

# シロキサン結合の準安定配座固定による 柔軟なマクロサイクル化合物の効率的合成

## Efficient Synthesis of Conformationally Flexible Macrocycles by Utilizing a Hemilabile Conformational Lock of Siloxane Bonds

応用化学専攻 前田 晃佑

MAEDA Kosuke

### 1. 緒言

超分子化学や材料化学などにおいて、マクロサイクル分子の重要性は論を俟たず、これまでに多様なマクロサイクル分子が合成されてきた。しかし、汎用されるマクロサイクル分子は極めて限定的である。これは多くのマクロサイクル分子の合成が多段階または低収率と言った合成化学的欠点を持つためである。

本研究では、既存の手法では合成が困難な配座多様性を持つマクロサイクル分子の効率的合成を目的として、hemilabile conformational lock による新たな分子設計を着想した。具体的には、柔軟性を担うシロキサン部位と剛直な芳香族部位から成るマクロサイクル分子において、シロキサン部位と芳香族部位の間の弱い相互作用により 2 つの芳香族ユニットが直交配座に弱く固定されて、選択的なマクロサイクル合成を可能にする。同時に、この配座の hemilabile な性質がマクロサイクルの適度な柔軟性に繋がると期待した(Figure 1)。

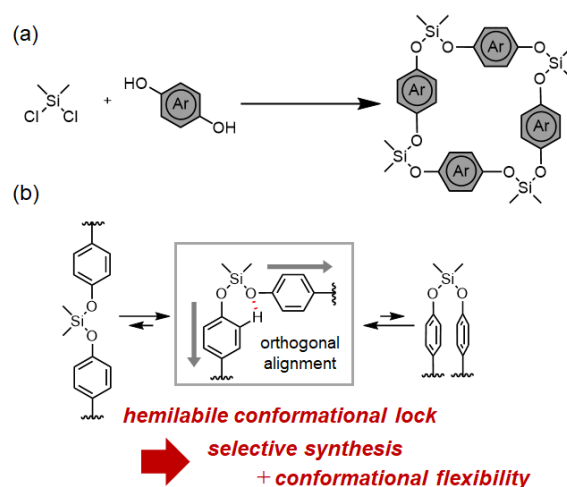


Figure 1. (a) Synthetic strategy and (b) molecular design.

### 2. 結果及び考察

まず、本分子設計の妥当性を検証するためにモデル分子  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OPh})_2$  の柔軟性を DFT 計算を用いて評価した。シロキサン部位の 2 つの二面角を変数として各配座異性体のエネルギーを求めたところ、計算された計 324 種類の異性体のうち、17 種類の異性体が 0-1 kcal/mol の間であり、78 種類の異性体が 1-2 kcal/mol の間に存在することが示唆された(Figure 2)。

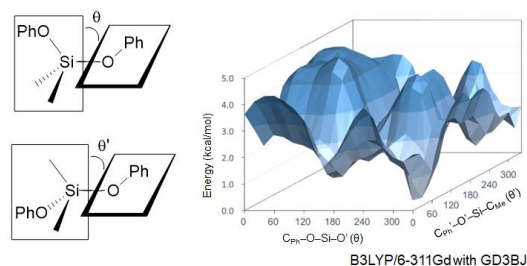


Figure 2. An energy landscape of  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OPh})_2$ .

また、ゴーシェ形配座となる  $\theta = 60^\circ$  のときにおいて、最安定な異性体は 2 つのフェニル基がシロキサン部位を介しておおよそ直交している配座であった。このときフェニル基上の水素と酸素との間の  $\text{H}\cdots\text{O}$  相互作用やケイ素上メチル基と芳香環との間に分散相互作用が

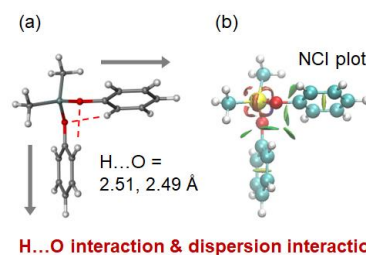
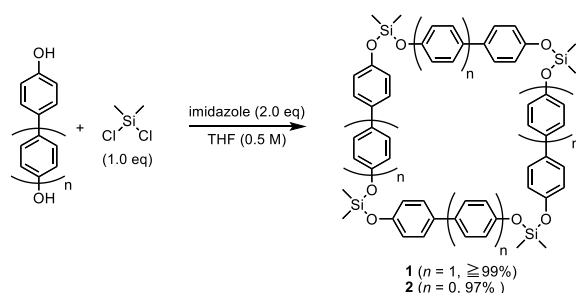


Figure 3. (a) The most stable isomer and (b) NCI plot indicating dispersion interaction.

確認された(**Figure 3**)。これらの結果は、当初の想定通りシリルエーテル部位に連結した2つのフェニル基が直行配座に弱く固定されていることを示唆している。

理論計算の結果をもとに、リンカー部分としてビフェニルユニットを持つマクロサイクルの合成を検討した。THF中、イミダゾール存在下で4,4'-ビフェノールとジクロロジメチルシランを作用させたところ、目的の環状化合物をほぼ定量的に得た(**Scheme 1**)。さらに、本反応は極めて高濃度条件でもほぼ定量的かつ選択的に進行し、3.0 Mの条件下でも96%収率で目的物が得られた。環化効率の指標となる  $Emac = \log_{10}[\text{yield}(\%)]^3 \cdot \text{conc. (mM)}$  から、本環化反応の効率は9.42となった<sup>1</sup>。この値は過去に報告されている様々な環化反応よりも高く、世界最高レベルの効率を達成したと言える。リンカー部分としてベンゼンユニットを持つマクロサイクル分子**2**においても、ほぼ定量的な環状四量体の合成に成功した。

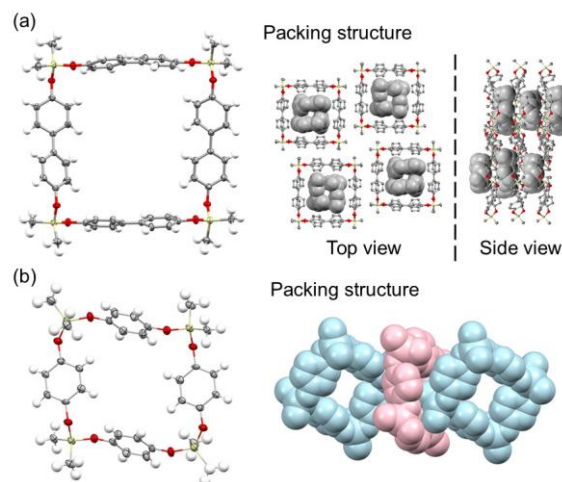


**Scheme 1.** Synthesis of macrocycle compounds.

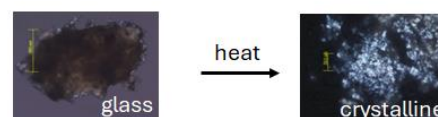
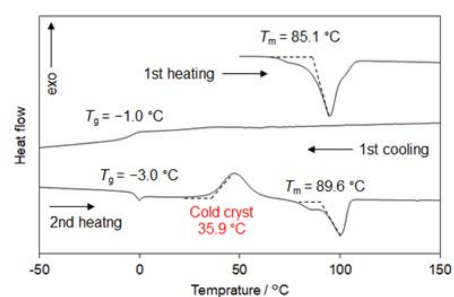
なお、種々の検討から、本マクロサイクル合成反応では、溶媒や塩基はテンプレートとして働いておらず、また反応は非可逆的に進行することから速度論的支配であると見られる。

単結晶 X線構造解析から、いずれの化合物も理論計算から示唆された通り四角形構造を取っていることが分かった (**Figure 4**)。分子**1**では、結晶化に用いたエーテル分子が空孔内に内包されており、分子**2**では隣接するマクロサイクル分子のケイ素上メチル基が空孔を埋めていた。

続いて、マクロサイクル分子の熱物性を測定したところ、分子**2**において35.9 °Cに冷結晶化が観測された(**Figure 5**)。これは柔軟なマクロサイクル構造に由来していると考えている。つまり、ガラス状態の形成は多様な配座に由来しており、この多様な配座が熱により単一配座に収束することで結晶化したと考えられる。



**Figure 4.** Crystal structures of macrocycle **1** (a) and **2** (b).



**Figure 5.** Thermal analysis of compound **2**.

### 3. 結論

シリルエーテル部位の hemilabile conformational lock により、定量的、迅速、高濃度でも反応可能という従来にはないマクロサイクル化反応を開発した。得られたマクロサイクル分子は配座多様性に由来して冷結晶化という特異な熱物性を示すことを明らかにした。今後、本マクロサイクル化反応の汎用性を実証できれば、多様なマクロサイクル分子を破格の効率で生み出すことに繋がると考えている。

### 引用文献

- (1) Garnes-Portolés, F.; Leyva-Pérez, A. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 9415-9426.

### 対外発表

- 日本化学会第103春季年会 **2023**, K605-3pm-05.  
第33回基礎有機化学討論会 **2023**, 2P113.