

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655095

研究課題名(和文)新規大環状化合物集合体によるポリイオン認識

研究課題名(英文)Recognition of Ionic Polymers by Self-Assembled Macrocyclic Compounds

研究代表者

伊藤 喜光 (Itoh, Yoshimitsu)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00531071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：生体分子の多くはイオン性のポリマーである。生体はそのポリイオンを上手に認識し、生命活動を行っている。本研究では、生体分子をモチーフとした多官能性大環状ペプチドを用い、その一次元自己集合化に伴うリン酸イオンのポリマーを認識することに成功した。一次元集合化した大環状化合物の内部にはナノチャンネルが形成され、その中にリン酸ポリマーを包摂している事を明らかとした。また、上記検討の最中、用いている大環状ペプチドが自身のキラリティーを認識して優先的に集合化するキラルセルフソーティングという極めて希な現象を起こすことを見いだした。

研究成果の概要(英文)：Most of the biomolecules can be regarded as an ionic polymer. Biological events are strongly related to the recognition of those polymers by biomacromolecules. In this research, we synthesized bio-inspired peptidic macrocycles and succeeded in recognizing polymeric phosphate anion through nanotubular self-assembly. We also clarified that the polymeric phosphate anion binds to the inner cavity of the nanotube. During the investigation, we also found a preferential assembly of the same enantiomers of the peptidic macrocycles which is rarely observed in supramolecular system.

研究分野：有機合成化学、超分子化学

キーワード：大環状化合物 環状ペプチド 超分子ポリマー リン酸認識 ナノチャンネル

### 1. 研究開始当初の背景

リン酸、特にその多量体であるリン酸ポリマーは生命活動に欠かせない最も重要な化合物群のひとつである。例えば、リン酸三量体である ATP は生命のエネルギー源であり、遺伝情報を担う DNA や RNA は核酸塩基がリン酸で架橋されたいわばリン酸のポリマーである。生命はこれらリン酸ポリマーをうまく認識しながら活動し続けている。それらの認識能の重要なものの一つが“長さ”である。即ち、ATP (三量体) から ADP (二量体) に変換されることによりエネルギーを取り出した後それを認識して膜輸送等を行っており、また遺伝情報はその長さで情報量が決定される。しかしながら、人工的な分子認識の系において“長さ”を認識するようなシステムはこれまで検討されてこなかった。

リン酸を含めたオキシアニオンの分子認識はカチオン認識と比較して困難であると言われている。それは、アニオンは対応する同じ電荷を持つカチオンと比較して半径が大きい、即ちカチオンに比べて静電的相互作用が弱く、認識が難しくなるからである。また、オキシアニオンは配位数によって平面三配位、四面体配位、八面体配位、ポリマー等様々な形をとり、認識部位の分子設計が困難になるといった事実がある。

### 2. 研究の目的

本申請研究は、多官能性大環状化合物の一次元集合体によるイオン性ポリマー認識、特に ATP や DNA に代表されるポリリン酸認識に焦点を当てて研究を行っていく。ここで大環状化合物の一次元集合化によって形成されるチャンネルを利用したポリマーの“長さ”認識を基本とした新しいコンセプトを提案する。これまでのアニオン認識研究の多くはアニオンを包み込むように認識しており、ポリマーの認識は困難であった。これに対し本研究では、イオン性ポリマーを“貫通”させて認識する“三次元認識”という新しいコンセプトを提示しこれまでのイオン認識研究とは一線を画した研究を開拓していく。オキシアニオンポリマーの認識は単なるオキシアニオン認識だけでなく、生体機能の人工的模倣という点からも過去に例が無くチャレンジングなトピックである。

また、本研究を遂行している途上、用いている大環状化合物が自身のエナンチオマーを認識して同一のキラリティーをもつ化合物同士で優先的に一次元集合体を形成するセルフソーティングという興味深い現象を発見したので合わせて報告する。

### 3. 研究の方法

申請者はこれまでにチアゾールを 4 つ (1) ないし 3 つ (2) 含んだ大環状化合物 (図 1) に自己集合性の側鎖を導入した化合物を合成し、その液晶化に成功している (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13767-13769)。この

化合物は液晶中でカラム状に集積していることが明らかとなっており、そのカラム内には分子を通すことができるチャンネルが通っていると考えられる。この分子は溶液中でも集合することからチャンネルを持ったファイバーの形成が期待される。さて、この分子の内部構造を見てみると、そこにはアミド結合が 4 つないし 3 つ、配位能の高いチアゾールが同数存在し、高い極性をもったチャンネルになっていると考えられる。本申請研究ではこれらカラム構造を基本とした高極性チャンネルを利用したリン酸ポリマー認識研究を展開していく。

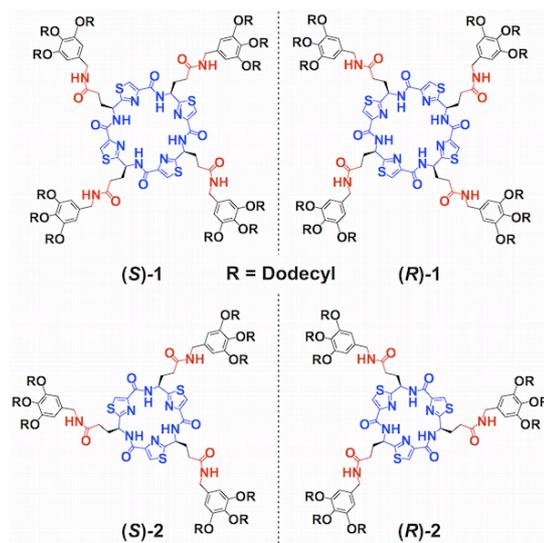


図 1、大環状化合物

### 4. 研究成果

(1) 大環状化合物の一次元集合化に伴うリン酸認識

大環状化合物のリン酸モノマー認識能について検討を行った。重ジクロロメタン中で大環状化合物とリン酸塩を種々の比で混合して NMR のケミカルシフトを観測したところ、リン酸塩の当量を増やして行くに従って大環状化合物の環内のアミド結合と環外のアミド結合由来のプロトンのケミカルシフトが低磁場シフトしていく様子が観測された。また、それに伴い拡散係数の低下が DOSY NMR より観測されたことから、大環状化合物はリン酸との錯形成と共に環外のアミド結合を介して 1 次元集合化していることが示唆された。

(2) 大環状化合物の一次元集合化に伴うリン酸ポリマー認識

次にリン酸のポリマーを用いて同様の実験を行った。そうしたところ、大環状化合物はリン酸ポリマーも同様に認識していることが NMR を用いたリン酸ポリマーとの滴定実験により明らかとなった。また、Job プロットにより、ポリマー中のリン酸ユニット一つに対して大環状化合物が一つの割合で認識している事が明らかとなった。これらのこ

とはDOSY NMRによっても支持されている。ここでポリマーの末端を大環状化合物の環サイズよりも大きな嵩高い置換基で保護したところ、末端未保護のポリマーを用いたときのような拡散係数の低下が観測されなかったことから、大環状化合物はリン酸ポリマーが環を貫通する形で認識している事が明らかとなった。

## (2) 大環状化合物の溶液中におけるキラルセルフソーティング

本研究の遂行途上、ゲスト無しでの溶液中における大環状化合物の自己集合化挙動を観測していたところ、大変興味深い知見が得られた。大環状化合物 **1** 及び **2** はコアにキラリティーを有している。その両エナンチオマーを溶液中で集合化させたところ、通常の超分子ポリマーでは両エナンチオマーは混合して集合化するのに対し、本大環状化合物はそれらが混合すること無く互いのエナンチオマーを認識して超分子ポリマーを形成している事が明らかとなったのである。このような現象はキラルセルフソーティングと呼ばれる極めて希な現象であり、特に超分子ポリマー形成においては過去に2例しか報告されていない。本研究で用いている分子は大環状化合物であり、1次元集合化に伴い、様々な分野での応用が期待されている、ナノチャンネルが形成される。ナノチャンネル形成に伴うキラルセルフソーティングが観測されたのは本研究が初めてである。

本現象は大環状化合物 **1** 及び **2** において、エナンチオマー過剰率の違いによる集合化挙動を観測しているときに見いだされた。一般に1次元集合化可能な光学活性モノマーを用いた超分子重合は、らせん状の1次元超分子ポリマーを与えることが知られている。らせんの形成度合いはCDスペクトルによって判断され、多くの場合スペクトル強度はモノマーのエナンチオマー過剰率に対して非線形に応答、即ち、過剰であるエナンチオマーが好む方のらせんが優先的に得られる (majority rule)。しかしながら、本モノマーを用いた超分子重合では、CDスペクトル強度はエナンチオマー過剰率に対して線形に応答した (図2)。これは超分子ポリマー内でお互いにエナンチオマーが混じることなく別々に超分子重合している事を示唆する結果であった。ただ、majority rule に従わない超分子ポリマーも存在することから、これだけではキラルセルフソーティングの証拠としては不十分である。そこで、当研究室で開発された、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) を用いたセルフソーティングの検証を行った。この方法は超分子重合における立体選択性を検証する数少ない確実な方法である。

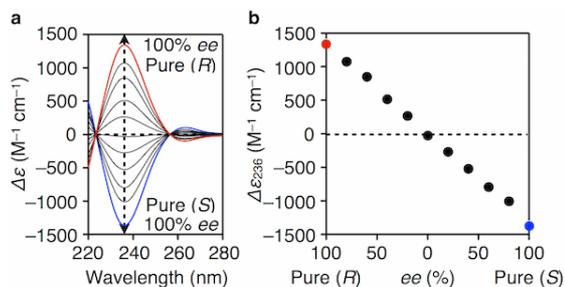


図2、エナンチオマー過剰率とCDスペクトルの線形応答

この方法によると、キラルセルフソーティングが起こる場合、エナンチオマー過剰率が下がるに従ってSECでの保持時間が長くなり、かつフラクションの後半がラセミ体として溶出することが明らかになっている (図3a)。もしセルフソーティングが起こらない場合は全く異なる挙動を示す (図3b) ことから両者の区別ができる。実際にSECのプロファイル、UVディテクターとCDディテクターを用いてモニターしたところ、前者に対応する挙動が観測された (図4) ことから、本系ではキラルセルフソーティングが起きている事が確認された。

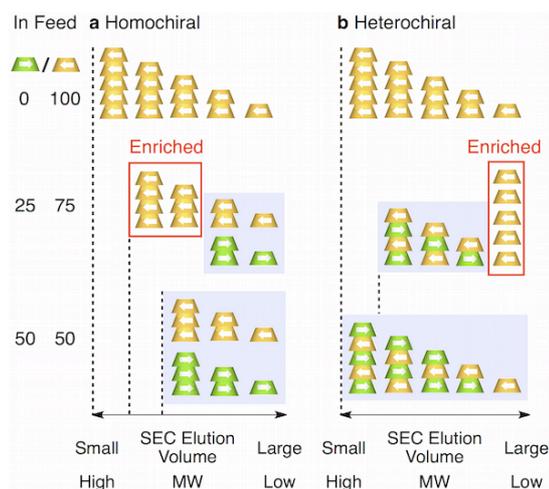


図3、SECによる超分子ポリマーの立体化学の判定

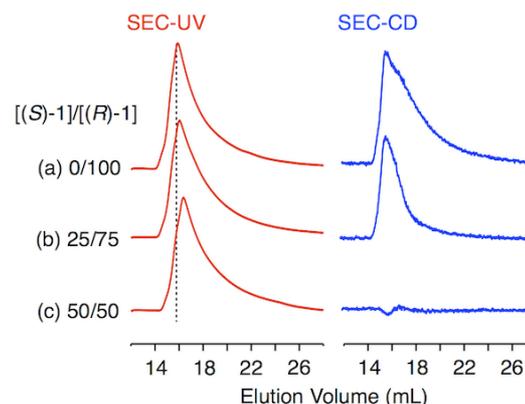


図4、大環状化合物のキラルセルフソーティング

## 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1件)

① Kohei Sato, Yoshimitsu Itoh, Takuzo Aida, Homochiral supramolecular polymerization of bowl-shaped chiral macrocycles in solution.

*Chem. Sci.* **2014**, *5*, 136-140.

査読有

[学会発表] (計13件)

① 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 大環状ペプチドの一次元自己組織化と新機能開拓(1): 異方的多孔質材料の開発

第61回高分子学会年次大会, 2012年5月30日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

② 横溝紗希, 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 大環状ペプチドの一次元自己組織化と新機能開拓(2): 生体関連リン酸イオンの認識

第61回高分子学会年次大会, 2012年5月30日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

③ 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 液晶性大環状ペプチドのカラム状自己組織化

2012年日本液晶学会討論会, 2012年9月5日, 千葉大学(千葉県・千葉市)

④ Kohei Sato, Yoshimitsu Itoh, Takuzo Aida; Columnar Liquid Crystalline Peptidic Macrocycles.

1st International Conference on Emerging Advanced Nanomaterials, October 22nd 2012, Brisbane (Australia).

⑤ Saki Yokomizo, Kohei Sato, Yoshimitsu Itoh, Takuzo Aida; One-Dimensional Assembly of a Peptidic Macrocycle Synchronous to Phosphate Anion Inclusion. 1st International Conference on Emerging Advanced Nanomaterials, October 23rd 2012, Brisbane (Australia).

⑥ 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 大環状オリゴアミドのカラム状自己組織化(1) - コアのキラリティに起因する立体特異的自己組織化 -

第93回日本化学会春季年会, 2013年3月22日, 立命館大学(滋賀県・草津市)

⑦ 横溝紗希, 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 大環状オリゴアミドのカラム状自己組織化(2) - 多孔質液晶のゲストイオン包接 -

第93回日本化学会春季年会, 2013年3月22日, 立命館大学(滋賀県・草津市)

⑧ 誉田剛士, 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 大環状オリゴアミドのカラム状自己組織

化(3) -有機フッ素ナノチャネルに向けて-  
第93回日本化学会春季年会, 2013年3月22日, 立命館大学(滋賀県・草津市)

⑨ 誉田剛士, 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; フルオロポアに組織化可能な大環状化合物によるアクアポリン類似機能の発現

第24回基礎有機化学討論会, 2013年9月6日, 学習院大学(東京都・豊島区)

⑩ Takeshi Konda, Kohei Sato, Yoshimitsu Itoh, Takuzo Aida; Aquaporin-inspired Fluoropore by Self-assembly of Oligoamide Macrocycles.

CEMS International Symposium on Supramolecular Chemistry and Functional Materials 2013, December 16th 2013, The University of Tokyo (Tokyo, Bunkyo-ku, Japan).

⑪ 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; Encapsulation of Fullerenes by Columnar Liquid Crystalline Bowl-Shaped Peptidic Macrocycle.

第94回日本化学会春季年会, 2014年3月28日, 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

⑫ 誉田剛士, 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 自己組織化による二分子膜中でのフッ素ナノチャネルの形成と水透過

第94回日本化学会春季年会, 2014年3月29日, 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

⑬ 誉田剛士, 佐藤浩平, 伊藤喜光, 相田卓三; 高速水輸送実現に向けた自己組織化フッ素ナノチャネルの開発

第63回高分子学会年次大会, 2014年5月28日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 喜光 (YOSHIMITSU ITOH)

東京大学・大学院工学系研究科・助教

研究者番号: 00531071