

平成 31 年 4 月 8 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 29 年度

受付番号 836

氏 名 山科 雅裕

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地(派遣先国名)用務地: University of Cambridge (国名: 英国)

2. 研究課題名 (和文) ※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。

配位結合性ケージで架橋された外部刺激応答性ゲル材料の開発

3. 派遣期間: 平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 年 3 月 14 日

4. 受入機関名及び部局名

Nitschke Research Group, Department of Chemistry, University of Cambridge

5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入**

も可)

(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

研究目的

本研究では、**超分子ケージ錯体の動的自己集合を利用して、異種の空間を有する超分子ケージゲル材料の開発を目指す**。申請者の受入研究者である Nitschke らは、ビスアニリンとピリジンアルデヒドのイミン結合形成を伴う配位結合を利用して、ケージ状分子を構築する方法を開発した（図 1a 左）。そこで申請者は、配位結合から成る超分子ケージを親水性高分子で架橋すれば、不均一なゲル空間内に性質が全く異なるナノ錯体空間を形成できると考えた（図 1a 右）。このような超分子ゲルにおいて、ゲル空間と錯体空間はゲスト分子の親和性に大きな差があることから、ドラッグデリバリーシステムに求められるゲスト分子の段階的な内包と放出が期待できる（図 1b）。また、空間の性質が異なる錯体空間を複数組み合わせることで、より多段階な放出機能を付与することも可能である。そこで本研究では、多段階な放出機能を有する超分子ゲルを志向して**錯体空間の”性質”に着目し、既存のホスト化合物とは一線を画する新たな性質を有する空間構築をターゲットとした**。

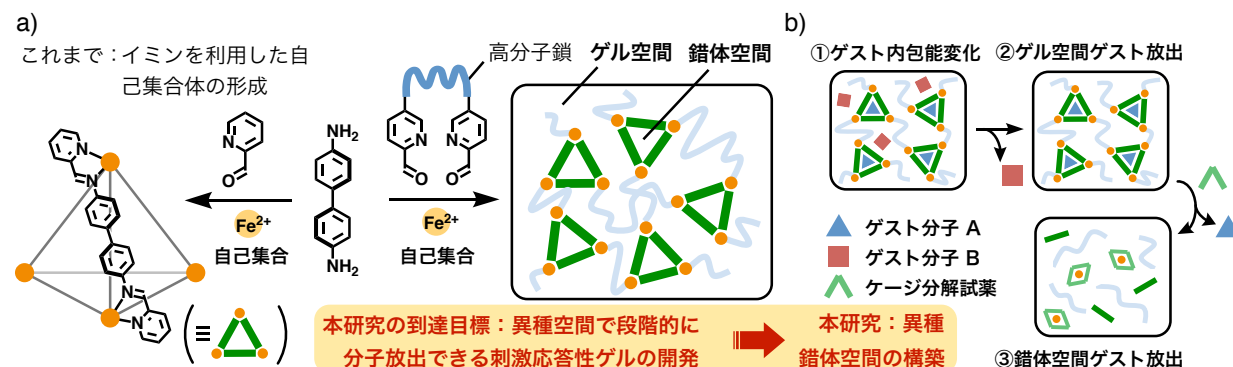


図 1. (a) Nitschke らの動的自己集合を利用したケージ化合物の合成（左）とケージ間を高分子鎖で架橋したゲル材料の構築（右）。(b) 本研究で目指すゲル材料が有する、ゲスト分子の段階的放出の模式図。

1990 年代に配位結合を駆動とした超分子構造体が初めて報告され、今日に至るまで種々の配位子と金属イオンの組み合わせから、様々な構造体が合成されてきた。これらの構造体の特徴を俯瞰すると、ほぼ全ての構造体の内部空間は芳香族化合物で囲まれているため、『芳香族空間』と定義することができる（図 2 左）。これに対し、反芳香族化合物を基盤にした超分子構造体、即ち『反芳香族空間』はこれまでに前例がなく、その空間機能に関する知見は全く報告されていなかった。この理由として、反芳香族化合物が極めて不安定であることが挙げられる。Hückel 則に従い π 共役系電子数が $4n+2$ 個の化合物は芳香族性を示すため安定に存在する。一方で Hückel 則に反する $4n$ 個の化合物は反芳香族化合物と呼ばれ、極低温下でも瞬時に分解する非常に不安定な化学種である。このため、反芳香族化合物を基盤とした有機化合物（配位子）の合成および有機材料への応用は困難を極めていた。このような状況の中、2012 年に名古屋大学の忍久保らは、ノルコロール 1 と呼ばれる室温でも安定に存在できる反芳香族化合物を報告した (ACIE, 2012, 51, 8542)。そこで本研究では、反芳香族性のノルコロール 1 に着目し、その官能基化に次ぐ自己集合から反芳香族空間の構築し、その特異な機能を明らかにすることを目的とした（図 2 右）。

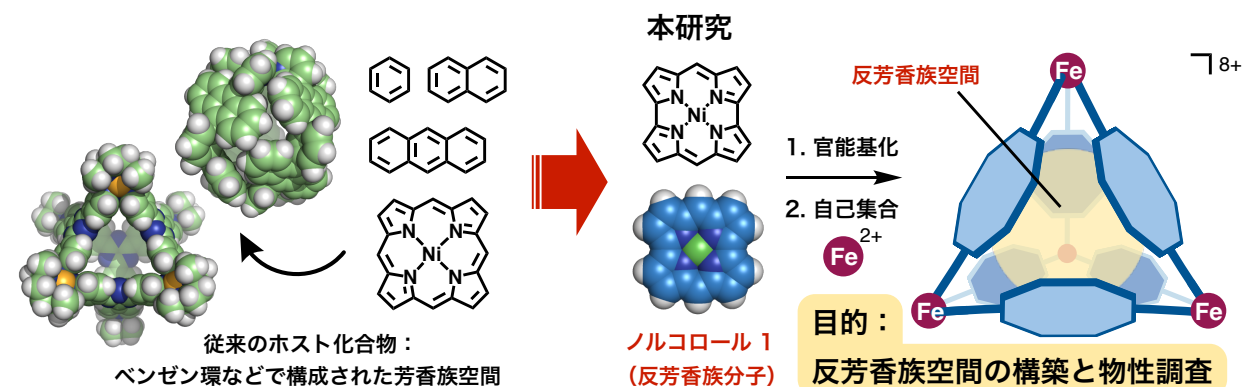


図 2. 従来までの芳香族空間を有するホスト化合物（左）と、本研究で着目したノルコロール 1 の構造式と反芳香族空間を有するホスト化合物の模式図（右）。

研究内容

◇ 配位子の合成

Nitschke らのケージ構築の手法 (*Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2423.) に従い、対角上に二つのアニリンを有するノルコロール配位子 **2** の合成を行った (図 3)。**2** は忍久保ら (*JOC*, **2017**, *82*, 10425) と Chmielewski ら (*ACIE*, **2017**, *56*, 10810) の報告を基に、① **1** のブロモ化、② 鈴木-宮浦カップリングによるニトロフェニル基の導入、③ ニトロ基の還元で合成した。

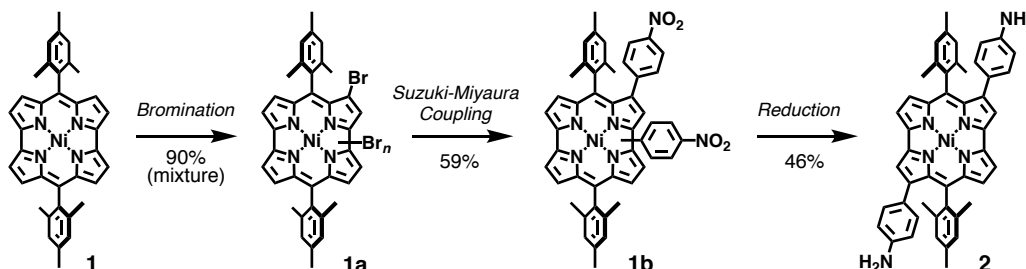


図 3. ノルコロール **1** を原料にした *trans*-ビス (4-アミノフェニル) ノルコロール **2** の合成経路。

◇ 反芳香族空間の構築

合成した配位子 **2** を用いて反芳香族空間を有するケージ **3** の合成を行った (図 4)。**2** (6 当量)、2-ピリジンカルボキシアルデヒド (12 当量)、 $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_2$ (4 当量) をアセトニトリル中に混合し、室温で一晩加熱撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、10 倍量のジエチルエーテルに加えた。析出した沈殿を遠心分離器で回収し、固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することで、赤紫色固体のケージ **1** を 94% の収率で得た。

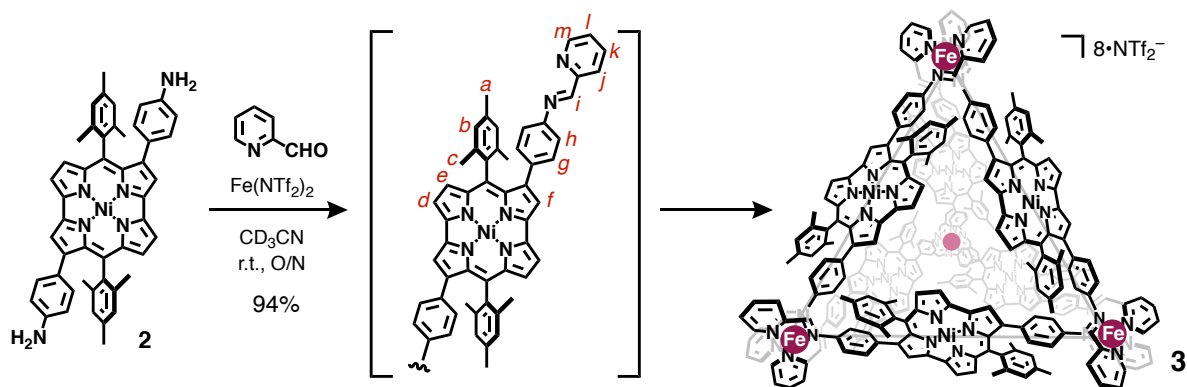


図 4. Nitschke らの手法を利用した、反芳香族空間を有するケージ **3** の合成経路。

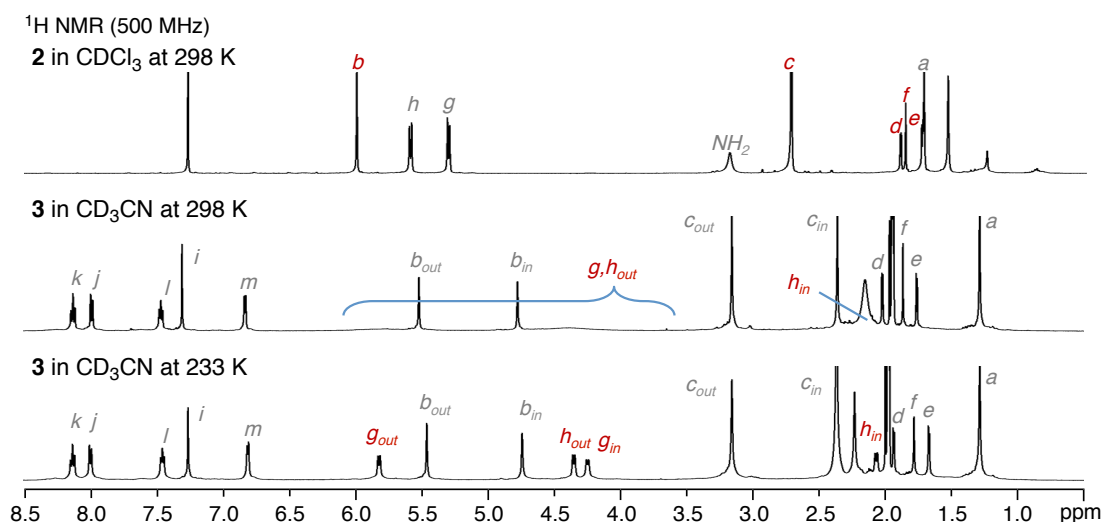


図 5. ケージ化前後の ^1H NMR スペクトルの比較。上段：配位子 **2**、中段：ケージ **3** (室温)、下段：ケージ **3** (233 K)。

^1H NMR より、ノルコロールのシグナル $H_{\text{d-f}}$ は 2 ppm 付近に観測されたことから、内部は『反芳香族空間』であることを確認した (図 5、中段)。また、自由回転が出来ないメシチル基の $H_{\text{b,c}}$ は、ケージの内・外側で異なるケミカルシフトが確認された。フェニル基プロトン $H_{\text{g,h}}$ は室温下では大きくブロード化しているが、 -40°C 下ではシャープに観測され、特に H_{hin} は隣接のノルコロールからの遮蔽を受けて 2 ppm と高磁場に観測された (図 5、下段)。また ESI-TOF MS より、目的錯体の 8~5 価に対応する分子イオンピークをそれぞれ確認した。

最終的な構造は単結晶 X 線結晶構造解析により明らかにした。ケージの単結晶は蒸気拡散法 (溶媒：アセトニトリル、ジエチルエーテル) により作成した。結晶構造よりノルコロール平面は 165° と大きく湾曲しており、メシチル基は隣接するノルコロールの縁に噛み合うように位置していることが明らかとなった (図 6a,b)。計算構造からは大きな空孔を有するケージが予想されていたが、ノルコロール配位子の湾曲により小さな空孔 (直径約 0.6 nm) を形成していた。また、内部空間サイズを見積もったところ、Fe-Fe 距離は 2.2 nm、向かい合うノルコロールパネルの Ni-Ni 距離は 1.5 nm であり、内部空間体積は $1150 \text{ \AA}^3$ であった。さらに、内部空間の二次元 NICS 計算を行った結果、空間の反芳香族性は反芳香族パネルに囲まれることで最大で 6 倍も増大し、その増大強度はケージを構成する配位子数に合致することが判明した (図 6b,c)。

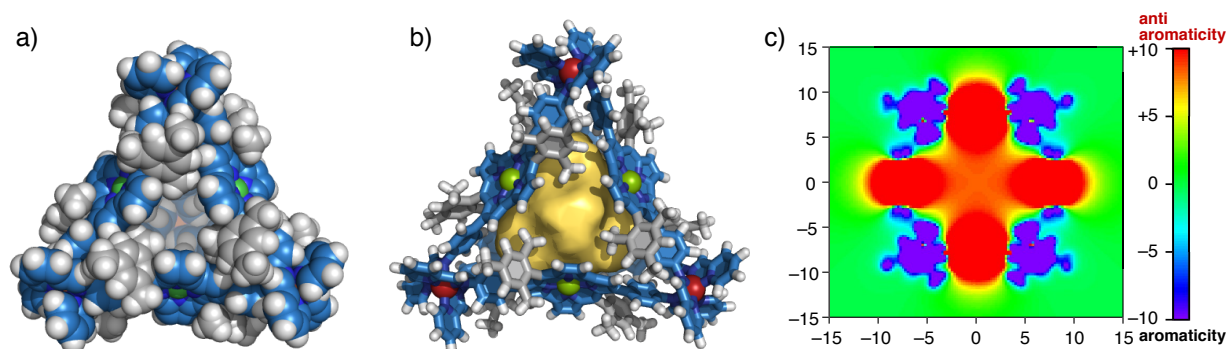


図 6. 反芳香族空間を有するケージ 3 の X 線結晶構造解析結果. (a) 空間充填モデルと (b) stick モデル (黄色：内部空間)。 (c) 二次元 NICS 計算結果 (赤色：反芳香族性、青色：芳香族性)。

◇ 分子内包能調査

続いて、ケージ錯体の分子内包能を調査した。ケージ 3 と小過剰量のコロネンをアセトニトリル中に混合し、室温で 1 時間加熱攪拌した (図 7)。

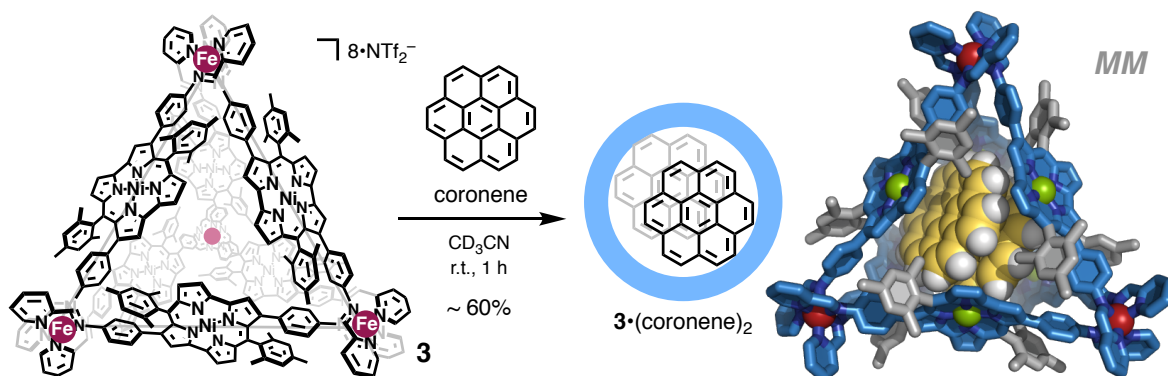


図 7. 反芳香族空間を有するケージ 3 へのコロネンの内包。

ESI-MS 測定より二分子のコロネンが内包されたケージの分子イオンピークが明瞭に観測された。一方で ^1H NMR 測定において、驚くべきことに、内包されたコロネンのシグナルは 17 ppm に観測された (図 8)。従来の芳香族空間を有するケージでは、芳香族パネルからの遮蔽効果により、内包されたゲスト分子は高磁場にシフトする。例えば、当グループで報告したポルフィリンキューブ (芳香族空間; *ACIE*, **2011**, 50, 3479) において、内包されたコロネンは -1 ppm ($\Delta\delta = -9 \text{ ppm}$) に高磁場シフトして現れる。しかしながら反芳香族空間では、ノルコロールの反遮蔽効果の影響からゲスト分子のシグナ

ルは+8 ppm も低磁場にシフトした。この内包されたゲストが低磁場シフトする現象は反芳香族空間の最大の特徴であり、従来の芳香族空間とは真逆の挙動である。この他、コランニュレンなどの種々の多環芳香族分子も内包されると、その NMR シグナルは同様に低磁場シフトし、そのシフト幅は最大で+14 ppm にも達することが判明した。このような分子間における反遮蔽効果は、これまで配位結合で連結した分子間でのみ確認されており (JACS, **2006**, 128, 4119, *Nature*, **2017**, 541, 200)、非共有結合下での実証は本研究が初である。

^1H NMR (500 MHz, r.t., CD_3CN)

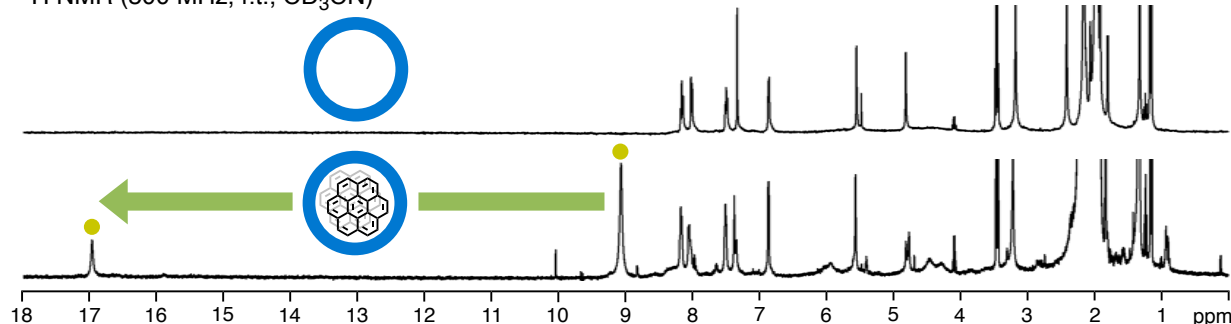


図 8. コロネン内包前後の ^1H NMR スペクトルの比較。上段：ケージ 1、下段：コロネン内包体（右黄色丸印：フリーのゲスト分子のシグナル）。

以上のように、本研究では反芳香族分子を基盤とした超分子構造体を世界で初めて合成し、その反芳香族空間へのゲスト内包能とゲスト分子の特異挙動を明らかにした（論文投稿中）。今後は、空間性質におけるゲスト分子の親和性を調査に加え、その結果を基に、芳香族空間と反芳香族空間を含有する新奇ゲル材料へ展開する予定である。