

平成 22 年 5 月 15 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20750093

研究課題名（和文）

外部刺激による超分子錯体の構造・触媒機能制御

研究課題名（英文）

Controlling Structure and Catalytic Function of Supramolecular Complexes by External Stimuli

研究代表者 高島 義徳 (TAKASHIMA YOSHINORI)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：40379277

研究成果の概要（和文）：人工酵素触媒として示すシクロデキストリン(CD)は有望な重合触媒と考えられる。我々は無溶媒下にて CD を用いて環状エステルの開環重合に成功し、光外部刺激による超分子構造体の構造制御に連動する触媒系の構築した。また CD 球状分子の合成に取り組み、表面に密に修飾された CD 球状分子の合成した。CD 球状分子は表面に CD を有しているため、ラクトンに対する重合活性を示し、表面にポリエステルが修飾された球状分子の合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：Cyclodextrins (CDs), which also have the cylindrical structure, form inclusion complexes with various substrates and have fascinated many researchers as an enzyme model. We found the formation of inclusion complexes of some polymers with CDs and reported the supramolecular polymer complexes, such as rotaxanes and nano-tube etc. However, no rotaxanes, in which an axis molecule possesses the ability to grow up, have been reported. We found that CDs selectively include some lactones and initiate the polymerizations to give polyesters having a single CD molecule at the end of polyester only by mixing CD and lactones. Here, we have supposed that the polyesters having a CD would still have the polymerization ability for lactones. In this project, we show the construction of novel poly-*pseudo*-rotaxane with a growing polyester having a CD. Although an axis molecule itself did not show the polymerization activity for lactone, it has showed the activity by the formation of poly-*pseudo*-rotaxane. we report the oligomerization of lactone on the β -CD-based nano-sphere and show that an addition of α -CD to the nano-sphere led to form spherical supramolecule with poly-*pseudo*-rotaxane.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：超分子化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：超分子触媒・超分子ポリマー・シクロデキストリン・構造制御

1. 研究開始当初の背景

近年、エネルギー問題の解決、さらに環境適合型社会の実現のためには高活性で選択的・特異的な触媒の設計は重要な課題である。

生体系に見られる酵素は人工系にはみられない低エネルギーでかつ、高選択的に機能を有する触媒であり、人工化学合成の発展のためにこれらの解明が進んでいる。生体系にお

いては分子認識・高次複合体形成は非共有結合にて実現されており、その自在な構造であるにも関わらず、また自在な構造であるが故に基質認識場・反応場の制御が実現されている。これまで超分子科学において、超分子錯体の形成は盛んに研究されてきた。今後は、これら超分子構造体を外部刺激により構造制御する研究が重要と考えられるが、その研究例は少なく、さらに外部刺激による構造制御と連動して、触媒機能の制御に成功した例は無い。一方で、生体系では、モータータンパク質として有名な ATP 合成酵素はその回転運動の仕事と ATP の合成が密接に関連しており、生体超分子触媒の良い例と考えられる。現在、分子マシンとして代表されるカテナンやロタキサンが外部刺激にて構造変化する超分子錯体として注目され、J. F. Stoddart らによって分子マシンの形状変化を電気信号にて制御する系などが報告されている。分子運動と触媒挙動を関連させた研究として、R. J. M. Nolte と A. E. Rowan らのグループによりポリ擬ロタキサンの軸分子に対する反応例が報告されているが、反応を制御することは困難である。さらに、自己組織化された分子や超分子錯体を触媒機能へ応用した例はない。高選択的な基質認識部位と反応場を非共有結合にて設計し、自在な制御を考慮した超分子触媒の構築はこれまでの有機合成では実現できなかった合成の可能性を秘めており、その波及効果は絶大である。本研究課題では超分子触媒としてシクロデキストリンに注目した。CD は生体模倣型の基質認識分子として広く利用され、優れた基質認識能と基質の変換に関する多く研究が成されて来た。

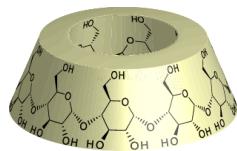


Figure 1. Structure of cyclodextrins (CDs).

2. 研究の目的

CD は酵素様の触媒機能を示すことが有望視されつつも、その機能性を十分に発揮しておらず、有機合成触媒として実用性に乏しい。これまでに我々は無溶媒下にてシクロデキストリン (CD) を用いて環状エステルの開環重合に成功している (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**; Figure 2)。本発見はこれまでの CD の触媒能では予見できなかった画期的な結果である。この反応機構はポリマー鎖末端に一個の CD だけが結合しており、その末端の CD を活性場として環状エステルの挿入反応が進行し、重合している事が明らかとなった (*Macromolecules* **2007**)。さらに重合中にポリマー鎖はポリ擬ロタキサンを形成している

事が明らかとなり、このポリ擬ロタキサン形成が重合活性に大きく影響している事が明らかとなった (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**; Figure 3)。本研究課題においてはこれらの予備研究の結果を元に、触媒としての CD に注目し、外部刺激による超分子構造体の構造制御に連動する触媒系の構築を試みた。

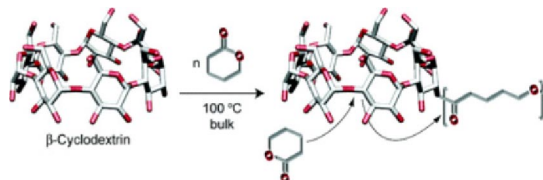


Figure 2. The polymerization mechanism of δ -valerolactone by β -cyclodextrins.

3. 研究の方法

外部刺激に光を用い、光異性化の制御により、構造体の構造制御を試みる。ホスト分子には触媒活性部位でもあり、基質認識部位としても働く物質として、シクロデキストリン (CD) を選択した。CD は環状エステル類に対する重合触媒能を有している。触媒活性制御の方法として、基質認識場を制御する方法とポリマー鎖のフォールディングを制御する二つの方法がある。この両者の方法について平成 20 年度において検証する。平成 20 年度に上記の方法が確立された後に、平成 21 年度には CD を表面に敷き詰めた球状人工ウイルス様構造体を合成し、これを用いて触媒機能の検証を行う。この CD 球状分子は表面にゲスト認識能を有するだけでなく、内核にもゲスト認識能を有する事が予想され、CD 単体や CD ダイマーを用いたときの基質認識能や重合活性能とは異なり、多価性を利用した機能性を構築する。さらに球状分子の外殻にも光異性化分子を修飾し、CD 球状分子の開閉を制御し、内部にゲスト分子を閉じ込め、ゲートを開けた時のみ、重合が開始するようなまさに人工ウイルス様の挙動の実現を試みる。

4. 研究成果

光応答性部位を有する修飾 CD による重合制御 (Figure 3)

光異性化能を有する Stilbene をエーテル結合にて修飾し、重合制御を試みた。モノマー分子認識場に隣接して Stilbene が修飾されているため、光の波長を選択することにより、CD 空孔の開閉が行えると考えた。その結果、モノマー分子の認識・活性化が制御でき、開始反応・成長反応の一連を波長選択により制御が可能になった。

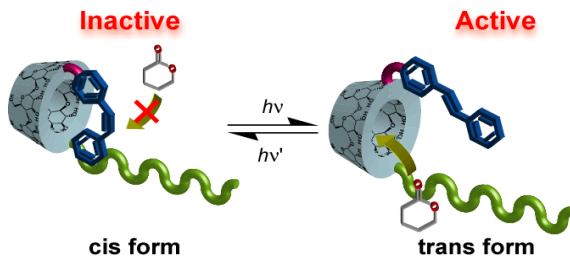


Figure 3. Control of polymerization activity by photo external stimuli.

CD を表面に修飾した人工ウィルス様の球状超分子構造体の構築 (Figure 4)

金ナノ粒子または dendrimer 骨格を利用して、CD が球状分子表面に密に修飾された CD 球状分子の合成した。金ナノ粒子の場合、内部の金ナノ粒子を溶かし出し、このときに隣接する CD がジスルフィド結合により架橋されるため、中空 CD ナノ粒子の形成された。この CD 球状分子は表面の CD 部分にてモノマーの認識だけでなく、内部の中心核の空洞を利用した分子認識が確認され、中心核の空洞の CD 球状分子のみ重合活性が確認された。(Figure 5)

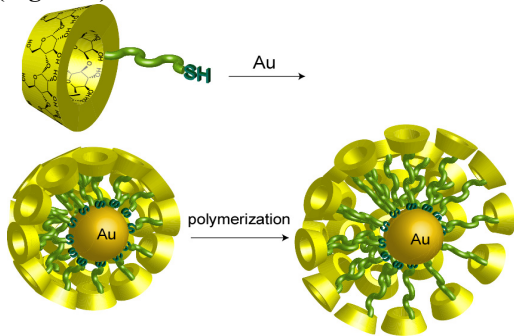


Figure 4. Preparation of CD spherical molecules with polymerization activity.

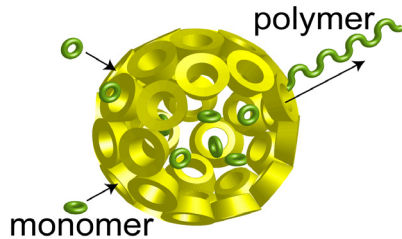


Figure 5. Polymerization of lactone by CD spherical molecule.

人工ウィルス様超分子構造体の構造制御による重合活性の制御 (Figure 6)

合成した CD 球状分子は表面に CD を有しているため、ラクトンに対する重合活性しめした。基質を認識し、ポリマーを放出する挙動は、ベクターが DNA を放出する挙動を髣髴

とさせる。また材料化学の観点からも興味深く、球状分子にポリマー鎖を修飾することは容易であるが、球状分子自身が重合活性を有しており、その表面から重合が開始されるような球状分子はこれまでに例は無く、球状サイズの制御も可能となる。また表面は生分解性ポリマーで被覆されていることから、球状分子内部に薬物を内包させ、体内でポリマーは分解された後に薬物を徐放させる事が可能となる。CD 球状分子表面で成長したポリマー鎖を利用して、新たに CD を添加することにより、球状分子表面にてポリロタキサンを形成させた。このような構造は内部が球状分子であるのに対し、外壁はポリロタキサン構造をしており、二階層構造の球状分子を形成させた。一方で競争ゲスト分子を入れた場合には重合が阻害された。

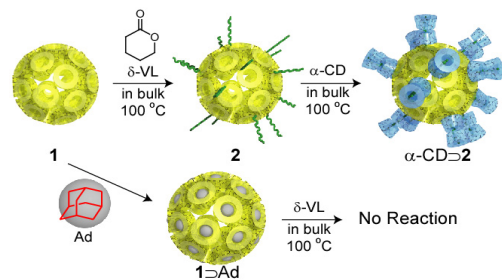


Figure 6. Formation of polyrotaxane on CD spherical molecule and the inhibition of polymerization activity in addition of adatanane.

光刺激による超分子錯体の構造制御 (Figure 7)

ゲスト分子として trans-スチルベンをアミド結合を介して導入した修飾 alpha-CD

(3-trans-Sti-alpha-CD) (Figure 7)が形成する超分子構造について検討した。その結果、trans状態においては挿し違い型の超分子二量体を形成するのに対し、照射後の cis体においては piスタッキングによる超分子集合体を形成することが明らかとなった。これらの超分子錯体は照射する光の波長に応じて可逆的に構造体を変化できることが明らかとなった。

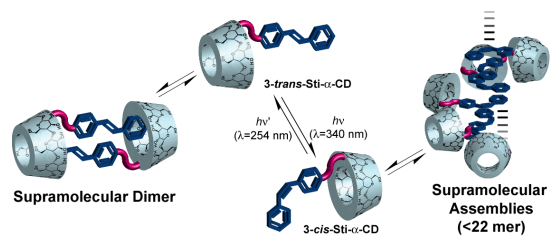


Figure 7. Schematic illustration of switching between supramolecular dimer and non-threaded supramolecular self-assembly consisting of 3-Sti-alpha-CD with photoirradiation.

5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- (1) “Polymeric Rotaxanes” Harada, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H. *Chem. Soc. Rev.* 査読有, 2009, 38, 875-82.
- (2) “Nanospheres with Polymerization Ability Coated by Polyrotaxane” Osaki, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *J. Org. Chem.* 査読有, 2009, 74, 1858-1863.
- (3) “Switching of Polymerization Activity of Cinnamoyl- α -Cyclodextrin” Osaki, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Org. Biomol. Chem.* 査読有, 2009, 7, 1646-1651.
- (4) “Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters by Cyclodextrins” Harada, A.; Osaki, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H. *Acc. Chem. Res.* 査読有, 2008, 41, 1143-1152.
- (5) “Switching between Supramolecular Dimer and Non-Threaded Supramolecular Self-Assembly of Stilbene Amide α -Cyclodextrin by Photoirradiation” Yamauchi, K.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *J. Am. Chem. Soc.* 査読有, 2008, 130, 5024-5025.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Yoshinori Takashima, Molecular Hula Hoop: Observations of Rotary Movement of a Rotor, International Symposium on Bio-Environmental Chemistry, 2009年12月19日、阪急エキスポパーク (大阪)。
- ② Yoshinori Takashima, Nanospheres with Polymerization Ability Coated by Polyrotaxane, Osaka University Macromolecular Symposium '09, 2009年12月12日、大阪大学 (大阪)
- ③ 高島 義徳, シクロデキストリン二量体によるラクTONの開環重合: シクロデキストリンのクランプ効果, 第10回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム、2009年12月10日、東京大学柏キャンパス (千葉)。
- ④ 高島 義徳, シクロデキストリン修飾球状分子の合成とその機能, 第10回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム、2009年12月10日、東京大学柏キャンパス (千葉)。
- ⑤ Yoshinori Takashima, Nano-Sphere Having Polymerization Ability Coated by Polyrotaxane, International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry IV、2009年6月22日、Maastricht (Netherlands)。
- ⑥ 高島 義徳, 修飾シクロデキストリンを配位子とする Ru 錯体による開環メタセシス重合, 日本化学会第89春季年会、

2009年3月27日、日本大学船橋キャンパス (千葉)。

- ⑦ 高島 義徳, シクロデキストリンによる超分子重合触媒, 第57回高分子討論会、2008年9月24日、大阪市立大学 (大阪)。
- ⑧ 高島 義徳, シクロデキストリンを構成単位とする超分子錯体の光構造制御, 生体機能関連シンポジウム、2008年9月20日、東京工業大学すずかけ台キャンパス (神奈川県)。
- ⑨ 高島 義徳, シクロデキストリン修飾球状分子の合成とその重合触媒機能, 生体機能関連シンポジウム、2008年9月19日、東京工業大学すずかけ台キャンパス (神奈川県)。
- ⑩ Yoshinori Takashima, An Artificial Molecular Chaperone: Poly-pseudo-Rotaxane Having an Axis Extensible with Polymerization, 3rd International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, 2008年7月15日、Las Vegas (USA)。

[図書] (計 2 件)

- ① 切れてもつながるゴム?!
高島義徳, 原田明
化学, 化学同人, 2009, 2, 59-60.
- ② シクロデキストリンによる包接と超分子形成
高島義徳, 原田明
超分子サイエンス&テクノロジー - 基礎からイノベーションまで -, 国武豊喜監修, NTS, 2009, 105-118.

[その他]

ホームページ等
<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/harada/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
高島 義徳 (TAKASHIMA YOSHINORI)
大阪大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号: 40379277
- (2) 研究分担者
無し
- (3) 連携研究者
なし