

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22209

研究課題名（和文）高分子鎖からなるソフトな巨大カゴ状分子システムの構築

研究課題名（英文）Construction of a soft giant cage-like molecular system consisting of polymer chains

研究代表者

佐藤 敏文（Sato, Tofhifumi）

北海道大学・工学研究院・教授

研究者番号：80291235

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、すべてのフレームがソフトな合成高分子からなるカゴ状構造体の簡便合成法開発および物性評価に成功した。具体的には、モデル高分子としてポリカプロラクトン（PCL）からなるカゴ状構造体を精密合成でき、これは通常の直鎖状高分子とは異なり、溶液中でフォールディングした形状をとることが明らかとなった。さらに、カゴ状ユニットが一分子内に高密度に連なった構造体（カゴ状グラフトPCL）の合成および物性評価も達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は前例のないソフトで巨大な三次元空間を有するかご状高分子材料を容易に提供し得ることから、孤立空間の化学、材料科学、薬学などといった幅広い学術分野に強いインパクトを与える点で意義深い。特に、サイズ可変的な孤立空間を利用したドラッグデリバリーシステムや反応場に利用可能な新規機能性材料の開発の加速が期待される。この成果により、「ソフトな巨大カゴ状分子」を新たなカテゴリーの分子システムとして確立出来た。

研究成果の概要（英文）：Cage-shaped nanoobjects which composed of synthetic soft polymer framework was successfully synthesized and subjected to structural analysis. The three-armed cage-shaped polycaprolactone as a model macromolecule was synthesized and characterized by small-angle X-ray scattering experiment in solution state, which revealed that the cage-shaped macromolecule had a unique folded dimension as compared to the linear counterpart. In addition, we have established a cyclopolymerization strategy to graft polymers with densely arrayed cage-shaped PCL side chains. This synthetic method allowed the control of number of cage-shaped units of graft polymers, which enabled systematic characterization. Since all the synthetic method that we used can be applicable to diverse polymer species, the cage-shaped nanoobjects with desired number of cage-shaped units will be easily obtained. The cage-shaped nanoobjects with soft polymeric framework could be new promising candidate for materials application.

研究分野：高分子化学

キーワード：特殊構造高分子 精密高分子合成 カゴ型高分子 星型高分子 超分子化学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

巨大カゴ状分子は内部に孤立したナノ空間を有しており、その特徴を活かして選択的分子認識、結晶スポンジ法による非晶性物質の X 線構造解析、孤立空間における特異現象の探求など広範な研究が展開されている。巨大カゴ状分子の代表例として、藤田らによって精力的に研究されている中空多面体錯体が挙げられる (Fujita, M. et al. *Nature* **2016**, 540, 563 など)。これらはリジッドな構造体であり、単結晶 X 線構造解析による精密な構造研究ができるほか、厳密なサイズ・形状選択的ゲスト認識が可能といった特徴がある。一方、大きな内部自由度を有する「ソフトな巨大カゴ状分子」はこれまで研究が全くなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、高分子鎖をフレームとするカゴ状分子の合成と構造・物性研究を行うとともに、カゴ表面/内面の機能化による新規材料の創出を通じて、「ソフトな巨大カゴ状分子」を新たなカテゴリーのカゴ状分子システムとして確立することを最終目標とする。本研究の目的は、「高分子鎖からなるソフトな巨大カゴ状分子システムの構築」に要約される。

3. 研究の方法

(1) 星型マクロモノマーの合成

まず初めに、カゴ状高分子の合成に用いる多官能性星型ポリマーの合成を既知の報告に従って行った¹。具体的には、簡便に精密重合が可能であることからモデルポリマーとしてポリカプロラクトン (PCL) を採用し、末端にノルボルネニル基を有する星型 PCL (*s*-(PCL-NB)₃) を合成した。まず、三官能性開始剤を用いた ϵ -カプロラクトンの開環重合を行い、続いてノルボルネンカルボン酸との縮合反応により、*s*-(PCL-NB)₃ ($M_{n,NMR} = 6,000 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 9,810 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.05$) を得た。核磁気共鳴スペクトルおよびサイズ排除クロマトグラフィー測定により、生成物が目的構造を有することを確認した。

(2) カゴ状 PCL の合成

アルゴン雰囲気下、第三世代 Grubbs 触媒 (G3; 26.6 mg, 30.0 μmol) を脱水 CH_2Cl_2 (500 mL) に溶解させ、*s*-(PCL-NB)₃ (30.0 mg, 50.0 μmol , $M_{n,NMR} = 6,000 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 9,810 \text{ g mol}^{-1}$, $M_w/M_n = 1.05$, 170 μM in CH_2Cl_2) を 40 分かけて滴下し、滴下終了後さらに 10 分間反応させた。その後、エチルビニルエーテル (300 μL) を加え 30 分間攪拌することにより反応を停止した。分取 SEC により金属残渣を除去し、三本鎖カゴ状 PCL を得た (27.7 mg, 92.3%)。 $M_{n,SEC} = 6,770 \text{ g mol}^{-1}$ (THF), $D = 1.09$ 。

(3) カゴ状グラフト PCL の合成

アルゴン雰囲気下、*s*-(PCL-NB)₃ (50.0 mg, 9.62 mmol, $M_{n,NMR} = 5,200 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 8,000 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.10$) を脱水 CH_2Cl_2 (96.2 mL) に溶解させ、アルゴンで 30 分間脱気した後、第三世代 Grubbs 触媒 (G3; 60.09 mL, 0.480 mmol, as a 8 mM solution in dry- CH_2Cl_2) を加えることにより重合を開始した。60 分後、過剰量のエチルビニルエーテルを加え反応を停止した。分取 SEC により金属残渣を除去し、目的のカゴ状グラフト PCL を得た (50.0 mg, 100%)。 $M_{n,SEC} = 44,400 \text{ g mol}^{-1}$ (THF), $D = 1.16$ 。

4. 研究成果

(1) カゴ状高分子の合成と構造・物性解析

脂肪族ポリエステルである PCL を主鎖骨格とした巨大カゴ状分子の合成ならびに構造・物性評価を行った。具体的には、トリオールを開始剤としたカプロラクトンの開環重合により 3 本鎖星型 PCL を調製し、各末端の水酸基に対してノルボルネンカルボン酸を縮合反応させた。得られた末端ノルボルネン官能基化星型 PCL (*s*-(PCL-NB)₃; $M_{n,NMR} = 6,000 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 9,810 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.05$) に過剰量の Grubbs 第 3 世代触媒 (G3) を加え、分子内のみでノルボルネン末端を重合することで目的とするカゴ状 PCL ($M_{n,SEC} = 6,770 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.09$) を得た (図 1)。比較のため、同等の分子量を有する直鎖状および単環状 PCL も合成した。

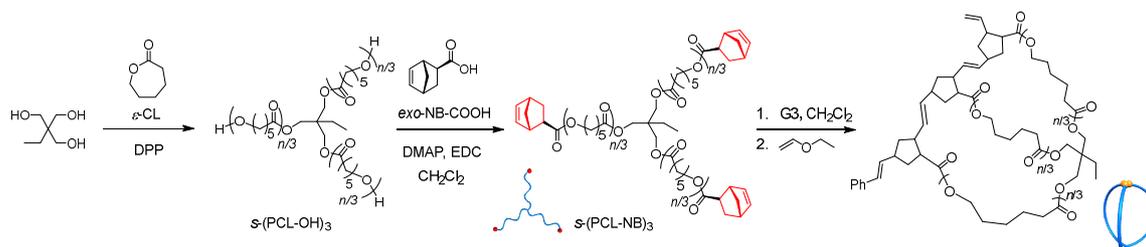


図 1. カゴ状 PCL の合成スキーム。

まず、溶液中での分子形態を明らかにするため、有機溶媒（ジメチルホルムアミド）中での小角 X 線散乱 (SAXS) 測定を行った。得られた SAXS プロファイルの Guinier プロット解析より、カゴ状 PCL の慣性半径 (R_g) は 1.86 nm と見積もられた。この値は、同等分子量の直鎖状 PCL の R_g (2.98 nm) よりも明らかに小さく、カゴ状トポロジーが分子の広がりを抑制したことが明らかになった (図 2)。さらに、各 PCL の SAXS プロファイルを Kratky プロット解析したところ、カゴ状 PCL からは特徴的なピークが見られた一方、直鎖状 PCL ではピークが認められなかった (図 3)。なお、環状 PCL の Kratky プロットはわずかながらピークを示した。以上の結果から、カゴ状 PCL は溶液中においてコンパクトにフォールドしたコンフォメーションを持つことが示唆された²。また、固体中での構造を評価するため、直鎖、環状、カゴ状 PCL のナノスケール薄膜を調製し、斜入射小角/広角 X 線散乱測定を行った³。モデルフィッティングによる散乱プロファイルの定量的な解析を行ったところ、カゴ状 PCL は他と比較して結晶化度や結晶層厚などが小さくなる傾向がみられた。これは各 PCL アームが二か所で固定されていることと関連していると考えられる。

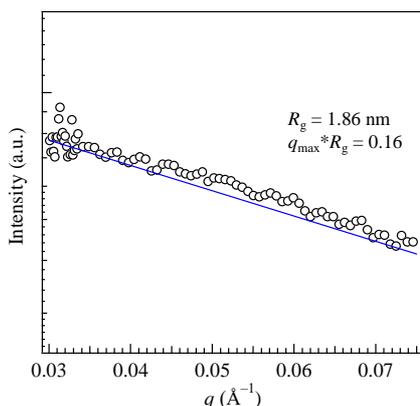


図 2. カゴ状 PCL の Guinier プロット.

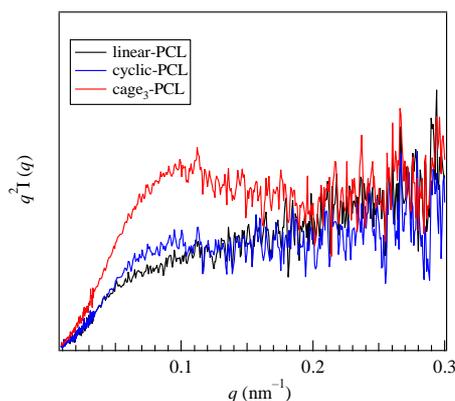


図 3. 直鎖状 PCL (黒)、環状 PCL (青)およびカゴ状 PCL (赤) の Kratky プロット.

(2)カゴ状グラフト高分子の合成と構造・物性解析

上記手法をさらに発展させることで、カゴ状ユニットが一分子内に高密度に連なった構造体 (カゴ状グラフト PCL) の構築に挑戦した (図 4)。すなわち、3 本鎖星型 PCL の各末端にノルボルネニル基を有するマクロモノマー ($M_{n,NMR} = 5,200 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 8,000 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.10$) を大希釈条件下で G3 を用いて環化重合させることによりカゴ状グラフト PCL (cage₃-GPCL; $M_{n,SEC} = 44,400 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.16$) を得た。核磁気共鳴スペクトル、サイズ排除クロマトグラフィー測定および質量分析により、生成物が間違いなく巨大カゴ状ユニットの連続構造となっていることを確認した。同様に、4 本鎖星型 PCL ($M_{n,NMR} = 6,000 \text{ g mol}^{-1}$, $M_{n,SEC} = 9,900 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.05$) を環化重合させることで、対応する 4 本鎖カゴ状 PCL ユニットがグラフトされたポリマー ($24,000 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.27$) の合成にも成功した。いずれのカゴ状グラフト PCL についても、星型マクロモノマーと G3 の仕込み比を変えることでトータル分子量の制御が可能であった ($M_{n,MALS} = 42,900 \sim 303,000 \text{ g mol}^{-1}$)。

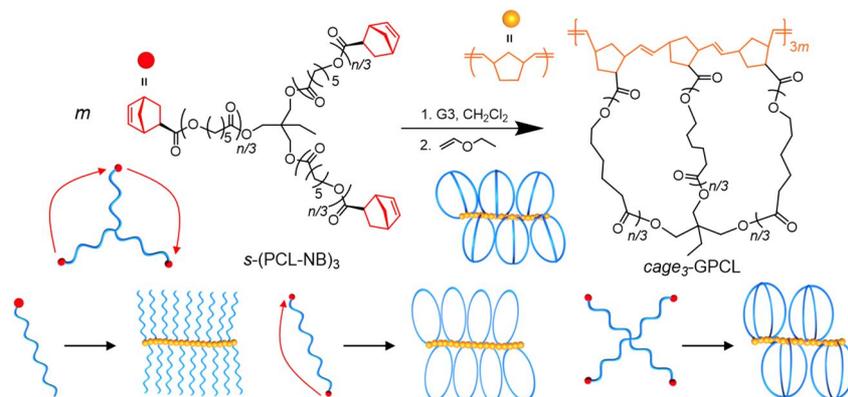


図 4. 環化重合によるカゴ状グラフト PCL および比較用グラフト PCL の合成スキーム.

次に、導入したカゴ状構造と諸物性の相関関係を調査するため、系統的な物性評価を行った。本系においても比較のために、直鎖ならびに環状側鎖を有するグラフト PCL を調製し各種評価に用いた。カゴ状グラフトポリマーの融点は環状側鎖を有するグラフト PCL の中で高い値を示した。このことから、側鎖のカゴ状構造が結晶化に有利に働いたことが示唆された。さらに興味深いことに、カゴ状グラフト PCL 全体の分子量がほぼ同等であるにもかかわらず、側鎖カゴ状ユニット中のアーム数が増加するに従って分子サイズ（流体力学的半径）が減少することが示された。このような傾向はカゴ状ユニット単体では確認されず、カゴ状ユニットを高密度に集積することで初めて発現する性質であることが判明した。また、ここで確立した合成法は種々の高分子主鎖骨格に適用可能であり、例えばポリエチレンオキシドやポリ乳酸などからなるカゴ状グラフトポリマー（それぞれ $cage_3$ -GPLLA および $cage_3$ -GPLLA）の合成にも成功している（図 5）。このような構造体はカゴ状構造単体では達成できない高効率なゲスト分子取り込みなどの超分子化学的な機能性発現に興味を持たれる。

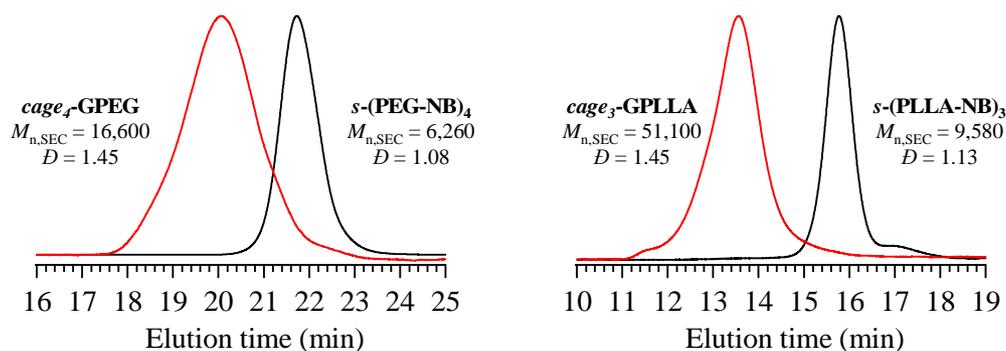


図 5. ポリエチレンオキシド (左) およびポリ乳酸 (右) 主鎖からなるカゴ状グラフトポリマー (それぞれ $cage_4$ -GPEG および $cage_3$ -GPLLA) ならびに対応するマクロモノマーの SEC トレース。

(3)まとめ

ソフトなカゴ状ユニットを有するモデルポリマーとして、カゴ状 PCL ならびにカゴ状グラフト PCL の合成・物性評価を達成した。実際に、カゴ状 PCL は溶液中でフォールディングした構造をとっており、三次元様構造の存在を示唆した点で特筆できる。また、熱分析や粘度測定を行うことでも、カゴ状構造は特異的な構造をとり諸物性に影響を与えることも確かめられた。このように、本研究で確立した合成手法はカゴ状ユニットの数・アーム数を自在に制御可能であることから、物性や機能の開拓・最適化に有用な合成プラットフォームとして利用できる。今後は、カゴ表面/内面の機能化により超分子化学的な機能性発現が期待でき、自由度のある内部空間を活用した機能性高分子材料の創製に大きく貢献することが期待される。これにより、従来は学術的な研究対象であった多環状ポリマー合成を物性・機能分野へと大きく展開することが期待される。

<引用文献>

- (1) Isono, T.; Sasamori, T.; Honda, K.; Mato, Y.; Yamamoto, T.; Tajima, K.; Satoh, T. Multicyclic Polymer Synthesis through Controlled/Living Cyclopolymerization of α,ω -Dinorbornenyl-Functionalized Macromonomers. *Macromolecules* **2018**, *51* (10), 3855–3864. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.8b00355>.
- (2) Noda, T.; Doi, Y.; Ohta, Y.; Takata, S. ichi; Takano, A.; Matsushita, Y. Preparation, Characterization, and Dilute Solution Properties of Four-Branched Cage-Shaped Poly(Ethylene Oxide). *J. Polym. Sci.* **2020**, *58* (15), 2098–2107. <https://doi.org/10.1002/pol.20200286>.
- (3) Ree, B. J.; Mato, Y.; Xiang, L.; Kim, J.; Isono, T.; Satoh, T. Topologically Controlled Phase Transitions and Nanoscale Film Self-Assemblies of Cage Poly(ϵ -Caprolactone) and Its Counterparts. *Polym. Chem.* **2021**, *12* (5), 744–758. <https://doi.org/10.1039/d0py01567a>.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mato Yoshinobu, Honda Kohei, Ree Brian J., Tajima Kenji, Yamamoto Takuya, Deguchi Tetsuo, Isono Takuya, Satoh Toshifumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Programmed folding into spiro-multicyclic polymer topologies from linear and star-shaped chains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42004-020-00355-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ree Brian J., Satoh Yusuke, Isono Takuya, Satoh Toshifumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Bicyclic Topology Transforms Self-Assembled Nanostructures in Block Copolymer Thin Films	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nano Letters	6. 最初と最後の頁 6520 ~ 6525
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.nanolett.0c02268	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 -
1. 著者名 Ree Brian J., Mato Yoshinobu, Xiang Li, Kim Jehan, Isono Takuya, Satoh Toshifumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Topologically controlled phase transitions and nanoscale film self-assemblies of cage poly(ϵ -caprolactone) and its counterparts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 744 ~ 758
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d0py01567a	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 該当する
1. 著者名 Ree Brian J., Satoh Yusuke, Isono Takuya, Satoh Toshifumi	4. 巻 54
2. 論文標題 Influence of Topological Confinement on Nanoscale Film Morphologies of Tricyclic Block Copolymers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 4120 ~ 4127
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.macromol.1c00214	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9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 間藤芳允、磯野拓也、山本拓矢、田島健次、佐藤敏文
2. 発表標題 Systematic synthesis and characterization of cage-shaped poly(ϵ -caprolactone)s
3. 学会等名 Japan-Taiwan Bilateral Polymer Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周東真穂、間藤芳允、磯野拓也、山本拓矢、田島健次、佐藤敏文
2. 発表標題 環状側鎖を有するグラフト型ポリマーの合成と物性評価
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2020年冬季研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原魁佑、間藤芳允、磯野拓也、山本拓矢、田島健次、佐藤敏文
2. 発表標題 多環状ポリジメチルシロキサンの合成
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2020年冬季研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshifumi Satoh
2. 発表標題 Novel Synthetic Pathway for Multicyclic Polymers
3. 学会等名 Shanghai University Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshifumi Satoh
2. 発表標題 Novel Synthetic Pathway for Multicyclic Polymers
3. 学会等名 Fudan University Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤敏文
2. 発表標題 特殊構造高分子の精密合成 - 重合触媒開発からミクロ相分離構造解析まで -
3. 学会等名 関東高分子若手研究会2019 ミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周東真穂・間藤芳允・磯野拓也・山本拓矢・田島健次・佐藤敏文
2. 発表標題 環状およびかご型側鎖を有するグラフトポリマーの合成と物性評価
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 周東真穂・間藤芳允・磯野拓也・山本拓矢・田島健次・佐藤敏文
2. 発表標題 多官能性マクロモノマーの環化重合によるグラフトポリマーの側鎖トポロジー制御
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2020年冬季研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原魁佑・間藤芳允・磯野拓也・田島健次・佐藤敏文
2. 発表標題 多環状高分子のシリコンゴムへの添加効果
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2020年冬季研究発表会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 大学院工学研究院 応用化学部門 高分子化学研究室 https://poly-ac.eng.hokudai.ac.jp/index.html

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
研究分担者	山本 拓矢 (Yamamoto Takuya) (30525986)	北海道大学・工学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	磯野 拓也 (Isono Takuya) (70740075)	北海道大学・工学研究院・助教 (10101)	

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			
韓国	浦項工科大学校			