

## 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：



## 第五章 カリックス[6]アレーンへの位置選択的な置換基 導入及び金属錯化学動

### 5-1 序

分子認識は、生命現象の根底を司る化学反応の初期過程で重要な役割を演じている。高選択的な分子認識系を生体外で構築することは、生命現象の分子レベルでの理解のためだけでなく、分離・分析といった実用的な側面からも極めて意義深い。これまで大環状化合物を用いた「認識」の歴史は、i)大きさの認識、ii)荷電の認識の二点に集中していた。しかし、水素結合系<sup>1)</sup>に代表されるように、近年「方向性」の認識という点が重要視されつつある。この「方向性」の認識を顕著に評価できる系として、異なる位置に機能性官能基を有するカリックス[6]アレーン誘導体を用いることが可能である。

機能性分子カリックスアレーンに関する研究は、大量合成法が開発されて以来、飛躍的な進展を遂げてきた<sup>2)</sup>。カリックスアレーンは他の大環状化合物と比較していくつかの特徴を持つ。このためカリックスアレーンを基体として様々な修飾を施し、金属認識、分子認識、触媒、酵素モデルといった機能化の研究が各方面で進められてきた。しかしカリックスアレーンに精密かつ高度な機能を持たせる場合、置換基を導入する際に、任意の位置に目的とする置換基を配置することが必要である。カリックスアレーンへの置換基の導入は、そのヒドロキシル基を利用したWilliamson反応が最も代表的である。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。既に、カリックス[4]アレーンにおいて、全アルキル誘導体（コンホメーション異性体も含む）が合成され、様々な条件下における生成機構が明確にされている<sup>3)</sup>。しかし、カリックス[4]アレーンと比較して2個のフェノール単位を多く持つカリックス[6]アレーンにおいては、そのアルキル誘導体（低置換体）の数は増大する。最近カリックス[6]アレーン<sup>4)</sup> 及びカリッ

クス[8]アレーン<sup>5)</sup>に関するいくつかの異性体については位置選択的な置換基の導入法が報告されるようになってきた。このような中、筆者は前章においてカリックス[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い、カリックス[6]アレーンのメチル誘導体については全ての異性体の合成に成功した(図5-1)。

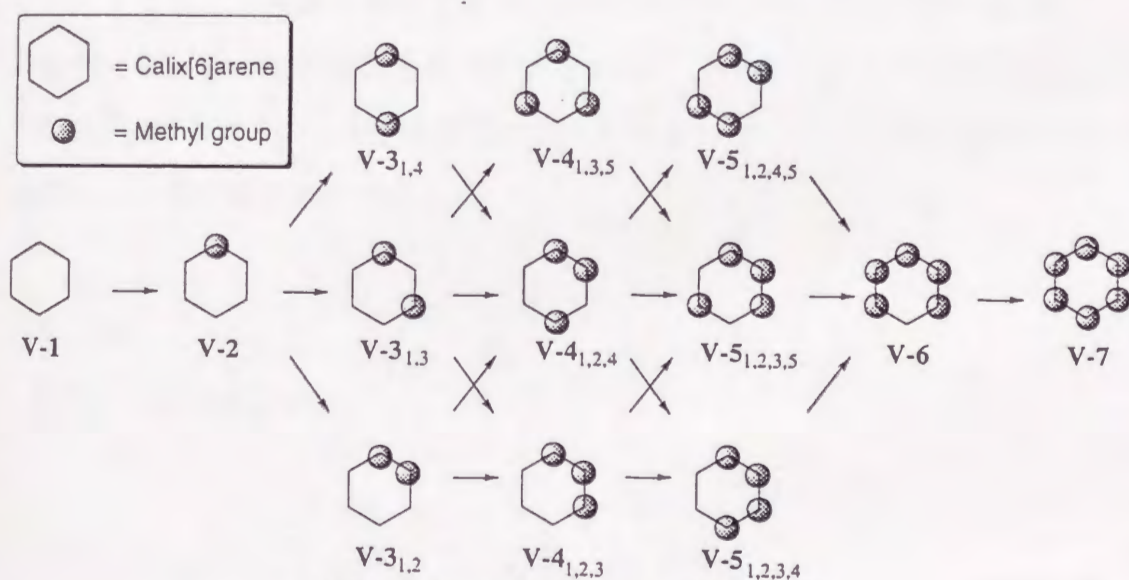
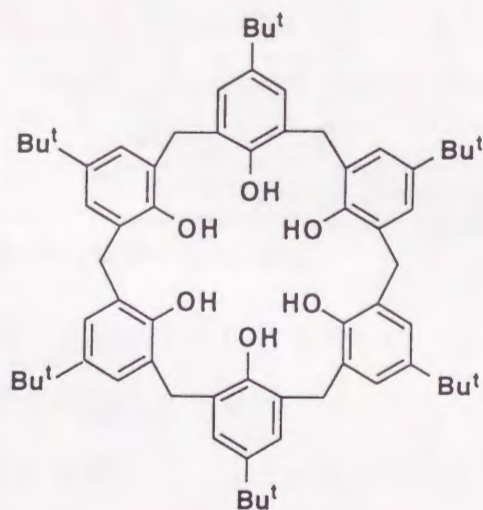


図5-1 カリックス[6]アレーンメチル誘導体

これらの誘導体に対しては、残存するヒドロキシル基へ機能性の置換基を容易に導入することが可能である。つまり、メチル基により水酸基を保護していると考え、カリックス[6]アレーンに対しては「導入したい位置に導入したい数だけ」機能性の官能基を配置できるということになる(図5-2)。このことは、より精密な分子設計という点においてカリックス[6]アレーンの基体としての重要性を飛躍的に増大させるものである。

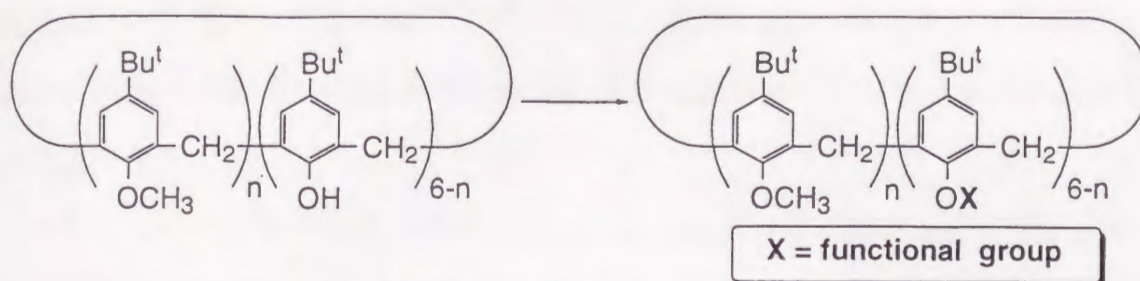
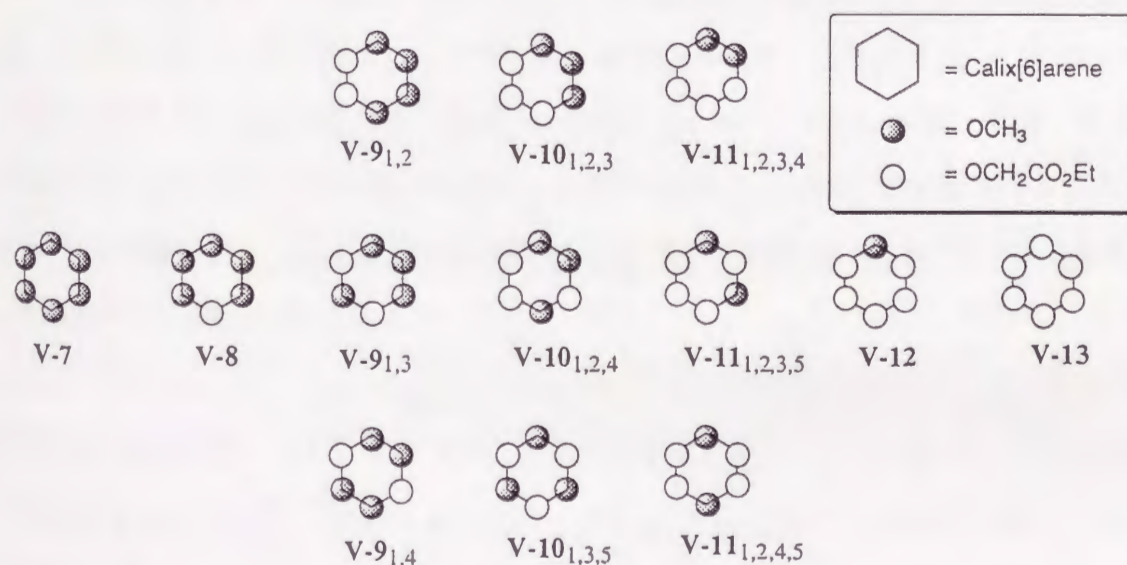


図5-2 カリックス[6]アレーンへの機能性官能基の選択的導入

機能性官能基（金属配位性、呈色性、蛍光性置換基など）を有する化合物において、その位置異性と機能発現の相関関係を明確にする目的で、これらの位置異性体に対し機能性官能基の導入を行った。本章では、イオン親和性の置換基として知られている酢酸エステル基を導入したエステル誘導体を合成し、ターゲットとしてアルカリ金属イオン、アルキルアンモニウムイオンを選択し、それらの抽出能の比較検討を行った。これまで、ヘキサエステル体を中心とした研究<sup>6)</sup>は行われているが、置換基の数及び位置の違いによる親和性の検討を系統的に行った初めての例である。

## 5-2 実験

### 5-2-1 化合物の合成



5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40,41,42-ヘキサキス((エトキシカルボニル)メトキシ)-42-メトキシカリックス[6]アレーン [ヘキサエステル体] (V-13)の合成

ヘキサエステル体は参考文献<sup>6)</sup>に従い5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチルカリックス[6]アレーン(V-1)より合成した。

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40,41-ペンタキス((エトキシカルボニル)メトキシ)-42-メトキシカリックス[6]アレーン [ペンタエステル体] (V-12)の合成

モノメチル体(V-2)540 mg(0.55 mmol)をTHF(80 ml)に溶解させカリウム*tert*-ブトキシド615 mg (5.48 mmol)、プロモ酢酸エチル0.6 ml(5.48 mmol)を加え、窒素気流下、還流温度で24時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルム-エタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 64%; 融点 191-193°C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1750 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.00, 1.01, 1.14, 1.35 (それぞれ 18H, 9H, 18H, 9H, 各々 s, *t*-Bu), 1.25 (15H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.18 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88, 3.97, 4.02(各々 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.18(12H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.18, 4.19, 4.43(それぞれ 2H, 4H, 4H, 各々 s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.72, 6.80, 6.92, 7.01, 7.17, 7.19(各々 2H, それぞれ d ( $J=2.2\text{Hz}$ ), s, d ( $J=2.2\text{Hz}$ ), d ( $J=2.2\text{Hz}$ ), s, d ( $J=2.2\text{Hz}$ ), ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{87}\text{H}_{116}\text{O}_{16} + 0.45\text{CHCl}_3$ )として 計算値: C, 71.38; H, 7.98%. 実測値: C, 71.32; H, 8.11%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40-テトラキス((エトキシカルボニル)メトキシ)-41,42-ジメトキシカリックス[6]アレーン [1,2,3,4-テトラエステ

ル体] (V-111,2,3,4)の合成

1,2-ジメトキシカリックス[6]アレーン(V-31,2) 500 mg (0.50 mmol)をTHF(80 ml)とDMF(8 ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%) 240 mg (6.0 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル0.69 ml (8.0 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、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 アセトン：ヘキサン=1：4) により精製した。

収率 58%; 融点 100-102°C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1740, 1760 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.06, 1.09, 1.21 (各々 18H, 各々 s, *t*-Bu), 1.22, 1.25 (各々 6H, 各々 t ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.83 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81, 3.90, 3.99, 4.00(それぞれ 2H, 4H, 2H, 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.15, 4.19(各々 4H, 各々 q( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.20, 4.28(各々 4H, 各々 s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.87, 6.90, 6.97, 6.98, 7.03, 7.11(各々 2H, 各々 d ( $J=2.0\text{Hz}$ ),  $\text{ArH}$ ). 元素分析 ( $\text{C}_{84}\text{H}_{112}\text{O}_{14} + 0.75\text{C}_6\text{H}_{14}$ )として 計算値: C, 75.36; H, 8.75%. 実測値: C, 75.50; H, 8.70%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,41-テトラキス((エトキシカルボニル)メトキシ)-40,42-ジメトキシカリックス[6]アレーン [1,2,3,5-テトラエステル体] (V-111,2,3,5)の合成

1,3-ジメトキシカリックス[6]アレーン (V-31,3) 370 mg (0.37 mmol)をDMF(20 ml)に溶解させ、炭酸セシウム 1.45 g (4.44 mmol)、プロモ酢酸エチル0.49 ml (4.44 mmol)を加えた。窒素気流下、70°Cで1.5時間攪拌した。1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、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 酢酸エチル：ヘキサン=1：3) により精製した。

収率 62%; 融点 105-107°C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1720, 1750 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 0.91, 0.92, 1.28, 1.37 (それぞれ 18H, 9H, 9H, 18H, 各々 s, *t*-Bu), 1.28, 1.32 (それぞれ 9H, 3H, 各々 t ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.16 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92, 4.00, 4.07 (各々 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.23, 4.24, 4.28 (それぞれ 2H, 4H, 2H, 各々 q ( $J=7.0\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.44, 4.47 (それぞれ 2H, 6H, 各々 s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.65, 6.74, 6.87, 7.19, 7.22, 7.29 (各々 2H, それぞれ d ( $J=2.0\text{Hz}$ ), s, d ( $J=2.0\text{Hz}$ ), d ( $J=2.4\text{Hz}$ ), d ( $J=2.4\text{Hz}$ ), s, ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{84}\text{H}_{112}\text{O}_{14}$ ) として 計算値: C, 74.97; H, 8.39%. 実測値: C, 74.69; H, 8.34%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,40,41-テトラキス((エトキシカルボニル)メトキシ)-39,42-ジメトキシカリックス[6]アレーン [1,2,4,5-テトラエステル体] (V-111,2,4,5)の合成

1,4-ジメトキシカリックス[6]アレーン(V-31,4)180 mg (0.18 mmol)をTHF(80 ml)とDMF(8 ml)の混合溶媒に懸濁させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%) 86 mg (2.16 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル0.25 ml (2.88 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン-エタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 83%; 融点 280°C以上分解; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1750 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.06, 1.36 (それぞれ 36H, 18H, 各々 s, *t*-Bu), 1.29 (12H, t ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.83 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84, 3.99 (それぞれ 8H, 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.25 (8H, q ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.44 (8H, s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.64, 7.15, 7.44 (各々 4H, それぞれ d ( $J=2.0\text{Hz}$ ), s, d ( $J=2.0\text{Hz}$ ), ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{84}\text{H}_{112}\text{O}_{14} + 0.75\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) として 計算値: C, 72.40; H, 8.06%. 実測値: C, 72.31; H, 8.19%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39-トリス((エトキシカルボニル)メトキシ)-40,41,42-トリメトキシカリックス[6]アレーン [1,2,3-トリエステル体] (V-101,2,3)の合成

1,2,3-トリメトキシカリックス[6]アレーン(V-41,2,3) 500mg (0.49mmol)をTHF(80ml)とDMF(8ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%) 178mg (4.44mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル0.99ml (8.82mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で48時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、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 酢酸エチル:ヘキサン=1:6) により精製し、クロロホルム-エタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 89%; 融点 172-174°C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1730, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 0.93, 0.98, 1.25, 1.34 (それぞれ 18H, 9H, 9H, 18H, 各々 s, *t*-Bu), 1.27, 1.29 (それぞれ 6H, 3H, 各々 t( $J=7.2\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.25, 3.50 (それぞれ 6H, 3H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85-4.05(12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.04, 4.42(それぞれ 2H, 4H, 各々 s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 4.22, 4.24 (それぞれ 4H, 2H, 各々 q( $J=7.2\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.70, 6.79, 6.89, 7.16, 7.17, 7.24(各々 2H, それぞれ s, s, s, d( $J=2.4\text{Hz}$ ), d( $J=2.4\text{Hz}$ ), s, ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{81}\text{H}_{108}\text{O}_{12} + 0.35\text{CHCl}_3$ ) として 計算値: C, 74.27; H, 8.30%. 実測値: C, 74.14; H, 8.36%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,41-トリス((エトキシカルボニル)メトキシ)-39,40,42-トリメトキシカリックス[6]アレーン [1,2,4-トリエステル体] (V-101,2,4)の合成

1,2,4-トリメトキシカリックス[6]アレーン (V-41,2,4) 160 mg (0.16 mmol)を

THF(40 ml)とDMF (4 ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%) 57 mg (1.42 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル0.99 ml (8.82 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で48時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルム-エタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 75%; 融点 266-268°C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1760 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 0.99, 0.99, 1.13, 1.19, 1.22, 1.36 (各々 9H, 各々 s, *t*-Bu), 1.28, 1.29, 1.30 (各々 3H, 各々 t ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.05, 2.66, 2.93 (各々 3H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80-4.00 (12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.15, 4.15, 4.15 (各々 2H, 各々 q ( $J=7.0\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.15, 4.41, 4.46 (各々 2H, 各々 s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.64, 6.74, 6.87, 6.91, 6.92, 6.94, 7.05, 7.16, 7.20, 7.20, 7.27, 7.36 (各々 2H, 各々 d ( $J=2.4\text{Hz}$ ),  $\text{ArH}$ ). 元素分析( $\text{C}_{81}\text{H}_{108}\text{O}_{12}$ )として 計算値: C, 76.38; H, 8.55%. 実測値: C, 75.99; H, 8.47%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39,41-トリス((エトキシカルボニル)メトキシ)-38,40,42-トリメトキシカリックス[6]アレーン [1,3,5-トリエステル体]  
(V-10<sub>1,3,5</sub>)の合成

1,3,5-トリエステル体は参考文献<sup>7)</sup>に従い、5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39,41-トリヒドロキシ-38,40,42-トリメトキシカリックス[6]アレーン(V-4<sub>1,3,5</sub>)より合成した。

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38-ビス((エトキシカルボニル)メトキシ)-39,40,41,42-テトラメトキシカリックス[6]アレーン [1,2-ジエステル体]  
(V-9<sub>1,2</sub>)の合成

1,2,3,4-テトラメトキシカリックス[6]アレーン(V-51,2,3,4) 600 mg (0.58 mmol) をTHF(60 ml)とDMF(6 ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%) 140 mg (3.5 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル 0.52 ml (4.67 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン-エタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 71%; 融点 243-245 °C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1770 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.06, 1.13, 1.24 (各々 18H, 各々 s, *t*-Bu), 1.29 (6H, t ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.54, 3.10 (各々 6H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8-4.1(12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.24 (4H, q( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.30(4H, s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.80, 6.90, 7.00, 7.02, 7.08, 7.23 (各々 2H, 各々 d ( $J=3.0\text{Hz}$ ), ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{78}\text{H}_{104}\text{O}_{10} + 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )として 計算値: C, 76.32; H, 8.52%. 実測値: C, 76.49; H, 8.44%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,39-ビス((エトキシカルボニル)メトキシ)-38,40,41,42-テトラメトキシカリックス[6]アレーン [1,3-ジエステル体] (V-91,3)の合成

1,2,3,5-テトラメトキシカリックス[6]アレーン(V-51,2,3,5) 600 mg (0.58 mmol) をTHF(60 ml)とDMF(6 ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%) 140 mg (3.5 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル 0.52 ml (4.67 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、エタノールより再結晶を行った。

収率 85%; 融点 240-242°C; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1740, 1760 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -

NMR (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ ,  $130^\circ\text{C}$ , TMS,  $\delta$ /ppm) 0.90, 1.01, 1.29, 1.36 (それぞれ 18H, 9H, 18H, 9H, 各々 s, *t*-Bu), 1.29 (6H, t ( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.34, 2.69, 3.29 (それぞれ 3H, 6H, 3H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91(12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.25 (4H, q( $J=7.1\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.47 (4H, s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.70, 6.80, 6.83, 7.09, 7.21, 7.24(各々 2H, それぞれ d( $J=3.2\text{Hz}$ ), d( $J=3.2\text{Hz}$ ), s, d( $J=3.1\text{Hz}$ ), s, d( $J=3.1\text{Hz}$ ), ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{78}\text{H}_{104}\text{O}_{10}$ )として 計算値: C, 77.96; H, 8.72%. 実測値: C, 77.93; H, 8.72%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,40-ビス((エトキシカルボニル)メトキシ)-38,39,41,42-テトラメトキシカリックス[6]アレーン [1,4-ジエステル体] (V-91,4)の合成

1,2,4,5-テトラメトキシカリックス[6]アレーン(V-51,2,4,5) 600 mg (0.58 mmol) をTHF(60 ml)とDMF(6 ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム (60%) 140 mg (3.5 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸エチル 0.52 ml (4.67 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、エタノールより再結晶を行った。

収率 81%; 融点  $314\text{--}316^\circ\text{C}$ (分解); IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O  $1760\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS,  $\delta$ /ppm) 1.06, 1.20 (それぞれ 18H, 36H, 各々 s, *t*-Bu), 1.30 (6H, t ( $J=7.2\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.79 (12H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91(12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.9-4.2(4H, m,  $\text{ArOCH}_2$ ), 4.25 (4H, q( $J=7.2\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.96, 7.21(それぞれ 8H, 4H, それぞれ m, s, ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{84}\text{H}_{112}\text{O}_{14}$ )として 計算値: C, 77.96; H, 8.72%. 実測値: C, 77.83; H, 8.76%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37-(エトキシカルボニル)メトキシ-

38,39,40,41,42-ペンタメトキシカリックス[6]アレーン [モノエステル体] (V-8)  
の合成

ペンタメチル体(V-6)300 mg (0.29 mmol)をDMF(30 ml)に溶解させ、炭酸セシウム 468 mg (1.44 mmol)、プロモ酢酸エチル0.16 ml (1.44 mmol)を加えた。窒素気流下、70℃で5時間攪拌した。1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、エタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 86%; 融点 231-233℃; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1760 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130℃, TMS,  $\delta$  /ppm ) 0.97, 1.06, 1.21, 1.26 (それぞれ 9H, 18H, 9H, 18H, 各々 s, *t*-Bu), 1.29 (3H, t ( $J=7.0\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.72, 2.91, 3.20 (それぞれ 6H, 3H, 6H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8-4.0 (各々 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.25(2H, q ( $J=7.0\text{Hz}$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.38 (2H, s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.84, 6.86, 6.92, 7.05, 7.06, 7.19(各々 2H, それぞれ s, d ( $J=2.1\text{Hz}$ ), d ( $J=2.1\text{Hz}$ ), d ( $J=2.2\text{Hz}$ ), s, d ( $J=2.2\text{Hz}$ ), ArH). 元素分析 ( $\text{C}_{75}\text{H}_{100}\text{O}_8+1.15\text{CHCl}_3$ )として 計算値: C, 72.16; H, 8.17%. 実測値: C, 72.20; H, 8.05%.

5,11,17,23,29,35-ヘキサ-*tert*-ブチル-37,38,39,40,41-ペンタキス((*tert*-ブトキシカルボニル)メトキシ)-42-メトキシカリックス[6]アレーン (V-14)の合成

モノメチル体(V-2)190 mg (0.19 mmol)をTHF(30 ml)とDMF(3 ml)の混合溶媒に溶解させ、氷浴下、水素化ナトリウム(60%)69 mg (2.89 mmol)を加えた。還流温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸*tert*-ブチル0.62 ml (3.85 mmol)を加えた。窒素気流下、還流温度で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン-ヘキサンにより再沈殿操作を行った。

収率 50% ; 融点 233-235℃; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失,  $\nu$  C=O 1750 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 130℃, TMS,  $\delta$  /ppm ) 0.96, 1.09, 1.32 (それぞれ 18H,

18H, 9H, 各々 s, *t*-BuO), 1.33, 1.43, 1.47, 1.48 (それぞれ 9H, 9H, 18H, 18H, 各々 s, *t*-BuAr), 2.29 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.0-5.0 (12H, br, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.25, 4.34, 4.40 (それぞれ 4H, 2H, 2H, 各々 s, ArOCH<sub>2</sub>), 6.5-7.3 (12H, m, ArH). 元素分析 (C<sub>89</sub>H<sub>120</sub>O<sub>16</sub>)として 計算値: C, 73.93; H, 8.37%. 実測値: C, 74.34; H, 8.81%.

## 5-2-2 測定

### 5-2-2-1 液液抽出実験 (アルカリ金属イオン)

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]= $2.5 \times 10^{-3}$ M | 塩化メチレン溶液                | 5ml |
| 水相  | [MPic]= $2.5 \times 10^{-4}$ M      | [MOH]=0.1 M [MCl]=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

#### 5-2-2-2 液液抽出実験 (アルキルアンモニウムイオン)

種々のカリックス[6]アレーンエステル誘導体を用いて、*n*-ブチルアンモニウムピクレートとの相互作用の特性を検討するため、液液抽出を行った。

##### ・抽出条件

|     |                                     |          |     |
|-----|-------------------------------------|----------|-----|
| 有機相 | [カリックスアレーン]= $3.5 \times 10^{-3}$ M | 塩化メチレン溶液 | 5ml |
| 水相  | [KPic]= $7.0 \times 10^{-5}$ M      |          | 5ml |
| 温度  | 25.0℃                               |          |     |

##### ・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、6時間振とうした。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。抽出率の算出方法は前項に同じ。

#### 5-3 カリックス[6]アレーンエステル誘導体の合成に関する考察

エステル誘導体はメチル誘導体と同様、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。メチル誘導体を出発原料とすることで比較的高収率で全エステル誘導体の合成に成功した。通常直接的な合成法とは異なり、位置異性体の混合物になることがないため、精製は簡便である。一連の化合物は、主に $^1\text{H-NMR}$ により同定を行っているがメチル誘導体の場合とは異なり、反転の速度が室温で $^1\text{H-NMR}$ のタイムスケールに重なり多くの化合物でブロードなシグナルを与えているので、実際の同定には昇温測定(1,1,2,2-テトラクロロエタン- $\text{d}_2$ , 130℃)を行い、得られたスペクトルの分裂パターンから化合物の対称性を考えることにより決定した(表5-1)。

表 5-1 エステル誘導体の  $^1\text{H-NMR}$  分裂パターン (化合物番号の V-は省略)

|                                                                                                              | Bu <sup>t</sup> | ArCH <sub>2</sub> Ar | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------------------|
| <br>7                       | 6               | 12                   | -                                |
| <br>8                       | 1:2:2:1         | 4:4:4                | 3                                |
| <br>9 <sub>1,2</sub>        | 2:2:2           | 2:4:4:2              | 6                                |
| <br>9 <sub>1,3</sub>        | 1:2:2:1         | 4:4:4                | 6                                |
| <br>9 <sub>1,4</sub>       | 2:4             | 4:8                  | 6                                |
| <br>10 <sub>1,2,3</sub>   | 1:2:2:1         | 4:4:4                | 3:6                              |
| <br>10 <sub>1,2,4</sub>   | 1:1:1:1:1:1     | 2:2:2:2:2:2          | 3:3:3                            |
| <br>10 <sub>1,3,5</sub>   | 3:3             | 6:6[AB パターン]<br>(12) | 9                                |
| <br>11 <sub>1,2,3,4</sub> | 2:2:2           | 2:4:4:2              | 6:6                              |
| <br>11 <sub>1,2,3,5</sub> | 1:2:2:1         | 4:4:4                | 3:6:3                            |
| <br>11 <sub>1,2,4,5</sub> | 2:4             | 4:8                  | 12                               |
| <br>12                    | 1:2:2:1         | 4:4:4                | 3:6:6                            |
| <br>13                    | 6               | 12                   | 18                               |

#### 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

カリックス[6]アレーンヘキサエステル体が提供する空孔径はアルカリ金属の中では、カリウムイオン、セシウムイオンに対して適合することが知られている。そこで、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。

図5-3、図5-4に抽出率をまとめた。

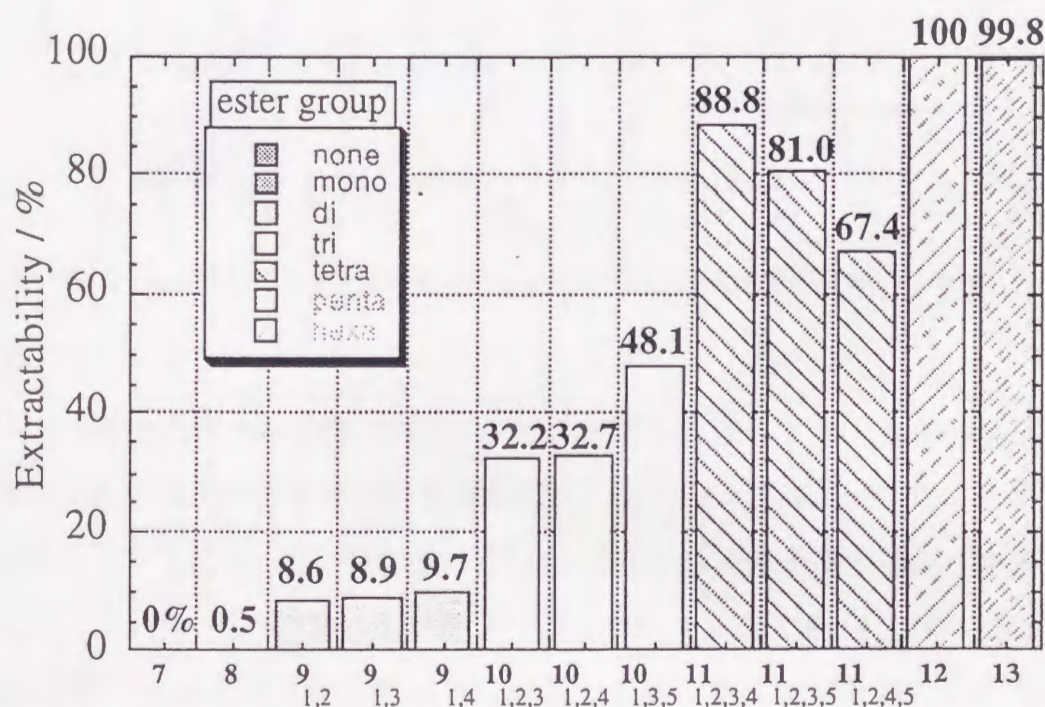


図5-3 エステル誘導体によるカリウムイオンの抽出（化合物番号のV-は省略）

今回測定した条件では、ヘキサエステル体では100%、ヘキサメチル体では0%近くの抽出率を示し、部分的にエステル基を導入した化合物では主にエステル基の個数を反映した階段状の抽出率を示した。両グラフより明らかなように、全般的にカリウムイオンよりもセシウムイオンの方が高い抽出率を示している。この点に関しては、これまでしばしば言われてきたカリックス[6]アレーンの提供できる空孔径と大きさとそのアルカリ金属イオン選択性との議論における『セシウムイオン選択性』と良い一致を示している<sup>8,9)</sup>。

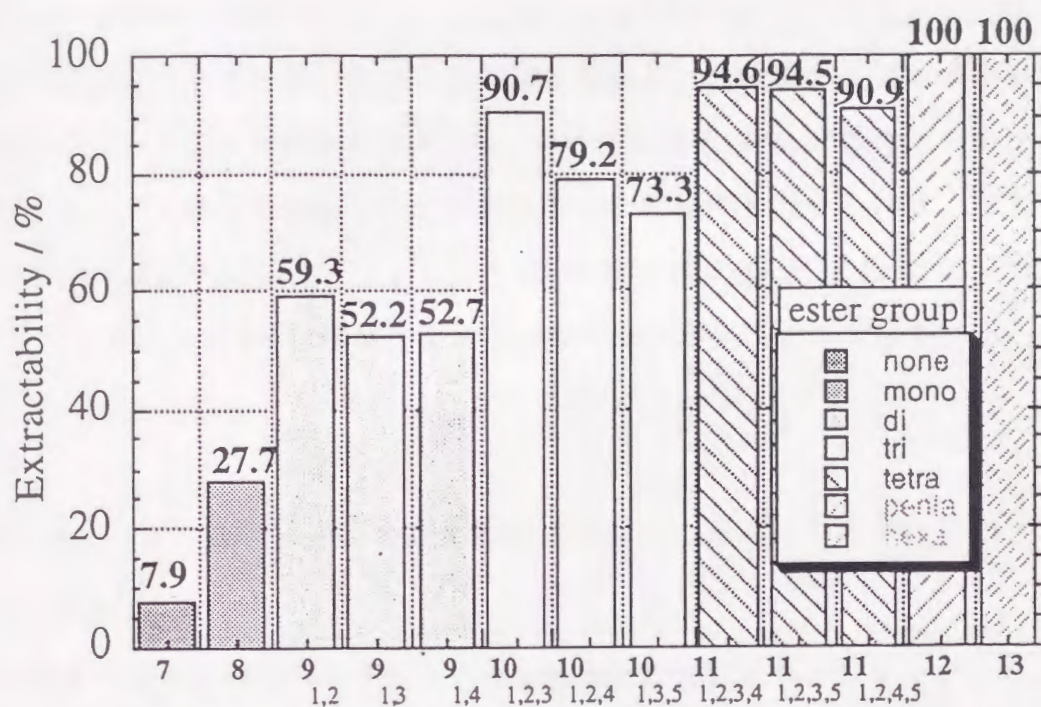


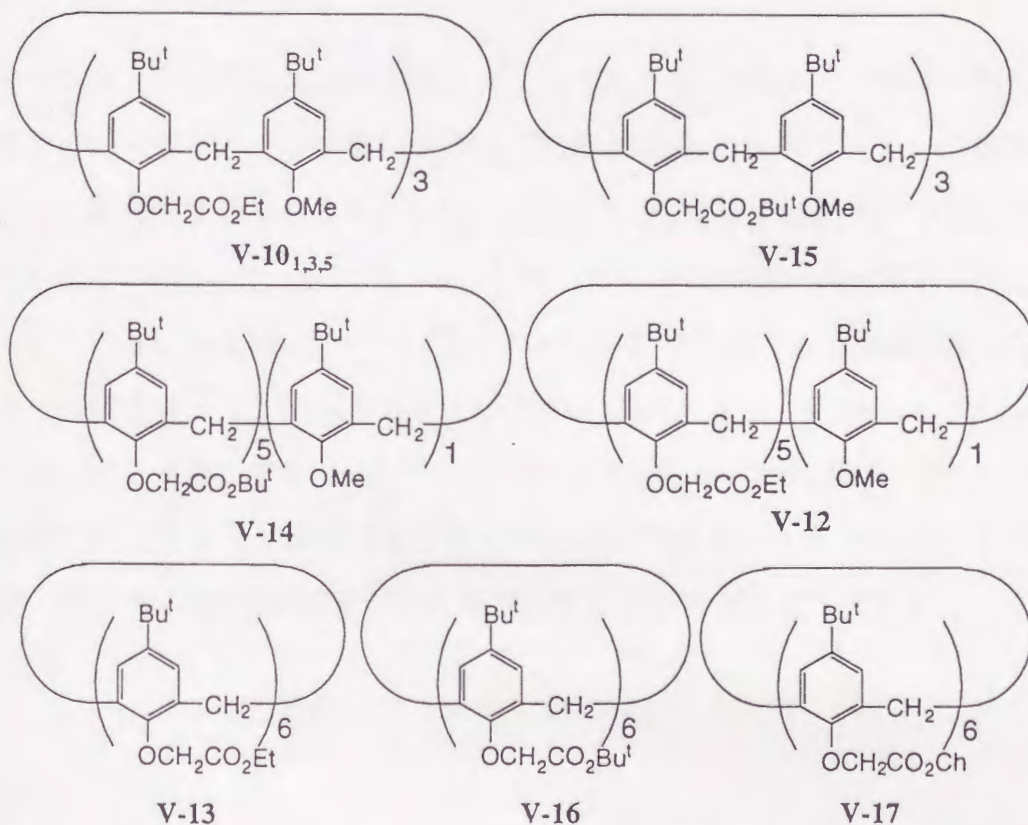
図5-4 エステル誘導体によるセシウムイオンの抽出 (化合物番号のV-は省略)

一方、異性体間での差異に注目すると、大雑把にはエステル基が隣接した異性体ほど高い抽出率を示す傾向が見られる。しかしながら、カリウムイオンの抽出ではトリ体に関して、対称性のよい1,3,5-トリ体が最も高い抽出率を示しているが、これは一般的に1,3,5-メチル-2,4,6-アルキル体で観測される"flattened-cone"構造<sup>10,11)</sup>によりカリウムイオンに対して最適の空孔径が提供されたためとは考えにくい。というのも"flattened-cone"構造では通常のヘキサヘキサ置換体の場合よりもエステル部位が広がった構造をとるためである。1,3,5-メチル-2,4,6-アミド誘導体においては、ナトリウム、カリウムイオンに対してのみホスト：ゲスト=1：2の化学量論比にある錯体の形成が確認されたという実験結果も報告されている。本抽出系においてこのような錯体の形成が可能であるか否かは詳細な議論ができないが、単純な抽出機構のみとは考えにくい。対照的に、セシウムイオンの抽出では1,3,5-トリ体は他の異性体と比較しても抽出率は低い値となっている。この点に関しても、本来、アルカリ金属の配位に対しては方向

性の因子はあまり重要ではなく、二相系の抽出実験のため化学量論比に関しても正確に規定できていないというのが実状である。化合物のコンホメーション自由度の違いに基づく錯体構造の違い（全ての異性体が“cone”型のコンホメーションをとっているとは限らない）が反映された可能性も考えられる。以上のような様々な因子により、1,2,3-トリ体の方が高い抽出率となり、“1,3,5-K<sup>+</sup>”、“1,2,3-Cs<sup>+</sup>”という異性体による選択性の違いが発現されたものと考えられる。

#### 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

カリックス[6]アレーンヘキサエステル体は水素結合によりアルキルアンモニウム塩と錯化することが知られている<sup>8)</sup>。そこで、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（図5-5）。



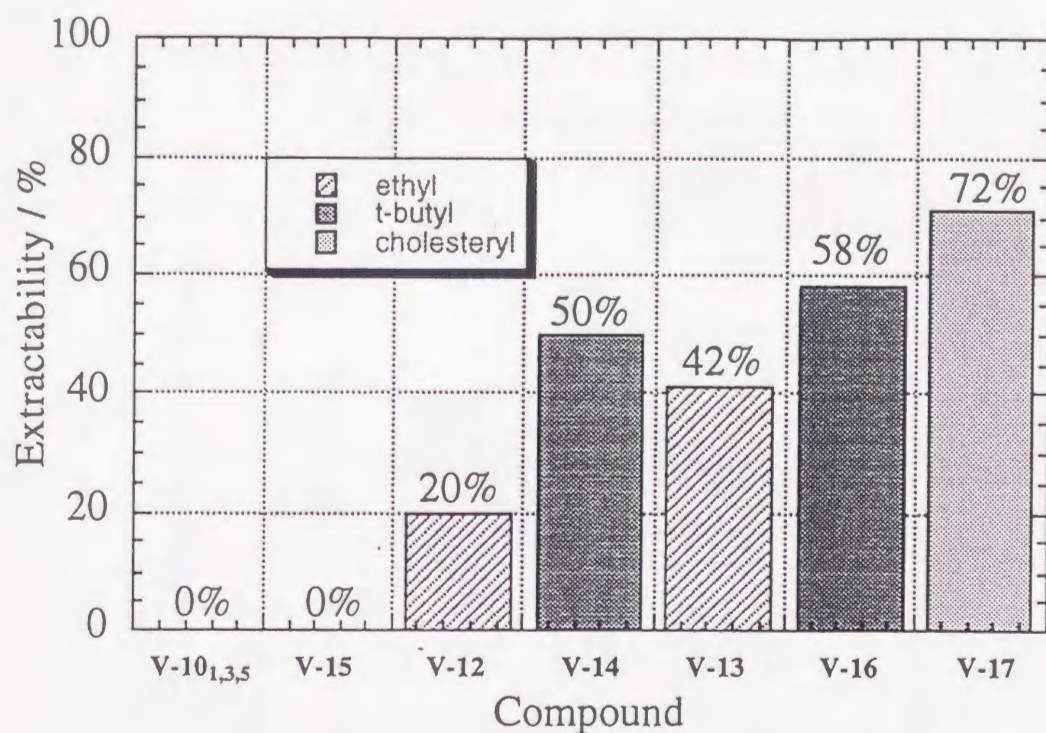


図5-5 エステル誘導体による*n*-ブチルアンモニウム塩の抽出

ヘキサエステル体では40-70%程度、トリエステル体では0%の抽出率を示した。基本的には末端アルキルの脂溶性が上がれば抽出率が上昇するという傾向がみられる。最も特徴的なことは、V-12ではV-13と比較して抽出率が半分以下に落ちているのに対し、V-14ではV-16と比較してもかなり高い抽出率を維持していることである。V-13はアルキルアンモニウム塩の添加により"cone"コンホメーションへ変化することが報告されていたが、この結果は、V-16に*n*-ブチルアンモニウム塩を添加しても"cone"コンホメーションのみにはならず、5つのエステル基が配位したような錯体構造が存在する可能性があることを示唆するものである。そこで、<sup>1</sup>H-NMR測定を行い錯体構造の解析を試みた(図5-6)。

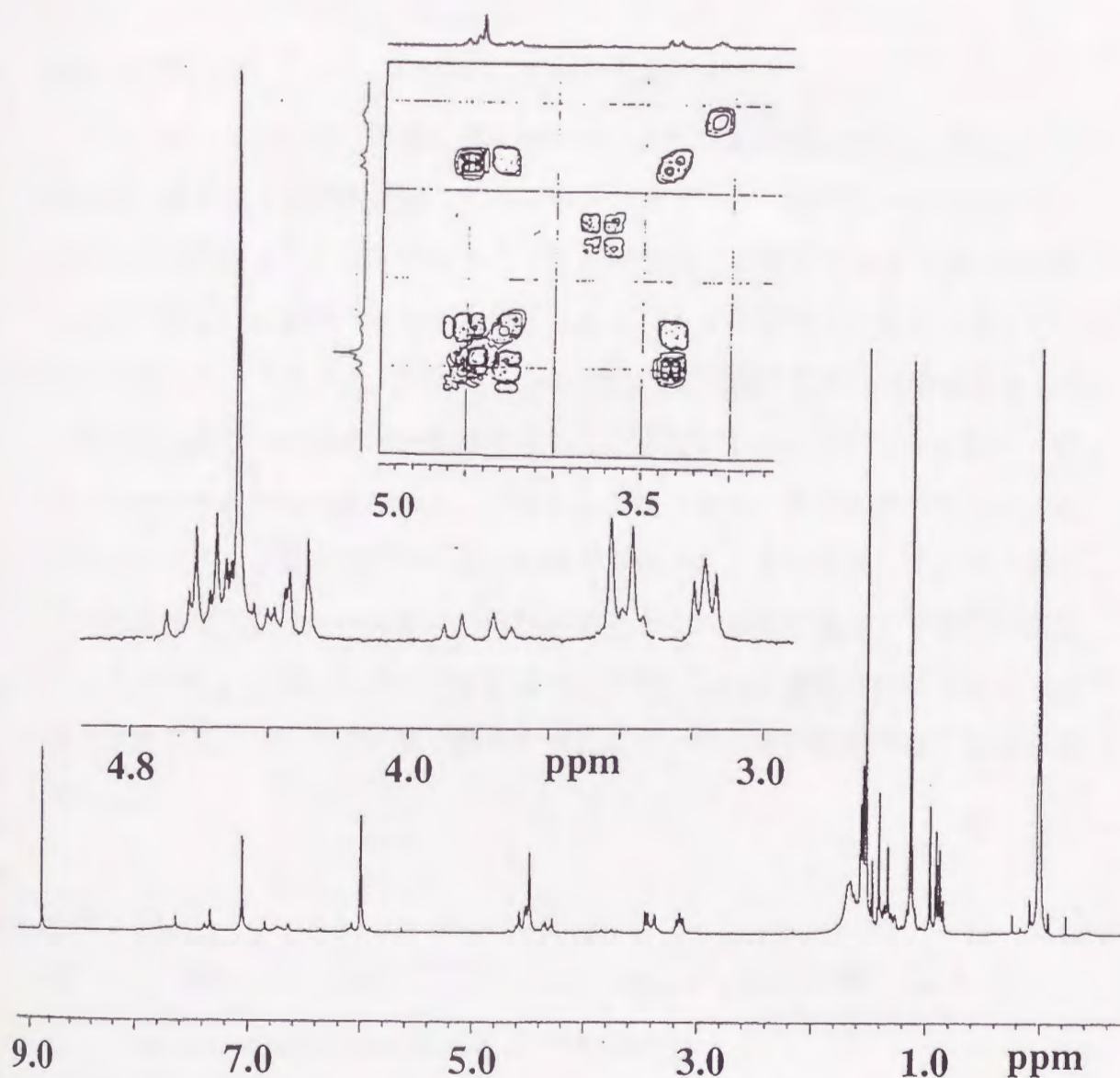


図5-6 *n*-ブチルアンモニウム塩存在下でのV-16の  
 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル及び $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSYスペクトル

その結果、アルカリ金属イオンを添加した場合とは異なり、複雑なシグナルが観測された。しかしながら、"cone"構造を示すシグナルは含まれており、これらのシグナルを消去すると、前述したような5つのエステル基が配位したような錯体の存在が浮上する（カリックス[4]アレーンの"partial cone"構造に類似）。なぜ、末端のエチル基と*tert*-ブチル基の違いにより、このような現象が起きるのか

は未だ不明であるが、抽出結果からの考察とは矛盾しないものである。

## 5-6 総括

合成に関しては、全ての異性体において良好な収率で得られた。このように機能性の置換基を選択的に導入する手法は、カリックス[6]アレーンにおいては非常に困難であるが、今回のようにメチル誘導体を出発原料とする方法は極めて有用であることが明らかとなった。つまり、メチル基で水酸基を保護していると考え、カリックス[6]アレーンに対しては『導入したい位置に導入したい数だけ』機能性の官能基を配置することが可能になったと言える。更に、得られたエステル誘導体を用いた、アルカリ金属イオン、アルキルアンモニウムイオン、に対する親和性について比較検討を行った。その結果、エステル基の数・位置及びコンホメーション自由度によりその親和性が変化する様子が系統的に示された。今後、本系は分子認識への展開において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可能である。

## 参考文献

- 1) (a) J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 245 (1990). (b) A. D. Hamilton, *Bioorg. Chem. Front.*, **2**, 115 (1991).
- 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) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991).
- 4) (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).
- 5) P. Neri, S. Pappalardo, *J. Org. Chem.*, **58**, 1048 (1993).
- 6) 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).
- 7) M. Takeshita, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1994**, 1349.
- 8) (a) S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 211. (b) S. Y. Han, M. H. Kang, Y. E. Jung, S.-K. Chang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 835.
- 9) A. Cadogan, D. Diamond, M. R. Smith, G. Svehla, M. A. McKervy, E. M. Seward, S. J. Harris, *Analyst*, **115**, 1207 (1990).
- 10) A. Casnati, P. Minari, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1413.
- 11) 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).

## 第六章 架橋型カリックス[6]アレーンの合成と構造特性

### 6-1 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<sup>1)</sup>。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。更に、カリックスアレーンの最大の特徴であるコンホメーション異性を制御することにより、これまでの環状化合物では構築できなかったような三次元的に修飾された機能空間の創製が可能となるであろう。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、下端(lower rim)へのWilliamson反応によるアルキル化があるが、後者がより簡便で頻繁に使用されている。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多く持つカリックス[6]アレーンでは、置換基の導入法に関して系統的な研究は数例しか行われていなかった<sup>2)</sup>。これは二つのフェノール単位の増加によるコンホメーションの柔軟性の増大、及び選択的な置換基導入の困難さに起因している。しかしながら筆者は第四章で示したように、カリックス[6]アレーンのメチル誘導体において全誘導体の合成（位置選択的な置換基の導入）に成功した。また第五章で述べたようにメチル誘導体に対して残存する水酸基を利用した機能性置換基の選択的な導入が可能になった。そこで本章では、残されたもう一つの問題、すなわちカリックスアレーンの最大の特徴であるコンホメーション特性（固定化、制御法）に関して検討を行った。

第二章、第三章で得られた知見を考慮すると、単純に立体障害を導入することは無意味である。*p*-tertブチルカリックス[6]アレーン誘導体では、水酸基側からの反転に加えて、パラ位の置換基側からの反転が起きるためである(図6-1)。

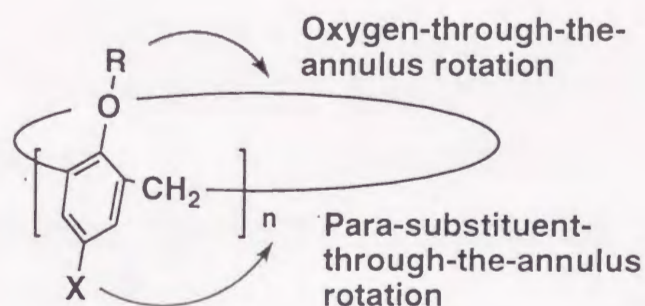


図6-1 カリックスアレーンにおける2種類の反転機構

そこでこの問題を解決する方法として、ここでは有機化合物による「架橋法」を利用した(図6-2)。

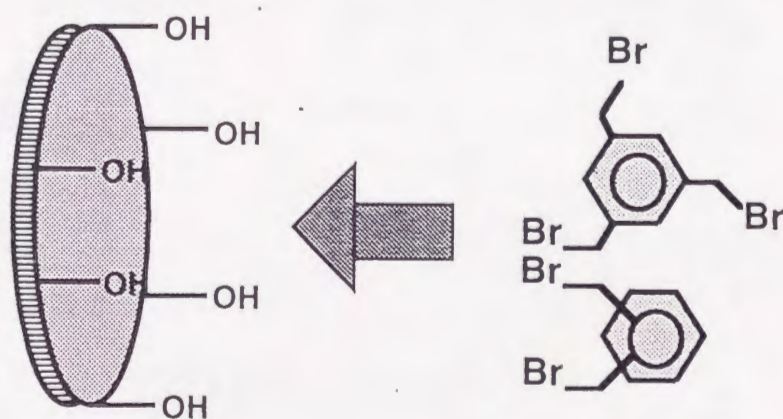


図6-2 「架橋法」によるカリックス[6]アレーンのコンホメーション制御

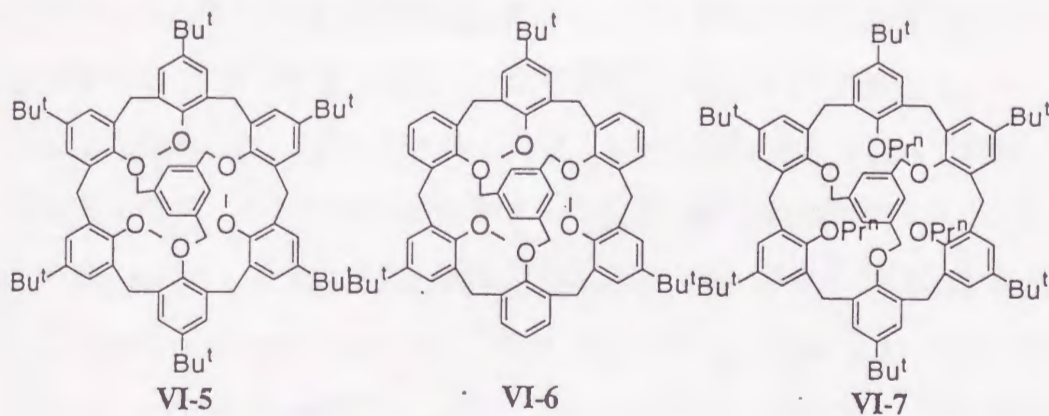
一般に有機化合物では、自由回転可能な単結合の複合的な効果により、分子の自由度が作り出されている。従って、分子の自由度を減少させ、剛直な分子骨格を形成する目的のために、不飽和度を上昇させる方法や環化反応を利用する方法が用いられている。特に、後者は汎用性が高く、自由度を劇的に減少させることが可能であるため効果的である。

カリックス[6]アレーンの場合、"lower rim"側で架橋をすることにより同様の効果が期待できる。水酸基側に位置する架橋子自身が反転する可能性は残されるが、少なくとも架橋された芳香環では、パラ位からの反転は起こり得ない。具体的に本章では、架橋子として芳香族系のキシレン誘導体、メシチレン誘導体を用いて架橋型カリックス[6]アレーンの合成及び構造特性の検討を行った。

## 6-2 実験

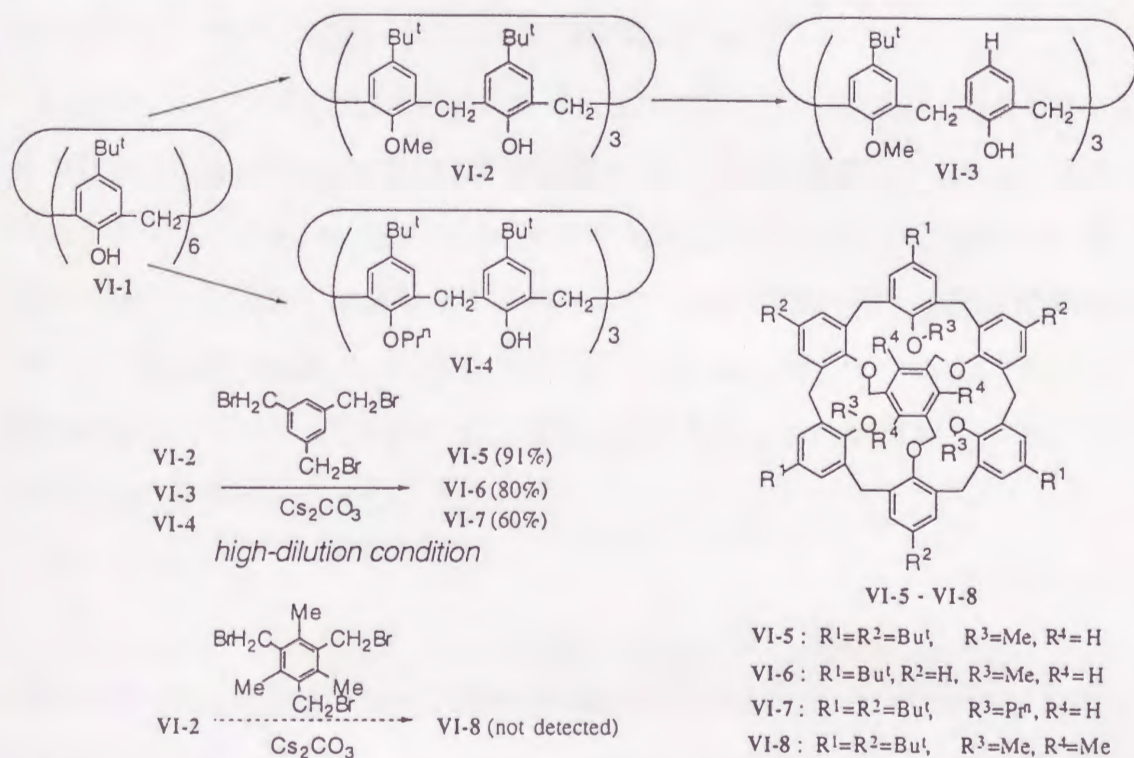
### 6-2-1 化合物の合成

#### 6-2-1-1 三点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の合成



三点架橋型カリックス[6]アレーンの合成は以下のスキーム6-1に従い行った。

スキーム 6-1



#### キャップカリックス[6]アレーン(VI-5)の合成 (方法A)

炭酸セシウム1.9g(5.83mmol)をアセトン(250ml)に懸濁させ30分間還流させた。この懸濁液に、1,3,5-トリメチル体200mg(VI-2) (0.19mmol)と1,3,5-トリスプロモメチルベンゼン<sup>3)</sup> 69mg(0.19mmol)をアセトン(50ml)とTHF(30ml)の混合溶媒に溶解させたものを、高度希釈装置を用いて、窒素気流下還流温度で滴下した。還流温度で120時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 91% , 融点>320℃(分解) ; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失 ;  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )<sub>2</sub>, 30℃, TMS,  $\delta$  /ppm ) 0.67, 1.39 (各々 9H, 各々 s, *t*-Bu), 3.55, 4.77 (各々 2H, 各々 d ( $J=15.8\text{Hz}$ ),  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.82(2H, s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.37, 7.23 (各々 2H, 各々 s,  $\text{ArH}(\text{calix})$ ), 7.53 (1H, s,  $\text{ArH}(\text{cap})$ ). 元素分析 ( $(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2)_3 + 1.2\text{H}_2\text{O}$ )として 計算値: C, 81.38; H, 8.62%. 実測値: C, 81.34; H, 8.56%.

#### キャップカリックス[6]アレーン(VI-5)の合成 (方法B)

1,3,5-トリメチル体200mg(VI-2) (0.19mmol)をアセトン(100ml)に懸濁させ、炭酸セシウム1.9g(5.83mmol)を30分間還流させた。この懸濁液に、1,3,5-トリスプロモメチルベンゼン69mg(0.19mmol)をアセトン(20ml)に溶解させたものを、還流温度で素早く加えた。窒素気流下、還流温度で12時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 82%

#### キャップカリックス[6]アレーン(VI-6)の合成

炭酸セシウム2.3g(7.08mmol)をアセトン(250ml)に懸濁させ、30分間還流させた。

この懸濁液に、1,3,5-トリメチル-2,4,6-脱ブチル体<sup>4)</sup> (VI-3)200mg(0.24mmol)と1,3,5-トリプロモメチルベンゼン 84mg(0.24mmol)をアセトン(50ml)とTHF(30ml)の混合溶媒に溶解させたものを、高度希釈装置を用いて、窒素気流下還流温度で滴下した。還流温度で24時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 80% , 融点>320℃(分解); IR(nujol)  $\nu$  OH 消失; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25℃, TMS,  $\delta$ /ppm) 0.73 (9H, s, t-Bu), 3.59, 4.82 (各々 2H, 各々 d ( $J=15.9$ Hz), ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.90(2H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 6.40, 7.11, 7.27 (それぞれ 2H, 1H, 2H, それぞれ s, t, d, ArH (calix)), 7.70 (1H, s, ArH(cap)). 元素分析 ((C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>)<sub>3</sub> + 1.2H<sub>2</sub>O)として 計算値: C, 81.38; H, 8.62%. 実測値: C, 81.34; H, 8.56%.

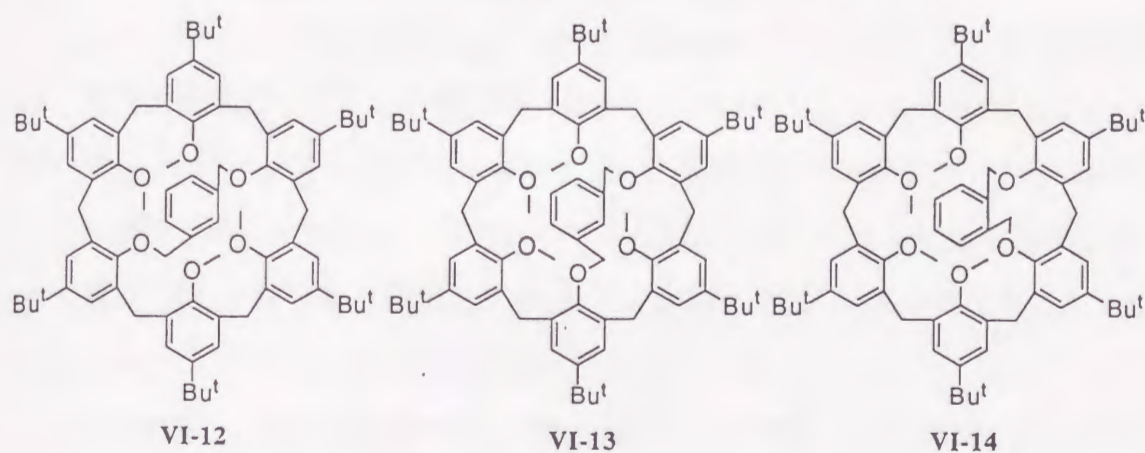
#### キャップカリックス[6]アレーン(VI-7)の合成

炭酸セシウム880mg(2.7mmol)をアセトン(125ml)に懸濁させ、30分間還流させた。この懸濁液に、1,3,5-トリプロピル体<sup>5)</sup> (VI-4)100mg(0.09mmol)と1,3,5-トリプロモメチルベンゼン32mg(0.09mmol)をアセトン(25ml)とTHF(15ml)の混合溶媒に溶解させたものを、高度希釈装置を用いて、窒素気流下還流温度で滴下した。還流温度で120時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し大型TLC(酢酸エチル : *n*-ヘキサン=1:7)で精製した。

収率 60% , 融点>320℃(分解); IR(nujol)  $\nu$  OH 消失; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25℃, TMS,  $\delta$ /ppm) 0.71, 1.42 (各々 9H, 各々 s, t-Bu), 1.19(3H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.94(3H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55, 4.84 (各々 2H, 各々 d ( $J=15.6$ Hz), ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.86 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.92(2H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 6.40, 7.34 (各々 2H, 各々 s, ArH(calix)), 7.80 (1H, s, ArH(cap)). 元素分析 ((C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>)<sub>3</sub> + 1.2H<sub>2</sub>O)として 計

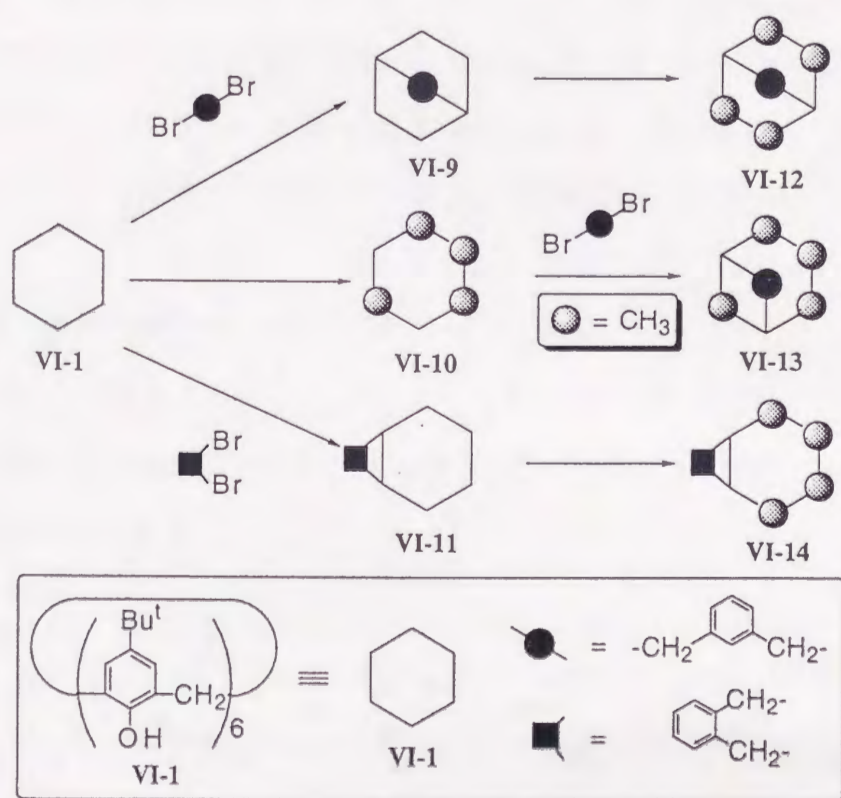
算値: C, 81.38; H, 8.62%. 実測値: C, 81.34; H, 8.56%.

### 6-2-1-2 二点架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の合成



二点架橋カリックス[6]アレーンの合成は以下のスキーム6-2に従い行った。

スキーム 6-2



VI-12、VI-14の合成は第四章で報告している。

### 1,3-ブリッジカリックス[6]アレーン(VI-13)の合成

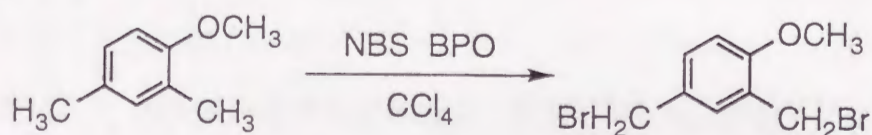
1,2,3,5-テトラメチル体200 mg(VI-10)(0.24 mmol)をアセトン(250 ml)に懸濁させ、30分間還流させた。この懸濁液に炭酸セシウム2.3 g(7.08 mmol)、 $\alpha, \alpha'$ -ジプロモ-*m*-キシレン84 mg (0.24 mmol)を加え、窒素気流下還流温度で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 93% , 融点 $>320^{\circ}\text{C}$ (分解); IR(nujol)  $\nu$  OH 消失;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , TMS,  $\delta$ /ppm) 0.66, 1.05, 1.25, 1.39 (それぞれ9H, 18H, 9H, 18H, 各々 s, *t*-Bu), 2.35, 3.21, 3.54 (それぞれ 3H, 6H, 3H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45, 3.53, 3.74, 3.95, 4.21, 4.37, 4.43, 4.67(各々 2H, 各々 d,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  及び  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.19, 7.07, 7.20(それぞれ1H, 2H, 1H, それぞれs, d, t,  $\text{ArH}(\text{cap})$ ), 6.37, 6.87, 6.97, 7.09, 7.23, 7.31 (各々 2H, それぞれ s, d, d, s, d, d,  $\text{ArH}(\text{calix})$ ). 元素分析 ( $(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2)_3 + 1.2\text{H}_2\text{O}$ )として 計算値: C, 81.38; H, 8.62%. 実測値: C, 81.34; H, 8.56%.

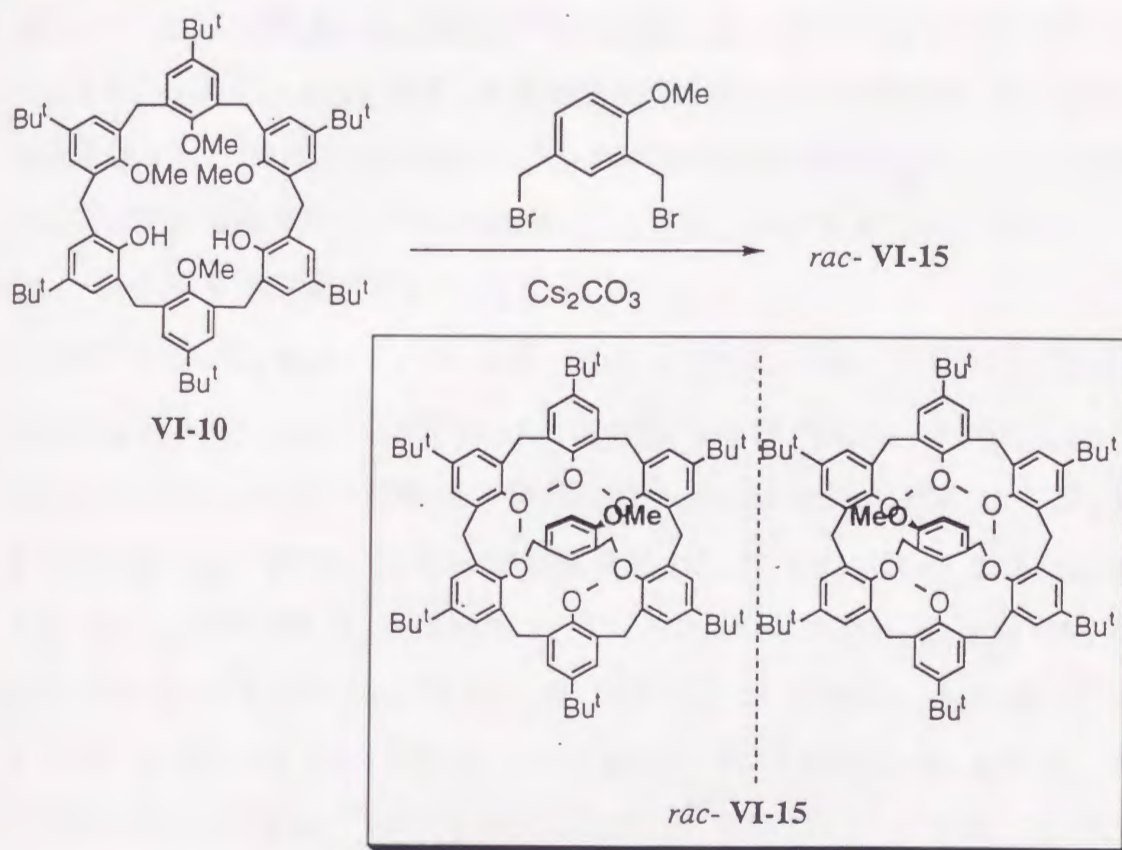
### 6-2-1-3 分子不斉カリックス[6]アレーンの合成

非対称架橋子である2,4-ビスプロモメチルアニソールの合成はスキーム6-3に従い、また分子不斉カリックス[6]アレーン(VI-15)の合成は以下のスキーム6-4に従いそれぞれ行った。

スキーム 6-3



スキーム 6-4



#### 2,4-ビスブロモメチルアニソール（非対称架橋子）の合成

2,4-ジメチルアニソール 5ml (35.7mmol)を四塩化炭素(100ml) に溶解させ、*N*-プロモコハク酸イミド12.7g (71.4mmol)、過酸化ベンゾイル100mg を加えた。窒素気流下、還流温度で2時間攪拌した。生成した固体をろ別し、ろ液を水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、冷メタノールにより固体を析出させた。塩化メチレン-冷メタノールにより再沈殿操作を行った。

収率 72% :  $^1\text{H-NMR}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS,  $\delta$ /ppm) 3.91(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.47, 5.53(各々2H, 各々s, CH<sub>2</sub>Br), 6.7-7.4(3H, m, ArH).

#### 1,3-非対称架橋カリックス[6]アレーン(VI-15)の合成

1,2,3,5-テトラメチル体32mg(0.03mmol)をアセトン(30ml)に懸濁させ、30分間還流させた。この懸濁液に炭酸セシウム(10eq/unit)、2,4-ビスプロモメチルアニソール9.2mg (0.03mmol)を加え、窒素気流下還流温度で12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 90%、IR (nujol)  $\nu$  OH 消失、融点  $> 270^{\circ}\text{C}$ (分解);  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CDCl}_3)_2$ , 400MHz,  $130^{\circ}\text{C}$   $\delta$ /ppm) 0.70 (9H, s), 1.02 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.37 (9H, s), 1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.32 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.47 (1H, d), 3.48 (1H, d), 3.51 (1H, d), 3.63 (1H, d), 3.68 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.97 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.52 (1H, d), 4.78 (1H, d), 5.02 (1H, d), 6.20(1H, s), 6.36(1H, d), 6.39(1H, d), 6.74(1H, d), 6.81(1H, d), 6.84(1H, d), 6.86(1H, d), 7.00(1H, d), 7.04(2H, s), 7.14(1H, m), 7.17(1H, d), 7.18(1H, d), 7.22(1H, d), 7.26(1H, d). 元素分析 ( $\text{C}_{79}\text{H}_{100}\text{O}_7$ として計算値: C, 81.68%; H, 8.68%. 理論値: C, 81.97%; H, 8.57%) .

## 6-2-2 測定

### 6-2-2-1 温度可変 $^1\text{H-NMR}$ 測定

温度可変 $^1\text{H-NMR}$ 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澱析出等を考慮し、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。

### 6-2-2-2 MM3 (92) 分子力学計算

MM3(92)分子力学計算は「新海包接認識プロジェクト」の研究員、原田孝昭氏に依頼した。用いたシステムはUNIX社製のワークステーションシステム:SUN

4/2 GX-IRIS4D/35G。

#### 6-2-2-3 2D-EXSY(Exchange spectroscopy) $^1\text{H}$ -NMR測定

2D-EXSY(Exchange spectroscopy)  $^1\text{H}$ -NMR測定は、新海包接認識プロジェクト研究員松本仁志氏に依頼した。Bruker社製のARX-300(NOESYTP[Time Proportional Phase Increment])を用いて行った。 $\tau_m$ (mixing time): 800msec。

#### 6-2-2-4 光学分割

光学分割は光学活性カラムを用いるHPLC法により行った。詳しい条件は以下の通りである。

|      |                          |
|------|--------------------------|
| カラム  | CHIRALPAK AD(L)          |
| 移動相  | ヘキサン / イソプロパノール=98/2 v/v |
| 流速   | 0.5ml / min              |
| 検出波長 | 254nm                    |

#### 6-2-2-5 吸収スペクトル測定及び円偏光二色性スペクトル測定

吸収スペクトル測定はJEOL社製UV-160Aを用いた。また円偏光二色性(CD)スペクトル測定は、JASCO社製のJ-720により行った。両測定とも溶媒として塩化メチレンを使用した。

#### 6-2-2-6 熱異性化実験

熱異性化実験では、両エナンチオマーを様々な有機溶媒中に溶解させ100℃(沸点が100℃に達しないものについては還流温度)で12時間加熱した後、光学活性カラムを用いたHPLCにより再測定することでその異性化率を決定した。HPLCの条件は光学分割条件に同じ。

### 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

#### 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

高度希釈条件でのキャップ化合物合成における収率91%は驚異的に高い値である。参考までに、他のキャップ化合物もしくはカプセル化合物の収率は以下のように低いのが通例である。

イソシアヌル酸キャップカリックス[6]アレーン<sup>6)</sup> --- 4% (3:3)

非対称カプセル型カリックス[4]アレーン<sup>7)</sup> --- 4% (4:4)

対称カプセル型カリックス[4]アレーン<sup>7)</sup> --- 1% (4:4)

ポルフィリンキャップカリックス[4]アレーン<sup>8)</sup> --- 7% (4:4)

“upper rim”架橋カリックス[6]アレーン<sup>4)</sup> --- 14% (3:3)

このように、本系は三箇所もしくは四箇所の反応点が存在する分子間反応としては極めて高収率であることがわかる。複数個の反応点を有する化合物同士の反応においては、絶えず付きまとう問題として分子間反応と分子内反応の競争がある。反応点のうち一箇所が反応した後、次の反応が分子間で起こるのか、もしくは分子内で起こるのかという問題は目的生成物の生成比に大きく影響を与えてくる。これまでに合成されたキャップ化合物もしくはカプセル化合物に関して、あまり良好な収率で得られていない主な要因はこの点にあると考えられる。今回、化合物VI-5の合成は、高度希釈装置を用いない合成法(方法B)においても82%という比較的高い収率で反応が進行した。このことは、反応点のうち1箇所が反応した後、次の反応が分子間で起こるよりも、むしろ分子内の方が優先的に起こることが原因であると考えられる (図6-3)。

また、もう1つの問題として「掛け違い(mis-sewing)」がある。対称カプセル型カリックス[4]アレーンの収率が、非対称カプセル型カリックス[4]アレーンと比較して低下しているのは、主にこの問題に起因するものと考察されている<sup>7)</sup>。

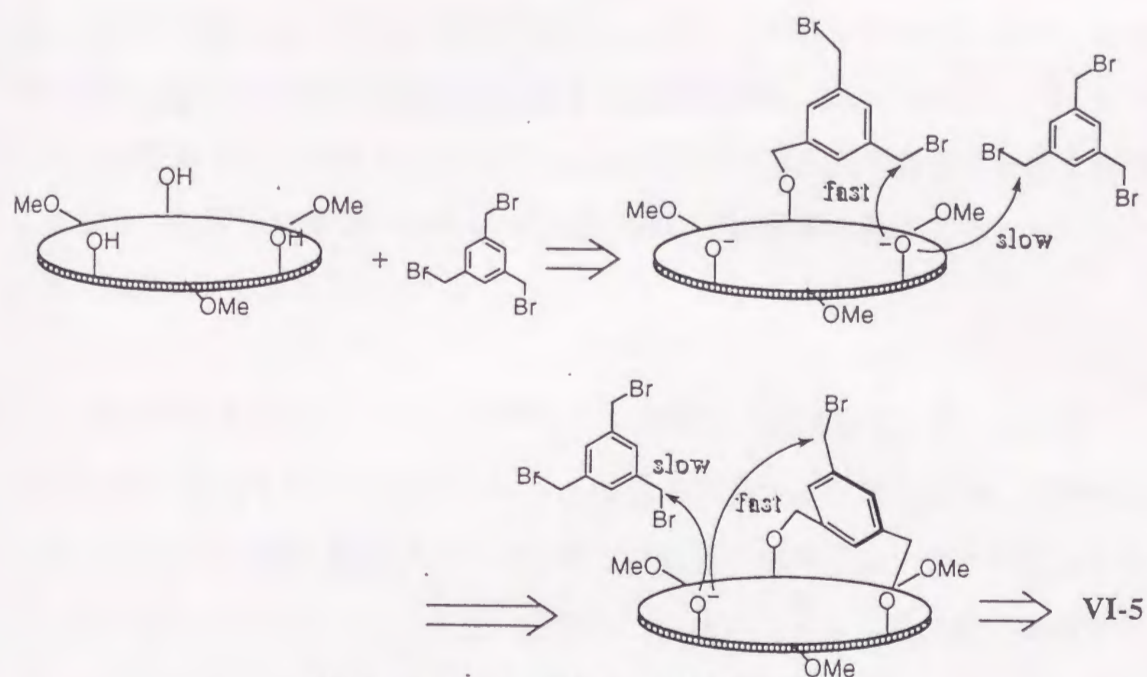


図6-3 キャッピング反応における反応機構

今回の3本鎖の架橋（キャップ）を持つカリックス[6]アレーンの合成においては、架橋部位（キャップ）がメシチレン骨格を有している。メシチレン骨格では面の上下は等価であるため、この「掛け違い(mis-sewing)」が起こることはなく、高収率で得られた要因の一つと考えられよう（図6-4）。

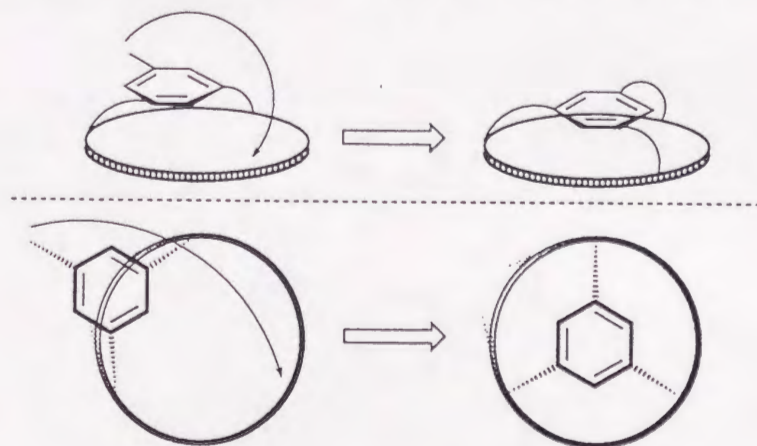


図6-4 キャッピング反応における反応機構（「掛け違い」は起きない）

また、1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼンの代わりに 2,4,6-トリス(プロモメチル)メシチレンを架橋子として用いると、同条件下、キャップ型生成物の生成を検知することができなかった。CPK モデルからも架橋子周辺はかなり剛直で、

しかも分子が密集しており、架橋子部位の立体障害の僅かな増加により、生成物の立体的安定性が著しく減少したものと推察される。

以上を総括的に考えると、今回のキャップ化合物は生成を促進する因子が揃っており、架橋子であるメシチレン骨格に関しては最適な選択であったものと考えられる。

#### 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

$^1\text{H-NMR}$ に着目すると、1,3,5-トリメチル体の残存する水酸基に対して置換基を導入した際に頻繁に観測されるメトキシプロトンの高磁場シフトが見られない。高磁場シフトはメトキシ部位の空孔内への倒れ込みによるものであるが、キャップ化合物VI-5では、メトキシ部位が空孔に対して外側へ出ていることが推察される。また、*tert*-ブチルプロトン及びカリックスアレーン骨格の芳香環プロトンは、それぞれ2種類の間で電子的要因以上の化学シフト値の差異が観測される。これは、キャップに連結した芳香環部位が空孔内へ大きく倒れ込んでいたためと予想される。以上のスペクトルのデータを総合的に考慮すると図6-5に示したような構造が浮上する。

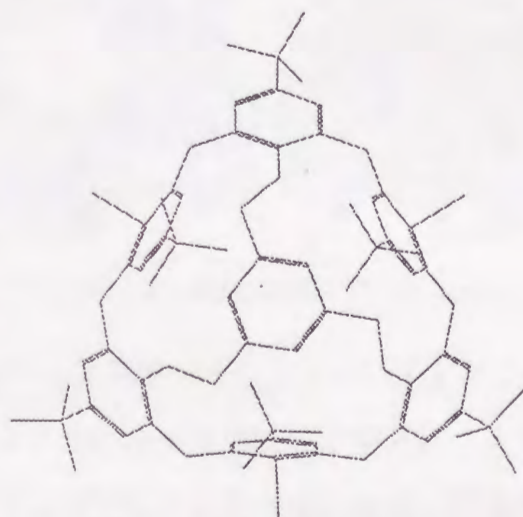


図6-5 VI-5の予想される構造

CPK分子モデルからの考察では、今回合成したキャップ化合物は非常に剛

直であり、図6-5に示したように、メトキシ部位が空孔に対して外側へ向き、キャップに連結した芳香環部位が空孔内へ大きく倒れ込んでいる構造となる。メトキシ部位が空孔内へ倒れ込んだ構造は歪みが大きく分子モデルも作製できないことから、その妥当性は支持されるものである。

この構造を基にMM3(92)分子力学計算法により安定構造を算出したところ、図6-6に示すような構造となった。

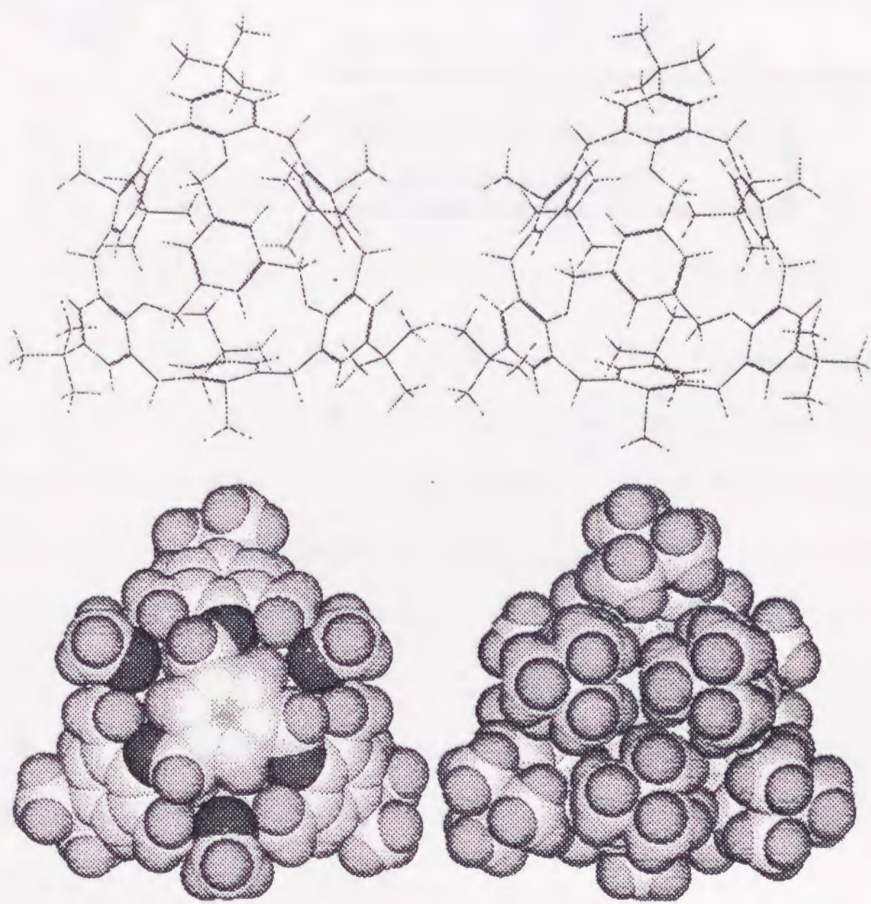


図6-6 MM3(92)法により求めたVI-5の安定構造 (左:lower rimより、右:upper rimより)

その結果、 $^1\text{H-NMR}$ からも予想されたように、メトキシ部位が空孔に対して外側へ向き、キャップに連結した芳香環部位が空孔内へ大きく倒れ込んでいる構造が安定構造であることが明らかになった。また、隣接する芳香環の角度が大きく異なり、*tert*-ブチル基同士の立体反発も緩和され、“upper rim”側から空孔内が見えないような構造となっている。すなわちこの化合物は、“lower rim”側には

メシチレン骨格(cap)、“upper rim”側には三つの *tert*-ブチル基の倒れ込みが観測され、一分子で疑似的に「閉じた空孔」を形成していることになる。このように簡便な反応により、しかも高収率で、剛直な骨格で囲まれた閉じた空間を創り出すことができるという事実は、原料であるカリックス[6]アレーンの柔軟性を考えると非常に興味深い。

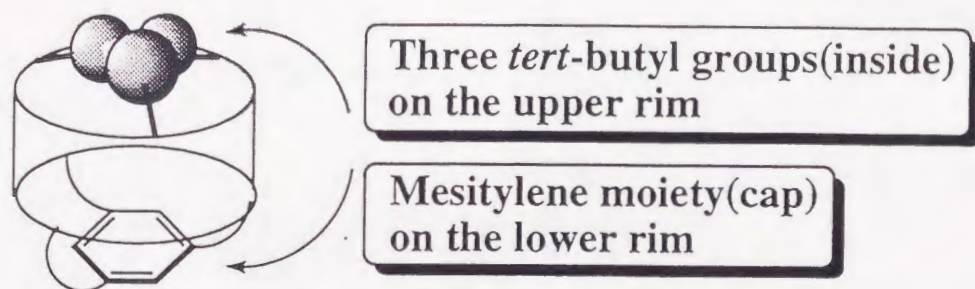


図6-7 架橋子と *tert*-ブチル基により形成されるVI-5の“閉じた空孔”

ここまで、VI-5の安定構造に対して考察してきたが、動的挙動に着目してみるとVI-5は“cone”-“cone”間で異性化が起こる可能性がある。“cone”-“cone”間の異性化が<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールより速くなれば、二種類であった架橋メチレンプロトンは一本のシグナルに融合する<sup>9)</sup>。この融合は、異性化速度が遅い場合は“exo”位と“endo”位のプロトンに区別されて現れるが、高温条件のもとで異性化速度を上昇させることでタイムスケールより速くなり確認できる場合がある。

図6-8に示すように、昇温測定においては130℃まで架橋メチレンの広幅化が観測されておらず、<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールよりも速い異性化は起きていないことが示された。

温度可変の2D-EXSY測定では、“exo”位と“endo”位の架橋メチレンプロトンの相関が観測されず、“cone”-“cone”間の反転が2D-EXSY測定の<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールに近い速度で起きているという可能性は否定される。

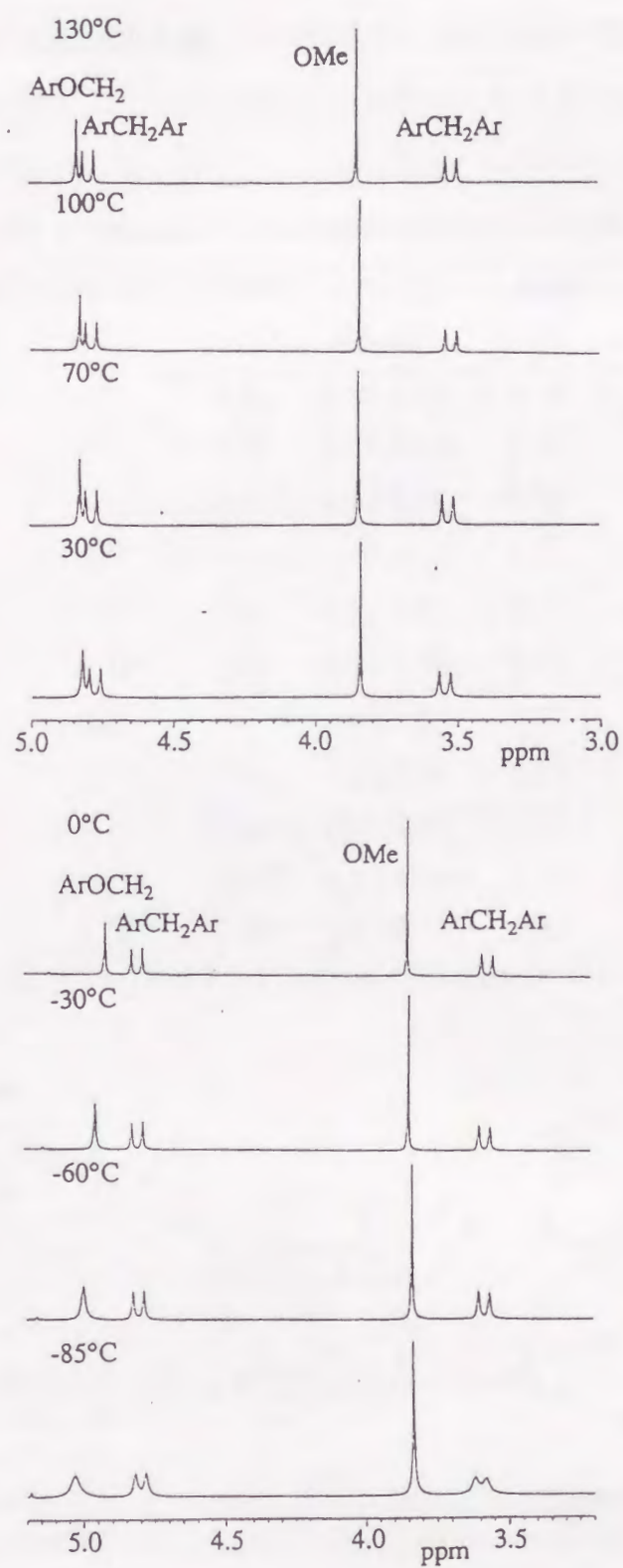


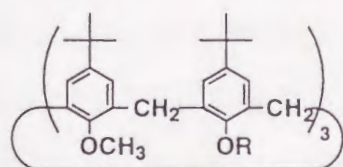
図6-8 VI-5の温度可変 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル (一部)

ところで最近、Reinhoudtらはカリックス[6]アレーンの1,3,5位にメチル基を導入し、更に2,4,6-位に置換基を導入することで、メチル基の空孔内への倒れ込み (self-inclusion現象と呼ばれている) が起こりそのコンホメーションを制御可能であることを報告している<sup>10)</sup>。

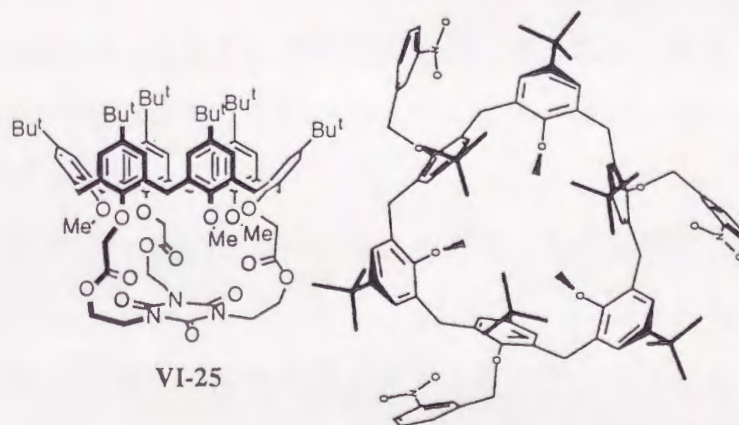
表6-1 種々の1,3,5-メチル-2,4,6-アルキル誘導体の部分的<sup>1</sup>H-NMRデータ(CDCl<sub>3</sub>, 298K)

| 化合物                  | $\delta$ Ar(M) <sup>a)</sup><br>s(6H) | $\delta$ Ar(R) <sup>b)</sup><br>s(6H) | $\delta$ OCH <sub>2</sub><br>s(6H) | $\delta$ ArCH <sub>2</sub><br>AB(6H) | $\delta$ OCH <sub>3</sub><br>s(9H) | $\delta$ t-Bu(M)<br>s(27H) | $\delta$ t-Bu(R)<br>s(27H) |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| VI-16 <sup>10)</sup> | 7.20                                  | 6.56                                  | 4.53                               | 4.46, 3.37                           | 2.15                               | 1.32                       | 0.71                       |
| VI-17 <sup>10)</sup> | 7.32                                  | 6.71                                  | 4.96                               | 4.64, 3.40                           | 2.26                               | 1.38                       | 0.84                       |
| VI-18 <sup>10)</sup> | 7.18                                  | 6.56                                  | 4.43                               | 4.52, 3.36                           | 2.23                               | 1.47                       | 0.71                       |
| VI-19 <sup>10)</sup> | 7.18                                  | 6.61                                  | 4.83                               | 4.49, 3.30                           | 2.17                               | 1.31                       | 0.74                       |
| VI-20 <sup>10)</sup> | 7.28                                  | 6.73                                  | 5.06                               | 4.55, 3.42                           | 2.31                               | 1.38                       | 0.84                       |
| VI-21 <sup>10)</sup> | 7.27                                  | 6.72                                  | 4.98                               | 4.52, 3.40                           | 2.28                               | 1.38                       | 0.84                       |
| VI-22 <sup>10)</sup> | 7.30                                  | 6.66                                  | -                                  | 4.49, 3.62                           | 2.21                               | 1.36                       | 0.78                       |
| VI-23 <sup>10)</sup> | 7.26                                  | 6.70                                  | 5.11                               | 4.64, 3.41                           | 2.30                               | 1.36                       | 0.83                       |
| VI-24 <sup>10)</sup> | 7.27                                  | 6.70                                  | 5.10                               | 4.63, 3.41                           | 2.29                               | 1.37                       | 0.82                       |
| VI-25 <sup>6)</sup>  | 7.10                                  | 6.81                                  | 4.49                               | 4.43, 3.46                           | 2.69                               | 1.24                       | 0.94                       |
| VI-5                 | <u>6.39</u>                           | <u>7.26</u>                           | 4.89                               | 4.81, 3.56                           | <u>3.85</u>                        | <u>0.72</u>                | <u>1.41</u>                |

a) Mはメチル基ついた芳香環を示す、b) Rはメチル基以外がついた芳香環を示す



- VI-16 R = CH<sub>2</sub>C(O)NEt<sub>2</sub>  
 VI-17 R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 VI-18 R = CH<sub>2</sub>C(O)OBu<sup>t</sup>  
 VI-19 R = CH<sub>2</sub>-(4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)  
 VI-20 R = CH<sub>2</sub>-(3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)  
 VI-21 R = CH<sub>2</sub>-(3-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)  
 VI-22 R = P(O)(OEt)<sub>2</sub>  
 VI-23 R = CH<sub>2</sub>-(2-Naphtyl)  
 VI-24 R = CH<sub>2</sub>-(4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)



この"self-inclusion"現象により、分極した水素を持つメチル基と"electron-rich"な芳香環との間で弱い"CH- $\pi$ 相互作用"が生じ、"flattened cone"コンホメーションの安定化へ寄与していると述べられている。

その根拠の一つとなった種々の1,3,5-メチル-2,4,6-アルキル誘導体の<sup>1</sup>H-NMRデータと化合物VI-5の<sup>1</sup>H-NMRデータとを比較するとその特異性が顕著に現れてくる(表6-1)。また、シアヌル酸キャップカリックス[6]アレーンに関するデータも併せて示した。化合物VI-5はこれらの安定化の寄与を受けるよりも先に、キャッピング反応が速やかに起こったため、もはやメチル基が環の内側に倒れ込む"self-inclusion"現象が発現できなくなったものと考えられる。

#### 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

##### 6-4-1 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

二点架橋(ブリッジ)を持つカリックス[6]アレーンは、無置換のカリックス[6]アレーンを出発原料とすると、オルト置換の架橋子を用いれば1,2-位に、メタ置換の架橋子を用いれば1,4-位に、パラ置換の架橋子を用いれば1,4-位に<sup>11)</sup>導入されたものが容易に合成できる。また、今回1,2,3,5-テトラメチルカリックス[6]アレーンを出発原料とすることで、1,3-位にメタ置換の架橋子を高収率で導入することができた。前述した1,3,5-トリメチルカリックス[6]アレーンを出発原料とすることで三点架橋を容易に導入できることを含めて総括的に考えると、基本的にカリックス[6]アレーンの六つのベンゼン単位は、メチル置換ベンゼン系の架橋子と相補的な関係にあると言える。

しかしながら、二点架橋型カリックス[6]アレーンはこれ以外にも多数報告されるようになりつつある。Gutscheらは無置換のカリックス[6]アレーンにキシレニル基のみならず、アントラセン骨格など立体障害の大きな架橋子の導入にも成功している<sup>11)</sup>。またUngaroらは、エチレングリコール鎖で1,4-位の架橋に成功している<sup>12)</sup>。岡崎らは反応活性な官能基を有する架橋カリックス[6]アレーンの合成を行っており、いずれも比較的高収率で反応は進行している<sup>13)</sup>。最近では

Lüningらが無置換のカリックス[6]アレーンをイソフタル酸の酸塩化物で処理することで1,3-位への一段階架橋に成功している<sup>14)</sup>。

これらの合成では、六つの反応点を有する無置換カリックス[6]アレーンが用いられているが、比較的高収率で反応が進行していることが特徴的である。しかしながら、副生成物（おそらく多量化したもの、他の位置で架橋したものなど）の生成は避けられない。今回得られた化合物のうち、1,3-架橋型カリックス[6]アレーンは、無置換のカリックス[6]アレーンを出発原料として用いる手法では得られない。メチル誘導体を出発原料として用い、反応点の数を等しくすることではほぼ定量的に様々な種類の架橋型カリックスアレーンを合成できることが明らかになった。このような手法は他の架橋子の導入に際しても適用が可能であると考えられる。

#### 6-4-2 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

2点架橋（ブリッジ）を持つカリックス[6]アレーンの構造特性評価は、主に<sup>1</sup>H-NMR測定により行った。コンホメーション特性及びコンホメーション変換を温度可変(VT-)NMRを用いて観測した。昇温測定(30 - 130℃ : 1,1,2,2-テトラクロロエタン-d<sub>2</sub>)及び低温測定(-85 - 0℃ : 塩化メチレン-d<sub>2</sub>)を行った。VI-12及びVI-13、VI-14の温度可変(VT-)NMRスペクトルを図6-9 - 図6-11に示す。

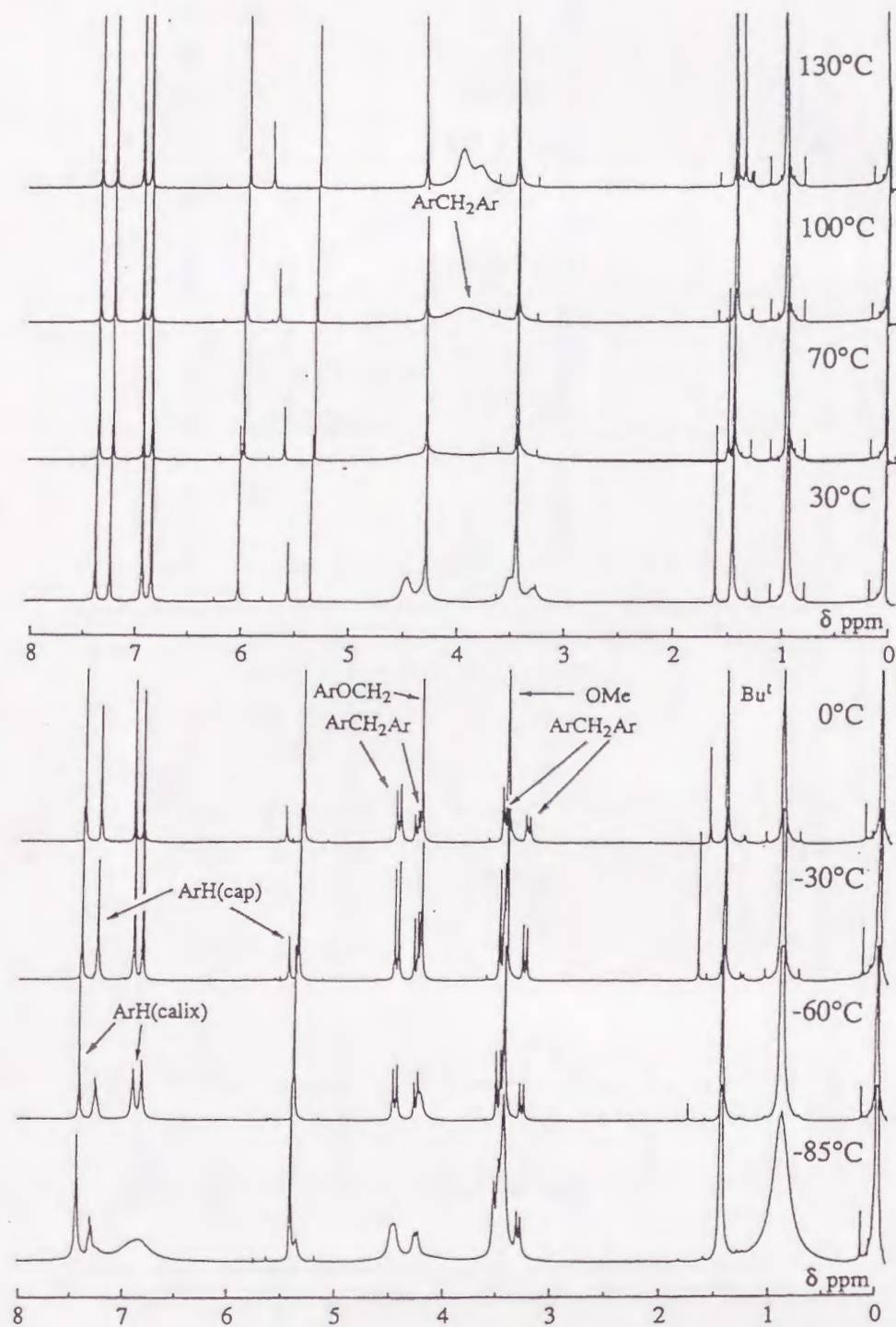


図6-9 VI-12の温度可変 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル

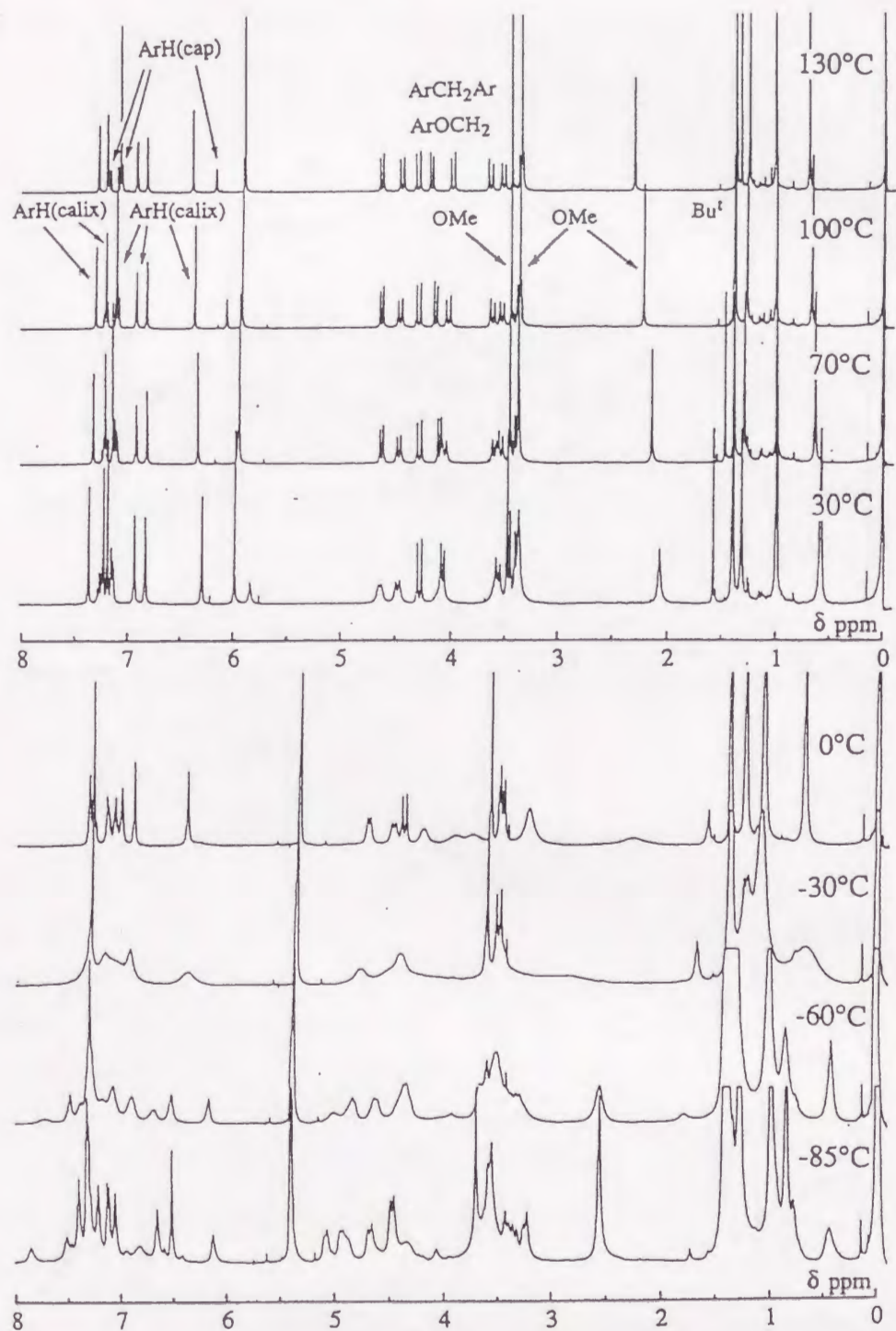


図6-10 VI-13の温度可変 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル

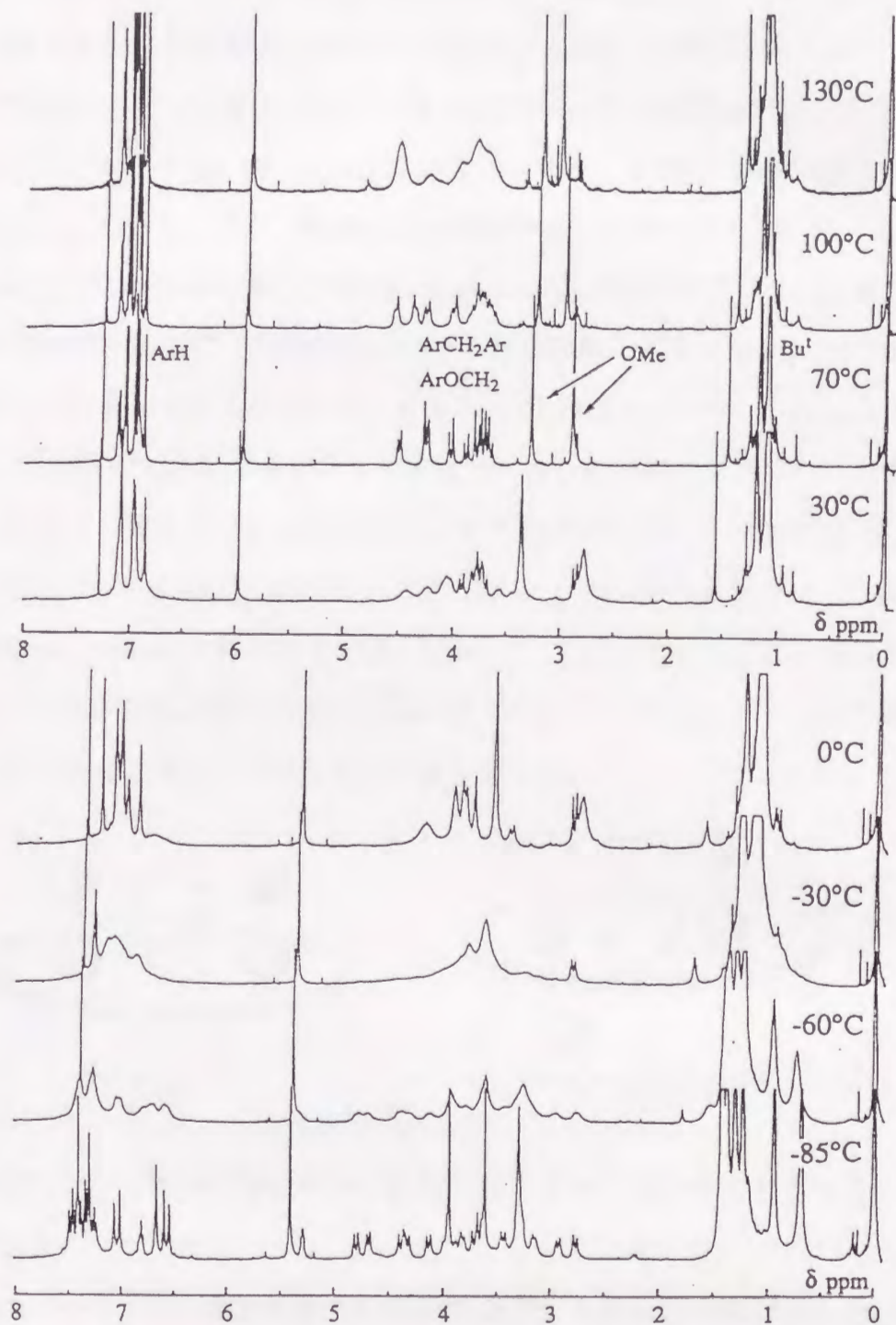


図6-11 VI-14の温度可変 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル

#### VI-12に関して

$^1\text{H}$ -NMRは室温で比較的シンプルなスペクトルを示し、 $-30^\circ\text{C}$ では全てのシグナルがシャープになり、極めて対称性の良いスペクトルを示した。*tert*-ブチルプロトン(s,36H : s,18H)、芳香族(calix)プロトン(dd,8H : s,4H)、及びメトキシプロトン(s,12H)の分裂パターン、更にはカリックス[6]アレーンの架橋メチレン部位が2組のダブルダブレット(dd,8H : dd,4H)を示すことより、容易に"cone"構造であることが明らかになった。また、架橋(bridge)部位のコンホメーションに関しては、芳香族(bridge)プロトンの一部と芳香族(bridge)との連結部位のプロトンが高磁場側に観測されているので、芳香族(bridge)のうち半分程度がカリックス[6]アレーンの空孔内に位置しているものと考えられる(図6-12)。これは、Gutscheらの報告した化合物(VI-26)とは全く異なる構造である。彼らの化合物では、架橋子部位に

-キシレン骨格が用いられており、その安定コンホメーションは"1,2,3-alternate"構造、しかも架橋子がカリックス[6]アレーンの空孔を貫くような構造("self-anchored rotaxane"と呼ばれている)(図6-12)をとっている。この構造と比較すると、架橋子部位の僅かな構造の違いによりカリックス[6]アレーンの構造自身を大きく変化させることが可能であると言える。

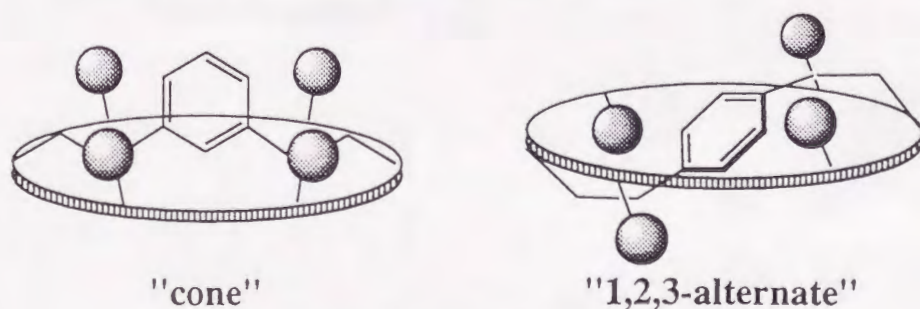


図6-12 VI-12及びVI-26の安定コンホメーション

コンホメーション変換に関しては、昇温測定の結果に着目すると興味深い現象が観測された。すなわち、カリックス[6]アレーンの架橋メチレンプロトンの2組のダブルダブレットは融合温度( $70-90^\circ\text{C}$ )でコアレッセンスが確認された。他のプロトンではこのような現象は観測されていないことを考慮すると、これは"cone"-"cone"間の反転によるものであることは明らかである。従って、この系で

はコンホメーションが固定されていないと結論できる。

#### VI-13に関して

$^1\text{H}$ -NMRは室温で比較的シンプルなスペクトルを示し、VI-12の場合とは対照的に、 $130^\circ\text{C}$ で全てのシグナルがシャープになり、最も対称性の良いスペクトルを示した。*tert*-ブチルプロトン(s,9H : s,18H : s,9H : s,18H)、芳香族(calix)プロトン(dd,4H : s,2H : dd,4H : s,2H)、及びメトキシプロトン(s,3H : s,6H : s,3H)の分裂パターン、更にはカリックス[6]アレーンの架橋メチレン部位が3組のダブルダブレット(dd,4H : dd,4H : dd,4H)を示すことより、 $^1\text{H}$ -NMRのタイムスケールよりも速い速度で、架橋部位の反転が起こっている可能性は否定される。"cone"構造であるかどうか、アニソール単位の反転が起きているかどうかについては現在のところ断言することはできない。また、 $130^\circ\text{C}$ における $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY測定により架橋メチレン及びオキシメチレン部位の相関を調べると図6-13のようななった。

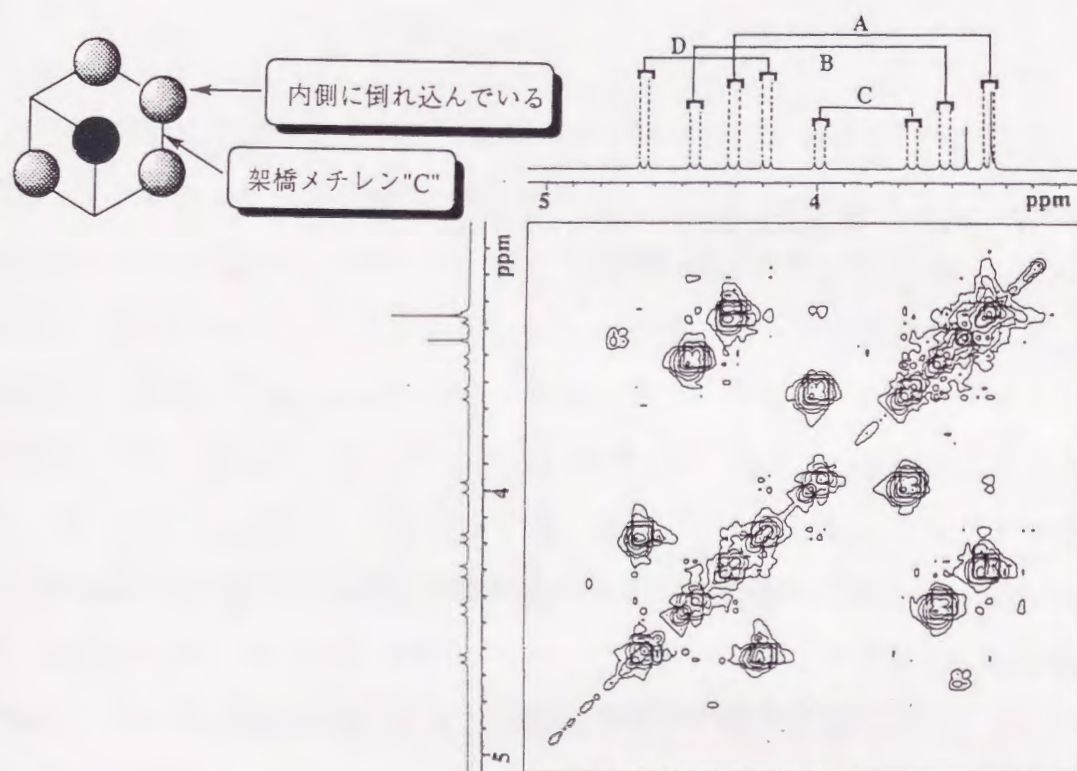


図6-13 VI-13の $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMRスペクトル (部分)

一般的にオキシメチレンプロトンは4.2-4.6ppm付近に現われることが知られているので"D"がそれと帰属できる。その他の"A","B","C"についてはカリックス[6]アレーンの架橋メチレンプロトンであるが、一般的なcone構造の場合に観測される $\Delta\delta$ 値は約0.9ppmであるので、"C"のメチレン部位に挟まれたアニソール単位は"flattened"構造をとっているものと思われる。このことは、一つのメトキシ基のみ高磁場側に観測されることから支持される。この化合物は、3点架橋(キャップ)を持つ化合物(VI-5)と比較するとその特徴が明らかになる。VI-12とVI-5では、架橋の数が2個であるか、3個であるかの違いのみであるが、そのコンホメーションの自由度は大きく異なる。VI-12では低温測定における広幅化が顕著で、僅かな広幅化しか起こらないVI-5と比較すると差は歴然である。もちろん、この自由度の違いは3点目の架橋により生み出されたものであり、カリックス[6]アレーンのコンホメーションを3点の架橋により効率的に抑制できたためである。

#### VI-14に関して

$^1\text{H}$ -NMRは室温で比較的にブロードなスペクトルを示しているが、70℃付近で全てのシグナルがシャープになり、最も対称性の良いスペクトルを示した。*tert*-ブチルプロトン(s, 18H : s, 18H : s, 18H)、芳香族(calix)プロトン(dd, 4H : dd, 4H : dd, 4H)、及びメトキシプロトン(s, 6H : s, 6H)の分裂パターンを示すことより、対称性の良い構造であることがわかる。架橋メチレンプロトンのシグナルより、この温度では、 $^1\text{H}$ -NMRのタイムスケールよりも速い速度での架橋部位の反転が起こっていることはない。しかしながら、低温にすることによりシグナルの融合化が確認され、-85℃では再び比較的に鋭いシグナルが現れてきた。-85℃では*tert*-ブチルプロトン(s, 9Hx6本)となり、カリックス[6]アレーンでは最も対称性の悪い構造になっていると推定される。3-5ppm付近の架橋メチレンプロトンについても同様の現象が観測され、この温度においては対称性の悪い構造が最安定なコンホメーションになっていることが示唆される。架橋部位を有する隣接ベン

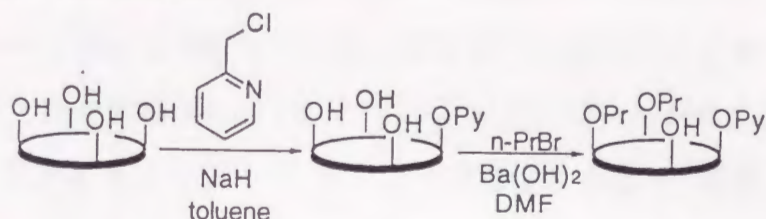
ゼン単位は、CPKモデルよりそのコンホメーションが同じ側にしかとれない。一般的にカリックス[6]アレーンの再安定コンホメーションと言われている"1,2,3-alternate"を、この分子も再安定コンホメーションとしてとっているとするこの現象は矛盾なく説明できる。

#### 6-5 分子不斉カリックス[6]アレーンの合成と構造特性

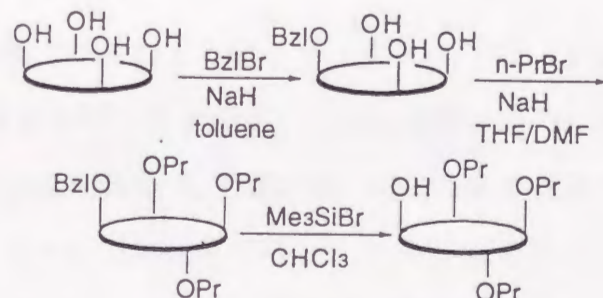
不斉認識を達成しようとするとき、ホスト分子に何らかの不斉の要因を導入することは必須の条件である。ホスト分子への不斉の導入法は種々存在し、最も容易な方法は光学活性な置換基を導入することであろう。しかしながら、この方法で導入された不斉のホスト分子では、合成の容易さとは相反してその不斉認識能の発現はかなり困難となる。効果的に不斉識別を行うには、ホスト分子の設計の際、認識しようとするゲスト分子との錯体構造を予想し、ゲスト分子の不斉炭素の位置する周辺を効果的に不斉の環境にすることが必要である。そこで注目されるのが環状化合物における『分子不斉』<sup>15)</sup>の概念である

光学活性な置換基を導入しなくとも異種置換基の配列とコンホメーションによって、カリックスアレーンには不斉要素を比較的容易に導入できる<sup>16)</sup>。岩本らはカリックス[4]アレーンの"lower rim" (水酸基部位) をアルキル化することにより2段階(スキーム 6-5)<sup>17)</sup>、または3段階(スキーム 6-6)<sup>18)</sup>の反応で収率良く不斉の導入に成功している。カリックス[4]アレーンの4個のフェノール単位に異種置換基を導入すれば分子不斉化合物になるのは当然であるが、同一の置換基を持つフェノール単位でも一方が反転していれば異種単位となり、このことに注目すると最低1種類の置換基の導入だけで分子不斉のカリックス[4]アレーンが合成できる。

スキーム 6-5

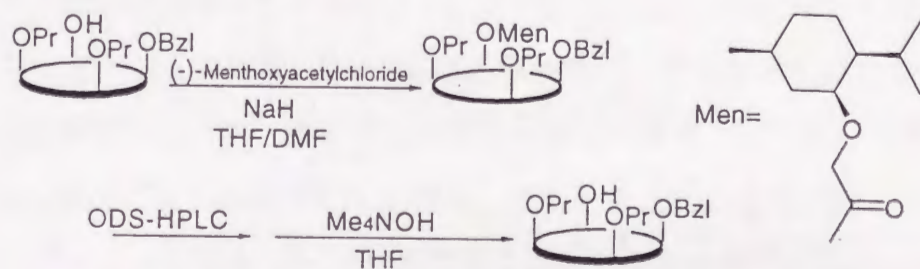


スキーム 6-6



カリックスアレーンを基体とした不斉分子の光学分割は、光学活性カラムを使用したHPLC法により行われることが最も主流である。川端ら<sup>19)</sup>はこの方法により非対称単位を含むカリックス[4]アレーンの光学分割に成功している。清水ら<sup>18)</sup>は分子不斉のカリックス[4]アレーンを合成し、その未修飾の水酸基に光学活性な置換基であるメンチル基をエステル結合を介して導入しジアステレオマーとした後、ODSカラムを使用したHPLCで分割し、さらに加水分解するという方法で両エナンチオマーの単離に成功している（スキーム 6-7）。

スキーム 6-7



このような分子不斉の導入・光学分割に関する研究はカリックス[4]アレーン

のコンホメーションが完全に固定可能という大前提のもとに初めて成立するものである。換言すれば、コンホメーションが固定されていない系、例えばカリックス[4]アレーンの $\mu$ 位に異なる四種の置換基を配置し水酸基側にメトキシ基のような反転可能な置換基を導入したもの、もしくは未修飾の水酸基では反転に伴うラセミ化が起きてしまう<sup>20)</sup>。このような概念のもとで、非常に柔軟な骨格を有するカリックス[6]アレーンでは分子不斉の導入は長い間不可能であると考えられてきた。

第二章及び第三章で述べたようにカリックス[6]アレーンの立体化学の歴史は、常に<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールとの闘いであった<sup>10), 21)</sup>。<sup>1</sup>H-NMRを用いてカリックス[6]アレーンの反転の確認は、反転速度が<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールと同レベルにあるか、またはそれよりも速い場合にのみ可能である。具体的には、架橋メチレンのexo位とendo位のプロトンが別個に現れるか、平均化されて現れるかを観測することになる。しかしながら、反転が確認されないからといって、そのことが直接『固定』の証明にはならない。事実、第三章で示したように、一般的な<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールでは反転が確認されないにもかかわらず、特殊な手法(<sup>1</sup>H-NMR: EXSY)により反転が確認できた例もある。このように、これまでのカリックス[6]アレーンの立体化学、特に反転が比較的抑制できた例に関しては筆者も含めて、<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールでは反転が確認されないという『消極的な証拠』によりのみその大半が示されてきた。

このように柔軟と言われてきたカリックス[6]アレーンであるが、その立体化学的制御の試みは数多くなされてきた。その結果、<sup>1</sup>H-NMRを用いて溶液中での安定コンホメーション解析、及びX線結晶構造解析による固体状態でコンホメーション決定等に関しては、既に多くの知見が得られてきた。しかしながら、『固定』という概念に関する限りそれを明確に証明できた例は皆無である<sup>22)</sup>。効果的な例としては、立体障害の大きな置換基の導入、溶媒効果の利用、イオンへの配位、金属錯体の形成、そして有機化合物による架橋などが代表的である。中でも、筆者が中心として行ってきた、カリックス[6]アレーン水酸基側を二点も

しくは三点で架橋する手法は、そのコンホメーションをかなりの程度まで制御できることが明らかとなってきた。特に、三点架橋カリックス[6]アレーンVI-5、VI-25、VI-27 - VI-29<sup>4), 6), 23)</sup>、及び1,3-架橋カリックス[6]アレーンVI-13は<sup>1</sup>H-NMRのタイムスケールのみならず、更にいくつかは、2D-EXSYのタイムスケールにおいてもその反転が観測されないことが分かってきた(図6-14)。

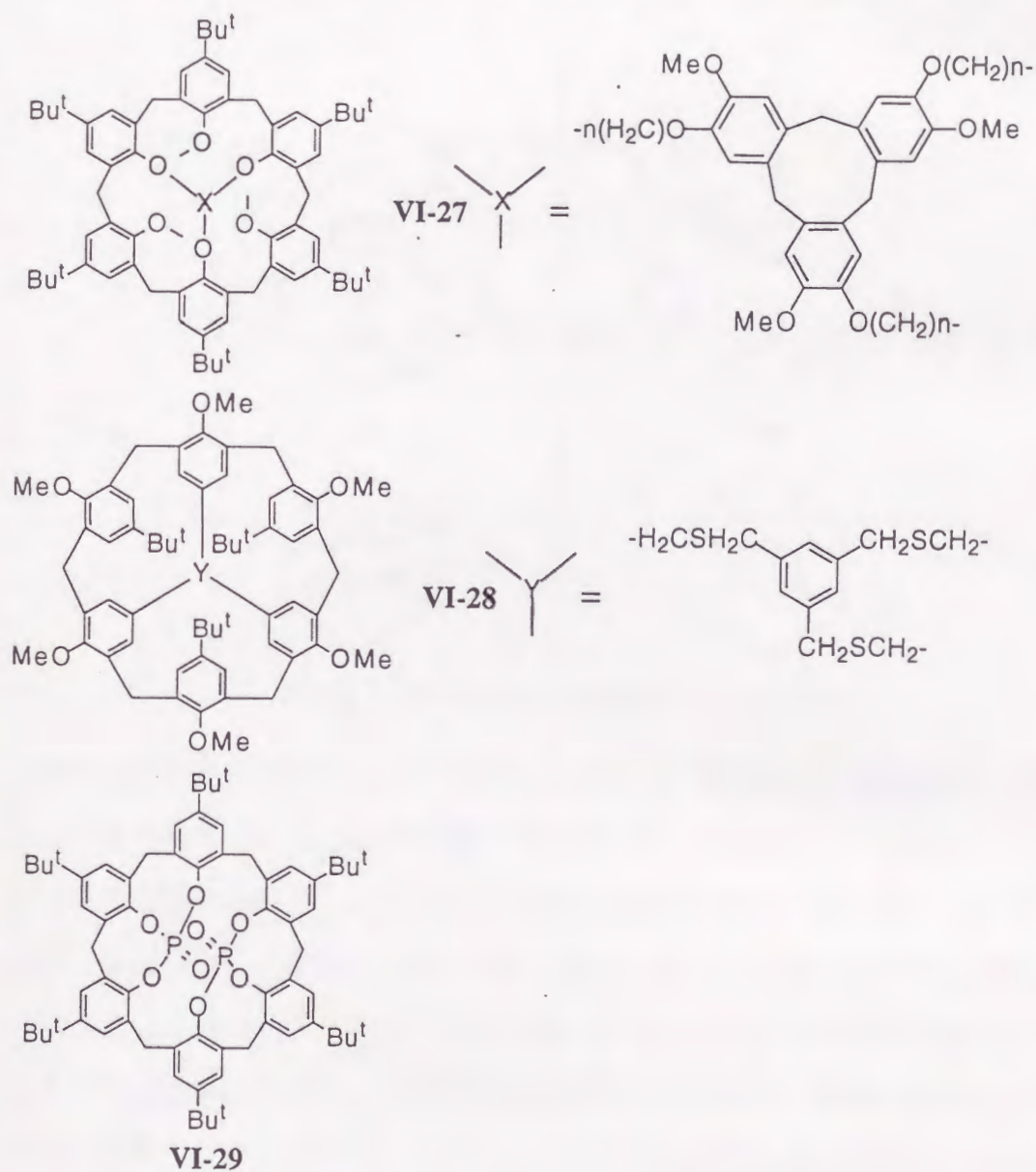


図6-14 環反転がない、または遅いと考えられている  
二点架橋及び三点架橋のカリックス[6]アレーン誘導体

このような背景をもとに筆者は、光学活性なカリックス[6]アレーンを用いることで、『反転』という現象を『ラセミ化』という現象として観測できることに気づいた。そこで、これまでの反転に関する曖昧な議論に終止符を打つべく、非対称な架橋子を用いることで、二点架橋により図6-15のような分子不斉カリックス[6]アレーン(VI-15)を分子設計・合成した。

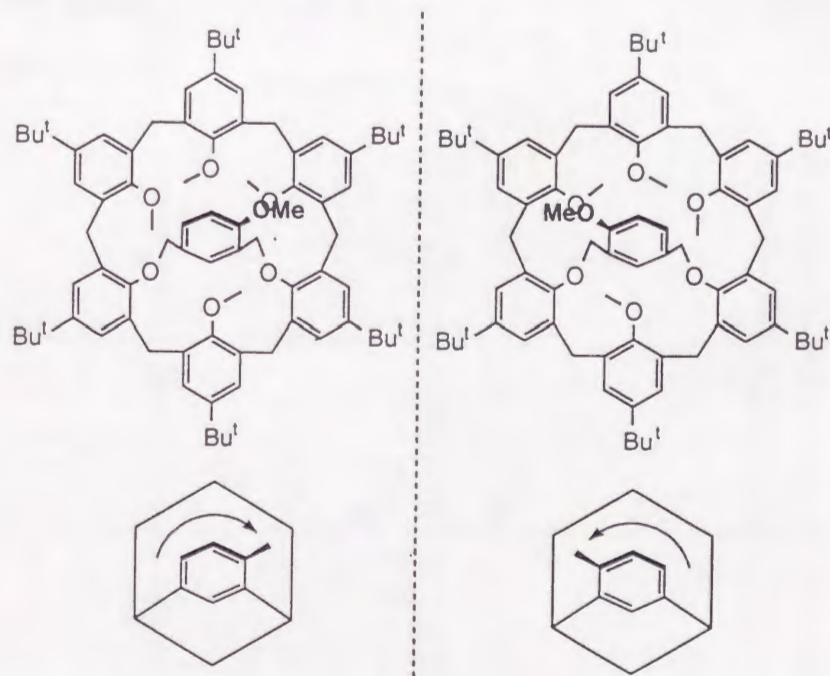


図6-15 分子不斉カリックス[6]アレーン(VI-15)

VI-15は室温では広幅化したシグナルが多いが、昇温測定(130℃)を行うとシグナルは全て鋭くなった。温度依存<sup>1</sup>H-NMRを図6-16に示す。

30℃での測定において、シグナルに広幅化が観測されるのは、架橋子部位の自由度(ふらつき)を反映しているものと考えられる。しかしながら、130℃における測定においてもメチレンプロトンは"exo"位と"endo"位で環境が異なっていることを示すダブルダブレットが全てのプロトンに関して観測されており、この測定条件下のタイムスケールにおいては反転は観測されていない。このことは、前述した1,3-架橋カリックス[6]アレーン(VI-13)の場合と同様であり、『消極的な証拠』と言える。

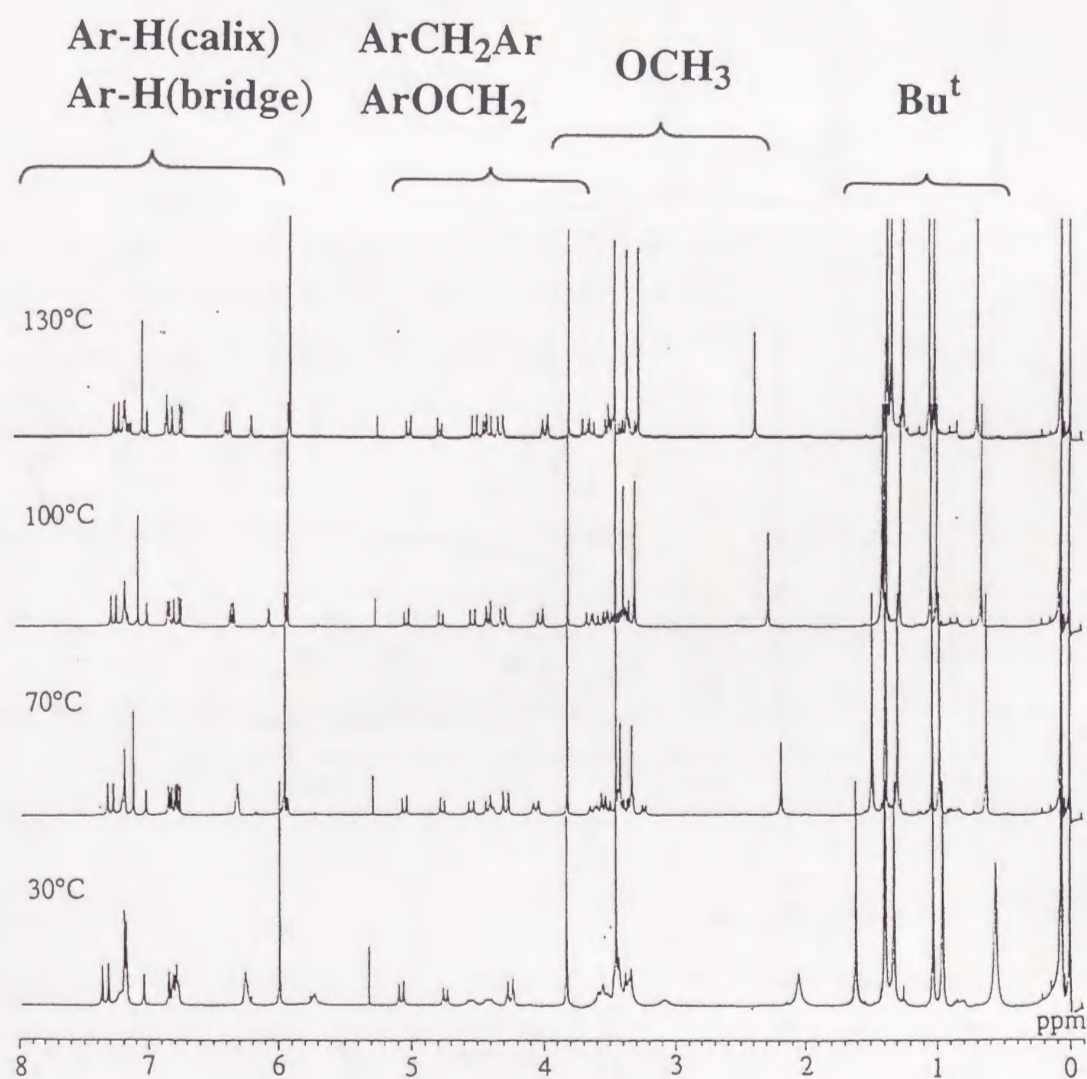


図6-16 VI-15の温度依存 $^1\text{H}$ -NMR(400MHz, 1,1,2,2-テトラクロロエタン- $d_2$ )

130°Cにおけるスペクトルは極めて対称性の低い（例えば*tert*-ブチル基のピークはシングレットが6本）ものとなり、化合物の非対称性が明確に現れた結果である（図6-17）。

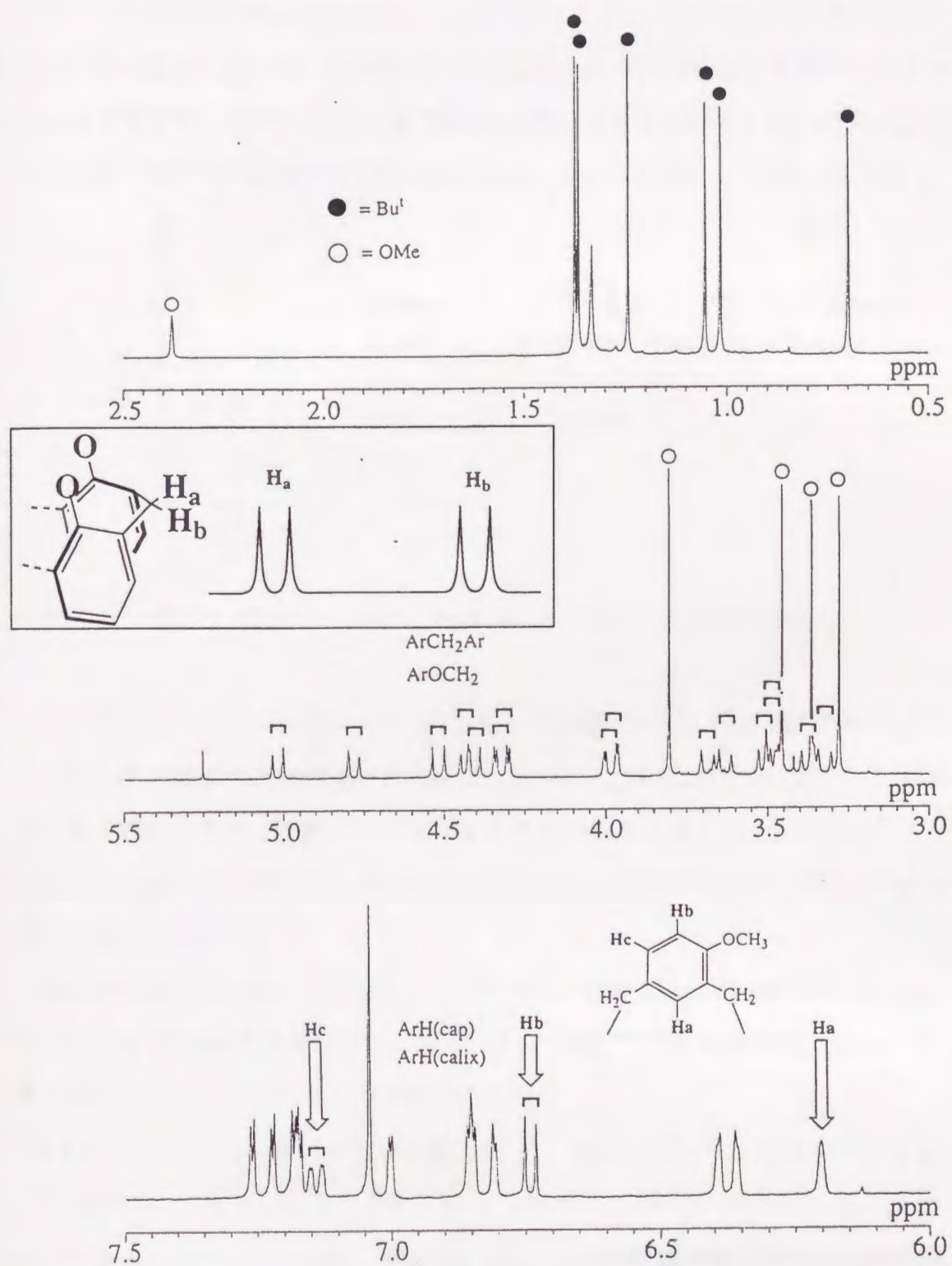


図6-17 VI-15の130°Cにおける<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, 1,1,2,2-テトラクロロエタン-d<sub>2</sub>)

そこで化合物VI-15の光学分割を、光学活性カラムを用いたHPLC法により試みた。この時点において、化合物VI-15の反転速度が分割できるレベルにあるか否かは不明であったが、分割可能な条件を見つけることができた。使用したカラムはダイセル社のCHIRALPAK ADである。クロマトグラムを図6-18に示す。

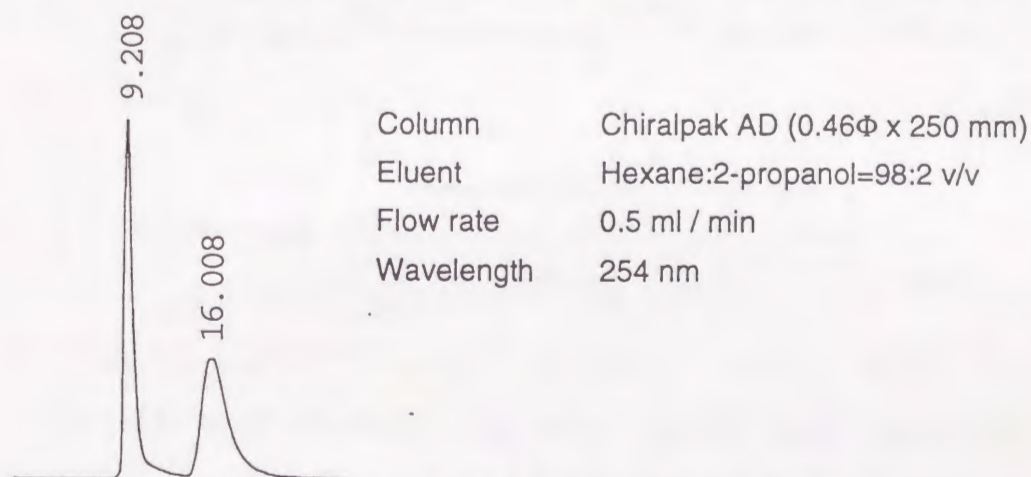


図6-18 化合物VI-15の光学分割条件におけるHPLCクロマトグラム

光学活性カリックス[6]アレーン (VI-15) の光学分割は、分離係数が非常に高いため、高純度かつ高回収率で行われた。分割中、及び処理中におけるラセミ化は全く観測されず、分割したサンプルを光学活性カラムを用いたHPLCにより再測定したところ、前成分VI-15a : 50%, 100%e.e.、後成分VI-15b : 49%, 99%e.e. という値が得られた。

更にVI-15、VI-15a、VI-15bにキラルシフト試薬であるPirkle試薬[(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(9-アントリル) エタノール]の存在下で<sup>1</sup>H-NMR測定を行った結果、図6-19のようなスペクトルが観測された。

VI-15のみではピークの分裂は確認されず、VI-15にシフト試薬を添加すると1:1の積分比で分裂が起きており、合成したVI-15がラセミ体であること示すものである。更に、VI-15a、VI-15bでは、シフト試薬存在下でラセミ体で分裂したそれぞれのピークに対応したシグナルが観測されており、それぞれが鏡像体（エナンチオマー）の関係にあることを意味している。

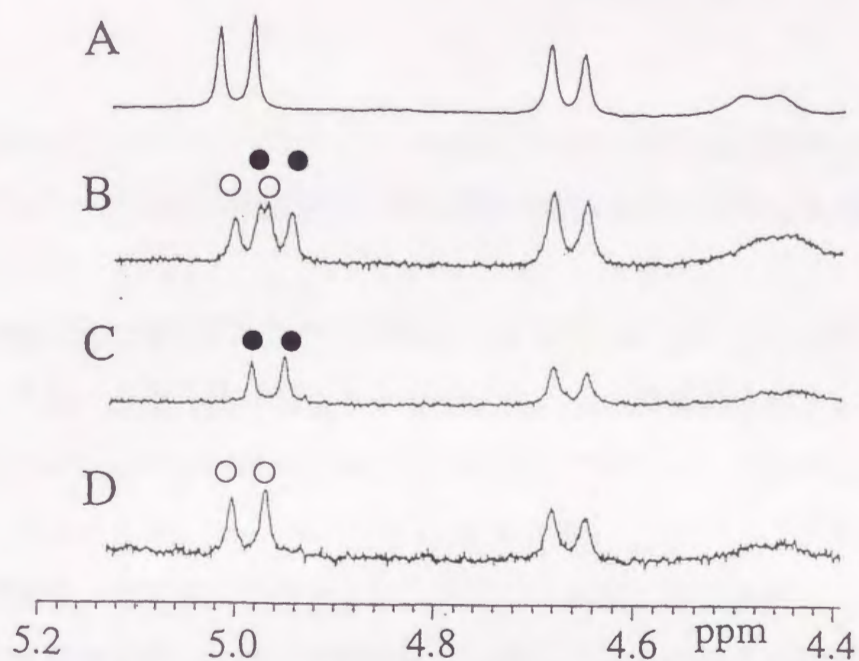


図6-19 Pirkle試薬存在下での(メチレン領域)の部分 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル

(A) VI-15のみ、(B) VI-15+pirkle試薬、(C) VI-15a+pirkle試薬、(D) VI-15b+pirkle試薬

(400MHz, 1,1,2,2-テトラクロロエタン- $d_2$ , 30 $^{\circ}\text{C}$ )

また、前成分(VI-15a)と後成分(VI-15b)が互いに鏡像異性体の関係にあることは、CDスペクトル測定からも支持された。CDスペクトルを図6-20に示す。

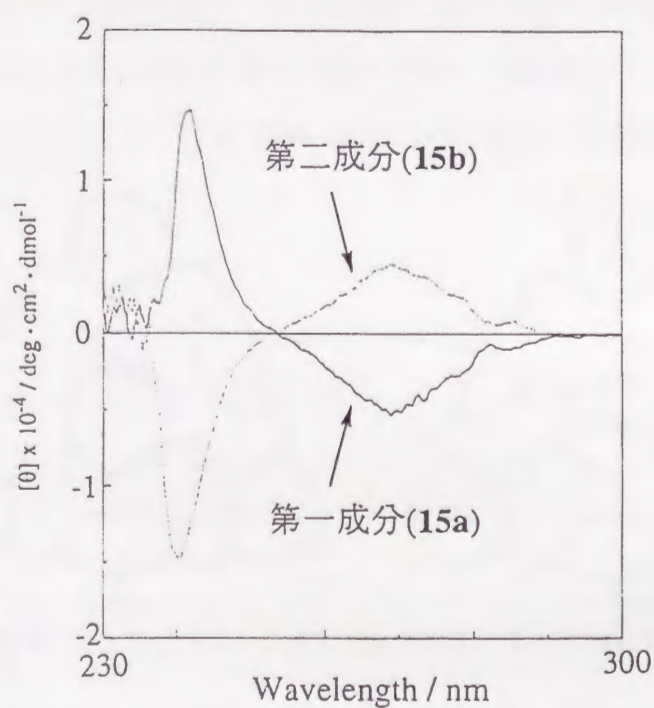


図6-20 前成分(VI-15a)と後成分(VI-15b)のCDスペクトル (溶媒:塩化メチレン、25 $^{\circ}\text{C}$ )

このようにCDスペクトルは、カリックス[6]アレーン骨格及び架橋子骨格により誘起されたものであり、前成分(VI-15a)と後成分(VI-15b)で完全な鏡像関係を示した。

前成分(VI-15a)に対して熱異性化実験を試みた。*n*-オクタン中100℃で12時間加熱を行ったが、ラセミ化は観測されなかった。また同様の実験を後成分(VI-15a)に関しても行ったが同様の結果が得られた。このほか、溶媒としてトルエン、DMF、メタノール、*n*-ブタノール、*n*-オクタノール、1,1,2,2-テトラクロロエタン（極性、非極性、プロトン性、非プロトン性、芳香族系、ハロゲン系など種々の性質の溶媒）に関して熱異性化実験を行ったが全ての系で、ラセミ化は観測されなかった。また、*n*-オクタン中、室温で3ヶ月間放置した後でも、ラセミ化は全く観測されなかった。すなわち、反転が完全に抑制されていることが明確に証明できたことになる。

さて、それではなぜ1,3-架橋カリックス[6]アレーンの反転は起きないのであるか？我々は以前種々の架橋型カリックス[6]アレーンの構造特性について報告した。その中で3点架橋型のカリックス[6]アレーン(VI-5)のコンホメーション自由度は、効果的に3点を固定されているためかなり抑制されていることを示した。実際には図6-21のようにカリックス[6]アレーン骨格の芳香環のうち架橋子に連

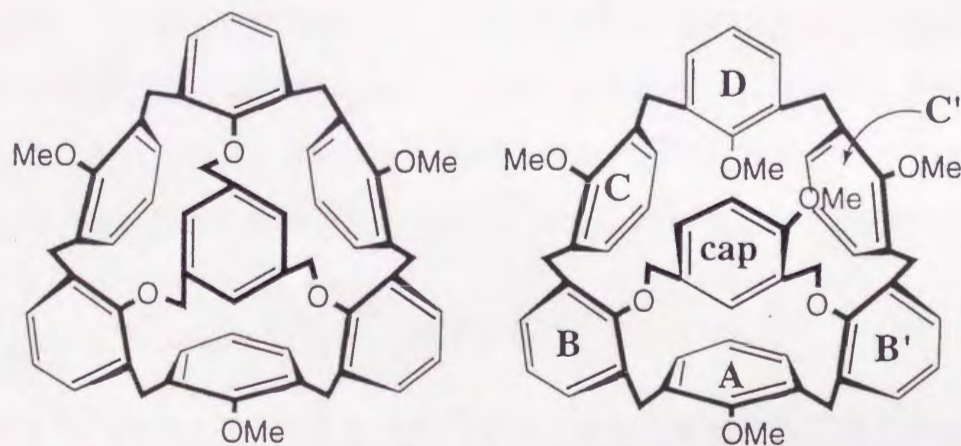


図6-21 1,3,5-架橋カリックス[6]アレーン(VI-5)及び不斉カリックス[6]アレーン(VI-15)の模式図

結した芳香環が内側へ倒れ込み、結果的にアニソール部位は環平面に対して垂直に立った状態となる。一方1,3-架橋カリックス[6]アレーンでは、同様に極めて

効率的に2点で固定されているため、架橋子が連結した芳香環(B,B')だけでなく、その芳香環に隣接した芳香環(A,C,C')までもが立体的影響を受け、合計5枚の剛直な芳香環骨格が形成されたものと考えられる。また、残り1枚の芳香環(D)に関しては"self-inclusion"現象と呼ばれるメトキシ部位の内側への倒れ込みが<sup>1</sup>H-NMR測定より観測される。この芳香環(D)が"flattened"構造をとっていることに関しても両隣りの芳香環(C,C')の影響によるところが大きいものと考えられる。僅か二点の架橋であるが、それから誘起される立体的な効果は環全体へと波及し、化合物自身の立体制御が行われるに到ったものと推察される。以上のように、1,3-二点架橋は1,3,5-三点架橋と同等まではいかないにしても、それに近いコンホメーション制御を可能にするものである。

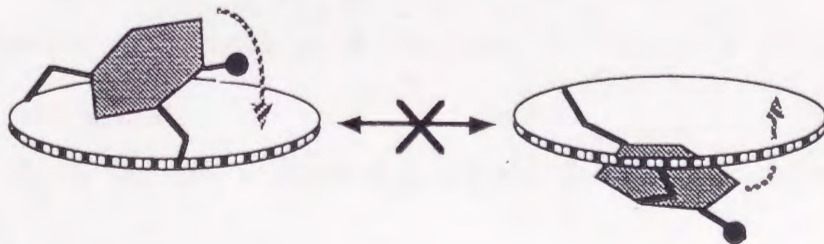
また視点を変えてこの化合物を見ると、非常に興味深い構造単位が浮かび上がってくる。すなわち4枚の芳香環(A,B,B',cap)により形成される、自由度が極めて少ない剛直な構造単位の存在である。1,3,5-架橋カリックス[6]アレーン(VI-5)では、分子全体がこの構造単位により形成されている構造となっている(ちなみに1,3,5-架橋カリックス[6]アレーン(VI-5)では<sup>1</sup>H-NMR測定において温度依存性がほとんどない)。今回の化合物では芳香環(C,C',D)部位には比較的自由度が残っているものの、この構造単位の影響によりラセミ化に到るような、分子の反転は起こらなかったのであろう。このような同一分子中での自由度の差は、メチレン領域の<sup>1</sup>H-NMR測定において室温付近で観測される鋭いシグナルと広幅化したシグナルの共存状態からも支持される。温度変換においてもほとんど変化しない鋭いシグナルはこの構造単位によるものと考えるのが妥当であろう。

## 6-6 総括

これまで、カリックスアレーンの化学は、機能性置換基を配置するための土台(scaffold, platform)としての役割に重点が置かれていたが、そのコンホメーションを制御することで『第三の包接化合物』の名に相応しい、芳香環により形成される『空孔』を利用するための分子設計が可能となってきた。具体的にキシ

レン誘導体及びメシチレン誘導体による架橋によりカリックス[6]アレーンのコンホメーションをかなりの程度まで制御することが可能となった。カリックス[6]アレーンのみならず他のカリックスアレーンに対しても『架橋法』の適用は盛んに行われるようになってきており、今後のカリックスアレーン化学（現在、カリックスアレーンは3量体から15量体程度まで合成・単離されている）において、6量体以上のカリックスアレーンのコンホメーション制御の問題を解決するための重要なキーワードを提供できたものと考えている。

更に本章ではカリックス[6]アレーン誘導体において初めて光学分割に成功し、カリックス[6]アレーンにおいて分子不斉をもつ化合物を合成単離できることを明らかにした。光学分割されたそれぞれの鏡像体は熱異性化実験においてもラセミ化が観測されなかった。これらの実験結果は極めて重要な知見を与えてくれる、すなわちこれまでカリックス[6]アレーンの立体化学において議論の最大標的とされていたコンホメーションの固定の概念に関して、“NMR time-scale”における固定から“human time-scale”での固定、更には“permanent”な固定へと明確な実験的証拠を初めて示すことができたことになる。



今回の実験結果はカリックス[6]アレーンの立体化学的議論に一つの終止符を打つものである。加えて、今回の化合物はカリックス[6]アレーンへ分子不斉の導入が可能であることを、それ自身が示したことにもなる。今後、カリックス[6]アレーンを基体とした分子認識素子を開発する際に、以前筆者が報告した位置選択的な置換基導入法と併せて、今回の実験結果が示す知見は、極めて大きく貢献することであろう。

#### 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) 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).
- 3) 久保田道雄 九州大学大学院工学研究科修士論文(1990).
- 4) M. Takeshita, S. Nishio, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **59**, 4032 (1994).
- 5) P. Neri, G. M. L. Consoli, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2795 (1994).
- 6) K. Araki, K. Akao, H. Otsuka, K. Nakashima, F. Inokuchi, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1994**, 1251.
- 7) K. Araki, K. Shishiso, K. Hisaichi, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8297 (1993).
- 8) T. Nagaski, H. Fujishima, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1993**, 989.
- 9) K. Araki, S. Shinkai, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1989**, 581.
- 10) 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).
- 11) S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6572 (1993).
- 12) A. Casnati, A. Jacopozzi, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Cacciapaglia, L. Mandolini,

- R. Ungaro, *Tetrahedron*, **51**, 591 (1995).
- 13) N. Tokitoh, S. Saiki, R. Okazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1899.
- 14) H. Ross, U. Lüning, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 2555 (1995).
- 15) 原 昭二, 古賀憲司, 首藤絃一編, “モレキュラー・キラリティー”, 化学同人, 京都, 1993.
- 16) V. Böhmer, D. Kraft, T. Moniralsadat, *J. Incl. Phenom.*, **19**, 17 (1994)
- 17) (a) K. Iwamoto, A. Yanagi, T. Arimura, T. Matsuda, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1990**, 1901. 同様の光学分割は他のグループからも報告されている:(b) S. Pappalardo, S. Caccamese, L. Giunta, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7747 (1991).
- 18) K. Iwamoto, H. Shimizu, K. Araki, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3997 (1993).
- 19) (a) S. Shinkai, T. Arimura, H. Kawabata, H. Murakami, K. Araki, K. Iwamoto, T. Matsuda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1734. (b) S. Shinkai, T. Arimura, H. Kawabata, H. Murakami, K. Iwamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 2429.
- 20) V. Böhmer, L. Merkel, U. Kunz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 896.
- 21) (a) C. D. Gutsche and L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6059 (1985). (b) A. Casnati, P. Minari, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1413.
- 22) 一件のみコンホメーション異性体が単離された例がある。しかしながら、彼らの単離した異性体は熱により容易に異性化しており、完全な固定という概念からは外れる。: P. Neri, C. Rocco, G. M. L. Consoli, M. Piattelli, *J. Org. Chem.*, **58**, 6535 (1993)
- 23) (a) R. G. Janssen, W. Verboom, J. P. M. van Duynhoven, E. J. J. van Velzen, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6555 (1994). (b) F. Grinszpán, O. Aleksiuk, S. E. Biali, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 13.

## 第七章 架橋型カリックス[6]アレーン誘導体の包接挙動

### 7-1 序

マクロでは均一でありながらミクロには不均一な異相系は、均一溶液にはない種々の特徴ある挙動を示し、生命の根源とも関連して、近年注目されている研究対象である。とりわけ熱力学的に独立した反応場を構築することができれば、エネルギー貯蔵、活性種の保持、励起状態の長寿命化、有機金属の水溶液への分散など、有機化学の根幹に関わる全く新しい試みが可能になるものと考えられる。

一方で、カリックスアレーン誘導体は、半円球状の構造を有しており、二分子を接合することによる『分子カプセル』の合成が数多く試みられてきた<sup>1)</sup>。同様の試みは、カリックスアレーン以外の大環状化合物を用いても種々検討されており、代表的な成功例としてCramらによる"Carcerand"<sup>2)</sup>、Colletらによる"Cryptophane"<sup>3)</sup>、Reinholdtらによる"Holland"<sup>4)</sup>がある。また非共有結合系においても、Rebekらにより水素結合を介した「テニスボール型分子」が報告されている<sup>5)</sup>。残念ながらカリックスアレーンを用いた系では、副反応が起こりやすいため収率が極めて低く、共有結合を用いる系では有為な量のカプセル状分子の単離には成功していない。このような背景を考慮すると、前章で示した三点架橋カリックス[6]アレーンは、カリックス[6]アレーン一分子で『分子カプセル』様の骨格が形成されており、高収率で得られることも手伝って、極めて画期的な化合物である。

そこで本章では、この特徴的な構造を有する三点架橋カリックス[6]アレーンの包接挙動について検討した。

三点架橋カリックス[6]アレーンは、MM3(92)分子力学計算法により安定構造を算出したところ、図7-1のような構造が示された。

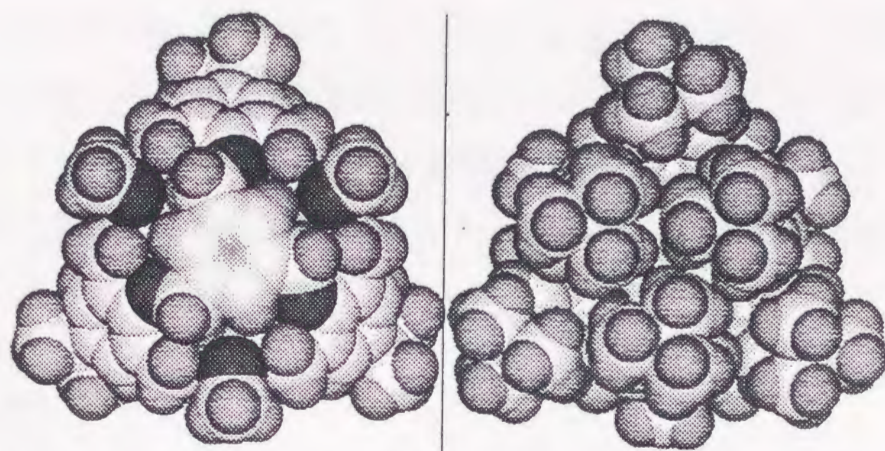


図7-1 MM3(92)法により求めたVII-1の安定構造 (左:lower rimより、右:upper rimより)

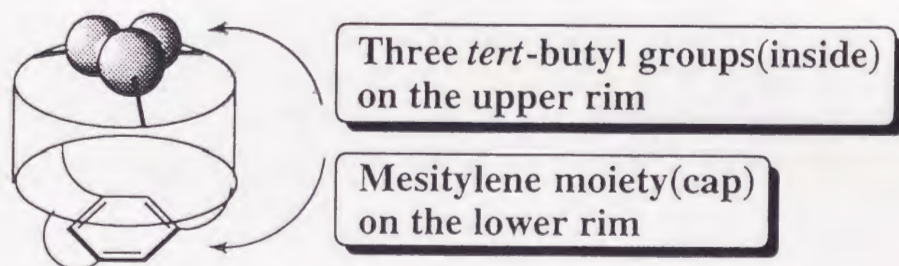


図7-2 架橋子(cap)と*tert*-ブチル基により形成されるVII-1の"閉じた空孔"

"閉じた空孔" (図7-2) に着目すると、i)芳香環の $\pi$ 電子 (特にアニソール単位はあたかも空孔を形作るかのように"upper rim"側が狭くなるような角度が安定構造となっている)、ii)架橋部位の酸素原子のローンペア (ローンペアは空孔内へ向いている)、という二つの特徴的な電子源が目につく (図7-3)。

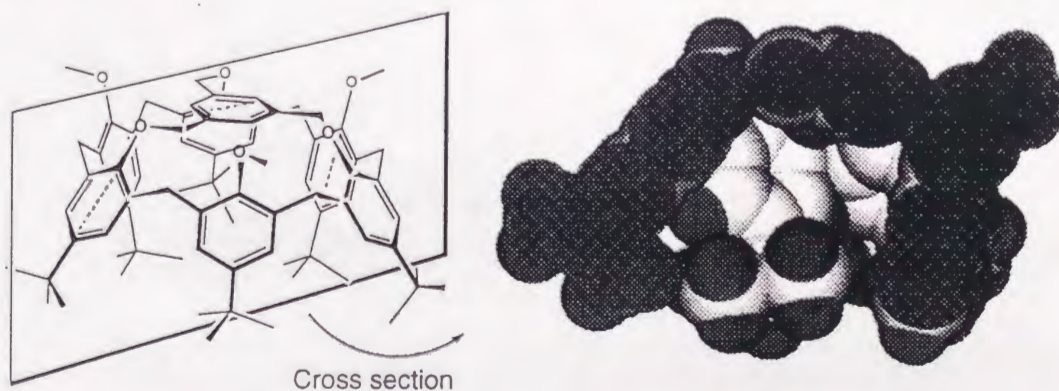
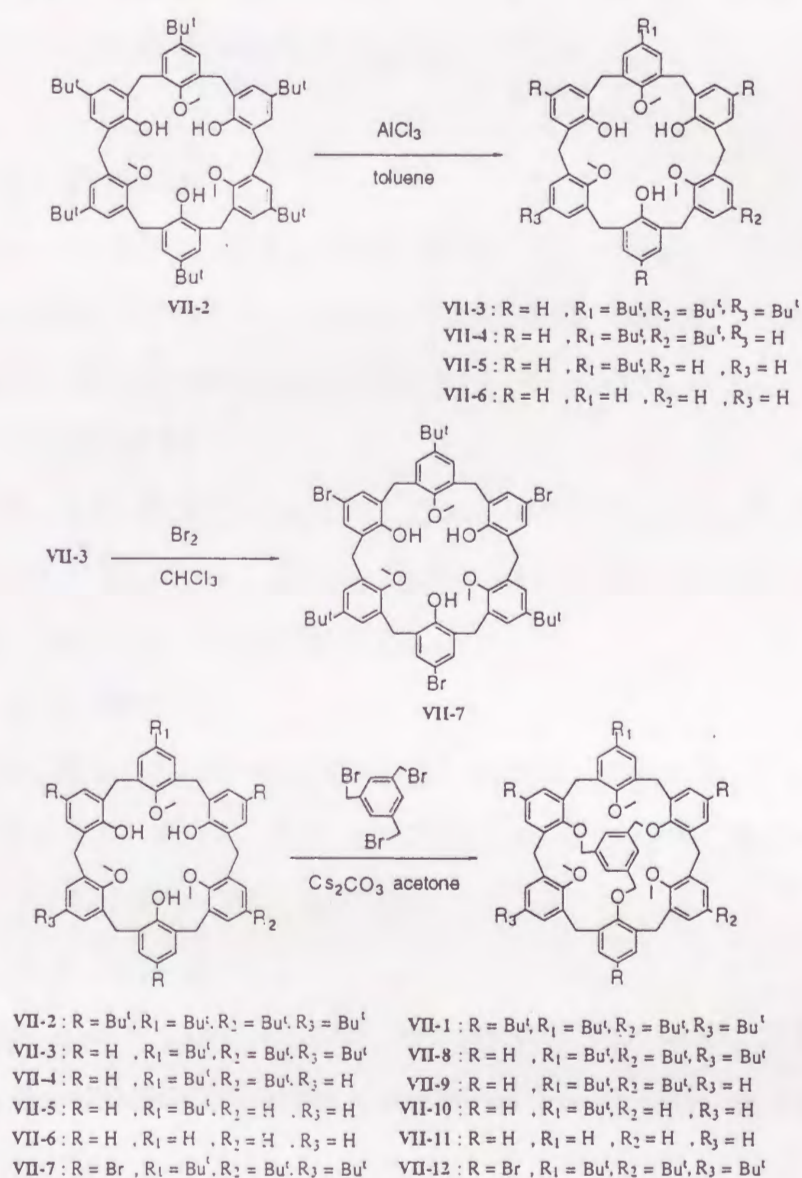


図7-3 VII-1の断面図(MM3計算による)

これらの電子源はゲスト分子（特に水素結合性、 $\pi$ 配位性など）の取り込みにおいて非常に有用であると考えられる。ここでは、銀イオン・セシウムイオン・アルキルアンモニウムイオンの包接挙動について検討を行うとともに、今後の展望も踏まえ、種々の三点架橋カリックス[6]アレーン及びその前駆体の合成についても併せて検討した。

## 7-2 実験

### 7-2-1 化合物の合成



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]アレーンの脱ブチル化反応

1,3,5-トリメトキシカリックス[6]アレーン (VII-2) 150mg (0.15mmol) をトルエン(30ml) に溶解させ、塩化アルミニウム 1.2g (9.0mmol) を加えた。窒素気流下、室温で4時間攪拌した。1N HCl を加え、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、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) により6成分を分取しそのうち  $R_f=0.30$  のものについては更に大型TLC (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) により2成分(A,B)を単離した。

$R_f=0.40$  (化合物VII-3)

収率 15%;  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.05 (27H, s, *t*-Bu), 3.51 (9H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (12H, s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 6.73, 6.92, 7.00 (それぞれ 3H, 6H, 3H, それぞれ  $t(J=7.5\text{Hz})$ , s,  $d(J=7.5\text{Hz})$ , ArH), 6.94 (3H, s, OH).

$R_f=0.35$  (化合物VII-4)

収率 15%;  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.06 (18H, s, *t*-Bu), 3.43, 3.70 (それぞれ 6H, 3H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89, 3.92, 3.94 (各々 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 6.7-7.1 (19H, m, ArH 及び OH).

$R_f=0.30\text{A}$  (化合物VII-5)

収率 10%;  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 1.06 (18H, s, *t*-Bu), 3.48, 3.57 (それぞれ 3H, 6H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90, 3.93, 3.94 (各々 4H, 各々 s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 6.7-7.3 (20H, m, ArH 及び OH).

$R_f=0.30\text{B}$  (化合物VII-6)

収率 10%; 融点 220°C 以上分解;  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C, TMS,  $\delta$  /ppm) 3.57 (9H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (12H, s,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 6.6-7.1 (21H, m, ArH 及び OH).

#### 1,3,5-トリメチル-1,3,5-*p*-ブromo-2,4,6-*p*-tert-ブチルカリックス[6]アレーン(VII-7)の合成

1,3,5-トリメチル-2,4,6-*p*-tert-ブチル体(VII-3)1.0g (1.18mmol)をクロロホルム(100ml)に懸濁させ、窒素気流下、臭素0.182ml(3.54mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え分液後、有機相を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン-ヘキサンにより再沈澱操作を行った。

収率 88% ; IR(nujol)  $\nu$  OH 3280cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS,  $\delta$ /ppm) 1.12 (9H, s, *t*-Bu), 3.51 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.85(4H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar), 6.69, 7.14(各々2H, s, ArH), 6.99(1H, s, OH).

#### *p*-H-キャップカリックス[6]アレーン(VII-11)の合成

炭酸セシウム0.43g(1.32mmol)をアセトン(30ml)に懸濁させ、30分間還流させた。この懸濁液に、脱ブチル1,3,5-トリメチル体(VII-6)30mg(0.044mmol)と1,3,5-トリプロモメチルベンゼン15.7mg(0.19mmol)をアセトン(10ml)とTHF(10ml)の混合溶媒に溶解させたものを、高度希釈装置を用いて、窒素気流下還流温度で滴下した。還流温度で24時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 90% ; 融点 320°C以上 ; IR(nujol)  $\nu$  OH 消失 ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /ppm) 3.71, 4.78 (各々 2H, 各々 d ( $J=16.5$ Hz), ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.54(2H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 6.29, 6.41, 7.12, 7.27 (それぞれ 2H, 1H, 2H, 1H, それぞれ d, t, t, d, ArH(calix)), 6.32 (1H, s, ArH(cap)).

#### モノ-*p*-tert-ブチルキャップカリックス[6]アレーン(VII-10)の合成

VII-11の合成と同様の方法により合成を行った。クロロホルム-メタノールにより再沈澱。収率 85%;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS,  $\delta/\text{ppm}$ ) 0.83 (18H, s, *t*-Bu), 3.87, 3.90 (それぞれ 6H, 3H, 各々 s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.5-3.8, 4.5-5.0 (それぞれ 6H, 12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  及び  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.1-6.5, 6.9-7.5 (19H, m, ArH).

#### ジ-*p*-*tert*-ブチルキャップカリックス[6]アレーン(VII-9)の合成

VII-11の合成と同様の方法により合成を行った。クロロホルム-メタノールにより再沈澱。収率 85%;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS,  $\delta/\text{ppm}$ ) 0.63 (9H, s, *t*-Bu), 3.91 (9H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.5-3.8, 4.5-4.9 (それぞれ 6H, 12H, m,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  及び  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.2-6.5, 6.8-7.3 (20H, m, ArH).

#### 1,3,5-トリメチル-1,3,5-*p*-ブromo-2,4,6-*p*-*tert*-ブチルキャップカリックス[6]アレーン(VII-12)の合成

炭酸セシウム2.63g(7.4mmol)をアセトン(200ml)に懸濁させ、30分間還流させた。この懸濁液に、1,3,5-トリメチル-1,3,5-*p*-ブromo-2,4,6-*p*-*tert*-ブチル体(VII-7) 800 mg (0.19 mmol)と1,3,5-トリスブromoメチルベンゼン263 mg(0.19 mmol)をアセトン(50 ml) とTHF(30 ml)の混合溶媒に溶解させたものを、高度希釈装置を用いて、窒素気流下還流温度で滴下した。還流温度で12時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、1N HClで中性とし、クロロホルムにより抽出した。水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しクロロホルム-メタノールにより再沈澱操作を行った。

収率 93%; IR(nujol)  $\nu_{\text{OH}}$  消失;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS,  $\delta/\text{ppm}$ ) 0.76 (9H, s, *t*-Bu), 3.53, 4.75 (各々 2H, 各々 d ( $J=15.9\text{Hz}$ ),  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.82(2H, s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 6.40, 7.41 (各々 2H, 各々 s, ArH(calix)), 7.62 (2H, s, ArH(cap)).

#### 7-2-2 測定

#### 7-2-2-1 銀イオン存在下での<sup>1</sup>H-NMR測定

<sup>1</sup>H-NMR測定では、銀イオンとしてトリフルオロメタンスルホン酸銀を用いた。同塩はクロロホルム、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどの非極性有機溶媒に対して低い溶解性しか示さない。そこで、DMF、メタノール等の極性溶媒を混合することで測定を行った。また、非極性有機溶媒のみを溶媒として用いる際には、カリックスアレーン誘導体存在下では塩の溶解性が上昇することを利用して、固液抽出後そのまま測定を行った。濃度は適宜調整し、装置はJEOL社製のJNM-GSX-400を用いて行った。

#### 7-2-2-2 液液抽出後のピクリン酸アニオン吸収波長測定

電荷分離状態を検討するため以下のような条件で抽出後、有機相のピクリン酸アニオンの吸収極大波長を測定した。

|     |                                 |          |      |
|-----|---------------------------------|----------|------|
| 有機相 | [calix]= $3.0 \times 10^{-4}$ M | 塩化メチレン溶液 | 10ml |
| 水相  | [AgPic]= $3.0 \times 10^{-3}$ M |          | 10ml |
| 温度  | 25.0℃                           |          |      |

#### 7-2-2-3 セシウムイオン存在下での<sup>1</sup>H-NMR測定

<sup>1</sup>H-NMR測定では、セシウムイオンとしてピクリン酸セシウムを用いた。同塩はクロロホルム、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどの非極性有機溶媒に対して低い溶解性しか示さない。そこで、カリックスアレーン誘導体存在下では塩の溶解性が上昇することを利用して、固液抽出後そのまま測定を行った。濃度は適宜調整し、装置はJEOL社製のJNM-GSX-400を用いて行った。

#### 7-2-2-4 アルカリ金属イオンの液液抽出

液液抽出実験は以下に示すような条件のもとで行った。

・抽出条件

|     |                                                                |          |      |
|-----|----------------------------------------------------------------|----------|------|
| 有機相 | [calix]= $1.0 \times 10^{-3}$ M                                | 塩化メチレン溶液 | 5 ml |
| 水相  | [MPic]= $1.0 \times 10^{-4}$ M , [MOH]= $1.0 \times 10^{-4}$ M |          | 5 ml |
| 温度  | 25.0°C                                                         |          |      |

・実験操作

両相5mlずつをスクリーキャップ付きサンプルビンに入れ、12時間振とうした。1時間静置後、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

#### 7-2-2-5 アルカリ金属イオンとの会合定数の測定

会合定数の決定は、以下のような条件で行った。MPicの $1 \times 10^{-5}$  M THF溶液をUVセルに入れ、カリックスアレーン誘導体VII-1のストック溶液を打ち込み平衡に達したのを確認した後、吸光度を測定した。得られた吸収スペクトルの390nmの吸光度の変化から、Benesi-Hildebrand法により会合定数を決定した。

#### 7-2-2-6 液液抽出後のピクリン酸アニオン吸収波長測定

アルカリ金属ピクリン酸塩の電荷分離状態を検討するため以下のような条件で抽出後、有機相のピクリン酸アニオンの吸収極大波長を測定した。

|     |                                 |          |      |
|-----|---------------------------------|----------|------|
| 有機相 | [calix]= $3.0 \times 10^{-4}$ M | 塩化メチレン溶液 | 10ml |
|-----|---------------------------------|----------|------|

|    |                                |      |
|----|--------------------------------|------|
| 水相 | [MPic]= $3.0 \times 10^{-3}$ M | 10ml |
| 温度 | 25.0℃                          |      |

#### 7-2-2-7 アルキルアンモニウムイオン存在下での $^1\text{H}$ -NMR測定

$^1\text{H}$ -NMR測定では、アルキルアンモニウムイオンとしてピクリン酸塩を用いた。同塩はクロロホルム、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどの非極性有機溶媒に対して低い溶解性しか示さない。そこで、カリックスアレーン誘導体存在下では塩の溶解性が上昇することを利用して、固液抽出後そのまま測定を行った。濃度は適宜調整し、装置はJEOL社製のJNM-GSX-400を用いて行った。

#### 7-2-2-8 アルキルアンモニウムイオンとの会合定数の測定

会合定数の決定は、以下のような条件で行った。 $\text{RNH}_3\text{Pic}$ の $1 \times 10^{-3}$ M  $\text{CHCl}_3/\text{THF} = 99/1$ (v/v)溶液をUVセルに入れ、カリックスアレーン誘導体VII-1のストック溶液を打ち込み平衡に達したのを確認した後、吸光度を測定した。得られた吸収スペクトルの390nmの吸光度の変化から、Benesi-Hildebrand法により会合定数を決定した。

### 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

周知のように、カリックスアレーンはフェノール単位をメチレン鎖で連結した環状オリゴマーである。しかしながら、実際に我々が原料として最初に手中にするのは

-tert

-ブチルカリックス[n]アレーン、すなわち

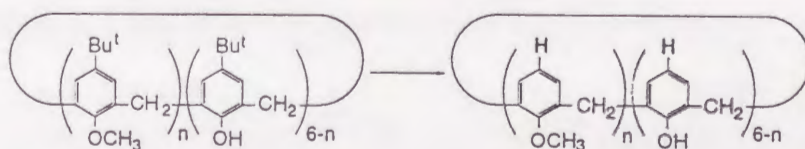
-位にtert-ブチル基を有するカリックスアレーンである<sup>6)</sup>。

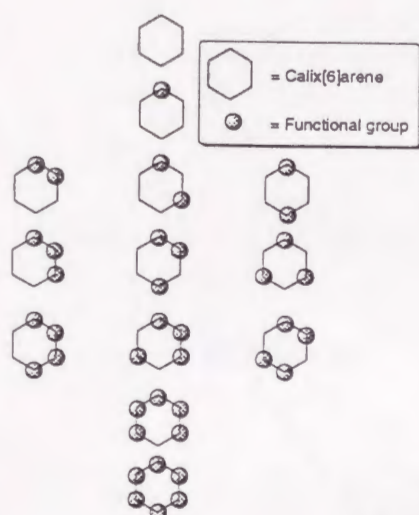
カリックスアレーンの水酸基側への選択的アルキル化は、4量体においては岩本ら<sup>7)</sup>を中心に、6量体においては第四章で示したように筆者を中心にしてそれぞれ確立され、また8量体においては現在Neriら<sup>7)</sup>により検討がなされている。しかしながら、これらの系は全て、*p*-tert-ブチルカリックスアレーンに関するもの

である。*tert*-ブチル基の存在はカリックスアレーンの合成時および化合物の帰属の際にはその力を如何なく発揮するが、一般的には修飾に対して極めて不活性であり機能化を困難にしている一つの要因と言えよう。*tert*-ブチル基を直接他の置換基へ変換する方法は、脱*tert*-ブチル化、*ipso*-ニトロ化<sup>9)</sup>、スルホン化<sup>10)</sup>などと限られており、そのためカリックスアレーン化学の分野では、脱*tert*-ブチル化したカリックスアレーンを経由して、間接的に変換していく方法が採られている。

ところが、脱*tert*-ブチル化したカリックスアレーンでは*p-tert*-ブチル系と比較して、Williamson反応の反応速度および反応機構が大きく異なることになる。例を挙げれば、4量体におけるNaH-トルエンを用いたモノアルキル化反応、6量体におけるK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-アセトンを用いた1,3,5-トリメチル化反応などは、*tert*-ブチル系では円滑に進行するが、脱*tert*-ブチル系では全く異なる結果<sup>11,12)</sup>を与える（後者の反応では1,2,3-誘導体のみしか得られていない<sup>12)</sup>）というジレンマに陥る。

そこで、アルキル化後の脱*tert*-ブチル反応が可能であるか否かを検討するため、最も対称性の良い（*p-tert*-ブチル）-1,3,5-トリメチルカリックス[6]アレーンの脱*tert*-ブチル化反応を行った。脱*tert*-ブチル系の1,3,5-トリメチルカリックス[6]アレーンは未だ報告例がなく、合成できれば基本骨格として非常に有用な化合物である。また、以下に示したような選択的アルキル化カリックス[6]アレーン誘導体が*p-tert*-ブチル系のみならず、脱*tert*-ブチル系においても入手可能になり、*p-tert*-ブチル系での選択的アルキル化反応の検討が極めて汎用性のあるものとなることが期待される。





合成項に示したように、VII-2の脱ブチル化反応においてVII-3 - VII-6の合成に成功した。現段階では標品を得たのみであるので、大量合成等が可能であるか否かは今後の最適化(*tert*-ブチル基のアクセプターを添加するなど)の検討を要する。本論文ではこれ以上の検討は行わないが、前述したように、脱*tert*-ブチル系の1,3,5-トリメチルカリックス[6]アレーンは未だ報告例が

なく、今回初めて得られた新規化合物であり、機能修飾の容易さも特徴である。

次に、得られたVII-3 - VII-6、及びVII-3を臭素化して得られたVII-7に関して、1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼンによる三点架橋反応を検討した。*p*-H-キャップカリックス[6]アレーン(VII-11)は、前章で示した*p-tert*-ブチルキャップカリックス[6]アレーン(VII-1)の場合と同様、極めて高収率で生成した。また、その他の1,3,5-トリ置換カリックス[6]アレーン誘導体についても同様に高収率で架橋反応が進行したことからメシチレン架橋子を用いた三点架橋によるコンホメーション制御法が、*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンの場合だけでなく、*p*-H-カリックス[6]アレーン、さらには部分的に*tert*-ブチル基を有するカリックス[6]アレーンに対しても適用可能であることが示された。また、臭素化された化合物に対しても適用可能であり汎用性に関しても広範囲に及ぶものと期待される。この『架橋法』がカリックス[6]アレーン類のコンホメーション制御法として容易かつ有効な手段であることが証明されたものと思われる。

さて、*p*-H-キャップカリックス[6]アレーン(VII-11)の構造特性に関しては、以前合成した*p-tert*-ブチルキャップカリックス[6]アレーンと比較しながら構造特性の検討を行った。

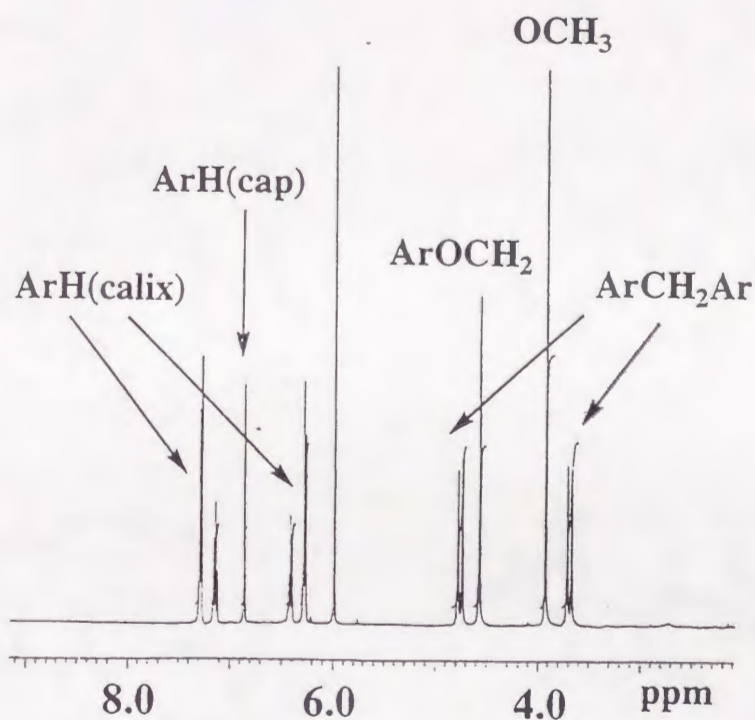


図7-4 *p*-H-キャップカリックス[6]アレーン(VII-11)の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR測定の結果、*p*-*tert*-ブチル系の場合と同様、メトキシ部位のプロトンに高磁場シフトが観測されず、メトキシ部位は外側を向いていることが推察される(図7-4)。また、架橋子のメチレン及び架橋子自身のプロトンが、*p*-*tert*-ブチル系と比較してかなり高磁場側に観測され、カリックス[6]アレーンの反遮蔽領域からの逸脱が原因であると思われる。すなわち、*p*-H系では架橋子が、カリックス[6]アレーン骨格に対して遠隔位になるような幾何学的配置をとっていることが予測される。本来、このような位置関係が安定構造であるものと考えられるが、*p*-*tert*-ブチル系においては*tert*-ブチル基どうしの立体反発のために、カリックス[6]アレーン骨格が歪んだものと考えられる。また、<sup>1</sup>H-NMRからの考察はMM3計算結果と良い一致を示している(図7-5)。

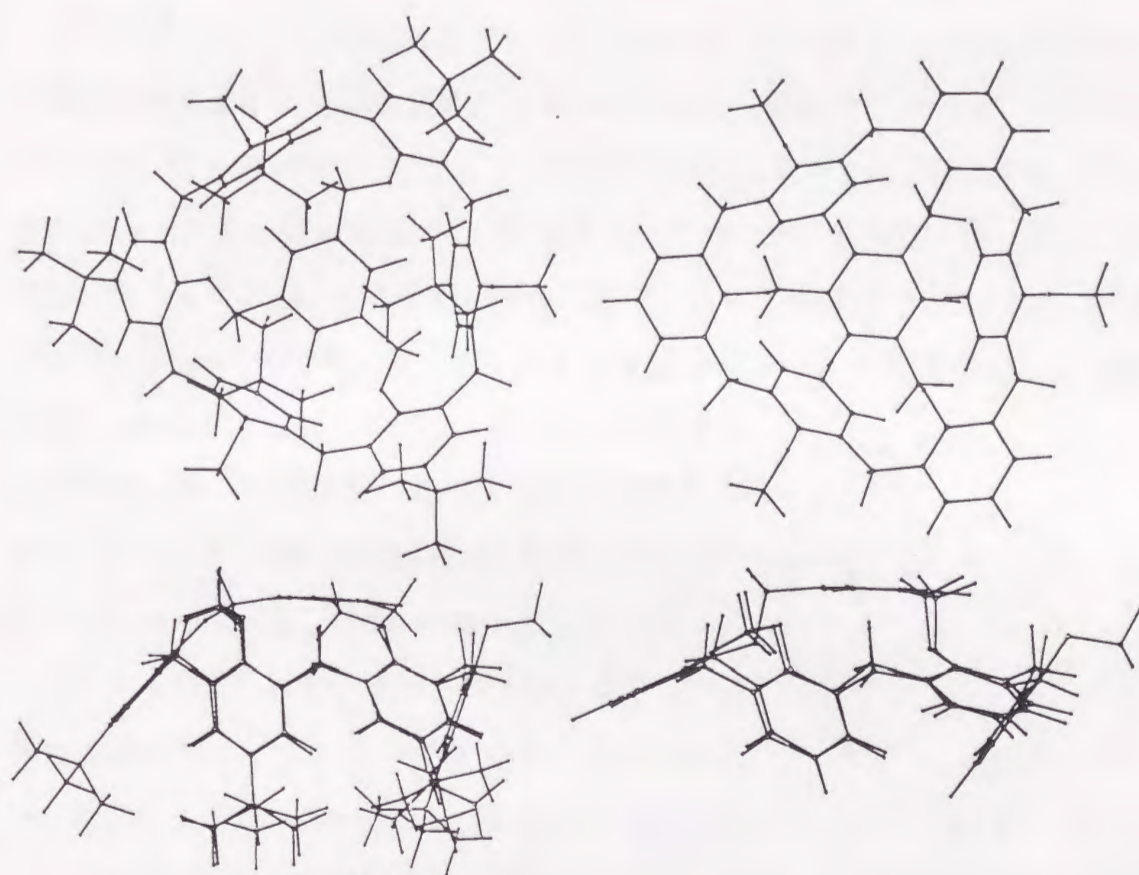
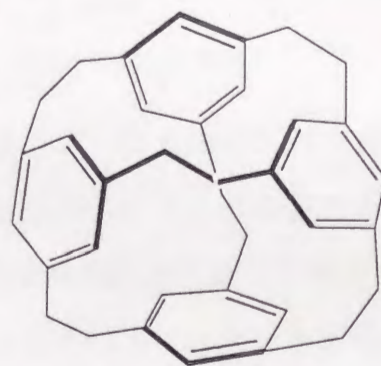


図7-5 MM3(92)計算により算出された*p*-*tert*-ブチルキャップカリックス[6]アレーンVII-1 (左) 及び*p*-H-キャップカリックス[6]アレーンVII-11 (右) の安定構造

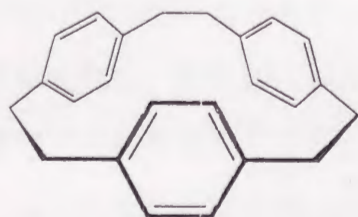
MM3計算の結果、*p*-H-キャップカリックス[6]アレーンではアニソール単位の芳香環側がかなり内側に倒れ込んだ構造が安定構造であることが明らかになった。また、架橋子側のベンゼン単位に関しても芳香環が水平に傾いた構造となっている。更に最も特徴的なこととして、*p*-H-キャップカリックス[6]アレーンはほぼ完璧な面对称構造が安定構造であることが挙げられる。*p*-*tert*-ブチルキャップカリックス[6]アレーンの架橋子が少し回転したような構造をとっていることと比較すれば、これは顕著な差であることがわかる。

#### 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

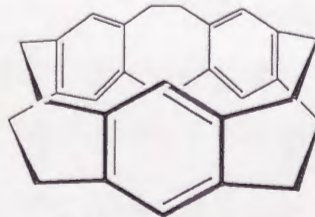
近年フラーレンの化学に代表されるように、対称性が高く、しかも閉ざされた空間を有する分子に注目が集まっている。特に金属内包フラーレンに関する研究<sup>13)</sup>は、化学の分野だけでなく、その物理的性質も含め急速な進展が見られる。またCramらによる"Carcerand"は、包接されたゲスト分子と外部環境との完全な遮断に成功しており、この分野の先駆的研究と言っても過言ではない<sup>2)</sup>。このような中、Vögtleらは7-9ステップにも及ぶ合成法により、対称性の高い化合物(VII-13)を合成することに成功した<sup>14)</sup>。この化合物はシクロファン系化合物の中でも極めて対称性が高く、四枚の芳香環が正四面体様に配置されたような構造を有している。VII-13はトリフルオロメタンスルホン酸銀と、テトラヒドロフラン中で1:1錯体の沈殿を生成することが元素分析から明らかとなった。ところが、得られた固体は塩化メチレン等の非極性有機溶媒には溶解せず、塩化メチレン-メタノール混合溶媒系では錯体が解離してしまう。そのため分光学的手法による解析がなされないまま、銀イオンが化合物(VII-13)の空孔内に位置しているか否かは不明である。一般に、銀イオンは芳香環などの $\pi$ 結合と $\pi$ 錯体を形成することが知られている<sup>15)</sup>。これまでもいくつかのシクロファン系化合物において局所的に集積された $\pi$ 系による協同的な錯体が報告されている<sup>16), 17)</sup>。[2,2,2]-パラシクロファン( $\pi$ -プリズマンド)、[26]-(1,2,4,5)シクロファン(デルタファン)はその代表例である。



VII-13



" $\pi$ -Prismane"



"Deltaphane"

図7-6 銀イオンに対して高い親和性を示すシクロファン系化合物

しかしながら $\pi$ -プリズマンド及びデルタファンでは、その銀錯体の構造がX線

結晶構造解析の結果、三枚の芳香環の中心に位置するのではなく、芳香環の端に位置することが明らかとなった（図7-7）。

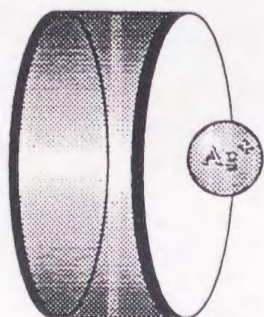


図7-7  $\pi$ -スフェランド銀錯体の模式図

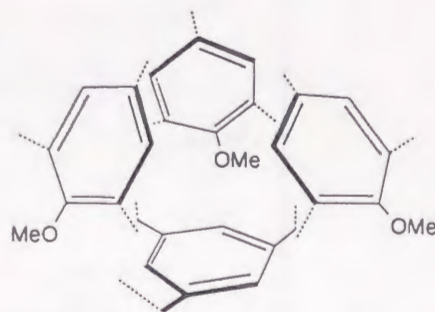


図7-8 VII-1の芳香族系空孔

銀イオンに対して"encapsulation"効果が発現できるように、化合物VII-13では四枚の芳香環により三次元的に $\pi$ 系を集積することに成功したが、その銀錯体の解析には到らなかったという訳である。ところで化合物VII-1の"閉じた空孔"に着目すると、この化合物はカリックス[6]アレーン骨格のうちアニソール単位 of 三枚の芳香環及び架橋子の芳香環、併せて四枚の芳香環はVII-13と同様に正四面体様の構造を有している（図7-8）。そこで本項では、三点架橋（キャップ）を持つカリックス[6]アレーンの"閉じた空孔"を利用した、銀イオンの包接挙動について検討した。

[VII-1]=5mM,  $[\text{AgCF}_3\text{SO}_3]=5\text{mM}$ ,  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=4:1$  (v/v), 250MHz, 24℃の条件下で $^1\text{H}$ -NMR測定を行なうと、得られたスペクトルは銀イオン非存在下、同条件のスペクトルと比較して大きく変化した。そこで、ホスト濃度をゲストに対して2倍にして、[VII-1]=10mM,  $[\text{AgCF}_3\text{SO}_3]=5\text{mM}$ ,  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=4:1$  (v/v), 250MHz, 24℃の条件で同様の測定を行なったところ錯化種-非錯化種間でのシグナルの分裂が観測された。全般的に錯化種のシグナルは非錯化種のシグナルと比較して低磁場側に現れる傾向を示した。個々のプロトンに着目すると、キャップの芳香環及びメトキシ部位を持つ芳香環において最も大きな差異が観測され、閉じた空孔を形成している四枚の芳香環による銀イオンの取り込みが主な駆動力となり、更に銀イオンとの錯化部位であることが示唆される（図7-9）。

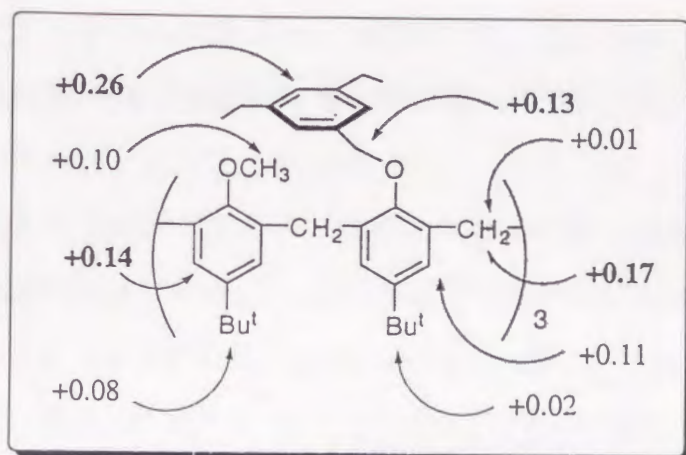


図7-9 銀イオン添加によるVII-1の $^1\text{H}$ -NMR化学シフト変化

また、錯化種と非錯化種のシグナルの融合温度( $T_c$ )に関して検討したところ(溶媒:1,1,2,2-テトラクロロエタン- $d_2$ :DMF- $d_7$ =4:1 v/v, 400MHz)、135℃以上(広幅化は起き始めており、外挿すると140-150℃付近)であることが明らかになった。因みにテトラプロピルカリックス[4]アレーン(1,3-alternate型)と $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ において錯化種-非錯化種のシグナルの融合温度は0℃である<sup>18)</sup>。同測定を溶媒1,1,2,2-

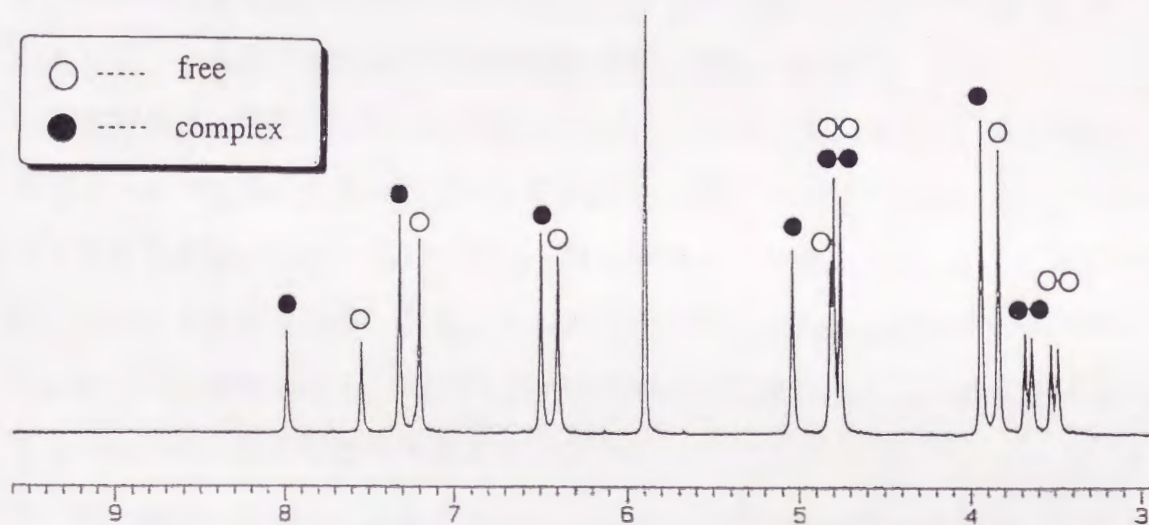


図7-10 銀イオン (0.5等量) 存在下でのVII-1の部分 $^1\text{H}$ -NMRスペクトル (130℃、 $\text{CDCl}_2$ )

テトラクロロエタン- $d_2$ のみで行うと、130℃においてもシグナルの広幅化は全く観測されず、錯化種-非錯化種間の交換速度が極めて遅い（安定な錯体を形成している）ことが明らかとなった（図7-10）。

一般にトリフルオロメタンスルホン酸銀はクロロホルム等の非極性溶媒に対して低い溶解性しか示さないが、VII-1の存在下では非常に良い溶解性を示した。

また、VII-1と銀イオンの量論比(stoichiometry)に関しては[VII-1]:[Ag<sup>+</sup>]=2:1の条件で錯化種：非錯化種の比がほぼ1:1で現れ、[VII-1]:[Ag<sup>+</sup>]=1:1の条件では全て錯化種が観測されているので、VII-1:Ag<sup>+</sup>=1:1で錯化していることは明らかである。

以上の測定によりVII-1と銀イオンの間には極めて強い相互作用が存在していることが明らかとなった。また、錯化種-非錯化種間の交換速度に関しても非常に遅く、溶液中で安定な錯体を形成していることが示された。実際に銀イオンが空孔の中に取り込まれていることは、ピクリン酸アニオンの吸収スペクトルから確認した。銀のピクレート塩を用いた二相系の抽出実験を行い、平衡に達した有機相（有機相には抽出種のみが存在する）の吸収スペクトルを測定した。銀イオンが実際に空孔の中に存在し、ピクリン酸アニオンとの電荷分離が起きれば、その吸収極大はかなりの長波長側に観測される<sup>19)</sup>。

測定結果は、予想通り吸収極大波長358nmという値が得られた。これは[2,2,2]-クリプタンドを用いた場合<sup>19)</sup>よりも長波長側に観測され、この現象に関しては後ほど詳しく考察するが、極めて大きく電荷分離した状態をとっていることが示唆される。すなわち剛直な $\pi$ 系による銀イオンの"encapsulation"現象が明確に示されたものと考えられる。今回の化合物VII-1では酸素原子による寄与が否定できないため他の純粋な炭化水素系のシクロファンと単純に比較することはできないが、錯体の安定性（錯体の単離にも成功）、極めて遅い交換速度、三次元的な $\pi$ 系による"encapsulation"現象など、これまでの $\pi$ -スフェランドを遥かに越えるような興味ある特性を有していることが明らかとなった。

### 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

アルカリ金属イオンはクラウンエーテルに代表されるホスト・ゲスト化学において主要なターゲットとされてきた<sup>20)</sup>。カリックスアレーン類とアルカリ金属との親和性については、カリックス[4]アレーンエステル誘導体<sup>21)</sup>、世界一の選択性を示したクラウン化カリックス[4]アレーン<sup>22)</sup>などにより極めて高いナトリウム選択性の発現が達成されている。このような高選択性はクラウンエーテル系と同様に静電的相互作用を介した、しかもコンホメーションが固定されたカリックス[4]アレーン系においてのみ達成されていた。換言すれば、カリックス[6]アレーン及びカリックス[8]アレーン系ではカリウム、ルビジウム、セシウムに対して親和性こそ示すが顕著な選択性の発現には到っていない。このことは、カリックス[4]アレーンのコンホメーションに関しては固定化することが可能であるが、カリックス[6]アレーンの場合は環員数の増加による自由度の増大によりその制御が極めて困難であったことに起因している。

ところで最近Harrowfieldらは、*p*-tertブチルカリックス[4]アレーンが結晶中において"cone"異性体の"upper rim"側にセシウムイオンを取り込むことを、X線結晶構造解析から明らかにした<sup>23)</sup>。この錯体ではセシウムイオンが四つのベンゼン環からほぼ等しい距離にあり、 $\pi$ 塩基性の空孔内に入り込んだ形をとっている。残念ながら彼らの錯体ではカリックスアレーンがアニオンの状態にあり、セシウムイオンは対カチオンとして存在しているため、 $\pi$ 錯体と断言することはできないが、セシウムイオンの $\pi$ 配位性を示唆するものであることは否定できない。一方で、井口らは質量分析法を利用して、完全な $\pi$ 系(パラシクロファン)がアルカリ金属イオンを認識し得ることを報告した<sup>24)</sup>。金属配位性のヘテロ原子を全く持たない化合物を用いることで、『カチオン- $\pi$ 相互作用』の存在が証明されつつある。また、Reinhoudtらは"1,3-alternate"骨格にクラウン架橋したカリックス[4]アレーンが高いセシウム/ナトリウム選択性を示し、セシウム錯体の安定化には芳香環との"カチオン- $\pi$ "相互作用が重要な役割を果たしていることをX線結晶構造解析により明らかにしている<sup>25)</sup>。このような観点において、キャップ

化合物(VII-1)はセシウムイオンに対して、芳香環の $\pi$ 電子や架橋部位の酸素原子のローンペアが協同的に相互作用することが可能な最適な分子構造を有していることに気が付く。そこで、化合物VII-1とセシウムイオンとの相互作用に関して他のアルカリ金属と比較しながら、 $^1\text{H}$ -NMR測定・吸収スペクトル測定・抽出実験等を用いて検討を行なった。

[VII-1]=5mM, [CsPic]=5mM,  $\text{CDCl}_3$ , 250MHz,  $24^\circ\text{C}$ の条件下 $^1\text{H}$ -NMR測定を行なうと、得られたスペクトルはセシウムイオン非存在下、同条件のスペクトルと比較して大きく変化した。そこで、[VII-1]=2mM, [CsPic]=1mM,  $(\text{CDCl}_3)_2$ , 400MHz,  $30^\circ\text{C}$ の条件で同様の測定を行なったところ錯化種-非錯化種間でのシグナルの分裂が観測された。銀イオンの場合と同様に、全般的に錯化種のシグナルは非錯化種のシグナルと比較して低磁場側に現れる傾向を示した(図7-11)。

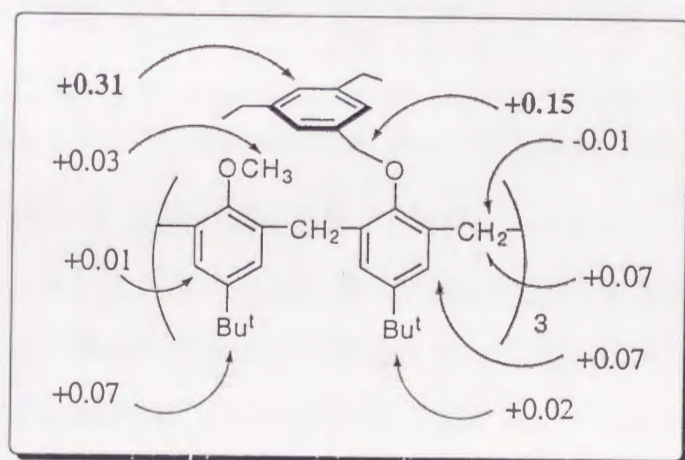


図7-11 セシウムイオン添加によるVII-1の $^1\text{H}$ -NMR化学シフト変化

また、錯化種と非錯化種のシグナルの融合温度( $T_c$ )に関して検討したところ(溶媒: 1,1,2,2-テトラクロロエタン- $d_2$ , 400MHz)、 $130^\circ\text{C}$ でも全く広幅化が起きないことが明らかになった。これは、錯化種と非錯化種の交換速度が極めて遅いことを示している。

また、VII-1とセシウムイオンの量論比に関しては[VII-1]:[Cs $^+$ ]=2:1の条件で錯化種:非錯化種の比がほぼ1:1で現れ、[VII-1]:[Cs $^+$ ]=1:1の条件で錯化種のみが観測されており、VII-1:Cs $^+$ =1:1で錯化していることは明確である。

更にVII-1とセシウムイオンとの錯化能を、他のアルカリ金属イオンと比較しながら、アルカリ金属ピクレートを用いた吸収スペクトル測定により評価した。

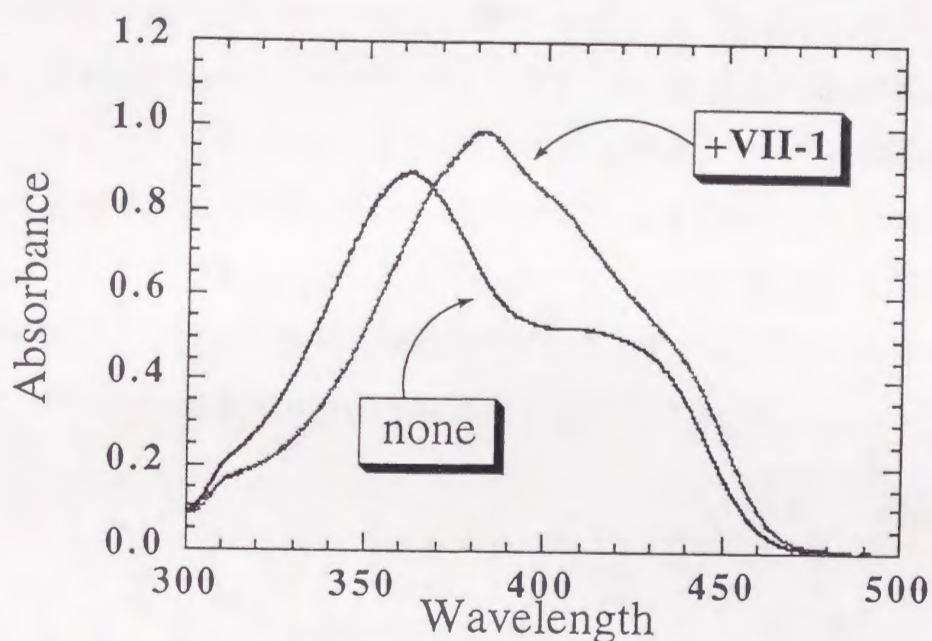


図7-12 ホスト分子非存在下及び存在下におけるセシウムピクレータの吸収スペクトル ( $[MPic] = 1 \times 10^{-5} M$ ,  $[Host] = 0, 2 \times 10^{-4} M$ , THF,  $25^{\circ}C$ )

図7-12に示したように今回の測定条件下、セシウムピクレートの場合に大きな波形変化が観測され、吸収極大波長に関しては約20nmにも及ぶ長波長シフトが見られた。これは、明らかにホスト化合物とセシウムイオンとの錯形成によるものである。非常に興味深いことに同条件下、ナトリウム、カリウム、及びルビジウムに関して波形変化はほとんど観測されず、ホスト化合物VII-1が顕著な『セシウムイオン選択性』を示すことが明らかとなった。これは極めて特異な現象であり、これまで金属認識系では目的とする金属を選択的に認識する試みが数多く行われてきたが、ホスト化合物が誘導適合(induced-fit)的に小さい金属を認識したり、クラウンエーテルのサンドイッチ錯体等に代表されるように<sup>20)</sup>、化学量論比の異なる錯体の生成により大きな金属を認識したりと困難をきわめていた。今回のような、顕著な『セシウムイオン選択性』は、エーテル酸素及び芳香環の $\pi$ 電子等の協同的な寄与により発現されたものと考えられる。

ところで、前項で少しふれたように対アニオンとしてのピクレートアニオンに関してはこれまでしばしば議論が繰り返されてきたが、ナトリウムピクレートはTHF中では極大吸収波長を350nmに持つのに対し、DMSO、DMF中ではその極大吸収波長は377nmにシフトする<sup>19)</sup>。つまり、これは極性の高い溶媒中ではナトリウムイオンとピクリン酸イオンがそれぞれ溶媒和され、その結果電荷分離が生じるためである。この時ピクリン酸アニオンの負電荷は図7-13の様にNa<sup>+</sup>の対アニオンとして酸素上にあったもの(A)がベンゼン環上あるいはニトロ基上(B)に非局在化し、そのため極大吸収波長がシフトする。このBの状態は溶媒介入イオン対("solvent-separated ion pair")と呼ばれている。

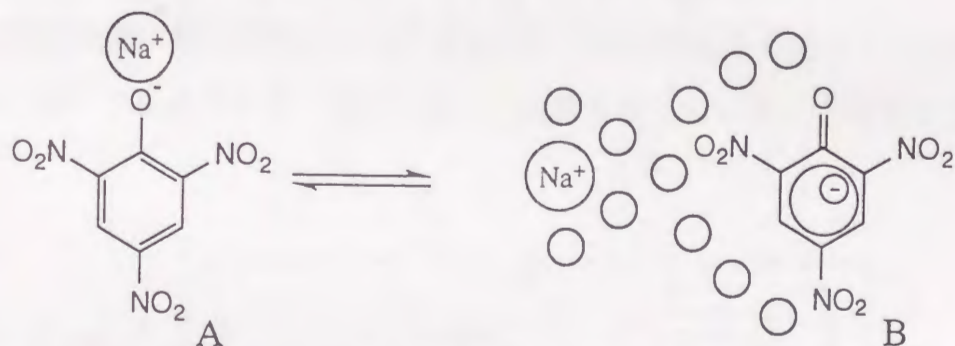


図7-13 ナトリウムピクレートの溶媒介入イオン対("solvent-separated ion pair")

このような電荷分離の状態は非極性溶媒中でも観測されている。例えば2次元的な構造を有するクラウンエーテルではこの効果は小さいが、3次元的な構造を有するクリプタンドではこの効果が顕著に見られる<sup>19)</sup>。これはクラウンエーテル中に金属イオンが取り込まれてもピクリン酸アニオンが金属イオンの近くに存在できるのに対し、クリプタンドではその空孔内に金属イオンが取り込まれるために"encapsulation"効果が働き電荷分離が見られる。この"encapsulation"効果はカリックスアレーン類においても報告されている<sup>26),27)</sup>。

そこで、ピクリン酸アニオンの吸収に着目して、アルカリ金属ピクレートを用いた二相系の抽出実験を行ない、平衡に達した有機相(有機相には抽出種のみが存在する)の吸収スペクトルを測定しピクリン酸アニオンの吸収極大波長を観測した(表7-1)。

表7-1 種々のホスト化合物により塩化メチレン相に抽出されたアルカリ金属ピクリン酸塩の極大吸収波長

| ホスト化合物 <sup>a)</sup>        | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | Rb <sup>+</sup> | Cs <sup>+</sup> |
|-----------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 15-クラウン-5 <sup>a)</sup>     | 358             | 367            | 364             | 362             |
| 16-クラウン-5 <sup>a)</sup>     | 362             | 363            | 365             | 362             |
| 18-クラウン-6 <sup>a)</sup>     | 367             | 369            | 368             | 369             |
| [2.2.1]クリプタンド <sup>a)</sup> | 375             | 375            | 375             | 375             |
| [2.2.2]クリプタンド <sup>a)</sup> | 375             | 375            | 375             | 376             |
| VII-1                       | 377             | 378            | 378             | 378             |

a) 参考文献19)より引用

その結果、今回のホスト化合物における吸収極大波長は[2,2,2]-クリプタンドよりも長波長側に観測され、会合定数は大きく異なるものの全てのアルカリ金属錯体に関して極めて大きく電荷分離した状態をとっていることが示された。

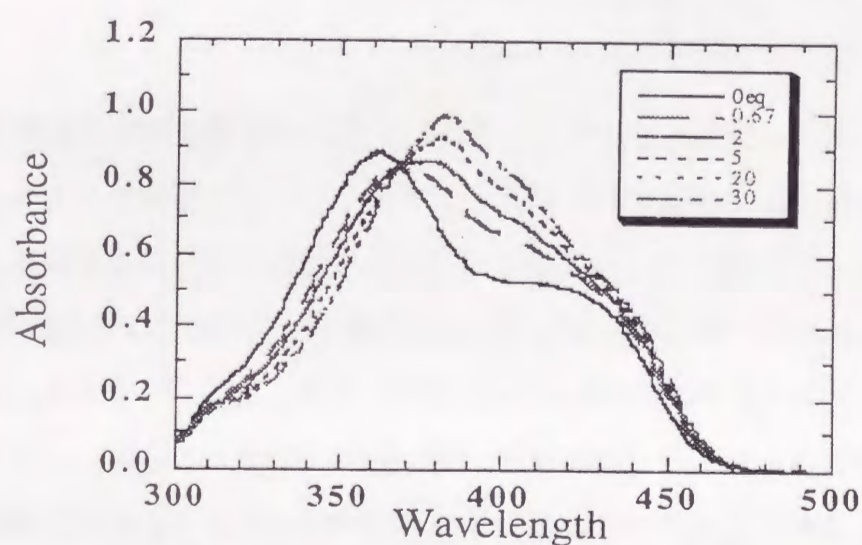


図7-14 ホスト分子（濃度変化）存在下のセシウムピクレーートの吸収スペクトル ( $[CsPic] = 1 \times 10^{-5} M$ ,  $[Host] = 0 - 3 \times 10^{-4} M$ , THF, 25°C)

また、Bensi-Hildebrand<sup>28)</sup>法により会合定数を算出したところ  $K = 21000 M^{-1}$  (THF, 25°C) という値が得られた。同条件下ルビジウム、カリウム、ナトリウムとの会合定数は  $K = 50 M^{-1}$  以下であり、顕著なセシウム選択性を示すものである。今回

測定に用いたテトラヒドロフランのような溶媒和能が比較的強い溶媒中において、カルボニル酸素等の極めて強い金属配位性の置換基も持たないホスト化合物が、このように高い会合定数と選択性を示すことは極めて興味深い。

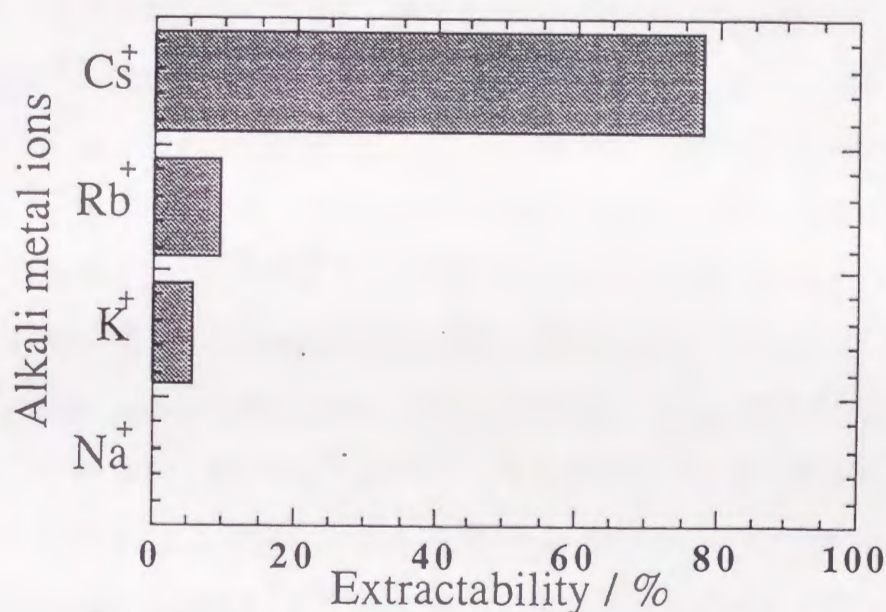


図7-15 VII-1を用いたアルカリ金属ピクリン酸塩の液液抽出

また液液抽出実験を行ったところ、ここでもセシウムに対して高い選択性が観測された。液液抽出ではホストとゲストとの親和性以外にも、様々な因子が考えられるが基本的に会合定数を反映したものとなった（図7-15）。抽出系での選択性が、THF中での会合定数程の顕著な差異が観測されていないのは以下のような要因によるものと考えられる。静電的相互作用が比較的効きにくいTHF中では、カチオン- $\pi$ 相互作用の寄与の違いがより効果的に浮上するのに対して、抽出系では静電的相互作用が比較的効きやすい塩化メチレンを溶媒としているので、より弱いカチオン- $\pi$ 相互作用の寄与が反映されにくいためと思われる。以上総括すると、これらの現象はまさしくエーテル酸素のみならず、芳香環の $\pi$ 電子が協同的に寄与していることを示唆するものである。 $\pi$ 電子との強い親和性を持つ銀イオンに関して、セシウムイオンよりもかなり小さなイオン半径であるにもかかわらず、大きな親和性が見られることからかなり妥当性は高い。

## 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

ここまで、銀イオン、セシウムイオンのような $\pi$ 配位性を期待した相互作用に関して、検討を行なってきた。しかしながら、キャップ化合物VII-1は架橋部位の酸素原子の内側を向いたローンペアにより水素結合を介してゲスト分子の取り込みが可能である。化合物VII-1のローンペアは、CPK分子モデルによる検討の結果、一級のアシルアンモニウムイオンとの相互作用に対して極めて都合の良い相補性を示した。そこで、化合物VII-1とアルキルアンモニウムイオンとの相互作用に関して $^1\text{H}$ -NMR測定等を用いて検討を行なった。

[VII-1]=5mM, [MeNH<sub>3</sub>Pic]=5mM, CDCl<sub>3</sub>, 250MHz, 24℃の条件下 $^1\text{H}$ -NMR測定を行なうと、得られたスペクトルはメチルアンモニウムイオン非存在下、同条件のスペクトルと比較して大きく変化した。そこで、[VII-1]=2mM, [MeNH<sub>3</sub>Pic]=1mM, (CDCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 400MHz, 30℃の条件で同様の測定を行なったところ錯化種-非錯化種間でのシグナルの分裂が観測された。銀イオン、及びセシウムイオンの場合と同様全般的に錯化種のシグナルは非錯化種のシグナルと比較して低磁場側に現れる傾向を示した。ゲスト分子のアシル基が、メチル基以外の場合 (*n*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等) についても同様に錯化種-非錯化種間でのシグナルの分裂が観測された。その際のホスト分子の化学シフト値の変化を図7-16にまとめた。

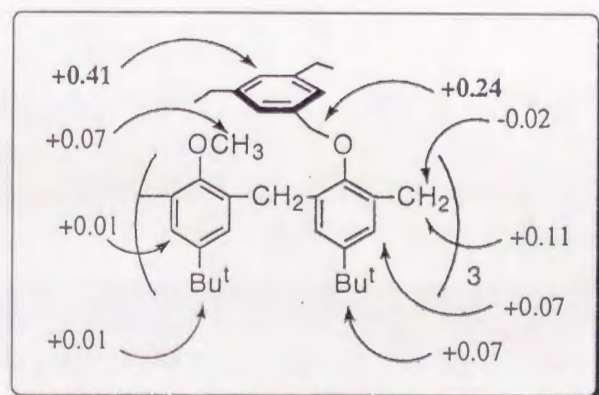


図7-16 メチルアンモニウムイオン添加によるVII-1の $^1\text{H}$ -NMR化学シフト変化

表7-2 VII-1のRNH<sub>3</sub>イオンとの錯化における化学シフト値 (アルキル基の効果)

|                            | R = Me | Et   | Pr   | n-Bu | tert-Bu |
|----------------------------|--------|------|------|------|---------|
| tert-Bu(M <sup>a</sup> )   | 0.77   | 0.79 | 0.84 | 0.89 | 0.90    |
| tert-Bu(C <sup>b</sup> )   | 1.42   | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.41    |
| OMe                        | 3.92   | 3.92 | 3.91 | 3.91 | 3.91    |
| ArCH <sub>2</sub> Ar(exo)  | 3.68   | 3.67 | 3.69 | 3.69 | 3.69    |
| ArCH <sub>2</sub> Ar(endo) | 4.79   | 4.80 | 4.81 | 4.81 | 4.79    |
| ArOCH <sub>2</sub>         | 5.11   | 5.18 | 5.25 | 5.29 | 5.29    |
| ArH(M)                     | 6.41   | 6.51 | 6.62 | 6.70 | 6.71    |
| ArH(C)                     | 7.33   | 7.34 | 7.35 | 7.36 | 7.35    |
| ArH(cap)                   | 8.05   | 8.22 | 8.41 | 8.51 | 8.48    |

a) OMeに連結した芳香環、 b) capに連結した芳香環

ゲスト分子 (アルキルアンモニウムピクレート) のアルキル部位の違いにより、tert-Bu(M)、ArOCH<sub>2</sub>、ArH(M)、ArH(cap)の四種類のプロトンに関して化学シフト値に有意義な差が観測された (表7-2)。この四種に関しては、0.13-0.43ppmにも及ぶ化学シフト値の差が見られるのに対し、他のプロトンは0.03ppm以内の範囲で僅かに差が生じたのみである。ゲスト分子のアルキル部位の違いによる効果は主に、誘起効果と立体的効果が考えられるが、この場合、後者が主要であることは言うまでもない。エチル基とn-プロピル基の間あたりで最も大きな変化が見られるが、これはゲストのアルキル部位が嵩高くなると、“upper rim”側の内側に位置するtert-ブチル基が外側に広がったためと考えられ、その境界がエチル基とn-プロピル基の間あたりにあるものと思われる。

また、メチルアンモニウムイオンの場合の錯化種と非錯化種のシグナルの融合温度(Tc)に関して検討したところ (溶媒: 1,1,2,2-テトラクロロエタン-d<sub>2</sub>, 400MHz)、セシウムイオンの場合と同様、130℃でも全く広幅化が起きないことが明らかになった。

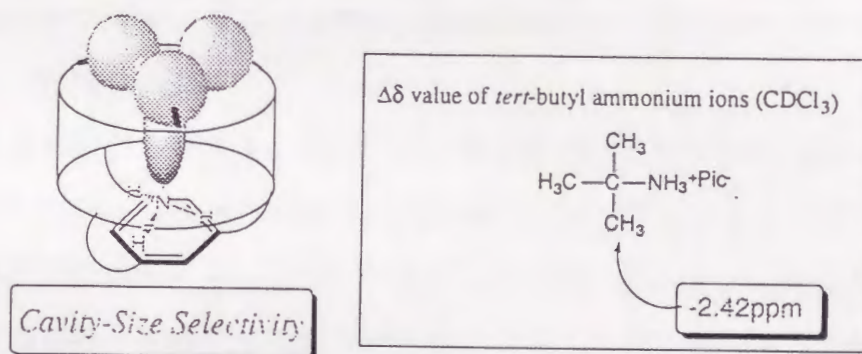
また、VII-1とメチルアンモニウムイオンの量論比に関しては[VII-1]:[MeNH<sub>3</sub>Pic]=2:1の条件で錯化種:非錯化種の比がほぼ1:1で現れ、他のゲストの場合と同様、(VII-1):MeNH<sub>3</sub>Pic=1:1で錯化していることがわかった。

更に、この系における会合定数は種々のアルキルアンモニウムピクレートを

用いた吸収スペクトル測定を用いて算出を試みた。 $[\text{VII-1}] = 1 \times 10^{-3} \text{M}$ , 溶媒  $\text{CHCl}_3:\text{THF} = 99:1 \text{ v/v}$  の条件におけるホスト濃度変化に対する吸光度変化より、様々なアルキル鎖のゲストに対する会合定数を Benesi-Hildebrand 法<sup>28)</sup>により算出した (表7-3)。プロットは全て良好な直線関係を示し、ホスト:ゲスト=1:1であることを更に支持する結果となった。

表7-3  $\text{RNH}_3\text{Pic}$  に対する VII-1 の会合定数  $\text{CHCl}_3:\text{THF}=99:1(\text{v/v})$

| ゲスト                | R=Me  | Et    | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | <i>iso</i> -Bu | <i>sec</i> -Bu | <i>tert</i> -Bu |
|--------------------|-------|-------|--------------|--------------|----------------|----------------|-----------------|
| K/ $\text{M}^{-1}$ | 14400 | 11400 | 8000         | 1500         | 3300           | 500            | 500             |

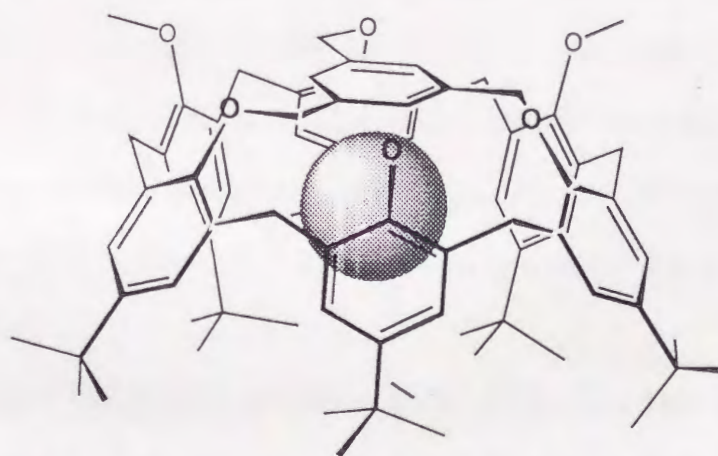


今回の測定により VII-1 とアルキルアンモニウムイオンの間には極めて強い相互作用が存在していることが明らかとなった。包接現象の駆動力は水素結合が主要であると考えられる。アルキルアンモニウムイオンのアルキル鎖の特徴により会合定数が大きく変化し、顕著な "cavity-size selectivity" が観測されている。 $^1\text{H}$ -NMR 測定によるアルキル基の効果に関しても、立体障害の大きいアルキル基ではホスト分子に大きな化学シフト変化が観測されており、安定構造からのより大きな構造変化が必要であることを示唆している。また、 $^1\text{H}$ -NMR 測定によりゲスト分子 (*tert*-ブチルアンモニウムイオン) のシフトに注目して測定を行ったところ、2.42ppm にも及ぶ高磁場シフトが観測されホスト分子の芳香族空孔による顕著な遮蔽効果が認められた。

## 7-7 総括

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かった。しかしながら、前章で示したように、メチル誘導体を出発原料として用い、キシレニル基・メシチレニル基等により二点もしくは三点を架橋することでカリックス[6]アレーンのコンホメーションを制御することが可能となった。中でも、三点架橋型のカリックス[6]アレーン誘導体(VII-1)では、 $^1\text{H-NMR}$ 測定・NOESY測定・分子力学計算(MM3)等により、そのコンホメーションが固定されており、更にその特徴的な構造のため『閉じた空孔』を形成していることが示唆された。

この三点架橋型のカリックス[6]アレーン誘導体(VI-I)の包接挙動に関しては、i)芳香環の $\pi$ 電子、ii)架橋部位の酸素原子のローンペア、という2つの特徴的な電子源を巧みに利用することで、静電的相互作用・カチオン- $\pi$ 相互作用といった全く異なるモードの相互作用を協同的に利用してセシウムイオンの高選択的な取り込みに成功した。



しかもセシウムイオンとの錯体は極めて高い安定性を示し、錯化種-非錯化種間の交換も極めて遅い。更にこの化合物はピクリン酸アニオンの吸収を利用した評価において、全てのアルカリ金属錯体に関して極めて大きく電荷分離した

状態をとっている。また、銀イオン・アルキルアンモニウムイオンに関しても極めて安定な包接錯体の形成が確認され、芳香環により形成された空孔(cavity)に由来する巧妙な選択性の発現が観測された。この外にも、水酸基側で形成される錯化部位を巧妙に利用すれば、アミノ酸分子などの有機分子を標的とした分子認識にも適用できる。

また、これまで極めて困難であった脱ブチル系カリックス[6]アレーンでの選択的アルキル誘導体に関しても、アルキル化後の脱ブチル化が可能であることが明らかとなり、一つの合成戦略を示すことができた筈である。脱ブチル系キヤップカリックス[6]アレーンが高収率で得られたことで、『架橋法』がカリックス[6]アレーン類のコンホメーション制御法として容易かつ有効な手段であることが証明された。

#### 参考文献

- 1) (a) T. Arimura, S. Matsumoto, O. Teshima, T. Nagasaki, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5111 (1991). (b) P. Lhotak, S. Shinkai, *J. Synth. Org. Chem.*, **53**, 963 (1995). (c) K. Araki, K. Hisaichi, T. Kanai, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1995**, 569. (d) K. Fujimoto, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2915 (1994). (e) K. Araki, K. Sisido, K. Hisaichi, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8297 (1993). (f) K. Koh, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8255 (1994).
- 2) C. N. Eid, C. B. Knobler, D. A. Gronbeck, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8506 (1994).
- 3) (a) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collett, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6993 (1985). (b) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collett, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4320 (1986).
- 4) (a) P. Timmerman, K. G. A. Nierop, E. A. Brinks, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, W. P. van Hoorn, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.*, **1**, 132 (1995). (b) P. Timmerman, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, J. P. M. van Duynhoven,

- D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 2345 (1994).
- 5) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 1699 (1993).
  - 6) (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).
  - 7) (a) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991). (b) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4955 (1991).
  - 8) P. Neri, E. Battoccolo, F. Cunsolo, C. Geraci, M. Piatteli, *J. Org. Chem.*, **59**, 3880 (1994).
  - 9) W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, Z. Asfari, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **57**, 1313 (1992).
  - 10) S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2409 (1986).
  - 11) 梶岐 英 未発表データ(1993).
  - 12) この化合物に関しては合成の試みが多々なされているようだが、1,2,3-メチル誘導体のみ報告しか単離されていない。R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, N. Freriks, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. de Mendoza, *Synthesis*, **1993**, 380
  - 13) F. W. McLafferty, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 97 (1992).
  - 14) F. Vögtle, J. Gross, C. Seel, M. Nieger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **31**, 1069 (1992).
  - 15) (a) T. Probst, O. Steigelmann, J. Riede, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.*, **124**, 1089 (1991). (b) C. Elschenbroich, J. Schneider, M. Wunsch, J.-L. Pierre, P. Baret,

- P. Chautemps, *Chem. Ber.*, **121**, 177 (1988). (c) H. Schmidbaur, R. Hager, G. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 338 (1987). (d) T. Probst, O. Steigelmann, J. Riede, H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 1397 (1990).
- 16) H. Wadepohl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **31**, 247 (1992).
- 17) (a) J. E. Gono, G. Subramaniam, R. Birnbaum, *J. Org. Chem.*, **55**, 4760 (1990). (b) M. Iyoda, Y. Kuwatani, T. Yamauchi, M. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 65. (c) J.-L. Pierre, P. Baret, P. Chautemps, M. Armand, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2986 (1981). (d) H. C. Kang, A. W. Hanson, B. Eaton, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1979 (1985). (e) F. R. Heitzler, H. Hopf, P. G. Jones, P. Bubenitschek, V. Lehen, *J. Org. Chem.*, **58**, 2781 (1993). (f) J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 515 (1986). (g) R. Leppkes, F. Vögtle, *Chem. Ber.*, **116**, 215 (1983). (h) J. D. Ferrara, A. Djebli, C. Tessier-Yongs, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 647 (1988).
- 18) A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3102 (1994).
- 19) Y. Inoue, C. Fujiwara, K. Wada, A. Tai, T. Hakushi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 393.
- 20) C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **100**, 1053 (1988).
- 21) (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).
- 22) H. Yamamoto, K. Ueda, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Chem. Lett.*,

- 1995, 497.
- 23) J. M. Harrowfield, M. I. Ogden, W. R. Richmond, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1159.
- 24) F. Inokuchi, Y. Miyahara, T. Inazu, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1364 (1995).
- 25) A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, F. Ugozzoli, F. Arnaud, S. Fanni, M.-J. Schwing, R. J. M. Egberink, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2767(1995).
- 26) T. Arimura, M. Kubota, T. Matsuda, O. Manabe, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1674 (1989).
- 27) 藤本 潔 九州大学大学院工学研究科合成化学専攻博士論文(1994).
- 28) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2073 (1949).

## 第八章 結言

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、

- 1) コンホメーション特性の検討
- 2) 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てきた。

第二章では、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検討を行ったところ、安定なコンホメーションが<sup>1</sup>"1,2,3-alternate"構造であること、金属添加により錯化し<sup>2</sup>"cone"構造へと変化することが明らかとなった。このような、動的な変化は、金属添加をトリガーとするアロステリックなスイッチングシステム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。

第三章では、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。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。

第四章では、置換基の位置選択的導入法の確立について検討を行った。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 $\alpha$ -メチル化における全低置換誘導体の合成に成功した。更に、残存する水酸基の特性について比較検討を行った。全メチル誘導体において、ベンゼン単位の非常に速い反転のため、化合物の対称性が<sup>1</sup>H-NMRスペクトルの分裂パターンに反映された。メチル誘導体に対しては、残存するヒドロキシル基へ機能性の置換基を容易に導入することが可能である。つまり、メチル基で水酸基を保護していると考ええると、カリックス[6]アレーンに

対しては「導入したい位置に導入したい数だけ」機能性の官能基を配置すること可能となった。

第五章では、実際にカリックス[6]アレーン位置異性体（メチル誘導体）の残存する水酸基に機能性官能基の導入を行った。全ての化合物の合成は、他の異性体との混合物になることなく進行し、高収率で得られた。更に得られた誘導体を用いて機能性分子における、位置異性と機能発現の相関関係を検討した。具体的には、金属配位性を有する酢酸エステル基の導入を行い、その位置異性と親和性を評価した。位置異性体間で、期待したような顕著な違いは観測されなかったが、今回の合成法が実際に応用できる極めて実用的な置換基導入法であることは示された筈である。

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かった。しかしながら、第六章で示したようにメチル誘導体を出発原料として用い、キシレニル基・メシチレニル基等により二点もしくは三点を架橋することでカリックス[6]アレーンのコンホメーションを制御することが可能となった。いくつかの化合物については  $^1\text{H-NMR}$  のタイムスケールでは反転が確認されず、極めて剛直な分子骨格の形成が実現された。

また非対称な架橋子を用いることで分子不斉カリックス[6]アレーンを高収率で合成することに成功した。更にカリックス[6]アレーン誘導体において初めて光学分割に成功し、カリックス[6]アレーンにおいて分子不斉をもつ化合物を合成単離できることを明らかにした。光学分割されたそれぞれの鏡像体は熱異性化実験においてもラセミ化が観測されなかった。これらの実験結果は極めて重要な知見を与えてくれる、すなわちこれまでカリックス[6]アレーンの立体化学において議論の最大標的とされていたコンホメーションの固定の概念に関して、"NMR time-scale"における固定から"temporal time-scale"における固定へと明確な実験的証拠を初めて示すことができたことになる。また、この化合物自身の存

在が、カリックス[6]アレーンに分子不斉を導入可能であることを明確に証明したことになる。今回の実験結果はカリックス[6]アレーンの立体化学的議論に一つの終止符を打つものである。今後、カリックス[6]アレーンを基体とした機能性化合物を分子設計する際に、このような立体化学的知見は、極めて大きく貢献することであろう。

三点架橋型のカリックス[6]アレーン誘導体では、 $^1\text{H-NMR}$  測定、NOESY 測定、分子力学計算(MM3)等により、そのコンホメーションが固定されており、更にその特徴的な構造のため『閉じた空孔』を形成していることが明らかとなった。第七章では、この三点架橋型のカリックス[6]アレーン誘導体の包接挙動に関して、i)芳香環の $\pi$ 電子、ii)架橋部位の酸素原子のローンペア、という2つの特徴的な電子源を巧みに利用することで、静電的相互作用・カチオン- $\pi$ 相互作用といった全く異なるモードの相互作用を協同的に利用してセシウムイオンの高選択的な取り込みに成功した。しかもセシウムイオンとの錯体は極めて高い安定性を示し、錯化種-非錯化種間の交換も極めて遅い。更にこの化合物はピクリン酸アニオンの吸収を利用した評価において、全てのアルカリ金属錯体に関して極めて大きく電荷分離した状態をとっている。また、銀イオン・アルキルアンモニウムイオンに関しても極めて安定な包接錯体の形成が確認され、芳香環により形成された空孔(cavity)に由来する巧妙な選択性の発現が観測された。

本研究で得られたの実験結果によりカリックス[6]アレーンの潜在能力の一部を垣間見ることが出来たように思われる。しかもそれを引き出すための鍵は、まさに筆者の研究題目である『立体化学』であると思われる。これまでコンホメーションを制御することが困難であったカリックス[6]アレーンであるが、その立体的な特性が少しずつ紐解かれるに連れて、異性体変換を利用したスイッチング機能や今回のような固定により創成される特徴的な空孔を利用した認識など、機能性化合物としての潜在的能力を利用することができるようになってきた。今後、これまでに得られた知見を基に更に高度かつ精密な機能性化合物を、カリックス[6]アレーンを基体として分子設計・合成していくことが可

能である。

最後に、本研究を始めた当初、カリックス[4]アレーンに関しては非常に多くの知見（コンホメーション異性・位置選択的置換基の導入）が得られていたのに対し、カリックス[6]アレーンに関しては極めて僅かな情報しか得られていない状況であった。それを考慮すると、四年間という短い期間に、カリックス[6]アレーンに関する『情報』は他の研究グループの貢献も含め、爆発的に増加したと言っても過言ではない。カリックスアレーンに関する分野は他の有機化学の分野と同様に日進月歩、急速に発展してきている。現在、カリックス[6]アレーンは、以前のカリックス[4]アレーンを扱うような感覚で感じられるようになってきている。しかしながら、いまだ機能性分子へのスタートラインに立ったのみある。本研究によりカリックス[6]アレーンの機能化に関して、その立体化学及び位置選択的置換基の導入法において、極めて有用な戦略も示された。今後、カリックス[6]アレーン自身の膨大な潜在能力を最大限に引き出すような研究が、本研究で得られた基礎的知見を礎として大きく開花することを期待したい。

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始懇切なるご指導を賜りました九州大学工学部 新海征治教授に心より感謝の意を表します。

本論文を執筆するにあたり、有益なご教示、ご助言を頂きました九州大学工学部 青山安宏教授、藤原祐三教授に深く感謝します。

また、本研究の大部分において直接ご指導頂いた、荒木孝司助手（現九州工業大学助教授）に深く感謝の意を表します。

九州大学工学部研究員パベル・ロータク氏（現チェコ、プラハ大学助教授）とのディスカッションが本研究の遂行に役だったことを感謝いたします。

本研究において、特殊ガラス器具を製作して頂いた九州大学工学部 堀内秀毅技官に厚く感謝致します。また、種々の測定に関して研究に励んで頂いた新技術事業団新海包接認識プロジェクトの研究員、井口文明氏（現荒川化学）、中嶋和昭氏（現福岡県工業技術センター）、原田孝明氏（現大日本インキ）に謝意を表します。

さらに新海研究室においてご指導下さいました九州大学工学部 浜地 格助教授、長崎 健助手（現大阪市立大学助教授）、池田篤志助手、竹内正之助手に感謝致します。また、研究遂行にあたりご協力下さいました森山美知子補佐員、後藤利香補佐員、安武孝子補佐員ならびに新海研究室学生諸君一同に感謝いたします。また、研究に際し便宜を図って頂いた九州大学工学部応用物質化学科分子システム工学コース（旧合成化学科）の職員の皆様に感謝いたします。

最後に、筆者は新海研究室の誕生と同時に四年生として配属され、以来新海研究室の発展とともに、研究できたことを幸せに感じています。

平成八年六月

筆者

大塚 英章

