

カリックス〔6〕アレーンの立体化学と機能化に関する研究

大塚, 英幸
九州大学工学応化分子合成化学

<https://doi.org/10.11501/3119137>

出版情報：九州大学, 1996, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：



カリックス[6]アレーンの立体化学と
機能化に関する研究

大塚 菜 幸

①

九州大学大学院工学研究科
合成化学専攻

博士論文

カリックス[6]アレーンの立体化学と
機能化に関する研究

著者

大塚 英幸

目次

第一章 緒言	
1-1 序	- 1 -
1-2 カリックスアレーンに関する従来の研究	- 3 -
1-3 問題提起と本論文の概要	- 4 -
参考文献	- 8 -
第二章 ヘキサ置換カリックス[6]アレーンエステル誘導体のコンホ メーション特性	
2-1 序	- 10 -
2-2 実験	- 13 -
2-2-1 化合物の合成	- 14 -
2-2-2 測定	- 15 -
2-3 $^1\text{H-NMR}$ によるコンホメーションの検討 (理論的考察)	- 17 -
2-4 $^1\text{H-NMR}$ によるコンホメーションの検討 (実験的考察)	- 20 -
2-5 カリックス[6]アレーンヘキサエステル体とアルカリ金属 イオンとの親和性及び錯体構造の評価	- 28 -
2-6 総括	- 33 -
参考文献	- 34 -
第三章 1,3,5-トリ置換カリックス[6]アレーンエステル誘導体のコンホ メーション特性	
3-1 序	- 37 -
3-2 実験	- 40 -
3-2-1 化合物の合成	- 40 -
3-2-2 測定	- 40 -
3-3 $^1\text{H-NMR}$ によるコンホメーションの検討	- 41 -
3-4 総括	- 44 -
参考文献	- 45 -
第四章 カリックス[6]アレーンを出発原料とする全メチル誘導体の 合成	
4-1 序	- 47 -
4-2 実験	- 50 -
4-2-1 メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成	- 51 -
4-2-2 部分脱メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体	

の合成	- 54 -
4-2-3 保護・脱保護法によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成	- 55 -
4-2-4 測定	- 61 -
4-3 メチル誘導体合成に関する考察	- 61 -
4-3-1 メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成に関する考察	- 61 -
4-3-2 部分脱メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成に関する考察	- 63 -
4-3-3 保護・脱保護法によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成に関する考察	- 64 -
4-4 カリックス[6]アレーンのメチル化機構の検討	- 67 -
4-5 カリックス[6]アレーンメチル誘導体の特性	- 68 -
4-5-1 カリックス[6]アレーンメチル誘導体の対称性	- 68 -
4-5-2 カリックス[6]アレーンメチル誘導体の残存する水酸基の特性	- 69 -
4-6 総括	- 70 -
参考文献	- 78 -
第五章 カリックス[6]アレーンへの選択的な置換基導入及び金属錯化挙動	
5-1 序	- 82 -
5-2 実験	- 84 -
5-2-1 化合物の合成	- 84 -
5-2-2 測定	- 93 -
5-3 カリックス[6]アレーンエステル誘導体合成に関する考察	- 94 -
5-4 カリックス[6]アレーンエステル誘導体を用いたアルカリ金属イオンの抽出	- 96 -
5-5 カリックス[6]アレーンエステル誘導体を用いたアルキルアンモニウムイオンの抽出	- 98 -
5-6 総括	- 101 -
参考文献	- 101 -
第六章 架橋型カリックス[6]アレーンの合成とコンホメーション特性	
6-1 序	- 103 -
6-2 実験	- 105 -

6-2-1	化合物の合成	- 105 -
6-2-2	測定	- 111 -
6-3	三点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の合成と構造特性	- 113 -
6-3-1	三点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の合成に関する考察	- 113 -
6-3-2	三点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の構造特性に関する考察	- 115 -
6-4	二点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の合成と構造特性	- 120 -
6-3-1	二点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の合成に関する考察	- 120 -
6-3-2	二点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の構造特性に関する考察	- 121 -
6-3	分子不斉カリックス[6]アレーンの合成と構造特性	- 128 -
6-6	総括	- 138 -
	参考文献	- 140 -
第七章 架橋型カリックス[6]アレーンの包接挙動		
7-1	序	- 142 -
7-2	実験	- 144 -
7-2-1	化合物の合成	- 144 -
7-2-2	測定	- 147 -
7-3	三点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体及び前駆体の合成	- 150 -
7-4	三点架橋型カリックス[6]アレーンの銀イオンに対する包接挙動	- 154 -
7-5	三点架橋型カリックス[6]アレーンのセシウムイオンに対する包接挙動	- 159 -
7-6	三点架橋型カリックス[6]アレーンのアルキルアンモニウムイオンに対する包接挙動	- 165 -
7-7	総括	- 168 -
	参考文献	- 169 -
第八章 結言		
		- 173 -
謝辞		
		- 177 -

第一章 緒言

1-1 序

近年、有機合成化学は飛躍的な進展を見せ、極めて複雑な構造を持つ天然物の全合成さえも可能になりつつある。分析機器の進歩や理論計算技術の発達に伴い、分子の性質、つまり立体配座や反応性に関する理解も深まり、有機化学者は分子を合成することから、それを“利用する”ことに興味を持つようになった。しかしながら最近、このような個々の分子に関する従来の化学とは全く異なる新しい化学の考えが成長しつつある。すなわち、共有結合を基本として形成された分子に関する化学に、弱い相互作用の組み合わせでできた分子と分子の集まりを一つの化学種として扱う化学の概念が新たに加わったのである¹⁾。

弱い相互作用の組み合わせによる分子錯体の形成は、生体反応での極めて厳密な分子認識の現象として、酵素反応、薬物受容体反応、免疫反応などで観察され、非生体反応との最も根本的な違いとされていたものである。このような現象を利用して、生体の持つ機能を分子レベルでモデル化を行い、生体を凌駕するような機能を持つ人工系の構築、すなわち、酵素-補酵素の示す各種の機能の発現、二酸化炭素や窒素の固定、イオンや酸素の輸送、など多岐にわたる研究が展開されつつある。これらの研究分野の中で、一翼を担っているものが超分子化学 ("Supramolecular Chemistry"²⁾)、あるいはホスト・ゲスト化学 ("Host-Guest Chemistry"³⁾) と呼ばれる分野である。天然の環状オリゴ糖であるシクロデキストリンと有機化合物の包接錯体の研究⁴⁾により示されつつあった非生体系での分子認識の可能性は、Pedersenによるクラウンエーテルの発見⁵⁾を契機として、急速に現実のものとなった。その後、包接化合物の両巨頭とも言うべきシクロデキストリンとクラウンエーテルは、多くの研究成果を産出しその地位を確固たるものにしてきた (図1-1)。また、その過程で遭遇する "Serendipity"⁶⁾ と呼ばれる偶発的発見による加速効果も含め、この分野の研究はまさに爆発的

な発展を見せている。

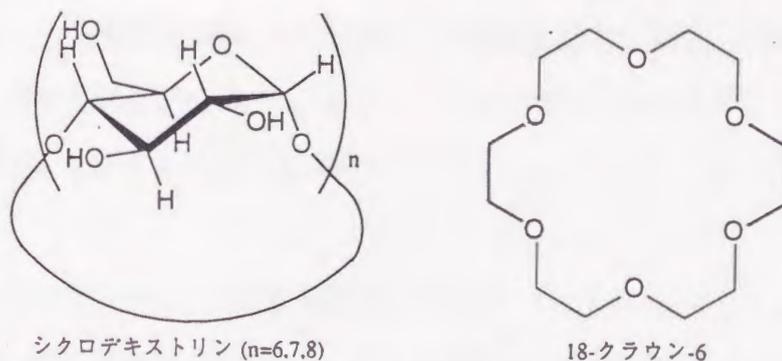


図1-1 代表的な包接化合物であるシクロデキストリンとクラウンエーテル

このように生体系の模倣に端を発したホスト・ゲスト化学であるが、その応用は純人工系の合成化合物による機能性材料へと拡大しつつある。すなわち、完全に"tailor-made"な合成法により得られる有機分子を用いた"tailor-made"な機能の発現である。

現在、ホスト・ゲスト化学の分野で、対象となっているホスト化合物は生体関連物質やシクロデキストリン、クラウンエーテルから派生した誘導体を始め、スフェランド⁷⁾、キャビタンド⁸⁾、シクロファン⁹⁾、ポルフィリン化合物¹⁰⁾など極めて多岐にわたっている。その中に、1980年代初頭より多くの研究者の注目を集めてきたのがカリックスアレーンである¹¹⁾。

カリックスアレーン(calixarene)はフェノール単位とメチレン架橋から構成される環状オリゴマーであり、分子構造がギリシャの聖杯(calix-crater)に似ている芳香環の多核環状結合体(arene)であることが名前の由来となっている(図1-2)¹²⁾。

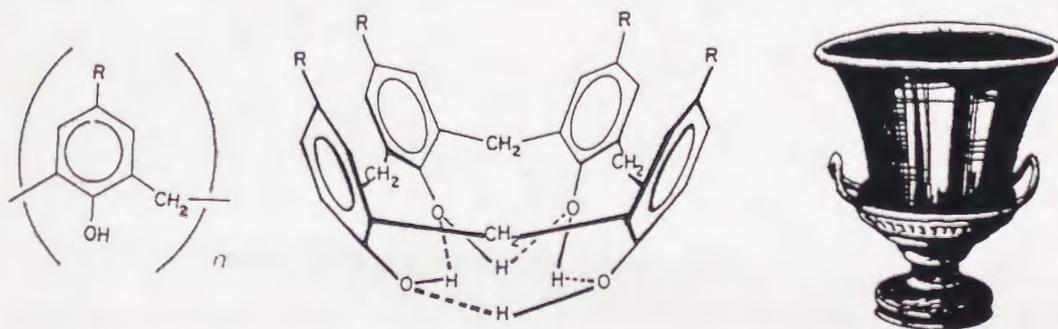


図1-2 聖杯とカリックスアレーンの構造

Gutscheらにより *p*-置換フェノールとホルムアルデヒドとの縮合反応によるカリックスアレーンの大量合成法が示され¹³⁾、機能性材料を設計する際の有力な分子骨格として脚光を浴びるようになり、いくつかのカリックスアレーン化合物に限っては既に市販されるまでに到っている。

1-2 カリックスアレーンに関する従来の研究

分子構造に関して $[1_n]$ メタシクロファン骨格に属するカリックスアレーンと他のシクロファン系化合物との根本的な違いは、一段階で目的とする環員数($n = 4, 6, 8$)のカリックスアレーンが選択的かつ高収率で得られることにある(図1-3)。

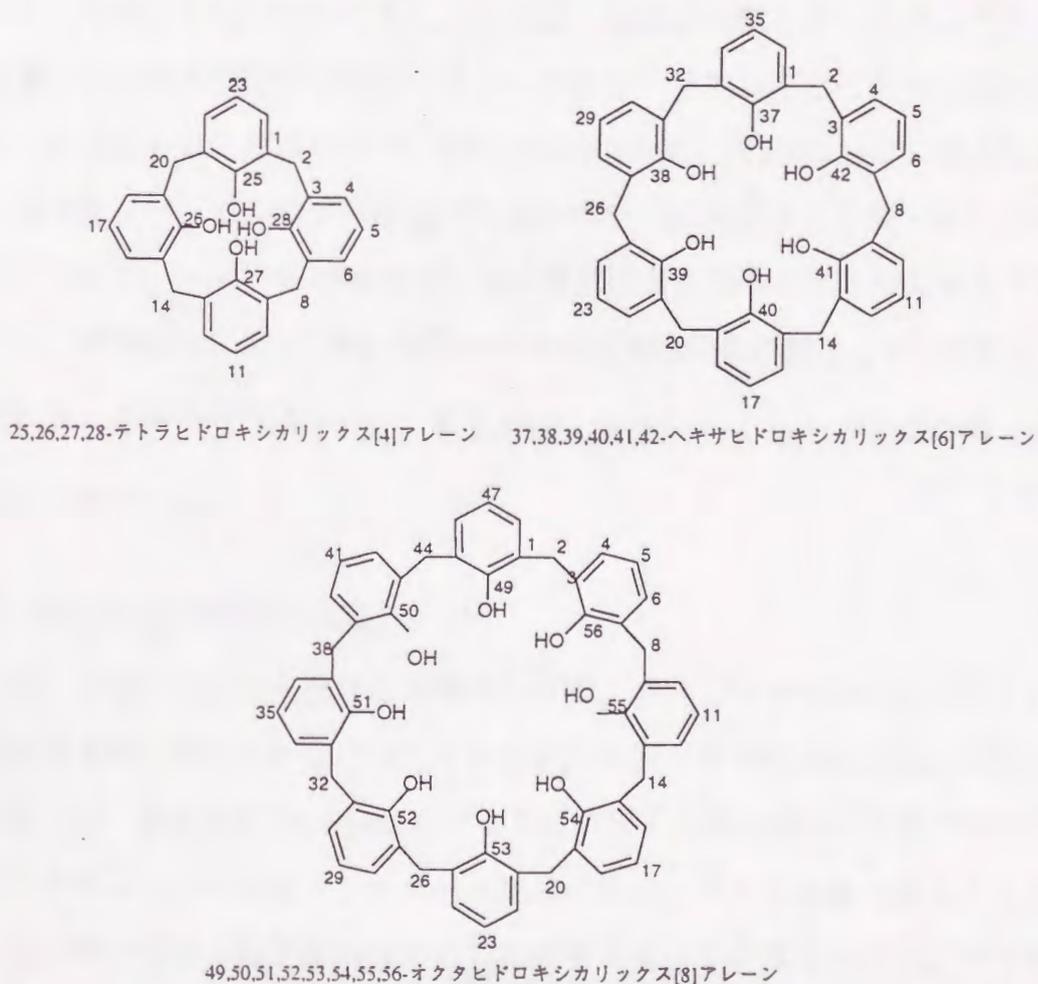


図1-3 カリックス[4]アレーン、カリックス[6]アレーン及びカリックス[8]アレーンの構造

シクロファン系化合物は多段階の合成のために環状物を得るまでに多大な労

力を必要とし、その後の機能修飾と機能評価にとって大きな障害となってきた。これに対しカリックスアレーンは基体となる環状化合物を得ること、更にフェノール性水酸基を利用するエーテル結合やエステル結合によって、あるいはフェノールの *p*-位への芳香族求電子置換反応によって置換基を導入することが容易である。また環員数の異なる環状化合物について系統的に認識能を検討することが可能である。このことはカリックスアレーンが大環状化合物における最も基本的な認識能である "Hole-size" 選択性を検討するための優れた材料、言い換えると大きさによってゲストを識別する可能性を有する化合物であることを示している。このため、ホスト・ゲスト化学に基づく分子認識を目的とする研究材料として幅広く用いられてきた。この際、識別の対象とされるのは大別すると金属イオンと有機分子（有機イオン）であり、目的に応じて化学修飾されたカリックスアレーンがこれまでに数多く報告された。例えば、*p*-位に親水性置換基を導入し、ベンゼン環から構成される疎水空孔に有機分子を取り込む水溶性カリックスアレーン¹⁴⁾や、水酸基側に金属配位性置換基を導入したカリックスアレーン¹⁵⁾が挙げられる。これらの研究の中で代表的な成功例として、ウラニルイオンに対する選択的取込み¹⁶⁾や、最近ではフラーレン (C₆₀) の精製への応用¹⁷⁾も報告されている。

1-3 問題提起と本論文の概要

一般に高選択的な分子認識系を構築する際、多点での相互作用が好ましい。水素結合や配位結合といったベクトル性がある結合を相補的な認識に利用する目的からは、官能基を "preorganize" することが分子設計上極めて重要である。カリックスアレーンの任意のフェノール単位に目的とする官能基を導入することができれば、高度な分子認識素子として機能することが考えられる。更にコンホメーションを制御することで、三次元的な空孔の形成が可能となり、新規かつ精密な機能発現も期待される。

前述した成功例も含めて、これまでに合成されたカリックスアレーン誘導体は、全てのフェノール単位が単一の置換基を有し、同種の繰返し単位で構成される誘導体が殆どである。カリックスアレーンの持つ潜在能力を最大限に活用するためには、コンホメーション異性や位置選択的置換基導入などに関する基礎的知見を得ることが必要不可欠であり、その達成により高精度の分子認識素子として利用される可能性が開けてくる。まさに、シクロデキストリン、クラウンエーテルを凌ぐ、『第三世代の包接化合物』に相応しい機能性分子となる。

このように、カリックスアレーンの機能化の基礎的アプローチとして、1) コンホメーション異性の制御法に関する検討、2) 置換基の位置選択的導入法の確立、の二点は最重要課題である。

カリックスアレーン類のなかで最小の空孔径を有するカリックス[4]アレーンに関しては、ベンゼン環の回転により以下に示したように、4種類のコンホメーション異性体が存在する。これらはその構造的特徴から、それぞれ"cone"、"partial cone"、"1,3-alternate"、"1,2-alternate"と呼ばれており、シクロデキストリン、クラウンエーテルなどでは見られないカリックスアレーンに固有の特徴の一つである(図1-4)。

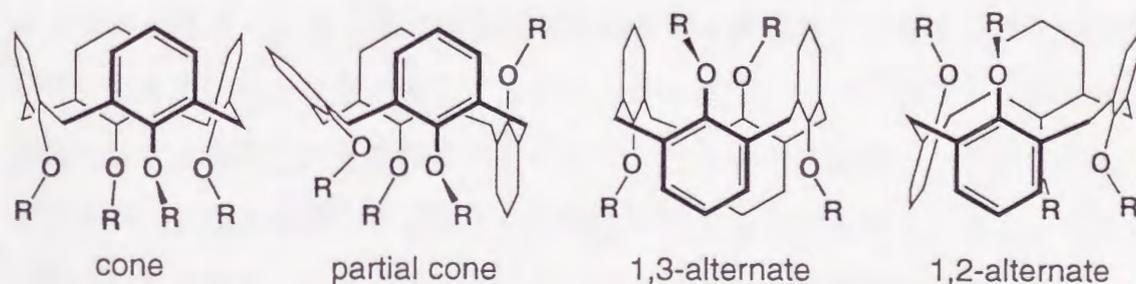


図1-4 カリックス[4]アレーンの4つのコンホメーション

これまでの研究で、カリックス[4]アレーンについてはアルキル化による位置選択的な置換基の導入法、及びそのコンホメーション特性が詳細に研究されてきた。一般にカリックスアレーン類のコンホメーション間の変換は、フェノール性酸素原子側の置換基が環の内側を通る"oxygen-through-the-annulus rotation"機

構か、*p*-位の置換基が環の内側を通る"para-substituent-through-the-annulus rotation"機構のいずれかで進行するが、フェニル基の反転は導入する置換基の立体障害によって抑制することができる。カリックス[4]アレーンのテトラ-*O*-アルキル化に関する検討において、この反転は*n*-プロピル基以上の嵩高い置換基の導入によって完全に抑制され、コンホメーション異性体を単離することが可能なことが既に明らかとなっている¹⁸⁾。すなわち、カリックス[4]アレーンにおけるコンホメーション変換は、"oxygen-through-the-annulus rotation"機構のみで起こっており、*O*-アルキル基の立体障害により抑制することができるのである。

ところが、カリックス[4]アレーンと比較してフェノール単位を二つだけ多く持つカリックス[6]アレーンでは、コンホメーション特性、及び置換基の位置選択的導入法に関して系統的な研究は行われていない。カリックス[6]アレーンの環構造は、カリックス[4]アレーンと比較してコンホメーション変化を起こす自由度がかなり残っているため、空孔形の変化が可能である。このことは、特定のゲストのみに対して認識能を有するカリックス[6]アレーンを分子設計する上で、大きな障壁となっている。また、カリックス[6]アレーンへの置換基の導入には、全て同じ官能基を使用するのが主流であった。精密な認識を目的とするような置換基導入には、任意の位置に目的とする置換基を配置することが必要不可欠である。大きな空孔を有するカリックス[6]アレーンのコンホメーション特性に関する基礎的知見を得ることにより、カリックス[4]アレーンではほとんどできなかった比較的大きな分子の認識が可能になるであろう。また、大きさの問題のみならず、大量合成可能なカリックスアレーン誘導体のなかで唯一、アンモニウム基などと相補的な関係となる C_3 対称性を有していることも、カリックス[6]アレーンが持つ潜在的能力の一つの現れである。

以上の観点より本研究では、カリックス[6]アレーンの機能化の基礎的アプローチとして、主としてコンホメーション特性の明確化、置換基の位置選択的導入法の確立、の二点から検討を行った。

本論文は、全八章より構成されている。以下に本章（第一章）を除いた各章の概要を述べる。

第二章

高い金属錯化能を有するヘキサ置換カリックス[6]アレーンエステル誘導体に対して、環反転の有無、及びその安定コンホメーションなど立体化学的な視点から検討を行う。ここで得られる結果は以下全章の基礎的知見となる。

第三章

第二章で得られた知見を踏まえ、これまでコンホメーションが固定されていると報告されていた1,3,5-トリメチルトリエステル体に対して環反転の有無を再検討する。

第四章

カリックス[6]アレーンに対して、最も基本的な置換基であるメチル基の導入を検討し、位置選択的な導入法の確立（全位置異性体の選択的合成）を目指す。得られた結果は以下全章の基礎的知見となる。

第五章

第四章で得られた知見を基に、カリックス[6]アレーンメチル誘導体に対して実際に機能性置換基を導入し、選択的な置換基導入及びそれらを用いた機能評価を行う。

第六章

カリックス[6]アレーンの複数の水酸基を架橋した化合物の合成を行い、その構造特性を検討する。また、非対称な架橋子を用いることで分子不斉を有するカリックス[6]アレーンを分子設計し、その合成、光学分割、立体化学的特性について述べるとともに、ラセミ化の有無に基づく環反転の抑制に対する証拠を探求する。

第七章

第六章で得られた三点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の空孔を利用した包接現象に関して詳細に検討を行う。

第八章

本研究で得られた成果を総括し、全般にわたる考察を行う。更に今後の展望についても述べる。

参考文献

- 1) (a) M. Rigby, E. B. Smith, W. A. Wakeham, G. C. Maitland, "The Forces Between Molecules", Clarendon, Oxford, 1986. (b) F. M. Menger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 1086 (1991). (c) J. -M. Lehn, *Science*, **227**, 849 (1985). (d) D. H. Busch, N. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.*, **100**, 119 (1990). (e) D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2668 (1987). (f) D. J. Cram, *Angew. Chem.*, **98**, 1041 (1986).
- 2) J. -M. Lehn, *Angew. Chem.*, **100**, 91 (1988).
- 3) D. J. Cram, *Angew. Chem.*, **100**, 1041 (1988).
- 4) M. L. Bender, M. Komiyama 著, 平井英史, 小宮山 真訳, "シクロデキストリンの化学", 学会出版センター, 東京, 1976.
- 5) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495 (1967).
- 6) R. M. Roberts 著, 安藤喬志訳, "セレンディピティー", 化学同人, 東京, 1993.
- 7) J. -M. Lehn, *Pure & Appl. Chem.*, **49**, 857 (1991).
- 8) D. J. Cram, T. Kaneda, G. M. Lein, R. C. Helgeson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 161.
- 9) F. Diederich, "Cyclophanes. Monographs in Supramolecular Chemistry", J. F. Stoddart(Ed.), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991.
- 10) 長 哲朗, 小林長夫, 生越久靖, 根本博司, 柏木 浩, 大勝靖一, 飯塚哲太郎, 石橋 巽 著, "ポルフィリンの化学", 共立出版, 東京, 1982.

- 11) (a) C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983). (b) C. D. Gutsche, *Top. Cur. Chem.*, **123**, 1 (1984). (c) S. Shinkai, *Bioorg. Chem. Front.*, **1**, 161 (1993). (d) S. Shinkai, *Tetrahedron*, **49**, 8933 (1993).
- 12) C. D. Gutsche, "Calixarenes", Royal Society of Chemistry, Cambridge, (1989).
- 13) (a) C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.*, **68**, 234 (1990). (b) C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Steward, *Org. Synth.*, **68**, 238 (1990). (c) J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.*, **68**, 243 (1990).
- 14) S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2409 (1986).
- 15) (a) R. Ungaro, A. Pochini, C. D. Andretti, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 199 (1984). (b) S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 211. (c) M. A. McKerverey, E. M. Seward, G. Ferguson, B. Ruhl, S. J. Harris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 388. (d) T. Arimura, M. Kubota, T. Matsuda, O. Manabe, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1974 (1989).
- 16) (a) S. Shinkai, H. Koreishi, K. Ueda, T. Arimura, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6371 (1987). (b) S. Shinkai, Y. Shirahama, H. Satoh, O. Manabe, T. Arimura, K. Fujimoto, T. Matsuda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1167. (c) T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1063.
- 17) (a) J. L. Atwood, G. A. Koutantonis, C. L. Raston, *Nature*, **368**, 229 (1994). (b) T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1994**, 699.
- 18) (a) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991). (b) W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, Z. Asfari, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **57**, 1313 (1992). (c) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4955 (1991).

第二章 ヘキサ置換カリックス[6]アレーンエステル

誘導体のコンホメーション特性

2-1 序

有機化合物はその構造の中に必ず炭素原子を有しているため、有機化学は炭素原子の化学と言っても過言ではない。立体異性の問題はこの炭素原子の構造に起因するものであり、全ての有機化合物について立体化学が考えられるべきである。立体化学という言葉は元来、光学異性、シス-トランス異性(幾何異性)を説明するために導入された概念で、一つの炭素原子に結合する置換基の配置や二重結合を挟んだ置換基の配置を意味していた¹⁾。ところが現在では分子内の原子団間の空間的配置の関係や原子団間の結合の方向などを研究して、その化合物の物理的、化学的性質を究明するようになった。さらに進んで化学反応の過程における分子内の空間的關係が、化学平衡や反応速度にどのような影響を及ぼすかと言ったような、動的立体化学にまで及んでいる。

一般に有機化合物では、自由回転可能な単結合の複合的な効果により、分子の自由度が作り出されている。カリックスアレーンはフェノール骨格をメチレン鎖で連結した環状化合物であるため、フェノール単位はメチレン鎖を軸として回転することが可能であり、これにより「コンホメーション異性」が生まれる。この特性はカリックスアレーン固有の特徴として、以前より主たる研究対象とされてきた。立体化学的な情報はそのまま機能化に繋がるものであり、機能性化合物の基本骨格として必要不可欠であるためである。

カリックスアレーンの機能化に際し、他の包接化合物(シクロデキストリン・クラウンエーテル)とは異なる「コンホメーション異性」をどのように活かすかが最大の課題である。カリックスアレーンのコンホメーション異性を制御することにより、機能の発現は幅広く、精密なものになると考えられる。既に、カリックス[4]アレーンのコンホメーションについては、四種のコンホメーション異

性体の単離も含め、多くの基礎的知見が得られている²⁾。また、それらを利用した機能性カリックス[4]アレーンについても広範囲に検討がなされてきた³⁾。しかし一方で、カリックス[6]アレーンのコンホメーション異性に関する研究は、環の内径が大きく、コンホメーション異性体は八種類となり(図2-1)、系が複雑化するため、ほとんど報告されていないというのが現状である。

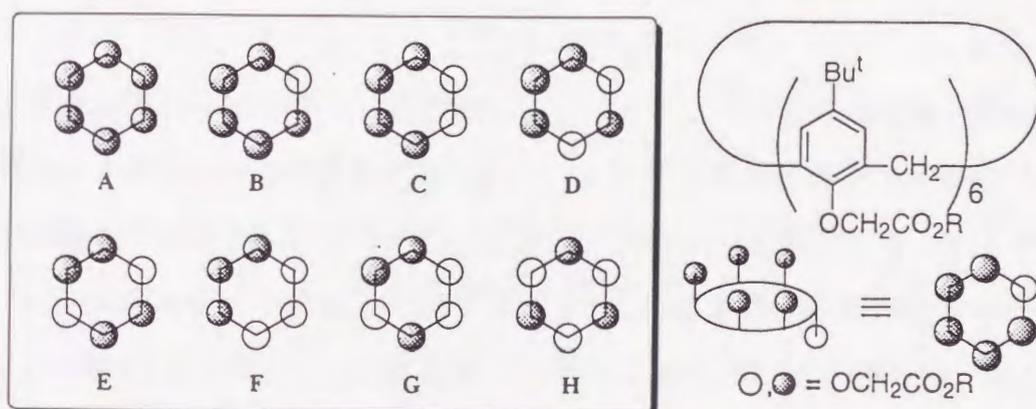


図2-1 ヘキサ置換カリックス[6]アレーンのコンホメーション

カリックスアレーン類は溶液状態において、各々のコンホメーション間の相互変換が可能である。カリックス[4]アレーンのコンホメーション変化はその構造的特徴により、水酸基側の置換基が環の内側を通過して起こる"oxygen-through-the-annulus rotation"機構によりのみ進行することが明らかにされている(図2-2)⁴⁾。

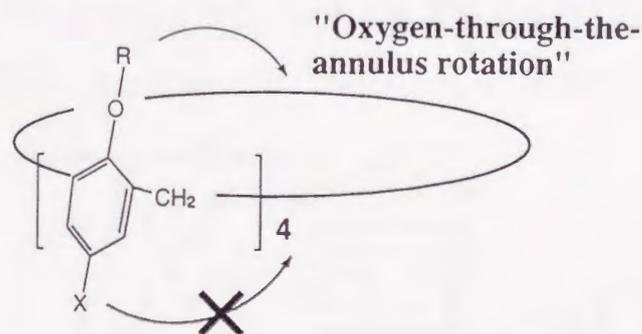


図2-2 カリックス[4]アレーンにおける"oxygen-through-the-annulus rotation"機構による環の反転

この変化は水酸基側に*n*-プロピル基以上の嵩高い置換基を導入することで完全に抑制され、"cone"、"partial cone"、"1,3-alternate"、"1,2-alternate"という四種の異性体の単離も可能である(図2-3)⁵⁾。

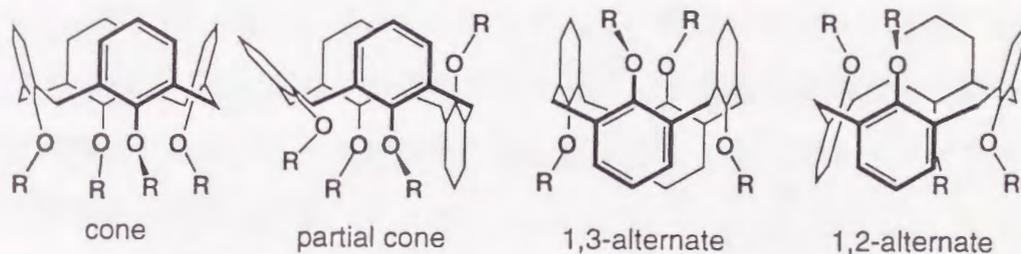


図2-3 カリックス[4]アレーンのコンホメーション異性体

ところで、カリックスアレーン類の持つ機能の一つにイオノファー性(イオンを選択的に取り込む)がある。自然界には、イオノファーと呼ばれる一群の化合物が存在するのは周知の事実であり、これらの化合物の生体内での挙動はまさに機能性そのものである⁵⁾。そのためイオノファーとしての性質はカリックスアレーンに関する研究の初期より取り上げられ、これまでに多くの検討がなされてきた。特に、ヒドロキシル基に酢酸エステルを導入した化合物II-1 - II-3はクラウンエーテルと同様に環の大きさに基づく金属選択性を示す⁶⁾。しかも環の大きさが最小の四量体II-1 ("cone"型)はII-2、II-3が示す K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 親和性とは異なり、顕著な Na^+ 選択性を示す(図2-4)。このような選択性の発現はII-1が Na^+ を結合するための最適の空孔径を提供するとともに、硬い環構造を有する(コンホメーションが固定されている)ことに起因すると考えられている。一方で、II-2、II-3はII-1程には目立ったイオン選択性を示さない。これらの誘導体においては、環に自由度が残っている(コンホメーションが固定されていない)た

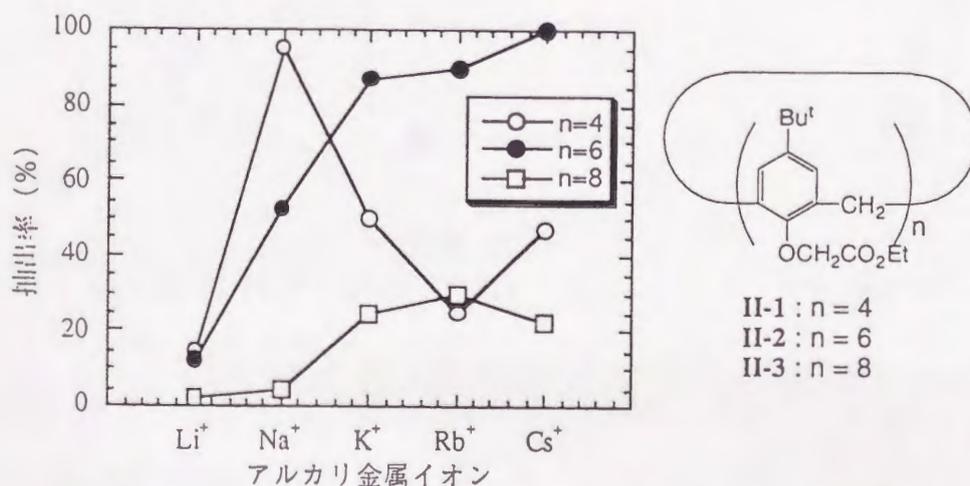


図2-4 カリックスアレーンエステル誘導体によるアルカリ金属の抽出⁶⁾

めに空孔径が大きく変化することが原因である。実際にカリックス[4]アレーンエステル誘導体においても、四種のコンホメーション異性体間で全く異なる親和性及び選択性を示すことが明らかとなっており⁷⁾、立体化学とイオノファー性との因果関係は明確である。

このような観点を基にすると、カリックス[6]アレーンに関しても、エステル基導入の際に、立体障害の大きいものを用いて分子運動を抑制することができれば、金属選択性は高くなることが予想される。本章では、様々な大きさのアルキル基を有する酢酸エステル基を導入することによるコンホメーションに対する影響、及びそれらのイオノファー性等について比較検討することで、カリックス[6]アレーンのコンホメーション特性を検討することを目的とした。

具体的には、図2-5に示すような末端アルキル基を有する酢酸エステル部位を導入し、コンホメーションに対する影響、及びそれらのイオノファー性等について比較検討を行った。

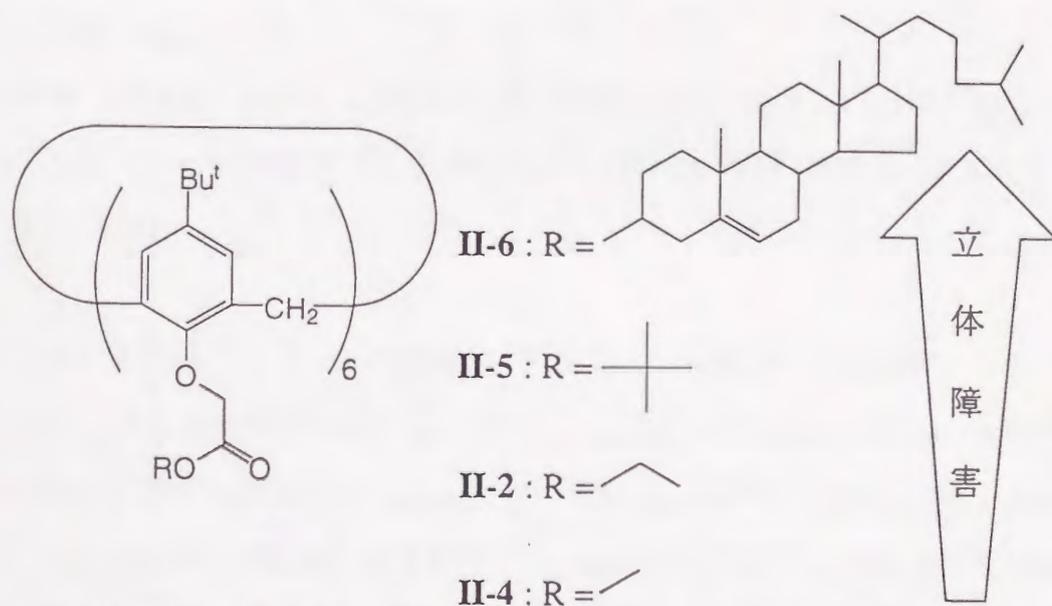


図2-5 様々な末端アルキル基を有するカリックス[6]アレーンヘキサエステル体

2-2 実験

2-2-1 化合物の合成

カリックス[6]アレーンヘキサエチルエステル体(II-2)の合成

文献⁸⁾に従い *p*-tert-ブチルカリックス[6]アレーンより合成した。塩化メチレン-エタノールから再結晶した。

収率 77%, 融点 254-256 °C, IR (nujol) ν OH消失; ¹H-NMR (CDCl₃, 25 °C, δ /ppm) 0.96 (54H, s, Bu^t), 1.25 (12H, t, OCH₂CH₃), 4.10 (12H, br, ArCH₂Ar), 4.18 (12H, q, OCH₂CH₃), 4.54 (12H, s, ArOCH₂), 6.95 (12H, s, ArH). 元素分析 C₉₀H₁₂₀O₁₈として計算値: C, 72.55; H, 8.17 %. 実測値: C, 72.14; H, 8.07 %.

カリックス[6]アレーンヘキサメチルエステル体(II-4)の合成

カリックス[6]アレーンヘキサエチルエステル体(II-2) 0.40 g (0.27 mmol)にメタノール30 mlを加え、更に濃硫酸3滴を加えて24時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し水、クロロホルムを加え、有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶した。

収率 88%, IR (nujol) ν OH消失; ¹H-NMR (CDCl₃, 25 °C, δ /ppm) 1.15 (54H, s, Bu^t), 3.40 (12H, br, ArCH₂Ar), 3.90 (12H, s, OCH₃), 4.23 (12H, s, ArOCH₂), 7.12 (12H, s, ArH).

カリックス[6]アレーンヘキサtert-ブチルエステル体(II-5)の合成

p-tert-ブチルカリックス[6]アレーン 1.0 g (1.03 mmol)をTHF 100 mlに溶解させ、水素化ナトリウム 0.78 g (18.6 mmol)、プロモ酢酸tert-ブチル 4.99 ml (30.9 mmol)を加え、窒素気流下、65時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で0.1N塩酸、クロロホルムを加え、有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮しヘキサンを加えて固体を析出させ、塩化メチレン-ヘキサンから再結晶した。

収率 23%, 融点 280°C以上で分解, IR (nujol) ν OH消失; ¹H-NMR (CDCl₃,

25 °C, δ /ppm) 0.66-1.53 (108H, m, Bu^t), 3.57-4.39 (24H, m, ArCH₂Ar及び ArOCH₂), 6.95-7.94 (12H, s, ArH). 元素分析C₁₀₂H₁₄₄O₁₈として計算値: C, 73.88; H, 8.75 %. 実測値: C, 73.91; H, 8.75 %.

カリックス[6]アレーンヘキサコレステリルエステル体(II-6)の合成

p-tert-ブチルカリックス[6]アレーン1.0 g (1.03 mmol)を、乾燥アセトン100 mlに懸濁させ、炭酸カリウム4.29 g (30.9 mmol)、プロモ酢酸コレステリル⁹⁾ 3.78 g (7.42 mmol)を加え、窒素気流下、5日間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、氷浴で冷しながら1N塩酸、クロロホルムを加え、有機相を分取し水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去しゲルパーミエーションクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)により精製し、最初に留出した成分を分取した。氷浴中でメタノールを用いて固体を析出させた。

収率 17%, 融点 174-177°C, IR (nujol) ν OH消失; ¹H-NMR ((CDCl₂)₂, 130 °C, δ /ppm) 0.6-2.4 (52H, m, Ch), 3.6-4.4 (12H, br, ArCH₂Ar), 4.51 (12H, s, ArOCH₂), 4.65 (6H, s, Ch), 5.35 (6H, s, Ch), 6.5-7.5 (12H, s, ArH). 元素分析C₂₄₀H₃₆₀O₁₈として計算値: C, 81.58; H, 10.27 %. 実測値: C, 81.06; H, 10.13 %.

2-2-2 測定

2-2-2-1 固液抽出¹H-NMR測定

固液抽出は次に示す条件、操作に従って実行した。

・抽出条件 液相 [カリックスアレーン] = 2.0×10^{-3} M, (CDCl₂)₂溶液

固体 ピクリン酸カリウム = 5等量/カリックスアレーン

・操作 攪拌子を入れたスクリーキャップ付サンプルビンに上記の試料を入れ、室温で12時間攪拌後、過剰のカリウムピクレートを通過し、ろ液について¹H-NMR測定を行った。

2-2-2-2 温度可変¹H-NMR測定

温度可変¹H-NMR測定は、JEOL社製のJNM-GSX-400を用いて行った。化合物の熱分解及び沈殿析出等を考慮し、室温より高温側の測定は低い温度の点より昇温し、室温より低温側では高い温度の点より降温することで測定した。

2-2-2-3 液液抽出実験

以下に示したような条件で、種々のカリックス[6]アレーンエステル誘導体を用いて、種々のアルカリ金属イオンの液液抽出実験を行った。

・抽出条件

有機相	[カリックスアレーン]= 2.5×10^{-3} M	塩化メチレン溶液	5ml	
水相	[KPic]= 2.5×10^{-4} M	[KOH]=0.1 M	[KCl]=0.5 M	5ml
温度	25.0°C			

・実験操作

両相 5ml ずつをスクリュウキャップ付きサンプルビンに入れ、30 分間振とうした。10 分間静置後、水相を分取し、瞬間マルチ測光システム MCPD-100 で吸光度を測定した。

・瞬間マルチ設定条件

Slit	220-400 nm
Sampling Time	100 msec
Accumulation Times	100 times
Mode	ABU

抽出率は水相中のピクリン酸アニオンの吸光度の減少量より算出した。

$$\text{Ex}(\%) = [\text{Abs}(\text{Bl}) - \text{Abs}(\text{Ex})] / [\text{Abs}(\text{Bl})] \times 100$$

Abs(Bl): ホスト非存在下での抽出操作後の吸光度

Abs(Ex): ホスト存在下での抽出操作後の吸光度

2-3 ¹H-NMRによるコンホメーションの検討 (理論的考察)

先ずカリックスアレーンのコンホメーションと¹H-NMRスペクトルとの相関関係を示しておく。重要な因子は、i) 化合物の対称性、及び ii) ¹H-NMRのタイムスケールとの関係である。

i) は静的な問題である。カリックスアレーン類のコンホメーション解析において最も有用な情報を提供してくれるのは、フェノール環を連結している架橋メチレンのプロトンの分裂パターンである。最も単純な系として固定化されたテトラ置換のカリックス[4]アレーンの場合を例に挙げる。

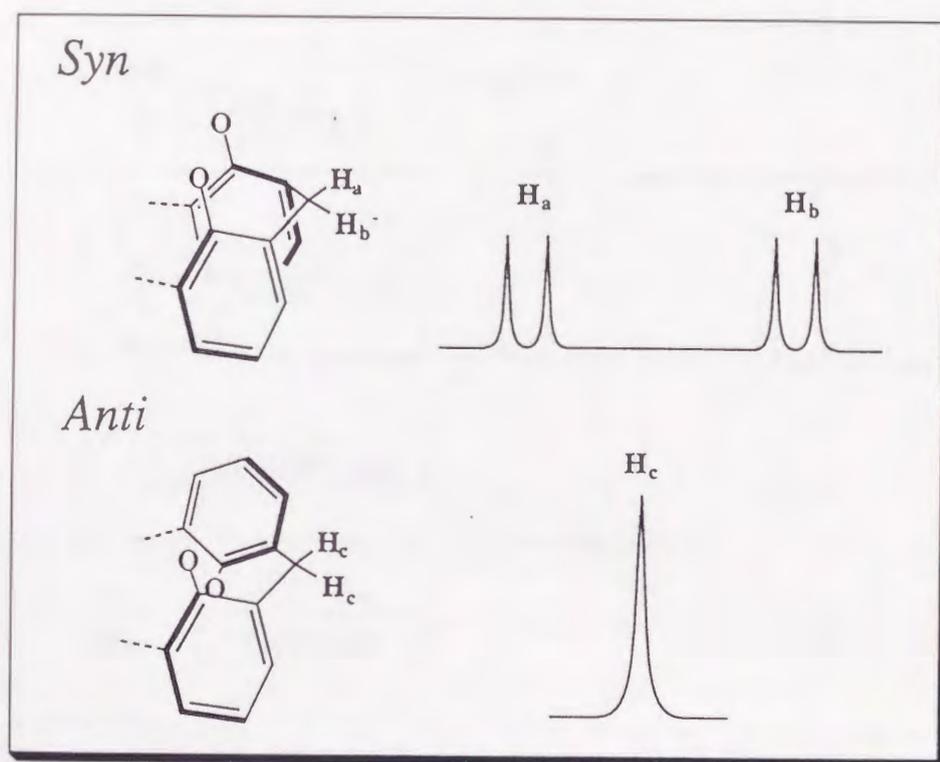


図2-6 "syn"及び"anti"の関係にある芳香環と架橋メチレン

基本的には架橋メチレンを挟んでいるフェノール単位が"syn"の関係にあるか、"anti"の関係にあるかで大きく異なってくる。すなわち"syn"の関係にあるフェノール単位に挟まれた二つの架橋メチレンプロトンは、それぞれのプロトンが異なる環境下に置かれることになる(図2-6)。上図において、 H_a と H_b を比較すると H_b の方は芳香環の遮蔽領域に位置するため、より高磁場側へと現れる。また、互いにカップリングし、二組の二重線を与える結果となる。

一方、"anti"の関係にあるフェノール単位に挟まれた二つの架橋メチレンプロトンは互いに非常に近い（又は完全に等価）環境下に置かれる。従って、一重線もしくは極めて近接した二組の二重線を与える。

これらの組み合わせによりカリックス[4]アレーンの全てのコンホメーション異性体は、図2-7のような分裂パターンを示すことが明らかとなっている。架橋メチレン領域のプロトンのシグナルは四種のコンホメーションで全く異なる分裂パターンを示すことが特徴的である。

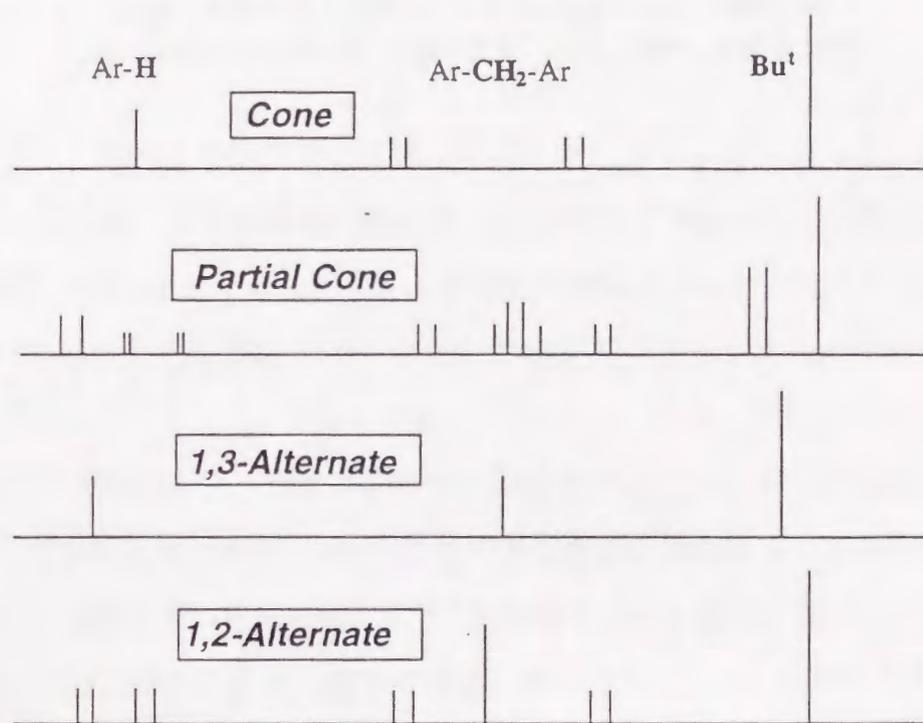


図2-7 p-tert-ブチルカリックス[4]アレーンのコンホメーション異性体の線スペクトル

このような化合物の対称性を踏まえたコンホメーションの決定法は、溶液中での解析法としては最有力である。同様に¹³C-NMRを用いた解析法に関しても近年報告されつつあり¹⁰⁾、これらの手法はカリックス[6]アレーンのコンホメーション解析に際しても適用可能であると考えられる。実際にカリックス[6]アレーンの八種のコンホメーションは図2-8のような¹H-NMRの分裂パターンになるものと予測される。

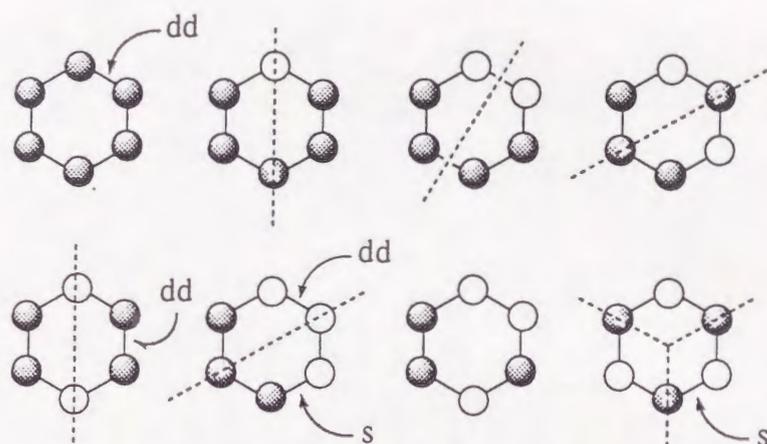


図2-8 カリックス[6]アレーンのコンホメーション異性体の
予想される分裂パターン (sは一重線、ddは二組の二重線を表す)

ここまで、静的な特性に関して述べてきたが、コンホメーションが固定されていない系に関しては状況が一転する。固定されていない系では動的な因子、すなわち¹H-NMRのタイムスケールとの関係を見捨てることができなくなる。この重要性を示すための都合の良い例として無置換のカリックス[4]アレーンが挙げられる¹¹⁾。

水酸基を有したカリックスアレーンでは環状の分子内水素結合帯を形成するために、X線結晶構造解析において"cone"構造が支配的であることが明らかとなっている。溶液中での検討に関しても¹H-NMRを用いた測定において、この結果と矛盾しない二組の二重線が室温で観測されている。しかしながらこの系では、コンホメーション固定されていない系（あくまでも安定コンホメーション）であるため、"cone"- "cone"間の環反転が起きている。¹H-NMRの測定に要する時間（タイムスケール）よりも速く反転していれば、結果的にそれぞれのプロトンのシグナルは平均化されて観測されることになる。このことを利用すると、反転の速度を温度変化という形で意図的に操作することで、それぞれの動的な形態を解析することが可能となる。実際に無置換のカリックス[4]アレーンの場合には、図2-9のようにスペクトルが大きく変化する。このようなスペクトルの融合現象（コアレッセンス）を観測することで単純な系であれば、反転の速度や熱力学的パラメータ等の解析も可能である。カリックス[6]アレーン誘導体では、

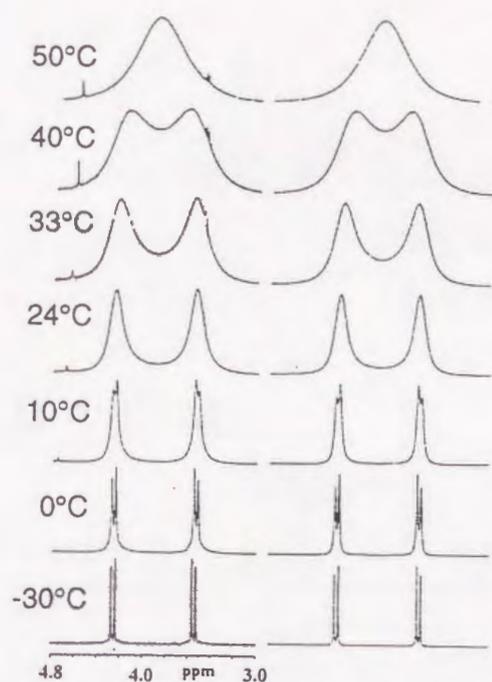


図2-9 カリックス[4]アレーンの架橋メチレンの融合現象(左:実測 [400MHz, CDCl₃], 右:計算)

¹H-NMRのタイムスケールと競争的な時間領域で反転する現象が頻繁に観測されるので、昇温測定及び低温測定を駆使することで問題を解決していくことになる。

2-4 ¹H-NMRによるコンホメーションの検討 (実験的考察)

カリックス[6]アレーンのコンホメーションは図2-1に示したように八種類が考えられる¹²⁾。一般的に、カリックスアレーン誘導体ではコンホメーションが固定されていると、¹H-NMRで架橋メチレン部位のプロトンはそれぞれのコンホメーションによって特徴的な分裂を示し、しかもピークは鋭いものとなる。しかし、*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンヘキサメチルエステル体(II-4)及び*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンヘキサエチルエステル体(II-2)では、図2-10のように架橋メチレン領域のプロトンは広幅化した一重線を示し、明らかにコンホメーションが固定されていないことが分かる。ところが、*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンヘキサ*tert*-ブチルエステル体(II-5)では架橋メチレンのプロトンは室温で鋭いシグナルを示し、分裂パターンは比較的複雑なものとなった。

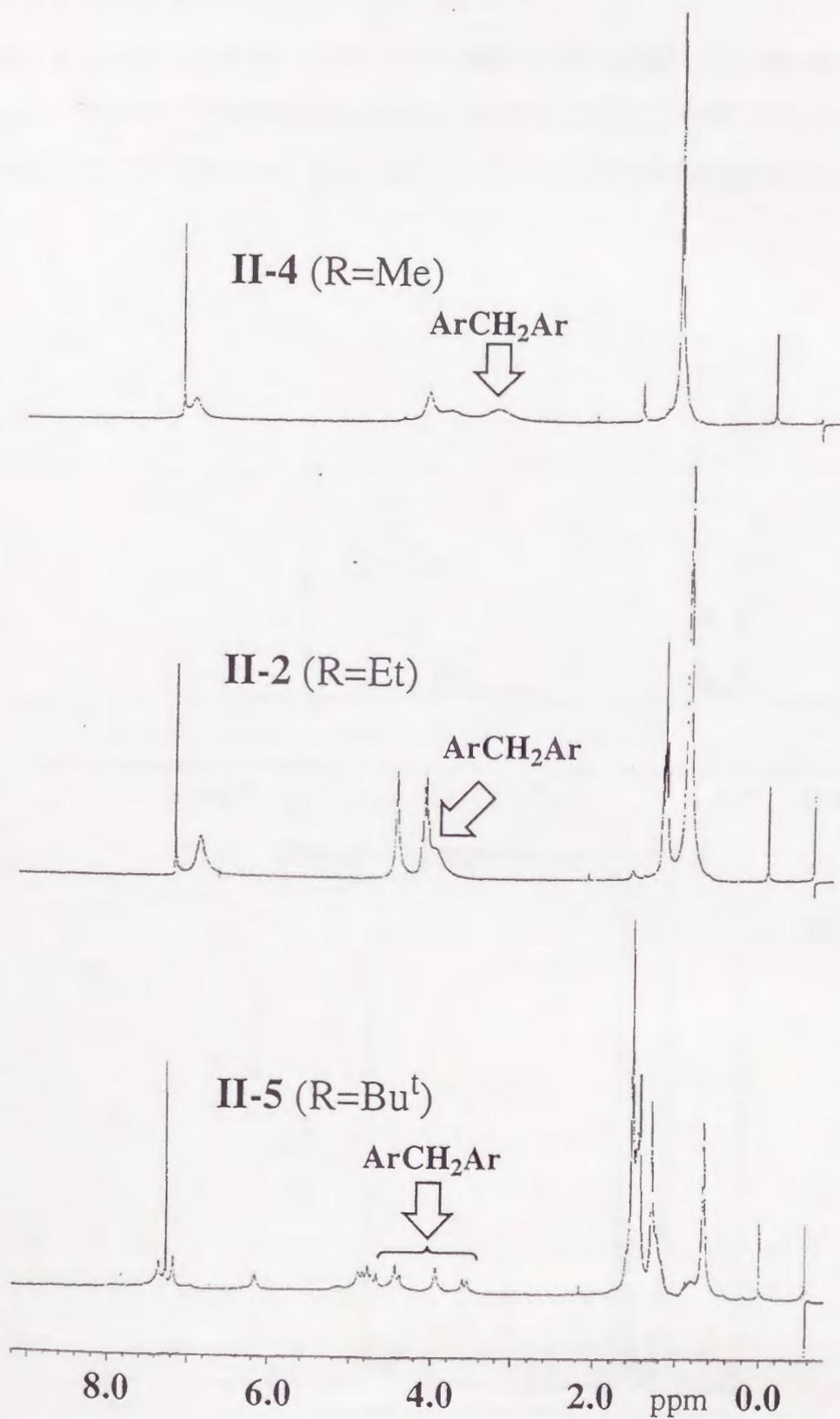


図2-10 ヘキサエステル誘導体II-2、II-4、II-5の¹H-NMRスペクトル

そこで *p*-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーンヘキサ*tert*-ブチルエステル体(II-5) に関して、そのコンホメーションを¹H-NMRを用いて検討した。II-5についてカリウムピクレート¹³の固液抽出を行い、¹H-NMR測定により錯化種のコンホメーションを検討した(図2-11)。加えてII-5について130℃での昇温測定を行った(図2-12)。

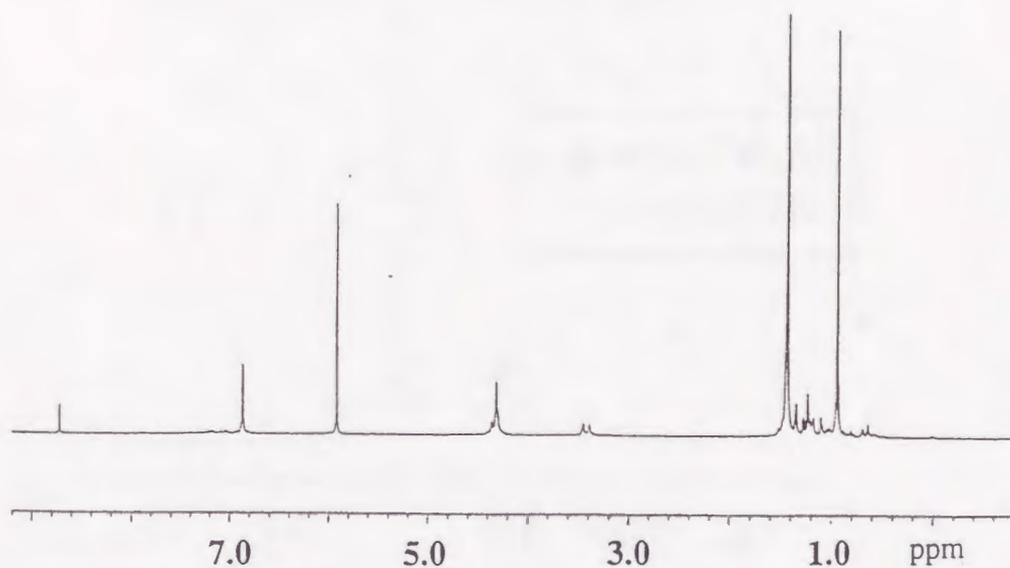


図2-11 II-5のカリウム錯体の¹H-NMRスペクトル

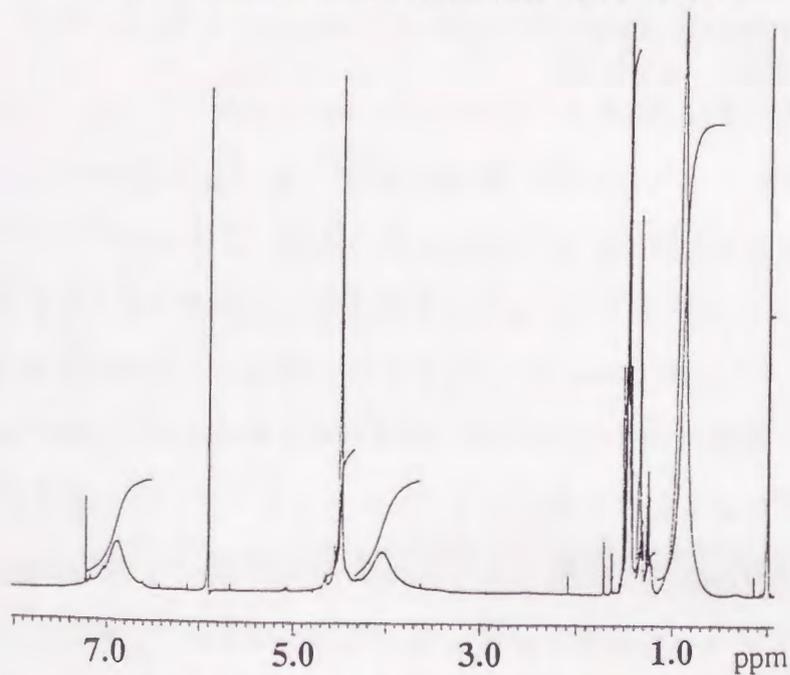


図2-12 II-5の¹H-NMRスペクトル (130℃)

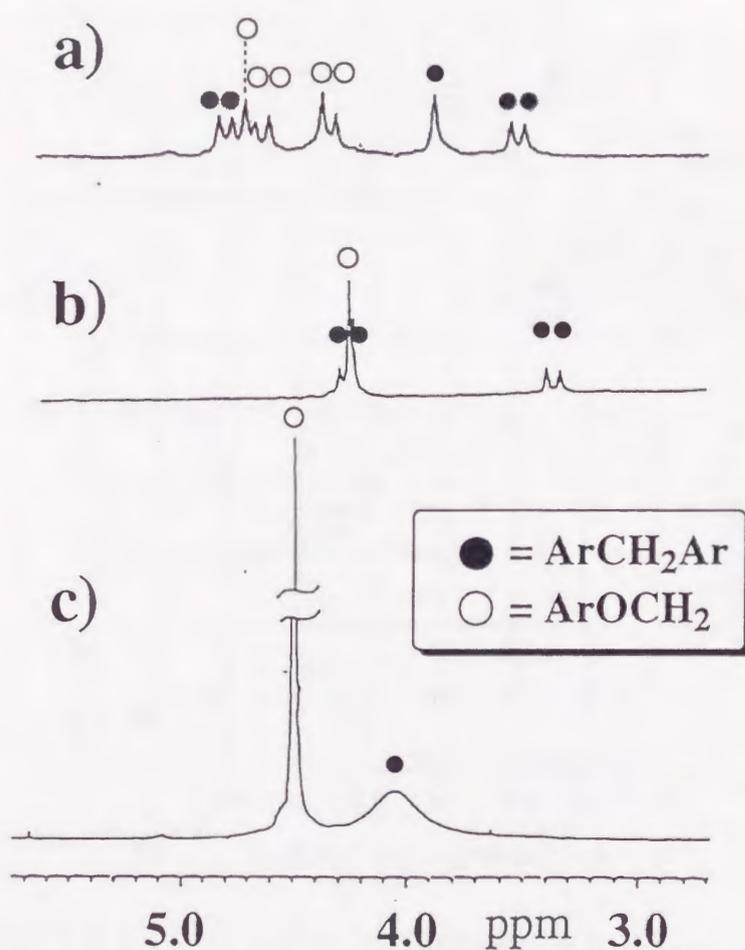


図2-13 架橋メチレン及びオキシメチレン部位の ^1H NMRスペクトル; 溶媒(CDCl_3),
 a) II-5のみ(30°C) b) II-5+カリウムピクレート(30°C) c) II-5のみ(130°C)

図2-13に示したようにヘキサ-*tert*-ブチルエステル体(II-5)では架橋メチレン領域のプロトンは室温において、比較的複雑で鋭いシグナルを与え、昇温測定(130°C)を行うとブロードな一重線になることから、*tert*-ブチルエステルの導入によるコンホメーションの完全には固定されていないことが明らかになった。

また、 ^1H - ^1H COSYによる解析を行うと、ヘキサ-*tert*-ブチルエステル体(II-5)の架橋メチレンおよびオキシメチレンは(カップリングした二重線が二組、一重線が二本)であり(図2-14)、コンホメーションの対称性を考慮すると室温では主として"1,2,3-alternate"構造¹⁴⁾(図2-1-F)をとっていると考えられる。これは、カリックス[6]アレーン誘導体のX線結晶構造解析で頻繁に観測されるコンホメーションであり、極めて安定なコンホメーションである¹⁵⁾。一方金属添加の系では、架

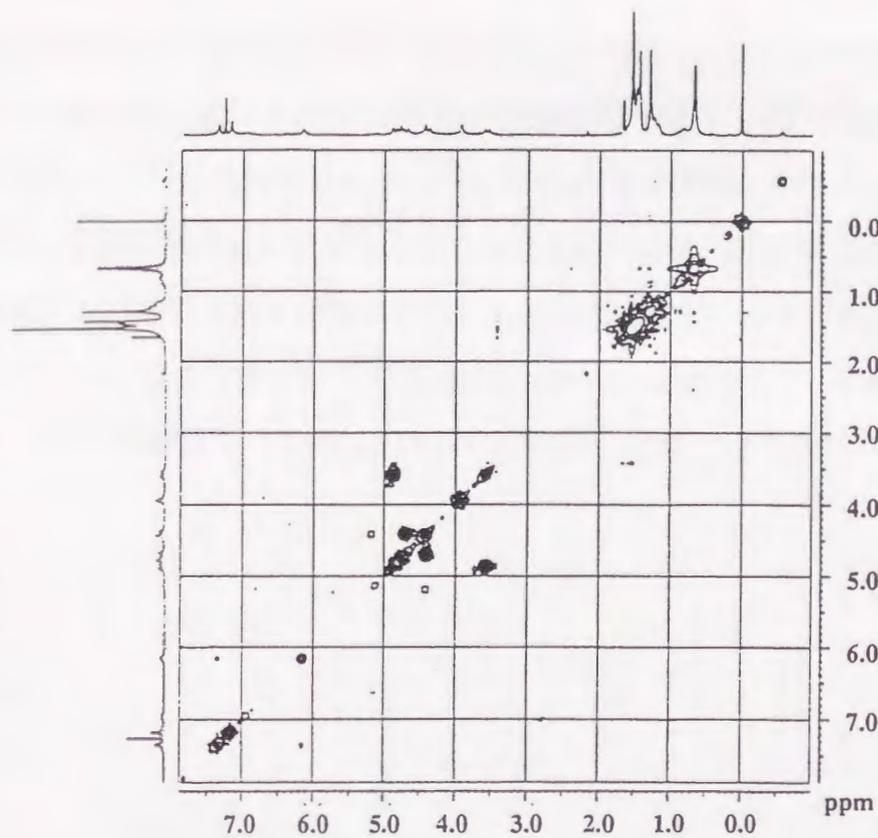


図2-14 II-5の ^1H - ^1H COSY NMRスペクトル

橋メチレン部分のプロトンのシグナルは1組のカップリングした二重線、オキシメチレンは一重線を示し、このことは錯化種の構造が"cone"構造(図2-1-A)であることを示すものである(図2-15)。

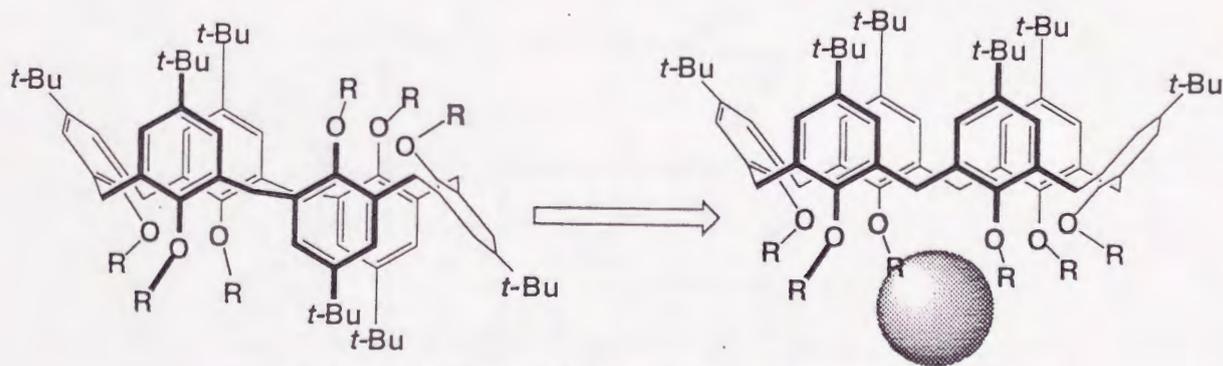


図2-15 金属添加に伴うII-5のコンホメーション変化

更に、*p*-tert-ブチルカリックス[6]アレーンヘキサコレステリルエステル体(II-6)についても同様の検討を行った。ここまで示してきたようにカリックスアレーン類のコンホメーションの決定において最も重要な情報が得られるのは3-5ppm

付近の架橋メチレン領域の分裂パターンの情報であるが、ヘキサコレステリルエステル体(II-6)においてはコレステリル部位のプロトンのうち幾つかがこの領域に重なってくるためコンホメーションの決定が困難なものとなった。しかしながら、室温におけるスペクトルはII-5の室温でのスペクトルと非常に似ており、室温ではII-5の場合と同様に"1,2,3-alternate"構造をとっているものと予測される。また、カリウムピクレートの固液抽出後の ^1H -NMRでも"cone"構造を示唆するABパターンが確認された(図2-16) (^1H - ^1H COSY 測定により確認(図2-17))。

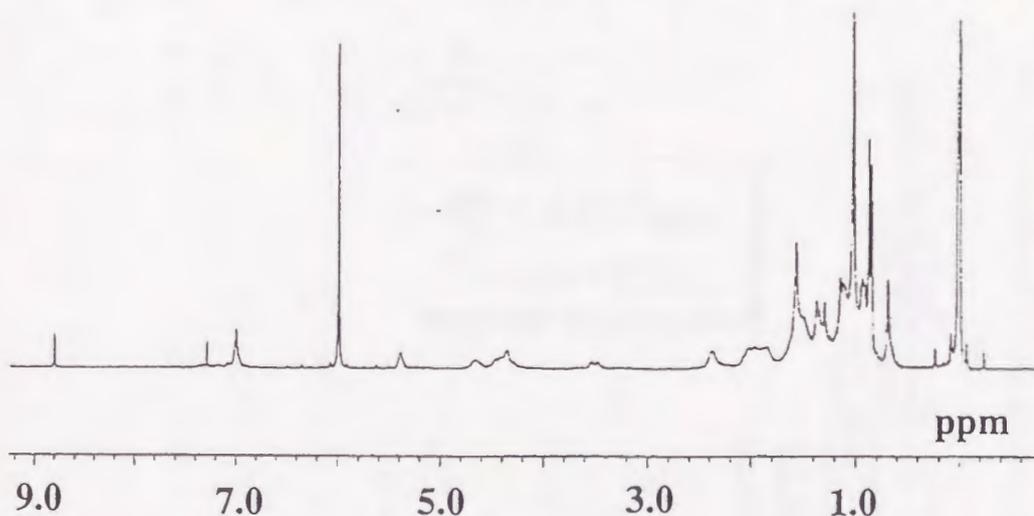


図2-16 II-6のカリウム錯体の ^1H -NMRスペクトル

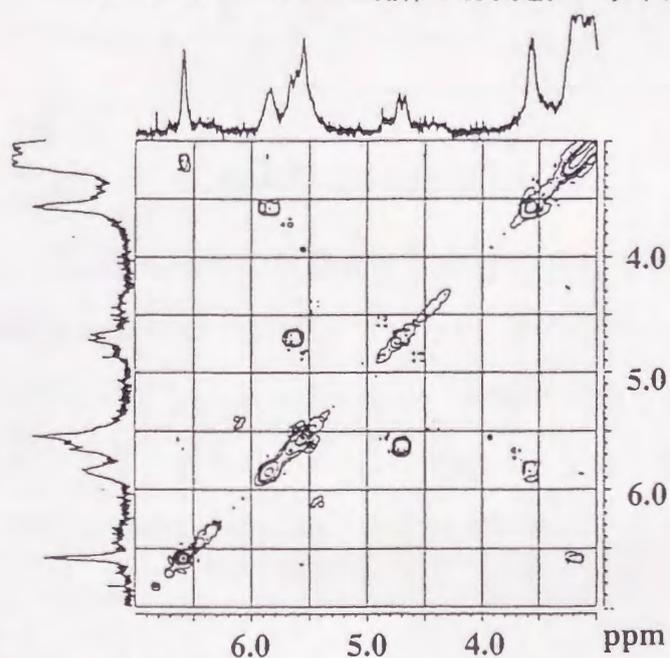


図2-17 II-6のカリウム錯体の架橋メチレン領域の ^1H - ^1H COSY NMRスペクトル

更に、130°Cの昇温測定を行うと、II-5の場合と同様にスペクトルは単純化し架橋メチレンについては広幅化した一重線を示した(図2-18)。以上の結果はII-6についても反転が起きていることを示すものである。

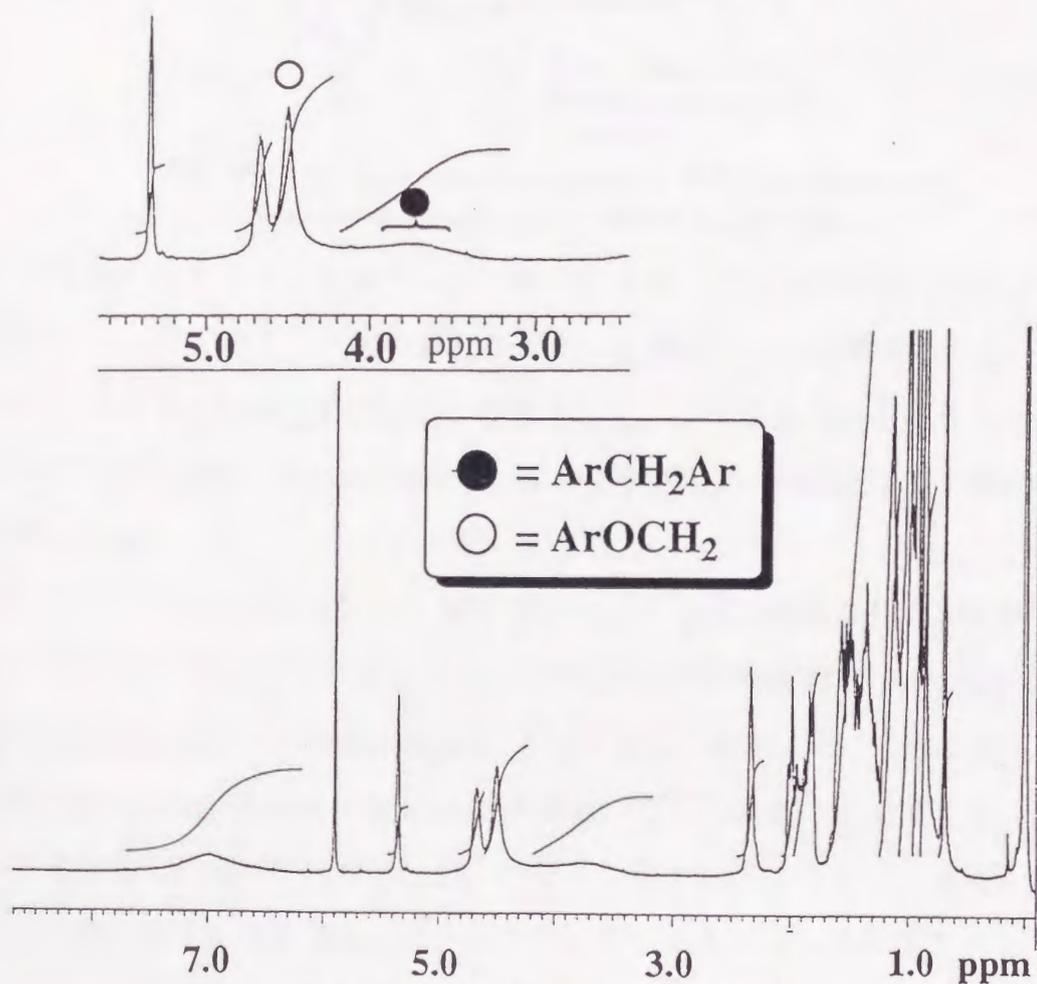


図2-18 II-6の¹H-NMRスペクトル (130°C)

ここで得られた知見は極めて重要あり、今まで水酸基側からの反転(oxygen-through-the-annulus rotation)を主に考えていたが、分子モデルからも明らかなようにコレステリル部位はカリックス[6]アレーンの環の内側を通り反転することは立体的に不可能な大きさであるため、この反転はパラ位の置換基側から (para-substituent-through-the-annulus rotation) 起きていることを支持するものである(図2-19)¹⁶⁾。

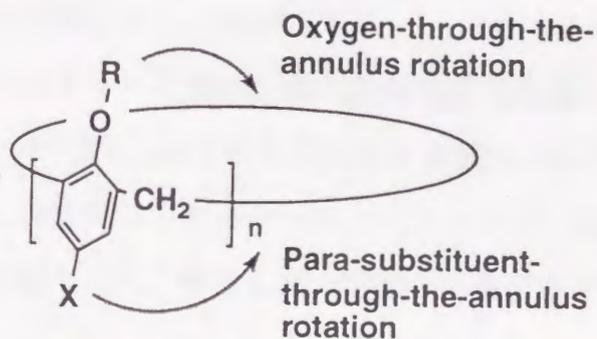


図2-19 "Oxygen-through-the-annulus rotation"機構と "Para-substituent-through-the-annulus rotation"機構による環の反転

すなわち、カリックス[6]アレーンのコンホメーションを完全に固定するために、カリックス[4]アレーンの場合のように水酸基側へ立体障害の大きい置換基を導入する方法は無意味である。換言すると、完全な固定を行なうためには全く別の方法（架橋、キャッピング、*p*-位の立体障害の増加など）が必要であることになる。

ここで、カリックスアレーン類のコンホメーション特性に関して総括してみる。カリックス[4]アレーンでは、パラ位の置換基側からの反転（*para*-substituent-through-the-annulus rotation）が全く起こらないため、水酸基側からの反転（*oxygen*-through-the-annulus rotation）の抑制（プロピル基以上の置換基の導入）により完全な固定が可能であった。また、カリックス[4]アレーンよりも僅かに大きな空孔径を有する *p*-*tert*-ブチルホモトリオキサカリックス[3]アレーンにおいては、パラ置換基(*tert*-ブチル基)側からの反転は起きず、水酸基側に *n*-ブチル基以上の置換基を導入することで完全に固定できる（2種の異性体が存在¹⁷⁾。カリックス[5]アレーンではパラ位が *tert*-ブチル基の場合はパラ置換基側からの反転は起こらないが（異性体の単離も可能）、脱 *tert*-ブチルを行なったパラ位が水素のものに関してはパラ位の置換基側からの反転が可能である¹⁸⁾。更に、今回得られた知見よりカリックス[6]アレーンではパラ位が *tert*-ブチル基の場合においても、依然としてパラ置換基側からの反転が起きていると言える。このことからカリックス[6]アレーンよりも大きな空孔を有するカリックス[7]アレーン及びカリックス[8]アレーンに関しては同様にパラ位が *tert*-ブチル基の場合でも、

依然としてパラ置換基側からの反転が起きていることは容易に推測できる。以上のようにカリックスアレーン類は、環の大きさにより全く異なるコンホメーション異性を示し、パラ位に *tert*-ブチル基を有する最も一般的なカリックスアレーン類に関しては、本研究によりカリックス[6]アレーンにおいて既に、パラ位からの反転が起り得るという特性を持つ明確な証拠が得られたことになる。

2-5 カリックス[6]アレーンヘキサエステル体とアルカリ金属イオンとの親和性及び錯体構造の評価

カリックスアレーンエステル誘導体はカリックス[4]アレーンテトラエステル誘導体のナトリウム親和性ととも、カリックス[6]アレーンヘキサエステル誘導体のカリウムイオン及びセシウムイオン親和性が知られている。そこでエステル誘導体における末端アルキル基の効果を評価した。用いた誘導体はII-2, II-5, II-6である。カリックス[6]アレーンエステル誘導体を用いて二相系での抽出実験を行った。アルカリ金属ピクリン酸塩を用いた液液抽出の結果を図2-20に示す。

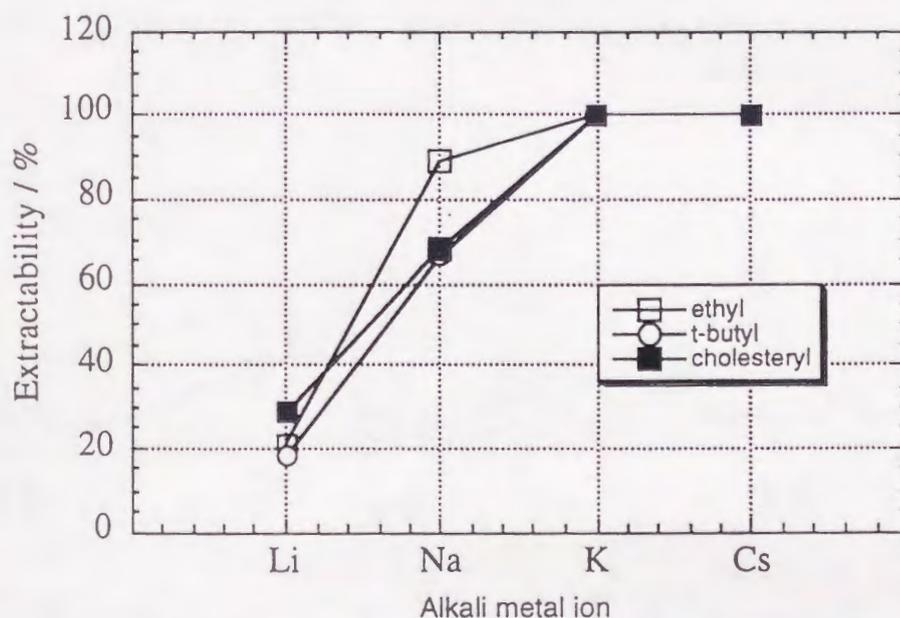


図2-20 カリックスアレーンヘキサエステル誘導体によるアルカリ金属の抽出

その結果、末端アルキル基は選択性には大きな変化を与えず、依然カリウムイオン及びセシウムイオンに対して高い親和性を有することが明らかとなった。このように高い親和性が確認されたカリウムイオン及びセシウムイオンに対して、その錯体構造の決定を行うために、種々の¹H-NMR測定を行った。前述のようにII-5はカリウムイオンと"cone"構造の錯体を形成することが明らかになっている。同条件下、II-5はセシウムイオンに対しても同様に"cone"構造の錯体を形成することが分かった(図2-21)。

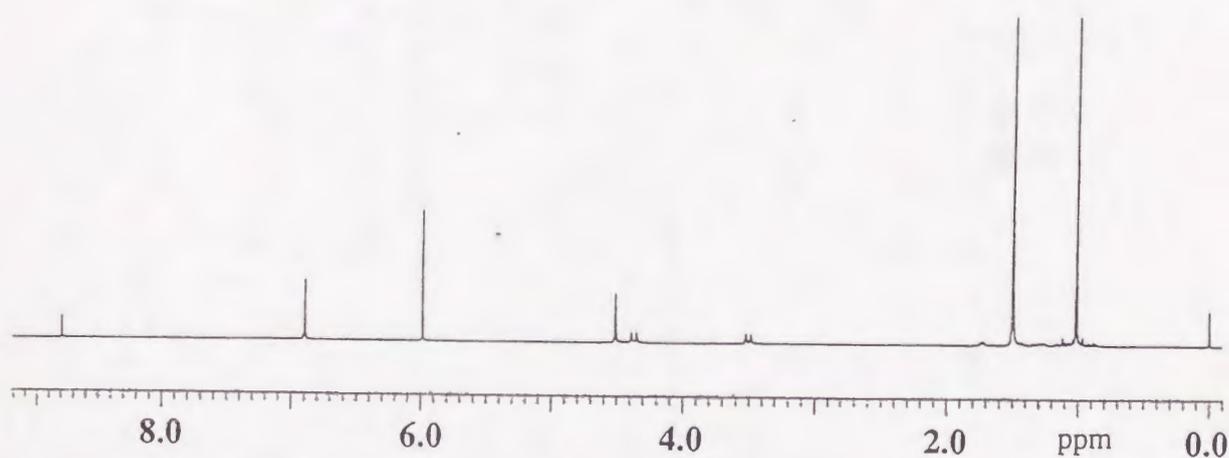


図2-21 II-5とセシウムピクレートとの錯体の¹H-NMR(400MHz, (CDCl₂)₂, 30°C)

対照的に、II-2はカリウムイオンに対しては全く異なる¹H-NMRスペクトルを与えた(図2-22)。

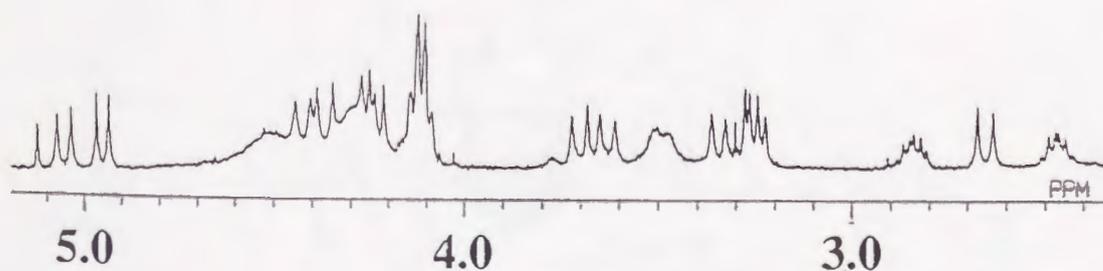


図2-22 II-2とカリウムイオンとの錯体の部分¹H-NMR(400MHz, 30°C)

この錯体の ^1H - ^1H COSY測定 (図2-23) を行うと芳香族領域のプロトンは3組のABパターンを示し、更に ArCH_2Ar 、 ArCH_2O の領域には6組のABパターンが現れた。

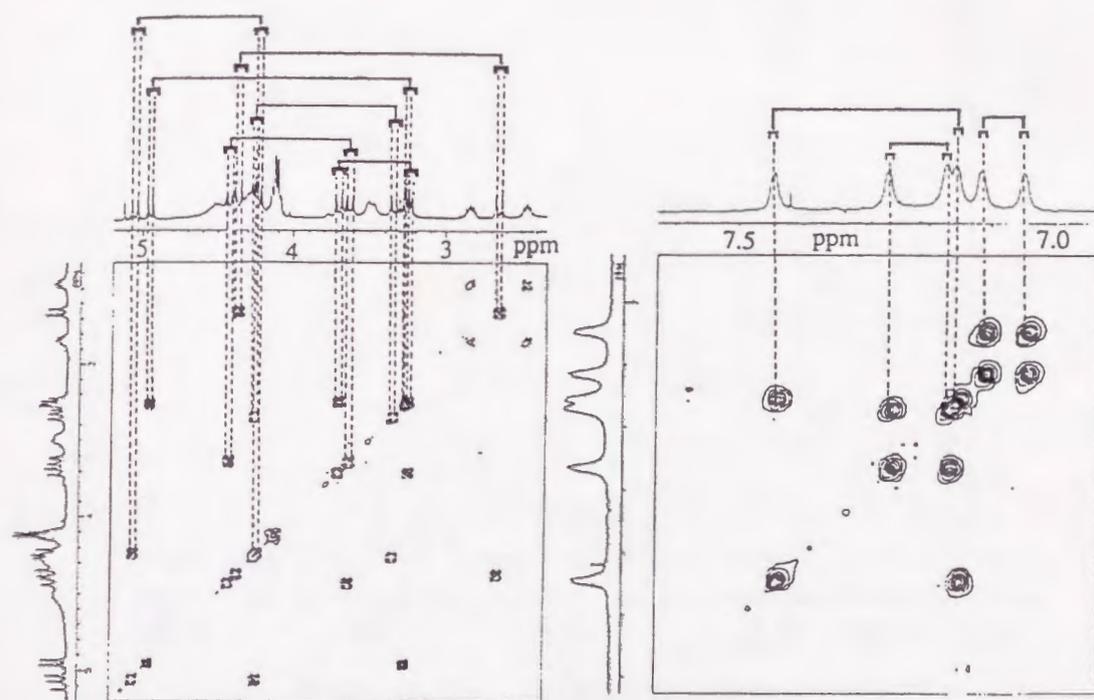


図2-23 II-2のカリウム錯体の ^1H - ^1H COSYスペクトル (400MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 30°C)

またエステルの末端エチル基が、高磁場側に2H低磁場側に4Hと分裂しており、これらの結果を総合的に考えるとその錯体構造は歪んだ"cone"構造であり、しかも四つのエステル基が直接的に配位に関与していることが示唆された(図2-24)。

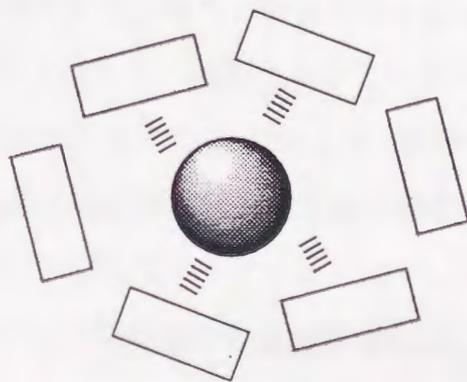


図2-24 予想されるII-2とカリウムピクレートとの錯体の構造

また、II-2はセシウムイオンに対して"cone"構造の錯体を形成することを示し(図2-25)、更に、この錯体の温度依存¹H-NMRを測定することにより興味深い結果が得られた。そのスペクトルを図2-26に示す。

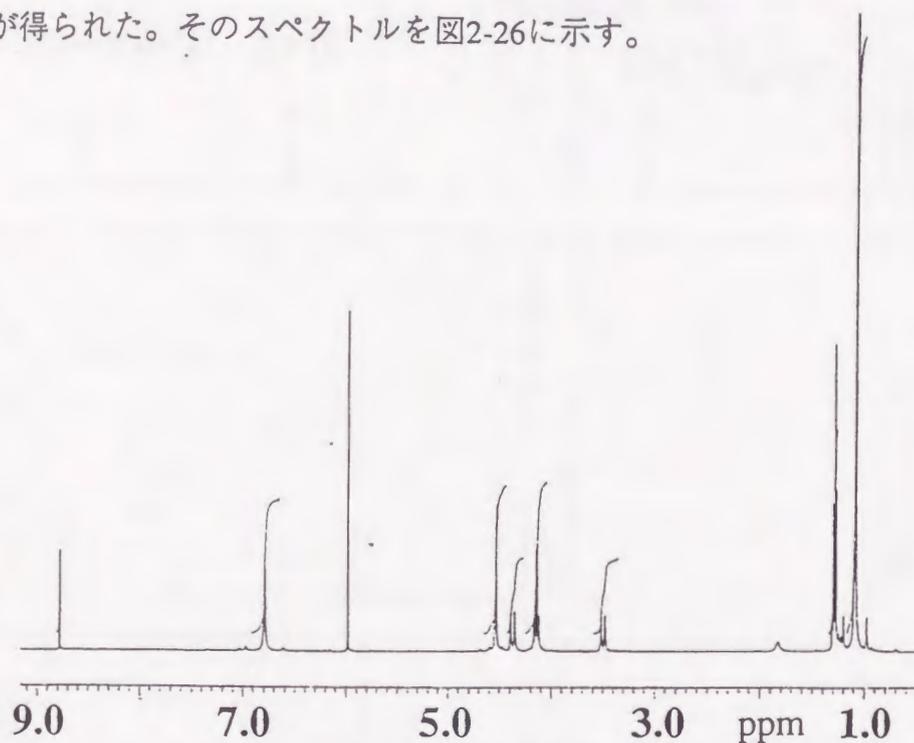


図2-25 II-2のセシウム錯体の¹H-NMRスペクトル

II-2・Csは室温においては鋭いシグナルとして観測されたが、温度を下げるに従いブロードなシグナルとなり、更にはブロードながらシグナルの分裂が確認された。この分裂は、ピークのそれぞれの面積比が1:1であることから、この錯体構造は" C_{3v} 対称"をとっていることが明らかとなった。更に、この分裂が架橋メチレン以外のプロトンのみで確認されることから、今回、-10℃に観測された融合温度(T_c)は、図2-27に示したような C_{3v} - C_{3v} 間の交換に基づくものであることが分った(仮に"cone"- C_{3v} 間の反転であれば架橋メチレンプロトンの分裂のみが起こる¹⁸⁾)。このような交換はカリックス[4]アレーン誘導体においても観測され、カリックス[4]アレーン及びその銀錯体で C_{2v} - C_{2v} 間の交換が確認されい¹⁹⁾。

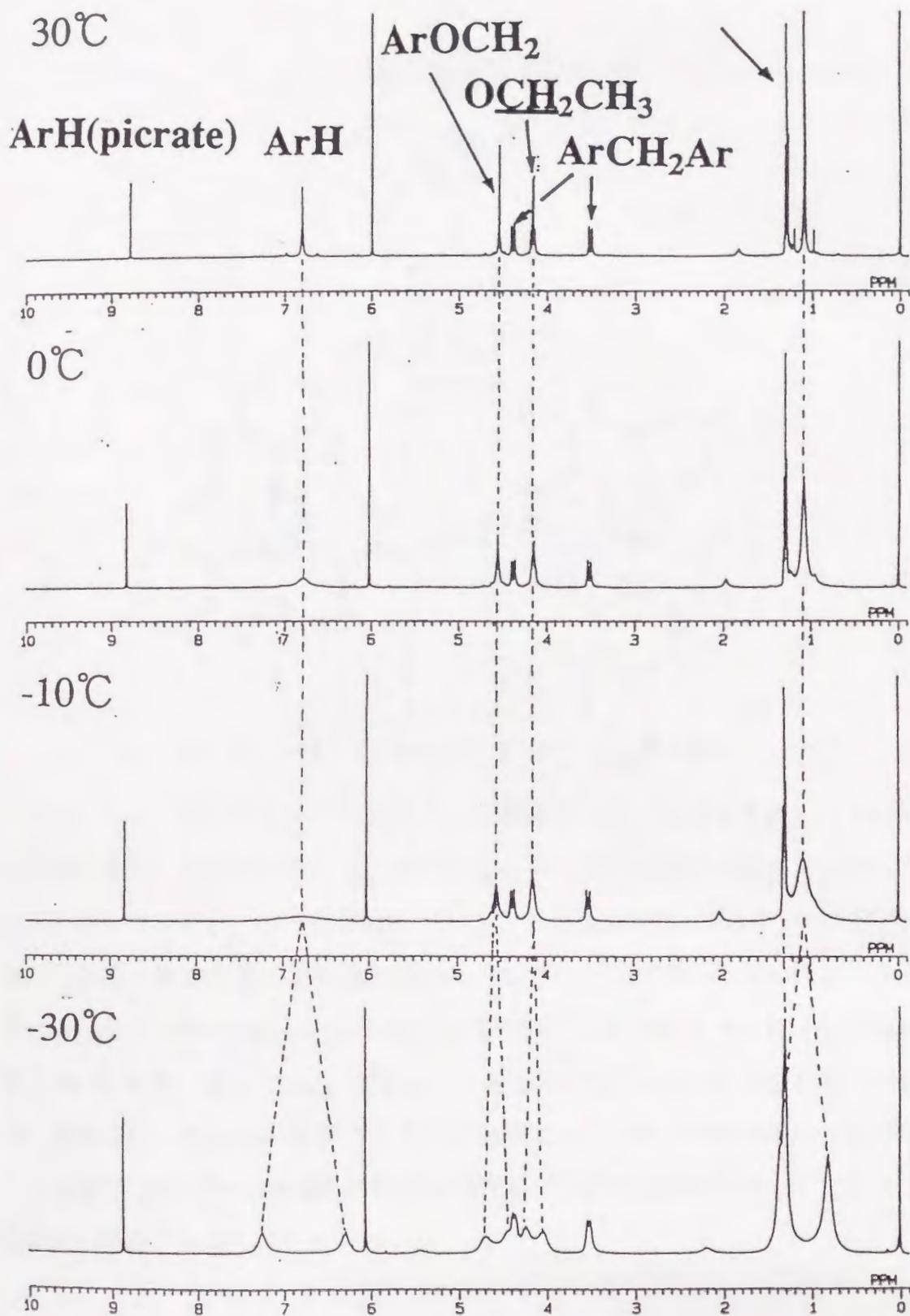


図2-26 II-2のセシウム錯体の温度依存¹H-NMRスペクトル (400MHz, CD₂Cl₂)

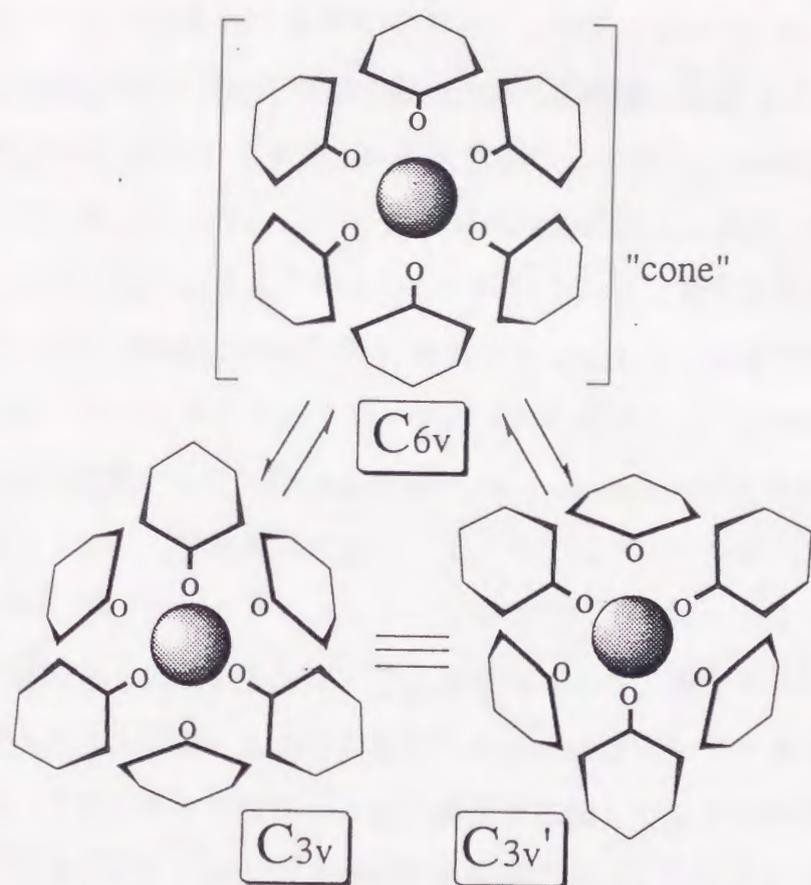


図2-27 II-2とセシウムイオン錯体の C_{3v} - C_{3v} 間の交換

このような交換がカリックス[6]アレーン誘導体において観測されたのは初めての例である。これまでカリックス[6]アレーンヘキサエステル体とカリウムイオン・セシウムイオンとの錯体は、フェノール性酸素6個及びカルボニル酸素6個の計12個の酸素原子による静電的相互作用で C_{6v} 対称である"cone"構造をとっていると考えられていた。ところが、今回の測定によりII-2・Csでは C_{3v} 対称構造、II-2・Kでは歪んだ"cone"型構造であることが明らかとなった。これらの現象の根底には、"hole-size"選択性の存在が無視できないが、末端アルキル基がエチルの場合 (*tert*-ブチルの場合には立体的反発により自由度が小さい) にこれらの現象が観測されることも興味深い。

2-6 総括

本章では、ヘキサ置換カリックス[6]アレーンのコンホメーション特性について主に $^1\text{H-NMR}$ 測定を用いて検討を行った。その結果、安定なコンホメーションが"1,2,3-alternate"構造であること、金属添加により錯化し"cone"構造へと変化することが明らかとなった。これは X 線結晶構造解析により得られている構造と一致するものである。またこのような、動的な変化は金属添加に伴うスイッチング機能への拡張等において非常に有用である。更に、水酸基側にコレステリル基を導入したカリックス[6]アレーンのコンホメーション異性が確認されたことで、*p*-置換基側からの反転(para-substituent-through-the-annulus rotation)の明確な証拠が得られた。この結果は今後のカリックス[6]アレーンのコンホメーション制御法に対して、カリックス[4]アレーンの場合に用いられたような水酸基側への立体障害の導入による手法が、全く無意味であり、新たな手法の導入（架橋、パラ位への立体障害、金属への配位など）が必要不可欠であることを示すものである。またアルカリ金属との錯体構造等に関して数々の興味ある知見が得られた。酢酸エステル基という極めて導入が容易で、しかも配位性の強い官能基を有するカリックスアレーン誘導体は、様々な機能性材料を構築する上で極めて強力である。金属イオンのみならずアルキルアンモニウムイオン²⁰⁾のような有機分子に対しても高い親和性を示すカリックス[6]アレーンは、カリックスアレーンの化学の主流になるものと考えられる。本章で得られたカリックス[6]アレーンの立体化学に関する知見は、今後カリックス[6]アレーンを基体とした分子設計を行う際の重要な指針となるに違いない。

参考文献

- 1) 小倉治夫 著, “有機化合物の立体異性”, 廣川書店, 東京, 1991.
- 2) (a) C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983). (b) C. D. Gutsche, *Top. Cur. Chem.*, **123**, 1 (1984).
- 3) (a) S. Shinkai, *Bioorg. Chem. Front.*, **1**, 161 (1993). (b) S. Shinkai,

- Tetrahedron.*, **49**, 8933 (1993).
- 4) (a) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991). (b) W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, Z. Asfari, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **57**, 1313 (1992). (c) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4955 (1991).
 - 5) (a) R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Knüsel, V. Prelog, G.C. Rodgers, P. Sutter, G. Vogel, W. Voser, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1533 (1967). (b) J. D. Dunitz, D. M. Hawley, D. Miklos, D. N. J. White, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 1709 (1971). (c) W. Marsh, J. D. Dunitz, D. N. J. White, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 10 (1974). (d) T. Okazaki, T. Kitahara, Y. Okami, *J. Antibiot.*, **28**, 176 (1975). (e) T. J. Stout, J. Clardy, I. C. Pathirana, W. Fenical, *Tetrahedron*, **47**, 3511 (1991).
 - 6) (a) R. Ungaro, A. Pochini, C. D. Andretti, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 199 (1984). (b) S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 211. (c) M. A. McKervery, E. M. Seward, G. Ferguson, B. Ruhl, S. J. Harris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 388. (d) T. Arimura, M. Kubota, T. Matsuda, O. Manabe, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1974 (1989).
 - 7) K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **57**, 7066 (1992).
 - 8) F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKervery, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing-Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8681 (1989).
 - 9) S. J. Busch, J. A. K. Harmony, *Lipids*, **25**, 216 (1990).
 - 10) M. A. Molins, P. M. Nieto, C. Sanchez, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Org. Chem.*, **57**, 6924 (1992).
 - 11) K. Araki, S. Shinkai, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1989**, 581.

- 12) この他に、"1,2,4-alternate"では鏡像異性体が考えられる。また、厳密にはカリックス[6]アレーン以上では、水平方向のコンホメーションも考えられる。J. S. Rogers, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.*, **57**, 3152 (1992).
- 13) カリックス[6]アレーンヘキサエステル体はカリウムイオンに対して、選択性を持つとされていた。Y. Ishikawa, T. Kunitake, T. Matsuda, T. Otsuka, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 736.
- 14) (a) S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.*, **57**, 3160 (1992). (b) A. Ikeda, T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Phys. Org. Chem.*, **5**, 699 (1992).
- 15) J. L. Atwood, D. L. Clark, R. K. Juneja, G. W. Orr, K. D. Robinson, R. L. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7558 (1992).
- 16) C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6059 (1985).
- 17) K. Araki, K. Inada, H. Otsuka, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **49**, 9465 (1993).
- 18) (a) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1499 (1994).
(b) P. Dedek, V. Janout, S. L. Regen, *J. Org. Chem.*, **58**, 6553 (1993).
- 19) (a) A. Ikeda, H. Tsuzuki, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2073. (b) A. Arduiri, M. Fabbi, M. Mantovani, L. Mirone, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.*, **60**, 1454 (1995).
- 20) (a) S.-K. Chang, M. Jang, S. Y. Han, J. H. Lee, M. H. Kang, K. H. No, *Chem. Lett.*, **1992**, 1937. (b) S.-K. Chang, H.-S. Hwang, H. Son, J. Youk, Y. S. Kang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 217.

第三章 1,3,5-トリ置換カリックス[6]アレーンエステル

誘導体のコンホメーション特性

3-1 序

分子認識素子を設計する上で最も基本的な戦略は「鍵と鍵穴」に喩えられるように、あるいはDNAの螺旋形成や抗原-抗体系象に見られるように、認識素子(ホスト)と認識対象(ゲスト)が相補的な関係を持ち、かつ多点で相互作用できることである¹⁾。この戦略は有機化学の概念としてもそのまま活用することができるものと考えられ、ゲストに対して相補的な関係をもつ相互作用点を自由に設計するための“土台”としての資格を“カリックス[n]アレーン”は十分に有している²⁾。

大量合成が可能なカリックスアレーン誘導体において、唯一 C_3 対称性を有し最大の潜在能力を有すると言われてきたカリックス[6]アレーンであるが、これまでその柔軟性と精密な修飾の困難さから、その能力を発揮するまでには到っていない。しかしながら全てのフェノール単位に同一の置換基を導入したカリックスアレーンにおいてウラニルイオン³⁾、アルカリ金属イオン⁴⁾、アルキルアンモニウムイオン⁵⁾に対して高い親和性を有することが既に明らかにされている。カリックスアレーンは、代表的な大環状化合物であるシクロデキストリンとしばしば比較されるが、コンホメーション特性に関してはかなり異なってい

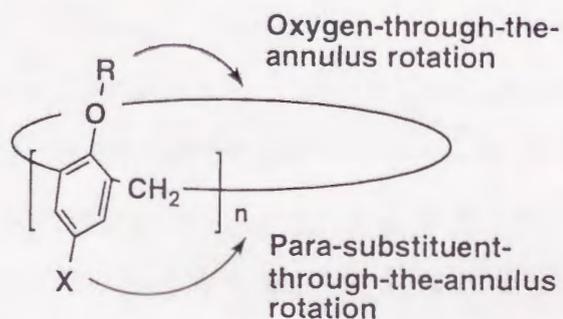
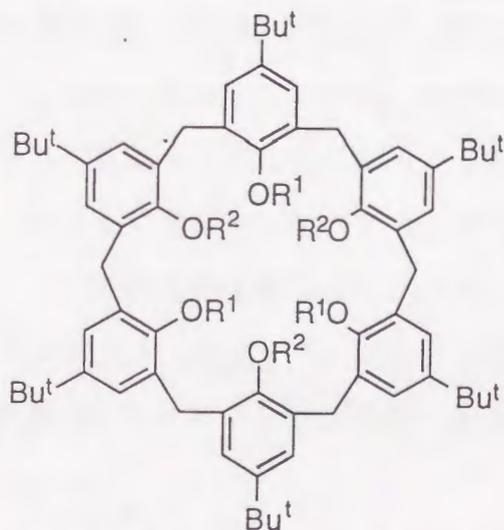


図3-1 "Oxygen-through-the-annulus rotation"機構と"Para-substituent-through-the-annulus rotation"機構による環の反転

る。すなわちカリックスアレーンには、環を構成するフェノール単位が反転する自由度が残っており、これに基づくコンホメーション異性が存在する。第二章において*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーン誘導体では、*p*-位側からの反転が起きることが明らかになり、カリックス[4]アレーンの場合⁶⁾と同様な単純な嵩高い置換基の導入ではそのコンホメーション固定は不可能である(図3-1)。

ところが最近 Ungaro らは、1,3,5-トリ置換カリックス[6]アレーンエステル誘導体 III-1 ($R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$, $R^2 = \text{Me}$) では、コンホメーションが“cone”構造に固定されていることを報告した⁷⁾。



III-1 : $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$, $R^2 = \text{Me}$

III-2 : $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$

その根拠となったのは $^1\text{H-NMR}$ スペクトルが -70°C から 70°C までほとんど温度依存性を示さないという事実である。この報告は本研究で得られた結果とは明らかに矛盾するものである。

第二章において*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンのヘキサ*tert*-ブチルエステル誘導体(III-2)では、室温付近での安定コンホメーションが“1,2,3-alternate”型であり、金属イオンの添加に伴い“cone”型へと変換すること、また 130°C においては $^1\text{H-NMR}$ のタイムスケールよりも速いコンホメーション変換が起きていることが観測された。この化合物と構造的な特徴を単純に比較すると、*tert*-ブチル基よりも立体障害の小さいメチル基の導入により、コンホメーションが固定さ

れてしまうという、全く相反する結果が得られていることになる。そこで本章では1,3,5-トリエステル系のコンホメーション特性、及び反転の有無に関して再検討を行った。

一般的に、水酸基を有したカリックスアレーンでは環状の分子内水素結合帯を形成するために、X線結晶構造解析において"cone"構造が支配的であることが明らかとなっている⁸⁾。溶液中での検討に関しても、¹H-NMRを用いた測定において、この結果と矛盾しない二組の二重線が室温で観測されている。しかしながらこの系では、固定されていない系（あくまでも安定コンホメーション）であるため、"cone"- "cone"間の環反転が起きている⁸⁾。¹H-NMRの測定に要する時間（タイムスケール）よりも速く反転していれば、結果的にそれぞれのプロトンのシグナルは平均化されて観測されることになる。このことを利用すると、反転の速度を温度変化という形で意図的に操作することで、それぞれの形態を解析することが可能となる。実際に無置換のカリックス[4]アレーンの場合には、図3-2のようにスペクトルが大きく変化する。このようなスペクトルの融合現象（コアレッセンス）を観測することで反転の速度、エネルギー等の解析も可能である。

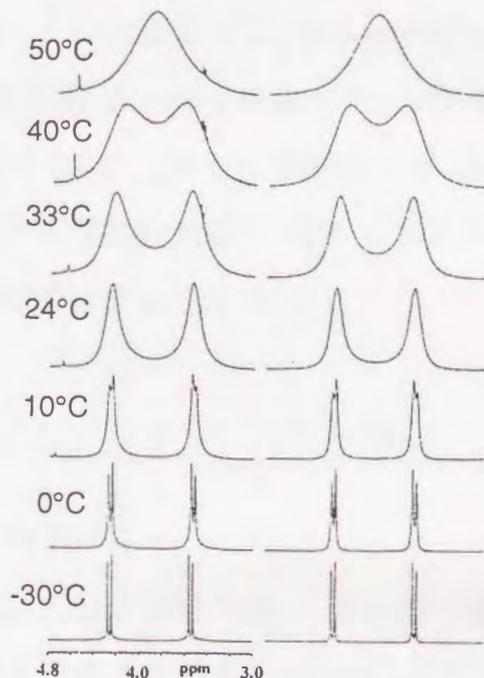


図3-2 カリックス[4]アレーンの架橋メチレンの融合現象（左：実測、右：計算）⁸⁾

以上を踏まえると、化合物III-1において¹H-NMRスペクトルが-70℃から70℃までほとんど温度依存性がないという結果は、単に反転の速度が¹H-NMRのタイムスケールよりも遅いだけであるという可能性が考えられる。そこで、より広い温度領域での¹H-NMR測定、及び2D-EXSY(exchange spectroscopy)測定⁹⁾等により反転の明確な証拠を得ることを試みた。

3-2 実験

3-2-1 化合物の合成

1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリ-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーン(III-1)の合成

1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリ-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーン(III-1)の合成は速報⁷⁾でのみ報告されていたので、基本的にはそれ⁷⁾に従い、詳細な条件は以下の通りである。

1,3,5-トリメチル体 200 mg (0.20 mmol)を THF 30ml、DMF 3ml の混合溶媒に加熱溶解させ、水素化ナトリウム(60%) 35.5 mg、プロモ酢酸 *tert*-ブチル 0.17 ml を加え、5時間室温で攪拌した。氷浴で冷しながら 1N 塩酸、クロロホルムを加え、有機相を分取し水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ヘキサンで処理することにより白色固体(収率 45%)を得た。更にろ液を、メタノールで処理することにより白色固体(収率 37%)を得た。

総収率 82%; ¹H-NMR の帰属は参考文献⁹⁾に同じ

3-2-2 測定

3-2-2-1 温度可変¹H-NMR測定

温度可変¹H-NMR測定は、JEOL社製のJNM-GSX-400を用いて行った。化合物の熱分解を考慮し、室温より高温側の測定は低い温度の点より昇温することで測定した。

3-2-2-2 2D-EXSY(Exchange spectroscopy) ¹H-NMR測定

2D-EXSY(Exchange spectroscopy) ¹H-NMR測定は、新海包接認識プロジェクト研究員中嶋和昭氏に依頼した。Bruker社製のARX-300(NOESYTP[Time Proportional Phase Increment])を用いて行った。 τ_m (mixing time): 200msec。

3-3 ¹H-NMRによるコンホメーションの検討

先に述べたように、*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンヘキサ*tert*-ブチル体についてはそのコンホメーションが固定されていないことを述べた。ところが、Ungaroらは化合物III-1では、コンホメーションが"cone"構造に固定されていると報告した。その根拠となったのは温度変化を行なった¹H-NMR測定である。すなわち、-70°Cから70°Cの¹H-NMR測定において架橋メチレンプロトンは互いにカップリングした1組の鋭い二重線で観測されたことによるものである。しかしながら、*tert*-ブチル基よりも明らかに立体障害が小さいメチル基の導入により、コンホメーションが固定されているというのは非常に考えにくく、単に"cone"構造がエネルギー的に安定化していることによる反転速度の減少が原因で、-70°Cから70°C¹H-NMR測定により観測できなかったものと推察される。そこでまず、遅いながらもコンホメーション異性が存在することを確認するために¹H-NMRにより温度依存性(昇温測定)を評価した。

図3-3に示すように、これらの¹H-NMR昇温測定により、架橋メチレン部分のダブルダブレットは広幅化が確認され、融合温度にこそ達してはいないものの、反転が依然、¹H-NMRのタイムスケールに近い速度で起こっていることが示唆された。

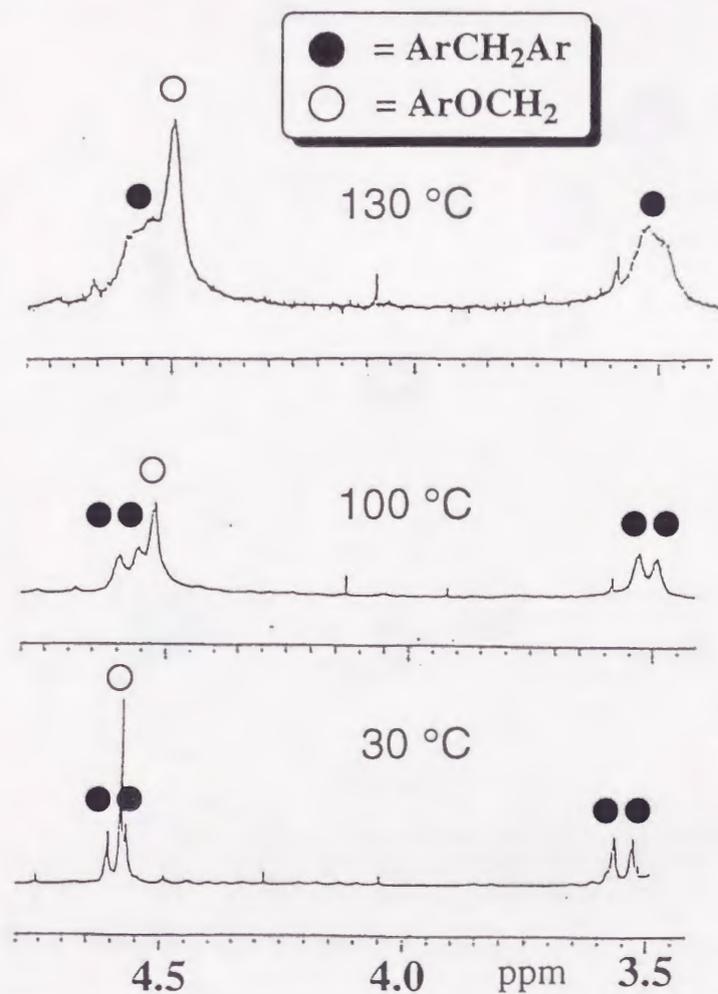


図3-3 III-1の温度依存性¹H-NMRスペクトル (DMF-d₇, 400MHz)

更なる証拠を得るために、手法を変更し、二次元のEXSY (exchange Spectroscopy)により、“exo”位と“endo”位のプロトンの交換の確認を試みた。この方法を用いると一般の¹H-NMR測定よりも遅い交換に関しても観測することが可能である”。

その結果、2D-EXSYスペクトルにおいて、架橋メチレンプロトンの相関が確認 (図3-4・矢印) された。このことで、“exo”位と“endo”位のプロトンの交換は実際に起こっており、化合物III-1ではそのコンホメーションは固定されていないことが確認された(図3-5)。

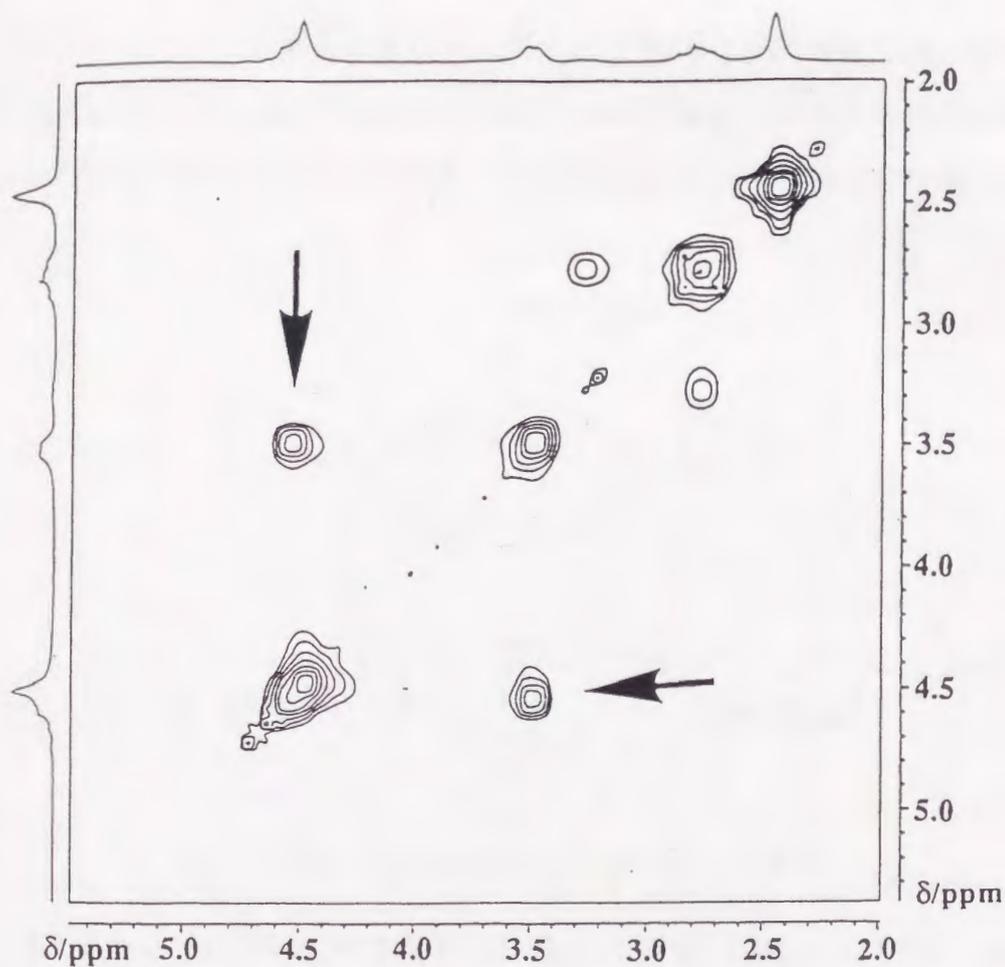


図3-4 III-1の2D-EXSYスペクトル (90°C, DMF-d₇, 300MHz)

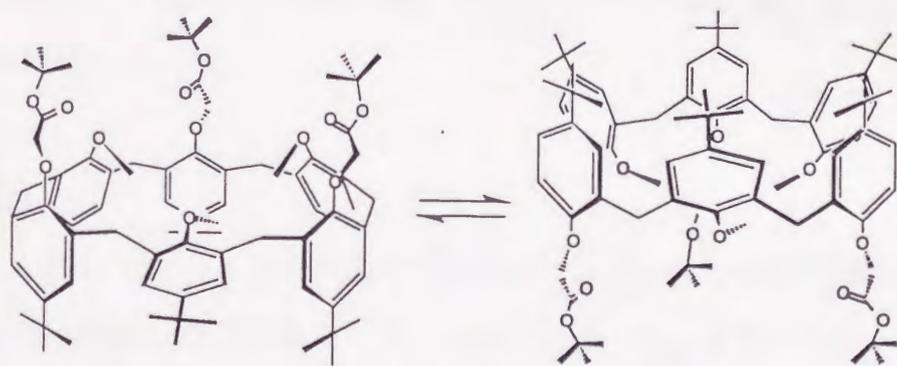


図3-5 III-1の主なコンホメーション変換

Ungaroらが指摘しているように、¹H-NMRスペクトルを基にすると、III-1のメトキシ部位は高磁場に出現しており、環内部に倒れ込んでいることが分かる。相反して、OCH₂CO₂Bu¹部位は環平面に対して垂直に立った状態であることが予

測される。このような立体配座はフェノール性酸素の非共有電子対（ローンペア）の立体反発を妨げるのに都合がよい。というのもメトキシ部位の三つの酸素原子の非共有電子対は外側を向き、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$ 部位では内側に配向している

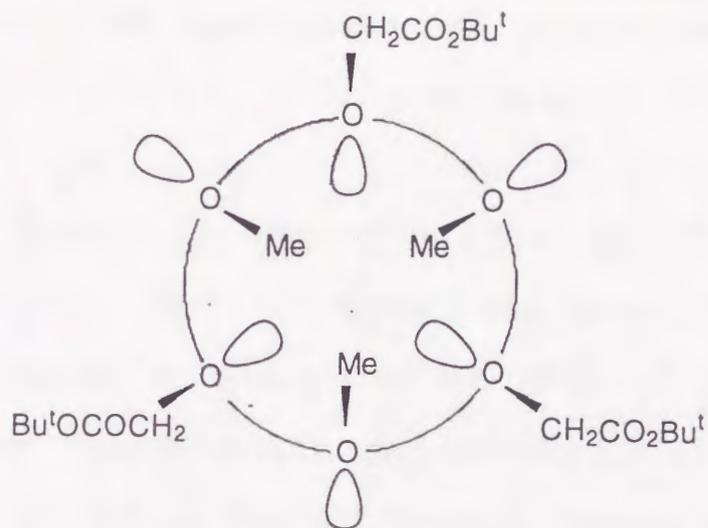


図3-6 III-1の予想される構造（非共有電子対を含む）

(図3-6)。従って非共有電子対は交互に外向きと内向きになり、立体的に小さい置換基であるメトキシ部位の内側への倒れ込みにより、擬似的に空孔（環径）が縮小化され、反転のエネルギー障壁の上昇、ひいては反転速度の低下に繋がったもの推察される¹⁰⁾。

3-4 総括

1,3,5-メチル-2,4,6-*tert*-ブチルエステル体のコンホメーションが凍結されているという従来の説は誤りであることが明らかとなった。酢酸エステル基という極めて導入が容易で、しかも配位性の強い官能基を有するカリックスアレーン誘導体は、様々な機能性材料を構築する上で極めて強力である。金属イオンのみならずアルキルアンモニウムイオンのような有機分子に対しても高い親和性を示すカリックス[6]アレーンは、カリックスアレーンの化学の主流になるものと考えられる。ここで得られたカリックス[6]アレーンの立体化学に関する知見

は、今後カリックス[6]アレーンを基体とした分子設計を行う際の重要な指針となるであろう。

参考文献

- 1) C. D. Gutsche, "Synthesis of Macrocycles: The Design of Selective Complexing Agents", ed. by R. M. Izatt, J. J. Christensen, John & Willey Inc., New York (1987).
- 2) (a) C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983). (b) C. D. Gutsche, *Top. Cur. Chem.*, **123**, 1 (1984). (c) S. Shinkai, *Bioorg. Chem. Front.*, **1**, 161 (1993). (d) S. Shinkai, *Tetrahedron*, **49**, 8933 (1993). (e) C. D. Gutsche, "Calixarenes", Royal Society of Chemistry, Cambridge (1989).
- 3) (a) S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2409 (1986) (b) S. Shinkai, H. Koreishi, K. Ueda, T. Arimura, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6371 (1987). (c) S. Shinkai, Y. Shirahama, H. Satoh, O. Manabe, T. Arimura, K. Fujimoto, T. Matsuda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1167. (d) T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1063.
- 4) (a) R. Ungaro, A. Pochini, C. D. Andretti, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 199 (1984). (b) S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 211. (c) M. A. McKervey, E. M. Seward, G. Ferguson, B. Ruhl, S. J. Harris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 388. (d) T. Arimura, M. Kubota, T. Matsuda, O. Manabe, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1974 (1989).
- 5) (a) S.-K. Chang, M. Jang, S. Y. Han, J. H. Lee, M. H. Kang, K. H. No, *Chem. Lett.*, **1992**, 1937. (b) S.-K. Chang, H.-S. Hwang, H. Son, J. Youk, Y. S. Kang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 217.

- 6) (a) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991). (b) W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, Z. Asfari, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **57**, 1313 (1992). (c) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4955 (1991).
- 7) A. Casnati, P. Minari, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1413.
- 8) K. Araki, S. Shinkai, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1989**, 581.
- 9) EXSY(exchange spectroscopy)を測定することで、通常よりも遅い交換を確認できる。(a) A. E. Demome, "*Modern NMR Techniques for Chemistry Research*", PERGAMON PRESS, Oxford, 1990. (b) C. L. Perrin, T. J. Dwyer, *Chem. Rev.*, **90**, 935 (1990).
- 10) $^1\text{H-NMR}$ 測定において 4.2-4.5ppm 付近に"minor conformer"と考えられるピークが観測されていたが、後にこれらのシグナルは"1,2,3-alternate"型のコンホメーション由来のものであることが明らかにされた。 J. P. M. van Duynhoven, R. G. Janssen, W. Verboom, S. M. Franken, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, J. de Mendoza, P. M. Nieto, P. Prados, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5814 (1994).

第四章 カリックス[6]アレーンを出発原料とする

全メチル誘導体の合成

4-1 序

カリックスアレーン類は、内部空孔を有する環状構造であるため、適度な修飾を施すことでホスト・ゲスト型のレセプターや触媒分子の設計において有用な基本構造となり得る¹⁾。精密なホスト化合物の分子設計に際し、機能性置換基を位置選択的に配置することで、より高度な包接環境の構築が可能になる。カリックスアレーンへの置換基の導入には、上端(upper rim)への芳香族求電子置換反応²⁾、下端(lower rim)へのWilliamson反応によるアルキル化³⁾があるが、後者がより簡便で代表的である。しかし、カリックスアレーンのアルキル化の機構についてはWilliamson反応における様々な反応条件(溶媒、塩基、アルキル化試薬、反応温度、反応時間など)により大きく異なる。4量体であるカリックス[4]アレーンのアルキル化においては、全てのアルキル誘導体(コンホメーション異性体を含む)の合成及び様々な条件下における生成機構が明らかになっている^{2D,2K,4)}。

しかし、カリックス[4]アレーンと比較して、フェノール単位を二つだけ多く持つカリックス[6]アレーンでは、置換基の位置選択的導入法に関して系統的な研究はほとんど行われていない。より大きな空孔を有するカリックス[6]アレーンの位置選択的置換基導入法に関して基礎的知見を得ることは、カリックスアレーンを基体とした機能性分子の設計を行う際に重要である。

これまで、カリックス[6]アレーンへの置換基の導入に関しては、アロイル化⁵⁾やアリールメチル化⁶⁾、ホスホン化反応⁶⁾において、1,4-ジ置換体、1,2,4,5-テトラ置換体が優先的に生成する傾向にあることが既に報告されている⁷⁾。この現象は、主として置換基の導入が立体障害を避けるように進行しているためと考えられている。

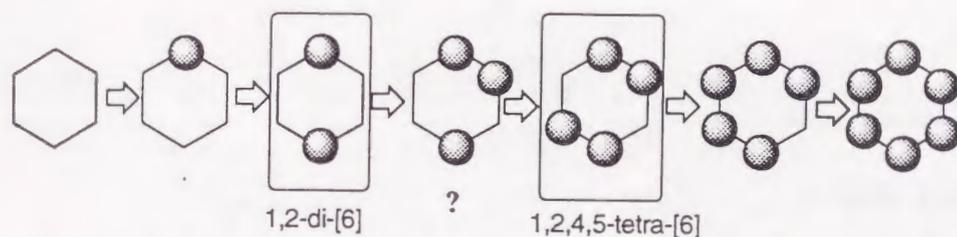
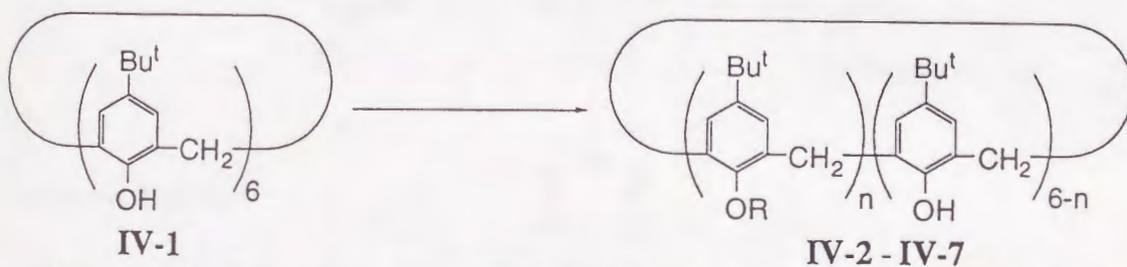


図4-1 カリックス[6]アレーンへの嵩高い置換基の導入

ところが、カリックス[6]アレーンのメチル化反応に関しては、炭酸カリウム/アセトンを用いる系でヨウ化メチルをアルキル化剤として使用することで、比較的高収率で1,3,5-トリ置換体の合成が可能であることが報告されている⁸⁾。図4-1に示したスキームでは1,3,5-トリ体を通過することなく反応は進行すると考えられ、置換基の導入法における一般的な法則性はかなり曖昧なものとなっている。しかしながら、つい最近になりカリックス[6]アレーン⁹⁾、カリックス[8]アレーン¹⁰⁾の選択的な低置換化合物の合成についても徐々に報告されるようになってきた。

本章では、様々な合成法（メチル化、脱メチル化、保護・脱保護法）を用いて、カリックス[6]アレーンを出発原料としたO-メチル化における全誘導体の合成を試みた。また、残存する水酸基の特性を系統的に比較検討した。



カリックス[6]アレーンのメチル置換体におけるコンホメーション変換は、非常に速い速度（¹H-NMRのタイムスケールと比較して）で起こっている。第二章でも述べたようにカリックス[4]アレーンの場合とは異なりこの系では単離できるほどの安定なコンホメーション異性体は存在しない。従って、図4-2のように、メチル誘導体は幾何学的分類によりモノ置換体が1種類、ジ置換体が3種類、トリ置換体が3種類、テトラ置換体が3種類、ペンタ置換体が1種類、ヘキサ置換体が1種類であり、全12種類が存在する¹¹⁾。

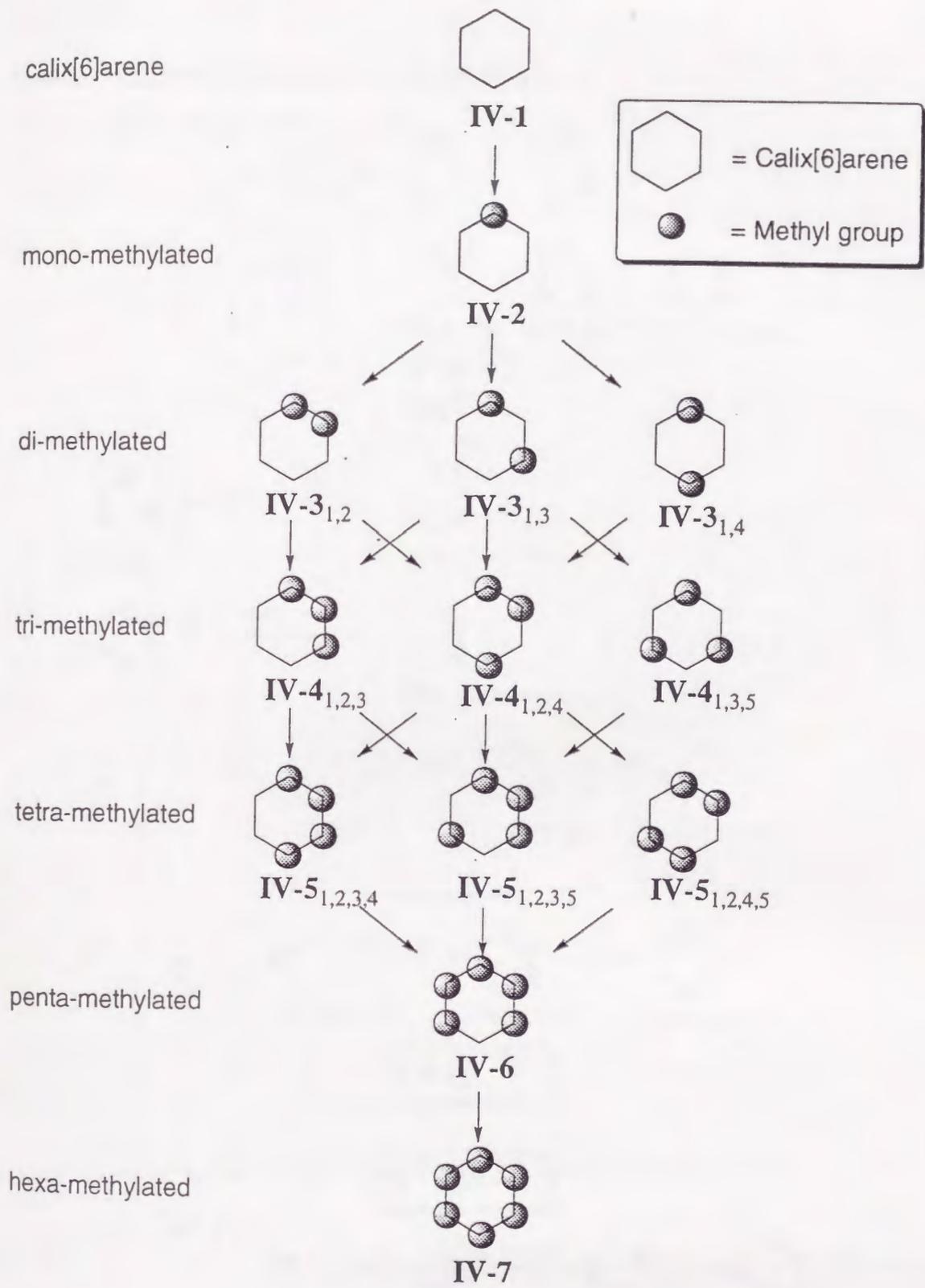
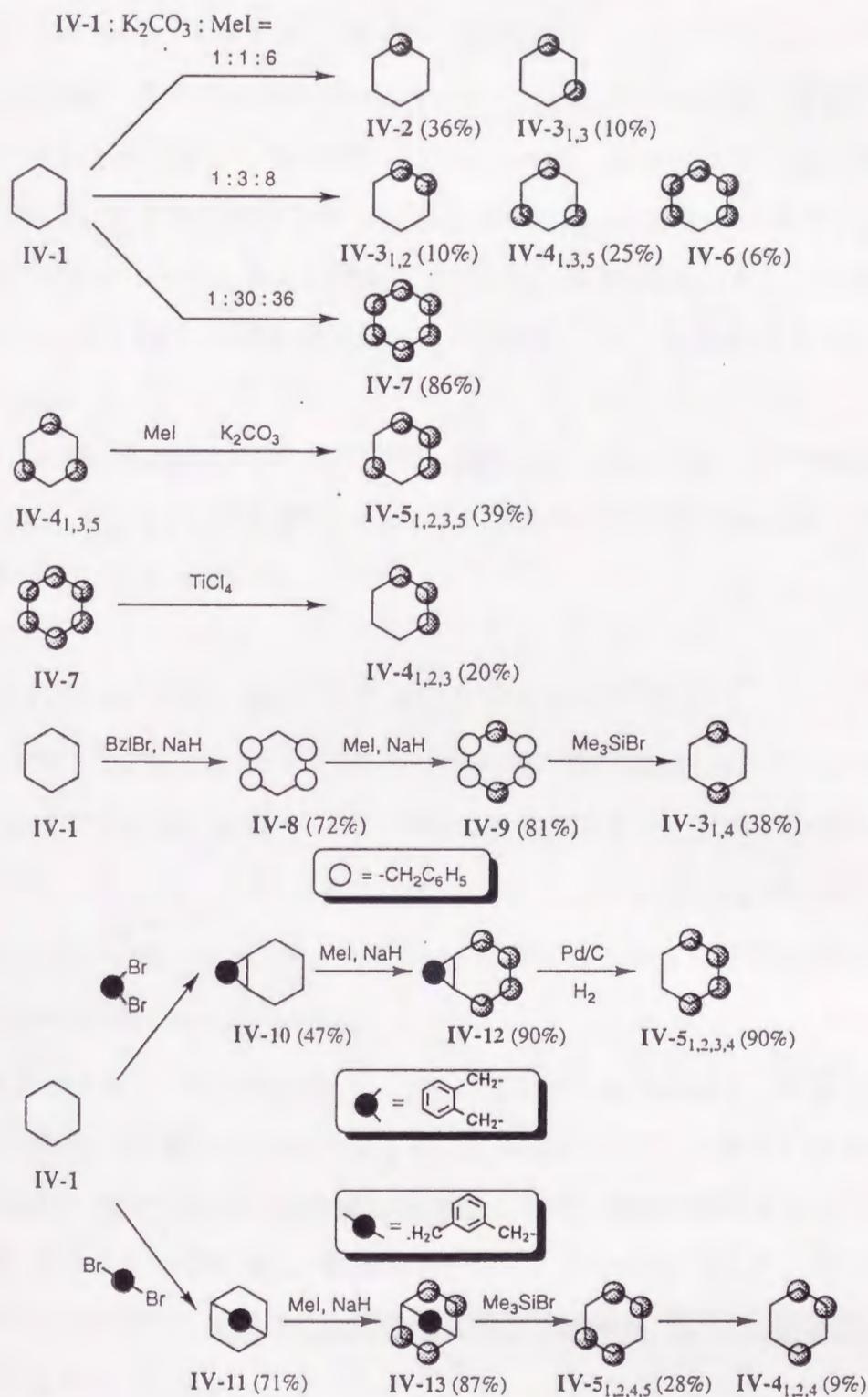


図4-2 カリックス[6]アレーンの全メチル誘導体

4-2 実験

化合物の合成は以下のスキームに従って行った。



4-2-1 メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40,41,42-ヘキサメトキシカリックス[6]アレーン [ヘキサメチル体] (IV-7)の合成

p-tert-ブチルカリックス[6]アレーン(IV-1) 1.0 g (1.03 mmol)を、乾燥アセトン 100 mlに懸濁させ炭酸カリウム4.29 g (30.9 mmol)、ヨウ化メチル2.31 ml (37.1 mmol)を加え、窒素雰囲気下48時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1N塩酸・クロロホルムを加え、有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム/メタノールから再結晶した。

収率 86%, 融点 315-317 °C(分解); IR(nujol) ν OH 消失; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, TMS, δ /ppm) 1.15 (54H, s, *t*-Bu), 2.99 (18H, s, OCH_3), 3.96 (12H, 各々 d, ArCH_2Ar), 7.02(12H, s, ArH).

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38-ジメトキシ-39,40,41,42-テトラヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2-ジメチル体] (IV-31,2) · 5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39,41-トリメトキシ-38,40,42-トリヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,3,5-トリメチル体] (IV-41,3,5) · 5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40,41-ペンタメトキシ-42-ヒドロキシカリックス[6]アレーン · [ペンタメチル体] (IV-6)の合成

p-tert-ブチルカリックス[6]アレーン(IV-1) 3.0 g (3.08 mmol)を、乾燥アセトン 120 mlに懸濁させ炭酸カリウム1.28 g (9.26 mmol)、ヨウ化メチル1.53 ml (24.7 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1N塩酸・クロロホルムを加え、有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し反応混合物を得た。この反応混合物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、塩化メチレン)により分離し、1,2-ジ置換体(IV-31,2) · 1,3,5-トリ置換体(IV-41,3,5)の二成分を得た。

また、これらよりも後に流出した成分を更に大型TLC(展開溶媒 塩化メチレン: 酢酸エチル=19:1)により分離($R_f=0.60$)し、ペンタ置換体(IV-6)を得た。

IV-3_{1,2}: 収率 10%, 融点 270-272 °C (分解); ¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, TMS, δ /ppm) 1.14, 1.24, 1.26 (*t*-Bu, 各々 s, 各々 18H), 3.73, 3.90, 4.07 (ArCH₂Ar, 各々 s, それぞれ 6H, 4H, 2H), 3.82 (OCH₃, s, 6H), 6.96, 7.04, 7.10 (ArH, 各々 m, それぞれ 4H, 2H, 6H), 8.20, 8.55 (OH, 各々 s, 各々 2H).

IV-4_{1,3,5}: 収率 25%, 融点 272-274 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 25°C, TMS, δ /ppm) 1.02, 1.21 (*t*-Bu, 各々 s, 各々 27H), 3.48 (OCH₃, s, 9H), 3.89 (ArCH₂Ar, s, 12H), 6.77 (OH, s, 3H), 6.91, 7.02 (ArH, 各々 s, 各々 6H).

IV-6: 収率 6%, 融点 254-256 °C (分解); ¹H NMR (CDCl₃, 25°C, TMS, δ /ppm) 0.90, 1.12, 1.16, 1.18 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 9H, 9H, 18H, 18H), 3.05, 3.07, 3.50 (OCH₃, 各々 s, それぞれ 6H, 6H, 3H), 3.81, 3.93, 3.96 (ArCH₂Ar, 各々 s, 各々 4H), 6.80, 6.88, 7.00, 7.03, 7.10 (ArH, それぞれ s, s, d($J=2.5$ Hz), s, d($J=2.5$ Hz), それぞれ 2H, 2H, 2H, 4H, 2H), 7.35 (OH, s, 1H).

後に明らかとなったことであるが、本条件において1,2,3,5-テトラ置換体と1,2,3,5-テトラ置換体が異性体の混合物として得られた(収率30%)。しかしながら、これらの分離条件は見つかっていない。

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37-メトキシ-38,39,40,41,42-ペンタヒドロキシカリックス[6]アレーン [モノメチル体] (IV-2)・5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39-ジメトキシ-38,40,41,42-テトラヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,3-ジメチル体] (IV-3_{1,3}) の合成

p-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーン(IV-1) 0.5 g (0.51 mmol)を乾燥アセトン20 mlに懸濁させ炭酸カリウム71 mg(0.51 mmol)、ヨウ化メチル0.2 ml (3.1 mmol)を加え、窒素雰囲気下20時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1N塩酸、クロロホルムを加えたが、白色の不溶成分が生じたので、これを濾過した後、有機相

を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、反応混合物を得た。これを、シリカゲルを用いた大型TLC(展開溶媒、塩化メチレン)により分離し、6スポット以上のうち単離可能な、 $R_f = 0.91$ (原料回収) ,0.86, 0.51の三成分を得た。

IV-1: $R_f = 0.91$, 原料回収 20%.

IV-2: $R_f = 0.86$, 収率 36% , 融点 270 °C以上 (分解) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, TMS, δ /ppm) 1.15, 1.20, 1.23, 1.25 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 9H, 9H, 18H, 18H), 3.74, 3.90, 3.93 (ArCH_2 , 各々 s, 各々 4H), 4.00 (OCH_3 , s, 3H), 6.99, 7.08, 7.10, 7.13, 7.14 (ArH , それぞれ s, $d(J = 2.3 \text{ Hz})$, s, s, $d(J = 2.3 \text{ Hz})$, それぞれ 2H, 2H, 2H, 4H, 2H), 8.77, 9.45, 9.71 (OH, 各々 s, それぞれ 2H, 1H, 2H).

IV-3_{1,3}: $R_f = 0.51$, 収率 10% , 融点 253-255 °C (分解) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, TMS, δ /ppm) 1.07, 1.25, 1.27, 1.29 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 18H, 9H, 18H, 9H), 3.78 (OCH_3 , s, 6H), 3.78, 3.90, 3.92 (ArCH_2 , 各々 s, 各々 4H), 6.86, 6.90, 7.05, 7.09, 7.10, 7.11 (ArH , それぞれ $d(J = 2.3 \text{ Hz})$, $d(J = 2.3 \text{ Hz})$, s, $d(J = 2.3 \text{ Hz})$, s, $d(J = 2.3 \text{ Hz})$, 各々 2H), 7.09, 8.00, 8.81 (OH, 各々 s, それぞれ 1H, 2H, 1H).

この化合物については、1,3,5-トリ体(IV-4_{1,3,5})をヨウ化リチウム/2,4,6-コリジンを用いる系[IV-4_{1,3,5}:100mg(0.2mmol), LiI:19.8mg(0.3mmol), 2,4,6-コリジン:20ml, 還流温度で24時間]で脱メチル化したところ、全く同じ生成物が単離された。

収率 10% , 融点 253-255 °C (分解)

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39-ジメトキシ-38,40,41,42-テトラヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,3-ジメチル体] (IV-5_{1,2,3,5}) の合成

1,3,5-トリ体(IV-4_{1,3,5})100 mg(0.099 mmol)を乾燥アセトン10 mlに懸濁させ炭酸カリウム13.6 mg(0.099 mmol)、ヨウ化メチル6 μ l(0.099 mmol)を加え、窒素雰囲気下48時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1N塩酸、クロロホルム

を加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルを用いた大型TLC（展開溶媒、塩化メチレン:酢酸エチル=19:1）により精製（ $R_f=0.73$ ）した。

収率 39%, 融点229-231 °C; IR(Nujol) ν_{OH} 3260 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$, 25°C, TMS, δ /ppm) 0.91, 1.08, 1.21, 1.34 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 18H, 18H, 9H, 9H), 2.23, 2.58 and 3.97 (OCH_3 , 各々 s, それぞれ 3H, 3H, 6H), 3.85, 3.86, 4.02 ($ArCH_2$, 各々 s, 各々 4H), 6.65, 6.73, 6.98, 7.02, 7.02, 7.21 (ArH , それぞれ $d(J=2.3\text{ Hz})$, $d(J=2.3\text{ Hz})$, $d(J=2.3\text{ Hz})$, s, s, 各々 2H), 7.63 (OH, s, 2H). 元素分析 ($C_{70}H_{92}O_6$)として 計算値: C, 81.67; H, 9.01%. 実測値: C, 81.35; H, 9.05%.

4-2-2 部分脱メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39-トリメトキシ-40,41,42-トリヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2,3-トリメチル体] (IV-41,2,3)の合成

ヘキサメチル体(IV-7)300 mg (0.28 mmol)を乾燥クロロホルム50mlに溶解させ、四塩化チタン0.37 ml(2.8 mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で24時間攪拌した。水、クロロホルムを加え、有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、大型TLC(展開溶媒 塩化メチレン:酢酸エチル=97:3)で分離し、 $R_f=0.74$ の成分を分取し白色粉末を得た。

収率 20%, 融点300-302 °C (分解); 1H NMR($CDCl_3$, 25°C, TMS, δ /ppm) 1.10, 1.18, 1.25, 1.28 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 18H, 18H, 9H, 9H), 2.97, 3.88 (OCH_3 , 各々 s, それぞれ 3H, 6H), 3.78, 3.84, 4.06 ($ArCH_2$, 各々 s, 各々 4H), 6.94, 7.00, 7.06, 7.09, 7.12 (ArH , それぞれ $dd(J=2.3\text{ Hz})$, $d(J=2.4\text{ Hz})$, $d(J=2.4\text{ Hz})$, s, s, それぞれ 4H, 2H, 2H, 2H, 2H), 7.65, 8.25 (OH, 各々 s, それぞれ 1H, 2H). 後に示すが、この化合物の合成は1,3,5-トリ体の場合とは対照的に、炭酸セシウム・アセトン系の反応においても可能である。

4-2-3 保護・脱保護法によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体の合成

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,40,41-テトラベンジルオキシ-39,42-ジヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2,4,5-テトラベンジル体] (IV-8)の合成

p-tert-ブチルカリックス[6]アレーン(IV-1)1.0 g (1.03 mmol)をTHF 90ml、DMF 10mlの混合溶媒に加熱溶解させ60%水素化ナトリウム247 mg (6.18 mmol)、臭化ベンジル326 mg (1.24 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で残渣に0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム)により精製し、メタノールを加え白色粉末を得た。

収率 72%, $^1\text{H-NMR}$ 測定結果は文献¹²⁾に一致した。

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,40,41-テトラベンジルオキシ-39,42-ジメトキシカリックス[6]アレーン [1,2,4,5-テトラベンジル-3,6-ジメチル体] (IV-9)の合成

1,2,4,5-テトラベンジル体(IV-8)1.00 g(0.75 mmol)をTHF 40ml, DMF 4mlの混合溶媒に溶解させ、60%水素化ナトリウム150 mg(3.76 mmol)、ヨウ化メチル0.34 ml (3.76 mmol)を加え、窒素雰囲気下24時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で残渣に0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、クロロホルム/メタノールにより再結晶操作を行い白色粉末を得た。

収率 81% , 融点300 °C以上 (分解) ; IR(Nujol) ν_{OH} 消失; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, TMS, δ /ppm) 0.89, 1.35 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 36H, 18H), 1.49 (OCH_3 , s, 6H), 3.43, 3.89, 4.47 (ArCH_2 , それぞれ $d(J = 15.5 \text{ Hz})$, s, $d(J = 15.5 \text{ Hz})$, 各々

4H), 4.86, 4.99 (ArCH₂O, 各々 d(J= 10.9 Hz), 各々 4H), 6.56, 7.18, 7.3-7.5, 7.62 (ArH, それぞれ d(J= 2.0 Hz), s, m, d(J= 6.9 Hz), それぞれ 4H, 4H, 16H, 8H). 元素分析 (C₉₆H₁₁₂O₆)として 計算値: C, 84.66; H, 8.29%. 実測値: C, 84.34; H, 8.21%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,40,ジメトキシ-38,39,41,42-テトラヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,4-ジメチル体] (IV-31,4)の合成

1,2,4,5-テトラベンジル-3,6-ジメチル体(IV-9)800 mg (0.59 mmol)を乾燥クロロホルム70 mlに溶解させ、トリメチルプロモシラン0.93 ml (7.08 mmol)を加え、窒素雰囲気下72時間加熱還流させた。析出してきた固体を放冷後濾過し、クロロホルムで洗浄し白色粉末を得た。

収率 38% , 融点340 °C以上 (分解) ; IR(Nujol) ν_{OH} 3120, 3390 cm⁻¹; MS(EI)M⁺ (m/e) 1000; ¹H NMR(CDCl₃, 25°C, TMS, δ/ppm) 1.14, 1.22 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 18H, 36H), 3.68 (OCH₃, s, 6H), 3.86, 3.88 (ArCH₂, 各々 s, それぞれ 4H, 8H), 6.98, 6.99, 7.11 (ArH, それぞれ d(J= 2.5 Hz), s, d (J= 2.5 Hz), 各々 4H), 8.16 (OH, s, 4H). 元素分析 (C₆₈H₈₈O₆)として 計算値: C, 80.71; H, 8.76%. 実測値: C, 80.70; H, 8.70%.

この化合物は一般的な有機溶媒に対して溶解性が極めて低いため、¹H-NMR測定においては、非常に薄いサンプル溶液で積算回数を多くすることにより測定を行った。

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,40-*m*-キシリレンジオキシ-38,39,41,42-テトラヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,4-架橋体] (IV-11)の合成

p-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーン1.0g(IV-1)(1.03 mmol)をTHF 90ml、DMF 10mlの混合溶媒に加熱溶解させ60 %水素化ナトリウム247mg (6.18 mmol)、α, α'-ジプロモ-*m*-キシレン 326 mg(1.24 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間加熱

還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で残渣に0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム)により精製し、メタノールを加え白色粉末を得た。

収率 71%, 融点151-153 °C; IR(Nujol) ν_{OH} 3300 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 25^\circ\text{C}, \text{TMS}, \delta/\text{ppm})$ 1.19, 1.26 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 18H, 36H), 3.31, 3.48, 4.18, 4.31 (ArCH₂Ar, それぞれ $d(J=13.7 \text{ Hz})$, $d(J=13.4 \text{ Hz})$, $d(J=13.7 \text{ Hz})$, $d(J=13.4 \text{ Hz})$, それぞれ 2H, 4H, 2H, 4H), 5.28 (ArCH₂O, s, 4H), 7.0-7.2, 8.51 (ArH, それぞれ m, s, それぞれ 14H, 2H), 9.03 (OH, s, 4H). 元素分析 (C₇₄H₉₀O₆·0.15 CHCl₃)として 計算値: C, 81.45; H, 8.31%. 実測値: C, 81.32; H, 8.32%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,40,41-テトラメトキシ-39,42-*m*-キシリレンジオキシカリックス[6]アレーン [1,2,4,5-テトラメチル-3,6-架橋体] (IV-13)の合成

1,4-架橋体(IV-11)600 mg (0.56 mmol)をTHF 60ml, DMF 6mlの混合溶媒に溶解させ、水素化ナトリウム(60%)179 mg(4.46 mmol)、ヨウ化メチル0.42 ml(6.72 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で残渣に0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、クロロホルム/メタノールにより再結晶操作を行い白色粉末を得た。

収率 87%, 融点239-242 °C; IR(Nujol) ν_{OH} 消失; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 25^\circ\text{C}, \text{TMS}, \delta/\text{ppm})$ 0.93, 1.43 (*t*-Bu, 各々 s, 36H, 18H), 3.42 (OCH₃, s, 12H), 3.1-3.8, 4.25 (ArCH₂Ar, それぞれ m, s, 8H, 4H), 4.3-4.6 (ArCH₂O, m, 4H), 5.49, 6.84, 6.91, 7.18, 7.35 (ArH, それぞれ s, $d(J=2.2 \text{ Hz})$, $d(J=2.2 \text{ Hz})$, s, s, それぞれ 1H, 4H, 4H, 3H, 4H). 元素分析 (C₇₈H₉₈O₆·3CH₃OH)として 計算値: C, 79.24; H, 9.03%. 実測値: C, 79.42; H, 9.23%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,40,41-テトラメトキシ-39,42-ジヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2,4,5-テトラメチル体] (IV-5_{1,2,4,5})・5,11,17,23, 29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39,40-トリメトキシ-38,41,42-トリヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2,4-トリメチル体] (IV-4_{1,2,4}) の合成

1,2,4,5-メチル-3,6-架橋体(IV-13)400 mg (0.36 mmol)を乾燥クロロホルム50 mlに溶解させ、トリメチルプロモシラン114 μ l (0.86 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間室温で攪拌したが、ほとんど反応が進行しなかったため、更に、トリメチルプロモシラン114 μ l (0.86 mmol)を加え、12時間加熱還流させた。反応混合物に氷浴中で0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルを用いた大型TLC(展開溶媒、クロロホルム)により主成分($R_f=0.27$)を分取し、更にこれをシリカゲルを用いた大型TLC(酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:6)により分離し、 $R_f=0.30$, $R_f=0.25$ の二成分を得た。

IV-5_{1,2,4,5}: $R_f=0.30$ 収率 28%, 融点275-277 °C (分解); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 25^\circ\text{C}, \text{TMS}, \delta/\text{ppm})$, 0.94, 1.18 (*t*-Bu, 各々 s, それぞれ 18H, 36H), 3.13 (OCH_3 , s, 12H), 3.87, 3.98 (ArCH_2 , 各々 s, それぞれ 8H, 4H), 6.70, 7.07 (ArH , それぞれ s, m, それぞれ 4H, 8H), 8.05 (OH , s, 2H).

IV-4_{1,2,4}: $R_f=0.25$ 収率 9%, 融点274-276 °C; IR(Nujol) ν_{OH} 3230, 3320, 3480 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 25^\circ\text{C}, \text{TMS}, \delta/\text{ppm})$, 0.88, 1.09, 1.10, 1.14, 1.17, 1.24 (*t*-Bu, 各々 s, 各々 9H), 3.13, 3.29, 3.34 (OCH_3 , 各々 s, 各々 3H), 3.82, 3.87, 4.00 (ArCH_2 , それぞれ s, m, s, それぞれ 2H, 8H, 2H), 6.60, 6.81, 6.83, 6.88, 6.93, 6.97, 6.99, 7.02, 7.07, 7.13, 7.17 (ArH , 各々 d($J=2.2$ Hz), それぞれ 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 1H, 2H, 1H, 1H, 1H, 1H), 7.07, 7.66, 9.03 (OH , 各々 s, 各々 1H). 元素分析 ($\text{C}_{69}\text{H}_{90}\text{O}_6$)として 計算値: C, 81.61; H, 8.93%. 実測値: C, 81.16; H, 8.92%.

1,2,4,5-テトラメチル体 (IV-5_{1,2,4,5}) の合成 (その2)

1,2,4,5-メチル-3,6-架橋体(IV-13)1.2 g (1.06 mmol)をTHF80 mlに溶解させ、窒素気流下でパラジウム炭素240 mg(20 wt %)、酢酸2 mlを加えた後、更に水素置換を行い30 °Cで24時間攪拌した、反応混合物を濾過して、ろ液を減圧留去後、残渣をクロロホルム/メタノールにより再沈澱操作を行い白色粉末 (収率89 %) を得た。

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38-*o*-キシリレンジオキシ-39,40,41,42-テトラヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2-架橋体] (IV-10)の合成

p-tert-ブチルカリックス[6]アレーン1.0 g (IV-1) (1.03 mmol) を乾燥アセトン100 mlに懸濁させ炭酸カリウム846 mg (6.12 mmol)、 α, α' -ジプロモ-*o*-キシレン272 mg (1.24 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で残渣に0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、塩化メチレン: ヘキサン=2:1)により精製し、メタノールを加え白色粉末を得た。

収率 47%, 融点194-196 °C (分解); IR(Nujol) ν_{OH} 3250 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$, 25°C, TMS, δ /ppm) 1.11, 1.27, 1.28 (*t*-Bu, 各々 s, 各々 18H), 3.05, 3.45, 3.60, 3.83, 4.03, 4.52 (ArCH₂Ar, それぞれ $d(J=15.2$ Hz), $d(J=13.5$ Hz), m, $d(J=15.0$ Hz), $d(J=13.5$ Hz), $d(J=13.8$ Hz)), それぞれ 1H, 1H, 6H, 1H, 1H, 2H) 5.42 (ArCH₂O, s, 4H), 6.76, 7.05-7.18, 7.39 (ArH, それぞれ s, m, s, それぞれ 2H, 10H, 4H), 8.10, 8.80 (OH, 各々 s, 各々 2H). 元素分析 (C₇₄H₉₀O₆·0.35 CHCl₃) として 計算値: C, 79.93; H, 8.15%. 実測値: C, 79.78; H, 8.29%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40-テトラメトキシ-41,42-*o*-キシ

リレンジオキシカリックス[6]アレーン [1,2,3,4-テトラメチル-5,6-架橋体]
(IV-12)の合成

1,2-架橋体(IV-10)180 mg(0.17 mmol)をTHF 30ml, DMF 3mlの混合溶媒に溶解させ、60%水素化ナトリウム54 mg(1.34 mmol)、ヨウ化メチル0.13 ml(2.02 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、氷浴中で残渣に0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、メタノールを加え白色粉末を得た。

収率 90%, 融点136-138 °C; IR(Nujol) ν_{OH} 消失; 1H NMR($CDCl_3$, 25°C, TMS, δ /ppm) 1.11, 1.13, 1.23 (*t*-Bu, 各々 s, 各々 18H), 2.82, 3.49 (OCH_3 , 各々 s, 各々 6H), 2.83, 3.49, 3.7-4.0 (Ar CH_2 Ar, m, 12H), 4.2-4.3 (Ar CH_2 O, m, 4H), 6.7-7.1 (ArH, m, 16H). 元素分析 ($C_{78}H_{98}O_6$)として 計算値: C, 82.79; H, 8.73%. 実測値: C, 82.43; H, 9.10%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40-テトラメトキシ-41,42-ジヒドロキシカリックス[6]アレーン [1,2,3,4-テトラメチル体](IV-5_{1,2,3,4})の合成(その1)

1,2,3,4-メチル-5,6-架橋体(IV-12)50 mg (0.04 mmol)を乾燥クロロホルム20 mlに溶解させ、トリメチルプロモシラン100 μ l (0.76 mmol)を加え、窒素雰囲気下12時間室温で攪拌し、更に、トリメチルプロモシラン100 μ l(0.76 mmol)を加え、12時間加熱還流させた。反応混合物に氷浴中で0.1N塩酸、クロロホルムを加え有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルを用いた大型TLC(酢酸エチル:ヘキサン=1:6)により分離し、 $R_f=0.70$, $R_f=0.60$ の二成分を得た。以下により目的物の生成を確認した。

$R_f=0.70$; NMRの積分比等から、おそらく保護基の片方のみが脱離した化合物であると思われる。

$R_f=0.60$; IV-5_{1,2,3,4} 収率 17%, 融点122-124 °C; IR(Nujol) ν_{OH} 3180, 3370

cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 25°C, TMS, δ/ppm) 1.05, 1.15, 1.27 (*t*-Bu, 各々 s, 各々 18H), 3.17, 3.71 (OCH₃, 各々 s, 各々 6H), 3.62, 3.80, 4.03, 4.04 (ArCH₂, 各々 s, それぞれ 2H, 4H, 2H, 4H), 6.80, 6.95, 7.03, 7.06 (ArH, それぞれ d(*J* = 2.5 Hz), d(*J* = 2.5 Hz), m, s, それぞれ 2H, 2H, 4H, 4H), 9.03 (OH, s, 2H). 元素分析 (C₇₀H₉₂O₆)として 計算値: C, 81.67; H, 9.01%. 実測値: C, 81.39; H, 9.12%.

1,2,3,4-テトラメチル体 (IV-51,2,3,4) の合成 (その2)

1,2,3,4-メチル-5,6-架橋体1.2 g(IV-12) (1.06 mmol)をTHF 80 mlに溶解させ、窒素気流下でパラジウム炭素240 mg (20 wt.%), 酢酸2 mlを加えた後、更に水素置換を行い30 °Cで24時間攪拌した、反応混合物を濾過して、ろ液を減圧留去後、残渣をクロロホルム/メタノールにより再沈澱し白色粉末 (収率89%) を得た。

4-2-4 測定

4-2-4-1 カリックス[6]アレーンのメチル誘導体分布の決定

カリックス[6]アレーン0.5 g (0.51 mmol)を、溶媒25 mlに溶解させ、塩基3等量 (1.54 mmol)、ヨウ化メチル6等量(8.82 mmol)を加え、20時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1N塩酸、クロロホルムを加え、有機相を分取し、水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し反応混合物を得た。生成割合については、後処理後、混合物をそのまま¹H-NMR測定 (250MHz, CDCl₃, TMS, 25°C) し、その積分比により算出した。

4-2-4-2 ¹H-NMR測定による水酸基の化学シフト値の観測

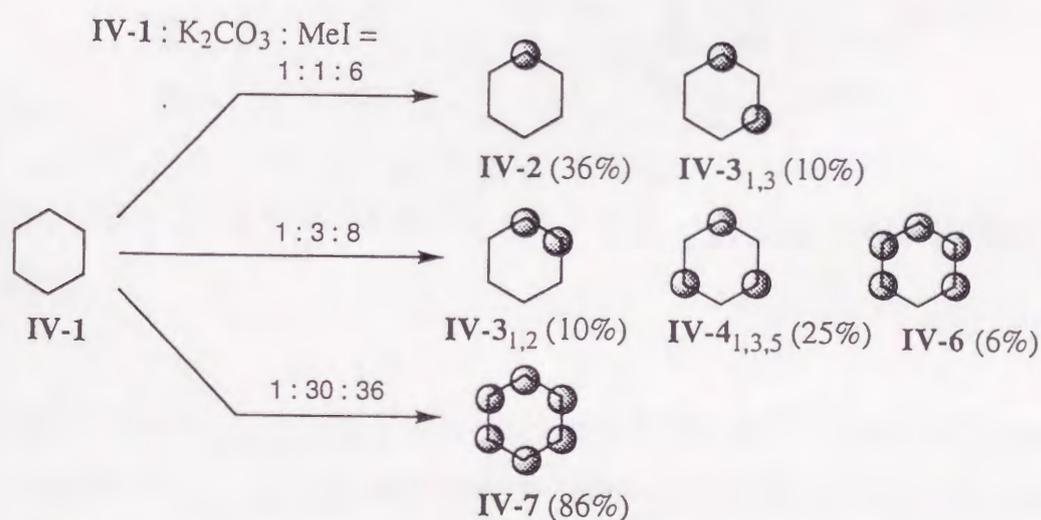
メチル誘導体の残存する水酸基の化学シフト値の観測は、Bruker社製のAC-250Pを用いて行った。必要なものに関しては適宜、重水交換測定を行った。

4-3 メチル誘導体合成に関する考察

4-3-1 メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体合成に関する考

察

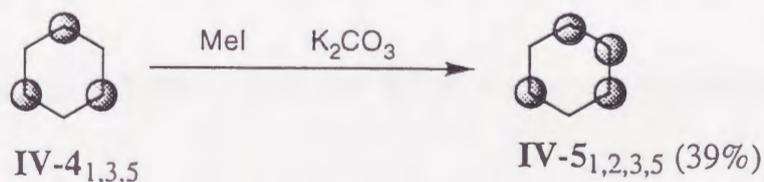
研究を始める段階で、IV-4_{1,3,5}の合成(炭酸カリウム/ヨウ化メチル/アセトン系)は報告されていた⁸⁾。そこで、炭酸カリウム/ヨウ化メチルを用いる条件で他の異性体の単離を試みた。IV-1/炭酸カリウム/ヨウ化メチルの比率を変えることで、IV-2・IV-3_{1,2}・IV-3_{1,3}・IV-4_{1,3,5}・IV-5_{1,2,3,5}・IV-5_{1,2,4,5}・IV-6・IV-7の生成が確認された。この条件においては他のメチル誘導体の生成は全く検知されなかった。IV-5_{1,2,4,5}の生成が確認されている以上、この化合物の唯一の前駆体であるIV-4_{1,2,4}の生成が予測されたが、反応混合物に関してそのまま¹H-NMR測定を行っても同様の結果であった。実際にこの系において単離に成功したのはIV-2・IV-3_{1,2}・IV-3_{1,3}・IV-4_{1,3,5}・IV-6・IV-7であった。IV-5_{1,2,3,5}とIV-5_{1,2,4,5}については異性体の混合物として得られたが、分離精製には到らなかった。



そこで他のメチル誘導体は他の方法により合成を行うことにした。Williamson法によるカリックスアレーンの水酸基側の修飾に頻繁に用いられる方法に、THFとDMFの混合溶媒中で強塩基である水素化ナトリウムを用いる系がある。しかしながら水素化ナトリウム系では等量数を少なく設定しても反応の選択性はほとんど起こらず、原料であるIV-1からヘキサメチル体IV-7まで膨大な数の反応

混合物となった。したがってカリックス[6]アレーンの部分的メチル化に関しては水素化ナトリウムは塩基として不適當であると判断し、弱塩基である炭酸塩を主として使用した。

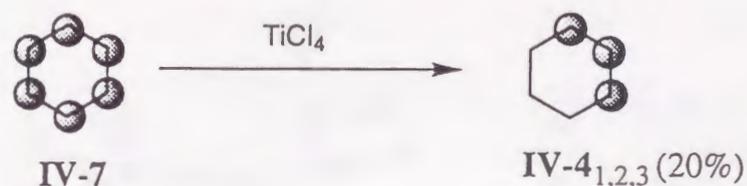
また置換数が等しくても置換位置の異なる「位置異性体」に関しては分離が困難な場合が多い。そこで図4-2に示したスキームを考え、他の異性体との混合物になるのを防ぐため、予め部分的にメチル化されたものを出発原料として用いるか、もしくは後ほど示すように保護基を用いる方法により合成を行った。具体的に、IV-5_{1,2,3,5}の合成は、位置異性体の混合物となることを避けるためにIV-4_{1,3,5}を出発原料として行った。図4-2に示したスキームよりIV-4_{1,3,5}では残存するどの水酸基がメチル化されても必ずIV-5_{1,2,3,5}を生成する。実際には弱塩基である炭酸カリウムによりメチル化を行い比較的高収率で、他の位置異性体との混合物になることなくIV-5_{1,2,3,5}を得ることに成功した。



4-3-2 部分脱メチル化によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体合成に関する考察

Ungaroらは*p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンのテトラメチル体を四臭化チタンで処理すると、“proximal”位の芳香環（隣接する芳香環）で脱メチル化反応が進行し、通常メチル化反応ではほとんど得ることができない1,2-メトキシカリックス[4]アレーンを合成できることを報告している¹³⁾。この結果を受け、同様の反応をカリックス[6]アレーンヘキサメチル体に適用した。反応は添加するルイス酸の活性と量に極めて敏感であり、再現性があまり高くない反応であった。そこで四臭化チタンの代わりに四塩化チタンを用いて反応を行った。同条件下、IV-7を出発原料としてルイス酸を用いた脱メチル化によりIV-4_{1,2,3}の単

難に成功した。

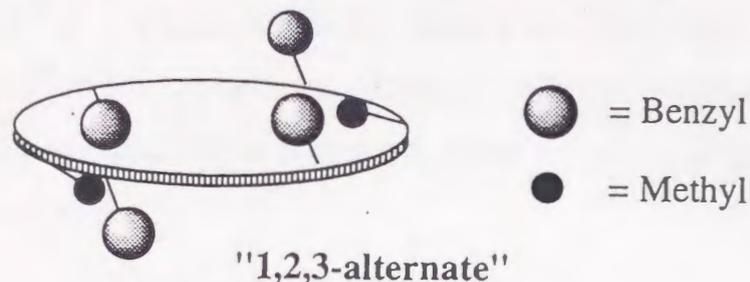


この方法によるメチル誘導体の合成はカリックスアレーンのパラ位の置換基にも依存することが明らかとされている。*p*-*tert*-ブチルカリックス[4]アレーンのテトラメチル体では"proximal"位の脱メチル化が優先的であるが、*p*-H-カリックス[4]アレーンのテトラメチル体では"distal"位(1,3-位)の脱メチル化が支配的である。中間体として隣接するアニソール環による架橋型のチタン錯体の形成などが考えられるが、パラ位の置換基の効果を説明できないこともあり、現在のところ反応機構に関する詳細な議論は不可能である。

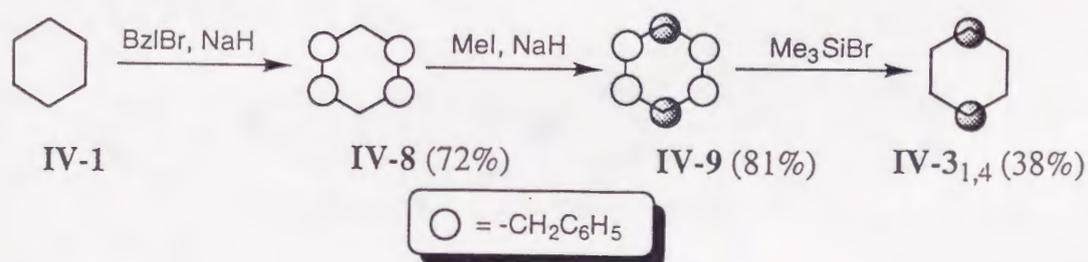
4-3-3 保護・脱保護法によるカリックス[6]アレーンメチル誘導体合成に関する考察

有機合成化学の分野において、ベンジル基は水酸基の保護基として頻繁に用いられている。カリックス[4]アレーンの選択的修飾、コンホメーション異性制御に際しても、ベンジル基は重要な保護基として利用され、合成の鍵となる前駆体化合物において必要不可欠であった。そこでこれまでに単離できていない化合物について保護・脱保護法による他段階合成法により合成を試みた。IV-31.4の合成は、Gutscheら¹²⁾により報告されている1,2,4,5-テトラベンジル体IV-8を出発原料とした。前述したように比較的大きな置換基は立体障害を避けるように反応が進行することが知られている。1,2,4,5-テトラベンジル体IV-8を出発原料として徹底的メチル化を行った。得られた化合物IV-9では架橋メチレン部分の¹H-NMRスペクトルが、典型的な"1,2,3-alternate"のパターンを示しておりメトキシプロトンが1.49ppmと、極度に高磁場側に観測されている。このことから

メチル基はかなり環の内側へ倒れ込んでいると推測される。



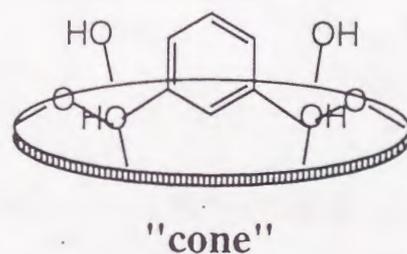
IV-9をクロロホルム中、臭化トリメチルシリルで処理することで脱ベンジル化を行いIV-3_{1,4}を得ることができた。ベンジル基は、酸性条件もしくは水素添加反応により脱保護が行われる。ここでは臭化トリメチルシリルを用いて脱保護反応を行った。化合物IV-3_{1,4}はほとんどの有機溶媒に対して低い溶解性しか示さず、有機溶媒に不溶のパラジウム炭素を用いる水素添加反応による脱保護は不適當である。



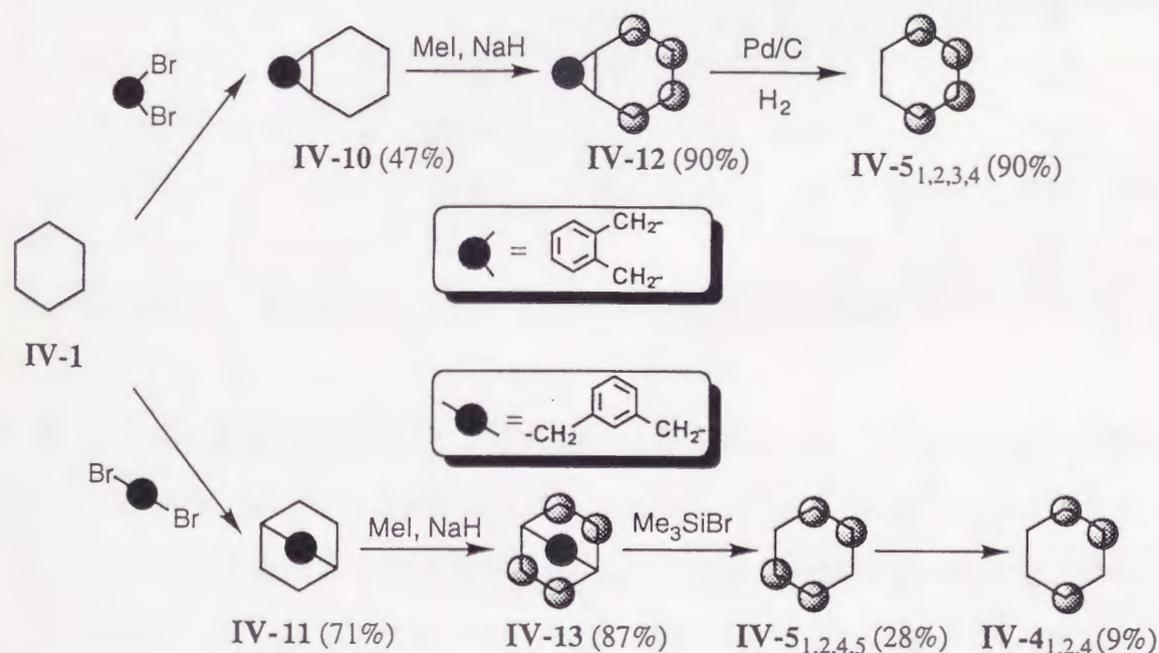
また化合物IV-3_{1,4}が低い溶解性しか示さないことは、通常メチル化反応の反応機構に対して大きな影響を与えるものと推測される。すなわち低い溶解度のためほとんどが固体として析出することで、溶媒中に溶解している他の異性体と比較して大きく反応性が落ちることになるであろう。

IV-5_{1,2,3,4}とIV-5_{1,2,4,5}の合成は、前述の方法を応用し、2点を同時に保護する方法により行った。このように2点を同時に保護する方法は、シクロデキストリン中の複数のグルコース単位のうち二カ所を選択的に置換するという、選択的異性体合成において既に用いられている¹⁴⁾。カリックス[6]アレーンでは、柔軟な分子骨格を有するにもかかわらず比較的高収率で保護基の導入が進行し

た。具体的にはオルト-もしくはメタ-キシレニル基により同時に2箇所の水酸基を首尾良く保護した (IV-10・IV-11)。オルト-キシレニル基は1,2-位に優先的に反応し、メタ-キシレニル基は1,4-位を架橋した化合物を高収率で産出した。この1,4-架橋化合物の架橋メチレン部分の¹H-NMRスペクトルは、典型的な"cone"のパターンを示している。



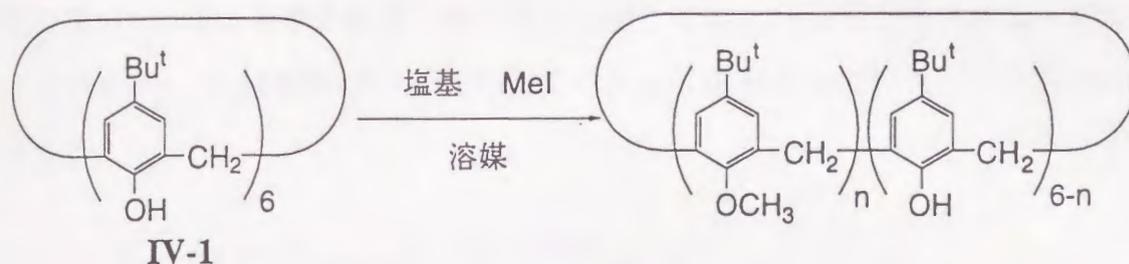
この化合物及び1,2-架橋化合物を適宜メチル化した後 (IV-12・IV-13)、脱保護することでIV-5_{1,2,3,4}とIV-5_{1,2,4,5}の生成を確認した。IV-4_{1,2,4}の合成はIV-5_{1,2,4,5}の更なる脱メチル化により得られた。脱保護は水素添加反応を用いることでほぼ定量的に進行した。



以上のように通常のメチル化反応では合成できない誘導体についても脱メチル化反応や保護脱保護法などを利用することでカリックス[6]アレーンの全メチ

ル誘導体を合成することに成功した。

4-4 カリックス[6]アレーンのメチル化機構の検討



前述したように水素化ナトリウム系では等量数を少なく設定しても反応の選択性がほとんど向上しないため、メチル化機構の検討は炭酸塩及び溶媒としてアセトン、アセトニトリル系についてのみ行った。結果を表4-1に示す。

表4-1 メチル化反応における誘導体の生成割合

番号	塩基	溶媒	反応時間	生成割合(%)*					
				41,2,3	41,3,5	51,2,3,5	51,2,4,5	6	7
1	K ₂ CO ₃	アセトン	20 h	-	37.6	30.2	21.5	10.8	-
2	K ₂ CO ₃	アセトニトリル	20 h	-	12.8	39.4	20.9	17.4	9.5
3	Cs ₂ CO ₃	アセトン	20 h	38.8	-	-	-	11.9	49.2
4	Cs ₂ CO ₃	アセトニトリル	20 h	-	-	28.6	-	43.5	27.9

*その他の誘導体は、痕跡量程度しか存在しない。化合物番号でIV-は省略。

表4-1では、塩基の種類により、生成物に大きな違いがあることがわかる。特に、トリ置換体に関しては(炭酸カリウム-1,3,5-トリ体)・(炭酸セシウム-1,2,3-トリ体)という相関関係は明確である。1,2,3-トリ体の合成には、四塩化チタンによる脱メチル化法を示していたが、今回の条件(番号3)においても1,2,3-トリ体の生成が、かなりの比率で確認されているので、大量合成を行うには有用な方法である。実際、今回の条件で、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン)により、収量27%で単離に成功した。

本条件下においては、合成項でも示したIV-3_{1,4}の溶解度の低さを考慮していない。メチル化反応が、他の置換基を導入する場合と異なる生成割合分布を示す主たる原因は、1,4-ジ置換体の溶解性の低さ・並びに1,2,4-トリ置換体の反応性の高さであると推測される。特に後者に関しては1,2,4,5-テトラ体の唯一の前駆体である1,2,4-誘導体がいずれの条件でも全く観測されていないことから支持される。

4-5 カリックス[6]アレーンのメチル誘導体の特性

4-5-1 カリックス[6]アレーンのメチル誘導体の対称性

p-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーンメチル誘導体は位置異性体も含めすべて合成に成功した。これらの化合物は、主に¹H-NMRにより同定を行っているが、スペクトル（特に*tert*-ブチル基）の分裂パターンと化合物の対称性とを考えるとにより容易に決定できる(表4-2)。本章末に全メチル誘導体の¹H-NMRスペクトルを付した(図4-4 - 図4-16)。

表4-2 化合物IV-1からIV-7の¹H NMRスペクトルの分裂パターン

	<i>tert</i> -Bu	OCH ₃	Ar-CH ₂ -Ar	Ar-H	OH
IV-1	54(H)	0(H)	12(H)	12(H)	6(H)
IV-2	9/18/18/9	3	4/4/4	*	1/2/2
IV-3 _{1,2}	18/18/18	6	2/4/4/2	*	2/2
IV-3 _{1,3}	9/18/18/9	6	4/4/4	*	1/2/1
IV-3 _{1,4}	18/36	6	4/8	*	4
IV-4 _{1,2,3}	9/18/18/9	3/6	4/4/4	*	1/2
IV-4 _{1,2,4}	9/9/9/9/9/9	3/3/3	2/2/2/2/2/2	*	1/1/1
IV-4 _{1,3,5}	27/27	9	12	6/6	3
IV-5 _{1,2,3,4}	18/18/18	6/6	2/4/4/2	*	2
IV-5 _{1,2,3,5}	9/18/18/9	3/6/3	4/4/4	*	2
IV-5 _{1,2,4,5}	18/36	12	4/8	*	2
IV-6	9/18/18/9	3/6/6	4/4/4	*	1
IV-7	54	18	12	12	0

*複雑なので省略した

全てのベンゼン単位(フェノール単位・アニソール単位)で、 $^1\text{H-NMR}$ のタイムスケールより速い反転が起こっており、得られた化合物について、その対称性から予想される分裂パターンと実際に得られたスペクトルのパターンは一致している。

4-5-2 カリックス[6]アレーンのメチル誘導体の残存する水酸基の特性

$^1\text{H-NMR}$ 測定において *p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンIV-1の δ_{OH} は、10.53ppmと非常に低磁場に現れる。これは水酸基が環状の水素結合帯を形成するためである¹⁵⁾。IV-1に部分的にメチル基を導入することによって、全般的に δ_{OH} は高磁場側にシフトした。メチル基の導入により環状の水素結合帯が切断されると、水酸基は1)OH-OH-OH型、2)OH-OH-OMe型、3)OMe-OH-OMe型の三種に大別される。

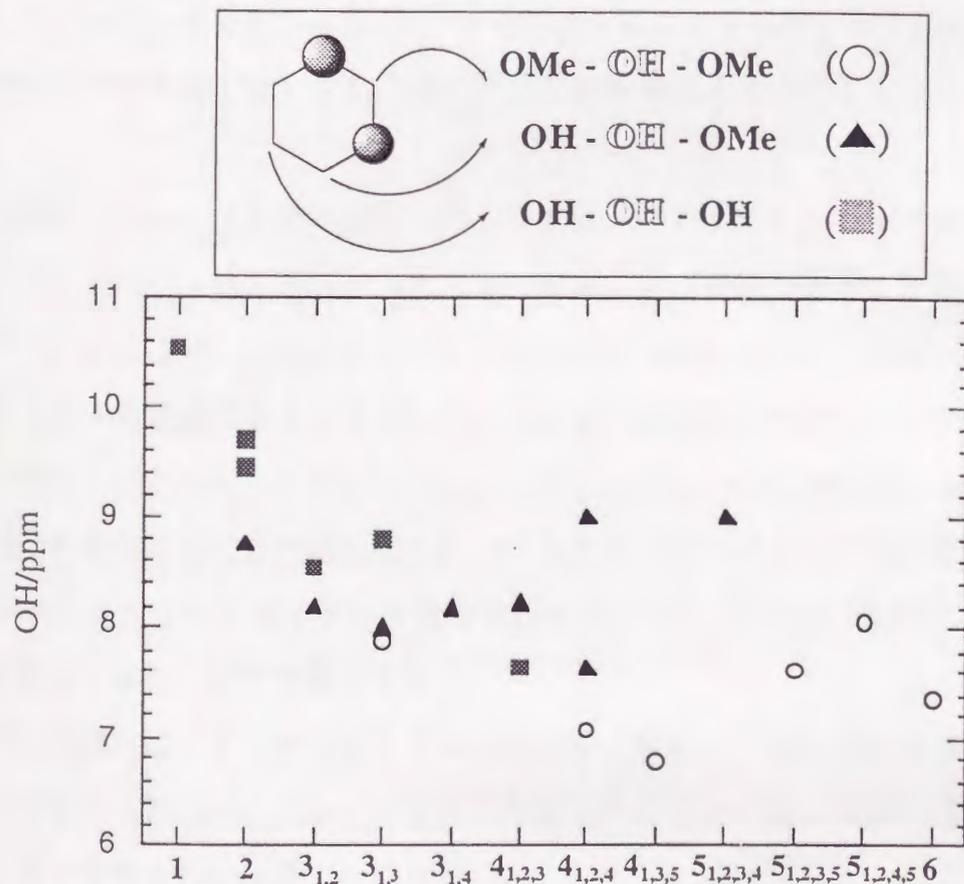


図4-3 OH-OH-OH型(■),OH-OH-OMe型(▲),OMe-OH-OMe型(○)の水酸基の δ_{OH}

図4-3に全メチル誘導体(6量体)の δ OHの値を示したが、OH-OH-OH型>OH-OH-OMe型>OMe-OH-OMe型の順になった。これは、明らかに隣接するフェノール単位との水素結合能に起因している。

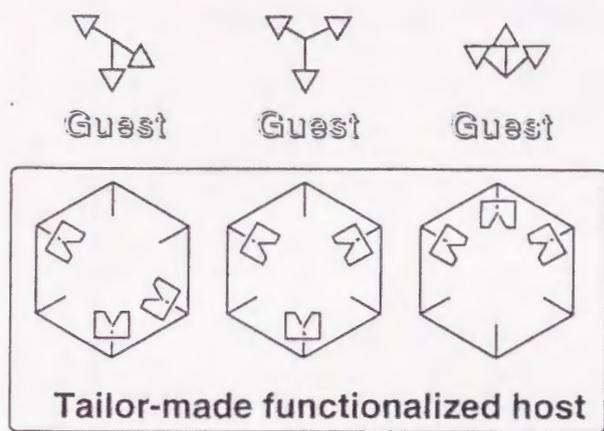
4-6 総括

本章では、カリックス[6]アレーンの機能化の基礎的アプローチとして、置換基の位置選択的導入法の確立、という点から検討を行ってきた。その結果、置換基の位置選択的導入法の確立については、様々な合成法(直接メチル化、脱メチル化法、保護・脱保護法)を駆使し、カリックス[6]アレーンを出発原料としたO-メチル化における全低置換誘導体の合成に成功した。得られた誘導体に対しては、残存するヒドロキシル基へ容易に機能性置換基を容易に導入することが可能である。また、フェノール単位とアニソール単位との反応性の差を利用してフェノール単位のみを脱tert-ブチル化することも可能であり、水酸基側のみでなく芳香環側に関しても位置選択的な置換基導入法の指針となるものである。

大環状化合物による分子認識系においては、これまでシクロデキストリン・クラウンエーテル等を用いた『大きさの認識』、『荷電の認識』が主流を占めていた。これに対し、近年の水素結合系に代表されるように、『方向性の認識』という因子が重要視されてきている。しかし水素結合を利用した分子認識系の分子設計においても、アデニン-チミン、グアニン-シトシン対のような、相補的な結合を形成することが既に知られている系を利用したものが主流である。すなわちこのような系では多種多様な有機分子に対して"Tailor-made"にホストを分子設計することは不可能である。

その実現には、ターゲットとする基質分子に合わせて機能性置換基をその方向及び官能基数の両面において自在に配置することが必要となる。次章では、これまで蓄積された知見・手法を活かし、カリックス[6]アレーンにゲストと相互作用する置換基を位置特異的に導入する。このような機能化は、『目的とす

る位置に、目的とする置換基を、目的とする数だけ』という人工系の分子認識



としては最も精密かつ高度な認識能を発現する可能性を持っており、本研究により新たな分子設計の方法論の確立が期待される。このように、"preorganize"された分子認識空間を構築し、ホストとゲストの相補性により高度な分子認識系を発現することは、他の系では極めて困難である。また、本研究において出発原料として用いるカリックスアレーンは、容易に大量合成が可能であり、低コストで4、6、8量体が得られるという特色を持っている。これまで、基体となる大環状化合物の合成だけでも、多大な労力を必要としていたことを考慮するとカリックス[6]アレーンの利用は実用面での展開の期待も大きい。既に4量体に関しては詳細に研究が行われてきたが、6量体に関するものは非常に希であった。カリックス[6]アレーンに関しては、本研究により初めて、位置選択的合成法に関する情報・知見が得られた。大環状化合物の位置異性体との『相補性』を利用して分子認識を行う概念は前例が殆どなく、新規認識系の創成を目指すための基礎的概念として重要である。

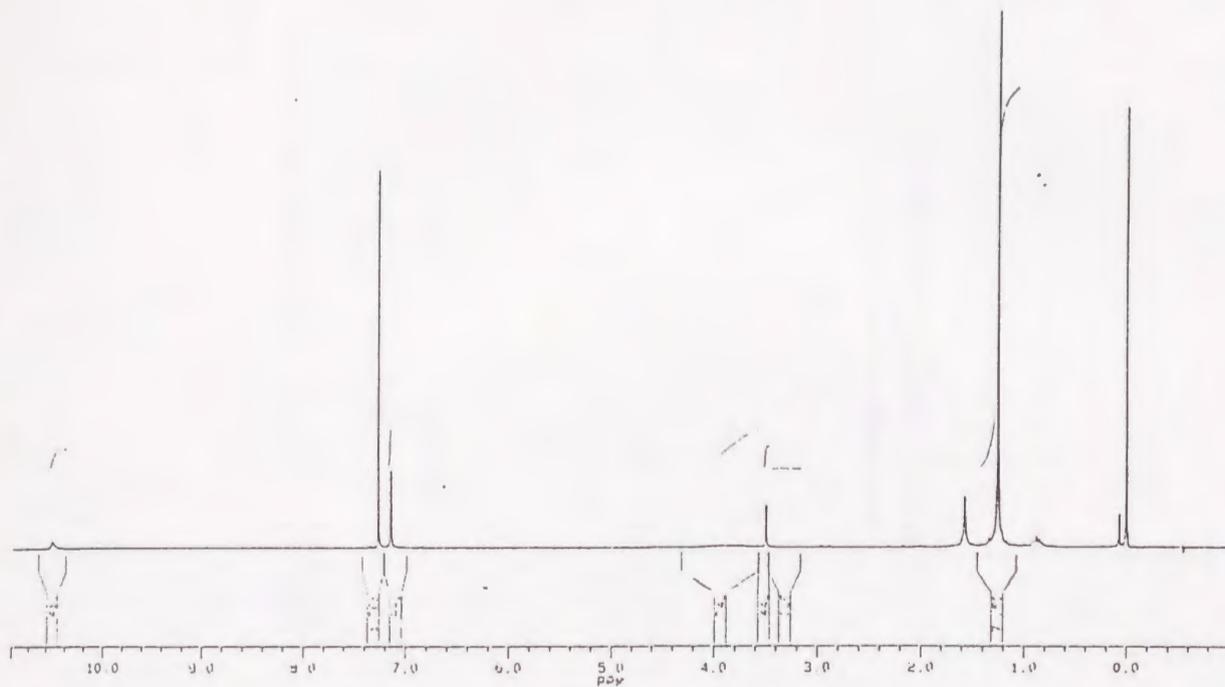


図4-4 無置換カリックス[6]アレーン(IV-1)の¹H-NMRスペクトル

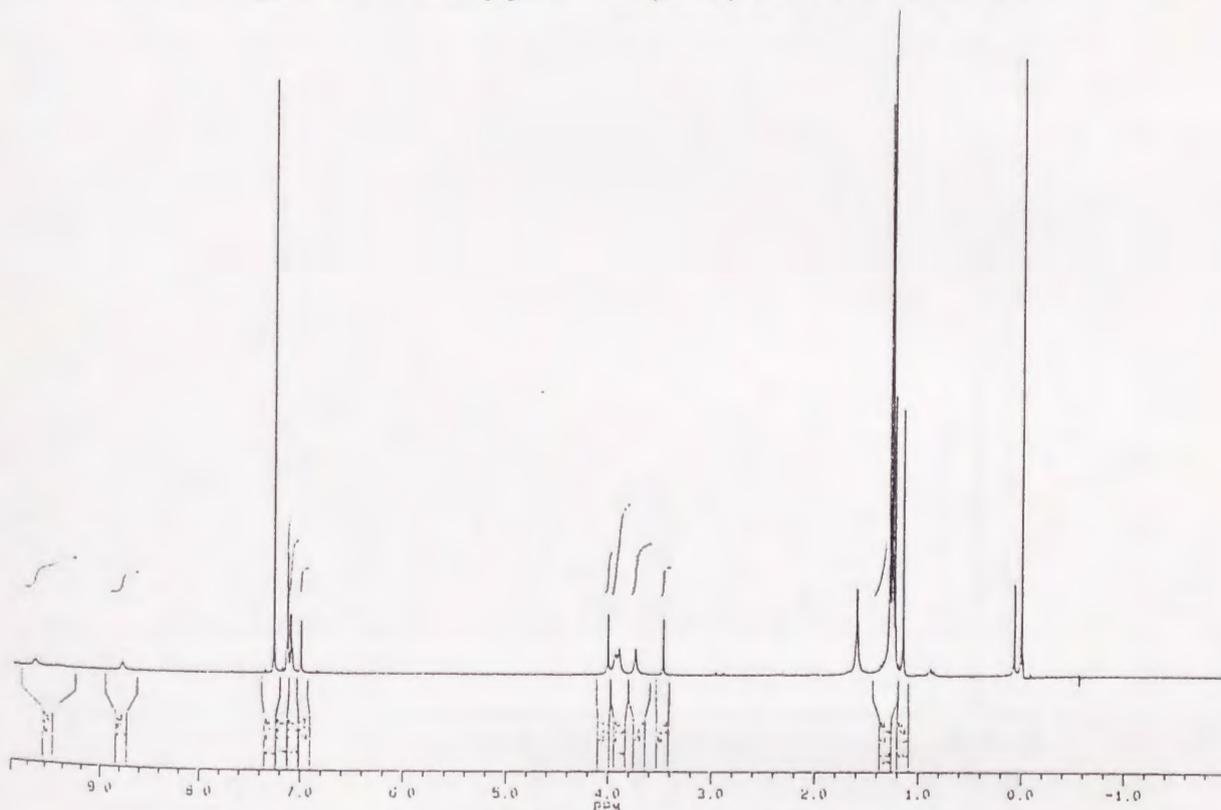


図4-5 モノメチル置換体(IV-2)の¹H-NMRスペクトル

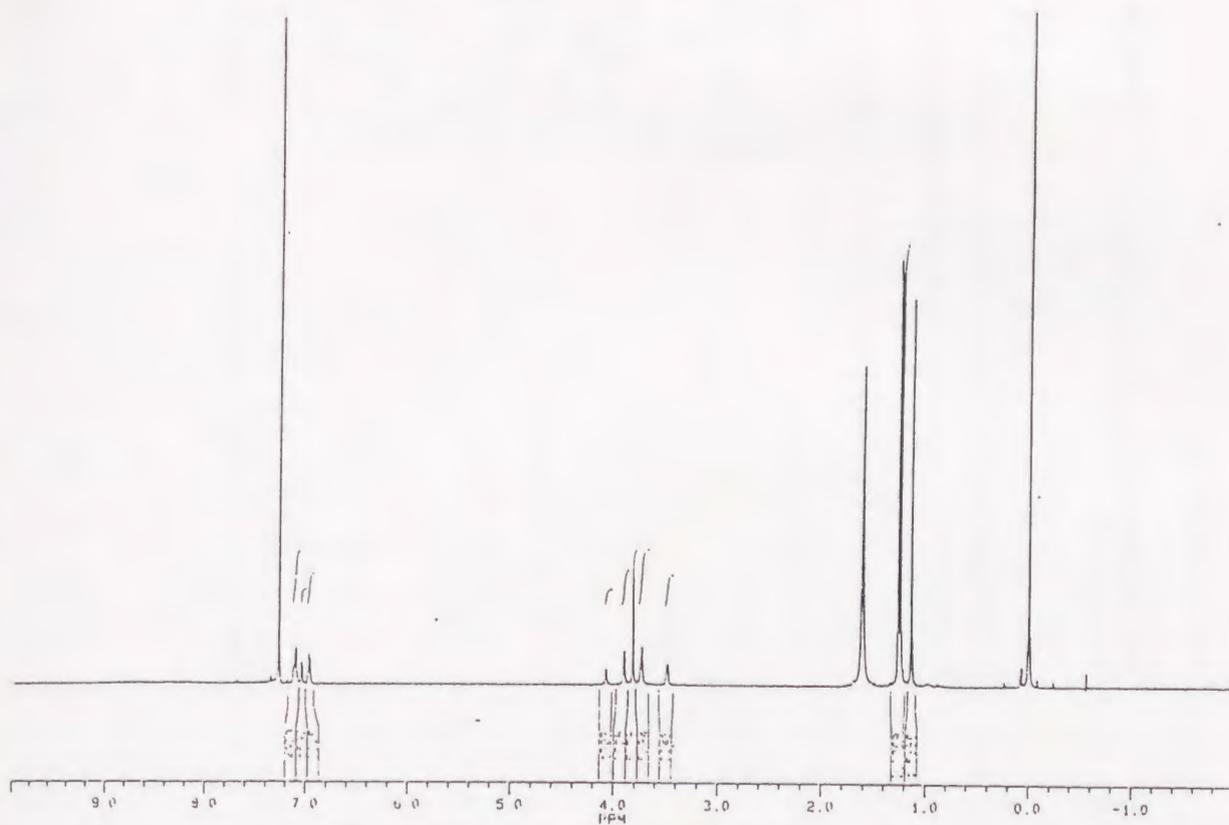


図4-6 1,2-ジメチル置換体(IV-31, 2)の¹H-NMRスペクトル

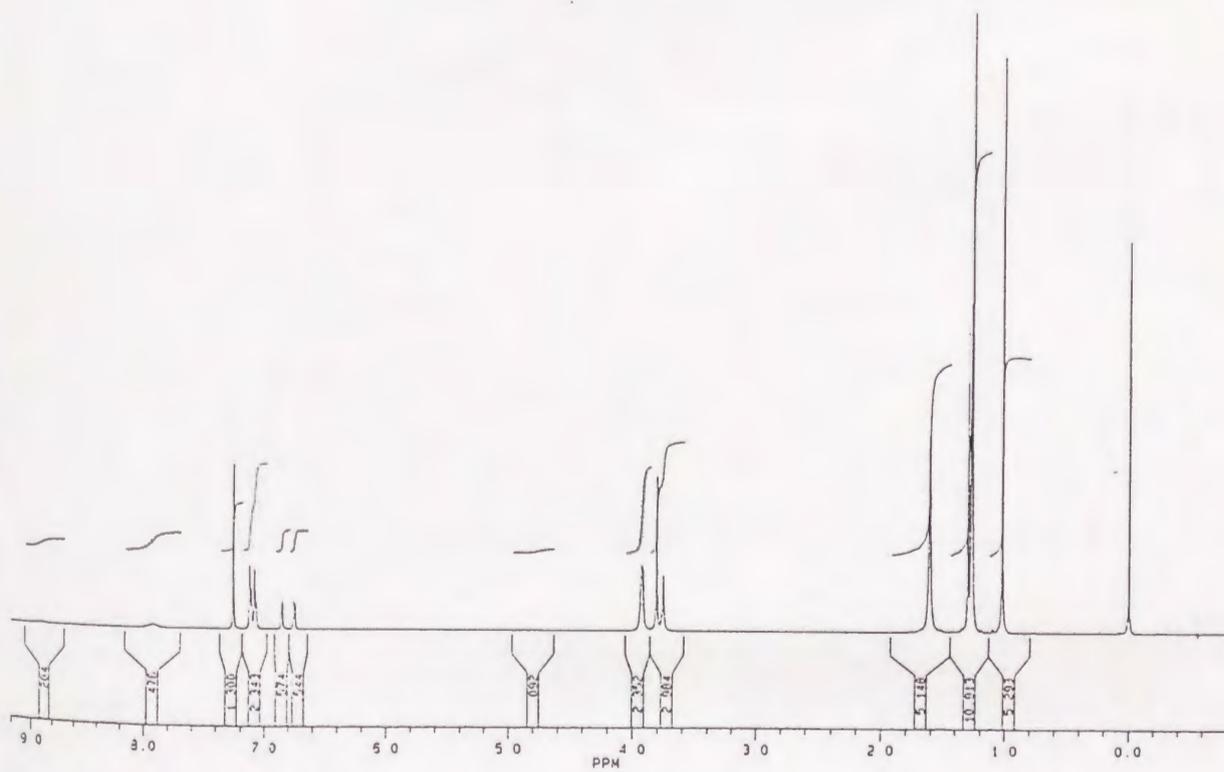


図4-7 1,3-ジメチル置換体(IV-31, 3)の¹H-NMRスペクトル

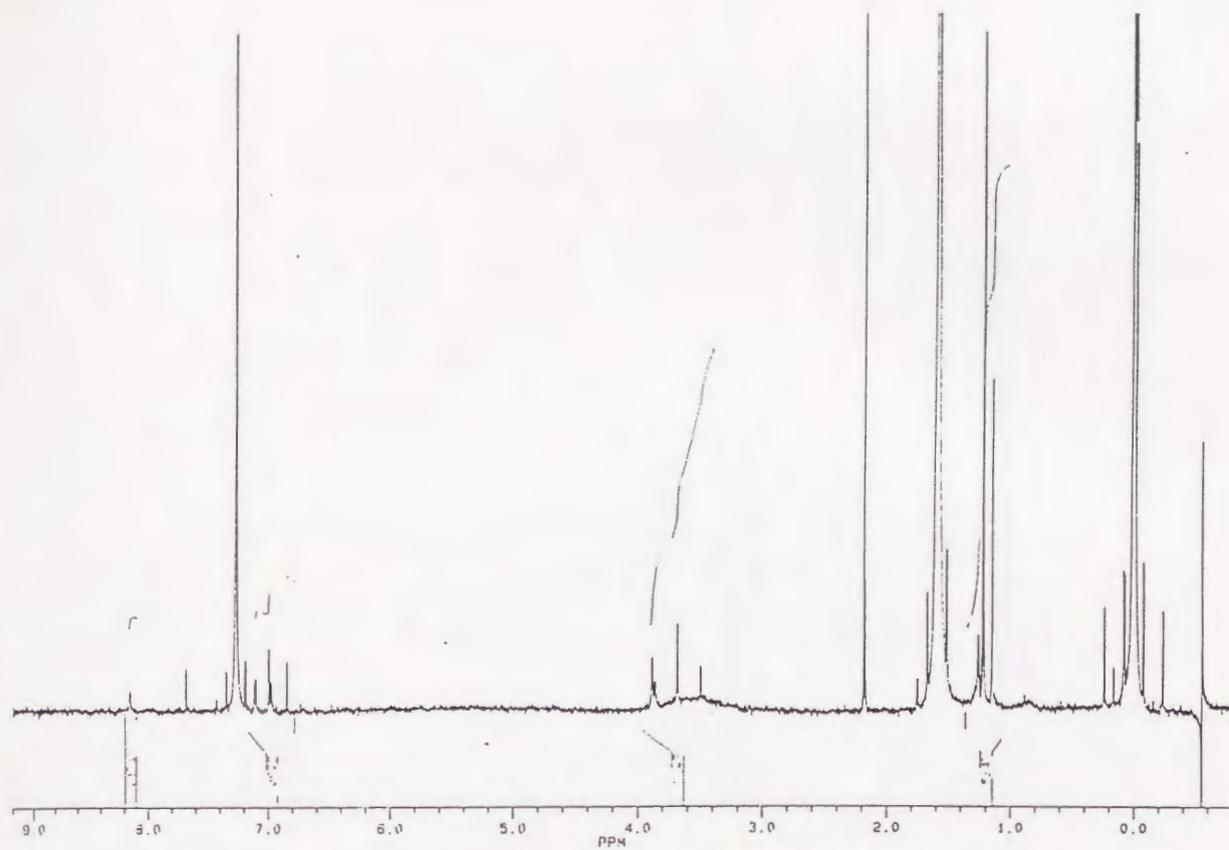


図4-8 1,4-ジメチル置換体(IV-31,4)の¹H-NMRスペクトル

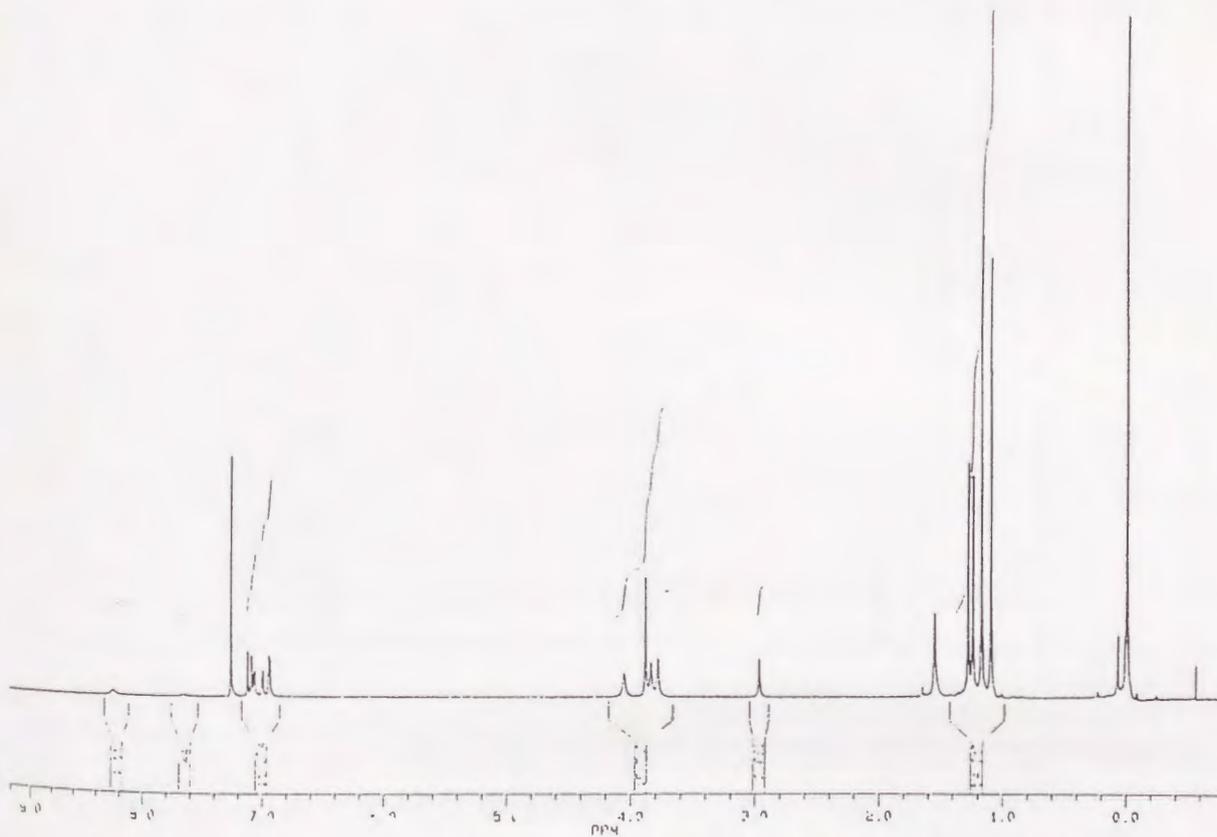


図4-9 1,2,3-トリメチル置換体(IV-41,2,3)の¹H-NMRスペクトル

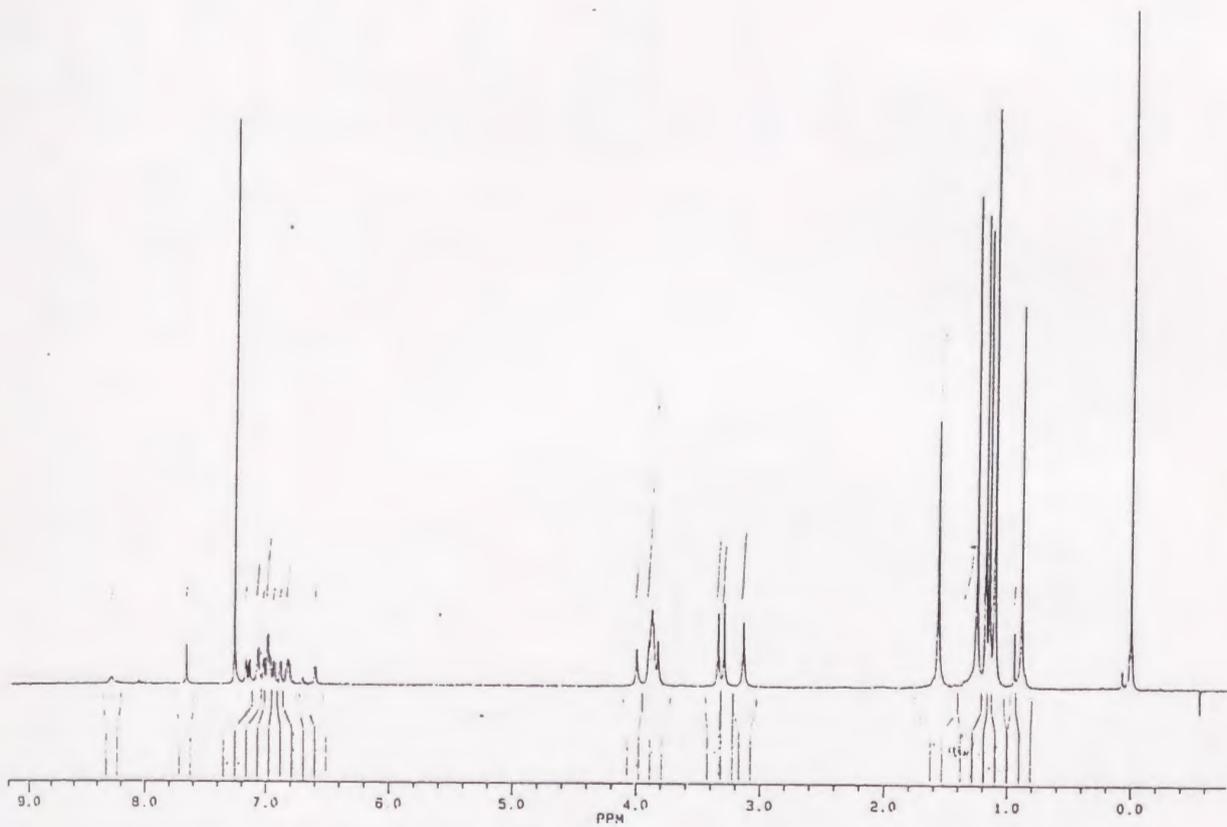


図4-10 1,2,4-トリメチル置換体(IV-41,2,4)の¹H-NMRスペクトル

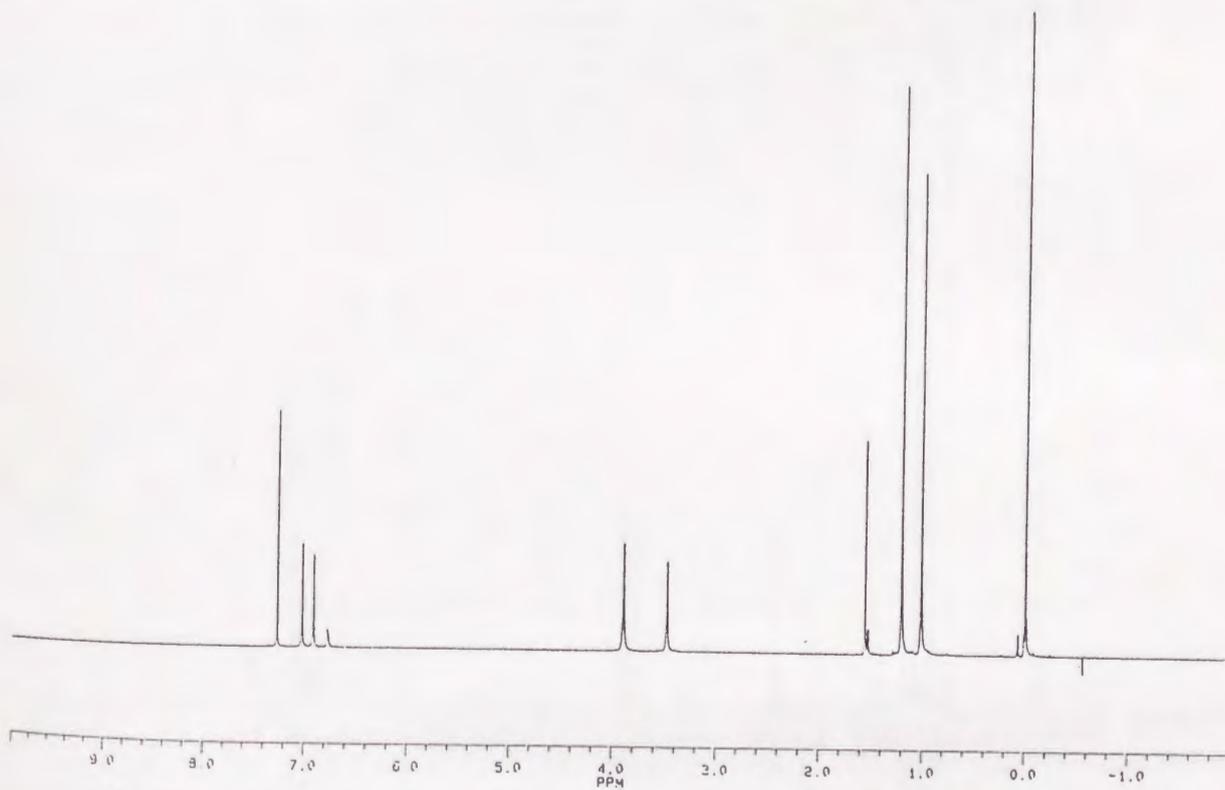


図4-11 1,3,5-トリメチル置換体(IV-41,3,5)の¹H-NMRスペクトル

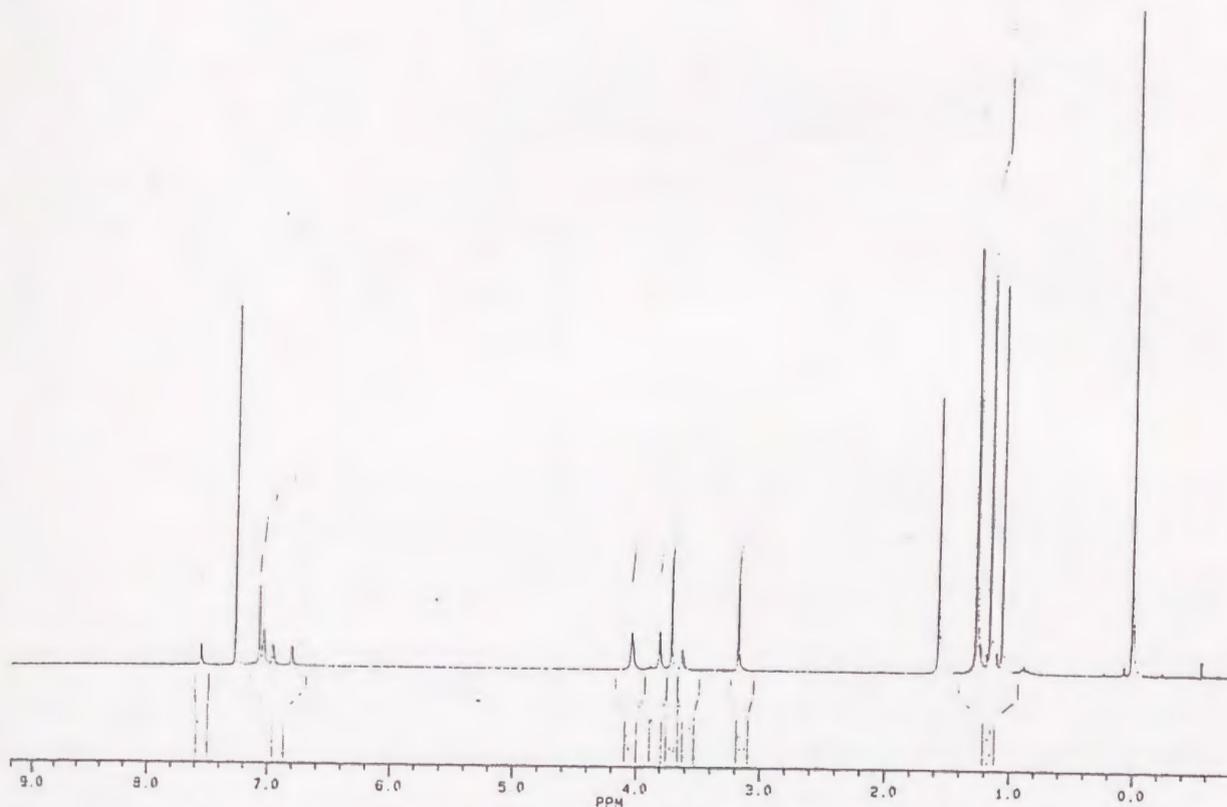


図4-12 1,2,3,4-トリメチル置換体(IV-51, 2, 3, 4)の¹H-NMRスペクトル

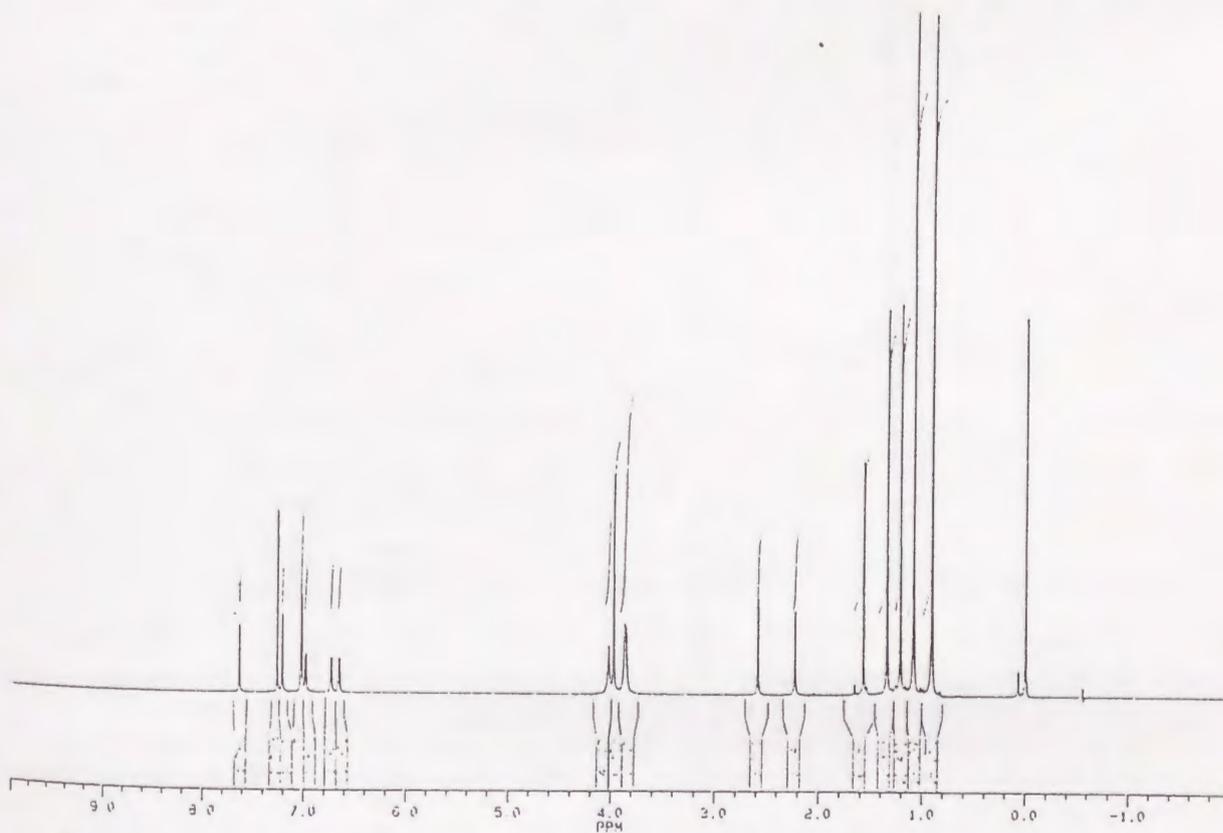


図4-13 1,2,3,5-トリメチル置換体(IV-51, 2, 3, 5)の¹H-NMRスペクトル

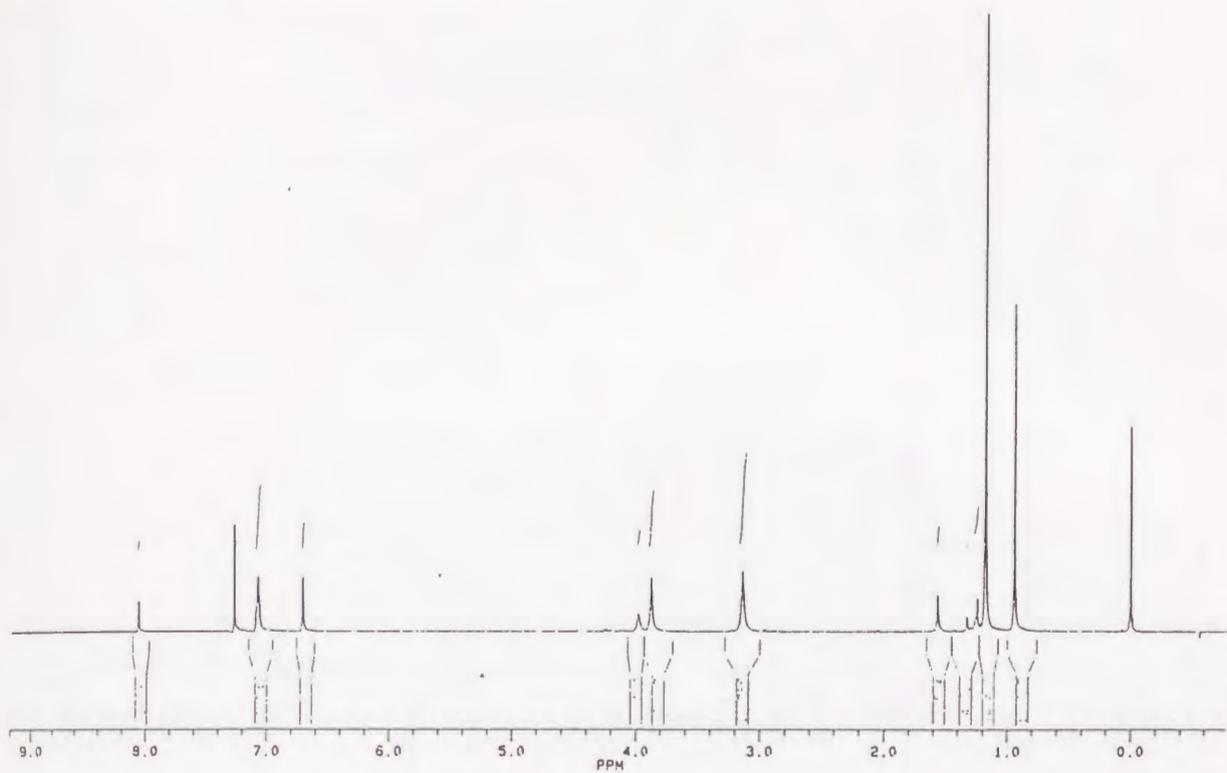


図4-14 1,2,4,5-トリメチル置換体(IV-5_{1,2,4,5})の¹H-NMRスペクトル

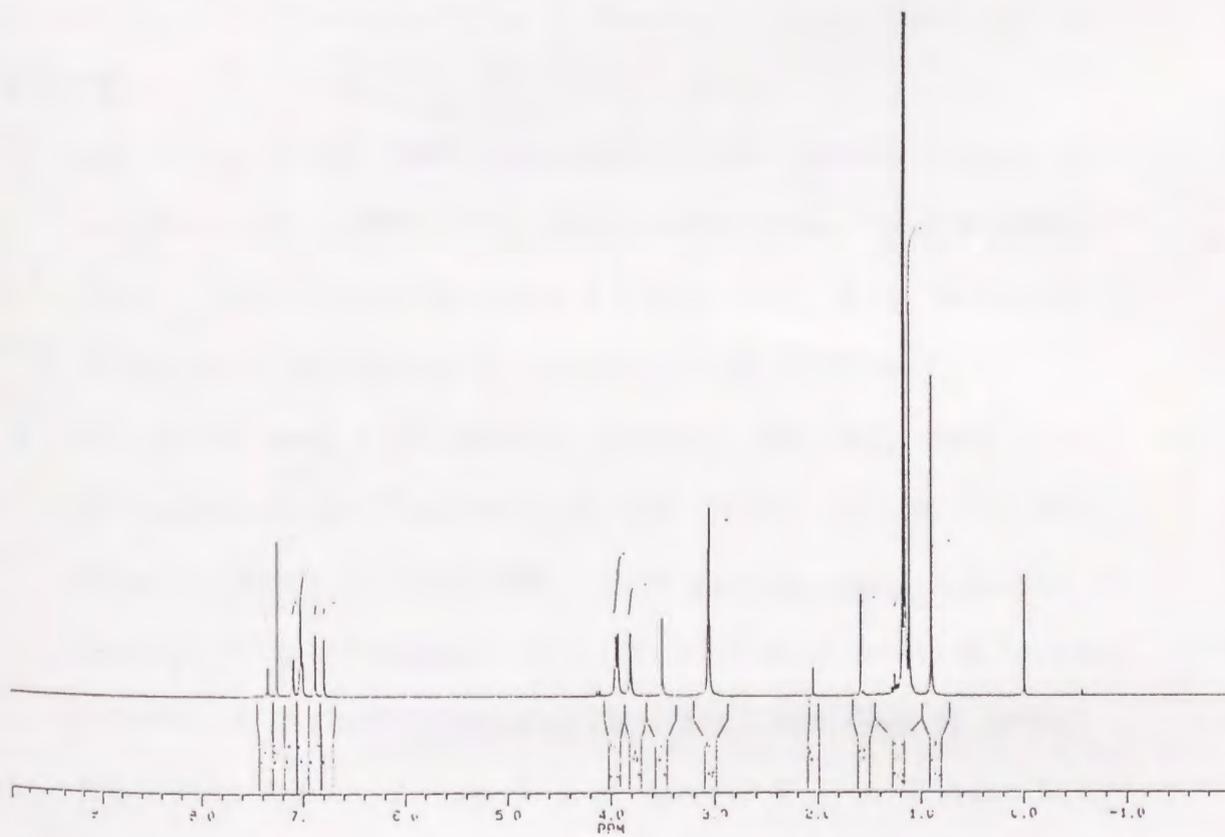


図4-15 ペンタメチル置換体(IV-6)の¹H-NMRスペクトル

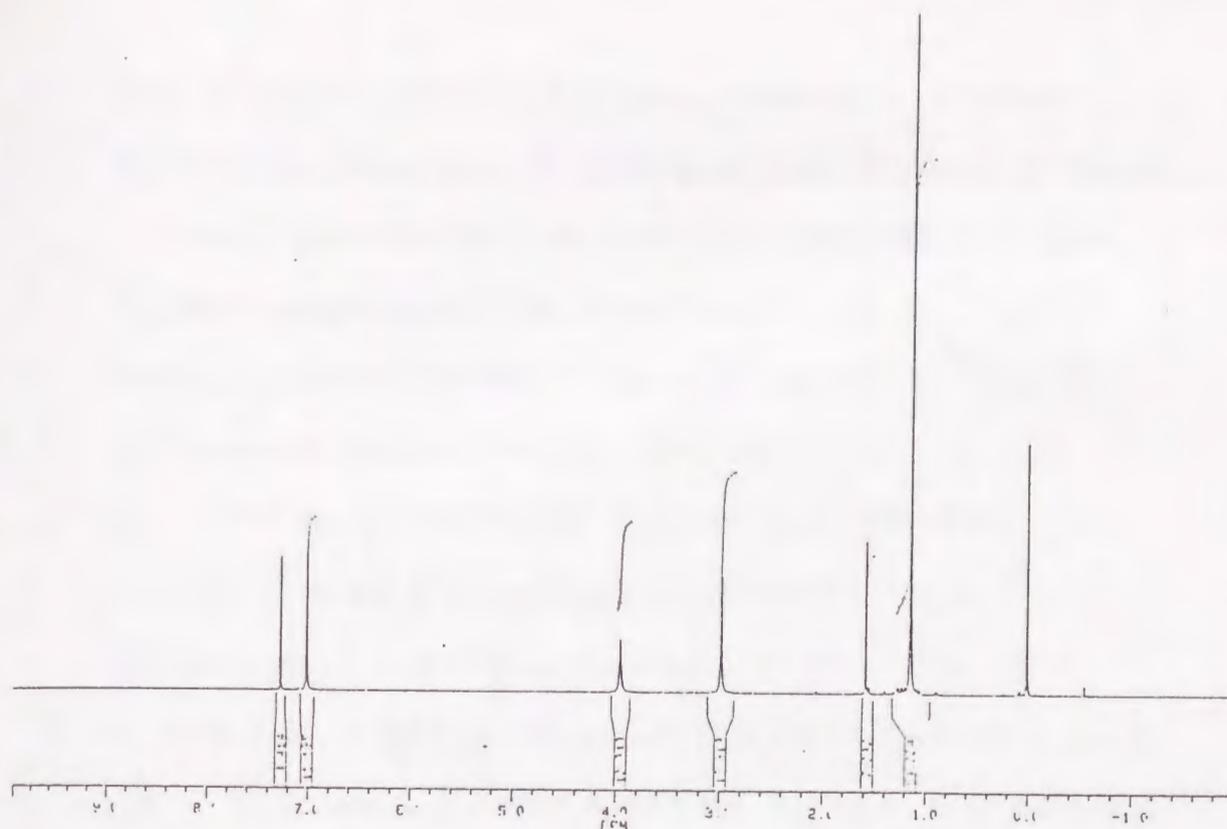


図4-16 ヘキサメチル置換体(IV-7)の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

参考文献

- 1) (a) C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983). (b) C. D. Gutsche, *Top. Cur. Chem.*, **123**, 1 (1984). (c) S. Shinkai, *Bioorg. Chem. Front.*, **1**, 161 (1993). (d) S. Shinkai, *Tetrahedron*, **49**, 8933 (1993). (e) C. D. Gutsche, "Calixarenes", Royal Society of Chemistry, Cambridge (1989).
- 2) (a) C. D. Gutsche, J. A. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2652 (1982). (b) C. D. Gutsche, L.-G. Lin, *Tetrahedron*, **42**, 1633 (1986). (c) C. D. Gutsche, I. Alam, *Tetrahedron*, **44**, 4689 (1988). (d) M. Almi, A. Arduini, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron*, **45**, 2177 (1989). (e) A. Arduini, G. Manfredi, A. Pochini, A. R. Sicuri, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 936. (f) W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, R. J. M., Z. Asfari, D. D. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **57**, 1313 (1992). (g) J.-D. van Loon, A. Arduini, L.

- Coppi, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **55**, 5639 (1990). (h) S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2409 (1986). (i) S. Shinkai, K. Araki, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2297. (j) T. Arimura, T. Nagasaki, S. Shinkai, O. Manabe, *J. Org. Chem.*, **54**, 3767 (1989). (k) T. Komori, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1992**, 901.
- 3) (a) C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6059 (1985). (b) C. D. Gutsche, P. A. Reddy, *J. Org. Chem.*, **56**, 4783 (1991). (c) S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.*, **57**, 3160 (1992). (d) V. Bocchi, D. Foina, A. Pochini, R. Ungaro, G. D. Andreotti, *Tetrahedron*, **38**, 373 (1982). (e) A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, R. Ungaro, G. D. Andreotti, F. Ugozzoli, *Tetrahedron*, **42**, 2089 (1986). (f) A. Casnati, P. Minari, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1413. (g) A. Auduini, A. Casnati, M. Fabbi, P. Minari, A. Pochini, A. R. Sicuri, R. Ungaro, *Supramol. Chem.*, **1**, 235 (1993). (h) L. C. Groenen, J.-D. van Loon, W. Verboom, S. Harkema, A. Casnati, R. Ungaro, A. Pochini, R. Ugozzoli, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1285 (1991). (i) W. Verboom, S. Datta, Z. Asfari, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **57**, 5394 (1992). (j) L. C. Groenen, B. H. M. Ruel, A. Casnati, P. Timmerman, W. Verboom, S. Harkema, A. Pochini, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2675 (1991). (k) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4955 (1991). (l) K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **57**, 7066 (1992). (m) S. Shinkai, K. Fujimoto, T. Otsuka, H. L. Ammon, *J. Org. Chem.*, **57**, 1516 (1992). (n) K. Iwamoto, H. Shimizu, K. Araki, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 3997 (1993). (o) A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, R. Ungaro, *Tetrahedron*, **42**, 2089 (1986).

- (p) G. D. Andreetti, G. Calestani, F. Ugozzoli, A. Auduini, E. Chidini, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Incl. Phenom.*, **5**, 123 (1987). (q) S. -K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 211. (r) M. A. McKervey, E. M. Seward, G. Ferguson, B. Ruhl, S. Harris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 388. (s) F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKervey, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8681 (1989). (t) T. Arimura, M. Kubota, T. Matsuda, O. Manabe, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1674 (1989).
- 4) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991).
- 5) S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.*, **57**, 3160 (1992).
- 6) R. G. Janssen, W. Verboom, S. Harkema, G. J. van Hummel, D. N. Reinhoudt, A. Pochini, R. Ungaro, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 506.
- 7) これまで、カリックス[6]アレーンに対して様々な置換基の導入が試みられているが、未だ全ての位置異性体を単離した例はない。参照 参考文献9)
- 8) A. Casnati, P. Minari, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1413.
- 9) (a) P. Neri, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher, B. Kaitner, M. Pons, M. A. Molins, L. Giunta, S. Pappalardo, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7814 (1992). (b) P. Neri, S. Pappalardo, *J. Org. Chem.*, **58**, 1048 (1993). (c) R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. de Mendoza, *Synthesis*, **1993**, 380. (d) P. Neri, C. Geraci, M. Piattelli, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 3319. (e) P. Neri, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher, B. Kaitner, M. Pons, M. A. Molins, L. Giunta, S. Pappalardo, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7814

- (1992).
- 10) P. Neri, S. Pappalardo, *J. Org. Chem.*, **58**, 1048 (1993).
 - 11) 本論文では位置異性体に関して、化合物番号の後に置換位置を示すことにより区別した。
 - 12) 序でも述べたように立体的に大きな置換基は1,2,4,5-置換体を比較的高収率で得ることができる。参照 参考文献5)
 - 13) A. Arduini, A. Casnati, L. Dodi, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1597.
 - 14) (a) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 711 (1981). (b) I. Tabushi, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3574 (1981). (c) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7855 (1976). (d) I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5267 (1984). (e) I. Tabushi, T. Nabeshima, K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *J. Org. Chem.*, **50**, 2638 (1985).
 - 15) K. Araki, K. Iwamoto, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3480 (1990).