

## 論文の内容の要旨

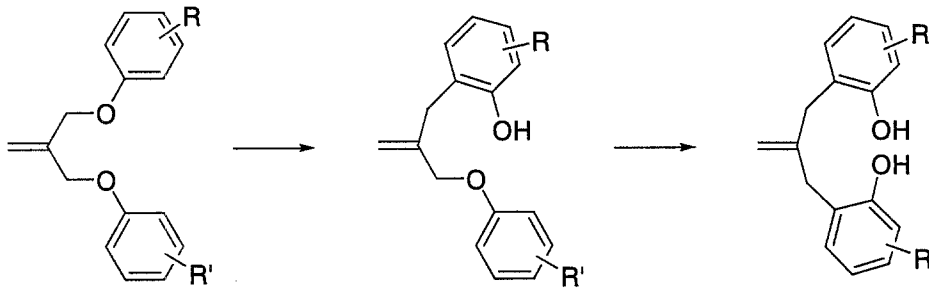
論文題目     Synthesis, Structure, and Properties of Arenol-Containing Macrocycles  
(アレノール含有大環状化合物の合成と構造及び性質)

氏名     吉田 浩陽

### 緒言

天然物由来のフェノール類は、テルペン及びアルカロイドと並ぶ生理活性物質の1つであり、生体内で重要な生理作用を果たしている。この種々の機能を有する系を人工的に設計して構築することができれば、これまでにない新たな性質・機能の発現が期待できる。一方、当グループでは、ポリアレノールを効率良く合成することのできるタンデムクライゼン転位反応(Scheme 1)を開発している。本研究では、この反応を用いて大環状アレノールを合成し、その構造及び機能を検討した。また、環状アレノール分子の新規合成法の開発についても試みている。

Scheme 1



### 実験と結果

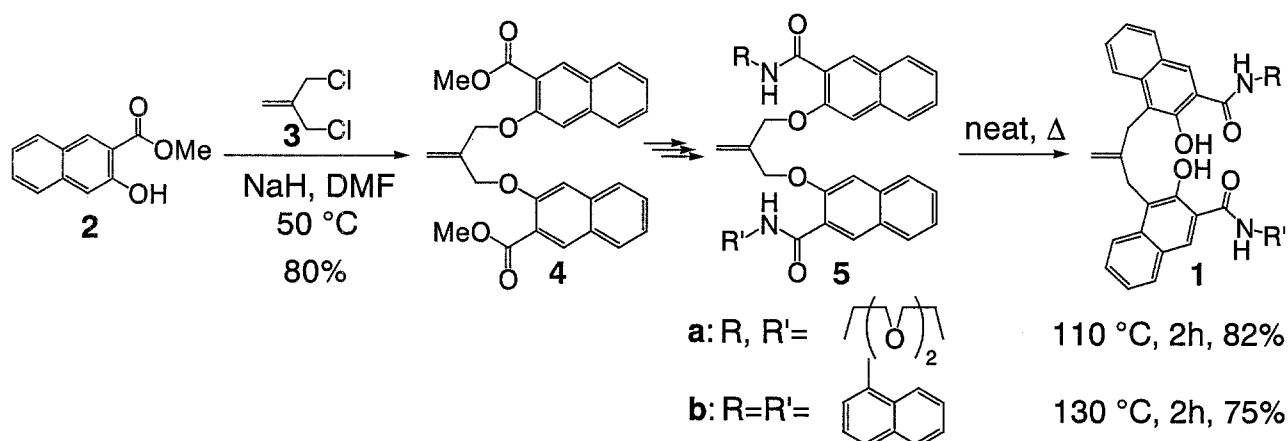
#### 1. アミドナフトール化合物によるアニオン認識<sup>(1)</sup>

従来一般的に用いられてきたアニオンレセプターは、アザクラウンやクリプタンドなどのポリアミンをプロトン化して得られるカチオン性の環状化合物であった。これに対して、中性条件下でのアニオン認識を目指して、水素結合によりアニオンを捕捉するホスト分子が近年開発されている。尿素ないしはチオ尿素、あるいはピロールが、水素結合ドナーとしてこれらのホスト分子に用いられている。ところが、フェノールを水素結合ドナーとして用いたアニオンレセプターはこれまでのところ報告例がない。そこで、タンデムクライゼン転位反応を用いて、アニオン認識能を有するフェノール化合物の構築を試みた。

##### 1. 1. ホスト化合物の開発

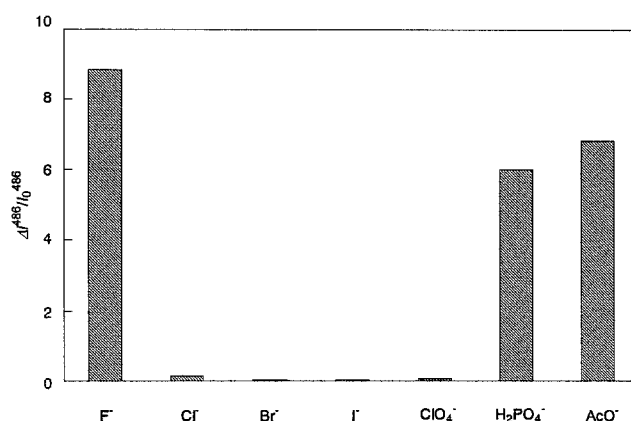
アリル基によりフェノール性水酸基を保護して基本骨格を構築した後、合成の最終ステップでタンデムクライゼン転位反応を行なって水酸基を発生させることにより、目的の大環状もしくは非環状ビスナフトール **1** を高収率で得ることができた(Scheme 2)。

## Scheme 2

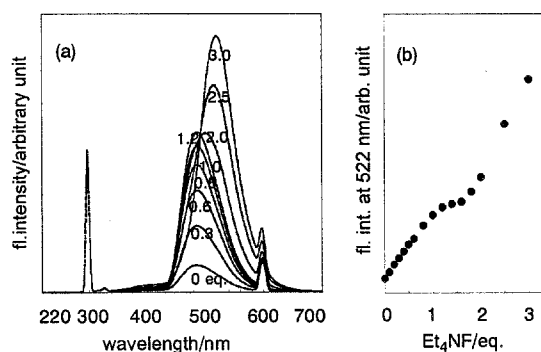


### 1. 2. アニオン認識挙動

化合物 **1** にテトラエチルアンモニウム のフッ化物塩を添加したところ、緑色の蛍光を発することが認められた。種々のアニオンに対する化合物 **1a** の挙動を蛍光分析法により調べたところ、Figure 1 に示す結果が得られた。ハロゲン化物イオンの中ではフッ化物イオンを加えた時のみ極めて強い蛍光を発し、臭化物イオンやヨウ化物イオンに対してはほとんど応答を示さなかった。ハロゲン化物イオン以外のアニオンについても検討した結果、過塩素酸イオンに対しては応答しなかったが、リン酸二水素イオンや酢酸イオンについては比較的強い蛍光の発光が認められた。**1b** とフッ化物イオンの錯形成について蛍光光度法を用いて滴定を行なったところ、フッ化物イオンを包接して1:1 会合体を形成していることが明らかとなった(Figure 2)。しかしながら、フッ化物イオンの当量が大過剰となる濃度では、プロトン移動に起因する更なる蛍光強度の増大が観測された。そこで、**1** の種々のアニオンに対する会合定数を求めたところ、**1** は著しいフッ化物イオン選択性を有していることが明らかとなった(Table 1)。非環状化合物 **1b** が優れたフッ化物イオンを示すのは、**1b** が形成する空孔のサイズがフッ化物イオンに適しているのみならず、いわゆる induced-fit を良好に実現しているためであると考えられる。以上のように、ナフトールを認識部位



**Figure 1.** Fluorescence intensity dependence of **1a** on anion species in CH<sub>3</sub>CN. [**1a**]=1×10<sup>-5</sup> M, 10 eq. anion, excitation 296 nm.  $\Delta I^{486} = I^{486}_{10\text{eq.anion}} - I_0^{486}$ . Anions were added as Et<sub>4</sub>N salts except for dihydrogenphosphate and acetate as <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>N salts.



**Figure 2.** Change in the fluorescence spectrum of **1b** upon addition of tetraethylammonium fluoride (a) and plot of emission intensity against the amount of fluoride (b) in CH<sub>3</sub>CN. [**1b**] = 1×10<sup>-5</sup> M, 100 eq. Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>, excitation 296 nm.

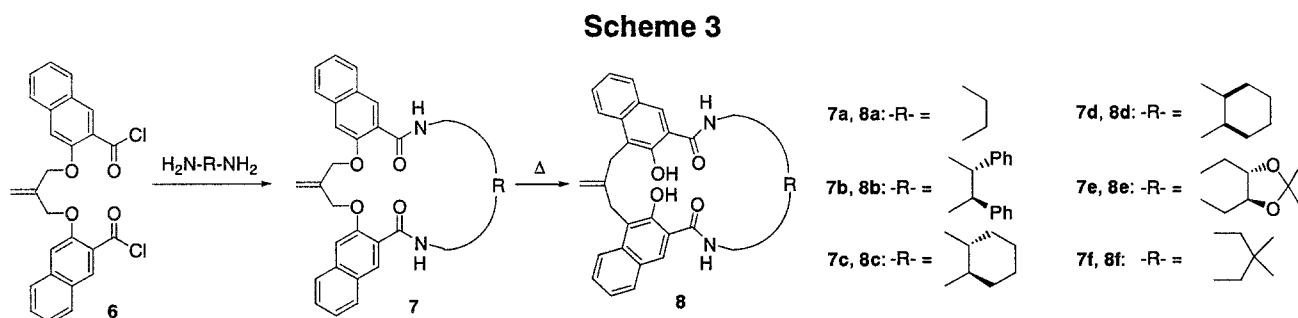
とするアニオンレセプターを開発することに成功した。また、このホスト分子は、アニオンの存在を視覚により簡単に確認することができる利点を有する。

## 2. 環状ナフトール分子の立体制御<sup>(2)</sup>

らせん構造ないしはねじれた構造を有する芳香族分子は、対称性の高い優れた不斉環境を与えることが期待されるが、これらの化合物は反応に利用することのできる官能基を有していないことが多く、実用性において難があった。そこで、フェノール性水酸基を官能基として有する大環状芳香族化合物を合成し、その性質について検討した。

### 2. 1. 環状ナフトール化合物の合成

酸塩化物 **6** とジアミンとの環化反応により環状アミド **7** を得た後に、タンデムクライゼン転位反応を行ない、種々のキラルもしくはアキラルなリンカー部位を有する環状ビスナフトール **8** を合成した(Scheme 3)。



### 2. 2. 結晶構造解析

**8b-f** の単結晶の X 線結晶構造解析を行なった。その結果、**8d** を除く全ての化合物は、対称性の高いねじれ構造を有していることがわかった(Figure 3)。これらの化合物は、エキソメチレンの C=C 結合軸を通る 2 回対称軸を持ち、2 つのナフタレン環は立体障害のために同一平面上に位置するコンホメーションを取ることができずに、 $C_2$  軸を中心としたねじれた配置を取っていた。そのため、2 つのフェノール性水酸基も互いにねじれた位置関係を取って空孔内部に張り出しており、アミドのカルボニル基と強固に水素結合を形成していた。ホモキラルなリンカー部位を有する **8b, 8c** および **8e** の結晶は、ナフタレン環のねじれの向きが一方向に固定されて、単一のジアステレオマーとなっていた。ねじれの方向は、リンカー部位の置換基の絶対配置によって決定されており、**8b, 8c** および **8e** のリンカー部位の置換基は全て同一の絶対配置を有していることから、ナフタレン部位のねじれの向きは全て *M* であった。アキラルな分子である **8f** もまた、キラルな分子である **8b, 8c** および **8e** と同様に、ナフタレン部位は互いにねじれたコンホメーションを取っていたが、**8d** は対

Table 1. Association constants of **1** with anions<sup>a</sup>

Anion <sup>b</sup>	Association constant $K_a/M^{-1}$	
	<b>1a</b>	<b>1b</b>
fluoride	(H:G=2:1) <sup>c</sup>	$2.6 \times 10^5$ <sup>d</sup>
chloride <sup>e</sup>	$4.0 \times 10^1$	$4.5 \times 10^2$
bromide <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>	$1.2 \times 10^1$
iodide	- <sup>f</sup>	- <sup>f</sup>
dihydrogenphosphate	- <sup>g</sup>	- <sup>g</sup>
acetate	$5.9 \times 10^6$	$1.7 \times 10^7$ <sup>d</sup>

a)  $K_a$  was determined by fluorescence spectrum titration using non-linear regression method. [1] =  $1 \times 10^{-5}$  M, 100 eq.  $Et_4NClO_4$ . b) Halide ions were added as  $Et_4N$  salts. Dihydrogenphosphate and acetate ions were added as  $nBu_4N$  salts. c) Determined by Job's plot. d)  $K_a$  was calculated within the concentration range at which proton transfer did not occur. e)  $1 \times 10^{-5}$  M solution of **1** was used. f)  $K_a$  was too small to be determined. g) Titration gave sigmoidal curves.

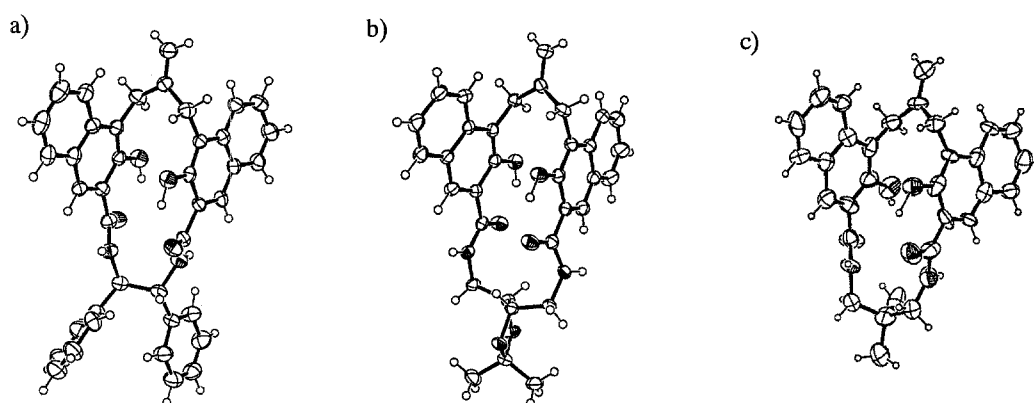


Figure 3. X-ray structures of a) **8b**, b) **8e**, and c) **8f**. Solvent molecules are omitted for clarity.

称性の高いねじれ構造を有していなかった。これらの環状分子が形成する空孔の大きさは、15員環の**8b**, **8c**, 16員環の**8f**, 17員環の**8e**ともに長軸 8.5 Å, 短軸約 3.2 Å であり, 結晶状態においては環員数にかかわらずほぼ一定であった。

### 2. 3. 溶液中での構造変化

CD スペクトル法を用いて, 環状分子 **8** の溶液中での構造について検討した。まず, タンデムクライゼン転位前と転位後での構造の違いについて, キラルなリンカー部位を有する **7b** および **8b** を用いて比較した(Figure 4)。転位前の **7b** では, ナフタレン環に由来するコットン効果は観測されない。一方, 転位後の **8b** では, ナフトールの長軸方向の遷移による吸収波長で, 大きなコットン効

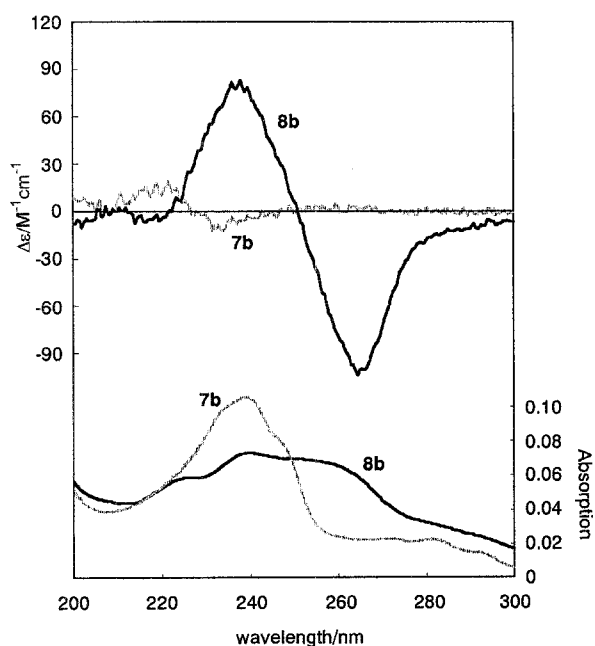


Figure 4. CD and UV spectra of **7b** and **8b**

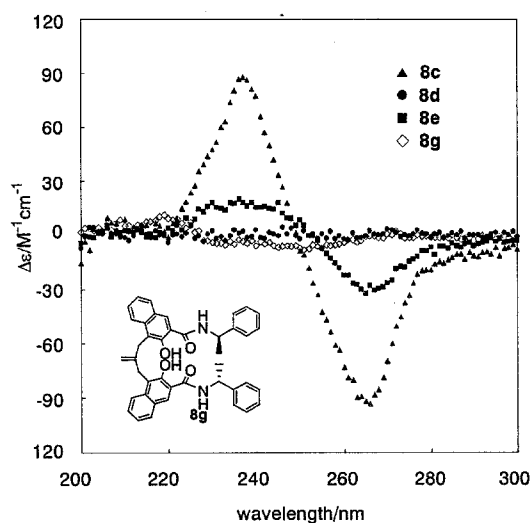


Figure 5. CD spectra of **8c-g**

果が認められた。このことは, **8b** のキラリティーが, リンカー部位の不斉点により発現しているのではなく, ナフタレン環のねじれ構造によって発現していることを示している。転位前の化合物である **7b** にはコットン効果が観測されないことから, ナフタレン環がねじれ構造を形成するために

は、タンデムクライゼン転位反応により生成されるビス(ヒドロキシナフトアミド)構造が重要な役割を果たしていると考えられる。次に、種々のリンカー部位を有する環状ビスナフトールの CD スペクトルを測定した(Figure 5)。**8b**と同様に15員環の分子である**8c**では、**8b**とほぼ同じ強度のコットン効果が観測された。17員環の**8e**のスペクトルにおけるコットン効果は、15員環の**8b, 8c**と比較してかなり小さいものであった。これは、溶液中においては**8e**の環員数が大きいためにコンホメーションの自由度が大きくなり、ねじれ構造に寄与するナフタレン環の重なりが小さくなったことを示している。CD スペクトルのコットン効果の符号を基に、CD 励起子キラリティー法から導かれた**8b, 8c**及び**8e**の絶対立体配置は、X線結晶構造解析により判明した結晶中における絶対立体配置と一致した。よって、**8b, 8c**及び**8e**は結晶状態ならびに溶液中で同一のねじれ構造を有していることがわかった。**8c**と同様の分子構造であるが、リンカー部位がメソ体である**8d**は、コットン効果を示さなかった。**8b**をリンカー部位で開環した構造を有する**8g**は、**8b**と異なり全くコットン効果を示さなかった。このことは、ねじれ構造を発現させるためには環構造が必要であり、CD スペクトルで観測されるコットン効果はリンカー部位に存在する不斉点に起因するものではなく、ナフタレン環のねじれ構造に由来することを明確に示している。

アキラルな環状分子**8a**及び**8f**は、NMR スペクトルにおいて温度の変化によるピークの線形変化が認められた(Figure 6)。X線結晶構造解析により、アキラルな**8f**も結晶中ではキラルな**8b**などと同様のねじれ構造を有していることが明らかとなっている。したがって、NMR シグナルの線形変化は、ねじれ構造の flipping 運動を反映しており、アキラルな**8a**及び**8f**は、キラルな**8b**などとは異なり極めて速い速度でねじれの反転が起こっているものと思われる。温度変化 NMR の結果を基に、ねじれの flipping の活性化エネルギーを求めたところ、15員環の**8a**で  $16.2 \text{ kcalmol}^{-1}$ 、16員環の**8f**で  $10.5 \text{ kcalmol}^{-1}$ であった。キラルな分子である**8b, 8c**及び**8e**については、 $180^\circ\text{C}$ まで昇温しても NMR スペクトルでピークの融合は観測されなかったことから、溶液中でキラルなねじれ構造を維持していると考えられる。以上のように、2つのナフタレン環から形成されるねじれ構造を見出し、そのキラリティーを制御することができた。

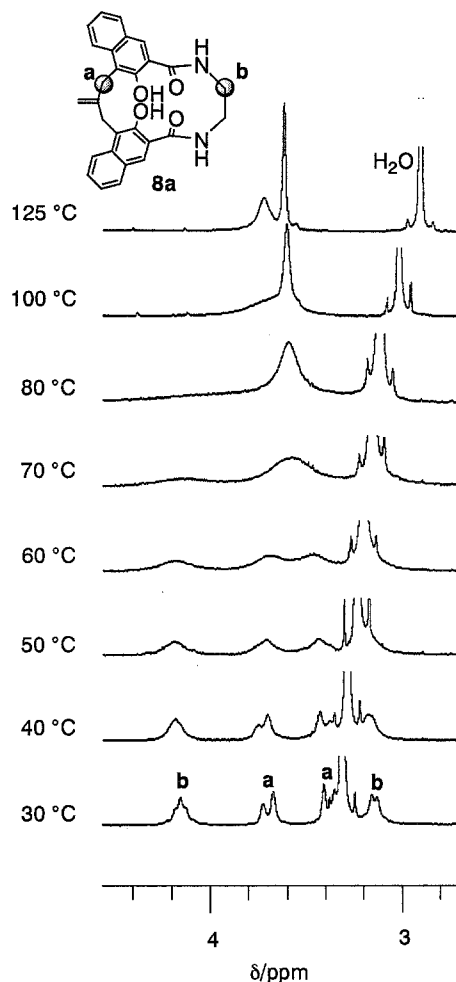


Figure 6. Vt NMR spectra of **8a**