

# 可溶性と包接力を兼ね備えた2次元多孔質材料の創成

## Synthetic development of two-dimensional porous materials with solubility and uptaking ability

研究代表者 物質・材料研究機構 主任研究員 林 宏暢\*

Hironobu Hayashi

Two-dimensional porous nanosheets have much attentions because the porous size and shape can be controlled just by changing the molecular design of building blocks. However, these organic porous nanosheets are often undissolved in organic solvent due to the strong  $\pi$ - $\pi$  interaction between nanosheets. In this study, we aimed to develop the synthetic strategy of soluble porous nanosheets. Belt-shaped macrocycles are designed as building blocks for the soluble porous nanosheets. Firstly, as a preliminary experiment, we successfully synthesized the macrocycle without substituents for ensuring the solubility of porous nanosheets. Here, the isomer separation of the key intermediate for the macrocycle synthesis gave a great effect on improving the reaction yield of the macrocycle. Additionally, the macrocycle was found to be thermally converted to an azacyclacene by retro-Diels-Alder reaction. On the other hand, the synthetic difficulty of key intermediates prevented us from synthesizing the macrocycles with solubilizing groups, suggesting the requirement of further optimization of the synthetic conditions.

### 要旨

本研究では、溶液プロセスで取扱い可能な可溶性と、単層状態でも効率よくゲストを取り込む強い包接力を兼ね備えた、溶ける2次元多孔質材料（ポーラスナノシート）開発を大きな目標とした。そのナノシートの構成ユニットとなるベルト型環状分子を設計し、合成法を検討した。まず、予備実験として、溶解性を確保する置換基を持たない環状分子合成において、環化反応に寄与しない異性体を分離し、収率向上を達成した。また、その環状分子を加熱したところ、未踏のナノ材料である含窒素シクラセンへの変換が示唆された。この合成知見を元に、溶けるナノシートの構成ユニットとなる、溶解性を確保する置換基を導入した環状分子の合成を検討した。

### 1. まえがき

多孔質材料は、微細な大きさの穴（空孔）を有する材料である。多様な形状を持つ空孔や高い比表面積のため物質を吸着・貯蔵する能力があり、ガス吸着・水質浄化・脱臭・乾燥用途として日常的に使用されている。中でも、ゼオライトやメソポーラスシリカなどは、無機系多孔質材料の代表と言える。一方、近年では、有機分子から構成される多孔質材料の研究も盛んになっている。1999年に Yaghi らは、金属-有機構造体（Metal Organic Framework: MOF）を報告した

[1].その後、2005年に Yaghi および Côté らは、共有結合性有機構造体（Covalent Organic Framework: COF）を報告し [2], 有機系多孔質材料はさらに注目を浴びるようになった。これらの有機系多孔質材料の合成には、可逆的な結合形成である、ボロン酸エステル結合・イミン結合・金属配位結合などが用いられている。そのため、系中で原料となる分子が可逆的に結合形成を繰り返しながら、大きなサイズを持つ多孔質材料が構築される（図1）。

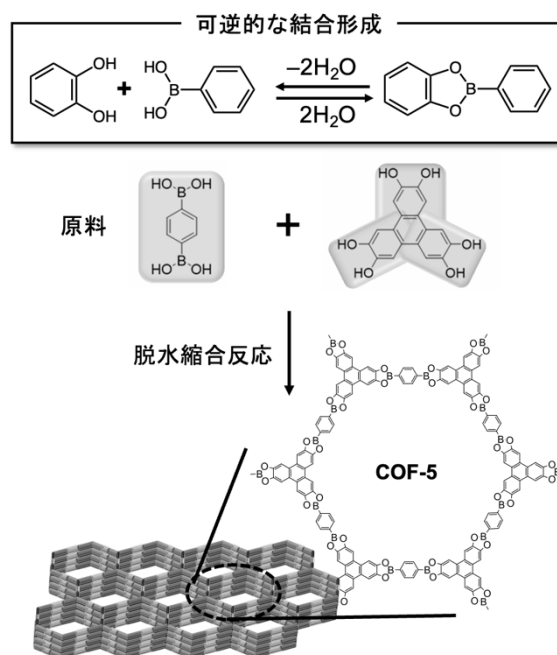


図1 COFの合成

\* 奈良先端科学技術大学院大学 機能有機化学研究室 助教

特筆すべきは、有機分子を原料とすることにより、多孔質構造の制御自由度が格段に向上する点である。すなわち、原料（有機分子）の自在な設計により、様々な空孔サイズや形状・周期構造を持たせることが可能である。このような特徴から、有機系多孔質材料は、触媒・センシング・ガス吸着/貯蔵・ドラッグデリバリー・ナノメディシン・エネルギー貯蔵などといった、幅広い分野への応用が期待されている。加えて、有機系多孔質材料が周期的に持つ微細な空孔内には、種々の材料を精密に一度に配列・集積させることも可能である。取り込まれた材料は、精密に配列することによりポテンシャルを最大限に発現し、その機能増幅にもつながる。すなわち、有機多孔質材料は、種々の材料を精密配列させる革新的なテンプレートになり得る。このような有機多孔質材料を溶液塗布により薄膜化することができれば、有機多孔質材料をテンプレートに用いた有機デバイス応用にも発展すると考えられる。その一方で、有機多孔質材料の多くは溶媒に溶けない。イオンの反発を利用した有機多孔質ナノシートの分散報告例もあるが<sup>[3]</sup>、例は限られている。また、COF に嵩高い置換基を導入して分散性を高める研究では<sup>[4]</sup>、置換基導入の過程で有機多孔質材料の分解の問題が生じる。

このような背景のもと本研究では、溶液プロセスで取扱い可能な「可溶性」と、単層状態でも効率よくゲストを取り込む強い「包接力」を兼ね備えた「溶ける2次元多孔質材料：ポーラスナノシート」をボトムアップ的に合成する手法の開拓を大きな目的として研究を推進した（図2）。

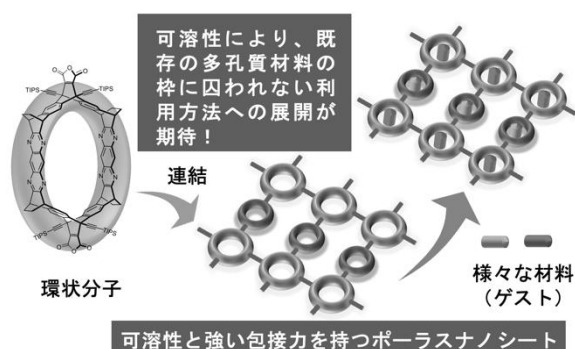


図2 本研究の元となる構想

本研究で合成を目指すポーラスナノシートとは、有機環状分子がシート状に配列・連結した2次元有

機多孔質材料である。相互作用を介して周期ポーラスにゲストを取り込み、分子レベルで制御された空孔のサイズ・形状・連結様式により、ゲストの種類・数・形状などが選択される。このようなポーラスナノシートの開発は、種々の材料を分子レベルで一度に精密配列・集積できる技術確立につながるだけでなく、既存の多孔質材料にはなかった溶解性を付与することで、従来の多孔質材料の枠に囚われない利用方法への展開が期待される。本研究ではまず、そのようなポーラスナノシートの構成ユニットとなる環状分子を設計し、その合成法確立を目指した。

## 2. 環状分子の合成

### 2.1 分子設計

MOF・COFなどの2次元多孔質材料は、強い $\pi$ - $\pi$ 相互作用により層状構造を取るため、溶媒に不溶である（図3）。これは、構成ユニット同士を連結する結合の回転や、2次元多孔質材料形成時に働く結晶充填力により、構成ユニットが平面構造を取るためである。

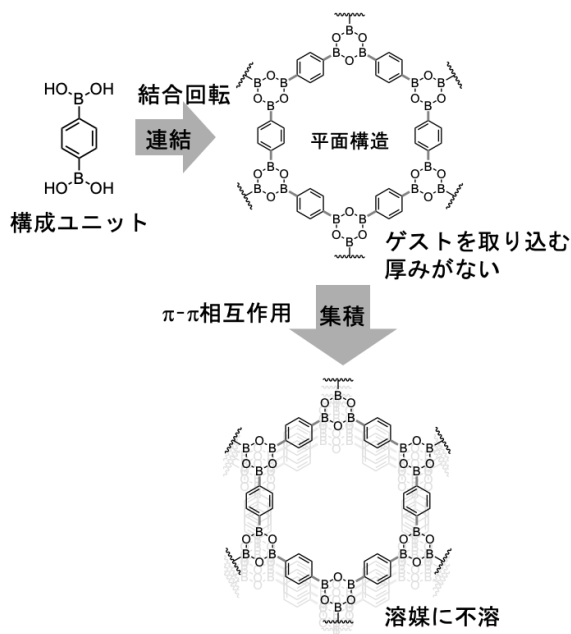


図3 平面構造を持つ有機多孔質材料の層状構造構築

本研究では、この問題を根本的に解決する手法として、「環状分子を構成ユニットにしたポーラスナノシート合成」を考案した。本研究で用いる環状分子は、可溶性を与える置換基と直交位置にナノシート形成点を有する。これにより、ナノシート層間の $\pi$ - $\pi$ 相互

作用が原理的に不可能である。また、芳香族の壁に囲まれた環状分子内部空間はゲストとの強い相互作用を示す。これにより、溶媒に可溶かつ単層でもゲストを取り込める厚みを有するポーラスナノシートが形成されると考えた (図4)。

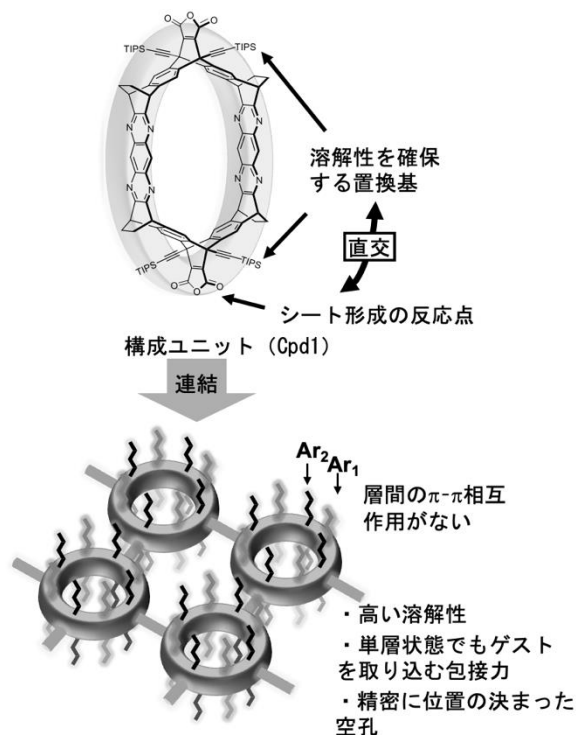


図4 ポーラスナノシートの構成ユニット

具体的な構成ユニット (Cpd1) の構造を図4に示す。先述した合成戦略の通り Cpd1は、溶解性を確保する置換基とポーラスナノシート形成に必要な反応点を直交位置に持つ。ここで、溶解性を与える置換基としては、有機半導体材料分野で可溶性を付与する際によく用いられる、トリイソプロピルシリルエチニル基を選択した。シリル基上のアルキル鎖長の変更により、溶解性のコントロールも可能である。また、Cpd1は1 nm程度の縦長の空孔を有しており、空孔サイズに応じた材料の取り込みが期待できる。

## 2.2 構成ユニットの合成

Cpd1の骨格は、各構成要素が2本の結合で連結されたベルト型環状構造を持っている。このようなベルト型環状分子は、合成難易度の高い化合物群であることが知られている<sup>[5]</sup>。そこで、これまでの知見<sup>[6]</sup>から合成可能な、溶解性を与える置換基が導入されていないベルト型環状分子 (Cpd2) の合成条件を最適

化することで (図5), Cpd1の合成に向けた予備実験とした。

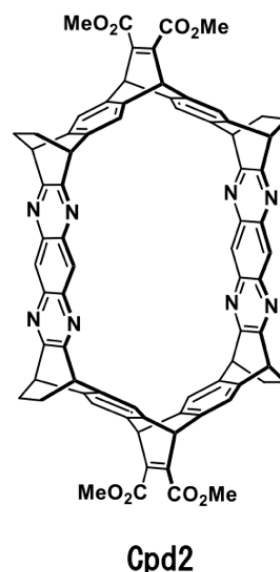


図5 Cpd2の構造

Cpd2に必要な中間体は図6のスキームに従い合成した。この合成スキームは予備実験により確立していたが、全体的な収率向上を目指しながら再度検討を行った。既報<sup>[6]</sup>に従い、市販の1,3-シクロヘキサジエン (1)を出発原料とし、化合物8を7ステップを経て合成に成功した。ここで化合物8は、異なるオレフィン位置を有する異性体の混合物として得られている。化合物8に対し、Diels-Alder反応でアセチレンジカルボン酸ジメチル (DMAD)を導入した後、オスミウム酸化を経て化合物10を合成した。

ここで、化合物10には大きく分けて、OH基の向きの異なる3種類の構造異性体が含まれている。一方、この先の合成ステップにおいて、ベルト型環状分子 (Cpd2)合成に寄与する異性体は1つ (*syn-syn-endo*体)のみである。種々条件検討の結果、シリカカラムクロマトグラフィーで、それぞれの異性体を分離する条件を見出した。異性体の分離は、単結晶X線構造解析により確認されている (図7)。さらに、この分離手法は、大スケールでの反応にも適用可能であることを確認した。これは、ポーラスナノシート合成を行う上で、原料供給の面から大きな助けとなる。最後に、異性体を分離した化合物10に対し、スワーン酸化を行うことで、ベルト型環状分子合成の鍵となる化合物11を合成した。

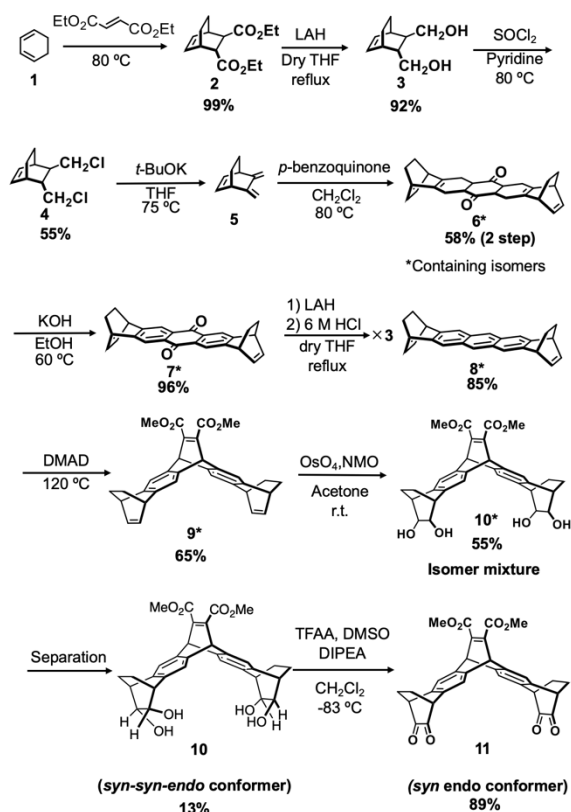


図6 鍵化合物11の合成

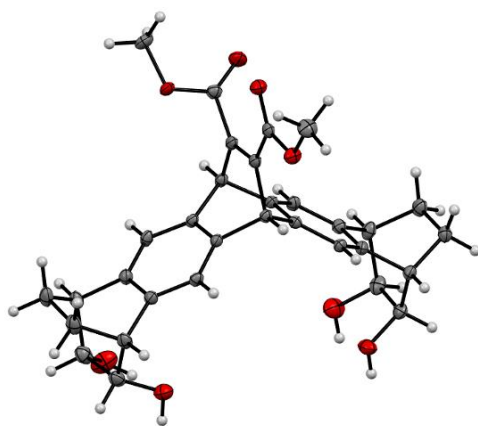


図7 分離に成功した化合物10の単結晶X線構造解析

化合物11と1,2,4,5-テトラアミノベンゼン4塩酸塩との脱水縮合反応により、ベルト型環状分子Cpd2の合成を検討した(図8)。種々条件検討の結果、1,2,4,5-テトラアミノベンゼン4塩酸塩は、1.5当量の場合が最適であることが分かった。また、化合物11と1,2,4,5-テトラアミノベンゼン4塩酸塩の反応濃度は小さい方が、Cpd2を良い収率を与えることを見出した。最適条件を用いることで、合成収率20%でCpd2の合成を達成した。ここで、化合物10の異

性体を分離せず、スワーン酸化した化合物を環状分子合成に用いた場合の収率は1%程度である。これらの結果から、異性体分離が収率向上に大きく貢献することが実験的に明らかになった。

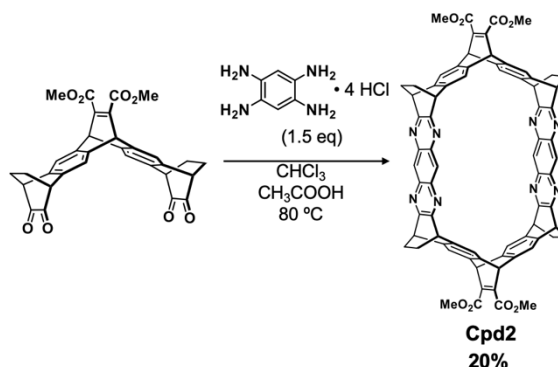


図8 脱水縮合反応によるCpd2の合成

Cpd2の<sup>1</sup>H NMR測定を行ったところ、高い対称性に起因したシンプルなスペクトルが観測された。さらに、Cpd2の単結晶X線構造解析にも成功している(図9)。ベルト型の環状構造の内部には、ゲストとして、単結晶溶媒に用いたヘキサンが取り込まれていることが明らかになった。さらに、隣り合う環状分子の内部でヘキサンを共有するようにしてパッキングしていることがわかった。

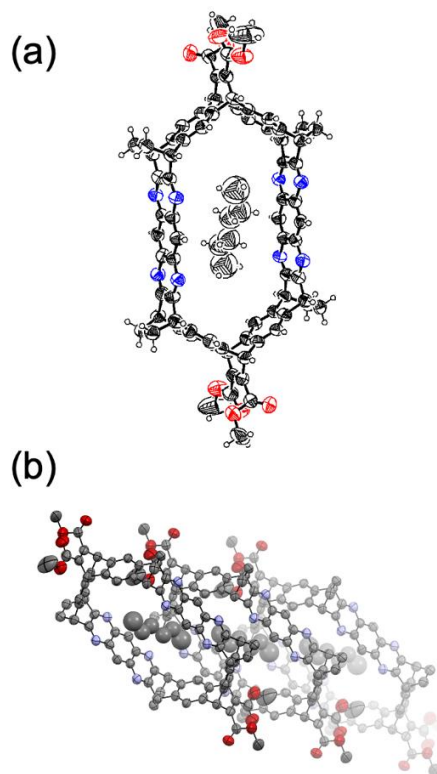


図9 (a) Cpd2の単結晶X線構造解析, (b) パッキング構造

Cpd 2の熱安定性を調べるために、窒素雰囲気下で熱重量分析を行った。興味深いことに Cpd 2は、加熱による逆Diels-Alder 反応進行により、エチレン分子2つ、アセチレンジカルボン酸ジメチル2つを脱離し、未踏の環状分子である含窒素シクラセンを与える可能性があることが分かった(図10)。熱重量分析の結果から、300°C 付近から逆 Diels-Alder 反応が始まり、400°C 付近で37%の重量減少が確認された。含窒素シクラセンへの変換に相当する理論重量減量率は33%である。これらの結果は、加熱による窒素シクラセンへの変換を強く示唆するものである。

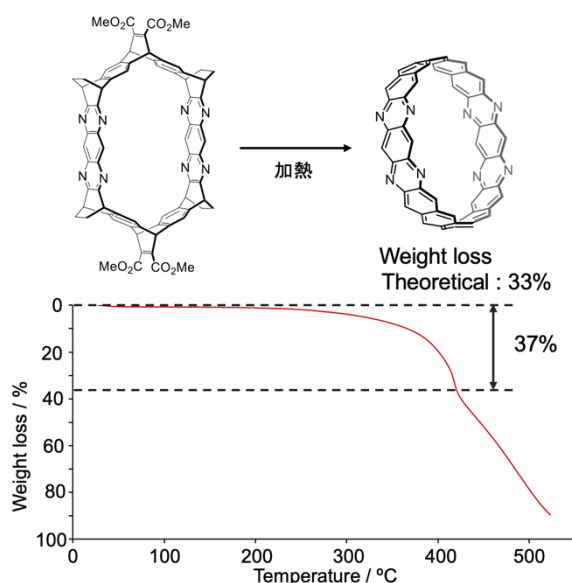
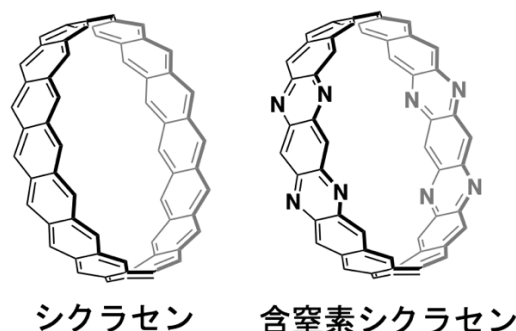


図10 Cpd 2の熱重量分析の結果

ここで、シクラセンはベンゼン環を環状に連結した構造を有し、ジグザグエッジを有する曲面 $\pi$ 共役系である(図11)。直線状の高次アセンにおいて近年ようやく解明されたジグザグエッジに起因するピラジカル性の発現<sup>[6]</sup>が、曲面単純 $\pi$ 共役系においてどの様に生じるかは、化学的特徴を制御した曲率を有する有機半導体材料やナノカーボンの設計時に、当然考慮されるべき事項である。しかしシクラセンは、1954年の構造提唱以降、合成・単離は未達成で、その基本的性質は理論計算による予測のみである。これまで合成を阻んできた原因は、1) プレーンな構造に由来する難溶性、2) 剛直なベンゼン環を曲げながら環状に連結することによる強い歪みエネルギー、3) ジグザグエッジ(ラジカル性)に起因する不安定性、である。特に不安定性は、合成・物性評価を行う上で決定的

な問題点である。このようなシクラセンは、ノーベル賞受賞者の Stoddart, J. F. 教授らを含めた数々の著名な研究者の挑戦を退けており、構造有機化学分野における最難関合成目標の1つである。したがって、本研究で副産物的に得られた含窒素シクラセンへの変換の可能性は、前人未到の環状分子合成に大きな希望を与えるものと考ええる。一方、熱重量分析の結果から、変換反応が完了したと思われる400°C 付近でプラトー領域が見られない。そのため、含窒素シクラセンに変換後は、上述から予想されるように不安定であることが示唆される。現在、嫌気条件下での変換反応<sup>[7], [8]</sup>などを駆使して、この不安定さを克服し、含窒素シクラセン合成を検討中である。ここで、正確な熱重量分析には、化合物から溶媒を完全に除去することが求められる。この際、本助成で購入させていただいた、クーゲルロールによる加熱乾燥が大きな貢献を果たしたことを特筆しておく。



#### ・1954年に構造が提唱

Heilbronner, E. et al. *Helv. Chim. Acta* 1954, 37, 921.

#### ・約70年もの間合成未到達

#### ・曲面 $\pi$ 共役系のピラジカル性を理解する最も単純な教科書的分子

## 構造有機化学分野 における金字塔

図11 シクラセンおよび含窒素シクラセン

Cpd 2 には、置換基変換によりナノシート形成の反応点(アミン類と反応可能)を、2ステップを経て導入可能である(図12)。これを原料とした場合、溶解性を確保する置換基を持たないナノシートが形成されるが、置換基導入効果を調べる上での比較対象と

して重要であると考えている。本研究で最適化した合成ルートは大スケールでのCpd2の合成を可能とする。今後、Cpd2のスケールアップ合成を行い、図12の置換基変換を実施する予定である。

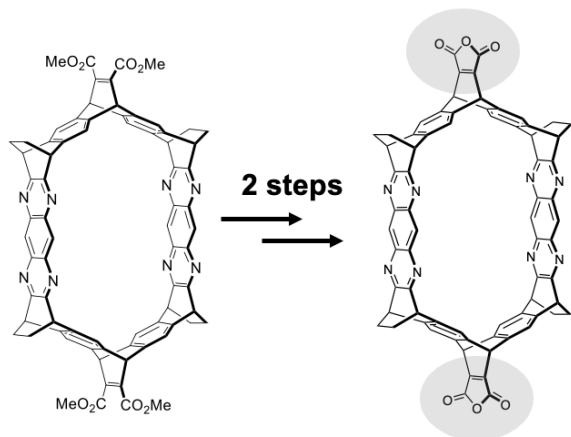


図12 Cpd2へのナノシート形成に必要な反応点の導入

## 2.2 可溶性付与の置換基導入

前述の合成知見を参考に、溶解性を与える置換基を導入したポラスナノシートの構成ユニット(Cpd1)の合成検討を行った。合成スキームを図13に示す。

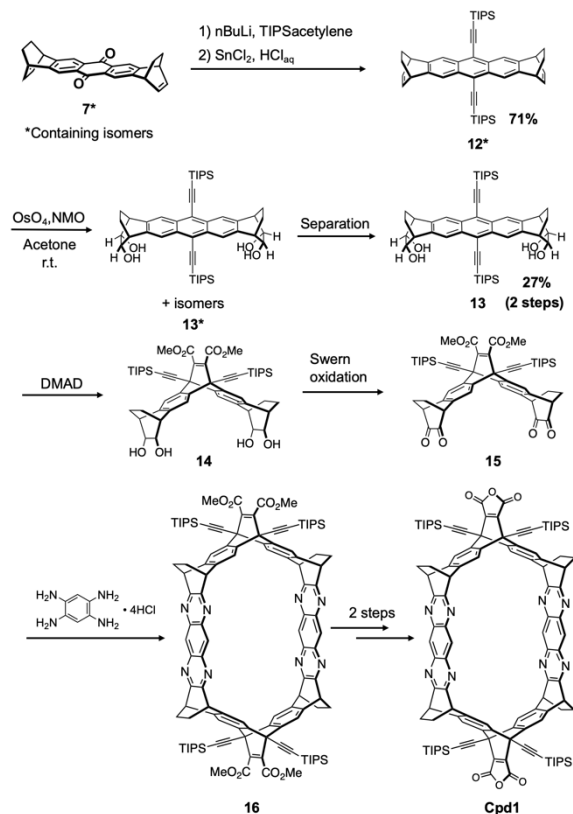


図13 Cpd1の合成スキーム

まず、化合物7に対し、リチオ化したトリイソプロピルシリルアセチレンを作用させ、塩化スズを用いた還元的芳香族化により化合物12を得た。次に、オスミウム酸化を用いて化合物13を合成した。ここで、化合物13には、OH基の向きの異なる異性体が存在するが、環化反応に寄与する異性体はその内の1つである。Cpd2の場合と同様に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離検討を試みたが、異性体の極性はほとんど同じであり、どのような条件でも分離精製が困難であることが判明した。そこで、再沈殿での分離検討を行った。種々検討の結果、*syn*体と*anti*体では、クロロホルムへの溶解性に違いがあることが判明した(図14)。さらに検討を進めた結果、若干量のメタノールを混ぜたクロロホルム/メタノール混合溶液で粗生成物を洗浄することで、環化反応に寄与しない異性体(*anti*体)を固体として取り除くことに成功した。この手法による異性体の分離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと比べて格段に簡便であるだけでなく、効率的である。また、大スケール合成にも対応する。先述のように、異性体分離方法確立は、環状分子合成における収率向上に大きな影響を与える重要な知見である。

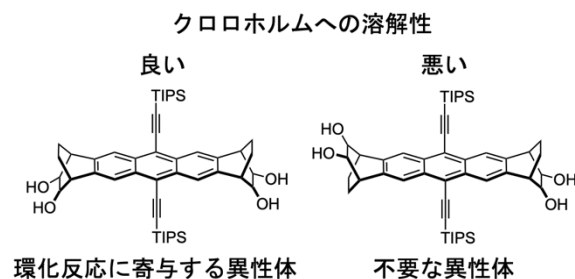


図14 クロロホルムへの溶解性の違い

次に、ポラスナノシート形成に必要な反応点導入のため、異性体を分離した化合物13に対し、Diels-Alder反応を行うことで、化合物14の合成を試みた。なお、条件検討には原料の消費を抑えるため、上記で分離した環化反応に寄与しない異性体(*anti*体)を用いた。

まず、化合物13をDMAD中で加熱することで、化合物14の合成を試みた(表1)。DMADを30当量に加え120°Cで終夜攪拌し、質量分析を行ったところ、原料(化合物13)のみが確認された。そのため、DMADの等量を90当量に増やし、再度同条件で反応させたが、反

反応進行は認められなかった。そこで、DMAD は 90 当量、反応温度を 150°C まで上昇させたところ、原料は確認されなくなったが、目的の化合物 14 の存在も質量分析からは確認されなかった。

表1 ニート条件での反応結果

	DMAD (eq.)	Temp. (°C)	Result
Ent1	30	120	S. M.
Ent2	60	120	S. M.
Ent3	60	150	Not found

上記はニート条件での反応のため、系中で化合物 13 がうまく攪拌できていない可能性がある。そこで、系中での攪拌効率を向上させるため、キシレンを溶媒として用いた条件を検討した。具体的には、40 mg の化合物 13 に対し 2.0 ml のキシレンを用いた。さらに、反応時間短縮の可能性を探るため、マイクロウェーブ合成を用いた Diels-Alder 反応を試みた (表 2)。ここで、マイクロウェーブ合成は密閉系で行うため、高温反応でも DMAD の揮発を抑える効果がある。表 2 に示すように、いずれの条件でも化合物 14 の存在が質量分析より確認された。その一方で、原料の質量ピークがメインで観測されていたため、180°C まで加温し、かつ、DMAD も 90 当量を増やし反応させたが (Ent3)、以前として原料の消費は促進されなかった。実際、カラムクロマトグラフィーを用いて分離を検討したが、得られた化合物 14 は trace 量であった。

表2 マイクロウェーブ合成による検討結果

	DMAD (eq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Result
Ent1	60	150	3	T. M. found
Ent2	30	180	2	T. M. found
Ent3	90	180	4	T. M. found

上記では、系中での混ざり具体を考慮し、キシレンを溶媒として用いたが、化合物 13 は親水性化合物であるため、キシレンへの溶解性は悪い。加熱状態では溶解していると考えているが、反応開始前はマイクロウェーブ合成用チューブの中で、化合物は完全に溶解していない。そこで、化合物 13 を溶解するエタノールを加え、加熱温度 150°C でマイクロウェーブ合

成反応を行った。エタノールを加えた結果、反応後の質量分析結果から目的の化合物 14 の生成が示唆された (Ent1 および Ent2)。一方、さらにエタノールの量を増やし、かつ、DMAD の当量も増やした条件 (Ent3) では反応性が下がり、化合物 14 の生成は確認されなかった。エタノールのみを用いた条件 (Ent4) でも反応進行は確認されなかったため、エタノールが反応に何らかの悪影響を与えていると考えている。また、さらに化合物を良く溶解するテトラヒドロフランに反応溶媒を変更し、同様の反応を行ったが、化合物 14 は得られなかった。目的化合物 14 が確認された系においても、やはり原料の質量ピークも同時に確認され、実際にカラムクロマトグラフィーを用いた分離を行なっても、得られた化合物 14 は trace 量であった。Diels-Alder 反応は、通常高収率で進行することが知られている。そのため、今後、原料の溶解性や溶媒依存性の知見を踏まえて、更なる条件検討を行う必要がある。

表3 混合溶液を用いた検討結果

	DMAD (eq.)	Xylene (ml)	Ethanol (ml)	Time (h)	Result
Ent1	30	2	1	2	T. M. found
Ent2	30	2	1.5	2	T. M. found
Ent3	60	5	15	4	Not found
Ent4	60	-	20	4	Not found

DMAD を化合物 13 に導入する Diels-Alder 反応検討に加え、ベンザイン発生を経由した  $\sigma$ -ジメトキシベンゼン導入 (Diels-Alder 反応) を検討した (図 15)。この際、ポーラスナノシートの構成ユニットは Cpd3 となる。Cpd 3 は環状分子の両末端にジオール基を有しているため、例えば、可逆的なボロン酸エステル結合同形成反応 (図 1) を用いて、ポーラスナノシートを構築可能であると考えた。

化合物 17 を 30 当量を加え、ベンザイン発生とそれに続く Diels-Alder 反応を行った。反応後の溶液の質量分析の結果から、目的の化合物 18 の生成は観測さ



れたが、ピーク強度は非常に弱く、ほとんどの原料が未反応で残っていることが明らかになった。化合物 17 の当量をさらに増やした条件でも反応を行ったが、いずれの場合でも化合物 18 が効率的に得られる条件を見出すことはできなかった。DMAD の系での結果も合わせ、トリイソプロピルシリルエチニル基以外を、可溶性を確保する置換基として導入した系に対する Diels-Alder 反応の検討が必要と考えている。

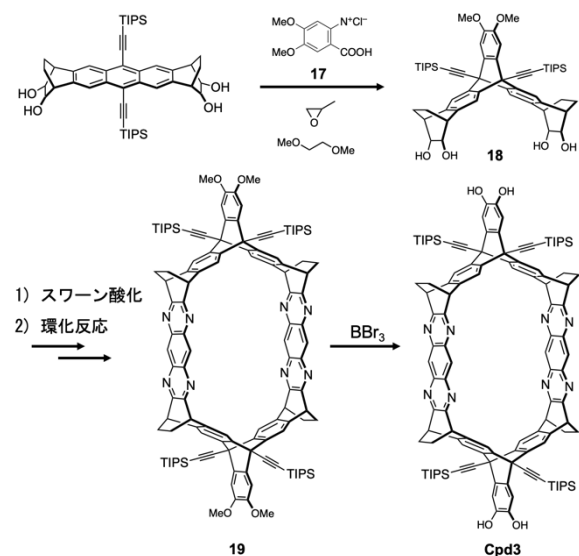


図 15 環状分子の再設計とそれに伴う新合成ルート

### 3. 結論

本研究では、溶ける 2 次元多孔質材料であるポラスナノシートの開発を目指し、その構成ユニットとなり得るベルト型環状分子の合成を行った。まず、予備実験として、溶解性を確保する置換基を導入していない環状分子の合成を検討した。この際、鍵となる中間体の合成に成功し、さらにその過程において、環化反応に寄与しない異性体を分離する手法を確立した。これにより、環状分子を収率 20% で合成することに成功した。また、この環状分子を加熱することで、逆 Diels-Alder 反応が進行し、未踏の環状分子である含窒素シクラセンを与える可能性が示唆された。この合成知見を活かし、溶解性を確保する置換基を導入した環状分子の合成を検討した。こちらの系においても、環化反応に寄与しない異性体分離の効率的手法を見出したが、DMAD を導入する Diels-Alder 反応が効率的に進行する条件は未だ見つかっていない。今後、更なる条件検討を進めると同時に、得られた知見を構成ユニットとなる環状分子の設計にフィード

バックする予定である。

### 口頭発表

- (1) 芳香族の壁を持つ環状分子・ポラスナノシートの創出 日本化学会第 104 回春期年会 ○林 宏暢

### 参考文献

- (1) H. Li, M. Eddaoudi, M. O' Keefe, O. M. Yaghi, *Nature*, 1999, 402, 276-279.
- (2) A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, *Science*, 2005, 310, 1166-1170.
- (3) Z. Guo, H. Jiang, H. Wu, L. Zhang, S. Song, Y. Chen, C. Zheng, Y. Ren, R. Zhao, Y. Li, Y. Yin, M. D. Guiver, Z. Jiang, *Angew. Chem Int. Ed.*, 2021, 60, 27078-27085.
- (4) M. A. Khayum, S. Kandambeth, S. Mitra, S. B. Nair, A. Das, S. S. Nagane, R. Mukherjee, R. Banerjee, *Angew. Chem Int. Ed.*, 2016, 55, 15604-15608.
- (5) Y. S. Chan, H. Hayashi, S. Sato, S. Kasahara, K. Matsuo, N. Aratani, H. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, e202200621.
- (6) K. Eimre, J. I. Urgel, H. Hayashi, M. D. Giovannantonio, P. Ruffieux, S. Sato, S. Otomo, Y. S. Chan, N. Aratani, D. Passerone, O. Gröning, H. Yamada, R. Fasel, C. A. Pignedoli, *Nat. Commun.*, 2022, 13, 511.
- (7) H. Hayashi, N. Hieda, M. Yamauchi, Y. S. Chan, N. Aratani, S. Masuo, H. Yamada, *Chem. Eur. J.*, 2020, 26, 15079-15083.
- (8) T. Kitao, T. Miura, R. Nakayama, Y. Tsutsui, Y. S. Chan, H. Hayashi, H. Yamada, S. Seki, T. Hitosugi, T. Uemura, *Nat. Syn.*, 2023, 2, 848-854.