

整理番号	H26-J-159	報告者氏名	曾川 洋光
------	-----------	-------	-------

研究課題名 空間結合で連結されたキラル架橋体の合成とキラル分割剤への応用展開

<代表研究者> 機関名： 東京工業大学大学院理工学研究科 職名： 助教 氏名： 曾川 洋光

<共同研究者> 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

新規医薬品・農薬、生体・医用材料の開発を行ううえで、純度の高い光学活性化合物は必要不可欠なものである。そのため、ラセミ化合物から片方の鏡像異性体を効率良く分離できるキラル固定素材剤の創成は、この分野を大きく進展させる非常に重要な課題の一つである。本研究では、空間結合型キラル架橋体を合成し、これをキラル固定素材へと展開することを目的とする。空間結合型キラル架橋体の合成に先立ち、環状オリゴ糖の一種であるシクロデキストリン(CyD)含有ロタキサンの基礎キラル特性を検討した。申請者らの研究室で開発した *urea-end cap* 法により効率的に合成して得られた種々のロタキサン化合物について、円二色性(CD)スペクトル測定を行った。その結果、各ロタキサンについて軸末端置換基の吸収波長領域に誘起 CD が観測された。CyD とロタキサンの構成成分である軸分子を 1:1 で混合した場合は、CD スペクトルにおいてピークは観測されなかったことから、空間的に束縛されたロタキサン分子においては、構成成分間で特異的なキラル情報の伝達が起きていることが示唆された。この不斉伝達における水素結合の影響を検討したところ、CyD 含有ロタキサンのキラリティーの発現には分子内水素結合の寄与は大きくないことが分かった。また、この不斉誘起は分子間の会合によるものではなく、単一分子のユニットで起きていることも明らかとなった。これらの結果を踏まえて、空間結合型キラル架橋体の合成を行った。モノマーには MMA や DMMA を用い、CyD 含有キラルロタキサン架橋剤を 0.50 mol% 加え、アゾイソブチロニトリルをラジカル開始剤として用いた熱開始重合を行った。反応は均一系で進行し、目的のキラル架橋体が溶媒に膨潤した状態で得られた。さらに蛍光性のユニットを有するキラルロタキサン架橋剤を用いて得られたロタキサン架橋体は、溶媒に膨潤させた状態で紫外光を照射したところ、緑色の蛍光発光を示した。このような機能性の付与はキラルロタキサン架橋体がゲスト分子を吸着・認識した際、その挙動を観測する probe として使用できると考えられる。

CyD 含有キラルロタキサンを用いることで、空間結合で連結された構造を有するキラル架橋体を効率的に合成できることを明らかとした。また、CyD 含有キラルロタキサンは輪成分の不斉情報は、構成成分の軸成分の末端置換基に伝達していることも分かった。今後、ゲスト分子とより強く相互作用すると考えられる官能基を用いてキラルロタキサン架橋体を合成するなどの改良を続けることで、キラル分割剤として応用可能な材料の創成が期待される。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

•学会口頭発表

国際学会

“Synthesis and Structure of Macromolecular [3]Rotaxane Using α -Cyclodextrin-Based Size-Complementary [3]Rotaxane”, Yosuke Akae, Hiromitsu Sogawa, Toshikazu Takata, Joint Conference of 8th Asian Cyclodextrin Conference and 32nd Cyclodextrin Symposium, Kumamoto

国内学会

“Synthesis and Structure of Macromolecular [3]Rotaxane Using α -Cyclodextrin-Based Size-Complementary [3]Rotaxane”、赤江要祐、曾川洋光、高田十志和、第64回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター

“Through Space Chirality Transfer of α -Cyclodextrin-based [3]Rotaxane and its Dynamic Property for Application”、赤江要祐、曾川洋光、高田十志和、日本化学会第96春季年会、京都

•学会ポスター発表

国際学会

“Through-space chiral transfer of α -cyclodextrin-based rotaxane derivatives”, Hiromitsu Sogawa, Yosuke Akae, Toshikazu Takata, Chirality2015, Boston

“Chiroptical Analysis of Cyclodextrin-Based Rotaxanes”, Yosuke Akae, Hiromitsu Sogawa, Toshikazu Takata, 15th International Conference on Chiroptical Spectroscopy, Hokkaido

“Synthesis and Structure of Macromolecular [3]Rotaxane Using α -Cyclodextrin-Based Size-Complementary [3]Rotaxane” Yosuke Akae, Hiromitsu Sogawa, Toshikazu Takata, Japan-Taiwan Bilateral Polymer Symposium 2015, Hokkaido

国内学会

“Through-Space Chiral Transfer of Cyclodextrin-Based Rotaxane”、赤江要祐、曾川洋光、高田十志和、モレキュラーキラリティー2015、早稲田

•論文発表

"Structural Analysis and Inclusion Mechanism of Native and Permethylated α -Cyclodextrin-Based Rotaxanes Containing Alkylene Axles", Yosuke Akae, Yasuhito Koyama, Hiromitsu Sogawa, Yoshihiro Hayashi, Susumu Kawauchi, Shigeki Kuwata, and Toshikazu Takata, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 5335–5341.

"Synthesis and Characterization of Supramolecular Cross-linkers Containing Cyclodextrin Dimer and Trimer", Keisuke Iijima, Daisuke Aoki, Hiromitsu Sogawa, Shigeo Asai, and Toshikazu Takata, *Polym. Chem.* in press.

<研究の目的、経過、結果、考察（5000 字程度、中間報告は 2000 字程度）>

新規医薬品・農薬、生体・医用材料の開発を行ううえで、純度の高い光学活性化合物は必要不可欠なものである。そのため、ラセミ化合物から片方の鏡像異性体を効率良く分離できるキラル固定素材剤の創成は、この分野を大きく進展させる非常に重要な課題の一つである。また、これまで世界を席卷してきた日本初のキラル固定層素材の特許が近年失効することが問題視されている。本研究では、この動的結合により連結された空間結合型キラル架橋体を合成し、これをキラル固定素材へと展開することを目的とする。そこで、空間結合型キラル架橋体の合成に先立ち、環状オリゴ糖の一種であるシクロデキストリン(CyD)含有ロタキサン¹の基礎キラル特性を検討した。申請者らの研究室で開発した urea-end cap 法により効率的に合成して得られた種々のロタキサン化合物について、円二色性(CD)スペクトル測定を行った(Figure 1, Table 1)。その結果、各ロタキサンについて軸末端置換基の吸収波長領域に誘起 CD が観測された。キラルソースである CyD とロタキサン **3-1** の構成成分である軸分子 **3-3** を 1:1 で混合した場合は、CD スペクトルにおいてピークは観測されなかったことから、空間的に束縛されたロタキサン分子においては、構成成分間で特異的なキラル情報の伝達が起きていることが示唆された。

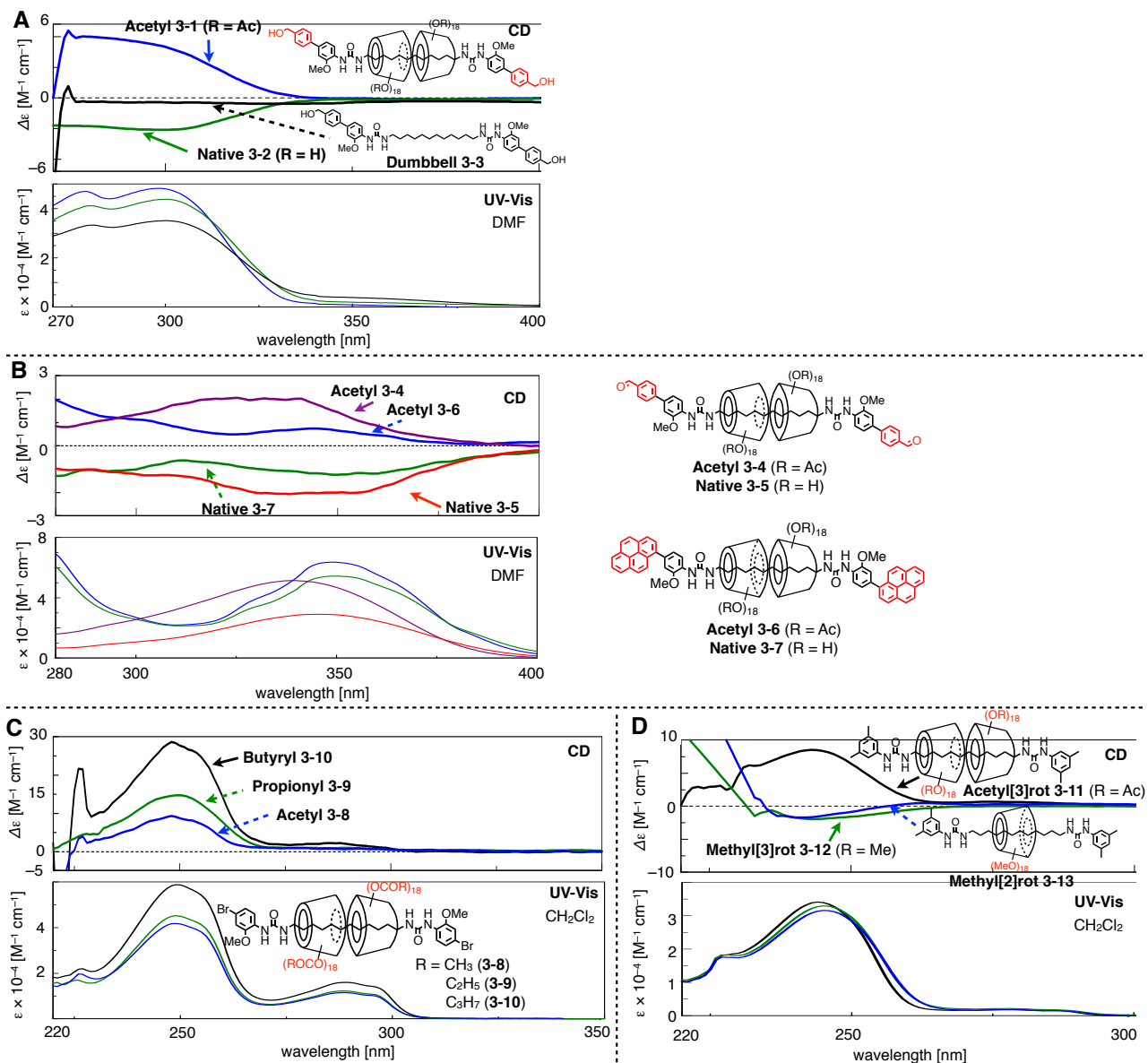


Figure 1. CD and UV-Vis spectra of (A) **3-1**, **3-2**, **3-3**, (B) **3-4**, **3-5**, **3-6**, **3-7** (DMF, 20 mM, 20 °C), (C) **3-8**, **3-9**, **3-10**, (D) **3-11**, **3-12**, and **3-13** (CH₂Cl₂, 20 mM, 20 °C)

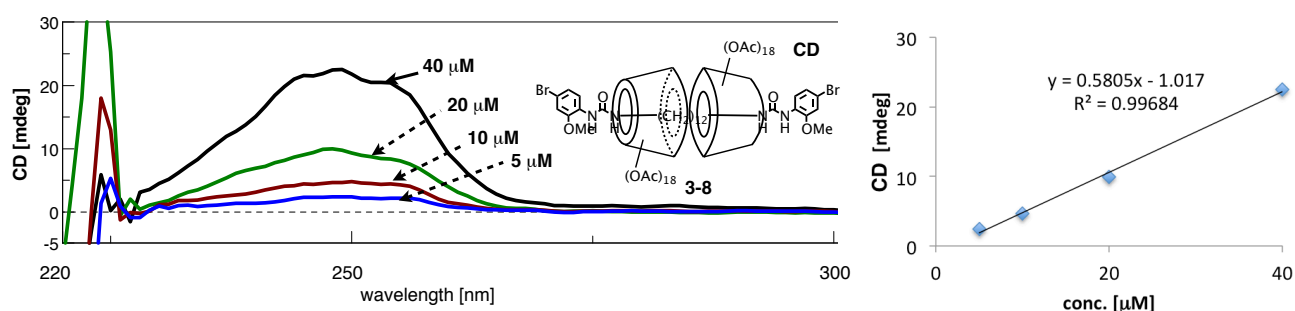
Table 1 には測定値と不斉情報の伝達を定量的に評価するために g 値を算出し、併せて記した。その結果、観測された誘起 CD の符号や強度は輪の構造に依存することが分かった。例えば、Native な CyD を有するロタキサンにおいてそのピークの符号は負となり、完全アシル化した CyD のロタキサンでは正となった。また、アシル化反応の際に導入する置換基がかさ高くなるに連れて(3-8, 3-9, 3-10)、 g 値が大きくなることが分かった。一方で、水素結合の影響を検討するために、2,2,2-トリフルオロエタノールを過剰量加えて測定を行ったが、いずれのロタキサンにおいても変化は観測されなかった。さらに、酢酸等を過剰量加えた場合も誘起 CD に変化はなかった。このことから、今回合成した CyD 含有ロタキサンのキラリティーの発現には、分子内水素結合の寄与は大きくないと結論づけた。さらに 3-8 において溶液の濃度を $5 \mu\text{M}$ から $40 \mu\text{M}$ まで変化させて測定を行ったところ、CD 及び UV-vis スペクトルの強度と濃度は比例して変化する傾向が観測された(Figure 2)。このことから、今回観測された不斉誘起は分子間の会合によるものではなく、単一分子のユニットで起きていることが明らかとなった。

Table 1. CD and UV-Vis data of each rotaxanes

Rotaxane	Wheel	λ_{max} [nm]	$\Delta\epsilon$ [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$]	$\epsilon \times 10^{-4}$ [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$]	$g_{\text{max}} \times 10^4$
3-1	Acetyl	278	5.01	4.70	1.07
3-2	Native	299	-2.59	4.37	-0.59
3-4	Acetyl	325	2.06	4.46	0.46
3-5	Native	338	-2.06	2.79	-0.74
3-6	Acetyl	343	0.748	5.99	0.12
3-7	Native	350	-1.23	5.44	-0.23
3-8	Acetyl	248	9.95	4.18	2.38
3-9	Propionyl	249	14.7	4.52	3.25
3-10	Butyryl	248	28.7	5.84	4.91
3-11	Acetyl	243	9.33	3.39	2.75
3-12	Methyl	244	-1.93	3.27	-0.59
3-13	Methyl	241	-1.7	2.91	-0.58

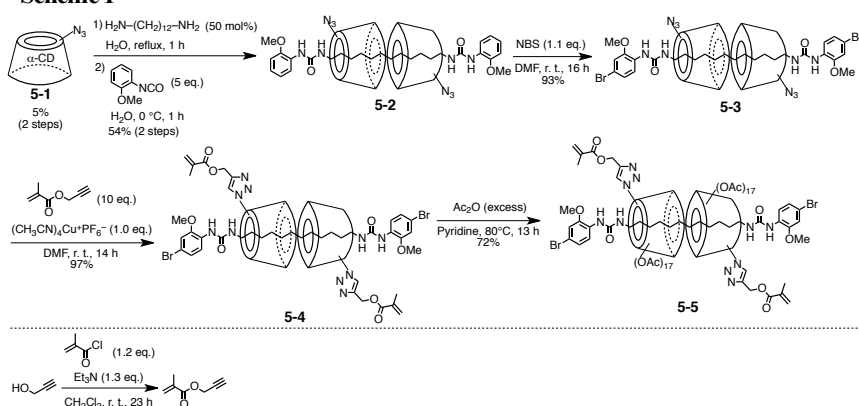
*Concentration: $20 \mu\text{M}$, Temperature: $20 \text{ }^\circ\text{C}$

Solvent: DMF (3-1, 3-2, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7)

 CH_2Cl_2 (3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13)Figure 2. (left) CD spectra of 3-8, (right) CD intensity of 248 nm vs concentration plot of 3-8 (CH_2Cl_2 , $20 \text{ }^\circ\text{C}$).

これらの結果を踏まえて、空間結合型キラル架橋体の合成を目指した。まずはキラルロタキサン架橋剤の合成を行った(Scheme 1)。既報に従って α -CyDの6位をモノトシル化、アジド化してモノアジド α -CyDを調製し、これを輪成分とした urea-end cap 法により、[3]ロタキサン 5-2 を得た。その後末端をブロモ化し、Huisgen 反応により輪成分に重合性を有するメタクリロイル基を導入して[3]ロタキサン 5-4 とし、さらにアセチル化することで[3]ロタキサン

Scheme 1



5-5 を得た。次いで、これを用いたキラル架橋体合成を行った。モノマーには MMA を用い、架橋剤として 5-5 を 0.50 mol% 加え、アゾイソブチロニトリル(AIBN)をラジカル開始剤として用いた熱開始重合を行った(Scheme 2)。反応は均一系で進行し、目的のキラル架橋体(RCP)が溶媒に膨潤した状態で得られた。対照実験として架橋剤を加えずに同じ条件で MMA の重合を行ったところ、架橋高分子は得られなかった。得られた架橋体は、クロロホルムおよびメタノールでよく洗浄した後、加熱乾燥した。まず、得られた RCP の各種溶媒に関する膨潤度測定を行った。膨潤度測定は、乾燥重量と溶媒に長時間浸した後に平衡膨潤に達した際の重量を膨潤重量として測り、その重量比より算出した(Figure 3)。その結果、PMMA が溶解

しないヘキサンやメタノールには全く膨潤せず、良溶媒であるハロゲン溶媒や THF によく膨潤することがわかった。しかしながら、PMMA だけでなく重量で約 16 wt% 架橋高分子中に含まれている架橋剤 5-5 の溶解性も、膨潤度に影響を及ぼしていると推測される。

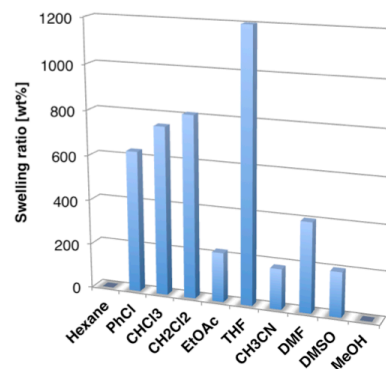
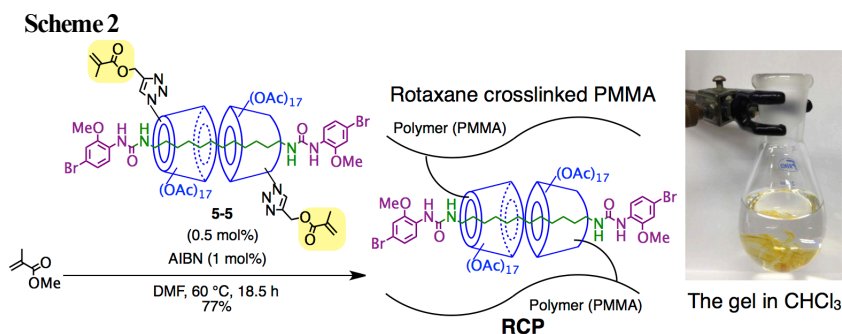
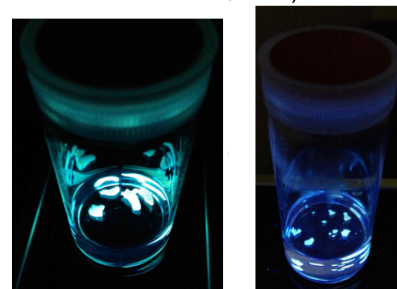
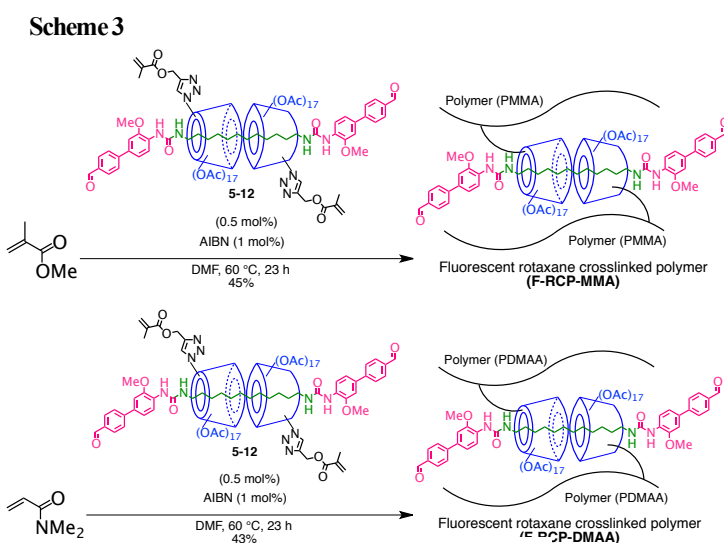


Figure 3. Swelling ratio of RCP

続いて、更なる機能性を有するキラルロタキサン架橋体を合成するために、蛍光性のユニットを有するキラルロタキサン架橋剤 5-12 を合成し、先ほどと同様に Scheme 3 に従って AIBN をラジカル開始剤、モノマーに MMA 及び *N,N*-ジメチルアクリルアミド(DMAA)を用いたフリーラジカル重合を行い、キラルロタキサン架橋体 **F-RCP-MMA** 及び **F-RCP-DMAA** を得た。得られたゲルはクロロホルムおよびメタノールでよく洗浄した。得られた **F-RCP-MMA** を DMF 及び PhCl に膨潤させて 365 nm の UV light を照射したところ、膨潤時に緑色の蛍光発光を示した (Figure 4)。キラルロタキサン架橋剤 5-12 が有する蛍光特性がゲル中でも観測されることが明らかとなった。このような機能性の付与はキラルロタキサン架橋体がゲスト分子を吸着、認識した際、その挙動を観測する probe として使用できると考えられ、非常に有用である。一方、**F-RCP-DMAA** の膨潤度測定を行った結果、幹ポリマーである PDMAA 成分の溶媒への溶解性を反映し、水、MeOH といった極性溶媒に対して良く膨潤した (Figure 5)。今回、キラルロタキサン架橋剤の合成に成功したことから、用いるビニルモノマーの性質により得られる架橋体の性質を変化させられることから、用途に応じた材料の創成が可能になると考えられる。



Gel in DMF F-RCP
Gel in PhCl

Figure 4. Photographs of F-RCP-MMA under the UV-lamp.

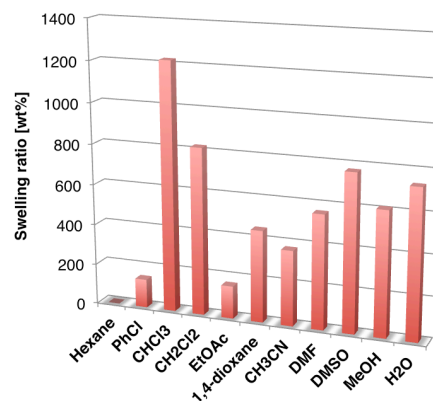


Figure 5. Swelling ratio of F-RCP-DMMA

ここまで CyD 含有キラルロタキサンを用いることで、空間結合で連結された構造を有するキラル架橋体を効率的に合成できることを明らかとした。また、CyD 含有キラルロタキサンは輪成分の不斉情報は、構成成分の軸成分の末端置換基に伝達していることも分かった。最後に、水溶性の高い **F-RCP-DMAA** を用いてラセミアミノ酸の光学分割を試みたところ、明確な不斉認識吸着挙動は観測されなかった。しかしながら、今回検討した種類はわずかであり、今後、ゲスト分子とより強く相互作用すると考えられる官能基を有するモノマーを用いてキラルロタキサン架橋体を合成するなど改善の余地は多く残っている。ロタキサン架橋体は非常に多くの特徴的な性質を示す。今後、さらなる改良を続けることで、キラル分割剤として応用可能な材料の創成が期待される。