

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：54701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13984

研究課題名(和文) ロタキサン構造を持つ水溶性分子ラチェットの創製

研究課題名(英文) Development of Rotaxane-Based Water-Soluble Molecular Ratchets

研究代表者

河地 貴利 (Kawaji, Takatoshi)

和歌山工業高等専門学校・生物応用化学科・准教授

研究者番号：30290779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：分子機械の中心機構の一つであるラチェット機構(一方向並進運動)の開発を目指して、光異性化能を有するアゾベンゼンとスチルベンを含むダンベル状分子に  $\beta$ -シクロデキストリン( $\beta$ -CD)をインターロックした水溶性[2]ロタキサンの合成を検討した。標的分子の部分構造であるアゾベンゼン-CD[2]ロタキサンを合成した。塩基性重水溶液中のE配置[2]ロタキサンにおいて  $\beta$ -CDはアゾベンゼン上に位置しているが、光異性化によってアゾベンゼン部をZ配置へ変換することで、 $\beta$ -CD環は狭い開口部(6-リム)をアゾベンゼン側に向けてスパーサー部へ移動することがROESYによって確認された。

研究成果の概要(英文)：We have examined synthesis of a water-soluble [2]rotaxane interlocked  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) on a dumbbell component containing photoisomerizable azobenzene and stilbene stations with the aim of development of molecular ratchets system (unidirectional translation), one of essential function for molecular machine. An azobenzene-CD[2]rotaxane was synthesized, a fractional structure of the target molecule. ROESY analyses of the [2]rotaxane in alkaline D<sub>2</sub>O solution demonstrated that the  $\beta$ -CD ring located on the (E)-form station. Then, photoisomerization of the station to (Z)-form by irradiation of 360 nm light for 2 hours pushed the  $\beta$ -CD ring out of the station in the direction with turning the narrow opening (6-rim) toward the station.

研究分野：超分子化学

キーワード：ロタキサン 光異性化 水溶性 一方向並進運動 シクロデキストリン アゾベンゼン スチルベン

### 1. 研究開始当初の背景

近年、ロタキサンやカテナンなどのインターロック超分子化合物の効率合成法が編み出されてきた。今後、これらの超分子系に関する研究は、構成要素間の並進・回転運動等の制御手法が追求・確立され、洗練された分子機械（分子マシン）の開発へ進展することが想定される。一方、生体細胞内に存在するATP合成酵素  $F_1$ -ATPase は蛋白質で構成された“軸”と“軸受”から構成された分子モーターとして知られている。これら生体分子機械の作動原理の解明が進むにつれて、その機構を応用した化学合成可能な低分子量の人工分子機械の開発が期待される。

人工分子機械に親和性の高い応用分野として、ドラッグデリバリーシステム (DDS) や人工酵素系が挙げられる。生体細胞内でDDS等を実現する超分子系の基本物性には水溶性が必須であるが、これまでに報告された分子機械システムは疎水性有機分子を組み合わせて構築したものが大半で、水溶性を示さないケースが多い。

本研究では、分子機械の基本機構である一方向並進運動（ラチェット機構）を具現化する分子システムの開発を企図し、ロタキサン構造を骨格とした水溶性分子機械プロトタイプの新製を目指した。

### 2. 研究の目的

本研究で設計した一方向並進運動分子は、アゾベンゼンおよびスチルベン部（ステーション）をスペーサーで連結し、両端に親水性官能基を配した嵩高い末端基をもつダンベル状分子と環状オリゴ糖である $\alpha$ -シクロデキストリン ( $\alpha$ -CD) をインターロックさせた [2]ロタキサン構造である (図1)。

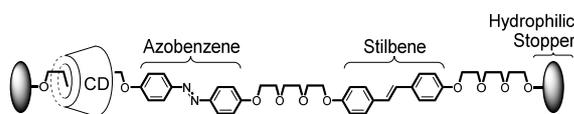


図1. 標的[2]ロタキサン分子の構造

ラチェット運動の推進力として、アゾベンゼンおよびスチルベンの *E-Z* 光異性化特性 (図2)、および $\alpha$ -CD 内孔の非対称形状 (図3) を利用する。

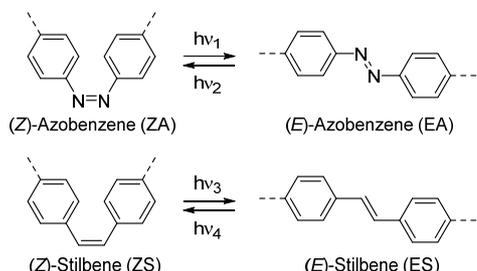


図2. アゾベンゼンおよびスチルベンの光異性化

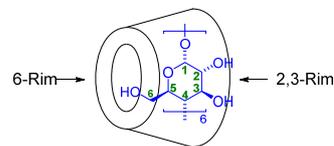


図3.  $\alpha$ -シクロデキストリンの構造

設計した一方向並進運動の機構を図4に示す。初期状態で $\alpha$ -CD はダンベル分子の末端基とアゾベンゼンの間に位置し、2,3-リム (広い開口部側) をアゾベンゼン側に向けて配置する。このとき2つのステーション (アゾベンゼンとスチルベン) はいずれも高い *Z* 配置 (ZA および ZS) に揃えておく (i)。次に特定波長光 ( $h\nu_1$ ) を照射してアゾベンゼンのみを *E* 配置 (EA) へ異性化させることで $\alpha$ -CD はアゾベンゼンを包接可能になり、 $\alpha$ -CD 内孔とアゾベンゼン部の疎水性相互作用により $\alpha$ -CD はアゾベンゼンステーション上に移動する (ii)。続いて、アゾベンゼンを *Z* 体 (ZA) へ異性化させる特定波長光 ( $h\nu_2$ ) を照射することでアゾベンゼン部の高さが増す。このとき $\alpha$ -CD はその非対称内孔に起因した 2,3-リム側への射出を受ける (iii)。同様に、特定波長光 ( $h\nu_3$ ) を照射してスチルベンのみを *E* 配置 (ES) へ異性化させることで $\alpha$ -CD はスチルベンステーション上に移動する (iv)。さらに、スチルベンを *Z* 体 (ZS) へ異性化させる波長光 ( $h\nu_4$ ) を照射することで $\alpha$ -CD は 2,3-リム側への射出を受け、CD 環は開始時とは反対側のダンベル分子上の末端領域まで移動する (v)。

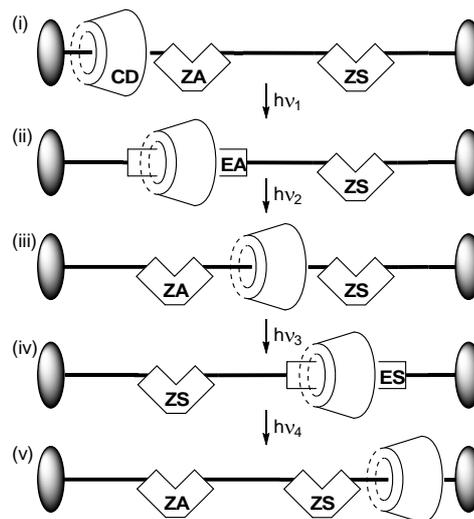


図4. 一方向並進 (ラチェット) 運動の機構

### 3. 研究の方法

部分構造であるアゾベンゼン-CD [2]ロタキサンおよびスチルベン-CD [2]ロタキサンを合成し (1)、それぞれについて光異性化による $\alpha$ -CD 環の一方向移動を確認する (2)。さらに、それら2種の化合物の混合した水溶液へ特定波長光を照射して、光異性化の選択性と直交性を確認する。その後、標的化合物の合成と

一方向並進運動の評価を行う計画を立てた。

#### 4. 研究成果

##### (1) アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンおよびスチルベン-CD[2]ロタキサンの合成

アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンの合成経路を図5にまとめた。4-ニトロフェノール(1)を4,4'-ジヒドロキシアゾベンゼン(2)へ誘導し、両端にテトラエチレングリコール鎖を結合した(5)。これをトシラート6を経てアジド7へ誘導した。一方、ダンベル末端構造として用いる5-ヒドロキシイソフタル酸(8)をメチルエステル9へ誘導し、ヒドロキシ基をプロパルギル化した(10)。Huisgen反応を用いてアジド7の一方の端にアルキン10を結合し、エステルを加水分解してハーフダンベル13を得た。13を塩基性水溶液へ溶解し、後述の光異性化操作によりすべてE配置とした後にα-CDを加えることでα-CDの空孔にハーフダンベルが疎水性相互作用により貫入したハーフ[2]ロタキサン14が生成した。<sup>1</sup>H NMR, COSY, ROESYによってアゾベンゼン部にα-CD環が存在する14の構造が確認された。α-CDが貫入する向きによって14には2種の方向異性体が存在可能である。ROESY解析に基づき異性体の存在比はほぼ1:1であると見積もられた。さらにハーフ[2]ロタキサン14のアジド末端にHuisgen反応によってアルキン11を結合し、アゾベンゼン-CD[2]ロタキサン15を得た。

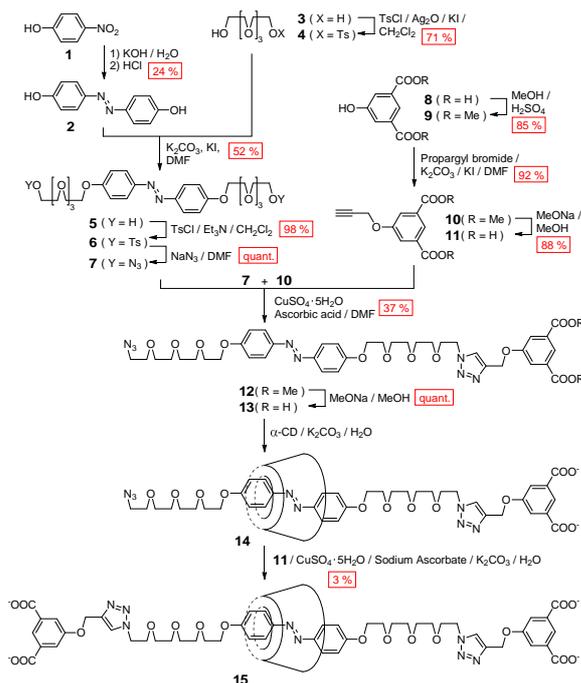


図5. アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンの合成経路

同様にスチルベン-CD[2]ロタキサンの合成を検討した(図6)。フェノール(16)にプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールを反

応させ4,4'-ジヒドロキシスチルベン(17)を得た。この両端にスペーサーのテトラエチレングリコール鎖を結合し、両末端をトシル化(19)、次いでアジ化(20)した。この一端にHuisgen反応を用いてアルキン10を結合し、エステルを加水分解してハーフダンベル21を得た。現在、水中での21とα-CDとの錯形成、およびカップリングによるロタキサン化を検討している。

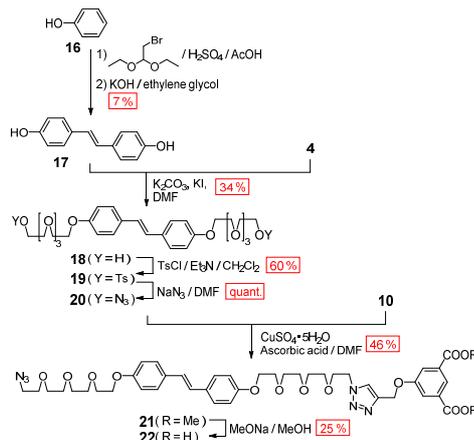


図6. スチルベン-CD[2]ロタキサンの合成経路

##### (2) アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンの光異性化とCD環の一方方向移動の評価

石英製NMR測定管中のE配置アゾベンゼン-CD[2]ロタキサン16/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O溶液へ室温で360 nm光を照射したところ、光異性化が進行し、約120分間で光定常状態へ達した(図7, [2]Rotaxane 16)。また、α-CD環をインターロックさせていないダンベル分子も同様の光異性化挙動を示した(図7, Dumbbell)。それらの光定常状態時におけるE/Z比は5:95~4:96となった。また、Z配置が優勢となったダンベル分子の水溶液へ450 nm光を照射すると60分間でE/Z比は92:8となり、大半がE配置へ戻ることを確認した。

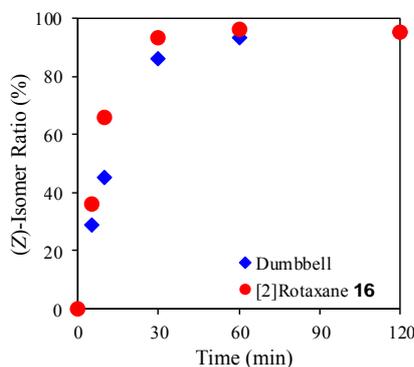


図7. アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンおよび対応するダンベル分子の光異性化

Z配置アゾベンゼン-CD[2]ロタキサン16のROESYにおいて、α-CD環の内側に配向した水素H5とアゾベンゼン部の水素H<sub>m</sub>に交差

シグナルが確認された(図8)。また、 $\alpha$ -CD環の内側水素 H3 とアゾベンゼン部水素 H<sub>m</sub> には交差シグナルが現れないことから、 $\alpha$ -CD環はダンベル分子上を2,3-リム側へ移動し、6-リム側をアゾベンゼン部に向けてスパーサー上に存在していることが示唆された。したがって、アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンの光異性化(*E*/*Z*)により、 $\alpha$ -CD環は一方向並進運動することが確認された。

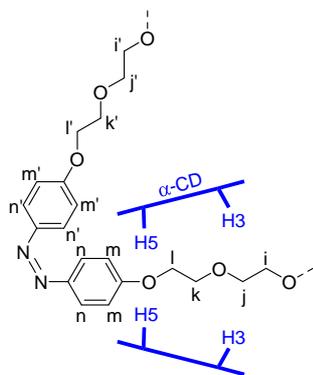


図8. *Z*配置アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンの部分構造

### (3) 今後の展望

今後は、スチルベン-CD[2]ロタキサンの合成を完了し、光異性化による $\alpha$ -CD環の一方向移動を確認する。アゾベンゼン-CD[2]ロタキサンとの混合物において、光異性化の選択性と直交性を確認する。これら2種のステーションを併せ持つCD[2]ロタキサンを合成し、照射4波長の切替による $\alpha$ -CD環の一方向移動を検討する。

さらに、このロタキサンのダンベル末端基を取り外して分子内環化させた形状の[2]カテナンが得られるならば、上記の4波長切替によって $\alpha$ -CD環の一方向周回運動が実現する。これは一方向回転能を有する分子モーターである。

### 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1件)

岡田恵丞, 河地貴利

光異性化構造を有する水溶性ロタキサンの合成とラチェット運動

日本化学会第97回春季年会

2017/3/16-19, 慶応大学日吉キャンパス(神奈川県・横浜市)

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

河地 貴利 (KAWAJI, Takatoshi)

和歌山工業高等専門学校・