

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月18日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590035

研究課題名（和文）外部環境変化応答能をもつ大環状分子群の創製

研究課題名（英文）Synthesis of macrocyclic compounds that change their conformation depending on the external environment of stimulus

研究代表者

東屋 功（AZUMAYA ISAO）

徳島文理大学・香川薬学部・教授

研究者番号：50276755

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、環状分子に対し、外部環境に反応して優先的コンフォメーションを大きく変える部分構造を組み込むことにより、外部環境の変化や外部刺激に応じて環の内部の大きさが大きく変化する大環状分子群の創成を行った。第二級アミド（トランス型）と第三級アミド（シス型）の構造の違いにより、N-アルキル化によって構造を変える環状分子、またアゾベンゼン骨格を用い、光によって構造を変える環状分子を合成した。それぞれNMR測定、あるいはX線結晶構造解析により構造の変化を観測した。

研究成果の概要（英文）：In this project, large macrocyclic compounds that could change the size of the cavity depending on the external environment or stimulus were synthesized. The macrocyclic compound which contains the amide linkages changed its conformation by chemical introduction or removal of alkyl groups on the amide nitrogens. Furthermore, the macrocyclic compound which contains the azo linkages changed its conformation by irradiating of UV light or heating.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：McMurry coupling、ジアゾ化合物、分子認識、環境応答分子、環状分子

## 1. 研究開始当初の背景

光や温度、水素イオン濃度や金属イオン濃度などの変化に対して構造を変化させる分子は、外部環境応答能をもつ機能性材料としてだけでなく、ドラッグデリバリーシステムにおける薬物包接および放出に関わる部分構造に応用することが可能である。小分子に対する包接能をもつ環状化合物として、シク

ロデキストリン誘導体やクリプタンド、カリックスアレン誘導体や、多点配位子を用いた金属錯体など、これまでに数多くの化合物が合成されている。小分子の包接・放出の制御という点では、光応答部位を組み込んだカプセル様カルセランドにゲストを包接させ、光照射によりゲストを放出させる例があるが、反応は不可逆である(K. D. Deshayes, *Angew.*

*Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 970)。また腕型のホストの一部に環境応答部位を導入し、腕を構成する部分構造の向きを変えてゲストとの会合定数を変化させる例があるが、その変化は大きくない(J. Rebek, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3051)。2分子以上の部分構造を水素結合や金属配位結合を用いて自己集合させることによって空孔をもつカプセルを形成させ、これに取り込まれたゲストの放出を外部環境の変化により制御している例や (J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1; J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068; M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8561)、高分子ミセルやリポソームに薬物小分子を内包させ、温度や超音波刺激などで小分子を放出させるという例があるが(K. Kataoka, *Adv. Polymer Sci.* **2006**, *202*, 113)、これらの自己集合型キャリアは、ホストの形成に分子間に働く弱い相互作用を用いているため、ゲスト放出の際の環境変化において、ホストを構成する部分構造が系中に拡散する可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、小分子に対する包接能をもつ大環状分子に対し、外部環境にตอบสนองし優先的コンフォメーションを大きく変える部分構造を組み込むことにより、取り込んだ小分子を外部環境の変化に応じて効率よく放出する機能をもつ大環状分子群の創成を目指した。

(1) 共有結合のみで構成される大環状分子の合成法として、テンプレート合成法や部分構造のプレオーガニゼーションを利用した方法がある。芳香族第三級アミドは *cis* 型を優先し、両端に結合した置換基を *syn* の位置に配置することに加え、分子内に働く弱い相互作用を利用すると、さまざまなサイズの大環状化合物が効率よく得られる。モノマーとしてアルキルアミノ芳香族カルボン酸を用いると一段階の反応で大環状芳香族アミドが得られること、および水素結合よりもはるかに弱い相互作用である *tilted T-shaped aromatic-aromatic interaction* が、環化反応におけるプレオーガニゼーションを誘起し、環化収率を大きく向上させるという知見を申請者が初めて見出した。本項目では、パネルとなる構造やその置換基の位置が異なるフラグメント分子をモノマーとして、さらにさまざまなトポロジーをもつ大環状化合物の合成を試みる。また申請者はジアシルベンゼンの  $Zn/TiCl_4$  を用いた McMurry カップリングにより、環状三量体シクロファンが一段階で合成できることを見出しており、この反応を用いた大環状化合物の合成についても検討する。これら大環状分子の合成を行う際、着脱可能な置換基を利用して分子内に働く相互作用を制御し、環化反応における中間体構造

を環化に有利な構造へプレオーガニイズさせることにより環化収率の向上を試みる。これにより、大環状化合物の効率的な合成のストラテジー (モノマーのデザインおよび反応条件の選択) を確立する。

(2) 外部環境に応じてコンフォメーションを大きく変える部分構造として、光 (または熱との組合せ) によるスチルベンやアゾベンゼンのシストランス異性化、プロトン濃度による水素結合の制御などが用いられている。我々は、そのような用途に用いることができる部分構造として、ベンズアニリドのアミド窒素上に着脱可能なアルキル基を持たせることによるシストランス異性の優先性の転換、また *N,N*-ジアリールベンズアミドに適切な置換基を持たせることにより、プロトン濃度、あるいは酸化還元によるシストランス異性の優先性の転換に成功している。本項目では、環状分子を導入することを前提としたこれら外部環境応答部位の構造の改良および新規外部環境応答分子 (部位) の探索を行う。

(3) 1の項目で確立した「モノマーの構造と得られる環構造との関連」および2の項目の結果により示唆される「外部環境応答性部位を組み込んだモノマーの環化反応条件下における構造」に着目し、外部環境応答能をもつ大環状化合物の合成を行う。得られた大環状化合物について、外部環境を変化させたときの立体構造の変化を種々スペクトルを測定することにより調べる。またそれぞれ立体構造が大きく異なる環境 (条件) において結晶化を試み、単結晶が得られれば X 線結晶構造解析を行い立体構造に関する情報を得る。

(4) 1および3の項目で合成した大環状化合物について、ゲストとなりうる種々の小分子の共存下結晶化を行い、共結晶の形成を試みる。また、大環状化合物がゲスト包接空間を形成すると期待される条件の溶液中において、ゲスト分子の存在下、NMR スペクトル測定を行うことによりその包接が起こる大環状化合物とゲスト分子との組み合わせを探索する。さらに包接が確認された大環状分子とゲスト分子の組み合わせに対して、外部環境を変化させることによって、ゲスト分子の放出が起こるかどうかを種々スペクトル測定により調べる。

## 3. 研究の方法

(1) 共有結合のみで構成される大環状分子の効率的な合成  
環構造を収率良く合成するためにはパネルとなる部分構造を結合する際に、結合部位 (リンカー) が両端のパネル構造を *syn* 方向に配置する必要がある。そのような立体構造をとるリンカーとして、まず芳香族第三級アミドとシス型オレフィンについて検討する。

パネル構造としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピレンなどの縮環系のベンゼノイドやそれらをアセチレンやエチレンで結合したもの、ビフェニル構造をもつものなどを用いる。第三級芳香族アミドをリンカーとする場合はモノマーとして *N*-アルキルアミノ基とカルボキシル基をもつものを用いる。また、例えば2つの *N*-アルキルアミノ基をもつモノマーと2つのカルボキシル基をもつモノマーを同量縮合させることによって大環状化合物の形成が期待できる。シス型オレフィンを用いる場合はモノマーとしてジアシル体を用いる。これらのモノマーを種々合成し、それぞれの縮合条件において、濃度や温度、モノマーを加える速度などの影響に注意しながら環化反応を検討する。反応はポリマー化との競合になるが、GPC を用いて効率的に生成物の単離を行う。その際、単離のしやすさ、溶媒への溶解性や構造決定の際の結晶化のし易さなどを指標とし、芳香族第三級アミドの場合は *N*-上のアルキル鎖の、またシス型オレフィンの場合は原料のアシル体の炭素鎖の長さにより脂溶性を適宜変えたものを合成する。次に上記の検討において、モノマー単位が4~5以上の大環状化合物が得られた場合、多くは分子間に働く tilted T-shaped aromatic-aromatic interaction によるプレオーガニゼーションの効果による。そのような大環状化合物が得られた芳香族アミド化反応においては、例えば *p*-メトキシベンジル基などの着脱可能な置換基を交互に持たせるようモノマーの設計を行い、環化反応後、その着脱可能な置換基を外す。このとき、置換基が外れてアミド結合が第二級になるとその部分の構造は *trans* 体を優先するため、大きな内孔をもつ環構造を得ることができる。右図にこの手法で合成に成功した大環状化合物の例を示す。これを元に、このベンゼン環部分を他のパネル構造に置き換えたものなどを合成する。

#### (2) 外部環境の変化に対してその優先的コンフォメーションを大きく変化させる部分構造の探索

光（あるいは光と熱との組合せ）によるスチルベンやアゾベンゼンのシストランスの変換、第二級アミドの *N*-アルキル化によるベンズアニリドのシストランスの変換、およびアミノ基のプロトン化やヒドロキノン部位の酸化によるベンゼン環の電子密度の変化を利用したベンズアニリドのシストランスの変換について、それぞれの部分構造が1に述べた環構造形成反応の条件に耐えるかどうか、モデル反応を用いて検討する。この結果に基づき、項目3の合成ルートを考える際に、反応順や保護基の適切な選択を行う。

#### (3) 外部環境応答性の部分構造を組み込んだ大環状化合物の合成および構造解析

前年度1の項目で確立した「モノマーの構造と得られる環構造との関連」を元に、外部環境応答性をもつ大環状化合物のデザインを行う。その際、2の項目の結果により示唆される「外部環境応答性部位を組み込んだモノマーの環化反応条件下における構造」に注意する。パネル部分に外部環境応答性をもつ官能基を導入したモノマーを合成し、これを最適化した条件で環化させ、目的の大環状化合物を得る。次に得られた大環状化合物について、導入した外部環境応答部位に応じ、光や温度、水素イオン濃度や金属イオン濃度などの外部環境を変化させたときの立体構造の変化を、種々スペクトル測定を行うことにより調べる。本研究課題でターゲットとする環状化合物は、その骨格が芳香環で構成されるため、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのケミカルシフトおよびその温度依存性、また UV スペクトルを比較することにより、コンフォメーションの変化について多くの議論が可能であると考えられる。またそれぞれの環境において結晶化を試み、単結晶が得られれば X 線結晶構造解析を行う。申請者はこれまでに、有機小分子において種々の結晶化条件から結晶多形を得る結晶化条件スクリーニング法を確立しており、この手法を用いることにより、通常の再結晶操作に比べ、格段に高い確率で、コンフォメーションを異にする結晶を得ることが期待される。

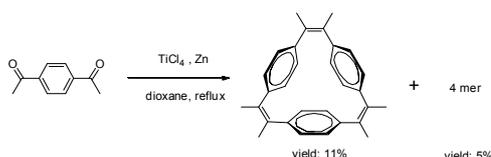
#### (4) 合成した大環状化合物の機能評価

1および3の項目で合成した大環状化合物について、小分子ゲストの包接能および外部環境を変化させたときのゲストの放出について検討を行う。得られた大環状化合物がゲスト包接空間を形成すると期待される条件の溶液中、種々のゲストに対し、NMR スペクトル測定や UV スペクトル測定による滴定実験を行い、その大環状化合物に対して包接（認識）が起こるゲスト分子を探索する。さらに包接が確認された大環状分子とゲスト分子の組み合わせに対して、外部環境を変化させることによって、ゲスト分子の放出が起こるかどうかについて種々スペクトル測定を行うことにより検討する。また、ゲストとして認識された小分子の共存下、大環状分子の結晶化を行い、共結晶の形成を試みる。ここでも先の項に示した結晶化条件スクリーニング法を用いることにより、高い結晶化率が期待される。

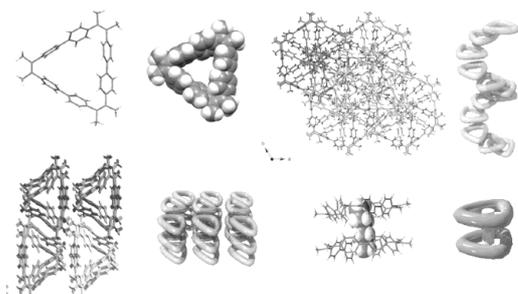
#### 4. 研究成果

(1) 芳香環に結合したアセチル基を McMurry カップリングにより縮合するとシス型オレフィンが優先して得られる反応が知られている。

我々は、この現象を利用することによりシス型オレフィンで連結された環状化合物が一段階で得られることを見いだしており、様々な芳香環のジアセチル体をモノマーとして McMurry カップリング反応を行い、炭素骨格のみからなる大環状化合物を得ることができた。まず、アセトフェノンを用いて反応の最適化を行ったところ、 $\text{TiCl}_4$ を10当量、亜鉛を20当量用いてジオキサン中18時間加熱環流した場合に、収率91.4%、シス：トランス比88.9:11.1と収率、シストランス比共に最もよい結果が得られた。次にこの条件を用い、1,4-ジアセチルベンゼンをモノマーとして反応を行ったところ、環状三量体、環状四量体がそれぞれ収率11%、5%の収率で得られた。より大きな環状化合物の合成を



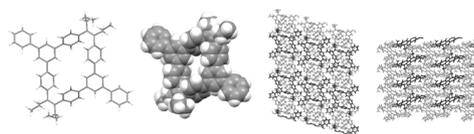
目指し、4,4'-ジアセチルビフェニルを同様の条件で反応させたところ、環状三量体、環状四量体がそれぞれ11%、3%の収率で得られた。また1,3,5-トリフェニルベンゼンのジブタノイル体をモノマーとして同様の反応をおこなったところ、環状二量体が収率8%の収率で得られた。1,4-ジアセチルベンゼンの環状三量体の結晶構造では、分子のもつ小さなキャビティがa軸方向にカラムを形成するように配列していた。しかしa軸方向に隣接する層を構成する分子のメチル基がキャビティ上にあり、チャンネルは形成していない。



ジアセチルビフェニルの環状三量体では結晶化条件により結晶中の配列および結晶中に含まれる溶媒が異なる多形および擬似結晶多形が見られた。クロロホルム-オクタン混合溶媒から結晶化を行うと、分子間の  $\text{Ar-H}\cdots\pi$  相互作用により、隣接した分子がらせん状に配列したカラムを形成した。単結晶中、らせんの向きはすべて一方に揃っており、結晶は光学活性を示した(前図右上)。またクロロホルム-ノナン混合溶媒を用いて結晶化を行うと、分子間  $\text{C-H}\cdots\pi$  相互作用によりシート構造を形成し、これらがさらに分子間  $\pi-\pi$  相互作用により積み重なったチ

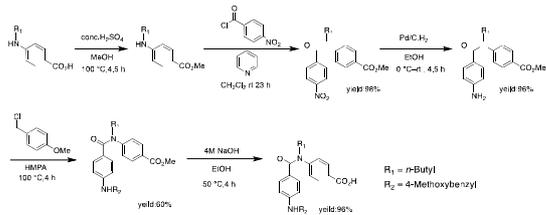
ャンネル構造をとっていた(同左下)。さらに、クロロホルム-ヘキサンを用いて蒸気拡散法により結晶化を行うと、ヘキサン二分子が環状分子二分子のキャビティに挿入した擬ロタキサン型の分子が得られた(同右下)。この構造ではヘキサンの  $\text{C-H}$  とビフェニルのベンゼン環との間に  $\text{C-H}\cdots\pi$  相互作用が見られた。

次に、1,3,5-トリフェニルベンゼンのジブタノイル体の環状二量体のクロロホルム-シクロヘキサン溶液から得られた結晶では、環状分子がb軸方向にカラム状に配列してチャンネル構造を形成していた(下図)。このチャンネルは、環状分子二分子の間にシクロヘキサン二分子が存在することにより埋められていた。以上のように我々は、芳香族ジアシル体をモノマーとして McMurry カップリングを行うと、芳香族大環状化合物が得られることを明らかにした。また、得られた環状体の結晶構造を解析したところ、いくつかの化合物に特徴的なチャンネル構造が見られた。さらにジアセチルビフェニルの環状三

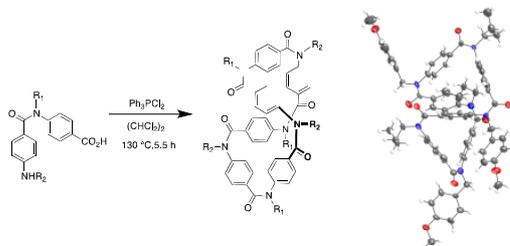


量体の結晶については、多形ならびに疑似多形がみられ、そのうち一つは不斉結晶化を示していた。

(2)次に芳香族アミドの立体配座の優先性の違いに着目し、化学変化により構造変換を示す大環状化合物の合成を行なった。ここでは、化学反応により着脱可能な4-メトキシベンジル基と直鎖アルキル基を交互に持つ第三級アミド大環状ヘキサアミドを標的化合物とした。この化合物において、4-メトキシベンジル基を外すことによりシス型配座を優先する第三級アミドがトランス型配座を優先する第二級アミドへと変換され、環内部のキャビティが拡大すると考えられる。また、内部キャビティが拡大した、第二級アミドと第三級アミドを交互に持つ化合物について、その第二級アミド基のN-アルキル化を行うと、環内部が閉じた構造に戻ると考えられる。この大環状ヘキサアミドの合成について、まず、市販の4-ブチルアミノ安息香酸をエステル化し、次にジクロロメタン中ピリジンを用いて4-ニトロベンゾイルを加えてアミド化を行なった。その後エタノール中10%パラジウム-炭素を触媒として接触水素還元を行いニトロ基からアミノ基への変換を行なった。続いて4-メトキシベンジルクロリドを作用させ、さらに加水分解することでモノマーとなるアミノカルボン酸誘導体が得られた。



得られたモノマーからジクロロトリフェニルホスホランを用いた縮合反応によって、環状ヘキサアミドを合成した。



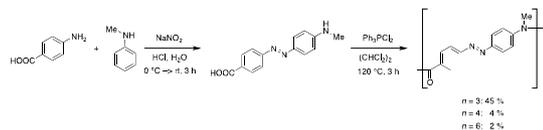
NMR 測定の結果から、フェニル基プロトンの化学シフト値が 7.1 から 6.4 ppm と高磁場に位置しており、全てのフェニレンプロトンが立体的に近い位置に存在していることが示唆された。単結晶 X 線構造解析から、この化合物の 6 つのアミド結合はいずれもシス型配座をとっており、折りたたまれた構造をとっていること、すなわちすべてのフェニレンプロトンが近い位置に存在していた (上図右)。

続いて 4-メトキシベンジル基を外すために、環状ヘキサアミドをジクロロメタンに溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸を加え、3 日間還流した。得られた化合物の NMR 測定を行なったところ、フェニル基プロトンの化学シフト値が 7.8 から 7.0 ppm と低磁場へとシフトしていることが確認された。また 9.3 ppm 付近に第二級アミドのプロトンを示すピークが観測された。単結晶 X 線構造解析から、下図に示すような三角形型のキャビティを有する大環状化合物であることが明らかとなった (右図)。

以上のように我々は、着脱可能なアルキル基を含む大環状化合物を合成し、6 つの第三級アミドからなる環状ヘキサアミドが折りたたまれた構造をしていることを示した。また着脱可能なアルキル基を外すことにより、第二級アミドと第三級アミドが交互に結合した環状ヘキサアミドへ変換し、その構造が大きなキャビティをもつものであることを明らかにした。

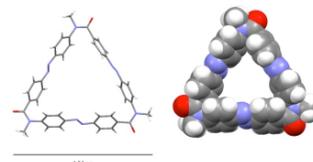
(3) アゾベンゼンは光、熱によってシストランス異性化を起こすことが広く知られて

いる。今回我々は、外部刺激応答部位としてアゾベンゼン骨格をもつ環状芳香族アミドの合成を行い、その結晶構造および異性化による構造変換について検討を行った。アルキルアミノベンゼンと安息香酸からアゾベンゼン骨格をもつモノマーユニットを合成し、ジクロロトリフェニルホスホランを用いた縮合反応によって環状化合物の合成を行なったところ、環状三量体、環状四量体、環状六量体がそれぞれの 49%、4%、2%の収率

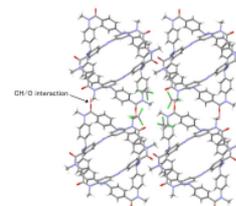
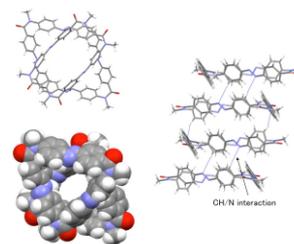


で得られた (下式)。

環状三量体は結晶中、一辺がおよそ 1.3 nm ほどの長さを持つ三角形の形状をしており、内部にキャビティを有する大環状構造をとっていた (右図)。

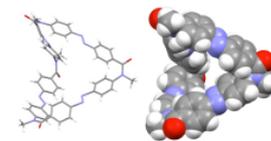


単結晶中においては、この三角形構造が CH/N 相互作用によって a 軸方向に積層してカラム状構造を形成し、さらに CH/O 相互作用によってチャンネルをもつ三次元ネットワーク構造を構築していた (右図)。結晶構造中でカラムの外側に形成されたチャンネル内にはクロロホルム分子を含んでいた。

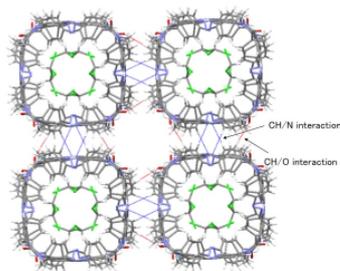


一方環状四量体の結晶構造では、環状化合物が折れ曲がり、下図のようにくさび形をした構造が見られた。

このくさび形構造は、CH/O 相互作用によって、c 軸方向に積層し、カラム状構造を形成していた。またカラム状構造は、CH/O および CH/N 相互作用によってチャンネルを持つ三次元構造を構築していた (次図)。またカラム状のチャンネル内にはクロロホルム分子が取り込まれていた。

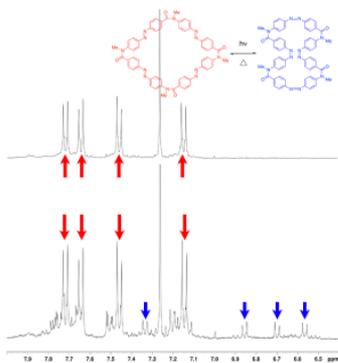


続いて、  
照射による  
構造変換  
について検  
討を行なっ  
た。アゾベ  
ンゼン骨格  
をもつ環状  
三量体、環  
状四量体、  
環状六量体



をそれぞれ重クロロホルム溶媒に溶解し、高圧 UV ランプによる照射を行い、NMR 測定を行なった。6 時間照射を続けたところ、環状三量体と環状六量体については新たなピークの出現は見られなかった。一方、環状四量体において、芳香族領域の高磁場側に新たなピークがみられた。これはアゾベンゼン骨格がシス型配座になることにより分子が折り畳まれ、フェニル基同士が近い位置に存在するようになったため、化学シフト値が高磁場側に見られたと考えられる。また、大部分はトランス型のまま残っている（下図）。

続いて、光  
照射したサ  
ンプルを  
40 °C に加  
熱しながら  
6 時間攪拌  
すること  
により、折  
り畳まれた  
配座をもつ  
環状分子に  
由来すると  
考えられる  
高



磁場側のマイナーピークは減少し、照射前のトランス型のアゾ骨格をもつ環状構造のピークに収束した。今後、全てのアゾベンゼンをシス型に変換する条件を検討し、その構造を明らかにする予定である。

本研究課題では、外部刺激によってその構造を大きく変換する大環状化合物の合成に成功した。今後、本課題において未達であったゲスト分子包接能についての検討および外部刺激によるゲスト分子放出について検討を行なう。

## 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 2 件)

①Katagiri, K.; Furuyama, T.; Masu, H.; Kato, T.; Matsumura, M.; Uchiyama, M.; Tanatani, A.; Tominaga, M.; Kagechika, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. Calix[3]amide-based Anion

Receptors: High Affinity for Fluoride Ions and a Twisted Binding Model. *Supramolecular Chemistry*, 査読有、23 巻、2011、125-130、DOI: 10.1080/10610278.2010.514909

②Tohaya, T.; Katagiri, K.; Katoh, J.; Masu, H.; Tominaga, M.; Azumaya, I. Polymorphism or Pseudopolymorphism of a Macrocyclic Compound: Helical Structure, Layered Structure, and Pseudorotaxane Constructed by Weak Intermolecular Interactions. *CrystEngComm*, 査読有、12 巻、2010、3493-3495、DOI: 10.1039/c0ce00058b

[学会発表] (計 6 件)

①東屋功, Construction of Characteristic Crystal Structure using Polymorphism or Pseudopolymorphism. 第 14 回アジア化学会議、2011、9 月 6 日、バンコク、タイ。

②尾畑亮介、戸早太一、片桐幸輔、富永昌英、東屋功、マクマリー反応による一段階環化生成物を經由する縮環系芳香族化合物の合成。第 91 回日本化学会年会、2011、3 月 27 日、東京。

③園川麻衣、池島規雄、片桐幸輔、富永昌英、東屋功、芳香族アミドの立体特性を利用した環状化合物の合成。第 91 回日本化学会年会、2011、3 月 27 日、東京。

④戸早太一、加藤潤也、片桐幸輔、榊飛雄真、富永昌英、東屋功、McMurry Coupling を利用した大環状化合物の合成と構造。第 90 回日本化学会年会、2010、3 月 28 日、大阪。

⑤東屋功、特徴的なナノ構造を形成するブロック分子のデザインおよび合成。有機合成化学協会九州山口支部平成 21 年度第二回講演会、2009、11 月 20 日、長崎。

⑥戸早太一、加藤潤也、片桐幸輔、榊飛雄真、富永昌英、東屋功、McMurry coupling を利用した大環状化合物の合成と結晶構造。第 20 回基礎有機化学討論会、2009、9 月 28 日、群馬。

[その他]

ホームページ

<http://kp.bunri-u.ac.jp/poc/>

(URL は 2012 年 7 月に変更予定)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

東屋 功 (AZUMAYA ISAO)

徳島文理大学・香川薬学部・教授

研究者番号：50276755