

平成23年 6月 7日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20559001

研究課題名(和文) 相補的塩橋形成を利用したトポロジカル超分子の創製と応用

研究課題名(英文) Construction of Topological Supramolecules Utilizing Complementary Salt Bridge Formation and Their Application

研究代表者：

古荘 義雄 (FURUSHO YOSHIO)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：00281270

研究成果の概要(和文)：*m*-ターフェニル骨格を、よりシンプルな *m*-ジエチニルベンゼン骨格で置き換えたアミジン2量体とカルボン酸2量体からなる、相補的な構造をもつ二重らせんを設計・合成した。また、片方の末端にアルデヒド基を有するカルボン酸誘導体およびアミノ基を有するカルボン酸誘導体をそれぞれ合成し、イミン形成反応について検討を行った。その結果、アゾベンゼンで繋がった光学活性アミジンの二量体をテンプレートとして用いると反応速度が著しく増大することが明らかとなった。さらに、両末端にオレフィン部位を持つ光学活性なアミジンとアキラルなカルボン酸を合成し、有機溶媒中で混合することにより得られたプレカテナンをGrubbs触媒を用いて閉環反応を行い、目的とする[2]カテナンを68%の収率で得た。また、酸と塩基、あるいはZn<sup>2+</sup>イオンとクリプタンドを加えることで、[2]カテナンの2つのマクロサイクル間の相対運動性が制御できることを確認した。

研究成果の概要(英文)：A hetero-stranded double helix with a controlled helix sense was designed and synthesized from an optically active dimeric amidine and its complementary achiral dicarboxylic acid strand with conjugated *m*-diethynylbenzene backbones, being stabilized by the salt bridges. The dimerization of carboxylic acid derivatives bearing an amino or a formyl group at one end was significantly enhanced in benzene in the presence of an optically active amidine dimer to afford a complementary double helix stabilized with salt bridges. An optically active [2]catenane was synthesized by utilizing amidinium-carboxylate salt bridge. The relative motion of the two macrocyclic components was completely controlled by an acid/base or Zn<sup>2+</sup>/cryptand control.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	0	1,400,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,400,000	600,000	4,000,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：機能物質化学

キーワード：超分子化学

## 1. 研究開始当初の背景

DNAの二重らせん構造やタンパク質の $\alpha$ -ヘリックスに見られるように、生体高分子の多くはらせん構造に代表されるユニークな高次構造を形成し、生命維持に不可欠

の高度な機能を発現している。また、生命活動のエネルギー生産の根幹部を構成しているATP加水分解酵素(ATPase)やDNAポリメラーゼなどのタンパク質は、インターロック構造をとっている。近年、究極の

ナノテクノロジーともいえる分子マシンに対する興味の増加とも相まって、これらの生体高分子と類似のラセンあるいはインターロック分子を人工的に構築することを目指した研究は、ここ20年の間に目覚ましい進歩をとげてきた。しかしながら、わずか数年前まで、二重ラセンやインターロック構造をもつトポロジカル分子を設計・合成するための構造モチーフは限られたものしかないのが現状であった。

一方、我々のグループによって、三日月型の *m*-ターフェニル骨格を有するカルボン酸とキラルなアミジン塩基からなる相補的なソルトブリッジ（塩橋）を利用することにより、ラセンキラリティーをも制御した相補的二重・三重ラセン分子や二重ラセン超分子ポリマーなどが世界に先駆けて次々と合成され、状況は一変した。すなわち、これまで合成すら困難とされてきた二重ラセン分子や超分子、高分子を合成するための新たな概念と方法論が示され、これにより、多重ラセン構造からなる多様な物質群を創製する道が拓かれた。また、この相補的なソルトブリッジは、多重ラセンのみならず、インターロック化合物構築のための構造モチーフとして用いることも可能である。これまでにロタキサンやカテナン類の合成に用いられてきた直交型の超分子モチーフとは異なり、相補的なユニットからなるため、ロタキサンやカテナンに限らず、シリンダー型錯体などの多彩で広汎なインターロック化合物の設計・合成に応用することが可能であると考えられる。

## 2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、申請者が最近、数年間にわたる人工らせん分子やインターロック化合物の研究で培った基礎から応用に至るまでの知見を集約し、ロタキサン、カテナンおよびノット、さらにポリカテナンなどのトポロジカル超分子・高分子の構築法を開拓し、トポロジーに由来する新規物性・機能の探求を目指した。さらに、ラセン状のシリンダー型錯体を用いた多重ラセン状の超分子を構築し、分子識別素子や不斉合成触媒への展開を目指した。また、申請者らが創成した独自の概念である「ラセン誘起と記憶」の手法を、相補性を有する新たな二重ラセン高分子・超分子の創製にもつなげて行くことを目指した。

## 3. 研究の方法

相補的なソルトブリッジユニットを用いてラセン分子・高分子やインターロック化

合物を構築するための一般性の高い手法の確立、またトポロジカルキラリティーの制御とその実現、構造と物性との相関の解明、機能開発を目指し、以下の項目について検討を行った。

### (1) *m*-ジエチルベンゼン骨格をもつ相補的二重ラセンの合成と安定性

相補的塩橋を利用した人工二重ラセン分子の設計の一般性を明らかにするため、よりシンプルな *m*-ジエチルベンゼン骨格をもつアミジン2量体と相補的なカルボン酸2量体からなる二重ラセンを設計・合成し、その構造について検討した。

### (2) 相補的な二重ラセン構造を利用したテンプレート合成

DNA は二組の塩基対が相補的な水素結合を形成することで右巻きの二重らせん構造を形成し、生命維持に不可欠な精緻な機能の発現に寄与している。中でも自己複製は DNA が有する究極の機能と考えられ、あらゆる生物にとって必要不可欠なプロセスである。しかしながら、それを人工的に実現することは極めて難しく、報告例は現時点でも限られている。本研究では、二重らせん構造が複製の反応場として有効に機能しているのではないかと仮説に基づいて、この相補的二重らせん構造の形成を介した人工複製システムの構築を目指して検討を行った。

### (3) 相補的な塩橋形成を利用した[2]カテナンの合成とその構成成分の相対運動性の制御

アミジンとカルボン酸からなる相補的な塩橋は、「直交型」の安定な錯体を形成することができるので、二重ラセンだけでなく、その他の様々なトポロジカル超分子の構築に応用できると期待できる。本研究では、*m*-ターフェニル骨格をもつアミジンと相補的なカルボン酸からなる塩橋錯体形成を利用して[2]カテナンを合成し、構成成分の相補的な運動性を酸/塩基などを用いて制御することを目指した。

## 4. 研究成果

### (1) *m*-ジエチルベンゼン骨格をもつ相補的二重ラセンの合成と安定性

*m*-ターフェニルを、よりシンプルな構造をもつ *m*-ジエチルベンゼンで置き換えたアミジン2量体(**(R)-1**)とカルボン酸2量体(**2**)を設計・合成した (図1)。これらの互いに相補的な構造をもつ**(R)-1**と**2**を合成し有機溶媒中で混合すると、二つの塩橋を介して二重鎖(**(R)-1·2**)を形成することが <sup>1</sup>H

NMRおよびESI-MS スペクトルにより確かめられた。*(R)*-**1**・**2**は *m*-ターフェニル構造をもつものと同様に、 $\text{CHCl}_3$  中において非常に高い会合定数を示した( $K_a > 10^8 \text{ M}^{-1}$ )。

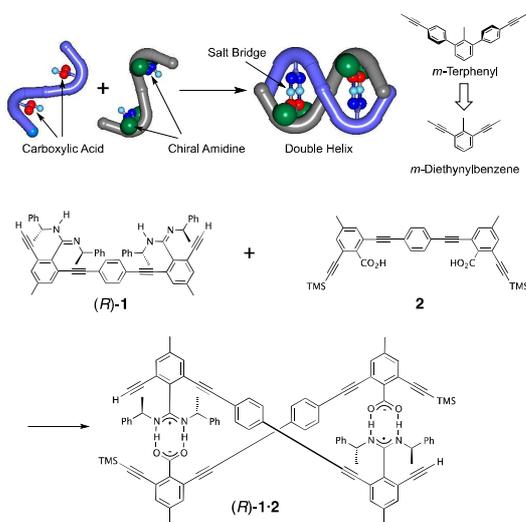


図1. *m*-ジエチニルベンゼン骨格をもつ相補的二重らせんの合成

また、二重鎖を形成すると、円二色性 (CD) スペクトルにおいて、*p*-フェニレンリンカーの吸収帯に*(R)*-**1** 単独の場合には見られなかった大きなコットン効果が出現した (図2)。このことは、溶液中において*(R)*-**1**・**2**は一方向巻に片寄った二重らせん構造をとっていることを示している。*m*-ジエチニルベンゼン骨格は構造がシンプルというばかりでなく、合成も容易であり、より広汎な分子設計が可能であることから、相補的な塩橋を利用した人工二重らせんの世界を大きく広げることに成功したといえる。

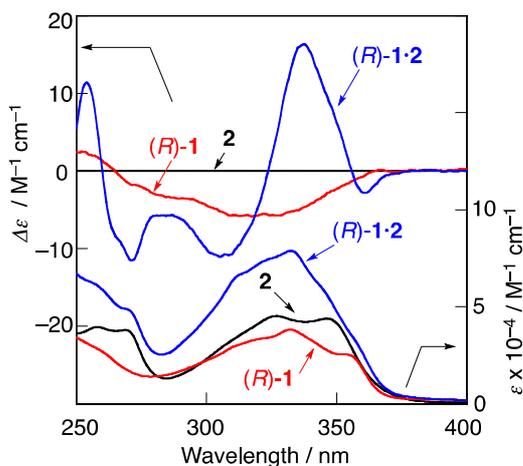


図2. *m*-ジエチニルベンゼン骨格をもつ相補的二重らせんの吸収および円二色性(CD)ス

## ペクトル

### (2) 相補的な二重らせん構造を利用したテンプレート合成

片方の末端にホルミル基をもつ *m*-ターフェニル付きカルボン酸 (**3**) とアミノ基をもつカルボン酸 (**4**) を合成し、**3** と **4** のイミン結合形成反応について検討を行った (図3)。イミン結合形成反応により生成したイミン連結型カルボン酸二量体 (**5**) も、これまでのものと同様に相補的な構造をもつアミジン2量体 (テンプレート: **T**) と塩橋を介して一方向巻に片寄った二重らせん (**5**・**T**) を形成することが  $^1\text{H}$  NMR および CD スペクトルにより明らかになった。

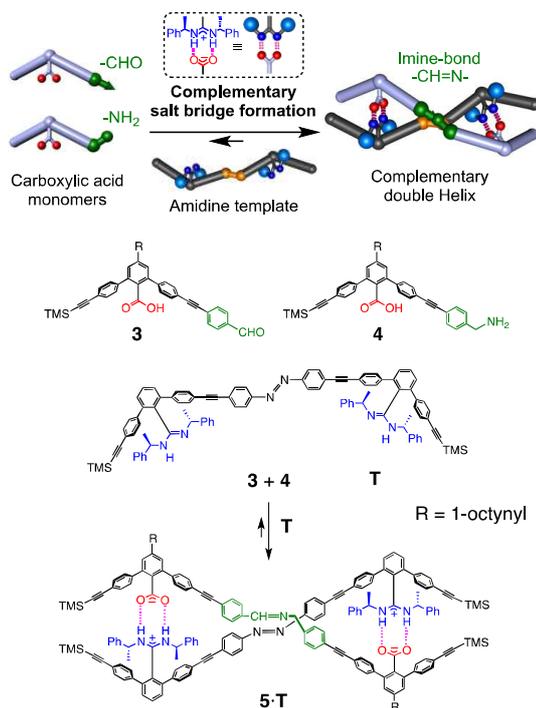


図3. 相補的なテンプレートの存在下でのイミン結合形成反応を介した二重らせん分子の合成

このイミン結合形成反応を  $^1\text{H}$  NMR、吸収および円二色性 (CD) スペクトルで追跡したところ、テンプレートの存在下で **3** と **4** のイミン結合形成反応が著しく加速されることを見いだした。また Eyring 解析を行ってこの反応の熱力学的パラメータを求めたところ、テンプレートの存在下では活性化エントロピーが極めて小さい値であることが分かった。これは二重らせん構造が複製を行うのに優れた反応場を提供していることを示唆しており、今後、人工複製系への展開がおおいに期待される結果である。

### (3) 相補的な塩橋形成を利用した[2]カテナンの合成とその構成成分の相対運動性の

## 制御

アミジンとカルボン酸から形成される会合体は、大きな会合定数や明確な方向性をもつため、二重らせんに限らず、様々な超分子集合体構築に有用であると考えられる。我々はこれまでに塩橋形成を利用して、分子識別能や不斉触媒能などの機能を有する多様な二重らせんや多重らせん分子・高分子を構築してきた。本研究では、この塩橋と *m*-ターフェニル骨格からなる系を応用した[2]カテナンの合成と、酸塩基による構造制御について検討した (図4)。

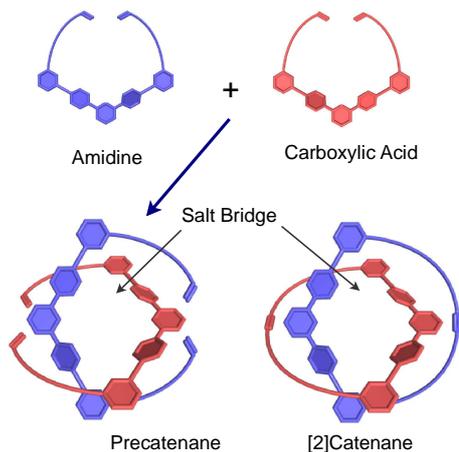


図4. アミジンとカルボン酸からなる相補的な塩橋形成を利用した[2]カテナン合成戦略

両末端にオレフィン部位を持つ光学活性なアミジン ((*R*)-6) とアキラルなカルボン酸 (7) を合成した (図5)。有機溶媒中でこれらを混合すると、塩橋形成を介してプレカテナン ((*R*)-6・7) が定量的に生成していることが <sup>1</sup>H NMR により示唆された。(*R*)-6・7 を Grubbs 触媒で処理することにより閉環反応を行い、目的とする[2]カテナン 8 を 68% の収率で得た。8 の構造は <sup>1</sup>H NMR および ESI-MS 等により確認した。

このようにして得られた[2]カテナン ((*R*)-8) の構成成分である2つのマクロサイクルユニットの相対運動性について詳細に検討した (図6)。CD スペクトルにおいて、8 は *m*-ターフェニルの吸収帯に明確な誘起 CD を示した。これはアミジン上のキラルな置換基が影響が塩橋を通してカテナン自体に及び、全体的にねじれた構造をとっていることを示している。ここにトリフルオロ酢酸 (TFA) を加えると誘起 CD は消失した。これは2つのマクロサイクル成分間の塩橋が切断されたために、2つの構成成分間の相対運動が自由に起こっていることを反映しているものと考えられる。

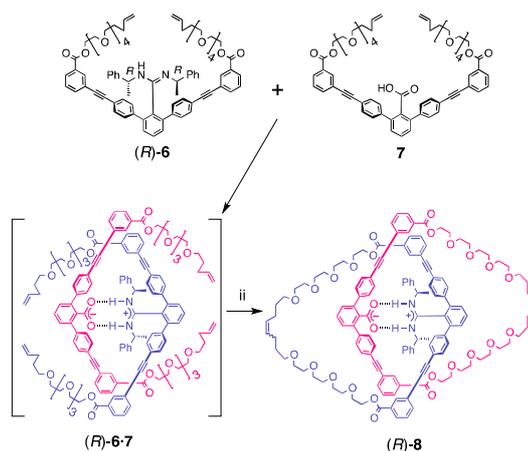


図5. アミジンとカルボン酸からなる相補的な塩橋形成を利用した[2]カテナンの合成スキーム

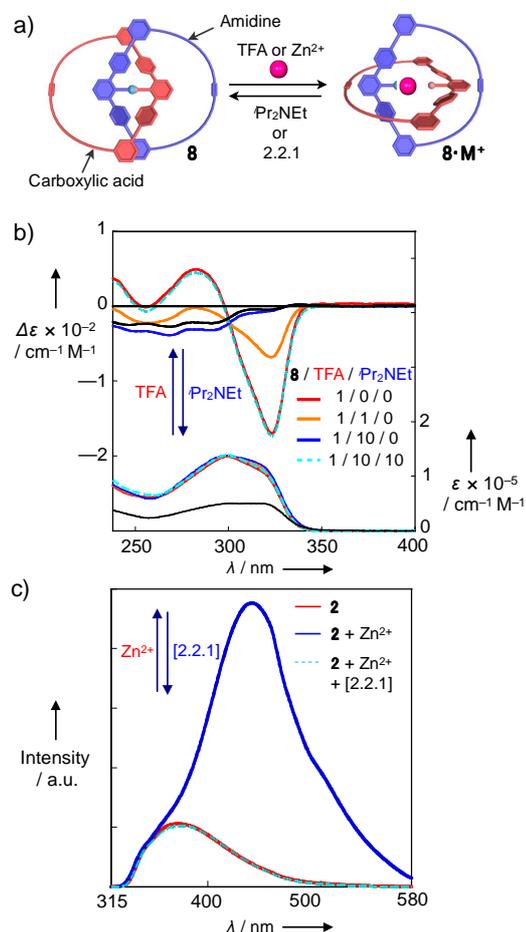


図6. [2]カテナンの構成成分の相対運動性. (a) 相対運動性制御の模式図. (b) 酸/塩基添加による CD スペクトルの変化. (c) 亜鉛イオンによる蛍光スペクトルの変化.

さらにジイソプロピルエチルアミン (*i*-Pr<sub>2</sub>NEt) を加えて TFA を中和すると再び

*m*-ターフェニル骨格の吸収領域に誘起 CD が出現した。このサイクルは何度でも繰り返すことが可能であった。以上のように、酸と塩基を交互に加えることにより、二つのユニットの相対運動性を厳密に制御できることが明らかになった。

一方、(R)-8 に Zn<sup>2+</sup>イオンを加えると、塩橋が切断されるとともに蛍光強度が著しく増大し、かつ長波長シフトすることを見いだした。Zn<sup>2+</sup>イオンを除くと塩橋は回復し、蛍光は元に戻った。マクロサイクル成分単体ではこのようなスイッチ機能は発現しないことから、[2]カテナンの動的な構造変化に特異的な現象であると考えられる。

#### 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 19 件)

- ① Y. Furusho, and E. Yashima, "Synthesis and Function of Double-Stranded Helical Polymers and Oligomers." *Macromol. Rapid Commun.* 査読有, **2011**, 32, 136-146.
- ② H. Yamada, Y. Furusho, H. Ito, and E. Yashima, "Complementary Double Helix Formation through Template Synthesis.", *Chem. Commun.* 査読有, **2010**, 46, 3487-3489.
- ③ Z.-Q. Wu, Y. Furusho, H. Yamada, and E. Yashima, "A Hetero-Stranded Double Helix Composed of M-Diethynylbenzene-Based Complementary Molecular Strands Stabilized by Amidinium-Carboxylate Salt Bridges.", *Chem. Commun.* 査読有, **2010**, 46, 8962-8964.
- ④ Y. Nakatani, Y. Furusho, and E. Yashima, "Amidinium Carboxylate Salt Bridges as a Recognition Motif for Mechanically Interlocked Molecules: Synthesis of an Optically Active [2]Catenane and Control of Its Structure.", *Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有, **2010**, 49, 5463-5467.
- ⑤ K. Miwa, Y. Furusho, and E. Yashima, "Ion-Triggered Spring-Like Motion of a Double Helicate Accompanied by Anisotropic Twisting.", *Nat. Chem.* 査読有, **2010**, 2, 444-449.
- ⑥ H. Iida, M. Shimoyama, Y. Furusho, and E. Yashima, "Double-Stranded Supramolecular Assembly through Salt Bridge Formation between Rigid and Flexible Amidine and Carboxylic Acid Strands.", *J. Org. Chem.* 査読有, **2010**, 75, 417-423.
- ⑦ E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, and K. Nagai, "Helical Polymers: Synthesis, Structures, and Functions.", *Chem. Rev.* 査読有, **2009**, 109, 6102-6211.
- ⑧ H. Goto, Y. Furusho, K. Miwa, and E. Yashima, "Double Helix Formation of Oligoresorcinols in Water: Thermodynamic and Kinetic Aspects.", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 査読有, 131, 4710-4719.
- ⑨ Y. Furusho, and E. Yashima, "Development of Synthetic Double Helical Polymers and Oligomers.", *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 査読有, **2009**, 47, 5195-5207.
- ⑩ E. Yashima, K. Maeda, and Y. Furusho, "Single- and Double-Stranded Helical Polymers: Synthesis, Structures, and Functions." *Acc. Chem. Res.* 査読有, **2008**, 41, 1166-1180.
- ⑪ T. Maeda, Y. Furusho, S.-I. Sakurai, J. Kumaki, K. Okoshi, and E. Yashima, "Double-Stranded Helical Polymers Consisting of Complementary Homopolymers." *J. Am. Chem. Soc.* 査読有, **2008**, 130, 7938-7945.
- ⑫ H. Ito, Y. Furusho, T. Hasegawa, and E. Yashima, "Sequence- and Chain-Length-Specific Complementary Double-Helix Formation.", *J. Am. Chem. Soc.* 査読有, **2008**, 130, 14008-14015.

[学会発表] (計 82 件)

- ① Y. Furusho and E. Yashima (Invited), Synthesis and Functions of Artificial Double Helical Molecules Based on Supramolecular Approach, Pacificchem2010 (December 15-20, 2010; USA; Honolulu, Hawaii)
- ② Y. Furusho (Invited), Synthesis and Functions of Synthetic Double Helical Molecules Based on Supramolecular Approach., 4th NU-UM Joint Symposium (September 27-28, 2010; USA; Ann Arbor)
- ③ 古荘義雄 (招待講演)、動的なトポロジカル構造の制御と機能創発、分子ナノシステムの創発化学 第2回全体会議 (2010年8月20日-21日, 河口湖富士ビューホテル, 山梨県)
- ④ 古荘義雄 (招待講演)、多重らせん構造をベースとするナノ構造体の構築と機能、ナノ学会第8回大会 (2010年5月13日-15日)
- ⑤ 古荘義雄 (招待)、らせん分子の動的構

造制御と機能創発、分子ナノシステムの創発化学 第一回公開シンポジウム (2010年2月5日-6日, 京都大学キャンパスプラザ, 京都府)

- ⑥ Yoshio Furusho (Invited), Design, Synthesis, and Applications of Artificial Double Helical Molecules Based on Supramolecular Approach., Les Séminaires au CEMES (November 24, 2009; Toulouse; France)
- ⑦ 古莊義雄 (招待講演)、超分子化学的戦略に基づいた二重らせん分子・高分子の創製、第 297 回福井大学化学セミナー (2009年9月25日, 福井大学, 福井県)
- ⑧ Yoshio Furusho (Invited), Molecular Design, Synthesis, and Functions of Water-Soluble Double Helices Based on Poly- and Oligo(*m*-phenylene)s., 3rd China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures (August 2-5, 2009; Sapporo; Japan)
- ⑨ Y. Furusho (Invited), Synthesis of Artificial Double Helices and Their Interstrand Molecular Recognition, Japan-China Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures (December 19-22, 2008; China; Beijing)
- ⑩ 古莊義雄 (招待講演)、超分子化学的アプローチによる人工二重らせんポリマーの構築と機能、先端化学技術部会高選択性反応分科会講演会 (2008年11月27日, 新化学発展協会, 東京)
- ⑪ 古莊義雄・伊藤宏・長谷川俊秀・八島栄次、相補的な二重らせん形成を介した鎖長および配列の識別、第3回ホスト・ゲストシンポジウム (2008年5月31日-6月1日, 上智大学四ッ谷キャンパス, 東京都)
- ⑫ 古莊義雄、超分子化学的戦略に基づいた二重らせんポリマーの合成 (若手招待講演)、第57回高分子学会年次大会 (2008年5月28日-30日, パシフィコ横浜, 神奈川県)
- ⑬ 古莊義雄・伊藤 宏・長谷川俊秀・八島栄次、相補的な二重らせん形成を介したオリゴマー鎖の識別、第57回高分子学会年次大会 (2008年5月28日-30日, パシフィコ横浜, 神奈川県)

[その他]

ホームページ等

<http://helix.mol.nagoya-u.ac.jp/j/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古莊義雄

名古屋大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：00281270

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし