

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18825

研究課題名(和文)合成二重ラセン化合物の異方的・三次元的・動的集合体構築とマクロスケール伸縮運動

研究課題名(英文) Construction of Anisotropic, Three-Dimensional, and Dynamic Molecular-Assembled Systems of Synthetic Double Helices and Development of Macroscopic Motional Functions

研究代表者

齋藤 望 (SAITO, Nozomi)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：40636411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：エチニルヘリセンオリゴマーの二重ラセン-ランダムコイル間での分子レベル構造変化を異方的に増幅して筋肉のようなマクロ運動に結び付けるために、分子設計によって性質を制御し、自己組織化を利用して異方的で三次元的かつ動的な分子集合システムの構築を検討した。(1)末端部に液晶部を有し異方的かつ流動的なサーモトロピック液晶状態を発現する分子について、構造変化の可逆性改善を検討した。(2) TEG部を末端および側鎖に有するオリゴマーを用い、特異な熱応答の詳細を示した。(3)結晶性が高い超長鎖アルカンと連結してオリゴマーを異方的に配列させるため、炭素数128の1, -アルカンジオールを試験的に合成した。

研究成果の概要(英文)：Molecular properties of ethynylhelicene oligomers were controlled by taking advantage of molecular design. Then, construction of anisotropic, three-dimensional, and dynamic molecular-assembled systems was examined by utilizing the self-assembly in order to integrate the molecular-level transition between double helices and random coils to a muscle-like macroscopic motion. (1) With regard to the oligomers which form anisotropic and fluidic thermotropic liquid crystals, reversibility of structural change was improved. (2) Details of the unique thermoresponse of the oligomers with TEG groups were revealed, such as the variety of applicable solvents and the dependence on the solvent composition. (3) A 1, -alkanediol with carbon number 128 was synthesized in order to align the oligomers in an anisotropic manner by taking advantage of the crystallinity of the superlong-chain alkane.

研究分野：有機化学

キーワード：ヘリセン オリゴマー 二重ラセン 異方性 自己組織化 液晶 熱応答 超長鎖

1. 研究開始当初の背景

生体内では、多数の小分子が規則的に集合することでセンチメートルサイズの機能的な組織を構築する。例えば、アクチンが繊維状の集合体であるアクチンフィラメントを形成する。これがミオシンフィラメントと共に規則正しく集合し、さらに段階的に集合することで筋肉を構成している。ここで、多数の単位構造が刺激に応じて同一方向に滑り込みを起こすことで、目に見える大きさのマクロな強い伸縮運動を起こす。本研究は、このような組織化された運動を行う物質を人工的に構築することを目的としている。

本研究では、運動機能性物質の基盤となる合成分子として、光学活性テトラヘリセンとメタフェニレンをアセチレンで連結したエチニルヘリセンオリゴマーを取り上げた。本研究開始までに、エチニルヘリセンオリゴマーが熱刺激に応答して二重ラセンランダムコイル構造変化を行うこと、速度論的・熱力学的に造変化を制御できることがわかってきた。私は、二重ラセンランダムコイル構造変化に伴う分子長変化を利用して、精密制御可能な運動機能性物質を開発することを計画した。

オングストローム・ナノメートルオーダーの分子長変化をマクロな運動に変換するためには、多数の分子を異方的に、即ち概ね同一方向を向いた状態に配向させるための方法論が必要になる。さらに、結晶とは異なり、柔軟で分子運動の自由度が高い状態である必要がある。研究開始時までに、ヘテロおよびホモ二重ラセンの自己組織化を見出しており、これを本研究に利用することにした。例えば、鏡像のヘリセンを含み側鎖やヘリセン数など部分構造が異なる鎖状擬鏡像オリゴマーを混合すると、異なる二本鎖を含むヘテロ二重ラセンを形成した。また、ヘテロ二重ラセンを形成すると複合体間に相互作用が働き、自己組織化によって繊維やベシクルなどの集合体を形成した。鎖状オリゴマー二つをリンカーで環状に連結した環状二量体を擬鏡像の鎖状オリゴマーと混合すると、リオトロピック液晶状態を発現した。これは、自己組織化によって形成された繊維が溶媒を取り込み形成する異方的かつ流動的な状態である。集合体の異方性は、本研究において重要な要素である。さらに、分子構造によってはホモ二重ラセンを異方的に配向させることも可能であった。サーモトロピック液晶部を末端に有するオリゴマーを合成し、オリゴマー部がホモ二重ラセンおよびランダムコイル状態にある二種のサーモトロピック液晶状態、即ち無溶媒条件下で異方的かつ流動的な集合状態を発現することを見出した。以上の背景から、エチニルヘリセンオリゴマーを基盤として、分子設計によって自己組織化を制御して異方的な集合状態を構築し、分子長変化を増幅することで筋肉のようなマクロな運動を行う機能性物質を開発することを計画した。ホモ二重ラセンの方が可逆的構造変化を行うのに適しており、かつ集合体の制御が比較的容易であると考え、本研究期間にはホモ二重ラセンを用

いて自己組織化体を構築する方法を重点的に行うことにした。

当時、顕著な運動を行う機能性物質として液晶ポリマーなどの高分子化合物が知られていた。^[1] また、筋肉を分解して得たアクチンおよびミオシン繊維を用いて再構築したゲルなど、生体由来の物質の例も報告があった。^[2] これに対して本研究は、二分子会合体形成を精密制御し、その自己組織化によってボトムアップ的にマクロな運動機能性物質を構築するものである。多数の分子を非共有結合によって集合させる点で生体と共通点をもつ手法であり、生体のような分解・再生・自己修復能が期待できる。また、生体システムと比較することで生物現象に関する理解を深めることができる学術的な意義も、特徴の一つである。

引用文献 [1] T. Ikeda *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 506. / R. Zental *et al*, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3366. [2] Y. Osada *et al*, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1124.

2. 研究の目的

本研究は、筋肉のような組織化された運動を行う異方性物質を人工的に構築することを目的としている。化学合成した巨大分子であるエチニルヘリセンオリゴマーを用い、二重ラセンの自己組織化によって、多数の分子が異方的・三次元的に集合する動的システムを構築する。これによって実世界で扱うことができるマクロ物質を構築するとともに、分子レベル現象である二重ラセンランダムコイル構造変化を増幅してミリ・センチメートルといったマクロスケール現象に変換し、マクロスケールの異方的な伸縮運動を行う機能性物質を開発する。

本研究の発展により、刺激に応じて大きく精密な伸縮運動を行う人工筋肉や、環境に合わせて形状変化する材料、段階的な伸縮により移動する軟体ロボット等の開発が期待できる。本方法論では、これらの物質に生体のような分解・再生・自己修復能を付与することも可能であると期待できる。また、この開発段階におけるナノ・マイクロメートルオーダーの運動を利用して、微小アクチュエータや刺激に応じて形状や体積が変化する微小医療材料などの開発も期待できる。

3. 研究の方法

まず、エチニルヘリセンオリゴマーの分子レベルの性質を分子設計によって制御する。続いて、非共有結合による自己組織化を利用して、多数の分子が異方的・三次元的に集合した動的システムを構築する。さらに、物質の物理的強度を高めて自立物質を得る方法を

開発する。このように段階的にマクロ自立物質を構築するとともに、このシステム中で可逆的な二重ラセンランダムコイル構造変化に伴う分子長変化を増幅してマクロスケールの異方的な伸縮運動に変換する。具体的には以下の方法を検討する。(1) サーモトロピック液晶性を利用する。(2) 両親媒性化合物の自己組織化と Langmuir-Blodgett (LB) 膜形成を利用する。(3) リオトロピック液晶性と、超分子架橋による網目状構造形成を利用する。

(1) サーモトロピック液晶を利用し、異方的で流動的、かつオリゴマー部が動的な性質を発現できる集合体を構築する。これまでにサーモトロピック液晶部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマー五量体を合成し、ホモ二重ラセンとランダムコイルの二つの状態において液晶状態を発現することがわかっている。次にマクロ物質としての自立性、物質全体にわたる異方性の制御、動的な構造変化と可逆性などを解決し、マクロスケールの異方的な伸縮運動機能を実現する。

① 偏光顕微鏡、示差走査熱測定、小角 X 線散乱、円二色性および紫外可視吸収法などによって、液晶の構造と性質の詳細を解析する。

② このオリゴマーは加熱によってホモ二重ラセンからランダムコイル液晶に変化した。冷却によって逆方向の構造変化を行うことはできなかった。ホモ二重ラセンを形成するよりも先に固体になって流動性が失われることが可逆性に欠ける原因と考えた。そこで、末端部の構造によって凝固点を低下させ、流動的な液晶状態にある温度範囲内で可逆的に構造変化する化合物を得るために、ビニルピシクロヘキシル部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成して性質を調べる。溶液中での構造変化を調べ、続いて無溶媒状態でのサーモトロピック液晶性および構造変化を調べる。望む性質を得るために末端部の分子構造を検討する。

③ ゴムのように粘弾性あるマクロ自立物質を得るため、液晶状態においてビニル基を重合して液晶フィルムを作製する。これを溶媒で膨潤させて冷却-加熱し、ヘテロ二重ラセンランダムコイル構造変化を起こすことで、フィルムの厚さが変化する、即ち伸縮運動機能を発現すると期待できる。

(2) 両親媒性化合物を用いて、生体内ラメラ構造や LB 膜のような異方的多層構造を形成する。多成分を複合した不均一系や水系溶媒を含む物質など、(1) で用いた化合物とは性質が大きく異なる集合システムが得られることが期待できる。

① 長鎖アルキル部と親水部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを設計し、現在までに一部の化合物を合成した。有機溶媒および水系溶媒中におけるホモ二重ラセンランダムコイル構造変化を調べる。

② この化合物を用いて、有機溶媒および水系溶媒中での自己組織化によるラメラ構造形成、即ち多層構造形成を検討する。また、溶液を水面に滴下し界面に単分子膜を形成させて固体表面に移しとることで、単分子膜および LB 膜を作成する。まず単分子膜を用いて密集状態での構造変化を調べ、次に表面への吸着を繰り返すことで厚さ数十から数百マイクロメートル、およびさらに厚いミリ・センチメートルオーダーの LB 膜を作製する。無溶媒状態および溶媒で膨潤させた状態で、熱刺激によるホモ二重ラセンランダムコイル構造変化を検討する。これによって膜厚が変化する、即ち異方的な伸縮運動機能を発現すると期待できる。オリゴマーのヘリセン数やアルキル部の炭素数、親水部の長さについても検討する。

(3) グアニジウム部位とカルボン酸やクレイナノシートとの相互作用を利用して非共有結合による網目状構造を形成する。網目状構造によって、ゴムのように伸縮可能な高い粘弾性を有する異方的自立物質を構築する。

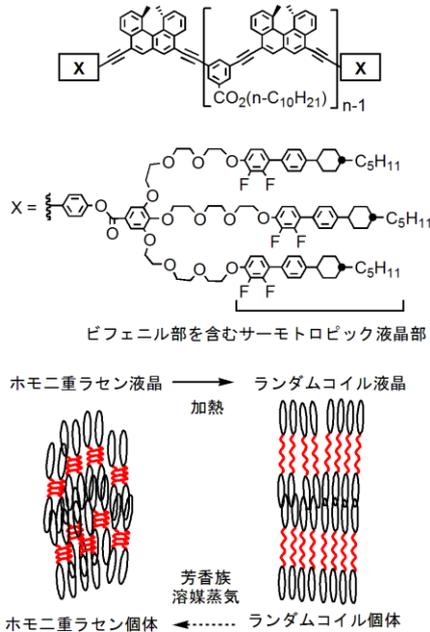
① グアニジウム部と自由度を向上させるための長鎖アルキル部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを設計し、現在までに一部の化合物を合成した。有機溶媒および水系溶媒中における挙動と物性を調べる。

② この化合物のホモ二重ラセン溶液にテトラカルボン酸などを加え、塩架橋によって網目状構造を形成して粘弾性ある自立物質を作製する。延伸などの物理的刺激による異方性制御を検討する。溶媒で膨潤させた状態で、熱刺激によるホモ二重ラセンランダムコイル構造変化を検討する。これによって異方的な体積変化を起こす、即ち異方的な伸縮運動機能を発現すると期待している。

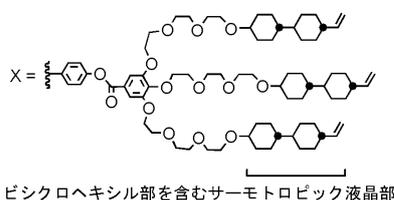
③ 平面部に負電荷・エッジ部に正電荷を有するナノサイズのクレイシート(層状に積み重なった構造を有する無機化合物)をグアニジウム部と混合すると、正電荷を有するグアニジウム部はナノシート平面部と非共有結合する。これを利用して高い物理的強度を有するハイドロゲルを形成した例が知られている (T. Aida *et al*, *Nature* **2010**, *463*, 339)。本化合物とクレイシートを用いて、複数のオリゴマー末端が一つのクレイシートによって架橋された網目状構造を形成し、ゲル状自立物質を作製する。多くのクレイシートは水溶性なので、親水性側鎖を持たせることによって水溶性のオリゴマーを合成する。異方性を制御するために、作製時に電場や磁場を印加する方法、異方的な液晶相を発現するクレイシートを用いる方法を検討する。溶媒で膨潤した状態において、熱刺激によるホモまたはヘテロ二重ラセンランダムコイル構造変化を検討する。これによってゲル状物質が異方的な体積変化を起こす、即ち異方的な伸縮運動機能を発現すると期待できる。

4. 研究成果

(1) ①ビフェニル部を含む液晶部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーについて、液晶状態におけるホモ二重ラセンランダムコイル構造変化の可逆性を改善するため、即ちランダムコイルからホモ二重ラセンへの構造変化を行うために、溶媒蒸気に暴露する方法を検討した。個体を加熱してランダムコイル液晶を得たのち室温まで冷却すると、液晶状態と同様の構造を有する個体を得られることが円二色性、偏光顕微鏡および小角 X 線散乱法からわかった。この個体を種々の芳香族溶媒の蒸気に 24 時間暴露したところ、円二色性スペクトルの強度が増加し、ホモ二重ラセン形成時に類似の形状に変化した。トルエンやクロロベンゼンを用いた時に特に顕著な変化が見られた。適する溶媒の蒸気に暴露することで、固体状態においてランダムコイルからホモ二重ラセンへの構造変化が起こったと考えられる。

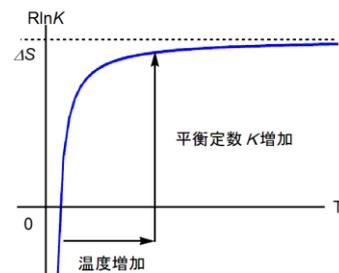
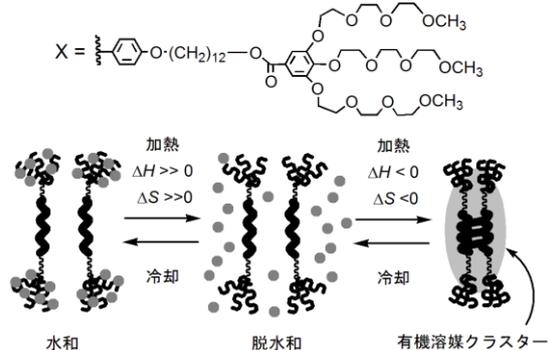


②構造変化の可逆性を改善するため、これまでに用いた液晶部よりも融点が大幅に低いと期待されるビニルビシクロヘキシル部を含む液晶部の合成法を検討した。市販の 4,4'-ビシクロヘキサノールを出発物質として 6 段階で、末端部となる *trans,trans*-4'-ビニル-1,1'-ビシクロヘキシル-4-オールを合成した。加熱・冷却しながら偏光顕微鏡観察を行い、この化合物が液晶性を有することを確認した。



現在、これをトリエチレングリコール部に連結する段階について検討しており、今後エチニルヘリセンオリゴマー末端部に連結する予定である。

(2) ①これまでに、末端にトリエチレングリコール (TEG) 部を有する両親媒性オリゴマー四量体 ($n = 4$) を合成した。この化合物は水/アセトン/トリエチルアミン混合溶媒中で可逆的なホモ二重ラセンランダムコイル構造変化を行ったが、二分子会合の一般的な熱応答とは逆の熱応答を示し、加熱により会合し冷却により解離した。以下、これを逆熱応答と称する。本研究期間には、逆熱応答現象について詳細を調べた。会合過程について van't Hoff プロットによってエンタルピー変化 ΔH およびエントロピー変化 ΔS を求め、いずれも会合によって正の値を与えることを示した。平衡定数 K について、 $R \ln K = -\Delta H/T + \Delta S$ で表されるので、温度増加に伴い K は増加する、即ち逆熱応答が起こることになる。加熱すると末端 TEG 部が脱水和され、この影響が甚大であるために ΔH および ΔS が正となると結論した。また、相分離によって発生するトリエチルアミンの微小なクラスターに取り込まれることで、疎水相互作用による多分子会合ではなく π - π 相互作用による二分子会合を形成すると結論した。

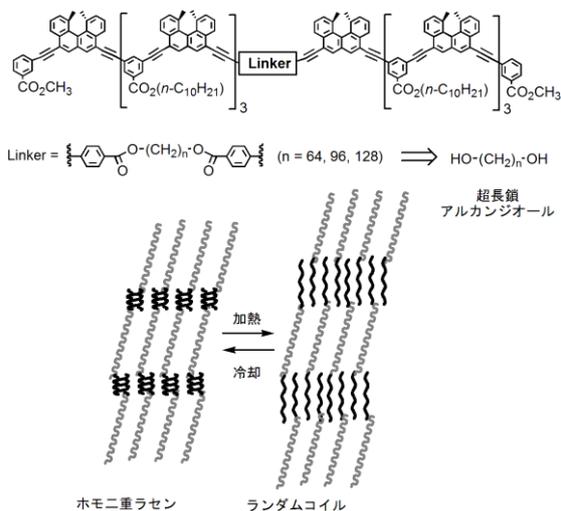


②水分率と熱応答の関係について調べ、様々な水分率において逆熱応答が起こることを見出した。また、トリエチルアミンに替わりブタノールやテトラヒドロフランなど加熱により水と相分離を起こさない有機溶媒を用いた場合にも同様の現象が起こることを示した。これらの現象は上述の逆熱応答とは異なる機構で起こるものであり、加熱による TEG 部の脱水和と疎溶媒効果によって会合すると結論した。研究開始当初には予想していなかった現象を見出したものであり、希少

な現象である逆熱応答について詳細な知見を得た点で学術的に意義がある。

③側鎖に TEG 部を有するエチニルヘリセンオリゴマー四量体を合成した。この化合物は種々の有機溶媒および水系溶媒中において、加熱により解離し冷却によって会合する一般的な熱応答を示した。TEG 部の位置が熱応答に参与することがわかった。

(3) これまでに、エチニルヘリセンオリゴマー末端に連結するためのボロン酸エステルについて合成法を検討し、試験的にグアニジウム部位を有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成した。今年度、収率の改善と精製法の改良を試みたが、高精度の精製および構造決定が容易ではなかった。高純度で均一化合物を得ることは、分子レベル現象に基づいてマクロレベルの現象を制御する本研究において重要である。そこで、本研究の目的のためにより有効な手法を選択するために計画の一部を変更し、超長鎖アルカンで連結したエチニルヘリセンオリゴマー鎖状二量体を設計した。これは、超長鎖アルカンの結晶性を利用して分子を異方的に配列させることを念頭に置いたものである。本研究期間には、このリンカー部となる超長鎖 1,ω-アルカンジオールの合成法を検討し、Witting 反応による単位構造連結を繰り返したのち水素添加する方法によって炭素数 128 の化合物を試験的に合成した。1,ω-アルカンジオールは炭素数 46 までの化合物しか合成例がなく、合成法開発および物性を調べることは学術的にも有意義である。現在、この化合物の物性を調べている。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

① Tsukasa Sawato, Nozomi Saito, Masanori Shigeno, Masahiko Yamaguchi, Mechanical Stirring Induces Heteroaggregate Formation and Self-assembly of Pseudoenantiomeric

Oxymethylene Helicene Oligomers in Solution, *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 2205–2211. 査読有
DOI: 10.1002/slct.201700303

② Yo Kushida, Nozomi Saito, Masanori Shigeno, Masahiko Yamaguchi, Competing Multiple Pathways of Chemical Reaction: Drastic Shortcut of Reaction for Self-Catalytic Double-Helix Formation of Helicene Oligomers, *Chemical Science*, **2017**, 8, 1414–1421. 査読有
DOI: 10.1039/C6SC01893A

③ Yo Kushida, Tsukasa Sawato, Masanori Shigeno, Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi, Deterministic and Stochastic Chiral Symmetry Breaking Exhibited by Racemic Aminomethylenehelicene Oligomers, *Chemistry—A European Journal*, **2017**, 23, 327–333. 査読有
DOI: 10.1002/chem.201601792

④ 齋藤 望, 山口 雅彦, エチニルヘリセンオリゴマーの分子設計と合成, 会合, 自己組織化および液晶形成の制御 (Synthesis, Aggregation, Self-Assembly, and the Formation of Liquid Crystals Controlled by Molecular Design of Ethynylhelicene Oligomers), 日本液晶学会誌「液晶」(一般社団法人日本液晶学会), **2017**, 21, 2, 92–98. 査読有
<http://jlcs.jp/2017/04/9653>

⑤ Yo Kushida, Tsukasa Sawato, Nozomi Saito, Masanori Shigeno, Hiroshi Satozono, Masahiko Yamaguchi, Spatially Heterogeneous Nature of Self-Catalytic Reaction in Hetero-Double Helix Formation of Helicene Oligomers, *ChemPhysChem*, **2016**, 17, 3283–3288. 査読有
DOI: 10.1002/cphc.201600627

⑥ Masahiko Yamaguchi, Mieko Arisawa, Masanori Shigeno, Nozomi Saito, Equilibrium and Nonequilibrium Chemical Reactions of Helicene Oligomers in the Noncovalent Bond Formation, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **2016**, 89, 1145–1169. 査読有
DOI: 10.1246/bcsj.20160133

⑦ Nozomi Saito, Higashi Kobayashi, Masahiko Yamaguchi, “Inverse” Thermoresponse: Heat-Induced Double-Helix Formation of an Ethynylhelicene Oligomer with Tri(Ethylene Glycol) Termini, *Chemical Science*, **2016**, 7, 3574–3580. 査読有
DOI: 10.1039/C5SC04959H

⑧ 齋藤 望, キラル PAH によるキラルなキック形成: 有機分子によってアキラルな金属表面からキラル表面へ, 月刊化学 (化学同人), **2016**, 71, 11, 65–66. 査読有
<https://www.kagakudojin.co.jp/book/b251676.html>

[学会発表] (計 21 件)

① 齋藤 望, 光学活性エチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合および自己組織化光学活性エチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合および自己組織化, 第 10 回有機 π 電子系シンポジウム, 2016 年 12 月 16–17 日 (発

表 17 日), あうる京北, 京都府京都市右京区
② 齋藤 望, ヘリセンオリゴマーの合成と会
合・自己組織化制御および動的機能, 平成 28
年度日本薬学会東北支部主催 第 38 回東北
薬学セミナー(受賞講演), 2016 年 12 月 10
日, ホテル仙台ガーデンパレス, 宮城県仙台
市

③ Nozomi Saito, Synthesis, Aggregation, and
Self-Assembly of Ethynylhelicene Oligomers,
The 1st International Symposium on Chemical
Communication, 2016 年 10 月 31 日, Graduate
School of Science and Faculty of Science,
Tohoku University, Sendai, Japan

④ Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi,
Synthesis, Structure, and Dynamic Properties of
Helicene Oligomers, Workshop on Aromatic
Foldamers, 2016 年 6 月 20-21 日(発表日 20
日), University of Science, Philadelphia, USA

⑤ Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi,
Synthesis, Liquid Crystal Formation, and Double
Helix-Random Coil Transition in Bulk of
Ethynylhelicene Oligomers Possessing Dendric
Mesogenic Moieties, The International Chemical
Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem)
2015, 2015 年 12 月 15-20 日(発表 16 日),
Honolulu, Hawaii, USA

⑥ 齋藤 望, 光学活性エチニルヘリセンオリ
ゴマーの合成と会合および液晶形成, 若手研究
者のための有機化学札幌セミナー, 2015 年 11
月 23 日, 北海道大学理学部 5 号館大講堂, 北
海道札幌市

⑦ 齋藤 望, 小林 東史, 山口 雅彦, トリ
エチレングリコキシニル末端を有するエチニル
ヘリセンオリゴマーの二重らせん形成と逆
熱応答, 第 41 回反応と合成の進歩シンポジ
ウム, 2015 年 10 月 26-27 日(発表 26 日),
近畿大学 11 月ホール, 大阪府大阪市小若江

⑧ Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi,
Synthesis, Aggregation, and Liquid Crystal
Formation of Ethynylhelicene Oligomers, The
6th Japanese-Sino Symposium on Organic
Chemistry for Young Scientists, 2015 年 9 月 6-9
日(発表日 7 日), Akiu Resort Hotel Crescent,
Sendai, Japan

⑨ Nozomi Saito, Higashi Kobayashi, Masahiko
Yamaguchi, Double-Helix Formation of an
Ethynylhelicene Oligomer with Tri(Ethylene
Glycoxy) Termini Induced by Heating, Organic
Chemistry Symposium: Royal Society of
Chemistry Roadshow, 2015 年 6 月 1 日, Graduate
School of Science and Faculty of Science,
Tohoku University, Sendai, Japan

〔図書〕(計 1 件)

Nozomi Saito, Masanori Shigeno, Masahiko
Yamaguchi, *John Wiley & Sons, Inc.*, Structure
and Property Diversity of Chiral Helicene
Oligomers, *Encyclopedia of Polymer Science and
Technology*, 2015, 1-32. 査読有
DOI: 10.1002/0471440264.pst643

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/y
akan-home.html](http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/y
akan-home.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 望 (SAITO, Nozomi)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号: 40636411