

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750151

研究課題名(和文) 動的共有結合を活用した相補的オリゴマー合成法の開発

研究課題名(英文) Development of complementary oligomers by utilization of dynamic covalent bonds

研究代表者

小野 公輔(ono, kosuke)

東京工業大学・理工学研究科・特任助教

研究者番号：30579313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：フェノールの2,6位がメチレン基を介し連結した主鎖を考案し、ボロン酸とジオール部位を導入、トリボロン酸とテトラオールを用意した。ボロン酸エステル形成を試みたが、不溶物を与えるのみであった。溶解性向上をねらい直鎖アルキル基を導入したがやはり単一の生成物を得ることはできなかった。次に自由度を上げた主鎖で検討をしたところ可溶性沈殿物が得られた。少量での検討であったため、所望の相補的オリゴマーかを判断できなかった。現在大スケールでの原料合成を行っており、今後詳細を検討していく。「相補的オリゴマー合成」への実現に向けて重要であると考えられる、「主鎖の自由度が生成物に及ぼす影響」の知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Main chain which composed of phenol unit connected by methylene unit at 2,6-position of phenol was proposed. Boronic acid and 1,3-diol unit could be introduced into the main chain and tri-boronic acid and tetrol was successfully prepared. Boronic ester formation was examined between those units, however, soluble products could not be obtained. Introduction of long alkyl chains did not affect the results. Next, main chain, whose freedom is reduced was prepared and studied the boronic ester formation again. This time soluble product would be obtained and the structure of the soluble oligomer is now studied in detail now.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：機能物質科学

キーワード：動的共有結合 自己組織化 オリゴマー

1. 研究開始当初の背景

タンパク質や DNA のような天然高分子は人工高分子では発現できない特殊な触媒機能や情報伝達機能をもつ。これは天然高分子がモノマー数や配列が制御され秩序だった 3 次構造を形成する“オリゴマー”だからである。明確に連結する分子数、配列が制御された人工オリゴマーが合成でき 3 次構造を誘起できればその精密構造に基づく新たな性能や機能の発現が期待される。現在のところ、人工オリゴマーの合成は、「1 本の主鎖を倍々に伸長する手法 ($[mx1]$; $m =$ モノマー数)」が一般的にとられ、その構造誘起は直線状や螺旋状、積層構造といった 1 次元構造に留まっている。3 次元構造を誘起できるオリゴマーの合成法の開発とその内部空間の化学への展開は人工分子が生体分子の化学機能を凌駕するために必要かつ挑戦的課題である(*Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893–4011)。

2. 研究の目的

本研究では、「2 本の主鎖を動的共有結合により相補的に伸長するオリゴマー合成法 ($[mx2]$)」を考案し、その開発を目指す(図 2)。本手法は、2 次元方向に広がりをもたせながらオリゴマー鎖を線(1 次元)ではなく面(2 次元)で伸長していく、従来法とは異なる新規オリゴマー合成である。さらに高収率の動的共有結合形成を用いることで、高効率な長鎖オリゴマー合成法となりうる。これまで例のない人工長鎖オリゴマーによる 3 次元構造体の実現と機能発現を視野に望める点でこの手法の開発は意義深いといえる。

3. 研究の方法

以下の 3 点は本研究の独創性を示し、かつ本手法開発達成のカギとなる。

ユニット数をずらす

反応部位を有するユニット数がずれた、例えば 3 量体と 2 量体を用意する。各々 1 当量が反応すると未反応部位が 1 つ孤立する。そこに、もう 1 当量の 2 量体を加えると、相補的に全ての反応部位が反応した 6 量体 $[6x2]$ が構築できる。このように用意したユニット数の最小公倍数の $[mx2]$ オリゴマーをいっきに構築可能であると考えられる。すなわち $[12x2]$ は 4 量体と 3 量体から、 $[20x2]$ は 5 量体と 4 量体から、 $[30x2]$ は 6 量体と 5 量体からと、従来法では困難であった、数十量体オリゴマーをわずかに数量体から用意できるこれまでにない 2 次元長鎖オリゴマー合成手法である。

動的共有結合の活用

主鎖間の連結にはイミン、ボロン酸エステル、環状アセタールの形成・解離反応に代表される“動的共有結合”を検討する(*Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3652–3711)。動的共有結合は、共有結合でありながら可逆性を有するため、

熱力学的支配の構造体生成に有利である。また反応条件を制御し結合形成へと平衡を偏らせることも可能である。すなわち、分子間多点反応の副生成物として考えられるポリマー形成を防ぎ、全ての反応点が反応した、 $[mx2]$ オリゴマーの優先的形が望める。また関与する結合が共有結合であるため、堅固な構造体の構築が期待できる。

動的共有結合の分子認識面としての利用
形成された動的共有結合は、窒素、ホウ素、酸素といったヘテロ原子を含み、特有の認識能をもつ。例えば、イミンの窒素は金属イオンへの配位能をもち、ボロン酸エステルのホウ素はルイス酸性を有し、適当な求核剤(フッ化物イオン、ピリジン、アミンなど)とボロネートを形成する。これらの特異なイオンや分子の認識能は、長鎖オリゴマーの修飾や高次構造制御に利用できる。

主鎖として 4-プロモフェノールをメチレンで架橋した構造を考案した。この構造はホスト分子として知られるカリックスアレーンの部分構造であるため、形成されたオリゴマーはゲストを包接可能な 3 次元空間を有することが期待できる。またフェノール部位に水溶性置換基(イオン性官能基、エチレングリコール鎖)を、プロモ部位には動的共有結合を形成する官能基を的確に導入できる。動的共有結合には、反応選択性を上げるため異なる官能基間での反応(アミンとアルデヒドからのイミン形成、ジオールとボロン酸からのボロン酸エステル形成、アルデヒドとジオールからの環状アセタール形成をそれぞれ検討する。温度、濃度、反応時間、そして動的共有結合反応のカギとなる結合形成時に生成される水の除去法を厳密に吟味し、用意した 2 つのユニット数の最小公倍数のオリゴマーが定量的に得られる反応条件を導き出す。そしてこれまでの合成法では困難であった、 $[12x2]$ (3, 4 量体から合成)や $[20x2]$ (4, 5 量体から合成) $[30x2]$ (5, 6 量体から合成)といった数十量体の長鎖オリゴマーの定量的合成に挑む。

4. 研究成果

23 年度は計画していた「主鎖の分子設計と動的共有結合形成反応の条件検討」にとりかかった。主鎖としてフェノールの 2,6 位がメチレン基を介して連結されたものを考案した。この構造は、ホスト分子として知られているカリックスアレーンの直鎖構造であるため、目的の $[mx2]$ オリゴマーが組み上がった際にはホスト空間が構築されることが期待される。まず、3 量体と 2 量体から構築できると考えられる $[6x2]$ オリゴマーの合成を目指し、その主鎖構築の検討を行った。p-プロモアニソールを出発原料とし、塩化アルミニウム存在下メトキシアセチルクロライドを作用させ、2 つの 4-プロモアニソールがメチレン架橋した構造体を、また p-プロモフェノールと

4-プロモ-2,6-ビス(ヒドロキシメチル)フェノールから3つの4-プロモフェノールがメチレン架橋された構造体をそれぞれ得ることに成功した。プロモ基は各種官能基に変換することができ様々な動的共有結合への応用が可能である。実際には、ボロン酸とジオールからプロトン性溶媒中で容易に形成するボロン酸エステル結合を選択した。ボロン酸の導入は Grignard 反応を利用し問題なく行え、ジボロン酸、トリボロン酸を収率よく合成することに成功した。一方で、ポリアルコール体の合成はその精製が困難であったが、カップリング反応で導入したマロン酸エステルを還元処理した系中にフェニルボロン酸を添加し、ボロン酸エステルとすることで容易に精製を行うことができ、続く加水分解によりテトラアルコールを収率よく得ることに成功した。以上のように 23 年度は計画書で提案した主鎖の分子設計に基づき、主鎖の合成法を確立した。また、主鎖にボロン酸と 1,3 ジオール部位を導入することに成功し、トリボロン酸とテトラオールを用意することができた。

24 年度は 23 年度に確立した主鎖の合成法をもとに用意したトリボロン酸とテトラオールからの [6×2] オリゴマーの構築をめざした。まず、ボロン酸エステル形成が容易に進行することが知られているメタノール中での構築を試みた。反応生成物と思われる沈殿を生じるものの、クロロホルム、DMF、トルエン等の通常の有機溶媒に不溶であった。沈殿物の IR スペクトル測定から、OH に由来するシグナルが観測されなかったこと、B-O に由来するシグナルの確認からボロン酸エステル形成が進行していることを確認した。また、FAB-MS, MALDI-TOF-MS 等の質量分析を行ったが、所望の分子イオンピークは観測することができなかった。そこで添加物存在下でのボロン酸エステル形成反応の検討を行った。ベンゼン、ヘキサフルオロベンゼン、トルエン、ナフタレン、アントラセン、ピレン、ピレンキノン、フラレーン、アダマンタン、アダマンタン誘導体等を試したが、いずれも結果は同様の不溶沈殿物を与えるのみであった。またほとんどの場合、沈殿物に添加物は含まれていないことが DMSO に溶解させた NMR スペクトル測定から分かった。続いてアルコール溶媒の炭素数を変化させて反応を行った。メタノール、エタノール、ブタノール、プロパノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、ノナノール、デカノールと試したが、有限構造体と思われる NMR チャートを得ることはできなかった。使用しているトリボロン酸、テトラオールは側鎖にメチル基を有している。ここに直鎖のアルキル基を導入することができる。そこで様々なアルキル鎖の長さの化合物を用意し詳細なボロン酸エステル形成を検討することとした。24 年度まで、主鎖がメチル基修飾されたトリボロン酸とテトラオールを利用していたが、

反応生成物のボロン酸エステルの溶解性が低いと解析が困難であるという問題点があった。そこで、メチル基を長鎖アルキルに置き換えた主鎖を持つトリボロン酸とテトラオールを合成し、ボロン酸エステル形成反応を検討した。様々な反応溶媒、添加物を検討したが、メチル基の場合と同様に不溶性の沈殿物を与えることが多く、オリゴマー混合物と思われる重クロロホルムに溶解する生成物を得ることはあったが、単一の生成物を得ることはできなかった。これは、主鎖に導入された長鎖どうしの立体反発により、ボロン酸やジオール部位が同一方向を向かない配座が優先されたためと考えられた。そこでこれまで用いていたベンゼン環を 1 つのメチレン鎖で架橋したユニットから 2 つの鎖で架橋したユニットを利用することとした。また 1,3 ジオール部位の 2 位にメチル基を導入し、自由度を下げたジオール部位を用い、再度検討を行ったところ、オリゴマーに由来すると思われる重クロロホルムに可溶性沈殿物が得られた。しかしながら少量での検討であったため、所望の相補的オリゴマーかを判断するには至らなかった。現在大スケールでの原料合成を行っており、再現性も含め今後、詳細を検討していく予定である。本研究課題である、効率のよい相補的オリゴマー合成への実現に向けて重要であると考えられる、「ユニットの自由度が生成物に及ぼす影響」の知見を得られたことは非常に意義深い。

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 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

小野公輔（Ono Kosuke）
東京工業大学大学院理工学研究科・特任助教
研究者番号：30579313

(2)研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3)連携研究者

（ ）

研究者番号：