

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24685008

研究課題名(和文) イミン架橋制御により動的挙動と動的平衡を制御するダイナミック分子システムの開発

研究課題名(英文) Dynamic Imine-Bridging System Controlling Dynamic Behavior and Equilibrium

研究代表者

河合 英敏 (KAWAI, Hidetoshi)

東京理科大学・理学部・准教授

研究者番号：50322798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では“イミン架橋制御に基づく構造と運動性の制御”や“非線形的応答を示すアロステリック会合能”を、様々な分子モチーフに適用することによる新たな動的構造制御システム構築を目的とし、アロステリック会合型超分子ポリマーにおける重合度保持効果、アロステリック会合能とイミン結合形成を組み合わせた3成分系超分子ポリマーの構築、分子ギア型アロステリックレセプターの開発、複数の安定状態を制御できるイミン架橋型ロタキサンの開発、分子ジャイロを指向した籠型分子の構築、アトロプ異性とイミン結合形成、分子認識能を組み合わせることによる分子メモリーを有するマクロサイクルの開発を行った。

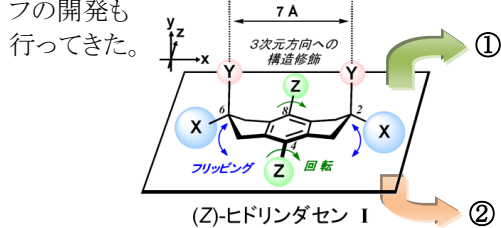
研究成果の概要(英文)：A cooperation of dynamic imine-bon formations and cooperativity of allosteric bindings has been incorporated into various supramolecular motifs and studied to create "dynamic molecular system" with dynamic motion and dynamic equilibrium in this project: The following outstanding results has found: A) Preservation effect of DPs in cooperative supramolecular copolymerization based on allosteric bindings, B) Cooperative hydrogen-bonding in the hydrindacene-gearred molecules, C) Opposite thermodynamic selectivity among two formyl-stations in the imine-bridged rotaxane under the hydrolytic conditions and D) Shape-memory effect and template effect by incorporating atropisomerism to imine-based macrocyclic receptors.

研究分野：構造有機化学、超分子化学

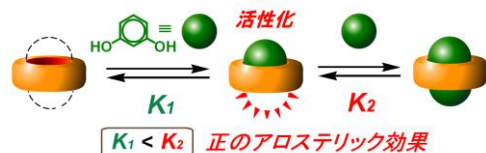
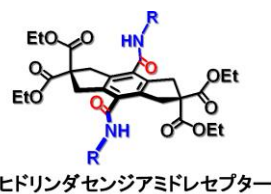
キーワード：イミン アロステリック効果 動的共有結合 分子認識 水素結合 超分子 ロタキサン 分子マシン

1. 研究開始当初の背景

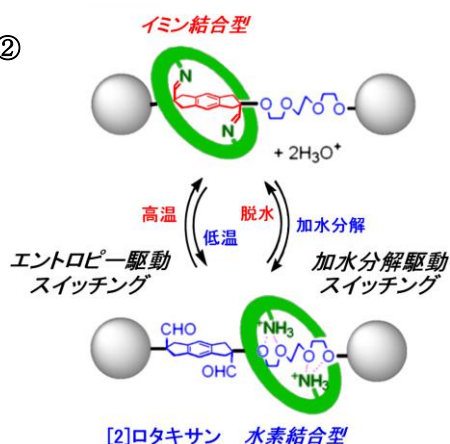
分子認識や自己組織化、包接による輸送および触媒作用の発現等、分子間の非共有結合的相互作用を巧みに利用した超分子化学は、生体ならびに自然界における諸現象、諸性質を分子レベルで解き明かし、その制御を目指すものとして化学界のみならず関連分野においても広く注目を集めている。このような背景のもとで殻を破る研究を展開するためには、従来用いられている基質とは異なる新規超分子モチーフの開発が必須といえる。申請者はこれまでほとんど利用例のなかったヒドリダセン骨格 I の構造的特徴 (a)3次元方向への構造修飾性、(b)相互作用性官能基のよく定義された位置への導入、(c)各置換基の適度な可動性、を利用することで新たな機構に基づく①アロステリックレセプターや②イミン架橋型ロタキサン分子を開発し、それらの機構を応用した新規キラル分子認識モチーフの開発も行ってきた。



①



②



2. 研究の目的

動的共有結合であるイミン結合は、酸性条件下でアミン・アルデヒドとの平衡状態となり、その平衡は温度や基質量・脱水条件など外部刺激により変化しうる。本研究では申請者が先のヒドリダセン型超分子の開発から新たに見出してきた①アロステリック会合の発現機構の一つである運動性の束縛による会合能制御、②イミン架橋制御に基づく構造および運動性の制御およ

び動的平衡のコントロールを、様々な分子モチーフに適用することで、複数の意味からなる“動的構造制御”システムを構築する。すなわち、A. 刺激や環境変化によって、止まる・進む・回るなど「分子の“動的挙動”を制御する分子マシン」および、B. 刺激や環境変化によって、分子構造や組成を経時的に最適な状態へと変化させる「動的に構造組成を制御する動的平衡型分子認識システム」の開発を行う。

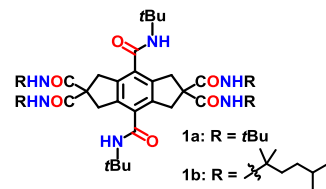
3. 研究の方法

本研究では“イミン架橋制御に基づく構造および運動性の制御”をインターロック分子やアロステリックレセプター、マクロサイクルなど様々な分子モチーフに適用することで、効果的な“動的構造制御分子システム”を開発し、その動作原理を様々な応用に供することを目的としている。この目的のもと、(1)アロステリック会合の非線形的応答にイミン架橋の ON/OFF 制御を加えることによる分子の動的平衡やマクロ構造を制御する研究として、(研究A)アロステリックレセプターに基づく超分子ポリマーへのイミン結合の組み込み、(研究B)イミン架橋制御による回転制御を目的とした分子プロペラ型アロステリックレセプターの構築を検討した。また、(2)イミン結合の動的平衡と運動制御を連動させた研究として、(研究C)環の並進運動を一方に制御するゲート制御型ロタキサン分子シャトルを目的とした多重スイッチング可能なイミン架橋型ロタキサンの構築、(研究D)分子ジャイロを指向したイミン結合に基づく籠型分子の構築、(研究E)アトロブ異性化能を有するレセプターを用いた分子メモリー型マクロサイクルの構築、を検討した。

研究A アロステリックレセプターに基づく超分子ポリマーへのイミン結合の組み込み

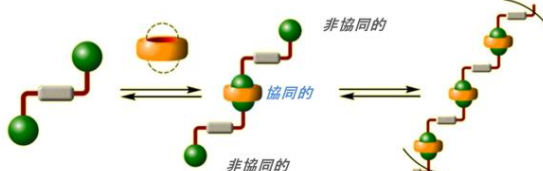
A-1. ヒドリダセンアミドレセプターの超分子ポリマー形成におけるアロステリック会合能の効果

ヒドリダセンヘキサアミドレセプター1a はレゾルシノール類2分子に対し正の協同性をもって会合する正のアロステリック会合能を示すことを明らかにしてきた。本研究ではこのレセプターに対し、両端にレゾルシノール部位を有する種々のモノマー分子と混合することで形成される超分子コポリマーがどの程度の重合度を有するか、また、アロステリック効果がもたらす all or none 型集合体形成能が超分子ポリマー形成にどの程度反映されるか調査することとした。

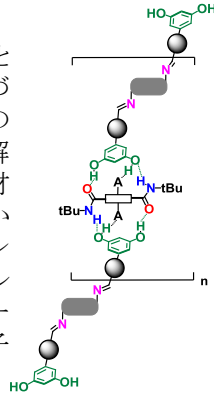


A-2. アロステリック会合とイミン結合形成を利用した 3成分系超分子コポリマーの構築

上記のアロステリックレセプターから形成される超分子コポリマーに対し穏和な条件下で結合形成・切断の可逆状態となるイミン結合の動的共



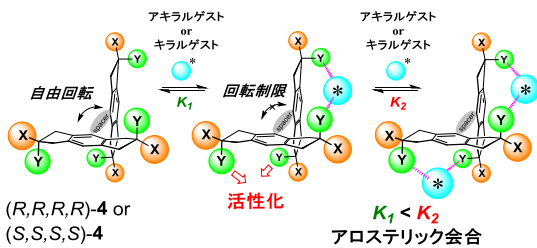
有結合性を組み合わせることで、アロステリック会合に基づく協同性とイミン結合形成の可逆性に基づく鋭敏な分解⇌形成を制御できる応答性材料が形成できるのではないかと考え、ヒドリダセンアミドレセプター、レゾルシノールホルミル体およびジアニリンスペーサー分子の三成分系超分子コポリマーの構築を検討した。



研究B イミン架橋による回転制御を目的とした分子プロペラ型アロステリックレセプターの構築

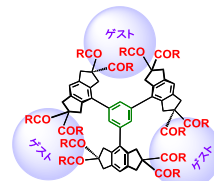
B-1. アロステリック不斉認識を目指したキラルなヒドリダセン二量体の構築

本研究では、2,6 位に会合部位をもつヒドリダセン誘導体同士を 4 位で連結することで1分子目のゲスト会合に伴い回転軸の自由回転が妨げられ、2分子目のゲスト会合が有利になるキラル識別型アロステリックレセプターの開発が可能と考え、キラルなヒドリダセンを二量化した (S,S,S,S)-4 を構築し、軸回りの回転性の調査およびアロステリック会合能の発現を目的とした。



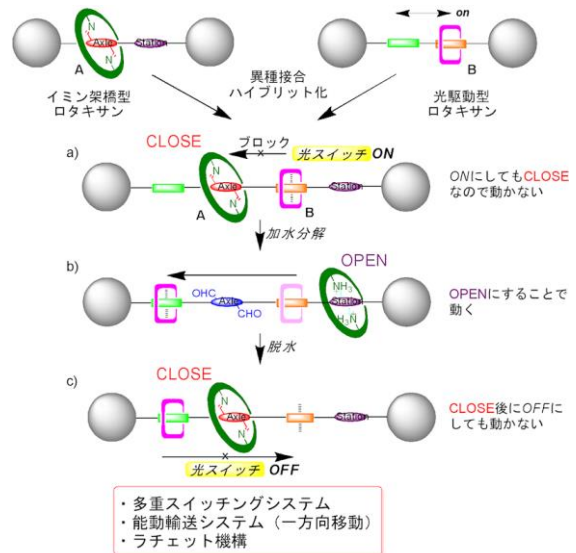
B-2. 4-ヒドリダセニル基を回転ユニットとするプロペラ型分子ギアの構築

複数の機能性ユニットが協動的に働く分子は分子マシン構築に有用である。中でも各ユニットが束縛回転を示す分子は分子ギアやアロステリックレセプターに応用可能と考えられる。本研究ではヒドリダセンユニットをプロペラの羽根に見立て、複数のユニットが干渉しギア状の束縛回転を受ける分子プロペラあるいは分子ギアとなるモチーフの開発を目的とし研究を行った。



研究C 環の移動を一方に制御するゲート制御型ロタキサン分子シャトルを目的とした多重スイッチング可能なイミン架橋型ロタキサンの構築

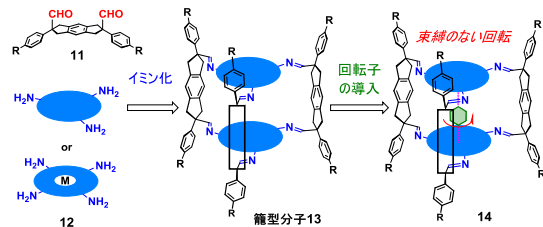
一方向への回転あるいは並進運動を示す分子システムの開発は、分子マシンの開発に必要な不可欠である。一方向運動を達成するには、刺激によるスイッチングにより両方向へのポテンシャル障壁を上下させるフラッシングラチェット機構が有望とされている。そこでは逆方向により高いポテンシャル障壁を作りながら現状のエネルギーを不安定化させることで順方向に進んでいく。このようなラチェット機構には少なくとも3段階以上の安定・準安定状態のスイッチングが必要とされる。本研究では、イミン架橋制御の温度制御性を他の外部刺激(光異性化など)



イミン架橋と光スイッチにより制御されるリニアモーターと組み合わせることで、並進運動をイミン架橋(ゲート)によって制御するゲート制御型分子シャトルを構築する。

研究D 分子ジャイロを指向したイミン結合に基づく籠型分子の構築

分子ジャイロとは、剛直な外骨格の内部に回転可能な回転子を併せ持つことで、巨視的なジャイロスコープの構成と物性を模倣した分子であり、結晶中において回転子の周囲に広い空間を保持し回転障壁を小さくすることで回転子の高速回転に起因する姿勢制御や光物性の変化など、新たな機能性材料としての応用が期待される化学種である。回転子に対する骨格外からの立体障害をより小さくするために、その外骨格としてはよく定義された大きさの空孔をもつ籠型構造が望まれている。本研究では、ヒドリダセンの構造的特徴とイミン結合の動的共有結合性を用いることによる分子ジャイロを指向した籠型分子の動的構築を目的とした。(Z)-ヒドリダセンジアルデヒド体 **11** に対し上下のスペーサー分子として複数のアニリン部位を有する **12** を用いイミン結合形成を行うことで、よく定義された空孔を持つ籠型構造 **13** の構築が可能であり、さらに上下のスペーサーユニット間に回転子を導入することによりジャイロ型分子 **14** を構築できると考えた。

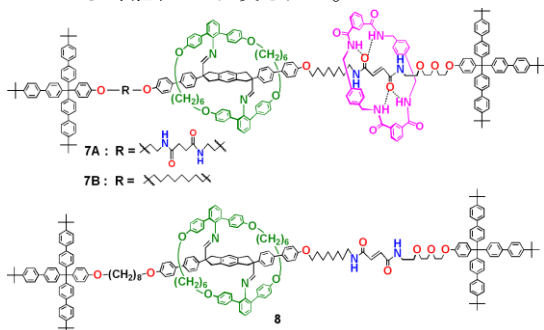


研究E アトロプ異性化能を有するレセプターを用いた分子メモリー型マクロサイクルの構築

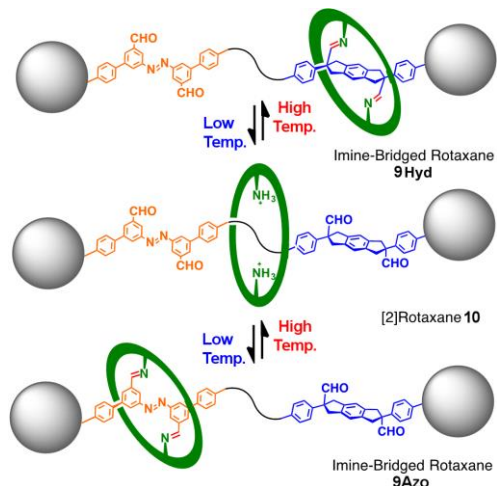
レセプター分子へのゲスト分子会合は、ゲスト認識部位となる空孔への秩序だった官能基配列に大きく影響を受ける。さらに会合に伴うレセプター自身の運動自由度減少も会合能に大きな影響を与えるが、運動自由度の変化を効果的に利用することでアロステリック効果のような非線形的会合能を発現させることも可能となる。本研究ではよく定義された官能基配列が可能でヒドリ

挙動およびアロステリック会合能を調査していく予定である。

(2) 研究 **C-1**. 本研究では先に開発してきたイミン架橋型ロタキサンに光駆動型分子シャトルであるフマルアミド型ロタキサンを異種接合することにより加水分解や熱に加え光といった外部刺激に応じてスイッチングし、環を一方向に(ラチェット機能により)能動輸送するハイブリッド型ロタキサン **7A,B** の構築を目的として、その前駆体となる **8** の合成を行った。この時点で加水分解によるイミン架橋型ロタキサン部のスイッチング挙動がうまく進行することを確認することができた。一方、フマルアミド部の光異性化はうまく進行せず副生物の生成などが認められた。フマルアミド側のロタキサン部を有するモデル化合物を合成し、その光異性化を検討したが、同様の結果が得られ、エンドキャップ部分もしくはリンカーとなる取り **TEG** 鎖の存在が光異性化に悪影響を与えている可能性が示唆された。

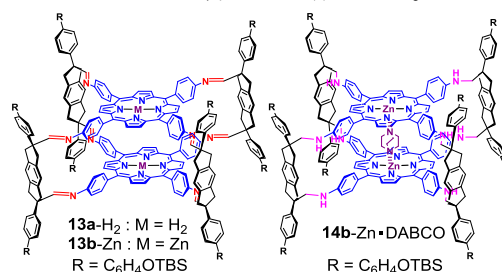


研究 **C-2**. イミン架橋型ロタキサンに接合する新たな光駆動型ロタキサン部としてアゾベンゼン型軸分子の利用を検討することとし、軸分子に従来のヒドリダセンステーション(Hyd)に加え、光異性化可能なジホルミルアゾベンゼンステーション(Azo)を組み込んだイミン架橋型分子シャトル **9Hyd** を構築した。マクロサイクルは始め Hyd ステーションに位置しているが、酸性加水分解条件下においては高温では **9Hyd** 優勢、低温では **9Azo** 優勢へと、中間体となる[2]ロタキサン状態との平衡を経て両ステーション間の選択的移動が温度可変により制御可能となることを見出した。この現象は、温度変化によってイミン **9Hyd** ⇌ [2]ロタキサン **10** ⇌ イミン **9Azo** という3モード分子シャトルとして機能することを意味している。ヒドリダセン上のアルデヒドは、イミン結合形成がエン

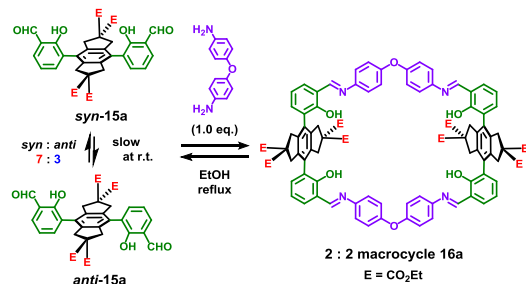


トपी的に有利であり、イミン結合の加水分解がエンタルピー的に有利であるため低温ではアルデヒド体が優勢になったのに対し、芳香族アルデヒドとなるホルミルアゾベンゼン部は、イミン結合の加水分解がエンタルピー的に有利であり、イミン結合形成がエンタルピー的に有利であることから低温でイミン体が優勢になるという、熱力学的に正反対の挙動を示しており、本課題で目的とするイミン架橋制御への新たな駆動原理の導入といえ興味深い。

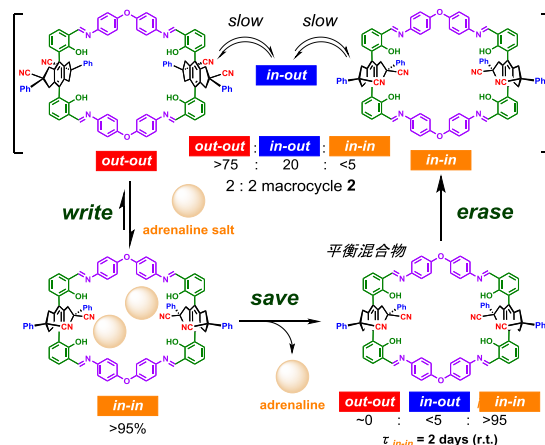
研究 **D**. ヒドリダセンジホルミル体 **11** と各スペーサー分子 **12** をトルエン中、酸媒存在下で加熱還流することにより籠型分子 **13a** などを合成した。回転子を導入する目的で、**13c** への Zn 導入と DABCO の配位を検討したが、イミン結合部の加水分解が併発したため、Zn ポルフィリンスペーサーを用いたイミン化より **13d-Zn** を構築した後、イミン部を還元し DABCO を導入することで、ジャイロ型分子のプロトタイプとなる **14d-Zn·DABCO** を得ることに成功した。



研究 **E**. アトロプ異性可能なアルデヒドユニットをもつヒドリダセンレセプター部として室温でもイミン形成が起こるサリチルアルデヒド部を有する **15a-c** を設計し合成した。*syn*-**15a** を単離後、 CDCl_3 中に溶解しアトロプ異性化をモニターしたところ、サリチルアルデヒド部の回転は約 1.5 時間の半減期をもって *syn* : *anti* 比 7:3 へと平衡化し、遅い回転を示すことが確かめられた。次に、各種スペーサーとのイミン形成によるマクロサイクル化を検討したところ、アトロプ異性が遅い室温条件ではマクロサイクル化は進まず、オリゴマーなどが得られるのみであったが、アトロプ異性化が起こる EtOH 還流条件では 2:2 の比で環化したマクロサイクルが得られ、**X** 線構造によりアトロプユニットは *syn* 配座となっていることを確かめることができた。合成に成功した 2:2 マクロサイクル **2a,c** を用いてホスト分子としての分子認識能を調査した。ゲスト分子としてアドレナリン塩を用いたところ、マクロサイクル **2a** はホスト-ゲスト比 1:2 で環内にゲストを捕えることがわかった。また、**15a** とゲスト分子を混合しておく、アトロプ異性比は *syn* 配座へと偏ることがわかり、この状態でスペーサー分子を加えるとマクロサイクルが室温



でも形成されるテンプレート合成が可能であることが分かった。また、アトロプ異性ユニットとして **15c** を用いた際には、マクロサイクル **2c** において (*out-out*:*in-out*:*in-in* = >75:20:<5) の混合3種の異性体物となることがわかった。このマクロサイクルにアドレナリン塩を加えると平衡がほぼ完全に *in-in* 体へ偏ることがわかった。さらにこの *in-in* 体はゲストを除いても長時間安定に形状が保持されることが分かった。この現象は初めの平衡混合物 (情報消去状態) にゲストを添加することで *in-in* 体へと偏らせ (情報入力)、ゲストを除いても変化しない (情報記憶) という形状記憶分子メモリーとして機能していることを意味している。



以上、本研究では、“イミン架橋制御に基づく構造および運動性の制御”や“非線形的応答を示すアロステリック会合能”を、様々な分子モチーフに適用することで、新たな“動的構造制御”システムを構築し、いくつかの新たな知見を得てきた。①アロステリック会合能を利用した超分子ポリマー形成における重合度保持効果の初の観測、②プロペラ型アロステリックレセプターにおける協同的水素結合能、③イミン架橋型ロタキサンにおいて正反対の熱力学的応答性を持つアルデヒドステーションの発見、④アトロプ異性とイミン結合形成、分子認識能を組み合わせることによる分子メモリー機能の創出、などである。刺激や環境変化によって「分子の動的挙動を制御」し、分子構造や組成を最適な状態へと変化させる「動的に構造組成を制御する動的平衡型分子認識システム」は、生物における洗練された分子システムに近づくために推進していくべき課題であり、今後の動的分子科学を発展させる技術とすべく引き続き推進していきたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計10件)

- ① **H. Kawai**, Hydrindacenes as Versatile Supramolecular Scaffolds, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有, vol. 88, No. 3, 2015, 399-409. DOI: 10.1246/bcsj.20140313
- ② **H. Kawai**, T. Utamura, E. Motoi, T. Takahashi, H. Sugino, M. Tamura, M. Ohkita, K. Fujiwara, T. Saito, T. Tsuji, **T. Suzuki**, Hydrindacene-Based Acetylenic Macrocycles with Horizontally and Vertically Ordered Functionality Arrays, *Chem. Eur. J.*, 査読有,

vol. 19, No. 14, 2013, 4513-4524. DOI: 10.1002/chem.201200716

- ③ **H. Sugino**, **H. Kawai**, T. Umehara, K. Fujiwara, **T. Suzuki**, Effects of Axle-Core, Macrocyclic, and Side-Station Structures on the Threading and Hydrolysis Processes of Imine-Bridged Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, 査読有, vol. 18, No. 43, 2012, 13722-13732. DOI: 10.1002/chem.201200837

[学会発表] (計30件)

- ① 内藤百子, 河合英敏, アロステリック会合とイミン結合形成を利用した3成分系超分子コポリマーの構築, 日本化学会第95春季年会, 2015.3.28, 日本大(千葉県船橋市)
- ② 河合英敏, イミン架橋制御を利用したロタキサン分子シャトルおよび高次インターロック化合物の構築, 第15回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム, 2014.10.27, 東京工業大(東京都目黒区)
- ③ 河合英敏, アロステリック不斉認識を目的としたキラルなヒドリダセン二量体の構築, 第25回基礎有機化学討論会, 2014.9.8, 東北大(宮城県仙台市)
- ④ 郡舜, 河合英敏, アトロプ異性を示す4,8-ジアルールヒドリダセン誘導体を利用したイミン形成に基づくサリチリデンアニリンマクロサイクルの構築, 日本化学会第94春季年会, 2014.3.30, 名古屋大学(愛知県名古屋市)
- ⑤ 秋本啓太, 河合英敏, ヒドリダセンヘキサアミドレセプターの半協同的超分子コポリマー化におけるアロステリック会合能の影響, 第3回CSJ化学フェスタ, 2013.10.23, タワーホール船堀(東京都江東区)
- ⑥ 立谷尚人, 河合英敏, 動的なイミン結合形成を利用したヒドリダセンジアルデヒドからの籠型分子の構築, 第24回基礎有機化学討論会, 2013.9.6, 学習院大(東京都豊島区)

[その他]

研究課題に関する受賞

- ① 立谷尚人, 河合英敏, 日本化学会第4回CSJ化学フェスタ2014優秀ポスター発表賞, 2014.11.11
- ② 高橋尚浩, 河合英敏, 12th Symposium on Chemical Approaches to Chirality Best Poster Award, 2013.11.27

6. 研究組織

- (1)研究代表者
河合 英敏 (KAWAI, Hidetoshi)
東京理科大学・理学部第一部化学科・准教授
研究者番号:50322798
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
鈴木 孝紀 (SUZUKI, Takanori)
北海道大学・大学院総合化学研究院・教授
研究者番号:70202132