

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32629

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05523

研究課題名(和文) 環の内側に形成される水素結合を利用した大環状化合物の効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Efficient Synthesis of Macrocycles with the Assistance of Inner Hydrogen Bondings

研究代表者

横山 明弘 (YOKOYAMA, Akihiro)

成蹊大学・理工学部・教授

研究者番号：50343637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：メタ位に二つのプロモ基と、その間に水素結合性官能基を有するメタフェニレンモノマーと、パラフェニレンジボロン酸を鈴木-宮浦カップリング反応により縮合させて、重合条件下で分子内の水素結合を利用した大環状化合物の合成を検討した。その結果、水とTHFの混合溶媒中でカップリング反応を行ったところ、水の比率を低下させると主生成物がポリマーからオリゴマーへ変化した。さらに分取用HPLCにより粗生成物を分離したところ、質量分析により環状8量体の生成を確認した。

研究成果の概要(英文)：We studied the synthesis of macrocycles with the assistance of intramolecular hydrogen bondings under polymerization conditions by Suzuki-Miyaura coupling reaction of m-dibromo phenylene monomer having an hydrogen bonding unit between the two bromo groups and p-phenylenediboronic acid. The reaction proceeded in the mixture of water and THF, and oligomers with desired molecular weight were obtained as a major product when the ratio of water in the solvent was low. The crude products were separated by the preparative HPLC, and the mass analysis revealed the formation of the cyclic octamer.

研究分野：有機化学, 高分子化学

キーワード：大環状化合物 水素結合

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまでに 4-(アルキルアミノ)安息香酸エステルに強塩基を作用させる重縮合の精密制御を検討し、連鎖重合形式で進行して狭い分子量分布と制御された分子量を有する芳香族ポリアミドを与える重合法を開発した (*Chem. Rev.*, 2009, 109, 5595)。この研究の過程で、モノマーとして 4-(アルキルアミノ)安息香酸 2 量体エステルを用いて重合したところ、ポリマーではなく環化 6 量体を選択的に与えることを見出した (*Chem. Lett.*, 2005, 34, 1128)。単結晶 X 線構造解析により、この環化物は折れ曲がった構造をしており、内部に空洞を持たないことを明らかにした (*Anal. Sci.*, 2003, 19, x67-x68)。そこで、内部に大きな空洞を有する環状化合物を重合条件で合成する方法として、アミノ基とエステルを有する *trans*-チルベン骨格やジフェニルアセチレン骨格のモノマーに塩基を作用させて、1 工程で 3 量体環状アミドを高収率で得る方法を開発した。さらに、得られた環化物が内部に 7-8 Å の空洞を有することを単結晶 X 線構造解析により明らかにした (*Org. Lett.*, 2008, 10, 3207)。

上記の 3 量体環状アミドの合成は、*N*-置換芳香族アミド結合が *cis* 型コンホメーションを優先することを利用している。しかし、*cis* 型のアミド結合でつながれた 2 つのユニットは約 60° の角度で配置されるため、環化物は必然的に三角形になってしまい、大きな内部空洞を有する環化物の合成には適さないと考えた。

そこで本研究では、内部空洞の大きな大環状化合物を合成するために、屈曲部位としてメタフェニレンを用いることとした。メタフェニレンに結合した 2 つのユニットは 120° の角度で配置されるため、環化物の形を六角形にして大きな内部空洞を形成することができる。Schlüter らは、屈曲部位としてメタフェニレン、直線ユニットとしてパラフェニレンあるいは 4,4'-ターフェニレンを用い、それらを交互に結合させた直鎖オリゴマーを逐次的に合成し、それらの分子内環化や環化 2 量化によって大環状オリゴフェニレンを合成している (*Chem. Eur. J.*, 1999, 5, 421)。しかし重合条件で大環状オリゴフェニレンを効率よく合成した報告はない。

重合反応により複数のモノマーをつなぎ合わせ、ポリマーではなく、ある特定の大きさの大環状化合物を選択的に合成するためには、弧を描くような形状でオリゴマーが成長し、特定の重合度まで成長した際に両末端が接近して分子内で反応することが望ましい。オリゴマーの立体配座をそのように制御した大環状化合物の合成例として、Huc (*Org. Lett.*, 2004, 6, 2985) や Gong (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 3150) および Zeng (*Chem. Commun.*, 2011, 47, 5419) らが水素結合を利用した大環状芳香族オリゴアミドの合成

を報告している。これらの化合物の合成では、オリゴマーの主鎖に含まれるアミド結合などの水素結合性官能基と芳香環上の置換基との間に水素結合を形成させ、オリゴマーの立体配座を制御して環化反応を起こしやすくしている。一方、モノマーユニットどうしを側鎖の部分で水素結合させ、その水素結合ネットワークの外側にモノマーユニットを配置させることにより大環状化合物を効率的に合成する方法は、これまで報告されていない。この手法では、主鎖が水素結合に関与しないため、様々な分子構造を主鎖とする環状化合物の合成に適用することができる。さらに、モノマーユニットの主鎖となる部分の長さを変えるとともに、水素結合性官能基の位置を調節することにより、様々な大きさの環状化合物を選択的に合成することができる。

2. 研究の目的

以上の背景に基づき本研究では、環の内部にある側鎖間の水素結合を利用した大環状化合物の効率的合成法の開発と、得られた大環状化合物を分子認識に応用することを目的とした。以下に本研究の具体的な目的をあげる。

(1) メタフェニレンとパラフェニレンが交互に結合した大環状フェニレンオリゴマーの選択的な合成

水素結合を利用した大環状化合物の合成を検討する。すなわち、水素結合性官能基であるアミドと、溶解性を向上させるための側鎖を導入したメタフェニレンモノマーとパラフェニレンモノマーとを重合条件下で反応させ、メタフェニレンユニットのアミドが弧の内部で形成する水素結合を利用して、大環状オリゴフェニレンを選択的に生成させる。

(2) 大きな内部空洞を有する大環状化合物の合成

上記の手法を利用して、より大きな内部空洞を有する大環状化合物を合成する。

(3) 内部空洞の水素結合性官能基を利用した分子認識

本研究で合成される大環状化合物は、環の内部空洞に多数の水素結合性官能基を有する。そのため、疎水性の内部空洞を有するシクロデキストリンやカリックスアレーンとは異なり、アミノ酸やペプチドあるいは糖など水素結合性官能基を多数有する分子を内部に取り込むことが期待される。そこでそれらの分子の取り込みを検討する。

3. 研究の方法

(1) メタフェニレンモノマーの合成

大環状化合物の溶解性を向上させつつ、単結晶化を困難にしない側鎖としてイソプロ

キシ基を選択し、それを導入したメタフェニレンモノマーを合成する。すなわち、3,5-ジプロモベンジルプロミドに Williamson エーテル化反応によりイソプトキシ基を導入する。次に文献 (Morrison, M. D. *et al.*, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1051) に従い、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)を作用させて4位をリチオ化し、二酸化炭素を反応させた後に酸で後処理することでカルボン酸を得る。このカルボン酸に塩化チオニルを作用させて酸クロリドとした後にアンモニアを反応させてアミドとし、目的物を得る。

上記のカルボン酸のカルボキシル基は、その両方のオルト位にある臭素原子との立体的相互作用が大きいため、平面的な sp^2 炭素であるカルボニル炭素にアンモニアを求核攻撃させ、 sp^3 炭素(四面体中間体)を経由させてアミドへ変換することが困難かもしれない。その場合は、ベンジルエーテル体に LDA を作用させて4位をリチオ化した後に、Zweifel らがシアノ化剤として報告している $PhOCN$ (*Synthesis*, **1980**, 150) を作用させ、続いて Kelly らの報告 (*J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1359) に従ってシアノ基を加水分解して目的物を合成する予定である。

(2) モデル反応を用いた鈴木-宮浦カップリング反応の最適化

オリゴマーを合成する反応では、副生成物などの単離や同定が困難なため、反応条件の検討を効率的に行うことが困難である。そのため、モデル反応を用いて鈴木-宮浦カップリング反応のパラジウム触媒やリガンド、塩基、反応溶媒、温度などを最適化する。水素結合を有効に作用させるために非プロトン性で極性がそれほど高くない THF を溶媒として用い、立体障害の大きなビフェニル誘導体を無水の鈴木-宮浦カップリング反応で合成した Buchwald らの反応条件 (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6177) を参考にし、 $Pd_2(dba)_3$ 、SPhos、 K_3PO_4 、THF を用いた反応を最適化する。もしこれらの試薬の組み合わせで目的物を高収率で得ることができない場合は、Uehling らの報告 (*J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2758) を参考にして $Pd(PPh_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、1,4-ジオキサンを用いた反応なども検討する。

(3) 鈴木-宮浦カップリング反応による大環状フェニレンオリゴマーの合成

上記で求めた最適反応条件を用い、大環状フェニレンオリゴマーの合成を検討する。大環状化合物を高収率に得るために、反応温度や濃度、試薬の当量などの最適化を行う。また高分子量体の生成を抑えて環化物を効率的に得るために、滴下法を用いた反応も検討する。反応生成物を分析用ゲルパーミエーションクロマトグラフ(GPC)で解析してポリマーと環化物の比率を見積もることにより、

反応条件の最適化を効率的に行う。また、得られた大環状化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは分取 GPC により単離し、 1H NMR や質量分析装置を用いて構造を決定する。反応条件を調整しても大環状化合物を高収率で得ることができない場合は、パラフェニレンモノマーとしてホウ酸エステルを用いた反応を検討する。

(4) X 線結晶解析による大環状化合物の立体構造解析

上記で合成した大環状化合物を単結晶化し、その立体構造を X 線結晶解析により求める。溶媒に対する溶解性が高すぎて結晶化が困難な場合は、接触水素化により大環状化合物のベンジルエーテルを加水分解し、イソプトキシメチル基をメチル基に変換して溶解性を低下させた後に単結晶化を試みる。

(5) 内径の大きな大環状化合物の合成

直線状ユニットとしてビフェニル誘導体やパラターフェニル誘導体を用いることで、より大きな大環状化合物を合成する。その際、大環状化合物を構成するメタフェニレンユニット間の距離も長くなるので、側鎖が $-CONH_2$ だとメタフェニレンユニット間で水素結合できなくなる。そこで離れたユニット間で水素結合できるように、メタフェニレンユニットとアミドの間をリンカーでつないだ化合物を合成して環化反応に用いる。リンカーとしては柔軟性の高い $-(CH_2)_n-$ や、剛直性の高いパラフェニレンを含むものなどを用い、メタフェニレンユニットとリンカーを結ぶ結合としてはエステルやアミドを予定している。

(6) アミノ酸や糖など極性官能基を多数有する分子の認識

非プロトン性溶媒中において、上記で得られた大環状化合物の内部空洞へのアミノ酸や糖の取り込みを検討する。これらの化合物の取り込みの検出には、相互作用が弱い場合は 1H NMR を使うとともに、疎水性の高い側鎖を有する大環状化合物を合成して非プロトン性非極性溶媒中でのゲスト分子の取り込みを検討する。相互作用が強い場合の検出には UV-VIS や CD を使うとともに、プロトン性溶媒中や極性溶媒中での取り込みを検討する。大環状化合物に取り込むことができる化合物が明らかになった場合はその会合定数を求め、ゲスト分子の構造と会合定数の関係から化合物取り込みの詳細を明らかにする。

4. 研究成果

大環状化合物の溶解性を向上させつつ、単結晶化を困難にしない側鎖としてイソプトキシ基を選択し、それを導入したメタフェニレンモノマーを合成した。すなわち、市販の3,5-ジプロモベンジルプロミドに

Williamson エーテル化反応によりイソプロキシ基を導入した。得られた化合物にリチウムジイソプロピルアミドを作用させて 4 位をリチオ化し、二酸化炭素を反応させた後に酸で後処理することでカルボン酸を得た。これに塩化チオニルを作用させて酸クロリドとした後にアンモニアを反応させてアミドとし、メタフェニレンモノマーを得た。

上記で合成したメタフェニレンモノマーとフェニルボロン酸の反応をモデル反応として用い、鈴木-宮浦カップリング反応のパラジウム触媒やリガンド、塩基、反応溶媒、温度などを最適化した。その結果、パラジウム触媒としてパラダサイクル触媒前駆体やテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用いると、高収率で目的物が得られることを明らかにした。

上記で求めた最適反応条件を用い、メタフェニレンモノマーと 1,4-ベンゼンジボロン酸のカップリング重合によるポリフェニレンの合成を検討した。パラダサイクル触媒前駆体を用いた重合では低分子量の生成物しか得られなかったが、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用いた重合では高分子量の生成物が得られた。しかし生成したポリマーの溶解性が低いため、環化反応の検討が困難であった。

そこで溶解性の向上とポリマー中におけるメタフェニレンユニット間の効率的な水素結合形成を期待して、グリシンメチルエステルをアミド結合で導入したメタフェニレンモノマーを合成した。まず、メタフェニレンモノマーと 2 当量のパラトリルボロン酸とのモデル反応を用いて鈴木-宮浦カップリング反応の最適条件を求めた。その結果、パラジウム触媒としてビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム、塩基としてフッ化カリウムを用いると、ほぼ定量的に鈴木-宮浦カップリング反応が進行する事を見出した。

次に、得られた最適条件を用いてメタフェニレンモノマーと 1,4-ベンゼンジボロン酸とのカップリング重合を行った。しかしモノマーが消費せず、分子量が数百程度のオリゴマーしか得られなかった。

一方、メタフェニレンユニット間の分子内水素結合を単結晶 X 線構造解析で確認するために、2 量体のモデル化合物の合成を検討した。1,4-ベンゼンジボロン酸と 2 当量の 2-プロモ安息香酸メチルとで鈴木-宮浦カップリング反応を行ない、得られたメタターフェニル体のメチルエステルを加水分解してジカルボン酸とした。塩化チオニルを作用させて酸塩化物とした後にグリシンメチルエステルと反応させて、目的とする 2 量体のモデル化合物を合成した。

そこでその反応条件を用いて重合を検討したが、重合は進行しなかった。種々のパラジウム触媒を用いて重合を検討した結果、塩基性水溶液を用いる鈴木-宮浦カップリング

反応では重合が進行するものの、メタフェニレンモノマーの側鎖のメチルエステルが加水分解することが明らかになった。

そこで側鎖であるグリシンのカルボニル末端を *N,N*-ジメチルアミドとしたメタフェニレンモノマーを新たに合成し、その重合を検討した。その結果、クロロ[(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)-2-(2-アミノピフェニル)]パラジウム(II) とリン酸三カリウムを用いて水と THF の混合溶媒中室温で反応させたところ、重合が進行することを見出した。

次に目的とする大環状化合物が優先して得られる反応条件を探した。水/THF が 42/58 の混合溶媒中、モノマーの初期濃度を 0.030 M にして反応を行うと、オリゴマーと共にポリマーが生成した。水と THF の比率をほぼ同じにし、モノマーの初期濃度を 0.018 M に下げると、0.030 M の時と同様にポリマーが生成した。そこで水の比率を減らし、水/THF = 13/87 の混合溶媒中、モノマーの初期濃度を 0.014 M にして反応を行うと、主生成物はオリゴマーになった。この粗生成物を分取用 HPLC により分取した結果、質量分析により 8 量体の環状物が生成していることを明らかにした。水の比率を減らすと大環状化合物が得られたことより、この大環状化合物の生成には分子内の水素結合が関与していると示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

藤原 香織, 高石 和人, 大石 智之, 横山 明弘, 『重合条件下においてグリシン側鎖間の分子内水素結合を利用した環状オリゴフェニレンの合成検討』, 第 66 回高分子討論会 (2017 年).

中島 麻美, 高石 和人, 大石 智之, 横山 明弘, 『アミド側鎖間の水素結合を利用してらせん構造を形成するポリメタフェニレンエチニレンの合成検討』, 第 66 回高分子討論会 (2017 年).

小高 浩輝, 高石 和人, 大石 智之, 横山 明弘, 『重合条件下においてアミド側鎖間の分子内水素結合を利用した環状オリゴメタフェニレンエチニレンの合成検討』, 第 66 回高分子討論会 (2017 年).

市川 彩瑛, 高石 和人, 大石 智之, 横山 明弘, 『アラニン側鎖間の水素結合によりらせん構造に誘起されるポリフェニレンの合成とスペクトル解析』, 第 66 回高分子学会年次大会 (2017 年).

藤原 香織,大石 智之,横山 明弘,『分子内水素結合を利用した大環状オリゴフェニレンの選択的な合成法の開発』,第65回高分子学会年次大会(2016年).

市川 彩瑛,鈴木 美玖,大石 智之,横山 明弘,『分子内水素結合を利用したらせんポリフェニレンを合成するための重合検討』,日本化学会第96春季年会(2016年).

藤原 香織,鈴木 美玖,大石 智之,横山 明弘,『分子内水素結合を利用して効率的に大環状オリゴフェニレンを合成するための反応条件の検討』,日本化学会第96春季年会(2016年).

飯島 有沙,大石 智之,横山 明弘,『湾曲した構造を分子内水素結合で固定化したオリゴフェニレンの合成』,日本化学会第96春季年会(2016年).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

横山 明弘 (YOKOYAMA, Akihiro)
成蹊大学・理工学部・教授
研究者番号: 50343637

(2)研究分担者

(3)連携研究者

高石 和人 (TAKAISHI, Kazuto)
岡山大学・大学院自然科学研究科・講師
研究者番号: 70513430

大石 智之 (OHISHI, Tomoyuki)
成蹊大学・理工学部・助教
研究者番号: 80582973

(4)研究協力者

市川 彩瑛 (ICHIKAWA, Sae)
鈴木 美玖 (SUZUKI, Miku)
藤原 香織 (FUJIWARA, Kaori)
飯島 有沙 (IIJIMA, Arisa)
小高 浩輝 (ODAKA, Hiroki)
中島 麻美 (NAKAJIMA, Asami)