

構造のデザイン：三環系及び四環系メタシクロファン類の合成と構造

又賀, 駿太郎
九州大学機能物質科学研究所

柘植, 顕彦
九州大学機能物質科学研究所

田代, 昌士
九州大学機能物質科学研究所

<https://doi.org/10.15017/6569>

出版情報：九州大学機能物質科学研究所報告. 3 (2), pp.181-191, 1990-12-10. 九州大学機能物質科学研究所
バージョン：
権利関係：

構造のデザイン

— 三環系及び四環系メタシクロファン類の合成と構造 —

又 賀 駿太郎・柘 植 顕彦・田 代 昌 士

Preparation and Conformation of Metacyclophane Having Three and Four Benzene Rings

Shuntaro MATAKA, Akihiko TSUGE, and Masashi TASHIRO

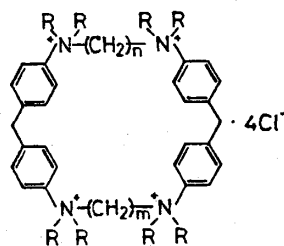
Methyl-, methoxy-, and hydroxy-substituted meta-cyclophanes which have three and four benzene rings were prepared and their conformations were studied by means of $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and X-ray analysis.

1. 序 論

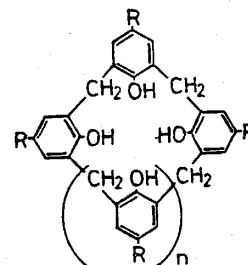
近年、生体系の機能発現のメカニズムを明らかにし、人工系で模倣・改良して、より高度な機能物質を創製する試み（生体機能関連化学）が盛んである。例えば、酵素の特異的な触媒作用は、酵素分子が特定の基質分子を識別して特異的に相互作用することに基因している。この酵素の識別機能は、酵素の作る分子内空間に、空間の化学的環境と拡がりにフィットする特定の分子が取り込まれるため、「鍵と鍵穴」の関係に譬えられる。

このフィッティングのメカニズムが解明できれば、優れた認識能をもつ分子の構造設計が可能となろう。

さて、シクロデキストリン、クラウン化合物、カリックスアレーン、シクロファンなどの大環状分子（ホスト）は、その分子内空間に他の分子（ゲスト）を取り込む能力を持つ。従って、これらの化合物は、酵素の機能をモデル化する恰好の素材である。ホスト分子のゲスト取込み能は、空間の大きさ、分子の柔軟性などの構造要素、空間内部の化学的性質、ホスト分



macrocyclophane

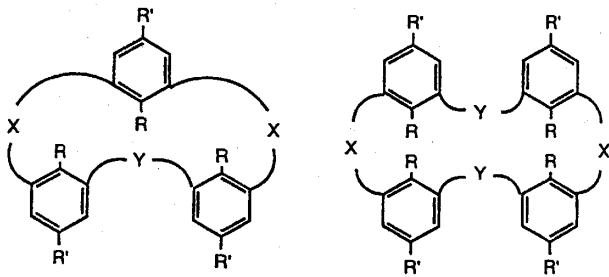


Calixarene

受理日 平成2年7月31日

本論文は、1989年機能物質科学研究所講演会(1989年12月8日)に於ける講演内容をまとめたものである。

子とゲスト分子との相互作用などにより支配される。物質合成部門・構造設計研究分野では、これらの物質認識能を支配する構造因子・化学的要因を明らかにする目的で、大環状分子（ホスト）として複数個のベンゼン環を含む、環径の異なる多環系メタシクロファン類を系統的に合成し、分子の構造と認識機能との相関関係の検討を行っている。



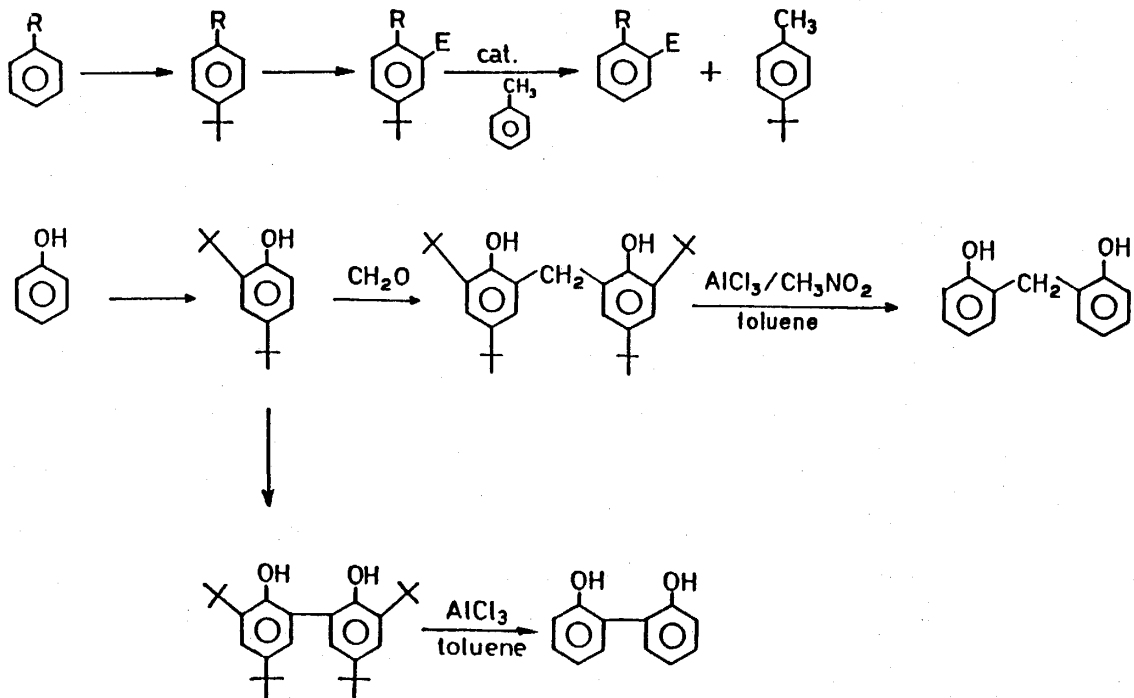
2. 多環系メタシクロファン類の合成

2.1. サルファー法を用いる合成

当部門では、旧生産科学研究所当時から保護基を用いる芳香族化合物の選択的合成法の研究を行ってきた。特に、立体的なかさばりの大きい tert-ブチル基は、

- (1) 芳香環へ容易に導入でき、またベンゼン、トルエンなどの溶液中ルイス酸で処理することにより容易に除去できる
- (2) tert-ブチル基が芳香環へ導入される時、最も立体的に混み合っていない位置に導入される、例えばモノ置換ベンゼンでは、オルト位を避けて、パラ位に選択的に導入される
- (3) tert-ブチル基をもつ芳香環に他の置換基を導入すると、tert-ブチル基の隣接位を避けて導入される

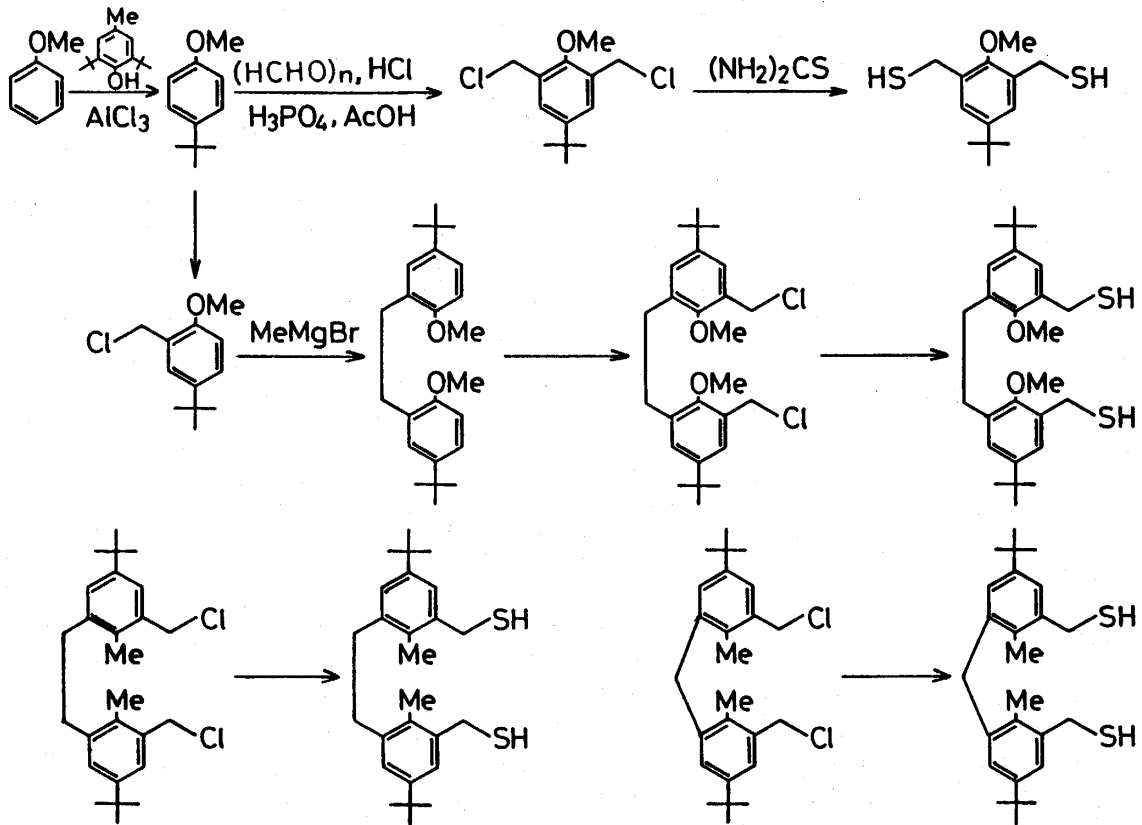
などの芳香環上の位置保護基として非常に優れた性質を持っている。この特徴に着目して、これまでに様々なタイプの芳香族化合物—多置換ベンゼン類、フェノール類、ジフェニール類、ジアリールアルカン類、ヘテロ芳香族化合物など—の簡便・実用的、かつ大量合成も可能な合成ルートを確認してきた。例として、2,2'-ジヒドロキシジフェニールの合成ルートを示す (Scheme 1)。



Scheme 1

この保護基を用いる芳香族化合物の選択的合成法を、これまで合成が困難であったメタジ置換ベンゼン及びその類縁体に適用して、メタシクロファン類の合成中

間体として重要な一連の化合物を合成した(Scheme 2)。次いで、サルファー法により、3ないし4個のベンゼン環を様々な長さの炭素鎖(炭素数 = 1, 2, 3)



Scheme 2

で架橋した大環状メタシクロファンを合成した。即ち、ジチオール体とジハロゲン化物を高度希釈条件下に縮合させてジチアメタシクロファンを合成し、これを酸化・熱分解して、大環状メタシクロファンへ誘導した。これまでに、メチル、メトキシ、及びヒドロキシ基が置換した三環系及び四環系メタシクロファン類を合成した。以下に、テトラヒドロキシンメタシクロファンの合成ルートを例として示す(Scheme 3及び4)。

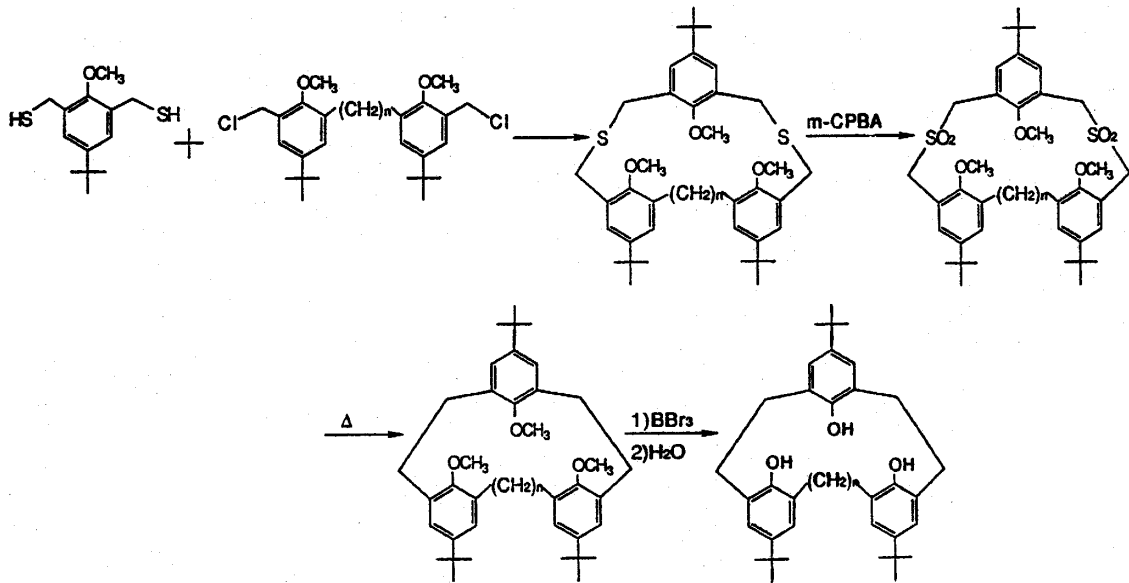
本合成法は汎用性に富みかつ大量合成も可能である。また、この合成法は多段階を要する欠点はあるが、種々の環径や鎖長を有する対称型シクロファンのみならず、同一の分子内に異種の官能基や種々の長さの架橋鎖を有する非対称なシクロファン類の合成にも原理的に適用可能である。

ら、同一の分子内に異種の官能基や種々の長さの架橋鎖を有する非対称なシクロファン類の合成にも原理的に適用可能である。

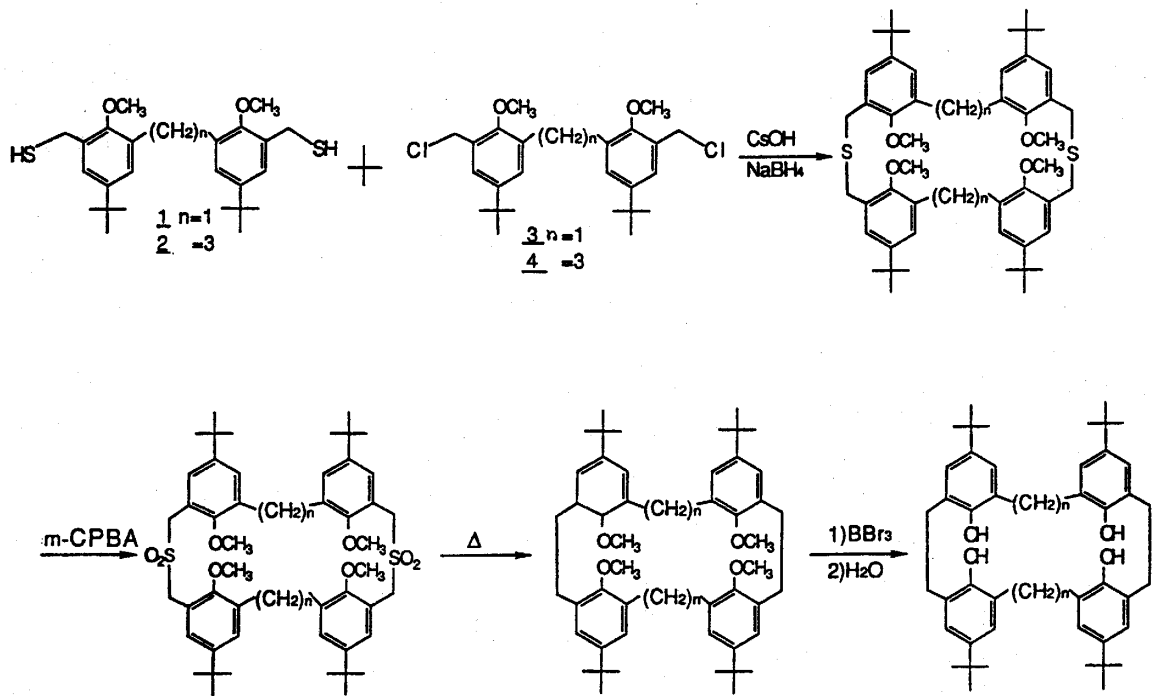
2.2. 大環状メタシクロファン類の反応

芳香族置換反応を利用すれば、大環状メタシクロファン類に組み込まれているベンゼン環に種々の官能基を導入可能であるが、三環系及び四環系メタシクロファンのように3個以上のベンゼン環を持つ場合は、置換基の導入箇所が多いため、複雑な反応混合物が得られ、目的化合物の単離・精製が困難と予想される。

三環系及び四環系メタシクロファン類の合成と構造

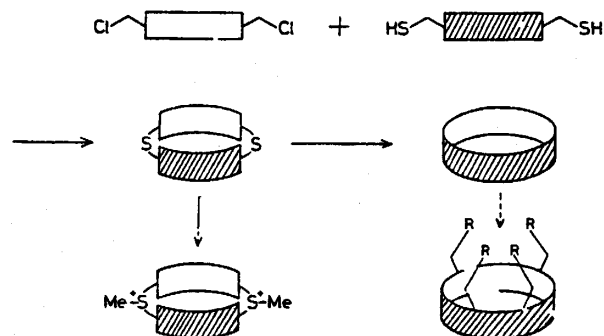


Schemes 3

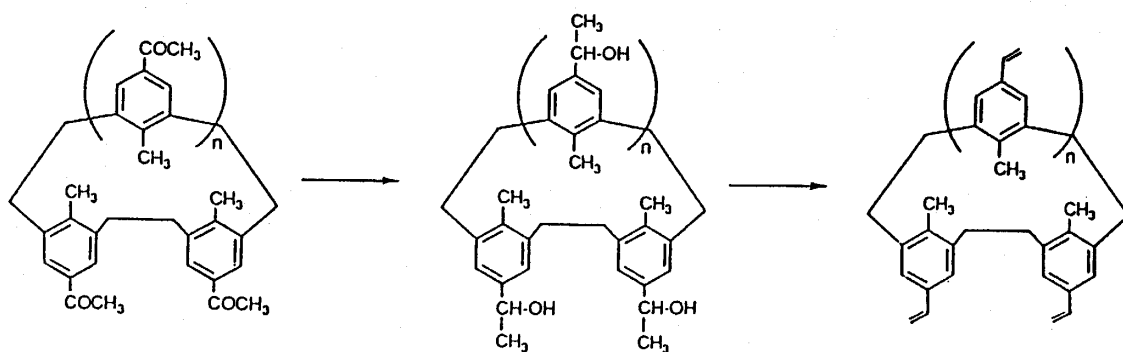


Schemes 4

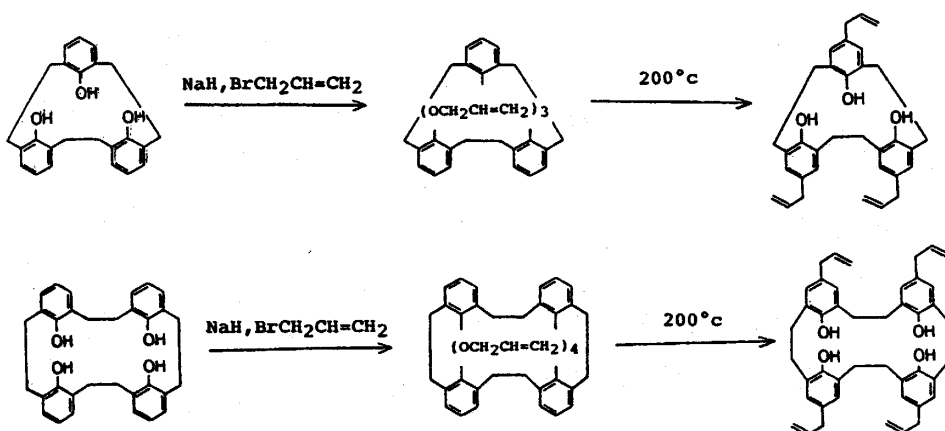
しかしながら、官能基の導入により、分子内空間を持つ大環状多環系メタシクロファン骨格の上に更に置換基で空間を構築でき、分子内空間に深みを持たせ、ゲスト分子をより強固に取込むことが可能となる。更に、ゲスト分子の取り込み部位を環状化合物の分子内空孔のみに限定せず、環状に固定化された複数の官能基を利用してゲスト分子を取込むことも可能となるであろう(Scheme 5)。



Scheme 5



Scheme 6

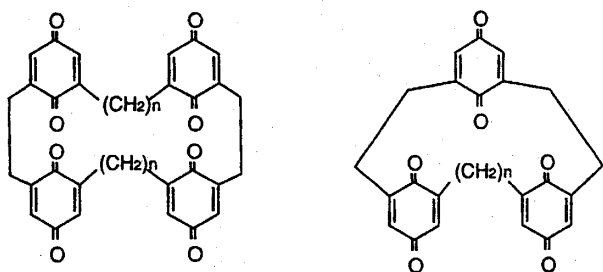


Scheme 7

大環状メタシクロファンのベンゼン環の親電子置換反応、メチル基及びヒドロキシ基の化学修飾など、三環系及び四環系メタシクロファン類の反応性を検討している。例えば、アセチル体を還元してアルコール体を得、その脱水反応によりビニル誘導体を(Scheme 6)

合成し、また、ヒドロキシ体から、Claisen 転位反応を応用して、アリル誘導体を合成した(Scheme 7)。また、包接機能発現に有効なエステル、ポリエーテルなどの官能基をヒドロキシ基上に導入することを検討している。

また、ホスト・ゲスト錯体の形成には、空孔の大きさ、形などの構造因子とともに、クーロン引力、 π -電子間相互作用などの静電的相互作用が重要な要因である。そこで、ゲスト分子との電荷移動相互作用を利用した取り込みが期待されるホスト分子として、以下に示すキノン骨格を有するシクロファン類の合成を検討した。



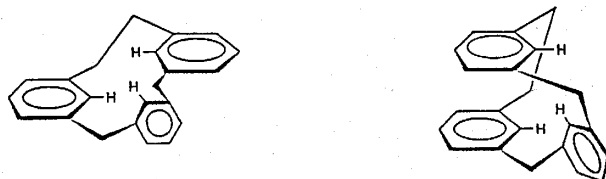
3. 構造

包接機能と分子構造の相関を明らかにする上で、分子のコンフォメーション挙動を解明できれば、構造設計上重要な指針が得られると期待される。大環状シクロファン分子の場合、まず、シクロファンを構成する芳香環同士が相互にどのような空間的配置にあるかを解明することが重要である。カリックスアレン類を除いて、ベンゼン環を3個以上含むメタシクロファン類のコンフォメーションは従来ほとんど研究されていない。

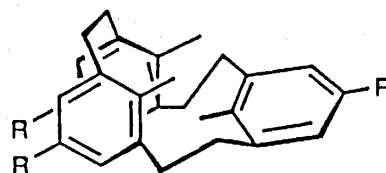
大環状シクロファン分子は、柔軟な構造のため様々なコンフォメーションを取り、また、コンフォマー比は温度、溶媒などの外的条件に依り変化すると予想される。そこで、VT-¹H-NMRにより、種々の置換基、架橋鎖を有するシクロファン類の溶液中でのコンフォメーション挙動を検討するとともに、X線回折により固体状態でのコンフォメーションについても検討を行っている。

3.1. 三環系メタシクロファン

[2.1.1]メタシクロファンは、¹H-NMRの研究より、階段(ステップ)型、あるいは、折り畳み(フォールディッド)型のうち、前者のコンフォメーションをとっていると考えられている。



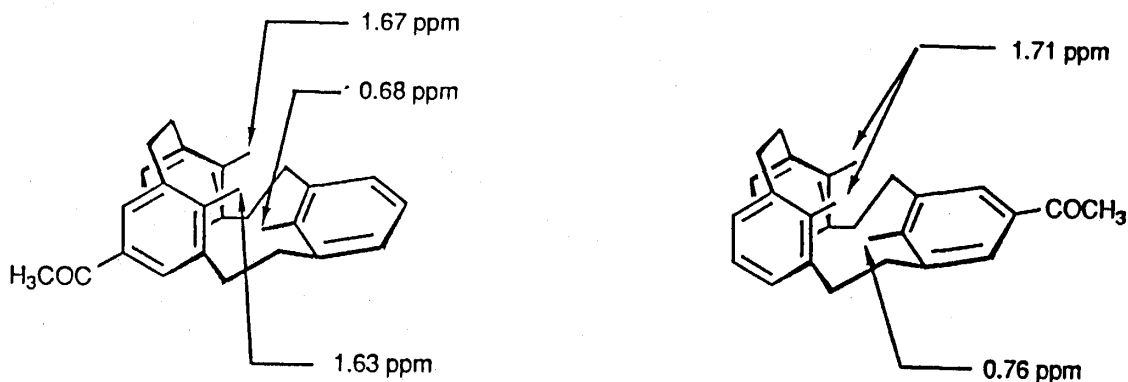
これに対し当研究分野で合成した置換基を持つ三環系[2.2.1]-, [2.2.2]-, [3.3.1]-, [3.3.2]メタシクロファンは、¹H-NMRより、いずれも、互いに向き合った2個のベンゼン環の間に残りの1個のベンゼン環が頭を突っ込んだ、折り畳み型のコンフォメーションを取っている。例えば、トリメチル[2.2.2]メタシクロファンの¹H-NMRで、一つのメチル基のみが高磁場シフトしているが、これは2個のベンゼン環の挟まれた配置にあることを示唆している。また、対称な[2.2.2]系以外のメタシクロファンには2種類のコンフォマ



Chemical Shifts of Methyl Group

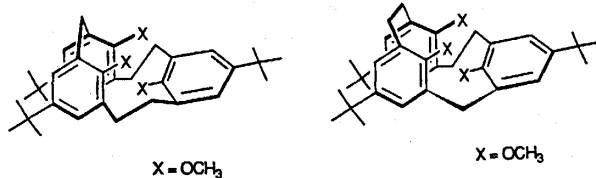
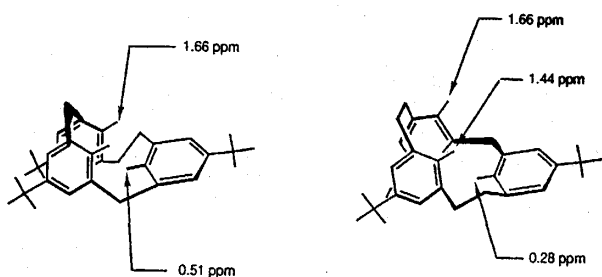
[2.3.3]		
t - Bu	0.27(3H)	2.16(6H)
H	0.20(3H)	2.10(6H)
[2.2.2]		
t - Bu	0.60(3H)	1.93(6H)
H	0.72(3H)	1.68(6H)

ーが存在する可能性がある。非対称なモノアセチル[2.2.2]メタシクロファンでは、アセチル化されたベンゼン環の配置が異なる2種の異性体の存在が¹H-NMRスペクトルで認められた。ジチア[2.3.3]シクロファンでは、一種類のコンフォマーのみ認められたが、トリメチル、及びトリメトキシ[2.2.1]メタシ



クロファンの ¹H-NMR スペクトルでは二種類のコンフォマーの存在が確認された。

更に、トリメトキシ体の場合、安定な2種類のコンフォマーを単離できた。これらは容易には相互変換せず、比較的固い構造を有している。トリメトキシ[2.2.1]メタシクロファンの一方のコンフォマーのX線回折を行い、構造を確定した(Figure 1)。



methoxy H
 1.21(3H,S)
 3.44(6H,S)
 2.64(3H,S)
 3.17(3H,S)
 3.24(3H,S)

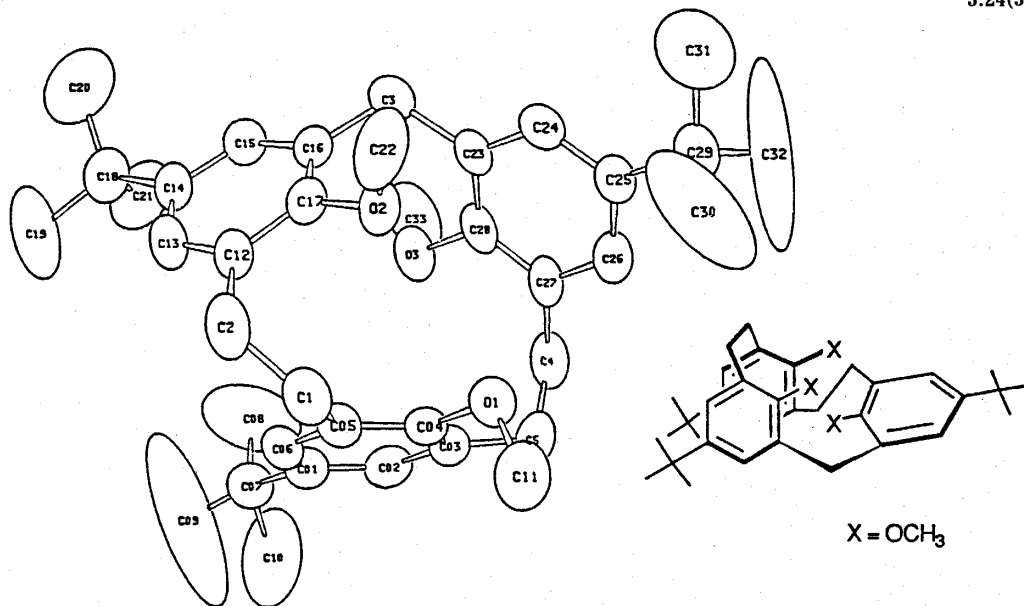
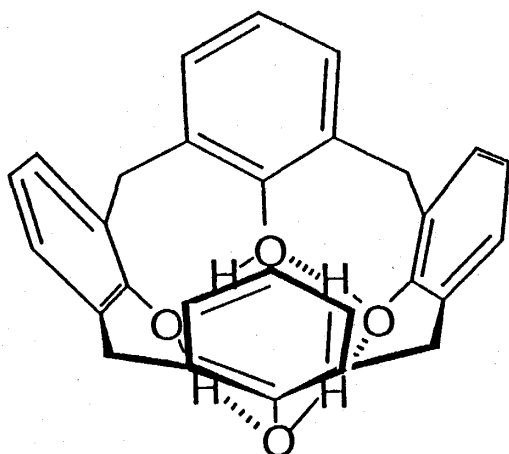


Figure 1. Conformation of trimethoxy[1.2.2]metacyclophane.

3.2. 四環系メタシクロファン

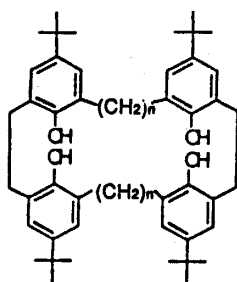
メチル基、あるいはメトキシ基が置換した四環系[2.1.2.1]-, [2.2.2.2]-及び[2.3.2.3]メタシクロファンは、いずれも柔軟な分子である。4個のベンゼン環にヒドロキシ基をもつ[1.1.1.1]メタシクロファン(カリックス[4]アレン)は、ヒドロキシ基の水素結合のため、比較的固い構造を持つことが知られている。



そこで、メトキシ基の解裂によりヒドロキシ誘導体を合成し、分子内水素結合により分子の動きを制限しようとした。IR 及び $^1\text{H-NMR}$ のスペクトルデータを、tert-ブチル誘導体について表1にしめたが、

Table 1. Spectral Data of Hydroxy Group.

Compound	IR(KBr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm
Calix[4]arene	3160	9.60
[2.0.2.0]MCP (n=0)	3550	4.21
[2.1.2.1]MCP (n=1)	3418	8.80
[2.2.2.2]MCP (n=2)	3260	10.44
[2.3.2.3]MCP (n=3)	3355	8.56



[2.1.2.1]-, 及び[2.3.2.3]メタシクロファンでは、分子内水素結合の形成は認められなかった。これに対し、架橋鎖がすべて C_2 の[2.2.2.2]メタシクロファンは、カリックス[4]アレン ([1.1.1.1]メタシクロファン) と同様に、4個のヒドロキシ基が分子の中心に配向して強い分子内水素結合を形成していることが明らかとなった(Figure 2)。しかし、架橋鎖が C_1 のカリックス[4]アレンに比べ、 C_2 架橋部分が柔らかいため、周辺部分の架橋炭素鎖は自由に動き回ることができ、分子は柔軟である。

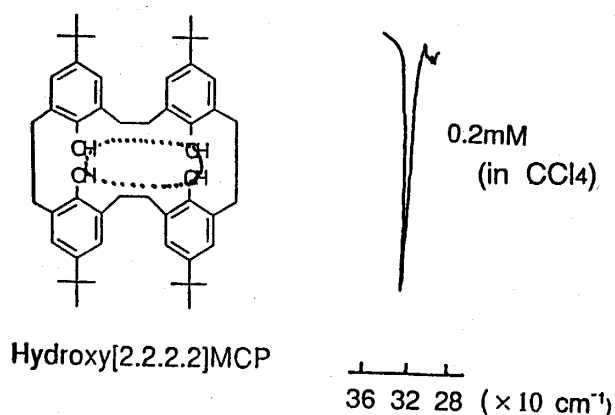


Figure 2. IR spectrum of tetrahydroxy-[2.2.2.2]metacyclophane.

このように環径の大きいメタシクロファンは柔軟な分子で種々のコンフォメーションを取り得るが、芳香環にかさ高い置換基を導入して分子の運動を制限すれば、コンフォメーションを固定化できると期待される。この観点より、ヒドロキシ基にかさ高い置換基を導入することを種々検討した。その結果、テトラヒドロキシ[2.2.2.2]メタシクロファンのヒドロキシ基をベンジル化することにより、互いに相互変換しない、3種類の安定なコンフォマーを単離することに成功した(Figure 3)。

それぞれの $^1\text{H-NMR}$ をカリックス[4]アレンと比較し、それぞれ Cone 型、1,3-Alternate 型、及び 1,2-Alternate 型と推定した。それらのうち、Cone 型と推定したコンフォマーについて、九州大学中央分析センターと協同で X線構造解析を行い、4個の置換基がすべて同一方向の配置にある構造を確認した(Figure 4)。

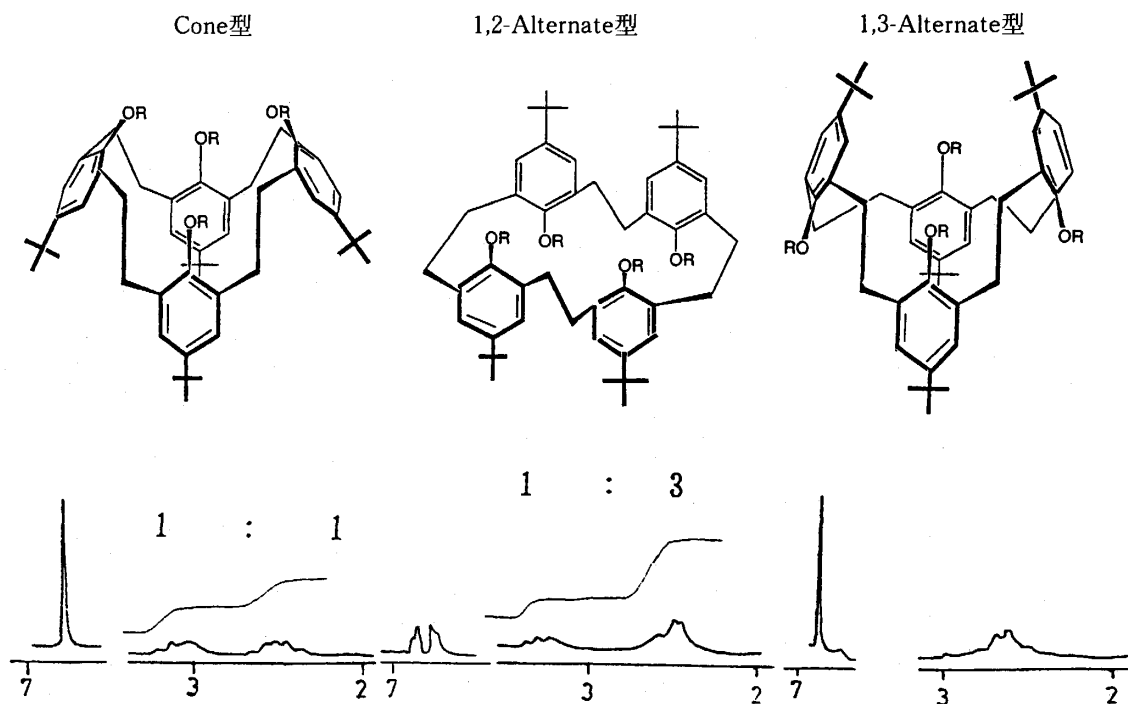


Figure 3. ¹H-NMR spectra of three conformers of tetrabenzoyloxy[2.2.2]metacyclophane.

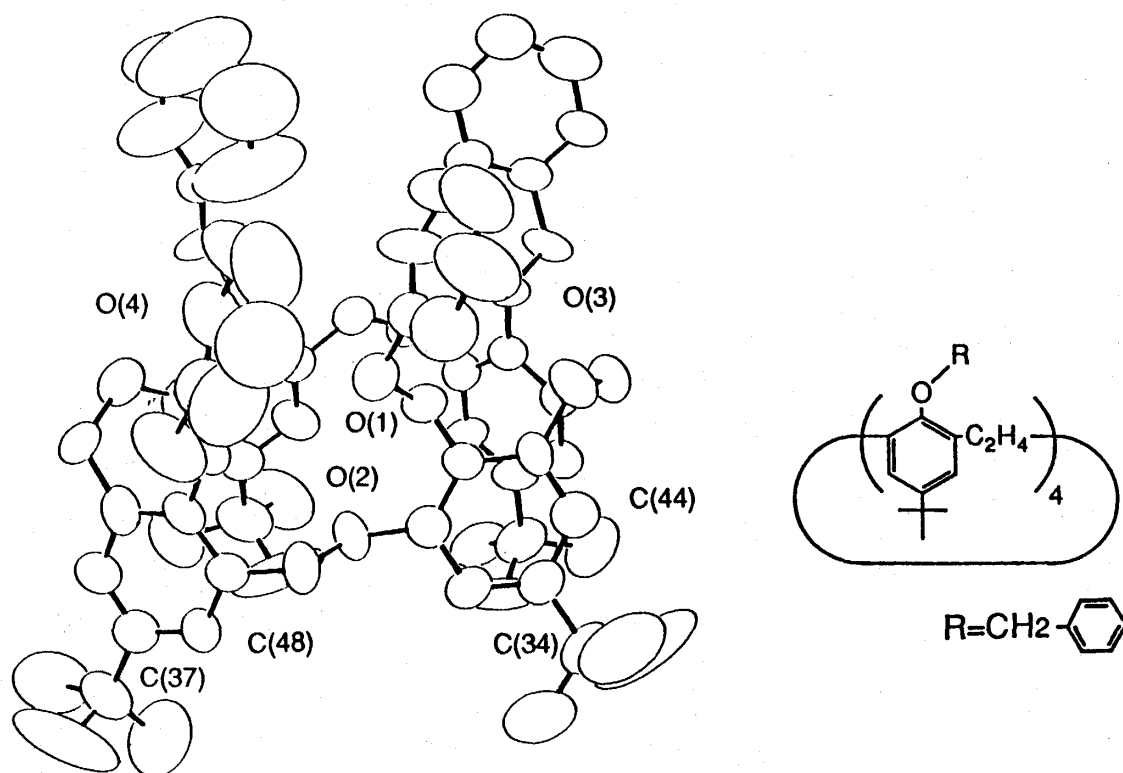


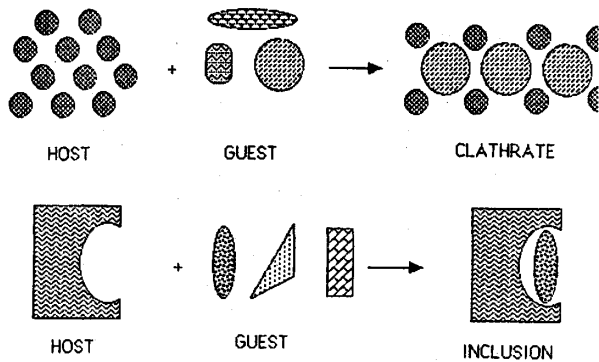
Figure 4. Cone-conformation of tetrabenzoyloxy-[2.2.2]metacyclophane.

このように柔軟な大環状シクロファン骨格に種々の官能基を導入することにより、コンフォメーションの固定化が可能となった。さらに、安定に単離できたコンフォマーを用いれば、構造-包接・分子認識の相関関係をより深く理解することができると期待される。

4. 分子包接機能

従来、ホスト分子がゲスト分子を取り込む形態としては、

- (1) ホスト分子の分子内空間にゲスト分子が包接されるタイプ(Inclusion)
 - (2) ホスト分子が結晶化時に形成する分子間空間にゲスト分子が取り込まれるタイプ(Clathrate)
- がこれまで知られている(Scheme 8)。



Scheme 8

例えば、テトラ-tert-ブチルカリックス[4]アレーンはトルエンを分子内に包接するが、テトラ-(1,1,3,3-テトラメチル)誘導体はトルエンを分子間に取り込んで結晶化する。

分子認識能を、ホスト分子の構造と関連づけ、構造-認識機能相関関係を明らかにしていくためには(1)の方がより重要で興味深い。

現在、当部門でこれまで合成してきた大環状メタシクロファン類の物質包接能・物質認識能について検討を行っている。以下に、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルムなどの溶媒分子を取込んで結晶化した例の一部を表2に示す。

これらの包接体はシクロファンのサイズが大きくなるにつれて取込み能力が低下している。三環系のメタシクロファンは、前述のコンフォメーション解析の結果より、分子内空間は小さく、溶媒分子を内部深く取り込むことができないと予想される。ジチア[2.3.3]

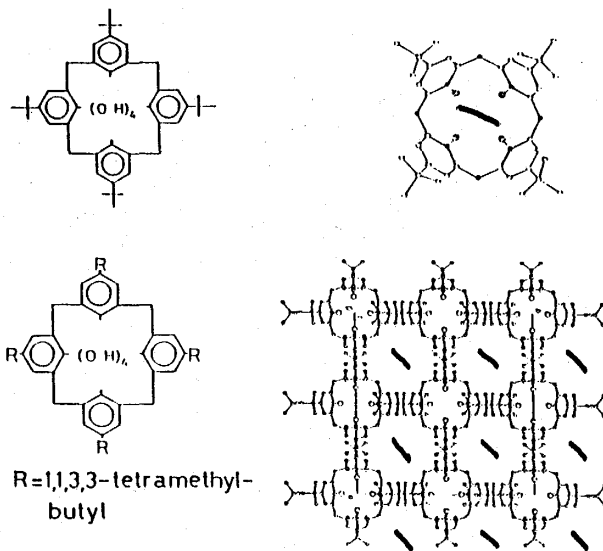
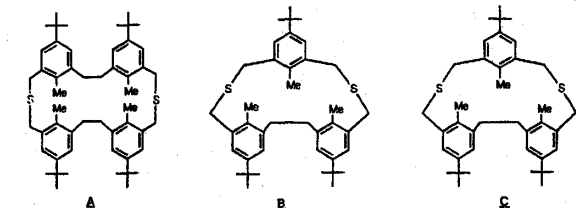


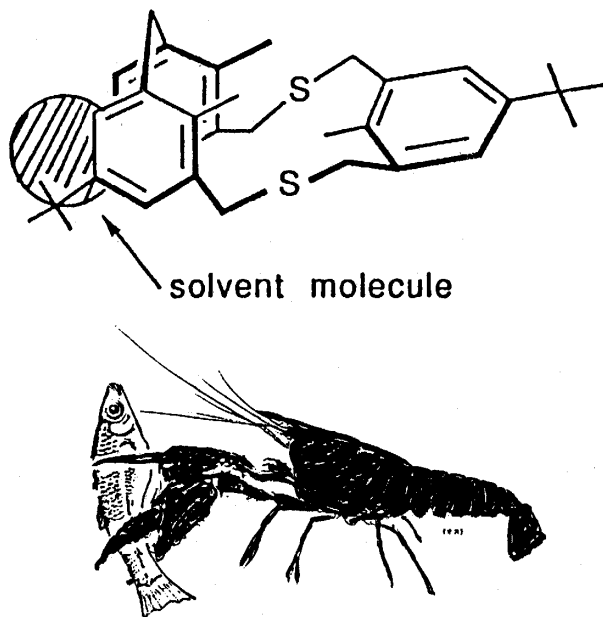
Table 2. Molar Ratio of Host-Guest Complexes.



Host/Guest	Benzene	Toluene	Dichloromethane	Chloroform
<u>A</u>	6:1	—	—	1:1
<u>B</u>	6:1	4:1	4:1	4:1
<u>C</u>	2:1	4:3	1:1	—

シクロファンは、結晶化の際、溶媒の塩化メチレン分子と1:1-包接体を形成した。この結晶のX線構造解析(宮崎大学工学部今田清久教授と共同研究)の結果、興味あることに、シクロファン分子は塩化メチレン分子を環内部の空洞に取り込んでいるのではなく、ちょうど、ザリガニが獲物を捕えるように、二つの突き出た配置にある tert-ブチル基で塩化メチレン分子を挟み込む、従来知られていない、新しいタイプの包接形態

をとっていることが明らかとなった。



5. 結 語

以上、生体系の分子認識・包接機能を解明するモデル化合物として、種々の長さの架橋鎖で連結された三環性及び四環性メタシクロファン誘導体を取りあげ、それらの合成、反応性、コンフォメーション挙動、分子取り込み能について研究を行ってきた。これまでの成果を要約する。

- (1) 従来、当研究部門で開発してきた、tert-ブチル基を保護基とする芳香族化合物の合成法は、官能基としてメチル、メトキシ、ヒドロキシ基を持

ち、種々の長さの架橋鎖で連結された三環性及び四環性メタシクロファン誘導体の合成に汎く適用できることが明らかとなった。

- (2) 三環性メタシクロファン類は、互いに向い合った2個のベンゼン環の間にもう1個のベンゼン環が頭を突っ込んだ配置にあり、固い構造を持っている。トリメトキン体では、コンフォマーが単離できた。
- (3) 四環性メタシクロファン類は柔軟な分子である。かさ高い置換基の導入により [2.2.2.2] 誘導体のコンフォメーションを固定化し、コンフォマーを単離した。
- (4) ジチア [2.3.3] 体は、従来知られていないメカニズムで、塩化メチレン分子を取り込むことが見い出された。

今後は、Scheme 5 に例示したような、シクロファン構造の化学修飾による包接機能の高度化が課題となろう。

6. 参 考 文 献

- 1) トリ及びテトラメチル誘導体 : M. Tashiro, T. Watanabe, A. Tsuge, T. Sawada, S. Mataka, J. Org. Chem., **54**, 2632 (1989).
- 2) メトキシ及びヒドロキシ誘導体 : M. Tashiro, A. Tsuge, T. Sawada, T. Makishima, S. Horie, T. Arimura, S. Mataka, and T. Yamato, J. Org. Chem., **55**, 2404 (1990).
- 3) テトラベンジル体のコンフォメーション : A. Tsuge, S. Sonda, S. Mataka, and M. Tashiro, Chem. Lett., 1173 (1990).
- 4) トリメトキン体のコンフォメーション : A. Tsuge, T. Sawada, S. Mataka, N. Nishiyama, H. Sakashita, and M. Tashiro, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1066 (1990).