



チアカリックスアレーン誘導体への非古典的芳香 族求核置換反応の適用と機能材料の創製

(課題番号 13450361)

平成13年度～平成15年度科学研究費補助金 (基盤研究 B(2))
研究成果報告書

平成16年4月

研究代表者 壹岐 伸彦
(東北大学大学院環境科学研究科助教授)

は し が き

本研究は平成13年度～15年度の3年間にわたり、日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究B(2)，課題番号13450361）の助成を受けて、課題名「チアカリックスアレーン誘導体への非古典的芳香族求核置換反応の適用と機能材料の創製」のもとに行われたものである。

研究組織

平成13，14年度

研究代表者：宮野 壮太郎（東北大学大学院工学研究科教授）

研究分担者：服部 徹太郎（東北大学大学院工学研究科助教授）

研究分担者：壹岐 伸彦（東北大学大学院工学研究科助手）

平成15年度

研究代表者：壹岐 伸彦（東北大学大学院環境科学研究科助教授）

研究分担者：服部 徹太郎（東北大学大学院環境科学研究科助教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	7,600	0	7,600
平成14年度	4,100	0	4,100
平成15年度	3,100	0	3,100
総計	14,800	0	14,800

研究発表

1. 学会誌等

アミノカリックスアレーンの合成と性質に関する論文

1. N. Morohashi, N. Iki, A. Sugawara, and S. Miyano, "Selective oxidation of thiacalix[4]arenes to the sulfinyl and sulfonyl counterparts and their complexation abilities toward metal ions as studied by solvent extraction," *Tetrahedron*, **57**(26), 5557–5563 (2001).
2. H. Katagiri, N. Iki, Y. Matsunaga, C. Kabuto, and S. Miyano, "'Thiacalix[4]aniline' as a highly specific extractant for Au(III) and Pd(II) ions," *Chem. Commun.*, (18), 2080–2081 (2002).
3. H. Katagiri, N. Morohashi, N. Iki, C. Kabuto, and S. Miyano, "Pd(II) Complexes with thiacalix[4]-arene and -aniline; subtle, but distinct influences of phenol and aniline units on the 3-D structure," *Dalton Trans.* (4), 723–726 (2003).
4. N. Morohashi, H. Katagiri, N. Iki, Y. Yamane, C. Kabuto, T. Hattori, and S. Miyano, "Synthesis of All Stereoisomers of Sulfinylcalix[4]arenes," *J. Org. Chem.*, **68**(6), 2324–2333 (2003).

機能材料創製のためのカリックスアレーンの化学修飾に関する論文

5. F. Narumi, N. Morohashi, N. Matsumura, N. Iki, H. Kameyama, and S. Miyano, "Proximal *O,O'*-capped calix[4]arenes with a disiloxane bridge as highly efficient synthetic intermediates for 1,2-dialkylation at the lower rim," *Tetrahedron Lett.*, **43**(4), 621–625 (2002).
6. N. Kon, N. Iki, and S. Miyano, "Synthesis of *p-tert*-butylthiacalix[n]arenes (n=4, 6, and 8) from a sulfur-bridged acyclic dimer of *p-tert*-butylphenol," *Tetrahedron Lett.*, **43**(12), 2231–2234 (2002).
7. F. Narumi, N. Matsumura, N. Morohashi, H. Kameyama, and S. Miyano, "First synthesis of 25,26-bridged thiacalix[4]crowns by the use of a 25,26-*O*-disiloxanediyl-capped *p-tert*-butylthiacalix[4]arene," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (16), 1843–1844 (2002).
8. F. Narumi, W. Yamabuki, T. Hattori, H. Kameyama, and S. Miyano, "Synthesis and optical resolution of an *anti-O,O'*-dialkylated calix[4]arene," *Chem. Lett.*, **32**(4), 320–321 (2003).
9. F. Narumi, T. Hattori, N. Morohashi, N. Matsumura, W. Yamabuki, H. Kameyama, and S. Miyano, "Stereoselective dialkylation of the proximal hydroxy groups of calix- and

thiacalix[4]arenes,” *Org. Biomol. Chem.*, **2**(6), 890–898 (2004).

10. V. Bhalla, M. Kumar, C. Kabuto, T. Hattori, and S. Miyano, “Interconversion between *syn* and *anti* conformations of 1,3-bis(*O*-cyanomethyl)-*p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene,” *Chem. Lett.*, **33**(2), 184–185 (2004).

カリックスアレーンの機能に関する論文

11. N. Iki, T. Horiuchi, H. Oka, K. Koyama, N. Morohashi, C. Kabuto, and S. Miyano, “Energy transfer luminescence of Tb^{3+} ion complexed with calix[4]arenetetrasulfonate and the thia and sulfonyl analogue. The effect of bridging groups,” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (11), 2219–2225 (2001).
12. N. Iki, T. Suzuki, K. Koyama, C. Kabuto, and S. Miyano, “Inclusion Behavior of Thiacalix[4]arenetetrasulfonate toward Water-Miscible Organic Molecules Studied by Salting-Out and X-ray Crystallography,” *Org. Lett.*, **4**(4), 509–512 (2002).
13. N. Morohashi, T. Hattori, K. Yokomakura, C. Kabuto, and S. Miyano, “Dinuclear titanium(IV) complex of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene as a novel bidentate Lewis acid catalyst,” *Tetrahedron Lett.*, **43**(43), 7769–7772 (2002).
14. T. Horiuchi, N. Iki, H. Oka, and S. Miyano, “Highly selective luminescence determination of terbium at the sub-ppb level with sulfonylcalix[4]arene-*p*-tetrasulfonate,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**(12), 2615–2619 (2002).
15. N. Kon, N. Iki, and S. Miyano, “Inclusion behavior of water-soluble thiacalix- and calix[4]arenes towards substituted benzenes in aqueous solution,” *Org. Biomol. Chem.*, **1**(4), 751–755 (2003).

芳香族求核置換反応に関する論文

16. E. Koshiishi, T. Hattori, N. Ichihara, and S. Miyano, “7-Mesityl-2,2-dimethylindan-1-ol: a novel alcohol which serves as both a chiral auxiliary and a protective group for carboxy functions,” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (3), 377–383 (2002).
17. T. Hattori, Y. Shimazumi, O. Yamabe, E. Koshiishi, and S. Miyano, “First determination of the absolute stereochemistry of a naturally occurring 1,1'-biphenanthrene, (–)-blestriarene C, and its unexpected photoracemization,” *Chem. Commun.*, (19), 2234–2235 (2002).
18. T. Hattori, A. Takeda, O. Yamabe, and S. Miyano, “Nucleophilic aromatic substitution on 1-alkoxy-2-nitronaphthalene by 1-naphthyl Grignard reagents for the synthesis of

2-nitro-1,1'-binaphthyls," *Tetrahedron*, **58**(2), 233–238 (2002).

19. T. Hattori, Y. Shimazumi, H. Goto, O. Yamabe, N. Morohashi, W. Kawai, and S. Miyano, "Synthesis, Resolution, and Absolute Stereochemistry of (–)-Blestriarene C," *J. Org. Chem.*, **68**(6), 2099–2108 (2003).
20. T. Hattori, H. Iwato, K. Natori, and Miyano, S., "Asymmetric synthesis of ternaphthalenes via an ester-mediated nucleophilic aromatic substitution reaction," *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**(5), 881–887 (2004).

総 説

21. 壹岐伸彦, 宮野壮太郎, "多彩な可能性を秘めた新規ホスト化合物—チアカリックスアレーン—", *日化誌*, (11), 609–622 (2001).

2. 口 頭 発 表 (課題に直接関係するもののみ)

国際会議

1. H. Katagiri, N. Iki, T. Hattori, C. Kabuto, and S. Miyano, "Calix[4]arenes comprised of aniline units," 6th International Conference on Calixarenes 2001 (May 29–June 2, 2001, Enschede, Netherland).
2. H. Katagiri, N. Iki, T. Hattori, S. Miyano, "Syntheses of Aminothiocalix[4]arenes via the Nucleophilic Substitution on Sulfinylcalix[4]arenes," Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures (August 27–31, 2002, Kazan, Russia).
3. H. Katagiri, K. Ohkubo, N. Iki, T. Hattori, C. Kabuto, and S. Miyano, "Syntheses and Structural Properties of Thiocalix[4]anilines," 7th International Conference on Calixarenes 2003 (August 13–16, 2003, Vancouver, BC, Canada).

国内学会

4. 片桐洋史, 諸橋直弥, 壹岐伸彦, 甲千寿子, 宮野壮太郎, "テトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーン全異性体の配座挙動", 第 31 回構造有機化学討論会 (平成 13 年 10 月, 山口).
5. 片桐洋史, 壹岐伸彦, 服部徹太郎, 宮野壮太郎, "アニリンを構成単位とするチアカリックス[4]アレーンの創製と機能", 第 27 回反応と合成の進歩シンポジウム (平成 13 年 11 月, 仙台).
6. 片桐洋史, "キレーション制御芳香族求核置換反応のチアカリックスアレーン類への展開", 第 16 回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー (平成 13 年 11 月,

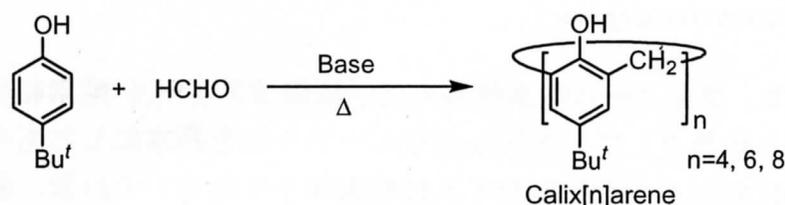
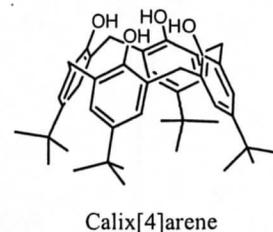
仙台).

7. 片桐洋史, 大久保和哉, 壹岐伸彦, 服部徹太郎, 甲千寿子, 宮野壮太郎, “1,2-ジアミノチアカリックス[4]アレーンの合成と結晶構造”, 日本化学会第 81 春季年会 (平成 14 年 3 月, 早稲田).
8. 片桐洋史, 壹岐伸彦, 服部徹太郎, 甲千寿子, 宮野壮太郎, “チアカリックス[4]アニリンのアセトニトリル包接体の結晶構造”, 日本化学会第 83 春季年会 (平成 15 年 3 月, 早稲田).
9. 片桐洋史, 諸橋直弥, 壹岐伸彦, 服部徹太郎, 甲千寿子, 宮野壮太郎, “チアカリックス[4]アニリンおよびチアカリックス[4]アレーン Pd(II)錯体の合成と構造”, 日本化学会第 83 春季年会 (平成 15 年 3 月, 早稲田).
10. 大久保和哉, 片桐洋史, 壹岐伸彦, 服部徹太郎, 宮野壮太郎, “チアカリックス[4]アレーン類縁体におけるヒドロキシ基のアルキル基及びアミノ基への置換”, 日本化学会第 83 春季年会 (平成 15 年 3 月, 早稲田).
11. 大田健史, 片桐洋史, 壹岐伸彦, 服部徹太郎, 梶原孝志, 伊藤翼, 宮野壮太郎, “1,2-ジヒドロキシチアカリックス[4]アニリン-銅錯体の合成と構造”, 日本化学会第 83 春季年会 (平成 15 年 3 月, 早稲田).

研究成果

1. 背景

カリックスアレーンは複数のフェノールをメチレン鎖で架橋した環状オリゴマーである。1981年、Gutscheらにより *p*-置換フェノールとホルムアルデヒドから一段階で合成できることおよび反応条件により目的の環員数 ($n=4,6,8$) を効率的に合成できることが見出されて以来、その空孔を有する構造特性からクラウンエーテルやシクロデキストリンと並んでホスト-ゲスト化学及び機能材料における基本骨格として注目されている(Scheme 1.1)¹⁾。



Scheme 1.1 Synthesis of calixarenes

カリックス[4]アレーンは通常そのフェノール性水酸基の水素結合により、4つのユニットが同方向を向いた cone 型と呼ばれる配座で存在する。しかし、水素結合が切断されると4種 (cone, partial cone, 1,2-alternate, 1,3-alternate) のコンホメーション異性体を生じる(Fig. 1.1)。これはそのフェノール性酸素側が環の内側を反転運動するためで、シクロデキストリン等には見られないカリックスアレーン固有の特徴である。また、置換基 R にプロピル基以上の嵩高い置換基を導入するとコンホメーションが固定できることが報告されている²⁾。

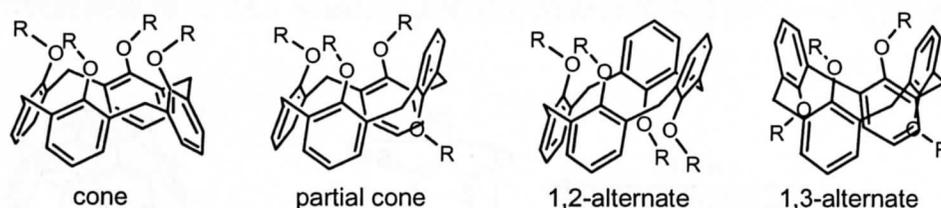
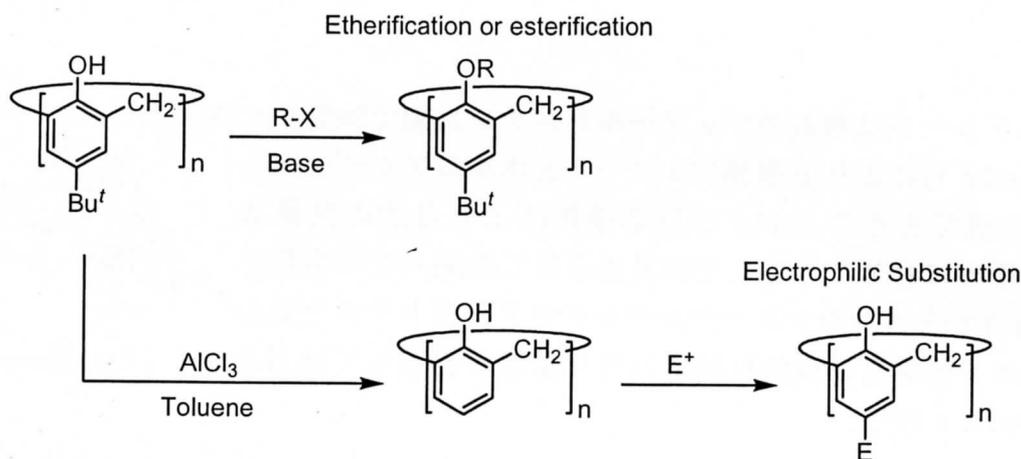


Fig. 1.1 Four possible conformers of calix[4]arene

また、カリックスアレーンは、エステル化やエーテル化によるフェノール性水酸基の修飾あるいは脱ブチル化後の芳香族求電子置換反応を用いたフェノールの *p*-位への官能基の導入が容易である(Scheme 1.2)。このことから、機能発現を目的とした化学修飾により多くの機能性分子が合成されてきた。

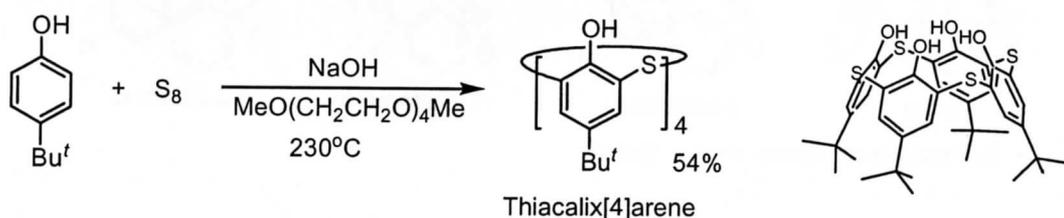


Scheme 1.2 Modification of calix[4]arene

しかし、その一方で、フェノール性水酸基の化学修飾はアリール-酸素結合の開裂が非常に困難であることから依然としてエステル化やエーテル化を基本にしたものが主流であり、既存の多くの化合物における主な配位サイトは酸素原子である。それ故、新規な機能の発現を目的として配位サイトにヘテロ原子を持つ分子を設計する場合、基本環状骨格から離れた部分に機能性官能基を導入せざるを得なくなる。結果として配位サイトとしての架橋硫黄の存在意義、コンホメーション柔軟性などの環状構造の特性は薄れてしまい、カリックスアレーン自身の必要性が問われる。

この問題点を克服するためには、フェノールのアリール-酸素結合を切断してヘテロ原子に直接置換するような実用的な官能基変換法が必要であるが未だ見出されておらず、カリックスアレーンの化学は“環状フェノールの化学”という限界を強いられている。

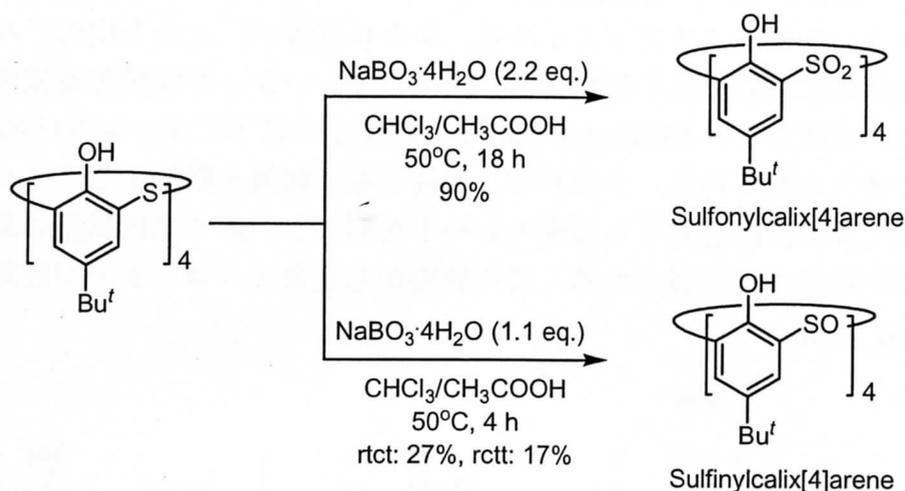
このような中、当研究室ではカリックスアレーンのメチレン鎖を硫黄原子で置き換えたチアカリックス[4]アレーンの効率的合成法を開発し(Scheme 1.3)³⁾、新規機能分子の開発を進めてきた。



Scheme 1.3 Synthesis of thiacalix[4]arene

チアカリックスアレーンの最大の特徴は硫黄原子で架橋されている点であり、架橋硫黄を酸化することでスルフィニル及びスルホニル誘導体へ選択的に変換できる(Scheme 1.4)⁴⁾。

ここで、スルフィニル誘導体にはスルフィニル基の向きで4つの異性体が考えられる(Fig. 1.2)。Scheme 1.4の手法ではrtct体およびrcct体を単離することが可能である。



Scheme 1.4 Selective oxidation of thiacalix[4]arene to sulfinyl- and sulfonylcalixarenes

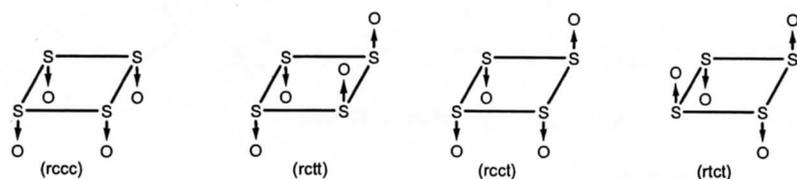
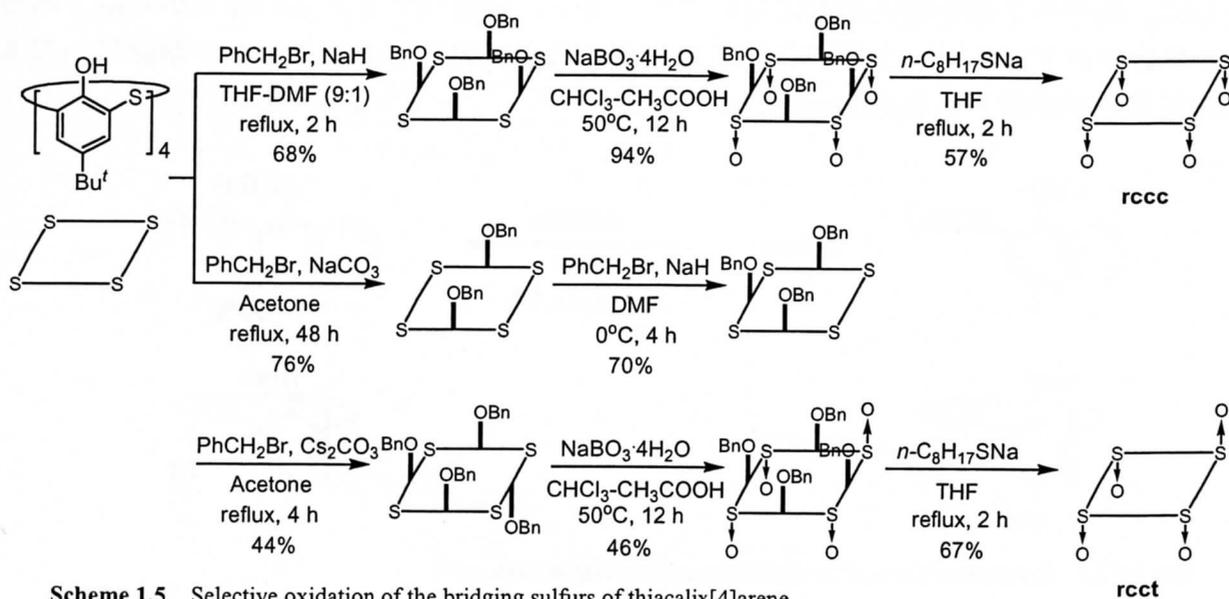


Fig. 1.2 Schematic representation of four stereoisomers of sulfinylcalix[4]arene

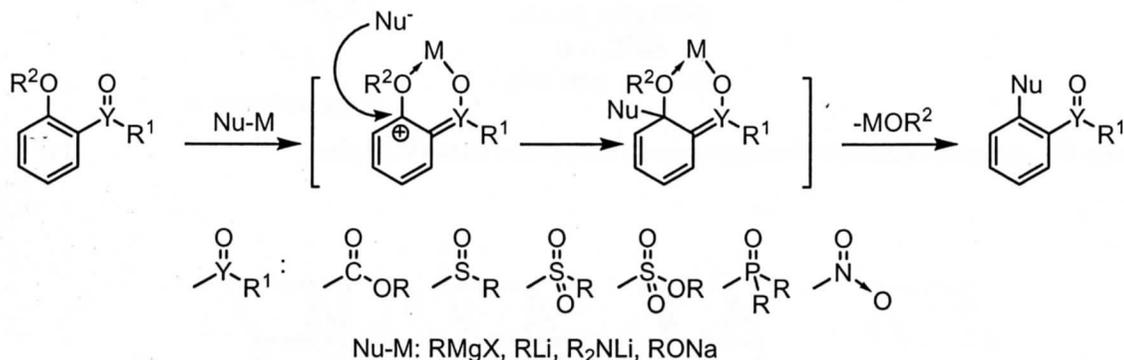
また、かさ高いベンジル基を導入することで酸化の反応の配向を制御し、酸化後にベンジル基を除去することにより rccc 体および rcct 体を選択的に合成することに成功した (Scheme 1.5)⁵⁾。



Scheme 1.5 Selective oxidation of the bridging sulfurs of thiacalix[4]arene

チアカリックスアレーンはこれまでのカリックスアレーンの化学に、架橋基の酸化という新しい化学修飾の道を与えた。

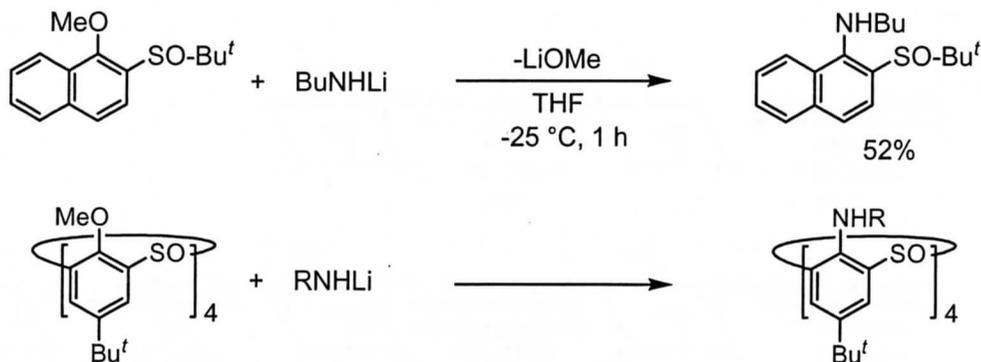
一方、フェノール性酸素原子の官能基変換に関して、当研究室では、エステル基、スルフィニル基、スルホニル基、ホスフィノイル基、ニトロ基等が、オルト位のアルコキシ基を芳香族求核置換反応において強く活性化し、同種のキレーション制御芳香族求核置換反応が進行することを見出している(Scheme 1.6)⁶⁾。この反応は以下に示す共役付加-脱離機構により進行すると考えられている。すなわち、活性化基の酸素と隣接するアルコキシ酸素が求核試薬の金属イオンに配位して六員環キレートを形成し、続く求核試薬の基質に対する1,4-付加により中間体 A が形成される。この状態から金属アルコキシドが脱離して反応が完結する(Scheme 1.12)。



Scheme 1.6 Chelation-assisted S_NAr reaction

本反応においてエステル基は最も活性化能が高く、活性化基の調製および誘導化が容易であり、また求核試薬の適応範囲が広く非常に汎用性が高い。これまでに軸不斉ビアリール化合物の不斉合成^{7,8)}、軸不斉天然物の合成⁹⁾トリアリールアミン類の合成¹⁰⁾などへ応用されている。

さらに、硫黄原子団を活性化基に用いてナフタレン骨格へアミノ基の導入が可能であることが見出されており¹¹⁾、分子内に同骨格を有するチアカリクスアレーン類縁体への本反応の可能性が示唆される(Scheme 1.7)。



Scheme 1.7 Extension of the S_NAr methodology to thiacalixarene derivative

このように、カリックスアレーンの化学においてフェノール性水酸基の画期的な官能基変換法の開発が望まれている。常法のエステル化やエーテル化に対して、共役系の電子吸引基を活性化基とするキレーション制御 S_NAr 反応のカリックスアレーン類への展開は非常に興味深い。特に、アミノ基への変換が数例報告されているが^{12,13)}、収率が低いことからその後の研究は発展していない。アミノ基は優れた金属配位能を有し、また更なる官能基変換が可能であることから、アニリン骨格を有するカリックスアレーン類縁体の効率的な合成は“環状フェノールの化学”の壁を越えた新規な化学への展開を可能にする。そこで本研究ではチアカリックス[4]アレーンの架橋硫黄の特徴を活用する S_NAr 反応を用いた新規なアニリン骨格を有する環状分子の創製および機能開発を目的とした(Fig. 1.3)。

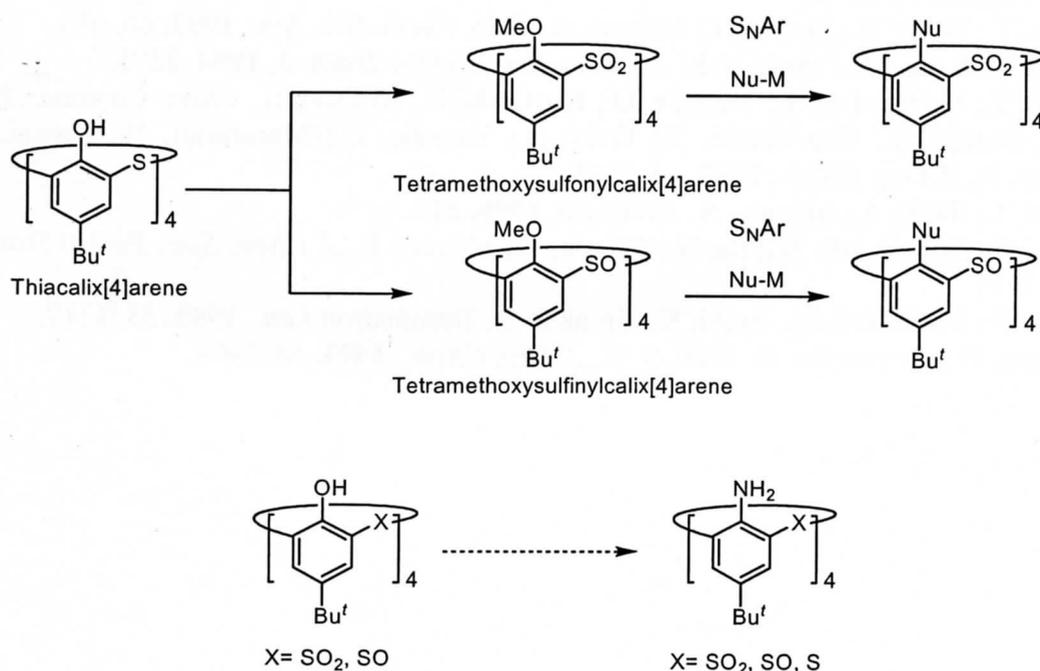


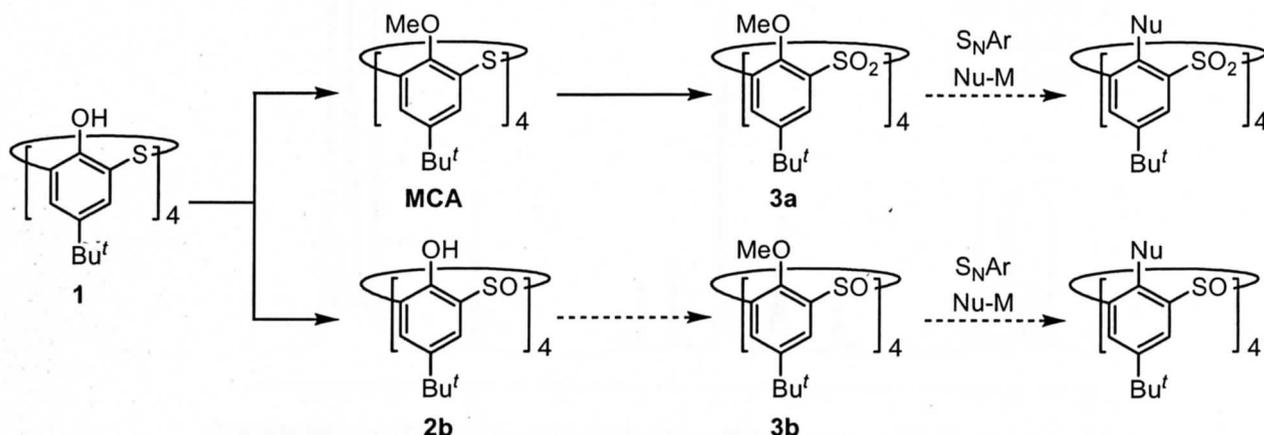
Fig. 1.3 Syntheses of thiacalix[4]arenes comprised of aniline units via the chelation-assisted S_NAr reaction

引用文献

- 1) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3782.
- 2) Araki, K.; Iwamoto, K.; Shinkai, S.; Matsuda, T., *Chem. Lett.*, **1989**, 1747.
- 3) Kumagai, H.; Hasegawa, M.; Miyanari, S.; Sugawa, Y.; Sato, Y.; Hori, T.; Ueda, S.; Kamiyama, H.; Miyano, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3971.
- 4) Iki, N.; Kumagai, H.; Morohashi, N. Ejima, K.; Hasegawa, M.; Miyanari, S.; Miyano, S., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7559.
- 5) Morohashi, N.; Katagiri, H.; Iki, N.; Yamane, Y.; Kabuto, C.; Hattori, T.; Miyano, S., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2324.
- 6) Review: Hattori, T.; Miyano, S., *Yuki Gosei Kagaku Kyoukai*, **1997**, *55*, 12, and references cited therein.
- 7) Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 613.
- 8) Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2273.
- 9) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Yamabe, O.; Koshiishi, E.; Miyano, S., *Chem. Commun.* **2002**, 2234., Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2099.
- 10) Hattori, T.; Satoh, S.; Miyano, S., *Synthesis*, **1996**, 514.
- 11) Hattori, T.; Suzuki, M.; Tomita, N.; Takeda, A.; Miyano, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1117.
- 12) Ohseto, F.; Murakami, H.; Araki, K.; Shinkai, S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1217.
- 13) Aleksyuk, O.; Grynszpan, F.; Biali, S. E., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1994.

2. テトラメトキシスルフィニルカリックスアレーンのコンホメーション挙動

本研究の S_NAr 反応の基質は **3a** および **3b** であり、スルホンル体 **3a** は Hosseini らによって既に報告されている¹⁾。一方、第1章で述べたようにスルフィニルカリックス[4]アレーン **2b** の全異性体は既知の手法で合成できることから、これらをメチルエーテル化することで、**3b** を容易に合成できると考えられる(Scheme 2.1)。



Scheme 2.1 Preparation of the tetramethoxy derivatives as substrates for the S_NAr reaction

第1章でも述べたように、カリックス[4]アレーン類にはフェノール骨格の配向が異なる4種のコンホメーション異性体(cone, partial cone, 1,2-alternate, 1,3-alternate)が存在する(Fig. 2.1)。過去10数年来、結晶状態、溶液中あるいは気相中(計算化学)におけるコンホメーションに関する研究例は非常に多く、コンホメーション変換における熱力学パラメータの算出のような基礎的な研究から機能発現を目的としたコンホメーションの予備組織化まで、現在もおカリックスアレーンの化学において重要な一画を形成している。

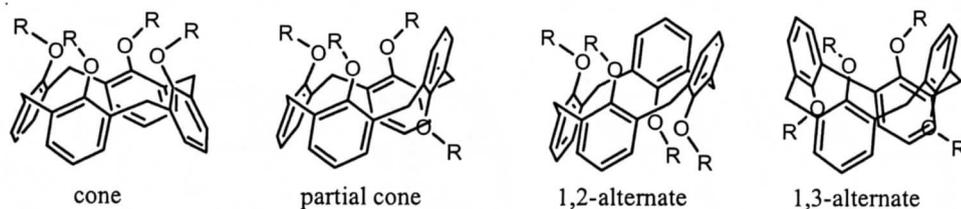


Fig. 2.1 Four possible conformers of calix[4]arene

カリックス[4]アレーンは、通常ヒドロキシ基の水素結合によって cone 体が最も安定なコンホメーションであり、低温条件で cone 体に相当する単一成分の NMR シグナルが得られる。(ヒドロキシ基間の水素結合が、他のコンホメーションの存在を無視できるほど cone 体を安定化している)。これに対し、4つのヒドロキシ基が全てメチルエーテル化されたテトラメトキシカリックス[4]アレーンは水素結合が存在しないため各コンホメーション異性体間のエネルギー差は小さくなる。その結果、低温条件で各異性体に相当する4成分の NMR シグナルが得られる(Fig. 2.2)²⁾。

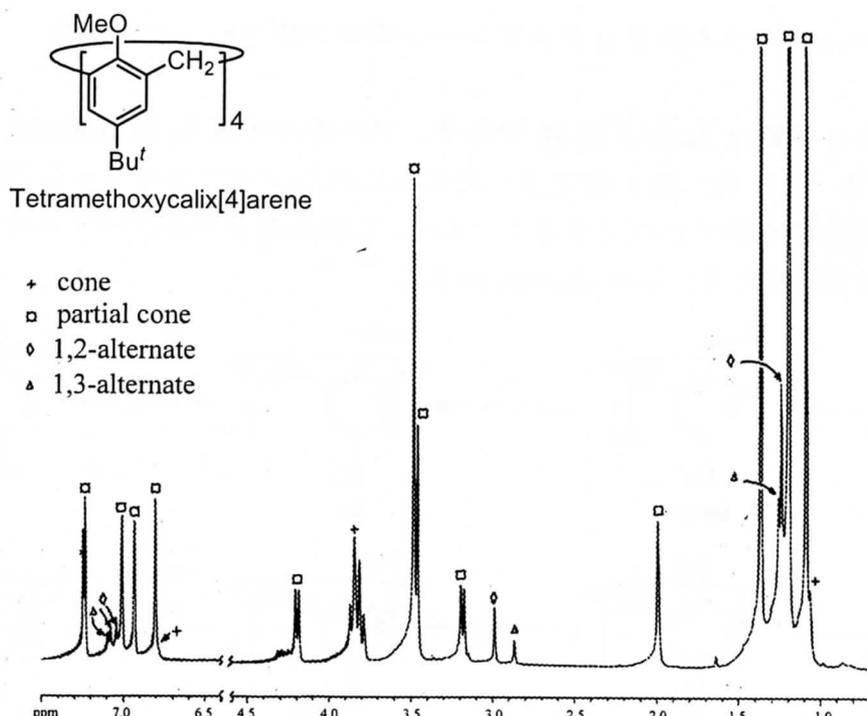


Fig. 2.2 600 MHz ^1H NMR spectrum of tetramethoxycalix[4]arene in CDCl_3 recorded at $-30\text{ }^\circ\text{C}$

チアカリックス[4]アレーン **1** のコンホメーション変換に関して, Sone らは ^1H NMR における T_1 測定を用いて **1** が cone 体間の変換を有すること, さらにカリックス[4]アレーンと比較して変換のエネルギーが小さいことを報告しており, その理由を **1** がカリックスアレーンより環サイズが大きいためであると説明している³⁾.

Hosseini らは 1D ^1H NMR および 2D NOESY 測定によって, テトラメトキシスルホニルカリックス[4]アレーン **3a** およびテトラメトキシチアカリックス[4]アレーン **MCA** において4種のコンホメーション間に, NMR のタイムスケールよりも非常に速い速度での変換が存在することを示した¹⁾.

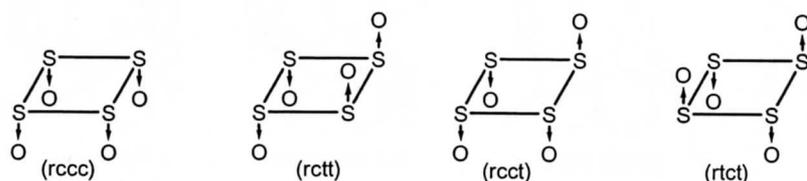
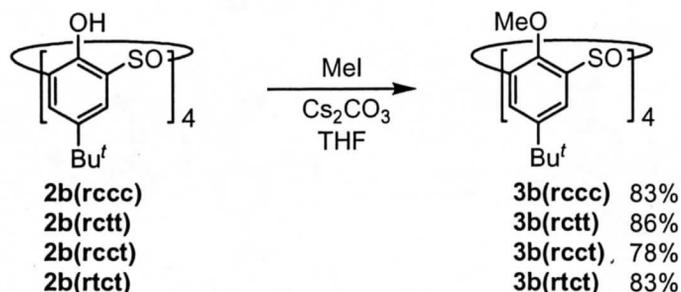


Fig. 2.3 Four possible conformers of sulfinylcalix[4]arene formed by the $\text{S}=\text{O}$ configuration

$\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応の基質であるスルフィニルカリックス[4]アレーン **3b** には従来のフェノール骨格の配向に由来するコンホメーション異性体に加えて架橋スルフィニル基の配向が異なる4種の立体異性体(rccc, rctt, rcct, rtct)が存在する(Fig. 2.3). これまでにスルフィニル基の配向がコンホメーション挙動に与える影響に関する詳細な検討はなされていないが, このような研究は, 後の $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応を検討するにあたって重要な知見となるだけでなく, 今後のチアカリックスアレーンの化学の発展において有用であると考えられる. そこで本章では, $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応の基質であるテトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーン **3b** を合成し, そのコンホメーション挙動を X 線結晶構造解析, NMR および計算化学を用いて調査した.

2.1 テトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーンの合成

これまでに当研究室はスルフィニルカリックス[4]アレーン **2b** 全異性体の合成を達成している。これらをメチルエーテル化することによって目的のテトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーン **3b** を合成した(Scheme 2.2).



Scheme 2.2 Preparation of tetramethoxysulfinylcalix[4]arene **3b** isomers

2.2 テトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーンの X 線結晶構造解析

3b の全異性体について X 線結晶構造解析を行った。その結果、**3b(rccc)** は cone 体、**3b(rctt)** および **3b(rcct)** は partial cone 体、**3b(rtct)** は 1,3-alternate 体であることがわかった(Fig. 2.4)。また、これら全ての構造はメトキシ酸素とスルフィニル酸素の静電反発が最小になるコンホメーションであることがわかった。架橋スルフィニル基の向きでコンホメーションが規制されていることを示している。酸素間の静電反発が最小になる構造とは次の条件を満た

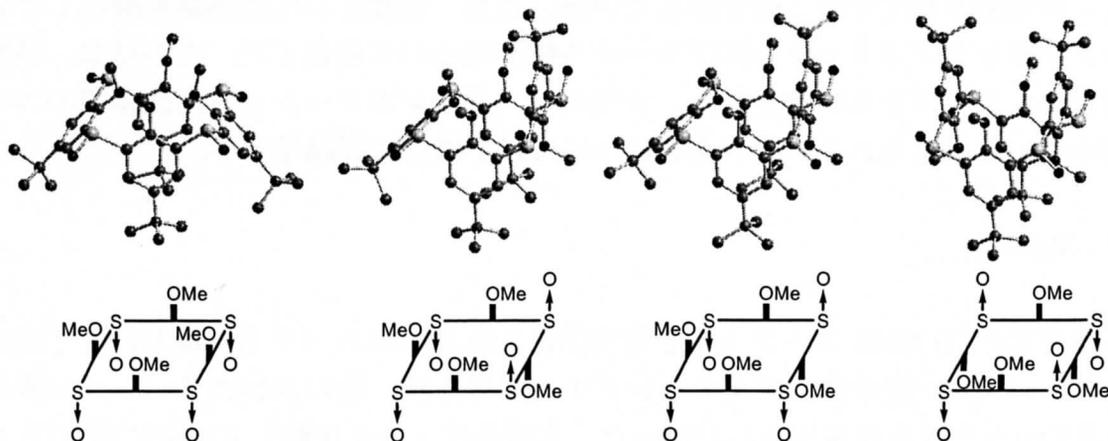


Fig. 2.4 X-Ray structures of **3b(rccc)**, **3b(rctt)**, **3b(rcct)** and **3b(rtct)**

す(Fig. 2.5). (1) *cis* 配置のスルフィニル基に挟まれたフェノールユニット(以下 *cis* のユニットと略す)においてメトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置している。(2)隣り合う *trans* のフェノールユニットはアンチに位置する。**3b(rccc)**, **3b(rctt)**, **3b(rcct)** は条件(1)を、**3b(rtct)** は条件(2)を満たしている。

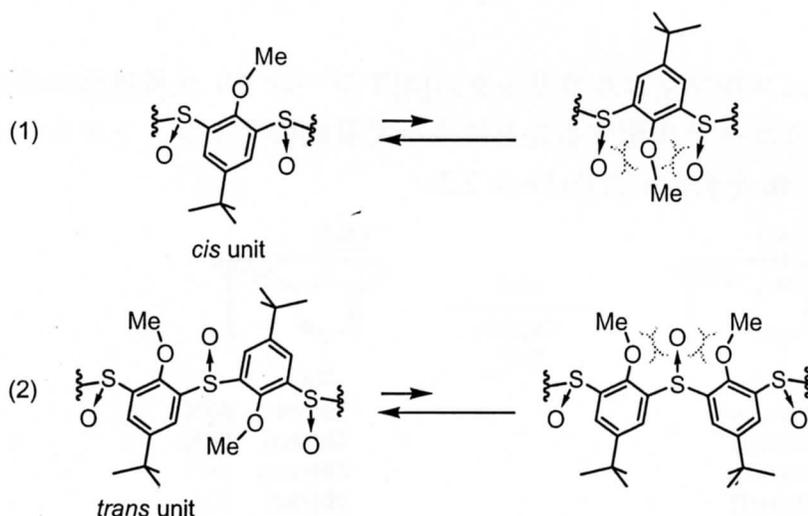


Fig. 2.5 Stable structures of *cis* and *trans* units of the tetramethoxysulfinylcalix[4]arene originated from the electric repulsion between the methoxy and sulfinyl oxygen

2.3 テトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーンのコンホメーション挙動

3b の全異性体について $^1\text{H NMR}$ を測定した. その結果, 低温でのシグナルが **3b(rccc)** の場合には 2 成分, **3b(rctt)**, **3b(rcct)**, **3b(rtct)** では 1 成分のコンホメーション異性体を示した. メトキシ酸素とスルフィニル酸素間の静電反発が最小になる構造(Fig. 2.5)を仮定すると, 得られたコンホメーション異性体は X 線結晶構造解析で得られた構造を反映している. すなわち結晶状態だけでなく溶液中においても同様に架橋スルフィニル基の向きでコンホメーションが規制されていることを示している. また, 比較として架橋基を酸化していないテトラメトキシチアカリックス[4]アレーン **MCA** について検討した. その結果, 複数の異性体由来するシグナルが得られた. すなわち, 各コンホメーション異性体間のエネルギー差は小さいと考えられる. 各化合物について以下にその詳細を示す.

2.3.1 **3b(rctt)**

各温度での $^1\text{H NMR}$ スペクトルを示す(Fig. 2.6). 0°C のスペクトルにおいて 1 成分のコンホメーション異性体に相当するシグナルが得られ, 他のコンホメーション異性体に相当するシグナルは検出されなかった. 本結果は, 他と比較して非常に安定な 1 種類のコンホメーション異性体が存在することを示している. $^1\text{H NMR}$ スペクトルが示す可能性のある構造は, 構造 A から D の 4 種類である(Fig. 2.7). どちらも partial cone 体であるが, 構造 A は *cis* のフェノールユニットにおいてメトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置しており, X 線結晶構造解析で得られた構造と等しい. 一方, 構造 B から D はメトキシ酸素とスルフィニル酸素が同じ方向の *cis* のユニットが存在する. 酸素間の静電反発を考慮し, *cis* のフェノールユニットにおいてメトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置している(Fig. 2.5)コンホメーションが安定であると

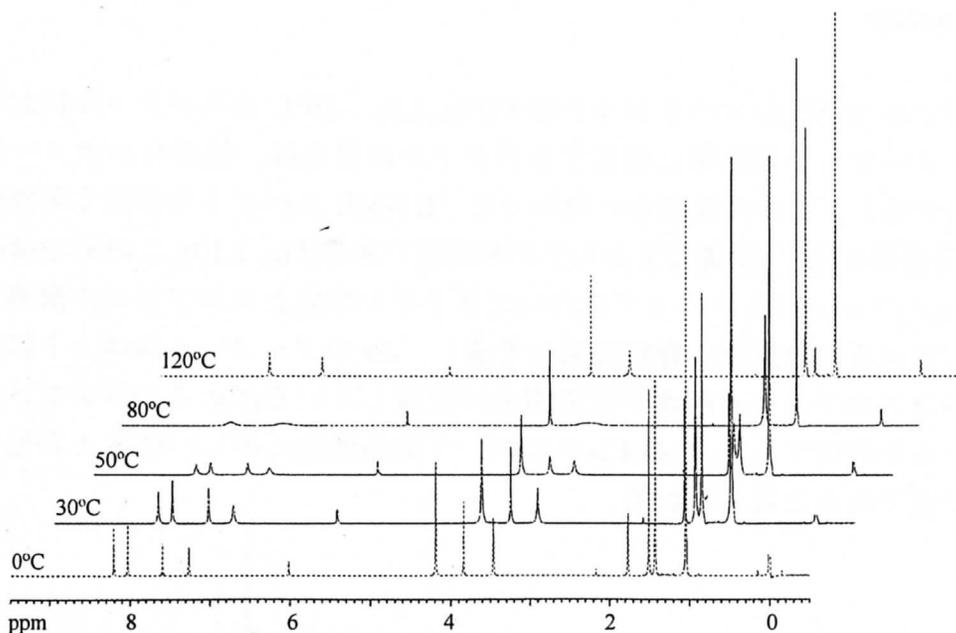


Fig. 2.6 Variable-temperature ^1H NMR spectra of **3b(rectt)** ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; 400 MHz)
TMS and solvent are omitted for clarity.

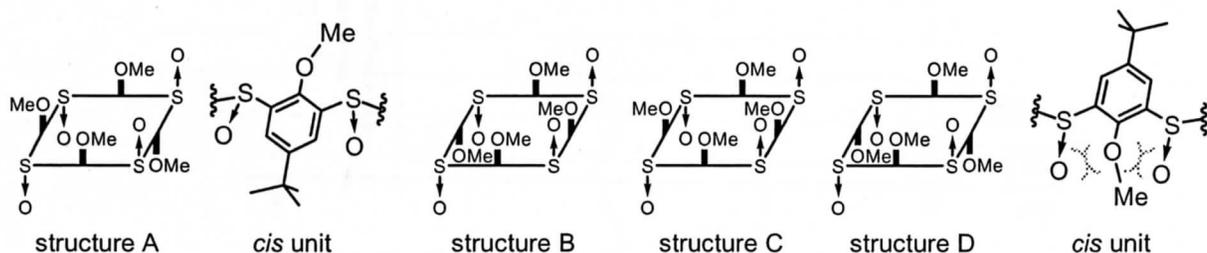


Fig. 2.7 Possible structures of **3b(rectt)** given by ^1H NMR at 0°C

仮定すると、結晶構造に等しい構造 A が他の異性体に比べて安定であると考えられる。

また、温度上昇に伴うピークの融合が確認された。このことは自己変換(self exchange)していることを意味する。融合するピークの中で、 δ (ppm) 1.43(s, tBu), 1.50(s, tBu), 3.46(s, OCH_3), 3.84(s, OCH_3)はそれぞれ *cis* のフェノールユニットに対応するピークであり、 δ (ppm) 1.05(s, tBu), 4.19(s, OCH_3)の *trans* のユニットに対応するピークは変化しない。アリール部分のピークは δ (ppm) 8.03(s, ArH), 8.03(s, ArH)の *cis* のユニットに対応するピークおよび δ (ppm) 7.26(d, $J=2.0$ Hz, ArH), 7.60(d, $J=2.0$ Hz, ArH)の *trans* のユニットに対応するピークがそれぞれ融合して、2種類のシングレットが現れた。以上の結果は、このコンホメーション変換が *trans* のユニットの反転に伴う partial cone 間の自己変換であることを示している(Fig. 2.8)。

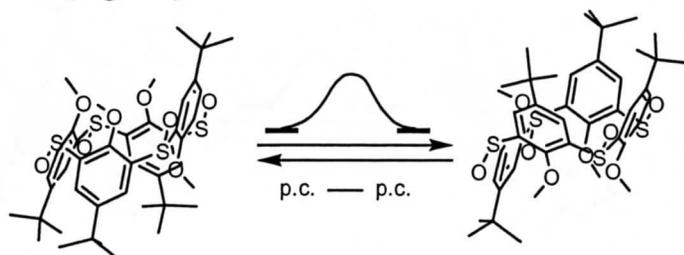


Fig. 2.8 Partial cone-partial cone conversion of **3b(rectt)**

2.3.2 3b(rcct)

各温度での ^1H NMR スペクトルを示す(Fig. 2.9). -20°C のスペクトルにおいて 1 成分のコンホメーション異性体に相当するシグナルが得られ, 他のコンホメーション異性体に相当するシグナルは検出されなかった. ^1H NMR スペクトルが示す可能性のある構造(鏡像異性体を除く)は構造 A から F の 6 種類である(Fig. 2.10). この中で構造 A のみ, 全ての *cis* のフェノールユニットにおいてメトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置している. 酸素間の静電反発を考慮し, *cis* のフェノールユニットにおいてメトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置している(Fig. 2.5)コンホメーションが安定であると仮定すると, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ 中において結晶構造に等しい構造 A が他の異性体にくらべて安定であると考えられる.

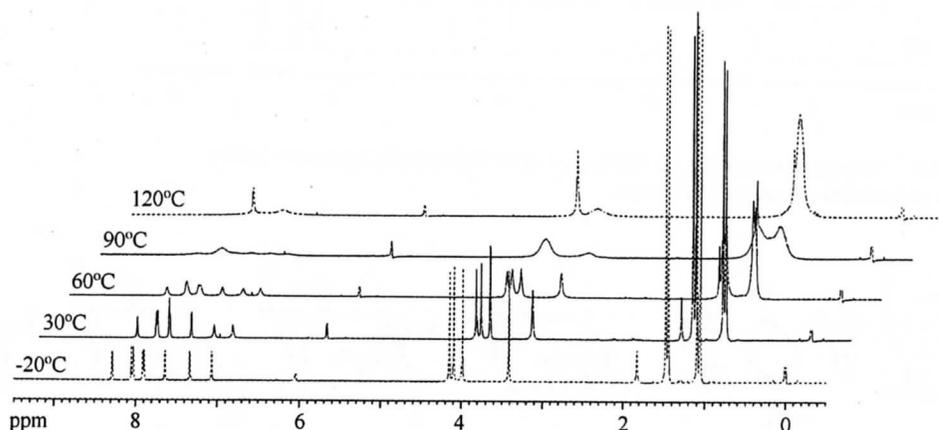


Fig. 2.9 Variable-temperature ^1H NMR spectra of **3b(rcct)** ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; 400 MHz) TMS and solvent are omitted for clarity.

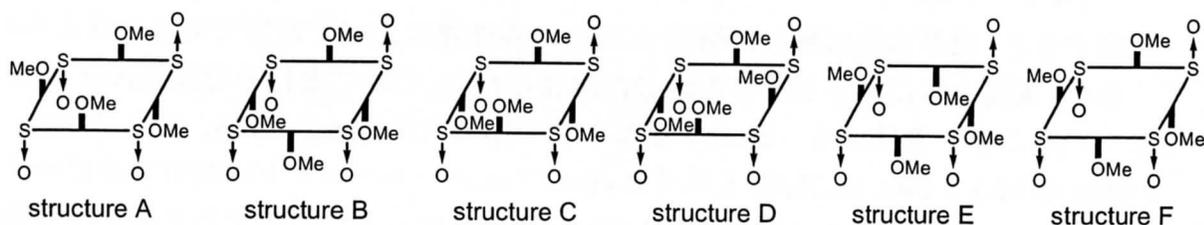


Fig. 2.10 Possible structures of **3b(rcct)** given by ^1H NMR at -20°C

また, 温度上昇に伴うピークの融合が確認された. 得られた非等価なピークを *cis* および *trans* のユニットに帰属することは不可能であるが, tBu, OCH_3 , ArH に相当する全てのピークが 1:1 に融合していく様子は, このコンホメーション変換が *trans* のユニットの反転に伴う partial cone 間の自己変換であることを示唆している(Fig. 2.11).

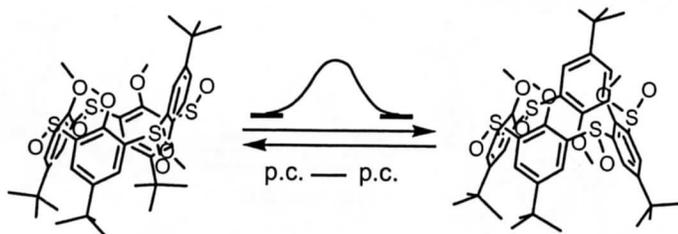


Fig. 2.11 Partial cone-partial cone conversion of **3b(rcct)**

2.3.3 3b(rtct)

各温度での ^1H NMR スペクトルを示す(Fig. 2.12). 20°C のスペクトルにおいて 1 成分のコンホメーション異性体に相当するシグナルが得られ, 他のコンホメーション異性体に相当するシグナルは検出されなかった. ^1H NMR スペクトルが示す可能性のある構造は, 構造 A および構造 B の 2 種類である(Fig. 2.13). 酸素間の静電反発を考慮すると (Fig. 2.5), これまでの異性体と同様に $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ 中において結晶構造に等しい構造 A が他の異性体に比べて安定であると考えられる.

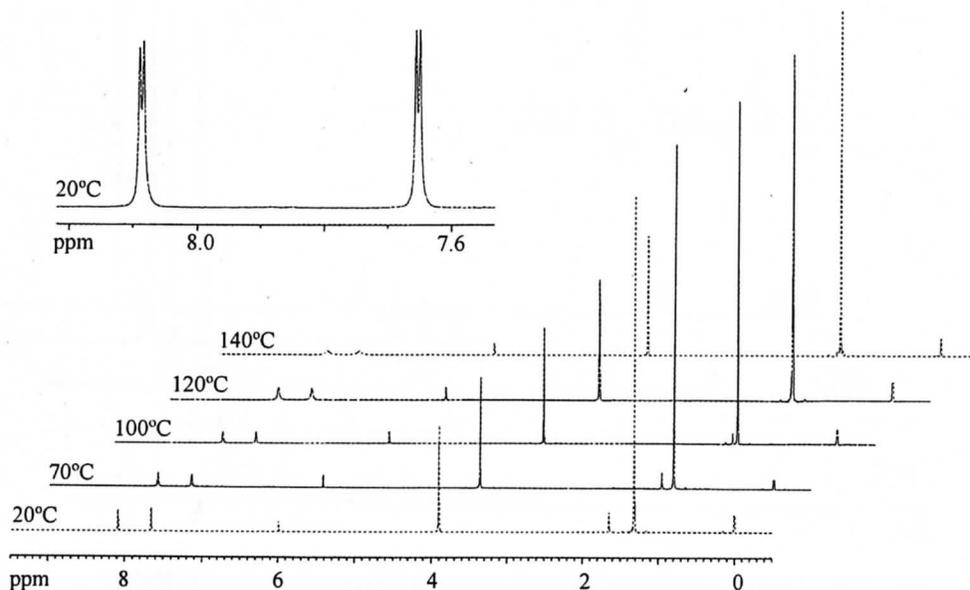


Fig. 2.12 Variable-temperature ^1H NMR spectra of **3b(rtct)** ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; 400 MHz) TMS and solvent are omitted for clarity.

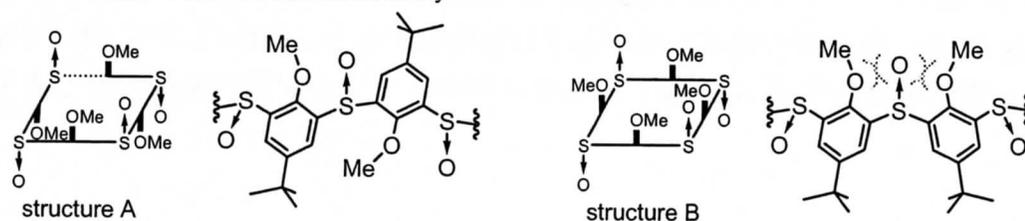


Fig. 2.13 Possible structures of **3b(rtct)** given by ^1H NMR at 20°C

また, 温度上昇に伴うピークの融合が確認された. この ArH の融合は, コンホメーション変換が *trans* のユニットの反転に伴う 1,3-alternate 間の自己変換であることを示唆している(Fig. 2.14).

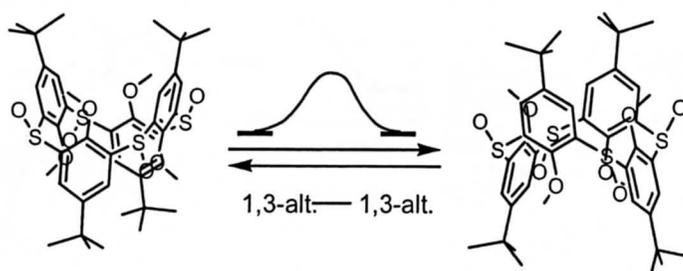


Fig. 2.14 1,3-Alternate-1,3-alternate conversion of **3b(rtct)**

2.3.4 3b(rccc)

各温度での ^1H NMR スペクトルを示す(Fig. 2.15). -20°C のスペクトルにおいて 2 成分のコンホメーション異性体に相当するシグナルが得られた. 存在比の大きい方は cone 体に相当し, 小さい方が partial cone 体に相当することが明らかである. 温度上昇に伴うピークの融合は, この 2 成分のコンホメーション異性体間の変換を示唆してい

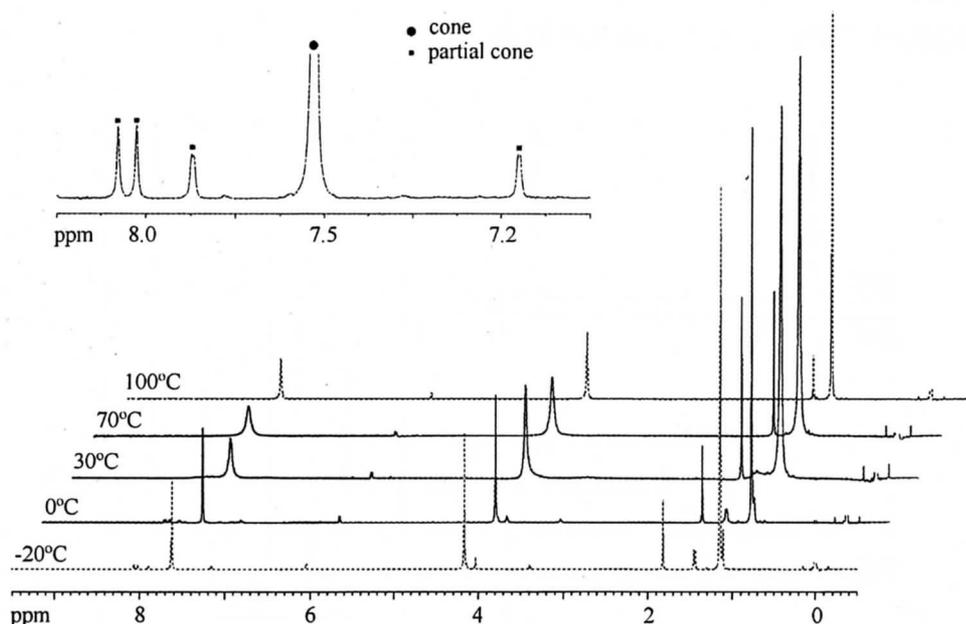


Fig. 2.15 Variable-temperature ^1H NMR spectra of **3b(rccc)** ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; 400 MHz)
TMS and solvent are omitted for clarity.

る. ^1H NMR スペクトルが示す可能性のある変換は, 変換 A および変換 B の 2 種類である(Fig. 2.16). 酸素間の静電反発(Fig. 2.5)を考慮すると, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ 中において結晶構造に等しい構造を含む変換 A が最も安定なコンホメーション間の変換であると考えられる.

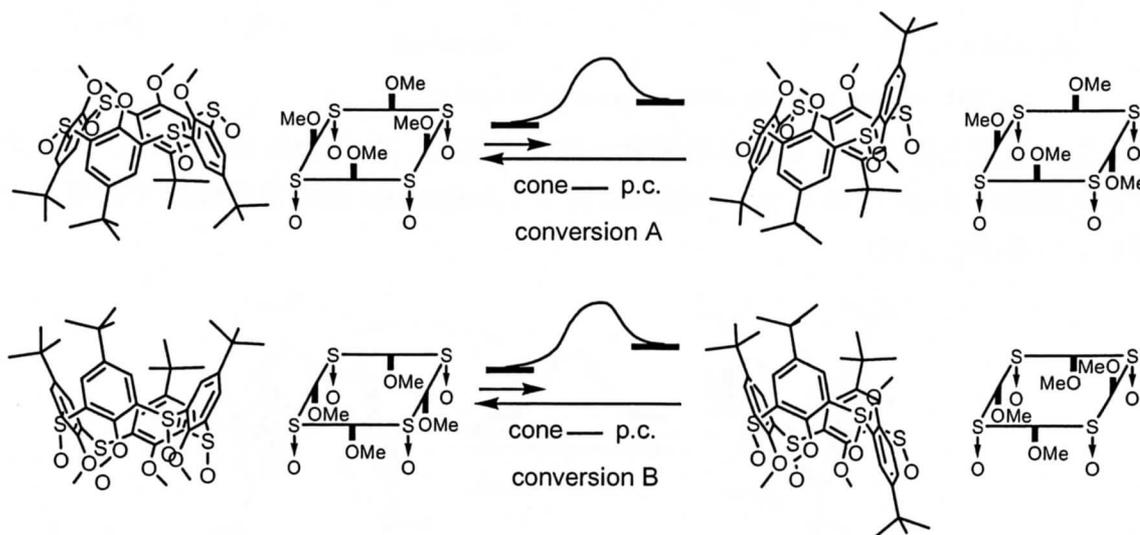


Fig. 2.16 Cone-partial cone conversion of **3b(rccc)**

2.3.5 テトラメトキシチアカリックス[4]アレーン MCA

各温度での ^1H NMR スペクトルを示す(Fig. 2.17). -60°C のスペクトルにおいても依然として各異性体間のコンホメーションの変換は NMR のタイムスケールより早く, 各異性体のピークを帰属するには至らなかったが, スペクトルの形状から数種類のコンホメーション異性体が存在すると思われる. すなわち, メチレン鎖のカリックスアレーンの場合と同様に各コンホメーション異性体間のエネルギー差は小さいと考えられる.

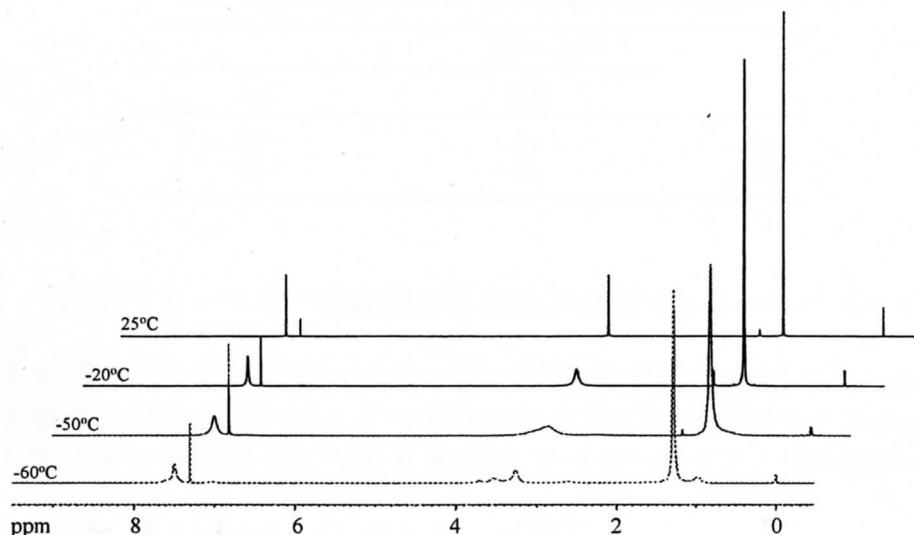


Fig. 2.17 Variable-temperature ^1H NMR spectra of MCA (CDCl_3 ; 400 MHz) TMS are omitted for clarity.

2.4 *Ab initio* 計算による安定コンホメーションの検討

架橋硫黄を酸化することによって生じる酸素間の静電反発がコンホメーションに与える影響について, *ab initio* 計算を用いて調査した⁴⁾. テトラメトキシチアカリックス[4]アレーン MCA と, テトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーン **3b(rccc)** の partial cone 体と cone 体についてエネルギーを計算した. ここで, **3b(rccc)** については, メトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置している cone 体およびその1つのフェノールユニットが反転した partial cone 体を用いた. その結果, MCA は partial cone 体が cone 体より 10.9

Table 2.1. Comparison of relative energies computed ($\text{HF}/6\text{-}31\text{G}^*$) for tetramethoxysulfinylcalixarene **3b(rccc)** and tetramethoxythiacalix[4]arene MCA conformers

	ΔE^a	
	cone	p.c.
MCA	10.9	0.0
3b(rccc)	0.0	4.2

^a Energies are relative to the most stable conformer, in kJ/mol.

kJ/mol 安定であった(Table 2.1). 一方, 架橋硫黄酸化誘導体 **3b(rccc)**は, cone 体が partial cone 体よりも 4.2 kJ/mol 安定であった. すなわち, 架橋硫黄を酸化することで cone 体が安定化されていることがわかった. 酸素間の静電反発が構造に影響を与えていると考えられる.

また, **3b(rccc)**の計算から得られたエネルギー差を用いて-20°Cにおける各異性体の存在比を算出した. その結果, cone : partial cone = 88 : 12 であり, ¹H NMR スペクトルから得た実験結果(cone : partial cone = 85 : 15, at -20°C)を非常に良く再現した(Table 2.2).

Table 2.2. Comparison of relative population for tetramethoxysulfinylcalixarene **3b(rccc)** conformers at -20°C

	Population	
	cone	p.c.
calc.	88	12
NMR	85	15

2.5 各異性体のコンホメーション変換における速度論的パラメータの算出

3b(rcct), **3b(rcct)**, **3b(rtct)**の温度可変 ¹H NMR においてスペクトルの形状に著しい変化が生じ, 得られたピーク形状はスペクトルの線形シミュレーションにより速度定数を求めるために十分な精度を有していた. そこで DNMR を用いて各異性体のコンホメーション変

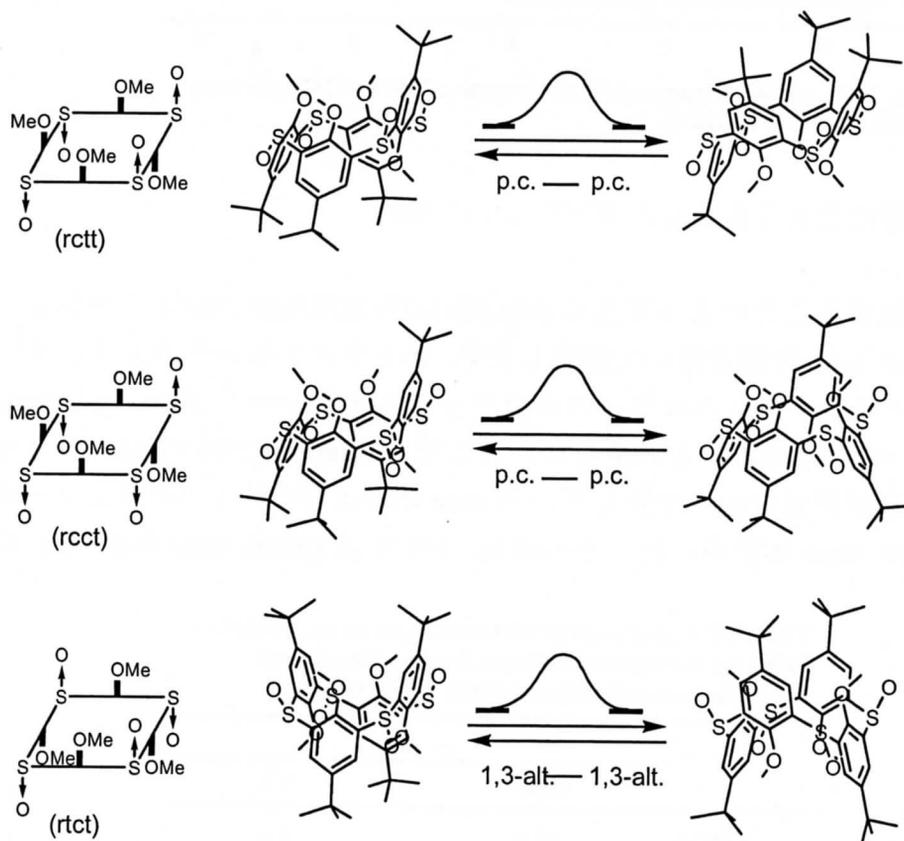


Fig. 2.18 Conversion of **3b** isomers

換(Fig. 2.18)における速度論的パラメータの算出を試みた。 **3b(rcct)**では2種類のメトキシ基, **3b(rcct)**では4種類のメトキシ基, **3b(rtct)**では芳香族のプロトンをそれぞれスペクトルの線形シミュレーション⁵⁾の対象とした。

各異性体についての実測スペクトル, シミュレーションおよびシミュレーションによって得た速度定数を示す(Fig. 2.19). いずれの場合もシミュレーションによる線形は実測をよく表現している。なお, 速度定数 k の値は *trans* のフェノールユニットの反転する速度を示している。

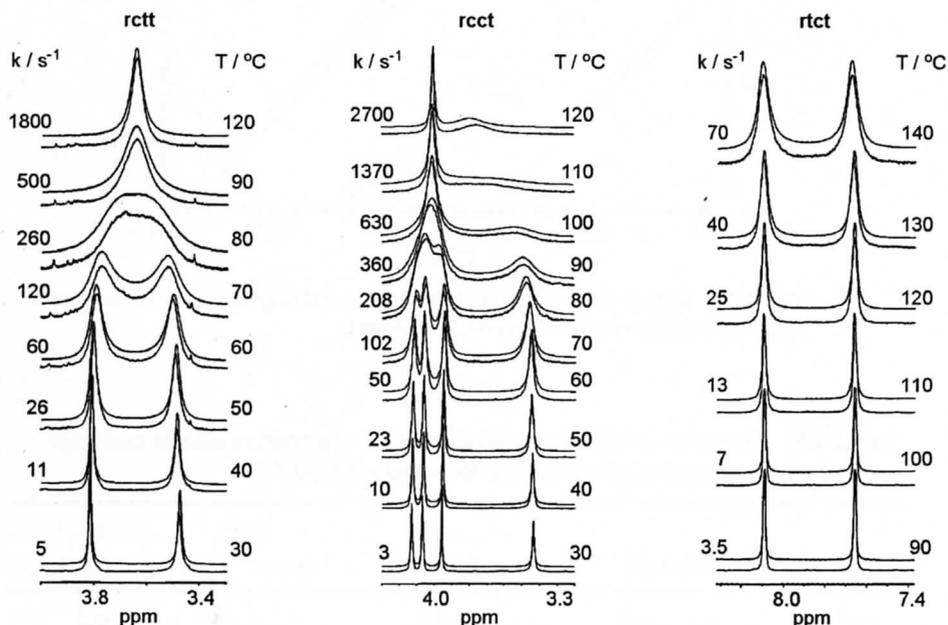


Fig. 2.19 Variable-temperature ^1H NMR study of **3b** isomers in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$
The lower curve is the experimental spectrum and the upper the simulation.

Eyring の式(eq. 2.1)にボルツマン因子およびプランク定数を代入して整理した式(eq. 2.2)を用いて Eyring Plot を作成した(Fig. 2.20). また, 速度論的パラメータを示した(Table 2.3).

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-(\Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger)/RT} \quad \text{eq. 2.1}$$

$$k_B: \text{ボルツマン因子} = 1.38 \times 10^{-23} \text{ m}^2\text{kgS}^{-2}\text{K}^{-1}$$

$$h: \text{プランク定数} = 6.63 \times 10^{-34} \text{ m}^2\text{kgS}^{-1}$$

$$\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + 23.8 \quad \text{eq. 2.2}$$

Eyring Plot および速度論的パラメータから次のことが明らかになった。(1) Eyring Plot はほとんど平行である。すなわち, ΔH^\ddagger (活性化エンタルピー)はどの異性体の変換においてもほぼ等しい値であり, ベンゼン環の反転障壁に相当するにふさわしい値である。(2) **3b(rcct)**と **3b(rcct)**では速度論的パラメータに顕著な違いが見られない。(3) **3b(rtct)**における 1,3-alternate 体間の変換は, 他の2種の異性体における partial cone 体間の変換と比較して約 1000 倍遅い。(4) これらのコンホメーション変換は ΔS^\ddagger (活性化エントロピー)項によって制御されている。

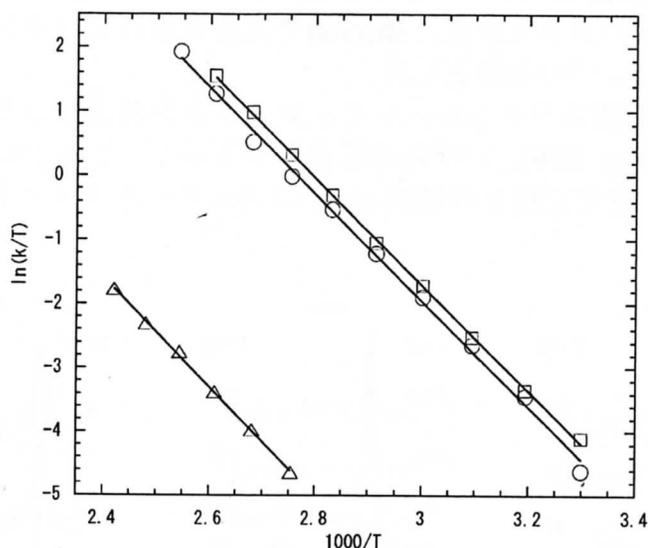


Fig. 2.20 Eyring plots of the conformational exchange rates of **3b** isomers in $C_2D_2Cl_4$: (□) **3b**(rctt); (○) **3b**(rcct); (Δ) **3b**(rtct)

Table 2.3. The values of the kinetic parameters for the conformational exchange rates of tetramethoxysulfinylcalixarene **3b** isomers in $C_2D_2Cl_4$

isomer	exchange	ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	k_{270}^a (s ⁻¹)
rctt	p.c.—p.c.	68.9	-5	0.2
rcct	p.c.—p.c.	68.9	-7	0.1
rtct	1,3-alt.—1,3-alt.	71.2	-40	0.0008

^a Calculated from ΔH^\ddagger and ΔS^\ddagger .

コンホメーション変換がエントロピー項によって制御されることは珍しいことではない。**3b**(rtct)の 1,3-alternate 構造が速度論的に安定であるという事実は、他の異性体の場合と比較して大きな負の活性化エントロピーを持つことから得られた結果である。このエントロピーの減少は、他の異性体に比べ大きな双極子モーメントを持つ遷移状態を経て変換しているためと考えられる。すなわち、分子の双極子モーメントが最小な **3b**(rtct)の 1,3-alternate 体は、コンホメーション変換の際に、より双極子モーメントが大きい partial cone あるいは cone 体を経由する。従って、エントロピーの減少を伴う溶媒分子の再組織化を引き起こすと推察される。

本章では、テトラメトキシスルフィニルカリックス[4]アレーン **3b** のコンホメーション挙動を X 線結晶構造解析、NMR および計算化学を用いて調査した。その結果、架橋スルフィニル基の配向でコンホメーションが規制されていることが明らかになった。また、これはメトキシ酸素とスルフィニル酸素の静電反発によって合理的に説明できた。さらに、DNMR により速度論的パラメータを算出することに成功した。本結果は、チアカリックスアレーンの最大の特徴である架橋硫黄を酸化することによってコンホメーション変換を制御することが可能であることを示し、今後のチアカリックスアレーンの化学の発展において有用な知見を与えるだけでなく、酸素間の静電反発を利用する新規な予備組織化の手法としての展開が期待できる。

引用文献

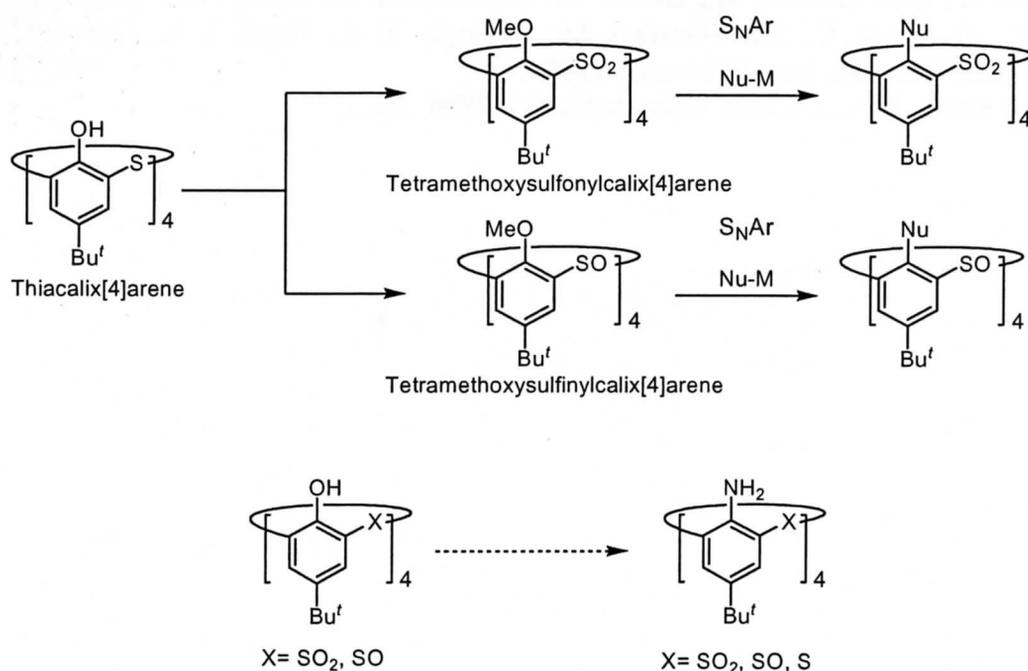
- 1) Mislin, G.; Graf, E.; Hosseini, M. W.; De Cian, A.; Fisher, J., *Chem. Commun.*, **1998**, 1345.
- 2) Groenen, L. C.; van Loon, J. D.; Verboom, W.; Harkema, S.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Reinhout, D. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2385.
- 3) Ito, K.; Ohba, Y.; Sone, T., *Nippon Kagaku Kaishi*, **1999**, *4*, 217.
- 4) MacroModel V 5.5: Mohamadi, F.; Richards, N.G.J.; Guida, W.C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caulfield, C.; Chang, G.; Hendrickson T.; Still, W.C., *J. Comput. Chem.*, 1990, *11*, 440.
- 5) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Rega, N.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A., *Gaussian98, Revision A.11.3*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, **2002**.
- 6) WINDNMR: Reich, H. J., *J. Chem. Educ. Software.*, **1996**, *3D*, 2.

3. キレーション制御芳香族求核置換反応のチアカリックスアレーン類への展開とアミノチアカリックス[4]アレーン類の合成

第1章で述べたように、カリックスアレーンの化学において画期的な官能基変換法の開発が望まれている。特に、フェノール性酸素原子を窒素原子に変換するのは非常に困難であり、これまでにアニリン骨格のみで構成されたカリックスアレーン類縁体は報告されていない。

フェノール性水酸基における従来のエステル化やエーテル化に対して、フェノール性酸素原子を他の原子に直接置換できるキレーション制御芳香族求核置換反応は非常に興味深い。特に、スルホニル、あるいはスルフィニル基を活性化基として本反応が進行することは、チアカリックスアレーン類へ展開できる可能性を示唆している。

そこで本章では、前章においてその配座解析を行ったテトラメトキシスルフィニル、およびスルホニルカリックスアレーンを基質として用い、リチウムアルキルアミドの芳香族求核置換反応によるアミノチアカリックス[4]アレーン類の合成を検討した(Scheme 3.1)。



Scheme 3.1 Syntheses of aminothiocalix[4]arenes comprised of aniline units via the chelation-assisted S_NAr reaction

3.1 種々のリチウムアルキルアミドを求核試薬に用いたキレーション制御芳香族求核置換(S_NAr)反応

種々のリチウムアルキルアミドを求核試薬として用いて、 S_NAr 反応を行った(Table 3.1). 既にスルホニル基がスルフィニル基よりも本反応において活性が高いことが報告されていることから¹⁾, スルホニル基を活性化基とする S_NAr 反応から検討した(Run 1~3).

まず始めに、直接アミノ基への変換を目的としてリチウムアミドを求核試薬に用いた(Run 1). その結果、THF 溶媒では反応が進行せず HMPA を溶媒に用いた場合に反応が進行し、2 置換体を得られた。しかし反応時間および温度を制御しても複雑な混合物が生成す

のみであり、さらにアミノ基を導入することはできなかった。続いて、求核性が大きいリチウムアルキルアミドを用いて検討した。リチウムブチルアミドの反応は穏やかな条件下で速やかに進行し、4置換体が良好な収率で得られた(Run 2)。しかし、生成物はフェノール骨格の向きが異なった立体異性体の混合物であり(cone or 1,3-alternate : partial cone : 1,2-alternate = 4 : 16 : 3)、それぞれを単離することができなかった。また、リチウムベンジルアミドを用いた反応でも4置換体が良好な収率で得られた(Run 3)。生成物はコンホメーション異性体の混合物であり存在比を明らかにすることができなかったが、1,3-alternate体を78%の収率で単離することができた。テトラベンジルアミノ体の結晶構造を示した(Fig. 3.1)。ベンジル基の立体障害によって1,3-alternate体が選択的に生成したと推察できる。

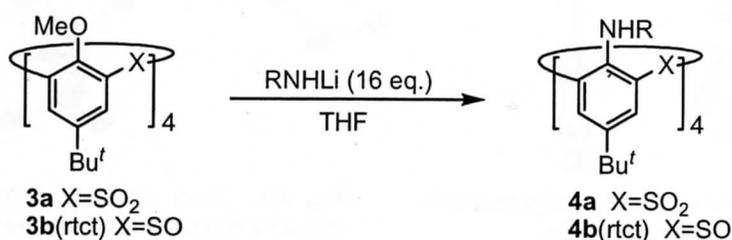


Table 3.1 S_NAr reaction of **3** with lithium amides

Run	X	RNHLi	Temp.	Time (h)	Product	Yield (%)
1	SO ₂	NH ₂ Li	70	72	di-substituted	45 ^{a)}
2	SO ₂	BuNHLi	r.t.	1	4a-1	62 ^{b)}
3	SO ₂	PhCH ₂ NHLi	r.t.	2	4a-2	78 ^{c)}
4	SO	NH ₂ Li	70	72	di-substituted	24 ^{a, d)}
5	SO	BuNHLi	r.t.	2	4b(rtct)-1	17 ^{c)}
6	SO	PhCH ₂ NHLi	r.t.	2	4b(rtct)-2	64 ^{c)}

a) HMPA was used as the solvent.

b) The ratio of conformers was determined by ¹H NMR analysis to be cone or 1,3-alternate : partial cone : 1,2-alternate = 4 : 16 : 3.

c) 1,3-Alternate conformer was isolated. The conformation was determined by X-ray analysis.

d) Substrate **3b(rtct)** was recovered in 22 % yield.

次に、スルフィニル基を活性化基とする S_NAr 反応を検討した(Run 4~6)。前章において既に述べたように **3b** にはスルフィニル基の配向で4種の異性体(rccc, rcct, rctt, rtct)が存在するが、本項では最も合成が容易な rtct 体を基質に用いた。まず、リチウムアミドを求核試薬に用いて検討した(Run 4)。その結果、スルホニル体の場合と同様に2置換体を得られ、さらにアミノ基を導入することはできなかった。続いてブチルアミドを用いて検討したところ、17%の収率で4置換体を得られた(Run 5)。また、興味深いことに1,3-alternate体のみが選択的に生成し、他のコンホメーション異性体は存在しなかった。テトラブチルアミノ体の結晶構造を Fig. 3.2 に示した。リチウムベンジルアミドを用いた場合も同様に4置換体が生じ、また1,3-alternate体のみが選択的に生成した(Run 6)。コンホメーションは酸化することでスルホニル体を合成し、相対配置より1,3-alternate体と決定した。

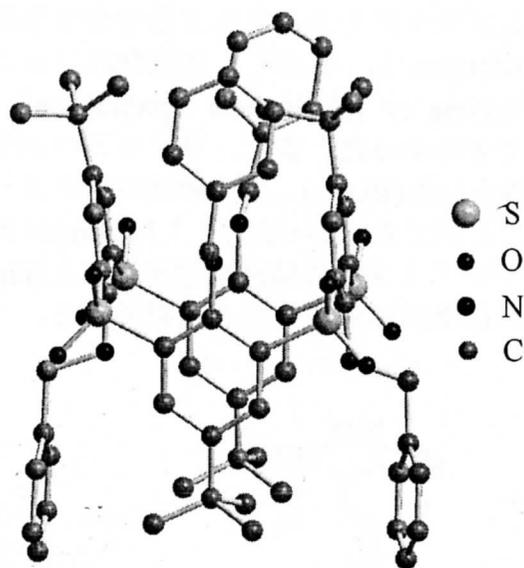


Fig. 3.1 X-ray structure of tetra(*N*-benzylamino) derivative **4a-2** of 1,3-alternate conformation

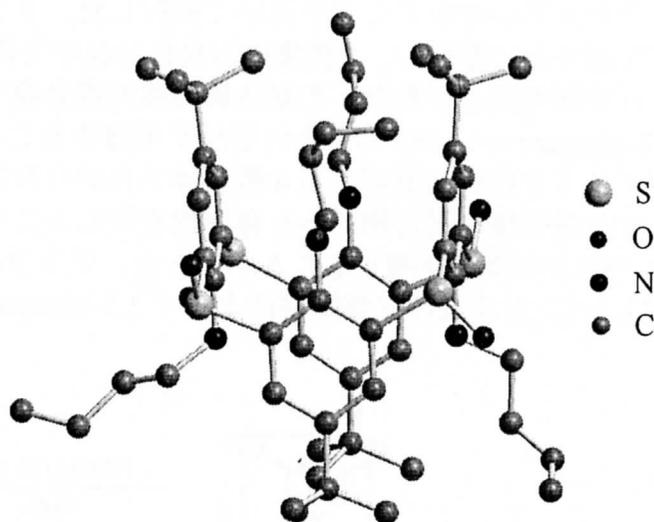


Fig. 3.2 X-ray structure of tetra(*N*-*n*-butylamino) derivative **4b(rtct)-1** of 1,3-alternate conformation

以上の結果から、アルキルアミドを求核試薬に用いた場合に4個所全てに S_NAr 反応が進行することがわかった。特にリチウムベンジルアミドを用いた場合に収率が高かった。また、スルフィニル体 **3b** を基質に用いると 1,3-alternate 体のみが選択的に生成することが明らかになった。立体選択性については後述する。

3.2 テトラベンジルアミノ誘導体の脱ベンジル化によるアミノ基への変換

前項で、テトラベンジルアミノ体の合成に成功した。ベンジル基はアミノ基の保護基として頻繁に用いられることから、脱ベンジル化によってアミノ基への変換が期待できる。そこで、スルホニル体 **4a** に対して通常用いられる接触水素化分解による脱ベンジル化を試みた (Table 3.2)。その結果、全ての検討において反応は進行せず **4a** が回収された。立体的に混み合っている窒素に触媒が接触できないこと (Fig. 3.1)、およびスルホニル基の電子吸引性の影響による窒素上の電子密度の低下が原因であると推測される。

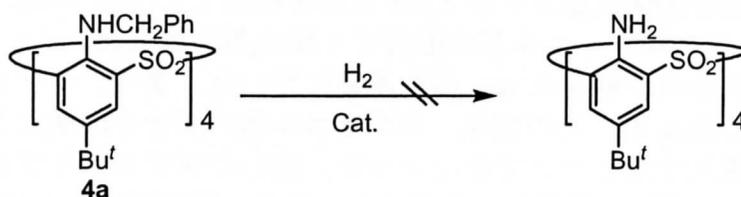
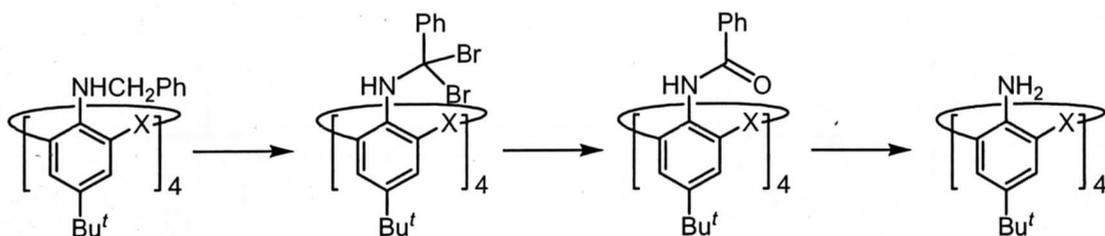


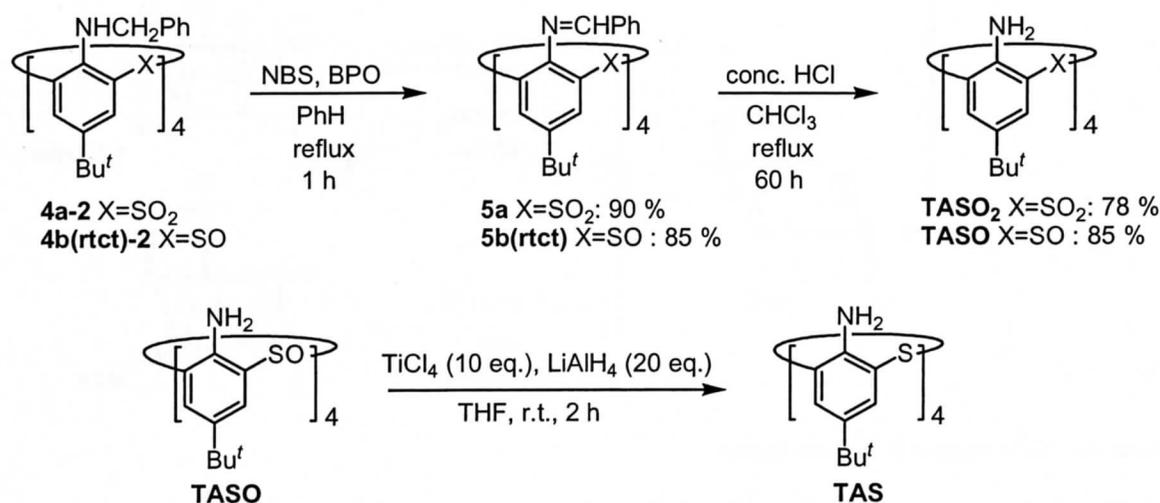
Table 3.2 Reaction conditions of hydrogenolysis of **4a**

Run	Cat.	Solv.	Time (hr)	Temp.	Press. (atm)
1	5 % Pd-C	EtOH	24	r.t.	10
2	5 % Pd-C	THF	72	70 °C	30
3	PtO ₂	THF	24	r.t.	1
4	Pd(OH) ₂	THF	24	r.t.	5

そこで、比較的立体障害の小さいベンジル位の誘導化によるアミノ基へ変換, すなわち、ベンジル位を臭素化した後にアミドへ変換し、アミノ基へ変換する戦略を立てた(Scheme 3.2). テトラベンジルアミノ体 **4a**, **4b(rtct)** に対して NBS-BPO(過酸化ベンゾイル)を用いて臭素化を行った(Scheme 3.3). その結果、興味深いことにブロモ体は得られず、反応系内で臭化水素が脱離したイミン **5a**, **5b(rtct)** が生成した. そこで、**5a**, **5b(rtct)** を酸性条件下で加水分解すると、テトラアミノスルホニルカリックス[4]アレーン(**TASO₂**)およびテトラアミノスルフィニルカリックス[4]アレーン(**TASO**)が良好な収率で得られた. また、**TASO** の架橋基は TiCl_4 と LiAlH_4 を用いて還元でき、テトラアミノチアカリックス[4]アレーン(**TAS**)へ誘導化できた.



Scheme 3.2 Strategy for debenzylation of tetrabenzylamino derivative

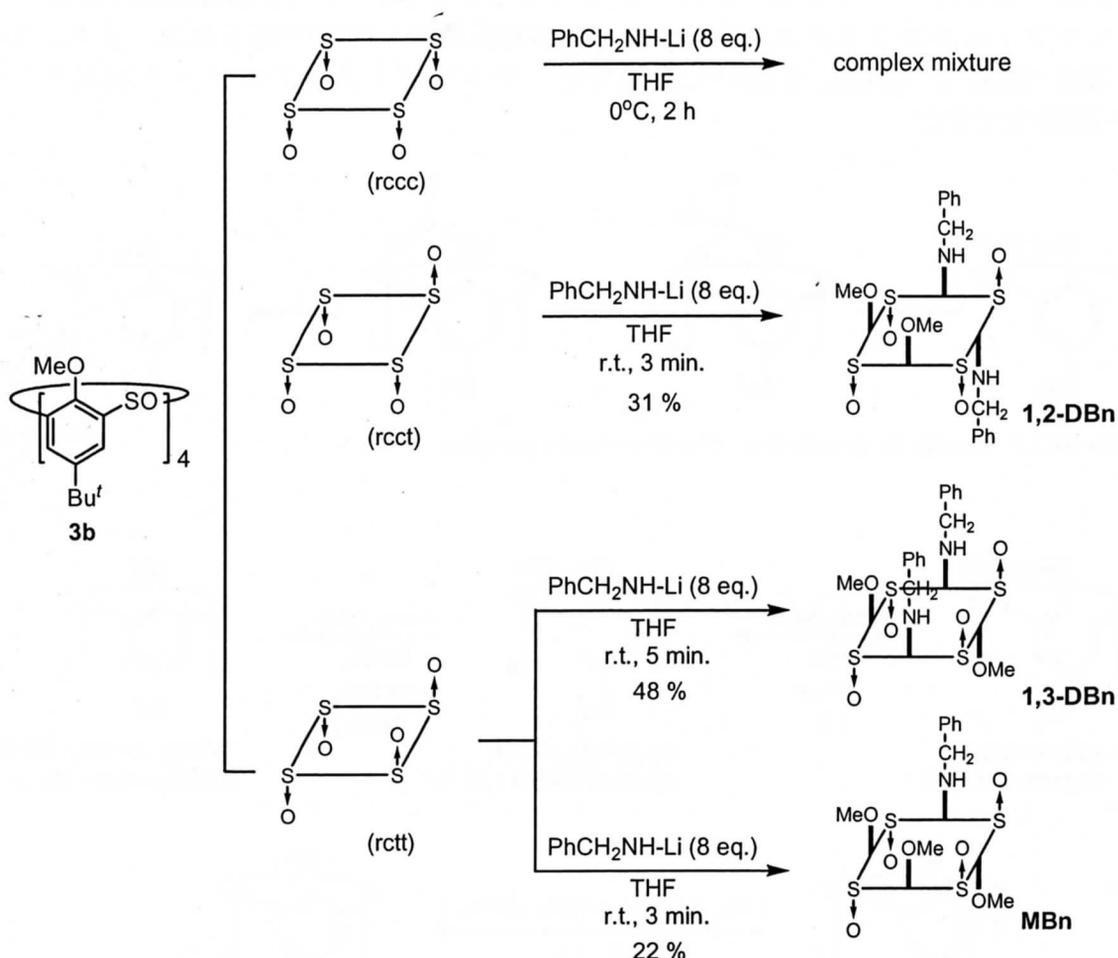


Scheme 3.3 Syntheses of aminothiocalix[4]arenes **TASO₂**, **TASO** and **TAS**

以上、テトラベンジルアミノ体の脱ベンジル化および架橋基の還元によってアニリン骨格で構成された3種の新規なアミノチアカリックス[4]アレーン類の合成に成功した. また、イミンを経由する脱ベンジル化は過去に報告が無く、水素化分解が困難な場合において有効な手段になり得る.

3.3 フェノール-アニリンハイブリッド型チアカリックス[4]アレーン類の合成

3b にはスルフィニル基の配向で 4 種の異性体(*rccc*, *rcct*, *rctt*, *rtct*)が存在するが, 前項では *rtct* 体についてのみ検討した. そこで他の立体異性体についてリチウムベンジルアミドの S_NAr 反応を検討した(Scheme 3.4).



Scheme 3.4 S_NAr reaction of **3b** stereo isomers

その結果, **3b**(*rccc*)では置換反応は進行せず
に複雑な混合物が得られた. **3b**(*rcct*)では隣接
する 2 つのメトキシ基に *anti* の配座で置換反
応が進行した 2 置換体(**1,2-DBn**)が得られた.
さらに, **3b**(*rctt*)では向かい側の 2 つのメト
キシ基に *syn* の配座で置換反応が進行した 2 置
換体(**1,3-DBn**)が得られた. **1,2-DBn** の立体化学
は X 線結晶構造解析によって決定した(Fig.
3.3). **1,3-DBn** の配座は NMR によって決定し
た. また, **3b**(*rtct*)への S_NAr 反応において反応
時間を短くすることで 1 置換体(**MBn**)を合成
することができた.

本結果から非常に興味深い反応の位置選択
性が確認できる. すなわち **3b** の全ての異性体

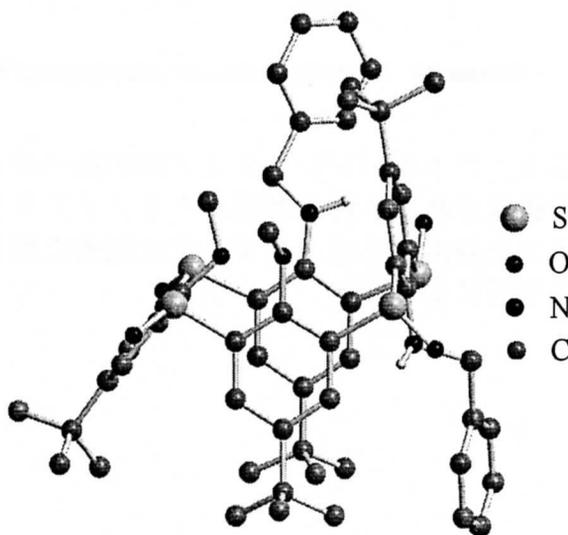
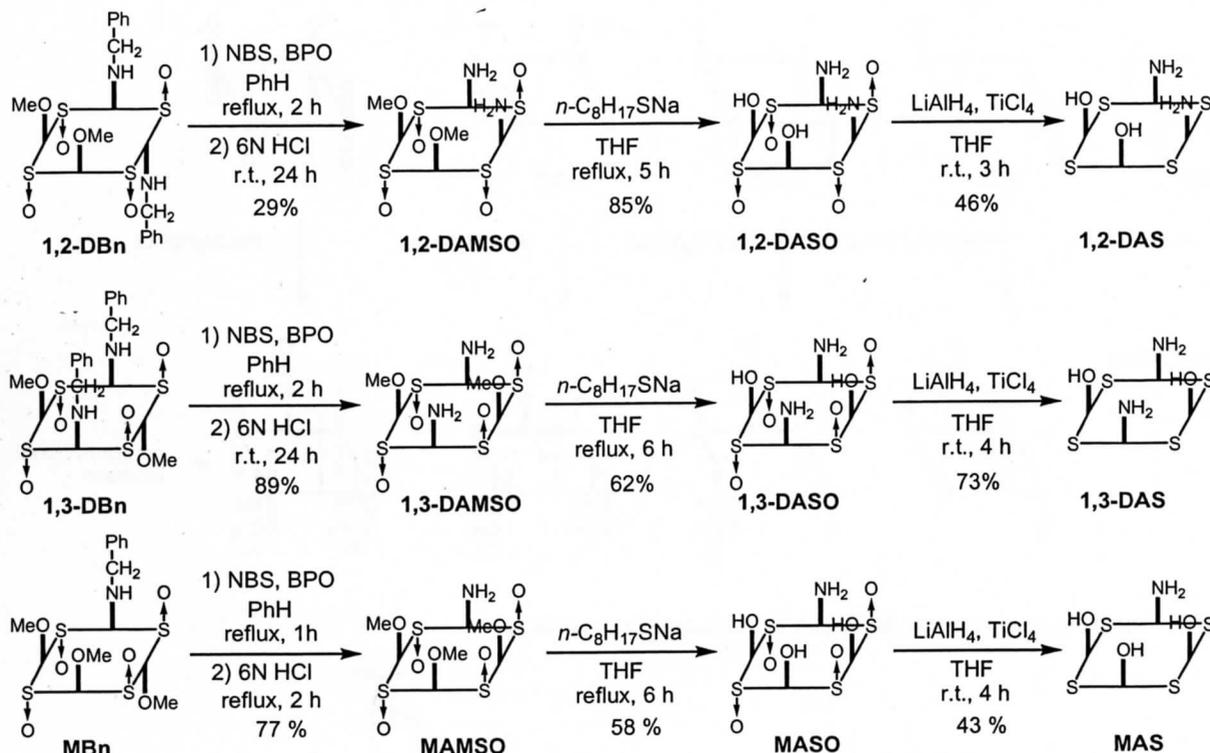


Fig. 3.3 X-Ray structure of **1,2-DBn**

に対して *trans* のフェノールユニットにおいてのみ S_NAr 反応が進行することが明らかになった。

位置選択的にベンジルアミノ基の導入に成功したことから、続いて脱ベンジル化によって部分的にアニリン骨格を有するチアカリックスアレーン類の合成を検討した(Scheme 3.5).



Scheme 3.5 Syntheses of phenol-aniline hybridized thiacalix[4]arenes

その結果、前項で見出したイミンを経由する脱ベンジル化が全ての場合に進行し、アミンへ変換することができた。脱ベンジル化はイミンを単離することなく加水分解を行った。さらに、オクタンチオールを用いてメチルエーテルをヒドロキシ基に変換して、アミノスルフィニルカリックスアレーン類(1,2-DASO, 1,3-DASO, MASO)を得た。そして、最終的に架橋基を還元して部分的にアニリン骨格を有するチアカリックス[4]アレーン類(1,2-DAS, 1,3-DAS, MAS)を合成することができた。ここで、化合物のコンホメーションは同定していないために議論できない。

3.4 S_NAr 反応の位置および立体選択性に関する考察

これまでに行ったりリチウムベンジルアミドの S_NAr 反応に関する結果をまとめて Fig. 3.4 に示した。スルフィニル体 **3b** において、*rccc* 体では S_NAr 反応が進行せずに複雑な混合物が得られた。*rectt* 体および *rcct* 体ではそれぞれ1種類の2置換体が生成し、*rtct* 体では4置換体が得られた。すなわち、*trans* のフェノール骨格においてのみ S_NAr 反応が進行した。

第2章における **3b** のコンホメーションに関する詳細な研究において、スルフィニル基の配向が *cis* のフェノールユニットにおいてメトキシ酸素とスルフィニル酸素が反対方向に位置するコンホメーションが最も安定であることが示唆された(Fig. 3.5).

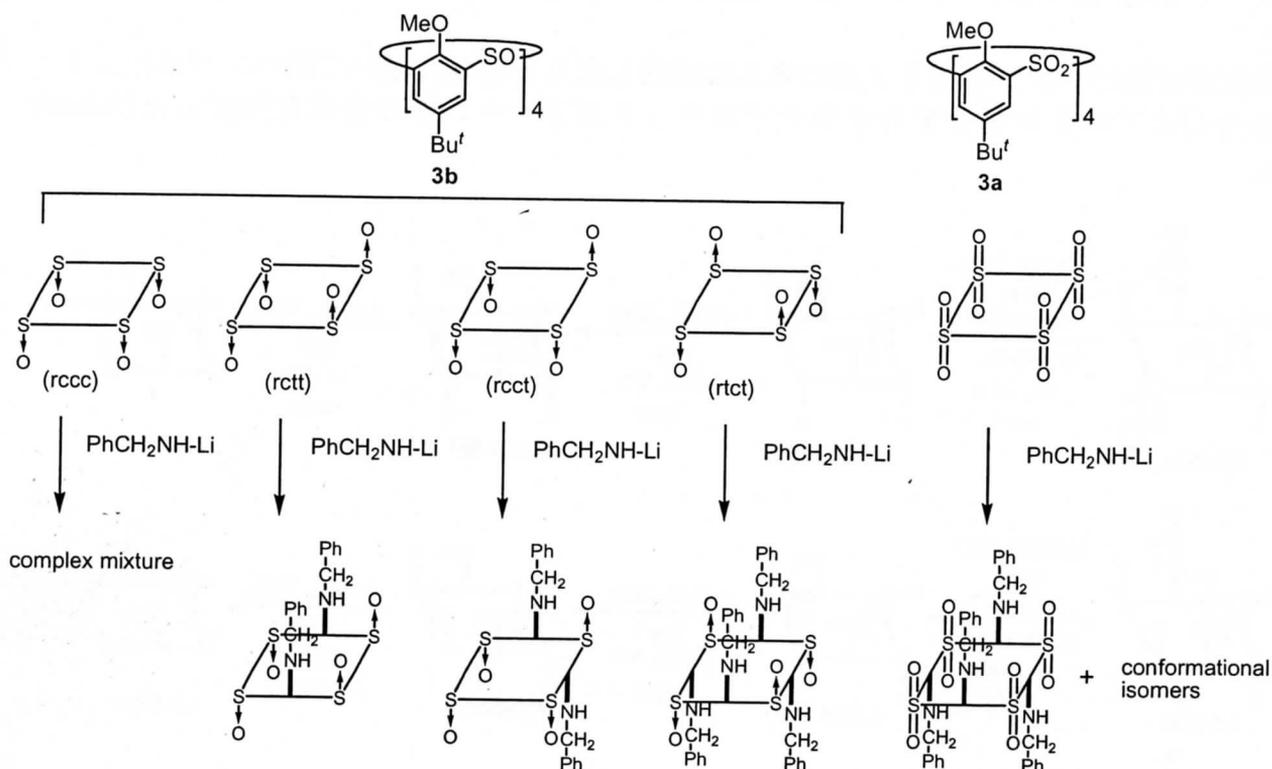


Fig. 3.4 S_NAr reaction of sulfinyl derivatives **3b** and sulfonamide derivative **3a**

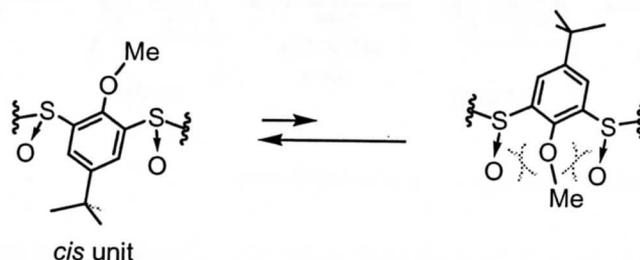


Fig. 3.5 Stable structures of *cis* unit depending on the electric repulsion between methoxy and sulfinyl oxygen

以上の結果は隣接する硫黄原子団上の少なくとも1つの酸素がメトキシ基と同じ向きの場合のみ反応が進行するというを示している。このことは、求核試薬とのキレート形成が反応の進行に重要な役割を果たすという本反応の機構を支持している(Fig. 3.6)。

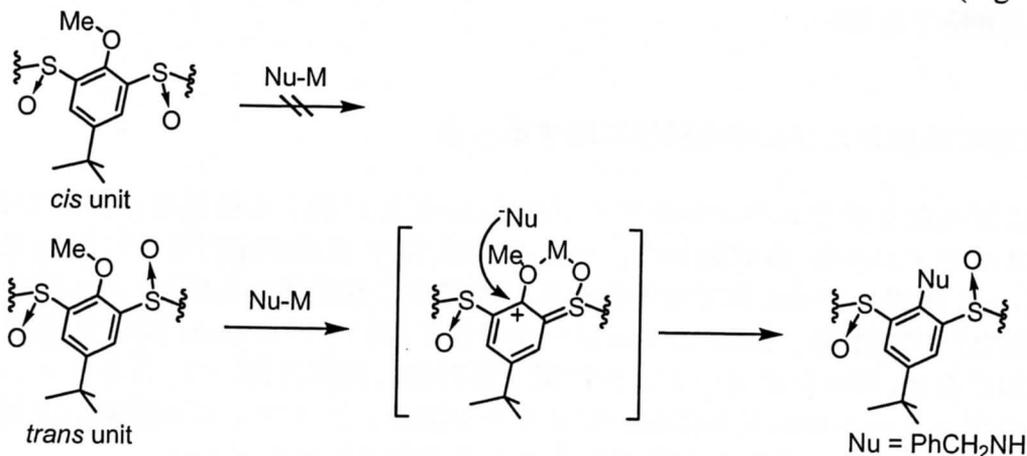


Fig. 3.6 Chelation-assisted mechanism supported by the regioselectivity of the reaction

また、スルホニル体 **3a** において 4 置換体が得られた。主生成物は 1,3-alternate 体であったが、他のコンホメーション異性体の存在も確認された。Hosseini らは **3a** のコンホメーションについて、NOESY スペクトルの結果から最安定なコンホメーションは不明だが溶液中で自由反転していることを報告している²⁾。第 2 章の研究から、**3b(rtct)** において 1,3-alternate 体が最安定な構造であり、他のコンホメーション異性体に相当する ¹H NMR は検出されなかった。すなわち、溶液中で自由反転している **3a** の場合、S_NAr 反応における生成物はコンホメーション異性体の混合物が得られ、1,3-alternate 体が安定な **3b(rtct)** の場合、1,3-alternate 体のみが選択的に生成したと考えられる。

以上、本章では、キレーション制御 S_NAr 反応をチアカリックスアレーン類縁体に展開し、アニリン骨格を有する新規なカリックスアレーン類の合成に成功した。スルフィニルカリックス[4]アレーンの立体異性体における S_NAr 反応の位置選択性は、部分的にアミノ基を有するフェノール-アニリンハイブリッド型チアカリックスアレーンの合成を可能にし、また、第 2 章の反応基質のコンホメーション解析における結果と併せて求核試薬とのキレート形成が反応の進行に重要な役割を果たすというキレーション制御 S_NAr 反応の機構を支持する有用な知見を与えた。本手法は架橋基の性質を利用する点においてこれまでのカリックスアレーン類の官能基変換法とは異なり、フェノール性酸素原子を窒素原子に変換することを容易にした。今後、本手法はカリックスアレーン類における新規な官能基変換の手法として、また、合成される類縁体は新規な機能性分子素子としての応用が期待できる。

引用文献

- 1) Hattori, T.; Suzuki, M.; Tomita, N.; Takeda, A.; Miyano, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1117.
- 2) Mislin, G.; Graf, E.; Hosseini, M. W.; De Cian, A.; Fisher, J., *Chem. Commun.*, **1998**, 1345.

4. アミノチアカリックス[4]アレーン類の構造と有機分子に対する錯形成能

カリックス[4]アレーン類にはフェノール骨格の配向で4種の異性体が存在する。フェノール骨格で構築されたカリックス[4]アレーンは、そのヒドロキシ基間の水素結合によって cone 体が安定化されている。Shinkai らは、向かい合わせにアニリン骨格を有するカリックス[4]アレーンの物性を報告している(Fig. 4.1)¹⁾。その中で、ヒドロキシ基の酸性がカリックス[4]アレーンよりも低いこと、また、アミノ基の塩基性が 2,6-ジメチルアニリンよりも低いことを示した。さらに、cone 体が安定であり、cone-cone 反転の障壁がカリックス[4]アレーンよりも小さいことを示した。すなわち、カリックス[4]アレーン特有の分子内環状水素結合が弱いと結論付けている。

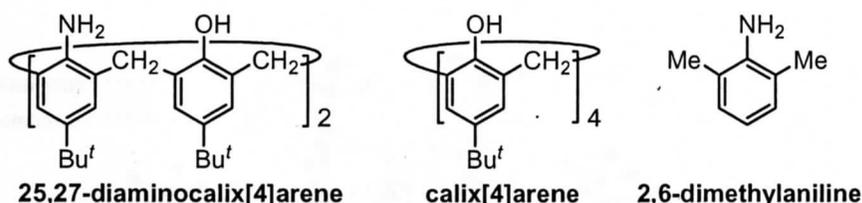


Fig. 4.1 Structures of 25,27-diaminocalix[4]arene, calix[4]arene and 2,6-dimethylaniline

以前、当研究室においてチアカリックス[4]アレーンの結晶構造を報告した(Fig. 4.2)²⁾。その中で、架橋硫黄が水素結合に関与している可能性を示唆している。

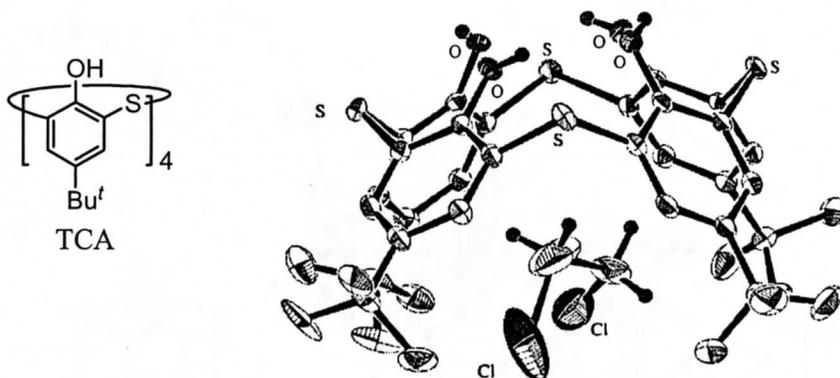


Fig. 4.2 X-Ray structure of thiacalix[4]arene
Weak O-H...S hydrogen bonds were suggested by the distances between O-H(av. 0.8 Å), S...O(av. 3.02 Å) and S...H(av. 2.59 Å), and angle O-H...S(av. 115.2°).

前章において合成したアミノチアカリックスアレーン類はアニリン骨格および架橋硫黄を有することから、これまでのカリックスアレーン類縁体には見られない性質を持つと推察できる。水素結合がコンホメーションに与える影響は大きく、アミノ基および硫黄の水素結合への関与に関する情報は今後の機能開発において有用な知見になる。そこで本章ではアミノチアカリックスアレーン類の構造を X 線結晶構造解析および NMR を用いて調査した。さらに、テトラアミノチアカリックス[4]アレーン(TAS)に関して、結晶状態での有機分子包接能を評価し、チアカリックス[4]アレーンの性質と比較した。

4.1 テトラアミノチアカリックス[4]アレーン類の構造

TASO₂, **TASO**, **TAS** の単結晶をクロロホルム-メタノール混合溶媒からそれぞれ調製し、X線結晶構造解析を行った。その結果、全ての分子が 1,3-alternate 体であった(Fig. 4.3)。**TASO₂** および **TASO** においてアミノ基水素と架橋スルホン基またはスルフィニル基の酸素間に分子内水素結合さらに分子間水素結合が確認された。これら水素結合によってアミノ基の水素は分子の外側を向き、非共有電子対は分子の内側を向いていた。一方、**TAS** においてはアミノ基の水素と架橋硫黄間に分子内水素結合のみが確認された。この場合、非共有電子対は分子の外側を向いていた。全ての場合においてアミノ基はプロトンドナーとして機能し、非共有電子対の水素結合への関与は確認されなかった。

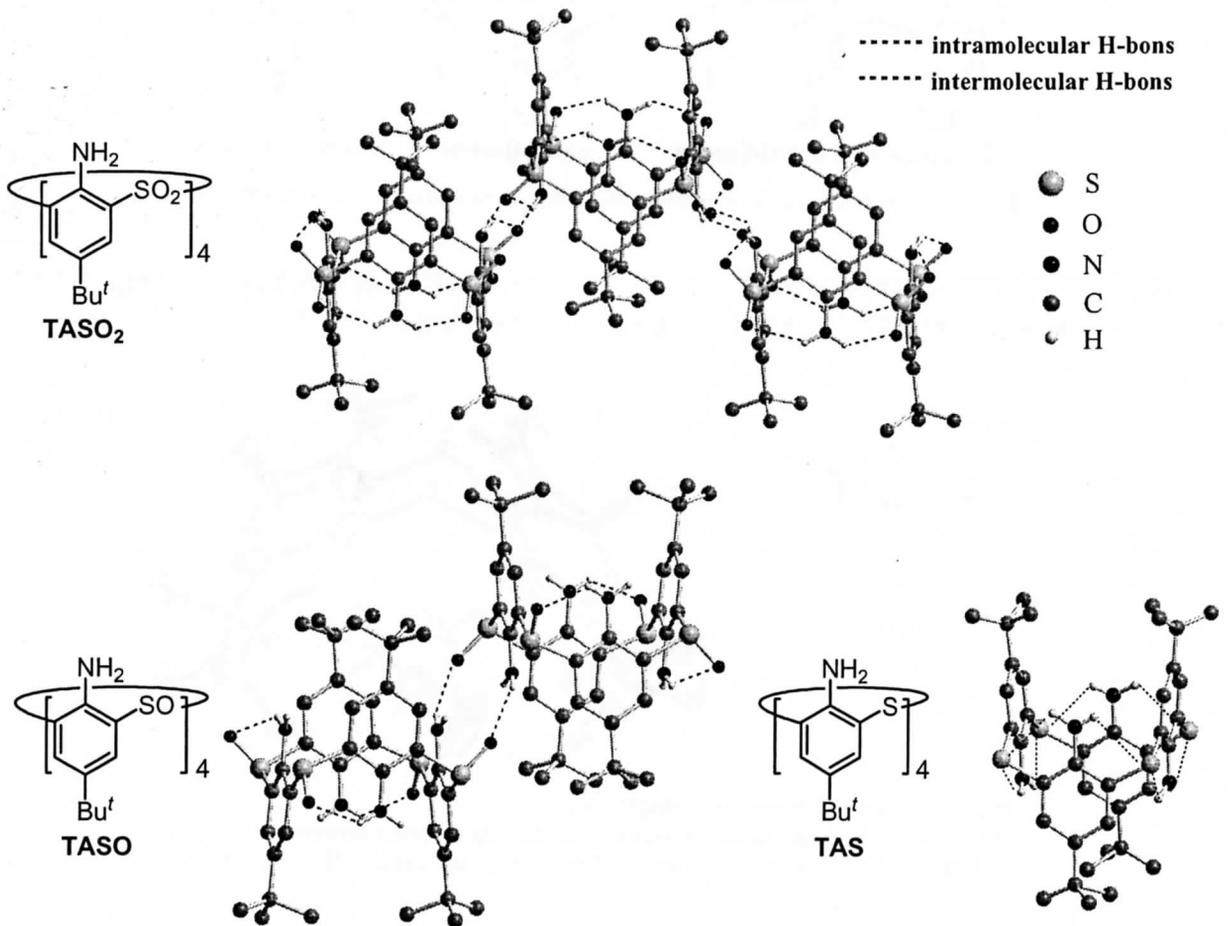


Fig. 4.3 X-Ray structures of tetraaminothiocalix[4]arene derivatives

TASO₂ および **TASO** は 1 分子が周囲の 4 分子と分子間水素結合によって三次元網目構造を形成し、特に **TASO** は非常に規則正しく整列したパッキング構造を示した(Fig. 4.4)。**TASO₂** および **TASO** はほとんどの溶媒に対して非常に溶解性が低い。本性質は分子間水素結合によると推測できる。

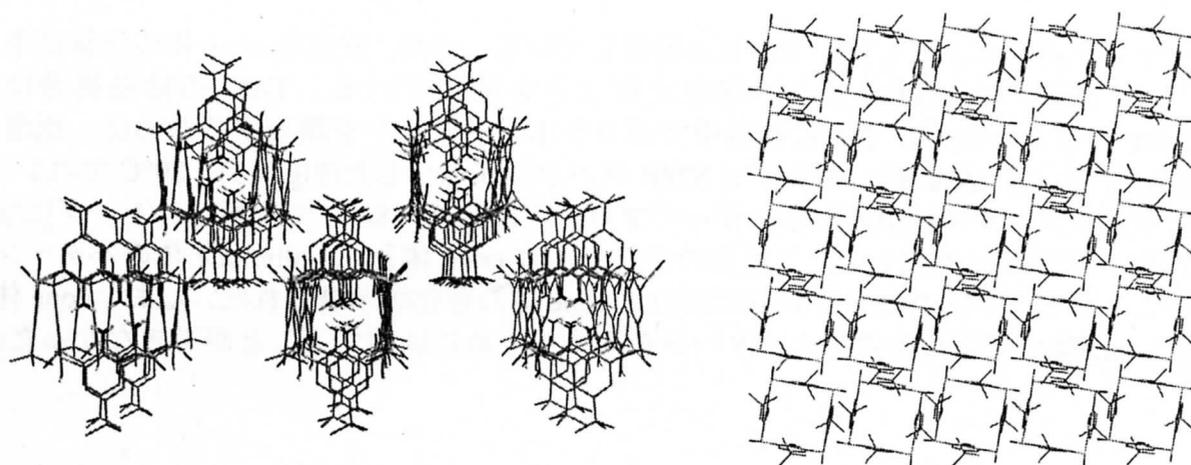


Fig. 4.4 Side and top view of crystal packing of TASO

各化合物に関するスペクトルデータを示した(Table 4.1). N-H および S=O 伸縮振動に相当する IR スペクトルは通常の芳香族アミン, スルホキシドあるいはスルホン化合物と比較して若干低振動数側ではあるものの, 顕著な違いは観測されなかった. 一方, アミノ基の ^1H NMR スペクトルは非常に低磁場に現れた. さらに, **TAS**, **TASO**, **TASO₂** の順に低磁場で観測されたことから, **TASO₂** の水素原子の電子密度が最も小さいことが明らかになった. **TASO** および **TASO₂** における低磁場シフトは, 水素結合に加えて共役系の電子吸引基である架橋基の効果が大きいと考えられる.

Table 4.1 ^1H NMR Chemical shift and IR absorption band of interest

	$\delta_{\text{NH}_2}/\text{ppm}$	$\nu_{\text{NH}_2}/\text{cm}^{-1}$ ^a	$\nu_{\text{S=O}}/\text{cm}^{-1}$ ^a
TAS	4.88 ^b	3464, 3362	—
TASO	5.06 ^c	3452, 3371	1030
TASO₂	5.64 ^c	3468, 3389	1313, 1151

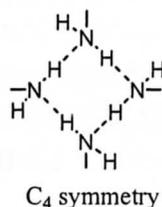
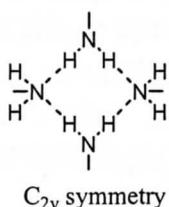
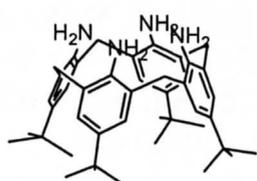
^a Measured in KBr matrix. ^b In CDCl_3 at 27 °C. ^c In CDCl_3 at 50 °C

TASO₂ および **TASO** は非常に溶解性が低いためにスペクトルの濃度依存性は確認できなかったが, 温度上昇とともにアミノ基だけでなく芳香族のプロトンの化学シフトが観測された. このことは, 分子間水素結合が低磁場の化学シフトに関与していることを示唆している. また, **TAS** におけるアミノ基の ^1H NMR スペクトルは, 温度(高温測定)および濃度依存性がほとんど観測されなかった. このことは, 低磁場の化学シフトが分子内の水素結合による効果であることを示唆している.

以前, Thondorf らはアニリン骨格からなるメチレン鎖のカリックス[4]アレーンをモデリングし, 各配座におけるエネルギー計算を行った(Table 4.2)³⁾. その中で, cone 体が他のコ

Table 4.2 MM3-calculated steric energies of the lowest energy conformers of tetraaminocalix[4]arene (in kJ mol^{-1})

cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate
271.7	276.3	283.9	288.5



ンホメーション異性体よりも安定であると報告している。また、安定な cone 体の計算結果において 2 種類の水素結合様式が存在することを述べている。TAS の結晶構造は 1,3-alternate 体であったが、さらに溶液中でのコンホメーションを調査するために、低温 NMR 測定を行った。各温度における ^1H NMR スペクトルを示した(Fig. 4.5)。20°C ではシャープだったシグナルが低温になるに従ってブロードになり、-80°C では再びシャープになり 2 種類のシグナルに変化した。これらのシグナルは cone 体と 1,3-alternate 体のパターンに等しいことから、ジクロロメタン中において cone 体の存在が示唆された。なお、cone 体と 1,3-alternate 体は同様のシグナルパターンを有するために区別することができなかった。

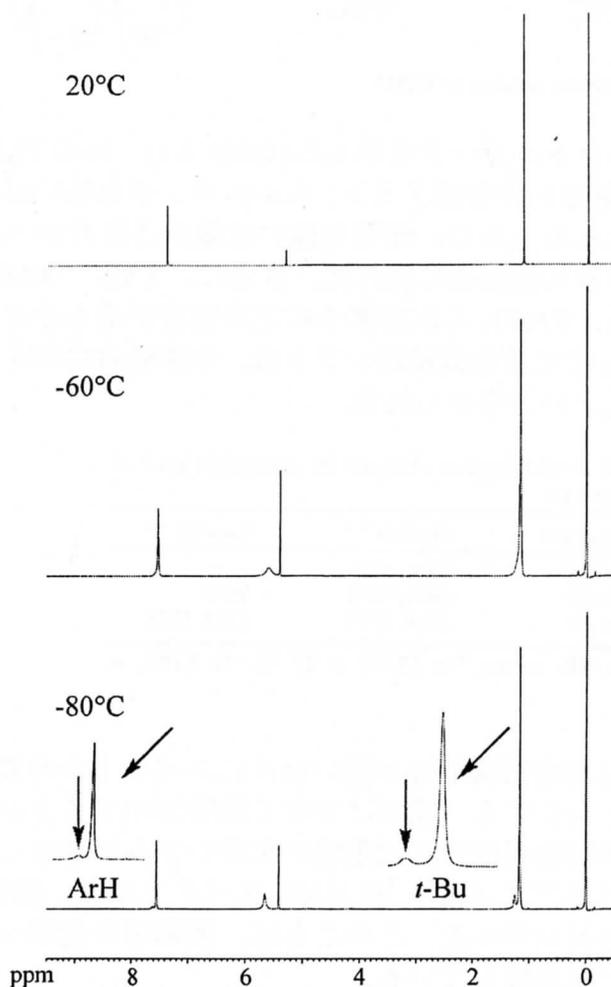


Fig. 4.5 Variable-temperature ^1H NMR spectra of TAS (CD_2Cl_2 ; 400 MHz)

4.2 フェノール-アニリンハイブリッド型チアカリックス[4]アレーン類の構造

フェノールおよびアニリン骨格を併せ持つ MAS, 1,3-DAS, 1,2-DAS の X 線結晶構造解析を行った。クロロホルム-アセトニトリル混合溶媒から調製した MAS, 1,3-DAS の結晶構造は、どちらもほぼ C_4 対称の cone 体で空孔内に 1 分子のアセトニトリルを包接していた。不幸にも MAS の結晶は対称性が高く、解析において酸素と窒素を区別することができずに R 値が下がらなかった。1,3-DAS の結晶構造を示した(Fig. 4.6)。アミノ基およびヒ

ドロキシ基の水素原子はディスオーダーしているために水素結合形式に関する明確な記述ができないが、アミノ基とヒドロキシ基間の分子内水素結合が cone 型を安定化していると考えられる ($N\cdots O=2.94, 2.91 \text{ \AA}$). チアカリックス[4]アレーン(TCA)の環状水素結合 ($O\cdots O=\text{av. } 2.85 \text{ \AA}$)²⁾と比較して、ヘテロ原子間の距離が長いことから、この水素結合ネットワークは幾分弱いと考えられる。また、アセトニトリルのメチル基と芳香環の距離は 3.62 \AA であり、ファンデルワールス力に加えて $CH\cdots\pi$ 相互作用の可能性が示唆された。¹H NMR スペクトルは、温度および濃度依存性がほとんど観測されなかった。すなわち、溶液中においても分子間の相互作用は非常に弱いと考えられる。

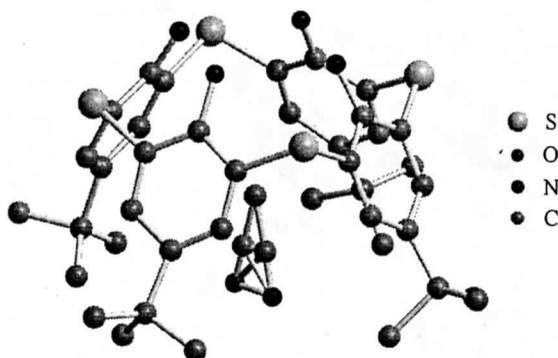


Fig. 4.6 X-Ray structure of 1,3-DAS

続いて、**1,2-DAS** について検討した。クロロホルム-ヘキサン混合溶媒から調製した単結晶について X 線結晶構造解析を行った(Fig. 4.7). その結果、カリックス骨格は pinched-cone 型であり、空孔内に溶媒分子を包接していなかった。また、分子間水素結合によって一次元鎖状構造を形成していた。また、アミノ基とヒドロキシ基間の分子内水素結合は確認で

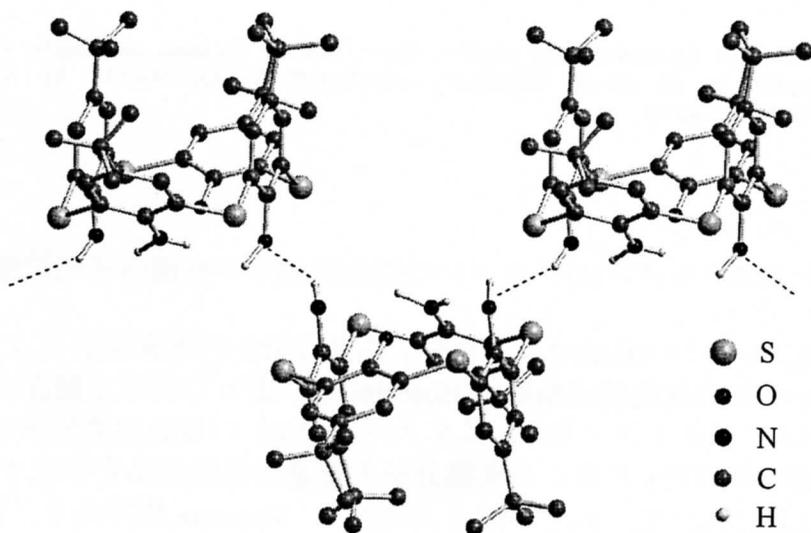


Fig. 4.7 X-Ray of 1,2-DAS; Protons of the NH_2 and OH groups were not fully found due to somewhat diffused peaks. $N-H\cdots O$ intermolecular hydrogen bondings were suggested by the distances between $N-H(0.90 \text{ \AA})$, $N\cdots O(3.08 \text{ \AA})$ and $O\cdots H(2.29 \text{ \AA})$, and angle $N-H\cdots O(147.1^\circ)$.

きなかった。¹H NMR スペクトルにおいて温度および濃度依存性が観測されたことから、溶液中においても分子間相互作用の存在が確認できた。次に、クロロホルム-メタノール混合溶媒から調製した単結晶について X 線結晶構造解析を行った(Fig. 4.8). その結果、カリックス骨格は cone 型であり、ヒドロキシ基間の分子内水素結合およびアミノ基をプロトン

アクセプターとする分子間水素結合が確認された。また、2つの分子間水素結合により、2分子が会合していることが明らかになった。この場合も **TCA** と比較してヘテロ原子間の距離が長いことから分子内水素結合は **TCA** の環状水素結合と比較して弱いと考えられる。また、空孔内に結晶調製時に用いたメタノールが1分子包接されており、N2のアニン骨格に最も近接して位置していた。メタノールのメチル基と芳香環の距離は 3.62 Å であり、CH \cdots π 相互作用がこの構造の安定化に寄与していると考えられる。

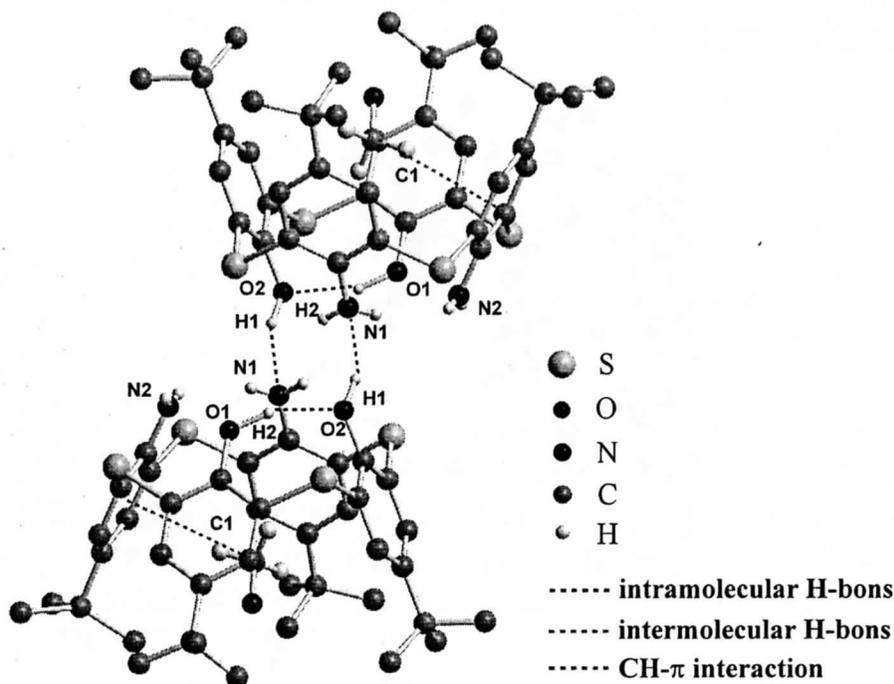


Fig. 4.8 X-Ray structure of 1,2-DAS-MeOH complex dimer; Selected distances and angles: O1-H2(1.07 Å), O1 \cdots O2(3.06 Å), O2 \cdots H2(2.08 Å), O1-H2 \cdots O2(150.8°), O2-H1(1.02 Å), O2 \cdots N1(3.17 Å), N1 \cdots H1(2.19 Å), O2-H1 \cdots N1(158.6°), C1 \cdots Ar_{N2}(3.62 Å).

4.3 テトラアミノチアリックス[4]アレーンの結晶状態での有機分子包接能の評価

チアリックス[4]アレーン(**TCA**)はヒドロキシ基間の分子内水素結合によって cone 型を形成している。**TCA** の X 線結晶構造解析は Hosseini らによって初めて報告され、その疎水空孔内にクロロホルム、ジクロロメタン、メタノールを 1:1 の量論比で包接していた⁴⁾。また、以前当研究室において **TCA** が多くの有機分子と安定な包接結晶を形成することを明らかにしている²⁾。4.2.1 において、**TAS** の結晶構造は 1,3-alternate 体であり、**TCA** のような疎水空孔は形成していなかったが、溶液中で cone 体の存在が示唆されたことから、その分子包接能は非常に興味深い。そこで種々の溶媒から再結晶を行い、減圧乾燥後の ¹H NMR 測定によって結晶中に包接された溶媒分子との量論比を決定した。比較のために **TCA** においても同様の実験を行い、その結果を併せて示した(Table 4.3)。その結果、**TCA** が多くの溶媒分子と H:G=1:1 の結晶を形成したのに対し、**TAS** はジクロロメタンおよびアセトニトリルにおいてのみ、H:G=1:1 の結晶を形成することが明らかになった。

Table 4.3 The H/G ratio in the inclusion complex estimated by ^1H NMR

Guest	TCA		TAS	
	H/G	Duration under vacuum (2–4 mmHg) at r.t. (h)	H/G ^{a)}	Duration under vacuum (2–4 mmHg) at r.t. (h)
CH_2Cl_2	1 : 1	2	1 : 1	1
CHCl_3	1 : 1	2	-	1
CH_3CN	1 : 1	2	1 : 1	3
CH_3NO_2	1 : 1	2	-	3
Acetone	3 : 2	2	-	1
MeOH	1 : 1	2	-	3
EtOH	1 : 1	2	-	1

a) -: Inclusion complex was not formed.

そこで、TAS-アセトニトリル錯体の構造解析を目的として単結晶の調製を試みた。アセトニトリル溶液からの調製を試みたが良質の結晶が得られなかったため、クロロホルム-アセトニトリル混合溶液から単結晶を調製し、X線結晶構造解析を行った(Fig. 4.9)。その結果、TASはcone体で、その空孔内にアセトニトリルを1分子包接していることが明らかになった。また、結晶格子内に3種類の異なる構造が存在することがわかった。それらはアミノ基間の水素結合様式に違いを有しており、構造Aではプロトドナーあるいはアクセプターの役割をする2種類のアミノ基が存在した。一方、構造Bではアミノ基がプロトドナーおよびアクセプターの両方の役割をしており4つのアミノ基は等価であった。構造Cは解析において水素原子の電子密度が低く、割り当てられなかったために議論できないが、窒素原子間距離から考察して、構造Aと構造Bの中間の構造であると推測できる。構造Cではおそらく水素が異なる水素結合様式間で平均化しているために電子密度不足になったと考えられる。

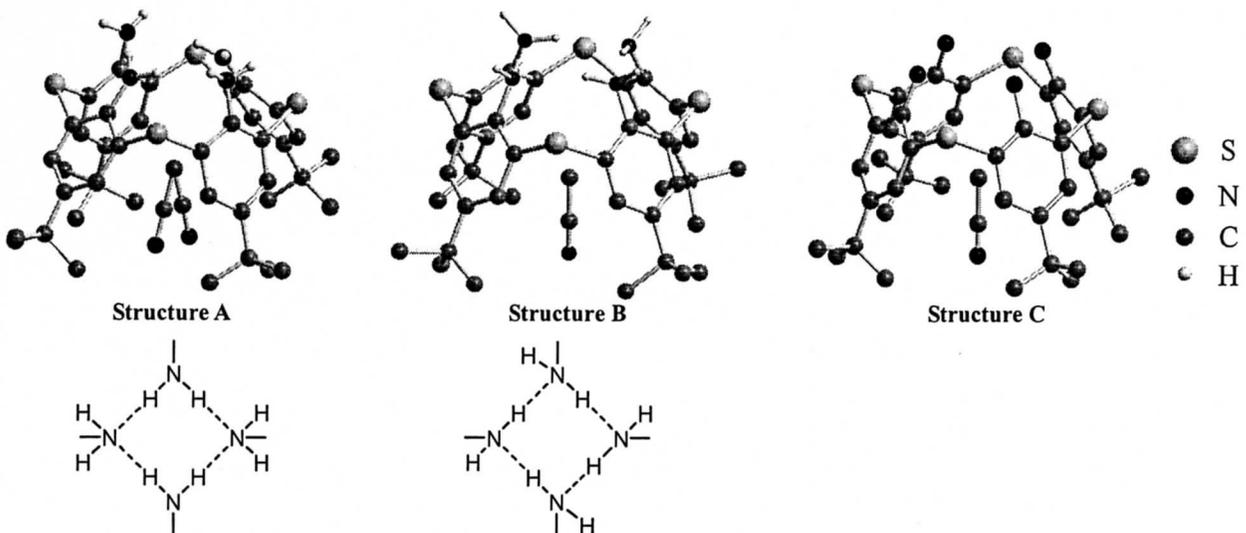


Fig. 4.9 X-Ray structure of TAS- CH_3CN ; Selected distances and angles for structure A: N-H(1.00 Å), N...N(3.29 Å), N...H(2.36 Å), N-H...N(153.0°). For structure B: N-H(0.95 Å), N...N(3.15 Å), N...H(2.27 Å), N-H...N(154.5°). For structure C: N...N(3.21 Å). (Protons of the NH_2 were not fully found due to somewhat diffused peaks.)

アセトニトリルのメチル基と芳香環との距離は構造 A において最も短く(3.50 Å), 構造 B においても CH \cdots π 相互作用を考慮できる結果であった(3.64 Å). 包接されるゲスト分子の選択性に関する要因は明確ではない. C-H 酸性度の重要性が考えられるが, アセトニトリルより C-H 酸性度の高いクロロホルムと安定な包接結晶を形成しなかったことから, cone 体を安定化している水素結合を阻害しないゲストの形状が必要であると考えられる.

以前, 当研究室において TCA の 1,2-ジクロロエタン包接体の結晶構造を報告した(Fig. 4.2). 空孔内の 1,2-ジクロロエタンが *anti* ではなく *gauche* であり, ホスト分子の TCA によってゲスト分子の 1,2-ジクロロエタンの立体配座が規制されていることがわかる. この現象をホスト分子の“induced fit”に対応させて, “host-induced guest-deformation”という言葉で述べている. TCA は柔軟な骨格を持ち, ゲスト分子に合わせてある程度形を変えることができるが, 一般にカリックスアレーンの分子認識はホストによって構築された空孔内にゲスト分子が包接されることに基づいている. 一方, TAS の場合, 溶液中ではコンホメーションが変化するが結晶状態では 1,3-alternate 体であり疎水空孔を形成していない. しかし, ある種のゲストの存在で cone 体が安定化されて空孔が形成される(“induced fit”). さらに, 1,3-alternate 体と cone 体でそれぞれにコンホメーションを安定化できる水素結合様式を持つ. すなわち, ゲストによってコンホメーションが変化し, その際に分子内水素結合の再構築を伴い構造が安定化されるという, 従来のカリックスアレーンの分子認識には見られない興味深い現象が確認された.

以上, 本章では, アミノチアカリックス[4]アレーン類の構造を X 線結晶構造解析および NMR を用いて調査した. その結果, 分子内水素結合が, フェノール骨格で構成されたカリックスアレーン類に特有の分子内環状水素結合よりも弱く, 柔軟な構造であることが確認された. アミノ基の水素結合能が弱いことおよび架橋硫黄との水素結合の影響が大きいことに起因すると考えられる. また, 溶媒分子の存在がコンホメーションの安定化に大きな影響を与えることが明らかになった.

引用文献

- 1) Araki, K.; Murakami, H.; Ohseto, F.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **1992**, 539.
- 2) Iki, N.; Kabuto, C.; Fukushima, T.; Kumagai, H.; Takeya, S.; Miyanari, T.; Miyano, S., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1437.
- 3) Thondorf, I.; Brenn, J., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1997**, 398-399, 307.
- 4) Mislin, G.; Graf, E.; Hosseini, M. W.; De Cian, A.; Fisher, J., *Chem. Commun.*, **1998**, 1345.

5. アミノチアカリックス[4]アレーン類の金属イオンに対する錯形成能

以前当研究室では、溶媒抽出実験および金属錯体の構造解析によってチアカリックス[4]アレーンの金属イオンとの錯形成能を調査した。そして、ソフトな架橋硫黄が金属イオンに配位できることによって多くの遷移金属イオンに対して高い親和性を有する事を証明した。^{1,2)}

前章までに合成したアニリン環状分子は過去に報告例が無く、その機能、特に金属に対する錯形成能は金属分離試薬あるいは有機合成用触媒への応用から非常に興味深い。また、アミノ基は、ヒドロキシ基と比較してよりソフト性の大きな金属との親和性が高いため、従来のフェノール骨格で構成されたカリックスアレーン類縁体には見られない性質が期待できる。そこで本章では、アミノチアカリックス[4]アレーン類の金属イオンとの錯形成能を、溶媒抽出実験および金属錯体の構造解析によって調査した。

5.1 溶媒抽出実験によるテトラアミノチアカリックス[4]アレーンの金属イオンとの錯形成能の調査

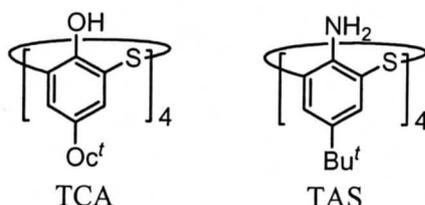
5.1.1 溶媒抽出

放射性元素を除くほとんど全て(41種)の金属イオンを対象にして、溶媒抽出実験によるテトラアミノチアカリックス[4]アレーン(TAS)の金属イオンとの錯形成能を調査した。種々の金属イオンの水相から有機相への抽出率($E\%$)は次式により求めた(eq. 5.1)。

$$E\% = [\text{Metal}]_{\text{org}} / [\text{Metal}]_{\text{aq, init}} \times 100\% \quad (\text{eq. 5.1})$$

$$[\text{Metal}]_{\text{org}} = [\text{Metal}]_{\text{aq, init}} - [\text{Metal}]_{\text{aq}}$$

ここで、 $[\text{Metal}]_{\text{org}}$ は有機相に抽出された金属イオン濃度、 $[\text{Metal}]_{\text{aq, init}}$ は金属イオンの仕込みの濃度、 $[\text{Metal}]_{\text{aq}}$ は抽出後の水相残存金属イオン濃度である。また、実験は金属の水酸化物が生成しない水相のpH範囲で検討した。結果をチアカリックス[4]アレーン(TCA)における結果と共に周期表にまとめた(Fig. 5.1)。ここで、抽出率が30%以上の場合において抽出したとみなした。その結果、興味深いことにTASがAu(III)およびPd(II)のみに対して高い抽出能を有することが明らかになった。TCAが多くの遷移金属イオンに対して高い親和性を有することから、アミノ基に変換したことによってソフトな金属への親和性が向上したことが確認できた。各pHにおけるAu(III)およびPd(II)の抽出率を示した(Table 5.1)。Au(III)、Pd(II)ともにpH 4.1以上でほぼ定量的に抽出されることがわかった。



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1															
2	Li ⁺														
3	Na ⁺	Mg ²⁺											Al ³⁺		
4	K ⁺	Ca ²⁺		Ti ⁴⁺	V ⁵⁺	Cr ³⁺	Mn ²⁺	Fe ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Ga ³⁺		
5	Rb ⁺	Sr ²⁺	Y ³⁺	Zr ⁴⁺	Nb ⁵⁺	Mo ⁶⁺		Ru ³⁺	Rh ³⁺	Pd ²⁺	Ag ⁺	Cd ²⁺	In ³⁺		Sb ³⁺
6	Cs ⁺	Ba ²⁺	Ln ³⁺	Hf ⁴⁺	Ta ⁵⁺					Pt ⁴⁺	Au ³⁺	Hg ²⁺	Tl ⁺	Pb ²⁺	Bi ³⁺

M not extracted
M extracted by TCA
M extracted by TCA and TAS

Fig. 5.1 Periodic table of the extracted ($E\% > 30\%$) metal ions by thiacalix[4]arene(TCA) and tetraaminothiocalix[4]arene(TAS). Ln = Pr and Eu.

Table 5.1. The $E\%$ values of Au(III) and Pd(II) by use of TAS in nitrate media

Au(III)						
pH	2.2	3.1	4.1	5.0	5.9	7.0
$E\%$	100	100	92	42	10	2
Pd(II)						
pH	2.1	3.1	4.1	4.6	5.9	7.0
$E\%$	98	100	98	52	12	10

Au(III)および Pd(II)は塩素アニオン(Cl⁻)と高い親和性を有しており、本性質はしばしば抽出に悪影響を及ぼす。それゆえ、pH を調整する際の酸の選択には注意をしなければならない。これまでは硝酸条件を用いて検討したが、続いて硫酸および塩酸条件での検討を行った(Table 5.2)。その結果、酸の種類にかかわらず、どちらの条件下においても同様に低い pH において高い抽出率が得られた。本結果は、TAS が塩素アニオンよりも Au(III)および Pd(II)に対して高い配位能を有していることを示している。

Table 5.2. The $E\%$ values of Au(III) by use of TAS on sulfate or chloride media

media	SO ₄ ²⁻		Cl ⁻				
pH	1.2	2.1	2.2	3.1	3.6	5.0	7.9
$E\%a$	100	100	100	100	99	42	0

^a $E\% = 0$ means less than 0.4%.

5.1.2 抽出化学種の調査

TAS の Au(III)および Pd(II)に対する抽出について、その抽出化学種を調査した。Koreyらは、アニリンおよびスルフェニル基を配位官能基に持つ *o*-メチルチオアニリン(MA)および MA の二量体を配位子としてクロロホルム-メタノール混合溶媒中でテトラクロロ金(III)ナトリウム(NaAuCl₄)と反応させて濃紫色の金錯体を合成している(Fig. 5.1)³⁾。

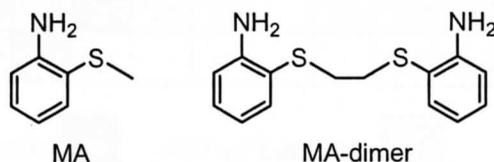


Fig. 5.1 *o*-(methylthio)aniline (MA) and MA-dimer

TAS による Au(III) の抽出の際に有機相が濃紫色を呈したことから、抽出化学種は報告されている MA-Au 錯体と同様な化学種の可能性がある。モル比法の検討から、Au(III)の抽出において抽出化学種は L : M = 1 : 2 の組成であると推定した(Fig. 5.2)。そこで、**TAS** をクロロホルム-メタノール混合溶媒中で2当量のテトラクロロ金(III)ナトリウムと反応させた。その結果、**TAS-Au** 錯体を得られた。さらに、Au(III)の抽出における有機相の¹H NMR スペクトルが合成した錯体のスペクトルと全く等しいスペクトルを示したことから、Au(III)の抽出における化学種は、クロロ錯体とのイオン対ではなく **TAS-Au** 錯体であると推察される(Fig. 5.3)。

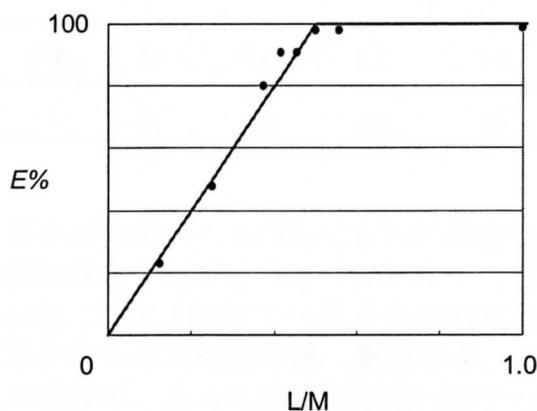


Fig. 5.2. Molar ratio curve for the Au(III) complex with TAS

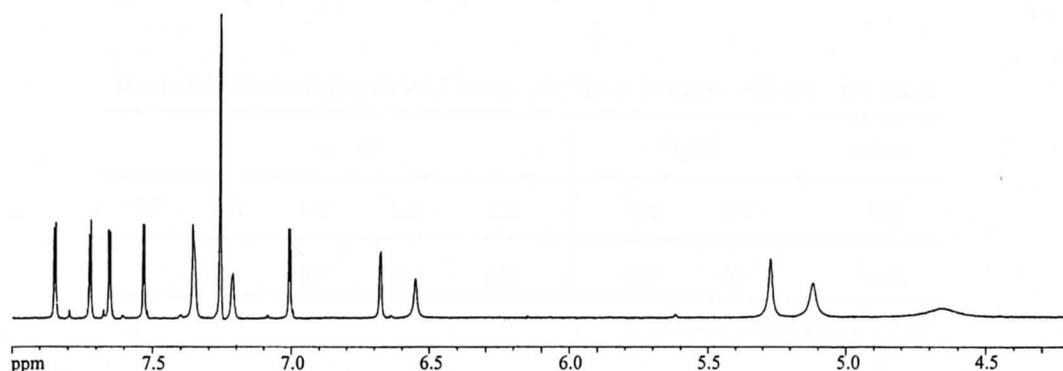


Fig. 5.3. Partial ¹H NMR spectrum of TAS-Au complex

TAS-Au 錯体の構造を決定するには至らなかったが、TAS-Pd 錯体を合成し、X 線結晶構造解析に成功した(Fig. 5.4)。その結果、アミド(NH)と架橋硫黄(S)が Pd に配位した

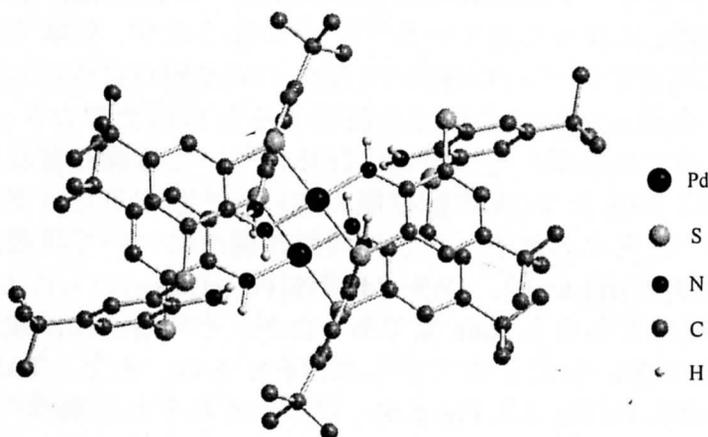


Fig. 5.4. X-ray structure of the 2:2 (= TAS:Pd(II)) complex

L : M = 2 : 2 の構造であることが明らかになった。通常、酸性条件下で TAS はプロトン化されたアニリニウム(TAS · H⁺ あるいは TAS · (H⁺)₂ など)として存在し、金属のクロロ錯体(AuCl₄⁻, PdCl₄²⁻など)のイオン対として有機相へ抽出されると考えられる。しかし、Au(III)の抽出で得られた有機相の ¹H NMR スペクトル(Fig. 5.3)は明らかにアニリニウムとは異なっており、また、アミド(NH)と架橋硫黄(S)が Pd に配位した TAS-Pd 錯体が得られたことから、Au(III)および Pd(II)の抽出は TAS の金属錯体が形成して抽出されていると明らかになった。

5.1.3 混合金属イオン溶液中からの Au(III)および Pd(II)の選択的抽出

TAS が Au(III)および Pd(II)のみに対して高い抽出能を有することが明らかになった。そこで、これらの金属回収への応用を考慮して、他の複数のソフトな金属イオン、Hg(II)、Cd(II)、Zn(II)、Pb(II)、Cu(II)共存下において Au(III)および Pd(II)の選択的抽出を試みた。その結果、Au(III)および Pd(II)ともに混合金属溶液から選択的に抽出することが可能であった(Table 5.3)。以上、本結果は今後これら貴金属の回収への応用が可能であることを示している。

Table 5.3. Selective extraction of Au(III) and Pd(II) from solution containing some other metal ions

Au(III)						
Metal	Au(III)	Hg(II)	Cd(II)	Zn(II)	Pb(II)	Cu(II)
<i>E</i> % ^a	100	2	0	0	0	0
Pd(II)						
Metal	Pd(II)	Hg(II)	Cd(II)	Zn(II)	Pb(II)	Cu(II)
<i>E</i> %	100	12	2	2	2	11

^a*E*% = 0 means less than 0.4%.

5.2 テトラアミノチアカリックス[4]アレーンおよびチアカリックス[4]アレーンの Pd 錯体

近年、チアカリックスアレーン類縁体の架橋基の金属への配位能が着目され、それら金属錯体に関する研究が盛んになってきている^{4,5)}。そのような中、前項で述べたようにテトラアミノチアカリックス[4]アレーン(TAS)の Pd 錯体の構造解析に成功した。以前当研究室において、架橋硫黄の金属イオンへの配位を証明するためにチアカリックス[4]アレーン(TCA)の Pd 錯体⁴⁾が合成されたが、その構造の詳細については深く言及されていない。これらの錯体構造の比較は TAS と TCA の配位能の違いを把握するだけでなく錯体化学分野において非常に興味深いと考えられる。そこで両錯体構造について詳細に比較検討した。その結果、TCA-Pd 錯体[Pd₂(H₂tca)₂]、TAS-Pd 錯体[Pd₂(H₂tas)₂]ともに L:M=2:2 の構造であり、カリックス骨格はどちらも cone 型であったが、その構造には顕著な違いがあることがわかった。構造上の違いをまとめて示した(Table 5.4)。また、TAS-Pd 錯体および TCA-Pd 錯体の構造を示した(Fig. 5.5, Fig. 5.6)。以下にそれぞれの構造の特徴を述べる。

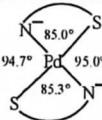
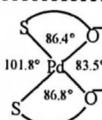
5.2.1 TAS-Pd 錯体

TAS-Pd 錯体は、2つの Pd 間を通るように 2 回回転軸(主軸)を持ち主軸に直角の 1 枚の鏡映面を持つおおよそ C_{2h} 対称の構造であった。カリックス骨格は向かい合う 1 組のベンゼン環が平行(4.3°)でもう 1 組が広がった(122.6°)pinched cone 体であった。また、4つの架橋硫黄で構成された最小二乗平面における硫黄原子のずれは非常に小さく(0.043 Å)、カリックス骨格は歪みの小さい構造である。Pd 中心は窒素と硫黄が *trans* に配位して平面四配座を形成していた。また、Pd はほぼ配位原子で構成された平面上に位置しており、Pd 周辺もまた歪みの小さい構造であった。¹H NMR の結果は結晶構造を支持しており、またスペクトルの濃度依存性が確認されなかったことから溶液(CDCl₃)中においてもこの構造を保持していることが明らかになった。前項でも述べたが、アミノ基はプロトンが解離したアミド(NH)で配位していた。通常アミドはハード性が高いために Pd のようなソフトな金属との相性はあまり良くないことが知られている。強塩基存在下において Pd-NH 結合を有する錯体の合成例があるが、酢酸イオンのような弱い塩基の存在下での報告例は無く、TAS の特有の性質として興味深い。

5.2.2 TCA-Pd 錯体

TCA-Pd 錯体は、2つの Pd の中心に対称心を持つ完全な C_i 対称の構造であり、非常に高い対称性を有していた。さらに、TAS-Pd 錯体に等しいおおよそ C_{2h} 対称の構造と見ることができ、この場合は2つの Pd 間を通るのではなくカリックス骨格の空孔内を通るように 2 回回転軸(主軸)をとる。カリックス骨格は向かい合うベンゼン環がそれぞれ 145.4°, 75.0°で cone 体と pinched cone 体に近く、大きく広がった空孔を有していることが明らかになった。そしてさらに、その空孔内には結晶調製時に用いたアセトニトリルを 1 分子包接していた。4つの架橋硫黄で構成された最小二乗平面における硫黄原子のずれは非常に大きく(0.605 Å)、カリックス骨格は大きく歪んだ構造である。Pd 中心は酸素と硫黄が *cis* に配位して平面四配座を形成していた。また、Pd は配位原子で構成された平面上から大きく外れて位置しており、Pd 周辺もまた大きく歪んだ構造であった。¹H NMR の結果は結晶構造を支持しており、またスペクトルの濃度依存性が確認されなかったことから溶液(CDCl₃)中においてもこの構造を保持していることが明らかになった。また、フェノール性水酸基(O^{II}, O^{IV})と Pd に配位しているフェノレート酸素(O^I, O^{III})の間に分子内

Table 5.4. Comparison of structural parameters between Pd(II) complexes of TAS and TCA

Properties	TAS(H ₄ tas) ^a	TCA(H ₄ tca)
Complex formula	[Pd ₂ (H ₄ tas) ₂] \cdot 3.5CHCl ₃	[Pd ₂ (H ₄ tca) ₂ \cdot 2CH ₃ CN] \cdot 2CH ₃ CN \cdot 2CH ₂ ClCH ₂ Cl \cdot 6H ₂ O
Molecular symmetry	approx. C _{2h} symmetry (the axis through Pd-Pd)	exact C _i symmetry (the center at the midpoint between two Pd atoms) and approx. C _{2h} symmetry (the axis through center of the cone)
Conformation of calix ligands	pinched cone	Intermediate of cone and pinched cone
torsion angles between distal phenyl groups	122.6°, 4.3°	145.4°, 75.0°
deviation of sulfur atoms from the planarity	0.043 Å	0.605 Å
Coordination geometry (with bond angles)	 <p><i>trans</i>-square planer Pd-S 2.29 Å, Pd-N 2.00 Å 0.02 Å</p>	 <p><i>cis</i>-square planer Pd-S 2.29 Å, Pd-O 2.00 Å 0.17 Å</p>
coordination bond lengths		
deviation of Pd atom from the coordination plane		

^a Values are averaged between two H₂tas²⁻ units or two Pd(II) centers.

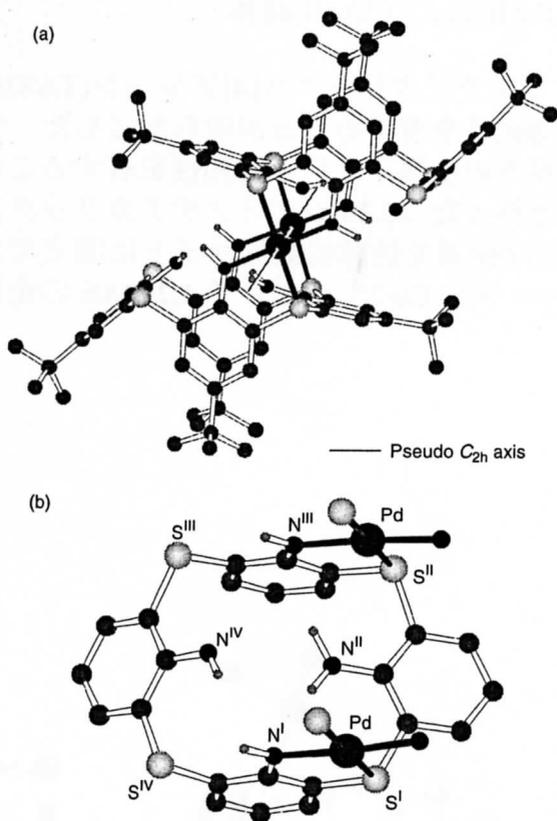


Fig. 5.5. X-ray structure of [Pd₂(H₂tas)₂] complex (a) and top view of the thiacalix framework with two Pd(II) centers (b). Protons on carbon atoms are not shown for clarity. Protons of the free NH₂ groups were not fully found due to somewhat diffused peaks.

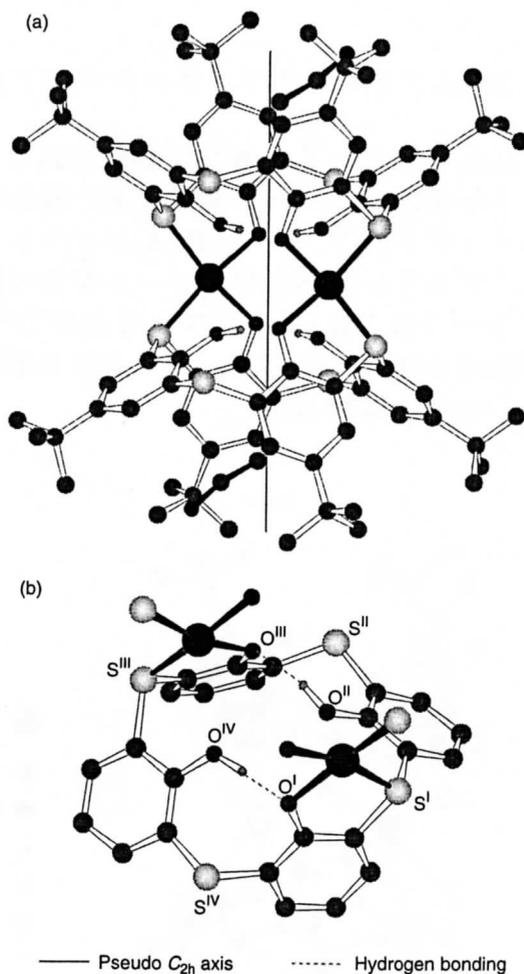


Fig. 5.6. X-ray structure of [Pd₂(H₂tca)₂] complex (a) and top view of the thiacalix framework with two Pd(II) centers (b). Protons on carbon atoms are not shown for clarity.

水素結合が確認された($O\cdots O = \text{av. } 2.58 \text{ \AA}$, $O-H = \text{av. } 0.99 \text{ \AA}$, $O\cdots H = \text{av. } 1.61 \text{ \AA}$, $O-H\cdots O = \text{av. } 169^\circ$). $^1\text{H NMR}$ におけるフェノール性水酸基のプロトンは 12.07 ppm に現れた. これは **TCA** の環状水素結合における水酸基のピークよりも 2 ppm ほど低磁場に位置しており, この水素結合が非常に強いことを示している.

以上, **TAS-Pd** および **TCA-Pd** 錯体の構造を比較した. その結果, どちらの錯体も $L:M = 2:2$ であり, 類似した対称性を持つにもかかわらず多くの違いが明らかになった. **TAS-Pd** 錯体はカリックス骨格および Pd 周辺の環境が非常に歪みの小さい構造であり, 金属の配位環境が構造を支配しアニリン骨格はフレキシブルに適応している. 一方 **TAS-Pd** 錯体はフェノール骨格が構造を支配し Pd 周辺に大きな歪みをもたらしている. これらの顕著な違いは **TCA-Pd** 錯体で確認されたフェノールの水素結合能によって生じたと考えられる. 一般にフェノールはアニリンと比較して優れた水素原子供与性を有する. **TCA-Pd** 錯体においてこの水素結合が歪んだ構造を安定化していると考えられ, 今後のチアカリックスアレーン類縁体の錯体の設計において有用な知見が得られた.

5.3 25,26-ジアミノチアカリックス[4]アレーンの Pd(II)および Cu(II)錯体

これまでにアニリン骨格で構成されたテトラアミノチアカリックス[4]アレーン(**TAS**)がソフトな金属イオンへの非常に高い親和性および選択性を有することが明らかにした. チアカリックス[4]アレーン(**TCA**)がソフトから中間程度の金属イオンと親和性を有することから, アニリン骨格とフェノール骨格の両者を併せ持った 25,26-ジアミノチアカリックス[4]アレーン(**1,2-DAS**)はソフトな金属とややハードな金属を任意の配位サイトに固定できる可能性を持つ. そこで, ソフトな Pd(II)とややハードな Cu(II) について **1,2-DAS** の金属錯体の合成を検討した.

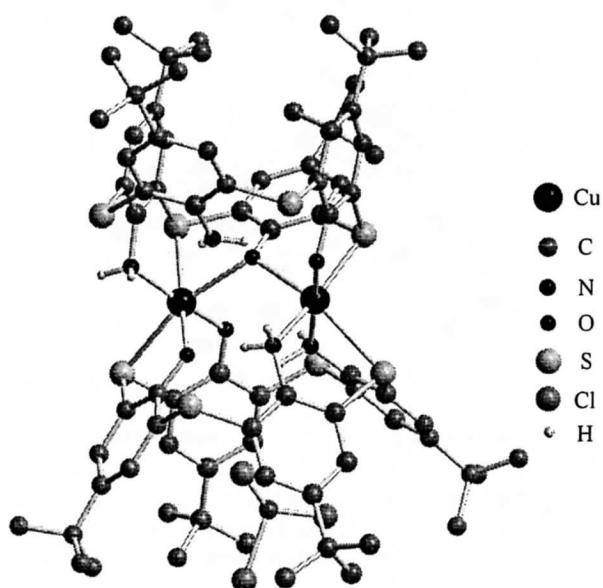


Fig. 5.7. X-ray structure of **1,2-DAS-Cu** complex

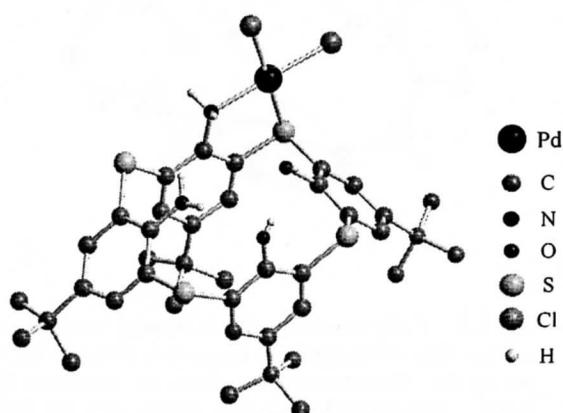


Fig. 5.8. X-ray structure of **1,2-DAS-Pd** complex

1,2-DAS に酢酸銅(II)[Cu(OAc)₂]を反応させて**1,2-DAS-Cu** 錯体を得た(Fig. 5.7). L:M=2:2であった. 2つのカリックス骨格は cone 体であったが異なった構造をしており, 一方は pinched cone 体, もう一方はほぼ cone 体であった. そしてより広い空孔を持った cone 体に1分子のクロホルムが包接されていた. Cu 中心は酸素, 硫黄および窒素によって六配位八面体構造を形成しており, フェノキシド酸素との共有結合によって錯体自体は電子的に中性であった. アミノ基はプロトンを解離せず, 非共有電子対が Cu に配位していた. また, 全く配位に関与していないアミノ基が存在することから, 酸素原子での優先的な Cu への配位が確認できた.

1,2-DAS にビスアセトニトリル塩化パラジウム [PdCl₂(CH₃CN)₂] を反応させて**1,2-DAS-Pd** 錯体を得た(Fig. 5.8). L:M=1:1であり, カリックス骨格は cone 体であった. Pd に塩素が残ったまま窒素と硫黄が Pd に配位して平面四配座を形成していた. アミノ基はプロトンを解離することなくアミンの状態 Pd に配位しており, フェノールのヒドロキシ基は金属に配位することなくそのままの状態であった. すなわち, アミノ基側が選択的に Pd に配位すると考えられる.

以上, **1,2-DAS** の Pd(II)および Cu(II) の X 線結晶構造解析によって, ソフトな Pd(II)への配位におけるアミノ基の優先性およびややハードな Cu(II)への配位におけるフェノキシ酸素の優先性が確認できた. 本結果は金属種のソフト-ハード性を利用して任意の配位サイトに金属を固定できることを支持しており, 今後異種複核錯体の設計への応用が期待できる.

本章では, アミノチアカリックス[4]アレーン類の金属イオンとの錯形成能を, 溶媒抽出実験および金属錯体の構造解析によって調査した. そして, アニリン骨格のアミノ基がソフトな金属に対して非常に高い親和性および選択性を有することを見出した. さらに, 金属錯体の設計において有用な知見を得ることができた. 本結果は架橋硫黄および環状分子の効果により生じた, 従来のホスト分子には見られない興味深い性質である. 今後金属分離試薬および有機合成用触媒への応用が期待できる.

引用文献

- 1) Iki, N.; Morohashi, N.; Narumi, F.; Miyano, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 1597.
- 2) Morohashi, N.; Iki, N.; Sugawara, A.; Miyano, S., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5557.
- 3) Korey, A. P.; Purohit, S.; Prasad, L. S.; Ghosh, S.; Manoharan, P. T., *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 305.
- 4) Kajiwara, T.; Yokozawa, S.; Ito, T.; Iki, N.; Morohashi, N.; Miyano, S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2076.
- 5) Kajiwara, T.; Kon, N.; Yokozawa, S.; Ito, T.; Iki, N.; Miyano, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11274.

6. アミノチアカリックス[4]アレーン類の化学修飾

アミノチアカリックスアレーン類は、そのアミノ基の反応によって更なる官能基変換が期待できる。Biali らは、1つのアニリン骨格を有するカリックス[5]アレーンのハロゲン化を報告しており、その中でクロロ体およびブロモ体の単離に成功している¹⁾。しかし、収率が低く、また、他の反応についての報告例は無い。そこで本章では、アミノチアカリックス[4]アレーン類のアルキル化、イミンへの変換、ジアゾニウム塩を経由するハロゲン化を検討した。

6.1 アルキル化

優れた金属配位能を有する化合物への変換を目的として、テトラアミノチアカリックス[4]アレーン(TAS)とブromo酢酸エチルの反応を検討した。Table 6.1 に結果を示した。アセトン中、炭酸ナトリウムを塩基に用いて検討したが、反応は進行しなかった(Run 1)。そこで、水素化ナトリウムを塩基として用いた(Run 2~4)。その結果、テトラヒドロフラン溶媒ではアルキル化が進行し、1置換体を得られた(Run 2)。ジメチルホルムアミド溶媒を用いると、反応はさらに進行して2置換体を得られた(Run 3)。

反応の進行は非常に遅く、通常のアニリンの反応に比べてアミノ基の塩基性が低いことが原因の1つとして挙げられる。また、過剰の反応試薬を用いているにも関わらず途中で反応が進行しなくなることから、溶媒との副反応で消費されていると考えられる。そこで、反応途中で試薬を追加して4置換体を得ることに成功した(Run 4)。

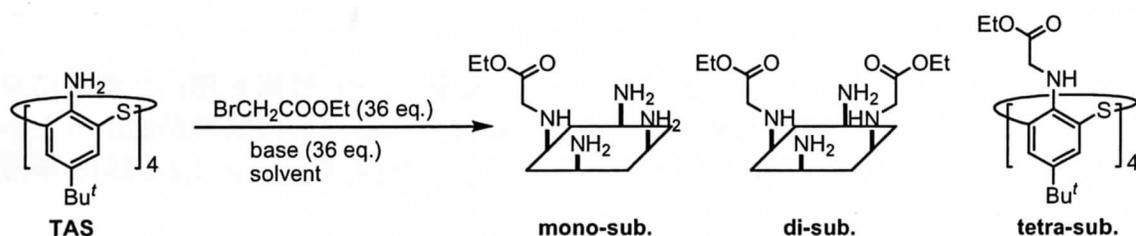


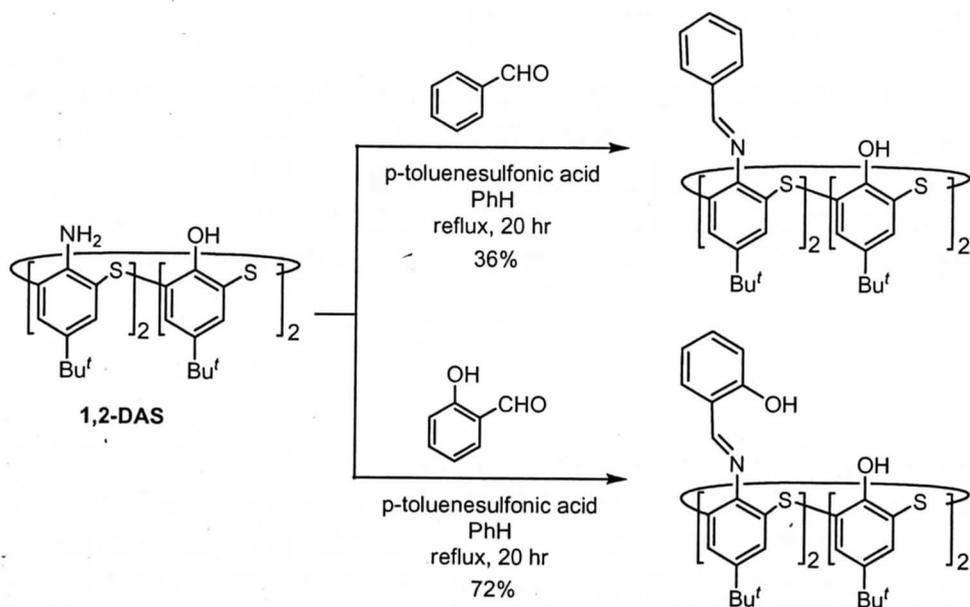
Table 6.1 N-Alkylation of TCAn with ethyl bromoacetate

Run	Solvent	Base	Temp.(°C)	Time (h)	Yield (%)			
					mono-sub.	di-sub.	tetra-sub.	TAS(recover)
1	Acetone	Na ₂ CO ₃	reflux	24	-	-	-	90
2	THF	NaH	reflux	24	12	-	-	76
3	DMF	NaH	60	15	12	23	-	-
4 ^{a)}	DMF	NaH	60	80	-	-	28	-

a) NaH (36 eq.) and BrCH₂COOEt (36 eq.) were added at 24 h and 72 h.

6.2 イミンへの変換

1,2-DAS を基質に用いて、アルデヒドとの反応によるイミンへの変換を検討した(Scheme 6.1)。その結果、ベンズアルデヒドおよびサリチルアルデヒドとの縮合体の合成に成功した。



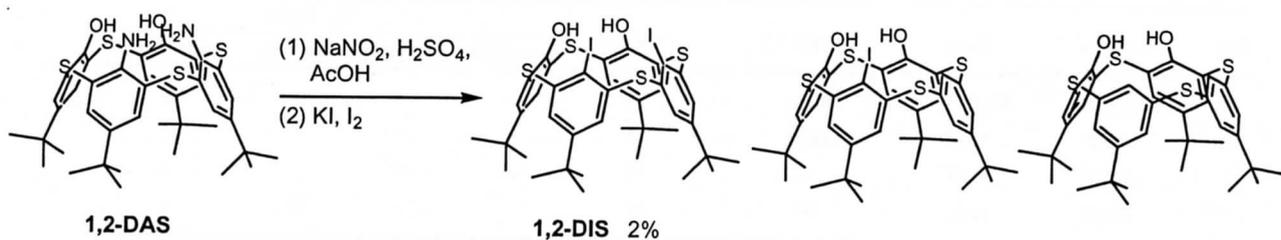
Scheme 6.1 Syntheses of diiminothiacalix[4]arenes

この際、反応の進行には酸触媒が必要であることがわかった。通常のアニリンと比較してアミノ基の反応性が低いことが推察できる。

また、生成したイミンはシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製が可能であり、通常イミン誘導体と比較して加水分解が起こりにくく安定なことがわかった。

6.3 ヨウ素化

ジアゾニウム塩を経由するヨウ素化を行った。その結果、硫酸-酢酸を用いた場合にヨウ素化体が得られた。副反応、特に水素への置換反応が併発するために収率が低かったが、**1,2-DAS** においてジヨード体 25,26-ジヨードチアカリックス[4]アレーン(**1,2-DIS**)を単離することができた(Scheme 6.2)。

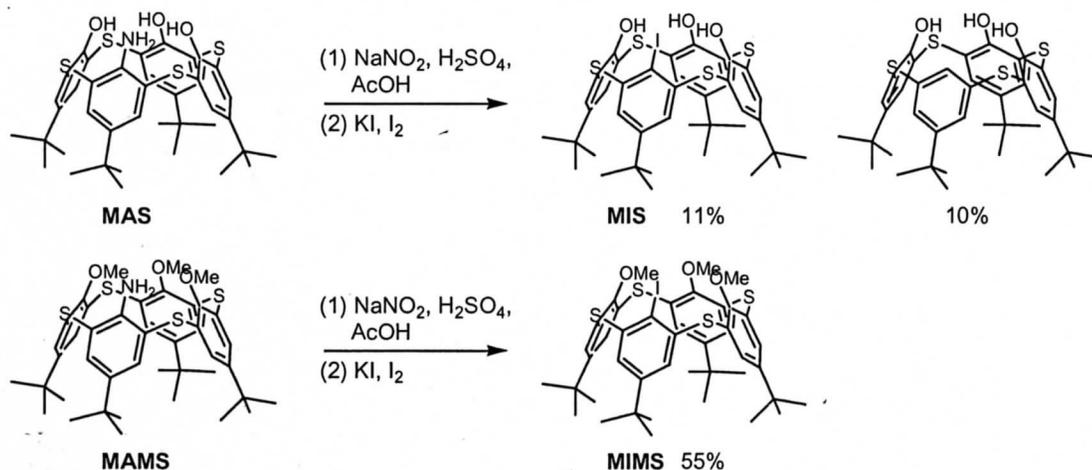


Scheme 6.2 Synthesis of 25,26-iodothiocalix[4]arene

次に、**MAS** を用いてヨウ素化を検討した。**MAS** は **1,2-DAS** と比較して水素への置換反応の影響を受けにくいと考えられることから収率の向上が期待できる。その結果、収率が向上し、ヨードチアカリックス[4]アレーン(**MIS**)が 11%で得られた。また、水素置換体の収率は 10%であった(Scheme 6.3)。

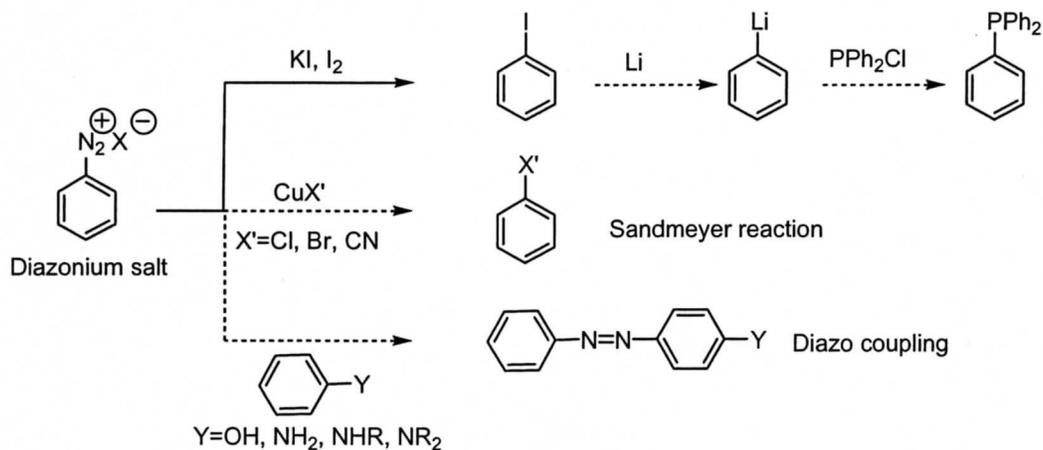
水素への置換反応以外にも副反応が進行していると考えられることから、**MAMSO** を還元することにより新たに合成したアミノトリメチルチアカリックス[4]アレーン(**MAMS**)を基質に用いて反応を検討した。その結果、ヨードトリメチルチアカリックス[4]アレーン

(MIMS)を55%の収率で合成することができた. ヒドロキシ基が副反応に関与していると考えられる.



Scheme 6.3 Syntheses of iodothiocalix[4]arenes

本章ではアミノチアカリックス[4]アレーン類のアルキル化, イミンへの変換, ヨウ素化が進行することを明らかにし, アミノ基の反応により更なる官能基変換が可能であることを示した. 特に, ジアゾニウム塩を経るヨウ素化によりヨウ素化体を単離することに初めて成功した. このことは, メタル化を経て求核的に他の置換基へ変換できるヨウ素化体の簡便な合成法を与えるばかりでなく, Sandmeyer 反応やジアゾカップリング反応などジアゾニウム塩を経る他の官能基変換が可能であることを示しており, アミノチアカリックス[4]アレーン類の合成中間体としての利用価値を高めている(Scheme 6.4).



Scheme 6.4 Values of iodide and diazonium salt

引用文献

- 1) Van Gelder, J.; A leksiuk, O.; Biali, S. E., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8419.

論文別刷り

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。