

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860003

研究課題名(和文) 合成ヘテロ二重らせん化合物の異方的三次元分子集合ボトムアップと運動機能

研究課題名(英文) Construction of Anisotropic and Three-Dimensional Molecular-Assembled Systems by Bottom-Up of Synthetic Hetero-Double Helix Molecules and Development of Motional Functions

研究代表者

齋藤 望 (SAITO, Nozomi)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：40636411

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)：分子レベルの二重らせん-ランダムコイル構造変化を一方に増幅してマクロ運動に結び付けるために、分子設計によってエチニルヘリセンオリゴマーの性質を精密制御し、ホモおよびヘテロ二重らせんの自己組織化を利用して異方的で三次元的な分子集合システムを構築した。(1)末端部の分子構造を修飾して異方的かつ流動的なサーモトロピック液晶状態を得た。また、バルク中での構造変化を示した。(2)親水部を末端に有する両親媒性オリゴマーを合成し、水系溶媒中で一般的な二分子会合と逆の熱応答を示すこと、集合体を形成することを示した。(3)環状二量体のリोटロピック液晶形成と、ランダム配向バンドル形成の詳細を調べた。

研究成果の概要(英文)：Described here is the “precise control of molecular properties of ethynylhelicene oligomers based on the molecular design” and “the construction of anisotropic and three-dimensional molecular-assembled systems utilizing the self-assemblies of homo- and hetero-double helices” in order to integrate the molecular-level transition between double helices and random coils to a muscle-like macroscopic motion. (1) Anisotropic and fluidic thermotropic liquid crystals were obtained by modifying the molecular structure at the termini. Structural transition in the bulk state was shown. (2) Amphiphilic oligomers with hydrophilic termini were synthesized, which showed the thermoresponse inverse to the general one of dimeric aggregates in aqueous media. Formation of vesicular assemblies were also observed. (3) Cyclic bis(ethynylhelicene) oligomers formed lyotropic liquid crystals, which changed into randomly oriented bundles by cooling. The detail of these phenomena was investigated.

研究分野：有機化学

キーワード：二重らせん ヘリセン オリゴマー 液晶 自己組織化 熱応答 異方性

1. 研究開始当初の背景

生体内では、多数の小分子が規則的に集合することでセンチメートルサイズの機能的な組織を構築する。例えば、アクチンが繊維状の集合体であるアクチンフィラメントを形成する。これがミオシンフィラメントと共に規則正しく集合し、さらに段階的に集合することで筋肉を構成している。ここで、多数の単位構造が刺激に応じて同一方向に滑り込みを起こすことで、目に見える大きさのマクロな強い伸縮運動を起こす。本研究は、このような組織化された運動を行う物質を人工的に構築することを目的としている。

本研究では、運動機能性物質の基盤となる合成分子として、光学活性テトラヘリセンとメタフェニレンをアセチレンで連結したエチニルヘリセンオリゴマーを取り上げた。本研究開始までに、エチニルヘリセンオリゴマーが熱刺激に応答して二重ラセンランダムコイル構造変化を行うこと、速度論的・熱力学的に精度よく構造変化を精密制御できることがわかっていた。私は、二重ラセンランダムコイル構造変化に伴う分子長変化を利用して、精密制御可能な運動機能性物質を開発することを計画した。

オングストローム・ナノメートルオーダーの分子長変化をマクロな運動に変換するためには、多数の分子を異方的に、即ち概ね同一方向を向いた状態に配向させるための方法論が必要になる。さらに、結晶とは異なり、柔軟で分子運動の自由度が高い状態である必要がある。ここで、研究開始時までに、鏡像のヘリセンを含み側鎖やヘリセン数など部分構造が異なる擬鏡像オリゴマーを混合すると、異なる二本鎖を含むヘテロ二重ラセンを形成すること、ヘテロ二重ラセン間に強い複合体間相互作用が働いて繊維やペシクルなどの集合体を形成することを見出していた。そこで、異方的かつ自由度が高い状態を得るために、ヘテロ二重ラセン形成および複合体間相互作用による自己組織化を利用できると考えた。また、エチニルヘリセンオリゴマーの分子構造を部分的に変えることで自己組織化を制御できると考えた。さらに、エチニルヘリセンオリゴマー両末端をアルキル鎖で連結した環状二量体は、鎖状の擬鏡像オリゴマーと混合すると繊維状集合体を形成してリオトロピック液晶を形成することがわかっていて、これを冷却すると、繊維が凝集してランダム配向のバンドル（繊維束）となり、系全体は液晶から等方性ゲルに可逆的に変化した。これは生体タンパクの自己組織化体であるアクチンおよびチューブリン繊維が高次集合状態を変化させる生体現象を類推させる結果であり、運動の機械的な原動力となり得ると考えた。

以上の背景から、エチニルヘリセンオリゴマーを基盤として、分子構造と自己組織化およびその動的変化を利用し、筋肉のようなマクロな運動を行う機能性物質を開発することを計画した。当時、運動機能性物質として液晶ポリ

マーなどの高分子化合物が知られていた。^[1] また、筋肉を分解して得たアクチンおよびミオシン繊維を用いて再構築したゲルなど、生体由来の物質の例も報告があった。^[2] これに対して本研究は、二分子会合体形成を精密制御し、複合体間相互作用を用いてこれを生体的にボトムアップする、新たな方法論を開発するものである。

引用文献 [1] T. Ikeda *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 506. / R. Zental *et al*, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3366. [2] Y. Osada *et al*, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1124.

2. 研究の目的

精密制御可能なマクロ運動機能性物質を開発するために、筋肉のように多数の小分子が規則的かつ異方的に集合する集合システムを構築し、この集合システム中において二重ラセンランダムコイル構造変化を行う。このために、エチニルヘリセンオリゴマーを化学合成して性質を精密制御し、分子設計およびヘテロ二重ラセン複合体間相互作用による自己組織化を利用し、異方的で分子自由度が高い集合システムを構築する。このシステム中で二重ラセンランダムコイル構造変化または繊維バンドル間変化を行うことで、ナノ・マイクロメートルオーダーの分子現象を同一方向に増幅し、センチメートル・メートルオーダーのマクロ運動機能に結び付ける。

本研究の発展により、刺激に応じて大きく精密な伸縮運動を行う人工筋肉や、環境に合わせて形状変化する材料、段階的な伸縮により移動する軟体ロボット等の開発が期待できる。また、この途中段階におけるナノ・マイクロメートルオーダーの運動を利用して、微小アクチュエータや刺激に応じて形状や体積が変化する微小医療材料などの開発が期待できる。

3. 研究の方法

化学合成したエチニルヘリセンオリゴマーが形成するホモ二重ラセンおよび擬鏡像オリゴマーを混合することで形成するヘテロ二重ラセンを用いて、異方的・規則的な三次元集合システムを構築するためのボトムアップ方法論を開発する。はじめに様々な末端構造を有するオリゴマーを合成してヘテロ二重ラセンおよび高次構造体形成を調べる。ヘテロ二重ラセン複合体間相互作用と集合体形成について理解を深めながら、スメクチック液晶、LB膜などの三次元集合体を構築する。また、物質の物理的強度を高めて自立物質を得る方法を開発する。これらのシステム中でランダムコイル二重ラセン構造変化または繊維状集合体の分散-凝集を行うことができるよう、

集合体および物質の性質を制御する。これによって、将来的に温度や溶媒などの外部刺激に応答して伸縮運動する運動機能性物質を開発する。

(1) 棒状液晶部を末端に有するオリゴマーを用いて、異方的かつ流動的な状態である液晶を形成し、運動機能に結び付ける。

① 4-シアノ-4'-ペンチルビフェニルなどの小分子サーモトロピック液晶に混合するとキラリティを誘起し、ネマチック液晶がラセン状にねじれた相であるコレステリック液晶を発現する。コレステリック液晶中で二重ラセン-ランダムコイル構造変化を行い、ラセン周期が異なる二つのコレステリック液晶状態間の可逆的スイッチを起こす。ラセン周期の変化に伴うねじれ運動は、ねじれ運動機能としての応用が期待できる。

②ヘテロ二重ラセン複合体間相互作用を利用して、スメクチック液晶、即ちネマチック液晶に位置的秩序が加わって層状の構造を有する相を得るために分子構造を検討し、筋肉のような多層構造を得る。偏光顕微鏡 (POM)、小角X線散乱(SAXS)、示差走査熱測定 (DSC) などの方法によって液晶相の同定、高次構造解析を行う。液晶状態におけるヘテロ二重ラセン-ランダムコイル構造変化を行い、これを CD および UV-Vis スペクトルを用いて確認する。

③スメクチック液晶状態においてポリマー化することで、スメクチック構造を有し高い物理的強度を有する自立フィルムを作製する。フィルムを溶媒で膨潤させて冷却-加熱し、ヘテロ二重ラセン-ランダムコイル構造変化を起こすことで、フィルム厚さが変化する、即ち伸縮運動機能を発現すると期待できる。

(2) 末端に親水部を有する両親媒性オリゴマーを合成し、生体内ラメラ構造のような多層構造を形成し、運動機能に結び付ける。

①長鎖アルキル部を末端に有するオリゴマーを合成する。分子構造変化の自由度を高めるため、オリゴマー部と親水部を長鎖アルキル部で連結する。

②溶液中におけるホモ二重ラセン形成を調べる。また、擬鏡像鎖状オリゴマーと混合してヘテロ二重ラセン形成と構造変化を調べ、分子構造がホモおよびヘテロ二重ラセンの安定性に与える影響について理解を深める。

③ヘテロ二重ラセン溶液を水面に滴下して界面に単分子膜を形成させ、これを固体表面に移しとる。まず、単分子膜を用いてヘテロ二重ラセンが密集した状態での構造変化を調べる。次に、表面への吸着を繰り返すことで、厚さ数十から数百マイクロメートルの多層 Langmuir-Blodgett (LB) 膜を作製する。溶媒を含む三次元的な集合状態において、ヘテロ二重ラセン-ランダムコイル構造変化を行うことができる条件を検討する。また、オリゴマーのヘリセン数やアルキル部の炭素数、親水

部の長さを変えて分子構造についても検討する。最終的にはミリ・センチメートルオーダーの膜を作製し、ヘテロ二重ラセン-ランダムコイル構造変化による膜厚変化、即ち伸縮運動を行う。

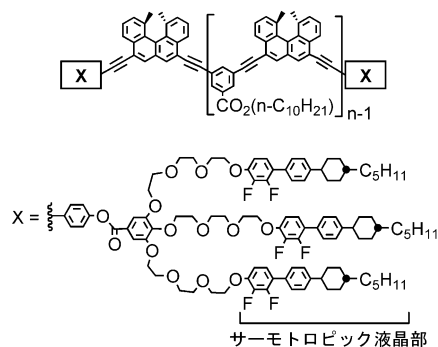
(3) 末端に長鎖アルキル部を有するオリゴマーまたはアルキル鎖で連結した環状二量体を、トリメチルシリル基を有する擬鏡像鎖状オリゴマーと芳香族溶媒中で混合すると、ヘテロ二重ラセンを形成し、繊維状集合体を形成してリオトロピックネマチック液晶化することを見出した。この液晶の性質を利用して動的集合体を構築する。

①リオトロピック液晶にメタノールを加えると、繊維が凝集して糸状集合体が析出すること、この中で繊維が異方的に並んでいることを見出した。マクロ異方性物質として本研究において重要であるが、物理的強度が低く容易に分断することが問題であった。そこで、物理的強度と粘弾性を向上させるため、非共有結合による網目状構造を形成し、溶媒で膨潤させて物理的強度の高いゲルを得る。例えば、末端アルキル部の先端にグアニジニウム基を有する化合物を合成する。リオトロピック液晶および糸状集合体を得たのち、負電荷を有する化合物を加え、正電荷を有するグアニジニウム基を非共有結合によって連結して網目状構造を形成する。この物質中で、ヘテロ二重ラセン-ランダムコイル構造変化を行う。

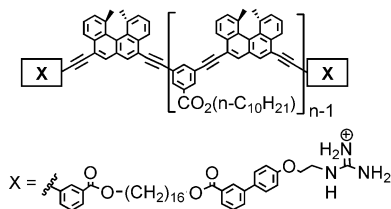
②環状二量体を用いたリオトロピック液晶は、冷却すると繊維状集合体が凝集して太いバンドル(繊維束)を形成し、昇温すると繊維が分散して再び液晶化した。この繊維状集合体の凝集・分散を利用して、自立物質の収縮・膨張を行う。

4. 研究成果

(1) 棒状液晶部を末端に有するオリゴマーについて、四量体 ($n = 4$) に加えて五量体 ($n = 5$) を新たに合成した。

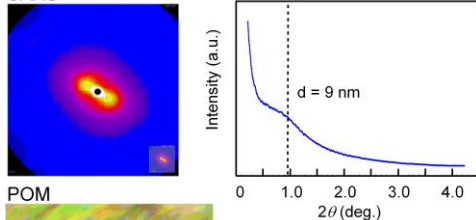


① 4-シアノ-4'-ペンチルビフェニルなど種々の小分子ネマチック液晶に混合し、コレステリック相を発現するキラルドーパントとして働くことを、POM 観察から定性的に確認した。しかし、溶解性が悪く定量性に議論すること

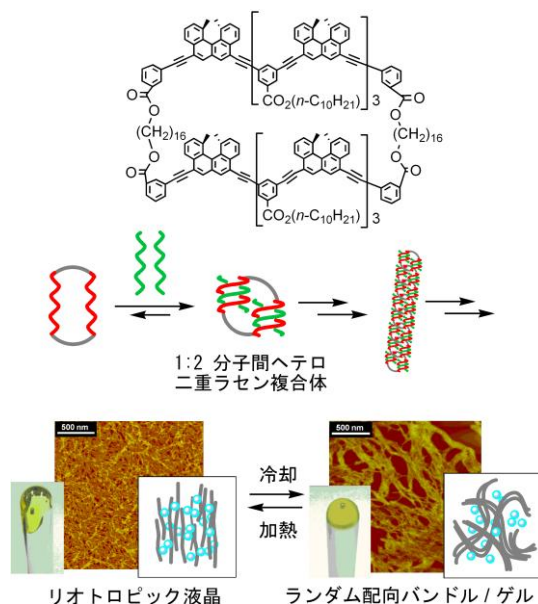
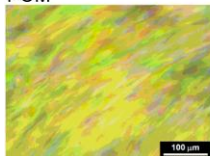


②環状二量体と擬鏡像鎖状オリゴマーによるヘテロ二重ラセン形成、リोटロピック液晶形成および冷却によるバンドル化の詳細を調べた。室温におけるリोटロピック液晶について、原子間力顕微鏡 (AFM) を用いた観察より、液晶を形成する繊維の幅は、溶媒を除去した状態で 7-8 nm であることがわかった。SAXS 測定より楕円形のシグナルが得られ、この長軸は同一試料を POM で観察したときの配向軸と垂直方向にあった。また、幅広いシグナルの中心位置から、約 9 nm 間隔の規則的構造が存在することがわかった。これらの結果は、液晶を形成する繊維の幅が約 9 nm であることを示しており、AFM による結果と良く一致した。MacroModel を用いて得たヘテロ二重ラセン骨格部の直径は約 2.4 nm であり、^[3]これを二倍して側鎖の長さを考慮した直径は実測の繊維幅に良い一致を示し、実測値がわずかに大きいことになる。よって、環状二量体と擬鏡像鎖状オリゴマーが 1:2 比で会合したヘテロ二重ラセン複合体が自己組織化によって繊維状集合体を形成し、繊維が溶媒を取り込んでリोटロピック液晶を形成したと結論した。これを冷却すると繊維が凝集してバンドル化し、ランダムな方向を向いて絡まり合うことでゲル化したと考えられる。合成二重ラセンが、自然界のラセン高分子のようにリोटロピック液晶を形成した、希少な例である。また、自己組織化によって形成された液晶が二つの規則的構造間で可逆的に変化した例は限られている。アクチンタンパクが生体内で自己組織化によって繊維状集合体となり、これが高次構造の形態を変えることで機能を調節することに類似した、興味深い結果である。アクチン繊維が細胞の形状変化や運動に参与するように、今後、液晶-バンドル変化を利用した自立物質の収縮・膨張を検討する。

SAXS



POM



参考文献 [3] N. Saito, M. Shigeno, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8994.

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 5 件)

① Nozomi Saito, Kiyoshi Kanie, Masaki Matsubara, Atsushi Muramatsu, Masahiko Yamaguchi, Dynamic and Reversible Polymorphism of Self-Assembled Lyotropic Liquid Crystalline Systems Derived from Cyclic Bis(ethynylhelicene) Oligomers, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, **2015**, Accepted.

② Nozomi Saito, Ryo Terakawa, Masahiko Yamaguchi, Synthesis, π -Face-Selective Aggregation, and π -Face Chiral Recognition of Configurationally Stable C_3 -Symmetric Propeller-Chiral Molecules with a π -Core, *Chemistry- A European Journal*, 査読有, **2014**, *20*, 5601-5607.

DOI: 10.1002/chem.201400094

③ Masahiko Yamaguchi, Masanori Shigeno, Nozomi Saito, Koji Yamamoto, Synthesis, Double-Helix Formation, and Higher-Assembly Formation of Chiral Polycyclic Aromatic Compounds: Conceptual Development of Polyketide Aldol Synthesis, 査読有, *The Chemical Record* **2014**, *14*, 15-27.

DOI: 10.1002/tcr.201300014

④ Koji Yamamoto, Zengjian An, Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi, Fluorescent Gold Nanoparticles: Synthesis of Composite Materials of Two-Component Disulfide Gels and Gold Nanoparticles, *Chemistry- A European Journal*,

査読有, **2013**, *19*, 10580-10588.

DOI: 10.1002/chem.201300659

⑤齋藤 望, 運動機能発現を目的としたロタキサン分子設計と合成, 有機合成化学協会誌, 査読有, **2013**, *71*, 158-159.

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.71.158

[学会発表] (計 15 件)

①齋藤 望, 小林 東史, 山口 雅彦, 両端に親水部を有する両親媒性エチニルヘリセンオリゴマーの熱的解離と会合, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 28 日, 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス (兵庫県神戸市)

②齋藤 望, 山口 雅彦, デンドロン型メソゲン部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合およびサーモトロピック液晶性, 日本薬学会第135年会, 2015年3月28日, 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス (兵庫県神戸市)

③齋藤 望, 鎖状および環状エチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合および集合体形成, 第 15 回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム (招待講演), 2014 年 10 月 27 日, 東京工業大学大岡山キャンパス (東京都目黒区)

④齋藤 望, 新規エチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合および液晶形成, 平成 26 年度化学系学協会東北大会 (依頼講演), 2014 年 9 月 20 日, 山形大学米沢キャンパス (山形県米沢市)

⑤齋藤 望, 小林 東史, 山口 雅彦, 両端に親水部を有する両親媒性エチニルヘリセンオリゴマーの合成, 二分子会合および集合体形成, 平成 26 年度化学系学協会東北大会, 2014 年 9 月 20 日, 山形大学米沢キャンパス (山形県米沢市)

⑥齋藤 望, 山口 雅彦, デンドロン型メソゲン部を末端に有するキラルエチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合およびサーモトロピック液晶形成, Symposium on Molecular Chirality 2014, 2014 年 6 月 6 日, 仙台国際センター (宮城県仙台市)

⑦齋藤 望, 山口 雅彦, デンドロン型メソゲン部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーの合成と会合およびサーモトロピック液晶形成, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学東山キャンパス (愛知県名古屋市)

⑧齋藤 望, Liwei Yan, 山口 雅彦, The Synthesis of Ethynylhelicene Oligomers with Gunidinium Terminus, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学東山キャンパス (愛知県名古屋市)

⑨齋藤 望, 山口 雅彦, エチニルヘリセンオリゴマー環状二量体の合成と二成分系リोटロピック液晶形成, 第 11 回 次世代を担う有機化学シンポジウム, 2013 年 5 月 24 日, 日本薬学会長井記念ホール (東京都渋谷区)

⑩ Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi, Synthesis and Two-Component Lyotropic Liquid Crystal Formation of Cyclobis(ethynylhelicene)oligomer, Paris 2013 Symposium on Foldamers, 2013 年 4 月 11 日, Paris (France)

[図書] (計 1 件)

Nozomi Saito, Springer, “Hierarchical Bottom-Up Methodology for Integrating Dynamic Ethynylhelicene Oligomers: Synthesis, Double-Helix Formation, and the Higher-Assembly Formation” (*Springer Theses Recognizing Outstanding Ph.D. Research*), **2013**, 89.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.fris.tohoku.ac.jp/fris/organization/creative/saitoNozomi.html>

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/ssekkei-j.shtml>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 望 (SAITO, Nozomi)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号: 40636411