

令和元年6月12日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05691

研究課題名(和文) ヤヌス環を持つロタキサンの創製：新しいスイッチング形式の開発と多段階スイッチング

研究課題名(英文) Synthesis of a rotaxane possessing of Janus-type macrocycle: new type of switching and multi-state switching

研究代表者

徳永 雄次 (Tokunaga, Yuji)

福井大学・学術研究院工学系部門・教授

研究者番号：80250801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：環状テトラアミドを環成分に、モノおよびビスアンモニウムイオンを軸成分に持つ[2]ロタキサン合成をそれぞれ達成した。両ロタキサンとも非極性溶媒では、アミドのロータマーは単一であったが、モノアンモニウムロタキサンでは極性溶媒中で部分的なロータマーの形成が認められ、またビスアンモニウムロタキサンでは配座異性化が見られなかった。一方、これらのロタキサンは塩基応答性を示した。例えばビスアンモニウムロタキサンに1当量の塩基を添加すると、極性溶媒中で部分的に配座異性化が進行し、また2当量以上では、非選択的なロータマーの形成が観測された。以上より、配座異性に基づく段階的スイッチングを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子スイッチの一つとして知られているロタキサンは、数多くの化合物が合成されているものの、多用されている軸と環の組み合わせは数種に過ぎない。まず本研究では、環状アミドとアンモニウムイオンからロタキサンが形成することを見出した。次に本ロタキサンを用い、溶媒の極性や液性に応答しアミドのロータマー異性のコントロールに成功した。本刺激応答はこれまでとは異なる新しいスイッチ様式であり、またスイッチングは多段階で進行することも確認している。化合物の新規性、スイッチ様式の新規性、並びに多段階でスイッチすることは、学術的に大きな意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：We synthesized the macrocyclic tetraamide, possessing four tertiary amide units, as hosts for mono- and bis-ammonium ions, forming corresponding [2]pseudorotaxanes stabilized through hydrogen bonding between the components. In a nonpolar solvent, only one conformational isomer existed for each [2]rotaxane. On the other hand, in a polar solvent, the rotaxane possessing a mono-ammonium ion in the axle was partially isomerized; only a single rotational isomer existed for the rotaxane featuring a bis-ammonium ion in the axle, because of a complete set of hydrogen bonds. Conformational isomerization of the macrocycle in the bis-ammonium-rotaxane was completed in response to base and acid: (1) under neutral conditions, the macrocycle exists as a single rotamer; (2) in the presence of 1 eq of base, a small amount of rotamer exists; (3) in the presence of excess base, non-selective isomerization was observed. These motions of the macrocyclic component proceeded reversibly.

研究分野：有機化学

キーワード：分子スイッチ 刺激応答 水素結合 アミド ロタキサン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外部からの刺激に応じ分子構造をコントロールすることは、興味ある研究対象の 1 つである。そのため、多くの研究者がロタキサンを用い、刺激応答分子 (分子スイッチ) の開発を行ってきた。

これらロタキサン構造に基づくスイッチングは、軸に対する環の相対的な位置を変えること (シャトリング) や擬ロタキサン形成・解離に起因し、外部刺激の前後で大きな構造・物性変化が見込める特徴を持つため、様々な機能化へ展開されている。報告されているシャトリングに由来する分子スイッチの設計を鑑みると、多くの場合、環内部に位置する官能基を考慮したステーション (環の止まる位置) 2 種を軸に準備し、環内部とステーション間の相互作用の強弱を外部刺激によって制御することで、シャトリングを達成している。ロタキサンを合成する際には、環内部と軸との相互作用が必要であるため、この設計は理にかなった設計である。しかしながら、シャトリングでは、環内部のオリジナルの官能基を常に考慮しなければならないため、スイッチング形式がシャトリングに限られること、新たに導入する 2 個目のステーションの設計が限定されているのが現状である。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、新しいスイッチング形式に環の配座異性化を選択し、外部刺激によって応答する新規ロタキサンスイッチの開発を行う。

(2) 刺激に対し反応し得る複数の官能基を環・軸両成分に導入し、刺激の強弱や導入した官能基特性を基に、多段階スイッチを実施する。また、環の配座異性化とシャトリングを組み合わせたロタキサンスイッチの開発も行う。

3. 研究の方法

まず上述した配座異性化によるスイッチングを行うにあたり、オリゴアミドを環に、また軸にはアンモニウムイオンを導入したロタキサン合成を行う。これは、第 2 級アミドが水素結合ドナーとアクセプター能を有しており、水素結合の切り替えで配座異性化が可能であること、さらに第 3 級アミドでは、水素結合ドナー性はなくなるものの、2 種の配座異性体 (ロータマー) が形成・確認でき、水素結合をコントロールすることによって配座異性の制御ができるものと予想したからである (図 1 右)。また軸のアンモニウムイオンに関して、液性に応答し水素結合のドナーとアクセプター (アミン) 能の切り替えが可能であると判断し、上述したロタキサンを合成ターゲットとして設計した。

(1) 環状テトラアミドとアンモニウムイオンからなるロタキサンの合成

まず、環の合成を行う。これまでにカテコールビスアセトアミド (以下 CBAA と略す) が、金属イオンホストとして有効であることが報告されているため、CBAA を 2 個有する環状テトラアミドを設計した (図 1 左)。アンモニウムイオンとの錯体形成で、擬ロタキサンが優位に形成する環サイズを特定するため、CBAA 間のスペーサーが異なる数種のテトラアミド 1 を合成する。この際、上述したように第 2 級及び第 3 級アミドの双方の合成を検討する。

次に、合成した複数の環状テトラアミドとアンモニウムイオンとの錯体形成を行い、擬ロタキサン形成を検討する。複数のアミドが存在することから、軸には、モノアンモニウムイオン、ビスアンモニウムイオン双方を用い、それぞれの形成能について考察する。続いて、擬ロタキサンが優位に形成された軸と環の組み合わせより、目的のロタキサン合成を行う。

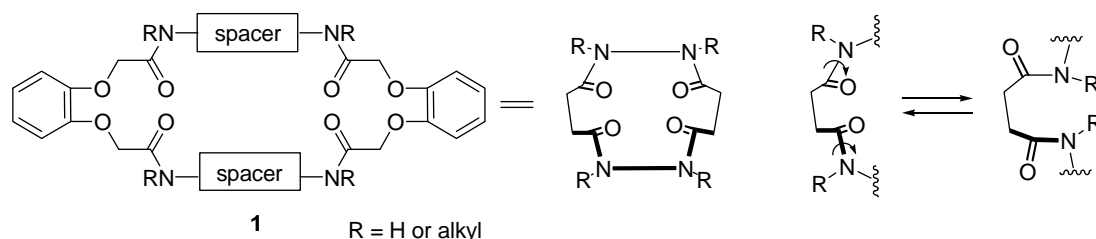


図 1. 環状テトラアミドの構造 (左) とスイッチングに利用するアミドの配座異性化 (右)

(2) 外的刺激に応答するアミドの配座異性 (ロータマー) 制御

合成したロタキサンでは、環と軸成分間に水素結合が働いている。そのため、外部刺激によって水素結合の数や強さをコントロールすることができれば、目的の配座異性の変換が可能になると考えられる。そこでまず、異なる溶媒を用い、溶媒の極性に依存したロタキサンの環に存在するアミドの配座変換について検討する。続いて、軸に存在するアンモニウムの脱プロトン化を目的に、塩基添加による配座異性化も実施する。この際、ビスアンモニウムイオンを持つロタキサンでは、段階的な脱プロトン化についても検討し、さらに、形成するジアミンのプロトン化を酸添加により行い、段階的なスイッチングの可逆性についても議論する。

(3) 配座変換とシャトリングを組み合わせたロタキサンスイッチの検討

合成したロタキサンのうち、モノアンモニウムイオンを持つロタキサンの軸部に、2 個目のス

テーションと期待できるアニリンの導入を行う。次に、外的刺激として酸を添加し、アニリウム形成に伴う環のシャトリングについて検討する。また、塩基刺激を用いたアンモニウムの脱プロトン化（アミンの形成）によるアニリンへのシャトリングと配座異性について、それぞれ実施する。

4. 研究成果

(1) 環状テトラアミドとアンモニウムイオンからなるロタキサンの合成

2個のCBAA部と2個のスペーサー部からなる環の合成は、収率及び精製面を考慮し段階的に行った(図2)。スペーサー長の異なる種々の環を用意するため、炭素数2~4単位をスペーサーに持つテトラアミド1の合成を行った。得られた1に対し、モノ及びビスアンモニウム塩2を作用し、NMR滴定実験を実施した。その結果、炭素数3及び4単位をスペーサーに持つ1とアンモニウム塩2の組み合わせで、対応する擬ロタキサンの形成が認められた。NMRの積分値より、双方において軸と環成分が1対1で会合し、擬[2]ロタキサンが形成されていることが示唆された。また、ビスアンモニウム塩2bを軸に用いた場合においてその形成比率はモノアンモニウム塩に比べ高く、また擬ロタキサン形成・解離速度も遅いことが判明した。しかしながら、C₂単位のスペーサーでは、両成分間の水素結合は認められたものの、擬ロタキサンではなくface-to-face錯体の形成が優先していることが示唆された。

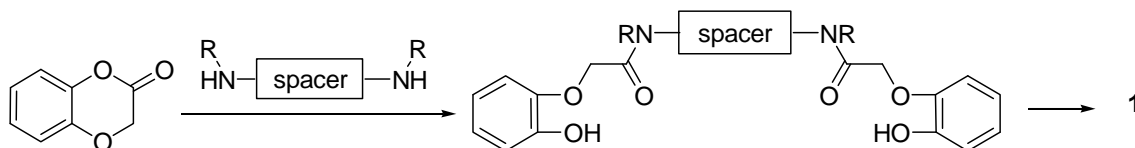


図2. 環状テトラアミド1の合成

続いて、炭素数3及び4単位をスペーサーに持つ1を用いて、ロタキサン3の合成を行った。まず、環状アミド1とアンモニウム塩2を非極性溶媒中混合し、擬ロタキサンを形成させたのち、イミン形成反応、及びオキシムエーテル形成反応を用い、その両末端にかさ高い置換基を導入し、対応するロタキサン合成を行った(図3)。その結果、モノアンモニウム塩2aからは、20%程度の収率でロタキサン3aを、一方、ビスアンモニウム塩2bからは、50%程度の収率でロタキサン3bをそれぞれ合成した。これらの収率は、モノアンモニウムイオン、ビスアンモニウムイオンの擬ロタキサン形成能に依存した結果となっている。

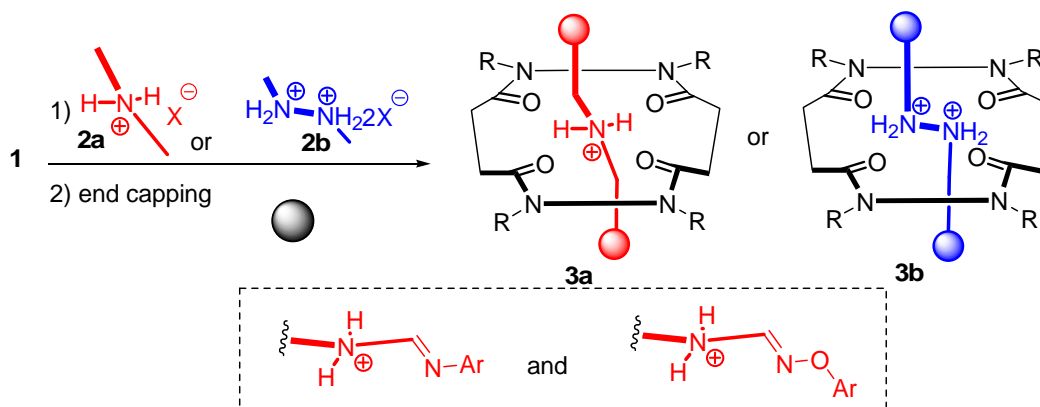


図3. 環状テトラアミド1とアンモニウムイオン2からなるロタキサン3の合成

(2) 溶媒によるアミドの配座異性の制御

得られたロタキサンの環のアミドの配座異性について検討した。環状テトラアミド単体では、溶液状態ですべてのアミドについてのロータマーがNMRにて観測され、多くのロータマーの混合物として得られた。一方、ロタキサン3では、興味深いことにクロロホルム中、単一のロータマーとして存在することがNMR実験によって明らかとなった。さらに、種々の極性溶媒を用いてNMR測定を行ったところ、ビスアンモニウムからなるロタキサン3bにおいては、すべての溶媒において単一の異性体であったのに対し、モノアンモニウムからなるロタキサン3aでは、溶媒の極性に応じた新たな配座異性体の存在が確認できた(図4)。3aと3bにおける違いは、水素結合数や4個のアミドとアンモニウムイオンとの距離のマッチングに基づくものと考えられる。極性溶媒にアセトン及びDMSOを用いたところ、極性が高くなるに従い3aの配座異性体の存在比率が上がり、極性に準じた挙動も観察された。残念ながら3aの配座異性体の存在は、極性の高いDMSOを溶媒に用いた場合においてもマイナー成分であったものの、目的である溶媒極性に応じた配座異性スイッチングが達成された。尚、3aに観測された部分的な異性化は、隣り合った2個のアミドがセットで異性化することが各種2D NMR解析により示唆された。

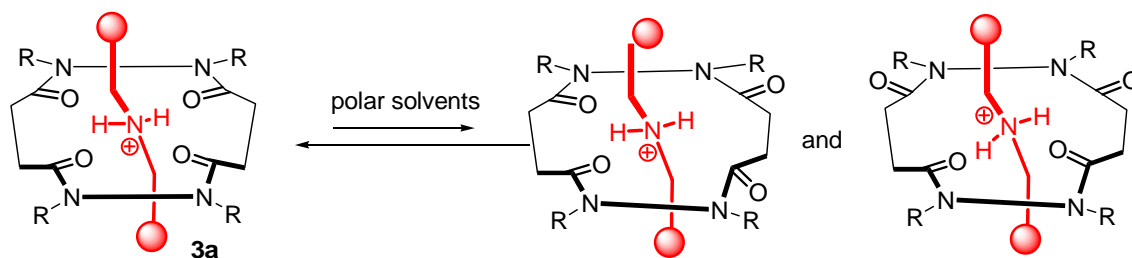


図4. ロタキサン 3a の溶媒極性に対する応答

(3) 塩基/酸添加によるアミドの配座異性の制御

ロタキサン 3 を用い、塩基刺激に伴う配座異性制御について検討した。両ロタキサンとも塩基を添加すると、アンモニウムの脱プロトン化が進行し、アミドの配座異性体の形成が確認できた。特にロタキサン 3b については、1 当量の塩基添加時、モノアンモニウムに変換され、ロタキサン 3a 同様に極性溶媒中では部分的な配座異性化が進行し、さらに過剰量の塩基添加においては、すべてのアミドについての配座異性化が確認でき、目的の段階的なスイッチングに成功した。本スイッチングの可逆性を確かめる目的で、塩基添加後、続けて酸添加を行った。その結果、弱酸または 1 当量の強酸添加でモノアンモニウム状態に、また強酸を加えた場合においては、2 個目のアミンのプロトン化も進行しビスアンモニウムイオンへと変換され、添加する酸の強度や量に依存した多段階での逆反応も見出された。

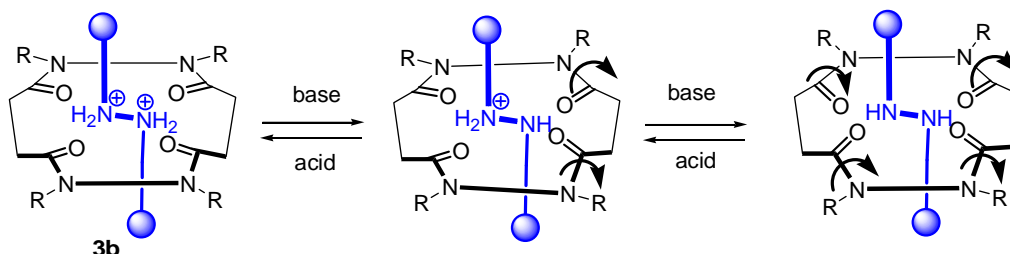


図4. ロタキサン 3b の塩基/酸に対する段階的な応答

(4) 第2級アミドからなる環を用いたロタキサン合成検討

第3級アミドからなる環状化合物と同様に、第2級アミド環合成も行ったが、その溶解性の低さより、目的物の単離が達成できなかった。そこで、第3級アミドを用いてロタキサン 3b 合成を行い、アミド N 上の置換基 R の脱保護を実施した。しかしながら、脱保護条件で末端部が開裂し、現在まで、目的とするロタキサン (3b, R = H) の合成は達成できていない。

(5) 配座異性化とシャトリングを組み合わせたロタキサンスイッチの検討

合成したロタキサン 3a の一つには、環の2個目のステーションと期待できるアニリンが存在する。そこで、本ロタキサンを用いて、液性変化に伴う配座異性化とシャトリングについて NMR を用いて検討した。ロタキサン 3a に酸及び塩基をそれぞれ添加し、NMR 測定を行ったところ、スペクトルの変化がそれぞれ観測された。しかしながら、酸を加えた場合にはシグナルがブロードし、どのような状態変化が進行したかを解明するには困難であった。一方、塩基添加では、配座異性の誘起は推察されたものの、シャトリングを伴うスイッチングであることの証明には、現在まで至っていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Y. Okuma, T. Tsukamoto, T. Inagaki, S. Miyagawa, M. Kimura, M. Naito, H. Takaya, T. Kawasaki, Y. Tokunaga, Rotational isomerism of the amide units in rotaxanes based on a cyclic tetraamide and secondary ammonium ions, *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**, 1002-1009. 査読有 DOI: 10.1039/C9QO00096H

T. Fujino, H. Naitoh, S. Miyagawa, M. Kimura, T. Kawasaki, K. Yoshida, H. Inoue, H. Takagawa, Y. Tokunaga, Formation of [2]- and [3]Rotaxanes through Bridging under Kinetic and Thermodynamic Control, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 369-372. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03615

〔学会発表〕(計 10 件)

内藤順也、藤野貴明、宮川しのぶ、徳永雄次、非対称クラウンエーテルの[2]ロタキサン形成における速度論と熱力学特性、日本化学会第 99 春季年会 (2019)、甲南大学 岡本キャンパス (兵庫県) 2019 年 3 月 16-19 日

徳永雄次、インターロックされた分子の挙動、第 62 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、長崎大学 文教キャンパス (長崎県)、2018 年 10 月 13-15 日

大熊侑香里、塚本敏弘、稲垣貴之、宮川しのぶ、内藤順也、川崎常臣、徳永雄次、アミドを有する大員環と水素結合ドナー数の異なる 2 種の軸を用いた[2]ロタキサン合成、平成 30 年度有機合成化学北陸セミナー、金太郎温泉 (富山県) 2018 年 9 月 13-14 日

大熊侑香里、塚本敏弘、稲垣貴之、宮川しのぶ、徳永雄次、アミドを有する環とアンモニウムイオンとの水素結合を用いた新規ロタキサンの合成、日本化学会第 98 春季年会 (2018)、日本大学理工学部 船橋キャンパス (千葉県) 2018 年 3 月 20-23 日

藤野貴明、内藤博健、宮川しのぶ、川崎常臣、徳永雄次、クラウンエーテルの分子内架橋による条件特異的な[2]及び[3]ロタキサンの形成、平成 29 年度有機合成化学北陸セミナー、まつや千千 (福井県) 2017 年 10 月 7-8 日

藤野貴明・内藤博健・宮川しのぶ・川崎常臣・徳永雄次、クラウンエーテルの分子内架橋による[3]ロタキサン形成に関する研究、日本化学会 第 97 春季年会 (2017)、慶應義塾大学日吉キャンパス (神奈川県) 2017 年 3 月 16-19 日

M. Kimura, T. Mizuno, M. Ueda, S. Miyagawa, T. Kawasaki, Y. Tokunaga, Multi-Stimuli-Responsive Four-State Molecular Shuttling of a [2]Rotaxane, 日本化学会第 97 春季年会 (2017)、慶應義塾大学日吉キャンパス (神奈川県) 2017 年 3 月 16-19 日

塚本敏弘、宮川しのぶ、川崎常臣、徳永雄次、アミドを複数有する大環状分子の水素結合アクセプター能を利用したロタキサンの合成、平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー、石川県青少年総合研修センター (石川県) 2016 年 10 月 7-8 日

藤野貴明、内藤博健、宮川しのぶ、川崎常臣、徳永雄次、クラウンエーテルの分子内架橋による種々のロタキサン構築に関する研究、平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー、石川県青少年総合研修センター (石川県) 2016 年 10 月 7-8 日

木村元紀、水野拓真、上田将宏、宮川しのぶ、川崎常臣、徳永雄次、複合的刺激に応答する[2]ロタキサンの四状態シャトリング、平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー、石川県青少年総合研修センター (石川県) 2016 年 10 月 7-8 日

〔その他〕

ホームページ等

<http://t-profile.ad.u-fukui.ac.jp/profile/ja.63bc9b095774aa37520e17560c007669.html>