

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860002

研究課題名(和文) マルチドメイン構造二重ラセン分子の合成と複合的機能

研究課題名(英文) Synthesis and Composed Functions of Multidomain Oligomers with Double-helix Structure

研究代表者

一ノ瀬 亘 (Ichinose, Wataru)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・研究員

研究者番号：00636409

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)：アミドヘリセンおよびエチニルヘリセンオリゴマーという二種類の性質の異なる二重ラセン分子を連結したマルチドメイン化合物が、塩の添加・除去によって伸縮するこれまでに例のない有機ゲルを形成した。また、ヘリセンを担持したシリカナノ粒子がエチニルオリゴマーの二重ラセン状態のみを認識、吸着して沈殿した。これを用いて系内の二重ラセン会合-解離の平衡を会合形成にシフトさせた。二種類のヘリセンオリゴマーの性質、機能の融合によって新たな機能を開発し、またヘリセン分子の分子認識能を拡張して新しい現象を見出した。

研究成果の概要(英文)：I found that multidomain compound containing oligoamidohelicene and oligoethynylhelicene domains formed self-assembled organogels. The gels shrank upon the addition of lithium salt, and the volume recovered when the supernatant was removed, the solvent was added, and the mixture was briefly heated and cooled. I also found that silica nanoparticles grafted with chiral helicene recognized the double helix of ethynylhelicene oligomers in solution. When equilibrium mixture of the double helix and random coil in solution was treated with the helicene-nanoparticle, the double helix was precipitated and was accompanied by equilibrium shift. By the synthetic and functional fusion of two different double helix of helicene oligomers, an unprecedented feature of organic gel was constructed. In addition, chiral helicene on solid surface recognizing molecular shape resulted in the novel phenomenon about equilibrium shift.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヘリセンオリゴマー 有機ゲル シリカナノ粒子 平衡移動 伸縮 スイッチ

1. 研究開始当初の背景

生体内で働くタンパク質は分子特有のアミノ酸配列に応じた三次元構造を有している。これに伴って親水性部、疎水性部などのドメイン構造を構築している。これらが組み合わせり、タンパク質はレセプターや酵素活性などの機能を発現する。即ち、タンパク質はマルチドメイン構造を持ち、これが機能発現に重要な役割を果たしている。しかし、実際には複雑な要素が関わるため、その解析は容易ではない。

合成分子を用いてドメインの機能の組み合わせと全体の機能の関連を明らかにできれば、タンパク質の構造と機能の化学的な理解につながる。従来合成分子として、ブロックコポリマーやペプチドまたは糖にアルキル鎖を連結したジドメイン化合物の研究がある。いずれも一方のドメインの会合がもう一方のドメインの性質に与える影響を調べたものである。しかし、実際にはドメイン間での協奏的な会合形成や構造変化の中間体を生じることもあり、その構造解析および制御は容易ではない。

私は精密マルチドメイン構造分子をその構造と機能の関連を調べる研究を行ってきた。特に二分子会合状態を持つ分子は、その構造状態の制御が厳密であり、機能とドメイン構造の関連を詳細に調べられると考えた。二分子会合体の中でも二重ラセン構造は非共有結合性相互作用によって、規則的に折りたたまれたキラルな立体構造である。二重ラセン/ランダムコイルの構造変化は中間体を含まずに二状態のみで変化する。また、温度や溶媒などの環境によって可逆的に構造変化することができる。このときの数ナノメートルの構造変化はさまざまな解析法で調べることが可能である。従って、これを精密に制御すればタンパク質のような多段階スイッチ機能を示すと期待される。加えて、単一の合成分子にはない機能を発現できると考えた。

ところで、光学活性ヘリセンを用いた鎖状オリゴマーがラセン二量体を形成することを報告している。私は、エチニルオリゴマー(*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14858、*Chem. Lett.* **2007**, *36*, 58)とアミドオリゴマー(*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 809)では、会合挙動に違いがあることを示した。エチニルオリゴマーは温度によって可逆的に解離会合し、アミドオリゴマーは温度に依らず会合を形成する。性質の直交した二つのラセン二量体分子を連結することで、マルチドメイン化合物が得られた。

アミド、エチニルドメインを持つジドメイン、トリドメインオリゴマーを合成した。これらは、四種の精密な構造状態を示した。このことからアミドとエチニルドメインが独立して会合解離することがわかった。さらに完全二重ラセン-アミド二重ラセン間、およびエチニル二重ラセン-ランダムコイル間をそれぞれ熱的に構造変化することができた。単一

の分子で二種類の熱的構造変化スイッチ状態を実現した。(*Chem. Eur. J.*, **2012**, *67*, 12644)

ジドメイン化合物が各ドメインで独立した会合形成を起こすことから、機能も独立して働くと考えた。エチニルオリゴマーは鏡像体間でゲルを形成する性質がある。(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1995)そこでジドメインオリゴマーを用いてゲル形成を調べた。ジドメインとエチニルオリゴマーをトルエン中混合すると有機ゲルを形成した。ジドメイン化合物において機能の合成を示唆している。この結果より、マルチドメイン構造を用いて機能を合成するという着想に至った。

2. 研究の目的

アミド、エチニル化合物または新たに合成したオリゴマーの機能を開発する。マルチドメイン構造における機能の合成を行う。アミドオリゴマーの性質について溶媒に加えて、酸、塩基、塩類、光学活性極性分子を用いて、解離会合を検討する。物質の選択性や不斉認識を期待する。これをゲル形成と組み合わせれば、基質選択的なゲル-ゾルスイッチを得ることができる。エチニルオリゴマーでは最近ベシクルの形成もわかっており(*Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 8994)、マルチドメイン化合物の形態として、ベシクルやゲルの基本骨格となる繊維ができると考えた。

物質の添加・拡散・除去が状態変化を起こすというスイッチ機能を確立する。従来、物質の添加・拡散・除去によるスイッチ機能の実験系を作ること容易でない。酸、塩基などによって有機分子の可逆的構造変化を起こす例は知られているが、酸、塩基を追加するので蓄積されて系が複雑化する。本研究の方法論は有機溶媒/水二層系を用い、添加剤を水層に除去する機構で化合物が蓄積されない。

3. 研究の方法

(1) アミドオリゴマーの会合解離および集合体形成について、有機分子やイオンとの相互作用の効果を検討する。これを応用して、ジドメインゲルのゾル-ゲル転移において、物質の添加・拡散・除去によるスイッチ法を検討し、その方法論をまとめる。

本研究の有機溶媒/水二層系では物質の添加・拡散・除去を利用した状態変化のスイッチを行うことができる。有機溶媒-水二層系のゲル形成を基本とし、添加する物質の種類、各層の溶媒の検討を行い、状態変化を起こすための添加物の選択性およびゲル-ゾルの可逆的転移にかかる時間を促進または遅延させる方法を見出す。

塩、光学活性分子の添加をジドメインゲルにおいて調べる。アミドオリゴマーが構造変化を起こし、ゾル-ゲル転移が進行すると考えている。ジドメインゲルの形成にはアミドドメインの解離と再配列が必要であり、アミドドメインを解離しやすく、かつ水層へ移行

する物質が有効と考えている。

(2) ドメインに鏡像異性体、シリカ粒子を用いたマルチドメイン化合物を合成する。ドメインシリカ粒子の不斉分子の光学分割能に与える影響を調べる。

表面に光学活性ヘリセンを担持したシリカナノ粒子が不斉アルコールを光学分割することがわかっている (*Org. Lett.* 2012, 14, 3123)。そこでシリカナノ粒子を一つのドメインと見なし、ヘリセンオリゴマーやジドメイン化合物を連結したシリカナノ粒子を合成する。このドメイン粒子を用いて不斉分子の光学分割を行う。オリゴマー部の構造状態がシリカ部の不斉認識や凝集・分散のスイッチになると考えた。オリゴマー会合時はシリカ表面の分子吸着面が広くなり分割が促進され、ランダムコイル状態では吸着が抑制されると考えた。

(3) 単ドメイン化合物の機能を詳細に調べ、マルチドメイン化合物に応用する。

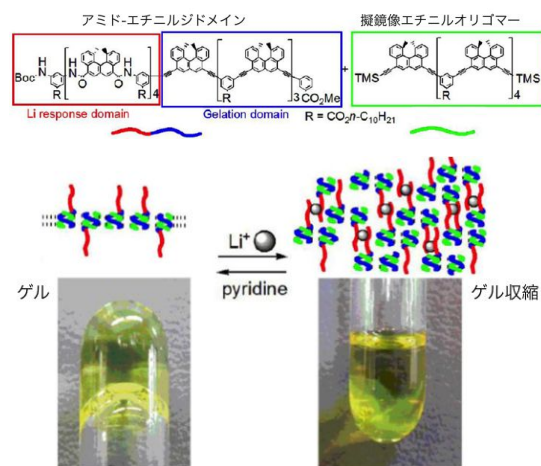
上述のようにアミドオリゴマーについて、新たな会合状態、性質、機能を見出す。これをもとにマルチドメイン構造を持つ機能性分子を設計する。繊維、ベシクルなどの高次会合を形成する条件を調べ、その場合のオリゴマーの構造状態を明らかにする。物質の添加・拡散・除去による状態変化の方法を検討する。用いる物質や溶媒の種類、加熱冷却などの外部刺激によって、スイッチ調節する。マルチドメインオリゴマーの四種の構造をもとにゾル、ゲル、ベシクル、繊維の形態変化を起こす。

トリドメインオリゴマーとエチニル部のみ鏡像異性体を用いたトリドメインをトルエン-水二層系で混合し、添加スイッチによって 1) ゲル形成、2) 加熱によって繊維状態に変化、3) ゲルに DMSO または塩を添加によってベシクル状に集合と予想した。4) 加熱するとランダムコイルのゾルになるという 4 種である。

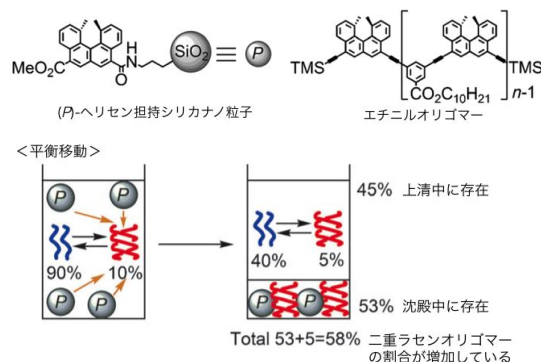
4. 研究成果

(1) アミドヘリセンオリゴマーとエチニルヘリセンオリゴマーを連結したジドメイン化合物と、擬鏡像異性体エチニルヘリセンオリゴマーを様々な有機溶媒中で混合し、ゲル形成を検討した。ピリジンなどの極性溶媒と、トルエンなどの低極性溶媒では異なる性質のゲルを与えた。CD、UV 測定の結果から、前者 (タイプ A) ではアミドドメインがランダムコイルで存在しており、後者 (タイプ B) ではラセン二量体会合を形成していた。アミドドメインの構造状態によって、ゲルの性質が変化することが分かった。また、ピリジン溶媒のゲルでは、過塩素酸リチウムを添加することで体積比 25% まで収縮を起こした。収縮ゲルは上清を除き、除去した分の溶媒を加えて加熱冷却すると初めと同体積のゲルに戻った。タイプ A ゲルではアミドドメインのランダムコイルにリチウム塩が作用して、ゲルが収縮したと考えている。また繰り返しゲル化

を起こしたことから、収縮したゲルは強固であり、ゲル本体を構成するオリゴマーの流出は起きていない。従って、本研究の目的である可逆的な形態変化が本系において可能であることを支持する結果である。また添加物によるゾル-ゲル転移を計画したが、無機塩とアミドオリゴマー間の相互作用によってゲル収縮を起こすという予想外の結果を得た。有機分子を用いた有機ゲルにおいて可逆的な収縮を起こした例として初めてである。アミドドメインの塩との相互作用とエチニルドメインのゲル形成能を組み合わせる機能の合成の実例を得た。

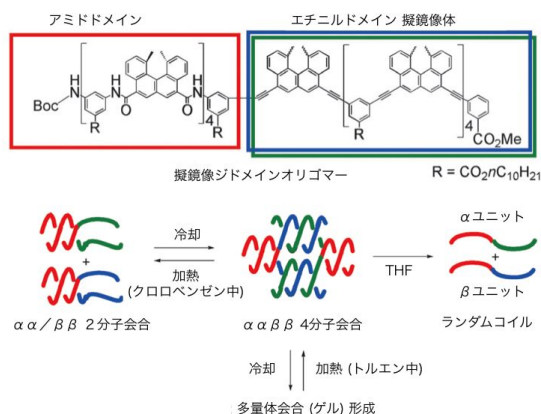


(2) 表面に光学活性ヘリセンを担持したシリカナノ粒子を用いて、エチニルヘリセンオリゴマーの構造状態認識を行った。二重ラセン状態のオリゴマーはランダムコイルに比べて 1/10 程度の時間で沈殿し、二重ラセンオリゴマーのみ吸着した。ナノ粒子表面のヘリセン分子によって、分子の形状を認識し、吸着できることがわかった。また、二重ラセン-ランダムコイルの平衡溶液 (二重ラセン状態が 10%) にナノ粒子を加えると、オリゴマーの 53% が二重ラセン状態で沈殿として得られた。系全体としては上清中の分を合わせて 58% が二重ラセン状態となり、会合の平衡移動を起こした。一方の形状の分子が沈殿として除かれることで、溶液中の会合解離の平衡をシフトするという新たな平衡移動の方法論を見出した。



(3) 複数の形態変化のスイッチングをコント

ロールする目的で、ジドメイン化合物の擬鏡像異性体オリゴマーの会合形成を検討した。ジドメイン擬鏡像異性オリゴマー間においてホモ2分子間会合に加え、ヘテロ4分子間会合を精密に形成することが出来た。ブロックコポリマーなどでヘテロ多量体会合の例はあるが、特定のヘテロ多分子会合体を形成する点でこれまでにない特徴である。さらに熱や溶媒などの要件でゲルを含めた構造変化をスイッチ出来ることが分かった。本研究の目的である動的形態変化の基盤となるデータを示した。



(4) アミドヘリセンオリゴマーの会合状態、性質や機能の拡充を目的として、水系への応用を検討した。単分子膜作製装置を用いて、水面上にアミドオリゴマーのクロロホルム溶液を展開して分子膜を作製した。これを石英板に移し取り、CD や AFM などの解析を行った。得られた膜ではオリゴマーが二重ラセン構造を形成し、さらにラセン軸を水面に垂直にして二重ラセン単位が横方向も集積した分子膜を形成することが示唆された。オリゴマーの二重ラセン会合構造を水面の利用によって集積できる可能性がある。なお、オリゴマーがランダムコイルに解離する DMSO および THF 溶液を用いた場合は、オリゴマーが水中に析出し、膜を形成しなかった。

またアミドヘリセンオリゴマーはこれまで鎖状オリゴマーについて調べていたが、環状型オリゴマーでも分子膜などの高次構造を形成すると考え、環状3量体を合成した。CD、¹H NMR より DMSO のような高極性溶媒中では単分子で溶解し、クロロホルムなどの低極性溶媒中では分子間会合を形成することが示唆された。

以上、本研究を通じて、アミドヘリセンオリゴマーとエチニルヘリセンオリゴマーという二種類の二重ラセン分子を用いて、塩の添加と除去によって伸縮する有機ゲルや、シリカナノ粒子に担持したヘリセンに二重ラセン状態を認識させ、解離会合の平衡をシフトさせるという新しい現象を見出した。性質の異なるドメインを組み合わせて新たな機能を見出すという機能の合成を示した。また、各ド

メインの会合解離の状態を様々な外部刺激で精密にスイッチ可能であることを明らかにした。さらなる検討が必要だが、アミドヘリセンオリゴマーの膜形成や環状オリゴマーへの展開などを加えることで、本マルチドメイン化合物の更なる機能開発が期待できる。

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 3 件)

M. Miyagawa, W. Ichinose, M. Yamaguchi
“Equilibrium Shift in Solution: Molecular Shape Recognition and Precipitation of a Synthetic Double Helix Using Helicene-Grafted Silica Nanoparticles”

Chemistry A European Journal

査読有り

20, **2014**, 1272-1278

DOI: 10.1002/chem.201303486

W. Ichinose, M. Miyagawa, M. Yamaguchi

“Reversible Shrinkage of Self-Assembled Two-Component Organogels by Lithium Salts: Synthesis of Gelation Property and Lithium Salt Response Using Bidomain Helicene Oligomer”

Chemistry of Materials

査読有り

25, **2013**, 4036-4043

DOI: 10.1021/cm4024869

W. Ichinose, J. Ito, M. Yamaguchi

“Tetrameric ααββ Aggregate Formation by Stereomeric Bidomain Helicene Oligomers”

Angewandte Chemie International Edition

査読有り

52, **2013**, 5290-5294

DOI: 10.1002/anie.201301463

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一ノ瀬 亘 (ICHINOSE, Wataru)

北海道大学・大学院薬学研究院・博士研究員

研究者番号: 00636409