴⁵⁾などはその代表的な例である. これら包接化合物の多くは, 共有結合によって分子の取り込みに有利な環状構造を

もっている.

筆者は, 東京大学薬学部古賀研究室に在籍していたころ, このような環状構造を分子間相互作用によってつくることができないか, つまりいくつかの非環状化合物を溶液中で混ぜるだけでホスト構造をつくることはできないかと考えた. そうすれば A と A, A と B, A と C という分子ユニットの組み合わせによって様々な構造と機能をもつホスト化合物を構築できるはずである.

1995年に広島大学医学部総合薬学科の木村研究室に移った筆者は, 12員環テトラアミン (通称サイクレン) など, 大環状ポリアミンの亜鉛 (II) 錯体⁵を用いる水溶液中の分子認識の研究に携わることになった. この錯体は中性 pH 水溶液中で非常に安定であり, 少なくとも, これから紹介する実験条件では1つの分子として扱うことができる (Scheme 3). また, 中心の亜鉛 (II) イオンのルイス酸性によって, 配位結合に基づくアニオンとの複合体⁹を水溶液中で生成する.^{31-39, 46-50)}

筆者らは複数の錯体⁵を共有結合でつないだ多核錯体が, ポリアニオンとの多点認識によって, 熱力学的だけでなく速度論的にも安定な複合体を生成することを見出した. そして二核亜鉛 (II) 錯体によるチミジンの光 [2+2] 環化反応の制御,⁵¹⁾チミ



Scheme 3. Molecular Recognition and Supramolecular Chemistry of Multinuclear Zinc (II)-Cyclens in Aqueous Solution

ジン、ウリジンのリン酸化体,^{52,53)} DNA, RNA の分子認識とそれらに対する生化学的機能⁵⁴⁻⁵⁶⁾などを報告した (Scheme 3).⁵⁷⁻⁶⁴⁾

一方、方向性の定まったポリアニオンとの自己集積によって幾何学的多面体構造をつくることを発見した。以下、この超分子多面体について紹介する。

超分子多面体構造の発見

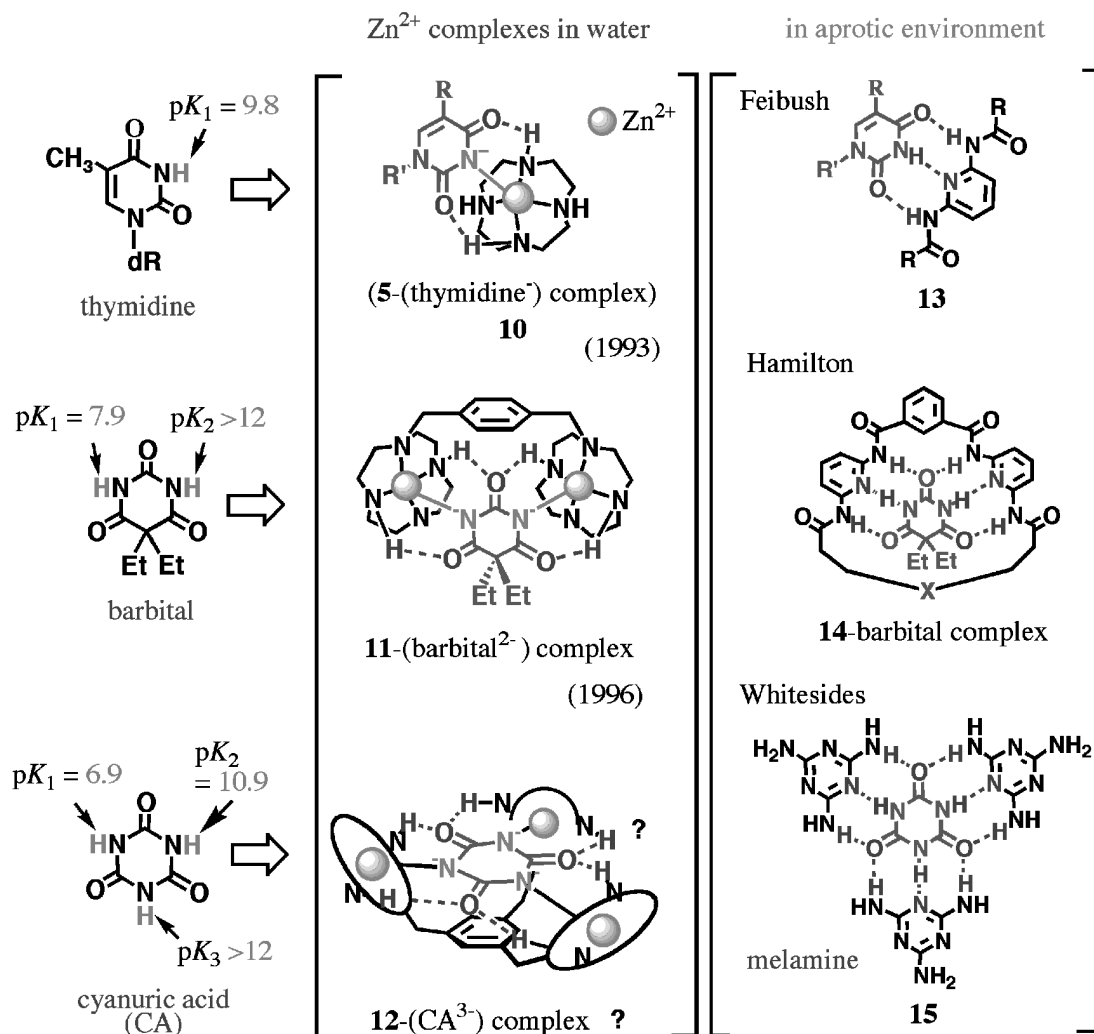
1993年、塩谷、木村は亜鉛(II)-サイクレン錯体**5**が水溶液中で核酸塩基の1つであるチミジンのイミド基を選択的に認識し、複合体**10**を生成することを見出した (Scheme 4).⁶⁵⁾ この複合体**10**は、脱プロトン化されたチミジンのイミドアニオンと亜鉛イオン間の配位結合と、チミジンのカルボニル酸素とサイクレンのアミノプロトンの間の水素結合によって安定化される。⁶⁶⁻⁷⁵⁾ また二核錯体**11**がジイミド化合物であるバルピタールを認識することが小池、木村らによって明らかになった。⁷⁶⁾

Scheme 4の右側に、非水溶媒中でこれらのイミド化合物を認識する化合物を示す。チミジンに対してはFeibushらが、バルピタールにはHamiltonらが水素結合に基づくレセプター**13**,⁷⁷⁾ **14**⁷⁸⁾をそれぞれ設計合成した。またトリイミド体であるシアヌル酸(CA)に対して、Whitesidesらがメラミンとの水素結合によるネットワーク構造**15**を構築し

た。^{79,80)} そこで、筆者たちは三核亜鉛錯体**12**がCAをどのように認識するのか検討を始めたわけであるが、それが筆者らが水溶液中における分子集積体の化学へ進むきっかけとなったのである。

C_3 対称性をもつ三核亜鉛(II)錯体**12**(Zn_3L^1)^{81,82)}を合成し、水溶液中におけるシアヌル酸(CA)との相互作用を、NMR, pH滴定, UVなど各種分析化学的手法によって検討した。その結果、予想した1対1複合体ではなく、これらが2対3で集積することが分かった (Scheme 5).⁸³⁾ pH 6以上でシアヌル酸の2つのイミドプロトンが脱プロトン化され、イミドアニオンが別々の三核錯体(Zn_3L^1)に由来する亜鉛イオンに配位することにより、サンドウィッチ型構造**16**を生成する。Figure 1に示すように、三分子のシアヌル酸ジアニオン(CA^{2-})が、二分子の**12**によって挟まれている。

さらに、**12**とCAを1対1で溶かした水溶液のpHを11.5に合わせてゆっくり濃縮すると無色プリズム晶が析出し、その元素分析結果は**12**とCAトリアニオン(CA^{3-})の1対1複合体を支持した。X線結晶構造解析の結果、意外にもこれは**12**とCAトリアニオン(CA^{3-})が4対4で集積したかご型超分子**17**であることが判明した (Fig. 2)。12個の亜鉛(II)イオンをもち、外径が2.2—2.5ナノメートル($1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m}$)である。内部に空洞が



Scheme 4. Recognition of Imide Functions by Organic and Inorganic Hosts

存在することも分かった。⁸³⁾

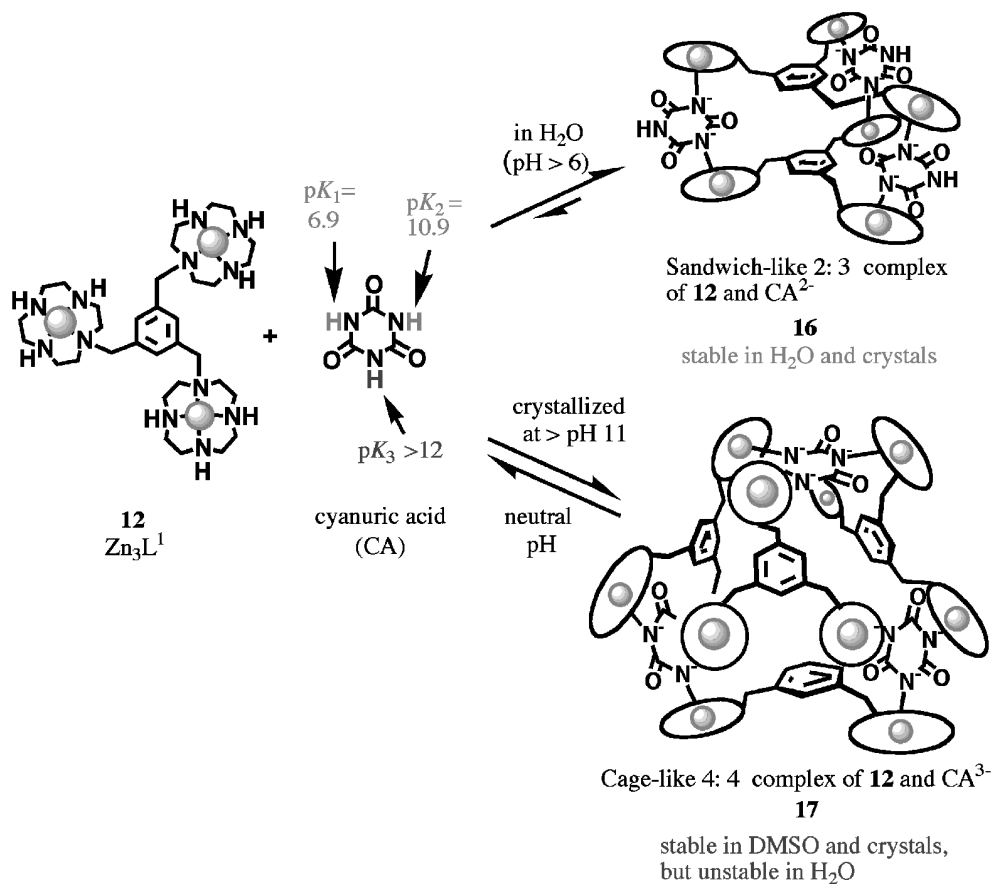
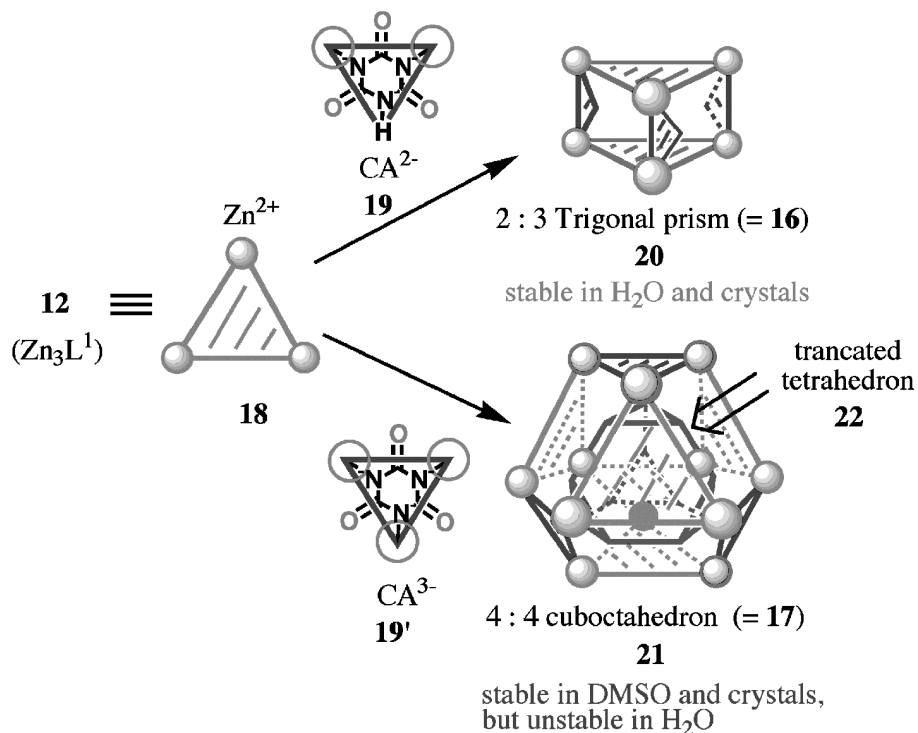
4対4集積体 **17** を模式的に表すことを考えた。ちょうどそのころ筆者が所属する学科で学生が定期的に講義室で開催する学期末打ち上げパーティーに参加した。その時の学生からのかけ声がヒントになり、三核錯体 **12** を大きな正三角形 **18**, CA^{3-} を小さな正三角形 **19** で表すことを思いついた。大小の正三角形を2対3及び4対4で組み合わせると、三角柱 (trigonal prism) **20**, 立方八面体 (cuboctahedron) **21** と呼ばれる立体図形ができた (Scheme 6)。また, **21** の内部空間の構造は切頂四面体 (truncated tetrahedron) **22** で表される。

当初筆者らは **17** (= **21**) が水溶液中で生成していることを期待した。しかし, 種々の検討の結果残念ながら **17** は結晶中や DMSO 中のみで安定であ

り, 水溶液中では2対3集積体 **16** (及び2対2集積体) として存在していることが分かった。これは, CA の3つのイミドプロトンの pK_a が, 6.9, 10.9, >12 であり, 3つめのイミドプロトンの pK_a が高いためであると考えられた。

水の中で生成する立方八面体型超分子カプセルの構築と分子包接

17 は serendipity の産物であったが, 水溶液中において **17** のような超分子が構築できれば, その内部空間が有機化合物の認識場になり得ると考えた。そこで筆者らはトリチオシアヌル酸 (TCA) に着目した (Scheme 7)。TCA の pK_a (5.1, 8.2, 11.7) は CA のそれよりも低く, 水溶液中でトリアニオン (TCA^{3-}) 発生に有利であると考えられる。また3つの硫黄原子上に局在化したアニオン (S^-) が **12**

Scheme 5. Two Supramolecular Polyhedrons from Zn_3L^1 and CAScheme 6. Schematic Representation of the 2:3 $\text{Zn}_3\text{L}^1\text{-CA}^{2-}$ Complex **16** and the 4:4 $\text{Zn}_3\text{L}^1\text{-CA}^{3-}$ Complex **17**

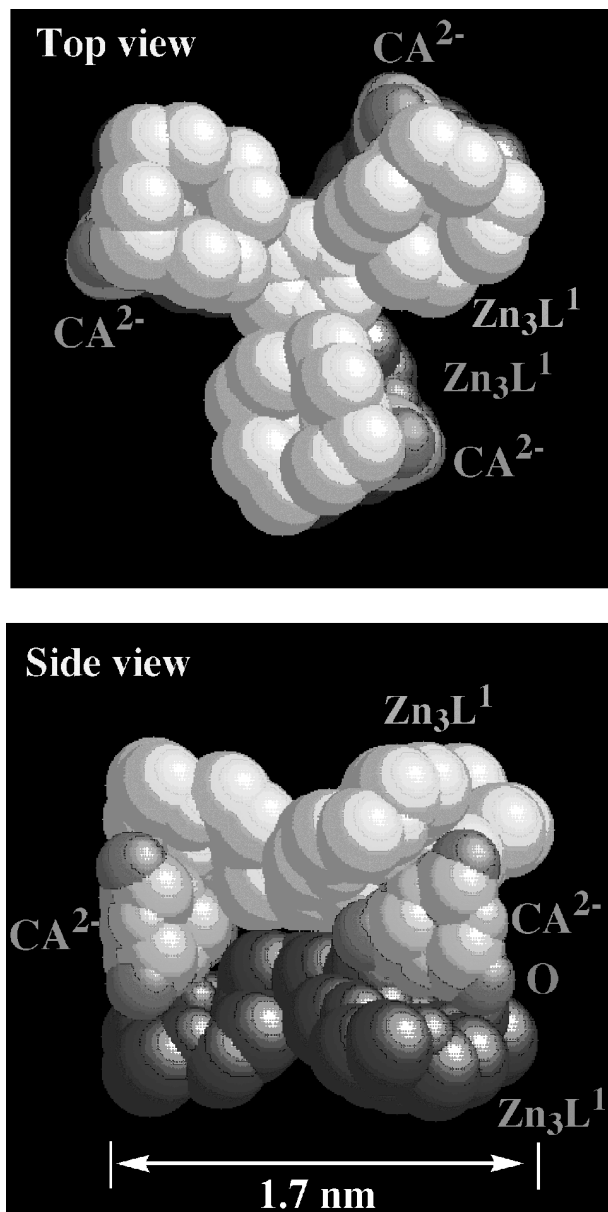


Fig. 1. Crystal Structure of the 2 : 3 Complex **16** Formed by Self-Assembly of **12** (Zn_3L^1) and Cyanuric Acid Dianion (CA^{2-})

(Zn_3L^1) の亜鉛 (II) イオンに配位することによって、**17** と同様の三次元的かご型超分子が生成すると予想した。

実際に **12** と TCA を 1 対 1 で水に溶かして pH を 8 から 9 に調整し、序々に濃縮していくと無色プリズム晶が得られた。X 線結晶構造解析の結果、**12** と TCA トリアニオン体 (TCA^{3-}) の 4 : 4 集積体 **23** であることが明らかになった (Fig. 3)。**23** は期待通りに計 12 本の $\text{S}^- - \text{Zn}^{2+}$ 配位結合と計 12 本の $\text{N} - \text{H} \cdots \text{N}$ 水素結合によって生成され、その外形

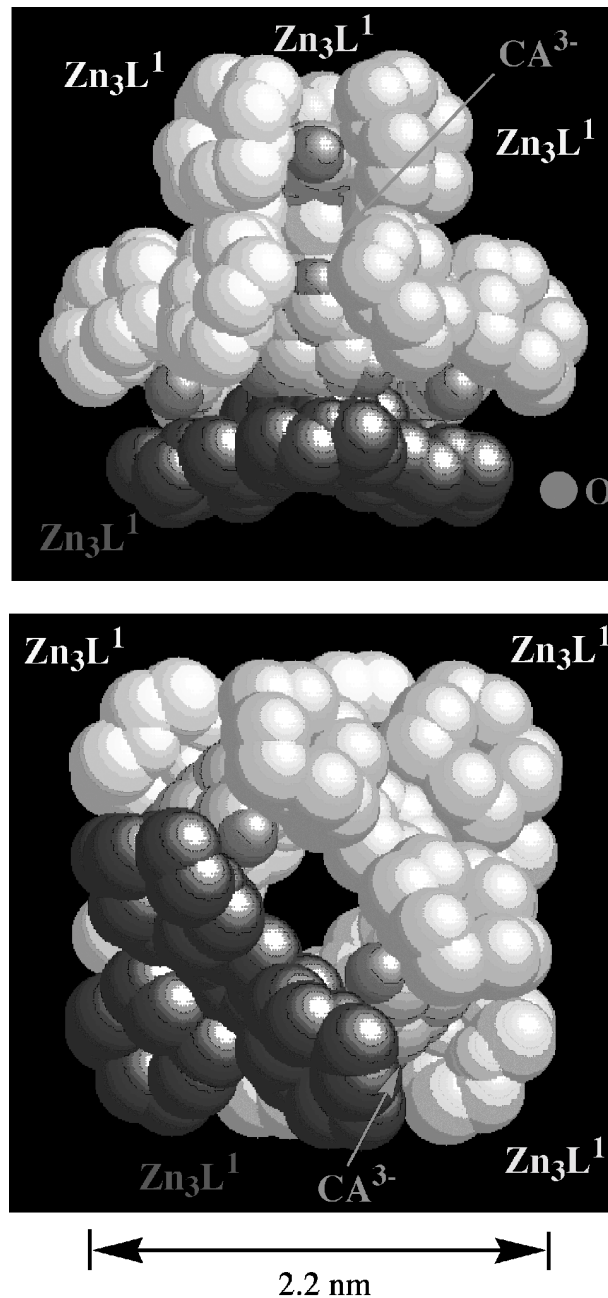
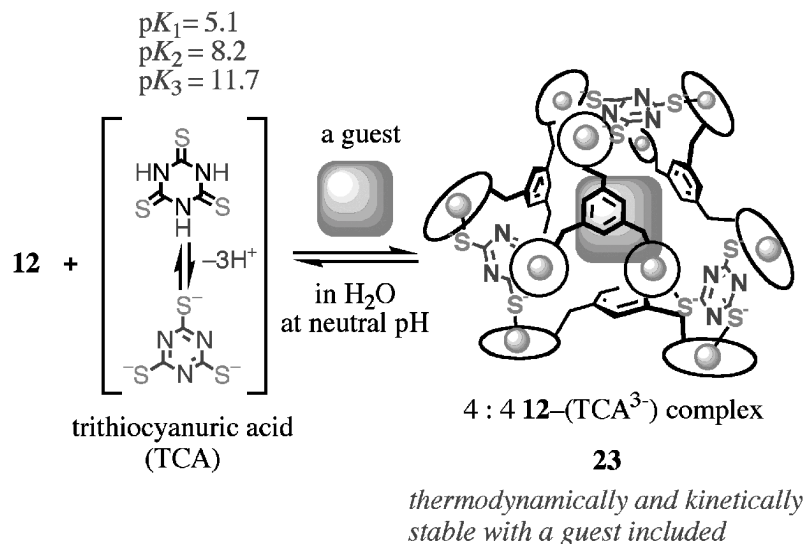
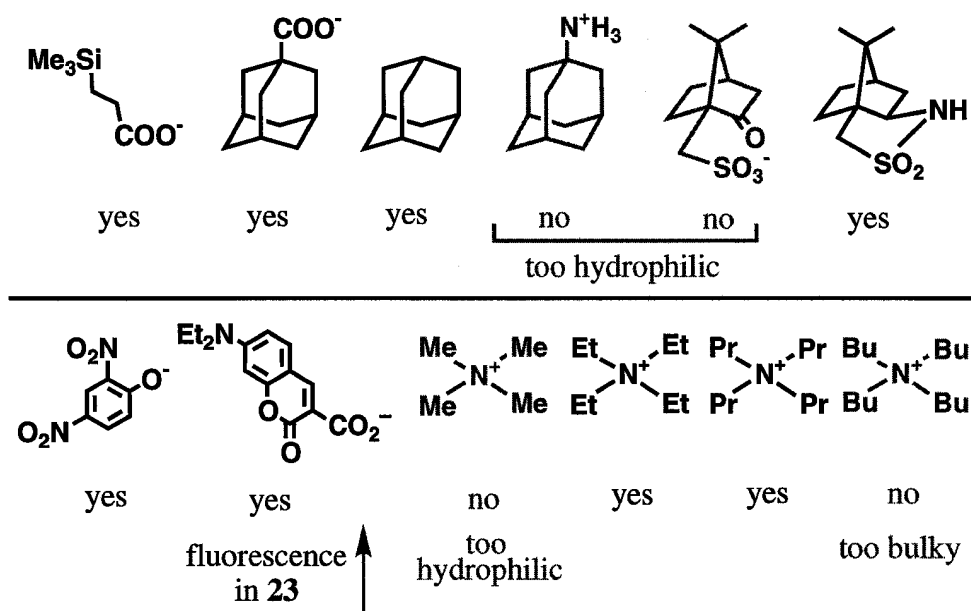


Fig. 2. Crystal Structure of the 4 : 4 Complex **17** Formed by Self-Assembly of **12** (Zn_3L^1) and Cyanuric Acid Trianion (CA^{3-})

はねじれた立方八面体 (twisted cuboctahedron) **24** で表すことができる (Fig. 3)。また、4 つのベンゼン環と 4 つの 1,3,5-トリアジン環に囲まれた内部空間は、ねじれ切頂四面体 (twisted truncated tetrahedron) **25** の形状をもつ。⁸⁴⁻⁸⁷⁾

結晶として得られた **23** が水溶液中でも生成しているのかどうかを確認するため、重水中 (pD 7.0) で ^1H 核磁気共鳴分光 (^1H NMR) 実験を行った。

Scheme 7. A Supramolecular Cage (**23**) Formed by Zn^{2+} - S^- Coordination Bonds in Aqueous SolutionScheme 8. Guest Selectivity of Supramolecular Cage **23** Examined by ¹H NMR in D₂O at pD 7.0 and 35°C

基準物質の非存在下では、芳香環領域にいくつかのシグナルが観測され、**23** 以外のポリマーとの平衡が存在すると考えられた。それに対し、重水中の基準物質 (0 ppm) として一般的に使われる 3-(トリメチルシリル) プロピオン酸-D₄ ナトリウム (TSP) の存在下で **23** の ¹H NMR を測定すると、その芳香環領域には 7.11 ppm に 1 本のシグナルが観測され、単一の複合体が生成していることが示唆された

(Fig. 4).

さらに興味深いことに、0.0 ppm のシングレットシグナルの他、-2.0 ppm にもう 1 本のシングレットが現れることに気がついた (Fig. 4)。当初、筆者はこのシグナルを何かの不純物であると思ったが、実験を重ねるうち、-2.0 ppm のシグナルは磁氣的に遮蔽された空間、つまり内部空間 **25** に取り込まれた TSP が大きな高磁場シフトを伴って観測

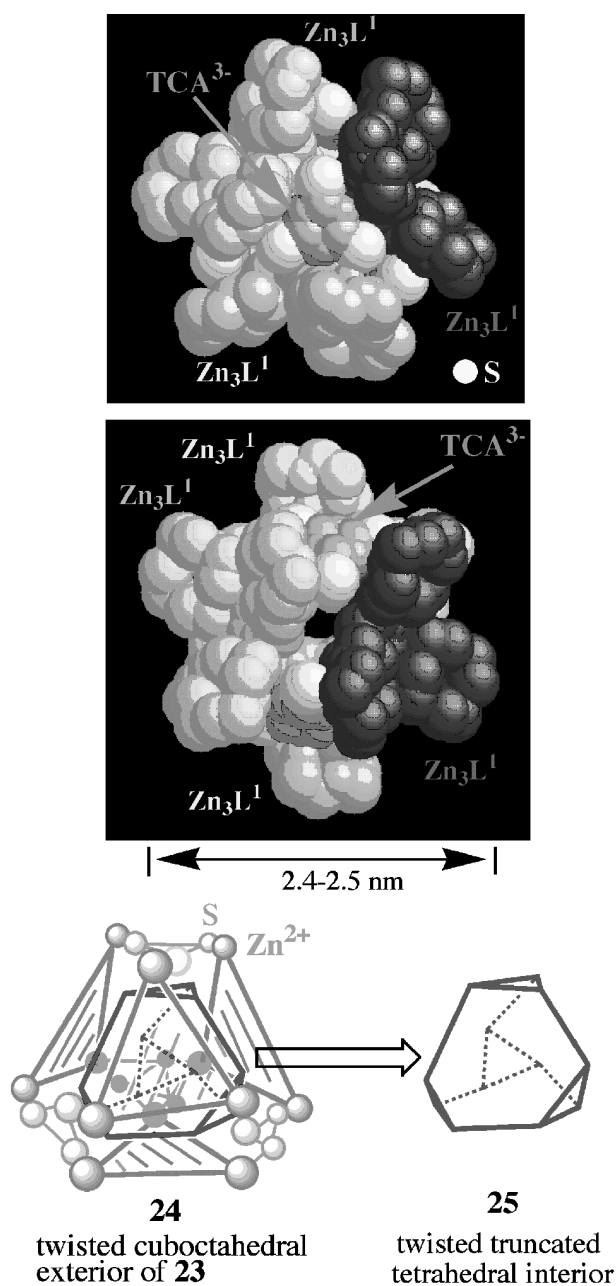


Fig. 3. X-Ray Crystal Structure of the 4:4 Supramolecular Complex (**23**) Formed from **12** (Zn_3L^1) and TCA^{3-}

されているのではないかと考えた。同様に 1-アダマンタンカルボン酸, 2,4-ジニトロフェノール, 抗炎症薬である (S)-イブプロフェンなどの化合物も約 1–2.5 ppm 程度の高磁場シフトを示した (Scheme 8)。

23 によるゲスト分子の包接は, そのアダマンタン包接体の X 線結晶構造解析によって証明された。Figure 5 でアダマンタンが中央に存在しているのがお分かりいただけると思う。なお, この図は 2002

年 2 月 15 日発行の *Chem. Eur. J.* (Vol. 8, No. 4) の表紙に採用された。

さらに詳しく分子認識機構を検討したところ, **23** はゲストのサイズだけでなくその疎水性を認識していることが分かった (Scheme 8)。つまり, **23** は中性 pH 水溶液中で内部空間の大きさにマッチした疎水性ゲスト分子を取り込んで生成し, 熱力学的, 速度論的に安定化 (mM オーダーの濃度ではほぼ定量的に生成) されることが結論された。このようなわずかなゲストの物性の違いを識別できることは非常に興味深く, 今後超分子の新たな機能を開拓する上で重要な知見である。また, クマリン誘導体 (Scheme 8 の下左から 2 番目) の蛍光強度から, 内部空間 **25** の疎水性は 2-propanol 程度であることが示唆された。

このシステムの特徴は, **23** と TCA の自己集積が可逆的であることである。そのためそれぞれのユニットと集積体との物理化学的 (分光学的) な変化を測定することによって, 集積体生成の平衡を測定することができる。ゲスト分子として TPA (**23** に 1 分子包接される) が過剰量存在する条件のもとで **23** の pH 滴定を行ったところ, **23** が pH 6.3 から 8.7 の間ではほぼ定量的に (25 モル% \times 4 = 100 モル%) 生成し, 酸性, アルカリ性で解離することが分かった (Fig. 6)。このことは 1H NMR によっても確認された。pH 7.0 水溶液中における **23** の生成定数 $\log K_{app}$ ($K_{app} = [23 - TPA \text{ complex}] / [16]^4 [TCA]^4$) は 34.0 ± 2.0 と求められた。この可逆反応 (この平衡は NMR スケールで速度論的に遅い) により, ゲスト分子の放出, 交換が可能である (Scheme 9)。水に溶けにくい薬物などを水に可溶化し, ターゲット細胞に送り込む薬物輸送カプセルとしても期待できる。

超分子構造の対称性についても触れておきたい。前述した CA との 4:4 複合体 **17** は分子内を通過する対称面を多数もつ, 非常に対称性の高い化合物であった。それに対して, **23** には TCA の周囲の (亜鉛 (II)-サイクレン) ユニットの配置によってキラリティーが発生する。光学活性なゲスト分子を内部空間に取り込むことによって, CD スペクトルに Cotton 効果が観測されたことで, キラルなゲスト分子による **23** への不斉誘導が可能であることが確認された。さらに **23** は右手分子と左手分子が別々

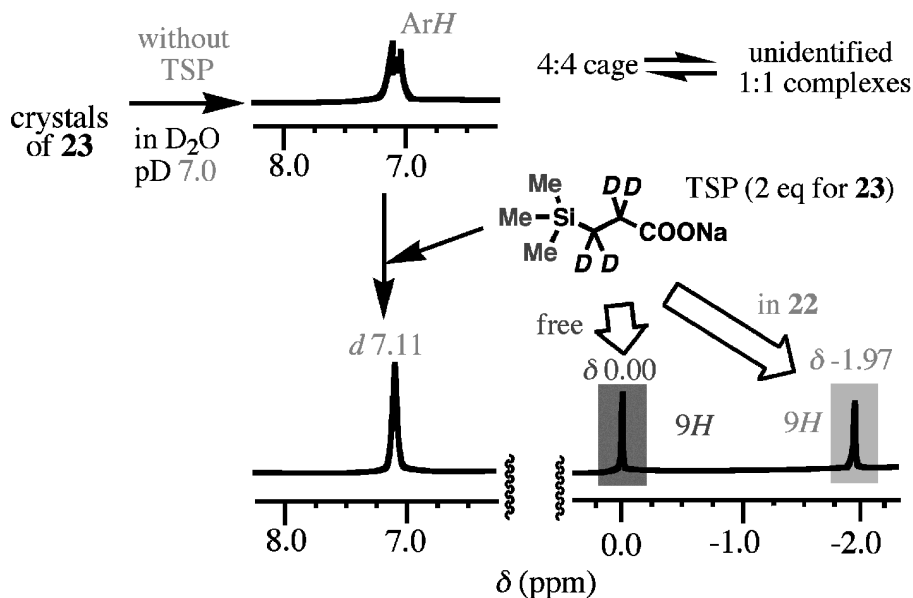


Fig. 4. Stabilization of the 4 : 4 Cage (**23**) by Guest (TSP) in Aqueous Solution as Revealed by ^1H NMR Spectra (at 35°C)

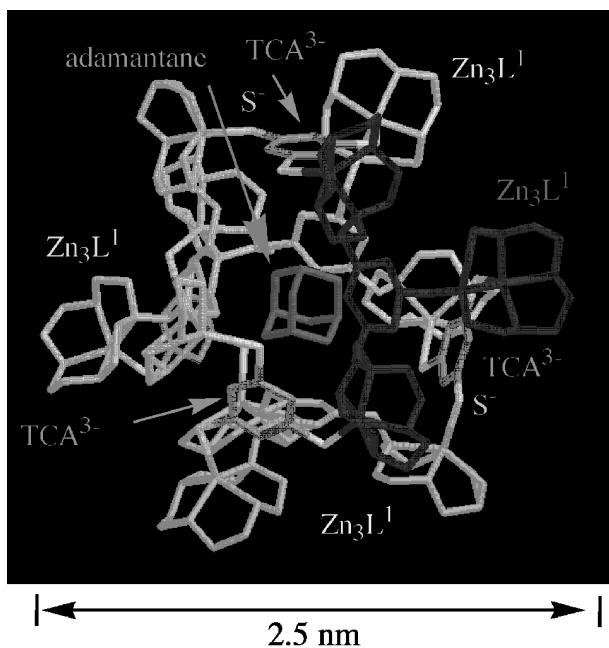
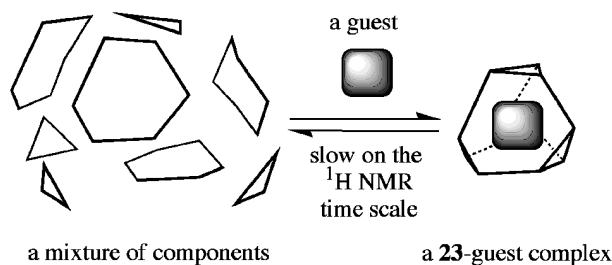


Fig. 5. Crystal Structure of the 4 : 4 Cage (**23**)-Adamantane Complex ($\text{Zn}_3\text{L}^{\text{I}}=12$)

に結晶化するラセミ混合物（コングロメラート）である。したがって、結晶1つ1つは固体状態においては右手分子か左手分子のみを含んでいる。現在、**23**の絶対配置とCDのCotton効果の相関関係について検討中である。

また、**23**の内部空間の特性とそこに置かれた有



Scheme 9. Reversible Guest Encapsulation by **23** in Aqueous Solution

機ゲスト化合物の反応性をさらに検討し、反応場としての新たな機能を検討している。

正三角柱型超分子の構築

亜鉛(II)錯体を直列に結合した多核亜鉛(II)錯体 **26** ($p\text{-Zn}_2\text{L}^2$), **27** ($p,p\text{-Zn}_3\text{L}^3$) とトリチオシアヌル酸 (TCA) の自己集積による三角柱型超分子 **28**, **29** のデザイン、構築を行った (Scheme 10).⁸⁸⁾

^1H NMR, UV 滴定の結果から、二核亜鉛(II)錯体 **26** ($p\text{-Zn}_2\text{L}^2$) と TCA が3対2で単一種の複合体 **28** を生成することが分かった (Fig. 7). pH 滴定の結果から、pH 7.0 水溶液中における複合体生成定数 $\log K_{\text{app}}$ ($K_{\text{app}} = [\mathbf{28}] / [\mathbf{26}]^3 [\text{TCA}]^2$) は 26.3 ± 1.0 と求められた。

直列型三核亜鉛錯体 **27** ($p,p\text{-Zn}_3\text{L}^3$) と TCA の

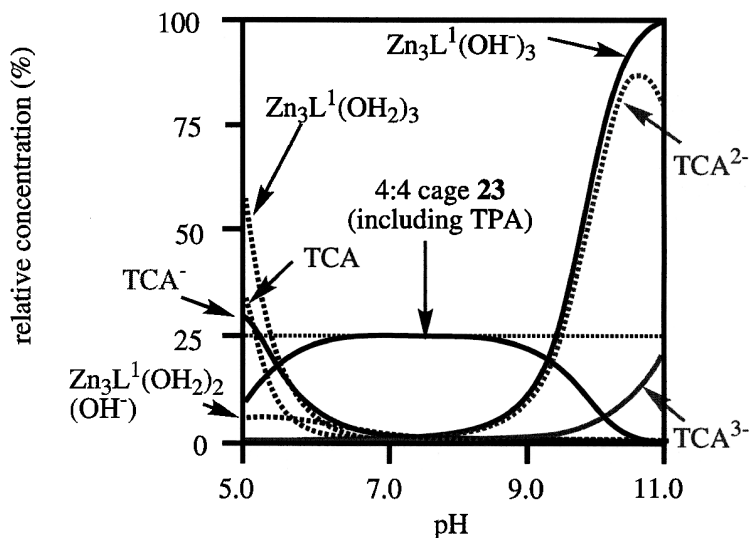


Fig. 6. Speciation Diagram for an 1 mM Zn_3L /1 mM TCA/1 mM TPA Mixture at 25°C with $I=0.1$ ($NaNO_3$) (Zn_3L^1 is **12**)

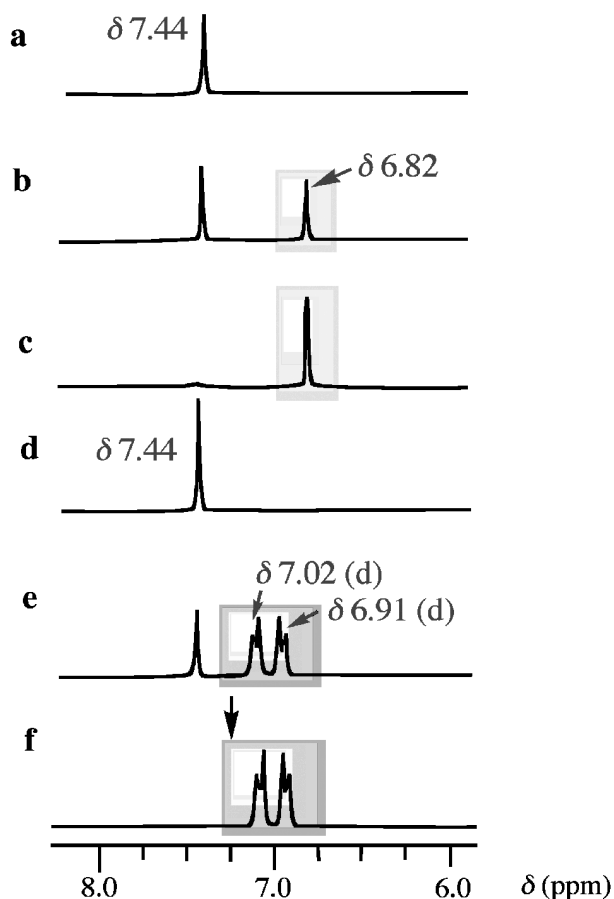


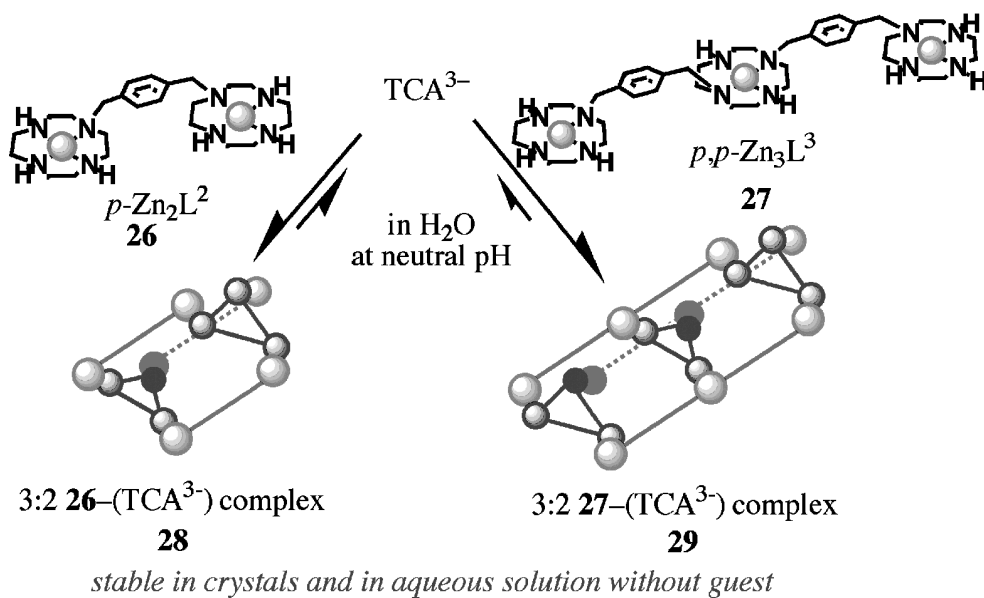
Fig. 7. 1H NMR Spectral Change (ArH) of **26** and **27** upon Addition of TCA in D_2O at pD 7.0 and 35°C
(a) 3 mM **26**, (b) 3 mM **26**+1 mM TCA, (c) 3 mM **26**+2 mM TCA, (d) 2 mM **27**, (e) 2 mM **27**+1 mM TCA, and (f) 2 mM **27**+2 mM TCA.

1対1溶液 (D_2O 中, pD 7.0)の 1H NMRも, 単一種の超分子の生成を示唆した. X線結晶構造解析により, **27**と TCA^{3-} が3対3で集積した D_{3h} 対称性を有する**29**の構造が明らかになった(Fig. 8). pH滴定法などにより, pH 7.0における $\log K_{app}$ ($K_{app} = [29]/[27]^3[TCA]^3$)は 30.6 ± 2.0 と決定された.

これら三角柱型超分子は中性pH水溶液中, ゲストの非存在下 mM 濃度オーダーでほぼ定量的に生成する. $Zn^{2+}-S^-$ 配位結合 (**29**の中央の TCA^{3-} ユニットは N^- が**27**の Zn^{2+} に配位している)と C_3 対称軸付近で互いに近接したフェニル基(亜鉛錯体由来)同士の疎水性相互作用又は $C-H-\pi$ 相互作用によって安定化されているものと考えている.^{81,82}

おわりに

以上のように, 多核亜鉛錯体とアニオン分子を二次元的な分子ブロックとし, それらを水溶液中で混ぜるだけで分子間相互作用に基づいたナノメートルサイズの三次元的自己集積体の構築が可能となった. 水溶液中の有機化学は, 地球環境への配慮だけでなく水溶性基質を用いる合成化学, 分析化学の必要性, 生体への適用からも重要であり, 大きな展開が望まれる. 今後も, 美しい超分子を合成すること, 有機合成反応, 分子生物学, 細胞生物学などへの応用を考えながら水溶液中での超分子化学を展開したいと考えている.



Scheme 10. Supramolecular Trigonal Prisms from Linear Multinuclear Zinc (II) Complexes and TCA

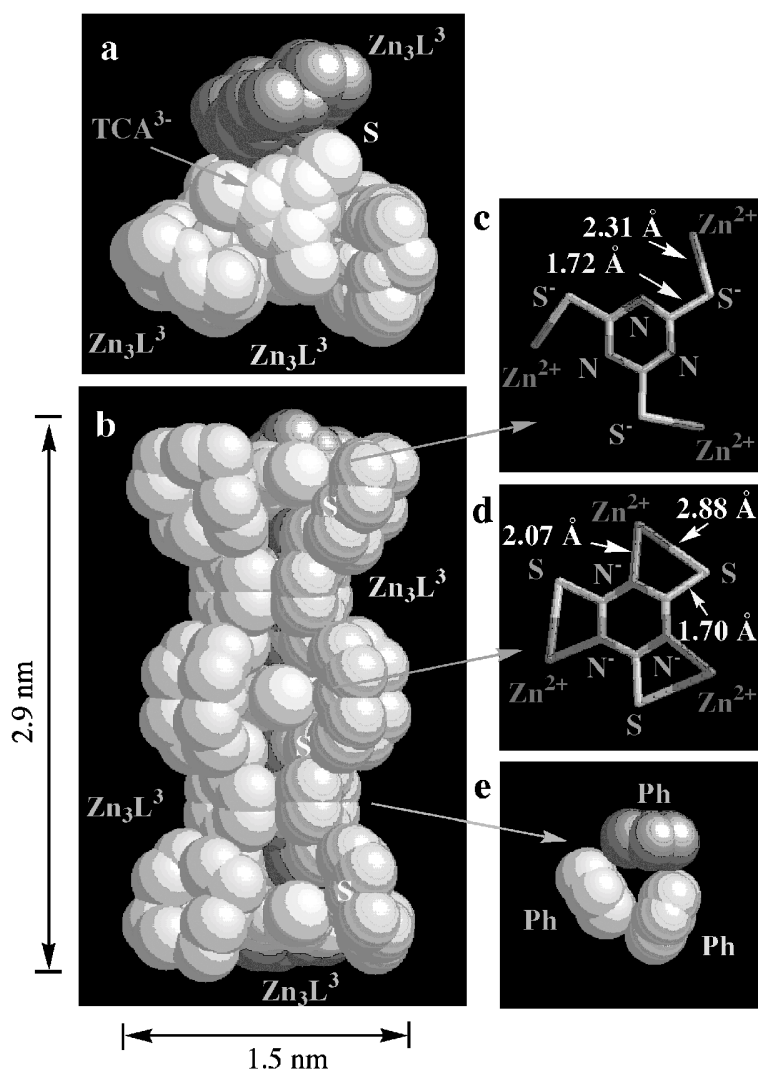


Fig. 8. Crystal Structure of the Supramolecular Trigonal Prism **29** Formed from **27** ($p,p\text{-Zn}_3\text{L}^3$) and TCA^{3-} . (a) Top View, (b) Side View, (c) Two TCA^{3-} unit at edge, (d) TCA^{3-} unit at the middle, (e) Three Phenyl Groups from three **27** units.

謝辞 本研究は広島大学医学部総合薬学科、活性構造化学講座において木村榮一教授（現在、広島大学名誉教授、広島大学客員教授）の暖かいご指導、ご助言のもと遂行されたものです。この場をお借りして篤くお礼を申し上げます。木村研究室の卒業生、在校生の方々に深謝いたします。また、物理化学的測定についてご指導いただいた、広島大学医学部総合薬学科（現在、広島大学大学院医歯薬学総合研究科）、小池透教授に深謝いたします。また、本研究における X 線結晶構造解析はすべて理学電機 X 線研究所、城 始勇博士によるものです。また、ESI-TOFF MASS は JASCO インターナショナルの古荘早苗氏に測定していただきました。以上の皆様に改めてお礼を申し上げます。

また、本研究に対し文部省（現、文部科学省）科学研究補助金、薬学研究奨励財団（奨励研究、海外派遣補助金）、上原記念生命科学財団（奨励研究）、日産学術研究助成（奨励研究）、武田科学振興財団（研究奨励金）、旭硝子財団（自然科学系研究助成）、有機合成化学協会（味の素研究企画賞）、広島大学後援会（サタケ研究助成金）などから多額の助成金をいただきました。この場をお借りして、篤くお礼を申し上げます。

REFERENCES

- 1) Lehn J.-M., "Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspective," VCH, Weinheim (1995).
- 2) Vögtle F., Komiyama, "Supramolecular Chemistry," Maruzen, 1995.
- 3) Senoo M., Araki K., Otsuki Y., "Supramolecular Chemistry," 1998.
- 4) Hirao S., Harada A. (ed.), "Chemical Frontier: Supramolecular Future," Kagaku Dojin, 2000.
- 5) Fabbrizzi L., Poggi A., Hirase C., Endo T. (ed.), "Mirai o Hiraku Kagaku," NTS, 2001.
- 6) Kitagawa S., "Shusekigata Kinzoku Sakutai," Kodansha Scientific, 2001.
- 7) Aoki S., Kimura E., *Chemistry*, **54**, 24 (1999).
- 8) Arata Y., "Mizu no Sho," Kyoritsu Shuppan, 1998.
- 9) Fujita M., "Molecular Self-Assembly Organic Versus Inorganic Approaches," Springer, Berlin, 2000.
- 10) Fujita M., *Chem. Soc. Rev.*, 417 (1998).
- 11) Fujita M., Umemoto K., Yoshizawa M., Fujita N., Kusukawa T., Biradha K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 509 (2001).
- 12) Philip D., Stoddart J. F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 1155 (1996).
- 13) Conn M. M., Rebek Jr. J., *Chem. Rev.*, **97**, 1467 (1997).
- 14) Linton B., Hamilton A. D., *Chem. Rev.*, **97**, 1669 (1997).
- 15) Caulder D. L., Raymond K. N., *Acc. Chem. Res.*, **32**, 975 (1999).
- 16) Leininger S., Olenyuk B., Stang P. J., *Chem. Rev.*, **100**, 853 (2000).
- 17) Prins L. J., Reinhoudt D. N., Timmerman P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 2382 (2001).
- 18) Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7017 (1975).
- 19) Pedersen C. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1021 (1988).
- 20) Lehn J.-M., Sauvage J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6700 (1975).
- 21) Lehn J.-M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 89 (1988).
- 22) Cram D. J., Kaneda T., Helgeson R. C., Lein G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6752 (1979).
- 23) Cram D. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1009 (1988).
- 24) Cram D. J., Tanner M. E., Thomas R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 1024 (1991).
- 25) Cram D. J., Cram J. M., "Container Molecules and Their Guests," Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994.
- 26) Kimura E., Sakonaka A., Yatsunami T., Kodama M., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3041 (1981).
- 27) Kimura E., Kodama M., Yatsunami T., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3182 (1982).
- 28) Kimura E., *Top. Curr. Chem.*, **128**, 113 (1985).
- 29) Kimura E., *Yakugaku Zasshi*, **102**, 701-705 (1982).
- 30) Aoki S., Kimura E., *Kagaku to Kyoiku*, **45**, 380 (1997).
- 31) Kimura E., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6175 (1992).
- 32) Kimura E., "Progress in Inorganic Chemistry," ed. by Karlin K. D., John Wiley & Sons,

- New York, Vol. 41, 1994, p. 443.
- 33) Kimura E., Koike T., Shionoya M., "Structure and Bonding: Metal Site in Proteins and Models," ed. by Sadler P. J., Springer, Berlin, Vol. 89, 1997, p. 1.
- 34) Kimura E., Koike T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1495 (1998).
- 35) Kimura E., Koike T., "Bioinorganic Catalysis," eds. by Reedjik J., Bouwman E., Marcel Dekker Inc., New York, 1999, p. 33.
- 36) Kimura E., *Curr. Op. Chem. Biol.*, **4**, 207 (2000).
- 37) Kimura E., *Acc. Chem. Res.*, **34**, 171 (2001).
- 38) Kimura E., Aoki S., *BioMetals*, **14**, 191-204 (2001).
- 39) Kimura E., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 219-236 (2002).
- 40) Lehn J.-M., Sauvage J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6700 (1975).
- 41) Toda F., Ueno A., "Cyclodextrin," Sangyo Tosyo, 1995.
- 42) Odashima K., Itai A., Iitaka Y., Koga K., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2504 (1980).
- 43) Odashima K., *Yakugaku Zasshi*, **108**, 91 (1988).
- 44) Odashima K., Koga K., "Comprehensive Supramolecular Chemistry 2," ed. by Vögtle F., Springer, Berlin, 1996, pp. 143-149.
- 45) Cram D. J., Karbach S., Kim Y. H., Baczynskyj L., Kallemeyn G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2575 (1985).
- 46) Kimura E., Shiota T., Koike T., Shiro M., Kodama M., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5805 (1990).
- 47) Koike T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8935 (1991).
- 48) Koike T., Takamura M., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8443 (1994).
- 49) Koike T., Kajitani S., Nakamura I., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1210 (1995).
- 50) Kimura E., Kodama Y., Koike T., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8304 (1995).
- 51) Aoki S., Sugimura C., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10094 (1998).
- 52) Aoki S., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4542 (2000).
- 53) Aoki S., Kimura E., *Rev. Mol. Biotech.*, **90**, 129 (2002).
- 54) Kimura E., Ikeda T., Aoki S., Shionoya M., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **3**, 259 (1998).
- 55) Kikuta E., Aoki S., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7911 (2001).
- 56) Kikuta E., Aoki S., Kimura E., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **7**, 473 (2002).
- 57) Koike T., Watanabe T., Aoki S., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12696 (1996).
- 58) Koike T., Gotoh T., Aoki S., Kimura E., Shiro M., *Inorg. Chim. Acta*, **270**, 424 (1998).
- 59) Aoki S., Kawatani H., Gotoh T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1123 (2000).
- 60) Bu X.-H., Lu S.-L., Zhang R.-H., Liano D.-Z., Aoki S., Clifford T., Kimura E., *Inorg. Chim. Acta*, **298**, 50 (2000).
- 61) Aoki S., Iwaida K., Hanamoto N., Shiro M., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5256 (2002).
- 62) Kimura E., Aoki S., *BioMetals*, **14**, 191 (2001).
- 63) Kimura E., Gotoh T., Aoki S., Shiro M., *Inorg. Chem.*, **41**, 3239 (2002).
- 64) Aoki S., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 793 (2002).
- 65) Shionoya M., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6730 (1993).
- 66) Shionoya M., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3848 (1994).
- 67) Aoki S., Honda Y., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10018 (1998).
- 68) Kimura E., Kikuchi M., Kitamura H., Koike T., *Chem. Eur. J.*, **5**, 3113 (1999).
- 69) Kikuta E., Murata M., Katsube N., Koike T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5426 (1999).
- 70) Kimura E., Kitamura H., Ohtani K., Koike T., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4668 (2000).
- 71) Kimura E., Katsube N., Koike T., Shiro M., Aoki S., *Supramol. Chem.*, **14**, 95 (2002).
- 72) Kimura E., Shionoya M., "Transition Metals in Supramolecular Chemistry," eds. by Fabbrizzi L., Poggi A., Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 1994, p. 245.
- 73) Kimura E., Shionoya M., "Metal Ions In Biological Systems," Vol. 33, eds. by Sigel A., Sigel H., Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, p. 29.
- 74) Kimura E., Kikuta E., *Prog. React. Kinet. Mech.*, **25**, 1 (2000).

- 75) Kimura E., Kikuta E., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **5**, 139 (2000).
- 76) Koike T., Takashige M., Kimura E., Fujioka F., Shiro M., *Chem. Eur. J.*, **2**, 617 (1996).
- 77) Feibush B., Figueroa A., Charles R., Onan K. D., Feibush P., Karger B. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3310 (1986).
- 78) Chang S. K., Hamilton A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1318 (1988).
- 79) Whitesides G. M., Mathias J. P., Seto C. T., *Science*, **254**, 1312 (1991).
- 80) Whitesides G. M., Simanek E. E., Mathias J. P., Seto C. T., *Acc. Chem. Res.*, **28**, 37 (1995).
- 81) Kimura E., Aoki S., Koike T., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3068 (1997).
- 82) Kimura E., Koike T., Aoki S., *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **55**, 130 (1997).
- 83) Aoki S., Shiro M., Koike T., Kimura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 576 (2000).
- 84) Aoki S., Shiro M., Kimura E., *Chem. Eur. J.*, **8**, 929 (2002).
- 85) Aoki S., *Ukigoseikagaku Kyokaishi*, **59**, 410 (2001).
- 86) Aoki S., Kimura E., *Kagaku to Kyoiku*, **50**, 102 (2002).
- 87) Kimura E., Aoki S., Kikuchi E., *Rigaku Denki Journal*, **32**, 3 (2001).
- 88) Aoki S., Zulekefeli M., Shiro M., Kimura E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 4894–4899 (2002).