

令和元年6月18日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05690

研究課題名(和文) カテナン分子の機能探索を拓く、フルオラストグを利用したカテナンライブラリーの構築

研究課題名(英文) Construction of a catenane library using fluoros tags to explore the functional search of catenane molecules

研究代表者

岩本 啓 (Iwamoto, Hajime)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：80304393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：オレフィンメタセシス反応、末端アルキンのカップリング反応、およびアルキンとアジドのHusigen反応を用いてカテナンの合成を行った。得られたカテナンの窒素原子にフルオラストグを導入するための条件検討を行い、トリフルオロメタンスルホニル基、ペンタフルオロベンゼンスルホニル基が良好な収率で導入できることが明らかとなった。スルホニル基の導入により、カテナンを構成する環状分子同士の回転運動が妨げられ、トポロジカル異性体が発現することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3個以上の環状分子が連結した高次カテナンは、複数の外部刺激に応じて多段階で応答する高次複合刺激応答分子システムや、複数の相互作用部位を集約的に配置した特異的分子認識システムの構築が期待できる。本研究では、高次カテナンの合成法を確立し、高次カテナンの分離精製の足がかりとなるフルオラストグの導入に成功した。これらの成果は今後、カテナンライブラリーの構築、そして、カテナンの新規機能性材料、ナノ分子デバイス、ナノ分子スイッチへの応用展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of catenanes was carried out by olefin metathesis, oxidative homo-coupling reaction of terminal alkynes, and Husigen reaction between alkyne with azide. Reaction conditions to introduce fluoros tags into nitrogen atoms of catenanes was investigated. Thus, trifluoromethanesulfonyl- and pentafluorobenzenesulfonyl-groups were introduced to catenanes to obtain the corresponding fluoros-tagged catenanes in good yields. Due to the steric hindrance of sulfonyl groups, rotation of the rings of the catenanes was blocked to give topological isomers.

研究分野：構造有機化学・超分子化学

キーワード：カテナン ライブラリー フルオラストグ オレフィンメタセシス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カテナンは複数の環状分子同士が互いに貫通しあった構造を持つ分子である。カテナンは分子を形作っている環状分子が非共有結合で連結しているため、環状分子が自由に回転運動することができる。この大きな運動性は従来の共有結合だけからなる有機分子には無く、この運動性を利用したナノスケールの分子デバイスや分子スイッチへの展開、新規な材料としての応用が期待されている。近年、分子間相互作用を巧みに利用して様々なカテナンが合成され、カテナンの運動性に基づく機能について研究が行われた。しかし主に環状分子2個からなる [2] カテナンに研究対象が絞られていた。これは構成する環状分子数が増えるにしたがい、その合成の困難さが増加するためである。様々な副生成物も同時に得られるため、収率が低く、目的とするカテナンの分離・精製が難しい。複数の外部刺激に応じて多段階で応答する高次複合刺激応答分子システムや、複数の相互作用部位を集約的に配置した特異的分子認識システムの構築が期待できるにも関わらず、これまで環状分子が三個以上のカテナンを用いた機能性分子の合成は限られていた。

このような背景のもと、研究代表者は効率的な [3] カテナンの合成を目指した。環状分子のクラウンエーテルとアンモニウム塩をジクロロメタン中で混合すると、アンモニウム塩がクラウンエーテルに貫通した擬ロタキサンが錯形成した。この擬ロタキサンに Grubbs 触媒を作用させると、オレフィンメタセシス反応が進行し、[3] カテナンが高選択的に得られた。用いる基質の濃度やアンモニウム塩のアルキル鎖長を変えることで、[3] カテナンと [2] カテナンを選択的につくり分けることを見出した。

カテナン合成では、環状分子と軸状分子から擬ロタキサンを構成し、その後、擬ロタキサン構造を壊すこと無く、閉環反応を行わなければならない。そのため、分子内反応と分子間反応の競争反応となり、様々なカテナンが得られる。また擬ロタキサン構造が維持できずに得られるカテナンも同時に得られる。得られたカテナン群の分離・精製は、構成成分が同じものの二量体、三量体、または多量体であるため非常に困難で、一般に、サイズ排除カラムを用いて、長時間の分離・精製作業が必要となる。機能性カテナン分子の探索には、高選択的に得られる反応条件を探るか、もしくは分離・精製のボトルネックの解消が必要不可欠である。

フルオラストグは、近年ハイスループット合成の一手法として注目を集めている。分子中にパーフルオロアルキル(フルオラス)部位を導入すると、フルオラス溶媒への溶解性が向上し、この溶解性を利用した液-液抽出による分離が可能となる。またフルオラスシリカゲルへの吸着力が増加することを利用し、ノンフルオラス化合物との分離精製が容易に行える。さらに、フッ素含有量に応じてフルオラスシリカゲルへの保持時間が規則的に変わることを利用し、フッ素含有量に応じた分離・精製が達成されている。フルオラス部位を化合物へ導入することで、迅速に標的化合物の分離精製が可能となっている。

そこで、カテナン合成が様々なカテナンを与えることと、カテナンに導入されたパーフルオロタグを足がかりとしたカテナンの分離・精製を組み合わせることで、カテナンライブラリーを構築し、機能性分子の探索への道を拓くことを計画した。

2. 研究の目的

複数の環状分子で構築されるカテナンの運動性を利用した、機能性分子の創生が期待されている。しかしカテナンは、閉環反応を伴う合成上の制約から、目的とするカテナン以外に、構造の類似した副生成物(カテナン群)が多数得られる。目的物の収率は必然的に低く、混合物から目的物の分離・精製は非常に困難である。そのため機能性分子としてのポテンシャルが高いにも関わらず、カテナンの研究は限られ、十分に研究できていない。そこで研究代表者は、ハイスループット合成の一手法として注目を集めているフルオラストグをカテナンに導入、分離・精製効率を飛躍的に向上させることで、多数得られる構造類似のカテナン群から一挙にカテナンライブラリーを作製し、機能性カテナン探索の道を拓くことを目指した。

3. 研究の方法

(1) フルオラストグ化されたカテナン群の合成：研究代表者の開発したカテナン合成法は、用いる基質の濃度やアンモニウム塩のアルキル鎖長を変えることで、[3] カテナンと [2] カテナンを選択的につくり分ける。その後の研究で、更に環数の多い高次カテナンが副生成物(環数が7個の [7] カテナンまで確認)として存在することが明らかとなっている。そこで、クラウンエーテル、二級アミンの窒素にフルオラストグが導入されたカテナン群を合成する。

(2) カテナン群の分離・精製：(1)で得られたカテナン群を、フルオラスシリカゲルを用いて分離・精製する。フッ素導入量に応じて、フルオラスシリカゲルへの保持時間が規則的に変わることを利用して、フルオラストグの少ない [2] カテナンから留出し、次第により環数の多いカテナンを留出させる。タグを変えたカテナン群を合成(ステップ 1)し、分離・精製(ステップ 2)を行い、カテナンライブラリー構築に適したフルオラストグを探索する。

(3) カテナンライブラリーの構築：構造の異なるクラウンエーテル、および構造の異なるアンモニウム塩を用いて、フルオラストグ化されたカテナン群を合成する。得られたカテナン群はフルオラスシリカゲルを用いて分離精製する。様々なクラウンエーテル、アンモニウム塩を用意することで、構造の異なるクラウンエーテルと構造の異なるアンモニウム塩からなるカテナンライブラリーを構築する。

4. 研究成果

本研究では、研究代表者が開発した高次カテナン合成法とフルオラストグを組み合わせることで、カテナンライブラリーの作製を検討した。本研究において得られた成果は以下の通りである。

(1) オレフィンメタセシス反応、末端アルキンの Eglinton カップリング反応、およびアルキンとアジドの Husigen 反応を用いてカテナンの合成を行った。すでにオレフィンメタセシス反応で [2]-、[3] カテナンを効率的に得る条件を見いだしているが、カテナンライブラリーを構築するには、多種のカテナンが一度に効率的に得られる条件を見つける必要がある。そこでまず、オレフィンメタセシス反応における多種のカテナンが一度に効率的に得られる反応条件(基質濃度とアンモニウム塩の鎖長)を探索した。反応条件を変えてカテナンを合成し、合成したカテナンは核磁気共鳴測定、および質量分析により、含まれているカテナンの種類の同定、定量を行った。その結果、高濃度、短いアンモニウム塩を用いた場合、多種のカテナンが一度に効率的に生成することが明らかとなった。[2]-、[3] カテナンを分離・精製することはできたが、[4] 以上の高次カテナンは分離・精製が困難で、混合物として得るに留まった。引き続き、末端アルキンの Eglinton カップリング反応、アルキンとアジドの Husigen 反応における多種のカテナンが一度に効率的に得られる反応条件(基質濃度とアンモニウム塩の鎖長)を探索した。オレフィンメタセシスと同様、高濃度、短いアンモニウム塩を用いた場合、多種のカテナンが一度に効率的に生成することが明らかとなった。

(2) カテナンの窒素原子にフルオラストグを導入するための条件検討を行った。窒素原子はアンモニウム塩となっており、クラウンエーテルとの水素結合により動的保護されていて、非常に反応性に乏しい。種々条件を検討したところ、スルホニル基を良好な収率でカテナンの窒素原子上に導入できることが明らかとなった。また、スルホニル基の導入により、カテナンを構成する環状分子同士の回転運動が妨げられ、トポロジカル異性体が発現することが明らかになった。[3] カテナンでは、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と、対称性の低い C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体が存在することを、核磁気共鳴測定の解析により明らかにした。導入したスルホニル基が大きさの小さいメシル基の場合、D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体の間に平衡が存在し、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体のほうが安定であった。両異性体の安定性は溶媒により変化し、極性溶媒より非極性溶媒で、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体の安定性が増加した。D_{2h} 対称をもつ distal 異性体は良好な単結晶が得られ、X 線結晶構造解析により、分子内で環状分子同士が水素結合しており、この水素結合の効果が、D_{2h} 対称をもつ distal 異性体の安定性に寄与していることが判明した。一方、環状分子が大きくなると、非極性溶媒中における安定性が逆転し、対称性の低い C_{2v} 対象を持つ proximal 異性体の方が、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体よりも安定であった。極性溶媒中では、環サイズの違いによる安定性に大きな違いは見られなかった。

D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体の詳細な熱力学安定性を調査した。温度を変えて測定した両異性体間の平衡定数から、異性化の熱力学パラメータを算出した。その結果、非極性溶媒中で、環サイズの小さい [3] カテナンは、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体が対称性の低い C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体よりエンタルピー的に安定であったのに対し、環サイズの大きい [3] カテナンは、対称性の低い C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体がエンタルピー的に安定であった。一方高極性溶媒中では、環サイズの違いにかかわらず、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体が対称性の低い C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体よりエンタルピー的に安定であった。環状分子の大きさが異なると、非極性溶媒中における水素結合の様式に違いが生じ、両異性体の安定性に影響を与えることが示唆された。

導入したスルホニル基が大きさの大きいトシル基を導入した場合、D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体の間に平衡は無く、両異性体が安定に単離できた。D_{2h} 対称をもつ distal 異性体は良好な単結晶が得られ、X 線結晶構造解析を行った。環状分子が小さい [3] カテナンでは、分子内で環状分子同士が水素結合していたのに対し、環状分子が大きい [3] カテナンでは、分子間で環状分子同士が水素結合していた。環サイズの違いにより、水素結合の様式が変わることが裏付けられ、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と対称性の低い C_{2v} 対象を持つ proximal 異性体の安定性が環サイズの大きさと異なることの理由が明らかとなった。

(3) クラウンエーテルにより動的保護されていて非常に反応性に乏しい窒素原子にスルホニル基を良好な収率で導入できることが明らかとなったことから、フッ素原子を有するスルホニル基の導入を試みた。その結果、トリフルオロメタンスルホニル基、ペンタフルオロベンゼンスルホニル基が良好な収率でカテナンの窒素原子上に導入できることが明らかとなった。フルオロ置換スルホニル基が導入された [3] カテナンでも、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と、対称性の低い C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体が存在することが NMR 測定により明らかになり、この結果はフルオロ置換されていないスルホニル基と同様の結果であった。導入したスルホニル基が大きさの小さいメタンスルホニル基の場合、D_{2h} 対称をもつ distal 異性体と C_{2v} 対称性を持つ proximal 異性体の間に平衡が存在した。非極性溶媒中で、環サイズの小さい [3] カテナンは、対称性の高い D_{2h} 対称をもつ distal 異性体のほうが安定であった。一方、ペ

ンタフルオロベンゼンスルホン基が導入された[3]カテナンは、嵩高いペンタフルオロベンゼンスルホン基が立体障害となるため、両異性体間に平衡はなかった。次に、クラウンエーテルにフルオラストグを導入するため、クラウンエーテル用のエステル基を加水分解し、カルボン酸へと変換した。トリフルオロメタンスルホン基が導入されたカテナンは、対応するカルボン酸体を得ることに成功した。しかしペンタフルオロベンゼンスルホン基が導入されたカテナンでは、加水分解とともに、ペンタフルオロベンゼン環上で求核置換反応が容易に進行し、加水分解の補助溶媒として用いていたアルコールでフッ素が置換された誘導体を得られた。対称性の高いD_{2h}対称をもつdistal異性体は良好な単結晶が得られ、X線結晶構造解析により、分子内で環状分子のカルボン酸同士が水素結合し、二量体を形成していることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5件)

- ① Visible Light and Hydroxynaphthylbenzimidazoline Promoted Transition-Metal-Catalyst-Free Desulfonylation of *N*-Sulfonylamides and *N*-Sulfonylamines. (Eietsu Hasegawa, Yuto Nagakura, Norihiro Izumiya, Keisuke Matsumoto, Tsukasa Tanaka, Tomoaki Miura, Tadaaki Ikoma, Hajime Iwamoto, Kan Wakamatsu, *Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 査読有, *83*, 10813-10825.) 10.1021/acs.joc.8b01536.
- ② Benzimidazolium Naphthoxide Betaine Is a Visible Light Promoted Organic Photoredox Catalyst. (Eietsu Hasegawa, Norihiro Izumiya, Tomoaki Miura, Tadaaki Ikoma, Hajime Iwamoto, Shin-ya Takizawa, Shigeru Murata, *Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 査読有, *83*, 3921-3927.) 10.1021/acs.joc.8b00282.
- ③ Synthesis of linear [5]catenanes via olefin metathesis dimerization of pseudorotaxanes composed of a [2]catenane and a secondary ammonium salt. (Hajime Iwamoto, Shinji Tafuku, Yoshihiko Sato, Wataru Takizawa, Wataru Katagiri, Eiji Tayama, Eietsu Hasegawa, Yoshimasa Fukazawa, Takeharu Haino, *Chemical Communications*, **2016**, 査読有, *52*, 319-322.) 10.1039/c5cc07562a.
- ④ Visible light-promoted reductive transformations of various organic substances by using hydroxyaryl-substituted benzimidazolines and bases. (Eietsu Hasegawa, Norihiro Izumiya, Takuya Fukuda, Kazuki Nemoto, Hajime Iwamoto, Shin-ya Takizawa, Shigeru Murata, *Tetrahedron*, **2016**, 査読有, *72*, 7805-7812.) 10.1016/j.tet.2016.05.078.
- ⑤ Solvent-Dependent Reaction Pathways Operating in Copper(II) Tetrafluoroborate Promoted Oxidative Ring-Opening Reactions of Cyclopropyl Silyl Ethers. (Eietsu Hasegawa, Kazuki Nemoto, Ryosuke Nagumo, Eiji Tayama, Hajime Iwamoto, *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 査読有, *52*, 319-322.) 10.1021/acs.joc.5b02827.

〔学会発表〕(計 9件)

- ① 石津友希, 岩本啓, *N*-スルホン化[3]カテナンの合成と構造解析, 第29回基礎有機化学討論会, 2018/9/6-8, 東京都目黒区.
- ② 田中大地, 安部宙明, 岩本啓, ボロン酸エステルを導入した新規[2]カテナンの合成, 第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2017/11/18-19, 新潟市.
- ③ 石津友希, 岩本啓, クラウンエーテルとビスアンモニウム塩からなる[3]カテナンの合成とアミンとの会合挙動, 第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2017/11/18-19, 新潟市.
- ④ 石綿健汰, 佐藤優香, 岩本啓, キラル認識を行う新規[3]ロタキサンの合成、および会合挙動の解析, 第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2017/11/18-19, 新潟市.
- ⑤ 石津友希, 武善彩佳, 岩本啓, 2級アンモニウム塩とクラウンエーテルからなる分子不斉[2]カテナンの合成と光学分割, 第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2016/11/26-27, 新潟市.
- ⑥ 石綿健汰, 佐藤優香, 岩本啓, アントラセンを導入した新規[3]ロタキサンの合成、およびキラルジアミンとの会合挙動の分光学的解析, 第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2016/11/26-27, 新潟市.
- ⑦ 石津友希, 武善彩佳, 岩本啓, アンモニウム塩とクラウンエーテルからなるトポロジカルキラリティーをもつ[2]カテナンの合成と光学分割, 第27回基礎有機化学討論会(第46回構造有機化学討論会・第66回有機反応化学討論会), 2016/9/1-3, 広島市.
- ⑧ 石津友希, 武善彩佳, 岩本啓, アンモニウム塩とクラウンエーテルからなるトポロジカルキラリティーをもつ新規[2]カテナンの合成, 第40回有機電子移動化学討論会, 2016/6/23-24, 新潟市.
- ⑨ 石綿健汰, 佐藤優香, 岩本啓, キラルジアミンの認識能を持つ新規[3]ロタキサンの合成,

第 40 回有機電子移動化学討論会, 2016/6/23-24, 新潟市.