

令和元年6月10日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05801

研究課題名(和文) 機能性官能基を導入した環状分子からなる中空ナノ粒子の創成

研究課題名(英文) Construction of hollow spherical particles composed of macrocycles with functional groups

研究代表者

富永 昌英 (Tominaga, Masahide)

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：60361507

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)：アダマンタン部位と多様な芳香族部位、官能基・置換基を有するサイズや形状の異なる環状分子ライブラリーを構築した。これらの環状化合物群は、弱い分子間相互作用を駆動力として、中空球状微粒子へと自己集合した。微粒子のサイズや安定性、内部構造は環状分子の骨格や置換基、使用した溶媒の種類に依存することが示された。また、溶媒や温度、ゲスト分子添加などの外部刺激により、粒子のサイズや形態が変化する動的挙動を示し、分子集合体から単結晶へと相転移することを明らかにした。さらに、微粒子のサイズや内部構造、分子集合体の形態、各種官能基によって、発光挙動などの各種特性が異なることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

独自の分子設計指針による多彩な形状・サイズ・機能性官能基を有する環状分子群の合成と、これを基盤とした中空球状微粒子ライブラリーの構築および機能創出に取り組んでいる研究は限られている。このようなナノからミクロンサイズの中空球状微粒子を基盤とする技術は、製薬や食品などのバイオサイエンスの分野から触媒、塗料、電池などのマテリアルサイエンスの分野まで幅広く活用できる可能性がある。得られた成果は自己組織化学や超分子化学などのナノサイエンスの分野、特にベシクルやナノ微粒子の研究領域に有用な知見と有意な波及効果をもたらすと思われる。

研究成果の概要(英文)：A series of adamantane-bearing macrocycles possessing diverse sizes, shapes, conformations, and functional groups were designed and synthesized. These compounds were self-assembled into hollow spherical particles, whose formation are attributed to solvophobic interactions derived from the aliphatic character of adamantane parts in macrocycles. The sizes, stabilities, and internal structures of hollow spherical particles were mostly dependent to the substituents on the macrocyclic frameworks and used solvents. The external stimuli including polarity of solvents, temperature, and guest addition caused the change of their sizes and morphologies, and phase transition from amorphous to crystalline materials. Further, the shapes and morphologies of self-assembled architectures and the introduced functional groups on macrocycles affect directly each property such as fluorescence and wettability.

研究分野：有機化学

キーワード：環状化合物 自己集合 球状粒子 分子集合体 動的挙動 相転移 発光特性 溶媒効果

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ナノからミクロンサイズの球状集合体は、製薬や食品などのバイオサイエンスの分野から触媒、塗料、有機EL、電池などのマテリアルサイエンスの分野まで幅広く注目を集めている。中空球状集合体であるベシクルは両親媒性分子の合成が煩雑である (M. Lee et al. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 925)。また、コロイド状微粒子の作製は分子設計などは容易であるが、球状構造制御が難しく汎用性が低い。そこで、表面積が大きく、内部空間が利用可能な中空ナノ粒子を新しい分子設計により開発することにした。研究代表者らは、ベシクルが親水性と疎水性の異なる2つの部位をもつ両親媒性分子から構成されていることに着目し、分子内に脂溶性と芳香族性の2つの異なる部位をもつ疎水性分子を設計した。例えば、カルバゾールを有する四脚性アダマンタンは、多様な有機溶液中で中空球状ナノ粒子へと自己集合することを見出した (*Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4622)。このような「疎水性分子が有機溶媒中で中空ナノ粒子を生成」する例は極めて稀である。また、*N*-ヘテロ環部位を変えることにより、サイズや安定性が異なる中空ナノ粒子群の創出に成功した。中空構造の生成には脂溶性のアダマンタン部位が重要であることが確認された。次に、中空ナノ粒子群に機能を付与するための戦略として、複数の機能性官能基が導入可能な環状分子を設計することにした。アダマンタンと複数の官能基導入部位をもつサイズ・形状・立体構造が異なる環状分子ライブラリーを合成し、水、有機溶液中で中空ナノ粒子が生成することが分かった (*Org. Lett.*, **2015**, *17*, 786)。また、異なる置換基を導入した環状分子群は、置換基の種類や使用した溶媒によって、ナノ粒子のサイズや安定性が異なることが明らかになった。以上のように、複数種類の環状分子の合成およびその置換基導入によって、多種多様な中空ナノ粒子ライブラリーを作製し、スクリーニングを通して新規発光素子の開発および触媒やセンシングなどの機能発現が期待される。

2. 研究の目的

本研究課題は、多種多様な機能性官能基を導入した環状分子ライブラリーから、自己集合性中空ナノ粒子群を作製し、新しい構造、物性、機能を併せもつ機能性中空ナノ粒子の創出を目的とする。サイズ・形状・立体構造が異なる環状分子を合成し、機能性官能基を組み込むことにより環状分子群を構築する。これらを基盤として、弱い相互作用により中空ナノ粒子を自己組織化する。従来のコロイド状微粒子やベシクルにはない特異な物性・機能を調査する。 π 系分子による発光性ナノ粒子の開発およびゲスト認識・吸着によるセンシング能を検討する。また、外部刺激によるナノ粒子のサイズ改変、異なる集合体への形態変化を通じた中空ナノ粒子内の包接分子の放出などの機能創出へと展開する。

3. 研究の方法

初年度は「新規環状分子の合成と置換基導入による環状分子群の作製」、次年度以降は「機能性中空ナノ粒子群の作製と動的挙動」、「中空ナノ粒子の機能開拓」を中心に研究を行った。

(1) 新規環状分子の合成と置換基導入による環状分子群の作製：カリックスレーン類似のフェノール誘導体を有する環状分子群を合成する。また、より大きなサイズの環状分子の合成にむけて、環骨格を伸長する。多種多様な機能性官能基 (π 系・フッ素系・キラル・光応感性分子) を環状分子群に組み込むことにより機能性環状分子ライブラリーを作製する。

(2) 機能性中空ナノ粒子群の作製と動的挙動：機能性環状分子群を活用して、様々な特徴と物性をもつ中空ナノ粒子ライブラリーを構築する。また、外部刺激・環境 (温度、溶媒、ゲスト分子添加) に対応した中空ナノ粒子の構造・形態変化や相転移を検討する。単一の環状分子の立体構造・化学特性の変化やゲスト分子との相互作用を通じたマイクロ情報が、中空ナノ粒子のマクロ情報にどのように協同的に伝達・増幅されるか調査する。中空ナノ粒子のサイズや安定性などの構造・物性変化やファイバー、層状集合体への異なる形態へと転換する系を探索する。また、複数の外部刺激を用いた際の、中空ナノ粒子の逐次的な形態変化の実現を目指す。

(3) 中空ナノ粒子の機能開拓：多彩な光吸収・発光特性を示す π 系官能基を導入した新規電子材料の開発に取り組みとともに、ゲスト認識を通じた高感度センサーとしての応用へと展開する。また、外部刺激による中空ナノ粒子の構造・形態変化を通じた内包分子の放出を実現する。以上のように、ナノ粒子の機能性官能基の特性に対応した機能発現に挑戦する。

4. 研究成果

(1) サレン部位を有する環状分子の合成と溶媒に依存した自己集合と結晶化^①

エチレンジアミンとサリチルアルデヒドを有する二置換アダマンタンからサレン骨格からなる環状分子(1)を収率72%で得た (Fig. 1)。環状分子のテトラヒドロフラン溶液にメタノールを加えた後、走査電子顕微鏡(SEM)、透過電子顕微鏡(TEM)測定から直径約270 nmの中空球状集合体が生成していた (Fig. 2)。11時間後に単結晶 **1a** が得られたことから、結晶生成は球状集合体を経由することが示

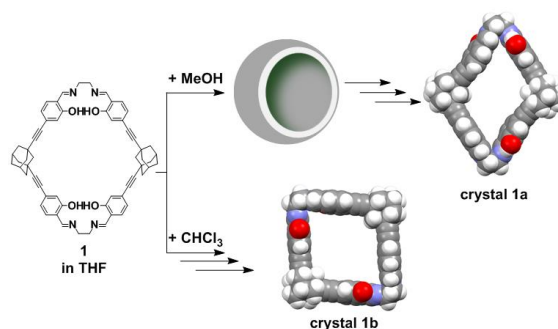


Fig. 1 Schematic representation of solvent-dependent self-assembly and crystal structures of macrocycle 1.

唆された。X線構造解析から、環状分子は内部空孔をもつひし形の構造であり、分子間の弱い相互作用により環状分子が密に配列したネットワーク構造を形成していた。メタノールのかわりにクロロホルムを用いると球状集合体を経由しないで単結晶**1b**が得られた。正方形の環状構造であり、比率的ゆるやかに充填した層状構造であった。環状分子内部には溶媒分子が包接されており、チャンネルを形成していた。以上の結果から、環状分子は溶媒に依存した自己集合および結晶化を示した。

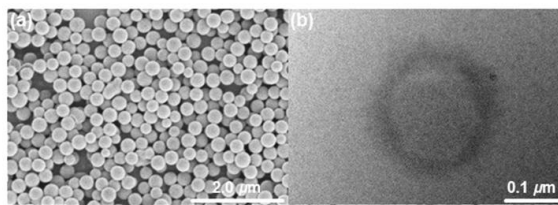


Fig. 2 (a) SEM and (b) TEM images obtained from a methanol/tetrahydrofuran (3:2, v/v) solution of **1** after 0.25 h.

(2) ナフタレンジイミド骨格からなる環状分子の構築とペリレンとの会合体形成挙動^⑧

ナフタレン-1,4,5,8-テトラカルボン酸二無水物と1,3-アダマンタンジメタンアミンをDMF中で反応することにより、環状分子(**2**)を収率21%で得た。X線構造解析により、三日月状の環状構造であることが明らかになった (Fig. 3)。環状分子をクロロホルムに溶かし、貧溶媒であるメタノールを加え、1時間後の溶液についてSEM、TEM測定を行った結果、直径約300 nmの球状集合体の生成が確認された。さらに、3時間後では球粒子が融合したネットワーク集合体が、最終的には1日後に結晶が得られた。このような球形成、融合による形態変化、結晶への相転移は、溶媒効果によるものと考えられる。また、ペリレン存在下では、SEM、TEM測定から、同様の分子集合挙動が観察された。X線構造解析の結果、ドナー・アクセプター相互作用により、一分子のペリレンを二分子の環状分子で挟み込んだ会合体が形成していた。すなわち、環状分子(**2**)はペリレンを取り込んだ球状集合体を生成することから、有機マトリクスとして機能することが示唆された。

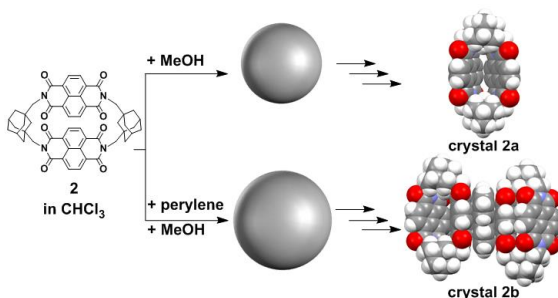


Fig. 3 Schematic diagram of self-assembly and crystal structures of **2**, with or without perylene.

(3) キラル環状イミンの球状集合体形成と結晶化過程^⑨

(*R,R*)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミンとサリチルアルデヒドを有する二置換アダマンタンから環状分子(**3**)を収率65%で得た (Fig. 4)。また、(*S,S*)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミンから、同様に環状分子を合成した(**4**)。この環状分子は二分子のジエチニルアダマンタンと二分子のキラルなサレン部位から構成されている。X線構造解析により、菱形の環状構造であり、ベンゼン誘導体部位が環平面に対して垂直に配置していた。また、内部空孔には、溶媒分子が包接されていた。環状分子をクロロホルムに溶かし、メタノールを加えると、球状集合体が生成し、時間経過とともにこれらが融合した凝集体を経由して、最終的に結晶(**3a**)が生成することが分かった。また、ラセミ混合物からは、同様の形態の集合体を形成した後、ラセミ結晶(**3-4-a**)が得られた。しかしながら、分子集合体形成および結晶生成速度は後者のほうが速かった。

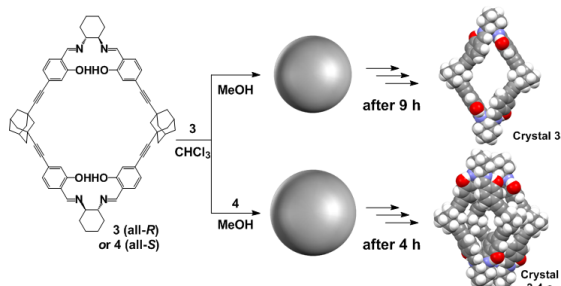


Fig. 4 Schematic representation of self-assembly behavior and crystal structures of the macrocycles.

(4) 六角形環状分子上の置換基に依存した結晶構造と自己集合挙動^⑩

二分子のベンゼン誘導体を有する二置換アダマンタンと二分子のビフェニレンが酸素原子で架橋された六角形環状分子を合成した(**5**) (Fig. 5)。また、ベンゼン環上に複数種類の置換基の導入にも成功した(**6**, **7**)。X線構造解析により、六角形の空孔をもつ環状構造であり、置換基は環平面に対して垂直に位置していた。結晶中では環状分子が積層したチューブ構造を生成しており、弱い相互作用によりネットワーク構造を形成していた。環状分子(**5**)をアセトンに溶かし、SEMおよびTEM測定を行ったところ中空球状集合体が生成することが示唆された。また、置換基の種類によって、球状集合体の内部構造や安定性やサイズが異なることが分かった。

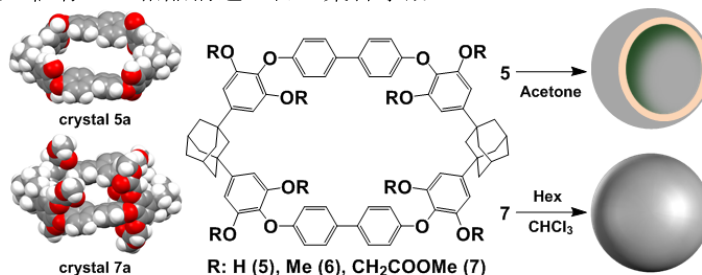


Fig. 5 Schematic representation of self-assembly of macrocycles (a) **5** and (b) **7** and their crystal structures.

(5) 環状分子からなる球状集合体とマイクロチューブ

八つのプロパギル基を導入した環状分子(8)を合成した (Fig. 6)。脂肪族、芳香族、アルキンの三つの異なるユニットから構成されている。X線構造解析から、内部空孔をもつ環状構造であることが明らかになった。また、固体中では環状分子が一次元に配列したカラムを形成していた。環状分子の自己集合挙動の経時変化について、SEMを用いて調べた。環状分子をTHFに溶かし、SEM測定を行ったところ、集合体の生成は確認できなかった。そこで、CH₃OHを加え、30分後の溶液についてSEM測定を行った結果、直径約200 nmの球状集合体が生成していた。1時間後には球状集合体が融合したネットワーク集合体が、そして1日後には結晶が得られた。球形形成、融合による形態変化、結晶への相転移は、溶媒効果によるものと考えられる。また、6時間後の溶液からでは、ネットワーク集合体に加えて一部マイクロチューブが生成していた。これは、キャストした際にネットワーク集合体の一部が結晶化したためと考えられる。また、CHCl₃/CH₃OH混合溶液からも同様の自己集合挙動が観察されたが、チューブ構造は観察されなかった。また、THF/CH₃CN混合溶液からは自己集合体は観察されず、結晶が得られた。

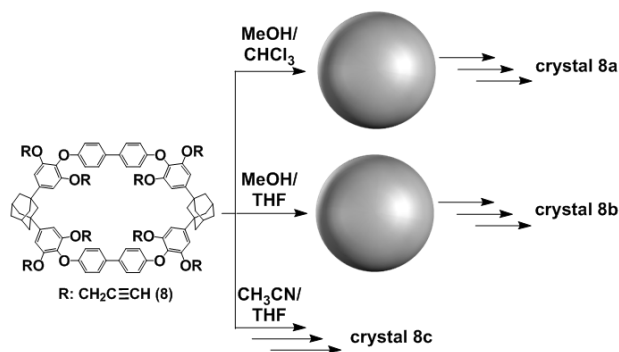


Fig. 6 Schematic representation of solvent-dependent molecular assembly of macrocycle.

(6) 多彩な環状分子群からなる球状微粒子ライブラリーの作製と機能化

上記の環状化合物に加えて、多様な芳香族ユニット、架橋部位、官能基・置換基を有するサイズや形状の異なるライブラリーを作製した (Fig. 7)。これらの環状化合物群は、各種溶媒に依存して、サイズや安定性、内部構造が異なる球状微粒子を生成する。温度変化、ゲスト添加などの外部刺激によって、形態変化や相転移が示すことが示唆された。また、溶液・固体、単一分子・集合体の各種状態によって、濡れ性や発光挙動などの各種特性が異なることが分かった。このようなナノ微粒子の作製は、アダマンタン部位をもつ四脚分子や金属錯体にも適用できることを明らかにし、一般性を示すことが分かった。^{⑤,⑦,⑩}さらに、これらの環状化合物の前駆体は、結晶性材料、分離材料に活用できることが共同研究によって明らかになり、^{③,④,⑥}アダマンタンの脂溶性や剛直性が機能発現に重要な役割を果たすことが示唆された。

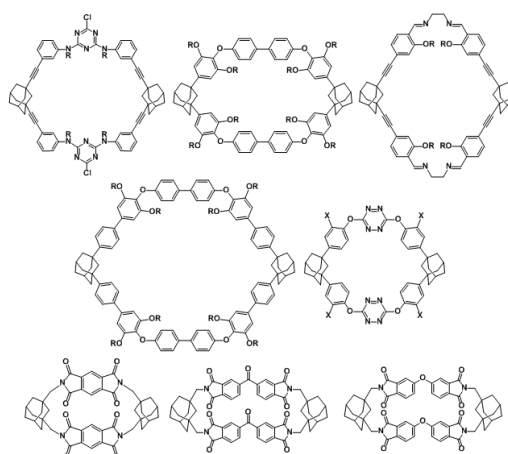


Fig. 7 Diverse macrocycles bearing functional groups

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計13件)

- ① Masahide Tominaga,* Nobuto Kunitomi, Kazuaki Ohara, Masatoshi Kawahata, Tsutomu Itoh, Kosuke Katagiri, and Kentaro Yamaguchi*. Hollow and Solid Spheres Assembled from Functionalized Macrocycles Containing Adamantane. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 5109–5117 (2019). DOI: 10.1021/acs.joc.9b00069 査読有
- ② Masahide Tominaga,* Masatoshi Kawahata, Tsutomu Itoh, and Kentaro Yamaguchi*. Self-Assembly Behavior Shifting to Crystal Formation of Chiral Macrocylic Tetraamines. *Crystal Growth & Design*, **19**, 1118–1124 (2019). DOI: 10.1021/acs.cgd.8b01617 査読有
- ③ Tadashi Hyodo, Masatoshi Kawahata,* Yuya Hikami, Ai Komatsu, Masahide Tominaga and Kentaro Yamaguchi*. Cycloalkanes and cycloalkenes in dispersion force oriented inclusion crystals by a functionalized acyclic host molecule. *CrystEngComm*, **21**, 1548–1554 (2019). DOI: 10.1039/C8CE01990H 査読有
- ④ Masatoshi Kawahata*, Kiyoe Matsui, Tadashi Hyodo, Masahide Tominaga, Kentaro Yamaguchi*. Inclusion and selectivity of amides by *p*-terphenyl derivative bearing adamantanecarboxylic acid. *Tetrahedron*, **74**, 7089–7094 (2018). DOI: 10.1016/j.tet.2018.10.043 査読有
- ⑤ Masahide Tominaga,* Akitaka Iekushi, Kazuaki Ohara, Masatoshi Kawahata, Tsutomu Itoh, Kentaro Yamaguchi,* and Isao Azumaya*. Crystallization Processes through Self-Assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes. *Chemistry Letters*, **47**, 1279–1281 (2018). DOI: 10.1246/cl.180572 査読有
- ⑥ Masatoshi Kawahata,* Tadashi Hyodo, Masahide Tominaga and Kentaro Yamaguchi*. Separation of *p*-xylene from aromatic compounds through specific inclusion by acyclic host molecule.

- CrystEngComm*, **20**, 5667–5671 (2018). DOI: 10.1039/C8CE01101J 査読有
- ⑦ Masahide Tominaga,* Hisanobu Ando, Kazuaki Ohara, Tsutomu Itoh, and Kentaro Yamaguchi*. Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt. *Chemistry Letters*, **47**, 315–317 (2018). DOI: 10.1246/cl.171105 査読有
- ⑧ Masahide Tominaga,* Masatoshi Kawahata, Tsutomu Itoh, and Kentaro Yamaguchi*. Spherical Aggregates and Crystal Structure of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic and Complexation with Perylene. *Crystal Growth & Design*, **18**, 37–41 (2018). DOI: 10.1021/acs.cgd.7b01361 査読有
- ⑨ Masahide Tominaga,* Eri Takahashi, Hiroyuki Ukai, Kazuaki Ohara, Tsutomu Itoh, and Kentaro Yamaguchi*. Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic. *Organic Letters*, **19**, 1508–1511 (2017). DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00264 査読有
- ⑩ Masahide Tominaga,* Taichi Kawaguchi, Kazuaki Ohara, Kentaro Yamaguchi, Kosuke Katagiri, Tsutomu Itoh, and Isao Azumaya*. Vesicle Formation of Three-dimensional Trinuclear Silver(I) Complexes Built from Tris-NHC Ligands Bearing Long Alkyl Chains. *Chemistry Letters*, **45**, 1201–1203 (2016). DOI:10.1246/cl.160622 査読有

〔学会発表〕（計 23 件）

- ① 富永昌英、川幡正俊、兵頭直、山口健太郎、環状化合物からなる多孔質結晶による青葉アルコールの吸着と構造解析、日本化学会第 99 春季年会、2019 年 3 月 16 日、甲南大学（兵庫県）
- ② 富永昌英、川幡正俊、山口健太郎、芳香族求核置換反応によるオキサシクロファンおよびその[2]カテナンの合成と結晶構造、第 29 回基礎有機化学討論会、2018 年 9 月 6 日、東京工業大学（東京都）
- ③ Masahide Tominaga, Masatoshi Kawahata, Tsutomu Itoh, Kentaro Yamaguchi, Spherical Aggregation and Crystallization of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic bearing Adamantane Moieties, Asian Crystallization Technology Symposium 2018, 2018 年 6 月 21 日、Biopolis (Singapore)
- ④ 富永昌英、川幡正俊、伊藤努武、山口健太郎、キラル環状イミンの球状集合体形成と結晶化過程、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 22 日、日本大学（千葉県）
- ⑤ 富永昌英、川幡正俊、伊藤努武、山口健太郎、環状分子からなる中空球状集合体とマイクロチューブ、第 66 回高分子討論会、2017 年 9 月 20 日、愛媛大学（愛媛県）
- ⑥ 富永昌英、川幡正俊、伊藤努武、山口健太郎、ナフタレンジイミド骨格からなる環状分子の構築とペリレンとの会合体形成挙動、第 28 回基礎有機化学討論会、2017 年 9 月 9 日、九州大学（福岡県）
- ⑦ Masahide Tominaga, Kazuaki Ohara, Tsutomu Itoh, Kentaro Yamaguchi, Self-Assembly and Crystallization of Adamantane-Based Macrocyclics, 8th International Conference on Advanced Materials and Nanotechnology, 2017 年 2 月 14 日、Queenstown (New Zealand)
- ⑧ 高橋英里、富永昌英、鶴飼厚行、伊藤努武、小原一朗、山口健太郎、 salen 部位を有する環状分子の合成と溶媒に依存した自己集合と結晶化、2016 年日本化学会中国四国支部大会香川大会、2016 年 11 月 5 日、香川大学（香川県）
- ⑨ 富永昌英、安藤寿典、伊藤努武、小原一朗、山口健太郎、溶媒に依存したかご型およびシート型錯体の構築と結晶化挙動、第 25 回有機結晶シンポジウム、2016 年 9 月 19 日、京都大学（京都府）
- ⑩ 富永昌英、國富寛大、伊藤努武、小原一朗、山口健太郎、六角形型環状分子上の置換基に依存した結晶構造と自己集合挙動、第 27 回基礎有機化学討論会、2016 年 9 月 1 日、広島国際会議場（広島県）

〔その他〕

所属する研究室のホームページ

<http://kp.bunri-u.ac.jp/kph10/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究協力者

片桐 幸輔 (KATAGIRI, Kosuke)

甲南大学・理工学部・准教授

研究者番号：90412395

榊 飛雄真 (MASU, Hyuma)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：80412394