カリックスアレーンの立体化学と認識機能

荒木 孝 司*

Stereochemistry and Recognition Properties of Calixarenes

Koji ARAKI*

The conformational changes among several conformational isomers of calix[4]arenes can take place because the OH groups rotate through the annulus. This inversion was inhibited by the introduction of the substituents bulkier than ethyl group into the OH groups and the resulting conformational isomers were separated. The selective syntheses of all partially *O*-propylated compounds and conformational isomers in *p*-*tert*-butylcalix[4]arene were successful by the combination of protection-deprotection method and the optimization of the reaction conditions (base, temperature, solvent, etc). Several of these compounds can possess the chirality which is caused by the disappearance of the symmetries on the conformation or based on the order in the array of different substituents. We succeeded in the syntheses and the optical resolutions of these calixarenes with molecular chirality for the first time.

Key words : Calixarene ; Host-guest chemistry ; Molecular design ; Molecular recognition ; Optical resolution ; Molecular chirality.

1. はじめに

カリックスアレーンはフェノール単位とメチレン架橋から構成される環状オリゴマーである。Gutsche ら¹⁾により *p*-置換フェノールとホルムアルデヒドとの縮合反応によるカリックスアレーンの合成法が示され、機能性材料として脚光を浴びるようになってからかなりの時間が経過し、いくつかのカリックスアレーン化合物に限っては既に市販されるまでに至っている。

分子構造に関しては[1_{*n*}]メタシクロファン骨格に属するカリックスアレーンがそれらと大きく異なる点の1つは、一段階で目的とする環員数(*n*=4, 6, 8)のカリックスアレーンが選択的にしかも高収率で得られることである。すなわち、多くのシクロファン化合物は多段階の合成のために環状物を得るまでに多くの労力を必要とし、このことはその後の機能修飾と機能評価にとって大きな障害となってきた。

これに対しカリックスアレーンは基体となる環状化合

物を得ること、さらにフェノール性水酸基を利用するエーテル結合やエステル結合によって、あるいはフェノールの *p*-位への芳香族求電子置換反応によって置換基を導入することが容易である。また環員数の異なる環状化合物について系統的に認識能を検討することが可能である。このことはカリックスアレーンが大環状化合物における最も基本的な認識能である“Hole-size”選択性を検討するため優れた材料、言い換えると大きさによってゲストを識別する可能性を有する化合物であることを示している。このため、ホスト・ゲスト化学に立脚した分子認識を目的とする研究材料として幅広く用いられてきた。この際、識別の対象とされるのは大別すると金属イオンと有機分子(有機イオン)であり、目的に応じて化学修飾されたカリックスアレーンがこれまでに数多く報告された。例えば、*p*-位に親水性置換基を導入し、ベンゼン環から構成される疎水空孔に有機分子を取り込む水溶性カリックスアレーン²⁾や、金属配位性置換基を“lower rim”^{*1}に導入した 1_{*n*}Es_{*n*}(Es=CH₂COOEt)³⁻⁵⁾が挙げられる。これらの研究の中で代表的な成功例として、

* 九州大学工学部応用物質化学科 ()

* Faculty of Engineering, Kyushu University ()

*1 カリックスアレーンの“cone”異性体を盆に見立て上部の広がった方の縁、すなわちフェノール骨格の *p*-位側を“upper rim”と呼ぶ。これに対し水酸基側のせまい方の縁を“lower rim”と呼ぶ。

UO₂²⁺ イオンに対する選択的取り込みや⁶⁾, 最近では煤からの C₆₀ の分離への応用も報告されている^{7,8)}。

このようにこれまで報告されたカリックスアレーンは、すべてのフェノール単位に単一の置換基を有し、同種の繰り返し単位で構成される誘導体がほとんどである。しかしカリックスアレーンに関する研究の黎明期に行われたこのような化合物を用いる研究を、さらに進めることに我々は懐疑的であった。しばしばカリックスアレーンのゲストの対象となったアルカリ金属の場合では、一義的には“Hole-size”選択性に基づく認識しか期待できないからである。過去 30 年間にわたりクラウンエーテルで広範囲に行われた“Hole-size”選択性に基づくアルカリ金属に対する認識を、カリックスアレーンを用いて研究を進めることにどれだけの意味があるのだろうか。水溶液中での有機分子を対象とした場合も、同様にシクロデキストリンを用いた大きさによる分子認識の研究が既に数多く存在した。

一般に高選択的な分子認識系を構築する際、多点での相互作用が好ましい。しかも水素結合や配位結合といったベクトル性がある結合の相補的な利用を目的として、官能基を“preorganize”することは分子設計上きわめて重要である。もしカリックスアレーンの任意のフェノール単位に目的とする官能基を導入することができれば、高度な分子認識素子として働くことが考えられる。さらにコンホメーションを制御することができれば、今までにない新しい機能発現も期待される。

カリックスアレーンにはベンゼン環が倒れ込む方向によっていくつかのコンホメーション異性体が存在する(図 1)。これはシクロデキストリンなどでは見られないカリックスアレーンに固有の特徴の 1 つである。しかしながら、カリックスアレーンの環構造は、コンホメーション変化を起こす自由度が残っているため、空孔形は変化することが可能である。このことは、特定のゲストのみを認識する能力を持つカリックスアレーンを分子設計するうえで、大きな障害となってきた。

以上の観点より、筆者らはカリックスアレーンのコンホメーションの固定化とコンホメーション異性体の合成、および異種置換基導入を目的として O-アルキル化における部分置換カリックスアレーンの選択的合成法の開発について研究を行ってきた。本稿では、これら一連の研究と、それを通して得られたカリックスアレーンの新規な性質について述べる。

Fig. 1 Conformational isomers of calix[4]arene.

2. カリックス[4]アレーンの O-アルキル化合物における低置換体とコンホメーション異性体の合成

カリックス[4]アレーンに 4 つのコンホメーション異性体が存在することは、比較的古くから指摘されていた。カリックス[4]アレーンにコンホメーション異性体が存在することを初めて提唱したのは Cornforth⁹⁾ である。彼は Zinke ら¹⁰⁾ の実験を追試した結果、融点の異なる 2 種類の結晶を単離し、これを今で言う“cone”と“1,3-alternate”であると帰属した。現在ではこの帰属は誤りであることが確かめられ、これらは恐らく環の大きさの異なる 2 種類のカリックスアレーンであったと考えられている。Kämmerer ら¹¹⁾ は ¹H-NMR において低温で現れる 1 組の 2 重線と高温での 1 重線を“cone”-“alternate”の平衡組成の変化として説明した。しかし動的 ¹H-NMR スペクトルを解析した結果、カリックス[4]アレーンは“cone”異性体だけで存在し、NMR でのスペクトル変化は、“cone”-“cone”間の交換速度の変化として説明できることがわかった¹²⁾。すなわち水酸基が未修飾のカリックス[4]アレーンでは、溶液中でコンホメーション異性体間の相互変換が容易に起こる。一方、1,Es₄ に代表されるように O-アルキル化カリックス[4]アレーンにおいては、NMR スペクトルの分裂パターンから“cone”異性体に帰属される化合物は数多く報告されていたが、その他の異性体である“partial cone”, “1,2-alternate”, “1,3-alternate”異性体を単離した例は全く知られていな

かった。

これらのコンホメーション間の変換は、フェノール性酸素原子側の置換基が環の内側を通る“oxygen-through-the-annulus rotation”機構か、*p*-位の置換基が環の内側を通る“para-substituent-through-the-annulus rotation”機構のいずれかで進行するが、これらの反転は導入する置換基の立体障害によって抑制することができると考えられる。カリックス[4]アレーンのテトラ-*O*-アルキル化について検討したところ、この反転は *n*-プロピル基以上のかさ高い置換基の導入によって完全に抑制され、コンホメーション異性体を単離することができた¹³⁾。すなわちカリックス[4]アレーンではコンホメーション間の変換は、“oxygen-through-the-annulus rotation”機構だけで起こっており、*O*-アルキル基の立体障害により

抑制することができることがわかった¹³⁾。そこで、*n*-プロピル基の導入により、部分アルキル置換体とコンホメーション異性体の合成を試みた。

p-*tert*-ブチルカリックス[4]アレーン(1,4H₄)を *O*-アルキル化する際、テトラアルキル体(1,4Pr₄)からのモノアルキル体(1,4H₃Pr)までの低アルキル置換体が、またジア

Table 1 Conformational isomers possible in calix[4]arene and its *O*-alkylation derivatives.

calixarene	conformation			
	cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate
14H ₄	 14H ^α H ^α H ^α H ^α			
14H ₃ R	 14H ^α H ^α H ^α R ^α			
distal-14HRHR	 14H ^α R ^α H ^α R ^α	 14H ^α R ^α R ^α H ^β 14H ^α R ^α H ^β R ^α	 14H ^α R ^α H ^β R ^β	 14H ^α R ^β H ^α R ^β
proximal-14H ₂ R ₂	 14H ^α H ^α R ^α R ^α	 14H ^α H ^α R ^α R ^β 14H ^α H ^β R ^α R ^α	 14H ^α H ^α R ^β R ^β 14H ^α H ^β R ^β R ^α	 14H ^α H ^β R ^α R ^β
14HR ₃	 14H ^α R ^α R ^α R ^α	 14H ^α R ^α R ^α R ^β 14H ^α R ^α R ^β R ^α 14H ^β R ^α R ^α R ^α	 14H ^α R ^α R ^β R ^β	 14H ^α R ^β R ^α R ^β
14R ₄	 14R ^α R ^α R ^α R ^α	 14R ^α R ^α R ^α R ^β	 14R ^α R ^α R ^β R ^β	 14R ^α R ^β R ^α R ^β

Table 2 Conformational isomers remaining after the rotation of OH groups.

calixarene	conformation			
	cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate
1 ₄ H ₄	1 ₄ H ^α H ^α H ^α H ^α			
1 ₄ H ₃ R	1 ₄ H ^α H ^α H ^α R ^α			
distal-1 ₄ HRHR	1 ₄ H ^α R ^α H ^α R ^α	1 ₄ H ^α R ^α H ^α R ^β		
proximal-1 ₄ H ₂ R ₂	1 ₄ H ^α H ^α R ^α R ^α			1 ₄ H ^α H ^β R ^α R ^β
1 ₄ HR ₃	1 ₄ H ^α R ^α R ^α R ^α	1 ₄ H ^α R ^α R ^α R ^β 1 ₄ H ^α R ^α R ^α R ^β		
1 ₄ R ₄	1 ₄ R ^α R ^α R ^α R ^α	1 ₄ R ^α R ^α R ^α R ^β	1 ₄ R ^α R ^α R ^β R ^β	1 ₄ R ^α R ^β R ^β R ^β

ルキル体においては“distal”(1₄HRHR)と“proximal”(1₄H₂R₂)の異性体が存在する。さらにジアルキル体からテトラアルキル体においては、それぞれコンホメーション異性体の存在が考えられる(表1)*²。しかしアルキル基で未修飾のフェノール骨格は反転することが可能なため、いくつかのコンホメーション異性体は等価な化合物となる。その結果、1₄H₄を出発原料として得られるアルキル誘導体は、1₄H₄を含めて13個が存在する(表2)。カリックス[4]アレーンは、O-アルキル化あるいはO-アシル化の際、反応条件によってはしばしば低置換体が単離されることが報告されていた¹⁴⁾。筆者らは反応条件を適切化することにより、コンホメーション異性体を作り分ける合成戦略として以下の反応が有効であることを見いだした^{13,15-18)}。

- 1) トルエン中、塩基としてNaHを用いてアルキル化すると1₄H₃Rが得られる。
- 2) 塩基としてM₂CO₃(M=Na, K)を用いると、distal-cone-1₄HRHRが得られる。

*2 本文中にカリックスアレーンのコンホメーションを示すため3種の表記法を使用している。α, βはO-アルキル基の上下方向の向きを示し、影入りの丸は反転したベンゼン環を示す。例えば

3) Cs₂CO₃を用いると、1₄H₄/RX比に依存して1₄HR₃あるいは1₄R₄が、“partial cone”, 1,2-alternate”, “1,3-alternate”の混合物として得られる。

4) Ba(OH)₂を用いるとcone-1₄HR₃が得られる。

5) ベンジル基はOH基の保護基として有用である。

これらの方法を活用することによって、プロピル誘導体で考えられる13個の誘導体をすべて合成することができた¹⁹⁾。例えば、ジプロピル誘導体の4個の異性体はスキーム1に従って合成した。これらの反応はいずれもきわめて収率良く進行し、またプロピル基以外のO-アルキル化についても有効である。実際、CH₃COOEt基を導入した誘導体についても同様の方法で全て合成することができた²⁰⁾。

3. カチオン-π相互作用と分子認識

芳香環と4級アンモニウムイオンとの相互作用、いわゆる“カチオン-π相互作用”が、アセチルコリンレセプターのような生体内における分子認識において重要な役目を果たすことが知られている^{21,22)}。人工系ホスト化合物においても、4級アンモニウムイオンを空孔内に包接するアレーン系大環状ホスト化合物は、今までに数例報告されている^{23,24)}。しかし、このようなホスト化合物の多くはアニオン性の置換基を有しており、カチオンとアニオン間の静電的相互作用の寄与を分離して評価することが困難である。また、この相互作用が取り込みの駆動力として支配的に働いていると考えられている場合もあ

Scheme 1

る。カリックスアレーンは環の大きさの異なる化合物を系統的に揃えることができるアレーン系ホスト化合物であるが、異なるコンホメーションを作り分けることによってベンゼン環から囲まれる空孔の形を制御できる。このため、“カチオン- π 相互作用”を検討する系として非常に優れている。

非イオン性であるカリックスアレーン誘導体(1_nR_n , 2_nR_n ; $n=4, 5, 6, 8$)について、種々の4級アンモニウムイオンに対する包接能を検討した結果、 2_nR_n の存在下、ゲストの $^1\text{H-NMR}$ のピークは高磁場にシフトした²⁵⁾。構成単位である2,6-ジメチルアニソールでは、このようなシフト変化はほとんど観測されない。このことはゲストである4級アンモニウムイオンが、ベンゼン環から形成されるカリックスアレーンの空孔内へ取り込まれたことを示唆している。またゲストの化学シフトの変化量は、[カリックスアレーン]/[ゲスト]=1.0の点でほぼ飽和に達しており、包接錯体がホスト・ゲスト型の1:1錯体を形成していることを支持している。等モルのホストが存在するときのMPの化学シフトの変化量は、 2_6Me_6 の場合が最も大きく、またMPおよびTA包接錯体に対する会合定数も同様に 2_6Me_6 で最も大きい値が得られた²⁵⁾。この結果は、“Hole-size”選択性によって説明することができる。すなわちCPKモデルからの推測によると、空孔内にゲストが最も深く位置し、ホストとゲストの大きさが最も適合した包接錯体を形成する 2_6Me_6 選択性が現れたのであろう。

コンホメーションが固定化されていない 2_4Me_4 は、溶液中で4種のコンホメーション異性体の平衡混合物として存在し、“partial cone”の存在比が最も大きい。これ

らは $^1\text{H-NMR}$ で判別可能であるが、これにMPを添加するとコンホメーションが“cone”に帰属される錯化した 2_4Me_4 のピークが新たに出現した²⁵⁾。コンホメーションが固定化された 2_4Pr_4 異性体では、“cone”異性体だけがゲストとの相互作用が認められ、他のコンホメーション異性体では有意の錯形成は認められなかった²⁵⁾。これらの結果は筒状構造を有する“cone”異性体だけが、ゲストの取り込みに適した構造であることを示している。

今回の包接挙動は有機溶媒中で非イオン性のカリックスアレーンと4級アンモニウムイオンの間で観測された。すなわち4級アンモニウムイオンは電荷を持たないベンゼン環と相互作用し得るということである。しかし、一個のベンゼン環ではほとんど相互作用が見られないことから、複数のベンゼン環が協同的に相互作用できるような包接場を形成して初めてホスト・ゲスト錯体の形成に意味を持つ相互作用となる。このようにベンゼン環から形成されるゲストの取り込みのための空孔を、形と大きさを規制して構築するための基体としてカリックスアレーンは優れており、これらの結果は“カチオン- π 相互作用”が人工系のホスト化合物においても、分子認識のための重要な手段となることを示している。

このような π 電子供与性のベンゼン環に囲まれる空間は、金属イオンに対しても優れた包接場を提供する。これまでイオノファーとして特性を評価したカリックス

アレーン誘導体は、例えば cone-1,Es₄ のように 4 個の親イオン性置換基が同一方向を向いた“cone”異性体がほとんどであった³⁻⁵⁾。筆者らは他のコンホメーション異性体のアルカリ金属イオンに対する親和性を調べたところ、partial-cone-1,Es₄、1,3-alternate-1,Es₄ は K⁺ イオン選択性を示した²⁰⁾。このようにコンホメーション異性体間でイオン選択性が大きく異なることは、コンホメーションが固定化されたカリックス[4]アレーンは、必要とする大きさの空孔を持ち配位性置換基が“preorganize”されたイオノファーを分子設計するうえで有用な基体となることを示唆している。

4 種のコンホメーションの中で“1,3-alternate”異性体は興味ある錯化挙動を示した。¹H-NMR により“1,3-alternate”異性体と金属イオンの錯化部位を検討したところ、筒状構造の両端に独立して存在する 2 個のフェノール性酸素原子と 2 個のベンゼン環から囲まれる結合部位

Fig. 2 Proposed structure of the π -donor-participated 1,3-alternate·M⁺ complex.

Fig. 3 Crystal structure for the partial-cone-2,Pr·CF₃SO₃Ag complex²⁷⁾.

に金属イオンは取り込まれていることがわかった(図 2)²⁶⁾。また“1,3-alternate”異性体は Ag⁺ イオンに対し高い抽出能を示し、ベンゼン環の π -ドナーとしての寄与が示唆された^{26,27)}。このようなベンゼン環が π -ドナーとして働く錯体構造は、partial-cone-2,Pr₄·Ag⁺ 錯体の X 線結晶構造解析でも確認された(図 3)²⁷⁾。さらに金属イオンが“1,3-alternate”異性体の両端の結合部位間をカリックスアレーンの内部を通過して振動する現象が、動的 ¹H-NMR 測定により観測された(図 4)²⁷⁾。

Fig. 4 Schematic representation of the metal exchange in 1,3-alternate conformers.

4. 分子不斉カリックスアレーンの合成

分子認識の中での目標の 1 つに不斉識別がある。ホスト・ゲスト化学においてこの目的を達成するためには、ホスト化合物になんらかの不斉要素を導入する必要がある。これまでカリックスアレーンに限らず大環状ホスト化合物を基体とした不斉化合物の合成は、既に出来上がった環構造に光学活性な置換基を導入するか、あるいは環の骨格の一部を不斉なスペーサーで連結するといった方法がほとんどであった^{28,29)}。しかし、天然の酵素やレセプターを見てもわかるとおり、光学活性な化合物であるアミノ酸で形作られているということは不斉識別の直接的な要因ではなく、基質の認識のための複数の相互作用点をいかに 3 次元的に配置するかが重要な因子となる。我々は、光学活性な置換基で修飾しなくても異種構成単位の配列とコンホメーションによって、カリックスアレーンに不斉要素を導入することに着眼した。すなわちこの研究を始めるに当たり最初の目標としたのは、カリックスアレーンを用いてこのような分子の非対称性に基づく“分子不斉”の概念を立体化学的に検証できることを確かめることである。

これまでカリックスアレーンを基体とした不斉化合物は数例が報告されている。例えば光学活性置換基を有する 3 や、*p*-位に異種置換基を有する複数のフェノール単位を逐次連結し最後に環化するという多段階合成で得られる 4 が知られている^{30,31)}。しかしカリックス[4]アレーンでは先に述べたように、水酸基が環の内側を通過して反転するため、“cone”-“cone”間の変換が起こる。この変換はラセミ化に相当するため、ベンゼン環の反転

を抑制しなければ、光学活性体を分割し単離することはできない。筆者らは環の一部に非対称フェノール骨格を含む5を合成し、さらにテトラ-*O*-プロピル化することによって環の反転を抑制し、カリックスアレーン化合物で始めて分子の非対称性に基づく光学活性体を合成し光学分割することに成功した³²⁾。しかし4や5は多くの合成段階を経由するため全体での収率がきわめて悪い。そこで筆者らは *O*-アルキル化によって“lower rim”を修飾

することにより、カリックス[4]アレーンに異種置換基を導入することを試みた。この方法を用いるとカリックス[4]アレーンから出発し容易に異種構成単位の配列を作り出すと同時に、環の反転を抑制することができると考えられる。

合成に先立って、異種置換基の修飾に伴い生成するカリックス[4]アレーン誘導体の種類を分類した(表3~表5)。表4と表5の中の○で囲まれていない“H”はアルキル化されていない未修飾のフェノール単位を示す。このようなフェノール単位は反転が可能のため、ジおよびトリアルキル誘導体はアルキル化されたフェノール単位のコンホメーション(*syn*, *anti*)により分類した。テトラ-*O*-アルキルカリックス[4]アレーンでは、34種の誘導体の存在が考えられる(表3)。その中で17種が光学活性体となる(表3中*印)。トリ-*O*-アルキル体、ジ-*O*-アルキル体についても、それぞれ13種、8種の誘導体が存在し、その中の9種、3種がそれぞれ光学活性体となる。結局 *O*-アルキルカリックス[4]アレーン誘導体全体で55種、その中で29種の光学活性体が存在する。異種置換基を導入すると分子不斉化合物となることは当然であるが、同一の置換基を部分的に置換した化合物もコンホメーションによっては対称要素が消失し分子不斉化合物となることは興味深い。そこで、前で述べた選択的低置換アルキル化およびコンホメーション異性体の合成法を使って、この中のいくつかの典型的な化合物につ

Table 3 All possible tetra-*O*-alkylation products derived from calix[4]arene^{a)}.

type of substituent arrangement	cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate
AAAA				
AAAB				
ABAB				
AABB				
AABC				
ABAC				
ABCD				

a) Asterisks indicate chiral calix[4]arenes.

Table 4 All possible tri-*O*-alkylation products derived from calix[4]arene^{a)}.

type of substituent arrangement	syn-syn	syn-anti	anti-anti
AAAH			
AABH			
ABAH			
ABCH			

a) Asterisks indicate chiral calix[4]arenes.

いて合成を行った^{33,34)}。1,4HPr^αPr^αPr^α, 1,4HPy^αPr^αPr^α(py = α -ピコリル基)の合成スキームを示す。これらの化合物は、先に述べた選択的 *O*-アルキル化および保護脱保護法を利用することにより、1,4H₄ から出発してそれぞれ3段階、2段階で収率良く合成することができた³⁴⁾。

Scheme 2

Scheme 3

合成した化合物はシフト試薬(Pirkle 試薬)の存在下、¹H-NMR のピークが分裂し、ラセミ体として存在していることが示唆された³⁴⁾。これらの化合物の光学分割は光学分割用 HPLC を用いて行うか、あるいは未修飾の水酸基に光学活性な置換基をエステル結合を介して導入しジアステレオマーとした後、ODS-HPLC で分離、加水分解して両エナンチオマーを得るといったいずれかの方法を用いた。分割後の化合物は旋光度、CD スペクトルにより一対のエナンチオマーであることが確認され

Table 5 All possible di-*O*-alkylation products derived from calix[4]arene^{a)}.

type of substituent arrangement	syn	anti
AHAH		
AAHH		
ABHH		
AHBH		

a) Asterisks indicate chiral calix[4]arenes.

た^{33,34)}。

このようにカリックスアレーンを基体として、分子不斉化合物の合成と光学分割の方法論を示すことによって、我々の当初の目的は達成された。分子不斉カリックスアレーンを用いる不斉識別については次で述べる。

5. 分子不斉ホモキサリックス[3]アレーンの不斉識別

アミンおよびアンモニウムイオンは天然に光学活性体が数多く存在し、しばしば不斉識別のための対象化合物となる。クラウンエーテル類と同様のイオノファー性の空孔を有するカリックスアレーンは、1級アンモニウムイオンと結合することが期待される。事実カリックス[6]アレーン誘導体は1級アンモニウムイオンに対し高い結合能を示す³⁵⁾。しかし我々が分子不斉化合物を合成するための基体としてきたカリックス[4]アレーンはこれらのゲストにほとんど結合能を示さない。すなわちカリックス[4]アレーンを基体とした分子不斉ホスト化合物では効率的な不斉認識系は期待できない。一方カリックス[6]アレーンは“oxygen-through-the-annulus rotation”と“para-substituent-through-the-annulus rotation”の両方の機構でベンゼン環が反転しコンホメーション変化が起こる³⁶⁾。つまりカリックス[6]アレーンを基体とした場合、カリックス[4]アレーンと同様の方法論で OH 基にかさ高い置換基を導入してもベンゼン環の反転を抑制することはできず、この方法で分子不斉化合物を合成する

ことは不可能である。

ホモオキサリックス[3]アレーン(6R₃)はフェノール単位をCH₂OCH₂で架橋したカリックスアレーン類縁体である。2,6-ビス(ヒドロキシメチル)-4-*tert*-ブチルフェノールを *p*-キシレン中で加熱すると3量体だけが単離される^{37,38)}。種々のトリ-*O*-アルキル化を行いコンホメーション異性を検討したところ、*n*-ブチル基の導入によってベンゼン環の反転は抑制され“cone”と“partial cone”の2種のコンホメーション異性体が単離された^{39,40)}。またこれらの化合物は1級アンモニウムイオンに対し高い結合能を示した^{39,40)}。

これらのことよりカリックス[4]アレーンと同様に、ホモオキサリックス[3]アレーンを基に異種置換基の導入とコンホメーションを制御することによって分子不斉化合物を合成し、光学活性アンモニウムイオンの不斉識別能を検討した。

合成に先立って6の*O*-アルキル誘導体の分類を行った(表6, 表7)。

これらの中で筆者らは*anti*-6Bu₂Meの不斉識別能を検討した。*O*-メチル化されたフェノール単位は反転が可能のため、この反転を平均化して考えると*anti*-6Bu₂Meは擬C₂対称を持つ化合物で、表7の*anti*-AAHと同類に分類される。また*anti*-6Bu₂Meはフェノール性酸素原子がアンモニウムイオンと水素結合を形成した

Table 6 All possible tri-*O*-alkylation products derived from homooxalix[3]arene^{a)}.

type of substituent arrangement	cone	partial cone
AAA		
AAB		
ABC		

a) Asterisks denote chiral compounds.

Table 7 All possible di-*O*-alkylation products derived from homooxalix[3]arene^{a)}.

type of substituent arrangement	syn	anti
AAH		
ABH		

a) Asterisks denote chiral compounds.

場合、識別しようとする不斉炭素の周りに大きさの異なる置換基が配列する。すなわち立体障害だけで不斉識別しようとする場合に最も単純な構造である*anti*-6Bu₂Meを用いることによって、この化合物の不斉識別のための潜在的能力を評価した。

anti-6Bu₂Meは2段階のアルキル化により収率良く合成され、分子構造がC₂対称に帰属される¹H-NMRスペクトルを示した。光学分割は光学分割用カラムを用いたHPLCにより行った。L-アミノ酸エステルのアンモニウムイオンに対する結合定数を光学分割されたそれぞれの光学活性体で評価したところ、L-Ala-OEtに対して約1.5倍、L-Phe-OEtに対し約7倍の不斉識別能が認められた。これらの結果は、不斉識別能をもつ大環状化合物を合成する際、不斉な置換基を導入したり環の一部に組み込むといった分子設計は必要条件ではなく、識別しようとするゲストの不斉炭素の周りに異なる置換基をいかに配列するかが重要な因子であることを示している。

6. おわりに

以上、我々が行っているカリックスアレーン誘導体の合成と機能化、特にカリックス[4]アレーンを中心として*O*-アルキル化による選択的置換基導入法とコンホメーション異性体の合成法、およびこれによりもたらされる新規な機能について述べた。本稿では割愛したが、既に我々はカリックス[6]アレーンに関しても選択的置換基導入法を報告している⁴¹⁾。これらは任意の置換基を目的とする位置に導入するための方法論として一般的指針となるが、分子認識に留まらずより高度な機能発現を目的とすれば、さらに複雑な分子設計が要求される。このような研究動向は、今後ますます重要で盛んになるであろう。このようなカリックスアレーンの構造と機能を設計する際に本稿が参考になれば幸いである。最後に本研究を行うにあたり懇切なる御指導を賜りました九州大学工学部新海征治教授に感謝の意を表します。

(平成6年6月6日受理)

文 献

- 1) C.D. Gutsche, B. Dhawan, K.H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3782 (1981)
- 2) S. Shinkai, K. Araki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7214 (1988); S. Shinkai, K. Araki, T. Matsuda, N. Nishiyama, H. Ikeda, I. Takasu, M. Iwamoto, *ibid.*, **112**, 9053 (1990); S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *ibid.*, **108**, 2409 (1986)
- 3) F. Arnaud-Neu, E.M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S.J. Harris, B. Haitner, A.J. Lough, M.A. McKervey, E. Marques, B.L. Ruhl, M.J. Schwing-Weill, E.M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8681 (1989); M.A. McKervey, E.M. Seward, G. Ferguson, B. Ruhl, S.J. Harris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 388
- 4) A. Arduni, A. Pochini, S. Reveiberi, R. Ungaro, *Tetrahedron*, **42**, 2089 (1986)
- 5) S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 211
- 6) S. Shinkai, H. Koreishi, K. Ueda, T. Arimura, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6371 (1987); T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1063
- 7) J.L. Atwood, G.A. Koutsantonis, C.L. Raston, *Nature*, **368**, 229 (1994)
- 8) T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1994**, 699
- 9) J.A. Cornforth, P.D. Hart, G.A. Nicholls, R.J.W. Rees, J.A. Stock, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 73 (1955)
- 10) A. Zinke, E. Zieger, *Ber.*, **77**, 264 (1944)
- 11) H. Kämmerer, G. Happel, F. Caesar, *Makromol. Chem.*, **162**, 179 (1972); G. Happel, G. Mathiasch, H. Kämmerer, *ibid.*, **176**, 3317 (1975)
- 12) K. Araki, S. Shinkai, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1989**, 581
- 13) K. Araki, K. Iwamoto, S. Shinkai, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1989**, 1747
- 14) C.D. Gutsche, L.-G. Lin, *Tetrahedron* **42**, 1633 (1986); M. Iqbal, T. Mangiafico, C.D. Gutsche, *ibid.*, **43**, 4917 (1987)
- 15) S. Shinkai, T. Otsuka, K. Fujimoto, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1990**, 835
- 16) K. Iwamoto, K. Fujimoto, T. Matsuda, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7169 (1990)
- 17) K. Iwamoto, K. Fujimoto, T. Matsuda, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 830 (1991)
- 18) K. Iwamoto, A. Yanagi, K. Araki, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1991**, 473
- 19) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **47**, 4325 (1991)
- 20) K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **57**, 7066 (1992)
- 21) 荒木孝司, 新海征治, 化学, **47**, 66(1992)
- 22) D.A. Dougherty, D.A. Stauffer, *Science*, **250**, 1558 (1990)
- 23) M. Dheanens, L. Lacombe, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1097
- 24) H.-J. Schneider, D. Güttres, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6449 (1988)
- 25) K. Araki, H. Shimizu, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1993**, 205
- 26) A. Ikeda, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7385 (1992)
- 27) A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3102 (1994)
- 28) I. Takahashi, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 973 (1984)
- 29) Y. Rubin, K. Dick, F. Diedrich, T.M. Georgiadis, *J. Org. Chem.*, **51**, 3270 (1986); R. Dharanipragada, S.B. Ferguson, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1679 (1988)
- 30) T. Arimura, H. Kawabata, T. Matsuda, T. Murakami, H. Satoh, K. Fujio, O. Manabe, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 301 (1991); S. Shinkai, T. Arimura, H. Satoh, O. Manabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1495
- 31) V. Böhmer, F. Marscholke, L. Zetta, *J. Org. Chem.*, **52**, 3200 (1987)
- 32) S. Shinkai, T. Arimura, H. Kawabata, H. Murakami, K. Araki, K. Iwamoto, T. Matsuda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1734; S. Shinkai, T. Arimura, H. Kawabata, H. Murakami, K. Iwamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2429
- 33) K. Iwamoto, A. Yanagi, T. Arimura, T. Matsuda, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1990**, 1901
- 34) K. Iwamoto, H. Shimizu, K. Araki, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1997 (1993)
- 35) S.-K. Chang, M.J. Jang, S.Y. Han, *Chem. Lett.*, **1992**, 1937; S.-K. Chang, H.-J. Son, H.-S. Hwang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **11**, 364 (1990)
- 36) H. Otsuka, K. Araki, T. Sakaki, K. Nakashima, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7275 (1993); H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *Chem. Express*, **8**, 479 (1993)
- 37) B. Dhawan, C.D. Gutsche, *J. Org. Chem.*, **48**, 1536 (1983)
- 38) P. Zerr, M. Mussrabi, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1879 (1991)
- 39) K. Araki, K. Inada, H. Otsuka, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **49**, 9465 (1993)
- 40) K. Araki, N. Hashimoto, H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **58**, 5958 (1993)
- 41) H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **59**, 1542 (1994)