

学位論文

Synthesis and Evaluation of Chloride Ion Selective Receptors

(塩化物イオンを選択的に認識するレセプターの合成と評価)

March, 2017

Graduate School of Science and Engineering
Yamagata University

Akira Satake

第 1 章 序論	1
1-1. 超分子化学	1
1-2. 認識化学と分子認識	2
1-3. アニオン認識	2
1-3-1. アニオン認識の必要性	2
1-3-2. アニオンの形状	2
1-4. 人工アニオンレセプターの設計	4
1-4-1. 人工レセプターの基本構造と評価法	4
1-4-2. 水素結合、CH-アニオン相互作用、静電相互作用	4
1-4-3. 認識部位の設計	5
1-4-4. 人工アニオンレセプターの例	6
1-5. 塩化物イオンの存在と認識	8
1-6. 塩化物イオンに対する選択性	9
1-7. 以前の研究 — 非環状および環状ビス尿素誘導体	10
1-8. 研究目的	13
1-9. References	14
第 2 章 環状化合物 2a に対する置換基の導入による溶解度の向上と応用性の模索[2b-2e]	16
2-1. 緒言	16
2-2. 環状ビス尿素誘導体 2a の合成と性質	19
2-2-1. 1-Acetoamido-7-chloronaphthalene (5a) の合成	19
2-2-2. 8,8'-Diamino-2,2'-binaphthalene (6a) の合成	20
2-2-3. 8,8'-Diisocyanato-2,2'-binaphthalene (7a) の合成	21
2-2-4. 環状ビス尿素誘導体 2a の合成および同定	21
2-2-5. 2a ・TBACl および 2a の同定	24
2-3. <i>tert</i> -ブチル基を導入した環状ビス尿素誘導体 2b の合成と性質	26
2-3-1. 1-Acetoamido-7-chloronaphthalene (5a) の <i>tert</i> -butyl 化反応	26
2-3-2. 8,8'-Diamino-6,6'- <i>tert</i> -butyl-2,2'-binaphthalene (5b) の合成	29
2-3-3. 6,6'- <i>tert</i> -Butyl-8,8'-diisocyanato-2,2'-binaphthalene (7b) の合成	29

2-3-4. 2b ·TBACl 及び 2b の合成	30
2-3-5. 2b ·TBACl 及び 2b の同定	30
2-3-6. 2b ·TBACl の X 線単結晶構造回折	33
2-3-7. クロロホルム/ヘキサン中における 2b の X 線単結晶構造回折	35
2-3-8. DMSO 中における 2b の X 線単結晶構造回折	37
2-3-9. 2a の UV-vis スペクトル	39
2-3-10. 2b の蛍光スペクトル	39
2-3-11. 2b の励起スペクトル	39
2-3-12. 2b のモル吸光係数および 2b ·TBACl のモル吸光係数	40
2-3-13. 2b の分子量の確認 (トリメシン酸トリメチルの ¹ H NMR 滴定	41
2-3-14. 2b と各種アニオンとの会合についての UV-vis スペクトル滴定	43
2-3-15. Job plot による酢酸イオンとの錯体の組成比の推定	48
2-3-16. Job plot による塩化物イオンとの錯体の組成比の推定	49
2-3-17. 蛍光スペクトル滴定による 2b と各種アニオンとの会合実験	49
2-3-18. 2b と塩化物イオンとの ¹ H NMR 滴定	51
2-3-19. 2b と 0.5 当量の塩化物イオンとの VT-NMR 測定	52
2-3-20. 含水溶媒中における UV スペクトル滴定	53
2-3-21. 含水条件下におけるアルカリ金属塩の UV-vis 滴定実験	64
2-3-22. 2b ·TBABr の合成と 2b 、 2b ·TBACl との ¹ H NMR による比較	65
2-3-23. 2b ·TBABr の合成と 2a ·TBACl·Cl ⁻ 、 2b ·TBACl との X 線結晶構造の比較	67
2-3-24. 2b の評価	68
2-4. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体の合成と評価	70
2-4-1. 溶解度の向上	70
2-4-2. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体 2c , 2d と対称性を崩すために異なる置換基を導入したレセプター 2e の設計	70
2-4-3. メトキシ基およびオクチルオキシ基の導入	71
2-4-4. ヒドロキシル基を有するアセトアミドナフタレ 5d の合成	71
2-4-5. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体 2c および 2d の合成	72

2-4-6. <i>tert</i> -butyl 基とオクチル基を導入した非対称な置換基を持つ環状ビス尿素誘導体 2e の合成	73
2-4-7. UV-vis スペクトル滴定	74
2-4-8. レセプター 2e の溶解度に対する考察	77
2-4-9. 蛍光スペクトル滴定	78
2-4-10. レセプター 2c-e の評価	80
2-4-11. References	81
第3章 4つの尿素基を有する非環状 2,2'-ビナフタレントリマーによるアニオン認識	82
3-1. 緒言	82
3-2. 目的のアニオンに対する適切な分子設計	82
3-3. らせん状にイオンを捕捉するレセプター	83
3-4. 4つの尿素基を有する非環状の 2,2'-ビナフタレントリマー 3 の設計	84
3-5. DFT 計算によるトリマー 3 と塩化物イオンの会合の計算	85
3-6. トリマー 3 の合成	86
3-7. トリマー 3 の UV-vis スペクトル滴定	87
3-8. トリマー 3 と各種アニオンとの ¹ H NMR 滴定実験	91
3-8-1. トリマー 3 に対する塩化物イオンの ¹ H NMR 滴定実験	91
3-8-2. トリマー 3 に対する酢酸イオンの ¹ H NMR 滴定実験	96
3-9. トリマー 3 のアニオンとの 1:2 会合体の DFT 計算	100
3-10. トリマー 3 の評価	102
3-11. References	102
第4章 結論	103
4-1. 第2章についてのまとめ	103
4-2. 第3章についてのまとめ	104
4-3. 総括	104
第5章 実験項	105
5-1. 2b の合成	105
5-1-1. Materials	105

5-1-2. 4-(4-Chlorophenyl)-3-oxobutanoic acid の合成	105
5-1-3. 4-(4-Chlorophenyl)butanoic acid の合成	106
5-1-4. 7-Chloro-1-tetralone の合成	106
5-1-5. 7-Chloro-1-tetraloneoxime の合成	107
5-1-6. 7-Chloro-1-acetoamidonaphthalene (5a) の合成	108
5-1-7. 7-Chloro-3- <i>tert</i> -butyl-1-acetamidonaphthalene (5b) の合成	109
5-1-8. 7-Chloro-3- <i>tert</i> -butyl-1-aminonaphthalene の合成	110
5-1-9. 8,8'-Diamino-6,6'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-binaphthalene (6b) の合成	112
5-1-10. 8,8'-Diisocyanato-6,6'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-binaphthalene (7b) の合成	113
5-1-11. 2b ·TBACl の合成	115
5-1-12. <i>tert</i> -Butyl macrocyclic bisurea (2b) の合成	117
5-1-13. 2b ·TBABr の合成	117
5-1-14. 2b のモル吸光係数の測定	120
5-1-15. 2b ·TBACl のモル吸光係数の測定	120
5-1-16. UV スペクトル滴定による 2b と Cl ⁻ との会合実験	120
5-1-17. UV-vis スペクトル滴定における会合定数の計算	120
5-1-18. 蛍光スペクトル滴定による 2b と Cl ⁻ との会合実験	122
5-1-19. UV スペクトル滴定を用いた Job プロットによる錯体の組成比の推定	122
5-1-20. 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による 2b と Cl ⁻ との会合実験	124
5-1-21. 2b と Cl ⁻ との ¹ H NMR 滴定	125
5-1-22. 2b と Cl ⁻ との VT-NMR 測定	125
5-1-23. 2b に対するトリメシン酸トリメチルの ¹ H NMR 滴定実験	125
5-1-24. UV スペクトル滴定による 2b と Cl ⁻ との会合実験	125
5-1-25. 蛍光スペクトル滴定による 2b と Cl ⁻ との会合実験	125
5-2. 2c 、 2d 、 2e の合成と評価	126
5-2-1. 7-Bromo-4-hydroxy-1-acetoamidonaphthalene の合成	126
5-2-2. 7-Bromo-4-methoxy-1-acetoamidonaphthalene の合成	127
5-2-3. 7-Bromo-4-methoxy-1-aminonaphthalene の合成	128

5-2-4. 8,8'-Diamino-4,4'-dimethoxy-2,2'-binaphthalene の合成.....	129
5-2-5. 8,8'-Bis(butylureido)-4,4'-dimethoxy-2,2'-binaphthalene の合成	130
5-2-6. 8,8'-Diisocyanato-4,4'-dimethoxy-2,2'-binaphthalene の合成.....	131
5-2-7. 2c ·TBACl の合成.....	132
5-2-8. 7-Bromo-4-octyloxy-1-acetoamidonaphthalene の合成	133
5-2-9. 7-Bromo-4-octyloxy-1-aminonaphthalene の合成.....	134
5-2-10. 8,8'-Diamino-4,4'-dioctyloxy-2,2'-binaphthalene の合成.....	135
5-2-11. 8,8'-Diisocyanato-4,4'-dioctyloxy-2,2'-binaphthalene の合成.....	136
5-2-12. 2d ·TBACl の合成	137
5-2-13. 2e ·TBACl の合成.....	137
5-2-14. 2e の合成.....	138
5-2-15. UV-vis スペクトル滴定によるビスウレア 2e と各種アニオンとの会合実験....	139
5-2-16. 蛍光スペクトル滴定によるビスウレア 2e と各種アニオンとの会合実験	139
5-3. trimer 3 の合成と評価	140
5-3-1. 1-Amino-1'-butylureio-8,8'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-binaphthalene の合成	140
5-3-2. Binaphthalene trimer 3 の合成.....	141
5-3-3. UV-vis スペクトル滴定によるトリマーと各種アニオンとの会合実験	142
5-3-4. 蛍光スペクトル滴定によるトリマーと各種アニオンとの会合実験	142
5-3-5. トリマー 3 と各種アニオンとの ¹ H NMR 滴定実験.....	143
5-3-6. UV-vis スペクトル分光器を用いた Job プロットによる複合体組成比の推定....	143
5-3-7. Referenses.....	143
謝 辞	144

第 1 章 序論

1-1. 超分子化学

超分子化学とは、その名の通り分子を超えた分子の化学を意味し、分子間の非共有性の結合相互作用によって、個々の分子が複雑に結び付けられ、組織的な構造を形成する過程やその構造、性質を化学的、物理学的、生物学的視点から研究する科学分野である¹。この分野は、1967年にペダーセンが発見した二次元的な人工有機化合物である18-クラウン-6-エーテルによるカリウムイオン認識を発端として研究が発展し^{2,3,4}、クラムがこの発見を三次元的な分子によるイオン認識を含む様々な分子システムに応用し、ホスト-ゲスト化学という1つの分野として確立した。そして1978年にレーンが、クリプタンドや自己集合体などを包括的に含む超分子化学の重要性を説き^{5,6}、1987年には彼ら三人が『構造特異的な選択性を有する分子の開発と応用』でノーベル化学賞を受賞している。そして、最近2016年にも、超分子化学の分野である『分子マシンの設計と合成』でフランスのジャンピエール・ソバージュ (Jean-Pierre Sauvage)、英国のJ・フレーザー・ストッダート (J. Fraser Stoddart)、オランダのバーナード・フェリンガ (Bernard Feringa) の3氏がノーベル化学賞を受賞したことは記憶に新しい^{7,8}。すなわち、今日においても、『超分子化学(科学)』は非常に応用性にとみ、興味深い分野であるといえる。

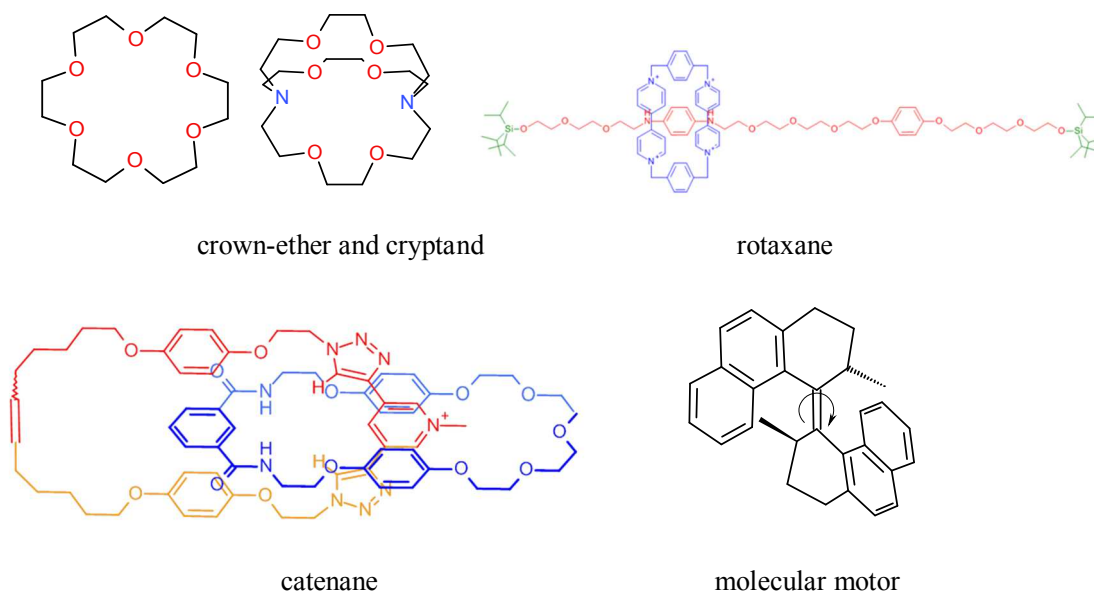


Fig. 1-1. 超分子化学の発展.

1-2. 認識化学と分子認識

分子又は超分子を用いた認識は、最も広く知られている特定の分子だけを選択的に捕捉する分子認識だけでなく、イオンや光、温度、圧力、溶媒極性、**pH**などを認識しクロミズムを示すものが報告されている。

これらの中でも分子認識は、超分子化学の基礎となった分野であり、静電相互作用や誘起相互作用、**van der Waals** 相互作用、電荷移動相互作用、水素結合、配位結合などの多様な相互作用を用いて、特定の分子を認識し、生体や環境中における様々な反応機構の解明、薬学的利用、センサー分子や有機デバイスへの利用等、生物学や薬学、環境学だけでなく、工業的にも数多くの応用がなされている。

1-3. アニオン認識

1-3-1. アニオン認識の必要性

生体、環境中には塩化物イオンのようなハロゲン化物イオン、硫酸イオン等の無機アニオンやカルボキシル基、リン酸基等を含むアニオン性基質が多数存在する。これらのアニオン及びアニオン性基質は、アミノ酸、DNAを始めとする多くの生体基質の構成成分であるばかりでなく、エネルギー代謝、膜輸送、細胞内外における浸透圧調整などの生体中における生命活動、窒素系肥料に由来する土壤汚染、河川、湖沼の富栄養化、酸性雨などの環境汚染において重要な役割を果たしている⁹。そのため、アニオン、及びアニオン性基質の認識と評価、また分析法や除去法として、人工アニオンレセプターの研究が進められている。しかしながら、分子認識の分野において、特定の分子又はイオンを捕捉する人工分子は現在までに数多く報告されているが、ペダーセンのクラウンエーテルを用いた K^+ イオンの認識が初めとなったことや、アニオンはカチオンと比べてサイズが大きく電荷が分散していること(**Table 1-1**)や形状が多様であること(**Fig.1-2**)、また硫酸イオンやリン酸イオンのように **pH** によって変化を受けることなどから、カチオン認識に比べてアニオン認識は立ち遅れているといえる。また、不斉炭素を持つアミノ酸、長さの異なるジカルボン酸や ATP など形状が複雑で電荷も多様であることを考慮すると、その選択的な認識は、非常に困難かつ挑戦的な課題であるだろう。

1-3-2. アニオンの形状

アニオンの形状や塩基性は、アニオンごとに大きく異なる。例えば、ハロゲン化物イオンは球状で、 SCN^- や I_3^- は直線棒状、 NO_3^- や CO_3^{2-} は平面三角形、 $H_2PO_4^-$ や HSO_4^- のような四面体型などがある(**Fig.1-2**)。カルボン酸 RCO_2^- やリン酸を有する ATP、ピロリン酸などでは、さらに形状が多用となり、それぞれ塩基性の違いや立体的な影響の考慮も必要となる。

Table 1-1 Property of some common anions and cations ¹⁰.

Ion	Radius (Å)
F ⁻ (6 coord.)	1.33
Cl ⁻ (6 coord.)	1.81
Br ⁻ (6 coord.)	1.96
I ⁻ (6 coord.)	2.20
ClO ₄ ⁻	2.50
NO ₃ ⁻	1.79
CO ₃ ²⁻	1.78
SO ₄ ²⁻	2.30
PO ₄ ³⁻	2.38
H ₂ PO ₄ ⁻	2.00
Li ⁺ (6 coord.)	0.76
Na ⁺ (6 coord.)	1.02
K ⁺ (6 coord.)	1.38
Cs ⁺ (6 coord.)	1.67


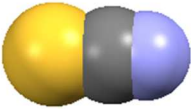
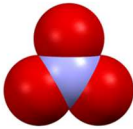
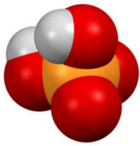
			
球状	棒状	平面三角系	四面体t型
F ⁻	SCN ⁻	NO ₃ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
Cl ⁻	I ₃ ⁻	SO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻
Br ⁻	N ₃ ⁻	CO ₃ ⁻	HSO ₄ ⁻
I ⁻		AcO ⁻	SO ₄ ²⁻

Fig. 1-2. アニオンの形状.

1-4. 人工アニオンレセプターの設計

1-4-1. 人工レセプターの基本構造と評価法

人工アニオンレセプターは一般的に、特定のアニオンと選択的に結合する認識部位と結合情報や化学的変化を伝達するスペーサー部位、そしてその変化から分光光学的・化学的応答を示す応答部位の3種類の部分構造から構築されている。

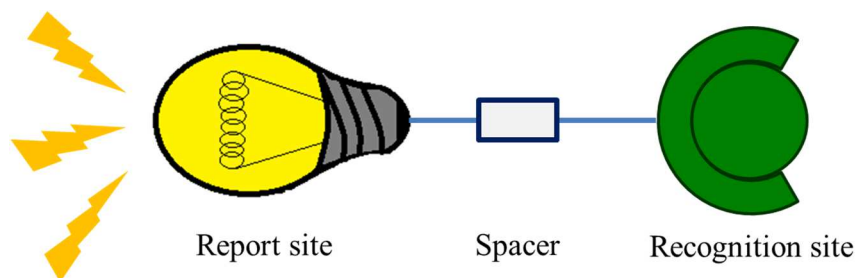


Fig.1-3. 人工レセプターの基本構造.

アニオンを捕捉するための非共有性相互作用は、水素結合、CH-アニオン相互作用、静電相互作用、アニオン- π 相互作用などがあり、これらの相互作用に伴う電子状態の変化により、応答部位の NMR、UV-vis 吸収、蛍光スペクトルなどが変化する。これらの変化を読み取ることで、アニオンとの会合能を評価することが可能となる。

1-4-2. 水素結合、CH-アニオン相互作用、静電相互作用

一般に水素結合では、電気陰性度の高い原子に共有結合した水素原子 H が、同じく電気陰性度の高い原子と結合する。例えば、代表的な生体分子であるタンパク質の場合、ペプチド鎖内およびペプチド鎖間でアミド部位同士が Fig. 1-4 のような形の水素結合を形成している^{11,12}。

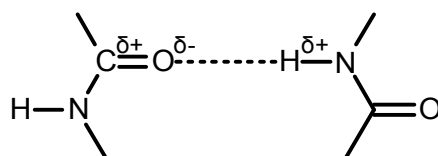


Fig. 1-4. アミド間の水素結合.

電気陰性度の高い原子だけでなく、飽和および不飽和炭化水素、芳香族化合物などの炭素原子や π - π 結合も水素結合に関与することがある。例えば、炭化水素の C-H が C-H \cdots O という形で分子間結合を形成することや、ベンゼン等の芳香族化合物が Ar-H $\cdots\pi$ という形で分子間結合することが知られている (CH-アニオン相互作用)。

水素原子を介した分子間結合は、本質的には静電相互作用を主とするものであるため、その相互作用の強さは媒体の誘電率に依存し、極性の高い溶媒中では弱くなることが判明している。しかしながら、水素結合の重要な特徴は結合が方向性を示すことであり、比較的強い分子間相互作用であり方向性を持つという特性は、分子間会合の相対配置を決める上で極めて有効であり、精密な分子認識を達成するために不可欠な分子間相互作用となっている。

1-4-3. 認識部位の設計

認識部位は、目的とする分子に対する結合部位と、それらを平面的・立体的に配置することにより、非常に多様な設計が可能であり、その多様さはジグソーパズルのピースの周りを作り上げることに似ている^{13,14}。

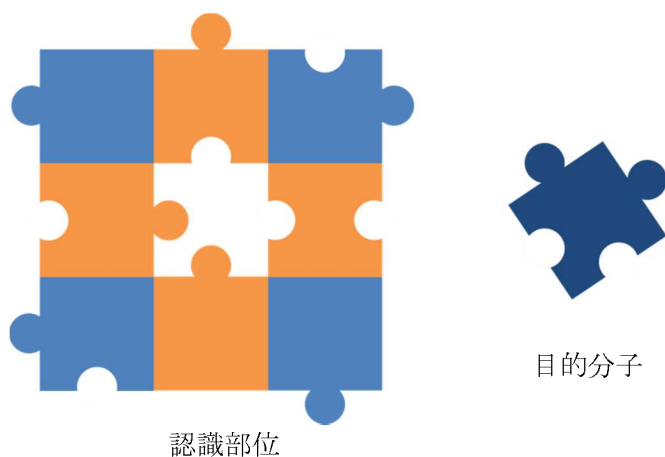


Fig. 1-5. 分子設計.

アニオン認識の場合、最も多く利用されている結合部位は、(チオ)アミド¹⁵⁻²³や(チオ)ウレア²⁴⁻²⁸、ピロール²⁹⁻³¹などが有するNHによる水素結合であると言えるだろう。

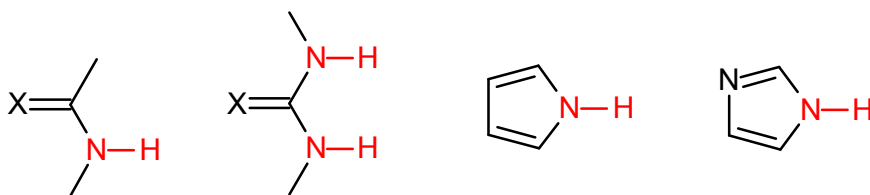


Fig. 1-6. アニオン結合部位としてのNH.

これらの水素結合部位と、先に述べたCH- π 相互作用部位を、目的とするアニオンに対して適した形に配置することで、高い会合能と選択性を発現することが期待される。

1-4-4. 人工アニオンレセプターの例

前述したような認識部位を有するアニオン認識について、以下に例を示した。以下に示したレセプターの他にも、目的とするアニオンや測定方法、アニオンとの相互作用や複合体の host:guest 組成比、選択性等、多種多様なレセプターが開発されている³²。

1-4-4-1. イソフタロイル基を主骨格としたアミド基を有するレセプター³³

近藤らは、イソフタロイル基をスペーサーとして用い、4つのアミドNH基を認識部位と応答部位として蛍光性官能基であるピレニル基を有するレセプターについて、蛍光分光器を用いた滴定実験により、酢酸イオンとリン酸二水素イオンに対して高い会合能を有する報告している。また、ヒドロキシル基を導入したものについては、会合能の向上と含水条件下におけるリン酸二水素イオンへの選択性の発現を報告している。

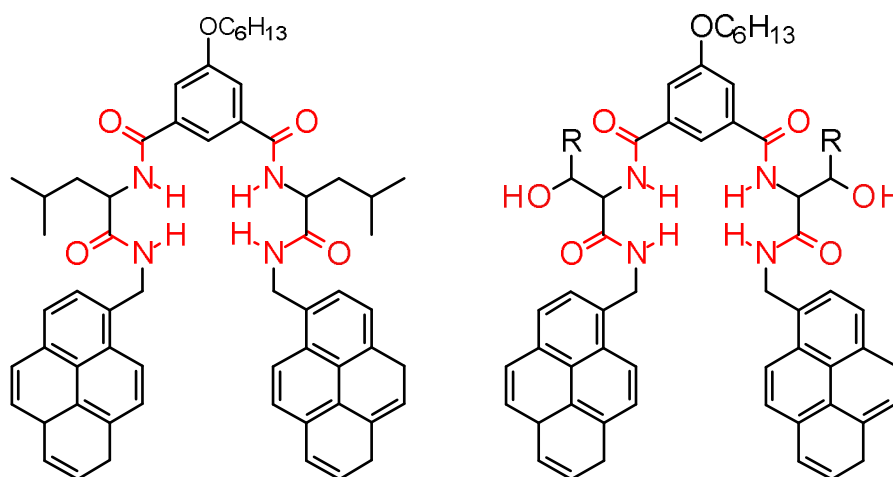


Fig. 1-7. 含水中においてリン酸イオンを選択的に認識するレセプター.

1-4-4-2. 尿素基を有するフッ化物イオンに対する蛍光センサー³⁴

Fabrizzi らは、以下に示したような認識部位として尿素基を有する簡単なレセプターについて、UV-vis 吸収を用いた塩化物イオンの認識と、脱プロトン化を伴ったフッ化物イオンの選択的な裸眼検出を報告している。脱プロトン化を伴う変化は、UV-vis 吸収や蛍光の変化が顕著に発現する事があるため、アニオン認識のために利用する例も少なくない。

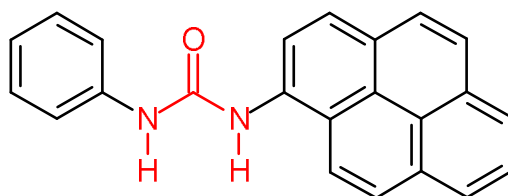


Fig. 1-8. 脱プロトン化を用いてフッ化物イオンを認識するレセプター..

1-4-4-3. ピロール NH 水素と 1,2,3-トリアゾール CH 水素結合による認識³⁵

Hay らは、フェニル基とピロールと 1,2,3-トリアゾール基を有する環状レセプターを報告している。このレセプターの、内側を向いた全ての CH および NH 水素は、アニオンの添加に伴い ^1H NMR シグナルが低磁場シフトを示す。従って、これら全ての水素とアニオンが水素結合を形成することが確認されている。また、アニオンとの会合能は $\text{HSO}_4^- > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$ の順であり、塩基性の高いリン酸二水素イオンよりも、硫酸水素イオンに選択性があることが判明している。さらに、サイズの良く一致したピロリン酸水素イオンとは、リン酸二水素アニオンの 10 倍以上という非常に大きな会合能を有することを報告している。

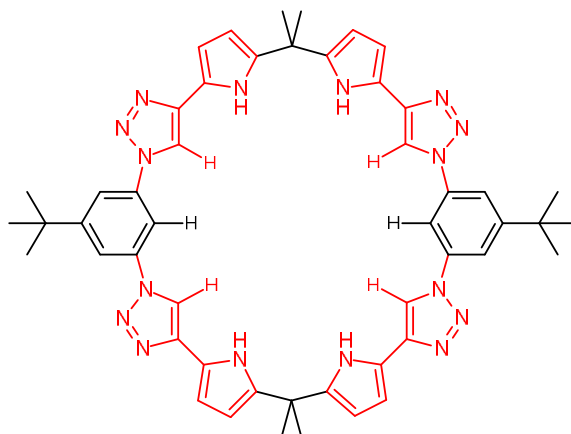


Fig. 1-9. ピロール NH 水素と 1,2,3-トリアゾール CH 水素結合を有する環状レセプター..

1-4-4-4. CH 水素結合のみのアニオンレセプター^{36,37}

Flood らは、アルケンとフェニル骨格による環状レセプターを報告した。このレセプターはアルケンとフェニルの CH 水素による水素結合のみでアニオンを捕捉する。また、 PF_6^- アニオンのように大きなアニオンと、 $\text{host:guest} = 2:1$ でサンドイッチ型に挟み込むようにしてアニオンと会合する。

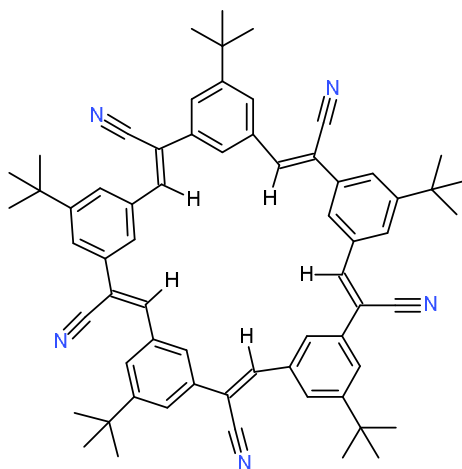


Fig. 1-10. CH 水素結合のみを用いたアニオンレセプター

1-5. 塩化物イオンの存在と認識

塩化物イオンは、環境中においては主として海水中に大量に存在し、河川や湖沼の他、雨、岩石などのいたるところに存在しているイオンである。特に、河川や湖沼の場合は、塩化物イオンの濃度は環境汚濁や生活環境の変化の指標の1つとして検査されている。また、生体内においては、Fig. 11 に示したような、細胞内外や胃酸などに高い比率で存在しており、殺菌や消化、浸透圧調整による細胞容積の調整、細胞分裂や細胞死誘導にまで関係する非常に重要な役割を果たしているアニオンでもある³⁸。従って、様々な病状によって変化するパラメータの1つであり、血液検査で分析される項目の1つにもなっている。

また、塩素イオンチャネル(CGTR)の遺伝子異常である嚢胞性繊維症においては、汗管を通過した塩化物イオンの再吸収が阻害されることによる塩化物イオン濃度の向上が見られるため、その検出薬や治療薬としても、人工小分子による塩化物イオンの認識や輸送能の発現は重要である。

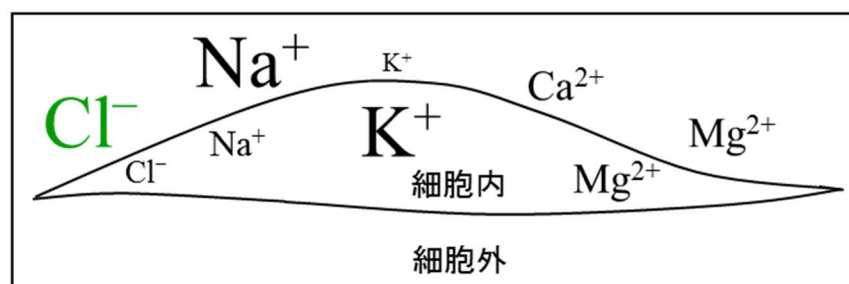


Fig. 1-11. 細胞内外のイオンの模式図[江橋節朗先生のトレードマーク].

しかしながら、塩化物イオンは、酢酸イオンやフッ化物イオン、リン酸二水素イオンなどのアニオンと比べて塩基性が低く、また先に述べたように電荷が分散しているため、選択的な捕捉が困難なアニオンである。そのため、その強力かつ選択的な認識による塩化物イオンの定量が必要とされている。

血液検査等を含む塩化物イオンの検出において、最も一般的に使用されている検出法は、イオンクロマトグラフ法とイオン選択電極法である。しかし、イオンクロマトグラフ法は、装置が高価であることや測定溶媒の処理にコストがかかること、イオン選択性電極法は、非常に簡便かつ安価であるが、イオン強度や共存イオン等に大きく影響される。そのため、より簡便で安価な測定法が可能な、高選択的イオンレセプターの開発が望まれている。これらの問題の解決策として、UV-vis 吸収スペクトルや蛍光スペクトル分光器を用いた測定は、比較的安価で、測定も簡便であることから、様々なイオンレセプターが開発されている。

1-6. 塩化物イオンに対する選択性

塩化物イオンを認識する人工アニオンレセプターは、数多く報告されているが^{39,40,41}、塩化物イオンに対して選択的な会合を示すものは少ない。これは、アニオンの会合能が一般的にアニオンの塩基性に強く依存するために、塩基性の高いアニオンである酢酸イオンやフッ化物イオン、リン酸二水素イオンなどのアニオンと強く会合することが多いためである。従って、以下に示したように、塩化物イオンの大きさによく一致する結合空間の設計^{42,43}や、水中または含水溶媒中、脂質二重膜におけるアニオン輸送などの特定の条件における塩化物イオンの評価が重要となる^{44,45}。

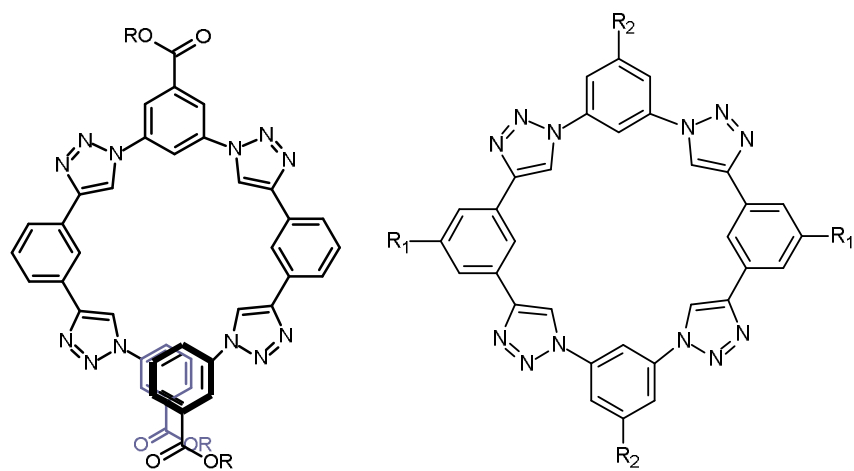


Fig. 1-12. 塩化物イオンに対して事前組織化された人工レセプター.

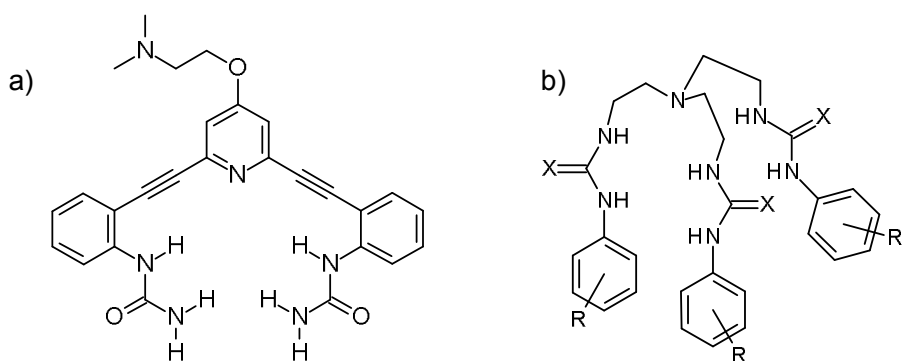
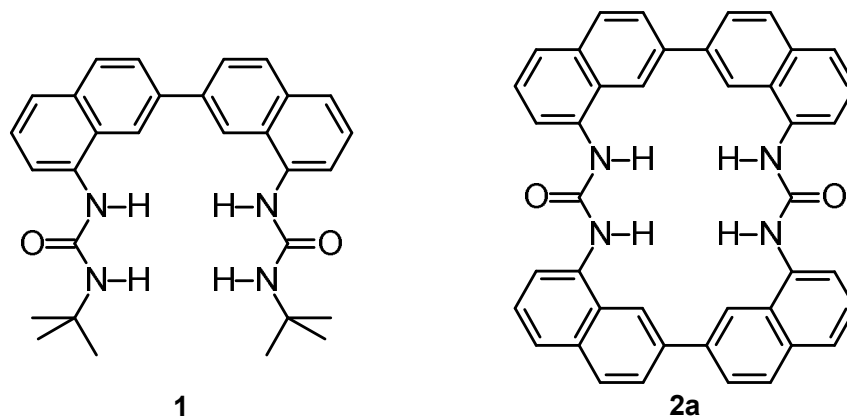


Fig. 1-13. 水中(a)または脂質二重膜中(b)におけるアニオン認識の利用.

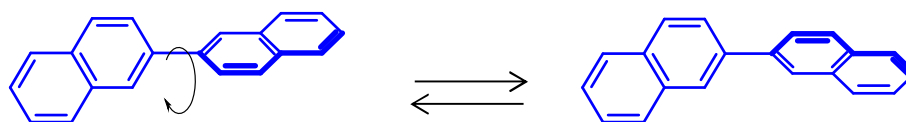
1-7. 以前の研究 — 非環状および環状ビス尿素誘導体

塩化物イオンを認識する中性の人工レセプターとして、本研究室では、以前に **Scheme 1** に示したような、2,2'-ビナフタレンを主骨格として用い、2つの尿素をアニオン認識部位として有する非環状ビス尿素誘導体 **1** を報告した⁴⁶。また、レセプター**1** を環状にした環状ビス尿素誘導体 **2a** の合成とその物性の評価も行った。



Scheme 1-1. 非環状ビス尿素誘導体 **1** と環状ビス尿素誘導体 **2a**.

これらのレセプターの骨格として用いた 2,2'-ビナフタレン部位は、強い蛍光を示し、単結合部分が自由回転することでシソイド型・トランソイド型の構造変化を示す⁴⁷。また、スペーサーとしても剛直性と収束的な水素結合部位となるため、アニオンの認識のために非常に有効的な骨格である。



トランソイド型 **Fig. 1-14.** 2,2'-ビナフタレンの構造変化. シソイド型

さらに尿素部位も、硬い骨格と高い酸性度を持つだけでなく、合成が簡便であることや化合物の伸長も可能であることから、アニオン認識のために非常に優れた水素結合部位である。さらに尿素基は、特に球状のアニオンであるハロゲン化物イオンに対して非常に優れた結合能を持つことが計算によって判明していることから⁴⁸、レセプター**1** は、塩化物イオンに対して非常によく事前組織化されたレセプターであることがわかる。

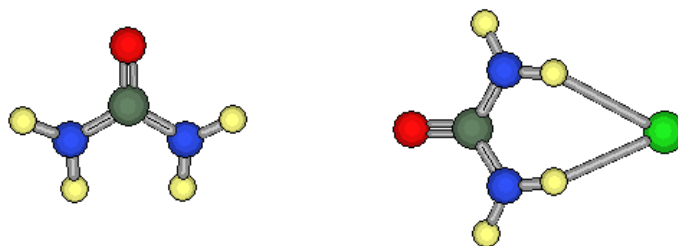


Fig. 1-15. 尿素 NH と塩化物イオンの水素結合.

環状にすることにも重要な意味があり、一般的に認識部位を環状に配置することで、回転や構造変化によるエネルギーロスが減少し、会合能が向上することが知られている⁴⁹。また、環のサイズも固定されるため、選択性も向上することも報告されており、Fig. 1-16 と Fig. 1-17 はそれぞれ、事前組織化と環状化によって 10-1000 倍も会合能が向上する^{50,51}。

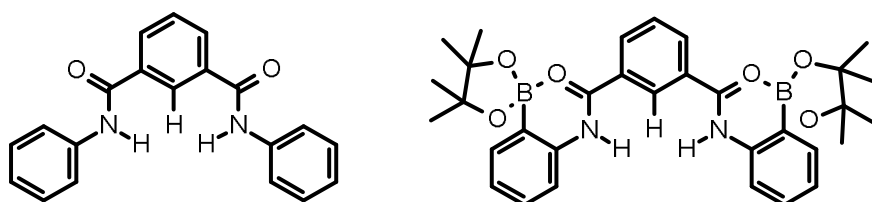


Fig. 1-16. ルイス酸を使うことでアミドの位置を固定しているレセプター.

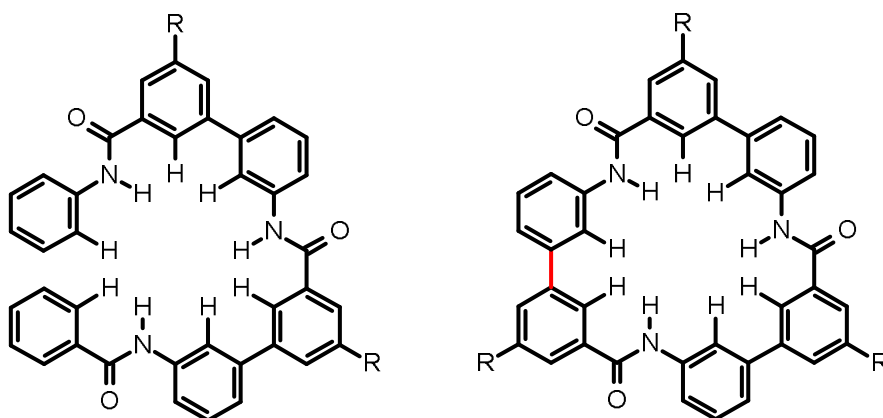


Fig. 1-17. 環状アミド化合物とそれと類似した非環状アミド化合物.

レセプター**1**も事前組織化により、塩化物イオンに対して特異的に高い会合能を示すことが判明している⁵²。

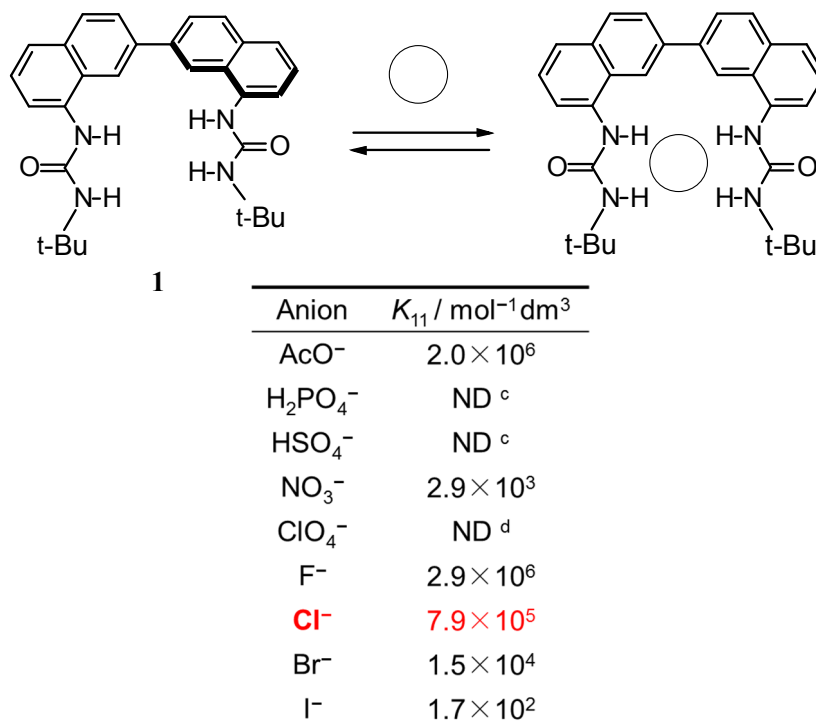


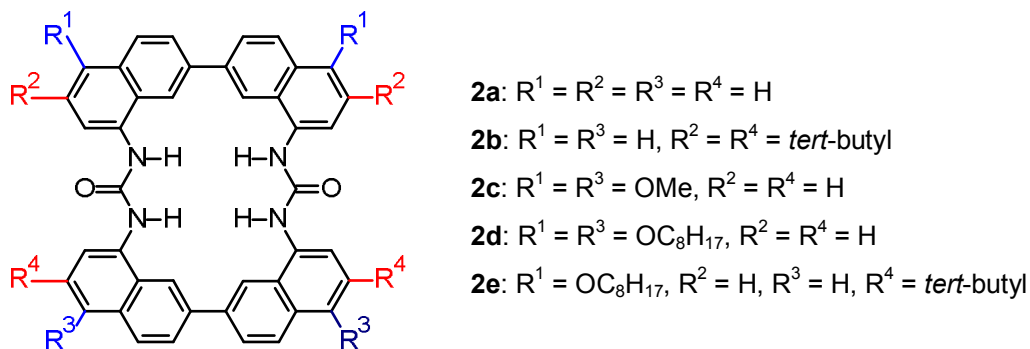
Fig. 1-18. 非環状ビス尿素誘導体 **1** の会合定数.

しかしながら、環状レセプター**2a**は非常に溶解度が低く、各種分析が困難であったため、改善策が必要とされた

1-8. 研究目的

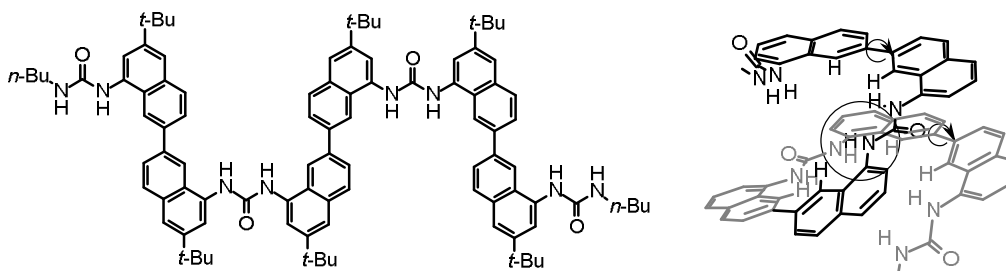
これまでの研究結果を踏まえ、本研究の目的を以下の2つとした。

1. 環状化合物 **2a** に対する置換基の導入による溶解度の向上と応用性の模索 [**2b-2e**]



Scheme 1-2. 設計された環状ビス尿素誘導体 **2b-2e**.

2. 2,2'-ビナフタレン骨格を用いた3次元的な結合部位の作成[trimer **3**]



Scheme 1-3. 設計されたトリマー**3**.

以降には、それぞれの研究目的に対する研究成果を記述した。

1-9. References

- 1-1) 妹尾学、荒木孝二、大月穰、「超分子化学」、株式会社東京化学同人 (1998).
- 1-2) H. K. Frendroff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 600.
- 1-3) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, and R. L. Bruening, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1721.
- 1-4) I.-H. Chu, H. Zhang, and D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5736.
- 1-5) B. Dietrich, J.-M. Lehn and J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 2889.
- 1-6) J.-M. Lehn、竹内敬人訳、「レーン 超分子化学」、(株)化学同人 (1997).
- 1-7) T. Kudernac, N. Ruangsapichat, and M. Parschau, *Nature*, **2011**, 479, 208–211.
- 1-8) R. A. van Delden, M. K. J. ter Wiel, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Koumura, and B. L. Feringa, *Nature*, **2005**, 437, 1337–1340.
- 1-9) 有賀克彦、国武豊喜、「現代科学への入門 16—超分子化学への展開」、岩波講座 (2000).
- 1-10) R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **1976**, 32, 751-767.
- 1-11) G. C. Pimentel and A. L. McClellan, “The Hydrogen Bond”, Freeman (1960).
- 1-12) L. N. Kuleshova and P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **1981**, B37, 1363.
- 1-13) B. P. Hay, T. K. Firman, and B. A. Moyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1810-1819.
- 1-14) A. H. Flood, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, 12, 611–627.
- 1-15) A. Szumna and J. Jurezak, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 4031.
- 1-16) J. H. Liao, C. T. Chen, and J. M. Fang, *Org. Chem.* **2002**, 4, 561.
- 1-17) M. E. Khansari, K. D. Wallace, and Md. A. Hossain, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 438-440.
- 1-18) M. J. Chmielewski and J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6007.
- 1-19) M. J. Chmielewski, A. Szumna, and J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8699.
- 1-20) W. Guo, J. Wang, J. he, Z. Li, and J. P. Cheng, *Supermol. Chem.* **2004**, 16, 171.
- 1-21) S. Kondo, T. Suzuki, and Y. Yano, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7059.
- 1-22) F. Hettche and R. W. Hoffmann, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 172.
- 1-23) Y. Inoue, T. K. anbara, and T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 45, 5167.
- 1-24) J. Y. Kwon, Y. J. Yang, S. K. Kim, K.-H. Lee, J. S. Kim, and J. Yoon, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5155.
- 1-25) S. Kondo, M. Nagamine, S. Karasawa, M. Ishihara, M. Unno, and Y. Yano, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 943-950.
- 1-26) S. Kondo, M. Nagamine, and Y. Yano, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8801-8804.
- 1-27) S. Kondo and M. Sato, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4844-4850.
- 1-28) T. Gunnlangsson, A. P. Davis, G. M. Hussey, J. Tierney, and M. Glynn, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1856.
- 1-29) I. E. D. Vega, S. Camiolo, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, and M.E. Light, *Chem. Commun.* **2002**, 28, 758.

- 1-30) I. E. D. Vega, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, and M.E. Light, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2395.
- 1-31) R. Li, L. S. Evans, D. S. Larsen, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, and M.E. Light, *Chem. Commun.* **2003**, 1686.
- 1-32) P.A. Gale and R. Quesada, *Coordination Chemistry Reviews*, **2006**, 250, 3219–3244.
- 1-33) S.-i. Kondo and Y. Matsuta, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 1113–1116.
- 1-34) V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, and Lorenzo Mosca, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6345–6355.
- 1-35) J. L. Sessler, J. Cai, H.-Y. Gong, X. Yang, J. F. Arambula, and B.P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14058–14060.
- 1-36) S. Lee, C.-H. Chen, and A. H. Flood, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 704–710.
- 1-37) N. H. Evans and P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. ed.* **2014**, 53, 11716–11754.
- 1-38) C. A. Freire, I. A. Santos, and D. Vidolin, *ZOOLOGIA*, **2011**, 28, 479–487.
- 1-39) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486–516.
- 1-40) M. K. Chae, J. M. Suk, and K. S. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4240–4242.
- 1-41) K. Sato, S. Arai, and T. Yamagishi, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5219–5222.
- 1-42) H. Juwarker, J. M. Lenhardt, D. M. Pham, and S. L. Craig, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3800–3803.
- 1-43) Y. Li and A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12111–12122.
- 1-44) M. M. Watt, J. M. Engle, K. C. Fairley, T. E. Robitshek, M. M. Haley and D. W. Johnson, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 4266–4270.
- 1-45) N. Busschaert, M. Wenzel, M. E. Light, P. I. Hernández, R. P. Tomás, and P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14136–14148.
- 1-46) S. Kondo, M. Nagamine, S. Karasawa, M. Ishihara, M. Unno, and Y. Yano, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 943.
- 1-47) I. Baraldi, M. C. Bruni, M. Caselli, and G. Ponterini, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1989**, 2, 85, 65–74.
- 1-48) B. P. Hay, T. K. Firman, and B. A. Moyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1810–1819.
- 1-49) A. H. Flood and Beilstein, *J. Org. Chem.* **2016**, 12, 611–627.
- 1-50) M. P. Hughes and B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 62, 4492–4499.
- 1-51) K. Choi and A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 123, 2456–2457.
- 1-52) S. Kondo, H. Sonoda, T. Katsu, and M. Unno, *Sensors and Actuators B*, **2011**, 160, 684–690.

第 2 章

環状化合物 **2a** に対する置換基の導入による 溶解度の向上と利用法の模索[**2b-2e**]

2-1. 緒言

^1H NMR や UV-vis 吸収スペクトルや蛍光スペクトルを用いたアニオンの検出に関わらず、レセプター分子が水または溶媒に溶けることは非常に重要であり、対して溶解度の低さは、各種分析を困難にするため、分子設計段階で考慮すべき課題である。

また溶解度を向上させることで、環境中や生体内における人工レセプターの応用が期待できる^{1,2}。

例えば、水溶性レセプターとして、Fig. 2-1 のようなバンブト[6]ウリル環状骨格に多数のカルボキシル基を導入させたレセプターが報告されている。このレセプターは、内側に多数の CH 水素による疎水空間と、周辺にカルボニルとカルボキシル基による親水性サイトを有することで、水中における多様なアニオンの認識を可能としている³。

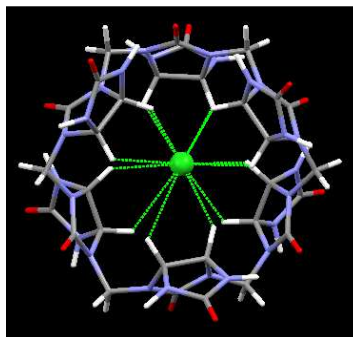
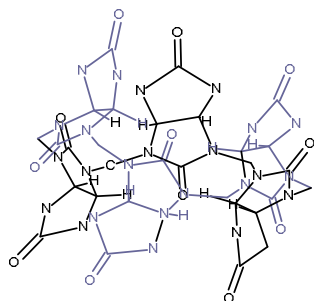


Fig. 2-1. 100%水中でアニオンを認識するレセプター。

また、Fig. 2-2 のような分子内電荷と水溶性の官能基を多数持つイミダゾリウムとトリアジンからなる環状レセプターでも、アニオン結合空間は疎水的に構成されており、周辺は親水性の官能基と電荷を持つ部位により、100%水中で利用を達成している。また、硫酸イオンに対してのみ OFF-ON 型の蛍光応答を示すため、実地において、レセプターの溶液または試験紙と UV ランプによる、即時的な硫酸イオンの測定が可能である⁴。

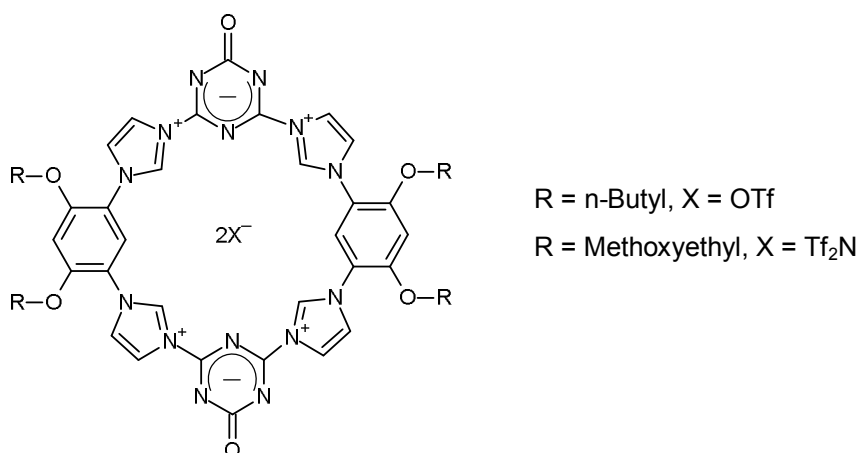


Fig. 2-2. 100%水中で硫酸イオンを認識するレセプター.

このように水中で利用可能なレセプターの多くは、比較的柔軟なエチレングリコール基や分子内に電荷を持つもの、金属イオンとの錯体などがある^{5,6}。例に挙げたような平面的な環状分子は、一般的には分子間でスタッキングするため溶解度が低いことが多く、比較的珍しい例であると言える。

一方で脂溶性のレセプターも、生体中での利用が期待できる。例えば、デカリン骨格を有するビス尿素誘導体は、Fig. 2-3 のように LUVs (Large Uni-lamellar Vesicles)内外の塩化物イオンと硝酸イオンを輸送するチャネルの役割を果たし、実際の生体内のチャネルの 200 分の 1 程度の輸送能を有している。またビオチン[6]ウリル誘導体も優れた $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 選択性を発現し、また LUVs 外へ溶出することもなく、二重膜の中を動いてアニオンを輸送する機構であることも判明している^{7,8}。

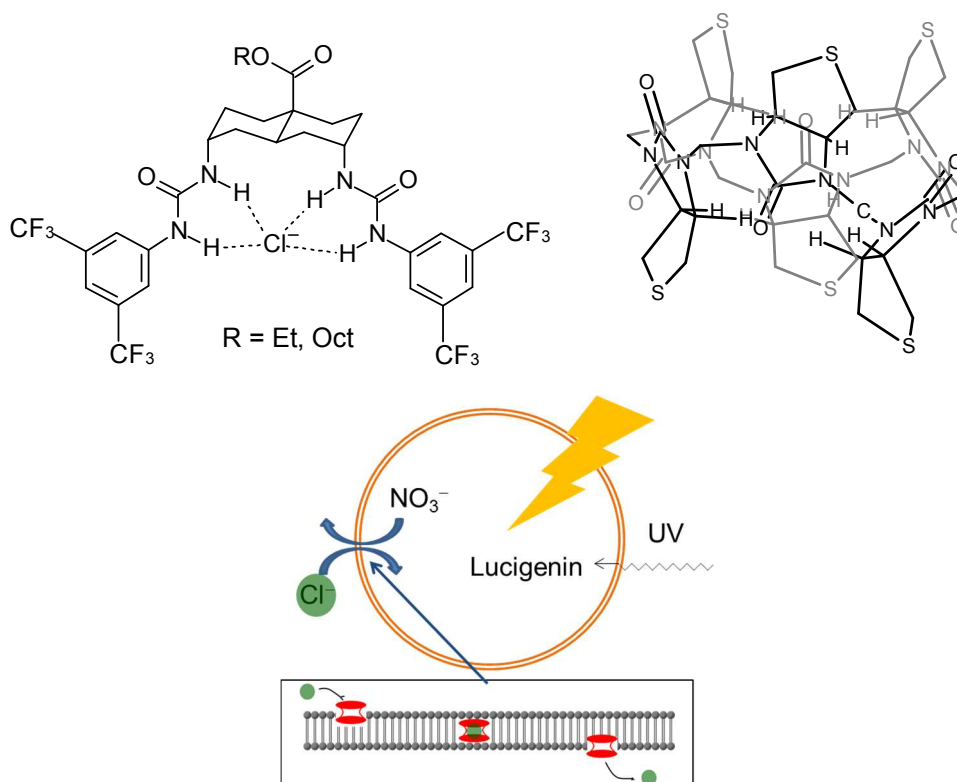


Fig. 2-3. 膜輸送への応用

このように、生体膜である脂質二重膜内が疎水性であることから、脂溶性官能基であるオクチル基やエステルを導入し、二重膜内への溶解度と溶出の阻害を目的としたレセプターが報告されている。

例に上げたように、親水基・疎水基の導入による溶解度の向上は、アニオンレセプターの応用のために非常に重要な要素であると言える。

従って、以前合成された環状ビス尿素誘導体 **2a** に対して、立体的にかさ高い置換基である *tert*-butyl 基を導入することで分子間のスタッキングを阻害し、溶解度の向上を目指したレセプター**2b**、脂溶性官能基としてメトキシ基やオクチルオキシ基を導入したレセプター**2c**、**2d**、さらに対称性を下げることによる結晶性の低下を期待したレセプター**2e** を設計し、その合成と各種アニオンとの会合能の評価を行った。

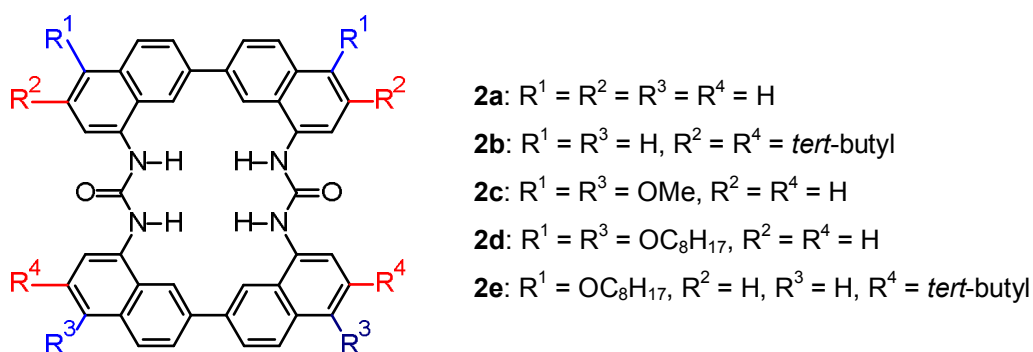
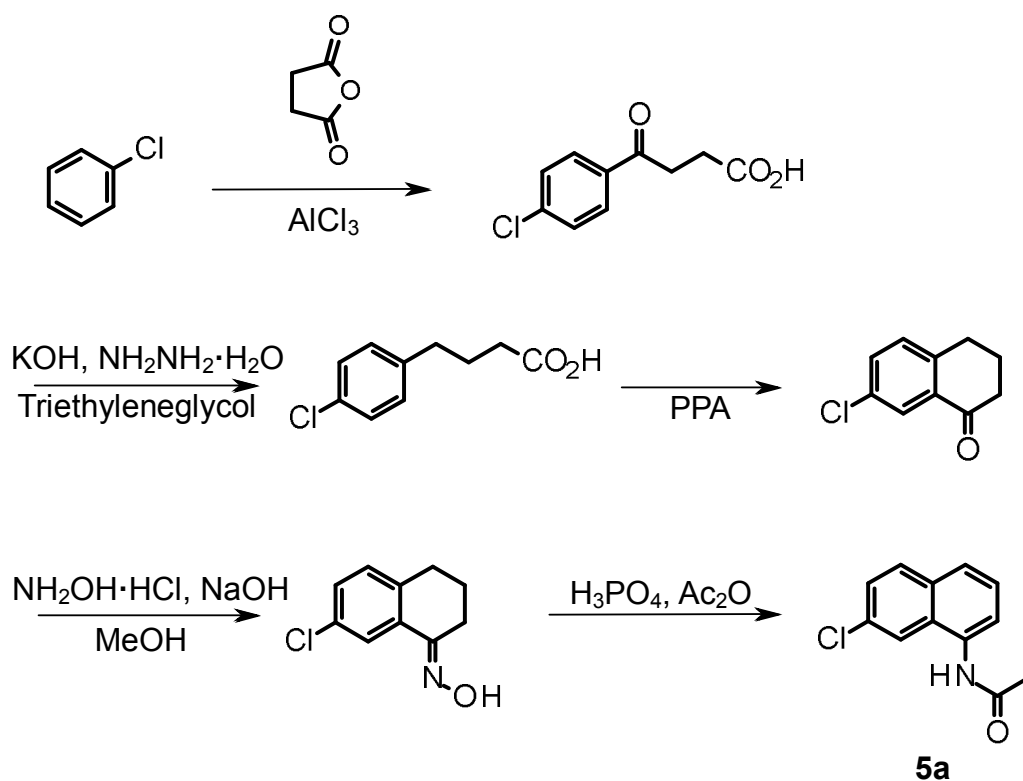


Fig. 2-4. 設計した環状ビス尿素誘導体 **2b-2e**.

2-2. 環状ビス尿素誘導体 **2a** の合成と性質

初めに、環状ビス尿素誘導体 **2b-2e** の合成の基盤となる **2a** について、その合成と性質について示した。

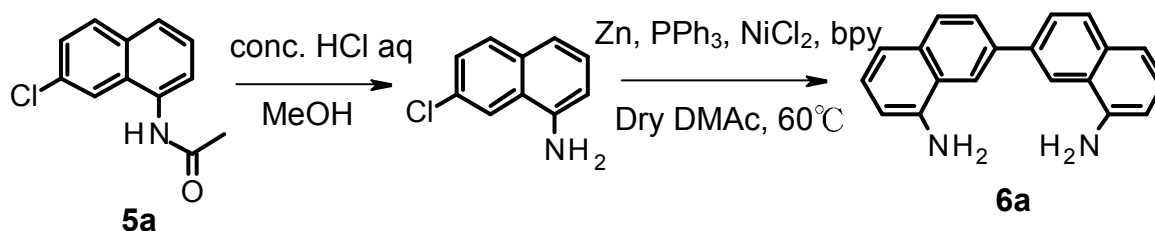
2-2-1. 1-Acetoamido-7-chloronaphthalene (**5a**)の合成



Scheme 2-1. 中間体**5a**の合成.

設計された全ての環状ビス尿素誘導体の中間体となるアセトアミドナフタレン**5a**は、クロロベンゼンを出発原料にして5段階の反応を経て合成された。合成経路はScheme 2-1に示した。まず、クロロベンゼンを無水コハク酸と塩化アルミニウムを用いたFriedel-Craftsアシル化反応によって4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタン酸を得た⁹。これをトリエチレングリコール中で水酸化カリウムとヒドラジンを用いたWolff-Kishner還元により4-(4-クロロフェニル)-ブタン酸を得た¹⁰。次に、ポリリン酸を用いた分子内Friedel-Crafts環化反応によって、7-クロロ-1-テトラロンを得¹¹、これをメタノール中、塩基性条件下、塩酸ヒドロキシルアンモニウムを用いたオキシム化反応により7-クロロ-1-テトラロンオキシムを得た。得られたオキシムを、リン酸と無水酢酸存在下80℃で反応させることで目的の中間生成物**5a**を得た(Semmlar-Wolff 反応¹²⁻¹⁴)。

2-2-2. 8,8'-Diamino-2,2'-binaphthalene (**6a**)の合成



Scheme 2-2. **5a**の合成.

アミン**6a**の合成にあたり、**5a**のアセトアミド基の酸性のために、Ni(0)触媒が不活性化されてしまうため、まず**5a**の加水分解を行った。メタノール中で濃塩酸とともに還流することで定量的に目的のアミンを得ることができた。これをDMAc溶媒中で亜鉛末、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビピリジン、無水塩化ニッケル(II)とともにAr雰囲気下60℃で反応させることで、目的のジアミン**6a**を得ることができた。反応機構としては、Ni(0)を触媒とした酸化的付加・還元的脱離反応を経たホモカップリング反応である(Fig. 2-5)。

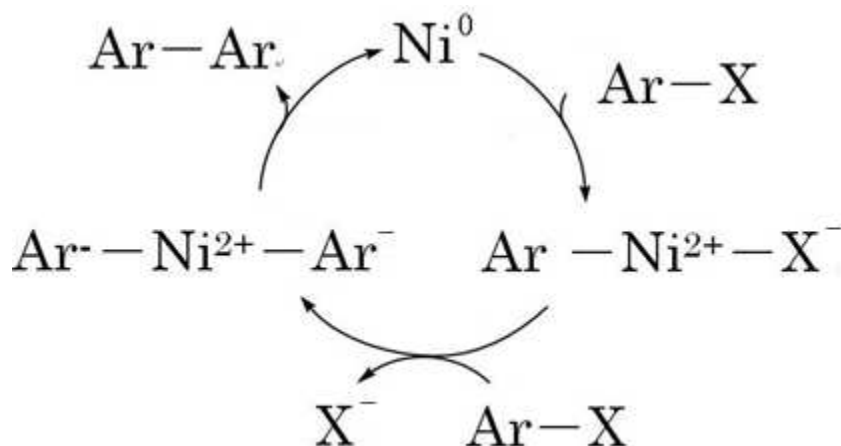
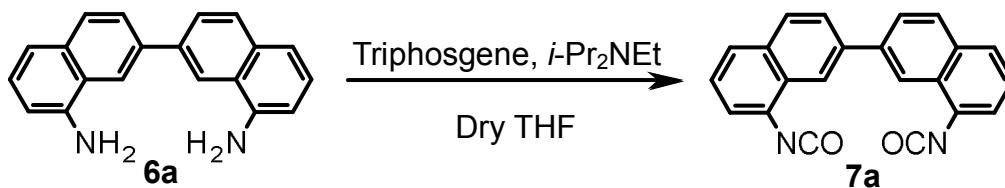


Fig. 2-5 ニッケル触媒によるハロゲン化アリーのホモカップリング¹⁵.

2-2-3. 8,8'-Diisocyanato-2,2'-binaphthalene (**7a**)の合成



Scheme 2-3. **7a**の合成.

尿素基を形成するために、ジアミン**6a**のイソシアナト化によるジイソシアナト**7a**の合成を行った。THF中でジアミン**6a**と*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン存在下0℃で、THFに溶解させたトリホスゲンを滴下することで、目的の化合物**7a**を得た。

2-2-4. 環状ビス尿素誘導体 **2a** の合成および同定

序論で述べたように、環化による大環状化合物の合成には、望ましくない分子間反応を避けるために高度希釈法や鋳型合成を用いるなどの工夫が必要となる。**2a** 合成時においても、はじめは高度希釈法による合成を行った。Fig. 2-6 には高希釈条件下でのジアミン **6a** とジイソシアナト **7a** の反応における生成物の¹H NMR スペクトルを示す。Fig. 2-1-2 から、シグナルの数が非常に多く対称的な構造ではないことが予想された。また、5.8 ppm 付近にもシグナルが観測され、これが末端のアミンであることが推測されたため、Scheme 2-4 に示したように、1段階目の反応で生成したモノ尿素誘導体の配座が *cis-trans* であるため、高希釈条件においても分子内反応が不利であり、分子間反応によってポリマーが生成したと予想された。濃度を変えて反応を行ったが、どれもポリマーと思われる生成物が得られ、目的物は得られなかった。

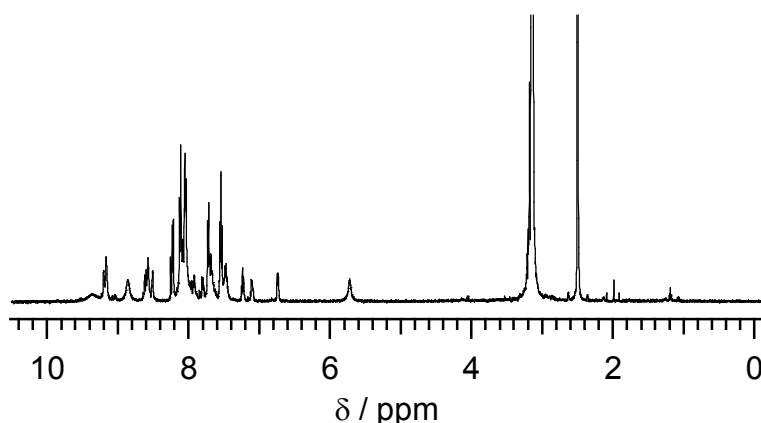
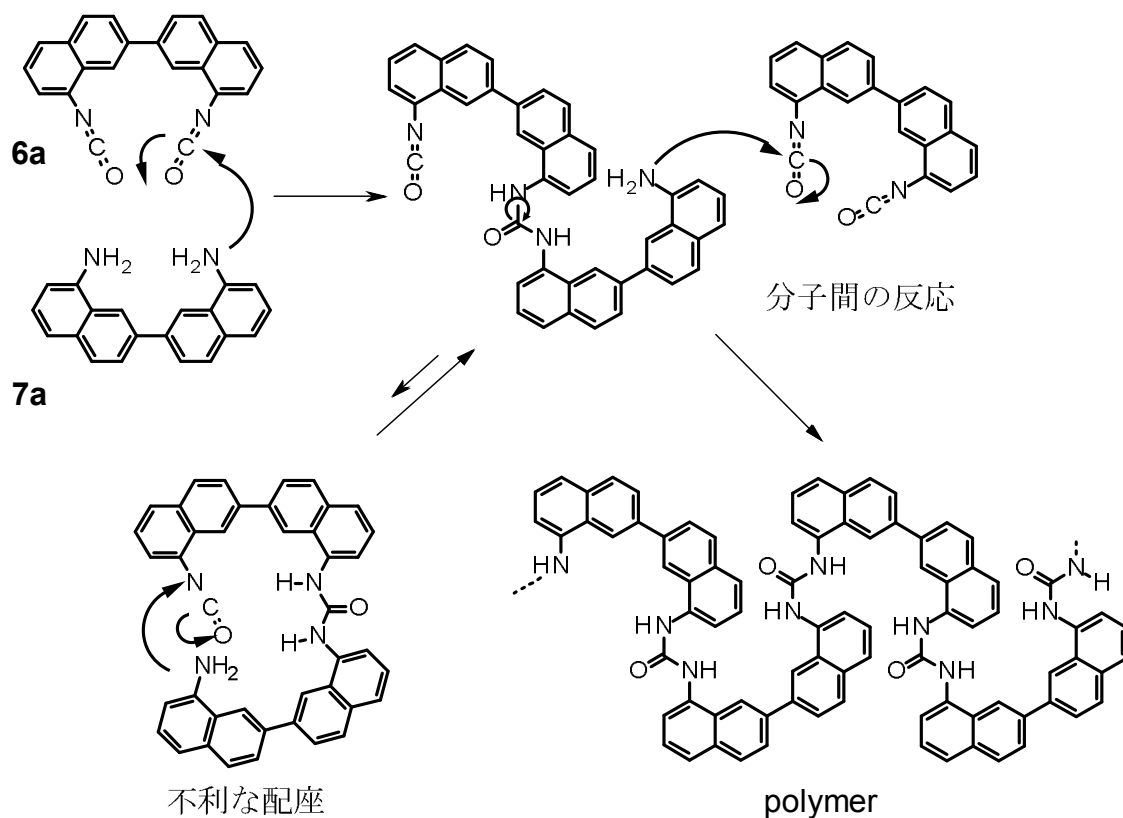
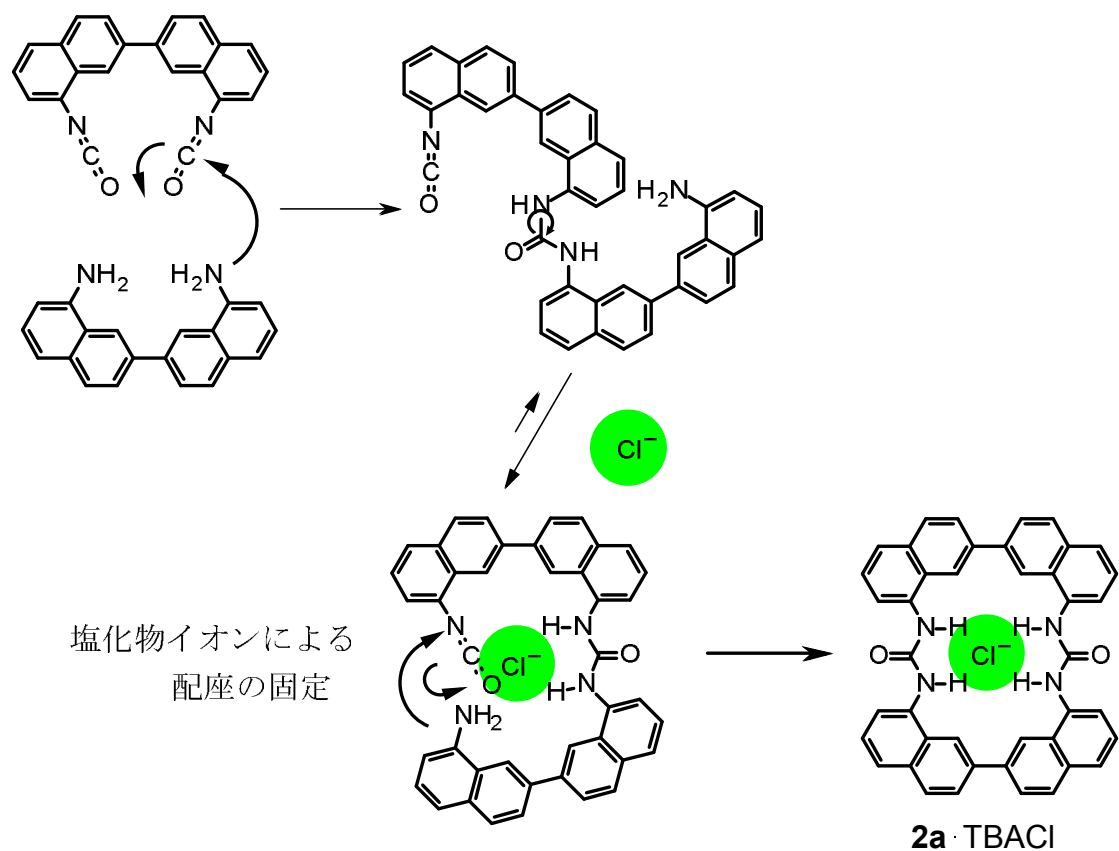


Fig. 2-6. 高希釈条件下でのジアミン **6a** とジイソシアナト **7a** の反応における生成物の¹H NMR スペクトル.



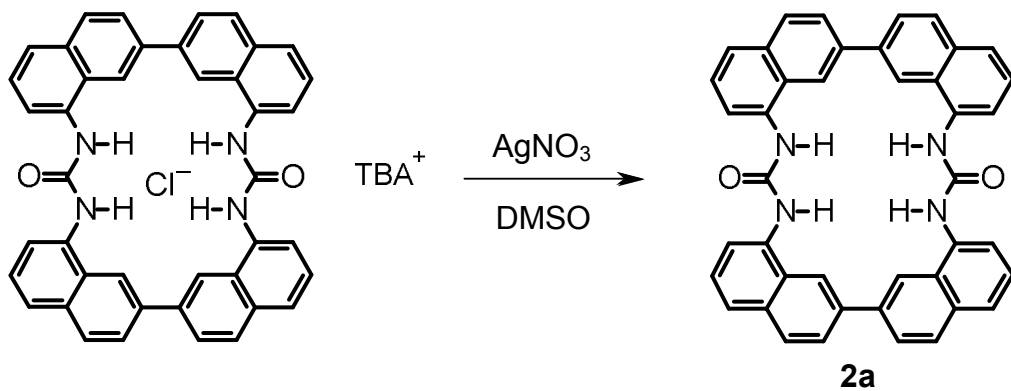
Scheme 2-4. 高希釈条件下における **6a** と **7a** の反応予想.

次に得られたジアミン **6a** とジイソシアナト **7a** を tetrabutylammonium chloride (TBACl) をテンプレートとして用いた反応を試みたところ、高希釈条件でなくても、高い収率での **2a**·TBACl の合成を達成することができた。反応の過程は、Scheme 2-5 に示した。テンプレートアニオン存在下では、Scheme 2-5 のように、モノ尿素置換体の配座が cis-cis 型に固定されるため、分子内反応が促進され目的の環化体 **2a** が得られたと考えられる。



Scheme 2-5. 鑄型合成における **6a** と **7a** の反応機構.

塩化物イオンの除去は、硝酸銀存在下、DMSO 溶媒中で加熱撹拌することで達成し、目的の環状ビス尿素誘導体 **2a** を得た(Scheme 2-6)。



Scheme 2-6 硝酸銀を用いた塩化物イオンの除去

2-2-5. 2a·TBACl および 2a の同定

Fig. 2-7 には、2a·TBACl、2a の ^1H NMR 測定結果を示した。化合物の帰属の詳細な結果は、第 5 章実験項に記した。

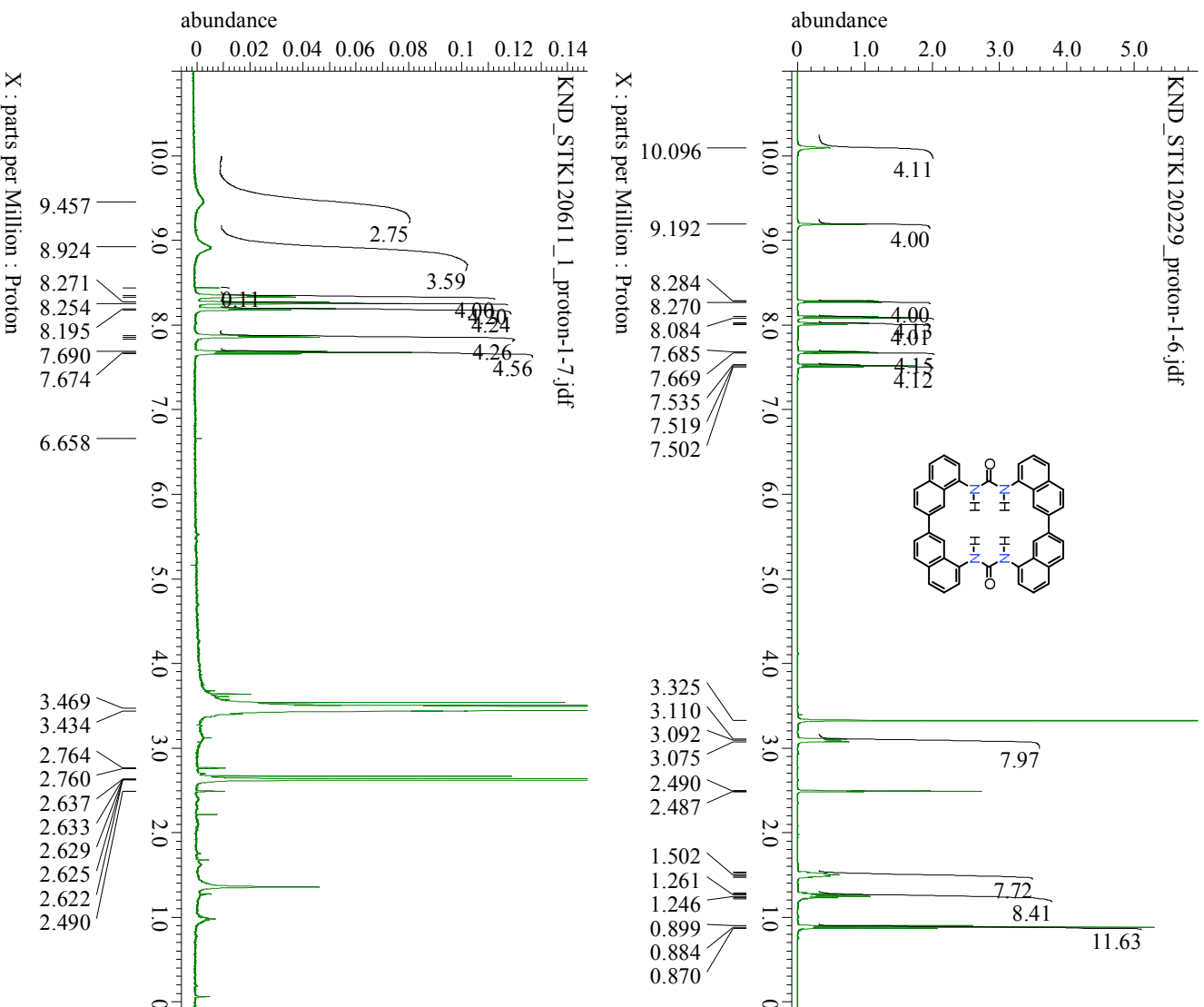


Fig. 2-7. 2a·TBACl、2a の ^1H NMR 測定結果.

2a·TBACl、**2a** とともに非常に対称性のよいシグナルが得られ、すべてのピークは期待した環状化合物に帰属することができた(Fig. 2-8)。さらに、**2a** では塩化物イオンを除去したことで1位 CH 水素と尿素 NH 水素の高磁場シフトが観測された($\Delta\delta_{\text{N-H}} = -0.639$ ppm, $\Delta\delta_{\text{1C-H}} = -0.268$ ppm)。これは、塩化物イオンが除去されたことで対応する水素原子周りの電子密度が高くなったことをよく示唆しており、またテトラブチルアンモニウムのシグナルも消失していることから、**2a** であると推測された。しかし、**2a** はあらゆる溶媒に対して、溶解度が非常に低く精製が困難だったため、再沈殿による精製のみ行った。

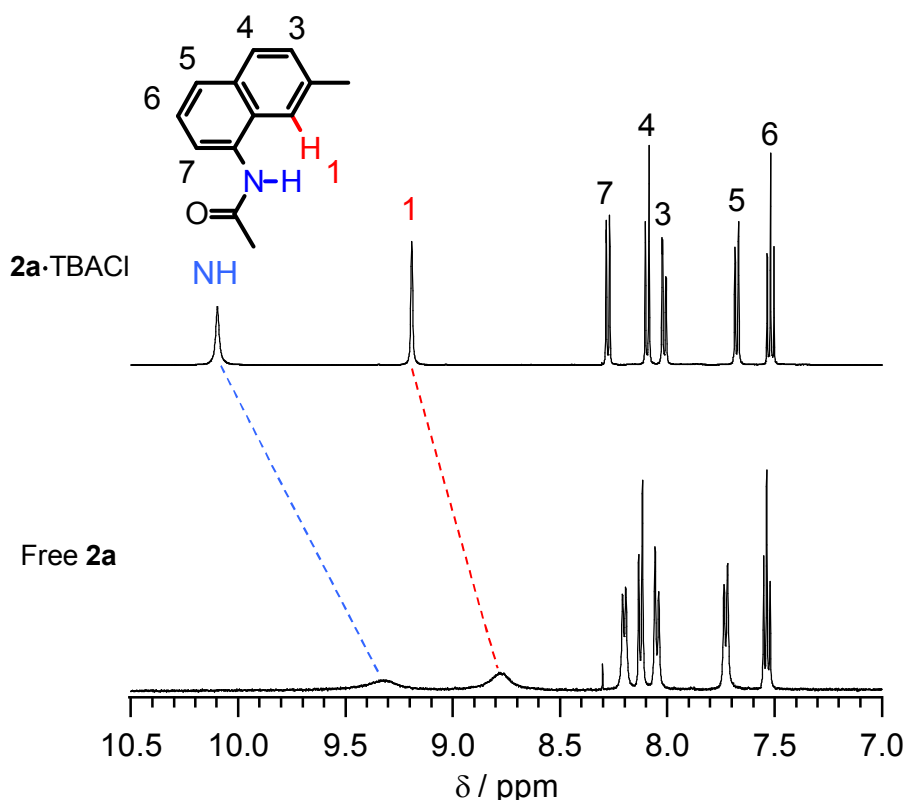


Fig. 2-8. **2a**·TBACl、**2a** の ^1H NMR シグナルの帰属とシフト.

2a·TBACl については、幸いにも CHCl_3 と hexane を溶媒として用いた蒸気拡散法によって単結晶を得ることができたため、山形大学大学院理工学研究科片桐洋史准教授との共同研究により X 線結晶構造解析を用いることでその構造が判明した(Fig. 2-9)。塩化物イオンは環の中心に位置し、2つの尿素部位は *trans-trans* 型の構造で、4つの NH 水素はすべて環の内側を向いており、塩化物イオンと強く水素結合を形成していた($\text{NH}\cdots\text{Cl} = 2.380\text{-}2.451$ Å)。2つのビナフタレン部位はどちらもシソイド型をとり、1位の CH 水素はすべて内側を向き、付加的に塩化物イオンと弱く水素結合を形成していた($1\text{-CH}\cdots\text{Cl} = 2.839\text{-}2.897$ Å)。全体としては歪んだ D_2 対称をとっている。フリーな **2a** については前述の通り、溶解度が非常に低いため、単結晶を得ることができなかった。

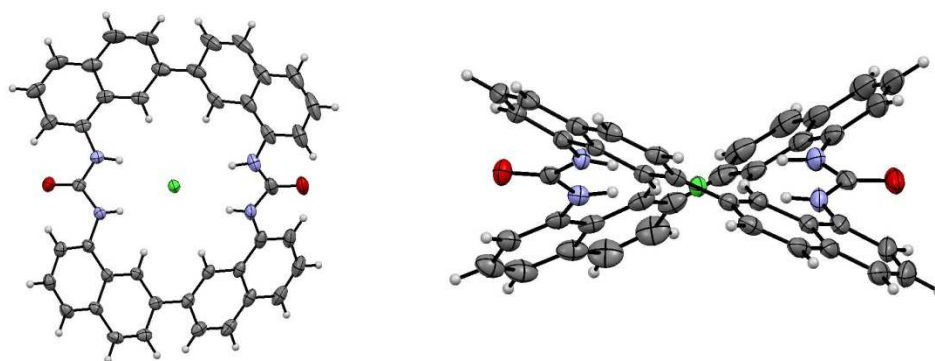


Fig. 2-9. ORTEP drawings of **2a**·Cl⁻.

2-3. *tert*-ブチル基を導入した環状ビス尿素誘導体 **2b** の合成と性質

第2章第2節で、置換基のない環状ビス尿素誘導体 **2a** が、非常に溶解度が低いために各種分析やアニオンとの会合能評価が困難であることを示した。本節では、かさ高い官能基として *tert*-ブチル基を導入し、溶解度の向上を期待した環状ビス尿素誘導体 **2b** の合成と性質について示す。

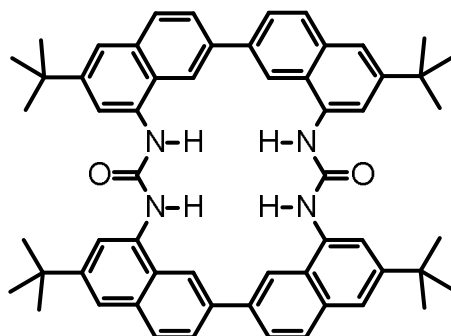
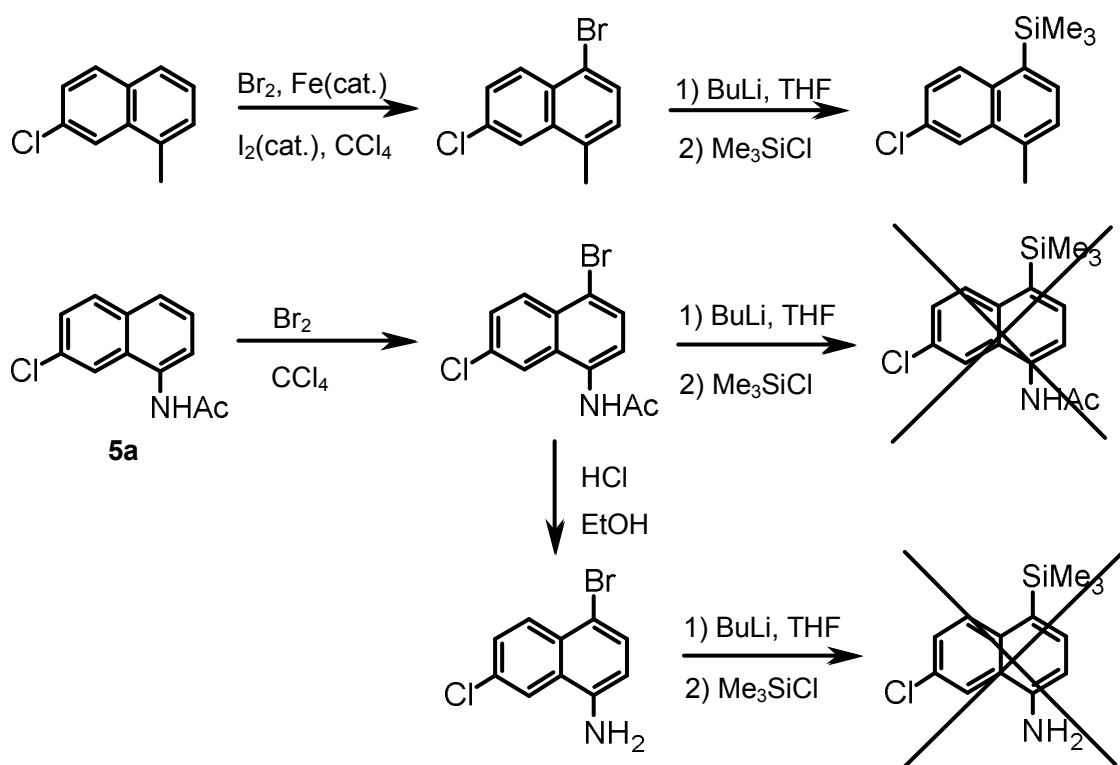


Fig. 2-10. 設計された環状レセプター**2b**.

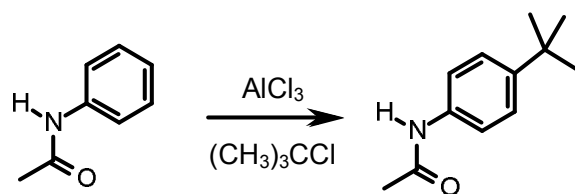
2-3-1. 1-Acetoamido-7-chloronaphthalene (**5a**)の *tert*-butyl 化反応

1-Acetoamido-7-chloronaphthalene (**5a**)へのかさ高い官能基の導入は以前にも進められた。Scheme 2-7 には以前行われた合成を示した¹⁶。7-Chloro-1-methylnaphthalene のプロモ化を経由したトリメチルシリル基の導入は以前に行われており、高い収率での合成が達成されている。一方で **4a** の場合も同様にプロモ化が行われたが、プロモ化によって4位に臭素を置換することには成功したが、トリメチルシリル基を導入することはできなかった。また先に加水分解を行い、アミンにしてから同様にトリメチルシリル基の導入を試みたものの、目的物を得ることはできなかった。リチオ化が進行していないことや、NH部分がTMS化され、その後加水分解しているなどの理由が考えられるが、詳細は判明していない。よって、異なるアプローチによる合成法の検討が必要となった。

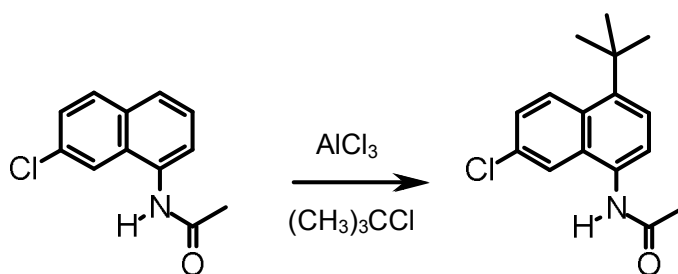


Scheme 2-7. **5a** に対するトリメチルシリル基の導入.

Scheme 2-8 には、ルイス酸触媒として塩化アルミニウムを用いた Friedel-Crafts 反応によるアセトアニリドの *tert*-ブチル化の例を示した⁹⁾。アセトアミド基が電子供与基であるため、この反応では、アセトアニリドの 4 位に *tert*-butyl 基が置換する。トリメチルシリル基の導入に於いても Br は 4 位に導入される。**5a** の *tert*-butyl 化反応を考えると、**5a** のナフタレン環には、電子求引性の誘起効果によってベンゼン環を不活性化するが、非共有電子対による共役効果によってオルト・パラ配向性を示すクロロ基と、非共有電子対を持っているため電子供与性の共役効果によってベンゼン環を活性化し、オルト・パラ配向性を示すアセトアミド基が置換している。2 つの置換基が別の位置に配向する場合は、より強く活性化している置換基の効果が打ち勝って、その配向性に従った生成物が優先的に得られると考えられるため、アセトアミド基の配向であり立体障害の少ない 4 位に *tert*-ブチルが置換すると考えられ Scheme 2-9 に示した反応が進むと予想された。しかし、HMBC 測定の結果、*tert*-ブチル基の 4 級炭素と 2 つのナフタレン CH 水素 2 つが相関を持っていたため (Fig. 2-11)、生成物は 3 位に置換された化合物であると推定した。おそらく、ナフタレン環のペリ位の立体障害によって、4 位に置換することができず、最も立体障害の少ない 3 位に置換したと考えられる。2, 6, 8 位についてもアセトアミド基とクロロ基の立体障害と反応性の低さにより置換されなかったと考えられる。



Scheme 2-8. 4-*tert*-butylacetanilido の合成.



Scheme 2-9. 4a の *tert*-ブチル化反応の予想.

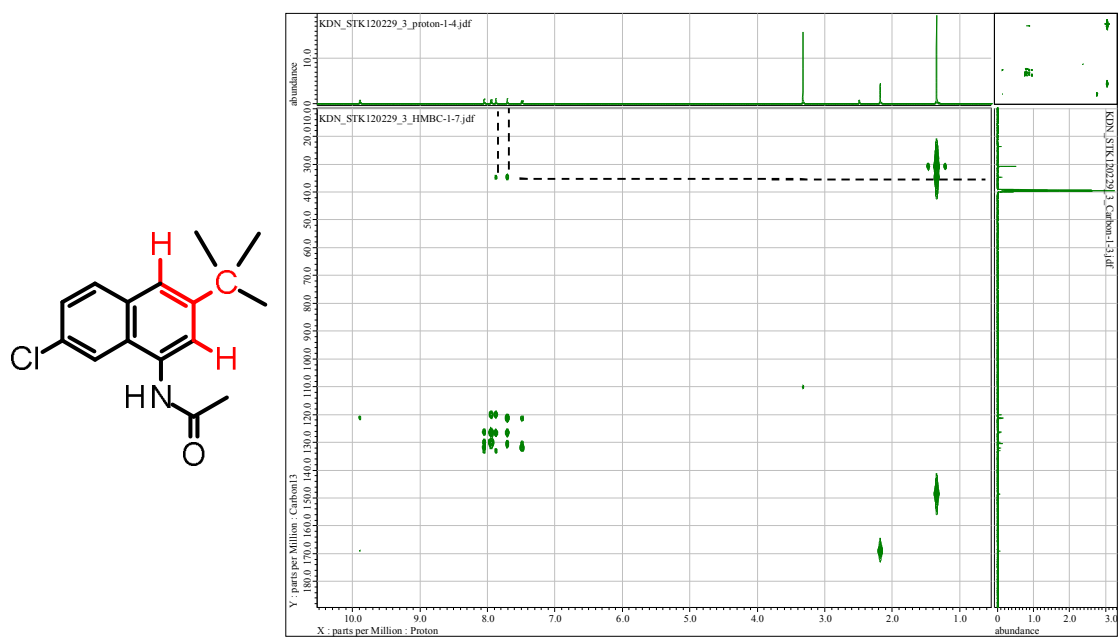
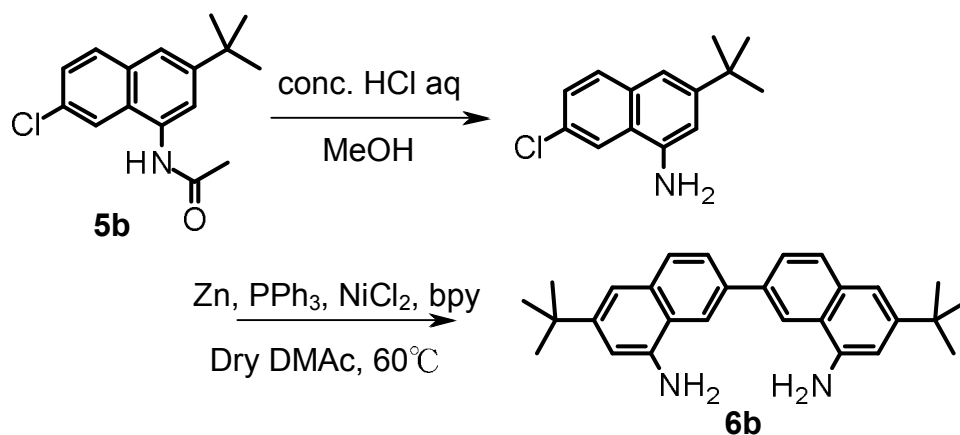


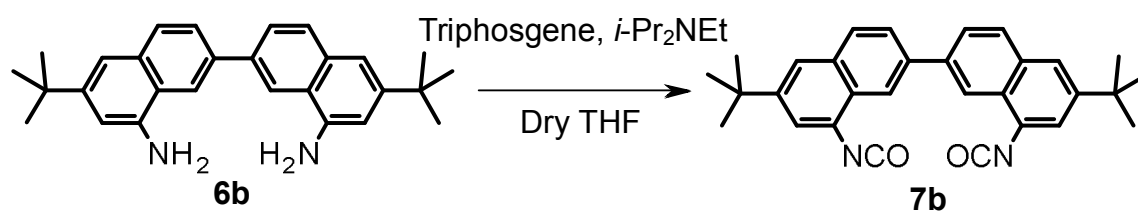
Fig. 2-11. 合成された 5b の HMBC.

2-3-2. 8,8'-Diamino-6,6'-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene (**5b**)の合成



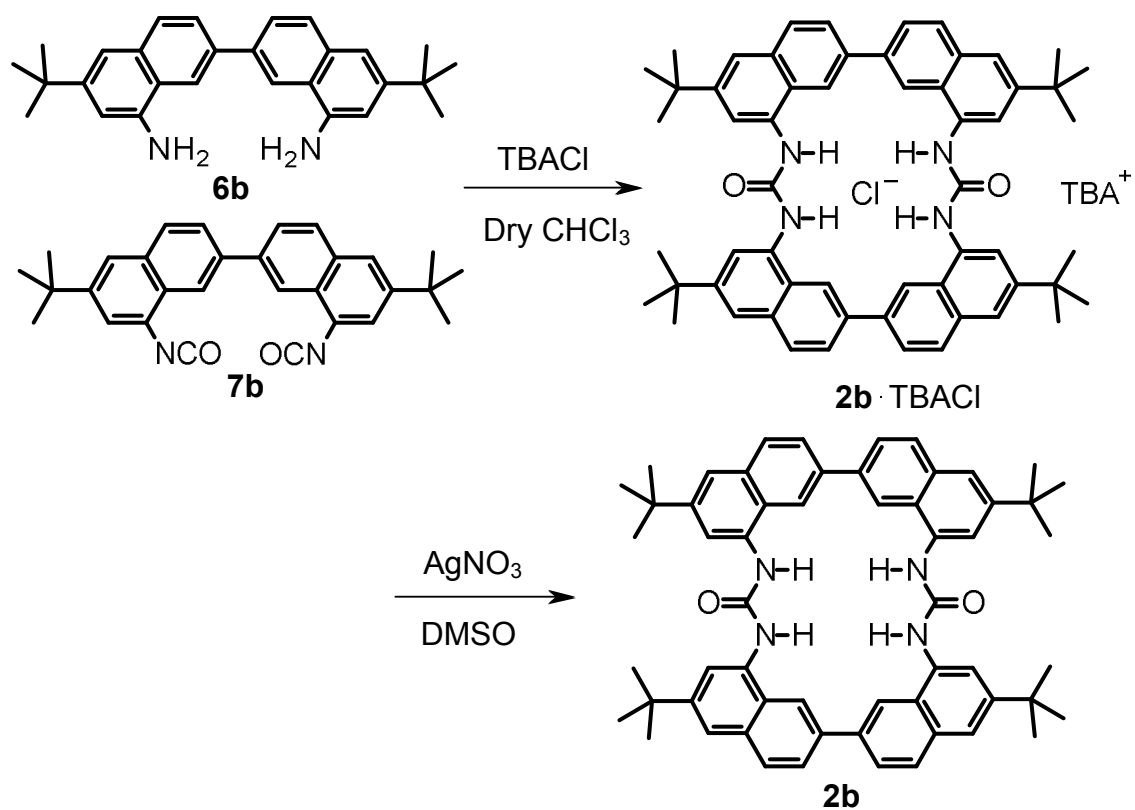
2a合成時と同様に、まず**5b**の加水分解を行った。メタノール中で濃塩酸とともに還流することで定量的に目的のアミンを得ることができた。これをDMAc溶媒中で亜鉛末、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビピリジン、よく乾燥した塩化ニッケル(II)とともにAr雰囲気下60 °Cで反応させることで、目的のジアミン**6b**を得ることができた。

2-3-3. 6,6'-*tert*-Butyl-8,8'-diisocyanato-2,2'-binaphthalene (**7b**)の合成



2a合成時と同様に、尿素基を形成するために、ジアミン**6b**のイソシアナト化によるジイソシアナト**7b**の合成を行った。THF中でジアミン**6b**と*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン存在下0 °Cで、THFに溶解させたトリホスゲンを滴下することで、目的の化合物**7b**を得た。

2-3-4. **2b**·TBACl 及び **2b** の合成



Scheme 2-12. **2b**·TBACl 及び **2b** の合成.

2a·TBACl 合成時と同様に、得られたジアミン **5b** とジイソシアナート **7b** を tetrabutylammonium chloride (TBACl) をテンプレートとして、反応させることによって、**2b**·TBACl を得た。塩化物イオンの除去は、硝酸銀存在下、DMSO 溶媒中で加熱撹拌することで達成し、高い収率で目的の環状ビス尿素誘導体 **2b** を得た。

2-3-5. **2b**·TBACl 及び **2b** の同定

得られた化合物 **2b**·TBACl 及び **2b** の ^1H NMR を Fig. 2-12 に示した。化合物の帰属の詳細な結果は、第 5 章実験項に記した

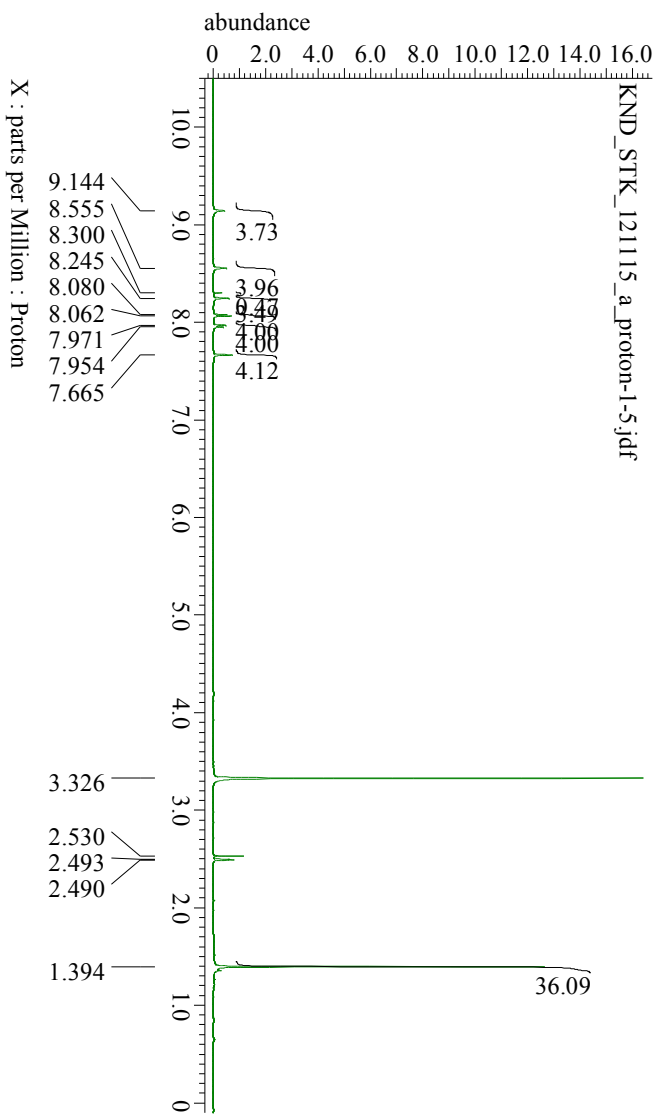
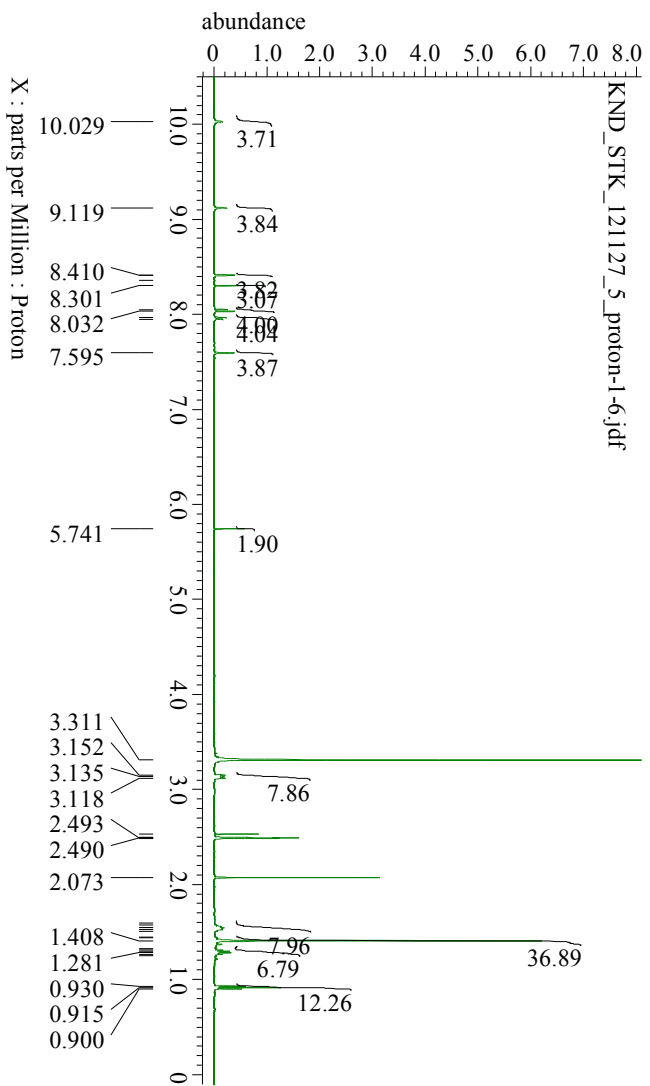


Fig. 2-12. **2b · TBACl & CDCl₃ **2b** ¹H NMR.**

2b·TBACl、**2b** とともに非常に対称性のよいシグナルが得られ、すべてのピークは期待した環状化合物に帰属することができた(Fig. 2-13)。さらに、**2b** では塩化物イオンを除去したことで1位 CH 水素と尿素 NH 水素の高磁場シフトが観測された($\Delta\delta_{\text{N-H}} = -0.885 \text{ ppm}$, $\Delta\delta_{\text{1C-H}} = -0.564 \text{ ppm}$)。これは、塩化物イオンが除去されたことで対応する水素原子周りの電子密度が高くなったことをよく示唆しており、またテトラブチルアンモニウムのシグナルも消失していることから、**2b** であると推測された。

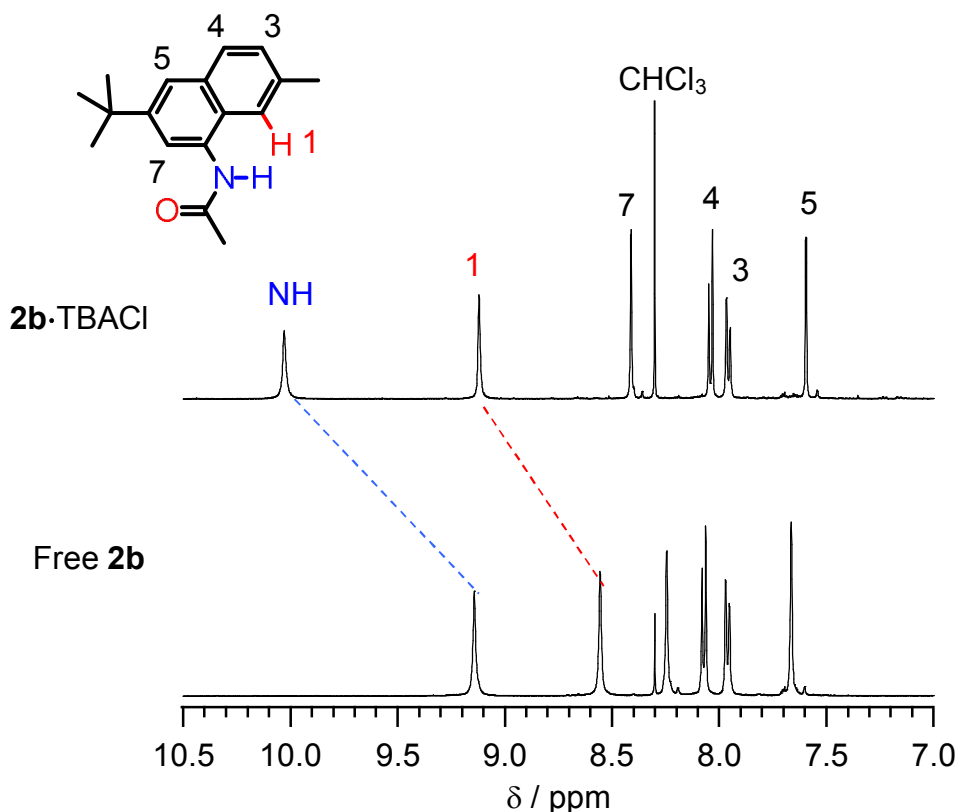


Fig. 2-13. **2b**·TBACl、**2b** の ¹H NMR シグナルの帰属とシフト.

2-3-6. 2b·TBACl の X 線単結晶構造回折

2b·TBAClはDMSOを溶媒として用いた再結晶によって単結晶を得ることができたため、X線結晶構造解析によってその構造が判明した(Fig. 2-14)。明瞭化のため、テトラブチルアンモニウムと溶媒分子であるDMSOは省略した。Table 2-1にはX線結晶構造解析による解析データをまとめた。塩化物イオンは環の中心に位置し、2つの尿素部位は*trans-trans*型の構造で、4つのNH水素はすべて環の内側を向いており、塩化物イオンと強く水素結合を形成していた($\text{NH}\cdots\text{Cl} = 2.377\text{-}2.421\text{ \AA}$)。2つのビナフタレン部位はどちらもシソイド型をとり、1位のCH水素はすべて内側を向き、付加的に塩化物イオンと弱く水素結合を形成していた($1\text{-CH}\cdots\text{Cl} = 2.837\text{-}2.888\text{ \AA}$)。全体としては歪んだ D_2 対称をとっている。

また、2b·TBACl一分子あたりにDMSO 0.5分子が弱く相互作用しており、分子間をつないでいた。

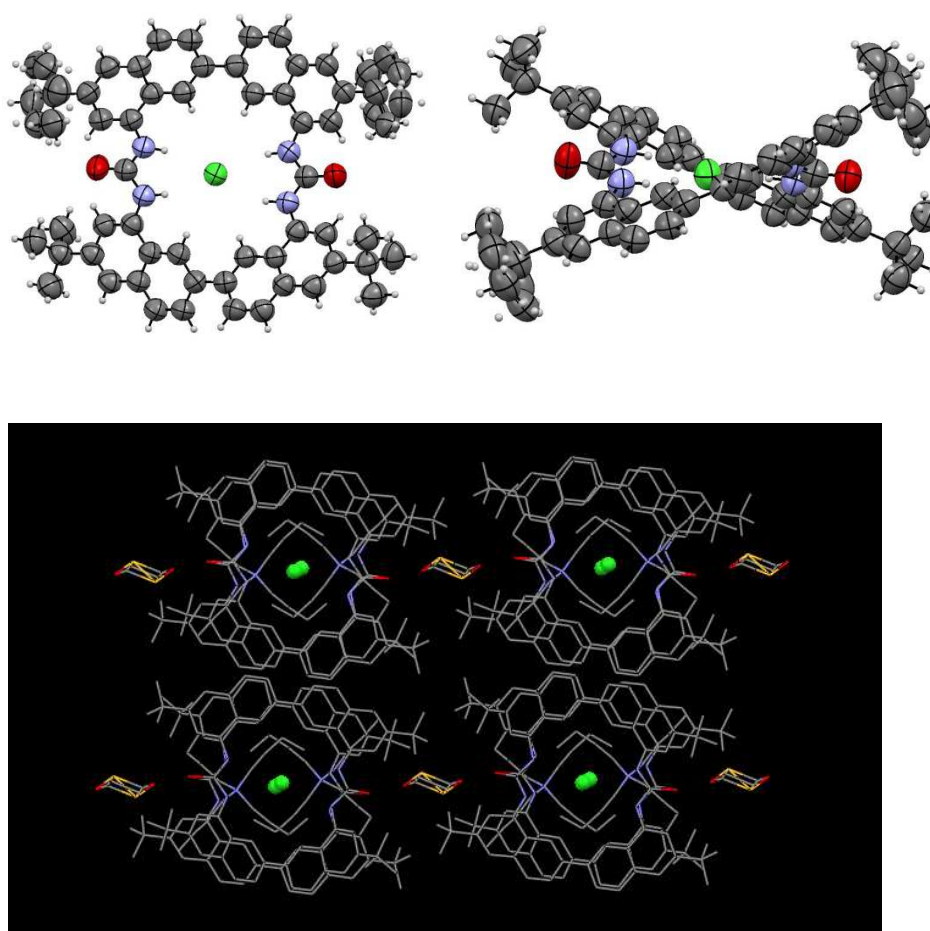


Fig. 2-14. ORTEP drawings of 2b·Cl⁻.

Table 2-1 Crystal data and structure refinement for **2b** · TBACl.

Identification code	2b · TBACl CHCl ₃ /hexane	
Empirical formula	C ₇₅ H ₁₀₂ ClN ₅ O _{2.50} S _{0.50}	
Formula weight	1165.10	
Temperature	203 K	
Wavelength	1.54187 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2/c	
Unit cell dimensions	$a = 34.4480(6)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 16.3547(3)$ Å	$\beta = 95.6897(7)^\circ$.
	$c = 24.2238(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	13580.1(4) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.140 g/cm ³	
Absorption coefficient	1.011 mm ⁻¹	
$F(000)$	5056	
Crystal size	0.25 x 0.10 x 0.08 mm ³	
Theta range for data collection	2.99 to 67.00°.	
Index ranges	$-41 \leq h \leq 41$, $-19 \leq k \leq 19$,	
	$-28 \leq l \leq 28$	
Reflections collected	118268	
Independent reflections	12075 [R(int) = 0.0428]	
Completeness to theta = 67.00°	99.7 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.8979	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_2	
Data / restraints / parameters	12075 / 222 / 861	
Goodness-of-fit on F_2	1.006	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0714$, $wR_2 = 0.1830$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.1111$, $wR_2 = 0.2357$	
Largest diff. peak and hole	0.002 and -0.001 e.Å ⁻³	

2-3-7. クロロホルム/ヘキサン中における **2b** の X 線単結晶構造回折

フリーな **2b** の単結晶は、クロロホルム、ヘキサン、メタノールの混合溶媒から再結晶により得られた(Fig. 2-15)。明瞭化のため、溶媒分子である CHCl_3 は省略した。Table 2-2 には X 線結晶構造解析による解析データをまとめた。2 つのビナフタレン部分はトランソイド型構造をとっており、また尿素部位の 2 つの NH 水素は *cis-trans* 型の構造をとっていた。外側を向いている尿素 NH、CO 同士は近接する分子間で水素結合を形成しており、ねじれた構造を形成する要因であると推測された。

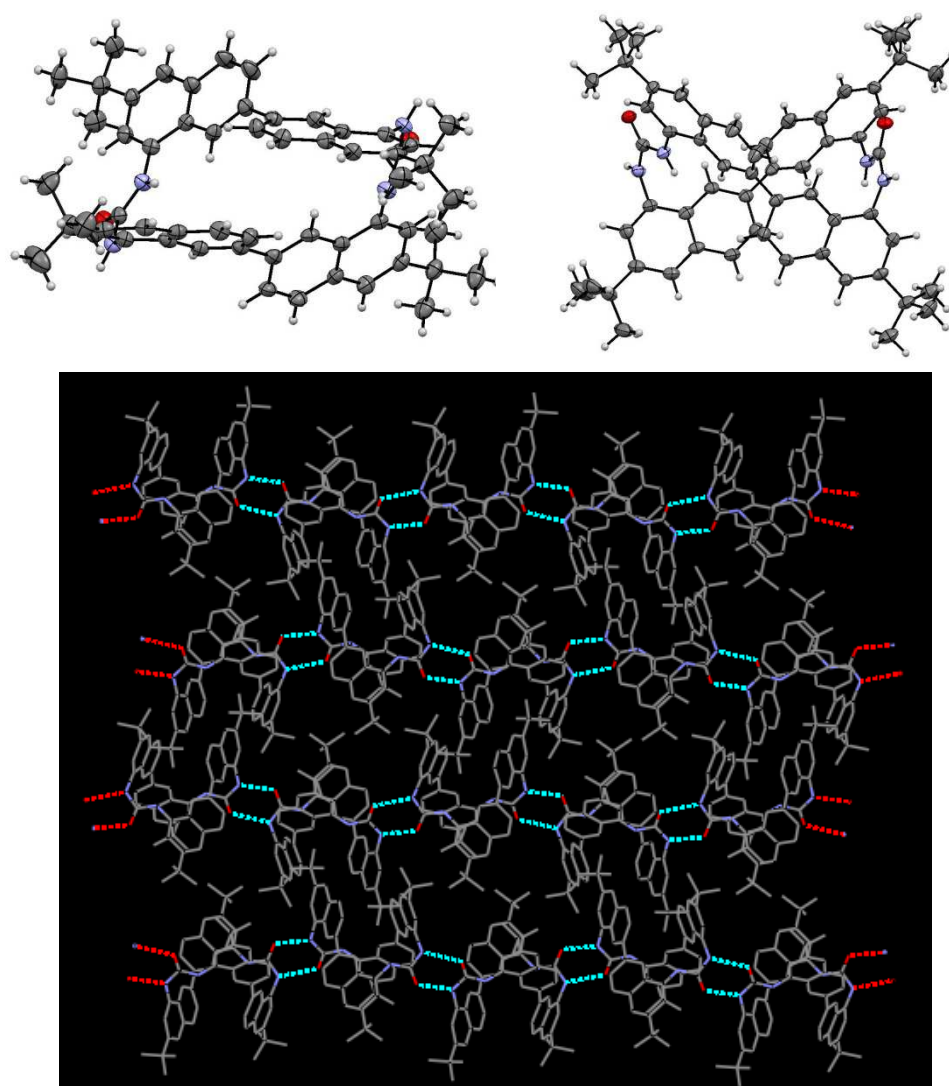


Fig. 2-15. ORTEP drawings of **2b**.

Table 2-2 Crystal data and structure refinement for squeeze.

Identification code	2b free from CHCl ₃ /hexane	
Empirical formula	C ₆₁ H ₆₃ Cl ₉ N ₄ O ₂	
Formula weight	1203.20	
Temperature	113(2) K	
Wavelength	0.71075 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 17.154(2) Å	<i>α</i> = 90°.
	<i>b</i> = 19.517(3) Å	<i>β</i> = 127.031(6)°.
	<i>c</i> = 26.195(3) Å	<i>γ</i> = 90°.
Volume	7001.1(16) Å ³	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.142 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.399 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	2504	
Crystal size	0.27 x 0.13 x 0.12 mm ³	
Theta range for data collection	3.10 to 27.50°.	
Index ranges	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 22, -25 ≤ <i>k</i> ≤ 25,	
	-33 ≤ <i>l</i> ≤ 33	
Reflections collected	113255	
Independent reflections	16012 [R(int) = 0.0389]	
Completeness to theta = 27.50°	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.9195	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ₂	
Data / restraints / parameters	16012 / 42 / 727	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.047	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0767, <i>wR</i> ₂ = 0.2266	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.0857, <i>wR</i> ₂ = 0.2368	
Largest diff. peak and hole	1.095 and -0.702 e.Å ⁻³	

2-3-8. DMSO 中における **2b** の X 線単結晶構造回折

さらに、フリーな **2b** の単結晶は、DMSO/H₂O の混合溶媒からも再結晶により得られた (Fig. 2-16)。Table 2-3 には X 線結晶構造解析による解析データをまとめた。CHCl₃/hexane から得られた結晶構造とは大きく異なり、アニオンと会合した状態の **2b** に近い構造であることが判明した。この結果は、後述するように、UV-vis 滴定実験などにおける吸収変化が小さい原因の 1 つであると考えられ、溶液中においても **2b** は Fig. 2-17 のように開いた構造で存在し、アニオンと会合することが示唆される。

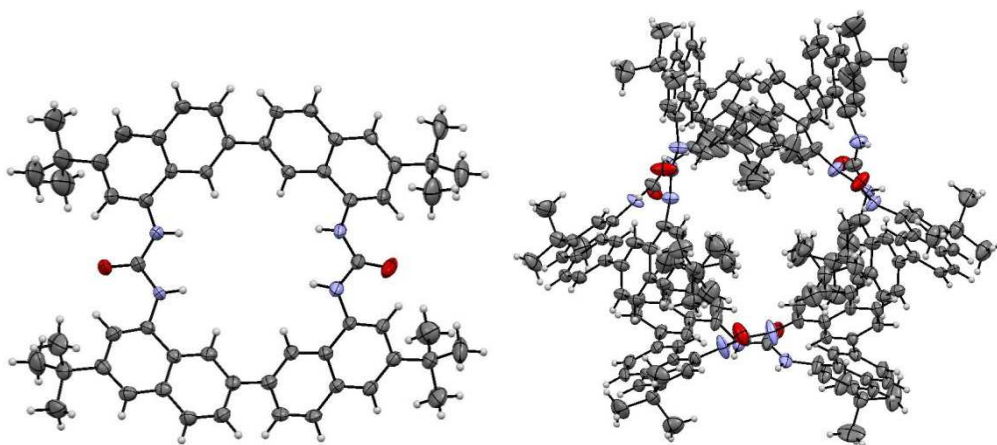


Fig.2-16. ORTEP drawings of **2b**.

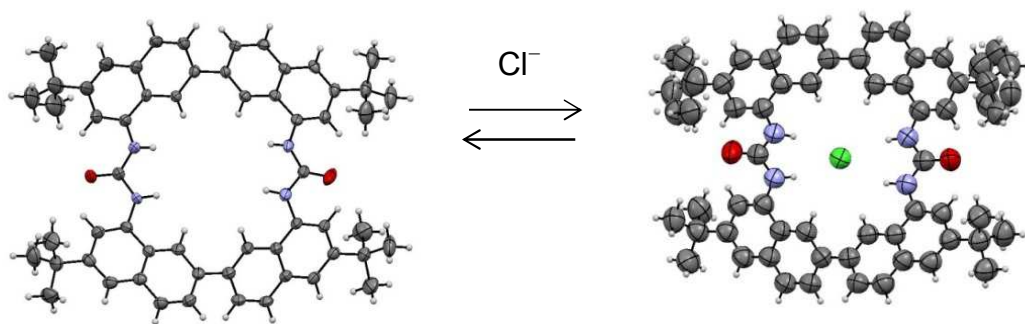


Fig.2-17. 溶液中における **2b** と塩化物イオンの平衡状態の予想.

Table 2-3 Crystal data and structure refinement for squeeze.

Identification code	2b free from DMSO/H ₂ O	
Empirical formula	3(C ₅₈ H ₆₀ N ₄ O ₂), C ₂ H ₆ OS	
Formula weight	2613.42	
Temperature	113 K	
Wavelength	0.71075 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2/c	
Unit cell dimensions	$a = 31.448(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 17.914(4)$ Å	$\beta = 93.536(4)^\circ$.
	$c = 72.329(18)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	40670(17) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	0.854 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.062 mm ⁻¹	
$F(000)$	11184	
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.25 mm ³	
Theta range for data collection	10.2 to 30.2°.	
Index ranges	$-37 \leq h \leq 37$, $-21 \leq k \leq 21$,	
	$-86 \leq l \leq 86$	
Reflections collected	110054	
Independent reflections	32635 [R(int) = 0.0389]	
Completeness to theta = 27.50°	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.9195	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ₂	
Data / restraints / parameters	32635 / 607 / 2045	
Goodness-of-fit on F ²	1.041	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1134$, $wR_2 = 0.2837$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0847$, $wR_2 = 0.2609$	
Largest diff. peak and hole	1.000 and 0.735 e.Å ⁻³	

2-3-9. **2a** の UV-vis スペクトル

Fig. 2-18 に **2b** の UV-vis スペクトルを示した。Fig. 2-18 から 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中で **2b** の UV-vis スペクトルは 273 nm と 317 nm に極大吸収を持つことがわかった。

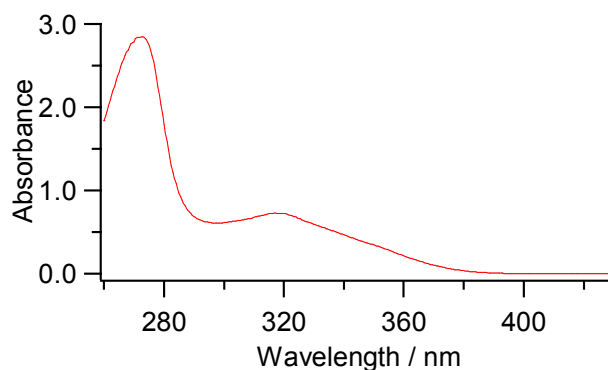


Fig.2-18. 1.1% DMSO/MeCN 中における **2b** の UV-vis 吸収スペクトル.

2-3-10. **2b** の蛍光スペクトル

Fig. 2-19 には **2b** の 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中における蛍光スペクトルを示す。励起波長は 316.0 nm で、300-800 nm の範囲を測定した。 λ_{max} は 430.0 nm であった。

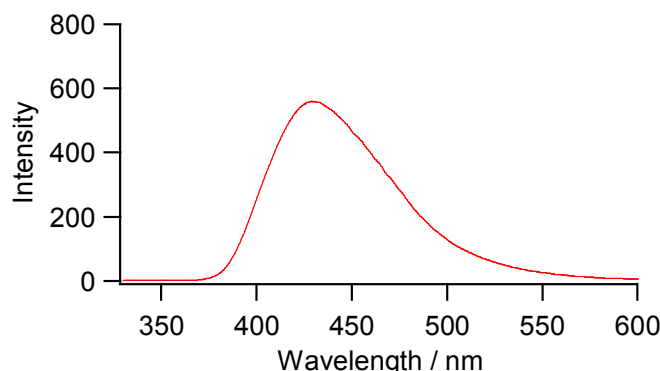


Fig. 2-19. **2b** の 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中における **2b** の蛍光スペクトル.

2-3-11. **2b** の励起スペクトル

Fig. 2-20 には **2b** の 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中における励起スペクトルを示した。蛍光波長は 430.0 nm で、励起波長は 200-600 nm の範囲を測定した。また、UV-vis スペクトル測定、蛍光スペクトル測定、励起スペクトル測定によって得られたスペクトルは、励起スペクトルに対して規格化し、Fig. 2-21 にまとめた。Fig. 2-21 から **2b** の UV-vis 吸収スペクトルと励起スペクトルの形があまり変わらず、また新たなスペクトルも観測されないことから、蛍光発光が **2b** の UV-vis に由来するものであることが確定した。

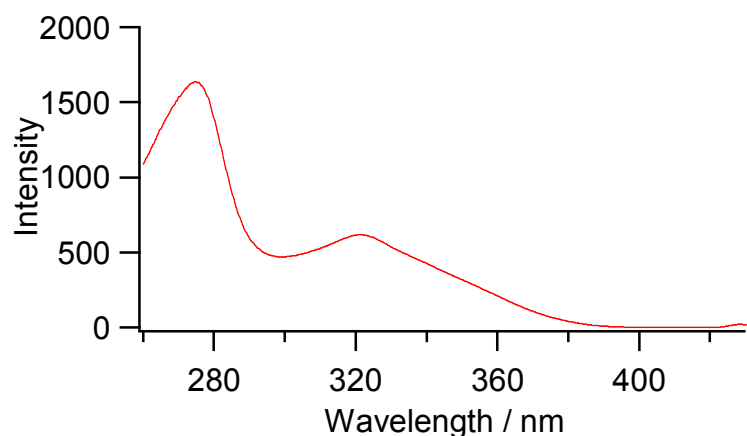


Fig. 2-20. **2b** の 1.1% DMSO/MeCN 中における励起スペクトル.

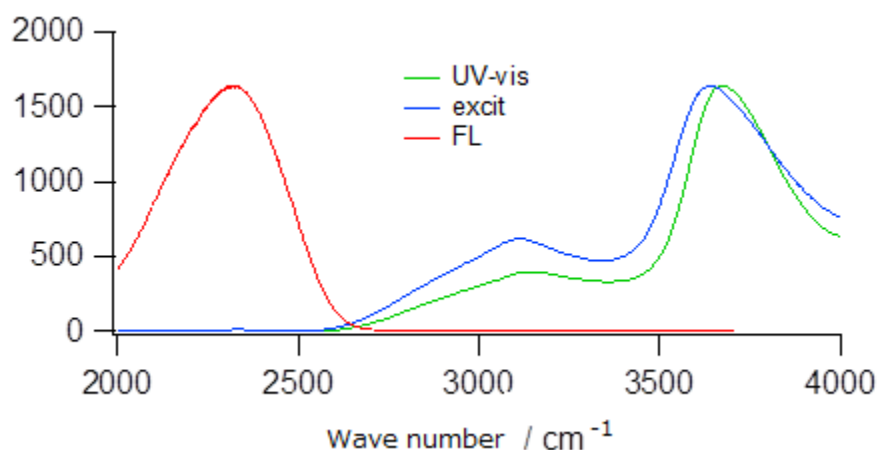


Fig. 2-21. **2b** の各種スペクトル測定結果.

2-3-12. **2b** のモル吸光係数および **2b**·TBACl のモル吸光係数

Fig. 2-22、Fig. 2-23 には、**2b** および **2b**·TBACl のモル吸光係数の算出の際に測定した UV スペクトルと、273 nm と 317 nm における **2b** および **2b**·TBACl の吸光度をプロットし、最小二乗法によって直線回帰した。273 nm と 317 nm における **2b** のモル吸光係数はそれぞれ $2.2 \times 10^5 \text{ dm}^3/\text{mol}\cdot\text{cm}$ と $5.5 \times 10^4 \text{ dm}^3/\text{mol}\cdot\text{cm}$ であった。また、276 nm と 320 nm における **2b**·TBACl のモル吸光係数はそれぞれ $2.2 \times 10^5 \text{ dm}^3/\text{mol}\cdot\text{cm}$ と $5.6 \times 10^4 \text{ dm}^3/\text{mol}\cdot\text{cm}$ であった。

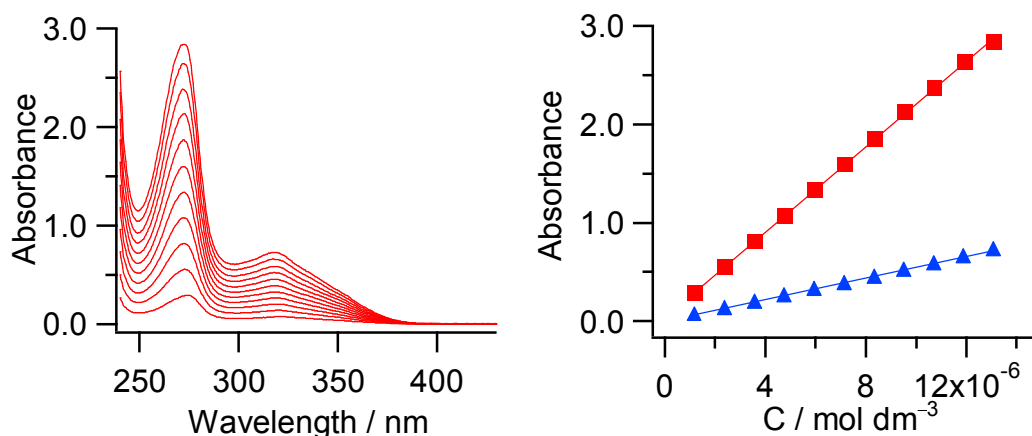


Fig. 2-22. **2b** のモル吸光係数の算出の際に測定した UV スペクトルと、320 nm と 276 nm における **2b** の吸光度.

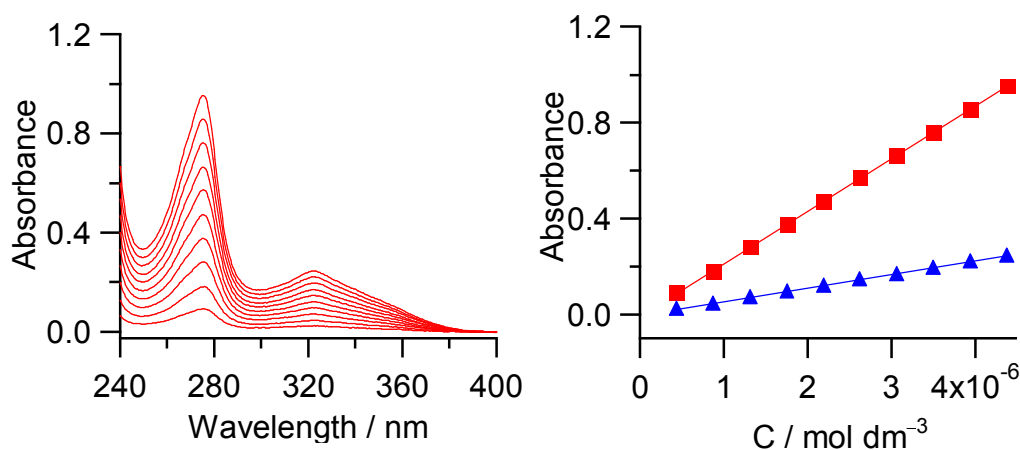


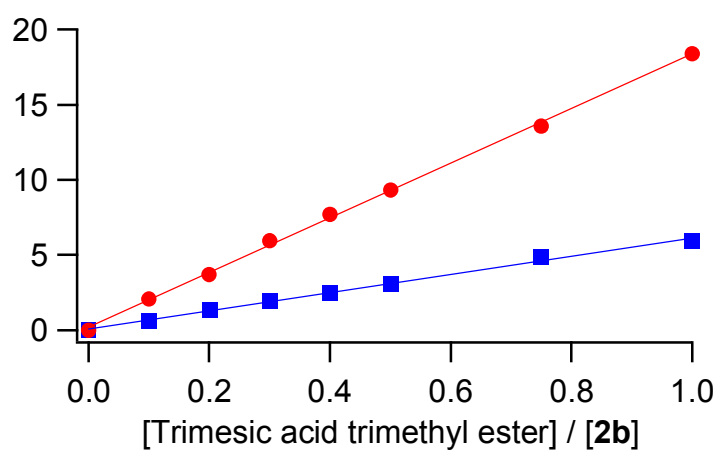
Fig. 2-23. **2b**·TBACl のモル吸光係数の算出の際に測定した UV スペクトルと、320 nm と 276 nm における **2b**·TBACl の吸光度.

2-3-13. **2b** のトリメシン酸トリメチルの ^1H NMR 滴定による分子量の確認

2b に対するアニオンの UV-vis 滴定の結果、当量が一致しないことが多く見られた。そこで、**2b** の分子量を確認するために、**2b** に対するトリメシン酸トリメチル(TMATM)の ^1H NMR 滴定を行った。この実験において、**2b** の ^1H NMR シグナルが小さく、TMATM の濃度が増すと **2b** のシグナルが見えにくくなるため、**2b** の ^1H NMR シグナルの強度を一定として、加えた TMATM の存在量を計算した。Table 2-4 と Fig. 2-24 には **2b** に対する TMATM の各当量における TMATM の Ph-CH 水素と Me-CH 水素の積分強度の変化と、それをプロットし、最小二乗法によって直線回帰したものを示した。Ph-CH 水素と Me-CH 水素の積分強度の変化の傾きは、それぞれ 6.1 と 18.2 であり、**2b** に対して加えた TMATM の量が約 2 倍となっていることが判明した。そのため、UV-vis 吸収、蛍光滴定においては、すでに濃度を補正して測定したものを示した。

Table 2-4 ^1H NMR 滴定時の **TMATM** の積分強度

[TMATM] / [2b]	Ph C-H (TMATM)の積分強度	Me C-H (TMATM)の積分強度
0	0	0
0.1	0.63	2.07
0.2	1.34	3.7
0.3	1.97	5.94
0.4	2.51	7.7
0.5	3.06	9.33
0.75	4.92	13.57
1	5.91	18.4

**Fig. 2-24.** Ph-CH 水素と Me-CH 水素の積分強度の変化とその回帰直線.

2-3-14. **2b** と各種アニオンとの会合についての UV-vis スペクトル滴定

2-3-14-1 **2b** と塩化物イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-25 に 0.67% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBACl 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。**2a** は溶解度が非常に低かったため、DMSO を用いたが、溶解度が向上したことと、DMSO には 265 nm 以下に UV 吸収があるため、**2b** の UV-vis スペクトル滴定では、測定領域に UV 吸収がない MeCN を用いた。Fig. 2-25 a) から、**2b** に対して 5 当量までの塩化物イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 316 nm であり、また λ_{max} は 320 nm から 324 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-25 b) の滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と塩化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** の塩化物イオンとの会合定数(K_{11})は $K_{11} = (1.19 \pm 0.18) \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

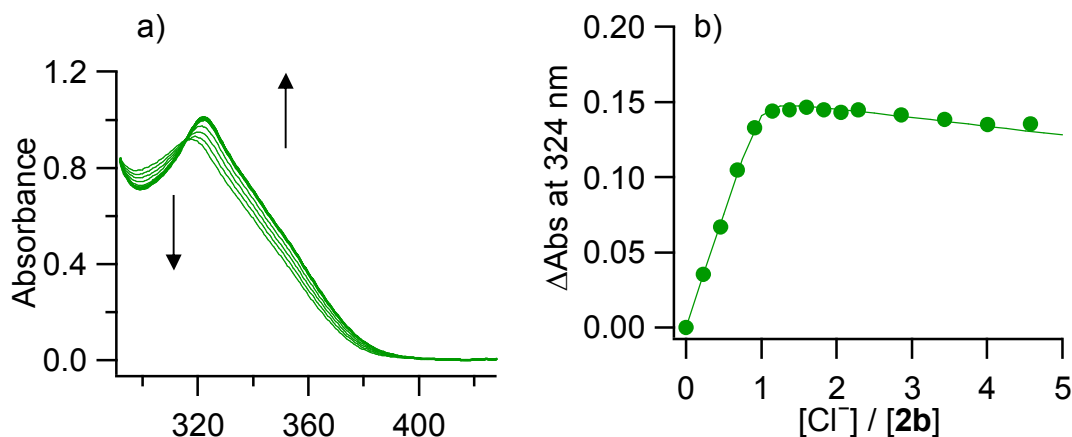


Fig. 2-25. TBACl 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-14-2 **2b** と酢酸イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-26 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBAAcO 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-26 a) から、**2b** に対して酢酸イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 320 nm であり、また λ_{max} は 319 nm から 323 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-26 b) の滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と酢酸イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** の酢酸イオンとの会合定数は $K_{11} = (1.59 \pm 0.37) \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

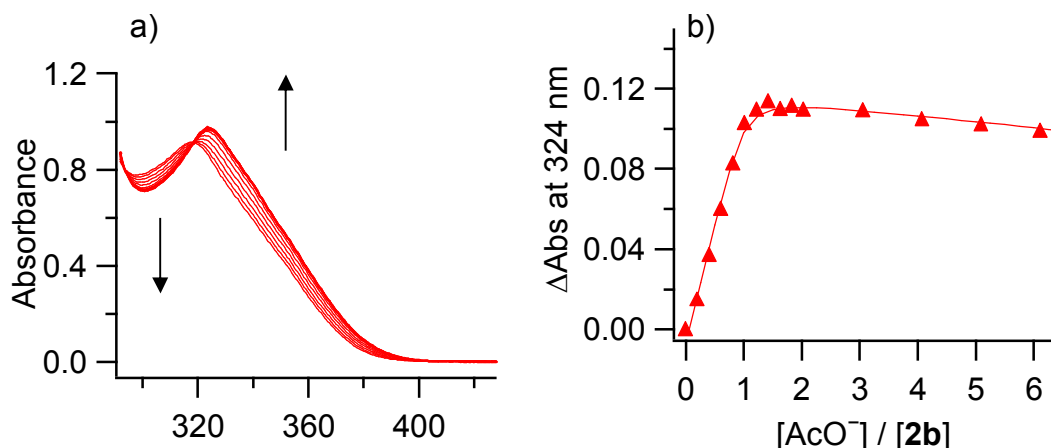


Fig. 2-26. TBAAcO 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-14-3 **2b** とリン酸二水素イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-27 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBAH_2PO_4 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-27 a) から、**2b** に対してリン酸二水素イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 316 nm であり、また λ_{max} は 320 nm から 326 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間での平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-27 b) の滴定曲線は 332 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** とリン酸二水素イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** のリン酸二水素イオンとの会合定数は $K_{11} = (4.39 \pm 1.67) \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

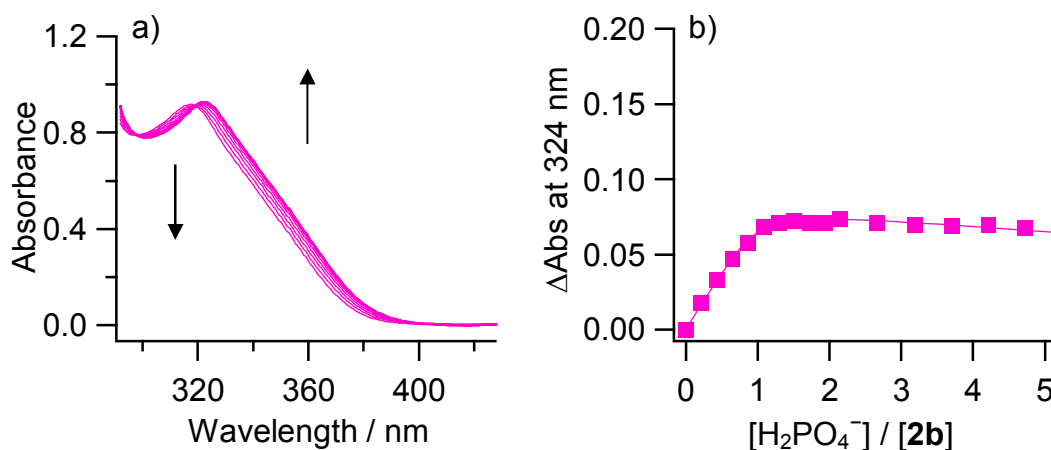


Fig. 2-27. TBA H_2PO_4 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-14-4 **2b** と硫酸水素イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-28 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBAHSO₄ 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-28 a) から、**2b** に対して硫酸水素イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 320 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 321 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-28 b) の滴定曲線は 312 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線あまり一致せず、2:1 の会合体を形成していることも予想されたため、正確な会合定数を得ることができなかった。

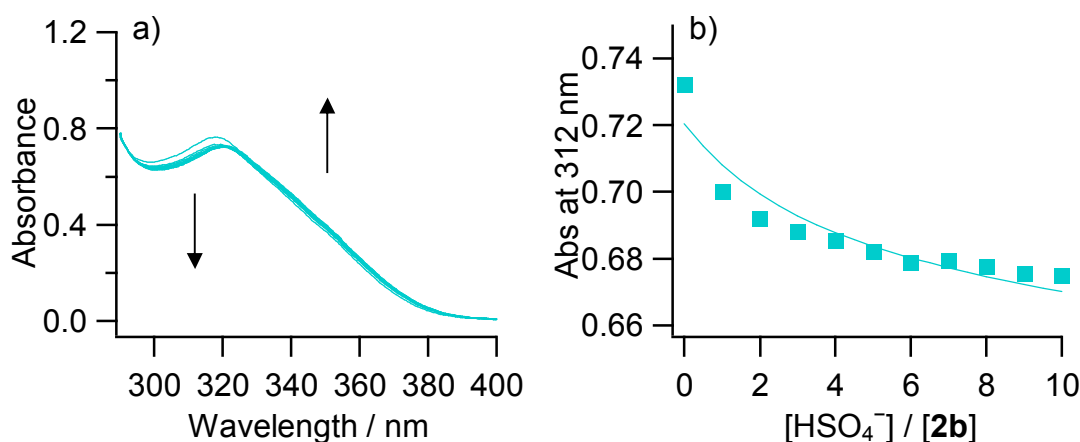


Fig. 2-28. TBAHSO₄ 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-14-5 **2b** と硝酸イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-29 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBANO₃ 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-29 a) から、**2b** に対して硝酸イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 319 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 320 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-29 b) の滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と硝酸イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** の硝酸イオンとの会合定数は $K_{11} = (5.46 \pm 0.75) \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

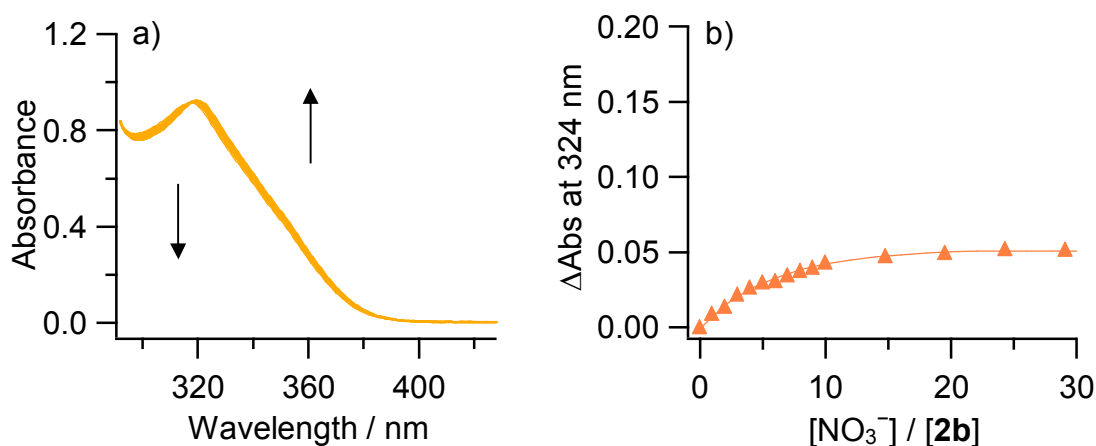


Fig. 2-29. TBANO₃ 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-2-14-6 **2b** と過塩素酸イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

滴定に伴う UV-vis スペクトルの変化が非常に小さく、会合定数を算出することができなかった。

2-3-14-7 **2b** と臭化物イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-30 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBABr 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-30 a) から、**2b** に対して 2 当量の臭化物イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 315 nm であり、また λ_{\max} は 316 nm から 322 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間での平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-30 b) の滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と臭化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** の臭化物イオンとの会合定数 K_{11} は $K_{11} = (9.55 \pm 0.83) \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

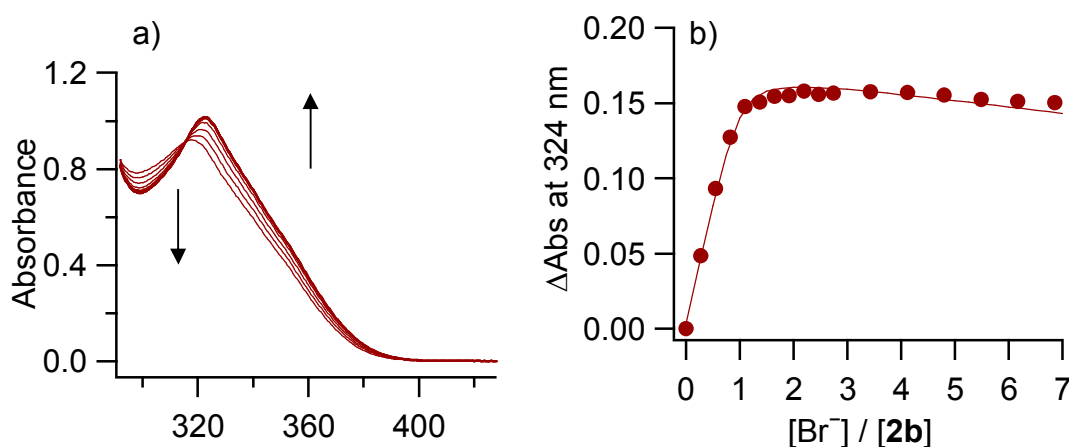


Fig. 2-30. TBABr 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-14-8 **2b** とヨウ化物イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-31 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBAI 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-31 a) から、**2b** に対してヨウ化物イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 316 nm であり、また λ_{max} は 317 nm から 320 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-31 b) の滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** とヨウ化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** のヨウ化物イオンとの会合定数は $K_{11} = (7.70 \pm 0.24) \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

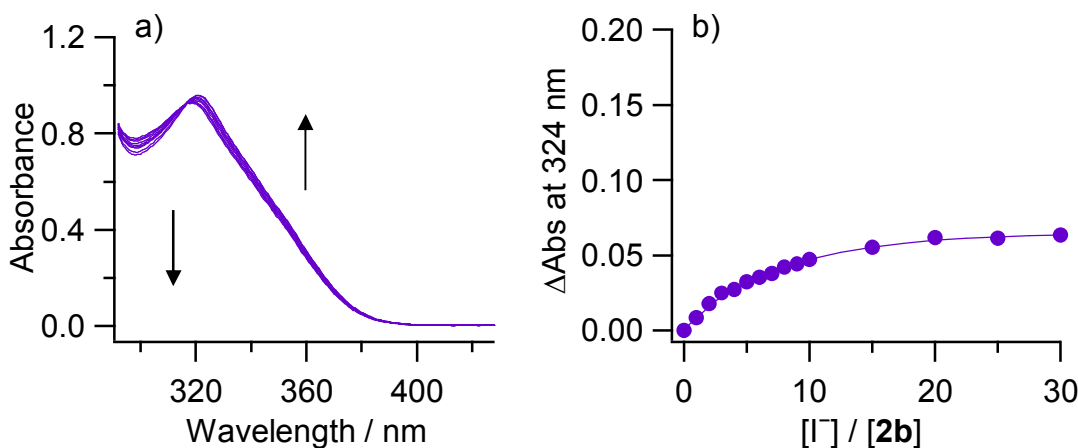


Fig. 2-31. TBAI 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線。

2-3-14-9 **2b** とフッ化物イオンの会合についての UV-vis スペクトル滴定

Fig. 2-32 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBAF 溶液の滴定による UV-vis スペクトル変化を示した。Fig. 2-32 a) から、**2b** に対してフッ化物イオンの滴定に伴い、UV-vis スペクトルは変化が小さいものの、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 317 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 323 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算された。Fig. 2-32 b) の滴定曲線は 332 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** とフッ化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から **2b** のフッ化物イオンとの会合定数は $K_{11} = (5.78 \pm 0.71) \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

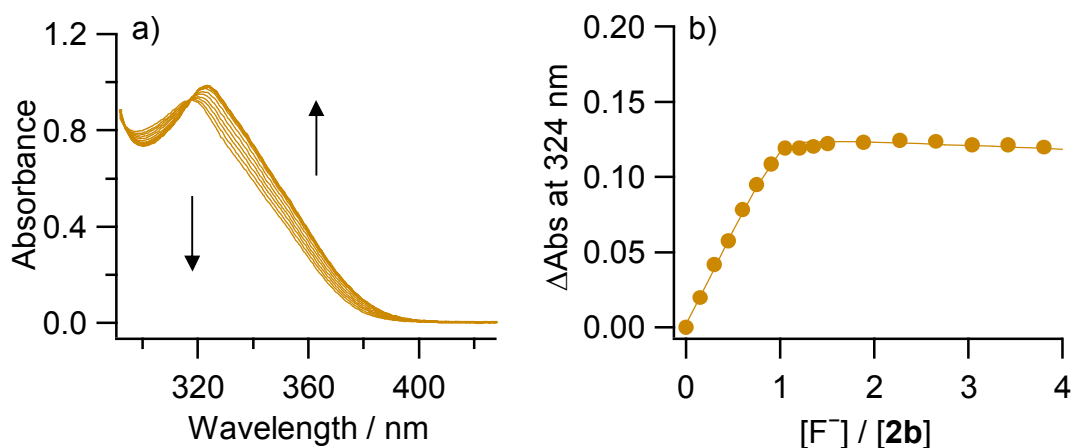


Fig. 2-32 TBAF 溶液の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-15. Job plot による酢酸イオンとの錯体の組成比の推定

2b と酢酸イオンとの会合における化学量論を検討するために、Fig. 2-33 に 1.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する TBAAcO の MeCN 溶液中での UV-vis スペクトルによる Job プロットを示す。 $[\text{AcO}^-]/([\text{AcO}^-]+[\mathbf{2b}]) = 0.5$ で 324 nm における ΔAbs が最大値をとることから、**2b** と酢酸イオンが 1:1 で会合していることが示唆された。

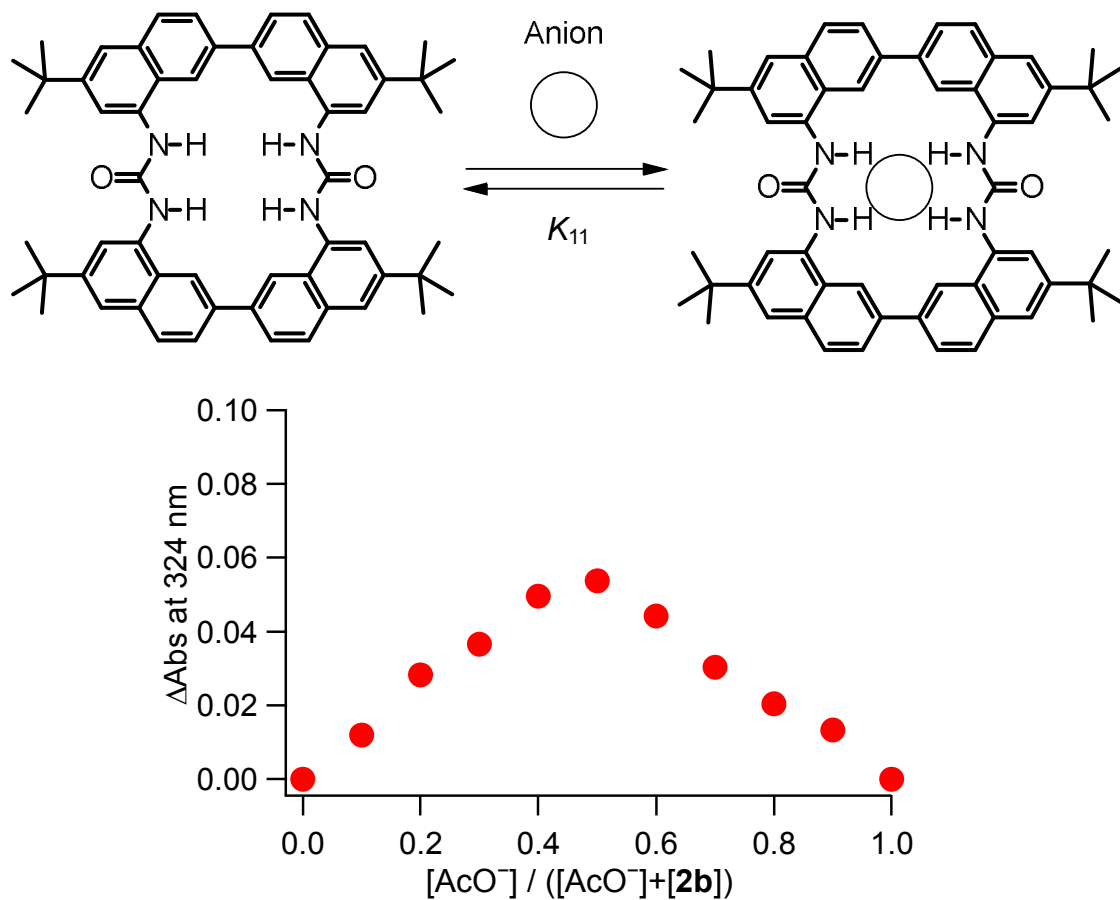


Fig. 2-33. **2b** に対する TBAAcO の 1.1% DMSO/MeCN 中での Job プロット分析.

2-3-16. Job plot による塩化物イオンとの錯体の組成比の推定

2bと塩化物イオンとの会合においての化学量論を検討するために、Fig. 2-34に1.1% DMSO/MeCN中での**2b**に対するTBAClのMeCN溶液中でのUV-visスペクトルによるJobプロットを示す。 $[Cl^-]/([Cl^-]+[2b]) = 0.5$ で324 nmにおける ΔAbs が最大値をとることから、**2b**と塩化物イオンが1:1で会合していることが示唆された。

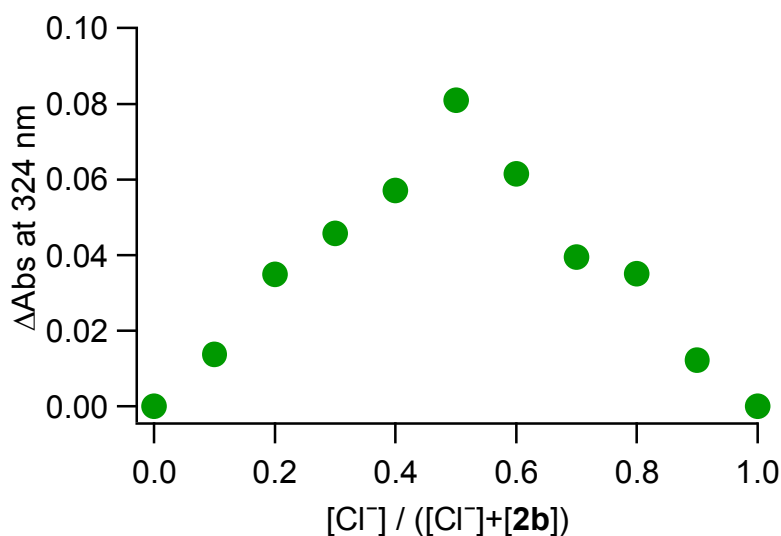


Fig. 2-34. **2b** に対する TBACl の 1.1% DMSO/MeCN 中での Job プロット分析.

2-3-17. 蛍光スペクトル滴定による **2b** と各種アニオンとの会合実験

2-3-17-1 蛍光スペクトル滴定による **2b** と塩化物イオンとの会合実験

Fig. 2-35 には 0.1% DMSO/MeCN (v/v)中での **2b** に対する塩化物イオンの滴定による励起波長 316 nm での蛍光スペクトルの変化を示した。塩化物イオンの添加に伴い、蛍光は徐々に増光した。Fig. 2-35 b)の滴定曲線は 425 nm の変化をプロットしたものである。変化が非常に小さく、1:1 の会合モデルによる非線形最小二乗法による計算を行ったが、再現性の高い結果を得ることが出来なかった。

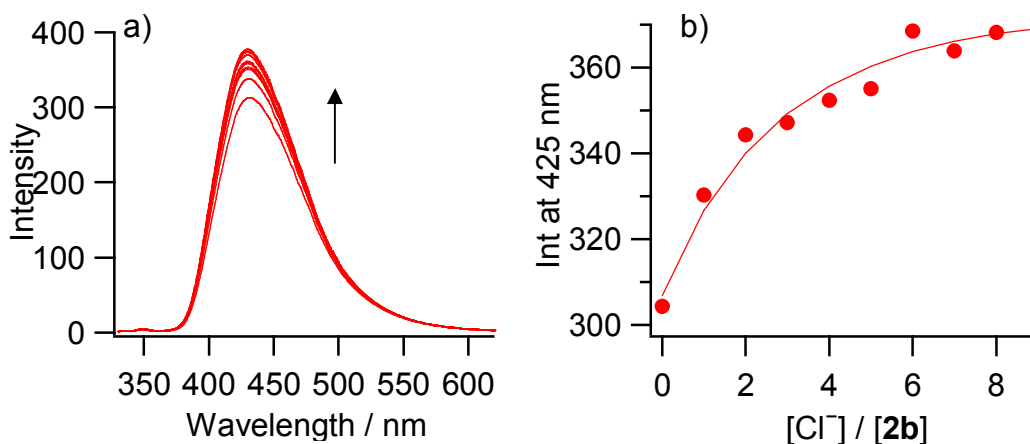


Fig. 2-35. TBACl 溶液の滴定における **2b** の蛍光スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-17-2 蛍光スペクトル滴定による **2b** と酢酸イオンとの会合実験

Fig. 2-36 には 0.1% DMSO/MeCN (v/v) 中での **2b** に対する酢酸イオンの滴定における蛍光スペクトルの変化を示した。酢酸イオンの添加に伴い、蛍光は徐々に消光した。Fig. 2-36 から、数回の測定における再現性が得られず、正確な会合定数を算出することができなかった。

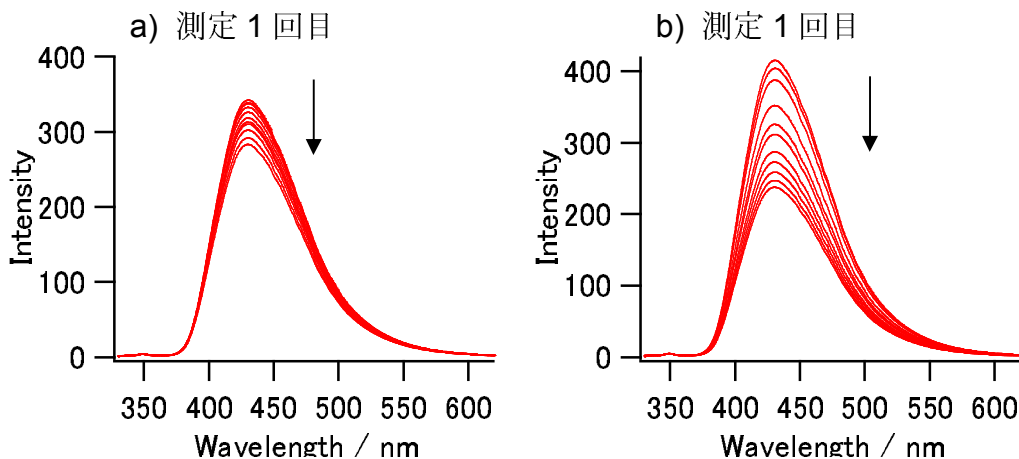


Fig. 2-36. TBAAcO 溶液の滴定における **2b** の蛍光スペクトル変化.

2-3-17-3 蛍光スペクトル滴定による **2b** と臭化物イオンとの会合実験

Fig. 2-37 には 0.1% DMSO/MeCN 中での **2b** に対する臭化物イオンの滴定による蛍光スペクトルの変化を示した。臭化物イオンの添加に伴い、蛍光は徐々に増光した。Fig. 37 b) の滴定曲線は 425 nm の変化をプロットしたものである。変化が非常に小さく、1:1 の会合モデルによる非線形最小二乗法による計算を行ったが、再現性の高い結果を得ることが出来なかった。

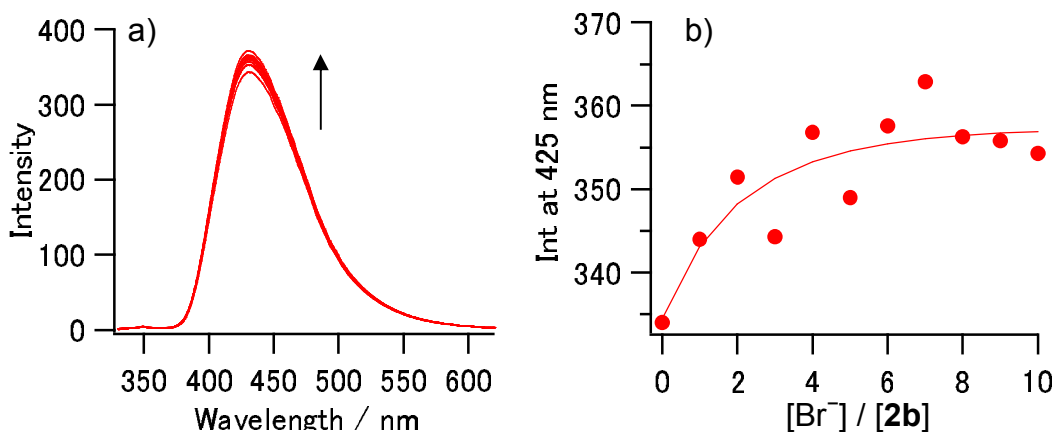


Fig. 2-37. TBABr 溶液の滴定における **2b** の蛍光スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-18. **2b** と塩化物イオンとの ^1H NMR 滴定

レセプター**2b** と塩化物イオンとの溶液中での会合について、詳細に検討するために、重DMSO 中でレセプター**2b** に TBACl を添加した際の ^1H NMR を測定した。Fig. 2-38、2-39 に酢酸イオン非存在下ならびに 3.0 当量まで徐々に塩化物イオンを添加していった際の ^1H NMR を示した。0.25 当量の塩化物イオンを加えた時点で、尿素 N-H と 1 位 C-H、7 位 C-H 水素はブロード化したが、7 位 C-H 水素は徐々に低磁場シフトしていることが確認できた。尿素 N-H と 1 位 C-H については、塩化物イオン非存在下における化学シフト 9.15 ppm と 8.58 ppm のピークがそれぞれ徐々に小さくなり、10.05 ppm と 9.13 ppm に新しく鋭いシグナルが現れた。1 当量の塩化物イオンを加えた際のスペクトルの位置は、塩化物イオンを捕捉した **2b** の ^1H NMR のシグナルと一致した。しかし尿素 N-H と 1 位 C-H 水素の変化は **2b** と **2b**·TBACl 間の平衡が NMR の時間スケールよりも遅いことを示しており、尿素 N-H と 1 位 C-H 水素の NMR シグナルの変化から会合定数を算出することはできなかった。そこで、NMR 滴定による会合定数は、7 位 C-H と 4 位 C-H、3 位 C-H、5 位 C-H 水素のシグナルの変化を用いて計算した(Fig. 2-40)。計算の結果、塩化物イオンとの会合定数は $K_{11} = (6.1 \pm 1.9) \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

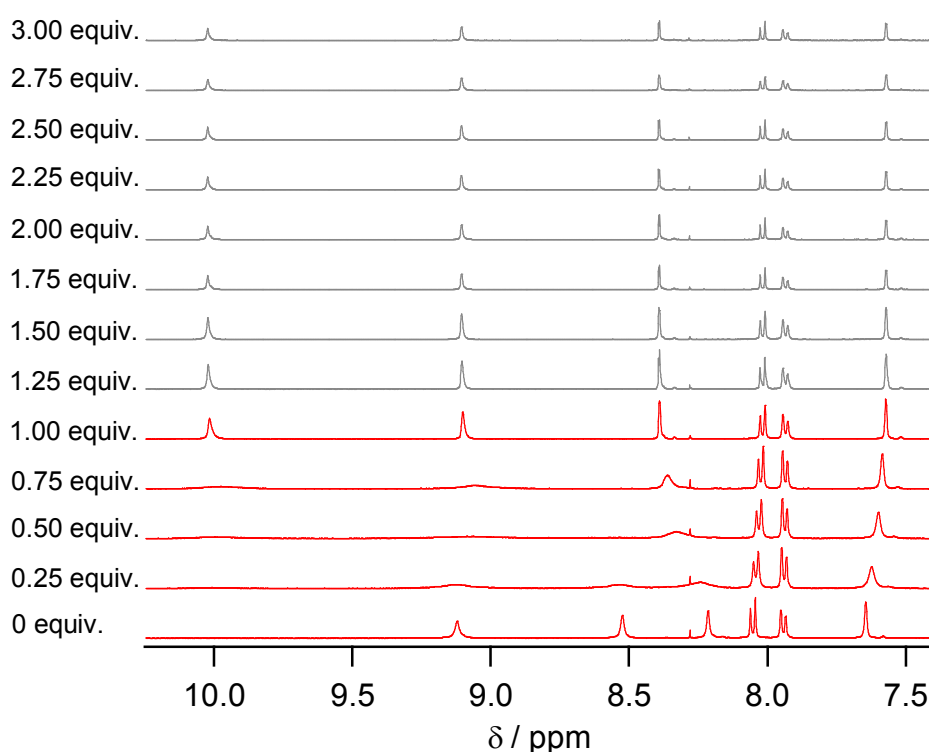


Fig. 2-38 塩化物イオンを添加していった際の ^1H NMR スペクトル.

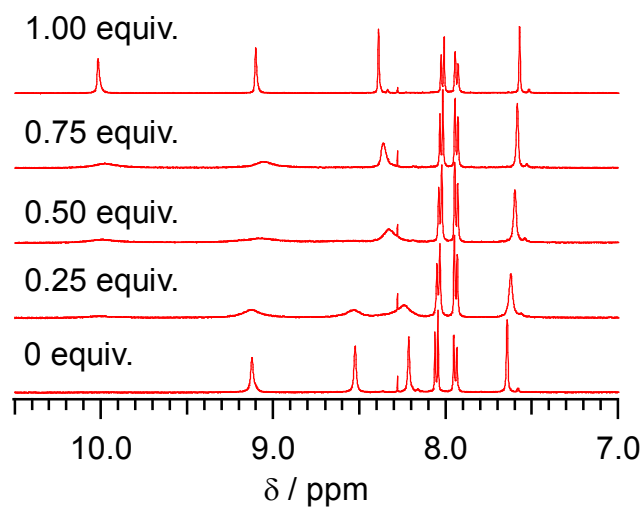


Fig. 2-39. 塩化物イオンを添加していった際の ^1H NMR スペクトル.

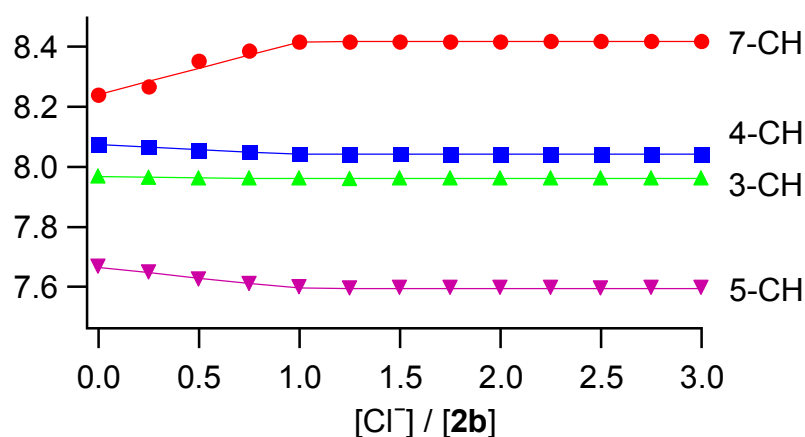


Fig. 2-40. ^1H NMR シグナルの変化と滴定曲線.

2-3-19. **2b** と 0.5 当量の塩化物イオンとの VT-NMR 測定

2b と塩化物イオンとの NMR 滴定の結果から、尿素 N-H と 1 位 C-H 水素のピークの変化について NMR の時間スケールよりも遅い平衡が考えられるため、温度可変 NMR (VT-NMR) 測定による確認を行った。Fig. 2-41 には **2b** と 0.5 当量の塩化物イオンとの VT-NMR 測定の結果を載せた。温度を上げることで平衡速度が速くなるため、0.5 当量の塩化物イオン添加時において、尿素 N-H と 1 位 C-H 水素のピークは、フリーな **2b** の NMR シグナルの重心の位置と **2b**·TBACl のシグナルの重心の位置の間(NH = 9.57 ppm, 1-CH = 8.83 ppm)に出現されると予想される。VT-NMR 測定の結果、9.55 ppm と 8.96 ppm と予想された位置近いシグナルを観測することができた。

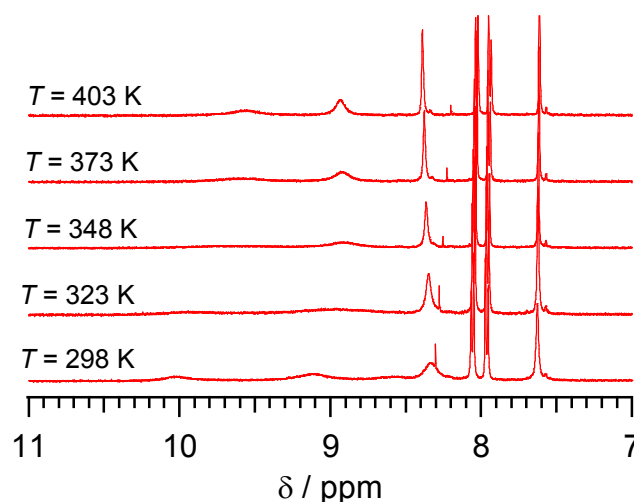


Fig. 2-41. **2b** と 0.5 当量の塩化物イオンとの VT-NMR 測定によるスペクトルの変化.

2-3-20. 含水溶媒中における UV スペクトル滴定

含水中におけるアニオンの認識を考えるにあたり、Hofmeister 系列は重要な指標の 1 つである。Hofmeister 系列とは、水を構造化させる能力の順番を示すものであり、アニオンの塩析に要する最小濃度の順列を表している。この順序は、イオンにおける水和力の順も示しており、アニオンについては Table 2-5 に示したような順序である。従って含水条件において、親水性のアニオンであるフッ化物イオンや酢酸イオンは水と強く相互作用するため、水との競合によりレセプターとの会合定数が小さくなることが予想される。しかし、疎水性のアニオンである塩化物イオンは水の影響を受けにくいため、会合定数の低下は小さく、塩化物イオンに対する高い選択性が発現することを期待し、含水条件下における測定を行った¹⁷。

Table 2-5 The Hofmeister Series

Weakly hydrated (hydrophobic)	Strongly hydrated (hydrophilic)
Organic anions > $\text{ClO}_4^- > \text{I}^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_4^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$	
>> F^- , $\text{IO}_3^- > \text{CH}_3\text{CO}_2^-$, $\text{CO}_3^{2-} > \text{HPO}_4^{2-}$, $\text{SO}_4^{2-} > \text{citrate}^{3-}$	

2-3-20-1 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と Cl^- との会合実験

Fig. 2-42 から Fig. 2-45 にはそれぞれ MeCN 中、1%、3%、5%、10% (v/v) の水存在下での塩化物イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。水非存在下と同様に、塩化物イオンの滴定に伴い、等吸収点を經由した変化が得られた。等吸収点は 316 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 323 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算した。それぞれの滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られ

た滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と塩化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から、1%、3%、5%、10% (v/v) の水存在下での **2b** の塩化物イオンとの会合定数は、それぞれ $K_{11} = 2.40 \times 10^6$ 、 9.70×10^5 、 3.33×10^5 、 $5.62 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

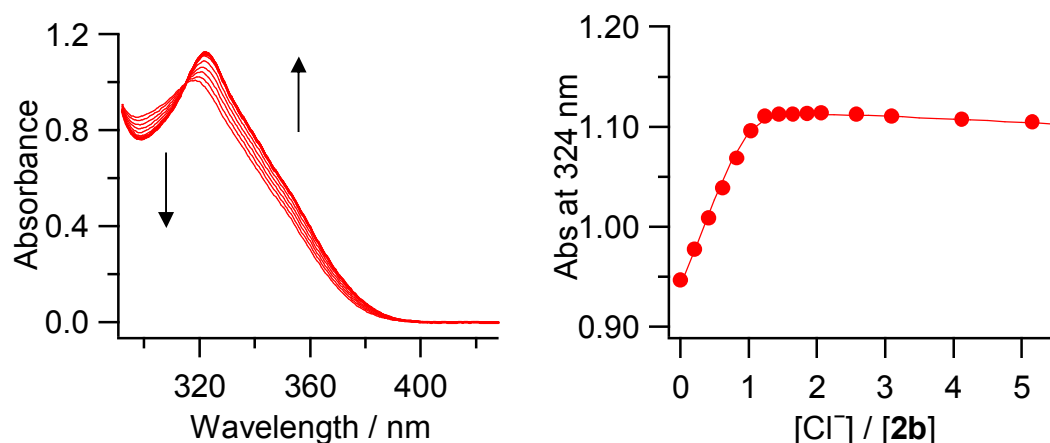


Fig. 2-42. 1% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での Cl⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

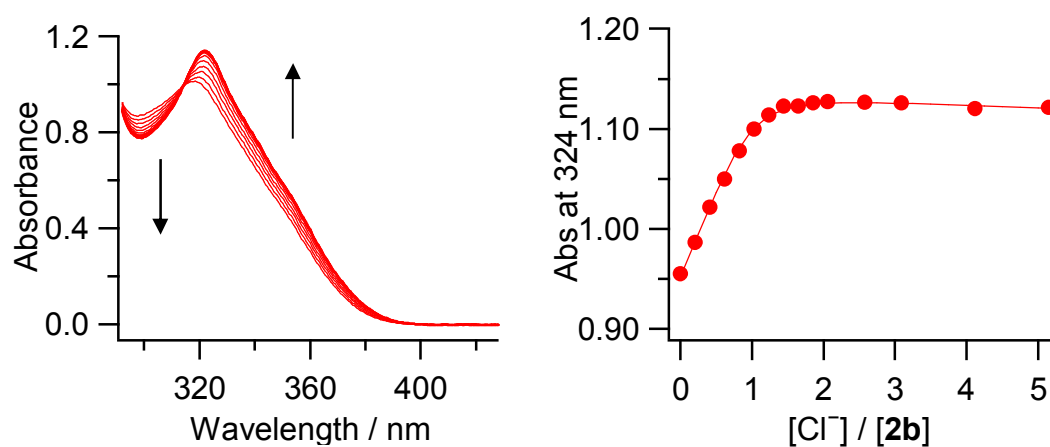


Fig. 2-43. 3% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での Cl⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

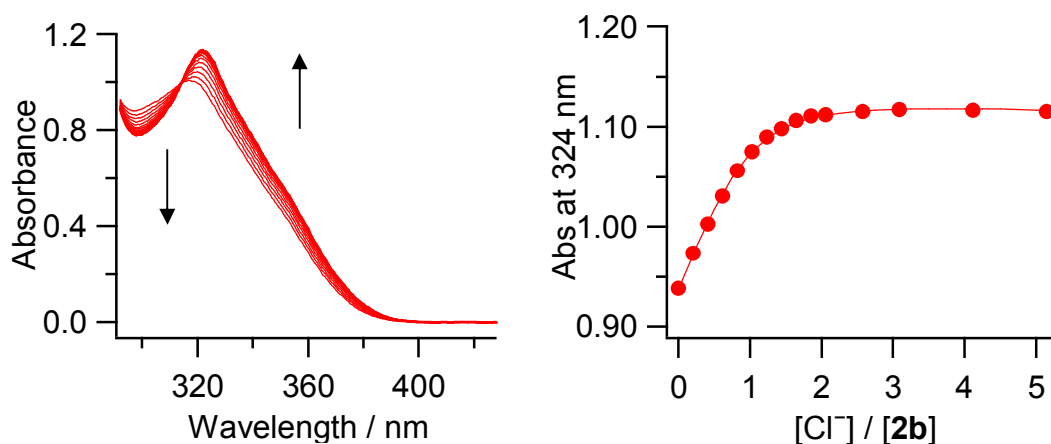


Fig. 2-44. 5% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での Cl⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

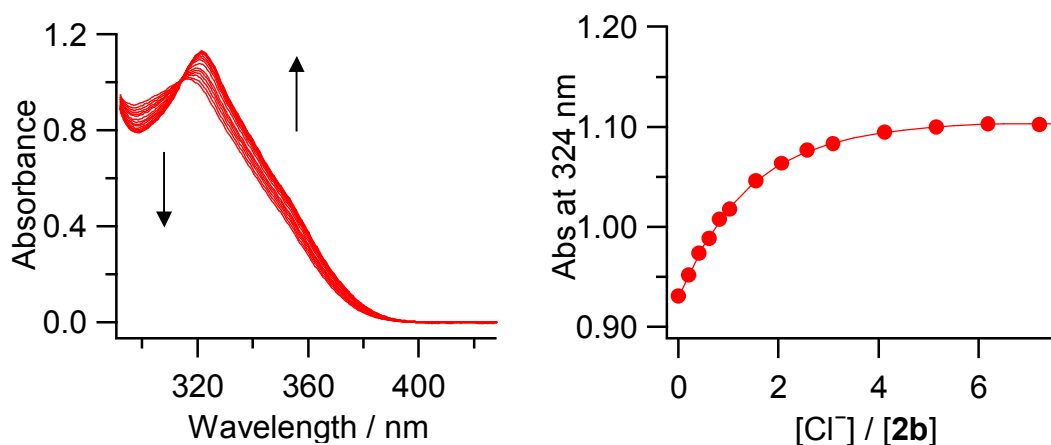


Fig. 2-45. 10% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での Cl⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-20-2 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と AcO⁻との会合実験

Fig. 2-46 から Fig. 2-48 にはそれぞれ MeCN 中、1%、3%、5% (v/v)の水存在下での酢酸イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。水非存在下と同様に、酢酸イオンの滴定に伴い、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 318 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 324 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算した。それぞれの滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と酢酸イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から、1%、3%、5% (v/v)の水存在下での **2b** の酢酸イオンとの会合定数はそれぞれ $K_{11} = 1.81 \times 10^6$ 、 6.05×10^4 、 $5.05 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

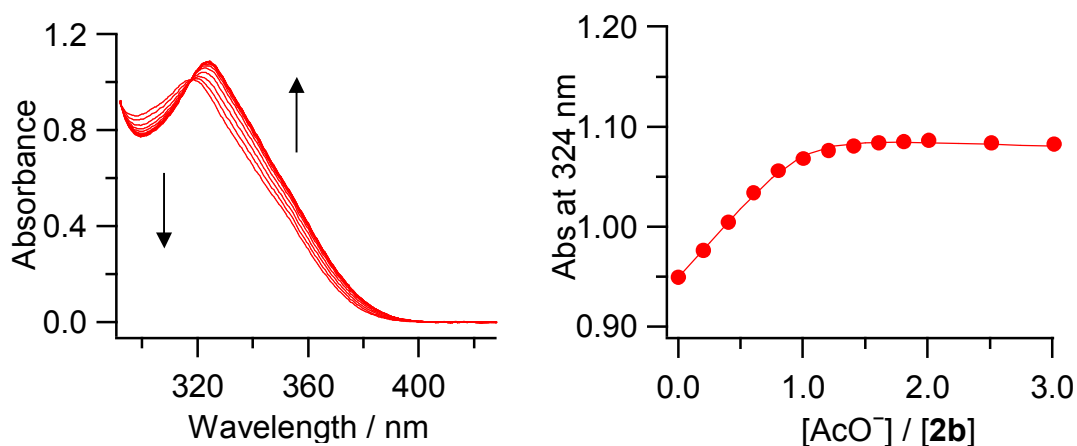


Fig. 2-46. 1% H_2O (v/v)存在下、MeCN 中での AcO^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

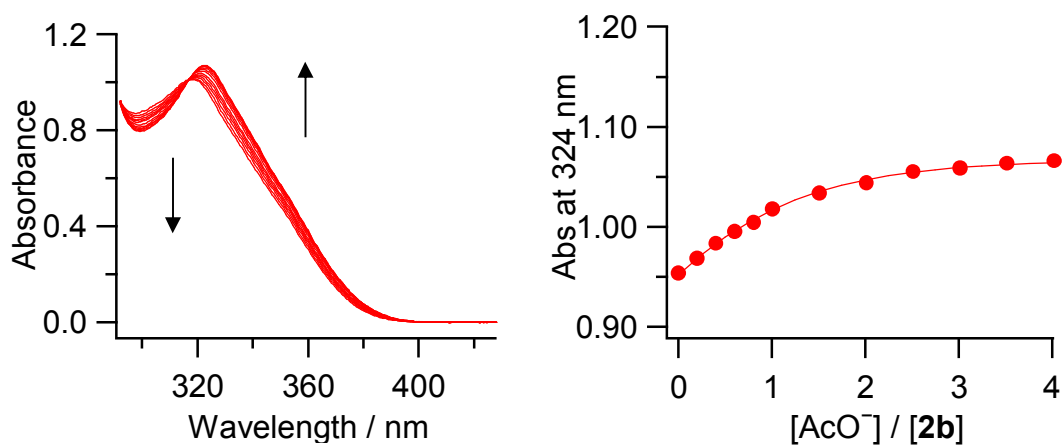


Fig. 2-47. 3% H_2O (v/v)存在下、MeCN 中での AcO^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

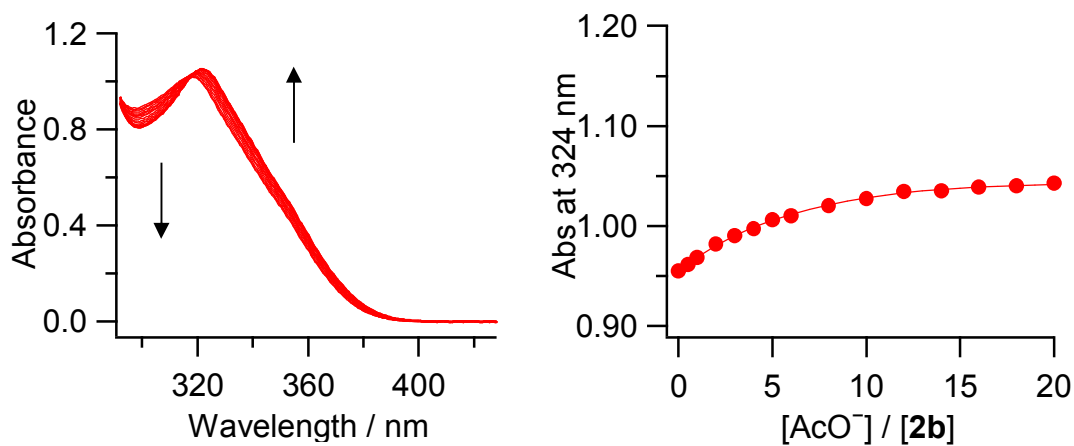


Fig. 2-48. 5% H_2O (v/v)存在下、MeCN 中での AcO^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-20-3 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と HSO_4^- との会合実験

Fig. 2-49 には MeCN 中、1% (v/v) の水存在下での硫酸水素イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。硫酸水素イオンの滴定に伴い、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 330 nm であり、また λ_{max} は 317 nm から 319 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆していると考えられる。しかし、312 nm と 372 nm の滴定曲線は 1:1 の錯形成の理論曲線に一致しなかった。おそらく、はじめはホスト : アニオン = 2:1 の錯体が形成し、その後 1:1 の錯体が形成しているためであると考えられる。このため、1 : 1 の会合モデルによる非線形最小二乗計算では正確な会合定数を算出することができなかった。

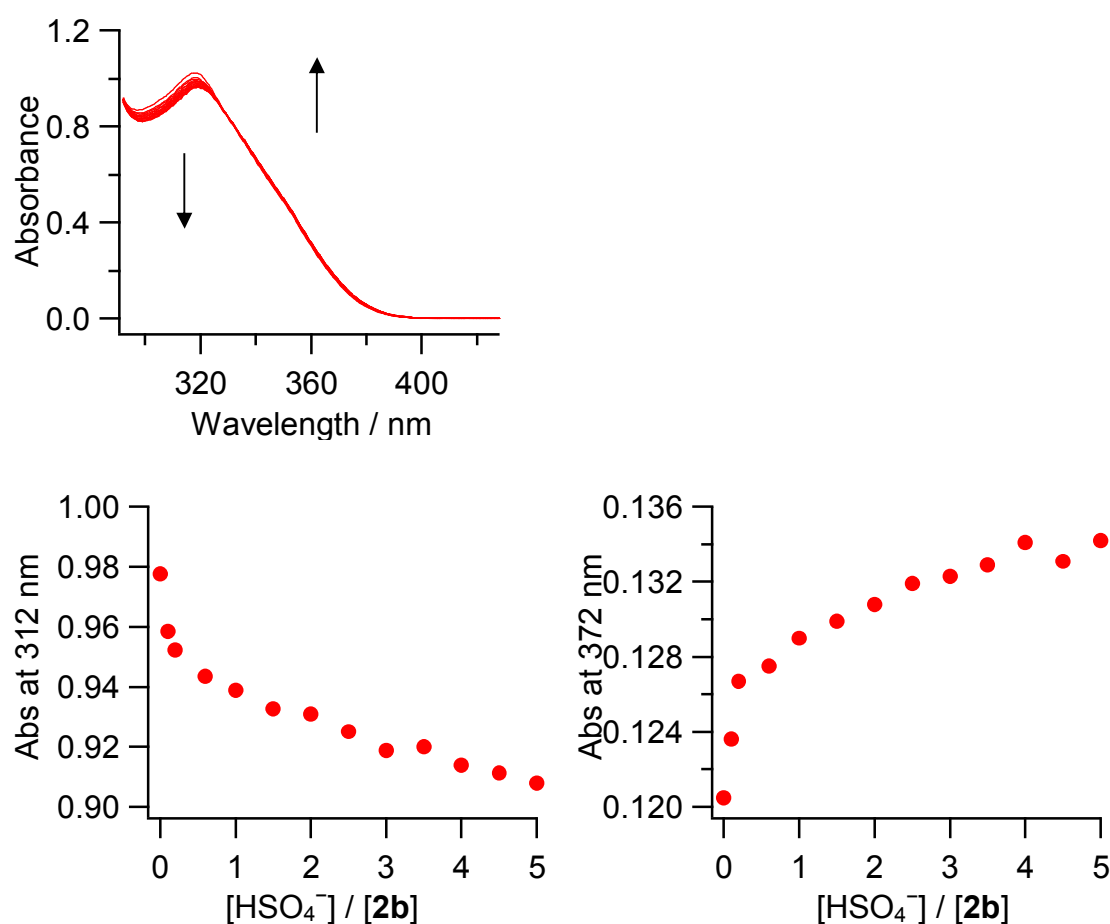


Fig. 2-49. 1% H_2O (v/v) 存在下、MeCN 中での HSO_4^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-20-4 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と NO_3^- との会合実験

Fig. 2-50 と Fig. 2-51 にはそれぞれ MeCN 中、1%、3% (v/v) の水存在下での硝酸イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。水非存在下と同様に、硝酸イオンの滴定に伴い、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 318 nm であり、また λ_{max} は 319 nm から 320 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間での平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算した。それぞれの滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と硝酸イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から、1%、3% (v/v) の水存在下での **2b** の硝酸イオンとの会合定数はそれぞれ $K_{11} = 2.00 \times 10^3$ 、 $4.58 \times 10^2 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

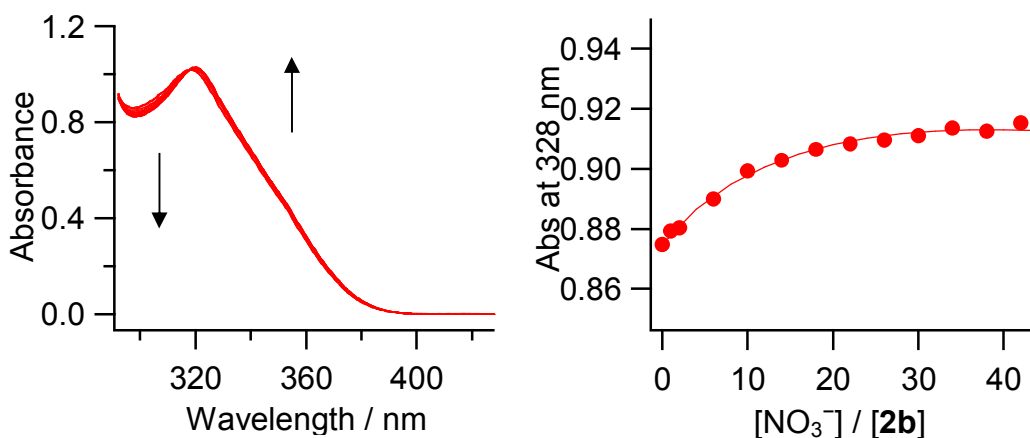


Fig. 2-50. 1% H_2O (v/v) 存在下、MeCN 中での NO_3^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線

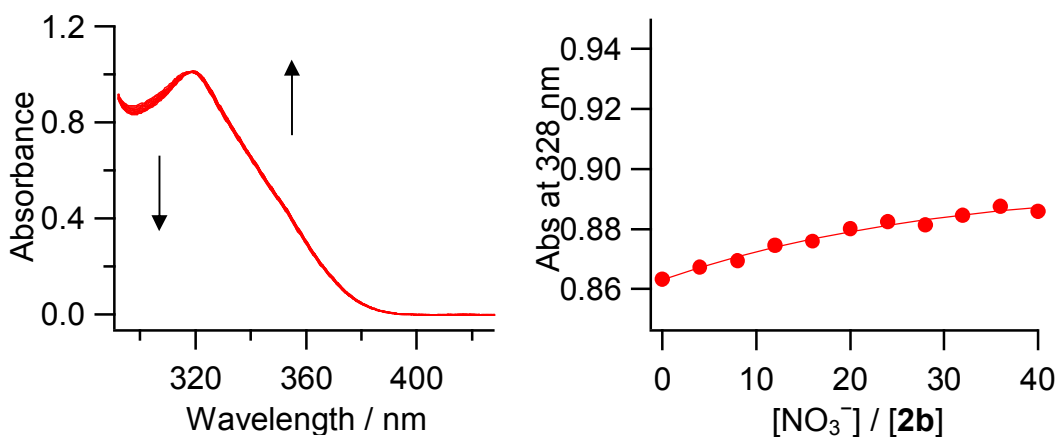


Fig. 2-51. 3% H_2O (v/v) 存在下、MeCN 中での NO_3^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線

2-3-20-5 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と F⁻との会合実験

Fig. 2-52 から Fig. 2-54 にはそれぞれ MeCN 中、1%、3%、5% (v/v)の水存在下でのフッ化物イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。水非存在下と同様に、フッ化物イオンの滴定に伴い、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 318 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 324 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算した。それぞれの滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** とフッ化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から、1%、3%、5% (v/v)の水存在下での **2b** のフッ化物イオンとの会合定数はそれぞれ $K_{11} = 2.40 \times 10^6$ 、 8.46×10^4 、 $1.47 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

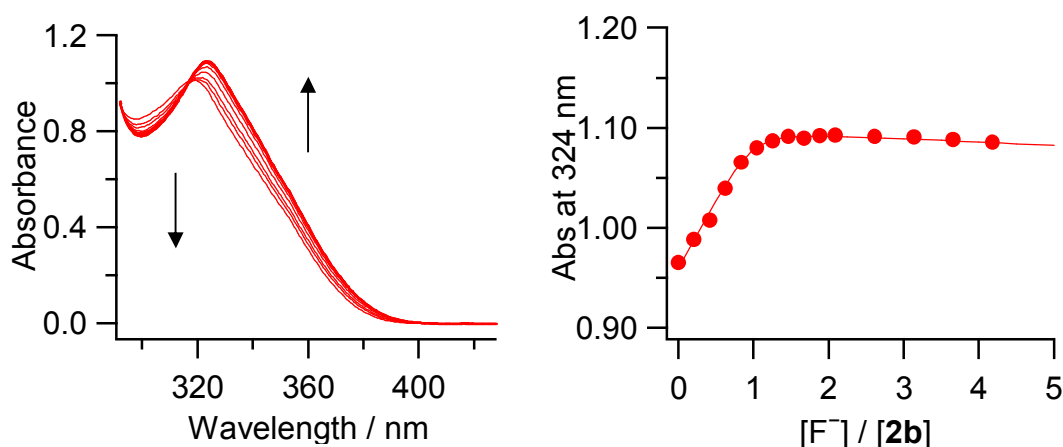


Fig. 2-52. 1% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での F⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線。

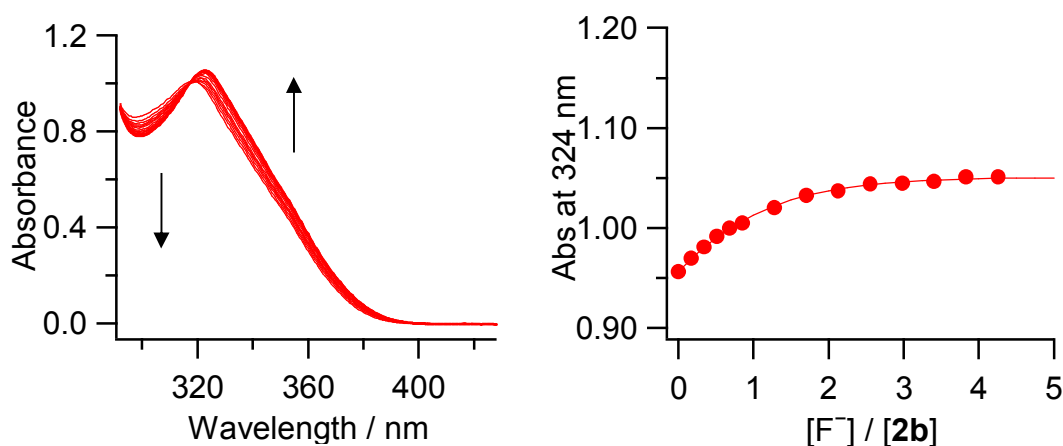


Fig. 2-53. 3% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での F⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線。

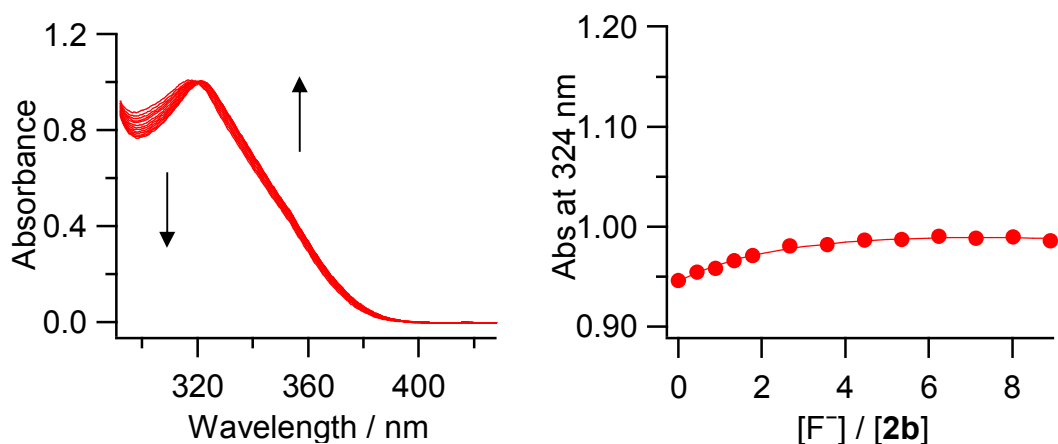


Fig. 2-54. 5% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での F⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-20-6 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と Br⁻との会合実験

Fig. 2-55 から Fig. 2-58 にはそれぞれ MeCN 中、1%、3%、5%、10% (v/v)の水存在下での臭化物イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。水非存在下と同様に、臭化物イオンの滴定に伴い、等吸収点を經由した変化が得られた。等吸収点は 315 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 323 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種の間での平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算した。それぞれの滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** と臭化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から、1%、3%、5%、10% (v/v)の水存在下での **2b** の臭化物イオンとの会合定数はそれぞれ $K_{11} = 4.40 \times 10^5$ 、 8.82×10^4 、 3.40×10^4 、 $7.61 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

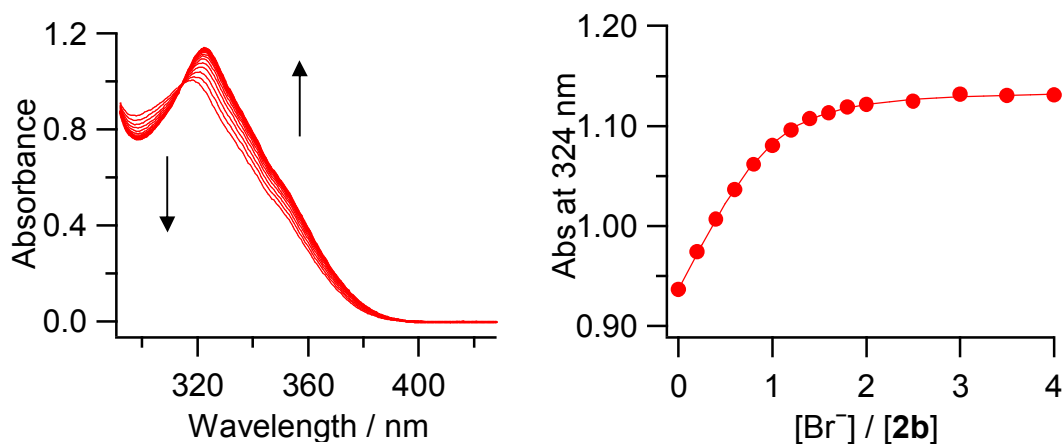


Fig. 2-55. 1% H₂O (v/v)存在下、MeCN 中での Br⁻の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

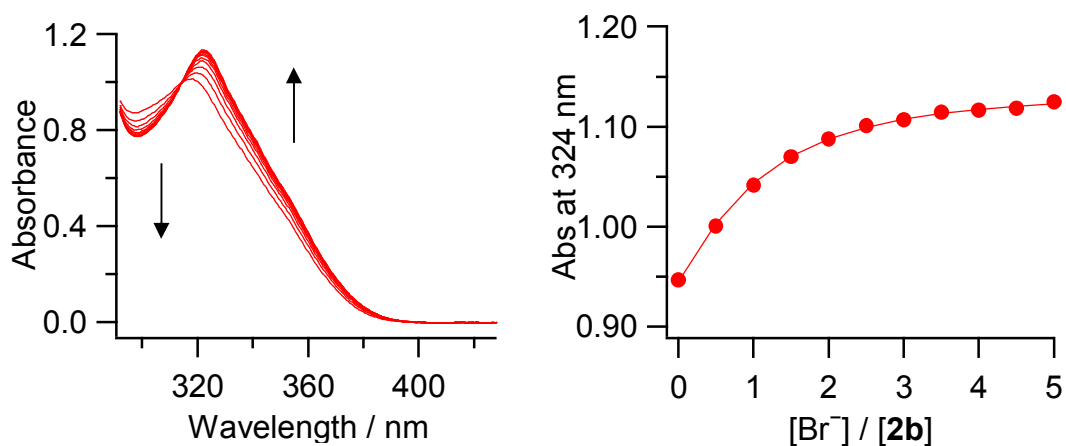


Fig. 2-56. 3% H_2O (v/v)存在下、MeCN 中での Br^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

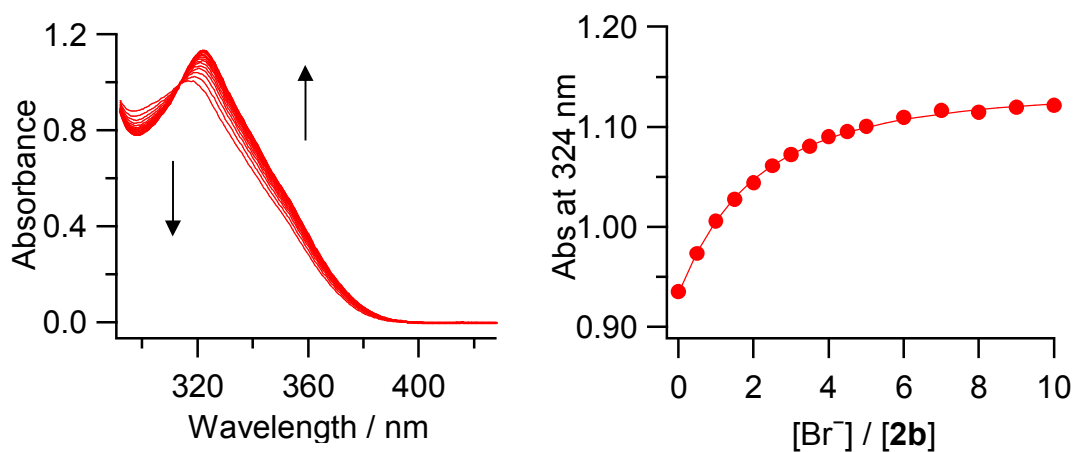


Fig. 2-57. 5% H_2O (v/v)存在下、MeCN 中での Br^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

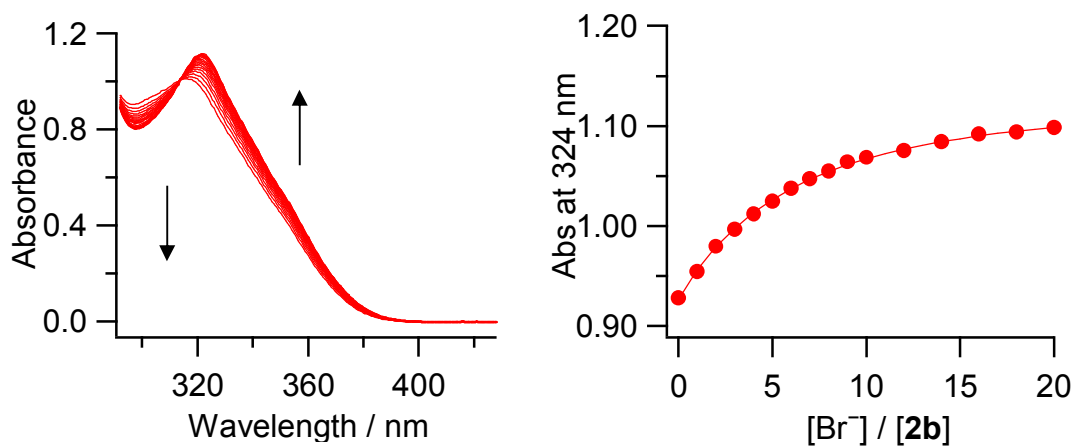


Fig. 2-58. 10% H_2O (v/v)存在下、MeCN 中での Br^- の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-20-7 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と Γ との会合実験

Fig. 2-59 と Fig. 2-60 にはそれぞれ MeCN 中、1%、3% (v/v) の水存在下でのヨウ化物イオンの滴定による **2b** の UV-vis スペクトルの変化と滴定曲線を示した。水非存在下と同様に、ヨウ化物イオンの滴定に伴い、等吸収点を経由した変化が得られた。等吸収点は 315 nm であり、また λ_{max} は 318 nm から 320 nm に長波長シフトしていた。これは、異なる 2 つの化学種間の平衡を示唆している。滴定データのフィッティングは非線形最小二乗法を用いて計算した。それぞれの滴定曲線は 324 nm の変化をプロットしたものである。得られた滴定曲線は、1 : 1 錯形成の理論曲線とよく一致しており、**2b** とヨウ化物イオンは 1 : 1 で会合していることがわかった。これらの結果から、1%、3% (v/v) の水存在下での **2b** のヨウ化物イオンとの会合定数はそれぞれ $K_{11} = 3.36 \times 10^3$ 、 $7.61 \times 10^2 \text{ dm}^3$ と算出された。

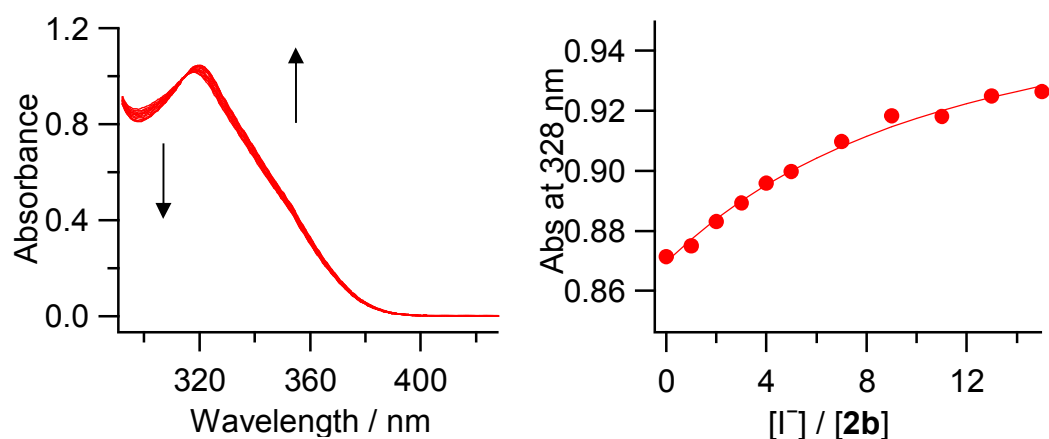


Fig. 2-59. 1% H₂O (v/v) 存在下、MeCN 中での Γ の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

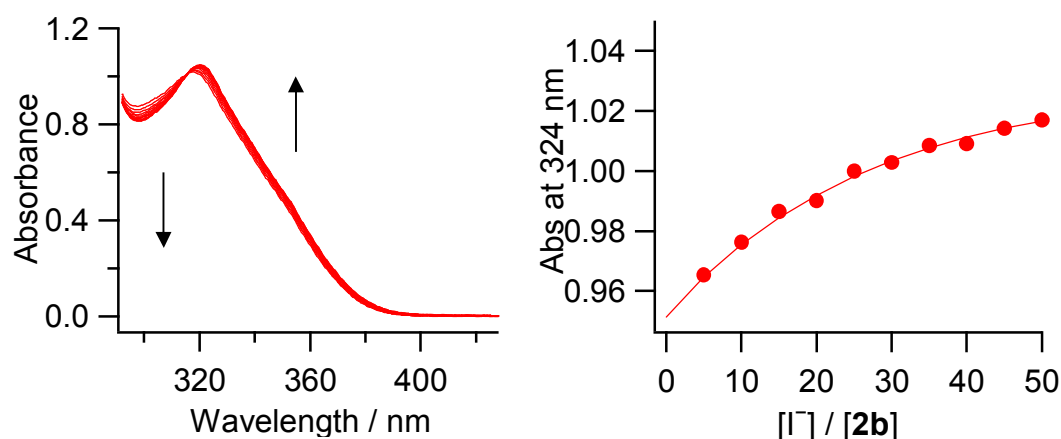


Fig. 2-60. 3% H₂O (v/v) 存在下、MeCN 中での Γ の滴定における **2b** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線.

2-3-20-8 含水滴定による各アニオンと **2b** との会合能の評価

Table 2-6 と Fig. 2-61 には MeCN 中、0%、1%、3%、5%、10% (v/v)の水存在下での **2b** に対する各アニオンの滴定における会合定数と $\log K_{11}$ をプロットしたものをまとめた。実験の結果、予想したとおり、水存在下においては、フッ化物イオンや酢酸イオンの会合定数が著しく低下しており、塩化物イオンに対する高い選択性を得ることができた。

Table 2-6 含水条件における **2b** と各アニオンとの会合定数

	$K_{11} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$					
	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	AcO^-	NO_3^-
0% H_2O	1.3×10^7	1.2×10^7	1.4×10^6	7.7×10^3	1.6×10^7	5.5×10^3
1% H_2O	2.4×10^6	2.4×10^6	4.4×10^5	3.4×10^3	1.8×10^6	2.0×10^3
3% H_2O	8.5×10^4	9.7×10^5	8.8×10^4	7.6×10^2	6.1×10^4	4.6×10^2
5% H_2O	1.5×10^4	3.3×10^5	3.4×10^4	—	5.1×10^3	—
10% H_2O	—	5.6×10^4	7.6×10^3	—	—	—

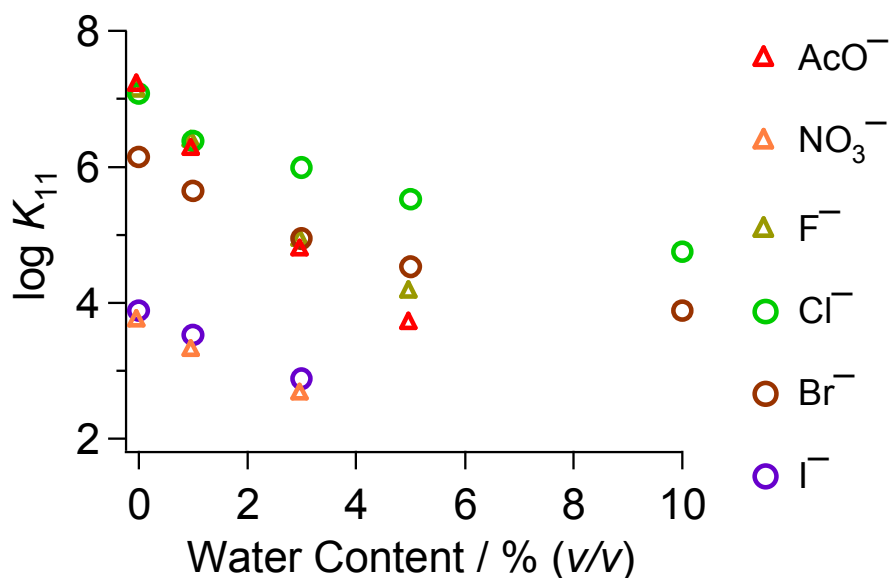


Fig. 2-61. 水の存在量に対する $\log K_{11}$ のプロット。

さらに、Table 2-7 には、水非存在下と 5% (v/v)の水存在下における塩化物イオンに対するそれぞれのアニオンとの塩化物イオンに対する選択性 $K_{11,\text{Cl}^-}/K_{11,\text{anion}}$ の値まとめた。非水条件下では、塩基性の高いアニオンであるフッ化物イオンや酢酸イオンに対して、塩化物イオンの会合定数が小さく、選択性も小さいことが判明した。一方で 5% (v/v)の水存在下では、フッ化物イオンと酢酸イオンに対して、それぞれ 22 倍と 65 倍という選択性を得ることができた。この結果は、非環状ビス尿素誘導体 1 でも観測されると考えられるが、レセプター**1** では、会合能が **2b** と比べて小さいため 5% (v/v)の水存在下におけるアニオンの認識が困難である。また、水中または含水中における塩化物イオンの認識について、中性分子を用いた塩化物イオンの選択的な認識は報告が少なく、今回得られた結果は非常に優れたものであると言える。

Table 2-7 **2b** の塩化物イオンに対する選択性 $K_{11,\text{Cl}^-}/K_{11,\text{anion}}$

	Selectivity ($K_{11,\text{Cl}^-}/K_{11,\text{anion}}$)					
	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	AcO ⁻	NO ₃ ⁻
0% H ₂ O	0.92	1.0	8.6	16×10 ³	0.75	2.1×10 ³
5% H ₂ O	22	1.0	10	—	65	—

2-3-21. 含水条件下におけるアルカリ金属塩の UV-vis 滴定実験

実際の系である河川や湖沼の水や生体サンプルである河川や湖沼の水、血液検査に用いられるような血清中のアニオン濃度の認識において、ほとんどの場合、そのサンプルは水溶性である。従って、水中または水溶液中でアニオンを認識することが可能な人工レセプターは、アニオンを有機溶媒中へ抽出する操作の必要がなく、遠心分離などの簡単な操作のすぐに測定が可能であるため、実用的であるといえる。前述した通り、レセプター**2b** の含水条件における UV-vis 吸収を用いたアニオンの滴定実験が可能であることが判明したため、実際の環境や生体から採取したサンプル中のアニオン濃度の評価へ応用するため、5% H₂O/MeCN 中におけるアルカリ金属塩と **2b** の会合評価を行った。滴定実験から得られた会合定数は、Table 2-8 にまとめた。

Table 2-8 The association constants of **2b** for M+X⁻ in aqueous MeCN

	$K_{11}/\text{mol}^{-1}\text{dm}^3$			
	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺	Rb ⁺
AcO ⁻	6.83 ± 0.15 × 10 ³	5.02 ± 0.09 × 10 ³		
F ⁻	9.47 ± 0.18 × 10 ³	5.37 ± 0.01 × 10 ³		
Cl ⁻	3.31 ± 0.01 × 10 ⁵	2.91 ± 0.05 × 10 ⁵	2.84 ± 0.04 × 10 ⁵	3.21 ± 0.02 × 10 ⁵
Br ⁻	4.12 ± 0.05 × 10 ⁴	3.90 ± 0.12 × 10 ⁴		
I ⁻	6.16 ± 0.42 × 10 ²	6.16 ± 0.03 × 10 ²		

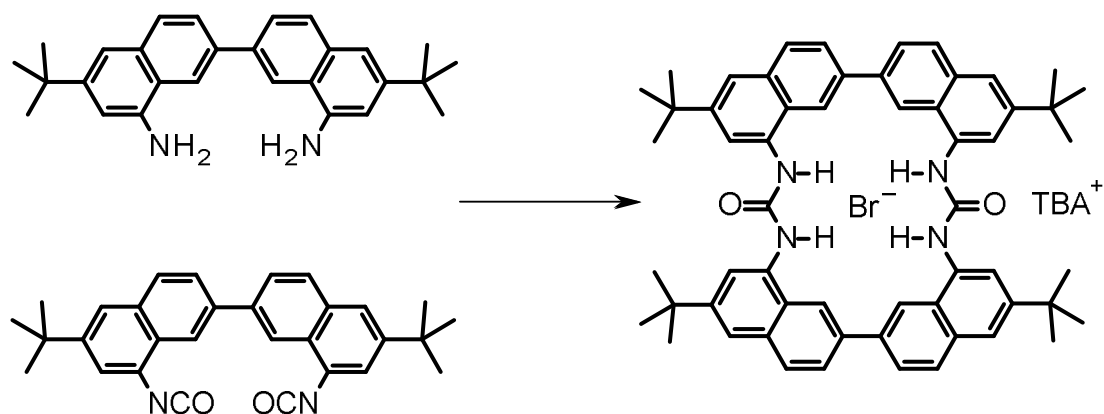
The association constants were measured in 5% H₂O/MeOH (v/v) at 298 K. [**2b**] = 2.0 × 10⁻⁵ M.

得られた結果は、同条件で各種アニオンの TBA 塩の滴定时よりもわずかに小さくなって
いたが、ほぼ同じ順序であることが判明した。従って、**2b** はカチオンの種類に依存せず、
含水中において、塩化物イオンに対して高い会合能と選択性を有するレセプターであるこ
とが分かった。従って、環境や生体に多く存在するナトリウムイオンやカルシウムイオン、
カリウムイオンなどの影響を受けることなく、塩化物イオンのみを定量できる可能性があ
ることが判明した。また、逆に対イオンとしてのカチオンも塩化物イオンとともに捕捉す
ることができるため、放射性セシウムの塩化物塩のように特定のカチオンの除去剤として
の応用も期待できる。

2-3-22. **2b**·TBABr の合成と **2b**、**2b**·TBACl との ^1H NMR による比較

アニオンの大きさにおける **2b** の構造の違いを観測するために、**2b**·TBABr の合成を試みた。
2b·TBABr の合成は、**2b**·TBACl を合成する時と同様に行われ、テンプレートとして TBABr
を用いることで達成された。Fig. 2-62 には **2b**·TBABr の ^1H NMR スペクトルを示した。

2b·TBACl と同様、対称性の良いスペクトルが得られ、TBA との強度比から、**2b** : Br^- = 1:1
であると推測された。



Scheme 2-13. **2b**·TBABr の合成.

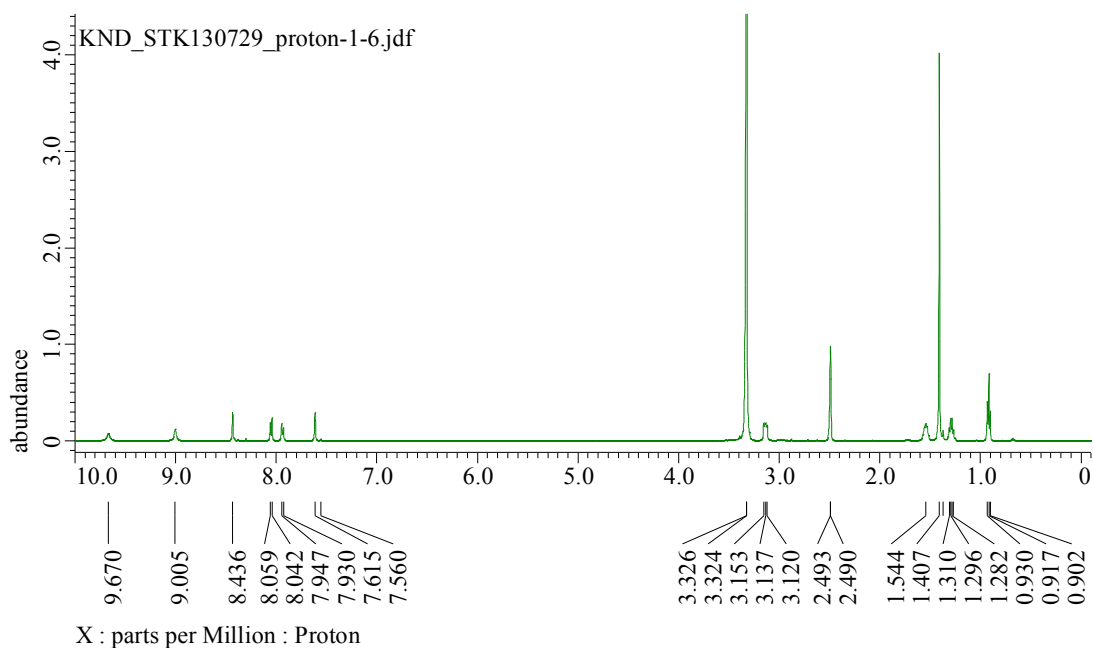


Fig. 2-62. **2b**·TBABr の ^1H NMR.

Fig. 2-63には **2b**と**2b**·TBAClと**2b**·TBABrの ^1H NMRスペクトルを示した。**2b**·TBAClとくらべて、**2b**·TBABrの尿素N-H水素と1位C-H水素は高磁場シフトしていた。一方で、3,4,5位のCH水素はわずかに低磁場シフトしていた。これは、臭化物イオンが塩化物イオンよりもわずかながら大きいため、アニオンフリーな**2b**に近い構造をとっていると予想される。また塩化物イオンよりも塩基性が低いため、水素結合部位と強く相互作用することができないため塩化物イオンよりも変化がNMRシグナルのシフトが小さくなったと考えられる。**2b**·TBABrの7位のCH水素が塩化物イオンとの会合体よりも低磁場にあることも同様の理由であると思われる。

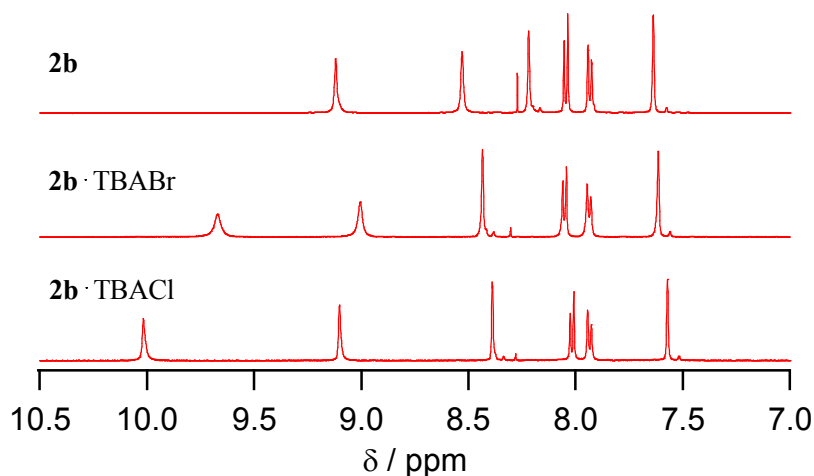


Fig. 2-63. **2b**と**2b**·TBAClと**2b**·TBABrの ^1H NMRの比較.

2-3-23. **2b**·TBABr の合成と **2a**·TBACl·Cl⁻、**2b**·TBACl との X 線結晶構造の比較

2b·TBABr の単結晶は、**2b**·TBACl の単結晶作成時と同様に、CHCl₃/hexane 混合溶媒中から得ることができた。Fig. 2-64 には得られた **2b**·TBABr の結晶構造を示した。構造を明瞭にするため、TBA と結晶溶媒である CHCl₃ 分子は省略した。また、Table 2-9 には、**2a**·Cl⁻ と **2b**·Cl⁻、**2b**·Br⁻ のナフタレン 1 位の炭素原子とアニオンとの距離、尿素基の N とアニオンとの距離、2,2'-ビナフタレンのナフタレン同士の二面角、そして 2 つの尿素基による平面同士の二面角をまとめた。

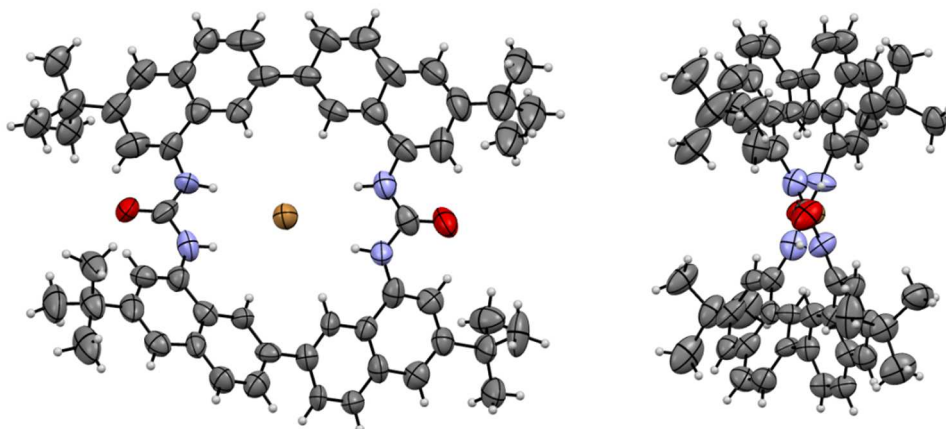


Fig. 2-64. ORTEP drawings of **2b**·Br⁻.

Table 2-9 **2a**·Cl⁻ と **2b**·Cl⁻、**2b**·Br⁻ の構造の比較

	2a ·Cl ⁻	2b ·Cl ⁻	2b ·Br ⁻
1-C···Anion	3.696-3.758 Å	3.713-3.733 Å	3.802-3.837 Å
N···Anion	3.226-3.275 Å	3.236-3.297 Å	3.417-3.449 Å
Naphthalene dihedral angle	28.73°, 34.56°	28.65°, 32.00°	34.66°, 37.07°
Urea dihedral angle	50.16°	46.31°	41.46°

得られた結果から、**2a** と **2b** の塩化物イオンとの会合構造はほぼ同様であるが、臭化物イオンとの会合では、アニオンとナフタレン 1-CH と尿素 NH との結合距離が遠く、水素結合が弱いことが示唆された。¹H NMR 滴定におけるシグナルの変化は、会合能と相関があることが多いため、得られた結晶構造からも、臭化物イオンの滴定によるシグナルの変化が塩化物イオンの変化よりも小さいことが推定された。また 2,2'-ビナフタレンのナフタレン同士の二面角も **2b**·Cl⁻ と比べて大きく、構造が歪んでいることが確認できた。この歪みにより空隙の大きさが僅かに広くなり、臭化物イオンを捕捉したことが考えられる。

2-3-24. **2b** の評価

2b·TBACl は chlorobenzene を出発原料として 10 段階の反応を経て得られた。Tetrabutylammonium chloride (TBACl) をテンプレートとして、反応させることによって、高い収率で **2b**·TBACl を得ることに成功した。**2b**·TBACl からの塩化物イオンの除去は、硝酸銀存在下、DMSO 溶媒中で加熱攪拌することで達成した。精製はクロロホルムとヘキサンを用いた蒸気拡散法による再結晶によって行った。**2b**·TBACl と **2b** については、各種 NMR 測定、ESI-MS、X 線結晶構造解析によってその構造が明らかとなった。また、*tert*-ブチル基を導入したことにより溶解度が向上し、1.1% DMSO/MeCN 溶媒中および MeCN/H₂O 中での測定を行うことができた。

2b の各アニオンに対する UV-vis スペクトル滴定および 5%の水存在下における UV-vis スペクトル滴定の結果から算出した会合定数と塩化物イオンに対する選択性を Table 2-2-7 にまとめた。結晶構造から見て取れるように、**2b** に導入した *tert*-ブチル基は、**2b** の構造にほとんど影響を与えないため、UV-vis 測定によって得られた結果も、**2a** と同様な傾向を示しており、水非存在下においては、 $\text{AcO}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{Br}^- > \text{HSO}_4^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_4^-$ のような選択性となった。酢酸イオン、塩化物イオン、フッ化物イオンには特に大きな会合能を持っていた。5%の水存在下では、Hofmeister 系列にしたがい親水性のアニオンである酢酸イオンやフッ化物イオンの会合能が大きく低下した。一方で、疎水性のアニオンである塩化物イオンや臭化物イオンは水の溶媒和による影響を受けにくいため、会合定数が大きく低下することはなく、結果として、 $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{F}^- > \text{AcO}^-$ という選択性を得ることができた。第 2 章 4 節では、置換基を変更することによる溶解度の向上を目的とした、より応用性の高いレセプターの開発を試みた。

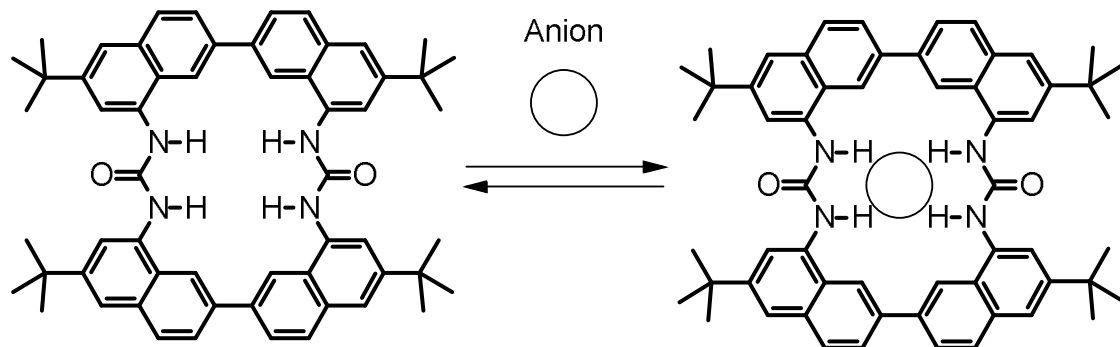


Table 2-10 1.1% DMSO/MeCN 中における各アニオンに対する **2b** の会合定数

Anion	$K_{11}/\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$ ($K_{11,\text{anion}}/K_{11,\text{Cl}^-}$) ^{a)}	
	0% H ₂ O	5% H ₂ O
AcO ⁻	$1.59 \pm 0.37 \times 10^7$ (0.15)	5.05×10^3 (0.015)
H ₂ PO ₄ ⁻	$4.39 \pm 1.7 \times 10^6$	
HSO ₄ ⁻	ND ^{b)}	ND ^{b)}
NO ₃ ⁻	$5.46 \pm 0.75 \times 10^3$ (0.00046)	ND ^{c)}
ClO ₄ ⁻	ND ^{c)}	ND ^{c)}
F ⁻	$5.78 \pm 0.71 \times 10^6$ (0.49)	1.47×10^4 (0.044)
Cl ⁻	$1.19 \pm 0.18 \times 10^7$ (1.0)	3.33×10^5 (1.0)
Br ⁻	$9.55 \pm 0.83 \times 10^6$ (0.080)	3.40×10^4 (0.10)
I ⁻	$7.71 \pm 0.24 \times 10^3$ (0.0065)	ND ^{c)}

a) In MeCN. b) Not determined due to formation of 1:2 complex. c) Shifts were too small to determine the association constant.

2-4. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体の合成と評価

2-4-1. 溶解度の向上

先に述べたような脂溶性または水溶性の官能基の導入による溶解度の向上の他に、立体的にかさ高い官能基の導入などで対称性を崩壊させることによる結晶性の低下も、溶解度を向上させる手段の 1 つである。例えば、メチルシクロヘキサンやトルエンは、置換基を持たないシクロヘキサンやベンゼンに比べて結晶性が大きく低下するため、融点が著しく低い。



Fig. 2-65. 対称性の崩壊による融点の低下 (シクロヘキサン; 6.5°C、メチルシクロヘキサン; -126°C、ベンゼン; 5.5°C、トルエン; -95°C).

また、このような分子の平面性や対称性を崩壊させることによる疎溶媒性の低下は、他の分子においても実際に観測されており¹⁸、溶解度と対称性の関係性についての理論的・統計的な研究がなされている¹⁹⁻²¹。しかしながら、溶解度や結晶性の予測は非常に困難であり、*tert*-butyl 基の導入時に合成した 4 つの *tert*-butyl 基を有する非環状ビス尿素誘導体(Fig.2-66)の溶解度が非常に低くなったことも含め、目的とする機能の発現は挑戦的な課題と言える²²。

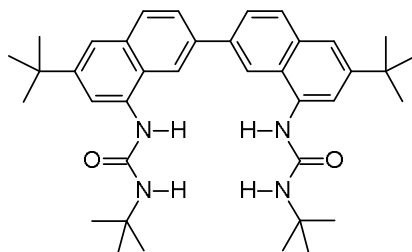
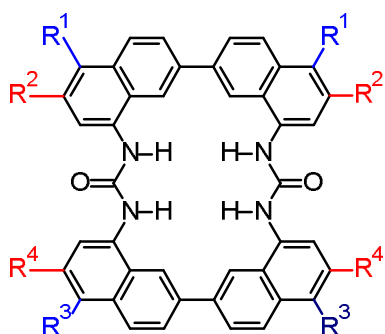


Fig. 2-66. 4 つの *tert*-butyl 基を有する非環状ビス尿素誘導体.

2-4-2. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体 **2c**, **2d** と対称性を崩すために異なる置換基を導入したレセプター **2e** の設計

第 2 章第 3 節で、環状ビス尿素誘導体の溶解度について、*tert*-butyl 基の導入により大きく改善され、含水溶媒中におけるアニオン認識を達成できたことを報告した。従ってさらなる溶解度の向上の為、置換基としてメトキシ基およびオクチルオキシ基を導入した環状ビス尿素誘導体 **2c** と **2d** を設計した。また、対称性と平面性の両方を崩すため、*tert*-butyl 基とオクチル基を導入した非対称な置換基を持つ環状ビス尿素誘導体 **2e** も設計した。

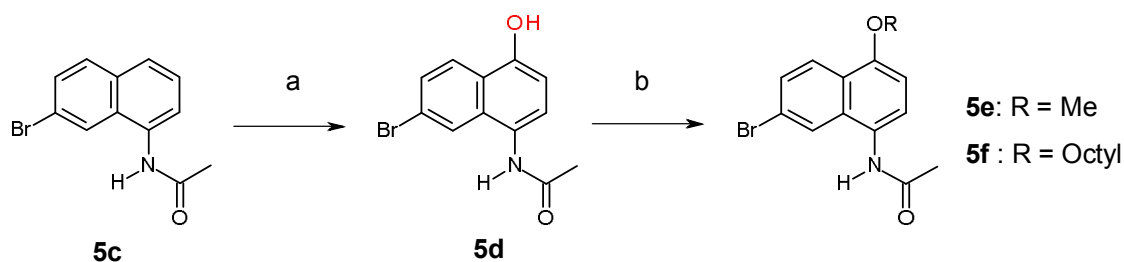


- 2c:** $R^1 = R^3 = \text{OMe}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$
2d: $R^1 = R^3 = \text{OC}_8\text{H}_{17}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$
2e: $R^1 = \text{OC}_8\text{H}_{17}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{tert-butyl}$

Fig. 2-67. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体の設計.

2-4-3. メトキシ基およびオクチルオキシ基の導入

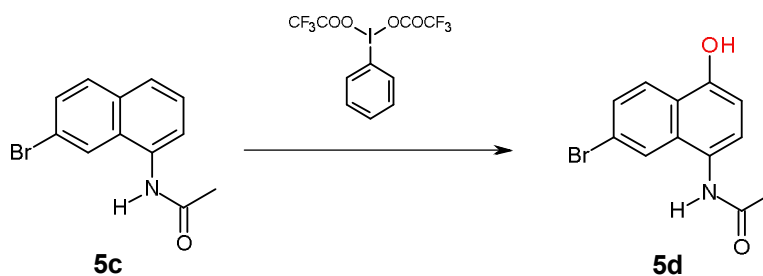
各アルコキシ基を導入した中間体は、Scheme 2-14 に従って合成した。

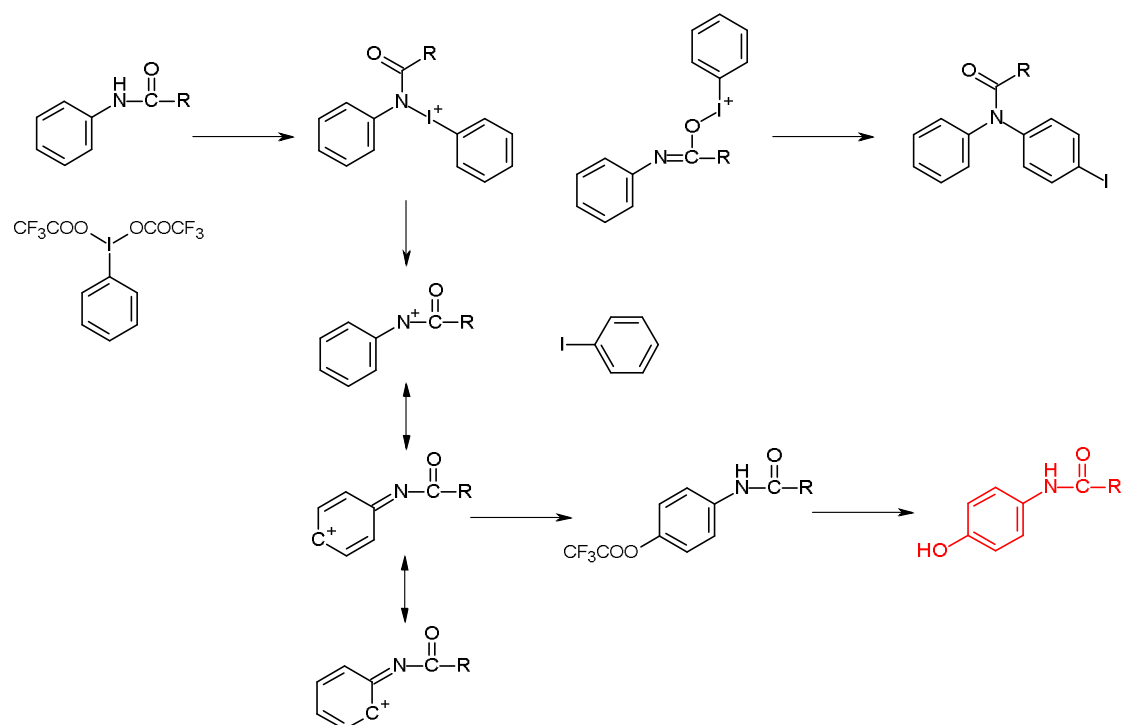


Scheme 2-14. 中間体の合成. a) PIFA (1.2 eq), TFA (10 eq), dry CHCl_3 , r.t., 2h. b) RI, K_2CO_3 (3 eq), r.t., overnight.

2-4-4. ヒドロキシル基を有するアセトアミドナフタレ **5d** の合成

ヒドロキシ基の導入は[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (Phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA))を用いた転移反応によって合成を達成した²³。反応機構は Scheme. 2-15 に示した。

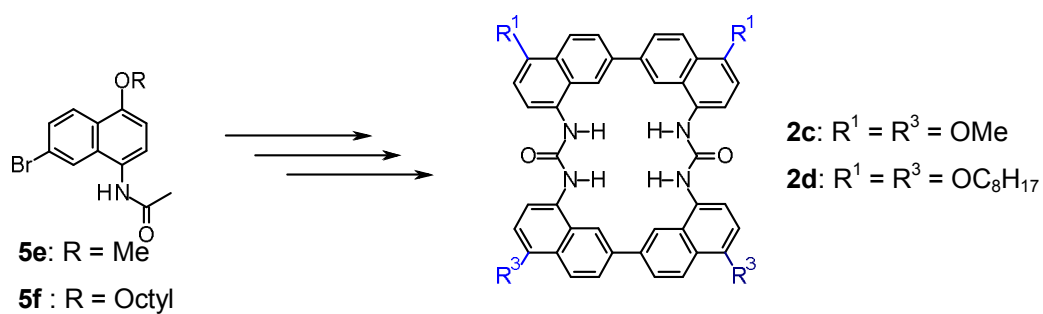




Scheme 2-15. PIFA によるヒドロキシル化の反応機構.

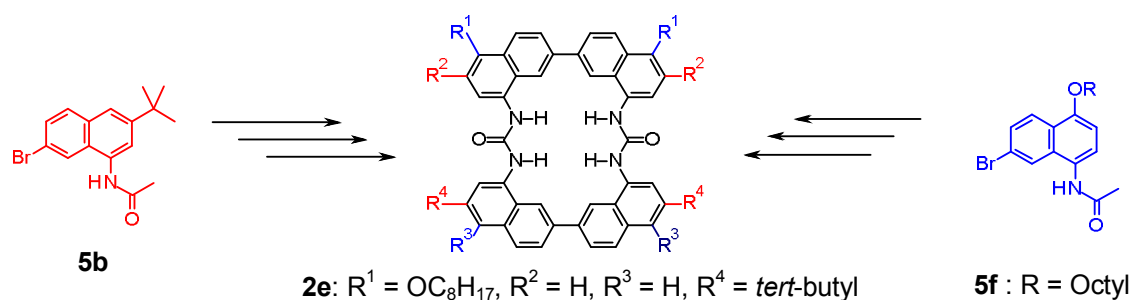
2-4-5. 脂溶性官能基を導入した環状ビス尿素誘導体 **2c** および **2d** の合成

環状ビス尿素誘導体 **2c**, **2d** は、以前合成された環状レセプター **2a** および **2b** の合成時と同様にして、反応中間体 **5e** と **5f** からの合成を試みた。



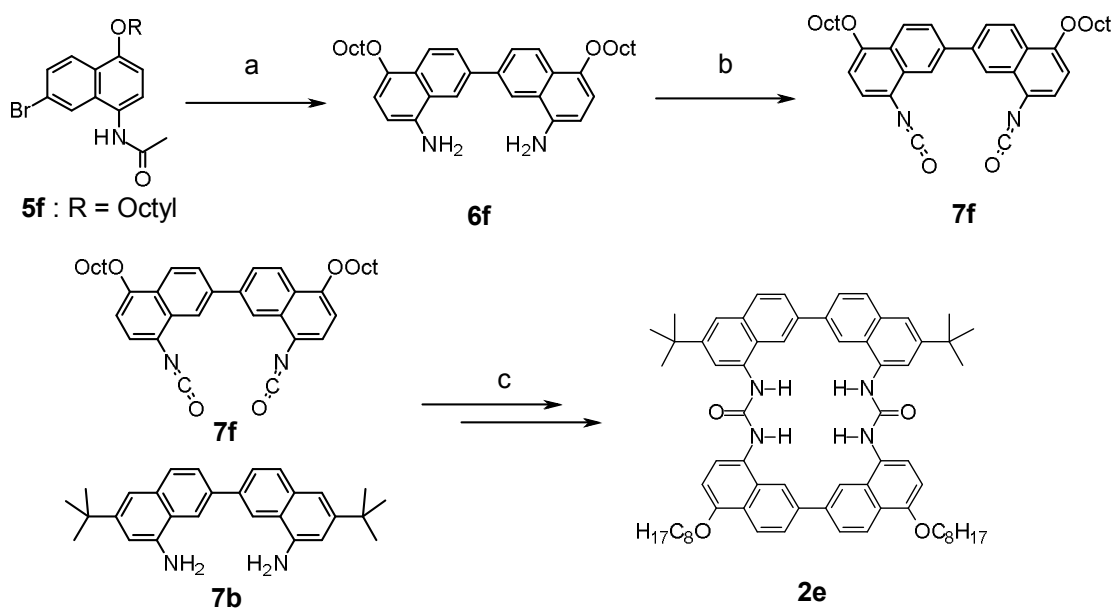
Scheme 2-16. 置換基を変更した環状ビス尿素誘導体 **2c** および **2d** の合成.

しかしながら、残念なことにアルコキシ基を導入した対称的な環状ビス尿素誘導体 **2c** および **2d** は、溶解度が非常に低く、塩化物イオンとの複合体の状態でも溶媒に溶解しなかったため、正確な分析は非常に困難であった。従って、以前合成された *tert*-butyl 基を導入した中間体とオクチルオキシ基を導入した中間体 **5f** から、非対称置換基を持つ環状ビス尿素誘導体 **2e** の合成を試みた。



Scheme. 2-16. 非対称官能基を有する環状ビス尿素誘導体 **2e** の合成.

2-4-6. *tert*-butyl 基とオクチル基を導入した非対称な置換基を持つ環状ビス尿素誘導体 **2e** の合成



Scheme 2-17. **2e** の合成. a) i) Conc, HCl aq, MeOH, H₂O, reflux, 3 h. ii) NiCl₂, PPh₃, Zn, bpy, DMAc, 60°C, overnight. b) triphosgene, *i*-Pr₂EtN, THF, 0°C-r.t., overnight. c) i) TBACl, CHCl₃, r.t., overnight. ii) AgNO₃, DMSO, 80°C, overnight.

レセプター**2e**の合成は、Scheme 2-17に示した。合成は滞りなく行うことができ、目的の非対称官能基を持つレセプター**2e**を合成することができた。また、測定溶媒であるDMSO/MeCNへの溶解を確認することができたため、各種測定を行った。

2-4-7. UV-vis スペクトル滴定

レセプター**2e**のアニオンとの会合特性は初め、4% DMSO/MeCN (v/v)で、**2e**に対して各種アニオンのTBA塩を滴定した際のUV-vis吸収スペクトルの変化と最も大きく変化している波長における滴定曲線を示した。それぞれのUV-vis吸収スペクトルの変化は、等吸収点を経たものであり、異なる2つの化学種間の平衡であること強く示唆される。また、得られた滴定曲線は、以前合成された環状ビス尿素誘導体と同様、1:1錯形成の理論曲線とよく一致していた。同様の変化は、ヨウ化物イオン以外のアニオンで観測された(Fig. 2-68からFig. 2-73)。ヨウ化物イオンの添加時は、UV-vis吸収の変化が非常に小さく、会合能が非常に低いことを示唆していた。

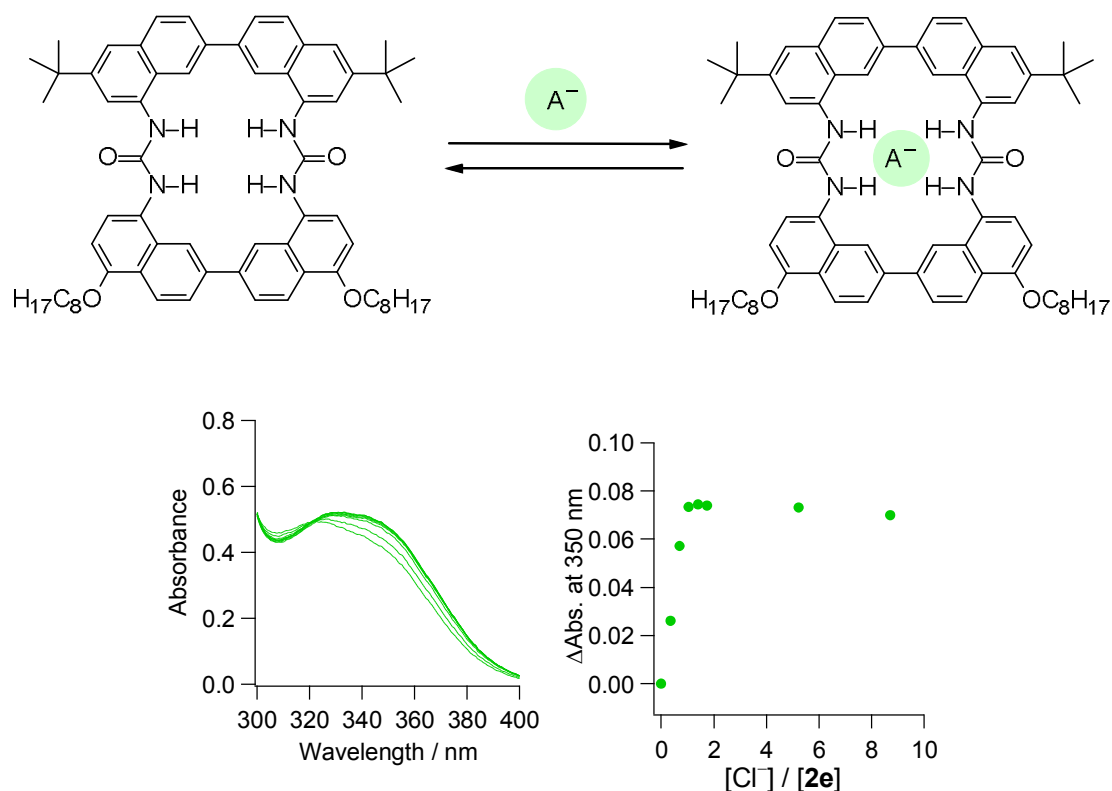


Fig. 2-68. 塩化物イオンの滴定における UV-vis 吸収スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[2e] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. In 4% DMSO/MeCN (v/v) at 298 K.

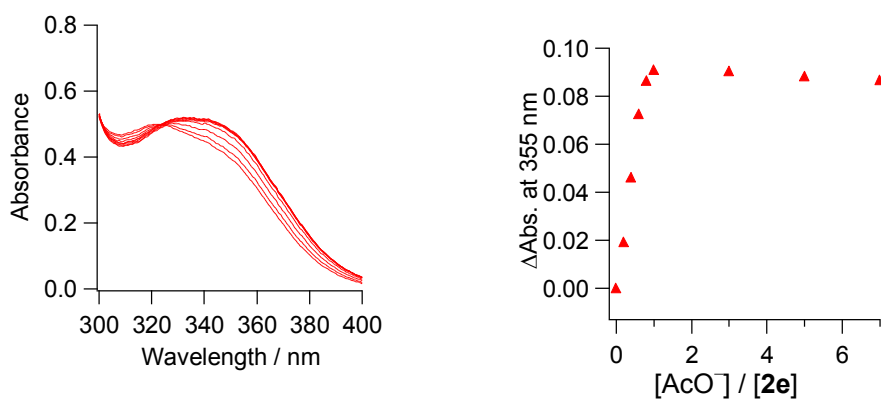


Fig. 2-69. 酢酸イオンの滴定における UV-vis 吸収スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[\text{2e}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. In 4% DMSO/MeCN (v/v) at 298 K.

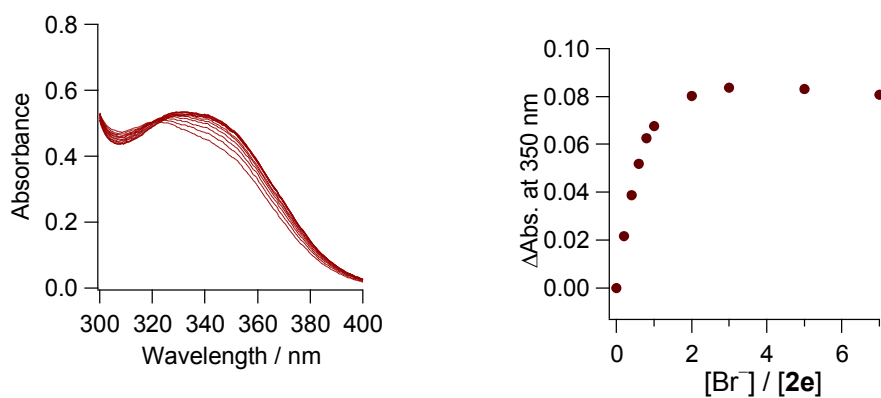


Fig. 2-70. 臭化物イオンの滴定における UV-vis 吸収スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[\text{2e}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. In 4% DMSO/MeCN (v/v) at 298 K.

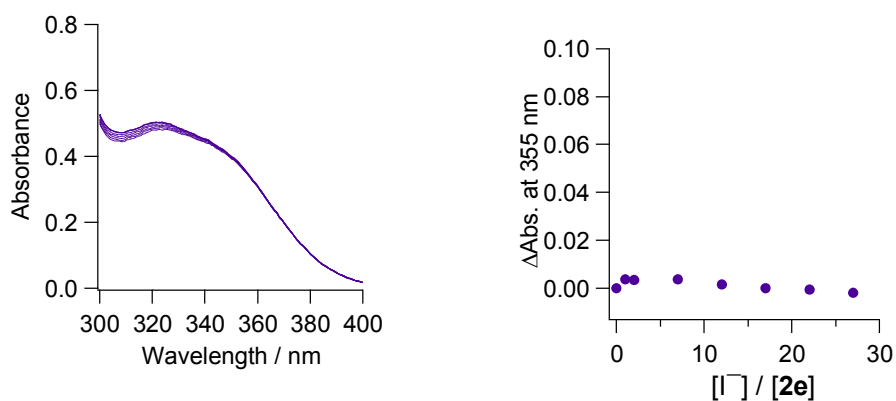


Fig. 2-71. ヨウ化物イオンの滴定における UV-vis 吸収スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[\text{2e}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. In 4% DMSO/MeCN (v/v) at 298 K.

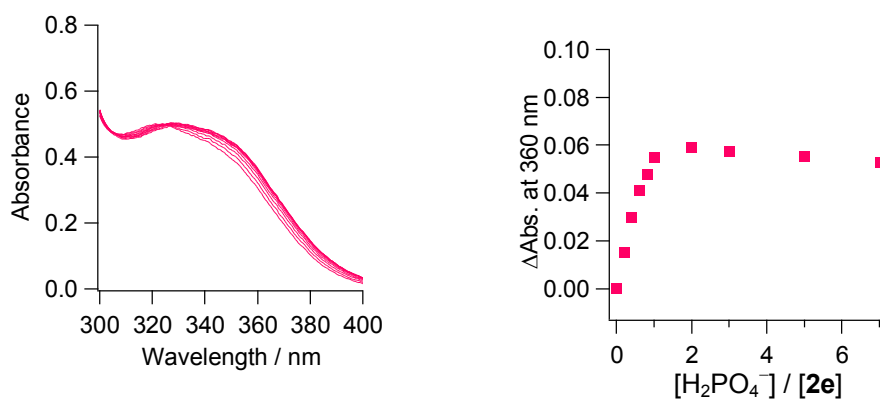


Fig. 2-72. リン酸二水素イオンの滴定における UV-vis 吸収スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[\text{2e}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. In 4% DMSO/MeCN (v/v) at 298 K.

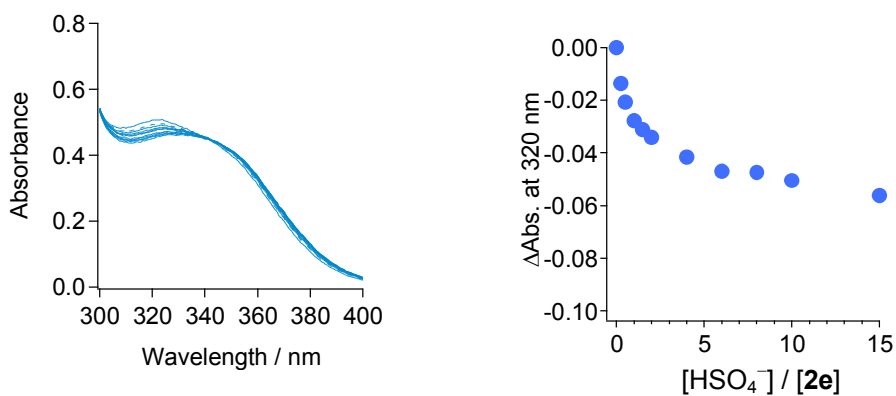
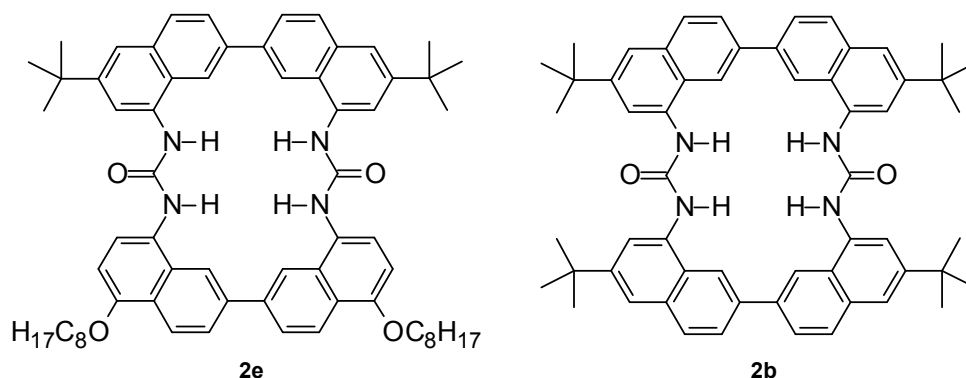


Fig. 2-73. 硫酸水素イオンの滴定における UV-vis 吸収スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[\text{2e}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. In 4% DMSO/MeCN (v/v) at 298 K.

これらの滴定結果から、非線形最小二乗法による会合定数の計算を行った。計算結果は、Table 2-11 にまとめた。また、比較のため、*tert*-butyl 基を持つ環状ビス尿素誘導体の会合定数も示した。

Table 2-11 非対称置換基を有する環状ビス尿素誘導体 **2e** と各種アニオンとの会合定数



Anion	$K_{11} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3$	
	2e ^a	2b ^b
AcO ⁻	$(6.77 \pm 1.32) \times 10^6$	$(1.59 \pm 0.37) \times 10^7$
H ₂ PO ₄ ⁻	$(8.09 \pm 0.11) \times 10^6$	$(4.39 \pm 1.67) \times 10^6$
HSO ₄ ⁻	$(1.15 \pm 0.22) \times 10^5$	ND ^c
F ⁻	$(3.36 \pm 1.10) \times 10^6$	$(5.78 \pm 0.71) \times 10^6$
Cl ⁻	$(2.88 \pm 0.33) \times 10^6$	$(1.19 \pm 0.18) \times 10^7$
Br ⁻	$(7.37 \pm 1.20) \times 10^5$	$(9.55 \pm 0.83) \times 10^5$
I ⁻	ND ^d	$(7.70 \pm 0.24) \times 10^3$

a) The association constants were measured in 4% DMSO/MeCN at 298 K. b) The association constants were measured in 0.67% DMSO/MeCN at 298 K c) The titration results did not fit to the theoretical 1:1 binding isotherm. d) Small spectral changes were observed. $[\mathbf{2e}] = [\mathbf{2b}] = 2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

Table 2-11 から、レセプター**2b** と比べてレセプター**2e** では、全てのアニオンに対して、会合能が低下していることが判明した。これは、電子供与性のオクチルオキシ基により、アニオン結合部位の NH 水素原子の酸性度が低下したことに起因すると考えられる。

2-4-8. レセプター **2e** の溶解度に対する考察

溶解度についても、*tert*-butyl 基を持つレセプターよりも低下したことが判明した。おそらく、**2b** では、分子間の *tert*-butyl 基同士の立体障害により、溶解度が向上するが、アルコキシ基の導入では、官能基の脂溶性よりも立体的な平面性のため溶解度が低く、非対称官能基の導入においても、ナフタレンの 3 位と 4 位の置換のため、Fig. 2-74 のように並ぶことで立体反発が軽減され、溶解度が低くなったと考えられる。そのため、今後は、水溶性官能基の導入や、より長くかさ高い官能基の導入が必要となる。

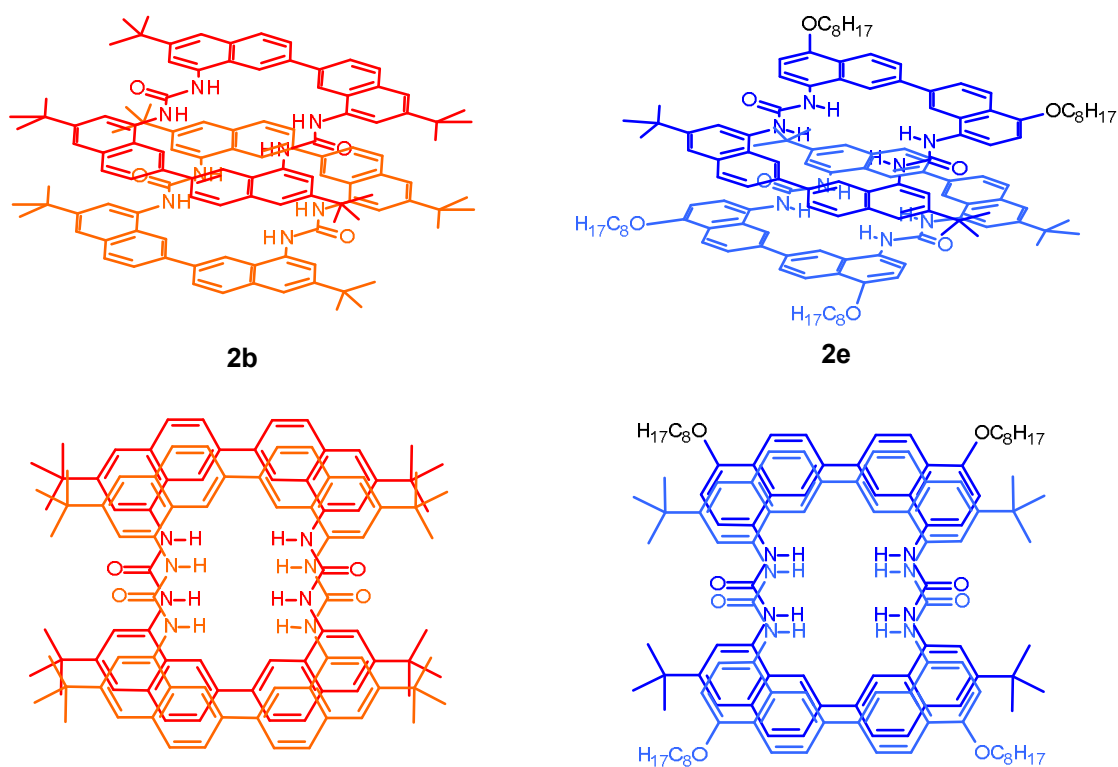


Fig. 2-74. 立体障害の模式図.

2-4-9. 蛍光スペクトル滴定

Fig. 2-75 に 0.4% DMSO/MeCN (v/v) 中でのレセプター**2e** に対する塩化物イオンの滴定による蛍光スペクトルの変化を示した。塩化物の添加による蛍光の変化が非常に小さいためか、再現性のある結果を得ることができず、会合定数を算出できなかった。

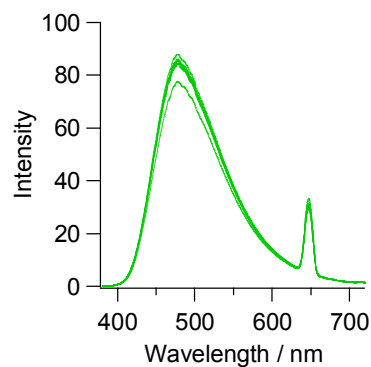


Fig. 2-75. 塩化物イオンの滴定における蛍光スペクトルの変化.

[**2e**] = 2.0×10^{-6} M. λ_{ex} = 322 nm.

同様の測定を酢酸イオンと臭化物イオンでも行ったところ、Fig. 2-76 と Fig. 2-77 に示したような、アニオンの添加に伴う蛍光消光が観測された。臭化物イオンにおける変化は、アニオンの重原子効果によるものであると考えられ、一般的に消光定数を会合定数として扱うことができる。従って、得られた結果から、非線形最小二乗計算によって会合定数を算出した。計算の結果、酢酸イオンと臭化物イオンとの会合定数 K_{11} はそれぞれ、 $5.55 \pm 0.65 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ と $7.13 \pm 0.65 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ と算出された。この結果は、UV-vis スペクトル滴定時に得られた結果と一致せず、臭化物イオンと酢酸イオンの会合能も逆転していた。従って、蛍光を用いた正確な会合能の測定は困難であることがわかった。

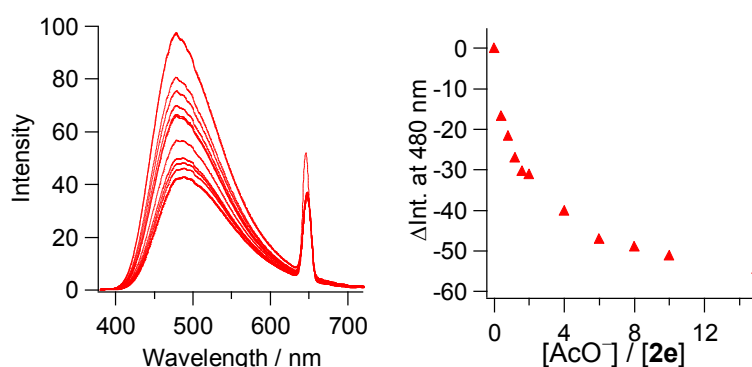


Fig. 2-76. 酢酸イオンの滴定における蛍光スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[2e] = 2.0 \times 10^{-6} \text{ M}$. $\lambda_{\text{ex}} = 322 \text{ nm}$.

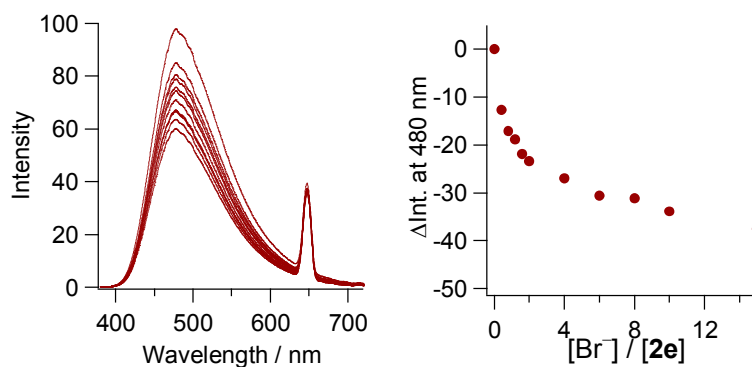
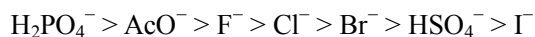


Fig. 2-77. 臭化物イオンの滴定における蛍光スペクトルの変化と滴定曲線.
 $[2e] = 2.0 \times 10^{-6} \text{ M}$. $\lambda_{\text{ex}} = 322 \text{ nm}$.

2-4-10. レセプター**2c-e**の評価

脂溶性の官能基であるメトキシ基とオクチルオキシ基を有する対称な環状ビス尿素誘導体 **2c**・TBACl および **2d**・TBACl と *tert*-butyl 基とオクチルオキシ基を有する非対称な環状ビス尿素誘導体 **2e** の合成を達成した。残念ながら、**2c**・TBACl および **2d**・TBACl は非常に溶解度が低く、各種測定が困難であったが、レセプター**2e** は、4% DMSO/MeCN (v/v) 中における UV-vis スペクトル滴定実験を行うことができ、アニオンとの会合能を評価することができた。

レセプター**2e** の各種アニオンとの会合能は、*tert*-butyl 基を導入した **2b** と同様の性質を示した。



また **2e** の会合定数は、**2b** よりも全てのアニオンに対して僅かに低い事が判明した。

溶解度については、今回の場合、平面性や対称性の低下よりも *tert*-butyl 基による分子間の立体反発が大きく寄与していることが示唆された。しかしながら、オクチルオキシ基の導入による溶解度の向上は、環化反応の前段階までは確認されているため、今後は最終的な生成物である環状化合物の平面性、立体障害、脂溶性等を考慮に入れた分子設計が必要になるだろう。また、会合能についても、アルコキシ基の電子供与性の影響が示唆されたため、電子求引性の官能基の導入についても検討を行う必要がある。

2-4-11. References

- 2-1) A. G. Amendola, V. Bergamaschi, G. Fabbri, and L. Licchelli, *M, Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3510-3524.
- 2-2) M. J. Langton, C. J. Serpell, and P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 1974-1987.
- 2-3) M. A. Yawer, V. Havel, and V. Sindelar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 276-279.
- 2-4) H. Zhou, Y. Zhao, G. Gao, S. Li, J. Lan, and J. You, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14903-14911.
- 2-5) M. J. Langton, C. J. Serpell, and P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1974-1987.
- 2-6) G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, and W. Verboom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2366-2393.
- 2-7) H. Valkenier, L. W. Judd, H. Li, S. Hussain, D. N. Sheppard, and A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 12507-12512.
- 2-8) M. Lisbjerg, H. Valkenier, B. M. Jessen, H. A. Kerdi, A. P. Davis, and M. Pittelkow, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4948-4951.
- 2-9) L.F. Somerville and C.F.H. Allen, *Org. Synth.*, **1943**, *2*, 81.
- 2-10) 社団法人日本化学会 Ed, 「第四版 実験化学講座 26」, 丸善株式会社, 242 (1992).
- 2-11) H. R. Snyder and F. X. Werber, *Org. Synth.*, **1955**, *3*, 798
- 2-12) W. Semmler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1892**, *25*, 3352.
- 2-13) G. Schroeter, A. Gluschke, S. Goetzky, J. Huang, G. Irmisch, E. Laves, O. Schrader, and G. Stier, *Ber. Dtsch. Chem., Ges.*, **1930**, *63*, 1308.
- 2-14) L. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *322*, 351.
- 2-15) H. A. Reisch, V. Enkelmann, and U. Scherf, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 655.
- 2-16) S. Kondo, N. Watanabe, F. Takahashi, N. Takeda, and M. Unno, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2013**, *75*, 31-38.
- 2-17) W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. MCGraw Hill. Newyork, **1969**, 351-364.
- 2-18) M. Ishikawa and Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1539-1554.
- 2-19) R.-M. Dannenfelser and S. H. Yalkowsky, *J. Pharm. Sci.*, **1999**, *88*, 722-724.
- 2-20) K. A. Chu and S. H. Yalkowsky, *Curr. Drug Metab.* **2009**, *10*, 1184-1191.
- 2-21) S. H. Yalkowsky and M. Wu, *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1100-1106.
- 2-22) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- 2-23) N. Itoh, T. Sakamoto, E. Miyazawa, and Y. Kikugawa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7424-7428.

第 3 章

4 つの尿素基を有する非環状

2,2'-ビナフタレントリマーによるアニオン認識

3-1. 緒言

アニオンは、生体や環境中で重要な役割を果たしているため、アニオンを定量的かつ選択的に認識することのできる人工レセプターの開発が必要とされている。しかしながら、アニオンは、その形状や多きさが多様であるため¹、選択的な認識のためには、目的とするアニオンに適した構造を持つレセプターの設計が重要となることは、第2章でも記述した^{2,3}。すなわち、認識部位を適切なスペーサーを用いて、アニオンを多点かつ空間的に配置することで、高い会合能と選択性を達成できることが期待される。

3-2. 目的のアニオンに対する適切な分子設計

スペーサーとして用いられているものは、Fig. 3-1 に示したような、ハサミ型の結合部位を形成するナフタレンやキシレン、アクリジン、キサンテンなどの、トリポダル型を構築するアミンやデカリン骨格がある^{4,5}。

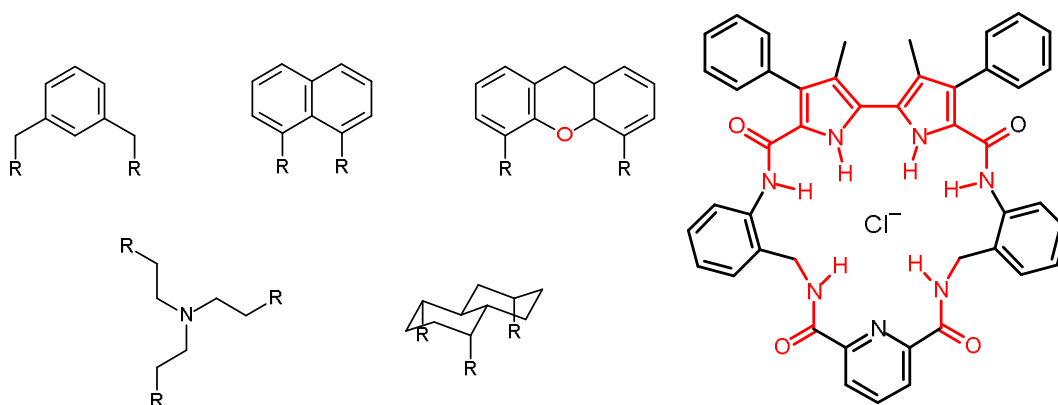


Fig. 3-1. スペーサーとレセプターの例⁵.

3-3. らせん状にイオンを捕捉するレセプター

アニオンに対してらせん状に巻き付くように結合するような人工レセプターは、いくつか報告されている。Flood らや Jeong らは、Fig. 3-2 と Fig. 3-3 に示したように、目的のアニオンに対してフォルダマー(折りたたまれて特定の三次構造を優位に取る人工分子)を形成し、アニオンとの結合により、構造的・分光光学的な変化を示すことを報告している⁶⁻¹⁰。また、環状のレセプターと比べて、全体として大きな会合能を示すことも報告している。

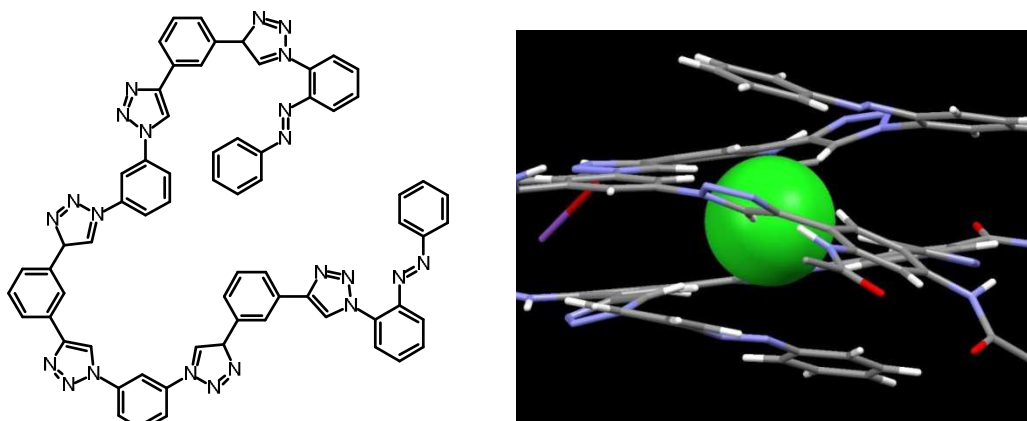


Fig. 3-2. トリアゾールとフェニルから構成されるフォルダマーの塩化物イオンとの会合における X 線結晶構造。

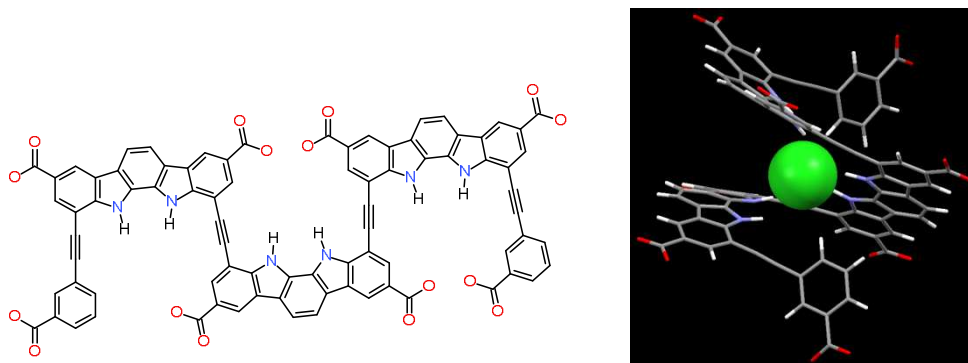


Fig. 3-3. インドロカルバゾール骨格を有するフォルダマー。

このようならせんの形成は、Fig. 3-4 に示した生体高分子の 1 つである DNA の二重らせんを始めとして、ポリマーや、面不斉・軸不斉を持つ分子を用いた集合体によるらせん構造の構築、そして内孔を持つらせん状のチューブの開発などが報告されているが¹¹⁻¹³、アニオン認識を含む認識化学における利用は、まだ少ない。

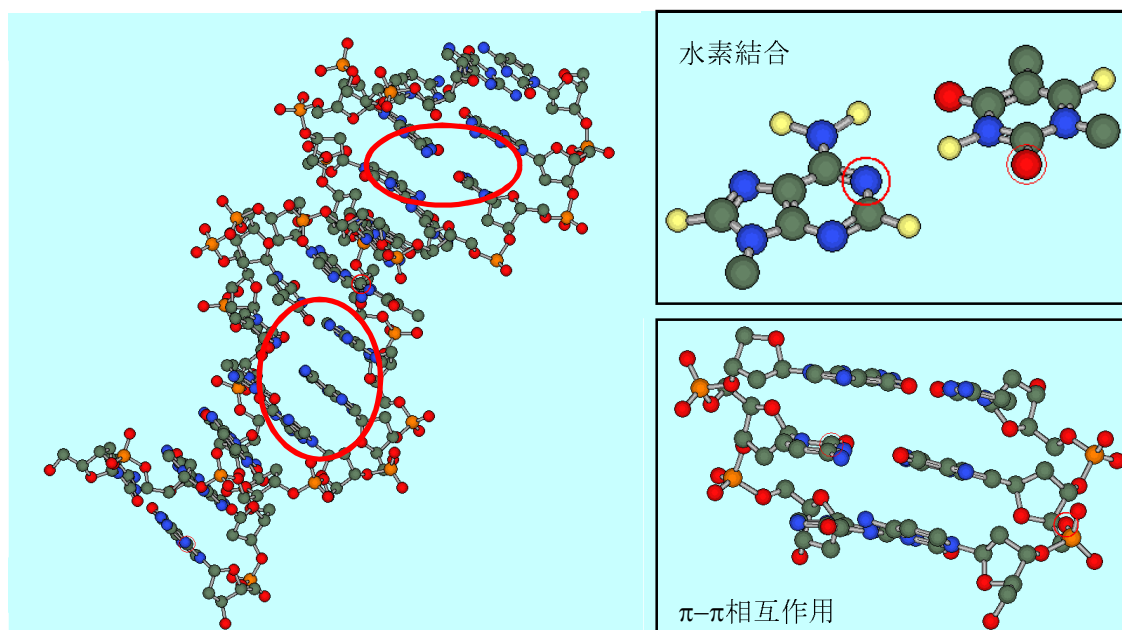


Fig. 3-4. 核酸塩基対の水素結合相互作用と π - π 相互作用による DNA の二重らせんの安定化.

3-4. 4つの尿素基を有する非環状の2,2'-ビナフタレントリマー**3**の設計

ここで、高い会合能と選択性を達成するため、尿素基は、非常に有効な骨格であると言える。理由としては、アニオンに対して柔軟な結合と特異的に強い会合を示すことと²、合成上、伸長反応が容易であるため、多数のウレアを配置できる可能性があることが挙げられる。従って、我々は、以前合成された2,2'-ビナフタレン骨格を持つビス尿素誘導体を応用し、4つの尿素基を有する非環状2,2'-ビナフタレントリマー**3**を設計した。レセプター**3**は、アニオンを4つの尿素 NH 水素で包み込むように結合することが期待されるため、全体として高い会合能が得られる可能性がある。

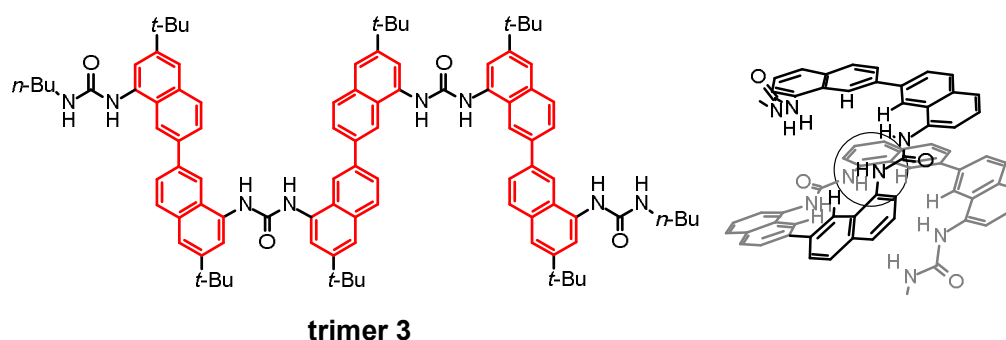


Fig. 3-5. 設計されたトリマー**3**.

3-5. DFT 計算によるトリマー3 と塩化物イオンの会合の計算.

トリマー3 とアニオンとの会合挙動について、密度汎関数法(DFT calculation, B3LYP/6-31G level)による、塩化物イオンとの 1:1 の複合体の最安定構造の計算を行った。計算の結果は Fig. 3-6 に示した。

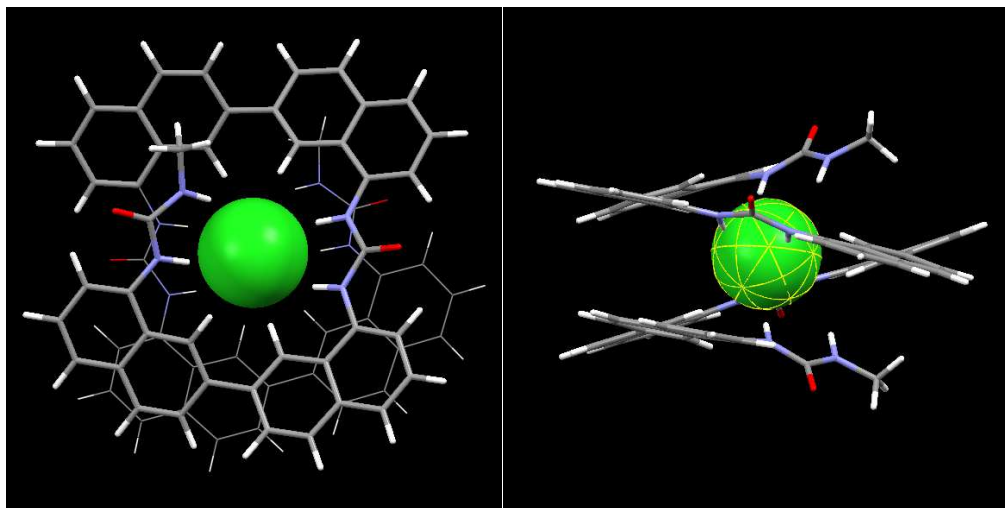


Fig. 3-6. トリマー3 の DFT (B3LYP/6-31G level)による最安定構造 1.

Fig. 3-6 から、塩化物イオンはトリマー3 の中心に位置しており、4 つの尿素基の NH 水素全てが中心を向き、計 8 点の水素結合を形成していることが予想された。それぞれの NH 水素と塩化物イオンとの結合距離 $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ は、中央の 2 つの尿素部位で 2.408-2.567 Å、末端の尿素でそれぞれ、2.694, 2.894 Å と 3.484, 3.013 Å であり、中央部分の尿素基の NH 水素と塩化物イオンとの結合よりも外側の結合が長く、塩化物イオンがらせん構造の中心から僅かにずれていることが分かった。また、重なり合ったナフタレン環同士の距離は約 4 Å であり、 π - π スタッキング相互作用による安定化も寄与していることが示唆された。そのため、塩化物イオンの初期位置を変更して再度 DFT 計算を行ったところ、興味深いことに異なる最適化構造が得られた。計算によって得られた、最適化構造は Fig. 3-6 に示した。

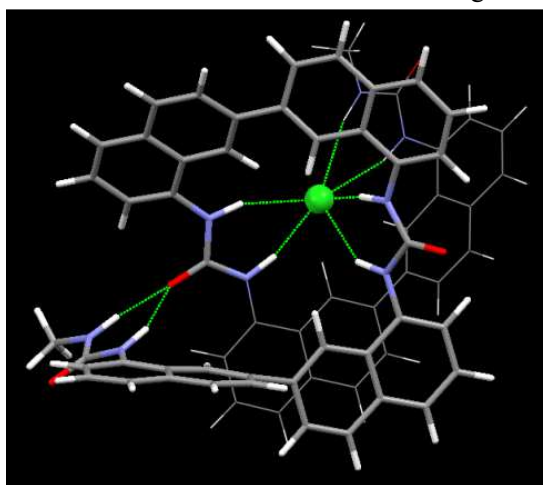


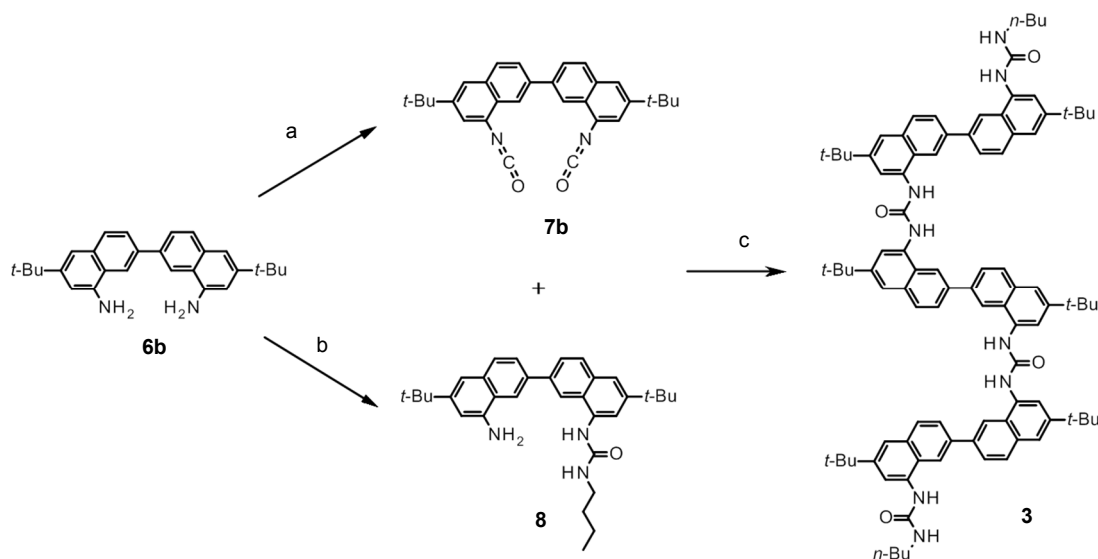
Fig. 3-7. トリマー3 の DFT (B3LYP/6-31G level)による最安定構造 2.

Fig. 3-7 に示したような塩化物イオンを中心に捕捉したらせん構造とは大きく異なり、トリマー**3** の 3 つの尿素基の NH 水素による 6 点で塩化物イオンを捕捉し、残りの 1 つが分子内の尿素基の酸素原子と水素結合を形成していた。結合の距離は、NH \cdots Cl 間が 2.349-2.596 Å と平均的に塩化物イオンと水素結合しており、分子内水素結合も NH \cdots O の距離が 1.947 と 2.051 Å と強く相互作用していることが示唆された。また、重なり合ったナフタレン間同士の距離も約 4.2 Å と、 π - π スタッキング相互作用による安定化が寄与していると予想された。

これら 2 つの最安定構造のエネルギー差は、 3.0×10^{-3} J/mol と計算され、エネルギー的にはほぼ等しいため、どちらの構造もとることが予想される。

3-6. トリマー**3** の合成

トリマー**3** の合成経路は、Scheme 3-1 に載せた。



Scheme 3-1. 4 つの尿素部位を持つ 2,2'-ビナフタレントリマー**3** の合成. a) triphosgene, THF, 0-r.t., 3h. b) BuNCO (1.0 eq), CHCl₃, reflux, 3 d. c) **7b** and **8** (**7b**:**8**= 1:2), CHCl₃, reflux, 3 d.

以前合成された 2,2'-ビナフタレン骨格を有するジアミン **6b** から、ジイソシアネート **7b** と、2 つのアミンのうちの 1 つにブチルウレアを置換した **8** を合成し、続いて化合物 **7b** と **8** を CHCl₃ 中で 1:2 の比率で反応させることで 2,2'-ビナフタレントリマー**3** を 44% の収率で得た。構造は、¹H NMR、¹³C NMR、COSY、HMBC、HMQC と 1 当量の塩化物イオン添加時の ¹H NMR と COSY から確認した。

3-7. トリマー**3** の UV-vis スペクトル滴定

トリマー**3** のアニオンとの会合特性は初め、0.5% DMSO/MeCN (v/v)での、種々のアニオンのテトラブチルアンモニウム塩の添加における UV-vis 吸収スペクトルの変化から調査した。塩化物イオンを滴定した際のトリマー**3** の UV-vis 吸収スペクトルの変化を Fig. 3-8 に示した。Fig. 3-8a を見ると、UV-vis 吸収が全体的に増加していることが観測され、最も大きく変化した 372 nm における滴定曲線は、Fig. 3-8b のように 1 当量以降も増加を続けていた。この結果は、理論的な $\text{host:guest} = 1:1$ の会合ではないことが示唆された。そこで、Fig 3-8c に示したように、0 から 1 当量までの UV-vis 吸収スペクトルの変化に着目すると、347 nm と 325.5 nm に等吸収点を持つ変化であることが判明し、これは、 $\text{host:guest} = 1:1$ の平衡であることを示唆していた。その後、過剰の塩化物イオンを添加すると、360 nm 付近の吸収が増加するため、レセプター**3** とアニオンとの 1:2 の会合体の形成が予想された。

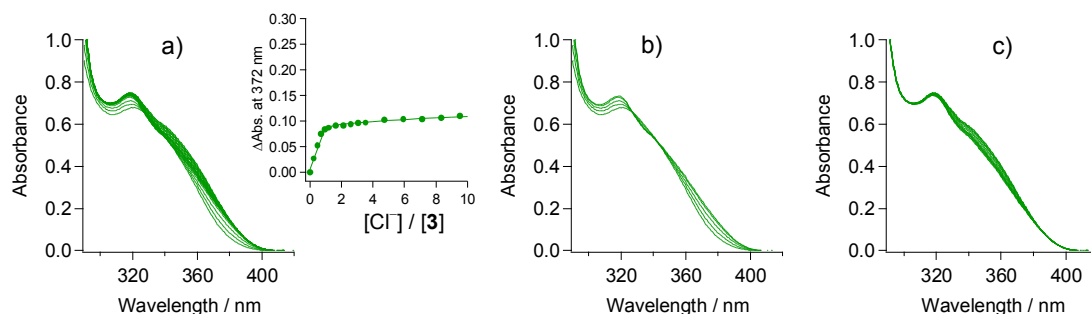


Fig. 3-8. Cl^- の滴定における **3** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線. $[\mathbf{3}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ (in 0.5% DMSO/MeCN (v/v)). 298 K.

この 1:2 の会合挙動を確認するために、トリマー**3** と塩化物イオンとの Job plot 分析を行った。測定の結果、モル分率 0.5 の時に最大となり、塩化物イオンとの会合は $\text{host:guest} = 1:1$ の会合であることが示唆された。これは UV-vis 滴定に於ける結果と一致しないが、 $\text{host:guest} = 1:2$ の会合能が小さいために、このような挙動となったと考えられる。

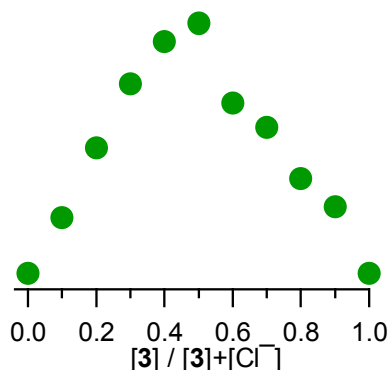


Fig. 3-9. Job plot 分析.

この receptor **3**: anion = 1:2 の会合挙動は、酢酸イオンやフッ化物イオンにおいても観測された (Fig. 3-10, 11, 12, 13, 14)。

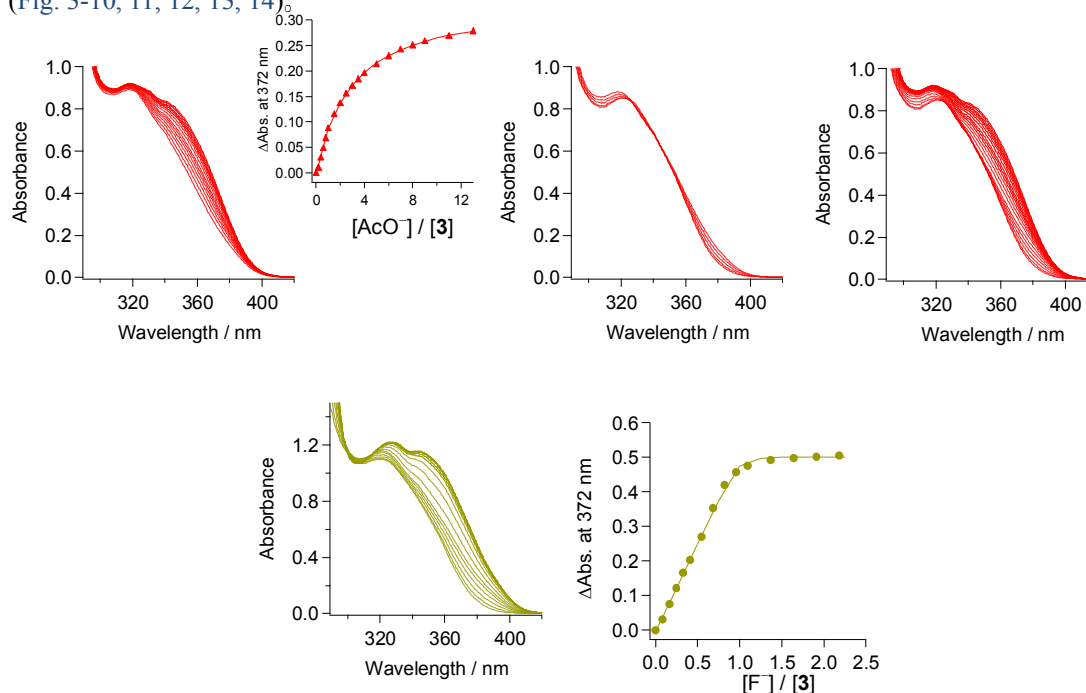


Fig. 3-10. AcO^- と F^- の滴定における **3** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線. $[\mathbf{3}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ (in 0.5% DMSO/MeCN (v/v)). 298 K.

一方で、臭化物イオンの滴定に対するトリマー**3**の UV-vis 吸収スペクトルの変化は、339 nm と 327.5 nm に等吸収点を持つ変化であり、host:guest = 1:1 の平衡状態のみであることを示した。

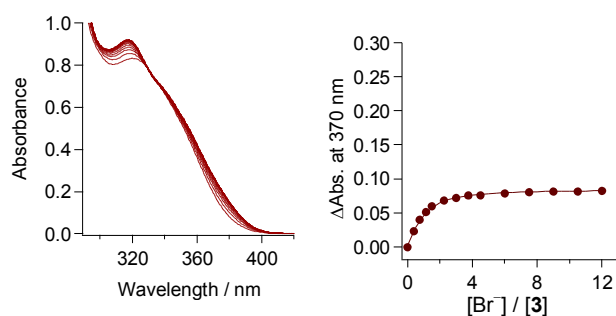


Fig. 3-11. Br^- の滴定における **3** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線. $[\mathbf{3}] = 2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ (in 0.5% DMSO/MeCN (v/v)). 298 K.

同様の变化は、ヨウ化物イオンとリン酸二水素イオンでも観測された。注目すべきことは、比較的塩基性の強いリン酸二水素イオンに対しても 1:1 の会合体を優位に取ることであり、これはアニオンの大きさに起因することが考えられた。

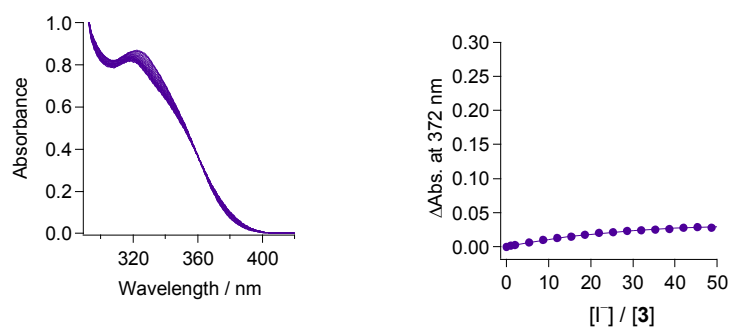


Fig. 3-12. I^- の滴定における **3** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線. $[3] = 2.0 \times 10^{-3}$ M (in 0.5% DMSO/MeCN (v/v)). 298 K.

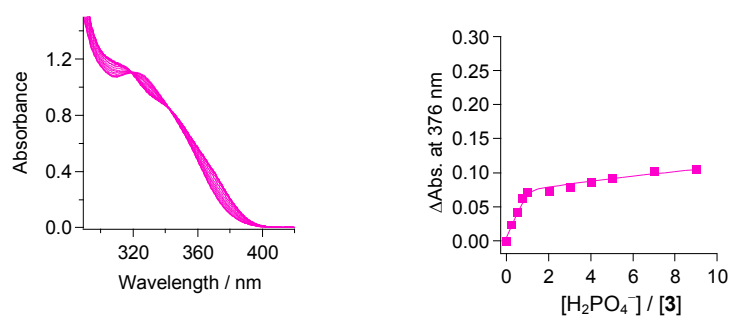


Fig. 3-13. $H_2PO_4^-$ の滴定における **3** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線. $[3] = 2.0 \times 10^{-3}$ M (in 0.5% DMSO/MeCN (v/v)). 298 K.

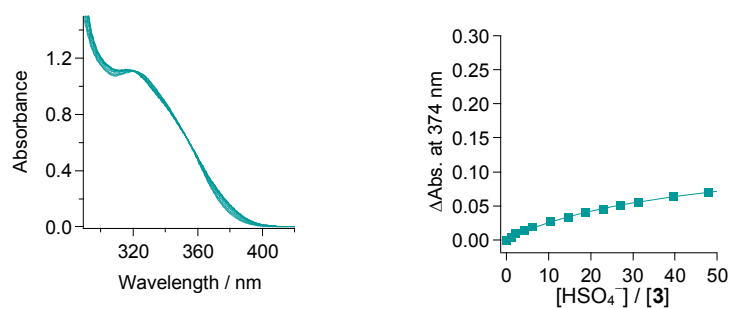


Fig. 3-14. HSO_4^- の滴定における **3** の UV-vis スペクトル変化と滴定曲線. $[3] = 2.0 \times 10^{-3}$ M (in 0.5% DMSO/MeCN (v/v)). 298 K.

UV-vis 滴定で得られた結果から、非線形最小二乗フィッティングによるレセプター**3**の種々のアニオンに対する会合定数の計算を行った。結果は、Table 3-1 にまとめた。

Table 3-1 The association constants of receptors **1-3** for various anions

Anion	Trimer 3 ^a		Acyclic 1 ^b	Cyclic 2b
	$K_{11} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$	$K_{12} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$	$K_{11} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$	$K_{11} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$
AcO ⁻	$8.10 \pm 1.45 \times 10^6$	$1.57 \pm 0.00 \times 10^4$	2.0×10^6	$> 10^7$
H ₂ PO ₄ ⁻	$9.29 \pm 0.14 \times 10^4$	$4.50 \pm 0.60 \times 10^1$	9.1×10^4 ^c	$4.4 \pm 1.7 \times 10^6$
F ⁻	$> 10^7$	$1.64 \pm 0.83 \times 10^4$	2.9×10^6	$5.8 \pm 0.7 \times 10^6$
Cl ⁻	$> 10^7$	$4.76 \pm 0.36 \times 10^3$	7.9×10^5	$> 10^7$
Br ⁻	$3.77 \pm 0.30 \times 10^5$	—	1.5×10^4	$9.6 \pm 0.8 \times 10^5$
I ⁻	$5.31 \pm 0.09 \times 10^2$	—	1.7×10^2	$7.7 \pm 0.2 \times 10^3$

a) The association constants were measured in MeCN at 298 K. [trimer] = [acyclic] = $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. [cyclic] = $6.67 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. b) S. Kondo, M. Nagamine, S. Karasawa, M. Ishihara, M. Unno, and Y. Yano, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 943. c) In DMSO.

塩化物イオンと酢酸イオンは、理論的な 1:2 の会合モデルによる計算に一致し、臭化物イオンとヨウ化物イオン、は 1:1 の会合モデルによる計算によく一致していた。この結果はゲストアニオンの塩基性のみからは説明できず、比較的サイズの小さいアニオンが host:guest = 1:2 の複合体を形成し、ヨウ化物イオンや、硫酸水素イオンなどの比較的サイズの大きいアニオンはトリマー**3**の空隙に入ることができないため 1:2 の複合体形成ができないためだと考えられる(Fig. 3-15)。会合定数 K_{11} の大きさは、 $\text{F}^- > \text{AcO}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{I}^-$ の順で、非環状類似体 **1** および環状類似体 **2b** と比較すると、**1** と **2b** の中間ほどの会合能を有していることが判明した。

水素結合ドナーを用いたアニオンレセプターは、多くの場合、その会合能がアニオンの塩基性に強く依存するため、フッ化物イオンや酢酸イオンに対する会合能が非常に強いが、同様に塩基性の高いリン酸二水素よりも、塩化物イオンや臭化物イオンとの会合定数が大きいことが判明した。

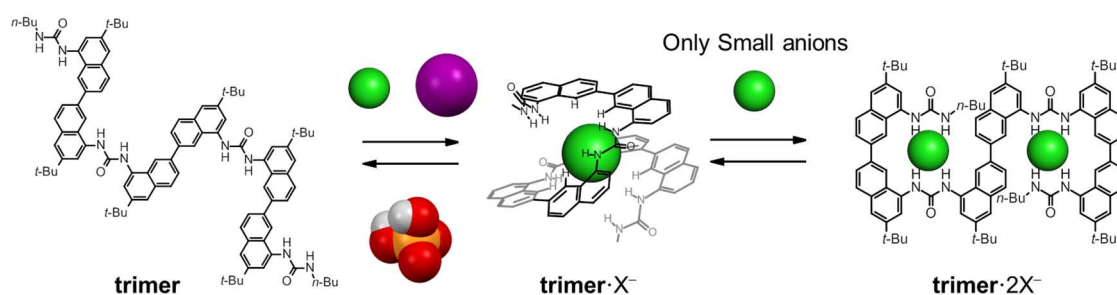


Fig. 3-15. トリマー**3**とアニオンとの会合挙動.

3-8. トリマー**3** と各種アニオンとの ^1H NMR 滴定実験

UV-vis スペクトル滴定により、トリマー**3** が塩化物イオンや酢酸イオンと 1:1 および 1:2 の複合体を形成することが判明した。従って、溶液中での塩化物イオンや酢酸イオン、臭化物イオンとトリマー**3** との会合を詳しく調べるために、トリマー**3** とこれらのアニオンとの $\text{DMSO-}d_6$ 中における ^1H NMR 滴定実験を行った。

3-8-1. トリマー**3** に対する塩化物イオンの ^1H NMR 滴定実験

塩化物イオンを添加した際の ^1H NMR シグナルの変化と各シグナルの滴定曲線を Fig. 3-16 と Fig. 3-17 に示した。

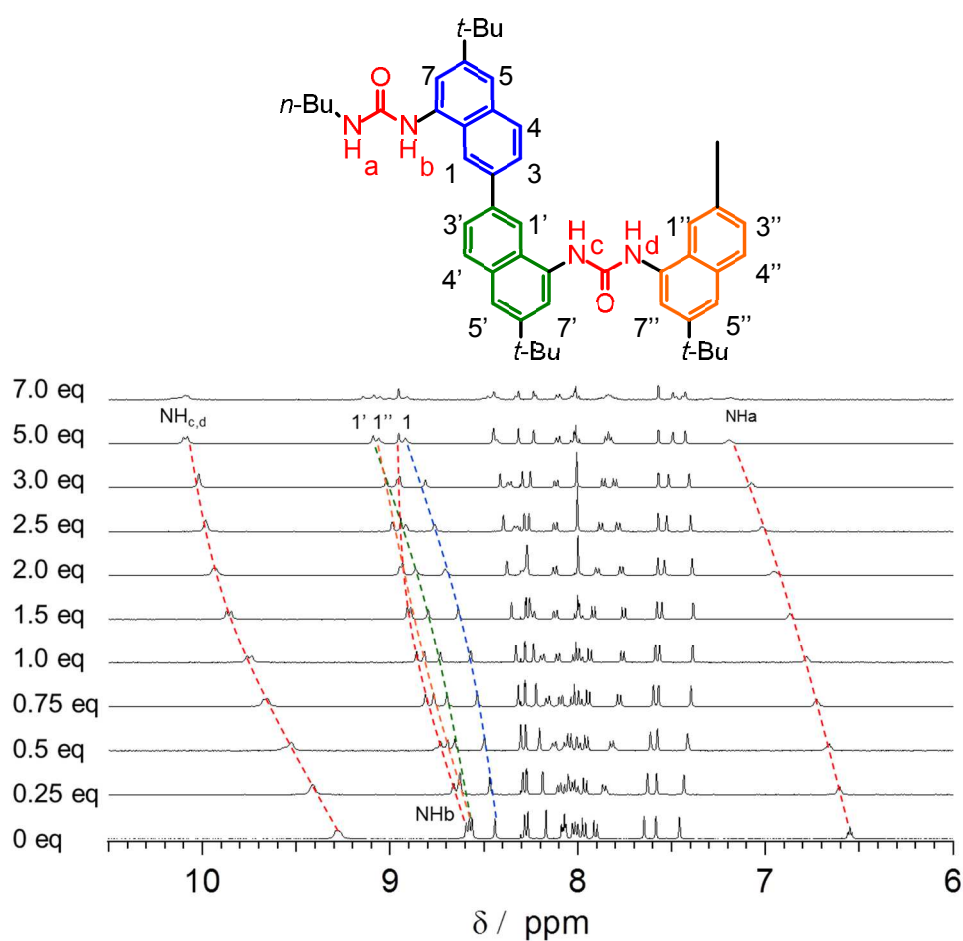


Fig. 3-16. トリマー**3** の塩化物イオンとの会合における ^1H NMR シグナルの変化.

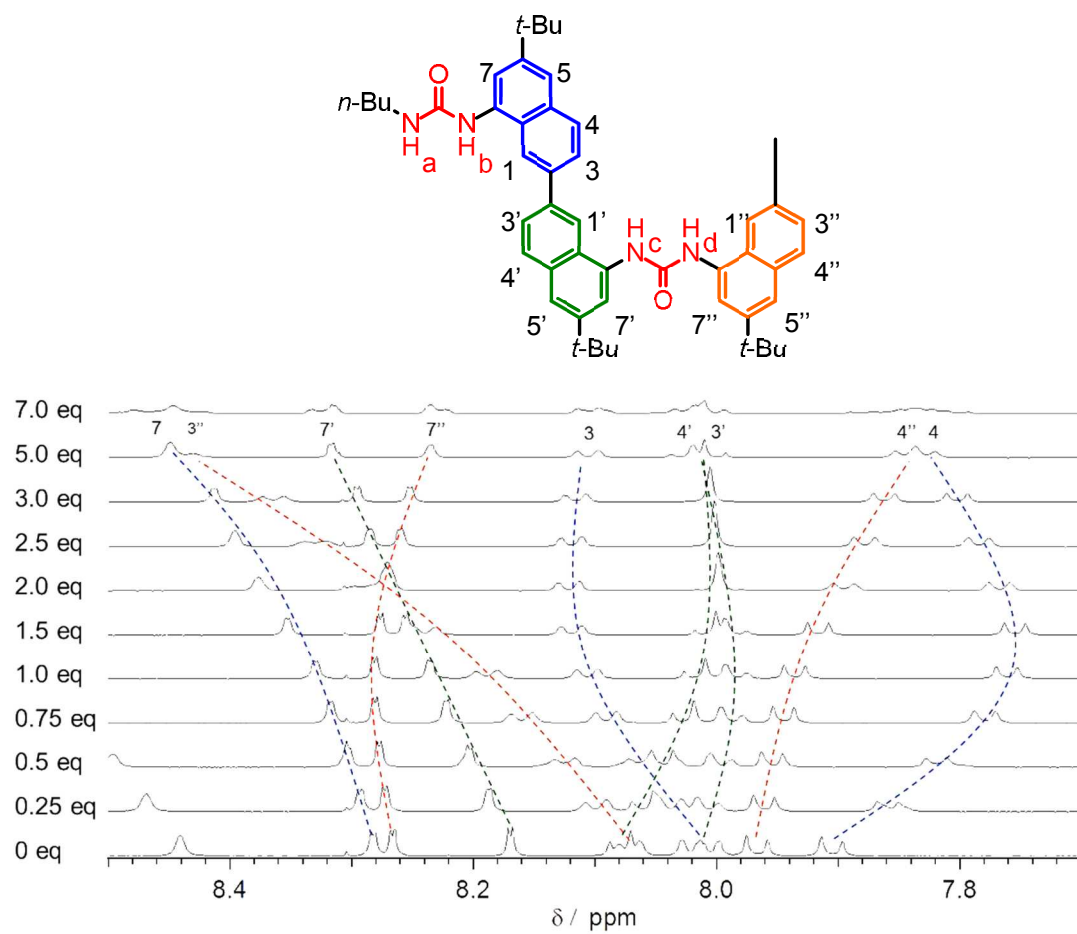


Fig. 3-17. トリマー**3**の塩化物イオンとの会合における ^1H NMR シグナルの変化.

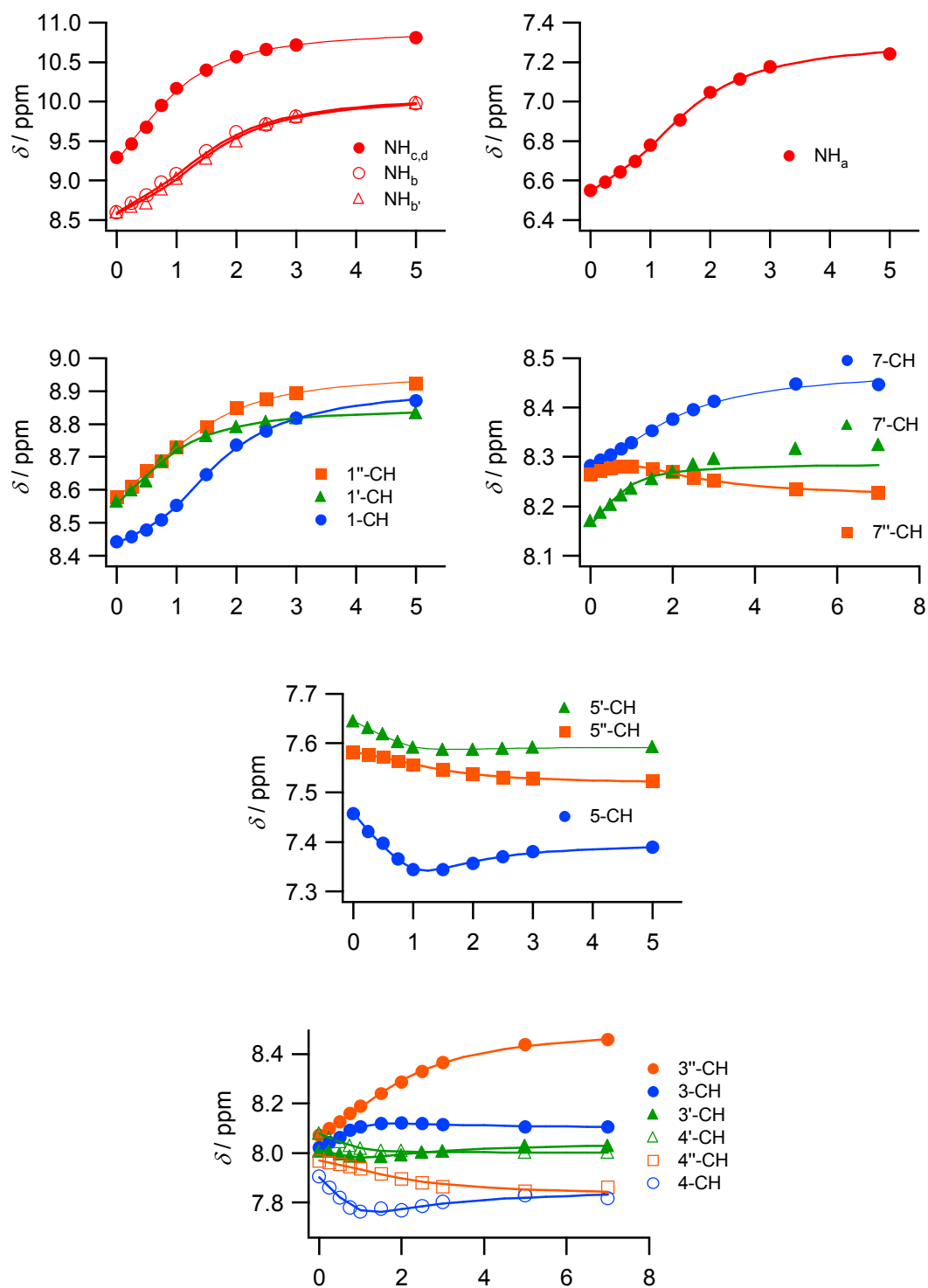


Fig. 3-18. ^1H NMR 滴定における塩化物イオンの添加に伴う滴定曲線.

測定結果から、トリマー**3**の全ての尿素 NH 水素と全てのナフチル基の 1 位 CH 水素の顕著な低磁場シフトが観測された。これは、これらのプロトンが塩化物イオンと相互作用していることを示しており、またトリマー**3**と塩化物イオンとの会合体との平衡が NMR の時間スケールよりも速いことを示している。また特徴的なプロトンシグナルの変化が、それぞれのナフタレン部位の 3 位および 4 位の CH 水素で観測された(Fig. 3-17)。

Fig. 3-17 から、末端のナフタレンの 3 位の CH 水素が 2 当量までは低磁場シフトし、その後僅かに高磁場にシフトしていることが観測された。対照的に 4 位の CH 水素は、一度高磁場シフトし、過剰の塩化物イオンの添加により低磁場シフトしていた。これは、末端のナフタレンの 1 位の CH 水素が、アニオンと CH-anion 水素結合を形成したことを示しており、過剰量の塩化物イオン存在下では、1:2 会合体の形成のため、別の構造を優位に取ることが示唆された。二番目のナフタレンの 3'位と 4'位の CH 水素のシグナルはいずれも高磁場側にシフトしているため、主としてこのナフタレン部分とアニオンとの会合は 1'位の CH 水素のみが関係していることが考えられる。中央部分のナフタレンは、3''位の CH 水素が、末端の CH 水素と比べて、過剰量の塩化物イオンを加えたときに、さらに低磁場に、4''位の CH 水素シグナルは、さらに高磁場に移動していることがわかる。また 7 位の CH プロトンの ^1H NMR シグナルは、Fig. 3-19 に示したような尿素部位の O 原子と分子内水素結合の形成による影響を受ける¹⁴。従って、1:1 会合体の形成では、トリマーの中央で捕捉することで平面性が向上し、低磁場シフトし、過剰の塩化物イオンの添加により 1:2 会合体を形成し、両端のビナフタレン側で平面性が増すため、中央が高磁場シフトすることが予想される。

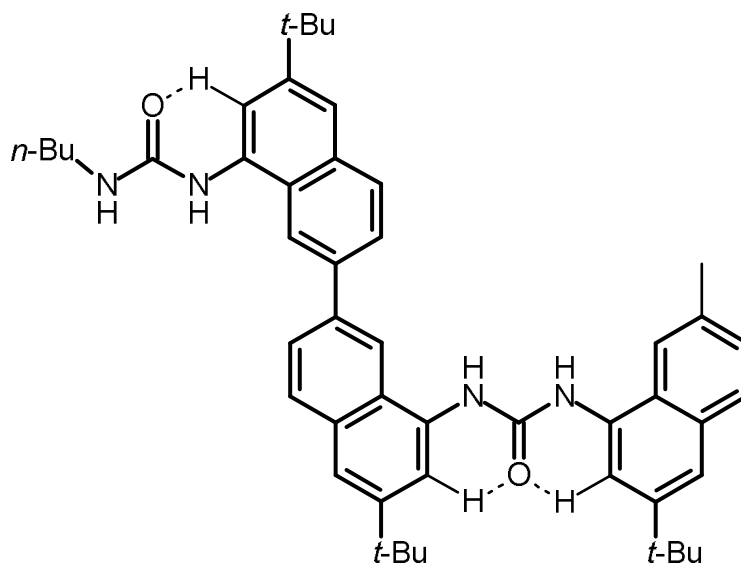
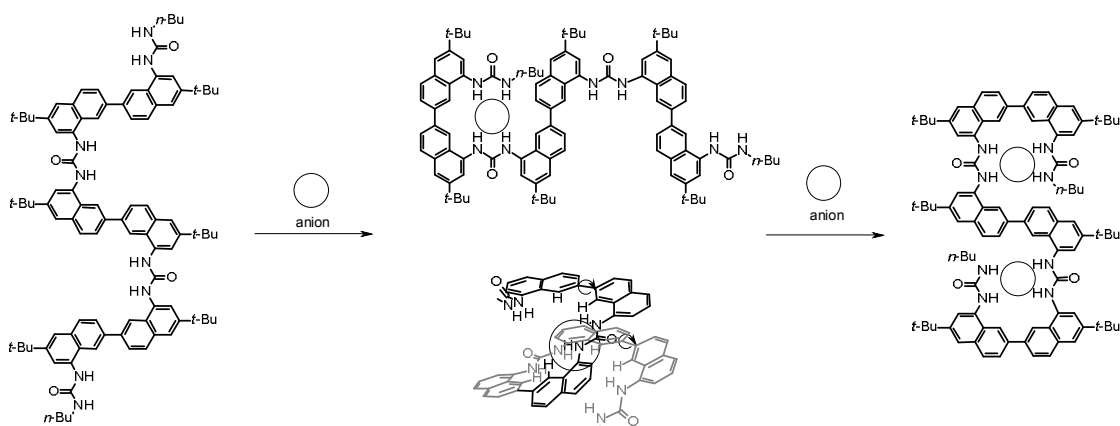


Fig. 3-19. トリマー分子内の尿素 O 原子とナフタレンの 7-CH 水素の水素結合。

従って、我々は **Scheme 3-2** のような二段階の会合構造の形成を仮定した。



Scheme 3-2. トリマーの会合構造.

1 段階目では、ランダムな構造のトリマー**3** とアニオンが 1:1 で会合し、2,2'-ビナフタレンのナフタレン同士の C-C 結合の一部または全体が折りたたまれて、シソイド型の構造を取る。この時、末端のアミド NH 水素とナフタレンの 3'位 CH 水素との相互作用があれば、3'位 CH 水素の NMR シグナルが低磁場シフトするはずであるが、観測結果では高磁場シフトしているため、トリマー中央での会合が示唆される。2 段階目では、中央のビナフタレン部分がトランソイド型となり、対称的な 2 つの尿素基の NH 水素結合により、host:guest = 1:2 の構造を取る。末端のナフタレン部分の 3 位と 4 位の CH 水素のシグナルの変化から、1:1 会合体では、トリマー**3** の中央でアニオンを捕捉し、末端は比較的に自由に回転できるため、1 位および 3 位の CH 水素がどちらも低磁場シフトし、1:2 会合体では、会合構造が固定されるため、主として **Scheme 3-2** の 1:2 会合体のように、1 位の CH 水素のみが相互作用するため、わずかに高磁場シフトしたと考えられる。

3-8-2. トリマー**3** に対する酢酸イオンの ^1H NMR 滴定実験

塩化物イオンの滴定時と同様の変化は、酢酸イオンの滴定においても確認された。

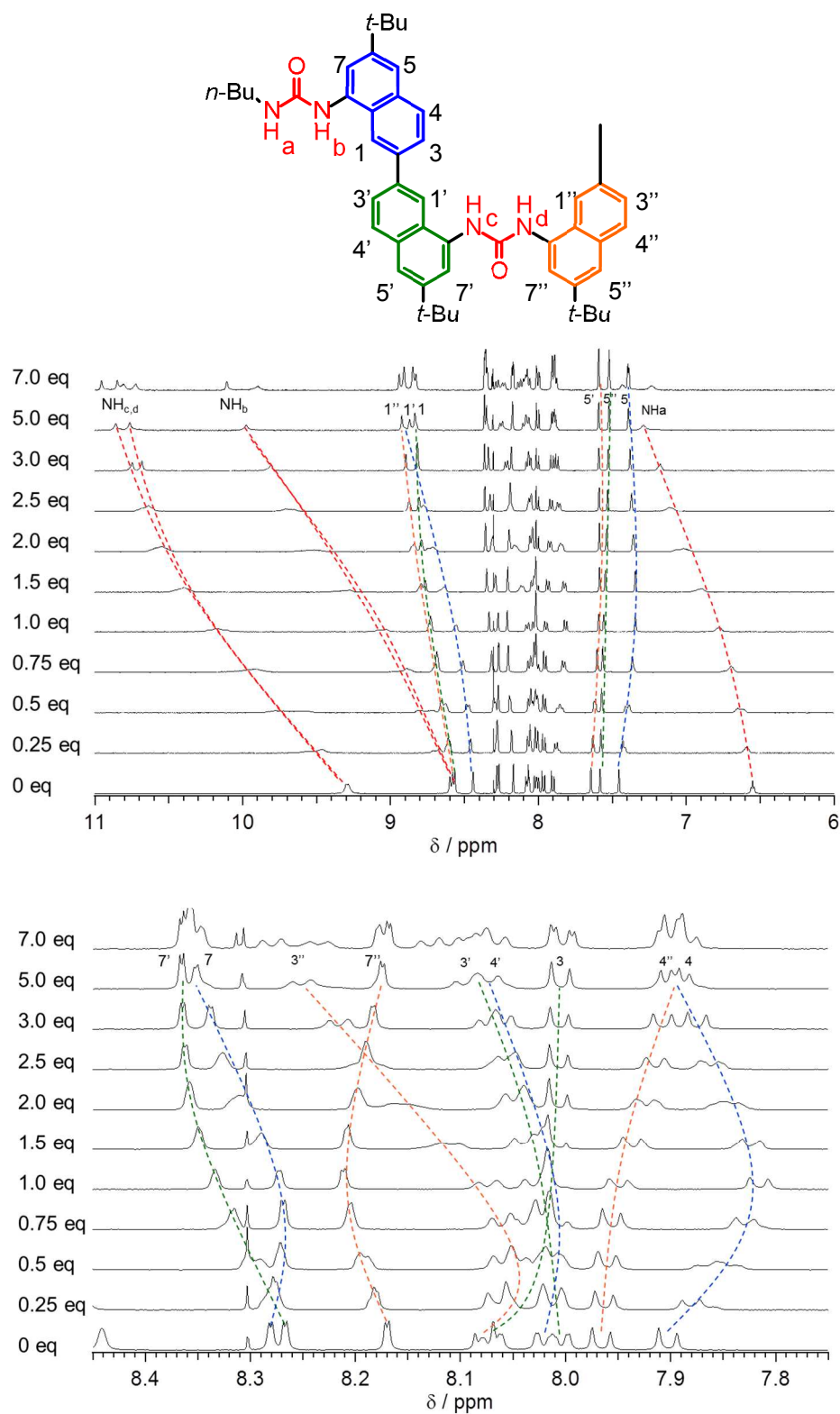


Fig. 3-20. トリマー**3** の酢酸イオンとの会合における ^1H NMR シグナルの変化.

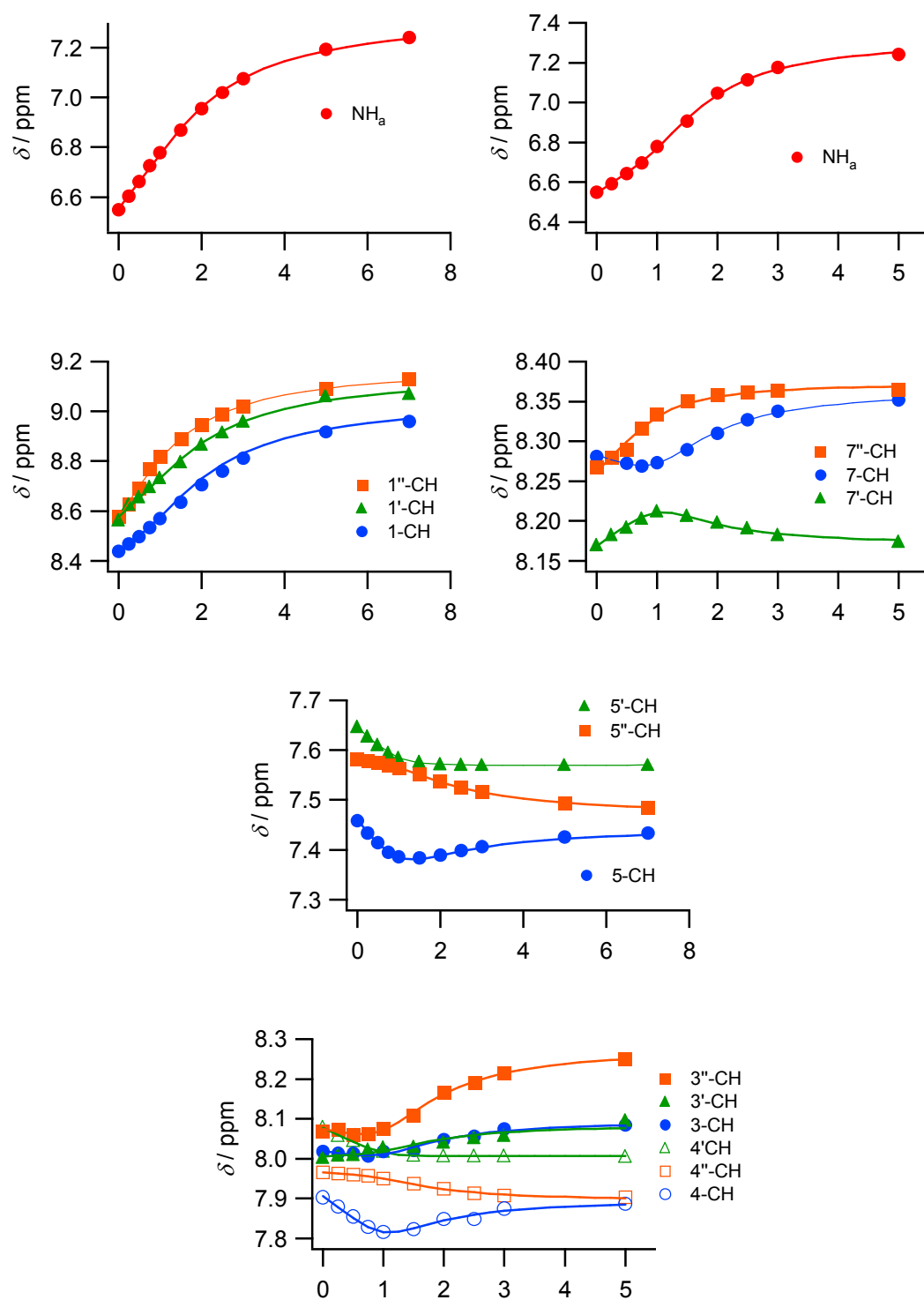


Fig. 3-21. ^1H NMR 滴定における酢酸イオンの添加に伴う滴定曲線.

塩化物イオンの滴定時と大きく異なるシグナルの変化が、3''位のプロトンにおいて観測された。塩化物イオンでは、低磁場シフトのみ観測されたが、酢酸イオンの滴定では 3''位のプロトンが、1 当量までは高磁場シフトし、その後大きな低磁場シフトが観測された。これは、1 当量までの間に、3''位のプロトンでは無く 1''位のプロトンのみがアニオンとの会合に関係していることを意味している。また、0-1 当量までに、全ての NH 水素と一部の CH 水素(4-CH)が分裂することも観測されたことから、会合能が高いために、Scheme 3 の 1:1 会合体に近い構造を優位に取ることが予想される。

3-8-3. トリマー**3** に対する酢酸イオンの ^1H NMR 滴定実験

一方で、臭化物イオンでは Fig. の ^1H NMR シグナルの変化と Fig. 3-22 の滴定曲線に示したような、1:1 の会合の変化のみ観測された。

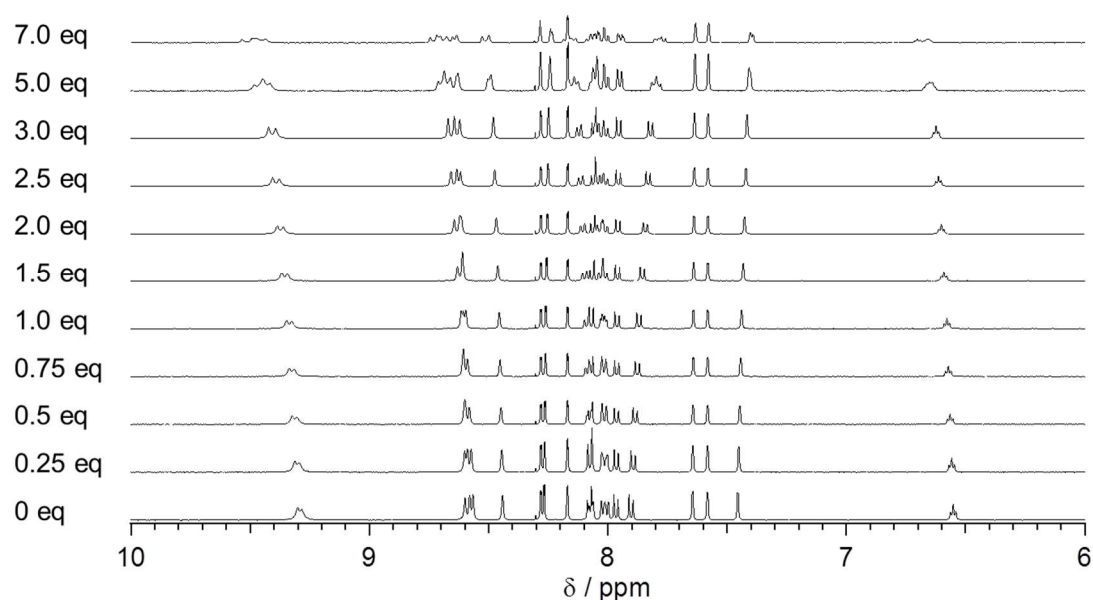


Fig. 3-22. トリマー**3** の臭化物イオンとの会合における ^1H NMR シグナルの変化.

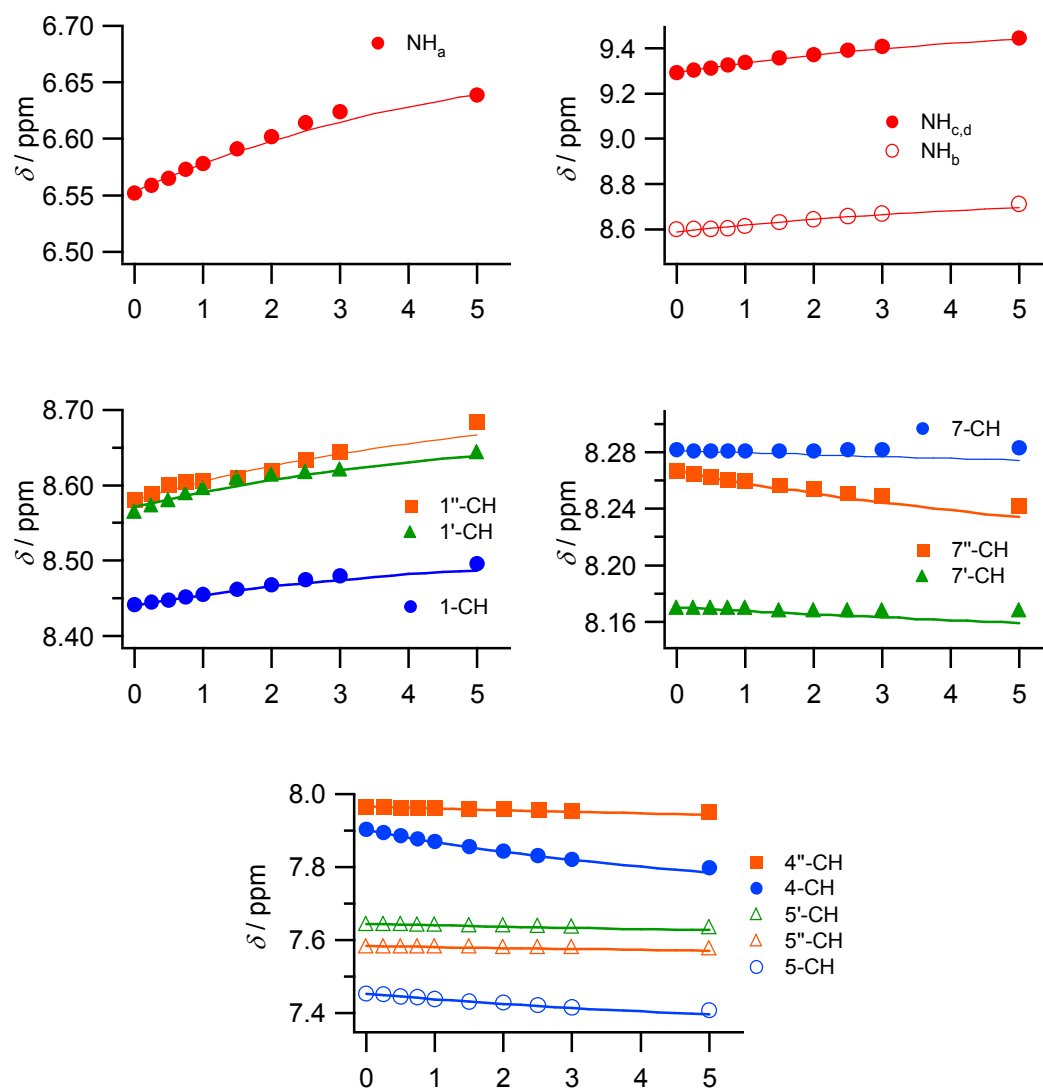


Fig. 3-23. ^1H NMR 滴定における臭化物イオンの添加に伴う滴定曲線.

トリマー**3** に対するアニオンの ^1H NMR 滴定で得られた結果から算出した会合定数は、Table 3-2 にまとめた。

Table 3-2. The association constants of trimer **3** for AcO^- , Cl^- , Br^- .

Anion	^1H NMR ^b	
	K_{11} mol dm ⁻³	K_{12} mol dm ⁻³
AcO^-	3.8×10^4	1.0×10^3
Cl^-	1.1×10^4	4.0×10^2
Br^-	7.1×10^2	—

The association constants were measured in DMSO- d_6 at 298 K [**host**] = 2.0×10^{-3} M⁻¹.

会合定数 K_{11} の大きさは、 $\text{AcO}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$ の順で、UV-vis 滴定で得られた傾向と同様だった。

3-9. トリマー**3** のアニオンとの 1:2 会合体の DFT 計算

次に、さらなるトリマー**3** の 1:2 複合体の構造の考察のため、DFT 計算(B3LYP/6-31G level)による会合構造の予測を行った。計算された **3** の塩化物イオンとの 1:2 の会合構造を Fig. 3-24 に示した。

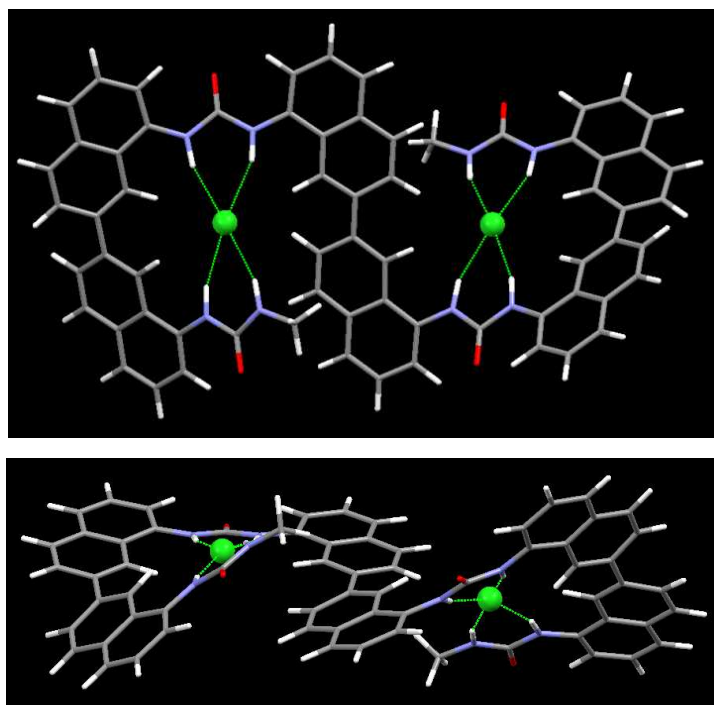


Fig. 3-24. トリマー**3** と塩化物イオンとの 1:2 複合体の DFT 計算

結果として、 $\text{trimer:Cl}^- = 1:1$ の会合体では、このように、トリマーの 4 つある尿素基のうち 3 つを用いて塩化物イオンを捕捉しており、残った 1 つの尿素基が分子内で、尿素基の CO 酸素原子と水素結合を形成していることが明らかとなった。また、 $\text{trimer:Cl}^- = 1:2$ の会合体は、予想したとおり、中央のビナフタレン部分がトランソイド型を取り、対称的な 2 つの尿素基の NH 水素結合により、 $\text{host:guest} = 1:2$ の構造を取ることが判明した。これは、塩化物イオン添加時の ^1H NMR のシフトを支持するものであるが、塩化物イオンとの会合能が酢酸イオンに比べて小さいため、実際には [Scheme 3-2](#) に示したような、中央部分でアニオンを捕捉していることが予想される。

酢酸イオンとの会合状態の計算は、塩化物イオンに於ける計算結果と非常に似ていた。しかしながら ^1H NMR における、酢酸イオン 0-1 当量滴定時のウレア NH プロトンの分裂や $3''\text{-CH}$ プロトンの高磁場シフトから、[Fig.3-25](#) の 1:1 構造を優位に取ることが示唆された。

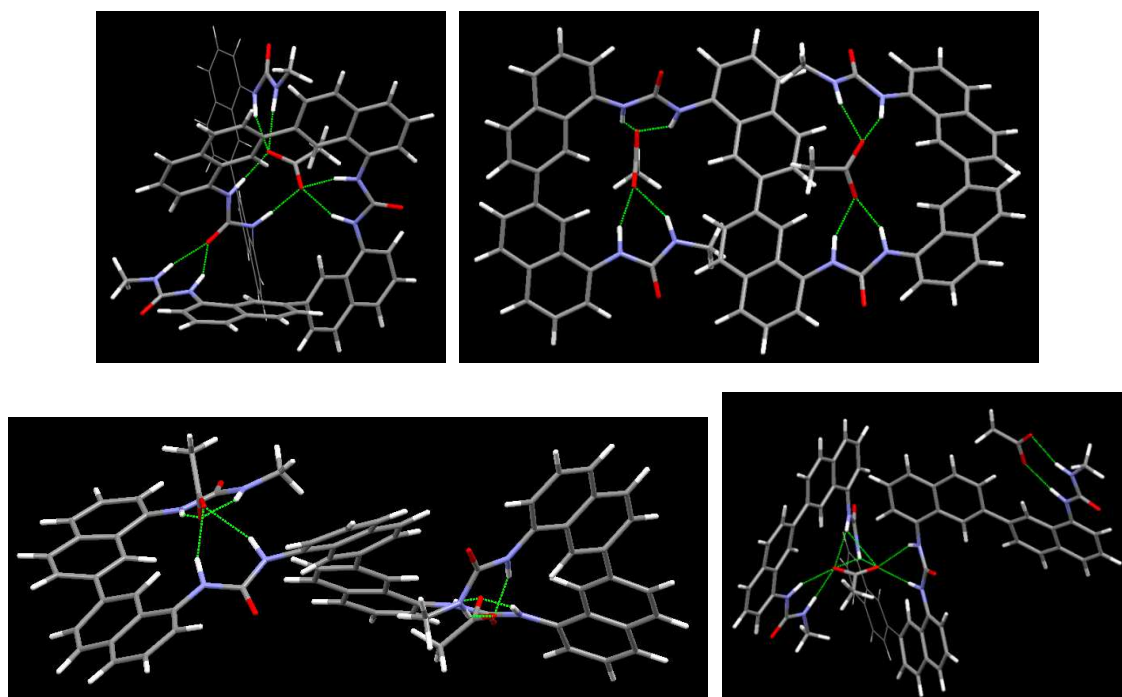
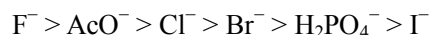


Fig. 3-25. トリマー**3** と酢酸イオンとの 1:1 および 1:2 複合体の DFT 計算.

3-10. トリマー**3**の評価

4つの尿素基を有する 2,2'-ビナフタレントリマー**3**の合成を達成し、各種アニオンとの会合能を UV-vis 吸収スペクトル滴定および ^1H NMR 滴定を用いて評価することができた。会合定数の大きさは、非環状および環状ビス尿素誘導体と同様の傾向を示し、



の順であることが判明した。また、比較的に小さなアニオンであるフッ化物イオンや酢酸イオン、塩化物イオンとは、 $\text{host:guest} = 1:2$ の複合体を形成し、大きなアニオンである臭化物イオンやリン酸二水素イオン、ヨウ化物イオンとは、 $\text{host:guest} = 1:2$ の複合体を形成することが示唆された。これについて、 ^1H NMR 滴定からは、溶液中におけるトリマー**3**の構造を考察し、DFT 計算と合わせて複合体の構造を推測することができた。

3-11. References

3-1) L. Pauling, "The Nature of the Chemical Bond" Published in 1961 by Ithaca.

K. S. Pitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4121.

3-2) B. P. Hay, T. K. Firman, and B. A. Moyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1810-1819.

3-3) A. H. Flood, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 611-627.

3-4) V. Amendola, L. Fabbrizzi, and L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3889-3915

3-5) E. A. Kataev, G. V. Kolesnikov, R. Arnold, H. V. Lavrov, and V. N. Khrustalev, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 3710-3714.

3-6) Y. Li and A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12111-12122.

3-7) Y. Hua, Y. Liu, C.-H. Chen and A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 14401-14412.

3-8) J. Suk and K. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 11868.

3-9) P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14136-14148.

3-10) H.-G. Jeon, H. B. Jang, P. Kang, Y. R. Choi, J. Kim, J. H. Lee, M.-G. Choi, and K.-S. Jeong, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 4404-4407.

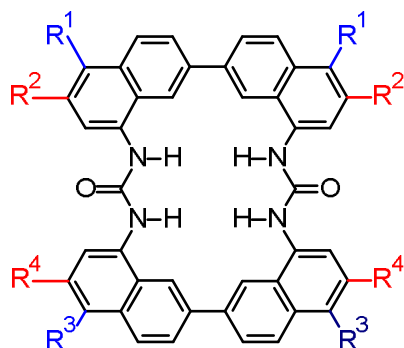
3-11) A. A. Golubeva and A. I. Krylov, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**, 11, 1303-1311.

3-12) E. Yashima, N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, and K. Maeda, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 13752-13990.

3-13) Y. Ferrand, A. M. Kendhale, B. Kauffmann, A. Grélard, C. Marie, V. Blot, M. Pipelier, D. Dubreuil, and I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7858-7859.

3-14) Q. H. Z. Zhang, J. T. Brewster, V. M. Lynch, S. K. Kim, and J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9779-9782.

第 4 章 結論



2a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$

2b: $R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = \textit{tert}$ -butyl

2c: $R^1 = R^3 = \text{OMe}, R^2 = R^4 = H$

2d: $R^1 = R^3 = \text{OC}_8\text{H}_{17}, R^2 = R^4 = H$

2e: $R^1 = \text{OC}_8\text{H}_{17}, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \textit{tert}$ -butyl

4-1. 第 2 章についてのまとめ

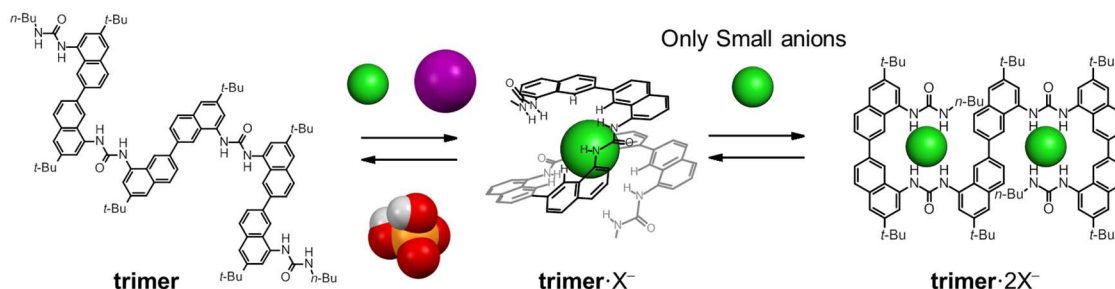
以前合成された環状のビス尿素誘導体 **2a** の溶解度の向上を目的としたかさ高い置換基である *tert*-ブチル基の導入(**2b**)と、脂溶性官能基としてメトキシ基(**2c**)およびオクチルオキシ基(**2d**)を導入、対称性を下げることによる溶解度の向上を目的とした非対称官能基の導入(**2e**)について、それぞれ合成と各種アニオンとの会合能の評価を達成した。その結果、以下のことが判明した。

1) *tert*-ブチル基を導入した環状ビス尿素誘導体 **2b** において、以前合成された非環状のビス尿素誘導体 **2a** と比べて各種アニオンとの会合能がすべて向上し、塩化物イオンに対して非常に高い会合能を持つことが判明した。また、溶解度も *tert*-ブチル基を導入したことで大きく向上し、5% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (v/v) における UV-vis 吸収スペクトルの変化を用いたアニオンの滴定実験が可能となり、測定の結果、塩化物イオンに対する高い選択性を発現することに成功した。

2) メトキシ基とオクチルオキシ基を導入したものは、環状化前においては溶解度の向上を確認することができたが、環化後の溶解度が非常に低く、各種測定が困難であった。

3) 対称性を下げるために *tert*-ブチル基とオクチルオキシ基を導入した非対称置換基を有する環状ビス尿素誘導体は、4% DMSO/MeCN (v/v) における UV-vis 吸収スペクトルの変化を用いたアニオンの滴定実験が可能であったが、*tert*-ブチル基を導入した対称的な環状レセプターと比べて、溶解度と会合能共にわずかに減少していることが判明した。従って、溶解度の向上のためには、より立体的に大きな官能基を導入することやオクチルオキシ基よりも長い側鎖を有する官能基の導入が必要であることが考えられる。

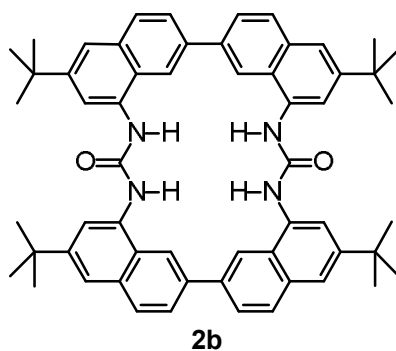
4-2. 第3章についてのまとめ



4つの尿素基を有する2,2'-ビナフタレン骨格を用いた3次元的な結合部位を持つトリマー**3**の合成を達成した。

各種アニオンとのUV-vis吸収滴定実験およびDMSO- d_6 中における ^1H NMR滴定実験から、ビナフタレントリマーは、比較的に小さなアニオンであるフッ化物イオンや塩化物イオン、酢酸イオンと $\text{host:guest} = 1:2$ の複合体を形成し、大きなアニオンである臭化物イオンやヨウ化物イオン、硫酸水素イオン、リン酸二水素イオンと $\text{host:guest} = 1:1$ の複合体を形成することが判明した。会合能は、以前合成した非環状ビス尿素誘導体**1**と環状ビス尿素誘導体**2b**の中間程度であることが判明した。また、B3LYP/6-31Gを基底関数として用いた密度汎関数 (DFT) 計算からは、アニオンとの複合体の最適化構造を計算し、 ^1H NMR滴定実験の結果と合わせて、アニオンとの会合構造を予測することができた。 $\text{Host:guest} = 1:2$ の会合挙動を示すことから、今後はジカルボン酸アニオンの認識などの応用が考えられる。

4-3. 総括



本論文では、溶解度の向上と塩化物イオンに対する高い会合能と選択性の発現について、置換基の導入やらせん構造の構築などを行ったが、合成された塩化物イオンレセプターの中でも、目的に最も近づくことのできたレセプターは、*tert*-ブチル基を導入した対称な環状ビス尿素誘導体**2b**であると言えるだろう。レセプター**2b**は、本論文で合成された全ての類似レセプターの中で塩化物イオンに対する最も高い会合能を持ち、5-10% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (v/v)中においてさえ、塩化物イオンとの選択的な会合を確認することができる。そのため、実際の環境や血清中のイオン濃度の測定への応用が期待される。さらに、塩化物イオンの認識だけでなく、環状ビス尿素誘導体自身が軸不斉を有するため、キラル認識や触媒への応用も期待でき、非常に優れた潜在性を秘めているレセプターである。

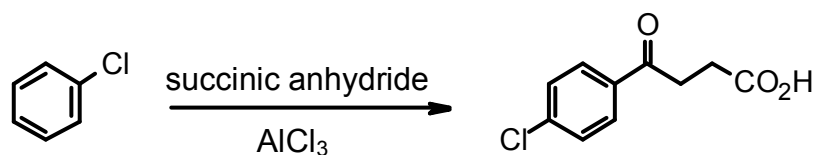
第5章 実験項

5-1. 2b の合成

5-1-1. Materials

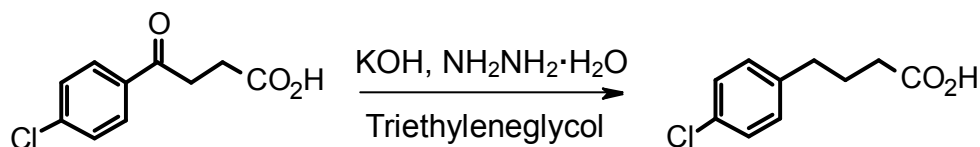
融点測定には、Yanaco MP-J3 を用いた。NMR 測定には、JEOL ECA-500(500 MHz)を用いた。UV-vis スペクトル測定はShimadzu UV-2500PCを用いた。蛍光分析には、HITACHI F-7000を用いた。HRMS 測定には、JEOL JMS-SX-102、AccTOF CS を用いた。*N,N*-ジメチルアセトアミド (DMAc)、ジメシルスルホキシド(DMSO)、ジイソプロピルエチルアミン(*i*-Pr₂EtN)は使用前に水素化カルシウムで乾燥した後、蒸留したものを用い、テトラヒドロフラン (THF)は金属ナトリウムで乾燥し、蒸留したものを用いた。蒸留水はイオン交換水を蒸留したものを用いた。カラムクロマトグラフィー(CC)に用いた充填剤は関東化学社製 シリカゲル 60N を用いた。薄層クロマトグラフィーにはメルク社製 シリカゲル 60 F254 を用いた。

5-1-2. 4-(4-Chlorophenyl)-3-oxobutanoic acid の合成



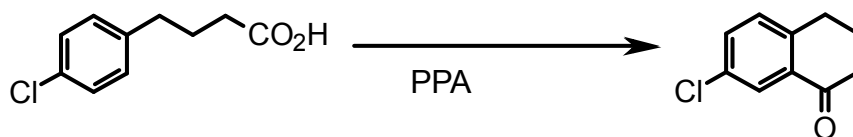
1000 mL三口フラスコにchlorobenzeneを175 mL (1.72 mol)入れ、メカニカルスターラーで攪拌しながら、53.2 g (0.532 mol)の無水コハク酸と128 g (0.960 mol)の無水塩化アルミニウム(III)を少しずつ入れた。80 °Cで3時間加熱攪拌した後、反応液が温かいままの状態、攪拌しつつ氷冷した塩酸に滴下した。赤い粒子がなくなるまでよく攪拌した後、析出した固体を濾過し、水で数回洗浄した。減圧乾燥後、得られた固体をベンゼンから再結晶することによって薄い黄色の固体を収量88.1 g (0.414 mol)、収率78%で得た。融点は129-132 °Cであった(文献値 : 129-131 °C¹)。

5-1-3. 4-(4-Chlorophenyl)butanoic acid の合成



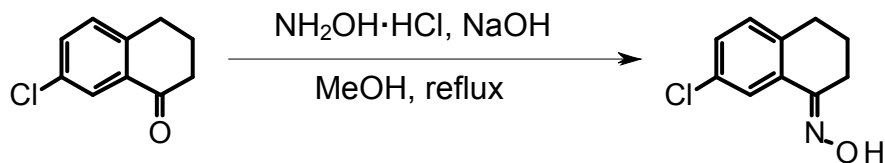
500 mLナスフラスコに4-(4-chlorophenyl)-4-oxobutanoic acidを25.0 g (0.118 mol)、水酸化カリウムを21.0 g (0.375 mol)、ヒドラジーン水和物を15.0 mL (0.309 mol)、トリエチレングリコールを100 mL入れ、蒸留器を取り付け、180 °Cで二時間半加熱撹拌した。蒸留がほぼ止まったところで、反応液に氷を入れ、その後、35%濃塩酸55 mLと同程度の氷を入れた三角フラスコに撹拌しながら滴下した。析出した固体を吸引ろ過し、水で3回洗浄した。固体をCHCl₃に溶かし、抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサンから再結晶させることで精製した。黄色の針状結晶が収量19.6 g (0.0931 mol)、収率79%で得られた。同定は融点測定で行った。融点は56-58 °Cだった。(文献値: 58-59 °C²)

5-1-4. 7-Chloro-1-tetralone の合成



丸底フラスコに 4-(4-chlorophenyl)butanoic acid を 21.0 g (0.113 mol)、ポリリン酸を100 g入れ、メカニカルスターラーを用い80 °Cで撹拌した。反応液が透明な茶色になったら室温まで冷やし、氷を130 g程度加えた。析出した沈殿をジエチルエーテルで2回抽出し、5%水酸化ナトリウム水溶液75 mLで2回、続いて飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。得られた固体をジクロロメタンに溶かし、溶媒を減圧留去した。得られた固体を、減圧下、蒸留することで 7-chloro-1-tetralone を収量 14.5 g (0.080 mol)、収率71%で得られた。融点は92.0-94.0 °Cであった(文献値: 92.0-94.0 °C)。³⁾

5-1-5. 7-Chloro-1-tetraloneoxime の合成⁴



500 mL ナスフラスコに 7-chloro-1-tetralone を 9.03 g (0.050 mol)、メタノール 250 mL、塩酸ヒドロキシアンモニウム 4.17 g (0.060 mol)、水酸化ナトリウム 2.80 g (0.070 mol) 入れ、3 時間還流した。TLC (CHCl₃ : Hexane = 2 : 1) で反応の終了を確認した後冷却し、ひだ折りろ紙を用いて自然ろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧留去後、CHCl₃ : Hexane = 1 : 5 溶液から再結晶した。収量 6.52g (0.033 mol)、収率 67% で、白色の結晶が得られ、融点は 116.0-117.4 °C (*anti*) と 123.0-125.0 °C (*syn*) であった。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (1H, s, 8-CH), 7.88 (1H, dd, -OH, *J*₁ = 15.3 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz), 7.20 (1H, dd, 6-CH *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz), 7.07 Hz (1H, d, 5-CH, *J* = 8.0 Hz), 2.78 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.71 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 1.84 (2H, quant, 3-CH, *J* = 6.0 Hz).

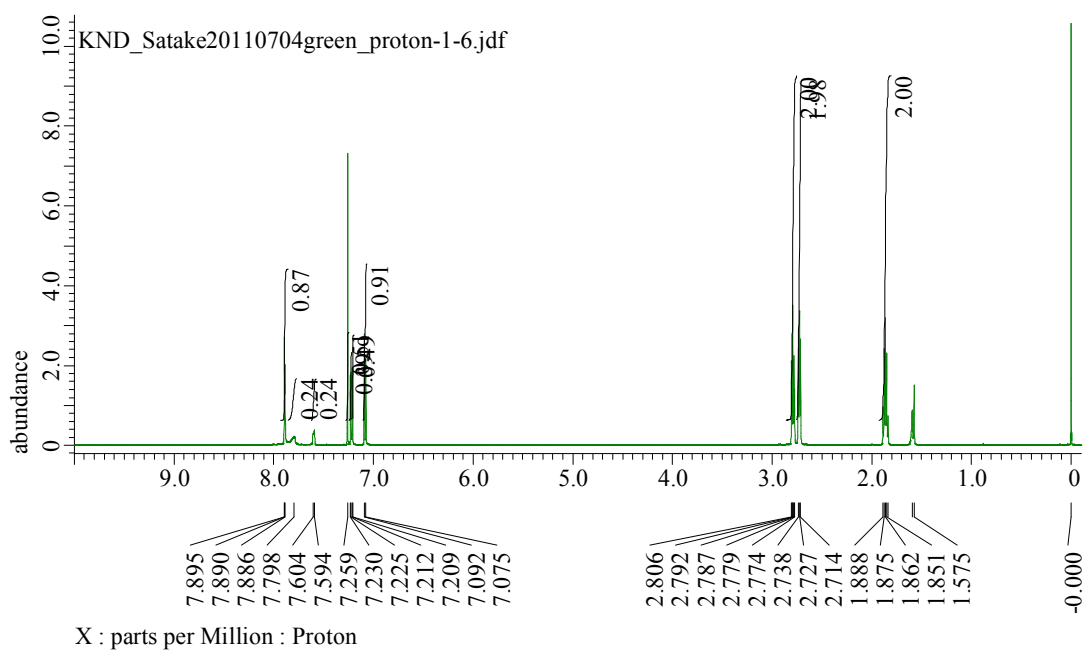


Fig. 3-1 7-chloro-1-tetraloneoxime の ¹H NMR.

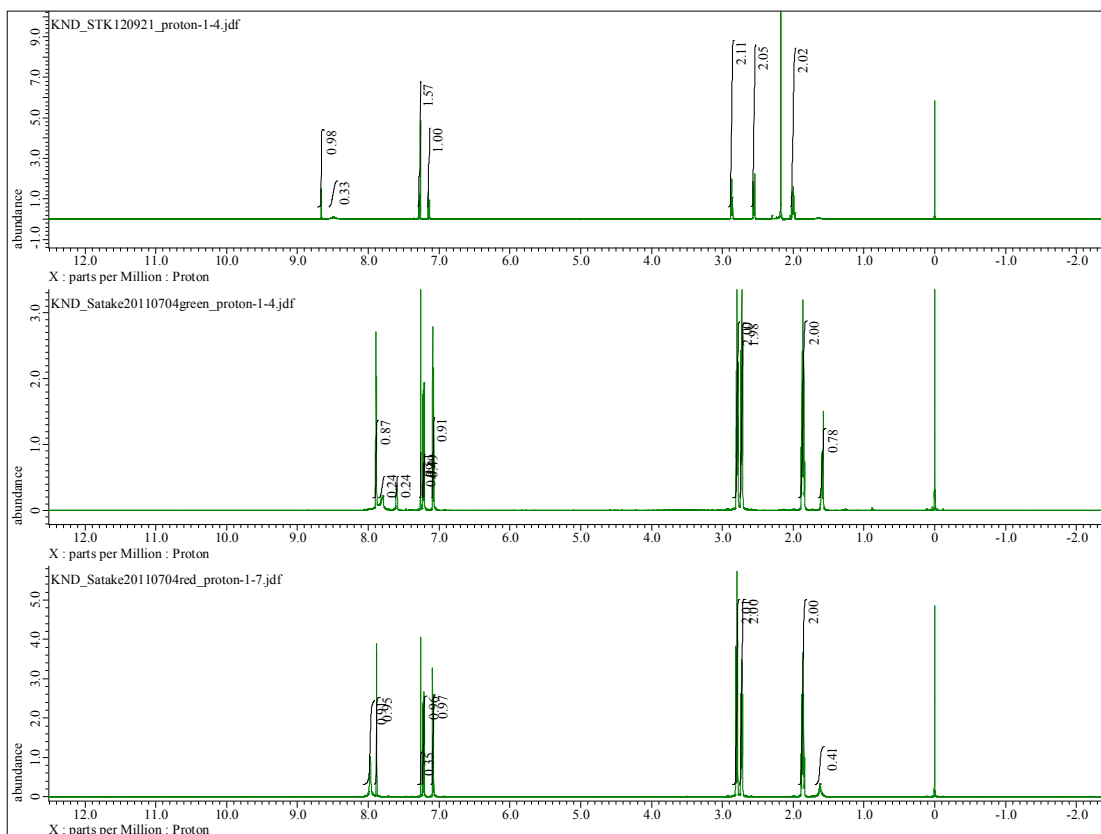
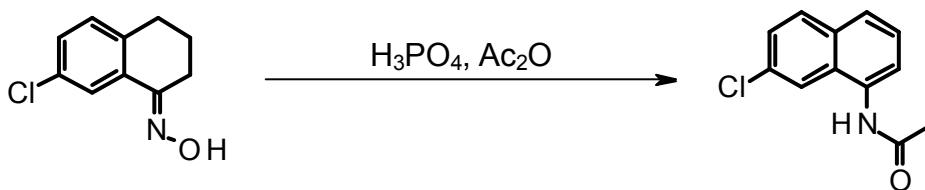


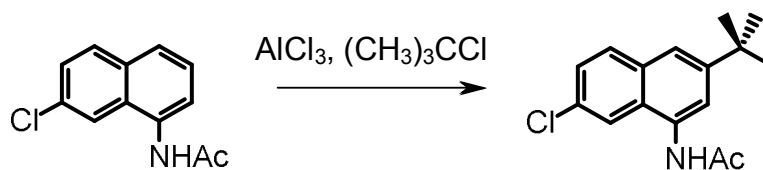
Fig. 3-2 *syn* 体と思われる 7-chloro-1-tetraloneoxime の ^1H NMR と再結晶前後の 7-chloro-1-tetraloneoxime の ^1H NMR の比較.

5-1-6. 7-Chloro-1-acetoamidonaphthalene (**5a**)の合成^{5,6,7}



300 mL ナスフラスコに 85%リン酸 50 g を入れ、氷冷しながら五酸化二リン 37.5 g (0.264 mol)を少しずつ加え、0 °C で 30 分間攪拌した後、無水酢酸 61 mL (0.65 mol)を加え、室温で 15 分攪拌した。7-chloro-1-tetraloneoxime を 6.58 g (0.034 mol)加え、80 °C で 30 分攪拌した。反応終了は、反応液を酢酸エチルで抽出した後、TLC (CHCl_3)で確認した。冷却後、反応液に氷水を少しずつ入れ、析出した固体を吸引ろ過し、水で洗浄した。得られた固体をメタノールから再結晶した。収量 5.24 g (0.024 mol)、収率 71%で白色の針状結晶が得られた。同定は融点測定によって行い、融点は 199-200 °C であった(文献値:198.3-199.4 °C)。

5-1-7. 7-Chloro-3-*tert*-butyl-1-acetamidonaphthalene (**5b**)の合成⁸



30 mL ナスフラスコに、7-chloro-1-acetamidonaphthalene (**5a**)を 220 mg (1.00 mmol)、*tert*-butyl chloride を 5.5 mL (50.0 mmol)入れ、0 °C で攪拌しつつ AlCl_3 を 200 mg (1.50 mmol)加えた。30 分間攪拌した後、2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を CHCl_3 :Hexane = 1:2 溶液を用いて再結晶し、白色の針状結晶を収量 267 mg、収率 96%で得た。

m. p.: 194.2-196.0 °C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (1H, s, -NH), 8.05 (1H, s, 8-CH), 7.95 (1H, d, 5-CH, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, s, 4-CH), 7.71 (1H, s, 2-CH), 7.49 (1H, dd, 6-CH, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 2.18 (3H, s, -CH₃), 1.34 (9H, s, *t*-butyl -CH₃). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.0 (C=O), 148.52 (3-C), 132.9 (1-C), 132.0 (4a-C), 130.4 (5-C), 130.0 (7-C), 126.6 (8a-C), 126.3 (6-C), 121.4 (8-C), 121.3 (4-C), 120.1 (2-C), 34.7 (*tert*-butyl 4°-C), 30.8 (*tert*-butyl methyl-C), 23.5 (acetoamido methyl-C). HRMS (ESI, positive mode): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 298.09746. Found 298.09812.

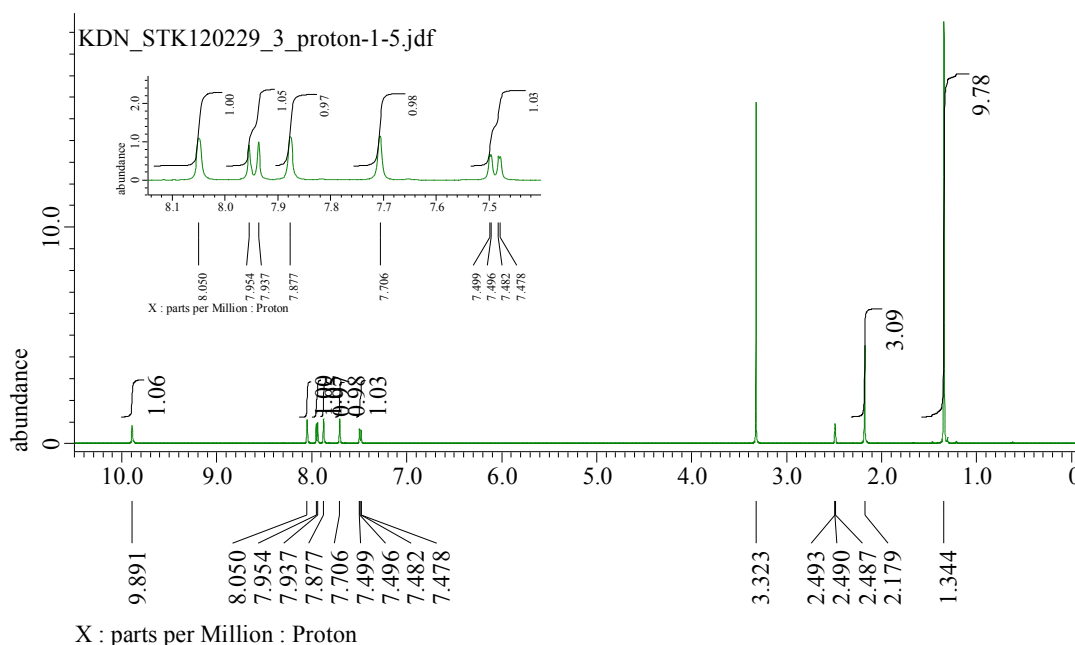


Fig. 3-9 **5b** の ^1H NMR.

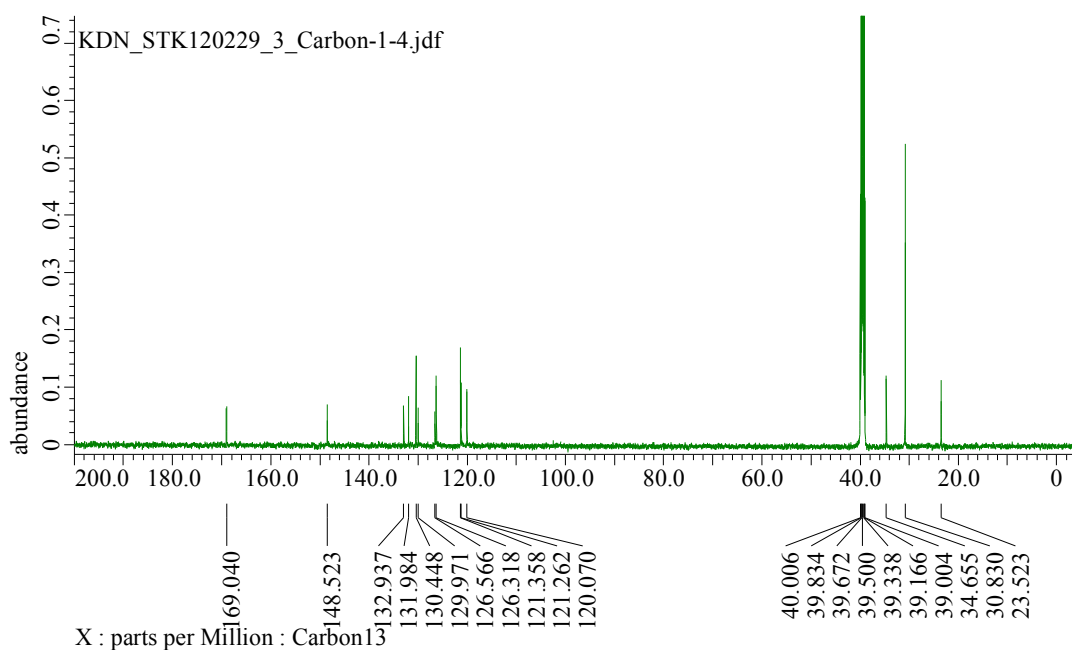
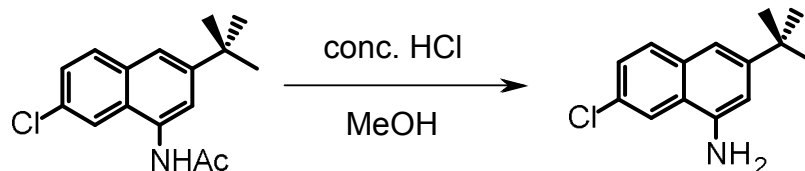


Fig. 3-10 5b の ^{13}C NMR.

5-1-8. 7-Chloro-3-*tert*-butyl-1-aminonaphthalene の合成



50 mL ナスフラスコに **5b** を 200 mg (0.725 mmol)、メタノールを 5 mL、35%濃塩酸を 0.58 mL 入れ、Ar 雰囲気下で 3 時間還流した。TLC (SiO_2 , CHCl_3 : ether = 5:1) で原料の消失を確認した後、水酸化ナトリウム水溶液、pH 試験紙によって塩基性を確認した後、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を CC (SiO_2 , CHCl_3 : ether = 5:1) で精製した。橙色の固体を、収量 161 mg、収率 97% で得た。融点は 58.4-59.4 °C であった。同定は ^1H NMR、 ^{13}C NMR、COSY、HMQC、HMBC で行った。

m. p. : 58.4-59.4 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (1H, s-d, 8-CH, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, d, 5-CH, $J = 8.5$ Hz), 7.36 (1H, d-d, 6-CH, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 7.23 (1H, s(s-d), 4-CH), 6.90 (1H, d, 2-CH, $J = 2$ Hz), 4.05 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 1.37 (9H, s, *tert*-butyl CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149.7 (3-C), 140.9 (1-C), 132.6 (4a-C), 130.1 (5-C), 130.0 (7-C), 126.6 (6-C), 122.9 (8a-C), 119.9 (8-C), 114.49 (4-C), 109.8 (2-C), 34.7 (*tert*-butyl 4° -C), 31.1 (*tert*-butyl methyl-C).

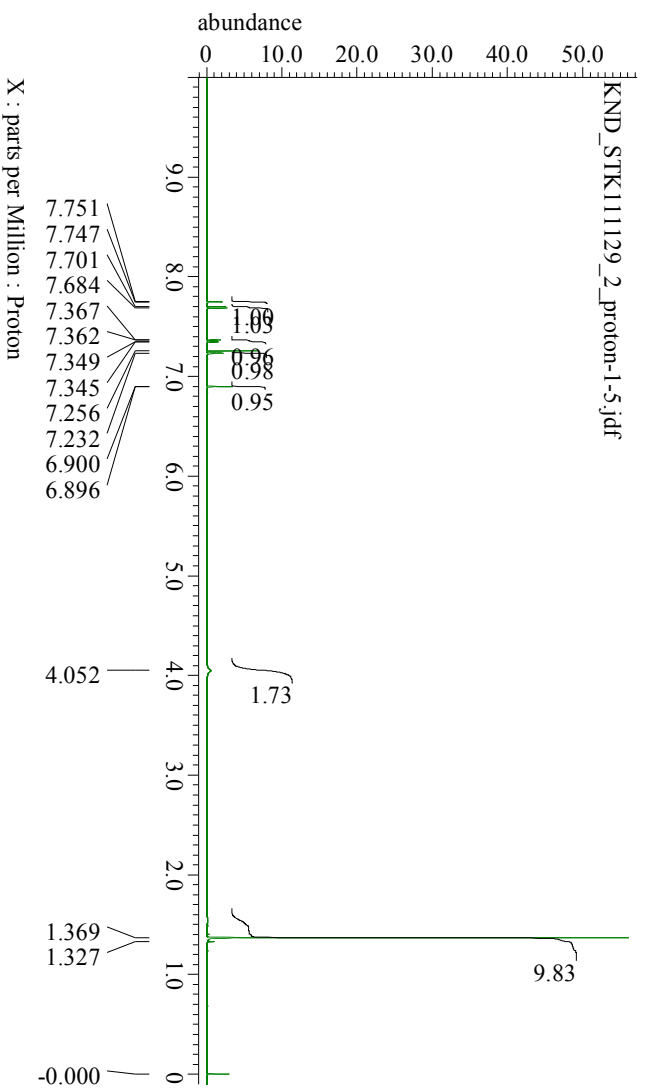


Fig. 3-14 7-Chloro-3-*tert*-butyl-1-aminonaphthalene ^1H NMR.

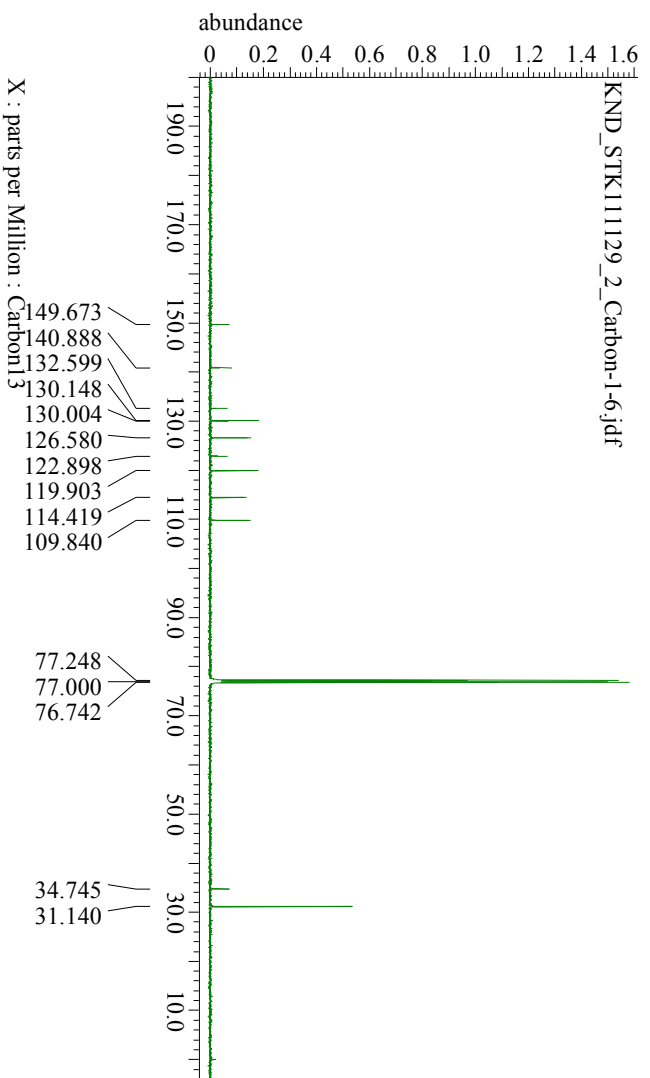
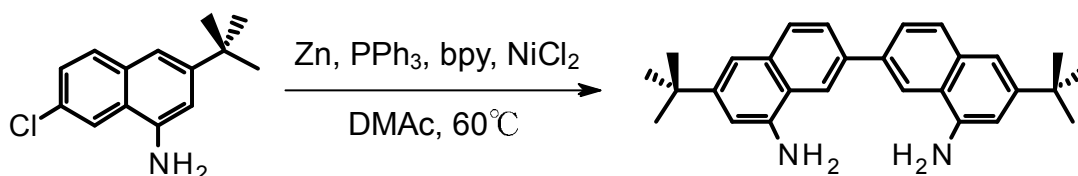


Fig. 3-15 7-Chloro-3-*tert*-butyl-1-aminonaphthalene ^{13}C NMR.

5-1-9. 8,8'-Diamino-6,6'-di-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene (**6b**)の合成^{9,10}



30 mL 二口フラスコに、亜鉛末 217 mg (3.32 mmol)、トリフェニルホスフィン 155 mg (0.591 mmol)、2,2'-ビピリジン 17 mg (0.11 mmol)、減圧下加熱乾燥した塩化ニッケル(II) 14.3 mg (0.11 mmol)を入れ、Ar 置換した。乾燥、蒸留した DMAc 1.2 mL を加え、60 °C で加熱攪拌し、溶液が赤くなってから 20 分間攪拌を続け、その後 DMAc 0.4 mL に溶かした **5b** 517 mg をシリンジで滴下した。一晩加熱攪拌した後、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。析出した固体を濾過し CHCl₃:hexane = 1:2 で洗浄した。橙色の粉末を、収量 208 mg、収率 48%で得た。

m. p. > 280 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (2H, s, 1-CH), 7.96 (2H, d-d, 3-CH, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz), 7.780 (2H, d, 4-CH, *J* = 8.5 Hz), 7.06 (2H, s-d, 5-CH, *J* = 1.5 Hz), 6.82 (2H, s-d, 7-CH, *J* = 2.0 Hz), 5.74 (4H, s, -NH₂), 1.34 (18H, s, *tert*-butyl -CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.0 (6-C), 144.5 (8-C), 134.7 (4a-C), 133.1 (2-C), 128.5 (4-C), 124.4 (3-C), 121.6 (8a-C), 119.1 (1-C), 110.8 (5-C), 106.6 (7-C), 34.4 (*tert*-butyl 4° -C), 31.1 (*tert*-butyl methyl-C). HRMS (ESI, positive mode): Calcd for C₂₈H₃₂N₂ M⁺, 396.25655. Found 396.25970.

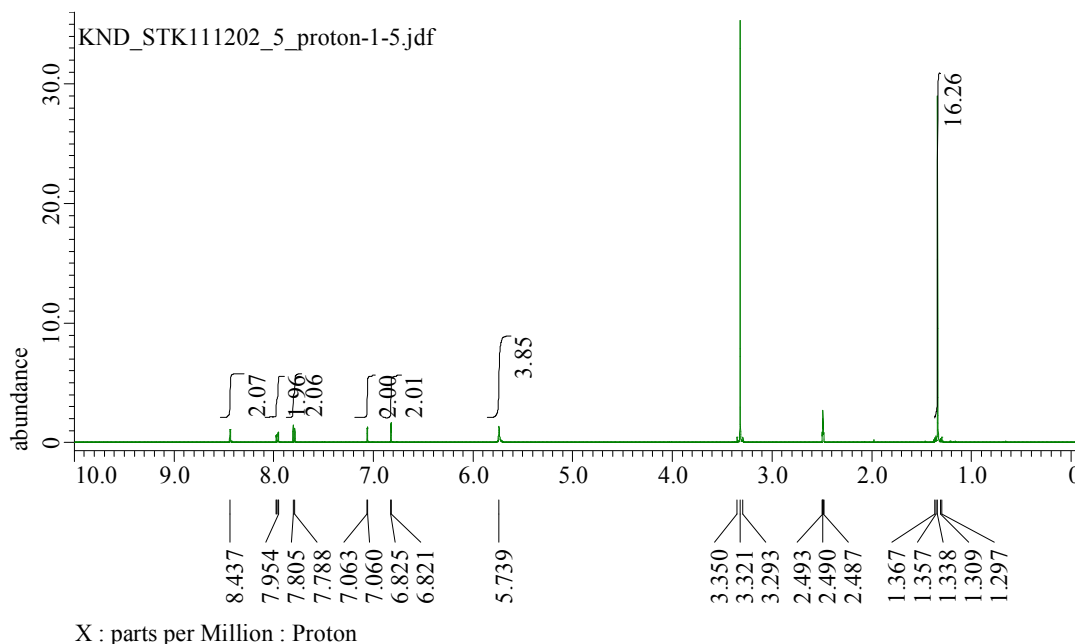


Fig. 3-19 **6b** の ¹H NMR.

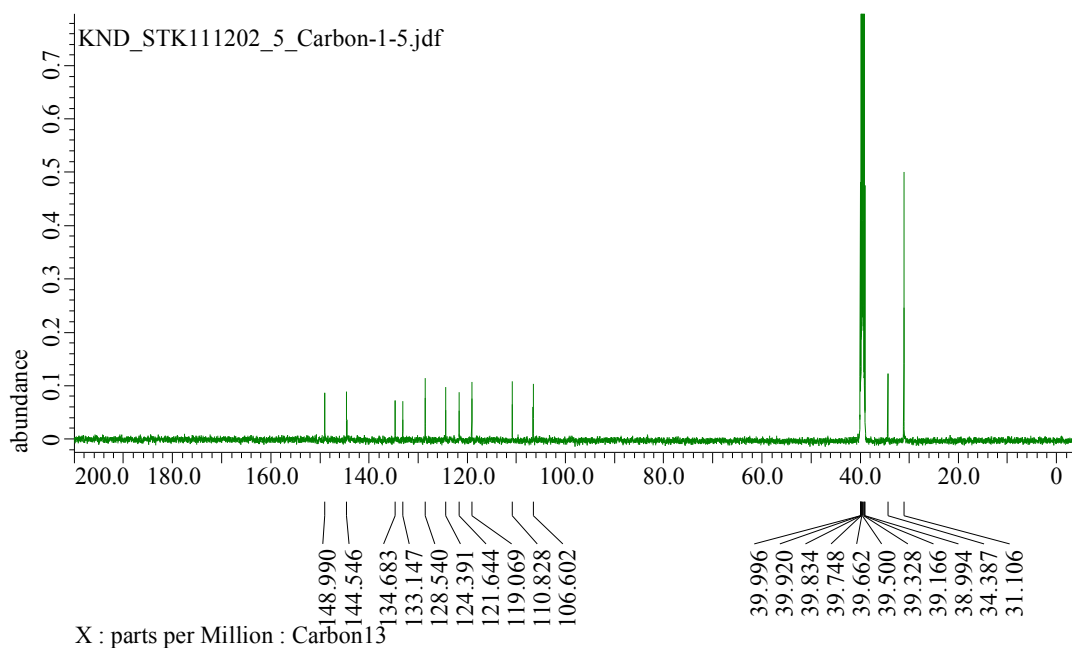
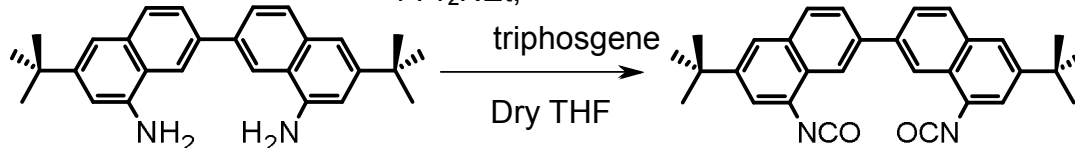


Fig. 3-20 6b の ^{13}C NMR.

5-1-10. 8,8'-Diisocyanato-6,6'-di-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene (**7b**)の合成
i-Pr₂NEt,



30 mL 二口フラスコに、**6b** を 0.119 g (0.30 mmol) 入れ窒素雰囲気下にし、シリンジを使い乾燥 THF 8.6 mL、ジイソプロピルエチルアミン 0.261 mL (1.50 mmol) を入れ、氷浴上で撹拌した。THF 3 mL に溶かしたトリホスゲン 0.178 g (0.60 mmol) をシリンジを用いて反応液へ滴下し、0 °C - r.t. で 1 晩撹拌後、TLC (SiO₂, CHCl₃:Hexane = 1:1) で原料の消失を確認し、溶媒を減圧留去して CC(SiO₂, CHCl₃:Hexane = 1:1) で精製した。収量 0.112 g、収率 83% で得た。

m. p. : 198.0-202.0 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (2H, s, 1-CH), 7.93 (4H, m, 3,4-CH), 7.68 (2H, s-d, 5-CH, J = 1.0 Hz), 7.42 (2H, s-d, 7-CH, J = 2.0 Hz), 1.43 (18H, s, *tert*-butyl -CH₃). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.2 (6-C), 138.4 (2-C), 133.4 (4a-C), 129.8 (8-C), 129.0 (4-C), 127.1 (8a-C), 126.4 (3-C), 125.2 (-N=C=O), 121.7 (7-C), 121.1 (5-C), 120.6 (1-C), 35.0 (*tert*-butyl 4°-C), 31.1 (*tert*-butyl methyl-C). HRMS (ESI, positive mode): Calcd for C₃₀H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺, 449.22290. Found 449.22498.

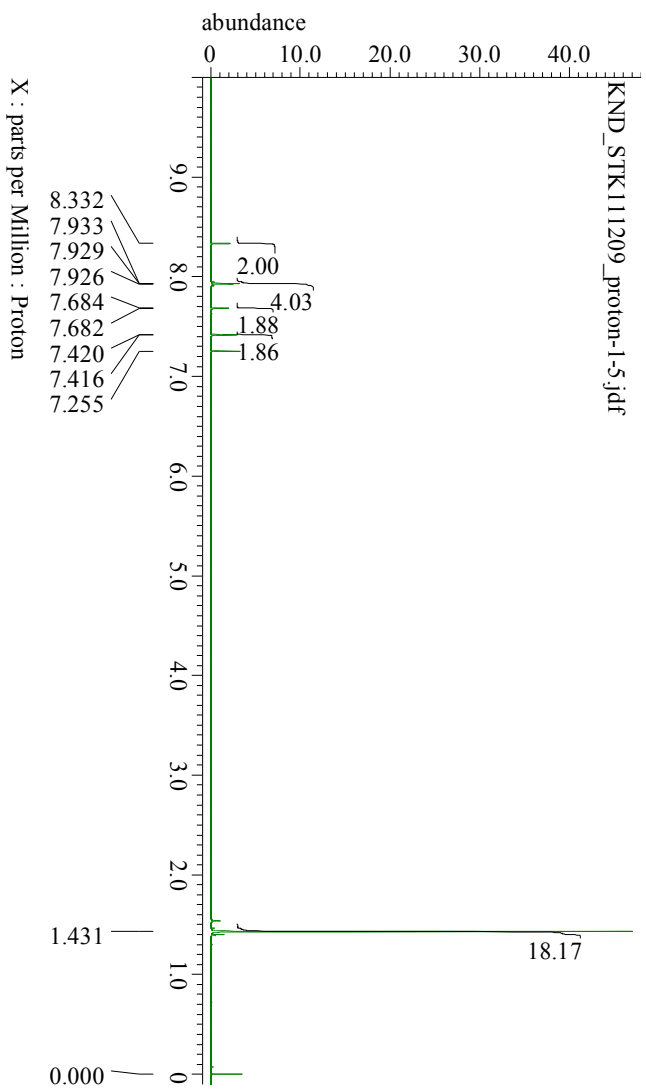


Fig. 3-24 7b ^1H NMR.

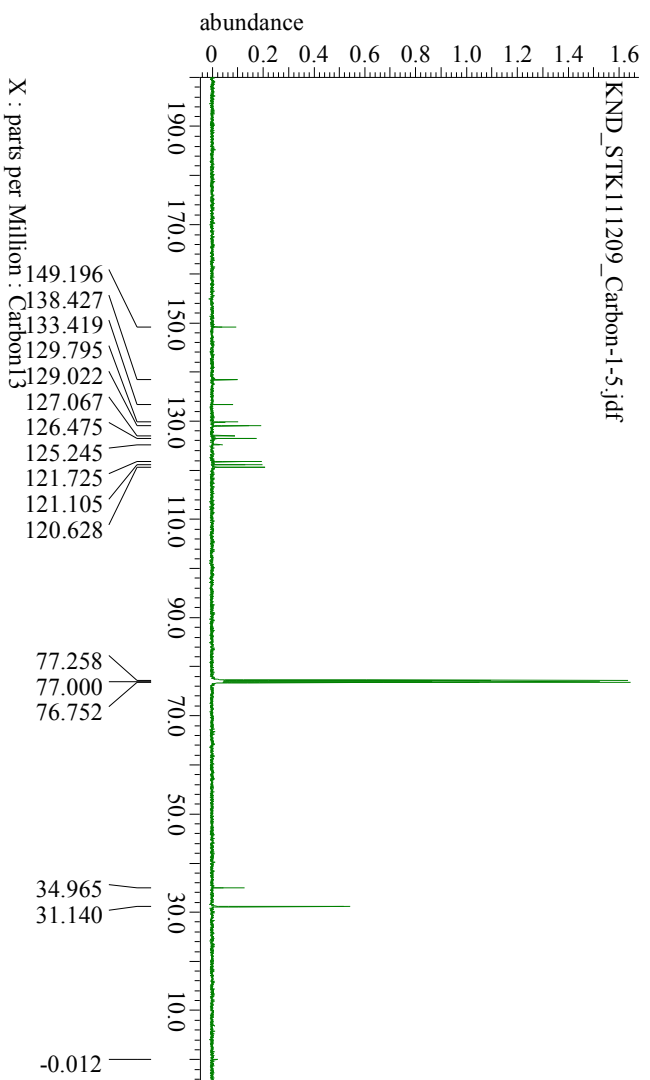
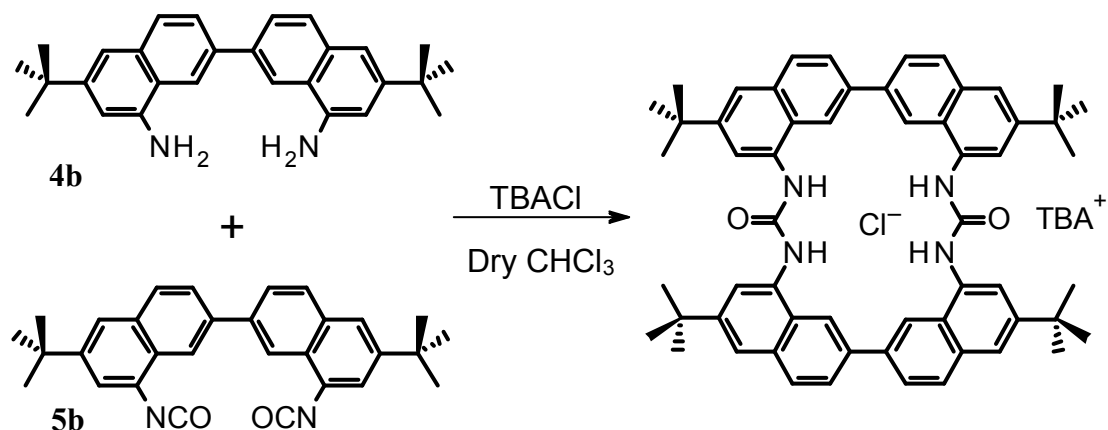


Fig. 3-25 7b ^{13}C NMR.

5-1-11. **2b**·TBACl の合成



200 mL 二口フラスコへテンプレートアニオンとして¹¹⁻¹³、TBACl を 264 mg (0.95 mmol) 入れ、減圧下で加熱し乾燥した。ジアミン **6b** を 175.3 mg (0.442 mmol)、乾燥蒸留した CHCl₃ を 60 mL 加え、Ar 雰囲気下にした。反応液に CHCl₃ 15 mL に溶かしたジイソシアナト **7b** 216 mg (0.442 mmol) をシリンジで滴下した。1 晩攪拌後、TLC (SiO₂, CHCl₃) で **7b** の消失を確認し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をジメチルスルホキシドを用いて再結晶し、蒸留水、クロロホルムで洗浄し乾燥した。肌色の固体を収量 441 mg、収率 89% で得た。

m. p. : > 280 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (4H, s, -NH), 9.10 (4H, s, 1-CH), 8.40 (4H, s, 7-CH), 8.05 (4H, d, 4-CH, *J* = 8.5 Hz), 7.96 (4H, d, 3-CH, *J* = 8.5 Hz), 7.61 (4H, s, 5-CH), 3.12 (8H, t, TBA 1-CH, *J* = 8.5 Hz), 1.53 (8H, m, TBA 2-CH, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz), 1.41 (36H, s, *tert*-butyl CH), 1.27 (8H, sext, TBA 3-CH, *J* = 7.5 Hz), 0.91 (12H, t, TBA 4-CH, *J* = 7.5 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.0 (urea C=O) 148.2 (6-C), 137.0 (2-C), 134.2 (8-C), 132.6 (4a-C), 128.9 (4-C), 124.7 (3-C), 124.1 (8a-C), 119.4 (1-C), 117.1 (5-C), 115.8 (7-C), 57.6 (TBA, 1-C), 34.4 (*tert*-butyl, 4° -C), 30.7 (*tert*-butyl, methyl-C), 22.8 (TBA, 2-C), 18.8 (TBA, 3-C), 12.9 (TBA, 4-C). HRMS (ESI, negative mode): Calcd for C₅₈H₆₀ClN₄O₂ [M+Cl]⁻; *m/z* 897.4405; found 897.4422.

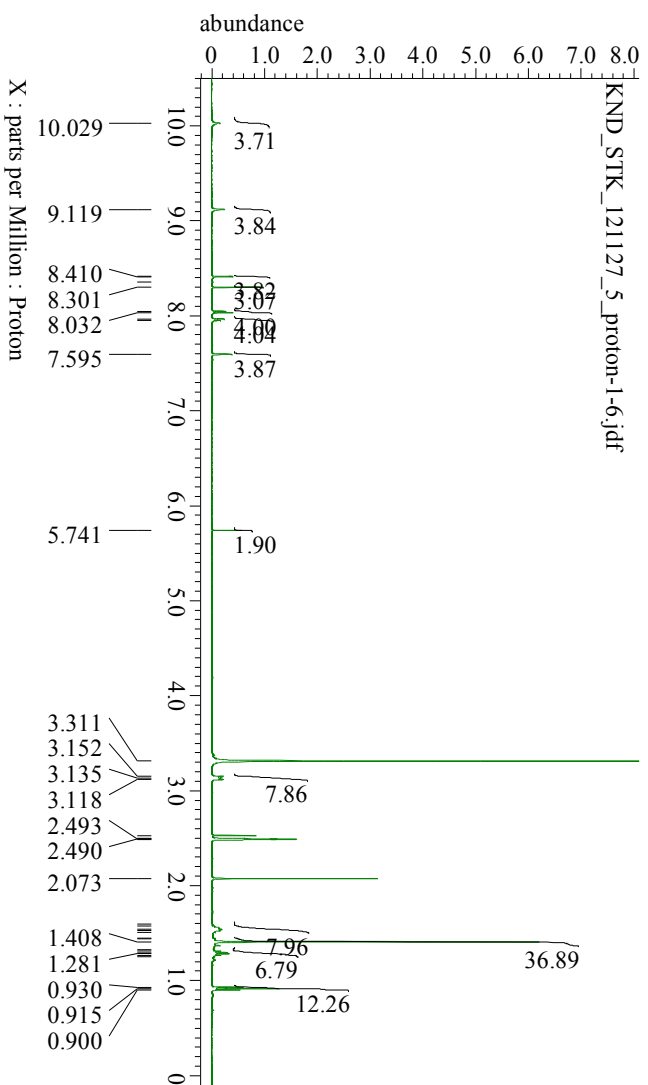


Fig. 3-29 2b·TBACl ϕ ^1H NMR.

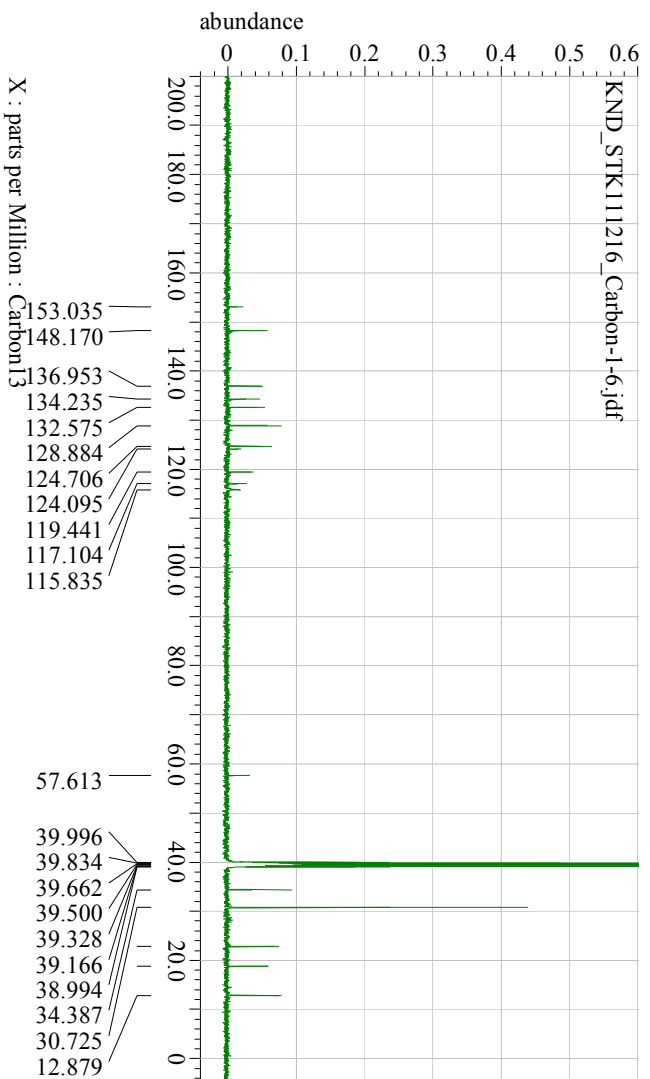
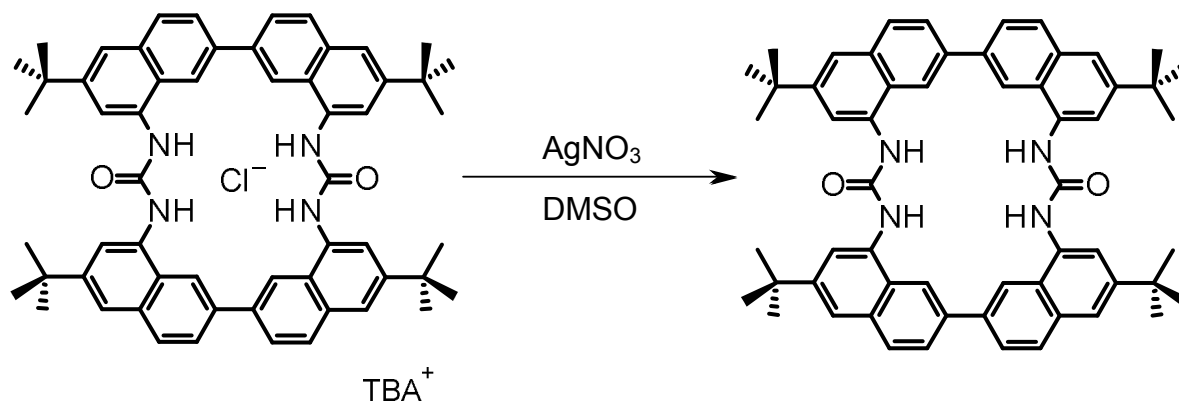


Fig. 3-30 2b·TBACl ϕ ^{13}C NMR.

5-1-12. *tert*-Butyl macrocyclic bisurea (**2b**)の合成



30 mL に **2b**・TBACl を 120 mg (0.107 mmol)、ジメチルスルホキシドを 5 mL、硝酸銀を 90 mg (0.534 mmol) 入れ、60 °C で一晩攪拌した。溶液を濾過し、ろ液に蒸留水を加え、再沈殿させた。析出した固体を濾過し、5% アンモニア水、蒸留水で洗浄し、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた固体はクロロホルムとエーテルを溶媒として用いた再結晶により精製した。無色の固体が 62 mg、収率 69% (実際には結晶格子中にクロロホルムが数分子取り込まれていると思われる) で得られた。

m. p. : > 280 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (4H, s, -NH), 8.56 (4H, s, 1-CH), 8.25 (4H, s, 7-CH), 8.07 (4H, d, 4-CH, *J* = 9.0 Hz), 7.96 (4H, d, 3-CH, *J* = 9.0 Hz), 7.67 (4H, s, 5-CH), 1.39 (36H, s, *tert*-butyl CH). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.8 (urea C=O), 148.5 (6-C), 137.3 (2-C), 134.2 (8-C), 132.9 (4a-C), 129.5 (4-C), 125.5 (3-C), 125.1 (8a-C), 119.1 (1-C), 118.3 (5-C), 117.5 (7-C), 34.8 (*tert*-butyl, 4° -C), 31.0 (*tert*-butyl, methyl-C). HRMS (ESI, positive mode): Calcd for C₅₈H₆₀N₄NaO₂ [M+Na]⁺, 867.46139. Found 867.46206.

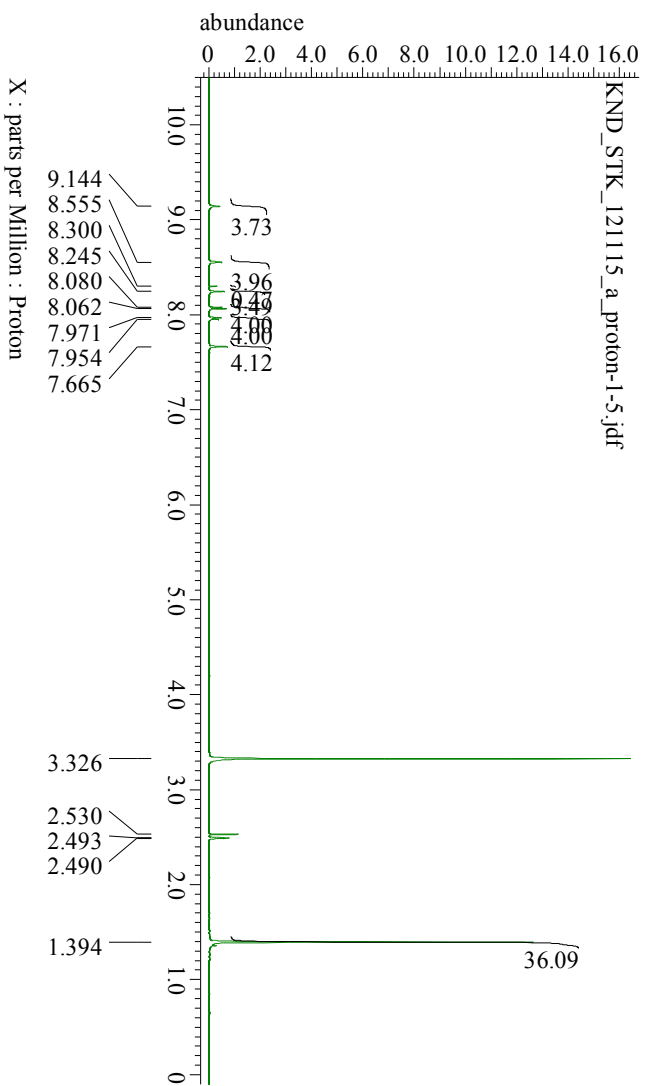


Fig. 3-34 2b の ^1H NMR.

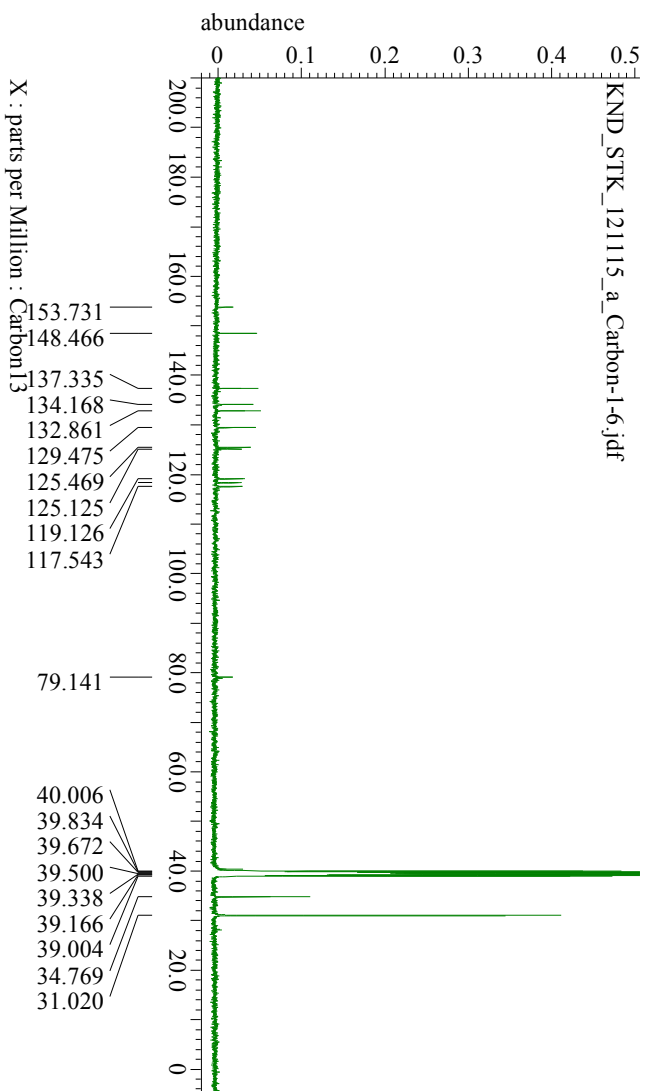


Fig. 3-35 2b の ^{13}C NMR.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of macrocyclic urea **6b** from diamine **4b** and diisocyanate **5b**. The reaction is catalyzed by TBABr in dry CHCl₃. The product **6b** is a macrocyclic urea with a bromide counterion and a tetrabutylammonium (TBA⁺) cation.

m. p. : > 280 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (4H, s, -NH), 9.01 (4H, s, 1-CH), 8.44 (4H, s, 7-CH), 8.05 (4H, d, 4-CH, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (4H, d, 3-CH, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (4H, s, 5-CH), 3.14 (8H, t, TBA 1-CH, $J = 8.3$ Hz), 1.54 (8H, m, TBA 2-CH, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz), 1.41 (36H, s, *tert*-butyl CH), 1.27 (8H, sext, TBA 3-CH, $J = 7.5$ Hz), 0.92 (12H, t, TBA 4-CH, $J = 7.0$ Hz).

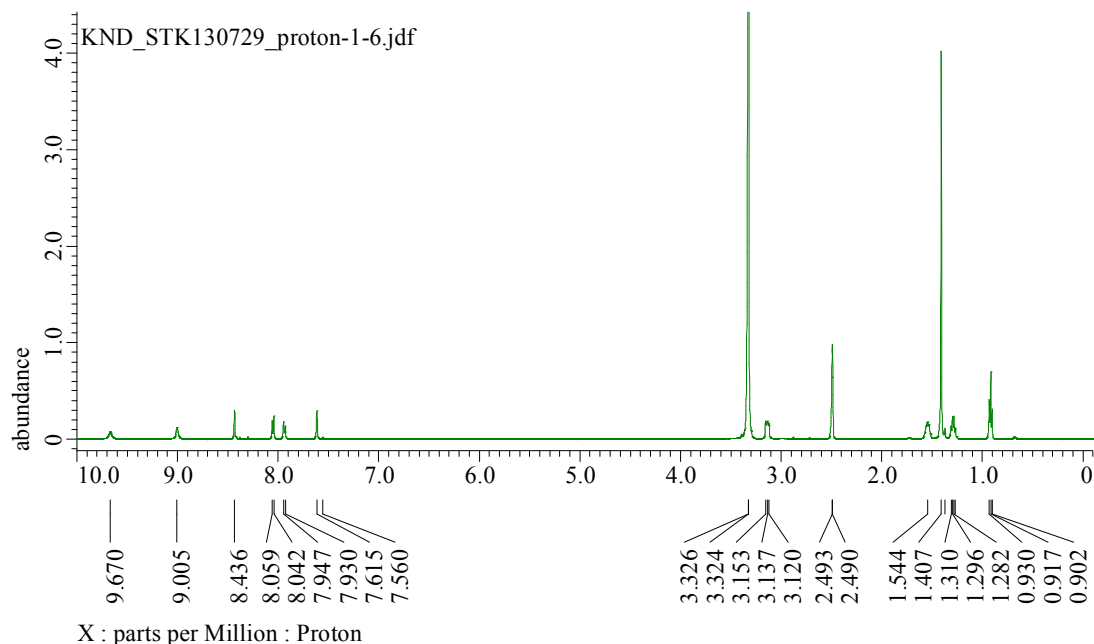


Fig. 3-39 **2b**·TBABr の ^1H NMR.

5-1-14. **2b** のモル吸光係数の測定

UV セルに MeCN を 3 mL 入れ、ベースラインを測定した。これに **2b** の DMSO 溶液($1.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を 5.6 μL ずつ 10 回加え、それぞれの UV スペクトルを測定した。

5-1-15. **2b**·TBACl のモル吸光係数の測定

UV セルに MeCN を 3 mL 入れ、ベースラインを測定した。これに **2b**·TBACl の DMSO 溶液($1.3 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を 1.0 μL ずつ 10 回加え、それぞれの UV スペクトルを測定した。濃度に対するそれぞれの吸光度の傾きからモル吸光係数を計算した。

5-1-16. UV スペクトル滴定による **2b** と Cl^- との会合実験

2b の DMSO のストック溶液($2.7 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)と AcO^- の MeCN のゲスト溶液($3.8 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を作った。石英セルに MeCN を 2970 μL と DMSO を 33 μL 入れ、ベースラインを測定した。セルに **2b** のストック溶液を 33 μL と MeCN を 2970 μL 入れ、 $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ホスト溶液を作り、測定した。5 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- , H_2PO_4^- , F^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , ClO_4^- , NO_3^- に対して同様の測定を行った。

5-1-17. UV-vis スペクトル滴定における会合定数の計算

ホスト : ゲスト = 1 : 1 の会合機構における会合定数の算出については、第一章 1-8-1 に示した。

$$[HG] = \frac{(K_d + [H]_0 + [G]_0) - \sqrt{K_d^2 + 2K_d([H]_0 + [G]_0) + ([H]_0 - [G]_0)^2}}{2} \quad (7)$$

紫外可視吸収スペクトル測定において、吸光度を Abs、ホストのみの吸光度を Abs_0 、会合体の吸光度を Abs_∞ 、ホストの吸光係数を ϵ_H 、会合体の吸光係数を ϵ_{HG} と定義する。

このとき、 $\text{Abs} = \epsilon_H[H] + \epsilon_{HG}[HG]$

$[H]_0 = [H] + [HG]$ より

$\text{Abs} = \epsilon_H[H]_0 - \epsilon_H[HG] + \epsilon_{HG}[HG]$

$\text{Abs} = \epsilon_H[H]_0 + (\epsilon_{HG} - \epsilon_H) [H]_0 \cdot [HG] / [H]_0$

$\text{Abs} = \text{Abs}_0 + (\text{Abs}_\infty - \text{Abs}_0) [HG] / [H]_0$

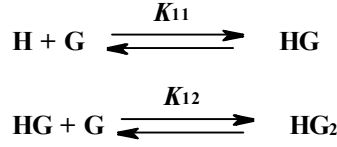
式(7)より、

$$\text{Abs} = \text{Abs}_0 + (\text{Abs}_\infty - \text{Abs}_0) \frac{(K_d + [H]_0 + [G]_0) - \sqrt{(K_d + [H]_0 + [G]_0)^2 - 4[H]_0[G]_0}}{2[H]_0} \quad (8)$$

各波長ごとの変化を非線形最小二乗法により、

$\text{SSE} = \sum (\text{Abs}_{\text{obs},i} - \text{Abs}_{\text{calc},i})^2$ の値が最小となる K_d 値を Powell 法より算出した。

ホスト:ゲスト= 1:2 の会合機構における会合定数の算出方法は、以下に示した。



ホストとゲストが上のような平衡状態にあるとき、ゲストの添加に伴って各種スペクトルのピークに変化が観測されるものとする。定義に従い、会合定数を次のように定める。

$$K_{11} = \frac{[\text{HG}]}{[\text{H}] \cdot [\text{G}]}$$

$$K_{12} = \frac{[\text{HG}_2]}{[\text{HG}] \cdot [\text{G}]}$$

これより

$$[\text{HG}] = K_{11}[\text{H}][\text{G}] \quad (1)$$

$$[\text{HG}_2] = K_{12}[\text{HG}][\text{G}] = K_{11}K_{12}[\text{H}][\text{G}]^2 \quad (2)$$

ホストの全濃度を $[\text{H}]_0$ とすると、

$$[\text{H}]_0 = [\text{H}] + [\text{HG}] + [\text{HG}_2] \quad (3)$$

ゲストの全濃度を $[\text{G}]_0$ とすると、

$$[\text{G}]_0 = [\text{G}] + [\text{HG}] + 2[\text{HG}_2] \quad (4)$$

式(3)と(4)に式(1)および(2)を代入すると、

$$[\text{H}]_0 = [\text{H}] + K_{11}[\text{H}][\text{G}] + K_{11}K_{12}[\text{H}][\text{G}]^2 \quad (5)$$

$$[\text{G}]_0 = [\text{G}] + K_{11}[\text{H}][\text{G}] + 2K_{11}K_{12}[\text{H}][\text{G}]^2 \quad (6)$$

式(5)を $[\text{H}]$ について整理すると、

$$[\text{H}] = \frac{[\text{H}]_0}{1 + K_{11}[\text{G}] + K_{11}K_{12}[\text{G}]^2} \quad (7)$$

式(6)を式(7)に代入すると、

$$(1 + K_{11}[\text{G}] + K_{11}K_{12}[\text{G}]^2)[\text{G}]_0 = (1 + K_{11}[\text{G}] + K_{11}K_{12}[\text{G}]^2)[\text{G}] + K_{11}[\text{H}]_0[\text{G}] + 2K_{11}K_{12}[\text{H}]_0[\text{G}]^2 \quad (8)$$

式(8)を $[\text{G}]$ について整理すると、

$$f([\text{G}]) = K_{11}K_{12}[\text{G}]^3 + K_{11}(1 - K_{12}[\text{G}]_0 + 2K_{12}[\text{H}]_0)[\text{G}]^2 + (1 - K_{11}[\text{G}]_0 + K_{11}[\text{H}]_0)[\text{G}] - [\text{G}]_0 = 0 \quad (9)$$

式(9)を満たす $[\text{G}]$ を式(10)、式(11)から得られる。

$$[\text{G}] \leq [\text{G}]_0 - [\text{HG}] \quad (10)$$

$$[\text{G}] \leq [\text{G}]_0 - \frac{1/K_{11} + [\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 - \sqrt{([\text{G}]_0 - [\text{H}]_0)^2 + 2/K_{11}([\text{G}]_0 - [\text{H}]_0) + 1/K_{11}^2}}{2} \quad (11)$$

式(1)、式(2)に式(7)を代入すると式(12)と式(13)が得られる。

$$[HG] = \frac{K_{11}[H]_0[G]}{1 + K_{11}[G] + K_{11}K_{12}[G]^2} \quad (12)$$

$$[HG_2] = \frac{K_{11}K_{12}[H]_0[G]}{1 + K_{11}[G] + K_{11}K_{12}[G]^2} \quad (13)$$

ランベルト - ベール則より、

$$\text{Abs} = \varepsilon_H[H] + \varepsilon_{HG}[HG] + \varepsilon_{HG_2}[HG_2] \quad (14)$$

$$\text{SSE} = \sum (\text{Abs}_{\text{obs}, i} - \text{Abs}_{\text{calc}, i})^2$$

最小二乗法により、

SSE が最小になる K_{11} , K_{12} を simplex 法と Powell 法によって算出した。さらに計算結果の信頼性を向上させるために最小二乗法のカーブフィッティングを行う際に複数の波長のデータを用いて信頼性を向上させている。

5-1-18. 蛍光スペクトル滴定による **2b** と Cl^- との会合実験

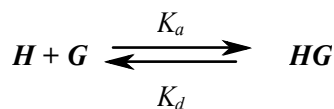
2b の DMSO のストック溶液($2.7 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)と Cl^- の MeCN のゲスト溶液($6.2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を作った。石英セルに **2b** のストック溶液を 130 μL と DMSO を 3000 μL 入れ、 $4.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ ホスト溶液を作り、励起波長 316 nm とし、330 nm から 800 nm までの蛍光スペクトルを測定した。5 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに Cl^- , Br^- に対して同様の測定を行った。

5-1-19. UV スペクトル滴定を用いた Job プロットによる錯体の組成比の推定

$3.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ の **2b** の DMSO 溶液と $6.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ AcO^- の MeCN ストック溶液を作った。その後、ホスト溶液とゲスト溶液の合計が $1.25 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ になるようにホスト溶液を 1.25 μL 刻みで減らしたサンプル Run 1-10 を UV セルに調整し(Table) UV スペクトルを測定した。同様の操作を Cl^- でも行った。

5-1-20 Job プロットによる錯体の組成比の決定

ホスト : ゲスト = 1 : 1 の平衡を考える。



このとき会合定数 K_a 及び解離定数 K_d は、

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (1)$$

$$K_d = \frac{[H][G]}{[HG]} = K_a^{-1} \quad (2)$$

ここで、ホストの全濃度 $[H]_0$ とゲストの全濃度 $[G]_0$ の和が一定の系を考えると、濃度の関係は、

$$[H]_0 + [G]_0 = [A]_0 = \text{constant} \quad (3)$$

$$\chi = \frac{[H]_0}{[H]_0 + [G]_0} \quad (4)$$

ここで、 χ はモル分率を表す。これらの式から、

$$[H]_0 = \chi[A]_0 \quad (5)$$

$$[G]_0 = (1 - \chi)[A]_0 \quad (6)$$

ここで式(2)から、

$$K_d = \frac{[H][G]}{[HG]}$$

$$[HG] = \frac{(K_d + [H]_0 + [G]_0) - \sqrt{K_d^2 + 2K_d([H]_0 + [G]_0) + ([H]_0 - [G]_0)^2}}{2} \quad (7)$$

式(3)より、

$$[HG] = \frac{(K_d + [A]_0) - \sqrt{K_d^2 + 2K_d[A]_0 + (2\chi - 1)^2[A]_0}}{2} \quad (8)$$

ここで、吸光度を Abs 、ホストのみの吸光度を Abs_0 、会合体の吸光度を Abs_∞ 、ホストの吸光係数を ϵ_H 、会合体の吸光係数を ϵ_{HG} とする。なお、ゲストの吸収は考えないものとする。

このとき、

$$Abs = \epsilon_H[H]_0 + \epsilon_G[G] + \epsilon_{HG}[HG] \quad (9)$$

$$Abs = \epsilon([H] - [G]) + \epsilon_G([G]_0 - [HG]) + \epsilon_{HG}[HG]$$

$$Abs = (1 - \chi)\epsilon_H[A]_0 + \chi\epsilon_G[A]_0 + (\epsilon_{HG} - \epsilon_H - \epsilon_G)[HG]$$

ここで、 $\epsilon_H[A]_0 = Abs_H$, $\epsilon_G[A]_0 = Abs_G$, $\epsilon_{HG} = Abs_{HG}$ とすると、

$$Abs = (1 - \chi) Abs_H [A]_0 + \chi Abs_G [A]_0 + (Abs_{HG} - Abs_H - Abs_G) [HG] / [A]_0 \quad (10)$$

$$Abs = (1 - \chi) Abs_H [A]_0 + \chi Abs_G [A]_0 + (Abs_{HG} - Abs_H - Abs_G) \frac{(K_d + [A]_0) - \sqrt{K_d^2 + 2K_d[A]_0 + (2\chi - 1)^2[A]_0}}{2[A]_0} \quad (11)$$

一般に、 $\chi = 0$ のとき $Abs = Abs_{\chi=0}$ 、 $\chi = 1$ のとき $Abs = Abs_{\chi=1}$ とすると、
 $\Delta\delta = Abs - \chi \cdot Abs_{\chi=1} - (1 - \chi) \cdot Abs_{\chi=0}$ となる。

Table 5-1 Job プロット測定時のホストおよびゲストのモル濃度と錯形成比率

Run	Host ($\times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$)	Guest ($\times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$)	$[H]_0 / ([H]_0 + [G]_0)$
1	1.25	0	1
2	1.125	0.125	0.9
3	1.00	0.25	0.8
4	0.875	0.375	0.7
5	0.75	0.5	0.6
6	0.625	0.625	0.5
7	0.5	0.75	0.4
8	0.375	0.875	0.3
9	0.25	0.1	0.2
10	0.125	1.125	0.1

5-1-20. 含水溶媒中における UV スペクトル滴定による **2b** と Cl^- との会合実験

11.4 mg の **2b** を 5 mL メスフラスコに入れ、DMSO でメスアップした ($2.7 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)。UV セルに MeCN を 2980 μL 入れ、ベースラインを測定した後、UV セルに **2b** のストック溶液を 22 μL 入れ、 $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ と仮定した。 $6.2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ の TBACl の MeCN 溶液を 0.1 当量ずつ 3 当量まで加え、それぞれ UV スペクトルを測定した。K11Multi3x を用いて会合定数の計算し当量比を算出した。以後、含水条件における UV 滴定実験は、得られた当量比の値で補正した **2b** の濃度 ($1.8 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) を用いてホストストックを作成し、測定を行った。

UV セルに $1.8 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ の **2b** の DMSO 溶液を 33.3 μL 、MeCN を 2940 μL 、dist. H_2O を 30 μL 入れ、測定した。 $6.2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ の TBACl の MeCN 溶液を 0.2 当量ずつ 3 当量まで加え、それぞれ UV スペクトルを測定した。同様の実験を H_2O の量を 60 μL 、90 μL 、150 μL 、300 μL に変えて行った。さらに、同様の実験をさらに AcO^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 F^- 、 Br^- 、 I^- 、 HSO_4^- 、 ClO_4^- 、 NO_3^- に対して行った。

5-1-21. **2b** と Cl^- との ^1H NMR 滴定

レセプター**2b** を 10.2 mg 秤量し、5 mL メスフラスコ中で $\text{DMSO-}d_6$ に溶解し、メスアップした ($2.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)。次に、1 mL のメスフラスコに 5.6 mg のテトラブチルアンモニウムクロリドを入れ、先に調整したレセプター**2b** の $\text{DMSO-}d_6$ 溶液でメスアップすることで、ゲストのストック溶液 ($2.0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) を調整した。レセプター**2b** の $\text{DMSO-}d_6$ 溶液を 473 μL と $\text{DMSO-}d_6$ を 27 μL NMR チューブに入れ、500 MHz NMR を用いて ^1H NMR を測定した。次にゲストのストック溶液を適宜添加し、ゲストがレセプター**2b** に対して 0.25 当量ずつ 3 当量になるまで繰り返し ^1H NMR を測定した。

5-1-22. **2b** と Cl^- との VT-NMR 測定

レセプター**2b** の $\text{DMSO-}d_6$ 溶液 ($2.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) を 473 μL と $\text{DMSO-}d_6$ を 27 μL 、TBACl のゲスト溶液 ($2.0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ in $\text{DMSO-}d_6$) 5.8 μL を NMR チューブに入れ、500 MHz NMR を用いて ^1H NMR を測定した。温度を 298 K から 25 K ずつ上げ、403 K までそれぞれ測定を行った。

5-1-23. **2b** に対するトリメシン酸トリメチルの ^1H NMR 滴定実験

レセプター**2b** の $\text{DMSO-}d_6$ 溶液 ($4.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) 500 μL を NMR チューブに入れ、500 MHz NMR を用いて ^1H NMR を測定した。次にトリメシン酸トリメチル 10.2 mg を 1 mL メスフラスコに入れ、 $\text{DMSO-}d_6$ でメスアップした。作成したトリメシン酸トリメチルの $\text{DMSO-}d_6$ 溶液 ($4.0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) を **2b** に対して 0.1 当量ずつ 1 当量まで加え、それぞれの ^1H NMR を測定した。得られた ^1H NMR の結果から、トリメシン酸トリメチルに対する **2b** の存在量を計算した。

5-1-24. UV スペクトル滴定による **2b** と Cl^- との会合実験

2b の DMSO のストック溶液 ($2.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) と AcO^- の MeCN のゲスト溶液 ($2.5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) を作った。これを 100 倍希釈したホスト溶液 ($2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) を調整した。石英セルに DMSO を 3 mL いれ、ベースラインを測定した。セルに **2b** のホスト溶液を 3 mL いれ、測定した。5 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- , H_2PO_4^- , F^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , ClO_4^- , NO_3^- に対して同様の測定を行った。

5-1-25. 蛍光スペクトル滴定による **2b** と Cl^- との会合実験

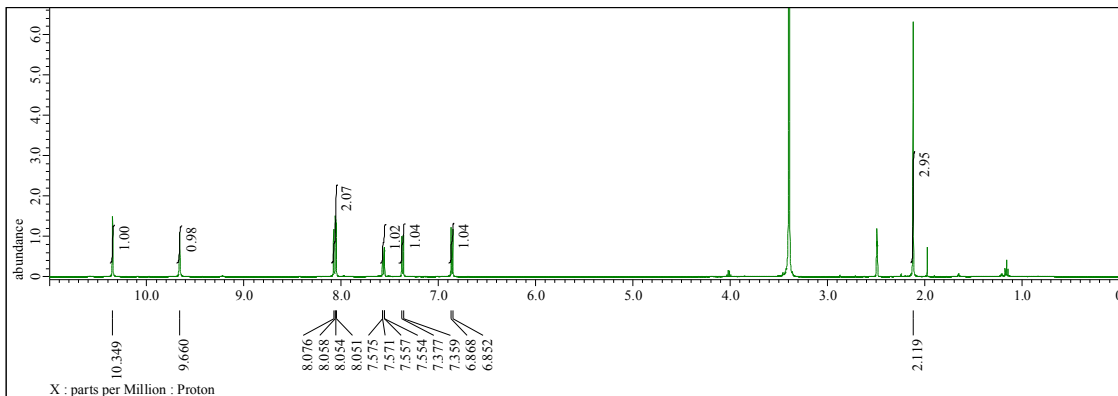
2b の DMSO のストック溶液 ($1.2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) と AcO^- の MeCN のゲスト溶液 ($2.5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) を作った。セルに **2b** のストック溶液を 6 μL いれ、 $4.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ のホスト溶液を作り、蛍光測定を行った。合計で 10 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- , Br^- に対して同様の測定を行った。

5-2-1. 7-Bromo-4-hydroxy-1-acetoamidonaphthalene の合成

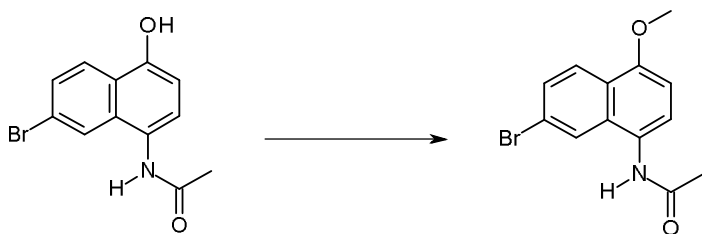


mp: > 260°C.

¹H NMR. (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (1H, s), 9.66 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.57 (1H, dd, *J*₁ = 1.8, *J*₂ = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 2.12 (3H, s).



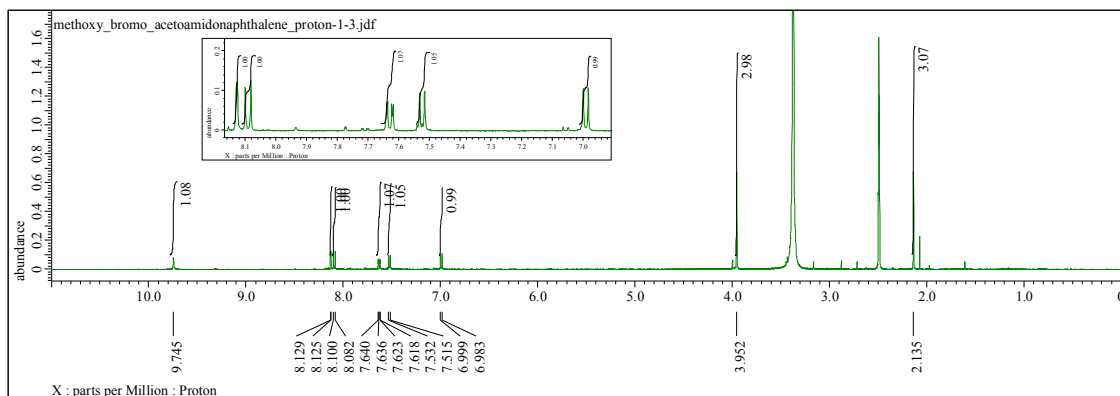
5-2-2. 7-Bromo-4-methoxy-1-acetoamidonaphthalene の合成



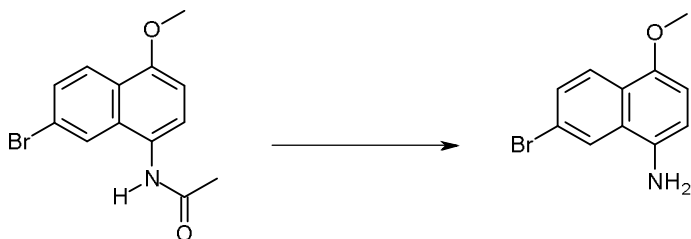
30 mL ナスフラスコに 1-acetoamido-7-bromo-3-hydroxynaphthalene 665 mg (2.37 mmol)、乾燥蒸留した DMSO 12 mL、炭酸カリウム 984 mg (7.12 mmol, 3 eq)入れた後、ヨウ化メチル 163 μ L (2.62 mmol, 1.1 eq)を滴下し、室温で一晩攪拌した。TLC(SiO_2 , AcOEt)で目的物の生成と原料の消失を確認した後、蒸留水を加え、 CHCl_3 で抽出した(30 mL \times 3)。固体が析出した場合は、一度吸引濾過し、AcOEt:hexane =1:2 で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた固体を CHCl_3 :hexane で再結晶した。さらに再結晶後の溶液をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , AcOEt)で精製した。収量 636 mg、収率 91%で無色固体を得た。

mp: 239.0-241.3°C.

^1H NMR. (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.75 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J_1 = 2.3$, $J_2 = 8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.95 (3H, s), 2.16 (3H, s).



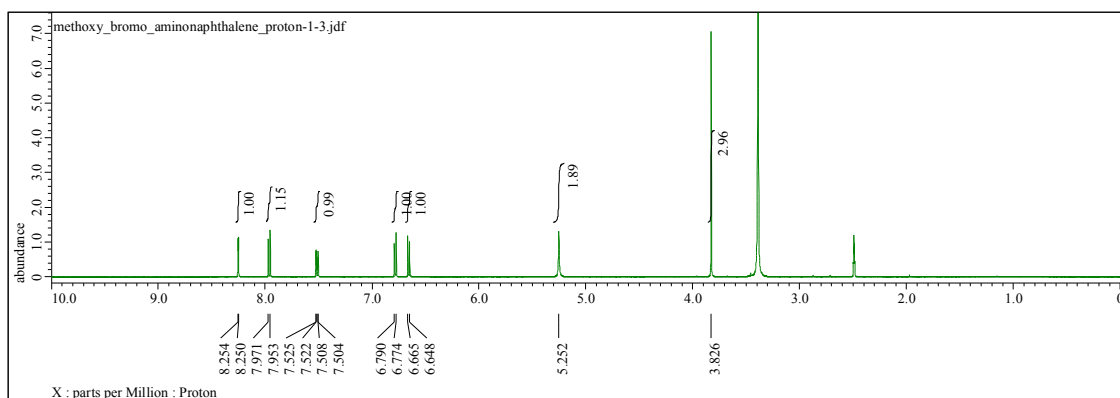
5-2-3. 7-Bromo-4-methoxy-1-aminonaphthalene の合成



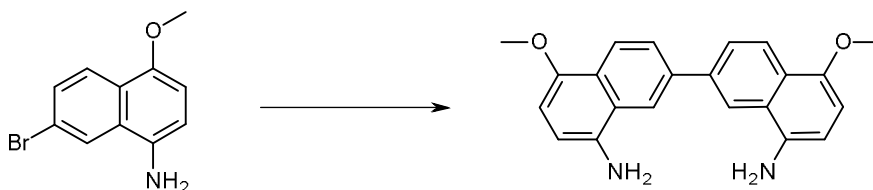
30 mL ナスフラスコに 1-acetoamido-7-bromo-4-methoxynaphthalene 950 mg (3.23 mmol)、MeOH 50 mL、conc. HCl aq 15 mL、蒸留水 15 mL を入れ、3 時間還流した(原料が全て溶解したらほぼ反応終了)。TLC(SiO₂, AcOEt)で目的物の生成と原料の消失を確認した後、減圧留去し、NaOH 水溶液と CHCl₃ を用いて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた濃褐色のオイル状の液体をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, AcOEt:hexane = 1:2)で精製した。収量 667 mg、収率 82%で無色固体を得た。

mp: 86.1-84.4°C.

¹H NMR. (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (1H, dd, *J*₁ = 1.8, *J*₂ = 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.25 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.16 (3H, s).

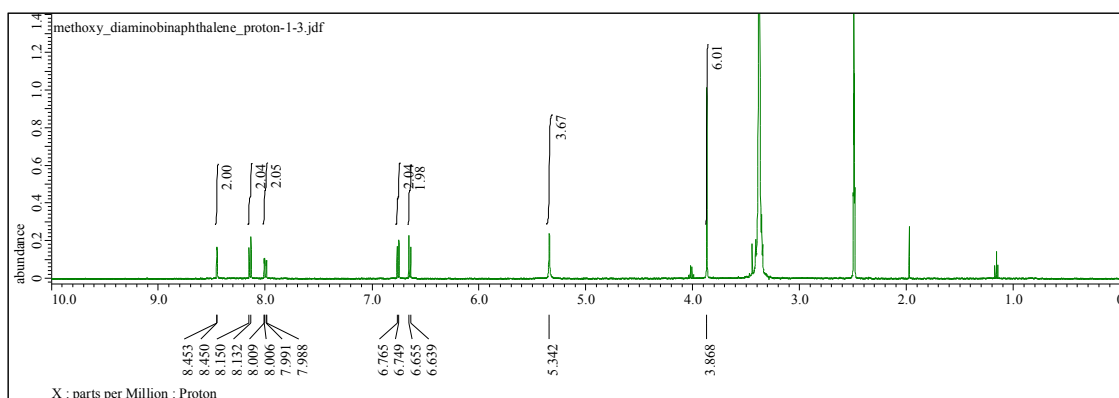


5-2-4. 8,8'-Diamino-4,4'-dimethoxy-2,2'-binaphthalene の合成

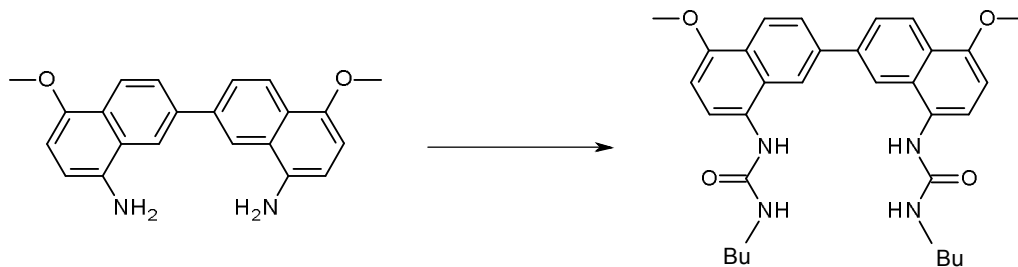


30 mL ニロフラスコに、亜鉛末 84 mg (1.28 mmol, 1.0 eq)、トリフェニルホスフィン 84 mg (0.32 mmol, 0.25 eq)、2,2'-ビピリジン 10 mg (0.064 mmol, 0.05 eq)、減圧下加熱乾燥した塩化ニッケル(II) 8.3 mg (0.064 mmol, 0.05 eq)を入れ、Ar 置換した。乾燥、蒸留した DMAc 2 mL を加え、60 °C で加熱攪拌し、溶液が赤くなってから 20 分間攪拌を続け、その後 DMAc 2 mL に溶かした 1-amino-7-bromo-3-methoxynaphthalene 323 mg (1.28 mmol)をシリンジで滴下した。一晩加熱攪拌した後、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた濃褐色のオイル状の液体をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, AcOEt:hexane = 3:1)で精製した。褐色のオイル状の液体を収量 119 mg、収率 54%で得た。

¹H NMR. (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (2H, sd, *J* = 1.5 Hz), 8.14 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.999 (2H, dd, *J*₁ = 1.5, *J*₂ = 9.0 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.65 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.34 (4H, s), 3.87 (6H, s).

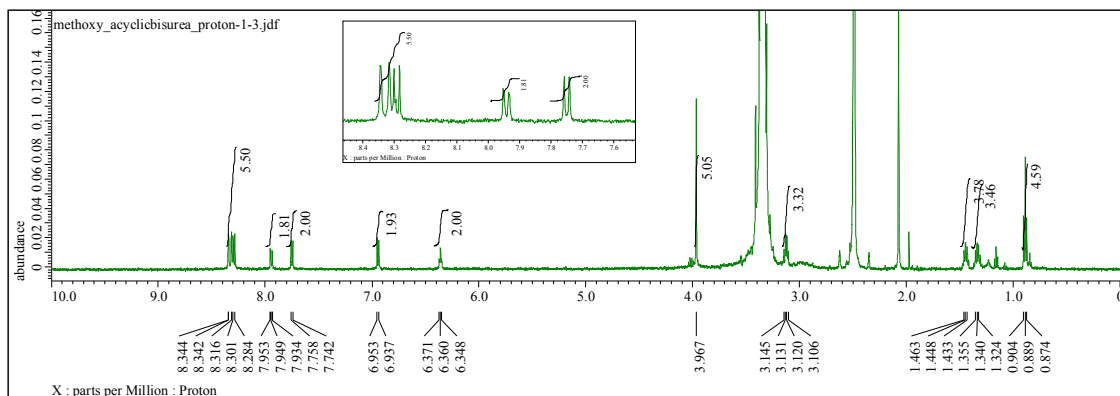


5-2-5. 8,8'-Bis(butylureido)-4,4'-dimethoxy-2,2'-binaphthalene の合成

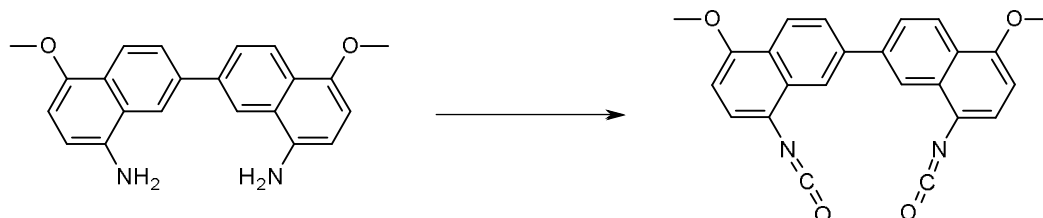


30 mL ナスフラスコに原料 30 mg (8.7×10^{-5} mol) と THF 5 mL を入れ、攪拌しながら *n*-ブチルイソシアネートを 40.8 μ L (0.18 mmol, 2.1 eq) 加え、3 日間還流した。反応液を吸引濾過したところ、溶解度の低い化合物が得られ、 ^1H NMR から目的物であることが判明した。収量 36 mg、収率 76% だった。

^1H NMR. (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (4H, d, $J = 13.5$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (2H, dd, $J_1 = 1.5$, $J_2 = 9.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.36 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.97 (6H, s), 3.13 (4H, sex, $-J = 6.5$ Hz), 1.45 (4H, quint, $J = 7.4$ Hz), 1.33 (4H, sex, $J = 7.3$ Hz), 0.89 (6H, t, $J = 7.5$ Hz).



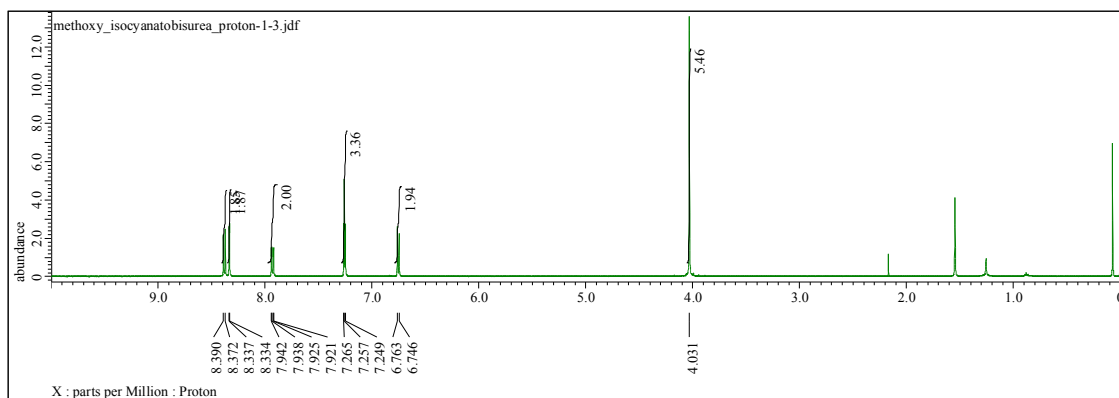
5-2-6. 8,8'-Diisocyanato-4,4'-dimethoxy-2,2'-binaphthalene の合成



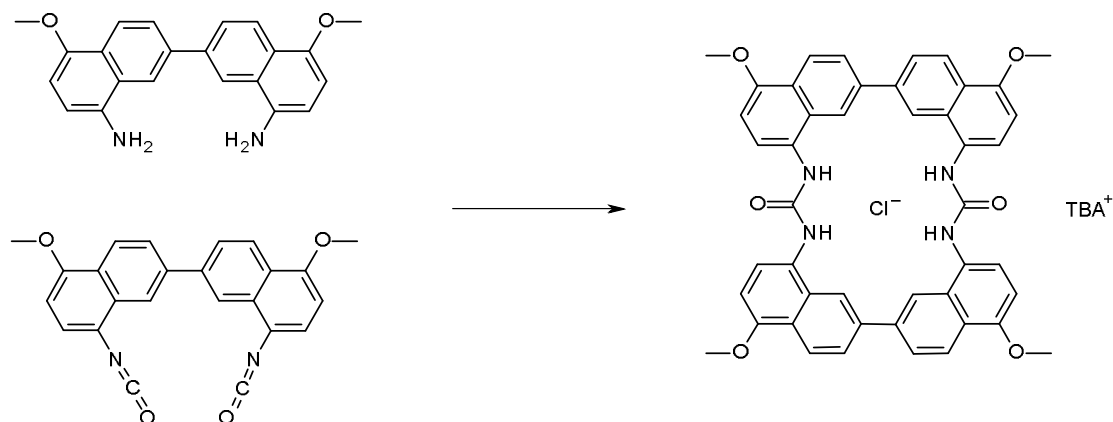
二口フラスコに原料 100 mg (0.290 mmol)を入れ、Ar 置換した後、乾燥した THF 10 mL とジイソプロピルエチルアミン 253 μ L を加え、氷冷した。これに THF 5 mL に溶解させたトリホスゲン 181 mg (0.61 mmol, 2.1 eq)をシリンジを用いてゆっくりと滴下した。遮光し、室温まで昇温し、一晚攪拌した後、TLC(SiO_2 , CHCl_3)で目的物の生成を確認した。溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , CHCl_3)で生成した。無色の固体が収量 54 mg、収率 47%で得られた。

mp:

^1H NMR. (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.34 (2H, sd, $J = 1.5$ Hz), 7.93 (2H, dd, $J_1 = 1.5$, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.26 (4H, t, $J = 4.0$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.34 (4H, s), 4.03 (6H, s).



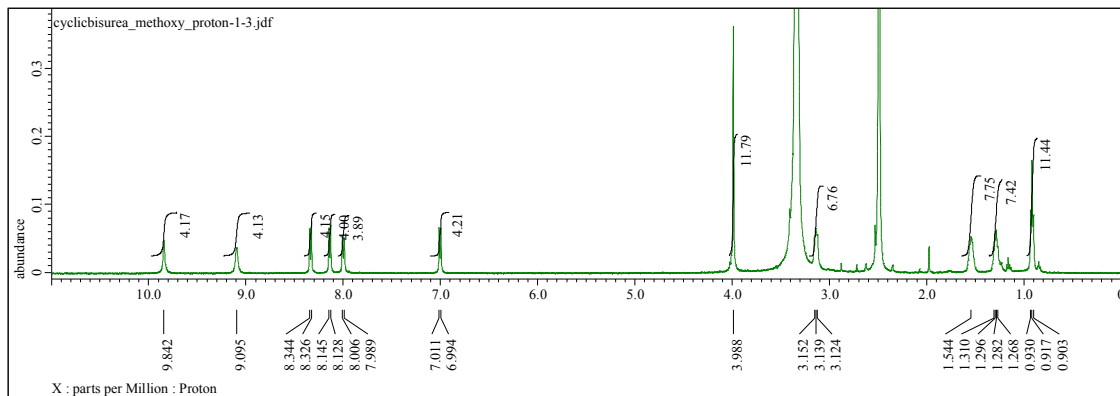
5-2-7. 2c・TBACl の合成



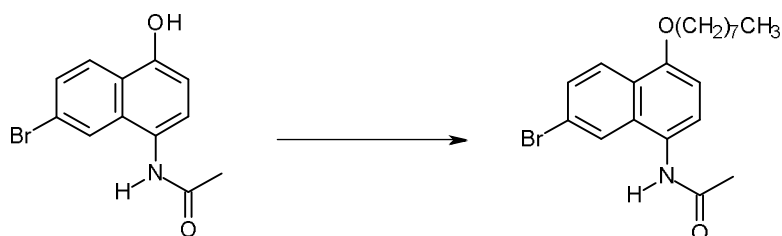
二口フラスコにジアミン 20 mg (0.058 mmol)と TBACl 17 mg (0.061 mmol, 1.05 eq)を入れ、Ar 置換した後、乾燥した CHCl₃ 6 mL を加え攪拌しつつ、THF 4 mL に溶解させたジイソシアネート 23 mg (0.058 mmol)をシリンジで滴下した。室温で一晩攪拌した。反応溶媒を減圧留去したところ、溶解度の非常に低い固体が得られ、¹H NMR から目的物であることが確認されたが、精製が困難であり、正確な分析はできなかった。

mp: > 260°C.

¹H NMR. (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (4H, s), 9.10 (4H, s), 8.34 (4H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.14 (4H, d, *J* = 8.5Hz), 8.00 (4H, d, *J* = 8.5Hz), 7.00 (4H, d, *J* = 8.5Hz), 3.99 (12H, s), 3.14 (8H, m, *J* = 7.0Hz), 1.54 (8H, bs), 1.29 (12H, sex, *J* = 7.0Hz), 0.92 (12H, t, *J* = 6.8Hz).



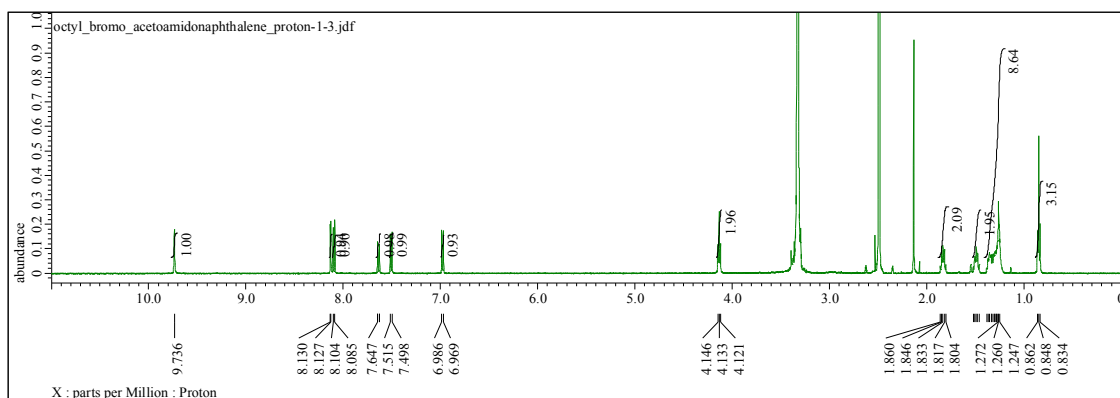
5-2-8. 7-Bromo-4-octyloxy-1-acetoamidonaphthalene の合成



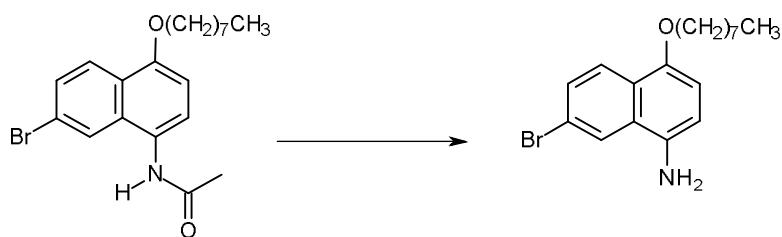
30 mL ナスフラスコに 1-acetoamido-7-bromo-3-hydroxynaphthalene 300 mg (1.07 mmol)、乾燥蒸留した DMSO 6 mL、炭酸カリウム 444 mg (3.2 mmol, 3 eq)入れた後、2 mL の DMSO に溶解させた 1-ヨードオクタン 213 μ L (1.2 mmol, 1.1 eq)を滴下し、室温で一晩攪拌した。TLC(SiO₂, AcOEt)で目的物の生成と原料の消失を確認した後、蒸留水を加え、CHCl₃で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた固体を CHCl₃:hexane で再結晶した。さらに再結晶後の溶液をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, AcOEt:hexane = 1:1)で精製した。収量 344 mg、収率 82%で無色固体を得た。

mp: 160.0-160.6°C.

¹H NMR. (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (1H, s), 8.10 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.10 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.64 (1H, dd, *J*₁ = 1.8, *J*₂ = 9.3 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.13 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 1.83 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz), 1.38-1.25 (8H, multi), 0.85 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

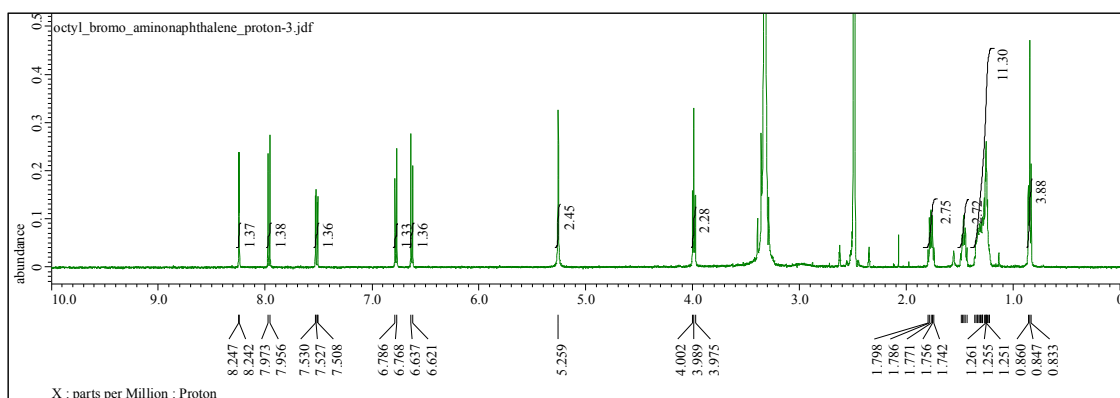


5-2-9. 7-Bromo-4-octyloxy -1-aminonaphthalene の合成

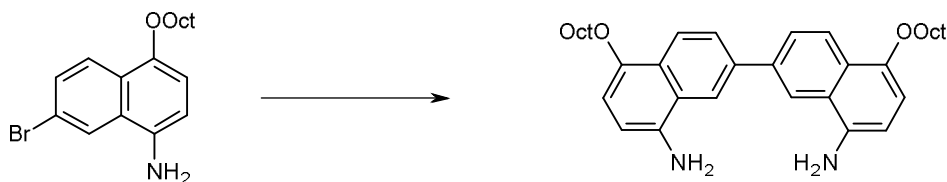


200 mL ナスフラスコに 1-acetoamido-7-bromo-4-octyloxynaphthalene 1.536 mg (3.92 mmol)、MeOH 70 mL、conc. HCl aq 12 mL、蒸留水 20 mL を入れ、一晚還流した。TLC(SiO₂, AcOEt:hexane = 1:2)で目的物の生成と原料の消失を確認した後、減圧留去し、NaOH 水溶液と CHCl₃ を用いて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた濃褐色のオイル状の液体をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, AcOEt:hexane = 1:2)で精製した。収量 1.27 g、収率 92%で無色オイル状液体を得た。

¹H NMR. (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, *J*₁ = 2.0, *J*₂ = 9.0 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.26 (2H, s), 3.99 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.77 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz), 1.47 (2H, quint, *J* = 6.9 Hz), 1.35-1.23 (8H, multi), (3H, t, *J* = 6.8 Hz).



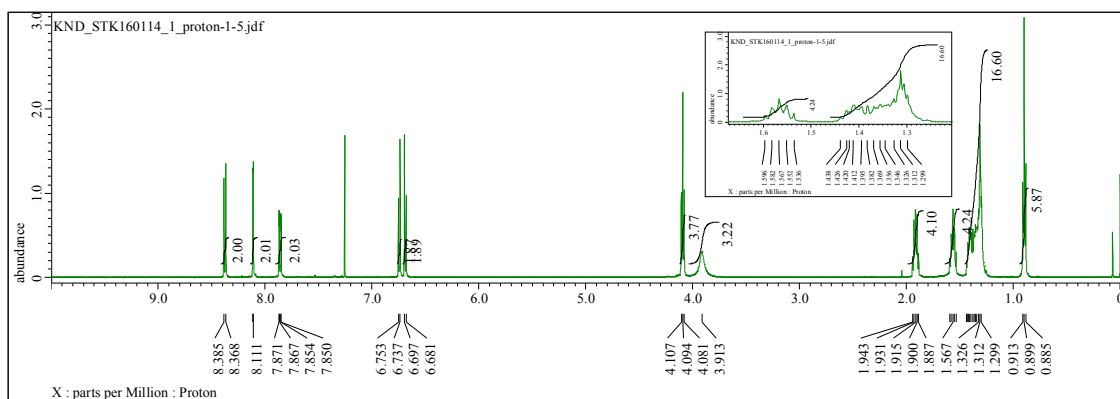
5-2-10. 8,8'-Diamino-4,4'- dioctyloxy -2,2'-binaphthalene の合成



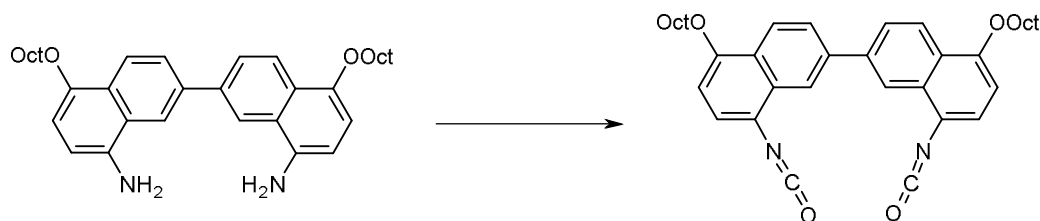
30 mL ニロフラスコに、亜鉛末 236 mg (3.61 mmol, 1.0 eq)、トリフェニルホスフィン 237 mg (0.90 mmol, 0.25 eq)、2,2'-ビピリジン 28.2 mg (0.18 mmol, 0.05 eq)、減圧下加熱乾燥した塩化ニッケル(II) 23.3 mg (0.18 mmol, 0.05 eq)を入れ、Ar 置換した。乾燥蒸留した DMAc 6 mL を加え、60 °C で加熱攪拌し、溶液が赤くなってから 20 分間攪拌を続け、その後 DMAc 6 mL に溶かした 1-amino-7-bromo-4-octyloxynaphthalene 1.265 mg (3.61 mmol)をシリンジで滴下した。一晚加熱攪拌した後、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた濃褐色のオイル状の液体をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, AcOEt:hexane = 1:1)で精製した。黄色固体を収量 317 mg、収率 65% で得た。

mp: 135 °C.

¹H NMR. (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.11 (2H, ds, *J* = 2.0 Hz), 7.86 (2H, dd, *J*₁ = 2.0, *J*₂ = 8.5 Hz), 6.75 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.09 (4H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.91 (4H, bs), 1.92 (4H, quint, *J* = 7.0 Hz), 1.57 (4H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.44-1.30 (16H, multi), 0.90 (6H, t, *J* = 7.0 Hz).



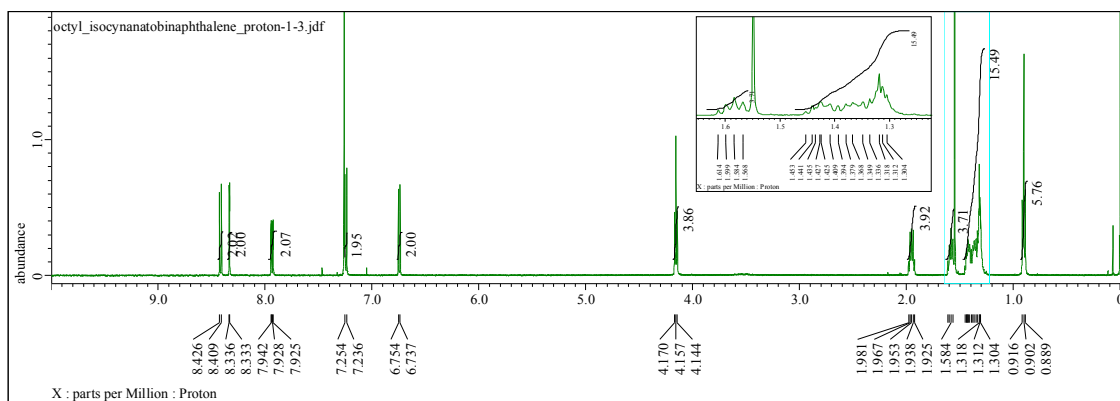
5-2-11. 8,8'-Diisocyanato-4,4'-dioctyloxy-2,2'-binaphthalene の合成



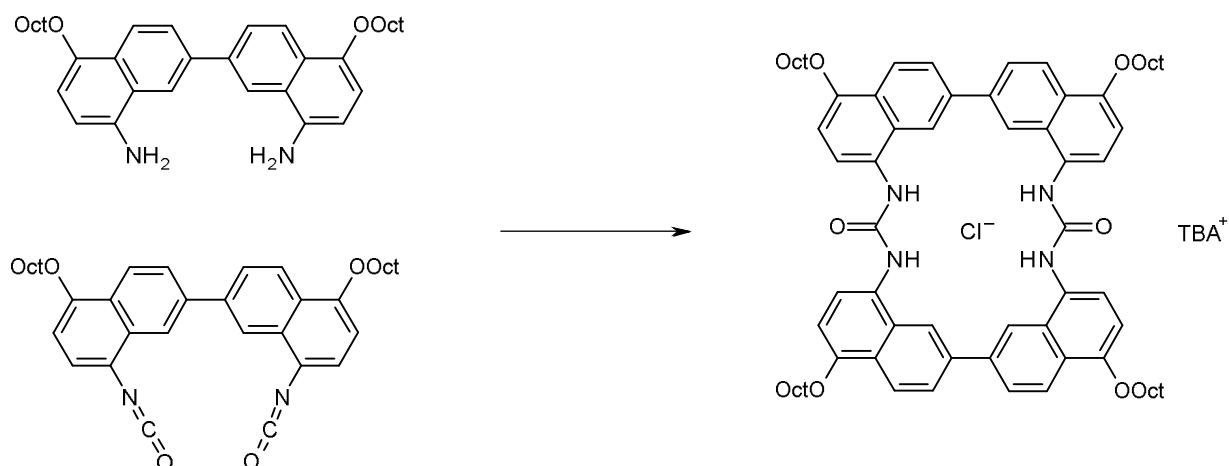
二口フラスコに原料 200 mg (0.670 mmol)を入れ、Ar 置換した後、乾燥した THF 20 mL とジイソプロピルエチルアミン 583 μ L を加え、氷冷した。これに THF 10 mL に溶解させたトリホスゲン 418 mg (1.41 mmol, 2.1 eq)をシリンジを用いてゆっくりと滴下した。遮光し、ゆっくり室温まで昇温し、2 時間攪拌した後、TLC(SiO_2 , CHCl_3 :hexane = 1:1)で目的物の生成を確認し、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , CHCl_3)で生成した。無色固体が収量 189 mg、収率 86%で得られた。

mp: 106.6-107.0 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR. (500 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34 (2H, ds, $J = 1.5$ Hz), 7.94 (2H, dd, $J_1 = 1.5$, $J_2 = 8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.16 (4H, t, $J = 8.5$ Hz), 1.58 (4H, quint, $J = 7.8$ Hz), 1.45-1.30 (16H, multi), 0.90 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),



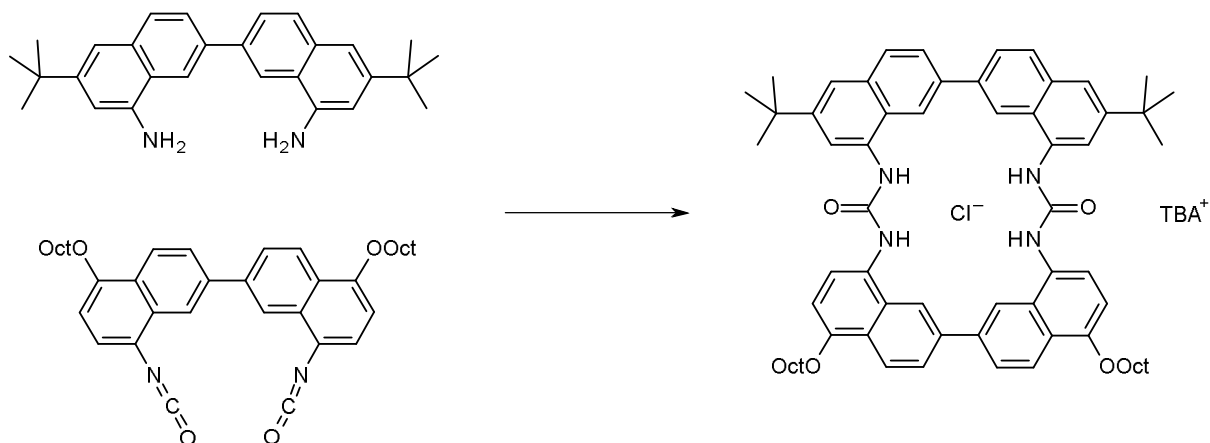
5-2-12. **2d**·TBACl の合成



二口フラスコにジアミン 110 mg (0.20 mmol) と TBACl 60 mg (0.21 mmol, 1.05 eq) を入れ、Ar 置換した後、乾燥した THF 20 mL を加え攪拌しつつ、THF 25 mL に溶解させたジイソシアネート 121 mg (0.20 mmol) をシリンジで滴下した。室温で一晩攪拌した。反応溶媒を減圧留去したところ、溶解度の非常に低い固体が得られたが、DMSO に不溶であるため目的物の確認はできなかった。

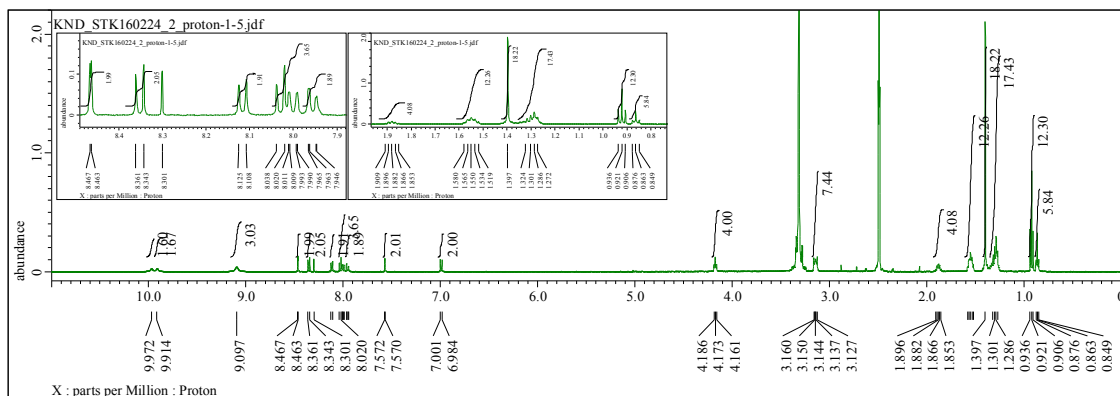
mp: > 260°C.

5-2-13. **2e**·TBACl の合成

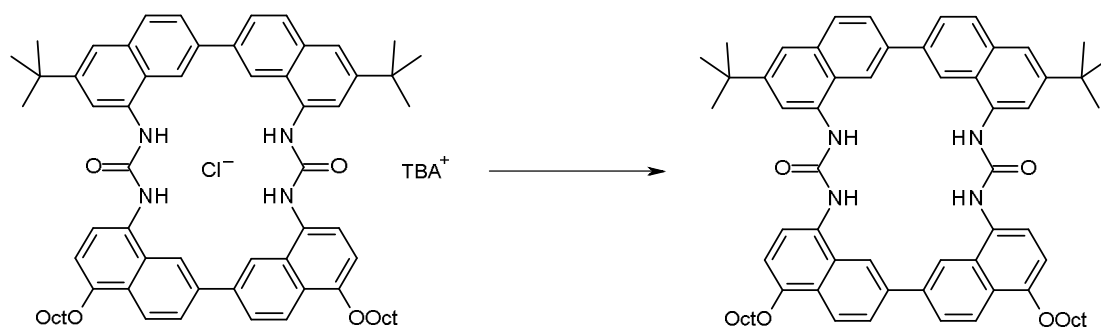


二口フラスコにジアミン 50 mg (0.126 mmol) と TBACl 35.8 mg (1.05 eq) を入れ、Ar 置換した後、乾燥した CHCl₃ 20 mL を加え攪拌しつつ、CHCl₃ 10 mL に溶解させたジイソシアネート 75 mg をシリンジで滴下した。室温で一晩攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、CHCl₃/hexane = 1:1 から再結晶した。薄い肌色の固体を収量 103 mg、収率 65% で得た。mp: > 260°C.

^1H NMR. (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (2H, s), 9.91 (2H, s), 9.10 (4H, s), 8.47 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.35 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 9.3$ Hz), 7.96 (2H, dd, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 8.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.17 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.14 (2H, quint, $J = 4.1$ Hz), 1.88 (4H, quint, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (4H, quint, $J = 7.6$ Hz), 1.40 (18H, s), 1.37-1.27 (16H, multi), 0.92 (12H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.86 (6H, quint, $J = 6.8$ Hz).

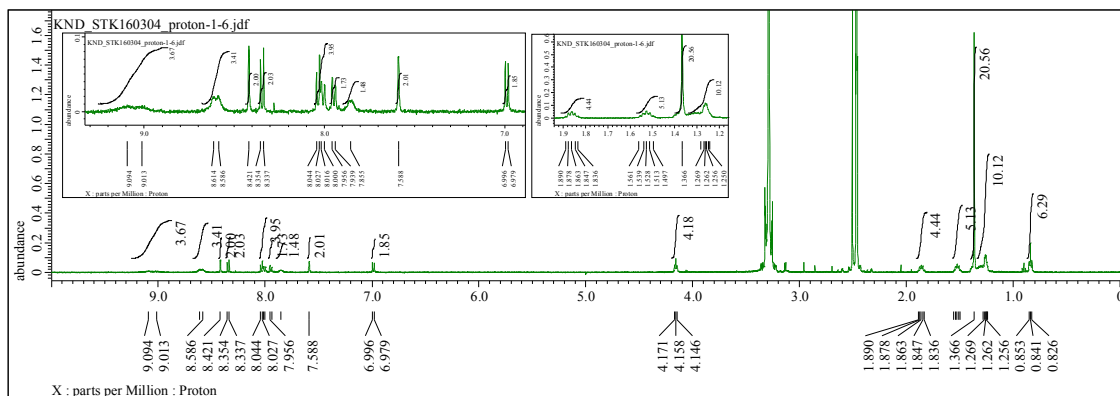


5-2-14. **2e** の合成



50 mL ナスフラスコに原料 103 mg (8.13×10^{-5} mol)と硝酸銀 14 mg (8.13×10^{-4} mol, 10 eq)と DMSO 15 mL を入れ、遮光して 60 度で一晩加熱攪拌した。反応液を吸引濾過し、水と CHCl_3 で洗浄した後、 CHCl_3 で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。カラムクロマトグラフィーで生成し、塩化物イオンの有無は、 ^1H NMR から判断した。

^1H NMR. (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (2H, s), 9.01 (2H, s), 8.61 (2H, s), 8.61 (2H, s), 8.42 (2H, s), 8.35 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.86 (2H, bs), 7.59 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.16 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.86 (4H, quint, $J = 6.8$ Hz), 1.53 (4H, quint, $J = 8.0$ Hz), 1.37 (18H, s), 1.27-1.25 (16H, multi), 0.84 (6H, t, $J = 6.8$ Hz).



5-2-15. UV-vis スペクトル滴定によるビスウレア **2e** と各種アニオンとの会合実験

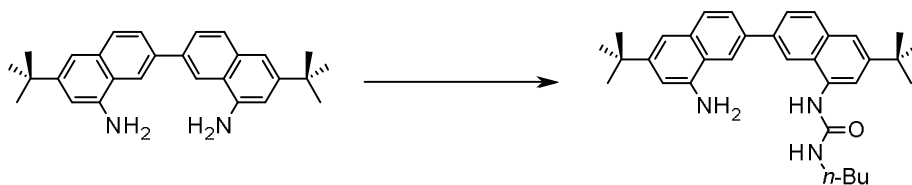
2e の DMSO のストック溶液($5.0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$)と Cl^- の MeCN のゲスト溶液($6.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を作った。UV セルに MeCN を 3 mL いれ、ベースラインを測定した。UV セルに、**2e** のストック溶液を 120 μL と MeCN 2880 μL をいれ、 $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ホスト溶液を作り、測定した。0.2 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- , H_2PO_4^- , F^- , Br^- , I^- , HSO_4^- に対して同様の測定を行った。

5-2-16. 蛍光スペクトル滴定によるビスウレア **2e** と各種アニオンとの会合実験

2e の DMSO のストック溶液($5.0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$)と Cl^- の MeCN のゲスト溶液($6.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を使用した。蛍光セルに、**2e** のストック溶液を 12 μL と MeCN 2990 μL をいれ、 $2.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ ホスト溶液を作り、測定した。0.2 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- , Br^- に対して同様の測定を行った。

5-3. Trimer **3** の合成と評価

5-3-1. 1-Amino-1'-butylureio-8,8'-di-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene の合成

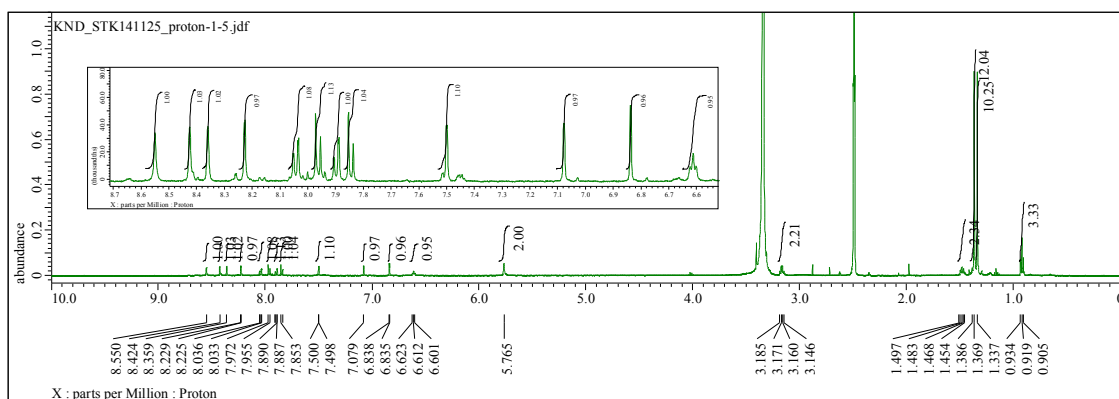


100 mL ナスフラスコに 8,8'-diamino-6,6'-di-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene を 100 mg (0.252 mmol)と乾燥蒸留したクロロホルムを 30 mL、*n*-butylisocyanate を 30 μ l (0.30 mmol, 1.2 eq)入れ、3 日間還流した。目的物の生成を TLC (SiO₂, AcOEt:hexane = 1:2)で確認した後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, AcOEt:hexane = 1:2)で精製した。収量 34 mg、収率 27%で褐色の固体を得た。また原料を 37 mg (37%)で回収した。

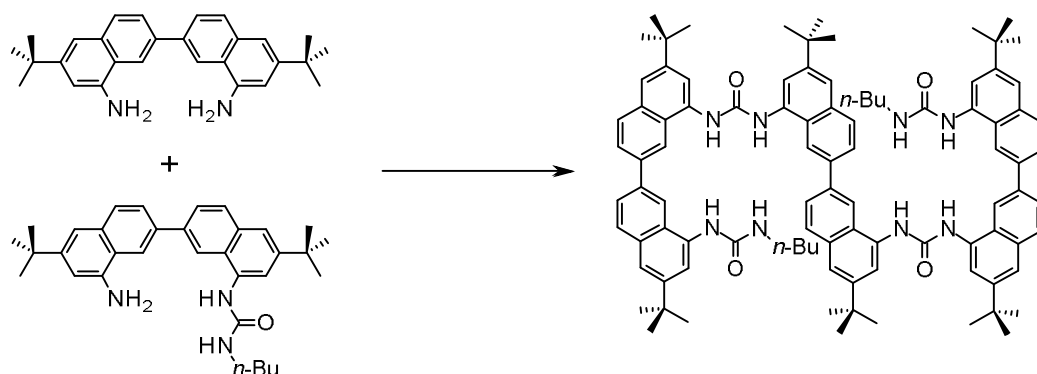
mp: 244.0-247.5°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (1H, s, -NH), 8.42 (1H, s, -NH), 8.36 (1H, s, 1-CH), 8.23 (1H, sd, 7-CH, $J = 1.7$ Hz), 8.04 (1H, dd, 4-CH, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 7.96 (1H, dd, 3-CH, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 7.91 (1H, dd, 4-CH, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 7.84 (1H, d, 3-CH, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (1H, sd, 7-CH, $J = 1.2$ Hz), 7.08 (1H, sd, 5-CH, $J = 1.4$ Hz), 6.84 (1H, sd, 5-CH, $J = 1.7$ Hz), 6.61 (1H, t, urea NH, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz), 5.77 (2H, s, -NH₂), 3.17 (2H, q, *n*-Bu, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz), 1.48 (2H, quint, *n*-Bu, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz), 1.37 (9+2H, s, *t*-Bu + *n*-Bu), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 0.92 (3H, t, *n*-Bu, $J = 7.2$ Hz).

¹³C NMR.



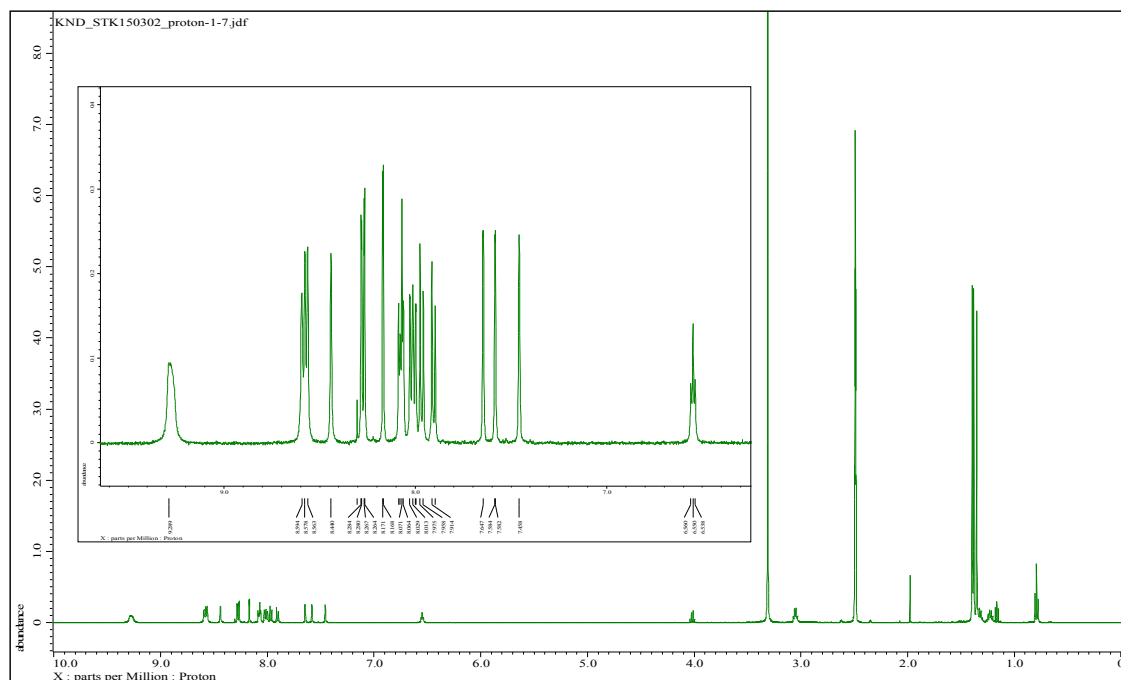
5-3-2. Binaphthalene trimer **3** の合成



100 ml ナスフラスコに 8,8'-diisocyanato-6,6'-di-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene を 38 mg (0.0847 mmol) と 乾 燥 蒸 留 し た ク ロ ロ ホ ル ム を 30 ml 、 1-Amino-1'-butylureio-8,8'-di-*tert*-butyl-2,2'-binaphthalene を 76 mg (0.153 mmol) 入れ、3 日間還流した。目的物の生成を TLC (SiO₂, CHCl₃:hexane:AcOEt = 4:4:1) で確認した後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, CHCl₃:hexane:AcOEt = 4:4:1) で精製した。収量 57 mg、収率 52% で白色の固体を得た。

mp: > 260°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27, 9.24 (4H, s, -NH_{c,d}), 8.59 (2H, s, -NH_b), 8.57 (2H, s, 1''-CH), 8.56 (2H, s, 1'-CH), 8.44 (2H, s, 1-CH), 8.29 (2H, sd, 7-CH, *J* = 1.7 Hz), 8.27 (2H, sd, 7''-CH, *J* = 1.7 Hz), 8.17 (2H, sd, 7'-CH, *J* = 1.7 Hz), 8.08 (2H, d, 3''-CH, *J* = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, 4'-CH, *J* = 8.0 Hz), 8.02 (2H, d, 3-CH, *J* = 8.0 Hz), 8.00 (2H, d, 3'-CH, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, 4''-CH, *J* = 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, 4-CH, *J* = 9.1 Hz), 7.65 (2H, s, 5'-CH), 7.58 (2H, s, 5''-CH), 7.46 (2H, s, 5-CH), 6.55 (2H, t, -NH_a, *J* = 5.4 Hz), 3.06 (2H, q, *n*-Bu, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz), 1.39 (18H, s, *t*-Bu), 1.38 (18H, s, *t*-Bu), 1.31 (4H, quint, *n*-Bu, *J* = 7.4 Hz), 1.23 (4H, quint, *n*-Bu, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, *J*₃ = 6.9 Hz), 0.79 (6H, t, *n*-Bu, *J* = 7.4 Hz).



5-3-3. UV-vis スペクトル滴定によるトリマーと各種アニオンとの会合実験

トリマー**3** の DMSO のストック溶液($5.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)と Cl^- の MeCN のゲスト溶液($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を作った。石英セルに MeCN を 3 mL いれ、ベースラインを測定した。50 mL メスフラスコに、トリマー**3** のストック溶液を 200 μL をいれ、メスアップし $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ホスト溶液を作り、ここから 3 mL を UV セルに入れ測定した。5 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- , H_2PO_4^- , F^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , ClO_4^- , NO_3^- に対して同様の測定を行った。

5-3-4. 蛍光スペクトル滴定によるトリマーと各種アニオンとの会合実験

トリマー**3** の DMSO のストック溶液($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)と Cl^- の MeCN のゲスト溶液($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)を作った。25 mL メスフラスコにトリマー**3** のストック溶液を 10 μL を入れ、メスアップし $2.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ ホスト溶液を作り、ここから蛍光セルに 3 mL を分取し、励起波長 320 nm とし、370 nm から 620 nm までの蛍光スペクトルを測定した。5 当量のゲスト溶液を滴定しつつ測定した。さらに AcO^- と Br^- に対して同様の測定を行った。

5-3-5. トリマー**3** と各種アニオンとの ^1H NMR 滴定実験

トリマー**3** を 14.6 mg 秤量し、5 mL メスフラスコ中で $\text{DMSO-}d_6$ に溶解させ、メスアップした ($2.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)。次に、1 mL のメスフラスコに 14.4 mg の TBACl を入れ、先に調整したトリマー**3** の $\text{DMSO-}d_6$ 溶液でメスアップすることで、ゲストのストック溶液 ($5.2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) を調整した。トリマー**3** の $\text{DMSO-}d_6$ 溶液を 400 μl を NMR チューブに入れ、500 MHz NMR を用いて ^1H NMR を測定した。次にゲストのストック溶液を適宜添加し、ゲストがトリマー**3** に対して 0.25-2 当量ずつ 7 当量になるまで繰り返し ^1H NMR を測定した。同様の操作を、 AcO^- と Br^- に対して同様の測定を行った。

5-3-6. UV-vis スペクトル分光器を用いた Job プロットによる複合体組成比の推定

$1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ のトリマー**3** の DMSO 溶液と $1.1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ の Cl^- の MeCN ストック溶液を作った。その後、ホスト溶液とゲスト溶液の合計が $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ になるようにホスト溶液を調整し、UV スペクトルを測定した。

5-3-7. Referenses

- 5-1) C. D. Slater, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1965**, 2(3), 31516.
- 5-2) R. Philippe, *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **1965**, 11, 3312-3315.
- 5-3) I. T. Crosby, *Australian Journal of Chemistry*, **2010**, 63, 211-226.
- 5-4) M. Zhang, Shuowen Yu, F. Hu, Y. Liao, L. Liao, X. Xu, W. Yuan and X. Zhang, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8757-8760.
- 5-5) W. Semmler, *W. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **25**, 1892 (3352).
- 5-6) G. Schroeter, A. Gluschke, S. Goetzky, J. Huang, G. Irmisch, E. Laves, O. Schrader, G. Stier, *Ber. Dtsch. Chem., Ges.*, **63**, 1308 (1930).
- 5-7) L. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **322**, 351 (1902).
- 5-8) H. Quast, W. Nüdling, G. Klemm, A. Kirschfeld, P. Neuhaus, W. Sander, D. A. Hrovat, and W. T. Borden, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4956-4961
- 5-9) M. F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5908.
- 5-10) M. Zembayashi, K. Tamao, J.-i. Yoshida, and M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 47, 4089.
- 5-11) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2495 (1967).
- 5-12) V. M.-Centelles, M. I. Burguete, and S. V. Luis, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 2143-2147.
- 5-13) E. A. Kataev, G. V. Kolesnikov, R. Arnold, H. V. Lavrov, and V. N. Khrustalev, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 3710-3714.
- 5-14) N. Itoh, T. Sakamoto, E. Miyazawa, and Y. Kikugawa, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7424-7428.

謝 辞

本研究を行うにあたり、終始適切な助言を賜り、また丁寧に指導していただいた近藤慎一先生ならびに、適切な助言を賜りました伊藤廣記教授、栗山恭直教授に謹んで感謝申し上げます。

ESI-Mass 測定についてご協力いただいた筑波大学数理物質科学研究科物質創成先端科学専攻の鍋島達弥教授、山村正樹助教に感謝いたします。

また、本研究で非常に重要なデータ解析である X 線結晶構造回折において、ご協力頂いた山形大学大学院理工学研究科の片桐洋史准教授に深く感謝申し上げます。

さらに日々有益な議論、数々のご迷惑をお掛けした近藤慎一教授並びに、協力をしていただいた近藤研究室の皆様に改めて感謝申し上げます。