

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：13801

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19118

研究課題名(和文)動的イミン結合に基づく超分子ジャイアントリング：リングポリマーへの挑戦

研究課題名(英文) Synthesis of Supramolecular Giant Ring Based on Dynamic Imine Bond: Challenge to Ring Polymer

研究代表者

小林 健二 (Kobayashi, Kenji)

静岡大学・理学部・教授

研究者番号：40225503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：熱力学平衡に立脚する動的イミン結合を用いることによって、「超大環状化合物および環状高分子の高選択的かつ定量的合成法の開発」に挑戦することを目的とした。具体的には、長鎖かつ柔軟なスペーサーの両端にアルデヒド基またはアミノ基を有するダンベル型ベンズアルデヒドとダンベル型アニリンとの動的イミン結合反応を検討した。その結果、動的イミン結合に基づく超大環状二量体(超分子ジャイアントリング)を選択的に生成することを見出した。現在のところ、2つのイミン結合を有する94員環、140員環、186員環、232員環、278員環の超大環状二量体の選択的合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な共有結合(高分子)反応では速度論支配に従うため鎖状体と環状体の混合物を生成し、その分離精製は環状体が大きいほど難しくなる。そのため有機合成・高分子合成分野では、超大環状化合物および環状高分子の選択的合成法の開発は非常に重要な課題である。本研究では、「鎖状体と環状体両者の生成が可能な柔軟な長鎖スペーサーをもつDitopic系では、熱力学平衡に基づく強力なコネクターを用いれば、無理のない最小の数からなる超分子ジャイアントリングに収束する」という概念を提案し、熱力学平衡に立脚する動的イミン結合を用いることによって、超大環状化合物(超分子ジャイアントリング)の選択的合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：We have studied on development of a synthetic method for the selective extra-large macrocyclic dimer and ring polymer based on dynamic imine bond formation under the thermodynamic control. We studied on the reaction of dumbbell type benzaldehyde with dumbbell type aniline bearing formyl groups or amino groups at the both ends of extra-long flexible spacers through dynamic imine bond formation, and succeeded in the synthesis of selective extra-large macrocyclic dimer (supramolecular giant ring) of such 94-, 140-, 186-, 232-, and 278-membered rings connected by dynamic two imine bonds.

研究分野：有機化学、超分子化学

キーワード：動的共有結合 熱力学平衡 イミン結合 大環状化合物 環状高分子

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大環状化合物の選択的合成法の開発は天然物合成や材料科学と関連して重要であるが、有機合成分野で主鎖が100員環を越える超大環状化合物の選択的合成は難しく、達成されていない。また、環状高分子は、鎖状高分子とは異なる興味深い物性を示すと言われるが、選択的かつ定量的な環状高分子合成法の開発は、殆ど例がなかった。有機合成も高分子合成も、共有結合の化学である。共有結合は非常に強く、一般的に速度論支配に従い結合を作るため、一旦誤った構造を形成すると修復できない。速度論支配に従う共有結合(高分子)反応では、超希釈条件でも鎖状体と環状体の混合物を生成してしまう。鎖状体と環状体の混合物の分離精製は、環状体が大きいほど難しくなる。そのため、有機合成および高分子合成分野では、超大環状化合物と環状高分子の選択的かつ定量的合成法の開発は非常に重要で挑戦的な課題である。

近年、超分子化学の分野では動的共有結合が注目されている。動的共有結合とは、熱力学支配(熱力学平衡)のもとで形成する共有結合であり、共有結合の強さと水素結合のような結合形成・解離が可逆的という性質を併せ持つ。そのため、水素結合性超分子と同様、分子設計を適切に施せば、動的共有結合を用いて、可逆的に形成・解離を繰り返しながらエラー修復し、望みの熱力学的最安定構造に収束させることができる(図1)。様々な動的共有結合の中で、動的イミン結合(-CH=N-)は、「ヒドリド還元により不可逆な結合(-CH<sub>2</sub>-NH-)に変換され、結合・構造をロックできる(図2)」という特徴をもつ。

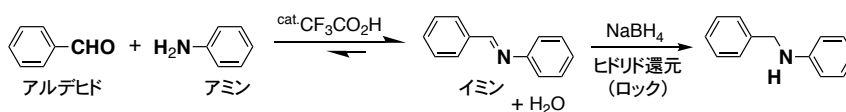
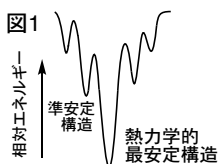


図2. 熱力学平衡に基づく動的イミン結合

### 2. 研究の目的

本研究では、「発散的な結合に基づく鎖状体と収束的な結合に基づく環状体の両者の生成を考え得る柔軟な長鎖スパーサーをもつ Ditungic 系では、熱力学平衡に基づく強力なコネクターを用いれば、熱力学平衡のもと無理のない最小の数からなる超分子ジャイアントリングに収束する」という概念を提案した(図3)。熱力学平衡に基づく強力なコネクターを用いれば、系を安定化させる十分な $\Delta H$ を獲得できるので、 $\Delta S$  損失が最小限になるように、鎖状のポリマーではなく超大環状二量体、即ち、超分子ジャイアントリングを優先的に生成すると考えられる。そこで、熱力学平衡に立脚する動的イミン結合を用いることによって、有機合成および高分子合成分野で非常に重要な課題であるが達成されていない「超大環状化合物および環状高分子の高選択的かつ定量的な合成法の開発」に挑戦することを目的とした。具体的には、長鎖かつ柔軟なスパーサーの両端にアルデヒド基またはアミノ基を有するダンベル型ベンズアルデヒド **1** とダンベル型アニリン **2** との動的イミン結合反応を検討し、動的イミン結合に基づく選択的・定量的な巨大な超大環状二量体 **3**=超分子ジャイアントリングの合成法を確立することを目的とした(図4)。

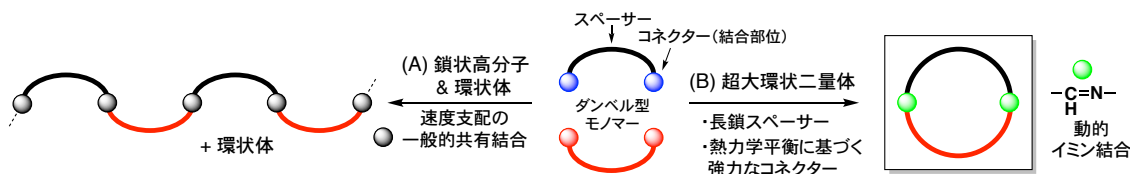


図3. (A) 鎖状高分子 vs. (B) 超分子ジャイアントリング

(A) 一般的な共有結合(高分子)反応は、結合力が非常に強いので速度論支配に従い、一旦結合が形成されると元に戻せないで、希釈条件下でも、環状体と鎖状高分子の混合物を与えてしまう。

(B) 柔軟な長鎖スパーサーの両端に熱力学平衡に基づくエンタルピー( $\Delta H$ )の大きなコネクターを用いれば、熱力学平衡のもと、エントロピー( $\Delta S$ )損失が最小限になるように、鎖状高分子ではなく、超大環状二量体=超分子ジャイアントリングを形成する。

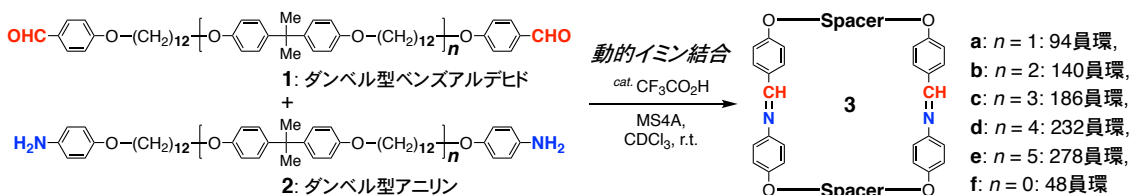


図4. 動的イミン結合に基づくダンベル型ベンズアルデヒド1とダンベル型アニリン2との反応: 超大環状二量体3の合成

### 3. 研究の方法

(1) 長鎖かつ柔軟なスパーサーの両端にアルデヒド基またはアミノ基を有する分子量の大きなダンベル型ベンズアルデヒド **1** とダンベル型アニリン **2** を系統的に合成した。

(2) ダンベル型ベンズアルデヒド **1** とダンベル型アニリン **2** との動的イミン結合反応の条件(基質 **1, 2** の濃度、酸触媒や脱水剤の有無など)を検討し、目的の超大環状二量体(超分子ジャイ

アントリング)**3**の合成の最適条件を探索した。

(3) モノマー**1,2**は分子量が大きく、かつ、ヘテロな結合コネクターとしてのイミン結合を用いるため、目的の超大環状二量体**3**に加えて、副生成物を生じても、分子量が明確に異なる鎖状体や環状偶数量体を副成するため、分析や分離精製が容易になる。分析用GPCを用いて反応混合物の追跡を行い、分取リサイクルHPLCを用いて**3**の分離単離精製を行い、**3**の分子構造と分子量を<sup>1</sup>H NMR およびMALDI-TOF-MS測定によって決定した。

#### 4. 研究成果

(1) ダンベル型ベンズアルデヒド**1**とダンベル型アニリン**2**の系統合成：

典型例として**1b**の合成法を示す(図5)。まず、**6**と**11a**のS<sub>N</sub>2反応により、**1a**(*n*=1)を得た。また、**7**と**8**のS<sub>N</sub>2反応により、**12**と**13**を得た(図5A)。**12**は**1b**合成の鍵中間体となり、**13**は**1c-e**合成の鍵中間体となる。**12**のMOM基の脱保護により**14**に変換した後、**11a**とS<sub>N</sub>2反応させて**1b**(*n*=2, 図5B)を得た。一方、**6**と**13**のS<sub>N</sub>2反応により、**15**と**16**を得た(図5C)。そして、**15**に対して図5Bと同様の反応を行って、**1c**(*n*=3)を得た。また、図5Aの**7**の代わりに**16**を用いて同様の反応を行い、系統的に**1d**(*n*=4), **1e**(*n*=5)を合成した。また、**9, 11a**の代わりに**10, 11b**を用いて、系統的に**2a-e**を合成した。なお、**1f, 2f**は**8**と**9**または**10**から合成した。

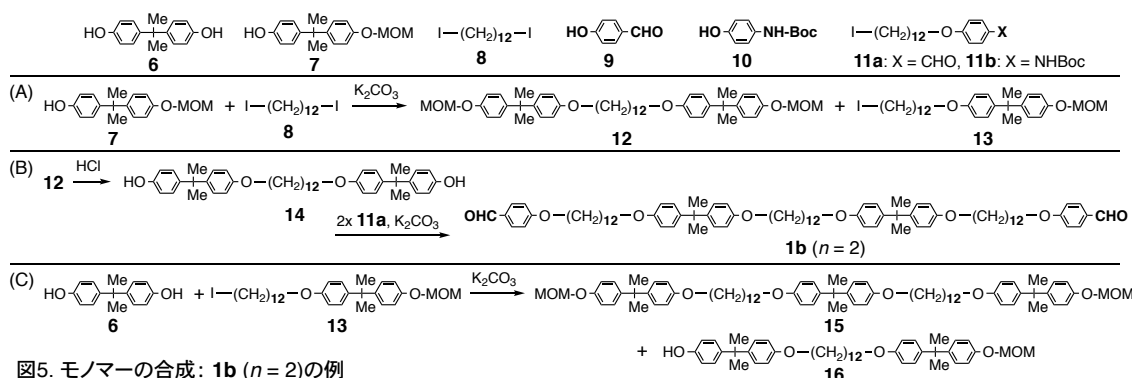


図5. モノマーの合成: **1b** (*n*=2)の例

(2) ダンベル型ベンズアルデヒド**1**とダンベル型アニリン**2**との動的イミン結合反応に基づく超大環状二量体(超分子ジャイアントリング)**3**の合成：

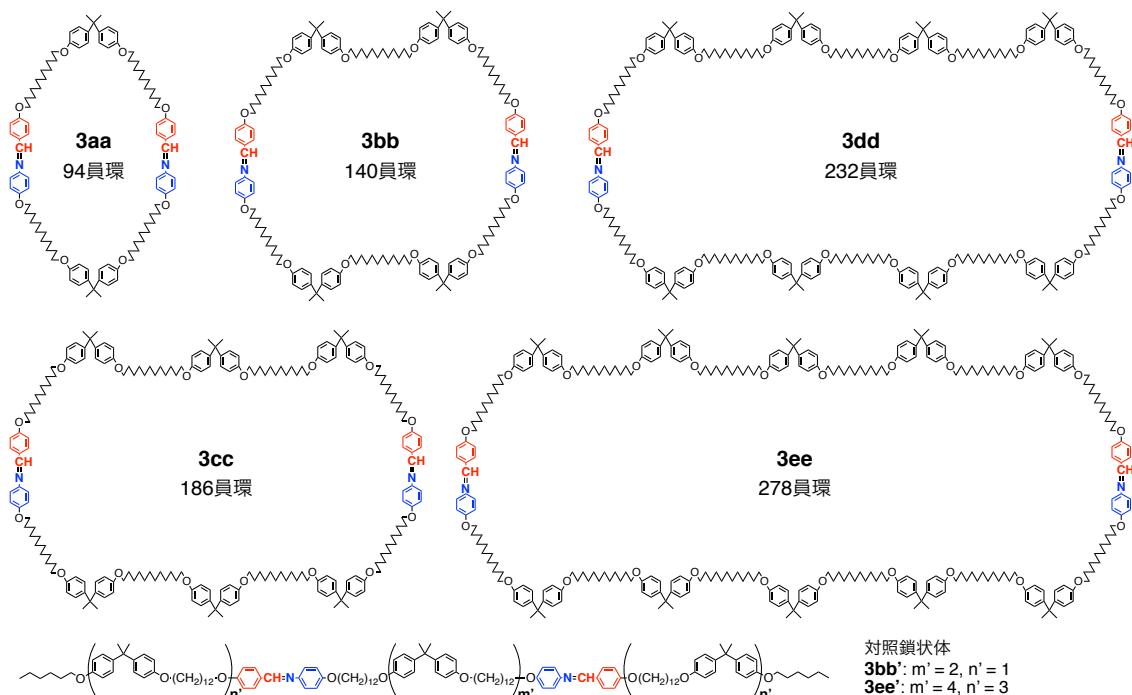


図6. 動的イミン結合に基づくダンベル型ベンズアルデヒド**1**とダンベル型アニリン**2**との反応: 超大環状二量体**3**の合成

代表例として、超大環状二量体**3bb**(*n*=2: 140員環)の合成について示す(図4, 図6)。種々の反応条件検討の結果、酸触媒として4当量のCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hを用い、CDCl<sub>3</sub>中、脱水剤としてモレキュラーシーブスMS4A(480 mg)存在下、**1b**と**2b**との反応(各0.5 mM)を室温で行うと、86%の形成率で**3bb**を生成することがわかった。MS4Aの量に対する**3bb**の形成率変化(図7a)とGPC分析チャート(図7b)を示す。MS4Aの添加量増加に伴い**3bb**の形成率は増加し、反応24時間後には、反応はほぼ平衡に達することが分かった。分取リサイクルHPLCによる**3bb**の単離精製後、

$^1\text{H}$  NMR 測定(図 8a)と MALDI-TOF-MS 測定(図 9b)を行い、**3bb** の分子構造と分子量を確定した。 $^1\text{H}$  NMR の結果から、**1b** 由来のアルデヒド基と **2b** 由来のアミノ基のシグナルは完全に消失し、新たに **3bb** 由来のイミン結合を生成していることが分かる。環状体 **3bb** および別途合成した対照鎖状体 **3bb'** (図 6) の GPC 分析チャートを示す(図 9a)。流体力学的体積の違いから分子の大きさは対照鎖状体 **3bb'** > 環状体 **3bb** となるため、GPC の保持時間は **3bb'** < **3bb** となった。この結果も、超大環状二量体 **3bb** の形成を支持する。

同様に、超大環状二量体 **3aa** ( $n=1$ : 94 員環)、**3cc** ( $n=3$ : 186 員環)、**3dd** ( $n=4$ : 232 員環)、**3ee** ( $n=5$ : 278 員環)も選択的に生成することがわかった(図 8b および図 9)。

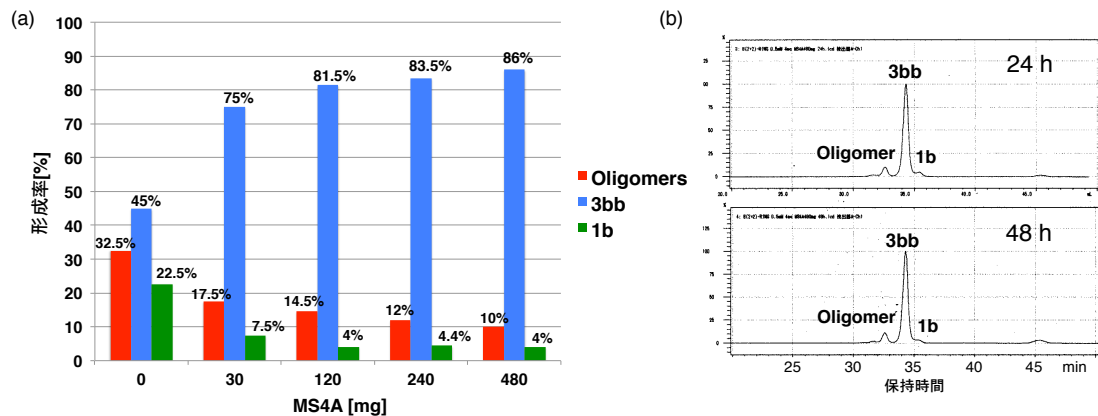


図7. (a) MS4Aの量に対する**3bb**の形成率変化、(b) MS4A 480 mg添加における24 h, 48 h反応後の反応溶液のGPC分析チャート  
なお、(b)における39 min, 45.2 minのピークは移動相のTHF溶媒由来

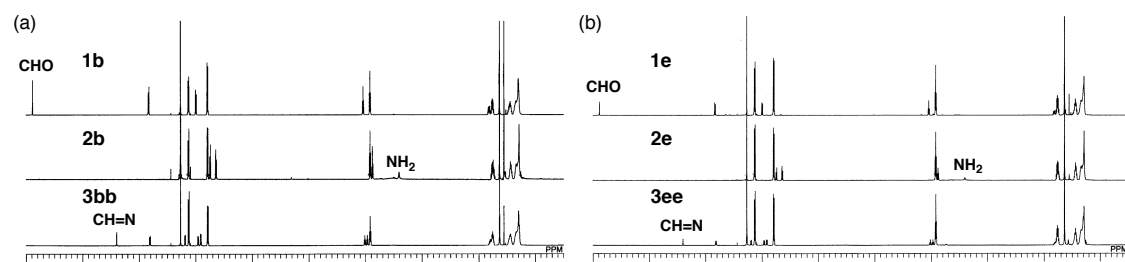


図8.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (a) **1b**, **2b**, and **3bb**; (b) **1e**, **2e**, and **3ee** in  $\text{CDCl}_3$ .

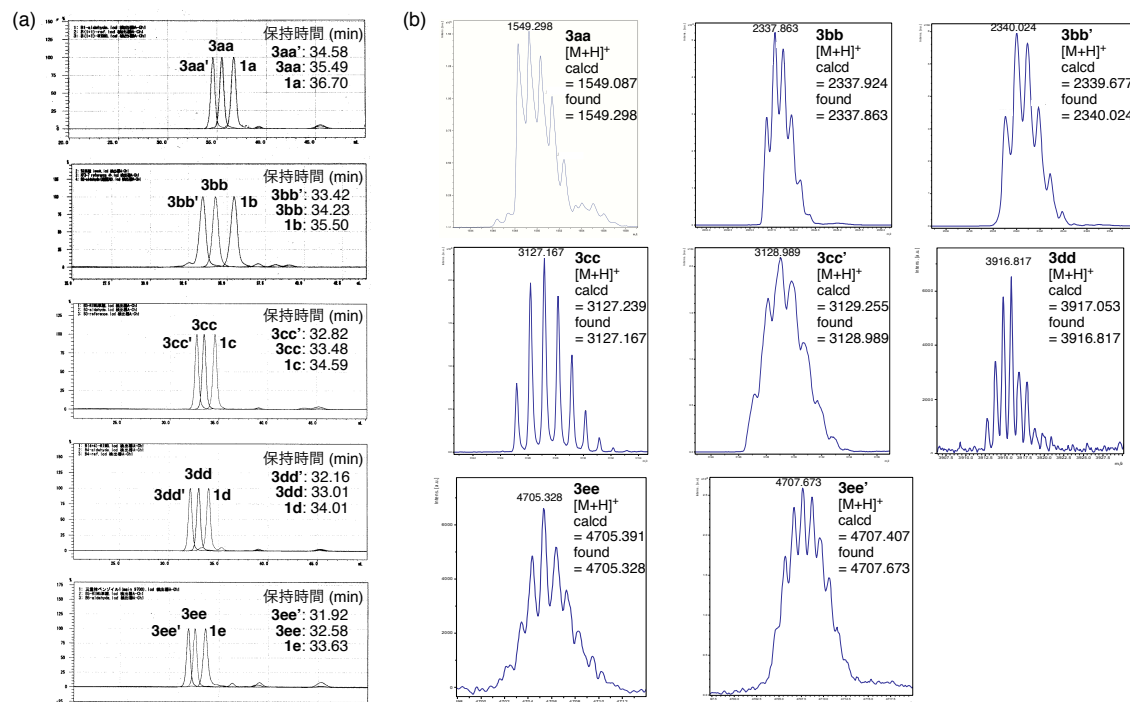


図9. (a) GPC profiles of 鎖状体**3'**, 環状体**3**, and 基質**1**; (b) MALDI-TOF-MS spectra of **3** (matrix: dithranol).

なお、(a)における39 min, 45.2 minのピークは移動相のTHF溶媒由来

酸触媒として4当量の $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ を用い、脱水剤としてモレキュラーシーブス MS4A (480 mg) 存在下、 $\text{CDCl}_3$  中室温で、基質濃度 0.5 mM において **1** と **2** との動的イミン結合反応を行った場

合の超大環状二量体(超分子ジャイアントリング)**3**の形成率を図10aに示す。反応式と構造式は図4, 図6に示した。**1a** ( $n=1$ )と**2a** ( $n=1$ )から94員環の超大環状二量体**3aa**を86%、**1b** ( $n=2$ )と**2b** ( $n=2$ )から140員環の**3bb**を86%、**1c** ( $n=3$ )と**2c** ( $n=3$ )から186員環の**3cc**を77%、**1d** ( $n=4$ )と**2d** ( $n=4$ )から232員環の**3dd**を70%、**1e** ( $n=5$ )と**2e** ( $n=5$ )から278員環の**3ee**を53%の形成率で生成することが分かった。環サイズが大きくなるにつれて、形成率は徐々に低下した。いずれの反応も均一溶液のままだったので、非常に大きな鎖状高分子は生成していないと考えられる。一方、**1f** ( $n=0$ )と**2f** ( $n=0$ )との反応では、48員環の**3ff**は全く生成せず、反応溶媒の $\text{CDCl}_3$ に全く不溶な高分子を生成した(反応溶液を直に $^1\text{H}$  NMR測定し、可溶成分が存在しないことを確認)。スパーサーの短い48員環の**3ff**は環歪みが大きいため生成せず(CPKモデルの考察より)、非常に大きな鎖状高分子を生成したと考えられる。2分子の**1f**と2分子の**2f**から成る96員環の超大環状四量体も生成しなかったのは、 $\Delta S$ 損失が大きくなるためと考えられる。なお、**1a**と**2a**の屈曲性のビスフェノールA部位を直線性の剛直な2,2'-ジメチル-4,4'-ビフェノール部位に代えた**1x**と**2x**との反応では、92員環の超大環状二量体**3xx**を88%の形成率で生成した。

**1**と**2**の動的イミン結合反応はヘテロな結合コネクタのため、**1**と**2**の間で異種スパーサーを用いることができる。232員環の**3dd**と278員環の**3ee**の間で形成率の開きが若干大きい。そこで、**1e** ( $n=5$ )と**2d** ( $n=4$ )の反応を行ったところ、形成率63%で255員環の**3ed**を生成した。この結果から、232員環の**3dd**と278員環の**3ee**の間で超大環状二量体の選択的合成の境界点を示唆された。また、**1f** ( $n=0$ )と**2d** ( $n=4$ )の反応では形成率86%で140員環の**3fd**を生成し、140員環の**3bb**と形成率が同じことから、超大環状二量体の熱力学的安定性は、基質のスパーサー長ではなく超大環状二量体の員環数に依存することが示唆された。また、**1f** ( $n=0$ )と**2a** ( $n=1$ )の反応では形成率95%で71員環の**3fa**を生成し、48員環の**3ff**は形成率0%であることから、超大環状二量体の熱力学的安定性は員環数に依存することが明らかになった。

基質濃度4 mMで**1b-e**と**2b-e**との動的イミン結合反応を行った場合の**3**の形成率を図10bに示す。いずれの反応も均一溶液のままだったので、非常に大きな鎖状高分子は生成していないと考えられる。しかし、基質濃度4 mMでの反応は、基質濃度0.5 mMの反応に比べ、分子間反応が優先し、**3**の形成率は大きく低下した。278員環の**3ee**の形成率は53%から13%に低下した。

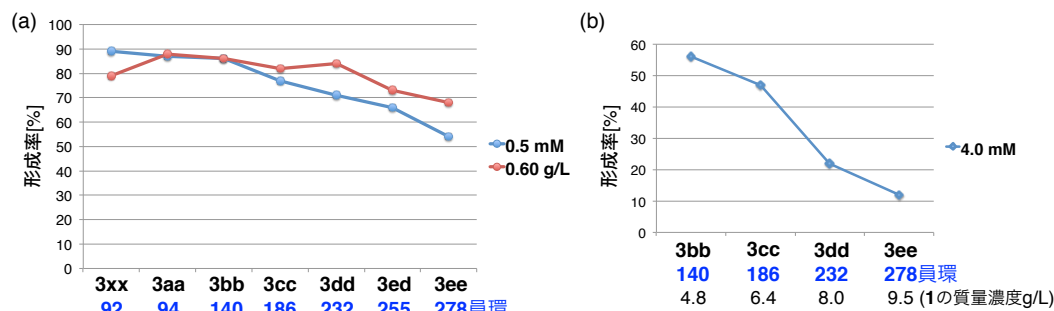


図10. (a) **3**の形成率(初期モル濃度[1] = [2] = 0.50 mM or 初期質量濃度[1] = 0.60 g/L).

なお、**3xx**は、**1a**, **2a**のビスフェノールA部位を2,2'-ジメチル-4,4'-ビフェノール部位に代えた**1x**と**2x**の反応生成物。

なお、**3ed**は、**1e**と**2d**の反応生成物。(b) 高濃度条件下での**3**の形成率(初期[1] = [2] = 4.0 mM).

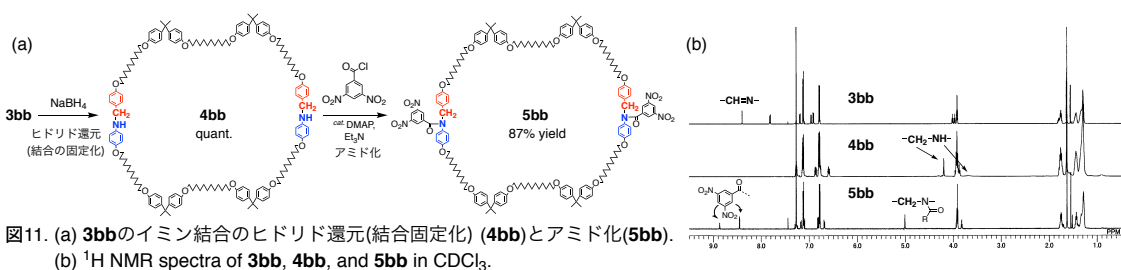


図11. (a) **3bb**のイミン結合のヒドリド還元(結合固定化)(**4bb**)とアミド化(**5bb**).

(b)  $^1\text{H}$  NMR spectra of **3bb**, **4bb**, and **5bb** in  $\text{CDCl}_3$ .

動的イミン結合は水の共存下では加水分解を徐々に受ける。そこで、動的イミン結合から成る超大環状二量体**3**の安定化(結合の固定化)を図るため、イミン結合のヒドリド還元を行い、不可逆なアミン結合への変換を検討した(図11)。**3bb**は $\text{NaBH}_4$ を用いたヒドリド還元反応により定量的にアミン体**4bb**に変換された。また、**4bb**は高収率でアミド体**5bb**に変換された。

### (3) まとめ

希釈条件下において、長鎖かつ柔軟なスパーサーの両端にアルデヒド基またはアミノ基を有するダンベル型ベンズアルデヒド**1**とダンベル型アニリン**2**との熱力学平衡に基づく動的イミン結合反応を検討し、動的イミン結合をコネクタとする選択的な巨大な超大環状二量体**3**(超分子ジャイアントリング94~278員環)の合成に成功した。現在、論文投稿準備中である。本研究では278員環の**3ee**の合成まで達成したが、今後、真の高分子をスパーサーに用いて、選択的な環状高分子の合成を研究する予定である。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計1件)

- ① 藤村洸希、小林健二、長鎖柔軟スペーサーを有するダンベル型ベンズアルデヒドとダンベル型アニリンとの動的イミン結合に基づく超分子ジャイアントリングの合成、日本化学会第98春季年会、2018年3月22日、日本大学(船橋市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

### (2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。