

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790003

研究課題名（和文） 2, 3, 4個のベンゼン環で構成される室温で安定なヘリセンの開発と高次構造体構築

研究課題名（英文） Syntheses of helicenes consisted of 2, 3, and 4 condensed benzene rings and their application to high-order structures

研究代表者

相川 春夫 (AIKAWA HARUO)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・特任助教

研究者番号：70547322

研究成果の概要（和文）：ベンゼン環2個からなるヘリセンとして1,8-ジ(1-アダマンチル)ナフタレンを合成し、3,6-位に種々の官能基を導入して誘導体を合成した。CD測定により見積もったラセミ化障壁は約30 kcal/molであった。本法を応用し、ベンゼン環3個からなるキラルフェナントレンの合成にも成功した。ベンゼン環4個からなるヘリセンのオリゴマーをAu-S結合を介して金基板上に担持し、SAM形成にも成功した。

研究成果の概要（英文）：Single enantiomers of 1,8-di(1-adamantyl)naphthalenes and their derivatives having various substituents at C3 and C6 were synthesized. Kinetic studies by CD revealed enantiomerization barriers of ca. 30 kcal/mol for these chiral naphthalenes. For the applications of helicenes to high-order structures, various helicene oligomer SAMs were constructed on the gold surface.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1600000	480000	2080000
2011年度	1400000	420000	1820000
年度			
年度			
年度			
総計	3000000	900000	3900000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

医薬品など機能性物質において、芳香環構造が構成要素によく用いられる。一般に芳香環は π 電子が非局在化した平面構造をとるが、その構造を大きく変えずにキラル化できれば、多様な性質を持つ物質が提供可能になる。芳香環をねじることにより「右ラセン」と「左ラセン」が生まれ、互いに鏡像体の関係になることでキラル化は達成できる。これまでにベンゼン環4個からなるヘリセンとして1, 12-ジメチルベンゾフェナントレンは合成

可能であるが、ベンゼン環数が2,3個の安定なヘリセンは達成されていない。ナフタレンのペリ位(1,8-位)に嵩高い置換基として SiR_3 , GeR_3 , SnR_3 (R=アルキル基)を導入し、ナフタレン環をねじる試みはなされてきたが、合成はできるものの、室温で安定なキラリティは有していなかった。より強固で立体反発の大きい置換基のペリ位への導入が必要であった。

2. 研究の目的

(1)芳香族キラル化の一般的手法の確立
 アダマンチル基を多環芳香環のペリ位に導入することでキラルナフタレンの合成は達成できるが、その他の芳香族化合物に本法が応用できるか確かめる。メタフェニレンやパラフェニレンの光学活性等価体としての応用を目指す。

(2)ヘリセンを用いた高次構造体の構築
 可逆的に構造変化を起こす分子は人工筋肉、センサー、分子機械等への応用が期待できる分子である。これまでに得られているヘリセンオリゴマーの熱可逆的二重らせんランダムコイル構造変化を異方的に起こすことにより、上述の機能性材料創出が可能となる。そこで、第一段階として基板上にヘリセンオリゴマーを並べて自己組織化膜の形成を目指す。

3. 研究の方法

(1)キラル芳香環の合成と性質

①アダマンチルベンザインとアダマンチルフランとの[4+2]付加環化反応と続く芳香環化反応により、ペリ位に二つのアダマンチル基が導入されたナフタレンを合成する。3,6-位に種々の官能基を導入した誘導体を合成する。

②CDを用いた速度論的解析により、合成した誘導体のラセミ化障壁を見積もる。室温でキラリティが安定かどうか確かめる。置換基の電子的・立体的効果を見る。

③本芳香族キラル化を応用し、キラルフェナントレン、キラルアントラセン、キラルテトラセンを合成する。基質もしくは生成物にベンゼン環を縮環させることで達成する。

④合成した新規ヘリセンに対し、分子間会合の強さを評価する。キラルな分子を合成し、CT錯形成や塩形成により不斉認識が起こるか確かめる。

(2)ヘリセンオリゴマーを用いた高次構造体形成

①ヘリセンを用いて環状三量体を合成し、自己会合の強度、会合数および不斉認識を調べる。生じるキラルな空孔を利用して、キラル分子の選択的包括を行い、光学分割を行う。

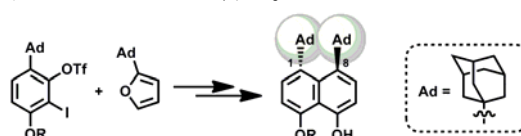
②ヘリセンオリゴマーを合成し、金基板やシリコン単結晶板に共有結合で載せることで自己組織化膜(SAM)を形成させる。構造に関してIR-RAS、QCM、SPR、SPM、CD等を用いて解析する。

4. 研究成果

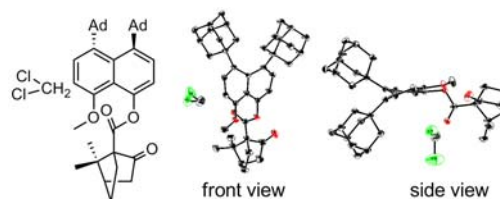
(1)キラルナフタレンの合成と誘導化

アダマンチル基を3-位に有するベンザインとアダマンチル基を2-位に有するフランとの[4+2]付加環化反応、続く芳香環化によ

り、ペリ位(1,8-位)にアダマンチル基を有するナフタレンを得た。

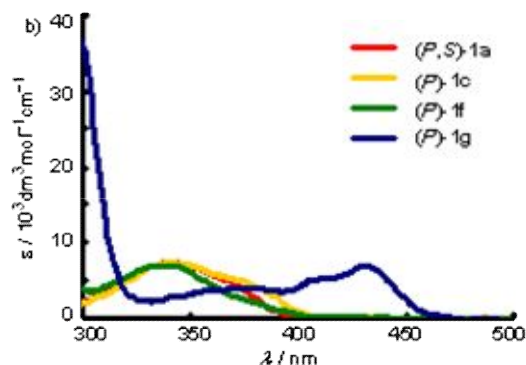
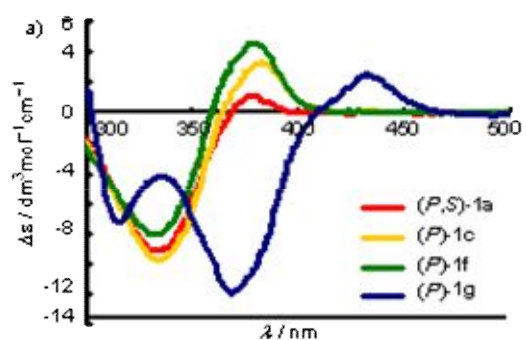


生じたフェノール性水酸基をケトピン酸のエステルとすることでジアステレオマーへと誘導し、カラムクロマトグラフィーと再結晶により光学分割を行った。ナフタレン環の絶対立体配置はX線構造解析により行った。



得られた光学活性体はケトピン酸部位をはずし、種々誘導化を行った。得られた誘導体は円二色性偏光(CD)測定(下図a)、UV-Vis吸収測定(下図b)を行った。大きなコットン効果が見られたことから、溶液中でもナフタレン環がねじれていると考えられる。

compd.	R	X
1a	ketopinate	H
1b	H	H
1c	Me	H
1d	Bn	H
1e	Ac	H
1f	Me	Br
1g	Me	CHO

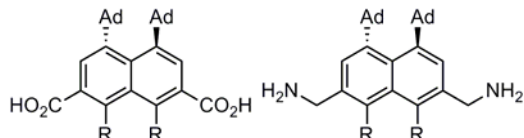


さらに加熱による CD 強度の時間変化を見ることでエナンチオマー化 (不斉反転) の活性化エネルギーを見積もった。

compd.	$k / 10^{-5}$ (s^{-1}) ^a	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (cal/mol·K)
1a	4.6	29.3	27.0	-6.0
1c	7.0	29.0	28.0	-2.4
1d	5.9	29.1	29.0	-0.3
1e	5.5	29.1	27.3	-4.8
1f	2.0	29.9	37.1	19.0
1g	2.3	29.8	35.4	14.9

^a values were measured at 105 °C

この結果より、合成した 1,8-ジアダマンチルナフタレン誘導体は室温で安定なキラリティを有することが分かった。これは、室温で安定な [2]-ヘリセンの初めての例である。キラルナフタレンについて、不斉認識現象が見られるかを確かめるため 3,6-位にカルボン酸、アミノメチル基を有するキラルナフタレンを合成した。

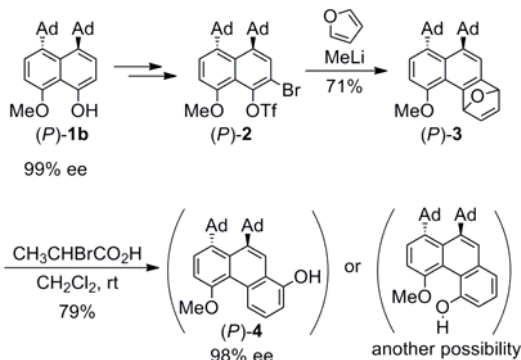


これら化合物を水溶媒で溶解させたが不斉認識は見られなかった。

(2)キラルフェナントレンの合成

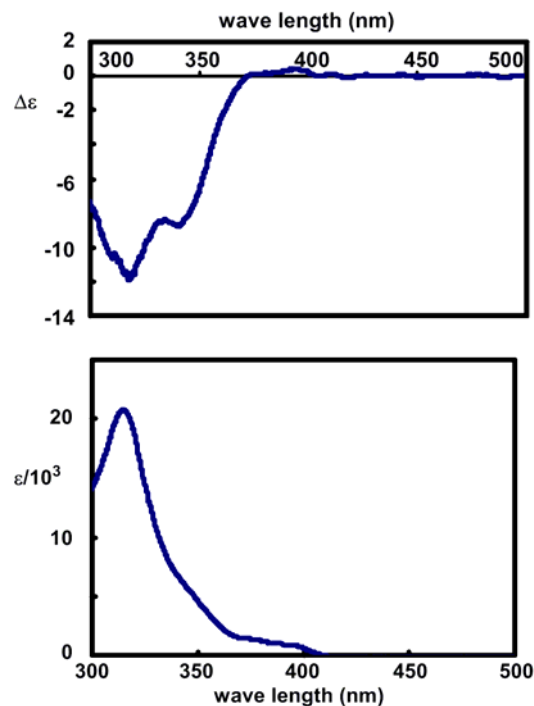
縮環した芳香環のペリ位にアダマンチル基を導入することで芳香環はねじれ、ラセン不斉を持つことが分かった。そこで、続いて本法を利用してキラルアントラセンの合成を試みた。基質にベンゼン環を縮環させたものを用いて同様の反応を行えばキラルアントラセンが合成できるが、1-アダマンチルイソベンゾフランの合成ができなかったこと、1-アダマンチルフタラジンがアダマンチルベンザインと反応しなかったことから本合成ルートによるキラルアントラセンの合成はこれ以上検討していない。

キラルナフタレンからベンゼン環を縮環させることでキラルフェナントレンに誘導できると考え合成を行った。



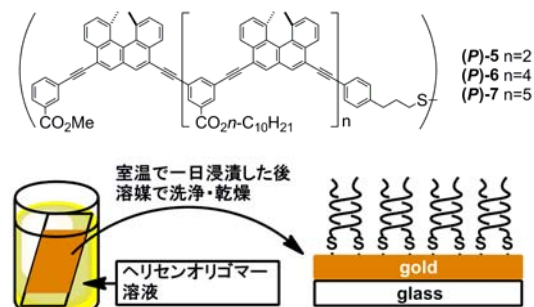
1b から臭素化、トリフラート化を経てベンザ

イン前駆体 2 とした。これをフランとメチルリチウム存在下反応させることで環化体 3 とし、ブレンステッド酸による開環-芳香環化により目的の 4 を得た。4 の構造は各種 NMR スペクトル、HRMS、EA により決定したが、未だ開環時の位置異性体の可能性も否定しきれない。単離した 4 は CD、UV-Vis スペクトルを測定した。また、CD による速度論的解析により、エナンチオマー化の活性化エネルギーは $\Delta G^\ddagger = 30$ kcal/mol であった。



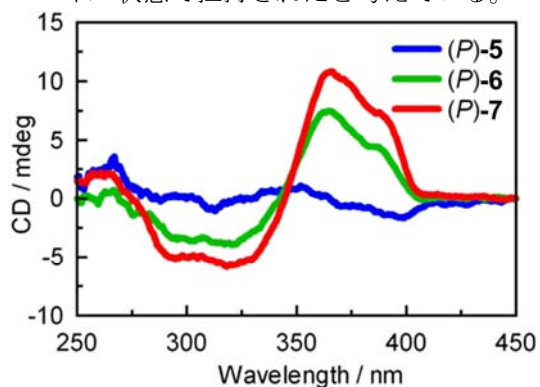
(2)ヘリセンオリゴマーを用いた高次構造体形成

ベンゼン環 4 つからなるヘリセンを用いてオリゴマーを合成し、基板上に載せることで二重ラセン-ランダムコイルの構造変化を異方的に行おうと考えた。ヘリセンオリゴマーとして、ヘリセンとメタフェニレンをアルキンで連結したものを合成し、二分子をジスルフィド結合でつなげることで構造変化を分子内で起こす系とした。



ガラス板に金を 200-250nm の厚さで蒸着したものを金基板として使い、化合物のトリフルオロメチルベンゼン溶液に室温、24 時間浸

すことで担持した。全反射 IR 測定により金基板上にヘリセンオリゴマーが存在していることが分かった。また、石英板に 8nm の厚さで金を蒸着した基板を別途作成し、同様にしてヘリセンオリゴマーを担持させたところ **6** と **7** に関しては溶液中と同様のスペクトルを示し、基板上において二重ラセンを形成していると考えられる。**5** に関してはランダムコイル状態で担持されたと考えている。



このような単分子膜の CD による観測はこれまでになされておらず、本結果が最初の例である。これは、ヘリセンオリゴマーが形成する二重ラセンの $\Delta \epsilon$ が非常に大きいためである。

続いて QCM により基板上のヘリセンオリゴマーの担持量を見積もった。0.392 cm² あたり **6** は 57 ± 6 ng、**7** は 61 ± 6 ng であった。ヘリセンオリゴマーが円筒状の形状と仮定した場合、一分子あたりの占める面積は **6** は 6.5 ± 0.6 nm²、**7** は 7.3 ± 0.6 nm² であり、ここから直径はそれぞれ 2.8 ± 0.2 nm、3.0 ± 0.2 nm と計算できる。

また、ヘリセンオリゴマーの THF 溶液からの SAM 形成実験、デカンチオールとの混合吸着実験、ヘリセンオリゴマー担持金基板の加熱実験の結果から、金基板上においてヘリセンオリゴマーの二重ラセンは分子間の相互作用により非常に安定になっていると考えられる。現在、基板上での二重ラセン-ランダムコイル構造変化を可逆的に行う検討をしている。

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 2 件)

① Haruo Aikawa, Yusuke Takahira, Masahiko Yamaguchi

Synthesis of 1,8-di(1-adamantyl)naphthalenes as single enantiomers stable at ambient temperatures

Chemical Communications, 2011, 47, 1479-1481

② Koji Yamamoto, Hiroki Sugiura, Ryo

Amemiya, Haruo Aikawa, Zengjian An, Masahiko Yamaguchi, Masashi Mizukami, Kazue Kurihara

Formation of double helix self-assembled monolayers of ethynylhelicene oligomer disulfides on gold surfaces

Tetrahedron 2011, 67, 5972-5978

[学会発表] (計 5 件)

① 盛夏、相川春夫、山口雅彦

Synthesis of optically active di(adamantly)phenanthrenes and di(adamantly)-benzophenanthrenes

第 50 回記念日本薬学会東北支部大会、2011 年 10 月 30 日、東北薬科大学 (宮城県)

② 相川春夫

1-(1-アダマンチル)-8-(*t*-ブチル)ナフタレンの合成

日本薬学会第 131 回年会、2011 年 3 月 31 日、ツインメッセ静岡 (静岡県)

③ Haruo Aikawa

Synthesis of Novel Chiral Phenanthrenes The 2011 WPI-AIMR Annual Workshop

2011 年 2 月 22 日、仙台国際センター (宮城県)

④ Haruo Aikawa, Yusuke Takahira, Masahiko Yamaguchi

Synthesis of Enantiopure 1,8-Di(adamantly)naphthalenes Stable at Ambient Temperatures

10th Tateshina Conference on Organic Chemistry

2010 年 11 月 13 日、蓼科フォーラム (長野県)

⑤ 相川春夫、高平祐介、山口雅彦

室温で安定な不斉を有する 1,8-アダマンチルナフタレンの合成

第 21 回万有仙台シンポジウム、2010 年 6 月 5 日、仙台国際センター (宮城県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相川 春夫 (Aikawa Haruo)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・特任助教

研究者番号：70547322