

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：11501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13665

研究課題名(和文) 力学的な力によるホスト空孔の拡張

研究課題名(英文) Expansion of Host Cavities by Mechanical Forces

研究代表者

村瀬 隆史 (MURASE, TAKASHI)

山形大学・理学部・准教授

研究者番号：70508184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：炭化水素ロタキサンは、長鎖アルキルをシクロアルカンの穴に通す統計的な手法で合成されたが、輪と軸との間に相互作用がないため収率は極めて低い。本研究では、マロン酸ジエチルと、 ω -ジブロモアルカンを原料として、6個の極性官能基を有する大環状アルカンを合成した。分子間反応と分子内環化反応を連続で行い、基質濃度3 mMの時に最も効率よく環化した。そして、側鎖のエステル基を加水分解してカルボキシレート基に変換した。大環状アルカンの水/アセトニトリル溶液に軸成分を懸濁させ、10日間加熱還流した。輪と軸の間に働く疎水効果をロタキサン形成の駆動力として期待したが、ロタキサンは形成できなかった。

研究成果の概要(英文)：Threading long alkyl chains into cycloalkanes has been attempted to form hydrocarbon rotaxanes. However, the conventional statistical approaches provided a negligible amount of rotaxanes due to the absence of attractive interactions between the ring and axis components. In this study, we prepare C_{3n} macrocycles bearing six polar functional groups to use solvophobic effects in a polar media. Parent C_{3n} macrocycles (n = 8-11) were prepared from diethyl malonate and ω -dibromoalkane. A precise control of the reactant concentration (3 mM) was demanded in the successive intermolecular alkylation-intramolecular ring closing process. Then, the lateral ester groups were hydrolyzed. We attempted to synthesize cycloalkane-based rotaxanes by suspending an axle component in a H₂O/CH₃CN solution of C₂₇ macrocycle. The resulting solution was refluxed for 10 days. Microwave irradiation was also applied to promote the reaction. However, rotaxane formation was not observed.

研究分野：有機化学・超分子化学

キーワード：シクロアルカン 環化反応 疎水効果 ロタキサン 分子認識

1. 研究開始当初の背景

シクロアルカン骨格をもつロタキサン¹の合成は、1967年に I. T. Harrison らにより初めて行われた。不溶性樹脂に固定した環状分子存在下で、軸分子の両端にトリフェニルメチル基（トリチル基）を導入する反応を 70 回繰り返して、シクロアルカン骨格をもつロタキサンを収率 6% で得た。また、1972 年には、シクロアルカンの環サイズと軸分子（1,10-ビストリフェニルメトキシデカン）との関係を調べ、C29 の環サイズのシクロアルカンのみ、安定なロタキサンを形成すると報告した（図 1a）。C28 以下の環サイズでは、軸分子両端のストッパーであるトリチル基を乗り越えられなかった。一方、C30 以上の環サイズでは、軸分子がすり抜けるため、安定なロタキサンを形成できなかった。酸性条件下では、軸分子両端のストッパーが可逆的な脱着を引き起こし、シクロアルカンの環サイズが C25-C29 のときのみ安定なロタキサンを形成した（図 1b）。

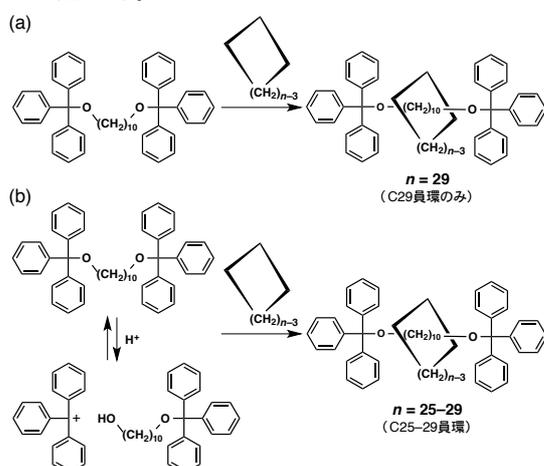


図 1. シクロアルカン（輪成分）と 1,10-ビストリフェニルメトキシデカン（軸成分）の混合によるロタキサン合成. (a) 中性条件 (C29 員環のみ), (b) 酸性条件 (C25-C29 員環).

しかし、上述したロタキサン合成法はいずれも統計的な手法であり、極めて収率が低い。また、1973 年以降、シクロアルカン骨格をもつロタキサンはほとんど報告されていない。その理由は、シクロアルカンの骨格が柔軟であるため、軸分子の貫通に伴うエントロピー損失が大きいことや特徴的な分子認識部位が存在しないことが挙げられる。現在でも、シクロアルカン骨格をもつロタキサンを合成することは極めて難しく、挑戦的な課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、側面に官能基を導入したシクロアルカン²を合成し、その官能基を極性官能基へ変換することで特徴的な性質を発現させる。そしてシクロアルカンと軸分子（長鎖アルキル）との間に相互作用（疎溶媒効果）

をつくりだし、“slipping”によって安定なロタキサン²の形成を目指す（シクロアルカンが軸分子両端のストッパーを強引に乗り越える；図 2）。シクロアルカンの空洞を力学的に拡張させるため、環サイズを考慮するとともに、過酷な条件下でも安定に存在することができる軸分子の設計・合成も行う。

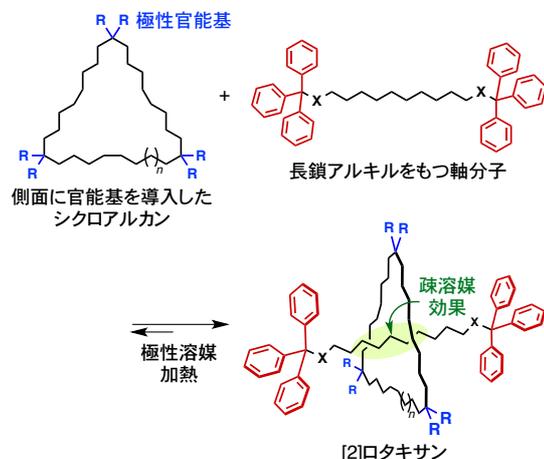


図 2. 側面に官能基を導入したシクロアルカンと軸分子（長鎖アルキル）との間の疎溶媒効果を駆動力とする [2]ロタキサン合成。

3. 研究の方法

シクロアルカンに官能基を導入するために、塩基性条件下でマロン酸ジエチルと α, ω -ジブロモアルカン³を反応させて大環状アルカンを合成する手法を選択した（図 3）。マロン酸ジエチルは活性メチレンをもつため、 α, ω -ジブロモアルカンと反応して活性メチレンの位置に 2 つアルキル鎖 (C_n) を導入でき、短工程で容易に 6 個の側鎖官能基を有するシクロアルカン (C_{3n+3} 員環) を合成できる。本研究では、マロン酸ジエチルと α, ω -ジブロモアルカンを用いて、シクロアルカン¹を合成した後、加水分解することで 6 個の側鎖を全てカルボキシレート基に変換した。

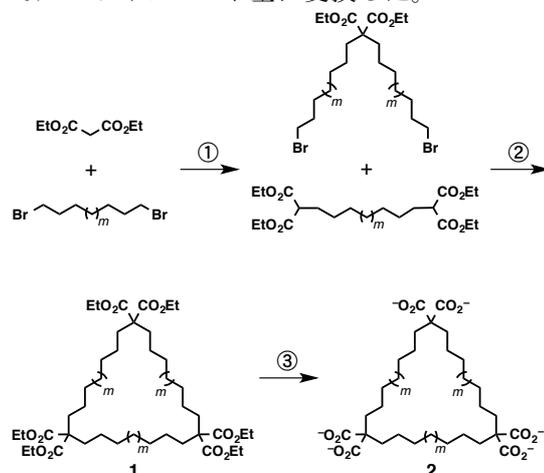


図 3. 側面に極性官能基（カルボキシ基）を導入したシクロアルカンの合成スキーム. ①マロン酸ジエチルのアルキル化、②環化反応、③加水分解。

4. 研究成果

(1) 大環状アルカン合成における反応条件の最適化

図3の合成スキームにおいて、ステップ②の環化反応は2段階で進行する。すなわち、まず分子間反応で直鎖状に繋がり、その後分子内反応により環状になる。そのため、この反応を進行させるためには反応物濃度に気をつける必要がある。分子内反応は低濃度で行わなければ分子間反応が優先し、直鎖状のポリマーが生成してしまう。しかし、低濃度過ぎると最初の分子間反応が起こりにくくなってしまふ。最終的には、反応物濃度3 mM、求核触媒としてNaIを加え、塩基NaHを用いてTHF中加熱還流する方法が最適であることが分かった。この手法により、環サイズが異なる種々の大環状アルカン**1**を収率31–36%で合成することができた(表1)。環サイズが大きくなるにつれて融点が減少したが、**1c**(C30員環)、**1d**(C33員環)の融点はほとんど同じで52°Cであった。

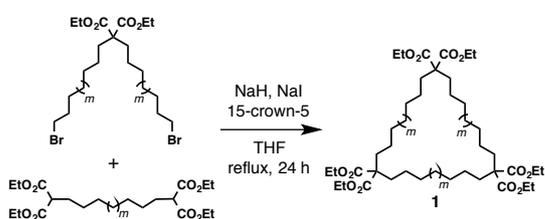


表1. 大環状アルカン**1**の収率と融点

	<i>m</i>	収率 (%)	融点 (°C)
1a	1 (C24員環)	31	93.0–93.6
1b	2 (C27員環)	35	77.2–77.8
1c	3 (C30員環)	32	52.2–53.4
1d	4 (C33員環)	36	52.0–53.0

シクロアルカン**1**を加水分解することで側鎖をカルボキシレート基に変換し、6価アニオンのシクロアルカン**2**をほぼ定量的に得た。そして、酸処理により側鎖がカルボキシ基であるシクロアルカン**3**も合成した(図4)。1972年に報告されたロタキサンでは、環サイズがC29員環のシクロアルカンのみが軸分子両端のストッパー(トリチル基)を乗り越え、安定なロタキサンを形成できた。そこで、シクロアルカンの環サイズがC27員環(*m* = 2)であれば、ロタキサンを形成した場合に軸分子が空洞から抜けにくくなり、安定に留めることができると考え、以降、C27員環(*m* = 2)のシクロアルカンに焦点をあてた。

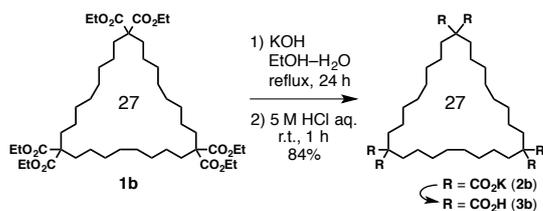


図4. シクロアルカン**1b**の加水分解・酸処理によるシクロアルカン**2b**、**3b**の合成。

シクロアルカン**1b**に対して、20 M KOH水溶液(60等量)とエタノールを加え24時間還流し、減圧濃縮すると白色沈殿が生じた。これを少量の水に溶解させ、大量のエタノールで再沈殿させたところ、カリウム塩**2b**を得た。ついで、5 M HCl水溶液を加え、室温で1時間攪拌したところ、収率84%でカルボン酸**3b**を得た。

(2) 軸分子の設計と合成

1972年に報告されたロタキサンに使用された軸分子は、酸性条件下でストッパーが可逆的に付いたり離れたりする(図1b)。したがって、過酷な条件下でロタキサンを合成する際に、“slipping”あるいは“snapping”のどちらで合成されたのか判断するのが難しいと考えられる。本研究では、“slipping”に焦点を当てるため、主骨格を変えずに解離部位であったC–O結合をC–C結合へと変換し、安定な軸分子**4**を合成した(図5)。

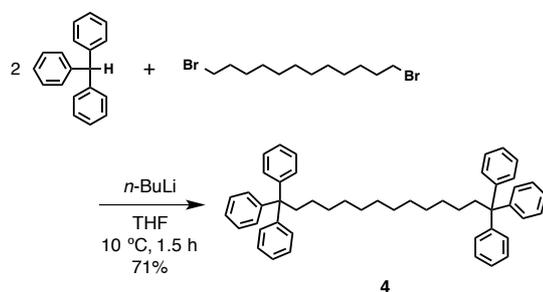


図5. 軸分子**4**の合成。解離可能なC–O結合をもたず、炭化水素で構成される。

(3) ロタキサン合成への挑戦(シクロアルカン**3b**を使用)

シクロアルカン**3b**はDMSOのみに溶解する(~20 mM)。DMSOの沸点(189°C)は非常に高いため、1972年のロタキサン合成時の反応温度(120°C)よりも高い温度でロタキサン合成が行える。そのため、120°Cでは軸分子がシクロアルカンの空洞を貫通できない環サイズであっても、強引に“slipping”を引き起こすことができると考えた。

シクロアルカン**3b**のDMSO-*d*₆溶液に軸分子**4**(4等量)を加え、24時間140°Cで加熱した。シクロアルカン**3b**は140°Cで加熱すると、脱炭酸が起きた(図6)。脱炭酸後もカルボキシ基が3個残るため、そのまま長時間加熱した。しかし、加熱前後の¹H NMRスペクトルで、軸分子**4**のピークの変化がないことから、ロタキサンは形成していないと判断した。

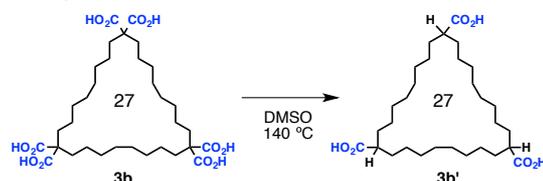


図6. シクロアルカン**3b**の脱炭酸によるシクロアルカン**3b'**の生成。

(4) ロタキサン合成への挑戦 (シクロアルカン **2b** を使用)

カルボキシレートを有するシクロアルカン **2b** は水に可溶 (~5 mM) である。水中で、シクロアルカン空洞内部に働く疎水効果が反応の駆動力となり、シクロアルカンが軸分子のストッパーを乗り越え、安定なロタキサンを合成できるのではないかと考えた。

シクロアルカン **2b** の重水溶液に軸分子 **4** (4 等量) を加え、24 時間加熱還流した。加熱前後の $^1\text{H NMR}$ スペクトルで、シクロアルカン **2b** と軸分子 **4** の相関は見られなかった。軸分子 **4** は水に不溶であり、僅かでも軸分子 **4** を溶かすために、アセトニトリルと重水の混合溶媒 (重水/アセトニトリル = 9:1) 中でも同様に加熱還流した。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルを比較すると、シクロアルカン **2b** のプロトンが高磁場側にシフトした。軸分子 **4** の直鎖アルキルとシクロアルカン **2b** の主骨格であるアルキル同士の相互作用によって遮蔽効果が生まれ、シクロアルカン **2b** のプロトンが高磁場側にシフトしたものであると考察した。加熱時間を 10 日間に延長しても $^1\text{H NMR}$ スペクトルの変化はなかった。

反応溶媒や反応時間を変化させても、シクロアルカン **2b** が加熱による“slipping”を引き起こすことが難しいことが分かった。その一因として、反応の駆動力が弱いことが挙げられる。そこで、マイクロ波照射による誘電加熱を用いたロタキサン合成を考えた。シクロアルカン **2b** は極性官能基をもち、かつ反応溶媒の大部分が水であることから、誘電加熱による影響が非常に大きくなると予想される。この誘電加熱が反応の駆動力として働き、ロタキサンを合成できるのではないかと考えたが、この場合もロタキサン形成は確認できなかった。

(5) シクロアルカンと軸分子との相関

本研究で用いたシクロアルカンと軸分子との間で生じる疎溶媒効果は相互作用としては弱く、強引に“slipping”を引き起こすほどの駆動力としては働かなかった。ロタキサンを形成できなかった理由の一つは、シクロアルカンの骨格が柔軟であることにより、極性溶媒中では、シクロアルカン自身が空洞を押しつぶすように凝集していることが挙げられる。そのため、高温で加熱しても、シクロアルカンの空洞を力学的に拡張させることが困難であったと推測される。

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 7 件)

(1) Takashi Murase, Toru Suto, Honoka Suzuki, “Azahelicenes from the Oxidative Photocyclization of Boron Hydroxamate

Complexes”, *Chem. Asian. J.* **2017**, *12*, 726–729, 査読有

DOI: 10.1002/asia.201700096

(2) Shintaro Fujii, Sougin Kanae, Madoka Iwane, Tomoaki Nishino, Takafumi Osuga, Takashi Murase, Makoto Fujita, Manabu Kiguchi, “Effect of Ag Ion Insertion on Electron Transport through Au Ion Wires”, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 764–766, 査読有

DOI: 10.1246/cl.160286

(3) Hiroki Takezawa, Shouta Akiba, Takashi Murase, Makoto Fujita, “Cavity-Directed Chromism of Phthalein Dyes”, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7043–7046, 査読有

DOI: 10.1021/jacs.5b03618

(4) Hiroki Takezawa, Takashi Murase, Giuseppe Resnati, Pierangelo Metrangolo, Makoto Fujita, “Halogen-Bond-Assisted Guest Inclusion in a Synthetic Cavity”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8411–8414, 査読有

DOI: 10.1002/anie.201500994

(5) Yu Fang, Takashi Murase, Makoto Fujita, “Cavity-promoted Diels–Alder Reactions of Unsubstituted Naphthalene: Fine Reactivity Tuning by Cavity Shrinkage”, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1095–1097, 査読有

DOI: 10.1246/cl.150351

(6) Shintaro Fujii, Tomofumi Tada, Yuki Komoto, Takafumi Osuga, Takashi Murase, Makoto Fujita, Manabu Kiguchi, “Rectifying Electron-Transport Properties through Stacks of Aromatic Molecules Inserted into a Self-Assembled Cage”, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5939–5947, 査読有

DOI: 10.1021/jacs.5b00086

(7) Kazuyuki Mori, Takashi Murase, Makoto Fujita, “One-Step Synthesis of [16]Helicene”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6847–6851, 査読有

DOI: 10.1002/anie.201502436

[学会発表] (計 6 件)

(1) Wataru Araki, Takashi Murase, “Synthesis of [16]Helicene by Multiple Photocyclization: Influence of the Precursor Sequences”, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16 日, 慶應義塾大学 (日吉キャンパス) (神奈川)

(2) Yoshinori Kurata, Noriyo Seya, Takashi Murase, “Synthesis and Properties of Macrocyclic Alkanes with Six Functional Side Chains”, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 17 日, 慶應義塾大学 (日吉キャンパス) (神奈川)

(3) Chikako Matsuda, Takashi Murase, “Photocyclization of Terminally-Polyfluorinated Stilbene Derivatives toward [7]Helicene”, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16 日, 慶應義塾大学 (日吉キャンパス) (神奈川)

(4) Takashi Murase, “One-step synthesis of

[16]helicene by multiple photocyclization”,
Pacifichem2015, 2015 年 12 月 18 日, Hawaii
(USA)

(5) 村瀬 隆史, 森 一晋, 藤田 誠, “[16]ヘリ
センの合成”, 第 26 回基礎有機化学討論会,
2015 年 9 月 24 日, 愛媛大学 (城北キャンパ
ス) (愛媛)

(6) Takashi Murase, “[16]Helicene: Helical
Folding by Multiple Photocyclization”, 平成 27
年度化学系学協会東北大会, 2015 年 9 月 12
日, 弘前大学 (文京キャンパス) (青森)
東京工業大学 (大岡山キャンパス) (東京)

[その他]

(1) 研究室ホームページ
<http://murase-lab.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村瀬 隆史 (MURASE, Takashi)

山形大学・理学部・准教授

研究者番号 : 70508184

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者