

博士論文

分子認識を駆動力とする分子集合体の形成と その圧力効果に関する研究

米澤 俊平

奈良先端科学技術大学院大学

先端科学技術研究科

物質理工プログラム

主指導教員： 河合 壯 教授

光反応分子科学研究室（物質創成科学領域）

令和 05 年 03 月 17 日提出

目次

第1章	序論	7
1-1	背景	7
1-2	超分子ポリマー	7
1-3	圧力化学	9
1-4	フェルスター共鳴エネルギー移動 (Förster resonance energy transfer :FRET)	11
1-5	ホスト-ゲスト化学	12
1-6	電荷移動(CT)相互作用	13
1-7	本論文の目的	14
1-8	論文構成	14
	参考文献	16
第2章	超分子ポリマーにおけるゲスト分子の圧力依存的な結合と会合挙動	21
2-1	背景	21
2-2	実験	22
2-2-1	試薬	22
2-2-2	分析装置	22
2-2-3	サンプル調製	24
2-3	光学特性の圧力応答性	25
2-4	蛍光偏光解消実験	31
2-5	結合定数の圧力依存性	33
2-6	結論	36
第3章	超分子ポリマーへのペリレンゲストの結合に関する圧力効果	39
3-1	背景	39
3-2	実験	40
3-2-1	試薬	40
3-2-2	分析装置	41
3-2-3	サンプル調製	41
3-3	PDI 誘導体の合成スキーム	42
3-4	ホスト-ゲスト相互作用のゲスト分子構造依存性	42
3-5	ホスト-ゲスト相互作用の圧力依存性	46
3-6	結論	51
3-7	合成項	53
3-7-1	試薬	53
3-7-2	分析装置	53
3-7-3	PMI の合成スキーム	54

3-7-4	Synthesis of Compound 4	56
3-7-5	Synthesis of Compound 5	58
3-7-6	Synthesis of Compound 6	60
3-7-7	Synthesis of Compound 7	62
	参考文献	64
第 4 章	キラルおよびアキラルペリレンジイミド誘導体の超分子共集合	67
4-1	背景	67
4-2	実験	69
4-2-1	試薬	69
4-2-2	分析装置	69
4-3	(S)-3 および 7 のホモ成分の光学特性	70
4-4	(S)-3 と 7 の共集合体の形態	74
4-5	(S)-3 と 7 の共集合体の光学特性	77
4-6	結論	83
	参考文献	84
第 5 章	電荷移動相互作用を有する両親媒性超分子ポリマーに対する圧力効果の検討	85
5-1	背景	85
5-2	実験	87
5-2-1	試薬	87
5-2-2	分析装置	87
5-3	8 の水溶液およびハイドロゲルの光学特性	88
5-4	8 の水溶液およびハイドロゲルの圧力応答性	90
5-5	糖誘導体 8 と糖誘導体 9, 10 による CT 錯体の光学特性と圧力応答	95
5-6	結論	100
5-7	合成項	101
5-7-1	試薬	101
5-7-2	分析装置	101
5-7-3	合成スキーム	102
5-7-4	Synthesis of Compound 8	105
5-7-5	Synthesis of Compound 9	107
5-7-6	Synthesis of Compound 10	109
	参考文献	111
第 6 章	総括	113
6-1	本論文の総括	113
6-2	今後の展望	114
	目録	115

謝辭..... 117

第1章 序論

1-1 背景

我々は日常生活を送る中で多くの物質に囲まれて生活している。それらの物質は大きく2つに分類することができる。金属やセラミックスなどのハードマテリアルとプラスチックや液晶といったソフトマテリアルである。ハードマテリアルとは、金属や半導体などの硬い材料の総称である。近年では、ハードマテリアルの中でもファインセラミックスなどと呼ばれる、機能性セラミックスの開発が盛んに行われており、パーソナルコンピューターやスマートフォンのような電子機器のCPUなどの部品として使われている。

一方でソフトマテリアルとは高分子溶液やゲル、液晶、コロイドなどのしなやかで軟らかい材料の総称である。液晶画面やペットボトルなど様々な場面で見かける材料であり、今や生活に欠かせない材料の一つである。そういったソフトマテリアルは、柔らかく軽い、といった性質から、医療・介護を始め様々分野での応用を目指して開発が進められている。例えば、ポリスチレンやポリ乳酸などを利用した細胞培養の足場への応用はその一つである。このように高分子を利用したソフトマテリアルは、日用品から医療の現場まで幅広く利用されている。ソフトマテリアルへの別のアプローチとして、超分子ポリマーを利用したものがある。超分子ポリマーは高分子と違い、分子設計の容易さとそれに伴う機能性の付与の簡便さから、超分子ポリマーによる機能性材料開発への挑戦は活発に行われている¹⁾。

1-2 超分子ポリマー

高分子は、小さな構造単位が共有結合で繋がったものであり、簡便に合成できることなどを理由に日常生活で広く使われてきた。一方で、超分子ポリマーは水素結合や静電相互作用などの非共有結合によって集合することで構成されている。比較的弱い非共有結合を利用したポリマーであるため、溶液中でのみ高分子鎖を形成する例が多い。一方で、分子間に強い一方向性の相互作用を働くように水素結合の方向などを設計することで、固体やゲルなどの状態を取り出すことができ、従来の共有結合性の高分子が持つ特性を有した超分子ポリマーが合成されてきた^{2,3)}。そういった超分子ポリマーを形成する際の相互作用に、分子認識を利用した例も多数報告されている⁴⁾。Gibson らによって報告された、ジフェニレン-32-クラウン-10 誘導体は、溶媒中でカチオンを認識することで重合度の高い一次元性の超分子ポリマーを与え、溶媒の粘度が上昇する^{5,6,7)}(図 1-1a)。また、フラーレンとシクロデキス

トリンといった、単独では集合体を形成し得ない分子の組合せによる超分子ポリマーの例も報告されている⁸(図 1-1b)。

超分子ポリマーは可逆的な相互作用によって重合した平衡系であるため、光や熱、pH といった外部刺激応答性⁹や自己修復能^{10,11}などの機能性を付加したポリマーが多く開発されている。このように超分子ポリマーは、様々な分子で集合体を形成できるように発展してきたが、熱力学的平衡に関わる状態量の中で、分子の集合体を制御するパラメーターとして用いられるものは、ほとんどが濃度や温度である。

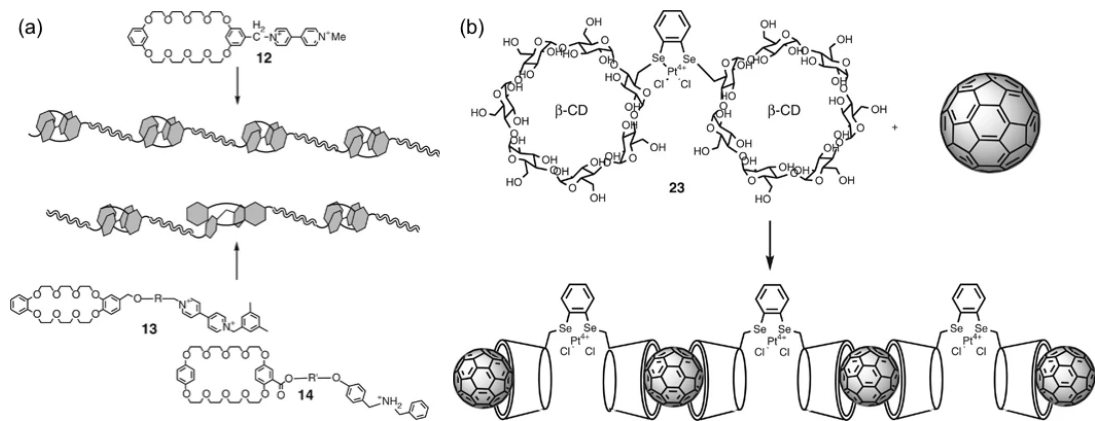


図 1-1 (a) ジフェニレン-32-クラウン-10 誘導体 (b) フラーレンとシクロデキストリンを利用した超分子ポリマーの例^{5, 6, 7, 8}

1-3 圧力化学

様々な物理・化学・生物の反応の熱力学的平衡と運動速度を精密に操作するための普遍的かつ不可欠な状態量として、温度(T)、体積(V)、圧力(P)がある¹⁰。それぞれの状態量が平衡に与える影響は次の式 1-1 および式 1-2 で表される。

$$-RT \ln K = \Delta G = \Delta H - T\Delta S \cdots 1-1$$

$$= \Delta F + P\Delta V \cdots 1-2$$

ここで、R は気体定数、K は平衡定数、 ΔG はギブスエネルギー変化、 ΔH はエンタルピー変化、 ΔS はエントロピー変化、 ΔF はヘルムホルツエネルギー変化である。共有結合や配位結合などの強い相互作用(約 100 kcal/mol)に関する化学反応の自発性(ΔG)は、式 1-1 の ΔH の項のみでほとんど決定される。

しかし、静電相互作用、ファンデルワールス力、疎水性相互作用、水素結合、 π - π スタッキングなどの弱い相互作用(約 10 kcal/mol)に支配される ΔG は式 1-1 に従って、エンタルピー(ΔH)とエントロピー変化(ΔS)によって決定される。この相互に相関する ΔH - ΔS の関係は、1955 年に Leffler によって初めて提唱され、エンタルピー-エントロピー補償則と呼ばれている¹³。P を除く状態量としての T を変えることは、エントロピー項を制御することに近い。溶媒状態のエントロピー項は非常に複雑であり、主に溶媒和に基づくことから予測が非常に困難となる。そこで式 1-1 から導かれる式 1-2 に着目すると、 ΔG は体積変化(ΔV)と P によって制御が可能であることがわかる。 ΔV は、構造変化や溶媒和の変化、分子認識挙動などに依存するため、エントロピー項と比較して予想が立てやすい。そのため、弱い相互作用に支配された系の理解には、圧力の制御は非常に有効なアプローチとなる¹⁴。

均一な溶液中の分子に対する静水圧効果の検証は、1960 年代から活発に研究されてきている^{15,16}。1980 年代には、分子内電荷移動^{17,18}やエキシマー形成^{19,20}、ねじれ分子の分子内電荷移動^{21,22}など、多くの基底状態や励起状態の静水圧下での光化学過程が明らかにされてきた。1990 年代には、クラウンエーテル²³やシクロデキストリン²⁴などのホスト-ゲストペアを用いた分子認識における静水圧効果の研究へと発展した²⁵。

近年では、静水圧による物性の制御が盛んに研究されている。長田らはキラルな側鎖を有するポリマーが静水圧によってキラル反転することを報告しており^{26, 27}(図 1-2b)、福原らは脱溶媒化を伴うコンフォメーション変化により、ピラーアレーンのキラリティーが反転することを見出した²⁸(図 1-2a)。また福原らは、キラルなペプチドに連結した2つのピレン間の距離を静水圧によって、構造変化を伴って制御することにも成功している²⁹(図 1-3)。これらは徐圧によって元に戻るか逆的な反応となっている。一方で、岸田らによってポリビニルアルコールの水溶液に静水圧をかけることで、ハイドロゲルへと形態変化する不可逆的な応答も見出されている^{30,31}。

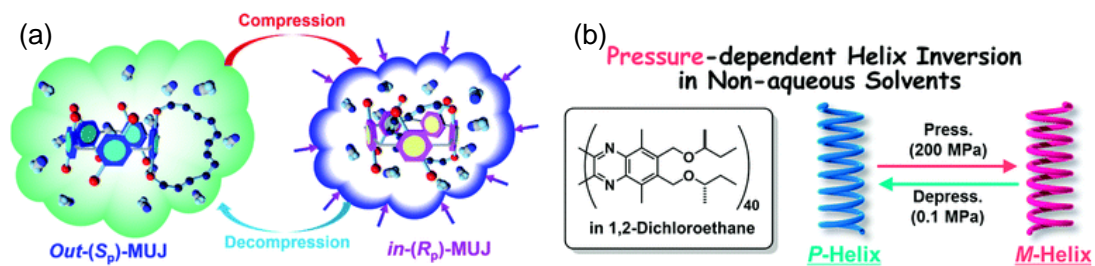


図 1-2 (a) ピラーアリーレンの静水圧によるキラル反転の模式図²⁸, (b) 高分子ポリマーの静水圧によるキラル反転の模式図^{26, 27}

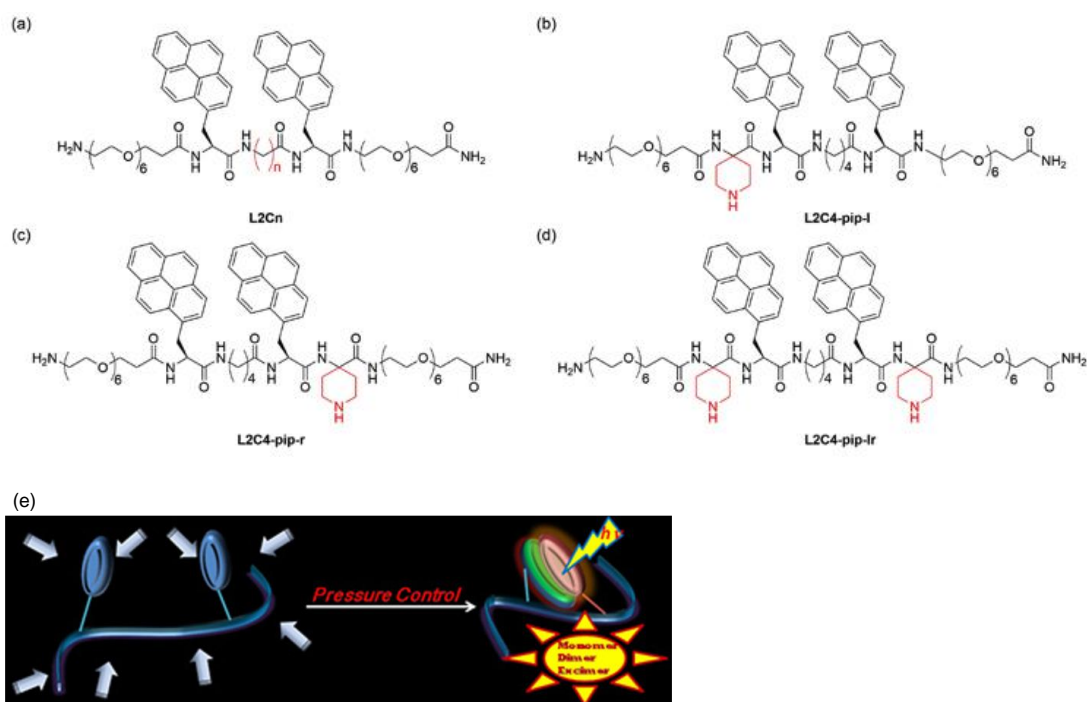


図 1-3 (a) L2C_n (n = 1-7), (b) L2C4-pip-l, (c) L2C4-pip-r (d) L2C4-pip-lr の構造式と (e) 静水圧によって引き起こされたピレン誘導体の構造変化の模式図²⁹

1-4 フェルスター共鳴エネルギー移動 (Förster resonance energy transfer:FRET)

FRETとは、近接して存在する二つの発色団の間で励起エネルギーが、電子の共鳴により直接移動する現象である。一方の蛍光分子(ドナー分子)の蛍光スペクトルと、もう一方の蛍光分子(アクセプター分子)の吸収スペクトルに重なりがあるとき、この二つの蛍光分子が近接し、かつ両分子の双極子モーメントが適切な方向関係にあると、ドナーからの発光が起こらないうちに、その励起エネルギーがアクセプターを励起する現象である(図 1-4)。このエネルギー移動効率Eは次の式 1-3 から与えられる³²。

$$E = \left[1 + \left(\frac{R}{R_0} \right)^6 \right]^{-1} \quad \dots 1-3$$

$$R_0 = 0.211 (\kappa^2 n^4 \Phi_D J(\lambda))^{1/6} \quad \dots 1-4$$

ここで、 R はドナーとアクセプターの距離、 R_0 はフェルスター距離、 κ^2 は配向因子、 n は屈折率、 Φ_D はドナーの量子収率、 J_{DA} はドナーの蛍光スペクトルとアクセプターの励起スペクトルの重なり積分である。FRET効率は、蛍光分子間の距離と配向の変化に非常に敏感な応答を示す。そのため、分子間の距離や配向を制御しやすい超分子ポリマーに組み込んだ例も多数報告されている^{33,34,35}。当研究室でもナフタレンジイミド誘導体を用いた超分子ポリマーをドナーとして、ペリレンジイミド誘導体がアクセプターとして働く高効率なFRET系を報告している^{36,37}。静水圧によって引き起こされる構造変化を解析するために、このような距離や配向に敏感な応答を示すFRETは非常に魅力的な現象である。

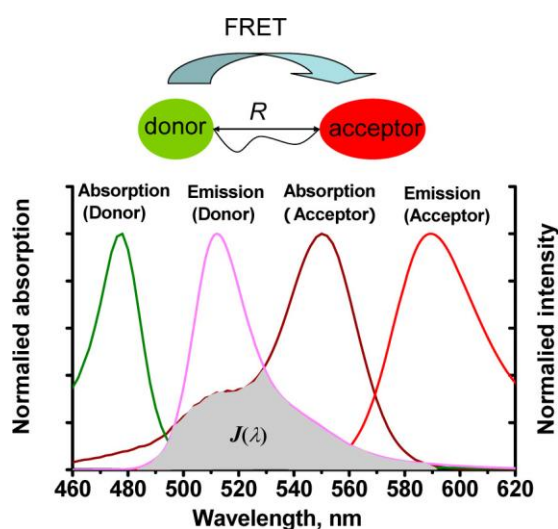


図 1-4 FRET 過程の模式図³²

1-5 ホスト-ゲスト化学

生物における酵素と補酵素の関係のように、特定の分子を選択的に認識し取り込む性質としてホスト-ゲスト化学がある。人工分子としては 1967 年に Pedersen が発見したクラウンエーテルが選択的にアルカリ金属イオンを内包できることから始まり^{38, 39}、1974 年 Cram によってホスト-ゲスト化学と名付けられた。その後、クリプタンド⁴⁰、カリックスアレーン⁴¹、ピラーアレーン⁴² と様々なホスト分子が開発され、分子や金属を認識できる化学センサーや特定分子を捕捉、抽出を目的とした研究が活発に行われている。また、1 対 1 のホスト-ゲストではなく、高分子や超分子ポリマーを利用した分子認識も多く開発されてきた⁴³⁻⁵¹。これらの分子は、結合に適した認識部位を集合体表面に複数形成していることが多く⁵²⁻⁵⁶、酵素のように高い感受性を有していることが多い。

高分子や超分子ポリマーを利用したホスト-ゲスト系では、複数ある結合部位が協同的に働く例が多数報告されている^{57, 58, 59}。協同性を求めるための解析として、ヒルの式⁶⁰(式 1-5)が広く用いられている^{61, 62}。

$$Y = \frac{[L]^n}{(K_A)^n + [L]^n} \dots 1-5$$

Y はホストの結合部位に対してゲスト分子が結合している割合であり、 K_A は解離定数、 $[L]$ は非結合のゲスト分子の濃度、 n はヒル係数であり協同性を表す。 n が 1 より大きい時、正の協同が働き、ゲスト分子の濃度がある値を超えた時に反応が促進され、 n が 1 より小さい時、負の協同が働き、ゲスト分子の濃度が高くなるにつれて結合が抑制される(図 1-4)。特に正の協同が働く時、ゲスト分子の濃度に応じたスイッチングが可能となるため、化学センサーとしての役割が期待されている⁶³。

1-2 でも述べたように、分子認識を駆動力とした集合体形成も多く報告されている⁶⁵。新海らはベンゾクラウンエーテルを 2 個有する分子が、キラルなビスアンモニウム型のイオンを認識し集合体を形成するだけでなく、CD が誘起されることを見出した⁶⁶。また、集合体では分子構造のわずかな変化が加算的に伝搬されるため、majority-rules⁶⁷ や sergeants and soldiers^{68, 69} といった分子認識を駆動力とした集合体のキラリティーの制御も可能である。このようにホスト-ゲスト化学は、単純な分子認識による錯形成だけでなく集合体形成の一助となっている。

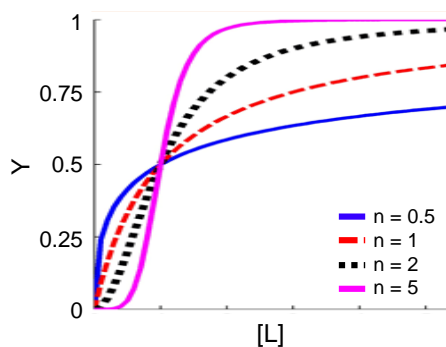


図 1-4 ヒル係数 n を変化させた時の式 1-3 のグラフの形状⁶⁴

1-6 電荷移動(CT)相互作用

CT 相互作用は、分子間に働く相互作用の一種であり、電子受容性分子(アクセプター)と供与性分子(ドナー)の間に働く相互作用である。CT 相互作用によって、ドナーとアクセプターを交互に積層した共結晶を形成する。この共結晶は、超電導、半導体、強誘電体材料への応用を目的として活発に研究されている^{70, 71, 72}。このような CT 相互作用を利用することで、カテナンやロタキサンなどの多機能超分子集合体が構築されてきた^{73, 74, 75}。

また、CT 錯体の形成を駆動力とした水ゲルやオルガノゲルでは面白い特性が多数報告されている。Ghosh らはナフタレンジイミド(NDI)誘導体の水溶液にピレンを添加することで、ベシクルから一次元ナノファイバーへと形態変化すると共に水ゲルを形成することを見出した(図 1-5a)⁷⁶。また新海らは、NDI アクセプターにドナーであるジヒドロキシナフタレンを添加することで、物理的にボルトックスし破壊した水ゲルが復活するチキソトロピー性を示すことを報告している(図 1-5b)⁷⁷。他にも、熱硬化性の獲得⁷⁸ など多くの特異的な性質が報告されている。このように CT 相互作用は、集合体の強化やモロフォロジーの制御、新規物性の獲得などに対して非常に魅力的な相互作用である。

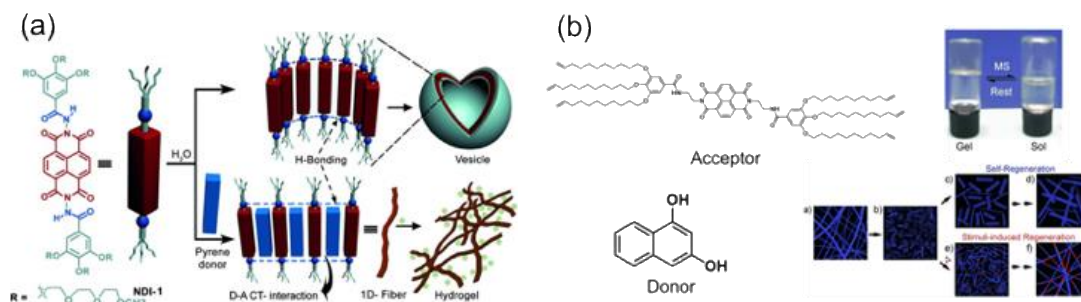


図 1-5 CT 相互作用によって系形態変化を示す水ゲルの例^{76, 77}

1-7 本論文の目的

タンパク質などの生体分子は、様々な刺激に応答してその高次構造を変化させることで、基質との結合などの生体機能を調整し、環境に適応している⁷⁹。そのような生体分子を模倣した人工分子システムの中にも、様々な刺激に応答し、自己修復から機械的応答まで幅広い応答を持つ新しい材料が次々と登場している。中でも超分子材料は、非共有結合性相互作用の動的かつ可逆的な性質のため、環境に適応しやすく、センサーやアクチュエーターなどの技術や多くの生物医学的応用が期待される材料である。そういった分子集合系においては、分子レベルのわずかな構造変化が加算的に伝搬される。そのため、鏡像体過剰率(*ee*)に非線形的な応答を示す majority-rules⁶⁷ や少量のキラル分子で集合体の *ee* を偏らせる sergeants and soldiers 効果^{68,69} のような、構造変化が大きな出力として取り出されている例が多数ある。一方で、静水圧は、水素結合やイオン結合、 π - π 相互作用、疎水性相互作用などの非共有結合の強さに影響を与え、集合形態に影響を与えることが期待される。そこで本論文では、分子認識を駆動力とする分子集合体の形成挙動を明らかにするとともに分子認識挙動への圧力効果を解明することを目的とした。

1-8 論文構成

本論文の構成は第 1 章の序章、第 2 章から第 5 章までの本章、第 6 章の総括から構成されている。

第 2 章では、当研究室で開発されたナフタレンジイミド(NDI)誘導体からなるキラル超分子ポリマーをホストとし、キラルなペリレンジイミド(PDI)誘導体をゲストとした、ホスト-ゲストシステムを用いることで加圧によるナノファイバー上の結合および放出挙動を実証した。ゲストの蛍光異方性の圧力依存性を加えた考察から、加圧によりホスト上の空隙の収縮、それに伴うゲスト分子の放出、加圧によるゲスト分子のホモ会合によって、圧力依存的な結合-解離挙動が導かれた。

第 3 章では、新規に末端アリアルのことなる 3 つの PDI 誘導体を合成し、アキラル PDI 誘導体とホストナノファイバーの結合-解離挙動について述べている。新規に合成した 3 つのアキラルな PDI 誘導体はナノファイバーに対してゲスト分子として働き、その結合定数は末端アリアルの π 共役の大きさに対応していることがわかった。新規アキラル PDI 誘導体との結合定数の圧力依存性から、ゲスト分子と結合サイトのサイズ相関が示唆された。

第 4 章では、キラル PDI 誘導体とプロキラルな PDI 誘導体が共集合体を形成することで、プロキラルな軸不斉分子のキラル集合体での挙動を検証した。キラルな PDI 誘導体のモル

分率が高い領域とアキラルな PDI 誘導体のモル分率が高い領域での集合挙動の違いから、プロキラルビフェニル架橋ユニットがどちらの異性体としても働くことを実証した。

第 5 章では、水素結合の多様化を狙い糖類を導入した化合物と CT 錯体に対する加圧効果を検証した。得られた CT 錯体の水溶液の吸収スペクトルの圧力応答を調査した結果、それぞれの分子の分子に由来する吸収帯と CT 錯体形成に由来する吸収帯の圧力に対する挙動に違いが生じた。圧力が、分子内、分子間の相互作用にそれぞれ影響を与えていることが示唆される結果となった。

第 6 章では、これまでの研究結果を基に超分子集合体に対する加圧効果とキラル増幅についてまとめ、本論文の総括を示している。

参考文献

- 1 T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science*, 2012, **335**, 813.
- 2 N. M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**, 821.
- 3 X. Du, J. Zhou, J. Shi, B. Xu, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 24, 13165.
- 4 L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 12, 4071.
- 5 J. Y. Lee, P. C. Painter, M. M. Coleman, *Macromolecules*, 1988, **21**, 954.
- 6 U. Kumar, T. Kato, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6630.
- 7 T. Kato, H. Kihara, U. Kumar, T. Uryu, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 1644.
- 8 L. D. L. Freitas, J. Burgert, R. Stadler, *Polym. Bull. (Berlin)*, 1987, **17**, 431.
- 9 X. Yan, F. Wang, B. Zhenga, F. Huang, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 6042
- 10 J. Park, S. Murayama, M. Osaki, H. Yamaguchi, A. Harada, G. Matsuba, Y. Takashima, *Adv. Mater.*, 2020, **32**, 2002008.
- 11 L. M. de Espinosa, G. L. Fiore, C. Weder, E. J. Foster, Y. C. Simon, *Prog. Polym. Sci.*, 2015, **49–50**, 60.
- 12 P. Atkins, J. de Paula, J. Keeler, *Atkins' Physical Chemistry*, 11th ed., Oxford University Press: Oxford, 2018.
- 13 J. E. Leffler, *J. Org. Chem.*, 1955, **20**, 1202.
- 14 H. Mizuno, G. Fukuhara, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, 55, 1599.
- 15 F. A. Bovey, S. S. Yanari, *Nature*, 1960, **186**, 1042.
- 16 W. W. Robertson, *J. Chem. Phys.*, 1960, **33**, 362.
- 17 A. M. Rollinson, H. G. Drickamer, *J. Chem. Phys.*, 1980, **73**, 5981.
- 18 K. Hara, T. Arase, J. Osugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1968.
- 19 K. Hara, H. Yano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1911.
- 20 W. Rettig, E. Gilabert, C. Rullière, *Chem. Phys. Lett.*, 1994, **229**, 127.
- 21 K. Hara, H. Suzuki, W. Rettig, *Chem. Phys. Lett.*, 1988, **145**, 269.
- 22 K. Hara, W. Rettig, *J. Phys. Chem.*, 1992, **96**, 8307.
- 23 T. M. Letcher, J. D. Mercer-Chalmers, R. L. Kay, R. L. *Pure Appl. Chem.*, 1994, **66**, 419.
- 24 C. Saudan, F. A. Dunand, A. Abou-Hamdan, P. Bugnon, P. G. Lye, S. Lincoln, A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 10290.
- 25 N. S. Isaacs, P. J. Nichols, C. L. Raston, C. A. Sandova, D. J. Young, *Chem. Commun.*, 1997, 1839.
- 26 Y. Nagata, R. Takeda, M. Suginome, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 11182.
- 27 Y. Nagata, R. Takeda, M. Suginome, *RSC Advances*, 2016, **6**, 109726.

- 28 J. Yao, H. Mizuno, C. Xiao, W. Wu, Y. Inoue, C. Yang, G. Fukuhara, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 4361.
- 29 H. Mizuno, M. Kitamatsu, Y. Imai, G. Fukuhara, *ChemPhotoChem*, 2020, **4**, 502.
- 30 S. Mutsuo, K. Yamamoto, T. Furuzono, T. Kimura, T. Ono, A. Kishida, *J. Polym. Sci. Part. B: Polym. Phys.*, 2008, **46**, 743.
- 31 J. Negishi, K. Nam, T. Kimura, T. Fujisato, A. Kishida, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2010**, 41, 617.
- 32 L. Yuan, W. Lin, K. Zheng, S. Zhu, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, 46, 1462.
- 33 B. Narayan, K. K. Bejagam, S. Balasubramanian, S. J. George, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 13053.
- 34 Q. Zou, K. Liu, M. Abbas, X. Yan, *Adv. Mater.*, **2016**, 28, 1031.
- 35 S. K. Alvert, H. V. P. Thelu, M. Golla, N. Krishnan, S. Chaudhary, R. Varghese, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 8352.
- 36 R. Sathy, J. Kumar, R. Métivier, M. Louis, K. Nakatani, N. M. T. Mecheri, A. Subhakumari, K. G. Thomas, T. Kawai and T. Nakashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 15053.
- 37 R. Sathy, R. Métivier, A. Brosseau, T. Kawai and T. Nakashima, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 4516.
- 38 C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 7017.
- 39 C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 1021.
- 40 G. W. Gokel, *J. F. Stoddard, Ed.*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991.
- 41 A. Zinke, E. Ziegler, *Ber.*, 1941, **B74**, 1729.
- 42 T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 5022.
- 43 B. Linton, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1669.
- 44 E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 42.
- 45 M. Liu, L. Zhang, T. Wang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7304.
- 46 L. Zhang, Q. Jin, M. Liu, *Chem. Asian J.*, 2016, **11**, 2642.
- 47 M. B. Avinash, T. Govindaraju, *Adv. Mater.*, 2012, **24**, 3905.
- 48 F. Wurthner, C. R. Saha-Moller, B. Fimmel, S. Ogi, P. Leowanawat, D. Schmidt, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 962.
- 49 M. A. Kobaisi, S. V. Bhosale, K. Latham, A. M. Raynor, S. V. Bhosale, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 11685.
- 50 T. Noguchi, B. Roy, D. Yoshihara, J. Sakamoto, T. Yamamoto, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 5708.
- 51 T. Noguchi, B. Roy, D. Yoshihara, J. Sakamoto, T. Yamamoto, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 12518.
- 52 B. Linton, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1669.

- 53 T. Ishii, R. Iguchi, E. Snip, M. Ikeda, S. Shinkai, *Langmuir* 2001, **17**, 5825.
- 54 S. K. Albert, I. Sivakumar, M. Golla, H. V. P. Thelu, N. Krishnan, J. Libin, K. L. Ashish, R. Varghese, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 17799.
- 55 R. Sathy, J. Kumar, R. Metivier, M. Louis, K. Nakatani, N. M. T. Mecheri, A. Subhakumari, K. G. Thomas, T. Kawai, T. Nakashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 15053.
- 56 R. Sathy, R. Métivier, A. Brosseau, T. Kawai, T. Nakashima, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 4516.
- 57 M. Takeuchi, M. Ikeda, A. Sugasaki, S. Shinkai, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 865.
- 58 L. Kovbasyuk, R. Krämer, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3161.
- 59 L. K. S. von Krbek, C. A. Schalley, P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 2622.
- 60 A. V. Hill, *J. Physiol.*, 1910, **40**, iv.
- 61 J. Chen, Y. Lai, D. Wan, M. Jin, H. Pu, *Macromol. Chem. Phys.*, 2013, **214**, 1817.
- 62 J. S. Park, F. L. Derf, C. M. Bejger, V. M. Lynch, J. L. Sessler, K. A. Nielsen, C. Johnsen, J. O. Jeppesen, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 848.
- 63 X. Luo, H. Yang, H. Wang, Z. Ye, Z. Zhou, L. Gu, J. Chen, Y. Xiao, X. Liang, X. Qian, Y. Yang, *Anal. Chem.*, 2018, **90**, 5803.
- 64 S. Goutelle, M. Maurinc, F. Rougier, X. Barbaut, L. Bourguignon, M. Ducherb, P. Maire, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2008, **22**, 633.
- 65 T. Haino, *Polym. J.*, 2013, **45**, 363.
- 66 A. A. Sobczuk, Y. Tsuchiya, T. Shiraki, S. Tamaru, S. Shinkai, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 2832.
- 67 J. van Gestel, A. R. A. Palmans, B. Titulaer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 5490.
- 68 A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, E. E. Havinga, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, **36**, 2648.
- 69 M. M. J. Smulders, A. P. H. J. Schenning, and E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 606.
- 70 J. P. Ferraris, T. O. Poehler, A. N. Bloch, D. O. Cowan, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 2553
- 71 A. S. Tayi, A. K. Shveyd, A. C. H. Sue, J. M. Szarko, B. S. Rolczynski, D. Cao, T. J. Kennedy, A. Sarjeant, C. L. Stern, W. F. Paxton, W. Wu, S. K. Dey, A. C. Fahrenbach, J. R. Guest, H. Mohseni, L. X. Chen, K. L. Wang, J. F. Stoddart, S. I. Stupp, *Nature*, 2012, **488**, 485.
- 72 S. K. Park, S. Varghese, J. H. Kim, S. Yoon, O. K. Kwon, B. An, J. Gierschner, S. Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 4757.
- 73 R. S. Lokey, B. L. Iverson, *Nature*, 1995, **375**, 303.
- 74 S. Burattini, H. M. Colquhoun, J. D. Fox, D. Friedmann, B. W. Greenland, P. J. F. Harris, W. Hayes, M. E. Mackay and S. J. Rowan, *Chem. Commun.*, 2009, 6717.
- 75 G. Fernández, E. M. Pérez, L. Sánchez, N. Martín, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 1094.
- 76 M. R. Molla, S. Ghosh, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 9860.
- 77 P. Mukhopadhyay, N. Fujita, A. Takada, T. Kishida, M. Shirakawa, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int.*

Ed., 2010, **49**, 6338.

78 S. Bhattacharjee, B. Maitia, S. Bhattacharya, *Nanoscale*, 2016, **8**, 11224.

79 K. Heremans, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1982, **11**, 1.

第 2 章 超分子ポリマーにおけるゲスト分子の圧力依存的な結合と

会合挙動

2-1 背景

深海生物の環境適応性、生命の起源における高圧の役割、生体分子の物理化学的挙動などを理解する目的で、生体機能に対する圧力効果が古くから研究されてきた¹。一方、タンパク質は、有機小分子などの基質や他のタンパク質と認識部位で非共有結合的に結合する²。圧力は、四次構造の変化や溶媒和状態、水素結合、イオン結合、 π - π 相互作用、疎水性相互作用などの非共有結合性相互作用の変化を介して、こうした結合部位の変形に影響を与える^{1,3}。したがって、タンパク質の結合能は、静水圧下で変調をきたすことになる¹。また、人工分子系におけるこのような非共有結合性相互作用への圧力効果についても研究されている⁴⁻²¹。さらに受容体分子の分子認識能力を気液界面の圧力によって調整し、ゲスト結合に適した受容体コンフォメーションを変化させることも行われた²²。しかし、超分子ポリマーを用いたホスト-ゲストシステムは、よりタンパク質の結合挙動に類似しているにもかかわらず、圧力の影響についてはこれまで議論されてこなかった。自己組織化に伴って発現する分子認識については、これまでも多くの報告がなされている²²⁻²⁸。具体的には、いくつかの超分子ポリマーは、その表面に組織化された結合サイトを有している²⁵⁻²⁸。

当研究室では、超分子ポリマーがキラルなゲスト分子と結合することを報告した^{27, 28}。コア置換されたナフタレンジイミド(NDI)ユニットを持つエナンチオピュアな(*R*)-**1**(または(*S*)-**1**)(図 2-1)がナノファイバーを自己組織し、ナノファイバーの形態を変えずにペリレンジイミド(PDI)誘導体(*R*)-**3**(または(*S*)-**3**)を絶対的に不斉認識し、結合させることを示した。ゲスト分子との結合は、NDI ベースのナノファイバーにおける効率的な光捕集プロセスを通じて、PDI ユニットからの増感蛍光として検出された²⁷。結合サイトは、**1** のホモキラルな集合配列によって構築されていることがわかった²⁸。NDI コアに置換された嵩高いエトキシ基が、集合体における分子間の密接な π - π スタッキングを妨げ、ポケット状の半開放的な結合サイトを形成している。さらに、キラルな cyclohexyl-1,2-diamide 骨格によって NDI の配置に一方方向のねじれが生じると、半開放の π 空間にキラル形状が形成され、 π - π 相互作用を利用して**3** を高選択的にキラル認識することが可能となる。このような結合サイトは、加圧に敏感なタンパク質に類似した結合ポケットと考えることが出来る。本章では、加圧によるナノファイバー**1** 上の結合および放出挙動を実証した。

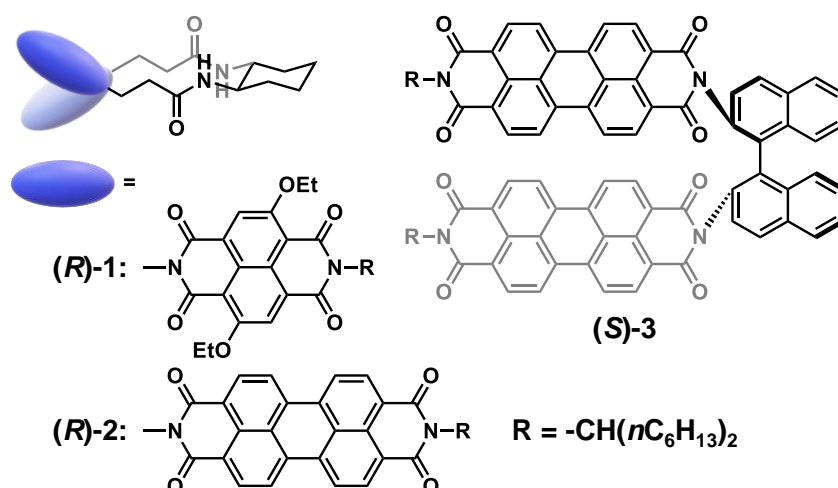


図 2-1 ナノファイバーを形成する(R)-1 およびキラルゲスト分子(R)-2、(S)-3 の構造式

2-2 実験

2-2-1 試薬

化合物 1, 2 および 3 は研究室で合成された試薬を NMR で純度を確認(図 2-2, 2-3, 2-4)、使用した。分光測定に用いた溶媒は下記の会社から購入し精製せずに使用した。

クロロホルム(分光溶媒) 富士フイルム和光純薬工業株式会社

メチルシクロヘキサン(分光溶媒) 富士フイルム和光純薬工業株式会社

2-2-2 分析装置

溶液中の吸収スペクトルは、JASCO V-760 および V-670 分光光度計を用いた。蛍光スペクトルは、JASCO FP-8500 分光蛍光光度計を用いた。NMR 測定は、JEOL AL-300, JNM-ECX400 および JNM-ECX500 を用いた。高圧下での分光測定はすべて、シン・コーポレーションが設計・制作した高圧容器を用いて行った¹¹。石英製のセル(4 mm×4 mm)を Kalrez®チューブに接続し、その中に試料溶液を充填した。このチューブ部分を圧縮することで、加圧時の資料溶液の体積変化を調整する。この Kalrez®チューブを取り付けたインナーセルを、水を満たして静水圧をかけた高圧セル内に設置した。高圧セル内の圧力は、ハンドポンプユニットで調整した。測定はサファイア窓を通して行った。TEM 測定は、JEOL JEM-2200 で行った。TEM 試料は、資料溶液をカーボンコートされた銅グリッドに滴下することで作製した。

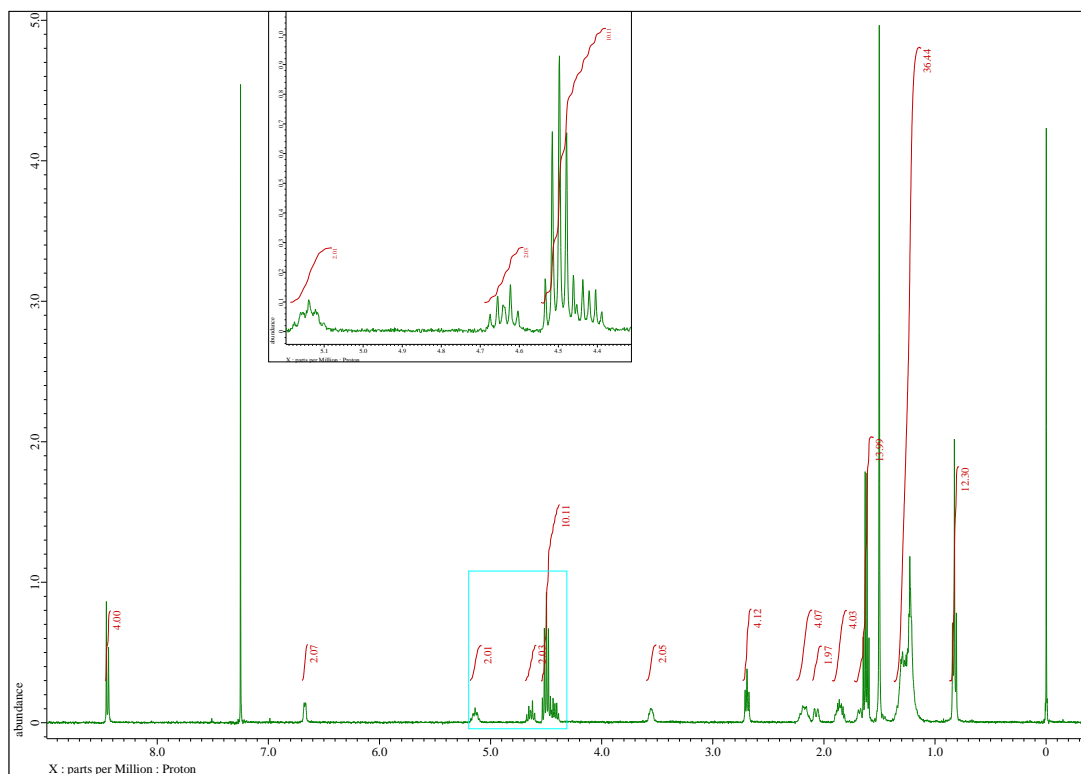


図 2-2 (R)-1 の重クロロホルム溶液の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C, TMS)

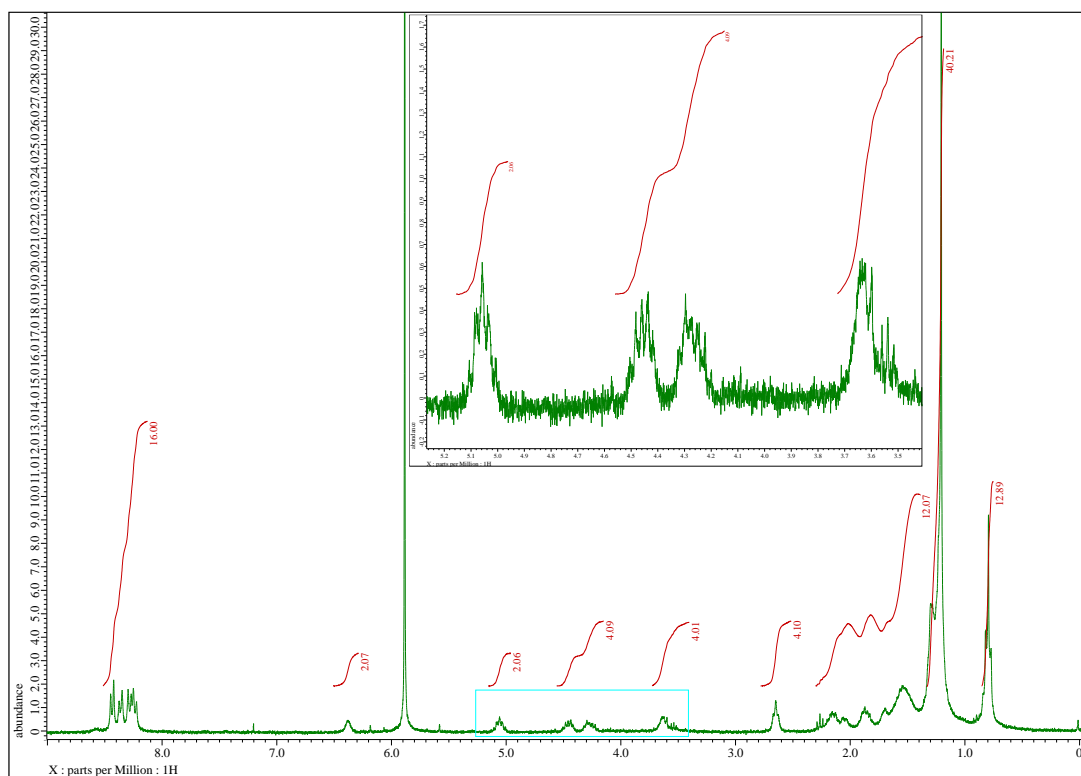


図 2-3 (S)-2 の重テトラクロロエタン溶液の $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_4 , 300 MHz, 130 °C, TMS)

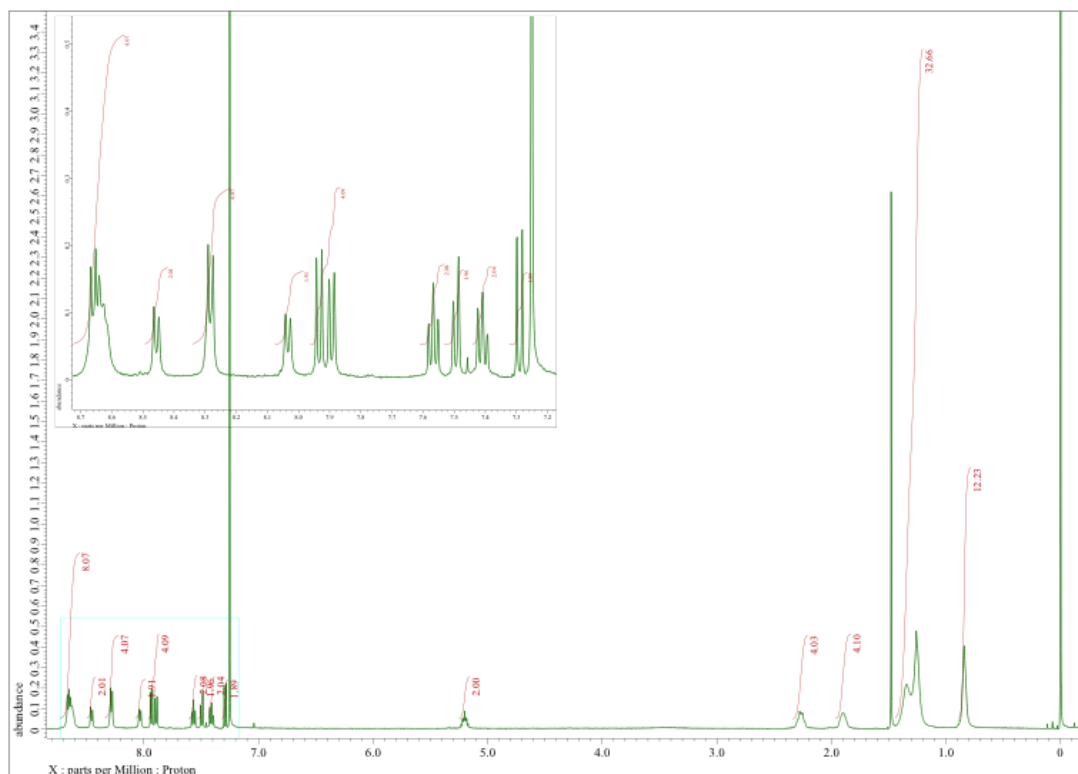


図 2-4 (S)-**3** の重クロロホルム溶液の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C, TMS)

2-2-3 サンプル調製

分光測定に用いたサンプルは、文献に報告されている方法に従って調製した^{27, 28}。

1 のクロロホルム溶液にゲストとなる **2** および **3** のクロロホルム溶液を目的の比率となるように混合し、混合溶液をメチルシクロヘキサン(MCH)で希釈する事で、**1** の濃度が $3.0 \times 10^{-5} \text{M}$ のクロロホルム/MCH(1:9)溶液とした。この混合溶液を 95 °C で 5 分間加熱し、室温で放冷することでサンプルを調製した。

2-3 光学特性の圧力応答性

(*R*)-**1** のクロロホルム/メチルシクロヘキサン(MCH)(1:9)溶液に(*S*)-**3** を 2.5 mol%添加した溶液に対する吸収スペクトルを測定した。**1** の自己組織化には 30 μM の濃度が十分に適しており、これは 15 μM 以上の吸収スペクトルで π - π^* バンド(335 nm)が広がっていることから示唆された(図 2-5)。

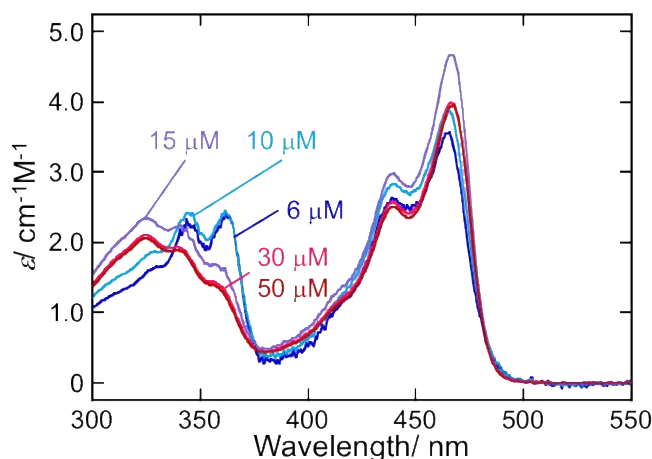


図 2-5 (*R*)-**1** のクロロホルム/MCH(1:9)溶液の各濃度における吸収スペクトル

サンプル溶液を高圧光学測定セルに入れ、高圧ポンプで静水圧を加えた¹¹。 π - π^* バンドの吸収帯に変化がないことから、加圧の範囲内において(*R*)-**1** の自己組織化が維持されていることが示唆された(図 2-6a および 2-6a)^{27,28}。また 400 MPa までの加圧により、吸収スペクトル全体が連続的にレッドシフトすることが観測された。自己組織化しないジエトキシ置換 NDI 誘導体も同じ溶媒中で加圧するとレッドシフトを示すことから、溶媒極性の変化の影響が一部考えられる($\Delta\lambda_{\text{max}} = 5 \text{ nm}$, 図 2-8)²⁹。芳香族炭化水素も、溶媒の密度や誘電率、分散力の上昇によって、加圧に伴って吸収スペクトルがある程度レッドシフトすることが報告されている¹⁹。これらの効果に加えて、発色団間の相互作用の変化も考えられる¹²⁻¹⁶。分子のパッキングや配向の変化は、自己組織化状態における発色団の励起エネルギーに影響を与える³⁰。 π - π^* バンド($\Delta\lambda_{\text{max}} = 3.5 \text{ nm}$)と比較して、電荷移動(CT)バンド³¹($\Delta\lambda_{\text{max}} = 10 \text{ nm}$)は長波長領域でより顕著なレッドシフトが観測された(図 2-6b および 2-7b)。また、この変化は非集合性のジエトキシ基置換 NDI と比較しても大きい。この結果は、自己組織化体中における NDI ユニット間の四重極モーメント間の相互作用に起因すると考えられる³¹。このような発色団の配向の変化は円偏光二色性(CD)スペクトルから検出できるかもしれないが、配向したナノファイバーによる線形二色性(LD)の寄与があり³²、NDI ユニットの配向の変化を適切に評価することが出来ない。

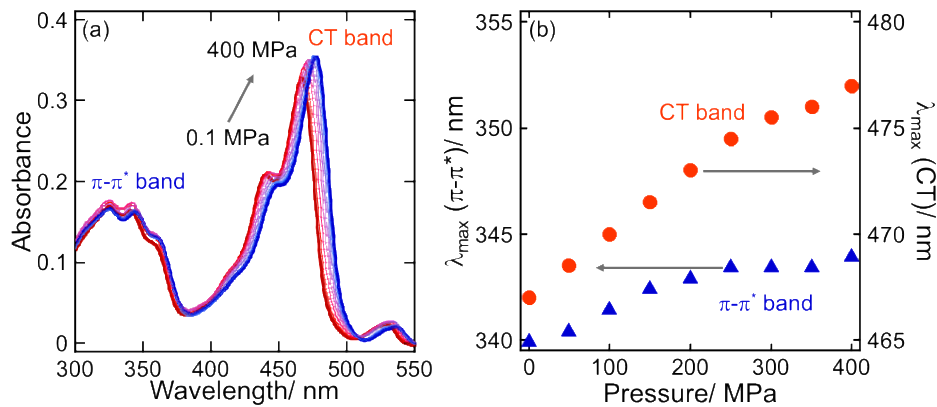


図 2-6 (a) 2.5 mol%の(S)-3 を添加した(R)-1 のクロロホルム/MCH(1:9)溶液の加圧時の吸収スペクトル変化 $[(R)-1] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[(S)-3] = 7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ (b) (a)の CT および π - π^* バンドの最大値のプロット

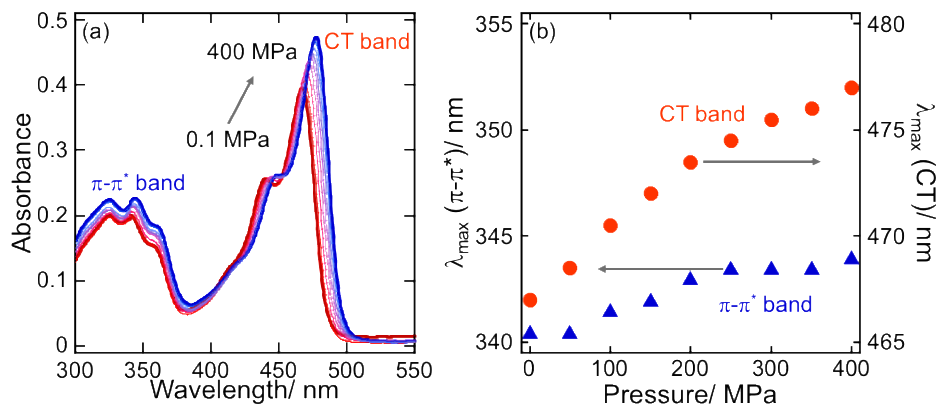


図 2-7 (a) (R)-1 のクロロホルム/MCH(1:9)溶液の加圧時の吸収スペクトル変化 $[(R)-1] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ (b) (a)の CT および π - π^* バンドの最大値のプロット

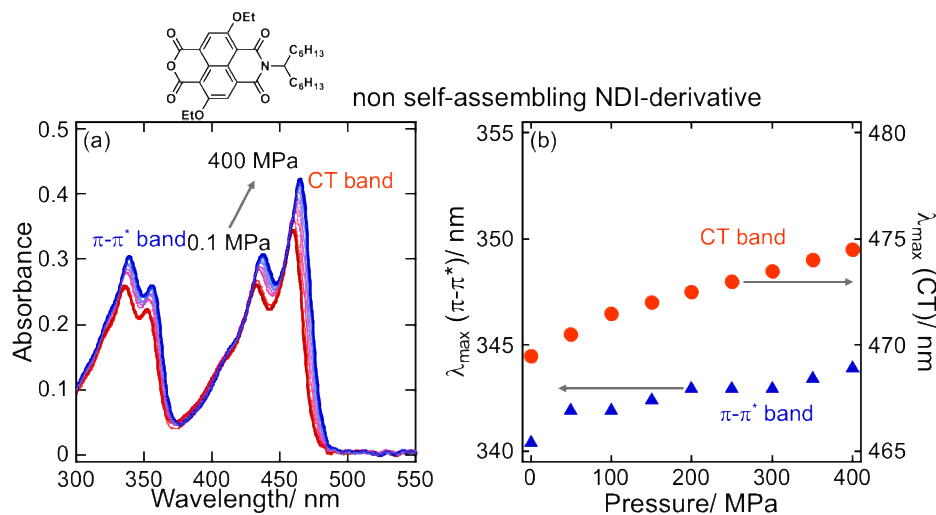


図 2-8 (a) NDI 誘導体のクロロホルム/MCH(1:9)溶液の加圧時の吸収スペクトル変化[NDI derivative] = $6.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ (b) (a)の CT および π - π^* バンドの最大値のプロット

蛍光測定における吸収スペクトルシフトの影響を最小にするために、励起波長は吸光度の変化が無視できる 410 nm とした。常圧で、PDI ユニットの 540 nm の増感蛍光と 480 nm を中心とした抑制された NDI ユニットの蛍光が観測され、(R)-1 ナノファイバーからゲスト (S)-3 へのエネルギー移動が確認された(図 2-9a 赤線)²⁷。PDI の 0-0 バンドにあたる 540 nm の蛍光(I_{PDI})と NDI の 480 nm の蛍光(I_{NDI})の強度比($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$)を、エネルギー移動効率として圧力に対してプロットした(図 2-9b)。興味深いことに、相対強度($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$)は 50 MPa までの加圧で上昇し、その後 50 MPa 以上では連続的に減少した。圧力に対する $I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$ の同様の連続的な応答は、様々なゲスト (S)-3 濃度で観測できた(図 2-10)。

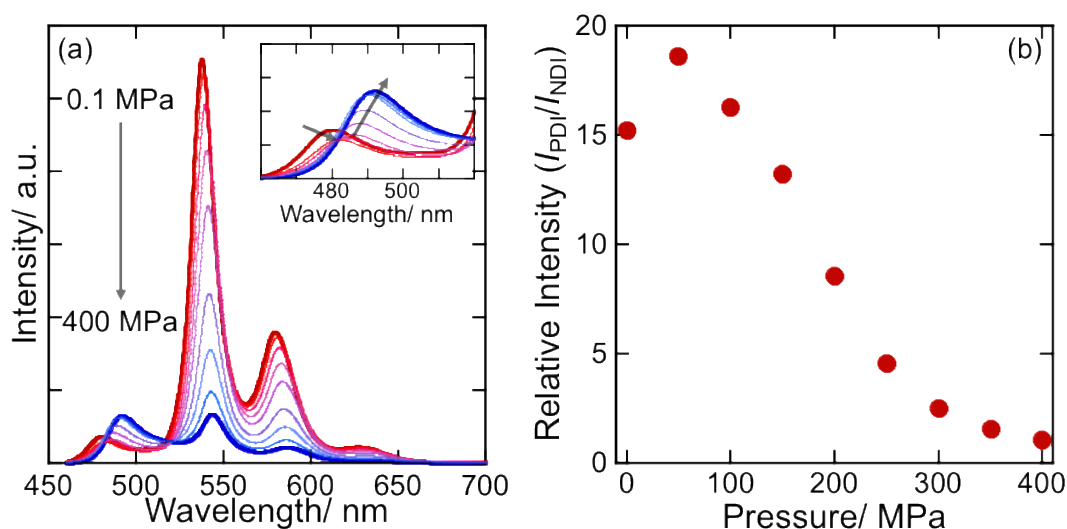


図 2-9 (a) 2.5 mol% の (S)-3 を添加した (R)-1 クロロホルム/MCH(1:9) 溶液の加圧時の蛍光スペクトル変化 [$(R)-1$] = 3.0×10^{-5} M, [(S)-3] = 7.5×10^{-7} M, $\lambda_{\text{ex}} = 410$ nm. (a) の挿入図: 460-520 nm の拡大図 (b) 圧力に対する相対発光強度 ($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$) のプロット

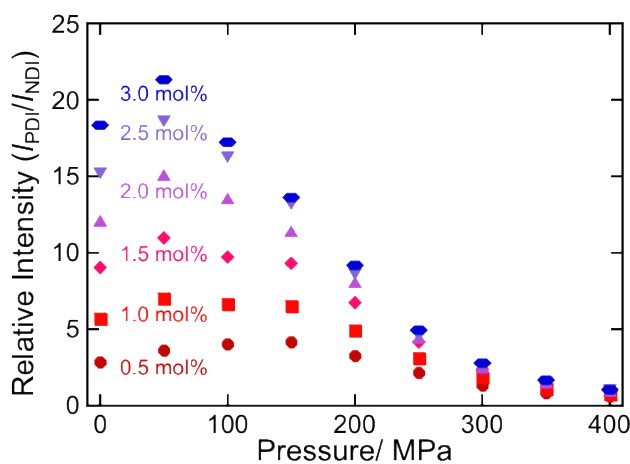


図 2-10 それぞれのゲスト (S)-3 濃度での圧力に対する相対発光強度 ($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$) のプロット

(*R*)-**1** の蛍光スペクトルは、(*S*)-**3** 非存在下では加圧により強度が減少し、連続的にレッドシフトした(図 2-11)。これは **1** では加圧に伴い NDI 間のパッキングの距離が縮まっているものと帰属される。(*S*)-**3** 存在下では 150 MPa 以上で NDI の蛍光(I_{NDI})の回復が見られた(図 2-9a 挿入図)。 I_{PDI} の連続的な減少とともに見られる I_{NDI} の回復は、加圧により(*R*)-**1** ナノファイバーからゲスト(*S*)-**3** へのエネルギー移動が抑制されたことを明確に示している。このエネルギー移動の抑制は、2つの説明が可能である。1つは結合部位からのゲスト分子の放出であり、もう1つは集合体における効率的なエネルギー移動に適した分子パッキングに生じた摂動である。別のゲスト分子(*S*)-**2**³³ (図 2-1)を用いると、圧力に依存しない一定の $I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$ 値が得られた(図 2-12)。ゲスト分子(*S*)-**2** は(*S*)-**1** と同じ(1*S*,2*S*)-cyclohexyl-1,2-diamide 骨格を有しており、複数の水素結合を介して共集合的に超分子ポリマーを形成すると考えられている(図 2-12 の模式図)。化合物 **2** は立体的にかさ高く、効率的に **1** のナノファイバーへ組み込まれることはないため³⁴、PDI からの増感蛍光は **3** からの増感蛍光ほど顕著ではなかった。NDI と PDI に対応する蛍光バンドはともに連続的に減少した。(*S*)-**2** の PDI からの増感蛍光が 400 MPa までの範囲で維持されていることは、超分子ポリマー中のエネルギー移動が加圧によって阻害されないことを示唆している。この結果を考慮すると、ゲストである(*S*)-**3** が(*R*)-**1** ナノファイバーの結合部位から放出されることが、圧力依存のエネルギー移動挙動に関与していると考えられる。

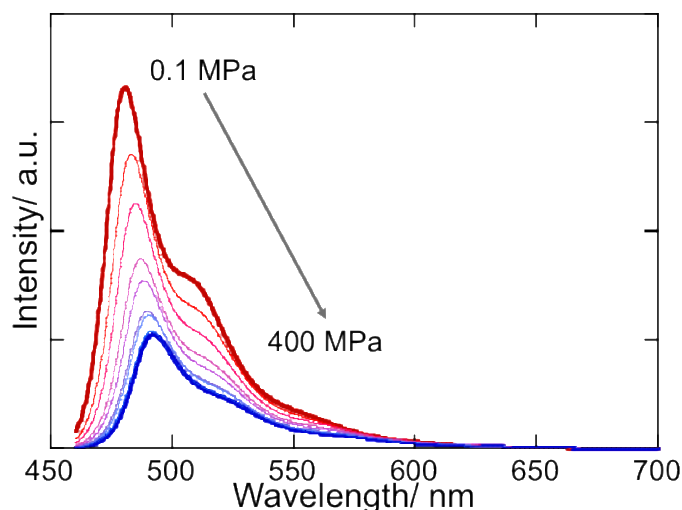


図 2-11 (*R*)-**1** クロロホルム/MCH(1:9)溶液の加圧時の蛍光スペクトル変化[$(R)\text{-1}] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ nm}$.

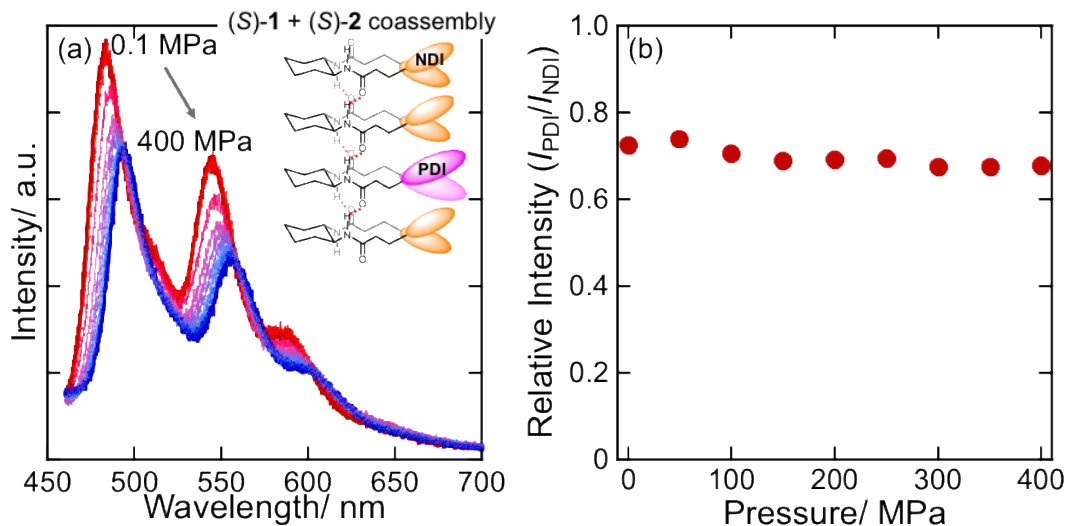


図 2-12 (a) 2.5 mol%の(S)-2 を添加した(S)-1 クロロホルム/MCH(1:14)溶液の加圧時の蛍光スペクトル変化[(S)-1] = 3.0×10^{-5} M, [(S)-2] = 7.5×10^{-7} M, $\lambda_{\text{ex}} = 410$ nm. (a)の挿入図: (S)-1 と(S)-2 の共集合の模式図 (b) 圧力に対する相対発光強度($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$)のプロット

ナノファイバーの形態に対する圧力の影響はその場では評価できなかったため、透過型電子顕微鏡(TEM)によって 400 MPa の圧力を印加した前後でのナノファイバーの形態を比較した(図 2-14)。タンパク質の不可逆的な変性とは異なり、静水圧の印加前後では、メソスケールでの **1** の自己組織化におけるナノファイバーの形態に変化は見られなかった。したがって、吸収スペクトルから示唆されるように、加圧によって可逆的に集合体のパッキングや配列、配向にわずかだが顕著な変化を誘発することが出来た。実際、サンプルの減圧により、加圧前と同じ吸収・蛍光スペクトルが得られた(図 2-13)。

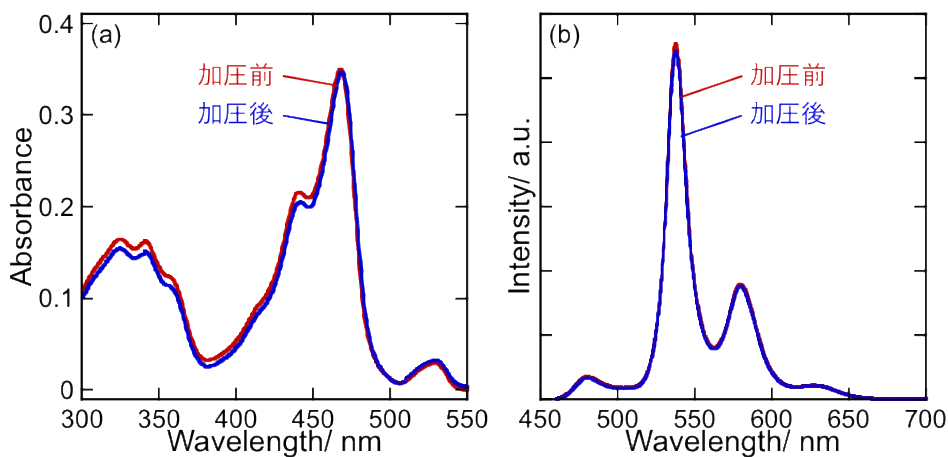


図 2-13 (a) 2.5 mol%の(S)-3 を添加した(R)-1 クロロホルム/MCH(1:9)溶液の加圧前後の吸収スペクトル (b) 蛍光スペクトル [(R)-1] = 3.0×10^{-5} M, [(S)-3] = 7.5×10^{-7} M, $\lambda_{\text{ex}} = 410$ nm.

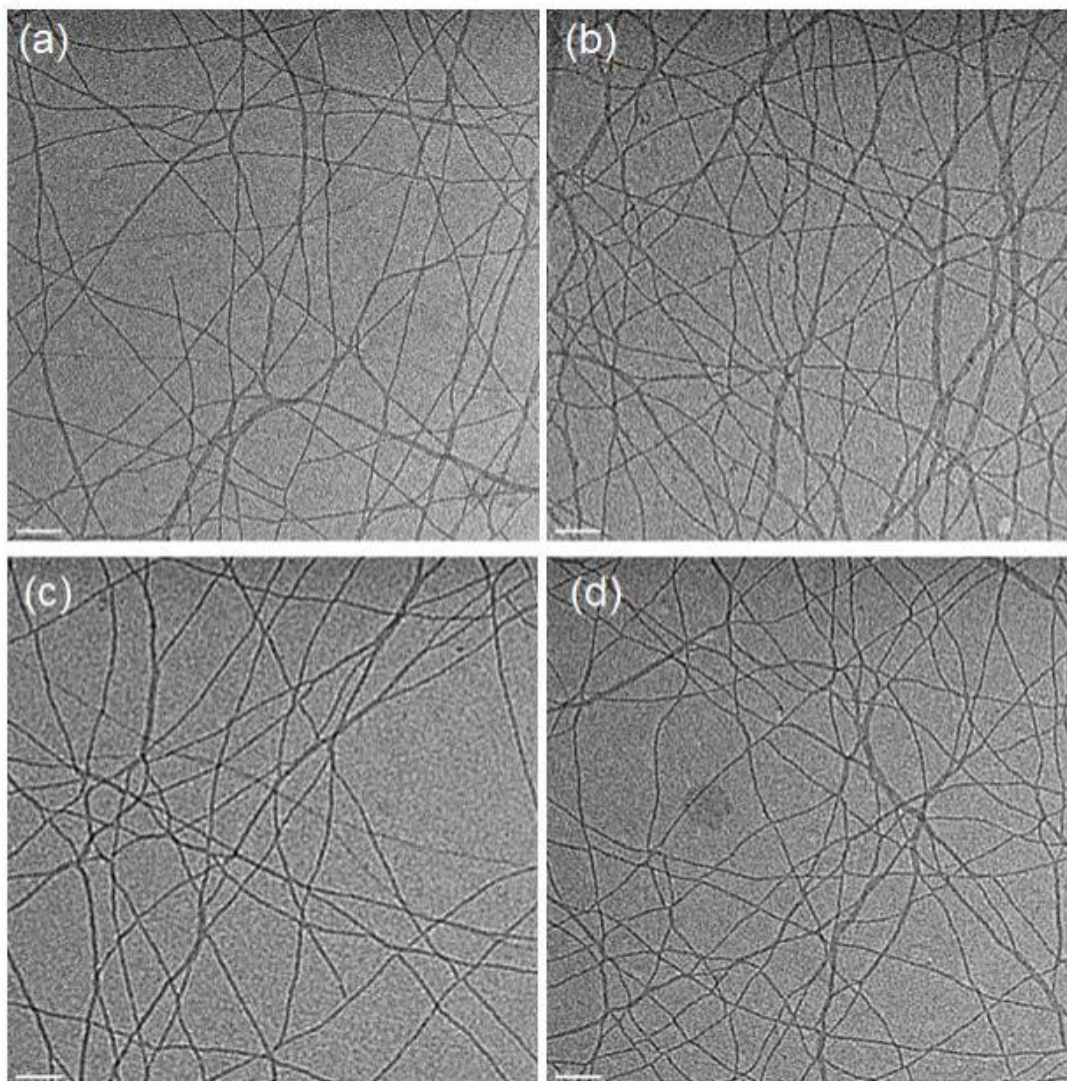


図 2-14 TEM 像 (a, b) (R)-1 (c, d) 2.5 mol%の(S)-3 を添加した(R)-1、(a, c)圧力印加前 (b, d) 圧力印加後(スケールバー: 100 nm)

2-4 蛍光偏光解消実験³⁵

(R)-1 ナノファイバーに対するゲスト分子(S)-3 の圧力依存的な結合-解離挙動を調べるために、加圧下での蛍光偏光解消実験を行った。励起と検出の偏光を変化させた蛍光測定を組み合わせて得られる蛍光異方性 r を評価し、試料中の蛍光体ユニットの移動度を求めた³⁵。蛍光異方性 r は発光強度に基づく4つのパラメーター(I_{VV} , I_{VH} , I_{HV} , I_{HH})を測定することで、次の式から求められる。ここで、 I_{NM} は蛍光強度、N と M はそれぞれ励起と検出の偏光角度 (V: 垂直、H: 水平)に対応する。

$$G = \frac{I_{HV}}{I_{HH}} \dots 2-1$$
$$r = \frac{I_{VV} - GI_{VH}}{I_{VV} + 2GI_{VH}} \dots 2-2$$

PDI ユニットの直接励起するために、励起波長を 500 nm とし、540 nm の蛍光を検出した。常圧での(R)-1-(S)-3 ホスト-ゲスト系の r 値は 0.011 であり(図 2-15)、ミスマッチペアである(R)-1-(R)-3 の 4.1×10^{-3} やクロロホルム中で単分散している(S)-3 の 2.9×10^{-3} に比べて明らかに大きく、(S)-3 が集合体に組み込まれていることが推測された。加圧によりミスマッチペアである(R)-1-(R)-3 の r 値は徐々に増加した。自己組織化能の低い標準色素(9,10-diphenylanthracene)では、溶媒の粘度変化の影響を除けば、クロロホルム/MCH(1:9)で圧力に依存しない r 値(約 4.0×10^{-3})が得られた(図 2-16a)。したがって、(R)-1-(R)-3 のミスマッチペアにおいて観測された r の増加は、(R)-1 の集合体とは別に(R)-3 の自己集合が強化されたことを示している。同様の挙動は(R)-1 非存在下の(R)-3 でも確認された(図 2-16b)。一方、(R)-1-(S)-3 ホスト-ゲスト系の r 値は、まず 50 MPa で留まり、その後 4.1×10^{-3} まで減少した(150 MPa)。これは、クロロホルム中で単分散している(S)-3 の値と同程度であった。最終的に 200 MPa 以上の r 値は、ミスマッチペアである(R)-1-(R)-3 の r 値とほぼ同じであった。50 MPa 以上での r 値の減少は、(R)-1 ホストナノファイバーから放出された(S)-3 がモノマー状態となっていることを示唆している。この放出に伴い、放出された(S)-3 の濃度が増加すると、非ゲストの(R)-3 と同様に加圧によりホモ会合が促進されることがわかった。

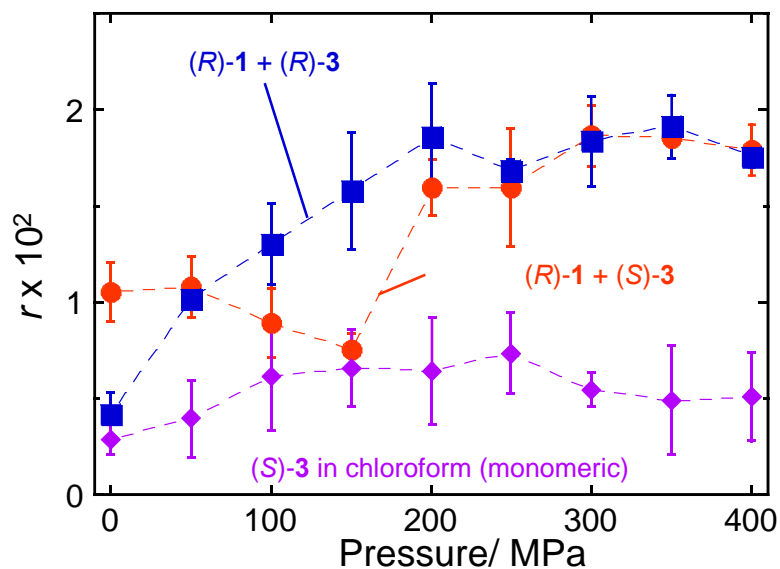


図 2-15 圧力に対する蛍光異方性 r のプロット $[(R)-1] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[3] = 7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$

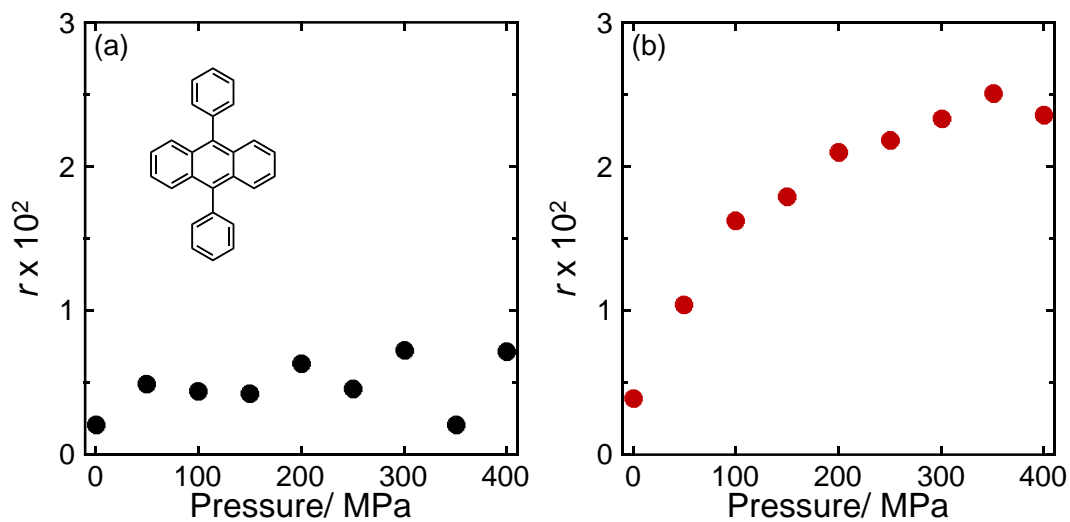


図 2-16 (a) 圧力に対する標準色素(9,10-diphenylanthracene)クロロホルム/MCH(1:9)溶液の蛍光異方性 r のプロット $[9,10\text{-diphenylanthracene}] = 7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ (b) 圧力に対する (R)-3 クロロホルム/MCH(1:9)溶液の蛍光異方性 r のプロット $[(R)-3] = 7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$

2-5 結合定数の圧力依存性

最後に見かけの結合定数(K_a)の圧力依存性を見積もった。(R)-1 ホストナノファイバーのゲスト(S)-3 添加による蛍光消光を Stern-Volmer の関係式 2-3 によって解析した(図 2-17)。

$$\frac{I_{\text{NDI},0}}{I_{\text{NDI}}} = 1 + K_s [(S)\text{-}3] \cdots 2-3$$

ここで、 I_{NDI} は 480 nm の NDI の蛍光強度であり、 $I_{\text{NDI},0}$ は(S)-3 非存在下の I_{NDI} 、 K_s は Stern-Volmer 定数である。またこの解析では、ホストである(R)-1 ナノファイバーは強固な高分子蛍光体であると仮定した。(R)-1 の蛍光消光が基底状態でのゲスト(S)-3 の静的結合によって引き起こされることを考えると、Stern-Volmer 定数(K_s)は、蛍光体と消光剤の間の結合定数(K_a)とみなすことが出来る³⁵。

20 mol%の(S)-3($6.0 \times 10^{-6} \text{M}$)を添加しても 350 MPa を超えると(R)-1 発光の消光が起こらなかったため、それ以上の圧力では K_a の見積もりは困難であった。常圧での見かけの K_a 値は $4.8 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ であり、(S)-3 の自己会合定数($\sim 10^5 \text{M}^{-1}$)より大きい³⁶。50 MPa では $4.9 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ とわずかに増加し、その後減少を続け 300 MPa では $1.6 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ となった。このように、静水圧はホスト-ゲスト系の結合定数を劇的に(0.1 MPa から 300 MPa の間で 30 倍)制御することがわかった。

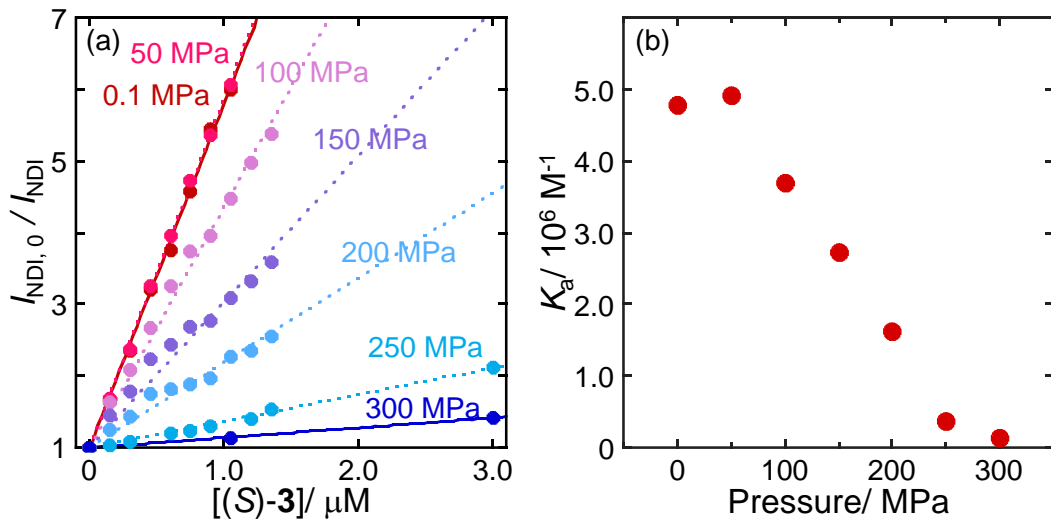


図 2-17 (a) (R)-1-(S)-3 ホスト-ゲスト系の様々な圧力における Stern-Volmer プロット、(b) 圧力に対する K_a のプロット

単純なホスト-ゲスト系であれば、加圧によって結合定数が単調に変化し、van't Hoffの式によって正または負の体積変化(ΔV°)が得られるはずである⁵。しかし、ゲスト結合時の見かけの体積変化は0.1-50 MPaと50-250 MPaの範囲でそれぞれ-1.0 mL mol⁻¹から+27 mL mol⁻¹に変化すると見積もられた。このような2段階の変化は、リボフラビン結合タンパク質(RBP)-フラビンモノヌクレオチド(FMN)複合体などのいくつかのタンパク質-基質複合体でも観測された^{1,37}。FMNの結合は、まず低圧域(100 MPaまで)で促進され、さらに加圧するとRBPが変性し、FMNが放出される³⁷。今回のケースでも同様の2段階の変化が考えられる。ゲストのホストナノファイバーへの結合は、NDI誘導体**1**の集合時に形成された結合ポケットとゲスト**3**のPDIユニット間の π - π 相互作用に基づく。加圧によって π - π 相互作用が強化されたため^{1,4,12-16}、**3**の結合は促進される。これが結合定数のわずかな増加、異方性 r の維持、50 MPa以下での負の ΔV_{obs} の一因と考えられる(図2-18)。一方、**1**のナノファイバーは、NDIユニット間に働く弱い π - π 相互作用と、主にはアミド基を介した水素結合によって形成されている^{27,28,33,38}。負の ΔV を持つ水素結合^{12-16,39-41}と π - π 相互作用^{1,4,12-16}は、加圧により強化され、**1**のホモ会合と**1**と**2**の共集合を促進する。そのため、**1**と**2**の共集合は加圧による影響をほとんど受けなかった(図2-12)。さらに、蛍光偏光解消実験から示唆されるように、 π - π 相互作用に基づく**3**のホモ会合も加圧によって強化される可能性がある。水素結合が強化されることにより、**1**のホモ会合におけるNDI間の距離が縮まり、NDI間の π - π 相互作用の強化が起こる。その結果、**1**と**3**のヘテロ会合における π - π 相互作用を上回り、**1**のホモ会合における分子間パッキングの強化によって結合ポケットを圧縮する。**1**のホモ会合体における発色団間の相互作用の強化とNDIユニットのパッキング変化は、吸収スペクトルの変化から示唆された(図2-6a)。50 MPa以上でのゲスト結合時の正の体積変化は、ゲスト放出時の負の体積変化と考えることが出来る。ゲスト**3**のホモ会合の形成と、よりコンパクトなゲストフリーの**1**の集合体への変化は、系の体積変化が負であることと矛盾しない(図2-18、-27 mL mol⁻¹)。このように、ホスト-ゲスト相互作用と**1**(および**3**)にホモ会合に対する加圧効果によって、タンパク質のような圧力依存的なゲストの結合-解離挙動がもたらされる。一連のゲストの結合-解離挙動は、温度依存のエネルギー移動挙動によって再現された。20 °Cから温度を下げると、(S)-**3**の増感蛍光が減少し、(R)-**1**の蛍光が回復した(図2-19)。溶液の冷却により、**1**のホモ会合が強化され、ゲストである**3**が放出されたものと考えられる。一方、(S)-**3**の増感蛍光の減少は、(R)-**1**の自己組織構造が維持される30 °C以上の加熱でも観測された(図2-20)。この結果は、圧力実験からも示唆されるように、(R)-**1**のホモ会合よりもホスト-ゲスト間のヘテロ会合の相互作用の方が弱いことを示唆している。

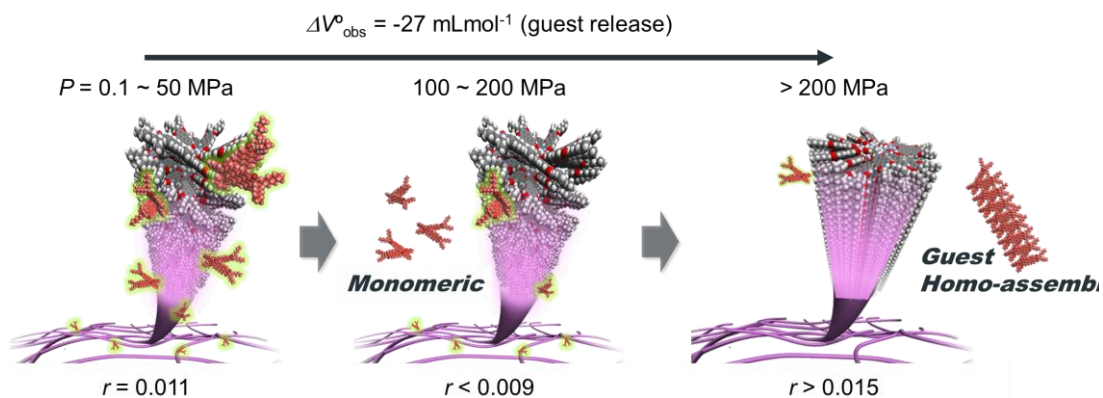


図 2-18 (R)-1 ホストナノファイバーと(S)-3 ゲスト間の圧力依存的なゲスト結合-解離挙動の模式図

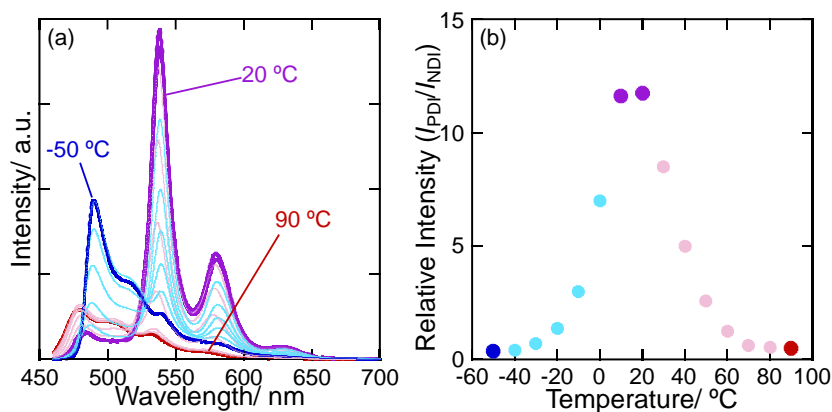


図 2-19 (a) 2.5 mol%の(S)-3 を添加した(R)-1 クロロホルム/MCH(1:9)溶液の温度変化に伴う蛍光スペクトル変化[(R)-1] = $3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, [(S)-3] = $7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ nm}$ (b) 温度に対する相対発光強度($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$)のプロット

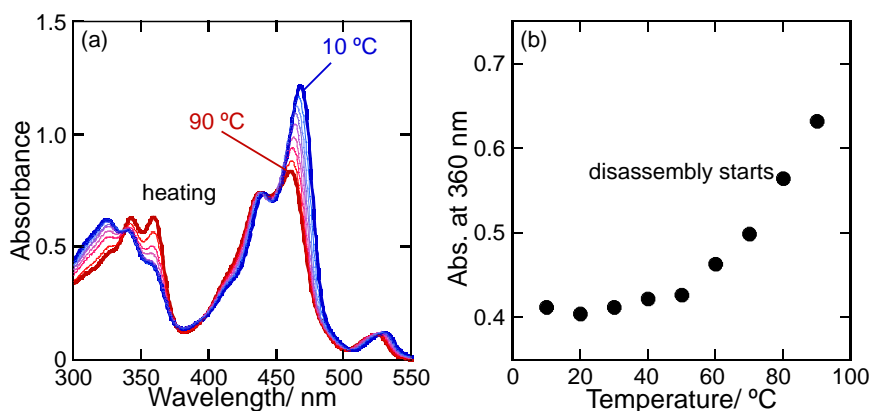


図 2-20 2.5 mol%の(S)-3 を添加した(R)-1 のクロロホルム/MCH(1:9)溶液の温度変化に伴う吸収スペクトルの変化[(R)-1] = $3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, [(S)-3] = $7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ (b) 温度に対する 360 nm における吸光度のプロット

2-6 結論

本章では、超分子ポリマーがタンパク質のような圧力に依存したゲスト結合-解離挙動を示すことを実証した。形状認識に基づくゲスト結合と結合ポケットでの π - π 相互作用が、このゲスト結合-解離挙動の調整を可能にした。一方で水素結合に基づく共集合体ペア((S)-1 と (S)-2 のペア)ではこのような挙動は見られなかった。静水圧は均一かつ等方的な応力であるが、方向性のある水素結合の強化に変換され、超分子内の分子パッキングの異方性につながるということがわかった。

参考文献

- 1 K. Heremans, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1982, **11**, 1.
- 2 R. A. Laskowski, N. M. Luscombe, M. B. Swindells and J. M. Thornton, *Protein Sci.*, 1996, **5**, 2438.
- 3 M. Gross and R. Jaenicke, *Eur. J. Biochem.*, 1994, **221**, 617.
- 4 G. Weber, F. Tanaka, B. Y. Okamoto and H. G. Drickamer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1974, **71**, 1264.
- 5 R. K. Williams, *J. Phys. Chem.*, 1981, **85**, 1795.
- 6 M. Okamoto, F. Tanaka and H. Teranishi, *J. Phys. Chem.*, 1986, **90**, 1055.
- 7 P. M. Torgerson, H. G. Drickamer and G. Weber, *Biochemistry*, 1979, **18**, 3079.
- 8 A. Abou-Hamdan, P. Bugnon, C. Saudan, P. G. Lye and A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 592.
- 9 B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue and T. Bach, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 2179.
- 10 C. Yang, A. Nakamura, G. Fukuhara, Y. Origane, T. Mori, T. Wada and Y. Inoue, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 3126.
- 11 A. J.-L. Ayitou, G. Fukuhara, E. Kumarasamy, Y. Inoue and J. Sivaguru, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 4327.
- 12 B. Neumann and P. Pollmann, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2000, **2**, 4784.
- 13 C. Liu, G. Xiao, M. Yang, B. Zou, Z.-L. Zhang and D.-W. Pang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 1893.
- 14 J. Wang, A. Li, S. Xu, B. Li, C. Song, Y. Geng, N. Chu, J. He and W. Xu, *J. Mater. Chem. C.*, 2018, **6**, 8958.
- 15 Y. Liu, Q. Zheng, B. Zhou, Y. Liu, B. Xu and W. Tian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 15670.
- 16 N. Li, Y. Gu, Y. Chen, L. Zhang, Q. Zheng, T. Geng, L. Wu, L. Jiang, G. Xiao, K. Wang and B. Zou, *J. Phys. Chem. C.*, 2019, **123**, 6763.
- 17 K. Mutoh and J. Abe, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 17537.
- 18 Y. Nagata, R. Takeda and M. Suginome, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 11182.
- 19 Y. Sagara, N. Tamaoki and G. Fukuhara, *ChemPhotoChem*, 2018, **2**, 959.
- 20 T. Kosaka, S. Iwai, G. Fukuhara, Y. Imai and T. Mori, *Chem. Eur. J.*, 2019, **24**, 2011.
- 21 K. Ariga, Y. Terasaka, D. Sakai, H. Tsuji and J. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7835.
- 22 M. Liu, L. Zhang and T. Wang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7304.
- 23 L. Zhang, Q. Jin and M. Liu, *Chem. Asian J.*, 2016, **11**, 2642.
- 24 T. Noguchi, B. Roy, D. Yoshihara, J. Sakamoto, T. Yamamoto and S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 12518.

- 25 T. Ishii, R. Iguchi, E. Snip, M. Ikeda, S. Shinkai, *Langmuir*, 2001, **17**, 5825.
- 26 S. K. Albert, I. Sivakumar, M. Golla, H. V. P. Thelu, N. Krishnan, J. Libin K. L., Ashish and R. Varghese, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 17799.
- 27 R. Sethy, J. Kumar, R. Métivier, M. Louis, K. Nakatani, N. M. T. Mecheri, A. Subhakumari, K. G. Thomas, T. Kawai and T. Nakashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 15053.
- 28 R. Sethy, R. Métivier, A. Brosseau, T. Kawai and T. Nakashima, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 4516.
- 29 N. Mataga, Y. Kaifu and M. Koizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1956, **29**, 465.
- 30 E. Sebastian, A. M. Philip, A. Benny and M. Hariharan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 15696.
- 31 F. Würthner, S. Ahmed, C. Thalacker and T. Debaerdemaeker, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 4742.
- 32 A. Sarkar, S. Dhiman, A. Chalishazar and S. J. George, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 13767.
- 33 J. Kumar, T. Nakashima, H. Tsumatori, M. Mori, M. Naito and T. Kawai, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 14090.
- 34 M. de Loos, J. van Esch, R. M. Kellogg and B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 613.
- 35 J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2nd ed., Kluwer Academic, New York, 1999.
- 36 J. Kumar, H. Tsumatori, J. Yuasa, T. Kawai and T. Nakashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 5943.
- 37 T. M. Li, J. W. Hook, III, H. G. Drickamer and G. Weber, *Biochemistry*, 1976, **15**, 3205.
- 38 K. Hanabusa, M. Yamada, M. Kimura and H. Shirai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1949.
- 39 C. Josefiak and G. M. Schneider, *J. Phys. Chem.*, 1979, **83**, 2126.
- 40 L. J. Root and B. J. Berne, *J. Chem. Phys.*, 1997, **107**, 4350.
- 41 S. Fanetti, M. Citroni, K. Dziubek, M. M. Nobrega and R. Bini, *J. Phys. Condens. Matter*, 2018, **30**, 094001.
- 42 S. M. Morrow, A. J. Bissette and S. P. Fletcher, *Nat. Nanotechnol.*, 2017, **12**, 410.

第3章 超分子ポリマーへのペリレンゲストの結合に関する圧力効果

果

3-1 背景

タンパク質は様々な刺激に応答してその高次構造をわずかに変化させることで、基質との結合などの生体機能を調整している。タンパク質はその表面にあるポケットや溝、クレフトなどの結合部位によって、基質などの小分子と相互作用していると考えられている¹。そのため、これらの結合部位のサイズや体積、形状は、基質やゲスト分子との一次相互作用に重要な役割を果たし、それらは配位子やシグナル伝達物質によってタンパク質が構造変化することで制御される。このような生体の結合部位を模倣する目的で、古くから人工受容体が盛んに開発されてきた^{2,3}。これらの人工受容体は、ゲスト分子を特異的にとらえることが出来るように、結合部位を設計している。その結合能力は、外部からの刺激によって結合部位の形状や性質が変化し、容易に調整することが出来る^{4,5}。このような化学量論的な検出に基づく人工受容体とは異なり、高分子系や自己組織化による分子認識は、ゲスト分子に対する選択性は低いものの、感度が高い⁶⁻¹⁴。ゲスト分子と共集合することでホスト-ゲスト超構造を形成したり⁷⁻¹⁸、集合体上にゲスト結合に適した認識部位を形成していることが多い^{6,15-18}。ゲストの結合は、自己組織化形態、ゲル化能力、光学特性および光学活性の変化を引き起こし、これらは外部刺激によっても調整される。

静水圧は、タンパク質の4次構造を決定する非共有結合相互作用を変化させることが出来るため、タンパク質の構造および基質結合挙動を研究するために利用されてきた力学的刺激の一つである¹⁹⁻²¹。静水圧は、水素結合やイオン結合、 π - π 相互作用、疎水性相互作用などの非共有結合の強さに影響を与える²²⁻²⁶。ダイヤモンドアンビルセルや特注の高圧セル²⁷を用いて静水圧をかけると、分光学的な研究により加圧効果を定量的に調べることが出来る。そのため、静水圧下での集合体の挙動が盛んに研究されている²⁸⁻³⁷。発色団の超分子集合体は、色素集合体を相乗的に構築する水素結合や π - π スタッキングなどの非共有結合ネットワークに対する圧力効果という観点から、特に注目されている。これらの非共有結合の相互作用を調整することで、色素の配列が変化し、著しいスペクトルシフトが生じることがある。

第2章では、図3-1に示す超分子ホスト-ゲスト系で静水圧に依存するゲストの結合-解離挙動を実証した³⁸。本章ではゲスト分子の分子構造を拡張し、**1**のナノファイバーを超分子ホストとした場合の結合能を調べた。さらに、圧力依存性を調べることで、結合部位の大きさ、結合化学量論、ゲスト分子の配置など、ホスト-ゲスト相互作用を明らかにすることを

目的とした。本研究で用いられたホストナノファイバーは、新規に合成された PDI 誘導体 3 種をゲストとして取り込むことに成功した。それら新規に合成された PDI 誘導体は、化合物 **3** の立体的に小さい構造となっており、**3** と比較してホストナノファイバーに多く取り込まれる事がわかった。また、新規 PDI は高圧域でもある程度の結合定数を有している事がわかった。

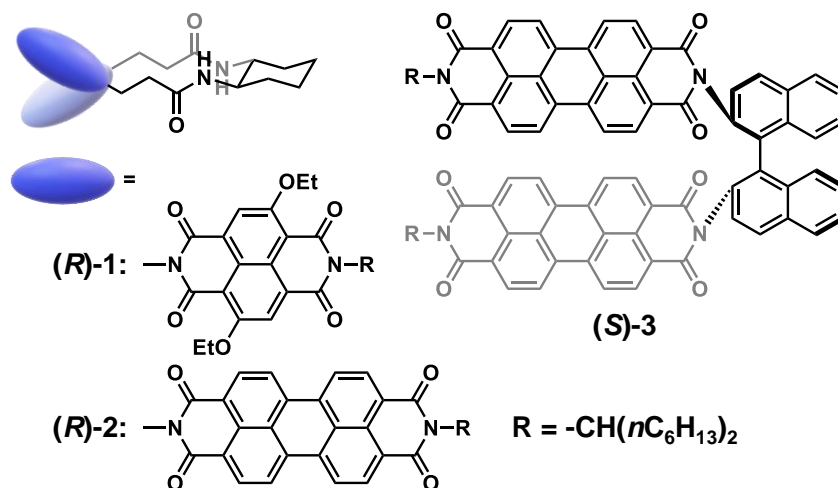


図 3-1 ナノファイバーを形成する(R)-1 およびキラルゲスト分子(R)-2、(S)-3 の構造式

3-2 実験

3-2-1 試薬

化合物 **1** および **3** は第二章で用いた、研究室で合成された試薬を使用した。化合物 **4**, **5,6** および **7** はチャプター3-7の合成項に従って合成したものを使用した。分光測定に用いた溶媒は下記の会社から購入し精製せずに使用した。

クロロホルム(分光溶媒) 富士フイルム和光純薬工業株式会社

メチルシクロヘキサン(分光溶媒) 富士フイルム和光純薬工業株式会社

3-2-2 分析装置

溶液中の吸収スペクトルは、JASCO V-760 および V-670 分光光度計を用いた。蛍光スペクトルは、JASCO FP-8500 分光蛍光光度計を用いた。高圧下での分光測定はすべて、シン・コーポレーションが設計・制作した高圧容器を用いて行った。石英製のセル(4 mm × 4 mm)を Kalrez®チューブに接続し、その中に試料溶液を充填した。このチューブ部分を圧縮することで、加圧時の資料溶液の体積変化を調整する。この Kalrez®チューブを取り付けたインナーセルを、水を満たして静水圧をかけた高圧セル内に設置した。高圧セル内の圧力は、ハンドポンプユニットで調整した。測定はサファイア窓を通して行った。

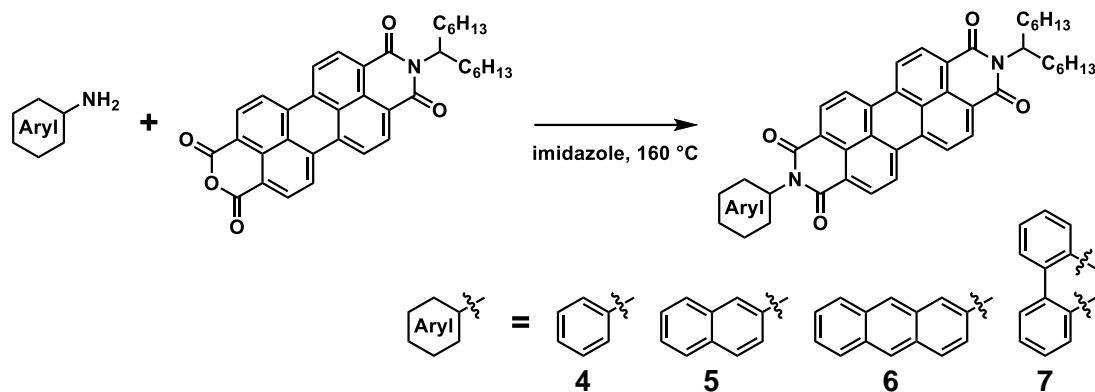
3-2-3 サンプル調製

分光測定に用いたサンプルは、第二章で報告した方法に従って調製した。

1 のクロロホルム溶液にゲストとなる 3, 4, 5, 6 および 7 のクロロホルム溶液を目的の比率となるように混合し、混合溶液をメチルシクロヘキサン(MCH)で希釈する事で、1 の濃度が $3.0 \times 10^{-5} \text{M}$ のクロロホルム/MCH(1:9)溶液とした。この混合溶液を 95 °C で 5 分間加熱し、室温で放冷することでサンプルを調製した。

3-3 PDI 誘導体の合成スキーム

新規 PDI 誘導体はスキーム 3-1 に従って、対応するアリアルアミンとペリレンモノイミド誘導体(PMI)をイミダゾール中で加熱攪拌することで合成した³⁹。これら PDI 誘導体は¹H-および¹³C-NMR、MALDI-TOF-MS によって同定した。



スキーム 3-1 PDI 誘導体の構造と合成スキーム

3-4 ホスト-ゲスト相互作用のゲスト分子構造依存性

まず、(R)-**1** の自己組織化によって形成されたホストナノファイバーの、1 つまたは 2 つのペリレンユニットを持つ 5 種類の分子に対する認識能を評価した。(R)-**1** は、クロロホルム/メチルシクロヘキサン(MCH)混合溶媒中、410 nm の励起でコア置換 NDI ユニットの発光に対応する 480 nm の蛍光バンドを持つナノファイバーを形成することが既に報告されている^{17,18,38}。ペリレンユニットを 1 つ有する PDI 誘導体(Ar-PDI)は(R)-**1** ナノファイバーのゲストとして機能することが分かったが、**7** を添加しても蛍光スペクトルに変化は見られなかった(図 3-2)。**7** は、スキーム 3-1 の PDI 誘導体の中で **3** に最も類似した構造を有しているが、**1** のナノファイバーにゲストとして認識されなかった。これは、ゲスト分子の自己会合の結合定数の違いによって説明できる。今回の溶媒中で、**3** の自己会合定数は $1.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ であるのに対し、**7** は $4.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ と **3** より非常に大きな値を示した。**7** は **1** とのヘテロ会合よりも **7** の自己会合が優先されたと考えられる。

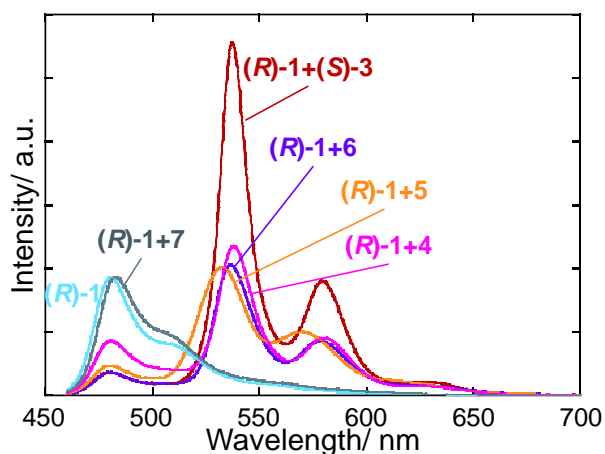


図 3-2 2.5 mol%の(S)-3 および 10.0 mol%の 4, 5, 6 及び 7 を添加した(R)-1 クロロホルム/MCH(1:9)溶液蛍光スペクトル $[(R)-1] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[(S)-3] = 7.5 \times 10^{-7} \text{ M}$, $[4] = 3.0 \times 10^{-6} \text{ M}$, $[5] = 3.0 \times 10^{-6} \text{ M}$, $[6] = 3.0 \times 10^{-6} \text{ M}$, $[7] = 3.0 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ nm}$.

Ar-PDIs を添加することで、(R)-1 の NDI に由来する発光バンドは消光され、540 nm に PDI 由来の新たな発光帯が観測された(図 3-2)。410 nm の直接励起では、これらの PDI 誘導体にこのような強い増感蛍光は見られなかったため、ペリレンユニットの発光は 1 のホストナノファイバーからのエネルギー移動によるものと考えられる。時間分解蛍光寿命測定から、(R)-1 ホストナノファイバーのみの 480 nm での蛍光寿命は $\langle\tau\rangle = 2.02 \text{ ns}$ とわかった。Ar-PDIs をゲスト分子として添加することで、(R)-1 の 480 nm における蛍光寿命は著しく低下し、540 nm に $\langle\tau\rangle_{\text{rise}} = 0.3\text{-}0.4 \text{ ns}$ の立ち上がり成分が観測された(図 3-3 および表 3-1)。したがってこの蛍光減衰の変化によって、フェルスター共鳴エネルギー移動(FRET)が、(R)-1 ナノファイバーからナノファイバー上に結合した PDI 誘導体に起っていることが明らかになった。

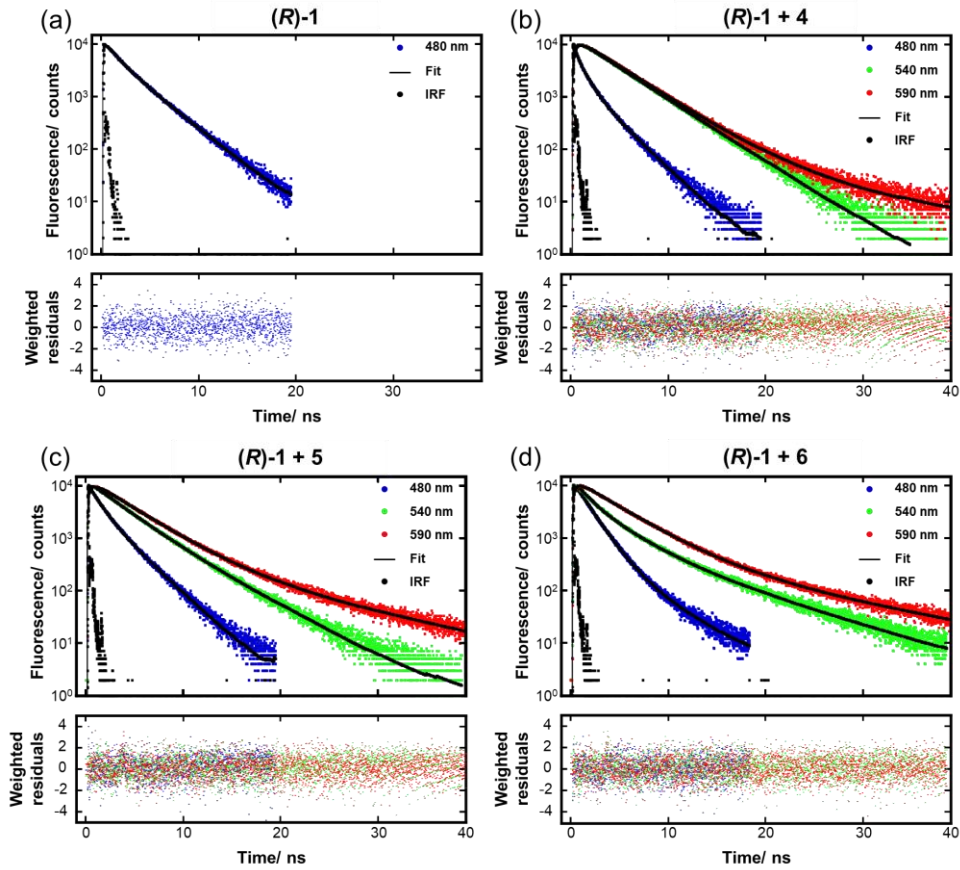


図 3-3 (a) MCH/クロロホルム(9:1)の(R)-1 溶液および(b) 10.0 mol%の **4** を添加した溶液、(c) 10.0 mol%の **5** を添加した溶液、(d) 10.0 mol%の **6** を添加した溶液の蛍光寿命 [(R)-1] = 3.0×10^{-5} M, [(S)-3] = 7.5×10^{-7} M, [4] = 3.0×10^{-6} M, [5] = 3.0×10^{-6} M, [6] = 3.0×10^{-6} M, [7] = 3.0×10^{-6} M, $\lambda_{\text{ex}} = 410$ nm.

Sample	Excitation wavelength (nm)	Emission wavelength (nm)	Averaged decay-time ^[a] $\langle \tau \rangle$ (ns)
(R)-1	430	480	$\langle \tau \rangle = 2.02$
(R)-1 + 4	430	480	$\langle \tau \rangle = 0.83$
	430	540	$\langle \tau \rangle_{\text{decay}} = 3.81$ $\langle \tau \rangle_{\text{rise}} = 0.37$
(R)-1 + 5	430	480	$\langle \tau \rangle = 1.33$
	430	540	$\langle \tau \rangle_{\text{decay}} = 3.99$ $\langle \tau \rangle_{\text{rise}} = 0.43$
(R)-1 + 6	430	480	$\langle \tau \rangle = 1.49$
	430	540	$\langle \tau \rangle_{\text{decay}} = 4.26$ $\langle \tau \rangle_{\text{rise}} = 0.31$

表 3-1 蛍光寿命プロット(図 3-2)の解析結果

(R)-1 ホストナノファイバーと PDI 誘導体の結合を Stern-Volmer の関係式 3-1 から評価した。

$$\frac{I_{\text{NDI},0}}{I_{\text{NDI}}} = 1 + K_s [(S)-3] \cdots 3-1$$

ここで、 I_{NDI} は 480 nm の NDI の蛍光強度であり、 $I_{\text{NDI},0}$ は (S)-3 非存在下の I_{NDI} 、 K_s は Stern-Volmer 定数である。またこの解析では、ホストである (R)-1 ナノファイバーは強固な高分子蛍光体であると仮定した。(R)-1 の蛍光消光が基底状態でのゲストの静的結合によって引き起こされることを考えると、Stern-Volmer 定数(K_s)は、蛍光体と消光剤の間の結合定数(K_a)とみなすことが出来る³⁸。

Stern-Volmer の関係式から見積もられた結合定数 (K_a)は、PDI 誘導体の構造に明らかに依存していた。具体的には、イミド部分に連結されたアリールユニット (Ar グループ) が拡張されることで、ホストナノファイバーへの結合定数が大きくなった。 K_a は 4、5、6 の順に 0.30 、 0.78 、 $1.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ と見積もられた(図 3-4)。ただし、これは (S)-3 との値($4.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) よりも明らかに小さい。この結合定数の違いは、(R)-1 のナノファイバーによるゲスト分子の認識が、1 の NDI ユニットとゲスト分子のアリールユニットとの間に働く π - π スタッキングを主な駆動力としていることを強く支持する。

また、PDI の両端にアルキル基($\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})_2$)が連結された分子は、ゲストとして働かない^{17,18}。このこともホストナノファイバーはゲスト分子のアリールユニットとの π - π スタッキングを駆動力としていることを支持している。

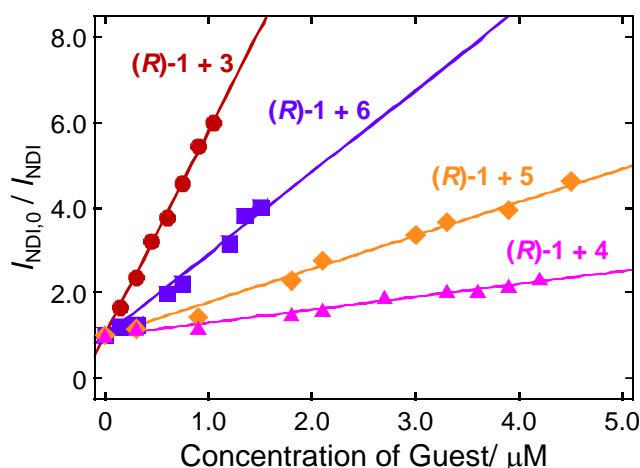


図 3-4 (R)-1-PDI 誘導体ホスト-ゲスト系の Stern-Volmer プロット

3-5 ホスト-ゲスト相互作用の圧力依存性

次に、(R)-1 と 3 つの Ar-PDI 間のホスト-ゲストシステムに、400 MPa までの静水圧をかけて蛍光スペクトルの評価を行った。図 3-5 は、ホストとそれぞれのゲストの組み合わせに対する K_a の圧力依存性を示している。400 MPa までの静水圧を印加することで、結合定数 K_a は最初増加し、その後減少した。静水圧は、結合サイトの圧縮をもたらし、ゲスト分子とのより強固な結合と、次いで放出につながる。初期の K_a の増加は、加圧により、ホスト分子の NDI ユニットとゲスト分子の PDI ユニット間の π - π 相互作用が強化されることに起因する。その後続く結合定数の減少は、加圧による水素結合と π - π 相互作用の強化によって (R)-1 のホモ会合が促進され結合サイトの圧縮、 π - π 相互作用の強化によるゲスト分子のホモ会合に起因している。興味深いことに、Ar-PDIs は (S)-3 の時 (50 MPa) とは異なり 100 MPa で K_a が最大値を取った。さらに、5 および 6 は、250 MPa を超えると (S)-2 よりも高い K_a を示した。この Ar-PDIs と (S)-3 の違いは、ゲスト分子のサイズと自己組織化能力の違いによって説明できる。より立体的に嵩高いゲスト分子である (S)-3 は Ar-PDIs と比較して、高圧域 (>50 MPa) での結合サイトの圧縮の影響をより強く受ける。さらに、(S)-3 は今回の溶媒系で $1.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ の自己会合定数を与えるが、ほかの Ar-PDIs は自己会合が起こらなかった。これらによって、より高い圧力域での結合定数の違いを示したと考えられる。

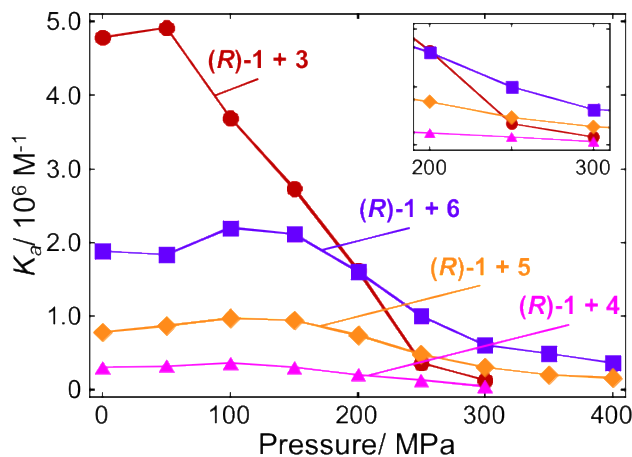


図 3-5 (R)-1-PDI 誘導体ホスト-ゲスト系の Stern-Volmer プロット 挿入図: 200-300 MPa の拡大図

ナノファイバーの蛍光クエンチは、ゲスト分子の濃度を増加させることで起こる。蛍光クエンチはナノファイバー内のエネルギー移動に続くホストからゲストへのエネルギー移動によっておこるため、直接クエンチの飽和を結合の飽和と考えることはできない。しかし、ゲスト分子ごとのクエンチの飽和濃度を比較することは、ナノファイバー上に結合するゲスト分子の化学量論比を考えるうえで有用である。そこで、常圧でのそれぞれのクエンチの飽和濃度を比較すると、(S)-**3** で 3.0 mol%, **6** で 10.0 mol%, **5** と **4** で 12.0 mol% となった(図 3-6)。ホストナノファイバーの結合ポケットは、PDI ユニットが 2 つ連結した (S)-**3** が結合できるため、**Ar-PDI**s は 2 つ結合できる大きさの空間があると考えられる。そのため、PDI を 2 つ有する (S)-**3** よりも **Ar-PDI**s が、ナノファイバーに対して多く結合したと示唆される。

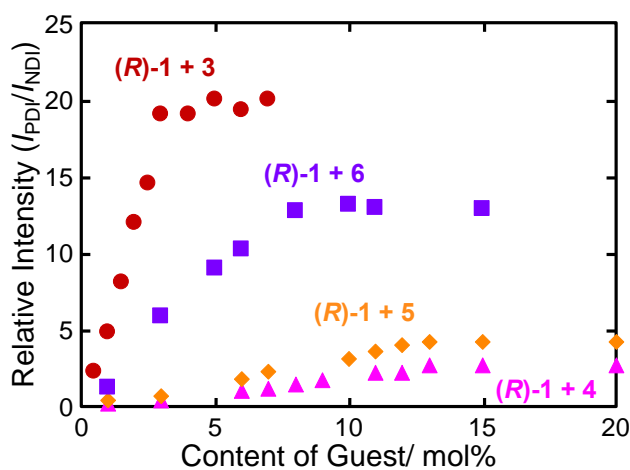


図 3-6 各 PDI 誘導体に対する相対発光強度($I_{\text{PDI}}/I_{\text{NDI}}$)のプロット

より詳細にゲスト分子結合の化学量論比を議論するために、ヒルの式 3-2 から評価した。

$$\log\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = n \log[C_{\text{guest}}] + n \log K_A \cdots 3-2$$

$$Y = \frac{I}{I_{\text{max}}}, \quad I = I_{\text{max}} - I_{\text{NDI}} \cdots 3-3$$

ここで、 Y はゲストが結合することでクエンチされたホストナノファイバーの割合であり式 3-2 から求めた。また、 K_A は結合定数、 C_{guest} は添加したゲスト分子の濃度、 n はヒル係数、 I_{max} はゲストが結合していないときの NDI の蛍光強度、 I_{NDI} はゲストが結合した時の NDI の蛍光強度を表す。ヒル係数 n は、リガンドが結合しているものと解離しているものを区別して検出できるとき、リガンドの結合前後のリガンド結合数の差と考えることができる⁴⁰。そのため、ヒル係数 n は協同性のみではなくホストナノファイバーの消光されている部分に結合しているゲスト分子の数とみなすことができる。ヒル係数を圧力に対してプロットしたものが図 3-7 になる。常圧では(S)-3 のヒル係数は $n_{(S)-3} = 1.7$ となった。それに対して、常圧での Ar-PDI のヒル係数はそれぞれ、6 が $n_6 = 2.0$ 、5 が $n_5 = 1.8$ 、4 が $n_4 = 1.9$ となり(S)-3 よりもわずかに大きい結果となった。これらの結果から、ナノファイバーに対して、常圧では Ar-PDI のほうがより多く結合しているといえる。これは、先ほどのクエンチ飽和濃度の差から示唆された結果を支持している。また、加圧に対する挙動は(S)-3 と Ar-PDI s では大きく異なった。(S)-3 のヒル係数は、加圧に伴い減少していき 250 MPa では $n_{(S)-3} = 1.2$ まで減少した(図 3-7 赤線)。それに対して、Ar-PDI s のヒル係数は加圧してもほとんど変化せず 250 MPa ではそれぞれ $n_6 = 1.9$ 、 $n_5 = 1.9$ 、 $n_4 = 1.7$ であり、400 MPa においては、 $n_6 = 2.1$ 、 $n_5 = 1.8$ となった。つまり、Ar-PDI s は結合する際の協同性が圧力に依存しないことが示唆された。

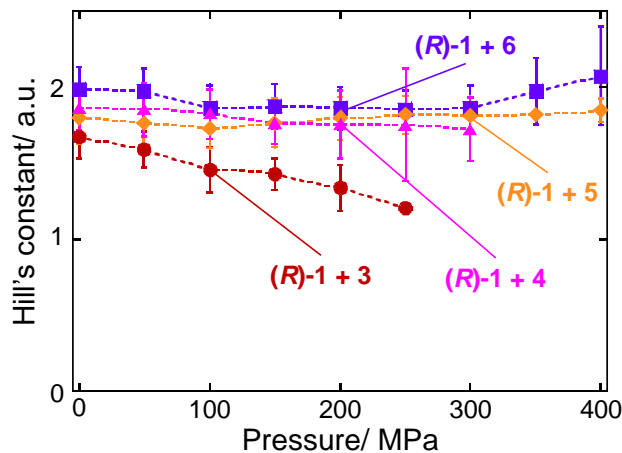


図 3-7 圧力に対する各 PDI 誘導体のヒル係数のプロット

今回、1つのホストナノファイバーに対して複数のゲスト分子が結合していると考えられる。そのため、すべての系にみられるヒル係数の示す正の協同性は、多段階目のゲスト結合がその前段階の結合によって促進されていると考えることができる。本システムでは、常圧よりも 50 MPa や 100 MPa の加圧条件下での結合定数が大きい。すなわち、常圧ではゲスト結合の際にゲスト結合ポケットに少し空間が空いていると考えられ、ゲスト結合によってナノファイバーのパッキングがより密になることで系の体積が減少すると考えられる。その結合サイトの圧縮は隣り合う(R)-1 ユニット間に伝搬していき、より大きく広がった結合ポケットが生じる。この新たに広がってできた結合ポケットに対して、次のゲスト分子が結合する。これが正の協同性に表れていると考えられる。

これらの結果から、次のようなスキームを考えた。

まず、50 MPa 以下では、結合ポケットは十分な大きさを有しており、(S)-3 および Ar-PDI s の両方が結合できる。(S)-3 と Ar-PDI s の分子サイズを考慮すると、この時、Ar-PDI s は1つの結合ポケットに対して2つ結合すると考えられ、これが常圧でのヒル係数の差と 6 の 540 nm に現れた特異的な吸収スペクトルに反映されている(図 3-8)。さらなる加圧で、100 MPa になると、結合ポケットの大きさが、(S)-3 に対しては小さくなり、結合サイトから放出されやすくなることが考えられる。この結合ポケットの圧縮は、シクロヘキサンジアミド骨格の水素結合の強化による1次元方向の圧縮だけでなく、NDI ユニットに連結したバルキーなエトキシ基の立体反発と NDI の π 共役の垂直方向のスタッキングを避ける形で結合ポケットは少しねじれた形で圧縮されると考えられる。250 MPa を超えると、結合ポケットのねじれを伴う圧縮により、(S)-3 に対しては小さな空間となるため、結合定数が著しく小さくなったと考えられる。一方で Ar-PDI s では、2つの PDI ユニット間は共有結合で連結されており、加圧によって小さくなった結合サイトでもその配向を適応される形で結合できる(図 3-9b)。実際、(R)-1 の溶液に 6 を添加した溶液に加圧実験を行ったところ、0.1 MPa では 540 nm の吸収に肩が見られた(図 3-8)。この 540 nm の吸収に見られる肩は、PDI ユニットがねじれたパッキングを取っていることに起因する⁴¹。一方で、250 MPa 以上の圧力域では観測されなかったため、PDI 間の相互作用が小さくなった事が考えられる(図 3-8)。このように、結合ポケットの変形によって PDI の相互作用に変化は生じるものの、結合している分子の数に変化が起らないため、ヒル係数が圧力に対してほとんど変わらない結果となったと考えられる。すなわち、PDI ユニット間の共有結合の有無の違いが、(S)-3 と Ar-PDI s のゲストとしての圧力応答挙動の違いを与えたものと考えられる。

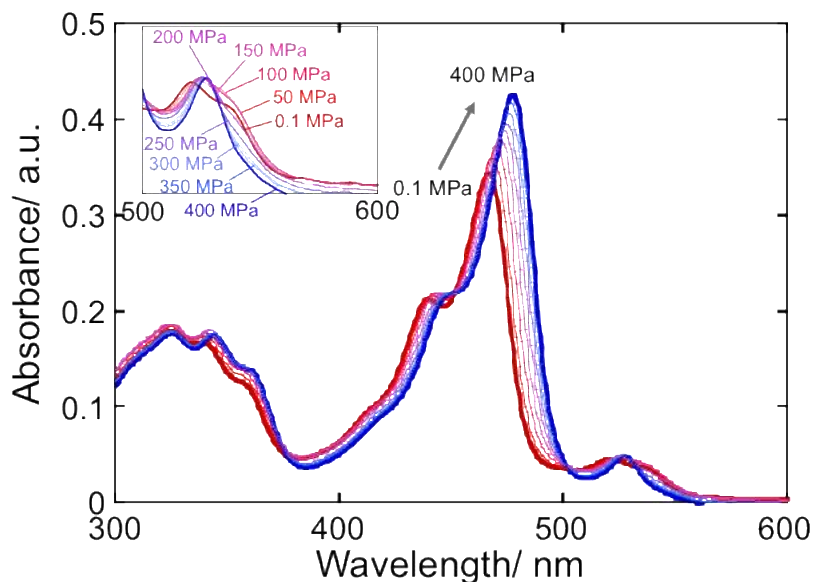


図 3-8 10.0 mol%の **6** を添加した(*R*)-**1** のクロロホルム/MCH(1:9)溶液の加圧時の吸収スペクトル変化[*(R)*-**1**] = 3.0×10^{-5} M, [**6**] = 3.0×10^{-6} M 挿入図: 500-600 nm の拡大図

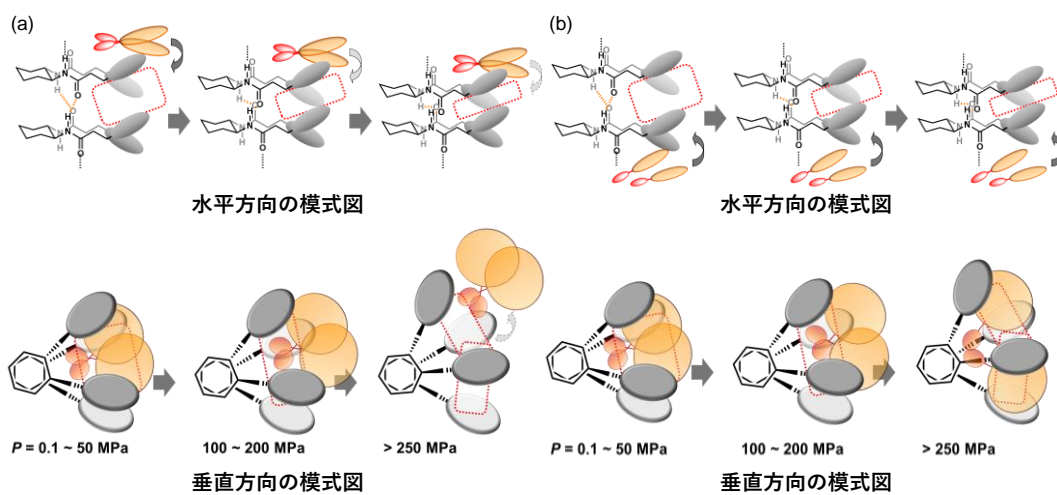


図 3-9 (a) (*R*)-**1** ホストナノファイバーと(*S*)-**3** ゲスト、(b) (*R*)-**1** ホストナノファイバーと Ar-PDI ゲスト間の圧力依存性ゲスト結合-解放挙動を模式的に示したもの

3-6 結論

本章では、ゲスト分子の分子構造を拡張し、**1**の超分子ホストの結合能が、NDIユニットとゲスト分子のアリールユニットとの間に働く π - π スタッキングを主な駆動力としていることを実証した。ゲスト分子**3**と最も類似した構造を持つ**7**は、ホモ会合の会合能力の高さ故にゲスト分子として働かなかったが、部分構造に当たる**Ar-PDI**sは、それぞれゲストとして働いた。超分子ホストの結合ポケットは、PDIダイマーである**3**をゲストとして取り込めるため、**Ar-PDI**sはポケットに**3**と比較して多く取り込まれていることが示唆された。また、**Ar-PDI**sは**3**と比較してPDI間が共有結合でつながっていないため、ねじれを伴う**1**のホストナノファイバーの結合ポケットの圧縮に対応することで、高圧域での会合定数の逆転が起こっていることが示唆された。

3-7 合成項

3-7-1 試薬

試薬は下記の会社から購入し精製せずに使用した。水は脱イオン水を使用した。

7-tridecanone 東京化成工業株式会社
ammonium acetate 富士フイルム和光純薬工業株式会社
sodium cyanoborohydride 富士フイルム和光純薬工業株式会社
imidazole 富士フイルム和光純薬工業株式会社
potassium hydroxide 富士フイルム和光純薬工業株式会社
tert-butyl alcohol 富士フイルム和光純薬工業株式会社
acetic Acid 富士フイルム和光純薬工業株式会社
2-naphthoic acid 東京化成工業株式会社
hydroxylammonium Chloride 富士フイルム和光純薬工業株式会社
polyphosphoric acid 富士フイルム和光純薬工業株式会社
aniline 富士フイルム和光純薬工業株式会社
2-anthrylamine Aldrich Co.
2,2'-biphenyldiamine 東京化成工業株式会社

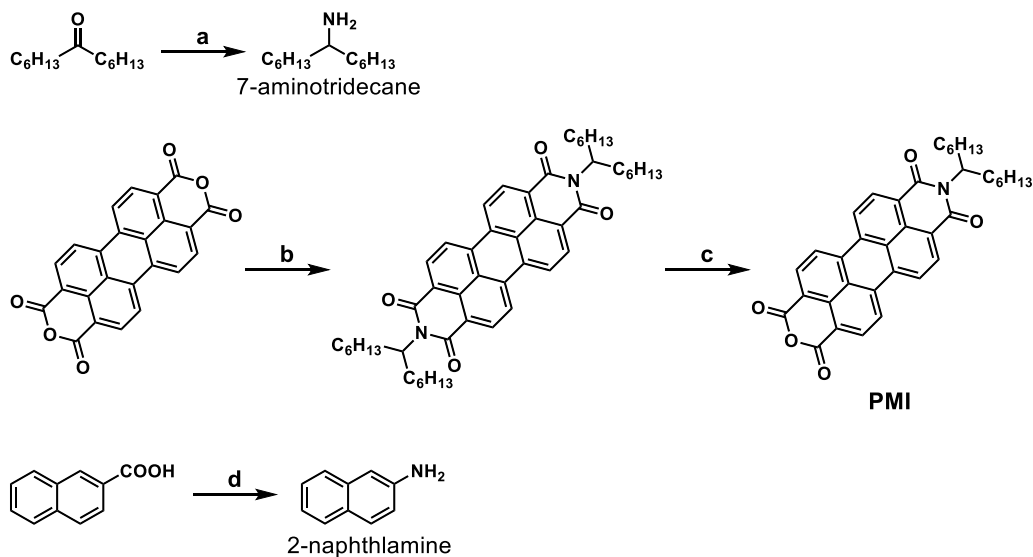
methanol 富士フイルム和光純薬工業株式会社
ethanol 富士フイルム和光純薬工業株式会社
chloroform 富士フイルム和光純薬工業株式会社
methylcyclohexane 富士フイルム和光純薬工業株式会社

3-7-2 分析装置

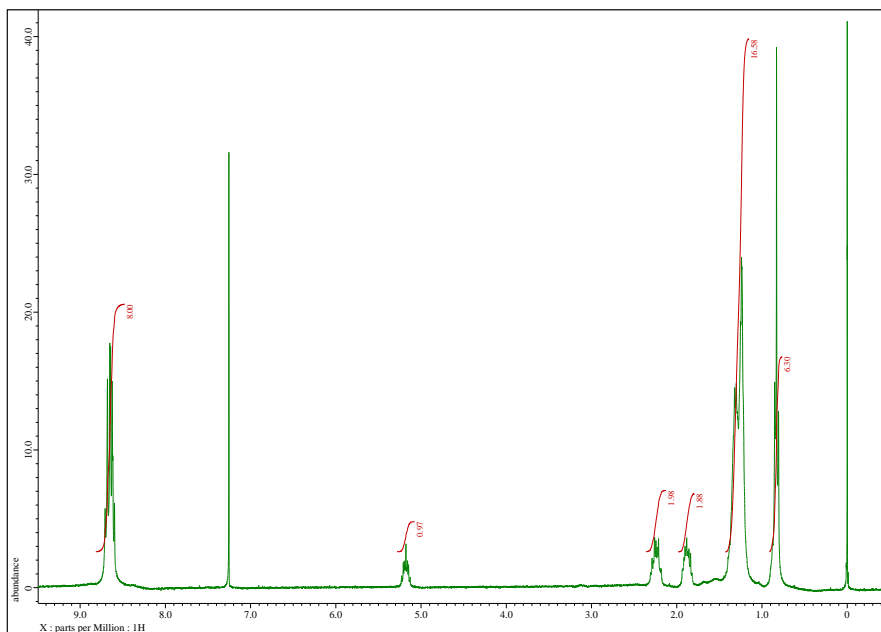
シリカゲルカラムクロマトグラフは関東化学株式会社 silica gel 60 N を用いた。¹H-NMR および ¹³C-NMR スペクトル測定は JEOL AL-300, JNM-ECX400P および JNM-ECX500 を用いて行った。ケミカルシフト値 (δ) は ppm (part per million) を表した。マススペクトル測定は JEOL spiralTOF, JMS-S3000 によって行った。

3-7-3 PMI の合成スキーム

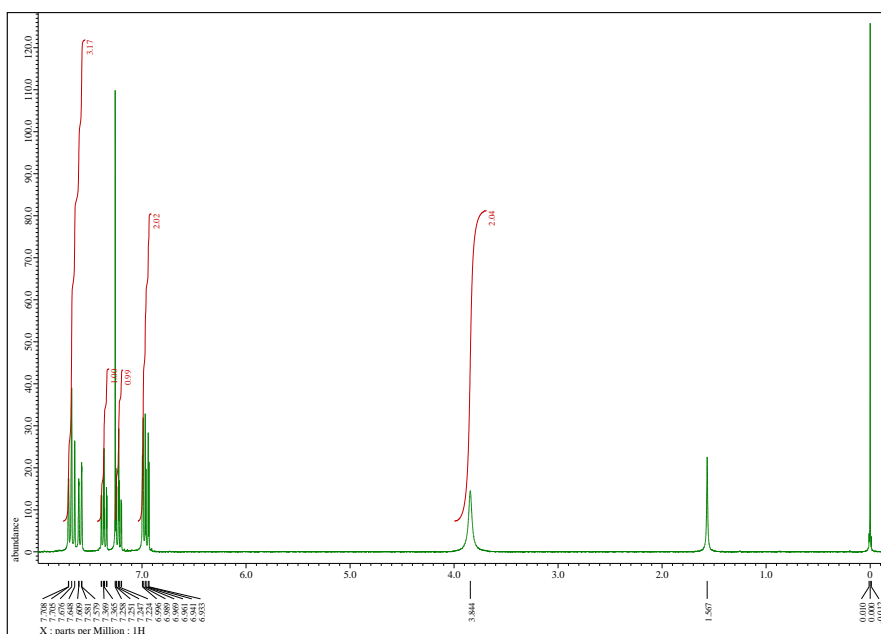
化合物 4, 5, 6 および 7 の前駆体に当たる PMI および 5 の前駆体である 2-naphthylamine は、文献に報告されているスキーム 3-2 に従って合成を行った^{39, 42}。合成された PMI および 2-naphthylamine は ¹H-NMR によって合成を確かめた(図 3-10, 3-11)。



スキーム 3-2 PMI および 2-naphthylamine の合成スキーム (a) NH_4OAc , NaBH_3CN , MeOH , r.t., 48h, 99%, (b) 1. 7-aminotridecane, imidazole, 180°C , 5h, 2. 2M HCl aq. r.t., over night, 99%, (c) 1. KOH , *tert*-BuOH, reflux, 30 min., 2. CH_3COOH , 2M HCl aq., r.t., over night, 68%, (d) HONH_3Cl , polyphosphoric acid, 160°C , 1h, 39%



☒ 3-10 PMI の ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz, 45 °C, TMS)



☒ 3-11 2-naphthylamine の ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz, 25 °C, TMS)

3-7-4 Synthesis of Compound 4

PMI (100 mg, 0.174 mmol) was reacted with aniline (16 mL, 174 mmol) in imidazole (560 mg) at 160 °C for six hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was extracted with chloroform, washed with 1M HCl aq. and brine and dried. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting paste was purified with column chromatography (CHCl₃, silica gel). Obtained in 85% yield as a red powder. The chemical structure was confirmed by mass spectrum, ¹H-NMR and ¹³C-NMR in CDCl₃. **4**: HRMS (MALDI-TOF-MS) (m/z) [M+Na]⁺ calcd. for C₄₃H₄₀N₂O₄Na⁺: 671.2880, found: 671.2876; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, TMS): δ 8.74-8.63 (m, 8H), 7.57 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.36 (dd, 2H), 5.22-5.16 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 16H), 0.83 (t, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, TMS): δ 163.59, 135.24, 134.42, 131.86, 130.00, 129.67, 129.44, 128.87, 128.71, 126.85, 126.58, 123.50, 123.33, 123.09, 54.94, 32.49, 31.79, 29.23, 26.99, 22.60, 14.00.

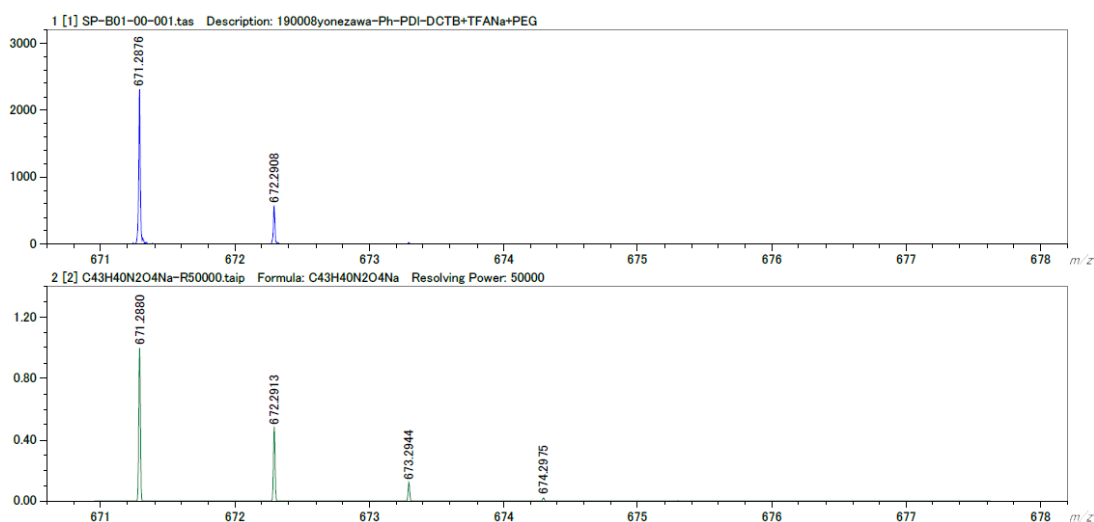


図 3-12 4 の MALDI-MS スペクトル (上) 実測値 (下) 理論値

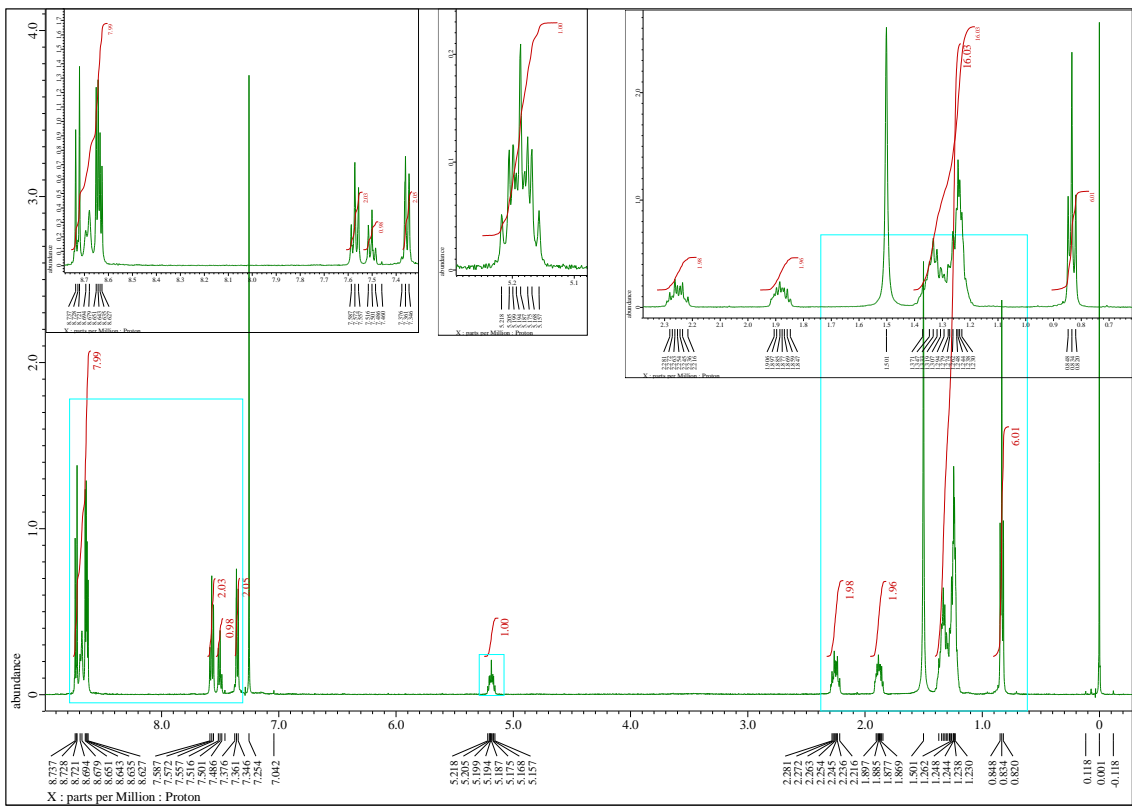


図 3-13 4 の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 45 °C, TMS)

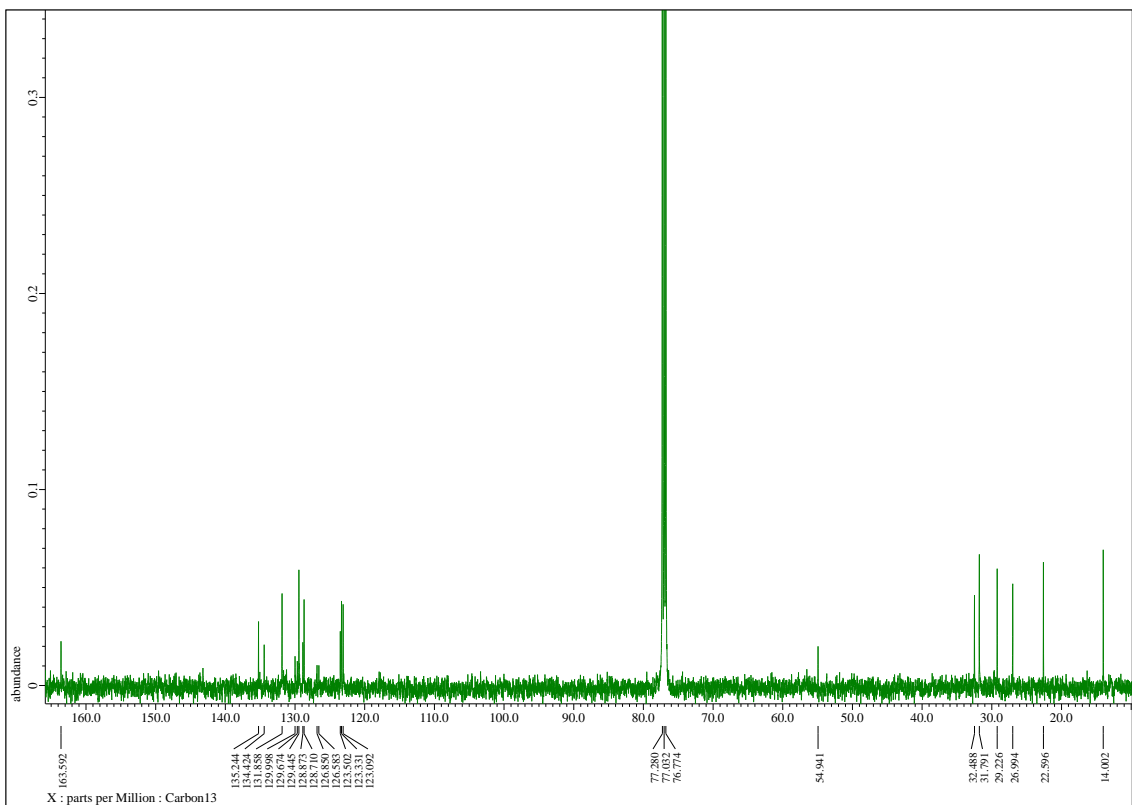


図 3-14 4 の $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 45 °C, TMS)

3-7-5 Synthesis of Compound 5

PMI (100 mg, 0.174 mmol) was reacted with 2-naphthylamine (27.2 mg, 0.174 mmol) in imidazole (3.0 g) at 160 °C for six hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was extracted with chloroform, washed with 1M HCl aq. and brine and dried. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting paste was purified with column chromatography (CHCl₃, silica gel). Obtained in a 75% yield as a red powder. The chemical structure was confirmed by mass spectrum, ¹H-NMR and ¹³C-NMR in CDCl₃. **5**: HRMS (MALDI-TOF-MS) (m/z) [M+Na]⁺ calcd. for C₄₃H₄₀N₂O₄Na⁺: 721.3037, found: 721.3034; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, TMS) δ 8.76-8.62 (m, 8H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (t, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 16H), 0.83 (t, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, TMS) δ 163.76, 135.29, 134.42, 133.76, 133.36, 132.61, 131.91, 130.04, 129.36, 128.32, 127.93, 127.86, 126.85, 126.58, 126.51, 126.16, 123.53, 123.36, 123.12, 54.95, 32.50, 31.79, 29.23, 27.00, 22.60, 14.00.

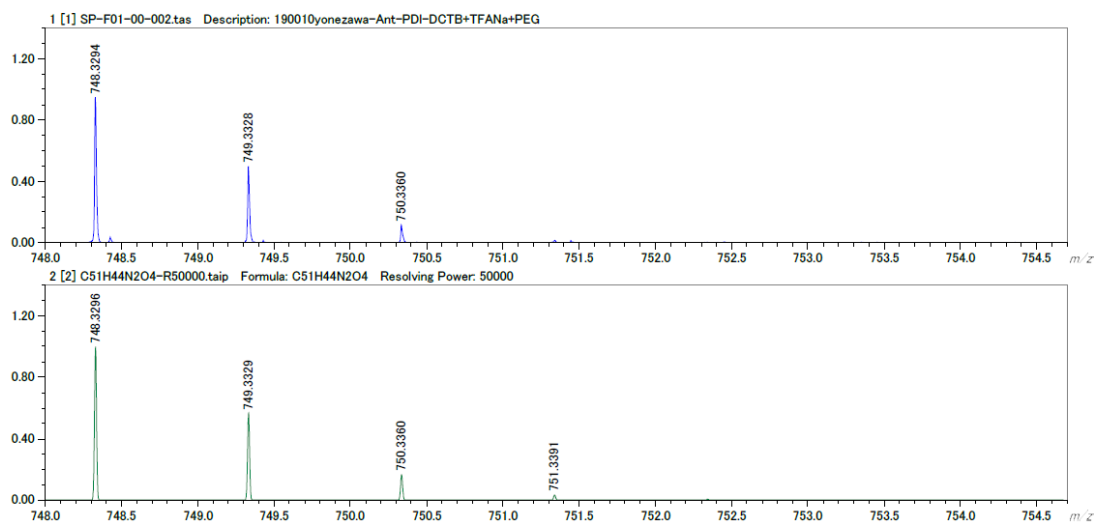


図 3-15 5 の MALDI-MS スペクトル (上) 実測値 (下) 理論値

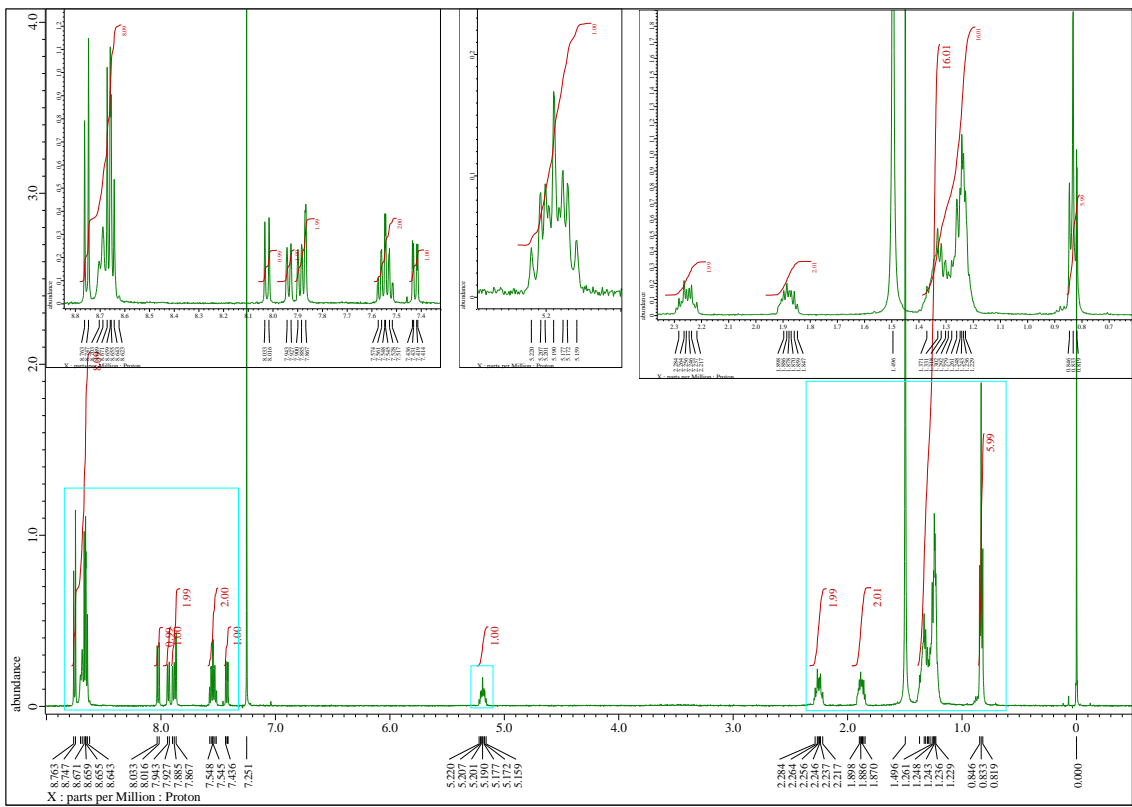


図 3-16 5 の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 45 °C, TMS)

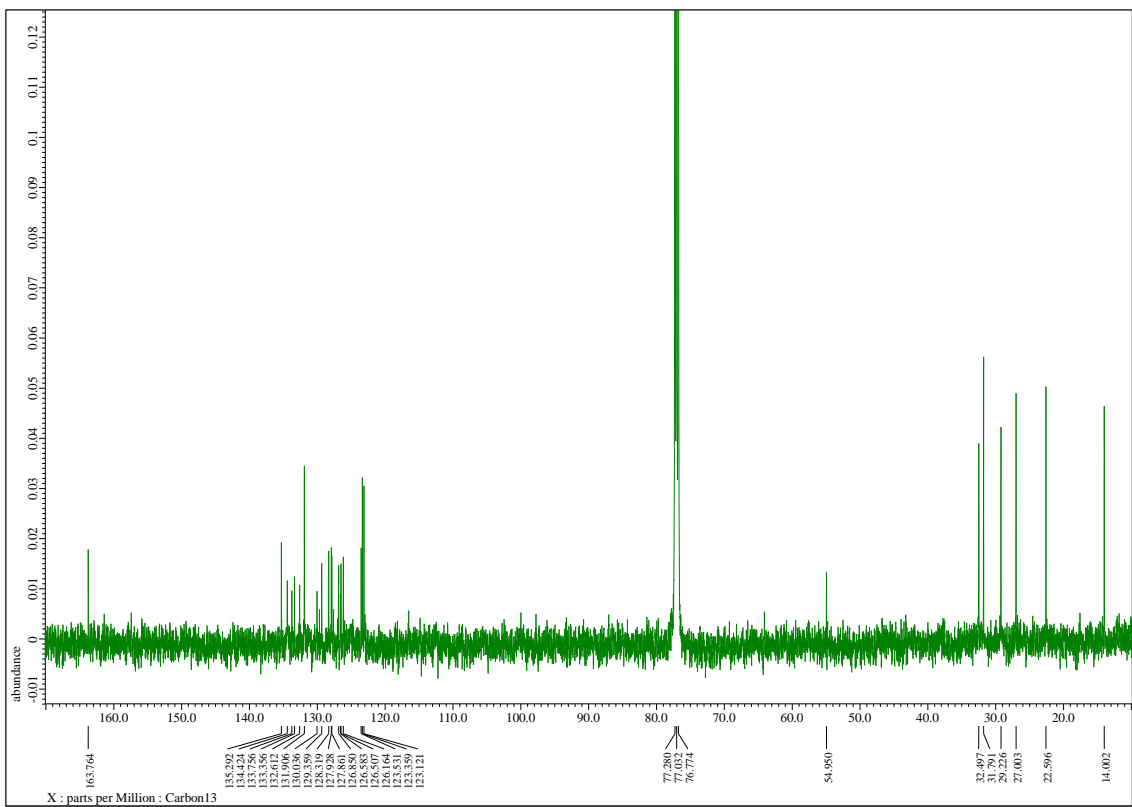


図 3-17 5 の $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 45 °C, TMS)

3-7-6 Synthesis of Compound 6

PMI (100 mg, 0.174 mmol) was reacted with 2-anthrylamine (35.0 mg, 0.174 mmol) in imidazole (3.0 g) at 160 °C for six hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was extracted with chloroform, washed with 1M HCl aq. and brine and dried. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting paste was purified with column chromatography (CHCl₃, silica gel) and a HPLC with a gel-permeation chromatography column (CHCl₃). The product was further purified using HPLC with a normal phase chromatography (CHCl₃). Obtained in a 81% yield as a red powder. The chemical structure was confirmed by mass spectrum and ¹H-NMR in CDCl₃. **6**: HRMS (MALDI-TOF-MS) (m/z) [M]⁺ calcd. for C₄₃H₄₀N₂O₄⁺: 748.3296, found: 748.3294; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, TMS) δ 8.80-8.66 (m, 8H), 8.50 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 5.12-5.27 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.89-1.89 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 16H), 0.85 (t, 6H).

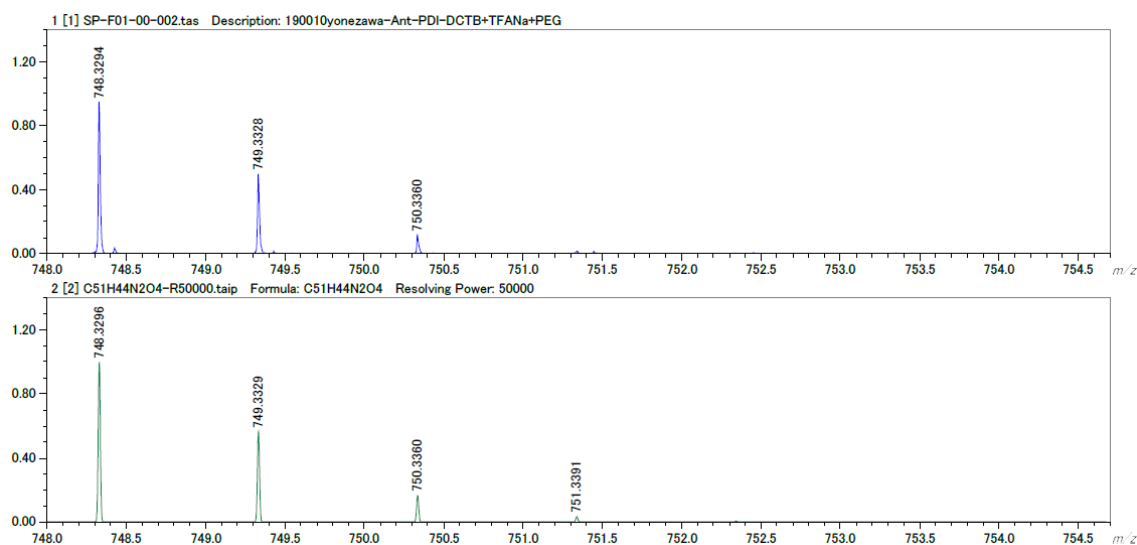


図 3-18 **6** の MALDI-MS スペクトル (上) 実測値 (下) 理論値

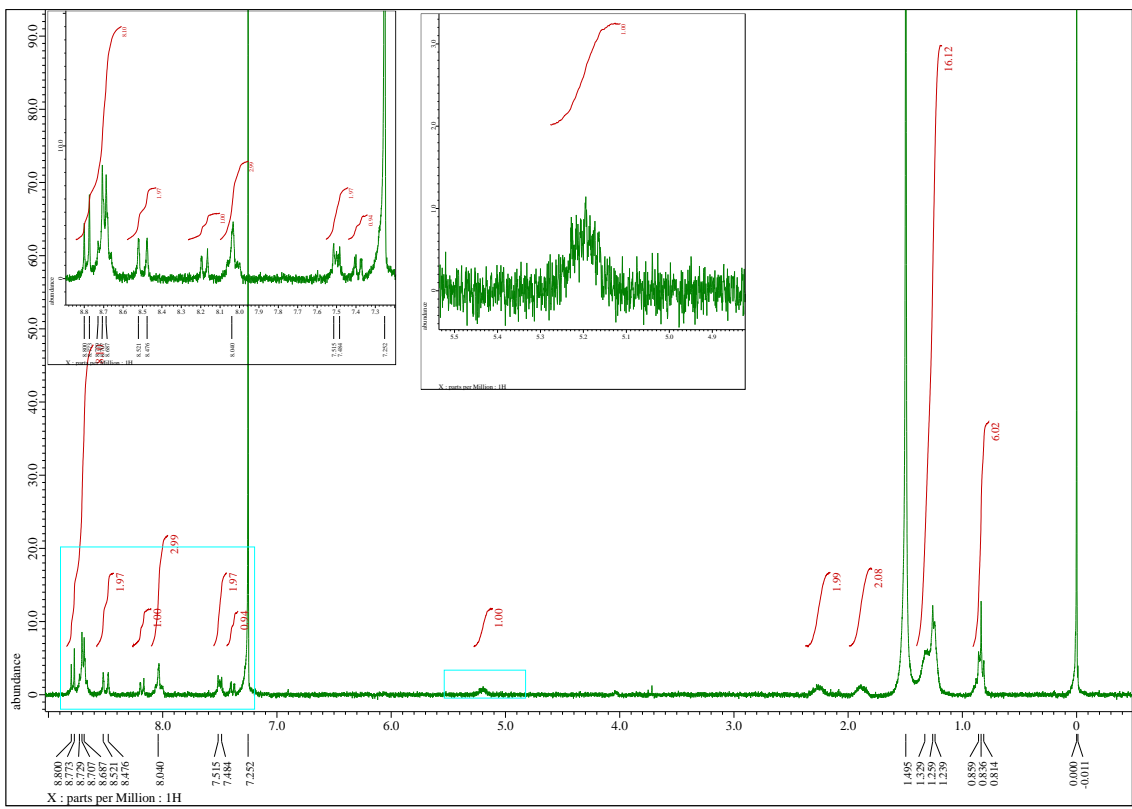


図 3-19 6 の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 45 °C, TMS)

3-7-7 Synthesis of Compound 7

PMI (50.2 mg, 0.087 mmol) was reacted with 2,2'-biphenyldiamine (8.03 mg, 0.044 mmol) in imidazole (293 mg) at 170 °C for 6 hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was extracted with chloroform, washed with 1M HCl aq. and brine and dried. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified with column chromatography (CHCl₃, silica gel) and a recycling preparative HPLC equipped with a gel-permeation chromatography column (CHCl₃). The product was further purified using a HPLC with a normal phase silica gel column (CHCl₃) to give the product as a red powder in 75% yield. The chemical structure was confirmed by mass spectrum and ¹H-NMR and ¹³C-NMR in CDCl₃. **7**: HRMS (MALDI-TOF-MS) (m/z) [M+Na]⁺+calcd. for C₈₆H₇₈N₄O₈Na⁺: 1317.571, found: 1317.571; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, TMS) δ 8.56-8.23 (m, 16H), 7.75 (d, 2H), 7.61 (t, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.20 (d, 2H), 5.25-5.18 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 1.96 (s, 4H), 1.38-1.22 (m, 32H), 0.86 (s, 12H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, TMS) δ 163.97, 162.69, 138.08, 134.76, 134.67, 134.27, 134.19, 133.76, 133.19, 131.54, 130.98, 129.64, 129.29, 129.02, 128.92, 128.51, 126.56, 126.15, 124.24, 123.34, 123.11, 122.87, 122.71, 54.91, 32.54, 31.86, 29.29, 27.12, 22.64, 14.04.

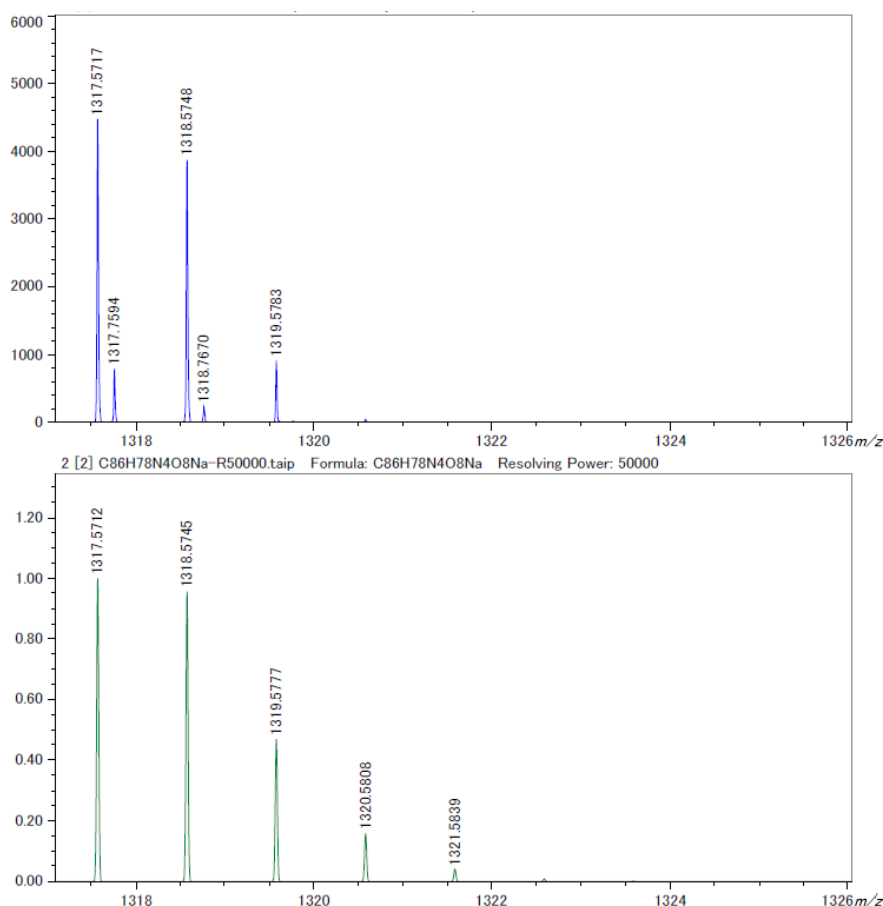


図 3-20 7 の MALDI-MS スペクトル (上) 実測値 (下) 理論値

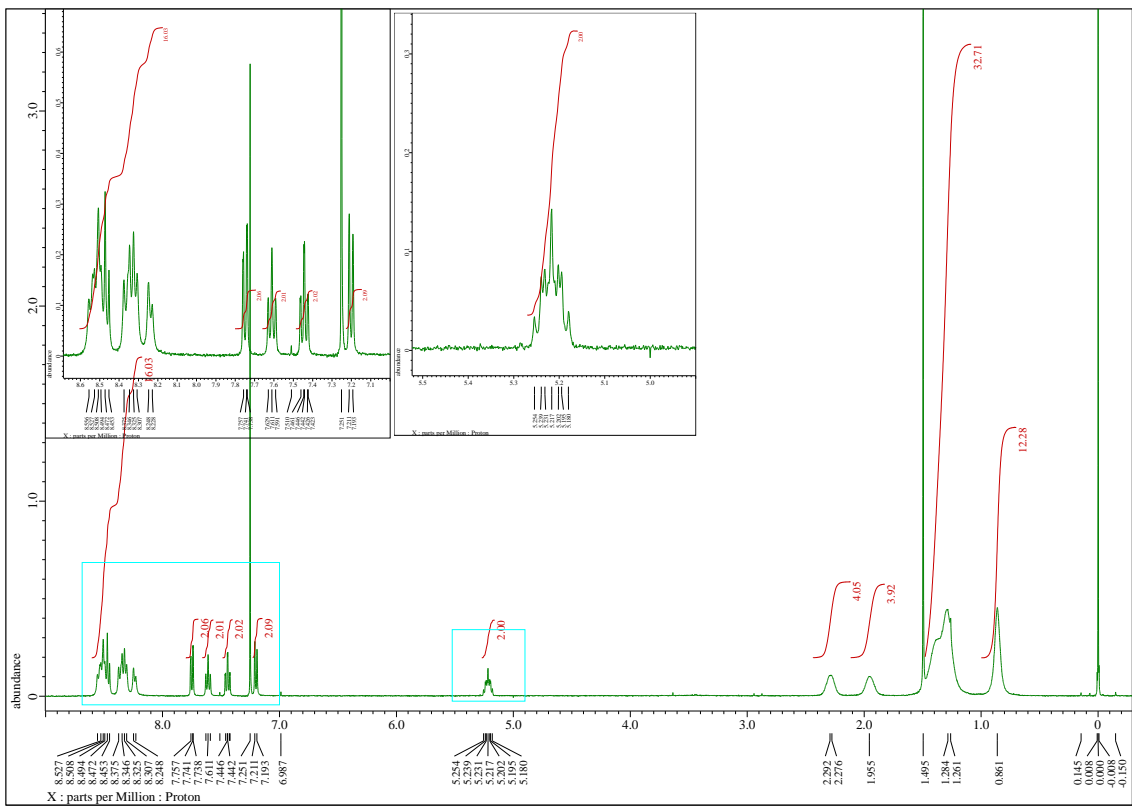


図 3-21 7 の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 45 °C, TMS)

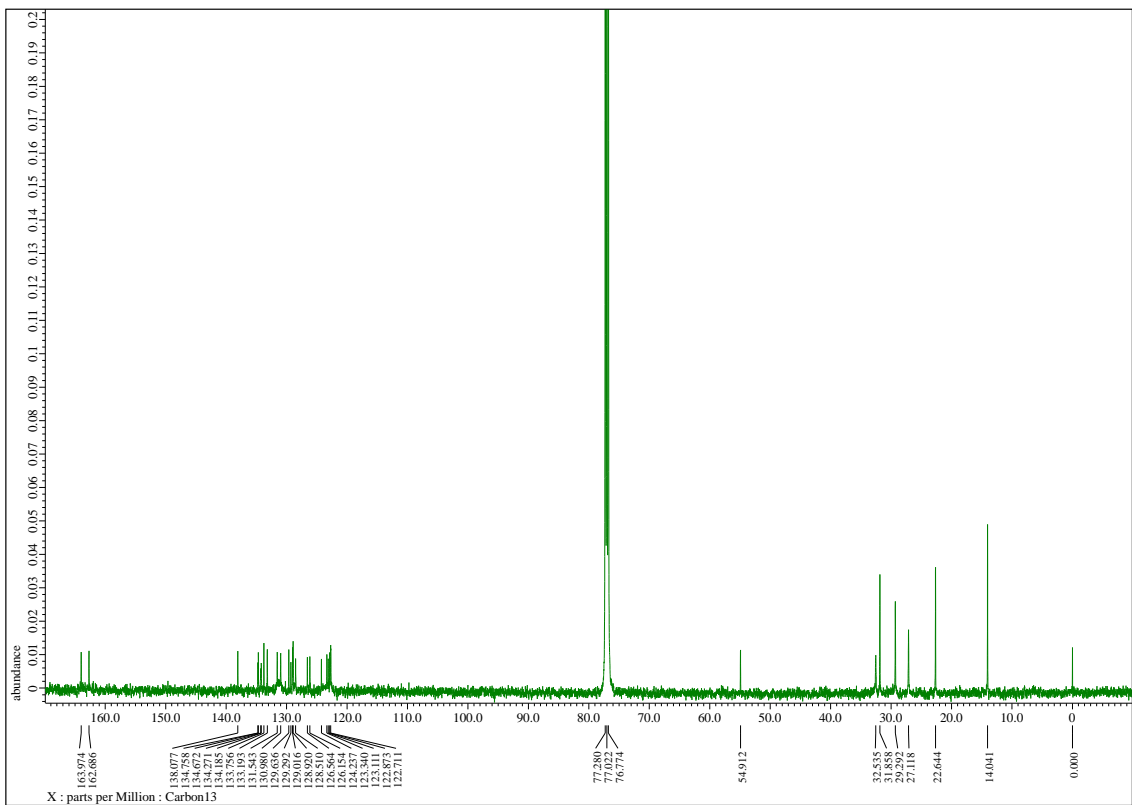


図 3-22 7 の $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 45 °C, TMS)

参考文献

- 1 R. A. Laskowski, N. M. Luscombe, M. B. Swindells, J. M. Thornton, *Protein Sci.* 1996, **5**, 2438.
- 2 J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995.
- 3 *Artificial Receptors for Chemical Sensors* (Eds.: V. M. Mirsky, A. K. Yatsimirsky), Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- 4 S. Shinkai, T. Ogawa, T. Nakaji, Y. Kusano, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **20**, 4569.
- 5 *Molecular Switches* (Ed.: B. L. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- 6 B. Linton, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1669.
- 7 E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 42.
- 8 M. Liu, L. Zhang, T. Wang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7304.
- 9 L. Zhang, Q. Jin, M. Liu, *Chem. Asian J.*, 2016, **11**, 2642.
- 10 M. B. Avinash, T. Govindaraju, *Adv. Mater.*, 2012, **24**, 3905.
- 11 F. Wurthner, C. R. Saha-Moller, B. Fimmel, S. Ogi, P. Leowanawat, D. Schmidt, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 962.
- 12 M. A. Kobaisi, S. V. Bhosale, K. Latham, A. M. Raynor, S. V. Bhosale, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 11685.
- 13 T. Noguchi, B. Roy, D. Yoshihara, J. Sakamoto, T. Yamamoto, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 5708.
- 14 T. Noguchi, B. Roy, D. Yoshihara, J. Sakamoto, T. Yamamoto, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 12518.
- 15 T. Ishii, R. Iguchi, E. Snip, M. Ikeda, S. Shinkai, *Langmuir* 2001, **17**, 5825.
- 16 S. K. Albert, I. Sivakumar, M. Golla, H. V. P. Thelu, N. Krishnan, J. Libin, K. L. Ashish, R. Varghese, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 17799.
- 17 R. Sethy, J. Kumar, R. Metivier, M. Louis, K. Nakatani, N. M. T. Mecheri, A. Subhakumari, K. G. Thomas, T. Kawai, T. Nakashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 15053.
- 18 R. Sethy, R. Métivier, A. Brosseau, T. Kawai, T. Nakashima, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 4516.
- 19 K. Heremans, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1982, **11**, 1.
- 20 J. A. Kornblatt, G. H. B. Hoa, L. Eltis, A. G. Mauk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 5909.
- 21 T. M. Li, J. W. Hook, H. G. Drickamer, G. Weber, *Biochemistry*, 1976, **15**, 3205.
- 22 C. Josefiak, G. M. Schneider, *J. Phys. Chem.*, 1979, **83**, 2126.
- 23 B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 2179.
- 24 S. Mutsuo, K. Yamamoto, T. Furuzono, T. Kimura, T. Ono, A. Kishida, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 2008, **46**, 743.

- 25 H. Huang, X. Zhu, L. Su, H. Wang, Y. Yang, *RSC Advances*, 2013, **3**, 11854.
- 26 M. Okamoto, F. Tanaka, H. Teranishi, *J. Phys. Chem.*, 1986, **90**, 1055.
- 27 A. J. Ayitou, G. Fukuhara, E. Kumarasamy, Y. Inoue, J. Sivaguru, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 4327.
- 28 R. K. Williams, *J. Phys. Chem.*, 1981, **85**, 1795.
- 29 K. Hara, T. Arase, J. Osugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1968.
- 30 B. Neumann, P. Pollmann, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2000, **2**, 4784.
- 31 K. Mutoh, J. Abe, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 17537.
- 32 Y. Nagata, R. Takeda, M. Sugimoto, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 11182.
- 33 Y. Sagara, N. Tamaoki, G. Fukuhara, *ChemPhotoChem* 2018, **2**, 959.
- 34 T. Kosaka, S. Iwai, G. Fukuhara, Y. Imai, T. Mori, *Chem. Eur. J.*, 2019, **25**, 2011.
- 35 Y. Liu, Q. Zheng, B. Zhou, Y. Liu, B. Xu, W. Tian, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2018, **57**, 15670.
- 36 Z. Q. Yao, J. Xu, B. Zou, Z. Hu, K. Wang, Y. J. Yuan, Y. P. Chen, R. Feng, J. B. Xiong, J. Hao, X. H. Bu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, **58**, 5614.
- 37 T. Ono, Y. Tsukiyama, A. Taema, H. Sato, H. Kiyooka, Y. Yamaguchi, A. Nagahashi, M. Nishiyama, Y. Akahama, Y. Ozawa, M. Abe, Y. Hisaeda, *ChemPhotoChem* 2018, **2**, 416.
- 38 S. Yonezawa, R. Sethy, G. Fukuhara, T. Kawai, T. Nakashima, *Chem. Commun.* 2019, **55**, 5793.
- 39 T. Kawai, K. Kawamura, H. Tsumatori, M. Ishikawa, M. Naito, M. Fujiki, T. Nakashima, *ChemPhysChem* 2007, **8**, 1465.
- 40 M. van de Weert, L. Stella, *J. Mol. Struct.*, 2011, **998**, 144.
- 41 F. Würthner, C. R. Saha-Möller, B. Fimmel, S. Ogi, P. Leowanawat, and D. Schmidt, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 962.
- 42 H. R. Snyder, C. T. Elston, D. B. Kellom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2014.

第4章 キラルおよびアキラルペリレンジイミド誘導体の超分子共 集合

4-1 背景

生命のホモキラリティーの起源は、長い間議論の対象となっている。ホモキラリティーが生理活性に必須の特性であるかどうかは明らかではないが、キラリティーの利点はいくつかの技術的応用において認識されている¹。例えば、ホモキラリティーはオリゴペプチドベースのハイドロゲルの機械特性に利点を与えることが報告された²。同じキラリティーを持つ正電荷と負電荷をもつペプチドからなるハイドロゲルは、ヘテロキラルなペプチドからなるハイドロゲルよりも高い弾性率を有している。この結果は、コラーゲン繊維におけるホモキラリティーの役割を想起させ、キラリティーが階層的に伝播してコラーゲンのスーパーヘリックスを構築し、コラーゲン組織のユニークな機械的特性をもたらす³。

ペリレン⁴やトリフェニレン⁵、ベンゾコロネン⁶などの拡張された π 共役芳香族を有するアキラル小分子は、しばしばねじれたナノファイバーに自己組織化される。側鎖の立体障害を避けるために π スタッキングの回転方向が一方へ偏り、超分子キラリティーをもたらす⁷。つまり、回転方向の偏りと超分子ポリマーの一次元伸長が同期して行われる。しかし、このようなアキラル成分のキラル超分子ポリマーは、予期しない対称性の破れ⁸が生じることもあるが、ほとんどがラセミ混合物の形成となる。Meijerらは、アキラルまたはプロキラル分子の集合体に類似構造を持つ少量のキラル成分を導入することで、sergeants and soldiers 効果により超分子ポリマーの鏡像体過剰率(enantiomeric excess: *ee*)を偏らせることに成功し、キラル増幅を実現した^{9,10}。キラル分子(sergeants)とアキラル分子(soldiers)は、共通の芳香環を自己組織化ユニットとして有しており、キラル分子は点キラリティーを持つ側鎖をつないでいることがほとんどである。この側鎖のキラリティーが、芳香環の回転スタッキングにおける回転方向を決定する。しかし、異種の自己組織化ユニットを有するキラル分子とアキラル分子の共集合における sergeants and soldiers 効果の発現はほとんど示されていない⁸。

側鎖のキラリティーは芳香族コア間の π - π スタッキングを駆動力にモノマー積層における回転方向を決定するが、軸方向のキラリティーなどのコア部のキラリティーは、一方向のねじれを伴う超分子成長に直接影響を与える¹¹。ヘリセン^{12,13}、ビナフタレン¹⁴などの軸性キラリティーを有するキラルコアは、そのねじれた形状により π -スタック型集合体の自己キラル認識能力を発揮することが知られている。例えば、2つのPDIユニットを有するビナフチル誘導体 **3**(図 4-1)は、*ee* に依存的な超分子集合挙動を示す。この分子は Langhals によって合成され¹⁵、当研究室で円偏光発光(CPL)特性を示すことが報告された¹⁶。エナンチオピュ

アな **3** は、MCH 系溶媒中で一方向のねじれを持つナノファイバーを形成する¹⁷。R 体と S 体の混合物の共集合は、*ee* の低下とともにナノファイバーの長さが短くなり、ラセミ混合物(*ee*=0.0)では粒子状の集合体を形成した。反対のキラリティーを持つ **3** がヘテロ結合することで、キラル超分子重合の一次元成長が阻害されると考えられた。**3** はホモキラルな会合よりもヘテロキラルな会合が優先されるが、ヘテロキラルな集合体において、主要なエナンチオマー成分が超分子のキラリティーを支配する *majority-rules* 効果¹⁸を示した。本章では、キラルな **3** とアキラルな PDI 誘導体である **7** の共集合体について検討した(図 4-1)。ビフェニルコアのプロキラル構造を考えると、**7** は **3** と共集合する際に両方のエナンチオマーとして働く可能性がある。**7** と **3** の共集合には、2つのシナリオが適応された。**7** が **3** とは反対のエナンチオマーとして働き、ヘテロキラルな会合によって一次元伸長を阻害させることができた。一方、**7** は **3** のキラル集合体に組み込まれることで、同じらせんの超分子共集合を形成することができた。このように、**7** と **3** をそれぞれアキラル(またはプロキラル)とキラル成分として共集合させることで、一種の *sergeants and soldiers* 効果を実証した。

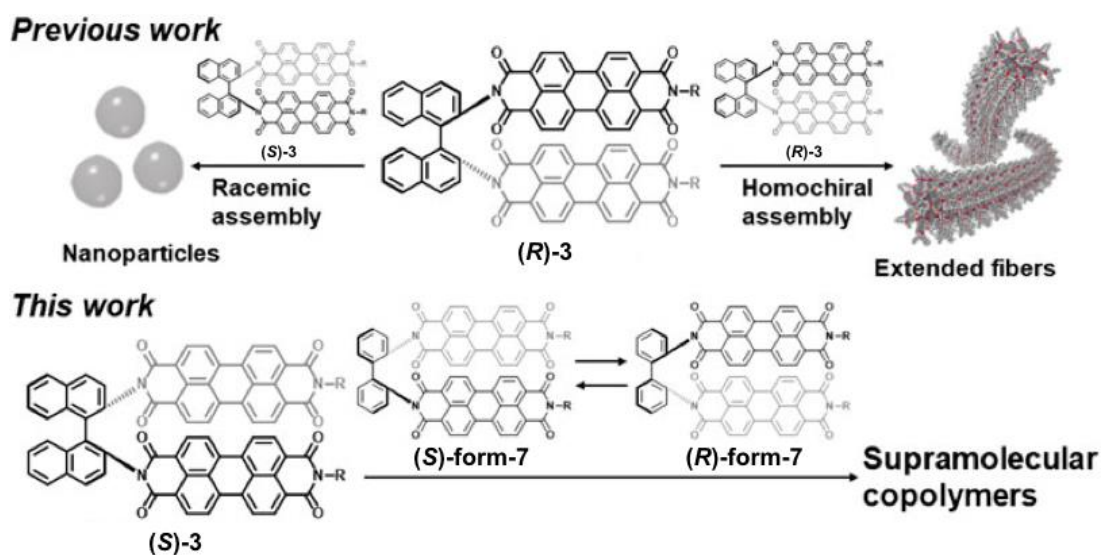


図 4-1 *ee* に依存的な **3** の自己組織化と **7**[R = CH-(C₆H₁₃)₂]との共集合の模式図

4-2 実験

4-2-1 試薬

化合物 **3** および **7** は第三章で合成された試薬を使用した。分光測定に用いた溶媒は下記の会社から購入し精製せずに使用した。

クロロホルム(分光溶媒) 富士フイルム和光純薬工業株式会社

メチルシクロヘキサン(分光溶媒) 富士フイルム和光純薬工業株式会社

4-2-2 分析装置

吸収スペクトルは、JASCO V-760 および V-670 分光光度計を用いた。蛍光スペクトルは、JASCO FP-8500 分光蛍光光度計を用いた。蛍光量子収率は Hamamatsu C9920-02 を用いて測定した。CD スペクトルは、JASCO J-725 円二色性分散計を用いた。SEM 測定は、SEM SU9000 (Hitachi High-tech, Corp)を用いた。SEM 試料は、資料溶液をカーボンコートされた銅グリッドに滴下することで作製した。XRD は Rigaku SmartLab X-ray diffractometer を用い、Cu K α 線($\lambda = 0.154$ nm)で記録した。

4-3 (S)-**3** および **7** のホモ成分の光学特性

図 4-2 は (S)-**3** と **7** を共に単分散させたクロロホルム中の吸収スペクトルと蛍光スペクトルの比較である。どちらの分子も非常によく似た吸収・蛍光スペクトルを示したが、**7** は 534 nm の 0-0 吸収バンドがわずかに大きく、蛍光はわずかにブルーシフトしていることから、**3** に比べて PDI ユニットの重なりが小さいことが示唆された¹⁷。PDI ユニット間の分子内相互作用が小さいため、**7** の蛍光量子収率(Φ_f)は 91% であり、**3**(88%)¹⁶ よりもわずかに高い値を示した。この違いは、アリアル-アリアル結合の回転性の差に起因すると考えられる。ナフタレンユニット間の回転性が制限されている **3** は、**7** と比較して、PDI ユニット間の相互作用がわずかに大きくなっている。

いくつかの溶媒を検討した結果、**3** の自己組織化のためには MCH が最適であった¹⁴。走査型電子顕微鏡(SEM)により、どちらの PDI 誘導体もクロロホルム/MCH(1;19)の混合溶媒中で、繊維状の超分子集合体を形成していることがわかった(図 4-3)。(S)-**3** は、分子の大きさより少し幅広い 4.5 nm の幅で 5 μm を超える長さの柔軟なナノファイバーを与えた(図 4-3a および c)。これは、以前報告されたように、ビナフチル PDI コアが積層した円筒状の集合体を示唆している¹⁴。アキラルな **7** によって形成されたナノファイバーは、(S)-**3** と比較して、幅が 7.5 nm と太く、束になりやすく柔軟性が低いものであった(図 4-3b および d)。吸収・蛍光スペクトル(図 4-2)が示すアリアル間の回転性の違いが、集合体の分子配向に影響を与え、ナノファイバーの柔軟性やバンドル性の見かけ上の違いにつながっていると考えられる。また、**7** の自己組織化形態は、ラセミ混合物の(R/S)-**3** とは異なるものであった¹⁴。

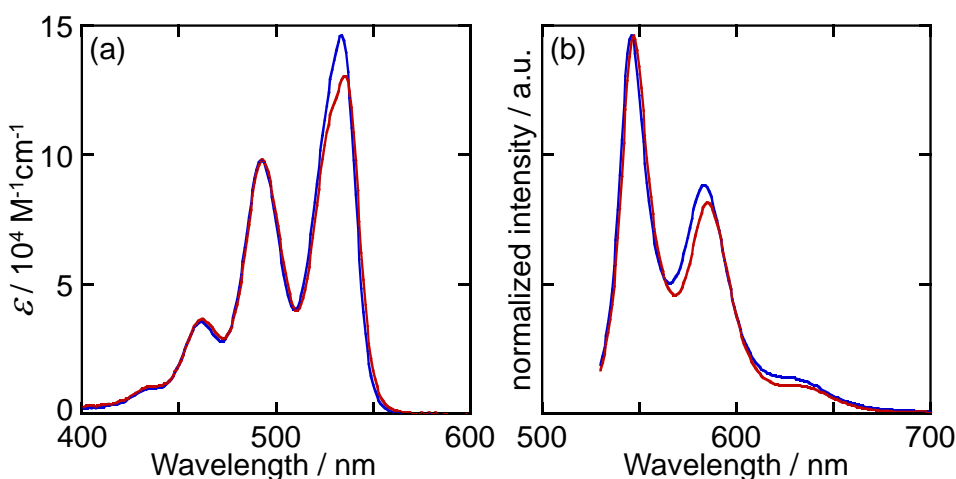


図 4-2 (S)-**3**(赤線)と **7**(青線)のクロロホルム中の(a)吸収スペクトル (b)蛍光スペクトル, $[(S)\text{-}3] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[7] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 500 \text{ nm}$.

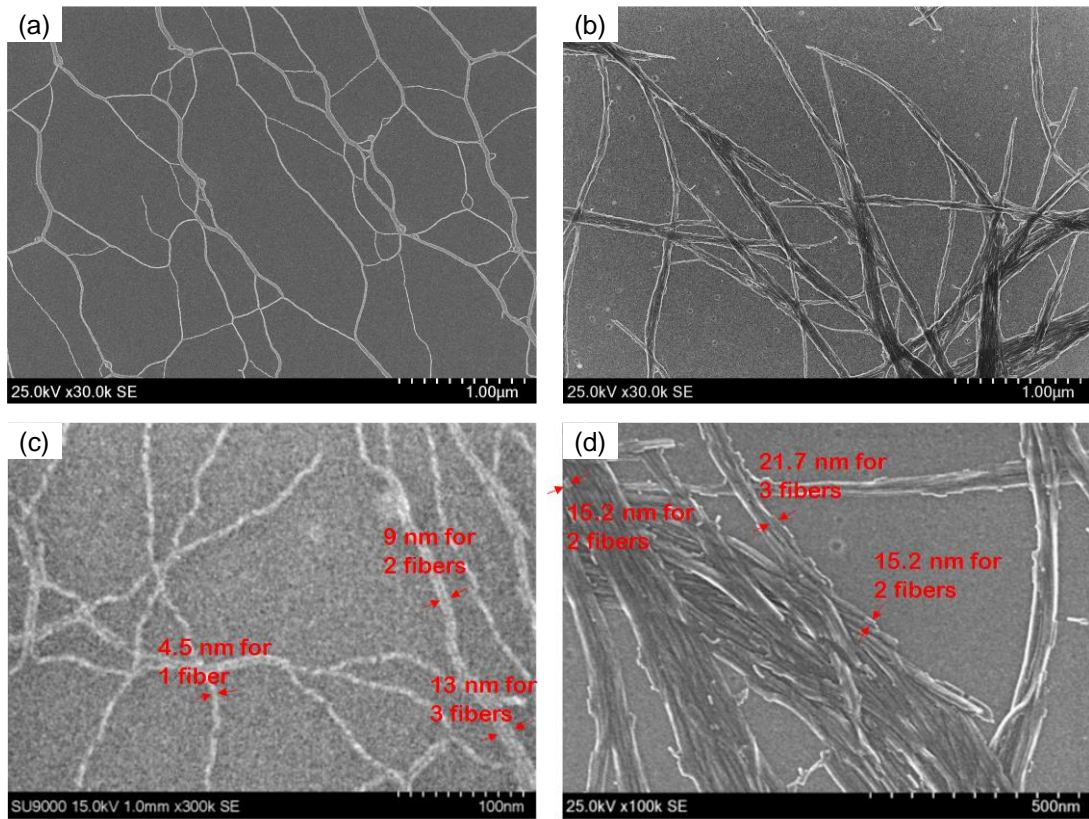


図 4-3 (a, c) (S)-3 と (b, d) 7 の SEM 画像, (上) 全体像, (下) 拡大図

クロロホルム/MCH 溶液中の自己集合体の吸収スペクトルも(S)-**3** と **7** で類似しており(図 4-4a)、これはモル吸光係数が抑制された PDI ユニットからなる集合体で典型的にみられる形である¹⁹。550 nm の **3** のホモキラル集合体に典型的な吸収帯は、**7** の集合体では 547 nm へとわずかにシフトした。また、**7** の集合体の吸収スペクトルでは 565 nm に **3** のホモキラル集合体では観測されなかった肩が現れた。どちらの集合体も 620 nm 付近に PDI 集合体に典型的な蛍光バンドを示した(図 4-4b)が、**7** 集合体の Φ_f は 27%と(S)-**3** 集合体の 41%より小さい値となった。、図 4-4a に示されているように、**7** の集合体ではモル吸光係数がより抑制されており、より近い距離で π - π スタッキングしていることが示唆された。近い距離で π - π スタッキングが、電荷分離や双極子消滅などの光物理過程による励起状態の消光に寄与し、結果として Φ_f が小さくなったと考えられる²⁰。各化合物の超分子重合は、集合体末端へのモノマー会合の各段階が単一の平衡定数 K に支配されるアイソデスミックモデルに従うと考えた²¹。この結果は、Ar-PDI コアとアルキル鎖からなる分子の自己組織化機構とよく一致しており、Ar-PDI ユニット間の π - π スタッキングと MCH 系溶媒中での疎溶媒効果が自己組織化の駆動力として働いていることがわかった。下記のアイソデスミックモデルに基づく濃度依存吸収スペクトルの解析から、会合定数(K)は(S)-**3** と **7** でそれぞれ $1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ と $5.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ と見積もられた(図 4-5)。

会合体の割合(α_{agg})と会合定数(K)は、以下の数式を解くことで算出した。数学的にアイソデスミックモデルは、式 4-1 で表すことができる。

$$\alpha_{\text{agg}} = 1 - \alpha_{\text{mon}} = 1 - c_{\text{mon}} / c_{\text{T}} = 1 - \frac{2Kc_{\text{T}} + 1 - (4Kc_{\text{T}} + 1)^{1/2}}{2(Kc_{\text{T}})^2} \dots 4-1$$

ここで、 α_{mon} と α_{agg} はそれぞれ単量体状態と会合体の割合、 c_{mon} は単量体の濃度、 c_{T} は溶液中の全濃度、 K は会合定数である。

この数式を、吸収スペクトルに当てはめて考えると、式 4-3 が得られる。

$$\alpha_{\text{agg}} = 1 - \frac{\varepsilon(c_{\text{T}}) - \varepsilon_{\text{agg}}}{\varepsilon_{\text{mon}} - \varepsilon_{\text{agg}}} \dots 4-2$$

$$\varepsilon(c_{\text{T}}) = \frac{2Kc_{\text{T}} + 1 - (4Kc_{\text{T}} + 1)^{1/2}}{2(Kc_{\text{T}})^2} (\varepsilon_{\text{mon}} - \varepsilon_{\text{agg}}) + \varepsilon_{\text{agg}} \dots 4-3$$

ここで、 ε_{mon} と ε_{agg} 、 $\varepsilon(c_{\text{T}})$ はそれぞれ単量体状態と会合体状態、濃度 c_{T} におけるモル吸光係数である。

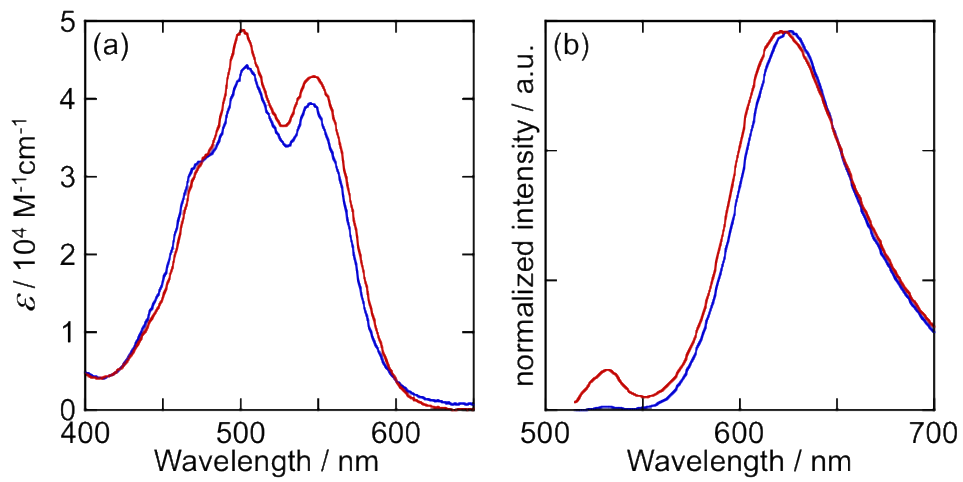


図 4-4 (S)-3(赤線)と 7(青線)のクロロホルム/MCH(1:19)中の(a)吸収スペクトル (b)蛍光スペクトル, $[(S)-3] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[7] = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{ex}} = 500 \text{ nm}$.

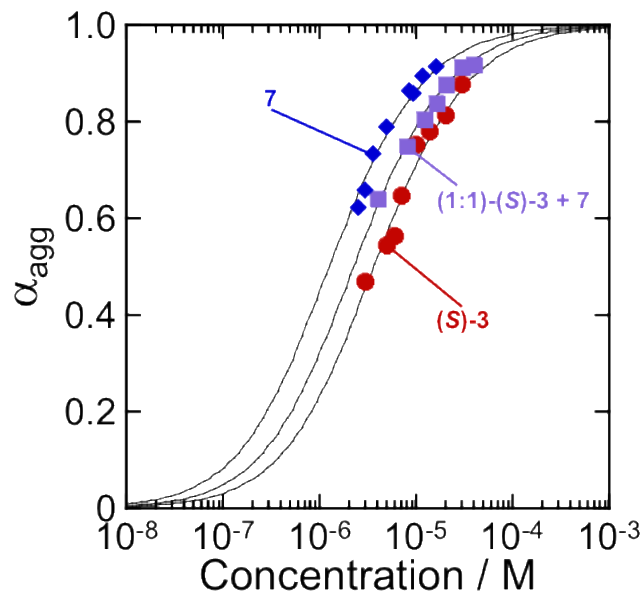


図 4-5 (S)-3 と 7 およびその合計濃度に対する会合体の割合(α_{agg})のプロット

4-4 (S)-3 と 7 の共集合体の形態

次に、(S)-3 と 7 の混合比を変化させた超分子共集合の検討を行った。化合物のクロロホルム溶液を一定の比率で混合し、混合溶液を MCH で希釈することで、合計の濃度が 3.0×10^{-5} M のクロロホルム/MCH(1:19)溶液とした。この混合溶液を 95 °C で 5 分間加熱し、室温まで放冷した。それぞれのホモ会合体と比較して、(S)-3 と 7 の共集合体は短い繊維状の形態を形成した(図 4-3 および 6, 7)。ナノファイバーの平均の長さは、(S)-3 のモル分率を 90、80、70 mol% と減らすと、それぞれ 1 μ m 以上、790 nm、330 nm と短くなった(図 4-6 および 9)。その後、ナノファイバーの長さは(S)-3 のモル分率が 60、50 mol% で約 500 nm まで増加し、(S)-3 のモル分率が 40、30、20 mol% と減少すると、再び 400、270、130 nm と短くなった。(S)-3 のモル分率が 10 mol% の共集合の SEM 像には、共集合の短いナノファイバーと 7 のホモ集合に対応する伸びたナノファイバーの両方が写っていた(図 4-8)。一方、ナノファイバーの太さも混合比に依存して異なる。(S)-3 のモル分率が 90-70 mol% の共集合体のナノファイバーの幅は、(S)-3 のホモ会合体の幅(4.5 nm)と同じであり、60 mol% 以下の共集合体ではより太いものとなった(図 4-7)。(S)-3 のモル分率が 60-20 mol% のものは、いずれも 6.5 nm とほぼ同じ幅であった。集合体の組成比に応じた形態変化をまとめると、(S)-3 のモル分率が 90-70 mol% の集合体では幅 4.5 nm の短いナノファイバー(NF-A)、60-10 mol% では幅 6.5 nm の太いナノファイバー(NF-B)の 2 種類の形態が観測された。この 60 mol% を境界としたモロロジーの変化は、以下のように考えられる。

NF-A が観測される 70 mol% の時、系中に存在するプロキラル分子 7 の割合は 30 mol% であり、(S)-form と (R)-form が 1:1 に存在すると、NF-B を形成する (S)-3 と (S)-form-7 によって作られる二量体が 15%、ストッパーとして働く (S)-3 と (R)-form-7 によって作られる二量体が 15%、NF-A を形成する 3 が 40% となる。NF-B となり得る二量体の割合よりも NF-A となる 3 の割合が大きき時、NF-A が優先的に作られる。一方で、NF-B が観測されるの 3 の割合が 60 mol% の時を同じ様に考えると、NF-B をする二量体が 20%、ストッパーとして働く二量体が 20%、NF-A を形成する 3 が 20% となり、NF-B となり得る二量体の割合と NF-A となる 3 の割合が等しくなる。この、NF-B となり得る二量体の割合と 3 の割合が等しいかき小さい時に NF-B が優先的に作られると考えられる。

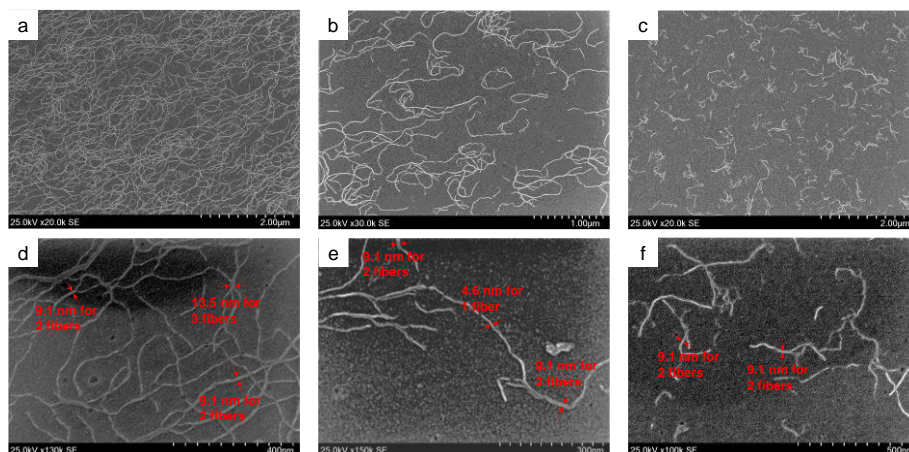


図 4-6 (S)-3 と 7 の共集合体の SEM 像(NF-A) (a, b, c) 全体像, (d, e, f) 拡大図, (S)-3 のモル分率が (a, d) 90 mol%, (b, e) 80 mol%, (c, f) 70 mol%

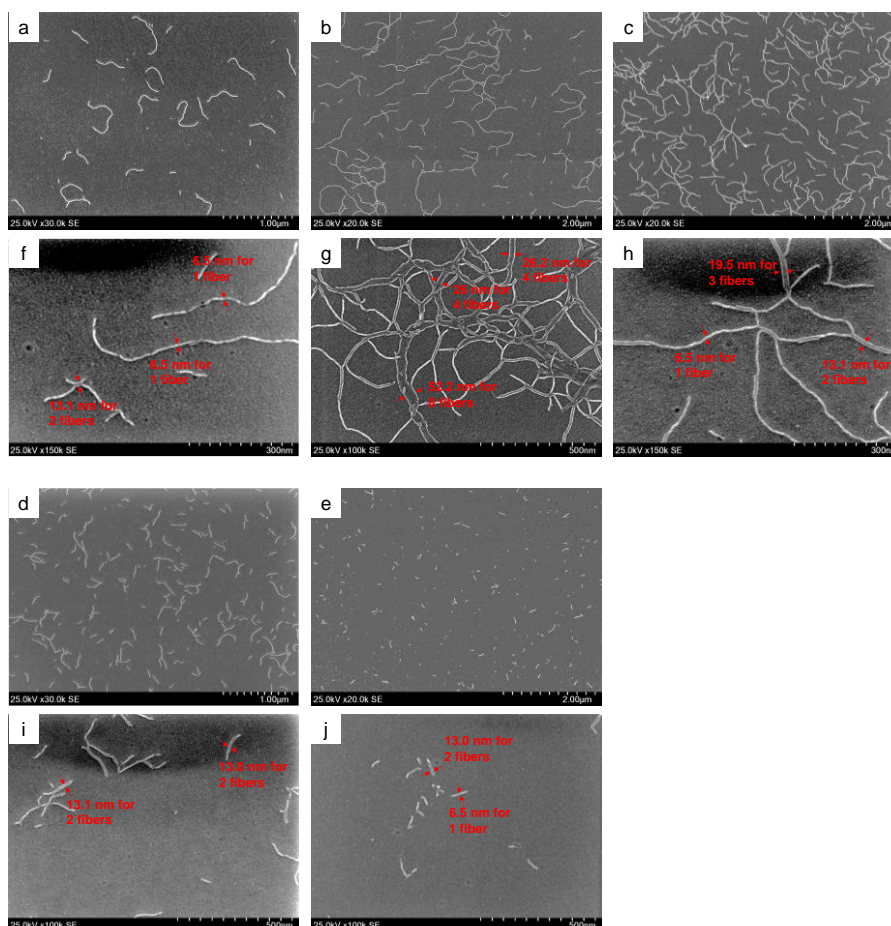


図 4-7 (S)-3 と 7 の共集合体の SEM 像(NF-B), (a, b, c, d, e) 全体像, (f, g, h, i, j) 拡大図, (S)-3 のモル分率が (a, f) 60 mol%, (b, g) 50 mol%, (c, h) 40 mol%, (d, i) 30 mol%, (e, j) 20 mol%

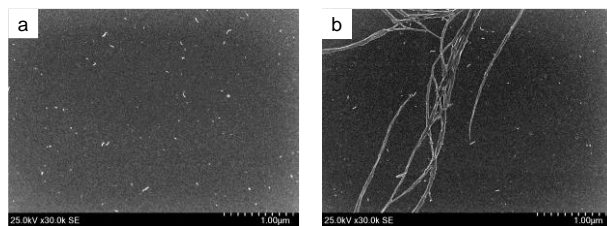


図 4-8 (S)-3 と 7 の共集合体の SEM 像, (S)-3 のモル分率が 10 mol%,

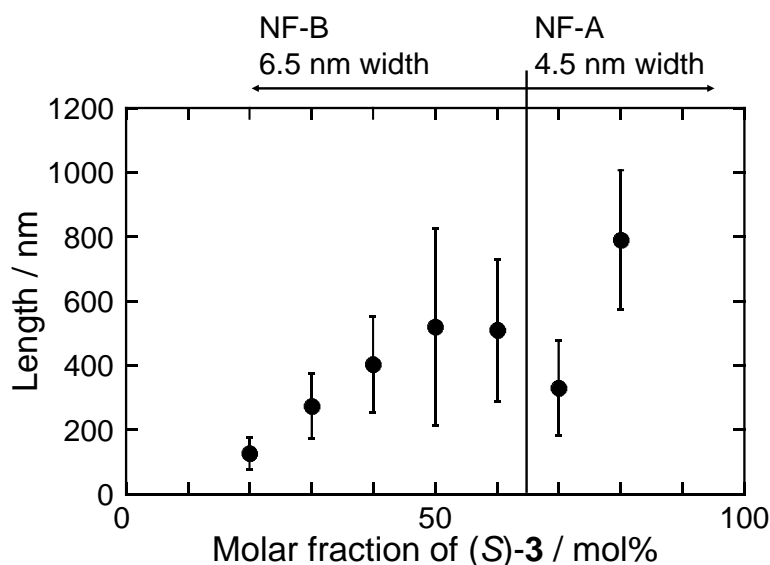


図 4-9 (S)-3 のモル分率と共集合体ナノファイバーの平均の長さのプロット

(R/S)-3 のヘテロキラル集合体では、*ee* を低下させるとナノファイバーの長さが短くなり、ラセミ集合体はナノ粒子を与えた¹⁴。(S)-3 のモル分率を 70 mol% まで減少させることでナノファイバーの長さが減少するのは、(R/S)-3 のヘテロキラル集合体のものと同様の共集合挙動によるものであると考えられる。プロキラルな 7 は、(S)-3 の逆のエナンチオマーである左巻きの(R)-3 のようなふるまいをする。NF-A では、ねじれ方向の異なる分子が積み重なることで、一方向のねじれを持つ超分子ポリマーの一次元成長を阻害され、結果として長さが短くなった。その後(S)-3 と 7 の混合比がほぼ同じ((S)-3 の割合が 60-50 mol%)の共集合体では、長さが約 500 nm、幅 6.5 nm の太い NF-B が形成された。さらに 7 のモル分率を増やすと、NF-B の長さが短くなった。ここで注目すべきは、非常に長いナノファイバーを形成する 7 のモル分率を増加させると、ナノファイバーの長さが短くなったことである。NF-B で観察されたこれらの結果は、各成分がホモ成分集合体とはパッキング構造をとっていることを明確に示唆している。

4-5 (S)-3 と 7 の共集合体の光学特性

また、(S)-3 と 7 の混合比を変化させたときの吸収スペクトルの変化も、(S)-3 および 7 がセルフソーティングしておらず、それぞれのホモ成分の自己組織化とは異なる PDI 配列の共集合を示唆していた(図 4-10)。すなわち、混合物の吸収スペクトルは、SEM 観察の結果と同様に(S)-3 と 7 のホモ成分自己組織体の吸収スペクトルの単純な組み合わせでは再現できないことがわかった。興味深いことに、各成分のモル分率が低くなるにつれて、集合体のモル吸光係数が低くなった(図 4-11)。特に、NF-B に対応する 1:1 共集合体は、モル吸光係数が最も小さく、ブロードなスペクトルを与えた。吸収スペクトルの変化は、PDI-PDI 相互作用の変化、または共集合体における PDI ユニットの配置の変化を示唆している。1:1 共集合の見かけの会合定数を見積もると、 K 値は $2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ となり、それぞれのホモ成分の集合体の中間的な値となった(図 4-5)。また共集合体の Φ_f は、各成分のモル分率が低下するにつれて小さくなった(図 4-12)。淡色効果がより顕著な共集合体は、 π スタッキングの距離が近いため、蛍光量子収率が小さくなったことが示唆された。

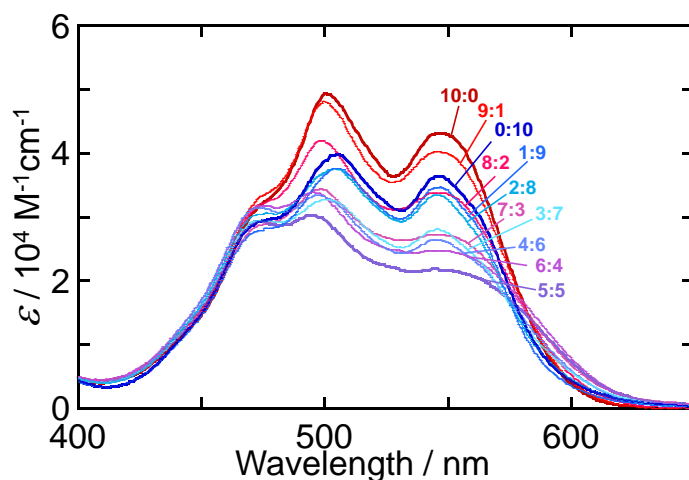


図 4-10 (S)-3 と 7 の共集合体のクロロホルム/MCH(1:19)溶液での吸収スペクトル変化
[(S)-3] + [7] = $3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$

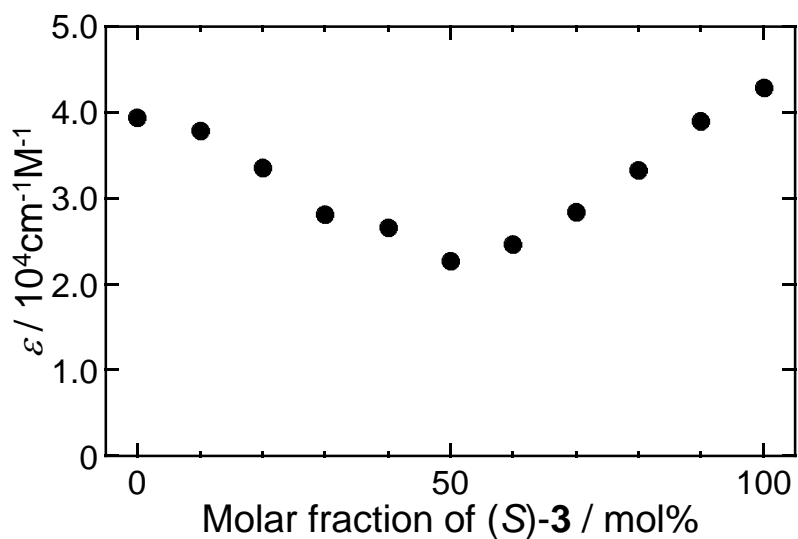


図 4-11 (S)-3 に対する (S)-3 と 7 の共集合体の 550 nm におけるモル吸光係数のプロット

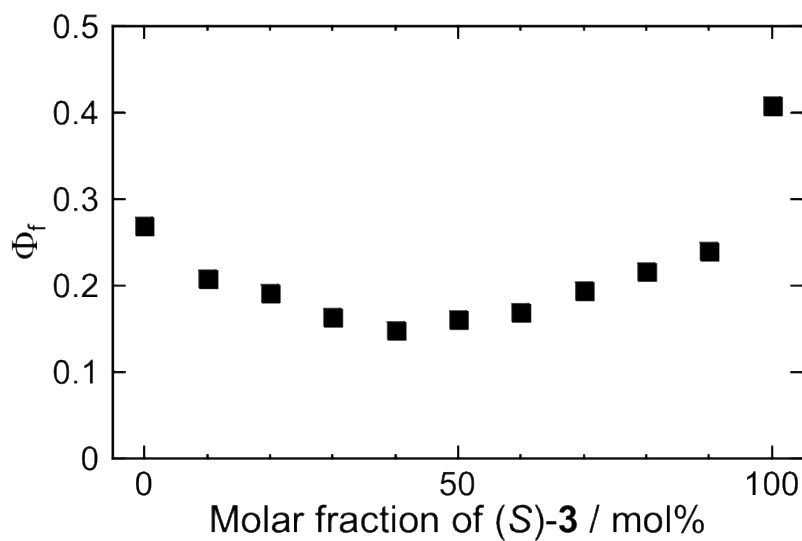


図 4-12 (S)-3 に対する (S)-3 と 7 の共集合体の蛍光量子収率のプロット

3 と 7 の共集合体の CD スペクトル変化を測定した。(S)-3 のホモ集合体は、560 nm で正のコットン効果を持つ明白な正負のシグナルを示し、集合体内の PDI ユニット間の励起子カップリングを示唆した(図 4-13a)。アキラルな 7 と混合すると、7 のモル分率が増加するにつれてモル円偏光二色性($\Delta\epsilon$)が徐々に減少することが確認された。(S)-3 と 7 の共集合体では、鏡像のスペクトルが得られた(図 4-14)。最初のコットン効果のピークにおけるモル円偏光二色性($\Delta\epsilon$)と(S)-3 のモル分率のプロットには、明確な Sergeants and Soldiers 効果は見られなかった(図 4-13b)。しかし、キラル-アキラル共集合体の CD スペクトルの変化は、ホモキラルな集合体とは異なる応答が見られた(図 4-13a)。40 mol%のアキラルな 7 を添加すると、正の CD ピークが 560 nm から 585 nm へと顕著にレッドシフトし、PDI ユニット間のキラル励起子相互作用が変化したことが示唆された。キラル-アキラル成分比に応じたキラル PDI 集合構造の変化は、 g_{abs} 値($g_{\text{abs}} = \Delta\epsilon/\epsilon$)からも示唆された(図 4-13c)。アキラルな 7 を加えて(S)-3 集合体を希釈することで、7 のモル分率が 30 mol%までは g_{abs} 値が減少したが、40 mol%で急に増加した。この(6:4)-(S)-3-7 の比率は、ナノファイバーの形態が NF-A から NF-B に変化する組成に相当する。そして、キラル成分である 3 のモル分率が 40, 50, 60 mol%の場合の g_{abs} 値は、よりエナンチオ純度の高い共集合体のそれよりも高くなった。(S)-3 と 7 の比率がほぼ同じ、(S)-3 のモル分率が 40-60 mol%の共集合体は、CD スペクトルにおいて Davydov 分裂²²に相当する正負のシグナルの広いピーク分裂とともに、モル吸光係数が小さいブロードな吸収スペクトルを示した。これらの吸収・CD スペクトル特性は、NF-B のこれらの共集合体について、より近い発色団間(PDI-PDI)相互作用を支持する。その結果、50%のエナンチオ純度にもかかわらず、1:1 共集合体が最も高い g_{abs} 値を示した。共集合体におけるキラル増幅を議論するために、最初のコットン効果のピークで観測された g_{abs} 値を、ホモキラルな(S)-3 の集合体の g_{abs} 値(g_{homo})で規格化した。このプロットでは、(S)-3 のモル分率に比例した線形寄与を仮定した理論線(図 4-13d 黒点線)をすべての値が上回っており、確かなキラル増幅があることが示唆された。さらに、(S)-3 のモル分率が 70 mol%以上の NF-A と 10-50 mol%の NF-B でキラル増幅率を比較することが出来た。NF-A と NF-B の $g_{\text{abs}}/g_{\text{homo}}$ 値増加の傾きをキラル増幅率とすると、それぞれ 0.64 と 2.35 と見積もられた(図 4-14d)。NF-B では NF-A よりも顕著なキラル増幅が示唆された。これは、キラルな(S)-3 のモル分率が高い領域では、アキラルな 7 が超分子重合のターミネーターとして機能し、(S)-3 のホモキラル集合体の光学特性を劣化させたことを示唆している。一方で、アキラルな 7 のモル分率が高い領域では、7 に結合した PDI ユニットは(S)-3 と共集合しキラルな PDI 配置を取り、高い光学活性を持つ NF-B を形成する。

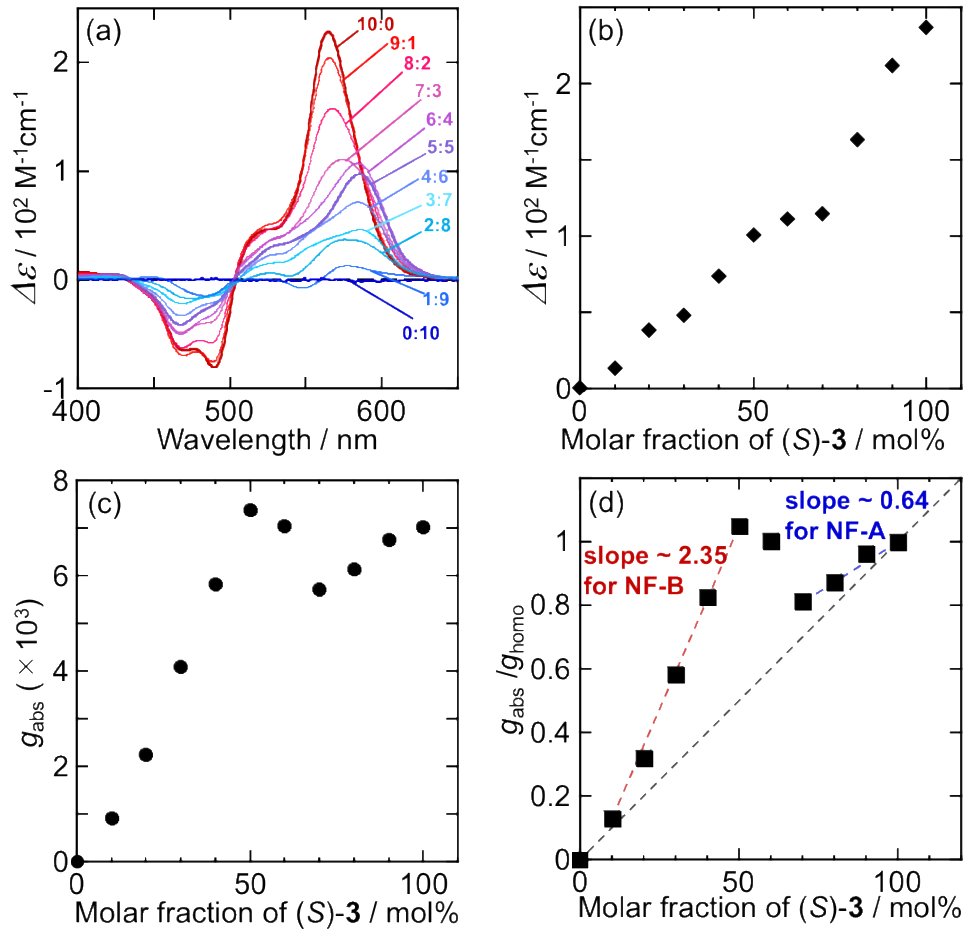


図 4-13 (S)-3 と 7 の共集合体のクロロホルム/MCH(1:19)溶液中における(a) モル円偏光二色性($\Delta\epsilon$)の変化 [(S)-3] + [7] = 3.0×10^{-5} M, (S)-3 のモル分率に対する(b) モル円偏光二色性($\Delta\epsilon$) (c) g_{abs} 値 (d) $g_{\text{abs}}/g_{\text{homo}}$ のプロット

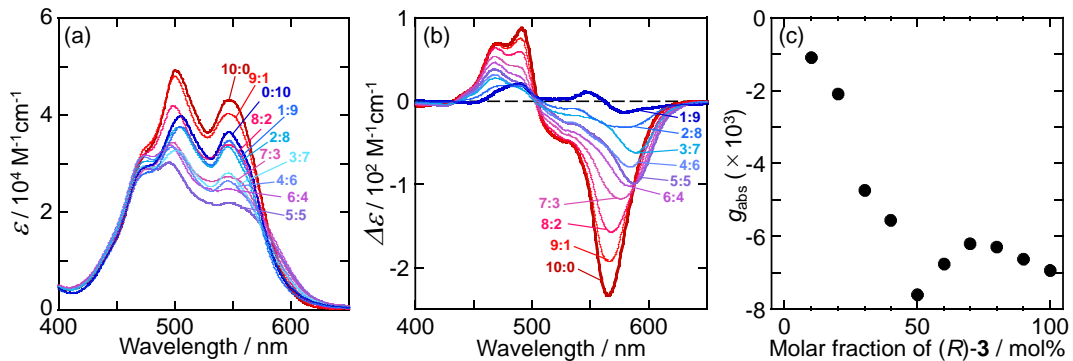


図 4-14 (R)-3 と 7 の共集合体のクロロホルム/MCH(1:19)溶液中における(a) 吸収スペクトルの変化, (b) モル円偏光二色性($\Delta\epsilon$)の変化 [(R)-3] + [7] = 3.0×10^{-5} M, (R)-3 のモル分率に対する(c) g_{abs} 値

今回、コア構造が異なるアキラルな **7** とキラルな **3** の超分子共集合では、非線形な共集合挙動が観測された。キラルな(*S*)-**3** が主成分(>70 mol%)の時、自己組織化されたナノファイバーの形態はホモキラル集合体(NF-A)と同様であった。また、粉末 X 線回折の結果もこの結果を裏付けている(図 4-15)。2 θ が 20°-25° に現れたブロードなピークは、集合体中の PDI 間の π スタッキングの距離 4.4-3.6 Å に起因すると考えられる。NF-A に対応する試料の XRD プロファイルは互いに類似したピークを示し、比較的緩い π - π スタッキング相互作用が示唆された。アキラルな **7** のモル分率を増やすと NF-A の長さが短くなったことから、プロキラルな **7** は、(*R/S*)-**3** 混合物の(*R*)-**3** と同様の働きをし、(*S*)-**3** の超分子成長を終わらせる(*R*)体として働いていると考えられた¹⁴。NF-A の g_{abs}/g_{homo} 値が理論線より上にあることを考慮すると、**7** の一部は NF-A のらせんへと組み込まれていることがわかる。(*R/S*)-**3** 混合物の共集合においても、マイナーな成分は一部ナノファイバーのらせんに組み込まれていた¹⁴。さらにアキラルな **7** のモル分率を増やすと、**7** と(*S*)-**3** が共集合し、それぞれのホモ集合体とは異なるユニークな性質を持つ NF-B が形成されることがわかった。ブロードな XRD ピークは広角にシフトしており、 π スタッキングがより密になっていることが示唆された。この結果は、NF-B の Davydov 分裂に相当する正負のシグナルの広いピーク分裂の結果とよく一致する。**7** は(*S*)-**3** とともに NF-B のキラル PDI 配列に関与していると考えられ、2.35 という高いキラル増幅率が得られている。50 mol%以下の微量成分である(*S*)-**3** は、アキラルな **7** が関与する NF-B の超分子キラリティーを制御し、超分子キラリティー増幅の Sergeants として働いている。(*S*)-**3** がない場合、**7** は NF-A や NF-B とは異なる独自の π スタッキング構造を持つ光学活性のない繊維束を形成する(図 4-15 および 16)。

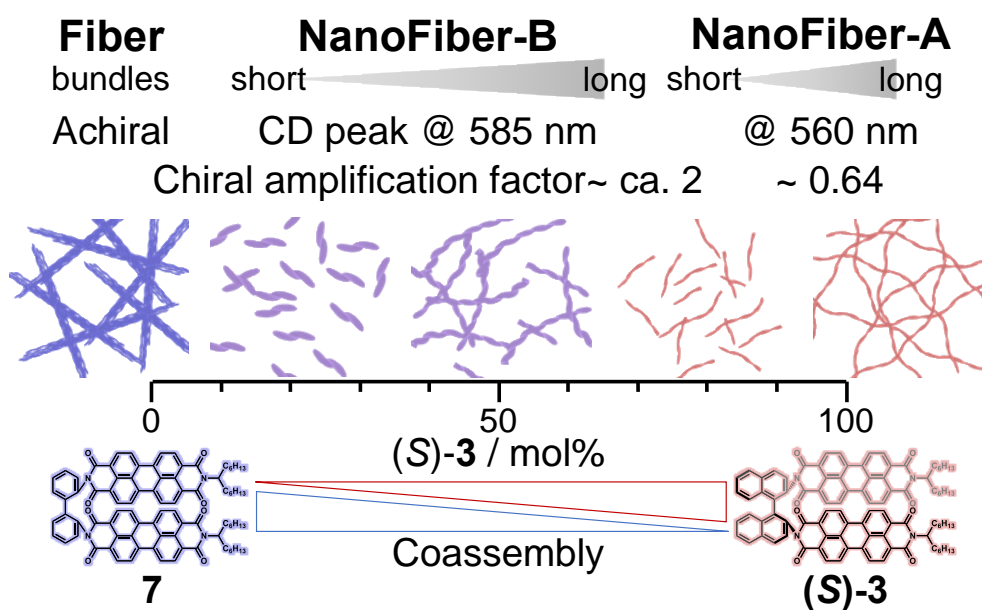


図 4-15 (*S*)-**3** と **7** の超分子共集合の模式図

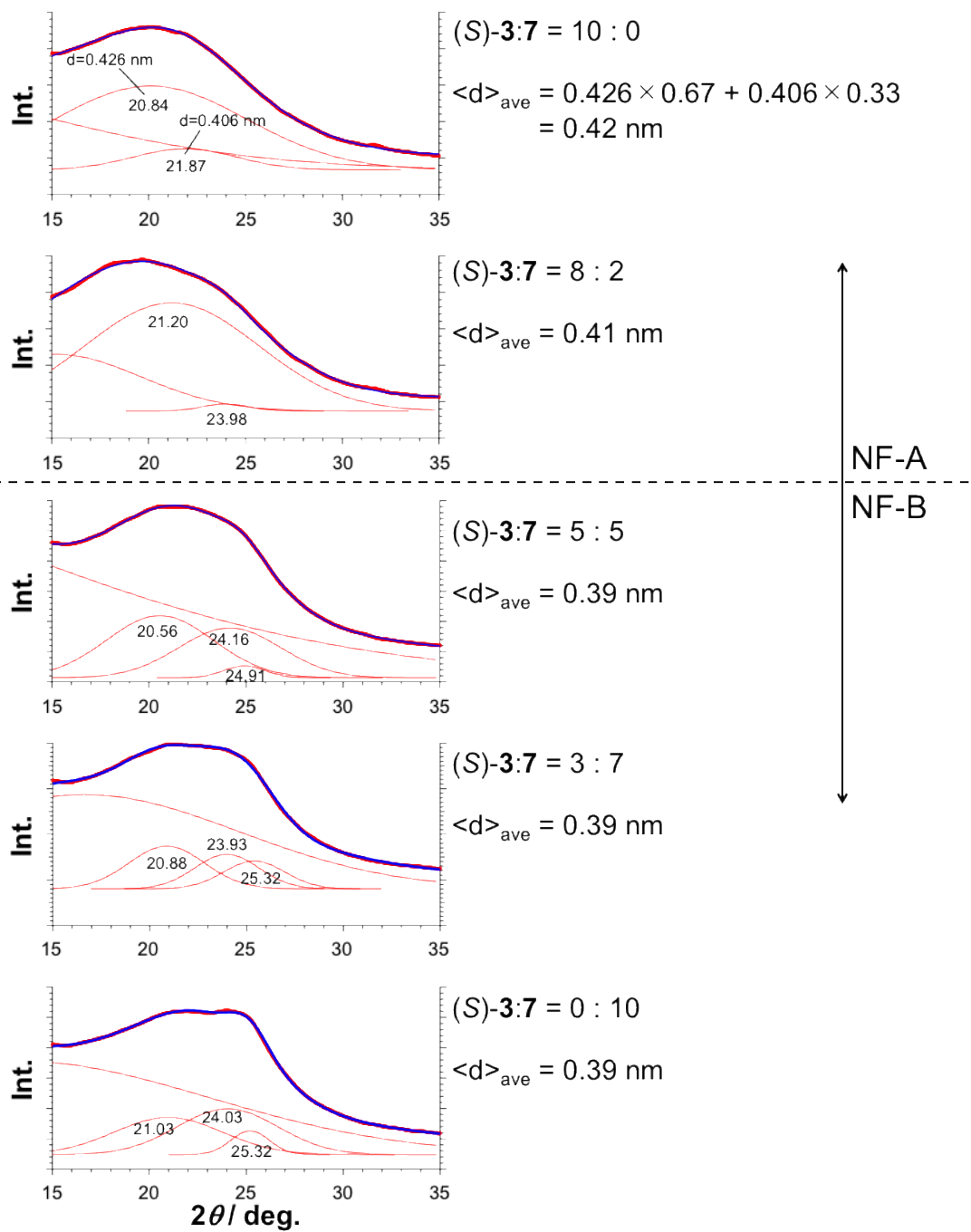


図 4-16 (S)-3 と 7 の共集合体の粉末 XRD プロファイル。ブロードなピークを 2-3 個のガウスピークに分離し、各ピークの相対的な寄与を考慮し、 $\langle d \rangle_{ave}$ を決定した。

4-6 結論

本章では、異なるアリールコアを持つアキラルおよびキラル PDI 二量体間の超分子共集合挙動を調べた。キラルな **3** と組み合わせることで、**7** は共集合組成に依存して集合体内で異なるねじれを取ることが示唆された。**7** が異なるねじれ構造を取ることで、組成に依存したスタッキングの異なる集合体を示し、プロキラルビフェニル架橋ユニットが(*R/S*)どちらの異性体としても働くことを実証した。

参考文献

- 1 J. R. Brandt, F. Salerno, M. J. Fuchter, *Nat. Rev. Chem.*, 2017, **1**, 0045.
- 2 M. B. Taraban, Y. Feng, B. Hammouda, L. L. Hyland, Y. B. Yu, *Chem. Mater.*, 2012, **24**, 2299.
- 3 K. E. Kadler, C. Baldock, J. Bella, R. P. Boot-Handford, *J. Cell Sci.*, 2007, **120**, 1955.
- 4 X.-Q. Li, V. Stepanenko, Z. Chen, P. Prins, L. D. A. Siebbeles, F. Würthner, *Chem. Commun.*, 2006, **37**, 3871.
- 5 M. Kimura, T. Hatanaka, H. Nomoto, J. Takizawa, T. Fukawa, Y. Tatewaki, et al., *Chem. Mater.* 2010, **22**, 5732.
- 6 W. Zhang, W. Jin, T. Fukushima, N. Ishii, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 114.
- 7 S. S. Babu, V. K. Praveen, and A. Ajayaghosh, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 1973.
- 8 M. Liu, L. Zhang, and T. Wang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7304.
- 9 A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, E. E. Havinga, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, **36**, 2648.
- 10 M. M. J. Smulders, A. P. H. J. Schenning, and E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 606.
- 11 W. R. Henderson, and R. K. Castellano, *Polym. Int.*, 2021, **11**, 39.
- 12 A. J. Lovinger, C. Nuckolls, and T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 264.
- 13 T. Kaseyama, S. Furumi, X. Zhang, K. Tanaka, and M. Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 3684.
- 14 J. Kumar, H. Tsumatori, J. Yuasa, T. Kawai, T. Nakashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54** 5943.
- 15 H. Langhals, J. Gold, *Liebigs Ann./Recl.*, 1997, 1151.
- 16 T. Kawai, K. Kawamura, H. Tsumatori, M. Ishikawa, M. Naito, M. Fujiki, et al., *Chem. Phys. Chem.*, 2007, **8**, 1465.
- 17 J. Kumar, T. Nakashima, H. Tsumatori, M. Mori, M. Naito, T. Kawai, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19** 14090.
- 18 J. van Gestel, A. R. A. Palmans, B. Titulaer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 5490.
- 19 P. Reine, A. M. Ortuno, I. F. A. Mariz, M. Ribagorda, J. M. Cuerva, A. G. Campana, et al., *Front. Chem.*, 2020, **8**, 306.
- 20 M. J. Fuller, L. E. Sinks, B. Rybtchinski, J. M. Giaimo, X. Li, M. R. Wasielewski, *J. Phys. Chem. A.*, 2005, **109**, 970.
- 21 Z. Chen, V. Stepanenko, V. Dehm, P. Prins, L. D. Siebbeles, J. Seibt, et al., *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 436.
- 22 N. Berova, L. D. Bari, G. Pescitelli, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 914.

第 5 章 電荷移動相互作用を有する両親媒性超分子ポリマーに対する圧力効果の検討

5-1 背景

両親媒性分子や高分子の自己組織化は、生物学から材料科学までの学際領域において、魅力的な研究分野として活発に研究されている。様々な古典的な低分子両親媒性物質(界面活性剤、ボリアンフィルやリン脂質など)や両親媒性の高分子は、球状や棒状のミセル、ベシクル、ナノファイバー、ナノチューブなど、様々なナノスケール集合体を作り出している¹。これらの両親媒性物質は、広義では同じ構造を持っており、疎水性セグメントと親水性セグメントから作られている。近年、 π スタッキングや水素結合、電荷移動(CT)相互作用、金属配位子など様々な方向性の非共有結合を利用して、主に有機溶媒中で多様な超分子材料が研究されている²⁻⁵。また、水溶液中での方向性を持った相互作用の探求のために、疎水性セグメントとして π 共役系色素を利用した両親媒性物質⁶⁻¹⁶などが活発に研究されている。その中でも、CT相互作用を有する超分子ゲルは、一次元ナノファイバーからベシクルへの形態変化¹⁷やチキソトロピー性の発現¹⁸といった、不可逆的な形態変化を示すものが報告されている。

これらの集合体のほとんどは、温度や濃度といったパラメーターで集合体の制御を行なっている。一方で、濃度や温度と同様に熱力学的に重要なパラメーターの一つである圧力に着目し、圧力によって分子集合体の制御に成功した例もいくつか散見される。福原らは、キラル修飾されたペリレンジイミド(PDI)が、クロロホルム溶液中で加圧により集合体形成が促進され、徐圧により元の状態に戻る可逆的な応答を報告した¹⁹。また、我々は2章、3章で述べたように、静水圧によって超分子ポリマーのゲスト結合空間を可逆的に制御することに成功した²⁰。一方で、岸田らは、ポリビニルアルコール(PVA)の水溶液が、10万気圧の圧力を10分間維持することで、水溶液がハイドロゲルやナノ粒子へと形態変化することを見出した^{21,22}。この形態変化は、徐圧後も維持される不可逆的な変化であり、分子間の水の排除に続く、分子間/分子内水素結合の強化に起因しており、PVAの有する水素結合による多点結合が不可逆性に有用であることを示している。

そこで本章では、多数の水素結合部位を有するラクトビオン酸と π 共役系の色素を連結した**8**と**9**および**10**を合成した。化合物**8**には色素としてピレンを結合しており、ピレンは電子豊富な化合物として電子ドナーとして働くことが知られている^{23, 24, 25}。**8**はこれまでに報告されてきた両親媒性物質と同様に、疎水性セグメントと親水性セグメントが別れた構造をとっており、水溶液中で二分子膜状の集合体を形成することが期待できる。一方で、化

化合物**9**および**10**には、ナフタレンモノイミド(NMI)およびナフタレンジイミド(NDI)を色素として用いた。これらの色素は、良質な電子アクセプターとして働くことが知られている²⁵⁻²⁹。また、化合物**9**は**8**と同様に疎水性セグメントと親水性セグメントが別れた構造をとっているため、二分子膜に組み込まれた集合体を形成することが期待される。一方で、化合物**10**では両端に親水性セグメントがあるため、**8**との1:1錯体を形成することで疎水基であるピレンやNDIが親水基に守られる構造を取れる。そのため、この1:1錯体が伸長する集合構造が形成されることが期待される。これらの分子を用いることで、超分子ポリマー内で多様化された水素結合に対して圧力が与える影響を明らかにするとともに、分子内および分子間に存在するCT相互作用の圧力応答性を調べることで、分子内と分子間の相互作用へ圧力が与える影響の違いを明らかにすることを目的とした。**8**は最安定なハイドロゲル状態と準安定な水溶液の状態を取っており、最安定なハイドロゲルは加圧に対して変化がほとんど起らないが、準安定な水溶液から固体が析出されることがわかった。また、**8**と**9**、**10**によって形成されるCT錯体から、圧力に対して分子内相互作用よりも分子間相互作用がより敏感に応答することがわかった。

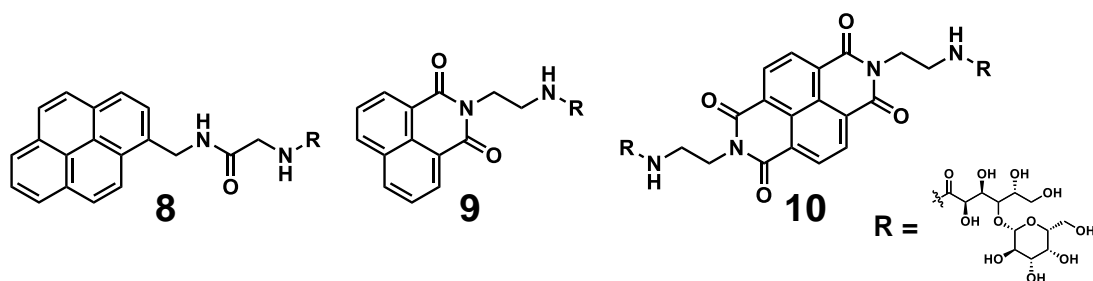


図 5-1 糖誘導体 **8**, **9**, **10** の構造式

5-2 実験

5-2-1 試薬

糖誘導体 **8**, **9**, **10** はチャプター5-7 の合成法に従って合成を行ったものを使用した。分光測定に用いた純水は、和光純薬工業株式会社から購入し精製せずに使用した。

5-2-2 分析装置

溶液中の吸収スペクトルは、JASCO V-760 および V-670 分光光度計を用いた。蛍光スペクトルは、JASCO FP-8500 分光蛍光光度計を用いた。高圧下での分光測定はすべて、シン・コーポレーションが設計・制作した高圧容器を用いて行った。石英製のセル(4 mm × 4 mm)を Kalrez®チューブに接続し、その中に資料溶液を充填した。このチューブ部分を圧縮することで、加圧時の資料溶液の体積変化を調整する。この Kalrez®チューブを取り付けたインナーセルを、水を満たして静水圧をかけた高圧セル内に設置した。高圧セル内の圧力は、ハンドポンプユニットで調整した。測定はサファイア窓を通して行った。STEM および SEM 測定は、SEM SU9000 (Hitachi High-tech, Corp)を用いた。STEM および SEM 試料は、資料溶液をカーボンコートされた銅グリッドに滴下することで作製した。

5-3 8 の水溶液およびハイドロゲルの光学特性

まず、**8** の自己組織化特性を調べるために、 $5.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ と $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ で蛍光スペクトルを測定した(図 5-2a)。それぞれの水溶液は $95 \text{ }^\circ\text{C}$ まで加熱した後、室温まで放冷することで得た。蛍光スペクトルを比較すると $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ の高濃度では、 390 nm 付近にあるピレンのモノマーの発光が小さくなり、 500 nm 付近を中心としたピレンのエキシマーの蛍光が強くなっていることから、この濃度域で **8** が十分に集合体を形成していることが分かった。興味深いことに得られた高濃度の溶液を室温で4日間放置することで、ハイドロゲルへと形態変化することが分かった(図 5-2c)。また、ハイドロゲル化前後でエキシマーに対応する蛍光強度が小さくなっていることがわかる(図 5-2b)。これは、ハイドロゲルを形成する際に分子配向が変化し、ピレン間の距離が開いたことに起因すると考えられる³⁰。

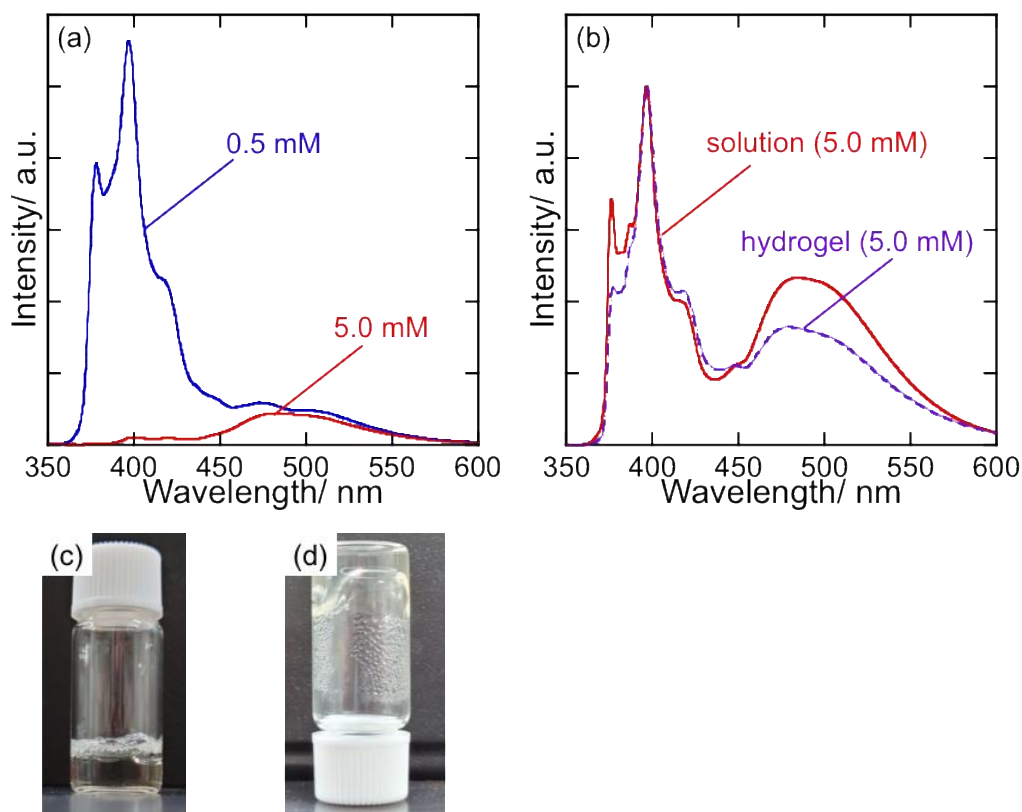


図 5-2 (a) **8** の水溶液中での蛍光スペクトル [**8**] = $5.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ (青線), $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ (赤線), (b) **8** の水溶液(赤実線)およびハイドロゲル(紫破線)の蛍光スペクトル [**8**] = $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ $\lambda_{\text{ex}} = 306 \text{ nm}$. **8** の(c)水溶液および(d)ハイドロゲルの画像

そこで、走査透過電子顕微鏡(STEM)により、自己組織化状態での形態を観察した。 5.0×10^{-4} M の濃度では自己組織化が起こらず、 5.0×10^{-3} M では繊維状の超分子集合体を形成していることが分かった(図 5-3a)。8 によって形成されたナノファイバーは、バンドル化しやすく柔軟性の高いものであった。ハイドロゲル化前後での STEM 像を比較すると、ハイドロゲル後のナノファイバーは、よりそれぞれのナノファイバーがバンドル状にまとまっているものであった(図 5-3b)。このバンドル状にまとまることでより強固になった繊維によって、水を内包することができたためハイドロゲルが形成されたと考えられる。

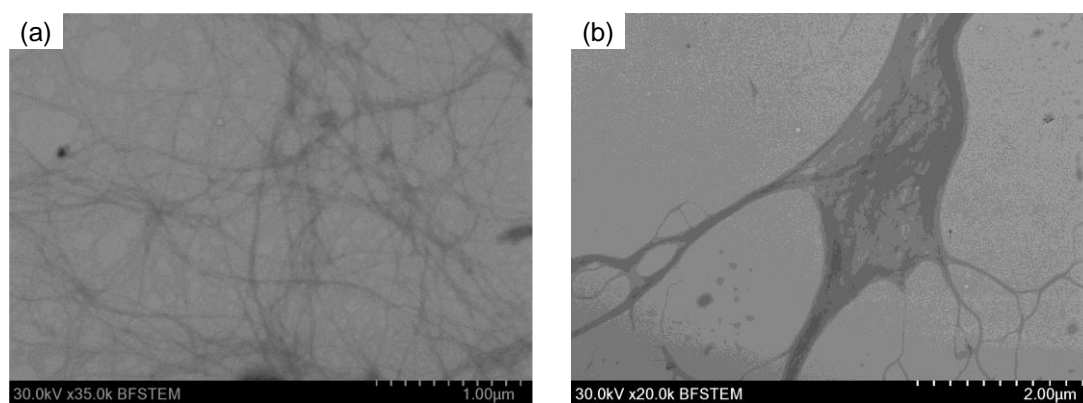


図 5-3 8 の(a)ハイドロゲル化前と(b)ハイドロゲル化後の STEM 画像

5-4 8 の水溶液およびハイドロゲルの圧力応答性

サンプルの水溶液を高圧光学セルに入れ、高圧ポンプで静水圧を加えた。吸収スペクトルは化合物のモル吸光係数が大きすぎたため、低濃度(5.0×10^{-4} M)の自己組織化しない濃度での精度よい測定も行えなかった(図 5-4)。そのため、水溶液およびハイドロゲルの高圧化での光学特性は、蛍光スペクトルによって評価することとした。その際、蛍光測定における吸収スペクトルシフトの影響を最小にするために、励起波長は吸光度の変化が無視できる 306 nm とした。常圧で水溶液およびハイドロゲルで 390 nm 付近のピレンモノマーに由来する 500 nm 付近の蛍光が観測された(図 5-5a および c 赤線)。ピレンモノマーの 390 nm の蛍光(I_{390})と 500 nm の蛍光(I_{500})の強度比(I_{500}/I_{390})を比較すると、水溶液では加圧に伴い増加しているが、ハイドロゲルでは大きな変化が見られなかった(図 5-5b および d)。このことから、水溶液状態では、加圧することでエキシマー形成が促進されていることがわかった。

より詳細にエキシマーに帰属される 500 nm 付近の蛍光バンドに着目すると、470 nm 付近と 510 nm 付近の 2 つのピークが存在していることがわかる(図 5-5a および c)。水溶液である図 5-5a のグラフでは、0.1 MPa では 470 nm 付近の蛍光強度が 510 nm 付近の強度より強くなっているのに対して、400 MPa では 510 nm 付近の蛍光強度が強くなっていることがわかる。このエキシマーの短波長成分と長波長成分は、静的エキシマーと動的エキシマーと帰属できる^{31,32}。加圧により動的エキシマーの成分が大きくなっており、加圧によって分子間のパッキングが緩和されたことが示唆された。一方で、400 MPa の加圧によって溶媒の体積は 0.88 倍になるため³³、濃度が上がったことにより図 5-5b のようなエキシマーの促進に繋がったと考えられる。ハイドロゲルでは、蛍光強度の比に変化はない。ハイドロゲルでは 400 MPa まで静的エキシマーの成分が大きいため、水溶液と比べ最安定な構造である密なパッキングがそのまま維持されていることが示唆された。

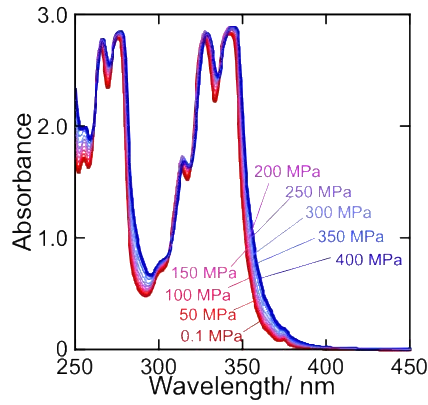


図 5-4 **8** の水溶液の加圧時の吸収スペクトル変化[**8**] = 5.0×10^{-4} M

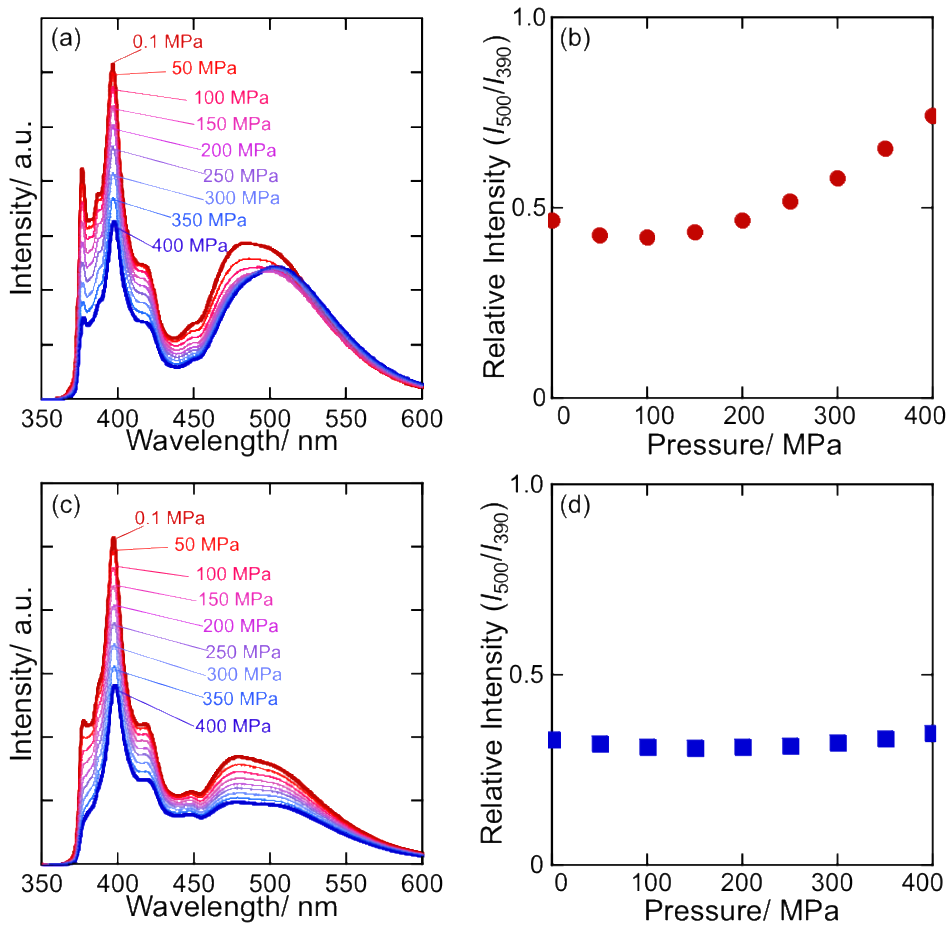


図 5-5 **8** の(a)水溶液および(c)ハイドロゲルの加圧時の蛍光スペクトル変化 [**8**] = 5.0×10^{-3} M, (b)水溶液および(d)ハイドロゲルの圧力に対する相対発光強度(I_{500}/I_{390})のプロット

そこで、加圧下での **8** の挙動を見るために、水溶液およびハイドロゲルを加圧状態(400 MPa)で 12 時間放置した後蛍光スペクトルを測定した(図 5-6a および b)。水溶液では蛍光強度比が大きく減少し、モノマーの蛍光が回復しており、常圧に戻すと加圧前のスペクトルと大きく異なりモノマーの蛍光強度が強いスペクトルとなった。一方で、ハイドロゲルでは加圧前後で大きな変化が見られず、常圧に戻した後も加圧前のスペクトルに近いものとなった。また、加圧前後のセル内部を比較すると、水溶液では固体が析出しているのに対し、ハイドロゲルでは見かけ上の変化はなかった(図 5-6c および d)。水溶液とハイドロゲルで見られた加圧前後の蛍光スペクトルの違いは、加圧により水溶液の濃度が増加し固体が析出することで、溶液中で集合体を形成する濃度を下回り、モノマー成分が増加したことに起因すると考えられる。加圧前後形態変化をより詳細に比較するために STEM 像を比較した(図 5-7)。水溶液では加圧前後で、固体の析出に加えわずかなナノファイバーの形成が見られたが、ハイドロゲルでは、加圧前後で大きな違いは見られなかった。

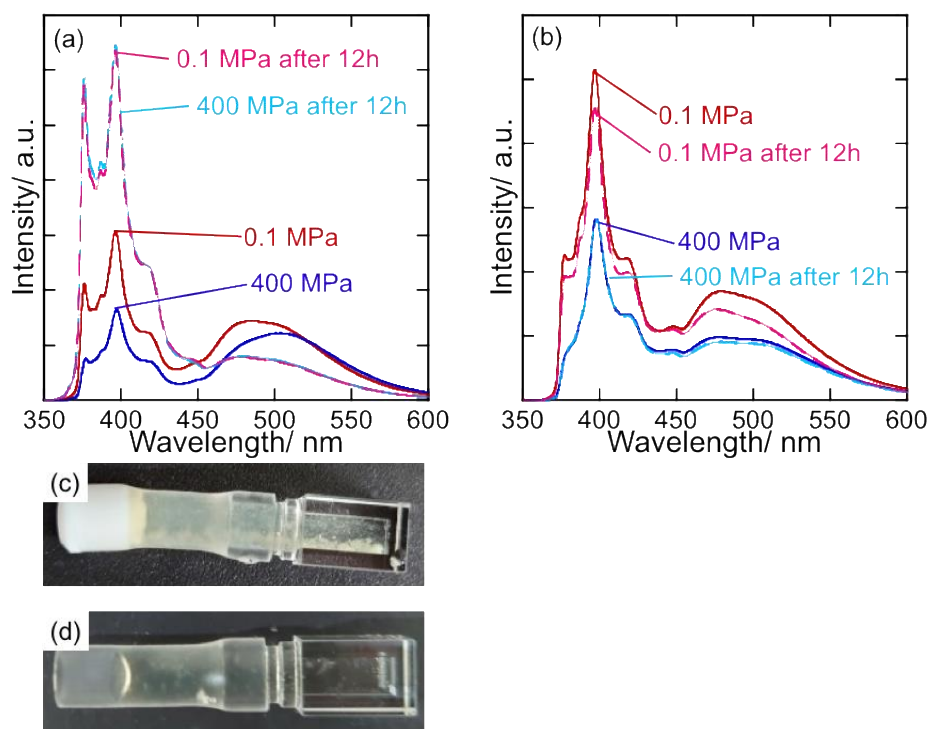


図 5-6 8 の(a)水溶液および(b)ハイドロゲルの加圧前後の蛍光スペクトル変化(赤線加圧前の常圧、青線 400 MPa、水色破線 12 時間後の 400 MPa、桃色破線 12 時間後の常圧) [8] = 5.0×10^{-3} M, 8 の(c)水溶液および(d)ハイドロゲルの加圧後の画像

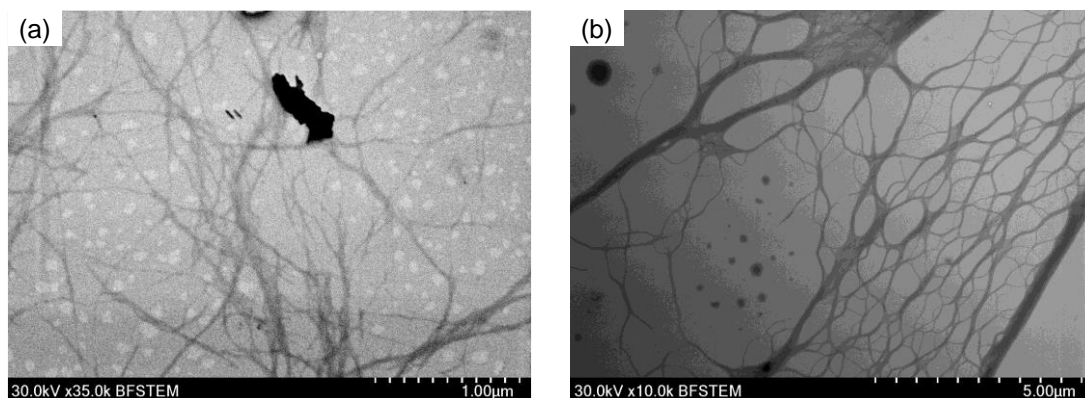


図 5-7 8 の加圧後の(a)水溶液と(b)ハイドロゲルの STEM 画像

これらの結果から **8** は、加熱することで水に溶解し速度論的に安定な水溶液をいったん形成するが、室温で放置することでより熱力学的に安定なハイドロゲルへと形態変化する。水溶液を加圧することで、わずかなナノファイバーの形成は見られるが、高圧高濃度でより速度論的に安定な固体へと変化したことが示唆された。集合体を形成しない低濃度($5.0 \times 10^{-4} \text{M}$)の溶液を加圧し、その前後で比較しても大きな変化が見られなかったことから支持される(図 5-8)。一方でハイドロゲルは常圧および高圧化で熱力学的に安定な状態であることから、形態変化が見られなかったと考えられる。

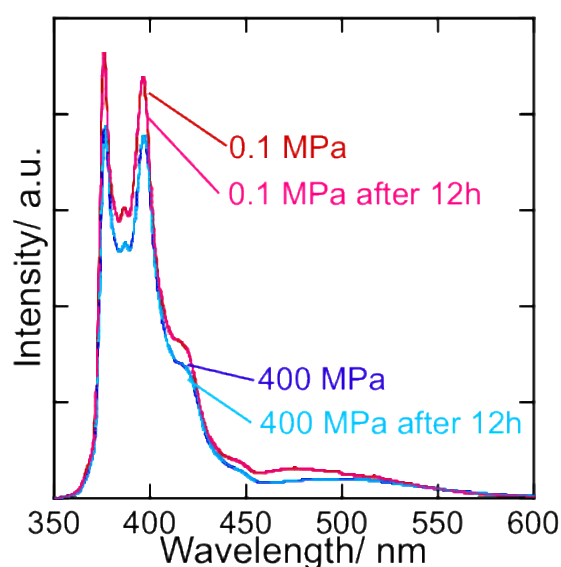


図 5-8 **8** の水溶液の加圧前後の蛍光スペクトル変化(赤線加圧前の常圧、青線 400 MPa、水色破線 12 時間後の 400 MPa、桃色破線 12 時間後の常圧) [**8**] = $5.0 \times 10^{-4} \text{M}$

5-5 糖誘導体 8 と糖誘導体 9, 10 による CT 錯体の光学特性と圧力応答

次に、**8** と **9**, **10** の混合比を変化させた CT 錯体形成の検討を行った。**8**, **9**, **10** の高濃度水溶液を希釈することで **8** の濃度が $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ となる水溶液を調製した。**9** および **10** を加えることで、CT 錯体の吸収帯に由来する 430 nm および 550 nm の吸収が新たに表れ²⁵⁻²⁹、**9**, **10** を 100 mol%まで増加させると徐々に大きくなっており(図 5-9)、**8** と **9**, **10** によって、ピレン誘導体 **8** をドナーとし、**9**, **10** をアクセプターとする CT 錯体が形成されていることが分かった。今回、**8** と **9** から形成された CT 錯体は、冒頭の分子設計で述べたように、**8** の間に **9** が積層される二分子膜状の集合構造を取ることで、1:1 の CT 錯体を形成していると考えている。一方で、**8** と **10** の CT 錯体は、2つの構造が考えられる。一つが、親水部を2つ持つ **10** 一分子に対して **8** が二分子で積層する 1:2 錯体、もう一つが、**8** と **10** が 1:1 で CT 錯体を形成し、**10** の親水部を埋めるように **8** の向きが交互に積層する 1:1 錯体である。一般に、ピレンと NDI が CT 錯体を形成するとき 1:1 の CT 錯体を形成しやすい²⁵。また、分子のサイズが NDI とピレンがほとんど同じ大きさであるため、**8** の二分子膜を横断するような結合の仕方は考えにくい。そのため、**8** のピレン部分と **10** の NDI 部分が交互に積層する 1:1 錯体が形成されていると考えられる。

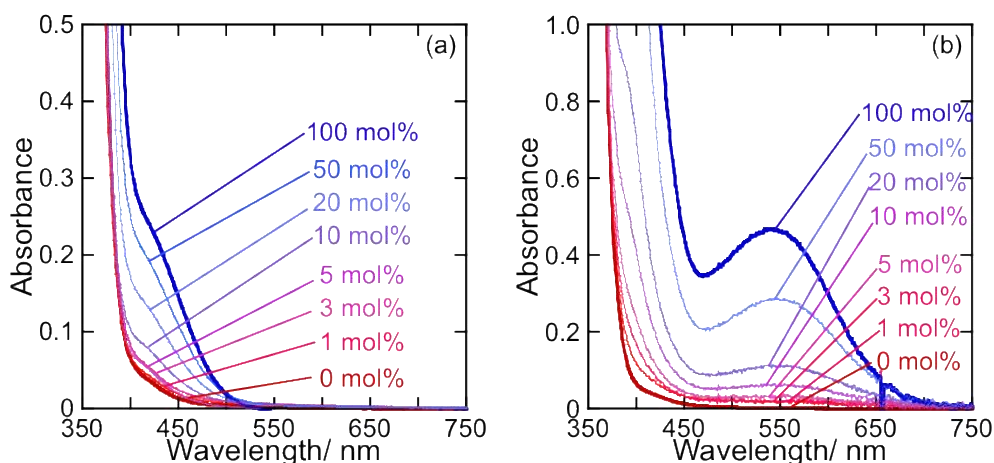


図 5-9 **8** の $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ 水溶液に(a)**9** および (b)**10** を 100 mol%まで加えたときの吸収スペクトルの変化

次に、**8**と**9**で得られたCT錯体のサンプルの水溶液を高圧光学セルに入れ、高圧ポンプで静水圧を加えた。400 MPaまでの加圧により、吸収スペクトル全体が連続的にレッドシフトすることが観測された(図 5-10)。また、吸光度が 0.58 から 1.02 へとおよそ 1.8 倍程度変化した。加圧により溶媒の体積が減少するため、溶液の濃度が増加することで吸光度は大きくなる。しかし、水を溶媒としたとき圧縮率との関係から 400 MPa では濃度は 1.13 倍となる³³。そのため、これは加圧によってCT錯体の形成が促進されたことを示唆している。しかし、**8**と**9**で得られたCT錯体のモル吸光係数が非常に小さいため、それぞれの分子の吸収帯との比較は行えなかった。

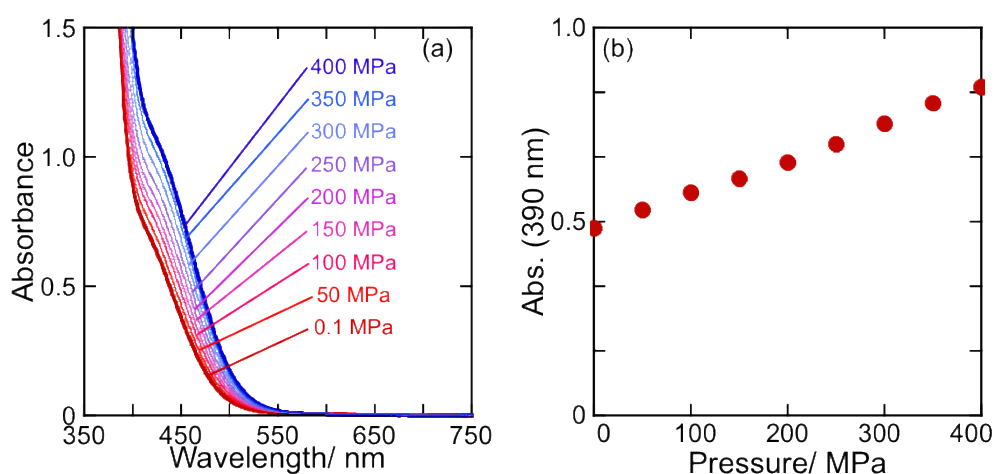


図 5-10 (a)**8**と**9**の混合水溶液の加圧時の吸収スペクトル変化 [8] = 5.0×10^{-3} M, [9] = 5.0×10^{-3} M (b) 圧力に対する 390 nm の吸光度のプロット

そこで、より詳細に CT 錯体の圧力挙動とそれぞれの分子の挙動を比較するために、**8** と **10** で得られた CT 錯体の測定を行った。その際、得られた CT 錯体の溶液を希釈すると $1.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ まで Lambert-beer の法則に従っていることが分かったため(図 5-11)、250-750 nm の領域で吸収スペクトルを評価するために、 $2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ の濃度で測定を行うこととした。

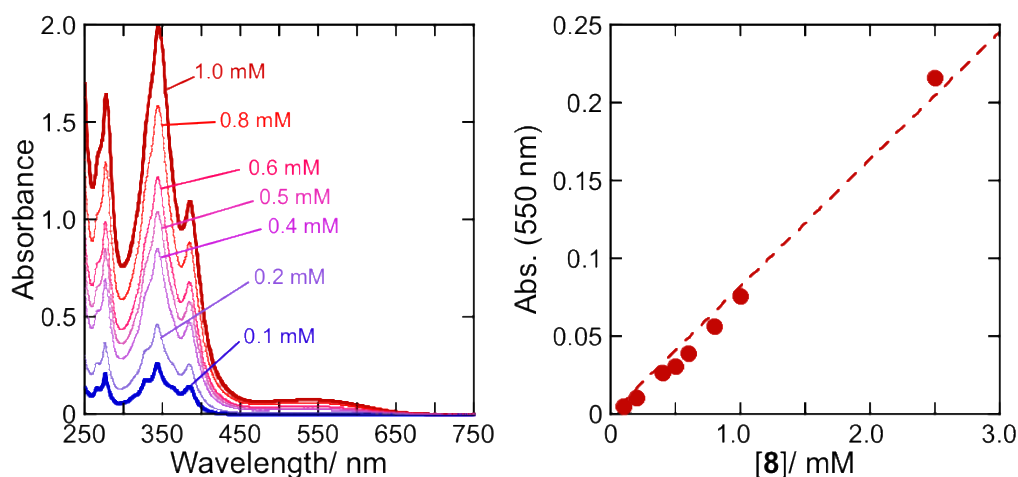


図 5-11 (a) **8** と **10** の混合水溶液の各濃度における吸収スペクトル(b) 550 nm における Lambert-beer プロット

400 MPa までの加圧により、吸収スペクトル全体が連続的にレッドシフトすることが観測された(図 5-12a)。**8** の $S_0 \rightarrow S_2$ に帰属される 280 nm の吸光度³⁴と **10** の分子内 CT バンドに帰属される 385 nm の吸光度³⁵と CT 錯体に帰属される 550 nm の吸光度を圧力に対してプロットした(5-12b, c および d)。興味深いことに、**8** と **10** のそれぞれの分子に帰属される吸光度は 100 MPa までの加圧で上昇し、その後 50 MPa 以上では連続的に減少した。一方で、CT 錯体に帰属される吸光度は圧力に対して単調に増加していることがわかった。 $2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ での **8** と **10** それぞれの吸収スペクトルと圧力に対する吸光度のプロットは図 5-13 および 5-14 のようになっている。吸光度は 0.1 MPa と 400 MPa で 1.1 倍程度に増加しており、濃度が上昇したことに起因していると考えられる。そのため、この吸収帯ごとの吸光度の違いは、加圧によって CT 錯体の形成が促進されたことを示唆している。

CT 相互作用は加圧によって強化されることが知られている³⁶。しかし、単分散している系での CT 相互作用の強化と比較すると、今回の系における吸光度の変化量は明確に大きなものとなっている。ゲルを形成する両親媒性分子の中には、CT 相互作用を駆動力としてゲルを形成し、単独成分のものよりも安定なゲルを形成するものが数多く報告されている^{17, 18, 37, 38}。今回の系でも CT 錯体を形成することで、集合体の形成が促進されたことが示唆される。**8** は、 $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ で hidroゲルとなるのに 4 日かかったのに対し、**10** を 5 mol% 添加することで hidroゲルへの変化が 2 時間で完了した。このことから、アクセプターを添加することで最安定に配列した集合体の形成が促進されたことがわかる。**8** が hidroゲル

ルを形成すると一次元ナノファイバーを形成することから、この CT 錯体の最安定構造も一次元ナノファイバー状のものであると予想される。**10** を 5 mol% 添加し形成されたハイドロゲルの SEM 像および STEM 像を見ると、一次元ナノファイバーが形成されていることがわかる(図 5-15)。第 2 章、第 3 章で明らかにした超分子ポリマーに対する圧力効果から、均一で等方的な静水圧は一次元ナノファイバーによって指向性を持った圧縮へと変換される。そのため、今回の大きな吸光度の増加は、**8** と **10** が一次元状の集合体を形成することで、単分散する系より効率的に CT 錯体が作られたためと考えられる。これらの結果、**8** と **10** の CT 錯体の圧力に対する吸光度のプロットは、CT 吸収帯とそれぞれの分子の吸収帯で異なる挙動を示したと考えられる。

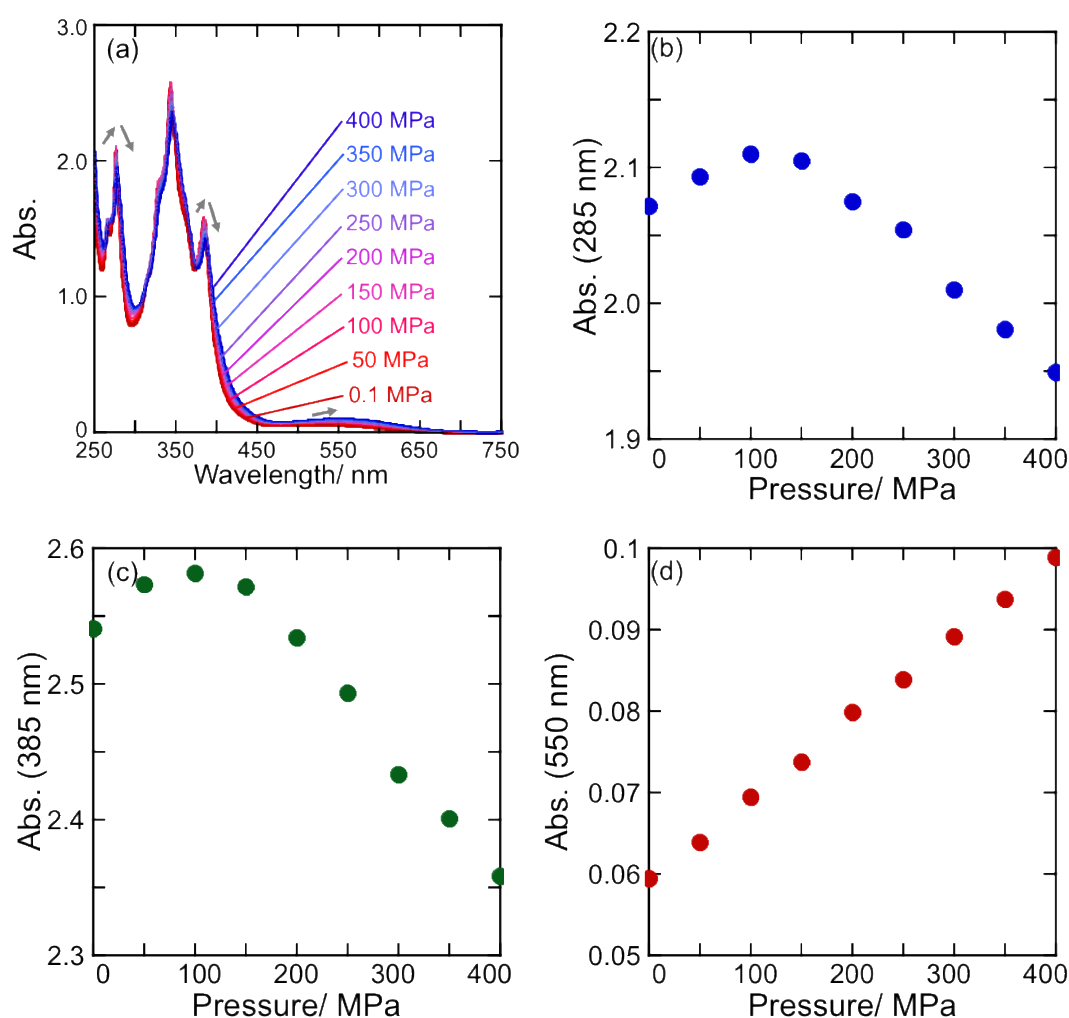


図 5-12 (a)**8** と **10** の混合水溶液の加圧時の吸収スペクトル変化 [**8**] = 2.5×10^{-4} M, [**10**] = 2.5×10^{-4} M 圧力に対する (b) 285 nm, (c) 385 nm, (d) 550 nm の吸光度のプロット

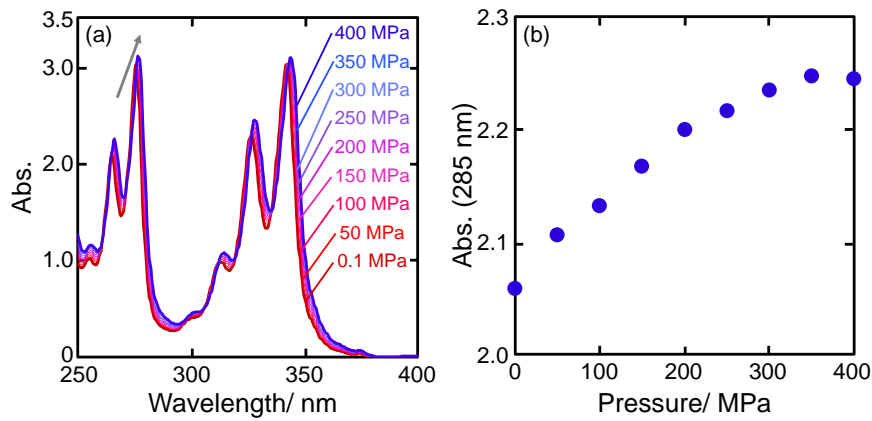


図 5-13 (a) **8** の水溶液の加圧時の吸収スペクトル変化 $[8] = 2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$, (b) 圧力に対する 285 nm 吸光度のプロット

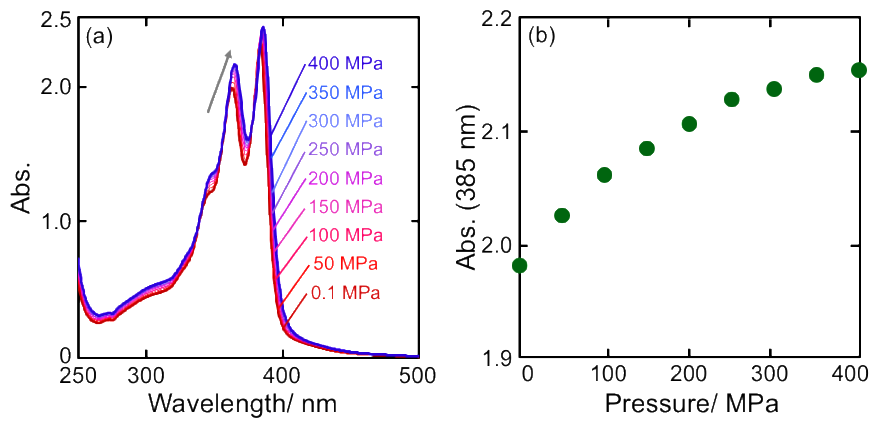


図 5-14 (a) **10** の水溶液の加圧時の吸収スペクトル変化 $[10] = 2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$, (b) 圧力に対する 385 nm 吸光度のプロット

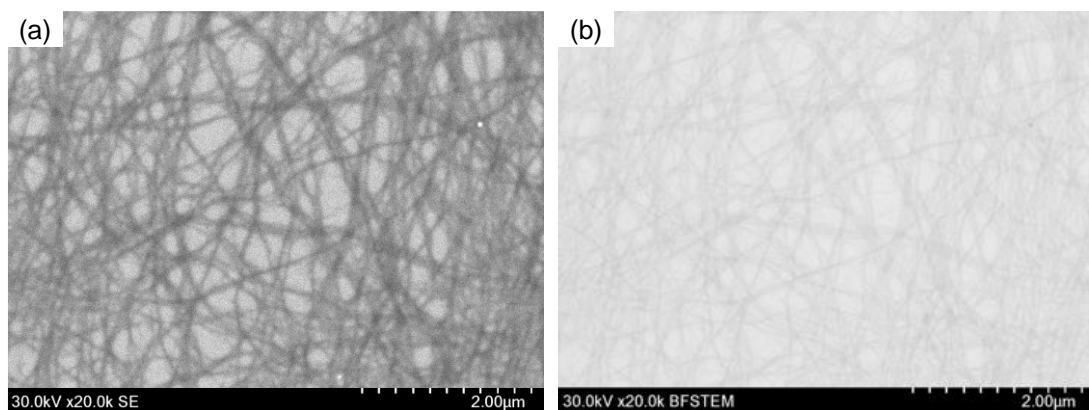


図 5-15 **8** の水溶液に **10** を 5 mol% 添加して得られた水ゲルの (a) SEM 像、(b) STEM 像、 $[8] = 5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$, $[10] = 2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$

5-6 結論

本章では、糖誘導体 **8** がハイドロゲルを形成することが実証された。このハイドロゲルは、熱力学的に安定な状態であり、加圧に対して安定であった。また **8** と **9** および **10** の CT 錯体の吸収帯は、各分子と CT 吸収帯、それぞれ異なる挙動を示すことがわかった。そのため、集合体形成による指向性を持った圧縮が、CT 相互作用の強化に影響を与えていることが分かった。

5-7 合成項

5-7-1 試薬

試薬は下記の会社から購入し精製せずに使用した。水は脱イオン水を使用した。

1-aminomethylpyrene Aldrich Co.

N-Boc-glycine Aldrich Co.

EDCI 東京化成工業株式会社

DMAP 富士フイルム和光純薬工業株式会社

trifluoroacetic acid 富士フイルム和光純薬工業株式会社

lactobionic acid 富士フイルム和光純薬工業株式会社

1,8-Naphthalic Anhydride 東京化成工業株式会社

N-Boc-1,2-diaminoethane Aldrich Co.

naphthalene-1,4,5,8-tetracarboxylic dianhydride 東京化成工業株式会社

dry methanol 富士フイルム和光純薬工業株式会社

dry DMF 富士フイルム和光純薬工業株式会社

ethanol 富士フイルム和光純薬工業株式会社

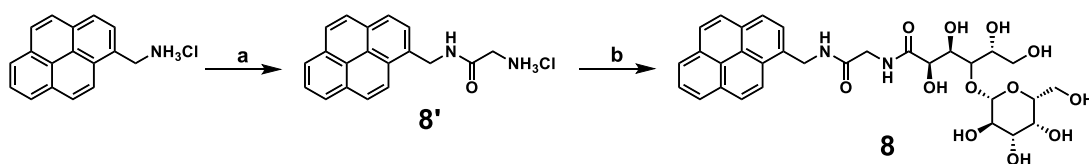
dichloromethane 富士フイルム和光純薬工業株式会社

5-7-2 分析装置

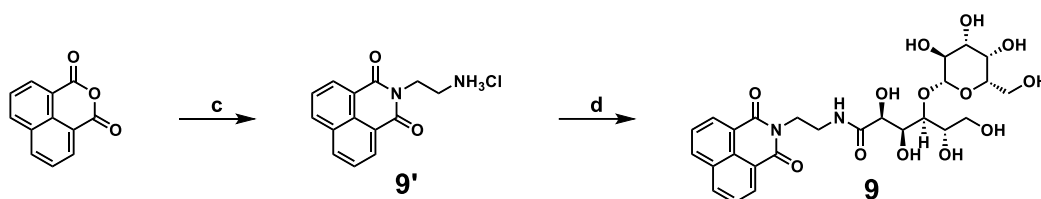
$^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル測定は JNM-ECX400P および JNM-ECX500 を用いて行った。ケミカルシフト値 (δ) は ppm (part per million) を表した。マススペクトル測定は JEOL AccuTOF™ LC-plus 4G によって行った。

5-7-3 合成スキーム

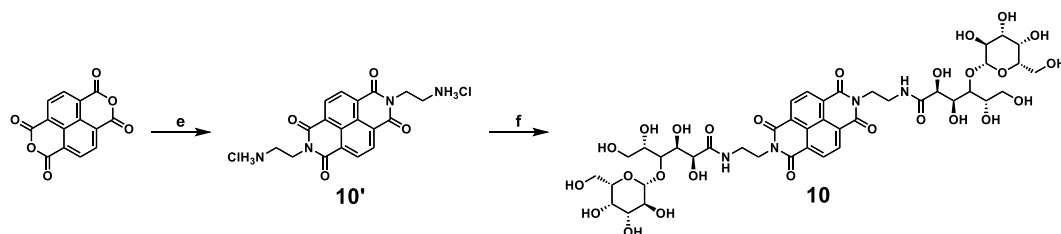
新規糖誘導体 **8**, **9**, **10** はスキーム 5-1, 5-2 および 5-3 に従って、対応するピレン誘導体 **8'** およびナフタレンモノイミド誘導体 **9'**、ナフタレンジイミド誘導体 **10'** とラクトビオン酸を乾燥メタノール中で加熱攪拌することで合成した³⁹。¹H-NMR および、ESI-TOF-MS によって同定した。前駆体である **8'**, **9'**, **10'** は、類似化合物の合成スキームを参考に⁴⁰⁻⁴²、スキーム 5-1, 5-2, 5-3 に従って合成を行い、¹H-NMR によって合成を確かめ精製を行わずに次の反応に用いた(図 5-13, 5-14, 5-15)。



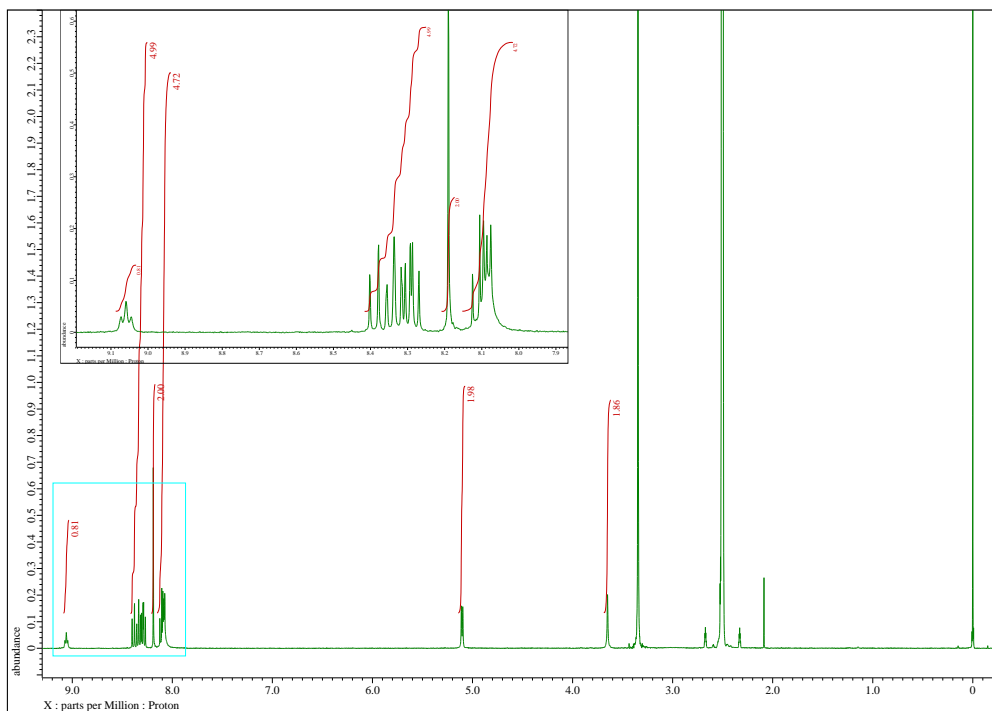
スキーム 5-1 **8** の合成スキーム (a) 1. N-Boc-glycine, EDCI, DMAP, dryDMF, r.t. 12h, 2. 15% TFA in CH₂Cl₂, r.t., 2h, 85%, (b) lactobionic acid, dryMeOH, 100 °C, 12 h, 56%.



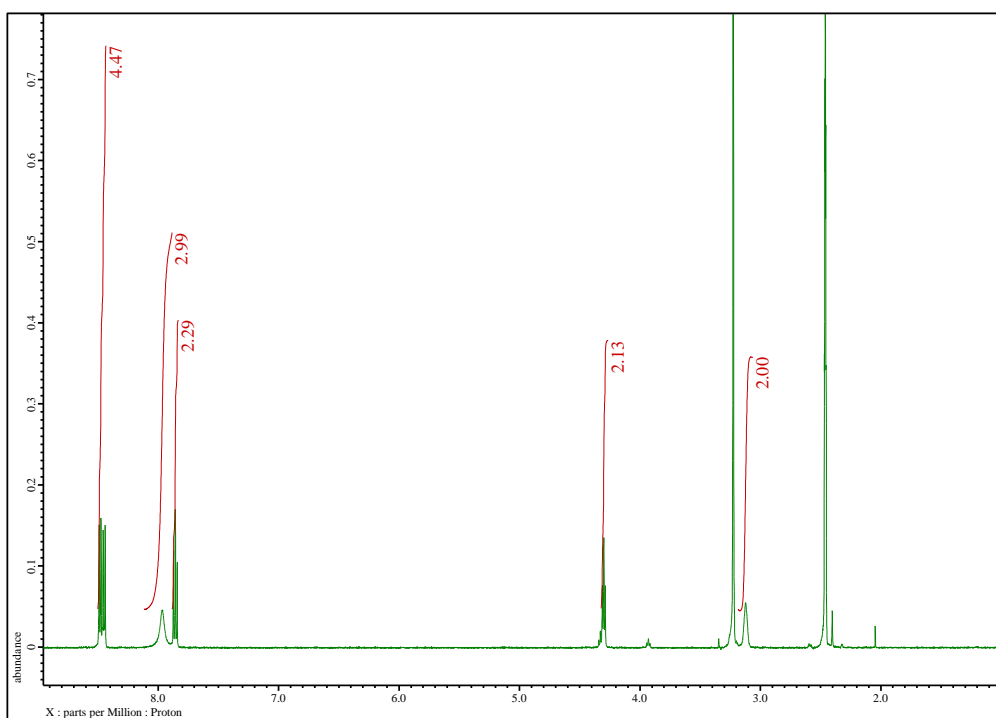
スキーム 5-2 **9** の合成スキーム (c) 1. N-Boc-1,2-diaminoethane, ethanol, reflux, 12h, 2. 15% TFA in CH₂Cl₂, r.t., 2h, 95%, (d) lactobionic acid, 100 °C, 12 h, 70%.



スキーム 5-3 **10** の合成スキーム (e) N-Boc-1,2-diaminoethane, ethanol, reflux, 12h, 2. 15% TFA in CH₂Cl₂, r.t., 2h, 70%, (f) lactobionic acid, 100 °C, 12 h, 55%.



☒ 5-13 8'の¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz, 40 °C, TMS)



☒ 5-14 9'の¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz, 40 °C, TMS)

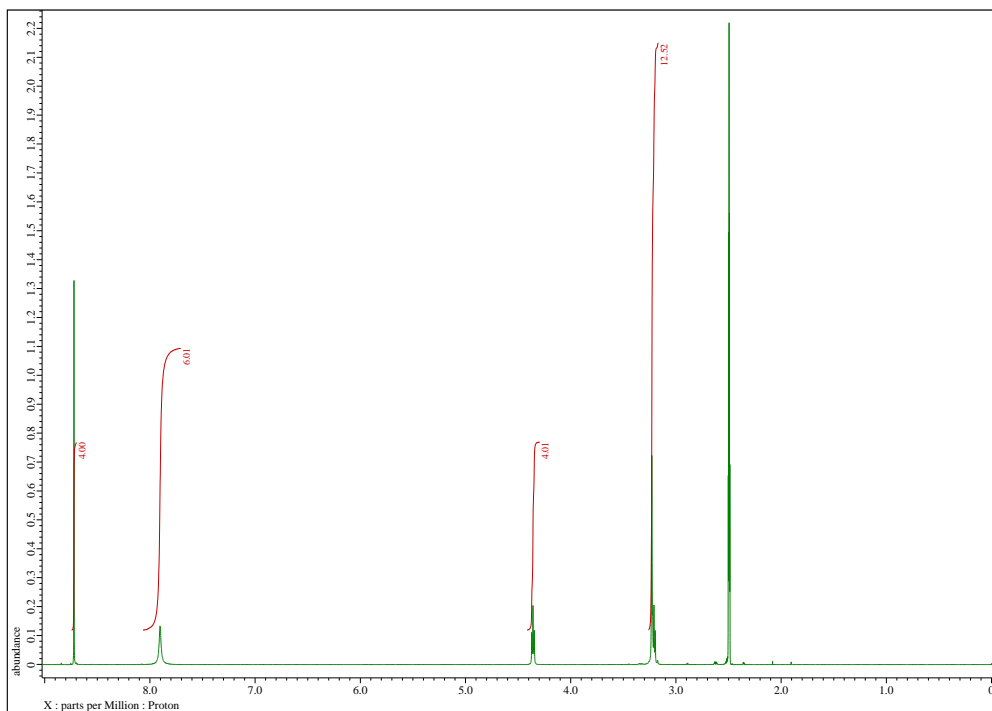


図 5-15 **10'**の $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 40 °C, TMS)

5-7-4 Synthesis of Compound 8

Pyrene derivatives (162 mg, 0.5 mmol) was reacted with lactobionic acid (258 mg, 0.75 mmol) and triethylamine (138 μ L, 1.0 mmol) in MeOH (30 mL) at 100 $^{\circ}$ C for 12 hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was removed under reduced pressure and the resulting paste was washed with MeOH. Obtained in 56% yield as a white powder. The chemical structure was confirmed by mass spectrum and 1 H-NMR in DMSO. **4**: HRMS (ESI-TOF-MS) (m/z) $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{30}H_{37}N_2O_{12}Na^+$: 651.216, found : 651.216; 1 H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ 8.49 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.26-8.33 (m, 4H), 8.18 (s, 2H), 8.03-8.10 (m, 3H), 5.43 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.05 (dd, 2H), 4.81 (dd, 2H), 4.66 (t, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.20 (q, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.84 (q, 2H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.38-3.61 (m, 6H).

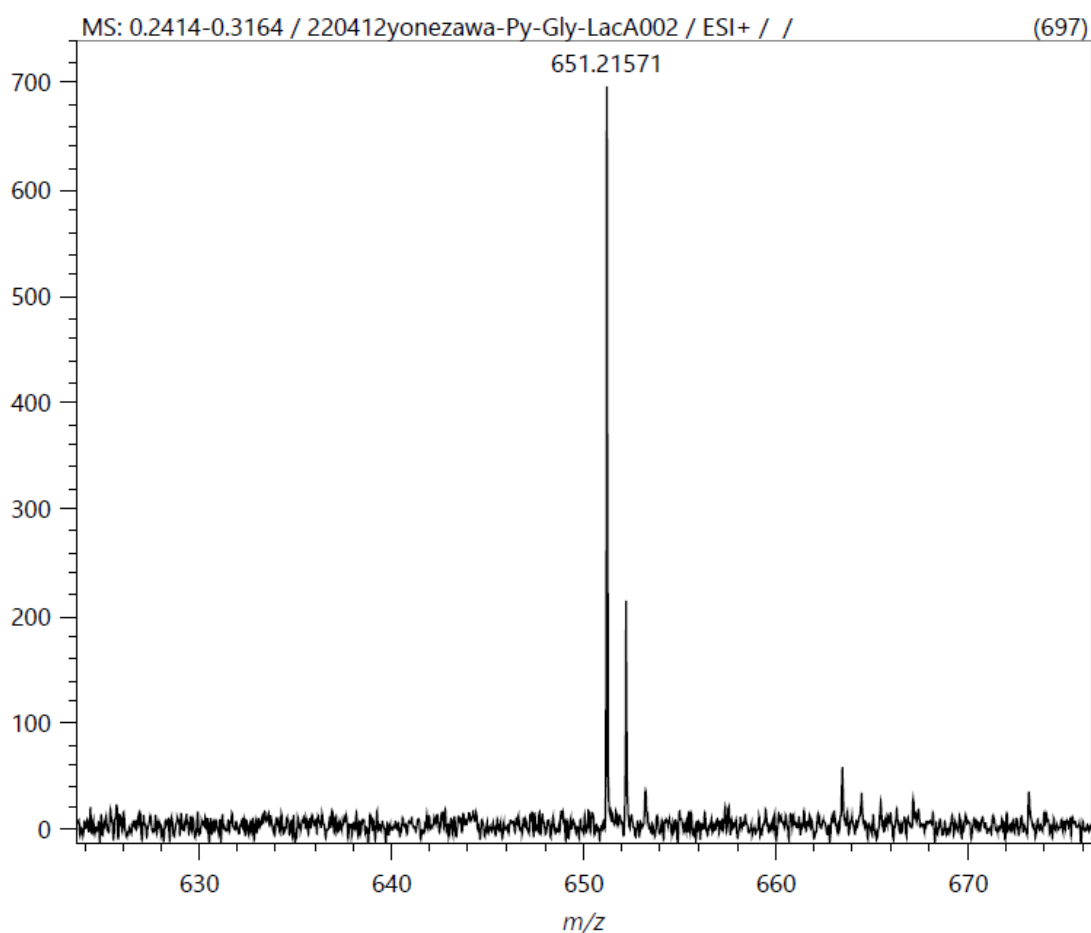


図 5-16 **8** の ESI-MS スペクトル

5-7-5 Synthesis of Compound 9

Naphthalimide derivatives (140 mg, 0.5 mmol) was reacted with lactobionic acid (258 mg, 0.75 mmol) and triethylamine (138 μ L, 1.0 mmol) in MeOH (30 mL) at 100 °C for 12 hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was removed under reduced pressure and the resulting paste was washed with MeOH. Obtained in 70% yield as a white powder. The chemical structure was confirmed by mass spectrum and $^1\text{H-NMR}$ in DMSO. HRMS (ESI-TOF-MS) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Na}^+$: 603.180, found : 603.179; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS) δ 8.54 (dd, 2H), 8.45 (d, 2H), 7.89 (t, 2H), 7.67-7.57 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.27-4.09 (m, 5H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 8H), 3.42-3.26 (m, 4H), 3.24-3.19 (m, 1H).

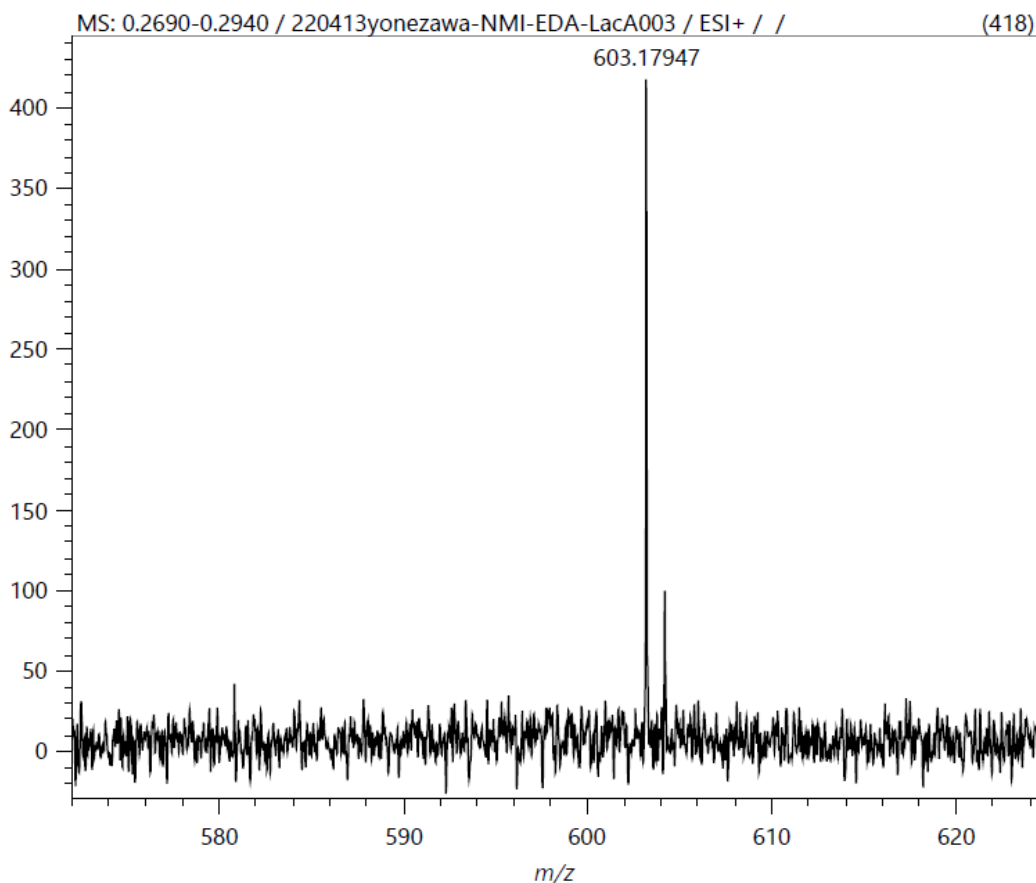


図 5-18 9 の ESI-MS スペクトル

5-7-6 Synthesis of Compound 10

Naphthaldiimide derivatives (1.16 g, 2.0 mmol) was reacted with lactobionic acid (2.15 g, 6.0 mmol) and triethylamine (1.1 mL, 8.0 mmol) in MeOH (60 mL) at 100 °C for 12 hours under argon gas atmosphere. The reaction mixture was removed under reduced pressure and the resulting paste was washed with MeOH. Obtained in 55% yield as a yellow powder. **10**: HRMS (ESI-TOF-MS) (m/z) $[M]^+$ calcd. for $C_{42}H_{47}N_4O_{26}Na^+$: 1055.308, found: 1055.306; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS) δ 8.68 (s, 4H), 7.67 (t, 2H), 4.74-4.80 (m, 4H), 4.48 (d, 2H), 4.05-4.37 (m, 16n), 3.94 (d, 2H), 3.31-3.77 (m, 26H).

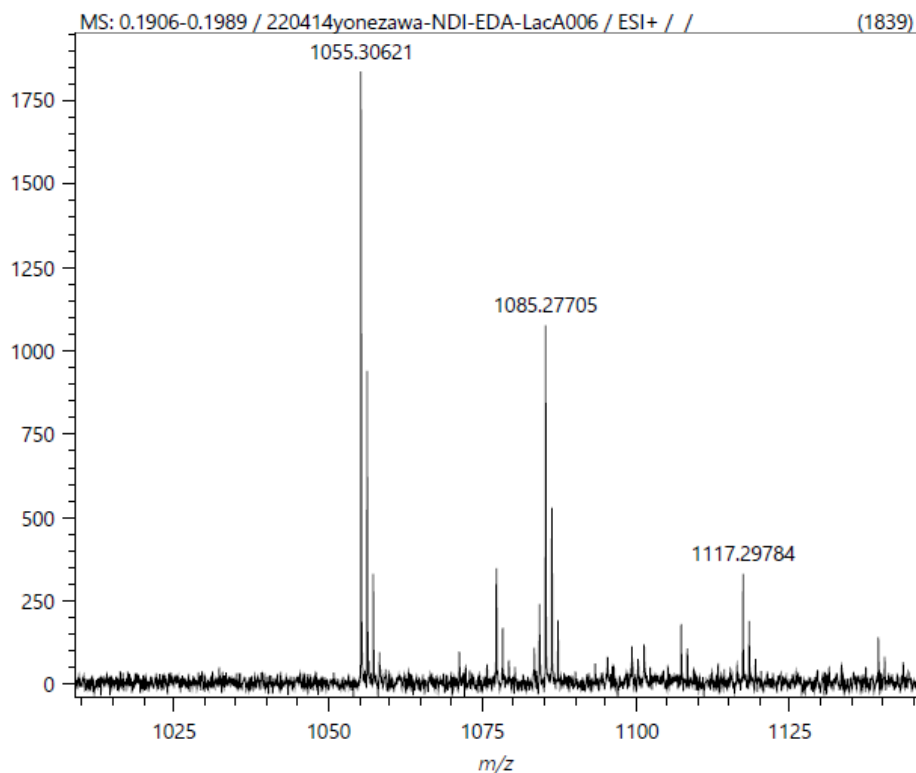


図 5-20 **10** の ESI-MS スペクトル

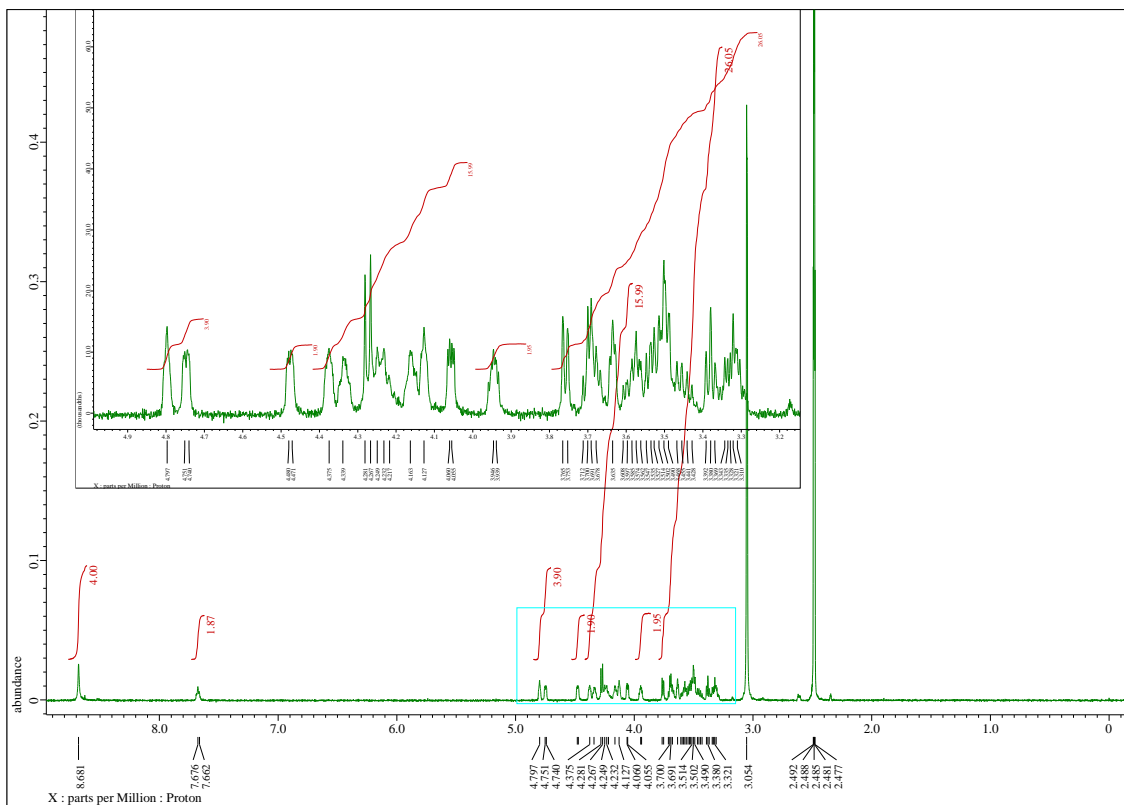


図 5-21 **10** の $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 80 °C, TMS)

参考文献

- 1 D. F. Evans, H. Wennerstrom, *The Colloidal Domain* 2nd ed. Wiley-VCH: New York, 1999.
- 2 R. K. O'Reilly, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 1068.
- 3 A. Blanas, S. P. Armes, A. J. Ryan, *Macromol. Rapid Commun.*, 2009, **30**, 267.
- 4 T. S. Kale, A. Klaukherd, B. Popere, S. Thayumanavan, *Langmuir*, 2009, **25**, 9660.
- 5 J.-M. Lehn, *Science* 2002, **295**, 2400.
- 6 G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* 1991, **254**, 1312.
- 7 L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 4071.
- 8 Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-McCller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 564.
- 9 H. Shao, J. Seifert, N. C. Romano, M. Gao, J. J. Helmus, C. P. Jaroniec, D. A. Modarelli, J. R. Parquette, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 7598.
- 10 M. Kumar, S. J. George, *Nanoscale*, 2011, **3**, 2130.
- 11 G. Fernández, F. García, L. Sánchez, *Chem. Commun.*, 2008, 6567.
- 12 X. Zhang, S. Rehm, M. M. Safont-Sempere, F. Würthner, *Nat. Chem.* 2009, **1**, 623.
- 13 X. Zhang, Z. Chen, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 4886.
- 14 S. H. Seo, J. Y. Chang, G. N. Tew, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7526.
- 15 K. S. Moon, H.-J. Kim, E. Lee, M. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 6807.
- 16 B. Schade, K. Ludwig, C. Böttcher, U. Hartnagel, A. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 4393.
- 17 M. R. Molla, S. Ghosh, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 9860.
- 18 P. Mukhopadhyay, N. Fujita, A. Takada, T. Kishida, M. Shirakawa, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 6338.
- 19 T. Kinoshita, Y. Imai, G. Fukuhara, *J. Phys. Chem. B*, 2021, **125**, 5952.
- 20 S. Yonezawa, R. Sathy, G. Fukuhara, T. Kawai, T. Nakashima, *Chem. Commun.* 2019, **55**, 5793.
- 21 S. Mutsuo, K. Yamamoto, T. Furuzono, T. Kimura, T. Ono, A. Kishida, *J. Polym. Sci. Part. B: Polym. Phys.*, 2008, **46**, 743.
- 22 J. Negishi, K. Nam, T. Kimura, T. Fujisato, A. Kishida, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2010**, **41**, 617.
- 23 S. M. M. Reddy, P. Dorishetty, G. Augustine, A. P. Deshpande, N. Ayyadurai, G. Shanmugam, *Langmuir*, 2017, **33**, 13504.
- 24 L. Gao, Y. Gao, Y. Lin, Y. Ju, S. Yang, J. Hu, *Chem. Asian J.*, 2016, **11**, 3430.
- 25 M. D. Gujrati, N. S. S. Kumar, A. S. Brown, B. Captain, J. N. Wilson, *Langmuir*, 2011, **27**, 6554.
- 26 S. Ghosh, B. Pramanik, D. Das, *ChemNanoMat*, 2018, **4**, 867.
- 27 R. Parveen, N. Maity, P. Dastidar, *Chem. Asian J.*, 2018, **13**, 170.
- 28 S. Bartocci, J. A. Berrocal, P. Guarracino, M. Grillaud, L. Franco, M. Mba, *Chem. Eur. J.*, 2018,

- 24, 2920.
- 29 S. Bhattacharjee, B. Maitia, S. Bhattacharya, *Nanoscale*, 2016, **8**, 11224.
- 30 Y. Kamikawa, T. Kato, *Langmuir* 2007, 23, 1, 274.
- 31 F. M. Winnik, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 587.
- 32 E. J. Jun, H. N. Won, J. S. Kim, K.-H. Lee, J. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 4577.
- 33 Y.-H. Li, *J. Geophys. Res.*, 1967, **72**, 2665.
- 34 A. G. Crawford, A. D. Dwyer, Z. Liu, A. Steffen, A. Beeby, L.-O. Pålsson, D. J. Tozer, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13349.
- 35 F. Würthner, S. Ahmed, C. Thalacker and T. Debaerdemaeker, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 4742.
- 36 R. K. Williams, *J. Phys. Chem.*, 1981, **85**, 1795.
- 37 S. R. Nelli, R. D. Chakravarthy, M. Mohiuddin, H.-C. Lin, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 14753.
- 38 M. Kumar, K. V. Rao, S. J. George, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 1300.
- 39 Y. Ogawa, C. Yoshiyama, T. Kitaoka, *Langmuir*, 2012, **28**, 4404.
- 40 Sankarprasad Bhuniya, B. H. Kim, *Chem. Commun.*, 2006, 1842.
- 41 Z. Chen, X. Liang, H. Zhang, H. Xie, J. Liu, Y. Xu, W. Zhu, Y. Wang, X. Wang, S. Tan, D. Kuang, X. Qian, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 2589.
- 42 X. Wang, Z. Chen, L. Tong, S. Tan, W. Zhou, T. Peng, K. Han, J. Ding, H. Xie, Y. Xu, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **65**, 477.

第6章 総括

6-1 本論文の総括

本論文では、分子認識を駆動力とする分子集合体の形成挙動を明らかにするとともに分子認識挙動への圧力効果を解明することを目的とした。

第2章では、超分子ポリマーがタンパク質のような圧力に依存したゲスト結合-解離挙動を示すことを実証した。形状認識に基づくゲスト結合と結合ポケットでの π - π 相互作用が、このゲスト結合-解離挙動の調整を可能にした。一方で水素結合に基づく共集合体ペアではこのような挙動は見られなかった。静水圧は均一かつ等方的な応力であるが、方向性のある水素結合の強化に変換され、超分子内の分子パッキングの異方性につながることがわかった。

第3章では、ゲスト分子の分子構造を拡張し、超分子ホストの結合能が、NDIユニットとゲスト分子のアリアルユニットとの間に働く π - π スタッキングを主な駆動力としていることを実証した。キラルゲストと最も類似した構造を有する分子は、自己会合の会合能力の高さ故にゲスト分子として働かなかったが、キラルゲストの部分構造に当たる **Ar-PDI**s は、それぞれゲストとして働いた。超分子ホストの結合ポケットは、PDIダイマーを取り込めるため、**Ar-PDI**s はポケットにキラルゲストと比較して、多く取り込まれていることが示唆された。また、**Ar-PDI**s はキラルゲストと比較して PDI 間が共有結合でつながっていないため、ねじれを伴うホストナノファイバーの結合ポケットの圧縮に対応することで、高压域での会合定数の逆転が起こっていることが示唆された。このように第2章、第3章から、超分子ポリマーに対して、等方的で均一な力である静水圧を加えることで、指向性を持った圧縮へと変換できることがわかった。

第4章では、異なるアリアルコアを持つアキラルおよびキラル PDI 二量体間の超分子共集合挙動を調べた。キラルな PDI 誘導体と組み合わせることで、アキラルな PDI 誘導体は共集合組成に依存して集合体内で異なるねじれを取ることを示唆された。アキラル PDI が異なるねじれ構造を取ることで、組成に依存したスタッキングの異なる集合体を示し、プロキラルビフェニル架橋ユニットが(*R/S*)どちらの異性体としても働くことを実証し、軸不斉分子においても *sergeant and soldier* 効果が成り立つことが示された。

第5章では、ピレンとラクトビオン酸からなる糖誘導体がハイドロゲルを形成することが実証された。このハイドロゲルは、熱力学的に安定な状態であり、加圧に対して安定であった。またピレンと NMI および NDI の CT 錯体の吸収帯は、各分子と CT 吸収帯、それぞれ異なる挙動を示すことがわかった。そのため、集合体形成が CT の強化に影響を与えていることが分かった。

本研究を通じて、一次元超分子ポリマーによって、等方的な圧力である静水圧に指向性を持たせることが可能であることがわかった。この指向性を持った圧縮によって、単分散している系と比較して、効率的に相互作用を強化することが可能であった。また、軸不斉分子においてもキラリティーが分子集合体内を伝搬することで、キラル増幅が起こる。これらの知見は、超分子材料を作る上での設計指針を与えると共に、超分子材料の強化に圧力が有用である可能性を与えるものである。

6-2 今後の展望

超分子材料は、非共有結合性相互作用によって構成されており、それらの相互作用は可逆的かつ動的な性質を持つため、環境適応性が高い。また、溶液中やゲル、コロイドなどのソフトマテリアル中でも、分子集合体を形成しているため、わずかな構造変化が大きな出力として発現しやすい。そのため、機能性を有したソフトマテリアルとしての応用が期待されている分野である。

等方的な静水圧に指向性を持たせることに成功し、その指向的な力によって分子間相互作用の強化に成功したが、今回の系では可逆的な応答であった。PVAのように圧力によって不可逆的に材料を強化するには、より複数の相互作用点が必要であると考えられる。これによって、熱力学的な状態量の一つである圧力にスポットが当たるとともに、機能性ソフトマテリアルの構築の一助となることを期待する。

目録

本学位論文執筆において主たる部分を公表した研究論文は以下に示した。

(1) “Supramolecular Copolymerization of Bichromophoric Chiral and Achiral Perylene diimide Dyes”, Shumpei Yonezawa, Tsuyoshi Kawai, Takuya Nakashima, 2021 年 3 月 26 日, *Frontiers in Chemistry*, 9, 652703

(2) “Pressure-Dependent Guest Binding and Release on a Supramolecular Polymer”, Shumpei Yonezawa, Ramarani Sethy, Gaku Fukuhara, Tsuyoshi Kawai, Takuya Nakashima, 2019 年 4 月 24 日, *Chemical Communications*, 55, 5793-5796

謝辞

本研究は奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学領域 光反応分子科学研究室に於いて河合壯教授のもと行われたものです。貴重なご意見など終始懇篤なるご指導を賜りました。河合壯教授に心より感謝を申し上げます。

副指導教員の機能有機化学研究室の山田容子教授、分子複合系科学研究室の上久保裕生教授には貴重なご意見を賜りましたことに厚く御礼申し上げます。

日々ディスカッションの時間を設けてくださり、研究方針や資料・プレゼンテーションの作成、及び研究への取り組み方に関して丁寧なアドバイスを頂きました中嶋琢也准教授(現・大阪公立大学教授)に心より感謝致します。

研究室にて日頃より御指導並びに激励戴きました、清水洋特任教授、森本積准教授、野々口斐之助教(現・京都工芸繊維大学講師)、山田美穂子助教、Marine Louis 助教に誠に感謝致します。

本研究を行うにあたり、共通機器の使用や測定において多大なご支援を賜りました、奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学領域 浅野間文夫技術職員、片尾昇平技術職員、河端俊介技術職員、小池徳貴技術職員、西川嘉子技術職員、藤田咲子技術職員、藤原正裕技術職員、宮家宏技術職員に心から御礼申し上げます。

研究活動だけではなく、研究室生活においても様々なお力添えをいただきました技術補佐員の村山智子様、後藤千草様、山田美久様、葛原美和様、藤田真江様には大変お世話になりました。心より感謝申し上げます。

学会や普段の研究活動における事務関係では、竹苗敬子様、下平淳子様、加藤恭子様、播磨登子様、渡邊公美子様にお世話になりました。有難うございました。

研究に関するご助言に留まらず、常に研究に真摯に取り組む姿勢を見せてご指導くださった、久野純平博士、朝戸良輔博士、水津了博士、吉田裕斗博士に心より感謝申し上げます。研究に取り組む心構えなどたくさんの方の事を私に教えてくださった Tan Yan Bing 博士、Ramarani Sethy 博士、谷口祐基博士に心よりの感謝を申し上げます。

研究にあたり貴重な意見を下さいました、一期先輩の北野拓也氏、高田阿美氏、松岡志織氏、山本孟氏に心より感謝申し上げます。博士後期課程より研究生活を共にした Florencio D. de los Reyes 氏、Hai Ying Liu 氏、Joy Ann Panis 氏、林映杉氏とは、普段から共

に切磋琢磨し合い、また研究においては貴重な意見をいただきました。心から感謝申し上げます。

同時期に博士前期課程に入学した大井かなえ氏、屋宮竜太氏、北勇真氏、幸本洵一氏、西大地氏とは、公私ともにたくさんの思い出を共に作れたことを嬉しく思います。素敵な同期に出会えてよかったです。ありがとうございました。

一期後輩の後藤陽亮氏、澤崎智哉氏、嶋田捷生氏、谷辺陸氏、田野遼祐氏、谷口聡生氏、八木智子氏、二期後輩の石井航氏、大田哲滉氏、筒井文菜氏、西正人氏、藤谷知樹氏、入口雅史氏、出店純香氏、鈴木実生也氏、三期後輩の野澤真佑子氏、原田奈侑氏、松本大河氏、後藤光貴氏、島琴乃氏、には日々の生活を楽しくして頂きました。また、今後の研究室を牽引される、勝見志穂氏、東裕亮氏、Beta Achromi Nurohmah 氏、Ferrer Magin Benedict 氏、辻雄伍氏、久貝悠介氏、工藤真莉氏、高畑海渡氏、丸山慧山氏、山下友希氏、鷺阪元宣氏にはより一層奮起を期待致します。

最後に、博士後期課程まで進むことを快諾してくれ、13年間という途方もなく長い大学生活を見守り支えて下さった、父 将晴、母 恵里子、兄 大輔に深く感謝致します。ありがとうございました。