

令和 3 年 5 月 5 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05259

研究課題名(和文) イオン-有機構造体(IOF)は金属-有機構造体(MOF)に代わりうるか

研究課題名(英文) Can Metal-Organic Framework be replaced with Ion-Organic Framework?

研究代表者

古庄 義雄(FURUSHO, Yoshio)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：00281270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：金属-有機構造体(Metal-Organic Framework; MOF)に代わりうる新しい多孔性3次元有機集積体の構築法の開発を目指し、環境によっては弱い共有結合並みの安定性を有する水素結合性イオン結合を用いたイオン-有機構造体(IOF)の構築を試みた。合成高分子や生体高分子をベースとする様々な超分子集合体の構築について検討した結果、アミジンやグアニジンとカルボン酸やリン酸エステルから形成される水素結合性イオン結合を利用すると、従来のものよりも安定な超分子集合体が得られることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの場合、MOFは金属錯体としてレアメタルを使用せねばならず、資源、環境、エネルギーという時代の束縛が益々厳しくなっていく現在、レアメタルを用いずに「原子レベル」で制御された3次元ネットワーク構造を構築する手法の開発が求められている。カルボン酸やリン酸エステルとアミジンやグアニジンから形成される水素結合性イオン結合を利用することで、従来のものに比べてはるかに安定な超分子集合体が得られることを明らかにしたことは学術的に価値がある。のみならず、MOFに代わりうる可能性を示すことができた点は社会的なインパクトにもつながりうる成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Aiming at developing new methods for constructing porous 3D organic assemblies instead of metal-organic framework (MOF), we tried to construct ion-organic framework (IOF) by utilizing hydrogen bonding-based ionic bonding that can be as strong as weak covalent bond under some environment. We investigated construction of several supramolecular assemblies based on synthetic polymers and biomacromolecules, and found that supramolecular assemblies more stable than conventional ones can be obtained when hydrogen bonding-based ionic bonding formed between amidines or guanidines, and carboxylic acids or phosphoric acid esters.

研究分野：高分子化学・超分子化学

キーワード：イオン結合 アミジン カルボン酸 グアニジン 超分子ポリマーゲル ポリプレックス

## 1. 研究開始当初の背景

近年、適切な剛直有機配位子と配位方向が規定された金属クラスターの間で錯体形成を行って得られる金属-有機構造体 (Metal-Organic Framework; MOF) が注目を集めている。MOF は「原子レベルで」制御された設計通りの 3 次元構造を創り出すことができる、新しい多孔性の自己組織化材料である。しかしながら、多くの場合、MOF は金属錯体としてレアメタルを使用せねばならず、資源、環境、エネルギーという時代の束縛が益々厳しくなって行く現在、レアメタルを用いずに「原子レベル」で制御された 3 次元ネットワーク構造を構築する手法の開発が急務である。のみならず、光化学的あるいは電気化学的な機能を示す色素群を有機配位子として用いると、ほとんどの場合、色素-金属間で好ましくないエネルギー移動や電子移動が起こってしまうため、このような機能を MOF に組み込むことは困難であり、他の構築手法の開発が求められている。

## 2. 研究の目的

このように MOF が優れた設計性を有し、安定な多孔性の 3 次元構造をつくりだせるのは、金属配位結合が強力であるとともに、明確な方向性を有しているためである。裏を返せば、「弱い共有結合と同等の安定性および明確な方向性を合わせもつ分子間相互作用を使うことができれば、MOF に代わりうる新しい多孔性 3 次元有機集積体の構築法となるのではないか」ということである。そこで我々は、環境によっては共有結合並みに強くなるアミジンとカルボン酸が形成する水素結合性イオン結合を利用して、イオン-有機構造体 (IOF) を構築する手法を検討することにした。合わせて、アミジンと同様にカルボン酸やリン酸と強力な水素結合性イオン結合を形成するグアニジンやビグアニドについても IOF を構築することを目指して分子設計・合成を行なった。

## 3. 研究の方法

以上の目的を達成するために、合成高分子や生体高分子をベースとする超分子集合体を調製し、構造を系統的に変えていくことにより、化学構造と物性との相関関係を明らかにすべく、以下のような項目について検討を進めた。

- (1) ビグアニドユニットとリン酸エステルを合わせもつオリゴ DNA の合成
- (2) *N,N'*-二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾および DNA とのポリプレックス形成
- (3) アミジンとカルボン酸との間のイオン結合により形成される超分子ポリマーゲルの合成と動的粘弾性

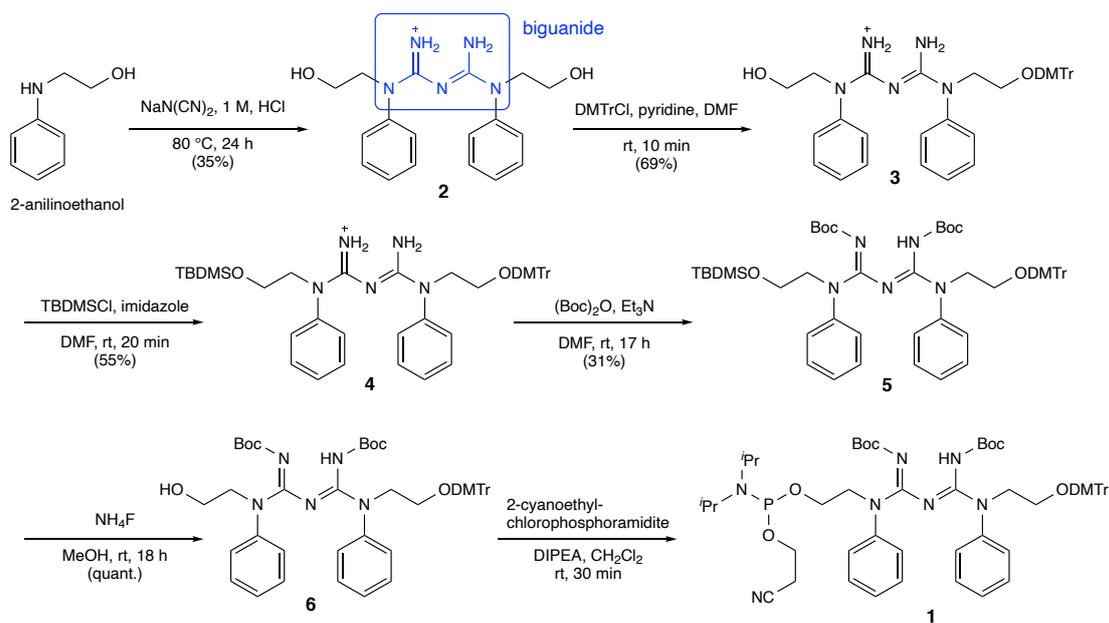
## 4. 研究成果

### (1) ビグアニドユニットとリン酸エステルを合わせもつオリゴ DNA の合成

本年度はビグアニドに焦点を当てて研究を進めた。ビグアニドは 5 つの窒素原子が 2 つの炭素原子で連結された強塩基性の有機団であり、カルボン酸やリン酸と強力な水素結合性イオン結合を作ることができる。我々はビグアニド部位とリン酸エステル部位をあわせもつ繰り返し単位からなるオリゴマーが水素結合性イオン結合を介して多孔性で頑強な 3 次元ネットワーク構造 (イオン-有機構造体 (IOF)) を形成すると作業仮説のもと、そのモデル化合物としてビグアニド部位とホスホロアミダイト部位をあわせもつ化合物 (1) を設計し、合成を行った (スキーム 1)。

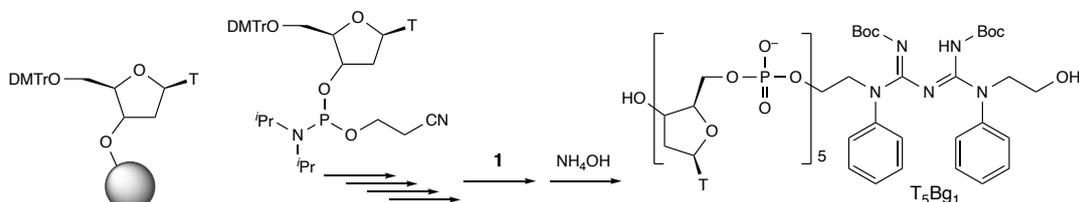
まず、2-anilinoethanol の塩酸塩をジシアナミドナトリウムと反応させることにより、両端にヒドロキシ基をもつビグアニド誘導体 (2) を得た。2 の片方の OH 基を DMTr 基 (ジメチルトリチル基) で保護し、もう一方の OH 基を TBDMS 基 (*t*-ブチルジメチルシリル基) で保護した化合物 (4) を合成した。DMF 中、1 当量のトリエチルアミンと触媒量の DMAP の存在下で、4 を (Boc)<sub>2</sub>O (二炭酸ジ-*t*-ブチル) と室温で 24 時間反応させることにより、ビグアニドの 2 つの窒素原子を Boc 基 (*t*-ブトキシカルボニル基) で保護した化合物 (5) を得た。この反応においては環状ウレアが副生したのでシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行う必要があった。5 を

MeOH 中、フッ化アンモニウムで処理することにより TBDMS 基を脱保護し、2-シアノエチルジイソプロピルクロロホスホアミダイトと反応させてホスホアミダイトとビグアニドをあわせもつ化合物 (1) を合成した。



スキーム 1. ビグアニドとホスホアミダイトをあわせもつ化合物の合成

DNA 自動合成機を用いたホスホアミダイト法により、チミジン 5 量体にビグアニドが結合した  $T_5Bg_1$  を合成した (スキーム 2)。 $T_5Bg_1$  は Boc 基を脱保護すると、強い塩基性を示すビグアニド基とリン酸エステル部位を合わせもつことから、分子間でイオン結合を形成して極めて安定な超分子集合体を形成することが示唆された。

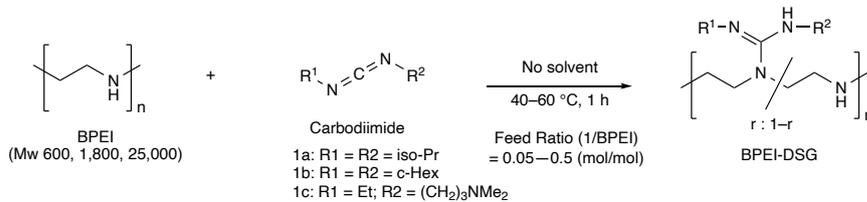


スキーム 2. ホスホアミダイト法による  $T_5Bg_1$  の合成

## (2) $N,N'$ -二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾および DNA とのポリプレックス形成

グアニジンとリン酸から形成される水素結合性イオン結合に焦点を当て、汎用性のカチオン性ポリマーであるポリエチレンイミン (PEI) を基盤とする有機分子集合体の構築について検討した。代表的な結果を以下に示す。

ポリエチレンイミン (Polyethyleneimine: PEI) はカチオン性ポリマーであり、DNA キャリヤーとして利用されている。これまでに、PEI のキャリヤー機能を向上させるための様々な試みがなされてきたが、中でもグアニジノ基が特に有効であることが報告されている。置換基を導入することでグアニジノ基のカチオン性や PEI の脂溶性等を調整することができると思われるが、主として無置換グアニジノ基による修飾 PEI ばかりであり、置換グアニジノ基による修飾の例はほとんどない。本研究では、分岐状ポリエチレンイミン (BPEI) と  $N,N'$ -二置換カルボジイミド (1) との無溶媒条件下での反応による  $N,N'$ -二置換グアニジノ基の導入方法を検討した (スキーム 3)。また、得られた修飾 BPEI (BPEI-DSG) の DNA とのポリプレックス形成能についても検討した。



スキーム 3.

通常、アミンとカルボジイミドの反応では酸や塩基触媒が必要であるが、BPEI ( $M_w$  1800) と **1** との反応は、無溶媒条件下で混合物を 40 °C で 1 h 攪拌しながら加熱するだけで、触媒を使用しなくても反応が進行し、BPEI-DSG が 93~100% の収率で得られた。イソプロピル基をもつ **1a** の場合、仕込比 **1a**/BPEI = 0.05~0.5 (mol/mol) で導入率 ( $r$ ) は 5~24% であった。シクロヘキシル基をもつ **1b** の場合、仕込比 **1b**/BPEI = 0.5 での  $r$  は 11% にとどまったが、反応温度を 60 °C に上げることで  $r=31\%$  まで向上した。1 級アルキル基をもつカルボジイミド **1c** では、反応はより速く進行し、 $r$  は仕込比とほぼ同じであった。このように、グアニジノ基の導入率は、カルボジイミドの仕込比と反応温度により制御できることがわかった。

$N,N'$ -二置換グアニジノ基で修飾された PEI (PEI-DSG) と種々の DNA (例えば、プラスミド DNA) を水溶液中で混合すると、グアニジノ基とリン酸部位間の水素結合性イオン結合により安定な錯体 (ポリプレックス) を形成した。PEI そのものも DNA とポリプレックスを形成するが、ある程度の分子量 (~25 kDa) が必要である。一方、PEI-DSG は分子量 2 kDa 程度でも安定なポリプレックスを形成したことから、グアニジノ基とリン酸からなる水素結合性イオン結合の優位性が示された。

### (3) アミジンとカルボン酸との間のイオン結合により形成される超分子ポリマーゲル

アミジンとカルボン酸からなる水素結合性イオン結合により形成される超分子ポリマーゲルについて、母体ポリマーの構造と架橋パターンの違いが動的粘弾性に及ぼす影響を調査・検討した。今回、アクリル酸とアクリル酸ブチルのランダム共重合体 (P(BA-AA)<sub>91/9</sub>,  $M_n$  5,100,  $M_w/M_n$  1.10) と主鎖にアミジン基をもつポリアミジン (PAmd,  $M_n$  2,700) との組み合わせによる超分子ポリマーゲル (A) を合成し、以前合成した両末端にカルボキシ基をもつポリアクリル酸ブチルからなる超分子ポリマーゲル (B) との動的粘弾性の違いについて検討した (図 1)。

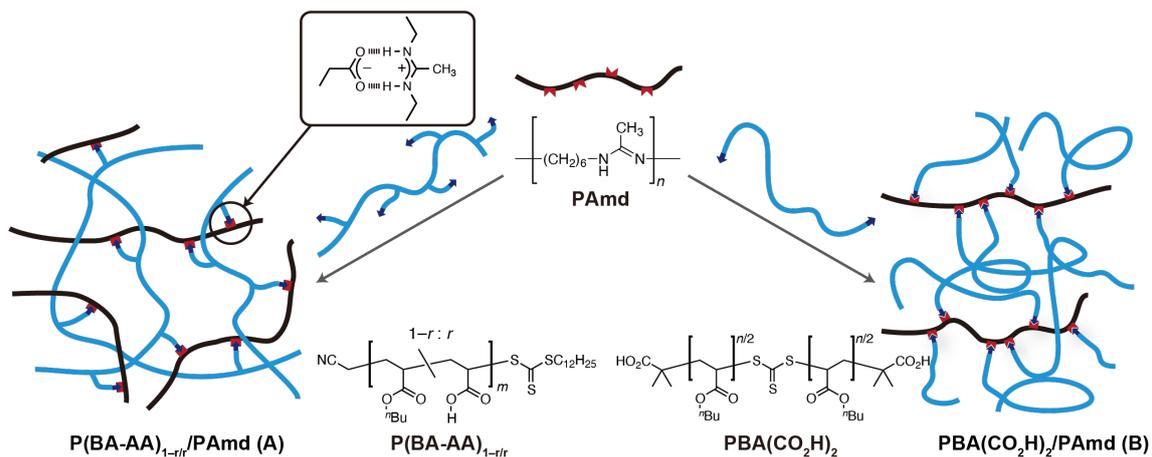


図 1. アミジンとカルボン酸との間の水素結合性イオン結合により形成される超分子ポリマーゲル.

超分子ポリマーゲル (A) の  $G'$  は 25 °C で 1.6 MPa に達した (図 2(1)). 温度を上げていくと、34 °C で  $G'$  と  $G''$  はクロスし、 $G''$  の方が大きくなり、ゲルは巨視的に流動性を示すようになった。次に、アミジンとカルボン酸とのイオン結合の影響を評価するために、ポリアミジンの代わりに同程度の分子量をもつ直鎖状ポリエチレンイミン (LPEI<sub>2500</sub>,  $M_w$  2,500) を用いた超分子ポリマーゲル (P(BA-AA)<sub>91/9</sub>/LPEI<sub>2500</sub>) を合成した。このゲルは測定温度範囲で常に  $G''$  が  $G'$  よりも大きく、液体のような流動性を示した。複素粘度 ( $|\eta^*$ ) は、カルボン酸ポリマー単独の場合に比べて、ゲルを形成すると著しく増大し、A では 3~4 桁大きくなることがわかった (図 2(2)). アミジンの代わりにアミンを用いたゲルは両者のちょうど中間の複素粘度を示した。以上のことはア

ミジンとカルボン酸からなるイオン結合がアミンとカルボン酸からなるイオン結合に比べて強いことに由来するものであり、このことはFT-IR測定によっても確かめられた。

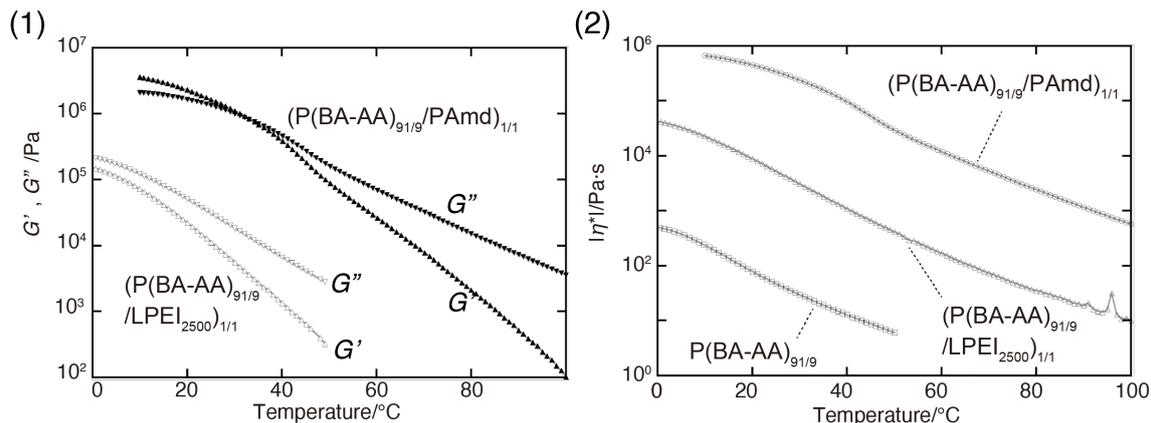


図2. アクリル酸とアクリル酸ブチルのランダム共重合体からなる超分子ポリマーゲルの (1) 貯蔵弾性率 ( $G'$ ) と損失弾性率 ( $G''$ ) の温度依存性、および (2) 複素粘度 ( $|\eta^*|$ ) の温度依存性 (周波数 1 Hz).

A の動的粘弾性データについて、以前、合成した両末端にカルボキシ基をもつテレケリックなポリアクリル酸ブチル ( $M_n$  5,200) と PAmD からなる超分子ポリマーゲル (B) との比較を行った (図3)。これら2つのカルボン酸ポリマーはほぼ同程度の分子量で、カルボキシ基の配置以外はよく似た構造であるが、超分子ゲル A と B は非常に異なる動的粘弾性を示した。Aの方がBよりも  $G'$ 、 $G''$  とともに高く、クロスポイントも約  $40^\circ\text{C}$  ほど高かった。複素粘度も測定温度範囲において、Aの方がおよそ2桁も大きかった。Aの場合、カルボキシ基が側鎖についているため、結果として生じるゲルにおいてポリマーの主鎖が絡み合っていることが原因の一つとして考えられる。このように、これらの超分子ポリマーゲルの動的粘弾性は、母体ポリマーの物性のみならず、超分子架橋パターンの影響を強く受けることが明らかになった。

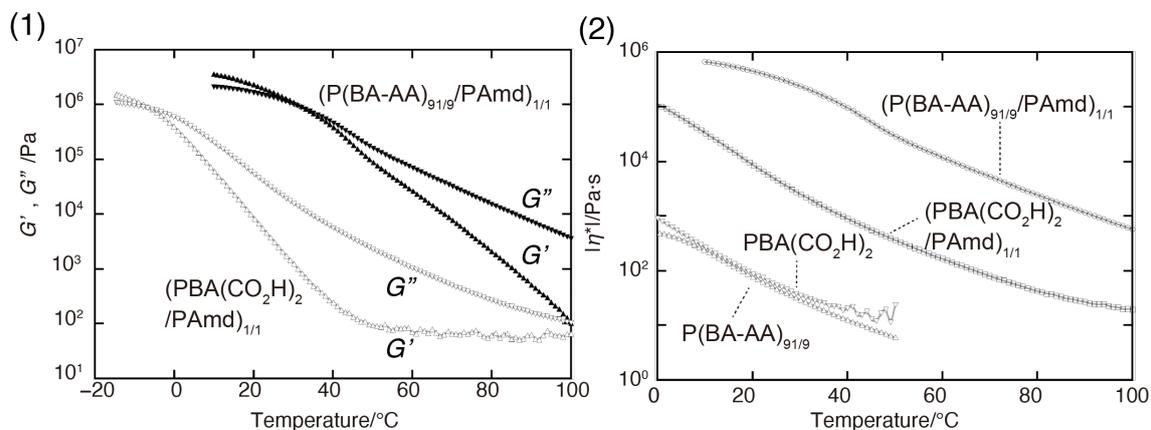


図3. カルボキシ基の配置の異なるカルボン酸ポリマーからなる超分子ポリマーゲルの (1) 貯蔵弾性率 ( $G'$ ) と損失弾性率 ( $G''$ ) の温度依存性、および (2) 複素粘度 ( $|\eta^*|$ ) の温度依存性 (周波数 1 Hz).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Furusho Yoshio, Endo Takeshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Supramolecular polymer gels formed from polyamidine and random copolymer of n butyl acrylate and acrylic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Polymer Science	6. 最初と最後の頁 721 ~ 728
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pol.20210041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相馬 大貴・古荘 義雄・中江 由希・寺島 智也・小島 秀人
2. 発表標題 N,N'-二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾と機能
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬 大貴・實吉尚郎・古荘 義雄・中江 由希・寺島 智也・小島 秀人
2. 発表標題 ポリエチレンイミンのN,N'-二置換グアニジノ基による修飾と機能
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 實吉尚郎・古荘義雄
2. 発表標題 有機合成化学を基盤としたDDSと核酸創薬の基盤材料の開発
3. 学会等名 第2回再生修復医学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 實吉 尚郎, 相馬 大貴, 中江 由希, 寺島 智也, 小島 秀人, 古莊 義雄
2. 発表標題 ポリエチレンイミンへの簡便なN,N'-二置換グアニジノ基導入法の開発とポリブレックス形成能
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古莊 義雄
2. 発表標題 ポリエチレンイミンを基盤とする人工ベクターの合成
3. 学会等名 再生修復医学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相馬 大貴・古莊 義雄・中江 由希・寺島 智也・小島 秀人
2. 発表標題 N,N'-二置換グアニジノ基によるポリエチレンイミンの修飾と機能
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------