

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05461

研究課題名(和文) 高次に交差する分子の合成と誘発される分子不斉の高次化

研究課題名(英文) Construction of entangled structure and induction of molecular chirality

研究代表者

徳永 雄次 (Tokunaga, Yuji)

福井大学・学術研究院工学系部門・教授

研究者番号：80250801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：交差構造を持つ分子は分子の運動性に制限がかかるため、分子不斉が誘起され得る。そこで本研究では、交差構造を持つC2対称クラウンエーテル誘導体合成について検討し、新たな2つの方法を開拓した。第1の方法は、対称クラウンエーテルの架橋による方法であり、本法では、C2対称構造を持ちながら異なる架橋を持つ類縁体の合成が可能であった。第2の方法は、他方に比べ短工程で目的物を合成できる特徴を持つ。得られたクラウンエーテル誘導体では、架橋鎖が短い場合に分子不斉が誘起されることを確認し、その絶対構造についても決定した。さらに、クラウンエーテル誘導体をロタキサンへと導き、交差構造の高次化を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

交差不斉を持つ化合物の研究は、限られた化合物の限られた機能に限定されている。本研究では、通常の有機合成手法によって交差構造を持つ新規クラウンエーテル誘導体合成の方法論を開拓した。新しいタイプの交差化合物の合成法を提供することで、本分野の研究の発展に寄与するものと思われる。また、合成した化合物はクラウンエーテル部を持つため、クラウンエーテルの多才な機能に、「不斉場」を提供することを可能とし、不斉識別、不斉反応のための実質的な利用価値を提供する。

研究成果の概要(英文)：The molecular chirality could arise from entangled structure, which restricts the possible arrangements of their moieties to form the asymmetric structures. In this study, we developed two methodologies for synthesis of crown ether derivatives bearing entangled structure. The former is the method, by means of cross-linkage of symmetric crown ethers, enable to construct C2 symmetric compounds, that have different linkers. The latter is short-step synthesis. Molecular chirality arose from the entanglement structure in the crown derivative featuring short linkers, and its configuration was determined through X ray crystallography. In addition, we induced another entanglement in the crown derivative through threading.

研究分野：有機化学

キーワード：分子不斉 分子認識 動的な不斉

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子不斉を利用した様々な研究が精力的に実施され、それらの有用性が多々示されている。共有結合を持たない多成分からなる分子または集合体(分子ノットや分子リンクなど)の場合においても、複数の成分が絡み合うことによる不斉誘起が報告されている。これら絡み合い構造を持つ分子または集合体の一般的な合成は、配位子となる直鎖状有機分子を遷移金属イオンと混合し、錯体として交差構造を構築後、錯体の末端を共有結合によって環化することで達成されている。また近年では、固い構造を持つ分子を環化させることで、8の字構造を持つ交差分子の合成も達成されている。これらの研究によって、複数の交差構造を持つ複雑な分子や集合体は合成されているものの、精密な分子設計や適切な反応の選択などが高度に要求される。そのため、交差不斉を持つ化合物の供給が質・量ともに不十分であるのが現状である。

2. 研究の目的

鎖状構造を持つ分子はそれ自身では不斉を持たないが、複数の分子が交差することによって不斉(以下「交差不斉」)が発現する。しかしながら、通常、交差した状態は不安定であるが故、その状態を維持したまま複合体を単離し構造を決定することは困難である。本研究では、安定な交差不斉を持つ分子を合成する新たな合成法を開発し、本法の一般化を図る。続いて、得られた交差不斉を基軸に、複数の交差不斉を有する分子を合成することで、新しいトポロジー異性体を構築し、化学と位相幾何学の融合分野で学術的に価値のある化合物を提供する。また、得られた交差不斉に起因する不斉特性の解析、並びにその利用に関する研究を実施する。

3. 研究の方法

本研究で鍵となる交差構造を持つクラウンエーテル**1**の合成を以下のように計画した。非対称クラウンエーテル**2**の架橋による合成(A法)、対称型クラウンエーテル**3**の架橋による合成(B法)及び3か所での架橋を一挙に実施する合成(C法)を考えた。研究開始時において、A法での合成はほぼ達成したので、B及びC法について実施した。続いて、合成した**1**の立体配置(配座)を含めた構造の解析については、核磁気共鳴、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)及び、X線結晶解析などを用いて行った。また動的な挙動や分子認識について検討した。さらに、いくつかのアンモニウムイオン、アルカリ金属イオンに対する**1**の認識挙動について、紫外吸収、核磁気共鳴等の機器を用いて滴定実験を実施した。

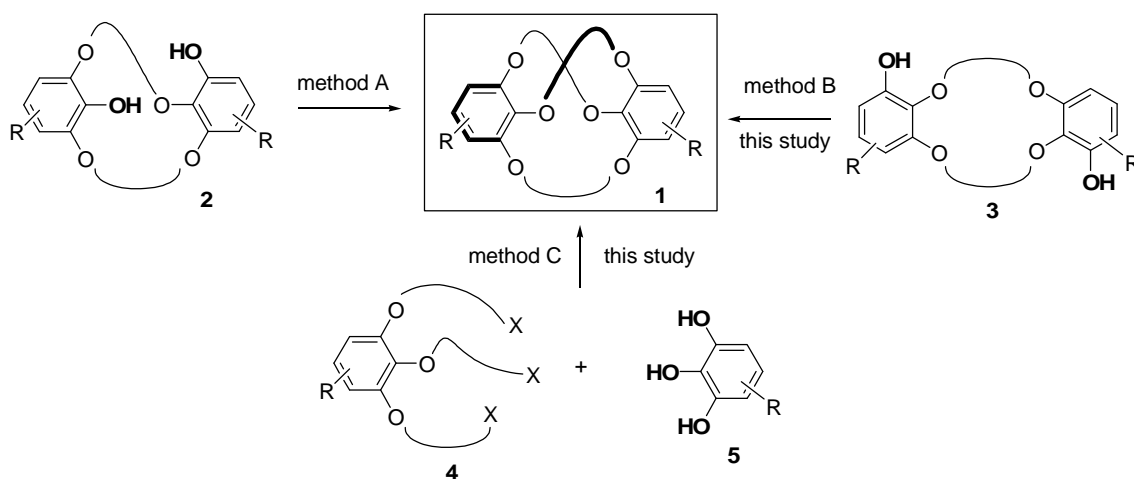


図1. 交差構造を持つクラウンエーテル誘導体**1**の合成戦略

4. 研究成果

交差型クラウンエーテルの合成検討

B法による合成: 没酒子酸エステル**5**を原料に用いて、選択的な水酸基の保護などを行い、対称

型クラウンエーテル **3** へと導いた。次に、トリエチレングリコールジトシル酸エステルとの架橋反応を種々の炭酸塩を塩基として用いて行い、クラウンエーテル **1a** の合成を実施した。その結果、炭酸カリウムを用いた場合に最も高い収率で **1a** が得られた。同様に、4 単位のエチレングリコールを持つクラウンエーテル **1b** についても検討し、本系では炭酸カリウムに加え炭酸セシウムを用いた場合においても好収率で目的物を与えた。

C 法による合成：没酒子エステル **5** に 3 本の **3** 及び 4 単位のエチレングリコールを導入し **4** へと変換後、**5** とのアルキル化反応に付し、目的物 **1** の合成を実施した。その結果、交差構造を持たない 2 環性のクリプタンド **6** も同時に得られ、その比率は 2 : 1 ~ 1 : 1 程度であった。

A 法を含む 3 法による合成法の検討では、工程数と単離収率では C 法が最も優れていた。しかしながら C 法においては、最終ステップにおいて、目的物の単離・精製では HPLC を用いる必要があるため、多くの量の交差型クラウンエーテルを合成する際には、A または B 法を用いたほうが、現在のところ有利である。一方、B 法の 3 本目の架橋反応において、いくつかの架橋鎖導入を試みた。その結果、1 種ではあるが、3 個目の架橋鎖に異なる官能基を持つ交差型クラウンエーテル合成に成功し、本法の有用性を示すことができた。

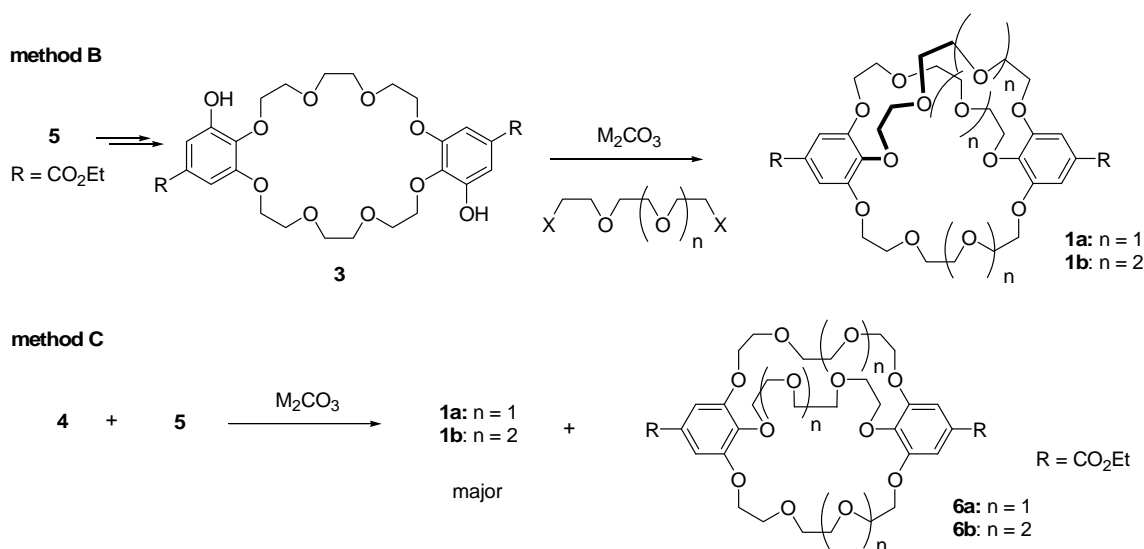


図 2 . B 法と C 法での交差構造を持つクラウンエーテル誘導体 **1** の合成

交差型クラウンエーテルの分子不斉と絶対構造

合成したクラウンエーテル **1a** をキラル HPLC にて分析したところ、等しい積分比を持つ 2 本のピークが観測された。キラル HPLC にて光学分割を行い、それぞれの分画から得られた化合物の旋光度を測定したところ、符号が逆で絶対値が同じ値を示したことから、これらがエナンチオマーであることを確認した。さらに、片方のエナンチオマーからなる化合物にアンモニウム塩を作用したところ、**1a**·NH₄PF₆ 錯体を得られ、本錯体の X 線結晶解析よりその絶対構造を決定することができた。本結晶では、小さい方のクラウン環 (24 員環) にアンモニウムイオンが包接され、また図 1 に示したように、24 員環を形成する 2 本の架橋鎖は交差構造を形成していた。一方、光学分割後の **1a** の溶液を室温下に 18 日間放置したが、ラセミ化の進行は全く観測されなかった。

長い架橋鎖を持つクラウンエーテル **1b** の ¹H NMR 測定を実施したところ、室温においていくつかのシグナルが幅広く観測された。昇温した ¹H NMR 実験において、これらは徐々にシャープなシグナルへと変化し、また降温した場合には、複数に分裂し観測された。これらの結果より、**1b** は室温での溶液状態において NMR タイムスケールと同程度でラセミ化が進行し、高い温度ではラセミ化が速くなっているものと推察した。現在のところ、ラセミ化はベンゼン部位が反転することで進行しており、長いスペーサーを持つ **1b** では反転するためのスペースが十分であるが、スペーサーが短い **1a** は室温では反転できないものと考えられている。

交差型クラウンエーテルの認識

合成したクラウンエーテル誘導体 **1a** の金属イオンに対する認識能を観察するため、UV 吸収を用いた滴定実験を行った。極性溶媒を用いた場合においてもいくつかのアルカリ金属イオンに対する認識が観測されたが、そのスペクトル変化があまり大きくなく認識能を正確に評価することはできなかった。一方、アンモニウムイオンに対する NMR を用いた滴定実験では、100 ~ 2000 程度の結合定数を観測した。第 2 級アンモニウムイオンを添加すると、一部のアンモニウムイオンがクラウンエーテル誘導体 **1** の内部空間に認識され、クラ

ウン環サイズに依存した擬口タキサンが優先して生成していることが確認できた。1を環とする擬口タキサンの形成により、同一部位に異種の交差が誘起され、交差の高次化を達成した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyagawa Shinobu, Kimura Masaki, Kagami Shin, Kawasaki Tsuneomi, Tokunaga Yuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Utilization of a Crown Ether/Amine Type Rotaxane as a Probe for the Versatile Detection of Anions and Acids by Thin Layer Chromatography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry ? An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 3044 ~ 3049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202000746	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Tomoya, Miyagawa Shinobu, Takaya Hikaru, Naito Masaya, Tokunaga Yuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Locking the Dynamic Axial Chirality of Biphenyl Crown Ethers through Threading	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry ? An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 3897 ~ 3903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202001046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwamoto Takuya, Miyagawa Shinobu, Naito Masaya, Tokunaga Yuji	4. 巻 8
2. 論文標題 Orientation of the -CD component of [2]rotaxanes affects their specific molecular recognition behaviour	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 676 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0Q001337D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morise Takaaki, Muranaka Atsuya, Ban Hayato, Harada Mei, Naito Masaya, Yoshida Kazuyuki, Kobayashi Nagao, Uchiyama Masanobu, Tokunaga Yuji	4. 巻 23
2. 論文標題 A Chiral [3]Rotaxane Comprising Achiral Bis-macrocyclic and Dumbbell-Shaped Components	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2120 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森瀬 隆彰, 伴 勇人, 村中 厚哉, 内藤 順也, 宮川 しのぶ, 徳永 雄次
2. 発表標題 アキラルな成分からなる[3]ロタキサンの不斉誘起
3. 学会等名 2020 年度 日本化学会近畿支部 北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原 拓樹, 内藤 順也, 宮川 しのぶ, 高谷 光, 徳永 雄次
2. 発表標題 絡み合い構造を有する不斉クリプタンドの合成
3. 学会等名 2020 年度 日本化学会近畿支部 北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokunaga Y
2. 発表標題 Syntheses of a Helically Chiral [2]Rotaxane and Axially Chiral [2]Rotaxanes
3. 学会等名 Molecular chirality Asia 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八島貴史, 中島滉太, 堀諒雅, 宮川しのぶ, 内藤順也, 徳永雄次
2. 発表標題 ノット型クリプタンドの金属イオン認識
3. 学会等名 2022年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八島貴史, 内藤順也, 宮川しのぶ, 徳永雄次
2. 発表標題 交差型クリプタンドの合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://eng.eng.u-fukui.ac.jp/matse/research/research02/r023/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小林 長夫 (Kobayashi Nagao) (60124575)	信州大学・繊維学部・特任教授 (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------