

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26288061

研究課題名(和文) 高分子認識を基盤とする物質変換システムの創製

研究課題名(英文) Creation of Material Transformation Systems Based on Macromolecular Recognition

研究代表者

橋爪 章仁 (Hashidzume, Akihito)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70294147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：生体系における化学反応を手本として、高分子あるいは分子集合体における分子認識を活用することにより、結合形成反応であるホルモース反応や銅(I)触媒アジド-アルキン環化付加(CuAAC)を行なった。ホルムアルデヒドからの単糖合成反応であるホルモース反応の制御を目指し、逆ミセル、ボロン酸化合物、マイクロ波照射を利用した。いずれの場合も選択的に生成物が得られた。高分子認識を基盤とする選択的CuAAC重合の達成を目指し、不溶性の1-アジド-3-プロピンオリゴマーの可溶化を行なった。

研究成果の概要(英文)：Chemical reactions in biological systems exhibit high efficiency and selectivity based on molecular recognition of macromolecules and molecular assemblies. Using molecular recognition of macromolecules and molecular assemblies, we have carried out bond forming reactions, i.e., formose reaction and copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC). Aiming at control of formose reaction, i.e., the formation of monosaccharides from formaldehyde, we have utilized reverse micelles, boronic acid compounds, and microwave irradiation. All the cases have indicated selective formation of products. In order to realize selective CuAAC polymerization based on macromolecular recognition, we have also prepared soluble oligomers from insoluble 1-azide-3-propyne oligomers.

研究分野：化学

キーワード：高分子認識 物質変換システム 結合形成反応 ホルモース反応 逆ミセル ボロン酸化合物 銅(I)アジド-アルキン環化付加 3-アジド-1-プロピン

よる可溶化

AP オリゴマーに対し、スルホラン中、ヨウ化メチルを用いて 60 °C で四級化を行った。反応溶液をテトラヒドロフラン (THF) に添加して得られた沈澱を THF とジエチルエーテルによって洗浄することにより、四級化オリゴマー (oligoAPMe) を得た。oligoAPMe の特性化を NMR、元素分析、パルス磁場勾配スピニング NMR (PGSE) NMR により行った。

3-アジド-1-プロピンポリマーとポリエチレングリコールとのブロック共重合体の調製

片末端にプロパルギル基を有するポリエチレングリコール (PEG) の存在下において、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中、硫酸銅五水和物/アスコルビン酸ナトリウムを用いて AP を CuAAC 重合することにより、ブロック共重合体を得た。DMF/アセトン、あるいはアセトン/ジエチルエーテルを用いた再沈によりブロック共重合体を精製した。得られたブロック共重合体について NMR、IR、PGSE NMR によって特性化を行った。

CuAAC 重合のための新規モノマー前駆体の設計と合成

以下に示す CuAAC 重合のためのモノマー前駆体を新たに分子設計した (図 3)。いくつかの報告を参考にしてモノマー前駆体を合成し、CuAAC による二量化を行った。

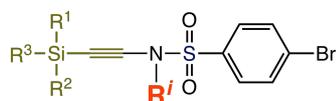


図 3. 新規モノマー前駆体

4. 研究成果

(1) ホルモース反応の制御

逆ミセル中でのホルモース反応生成物のキャラクタリゼーション

AOT 逆ミセル中でのホルモース反応では、生成物に比べて大過剰の AOT 分子が含まれているため、HPLC やガスクロマトグラフィー、NMR において、生成物に帰属されるシグナルは検出されなかった。そこでわれわれは、ホルムアルデヒド-¹³C を原料として用い、ホルモース反応を行い、得られた混合物を ¹³C NMR によって分析した。その結果、エチレングリコールが主要な生成物であることが判明した。エチレングリコールはグリコールアルデヒドのカニツァロ反応によって生じていると考えられる。

ボロン酸化合物によるホルモース反応の制御

ボロン酸は糖とボロン酸エステルを形成し、その安定性は糖の種類に依存する。したがって、ボロン酸化合物の存在下、ホルモース反応を行うと、特定の糖あるいは糖アルコールがボロン酸エステルを形成し、選択性が発現する可能性が考えられる。われわれはボ

ロン酸化合物として、低分子ボロン酸の SPB、あるいは、高分子ボロン酸の pVPB/NaSS の存在下、ホルモース反応を行なった。得られた生成物を HPLC、NMR、MS で特性化した。その結果、SPB の存在下、炭素数が 3 から 5 の糖が、pVPB/NaSS の存在下、炭素数 4 から 8 の糖アルコールが選択的に生成していることが明らかとなった (図 5)。高分子ボロン酸の場合、多価効果による高分子認識が働いていると考えられる。

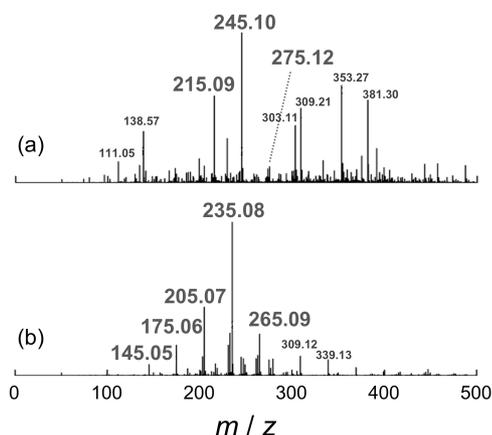


図 5. ボロン酸化合物の存在下で行ったホルモース反応生成物の MS データ。(a) 10 mM SPB、90 分間、(b) 20 g L⁻¹ pVPB/NaSS、180 分間。

マイクロ波照射によるホルモース反応

水酸化カルシウムを用い、マイクロ波合成装置によってホルモース反応を行なった。得られた生成物を HPLC によって生成し、¹H NMR、¹³C NMR、MS にて特性化を行なった結果、六単糖と七単糖が選択的に形成していることがわかった (図 6)。

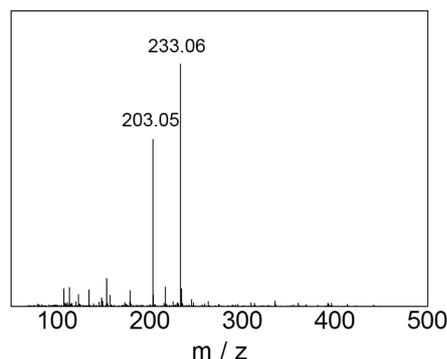


図 6. マイクロ波照射下、150 °C で 3 分間行ったホルモース反応生成物の MS データ。

(2) 銅(I)触媒アジド-アルキン環化付加重合 3-アジド-1-プロピンオリゴマーの四級化による可溶化

AP オリゴマーは有機溶媒や水には不溶であったが、強酸には易溶であり、プロトン化により溶解性が向上していると考えられる。そこで、ヨウ化メチルを用いた四級化により可溶性オリゴマーの合成を試みた。スルホラン中、AP オリゴマーを加え、ヨウ化メチル

による四級化を行った。得られた四級化オリゴマー (oligoAPMe) は、DMF やジメチルスルホキシド (DMSO) などに可溶で、四級化がオリゴマーに溶解性を付与することがわかった。さらに oligoAPMe の溶液中での形態を調査するために、PGSE NMR を用いて流体力学半径 (R_H) を評価した。重合度 11 の oligoAPMe に対し、 $R_H = 0.95$ nm であった。接触ビードみみず鎖モデルを用いた解析により、oligoAPMe の持続長は約 2 nm で屈曲性高分子に近い形態をとっていることがわかった。この知見は、鋳型を利用したオリゴマー化あるいは重合への展開に重要である。

3-アジド-1-プロピンポリマーとポリエチレングリコールとのブロック共重合体の調製

AP オリゴマーと可溶性ポリマーとのブロック共重合体を合成すれば可溶化できると考えられる。可溶性ブロックとして高い溶解性を示す PEG を選択した。片末端にプロパルギル基を有する PEG 存在下、AP の CuAAC 重合を行うことによりブロック共重合体を得た。これらの共重合体は、DMF、DMSO などの極性有機溶媒に可溶であった。興味深いことに得られたブロック共重合体は、広がった共役系を有していないにもかかわらず蛍光を発した。

CuAAC 重合のための新規モノマー前駆体の設計と合成

われわれは新たに分子設計したモノマー前駆体を合成した (図 3)。得られたモノマー前駆体を用いた二量化を行い、NMR や MS によって二量化を確認した。

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 10 件)

(1) IMAI, Toru, MICHITAKA, Tomohiro, HASHIDZUME, Akihito, Formose Reaction Controlled by Boronic Acid Compounds, Beilstein J. Org. Chem., 査読有、Vol. 12、2668-2672 (2016).

(2) MASAOKA, Makoto, MICHITAKA, Tomohiro, HASHIDZUME, Akihito, Formose Reaction Accelerated in Aerosol-OT Reverse Micelles, Beilstein J. Org. Chem., Vol. 12、2663-2667 (2016).

(3) 関根智子、高島義徳、橋爪章仁、山口浩靖、原田明、ソフトマテリアル界面における共有結合形成を利用した接着、高分子論文集、査読有、Vol. 72、No. 10、590-596 (2015).

(4) 中畑雅樹、高島義徳、橋爪章仁、山口浩靖、原田明、高分子側鎖におけるホスト-ゲスト相互作用を利用した酸化還元応答性超分子材料の創製、高分子論文集、査読有、Vol. 72、No. 10、573-581 (2015).

(5) KOBAYASHI, Yuichiro、TAKASHIMA, Yoshinori、HASHIDZUME, Akihito、YAMAGUCHI, Hiroyasu、HARADA, Akira、Manual control of catalytic reactions: Reactions by an apoenzyme gel and a cofactor gel, Sci. Rep., 査読有、Vol. 5、16254 (2015).

(6) LEE, Isaac Eng Ting、HASHIDZUME, Akihito、HARADA, Akira、A Light-Controlled Release System Based on Molecular Recognition of Cyclodextrins, Macromol. Rapid Commun., 査読有、Vol. 36、No. 23、2055-2059 (2015).

(7) NAKANO, Shun、HASHIDZUME, Akihito、SATO, Takahiro、Quarternization of 3-Azido-1-propyne Oligomer Obtained by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Polymerization, Beilstein J. Org. Chem., 査読有、Vol. 11、1037-1042 (2015).

(8) ARAI, Tomoe、HASHIDZUME, Akihito、SATO, Takahiro、Water-Induced Formation of Reverse Micelles from Diblock Copolymer of Styrene and *N*-Isopropylacrylamide in 1,2-Dichloroethane, Macromolecules, 査読有、Vol. 48、No. 12、4055-4062 (2015).

(9) NAKAHATA, Masaki、TAKASHIMA, Yoshinori、HASHIDZUME, Akihito、HARADA, Akira、Macroscopic Self-assembly Based on Complementary Interaction between Nucleobase Pairs, 査読有、Chem. Eur. J., Vol. 21、No. 7、2770-2774 (2015).

(10) 石井直子、松元亜紀子、橋爪章仁、佐藤尚弘、フマルアミド/*N*-イソプロピルアクリルアミド共重合体の水溶液の相挙動、高分子論文集、査読有、Vol. 71、No. 8、361-366 (2014).

[学会発表] (計 31 件)

(1) 橋爪章仁、高分子認識における「高分子らしさ」とは?、高分子学会九州支部フォーラム、2017年3月6日、福岡大学(福岡)(招待講演)

(2) MICHITAKA, Tomohiro、IMAI, Toru、HASHIDZUME, Akihito、Formose Reaction Controlled by Boronic Acid Compounds, 12th Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium、2016年12月13日、Knowledge Capiatl Congrès Convention Center (Osaka, Osaka, Japan)

(3) 橋爪章仁、精密高分子を用いた高分子性の理解と利用を目指して、第87回高分子若手研究会【関西】、2016年11月19日、神戸大学百年記念館(神戸)(招待講演)

(4) HASHIDZUME, Akihito、Characterization of Micellar Aggregates of Amphiphilic Polymers、The 10th Korea-Japan Joint Symposium on Polymer Science 2016 (KJJS2016)、2016年9月1日、Gwangju Institute of Science and

Technology (GIST) (Gwangju, Korea)、IL-K07
(招待講演)

(5) 原田達也、橋爪章仁、3-アジド-1-プロピ
ン誘導体の銅(I)触媒アジド・アルキン環化付
加 (CuAAC) 重合: 2-アジド-3-ブチン酸 t-ブ
チルの CuAAC 重合による可溶性ポリマーの
合成、第 60 回高分子研究発表会 (神戸)、2016
年 7 月 15 日、兵庫県民会館 (神戸)、Pa-11

(6) IMAI, Toru, MICHITAKA, Tomohiro,
HASHIDZUME, Akihito、Formose Reaction
Controlled by Boronic Acid Residues、第 65
回高分子学会年次大会、2016 年 5 月 26 日、
神戸コンベンションセンター (神戸)、2L09

(7) LEE, Isaac Eng Ting、HASHIDZUME,
Akihito、HARADA, Akira、A Light-Controlled
Release System Based on Molecular Recognition
of Cyclodextrins、日本化学会第 96 春季年会、
2016 年 3 月 25 日、同志社大学京田辺キャン
パス (京田辺)、2B6-12

(8) ITAMI, Takahiro、HASHIDZUME, Akihito、
YAMAGUCHI, Hiroyasu、HARADA, Akira、
Self-assembly behavior of crosslinked
poly(sodium acrylate) microparticles based on
molecular recognition、The International
Chemical Congress of Pacific Basin Societies
(Pacifichem 2015)、2015 年 12 月 18 日、Hawaiian
Convention Center (Honolulu, HI)、MACR1271

(9) TAKAHASHI, Rintaro、SATO, Takahiro、
TERAO, Ken、HASHIDZUME, Akihito、Intra-
and intermolecular interactions and self-assembly
of an amphiphilic alternating copolymer in
aqueous solution: complexation with
cyclodextrin、The International Chemical
Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem
2015)、2015 年 12 月 16 日、Hawaiian Convention
Center (Honolulu, HI)、MACR458

(10) IMAI, Toru、HASHIDZUME, Akihito、
SATO, Takahiro、Control of formose reaction
using phenylboronic acid residue、The
International Chemical Congress of Pacific Basin
Societies (Pacifichem 2015)、2015 年 12 月 16
日、Hawaiian Convention Center (Honolulu, HI)、
ORGN838

(11) MICHITAKA, Tomohiro、HASHIDZUME,
Akihito、SATO, Takahiro、Formose reaction in
the presence of water soluble polymers、The
International Chemical Congress of Pacific Basin
Societies (Pacifichem 2015)、2015 年 12 月 16
日、Hawaiian Convention Center (Honolulu, HI)、
ORGN835

(12) HASHIDZUME, Akihito、MORI, Asami、
NAKANO, Shun、NAKAMURA, Tomoaki、
SATO, Takahiro、Solubilization of 3-azido-1-
propyne oligomers prepared by copper(I)-
catalyzed azide-alkyne cycloaddition

polymerization and characterization of the
soluble oligomers in dilute solution、The
International Chemical Congress of Pacific Basin
Societies (Pacifichem 2015)、2015 年 12 月 15
日、Hawaiian Convention Center (Honolulu, HI)、
MACR133

(13) HASHIDZUME, Akihito、HARADA, Akira、
Macromolecular recognition: Interaction of
cyclodextrins with polymer side chains、The
International Chemical Congress of Pacific Basin
Societies (Pacifichem 2015)、2015 年 12 月 15
日、Hilton Hawaiian Village (Honolulu, HI)、
ORGN64

(14) HASHIDZUME, Akihito、Characterization
of Micellar Aggregates Formed from
Amphiphilic Polymers、iCeMS International
Symposium, Hierarchical Dynamics in Soft
Materials and Biological Matter、2015 年 9 月 24
日、Yoshida Campus, Kyoto University (Kyoto)
(招待講演)

(15) 今井徹、橋爪章仁、佐藤尚弘、ボロン酸
残基によるホルモース反応の制御、第 64 回
高分子討論会、2015 年 9 月 17 日、東北大学
川内キャンパス (川内)、3Pa101

(16) 伊丹隆浩、橋爪章仁、山口浩靖、原田明、
分子認識を基盤としたマイクロ粒子の自己
組織化挙動、第 64 回高分子討論会、2015 年
9 月 16 日、東北大学川内キャンパス (川内)、
2R18

(17) MICHITAKA, Tomohiro、HASHIDZUME,
Akihito、SATO, Takahiro、Formose Reaction
Controlled by Water-Soluble Polymers、第 64 回
高分子討論会、2015 年 9 月 16 日、東北大学
川内キャンパス (川内)、2ESA10

(18) 高橋倫太郎、佐藤尚弘、寺尾憲、橋爪章
仁、両親媒性交互共重合体とシクロデキスト
リンの水溶液中における複合体形成、第 64
回高分子討論会、2015 年 9 月 15 日、東北大
学川内キャンパス (川内)、1E05

(19) HASHIDZUME, Akihito、NAKAMURA,
Tomoaki、NAKANO, Shun、MORI, Asami、
SATO, Takahiro、Copper(I)-Catalyzed
Azide-Alkyne Cycloaddition Polymerization of
3-Azido-1-propyne Derivatives and
Solubilization of the Oligomers Obtained、第 64
回高分子討論会、2015 年 9 月 15 日、東北大
学川内キャンパス (川内)、1ESB05

(20) 森麻美、橋爪章仁、佐藤尚弘、3-アジド
-1-プロピンの銅触媒アジド-アルキン環化
付加重合を利用したブロック共重合体の合
成と特性化、第 64 回高分子学会年次大会、
2015 年 5 月 27 日、札幌コンベンションセン
ター (札幌)、1Pg041

(21) 道堯智裕、橋爪章仁、佐藤尚弘、ポリス

ルホン酸ナトリウムを用いたホルモース反応の制御、第 64 回高分子学会年次大会、2015 年 5 月 27 日、札幌コンベンションセンター（札幌）、1Pa075

(22) HASHIDZUME, Akihito, HARADA, Akira, Macromolecular Recognition: Recognition of Polymer Side Chains by Cyclodextrin, The 11th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE 2015)、2015 年 3 月 23 日、Metropolitan Hotel (Athens, Greece) (招待講演)

(23) 橋爪章仁、佐藤尚弘、3-アジド-1-プロピン誘導体の銅(I)触媒アジドアルキン環化付加重合と得られたポリマーのキャラクタリゼーション、第 23 回ポリマー材料フォーラム、2014 年 11 月 7 日、奈良県新公会堂（奈良）、2PA15

(24) 道堯智裕、正岡誠、橋爪章仁、佐藤尚弘、逆ミセルを反応場としたホルモース反応、第 4 回 CSJ 化学フェスタ、2014 年 10 月 15 日、タワーホール船堀（東京）、P5-082

(25) 今井徹、道堯智裕、橋爪章仁、佐藤尚弘、フェニルボロン酸残基によるホルモース反応の制御、第 4 回 CSJ 化学フェスタ、2014 年 10 月 15 日、タワーホール船堀（東京）、P5-059

(26) 道堯智裕、正岡誠、今井徹、橋爪章仁、佐藤尚弘、逆ミセルを反応場としたホルモース反応、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 25 日、長崎大学文教キャンパス（長崎）、2O06

(27) 橋爪章仁、分子を認識するヒドロゲルの創製と機能化、第 60 回高分子講演会〔東海〕、2014 年 9 月 19 日、アクトシティ研修交流センター（浜松）(招待講演)

(28) 中野駿、橋爪章仁、佐藤尚弘、3-アジド-1-プロピンの銅触媒アジドアルキン環化付加重合を利用した可溶性オリゴマーの合成、第 60 回高分子研究発表会（神戸）、2014 年 7 月 25 日、兵庫県民会館（神戸）、B2-2

(29) 今井徹、道堯智裕、渡邊陽介、橋爪章仁、佐藤尚弘、フェニルボロン酸残基によるホルモース反応の制御、第 60 回高分子研究発表会（神戸）、2014 年 7 月 24 日、兵庫県民会館（神戸）、Pb-27

(30) 森麻美、橋爪章仁、佐藤尚弘、銅触媒アジドアルキン環化付加重合を利用した両親媒性ブロック共重合体の合成、第 60 回高分子研究発表会（神戸）、2014 年 7 月 24 日、兵庫県民会館（神戸）、Pb-3

(31) 石井直子、橋爪章仁、佐藤尚弘、フマルアミド/N-イソプロピルアクリルアミド共重合体水溶液の相挙動、第 60 回高分子研究発表会（神戸）、2014 年 7 月 24 日、兵庫県民会館（神戸）、B1-7

〔図書〕（計 6 件）

(1) HASHIDZUME, Akihito, HARADA, Akira, Macromolecular Recognition: Recognition of Polymer Side Chains by Cyclodextrin, In “International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2015 (ICCMSE 2015),” Theodore E. Simos, Zacharoula Kalogiratou, and Theodore Monovasilis, Eds., 分担執筆、AIP Conference Series 1702, AIP Publishing, Woodbury, NY, 090016 (2015).

(2) HARADA, Akira, HASHIDZUME, Akihito, Cyclodextrin-based Chemo- and pH-Responsive Polymer Systems for Pharmaceutical and Biomedical Applications, In “Chemoresponsive Materials: Stimulation by Chemical Biological Signals”, Hans-Jorg Schneider, Ed., 分担執筆、RSC Smart Materials No. 14, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, P. 167-207 (2015).

(3) 橋爪章仁、エネルギー変換超分子材料、“超分子材料の設計と応用展開”、原田明監修、分担執筆、シーエムシー出版、東京、P. 197-206 (2014).

(4) HASHIDZUME, Akihito, YAMAGUCHI, Hiroyasu, HARADA, Akira, Cyclodextrin-Based Molecular Machines, In “Molecular Machines and Motors”, Alberto Credi, Serena Silvi, and Margherita Venturi, Eds., 分担執筆、Topics in Current Chemistry 354, Springer, Berlin, Germany, P. 71-110 (2014).

(5) HASHIDZUME, Akihito, HARADA, Akira, Stimuli-responsive Systems, In “Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials”, Shiro Kobayashi and Klaus Müllen, Eds., 分担執筆、Springer, Berlin Heidelberg, Germany, 363665 (5 pages) (2014).

(6) HASHIDZUME, Akihito, HARADA, Akira, Micelles and Vesicles, In “Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials”, Shiro Kobayashi and Klaus Müllen, Eds., 分担執筆、Springer, Berlin Heidelberg, Germany, 363673 (4 pages) (2014).

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/hashidzume/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋爪 章仁 (HASHIDZUME, Akihito)
大阪大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：7 0 2 9 4 1 4 7

(2) 研究分担者

佐藤 尚弘 (SATO, Takahiro)
大阪大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：1 0 1 9 6 2 4 8