

整理番号	H28-J-145	報告者氏名	齋藤 望
------	-----------	-------	------

研究課題名

合成二重ラセン化合物による異方的・三次元的で柔軟な集合体構築とマクロスケール運動機能性物質の構築

<代表研究者> 機関名： 東北大学大学院薬学研究科 職名： 助教 氏名： 齋藤 望

<共同研究者> 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

生体内では、多数のアクチンタンパク分子が繊維状集合体を形成し、ミオシンと共に段階的に規則正しく異方的・三次元的に集合して筋肉を構築する。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、目に見えるマクロスケールの伸縮運動を起こす。本研究は、合成分子を用いて筋肉のように異方的で柔軟なシステムを構築し、マクロスケール運動を行う物質を構築する研究を行うものである。熱に応答して二重ラセンランダムコイル構造変化を行う合成巨大分子であるエチニルヘリセンオリゴマーを基盤として用い、以下のように段階的な検討を行う計画を立てた。はじめに分子レベルの性質および物性を分子設計によって制御する。次に自己組織化によって多数の分子が異方的・三次元的に集合化したシステムを構築し、さらに物理的強度を付与する方法を検討する。このようにして実世界で扱うことができるマクロ物質を構築するとともに、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異方的に増幅してマクロスケールの異方的な伸縮運動を実現する。本方法論では、分子レベルの性質制御に基づいてボトムアップ的に物質を構築するので性質を精密制御することができる。さらに様々な性質の分子を組み合わせることで伸縮に加え湾曲・蠕動・移動など高度な運動を行うことが期待できる。

本研究期間には、異方的で柔軟な集合体を構築するために、以下のアプローチを検討した。(1) サーモトロピック液晶を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成し、液晶性を利用して異方的集合体を構築する。(2) 超長鎖アルキル部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成し、結晶性を利用して異方的な多層構造を有する集合体を構築する。それぞれの方法において、これまでに以下のような成果を得た。(1) オリゴマー末端に連結する候補化合物を複数合成し、サーモトロピック液晶性を調べた。このうち一つをエチニルヘリセンオリゴマー末端に連結した化合物を合成し、液晶性を調べた。サーモトロピック液晶性は認められなかったが、擬鏡像オリゴマーと混合するとリオトロピック液晶を形成することがわかった。(2) 炭素数 128 の超長鎖アルカンジオールの合成法を開発し、高純度で得た。この化合物が有機溶媒に溶解する際に鋭敏で特異な熱応答を示すことを見出した。この現象は、伸長した鎖状構造と球状に絡まった状態の間での構造変化に起因すると結論した。以上、分子レベル現象に基づいてマクロレベル現象を制御する本研究において、さらなる発展の基盤となる重要な成果を得たといえる。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

口頭発表

- 1) “ビシクロヘキシルを有するエチニルヘリセンオリゴマーの合成とリオトロピック液晶ゲル形成”
齋藤 望, ○湯澤 玲介, 山口 雅彦
日本化学会第 98 春季年会（公益社団法人 日本化学会）
2017 年 8 月 20 日, 講演番号 1F1-42
日本大学 船橋キャンパス, 千葉県船橋市
- 2) “1,128-アルカンジオールの有機溶媒に対する溶解度の温度依存性”
○篠崎 康宏, 齋藤 望, 重野 真徳, 山口 雅彦
日本化学会第 97 春季年会（公益社団法人 日本化学会）
2017 年 3 月 17 日, 講演番号 2E6-44
慶応義塾大学 日吉キャンパス, 神奈川県日吉市

ポスター発表

該当なし

学術誌

- 1) “Synthesis and Self-Assembly of Chiral Cylindrical Molecular Complexes: Functional Heterogeneous Liquid-Solid Materials Formed by Helicene Oligomers”
Nozomi Saito, Masahiko Yamaguchi*
Molecules, **2018**, 23(2), 277 (1–37). 査読有
- 2) "Synthesis of 1,128-Octacosahectanediol and Its Sharp Thermoresponse in Solution with Concomitant Structural Change"
Nozomi Saito, Yasuhiro Shinozaki, Masanori Shigeno, Kumiko Mushiake, Masahiko Yamaguchi*
ChemistrySelect, **2017**, 2, 8459–8464. 査読有

<研究の目的、経過、結果、考察（5000 字程度、中間報告は 2000 字程度）>

<目的>

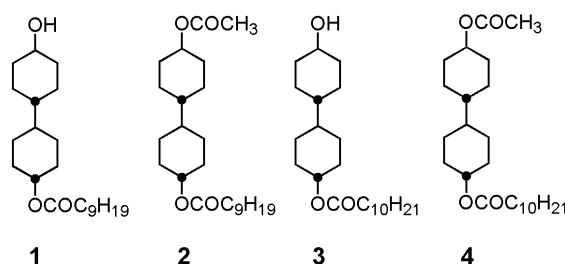
生体内では、多数のアクチンタンパク分子が繊維状集合体を形成し、ミオシンと共に段階的に規則正しく異方的・三次元的に集合して筋肉を構築する。ここで多数の単位構造が刺激に応じて同一方向に滑り込みを起こすことで、目に見えるマクロスケールの伸縮運動を起こす。本研究は、合成分子を用いて筋肉のように異方的で柔軟なシステムを構築し、マクロスケール運動を行う物質を構築する研究を行うものである。本研究では、熱に応答して二重ラセンランダムコイル構造変化を行う合成巨大分子であるエチニルヘリセンオリゴマーを基盤として用いる。はじめに分子レベルの性質および物性を分子設計によって制御する。次に自己組織化によって多数の分子が異方的・三次元的に集合化したシステムを構築し、さらに物理的強度を付与する方法を検討する。このようにして実世界で扱うことができるマクロ物質を構築するとともに、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異方的に増幅してマクロスケールの異方的な伸縮運動を実現する。分子レベルの性質制御に基づいてボトムアップ的に物質を構築するので性質を精密制御することができること、さらに様々な性質の分子を組み合わせることで伸縮に加え湾曲・蠕動・移動など高度な運動を行うことが期待できる。

本研究では、異方的で柔軟な集合体を構築するために、以下の方法を検討した。(1) サーモトロピック液晶部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成する。サーモトロピック液晶は、固体と液体の中間にあり異方的かつ流動的な状態である。このような液晶の性質を利用してオリゴマーの異方的集合体を構築する。(2) 炭素数 100 程度の超長鎖アルキル部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成する。炭素数 150-400 のアルカンが結晶中で折りたたみ構造をとりやすい一方、100 程度のアルカンは直鎖状で多層構造を形成する傾向にあることが知られている (G Unger *et al.*, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4157)。この性質を利用し、オリゴマーが異方的に集合した多層構造を構築する。

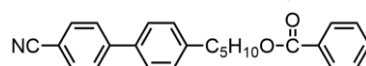
<経過と結果および考察>

これまでに、それぞれの方法において以下のような成果を得た。

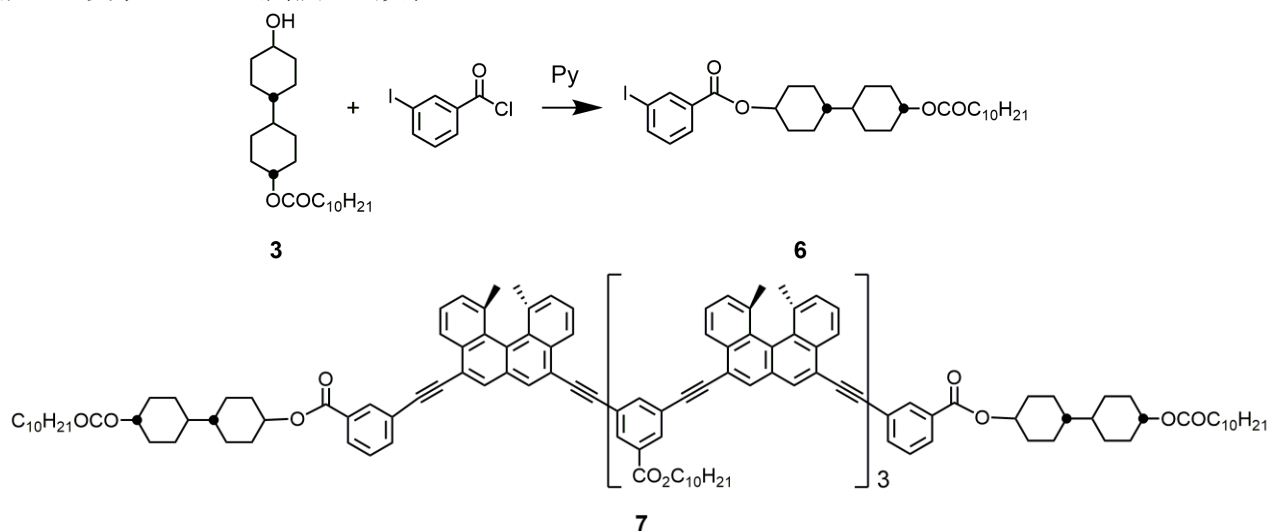
(1) オリゴマー末端に連結する候補化合物として、以下の化合物 **1** から **4** を合成した。いずれも、4,4'-ビスクロヘキサノールを出発物質として、*trans,trans*-体を選択的に得た。温度可変環境下で偏光顕微鏡観察を行い、これらの化合物のサーモトロピック液晶性を調べた。いずれも、固体状態では異方性を示すが一定温度に達すると直ちに等方性の液体に変化し、サーモトロピック液晶状態は観察されなかった。サーモトロピック液晶性を有しないか、あるいは液晶状態を発現する温度範囲が極端に狭いことがわかった。



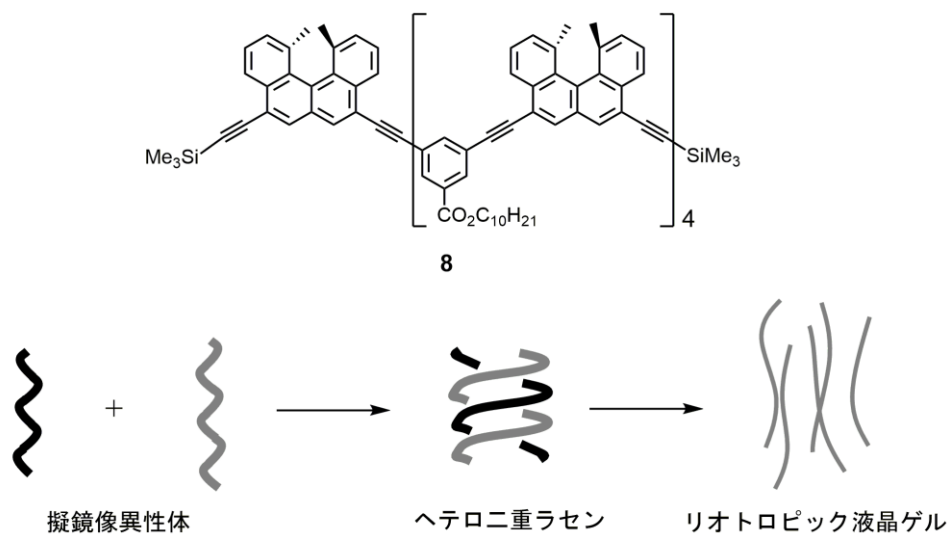
そこで、サーモトロピック液晶性を発現させることを目的に、末端部となる分子の骨格を変えることにした。末端部のモデル化合物として、ビフェニルカルボニトリル部位を有する化合物 **5** を合成した。温度可変環境下で偏光顕微鏡観察を行ったところ、固体状態では異方性を示すが一定温度に達すると直ちに等方性の液体に変化し、サーモトロピック液晶状態は観察されなかった。



化合物**1**から**5**はいずれもサーモトロピック液晶性を示さなかったが、エチニルヘリセンオリゴマーに連結すると固体性が増してサーモトロピック液晶状態を発現することを期待し、化合物**3**をエチニルヘリセンオリゴマー四量体の末端に連結した。はじめに化合物**3**を一段階で化合物**6**に導き、これを Sonogashira 反応によってエチニルヘリセンオリゴマー四量体末端に連結し、化合物**7**を合成した。**7**の固体を徐々に加熱して偏光顕微鏡観察を行うことでサーモトロピック液晶性を調べたが、測定可能な温度域において液晶性は観察されなかった。



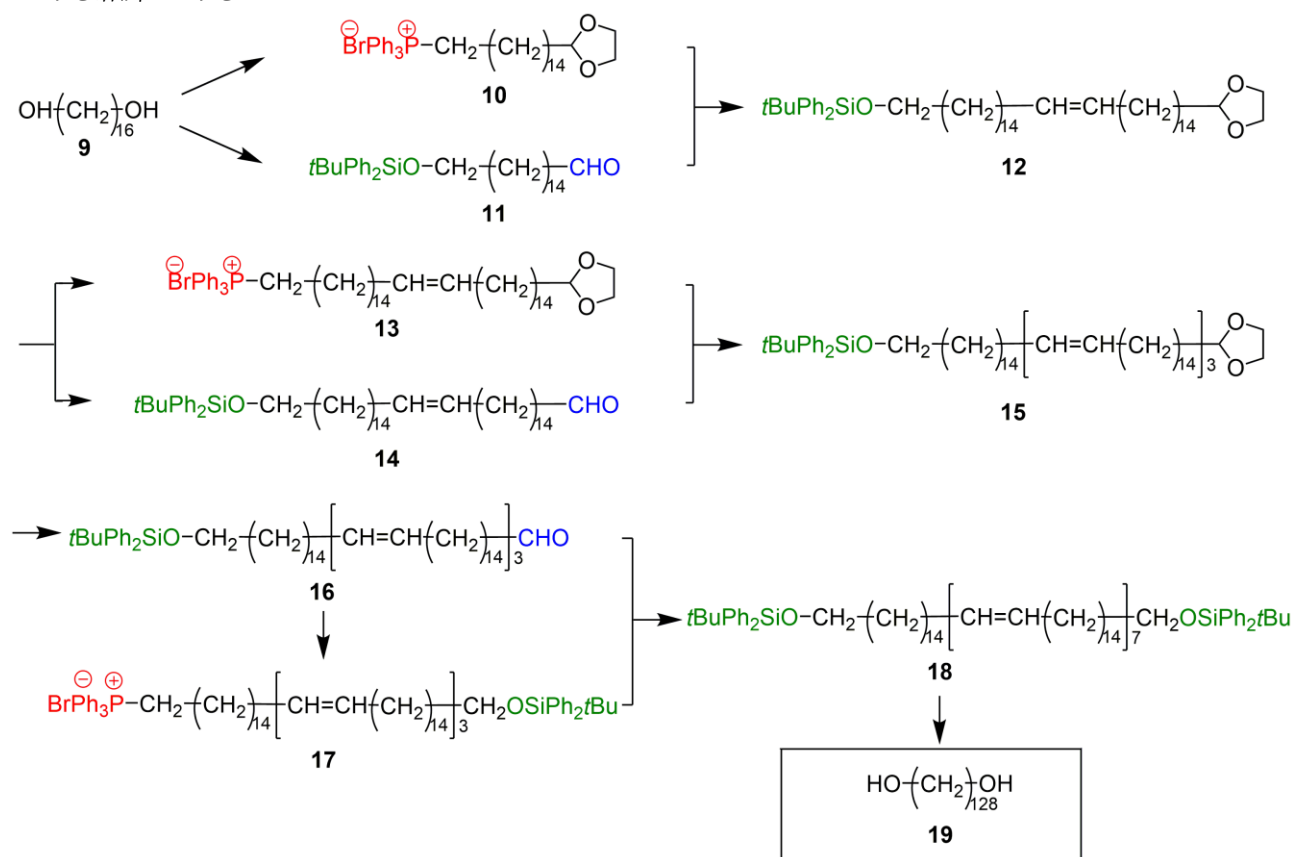
そこで、**7**を擬鏡像オリゴマー五量体**8**と混合し、リオトロピック液晶形成を検討した。擬鏡像とは、鏡像関係のヘリセンを含むが完全な鏡像の関係にはなく、側鎖構造やヘリセン数などが一部異なるオリゴマーの関係を指す。トルエン中で**7**と**8**をモル比 1:1 で混合したところ、合計濃度 10 mM 以上ではゲル化した。このゲルを偏光顕微鏡で観察すると、直行ニコル条件下で明るく色づいて見えたので、異方性があることがわかった。よって、この混合物がリオトロピック液晶ゲルであることがわかった。ゲル化しない低濃度 0.5 mM においてトルエン中で**7**と**8**を混合し CD および UV-Vis スペクトルを測定したところ、混合前のスペクトルに比べて CD 強度増加と UV-Vis 吸収波長の長波長シフトを示した。これまでの研究結果から、これらは擬鏡像エチニルヘリセンオリゴマーによるヘテロ二重ラセン形成時に特徴的な変化であることがわかっている。これらのことから、**7**と**8**が会合してヘテロ二重ラセンを形成し、これが自己組織化によって繊維を形成したのち、繊維が溶媒を取り込みながら異方的に配向し一部が絡まり合うことによってリオトロピック液晶ゲルを形成したと考えられる。



ところで先に当研究室では、長鎖アルキル部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマー四量体 **9** と擬鏡像オリゴマー五量体 **8** をトルエン中モル比 1:1 で混合するとリオトロピック液晶ゲルを形成することを報告した。また、このゲルからガラス基板上で溶媒を除去することで、ミリ・センチメートルオーダーにわたって長距離秩序を有する異方的縞状構造を形成することを見出した (Langmuir, Accepted. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b04385)。今回合成した **7** と **8** を混合して得られたリオトロピック液晶ゲルを用いたときにも、同様の構造が形成されることがわかった。

方法 (1) の検討結果についてまとめる。サーモトロピック液晶末端を有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成した。研究開始時に当初期待したようなサーモトロピック液晶性は得られなかったが、擬鏡像オリゴマーと混合することで異方性あるリオトロピック液晶ゲルおよび長距離秩序を有する異方的な固体構造を得た。これは、液晶性を利用してオリゴマーの異方的集合体を構築する目的において重要な結果である。

(2) 炭素数 128 の超長鎖アルカンジオールの合成法を開発した。素数 390 の超長鎖アルカンの合成法 (G. M. Brooke *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 1635) を一部参考に、市販の 1,16-ヘキサデカンジオール **7** をモノブロモアルデヒドに変換したのちアセタール化し、トリフェニルホスフィンと反応させてホスホニウム塩 **10** を得た。また、**9** をモノシリル化して Swern 酸化することで、アルデヒド **11** を得た。Witting 反応によって **10** と **11** から炭素数 32 のオレフィン誘導体 **12** を合成した。**12** を脱シリル化したのちホスホニウム塩 **13** に、また脱アセタール化によりアルデヒド **14** にそれぞれ変換した。**13** と **14** をブチルリチウム存在下で反応させることにより、素数 64 のトリエン誘導体 **15** を得た。これを脱アセタール化して **16** に変換した。**16** を還元した後トリフェニルホスフィンと反応させてホスホニウム塩 **17** に変換し、**16** と **17** をブチルリチウム存在下でカップリングすることにより、炭素数 128 のヘプタエン誘導体 **18** を合成した。**18** を 1,128-アルカンジオール **19** に変換する方法を検討した結果、Wilkinson 触媒存在下で水素添加することによって **19** を得ることに成功した。1,ω-アルカンジオールに関しては、炭素数 46 までの化合物しか合成例がなく、合成化学的な観点からも意義のある結果である。



1,128-アルカンジオール **19** の溶解性は種々の有機溶媒中において低かったが、一定の温度以上で急激な増加を示し、8K の温度差によって溶解度が約 10 倍近くに変化した。一般的な有機化合物は 20K の温度差によって 2-3 倍の違いしか示さないもので、これは特異な現象である。示差走査熱測定によって求めた溶解に伴うエンタルピーおよびエントロピー変化は、一般的な炭化水素化合物に比べて数倍から十倍程度大きく、また融解時の値によく類似していた。よって、溶解には、溶媒和だけでなく融解時のような構造変化が関係していると結論した。即ち、固体状態では直鎖状の **19** 間に強いファンデルワールス力が働いて安定化しており、これが溶解するとエンタルピーが著しく増加するが、不規則な球状状態に変化することでエントロピー的が著しく増加するので、熱力学的に有利になると考察した。**19** の溶解度曲線が加熱時と冷却時に異なる挙動を示すヒステリシス現象を示すこともわかった。これらの成果を論文として投稿し、受理された (*ChemistrySelect*, **2017**, *2*, 8459-8464)。

方法 (2) の検討結果についてまとめる。オリゴマー末端に連結するために、超長鎖アルカンジオールを合成して分子レベルの性質を調べた。分子レベル現象に基づいてマクロレベル現象を制御する本研究において、今後の基盤となる結果を得た。今後、この超長鎖アルキル部を末端に有するエチニルヘリセンオリゴマーを合成し、オリゴマーが異方的に集合した多層構造の構築を検討する計画である。