

新規レソルシナレーン誘導体の  
合成と構造に関する研究

2005年7月

森 川 修

## 目 次

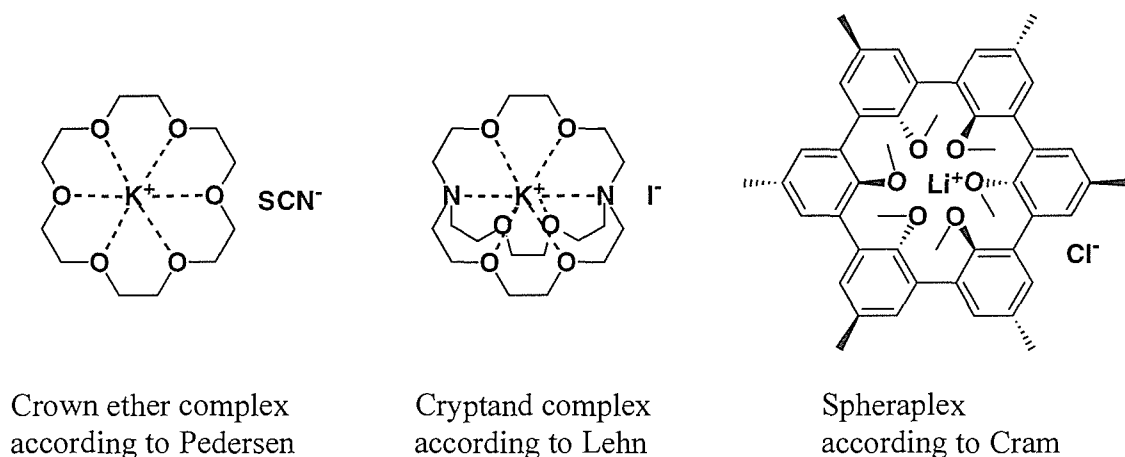
第 1 章	緒論	1
第 2 章	2-アルキルレソルシノールとホルムアルデヒドによる 架橋部無置換レソルシナレーンの合成	15
第 3 章	スカンジウムトリフラートを用いた 2-プロピルレソルシノールと ジエトキシメタンの環化縮合反応	45
第 4 章	スカンジウムトリフラートを用いた 2,4-ジアルコキシベンジルアルコールの環化縮合反応	57
第 5 章	トリフルオロメタンスルホン酸を触媒とした 2-ブロモレソルシノールとアルデヒド類の環化縮合反応	75
第 6 章	Mannich 型チオメチル化による分子外周部に 硫黄原子を含む側鎖が置換したレソルシン[4]アレーンの合成	91
第 7 章	バスケット型分子：チアクラウンレソルシナレーンの合成	111
第 8 章	結論	125
	論文リスト	130
	謝辞	135

# 第 1 章

## 緒論

1987 年のノーベル化学賞は、” 高い選択性で構造特異的な相互作用をする分子の開発と利用” という業績により、Cram, Lehn, Pedersen の 3 氏が受賞した。1967 年、Pedersen は、クラウンエーテル (crown ether) と呼ばれる環状エーテルを合成し、環の大きさによってアルカリ金属イオンの種類を識別し、選択的に錯体形成することを発見した<sup>1, 2)</sup>。1969 年、Lehn は、クラウンエーテルのビシクロ型分子であるクリプタンド (cryptand) を合成し、アルカリ金属イオンの錯体形成に高い選択性を見い出した<sup>3)</sup>。さらに、窒素原子にプロトンを付加させてアンモニウム塩型とすることにより、アニオンの認識についても報告している<sup>4, 5)</sup>。1979 年、Cram は、スフェランド (spherand) と呼ばれる芳香環を持つ剛直な有機化合物を合成し、これもアルカリ金属イオンと強固に錯体を形成する現象を見い出した<sup>6-9)</sup>。

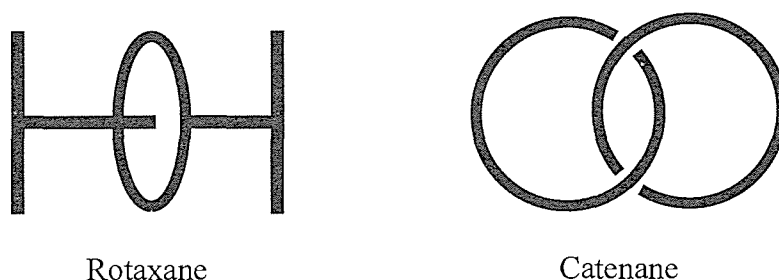
Cram は、精巧に構築された有機化合物の空孔に他の小さな別の有機分子を取り込むこれらの現象を含めて” ホスト-ゲストの化学 (host-guest chemistry)” と名付けた。さらに Lehn は、ホスト-ゲストの化学を含めて” 超分子化学 (supramolecular chemistry)” という名前の新しい研究分野を提唱した<sup>10, 11)</sup>。



**Figure 1-1.** Host-guest complexes

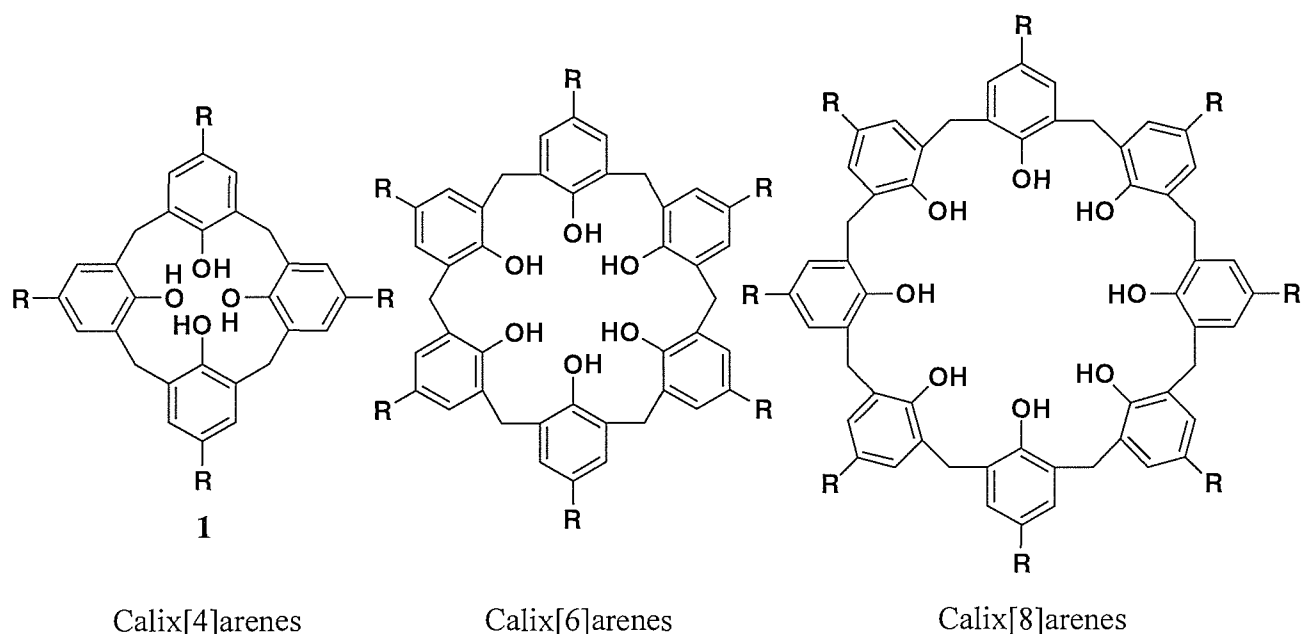
” 分子” は原子間の共有結合によって結びついている物質であるのに対し、” 超分子” とは 2 つ以上の分子が疎水性相互作用、静電的相互作用、水素結合や配位結合、さらに弱い van der Waals 力や双極子間力といった非共有結合性の分子間相互作用による会合現象に基づく物質である。超分子化学は、有機化学のみならず、金属酵素の活性中心の研究などの生物化学、分子エレクトロニクスの研究などの光化学や有機超伝導体の研究などの電気化学といった幅広い研究分野まで影響を及ぼしている。

この超分子化学において、もっとも重要な概念は、分子認識である。[ある系が、特定の構造を持つ分子だけと強く相互作用するときにその分子は認識された]とする分子認識は、われわれの生体内で常に行われている。有機化学の分野では、合成における反応制御やジアステレオマーやエナンチオマーなど異性体の分離に利用されている。また、実用的な面では、イオン選択性電極による化学センサーなどに応用されている。さらに、自己組織化による超分子構造の構築は、ロタキサン (rotaxane) やカテナン (catenane) といった新奇的な化合物の合成に利用されている。今後、これらの誘導体は、分子スイッチや分子導線などの分子デバイスとして新しい機能の発現が期待され、21 世紀のナノテクノロジーを支えることであろう<sup>12)</sup>。



**Figure 1-2.** Supramolecular complexes

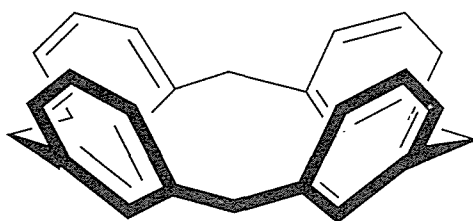
さて、超分子化学、とりわけホスト-ゲストの化学において、大環状化合物は、ホスト分子の基本骨格としてしばしば利用されている。ホスト-ゲスト錯体 (host-guest complex) は、古くから包接化合物 (inclusion compound) やクラスレート化合物 (clathrate compound) と呼ばれていた。この包接化合物は「原子、または、分子が結合してできた三次元構造の内部に適当な大きさの空孔があって、その中に他の原子、または、分子が一定の組成比で入り込んで特定の結晶構造を作っている物質」と定義されている。したがって、大環状化合物は、複数の官能基が特定の空間配置をしており、比較的骨格が変形しにくく、一定の構造を取りやすいため、ホスト分子としての利用価値が高い。そのために、近年、非常に数多くの大環状化合物に関する研究が盛んに行われている。しかし、一般に大環状化合物の合成は、反応の制御が難しく、鎖状のオリゴマーや環の大きさの異なる分子が同時に生成するために単一の生成物のみを得ることはきわめて困難である。また、高度希釈条件下の大環状化合物の合成も試みられているが、これらは収率が低く、実用的ではない場合が多い。



**Figure 1-3.** Calix[n]arenes

これまで合成されている大環状化合物の中で比較的収率よく得られる化合物に、分子内に多数の水酸基を有するポリヒドロキシメタシクロファン類がある。よく知られているポリヒドロキシメタシクロファンとして図 1-3 のような、塩基性条件下、*p*-置換フェノール類とホルムアルデヒドの縮合反応によって得られるカリックスアレーン (calixarenes) とよばれる化合物がある<sup>13-17)</sup>。

環状四量体 (1) は、分子内部にフェノール性水酸基を4つ持っており、その水酸基が強固に分子内水素結合が作用するために図 1-4 のような cone 型コンホメーションをとることが知られている。また、塩基の種類や量、反応温度を制御することにより、環状四量体<sup>18-20)</sup>、環状六量体<sup>21)</sup>、環状八量体<sup>21)</sup>を選択的に得ることができる。これらを基本骨格として、種々の誘導体が合成されており、その分子認識能の発現、分子構造などのさまざまな研究が行われている。



**Figure 1-4.** Cone conformation

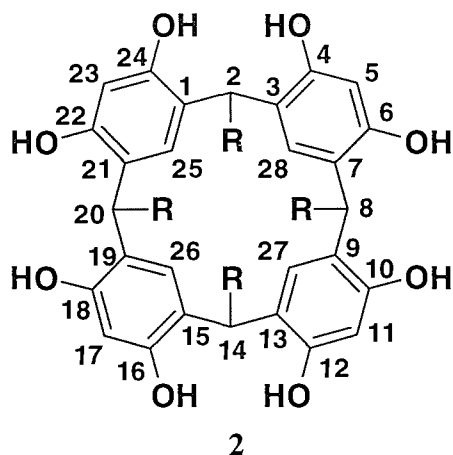


Figure 1-5. Resorcin[4]arenes

他のポリヒドロキシメタシクロファンとして、図 1-5 のように酸性条件下、レソルシノールとアルデヒド類の縮合反応によって得られるレソルシナレーン (resorcinarenes) (2) という化合物がある<sup>22)</sup>。

2 は、選択的に環状四量体のみが得られる。また、カリックスアレーン (1) と比較して、収率よく簡便な操作によって合成できる、分子外周部の水酸基に挟まれた位置は芳香族求電子置換反応に対して活性であり、さまざまな官能基の導入できるため、化合物の化学修飾が容易である、分子外周部に存在する 8 つのフェノール性水酸基が隣接したベンゼン環の間で水素結合を形成し、錯体形成に有利な cone 型コンホメーションをとることが期待される、電子供与性基である水酸基を数多く持ったベンゼン環の電子密度は高く、2 の空孔にカチオンを取り込んで錯体を形成すると予想される、などの理由から、私は、このレソルシナレーンを研究の対象とすることとした。

2 (R = alkyl) の IUPAC 名は、2,8,14,20-Tetraalkylpentacyclo[19.3.1.13,7.19,13.115,19]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaene-4,6,10,12,16,18,22,24-octol である。このような非常に長い名前であるために、文献ではさまざまなニックネームで呼ばれている。Gutsche や Böhmer は、前述のカリックスアレーンに形状が似ているところから、カリックスレソルシナレーン (calixresorcinarenes)<sup>14)</sup> や レソルシノール由来カリックスアレーン (resorcinol-derived calixarenes)<sup>14, 15)</sup> と名付けられた。また、単純にオクトール (octols)<sup>23, 24)</sup> とも呼ばれた。本論文では、10 年ほど前から多くの研究者に定着してきた名称の「レソルシナレーン」(resorcinarenes)<sup>25)</sup> と呼ぶことにする。

レソルシナレーンの合成に関する最初の報告は、1872 年、Baeyer により行われた。ベンズアルデヒドとレソルシノールの混合物に濃硫酸を加えると、赤色の物質が得られ、アルカリ性になると紫色の物質に変化した。さらに、この物質に熱を加えて処理をすると、赤い樹脂状物質から結晶性生成物が得られたと報告した<sup>26, 27)</sup>。次に、1883 年、Michael は、高融点である結晶性生成物の元素分析を行い、その組成が  $(C_{13}H_{10}O_2)_n$ 、そのアセチル誘導体の組成が  $(C_{13}H_8(OCOCH_3)_2)_n$  であることを見出し、この結晶性の生成物が、等量のベンズアルデヒドとレソルシノールから等量の水が脱水したフェノール性の物質であると結論した<sup>28)</sup>。1940 年、Niederl と Vogle は、種々の脂肪族アルデヒドとレソルシノールの反応により、いくつかの縮合生成物を合成した。これらの分子量を測定したところ、アルデヒドとレソルシノールの比が 4 : 4 であると結論した<sup>29)</sup>。そして、この結果から、縮合生成物の構造は、ポルフィリンのような環状の四量体であると予想した。最初の報告から 100 年程経った 1968 年、Erdtman らによって、生成物の単結晶 X 線結晶解析が行われ、レソルシナレーンの構造は、図 1-5 のような環状四量体であることが明らかとなった<sup>30, 31)</sup>。

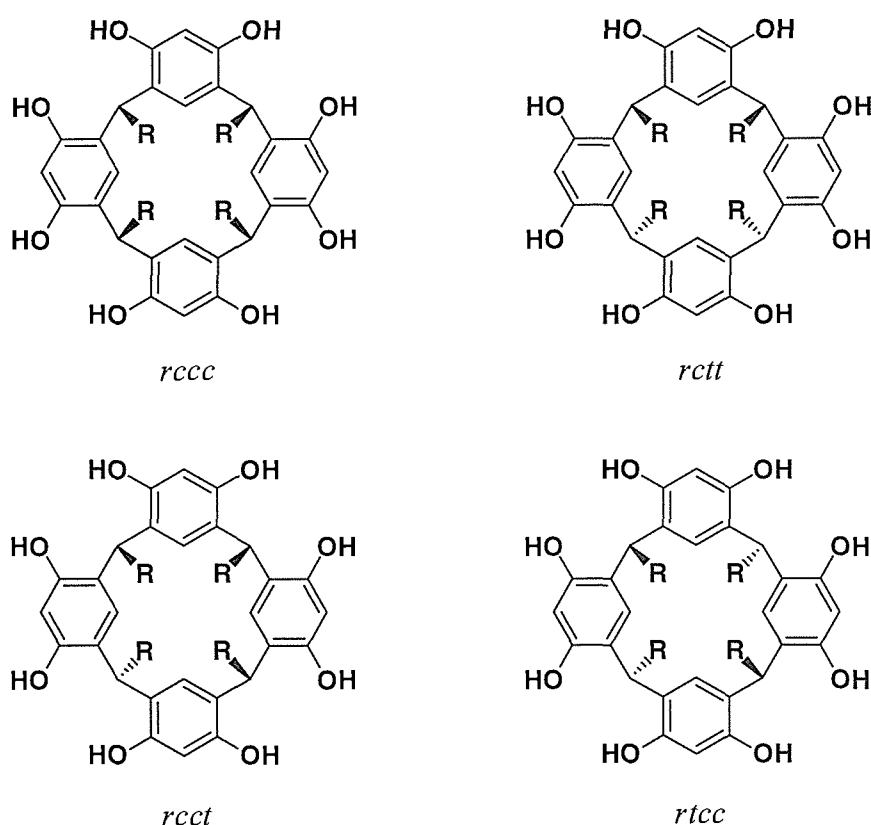


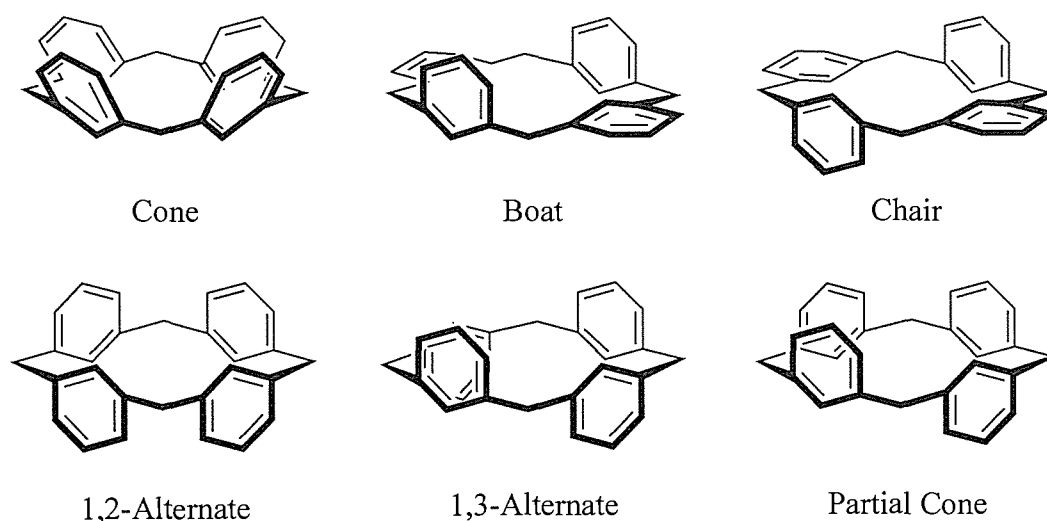
Figure 1-6. Four configuration for resorcin[4]arenes



レソルシン[4]アレーンには、図 1-6 のように、縮合剤として用いるアルデヒドの置換基の配置により、4 種類のジアステレオマーが存在する。すべての置換基が同一方向を向いた  $C_{4v}$  対称の *rccc* 体 (relative *cis-cis-cis*)、1 つの置換基のみが反対方向を向いた  $C_s$  対称の *rcct* 体 (relative *cis-cis-trans*)、隣り合った 2 つずつの置換基が反対方向を向いた  $C_{2h}$  対称の *rcct* 体 (relative *cis-trans-trans*)、隣りの置換基が常に反対方向を向いた  $D_{2d}$  対称の *rtct* 体 (relative *trans-cis-trans*) の 4 種類である。これら異性体の表記は、ある 1 つの置換基を基準とし (図 1-6 では、マクロ環内部の左上の置換基)、それと比較して他の 3 つの置換基が、マクロ環に対して同じ方向に位置していれば *c* (*cis*)、反対側に位置していれば *t* (*trans*) とする。それを時計回りに順次比較すると図 1-6 に示した化合物の表記となる。

これらの異性体の生成比は、反応溶媒、基質、生成物の溶解性によって異なることが知られている。例えば、エタノールと濃塩酸の割合が 4 : 1 (v / v) で等モル量のレソルシノールとベンズアルデヒドを 75 °C で反応させた場合、*rccc* 体と *rcct* 体の 2 種類のレソルシン[4]アレーン (**2**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) が生成した<sup>32)</sup>。しかし、興味深いことに、それらの割合は時間とともに変化した。1 時間後に、*rccc* 体が 25 %、*rcct* 体が 35 %、2 時間後では、*rccc* 体、*rcct* 体がいずれも 35 % となり、4 時間後では、*rccc* 体が 45 %、*rcct* 体が 30 %であった。時間が経過すると *rccc* 体の割合が増加し、*rcct* 体は減少し、最終的に 10 時間後には *rcct* 体は見られなくなり、*rccc* 体のみが生成した。これは、*rccc* 体がこの反応系に対して難溶であるため、環状四量体 (*rccc* 体) となった時点で沈殿として系外に析出する。一方、*rcct* 体は、反応系中に溶解している。また、反応条件下では、炭素-炭素結合が開裂と生成を繰り返して環の再構成が起こる。そのため、反応系での平衡は *rccc* 体に偏り、*rccc* 体のみが得られたと考えられている。

また、架橋部にメチル基を持つレソルシン[4]アレーン (**2**, R = CH<sub>3</sub>) の *rccc* 体を 5 %の塩酸が含まれているメタノールに溶解させ、50 °C で反応させた場合、ただちに *rccc* 体の割合が減少し、新たに *rcct* 体と *rtct* 体の 2 種類の異性体の生成が見られた。20 分後には平衡に達し、その割合は *rccc* 体が 47 %、*rcct* 体が 13 %、*rtct* 体が 40 %となった。いずれの異性体もこの系に溶解しており、この異性体の存在比は、これらの熱力学的安定性を意味している。つまり、この系で、架橋部にメチル基を持つレソルシン[4]アレーン異性体の熱力学的安定性は、*rccc* 体が最安定で、次いでわずかに *rtct* 体が不安定である。さらに、*rcct* 体は、他の 2 種類に比べるとかなり不安定であるという結果を得た<sup>33)</sup>。



**Figure 1-7.** Six stable conformations for [14]metacyclophanes

レソルシン[4]アレーンの骨格である [14]メタシクロファンは、分子力場計算 (MM2) の結果、図 1-7 のように 6 種類の安定コンホメーションが存在し、これらのエネルギー差はほとんど見られなかった。したがって、レソルシン[4]アレーンは、溶媒などの分子周辺部の環境や置換基の導入により、安定コンホメーションが大きく変化するものと思われる、大変興味深い。

例えば、架橋部にメチル基を持つレソルシン[4]アレーン (**2**,  $R = \text{CH}_3$ ) の *rctt* 体の安定コンホメーションについての研究がある<sup>34)</sup>。中性条件で  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを測定すると 6 種類の単一線が観測され、これは、2 種類の *partial cone* 型相互の変換が非常に速やかに起こっていることを示唆している。これに NaOD を加え、2 つの水素を引き抜き、**2** のジアニオンにすると、隣接したベンゼン環の水酸基間でアニオンが生成するため、*partial cone* 型に固定される。NaOD を追加し、さらに 2 つの水素を引き抜いてすべてのベンゼン環隣接位でアニオンが発生した **2** のテトラアニオンにすると *cone* 型に固定した。

また、架橋部にメチル基を持つレソルシン[4]アレーン (**2**,  $R = \text{CH}_3$ ) の *rccc* 体も、先ほどと同様に NaOD を加えて 4 つの水素を引き抜いて **2** のテトラアニオンとすると、*cone* 型が安定コンホメーションとなる。この空孔には第四級アンモニウムイオンが取り込まれる。その錯形成能は、第四級アンモニウムイオンの大きさに依存し、テトラメチルアンモニウムイオンでは、0.5 M NaOD 中、平衡定数  $29000 \text{ M}^{-1}$  で **2** のテトラアニオンと 1:1 の錯体を形成した<sup>35)</sup>。

その他、錯体形成の例としては、青山らによる糖の包接挙動に関する研究が知られている<sup>36-38</sup>。四塩化炭素中、架橋部にウンデシル基を持つレソルシン[4]アレーン (**2**,  $R = n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$ ) が、D-リボースと錯体を形成していることを見いだし、この錯体形成における駆動力は、水素結合であると結論している。また、五炭糖である D-リボースは、六員環構造のピラノースと五員環構造のフラノースのそれぞれ2種類の異性体 ( $\alpha$  体,  $\beta$  体) を取りうるが、錯形成の際には、 $\alpha$ -ピラノース型として選択的に取り込むことを明らかにした。これは、六員環構造の *cis* 1,4-位の水酸基と選択的に水素結合していることを示し、その形状であることは、空間充填モデルからも示唆されている。この高い立体選択性は、フルクトースとフルコース<sup>39</sup>、メチルグルコピラノシドの  $\alpha$ -アノマーと  $\beta$ -アノマー<sup>40</sup> の識別に利用できる。

レソルシン[4]アレーンの骨格を利用して、剛直な新奇ホスト分子であるキャビタンド (cavitands) の研究も盛んに行われている。Cram らは、架橋部にメチル基やフェニルエチル基を持ち、*rccc* 体のレソルシン[4]アレーン (**2**,  $R = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) の隣接したベンゼン環の水酸基間を炭素数 1~3 で連結させることによって、空孔の形状を剛直にした分子であるキャビタンドを合成した。これらの X 線結晶構造解析により、レソルシン[4]アレーンの骨格は、cone 型コンホメーションに固定されており、その空孔内や結晶格子の隙間に溶媒分子を取り込んでいることが明らかとなった<sup>41</sup>。

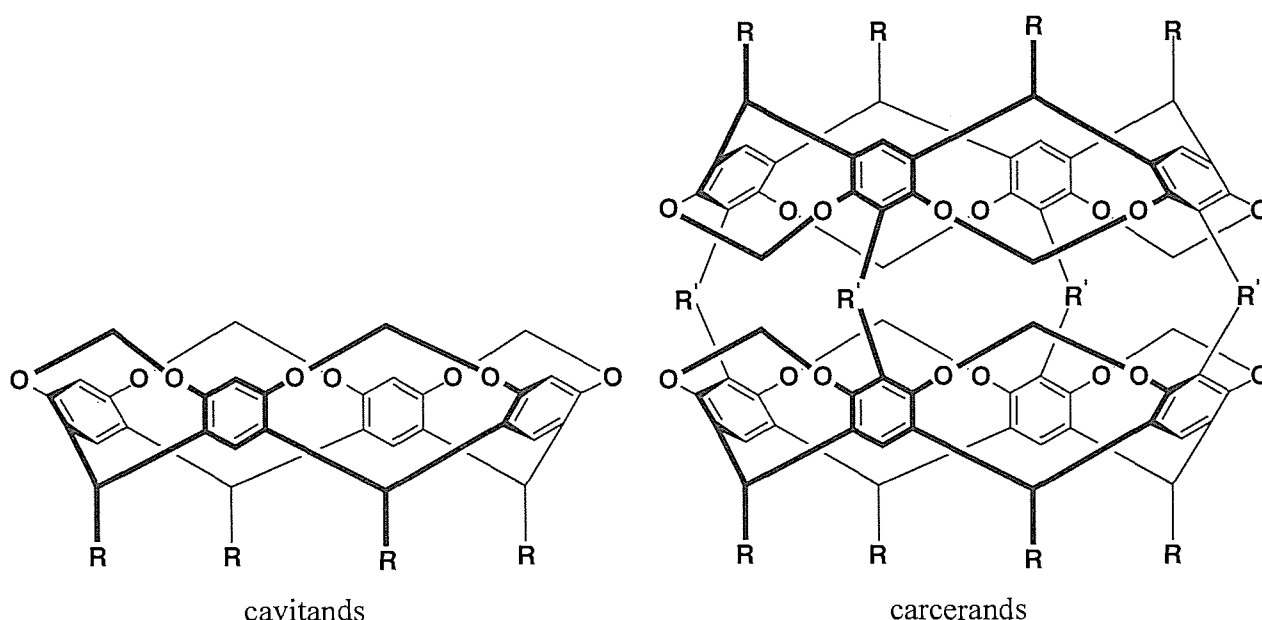


Figure 1-8. Cavitands and carcerands

また、2,3-ジクロロキノキサリンなどの芳香環ユニットを連結させることでより深い空孔を持つキャピタンドが得られた<sup>42, 43)</sup>。さらに、二分子のレスルシナレン[4]アレーンを分子間で結合させたカプセル型分子であるカルセランド (carcerands) の合成も行い、DMF, アセトニトリル, エタノール, 2-ブタノン, 3-ペンタノンなどの溶媒分子をカプセル内に閉じこめた<sup>44-47)</sup>。

この他にも、液晶材料として利用可能なレスルシナレンの合成について、数多くの報告がある<sup>48-54)</sup>。

これまで紹介したように、レスルシナレンは構造有機化学、有機合成化学、機能性分子材料など多くの分野で非常に魅力あふれる化合物である。

本論文は、超分子構築材料として有用な物質となることを期待してレスルシナレンの新規合成法、結晶中や溶液中での構造、化学修飾による新規誘導体の合成、これらの化合物の錯体形成について研究し、得られた知見をまとめたものである。

【参考文献】

- 1) C. J. Pedresen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495 (1967).
- 2) C. J. Pedresen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7017 (1967).
- 3) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, 2885 (1969).
- 4) E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6403 (1976).
- 5) B. Dietrich, M. W. Hoseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1282 (1981).
- 6) D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6752 (1979).
- 7) D. J. Cram, G. M. Lein, T. Kaneda, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, E. F. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3645 (1981).
- 8) D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.*, **98**, 43 (1981).
- 9) C. B. Knobler, E. F. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Inclusion Phenom.*, **12**, 341 (1992).
- 10) J.-M. Lehn, *Pure. Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978).
- 11) J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 49 (1978).
- 12) L. F. Lindpy, I. M. Atkinson, *Self-Assembly in Supramolecular Systems*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (2000).
- 13) C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983).
- 14) C. D. Gutsche, *Calixarenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (1989) .
- 15) J. Vicens, V. Böhmer, *Calixarenes. a Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer Academic Press, Doedrecht (1991).
- 16) C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (1998) .
- 17) Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Press, Doedrecht (2001).
- 18) A. Zinke, E. Ziegler, *Ber.*, **B74**, 1729 (1941).
- 19) J. W. Cornforth, P. D. Hart, G. A. Nicholls, R. J. W. Rees, J. A. Stork, *Br. J. Pharmacol.*, **10**, 73 (1955).
- 20) C. D. Gutsche, M. Iqbal, D. Stewart, *J. Org. Chem.*, **51**, 742 (1986).
- 21) C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3782 (1984).
- 22) P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*, **52**, 2663 (1996).

- 23) L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **54**, 1305 (1989).
- 24) D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2229 (1988).
- 25) U. Schneider, H.-J. Schneider, *Chem. Ber.*, **127**, 2455 (1994).
- 26) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **5**, 25 (1872).
- 27) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **5**, 280 (1872).
- 28) A. Michael, *Am. Chem. J.*, **5**, 338 (1883).
- 29) J. B. Niederl, H. J. Vogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2512 (1940).
- 30) H. Erdtman, H. Högberg, S. Abrahamsson, B. Nilsson, *Tetrahedron Lett.*, 1679 (1968).
- 31) B. Nilsson, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 732 (1968).
- 32) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, **45**, 6046 (1980).
- 33) F. Weinelt, H.-J. Schneider, *J. Org. Chem.*, **56**, 5527 (1991).
- 34) H.-J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6449 (1988).
- 35) H.-J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 647 (1986).
- 36) Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 634 (1988).
- 37) Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5397 (1989).
- 38) K. Kurihara, K. Ohto, Y. Tanaka, Y. Aoyama, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 444 (1991).
- 39) Y. Tanaka, Y. Ubukata, Y. Aoyama, *Chem. Lett.*, 1905 (1989).
- 40) Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutarto, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10302 (1992).
- 41) D. J. Cram, S. Karvach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2229 (1988).
- 42) R. J. Moran, J. L. Ericson, E. Dalcanale, J. A. Bryant, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5707 (1991).
- 43) D. J. Cram, H.-J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7748 (1992).
- 44) D. J. Cram, S. Karvach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2575 (1985).

- 45) D. J. Cram, S. Karvach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, K. Marti, R. M. Sampson, G. W. Kalleymeyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2554 (1988).
- 46) J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1403 (1990).
- 47) J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2167 (1991).
- 48) G. Cometti, E. Dalcanale, A. Du Vosel, A.-M. Levelut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 163 (1990).
- 49) S. Bonsignore, G. Cometti, E. Dalcanale, A. Du Vosel, *Liq. Cryst.*, **8**, 639 (1990).
- 50) L. Abis, V. Arrighi, G. Cometti, E. Dalcanale, A. Du Vosel, *Liq. Cryst.*, **9**, 277 (1991).
- 51) E. Dalcanale, A. Du Vosel, A.-M. Levelut, J. Malthete, *Liq. Cryst.*, **10**, 185 (1991).
- 52) G. Cometti, E. Dalcanale, A. Du Vosel, A.-M. Levelut, *Liq. Cryst.*, **11**, 93 (1992).
- 53) S. Bonsignore, A. Du Vosel, G. Gugiliemetti, E. Dalcanale, F. Ugozzoli, *Liq. Cryst.*, **13**, 471 (1993).
- 54) H. Budig, S. Diele, R. Paschke, D. Ströhl, C. Tschierske, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1901 (1996).





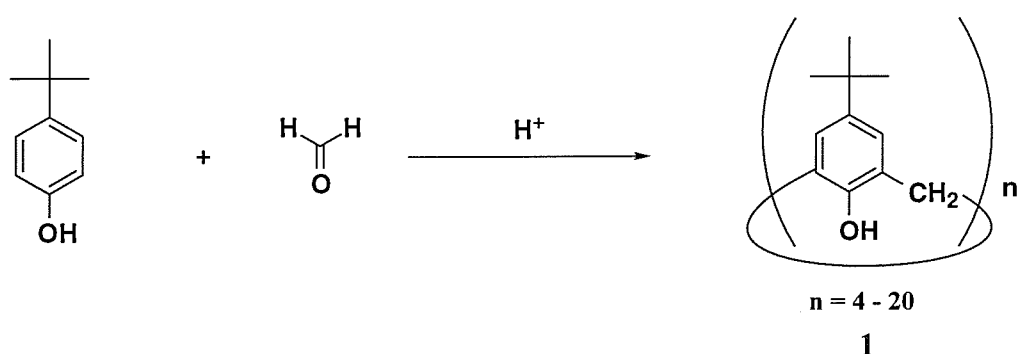
## 第 2 章

# 2-アルキルレソルシノールと ホルムアルデヒドによる 架橋部無置換レソルシナレーンの合成

### 【緒言】

一般に、低分子の縮合反応による大環状化合物の合成は、反応の制御が難しく、鎖状のオリゴマーや環の大きさの異なる分子が同時に生成するために単一の生成物のみを得ることはきわめて困難である。また、高度希釈条件での大環状化合物の合成も試みられているが、これらは収率が低く、実用的ではない場合が多い。

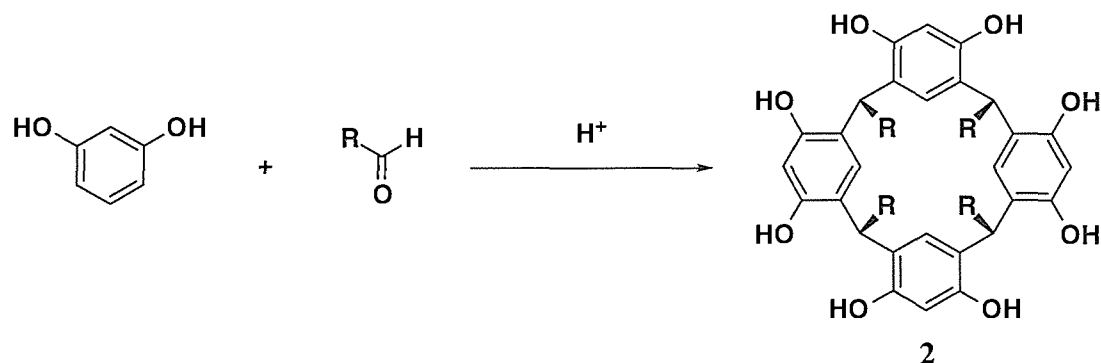
例えば、3,4,5-トリメトキシトルエンとパラホルムアルデヒドを硫酸で縮合させると $[1_n]$ メタシクロファン骨格をもつ生成物が得られる。この反応の生成物は種々の環サイズの異なる環状化合物の混合物で、ここから四量体から十三量体までの環状化合物が単離されている<sup>1)</sup>。しかしながら、それぞれ数 % 程度の収率であり、大環状化合物の実用的な合成法とはいえない。



**Scheme 2-1.** Synthesis of calix[n]arenes **1**

しかし、 $[1_n]$ メタシクロファン骨格を有する大環状化合物のポリヒドロキシ誘導体の中には、比較的簡便な操作で収率よく合成される化合物がいくつか知られている。例えば、スキーム 2-1 のように、4-*tert*-ブチルフェノールとホルムアルデヒドとの酸触媒による縮合反応では、マクロ環内部にフェノール性水酸基が存在する四量体から二十量体までの環状化合物であるカリックスアレーン (**1**) の混合物が生成する<sup>2)</sup>。さらに、**1** の合成は、塩基触媒によっても可能である。この場合、塩基の種類や量、温度などの反応条件を選択することにより、環状四量体、環状六量体、あるいは、環状八量体を選択的に得ることができる<sup>3)</sup>。

特に、カリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) では、マクロ環内部に存在する 4 つの水酸基の分子内水素結合の作用により、錯体形成に有利な cone 型コンホメーションをとることが知られている。



**Scheme 2-2.** Synthesis of resorcin[4]arenes **2**

一方、レソルシノールと脂肪族，あるいは，芳香族アルデヒド類との酸触媒における縮合反応では，マクロ環の外側に水酸基を持つ環状四量体であるレソルシン[4]アレーン (**2**) だけが選択的に生成する．さらに，架橋部には架橋剤として用いたアルデヒドに由来する置換基が結合しているため，4種類の立体異性体の存在が可能であるが，多くの場合，特定の異性体を主生成物として容易に分離できることが知られている<sup>4-7</sup>．

そこで架橋部が無置換のメチレン基で構成されるレソルシナレーンに着目した．先ほども述べたように，同じポリヒドロキシメタシクロファンであるカリックスアレーンでは，いろいろな環サイズの誘導体を得られているのに対し，レソルシナレーンは，環状四量体のみが選択的に得られている．この理由として，アルデヒドに由来する架橋部の置換基の存在が挙げられる．もし，アルデヒドにホルムアルデヒドを用いると，カリックスアレーンと同様，芳香環同士がメチレン基で架橋されるため，環状五量体よりも環サイズの大きな誘導体の合成が期待される．環サイズの大きなレソルシナレーンは，より大きなゲスト分子を取り込むことができ，超分子構築材料として有用である．

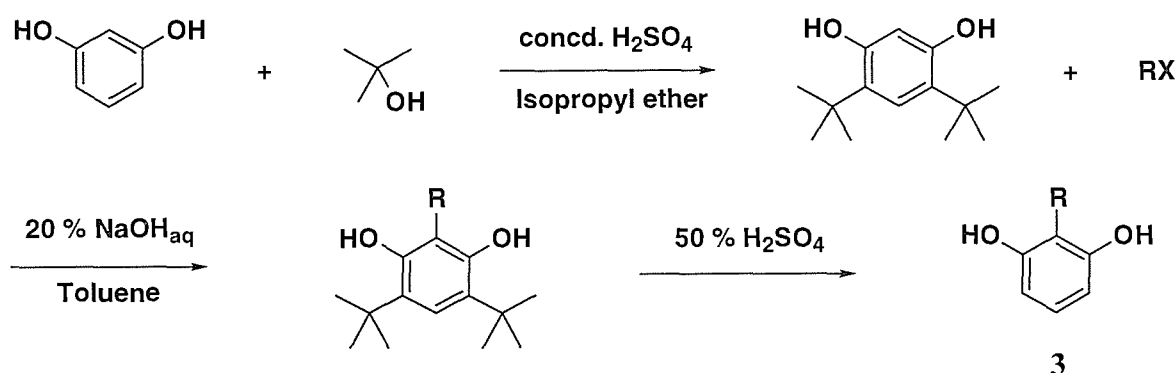
また，架橋部無置換レソルシナレーンのマクロ環は，架橋部に置換基が存在しないために種々のコンホメーションをとりうると予想される．特に，レソルシン[4]アレーン (**2**) では，カリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) と同様に，マクロ環外縁部の隣接する水酸基間の分子内水素結合により，cone 型コンホメーションの安定化が期待される．したがって，架橋部無置換レソルシナレーンは，カリックスアレーンとの構造や水素結合の強さなどの物性について比較することができる．

この章では，環サイズの大きな環状化合物の合成を目的とし，架橋部無置換レソルシナレーンの合成について検討し，生成経路について考察した．また，溶液中での構造，錯体形成について検討した結果を述べる．

## 【結果と考察】

### 酸触媒による環状4量体の合成

まず、架橋剤としてホルムアルデヒドを用い、架橋部無置換レソルシナレーンの合成を試みた。しかし、レソルシノールとホルムアルデヒドの反応では、レソルシノールの4, 6位以外に2位とも反応したために不溶性の樹脂状生成物が生じ、環状生成物は得られなかった。そこで、レソルシノールの2位での反応が起こらない 2-アルキルレソルシノール (3) を基質としてレソルシナレーンの合成を行った。

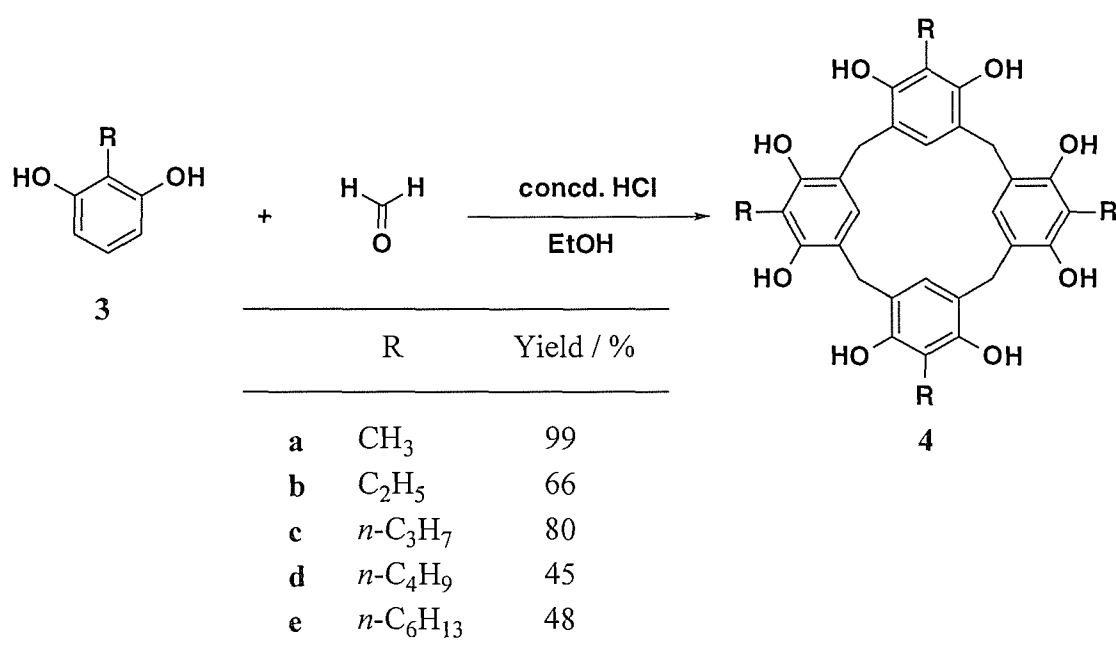


出発物質である2位にアルキル基を有するレソルシノール (3) の中で、2-メチルレソルシノール (3a) は市販品として入手可能であるが、他の 2-アルキルレソルシノール (3b-e) は、スキーム 2-3 に示す経路で合成した<sup>8)</sup>。まず、レソルシノールと *tert*-ブチルアルコールの Friedel-Crafts アルキル化反応により、レソルシノールの4, 6位を *tert*-ブチル基で保護した。次いで、これとアルキルハライドをトルエン-20 % 水酸化ナトリウム水溶液の二相系で反応させ、4,6-ジ-*tert*-ブチルレソルシノールの2位をアルキル化した。最後に、*tert*-ブチル基の脱保護を行い、目的物である 2-アルキルレソルシノール 3 を得た。

環化縮合反応をエタノール/水/濃塩酸 (2 : 2 : 1) の溶媒系で、2-メチルレソルシノール (3a) とパラホルムアルデヒドを用いて検討した。この溶媒系では、レソルシノールとアセトアルデヒドの反応により、単一の異性体 (*rccc* 体) の環状四量体が高収率で析出する<sup>5)</sup>。今回の反応においても、多量の生成物が析出した。この <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、析出物が複雑な組成の鎖状オリゴマーの混合物であることを示した。しかしながら、芳香環領域に存在する鋭い単一線が、環状化合物の生成を強く示唆したので、粗生成物をヘキサメチルホスホリルトリアミド (HMPA) /水から再結晶し、メタノール/水で洗浄し、収率 14 % で環状四量体 (4a) を HMPA 錯体として単離した<sup>9)</sup>。

レソルシノールとアセトアルデヒドからの選択的な環状四量体の生成については、次のように説明されている<sup>5)</sup>。すなわち、炭素-炭素結合の形成過程が可逆である、特定の生成物が難溶のため析出して平衡系から除かれる、という2点が重要な要因である。今回の環状四量体の生成反応も類似の反応経路で進行するのであれば、鎖状オリゴマーが溶解しやすく、環状化合物が析出する溶媒系を使用すると、環状化合物の生成を増加するものと期待した。そこで、いくつかの溶媒系について検討した結果、**3 a** とパラホルムアルデヒドの反応では、エタノールと濃塩酸の混合溶媒（10:1，ないし，4:1）を使用すると，**4a** がほぼ定量的に析出することを見いだした。また，架橋剤として，パラホルムアルデヒドの他に，ホルマリン，1,3,5-トリオキサン，ジエトキシメタンが利用できた。**3 a** から生成した **4a** は，この溶媒にきわめて難溶であり，反応は不均一系で進行した。一方，非常に興味深いことに，それ以外の 2-アルキルレソルシノール (**3b-e**) の反応はいずれも均一系で進行し，環状四量体 (**4b-e**) は反応系から析出しなかった。これらは，反応混合物を再結晶することにより，**4** を主生成物として単離した。

なお，得られた環状化合物は，その分子量を FAB-MS スペクトルによって測定し，いずれも環状四量体であることを確認した。また，分子の対称性が高いため，室温での <sup>1</sup>H NMR スペクトルは非常に単純であり，架橋部水素，芳香環水素，水酸基のシグナルはいずれも単一線として観測された（図 2-4 参照）。



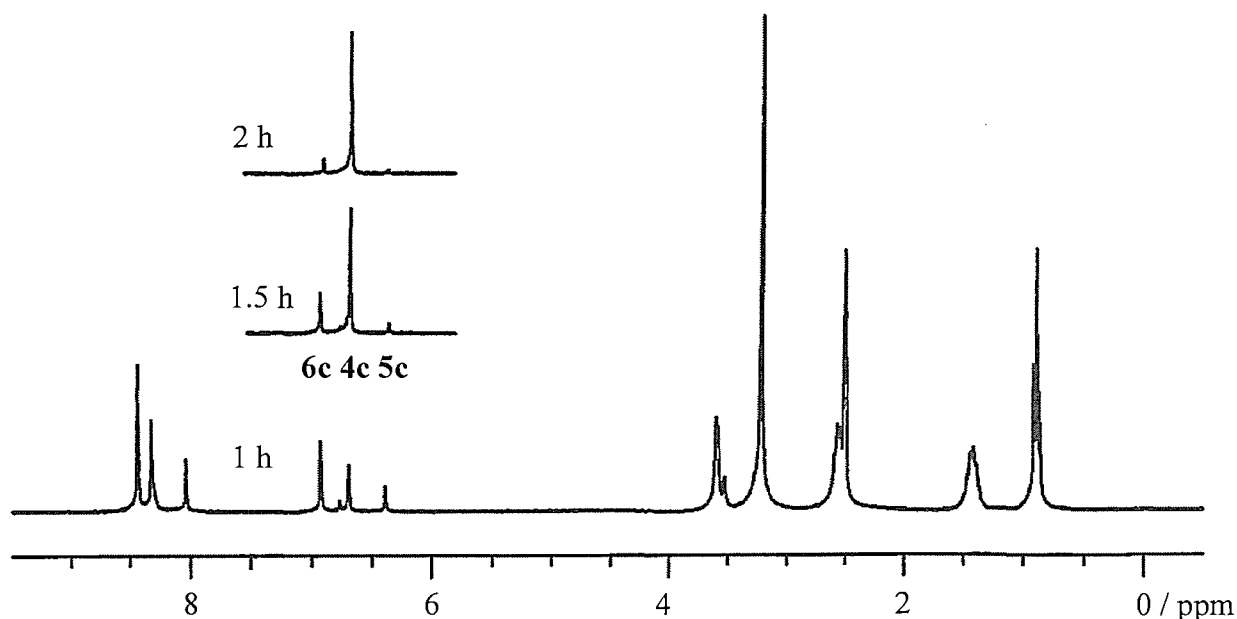
**Scheme 2-4.** Cyclocondensation of 2-alkylresorcinols **3** with formaldehyde

## 環状化合物の生成と環の再構成

先に述べたように、レソルシノールとアセトアルデヒドの縮合反応では、環状四量体以外の環サイズの異なる環状化合物の存在は確認されていない。これは、鎖状四量体が環化に有利なコンホメーションをとっているためと説明されている。その一つとして、鎖状四量体の架橋部置換基の存在が挙げられている。ところが、今回の反応では、架橋部に置換基がないためにこのような効果は期待できないにも関わらず、環状四量体が選択的に生成した。そこで、この選択性の発現について明らかにすることを目的として、環状化合物の生成経路について検討した。

まず、塩酸触媒による 2-プロピルレソルシノール (**3c**) とジエトキシメタンとの反応を  $^1\text{H}$  NMR により追跡した。反応開始後 30 分の時点での生成物は、芳香族領域に複雑なシグナルが多数あり、多種類の鎖状オリゴマーの混合物であった。図 2-1 に示すように、1 時間後には、主として 3 本の単一線が顕著であり、3 種類の環状化合物が生成していることが示唆された。3 時間後には、そのうちの 1 本の単一線のみとなり、その化学シフトの比較から、このシグナルは環状四量体 (**4c**) に帰属された。

反応混合物を再結晶すると、図 2-2 に示した新規な環状化合物である五量体 (**5c**) と六量体 (**6c**) が単離でき、これらの NMR データは、反応混合物中に観測されるものと一致した。したがって、縮合反応の初期段階において 3 種類の環状化合物、**4c**, **5c**, **6c** が生成すると結論した。



**Figure 2-1.**  $^1\text{H}$  NMR Spectra of the reaction mixture of 2-propylresorcinol (**3c**) with diethoxymethane

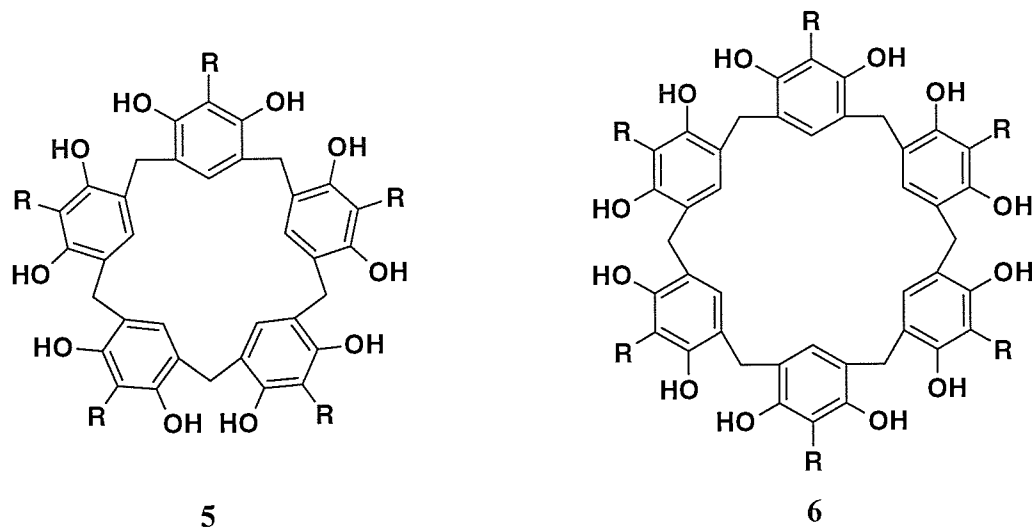


Figure 2-2. Resorcin[5]arenes and resorcin[6]arenes

また、HPLC による縮合反応の追跡においても、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルの変化と同様な結果が得られた。図 2-3 に、3 種類の環状化合物の生成物分布の経時変化を示す。反応開始直後には、鎖状オリゴマーの混合物と推定される多数の生成物が認められ、次第に 3 種類の生成物が主生成物となる。標品の保持容量と比較して、これらの生成物が 3 種の環状化合物であることを確認した。反応の初期段階では環状生成物の生成量は、 $6\text{c} \geq 5\text{c} > 4\text{c}$  であった。その後、時間の経過とともに  $6\text{c}$  は徐々に、 $5\text{c}$  は速やかに減少して、4 時間後には  $4\text{c}$  のみとなった。

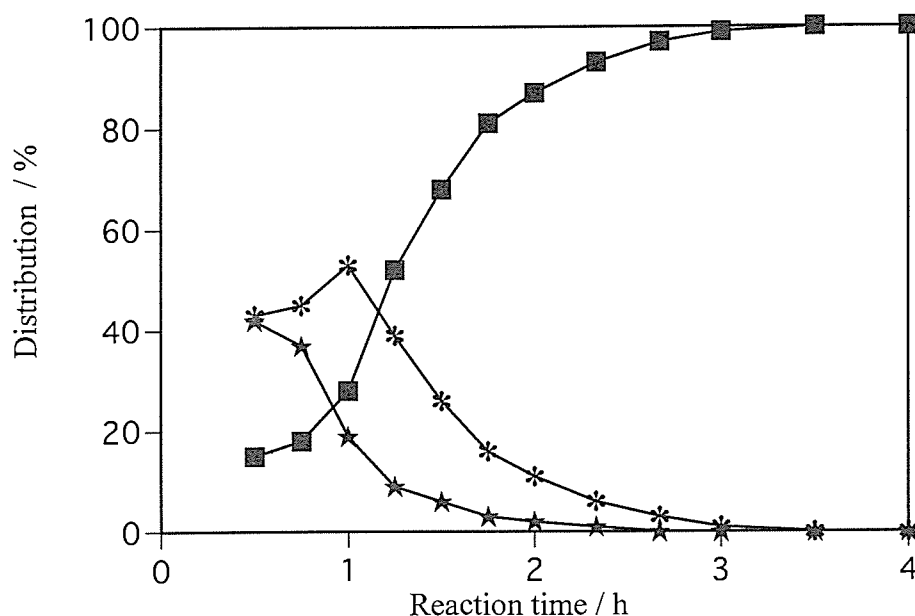
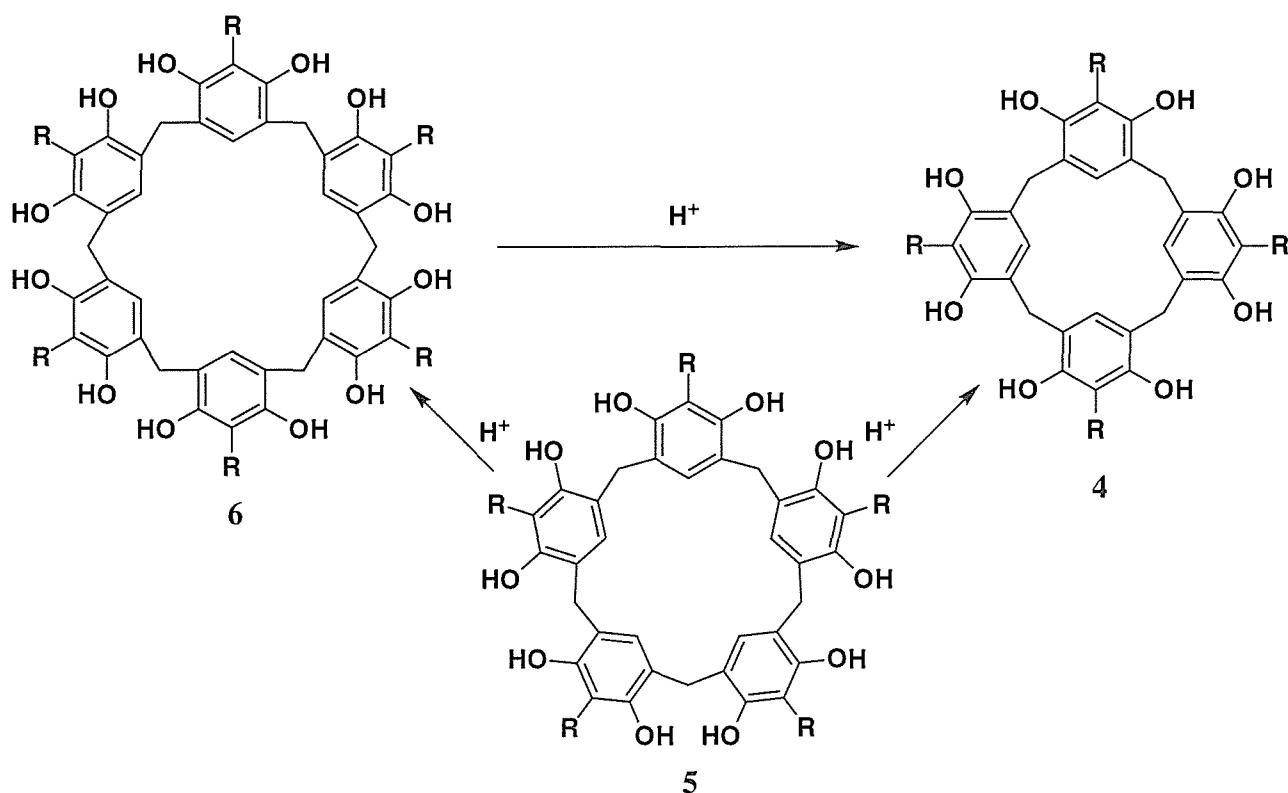


Figure 2-3. Relationship between time and product distribution in cyclocondensation of 2-propylresorcinol ( $3\text{c}$ ) with diethoxymethane by HPLC;  $4\text{c}$  (box),  $5\text{c}$  (star),  $6\text{c}$  (asterisk)

以上の結果から、環状化合物の再構成により、最終的に環状四量体が選択的に生成したと結論できる。すなわち、環状五量体、六量体を生成する閉環反応である炭素炭素結合生成が可逆の過程であるといえる。なお、3種類の環状化合物の生成割合、および、その経時変化は、反応時間、温度、基質濃度、架橋剤の種類（パラホルムアルデヒド、1,3,5-トリオキサン、ホルマリン、ジエトキシメタン）によっても若干異なるが、いずれも最終的には、環状四量体の生成が選択的となった。

環状化合物の再構成の経路についての詳しい知見を得るために、各種環状化合物の塩酸触媒による開裂反応、環の再構成について検討した。まず、環状六量体 (6c) を塩酸存在下、エタノール中で加熱すると、すべて環状四量体 (4c) になった。反応を  $^1\text{H}$  NMR で追跡すると、途中に鎖状の低級オリゴマーや環状五量体 (5c) の生成は認められず、環状六量体 (6c) の消失につれて環状四量体 (4c) が生成するだけであった。また、環状五量体 (5c) は、比較的速やかに環状四量体 (4c) と環状六量体 (6c) のの混合物となり、最終的に環状四量体 (4c) のみとなった。この結果から、環状五量体 (5c) の開裂により生成した鎖状の五量体 (8) は、閉環反応が遅く、そのために低級オリゴマーへの開裂と高級オリゴマーへの成長が主な反応となると推定される。これらのことは、先ほど示した経時変化の結果を強く支持している。

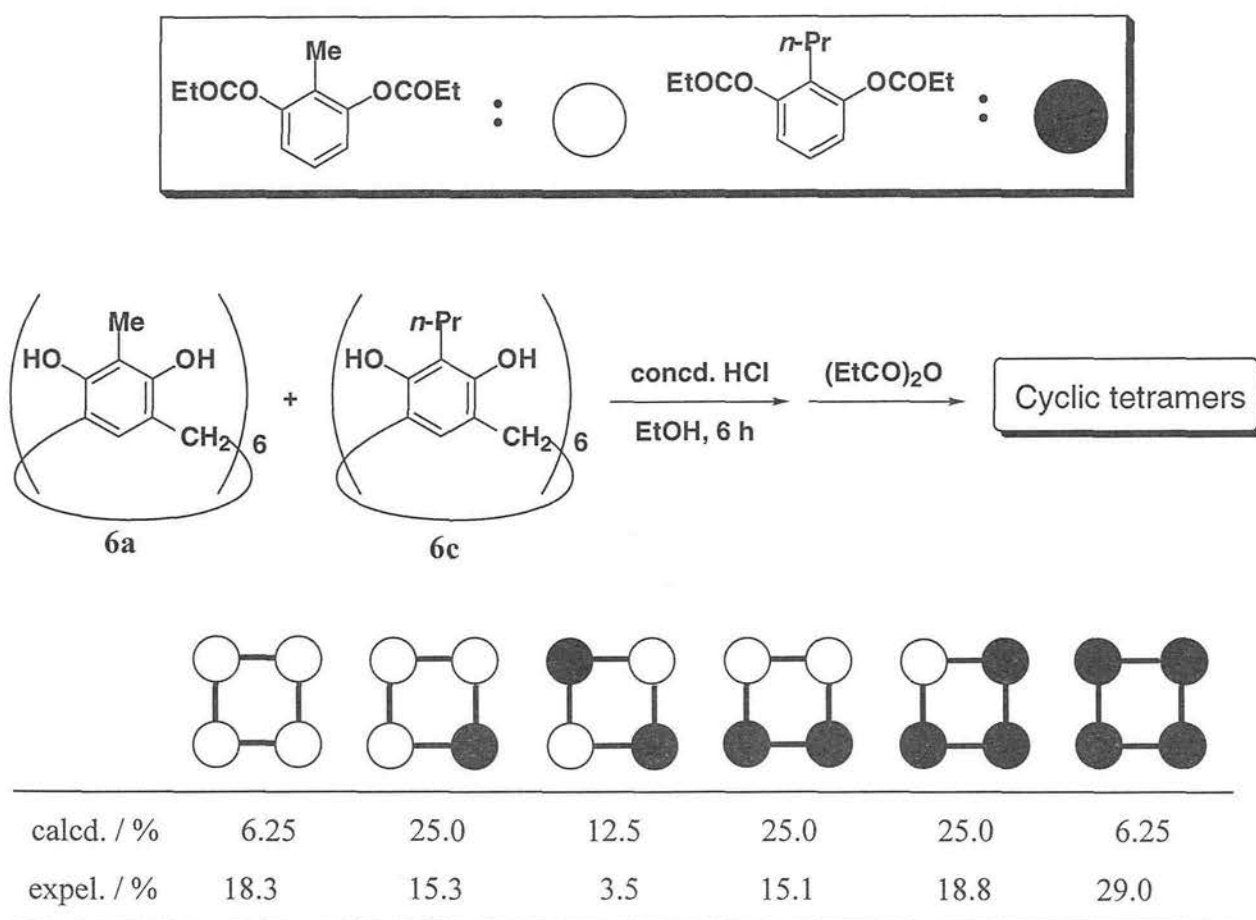


Scheme 2-5. Reconstruction of cyclic hexamer and cyclic pentamer



次に、レソルシナレーンの環の再構成実験をアルキル基の異なる2種類の環状六量体(6a, 6c)を用いて行った。塩酸存在下、6a, 6cを共存させ、エタノール中で6時間加熱撹拌した。その後、反応混合物をそのまま無水プロピオン酸によりエステル誘導体とし、その生成物分布をHPLCによって見積もった。その結果、スキーム2-6に示すように、生成可能な6種類の環状四量体がすべて生成した。これらの構造は、質量分析により決定した。

この結果から、環状化合物の再構成は、環状六量体(6)が開裂して鎖状の六量体(9)となり、これがさらに開裂や成長を経て、鎖状の四量体(7)となると速やかに閉環して環状四量体(4)が生成すると結論される。なお、6種類の異性体の相対分布は、2種類の2-アルキルレソルシノール(3a, 3c)のモノマーがランダムに縮合した場合に予測される環状四量体の生成物分布とは異なり、環状六量体が完全にモノマーにまでは分解していないと示唆される。すなわち、組み替え実験においても2種のアルキル基が交互に置換した環状四

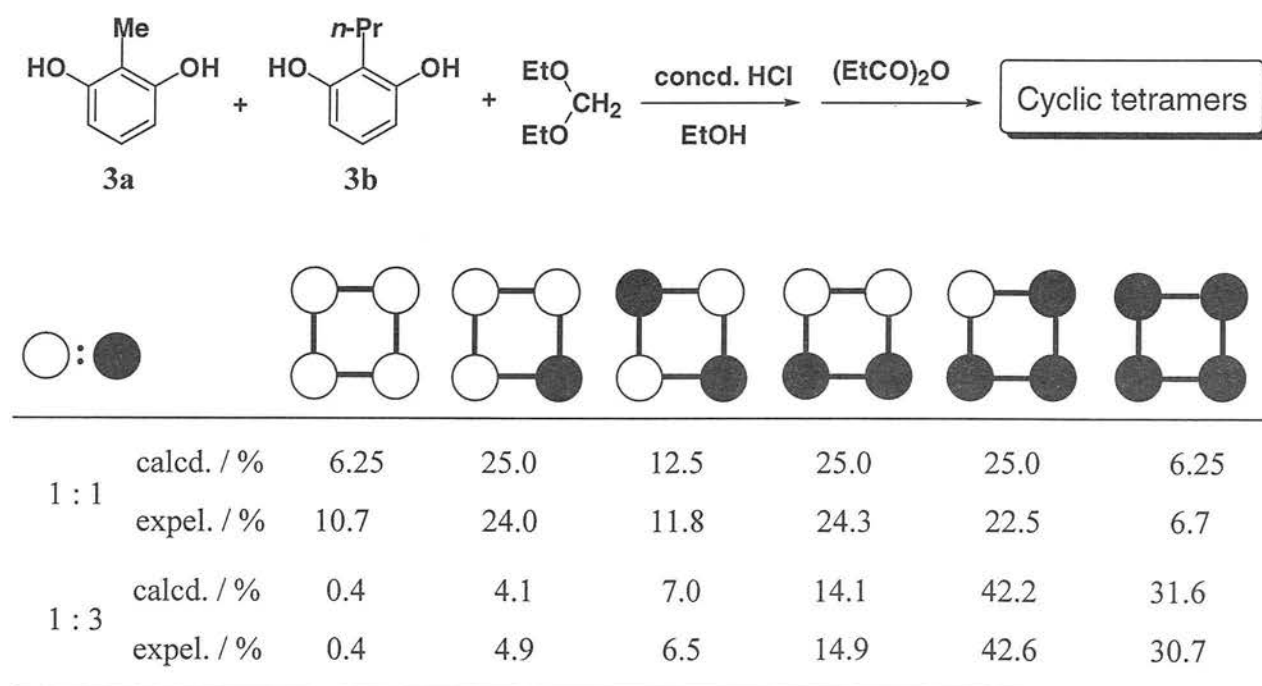


Scheme 2-6. Crossover experiment of two types of hexamers (6a and 6c)

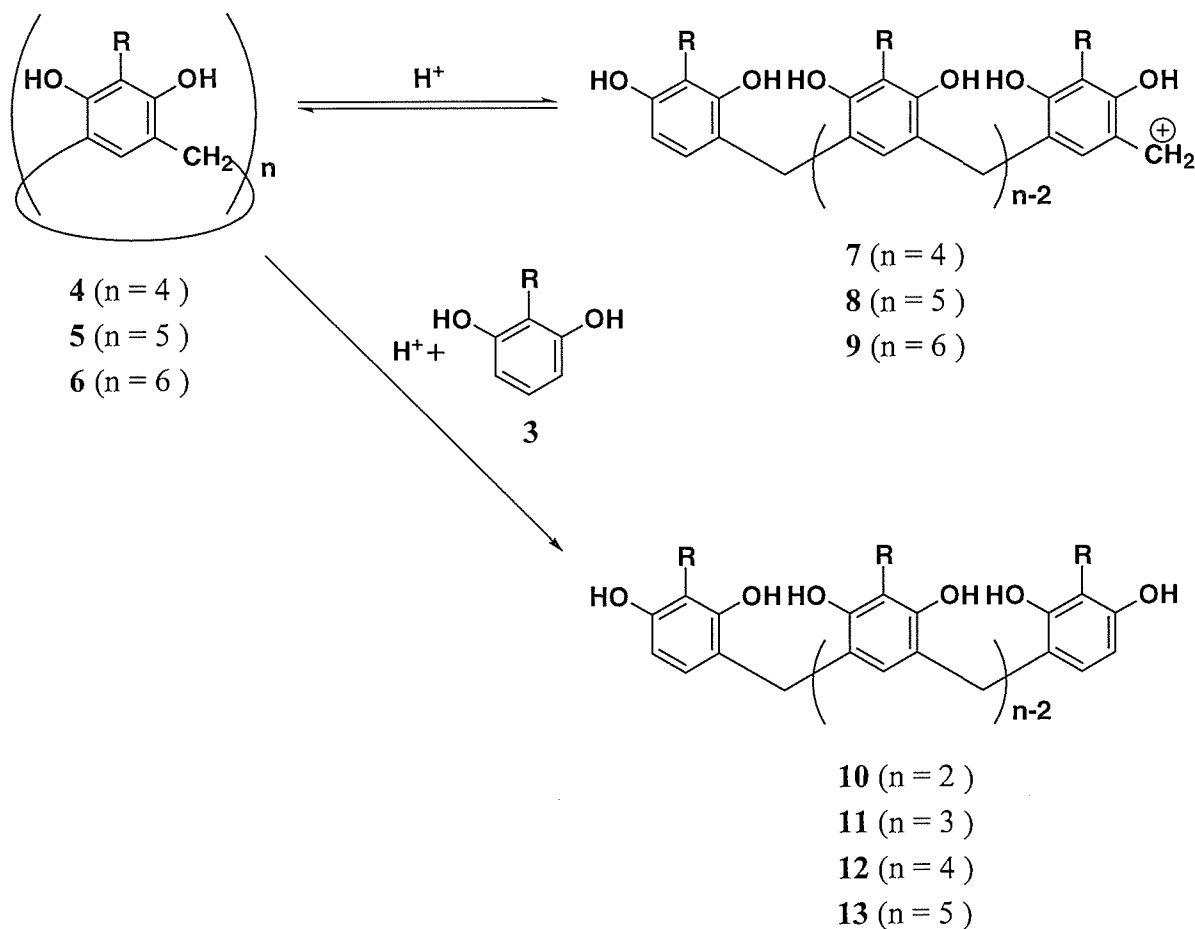
量体が生成するが、その生成量は 3.5 % であり、計算値である 12.5 % と比べると少ない。したがって、組み換え実験で得られた環状四量体は元の連鎖をある程度保持しており、六量体がモノマー単位まで完全に開裂するのではなく、生成した二量体や三量体がそのまま環状四量体に組み込まれていると結論できる。

なお、これらの構成成分である 2 種類の 2-アルキルレソルシノール (**3a**, **3c**) の反応性については、スキーム 2-7 に示した実験によって検討した。**3a** と **3c** を一定の割合 (1 : 1, および, 1 : 3) で共存させて環化縮合反応を行い、先ほどの再構成実験と同様に、反応混合物を無水プロピオン酸でエステル誘導体として HPLC により分析した。その結果、6 種類の環状四量体は、統計的分布で生成したことから、**3a** と **3c** の反応性には、ほとんど差が見られないと結論された。

最後に、環状四量体の安定性について検討した。アルキル基の異なる 2 種類の環状四量体 (**4c**, **4e**) を塩酸存在下、エタノール中で加熱してもまったく変化はみられず、**4c** と **4e** を回収しただけであった。しかしながら、多量の 2-プロピルレソルシノール (**3c**) を存在させて環状四量体 (**4c**) を処理すると、鎖状二量体 (**10**)、鎖状三量体 (**11**) の生成が認められた。



**Scheme 2-7.** Cyclocondensation of two types of 2-alkylresorcinol (**3a** and **3c**) with diethoxymethane



**Scheme 2-8.** Formation and fragmentation of resorcin[n]arenes

これらの現象は、次のように説明できる。環状四量体 (**4c**) は酸触媒によって開裂し、鎖状四量体のカチオン (**7**) となるが、開環反応に比べて閉環反応が速いために、すぐに元の **4c** が生成する。しかし、2-プロピルレソルシノール (**3c**) が過剰に存在する場合には、**3c** が **7** と反応して鎖状五量体 (**13**) となる。この **13** は、分子末端にベンジルカチオンを持たないために閉環できない。そこで、**13** がさらに酸触媒により開裂して、最終的に鎖状二量体 (**10**) や鎖状三量体 (**11**) になると推定される。

以上のことから、環状四量体を生成する閉環反応も可逆ではあるが、開裂反応に比べて閉環反応の速度がきわめて速やかであるために、環状四量体から、環状五量体、環状六量体への変換が起こらないと説明できる。したがって、環状四量体は、熱力学的に安定な生成物であるといえる。

### 非極性溶媒中での環状四量体の構造

今回合成した架橋部無置換レソルシン[4]アレーン (**4**) は、架橋部がメチレン基である。同じポリヒドロキシメタシクロファン類であるカリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) との違いは、水酸基がマクロ環の内部に4つあるか外周部に8つあるかのだけである。カリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) は、非極性溶媒中で分子内に存在する4つの水酸基が、環状の分子内水素結合を強固に形成するため、安定コンホメーションが cone 型であることが知られている。

そこで、 $^1\text{H}$  NMR, IR スペクトルにより、分子内水素結合に関する知見を得ることで、**4** の安定コンホメーションについて考察し、*tert*-ブチルカリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) との構造の比較を行った。

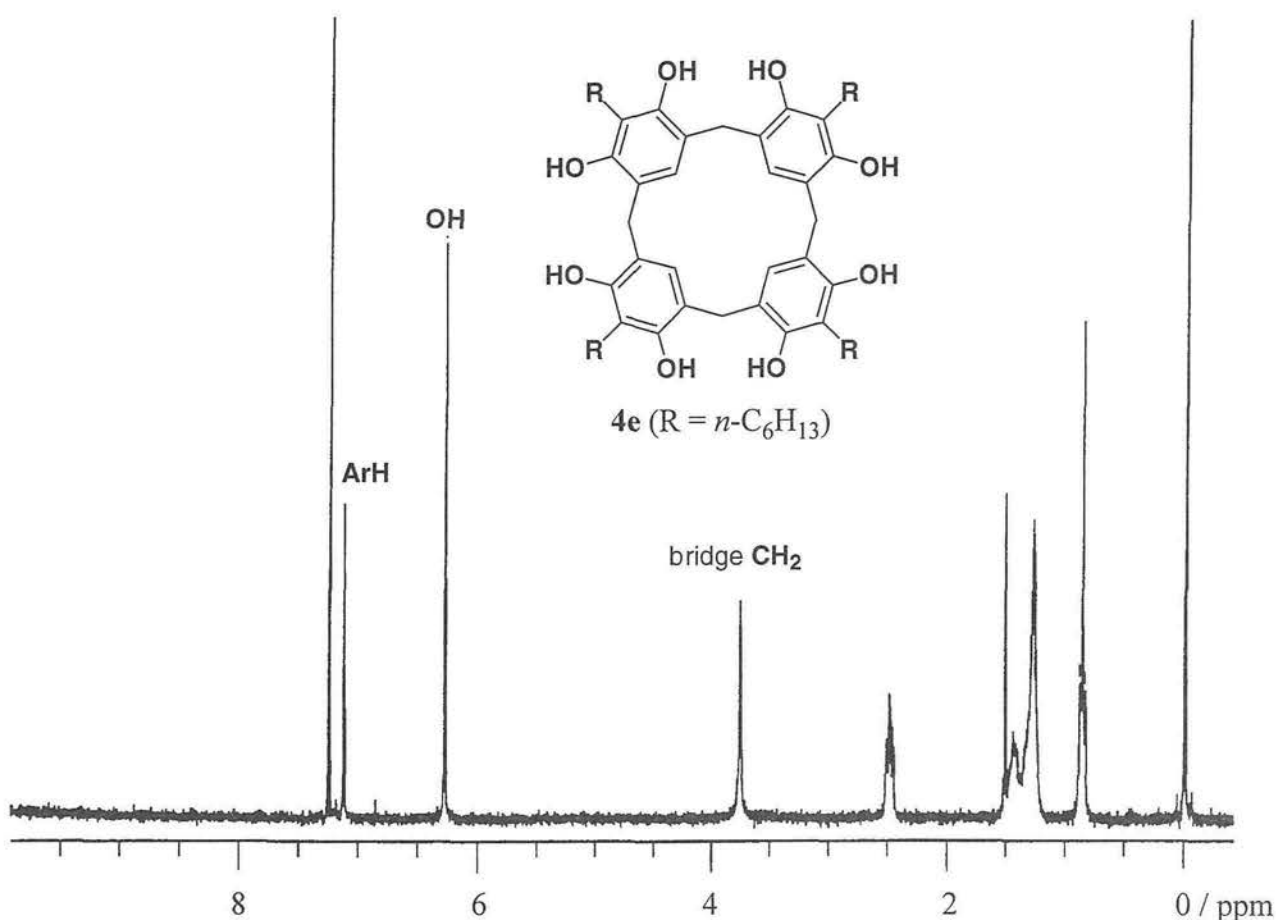


Figure 2-4.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of resorcin[4]arene (**4e**) in  $\text{CDCl}_3$  at  $30^\circ\text{C}$

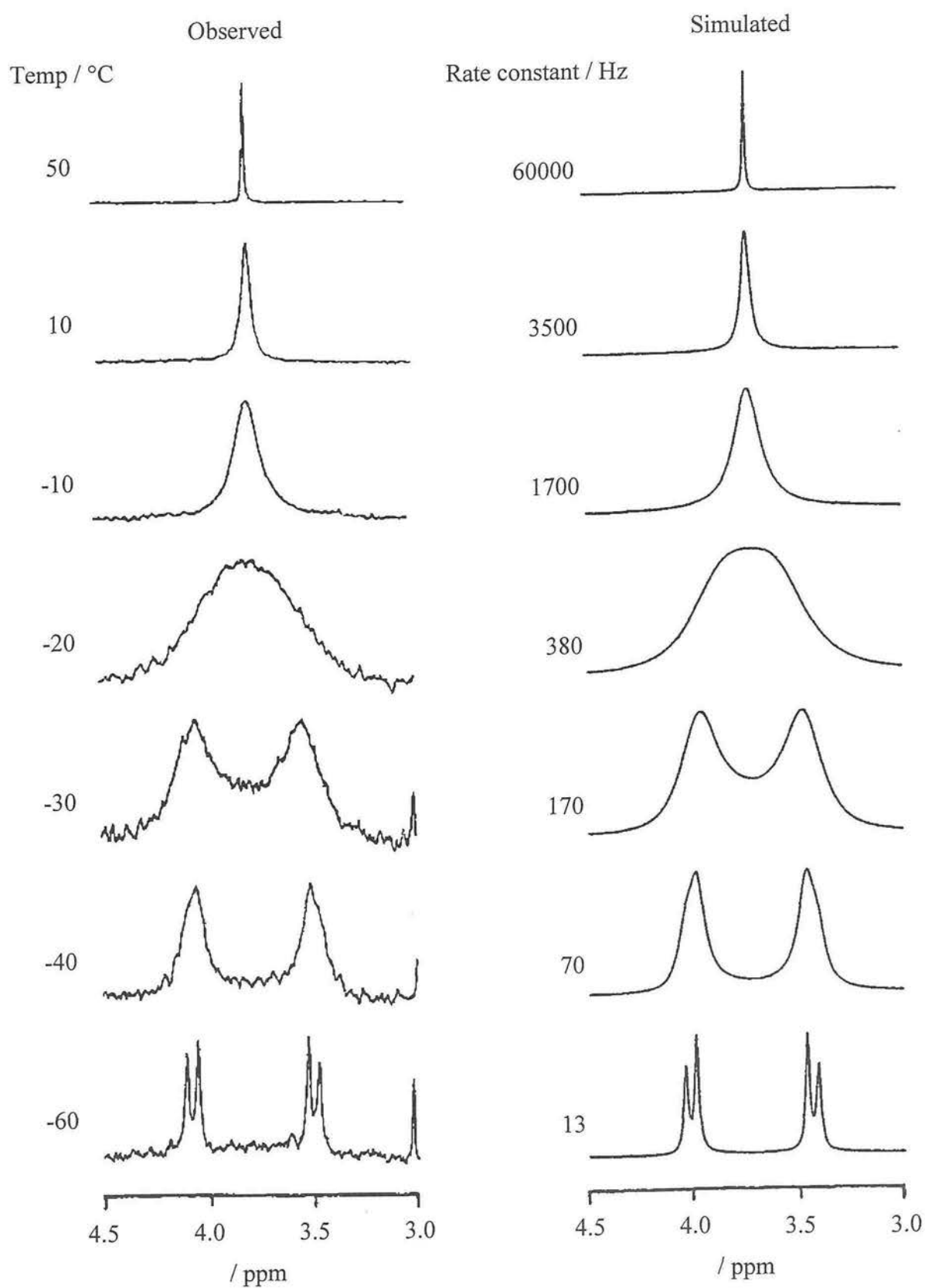
まず、水素結合を議論するためには、非極性溶媒に対する溶解度が高い必要がある。そこでクロロホルムに対する溶解性を調べた。メチル基、エチル基、プロピル基を持つ **4a**, **4b**, **4c** は、まったく溶解しなかったが、ブチル基を持つ **4d** は、室温で  $^1\text{H}$  NMR が測定できる程度に溶解した。 **4e** は、低温でも十分な溶解度があったので、ヘキシル基を持つ **4e** を用いた。

最初に、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルでの考察について述べる。図 2-4 に、重クロロホルム中、 $30\text{ }^\circ\text{C}$  での  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを示した。 **4e** の芳香環水素は、 $7.13\text{ ppm}$  に観測され、この値は、関連化合物のデータから判断すると、 **4e** のコンホメーションは、cone 型であると推定される。しかし、cone 型に固定されると、架橋部メチレン基の2つの水素は非等価となり、シグナルは AB カルテットとして観測されるが、 $3.77\text{ ppm}$  に単一線として観測された。これは、図 2-5 のように cone 型同士の反転が起こっている、あるいは、さまざまなコンホメーション間の変換が非常に速やかに起こっているかのいずれかと予想された。



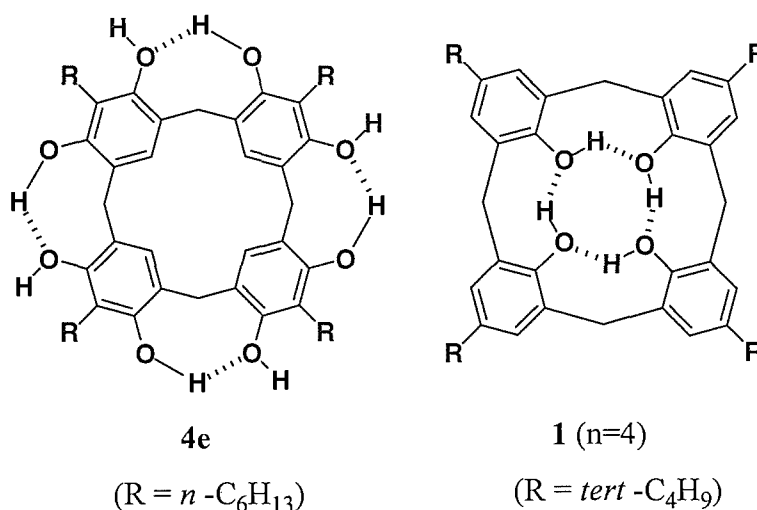
Figure 2-5. Metacyclophane ring inversion

そこで、温度可変  $^1\text{H}$  NMR を測定した。図 2-6 に **4e** の架橋部メチレン水素の領域を示した。温度を下げるにつれて、鋭い単一線であったシグナルはブロードとなり、 $-22\text{ }^\circ\text{C}$  でコアレス状態となった。さらに温度を下げると、シグナルは2本に分裂し、 $-60\text{ }^\circ\text{C}$  では、AB カルテットとして観測された。これは、NMR の時間尺度において、 **4e** が cone 型コンホメーションに固定されたことを示している。また、シグナルの中心の位置が温度に依らず一定であることから、この系中で、 **4e** は、cone 型以外のコンホメーションが存在しないことを示しており、図 2-5 のような cone 型同士のメタシクロファン環の反転が起こっていると結論できる。



**Figure 2-6.** VT  $^1\text{H}$  NMR spectra of the methylene protons in **4e**

**Tabel 2-1.** Activation parameters for metacyclophane ring inversion (1 cal = 4.184 J)



$\Delta G_{298}^{\ddagger} / \text{kcal mol}^{-1}$	12.0	16.4
$\Delta H^{\ddagger} / \text{kcal mol}^{-1}$	9.8	15.9
$\Delta S^{\ddagger} / \text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$	-7.5	-1.7
$T_c / ^\circ\text{C}$	-22	> 55

実測の NMR パラメーターを用いてシミュレーションを行ったところ、図 2-6 からわかるように、実測値ときわめてよく一致した。（なお、シミュレーションプログラムは、兵庫教育大学 木原 寛 博士の作成した "DNMR for 2 spin system" を用いた。）このシミュレーションから見積もった速度定数の Arrhenius plot を取り、cone 型同士の環反転に関する活性化パラメーターを求め、表 2-1 に示した。*tert*-ブチルカリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) の値<sup>10)</sup>と比較すると、活性化自由エネルギー ( $\Delta^\ddagger G$ ) は、4.4 kcal mol<sup>-1</sup> 小さい値であった。この差のほとんどは、活性化エンタルピー ( $\Delta^\ddagger S$ ) に依存し、水素結合の切断に伴うと推定される。これらの結果から、**4e** の分子内水素結合は、**1** ( $n = 4$ ) に比べて弱く、メタシクロファン環の反転が容易に起こっていると結論される。

また、30 °C で **4e** の水酸基は、6.30 ppm に観測された。**3e** の水酸基と比較すると 1.7 ppm 低磁場側にシフトし、分子内水素結合の存在が示唆された。しかし、その低磁場シフト値は **1** ( $n = 4$ ) と比較すると小さく、このことから **4e** の分子内水素結合が弱いことを示唆している。

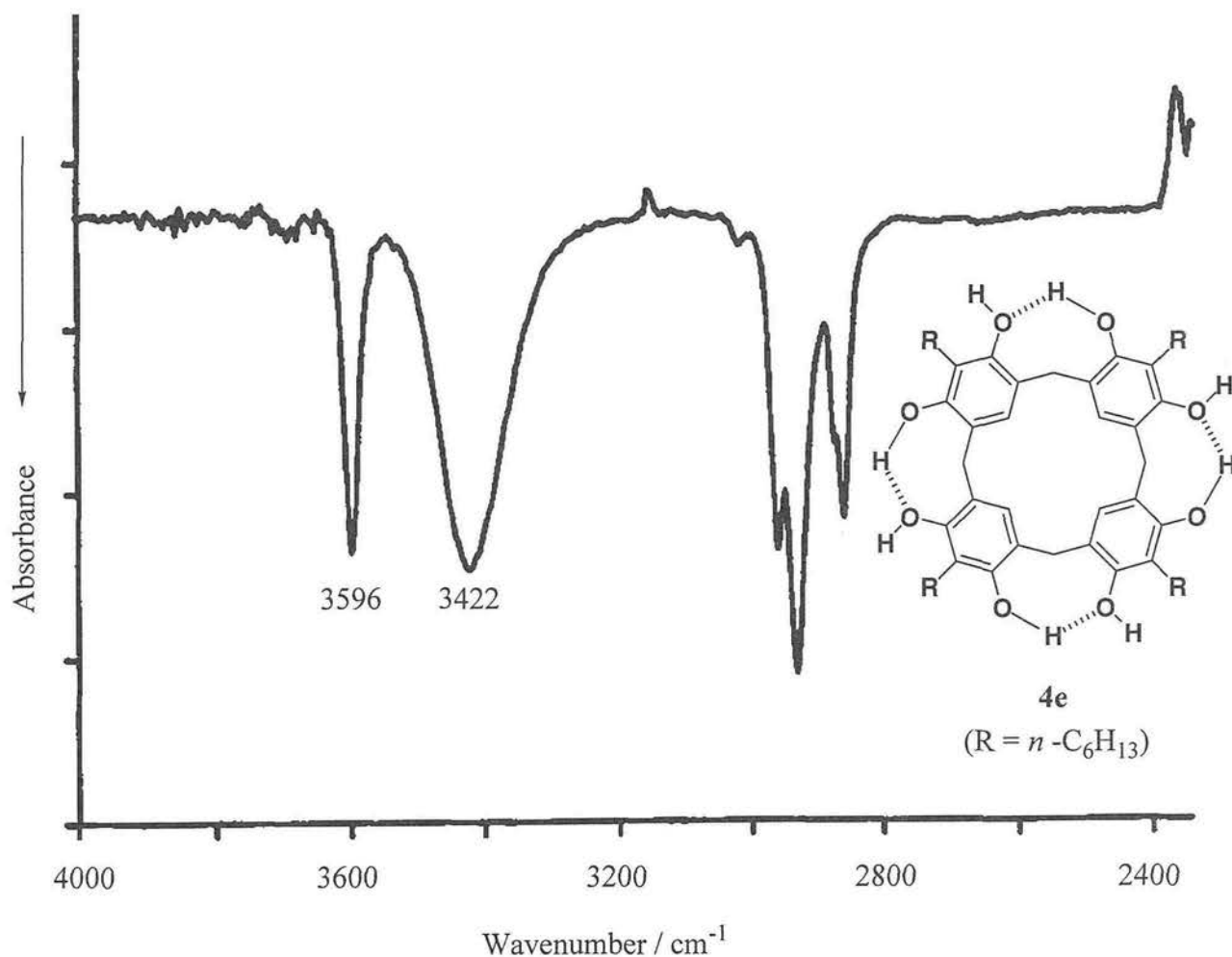
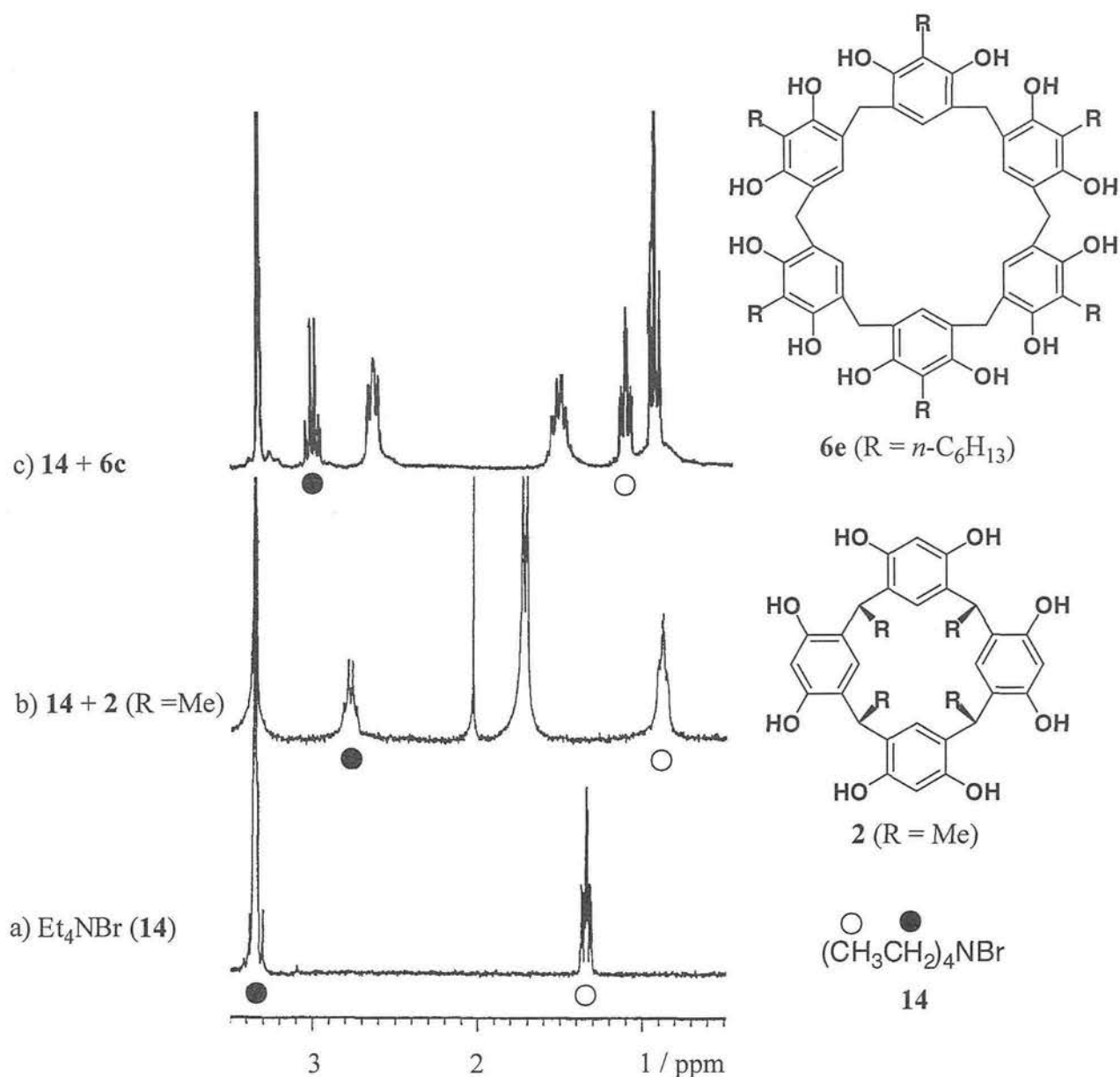


Figure 2-7. O-H Stretching Vibration of Resorcin[4]arene **4e** in  $\text{CDCl}_3$

さらに、IR によっても **4e** の分子内水素結合について検討した。クロロホルム溶液中の IR スペクトルで、**4e** の水酸基の伸縮振動は、図 2-7 のように  $3422\text{ cm}^{-1}$  と  $3596\text{ cm}^{-1}$  に 2 種類観測された。この吸収は、水素結合をしている水酸基 ( $3422\text{ cm}^{-1}$ ) と水素結合に関与していない水酸基 ( $3596\text{ cm}^{-1}$ ) と帰属される。さらに、**4e** の濃度によって、吸収位置が変化しなかったことから、 $3422\text{ cm}^{-1}$  の吸収は、図 2-7 に示したように、隣接したレソルシノール環の水酸基間での分子内水素結合である推定された。一方、四塩化炭素中で、*tert*-ブチルカリックス[4]アレーン (**1**,  $n = 4$ ) の水酸基は、 $3138\text{ cm}^{-1}$  に観測されている<sup>11)</sup>。したがって、IR スペクトルの結果からも、**1** ( $n = 4$ ) と比べて、**4e** の分子内水素結合が弱いことが明らかとなった。





**Figure 2-8.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of tetraethylammonium bromide (**14**) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  at  $30^\circ\text{C}$ .  
a) in the absence of resorcinarene, b) with **2** ( $\text{R} = \text{Me}$ ), c) with **6e** ( $\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ ).

これまで、架橋部にメチル基を持つレスルンシ[4]アレーン (**2**,  $\text{R} = \text{Me}$ ) は、電子供与基であるフェノール性水酸基が置換したベンゼン環によって形成された電子密度が高い空孔を持つため、カチオン- $\pi$  相互作用<sup>12, 13)</sup> や  $\text{CH}-\pi$  相互作用<sup>14-17)</sup> により、第四級アンモニウムイオンなどと錯体を形成することが知られている。

とりわけ、環サイズの大きなレスルシナレンでは、大きな分子の取り込みが期待できる。そこで、架橋部無置換レスルシン[6]アレーンプロピル誘導体 (**6c**) に臭化テトラエチルアンモニウム (**14**) を共存させて  $^1\text{H}$  NMR を測定すると、**14** のシグナルに高磁場シフトが見られた (図 2-7, c) 。これは、レスルシノール環の環電流効果によるものであり、**6c** の空孔内にテトラエチルアンモニウムイオンが取り込まれた結果と推測される。また、架橋部にメチル基を持つレスルシン[4]アレーン (**2**,  $\text{R} = \text{Me}$ ) も錯体を形成し、ゲスト分子のシグナルが高磁場シフトした (図 2-7, b) 。

ここで注目すべき点は、ゲスト分子のシグナルの形状である。**14** だけのメチル基のシグナルは、メチレン水素とのカップリングだけでなく、窒素原子 ( $I = 1$ ) とのカップリングもあり、トリプルトリプレットとして観測された (図 2-7, a) 。この現象は、窒素原子周辺部の電子分布の対称性が高い場合に観測される。

さて、**2** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) との錯体では、シグナルがブロードに観測された。これは、電子分布の対称性が低下した結果と考えられる。テトラエチルアンモニウムイオンは、**2** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) の内部空孔に比べて大きいために分子全体を取り込まれず、図 2-9 のように、**2** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) の上に位置した形状の錯体を形成していると推測される。

一方、環サイズの大きい **6c** との錯体で、メチル基のシグナルは、窒素原子とのカップリングが観測された。これは、窒素原子周辺部の電子分布の対称性が高く、図 2-9 のように、**6c** の空孔の中心にテトラエチルアンモニウムイオンが位置しているような分子全体をすっぽりと覆った形状の錯体を形成していると結論される。

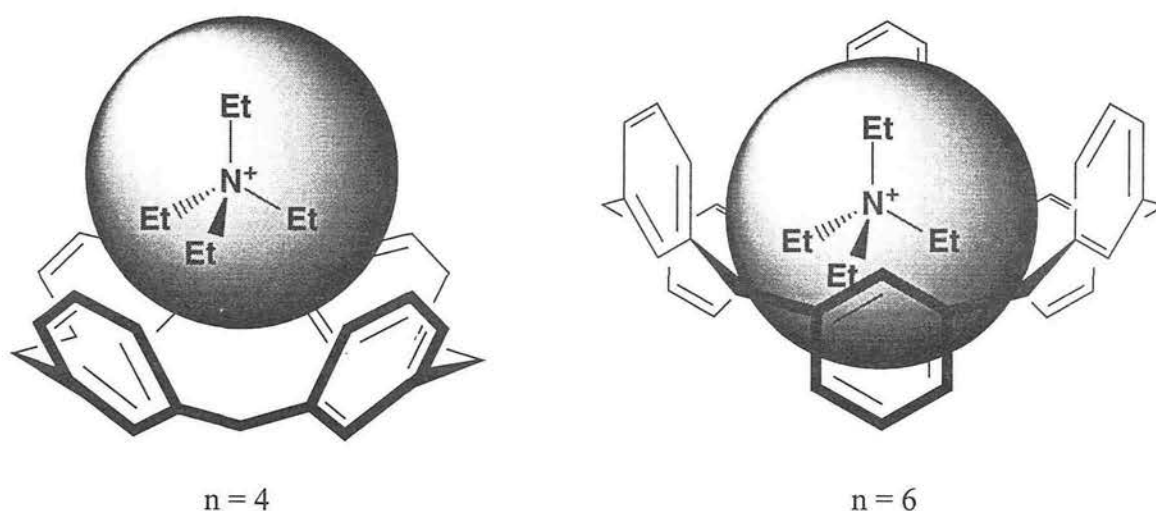


Figure 2-9. Complexation of resorcin[ $n$ ]arenes with tetraethylammonium cation

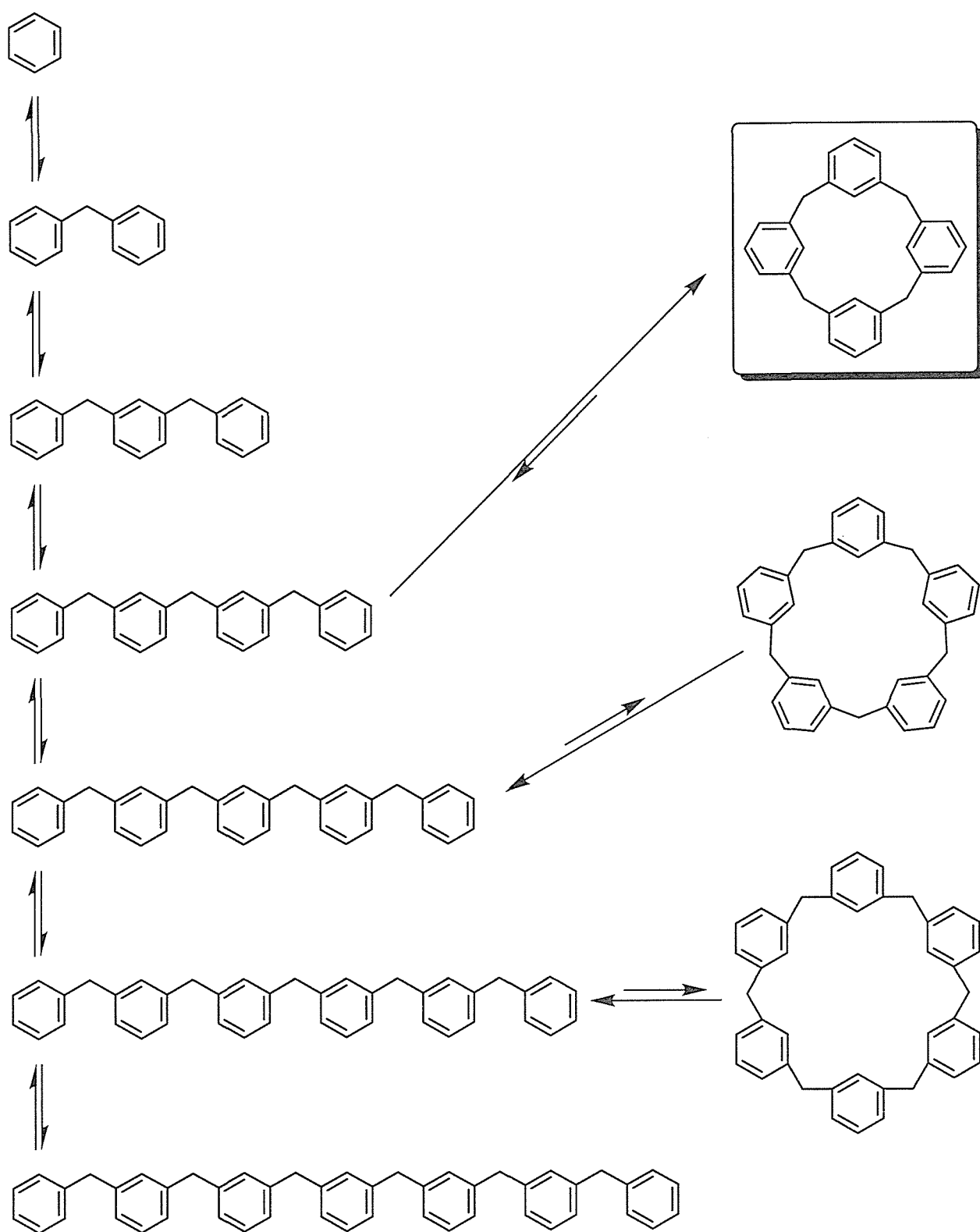
## 【結言】

2-アルキルレソルシノールとホルムアルデヒド（あるいはその等価体）の塩酸触媒による環化縮合反応で、架橋部が無置換のレソルシナレーンを生じた。初期の環化生成物は、四量体、五量体、六量体である。合成条件下、環状五量体、環状六量体は環の再構成が起こり、最終的には環状四量体のみとなる。

この環形成反応と環の再構成は、次のように説明できる（図 2-10 参照）。未反応のレソルシノールと架橋剤のホルムアルデヒドが存在する期間は、酸触媒によるヒドロキシメチル化と脱水縮合である架橋反応が速やかに進行して、鎖状オリゴマーの混合物が生成する。この結合生成の過程は可逆であり、成長、あるいは、開裂によって鎖長の異なる鎖状オリゴマーが生成する。これらの鎖状オリゴマーの中で、一方の末端にベンジルカチオンを有する鎖状の四量体、五量体、六量体は、閉環反応によってそれぞれ対応する環状化合物になる。鎖状オリゴマーがほとんど消滅した時点以降は、環状化合物の開裂により鎖状オリゴマーの生成が主反応となる。鎖状の五量体、六量体は、分解、あるいは、成長してサイズの異なる鎖状オリゴマーとなる。これらの鎖状オリゴマーの中で、鎖状四量体は開環反応に比べて閉環反応が速いために、最終的には環状四量体が主生成物となるものと結論される。

架橋部無置換の環状四量体のコンホメーションは、非極性溶媒中、cone 型コンホメーションが安定である。その理由は、分子外周部にある水酸基間の分子内水素結合が作用しているためである。また、同じポリヒドロキシ[1<sub>4</sub>]メタシクロファン類で、マクロ環内部に水酸基を持つ *tert*-ブチルカリックス[4]アレーンと比較すると、今回合成した環状四量体の分子内水素結合は弱い。

また、環状六量体を用いた錯体形成について検討したところ、メタノール中で、テトラエチルアンモニウムイオンと錯形成現象が見られた。その錯体は、分子全体を覆った形状をしているを明らかとし、サイズの大きい分子の取り込みに成功した。



**Figure 2-10.** Formation and fragmentation of resorcin[n]arenes

## 【実験】

融点は、Laboratory Devices Mel-Temp II で測定し、温度補正していない。 $^1\text{H}$  NMR, および、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは、JEOL JNM GX-270 spectrometer で測定した。IR スペクトルは、Perkin Elmer 1610 spectrophotometer で測定した。FAB-MS スペクトルは、JEOL JMS-DX 505A spectrometer で測定し、イオン化にキセノン、マトリックスに 3-ニトロベンジルアルコールを使用した。元素分析は、京都大学薬学部有機微量元素分析総合研究施設に依頼した。高速液体クロマトグラフィーは、島津 LC-10A を用い、検出は、UV (254 nm) で、記録計は、島津クロマトパック 6A を使用した。

### 2-メチルレソルシノール (**3a**) とジエトキシメタンの環化縮合反応によるレソルシン[4]アレーン (**4a**) の合成

2-メチルレソルシノール (**3a**) 309 mg (2.5 mmol) とジエトキシメタン 343 g (3.3 mmol) をエタノール 10 ml, 濃塩酸 1 ml に溶解させて 48 時間還流した。反応終了後、析出した沈殿をろ過し、沈殿をエタノールで洗浄した。減圧乾燥し、褐色粉末 337 mg (99 %) を得た。

mp < 380 °C. Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_8$ : C, 65.44; H, 5.48. Found: C, 65.51; H, 5.48. FAB-MS (m/z) Calcd: 544.2. Found: 544.3.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 °C)  $\delta$  1.986 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 3.582 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 6.768 (s, 4H, ArH), 8.597 (s, 8H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 °C)  $\delta$  9.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 112.3 (2-Ar), 120.7 (4,6-Ar), 127.7 (5-Ar) 149.9 (1,3-Ar). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3466 (O-H), 1614, 1480, 1087.

### 2-エチルレソルシノール (**3b**) とパラホルムアルデヒドの環化縮合反応によるレソルシン[4]アレーン (**4b**) の合成

2-エチルレソルシノール (**3b**) 2.77 g (20 mmol) と 95 % パラホルムアルデヒド 0.98 g (30 mmol) をエタノール 20 ml, 濃塩酸 5 ml に溶解させて 6 時間還流した。冷却後、反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をメタノールから再結晶し、黄色針状結晶 1.98 g (66 %) を得た。

mp 351 °C (dec.). Anal. Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_8 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.15; H, 6.47. Found: C, 71.43; H, 6.71.

FAB-MS (*m/z*) Calcd: 600.3. Found: 600.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 0.980 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 2.581 (q, 8 H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.3 Hz), 3.581 (s, 8 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.708 (s, 4 H, ArH), 8.338 (s, 8 H, OH). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 30 °C) δ 1.057 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.646 (q, 8 H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Hz), 3.746 (s, 8 H, bridge CH<sub>2</sub>), 4.571 (s, 8 H, OH), 7.128 (s, 4 H, ArH). <sup>1</sup>H NMR (Acetone-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) δ 0.963 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.646 (q, 8 H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Hz), 3.748 (s, 8 H, bridge CH<sub>2</sub>), 7.286 (s, 4 H, ArH), 7.998 (s, 8 H, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 13.8 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (bridge CH<sub>2</sub>), 118.8 (2-Ar), 120.8 (4,6-Ar), 127.9 (5-Ar) 149.7 (1,3-Ar). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3396 (O-H), 1610, 1475, 1101.

2-プロピルレソルシノール (**3c**) と 1,3,5-トリオキサンの環化縮合反応によるレソルシン [4]アレーン (**4c**) の合成

2-プロピルレソルシノール (**3c**) 931 mg (6.1 mmol) と 1,3,5-トリオキサン 183 mg (3.3 mmol) をエタノール 8 ml, 濃塩酸 2 ml に溶解させて 24 時間還流した. 冷却後, 反応混合物を水で希釈し, エーテルで抽出した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 残留物をメタノールから再結晶し, 黄色針状結晶 1.01 g (70 %) を得た.

mp 230 °C (dec.). Anal. Calcd for C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub>•0.5H<sub>2</sub>O: C, 72.15; H, 7.42. Found: C, 71.93; H, 7.35.

FAB-MS (*m/z*) Calcd: 656.3. Found: 656.4. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 0.885 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 1.40 (m, 8 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.51 (m, 8 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.575 (s, 8 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.696 (s, 4 H, ArH), 8.341 (s, 8 H, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 13.9, 21.9, 25.5, 29.9 (bridge CH<sub>2</sub>), 116.9 (2-Ar), 120.4 (4,6-Ar), 127.7 (5-Ar), 149.8 (1,3-Ar). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3386 (O-H), 2960, 1609, 1475, 1107.

2-ブチルレソルシノール (**3d**) とパラホルムアルデヒドの環化縮合反応によるレソルシン [4]アレーン (**4d**) の合成

2-ブチルレソルシノール (**3d**) 333 mg (2.0 mmol) と 95 % パラホルムアルデヒド 102 mg (3.0 mmol) をエタノール 8 ml と濃塩酸 2 ml に溶解させて 24 時間還流した. 冷却後, 反応混合物を水で希釈し, エーテルで抽出した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 残留物をメタノールから再結晶し, 黄色針状結晶 161 mg (45 %) を得た.

mp 256 °C (dec.). Anal. Calcd for  $C_{44}H_{56}O_8 \cdot 0.5H_2O$ : C, 73.20; H, 7.96. Found C, 73.41; H, 8.03. FAB-MS ( $m/z$ ) Calcd: 712.4. Found: 712.5.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  0.870 (t, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.35 (bs, 16 H,  $CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$ ), 2.565 (t, 8 H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 3.564 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 6.630 (s, 4 H,  $ArH$ ), 8.288 (s, 8 H, OH).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 30 °C)  $\delta$  0.913 (t, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 1.38 (m, 16 H,  $CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$ ), 2.631 (t, 8 H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 3.759 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 4.571 (s, 8 H, OH), 7.099 (s, 4 H,  $ArH$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.831 (t, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.224 (sext, 8 H,  $CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.392 (quint, 8 H,  $CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 2.403 (t, 8 H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.8$  Hz), 3.765 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 6.364 (s, 4 H,  $ArH$ ), 7.116 (s, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  13.8, 22.2, 23.3, 30.0 (bridge  $CH_2$ ), 117.3 (2- $Ar$ ), 120.5 (4,6- $Ar$ ), 127.7 (5- $Ar$ ) 149.9 (1,3- $Ar$ ). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3412 (O-H), 2955, 1611, 1475, 1109.

2-ヘキシルレソルシノール (**3e**) と 1,3,5-トリオキサンの環化縮合反応によるレソルシン [4]アレーン (**4e**) の合成

2-ヘキシルレソルシノール (**3e**) 499 mg (2.5 mmol) と 1,3,5-トリオキサン 72 mg (0.8 mmol) をエタノール 6.5 ml, 濃塩酸 1 ml に溶解させて 24 時間還流した. 冷却後, 反応混合物を水で希釈し, エーテルで抽出した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 残留物をメタノール/クロロホルムから再結晶し, 白色沈殿 252 mg (48 %) を得た.

mp 213 °C (dec.). Anal. Calcd for  $C_{52}H_{72}O_8 \cdot 0.5H_2O$ : C, 74.88; H, 8.82. Found: C, 74.99; H, 8.85. FAB-MS ( $m/z$ ) Calcd: 824.5. Found: 824.7.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  0.850 (t, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.26 (bs, 32 H,  $CH_2(\underline{CH_2})_4CH_3$ ), 2.55 (bs, 8 H,  $ArCH_2$ ), 3.564 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 6.633 (s, 4 H,  $ArH$ ), 8.292 (s, 8 H, OH).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 30 °C)  $\delta$  0.857 (t, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.6$  Hz), 1.29-1.44 (m, 32 H,  $CH_2(\underline{CH_2})_4CH_3$ ), 2.621 (t, 8 H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 3.758 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 4.57 (bs, 8 H, OH), 7.097 (s, 4 H,  $ArH$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.863 (t, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 1.27-1.45 (m, 32 H,  $CH_2(\underline{CH_2})_4CH_3$ ), 2.481 (t, 8 H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 3.767 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 6.297 (s, 8 H, OH), 7.130 (s, 4 H,  $ArH$ ).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)

$\delta$  13.9, 22.0, 23.6, 28.9, 30.0 (bridge CH<sub>2</sub>), 31.2, 117.4 (2-Ar), 120.5 (4,6-Ar), 127.7 (5-Ar), 149.9 (1,3-Ar). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3423 (O-H), 2928, 2856, 1611, 1112.

2-プロピルレソルシノール (**3c**) と 1,3,5-トリオキサン の環化縮合反応によるレソルシン[5]アレーン (**5c**), レソルシン[6]アレーン (**6c**) の合成

2-プロピルレソルシノール (**3c**) 6.85 g (45 mmol) と 1,3,5-トリオキサン 1.35 g (15 mmol) をエタノール 60 ml, 濃塩酸 15 ml に溶解させて 80 °C で 3 時間攪拌した. 冷却後, 反応混合物を水で希釈し, エーテルで抽出した. 残留物にメタノールを加えて, レソルシン[4]アレーン (**4c**) を不溶部の白色固体として得た (1.33 g, 18 %).

メタノール可溶部から溶媒を留去し, エーテルを加えた. レソルシン[6]アレーン (**6c**) をエーテル不溶部の白色固体として得た (1.69 g, 23 %).

mp 165 °C (dec.). Anal. Calcd for C<sub>60</sub>H<sub>72</sub>O<sub>12</sub>•1.5H<sub>2</sub>O: C, 71.19; H, 7.47. Found: C, 71.17; H, 7.30. FAB-MS (m/z) Calcd: 984.5. Found: 984.5. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C)  $\delta$  0.885 (t, 18 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 1.41 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (m, 12 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.558 (s, 12 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.923 (s, 6 H, ArH), 8.44 (s, 12 H, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C)  $\delta$  13.4, 21.6, 25.2, 29.9 (bridge CH<sub>2</sub>), 117.0 (2-Ar), 120.3 (4,6-Ar), 127.6 (5-Ar), 149.7 (1,3-Ar). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3404 (O-H), 2960, 1608, 1473, 1107.

エーテル可溶部から溶媒を留去し, クロロホルムを加え, 不溶部を除いた. クロロホルム可溶部から溶媒を留去し, ジクロロメタンで再結晶し, レソルシン[5]アレーン (**5c**) を白色沈殿として得た (0.67 g, 9 %).

mp 160 °C (dec.). Anal. Calcd for C<sub>50</sub>H<sub>60</sub>O<sub>10</sub>•H<sub>2</sub>O: C, 71.57; H, 7.45. Found: C, 71.16; H, 7.46. FAB-MS (m/z) Calcd: 820.4. Found: 820.5. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C)  $\delta$  0.878 (t, 15 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 1.48 (m, 10 H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (m, 10 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.537 (s, 10 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.457 (s, 5 H, ArH), 7.802 (s, 10 H, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °C)  $\delta$  13.5, 21.6, 25.2, 30.1 (bridge CH<sub>2</sub>), 116.9 (2-Ar), 119.2 (4,6-Ar), 127.3 (5-Ar), 150.3 (1,3-Ar). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3360 (O-H), 2960, 1607, 1474, 1158.



2-メチルレソルシノール (**3a**) とジエトキシメタンの環化縮合反応によるレソルシン[6]アレーン (**6a**) の合成

2-メチルレソルシノール (**3a**) 2.484 g (20 mmol) とジエトキシメタン 2.083 g (20 mmol) をエタノール 80 ml, 濃塩酸 8 ml に溶解させて 1 時間還流した。冷却後, 反応混合物を水で希釈し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した。肌色固体 2.972 g を得た。肌色固体 2.659 g に無水プロピオン酸 40 ml とピリジン 2 ml を加え, 100°C で 12 時間攪拌した。減圧蒸留により溶媒を除去し, 黒色粘性液体 4.849 g を得た。これにクロロホルムを加えて不溶部をろ過で集め, 白色固体 1.323 g (44 %) を得た。さらに, Ar 雰囲気下, この白色固体 158 mg と水素化アルミニウムリチウム 100 mg 入れ, さらに THF 10 ml を加え, 4 時間還流した。反応混合物を冷却し, 水を加え, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 褐色固体 93 mg (107 %) を得た。

mp 231 °C (dec.). Anal. Calcd for  $C_{48}H_{48}O_{12} \cdot 4H_2O$ : C, 64.85; H, 6.35. Found: C, 64.48; H, 6.22 (after drying 24 h at 80 °C,  $1.3 \times 10^2$  Pa). FAB-MS (m/z) Calcd: 816.3. Found: 816.5.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  2.037 (s, 18 H,  $CH_3$ ), 3.605 (s, 12 H,  $CH_2$ ), 6.990 (s, 6 H, ArH), 8.51 (s, 12 H, OH).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  9.7 ( $CH_3$ ), 30.2 ( $CH_2$ ), 112.2 (2-Ar), 120.6 (4,6-Ar), 127.8 (5-Ar), 150.1 (1,3-Ar). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3398 (O-H), 1608, 1480, 1156.

2-ヘキシルレソルシノール (**3e**) と 1,3,5-トリオキサンの環化縮合反応によるレソルシン[6]アレーン (**6e**) の合成

2-ヘキシルレソルシノール (**3e**) 280 mg (1.4 mmol) と 1,3,5-トリオキサン 43 mg (0.5 mmol) をエタノール 4 ml, 濃塩酸 1 ml に溶解させて 80 °C で 2 時間攪拌した。冷却後, 反応混合物を水で希釈し, エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物を分取 TLC (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 (v : v)) より分離した。黄色固体 21 mg (7 %) を得た。

mp 214-217 °C. Anal. Calcd for  $C_{78}H_{108}O_{12} \cdot H_2O$ : C, 74.61; H, 8.83. Found: C, 74.79; H, 8.94 (after drying 8 h at 80 °C,  $1.3 \times 10^2$  Pa). FAB-MS (m/z) Calcd: 1236.8. Found: 1236.9.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  0.838 (t, 18 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.25 (bs, 48 H,  $CH_2(CH_2)_4CH_3$ ), 2.585 (t,

12 H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.3$  Hz), 3.592 (s, 12 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.990 (s, 6 H, ArH), 8.44 (s, 12 H, OH).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C)  $\delta$  13.9, 22.0, 23.6, 28.8, 30.5 (bridge CH<sub>2</sub>), 31.1, 117.5 (2-Ar), 120.7 (4,6-Ar), 128.0 (5-Ar), 149.9 (1,3-Ar). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3388 (O-H), 2955, 1609, 1470.

#### 2-プロピルレソルシノール (**3c**) とジエトキシメタンの反応 (経時変化)

2-プロピルレソルシノール (**3c**) 1.367 g (9.0 mmol) をエタノール 12 ml に溶解させ, ジエトキシメタン 949 mg (9.1 mmol) と濃塩酸 3 ml を加えて 80 °C で攪拌した. それぞれ, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0 時間後に反応混合物から 0.5 ml 取り出し, 水で希釈し, エーテルで抽出した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 残留物を HPLC で分析した. また, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0 時間後にサンプリングし, DMSO-*d*<sub>6</sub> に加えて <sup>1</sup>H NMR を測定した.

カラム: Wako5C-18 (4.6 mm × 200 mm)

移動相: エタノール/水 = 2 : 1 (v : v)

保持容量: **4c**; 12.5 ml, **5c**; 7.7 ml, **6c**; 11.1 ml.

#### レソルシン[6]アレーン (**6c**) の環の再構成

レソルシン[6]アレーン (**6c**) 49 mg をエタノール/濃塩酸 4 : 1 (v / v) の混合溶媒 0.5 ml に溶解し, 80 °C で攪拌した. 1, 2, 4 時間後にサンプリングし, DMSO-*d*<sub>6</sub> に加えて <sup>1</sup>H NMR を測定した.

#### レソルシン[5]アレーン (**5c**) の環の再構成

レソルシン[5]アレーン (**5c**) 32 mg をエタノール/濃塩酸 4 : 1 (v / v) の混合溶媒 0.35 ml に溶解し, 80 °C で攪拌した. 1, 3, 5 時間後にサンプリングし, DMSO-*d*<sub>6</sub> に加えて <sup>1</sup>H NMR を測定した.

#### 2 種類のレソルシン[6]アレーン (**6c**, **6e**) の再構成によるレソルシン[4]アレーン混合物の生成

レソルシン[6]アレーン (**6a**) 16 mg (0.02 mmol) と レソルシン[6]アレーン (**6c**) 20 mg (0.02 mmol) をエタノール 1 ml を濃塩酸 0.2 ml に溶解させ, 80 °C で 4 時間攪拌した. 反応混合

物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物に無水プロピオン酸 3 ml とピリジン 0.3 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。減圧蒸留により溶媒を除去し、黄色固体 73 mg (116 %) を得た。これを HPLC で分析した。

カラム : COSMOSIL 5SL (4.6 mm×150 mm)

移動相 : クロロホルム／ヘキサン = 1 : 1 (v / v)

保持容量 : Pr<sub>4</sub>: 6.2 ml (29.0 %), Pr<sub>3</sub>Me: 7.6 ml (18.8 %), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub> (proximal): 8.8 ml (15.1 %), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub> (distal): 9.7 ml (3.5 %), PrMe<sub>3</sub>: 10.7 ml (15.3 %), Me<sub>4</sub>: 12.3 ml (28.3 %)

FAB-MS (m/z) ; Pr<sub>4</sub>: 1105.6 (M+1), Pr<sub>3</sub>Me: 1077.6 (M+1), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub> (proximal): 1049.4 (M+1), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>(distal): 1049.4 (M+1), PrMe<sub>3</sub>: 1021.4 (M+1) , Me<sub>4</sub>: 993.4 (M+1).

2 種類の 2-アルキルレソルシノール (**3a**, **3c**) からのレソルシン[4]アレーン混合物の生成 (混合比 1 : 1)

2-メチルレソルシノール (**3a**) 187 mg (1.5 mmol) と 2-プロピルレソルシノール (**3c**) 227 mg (1.5 mmol) をエタノール 4 ml に溶解させ、ジエトキシメタン 317 mg (3.1 mmol) と濃塩酸 1 ml を加えて 8 時間還流した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物に無水プロピオン酸 10 ml とピリジン 1 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。減圧蒸留により溶媒を除去し、黄色固体 608 mg (58 %) を得た。これを HPLC で分析した。

カラム : COSMOSIL 5SL (4.6 mm × 150 mm)

移動相 : クロロホルム／ヘキサン = 1 : 1 (v / v)

保持容量 : Pr<sub>4</sub>: 5.9 ml (7.0 %), Pr<sub>3</sub>Me: 7.3 ml (22.8 %), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub> (proximal): 8.5 ml (24.2 %), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub> (distal): 9.5 ml (11.7 %), PrMe<sub>3</sub>: 10.1 ml (23.8 %), Me<sub>4</sub>: 12.3 ml (10.7 %)

2 種類の 2-アルキルレソルシノール (**3a**, **3c**) からのレソルシン[4]アレーン混合物の生成 (混合比 3 : 1)

2-メチルレソルシノール (**3a**) 95 mg (0.77 mmol) と 2-プロピルレソルシノール (**3c**) 49 mg (2.3 mmol) をエタノール 4 ml に溶解させ、ジエトキシメタン 323 mg (3.1 mmol) と濃塩酸 1 ml を加えて 8 時間還流した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物に無水プロピオン酸 10 ml とピリジン 1 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。減圧蒸留により溶媒を除去し、黄色固体 637 mg (77 %) を得た。これを HPLC で分析した。

カラム：COSMOSIL 5SL (4.6 mm × 150 mm)

移動相：クロロホルム／ヘキサン = 1 : 1 (v / v)

保持容量：Pr<sub>4</sub>: 5.2 ml (29.0 %), Pr<sub>3</sub>Me: 6.4 ml (40.4 %), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>(proximal): 7.4 ml (14.1 %), Pr<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>(distal): 8.2 ml 6.2 %, PrMe<sub>3</sub>: 9.1 ml (4.7 %), Me<sub>4</sub>: 10.6 ml (0.4 %)

## 2 種類のレソルシン[4]アレーン (**4c**, **4e**) の環開裂反応

レソルシン[4]アレーン (**4c**) 10 mg (0.015 mmol) と レソルシン[4]アレーン (**4e**) 13 mg (0.016 mmol) をエタノール 0.2 ml を濃塩酸 0.04 ml に溶解させ、80 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、褐色固体 20 mg (87 %) を得た。これを HPLC で分析した。

カラム：Wako5C-18 (4.6 mm × 200 mm)

移動相：エタノール／水 = 4 : 1 (v / v)

保持容量：**4c** 4.8 ml (48.7 %), **4e** 16.5 ml (51.3 %).

## 二量体 (**10c**) のアセチル体、三量体 (**11c**) のアセチル体の単離

2-プロピルレソルシノール (**3c**) 458 mg (3.0 mmol) をエタノール 4 ml に溶解させ、ジエトキシメタン 160 mg (1.5 mmol) と濃塩酸 1 ml を加えて 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。これに、無水酢酸 10 ml, ピリジン 1 ml を加え、室温で 48 時間攪拌した。減圧蒸留により溶媒を除き、残留物をクロロホルムに溶解し、1 M 塩酸、5 % 炭酸水素ナトリウムで洗浄した。クロロホルムを留去し、だいたい色液体 838 mg を得た。このうち、252 mg を分取 TLC (ヘキサン／酢酸エチル = 2 : 1 (v / v) を行い、二量体 **10c** のアセチル体を 88 mg (12 %), 三量体 **11c** のアセチル体を 40 mg (7 %) をそれぞれ白色固体として得た。

**10c** のアセチル体:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.918 (t, 6 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.41-1.53 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.229 (s, 6 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.296 (s, 6 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.34-2.40 (m, 4 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.641 (s, 2 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.898 (s, 4 H,  $\text{ArH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  14.2, 20.2, 20.7, 22.2, 27.2, 30.7 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 120.0, 127.5, 127.8, 127.9, 129.2, 148.2 (x2) (C-O), 168.6 (C=O), 168.9 (C=O).

**11c** のアセチル体:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.87-0.93 (m, 9 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40-1.54 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.198 (s, 12 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.287 (s, 6 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.28-2.38 (m, 6 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.584 (s, 4 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.707 (s, 1 H,  $\text{ArH}$ ), 6.85-6.89 (m, 4 H,  $\text{ArH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  14.2, 14.4, 20.3 (x2), 20.7, 22.2 (x2), 27.3, 27.9, 30.9 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 120.0, 127.4, 127.7, 128.2, 129.4 (x2), 129.9, 146.8 (C-O), 148.0 (C-O), 148.1 (C-O), 168.6 (C=O), 168.8 (C=O), 168.9 (C=O).

2-プロピルレソルシノール (**3c**) 共存下でのレソルシン[4]アレーン (**4c**) の開環反応

2-プロピルレソルシノール (**3c**) 11 mg (0.072 mmol) とレソルシン[4]アレーン (**4c**) 12 mg (0.018 mmol) をエタノール 0.2 ml を濃塩酸 0.05 ml に溶解させ, 80 °C で 24 時間攪拌した. 反応混合物を水で希釈し, エーテルで抽出した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を留去した. これに, 無水酢酸 2 ml, ピリジン 0.2 ml を加え, 室温で 15 時間攪拌した. 減圧蒸留により溶媒を除き, 残留物をクロロホルムに溶解し, 1 M 塩酸, 5 % 炭酸水素ナトリウムで洗浄した. クロロホルムを留去し, だいたい色液体 40 mg を得た. これを HPLC で分析した.

カラム: Wako5C-18 (4.6 mm  $\times$  200 mm)

移動相: エタノール/水 = 2 : 1 (v / v)

保持容量: **3c** のアセチル体: 2.8 ml (34 %), **10c** のアセチル体: 4.0 ml (13 %), **11c** のアセチル体: 4.4 ml (3 %), 不明物 (おそらく**12c** のアセチル体) 6.6 ml (4 %), **4c** のアセチル体: 10.5 ml (47 %).

【参考文献】

- 1) R. Schätz, C. Weber, G. Schilling, T. Oeser, U. Huber-Pata, H. Irngartinger, C.-W. von der Lieth, R. Pipkorn, *Liebigs Ann.*, 1401 (1995).
- 2) D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4136 (1999).
- 3) C. D. Gutsche, *Calixarenes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge (1989).
- 4) A. G. S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6046 (1980).
- 5) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, **45**, 4498 (1980).
- 6) L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **54**, 1305 (1989).
- 7) F. Weinelt, H. -J. Schneider, *J. Org. Chem.*, **56**, 5527 (1991).
- 8) Y. Takizawa, S. Hasegawa, Ger. Offen. 3,042,121 (1981).
- 9) H. Konishi, Y. Iwasaki, T. Okano, J. Kiji, *Chem. Lett.*, 1815 (1989).
- 10) K. Araki, S. Shikai, T. Matsudai, *Chem. Lett.*, 581 (1989).
- 11) S. W. Keller, G. M. Schuster, F. L. Tobiason, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **57**, 906 (1987).
- 12) J. C. Ma, D. A. Doughert, *Chem. Rev.*, **97**, 1303 (1997).
- 13) H.-J. Schneider, D. Duttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6449 (1988).
- 14) K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10307 (1992).
- 15) T. Fujimoto, R. Yanagihara, K. Kobayashi, Y. Aoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2113 (1995).
- 16) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/ $\pi$  Interaction*, Wiley-VCH, New York (1998).
- 17) P. Thuéry, M. Nierlich, Z. Asfari, J. Vicens, O. Morikawa, H. Konishi, *Supramol Chem.*, **13**, 521 (2001).

## 第3章

スカンジウムトリフラートを用いた  
2-プロピルレソルシノールと  
ジエトキシメタンの環化縮合反応

## 【緒言】

エタノール溶媒中、塩酸触媒を用いるレソルシノールとアルデヒド類の環化縮合反応により、レソルシン[4]アレーンが合成できる。多くの場合、長時間反応させると選択的に架橋部の置換基が特定の異性体のみが生成する。この理由は、エタノール／塩酸の系では、炭素-炭素結合の生成や開裂が可逆であるため、最終的に熱力学的安定な異性体となること、さらに、難溶な異性体が反応系から析出することで平衡が偏るためである。その結果、反応混合物から特定の異性体だけを得ることができる<sup>1,2)</sup>。

また、第2章で、塩酸触媒による2-アルキルレソルシノールとホルムアルデヒド（および、その等価体）との反応で、架橋部に置換基を持たないレソルシナレーンの合成について述べた。この反応初期の環化生成物は、環状の四量体、五量体、六量体である。合成条件下、五量体、六量体は環の再構成が起こり、最終的には環状四量体のみとなる。この場合は、反応が均一系で進行するため、最終的に熱力学的に安定である環状四量体が主生成物となるものと結論した。

これまで、ルイス酸を触媒としたレソルシノールとアルデヒド類によるレソルシナレーンの合成も少数が知られている<sup>3-6)</sup>。一般に、塩化アルミニウムのようなルイス酸は、水の存在下では触媒が失活してしまうが、希土類ルイス酸は、水によって触媒活性を失うことがないことが最大の利点である。したがって、レソルシナレーンの合成のような縮合反応には大変有用であると考えられる。さらに、希土類ルイス酸触媒では、反応時間によらず、レソルシナレーンの架橋部置換基が異性化しないと報告されている<sup>6)</sup>。したがって、2-アルキルレソルシノールとホルムアルデヒドの反応で、塩酸に変えて希土類ルイス酸を触媒に用いると、炭素-炭素結合の生成や開裂が不可逆となって環状化合物の環の再構成が起こらず、五量体やそれ以上に環サイズの大きな環状化合物の生成、および、収率向上が期待できる。

環サイズの大きなレソルシナレーンは、大きなゲスト分子の取り込むことができるホスト分子として期待されるとともに、超分子化学における分子構築材料として非常に有用である<sup>7, 8)</sup>。また、希土類ルイス酸と同様な触媒活性を示すものとしてスカンジウムトリフラート ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) が知られており<sup>9-12)</sup>、これを触媒としたレソルシナレーンの合成についても報告されている<sup>3, 14)</sup>。

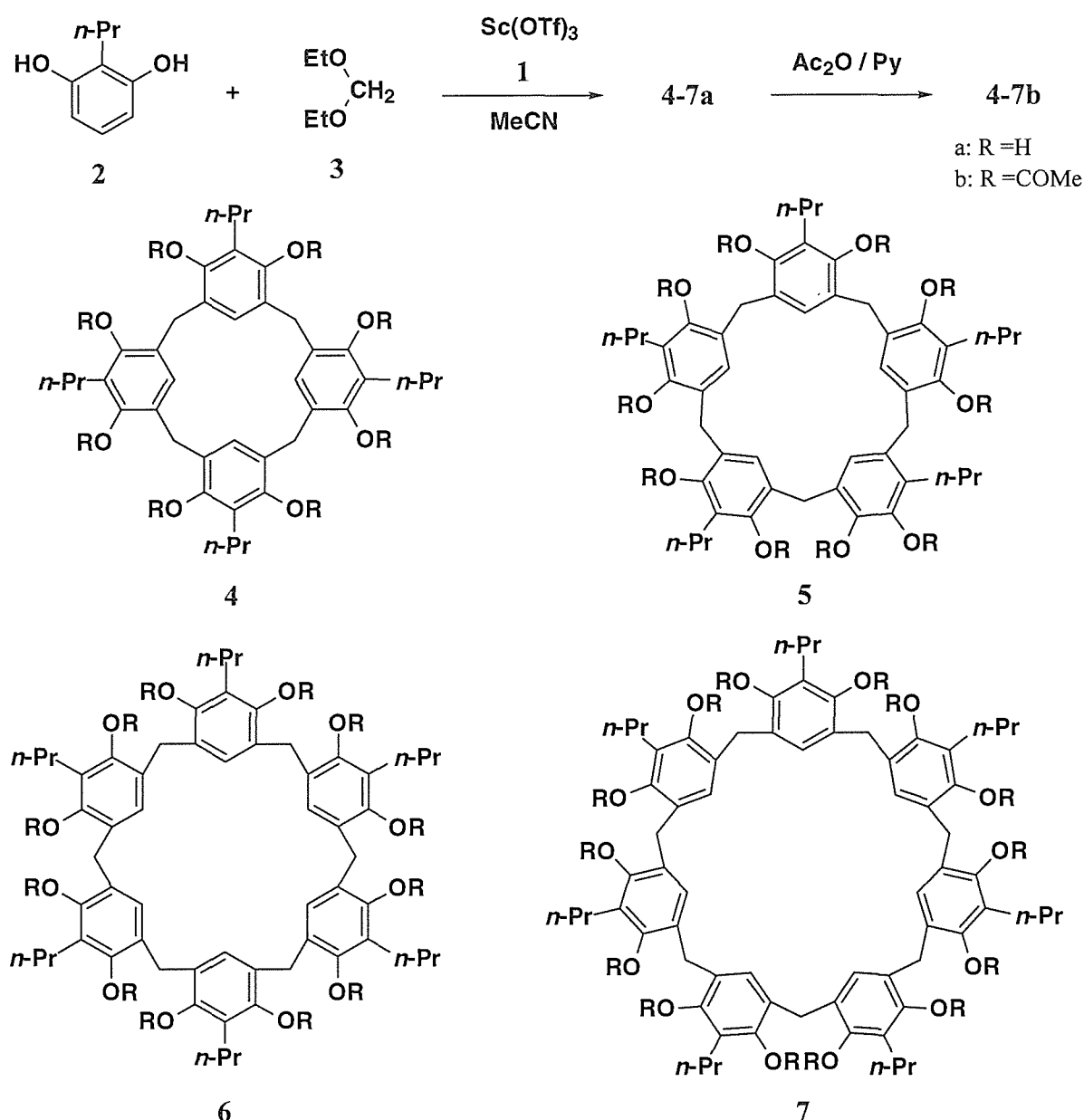
この章では、環サイズの大きなレソルシンレーンの合成を目指して、希土類ルイス酸であるスカンジウムトリフラートを用い、2-プロピルレソルシノールとジエトキシメタンの環化縮合反応について検討し、その環化反応の機構について述べる。



## 【結果と考察】

### スカンジウムトリフラートを触媒とした環化縮合反応

スカンジウムトリフラート (1) 存在下 (1 mol %), アセトニトリル 10 ml に 2-プロピルレソルシノール (2) とジエトキシメタン (3) をそれぞれ 1 mmol 加えて加熱攪拌し, 反応混合物をそのまま無水酢酸でアセチル化した. アセチル誘導体を GPC によって分離し, 環状四量体 (4), 環状五量体 (5), 環状六量体 (6), 環状七量体 (7) の 4 種類の生成物を確認した. 環状八量体以上の生成物はごくわずかしかな生成しておらず, 鎖状化合物との分離に至らなかった. GPC により見積もった環状化合物の生成物分布を表 3-1 に示した.



Scheme 3-1. Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of resorcin[n]arenes

**Table 3-1.** Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed cyclocondensation of 2-propylresorcinol **2** with diethoxymethane **3** in acetonitrile<sup>a</sup>

entry	molar ratio <b>2</b> : <b>3</b>	temp / °C	time / h	yield / % <sup>b</sup>				total of <b>4</b> - <b>7</b>
				<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	
1	1 : 1	60	3	18	10	22	6	56
2	1 : 1	60	24	20	11	24	5	60
3	1 : 1	30	24	11	9	18	9	47
4	1 : 1	80	24	17	8	17	3	45
5	1 : 2	30	24	51	<1	15	<1	66
6	1 : 2	80	1	84 <sup>c</sup>	-	-	-	84
7	1 : (1+1) <sup>d</sup>	60	24	82 <sup>c</sup>	-	-	-	82

a) [**2**] = [**3**] = 0.1 mol l<sup>-1</sup>. [**1**] = 1 mol %.

b) Isolated yield after acetylation.

c) Isolated yield of octol **4**.

d) After 3 h reaction, 1 molar equiv. of **3** was added to the reaction mixture.

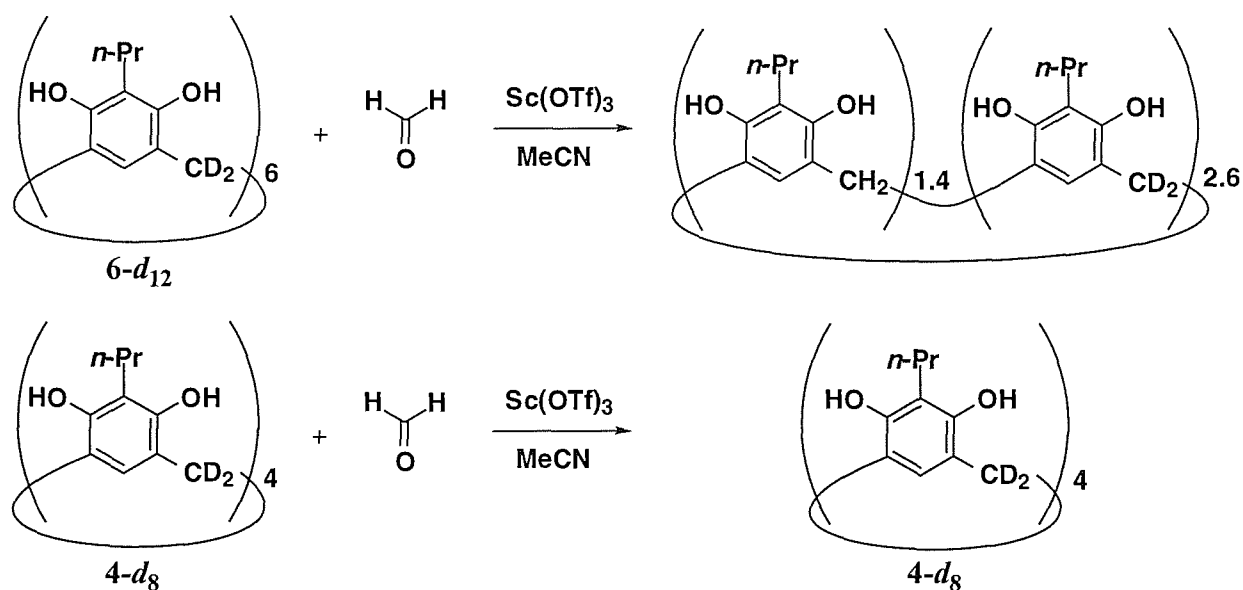
60 °C, 3 時間の反応 (entry 1) では, 4 種類の環状化合物の合計収率は 56 % だったが, さらに反応時間を長くしても (entry 2), 生成物分布や環状化合物の合計収率に変化が見られなかった. したがって, 60 °C では, 3 時間でほぼ反応が完結していた. また, 反応温度を 30 °C に下げた場合 (entry 3), 反応混合物中に低分子の鎖状オリゴマーが多数存在したことから, 30 °C, 24 時間でも反応が完結していないと思われた. 一方, 反応温度を上げた場合 (entry 4), 反応混合物中に高分子量の鎖状オリゴマーが多く見られた. いずれの場合も, 環状化合物の生成量は,  $6 \geq 4 > 5 \geq 7$  の順となった. 次にジエトキシメタン (**3**) の量を 2 倍にした. 30 °C, 24 時間の場合 (entry 5), **4** が 51 %, **6** が 15 % 得られ, **5** と **7** はほとんど生成しなかった. さらに, 80 °C, 1 時間では (entry 6), **4** だけが得られた. また, entry 1 での生成物に **3** を加え, 21 時間反応させると, **5**, **6**, **7** はすべて **4** となった (entry 7). これらは, **5**, **6**, **7** のマクロ環の再構成に **3** が必要であることを示している.

これらの結果から, スカンジウムトリフラート (**1**) を用いた反応条件での環状化合物の生成物分布は, 速度論的支配によると解釈される. また, **3** の量が多い系では, マクロ環の再構成が速やかに起こり, 最終的に熱力学的に安定な **4** が得られたと結論される.

### スカンジウムトリフラートによる環の再構成

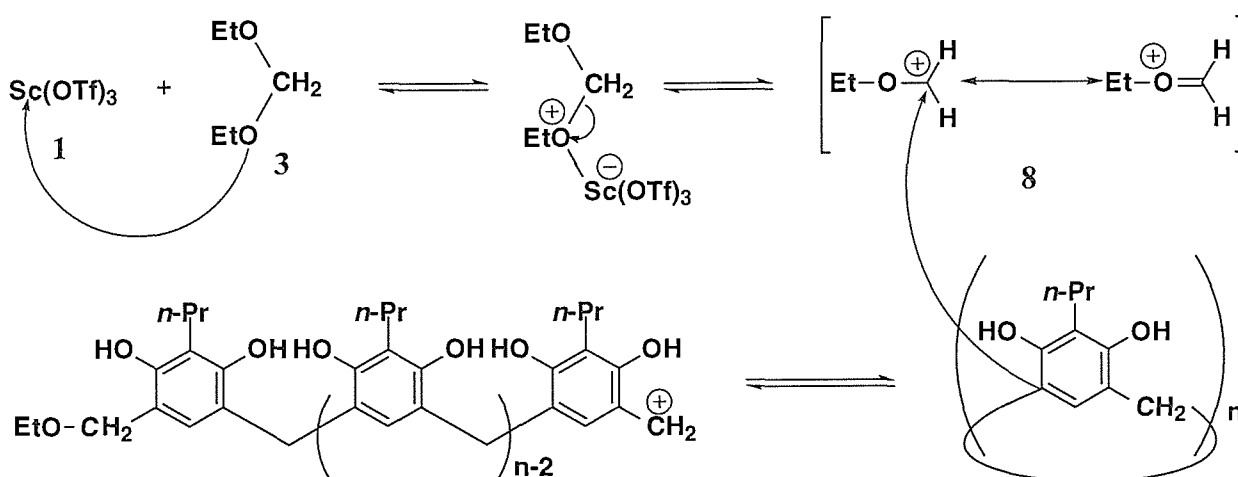
レソルシナレン架橋部の炭素-炭素結合の開裂には、求電子剤におけるイプソ位攻撃が必要である。カリックスアレンでは、ベンジルカチオンがプロトンやプロトン化されたホルムアルデヒドよりも効果的な求電子剤となることが知られている。<sup>15, 16)</sup> また、第2章で述べたように、レソルシナレンもプロトン酸の存在下、環状五量体、環状六量体は容易にマクロ環が再構成し、環状四量体となった。今回の系では、触媒のスカンジウムトリフラート (**1**) だけではなく、過剰のジエトキシメタン (**3**) が存在するとマクロ環の再構成が起こったと思われる。

そこで、スカンジウムトリフラート (**1**) 存在下でのマクロ環の再構成について明らかにするため、スキーム 3-2 のような実験を行った。架橋部のメチレン水素を重水素に置換した環状六量体 (**6a-d<sub>12</sub>**) を別途合成し、これを **1** とホルマリンの存在下、アセトニトリル中で反応させた。DMSO-*d*<sub>6</sub> 中、反応混合物の <sup>1</sup>H NMR で、架橋部のメチレン水素は、3.568 ppm に単一線として観測された。この値は、出発物質の環状六量体が環状四量体に変化したことを示唆している。また、シグナルが単一線として観測されたことから、架橋部の CD<sub>2</sub> は、重水素が1つだけ水素に置き換わった CDH とはなっておらず、CH<sub>2</sub> となったことを示している。なお、交換したメチレン基は、積分比から環状四量体に対して 1.4 個と見積もられた。一方、架橋部のメチレン水素を重水素に置換した環状四量体 (**4a-d<sub>8</sub>**) は、**1** とホルマリンの存在下、アセトニトリル中で同様に反応させたが、CD<sub>2</sub> から CH<sub>2</sub> への交換はまったく起こらなかった。



Scheme 3-2. Bridge CD<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> exchange experiments

これらの結果から、マクロ環の再構成について、スキーム 3-3 のような反応機構が考えられる。まず、スカンジウムトリフレート (1) により活性化された化学種 (8) のイプソ位の攻撃により、環状六量体 (6a) の炭素-炭素結合が開裂する。その後、炭素-炭素結合の生成と開裂が起こり、最終的には熱力学的に安定な環状四量体 (4a) となる。一方、環状四量体 (4a) では、メチレン基の交換が見られなかった。これは、炭素-炭素結合の開裂がきわめて起こりにくいためにメチレン基の交換が見られなかったと解釈される。したがって、環状四量体の熱力学的安定性が鎖状四量体に比べてきわめて大きいことを示している。



**Scheme 3-3.** Fragmentation of cyclic compounds by Sc(OTf)<sub>3</sub> activated diethoxymethane 8

#### 【結言】

アセトニトリル中、スカンジウムトリフレートを触媒とした 2-プロピルレソルシノールとジエトキシメタンの環化縮合反応により、環状四量体から環状七量体までの環サイズの異なる4種類のレソルシナレーンが得られた。4種類の環状化合物の生成量は、環状六量体 ≥ 環状四量体 > 環状五量体 ≥ 環状七量体の順となり、その生成物分布は、速度論的支配によるものであった。

また、架橋部の炭素-炭素結合は、ジエトキシメタンがスカンジウムトリフレートによって活性化された化学種のイプソ位への攻撃により開裂した。そして、熱力学的にもっとも安定な環状四量体が、マクロ環の開裂、再結合によって得られることが明らかとなった。

## 【実験】

融点は, Laboratory Devices Mel-Temp II で測定し, 温度補正していない.  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは, JEOL JNM GX-270 spectrometer で測定した.  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは, JEOL JNM GX-270 spectrometer, または, JEOL JNM ECP-500 spectrometer で測定した. FAB-MS スペクトルは, JEOL JMS-DX 505A spectrometer で測定し, イオン化にキセノン, マトリックスに 3-ニトロベンジルアルコールを使用した. 元素分析は, 京都大学薬学部有機微量元素分析総合研究施設に依頼した. GPC は, 日本分析工業 LC-918 を使用し, 検出器は RI-50, カラムは JAIgel 1H と JAIgel 2H, 溶媒にはクロロホルムを用いた.

スカンジウムトリフラート (1) を用いた 2-プロピルレソルシノール (2) とジエトキシメタン (3) の環化縮合反応, および, アセチル誘導体 (4b-7b) の合成

スカンジウムトリフラート (1) 5 mg (0.01 mmol), 2-プロピルレソルシノール (2) 152 mg (1 mmol), ジエトキシメタン (3) 104 mg (1 mmol) をアセトニトリル 10 ml に加え,  $60\text{ }^\circ\text{C}$  で 3 時間加熱攪拌した. 反応混合物を冷却後, エーテルで希釈し, 水で洗浄した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 溶媒を留去した. 残留物に, 無水酢酸 5.5 ml, ピリジン 0.5 ml を加え,  $70\text{ }^\circ\text{C}$  で 24 時間加熱攪拌した. 反応終了後, 減圧蒸留で溶媒を留去し, GPC によって, 生成物の分離を行った.

レソルシン[4]アレーンアセチル誘導体 (4b)

FAB-MS ( $m/z$ ) Calcd; 992.4, Found; 992.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $30\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.906 (t, 12 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 1.446 (sext, 8 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 2.235 (s, 24 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.301 (t, 8 H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 3.497 (s, 8 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.412 (s, 4 H,  $\text{ArH}$ ).

レソルシン[5]アレーンアセチル誘導体 (5b)

FAB-MS ( $m/z$ ) Calcd; 1240.5, Found; 1241.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $30\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.910 (t, 15 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 1.427 (sext, 10 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 2.204 (s, 30 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.257 (t, 10 H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 3.506 (s, 10 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.488 (s, 5 H,  $\text{ArH}$ ).

レスルシン[6]アレーンアセチル誘導体 (6b)

FAB-MS (m/z) Calcd; 1488.6, Found; 1489.3.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.884 (t, 18 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.449 (sext, 12 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.135 (s, 36 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.301 (t, 12 H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.4$  Hz), 3.530 (s, 12 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.488 (s, 6 H, ArH).

レスルシン[7]アレーンアセチル誘導体 (7b)

FAB-MS (m/z) Calcd; 1736.7, Found; 1738.8.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.869 (t, 21 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.319 (sext, 14 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.109 (s, 42 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.233 (t, 14 H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 3.516 (s, 14 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.677 (s, 7 H, ArH).

レスルシン[7]アレーンヒドロキシ誘導体 (7a)

スカンジウムトリフラート (1) 51 mg (0.1 mmol), 2-プロピルレスルシノール (2) 1.536 g (10 mmol), 37 % ホルマリン 0.8 ml (10 mmol) をアセトニトリル 20 ml に加え, 室温で 30 分間攪拌した. 反応混合物をエーテルで希釈し, 水で洗浄した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 溶媒を留去した. 残留物をクロロホルムに溶解し, 可溶部 302 mg を GPC によって精製し, 得られた物質をクロロホルムから再結晶し, 白色固体 81 mg (5 %) を得た.

mp 189-192 °C (dec.). Anal. Calcd for  $\text{C}_{70}\text{H}_{84}\text{O}_{14} \cdot \text{CHCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 66.27 ; H, 6.81. Found: C, 65.95; H, 6.71. (after drying 24 h at 80 °C,  $1.3 \times 10^2$  Pa). FAB-MS (m/z) Calcd; 1148.6. Found; 1148.6.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.875 (t, 21 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.418 (sext, 14 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.4$  Hz), 2.56 (m, 14 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.592 (s, 14 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.754 (s, 7 H, ArH), 8.303 (s, 14 H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °C)  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{ArCH}_2$ ), 30.6 (bridge C), 117.5 (ArC), 120.3 (ArC), 128.4 (ArC), 150.4 (ArC-OH).

#### 架橋部のメチレン水素が重水素化されたレソルシン[4]アレーン (**4a-d<sub>8</sub>**) の合成

スカンジウムトリフラート (**1**) 5 mg (0.01 mmol), 2-プロピルレソルシノール (**2**) 155 mg (1 mmol), パラホルムアルデヒド-*d*<sub>2</sub> 60 mg (2 mmol) をアセトニトリル 10 ml に加え, 80 °C で 3 時間加熱攪拌した. 反応混合物を冷却後, エーテルで希釈し, 水で洗浄した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 溶媒を留去し, 白色固体 142 mg (82 %) を得た.

FAB-MS (*m/z*) Calcd; 664.4, Found; 664.5. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ 0.947 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.51 (m, 8 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.497 (t, 8 H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Hz), 7.137 (s, Ar H, 4H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 0.879 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 1.39 (m, 8 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.52 (m, 8 H, ArCH<sub>2</sub>), 6.699 (s, 4 H, ArH), 8.337 (s, 4 H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 25.8 (ArCH<sub>2</sub>), 29.6 (bridge C), 117.4 (ArC), 120.9 (ArC), 128.0 (ArC), 150.0 (ArC-OH).

#### 架橋部のメチレン水素が重水素化されたレソルシン[6]アレーン (**6a-d<sub>12</sub>**) の合成

スカンジウムトリフラート (**1**) 5 mg (0.01 mmol), 2-プロピルレソルシノール (**2**) 153 mg (1 mmol), パラホルムアルデヒド-*d*<sub>2</sub> 30 mg (1 mmol) をアセトニトリル 10 ml に加え, 60 °C で 3 時間加熱攪拌した. 反応混合物を冷却後, エーテルで希釈し, 水で洗浄した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 溶媒を留去した. 残留物をクロロホルムに溶解し, 可溶部 71 mg を GPC によって精製し, 白色固体 10 mg (6 %) を得た.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ 0.958 (t, 18 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.6 Hz), 1.51 (m, 12 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.528 (t, 12 H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.6 Hz), 7.257 (s, 6 H, ArH).

スカンジウムトリフラート (**1**) を用いたホルマリンと架橋部重水素化レソルシン[6]アレーン (**6a-d<sub>12</sub>**) の反応

架橋部重水素化レソルシン[6]アレーン (**6a-d<sub>12</sub>**) 10 mg (0.1 mmol), 37 % ホルマリン 80 mg (1 mmol), スカンジウムトリフラート 5 mg (0.01 mmol) をアセトニトリル 3 ml に加え, 60 °C で 6 時間加熱攪拌した. 反応混合物を冷却後, エーテルで希釈し, 水で洗浄した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 溶媒を留去した. 褐色固体 6 mg を得た.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 0.880 (t, 12 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 1.370 (sext, 8 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.3 Hz), 2.517 (t, 8 H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Hz), 3.568 (s, 3 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.697 (s, 4 H, ArH), 8.32 (bs, 8 H, OH).

スカンジウムトリフラート (**1**) を用いたホルマリンと架橋部重水素化レソルシン[4]アレーン (**4a-d<sub>8</sub>**) の反応

架橋部重水素化レソルシン[4]アレーン (**4a-d<sub>8</sub>**) 20 mg (0.3 mmol), 37 % ホルマリン 80 mg (1 mmol), スカンジウムトリフラート 5 mg (0.01 mmol) をアセトニトリル 3 ml に加え, 60 °C で 19 時間加熱攪拌した. 反応混合物を冷却後, エーテルで希釈し, 水で洗浄した. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 溶媒を留去した. 褐色固体 10 mg を得た.



【参考文献】

- 1) F. Weinelt, H.-J. Schneider, *J. Org. Chem.*, **56**, 5527 (1991).
- 2) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, **45**, 6046 (1980).
- 3) O. I. Pieroni, N. M. Rodriguez, B. M. Vuano, M. C. Cabaleiro, *J. Chem. Research (S)*, 188, (1994).
- 4) A. D. M. Curtis, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4295 (1997).
- 5) K. E. Peterson, R. C. Smith, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7723 (2003).
- 6) A. G. M. Baarrett, D. C. Braddock, J. P. Henschake, E. R. Walker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 873 (1999).
- 7) C. Naumann, E. Román, C. Peinador, T. Ren, B. O. Patrick, A. E. Kaifer, J. C. Sherman, *Chem. Eur. J.*, **7**, 1673 (2001).
- 8) C. Naumann, S. Place, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 16 (2002).
- 9) S. Kobayashi, *Synlett*, 689 (1994).
- 10) S. Kobayashi, *Kidorui*, 25 (1994).
- 11) A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *Synlett*, 545 (1994).
- 12) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1379 (1995).
- 13) H. Konishi, H. Sakakibara, K. Kobayashi, O. Morikawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2583 (1999).
- 14) H. Konishi, O. Morikawa, K. Kobayashi, K. Abe, A. Ohkubo, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7425 (2003).
- 15) D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4136 (1999).
- 16) H. Tsue, K. Enyo, K. Hirao, *Org. Lett.*, **2**, 3071 (2000).



## 第4章

### スカンジウムトリフラートを用いた 2,4-ジアルコキシベンジルアルコールの 環化縮合反応

## 【緒言】

レソルシナレーンは、レソルシノールとアルデヒド類の縮合反応によって合成できる大環状化合物である。レソルシノールの水酸基の代わりにアルコキシ基としても、同じ電子供与性基であるため、レソルシナレーンの合成が可能と思われる。これまでに、レソルシノールの水酸基をアルコキシ基とした物質を出発物質に用いたレソルシナレーンの合成がいくつかある。レソルシノールモノアルキルエーテルと脂肪族アルデヒドの環化縮合は、塩酸触媒では環状化合物が得られないが、三フッ化ホウ素を触媒とした反応では立体選択的に進行し、 $C_4$  対称の生成物が得られる<sup>1)</sup>。一方、レソルシノールジアルキルエーテルとアルデヒド類の縮合反応による環状化合物の合成には、イオン交換樹脂<sup>2)</sup> やルイス酸<sup>3)</sup> を触媒とする報告があるが、一般的には困難である。

また、レソルシノール誘導体の自己縮合反応によるレソルシナレーン誘導体の合成方法として、ルイス酸触媒による 2,4-ジメトキシケイ皮酸エステル<sup>4)</sup> の環化縮合反応やトリフルオロ酢酸を触媒とした 2,4-ジメトキシベンジルアルコール<sup>5)</sup> の環化縮合反応が知られている。

第3章で述べたように、スカンジウムトリフラート ( $Sc(OTf)_3$ ) を触媒とする 2-プロピルレソルシノールとジエトキシメタンの環化縮合反応によって架橋部に置換基を持たないレソルシナレーンの合成を行った。この反応では、環状四量体から環状七量体までの主に4種類の環状化合物が得られ、その生成物分布は、速度論的支配によるものであった。また、過剰な架橋剤の存在する条件では、活性化されたホルムアルデヒドのイプソ位の攻撃により、熱力学的に安定な環状四量体のみが得られることを見いだした。このように、水の存在下での活性を保つことが知られているスカンジウムトリフラートは、レソルシナレーンの合成にも応用できた。

一般に大環状化合物の合成は、鎖状のオリゴマーの副生を抑制するために、高度希釈条件が用いられる。2,4-ジアリルオキシベンジルアルコールの縮合反応<sup>6)</sup> では、滴下ろうとを用いてベンジルアルコールを触媒溶液へ少量ずつ添加する方法をとっている。その結果、環状四量体が主生成物として得られているが、収率は 50 % 以下であり、多量の鎖状オリゴマーも副生しており、高度希釈条件が十分に達成されていないのではないかと考えられた。

この章では、このような推測のもとに 2,4-ジアルコキシベンジルアルコールの縮合反応の条件を検討し、得られた環状化合物の溶液中におけるコンホメーションに及ぼす環サイズの影響について  $^1H$  NMR スペクトルからの考察を行った。さらに、結晶構造解析についても述べる。

【結果と考察】

2,4-ジアルコキシベンジルアルコールの環化縮合

まず、出発物質である 2,4-ジアルコキシベンジルアルコール (**3**) のうち、2,4-ジメトキシベンジルアルコール (**3d**) は、市販品であるが、それ以外のアルコールは、スキーム 4-1 のように合成した。まず、2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (**1**) をアセトン中、炭酸カリウム存在下、臭化アルキルを用いて *O*-アルキル化し、2,4-ジアルコキシキシベンズアルデヒド (**2**) とした。次いで、得られた **2** をエタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元し、2,4-ジアルコキシベンジルアルコール (**3**) を得た。**3a-c** は、<sup>1</sup>H NMR, IR スペクトル、元素分析による確認を行い、次の環化縮合反応に用いた。

**Table 4-1.** Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed cyclocondensation of 2,4-dialkoxybenzyl alcohols **3**

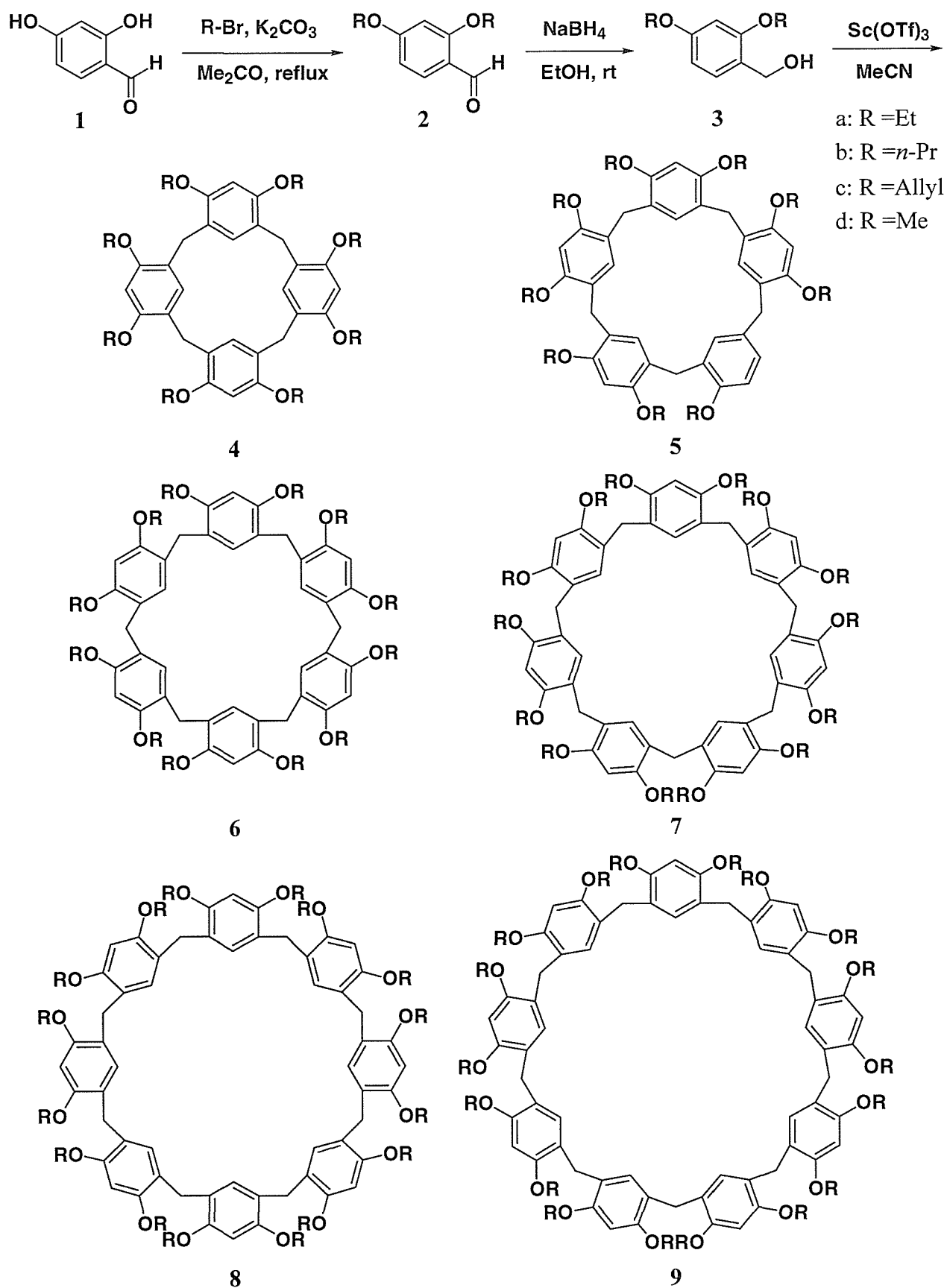
entry	R	catalyst / M <sup>a</sup>	temp / °C	time / h <sup>b</sup>	yield / % <sup>c</sup>						total of 4 - 9
					4	5	6	7	8	9	
1	Et	2.0	50	4	89	3	1	-	-	-	93
2	Et	2.0	0	4	61	5	6	2	1	1	76
3	Et	0.5	50	2	80	7	4	1	-	-	92
4	Et	0.5	0	2	57	9	10	6	-	-	82
5	<i>n</i> -Pr	0.5	50	2	76	7	4	1	-	-	88
6	<i>n</i> -Pr	0.5	0	2	63	5	6	4	-	-	78
7	Allyl	0.5	50	2	60	11	8	-	-	-	79
8	Allyl	0.5	0	2	47	10	14	-	-	-	71
9 <sup>d</sup>	Me	2.0	50	4	87	4	1	-	-	-	92
10 <sup>d</sup>	Me	2.0	0	4	27	-	-	-	54	-	81
11 <sup>d</sup>	Me	0.5	50	2	76	-	-	-	-	-	76
12 <sup>d</sup>	Me	0.5	0	2	35	-	-	-	10	-	45

a) Initial concentration of Sc(OTf)<sub>3</sub>. Final **3**:Sc(OTf)<sub>3</sub> ratio is 50:1.

b) Time of addition of **3** to catalyst solution.

c) Isolated yield by GPC separation.

d) **4a** and **8a** were isolated by recrystallization.



**Scheme 4-1.** Synthesis of resorcin[n]arenes from 2,4-dialkoxybenzyl alcohols **3**

縮合反応の以下のように行った。3 のアセトニトリル溶液を所定温度 (50 °C, または, 0 °C) に設定し, スカンジウムトリフラートのアセトニトリル溶液 (2.0 M, または, 0.5 M) にマイクロフィーダーで微量ずつ攪拌しながら滴下した。滴下終了時点での (3) とスカンジウムトリフラートのモル比は 50 : 1 である。反応混合物を液体クロマトグラフで分取して生成量を求めた。得られた各種環状化合物は <sup>1</sup>H NMR, IR, FAB-MS スペクトルにより同定し, 収量の多い生成物については, 再結晶により精製して元素分析による確認も行った。これらの結果について表 4-1 に示した。

2,4-ジエトキシベンジルアルコール (3a) を 2.0 M スカンジウムトリフラートのアセトニトリル溶液に 4 時間かけて滴下し, 50 °C で反応させると (entry 1), 環状四量体 (4a) は 89 % 得られた。また, 環状五量体 (5a), 環状六量体 (6a) もわずかながら生成した。これを 0 °C で反応させると (entry 2), 6 種類の環状化合物 (4a-9a) が得られ, それぞれを反応混合物から単離することができた。触媒濃度を高く (entry 1, 2), また, 反応温度を高くすれば (entry 1, 3), 4a の選択率が向上した。2,4-ジプロポキシベンジルアルコール (3b) (entry 5, 6) や 2,4-ジアリルオキシベンジルアルコール (3c) を用いた場合 (entry 7, 8) も同様の結果となった。

2,4-ジメトキシベンジルアルコール (3d) の場合, 生成物は沈殿として析出した。50 °C で反応させると (entry 9), 環状四量体 (4d) は 87 % 得られた。また, 環状五量体 (5d), 環状六量体 (6d) は, 反応溶液からごくわずかに生成しており, これらは, GPC によって分離した。この選択性は, 50 °C で 3a を反応させた場合 (entry 1) と同じであった。さらに興味深いことに, 3d を 0 °C で反応させた場合 (entry 10), 環状四量体 (4d) と環状八量体 (8d) が, それぞれ 27 %, 54 % 得られた。他のベンジルアルコールでは, 環状八量体 (8) は得られておらず, 3d の 0 °C での反応 (entry 10, 12) に特異的である。

表 4-1 から, 反応温度は, 生成物分布に影響を与えていることがはっきりとわかる。50 °C では, ベンジルアルコール 3 の縮合反応が速やかに進行する。そのため, 基質濃度は常に低い状態で維持されている。したがって, 50 °C において, 分子内環化が優先して起こり, 熱力学的にもっとも安定な環状四量体 4 が選択的に生成する。一方, 0 °C では, 50 °C に比べて 3 の縮合反応は遅く, 時間とともに基質濃度は上昇する。分子内環化は進行するが, 複数の環状化合物が得られ, しかも高分子量の鎖状オリゴマーも同時に生成するため, 結果として環状化合物の合計収率は低下する。

そこで、これらの生成物分布について考察するために、次のような実験を行った。レソルシナレンエチルエーテル体 **4a**, **5a**, **6a** の混合物をアセトニトリルに溶解させ、スカンジウムトリフラート存在下、反応溶液を 50 °C に保った。ここに 2,4-ジエトキシベンジルアルコール (**3a**) をマイクロフィーダーで徐々に加えて反応させたところ、**4a** が収率良く得られた。この実験で明らかとなった重要な点は、50 °C の反応系では、炭素-炭素結合が可逆反応であることと環状四量体が熱力学的に安定な生成物であることの 2 つである。これまで、カリックスアレンやレソルシナレンでは、ベンジルカチオンのイプソ攻撃によって、炭素-炭素結合の開裂が起こっている<sup>7,8)</sup>。また、スカンジウムトリフラート存在下、ベンジルアルコールからベンジルカチオンの生成も報告されており<sup>9)</sup>、反応混合物にベンジルアルコールが存在している間に環サイズの大きな環状化合物が熱力学的にもっとも安定な環状四量体に再構成されることは妥当な結果である。したがって、50 °C で高度希釈条件下での反応における選択的な環状四量体の生成は、熱力学的支配と速度論的支配の両者の要因によるものであると結論される。

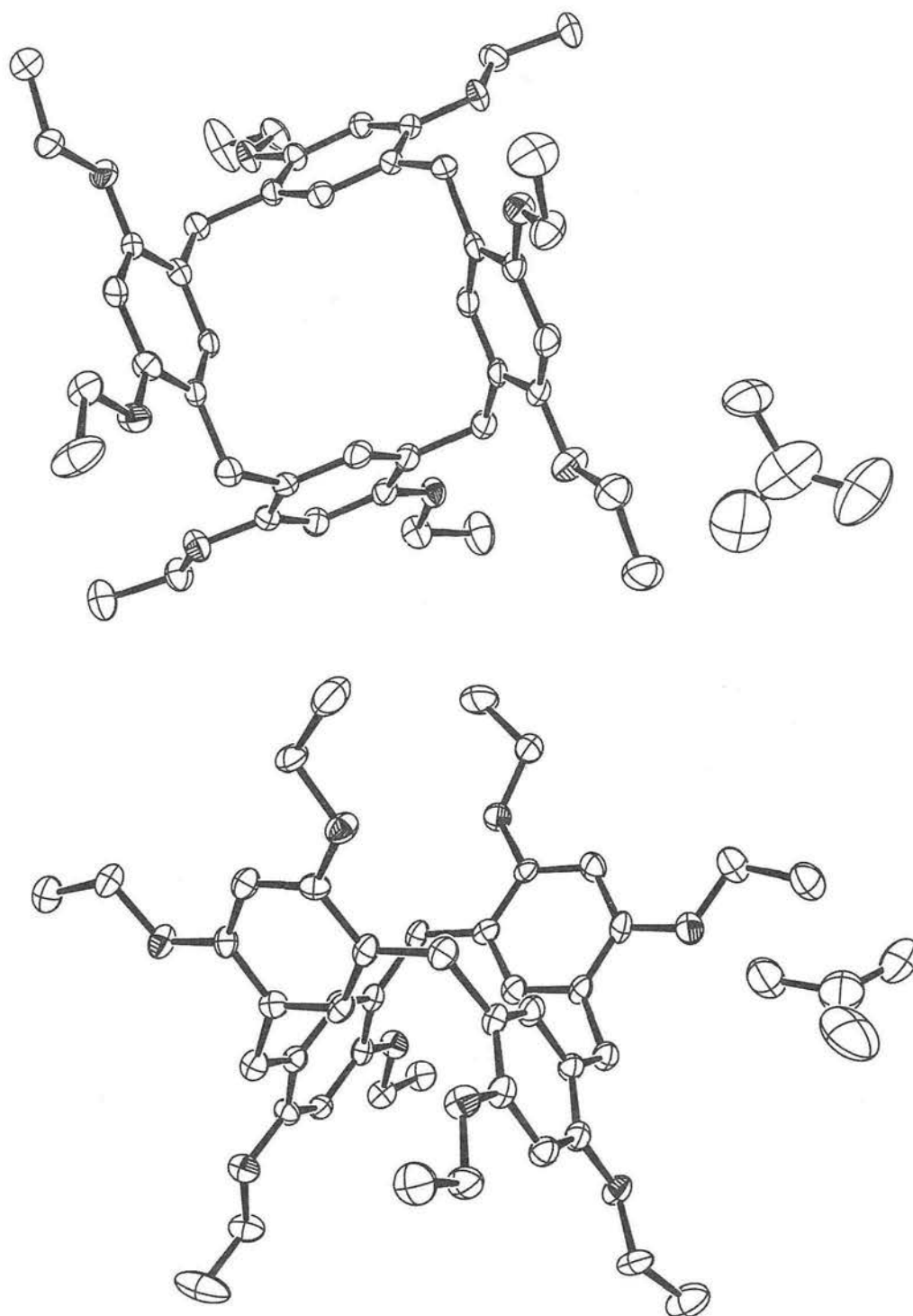
0 °C における **3d** の環化反応 (entry 10, 12) では、環状四量体 (**4d**) と環状八量体 (**8d**) の 2 種類だけが得られた。先に述べたように、**8d** が特異的に得られることは大変興味深い。**4d** と **8d** は、反応系に対して難溶であるため、ただちに溶液から沈殿として析出する。この反応でも炭素-炭素結合は可逆であるが、反応系に溶解している他の環サイズの環状化合物が、難溶である **4d**, **8d** と高分子量の鎖状オリゴマーとなる。他のベンジルアルコールでは、反応系にいずれの環サイズの環状化合物も溶解しているため、同様の現象は見られなかった。

#### レソルシン[4]アレンオクタエチルエーテル体の X 線結晶構造解析

レソルシン[4]アレンオクタエチルエーテル体 (**4a**) は、トルエンから良好な単結晶が得られた。そこで結晶中の構造に関する知見を得るため、X 線結晶構造解析を行った。構造は、図 4-1 の ORTEP 図に示す通りで、メタシクロファン骨格は、1,3-alternate 型コンホメーションをとっていることがわかった。これは、かさ高いアルコキシ基が分子外周部に存在するため、立体障害の小さな 1,3-alternate 型をとったと推定される。さらに、特徴的な点としては、この 1,3-alternate 型はねじれており、架橋部の 4 つのメチレン炭素が、平均平面から大きく離れて存在していた。結晶のパッキングから、結晶格子を充填するためには、対称性の良い架橋部のメチレン炭素が同一平面に配列するのではなく、対称性の崩れたコンホメーションをとる方がエネルギー的に有利に作用するものと推定された。



なお、この骨格の構造は、先に報告されたレソルシン[4]アレーンオクタイソプロピルエーテル体<sup>10)</sup> とほぼ同じであった。



**Figure 4-1.** ORTEP drawing of resorcin[4]arene octaethyl ether **4a**.

Hydrogen atoms are omitted for clarity, top view (top) and side view (bottom).

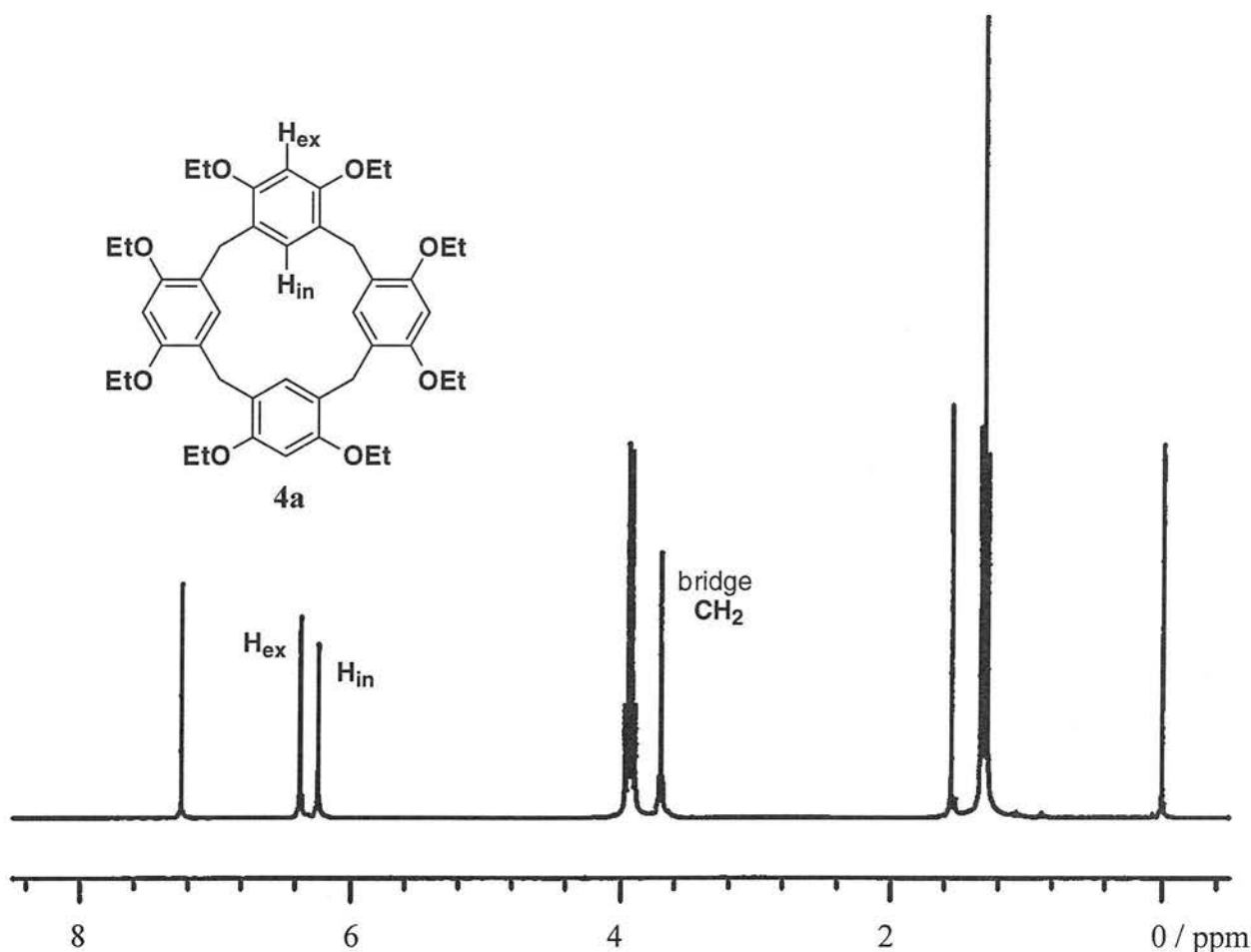
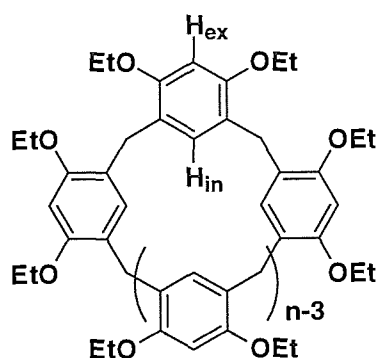


Figure 4-2.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of resorcin[4]arene octaethyl ether **4a** in  $\text{CDCl}_3$  at  $30\text{ }^\circ\text{C}$

図 4-2 にレソルシン[4]アレーンオクタエチルエーテル体の  $\text{CDCl}_3$  中、 $30\text{ }^\circ\text{C}$  における  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを示した。これと同様に、今回合成したレソルシン[n]アレーンアルキルエーテル誘導体の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、いずれも架橋部のメチレン水素が単一線として観測された、また、芳香環水素はマクロ環内縁部の水素 ( $\text{H}_{\text{in}}$ ) とマクロ環外周部の水素 ( $\text{H}_{\text{ex}}$ ) と 2 種類の単一線が観測され、非常に単純なスペクトルである。さらに、エーテル部分も 1 種類のシグナルであることから、レソルシン[n]アレーンアルキルエーテル誘導体は、きわめて対称性の高い構造をしている、もしくは、分子骨格が柔軟で速やかなコンホメーション変化があるために平均化された状態が観測されている、このいずれかであることを示している。

**Table 4-2.** The chemical shifts of the intraannular aromatic protons ( $H_{in}$ ) and the extraannular aromatic protons ( $H_{ex}$ ) for resorcin[n]arene perethyl ethers<sup>a</sup>



R	4a	5a	6a	7a	8a	9a
$H_{in}$	6.25	6.52	6.42	6.66	6.80	6.76
$H_{ex}$	6.38	6.33	6.26	6.28	6.25	6.24

a) Determined in  $CDCl_3$  in 30 °C.

表 4-2 にエチルエーテル誘導体の芳香環水素  $H_{in}$  と  $H_{ex}$  の化学シフトを示した。なお、芳香環水素  $H_{in}$  と  $H_{ex}$  の帰属は、NOE により行った。 $H_{ex}$  は、6.24–6.38 ppm に観測され、2つのエトキシ基に挟まれた効果として説明できる化学シフトである。一方、 $H_{in}$  は、1,3-ジエトキシベンゼンの2位と比較すると、0.6–1.0 ppm も高磁場側に観測された。これは、レソルシナレーンを構成しているベンゼン環の環電流効果を受けるためと推定される。さらに注目すべきは、環状四量体 (4) のスペクトルである。**4a-d** の  $H_{in}$  は、それぞれ 6.25, 6.26, 6.30, 6.19 ppm に観測された。また、 $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$  の測定でもそれらの値にほとんど変化が見られなかったことから、**4** の優先コンホメーションは 1,3-alternate 型と強く示唆される。これは、今回合成した **4a** の結晶状態での構造と同じであると推定される。マクロ環内部に置換基を持たない[14]メタシクロファンは、骨格が非常にフレキシブルであることが知られているが<sup>11)</sup>、今回合成した **4** は、分子外周部に8つのかさ高いアルコキシ基が置換しているため、結晶状態、溶液中のどちらにおいても、1,3-alternate 型コンホメーションをとるものと結論される。

一方、環状四量体より環サイズの大きな誘導体 (**5-9**) の場合、架橋部のメチレン水素のシグナルが単一線として観測されるためには、対称性の高い構造をとる必要がある。しかし、環状化合物の分子内の結合角を考慮すると、そのような構造をとることができない。また、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  の測定でもスペクトルにほとんど変化が見られなかったことから、コンホメーションは固定されなかった。したがって、これらの化合物では、分子の柔軟度が高いためコンホメーション変化が NMR の時間尺度に比べて速く、平均化された状態が観測されていると結論できる。

### 【結言】

高度希釈条件下，アセトニトリル中，スカンジウムトリフラートを触媒とした 2,4-ジアルコキシベンジルアルコールの縮合反応で，環状四量体から環状九量体までのレソルシナレーンアルキルエーテル誘導体を 70 % 以上の高収率で得た．触媒濃度の高い条件，あるいは，高温の反応では環状四量体の選択性が高くなった．これは，縮合反応が速やかに進行するため，反応溶液中の基質濃度が低く保たれる結果と考えられる．また，環サイズの大きな環状化合物の合成を検討し，メトキシ誘導体については，環状八量体を主生成物として得ることができた．しかし，同様の条件では，エトキシ誘導体やプロポキシ誘導体を合成することができなかった．これは，生成物の溶解性に起因し，メトキシ体の環状八量体が特異的に生成した．

固体状態のコンホメーションについて単結晶 X 線結晶構造解析を行い，レソルシン[4]アレーンオクタエチルエーテル体は，ねじれた 1,3-alternate 型をしていることが明らかとなった．

また，溶液中のコンホメーションは  $^1\text{H}$  NMR により解析し，マクロ環内部の芳香族水素の化学シフトから，いずれの環サイズのレソルシナレーンも隣接芳香環の環電流効果の影響を受けていることが明らかとなった．その中で環状四量体の優先コンホメーションは 1,3-alternate 型であった．一方，環状五量体より環サイズの大きな誘導体は，骨格がフレキシブルで非常に速やかにコンホメーションが変化している．

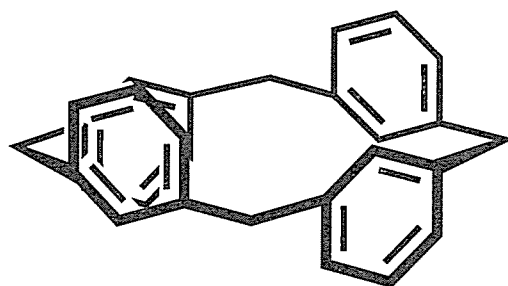


Figure 4-3. 1,3-Alternate conformation

## 【実験】

融点は, Laboratory Devices Mel-Temp II で測定し, 温度補正していない.  $^1\text{H}$  NMR, および,  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは, JEOL JNM GX-270 spectrometer, または, JEOL JNM ECP-500 spectrometer で測定した. IR スペクトルは, Perkin Elmer 1610 spectrophotometer で測定した. FAB-MS スペクトルは, JEOL JMS-DX 505A spectrometer で測定し, イオン化にキセノン, マトリックスに 3-ニトロベンジルアルコールを使用した. 元素分析は, 京都大学薬学部有機微量元素分析総合研究施設に依頼した. GPC は, 日本分析工業 LC-918 を使用し, 検出は RI-50, カラムは JAIgel 1H と JAIgel 2H, 溶媒にはクロロホルムを用いた. X 線結晶構造解析は, Rigaku RAXIS-RAPID で測定した.

### 2,4-ジアルコキシベンジルアルコール (3) の合成

アルゴン雰囲気下, 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (1) 10 mmol, 臭化アルキル 25 mmol, 炭酸カリウム 25 mmol をアセトン 50 ml に加え, 8 時間加熱還流した. 反応終了後, 沈殿物を吸引ろ過で除き, ろ液を留去した. 残留物にエーテルを加え, 5%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した. 溶媒を留去し, 対応する 2,4-ジアルコキシベンズアルデヒド (2) を得た. この粗生成物を精製しないで, そのまま次の反応に用いた.

2,4-ジアルコキシベンズアルデヒド (2) 6 mmol と水素化ホウ素ナトリウム 3 mmol をエタノール 50 ml に加え, 室温で 45 分間攪拌した. 大部分のエタノールを留去し, 残留物にエーテルを加え, 水で洗浄した. 有機層を濃縮し, 対応する 2,4-ジアルコキシベンジルアルコール (3) を得た.

### 2,4-ジエトキシベンジルアルコール (3a)

**3a:** 白色固体 (1 からの収率 78 %).

mp 70 °C. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : H, 8.22; C, 67.32. Found: H, 8.32; C, 67.30.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30°C)  $\delta$  1.404 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 1.430 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 2.229 (t, 1 H, OH,  $J = 6.6$  Hz), 4.017 (q, 2 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 4.056 (q, 2 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 4.611 (d, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 6.6$  Hz), 6.40-6.46 (m, 2 H ArH), 7.11-7.15 (m, 1 H, ArH). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3287 (O-H), 2978, 1617, 1587.

### 2,4-ジプロポキシベンジルアルコール (**3b**)

**3b**: 黄色液体 (**1** からの収率 50 %).

190 °C / 6 Pa. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: H, 8.99; C, 69.61. Found: H, 9.18; C, 69.37. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ 1.033 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.050 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.73-1.90 (m, 4 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20 (bs, 1 H, OH), 3.906 (t, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 6.6 Hz), 3.954 (t, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 6.6 Hz), 4.615 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 6.40-6.46 (m, 2 H, ArH), 7.12-7.15 (m, 1 H, ArH). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3411 (O-H), 2964, 1614, 1588.

### 2,4-ジアリルオキシベンジルアルコール (**3c**)

**3c**: 白色固体 (**1** からの収率 73 %).

mp 32-33 °C. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: H, 7.32; C, 70.89. Found: H, 7.40; C, 70.95. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ 2.413 (t, 1 H, OH, *J* = 6.1 Hz), 4.50-4.62 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 4.636 (d, 1 H, CH<sub>2</sub>OH, *J* = 6.1 Hz), 5.25-5.45 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 5.97-6.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 6.43-6.50 (m, 2 H, ArH), 7.14-7.18 (m, 1 H, ArH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3384 (O-H), 2872, 1613, 1505.

スカンジウムトリフラートを触媒とした 2,4-ジアルコキシベンジルアルコール (**3a-c**) の環化縮合反応 (**Method A**)

スカンジウムトリフラート 10 mg (0.02 mmol) のアセトニトリル溶液 40 ml を 50 °C とし, これに 2,4-ジアルコキシベンジルアルコール (**3**) 1.0 mmol のアセトニトリル溶液 20 ml をマイクロフィーダーで 2 時間以上かけて滴下した. 滴下後 3 時間攪拌し, アセトニトリルを留去し, 残留物にクロロホルムを加え, 水で洗浄した. 無水硫酸ナトリウムで脱水後, 溶媒を留去し, 環状化合物 (**4-9**) を得た. これを GPC によって分離した.

レスルシン[4]アレーンオクタエチルエーテル体 (**4a**)

白色固体 (再結晶溶媒: クロロホルム/ヘキサン) .

mp 198 °C. Calcd for  $C_{44}H_{56}O_8 \cdot 0.5H_2O$ : H, 7.96; C, 73.20. Found: H, 7.94; C, 72.89. FAB-MS (m/z) Calcd: 712.5. Found: 712.4.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.311 (t, 24 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 3.705 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 3.934 (q, 16 H,  $CH_3CH_2$ ,  $J = 6.8$  Hz), 6.245 (s, 4 H,  $H_{in}$ ), 6.376 (s, 4 H,  $H_{ex}$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  15.2 (q) 28.2 (t, bridge  $CH_2$ ), 64.4 (t), 98.3 (d,  $ArC-H_{ex}$ ), 121.8 (s), 130.9 (d,  $ArC-H_{in}$ ), 155.5 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2977, 2901, 1614, 1586.

レスルシン[5]アレーンデカエチルエーテル体 (**5a**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 890.5. Found: 890.4.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.258 (t, 30 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.663 (s, 10 H, bridge  $CH_2$ ), 3.838 (q, 20 H,  $CH_3CH_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 6.326 (s, 5 H,  $H_{ex}$ ), 6.521 (s, 5 H,  $H_{in}$ ).

レスルシン[6]アレーンドデカエチルエーテル体 (**6a**)

mp 245 °C. Calcd for  $C_{66}H_{84}O_{12}$ : H 7.92; C 74.13. Found: H 7.80; C 73.84. FAB-MS (m/z) Calcd: 1068.6. Found: 1068.5.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.250 (t, 36 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.605 (s, 12 H, bridge  $CH_2$ ), 3.837 (q, 24 H,  $CH_3CH_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 6.262 (s, 6 H,  $H_{ex}$ ), 6.421 (s, 6 H,  $H_{in}$ ).

レスルシン[7]アレーンテトラデカエチルエーテル体 (**7a**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 1246.7. Found: 1246.5.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.238 (t, 42 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.638 (s, 14 H, bridge  $CH_2$ ), 3.847 (q, 28 H,  $CH_3CH_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 6.281 (s, 7 H,  $H_{ex}$ ), 6.659 (s, 7 H,  $H_{in}$ ).

レスルシン[8]アレーンヘキサデカエチルエーテル体 (**8a**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 1424.8. Found: 1424.8.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.179 (t, 48 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.646 (s, 16 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.788 (q, 32 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 6.250 (s, 8 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.797 (s, 8 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ).

レスルシン[9]アレーンオクタデカエチルエーテル体 (**9a**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 1602.9. Found: 1603.1.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.181 (t, 54 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.648 (s, 18 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.788 (q, 36 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.0$  Hz), 6.242 (s, 9 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.757 (s, 9 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ )

レスルシン[4]アレーンオクタプロピルエーテル体 (**4b**)

無色板状結晶（再結晶溶媒：クロロホルム／ヘキサン）.

mp 204 °C. Calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{O}_8$ : H, 8.80; C, 75.69. Found: H, 8.55; C, 75.47. FAB-MS (m/z) Calcd 824.5. Found 824.6.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.957 (t, 24 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 1.713 (sext, 16 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 3.718 (s, 8 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.824 (t, 16 H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 6.259 (s, 4 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ), 6.360 (s, 4 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  10.7 (q), 23.0 (t), 28.1 (t, bridge  $\text{CH}_2$ ), 70.4 (t), 98.0 (d,  $\text{ArC-H}_{\text{ex}}$ ), 121.7 (s), 130.9 (d,  $\text{ArC-H}_{\text{in}}$ ), 155.6 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2965, 2875, 1613, 1586.

レスルシン[5]アレーンデカプロピルエーテル体 (**5b**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 1030.7. Found: 1030.6.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.928 (t, 30 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 1.677 (sext, 20 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 3.676 (s, 10 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.737 (t, 20 H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 6.306 (s, 5 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.517 (s, 5 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ).



レソルシン[6]アレーンドデカプロピルエーテル体 (**6b**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 1236.8. Found: 1236.8.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.914 (t, 36 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 1.649 (sext, 24 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 3.613 (s, 12 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.731 (t, 24 H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 6.254 (s, 6 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ), 6.416 (s, 6 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ).

レソルシン[7]アレーンテトラデカプロピルエーテル体 (**7b**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 1442.9. Found: 1442.9.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.918 (t, 42 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.657 (sext, 28 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 3.654 (s, 14 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.747 (t, 28 H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 6.271 (s, 7 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.600 (s, 7 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ).

レソルシン[4]アレーンオクタアリルエーテル体 (**4c**)

無色微結晶 (再結晶溶媒: クロロホルム/ヘキサン) .

mp 158-160°C. Calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{O}_8$ : H, 6.98; C, 77.20. Found: H, 7.02; C, 76.80. FAB-MS (m/z) Calcd; 808.4. Found; 808.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30°C)  $\delta$  3.769 (s, 8 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 4.423 (d, 16 H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 5.1$  Hz), 5.183 (dd, 8 H Allyl  $\text{H}_{\text{cis}}$ ,  $J = 10.5$  and 1.6 Hz), 5.329 (dd, 8 H, Allyl  $\text{H}_{\text{trans}}$ ,  $J = 17.3$  and 1.6 Hz), 5.978 (m, 8 H, Allyl  $\text{H}_{\text{gem}}$ ), 6.302 (s, 4 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ), 6.399 (s, 4 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.2 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 69.7 (t), 98.8 ( $\text{ArC-H}_{\text{ex}}$ ), 116.6 (t), 122.1 (s), 131.1 ( $\text{ArC-H}_{\text{in}}$ ), 133.9 (d), 155.3 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3014, 2853, 1651, 1611.

レソルシン[5]アレーンデカアリルエーテル誘導体 (**5c**)

黄色液体.

FAB-MS (m/z) Calcd; 1010.5. Found; 1010.5.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30°C)  $\delta$  3.720 (s, 10 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 4.347 (d, 20 H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 5.1$  Hz), 5.149 (dd, 10 H, Allyl  $\text{H}_{\text{cis}}$ ,  $J = 10.5$  and 1.6 Hz), 5.295 (dd, 10 H, Allyl  $\text{H}_{\text{trans}}$ ,  $J = 17.4$  and 1.6 Hz), 5.927 (m, 10 H, Allyl  $\text{H}_{\text{gem}}$ ), 6.342 (s, 5 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.549 (s, 5 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.9 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 69.6 (t), 98.9 ( $\text{ArC-H}_{\text{ex}}$ ), 116.5 (t), 122.4 (s), 131.9 ( $\text{ArC-H}_{\text{in}}$ ), 134.0 (d), 154.9 (s). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2857, 1614, 1505.

レソルシン[6]アレーンドデカアリルエーテル体 (**6c**)

白色固体（再結晶溶媒：クロロホルム／ヘキサン）。

mp 138°C. Calcd for  $C_{78}H_{84}O_{12}$ : H, 6.98; C, 77.20. Found; H, 6.98; C, 77.04. FAB-MS (m/z) Calcd: 1212.6. Found: 1212.6.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  3.570 (s, 12 H, bridge  $CH_2$ ), 4.338 (d, 24 H,  $OCH_2$ ,  $J = 5.1$  Hz), 5.137 (dd, 12 H, Allyl  $H_{cis}$ ,  $J = 10.4$  and 1.6 Hz), 5.291 (dd, 12 H, Allyl  $H_{trans}$ ,  $J = 17.3$  and 1.6 Hz), 5.921 (m, 12 H, Allyl  $H_{gem}$ ) 6.289 (s, 6 H,  $H_{ex}$ ), 6.399 (s, 6 H,  $H_{in}$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.6 (bridge  $CH_2$ ), 69.5 (t), 98.6 (ArC- $H_{ex}$ ), 116.5 (t), 121.8 (s), 131.7 (d, ArC- $H_{in}$ ), 134.1 (d), 155.1 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2854, 1614, 1505.

スカンジウムトリフラートを触媒とした 2,4-ジメトキシベンジルアルコール (**3d**) の環化縮合反応

2,4-ジメトキシベンジルアルコール (**3d**) を用い、**Method A** と同様に行った。この場合、大部分の生成物は、沈殿として析出した。析出物にクロロホルムを加えて加熱し、可溶部を除いた。不溶物は、純粋な環状四量体 (**4d**) であった。クロロホルム可溶部は、溶媒を留去し、そこにトルエンを加えて加熱して可溶部を除いた。不溶部を DMF から再結晶し、環状八量体 (**8d**) を得た。トルエン可溶部には、環状五量体 (**5d**)、環状六量体 (**6d**) が存在した。これらは GPC によって分離した。

レソルシン[4]アレーンオクタメチルエーテル体 (**4d**)

白色固体。

mp 300 °C. FAB-MS (m/z) Calcd: 600.2. Found: 600.3.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  3.691 (s, 8 H, bridge  $CH_2$ ), 3.774 (s, 24 H,  $CH_3$ ), 6.189 (s, 4 H,  $H_{in}$ ), 6.441 (s, 4 H,  $H_{ex}$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.3 (bridge  $CH_2$ ), 55.8 (q), 95.1 (ArC- $H_{ex}$ ), 120.6 (ArC- $CH_2$ ), 130.7 (ArC- $H_{in}$ ), 156.5 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2931, 2833, 1612, 1587.

レスルシン[5]アレーンデカメチルエーテル体 (**5d**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 750.3. Found: 750.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  3.650 (s, 10 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.716 (s, 30 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.386 (s, 5 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.441 (s, 5 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.0 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 56.0 (q), 96.1 ( $\text{ArC-H}_{\text{ex}}$ ), 121.2 (s), 131.4 ( $\text{ArC-H}_{\text{in}}$ ), 156.0 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 2833, 1612, 1587.

レスルシン[6]アレーンドデカメチルエーテル体 (**6d**)

FAB-MS (m/z) Calcd: 900.4. Found: 900.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  3.596 (s, 12 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.694 (s, 30 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.281 (s, 6 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ), 6.314 (s, 6 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.4 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 55.8 (q), 95.6 ( $\text{ArC-H}_{\text{ex}}$ ), 120.8 (s), 131.2 ( $\text{ArC-H}_{\text{in}}$ ), 156.2 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2938, 2834, 1613, 1587.

レスルシン[8]アレーンヘキサデカメチルエーテル体 (**8d**)

白色固体.

mp 320 °C. FAB-MS (m/z) Calcd: 1200.6. Found: 1200.7.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  3.481 (s, 16 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 3.558 (s, 48 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.201 (s, 8 H,  $\text{H}_{\text{ex}}$ ), 6.556 (s, 8 H,  $\text{H}_{\text{in}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  28.9 (bridge  $\text{CH}_2$ ), 55.5 (q), 95.2 ( $\text{ArC-H}_{\text{ex}}$ ), 120.6 (s), 131.4 ( $\text{ArC-H}_{\text{in}}$ ), 156.1 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2938, 2832, 1611, 1587.

レスルシン[4]アレーンオクタエチルエーテル体 (**4a**) の X 線結晶構造解析

Crystal data :  $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{O}_8 \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ ,  $M = 760.00$ , colorless needle, crystal size (0.20 x 0.20 x 0.10 mm), triclinic, space group  $P-1(\#2)$ ,  $a = 12.626(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.5480(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.2875(9) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 104.491(8)^\circ$ ,  $\beta = 98.215(7)^\circ$ ,  $\gamma = 106.084(7)^\circ$ ,  $V = 2130.5(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $R = 0.088$ ,  $R_w = 0.169$ .

【参考文献】

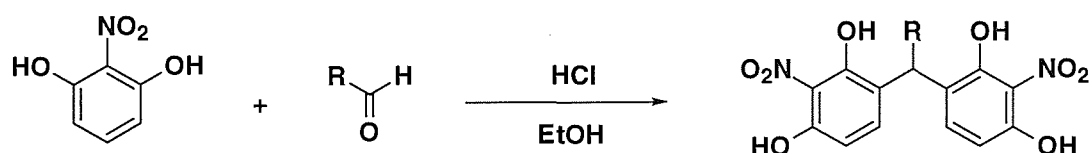
- 1) M. J. McIldowie, M. Mocerino, B. W. Skelton, A. H. White, *Org. Lett.*, **2**, 3869 (2000).
- 2) B. Vuano, O. I. Pieroni, *Synthesis*, 72 (1999).
- 3) W. Iwanek, B. Syzdól, *Synthetic Commun.*, **29**, 1209 (1999).
- 4) B. Botta, M. C. D. Giovannti, G. D. Monache, M. C. D. Rosa, E. Gacs-Baitz, M. Botta, F. Corelli, A. Tafi, A. Santini, E. Benedetti, C. Pedone, D. Misiti, *J. Org. Chem.*, **59**, 1532 (1994).
- 5) O. M. Falana, E. Al-Farhan, P. M. Keehn, R. Stevenson, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 65 (1994).
- 6) H. Konishi, H. Sakakibara, K. Kobayashi, O. Morikawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2583 (1999).
- 7) D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4136 (1999).
- 8) H. Tsue, K. Enyo, K. Hirao, *Org. Lett.*, **2**, 3071 (2000).
- 9) T. Tsuchimoto, K. Tobita T. Hiyama, S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.*, **62**, 6997 (1997).
- 10) J. Stursda, H. Dvorakova, J. Smidrkal, H. Petrickova, J. Moravcova, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2043 (2004).
- 11) I. Thondorf, J. Brenn, V. Böhmer, *Tetrahedron*, **54**, 12323 (1998).

## 第 5 章

トリフルオロメタンスルホン酸を触媒とした  
2-ブロモレソルシノールと  
アルデヒド類の環化縮合反応

## 【緒言】

レソルシナレーンとは、塩酸触媒によるレソルシノール類とアルデヒド類の環化縮合反応によって、レソルシノールのメタ位が架橋された環状化合物が容易に合成できる<sup>1-4)</sup>。しかしながら、この反応条件では、レソルシノールの2位に電子吸引性の置換基を有する2-ブロモレソルシノールや2-ニトロレソルシノールを基質とした場合、環状化合物が得られていない<sup>5)</sup>。2-ブロモレソルシノールとアセトアルデヒドの縮合反応では、鎖状オリゴマーの混合物が得られている。また、2-ニトロレソルシノールとアセトアルデヒドの縮合反応は、スキーム 5-1 に示す二量体只得られるのみで、4-メトキシベンズアルデヒドとの場合でも、同様に二量体が生成したと報告されている。



**Scheme 5-1.** Condensation of 2-nitroresorcinol with aldehydes

レソルシナレーンの合成における環化縮合反応は、酸触媒による芳香族求電子置換反応 (Friedel-Crafts 反応) である。したがって、環状化合物が得られなかった要因は、電子吸引性基によりレソルシノール環の電子密度が減少し、反応性が低下したものと考えられる。そこで、塩酸よりもさらに強い酸を触媒として利用すれば、環化縮合が可能になると期待される。

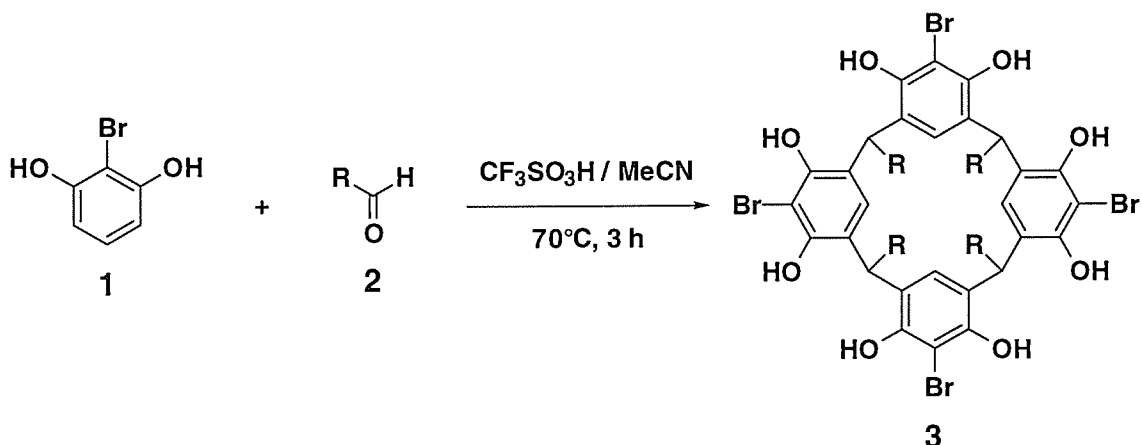
また、レソルシノール環の4ヶ所の水酸基間に臭素を持つレソルシン[4]アレーンは、Cram らにより、*N*-ブロモスクシンイミドを用いた臭素化で合成されている<sup>6, 7)</sup>。この誘導体は、キャピタンド<sup>6-9)</sup>のような剛直な空孔を持つホスト分子やカルセランド<sup>10-12)</sup>のようなカプセル型分子を合成する際の出発物質として利用されており、超分子構築材料として非常に有用であり、その利用価値は高い。

この章では、超強酸<sup>13)</sup>として知られるトリフルオロメタンスルホン酸 (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) を触媒とし、2-ブロモレソルシノールを用いた分子外周部に臭素を有するレソルシン[4]アレーンの直接合成、および、その生成物の立体化学の選択性について分子力学計算で検討した結果について述べる。

## 【結果と考察】

### トリフルオロメタンスルホン酸を触媒とした環化縮合反応

アセトニトリル／トリフルオロメタンスルホン酸 (9 : 1 = v / v) 中に等モル量の 2-ブロモレソルシノール (1) とアルデヒド (2) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。また、基質濃度は 0.2 M とした。反応終了後、反応溶液から析出した物質を集め、メタノールで洗浄して生成物を得た。いずれの場合も生成物は、FAB-MASS スペクトルにより、テトラブロモレソルシン[4]アレーン (3) であることを確認した。また、生成物の立体配置は、<sup>1</sup>H NMR により決定し、3 の単離収率とともに表 5-1 に示した。



**Scheme 5-2.** Trifluoromethanesulfonic acid-catalyzed cyclocondensation of 2-bromoresorcinol 1 with aldehydes 2

芳香族アルデヒド (2a-c) を用いた場合、テトラブロモレソルシン[4]アレーン (3a-c) が *rctt* 体として析出した。しかし、4-シアノベンズアルデヒド (2d) の場合は、少量の環状化合物と推定される析出物を得たが、単離精製するには至らなかった。一方、4-ニトロベンズアルデヒド (2e)、4-メトキシベンズアルデヒド (2f) の場合には、まったく沈殿が生じなかった。また、いずれの芳香族アルデヒド (2a-f) を用いた場合も反応溶液の可溶部は、<sup>1</sup>H NMR スペクトルにより鎖状オリゴマーの混合物とあると示唆され、環状化合物の生成は認められなかった。

塩酸-エタノールの系における環状化合物の選択的生成の理由の一つは、その生成物が反応溶媒に対して難溶性であることが挙げられる。そこで、生成物が得られなかった基質 (2d-f) について、より基質濃度の高い条件で反応を検討した結果、基質濃度を 1.0 M とした場合に、2f の反応では、3f が沈殿として析出し、収率は 44 % であった。しかし、2d、2e の反応では、析出物の生成がほとんど見られず、環化反応は進行しなかった。

**Table 5-1.** Yields and configurations of the resorcin[4]arenes **3** by CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H-catalyzed reaction of 2-bromoresorcinol **1** with aldehydes **2**<sup>a</sup>

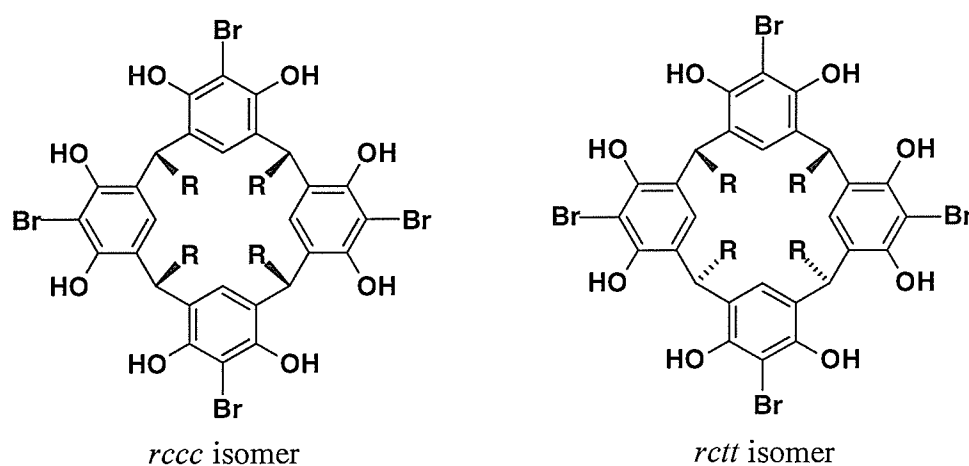
<b>3</b>	R	Yield / %	Configuration
<b>a</b>	Ph	65	<i>rcct</i>
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	29	<i>rcct</i>
<b>c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45	<i>rcct</i>
<b>d</b>	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	< 3 <sup>c</sup>	<i>rcct</i>
<b>e</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	-
<b>f</b> <sup>b</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	44	<i>rcct</i>
<b>g</b>	Me	56	<i>rccc</i>
<b>h</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	49	<i>rccc</i>
<b>i</b>	H	58	-

a) MeCN-CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (9:1 v/v). Substrate concentration: 0.2 M.

b) Substrate concentration: 1.0 M.

c) Estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

また、2種の脂肪族アルデヒド (**2g**, **2h**) を基質とする場合も、同様な条件でそれぞれ **3g**, **3h** が *rccc* 体として選択的に反応溶液から析出した。さらに、1,3,5-トリオキサン (**2i**) を用いても架橋部に置換基を持たないテトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3i**) が沈殿として得られた。しかし、脂肪族アルデヒド (**2g-i**) を用いた反応でも、反応溶液の可溶部に環サイズの大きな環状化合物は確認できなかった。



**Figure 5-1.** Configuration for resorcin[4]arenes **3**



### 架橋部置換基の立体配置と溶液中におけるコンホメーション

架橋部置換基の立体化学は、 $^1\text{H}$  NMR により決定した。芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒド (**2a**) から得られた **3a** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , 50 °C) では、5.67 ppm に架橋部のメチン水素のシグナルが1本の単一線、5.47 ppm と 6.20 ppm にマクロ環内部の芳香族水素のシグナルが2本の単一線として観測された。このパターンは、*rectt* 体であることを示している。また、130 °C の測定においてもほとんど変化がみられなかったことから、架橋部置換基の立体配置は *rectt* と決定した。同様に、芳香環を架橋部に持つ **3b-d**, **3f** は、いずれも *rectt* 体であった。

これまで、架橋部置換基に芳香環を有し、*rectt* 配置のいくつかのレソルシン[4]アレーン誘導体は、溶液中<sup>1, 14)</sup>、あるいは、固体状態で<sup>15)</sup> chair 型コンホメーションをとり、架橋部に結合した4つのフェニル基がいずれも axial 位にあると報告されている。今回合成したレソルシノール環の水酸基間に臭素が置換した *rectt* 体においても、芳香環水素と架橋部メチン水素の化学シフトから判断すると、同様の chair 型コンホメーションであると結論される。

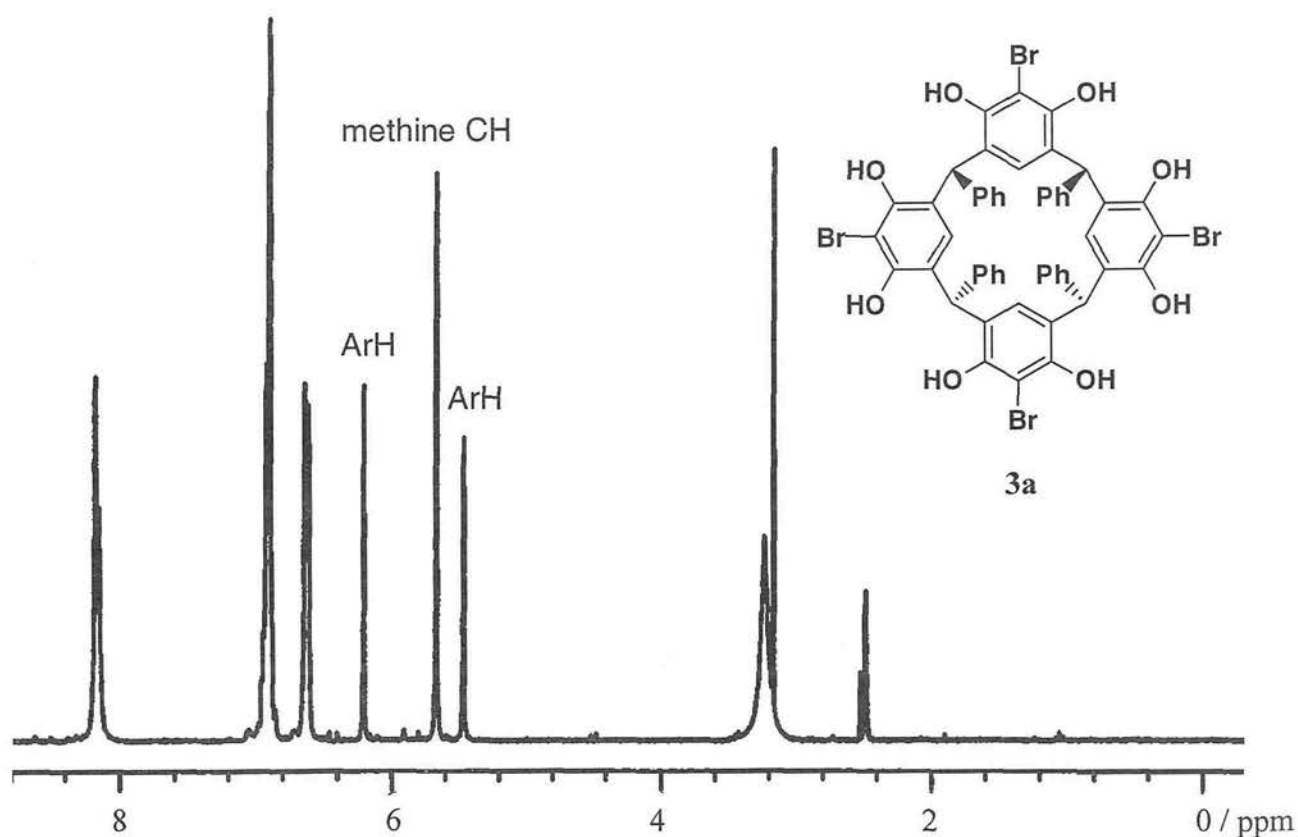


Figure 5-2.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of resorcin[4]arene **3a** in DMSO at 50 °C

脂肪族アルデヒドであるアセトアルデヒド (**2g**) から得られた **3g** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , 50 °C) では, 4.61 ppm に架橋部のメチン水素のシグナルが1種類, 6.82 ppm にマクロ環内部の芳香族水素のシグナルが1本の単一線として観測された. これらのデータは, 架橋部メチル基の立体配置が *rccc* であることを強く支持するものであり, **3g** のスペクトルデータとも一致した<sup>6)</sup>. また, 3-フェニルプロパナール (**2h**) から得られた **3h** も, 同様に架橋部置換基の立体配置が *rccc* で, これもスペクトルデータが文献値と一致した<sup>7)</sup>.

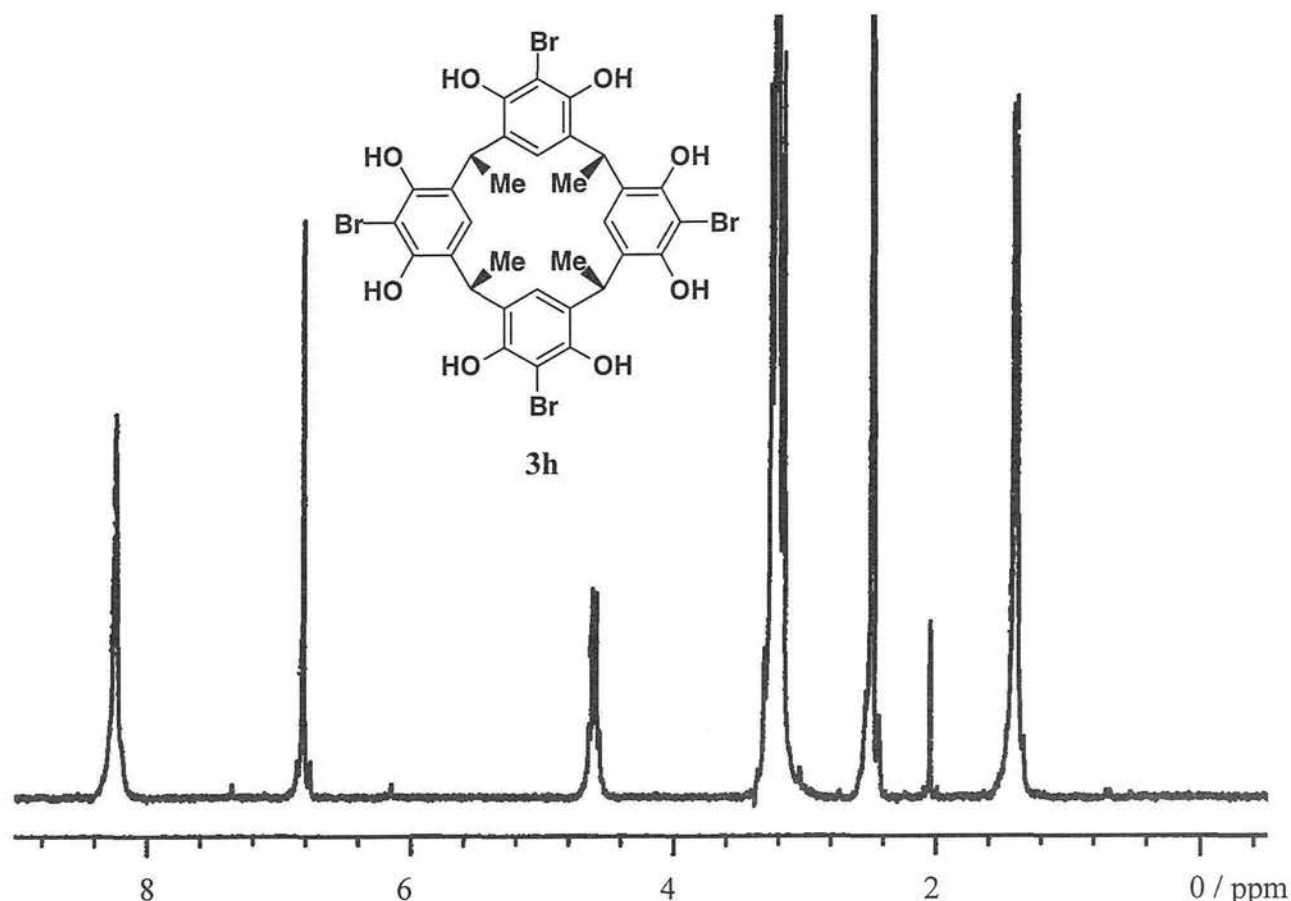


Figure 5-3.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of resorcin[4]arene **3g** in DMSO at 50 °C

架橋部がアルキル基の **3g**, **3h** は *rccc* 配置であり, 架橋部の水素, マクロ環内部の芳香環水素とも1種類だけが観測された. この場合, 溶液中でのコンホメーションは, 対称性の高い cone 型として存在しているか, 分子骨格がフレキシブルで平均化された状態が観測されているかの2通りの可能性がある.

これまで、架橋部にメチル基を有する *rccc* 体のレソルシン[4]アレーンでは、このメチル基の  $^1\text{H}$  NMR の化学シフトから、溶液中でのコンホメーションを決定している。cone 型をとっていると、メチル基のシグナルは、1.7–1.9 ppm に現れ<sup>16, 17)</sup>、boat 型では、1.2–1.5 ppm に現れる<sup>2, 18, 19)</sup>。この boat 型で見られる高磁場シフトは、レソルシノール環がマクロ環平面と平行に位置した際の隣接したベンゼン環の環電流効果と推測される。3g のメチル基は、DMSO 中、50 °C で 1.41 ppm に観測されたことから、優先コンホメーションは、boat 型と推定される。また、マクロ環内部の芳香族水素、架橋部のメチル基、メチン水素がそれぞれ 1 種類しか観測されないことから、3g は、等価な 2 つの boat 型相互の変換が速いものと推定される。なお、3h は、7.50 ppm にマクロ環内部の芳香族水素が単一線として観測され、その値から cone 型が最安定コンホメーションと推定されるが、現時点では、確定に足るデータを得ていない。

架橋部に置換基を持たない 3i の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , 50 °C) では、3.69 ppm に架橋部メチレン水素のシグナル、6.38 ppm にマクロ環内部の芳香族水素のシグナル、8.69 ppm に水酸基のシグナルが、それぞれ 1 本の単一線として観測された。これは、3i が非常に対称性の良いコンホメーションをとっていることを示している。マクロ環内部の大きな高磁場シフトは、隣接したベンゼン環の環電流効果によると推測される。したがって、3i は、1,3-alternate 型コンホメーションを取っていることが強く示唆される。

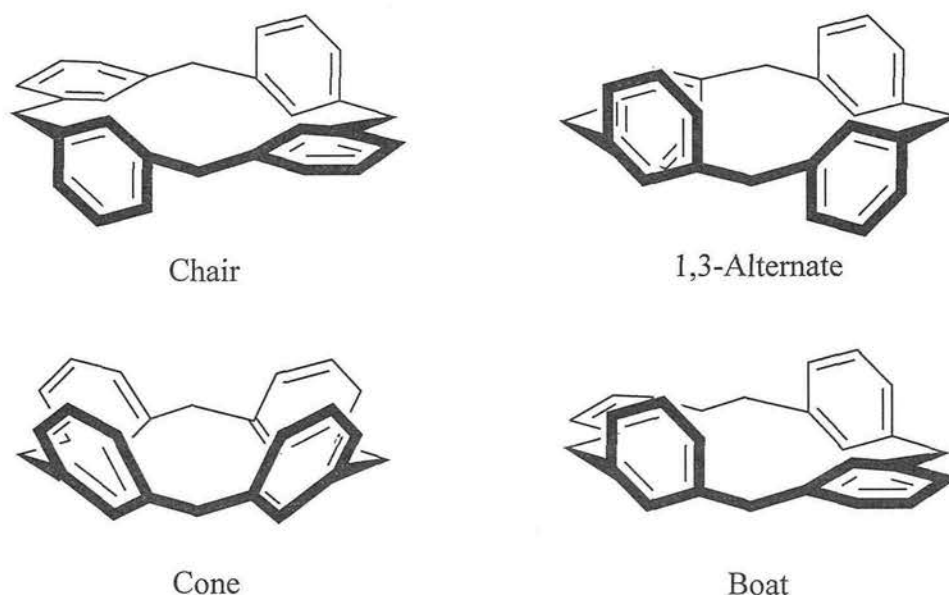


Figure 5-4. Conformations for [14]metacyclophanes

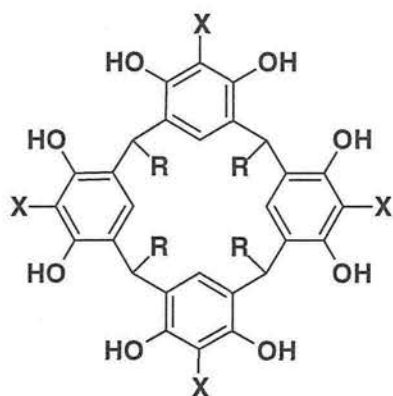
## 環状四量体の立体選択的生成に関する分子力学計算による考察

塩酸／エタノール系でのレソルシノール類と芳香族アルデヒド類の環化縮合反応では、*rccc* 体、および、*rctt* 体が生成し、この生成物分布は、レソルシノール、および、アルデヒド上の置換基の種類に依存し、熱力学的要因に支配される<sup>1, 2)</sup>。この反応系では、レソルシノールとベンズアルデヒドの縮合で得られる環状四量体は、*rccc* 体である。また、トリフルオロメタンスルホン酸／アセトニトリル系における高濃度反応においても、レソルシノールとベンズアルデヒドからは *rccc* 体が主生成物として得られた。

一方、今回の実験で、2-ブロモレソルシノール (**1**) とベンズアルデヒド (**2a**) との反応で *rctt* 体が、**1** とアセトアルデヒド (**2g**) との反応では *rccc* 体が主生成物であった。これらの違いは、2位の臭素原子が異性体の安定性に影響を及ぼすためと推察し、これを明らかにするために、分子力学計算による異性体間の相対的な安定性を比較した。

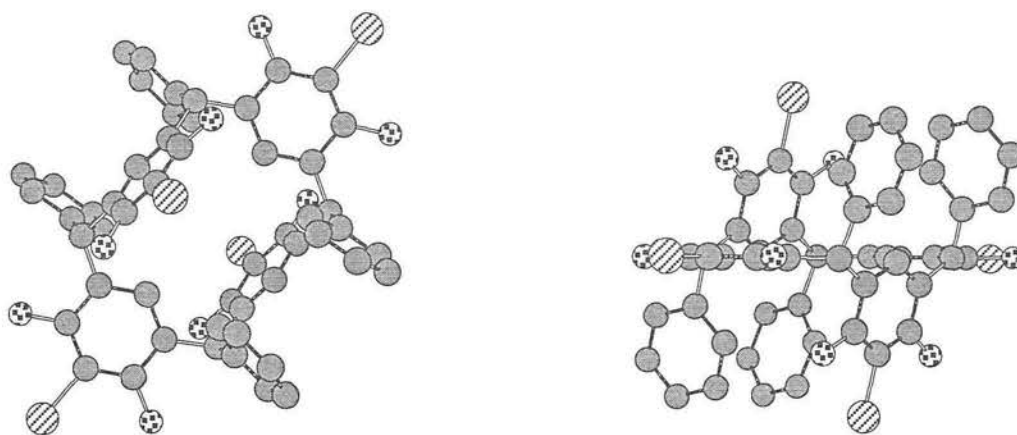
MacroModel 6.5 (MM2\* force field)<sup>20)</sup> を用いて、表 5-2 に示す 8 種類の化合物の最安定コンホメーションを探索し、それぞれ、2 種の立体異性体 (*rccc*, *rctt*) について、安定な異性体を基準として、立体エネルギーを見積もった。

**Table 5-2.** MacroModel V6.5 (MM2\* force field) calculated relative energies / kJ mol<sup>-1</sup>  
(1 cal = 4.184 J)

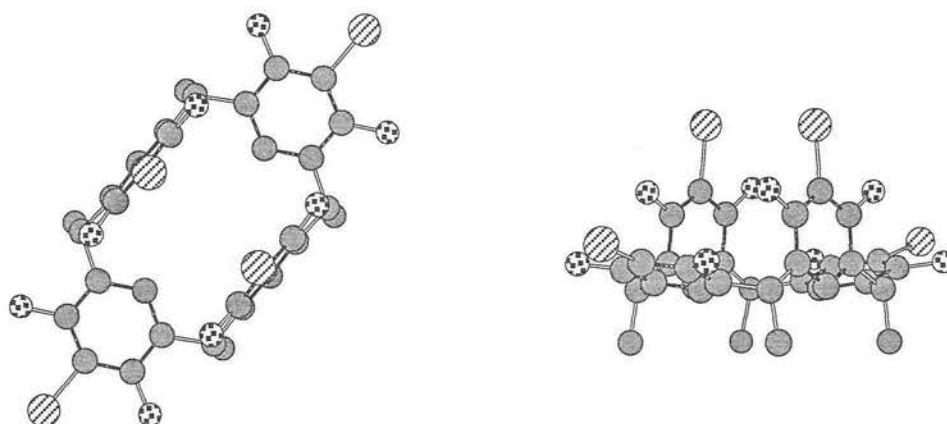


R	X	<i>rccc</i>	<i>rctt</i>
Ph	H	0.00	2.94
Ph	Br	6.84	0.00
Me	H	0.00	9.66
Me	Br	0.00	13.79

架橋部置換基がフェニル基の場合、*rccc* 体の方が安定であるが、臭素が導入されると、*rctt* 体の方が安定となった。一方、架橋部置換基がメチル基の場合は、臭素の有無に関わらず、*rccc* 体が安定であった。この計算結果から、今回の環化縮合反応では、熱力学的により安定な異性体を得られたことになる。図 5-5 に **3a** の最安定構造を示したが、他の 3 種類の *rctt* 異性体の最安定構造もほとんど同じ構造であった。また、図 5-6 に **3g** の最安定構造を示した。4 種類の *rccc* 体はいずれも boat 型コンホメーションが最安定構造であると計算された。



**Figure 5-5.** Computer-generated lowest energy structure of *rctt*-**3a**. Hydrogen atoms are omitted for clarity, top view (left) and side view (right).



**Figure 5-6.** Computer-generated lowest energy structure of *cccc*-**3g**. Hydrogen atoms are omitted for clarity, top view (left) and side view (right).

今回の立体選択的合成反応は次のように説明される．2-ブロモレソルシノール (**1**) とアルデヒドの酸触媒による環化縮合反応は，環形成の過程が可逆であり，その結果，熱力学的に安定な生成物が選択的に生成する．実際，**3a** (*cccc* 体) をアセトニトリル中で，トリフルオロメタンスルホン酸で処理すると *rctt* 体の生成が一部認められ，環化反応が可逆であることが示された．この異性化が完全には進行しなかったが，これは，*rctt* 体の溶解性が低いために異性化反応が効率良く起こらなかった結果と解釈される．

## 【結言】

超強酸のトリフルオロメタンスルホン酸を触媒とする 2-ブロモレソルシノールとアルデヒド類との環化縮合反応で、分子外周部に臭素を有するレソルシン[4]アレーンが高い立体選択性で得られることを見いだした。架橋部置換基の立体配置は、芳香族アルデヒドを用いた場合に *rctt*、脂肪族アルデヒドを用いた場合は *rccc* であった。この反応の立体選択性は、環形成反応が可逆であるために、熱力学的に生成物が制御されるためである。この生成物の熱力学的安定性は、分子力学計算の結果とも一致した。さらに、環形成反応が可逆であること、異性体の溶解度が異なることが、単一の生成物を系外に析出させて単離するために重要な役割を果たすことがわかった。

溶液中の安定コンホメーションは、架橋部置換基の立体配置によって異なった。*rctt* 体で得られた架橋部に芳香環を有するテトラブロモレソルシン[4]アレーンでは *chair* 型であった。また、*rccc* 体で得られた架橋部にメチル基を有するテトラブロモレソルシン[4]アレーンは *boat* 型であった。さらに、架橋部に置換基を持たないテトラブロモレソルシン[4]アレーンでは 1,3-alternate 型であった。

今回利用した超強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸を触媒とする合成法は、電子吸引基を有するような反応性の低いレソルシノール類を用いてのレソルシナレーン合成へ応用が期待される。

## 【実験】

融点は、Laboratory Devices Mel-Temp II で測定し、温度補正していない。 $^1\text{H}$  NMR、および、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは、JEOL JNM GX-270 spectrometer で測定した。IR スペクトルは、Perkin Elmer 1610 spectrophotometer で測定した。FAB-MS スペクトルは、JEOL JMS-DX 505A spectrometer で測定し、イオン化にキセノン、マトリックスに 3-ニトロベンジルアルコールを使用した。元素分析は、京都大学薬学部有機微量元素分析総合研究施設に依頼した。2-ブロモレソルシノール (**1**) は、文献記載の方法により合成した<sup>21, 22</sup>。

トリフルオロメタンスルホン酸を用いた 2-ブロモレソルシノール (**1**) とアルデヒド (**2**) の環化縮合反応

2-ブロモレソルシノール (**1**) 189 mg (1 mmol) とアルデヒド (**2**) (1 mmol) をアセトニトリル 4.5 ml に溶解し、これにトリフルオロメタンスルホン酸 0.5 ml を滴下した。その後、70 °C で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を冷却して、沈殿をろ過した。これにメタノール 10 ml を加えて 60 °C で 1 時間攪拌した。ろ過で沈殿を集め、減圧下、80 °C で 8 時間乾燥し、テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3**) を得た。

ベンズアルデヒド (**2a**) から得られた *rectt*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3a**)  
白色固体 (65 %).

mp 239 °C (dec). Anal. Calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{Br}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 54.57; H, 3.52; Br, 27.93. Found: C, 54.20; H, 3.52; Br, 27.81. FAB-MS ( $m/z$ ) Calcd: 1103.9. Found: 1104.0.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 °C)  $\delta$  5.47 (s, 2 H, ArH), 5.67 (s, 4 H, bridge  $\text{CH}_2$ ), 6.20 (s, 2 H, ArH), 6.63 (m, 8 H, Ph), 6.91 (m, 12 H, Ph), 8.14 (s, 4 H, OH), 8.17 (s, 4 H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 °C)  $\delta$  44.2, 101.4, 101.5, 122.6, 123.2, 124.9, 126.6, 127.2, 128.6, 129.4, 141.6, 148.9, 149.1. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3488 (O-H), 1654, 1478, 1085.

4-クロロベンズアルデヒド (**2b**) から得られた *rectt*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3b**)

白色固体 (29 %).

mp 315 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{52}H_{32}O_8Br_4Cl_4 \cdot 2H_2O$ : C, 48.71; H, 2.83. Found: C, 48.62; H, 2.63. FAB-MS (*m/z*) Calcd: 1239.8. Found: 1239.8.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 130 °C)  $\delta$  5.46 (s, 2 H, ArH), 5.74 (s, 4 H, bridge  $CH_2$ ), 6.16 (s, 2 H, ArH), 6.65 (d, 8 H, ArH,  $J = 7.9$  Hz), 7.01 (d, 8 H, ArH,  $J = 7.9$  Hz), 7.90 (bs, 8 H, OH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3507 (O-H), 1609, 1478, 1337, 559.

4-メチルベンズアルデヒド (**2c**) から得られた *rectt*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3c**)

白色固体 (45 %).

mp 285 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{56}H_{44}O_8Br_4 \cdot H_2O$ : C, 56.88; H, 3.92. Found: C, 57.10; H, 3.93. FAB-MS (*m/z*) Calcd: 1160.0. Found: 1160.1.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 130 °C)  $\delta$  2.18 (s, 12 H,  $CH_3$ ), 5.59 (s, 2 H, ArH), 5.61 (s, 4 H, bridge  $CH_2$ ), 6.19 (s, 2 H, ArH), 6.51 (d, 8 H, ArH,  $J = 7.9$  Hz), 6.75 (d, 8 H, ArH,  $J = 7.6$  Hz), 8.10 (s, 8 H, OH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3496 (O-H), 3018, 2920, 1610, 1428, 1335, 562.

4-シアノベンズアルデヒド (**2d**) から得られた *rectt*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3d**)

白色固体 (crude compound) (3 %).

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 130 °C)  $\delta$  5.20 (s, 2 H, ArH), 5.84 (s, 4 H, bridge  $CH_2$ ), 6.14 (s, 2 H, ArH), 6.82 (d, 8 H, ArH,  $J = 7.9$  Hz), 7.36 (d, 8 H, ArH,  $J = 7.9$  Hz), 8.11 (bs, 8 H, OH).



4-メトキシベンズアルデヒド (**2f**) から得られた *rcctt*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3f**)

2-ブロモレソルシノール (**1**) 189 mg (1 mmol) と 4-メトキシアルデヒド (**2f**) 136 mg (1 mmol) をアセトニトリル 0.9 ml に溶解し、これにトリフルオロメタンスルホン酸 0.5 ml を滴下した。その後、70 °C で3 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を冷却して、沈殿をろ過した。これにメタノール 10 ml を加えて 60 °C で 1 時間攪拌した。ろ過で沈殿を集め、減圧下、80 °C で 8 時間乾燥し、環状四量体 (**3f**) を得た。

薄い褐色固体 (44 %).

mp 305 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{56}H_{44}O_{12}Br_4 \cdot 2H_2O$ : C, 54.75; H, 3.61. Found: C, 53.18; H, 3.74. FAB-MS (*m/z*) Calcd: 1224.0. Found: 1223.9.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  3.65 (s, 12 H, OCH<sub>3</sub>), 5.53 (s, 2 H, ArH), 5.61 (s, 4 H, bridge CH<sub>2</sub>), 6.15 (s, 2 H, ArH), 6.52 (m, 16 H, ArH), 8.12 (s, 8 H, OH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3484 (O-H), 1609, 1511, 1475, 1248, 1179, 1084.

アセトアルデヒド (**2g**) から得られた *reccc*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3g**)

白色固体 (56 %).

mp 270 °C (dec.). FAB-MS (*m/z*) Calcd: 855.9. Found: 856.0.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  1.413 (d, 12 H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Hz), 4.612 (q, 4 H, bridge CH<sub>2</sub>,  $J = 7.3$  Hz), 6.82 (m, 4 H, ArH), 8.24 (bs, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  20.8, 30.9, 101.7, 123.3, 125.4, 148.4. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3395 (O-H), 2968, 1610, 1475, 862.

3-フェニルプロピオンアルデヒド (**2h**) から得られた *reccc*-テトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3h**)

白色固体 (49 %).

mp 270 °C (dec.). Anal. Calcd for  $C_{60}H_{52}O_8Br_4$ : C, 59.04; H, 4.29; Br, 26.18. Found: C, 58.86; H, 4.19; Br, 25.97. FAB-MS (*m/z*) Calcd: 1216.0. Found: 1216.1.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  2.05 (m, 16 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.42 (m, 4 H, bridge CH<sub>2</sub>), 7.10-7.19 (m, 20 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.50 (s, 4 H, ArH), 9.10 (bs, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  30.4, 34.0, 35.5, 101.0, 123.3, 125.3, 125.4, 127.9, 128.1, 141.4, 148.4. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3450 (O-H), 2936, 1617, 1474, 1096.

1,3,5-トリオキサン (**2i**) から得られたテトラブロモレソルシン[4]アレーン (**3i**)

薄い褐色固体 (58 %).

mp 223 °C (dec.). Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>Br<sub>4</sub>: C, 41.82; H, 2.51. Found: C, 41.83; H, 2.55.

FAB-MS (m/z) Calcd: 799.8. Found: 799.8. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 3.69 (s, 4 H, bridge

CH<sub>2</sub>), 6.38 (s, 4 H, ArH), 8.69 (s, 8 H, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 °C) δ 29.4, 101.6, 120.1,

128.8, 149.4. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3380 (O-H), 2886, 1616, 1480, 1096.

【参考文献】

- 1) A. G. S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6046 (1980).
- 2) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, **45**, 4498 (1980).
- 3) Böhmer, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 713 (1995).
- 4) P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*, **52**, 2663 (1996).
- 5) L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **54**, 1305 (1989).
- 6) D. J. Cram, S. Karbach, H-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2229 (1988).
- 7) J. C. Sherman, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2194 (1991).
- 8) J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5826 (1982).
- 9) J. A. Thcker, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3688 (1989).
- 10) M. L. C. Quan, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 660 (1990).
- 11) D. J. Cram, J. M. Cram *Container Molecules and Thier Guests*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (1994).
- 12) E. Román, C. Peinador, S. Mendoza, R. C. Helgeson, *J. Org. Chem.*, **64**, 2577 (1999).
- 13) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Superacids*, John Wiley & Sons, New York (1985)
- 14) G. Mann, F. Weinelt, S. Hauptmann, *J. Phys. Org. Chem.*, 2531 (1989).
- 15) A. Shivanyul, E. F. Paulus, V. Böhmer, W. Vogt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1301, (1977).
- 16) Y. Matsushita, T. Matsui, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7433 (1993).
- 17) W. Iwanek, J. Mattay, *Liebig's Ann. Chem.*, 1463 (1995).
- 18) O. V. Lukin, V. V. Pirozhenko, A. N. Shivanyuk, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7725 (1995).
- 19) I, Neda, T. Siedentop, A, Vollbrecht, H, Thönnessen, P. G. Jones, R. Z. Schmutzier, *Naturforschung*, **53b**, 841 (1998).
- 20) F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11**, 440 (1990).
- 21) T. L. Davis, F. H. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 129 (1934).
- 22) E. Kiehlmann, R. W. Lauener, *Can. J. Chem.*, **67**, 335 (1989).



## 第 6 章

### Mannich 型チオメチル化による 分子外周部に硫黄原子を含む側鎖が置換した レソルシン[4]アレーンの合成

## 【緒言】

架橋部に長鎖アルキル基を持つレソルシン[4]アレーンは、クロロホルムなどの非極性溶媒に溶解する。この誘導体は、水にしか溶解しない糖やカルボン酸と非極性溶媒に可溶性錯体を形成し、この錯体形成の駆動力は、分子外周部に存在する水酸基の結合であることが報告されている<sup>1-4)</sup>。そこで、レソルシン[4]アレーンによる分子認識において重要な役割を果たしている分子外周部の水酸基を残したままで、レソルシノール環の2位に疎水性官能基を導入し、非極性溶媒に溶解する新しいタイプのレソルシン[4]アレーンに着目した。

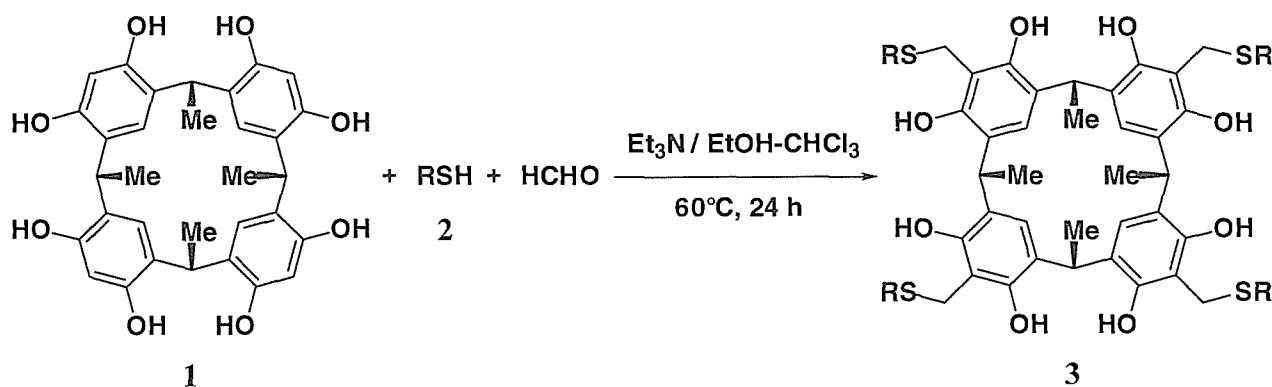
レソルシノール環の2位は、電子供与性基である水酸基を2つも有しており、芳香環の電子密度が増加するため、芳香族求電子置換反応に対する活性は高い。これまでにレソルシノール環の2位への化学修飾として、ジアゾカップリング<sup>5)</sup>、臭素化<sup>6-9)</sup>、Mannich 反応を利用したアミノメチル化<sup>10-15)</sup> が報告されており、レソルシン[4]アレーン外周部の4ヶ所、あるいは、位置選択的に目的の官能基を導入している。また、他の芳香族求電子置換反応として、電子供与性基をもつ芳香族化合物とホルムアルデヒド、チオールの反応で、チオメチル化生成物が得られている<sup>16)</sup>。これは、Mannich 反応と類似しており、レソルシン[4]アレーンにも適応可能であると思われる。

また、レソルシン[4]アレーンの空孔は電子密度が高く、第四級アンモニウムイオンなどカチオン- $\pi$  相互作用<sup>17, 18)</sup> や CH- $\pi$  相互作用<sup>19-22)</sup> を駆動力とした錯体を形成することが知られている。さらに、レソルシノール環の2位を化学修飾することで、レソルシン[4]アレーンの空孔がより深くなるために、ゲスト分子全体をしっかりと包接することが予想される。

この章では、Mannich 型反応を利用して、レソルシン[4]アレーンのレソルシノール環の水酸基に挟まれた4ヶ所に硫黄原子を含む側鎖を導入することで、非極性溶媒に溶解し、かつ、深い分子内空孔を有するレソルシン[4]アレーンの合成を行った。さらに、その溶液中でのコンホメーション、および、カチオンをゲスト分子とした錯体形成について検討した結果を述べる。

## 【結果と考察】

### テトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーンの合成



**Scheme 6-1.** Thiomethylation of resorcin[4]arene **1** with formaldehyde and thiols **2**

まず，塩基性条件の反応について検討した．5 mmol のトリエチルアミン存在下，30 分間アルゴンガスを吹き込み脱気したエタノール／クロロホルム (1 : 1 = v / v) 混合溶媒 20 ml にレソルシン[4]アレーン (**1**) 1 mmol に対して，チオール (**2**) 5 mmol，37 % ホルマリン 12 mmol を加え，60 °C で 24 時間加熱攪拌した．反応終了後，酢酸エチルで抽出し，粗生成物を再結晶することにより，テトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体 (**3**) を単離した．その結果は，表 6-1 に記載した．いずれの場合も，42-83 % の収率で **3** を得ることができた．なお，生成物の構造は，元素分析，<sup>1</sup>H NMR，<sup>13</sup>C NMR スペクトルにより確認した．

4-クロロフェニルチオメチル基を有する **3g** を除き，**3** は，期待したようにクロロホルム，四塩化炭素などの非極性溶媒に溶解し，また，メタノールやアセトンにも可溶であった．なお，**3g** の NMR は，ピリジン-*d*<sub>5</sub> で測定した．NMR では，いずれも非常に単純なスペクトルパターンをしていたことから，**3** は，対称性の良い構造であることを示唆している（図 6-1 参照）．<sup>1</sup>H NMR スペクトルで，アルキルチオメチル基 (**3a-d**, SCH<sub>2</sub>) は，3.8-3.9 ppm に観測された．一方，アリールチオメチル基 (**3e-h**) では，4.2-4.3 ppm に観測された．また，<sup>13</sup>C NMR スペクトルで，アルキルチオメチル基 (**3a-d**) は，23-26 ppm に観測され，アリールチオメチル基 (**3e-h**) では，26-30 ppm に観測された．

また、この Mannich 型チオメチル化反応は、塩基だけでなく、酸も触媒として利用できる。そこで、酸性条件の反応として、酢酸溶媒で行った。しかし、トリエチルアミンを用いた塩基性条件の方が収率は良好か同程度であった。特に、2-メチル-2-プロパンチオール (**2c**) を用いた酸性条件では、**3c** が 7% しか得られなかった。この原因は、反応溶液から中間生成物である二置換体や三置換体が難溶性で系から析出するために、反応が完結しなかったものと推定される。なお、酸性条件でのさらなる条件検討は行わなかった。

**Table 6-1.** Thiomethylation of resorcin[4]arene **1** with formaldehyde and thiols<sup>a</sup> **2** to give **3**

<b>2</b>	R	Conditions <sup>b</sup>	Yield <sup>c</sup> / %
<b>a</b>	<i>n</i> -Hexyl	B	70
		A	56
<b>b</b>	<i>c</i> -Pentyl	B	80
		A	49
<b>c</b>	<i>tert</i> -Bu	B	42
		A	7 <sup>d</sup>
<b>d</b>	CH <sub>2</sub> Ph	B	82
		A	51
<b>e</b>	Ph	B	71
		A	42
<b>f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	65
		A	51
<b>g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	83
		A	52
<b>h</b>	2-Naphthyl	B	43
		A	43

a) **1** (1 mmol), **2** (5 mmol), 37 % formalin (12 mmol), 60 °C.

b) A: AcOH (20 ml).

B: Et<sub>3</sub>N (5 mmol) / EtOH-CHCl<sub>3</sub> (20 ml, 1:1 v/v)

c) Isolated yields by recrystallization.

d) Isolated yields by TLC preparation and recrystallization.



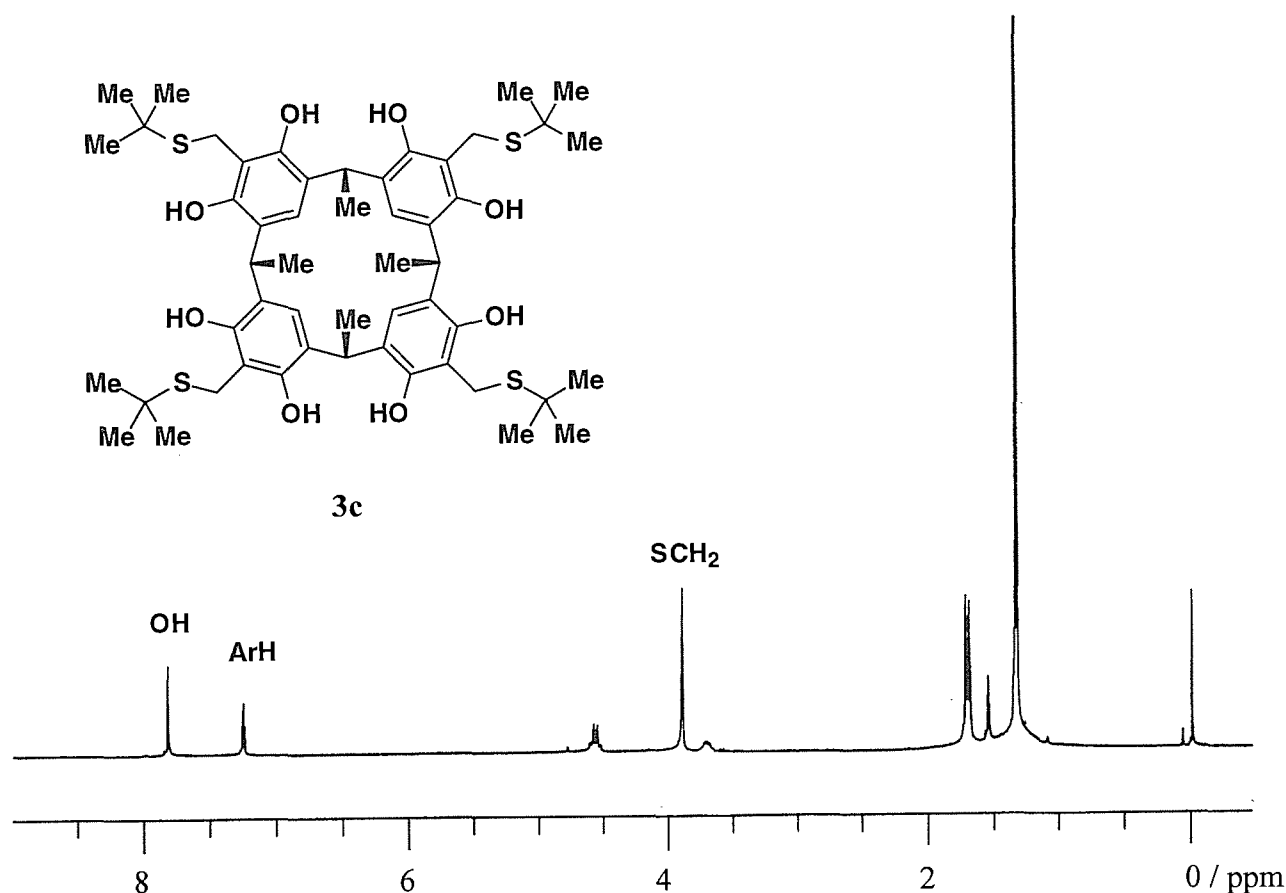


Figure 6-1.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of thiomethylated **3c** in  $\text{CDCl}_3$  at  $30^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR スペクトルにより、溶液中でのコンホメーションについて検討した。図 6-1 に **3c** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを示した。重クロロホルム中、**3** のマクロ環内部の芳香環水素は、いずれの場合も 7.2 ppm 付近に観測された。この値は、メタシクロファン骨格が、cone 型コンホメーションを取っていることを強く示唆している。また、水酸基のシグナルは、7.0-7.9 ppm に単一線として観測された。第 2 章で述べた架橋部に置換基を持たないレソルシン[4]アレーンヘキシル誘導体は、クロロホルムに溶解し、その水酸基の化学シフトは、分子内水素結合が作用するために 6.30 ppm に観測された。したがって、これに比べて **3** は、さらに強い分子内水素結合をしており、酸素原子の他に硫黄原子を受容体とする水素結合が関与していると推測された。

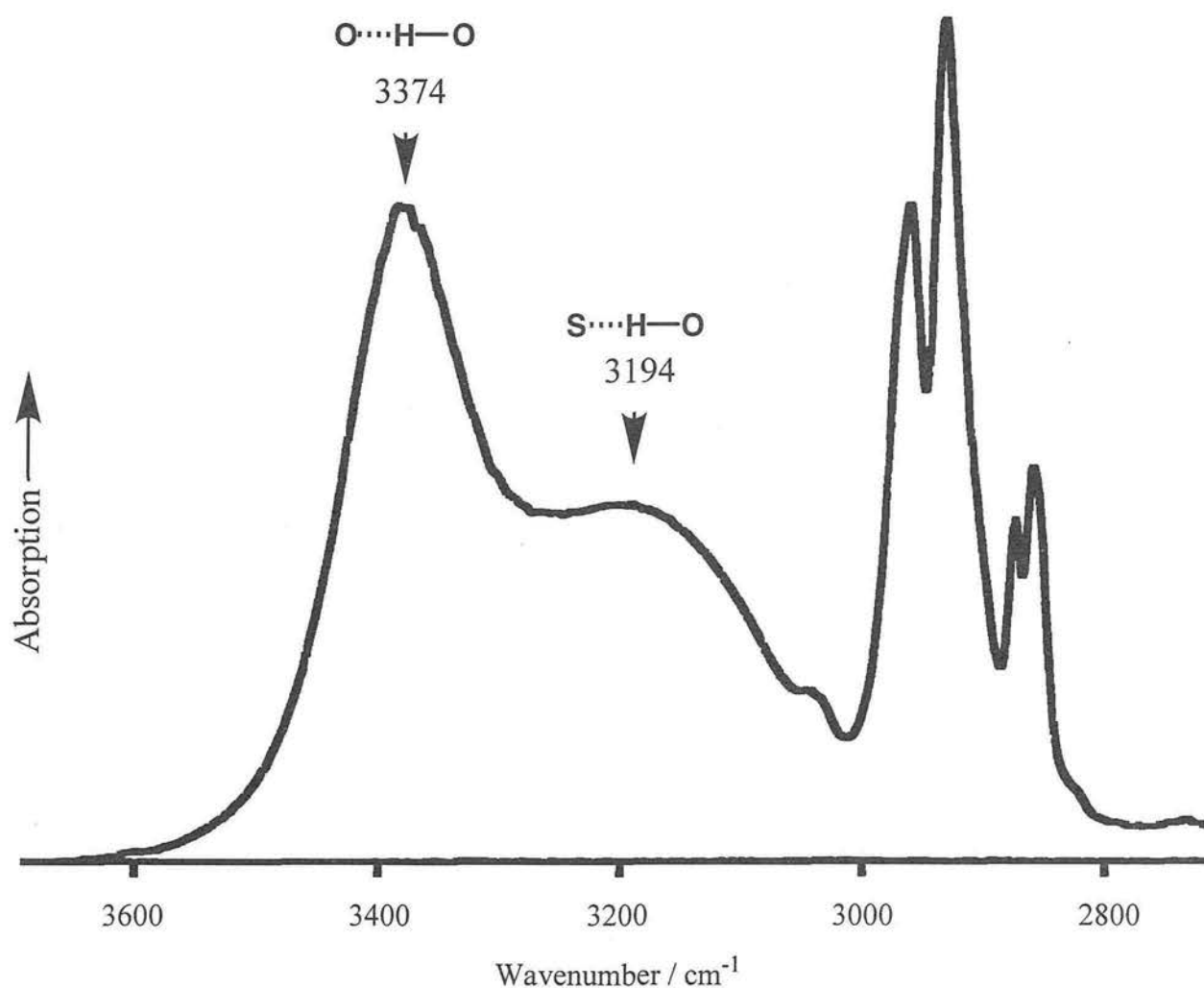


Figure 6-2. The infrared spectrum of **3a** in  $\text{CCl}_4$  solution

そこで、溶液中の IR スペクトルを測定した。四塩化炭素中、**3a** のスペクトルを図 6-2 に示した。水酸基は、 $3374\text{ cm}^{-1}$  と  $3194\text{ cm}^{-1}$  の 2 種類観測された。また、重クロロホルム中、**3c** の水酸基も、 $3379\text{ cm}^{-1}$  と  $3238\text{ cm}^{-1}$  に 2 種類観測された。いずれの場合も、濃度を変化させても、スペクトルに変化が見られなかったことから、これらは分子内水素結合である。第 2 章で示したように、架橋部に置換基を持たないレソルシン[4]アレーンヘキシル誘導体では、 $3422\text{ cm}^{-1}$  に観測された。したがって、**3** の水酸基の吸収スペクトルは、高波数側が  $\text{OH}\cdots\text{O}$ 、低波数側が  $\text{OH}\cdots\text{S}$  と結論され、図 6-3 に示すような分子内水素結合のネットワークが形成していると推定される<sup>11, 16, 23</sup>。したがって、非極性溶媒中での **3** の安定コンホメーションは、cone 型であると結論される。

しかしながら、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルでは、水酸基のシグナルが1種類しか観測されなかった。これは、室温付近で、チオメチル基炭素と芳香環炭素の間における結合の回転が非常に速いため分子内水素結合が固定されず、図 6-3 のように、2種類の状態の平均として観測されていると予想された。一方、2-ブチリルレソルシノールとホルムアルデヒドの反応で得られるレソルシン[4]アレーンは、低温で測定すると、キラルな  $C_4$  対称となり、図 6-3 に示すような水素結合の固定化が NMR の時間尺度で見られた<sup>23)</sup>。そこで、**3a** を  $-50^\circ\text{C}$  で測定したが、わずかにシグナルがブロードに観測されるだけで大きな変化が見られなかった。

したがって、**3a** の水素結合は、 $\text{OH}\cdots\text{O}$  と  $\text{OH}\cdots\text{S}$  の2種類が存在するが、NMR の時間尺度においてこの2種類は区別できず、これらの水素結合の交換が速やかに起こっていると結論される。

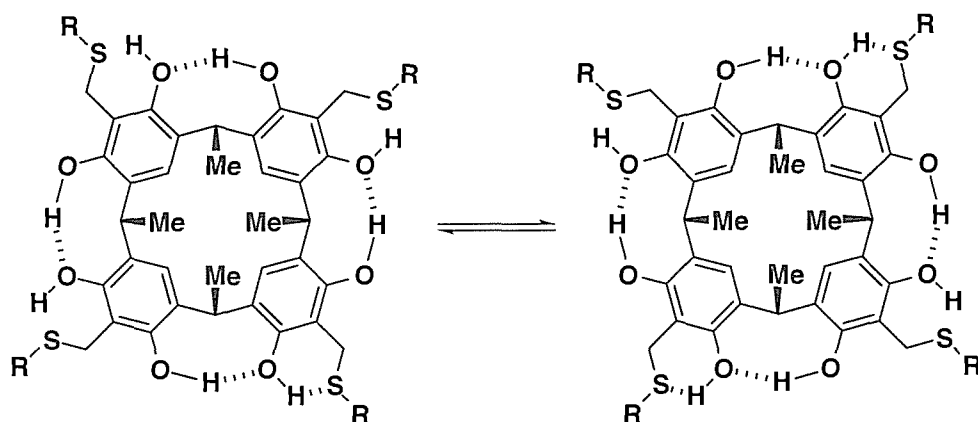


Figure 6-3. A circular hydrogen bonding network of **3**

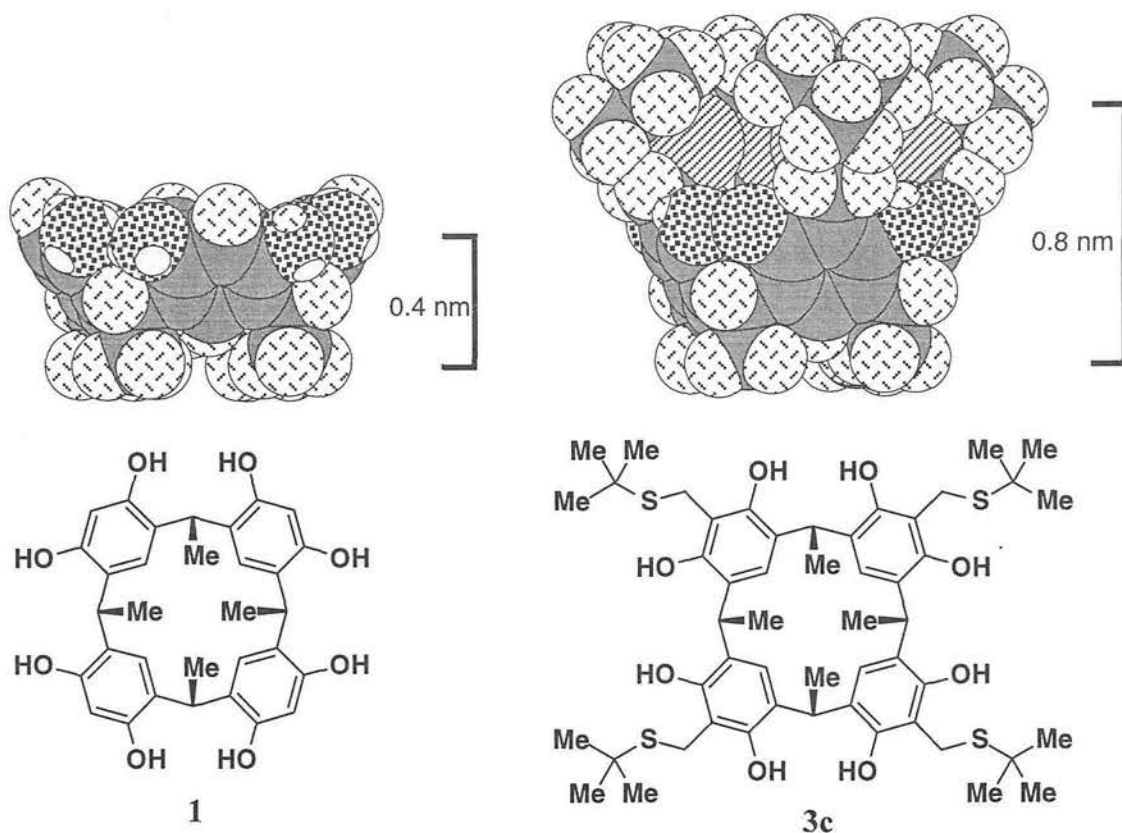
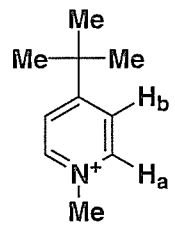


Figure 6-4. Host compounds **1** and **3c**. Structures and space filling model representation.

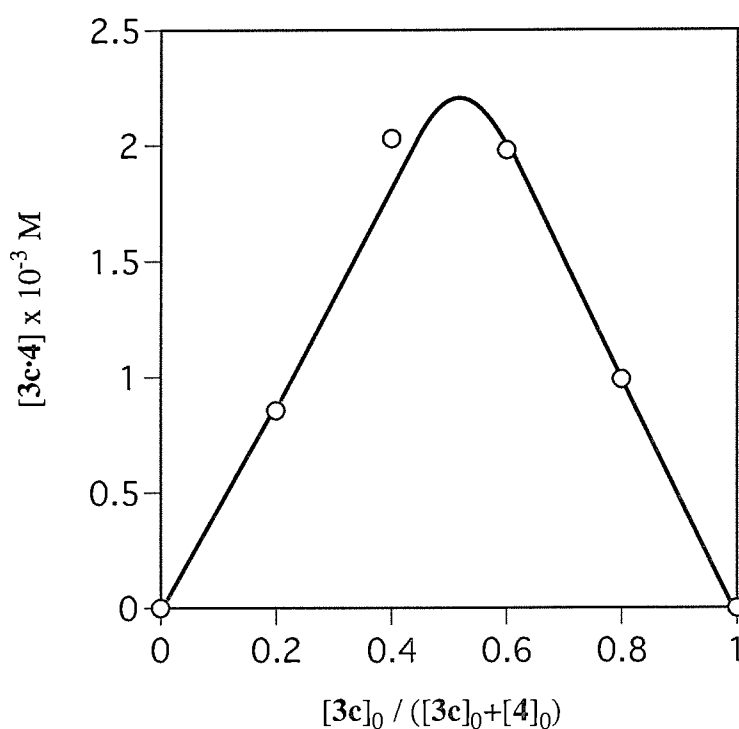
分子外周部に *tert*-ブチルチオメチル基を導入した **3c** は、出発物質である **1** と比較して、分子内空孔がより深くなったことが、空間充填モデル（図 6-4）でわかる。それらの溶液中におけるカチオンとの錯体形成について、まず水溶液中で行った。

0.1 N NaOD 中、**3c** とヨウ化 *N*-メチル-4-*tert*-ブチルピリジニウム (**4**) を合計濃度を 5 mM に調整し、 $^1\text{H}$  NMR を測定した。**3c** が多い場合、**4** のシグナルは一定となった。これは会合定数がきわめて大きいと予想される。一方、**3c** が少ない場合、ゲスト分子のシグナルは、1 種類しか観測されなかった。これは、錯体を形成しているゲスト分子と錯体を形成していないゲスト分子との交換が速やかに起こり、平均値として現れたと推測される。ゲスト分子の化学シフトの変化から、非線形最小二乗法<sup>24)</sup> により、錯体形成誘導シフト (CIS) と会合定数を見積もり、これを表 6-2 に示した。また、図 6-5 の Job plot<sup>25, 26)</sup> により、モル分率 0.5 に頂点を持つ曲線が得られたことから、この錯体のホスト-ゲスト比は、1 : 1 である。また、*N*-メチル基の CIS が 3.7 ppm と非常に大きいことから、*N*-メチル基側から空孔内に入り込んだ錯体を形成していることを示唆している。

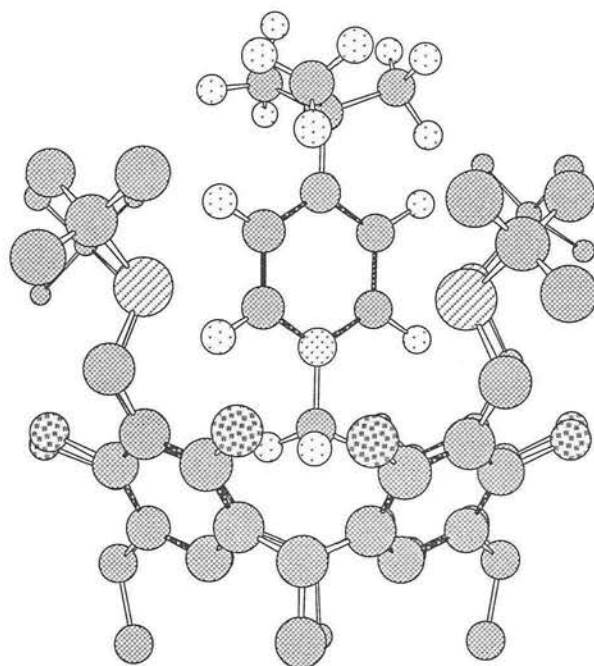
**Table 6-2.** Complexation-induced shifts and association constants in 0.1 M NaOD

		1 / ppm	3c / ppm
 4	<i>tert</i> -Bu	0.08	0.07
	H <sub>b</sub>	0.4	0.5
	H <sub>a</sub>	2.0	2.2
	Me	3.6	3.7
	K / M <sup>-1</sup>	8.0 × 10 <sup>3</sup>	2.0 × 10 <sup>6</sup>

また、出発物質である **1** も、CIS から **3c** と同じ形状の錯体を形成していると推測されるが、会合定数を比較すると **3c** は、**1** の 250 倍となった。この結果は、分子外周部に *tert*-ブチルチオメチル基が置換したため、ホスト分子とゲスト分子の接触面積が増加して、疎水性相互作用による錯体形成の駆動力が大きくなった結果と推測される。また、分子力学計算による見積もりでは、図 6-6 に示すように **3c** の空孔内にぴったりと **4** が収まっている錯体を形成することが示された。



**Figure 6-5.** A Job's plot for the complexation of **3c** and **4**.  
Total concentration:  $[3c]_0 + [4]_0 = 5.0 \times 10^{-3}$  M.



**Figure 6-6.** Inclusion complex of *tert*-butylthiomethylated resorcin[4]arene **3c** and *N*-methyl-4-*tert*-butylpyridinium **4** calculated structure

架橋部に長鎖アルキル基を有するレソルシン[4]アレーンは、グルタル酸<sup>2)</sup> やリボース<sup>3)</sup> と非極性溶媒に溶解する錯体を形成し、これらの錯体形成の駆動力は、水素結合であることが知られている。そこで非極性溶媒に可溶な **3c** を用い、クロロホルム中で同様の検討したが、グルタル酸やリボースと錯体を形成しなかった。これは、分子外周部にかさ高い *tert*-ブチルチオメチル基が存在し、結合部位である水酸基にゲスト分子が接近できなかったためと推測される。

また、メタノール中での錯体形成についても検討した。この系では、CH- $\pi$  相互作用が錯体形成の駆動力として作用することが期待できる。まず、臭化テトラメチルアンモニウムをゲストとした場合、NMR 滴定の結果、**3c** とのホストゲスト比は、1 : 1 であり、CIS が 1.45 ppm、会合定数が 270 M<sup>-1</sup> と見積もられた。これに対して **1** では、ホストゲスト比が 1 : 1 錯体と 2 : 1 錯体の混合物となり、十分な解析ができなかった。これは、**1** が水や溶媒分子と水素結合のネットワークを形成し、ゲスト分子がカプセルに取り込まれたような形状の 2 : 1 錯体が存在しているためと推測されている。これに対し、**3c** では、レソルシン[4]アレーンの分子外周部にかさ高い *tert*-ブチルチオメチル基が置換したため、カプセル型構造をとることができず、1 : 1 錯体のみを形成したと考えるのが妥当である。

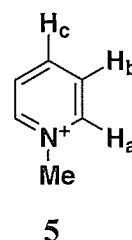
よりサイズの大きい臭化テトラエチルアンモニウムをゲスト分子に用いたところ、**1** では、臭化テトラメチルアンモニウムと同様に錯形成現象が見られ、1:1 錯体を形成していた。しかし、**3c** を用いた場合には、ほとんど錯体を形成しなかった。これは、*tert*-ブチルチオメチル基が置換して形成された空孔は剛直で狭いため、大きなテトラエチルアンモニウムイオンを取り込むことができなかったと推定される。したがって、**3c** は、サイズの選択性に優れた分子であるといえる。

次にヨウ化 *N*-メチルピリジニウム (**5**) で検討した。臭化テトラメチルアンモニウムを用いた場合と同様、**3c** と 1:1 錯体を形成した。また、いずれの CIS も非常に大きかったことから、**5** は、**3c** の空孔に特定の方向からだけでなく、いろんな向きから入り込んだ錯体を形成していることを示唆しており、錯体形成の駆動力が CH- $\pi$  相互作用であると推定できる。

そこで、 $\gamma$  位にかさ高い *tert*-ブチル基を導入したヨウ化 *N*-メチル-4-*tert*-ブチルピリジニウム (**4**) を用いて検討した。この場合も **3c** と 1:1 錯体を形成した。見積もられた CIS から判断すると、ピリジン環の  $\gamma$ -位にかさ高い *tert*-ブチル基を導入したことにより、アルカリ水溶液中での場合と同様に、図 6-6 のように **4** の *N*-メチル基側だけから空孔内に入り込んだ形状をしていると推測された。したがって、**3c** は、形状選択性に優れた分子といえる。また、会合定数が 480 M<sup>-1</sup> で、**1** との錯体形成の場合 (K = 170 M<sup>-1</sup>) と比較すると約 3 倍も増加した。これは、*tert*-ブチルチオメチル基が置換した **3c** に疎水性空孔が形成され、そこにピリジン環の  $\alpha$ -水素、 $\beta$ -水素が取り込まれ、*N*-メチル基とレソルシノール環との CH- $\pi$  相互作用が協奏的に働いたと推測される。

**Table 6-3.** Complexation-induced shifts and association constants with **3c** and pyridinium ion (**4**, **5**) in MeOD

	4 / ppm		5 / ppm	
<i>tert</i> -Bu	0.35	H <sub>c</sub>	3.70	
H <sub>b</sub>	1.27	H <sub>b</sub>	3.30	
H <sub>a</sub>	2.40	H <sub>a</sub>	3.24	
Me	2.47	Me	2.44	
K / M <sup>-1</sup>	480	K / M <sup>-1</sup>	170	



## 【結言】

塩基性、および、酸性条件下、レソルシン[4]アレーン、チオール、ホルムアルデヒドを用いた、Mannich 型チオメチル化反応により、4ヶ所のレソルシノール環の2位にアルキル、および、アリールチオメチル基を導入したレソルシン[4]アレーン誘導体を合成した。合成したテトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体は、クロロホルムやトルエンなどの非極性溶媒へ容易に溶解した。

非極性溶媒中で、テトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体は、分子外周部の水酸基同士、および、導入した硫黄原子との分子内水素結合により、錯体形成に有利な cone 型コンホメーションを取っていた。

また、レソルシン[4]アレーンテトラキスチオメチル誘導体は、分子外周部にかさ高い置換基が結合したことにより、深い疎水性空孔が形成した。テトラキス *tert*-ブチルチオメチルレソルシン[4]アレーンは、ゲスト分子としてヨウ化 4-*tert*-ブチル-*N*-メチルピリジニウムを空孔にぴったりと収まった 1:1 錯体を形成した。アルカリ水溶液中での会合定数は、未修飾のレソルシン[4]アレーンと比べて、250 倍も大きな値であった。この錯体形成の駆動力は、疎水性相互作用が主となっている。一方、メタノール中においてもホストゲスト比が 1:1 の錯体を形成した。この場合の錯体形成の駆動力は、CH- $\pi$  相互作用の影響が大きい。しかし、クロロホルム中では、かさ高い *tert*-ブチル基が分子外周部に置換したため、ゲスト分子が結合部位である水酸基に接近できず、錯体を形成しなかった。

また、分子の形状が球型に近い第四級アンモニウムイオンとの錯体形成において、テトラメチルアンモニウムイオンは、1:1 錯体を形成したが、サイズの大きなテトラエチルアンモニウムイオンでは、錯体を形成しなかった。これは、テトラキス *tert*-ブチルチオメチルレソルシン[4]アレーンが、ゲスト分子の大きさを識別していると結論される。したがって、テトラキス *tert*-ブチルチオメチルレソルシン[4]アレーンは、ゲスト分子のサイズや形状の選択性に優れていた。



## 【実験】

融点は, Laboratory Devices Mel-Temp II で測定し, 温度補正していない.  $^1\text{H}$  NMR, および,  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは, JEOL JNM GX-270 spectrometer で測定した. IR スペクトルは, Perkin Elmer 1610 spectrophotometer で測定した. 元素分析は, 京都大学薬学部有機微量元素分析総合研究施設に依頼した. レソルシナレーン **1** は, 文献記載の方法により合成した<sup>27)</sup>.

### 塩基性条件下でのテトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体 **3** の合成

アルゴン雰囲気下, レソルシナレーン **1** (1 mmol), チオール **2** (5 mmol), 37 % ホルマリン (12 mmol), トリエチルアミン (5 mmol) を 30 分間アルゴンを吹き込んで脱気したエタノール/クロロホルム (20 ml, 1 : 1 v/v) 中, 60 °C で 24 時間加熱攪拌した. 反応終了後, 水で希釈し, 酢酸エチルで抽出した. 有機層を 5 % 塩酸で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, 粗生成物を再結晶し, レソルシン[4]アレーンテトラキスチオメチル誘導体 **3** を得た.

### テトラキスヘキシルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3a**)

再結晶溶媒: ヘキサン, 白色固体 (70 %).

mp 71-73 °C. Anal. Calcd for  $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{O}_8\text{S}_4$ : C, 67.63; H, 8.32; S, 12.04. Found: C, 67.69; H, 8.29; S, 12.21.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.834 (t, 12 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 1.20-1.58 (m, 32 H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$ ), 1.746 (d, 12 H, bridge  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 2.380 (t, 8 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.4$  Hz), 3.851 (s, 8 H,  $\text{SCH}_2\text{Ar}$ ), 4.589 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.4$  Hz), 7.301 (s, 4 H, ArH) 7.933 (s, 8 H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  14.0 (q), 20.1 (q), 22.5 (t), 25.8 (t,  $\text{SCH}_2$ ), 28.1 (d), 28.3 (t), 29.0 (t), 31.0 (t), 31.3 (t), 110.1 (s), 122.3 (d), 125.7 (s), 150.1 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3384 (O-H), 2926, 1608, 1472, 1298, 1236, 1092.

テトラキスシクロペンチルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3b**)

再結晶溶媒：酢酸エチル／ヘキサン，白色固体 (80 %).

mp 207 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{56}H_{72}O_8S_4 \cdot C_3H_6O$ : C, 66.89; H, 7.42; S, 12.10. Found: C, 66.66; H, 7.43; S, 11.81.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.19-1.27 (m, 32 H, cyclopentyl  $CH_2$ ), 1.747 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 2.93 (m, 4 H, cyclopentyl CH), 3.876 (s, 8 H,  $SCH_2Ar$ ), 4.593 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 6.9$  Hz), 7.291 (s, 4 H, ArH), 7.994 (s, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  20.1 (q), 24.8 (t), 26.1 (t,  $SCH_2$ ), 28.3 (d), 33.4 (t), 42.2 (d), 110.2 (s), 122.2 (d), 125.7 (s), 150.0 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3395 (O-H), 3142, 2957, 2868, 1607, 1472, 1236, 1091.

テトラキス *tert*-ブチルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3c**)

再結晶溶媒：エタノール，白色針状結晶 (42 %).

mp 210 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{52}H_{72}O_8S_4$ : C, 65.51; H, 7.61; S, 13.45. Found: C, 65.22; H, 7.60; S, 13.50.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.335 (s, 36 H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.707 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.903 (s, 8 H,  $SCH_2Ar$ ), 4.574 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 6.9$  Hz), 7.257 (s, 4 H, ArH), 7.821 (s, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  19.9 (q), 22.9 (t,  $SCH_2$ ), 27.8 (d), 30.5 (q), 43.8 (s), 110.1 (s), 121.9 (d), 125.7 (s), 149.1 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3362 (O-H), 2966, 1610, 1473, 1238, 1161.

テトラキスベンジルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3d**)

再結晶溶媒：ヘキサン，白色固体 (82 %).

mp 175 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{64}H_{64}O_8S_4$ : C, 70.56; H, 5.92; S, 11.77. Found: C, 70.52; H, 6.09; S, 11.72.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.738 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 3.558 (s, 8 H,  $PhCH_2S$ ), 3.841 (s, 8 H,  $SCH_2$ ), 4.550 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 7.28-7.02 (m, 24 H, ArH), 7.732 (s, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  20.1 (q), 26.1 (t,  $SCH_2$ ), 28.0 (d), 35.7 (t,  $PhCH_2S$ ), 109.8 (s), 122.4 (d), 125.7 (s), 127.1 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 137.5 (s), 149.9 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3322 (O-H), 2967, 1605, 1471, 1295, 1235, 1094, 698.

テトラキスフェニルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3e**)

再結晶溶媒：トルエン，白色固体 (71 %).

mp 160-162 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{60}H_{56}O_8S_4$ : C, 69.74; H, 5.46; S, 12.41. Found: C, 69.74; H, 5.48; S, 12.69.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.688 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 4.250 (s, 8 H,  $SCH_2Ar$ ), 4.532 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 6.96-7.28 (m, 24 H, ArH), 7.403 (s, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  20.1 (q), 28.0 (d), 29.3 (t,  $SCH_2$ ), 110.0 (s), 122.7 (d), 125.9 (s), 127.1 (d), 128.8 (d), 130.6 (d), 133.7 (s), 149.7 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3351 (O-H), 1604, 1472, 1377, 733, 687.

テトラキス 4-メチルフェニルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3f**)

再結晶溶媒：エタノール／水，白色固体 (65 %).

mp 174 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{64}H_{64}O_8S_4$ : C, 70.56; H, 5.92; S, 11.77. Found: C, 70.82; H, 5.90; S, 11.97.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  1.698 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.230 (s, 12 H,  $ArCH_3$ ), 4.213 (s, 8 H,  $SCH_2Ar$ ), 4.547 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 7.00-7.03 (m, 8 H, ArH), 7.2-7.3 (m, 12 H, ArH), 7.475 (s, 8 H, OH).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  20.1 (q), 20.9 (q), 28.0 (d), 29.7 (t,  $SCH_2$ ), 110.1 (s), 122.5 (d), 125.9 (s), 129.7 (d), 130.3 (s), 130.5 (d), 137.2 (s), 149.6 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3343 (O-H), 1604, 1472, 1209, 1094, 802.

テトラキス 4-クロロフェニルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3g**)

反応混合物から得られた沈殿を吸引ろ過し，冷却したエタノールで処理した．白色固体 (83 %).

mp 163 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{60}H_{52}O_8S_4Cl_4 \cdot H_2O$ : C, 60.60; H, 4.58; S, 10.78. Found: C, 60.82; H, 4.57; S, 10.97.  $^1H$  NMR (pyridine- $d_5$ , 30 °C)  $\delta$  1.927 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 4.572 (s, 8 H,  $SCH_2Ar$ ), 5.156 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 7.16-7.29 (AA'BB', 16 H, 4-chlorophenyl), 7.804 (s, 4 H, ArH).  $^{13}C$  NMR (pyridine- $d_5$ , 30 °C)  $\delta$  20.3 (q), 29.4 (t,  $SCH_2$ ), 29.9 (d), 113.5 (s), 123.6 (d), 127.5 (s), 129.1 (d), 129.8 (d), 130.9 (s), 138.3 (s), 151.2 (s). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3350 (O-H), 2969, 1605, 1475, 1093, 1011, 813.

テトラキス 2-ナフチルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3h**)

再結晶溶媒：エタノール／水，白色針状結晶 (43 %).

mp 140 °C (dec). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ 1.705 (d, 12 H, bridge CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 4.333 (s, 8 H, SCH<sub>2</sub>Ar), 4.604 (q, 4 H, bridge CH, *J* = 7.3 Hz), 7.030 (bs, 8 H, OH), 7.253 (4 H, s, ArH), 7.33-7.75 (m, 28 H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ 20.0 (q), 28.1 (d), 28.8 (t, SCH<sub>2</sub>), 109.9 (s), 122.7 (d), 126.0 (s and d, 2C), 126.5 (d), 127.2 (d), 127.6 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 131.4 (s), 132.1 (s), 133.6 (s), 149.7 (s). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3396 (O-H), 3051, 2966, 1608, 1474, 1235, 812, 743.

酸性条件下でのテトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体 **3** の合成

アルゴン雰囲気下，レソルシナレーン **1** (1 mmol)，チオール **2** (5 mmol)，37 % ホルマリ  
ン (12 mmol) を酢酸 (20 ml) 中，60 °C で 24 時間加熱攪拌した。反応終了後，酢酸エチルで  
希釈し，5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥  
した後，溶媒を留去し，粗生成物を再結晶し，レソルシン[4]アレーンテトラキスチオメ  
チル誘導体 **3** を得た。

テトラキスヘキシルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3a**)

再結晶溶媒：ヘキサン，白色針状結晶 (56 %).

テトラキスシクロペンチルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3b**)

粗生成物をヘキサンとアセトンで洗浄した。白色固体 (49 %).

Anal. Calcd for C<sub>56</sub>H<sub>72</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>•C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O: C, 66.89; H, 7.42; S, 12.10. Found: C, 66.66; H, 7.43; S,  
11.81.

テトラキス *tert*-ブチルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3c**)

粗生成物を分取 TLC で精製した。再結晶溶媒：エタノール，白色固体 (7 %).

テトラキスベンジルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3d**)

粗生成物をヘキサンとアセトンで洗浄した。褐色固体 (51 %).

テトラキスフェニルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3e**)

酢酸は, 10 ml で行った。粗生成物をアセトンで洗浄した。白色固体 (42 %).

テトラキス 4-メチルフェニルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3f**)

**1** (1.5 mmol), **2** (7.5 mmol) , 37 % ホルマリン (18 mmol) で行った。再結晶溶媒: エタノール/水, 白色固体 (43 %).

テトラキス 4-クロロフェニルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3g**)

酢酸は, 10 ml で行った。再結晶溶媒: メタノール, 白色固体 (52 %).

テトラキス 2-ナフチルチオメチルレソルシン[4]アレーン (**3h**)

酢酸は, 10 ml で行った。再結晶溶媒: アセトン/エタノール, 白色針状結晶 (43 %).

Anal. Calcd for  $C_{74}H_{64}O_8S_4 \cdot C_3H_6O$ : C, 73.46; H, 5.46; S, 9.93. Found: C, 73.39; H, 5.50; S, 10.13.

【参考文献】

- 1) Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 634 (1988).
- 2) Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5397 (1989).
- 3) Y. Tanaka, Y. Kato, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2807 (1990).
- 4) K. Kurihara, K. Ohto, Y. Tanaka, Y. Aoyama, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 444 (1991).
- 5) O. Manabe, K. Asakura, T. Nishi, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **7**, 1219 (1990).
- 6) D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2229 (1988).
- 7) J. A. Tacker, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3668 (1989).
- 8) J. C. Sherman, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2194 (1991).
- 9) H. Konishi, H. Nakamaru, H. Nakatani, T. Ueyama, K. Kobayashi, O. Morikawa, *Chem. Lett.*, 185 (1997).
- 10) Y. Matsushita, T. Matsui, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7433 (1993).
- 11) U. Schneider, H.-J. Schneider, *Chem. Ber.*, **127**, 2455 (1994).
- 12) D. A. Leigh, P. Linnane, R. G. Pritchard, G. Jackson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 389 (1994).
- 13) M. T. El Gihani, H. Heaney, A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4905 (1995).
- 14) K. Airola, V. Böhmer, E. F. Paulus, K. Rissanen, C. Schmidt, I. Thondorf, W. Volt, *Tetrahedron*, **53**, 10709 (1997).
- 15) M. Luostarinen, A. Shivanyuk, K. Rissanen, *Org. Lett.*, **3**, 4141 (2001).
- 16) F. Poppelsdorf, S. J. Holt, S., *J. Chem. Soc.*, 1124 (1954).
- 17) J. C. Ma, D. A. Doughert, *Chem. Rev.*, **97**, 1303 (1997).
- 18) H.-J. Schneider, D. Duttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6449 (1988).
- 19) K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10307 (1992).
- 20) T. Fujimoto, R. Yanagihara, K. Kobayashi, Y. Aoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2113 (1995).
- 21) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/p Interaction*, Wiley-VCH, New York (1998).

- 22) P. Thuéry, M. Nierlich, Z. Asfari, J. Vicens, O. Morikawa, H. Konishi, *Supramol Chem.*, **13**, 521 (2001).
- 23) H. Konishi, Y. Iwasaki, *Synlett*, 612 (1995).
- 24) K. Hirose, *J. Incl. Phenom.*, **39**, 193 (2001).
- 25) P. Job, *Ann. Chim.*, **9**, 113 (1928).
- 26) D. L. Purich, *Methods in Enzymology*, Academic Press, New York, 509 (1982).
- 27) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, **45**, 4498 (1980).





## 第 7 章

### バスケット型分子： チアクラウンレソルシナレーンの合成

## 【緒言】

超分子構築材料としてレソルシナレーンの有用性を高めるためには、位置選択的に官能基を導入する必要がある。それが実現できると精巧に構築された超分子材料が得られ、さまざまな機能の発現が期待できる。例えば、レソルシノール環の水酸基への位置選択的な官能基導入法として、アシル化<sup>1, 2)</sup> やエーテル合成<sup>3)</sup> が報告されている。レソルシン[4]アレーンの水酸基の1つをベンジルエーテルに変換した誘導体 (**1**) は、架橋部のメチル基が *rccc* 配置を取るためにキラルな分子となる。この誘導体は、メタノール中で、第四級アンモニウムイオンのキラリティーを認識した。また、レソルシノール環の2位への位置選択的な官能基導入法として、アミノメチル化<sup>4)</sup> や臭素化<sup>5)</sup> が知られている。この臭素化は、*N*-ブロモスクシンイミドの量を調節することで、向かい合ったレソルシノール環にだけ臭素を導入された *distal*-ジブロモレソルシン[4]アレーン (**2**) が得られ、隣合ったレソルシノール環に臭素が導入されたジブロモ体と比較して、統計的確率より 20 倍も生成しやすいことが見い出されている。

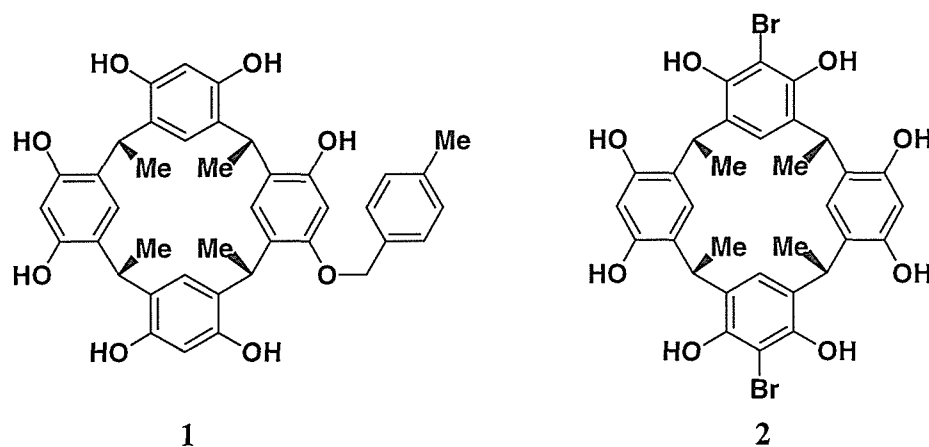


Figure 7-1. Regioselective functionalization of *rccc*-resorcin[4]arenes

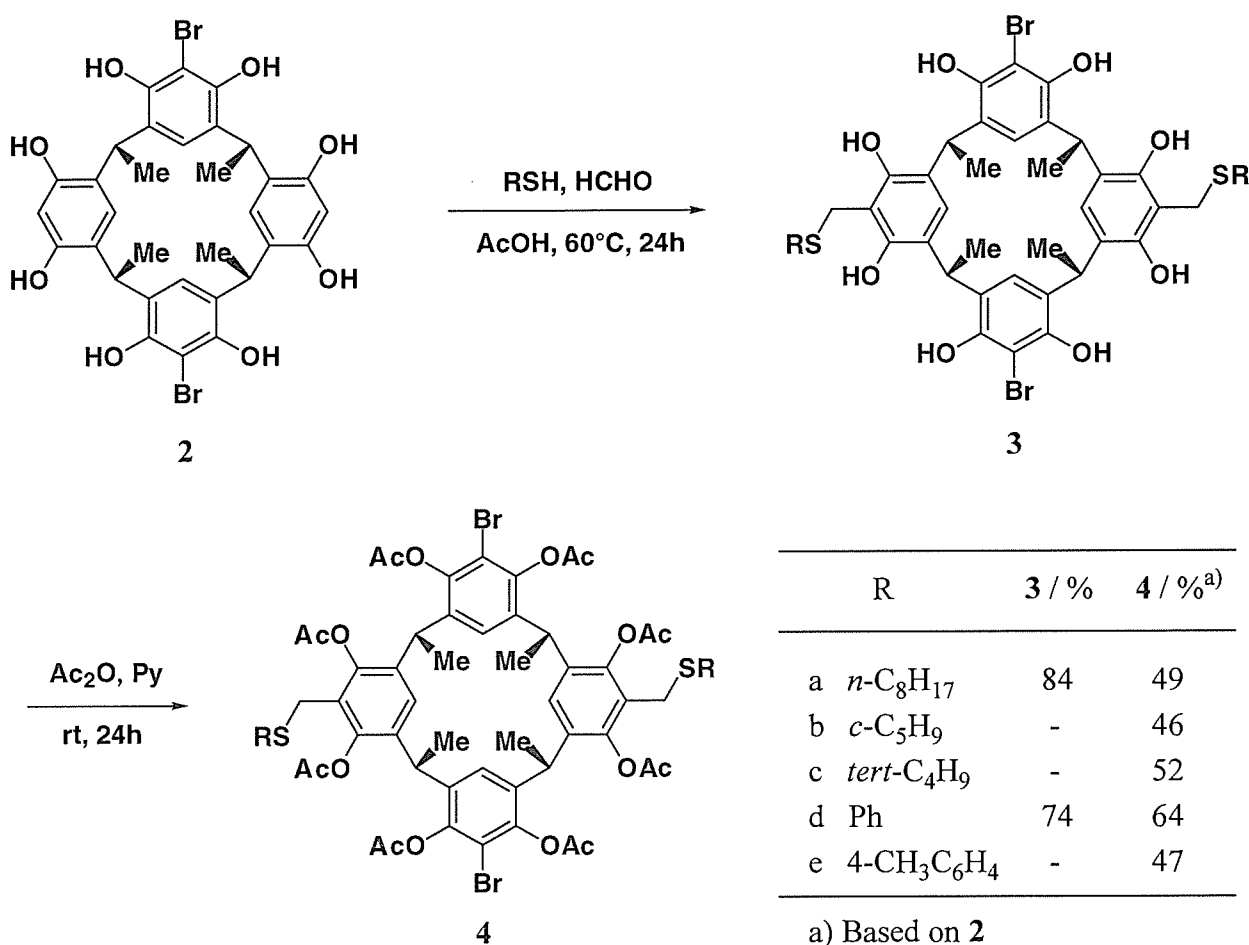
すでに第6章で、Mannich 型チオメチル化によるレソルシン[4]アレーンテトラキスチオメチル誘導体の合成について述べた。2 を用いてこの反応を行うと、隣り合ったレソルシノール環の2位へ交互に異なる置換基が導入でき、さらに、二官能性の  $\alpha, \omega$ -ジチオールを用いると、分子内で架橋したレソルシナレーン誘導体<sup>6)</sup> が得られると予想される。

この章では、2 を利用した Mannich 型チオメチル化反応により、隣り合ったレソルシノール環の2位へ臭素と硫黄原子を含む側鎖の置換した官能基を交互に導入した ABAB 型レソルシン[4]アレーンの合成と  $\alpha, \omega$ -ジチオールを用いた分子内環化によるバスケット型分子であるチアクラウンレソルシン[4]アレーンの合成について述べる。

## 【結果と考察】

### ABAB 型レソルシン[4]アレーンの合成

合成反応は以下のように行った。アルゴン雰囲気下、酢酸 5 ml に *distal*-ジブロモレソルシン[4]アレーン (**2**) 105 mg (0.15 mmol) とチオール 0.45 mmol, 37 % ホルマリン 0.12 ml (1.5 mmol) を加え, 60 °C で 24 時間加熱攪拌した。反応終了後に析出した沈殿を集め, <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定すると, ほぼ純粋なビスチオメチルジブロモレソルシン[4]アレーン誘導体 (**3**) であった。しかし, **3** は不安定で溶解性が悪く, また, **3b**, **3c**, **3e** は, 元素分析値が計算値と一致しなかった。そこで, 無水酢酸によりアセチル誘導体 (**4**) とし, さらに, 分取 TLC (クロロホルム/酢酸エチル = 5 : 1 v / v) で精製した。なお, **3**, **4** の同定は, IR, <sup>1</sup>H NMR スペクトル, 元素分析により行った。



Suchme 7-1. Thiomethylation of *distal*-dibromoresorcin[4]arene **2**

第6章で述べたように、テトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体の合成は、酢酸を用いた酸性条件より、トリエチルアミンを用いた塩基性条件の方が、収率良く合成できた。そこで、**3**の合成を塩基性条件で試みた。アセチル誘導体にならずに純粋なビスチオメチルジブモレソルシン[4]アレーン誘導体を得られた**3a**, **3d**の合成について、アルゴン雰囲気下、触媒にトリエチルアミン、溶媒にエタノールを用いて行った。しかし、**2**のチオメチル化反応は、ほとんど進行しなかった。

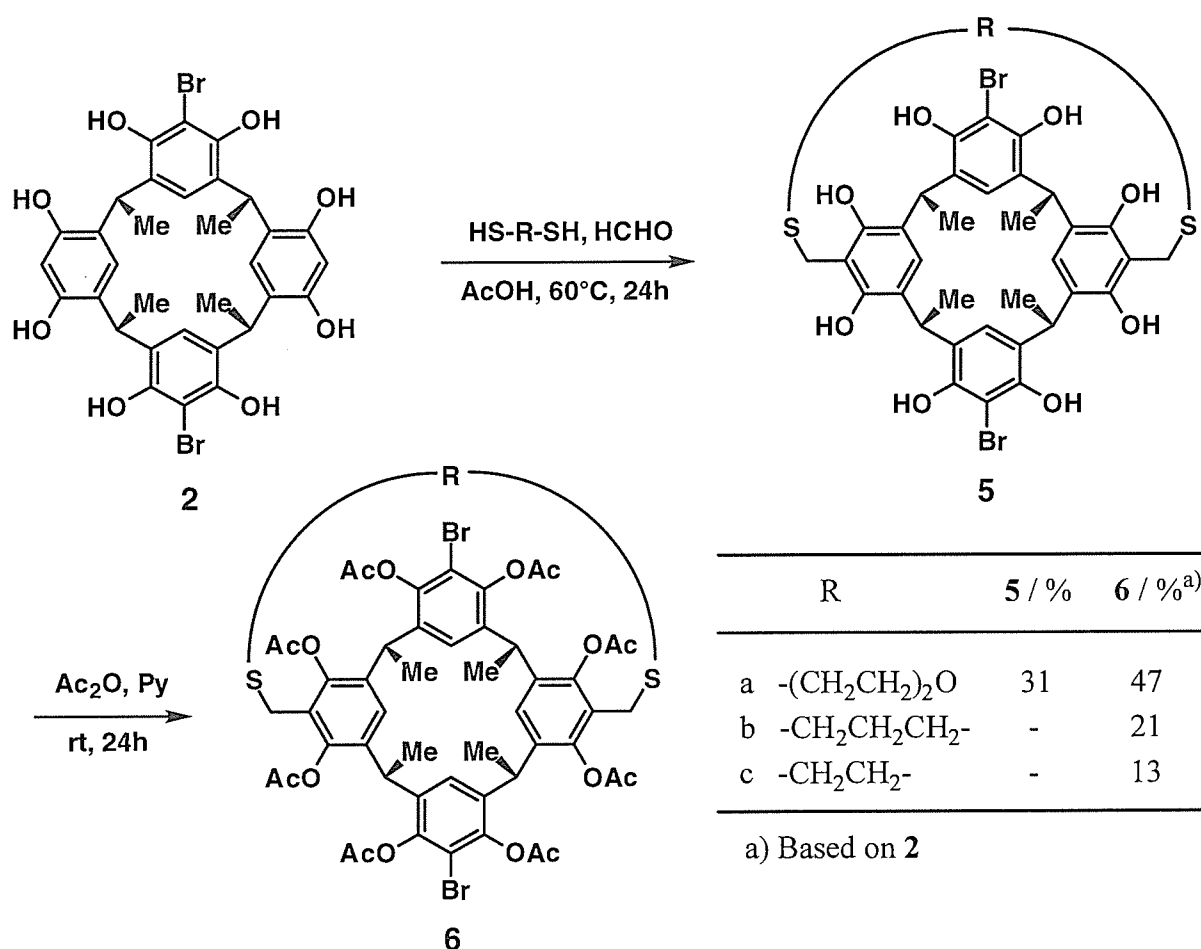
**3a**の<sup>1</sup>H NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) では、7.23 ppm と 7.34 ppm に芳香環水素のシグナルが単一線、また、7.13 ppm と 7.72 ppm に水酸基のシグナルが単一線として、それぞれ2種類ずつ観測された。さらに、1.75 ppm に架橋部メチル基のシグナルが二重線として、4.59 ppm に架橋部メチン水素のシグナルが四重線、3.88 ppm にチオメチル基のシグナルが単一線として観測された。以上の結果から、分子の対称性は C<sub>2v</sub> であり、**3a**が隣り合ったレソルシノール環の2位へ異なった置換基が交互に導入された ABAB 型 レソルシン[4]アレーン誘導体であることを示している。

一方、- 50 °C での測定では、芳香族領域に多数のシグナルが観測された。これらの温度によるスペクトルの違いは、**3a**にはいくつかの安定なコンホメーションが存在し、室温では、これらのコンホメーション間での変換が、NMR の時間尺度に比べてきわめて速やかに起こっているためと解釈される。

アセチル誘導体である **4a** の<sup>1</sup>H NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) では、シグナルが非常にブロードに観測されたことから、コンホメーション変化がゆっくりと起こっていることを示している。DMSO-*d*<sub>6</sub> 中、140 °C での測定では、**3a**と同様に C<sub>2v</sub> 対称のスペクトルが観測され、コンホメーション変化が速やかに起こった。さらに、CDCl<sub>3</sub> 中、- 50 °C での測定では、非常に複雑なスペクトルが観測されたことから、**3a**と同様に複数の安定コンホメーションが存在していることが示唆された。

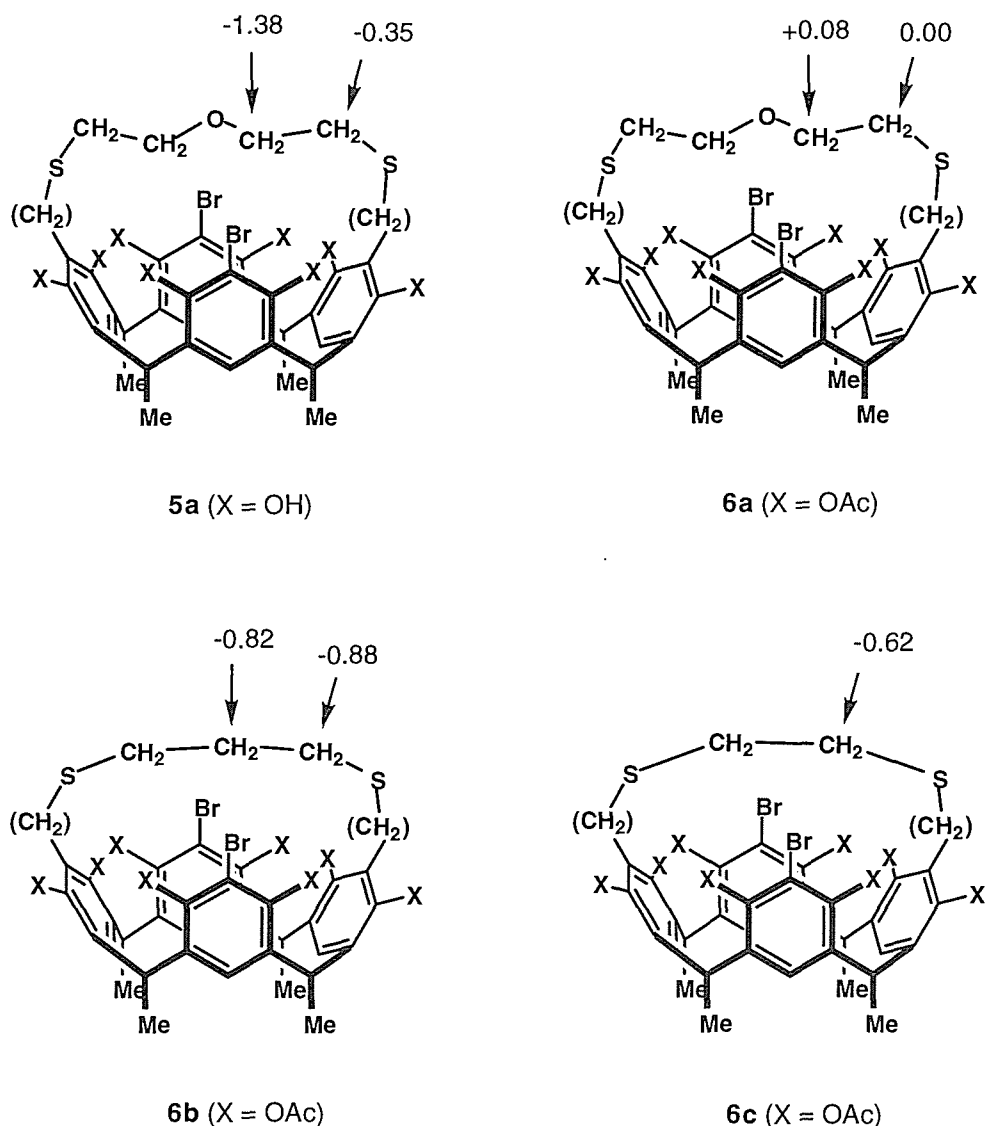
## バスケット型分子の合成

次に、二官能性の  $\alpha, \omega$ -ジチオールを用いた分子内環化によるバスケット型分子であるチアクラウンレソルシナレーン (**5**) の合成について検討した。まず、酸素原子を有するビス(2-メルカプトエチル)エーテルを用いた。ビス(2-メルカプトエチル)エーテルは、**2** の 1.1 当量を用い、それ以外は、**3** の合成と同じ条件で行った。反応終了後に沈殿が析出し、これを 2-ブタノン/メタノール/水から再結晶し、収率 31 % で **5a** を得た。さらに、無水酢酸を用いてアセチル誘導体 (**6a**) とした。同様に、1,2-エタンジチオール、1,3-プロパンジチオールから、それぞれ、**5b**, **5c** の合成を試みた。しかし、これらの溶解性が低いため、再結晶による精製ができなかった。そこで、無水酢酸によってアセチル誘導体 (**6**) とし、さらに、分取 TLC (クロロホルム/酢酸エチル = 5 : 1 v/v) による精製を行い、**6b**, **6c** を得た。なお、化合物 **5**, **6** の同定は、元素分析,  $^1\text{H}$  NMR, IR, FAB-MS スペクトルにより行った。



Scheme 7-2. Synthesis of thiacrown-resorcin[4]arenes **5**

さらに、他の  $\alpha, \omega$ -ジチオールとして、アルキル鎖の長い 1,6-ヘキサンジチオール、剛直な芳香環部位を持った 2,6-ビス(メルカプトメチル)ピリジン、1,3-ビス(メルカプトメチル)ベンゼンを用いて検討した。しかしながら、いずれの場合も生成物は確認できなかった。したがって、単純に架橋鎖部分の長さだけではなく、生成物の溶解性も架橋反応に影響していると考えられる。

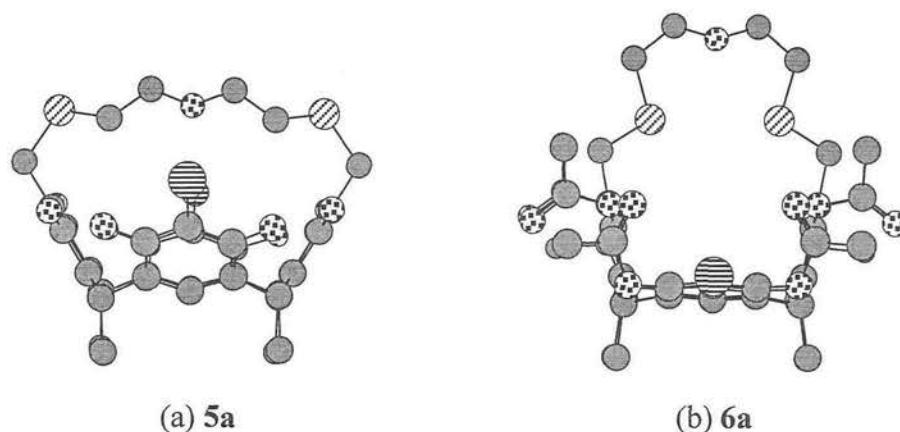


**Figure 7-2.** The upfield shift values of the bridging methylene signals.

The minus values denote upfield shifts.

$^1\text{H}$  NMR: DMSO- $d_6$  (50 °C) for **5a**.  $\text{CDCl}_3$  (30 °C) for **6a-c**.

合成したバスケット型分子の架橋部分のメチレン水素は、ベンゼン環の環電流効果を受けて高磁場シフトすることが予想される。図 7-2 に出発物質である  $\alpha, \omega$ -ジチオールと化学シフトを比較して高磁場シフトの値をマイナス値として示した。5a, 6b, 6c では高磁場シフトしたが、6a ではほとんど変化が見られなかった。この違いは、レソルシナレーン骨格のコンホメーションが影響していると推測される。この骨格のコンホメーションは、2種類の芳香環水素の化学シフトの差 ( $\Delta\delta$ ) によって推定できる<sup>7, 8</sup>。6a の場合、 $\Delta\delta$  は、1.35 ppm であった。boat 型コンホメーションをとっている架橋部メチル基の立体配置が *rccc* のレソルシン[4]アレーンオクタアセチル誘導体の  $\Delta\delta$  は 1.48 ppm である。したがって、6a は boat 型である。マクロ環に対して同一平面に存在するレソルシノール環同士を結ぶには架橋部のチアクラウン鎖が短いため、チオメチル化されたレソルシノール環は、マクロ環に対して垂直に位置し、臭素が置換したレソルシノール環がマクロ環に対して平行に位置するような boat 型をとっていると結論される。そのため架橋部のチアクラウン鎖は、狭い空孔の遠く離れた上部に位置し、ほとんど高磁場シフトが観測されなかった。一方、5a の場合、 $\Delta\delta$  は、0.52 ppm であった。この値は、わずかに開いた cone 型コンホメーションをとっていることを示している。したがって、架橋部のチアクラウン鎖がレソルシナレーンの空孔の真上に位置するため、メチレン水素の高磁場シフトが観測された。これらをわかりやすくするために分子力学計算を行い<sup>10</sup>、その分子構造を図 7-3 に示した。なお、見やすくするために、この分子モデルは、水素を除いて表示した。これらからもわかるように、5a, 6a のコンホメーションと架橋鎖メチレン水素の高磁場シフトの有無が対応していることが明らかとなった。



**Figure 7-3.** Schematic representation of thiacrown-resorcinarenes: (a) octol 5a, (b) octaacetate 6a. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

また、架橋鎖の短い **6b**, **6c** のメチレン水素の高磁場シフトの理由も、架橋部のチアクラウン鎖がレソルシナレーンの空孔の真上に位置するためと推測される。同様な分子力学計算による考察から、架橋鎖が短いために分子の自由度がほとんどないと見積もられた。そのため、チオメチル化されたレソルシノール環は、マクロ環に対して垂直に位置することができず、**5a** と同じようなコンホメーションをとっていると推測される。このように **6b**, **6c** は、レソルシナレーン環の環電流効果を受けて高磁場シフトした。

#### 【結言】

*distal*-ジブロモレソルシナレーン、チオール、ホルムアルデヒドを用いた Mannich 型チオメチル化反応で、隣り合ったレソルシノール環の 2 位へ臭素と硫黄原子を含む側鎖の置換した官能基が交互に導入された ABAB 型レソルシン[4]アレーン誘導体である、ビスチオメチルジブロモレソルシン[4]アレーン誘導体を合成した。さらに、二官能性の  $\alpha$ ,  $\omega$ -ジチオールを用いた分子内環化反応により、バスケット型分子であるチアクラウンレソルシナレーン誘導体を合成した。これらの反応では、塩基性条件では合成できず、酸性条件で目的のチオメチル化反応が進行した。

また、ビスチオメチルジブロモレソルシン[4]アレーン誘導体には、いくつかの安定なコンホメーションが存在し、室温ではこれらのコンホメーション間での変換が、NMR の時間尺度に比べてきわめて速やかに起こっている。さらに水酸基をアセチル基に変換した誘導体でも、複数の安定コンホメーションの存在が示唆された。一方、チアクラウンレソルシナレーン誘導体では、分子の自由度がかなり制限されるため、架橋鎖の短いものでは、わずかに開いた cone 型コンホメーションをとった。また、ある程度架橋鎖の長いものでは、ヒドロキシ体とアセチル体で安定コンホメーションが異なった。



## 【実験】

融点は, Laboratory Devices Mel-Temp II で測定し, 温度補正していない.  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは, JEOL JNM GX-270 spectrometer で測定した. IR スペクトルは, Perkin Elmer 1610 spectrophotometer で測定した. FAB-MS スペクトルは, JEOL JMS-DX 505A spectrometer で測定し, イオン化にキセノン, マトリックスに 3-ニトロベンジルアルコールを使用した. 元素分析は, 京都大学薬学部有機微量元素分析総合研究施設に依頼した. *distal*-ジブロモレソルシン[4]アレーン (**2**) は, 文献記載の方法により合成した<sup>5)</sup>.

### ビスチオメチルジブロモレソルシン[4]アレーン誘導体 (**3**) の合成

アルゴン雰囲気下, 酢酸 5 ml に *distal*-ジブロモレソルシン[4]アレーン (**2**) 105 mg (0.15 mmol) とチオール 0.45 mmol, 37 %ホルマリン 0.12 ml (1.5 mmol) を加え, 60 °C で 24 時間加熱攪拌した. 反応終了後, 析出した沈殿を吸引ろ過し, ヘキサンで洗浄した.

**3a**: 白色固体 (84 %).

mp 204 °C (dec). Anal. Calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{S}_2\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.91; H, 6.61; S, 6.18. Found: C, 57.87; H, 6.36; S, 6.06.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.871 (t, 6 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 1.24-1.30 (m, 20 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.753 (d, 12 H, bridge  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.389 (t, 4 H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz), 3.879 (s, 4 H,  $\text{ArCH}_2\text{S}$ ), 4.593 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 7.133 (s, 4 H, OH), 7.230 (s, 2 H, ArH), 7.339 (s, 2 H, ArH), 7.718 (s, 4 H, OH). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420 (O-H), 2925, 2853, 1610, 1474.

**3d**: 白色固体 (74 %).

mp 235 °C (dec). Anal. Calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{S}_2\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.27; H, 4.60; S, 6.65. Found: C, 57.38; H, 4.45; S, 6.48.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 °C)  $\delta$  1.620 (d, 12 H, bridge  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 4.194 (s, 4 H,  $\text{ArCH}_2\text{S}$ ), 4.540 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.0$  Hz), 7.08-7.33 (m, 14 H, ArH), 8.5 (bs, 8 H, OH). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3423 (O-H), 2968, 1474, 1432, 1169.

#### ビスチオメチルジブロモレソルシン[4]アレーンアセチル誘導体 (4) の合成

ビスチオメチルジブロモレソルシン[4]アレーン誘導体 (3) 100 mg を無水酢酸 1 ml に溶解し、ピリジン 0.1 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、減圧下で無水酢酸を除去し、残留物にクロロホルムを加えた。有機層を 0.1 M 塩酸、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ過し、ろ液を濃縮し、さらに分取 TLC (クロロホルム／酢酸エチル = 5 : 1 v / v) によって精製した。

##### 4a: 白色固体 (49 %).

mp 260 °C. Anal. Calcd for  $C_{66}H_{82}O_{16}S_2Br_2$ : C, 58.49; H, 6.10; S, 4.73. Found: C, 58.23; H, 6.15; S, 4.99.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$  0.888 (t, 6 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 1.25-1.45 (m, 24 H,  $CH_2$ ), 1.535 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.283 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.292 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 3.430 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.136 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 6.888 (s, 2 H, ArH), 7.182 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2962, 1711 (C=O), 1458, 1352, 1126.

##### 4b: 白色固体 (49 %).

mp 335 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{60}H_{66}O_{16}S_2Br_2$ : S, 5.06. Found: S, 5.06.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$  1.40-2.10 (m, 16 H,  $CH_2$ ), 1.531 (d, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 2.267 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.297 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 3.139 (m, 2 H, SCH), 3.482 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.165 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 6.818 (s, 2 H, ArH), 7.198 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2949, 2870, 1766 (C=O), 1455, 1370, 1189.

##### 4c: 白色固体 (52 %).

mp 329 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{58}H_{66}O_{16}S_2Br_2 \cdot H_2O$ : C, 55.24; H, 5.43; S, 5.09. Found: C, 55.17; H, 5.23; S, 5.05.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$  1.347 (s, 18 H,  $CH_3$ ), 1.533 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 2.286 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.289 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 3.348 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.164 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.0$  Hz), 6.839 (s, 2 H, ArH), 7.164 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2971, 1767 (C=O), 1455, 1376, 1189.

**4d:** 白色固体 (64 %).

mp 354°C (dec). Anal. Calcd for  $C_{62}H_{58}O_{16}S_2Br_2$ : C, 58.04; H, 4.56; S, 5.00. Found: C, 57.86; H, 4.60; S, 5.02.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$  1.539 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 2.162 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.281 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.299 (s, 6 H,  $CH_3$ ), 3.823 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.164 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.0$  Hz), 7.00-7.32 (m, 14H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2970, 1768 (C=O), 1455, 1370, 1186.

**4e:** 白色固体 (47 %).

mp 329 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{64}H_{62}O_{16}S_2Br_2$ : C, 58.63; H, 4.77; S, 4.89. Found: C, 58.36; H, 4.82; S, 4.88.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$  1.537 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 2.160 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.283 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 3.755 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.158 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.0$  Hz), 7.00-7.22 (m, 12 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2975, 1769 (C=O), 1455, 1369, 1186.

#### チアクラウンジブロモレソルシン[4]アレーン誘導体 (**5**) の合成

アルゴン雰囲気下, 酢酸 5 ml に *distal*-ジブロモレソルシナレーン (**2**) 100 mg (0.142 mmol) と  $\alpha, \omega$ -ジチオール 0.16 mmol, 37 % ホルマリン 0.33 ml (4.3 mmol) を加え, 60 °C で 24 時間加熱攪拌した. 反応終了後, 析出した沈殿を吸引ろ過し, 2-ブタノン/メタノール/水から再結晶した.

**5a:** 白色固体 38 mg (31 %).

mp 243-244 °C (dec.). Anal. Calcd for  $C_{38}H_{40}O_9S_2Br_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 57.91; H, 6.61; S, 6.18. Found: C, 57.87; H, 6.36; S, 6.06. FAB-MS ( $m/z$ ) Calcd: 864. Found: 865 ( $M+1$ ).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$  1.536 (d, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.363 (t, 4 H,  $SCH_2$ ,  $J = 5.3$  Hz), 2.611 (t, 4 H,  $OCH_2$ ,  $J = 5.3$  Hz), 3.771 (s, 4 H,  $ArCH_2$ ), 4.611 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 6.739 (s, 2 H, ArH), 7.317 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3415 (O-H), 2973, 1611, 1474, 1104.

#### チアクラウンジブロモレソルシン[4]アレーンアセチル誘導体 (**6**) の合成

*distal*-ジブロモレソルシン[4]アレーン (**2**) から合成したチアクラウンジブロモレソルシ

ン[4]アレーン誘導体 (5) の粗生成物 300 mg を無水酢酸 3 ml に溶解し、ピリジン 0.3 ml を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、減圧下で無水酢酸を除去し、残留物にクロロホルムを加えた。有機層を 0.1 M 塩酸、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ過し、ろ液を濃縮し、さらに分取 TLC (クロロホルム／酢酸エチル = 5 : 1 v / v) によって精製した。

**6a:** 白色固体 (2 からの収率 47 %).

mp. 328 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{54}H_{56}O_{17}S_2Br_2$ : C, 54.01; H, 4.70; S, 5.34. Found: C, 53.92; H, 4.71; S, 5.42. FAB-MS (m/z) Calcd: 1198. Found: 1199 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30°C)  $\delta$  1.458 (d, 12 H, bridge  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.216 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.407 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.67 (m, 4 H,  $SCH_2CH_2$ ), 3.443 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 3.66 (m, 4 H,  $OCH_2$ ), 4.131 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 6.037 (s, 2 H, ArH), 7.390 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2939, 1768 (C=O), 1457, 1370, 1193.

**6b:** 白色固体 (2 からの収率 21 %).

mp. 328 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{53}H_{54}O_{16}S_2Br_2 \cdot H_2O$ : C, 53.54; H, 4.75; S, 5.39. Found: C, 53.78; H, 4.75; S, 5.62. FAB-MS (m/z) Calcd: 1168. Found: 1169 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30°C)  $\delta$  1.00-1.16 (m, 2 H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 1.515 (d, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.80-1.95 (m, 4 H,  $SCH_2CH_2$ ), 2.308 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.405 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 3.203 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.164 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 7.3$  Hz), 6.595 (s, 2 H, ArH), 7.569 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2936, 1767 (C=O), 1454, 1370, 1189.

**6c:** 白色固体 (2 からの収率 13 %).

mp 327 °C (dec). Anal. Calcd for  $C_{52}H_{52}O_{16}S_2Br_2 \cdot 2H_2O$ : C, 52.35; H, 4.73; S, 5.38. Found: C, 52.44; H, 4.59; S, 5.47. FAB-MS (m/z) Calcd: 1154. Found: 1155 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 30°C)  $\delta$  1.505 (d, 12 H,  $CH_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 2.131 (s, 4 H,  $SCH_2CH_2S$ ), 2.316 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 2.410 (s, 12 H,  $COCH_3$ ), 3.152 (s, 4 H,  $ArCH_2S$ ), 4.109 (q, 4 H, bridge CH,  $J = 6.8$  Hz), 6.424 (s, 2 H, ArH), 7.528 (s, 2 H, ArH). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2939, 1768 (C=O), 1458, 1371, 1186.

【参考文献】

- 1) O. V. Lukin, V. V. Pirozhenko, A. N. Shivanyuk, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7725 (1995).
- 2) A. Shivanyuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, W. Vogt, *J. Org. Chem.*, **63**, 6448 (1998).
- 3) H. Konishi, T. Tamura, H. Ohkubo, K. Kobayashi, O. Morikawa, *Chem. Lett.*, 685 (1996).
- 4) M. Luostarinen, A. Shivanyuk, K. Rissanen, *Org. Lett.*, **3**, 4141 (2001).
- 5) H. Konishi, H. Nakamaru, H. Nakatani, T. Ueyama, K. Kobayashi, O. Morikawa, *Chem. Lett.*, 185 (1997).
- 6) A. Shivanyuk, C. Schmidt, V. Böhmer, E. F. Paulus, O. Lukin, W. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4319 (1998).
- 7) A. G. S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6046 (1980).
- 8) L. Abis, E. Dalcanele, A. Du Vosel, S. Spera, *J. Org. Chem.*, **53**, 5475 (1988).
- 9) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, **45**, 4498 (1980).
- 10) N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977).



## 第 8 章

### 結論

本論文で、レソルシノール類とアルデヒド類の環化縮合反応で得られる大環状化合物のレソルシナレン誘導体の合成と構造、ならびに、錯体形成に関して述べてきた。

第2章では、2-アルキルレソルシノールとホルムアルデヒド（あるいはその等価体）の塩酸触媒による環化縮合反応で、架橋部無置換のレソルシナレンを合成した。初期の環化生成物は、環状の四量体、五量体、六量体であり、合成条件下、五量体、六量体は環の再構成が起こり、最終的には熱力学的に安定な生成物である環状四量体のみとなった。

非極性溶媒中、架橋部無置換の環状四量体の安定コンホメーションは、cone型で、分子外周部に存在する水酸基間の分子内水素結合の作用によるものであった。また、その水素結合は、同じポリヒドロキシメタシクロファンであるカリックス[4]アレーンと比べて弱い。

メタノール中で、環サイズの大きな環状六量体をホスト分子とした錯体形成では、ゲスト分子全体を包み込むような錯体を形成した。

第3章では、アセトニトリル中、スカンジウムトリフラートを用いた2-プロピルレソルシノールとジエトキシメタンの環化縮合反応により、4種類の環サイズの異なる環状化合物を合成し、その生成物分布は、速度論的支配によるものであった。また、架橋部の炭素-炭素結合は、スカンジウムトリフラートによって活性化されたホルムアルデヒドのイプソ位の攻撃によって開裂し、マクロ環の開裂、再結合によって、最終的に熱力学的にもっとも安定な環状四量体を生成することがわかった。

第4章では、擬似高度希釈条件下、アセトニトリル中、2,4-ジアルコキシベンジルアルコールをスカンジウムトリフラート触媒で縮合させると環状四量体から環状九量体までのレソルシナレンエーテル誘導体を高収率で得た。触媒濃度の高い条件、あるいは、高温での反応では環状四量体の選択性が高くなり、縮合反応が速やかに進むために、反応溶液中の基質濃度が低く保たれる結果と考えられた。また、メトキシ誘導体については、環状八量体を主生成物として得ることができた。

溶液中のコンホメーションを<sup>1</sup>H NMRにより解析し、マクロ環内部の芳香族水素の化学シフトから、いずれも隣接芳香環の環電流効果の影響を受けていた。環状四量体の優先コンホメーションは1,3-alternate型であると推定され、固体中でも同様の構造であった。一方、環状五量体より大きい環状化合物は骨格がフレキシブルであり、非常に速やかなコンホメーション変化が起こっているものと推定された。



第5章では、超強酸のトリフルオロメタンスルホン酸を触媒とする 2-ブロモレソルシノールとアルデヒド類との環化縮合反応で、分子外周部に臭素を有する環状四量体が、高い立体選択性で得られることを見いだした。この反応の立体選択性は、環形成反応が可逆であるために、熱力学的に生成物が制御されるためである。この生成物の熱力学的安定性は、分子力学計算の結果とも一致した。また、環形成反応が可逆であることと異性体の溶解度が異なることが、単一の生成物を析出させて単離できるための重要な役割を果たすことがわかった。

今回利用した超強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸を触媒とする合成法は、反応性の低いレソルシノール類を用いてのレソルシナレーン合成への応用が期待される。

第6章では、塩基性、および、酸性条件下、レソルシン[4]アレーン、チオール、ホルムアルデヒドを用いた、Mannich 型チオメチル化反応により、4ヶ所のレソルシノール環の2位に硫黄原子を含む置換基を導入したレソルシン[4]アレーン誘導体を合成した。

合成したテトラキスチオメチルレソルシン[4]アレーン誘導体は、非極性溶媒に容易に溶解し、分子外周部の水酸基同士、および、導入した硫黄原子との分子内水素結合により、錯体形成に有利な cone 型コンホメーションをとっていた。

また、この誘導体は、アルカリ水溶液中で、疎水性相互作用を駆動力とした錯体を形成し、メタノール中では、CH- $\pi$  相互作用による錯体を形成した。さらに、サイズ選択性、形状選択性に優れていた。

第7章では、*distal*-ジブロモレソルシン[4]アレーン、チオール、ホルムアルデヒドを用いた Mannich 型チオメチル化反応により、隣り合ったレソルシノール環の2位へ臭素と硫黄原子を含む側鎖の置換した官能基が交互に導入された ABAB 型レソルシン[4]アレーン誘導体を合成した。さらに、二官能性である  $\alpha$ ,  $\omega$ -ジチオールを用いた分子内環化反応により、バスケット型分子であるチアクラウンレソルシン[4]アレーン誘導体の合成した。

また、ジブロモジチオメチル誘導体のコンホメーションは、いくつかの安定なコンホメーションが存在し、室温ではこれらのコンホメーション間での変換が、NMR の時間尺度に比べてきわめて速やかに起こっているためと解釈された。一方、チアクラウンレソルシン[4]アレーン誘導体では、分子の自由度がかなり制限されるため、架橋鎖の長さの違いによって安定コンホメーションが変化した。

第2章，第3章，第4章では，架橋部に置換基を持たないレソルシナレーン誘導体を初めて合成した．また，これまで，レソルシナレーンでは，環状四量体の存在しか知られていなかったが，今回，初めて四量体より大きな環状化合物を発見し，環状五量体から環状九量体までの新たに五種類の環サイズのレソルシナレーンを単離した．

さらに，環状化合物の生成機構について明らかとした．この炭素-炭素結合は可逆であり，環化反応においては，速度論的支配によるもの結論された．しかし，反応系中に酸触媒であるプロトンやスカンジウムトリフラート活性化されたホルムアルデヒドやベンジルカチオンが存在すると，環状化合物のマクロ環が開裂し，炭素-炭素結合の開裂，再結合を繰り返し，最終的には，熱力学的安定な生成物である環状四量体に変化することがわかった．

架橋部に置換基を持たないレソルシナレーン誘導体の構造について，メタシクロファン骨格が非常に柔軟であることと，外周部の水酸基が分子のコンホメーションに大きく寄与していることを明らかとした．特に環状四量体では，水酸基の水素結合が安定コンホメーションに重要な影響を及ぼすことを見いだした．逆に水酸基をアルコキシ基に変換すると，立体反発の少ない構造が安定化した．さらに，環状五量体より大きな誘導体では，メタシクロファン骨格が柔軟なことから，さまざまなコンホメーションをとっていることを明らかとした．

第3章，第4章では，ルイス酸であるスカンジウムトリフラートを触媒とし，水の生成を伴うレソルシナレーンの合成に利用できることを明らかとした．さらに，第5章では，超強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸を用いて，反応性の低いレソルシノールからレソルシナレーンの合成に成功した．これらの酸触媒は，レソルシナレーンの合成に有用であることを明らかとした．

第6章，第7章では，レソルシン[4]アレーンの安定コンホメーションや分子認識に重要な役割を果たす水酸基を残して，レソルシン[4]アレーンを化学修飾する方法として，レソルシノール環の2位にチオールとホルムアルデヒドを用いた Mannich 型チオメチル化反応を利用して，硫黄原子を含む置換基を導入できることを見いだした．さらに，この反応を応用して，レソルシン[4]アレーンの分子内を架橋したバスケット型分子の合成にも成功した．

また，非極性溶媒中では，隣接したレソルシノール環の間で分子内水素結合が作用しており，これらの要因によって，安定構造が変化することを明らかとした．ただし，バスケット型分子の場合は，分子内架橋されているため，分子の動きに制限が見られた．

第2章、第6章では、錯体形成について検討した。環状六量体では、より大きな分子を取り込み、環サイズを大きくした効果が現れた。一方、レソルシン[4]アレーンの空孔をより深くした誘導体では、分子全体を包み込むような錯体を形成した。さらに、アルカリ水溶液中では、深い疎水性空孔の疎水的雰囲気を利用して、また、メタノール中では、CH- $\pi$  相互作用を駆動力とした錯体を形成し、レソルシナレーンは、サイズや形状の選択性に優れたホスト分子として機能することを見いだした。


本論文で、レソルシナレーンの合成と構造、および、分子認識に関して述べてきたように、レソルシナレーンは、超分子構築材料として非常に有用な物質である。したがって、今後は、これを用いた錯体形成による分離技術への応用や、さらに高度な分子認識能を付与させることで生体内での有用物質、あるいは、阻害物質のセンサーへの応用などが期待できる。

また、分子のサイズから考えると、カテナン、ロタキサンなどの自己組織化による超分子構造を構築することで、分子スイッチ、分子電線などの分子デバイスへの利用が考えられ、ナノテクノロジーへの展開も大いに期待される。

レソルシナレーンが、構造有機化学や有機合成化学といった分野の研究対象だけにとどまるのではなく、21世紀の新たな産業と言われているナノテクノロジーを支える物質のひとつとなることを期待したい。

## 【論文リスト】

[主論文]                    5 報

1.    Synthesis of Calix[4]resorcinarenes Bearing Thioether Functionality at the Extraannular Positions  
Osamu Morikawa, Makoto Miyashiro, Hiroshi Yamaguchi, Kazuhiro Kobayashi, Hisatoshi Konishi  
*Supramol. Chem.*, **11**, 67-72 (1999)  

2.    Thiomethylation of *distal*-Dibromoresorcinarene. Synthesis of Resorcinarenes with Two Different Resorcinol Units in Alternating Sequence and Thiacrown-resorcinarenes  
Osamu Morikawa, Kei Nakahishi, Makoto Miyashiro, Kazuhiro Kobayashi, Hisatoshi Konishi  
*Synthesis*, 233-236 (2000)
3.    Trifluoromethanesulfonic acid-Catalyzed Synthesis of Resorcinarenes: Cyclocondensation of 2-Bromoresorcinol with Aldehydes  
Osamu Morikawa, Ryoji Ueno, Kazuki Nakajima, Kazuhiro Kobayashi, Hisatoshi Konishi  
*Synthesis*, 761-765 (2002)
4.    Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed Cyclocondensation of 2-Propylresorcinol with Diethoxymethane. Formation and Fragmentation of Resorcin[n]arenes  
Osamu Morikawa, Masashi Yanagimoto, Hijiri Sakakibara, Kazuhiro Kobayashi, Hisatoshi Konishi  
*Tetrahedron Lett.*, **45**, 5731-5734 (2004)

5. Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed Cyclocondensation of 2,4-Dialkoxybenzyl Alcohols. Formation of Resorcin[n]arenes Peralkyl Ethers  
Osamu Morikawa, Tomonori Ishizaka, Hijiri Sakakibara, Kazuhiro Kobayashi, Hisatoshi Konishi  
*Polymer Bull.*, **53**, 97-107 (2005)

[参考論文]            13 報

1. Improved Synthetic of Procedures for 2-Methylresorcinol-formaldehyde Cycric Tetramer  
Hisatoshi Konishi, Yorio Iwasaki, Osamu Morikawa, Tamon Okano, Jitsuo Kiji  
*Chem. Express*, **5**, 869-872 (1990)
2. Host-guest Complexation of Octahydroxy[1<sup>4</sup>]metacyclophanes with caffeine  
Hisatoshi Konishi, Osamu Morikawa  
*Chem. Express*, **7**, 801-804 (1992)
3. Conformational Properties of Octahydroxy[1.4]metacyclophanes with Unsubstituted Methylene Bridge  
Hisatoshi Konishi, Osamu Morikawa  
*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 34-35 (1993)
4. Calix[4]resorcinarenes: The First Examples of [1<sub>6</sub>]Metacyclophanes derived from Resorcinols  
Hisatoshi Konishi, Kazunobu Ohata, Osamu Morikawa, Kazuhiro Kobayashi  
*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 309-310 (1995)

5. Synthesis of Chiral Calix[4]resorcinarenes *via* Mono-*O*-benzylation. Complexation Behavior with a Chiral Trimethylammonium Compound  
Hisatoshi Konishi, Takashi Tamura, Hiromichi Ohkobo, Kazuhiro Kobayashi,  
Osamu Morikawa  
*Chem. Lett.*, 685-686 (1996)
6. The Acid-catalyzed Condensation of 2-Propylresorcinol with Formaldehyde Diethyl Acetal. The Formation and Isomerization of Calix[4]resorcinarene, Calix[5]resorcinarene, and Calix[6]resorcinarene.  
Hisatoshi Konishi, Tomohiro Nakamura, Kazunobu Ohata, Kazuhiro Kobayashi,  
Osamu Morikawa  
*Tetrahedron Lett.*, **37**, 7383-7386 (1996)
7. Functionalization at the Extraannular Positions of Calix[4]resorcinarene Using a Mannich-type Thiomethylation  
Hisatoshi Konishi, Hiroshi Yamaguchi, Makoto Miyashiro, Kazuhiro Kobayashi,  
Osamu Morikawa  
*Tetrahedron Lett.*, **37**, 8457-8458 (1996)
8. Regioselective *distal*-Dibromination of Calix[4]resorcinarene  
Hisatoshi Konishi, Hidekazu Nakamaru, Tsuyoshi Ueyama, Kazuhiro Kobayashi,  
Osamu Morikawa  
*Chem. Lett.*, 185-168 (1997)
9. Synthesis of 2-[(Arylthio)methyl]- and 2[(Alkylthio)methyl]resorcinols  
Hisatoshi Konishi, Takenori Inoue, Kazuhiro Kobayashi, Osamu Morikawa  
*Synthetic Commun.*, **29**, 227-234 (1999)

10. A New Photoresist Based on Calix[4]resorcinarene Dendrimer  
Osamu Haba, Kohji Haga, Mitsuru Ueda, Osamu Morikawa, Hisatoshi Konishi  
*Chem. Mater.*, **11**, 427-432 (1999)
11. Synthesis of the Parent Resorcin[4]arene  
Hisatoshi Konishi, Hijiri Sakakibara, Kazuhiro Kobayashi, Osamu Morikawa  
*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2583-2584 (1999)
12. Crystal Structure of C-(*n*-propyl)calix[4]resorcinarene and its Complex with Caffeine  
Pieere Thuéry, Martine Nierlich, Zouhair Asfari, Jacques Vicens, Osamu Morikawa, Hisatoshi Konishi  
*Supramol. Chem.*, **13**, 521-527 (2001)
13. Singly Bridged Double Resorcin[4]arene Bearing Sixteen Hydroxyl Groups. Formation of Capsular-type Inclusion Complexes in Methanol  
Hisatoshi Konishi, Osamu Morikawa, Kazuhiro Kobayashi, Kazuyuki Abe, Atsushi Ohkubo  
*Tetrahedron Lett.*, **44**, 7425-7427 (2003)





## 【謝辞】

本研究を行うにあたり，また，本論文をまとめるにあたり，長期にわたり終始懇切なご指導，および，数多くのご助言を賜りました鳥取大学工学部物質工学科 小西久俊 教授に心より感謝いたします。

本研究を行うにあたり，長期にわたり有益，かつ，的確なご助言，および，ご教示を賜りました鳥取大学工学部物質工学科 小林和裕 助教授に心より感謝いたします。

本論文をまとめるにあたり，適切なご助言，および，ご教示を賜りました鳥取大学工学部物質工学科 伊藤敏幸 教授，鳥取大学工学部生物応用工学科 木瀬直樹 教授，鳥取大学工学部物質工学科 斎本博之 助教授に心より感謝いたします。

本研究は，鳥取大学工学部物質工学科において行ったものであり，本研究の共同研究者として数多くの実験に協力していただいた鳥取大学工学部物質工学科，ならびに，鳥取大学大学院工学研究科物質工学専攻に所属した小西研究室の学生のみなさまに心より感謝いたします。

最後に，いつも心の支えとなってくれた両親をはじめとする家族，友人に感謝いたします。

**END**