

研 究 報 告 書

「適材適所の構造構築を実現するアロステリック制御分子の協同的自己集積法の開発」

研究期間：平成19年10月～平成23年3月

研究者：河合 英敏

1. 研究のねらい

適材適所の構造構築を実現する手法として、細胞骨格繊維の形成に働く核形成－伸長プロセスは大変魅力的な機構である。本研究では、はじめの会合に伴う構造変化により、続く会合強度を増すアロステリック制御分子を開発し、その協同的な自己集合による「核形成－伸長プロセスに基づく超分子ポリマーの構築」を目指す。さらに動的共有結合を用いた可逆的な架橋形成により超分子集合体の構造や運動性を制御するシステムの開発を目指す。

2. 研究成果

超分子ポリマーは、構成要素間が非共有結合性相互作用で連結された高分子として定義され、連結部の可逆性により一度切断されても再形成が可能であるなど、新たな機能性を示す材料として注目が集まっている。また、生体内においてもアクチンフィラメントや微小管のような細胞骨格繊維はタンパクの自己集合によって形成されており、一種の超分子ポリマーとして機能している。この場合、初期の会合に比べ伸長段階の会合定数が増幅する“核形成－伸長プロセス”という会合機構も併せて働くことで外部刺激に応じた迅速な構造組み換えが可能になっている。さらにこれら細胞骨格繊維は他のタンパクなどによる架橋制御を受け、その形や運動性、安定性が制御されている。本研究ではこのような優れた生体機能を人工超分子システムに組み込むことで、集合状態の非線形的な On/Off 制御が可能になると考え、超分子ポリマーの形成段階にアロステリック会合様式を組み込んだ「協同的超分子ポリマーの構築」および可逆なイミン架橋制御によって構造や運動性を大きく変化させる「イミン架橋型インターロック分子」の開発を行った。

2-1. 大きな増幅能をもつアロステリックレセプターの開発

先の研究において、ヒドリンダセンジアミドレセプター(1a)は、芳香族ジオール類に対しホストゲスト比1:2となる会合能を有し、1分子目のゲスト会合($K_1 = \sim 150\text{M}^{-1}$)に伴い、2分子目の会合能($K_2 = \sim 5000\text{M}^{-1}$)が増幅する正のホモトロピックなアロステリック会合能をもつことを明らかにしてきた。しかしながら、本研究

2-2で実施するアロステリック機構を組み込んだ核形成－伸長プロセスに基づく協同的超分子ポリマーの構築においては、より強い会合強度とアロステリック増幅能をもつ新規アロステリックレセプターが望まれる。そこで新たなアロステリックレセプターの開発を検討したところ、ヘキサアミド型レセプター1bが先と同様のアロステリック会合様式を保ちながら(図1)、より大きな会合定数($K_1 \cdot K_2 = \sim 5 \times 10^7\text{M}^{-2}$)をもち、アロステリック増幅能も著しく向上することを明らかにした。

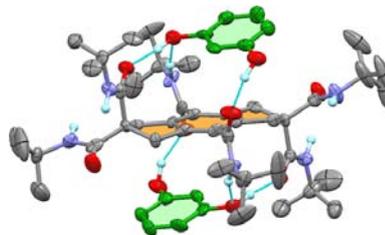
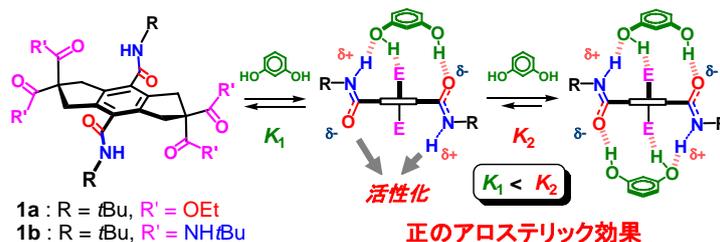
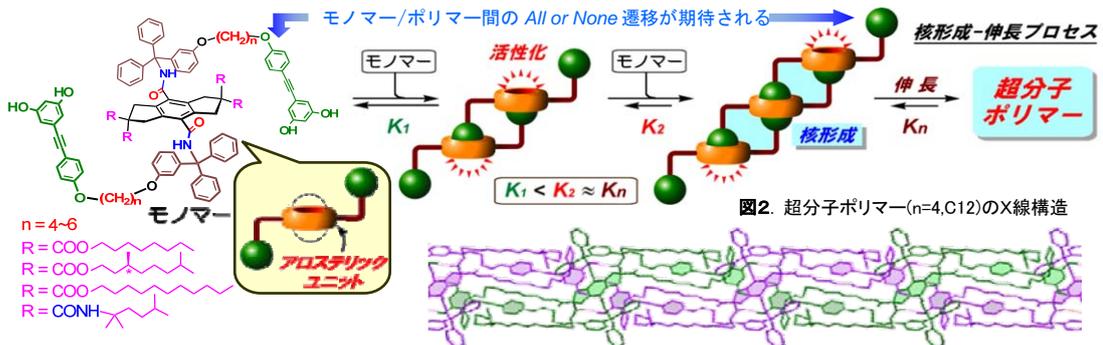


図1. ヘキサアミドレセプター1b・
(レゾルシノール)₂のX線構造

2-2. アロステリック会合に基づく協同的超分子ポリマー構築

超分子ポリマーの形成段階にアロステリック会合機構を組み込むことで、細胞骨格組織がもつ“核形成-伸長プロセス”や“モノマー/ポリマー間の all or none 遷移”などの効率的な構造集積化が可能になると考え、検討を行った。アロステリックレセプターに2つのゲスト部位を連結したモノマー分子においては、2分子の自己会合に伴うレセプター部のアロステリック活性化により、続く伸長が促進され“核形成-伸長プロセス”に基づく超分子ポリマー化が進行するだろうと考えた。鎖長や側鎖の異なるモノマー分子を合成し超分子ポリマー形成能を調査したところ、スペーサー長 $n=4$ のエステル型モノマーは芳香族溶媒をゲル化すること



がわかり、X線構造解析やAFMから繊維状組織の形成が確かめられた(図2, 3)。また、エステル型モノマーは加熱条件下ではほぼ解離した状態となるが、ヘキサアミド型モノマーはPhBr溶液中100°Cにおいても会合状態が保たれる強い会合能をもつことが明らかとなった。その希釈実験においては“核形成-伸長プロセス”を示す協同的な会合

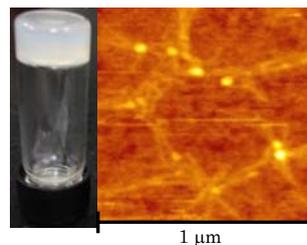


図3. 超分子ポリマー($n=4, C_{12}$)から形成されるゲル(PhBr)およびAFM像

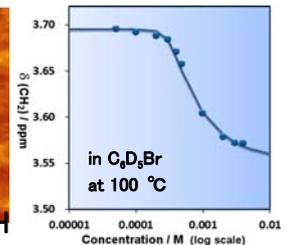


図4. ヘキサアミド型超分子ポリマーのNMR希釈曲線

曲線を示すことがわかり(図4)、アロステリック会合を組み込むことで核形成-伸長プロセスを合理的に達成可能であることを証明できたと考えている。この機構では、モノマーは希薄条件下ではほとんど会合しないものの臨界濃度を境に会合が急激に進行する。そのためモノマーを粘性の低い非会合状態として輸送し、その蓄積により高次構造を形成する応用が可能になると期待される。

2-3. 軸・環間でのイミン架橋により運動制御が可能なインターロック分子の開発

外部刺激による構成要素間の架橋制御は、構造や運動性、柔軟性など様々な物性のコントロールを可能にする。本研究では穏和な条件下で結合形成/切断が可能なイミン結合を軸・環間の架橋に用い、さらに水素結合ステーションと組み合わせることで、構造および運動性が大きく変化するロタキサン型分子シャトル、環状デジーチェーンを開発した。

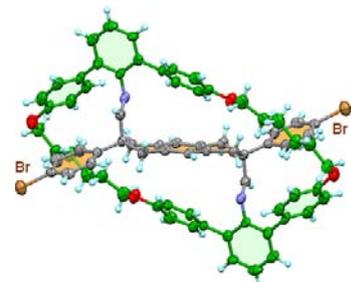
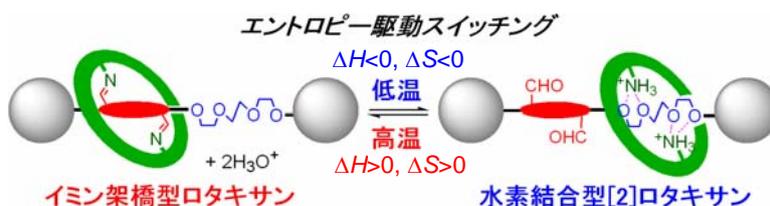
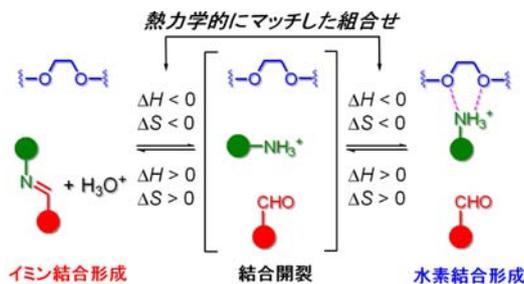


図5. イミン架橋体のX線構造



この際、酸性条件下での“イミン結合の加水分解”は、“水素結合形成”と熱力学的な協同性（どちらも $\Delta H < 0$, $\Delta S < 0$ ）をもつことを見出し、これにより中間（開裂）状態の存在確率を無視できる all or none スwitching が可能になった（図6）。実際、このイミン架橋型ロタキサンは加水分解／脱水制御に加えて、温度制御によっても環の位置がほぼ完全にスitching するエントロピー駆動分子シャトルとして機能することがわかった。さらにこのイミン架橋と水素結合の協同的スitching を利用することで環状ダイジーチェーンにおける伸縮構造制御が可能であることを見出した。

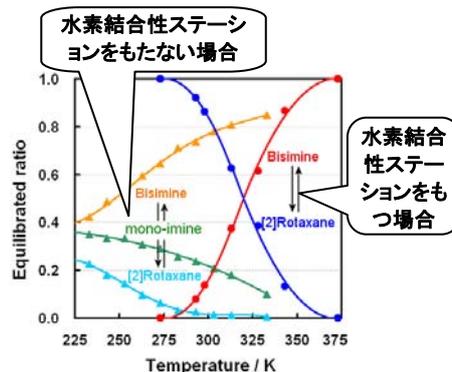
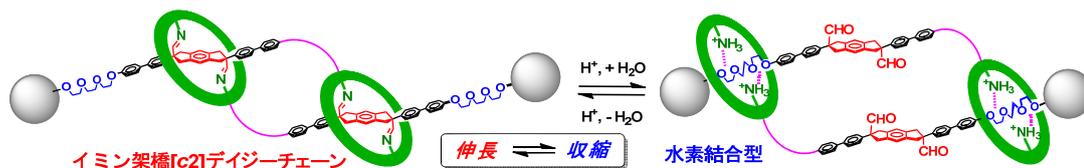


図6. 酸性加水分解条件下でのイミン架橋体(Bisimine)と[2]ロタキサン間の平衡における温度依存性



2-4. インダンジカルボキサミドを協同的水素結合モチーフとする2次元・3次元構造の構築

アミド基への水素結合は、そのアミド基自身に極性誘起を引き起こし、続く水素結合能を増加させることでアロステリック会合能をもたらすことを明らかにしてきた（研究2-1）。また、この機構を利用することで協同的に伸長する1次元超分子ポリマーが形成されることを明らかにしてきた（研究2-2）。本研究では、このアミド基が持つ協同的水素結合能を利用し、より次元性の高い2次元・3次元方向への協同的な構造組織化が可能な新奇超分子モチーフの開発を行った。インダンジカルボキサミド類は一つの炭素に1級アミドが2つついた単純な構造を持つが、アミド基のよく定義された幾何配置により XY 方向に1分子あたり8本の水素結合が形成されることで安定な2次元シート構造が形成される（図7）。さらにそのシート上には規則正しく分子骨格が配列されることを見出した。また、このユニットを両端にもつヒドリンドセンテラカルボキサミドでは1分子あたり12本の水素結合が形成され、水中や DMSO 中でも安定な3次

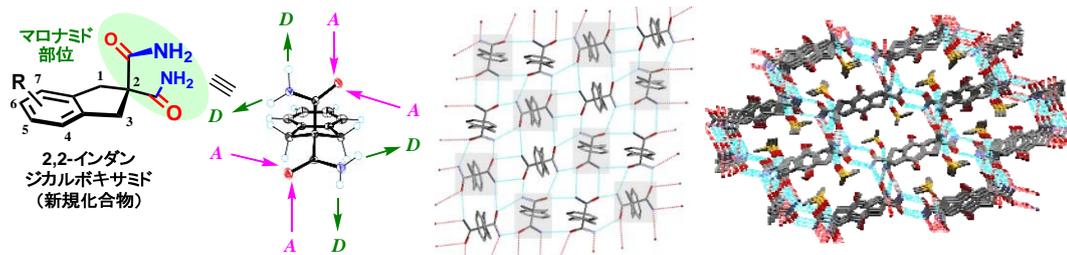
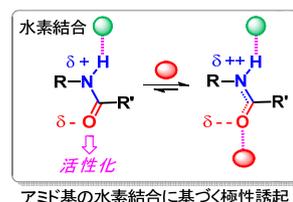


図7. インダンジカルボキサミド(左)およびヒドリンドセンテラカルボキサミド誘導体(右)の水素結合様式とX線構造

元格子構造が形成されることを見出した。これらの基本ユニットは2段階で合成可能であり、構造修飾も可能であることから、機能性分子の配列や触媒性ホスト分子などへの応用が可能と期待される。

3. 今後の展開

本研究で開発してきた手法は、アミド水素結合の協同性やアロステリック効果を構造組織化過程に組み込むことで非線形的な現象を戦略的に発現させることを可能にする。また、超分子構造体におけるイミン結合形成過程は、水素結合と熱力学的な協同性を持っており、効果的なスイッチング特性を生み出す。本手法は、来るべきナノ分子マシン、ナノロボット構築の礎となり、今後の発展に寄与していただろうと考えている。今後これらの成果を非線形的な自己複製システムなどと組み合わせることで自己複製成長システムともいうべき新たな非線形システムを構築していきたい。また、同様の核形成—伸長プロセスを示すと期待されるインダンジカルボキサミド類を利用することで望む場所へ機能性分子を配列させる構造組織化などを検討していきたい。

4. 自己評価

本研究の目的の一つは、これまで明確な設計指針が示されてこなかった「核形成—伸長プロセス」を戦略的に発現させる手法を開発することであり、アミド基の水素結合に基づくアロステリック効果の発現を利用することで「核形成—伸長プロセス」を実現するという当初の研究計画を、時間はかかったが最終的に達成できたと考えている。一方、超分子ポリマーに期待されてきた物性や応用性の面から考えると、本研究では超分子ポリマーとしての物性を十分に明らかにするには至らず、応用研究にまで踏み出せなかったことが心残りである。また超分子集合体の架橋制御に関して、イミン結合と水素結合の熱力学的協同性という興味深い特性を見出すことができたが、ロタキサンを超えたシステムへ展開して初めてその価値が出ると考えており、この点ではまだ研究途上の段階といえる。今後、さきがけ研究で経験した様々な研究対象における多様な研究アプローチを取り入れつつ広い視野を持って研究を展開していきたい。

5. 研究総括の見解

巧みな分子設計を通じて優れた特性を有するアロステリック制御分子を開拓し、その自己集合性を利用して超分子ポリマーを合成することに成功している。また、温度により分内の運動制御が可能なロタキサンの合成に成功しており、ナノ分子マシン等の開発に繋がることを期待する。

6. 主要な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1.	T. Umehara, H. Kawai, K. Fujiwara, T. Suzuki, “Entropy- and hydrolytic-driven positional switching of macrocycle between imine- and hydrogen-bonding stations in rotaxane-based molecular shuttles”, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 130, 13981-13988 (2008)
2.	R. Katoono, H. Kawai, K. Fujiwara, T. Suzuki, “Designed molecular propellers based on tetraarylterephthalamide and their chiroptical properties induced by biased helicity through transmission of point chirality”, <i>Chem. Commun.</i> , 4906-4908 (2008)
3.	R. Katoono, H. Kawai, K. Fujiwara, T. Suzuki, “Dynamic molecular propeller: Supramolecular chirality sensing by enhanced

chiroptical response through the transmission of point chirality to mobile helicity”,
J. Am. Chem. Soc., 131, 16896-16904 (2009)

(2) 受賞

2008年 平成19年度日本化学会北海道支部奨励賞

2008年 第57回日本化学会進歩賞

(3) 総説・解説等

1. 河合英敏,
“破壊と淘汰によって自己増殖する分子”,
月刊「化学」, 63, 7月号, 61-62 (2008)
2. 河合英敏, 梅原健志,
“動的共有結合”で分子の動きを制御する”,
現代化学, 2月号, 30-35 (2009)

(4) 招待講演

【国際】

1. “Allosteric Binding-Driven Cooperative Supramolecular Polymerizations”
China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures,
Sapporo, Japan, Aug. 4. 2009.
2. “Thermo-Responsive Switching in Imine-Bridged Rotaxanes”
2010 China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architecture,
Changchun, China, Jul. 26. 2010.
3. “Construction of Thermo-Responsive Molecular Shuttles and Daisy-Chains
based on Imine-Bridged Rotaxanes”
The 5th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia
(ICCEOCA-5), Hsinchu, Taiwan, Nov. 8. 2010.

【国内】

1. 「結合性や相互作用性の制御によって駆動する運動制御分子の構築」
化学を基盤とする物質科学イノベーション, 札幌, 2008.3.3.
2. 「特異な結合性や集合特性を有する新奇芳香族化合物に関する研究」
日本化学会第88春季年会(日本化学会進歩賞 受賞講演), 東京, 2008.3.28.
3. 「イミン結合ステーションと水素結合ステーション間でマクロサイクルの位置がエントロピー的に制御されるロタキサン分子シャトル」
第2回福岡万有若手合宿セミナー, 上天草, 2008.11.15.
4. 「アロステリック会合を駆動力とする超分子ポリマー形成」
第3回有機π電子系シンポジウム, 別府, 2009.12.5.
5. 「分子間相互作用の協同化による集合体形成と運動制御分子の構築」
関東高分子若手研究会 ミニシンポジウム, 千歳, 2010.9.18.

(5) 主要な学会発表

【国際】

1. H. Kawai, M. Handa, K. Fujiwara, T. Suzuki,
“Orientational Control of the Dipole Rotor Unit in the Hydrindacene-based
Macrocycles”,
The 1st GCOE International Symposium “Catalysis on the Basis for the

- Innovation in Material Science”, Sapporo, Japan, 2008.1.16.
2. H. Kawai, H. Sugino, T. Umehara, K. Fujiwara, T. Suzuki,
“Applicability of imine-directed threading method to rotaxane synthesis”
Seoul National University-Hokkaido University Joint Symposium, Seoul, Korea,
2008.1.26.
 3. H. Kawai, T. Umehara, K. Fujiwara, T. Suzuki,
“Entropy- and Hydrolytic-Driven Positional Switching of Macrocyclic between
Imine- and Hydrogen-Bonding Stations in Rotaxane-Based Molecular Shuttles”,
LXII Yamada Conference 2008, “Topological Molecules”, Awaji, Japan,
2008.9.3.
 4. H. Kawai, F. Oba, T. Sato, R. Katoono, K. Fujiwara, T. Suzuki,
“Cooperative Supramolecular Polymers Using Positive Allosteric Receptors”,
4th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry
(ISMSC2009), Maastricht, the Netherlands, 2009.6.23.
 5. H. Kawai, H. Sugino, T. Umehara, K. Fujiwara, T. Suzuki,
“Imine-Bridged Rotaxanes: Hydrolytic and Thermo-Responsive Molecular
Shuttles”,
Joint Symposium of Post 5th International Symposium on Macrocyclic and
Supramolecular Chemistry (POST-ISMSC5) and The 6th Symposium on
Host-Guest Chemistry (HGCS2010), Osaka, Japan, 2010.6.12.

【国内】

1. 河合英敏,
「ヒドリンダセンを基本骨格とする超分子モチーフの開発」
北海道支部 2008 年冬季研究発表会(日本化学会北海道支部奨励賞 受賞講演),
札幌, 2008.1.29.
2. 河合英敏, 谷佳典, 小出太郎, 梅原健志, 藤原憲秀, 鈴木孝紀
「イミン架橋された螺旋構造の構築とその加水分解に伴う螺旋反転」
第 3 回ホスト・ゲストシンポジウム, 東京, 2008.5.31.
3. 河合英敏, 半田雅樹, 藤原憲秀, 鈴木孝紀
「ヒドリンダセン-2,6-ジカルボニトリル誘導体を双極回転子として有するマクロサイクル
の構築とその回転配向制御」
第 19 回基礎有機化学討論会, 大阪, 2008.10.3.
4. 河合英敏, 杉野寛佳, 梅原健志, 藤原憲秀, 鈴木孝紀
「種々の軸分子を用いたイミン架橋型ロタキサンの構築とその加水分解挙動」
化学系学協会北海道支部 2009 年冬季研究発表会, 札幌, 2009.2.3.
5. 河合英敏, 大場芙美, 佐藤貴子, 上遠野亮, 藤原憲秀, 鈴木孝紀
「アロステリックレセプター誘導体の自己集合に基づく協同的超分子ポリマーの構築
と連結鎖の影響」
日本化学会第 90 春季年会, 東大阪, 2010.3.27.

(6) 掲載記事

1. *NPG Asia Materials*, 2, 47 (2010)