

アニオン性シクロファンの
合成と有機化合物包接機能

日本大学薬学部

三宅宗晴

1

i

アニオン性シクロファンの合成と有機化合物包接機能

日本大学薬学部

三宅宗晴

謝 辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東京大学薬学部古賀憲司教授、ならびに日本大学薬学部教授桐澤 誠教授に深甚なる謝意を申し上げます。また、終始暖かなる御支援と有益なる御討論、御助言を賜りました東京大学薬学部富岡清博士、中島 誠博士、北海道大学理学部小田嶋和徳博士、九州大学薬学部佐々木茂貴博士、富山化学工業広瀬正俊氏、ならびに多岐にわたり御協力いただいた新藤 充氏をはじめとする東京大学薬品製造化学教室の諸氏に深謝いたします。

目 次

第一章	序論	3
第一節	ホスト-ゲスト化学の背景	3
第二節	疎水性内孔を有するホスト化合物	5
第三節	定まった構造の疎水性内孔を有する水溶性シクロファン	7
第四節	シクロファンの化学修飾	12
第二章	アニオン性シクロファンのデザインと合成	17
第一節	アニオン性シクロファンのデザイン	17
第二節	アニオン性シクロファン ACP44 及び ACP66 の合成	19
第三章	有機ゲストの取り込み	22
	— $^1\text{H-NMR}$ による観測 —	
第一節	ACP44 による芳香族カチオンゲスト 2,7-Bis(Trimethylammoniomethyl)naphthalene bis(bromide)の取り込み	24
第二節	非環状化合物 (AAC11) のホストとしての機能	27
第三節	ACP44 によるアニオン性及び中性ゲストの 取り込みの検討	29
第四節	ACP44 及び ACP66 の各種カチオンゲスト取り込み による $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの変化	32
第五節	錯体安定度定数 (K_s)	36

第四章	ACP44 のカチオン性エステルに対する加水分解作用 の検討	38
第五章	結論と展望	42
	実験の部	43
	文献	69

第一章 序論

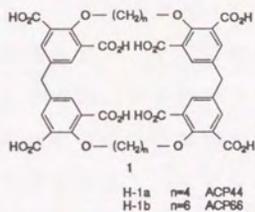
第一節 ホスト-ゲスト化学の背景

生体内で起こっている数多くの化学反応、たとえば酵素反応やその制御、抗原抗体反応、物質の輸送、情報の伝達、薬物反応などは、人工的な反応からは想像もできないほどに高能率、高選択的である。これらの高能率、高選択性がいかにして実現されているかということは、高能率、高選択性を示す人工的の反応の開拓をめざしている有機合成化学の研究分野においても、きわめて興味のあるところである。

人工反応と生体反応が最も大きく趣を異にしている点の一つは、人工反応のほとんどすべてが反応する分子やイオンの間の衝突に基づいて理解し、解析されるのに対し、生体反応のほとんどすべては、生体高分子 (E) が介在し、これが反応する分子やイオン (S) を識別して捕捉し、その間に反応に先立って緻密な構造の錯体 (ES 錯体、ホスト-ゲスト錯体) を生成するプロセスを経ていることであろう。そしてこの緻密な錯体の生成こそが、反応に高能率、高選択性を付与する鍵になっていると考えられる。

生体は進化と淘汰の長い課程を経ているのであるから、生体に必要な数多くの反応を行う仕組みについても最も効率のよい方法になっているはずであり、その仕組みの一つが分子認識を伴う錯体生成にあると考えることができる。この生体反応に普遍的な素過程のエッセンスを人工のホスト分子によって有機化学的に再現し、応用しようとする研究は、「ホスト-ゲスト化学 (host-guest chemistry) ¹⁾」、「超分子の化学 (supramolecular chemistry) ²⁾」の中心的課題として、数多くのグループによって精力的に研究され、急

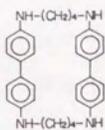
速に発展してきている。本研究はホスト化合物としてシクロファン ACP44 (H-1a) 及び ACP66 (H-1b) を合成しそのホストとしての機能を検討したものである。



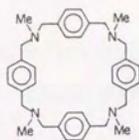
第二節 疎水性内孔を有するホスト化合物

種々の分子やイオンをゲストとして、溶液中で包接錯体を生成する機能を持つ化合物は、上記の錯体生成を模擬しうる化合物としてきわめて興味深く、数多くのもが知られている³⁾。これらのうちで、水溶液中で有機化合物をゲストとして取り込むための疎水性内孔をもつホスト化合物としては、シクロデキストリンが最も古くから知られており、有機化合物との包接錯体の生成とその応用に関する研究が数多く行われてきている⁴⁾。しかし、シクロデキストリンは人工品ではなく、その内孔の大きさは α 体、 β 体、 γ 体でそれぞれすでに決っており、化学修飾によってその構造を自由に変換することはかなりの困難を伴うことが最大の欠点となっている。したがって、さまざまに化学修飾しうる疎水性内孔を有する人工のホスト化合物の開発が強く望まれてきた。

1955年 Stetter らは、シクロファン (1) を合成し、これをベンゼンやジオキサンから再結晶すると、これらの溶媒と 1 の 1:1 の組成の結晶を与えることを報告した⁵⁾。しかし、この結晶は包接錯体ではなく、溶媒が 2 分子の 1 の間に挟まれたものであることが後に判明した⁶⁾。1970年代からは、田伏ら⁷⁾および村上ら⁸⁾の日本人研究グループがそれぞれ独立に、疎水性内孔を有するシクロファン類の研究を精力的に展開した。また、稲津らによって最初に合成されたシクロファン (2)⁹⁾は、ジオキサンなどの有機溶媒と 1:1 の包接錯体の結晶を生成していることが後に証明されている¹⁰⁾。



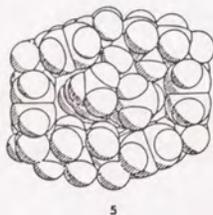
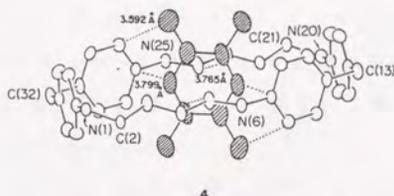
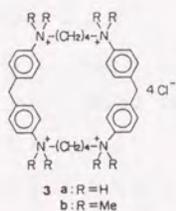
1



2

第三節 定まった構造の疎水性内孔を有する水溶性シクロファン

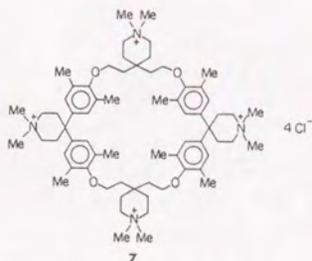
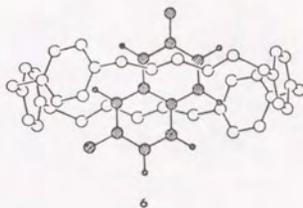
包接錯体の生成によって分子認識を行うためには、取り込み部位はできるだけ定まった構造をしていることが望ましい。この目的にかなう新しい水溶性シクロファンとして、ジフェニルメタン骨格を採用し、3に代表される構造をした一連の水溶性ホスト化合物がデザインされ、合成された^{11,12)}。この系を用いた理由は、(i)ジフェニルメタン骨格の二つのフェニル基のなす角度は定まっているため、内孔の形も定まったものになると期待されること、およびベンゼン環が大員環に対して垂直に立ち上がれば、内孔に深みを与えることと期待できること、(ii)アンモニウム塩型の窒素を導入することにより、水に可溶となると期待されること、(iii)二つの架橋メチレン鎖の長さを変えることにより、内孔のサイズを変えることができると期待されること、(iv)純人工品として、種々の化学修飾ができると期待されること、などである。



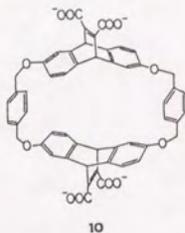
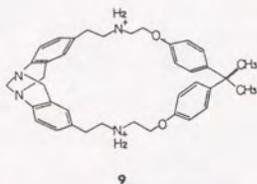
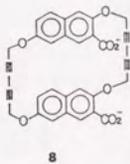
3a の塩酸水溶液と 1,2,4,5-テトラメチルベンゼンのヘキサン溶液を激しく振り混ぜると、無色透明結晶が析出する。X線結晶解析の結果、この結晶は 4 に示す構造をしていることが判明した。すなわち、結晶状態において、ホストはその内孔の中央にゲストを取り込んでおり、このときのホストの 4 個のベンゼン環は大員環に対して垂直に立ち、疎水性内孔を形成している。この構造は space-filling 表示 (5) で描くと明かなように、ゲストのベンゼン環はホストのこの内孔によくフィットし、しっかりと固定されているので、ホストとゲストの位置関係はランダムな形ではなく、はっきり定まっている。従来、シクロファン類によるゲストの取り込みの可能性は、ゲストのスペクトル変化¹³⁾や反応加速¹⁴⁾によって示唆されてはいたが、上記の結果は X線結晶解析という直接的な証拠に基づいて、シクロファン類のゲスト取り込みを確実に証明した最初の例である。

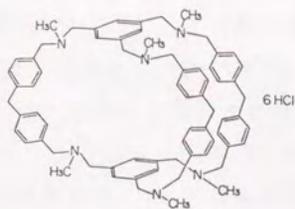
3 は水溶液中でも芳香族化合物と包接錯体を生成することができ、その錯体の構造は、ホストのベンゼン環の磁気異方性効果を定量的に評価することにより、プロトン NMR スペクトルによって調べることができる。3a と 2,7-ジヒドロキシナフタレンの強酸性重水溶液中での錯体の構造を 6 に示す¹⁵⁾。溶液中においても、錯体はある定まった構造をしていると考えられる。

3 の疎水性内孔の周辺には 4 個の正に荷電したアンモニウム塩型の窒素が存在している。Diederich らは、水溶性とするためのイオン性の官能基を内孔から遠くに置いて内孔の疎水性の増大を計るため、7 に代表されるシクロファン類を多数合成し、芳香族化合物に対してより強い取り込み能を持つことを明らかにした^{16,17)}。

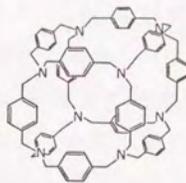


定まった構造の疎水性内孔を持つようにデザインされたシクロフアンとしては、これらのほかにも 8¹⁸⁾、9¹⁹⁾、10²⁰⁾、11²¹⁾、12²²⁾などが報告され、さらに展開されている。



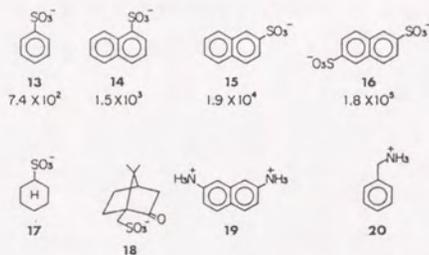


11



12

このような定まった構造の疎水性内孔を持つホストは、ゲストと定まった構造の包接錯体を生成することが期待されるため、ホストはゲストの違いを認識しうる可能性がある。さまざまな立体構造および電荷を持つ疎水性ゲストの 3a による取り込みが、酸性水溶液



(pH 2) での 1:1 錯体の安定度定数 ($K_s [M^{-1}]$) を指標として系統的に調べられている²³⁾。その結果の一部を示す。この結果から、**3a** はベンゼン環あるいはナフタレン環を持つ芳香族アニオンゲスト (13 ~ 16) と安定な錯体を生成するが、脂肪族アニオンゲスト (17, 18) に対しては有意の取り込み能を示さないことが判明した。この芳香族選択性は、**3a** の錯体生成時における疎水性内孔の最も短い幅 (約 3.5 Å) が、芳香環の厚み (約 3.4 Å) とはよくフィットするが、脂肪族化合物に対しては狭すぎるためと考えられる。また、2 価の芳香族アニオンゲストとは、対応する 1 価の芳香族アニオンゲストよりも安定な錯体を生成し、芳香族カチオンゲスト (19, 20) とは有意の取り込み能を示さない。したがって、**3a** によるゲストの取り込みには疎水性部分の立体構造のフィットのよさ、および静電的電荷相互作用が主要な役割を果たしていると考えられる。

ホスト (7) と各種多環芳香族炭化水素類との 1:1 錯体の安定度定数も詳細に調べられており、このホストもゲストの違いをある程度認識すること、ペリレンとの錯体の K_s 値は $1.6 \times 10^7 M^{-1}$ にもおよぶことが報告されている^{16b)}。

第四節 シクロファンの化学修飾

シクロファンは合成品であるから、これをさまざまに化学修飾することによって、その機能を変化させることができる。

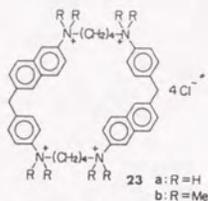
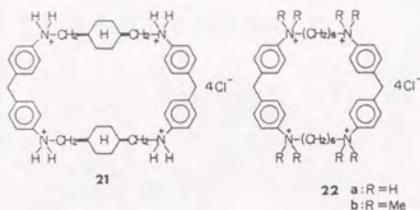
1 疎水性内孔の異なるシクロファン

3 の架橋メチレン部分を変えることにより、その内孔の疎水性やサイズを変えることができ、それは当然錯体の形や安定性にも影響する。

ホスト (21) はその架橋部にシクロヘキサン環を有し、内孔の疎水性が増大していると考えられるが、ホスト 3 に比べると、各種の芳香族ゲストとより安定な錯体を生成する²⁴⁾。また、ホスト (22) は 3 に比べると、内孔の長辺がより長くなっていると考えられるが、ナフタレン誘導体との錯体では、ナフタレン部がより横形に取り込まれていることが示されている²³⁾。

また、さきに述べたように、3 が芳香族ゲストは取り込むものの、脂肪族ゲストは取り込まない理由は、このホストの内孔の短辺が脂肪族ゲストにとって短すぎるためであると考えられる。この考えが正しければ、より大きな厚みを持つ脂肪族ゲストにフィットしうる幅の疎水性内孔を持つホストをデザインすればよいことになる。そこで、ジフェニルメタン骨格の代わりにナフチルフェニルメタン骨格を有するホスト (23) が合成された。このホストは 3 の内孔の短辺を 5 ~ 6 Å 程度に大きくしたものであり、18 をはじめとしたかさ高い脂肪族ゲストに対する取り込み能が観測された。とくに、デオキシコール酸やエストラジオールのようなステロイド類に対しては、 $K_s = 10^3 \sim 10^4 \text{ M}^{-1}$ というかなり強い取り込み能を

示している 25)。

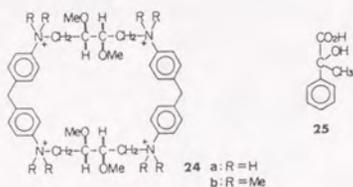


錯体生成におけるホストとゲストの構造上の相補性は、より安定な、またより定まった形の錯体を得るための重要な要素である。上記の結果は、この考えに基づいて、ゲストの構造からホストをデザインすることができる例を示したものと考えることができる。

2 光学活性シクロファン

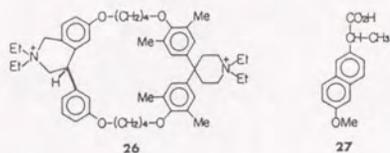
3a の二つのジフェニルメタン骨格を L-酒石酸由来の不斉 C₄ ユニット 2 本で架橋した光学活性シクロファン (24a) は、酸性条件下で水に可溶であり、不斉な疎水性内孔を持つ水溶性シクロファンの最初の例である。このホストは、不斉構造の芳香族ゲスト〔たとえばアトロラクチン酸 (25)〕とジアステレオメトリックな錯体を生成することがプロトン NMR スペクトルにより観測された²⁶⁾。また、芳香族 α-ケト酸を 24a と錯体を生成させておいて還元すると、わずかではあるが不斉誘起が認められ、光学活性 α-オキシ酸が得

られた27)。これらの結果は、光学活性シクロファンが不斉な疎水場を提供できることを示すものである。



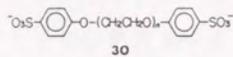
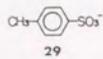
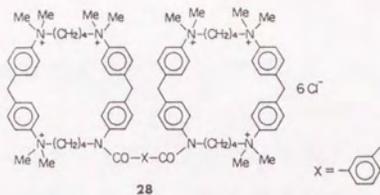
なお、24bは芳香族化合物の取り込み能を示さず、ホストとしては機能しないことが判明した。CPK分子模型によって考察すると、芳香族化合物を取り込めるようなコンホメーションでは、24bにはN-メチル基とメトキシ基の間に立体障害が生じることが認められた。水溶性シクロファンのデザインの精密化には、その基本骨格にさまざまな置換基を導入することを不可欠とすると思われるが、そのさいにゲスト取り込み能を失うことなしに置換基をいかに導入するかが、今後の重要な課題の一つとなるであろう。

光学活性シクロファンとしては、(26)も報告されている。このホストも、ナプロキセン(27)やそのエステルとジアステレオメリックな錯体を生成する(28)。



3 二つの取り込み部位を有するビスシクロファン

3a を共有結合で 2 個つないだ形のビスシクロファン (28) がデザインされ、合成されている²⁹⁾。このホストは 1 分子中に 2 個の独立した取り込み部位を持ち、芳香族化合物 (たとえば 29) 2 分子と同時に錯体を生成することができる (A 型)。また、取り込まれる芳香環 2 個を 1 分子中に持っているゲスト (30) に対しては、ホスト (28) はその二つの芳香環の距離を認識し、ホストとゲストがお互いに相補的な関係にある場合 [たとえば 28 と 30 ($n = 5$)] には、2 点で協力的に取り込んだ錯体 (B 型) を生成することが判明している。このような機能をもつ人工ホストは、異なる分子を寄せ集めたり、反応点を並べたり、多重認識に基づくゲストの厳密な構造識別へと発展しうる可能性を示すものである。

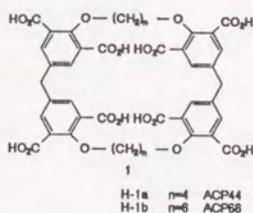


第二章 アニオン性シクロファンのデザインと合成

第一節 アニオン性シクロファンのデザイン

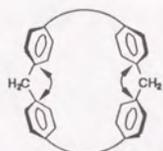
さきに述べたように、3型シクロファンはアニオン性芳香族化合物と安定な錯体を生成する。この場合疎水性相互作用と静電的電荷相互作用がおもな力になっていると考えられる。したがって、負の電荷を持つシクロファンでは、カチオン性ゲストと選択的に錯体を生成する機能を示すことが期待される。

以上のような考えをもとに筆者はカチオン性のゲストを選択的に取り込むことができるホストを創製する目的からアニオン性シクロファンとして、ACP_n (H-1a, H-1b) の合成を企図した。



これらの特徴として下記の3点が挙げられる。すなわち、(1) 8個のカルボキシル基を持つことからアルカリ性水溶液中で可溶であり、静電的相互作用により、現在までなしえなかったカチオン性のゲストの選択的な取り込みが期待される。(2) ジフェニルメタン骨格 (Fig. 1) を持つことから、すべてのベンゼン環が macrocyclic

ring に対して垂直に向かい合っているため “face” コンフォーメーション (Fig. 2) を取り、定まった構造の深みのある内孔を形成できる。(3) 架橋部分を変えることにより、内孔の大きさを容易に変えることができる。以上 3 つの重要な特徴を持つこのタイプの水溶性シクロファンは、人工ホスト化合物が持っているべき重要な条件 — 定まった構造の基質取り込みの場を提供すること、及びその構造を人工的に自由に交換できること — を兼ね備えていると考えられる。



Diphenylmethane Scaffolds

Fig. 1



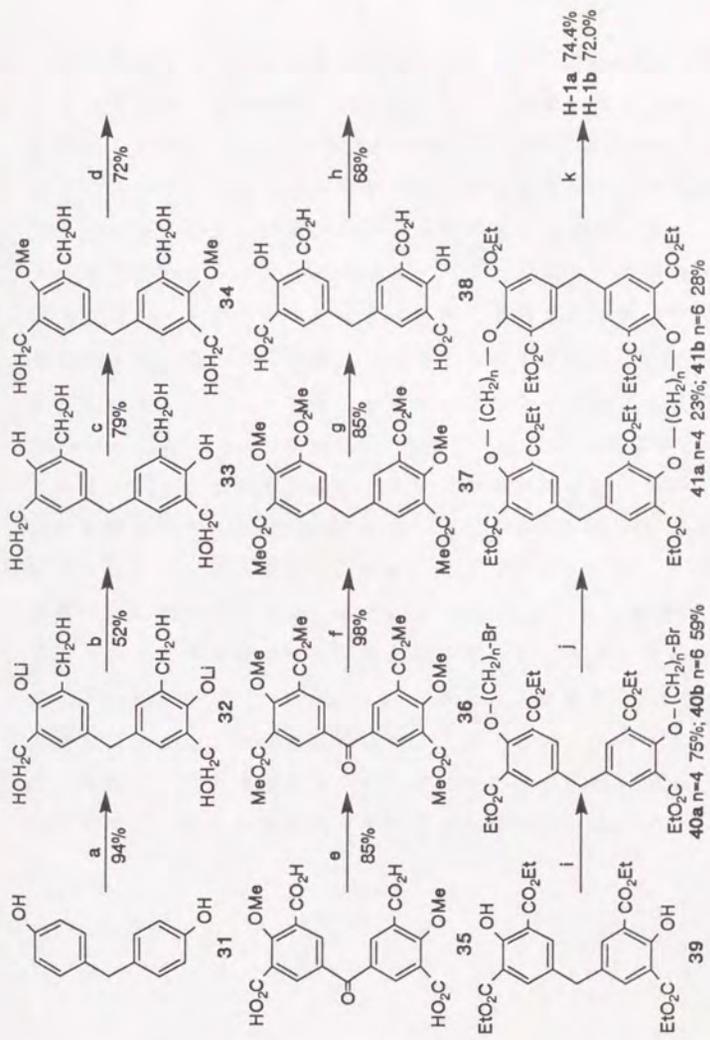
"Face" Conformation

Fig. 2

第二節 アニオン性シクロファン ACP44 及び ACP66 の合成

ACP44 及び ACP66 の合成は、4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン (31) を出発原料として文献^{30,31)}に従いテトラアルコール体 (33)とした後フェノール性水酸基を保護するために 33 をアセトン中において K_2CO_3 存在下、ヨウ化メチルと処理することにより対応するメチルエーテル体 (34)を得た。次に 34 の一級アルコールをすべてカルボン酸にするためにアルカリ性条件下において $KMnO_4$ により酸化し、(35)とした。これを MeOH 中 p-トルエンスルホン酸によりエステル化しメチルエステル体 (36)とした。 $KMnO_4$ 酸化した時にジフェニルメタン骨格の架橋メチレン部分が一級アルコールが酸化されると同時にケトンへ酸化されてしまったことからこのケトンを選元する必要性が生じた。そこでこのケトンを選択的に選元する必要性からトリフルオロ酢酸中 (TFA)、 Et_3SiH と処理することによりケトンのみが選元された (37)を高収率で得ることができた。次に 37 の脱メチル化を行うために $-78^\circ C$ において BBr_3 と処理したところ脱メチル化と同時にメチルエステルのはずれた (38)が得られた。再度カルボン酸を保護するために、エタノール中において p-トルエンスルホン酸により対応するエチルエステル体 (39)に誘導した。ジブロモ体 (40a)、(40b)は、ジメチルホルムアミド (DMF)に K_2CO_3 を $60^\circ C$ において懸濁させ、過剰の 1,4-ジブロモブタンもしくは 1,6-ジブロモヘキサンを DMF に溶解した液をゆっくり滴下するという高希釈条件下を用いることにより対応するジブロモ体 40a、40b をそれぞれ 75%、72% の収率で得た。この反応においてエチルエステル体 39 の代わりにメチルエステル体を用いるとジブロモ体 40a の収率は 50% 程度にとどまった。環化反応は、DMF に K_2CO_3 を懸濁させ $60^\circ C$ に保った液に、ジブロモ体 40a も

しくは 40b、エチルエステル体 39 の等量混合物をゆっくり滴下するという高希釈法を用いて各々対応する環化体 (41a)、(41b) をそれぞれ 23%、28% の収率で得た。この場合にもエチルエステル体 39 の代わりにメチルエステルを用いると環化収率は 41a においてはわずか 2% 程度しか得られなかった。このことから環化反応を行うにはカルボン酸をエチルエステルにしておくことが良好な結果を得ることが判明した。得られた環化体 41a、41b は 5N KOH/MeOH による加水分解処理することにより目的とするシクロファン ACP44 (H-1a)、ACP66 (H-1b) を各々 74%、72% の収率で得ることができた (Scheme 1)。



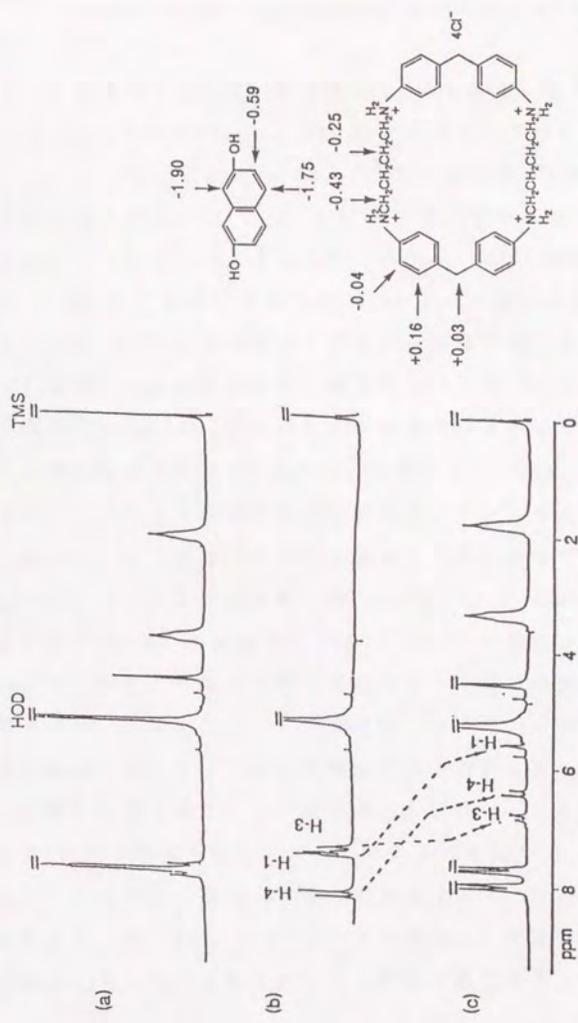
Scheme 1

a) LiOH, 35% aq. HCHO b) dil. AcOH c) MeI, K₂CO₃, Me₂O d) KMnO₄
 e) TsOH, MeOH f) Et₃SiH, TFA g) BBr₃, CH₂Cl₂ h) TsOH, EtOH
 i) Br(CH₂)_n-Br or Br(CH₂)₆-Br, K₂CO₃, DMF j) 10, K₂CO₃, DMF k) 5N KOH, MeOH, 1N HCl

第三章 有機ゲストの取り込み

— $^1\text{H-NMR}$ による観測—

筆者は水溶液中における ACP44、ACP66 カリウム塩の有機ゲストに対する取り込み機能を $^1\text{H-NMR}$ によって検討を行った。 $^1\text{H-NMR}$ を用いるとホスト-ゲスト間の相互作用が容易に観測することができることから取り込みの有無を立証する場合最も有力で直接的方法であり、ホスト分子がゲスト分子を取り込んだ場合、ホスト-ゲスト共存下における $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、ゲストの芳香環プロトンが高磁場シフトをすることにより容易に取り込みの有無を決定できる特徴を有している。実際、小田嶋ら^{11a-b)}により CP44 が 2,7-ジヒドロキシナフタレンを取り込み、しかもその錯体の優先的 geometry は “pseudo axial” 包接であることが報告されている。これは、2,7-ジヒドロキシナフタレンの芳香環プロトンの 1 位、3 位、4 位のシグナルが CP44 共存下での $^1\text{H-NMR}$ スペクトルによりいずれもそれぞれ独立した高磁場シフトを示し、1 位、4 位、3 位の順で高磁場シフトが増大している (Fig. 3)。この事実は、ゲストがホストの環電流効果の影響を強く受けていることを示唆しており、 $^{13}\text{C-NMR}$ ^{11a)}及び nonbonded エネルギー計算³²⁾もこの結果を支持していることを報告している。この $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの結果は、水溶液中で包接錯体が生成していることを明瞭に示すものであり、同時に、錯体の構造を考察する基になっている。

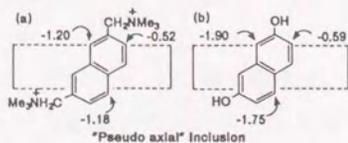


^1H NMR spectra (100 MHz) of (a) $5.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ CP44, (b) $2.5 \times 10^{-2} \text{ M}$ CP44, (c) $5.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ CP44 and $2.5 \times 10^{-2} \text{ M}$ 2,7-dihydroxynaphthalene. In $\text{DCl-D}_2\text{O}$, pD 1.2, TMS as external reference.

Fig. 3

第一節 ACP44 による芳香族カチオンゲスト 2,7-Bis(trimethylammoniomethyl)naphthalene bis(bromide) の取り込み

ACP44 共存下において、2,7-Bis(trimethylammoniomethyl)-naphthalene bis(bromide) (G6) をゲストとして用いた場合の ^1H -NMR スペクトルの変化が CP44 と 2,7-ジヒドロキシナフタレンの場合と同様にゲストの 1 位、4 位、3 位の順でそれぞれ独立した高磁場シフトを示した。すなわち、ホスト ACP44 共存下においてゲスト G6 の 1 位のプロトンが 1.24 ppm と最も大きく、4 位のプロトンが 1.10 ppm で次に大きく、3 位のプロトンが 0.45 ppm しか高磁場シフトしないという結果が得られた (400 MHz NMR を用い測定) (Fig. 4)。この独立した高磁場シフトはゲスト分子がホストに取り込まれる際に、random ではなく、定まった形で取り込まれていることを示唆するものである。すなわち取り込みの形は "pseudo axial" 包接であることを強く示唆するものである (Fig. 5)。そこでこの錯体定数 ($K_s[\text{M}^{-1}]$) を Benesi-Hilderand の計算式³³⁾に基づき求めたところ 5.8×10^4 もの大きな値を示した (Fig. 6)。即ち、グラフの横軸はホストとゲストの濃度の比を示し、縦軸にはゲストの各プロトンの高磁場シフトの大きさ (90 MHz NMR を用い測定) を示す。ホスト濃度がゲスト濃度に対して等モル以上とした場合にはもはやシフト値はほとんど変化していないことから、これは 1:1 の錯体を形成していることを示している。K_s 値が 5.8×10^4 であることは 0.01 モルのホストと 0.01 モルのゲストが混在する時、約 95% がホスト-ゲスト錯体として存在し、5% が錯体を生成していない状態であることを示す値である。



Pseudo axial Inclusion
 Fig. 5. Structure of the Complex
 (a) ACP44 and G6,
 (b) CP44 and 2,7-Dihydroxynaphthalene

Complex Formation of ACP44 and 2,7-Bis(trimethylammoniummethyl)naphthalene bis(bromide)
 Changes of upfield shift

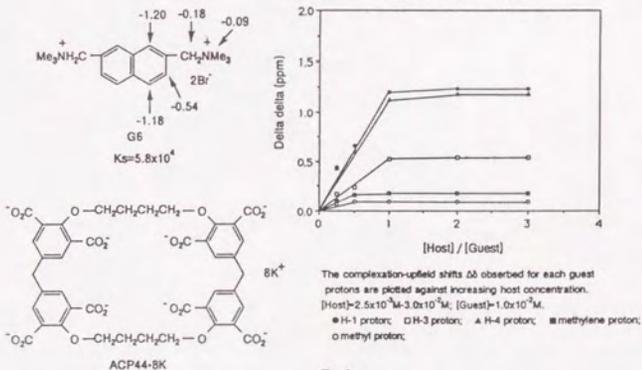
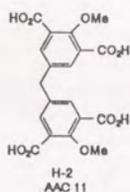
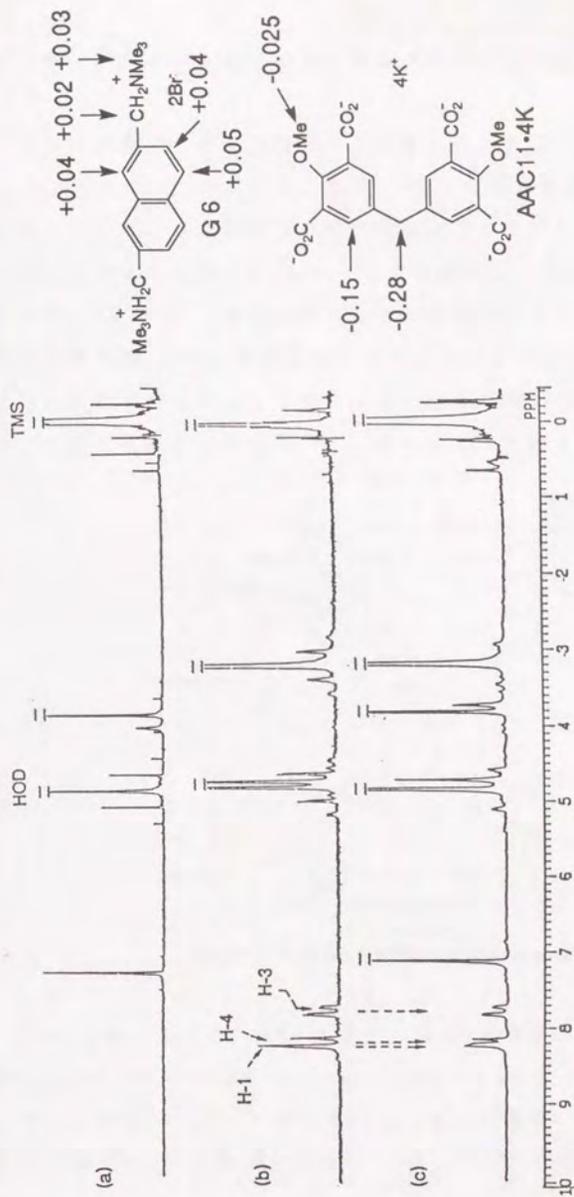


Fig. 6

第二節 非環状化合物 (AAC11) のホストとしての機能

ホストとして ACP44 の代わりに対照化合物として、非環状化合物である AAC11 (H-2) を用いたところゲスト G6 の高磁場シフトは全く観察されなかった (Fig. 7)。第一節に記した ACP44 (H-1a) を用いた場合のゲスト G6 のプロトンの大きな高磁場シフトと比べるとき、AAC11 (H-2) はホスト分子としては全く機能していない事を示している。このことから錯体を生成するには、ホストは環状構造が必要であり、環状構造を持つ ACP44 の内孔にゲストが取り込まれたことを強く支持している。





¹H NMR spectra (90 MHz) of (a) 1.0x10⁻²M AAC11, (b) 1.0x10⁻²M 2,7-Bis(trimethylammoniummethyl)naphthalene bis(bromide), and (c) 1.0x10⁻²M AAC11 and 1.0x10⁻²M 2,7-Bis(trimethylammoniummethyl)naphthalene bis(bromide). In KOH-D₂O, pD 12.5, TMS as the external reference. Fig. 7

第三節 ACP44 によるアニオン性及び中性ゲストの取り込みの検討

アニオン性および中性のゲストの取り込みの例について検討を行った。アニオン性のゲストとして 4-ニトロ安息香酸の塩、中性のゲストとしてピラジジンについて同様条件下に検討した。その結果、いずれのゲストもホスト ACP44 による高磁場シフトは誘起されず (-0.03 ppm 以下)、有意な取り込みは観測されなかった。(Fig. 8)。この結果から ACP44 が選択的にカチオン性ゲストを選択的に取り込むことが考えられることから、さらにこの選択的なカチオン性ゲストの取り込みを立証するべく、次のような実験を行なった。

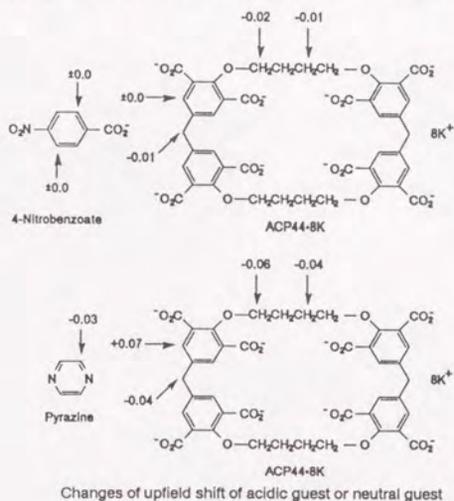
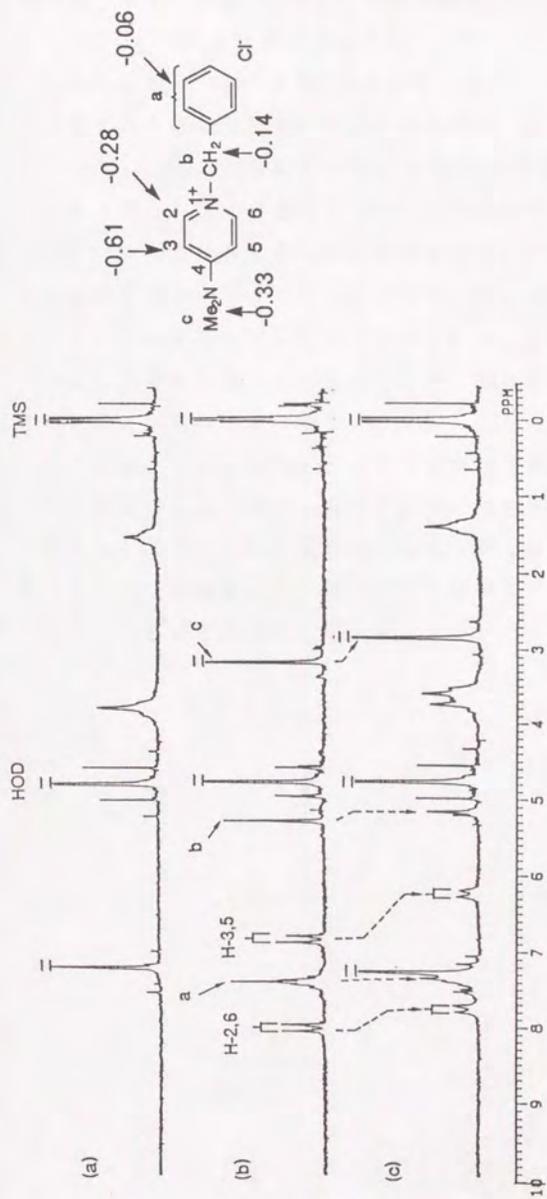


Fig. 8

Fig. 9 に示した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは ACP44 存在下、ゲストとして 4-dimethylaminomethyl-benzylpyridinium chloride (G5) を用いた時のスペクトル変化を示したものである。(a) にホスト ACP44 単独の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル、(b) にゲスト G5 単独の $^1\text{H-}$

NMRスペクトル、(c) にホスト-ゲスト共存下における ^1H -NMR スペクトルを示した。この場合には、ゲストのベンゼン環部分は、0.06 ppm とほとんど高磁場シフトせずに、カチオン性の高いピリジン環の 3 位のプロトンが 0.61 ppm と大きく高磁場シフトを示した。この結果から、ACP44 がアニオン性及び中性のゲストに対しては有意な取り込みを持たずに選択的にカチオン性のゲストを取り込むという有力な証拠が得られた。

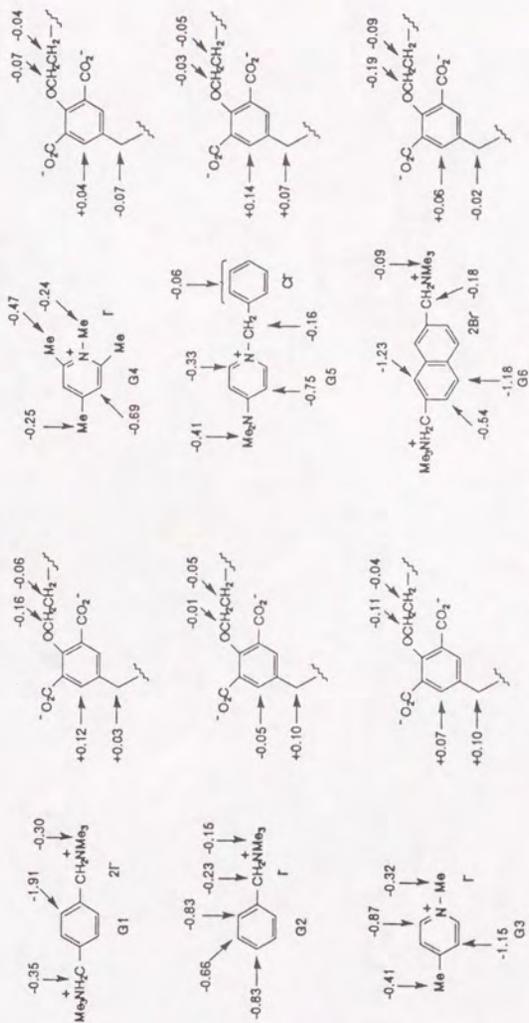


¹H NMR spectra (90 MHz) of (a) 1.0x10⁻³M ACP44, (b) 1.0x10⁻³M 4-Dimethylaminomethyl-1-benzopyridinium chloride, and (c) 1.0x10⁻³M ACP44 and 1.0x10⁻³M 4-Dimethylaminomethyl-1-benzopyridinium chloride. In KOH-D₂O, pD 12.5, TMS as the external reference.

Fig. 9

第四節 ACP44 及び ACP66 の各種カチオンゲスト取り込みによる $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの変化

KOH- D_2O 溶液 (pD 12.5) において、ホスト ACP44 と種々のカチオン性ゲスト共存下における各プロトンのシグナルの変化を以下に示す (Fig. 10)。同様にしてホスト ACP66 を用いた時の各プロトンのケミカルシフトの変化を Fig. 11. に示す。ここに示したケミカルシフトの変化から得られる情報として、ホスト-ゲスト錯体生成時におけるすべてのゲストのプロトンは、その程度の差はあるとしてもいずれも高磁場シフトを受けている。これは、ゲストがホストに取り込まれた際のホストのベンゼン環による環電流効果に由来すると考えられる。その場合に、ゲストのプロトンが受ける高磁場シフトの大きさは、ホストとゲストとの相互作用を大きく反映していると考えられる。ホスト存在下においてゲストのプロトンはそれぞれ異なった大きさの独立した高磁場シフトを受けている。このような独立した高磁場シフトは、ホストがゲストをある特定の形で取り込んでいることを示唆している。



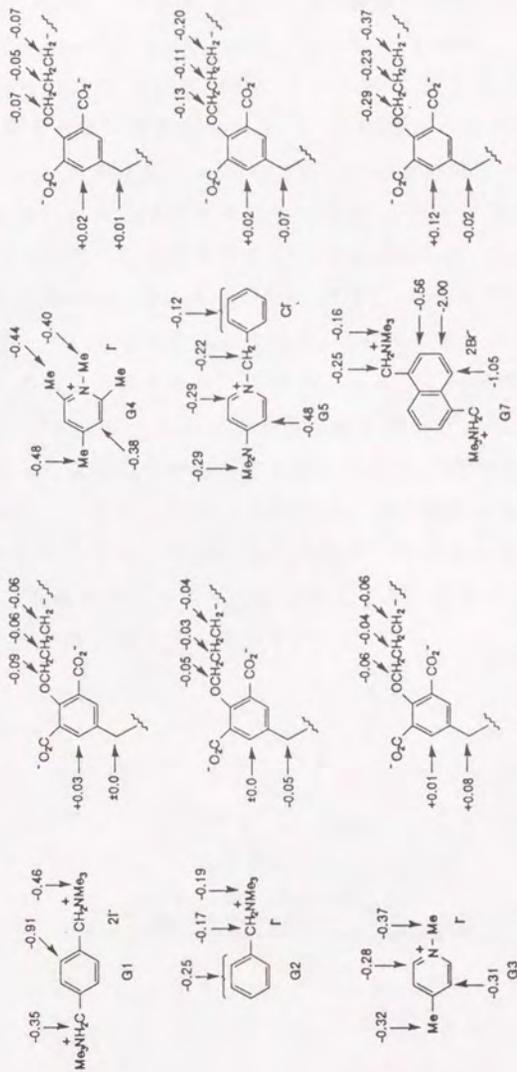
Chemical Shift Changes (ppm) in ^1H NMR of Guest and ACP44

Conditions: [Guest]= $1.0 \times 10^{-4}\text{M}$, [ACP44]= $3.0 \times 10^{-4}\text{M}$, in $\text{KOH-D}_2\text{O}$ (pD 12.5)

The negative values indicate upfield shifts.

$\Delta\delta = \delta(\text{ACP44} + \text{Guest}) - \delta(\text{ACP44})$ or Guest only).

Fig. 10



Chemical Shift Changes (ppm) in ^1H NMR of Guest and ACP66

Conditions: [Guest]=1.0x10⁻⁴M, [ACP66]=3.0x10⁻³M, in KOH-D₂O(pD 12.5)

The negative values indicate upfield shifts.

$\Delta\delta$ = δ (ACP66-Guest)- δ (ACP66 or Guest only).

Fig. 11

内孔が ACP44 よりも大きい ACP66 の場合をホストとし、ゲストとして 1,5-bis(trimethylammoniomethyl)naphthalene bis(bromide) (G7) を用いた場合、ゲストの 3 位のプロトンが 2.0 ppm と、最も大きく高磁場シフトし、次いで、4 位のプロトンが 1.05 ppm、3 位のプロトンが 0.56 ppm と高磁場シフトの値が減少した。この結果からその取り込みの形は ACP44 の場合と異なり、“pseudo axial”タイプではなく“equatorial”に近い包接であることを示唆している (Fig. 12)。実際に CPK モデルによって検討すると、ACP44 よりも内孔の大きい ACP66 はナフタレン骨格を横に取り込むのに都合の良い大きさであることが理解出来る。それに対して ACP44 はナフタレン骨格を横には取り込むことが出来ずに、縦に取り込むことが理解できる。ベンゼン環やピリジン環を持つ小さいゲストに対しては、ACP66 は、その内孔が大きいためにある程度の自由度を持って取り込まれることが考えられる。実際、ACP44 と高磁場シフトの大きさを比較すると、その大きさは ACP44 の時よりも小さい値を示している。

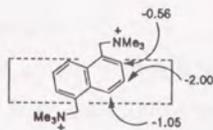


Fig. 12. Structure of the Complex
ACP66 and 1,5-Bis(trimethylammoniomethyl)naphthalene bis(bromide) (G7)

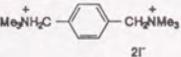
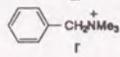
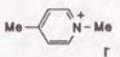
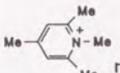
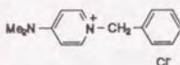
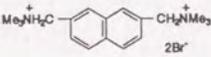
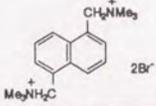
第五節 錯体安定度定数 (Ks)

種々の芳香族カチオンゲストに対するホスト ACP44 及び ACP66 の取り込みによる錯体安定度定数 (Ks値) を Table 1 に示した。

一般的にモノカチオンゲストよりもカチオン性の高いジカチオンゲストの方が強く取り込まれた。ACP44の場合には fit 性が最も良いと思われるゲスト G6 が一番大きな値を示した。Ks 値を求めるときにゲストの濃度は全て $1.0 \times 10^{-2} \text{M}$ とし、ホストの濃度はゲスト濃度に対して 1/4, 1/2, 1 対 1, 2 倍, 3 倍と増加させ、その時のゲストのプロトンの高磁場シフトを測定し、Benesi-Hilderand の計算式³³⁾により Ks 値を求めた。¹H-NMR によって Ks 値を求めるときに最も注意しなければならない点は、ホスト分子によるミセルの形成である。ホスト濃度が高くなることにより、臨界ミセル濃度 (CMC) を越え、会合体を形成し、ミセル状態となることにより、プロトンシグナルに影響を与えることである。Diederich らは^{16a)} ホスト分子がミセルを形成すると、その ¹H-NMR におけるプロトンシグナルが高磁場シフトすることを報告している。今回 Ks の測定にあたってのホスト濃度はいずれも CMC 濃度よりも低い領域で測定を行ったことから、CMC 形成における影響は無視することができる。Table 1 に示す結果から ACP44 及び ACP66 の芳香族カチオンゲストに対する取り込み能力を検討すると次のようになる。(1) ゲスト (G1), (G2), (G4) に対する ACP44 及び ACP66 の取り込み能力には差は見られなかった。これはこれらのゲストの大きさが両ホストの内孔に完全に取り込まれることによると考えられる。(2) ゲスト G1, G2 に対しては、いずれのホストの場合もカチオン性の高い G1 に対して G2 の 3 倍以上の取り込みの強さを示した。このことはアニオン性のホストである ACP44 及び ACP66 との強い

静電的相互作用によるものと考えられる。(3) ゲスト G3 に対しては内孔の大きい ACP66 が ACP44 の 2 倍以上の取り込みを示した。これは G3 が内孔の小さい ACP44 には縦にしか取り込まれないのに対して、内孔の大きい ACP66 にはちょうど横に取り込まれることにより、fit 性が増大した結果と考えられる。(4) ゲスト G5 に対しては ACP44 が ACP66 よりも 3 倍強い取り込みを示した。この結果はゲスト分子が大きいため ACP66 がもはや横に取り込むことができず、ACP44 のように縦に取り込みざるをえなくなることによって、fit 性が悪くなったものと考えられる。ゲスト G6 の ACP44 による取り込みはすでに述べたように、“pseudo axial”タイプで取り込まれることによる fit 性の増大によるものと考えられる。また、ACP66 のゲスト G7 の取り込みは“equatorial”に近い取り込みが行われていることによると考えられる。

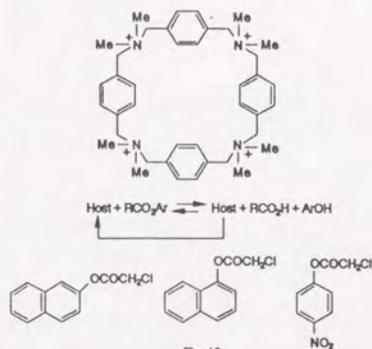
Table 1 Stability Constants ($K_a[M^{-1}]$) of ACP44 or ACP66 with Guests.

GUEST	ACP44	ACP66
G1 	3.5×10^3	3.4×10^3
G2 	9.2×10^2	1.0×10^3
G3 	1.4×10^3	3.2×10^3
G4 	1.9×10^3	1.8×10^3
G5 	2.8×10^3	8.5×10^2
G6 	5.8×10^4	—
G7 	—	3.2×10^3

In KOH-D₂O, pD 12.5.

第四章 ACP44 のカチオン性エステルに対する加水分解作用の検討

前章で述べたように、アニオン性シクロファン ACP44, ACP66 は水の中でカチオン性有機ゲストに対して取り込み能を有し、しかもその取り込みはある特定の geometry で、ゲスト分子を取り込む。したがって、これらのシクロファンは、8 個のカルボキシル基を持つという構造上の特徴から、ゲスト分子を取り込んだ状態で化学反応を行うことが可能となり、錯体内での反応を引き起こす場を提供できる可能性が期待される。パラシクロファンがパラニトロフェニルエステル及びナフチルエステルを取り込み、ホストの四級アンモニウム基の静電的効果によって、これらの芳香族エステルの加水分解を触媒的に促進することが田伏ら³⁴⁾により報告されている (Fig. 13)。田伏らは、この加水分解反応において包接錯体におけるホストの四級アンモニウム基とゲストのカルボニル基との位置関係が、反応を加速する上での重要なポイントであることを報告している。



筆者の創製したアニオン性シクロファン ACP44 は、その骨格上にカルボキシル基を持つ。そこでゲスト分子として四級アンモニウム基を持つエステルを用いることにより、錯体を生成した際に、田伏らの報告と同様にホスト-ゲスト間の静電的相互作用による加水分解の促進が期待される。そこで Fig. 14 に示すようなピリジニウム環を有するナフテルエステル (G8, G9) をゲストとして使い、ACP44 による加水分解の促進作用を検討することとした。実験条件としては ACP44 をカリウム塩として単離して得られるオクタポタシウム塩を (ACP44·8K) ホストとして用いた。ホストの対象化合物として AAC11 のテトラポタシウム塩 (AAC11·4K) を用いた。加水分解の条件としては、1M リン酸緩衝液中 (pH 7.0) 37°C において遊離してくる β -ナフトールの吸光度を UV スペクトルにて追跡した。尚、ゲスト G8, G9 はともにホスト ACP44 オクタポタシウム塩に取り込まれることを $^1\text{H-NMR}$ によって確認した。ゲスト G8, G9 はイソニコチン酸 (42) もしくはニコチン (43) より合成した (Scheme 2)。

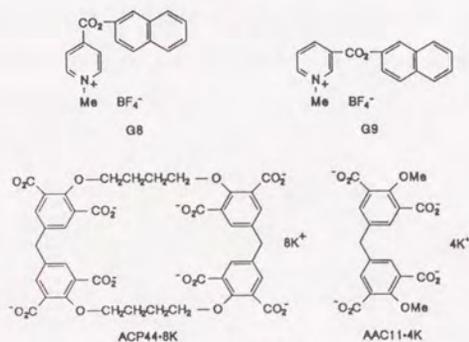
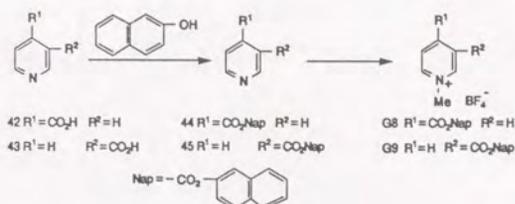


Fig. 14



Scheme 2

Fig. 15、16 に示したグラフが加水分解を行った結果であるが、ゲスト G8、G9 いずれの場合においても、ACP44 オクタポタシウム塩存在下における吸光度はわずかながら増加するものの、大きな差は観測されなかった。また、ホストとして AAC11 テトラポタシウム塩を用いた場合においてもその差は観測されなかった。

ホストがゲスト G8、G9 を取り込む時の形を考えると、ホストがこれらのエステルの加水分解に影響を与えるならばゲストがホストの内孔に取り込まれた時にホストのカルボキシレート基直接の、あるいは水を介した間接の求核攻撃を受けることが考えられる (Fig. 17)。今回の実験結果からは加水分解に対するホストの影響は大きなものではなかったことから、現在加水分解に大きな影響を与える求核性の高い基を macrocyclic ring 上に導入すべく検討を行っている。

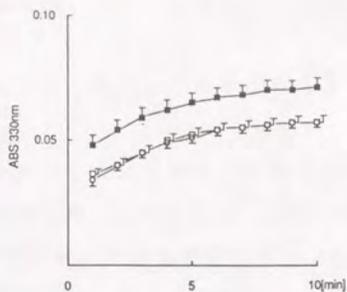


Fig. 15. Time-Courses of Hydrolysis of G8 with or without ACP44-8K or AAC11-4K

In 1M phosphate buffer solution at pH 7.0, and 37 °C. Concentrations: [ACP44-8K], [AAC11-4K] and [G8]= 7.60×10^{-6} M. Each value represents the mean \pm S.D. of 3 experiments. ■ ACP44-8K:G8=1:1, □ AAC11-4K:G8=1:1, ○ G8 only.

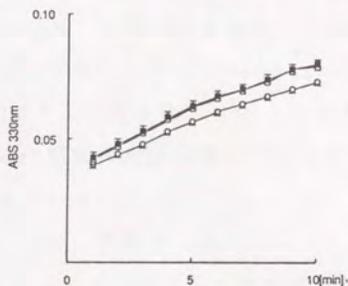
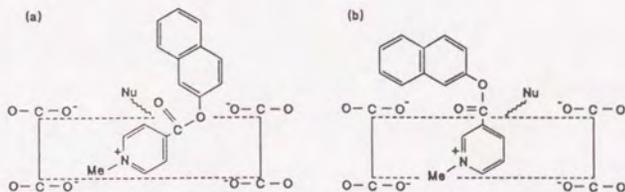


Fig. 16. Time-Courses of Hydrolysis of G9 with or without ACP44-8K or AAC11-4K

In 1M phosphate buffer solution at pH 7.0, and 37 °C. Concentrations: [ACP44-8K], [AAC11-4K] and [G9]= 7.60×10^{-6} M. Each value represents the mean \pm S.D. of 3 experiments. ■ ACP44-8K:G9=1:1, □ AAC11-4K:G9=1:1, ○ G9 only.



Presumed Inclusion Geometries in Water

(a) ACP44-8K and G8. (b) ACP44-8K and G9

Fig. 17

第五章 結論と展望

本研究によって得られた知見をまとめると以下に示すようになる。

1. ジフェニルメタン骨格を持ち、8個のカルボキシル基を有する純人工ホスト化合物、ACP44及びACP66を設計し、合成した。ACP44及びACP66は芳香族有機カチオンと選択的に包接錯体を生成する最初のホスト化合物である。
2. ACP44及びACP66はアルカリ水溶液中で定まった構造の深みのある内孔を形成し、その内孔にfitする芳香族有機カチオンゲストを1対1で定まった構造に取り込むことが証明された。
3. このような純人工ホスト化合物は、その構造を自由に構築することができることから、そのmacrocyclic ring上に新たなbinding siteや反応基を導入することにより、さらに強力な基質の取り込みや加水分解反応を引き起こす場を与えることができることが示唆された。
4. 以上のことから、特異性、選択性という有機化学の課題にホスト-ゲストという形でのアプローチに対して本研究は広い展望を開くものである。

実験の部

mp: Yanagimoto Micro Meltingpoint Apparatus Yanaco MP.

(未補正)

IR: JASCO IRA-1 Diffraction Grating Infrared

Spectrophotometer.

JASCO IR-810 Infrared Spectrophotometer.

NMR: JEOL JNM-FX100 Fourier Transform NMR Spectrometer.

Hitachi R-24 High Resolution NMR Spectrometer.

JEOL JNX-EX90 Fourier Transform NMR Spectrometer.

JEOL JNM-GSX400 Fourier Transform NMR Spectrometer.

Mass: JEOL JMS-01 SG-2 Mass Spectrometer.

UV: Shimadzu UV-160 UV-Visible Recording

Spectrophotometer.

試薬、溶媒等については以下の略号を用いた。

Me: CH_3 -; Et: CH_3CH_2 -; *i*-Pr: $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -; Ac: CH_3CO -;

DMF: N,N-Dimethylformamide; TEA: Triethylamine;

TFA: Trifluoroacetic acid; DMSO: N,N-Dimethylsulfoxide.

^1H -NMRに関しては、以下の略号を用いた。

基準物質としてはTMS: Tetramethylsilane; D_2O を溶媒として用い

た時は外部基準として、その他はすべて内部基準として用いた。

シグナルについては、s=singlet; d=doublet; t=triplet;

q=quartet; m=multiplet; brs=broad singlet.

なお、*p*-二置換ベンゼン環の水素($\text{A}_2'\text{B}_2'$ 型)の化学シフト(δ)

および結合定数(J)は、AB型として近似して求めた。

第二章 第二節の実験

3,5,3',5'-Tetrahydroxymethyl-4,4'-dihydroxydiphenylmethane (33)

4,4'-dihydroxydiphenylmethane (31) (60.0 g, 0.3 mol) に 37% HCHO水溶液 (123.0 g, 1.5 mol) を加え、LiOH·H₂O (24.0 g, 0.6 mol) を氷冷下において少量ずつ反応液が 30°C を越えないように注意深く攪拌しながら加える。1 時間放置した後に室温下において 24 時間放置。析出した沈澱物に EtOH (3 l), i-PrOH (0.5 l) を加え攪拌。沈澱物をろ取り、Et₂O で洗浄した後減圧乾燥し、93.34 g (93.7%) の Li 塩 (32) を得た。得られた 32 を H₂O に溶解し 50% AcOH を加え pH 7.0 とする。析出した結晶をろ取。水洗した後、減圧乾燥。Acetone-MeOH-n-Hexane より再結晶し colorless needles 50.0 g (52.0%) を得た。mp 154-155°C (Lit., 146-147°C³⁰)。IR (KBr) cm⁻¹: 3000, 3450 (OH)。¹H-NMR (60 MHz; DMSO-d₆/TMS) δ: 3.70 (2H, s, CH₂), 4.55 (8H, s, CH₂OH), 6.21 (6H, brs, CH₂OH and Ar-OH) (exchangeable-D₂O), 6.99 (4H, s, Ar-H)。Anal. Calcd for C₁₇H₂₀O₆: C, 63.74; H, 6.29. Found: C, 63.63; H, 6.23.

3,5,3'5'-Tetrahydroxymethyl-4,4'-dimethoxydiphenylmethane (34)

テトラアルコール体 34 (22.4 g, 70.0 mmol) に Acetone (700 ml)、無水 K₂CO₃ (27.6 g, 0.2 mol)、MeI (42.3 g, 0.3 mol) を加え 60°C で 24 時間攪拌。析出する結晶をろ去し、ろ液を減圧除去。残留物に 5% Na₂CO₃ (400 ml) を加え析出する結晶をろ過。水洗した後減圧乾燥。Acetone-n-Hexane より再結晶し colorless

needles 19.25 g (78.9%) を得た。mp 124-125°C

(Lit., 115°C³¹)。 IR (KBr) cm^{-1} : 3275-3350 (OH)。 ¹H-NMR (60 MHz; DMSO- d_6 /TMS) δ : 3.70 (6H, s, OMe), 3.87 (2H, s, Ar-CH₂-Ar), 4.53 (8H, d, J=6.0 Hz, CH₂OH), 5.05 (4H, t, J=6.0 Hz, CH₂OH) (exchangeable-D₂O), 7.22 (4H, s, Ar-H)。 Anal. Calcd for C₁₉H₂₄O₆: C, 65.50; H, 6.94。 Found: C, 65.30; H, 6.93。

3,5,3',5'-Tetracarboxy-4,4'-dimethoxybenzophenone (35)

34 (31.4 g, 90.0 mmol) に NaOH (14.4 g, 360 mmol), H₂O (720 ml) を加え 80°C で攪拌。2 時間かけて KMnO₄ (110.60 g, 700 mmol) を少量ずつ加える。さらに同温で 6時間攪拌する。攪拌終了後、NaHSO₃を加え、過剰のKMnO₄を分解。ろ過し、ろ液に conc. HClを加え pH 1.0 とし析出する結晶をろ過。水洗した後に減圧乾燥。Acetone-n-Hexane より再結晶し colorless needles 26.9 g (71.5%)を得た。mp 233-235°C (Lit., 216°C³¹)。 IR (KBr) cm^{-1} : 1250, 1710 (CO), 2600-3600 (OH)。 ¹H-NMR (60 MHz; DMSO- d_6 /TMS) δ : 3.95 (6H, s, OMe), 8.19 (4H, s, Ar-H), 9.80 (4H, brs, OH) (exchangeable-D₂O)。 Anal. Calcd for C₁₉H₁₄O₁₁: C, 54.55; H, 3.37。 Found: C, 54.54; H, 3.79。

3,5,3',5'-Tetramethoxycarbonyl-4,4'-dimethoxybenzophenone (36)

35 (4.18 g, 10.0 mmol) を MeOH (30 ml), CHCl₃ (30 ml) に溶解し、TsOH·H₂O (2.80 g, 14.7 mmol) を加え 24 時間加熱還流。溶媒を減圧留去し、5% NaHCO₃ (150 ml) を加え析出した結晶をろ取。水洗した後、減圧乾燥。Acetone-n-Hexane より再結晶し

colorless needles 4.02 gを得た。mp 161-163°C (Lit., 158°C 31)。IR (KBr) cm^{-1} : 1205, 1735, 1745 (CO)。 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; DMSO- d_6 /TMS) δ : 3.92 (18H, s, COOMe and OMe), 8.26 (4H, s, Ar-H)。Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$: C, 58.23; H, 4.67。 Found: C, 58.23; H, 4.65。

3,5,3',5'-Tetramethoxycarbonyl-4,4'-dimethoxydiphenylmethane (37)

36 (4.74 g, 10 mmol) を TFA (15 ml) に溶解し、室温下で Et_3SiH (5 ml, 31.3 mmol) を加え 20 時間攪拌する。反応終了後、冷水 (200 ml) を加え、析出する結晶をろ取。これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , CHCl_3) にて精製し、4.60 g の粗結晶を得た。Acetone-*n*-Hexane より再結晶し colorless needles 4.50 g (97.7%)を得た。mp 84-85°C。IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1730 (CO)。 $^1\text{H-NMR}$ (60MHz; CDCl_3 /TMS) δ : 3.92 (18H, s, COOMe and OMe), 4.02 (2H, s, Ar- CH_2 -Ar), 7.72 (4H, s, Ar-H)。Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$: C, 59.99, H, 5.25。 Found: C, 59.81; H, 5.21。

3,5,3',5'-Tetracarboxy-4,4'-dihydroxydiphenylmethane (38)

37 (2.30 g, 5 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、 BBr_3 (1.0 ml, 10.8 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (6 ml) に溶解した液を -78°C で 30 分かけて滴下。さらに同温で 2 時間攪拌した後、室温で 24 時間攪拌。反応終了後 H_2O (50 ml) 加え沈澱物をろ取。 AcOEt (500 ml) に溶解し、5% Na_2CO_3 、及び水洗後、水層を分取。10% HCl で pH 1.0 とし、析出する結晶をろ取。減圧乾燥し、粗結晶 1.72 g を得た。これを Acetone- CHCl_3 より再結晶し colorless needles 1.60 g (85%) を得た。

mp 298°C. IR (KBr) cm^{-1} : 1677, 1717, 3070. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; DMSO- d_6 /TMS) δ : 3.98 (2H, s, Ar-CH₂-Ar), 7.89 (4H, s, Ar-H), 11.57 (6H, s, OH) (exchangeable- D_2O). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_{10}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 51.82; H, 3.58. Found: C, 51.67; H, 3.26.

3,5,3',5'-Tetraethoxycarbonyl-4,4'-dihydroxydiphenylmethane (39)

38 (5.0 g, 13.3 mmol) 及び TsOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.0 g, 21.0 mmol) に EtOH (60 ml), PhH (40 ml) を加え加熱攪拌。8 時間後溶媒を留去し、残った黄色油状物質を AcOEt 200 ml に溶解。8% NaHCO₃ で洗浄、水洗した後、AcOEt 層を分取。MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮。黄色油状物質をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, AcOEt) にて精製し、粗結晶 4.80 g を得た。AcOEt-n-Hexane より再結晶し colorless needles 4.40 g (67.8%) を得た。mp 84-85°C. IR (CHCl₃) cm^{-1} : 1675, 1720. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; CDCl₃/TMS) δ : 1.36 (12H, t, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 3.85 (2H, s, Ar-CH₂-Ar), 4.32 (8H, q, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 7.68 (4H, s, Ar-H), 11.78 (2H, s, OH) (exchangeable- D_2O). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$: C, 61.47; H, 5.78. Found: C, 61.22; H, 5.62. Mass m/z: 488 (M⁺).

3,5,3',5'-Tetraethoxycarbonyl-4,4'-di-(4bromobutoxy)-diphenylmethane (40a)

1,4-Dibromobutane (10.8 g, 50 mmol) 及び無水 K₂CO₃ (6.9 g, 50 mmol) に無水 DMF (200 ml) を加え 60°C に保った液に 39 (2.44 g, 5 mmol) を無水 DMF (100 ml) に溶解した液を 3 時間で滴下。さらに同温で 1 時間攪拌した後、室温で 12 時間攪拌。セ

ライトろ過し、ろ液に飽和食塩水 (1 l)を加え Et₂O 抽出。水洗した後 Et₂O 層を分取、MgSO₄ 乾燥し減圧濃縮。得られた黄色油状物質をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, Et₂O:n-Hexane=1:3 and 1:1)にて精製し無色油状物質 2.84 g (74.9%)を得た。IR (Neat) cm⁻¹: 1240, 1720 (CO). ¹H-NMR (100 MHz; CDCl₃/TMS) δ: 1.39 (12H, t, J=7.3 Hz, COOCH₂CH₃), 1.82-2.24 (8H, m, OCH₂CH₂CH₂-), 3.52 (4H, t, J=6.3 Hz, -CH₂Br), 3.98 (4H, t, J=6.3 Hz OCH₂-), 4.10 (2H, s, Ar-CH₂-Ar), 4.37 (8H, q, J=7.3 Hz, COOCH₂CH₃), 7.68 (4H, s, Ar-H). ANaI. Calcd for C₃₃H₄₂Br₂O₁₀: C, 52.24; H, 5.58. Found: C, 51.98; H, 5.41. Mass m/z: 758 (M⁺).

ACP44 Ethylester (41a)

無水 K₂CO₃ (1.38 g, 10.0 mmol)を無水 DMF (60 ml)に懸濁した溶液を 80°C で攪拌しながら 39 (0.488 g, 1.0 mmol)及び 40a (0.758 g, 1.0 mmol)を無水 DMF (40 ml)に加え 80 °C に加温した液を 3 時間で滴下する。滴下終了後さらに同温で 6 時間攪拌した後室温下で 12 時間放置。沈澱物をセライトろ過し、ろ液に AcOEt (300 ml)、飽和食塩水 (1 l)を加え抽出。AcOEt 層を分取、水洗した後 MgSO₄ 乾燥、減圧濃縮し黄色油状物質を得る。これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂, AcOEt: n-Hexane=2:3)にて精製し粗結晶 0.262 gを得た。AcOEt-n-Hexane にて再結晶し、colorless needles 0.247 g (22.8%)を得た。mp 156-157°C. IR (NuJol) cm⁻¹: 1725 (CO). ¹H-NMR (100 MHz; CDCl₃/TMS) δ: 1.35 (24H, t, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 1.91 (8H, brs, OCH₂CH₂CH₂-), 3.87 (2H, s, Ar-CH₂-Ar), 3.92 (8H, brs, OCH₂-), 4.31 (16H, q, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 7.66 (8H, s,

Ar-H). Anal. Calcd for $C_{58}H_{68}O_{20} \cdot H_2O$: C, 63.15; H, 6.40.

Found: C, 63.24; H, 6.21. Mass m/z : 1085 (M^+).

ACP44 (H-1a)

41a (0.95 g, 0.88 mmol) に MeOH (30 ml) を加え加熱還流し、溶解させる。これに 5N KOH/MeOH 溶液 (12 ml) 及び H_2O (30 ml) を加え 4 時間加熱還流。MeOH を留去し、氷冷下において 1N HCl を加える。析出する白色粉末をろ取り水洗した後、減圧乾燥。MeOH- H_2O より再結晶し白色粉末 0.56 g (74.4%)を得た。

$mp > 300^\circ C$. IR (KBr) cm^{-1} : 1718 (CO), 2300-2700 (OH).

1H -NMR (90 MHz; D_2O) δ : 1.55 (8H, brs, $-OCH_2CH_2CH_2-$), 3.81 (12H, brs, Ar- CH_2 -Ar and $-OCH_2CH_2CH_2-$), 7.23 (8H, s, Ar-H).

Anal. Calcd for $C_{42}H_{36}O_{20}$: C, 58.61, H, 4.22. Found: C, 58.33, H, 4.18. Mass m/z : 860 (M^+)

ACP44オクタポタシウム塩 (ACP44 \cdot 8K)

41a (0.273 g, 0.25 mmol) に 5N KOH/MeOH (1 ml), MeOH (2 ml) を加え 4 時間加熱還流し析出する結晶をろ取。冷 MeOH (2 ml), Et_2O (5 ml) で洗浄した後減圧乾燥し白色粉末 0.246 g (92.4%)を得た。 $mp > 300^\circ C$. IR (KBr) cm^{-1} : 1563, 3420. 1H -NMR (100 MHz; D_2O/TMS) δ : 1.55 (8H, s, $OCH_2CH_2CH_2-$), 3.80 (12H, s, OCH_2-), 7.24 (8H, s, Ar-H). Anal. Calcd for $C_{42}H_{28}O_{20}K_8 \cdot 4H_2O$: C, 40.76; H, 2.93. Found: C, 40.55; H, 3.11.

3,5,3',5'-Tetraethoxycarbonyl-4,4'-di(6-bromohexyl)-diphenylmethane (41b)

1,4-dibromohexane (12.2 g, 50 mmol)及び無水 K_2CO_3 (6.50 g, 50 mmol) を無水 DMF (500 ml) 中に加えて 60°C に保ち攪拌。39 (2.44 g, 5 mmol) を無水 DMF (200 ml) に溶解した液を 1 時間で滴下。滴下終了後さらに同温で 3 時間攪拌した後、室温下で 12 時間放置。セライトろ過し、ろ液を Et_2O (500 ml) で抽出、飽和食塩水で洗浄し、 Et_2O 層を分取。 $MgSO_4$ で乾燥した後減圧濃縮し得られた黄色油状物質をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , Et_2O :n-Hexane=1:3 and 3:1) にて精製し無色油状物質 2.25 g (55.2%) を得た。IR (Neat) cm^{-1} : 1720 (CO). 1H -NMR (100MHz; $CDCl_3/TMS$) δ : 1.37 (12H, t, $J=7.0$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 1.30-1.95 (16H, m, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 3.42 (4H, t, $J=7.0$ Hz, $-CH_2Br$), 3.98 (6H, m, OCH_2- and $Ar-CH_2-Ar$), 4.36 (8H, q, $J=7.0$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 7.66 (4H, s, $Ar-H$). Anal. Calcd for $C_{37}H_{50}Br_2O_{10} \cdot H_2O$: C, 53.37; H, 6.30. Found: C, 53.61; H, 6.11. Mass m/z : 814 (M^+).

ACP66 ethylester (41b)

無水 K_2CO_3 (0.345 g, 2.5 mmol) を無水 DMF (100 ml) に加え 60°C で攪拌した懸濁液に 39 (0.244 g, 0.5 mmol) 及び 40b (0.407 g, 0.5 mmol) を無水 DMF (50 ml) に溶解した液を 1.5 時間で滴下。さらに同温で 8 時間攪拌した後室温下 12 時間放置。セライトろ過し、ろ液に飽和食塩水 (1.5 l) を加え $AcOEt$ (200 ml) で抽出、 $MgSO_4$ で乾燥した後、減圧濃縮し得られた黄色油状物質をフロリジルカラムクロマトグラフィー (Florisil, $AcOEt$) 処理した後さらにカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , $AcOEt$:n-Hexane=2:3) にて精製し無色結晶 0.172 g を得た。 $CHCl_3$ -n-Hexane より再結晶し colorless prisms 0.16 g (28.0%) を得た。mp 162-

163°C. IR (KBr) cm^{-1} : 1245, 1715 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (100MHz; CDCl_3/TMS) δ : 1.23-1.45 (8H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$), 1.30 (24H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.82 (8H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2^-$), 3.94 (12H, m, OCH_2^- and $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$), 4.31 (16H, q, $J=7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.64 (8H, s, Ar-H). Anal. Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{76}\text{O}_{20}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 64.23; H, 6.79. Found: C, 64.44; H, 6.65. Mass m/z : 1141 (M^+).

ACP66 (H-1b)

41b (0.57 g, 0.5 mmol) に MeOH (30 ml) を加え加熱還流し、溶解させる。これに 5N KOH/MeOH 溶液 (12 ml) 及び H_2O (30 ml) を加え 4 時間加熱還流。MeOH を留去し、氷冷下において 1N HCl を加える。析出する白色粉末をろ取り水洗した後、減圧乾燥。MeOH- H_2O より再結晶し白色粉末 0.33 g (72%) を得た。mp 276°C. IR (KBr) cm^{-1} : 1700 (CO), 2578-3398 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; $\text{D}_2\text{O}/\text{TMS}$) δ : 1.25 (8H, brs, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60 (8H, brs, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.90 (12H, br, OCH_2^- and $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$), 7.24 (8H, s, Ar-H). Anal. Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{O}_{20}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 59.10; H, 5.31. Found: C, 58.75; H, 4.67. Mass m/z : 917 (M^+).

AAC11 (H-2)

37 (0.285 g, 0.62 mmol) に MeOH (30 ml) を加え加熱還流し、溶解させる。5N KOH/MeOH 溶液 12 ml 及び H_2O (30 ml) を加え 4 時間加熱還流。MeOH を留去し、氷冷下において 1N HCl を加える。析出する白色粉末をろ取り水洗後、減圧乾燥。MeOH- H_2O より再結晶し白色粉末 0.20 g (79.8%) を得た。mp 264-266°C.

IR (KBr) cm^{-1} : 1727 (CO), 2596-3444 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz;

D₂O/TMS) δ : 3.85 (6H, s, OMe), 4.01 (2H, s, Ar-CH₂-Ar),
7.28 (4H, s, Ar-H). Anal. Calcd for C₁₉H₁₆O₁₀: C, 56.44;
H, 3.99. Found: C, 56.18, H, 4.03. Mass m/z: .405 (M+1)⁺

AAC11テトラポタシウム塩 (AAC11·4K)

37 (0.46 g, 1.0 mmol) に 5N KOH/MeOH 溶液 (3 ml) を加え 2
時間加熱還流。析出する結晶をろ取。MeOH (3 ml), Et₂O (10 ml)
で洗浄し淡黄色粉末 (吸湿性大) 0.411 g (73.8%)を得た。¹H-NMR
(100 MHz; D₂O/TMS) δ : 3.76 (6H, s, OMe), 3.93 (2H, s, Ar-CH₂-
Ar), 7.21 (4H, s, Ar-H).

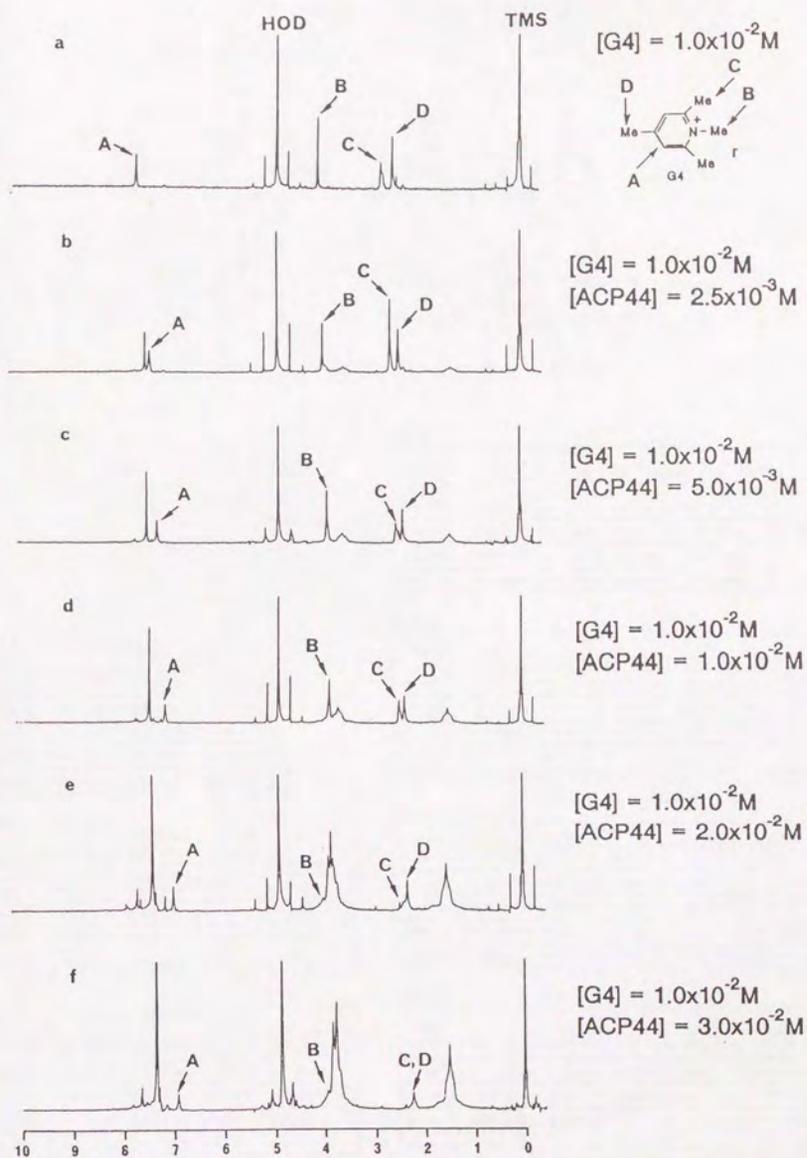
第三章の実験 ($^1\text{H-NMR}$ による取り込みの測定結果)

ホストとして ACP44 もしくは ACP66 を水酸化カリウム重水溶液中で種々のゲストに添加した時のケミカルシフトの変化を検討した。図中のマイナスの値は高磁場シフト値 ($\Delta(\text{Host or Guest}) = \delta(\text{Host+Guest}) - \delta(\text{Host or Guest})$) を示す。測定には JEOL JMX-EX90 Fourier Transform NMR Spectrometer を用い、基準物質としては TMS を CCl_4 に溶解し 10% 溶液としたものをキャピラリー (外径 1.5 mm, 内径 0.8 mm の Pyrex 社製) に融封したものを外部標準として用いた。NMR 管は内径 5 mm のものを使用した。

ACP44, ACP66 及びすべてのゲストは十分乾燥 (P_2O_5 上減圧 (3 mmHg 以下) 3 時間以上) したものを用いた。測定回数は 1 回。ゲストとして 1,2,4,6-tetramethylpyridium iodide (G4) を用いホストとして ACP44 を用いたときの場合を示す。

まず $^1\text{H-NMR}$ を測定する時の溶媒として用いた水酸化カリウム重水溶液の調整は以下のようにして行った。40% 水酸化カリウム重水溶液 (Aldrich 社製) を正確に 0.344 ml 秤量し、重水 (Merck 社製 99.8% 重化率) で希釈し正確に 10 ml とした (この操作によって $24 \times 10^{-2}\text{M}$ の水酸化カリウム重水溶液となる)。次にこの調整溶液を順次重水で希釈することにより、 $16 \times 10^{-2}\text{M}$, $8 \times 10^{-2}\text{M}$, $4 \times 10^{-2}\text{M}$, $2 \times 10^{-2}\text{M}$ の水酸化カリウム重水溶液を得る。この 5 種類の濃度の調整溶液を各々 0.5 ml 分取し、ゲスト G4 1.39 mg を溶解する。これによりゲスト濃度は $1.0 \times 10^{-2}\text{M}$ となる。さらにホスト ACP44 を 1.08 mg, 2.15 mg, 4.3 mg, 8.6 mg, 12.9 mg を正確に秤量し、上記のゲストを溶解した水酸化カリウム重水溶液を加える。この操作により各々ホスト濃度が $2.5 \times 10^{-3}\text{M}$, $5.0 \times 10^{-3}\text{M}$, $1.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $2.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $3.0 \times 10^{-2}\text{M}$ となった試料溶液ができる

(pH 12.5)。それぞれの濃度における $^1\text{H-NMR}$ を測定しそのシフト変化を測定した (Fig. 18)。その他の場合にも同様にして測定した。測定結果を以下に示す (Table 2 ~ 8)。尚、Table 中の () 内に示した値はホストとして ACP66 を用いた時のゲストの高磁場シフト値であり、その他の値はホストとして ACP44 を用いた時の値を示す。(ホスト濃度: $2.5 \times 10^{-3}\text{M}$, $5.0 \times 10^{-3}\text{M}$, $1.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $2.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $3.0 \times 10^{-2}\text{M}$; ゲスト濃度: $1.0 \times 10^{-2}\text{M}$) また、(-) はゲストとホストのシグナルが重なってしまい判読できないことを示す。ゲストのシグナルはホスト ACP44 及び ACP66 のいずれを用いた場合にもホスト濃度が増加するにつれてその高磁場シフト値は増大し、ホスト濃度が $1.0 \times 10^{-2}\text{M}$ とした時 (すなわちホストとゲストの濃度比が 1:1) にほとんどすべてのゲストの高磁場シフト値が最大となった。しかしながら ACP44 と G7 及び ACP66 と G6 の場合にはホスト濃度が $2.5 \times 10^{-3}\text{M} \sim 2.0 \times 10^{-2}\text{M}$ までは一定の方向性を持って高磁場シフトをするが、ホスト濃度が $3.0 \times 10^{-2}\text{M}$ になるとその方向性が失われ逆に若干ではあるがそのケミカルシフトは低磁場側へ移行した。よって錯体安定度定数 (K_s) 値を測定することは不可能となった。このような現象が生じた原因については現在のところ不明である。



$^1\text{H-NMR}$ spectra (90 MHz) of changes of chemical shift of G4 in the presence of ACP44

Fig. 18

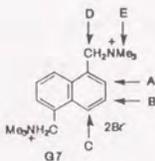
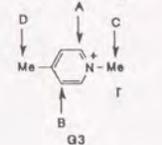
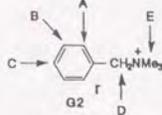
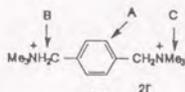


Table 2

Host	Guest (G1)		
	A	B	C
$2.5 \times 10^{-3} M$	-0.46 (-0.29)	-0.17 (-0.18)	-0.16 (-0.17)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.93 (-0.46)	-0.26 (-0.25)	-0.21 (-0.24)
$1.0 \times 10^{-2} M$	-1.64 (-0.78)	-0.33 (-0.34)	-0.29 (-0.42)
$2.0 \times 10^{-2} M$	-1.90 (-0.91)	-0.35 (-0.35)	-0.30 (-0.42)
$3.0 \times 10^{-2} M$	-1.91 (-0.91)	-0.35 (-0.35)	-0.30 (-0.46)

Table 3

Host	Guest (G2)				
	A and C	B	D	E	
$2.5 \times 10^{-3} M$	-	(-0.10)	(-0.10)	-0.08 (-0.07)	-0.07 (-0.08)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.38 (-0.11)	-0.34 (-0.11)	-0.13 (-0.08)	-0.10 (-0.09)	
$1.0 \times 10^{-2} M$	-0.62 (-0.19)	-0.47 (-0.19)	-0.17 (-0.13)	-0.13 (-0.15)	
$2.0 \times 10^{-2} M$	-0.76 (-0.25)	-0.59 (-0.25)	-0.21 (-0.17)	-0.15 (-0.19)	
$3.0 \times 10^{-2} M$	-0.83 (-0.25)	-0.66 (-0.25)	-0.23 (-0.17)	-0.15 (-0.19)	

Table 4

Host	Guest (G3)			
	A	B	C	D
$2.5 \times 10^{-3} M$	-0.26 (-0.11)	-0.34 (-0.12)	-0.09 (-0.14)	-0.07 (-0.09)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.48 (-0.17)	-0.57 (-0.18)	-0.17 (-0.21)	-0.18 (-0.18)
$1.0 \times 10^{-2} M$	-0.76 (-0.24)	-0.89 (-0.27)	-0.26 (-0.31)	-0.31 (-0.26)
$2.0 \times 10^{-2} M$	-0.83 (-0.28)	-1.08 (-0.31)	-0.31 (-0.37)	-0.38 (-0.32)
$3.0 \times 10^{-2} M$	-0.87 (-0.28)	-1.15 (-0.31)	-0.32 (-0.37)	-0.41 (-0.32)

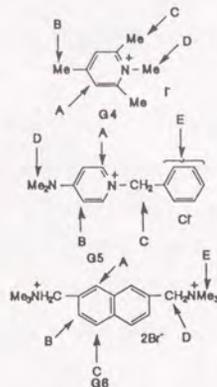


Table 5

Host	Guest (G4)			
	A	B	C	D
$2.5 \times 10^{-3} M$	-0.18 (-0.11)	-0.11 (-0.16)	-0.15 (-0.15)	-0.10 (-0.12)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.41 (-0.22)	-0.15 (-0.25)	-0.23 (-0.22)	-0.15 (-0.20)
$1.0 \times 10^{-2} M$	-0.54 (-0.30)	-0.20 (-0.38)	-0.31 (-0.35)	-0.19 (-0.33)
$2.0 \times 10^{-2} M$	-0.66 (-0.38)	-0.24 (-0.48)	-0.43 (-0.44)	-0.23 (-0.40)
$3.0 \times 10^{-2} M$	-0.69 (-0.38)	-0.25 (-0.48)	-0.47 (-0.44)	-0.24 (-0.40)

Table 6

Host	Guest (G5)				
	A	B	C	D	E
$2.5 \times 10^{-3} M$	-0.14 (-0.09)	-0.13 (-0.17)	-0.07 (-0.08)	-0.17 (-0.10)	-0.04 (-0.04)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.21 (-0.15)	-0.47 (-0.25)	-0.11 (-0.12)	-0.25 (-0.15)	-0.05 (-0.06)
$1.0 \times 10^{-2} M$	-0.28 (-0.19)	-0.81 (-0.34)	-0.14 (-0.15)	-0.33 (-0.21)	-0.06 (-0.07)
$2.0 \times 10^{-2} M$	-0.32 (-0.29)	-0.73 (-0.48)	-0.15 (-0.22)	-0.39 (-0.29)	-0.06 (-0.12)
$3.0 \times 10^{-2} M$	-0.33 (-0.29)	-0.75 (-0.48)	-0.16 (-0.22)	-0.41 (-0.29)	-0.06 (-0.29)

Table 7

Host	Guest (G6)				
	A	B	C	D	E
$2.5 \times 10^{-3} M$	-0.44 (-0.13)	-0.17 (-0.26)	-0.43 (-0.13)	-0.10 (-0.09)	-0.07 (-0.01)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.66 (-0.25)	-0.24 (-0.52)	-0.60 (-0.27)	-0.16 (-0.16)	-0.09 (-0.07)
$1.0 \times 10^{-2} M$	-1.20 (-0.34)	-0.52 (-)	-1.12 (-)	-0.18 (-0.20)	-0.09 (-0.11)
$2.0 \times 10^{-2} M$	-1.23 (-0.40)	-0.54 (-)	-1.18 (-)	-0.18 (-0.23)	-0.09 (-0.13)
$3.0 \times 10^{-2} M$	-1.23 (-0.47)	-0.54 (-)	-1.18 (-)	-0.18 (-0.19)	-0.09 (-0.10)

Table 8

Host	Guest (G7)				
	A	B	C	D	E
$2.5 \times 10^{-3} M$	-0.31 (-0.18)	-0.64 (-0.55)	-0.11 (-0.25)	-0.15 (-0.12)	-0.06 (-0.08)
$5.0 \times 10^{-3} M$	-0.51 (-0.32)	-1.10 (-0.98)	-0.23 (-0.50)	-0.18 (-0.18)	-0.10 (-0.12)
$1.0 \times 10^{-2} M$	-0.57 (-0.50)	-1.24 (-1.71)	-0.26 (-0.90)	-0.18 (-0.24)	-0.10 (-0.15)
$2.0 \times 10^{-2} M$	-0.66 (-0.56)	-1.43 (-2.00)	-0.29 (-1.05)	-0.20 (-0.25)	-0.11 (-0.16)
$3.0 \times 10^{-2} M$	-0.45 (-0.56)	-0.95 (-2.00)	-0.18 (-1.05)	-0.18 (-0.25)	-0.09 (-0.16)

第三章の実験 ($^1\text{H-NMR}$ による錯体安定度定数 (K_s) の測定)

Table 2 ~ 8 に示したゲストの高磁場シフトの値から Fig. 19 に示した式より錯体安定度定数 (K_s) を求めた。 $\Delta\delta$ は、ゲストの特定のプロトンについて NMR より観測されたケミカルシフト変化の大きさ、 $\Delta\delta_{\max}$ は溶液中のゲストがホストに取り込まれた場合に観測されるべきケミカルシフト変化の大きさである。式 1, 式 2 から、ホスト濃度を変えて得られるいくつかの $\Delta\delta$ から K_s 値を測定することができる。今回はホスト濃度を 5 種類に変化させ、ゲスト濃度を一定として測定を行った。まず、 C_H/C_G に対する $\Delta\delta$ の大きさをプロットしこのプロットに最も適合する曲線を求め K_s 値を算出した。

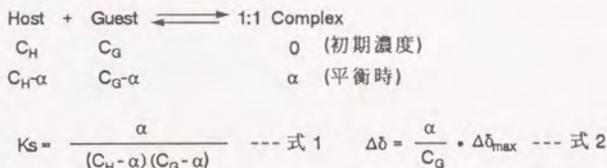
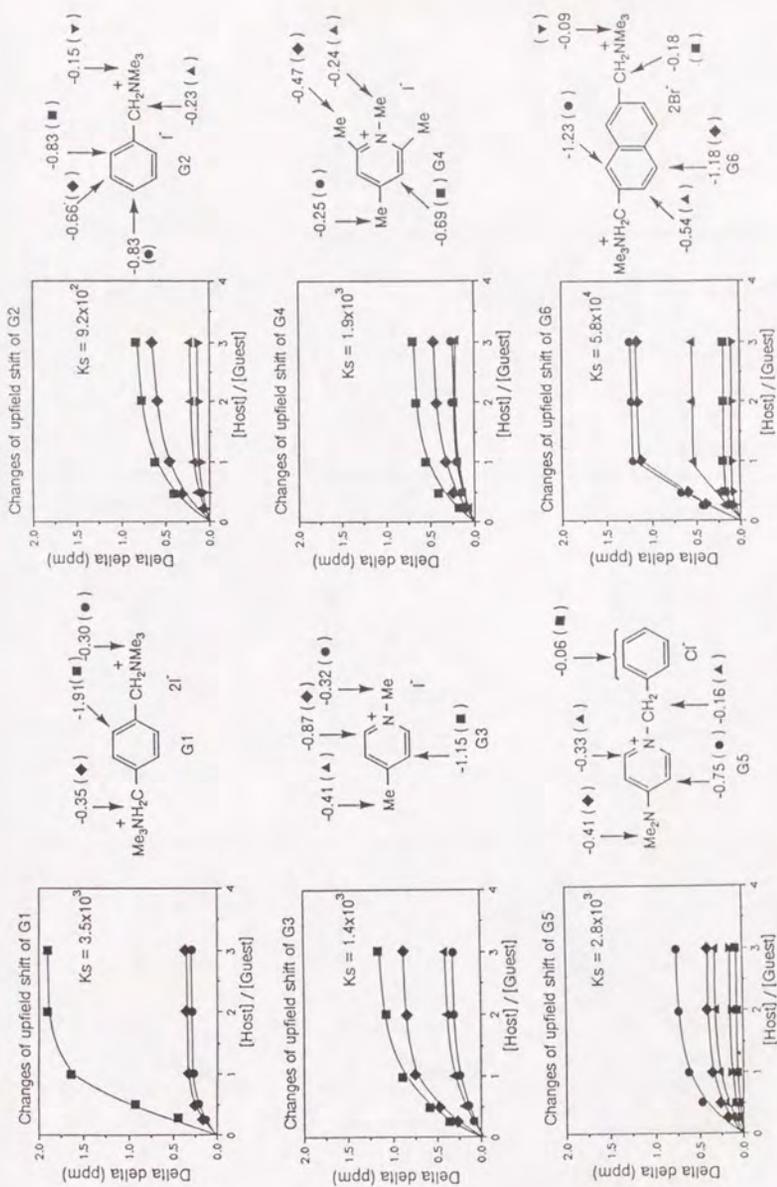


Fig. 19

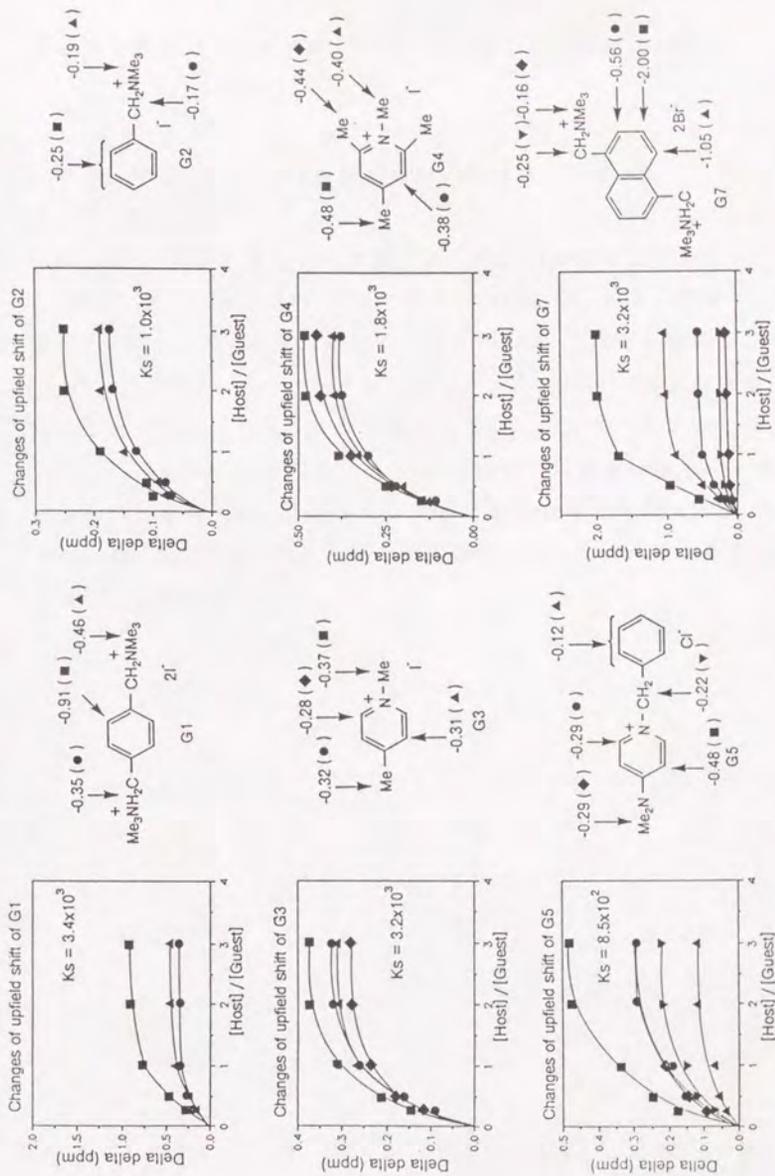
ゲストの濃度を一定 ($1.0 \times 10^{-2} \text{M}$) にし、ホストの濃度をゲスト濃度に対して 1/4, 1/2, 1, 2, 3 倍と変化 ($2.5 \times 10^{-3} \text{M}$, $5.0 \times 10^{-3} \text{M}$, $1.0 \times 10^{-2} \text{M}$, $2.0 \times 10^{-2} \text{M}$, $3.0 \times 10^{-2} \text{M}$) させ、縦軸にホスト共存下におけるゲストの高磁場シフト値を、横軸にはホストとゲストの濃度の比をとることにより得られる curve の傾きを最小二

乗法によって求め K_s 値を求めた。 K_s 値を求める場合には、ゲストの芳香環の高磁場シフトの値が最も大きなものを用いた。(構造式に示した数値はゲスト濃度とホスト濃度の比が 1:3 の時の高磁場シフト値) (Fig. 20, 21)。



Changes of upfield shift (ppm) of Guest in the presence of ACP44 in ¹H-NMR.

Fig. 20



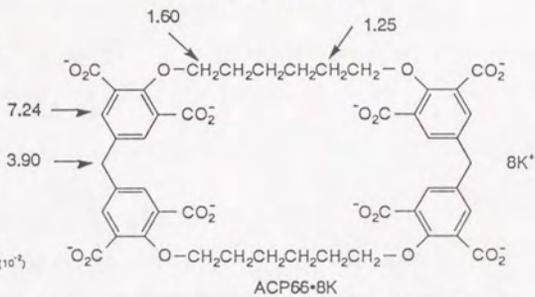
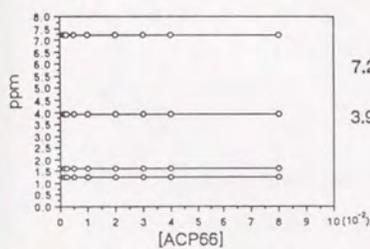
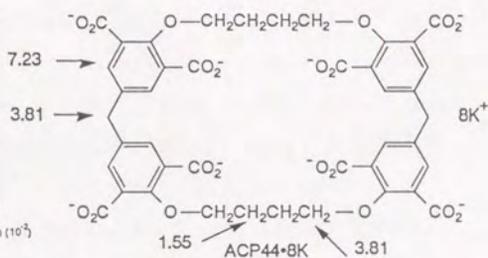
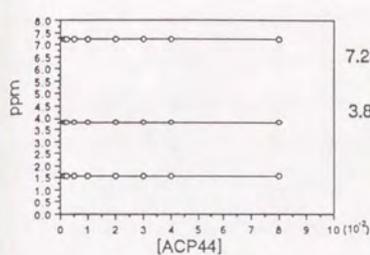
Changes of upfield shift (ppm) of Guest in the presence of ACP66 in $^1\text{H-NMR}$.

Fig. 21

第三章の実験 (ACP44 及び ACP66 の臨界ミセル濃度 (CMC) の測定)

ホスト ACP44 及び ACP66 がミセルを形成するか否かを $^1\text{H-NMR}$ を用いて検討した (6a)。

K_s 測定のために調整した水酸化カリウム重水溶液を用いて $1.25 \times 10^{-3}\text{M}$, $2.5 \times 10^{-3}\text{M}$, $5.0 \times 10^{-3}\text{M}$, $1.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $2.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $3.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $4.0 \times 10^{-2}\text{M}$, $8.0 \times 10^{-2}\text{M}$ の ACP44 の溶液を調整し、その各々の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定した。その結果いずれの濃度においてもそのケミカルシフトの値に変化はみられず一定の値を示した。また、ACP66 についても ACP44 の場合と同濃度、同条件下で測定を行ったがそのケミカルシフト値に変化はみられなかった (Fig. 22)。この結果から上記の濃度範囲においてはミセルを形成しないことが判明した。



¹H-NMR chemical shifts as a functional of the concentration of ACP44 and ACP66 in KOH-D₂O (pD 12.5).

Fig. 22

第三章の実験 (有機カチオンゲストの合成)

1,4-Bis(trimethylammoniomethyl)benzene bis(iodide) (G1)

N,N,N',N'-Tetramethylxylylenediamine (0.70 g, 1.47 mmol)を室温下で MeOH (3 ml) 中に加える。これに MeI (2 ml, 3.2 mmol)を加えるとただちに結晶が析出する。Et₂O (10 ml)を加えろ取、680mgの結晶を得た。MeOHより再結晶し 0.662 g (94.6%)の colorless needlesを得た。mp >300°C (Lit., 298-300°C³⁵)。¹H-NMR (100 MHz; D₂O/TMS) δ: 3.12 (18H, s, N-Me₃), 4.55 (4H, s, CH₂), 7.69 (4H, s, Ar-H)。Anal. Calcd for C₁₄H₂₆I₂N₂: C, 35.31; H, 5.50; N, 5.88. Found: C, 35.40; H, 5.50; N, 5.62.

Benzyltrimethylammonium iodide (G2)

N,N-Dimethylbenzylamine (1.35 g, 10 mmol), MeI (5 ml, 80 mmol)を PhH (10 ml) 中に加え 1時間加熱還流し、析出する結晶をろ取。MeOH-AcOEtより再結晶し colorless needles 2.65 g (95.7%)を得た。mp 179-180°C (Lit., 180 °C³⁶)。¹H-NMR (100 MHz; D₂O/TMS) δ: 3.09 (9H, s, N-Me₃), 4.48 (2H, s, CH₂Ph), 7.55 (5H, s, CH₂Ph)。Anal. Calcd for C₁₀H₁₆I·N: C, 43.34; H, 5.82; N, 5.05. Found: C, 43.29; H, 5.79; N, 5.04.

1,4-Dimethylpyridinium iodide (G3)

4-Methylpyridine (3.72 g, 40 mmol), MeI (2.5 ml, 40 mmol)を i-PrOH (6 ml) 中 -30°C で 30分攪拌。さらに2時間加熱還流した後、室温に放置。析出する結晶をろ取。i-PrOH (20 ml), Et₂O (20 ml)で洗浄し colorless prisms 8.68 g (92.3%)を得た。

mp 143-145°C (Lit., 143-145°C³⁷), ¹H-NMR (100 MHz; D₂O/TMS) δ: 2.62 (3H, s, 4-Me), 4.28 (3H, s, N-Me), 7.83 (2H, d, J=6.6 Hz, 3-H and 5-H), 8.55 (2H, d, J=6.6 Hz, 2-H and 6-H).
Anal. Calcd for C₇H₁₀IN: C, 35.76; H, 4.29; N, 5.96. Found: C, 35.71; H, 4.28; N, 5.94.

1,2,4,6-Tetramethylpyridinium iodide (G4)

2,4,6-trimethylpyridine (1.21 g, 10 mmol), MeI (10 ml, 0.16 mol) を MeOH (10 ml) 中で 15 時間加熱還流。減圧濃縮し、得られた結晶を AcOEt (10 ml) で洗浄し 2.26g の結晶を得た。MeOH-AcOEt より再結晶し colorless prisms 2.20 g (83.6%)を得た。mp 206°C (lit., 204°C³⁸), ¹H-NMR (100 MHz; D₂O/TMS) δ: 2.47 (3H, s, 4-Me), 2.70 (6H, s, 2,6-Me), 3.97 (3H, s, N-Me), 7.52 (2H, s, Ar-H). Anal. Calcd for C₉H₁₄IN: C, 41.08; H, 5.36; N, 5.32. Found: 41.06; H, 5.35; N, 5.29.

4-Dimethylaminomethyl-1-benzylpyridinium chloride (G5)

4-Dimethylaminopyridine (1.22 g, 10 mmol), benzylchloride (1.26 g, 10 mmol) を xylene (15 ml) 中に加え 5 時間加熱還流し析出する結晶をろ取。これを Et₂O (20 ml) で洗浄した後 MeOH-AcOEt より再結晶し colorless needles 2.23 g (85.5%)を得た。mp 258-259°C, ¹H-NMR (100MHz; D₂O/TMS) δ: 3.18 (6H, s, N-Me₂), 5.31 (2H, s, CH₂), 6.86 (2H, d, J=7.0 Hz, 3-H and 5-H), 7.43 (5H, s, CH₂Ph), 8.04 (2H, d, J=7.0 Hz, 2-H and 6-H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₇ClN₂: C, 69.09; H, 6.57; N, 10.74. Found: C, 69.02; H, 6.57, N, 10.69.

2,7-Bis(trimethylammoniomethyl)naphthalene bis(bromide) (G6)

2,7-Dibromomethylnaphthalene (0.157 g, 0.5 mmol), 28% aq. Me₃N (2.5 ml) を MeOH (2 ml) に加え室温で 18 時間加熱還流。減圧濃縮し 0.210 g の結晶を得た。MeOH-AcOEt より再結晶し colorless prisms 0.20 g (92.5%) を得た。mp 296°C (dec.). ¹H-NMR (D₂O/TMS) δ : 3.16 (18H, s, N-Me₃), 4.69 (4H, s, CH₂), 7.72 (2H, dd, J=8.7, 1.7 Hz, 3-H and 6-H), 8.13 (2H, d, J=9.4 Hz, 4-H and 5-H), 8.19 (2H, s, 1-H and 8-H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₈Br₂N₂: C, 50.02; H, 6.53; N, 6.48. Found: C, 49.99; H, 6.51; N, 6.47.

1,5-Bis(trimethylammoniomethyl)naphthalene bis(bromide) (G7)

1,5-Dibromomethylnaphthalene (0.12 g, 0.38 mmol), 28% aq. Me₃N (2.5 ml, ca. 11.8 mmol) を MeOH (3 ml) 中に加え室温で 18 時間攪拌した後減圧濃縮しこれを MeOH-AcOEt より再結晶し colorless prisms 0.160 g (97.0%) を得た。mp 285-286°C (dec.). ¹H-NMR (100MHz; D₂O/TMS) δ : 3.16 (18H, s, N-Me₃×2), 5.11 (4H, s, CH₂N), 7.80 (2H, t, J=7.2 Hz, 3-H and 7-H), 7.91 (2H, d, J=7.2 Hz, 4-H and 8-H), 8.52 (2H, d, J=7.4 Hz, 2-H and 6-H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₈Br₂N₂: C, 50.02; H, 6.53; N, 6.48. Found: C, 49.99; H, 6.55; N, 6.39.

β-Naphthyl isonicotinate (44)

イソニコチン酸 42 (0.615 g, 5 mmol) β-ナフトール (0.721 g, 5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (0.611 g, 5 mmol) 及び N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.03 g, 5 mmol) を AcOEt (150 ml) に加え 12 時間加熱還流。放冷後析出する結晶をろ別し

た後、ろ液を減圧濃縮。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, n-Hexane:AcOEt=2:1) にて精製。AcOEt-n-Hexaneより再結晶し colorless plates 1.0 g (80.3%)を得た。mp 102-103°C。IR (KBr) cm⁻¹: 1743 (CO)。¹H-NMR (90 MHz; CDCl₃/TMS) δ: 7.29-7.61 (3H, m), 7.70-7.98 (4H, m), 8.05 (2H, d, J=6.0 Hz, 3, 5-Py-H), 8.89 (2H, d, J=6.0 Hz, 2, 6-Py-H)。

β-Naphthyl nicotinate (45)

ニコチン酸 43 (1.23 g, 10 mmol), β-ナフトール (1.44g, 10 mmol), N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (2.06 g, 10 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (1.22 g, 10 mmol) を AcOEt (150 ml) 中に加え、12 時間加熱還流。放冷後析出する結晶をろ別した後、減圧乾燥。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, n-Hexane-AcOEt=2:1) にて精製。AcOEt-n-Hexane より再結晶し colorless needles 1.70 g (68.2%)を得た。mp 144-145°C (Lit.,³⁹) 159°C)。IR (KBr) cm⁻¹: 1726 (CO)。¹H-NMR (90 MHz; CDCl₃/TMS) δ: 7.26-7.61 (4H, m), 7.70-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, tt, J=7.9, 1.8 Hz, Py-H), 8.88 (1H, d, J=3.5 Hz, Py-H), 9.45 (1H, s, 2-Py-H)。Anal. Calcd for C₁₀H₁₁NO₂: C, 48.18; H, 4.45; N, 5.62. Found: C, 48.16; H, 4.43; N, 5.61.

1-Methyl-4-(β-naphthyloxycarbonyl)pyridinium tetrafluoroborate (48)

44 (0.249 g, 1 mmol) を無水 ClCH₂CH₂Cl (20 ml) に溶解し、(Me₃)₃OBf₄ (0.147 g, 1 mmol) を加え、N₂気流下で 20 時間室温で攪拌。析出する淡黄色粉末をろ取し CHCl₃, Et₂O で洗浄した後減圧乾燥し、0.30 g の淡黄色粉末を得た。無水 MeCN-ClCH₂CH₂Cl よ

り再結晶し pale yellow needles 212 mg (60.4%)を得た。mp 243-245°C。¹H-NMR (90 MHz; DMSO-d₆/TMS) δ: 4.49 (3H, s, N-Me), 7.51-7.65 (3H, m, Ar-H), 7.94-8.15 (4H, m, Ar-H), 8.74 (2H, d, J=6.8 Hz, 3, 5-Py-H), 9.27 (2H, d, J=6.8 Hz, 2, 6-Py-H)。Mass m/z: 264 (M⁺-BF₄)。

1-Methyl-3-(β-naphthylcarbonyl)pyridinium tetrafluoroborate (99)

45 より 68 と同様にして合成した。colorless needles. yield 75.2%. mp 188-190°C。¹H-NMR (90 MHz; DMSO-d₆/TMS) δ: 4.50 (3H, s, N-Me), 7.48-7.65 (3H, m, Ar-H), 7.91-8.06 (4H, m, Ar-H), 8.35 (1H, dd, J=5.9, 8.2 Hz, Py-H), 9.16-9.30 (2H, m, Py-H), 9.84 (1H, s, Py-H)。Anal. Calcd for C₁₀H₁₁NO₂: C, 48.18; H, 4.45; N, 5.62。 Found: C, 48.17; H, 4.44; N, 5.61。 Mass m/z: 264 (M⁺-BF₄)。

第四章の実験 (ACP44 のカチオン性エステルに対する加水分解作用の検討)

試料溶液の調整

1) ゲスト濃度の調整

ゲスト G8, G9 をアセトニトリルに溶解し $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$ に調整した。その溶液を 0.2 ml 分取し、2.5 ml の 1M リン酸緩衝液に加え (ゲスト濃度は $7.6 \times 10^{-5} \text{M}$ になる) UV を測定した。

2) ホスト濃度の調整

ホスト ACP44・8K 及び 対象化合物 AAC11・4K は 1M リン酸緩衝液に溶解し $7.6 \times 10^{-5} \text{M}$ 濃度となるように調整した。尚、液量は 2.7 ml とした。

3) ホスト-ゲスト混合溶液の調整

ゲストをアセトニトリルに溶解し、 $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$ とした液と、ホストを 1M リン酸緩衝液に溶解した液をそれぞれ 0.2 ml 分取。これを 2.1 ml の 1M リン酸緩衝液に加えた (これによりホスト、ゲストの濃度はそれぞれ $7.6 \times 10^{-5} \text{M}$ となる)。

測定条件

ゲスト G8, G9 が加水分解することによって増加する β -ナフトールの吸収を 330 nm において、10 分間その経時変化を測定した。測定温度は恒温セルホルダーを用い、37°C とした。セルは内径 10×10 mm 高さ 45 mm の石英製を用いた。

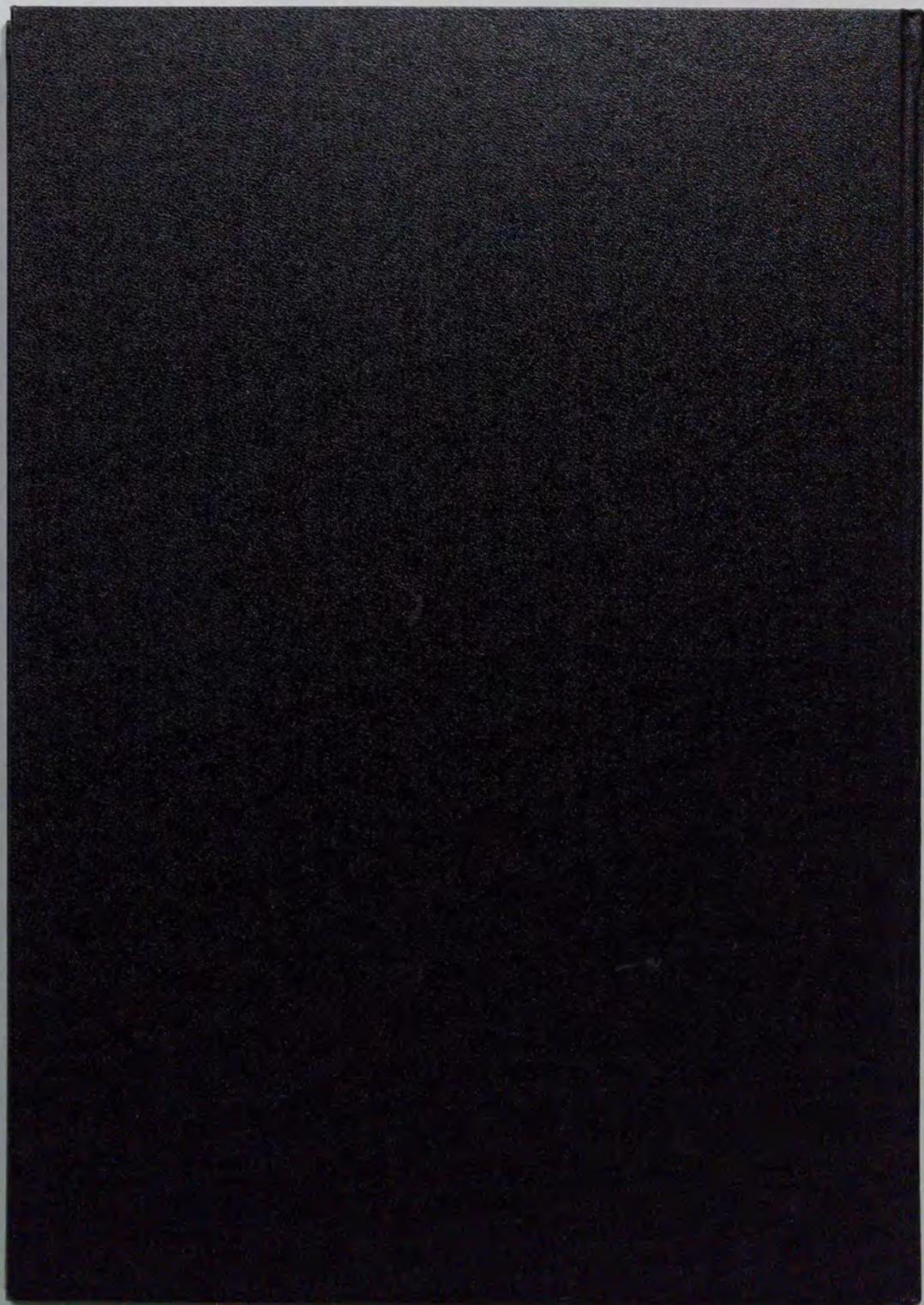
文 献

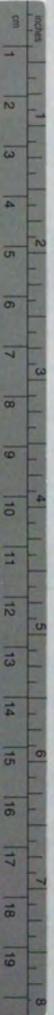
- 1) a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science*, **183**, 803 (1974).
b) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8 (1978).
- 2) J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978).
- 3) a) "Host-Guest Chemistry I-III," ed. by F. Vögtle [Top. Curr. Chem., **98** (1981), **101** (1982), **121** (1984)].
b) "Host-Guest Chemistry, Macrocycles," ed. by F. Vögtle, E. Weber, Springer-Verlag, Berlin (1985).
c) "Bioorganic and Biomimetic Chemistry I-III," ed. by F. Vögtle, E. Weber, [Top. Curr. Chem., **128** (1985), **132**, (1986), **136** (1986)].
d) F. Diederich "Cyclophanes" The Royal Society of Chemistry (1991).
- 4) a) B. L. Bender, M. Komiyama, "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin (1978); 平井英史、小宮山 真 訳 "シクロデキストリンの化学", 学会出版センター, 東京 (1979).
b) Y. Matsui, T. Nishioka, T. Fujita, *Top. Curr. Chem.*, **128**, 61 (1985).
- 5) H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.*, **88**, 1390 (1955).
- 6) R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 781 (1982).
- 7) I. Tabushi, *Top. Curr. Chem.*, **113**, 145 (1983).
- 8) Y. Murakami, *ibid.*, **115**, 107 (1983).
- 9) Y. Urashigawa, T. Inazu, T. Yoshino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2546 (1971).

- 10) a) S. J. Abbot, A. G. M. Barrett, C. R. A. Godfrey, S. B. Kalindjian, G. M. Simpson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 796.
b) I. Tabushi, K. Yamamura, H. Nonoguchi, K. Hirotsu, T. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 2621 (1984).
- 11) a) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, K. Koga, *ibid.*, 102, 2504 (1980).
b) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, K. Koga, *J. Org. Chem.*, 50, 4478 (1985).
- 12) a) K. Odashima, K. Koga, in "Cyclophanes," Vol. 2, ed. by P. M. Keehn, S. M. Rosenfeld, Academic Press, New York (1983), p. 629.
b) K. Odashima, *Yakugaku Zasshi*, 108, 91 (1988).
c) K. Koga, K. Odashima, *J. Incl. Phenom.*, 7, 53 (1989).
- 13) a) I. Tabushi, Y. Kuroda, Y. Kimura, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3327.
b) I. Tabushi, H. Sasaki, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 5727 (1976).
- 14) a) Y. Murakami, J. Sunamoto, K. Kano, *Chem. Lett.*, 1973, 223.
b) J. Sunamoto, H. Kondo, H. Okamoto, Y. Murakami, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1329.
c) I. Tabushi, Y. Kimura, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1304 (1978).
- 15) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, Y. Arata, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 21, 4347 (1980).
- 16) a) F. Diederich, K. Dick, *ibid.*, 23, 3167 (1982).

- b) F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 8024 (1984).
- 17) F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 362 (1988) および引用文献.
- 18) E. T. Jarvi, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 7196 (1982).
- 19) C. S. Wilcox, M. D. Cowart, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5563 (1986).
- 20) T. J. Shepodd, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 6085 (1986).
- 21) a) J. Franke, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 219 (1985).
b) F. Vögtle, W. M. Muller, U. Werner, H. W. Losensky, *ibid.*, 26, 901 (1987).
- 22) Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Ohno, T. Hirayama, H. Nishimura, *Chem. Lett.*, 1989, 1199.
- 23) K. Odashima, T. Soga, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 22, 5311 (1981).
- 24) T. Soga, K. Odashima, K. Koga, *ibid.*, 21, 4351 (1980).
- 25) a) H. Kawakami, O. Yoshino, K. Odashima, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 5610 (1985).
b) K. Odashima, H. Kawakami, A. Miwa, I. Sasaki, K. Koga, *ibid.*, 37, 257 (1989).
- 26) I. Takahashi, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 25, 973 (1984).
- 27) I. Takahashi, K. Odashima, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 3571 (1985).

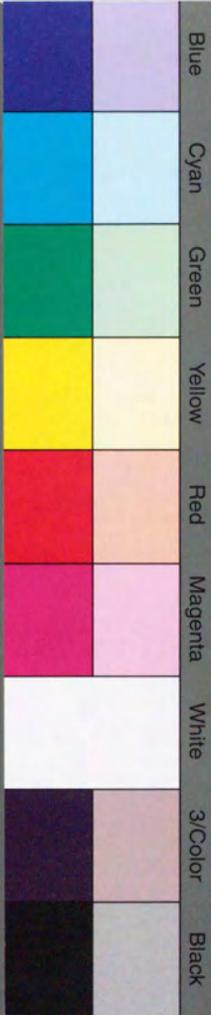
- 28) a) R. Dharanipragada, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.*,
28, 2443 (1987).
b) R. Dhaaranipragada, S. B. Ferguson, F. Diederich, *J.*
Am. Chem. Soc., 110, 1679 (1988).
- 29) a) C. F. Lai, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*,
26, 5179 (1985).
b) C. F. Lai, K. Odashima, K. Koga., *Chem. Pharm. Bull.*,
37, 2351 (1989).
- 30) 瀬戸正二, 堀内 光, *工業化学雑誌*, 56, 890 (1935).
- 31) F. Sheebach, *Chem. Ber.*, 72, 1635 (1939).
- 32) A. Itai, A. Ikeda, A. Watanabe, K. Odashima, K. Koga,
Y. Iitaka., *Abstracts of Papers, XII th. International*
Congress of Crystallography, Ottawa, Canada, 1981,
p.C-91.
- 33) H. A. Benesi, H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2703
(1949).
- 34) I. Tabushi, Y. Kimura, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.*,
103, 6487 (1981).
- 35) R. Fusco, S. Chiavarelli, G. Palazzo, D. Bovet, *Gazz.*
Chim. Ital., 78, 951 (1948).
- 36) K. Nador, L. Cyermek, *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, 2,
95 (1952).
- 37) M. J. Minch, S. S. Shan, *J. Chem. Educ.*, 54, 709 (1977).
- 38) T. Takahashi, K. Satake, *J. Pharm. Soc., Japan*, 74, 135
(1954).
- 39) R. Charonat, M. Harispe, J. V. Harispe, L. Chevikkard,
Bull. Soc. Chim. France, 1947, 339.





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM, Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM, Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

