

チアカリックス[4]アレーンを基盤とした
ヘテロダイトピックレセプターの合成と包接挙動
に関する研究



平成 28 年 3 月

佐賀大学

工学系研究科

システム創成科学専攻

富安 弘嗣

目次

第 1 章 緒論	4
第 2 章 ウレア部位とクラウンエーテル部位を持つ 1,3- <i>alternate</i> - チアカリックス[4]アレーンの正と負のアロステリック効果	
2.1. 緒言	21
2.2. 結果と考察	23
2.3. 総括	44
2.4. 実験項	45
2.5. ^1H NMR スペクトル及び ^{13}C NMR スペクトル	51
2.6. 会合定数 K_a の決定	58
2.7. ^1H NMR 滴定実験	58
2.8. UV 滴定実験	60
2.9. レセプター1b 及び 1e の結晶構造解析	61
2.10. 参考文献	63
第 3 章 蛍光シグナルを利用した 1,3- <i>alternate</i> -チアカリックス[4]アレーン レセプターのアロステリックな包接挙動の研究	
2.1. 緒言	69
2.2. 結果と考察	71
2.3. 総括	84
2.4. 実験項	85
2.5. ^1H NMR スペクトル及び ^{13}C NMR スペクトル	88
2.6. 会合定数 K_a の決定	91

2.7.	^1H NMR 滴定実験	91
2.8.	蛍光滴定実験	92
2.9.	参考文献	93
第 4 章 ピレニルトリアゾール環を持つチアカリックス[4]アレーン		
を基体とした蛍光性レセプターの正のアロステリックな包接挙動		
2.1.	緒言	98
2.2.	結果と考察	99
2.3.	総括	123
2.4.	実験項	124
2.5.	^1H NMR スペクトル及び ^{13}C NMR スペクトル	129
2.6.	会合定数 K_a の決定	135
2.7.	^1H NMR 滴定実験	135
2.8.	蛍光滴定実験	137
2.9.	参考文献	138
第 5 章 総括		143
公表論文リスト		146
謝辞		147

第1章 緒論

生命活動を維持する為に重要な生体機能（細胞、神経機能、エネルギー代謝など）の機構は非常に複雑であり、その解明と最先端技術への応用を目指して、現在盛んに研究が行われている。生命の最小単位である細胞中では、高次構造をもつタンパク質が高効率で構造変化による情報伝達を行い、様々な生体機能を発現している。多くのタンパク質は、分子間の弱い非共有結合相互作用（水素結合、配位結合、静電的相互作用など）により複数のタンパク質が自己集合¹した超分子を形成することで、個々では成し得ない優れた機能を発揮している。タンパク質以外の超分子には、抗原と抗体、酵素と基質、脂質二分子膜などがある。超分子化学（supramolecular chemistry）²は‘分子を超えた化学’であり、分子間の非共有結合相互作用が重要な役割を果たしている。Pedersen³、Cram⁴、Lehn⁵はクラウンエーテル⁶、クリプタンド⁷といった大環状ホスト分子の合成で大きな功績を残した。その他の大環状ホスト分子として、シクロデキストリン⁸、シクロファン⁹、カリックス[n]アレーン¹⁰、キューカービット[n]ウリル¹¹など知られている。この分野において、認識能を有するホスト分子が標的であるゲスト分子を非共有結合相互作用により選択的に認識する分子認識化学（ホスト-ゲスト化学）¹²は、環境科学、医学、薬学、生物学などの分野で注目を集めている。例えば、人工酵素、セルイメーjing、センサー、ドラッグデリバリーシステム、遺伝子治療などへの応用が期待されている。^{12a} 大環状ホスト分子の一つである三次元のカリックス[n]アレーンは安定な化合物であり、高収率で合成可能、容易な官能基化、様々な空孔サイズ、コンフォメーション特性などの優れた特徴を有している為、高選択的に特定のゲスト分子を認識できるように設計された人工レセプターの分子骨格に使用されている。例えば、蛍光性化学セ

ンサー¹³、アニオン認識¹⁴、不斉認識¹⁵、分離材¹⁶などの様々な機能性有機材料に活用されている。

カリックス[n]アレーン類の一つであるチアカリックス[4]アレーン¹⁷は、4つのフェノールを4つの硫黄原子で交互に連結した大環状分子であり、メチレン基で架橋されたカリックス[4]アレーンと比較して、硫黄原子が錯形成に関与でき、Ar-Sの結合距離が比較的長い為に環が広く、骨格の柔軟性が高いことなどの優れた特徴を有している（Fig. 1）。さらに、置換基導入により4種類のコンフォメーション異性体(*cone*, *partial-cone*, *1,3-alternate*, *1,2-alternate*)を作り分けることができる。その中でも、*1,3-alternate*体はヘテロダイトピックレセプターの開発に有利と考えられる。このような優れた特徴から、カチオン、アニオン又は中性分子を選択的に認識する人工レセプターの分子骨格に利用されている。¹⁸

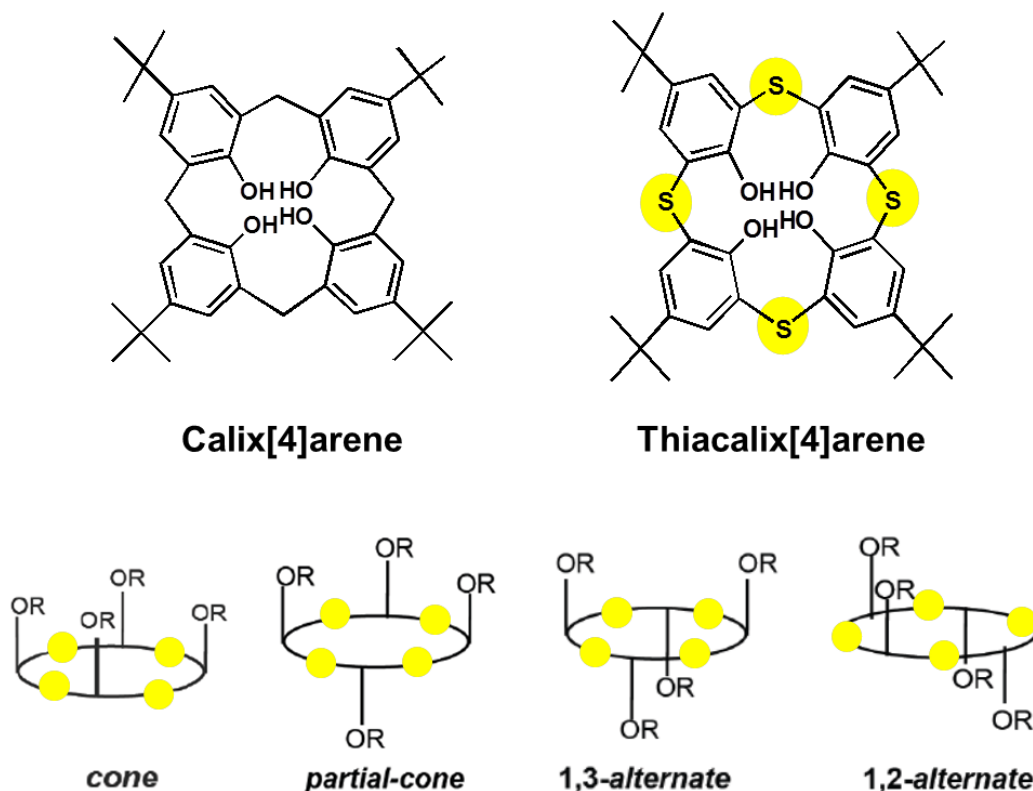


Fig. 1 The conformational properties of thiocalix[4]arene.

ピレン (pyrene) ¹⁹ は優れた蛍光団の一つであり、通常のモノマー発光 ($\lambda_{\text{max}} = 375 \text{ nm}$) とエキシマー発光 ($\lambda_{\text{max}} = 475 \text{ nm}$) の2つがある。2つのピレンが互いに近づく時、一つのピレンが光を吸収して励起状態になるともう一方の基底状態のピレンと会合して励起二量体を形成することによりエキシマー発光が起こる。同一分子内に存在する2つのピレニル基同士の π - π 相互作用で生じる分子内エキシマー発光は様々な蛍光性化学センサーに利用されており、モノマー/エキシマー発光の強度比を調べることでカチオンやアニオンとの包接挙動を容易に解析することができる (Fig. 2)。²⁰ 例えば、Chung^{20a} らは、二つのトリアゾリルメチルエーテル部位間のスペーサーとして様々なメチレン鎖長を持つ蛍光性化学センサー1を報告した。この蛍光性化学センサーはビストリアゾリル基

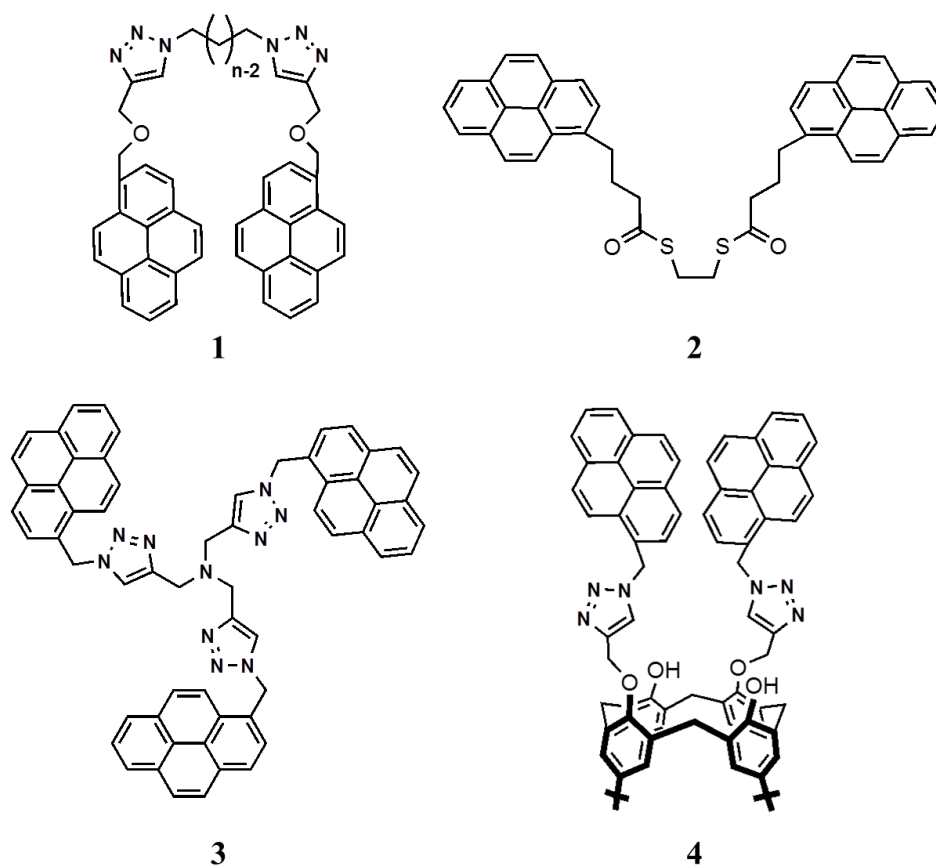


Fig. 2 Pyrene-appended fluorescent chemosensors.

が金属イオン認識部位として、ピレンが蛍光部位として使用されている。化合物 1 の中で最もメチレン鎖が長いものは、一般的な有機溶媒中で Cd^{2+} 又は Zn^{2+} と錯形成すると、構造変化によりモノマー発光の増加及びエキシマー発光の減少を示した。Cao^{20b} らは、高選択的に Pb^{2+} を検出するピレンを基盤とした蛍光性化学センサー² を報告した。 Pb^{2+} との錯形成により、モノマー発光の消光を伴い、強いエキシマー発光が観測された。Seela^{20c} らは、ピレニル基を持つトリス-トリアゾリルアミン 3 を報告した。このレセプターは Zn^{2+} に対して選択的な蛍光挙動を示した。Kim^{20d} らは、ピレニル基を持つカリックス[4]アレーンレセプター⁴ を報告した。このレセプターは、一般的な有機溶媒中で Zn^{2+} 又は Cd^{2+} との錯形成し、構造変化によりエキシマー発光の消光及びモノマー発光の増加が観測された。

現在、カチオン、アニオン又は中性分子を高感度・高選択的に簡易検出できる蛍光性化学センサー²¹ の開発が盛んに行われており、環境中に存在する人体に有害な金属イオンの検出や生体機能の解析への応用が期待されている。蛍光性化学センサーは、ゲスト分子を認識する部位を有するレセプター、スペーサー部位、蛍光部位（蛍光団）の 3 つの部位で構成されており、レセプターと蛍光部位がスペーサー部位を介して共有結合で繋がれている（Fig. 3）。レセプターの認識部位で特定のゲスト分子と弱い非共有結合相互作用（水素結合、配位結合、

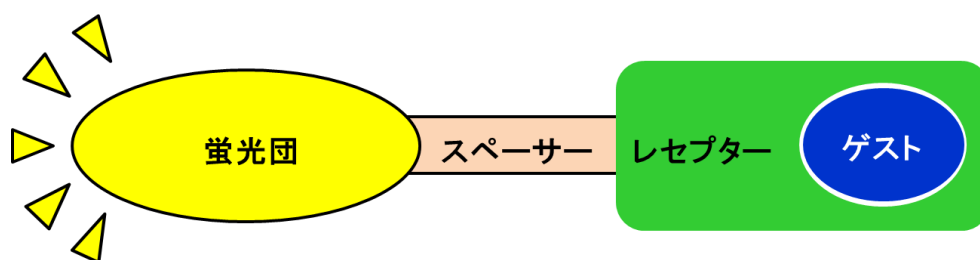


Fig. 3 Diagram of an effective fluorescent chemosensor.

静電的相互作用など)で錯形成したことを、蛍光部位の高感度な蛍光スペクトル変化で評価する。蛍光のオン/オフを発現する機構として、モノマー/エキシマーの形成、光誘起電子移動 (photo-induced electron transfer, PET)、重金属イオンとの錯形成による逆 PET (reverse PET) や重原子効果などが挙げられる。近年、蛍光のオン/オフを発現する蛍光性化学センサーが多数報告されている。

ピレンなどの蛍光物質が発する蛍光は、励起電子が安定な基底状態に戻る時にエネルギーが発光に使われることで観測される。しかし、励起した蛍光物質の HOMO-LUMO 間のエネルギー準位にアミノ基などの電子供与性基を有するレセプターの HOMO がある場合、蛍光物質の HOMO へ電子供与性基を有するレセプターの HOMO から電子が移り、蛍光物質の LUMO にある励起電子が基底状態に戻れずに蛍光を発しなくなる現象を光誘起電子移動(photo-induced electron transfer, PET)²¹ と言う (Fig. 4)。PET は、フリーの時は無蛍光であるが特定の金属イオンとの錯形成により蛍光を生じる“off-on”型の蛍光性化学センサ

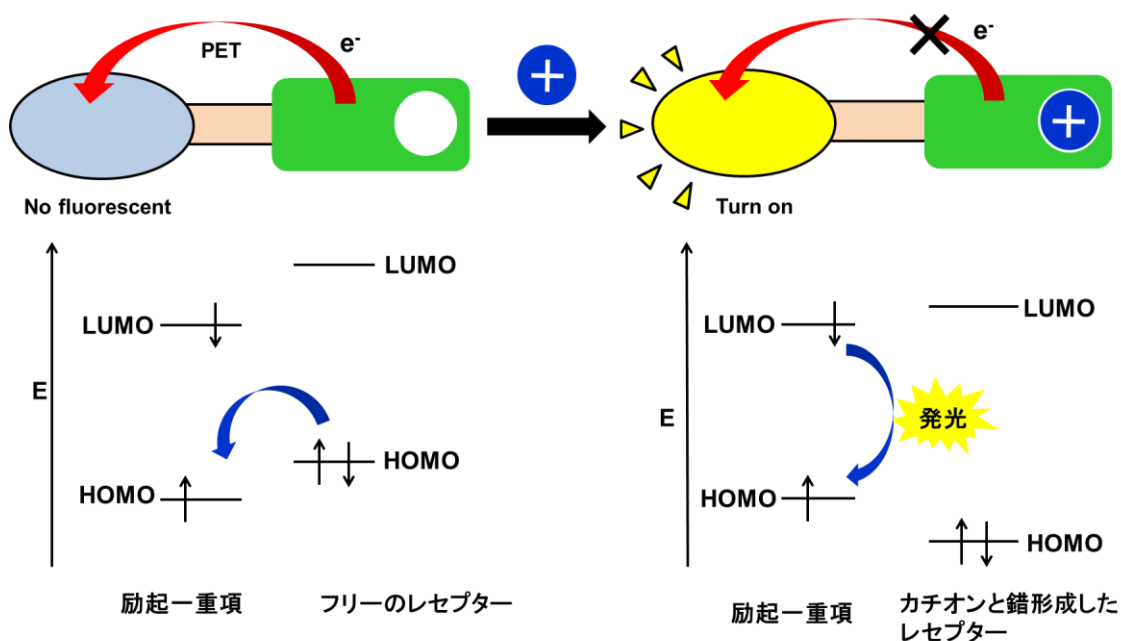


Fig. 4 Mechanism of PET system.

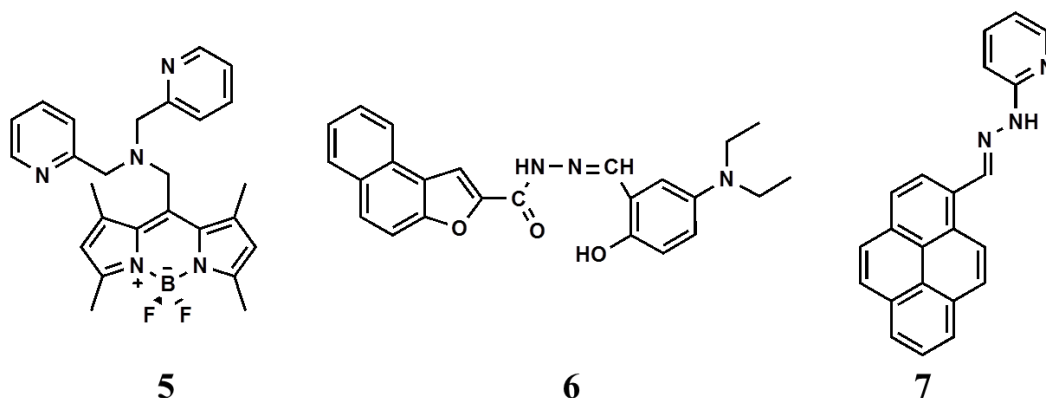


Fig. 5 PET-type fluorescent chemosensors.

ーに利用されている (Fig. 5)。²² 例えば、Peng^{22a} らは、1,3,5,7-テトラメチル-ボラン-ジピロメテンを基盤としたカチオン認識能を有するジ(2-ピコリル)アミン部位を持つ PET 型蛍光性化学センサー5 を報告した。この化学センサーは一般的な有機溶媒中で Zn^{2+} を高選択的に検出した。Zhang^{22b} らは、カチオン認識能を有するアシルヒドラゾンを基盤とした PET 型蛍光性化学センサー6 を報告した。この化学センサーは水中で幅広い pH 領域において高選択的、高感度で Zn^{2+} を検出した。Wu^{22c} らは、ピレンを基盤としたカチオン認識能を有するピリジル基及びイミン部位を持つ PET 型蛍光性化学センサー7 を報告した。この化学センサーは一般的な有機溶媒中で Cu^{2+} を高選択的、高感度に検出した。一方、重金属イオンと錯形成した時、蛍光団から電子不足となった認識部位へ電子が移動して消光する機構のことを逆 PET (reverse PET) と言う。逆 PET は、フリーの時に蛍光を発するが重金属イオンとの錯形成により消光する“on-off”型の蛍光性化学センサーに利用されている (Fig. 6)。²³ 更に、重金属イオンの重原子効果により励起一重項と三重項による項間交差が増加して蛍光が消光する現象もある。例えば、Kim^{23a} らは、カチオン認識能を有する *N*-(1-ピレニルメチル)アミド部位を持つカリックス[4]クラウン 8 を報告した。このレセプターは一般的な有

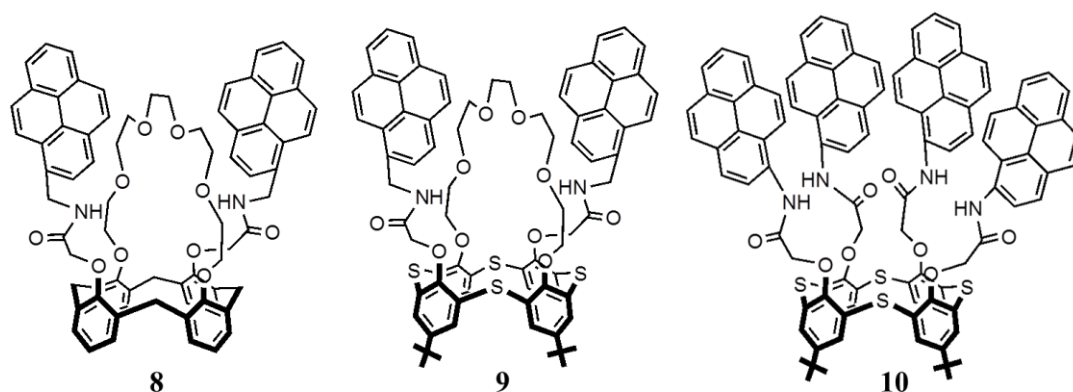


Fig. 6 Reverse PET-type fluorescent chemosensors based on calix[4]arene.

機溶媒中で Pb^{2+} と高選択的に錯形成し、蛍光の消光が観測された。クラウンエーテル部位及び二つのアミド部位の酸素原子で Pb^{2+} と錯形成し、コンフォメーション変化、ピレニル基から電子不足なアミド部位の酸素原子へ電子が移動する逆 PET や重原子効果による蛍光の消光が引き起こされた。更に、Kim^{23b} らは、チアカリックス[4]アレーンを基盤としたカチオン認識能を有する *N*-(1-ピレニルメチル)アミド部位を持ったチアカリックス[4]クラウン 9 も報告した。このレセプターも一般的な有機溶媒中で Pb^{2+} と高選択的に錯形成し、コンフォメーション変化、逆 PET や重原子効果による蛍光の消光が観測された。Kumar^{23c} らは、チアカリックス[4]アレーンを基盤とした *N*-(1-ピレニル)アミド基を持つ蛍光性化学センサー 10 を報告した。このレセプターは、一般的な有機溶媒中で Fe^{3+} と選択的に錯形成し、蛍光の消光が観測された。四つのアミド部位のカルボニル基の酸素原子と Fe^{3+} が錯形成し、コンフォメーション変化、ピレニル基から電子不足なアミド部位のカルボニル基の酸素原子へ電子が移動する逆 PET や重原子効果による蛍光の消光が観測された。

カチオンやアニオンは環境中や生体内の至る所に存在し、化学、生物学、医学、環境科学などの分野で重要な役割を果たしている。現在、カチオンやアニ

オンを認識する人工レセプターの開発が盛んに行われている。近年、カチオンとアニオンの両方を同時に錯形成できる複数の認識部位を持ったイオン対認識²⁴可能なヘテロダイトピックレセプターの設計・合成が非常に注目されている。イオン対認識は膜輸送、塩の抽出、塩の可溶化剤やセンサーへの応用が期待されてる。しかし、カチオン及びアニオンのどちらか一方を認識するモノトピックレセプターの場合と比較して、イオン対認識可能なヘテロダイトピックレセプターはより高度な分子設計が必要である。一方、カリックス[4]アレーンは容易な官能基化やコンフォメーション特性などの優れた特徴を有している為、イオン対認識可能なヘテロダイトピックレセプターの分子骨格として非常に有用であり、カリックス[4]アレーンを基盤とした様々なヘテロダイトピックレセプターが近年報告されている (Fig. 7)。²⁵ 例えば、Reinhoudt^{25a} らは、アニオン認識能を有するウレイド基とカチオン認識能を有するエトキシカルボニル基を持ったカリックス[4]アレーンレセプター**11** を報告した。興味深いことに、この二官能性レセプターは一般的な有機溶媒中で NaCl を溶解させた。フリーの時は、ウ

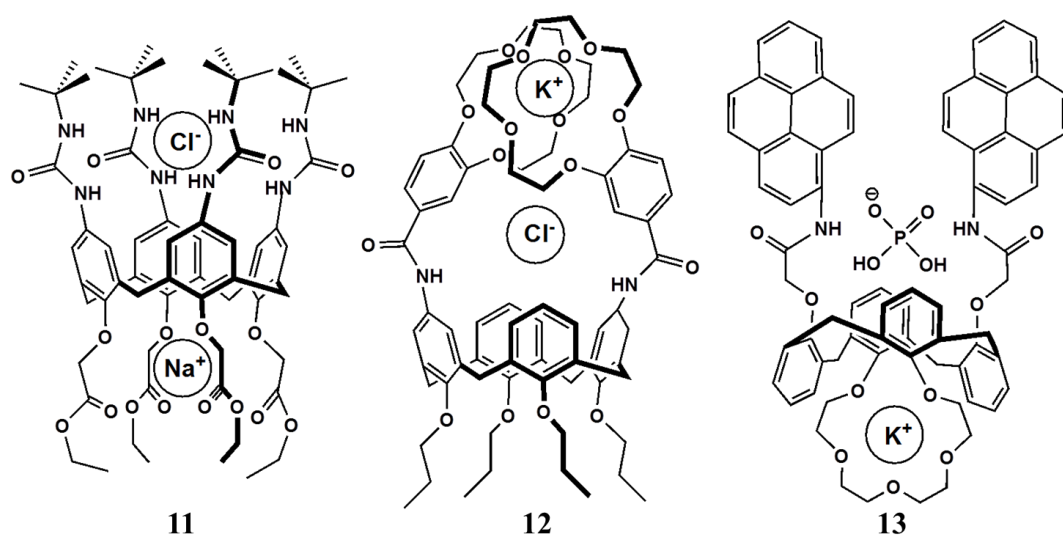


Fig. 7 Calix[4]arene-based heteroditopic receptors for ion-pair recognition.

レイド基同士の強い分子内水素結合によりカリックスウレア空孔で Cl^- を包接することができなかったが、エトキシカルボニル基で Na^+ と錯形成すると、カリックスウレア空孔が構造変化を起こして Cl^- を包接した。Beer^{25b} らは、カチオン認識能を有するビスベンゾ[15]クラウンエーテルと結合したアミド部位を upper rim に持つカリックス[4]アレーンレセプター12 を報告した。この二官能性レセプターは一般的な有機溶媒中で KCl を溶解させた。 K^+ /ビスベンゾ[15]クラウンエーテル (= 1:1) のサンドイッチ型錯体を形成し、静電的相互作用とコンフォメーション変化により、カリックスアミド空孔で Cl^- を包接した。Kim^{25c} らは、カチオン認識能を有するクラウンエーテル部位とアニオン認識能を有するアミド部位を持った蛍光性カリックス[4]アレーンレセプター13 を報告した。一般的な有機溶媒中で、クラウンエーテル部位で K^+ と錯形成すると、構造変化によりピレン間の π - π 相互作用がより強くなり、エキシマー発光が増加した。更に、 H_2PO_4^- を加えると、アミド部位で錯形成し、PET による蛍光の消光が観測された。

生体系において、酵素は活性部位以外の別の部位で特異的に物質と結合し、構造変化により活性を変化させている。このような現象をアロステリック効果と言う。超分子化学の分野において、包接錯体の形成と解離を外部刺激により制御可能な分子デバイスが注目されている。生体系と人工系の両方において、アロステリック制御は分子認識や触媒活性といった分子機能を調節するのに非常に効果的かつ有効である。また、柔軟な構造を持つ三次元チアカリックス[4]アレーンを基体とした人工レセプターは、金属カチオンとのホスト-ゲスト相互作用によるアロステリック制御²⁶に適している。近年、アロステリック効果を発現する様々な中性の二官能性レセプターが開発されている (Fig. 8)。P. Lhoták^{27a} らはアニオン認識部位を持つ 1,3-alternate-テトラキス (フェニルウレイド) カリックス[4]アレーン 14 を報告した。一般的な有機溶媒中で、二つの認識部位を

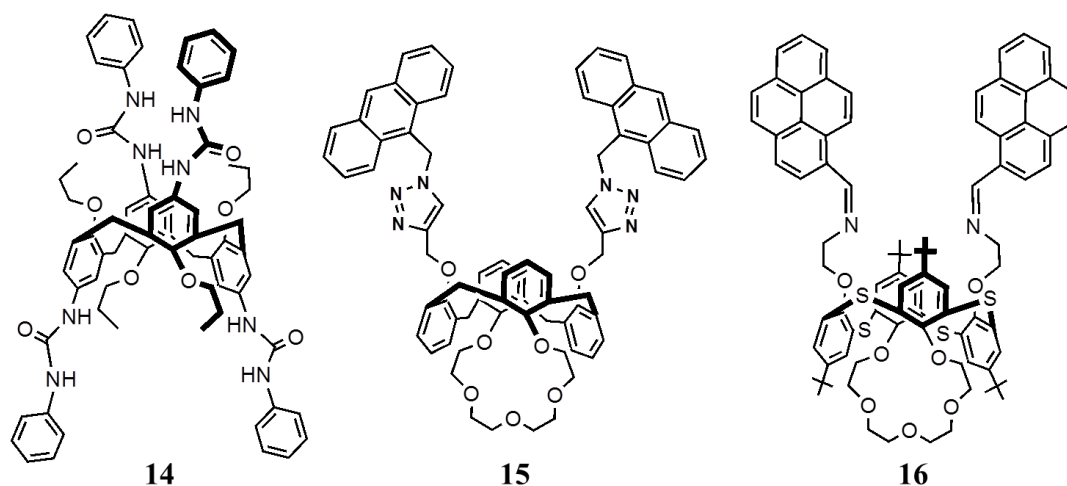


Fig. 8 Calix[4]arene-based heteroditopic receptors which can exhibit a positive and negative allosteric effect.

持つレセプターは構造変化により一つのアニオンとしか錯形成しない負のアロステリック効果を発現した。Chung^{27b}らはクラウン-5環とアントラセン-9-イルトリアゾリル基の二つの異なるカチオン認識部位を持つ 1,3-alternate-チアカリックス[4]アレーンレセプター15を報告した。このレセプターは一般的な有機溶媒中で K^+ と Pb^{2+} に対する負のアロステリック効果を発現した。Kumar^{27c}らはクラウン-5環とピレン-1-イル基と結合したイミン部位の二つの異なるカチオン認識部位を持つ 1,3-alternate-チアカリックス[4]アレーンレセプター16を報告した。このレセプターは一般的な有機溶媒中で K^+ と Cu^{2+} に対する負のアロステリック効果を発現した。

上述した背景に基づき、著者はチアカリックス[4]アレーンを基体とした様々な 1,3-alternate-ヘテロダイトピックレセプターを設計した。これらのレセプターは、2つの異なる認識部位による金属カチオンとアニオンの錯形成において効果的な正と負のアロステリック効果の発現が期待できる。本論文は、チアカリックス[4]アレーンを基体とした新規 1,3-alternate-ヘテロダイトピックレセプ

ターの合成とその包接挙動の研究成果をまとめたものである。

本論文は、5章からなっている。第1章では、研究の目的及び超分子化学の分野におけるアロステリック制御が可能な人工超分子システムの背景について述べた。第2章では、ウレア部位とクラウンエーテル部位を持つ 1,3-*alternate*-チアカリックス[4]アレーンの正と負のアロステリック効果について述べた。第3章では、蛍光シグナルを利用した 1,3-*alternate*-チアカリックス[4]アレーンレセプターのアロステリックな包接挙動の研究について述べた。第4章では、ピレニルトリアゾール環を持つチアカリックス[4]アレーンを基体とした蛍光性レセプターの正のアロステリックな包接挙動について述べた。第5章では、第1章から第4章までの総括である。

参考文献

1. M. Boncheva, G. M. Whitesides, *MRS Bull.*, 2005, **30**, 736–742.
2. (a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*; VCH: New York, 1995; (b) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc: New York, 2000; (c) Dodziuk, H. *Introduction to Supramolecular Chemistry*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001.
3. (a) G. W. Gokel and S. J. Korzeniowski (Eds.), *Macrocyclic Polyether Synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1982; (b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* 1988, **27**, 1021–1027; (c) J. F. Stoddart, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.*, 1988, **85**, 353–386; (d) D. H. Busch and N. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.*, 1990, **100**, 119–154.
4. D. J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1988, **27**, 1009–1112.
5. J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1988, **27**, 89–112.

6. (a) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, D. J. Zamecka-Krakowiak, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 929–972; (b) J. H. Jung, H. Kobayashi, M. Masuda, T. Shimizu, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 8785–8789; (c) Y. A. Ibrahim, A. A. Abbas, A. H. M. Elwahy, *J. Heterocycl. Chem.*, 2004, **41**, 135–149; (d) G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2723–2750; (e) D. Liu, D. Wang, M. Wang, Y. Zheng, K. Koynov, G. K. Auernhammer, H.-J. Butt, T. Ikeda, *Macromolecules*, 2013, **46**, 4617–4625; (f) D. Xia, M. Xue, *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 5591–5597.
7. (a) Dietrich, B. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Gokel, G. W., Ed.; Pergamon: New York, 1996, **1**, 153–211; (b) V. Amendola, G. Bergamaschi, A. Buttafava, L. Fabbrizzi and E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 147–156; (c) Z. Niu, F. Huang and H. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 2836–2839; (d) K. Dabrowa, M. Pawlak, P. Duszewski and J. Jurczak, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 6298–6301; (e) A. Medina–Morales, A. Perez, J. D. Brodin and F. A. Tezcan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 12013–12022; (f) J.-F. Xu, Y.-Z. Chen, L.-Z. Wu, C.-H. Tung and Q.-Z. Yang, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 684–687.
8. (a) T. Kida, Y. Marui, K. Miyawaki, E. Kato, M. Akashi, *Chem. Commun.*, 2009, 3889–3891; (b) K. Jang, K. Miura, Y. Koyama and T. Takata, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3088–3091; (c) Y.-M. Zhang, M. Han, H.-Z. Chen, Y. Zhang and Y. Liu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 124–127; (d) A. Ikeda, T. Hida, J. Kikuchi, K. Nobusawa and T. Matsuo, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 6194–6197; (e) A. Harada, Y. Takashima, M. Nakahata, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2128–2140; (f) S. Song, H.-F. Zheng, D.-M. Li, J.-H. Wang, H.-T. Feng, Z.-H. Zhu, Y.-C. Chen and Y.-S. Zheng, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2170–2173.
9. (a) F. Vögtle, *Cyclophane Chemistry & Synthesis, Structure, and Reactions*, Wiley,

- New York, 1993; (b) F. Diederich, *Cyclophanes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1991; (c) E. Weber, *Top. Curr. Chem.*, 1994, **172**, 1–202; (d) *In Inclusion Compounds*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies and D. D. MacNicol, Eds.; Academic: London, 1984; (e) *In Cyclophanes*; P. M. Keehn and S. M. Rosenfeld, Eds.; Academic Press: New York, 1983; (f) J. C. Barnes, M. Juriček, N. A. Vermeulen, E. J. Dale and J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 11962–11969; (g) T. Miyazaki, M. Shibahara, J. Fujishige, M. Watanabe, K. Goto and T. Shinmyozu, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 11440–11453; (h) O. Hayashida, M. Kojima and S. Kusano, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 9722–9727.
10. (a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, An Introduction*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2008; (b) A. Ikeda and S. Shinkai, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1713–1734; (c) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sènèque, I. Jabin and O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2485–2500; (d) K. Cottet, P. M. Marcos and P. J. Cragg, *Beilstein, J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 201–226; (e) L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim and J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2777–2796; (f) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone and R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 254–266; (g) J. S. Kim and D. T. Quang, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 3780–3799; (h) R. Joseph and C. P. Rao, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 4658–4702; (i) C. Capici, Y. Cohen, A. D'Urso, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, R. Purrello, S. Slovak and V. Villari, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 12162–12167; (j) C. Talotta, C. Gaeta, Z. Qi, C. A. Schalley and P. Neri, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7437–7441; (k) M.-X. Wang, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 182–195.
11. (a) I. Hwang, W.-S. Jeon, H.-J. Kim, D. Kim, H. Kim, N. Selvapalam, N. Fujita, S. Shinkai, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 210–213; (b) Z.-J. Zhang,

- Y.-M. Zhang and Y. Liu, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 4682–4685; (c) S. Yi and A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 10275–10278; (d) S. Gupta, R. Choudhury, D. Krois, U. H. Brinker and V. Ramamurthy, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 5155–5160; (e) J. Kalmár, S. B. Ellis, M. T. Ashby and R. L. Halterman, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3248–3251; (f) O. Buyukcakil, F. T. Yasar, O. A. Bozdemir, B. Icli and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1012–1015; (g) Y. Lin, L. Li and G. Li, *Carbohydr. Polym.*, 2013, **92**, 429–434; (h) Yang, H.; Chen, H.; Tan, Y. *RSC Adv.*, 2013, **3**, 3031–3037; (i) B. Yang, L.-M. Zheng, Z.-Z. Gao, X. Xiao, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue, Z. Tao, J.-X. Liu and G. Wei, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 11194–11198.
12. (a) G. Yu, K. Jie and F. Huang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7240–7303; (b) X. Ma and Y. Zhao, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7794–7839.
13. (a) B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **205**, 3–40; (b) J. S. Kim and D. T. Quang, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 3780–3799; (c) J. J. Bryant and U. H. F. Bunz, *Chem. Asian J.*, 2013, **8**, 1354–1367; (d) M. Song, Z. Sun, C. Han, D. Tian, H. Li and J. S. Kim, *Chem. Asian J.*, 2014, **9**, 2344–2357; (e) E. Brunetti, J.-F. Picron, K. Flidrova, G. Bruylants, K. Bartik and I. Jabin, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 6179–6188; (f) J. Cho, T. Pradhan, Y. M. Lee, J. S. Kim and S. Kim, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 16178–16182.
14. (a) J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*; J. F. Stoddart, Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2006; (b) A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular Chemistry of Anions*; Wiley-VCH: New York, 1997; (c) *Anion Coordination Chemistry*; K. Bowman-James, A. Bianchi, E. García-España, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; (d) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516; (e)

- P. A. Gale, N. Busschaert, C. J. E. Haynes, L. E. Karagiannidis and I. L. Kirby, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 205–241.
15. (a) K. Araki, K. Inada and S. Shinkai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1996, **35**, 72–74; (b) C. Dieleman, S. Steyer, C. Jeunesse and D. Matt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2001, 2508–2517; (c) Y.–S. Zheng and C. Zhang, *J. Org. Chem.*, 2004, **6**, 1189–1192; (d) J. Luo, Q.–Y. Zheng, C.–F. Chen and Z.–T. Huang, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 8517–8528; (e) S. Shirakawa, A. Moriyama and S. Shimizu, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3117–3119; (f) S. Shirakawa, T. Kimura, S. Murata and S. Shimizu, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 1288–1296; (g) F. Miao, J. Zhou, D. Tian and H. Li, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3572–3575.
16. (a) T. Haino, C. Fukunaga and Y. Fukazawa, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3545–3548; (b) G. U. Akkuş, S. Memon, D. E. Gürkaş, S. Aslan and M. Yilmaz, *React. Funct. Polym.*, 2008, **68**, 125–132; (c) V. Stankovic, L. Outarra, F. Zonnevjlle and C. Comninellis, *Separ. Purif. Technol.*, 2008, **61**, 366–374; (d) P. K. Mohapatra, M. Iqbal, D. R. Raut, W. Verboom, J. Huskens and S. V. Godbole, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 360–363; (e) P. K. Mohapatra, A. Sengupta, M. Iqbal, J. Huskens, S. V. Godbole and W. Verboom, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 8558–8562; (f) I. Sviben, N. Galić, V. Tomišić and L. Frkanec, *New J. Chem.*, 2015, **39**, 6099–6107.
17. (a) H. Kumagi, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3971–3972; (b) P. Lhoták, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 1675–1692; (c) N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori and S. Miyano, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 5291–5316.
18. (a) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 366–369; (b) P. Slavik, M. Dudic, K. Flidrova, J. Sykora, I. Cisarova, M. Pojarova and P. Lhoták, *Org. Lett.*,

- 2012, **14**, 3628–3631; (c) O. Kundrat, H. Dvorakova, S. Böhm, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2272–2278; (d) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1524–1527.
19. (a) H.–J. Kim, J. Hong, A. Hong, S. Ham and J.–H. Lee and J.–S. Kim, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1963–1966; (b) H.–S. Jung, M. Park, D.–Y. Han, E. Kim, C. Lee, S. Ham and J.–S. Kim, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3378–3381; (c) T. M. Figueira–Duarte and K. Müllen, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7260–7314.
20. (a) H.–C. Hung, C.–W. Cheng, I.–T. Ho and W.–S. Chung, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 302–305; (b) C. Hou, Y. Xiong, N. Fu, C. C. Jacquot, T. C. Squier and H. Cao, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2692–2696; (c) S. A. Ingale and F. Seela, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9352–9356; (d) S.–Y. Park, J.–H. Yoon, C.–S. Hong, R. Souane, J.–S. Kim, S. E. Matthews and J. Vicens, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 8212–8218.
21. (a) B. Valeur and I. Leray, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **205**, 3–40; (b) R. Martínez–Máñez and F. Sancenán, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 4419–4476.
22. (a) Y. Wu, X. Peng, B. Guo, J. Fan, Z. Zhang, J. Wang, A. Cui and Y. Gao, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 1387–1392; (b) J. Guan, P. Zhang, T.–B. Wei, Q. Lin, H. Yao and Y.–M. Zhang, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 35797–35802; (c) P. Venkatesan and S.–P. Wu, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 42591–42596.
23. (a) S.–H. Lee, J.–Y. Kim, S.–K. Kim, J.–H. Lee and J.–S. Kim, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 5171–5176; (b) S.–K. Kim, J.–K. Lee, J.–M. Lim, J.–W. Kim and J.–S. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2004, **25**, 1247–1250; (c) M. Kumar, R. Kumar, V. Bhalla, P. R. Sharma, T. Kaur and Y. Qurishi, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 408–412.
24. A. J. McConnell and P. J. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5052–5061.
25. (a) J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt,

- Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, **35**, 1090–1093; (b) A. J. Evans and P. D. Beer, *Dalton Trans.*, 2003, 4451–4456; (c) J. K. Choi, K. No, E.-H. Lee, S.-G. Kwon, K.-W. Kim, J.-S. Kim, *Supramol. Chem.*, 2007, **19**, 283–286.
26. (a) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516; (b) T. Nabeshima, T. Saiki and S. Kunitomo, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3207–3209; (c) T. Nabeshima, Y. Yoshihira, T. Saiki, S. Akine and E. Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 28–29; (d) A. Y. Zhukov, T. A. Fink, I. I. Stoikov and I. S. Antipin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2009, **58**, 1007–1014; (e) K. Mohr, J. Schmitz, R. Schrage, C. Trnkle and U. Holzgrabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 508–516; (f) R. Nussinov and C.-J. Tsai, *Cell*, 2013, **153**, 293–305.
27. (a) J. Budka, P. Lhoták, V. Michlová and I. Stibor, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1583–1586; (b) K.-C. Chang, I.-H. Su, A. Senthilvelan and W.-S. Chung, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3363–3366; (c) M. Kumar, A. Dhir and V. Bhalla, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4534–4540.

第2章 ウレア部位とクラウンエーテル部位を持つ 1,3-alternate-

チアカリックス[4]アレーンの正と負のアロステリック効果

2.1. 緒言

超分子化学の分野において、高選択的にカチオン、アニオン又は中性分子を認識できる人工レセプターの分子骨格としてカリックス[n]アレーン¹を用いることが非常に注目を集めている。様々なカリックス[n]アレーン類の中で、チアカリックス[4]アレーンは有能な分子骨格であり、それらの有利なコンホメーション特性、容易な官能基化、優れた金属イオン認識能により、化学センサーや触媒などの幅広い分野で応用が期待されている。チアカリックス[4]アレーン^{2,3}を基体とした様々なレセプターは（生体系の有機的過程に大きく寄与している）金属イオンとのホスト-ゲスト相互作用によるアロステリック制御⁴に適している。一方、アニオンも生物学的過程において重要な役割を果たしており、DNAや酵素などと密接な関係がある。このため、高選択的なアニオンに対する化学センサー⁵は非常に興味を持たれる研究分野となっている。しかし、金属イオンに対する化学センサーと比較して、それを達成するのはより困難である。その理由として、アニオンが様々な幾何構造を持つことが考えられる。⁶例えば、F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻は球状、AcO⁻, PhCOO⁻は Y 型、H₂PO₄⁻は正四面体型の幾何構造を有している。そのため、カリックス[n]アレーンを基体とするアニオンレセプターの開発は、近年注目されている研究トピックである。例えば、ウレア部位を有するカリックス[n]アレーン誘導体は、アニオンと NH プロトンとの間で水素結合を形成できる為、アニオン認識に非常に適している。

発色型化学センサー^{7,8}もまた、目視で容易に検出、単純な構造、安価などの魅力的な機能を有している為、非常に注目を集めている。インドール、イミダゾ

リウム、ベンゼンジイミド、4-ニトロフェニルアゾ、ジアゾ及びアントラキノンの様々な発色団を有する多くの発色型アニオンレセプターが開発されている。更に、ウレア部位を有する非常に多くの発色型アニオンセンサーの開発が行われており、様々なアニオンを効率良く目視で検出できる。しかし、カリックス[4]アレーンを基体とした発色型化学センサーの開発に関する報告例は少ない。^{8*l,p*}

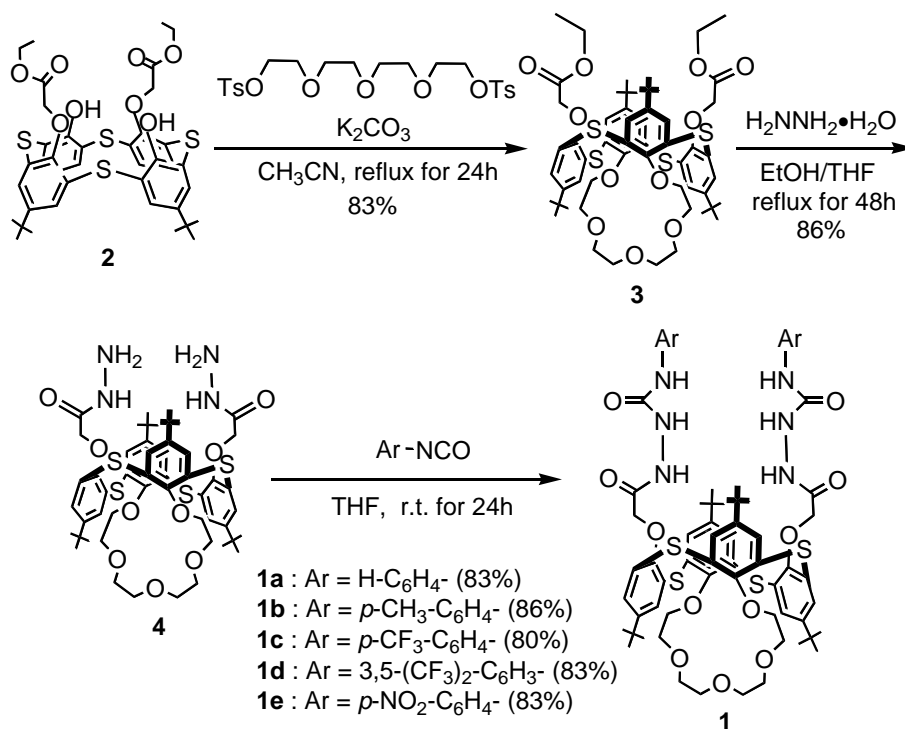
Lhoták⁹らは、upper rim 側に *p*-ニトロフェニル又は *p*-トリルウレイド基を持つカリックス[4]アレーン又はチアカリックス[4]アレーンを基体としたアニオンレセプターを報告した。^{9*a-c,h*} それらのアニオンレセプターは、一般的な有機溶媒中で選択的にアニオンに対して効果的な認識能を示した。更に、Kumar¹⁰ らは、1,3-*alternate* コンホメーションのカリックス[4]アレーンを基体としたアニオンレセプターを報告した。この化合物は、一般的な有機溶媒中で Cl⁻と NH⁺プロトンとの間で水素結合を形成できる為、Cl⁻に対する強い錯形成能と優れた選択性を示した。しかし、チアカリックス[4]アレーンを基体とした類似体を用いたアルカリ金属カチオンとアニオンの両方との錯形成によるアロステリック効果の発現に関する研究はまだ報告されていない。

そこで、我々は 2 つの異なる認識部位を持つチアカリックス[4]アレーンを基体とした 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックシステムを設計した。¹¹ そのシステムは、*m*-又は *p*-位に電子供与性又は電子求引性基を持つ様々なフェニル基と結合したアニオン認識能を有するウレア部位を二つ持ち、更に、チアカリックス[4]アレーン空孔の反対側にカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位を持つ。我々は反対側に位置する 2 つの異なる認識部位によるアニオン及び K⁺との錯形成で制御されるヘテロダイトピックシステムが効果的な正と負のアロステリック効果を示すという仮説(それから実証)を提唱した。

2.2. 結果と考察

2.2.1 合成

まず、文献記載の方法に従い、¹²*distal-2* の *O*-アルキル化反応を K₂CO₃ (1 等量) 存在下でテトラエチレングリコールジトシラート (1.5 等量) と行ったところ、83%の収率で 1,3-*alternate-3* が得られた。次に、1,3-*alternate-3* のヒドラジド化反応をヒドラジーン水和物 (大過剰) と行い、86%の収率で 1,3-*alternate-4* が得られた。更に、THF 中で適当なイソシアネート¹³ (2.2 等量) を縮合反応させて、高収率でレセプター **1a~e** が得られた(Scheme 1)。レセプター**1a~e** の構造決定は ¹H NMR スペクトルを用いて行った。クロロホルム-*d* (CDCl₃) とジメチルスルホキシド-*d*₆ (DMSO-*d*₆) の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として用い、観測された ¹H NMR スペクトルのピークは、*tert*-ブチル基のプロトンに由来する 2 本の一重線 (各 18H)、OCH₂CO のプロトンに由来する 1 本の一重線 (4H)、



Scheme 1 Synthesis of receptors 1,3-*alternate-1a~e*.

芳香族プロトンに由来する 2 本の一重線（各 4H）及び 2 つのウレイド基の NH プロトン（4 つ）に由来するピークは 2 本の一重線（各 2H）であった。したがって、 ^1H NMR スペクトルの結果、レセプター**1a**~**e** は 1,3-*alternate* コンフォメーションであると推定した。レセプター**1b** 及び **1e** の分子構造も X 線結晶構造解析により確かめた(Fig. 1, 2)。レセプター**1b** 及び **1e** は、ゆっくり濃縮することにより混合溶液(CHCl_3 - CH_3CN , 1:1, v/v)から再結晶が行われた。それらの結果は固体状態でレセプター**1b** 及び **1e** は 1,3-*alternate* コンフォメーションをとることを示した。非対称単位中には、二つのチアカリックス[4]アレーン、一つの水分子及び三つのクロロホルムが存在する。興味深いことに、であることが分かった。二つの分子内水素結合により、二つのウレア部位が互いに接近し、平行に配列していた（レセプター**1e** の場合、一つ目の分子では、 $\text{N}(14)\text{--H}(14)\cdots\text{O}(21)$ 2.37(2); $\text{N}(15)\text{--H}(15)\cdots\text{O}(21)$ 2.05(2) Å であり、一方、 $\text{N}(2)\text{--H}(2)\cdots\text{O}(10)$ 2.37, $\text{N}(3)\text{--H}(3)\cdots\text{O}(10)$ 1.94(2) Å (Fig. 2)。更に、チアカリックス[4]モノクラウン-5 は三次元空孔を持ち、金属カチオンを包接するのに十分な大きさがある。

レセプター**1a**~**e** と Cl^- との錯形成の会合定数 K_a は、 ^1H NMR 滴定実験により決定された (Table 1)。それらの結果は、会合定数が *m*-又は *p*-位に電子供与性又は電子求引性基に依存することを示している。 CF_3 基(レセプター**1c** 及び **1d**) や NO_2 基(レセプター**1e**)のような電子求引性基の存在する時、 K_a は無置換のレセプター**1a** と比較してかなり大きかった。対照的に、電子供与性の Me 基を持つレセプター**1b** の場合、無置換のレセプター**1a** と比較して、 Cl^- と錯形成した時の K_a が減少した。したがって、*m*-又は *p*-位への電子求引性基の導入は、ウレア部位のプロトンの酸性度の増加を引き起こし、水素結合によるアニオンとの錯形成能を増大させると考えられる。*p*-位に電子求引性の NO_2 基を持つレセプター

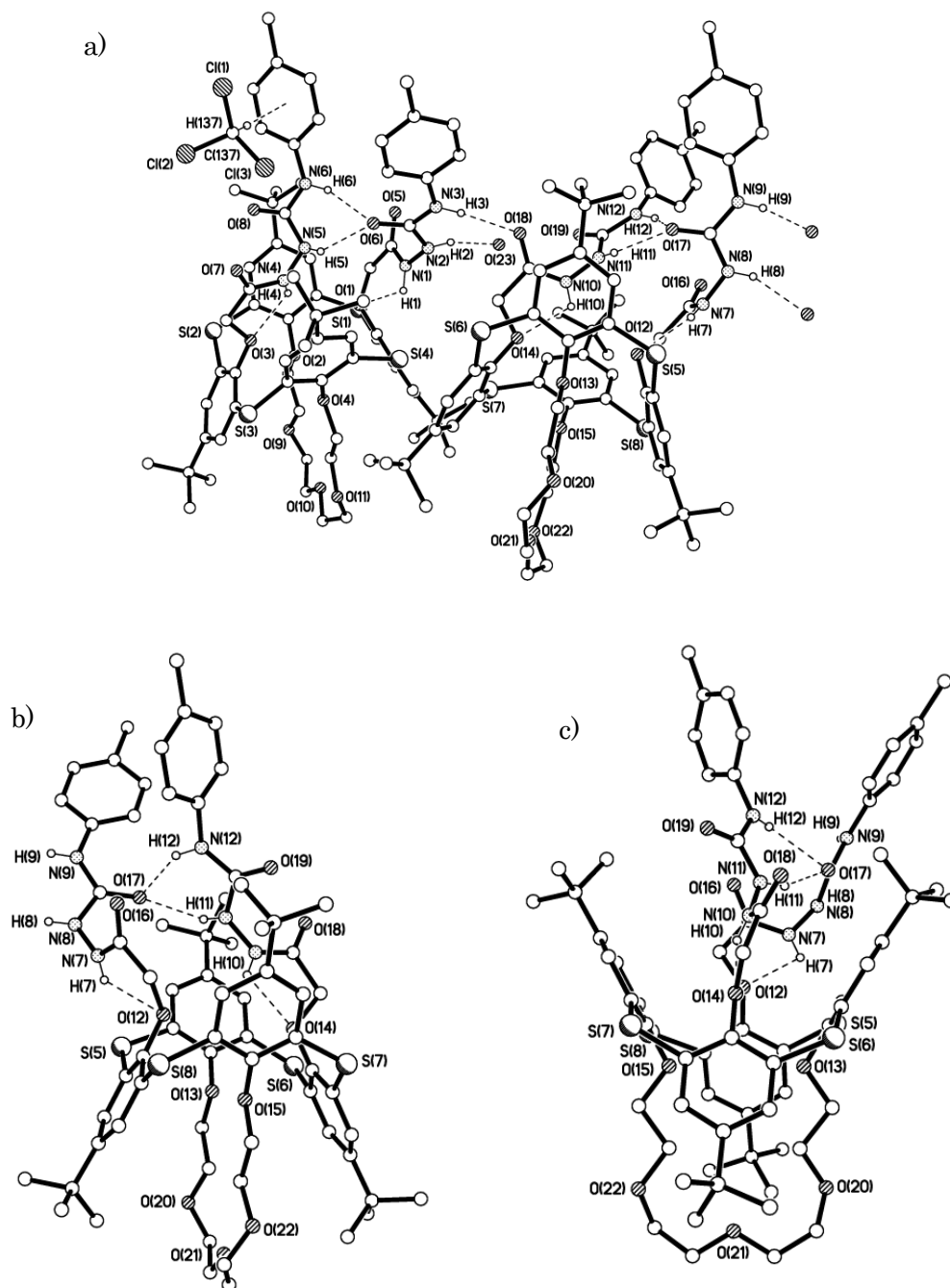


Fig. 1 a) X-ray crystal structure of the asymmetric unit of receptor **1b**. H-bonds shown as dashed lines. b) & c) One of two similar molecules in the asymmetric unit is shown in two orientations rotated by approx. 90°. H atoms not involved in H-bonding, minor disorder components, and solvent of crystallization are omitted for clarity.

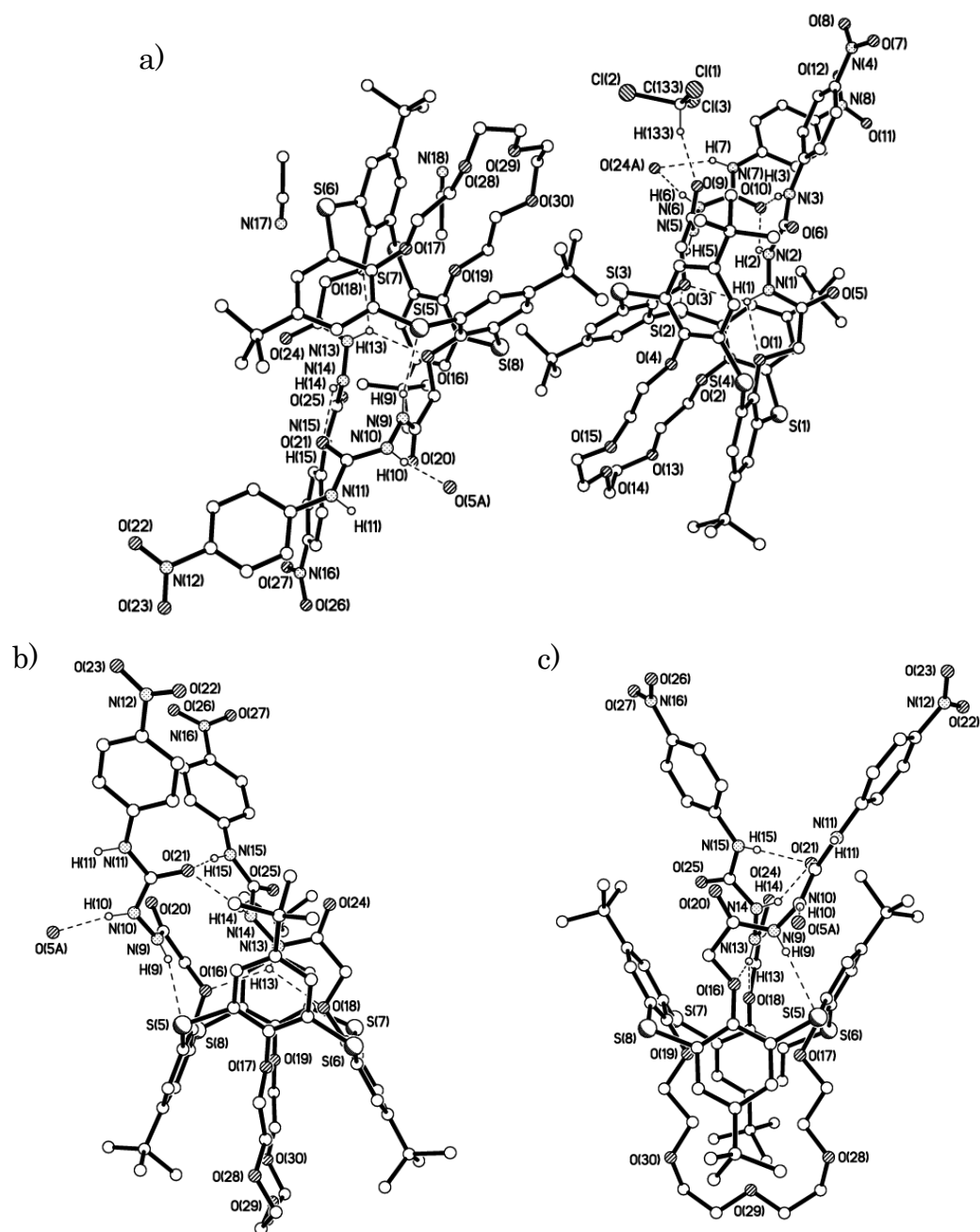


Fig. 2 X-ray crystal structure of the asymmetric unit of receptor **1e**. H-bonds shown as dashed lines. H atoms not involved in H-bonding, minor disorder components, and solvent of crystallization are omitted for clarity.

Table 1 Association constants^a of receptor **1a~e** with Cl[−] ions^b

Host	1a	1b	1c	1d	1e
R	H	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -CF ₃	3,5-(CF ₃) ₂	<i>p</i> -NO ₂
<i>K</i> _a [M ^{−1}]	6816±545	3021±242	12813±1025	6945±625	34411±2400

^a Measured in CDCl₃–DMSO (10:1, v/v) at 298 K by the ¹H NMR titration method using the chemical-shift change of the NH_a proton (**Fig. 3–8**); host concentration was 4.0 × 10^{−3} M. ^b Guests used: Bu₄NCl.

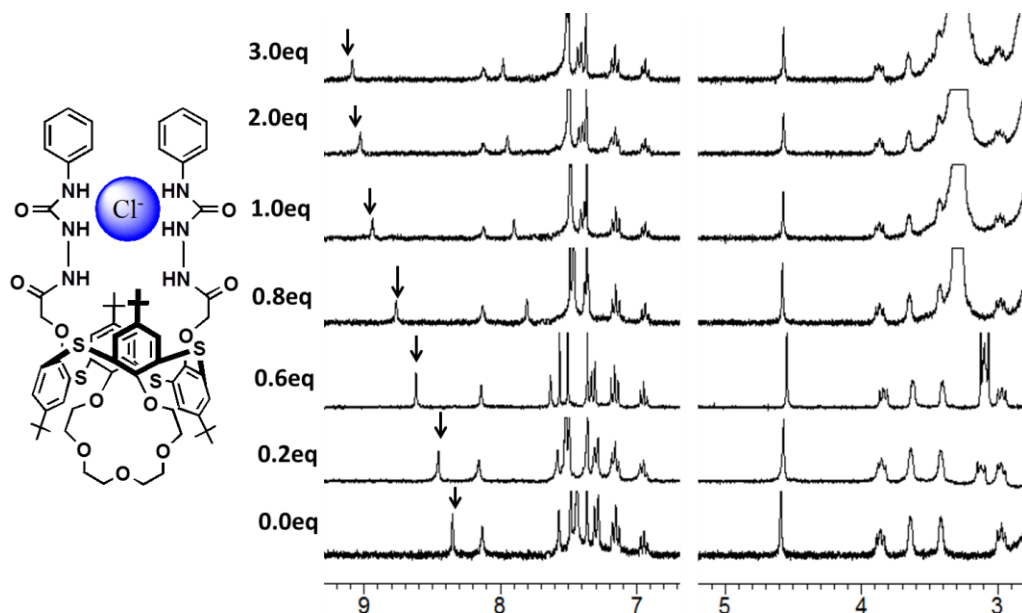


Fig. 3 ¹H NMR stack plot of a CDCl₃–DMSO (10:1, v/v) solution of **1a** (4.0 × 10^{−3} M) upon addition of Bu₄NCl in CD₃CN. *K*_a = 6816 (± 545) M^{−1}.

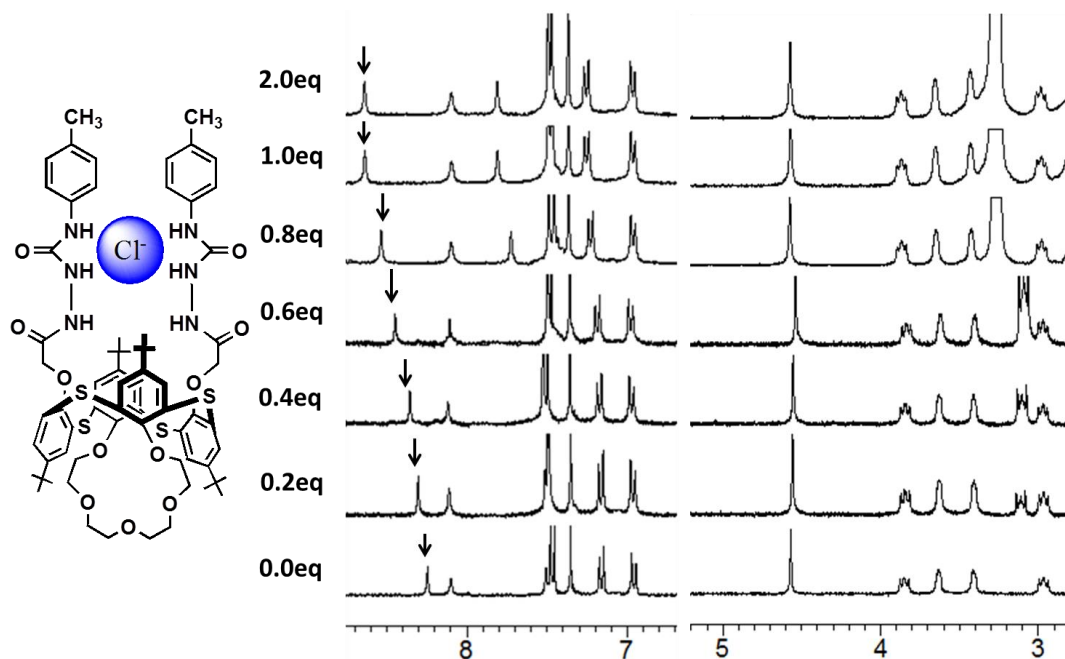


Fig. 4 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 –DMSO (10:1, v/v) solution of **1b** (4.0×10^{-3} M) upon addition of Bu_4NCl in CD_3CN . $K_a = 3021 (\pm 242) \text{ M}^{-1}$.

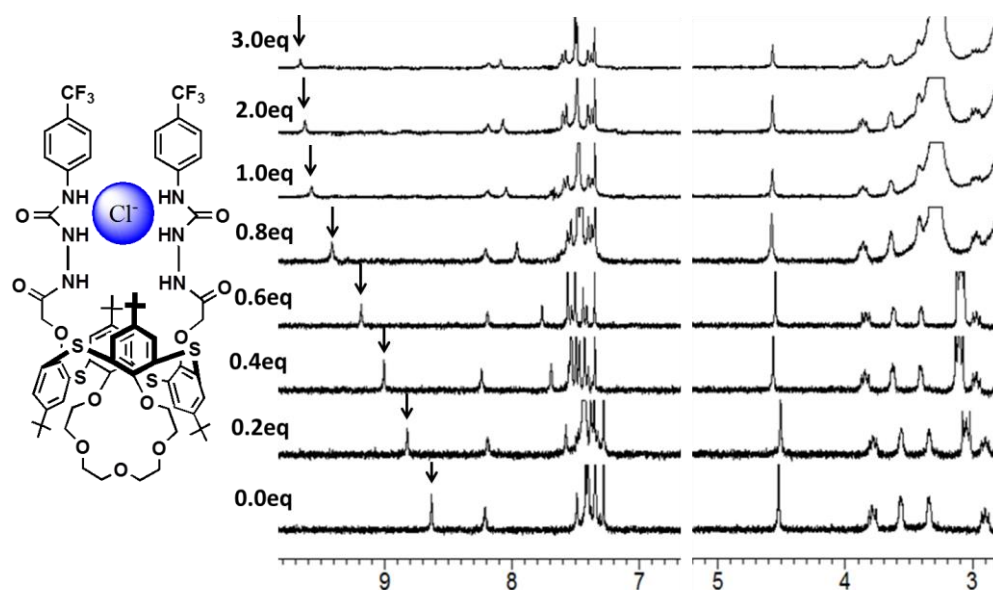


Fig. 5 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 –DMSO (10:1, v/v) solution of **1c** (4.0×10^{-3} M) upon addition of Bu_4NCl in CD_3CN . $K_a = 12813 (\pm 1025) \text{ M}^{-1}$.

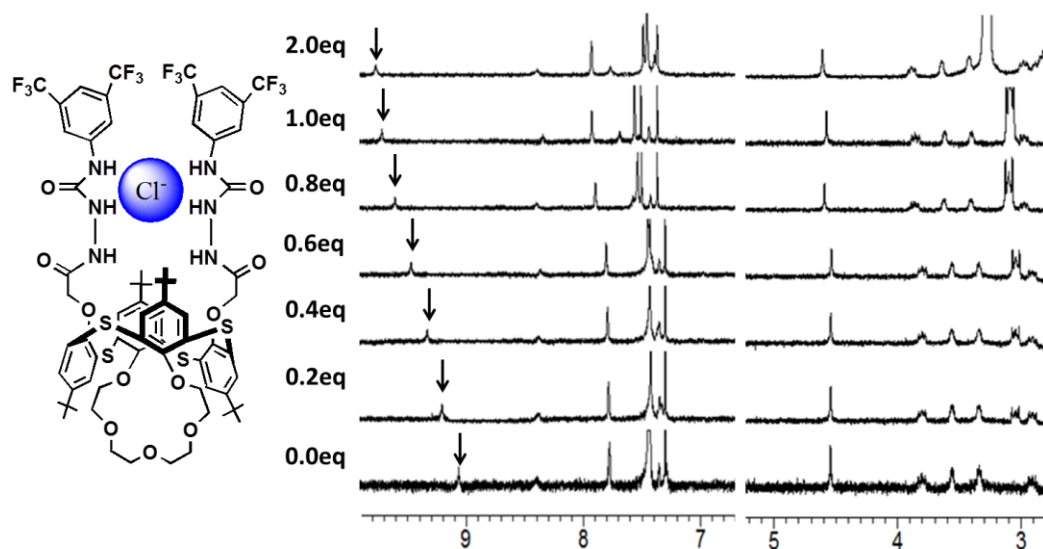


Fig. 6 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 –DMSO (10:1, v/v) solution of **1d** (4.0×10^{-3} M) upon addition of Bu_4NCl in CD_3CN . $K_a = 6945 (\pm 625) \text{ M}^{-1}$.

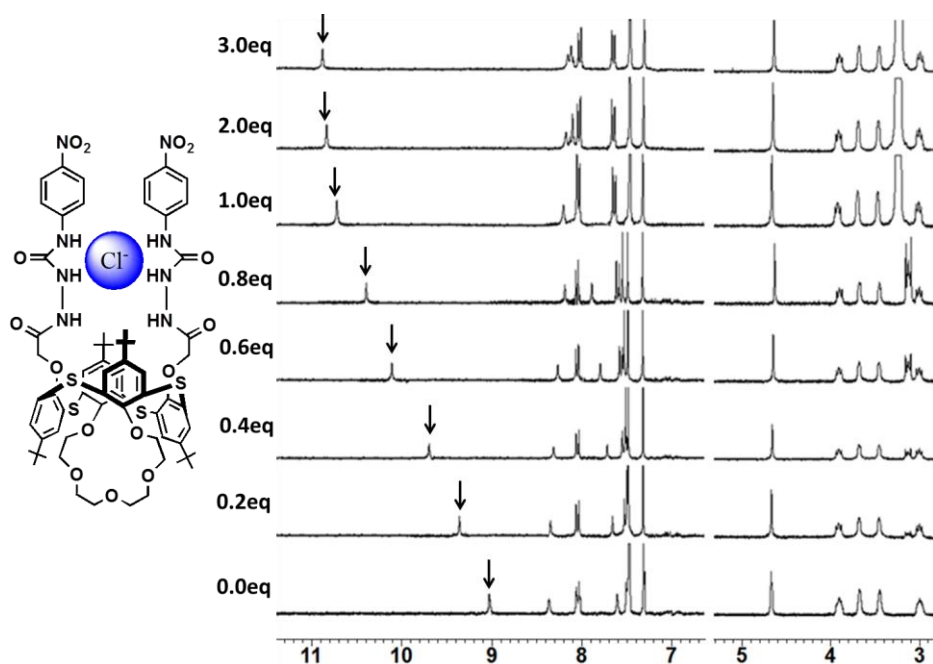


Fig. 7 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 –DMSO (10:1, v/v) solution of **1e** (4.0×10^{-3} M) upon addition of Bu_4NCl in CD_3CN . $K_a = 34411 (\pm 2400) \text{ M}^{-1}$.

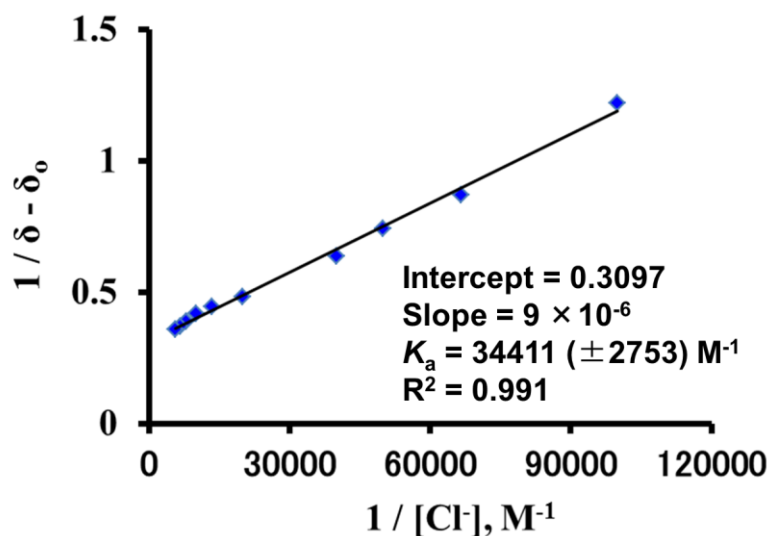


Fig. 8 Benesi-Hildebrand plot of **1e** for various concentrations of Cl^- ion at 298K by the ^1H NMR titration method. The associate constant (K_a) was calculated to be $34411 (\pm 2753) \text{ M}^{-1}$.

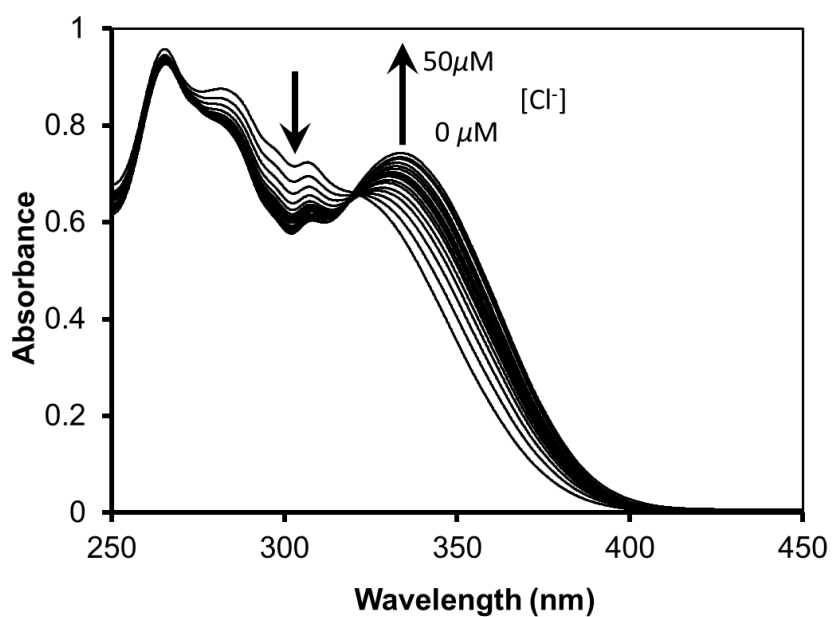


Fig. 9 UV-vis absorption spectra of receptor **1e** ($2.5 \mu\text{M}$) upon the addition of Bu_4NCl (0 – $50 \mu\text{M}$) in CH_2Cl_2 – DMSO ($10:1$, v/v).

レセプター 1e の K_a は、レセプター 1a~e と Cl^- との錯形成における全ての K_a の中で最も大きかった。興味深いことに、*p*-位に電子求引性の CF_3 基を持つレセプター 1e の K_a は、*m*-位に電子求引性の CF_3 基を持つレセプター 1d よりも大きかった。この結果は *p*-位に電子求引性がフェニル基との共役によりウレア部位のプロトンの酸性度にかなり影響することを示している。以上のことから、*p*-位に電子求引性の NO_2 基を持つレセプター 1e のアニオンに対して高選択的で最も効果的な認識能を持つことが明らかとなった。そこで、UV スペクトルを用いて、より詳しくレセプター 1e の包接挙動の研究を行った。UV スペクトル測定より、アニオンが不在の場合、2.5 μM レセプター 1e の 310nm にレセプター 4e 由来の吸収帯を示すことが分かった。2.5 μM レセプター 1e 溶液に Cl^- (0 ~ 50 μM) を加えていくと、 Cl^- 濃度に依存して 310nm の吸光度が徐々に減少し、340nm の吸光度がそれと同時に増加した(Fig. 9)。その時、322 nm に等吸収点が観測された。Job プロットの解析結果から、レセプター 1e は Cl^- と 1:1 錯体を形成していることがわかった(Fig. 11)。この観測結果を基に、 CH_2Cl_2 と DMSO-d_6 の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として用いて UV 滴定実験を行い、レセプター 1e と Cl^- との錯形成の会合定数 K_a を 34152 M^{-1} と決定した(Fig. 10)。更に、レセプター 1e のウレア(NH)プロトンの ^1H NMR 化学シフトの濃度依存性は観測されなかった (Fig. 17)。この結果より、*p*-ニトロフェニル基と結合した 2 つのウレイド基同士で強い分子内水素結合を形成していると考えられる。それらの結果は、レセプター 1e による Cl^- に対する錯形成が Cl^- と NH プロトンとの間で形成される水素結合によることを強く支持している(Fig. 18)。同様に、 Cl^- 以外の他の様々なアニオンに対するレセプター 1e の UV 滴定実験が行われ、Table 2 に K_a をまとめた(Fig. 12-16)。その結果、レセプター 1e は、検討した全てのアニオンの中で F $^-$ に対して高い選択性を示し、検討した様々な幾何構造を有する全てのアニオンと錯形成できること

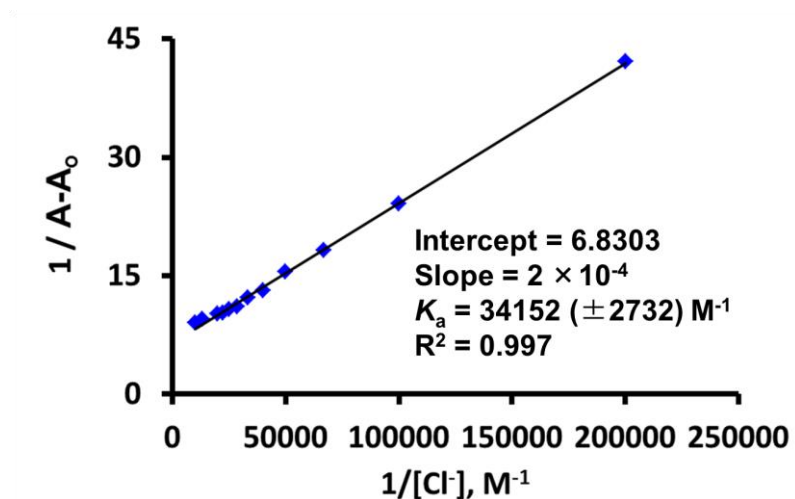


Fig. 10 Benesi-Hildebrand plot of **1e** for various concentrations of Cl^- at 298K by the UV-vis titration method. The associate constant (K_a) was calculated to be $34152 (\pm 2732) \text{ M}^{-1}$.

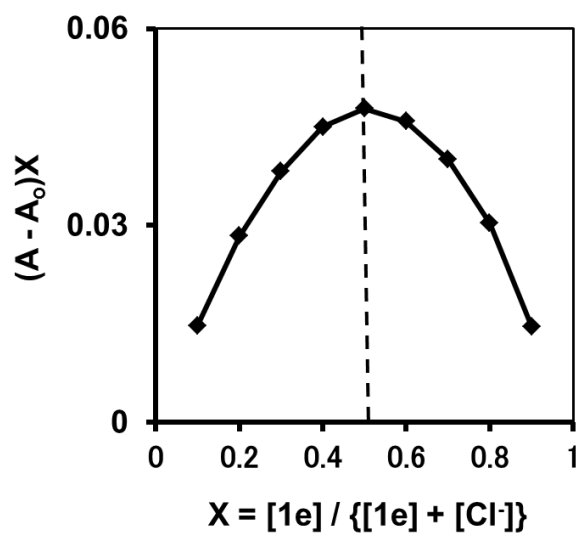


Fig. 11 Job's plot showing the 1:1 binding of **1e** to Cl^- ion from the UV-vis titration method at 390 nm in CH_2Cl_2 –DMSO (10:1, v/v).

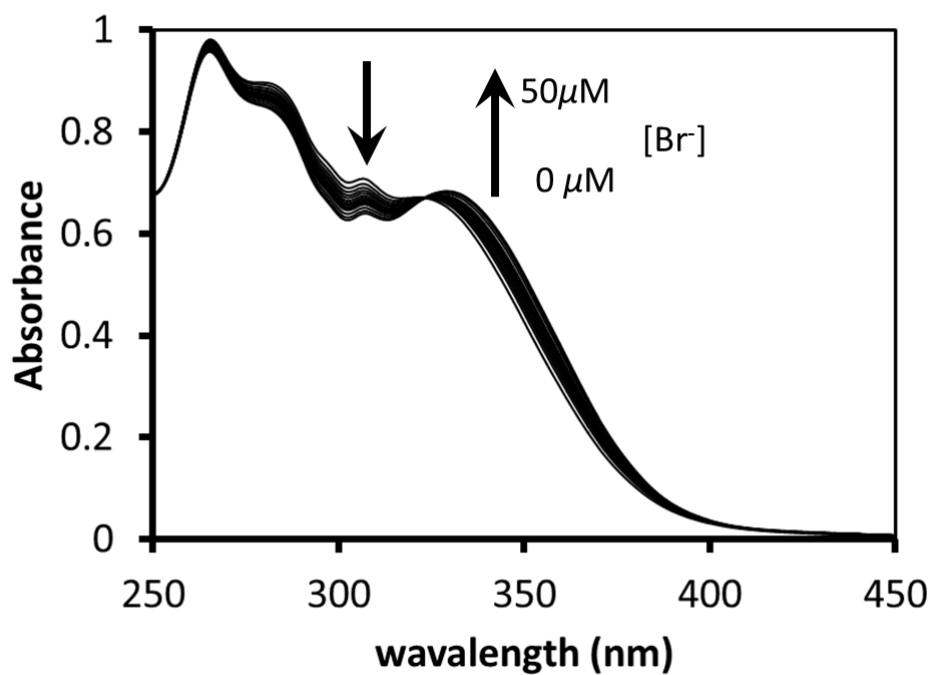


Fig. 12 UV-vis absorption spectra of **1e** (2.5 μM) upon the addition of increasing concentrations of Bu₄NBr in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v).

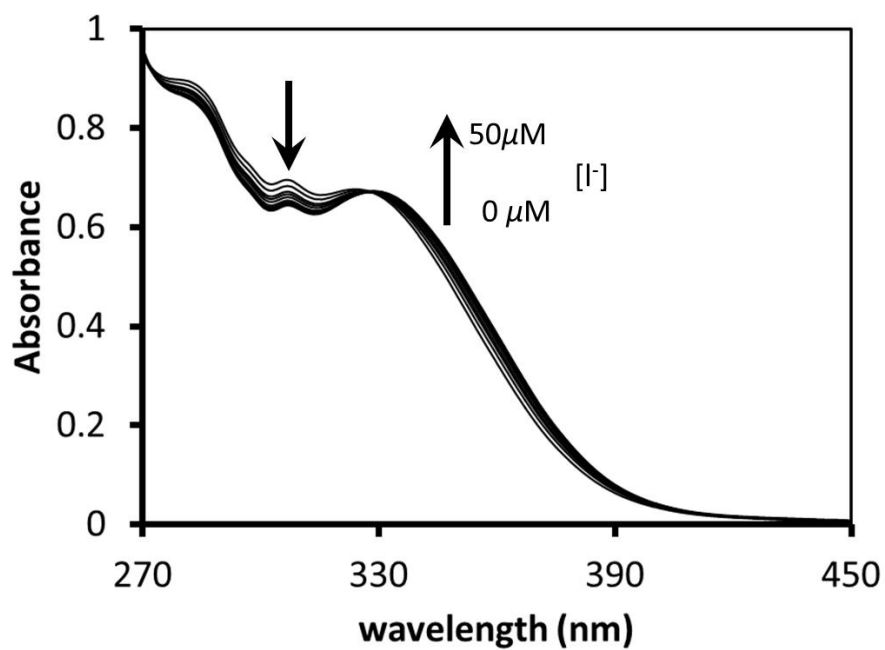


Fig. 13 UV-vis absorption spectra of **1e** (2.5 μM) upon the addition of increasing concentrations of Bu₄NI in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v).

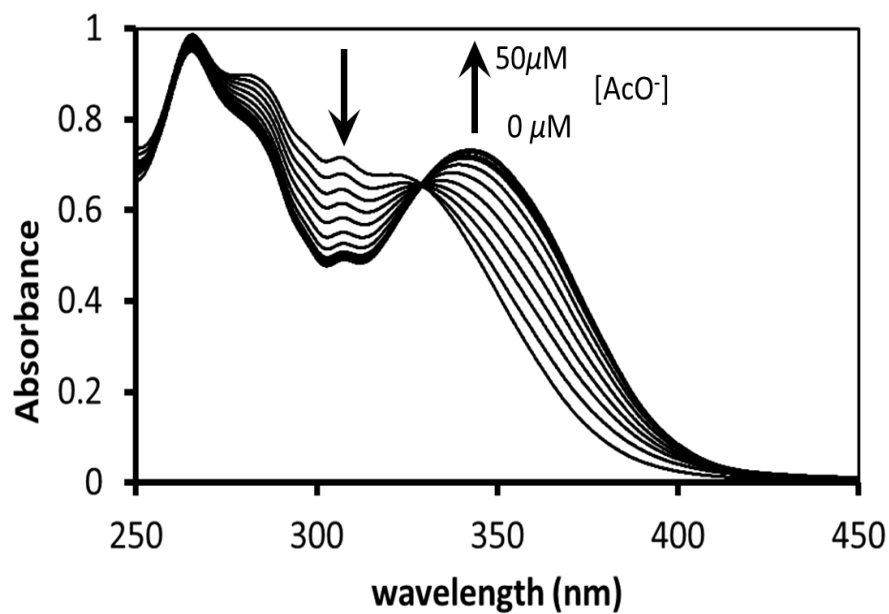


Fig. 14 UV-vis absorption spectra of **1e** (2.5 μM) upon the addition of increasing concentrations of Bu_4NOAc in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

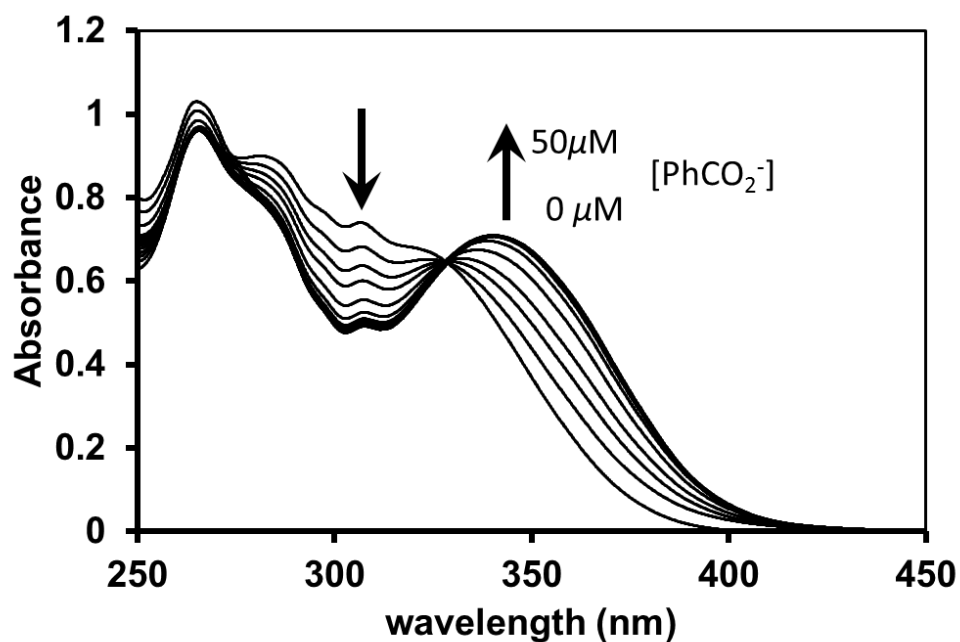


Fig. 15 UV-vis absorption spectra of **1e** (2.5 μM) upon the addition of increasing concentrations of PhCO_2^- ion in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

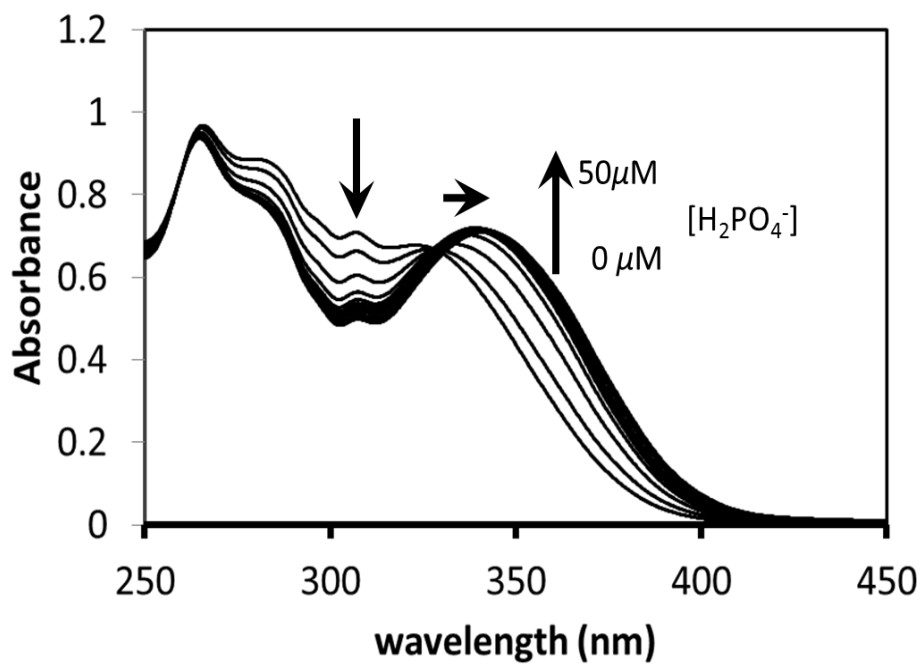


Fig. 16 UV-vis absorption spectra of **1e** (2.5 μM) upon the addition of increasing concentrations of H_2PO_4^- ion in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

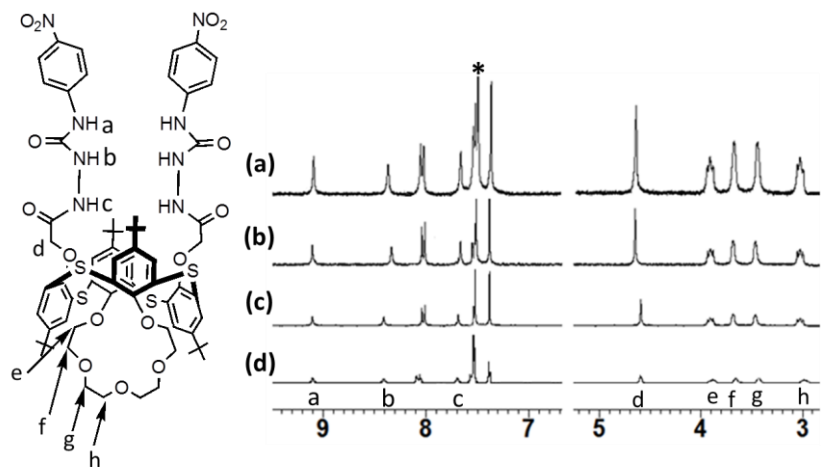


Fig. 17 Concentration-dependent ^1H NMR spectra of **1e** in CDCl_3 -DMSO (10:1, v/v). (a = $4.0 \times 10^{-2} \text{ M}$, b = $4.0 \times 10^{-3} \text{ M}$, c = $8.0 \times 10^{-4} \text{ M}$, d = $4.0 \times 10^{-4} \text{ M}$). *Denotes the solvent peak.

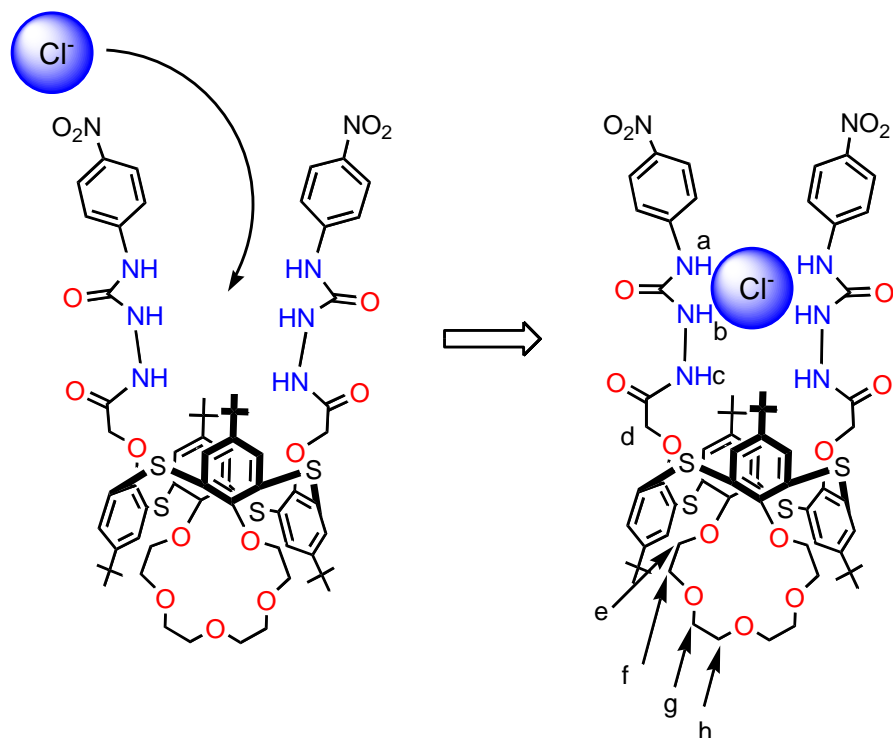


Fig. 18 Binding mode of receptor **1e** upon complexation with Cl^- ions.

Table 2 Association constants^a of receptor **1e** with various anions^b

Anion	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	AcO^-	PhCO_2^-	H_2PO_4^-
Shape	Spherical	Spherical	Spherical	Spherical	Y-shape	Y-shape	Tetrahedral
$K_a [\text{M}^{-1}]$	128775 ± 10302	34152 ± 2732	7296 ± 584	4540 ± 363	107298 ± 8584	106743 ± 8539	108687 ± 8695

^a Measured in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v) at 298 K by UV-vis titration method (Fig. 9–16 and 19); host concentration was 2.5 μM . ^b Guests used: tetrabutylammonium salt.

が分かった。興味深いことに、レセプター1e 溶液の色は F⁻ (5.0 等量) を加えると無色から暗い黄色へ変化し、目視で容易に観察できた。レセプター1e 溶液に F⁻ (0 ~ 50 μM) を加えていくと、342nm の吸収ピークが徐々に長波長シフトし、最終的に 360nm の極大値に到達した (Fig. 19 and 20)。この結果より、ピレン-1-イル基と結合した 2 つのウレイド基同士で *p*-ニトロフェニルウレイド基のウレア部位(NH)の脱プロトン化によりキノイド構造を形成していると考えられる。更に、¹H NMR 滴定実験でレセプター4e 溶液(CDCl₃-DMSO, 10:1, v/v)に F⁻, AcO⁻, PhCOO⁻又は H₂PO₄⁻ (1.0 等量) を加えると、ウレアのプロトンシグナル(NH_a 及び NH_b)の消失を引き起こした(Fig. 21)。その理由として、それらのアニオンとウレイド基(NH)との間で強い相互作用が起こり、それらのアニオンとの交換速度が速い為に¹H NMR のタイムスケールで観測できなかったと考えられる。一方、クラウンエーテル部位での K⁺に対する

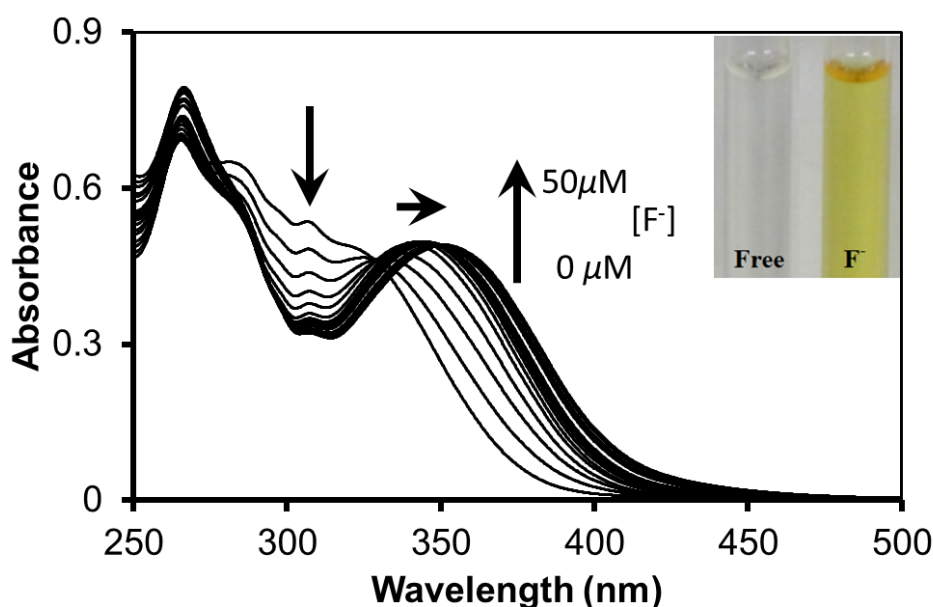


Fig. 19 UV–vis absorption spectra of receptor **1e** (2.5 μM) upon the addition of Bu₄NF (0–50 μM) in CH₂Cl₂–DMSO (10:1, v/v).

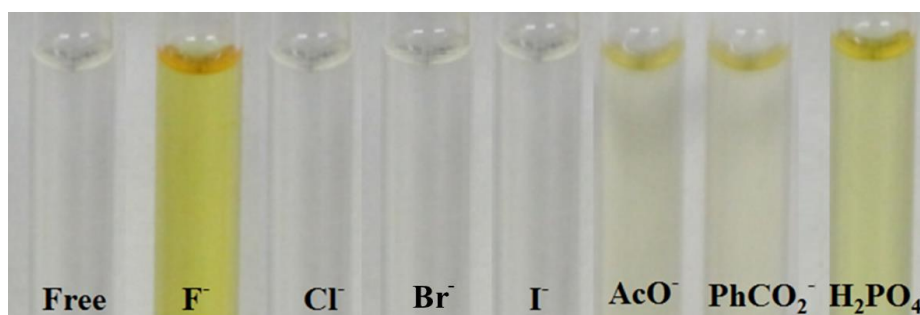


Fig. 20 The solution color of reseptor **1e** (2.5 μM) in the absence and presence of 5 equivalents of various anions.

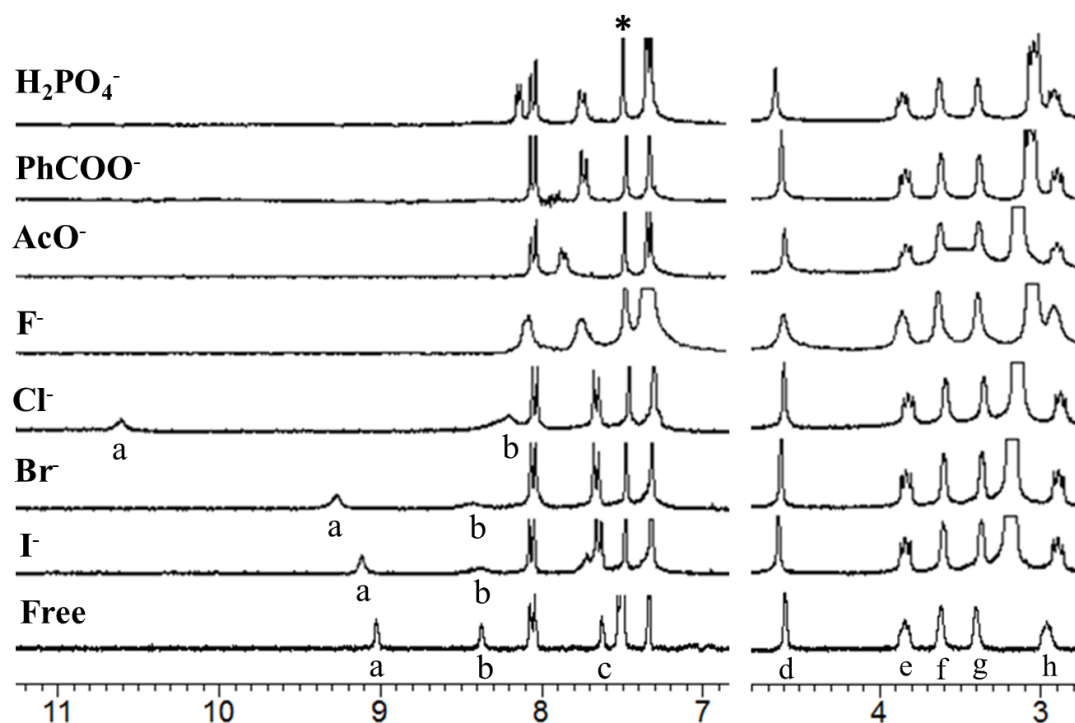


Fig. 21 Partial ^1H NMR spectra of receptor **1e**/guest (H/G = 1:1); free receptor **1e** and in the presence of 1 equiv. of Bu_4NX (X = F, Cl, Br, I, AcO, PhCOO, H_2PO_4), respectively. Host concentration was 2.5 μM. Solvent: CDCl_3 –DMSO (10:1, v/v). 300 MHz at 298 K. *Denotes the solvent peak.

レセプター**1e**の ^1H NMR 及び UV 滴定実験も行われた (Fig. 22 and 23)。 ^1H NMR 滴定実験において、 K^+ (1.0 等量) だけを加えた時、クラウンエーテル架橋プロトンだけでなく全ての NH プロトンも低磁場シフトしたことが観測された (Fig. 22)。Job プロットの解析結果より、レセプター**1e**は K^+ と 1:1 錯体を形成していることがわかった (Fig. 25)。この観測結果を基に、 CDCl_3 と DMSO-d_6 の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として使用して UV 滴定実験を行い、レセプター**1e** と K^+ との錯形成の会合定数 K_a を $28536 (\pm 1998) \text{ M}^{-1}$ と決定した (Fig. 23 and 24)。これらの結果はクラウン-5 環が K^+ と錯形成したことを強く支持する。

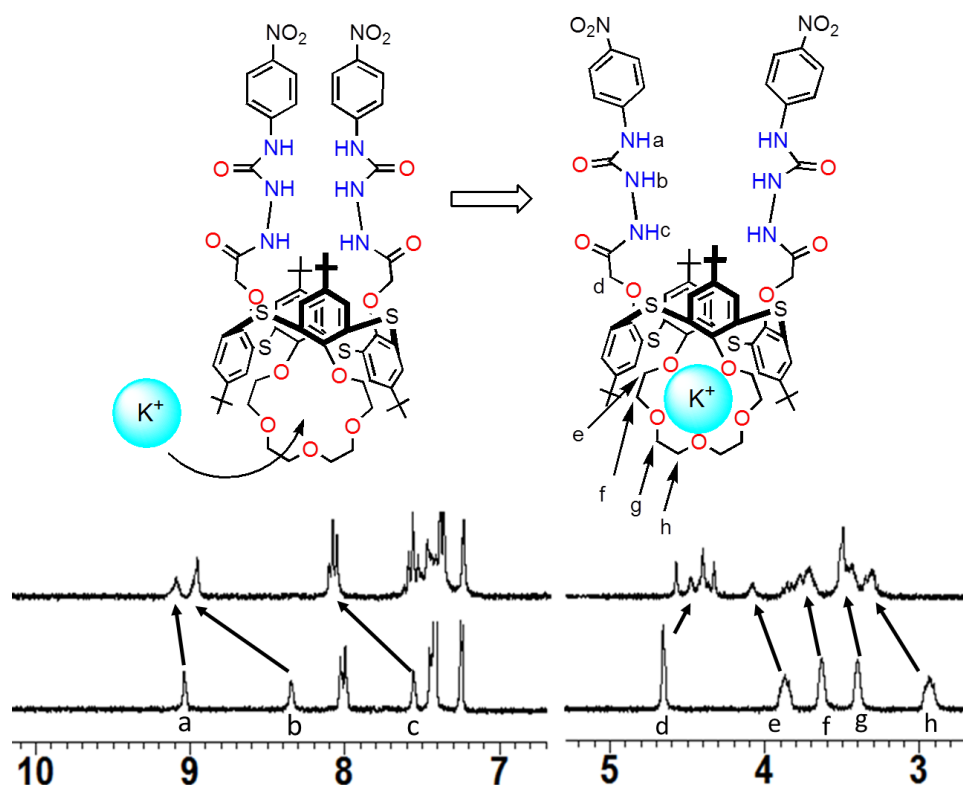


Fig. 22 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 – DMSO (10:1, v/v) solution of **1e** ($4.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) upon addition of KSO_3CF_3 in CD_3CN . Binding mode of receptor **1e** upon complexation with K^+ ion.

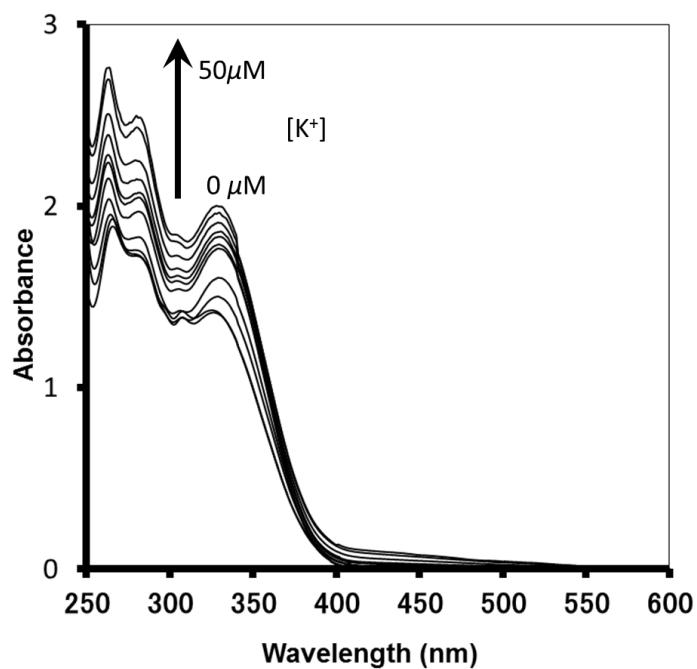


Fig. 23 UV-vis absorption spectra of receptor **1e** (2.5 μM) upon the addition of KSO_3CF_3 (0-50 μM) in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

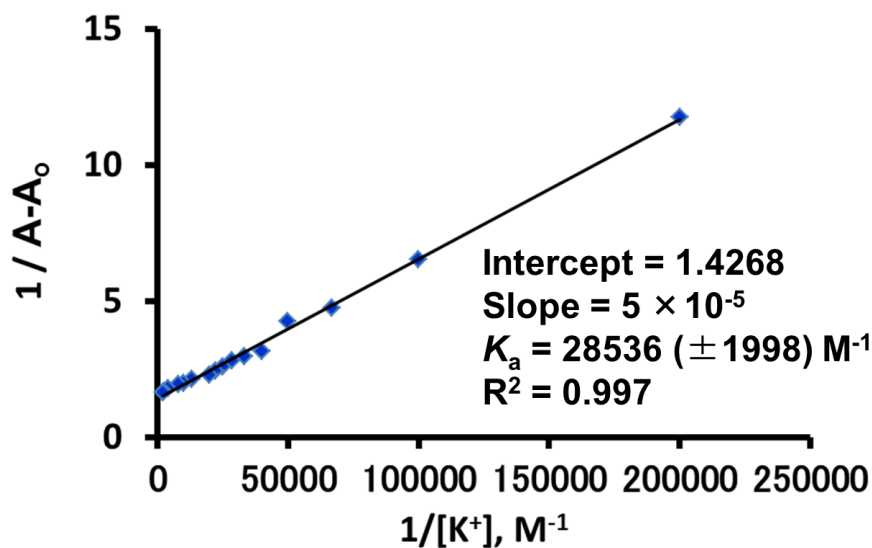


Fig. 24 Benesi-Hildebrand plot of **1e** with varied concentrations K^+ ion at 298K. The associate constant (K_a) was calculated to be $28536 \pm 1998 \text{ M}^{-1}$ in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1:1, v/v).

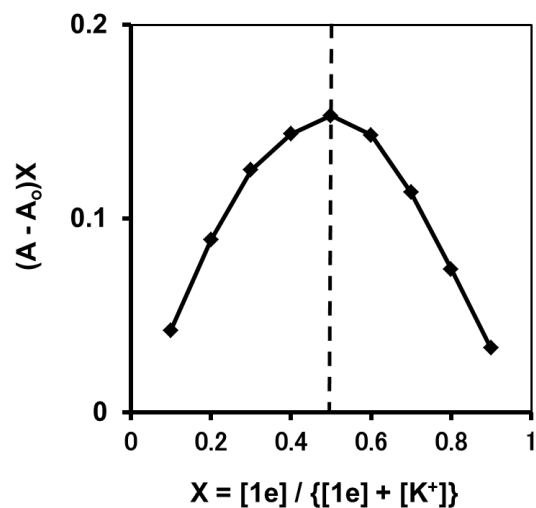


Fig. 25 Job's plot showing the 1:1 binding of **1e** to K^+ ion from UV-vis absorption method at 340 nm in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

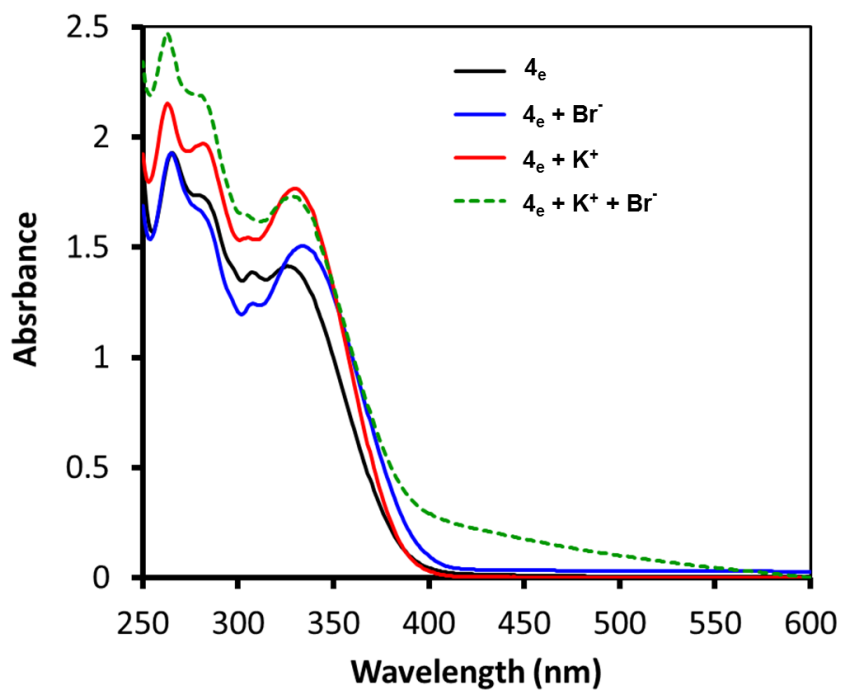


Fig. 26 Proposed positive allosteric behaviour of receptor **1e** with Br^- and K^+ ions. UV-vis absorption spectra of **1e**/guest (H/G = 1:1); free **1e** (black full line), **1e** \subset KSO_3CF_3 (red full line), $Bu_4NBr \supset [1e \subset K^+]$ (green broke line), **1e** \subset Bu_4NBr (blue full line). Solvent: CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). 300 MHz at 298 K.

レセプター**1e**・ K^+ 錯体と Br^- 又は Cl^- との間の効果的な正又は負のアロステリック効果の存在に関して、より詳細な情報を得る為に、 $CHCl_3$ と $DMSO$ の混合溶媒 (10 : 1, v/v)を測定溶媒として使用し、レセプター**1e** の 1H NMR 及び UV 滴定実験を行った (Fig. 26)。 Br^- が $[4e \supset KSO_3CF_3]$ 溶液に加えられた時 (Fig. 27c)、

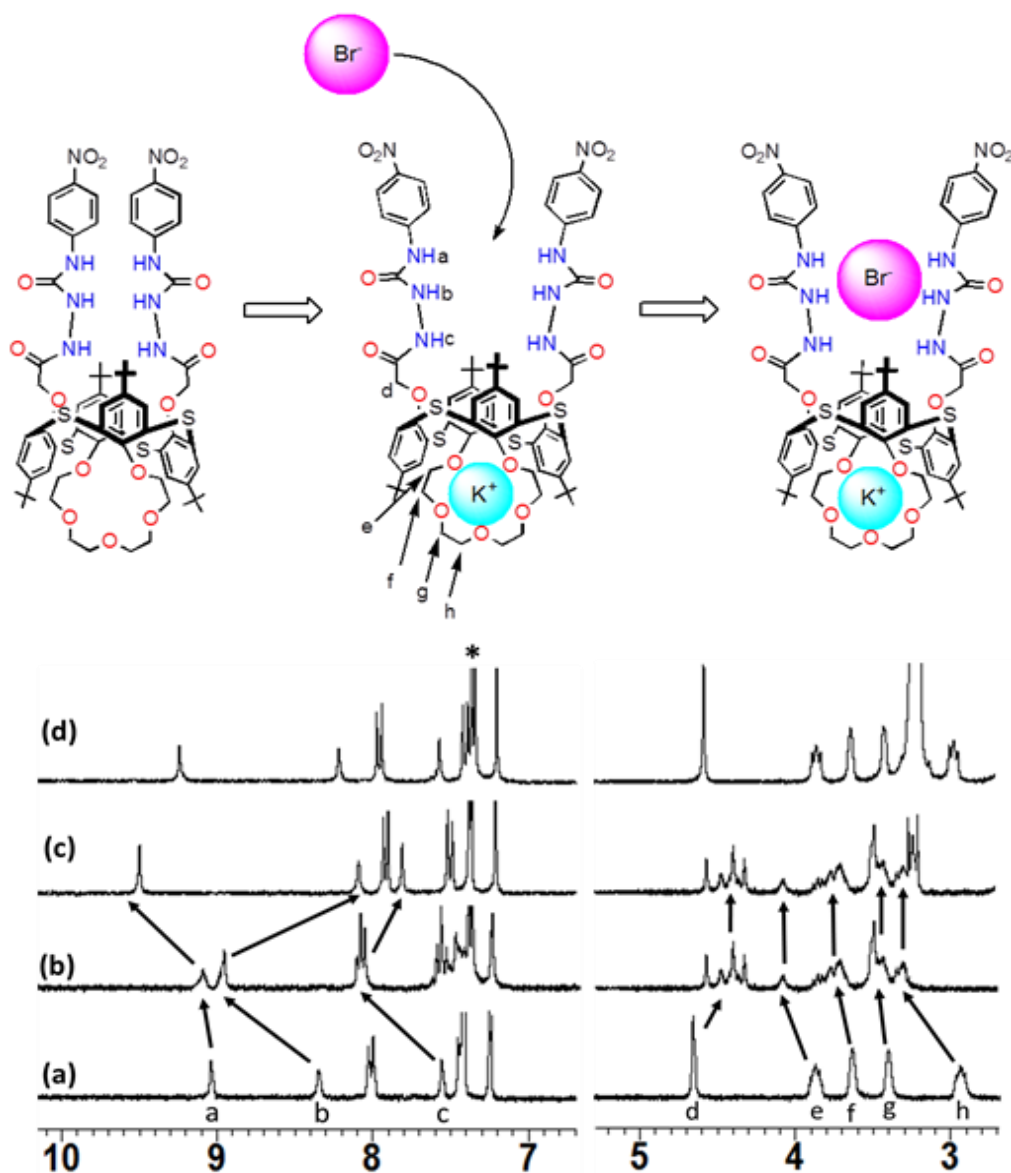


Fig. 27 Proposed positive allosteric behaviour of receptor **1e** with Br^- and K^+ ions. Partial 1H NMR spectra of **1e**/guest (H/G = 1:1); a) free **1e**; b) **1e**· KSO_3CF_3 ; c) $Bu_4NBr \supset [1e \supset K^+]$; d) **1e**· Bu_4NBr . Solvent: $CDCl_3$ - $DMSO$ (10:1, v/v). 300 MHz at 298 K. *Denotes the solvent peak.

NH_a プロトンが 0.42 ppm ($\delta = 9.09$ から 9.51 ppm へ)低磁場シフトし、更に、NH_b プロトンが 0.85 ppm ($\delta = 8.95$ から 8.10 ppm へ)、NH_c プロトンが 0.29 ppm ($\delta = 8.10$ から 7.81 ppm へ) 高磁場シフトした。一方、クラウンエーテル架橋プロトンの化学シフトは変化しなかった。以上の結果より、異種金属二核錯体 Br⁻⊂[レ

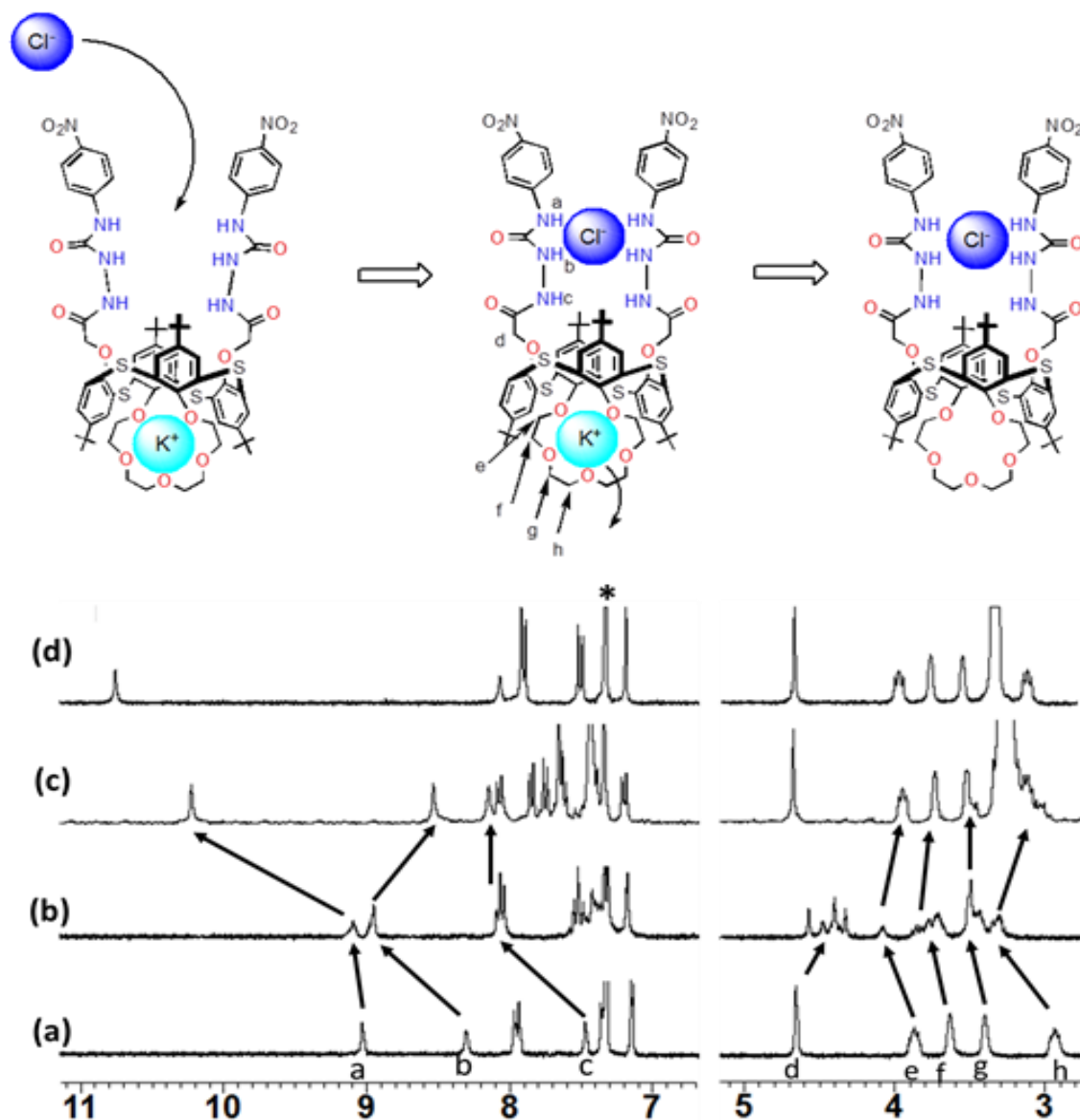


Fig. 28 Proposed negative allosteric behaviour of 4_e with Cl⁻ and K⁺ ions. Partial ¹H NMR spectra of **1e**/guest (H/G = 1:1); a) free **1e**; b) **1e**⊃KSO₃CF₃; c) Bu₄NCl⊃[**1e**⊃K⁺]; d) **1e**⊃Bu₄NCl. Solvent: CDCl₃-DMSO (10:1, v/v). 300 MHz at 298 K. *Denotes the solvent peak.

セプター1e \supset K⁺]の形成が支持され、イオン対の静電的相互作用と柔軟なチアカリックス[4]アレーン空孔のコンホメーション変化より、K⁺存在下で Br⁻に対するレセプター1e の正のアロステリック効果が発現したと考えられる (Fig. 27)。一方、Cl⁻が[レセプター1e \supset KSO₃CF₃]溶液に加えられた時 (Fig. 28c)、NH_a プロトンが 1.11 ppm (δ = 9.09 から 10.2 ppm へ)、NH_c プロトンは 0.04 ppm (δ = 8.10 から 8.14 ppm へ) 低磁場シフトし、NH_b プロトンは 0.37 ppm (δ = 8.95 から 8.58 ppm へ)高磁場シフトしたが、一方、クラウンエーテル鎖のプロトンも高磁場シフトした。興味深いことに、Cl⁻が[レセプター1e \supset KSO₃CF₃]溶液に加えられた時 (Fig. 28c)、クラウンエーテル鎖のプロトンの化学シフトは錯形成していないクラウンエーテル鎖のプロトンの化学シフトと一致した (Fig. 28c and 28d)。イオン対の静電的相互作用と柔軟なチアカリックス[4]アレーン空孔のコンホメーション変化より、レセプター1e \cdot K⁺錯体の 2 つの *p*-ニトロフェニルウレイド基の 2 つのウレア部位が Cl⁻と錯形成した。その結果、Br⁻と比較してより小さいイオン半径を持ち塩基性が増加する為、レセプター1e のクラウン-5 環から K⁺が抜けて脱錯体化を引き起こした。よって、K⁺存在下で Cl⁻に対するレセプター4_cの負のアロステリック効果の発現が観測された(Fig. 28)。

2.3 総括

チアカリックス[4]アレーンを基体とした 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプター1a~e の合成に成功した。このレセプターは、チアカリックス[4]アレーン空孔の反対側において、メタ又はパラ位に電子供与性又は電子求引性基を持つ様々なフェニル基と結合した 2 つのウレア部位とクラウンエーテル部位を持っている。¹H NMR 及び UV 滴定実験を用いることによって、*p*-位に電子求引性基の NO₂ をもつレセプター1e は、選択されたアニオンに対して最も効果的な認

識能を持っている。クラウン-5 環又は *p*-ニトロフェニルウレイド基の 2 つのウレア(NH)部位において、それぞれ K^+ 又は様々なアニオンとの錯形成が観測された。それらの結果は錯形成モードを示し、レセプター1e は様々な幾何構造を有するすべてのアニオンと錯形成できるであることが明らかとなった。レセプター1e は全てのアニオンの中で F 対して最高の選択性を示し、このレセプターが発色型化学センサーの有望な候補であると考えられる。レセプター1e の正と負のアロステリック効果の発現もまた、 1H NMR 及び UV 滴定実験を用いて観測された。興味深いことに、 K^+ 存在下で Br^- に対するレセプター1e の正のアロステリック効果が発現により、 K^+ 及び Br^- とレセプター1e との錯形成による異種金属二核錯体 $Br^- \subset [レセプター1e \supset K^+]$ の形成が観測された。一方、レセプター1e・ K^+ 錯体の *p*-ニトロフェニルウレイド基の 2 つのウレア(NH)部位で Cl^- と錯形成し、そのことにより、レセプター1e・ K^+ 錯体のクラウン-5 環から K^+ が抜けて脱錯体化を引き起こしたという事実は、レセプター1e の負のアロステリック効果の発現を示している。

2.4. 実験項

特に明記しない限り、使用された全ての試薬は商業的供給源から購入され、更に精製すること無く使用した。化合物 2 (参考文献: 13) 及び 3 (参考文献: 12) は文献記載の方法に従って合成された。使用された全ての溶媒は、使用前に一般的な方法で乾燥・蒸留した。

本論文に記載の融点(Yanagimoto MP-S1)は、すべて未補正值である。 1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルは、日本電子製 JEOL FT-300 型 NMR スペクトロメーター及び Varian -400MR-vnmrs400 を使用し、 $SiMe_4$ を内部標準として測定した。カップリング定数 (J 値) は Hz で求めた。IR スペクトルは、日本電子製

JIR-AQ20M 型赤外分光光度計を用い、KBr 錠剤の状態で測定した。Mass スペクトルは、日本電子製 JMS-HX110A 型 ウルトラハイ パフォーマンス mass スペクトロメーターを用い、直接導入方式、75eV のイオン化電圧で測定した。紫外可視吸収スペクトルは、島津製 UV-3150UV-vis-NIR 分光光度計を使用して測定された。元素分析はヤナコ製 MT-5 を使用して行われた。元素分析、MS、発光スペクトルは測定された。

2.4.1. 化合物 4 の合成

500mL 丸底フラスコに室温で化合物 3 (1.0g, 0.95mmol)、エタノール(120 mL)、THF (120 mL) 及びヒドラジン-水和物 (14 mL, 大過剰) を加え、48 時間加熱還流した。室温まで冷やした後、溶媒と過剰量のヒドラジンを減圧下留去し、無色固体の粗生成物を得た。残渣をろ取り、蒸留水で洗った後、メタノールで再結晶して、0.84g (86 %)の化合物 4 を無色プリズム晶で得た。M.p. 216–218 °C. IR: ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3421, 2961, 1670, 1438, 1263, 1091, 1019 and 801. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (18H, s, *t*Bu \times 2), 1.37 (18H, s, *t*Bu \times 2), 3.00 (4H, t, *J* = 9.1 Hz, OCH₂ \times 2), 3.39 (4H, br, OCH₂ \times 2), 3.48 (4H, broad s, NH₂ \times 2), 3.60 (4H, broad s, OCH₂ \times 2), 3.96 (4H, t, *J* = 9.1 Hz, OCH₂ \times 2), 4.55 (4H, s, OCH₂CO \times 2), 7.35 (4H, s, Ar-*H* \times 2), 7.41 (4H, s, Ar-*H* \times 2) and 7.54 (2H, s, NH \times 2) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.5 (CH₃), 33.5 (C(CH₃)₃), 64.9 (OCH₂), 67.4 (OCH₂), 69.2 (OCH₂), 70.5 (OCH₂), 72.6 (OCH₂), 126.2 (ArC), 126.4 (ArC), 126.5 (ArC), 126.7 (ArC), 146.5 (ArC), 146.7 (ArC), 153.6 (ArC), 155.4 (ArC) and 167.6 (CO) ppm. FABMS: *m/z*: 1023.38 (M⁺). C₅₂H₇₀N₄O₉S₄ (1023.39): 計算値: C 61.03, H 6.89, N 5.47. 分析値: C 61.11, H 6.98, N 5.34.

2.4.2. 化合物 **1a** の合成

化合物 **4** (150 mg, 0.147 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、フェニルイソシアネート (38 mg, 0.320 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。生成した沈殿物をろ取り、ヘキサンで洗った後、クロロホルム(CHCl_3)と CH_3CN の混合溶媒 (4:1) で再結晶し、154 mg (83 %) のレセプター **1a** を無色プリズム晶で得た。M.p. 202–205 °C. IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3270, 2956, 1674, 1547, 1442, 1263, 1221, 1153, 1091, 799 and 751. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 –DMSO, 10:1): δ = 1.25 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 1.39 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 2.97 (4H, t, J = 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, s, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.85 (4H, t, J = 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.59 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 6.95 (2H, t, J = 7.3 Hz, Phenyl- $H \times 2$), 7.15 (4H, t, J = 7.6 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.31 (4H, d, J = 7.7 Hz, Phenyl- $H \times 2$), 7.35 (4H, s, Ar- $H \times 4$), 7.48 (4H, s, Ar- $H \times 4$), 7.57 (2H, s, NH $\times 2$), 8.10 (2H, s, NH $\times 2$), 8.32 (2H, s, NH $\times 2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 –DMSO, 10:1): δ = 29.9 (CH_3), 30.4 (CH_3), 33.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.9 (OCH_2), 67.5 (OCH_2), 69.0 (OCH_2), 70.6 (OCH_2), 72.6 (OCH_2), 118.4 (ArC), 120.4 (ArC), 121.8 (ArC), 125.6 (ArC), 126.1 (ArC), 126.3 (ArC), 127.1 (ArC), 127.5 (ArC), 128.0 (ArC), 128.2 (ArC), 137.3 (ArC), 146.4 (ArC), 147.5 (ArC), 153.7 (ArC), 154.0 (CO), 154.6 (ArC) and 167.5 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1261.43 (M^+). $\text{C}_{66}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}_4$ (1260.48): 計算値: C 62.83, H 6.39, N 6.66. 分析値: C 62.59, H 6.23, N 6.45.

2.4.3. 化合物 **1b** の合成

化合物 **4** (150 mg, 0.147 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、*p*-トリルイソシアネート (43 mg, 0.320 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。生成した沈殿物をろ取り、エタノールで洗った後、クロロホルム(CHCl_3)と

CH₃CN の混合溶媒 (2:1) で再結晶し、163 mg (86 %)のレセプター **1b** を無色プリズム晶で得た。M.p. 205–207 °C. IR: ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3283, 2955, 1678, 1547, 1444, 1266, 1207, 1151, 1089, 999 and 815. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 1.27 (18H, s, *t*Bu \times 2), 1.39 (18H, s, *t*Bu \times 2), 2.28 (6H, s, CH₃ \times 2), 2.97 (4H, t, *J* = 9.1 Hz, OCH₂ \times 2), 3.40 (4H, br, OCH₂ \times 2), 3.63 (4H, s, OCH₂ \times 2), 3.85 (4H, t, *J* = 9.1 Hz, OCH₂ \times 2), 4.58 (4H, s, OCH₂CO \times 2), 6.96 (4H, d, *J* = 7.7 Hz, Phenyl–*H* \times 4), 7.16 (4H, d, *J* = 7.7 Hz, Phenyl–*H* \times 4), 7.35 (4H, s, Ar–*H* \times 4), 7.48 (4H, s, Ar–*H* \times 4), 7.51 (2H, s, NH \times 2), 8.10 (2H, s, NH \times 2), 8.22 (2H, s, NH \times 2) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 20.7 (CH₃), 30.9 (CH₃), 31.4 (CH₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 65.9 (OCH₂), 68.6 (OCH₂), 70.0 (OCH₂), 71.6 (OCH₂), 73.6 (OCH₂), 119.4 (ArC), 126.6 (ArC), 127.0 (ArC), 127.3 (ArC), 128.2 (ArC), 129.0 (ArC), 129.5 (ArC), 131.9 (ArC), 135.7 (ArC), 136.1 (ArC), 147.4 (ArC), 148.5 (ArC), 154.4 (ArC), 154.8 (ArC), 155.1 (CO), 155.5 (ArC) and 168.5 (CO) ppm. FABMS: *m/z*: 1289.46 (M⁺). C₆₈H₈₄N₆O₁₁S₄ (1289.69): 計算値: C 63.33, H 6.56, N 6.52. 分析値: C 63.56, H 6.56, N 6.25.

2.4.4. 化合物 **1c** の合成

化合物 **4** (150 mg, 0.147 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、*p*-トリフルオロメチルイソシアネート (59 mg, 0.320 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。生成した沈殿物をろ取り、エタノールで洗った後、クロロホルム(CHCl₃)と CH₃CN の混合溶媒 (1:1) で再結晶し、164 mg (80 %)のレセプター **1c** を無色プリズム晶で得た。M.p. 207–210 °C. IR: ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3283, 2959, 1687, 1548, 1445, 1266, 1158, 1091, 1068 and 840. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 1.27 (18H, s, *t*Bu \times 2), 1.40 (18H, s, *t*Bu \times 2), 2.97 (4H, t, *J*

= 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, s, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.85 (4H, t, $J = 9.1$ Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.61 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 7.36 (4H, s, Ar- $H \times 4$), 7.39–7.42. (8H, m, Phenyl- $H \times 8$), 7.49 (4H, s, Ar- $H \times 4$), 7.56 (2H, s, $\text{NH} \times 2$), 8.29 (2H, s, $\text{NH} \times 2$), 8.69 (2H, s, $\text{NH} \times 2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 -DMSO, 10:1): $\delta = 30.9$ (CH_3), 31.3 (CH_3), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 66.1 (OCH_2), 68.5 (OCH_2), 69.9 (OCH_2), 71.6 (OCH_2), 73.5 (OCH_2), 118.1 (ArC), 122.9 (ArC), 123.9 (CF_3), 124.2 (CF_3), 125.6 (ArC), 125.8 (ArC), 125.9 (ArC), 126.4 (ArC), 126.9 (ArC), 127.0 (ArC), 128.2 (ArC), 147.4 (ArC), 148.4 (ArC), 154.6 (ArC), 154.8 (CO), 155.5 (ArC) and 167.5 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1397.44 (M^+). $\text{C}_{68}\text{H}_{78}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}_4$ (1397.63): 計算値: C 58.44, H 5.63, N 6.01. 分析値: C 58.62, H 5.53, N 6.13.

2.4.5. 化合物 **1d** の合成

化合物 **4** (150 mg, 0.147 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)イソシアネート (82 mg, 0.320 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。生成した沈殿物をろ取り、エタノールで洗った後、クロロホルム(CHCl_3)と CH_3CN の混合溶媒 (1:1) で再結晶し、164 mg (80 %) のレセプター **1d** を無色プリズム晶で得た。M.p. 208–210 °C. IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3315, 2963, 1677, 1577, 1443, 1215, 1136, 1092, 1019 and 880. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 10:1): $\delta = 1.32$ (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 1.39 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 3.01 (4H, t, $J = 9.1$ Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.64 (4H, s, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.89 (4H, t, $J = 9.1$ Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.63 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 7.28 (2H, s, Phenyl- $H \times 2$), 7.38 (4H, s, Ar- $H \times 4$), 7.42 (4H, s, Phenyl- $H \times 4$), 7.49 (4H, s, Ar- $H \times 4$), 7.82 (2H, s, $\text{NH} \times 2$), 8.49 (2H, s, $\text{NH} \times 2$), 9.05 (2H, s, $\text{NH} \times 2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 -DMSO, 10:1): $\delta = 30.8$ (CH_3), 31.2 (CH_3), 34.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65.8 (OCH_2),

67.9 (OCH₂), 69.7 (OCH₂), 71.4 (OCH₂), 73.4 (OCH₂), 115.3 (ArC), 117.7 (ArC), 121.6 (ArC), 124.3 (CF₃), 126.1 (ArC), 126.7 (ArC), 127.0 (ArC), 127.9 (ArC), 131.7 (ArC), 140.4 (ArC), 147.4 (ArC), 148.4 (ArC), 154.1 (ArC), 154.5 (ArC), 155.4 (CO), 155.5 (ArC) and 167.4 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1533.48 (M⁺). C₇₀H₇₆F₁₂N₆O₁₁S₄ (1533.63): 計算値: C 54.82, H 4.99, N 5.48. 分析値: C 54.63, H 5.05, N 5.35.

2.4.6. 化合物 **1e** の合成

化合物 **4** (150 mg, 0.147 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、*p*-ニトロフェニルイソシアネート (53 mg, 0.320 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。沈殿物をろ取し、エタノールで洗った後、クロロホルム(CHCl₃)と CH₃CN の混合溶媒 (3:1) で再結晶し、165 mg (83 %)のレセプター **1e** を薄黄色プリズム晶で得た。M.p. 212–215 °C. IR: ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3257, 2957, 1682, 1555, 1512, 1445, 1415, 1266, 1150, 1091 and 850. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 1.27 (18H, s, *t*Bu × 2), 1.39 (18H, s, *t*Bu × 2), 2.97 (4H, t, J = 9.1 Hz, OCH₂ × 2), 3.40 (4H, br, OCH₂ × 2), 3.63 (4H, s, OCH₂ × 2), 3.85 (4H, t, J = 9.1 Hz, OCH₂ × 2), 4.58 (4H, s, OCH₂CO × 2) 7.40 (4H, s, Ar–H × 4), 8.57 (4H, s, Ar–H × 4), 7.58 (4H, d, J = 9.3 Hz, Phenyl–H × 4), 7.66 (2H, s, NH × 2), 8.06 (4H, d, J = 9.3 Hz, Phenyl–H × 4), 8.40 (2H, s, NH × 2), 9.08 (2H, s, NH × 2) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 30.9 (CH₃), 31.3 (CH₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 66.2 (OCH₂), 69.0 (OCH₂), 69.9 (OCH₂), 71.7 (OCH₂), 73.6 (OCH₂), 118.1 (ArC), 124.9 (ArC), 126.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.7 (ArC), 128.0 (ArC), 128.4 (ArC), 142.6 (ArC), 144.5 (ArC), 147.5 (ArC), 147.3 (ArC), 147.9 (ArC), 148.2 (ArC), 154.0 (ArC), 154.2 (CO), 155.7 (ArC) and 168.5 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1351.57 (M⁺). C₆₆H₇₈N₈O₁₅S₄ (1351.63): 計算値: C 58.65, H 5.82, N 8.29. 分析値: C 58.81, H 5.75, N 8.12.

2.5. ^1H NMR スペクトル及び ^{13}C NMR スペクトル

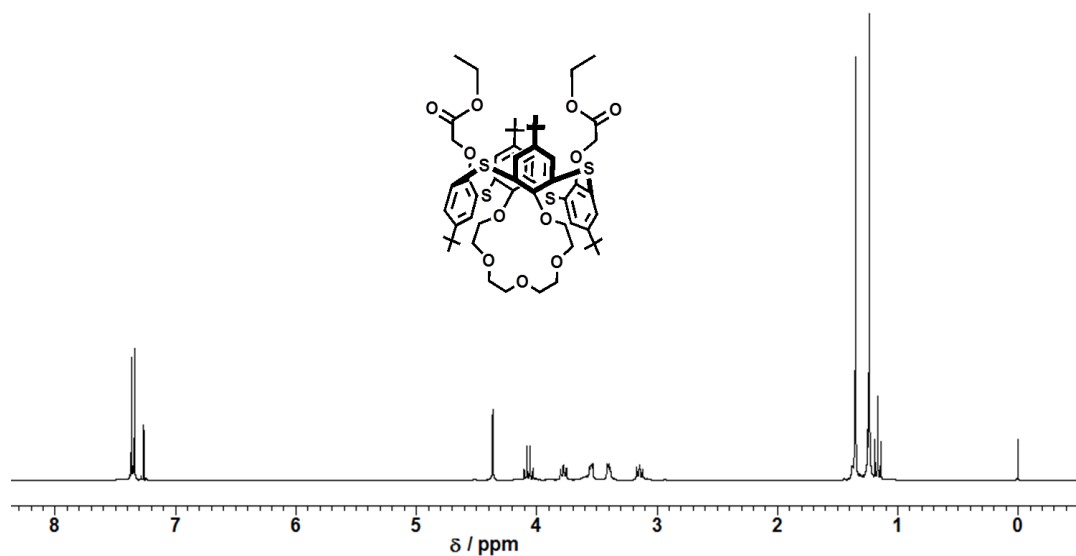


Fig. 29 ^1H -NMR spectra of **3** (300 MHz, CDCl_3 , 293 K).

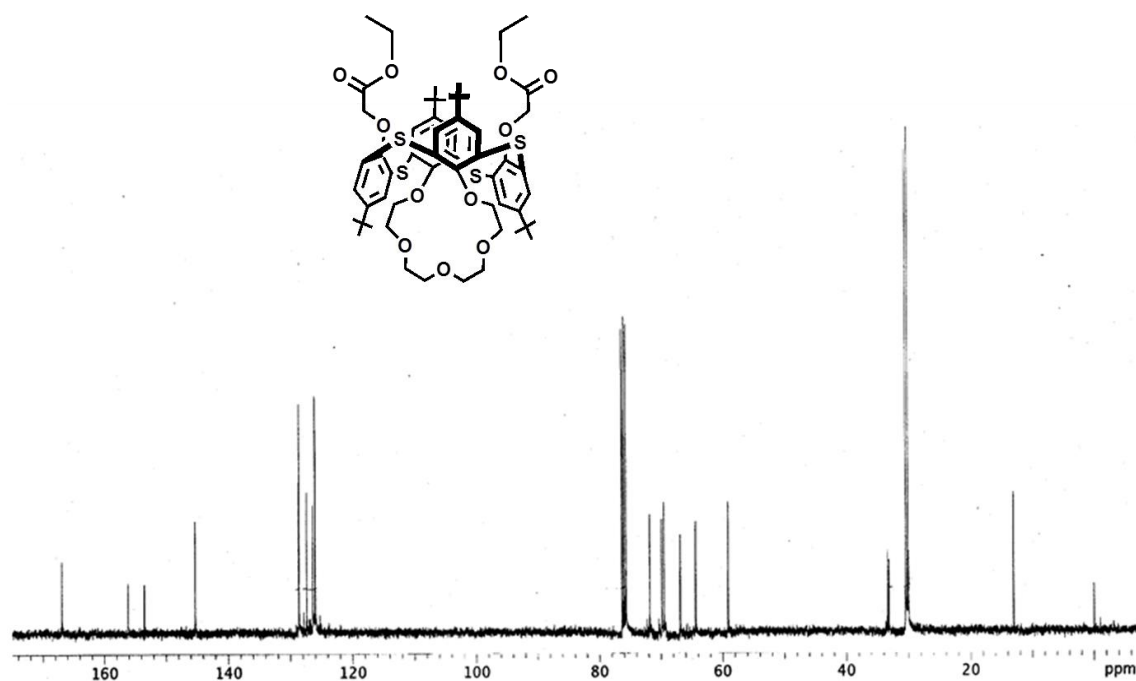


Fig. 30 ^{13}C -NMR spectra of **3** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

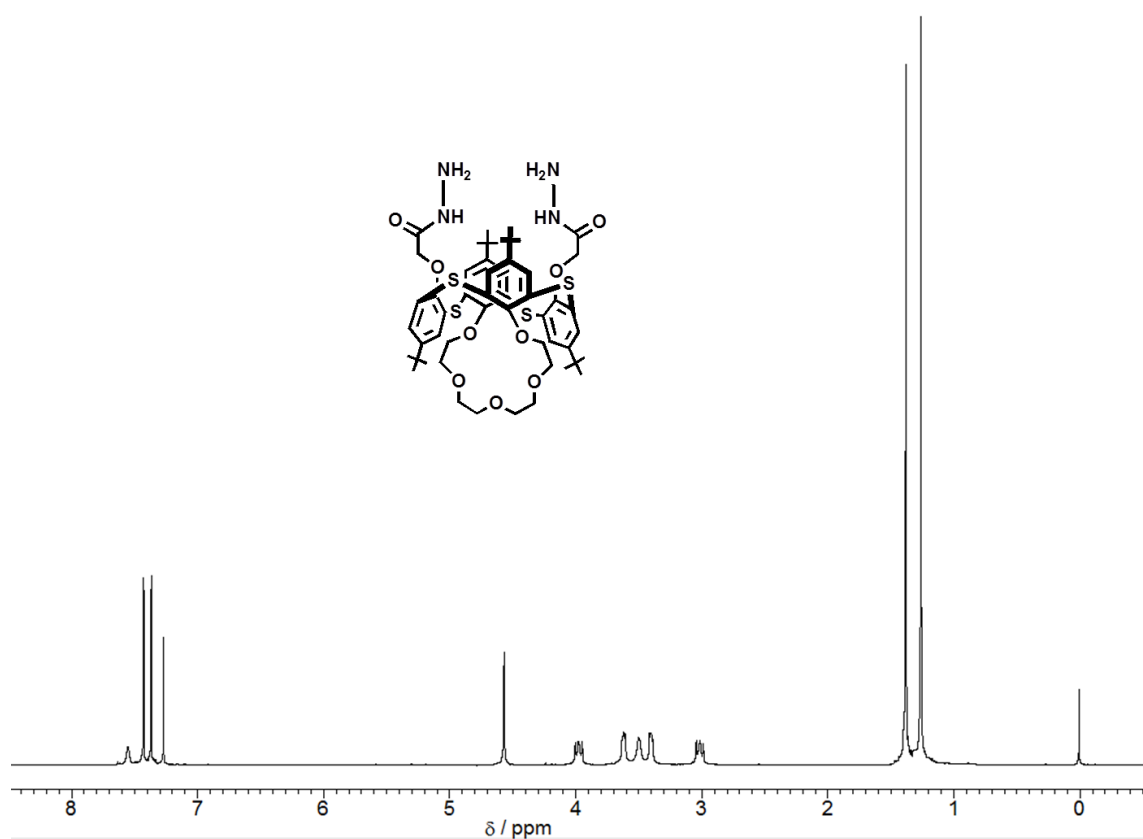


Fig. 31 ^1H -NMR spectra of **4** (300 MHz, CDCl_3 , 293 K).

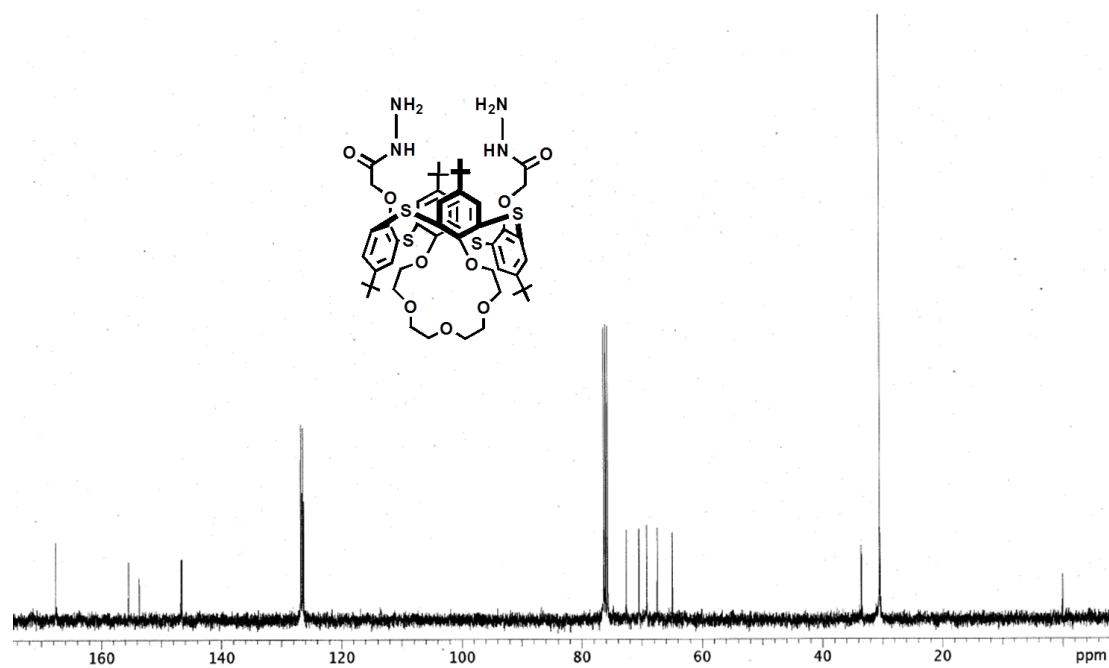


Fig. 32 ^{13}C -NMR spectra of **4** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

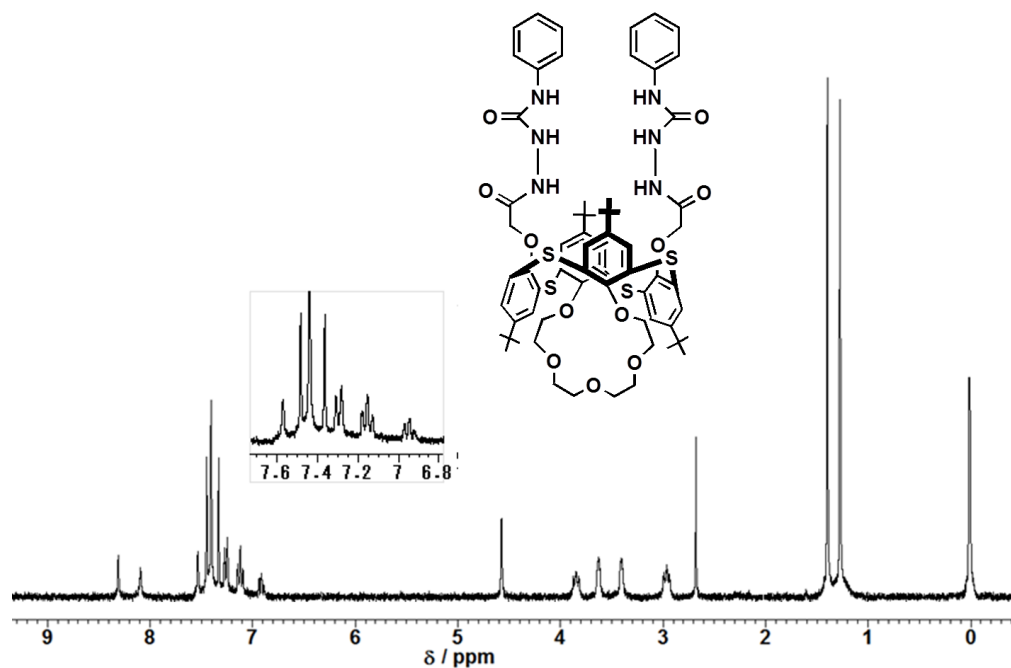


Fig. 33 ^1H -NMR spectra of **1a** (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

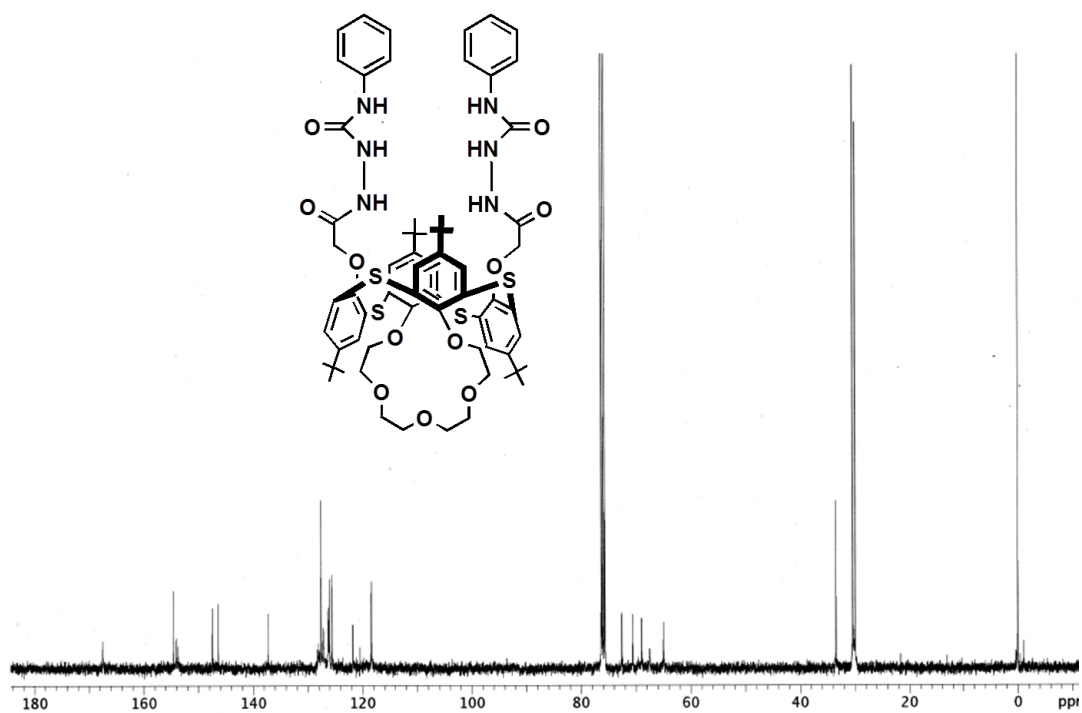


Fig. 34 ^{13}C -NMR spectra of **1a** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

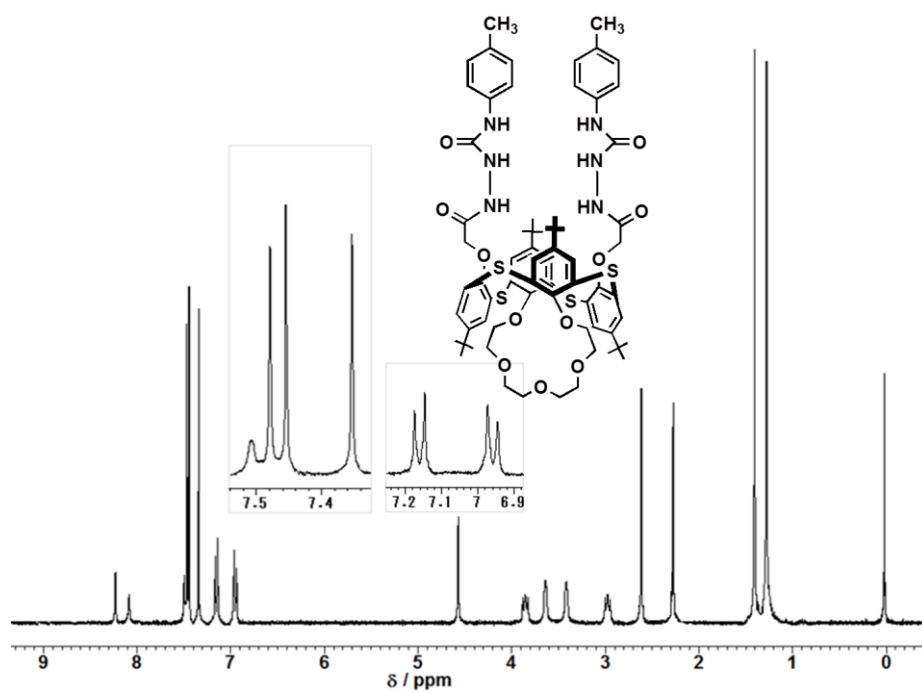


Fig. 35 ^1H -NMR spectra of **1b** (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

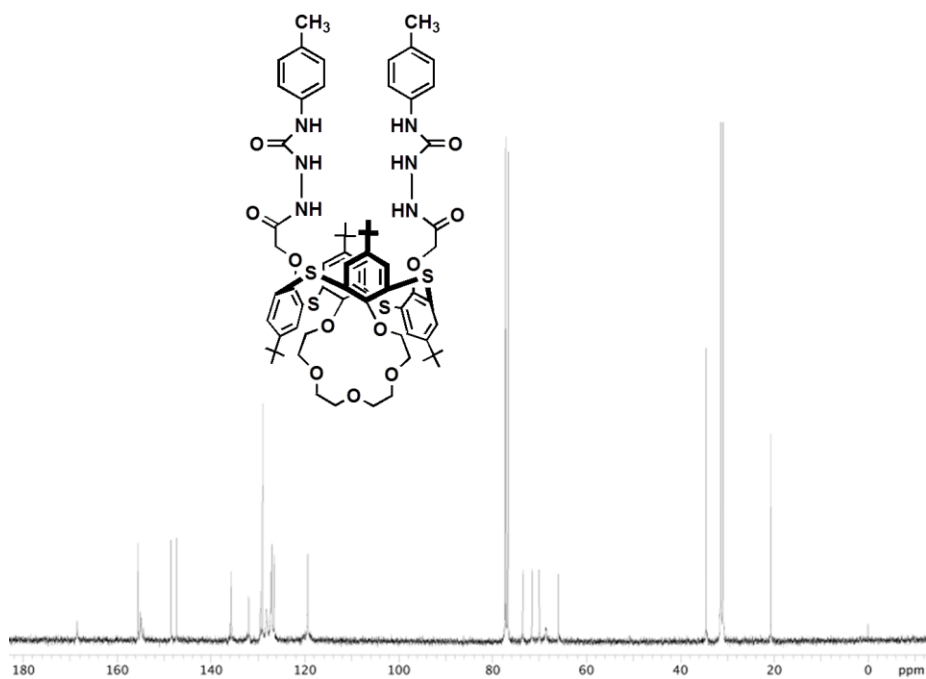


Fig. 36 ^{13}C -NMR spectra of **1b** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

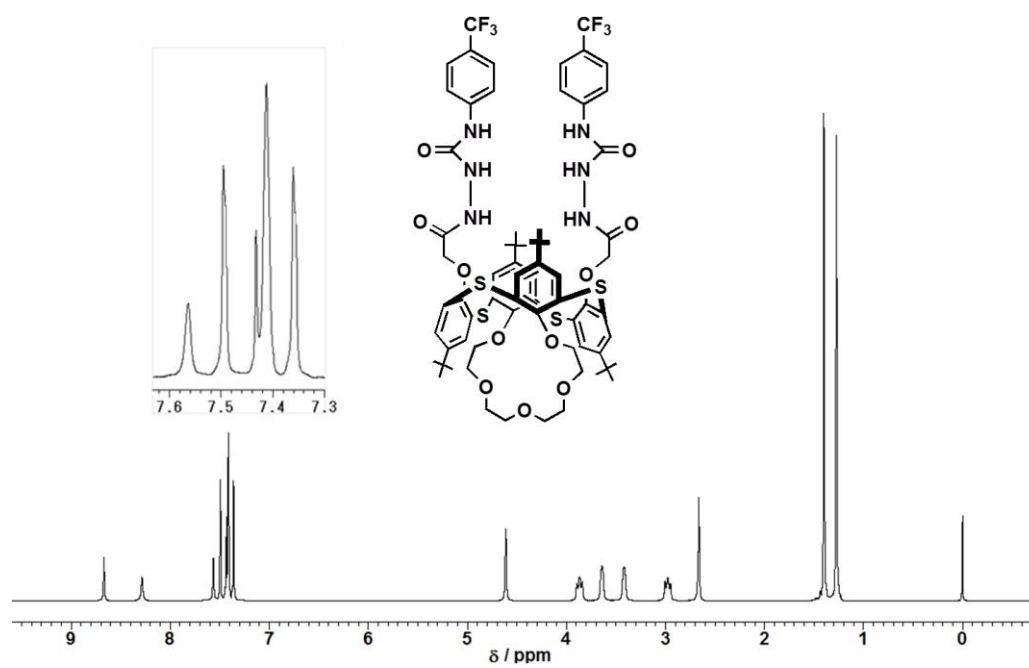


Fig. 37 ^1H -NMR spectra of **1c** (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

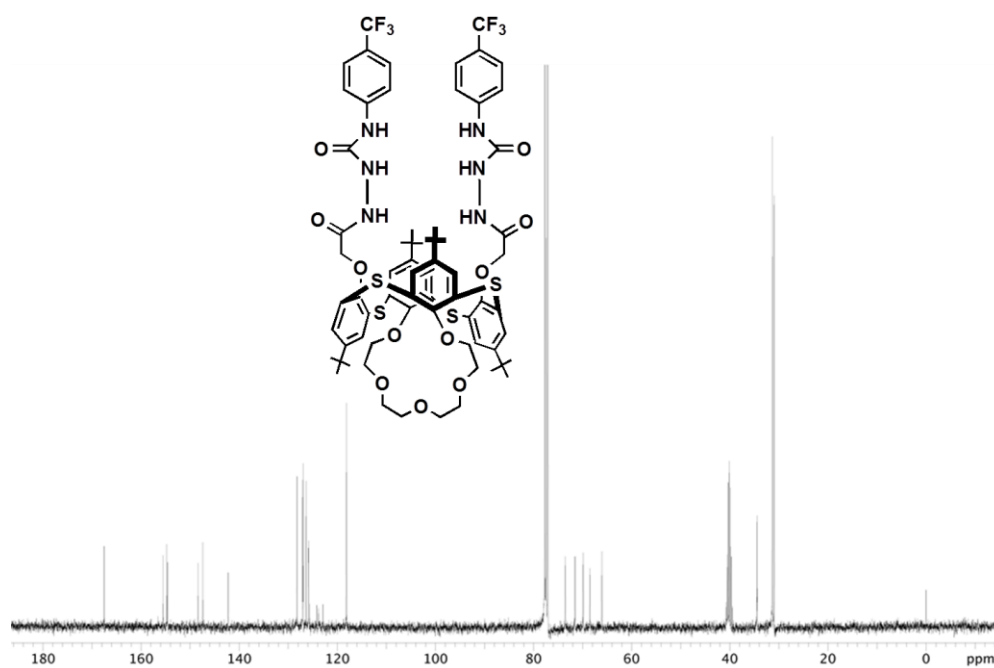


Fig. 38 ^{13}C -NMR spectra of **1c** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

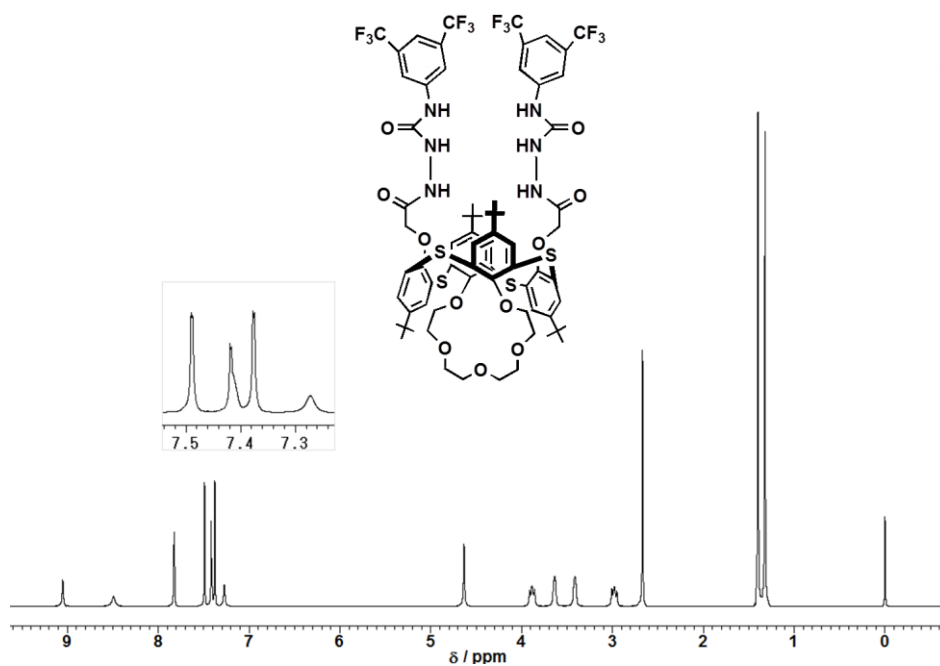


Fig. 39 ^1H -NMR spectra of **1d** (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

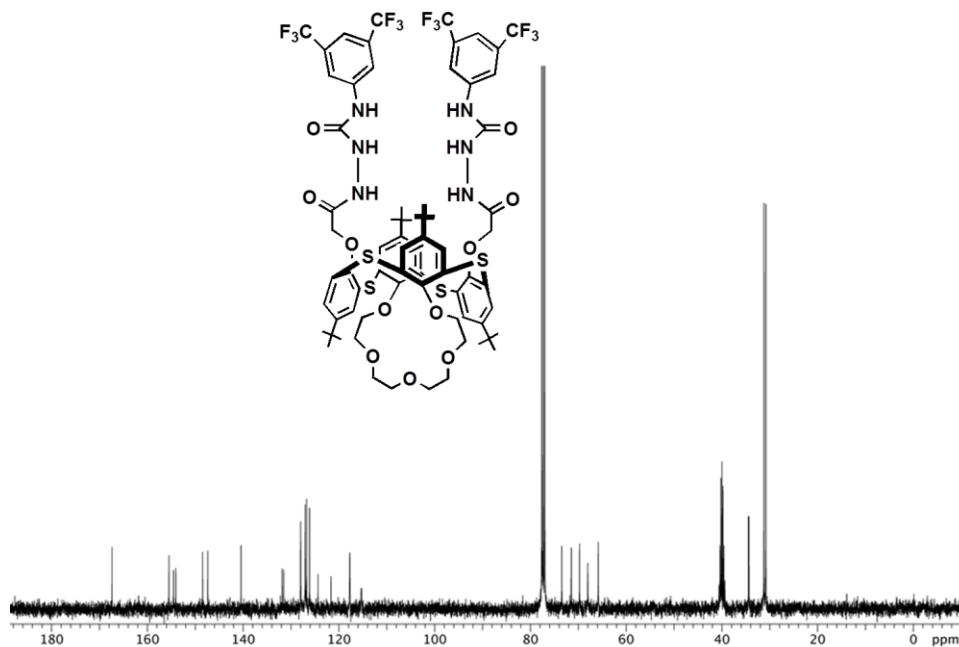


Fig. 40 ^{13}C -NMR spectra of **1d** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

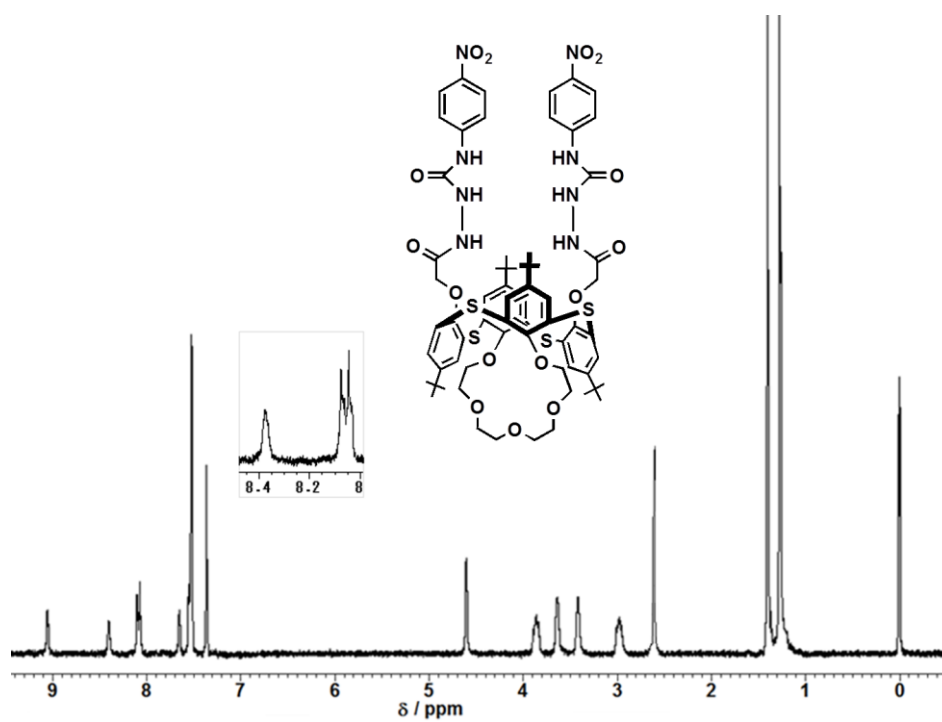


Fig. 41 ^1H -NMR spectra of **1e** (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

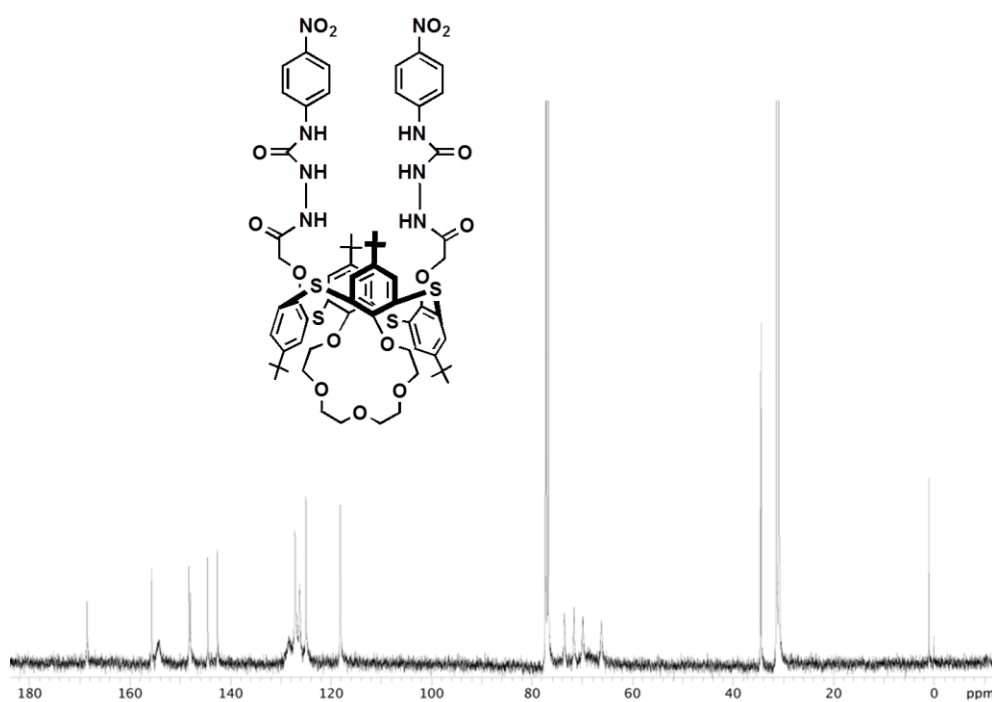


Fig. 42 ^{13}C -NMR spectra of **1e** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

2.6. 会合定数 K_a の決定

会合定数 K_a は、 ^1H NMR 滴定実験を用いることで決定された。 ^1H NMR 滴定実験は、ホストレセプターの濃度(4×10^{-3} M)を一定に保ち、ゲスト濃度($0-8.0 \times 10^{-3}$ M)を変えることによって行われた。ウレアの NH プロトンの ^1H NMR 化学シフトがプローブとして使用された。レセプター 1a~e の錯形成の会合定数(K_a)は、文献記載の方法に従い、¹⁴ 観測された NH プロトンの化学シフトの非線形回帰分析によって計算された。

2.7. ^1H NMR 滴定実験

2.7.1. レセプター 1a~e の様々なアニオンに対する錯形成能評価

NMR 試料管内で、 KSO_3CF_3 が不在の場合又は存在する場合において、レセプター 1a~e の CDCl_3 -DMSO (10:1, v/v) 溶液に Bu_4NX ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{AcO}, \text{PhCOO}, \text{H}_2\text{PO}_4$) の CD_3CN 溶液(4×10^{-3} M)が加えられた。NMR プローブの温度が 27°C で一定に保たれた状態で、ゲスト溶液を加えた後に ^1H NMR スペクトルが測定された。その ^1H NMR データは、以下に記されている。

レセプター 1a $\supset\text{Cl}^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): $\delta = 2.97$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.85 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.59 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 7.89 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.10 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 8.95 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター 1b $\supset\text{Cl}^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): $\delta = 2.97$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.85 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 7.80 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.09 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 8.63 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター1c \rightarrow Cl $^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v):
 $\delta = 2.97$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$),
 3.85 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.01 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.20
 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.58 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター1d \rightarrow Cl $^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v):
 $\delta = 3.01$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.64 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$),
 3.89 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.63 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 7.94 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.33
 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.70 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター1e \rightarrow Cl $^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v):
 $\delta = 2.97$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$),
 3.85 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.60 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.10 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.18
 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 10.8 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター1e \rightarrow K $^+$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v):
 $\delta = 3.11$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.36–3.58. (4H, m, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.64–3.90. (4H, m,
 $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.08 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.30–4.61. (4H, m, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.10 (2H, s,
 $\text{NH}_c \times 2$), 8.95 (2H, broad s, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.09 (2H, broad s, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

Cl $^-$ \subset [レセプター1e \rightarrow K $^+$]: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1,
 v/v): $\delta = 2.97$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, br, OCH_2
 $\times 2$), 3.85 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.60 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.14 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$),
 8.58 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 10.2 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター1e \rightarrow Br $^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v):
 $\delta = 2.97$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.40 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.63 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$),

3.85 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.60 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 7.52 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.25 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.27 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$)

$\text{Br}^- \subset [\text{レセプター}1\text{e} \supset \text{K}^+]$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 3.11 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.36–3.58. (4H, m, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.64–3.90. (4H, m, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.08 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.30–4.61. (4H, m, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 7.81 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.10 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.51 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$)

2.7.2. レセプター 1e・ K^+ 錯体の Cl^- 又は Br^- に対する錯形成能評価

NMR 試料管内で、4.0 mM レセプター1e 溶液 (CDCl_3 -DMSO, 10:1, v/v) 440 μL に 4.0 mM KSO_3CF_3 溶液(CH_3CN) 20 μL を加えられ、4.0 mM レセプター 1e・ K^+ 錯体(1:1)溶液 460 μL を調整した。更に、その溶液に 4.0 mM Bu_4NX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) 溶液(CD_3CN) 20 μL をそれぞれ加えた。スペクトルは、混合したあと直ちに測定された。また、NMR プローブの温度は 298 K で一定に保たれた状態で行われた。

2.8. UV 滴定実験

2.8.1. レセプター 1e の様々なアニオンに対する錯形成能評価

セル内で2.5 μM レセプター1e溶液(CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mLに、ゲストの濃度を段階的に増加させていく為、7.5 mM Bu_4NX ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{AcO}, \text{PhCOO}, \text{H}_2\text{PO}_4$)溶液(CH_3CN) 50 μL を徐々に加えていった。各スペクトルは、ゲストを混合したあと直ちに測定された。

2.8.2. レセプター1e溶液の K^+ に対する錯形成能評価

セル内で2.5 μM レセプター1e溶液 (CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mLに、 K^+ の濃度

を段階的に増加させていく為、7.5 mM KSO₃CF₃溶液(CH₃CN) 50 μLを徐々に加えていった。各スペクトルは、ゲストを混合したあと直ちに測定された。

2.8.3. レセプター 1e・K⁺錯体のBr⁻に対する錯形成能評価

セル内で 2.5 μM レセプター1e 溶液 (CH₂Cl₂-DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に 1.5 mM KSO₃CF₃ 溶液(CH₃CN) 5.0 μL を加えられ、レセプター 1e・K⁺錯体溶液を調整した。更に、その溶液に 1.5 mM Bu₄NBr 溶液(CH₃CN) 5.0 μL を加えた。スペクトルは、ゲストを混合したあと直ちに測定された。また、NMR プローブの温度は 298 K で一定に保たれた状態で行われた。

2.9. レセプター1b 及び 1e の結晶構造解析

1b の結晶データ: C₆₈H₈₄N₆O₁₁S₄·½(H₂O)·1½(CHCl₃), $M_r = 1477.71$. 単斜晶, $P2_1/n$; $a = 18.8935 (13)$, $b = 23.9302 (16)$, $c = 33.589 (2) \text{ \AA}$; $\beta = 91.5063 (12)^\circ$; $V = 15181.2 (17) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $D_x = 1.293 \text{ Mg m}^{-3}$; $F(000) = 6224$; $T = 210(2) \text{ K}$; $\mu (\text{Mo-K}\alpha) = 0.34 \text{ mm}^{-1}$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, 結晶サイズ $0.71 \times 0.54 \times 0.32 \text{ mm}^3$. 結晶は無色のブロックであった。回折データは、薄い断面の ω -スキャンによるグラフィートモノクロメーターの MoK α 放射を備えた Bruker APEX 2 CCD 回折計で測定された。¹⁵134900 測定された反射, 31218 ($R_{\text{int}} = 0.049$) $\theta_{\text{max}} = 26.5^\circ$ に対する独立した反射; $I > 2\sigma(I)$ との 19539 反射. その構造は SHELXS プログラム(on F^2 , in SHELXL-2013/14)を用いる直接的な方法により決定され、フルマトリックスの最小二乗法により洗練された。^{16,17} 非水素原子は異方性熱パラメーターで洗練された. C 上の水素原子は理想の位

置に含まれ、それらの U_{iso} 値は親原子の U_{eq} 値に乘るように合わせられた。N 上の H 原子は自由に洗練された。その結果、 $wR_2 = 0.173$ (全てのデータ) と $R_1 = 0.056$ (観測されたデータ), 1903 パラメーター, $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.56 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$; 465 抑制, $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.43 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. プラトンスクィーズ法が、混乱因子である 3 つのユニークなクロロホルム分子を 2 つ形作るのに使用された。¹⁸ 2 倍の混乱因子がいくつかの *t*-ブチル基、クラウンエーテル鎖の一部分と他のクロロホルム分子に形作られた。水分子 O(23) の H 原子は異なるマップで見つからなかった為、モデルに含めなかった。**1b** の CCDC: 1026081.

1e の結晶データ: $\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{S}_4 \cdot \frac{1}{2}(\text{CHCl}_3) \cdot 3(\text{MeCN})$, $M_r = 1534.44$. 単斜晶, $P2_1/c$; $a = 17.7980(10)$, $b = 26.7870(16)$, $c = 32.552(2) \text{ \AA}$; $\beta = 96.384(4)^\circ$; $V = 15423.1(16) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $D_x = 1.322 \text{ Mg m}^{-3}$; $F(000) = 6272$; $T = 100(2) \text{ K}$; $\mu (\text{Mo-K}\alpha) = 0.31 \text{ mm}^{-1}$; $\lambda = 0.7749 \text{ \AA}$, 結晶サイズ $0.25 \times 0.25 \times 0.02 \text{ mm}^3$. 結晶は無色の板状であった。回折データは、薄い断面の ω -スキャンによるシンクロトロン放射を使用する ALS のステーション 11.3.1 で Bruker APEX 2 CCD 回折計により測定された。¹⁵ 1555885 測定された反射, 50956 ($R_{\text{int}} = 0.052$) $\theta_{\text{max}} = 34.8^\circ$ に対する独立した反射; $I > 2\sigma(I)$ との 35702 反射. その構造は *SHELXS* プログラム (on F^2 , in *SHELXL-2013/14*) を用いる直接的な方法により決定され、フルマトリックスの最小二乗法により洗練された。^{16,17} *SHELXT* との溶液中構造と以上の洗練。^{16,17} C といくつかの N 原子上の水素原子は理想の位置に含まれ、それらの U_{iso} 値は親原子の U_{eq} 値に合わせた。N 上の H 原子は自由に洗練された。その結果、 $wR_2 = 0.294$ (全てのデータ) と $R_1 = 0.086$ (観測されたデータ), 2055 パラメーター, $\Delta\rho_{\text{max}} = 2.44 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$; 656 抑制, $\Delta\rho_{\text{min}} = -1.86 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. プラトンスクィーズ法が、混乱因子である 6 つのユニークなアセト

ニトリル分子を 4 つ形作るのに使用された。¹⁸ 2 倍の混乱因子がいくつかの *t*-ブチル基、クラウンエーテル鎖の一部分と 1 つの HNP-C₆H₄NO₂ 基に形作られた。**1e** の CCDC: 1026090.

2.10. 参考文献

- 1 (a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, An Introduction*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2008; (b) A. Ikeda and S. Shinkai, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1713–1734; (c) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sèneque, I. Jabin and O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2485–2500; (d) K. Cottet, P. M. Marcos and P. J Cragg, *Beilstein, J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 201–226; (e) L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim and J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2777–2796; (f) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone and R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 254–266; (g) J. S. Kim and D. T. Quang, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 3780–3799; (h) R. Joseph and C. P. Rao, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 4658–4702; (i) C. Capici, Y. Cohen, A. D'Urso, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, R. Purrello, S. Slovak and V. Villari, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 12162–12167; (j) C. Talotta, C. Gaeta1, Z. Qi, C. A. Schalley and P. Neri, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7437–7441; (k) M.–X. Wang, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 182–195.
- 2 H. Kumagi, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3971–3972.
- 3 (a) P. Lhoták, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 1675–1692; (b) N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori and S. Miyano, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 5291–5316.
- 4 (a) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516; (b) T. Nabeshima, T. Saiki and S. Kunitomo, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3207–3209; (c) T.

- Nabeshima, Y. Yoshihira, T. Saiki, S. Akine and E. Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 28–29; (d) A. Y. Zhukov, T. A. Fink, I. I. Stoikov and I. S. Antipin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2009, **58**, 1007–1014; (e) K. Mohr, J. Schmitz, R. Schrage, C. Trnkle and U. Holzgrabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 508–516; (f) R. Nussinov and C.-J. Tsai, *Cell*, 2013, **153**, 293–305.
- 5 (a) J.-Y Kwon, Y.-J Jang, S.-K Kim, K.-H Lee, J.-S Kim and J. Yoon, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5155–5157; (b) D. Amilan Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly and A. Das, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3445–3448; (c) J.-Y. Lee, E.-J Cho, S. Mukamel and K.-C. Nam, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 943–950; (d) D. Esteban-Go´mez, L. Fabbrizzi and M. Licchelli, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 5717–5720; (e) V. Thiagarajan, P. Ramamurthy, D. Thirumalai and V. T. Ramakrishnan, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 657–660; (f) H. Lu, W. Xu, D. Zhang, C. Chen and D. Zhu, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4629–4632; (g) F. M. Pfeffer, T. Gunnlaugsson, P. Jensen and P. E. Kruger, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5357–5360; (h) L. Fang, W.-H. Chan, Y.-B. He, D. W.-J. Kwong and A. W.-M. Lee, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7640–7646; (i) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, J. Tierney, H. D. Paduka Ali and G. M. Hussey, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10875–10878; (j) A. Dahan, T. Ashkenazi, V. Kuznetsov, S. Makievski, E. Drug, L. Fadeev, M. Bramson, S. Schokoroy, E. Rozenshine–Kemelmakher and M. Gozin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2289–2296; (k) S. Saha, A. Ghosh , P. Mahato , S. Mishra , S. K. Mishra, E. Suresh , S. Das and A. Das, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3406–3409.
- 6 (a) J. L. Sessler, P. A. Gale and W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2006; (b) P. D. Beer, P.A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516.
- 7 (a) J. F. Zhang, Y. Zhou, J. Yoon and J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**,

- 3416–3429; (b) C. Lodeiro, J. L. Capelo, J. C. Mejuto, E. Oliveira, H. M. Santos, B. Pedras and C. Nuñez, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 2948–2976; (c) L. E. Santos-Figueroa, M. E. Moragues, E. Climent, A. Agostini, R. Martínez-Máñez and F. Sancenón, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 3489–613.
- 8 (a) R. M. F. Batista, E. Oliveira, S. P. G. Costa, C. Lodeiro and M. M. M. Raposo, *Org. Lett.* 2007, **9**, 3201–3204; (b) F. Zapata, A. Caballero, A. Espinosa, A. Tárraga, and P. Molina, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 41–44; (c) R. D. Rasberry, M. D. Smith and K. D. Shimizu, *Org. Lett.* 2008, **10**, 2889–2892; (d) C. Pérez-Casas and A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2275–2284; (e) J. P. Clare, A. Statnikov, V. Lynch, A. L. Sargent and J. W. Sibert, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 6637–6646; (f) Q.–S. Lu, L. Dong, J. Zhang, J. Li, L. Jiang, Y. Huang, S. Qin, C.–W. Hu and X.–Q. Yu, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 669–672; (g) S. Goswami, D. Sen and N. K. Das, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 856–859; (h) A. Aldrey, C. Núñez, V. García, R. Bastida, C. Lodeiro, A. Macías, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 9223–9230; (i) P. Dydio, T. Zieliński and J. Jurczak, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1076–1078; (j) V. K. Bhardwaj, S. Sharma, N. Singh, M. S. Hundal and G. Hundal, *Supramol. Chem.*, 2011, **23**, 790–800; (k) G.–W. Lee, N.–K. Kim and K.–S. Jeong, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3024–3027; (l) H. M. Chawla, S. N. Sahu, R. Shrivastava, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 2244–2247; (m) S. Goswami, A. Manna, S. Paul, K. Aich, A. K. Das and S. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1785–1789; (n) K. Pandurangan, J. A. Kitchen and T. Gunnlaugsson, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 2770–2775; (o) S. Areti, J. K. Khedkar, R. Chilukula and C. P. Rao, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 5629–5634; (p) C. Jin, M. Zhang, C. Deng, Y. Guan, J. Gong, D. Zhu, Y. Pan, J. Jiang and L. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 796–801.

- 9 (a) K. Lang, P. Cuřínová, M. Dudič, P. Prošcová, I. Stibor, V. Št'astný and P. Lhoták, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 4469–4472; (b) P. Lhoták, J. Svoboda and I. Stibor, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **62**, 1253–1257; (c) J. Kroupa, I. Stibor, M. Pojarová, M. Tkadlecová and P. Lhoták, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 10075–10079; (d) O. Kundrat, H. Dvorakova, I. Cisarova, M. Pojarova and P. Lhoták, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4188–4191; (e) O. Kundrat, I. Cisarova, S. Böhm, M. Pojarova and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4592–4596; (f) O. Kundrat, H. Dvorakova, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 407–411; (g) O. Kundrat, J. Kroupa, S. Böhm, J. Budka, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 8372–8375; (h) O. Kundrát, V. Eigner, P. Cuřínová, J. Kroupa and P. Lhoták, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8367–8372; (i) O. Kundrat, V. Eigner, H. Dvorakova, and P. Lhoták, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4032–4035; (j) P. Slavik, M. Dudic, K. Flidrova, J. Sykora, I. Cisarova, M. Pojarova and P. Lhoták, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3628–3631; (k) O. Kundrat, H. Dvorakova, S. Böhm, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2272–2278.
- 10 (a) V. Bhalla, M. Kumar, H. Katagiri, T. Hattori and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 121–124; (b) V. Bhalla, J. N. Babu, M. Kumar, T. Hattori and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 1581–1585; (c) V. Bhalla, R. Kumar, M. Kumar and A. Dhir, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 11153–11159; (d) A. Dhir, V. Bhalla and M. Kumar, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4891–4894; (e) R. Kumar, V. Bhalla and M. Kumar, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 8095–8101; (f) R. K. Mahajan, R. Kaur, V. Bhalla, M. Kumar, T. Hattori and S. Miyano, *Sens. Actuators B*, 2008, **130**, 290–294; (g) J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Mahajan and R. K. Puri, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 2772–2775; (h) M. Kumar, A. Dhir and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2567–2570; (i) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 4340–4344 (j) M.

- Kumar, A. Dhir and V. Bhalla; *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2567–2570; (k) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5559–5562; (l) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 366–369; (m) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Bio. Chem.*, 2011, **9**, 8237–8245; (n) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 366–369; (o) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1524–1527.
- 11 (a) C. Perez-Casas and T. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2005, **53**, 1–8; (b) T. Yamato, C. Perez-Casas, H. Yamamoto, M. R. J. Elsegood, S. H. Dale and C. Redshaw, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2006, **54**, 261–269; (c) C. Perez-Casas, S. Rahman, N. Begum, Z. Xi and T. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2008, **60**, 173–185; (d) X.-L. Ni, X. Zeng, C. Redshaw and T. Yamato, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 3358–3370; (e) X.-L. Ni, X. Zeng, C. Redshaw and T. Yamato, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3248–3253; (h) X.-L. Ni, J. Tahara, S. Rahman, X. Zeng, D. L. Hughes, C. Redshaw and T. Yamato, *Chem. Asian. J.*, 2012, **7**, 519–527; (i) X.-L. Ni, H. Cong, A. Yoshizawa, S. Rahman, H. Tomiyasu, U. Rayhan, X. Zeng and T. Yamato, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1046**, 110–115.
- 12 F. W. B. van Leewen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom and D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3928–3936.
- 13 N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, T. Fujimoto, T. Suzuki and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7337–7341.
- 14 H. A. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 2703–2707.
- 15 APEX 2 and SAINT, 2011, software for CCD diffractometers. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- 16 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, 2008, **64**, 112–122.

- 17 G. M. Sheldrick, 2013 & 2014, University of Göttingen.
- 18 A. L. Spek, A.L., *Acta Crystallogr.*, 1990, **46**, C34.

第3章 蛍光シグナルを利用した 1,3-alternate-チアカリックス[4]アレーン レセプターのアロステリックな包接挙動の研究

3.1. 緒言

現在、三次元のカリックス[n]アレーンを用いた多くの優れたレセプター¹が開発されており、それらはカチオン、アニオン又は中性分子を選択的に認識できる。¹特に、硫黄原子を架橋部位に持つチアカリックス[4]アレーン²は、様々なホスト分子の骨格又は構成単位として数多く利用されている。チアカリックス[4]アレーン誘導体は、アロステリック制御により生物・環境分野で重要な金属カチオンとホスト・ゲスト相互作用を引き起こすことが報告されている。³アニオンもまた、生物系（DNA や酵素基質など）に多数存在し、医薬や触媒の分野で重要な役割を果たしている。したがって、高感度で高選択的なアニオンセンサーの開発は重要である。⁴しかし、アニオンは様々な幾何構造を有する為、金属カチオンセンサーの場合と比較して、アニオンセンサーの設計は容易ではない。例えば、 F^- , Cl^- , Br^- , I^- は球状、 AcO^- , $PhCOO^-$ は Y 型、 $H_2PO_4^-$ は正四面体型の幾何構造を有している。⁵カリックス[n]アレーンを基体としたアニオンレセプターは、超分子化学において、比較的新しい分野である。⁶更に、ウレア部位を有するカリックス[n]アレーン誘導体は、アニオンと水素結合を形成し分子錯体を作る為、アニオン認識に非常に適している。

1996 年、Reinhoudt らは、カリックス[4]アレーンを基体とするレセプターが、カリックス[4]アレーンの構造変化によりアロステリック効果が発現し、クロロホルム中で金属塩 NaX ($X = Cl, Br$) を溶解する二官能性レセプターとして振舞うことを報告した。⁷この報告に従って、親水性のアニオン及びカチオンと同時に錯形成できる、多くの中性の二官能性レセプターが開発されている。⁸ダイト

ピックレセプターによるアニオン性及びカチオン性ゲスト種を同時に錯形成することもまた、近年、非常に興味を持たれている。生物・環境分野でのイオン対認識の研究は、近年急速に発展している分野である。⁹

カリックス[4]アレーンの 1,3-*alternate* コンホメーションは、適切な官能基化を行うことで、ゲスト分子と錯形成できる二つの異なる優れた認識部位を分子内に持つことができる。^{1h}Kumar らは、チアカリックス[4]アレーンを基体とした 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターを報告した。¹⁰ そのレセプターでは、チアカリックス[4]アレーン空孔において、蛍光物質であるピレン-1-イル基と結合したアニオン認識能を有するウレイド基が二つとカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位が互いに反対側に位置している。この化合物は、THF 中で F⁻又は CN⁻に対して二つウレイド基により異なる包接挙動を示すレシオ型蛍光性化学センサーである。しかし、チアカリックス[4]アレーンを基体としたレセプターを用いたアルカリ金属カチオンとアニオンの両方との錯形成によるアロステリック効果の発現に関する研究事例はこれまでに報告されていない。

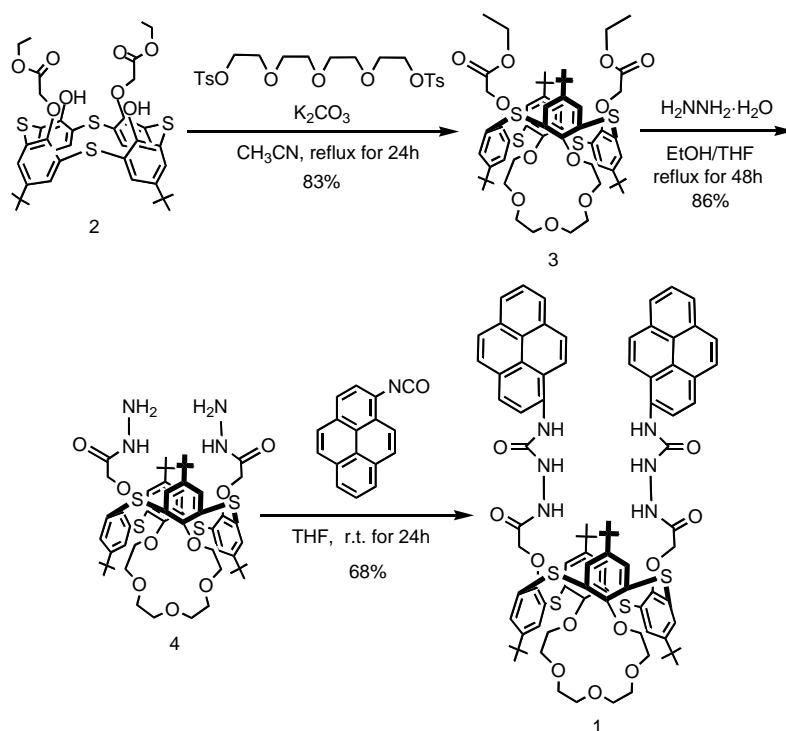
以上のことを踏まえて、我々は独自にチアカリックス[4]アレーンを基体とした 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターを設計した。¹¹ そのレセプターでは、チアカリックス[4]アレーン空孔において、蛍光物質であるピレン-1-イル基と結合したアニオン認識能を有するウレイド基が二つとカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位が互いに反対側に位置している。そのレセプターは、二つの異なる認識部位のよるアニオンと K⁺の両方との錯形成において効果的な正と負のアロステリック効果の発現が期待できる。本章では、チアカリックス[4]アレーンを基体とした新規 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターの合成とその包接挙動の研究成果を報告する。そのレセプターでは、チアカリックス[4]アレーン空孔において、蛍光物質であるピレン-1-イル基と結合したアニオン認

認識能を有するウレイド基が二つとカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位が互いに反対側に位置している。我々の包接挙動の研究では、そのヘテロダイトピックレセプターの蛍光特性を調べ、更に、ピレン-1-イル基のモノマー発光とエキシマー発光の強度比を用いることにより、様々なアニオン及び K^+ に対する選択的な蛍光挙動を調べた。

3.2. 結果と考察

3.2.1 合成

まず、文献記載の方法に従い、¹²*distal-2* の *O*-アルキル化反応を K_2CO_3 (1 等量) 存在下でテトラエチレングリコールジトシラート (1.5 等量) と行ったところ、83%の収率で 1,3-*alternate-3* が得られた。次に、1,3-*alternate-3* のヒドラジド化反応をヒドラジン-水和物 (大過剰) と行い、86%の収率で 1,3-*alternate-4* が得られた。更に、THF 中で 1,3-*alternate-4* と 1-ピレンイソシアネート¹³ (2.2 等



Scheme 1 Synthesis of receptor **1**.

量)を縮合反応させて、68%の収率でレセプター1が得られた (Scheme 1)。レセプター1の構造決定は ^1H NMR スペクトルを用いて行った。クロロホルム-d (CDCl_3) とジメチルスルホキシド-d₆ (DMSO-d_6) の混合溶媒 (10 : 1, v/v)を測定溶媒として用い、観測された ^1H NMR スペクトルのピークは、 $\delta = 1.29$ 及び $\delta = 1.40$ ppm に *tert*-ブチル基のプロトンに由来する 2 本の一重線 (各 18H)、 OCH_2CO のプロトンに由来する 1 本の一重線 (4H)、芳香族プロトンに由来する 2 本の一重線 (各 4H) 及び 2 つのウレイド基の NH プロトン (4つ) に由来するピークは 2 本の一重線 (各 2H) であった。したがって、 ^1H NMR スペクトルの結果、レセプター1は 1,3-*alternate* コンフォメーションであると推定した。また、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) とジメチルスルホキシドの混合溶媒 (10 : 1, v/v) で作成したレセプター1溶液の希釈実験 ($2.0\ \mu\text{M} \sim 0.1\ \mu\text{M}$) を蛍光スペクトルを用いて行った結果、レセプター1が有するピレンによるエキシマー発光は、分子間エキシマー発光ではなく、分子内エキシマー発光が原因であると考えられる (Fig. 1)。更に、レセプター1のウレア(NH)プロトンの ^1H NMR 化学シフト

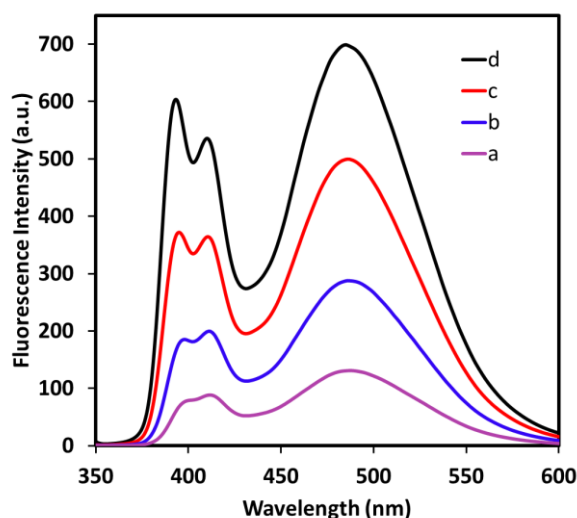


Fig. 1 Fluorescence spectra of receptor **1** at different concentrations in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). (a = $0.1\ \mu\text{M}$, b = $0.5\ \mu\text{M}$, c = $1.0\ \mu\text{M}$, d = $2.0\ \mu\text{M}$); $\lambda_{\text{ex}} = 343\ \text{nm}$.

の濃度依存性は観測されなかった (Fig. 2)。この結果より、ピレン-1-イル基と結合した 2 つのウレイド基同士で強い分子内水素結合を形成していると考えられる。

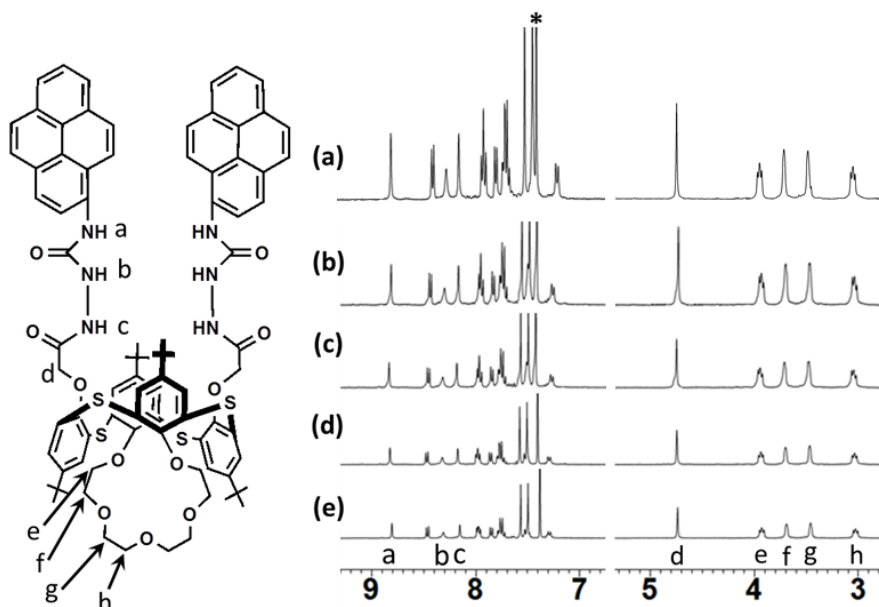


Fig. 2 Concentration-dependent ^1H NMR spectra of receptor **1** in CDCl_3 -DMSO (10:1, v/v). (a) $= 4.0 \times 10^{-2} \text{ M}$, b $= 8.0 \times 10^{-3} \text{ M}$, c $= 4.0 \times 10^{-3} \text{ M}$, d $= 8.0 \times 10^{-4} \text{ M}$, e $= 4.0 \times 10^{-4} \text{ M}$).

*Denotes the solvent peak.

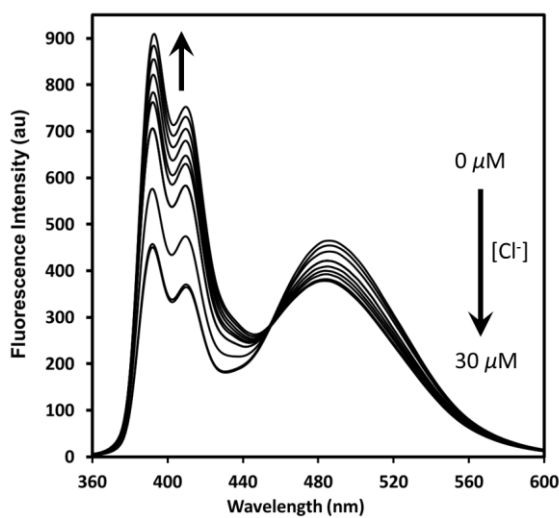


Fig. 3 Fluorescence spectral changes of receptor **1** ($1.0 \mu\text{M}$) upon addition of increasing concentrations of Cl^- ion as the tetrabutylammonium (TBA) salt in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$.

3.2.2 包接挙動の研究

1.0 μM レセプター1 溶液に Cl^- (0 ~ 30 μM) を加えていくと、ピレン部位のエキシマー発光 (486 nm) の強度が減少し、一方、ピレン部位のモノマー発光 (392 nm) の強度が増大した (Fig. 3)。その時、460 nm に等発光点が観測された。その理由として、レセプター1 が Cl^- と錯形成することにより、2つの 1-ピレニルウレイド基同士が構造変化で引き離され、ピレン同士の分子内 π - π 相互作用が

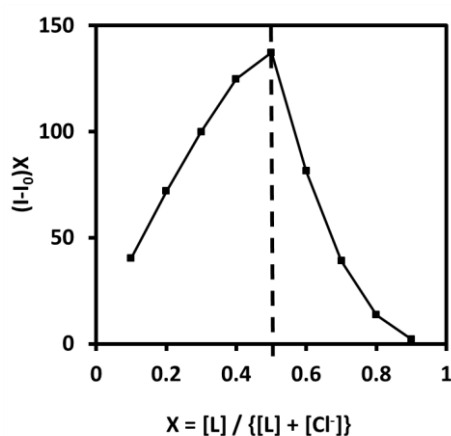


Fig. 4 Job's plot showing the 1:1 binding of receptor **1** to Cl^- ion from the fluorescence method at 390 nm in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

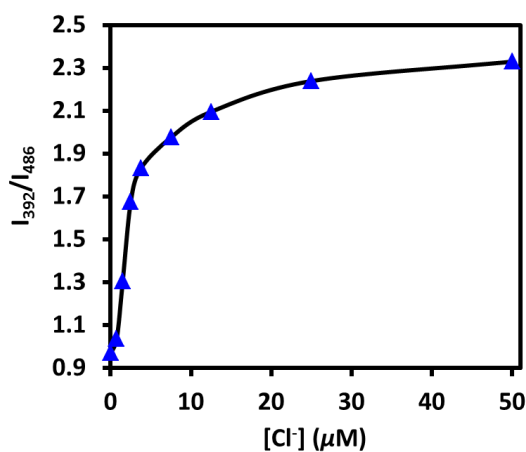


Fig. 5 Ratiometric signal changes of I_{392}/I_{486} upon addition of increasing concentrations of Cl^- ion in receptor **1** (1.0 μM) solution (CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) at 298 K. $\lambda_{\text{ex}} = 343$ nm.

無くなることが考えられる。Job プロットの解析結果から、レセプター1 は Cl^- と 1:1 錯体を形成していることがわかった (Fig. 4)。この観測結果を基に、クロロホルム-d (CDCl_3) とジメチルスルホキシド-d₆ (DMSO-d_6) の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として用いて ^1H NMR 滴定実験を行い、レセプター1 と Cl^- との錯形成の会合定数 K_a を $3.54 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ と決定した (Fig. 6 and 7)。レセプ

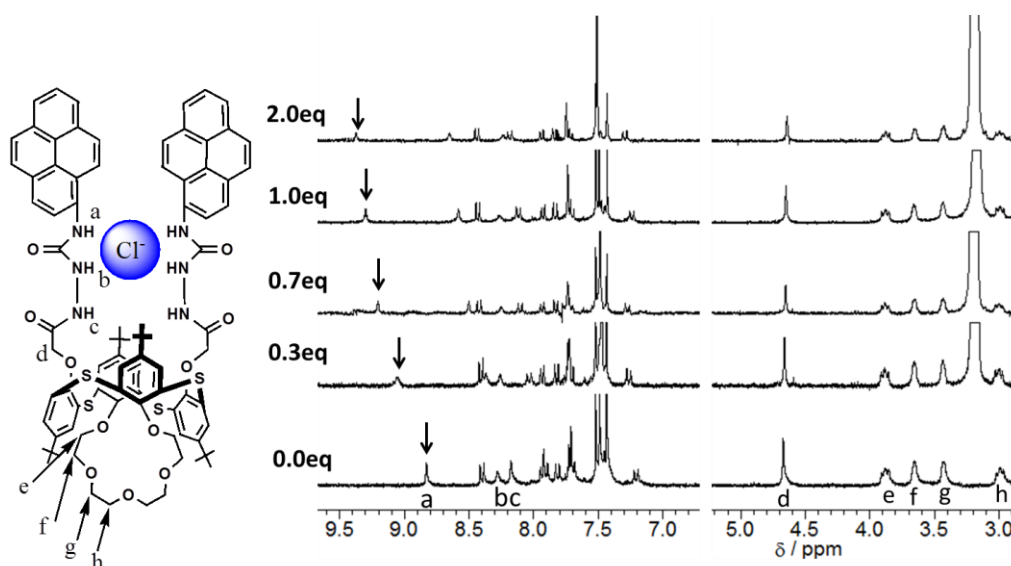


Fig. 6 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 – DMSO (10:1, v/v) solution of receptor **1** ($4.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) upon addition of Bu_4NCl in CD_3CN . $K_a = 3.54 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.

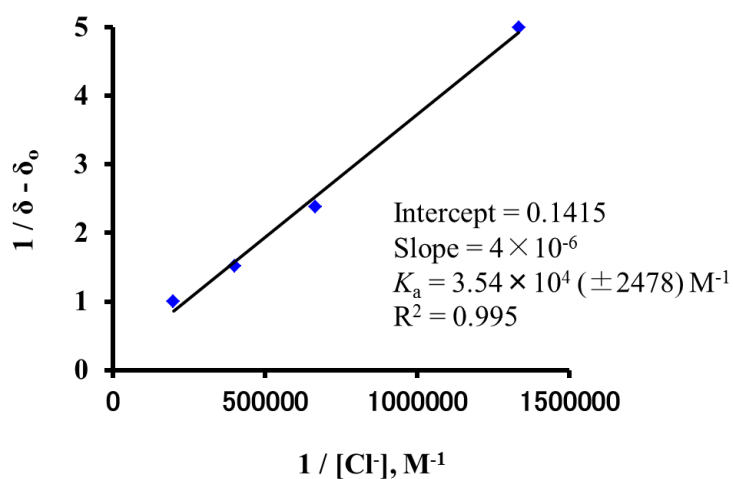


Fig. 7 Bensei-Hilderbrand plot of receptor **1** for various concentrations of Cl^- ion at 298 K. The associate constant (K_a) was calculated to be $3.54 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.

ター1 と Cl^- との蛍光滴定実験を行い、 Cl^- の測定限界値を $1.73 \times 10^{-8} \text{ M}$ と決定した (Fig. 8)。その結果、レセプター1 は Cl^- に対して高感度であり、特に、広いダイナミックレンジと低い測定限界値 ($1.73 \times 10^{-8} \text{ M}$) を与えた。更に、レセプター1 と K^+ との ^1H NMR 及び蛍光滴定実験を行った (Fig. 9)。Job プロットの解析結果より、レセプター1 は K^+ と 1:1 錯体を形成していることがわか

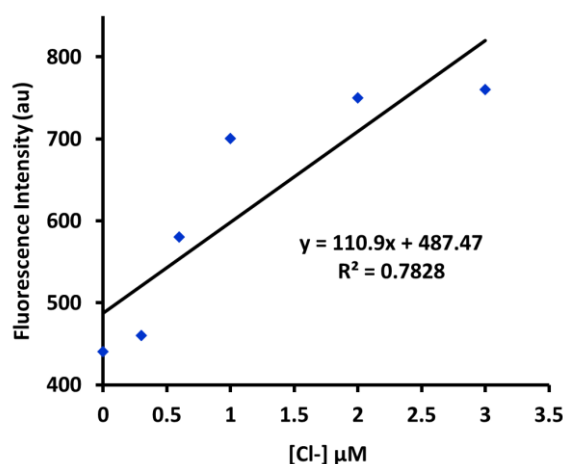


Fig. 8 Plot of fluorescence intensity change (392 nm) of receptor **1** for various concentrations of Cl^- ion at 298 K; the detection limit of Cl^- ion was calculated to be $1.73 \times 10^{-8} \text{ M}$ by the formula ($3\sigma/K$).

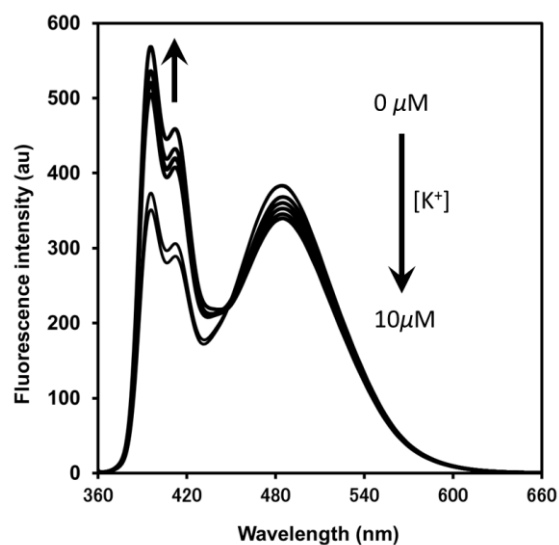


Fig. 9 Fluorescence spectra of receptor **1** (1.0 μM) upon the addition of increasing concentrations of KSO_3CF_3 in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$.

った (Fig. 10)。この観測結果を基に、 CDCl_3 と DMSO-d_6 の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として使用して ^1H NMR 滴定実験を行い、レセプター1 と K^+ との錯形成の会合定数 K_a を $1.48 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ と決定した (Fig. 11 and 12)。興味深いことに、 $1.0 \mu\text{M}$ レセプター1 溶液に K^+ ($0 \sim 10 \mu\text{M}$) を加えていくと、ピレン

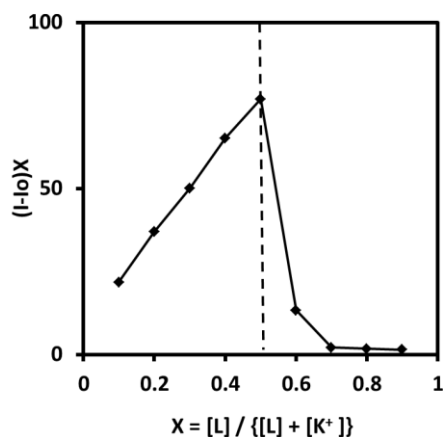


Fig. 10 Job's plot showing the 1:1 binding of receptor **1** to K^+ ion from fluorescence methods at 390 nm in CH_2Cl_2 – DMSO (10:1, v/v).

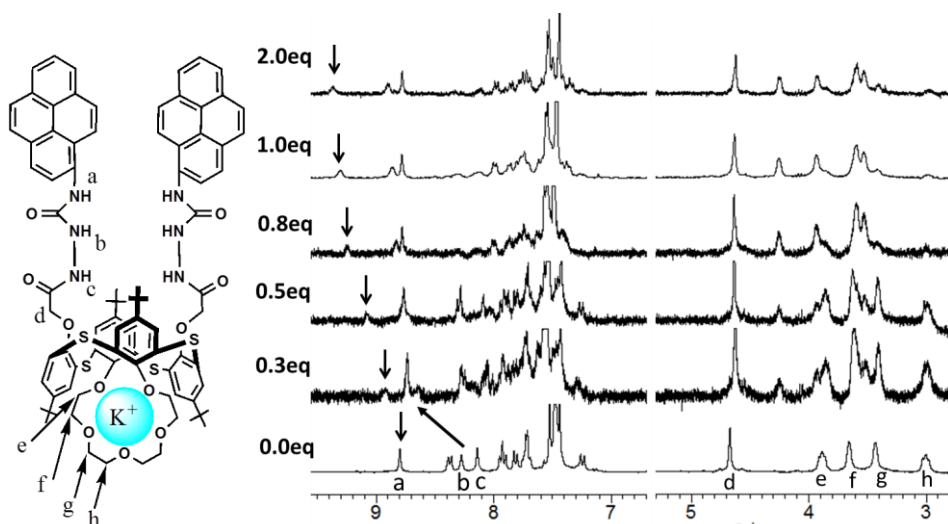


Fig. 11 ^1H NMR stack plot of a CDCl_3 – DMSO (10:1, v/v) solution of receptor **1** ($4.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) upon addition of KSO_3CF_3 in CD_3CN . $K_a = 1.48 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$

部位のエキシマー発光（486 nm）の強度が減少し、一方、ピレン部位のモノマー発光（392 nm）の強度が増大した（Fig. 9）。それらの変化は、クラウン-5環と K^+ との錯形成による構造変化が原因と考えられる。Fig. 13 は、様々なアニオン存在下でのレセプター1のモノマー発光の蛍光強度変化を示す。1.0 μM レセプター1溶液に Cl^- （100 μM ）を加えると、モノマー発光の蛍光強度変化は非常に大きかった。しかし、1.0 μM レセプター1溶液に Br^- 又は I^- （100 μM ）を加えても、モノマー発光の蛍光強度変化はほとんど観測されなかった。一方、1.0 μM レセプター1溶液に F^- （100 μM ）を加えると、モノマー発光及びエキシマー発光は消光した。その理由として、 F^- からピレンへの光誘起電子移動（PET）が考えられる。また、1.0 μM レセプター1溶液に AcO^- , PhCOO^- 又は H_2PO_4^- （100 μM ）を加えると、それぞれ少し消光が観測された（Fig. 14）。 Cl^- を加えた場合と比較して、 F^- , Br^- , I^- , AcO^- , PhCOO^- 又は H_2PO_4^- をそれぞれ同じ濃度加えた時、蛍光強度はより弱く異なる応答が観測された。レセプター1の Cl^- に対する大きな蛍光応答より、他のアニオンと比較してレセプター1が Cl^- に対してより高い親和性と選択性を持つことがわかった。更に、レセプター1は様々な幾何構造を有するすべてのアニオンと錯形成できることが分かった。フリーのレセプター1

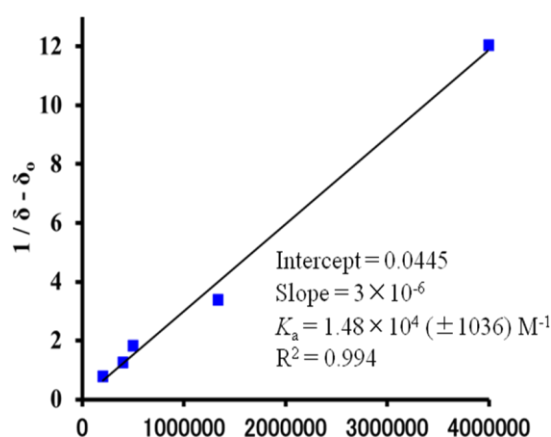


Fig. 12 Bensei-Hilderbrand plot of receptor **1** for various concentrations of K^+ ion at 298 K. The associate constant (K_a) was calculated to be $1.48 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.

の蛍光量子収率 Φ は、モノマー発光及びエキシマー発光(392 及び 486 nm)の両方により 0.23 であった。レセプター1・Cl⁻錯体の Φ は、増加したモノマー発光により 0.13 であった。レセプター1・Br⁻錯体及び 1・I⁻錯体の Φ (それぞれ 0.20, 0.22)は、錯形成していないフリーのレセプター1 と比較してほとんど変化しなかった。対照的に、レセプター1 と F⁻, AcO⁻, PhCOO⁻又は H₂PO₄⁻との Φ は消光した為測定できなかった。更に、レセプター1・K⁺錯体と様々なアニオンとの蛍光応答の結果は、レセプター1・K⁺錯体と様々なアニオンとの間の効率的な正及び負

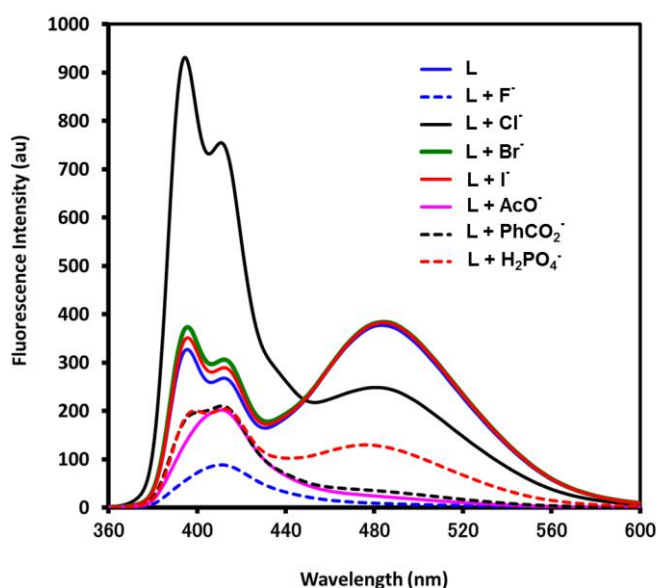


Fig. 13 Fluorescence spectral changes of receptor **1** (1.0 μM) upon addition of various tested anions (100 μM) in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$.

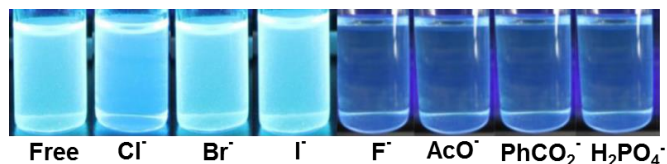


Fig. 14 Fluorescence images of receptor **1** (1.0 μM) before and after additions of anions (100 μM) in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

のアロステリック効果の発現を示した。Fig. 15 に示すように、Br⁻を加えると蛍光応答が増強した。その理由として、イオン対の静電的相互作用及びコンホメーション変化による正のアロステリック効果の発現が考えられる。しかし、Cl⁻を加えると、蛍光応答は K⁺が不在の場合とほとんど同じだった。イオン対の静電的相互作用によりレセプター1・K⁺錯体のピレニル基と結合した二つのウレア部位が Cl⁻と錯形成し、チアカリックス[4]クラウン-5 のコンホメーション変化によりレセプター1 のクラウン-5 環から K⁺が抜けて脱錯体化することが原因と考えられる。レセプター1・K⁺錯体の Φ は 0.18 であった。レセプター1・K⁺錯体に Cl⁻を加えた時の Φ は、増加したモノマー発光により 0.12 であった。レセプター1・K⁺錯体に Br⁻を加えた時の Φ は、増加したモノマー発光により 0.16 であった。それらの結果は、レセプター1・K⁺錯体に Cl⁻又は Br⁻を加えたことによりモノマー発光が増加したことを示している。Fig. 16 はレセプター1 のエキシマー発光

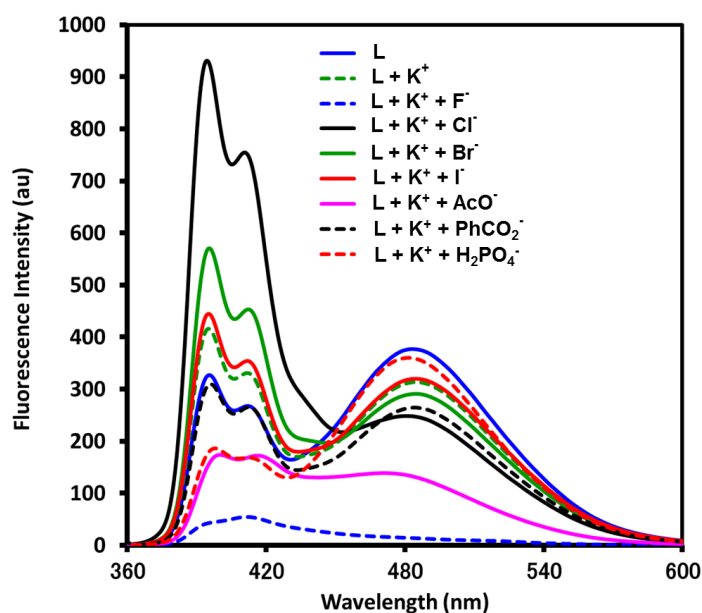


Fig. 15 Fluorescence spectral changes of receptor **1** · K⁺ ([**1**] / [K⁺] = 1:30, [**1**] = 1.0 μ M) upon addition of various tested anions (100 μ M) in CH₂Cl₂–DMSO (10:1, v/v). λ_{ex} = 343 nm.

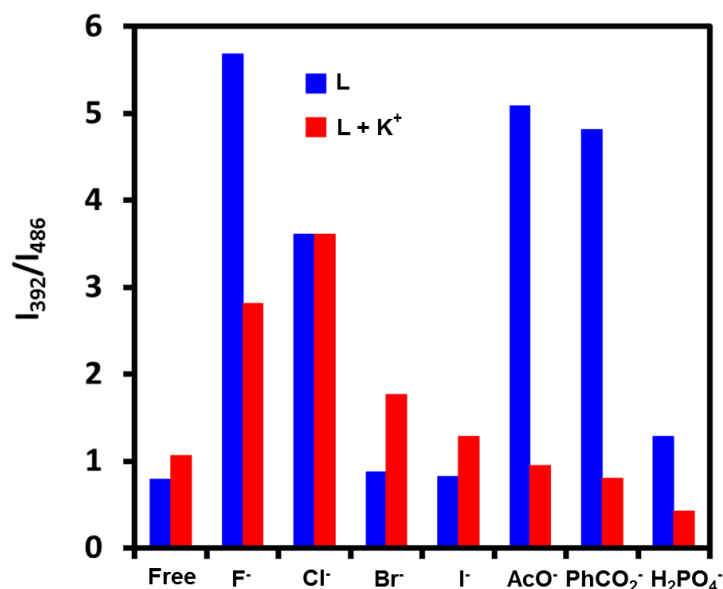


Fig. 16 Ratiometric signal changes of I_{M392}/I_{E486} : upon addition of 100 μM of various anions in receptor **1** (1.0 μM) (blue bar) and receptor **1** \cdot K^+ ($[\text{1}] / [\text{K}^+] = 1:30$, $[\text{1}] = 1.0 \mu\text{M}$) (red bar) solution in CH_2Cl_2 –DMSO (10:1, v/v) at 298 K. $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$.

強度に対するモノマー発光強度の比 ($I_{\text{M}}/I_{\text{E}}$) を示しており、0.79 であった。検討したほぼ全てのアニオンで、 $I_{\text{M}}/I_{\text{E}}$ の異なる傾向が K^+ が不在の場合又は存在する場合の両方で見られた。 K^+ が不在の場合、 F^- , AcO^- , PhCOO^- を加えると、 $I_{\text{M}}/I_{\text{E}}$ は 4.8–5.7 (6.1–7.2 倍) に増大した。その理由として、レセプター**1** がピレン-1-イル基と結合した二つのウレア部位でそれぞれのアニオンと強く錯形成した為、コンホメーション変化により二つのピレン同士が引き離されエキシマー発光が減少し、更に、それぞれのアニオンからピレン-1-イル基への PET によりモノマー発光の減少（消光）が引き起こされたと考えられる。一方、 K^+ が存在する場合、 Cl^- を加えると $I_{\text{M}}/I_{\text{E}}$ は 3.6 (約 3.3 倍) に増大した（レセプター**1** \cdot K^+ 錯体の $I_{\text{M}}/I_{\text{E}}$ は 1.1）。その理由として、レセプター**1** \cdot K^+ 錯体がピレン-1-イル基と結合した二つのウレア部位で Cl^- と強く錯形成したと考えられる。更に、 K^+ が存在する場合、 Br^- を加えると $I_{\text{M}}/I_{\text{E}}$ は (K^+ が不在の場合と比較して) 1.7–1.8 倍だけ増大した。その理由として、（イオン対の静電的相互作用とコンホメーション変化に

よる) 効果的な正のアロステリック効果の発現によって、レセプター1・K⁺錯体がピレン-1-イル基と結合した二つのウレア部位で Br⁻と錯形成したことが考えられる。

レセプター1・K⁺錯体と Cl⁻又は Br⁻との間の正又は負のアロステリック効果の発現に関して、より詳細な情報を得る為に、CDCl₃と DMSO-d₆の混合溶媒 (10 : 1, v/v)を測定溶媒として使用して ¹H NMR 滴定実験を行った。レセプター1に

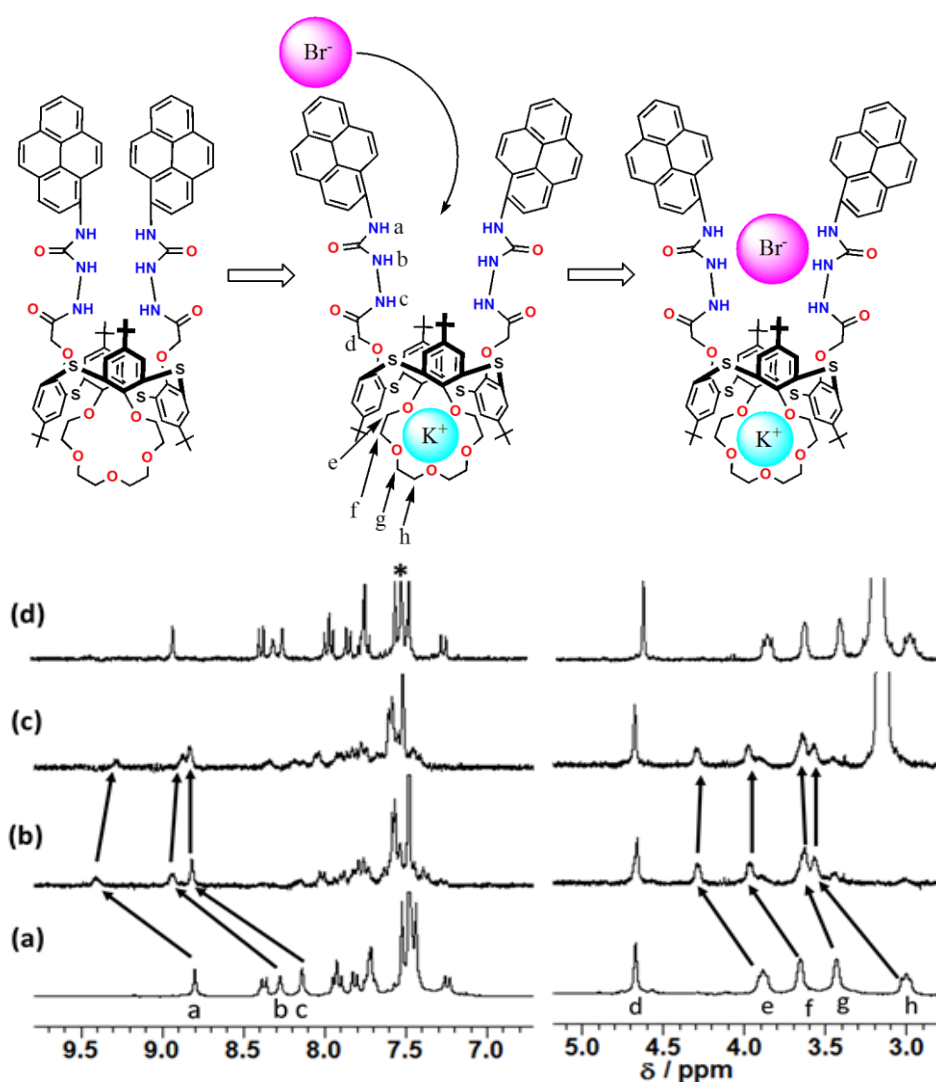


Fig. 17 Proposed positive allosteric behaviour of receptor **1** with Br⁻ and K⁺ ions. Partial ¹H NMR spectra of **1**/guest (H/G = 1:1); a) free **1**; b) **1**⊃KSO₃CF₃; c) Bu₄NBr⊃ [**1**⊃K⁺]; d) **1**⊃Bu₄NBr. Solvent: CDCl₃-DMSO (10:1, v/v). 300 MHz at 298 K. *Denotes the solvent peak.

K^+ だけ加えた時、クラウンエーテル鎖のプロトンだけでなく全ての NH プロトンでも大きな低磁場シフトが観測された (Fig. 17a and 17b)。その原因として、クラウン-5 環で K^+ が錯形成されたことによるコンホメーション変化が考えられる。 Br^- が [レセプター1 \supset KSO_3CF_3] 溶液に加えられた時 (Fig. 17c)、 NH_a プロトンは 0.09 ppm ($\delta = 9.40$ to 9.31 ppm)、 NH_b プロトンは 0.04 ppm ($\delta = 8.89$ to 8.85 ppm) だけ高磁場シフトしたが、一方、クラウンエーテル鎖のプロトンの化学シフト

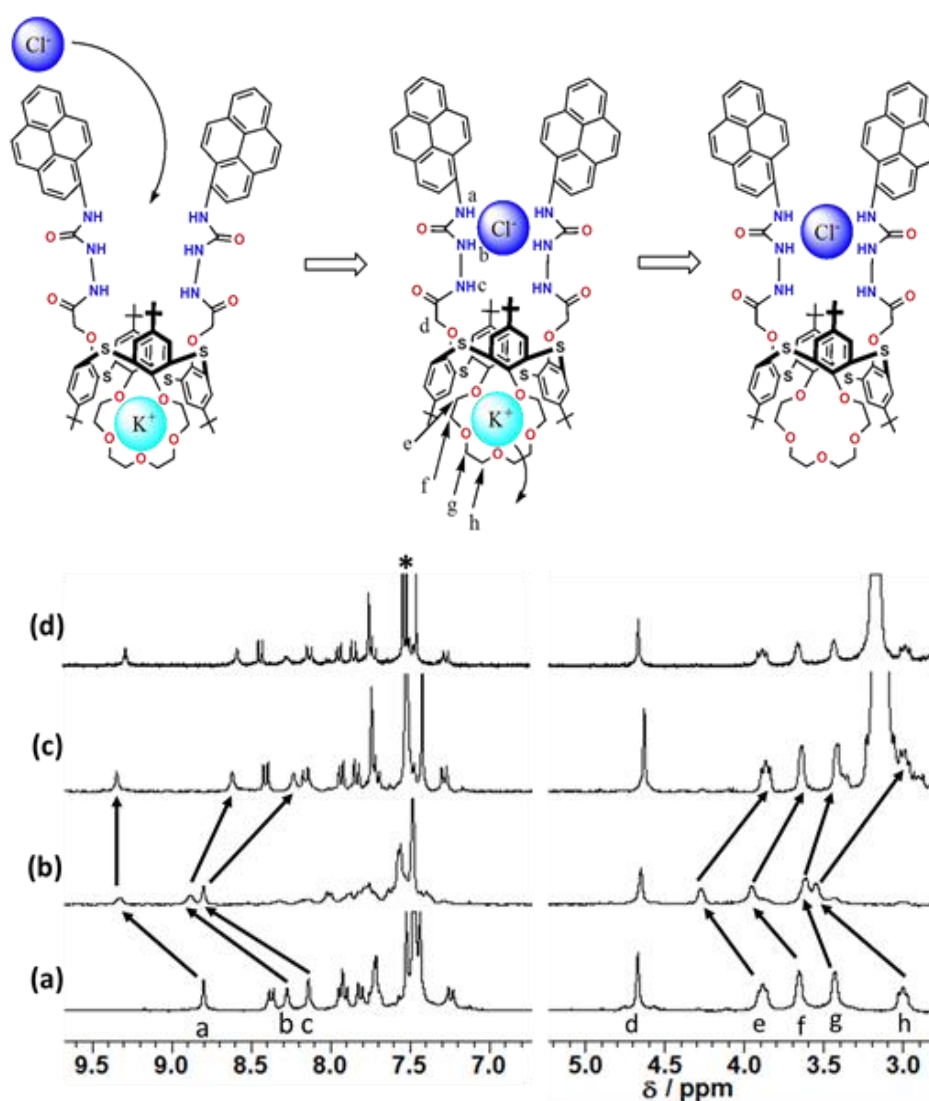


Fig. 18 Proposed negative allosteric behaviour of **1** with Cl^- and K^+ ions. Partial 1H NMR spectra of **1**/guest (H/G = 1:1); a) free **1** ; b) **1** \supset KSO_3CF_3 ; c) $Bu_4NCl \supset [1 \supset K^+]$; d) **1** \supset Bu_4NCl . Solvent: $CDCl_3$ -DMSO (10:1, v/v). 300 MHz at 298 K. *Denotes the solvent peak.

は変化しなかった。以上の結果より、異種金属二核錯体 $\text{Br}^- \subset [\text{レセプター1} \supset \text{K}^+]$ の形成が支持され、 K^+ 存在下で Br^- に対するレセプター1 の正のアロステリック効果が発現したと考えられる (Fig. 17)。一方、 Cl^- が $[\text{レセプター1} \supset \text{KSO}_3\text{CF}_3]$ 溶液に加えられた時 (Fig. 18c)、 NH_b プロトンは 0.22 ppm ($\delta = 8.89$ to 8.67 ppm)、 NH_c プロトンは 0.55 ppm ($\delta = 8.80$ to 8.25 ppm) だけ高磁場シフトしたが、一方、クラウンエーテル鎖のプロトンも高磁場シフトした。興味深いことに、 Cl^- が $[\text{レセプター1} \supset \text{KSO}_3\text{CF}_3]$ 溶液に加えられた時 (Fig. 18c)、クラウンエーテル鎖のプロトンの化学シフトは錯形成していないクラウンエーテル鎖のプロトンの化学シフトと一致した (Fig. 18c and 18d)。以上の結果より、イオン対の静電的相互作用によりレセプター1・ K^+ 錯体のピレニル基と結合した二つのウレア部位が Cl^- と錯形成し、それがチアカリックス[4]クラウン-5 のコンホメーション変化を引き起こし、レセプター1 のクラウン-5 環から K^+ が抜けて脱錯体化したことが支持される。したがって、 K^+ 存在下で Cl^- に対するレセプター1 の負のアロステリック効果が発現したと考えられる (Fig. 18)。

3.3 総括

1,3-alternate コンホメーションを持つチアカリックス[4]アレーンを基体とした新規ヘテロダイトピックレセプター1 の合成に成功した。そのレセプターでは、チアカリックス[4]アレーン空孔において、蛍光物質であるピレン-1-イル基と結合したアニオン認識能を有するウレイド基が二つとカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位が互いに反対側に位置している。レセプター1 のクラウン-5 環と K^+ 、又はピレニル基と結合した二つのウレア部位と様々なアニオンとの錯形成能評価は、蛍光及び ^1H NMR 滴定実験を使用することにより検討が行われた。その結果、レセプター1 は様々な幾何構造を有する検討したすべてのアニオ

ンと錯形成できることが分かった。レセプター1の正と負のアロステリック効果の発現もまた、蛍光及び ^1H NMR 滴定実験を使用することにより検討が行われた。その結果、興味深いことに、正のアロステリック効果による異種金属二核錯体 $\text{Br}^- \subset [\text{レセプター1} \supset \text{K}^+]$ の形成が観測された。一方、レセプター1・ K^+ 錯体のピレニル基と結合した二つのウレア部位が Cl^- と錯形成すると、負のアロステリック効果によりレセプター1・ K^+ 錯体のクラウン-5 環から K^+ が抜けて脱錯体化することが分かった。

3.4. 実験項

特に明記しない限り、使用された全ての試薬は商業的供給源から購入され、更に精製すること無く使用した。化合物 2（参考文献: 15）及び 3（参考文献: 14）は文献記載の方法に従って合成された。使用された全ての溶媒は、使用前に一般的な方法で乾燥・蒸留した。

本論文に記載の融点(Yanagimoto MP-S1)は、すべて未補正值である。 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルは、日本電子製 JEOL FT-300 型 NMR スペクトロメーター及び Varian -400MR-vnmrs400 を使用し、 SiMe_4 を内部標準として測定した。カップリング定数 (J 値) は Hz で求めた。IR スペクトルは、日本電子製 JIR-AQ20M 型赤外分光光度計を用い、KBr 錠剤の状態で測定した。Mass スペクトルは、日本電子製 JMS-HX110A 型 ウルトラハイ パフォーマンス mass スペクトロメーターを用い、直接導入方式、75eV のイオン化電圧で測定した。紫外可視吸収スペクトルは、島津製 UV-3150UV-vis-NIR 分光光度計を使用して測定された。溶液状態における化合物の蛍光スペクトル測定は、Varian 製 Cary Eclipse 蛍光分光光度計を使用してセミ-マイクロ蛍光セル(Hellma®, 104F-QS, 10×4 mm, 1400 μL)中で行われた。蛍光量子収率は、積分球を用いた絶対 PL 量子収率測定

法を使用して溶液状態(Hamamatsu Photonics K. K. Quantaaurus-QY A10094)で測定された。元素分析はヤナコ製 MT-5 を使用して行われた。元素分析、MS、発光スペクトルは測定された。

3.4.1. 化合物 4 の合成

300mL 丸底フラスコに室温で化合物 3 (1.0g, 0.95mmol)、エタノール(120 mL)、THF (120 mL) 及びヒドラジン-水和物 (14 mL, 大過剰量) を加え、48 時間加熱還流した。室温まで冷やした後、溶媒と過剰量のヒドラジンを減圧下留去し、無色固体の粗生成物を得た。残渣をろ取り、蒸留水で洗った後、メタノールで再結晶して、0.84g (86 %)の化合物 3 を無色プリズム晶で得た。M.p. 216–218 °C. IR: ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} : 3421, 2961, 1670, 1438, 1263, 1091, 1019 and 801. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 1.37 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 3.00 (4H, t, J = 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.39 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.48 (4H, broad s, $\text{NH}_2 \times 2$), 3.60 (4H, broad s, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.96 (4H, t, J = 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.55 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 7.35 (4H, s, $\text{Ar-H} \times 2$), 7.41 (4H, s, $\text{Ar-H} \times 2$) and 7.54 (2H, s, $\text{NH} \times 2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 30.5 (CH_3), 33.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.9 (OCH_2), 67.4 (OCH_2), 69.2 (OCH_2), 70.5 (OCH_2), 72.6 (OCH_2), 126.2 (ArC), 126.4 (ArC), 126.5 (ArC), 126.7 (ArC), 146.5 (ArC), 146.7 (ArC), 153.6 (ArC), 155.4 (ArC) and 167.6 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1023.38 (M^+). $\text{C}_{52}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_4$ (1023.39): 計算値 C 61.03, H 6.89, N 5.47. 分析値: C 61.11, H 6.98, N 5.34.

3.4.2. レセプター1 の合成

化合物 4 (150 mg, 0.195 mmol) の THF (10 mL)溶液中に、1-ピレニルイソシアネート (104 mg, 0.429 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌し

た。生成した沈殿物をろ取り、アセトニトリル(CH_3CN)で洗った後、クロロホルム(CHCl_3)と CH_3CN の混合溶媒 (1:1) で再結晶し、200 mg (68 %)のレセプター 1 を薄緑色プリズム晶で得た。M.p. 221–223 °C. IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3309, 2954, 2903, 1666, 1531, 1439, 1268, 1211, 1151, 1091, 842 and 755. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 –DMSO, 10:1): δ = 1.29 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 1.40 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 3.00 (4H, t, J = 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.44 (4H, broad s, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.66 (4H, s, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.89 (4H, t, J = 9.1 Hz, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz, pyrene- $H \times 2$), 7.44 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.52 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.65–7.72. (10H, m, pyrene- $H \times 2$), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz, pyrene- $H \times 2$), 7.90 (2H, t, J = 8.1 Hz, pyrene- $H \times 2$), 8.15 (2H, s, $\text{NH} \times 2$), 8.26 (2H, s, $\text{NH} \times 2$), 8.39 (2H, d, J = 8.1 Hz, pyrene- $H \times 2$) and 8.79 (2H, s, $\text{NH} \times 2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 30.9 (CH_3), 31.2 (CH_3), 34.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 66.0 (OCH_2), 68.7 (OCH_2), 68.8 (OCH_2), 71.4 (OCH_2), 73.4 (OCH_2), 120.4 (ArC), 120.8 (ArC), 122.3 (ArC), 123.9 (ArC), 124.1 (ArC), 124.3 (ArC), 124.5 (ArC), 125.3 (ArC), 125.5 (ArC), 126.4 (ArC), 126.5 (ArC), 126.7 (ArC), 127.0 (ArC), 127.3 (ArC), 128.0 (ArC), 130.2 (ArC), 130.8 (ArC), 131.5 (ArC), 142.3 (ArC), 147.2 (ArC), 148.2 (ArC), 151.6 (ArC), 154.9 (ArC), 155.5 (ArC), 155.9 (CO) and 167.5 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1509.61 (M^+). $\text{C}_{86}\text{H}_{88}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}_4$ (1508.54): 計算値 C 68.41, H 5.87, N 5.57. 分析値: C 68.61, H 5.78, N 5.45.

3.5. ^1H NMR スペクトル及び ^{13}C NMR スペクトル

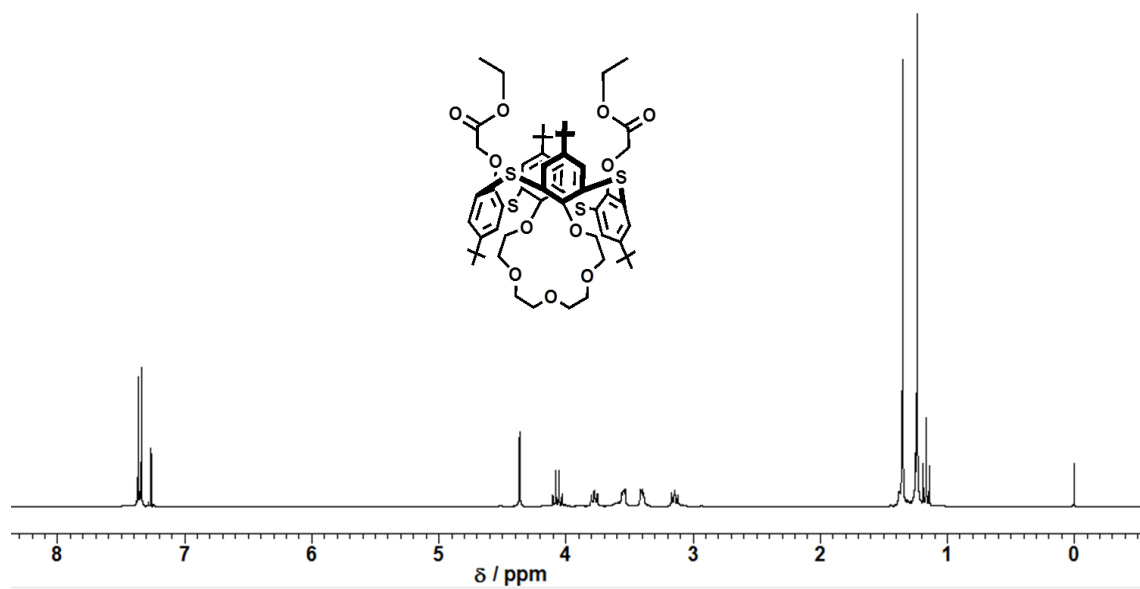


Fig. 19. ^1H -NMR spectrum of **3** (300 MHz, CDCl_3 , 293 K).

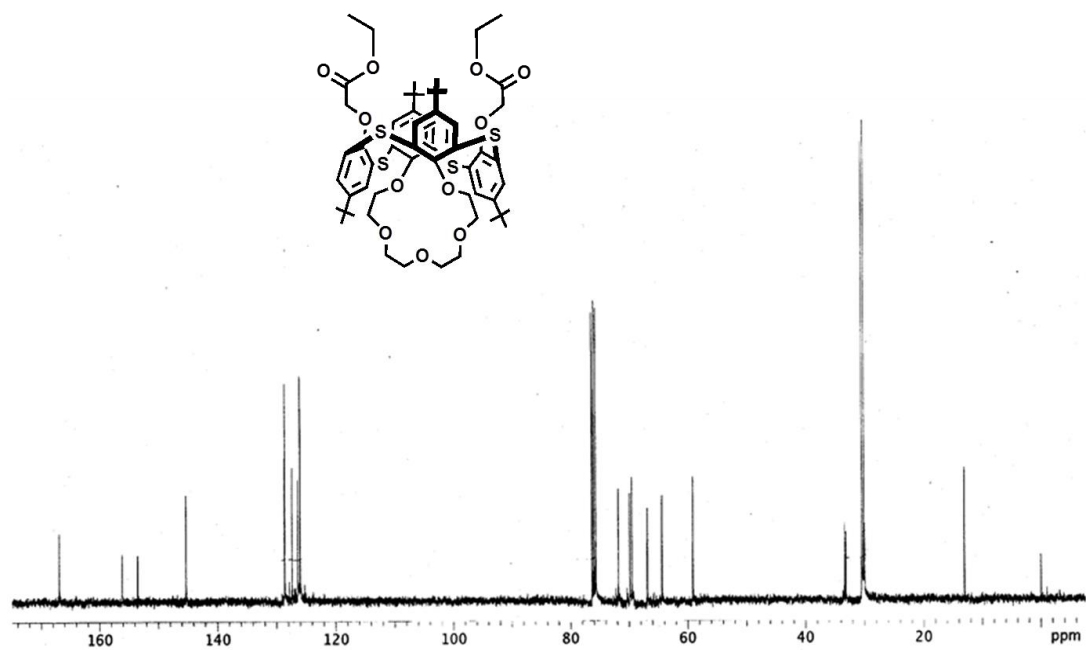


Fig. 20 ^{13}C -NMR spectra of **3** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

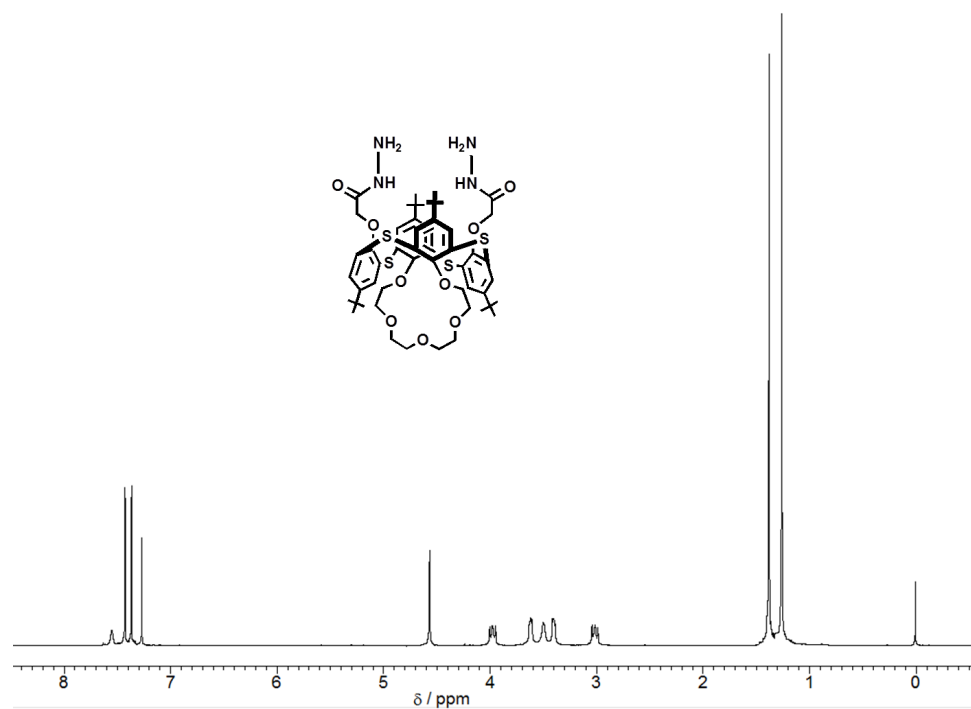


Fig. 21 ^1H -NMR spectrum of **4** (300 MHz, CDCl_3 , 293 K).

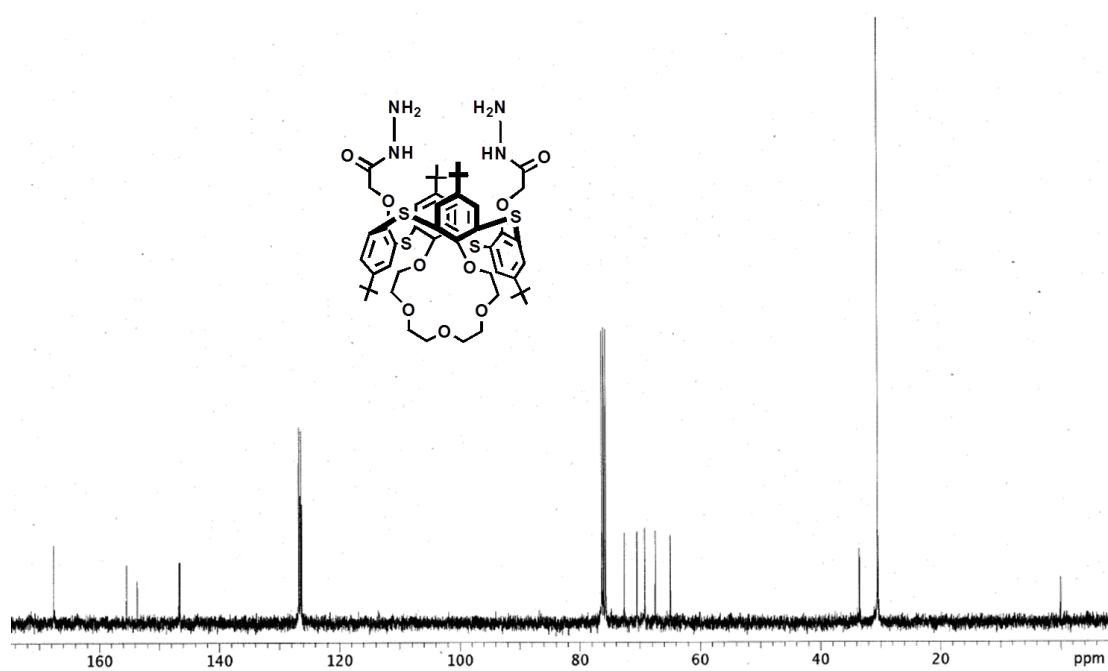


Fig. 22 ^{13}C -NMR spectra of **4** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

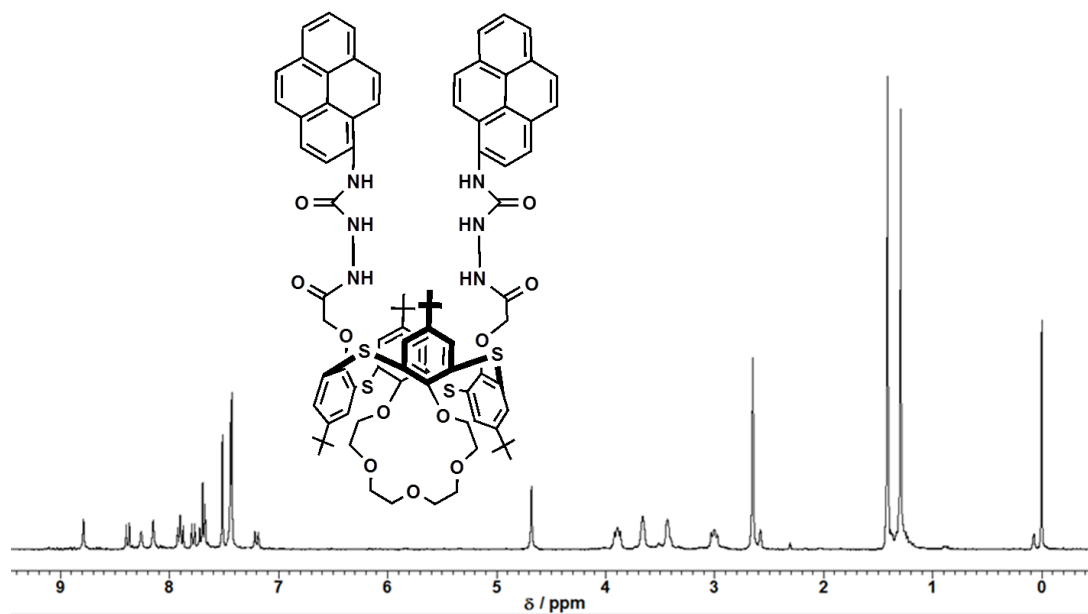


Fig. 23 ^1H -NMR spectra of **1** (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

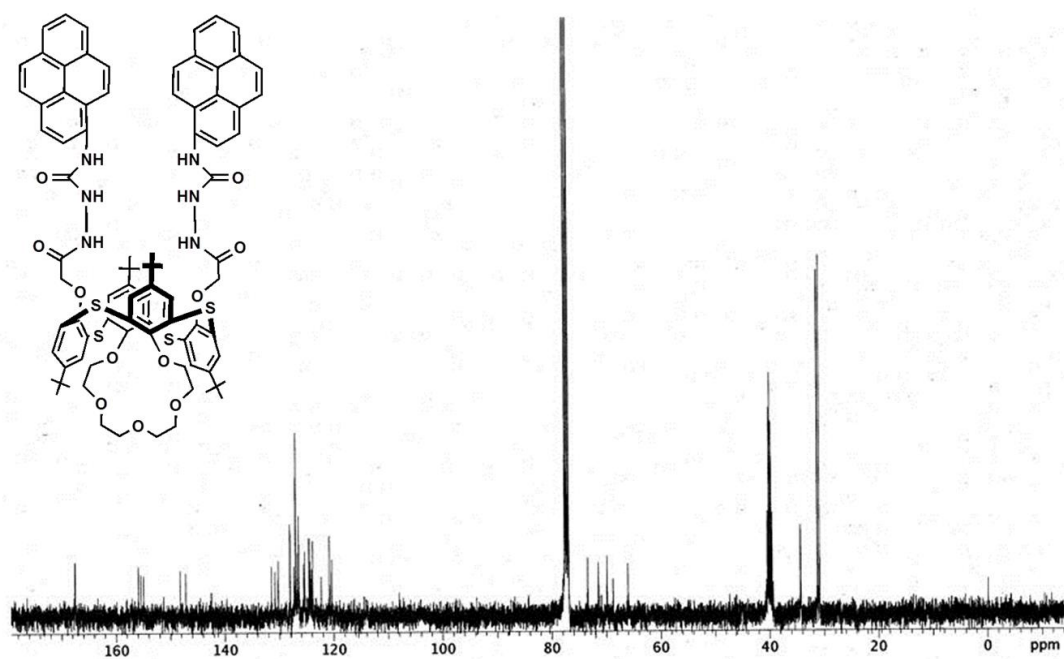


Fig. 24 ^{13}C -NMR spectrum of **1** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

3.6. 会合定数 K_a の決定

会合定数 K_a は、 ^1H NMR 滴定実験を用いることで決定された。 ^1H NMR 滴定実験は、ホストレセプターの濃度(4×10^{-3} M)を一定に保ち、ゲスト濃度($0-8.0 \times 10^{-3}$ M)を変えることによって行われた。ウレアの NH プロトンの化学シフトがプローブとして使用された。レセプター 1 の錯形成の会合定数(K_a)は、文献記載の方法に従い、¹⁶ 観測された NH プロトンの化学シフトの非線形回帰分析によって計算された。

3.7. ^1H NMR 滴定実験

3.7.1. レセプター 1 の様々なアニオンに対する錯形成能評価

NMR 試料管内で、 KSO_3CF_3 が不在の場合又は存在する場合において、レセプター 1 の CDCl_3 -DMSO (10:1, v/v) 溶液に Bu_4NX ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{AcO}, \text{PhCOO}, \text{H}_2\text{PO}_4$) の CD_3CN 溶液(4×10^{-3} M)が加えられた。NMR プローブの温度が 27°C で一定に保たれた状態で、反応物質を加えた後に ^1H NMR スペクトルが測定された。その ^1H NMR データは、以下に記されている。

レセプター 1 $\rightarrow\text{K}^+$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): $\delta = 3.55$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.61 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.96 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.28 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.80 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.89 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.40 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

レセプター 1 $\rightarrow\text{Cl}^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): $\delta = 3.00$ (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.44 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.66 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.89 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.25 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.65 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.38 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

$\text{Cl}^- \subset [\text{レセプター } 1] \text{K}^+$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 3.00 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.44 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.66 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.89 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.25 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.67 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.40 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$) ppm.

$\text{レセプター } 1] \text{Br}^-$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 3.00 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.44 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.66 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.89 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.23 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.29 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 8.90 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$)

$\text{Br}^- \subset [\text{レセプター } 1] \text{K}^+$: ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -DMSO- CH_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 3.00 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.44 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.66 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 3.89 (4H, br, $\text{OCH}_2 \times 2$), 4.68 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$), 8.80 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 8.85 (2H, br, $\text{NH}_b \times 2$) and 9.31 (2H, br, $\text{NH}_a \times 2$)

3.7.2. レセプター 1・ K^+ 錯体の Cl^- 又は Br^- に対する錯形成能評価

NMR 試料管内で、4.0 mM レセプター 1 溶液 (CDCl_3 -DMSO, 10:1, v/v) 440 μL に 4.0 mM KSO_3CF_3 溶液(CH_3CN) 20 μL を加えられ、4.0 mM レセプター 1・ K^+ 錯体(1:1)溶液 460 μL を調整した。更に、その溶液に 4.0 mM Bu_4NX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) 溶液(CD_3CN) 20 μL を加えた。スペクトルは、混合したあと直ちに測定された。また、NMR プローブの温度は 298 K で一定に保たれた状態で行われた。

3.8. 蛍光滴定実験

3.8.1. レセプター 1 の様々なアニオンに対する錯形成能評価

セル内で 1.0 μM レセプター 1 溶液(CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に 6.0 mM

Bu₄NX (X = F, Cl, Br, I, AcO, PhCOO, H₂PO₄)溶液(CH₃CN) 50 μLをそれぞれ加えた。一方、セル内で1.0 μMレセプター 1溶液 (CH₂Cl₂–DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に、Cl⁻の濃度を段階的に増加させていく為、1.8 mM Bu₄NCl溶液(CH₃CN) 50 μLを徐々に加えていった。各スペクトルは、アニオンを混合したあと直ちに測定された。励起波長は343 nmであった。

3.8.2. レセプター 1溶液のK⁺に対する錯形成能評価

セル内で1.0 μMレセプター 1溶液 (CH₂Cl₂–DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に、K⁺の濃度を段階的に増加させていく為、1.8 mM KSO₃CF₃溶液(CH₃CN) 50 μLを徐々に加えていった。各スペクトルは、K⁺を混合したあと直ちに測定された。励起波長は343 nmであった。

3.8.3. レセプター 1・K⁺錯体の様々なアニオンに対する錯形成能評価

セル内で 1.0 μM レセプター1 溶液 (CH₂Cl₂–DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に 1.8 mM KSO₃CF₃ 溶液(CH₃CN) 50 μL を加えられ、レセプター 1・K⁺錯体溶液を調整した。更に、その溶液に 6.0 mM Bu₄NX (X = F, Cl, Br, I, AcO, PhCOO, H₂PO₄)溶液 (CH₃CN) 50 μL を加えた。スペクトルは、混合したあと直ちに測定された。また、NMR プローブの温度は 298 K で一定に保たれた状態で行われた。

3.9. 参考文献

1. (a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, An Introduction*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2008; (b) A. Ikeda and S. Shinkai, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1713–1734; (c) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénèque, I. Jabin and O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2485–2500; (d) K. Cottet, P. M. Marcos

- and P. J Cragg, *Beilstein, J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 201–226; (e) L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim and J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2777–2796; (f) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone and R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 254–266; (g) J. S. Kim and D. T. Quang, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 3780–3799; (h) R. Joseph and C. P. Rao, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 4658–4702; (i) C. Capici, Y. Cohen, A. D'Urso, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, R. Purrello, S. Slovak and V. Villari, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 12162–12167; (j) C. Talotta, C. Gaeta1, Z. Qi, C. A. Schalley and P. Neri, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7437–7441; (k) M.-X. Wang, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 182–195.
2. (a) H. Kumagi, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3971–3972; (b) N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori and S. Miyano, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 5291–5316.
 3. T. Nabeshima, T. Saiki and S. Kunitomo, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3207–3209; (b) T. Nabeshima, Y. Yoshihira, T. Saiki, S. Akine and E. Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 28–29; (c) K. Mohr, J. Schmitz, R. Schrage, C. Trnkle and U. Holzgrabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 508–516; (d) R. Nussinov and C.-J. Tsai, *Cell*, 2013, **153**, 293–305; (e) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516; (f) A. Y. Zhukov, T. A. Fink, I. I. Stoikov and I. S. Antipin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2009, **58**, 1007–1014.
 4. J.-Y Kwon, Y.-J Jang, S.-K Kim, K.-H Lee, J.-S Kim and J. Yoon, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5155–5157; (b) D. Amilan Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly and A. Das, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3445–3448; (c) D. Esteban-Go´mez, L. Fabbriizzi and M.

- Licchelli, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 5717–5720; (d) V. Thiagarajan, P. Ramamurthy, D. Thirumalai and V. T. Ramakrishnan, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 657–660; (e) H. Lu, W. Xu, D. Zhang, C. Chen and D. Zhu, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4629–4632; (f) F. M. Pfeffer, T. Gunnlaugsson, P. Jensen and P. E. Kruger, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5357–5360; (g) L. Fang, W.-H. Chan, Y.-B. He, D. W.-J. Kwong and A. W.-M. Lee, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7640–7646; (h) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, J. Tierney, H. D. Paduka Ali and G. M. Hussey, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10875–10878; (i) A. Dahan, T. Ashkenazi, V. Kuznetsov, S. Makievski, E. Drug, L. Fadeev, M. Bramson, S. Schokoroy, E. Rozenshine–Kemelmakher and M. Gozin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2289–2296; (j) S. Saha, A. Ghosh, P. Mahato, S. Mishra, K. Mishra, E. Suresh, S. Das and A. Das, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3406–3409.
5. (a) J. L. Sessler, P. A. Gale and W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2006; (b) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516.
6. (a) J.-Y. Lee, S.-K. Kim, J.-H. Jung and J.-S. Kim, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 1463–1466; (b) D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, Q.-Q. Wang and M.-X. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, **47**, 7485–7488; (c) M. Chas, G. Gil–Ramírez, E. C. Escudero–Adán, J. Benet–Buchholz and P. Ballester, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1740–1743; (d) S. P. Bew and S. V. Sharma, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 7076–7083; (e) W. V. Rossom, J. Caers, K. Robeyns, L. V. Meervelt, W. Maes and W. Dehaen, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2791–2797; (f) K. Puchnin, P. Zaikin, D. Cheshkov, I. Vatsouro and V. Kovalev, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 10954–10968; (g) S. Moerkerke, S. L. Gac, F. Topic, K. Rissanen and I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 5315–5322.

7. J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engberson and D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1996, **35**, 1090–1092.
8. (a) P. D. Beer and J. B. Cooper, *Chem. Commun.* 1998, **1**, 129–130; (b) N. J. Jeon, B. J. Ryu, B. H. Lee and K.-C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2009, **30**, 1675–1677; (c) B.-J. Ryu, N.-J. Jeon and K.-C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2010, **31**, 3445–3447.
9. (a) S. K. Kim and J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3784–3809; (b) K. M. Mullen and P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1701–1713.
10. M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1524–1527.
11. (a) C. Perez-Casas and T. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2005, **53**, 1–8; (b) T. Yamato, C. Perez-Casas, H. Yamamoto, M. R. J. Elsegood, S. H. Dale and C. Redshaw, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2006, **54**, 261–269; (c) C. Perez-Casas, S. Rahman, N. Begum, Z. Xi and T. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2008, **60**, 173–185. (d) X.-L. Ni, X. Zeng, C. Redshaw and T. Yamato, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3358–3370; (e) X.-L. Ni, J. Tahara, S. Rahman, X. Zeng, D. L. Hughes, C. Redshaw and T. Yamato, *Chem. Asian. J.*, 2012, **7**, 519–527; (f) X.-L. Ni, H. Cong, A. Yoshizawa, S. Rahman, H. Tomiyasu, U. Rayhan, X. Zeng and T. Yamato, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1046**, 110–115.
12. F. W. B. van Leewen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom and D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3928–3936.
13. K. Shimada, T. Oe, *Anal. Sci.*, 1990, **6**, 461–463.
14. H.-J. Kim, S.-K. Kim, J.-Y. Lee and J.-S. Kim, *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 6611–6614.

15. N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, T. Fujimoto, T. Suzuki and S. Miyano,
Tetrahedron. Lett., 1999, **40**, 7337–7341.
16. H. A. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 2703–2707.

第 4 章 ピレニルトリアゾール環を持つチアカリックス[4]アレーンを基体とした蛍光性レセプターの正のアロステリックな包接挙動

4.1. 緒言

カリックス[n]アレーン¹のような大環状分子の研究は、選択的にカチオン、アニオン又は中性分子を認識できるホストシステムを創作する魅力的な構成単位であり、超分子化学において活発な研究領域になっている。カリックス[4]アレーンの架橋鎖を硫黄原子にしたチアカリックス[4]アレーン^{2,3}は優れた分子骨格であり、化学センサー、超分子自己集合、酵素の触媒活性に利用されている。多数の酵素は、活性なコンフォメーションを安定にすることによって触媒活性を制御するアロステリック部位を持っている。チアカリックス[4]アレーンを基体とした多くのシステムは、ホスト-ゲスト相互作用でき、生命に必要なマテリアルバランスの維持に関連する金属カチオンとのアロステリックな錯形成によるコンフォメーション変化を伴う。⁴ アニオンもまた、生物、環境、そして工業工程において広く使われている。⁵ カリックス[n]アレーンを基体とした選択的なアニオンセンサーの開発は、超分子化学の分野で非常に注目されている。⁶ ウレア部位を持つカリックス[n]アレーン誘導体は、水素結合による N-H プロトンとアニオンとの錯形成に極めて有利で効果的である。^{7,8} クリックケミストリー⁹は最も役立つものの 1 つであり、合成化学において広く使われている反応である。特に、銅(I)触媒を使用したアジド-アルキン環化付加反応は非常に万能な方法であり、非常に温和な条件下、高収率で進行する。1,4 位が二ヶ所官能基化された 1,2,3-トリアゾール環は、共有結合性の結合基又は金属カチオンの配位子としての役割を果たす比較的安定な官能基であり、ドラッグデリバリーや材料科学の分野で利用されている。近年、結合基として 1,4 位が二ヶ所官能基化され

た 1,2,3-トリアゾール環を持った多くのカリックス[n]アレーン誘導体が研究開発されている。¹⁰

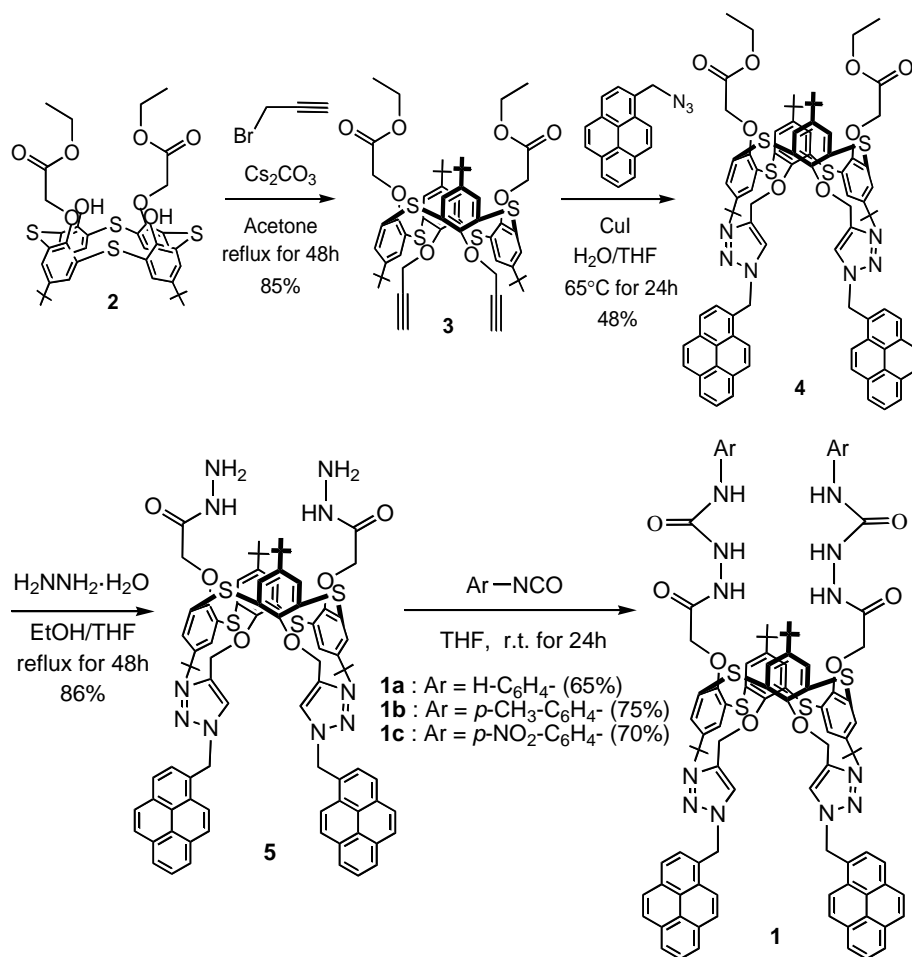
Chung¹¹ らは、1,3-*alternate* コンホメーションをとるカリックス[4]アレーンを基体とした蛍光性化学センサーを報告した。その蛍光性化学センサーは 2 つのアントラセンが結合したトリアゾール環とクラウンエーテル部位を持っている。^{11a} このレセプターは、一般的な有機溶媒中で、 Pb^{2+} と K^+ の間で負のアロステリック効果を示した。更に、彼らはまた、1,3-*alternate*-カリックス[4]アレーンを持つホモ二核ダイトピック蛍光性化学センサーを報告した。^{11d} その蛍光性化学センサーは、カリックス[4]アレーン空孔の反対側において、2 つのアントラセンが結合したトリアゾール環と 2 つのフェニルエナミノンを持っている。このレセプターは、一般的な有機溶媒中で、2 等量の Ag^+ の間で正のアロステリック効果を示した。しかし、チアカリックス[4]アレーンを基体とした類似体/金属カチオン/アニオンのアロステリック効果の発現に関する研究事例はまだ報告されていない。そこで、我々は独自にチアカリックス[4]アレーンを基体とした 2 つの異なる認識部位を持つヘテロダイトピックシステム¹² を設計した。つまり、我々は、チアカリックス[4]アレーン空孔の反対側において、パラ位に電子供与性又は電子求引性基を持つ様々なフェニル基と結合した 2 つのウレア部位とピレンと結合した 2 つのトリアゾール環を導入した。我々は Cl^- と Ag^+ をそれぞれ反対側の認識部位で錯形成することにより制御するヘテロダイメリックシステムが効果的な正のアロステリック効果を示すという仮説を立てた。

4.2. 結果と考察

4.2.1 合成

まず、文献記載の方法に従い、¹²*distal-2* の *O*-アルキル化反応を Cs_2CO_3 (10 等量)

存在下で臭化プロパルギル（10 等量）と行ったところ、85%の収率で 1,3-*alternate*-3 が得られた。クリックケミストリーによる 1,3-*alternate*-3 と 1-アジドメチルピレン（4 等量）の Cu(I)を用いた 1,3-双極子環化付加反応が文献記載の方法に従い行ったところ、48%の収率で 1,2,3-トリアゾール環を持ったチアカリックス[n]アレーン 1,3-*alternate*-4 が得られた。次に、1,3-*alternate*-4 のヒドラジド化反応をヒドラジーン-水和物（大過剰）と行い、86%の収率で予想通りに 1,3-*alternate*-5 が得られた。更に、THF 中で様々なイソシアネート¹³（4 等量）を縮合反応させて、高収率でレセプター 1a~c が得られた(Scheme 1)。レセプター 1a~c の構造決定は ¹H NMR スペクトルを用いて行った。クロロホルム-d



Scheme 1 Synthesis of receptors 1,3-*alternate*-1a~c.

(CDCl₃) とジメチルスルホキシド-d₆ (DMSO-d₆) の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として用い、一般的に、観測された ¹H NMR スペクトルのピークは、*tert*-ブチル基のプロトンに由来する 2 本の一重線 (各 18H)、OCH₂CO のプロトンに由来する 1 本の一重線 (4H)、OCH₂-ートリアゾールのプロトンに由来する 1 本の一重線 (4H)、芳香族プロトンに由来する 2 本の一重線 (各 4H)、2 つのウレイド基の NH プロトン (4 つ) に由来するピークは 2 本の一重線 (各 2H) 及び トリアゾール-H のプロトンに由来する 1 本の一重線 (2H) であった。したがって、¹H NMR スペクトルの結果、レセプター1a~c は 1,3-*alternate* コンフォメーションであると推定した。更に、レセプター1c のウレア(NH)プロトンの ¹H NMR 化学シフトの濃度依存性は観測されなかった (Fig. 1)。この結果より、レセプター1c は 2 つのウレア部位で強い分子内水素結合を形成していると考えられる。

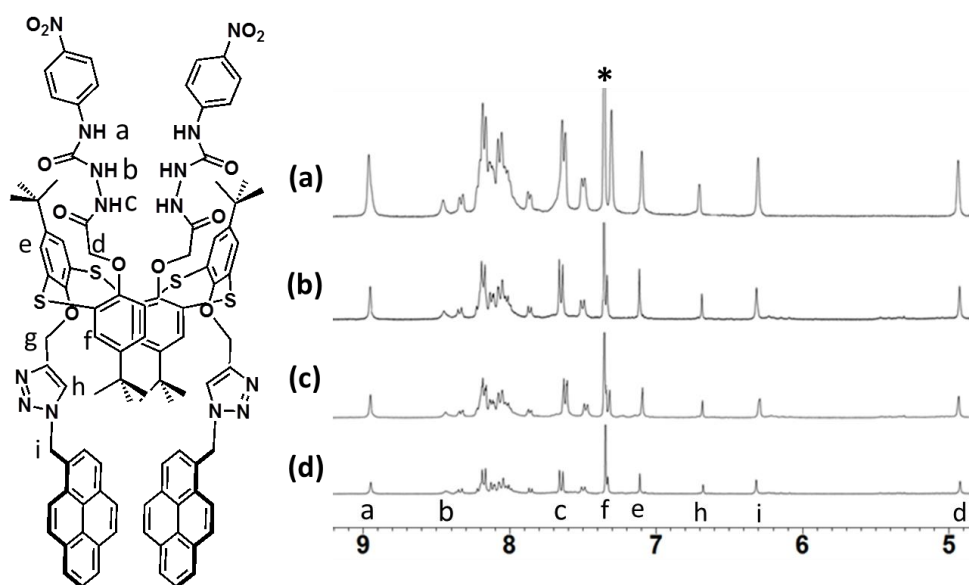


Fig. 1 Concentration-dependent ¹H NMR spectra of **1c** in CDCl₃-DMSO (10:1, v/v). (a = 4.0 × 10⁻² M, b = 4.0 × 10⁻³ M, c = 8.0 × 10⁻⁴ M, d = 4.0 × 10⁻⁴ M). *Denotes the solvent peak.

4.2.2 包接挙動の研究

1.0 μM レセプター**1c** 溶液に Cl^- (0 ~ 20 μM) を加えていくと、ピレン部位のモノマー及びエキシマー発光の強度が徐々に減少した (Fig. 7)。Job プロットの解析結果から、レセプター**1c** は Cl^- と 1:1 錯体を形成していることがわかった (Fig. 8)。この観測結果を基に、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) とジメチルスルホキシド (DMSO) の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として用いて蛍光滴定実験を行い、レセプター**1c** と Cl^- との錯形成の会合定数 K_a を $42,500 \pm 2975 \text{ M}^{-1}$ と決定した (Fig. 9 and Table 1)。更に、レセプター**1a~b** と Cl^- の間の K_a 値は蛍光滴定実験によりそれぞれ決定された (Fig. 3-6 and Table 1)。それらの結果は、会合定数が *p*-位の電子供与性又は電子求引性基に依存することを示している。パラ位に電子求引性基の NO_2 基 (レセプター**1c**) が存在すると、 K_a 値は無置換のレセプター (レセプター**1a**) と比べて非常に大きかった。対照的に、電子供与性の Me 基を持ったレセプター**1b** との場合、無置換のレセプター (レセプター**1a**) と比べて、 Cl^- との錯形成における K_a 値が減少した。したがって、パラ位への電子求引性基の導入はウレアプロトンの酸性度の増加し、水素結合によるアニオン認識能の増大を引き起こす。パラ位に電子求引性基の NO_2 基を持つレセプター**1c** の K_a 値は、レセプター**1a~b** と Cl^- の間の全ての K_a 値の中で最も大きかった。したがって、パラ位に電子求引性基の NO_2 基を持つレセプター**1c** が、レセプター**1a~b** の中で最も効果的な選択的アニオン認識能を持つことがわかった。以上のことを踏まえて、様々な遷移金属カチオンとアニオン (20 等量) に対するレセプター**1c** の錯形成能評価は ^1H NMR、UV-vis 及び蛍光滴定実験が行われた (Fig. 2)。アニオンが不在の時、レセプター**1c** は UV-vis 吸収スペクトル測定で 347nm に吸収帯を示す。レセプター**1c** の UV-vis 吸収スペクトルが様々なアニオン存在下で観測された。興味深いことに、 F^- , AcO^- , PhCOO^- 又は H_2PO_4^- を存在下で、それぞれ溶液

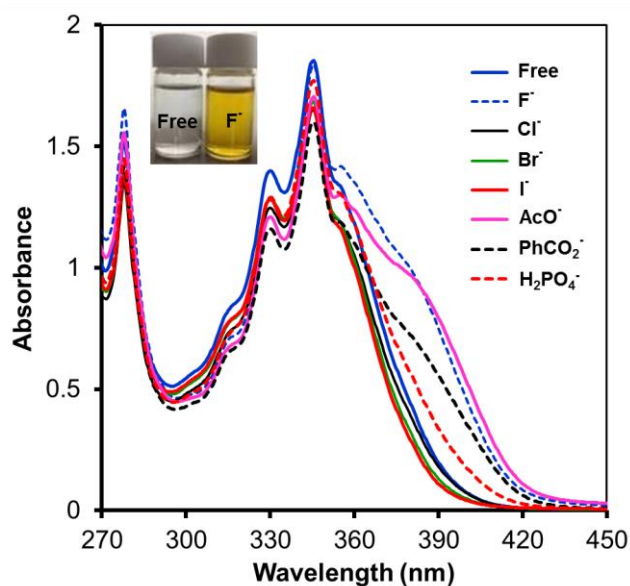


Fig. 2 UV-vis absorption spectral change for receptor **1c** (1.0 μM) recorded in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v) in the presence of various anions (1.0 μM). Inset: a colour change of receptor **1c** upon addition of F⁻ as the tetrabutylammonium (TBA) salt (5.0 μM) in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v).

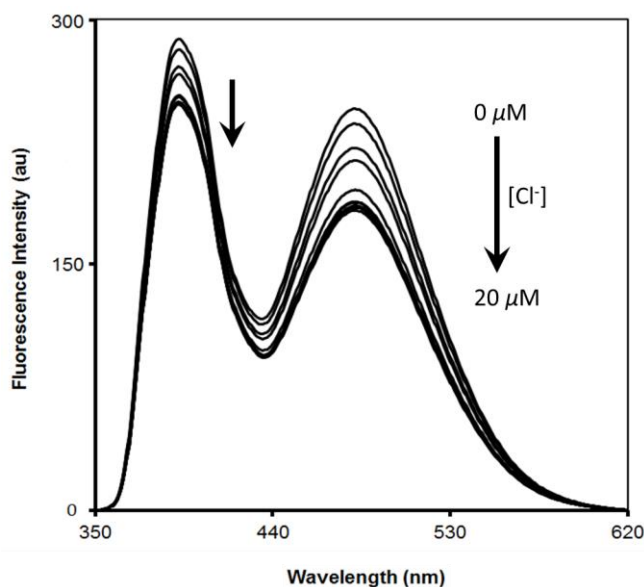


Fig. 3 Fluorescence spectral changes of receptor **1a** (1.0 μM) upon addition of increasing concentrations of Cl⁻ ion as the tetrabutylammonium (TBA) salt in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343$ nm.

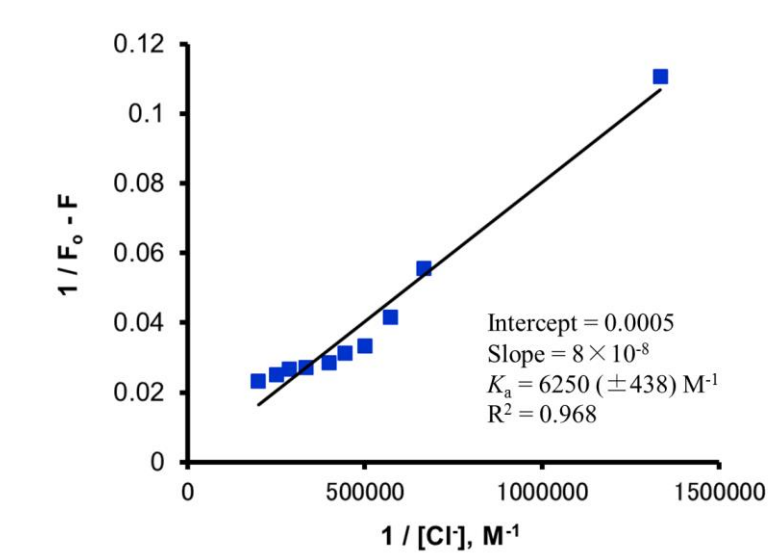


Fig. 4 Benesi-Hildebrand plot of **1a** with varied concentrations of Cl^- ion at 298 K by the fluorescence titration method at 485 nm. The associate constant (K_a) was calculated to be 6250 (± 438) M^{-1} .

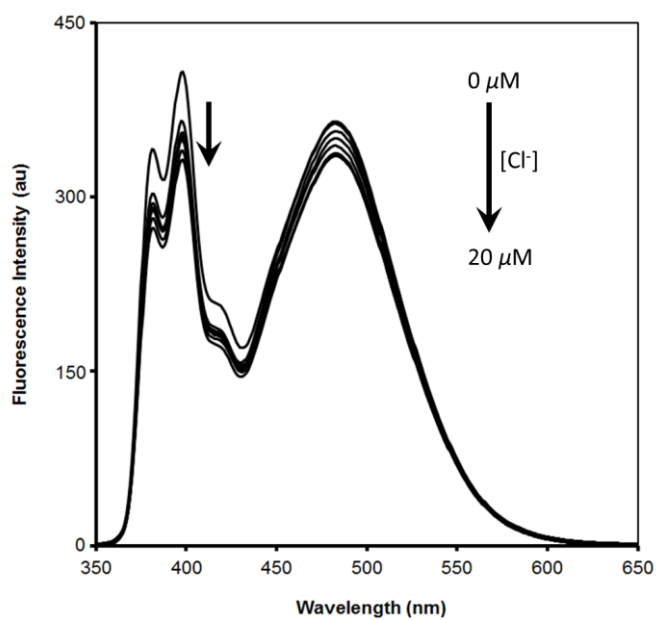


Fig. 5 Fluorescence spectral changes of receptor **1b** (1.0 μM) upon addition of increasing concentrations of Cl^- ion as the tetrabutylammonium (TBA) salt in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343$ nm.

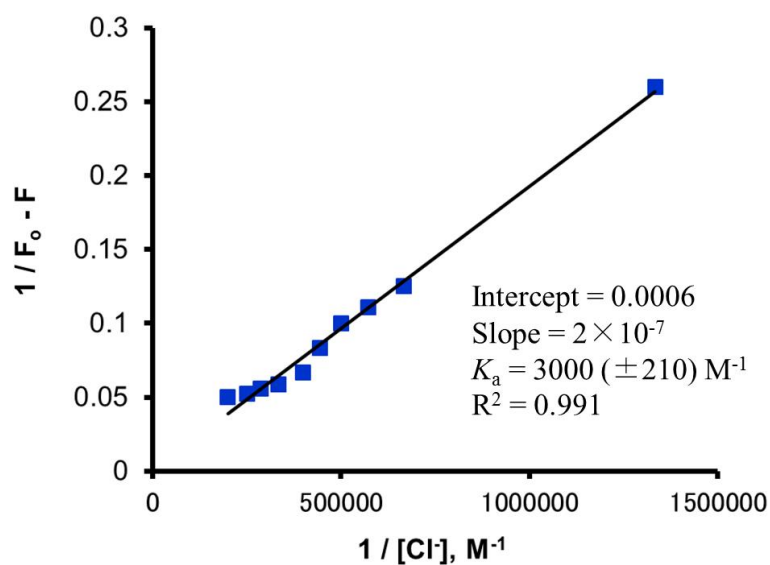


Fig. 6 Bensei-Hilderbrand plot of **1b** with varied concentrations of Cl^- ion at 298 K by the fluorescence titration method at 485 nm. The associate constant (K_a) was calculated to be 3000 (± 210) M^{-1} .

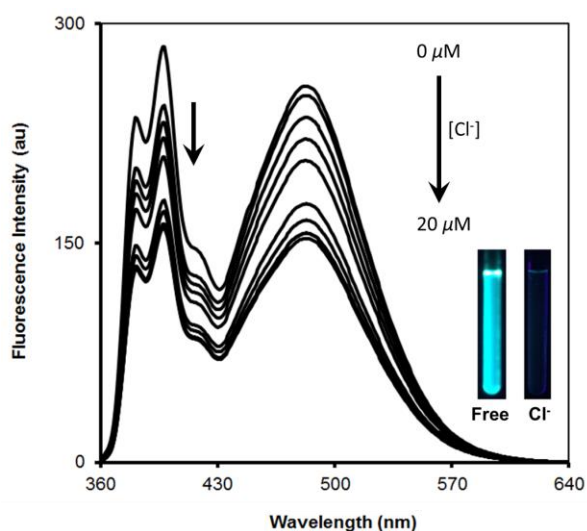


Fig. 7 Fluorescence spectral changes of receptor **1c** (1.0 μM) upon addition of increasing concentration of Cl^- ion as tetrabutylammonium (TBA) salt in CH_2Cl_2 –DMSO (10:1, v/v). λ_{ex} = 343 nm. Inset: fluorescence images of receptor **1c** (1.0 μM) before and after additions of Cl^- ion (1.0 μM) in CH_2Cl_2 –DMSO (10:1, v/v).

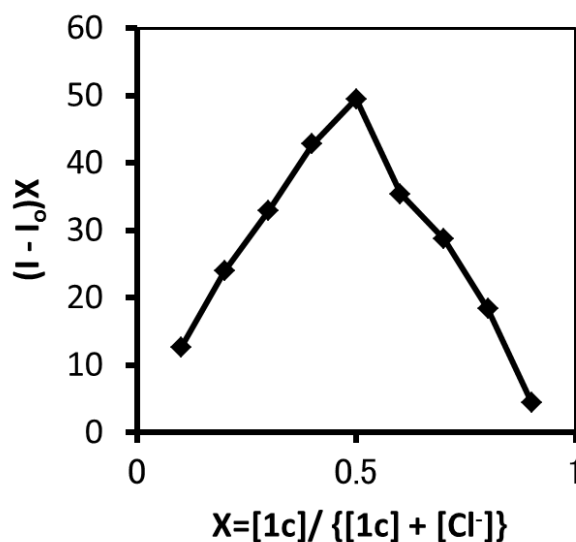


Fig. 8 Job's plot showing the 1:1 binding of **1c** to Cl^- ion from fluorescence methods at 485 nm in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

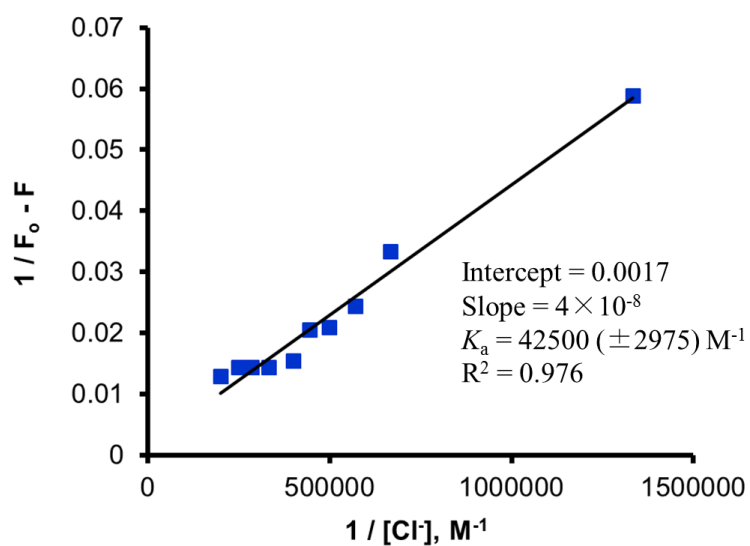


Fig. 9 Bensei-Hilderbrand plot of **1c** with varied concentrations of Cl^- ions at 298 K by the fluorescence titration method at 485 nm. The associate constant (K_a) was calculated to be 42500 (± 2975) M^{-1} .

Table 1 Association constants^a of receptor **1a~c** with Cl⁻ ion^b

Host	1a	1b	1c
R	H	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -NO ₂
<i>K</i> _a [M ⁻¹]	6250±438	3000±210	42500±2975

^a Measured in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v) at 27 °C by fluorescence titration experiments (**Fig. 3–9**); host concentration was 1.0 μM.

^b Guests used: Bu₄NCl.

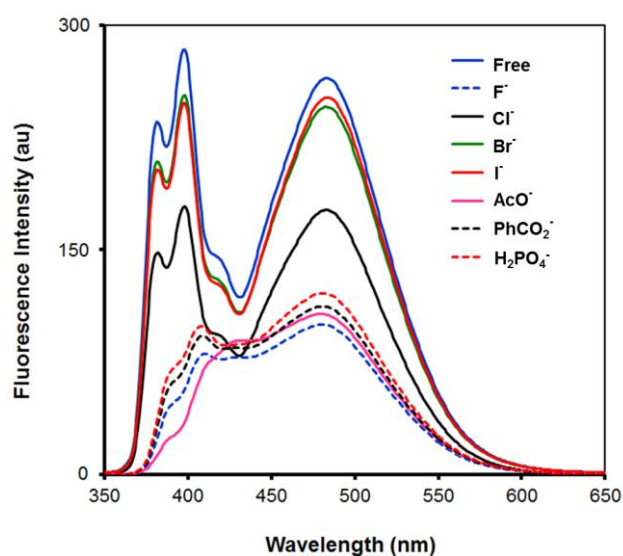


Fig. 10 Fluorescence spectral changes of receptor **1c** (1.0 μM) upon addition of various tested anions (1.0 μM) in CH₂Cl₂-DMSO (10:1, v/v). λ_{ex} = 343 nm.

の色が無色から暗い黄色へ変化する吸収スペクトルの長波長への大きなシフトが観測された。それらの結果より、*p*-ニトロフェニルウレイド基のウレア(NH)部位の脱プロトン化によりキノイド構造が形成したと考えられる。**Fig. 10**は、様々なアニオン存在下でのレセプター**1c**のモノマー(393 nm)及びエキシマー(486 nm)発光の蛍光強度変化を表している。レセプター**1c**は様々なアニオンに対するモノマー及びエキシマー発光の両方で強度の減少を示した。レセプター

1c 溶液に Cl^- を加えた際のモノマー発光強度の減少は、おそらく水素結合により Cl^- と錯形成したウレア部位の酸素原子からピレンへの光誘起電子移動(PET)メカニズムにより引き起こされたと考えられる。対照的に、レセプター**1c** 溶液に F^- , AcO^- , PhCOO^- 又は H_2PO_4^- を加えた際のモノマー発光強度の減少はウレア(NH)部位の脱プロトン化により引き起こされ、アニオン性窒素原子からピレンへのPETメカニズムが原因と考えられる。一方、レセプター**1c** 溶液に F^- , Cl^- , AcO^- , PhCOO^- 又は H_2PO_4^- を加えた際のエキシマー発光強度の減少は、2つの1-ピレニルウレイド基同士が構造変化で引き離され、ピレン同士の分子内 π - π 相互作用が無くなったことが原因と考えられる。Fig. 11 に示されるように、 Cl^- を1等量加えた際に NH_a プロトン(赤色)のシグナル 0.64ppm ($\delta = 8.98$ to 9.62 ppm)だけ低磁場シフトした。一方、 Cl^- を1等量加えた際に NH_b プロトン(青色)のシグナル 0.09ppm ($\delta = 8.50$ to 8.41 ppm)だけ高磁場シフトした。それらの結果は、 Cl^- と N-H プロトンの間の水素結合によりレセプター**1c** が Cl^- を認識することを強く支持している (Fig. 11 and 12)。レセプター**1c** の蛍光強度変化は、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) とジメチルスルホキシド (DMSO) の混合溶媒 (10 : 1, v/v)を測定溶媒として用いて、20 倍過剰の様々な金属カチオン存在下で測定され、それらの観測された蛍光スペクトルは同様の実験条件下で観測された金属カチオン不在時の場合と比較された。 Cu^{2+} 又は Hg^{2+} を加えた際にレセプター**1c** のモノマー及びエキシマー発光の両方が消光する現象が観測された(Fig. 13)。 Cu^{2+} 又は Hg^{2+} をレセプター**1c** の溶液に加えた際の蛍光滴定挙動の検討が行われた(Fig. 14-17)。それらの結果から、錯形成の会合定数の計算が行われ、 $\text{1c} \cdot \text{Cu}^{2+} = 330,000 \pm 23,100 \text{ M}^{-1}$, $\text{1c} \cdot \text{Hg}^{2+} = 420,000 \pm 29,400 \text{ M}^{-1}$ であることが分かった。対照的に、 Ag^+ をレセプター**1c** の溶液に加えた際、蛍光スペクトル結果より、モノマー発光に由来するピークが増大し、エキシマー発光に由来するピークの減少が観測された (Fig.

18)。Fig. 22 に示されるように、 Ag^+ ($20\mu\text{M}$) 存在下で他の金属カチオンを混ぜる競争実験が行われた。それらの結果からレセプター1c が Ag^+ に対して選択的な蛍光挙動を示すことが分かった。 Ag^+ ($0\text{--}20\mu\text{M}$) を $1.0\mu\text{M}$ レセプター1c 溶液に加えた際、蛍光スペクトル結果より、ピレン部位のエキシマー発光に由来するピーク (486 nm) の減少とピレン部位のモノマー発光に由来するピーク (393 nm) の増加が観測された。これは、2つの1-ピレニルウレイド基同士が構造変化で引き

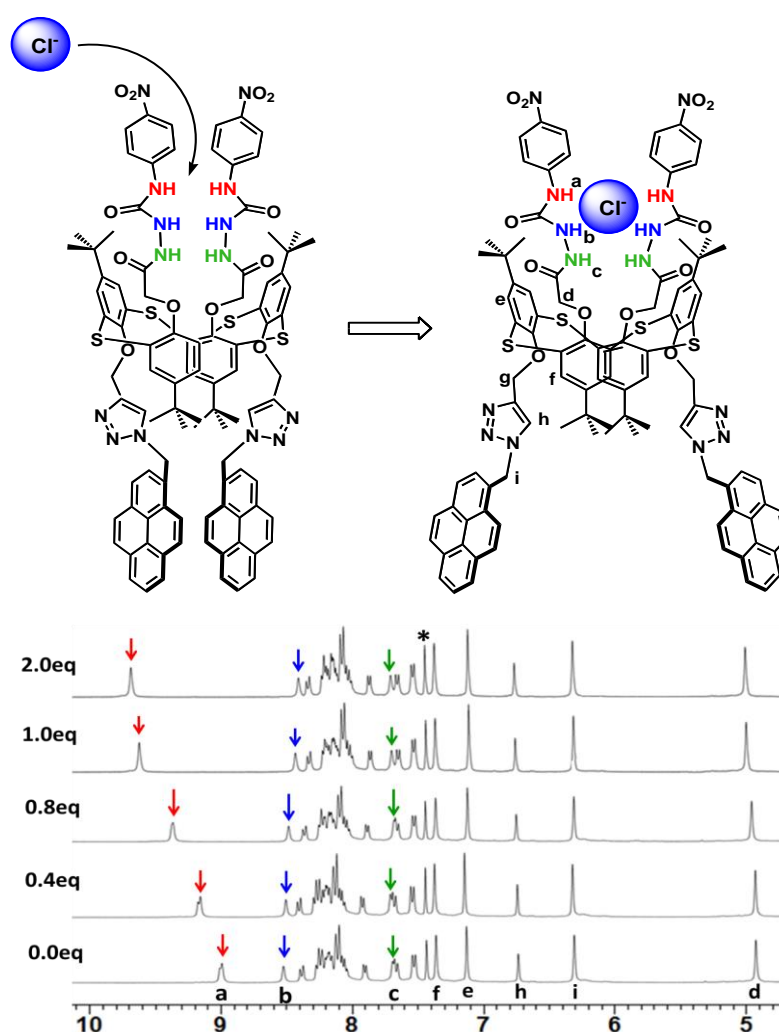


Fig. 11 Binding mode of receptor 1c upon addition of Cl^- ion at 298 K as a tetrabutylammonium (TBA) salt and partial ^1H NMR spectra of 1c (4.0 mM) in $\text{CDCl}_3\text{--DMSO--CH}_3\text{CN}$ (10:1:1, v/v) upon addition of Ag^+ ion at 298 K.

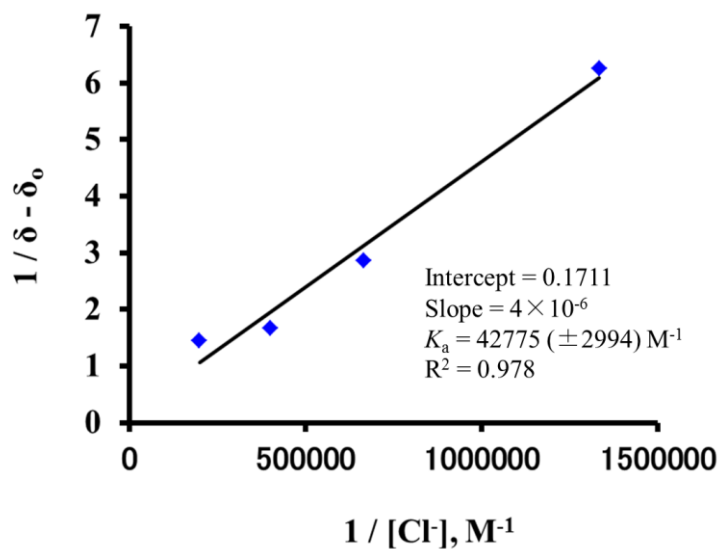


Fig. 12 Bensei-Hilderbrand plot of **1c** with varied concentrations of Cl^- at 298 K by the ^1H NMR spectroscopic titration method. The associate constant (K_a) was calculated to be $42775 (\pm 2994) \text{ M}^{-1}$.

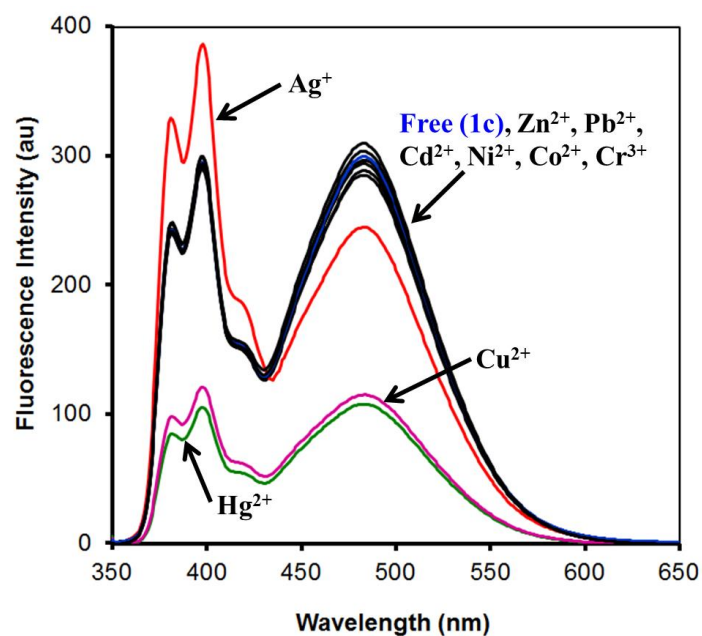


Fig. 13 Fluorescence spectral changes of receptor **1c** ($1.0 \mu\text{M}$) to upon addition of various tested metal cations ($20 \mu\text{M}$) in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$

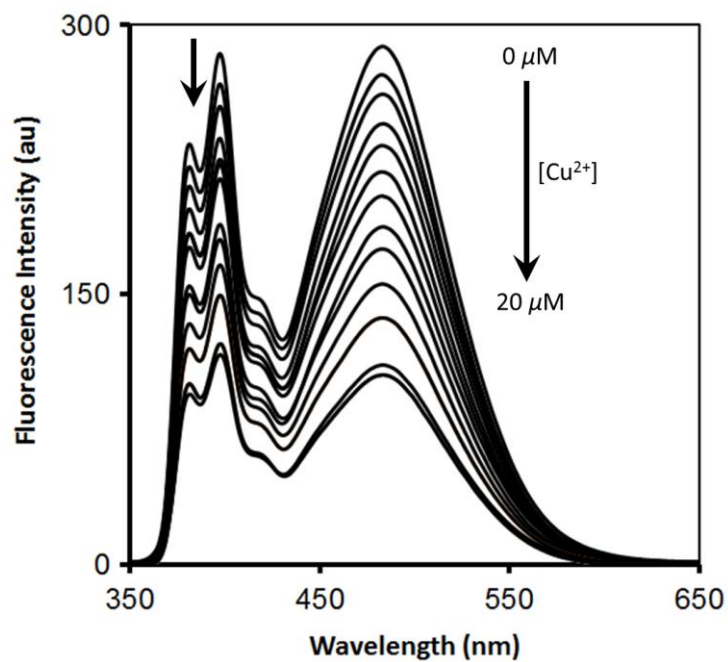


Fig. 14 Fluorescence spectral changes of receptor **1c** (1.0 μM) upon addition of increasing concentrations of Cu^{2+} ion in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$.

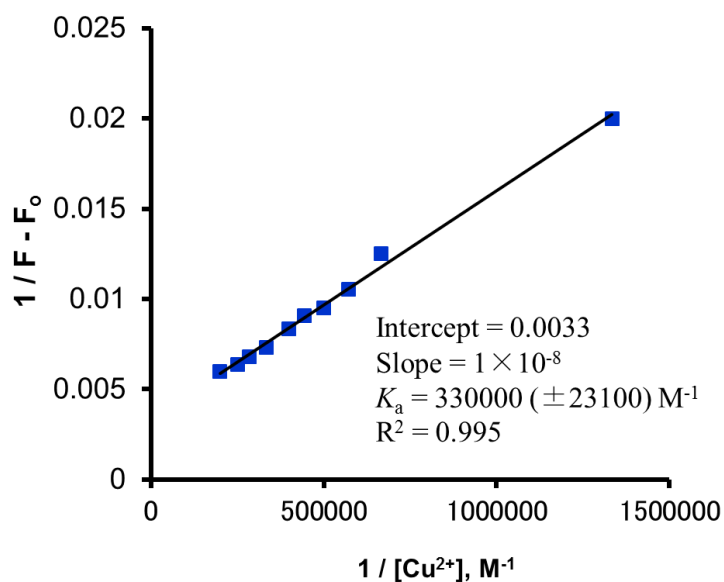


Fig. 15 Bence-Hilderbrand plot of **1c** with varied concentrations of Cu^{2+} ions at 298 K by the fluorescence titration method at 485 nm. The associate constant (K_a) was calculated to be $330000 (\pm 23100) \text{ M}^{-1}$.

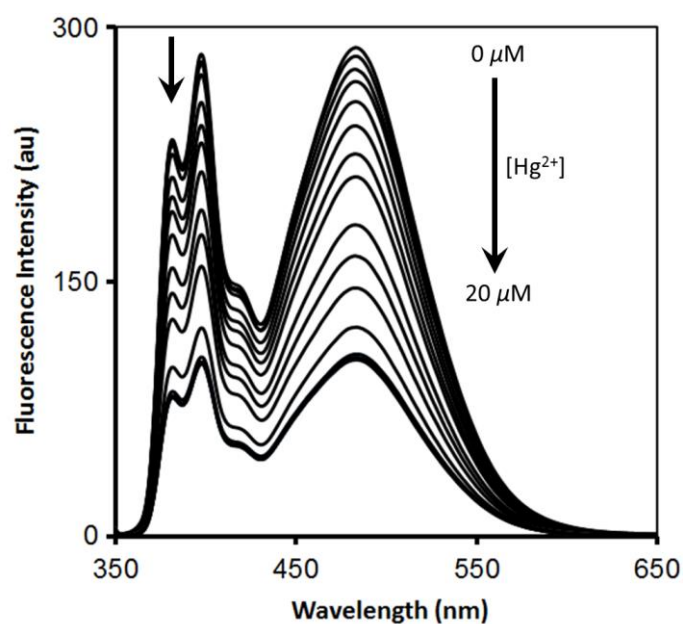


Fig. 16 Fluorescence spectral changes of receptor **1c** (1.0 μM) upon addition of increasing concentrations of Hg^{2+} ion in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). $\lambda_{\text{ex}} = 343 \text{ nm}$.

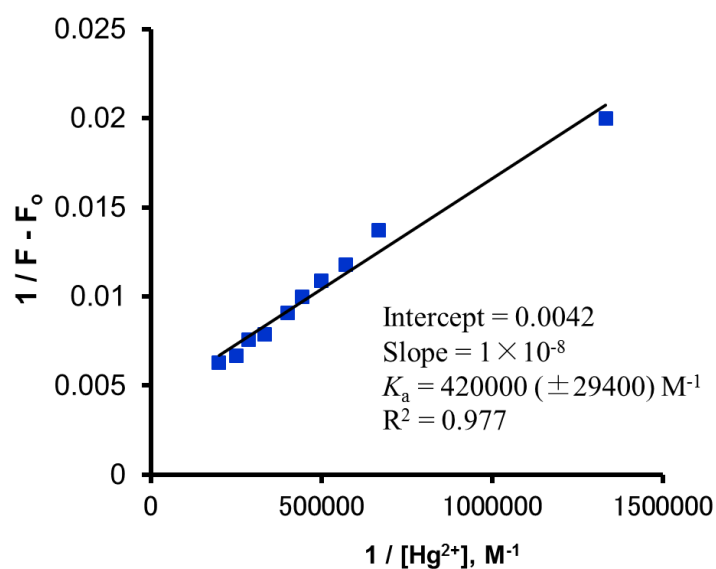


Fig. 17 Bence-Hilderbrand plot of **1c** with varied concentrations of Hg^{2+} ions at 298 K by the fluorescence titration method at 485 nm. The associate constant (K_a) was calculated to be $420000 (\pm 29400) \text{ M}^{-1}$.

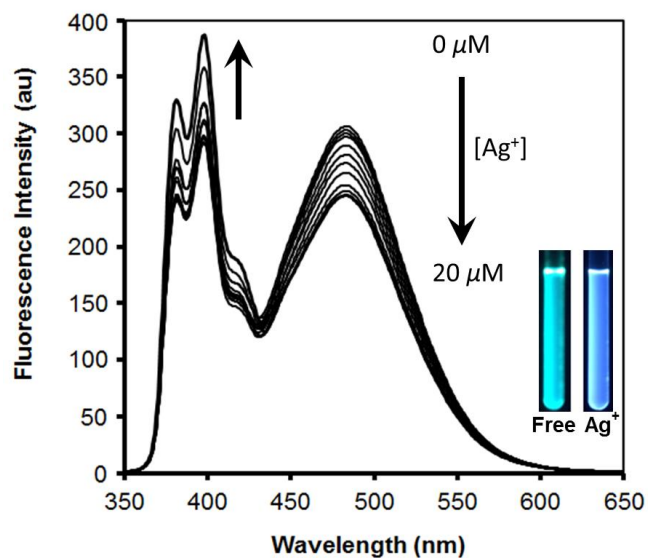


Fig. 18 Changes in the fluorescence emission spectra of receptor **1c** (1.0 μM) upon addition of increasing concentrations of Ag^+ ion (0–20 μM) at 298 K in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v). λ_{ex} = 343 nm. Inset: fluorescence images of receptor **1c** (1.0 μM) before and after additions of Ag^+ ion (1.0 μM) in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

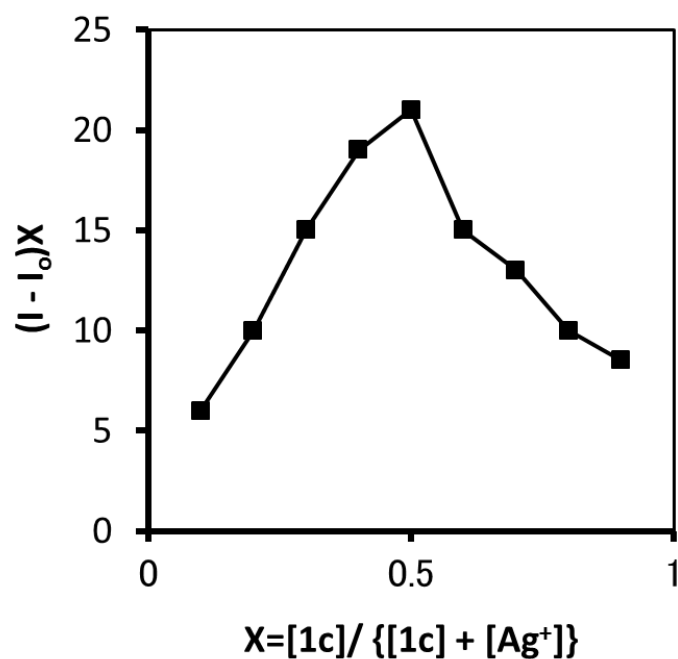


Fig. 19 Job's plot showing the 1:1 binding of **1c** to Ag^+ ion from the fluorescence titration method at 390 nm in CH_2Cl_2 -DMSO (10:1, v/v).

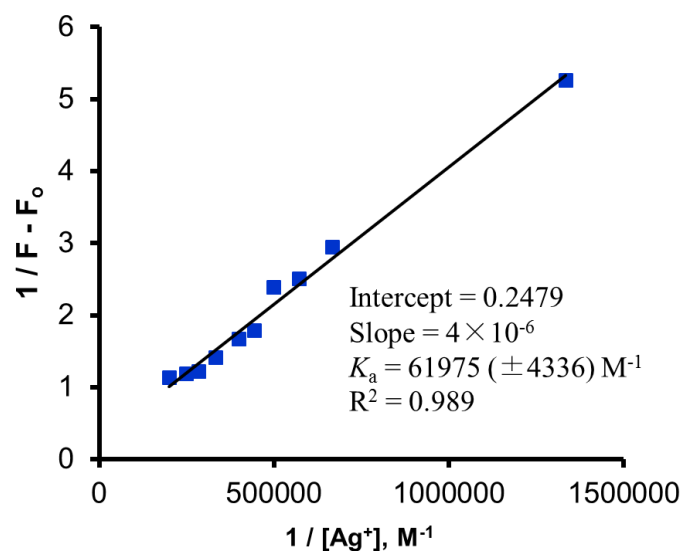


Fig. 20 Benesi-Hillbrand plot of **1c** with varied concentrations of Ag^+ ion at 298 K by the fluorescence titration method. The associate constant (K_a) was calculated to be $61975 (\pm 4336) \text{ M}^{-1}$.

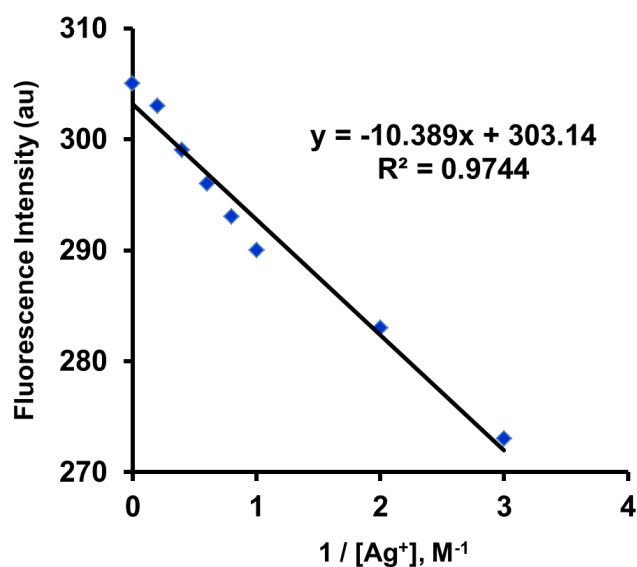


Fig. 21 Plot of fluorescence intensity change (486 nm) of receptor **1c** for various concentrations of Ag^+ ion at 298 K; the detection limit of Ag^+ ion was calculated to be $1.92 \times 10^{-7} \text{ M}$ by the formula $(3\sigma/K)$.

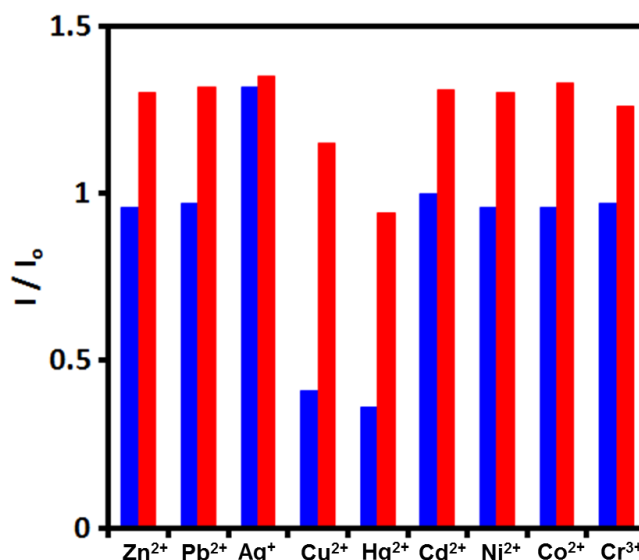


Fig. 22 Fluorescence response of receptor **1c** (1.0 μM) in CH_2Cl_2 –DMSO (10:1, v/v) to various tested metal cations (20 μM) (blue bar) and to the mixture of tested metal ions (20 μM) with Ag^+ ion (20 μM) (red bar) at 298 K. I_0 is the fluorescence intensity at 393 nm for free receptor **1c**, and I is the fluorescence intensity after adding metal ions with an excitation at 343 nm.

離され、ピレン同士のみ分子内 π - π 相互作用が無くなったことが原因と考えられる。その時、445 nm に等発光点が観測された。Job プロットの解析結果より、レセプター**1c** は Ag^+ と 1:1 錯体を形成していることがわかった (Fig. 19)。この観測結果を基に、 CH_2Cl_2 と DMSO-d_6 の混合溶媒 (10 : 1, v/v) を測定溶媒として使用して蛍光滴定実験を行い、レセプター**1c** と Ag^+ との錯形成の会合定数 K_a を $61,975 \pm 4,336 \text{ M}^{-1}$ と決定した (Fig. 20)。レセプター**1c** と Ag^+ との蛍光滴定実験を行い、 Ag^+ の測定限界値を $1.92 \times 10^{-7} \text{ M}$ と決定した (Fig. 21)。その結果、レセプター**1c** は Ag^+ に対して高感度であり、特に、広いダイナミックレンジと低い測定限界値 ($1.92 \times 10^{-7} \text{ M}$) を与えた。フリーのレセプター**1c** の蛍光量子収率 Φ は、モノマー発光及びエキシマー発光(393 及び 486 nm)の両方により 0.11 であった。レセプター**1c**・ Ag^+ 錯体の Φ は、増加したモノマー発光により 0.06 であった。詳しくレセプター**1c** の Ag^+ に対する錯形成挙動を検討する為に、

CH₂Cl₂-DMSO-CD₃CN の混合溶媒 (10 : 1 : 1, v/v)を測定溶媒として使用して ¹H NMR 滴定実験を行った。レセプター**1c** 溶液に Ag⁺(1.0 等量)を加えた際に、トリアゾール環上のプロトン *H_h* が 1.08 ppm ($\delta = 6.72$ to 7.80 ppm)だけ大きな低磁場シフト、OCH₂-トリアゾール部位のプロトン *H_g* が 0.20 ppm ($\delta = 4.32$ to 4.52 ppm)だけ低磁場シフトと OCH₂-トリアゾール部位チアカリックス[4]アレーン空孔の芳香族プロトン *H_f* が 0.17 ppm ($\delta = 7.33$ to 7.50 ppm)だけ低磁場シフトが観測された。しかし、NH プロトンの化学シフトは変化しなかった。この結果から、Ag⁺は選択的にレセプター**1c** のトリアゾール環上の窒素原子で錯形成され、レセプター**1c** の lower rim 側の π 電子に基づくベンゼン空孔に包接されることが分かった。Fig. 25 に示されるように、2 つの遠位のベンゼン環は平らであり、残りのベンゼン環は Ag⁺との錯形成により立ち上がっていた。以上のことを踏まえて、¹H NMR 及び蛍光滴定実験を用い、Cl⁻と Ag⁺がそれぞれ反対側の認識部位と錯形成することによるアロステリック効果の発現の研究を行った。レセプター**1c**・Cl⁻の Ag⁺に対する蛍光滴定実験の結果は Fig. 26 に示されている。レセプター**1c**・Cl⁻に Ag⁺を加えていった時、ピレンのモノマー(393 nm)及びエキシマー(486 nm)発光の蛍光強度が徐々に増加した。その理由として、イオン対の静電的相互作用と柔軟なチアカリックス[4]アレーン空孔のコンホメーション変化によるアロステリック効果が考えられる。更に、Ag⁺を 1 等量以上加えていくと、ピレン部位のモノマー発光が非常に増加し、一方、Ag⁺を 20 等量くらいまで加えていくとピレン部位のエキシマー発光に由来する蛍光強度変化は見られなくなった。CH₂Cl₂ と DMSO の混合溶媒 (10 : 1, v/v)を測定溶媒として使用して蛍光滴定実験を行い、レセプター**1c** と K⁺との錯形成の会合定数 *K_a* を 325,000 ($\pm 22,750$) M⁻¹と決定した (Fig. 27)。その結果は、レセプター**1c**・Cl⁻が Ag⁺と正のアロステリック効果により 2 つのピレニルトリアゾール環で錯形成したことを示した。この

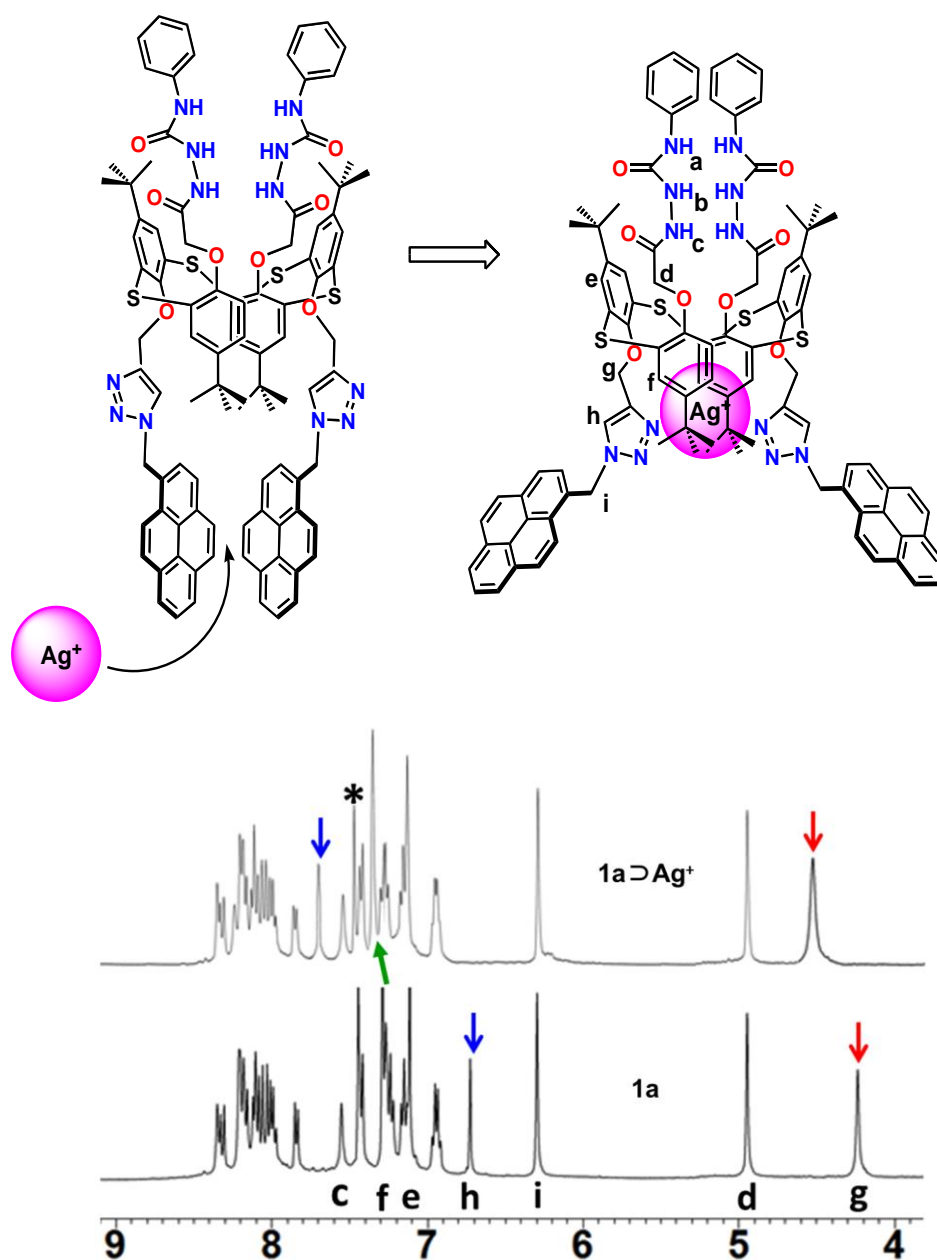


Fig. 23 Binding mode of receptors **1a** upon complexation with Ag^+ ion as the trifluoromethanesulfonic salt, and partial ^1H NMR spectra of receptors **1a** (4.0 mM) in CDCl_3 –DMSO– CH_3CN (10:1:1, v/v) upon addition of 1.0 equiv. Ag^+ ion at 298 K.

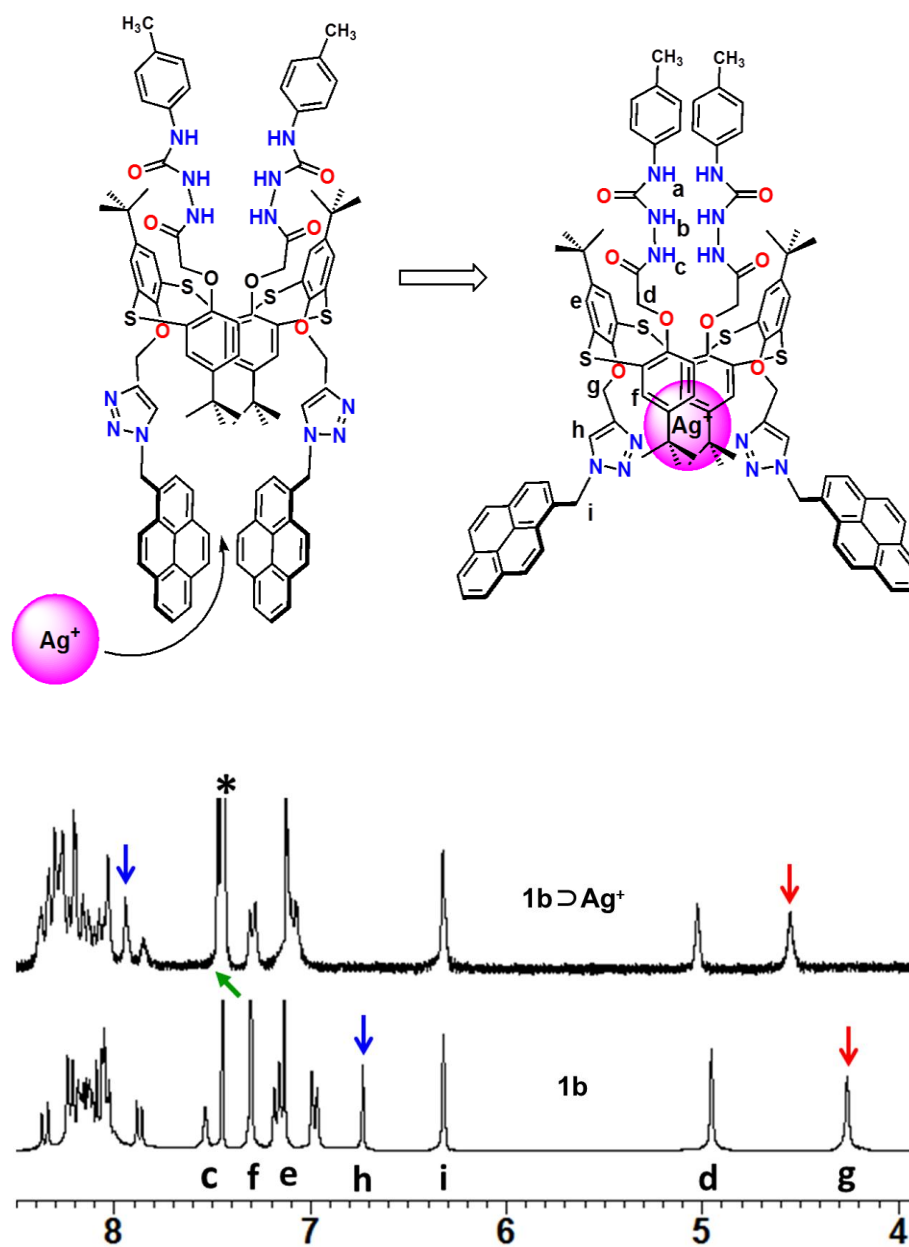


Fig. 24 Binding mode of receptors **1b** upon complexation of the Ag^+ ion as the trifluoromethanesulfonic salt, and partial ^1H NMR spectra of receptors **1b** (4.0mM) in CDCl_3 -DMSO- CH_3CN (10:1:1, v/v) upon addition of 1.0 equiv. Ag^+ ion at 298 K.

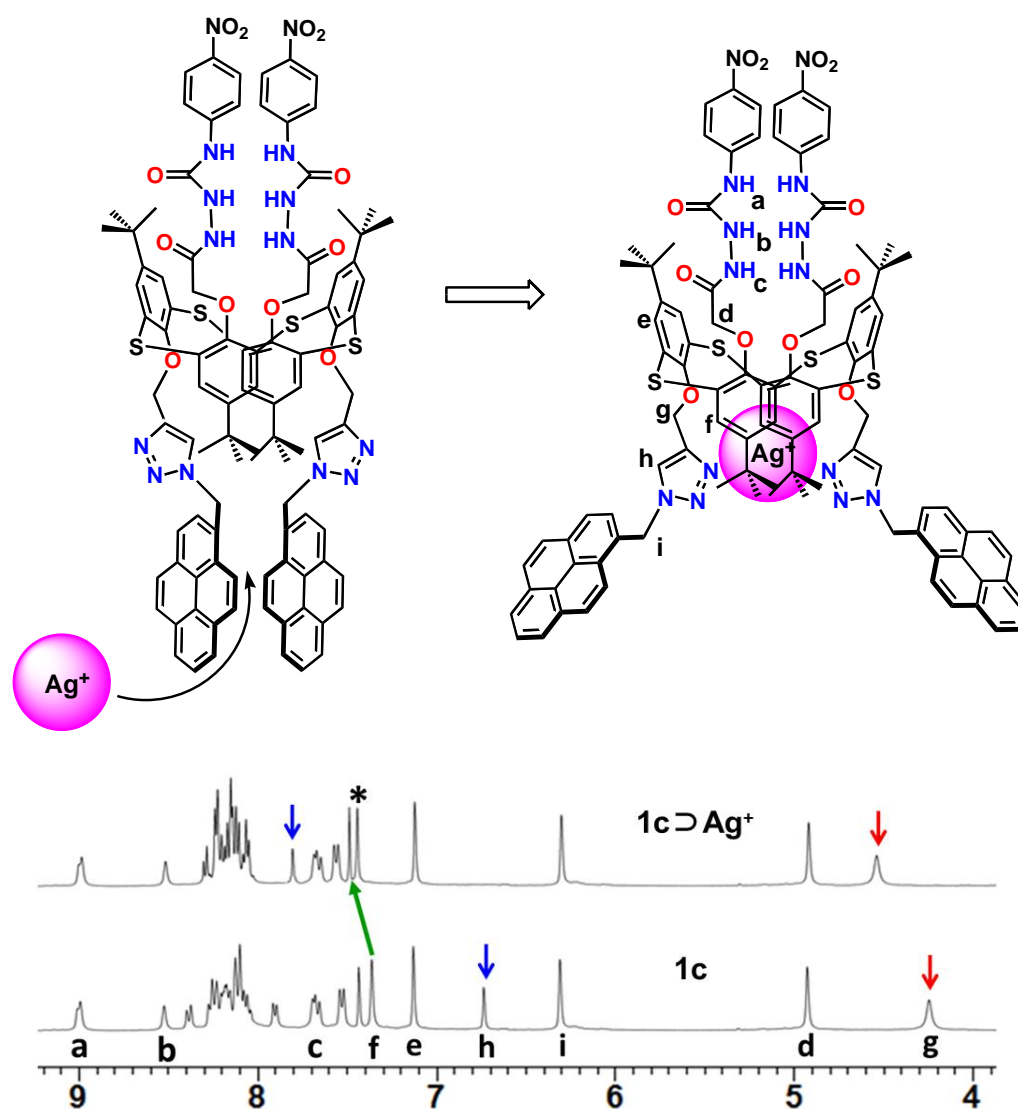


Fig. 25 Binding mode of receptors **1c** upon complexation with Ag^+ ion as trifluoromethanesulfonic salt, and partial ^1H NMR spectra of receptors **1c** (4.0 mM) in CDCl_3 -DMSO- CD_3CN (10:1:1, v/v) upon addition of Ag^+ ion (1.0 equiv.) at 298 K.

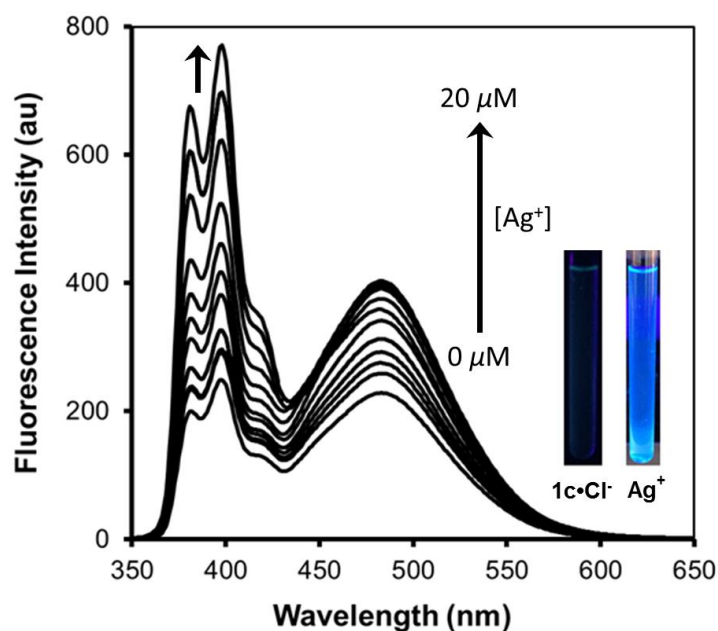


Fig. 26 Changes in the fluorescence emission spectra of receptor **1c•Cl⁻** (**[1c]** / **[Cl⁻]** = 1:1, **[1c]** = 1.0 μM) upon addition of increasing concentrations of **Ag⁺** ion (0–20 μM) at 298 K in **CH₂Cl₂–DMSO** (10:1, v/v). λ_{ex} = 343 nm. Inset: fluorescence images of receptor **1c•Cl⁻** (1.0 μM) before and after additions of **Ag⁺** ion (20 μM) in **CH₂Cl₂–DMSO** (10:1, v/v).

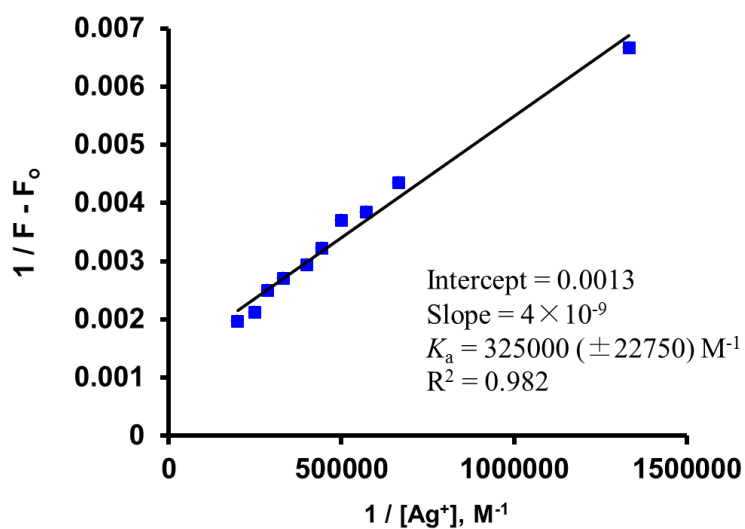


Fig. 27 Bensei-Hilderbrand plot of **1c•Cl⁻** with varied concentrations of **Ag⁺** ion at 298 K by the fluorescence titration method at 390 nm. The associate constant (K_a) was calculated to be 325000 (\pm 22750) M^{-1} .

正のアロステリック効果が発現した理由として、ウレア空孔で Cl^- と錯形成したことがイオン対の静電的相互作用と柔軟なチアカリックス[4]アレーン空孔のコンホメーション変化を引き起こしたことが挙げられる。レセプター $\mathbf{1c} \cdot \text{Cl}^-$ と Ag^+ との蛍光滴定実験を行い、 Cl^- の測定限界値を $1.02 \times 10^{-8} \text{ M}$ と決定した (Fig. 28)。その結果、 Ag^+ に対するフリーのレセプター $\mathbf{1c}$ の錯形成の場合 ($1.92 \times 10^{-7} \text{ M}$) と比べて、レセプター $\mathbf{1c} \cdot \text{Cl}^-$ は Ag^+ に対してより高い感度を示すことが分かった。レセプター $\mathbf{1c} \cdot \text{Cl}^-$ と Ag^+ の間の効果的なアロステリック効果の発現をより詳しく検討する為、 ^1H NMR 滴定実験 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO- CD_3CN , 10:1:1, v/v) が行われた。 Cl^- だけ加えた時、 NH_a プロトンのシグナルは低磁場シフトし、一方、 NH_b プロトンのシグナルは高磁場シフトした。しかし、2つのピレニルトリ

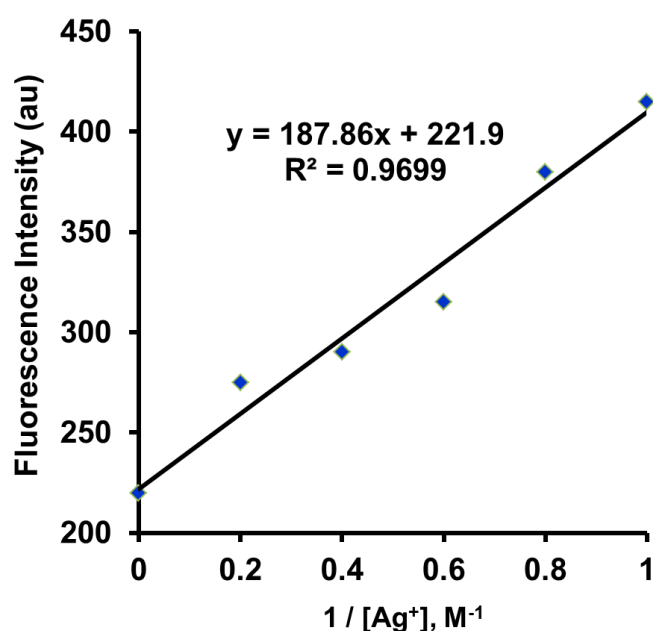


Fig. 28 Plot of fluorescence intensity change (400 nm) of receptor $\mathbf{1c} \cdot \text{Cl}^-$ for various concentrations of Ag^+ ion at 298 K; the detection limit of Ag^+ ion was calculated to be $1.02 \times 10^{-8} \text{ M}$ by the formula ($3\sigma/K$).

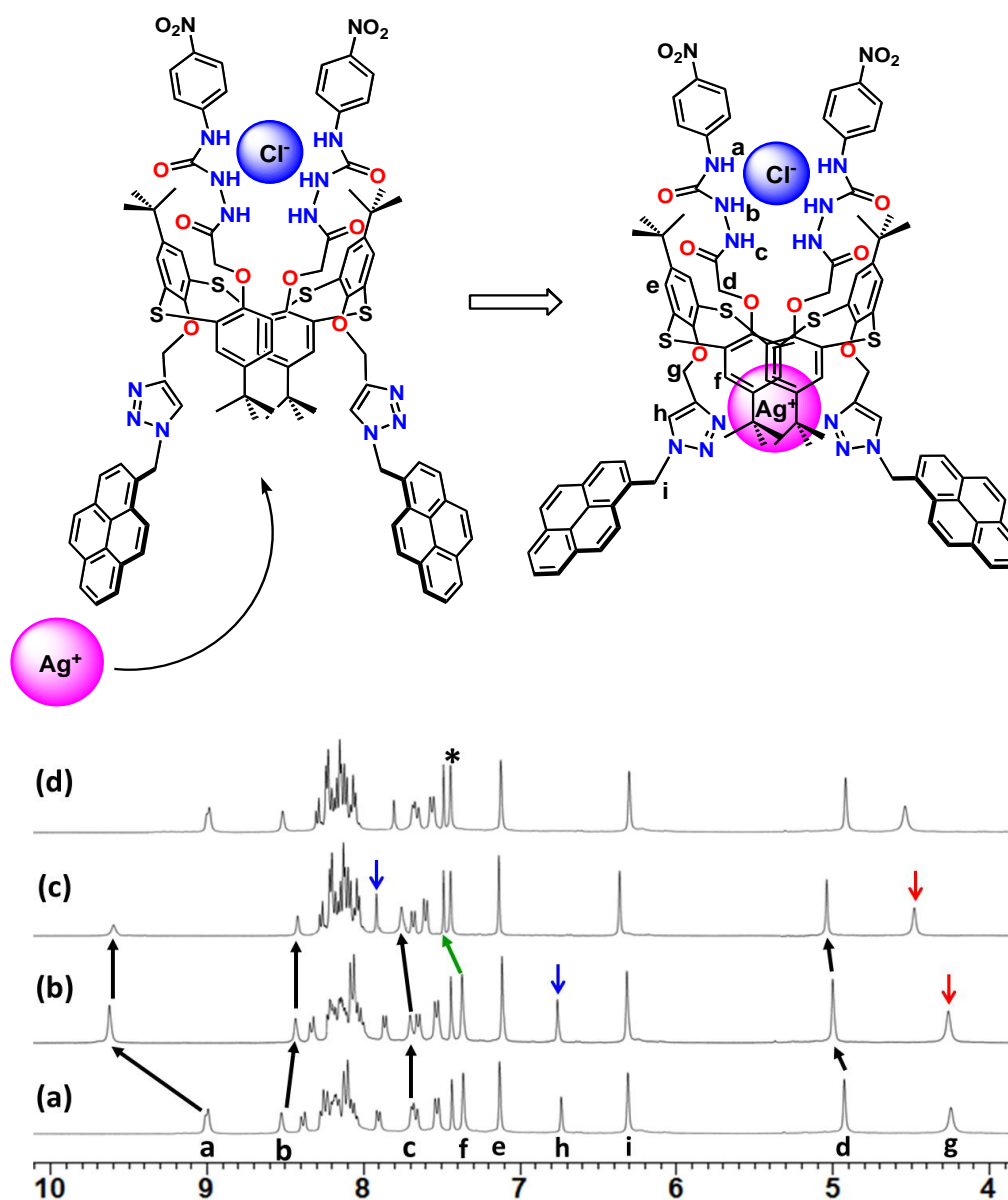


Fig. 29 Proposed positive allosteric behaviour of receptor **1c** with Cl^- and Ag^+ ions. Partial ^1H NMR spectra of **1c** /guest (H/G = 1:1); a) free **1c**; b) **1c** + Bu_4NCl ; c) AgSO_3CF_3 + [**1c** + Cl^-]; d) **1c** + AgSO_3CF_3 . Solvent: CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$ - CD_3CN (10:1:1, v/v). 300 MHz at 298 K. *Denoted the solvent peak.

アゾール環部位のプロトンのシグナルはシフトしなかった。この結果は、 Cl^- と N-H の間の水素結合の形成による Cl^- の認識を示している。

更に、 Ag^+ が [レセプター **1c** \rightarrow Bu_4NCl] 溶液に加えられた時 (Fig. 29c)、この付加はトリアゾール環上のプロトン H_h が 1.22 ppm ($\delta = 6.72\text{--}7.94$ ppm) だけ大きな低磁場シフト、 OCH_2 -トリアゾール部位のプロトン H_g だけ低磁場シフト、チアカリックス[4]アレーン空孔の芳香族プロトン H_f が 0.15 ppm ($\delta = 7.33\text{--}7.48$ ppm) だけ低磁場シフトを引き起こした。全ての NH プロトンの化学シフトは変化しなかった。以上の結果より、異種金属二核錯体 $\text{Ag}^+ \subset [\text{レセプター } \mathbf{1c} \rightarrow \text{Cl}^-]$ の形成が支持され (Fig. 29c)、 Cl^- 存在下で Ag^+ に対するレセプター **1c** の正のアロステリック効果が発現したと考えられる (Fig. 29)。

4.3 総括

1,3-*alternate* コンホメーションを持つチアカリックス[4]アレーンを基体とした新規ヘテロダイトピックレセプター **1a~c** の合成に成功した。このレセプターは、チアカリックス[4]アレーン空孔の反対側において、アニオン認識能を有するパラ位に電子供与性又は電子求引性基を持つ様々なフェニル基と結合した 2 つのウレア部位とカチオン認識能を有する 2 つのピレニルトリアゾール環を持っている。更に、我々は、ウレア部位が様々な幾何構造を有する検討した全てのアニオンと錯形成を UV、蛍光及び ^1H NMR 滴定実験により示した。我々はまた、トリアゾール部位は Ag^+ 、 Cu^{2+} 又は Hg^{2+} と錯形成することを蛍光及び ^1H NMR 滴定実験により示した。レセプター **1c** 溶液 (CH_2Cl_2 -DMSO, 10 : 1, v/v) に Cu^{2+} 又は Hg^{2+} を加えると、ピレン部位からトリアゾール環への逆 PET により、蛍光スペクトルの強い消光が観測された。対照的に、レセプター **1c** 溶液 (CH_2Cl_2 -DMSO, 10 : 1, v/v) に Ag^+ を加えると、 Ag^+ がトリアゾール環部位で錯形

成することにより、蛍光性モノマー発光が増大し、一方、エキシマー発光が減少した。興味深いことに、レセプター **1c** の蛍光スペクトルが Cl^- により消光したが、レセプター **1c**· Cl^- に Ag^+ を加えることにより再び発光した。レセプター **1c** の正のアロステリック効果の発現は蛍光及び ^1H NMR 滴定実験により研究された。興味深いことに、正のアロステリック効果の発現による Cl^- と Ag^+ に対するレセプター **1c** の異種金属二核錯体 $\text{Ag}^+ \subset [\text{レセプター } \mathbf{1c} \supset \text{Cl}^-]$ の形成が観測された。

4.4. 実験項

特に明記しない限り、使用された全ての試薬は商業的供給源から購入され、更に精製すること無く使用した。化合物 **2** (参考文献: 13)、**3** 及び **4** (参考文献: 12e) は文献記載の方法に従って合成された。使用された全ての溶媒は、使用前に一般的な方法で乾燥・蒸留した。

本論文に記載の融点(Yanagimoto MP-S1)は、すべて未補正值である。 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルは、日本電子製 JEOL FT-300 型 NMR スペクトロメーター及び Varian -400MR-vnmrs400 を使用し、 SiMe_4 を内部標準として測定した。カップリング定数 (J 値) は Hz で求めた。IR スペクトルは、日本電子製 JIR-AQ20M 型赤外分光光度計を用い、KBr 錠剤の状態で測定した。Mass スペクトルは、日本電子製 JMS-HX110A 型 ウルトラハイ パフォーマンス mass スペクトロメーターを用い、直接導入方式、75eV のイオン化電圧で測定した。紫外可視吸収スペクトルは、島津製 UV-3150UV-vis-NIR 分光光度計を使用して測定された。溶液状態における化合物の蛍光スペクトル測定は、Varian 製 Cary Eclipse 蛍光分光光度計を使用してセミ-マイクロ蛍光セル(Hellma®, 104F-QS, 10×4 mm, 1400 μL)中で行われた。蛍光量子収率は、積分球を用いた絶対 PL 量子収率測定

法を使用して溶液状態(Hamamatsu Photonics K. K. Quantaaurus-QY A10094)で測定された。元素分析はヤナコ製 MT-5 を使用して行われた。元素分析、MS、発光スペクトルは測定された。

4.4.1. 化合物 5 の合成

200mL 丸底フラスコに室温で化合物 4 (300 mg, 0.202 mmol)、エタノール(50 mL)、THF (50 mL) 及びヒドラジン-水和物 (6 mL, 大過剰量) を加え、24 時間加熱還流した。室温まで冷やした後、溶媒と過剰量のヒドラジンを減圧下留去し、無色固体の粗生成物を得た。残渣をろ取り、蒸留水及びメタノールで洗った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル留出分をヘキサン洗浄して 253 mg (86 %)の化合物 3 を無色プリズム晶で得た。M.p. 157–161 °C. IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3422, 3322, 2869, 1677, 1623, 1590, 1432, 1381, 1362, 1266, 1239, 1087, 1045, 970, 817 and 708. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (18H, s, *t*Bu \times 2), 0.99 (18H, s, *t*Bu \times 2), 3.49 (4H, br, $\text{NH}_2 \times$ 2), 4.29 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{-triazole} \times$ 2), 5.06 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times$ 2), 6.29 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-pyrene} \times$ 2), 6.69 (2H, s, Triazole-*H* \times 2), 7.07 (4H, s, Ar-*H* \times 2), 7.26 (4H, s, Ar-*H* \times 2), 7.36 (2H, s, $\text{NH} \times$ 2) and 7.86–8.33. (18H, m, Pyrene-*H* \times 18) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 30.7 (CH_3), 30.8 (CH_3), 33.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.8 (CH_2), 62.6 (OCH_2), 68.3 (OCH_2), 122.2 (ArC), 122.9 (ArC), 124.2 (ArC), 124.6 (ArC), 124.7 (ArC), 125.5 (ArC), 125.6 (ArC), 126.2 (ArC), 126.6 (ArC), 127.0 (ArC), 127.1 (ArC), 127.2 (ArC), 127.9 (ArC), 128.0 (ArC), 128.5 (ArC), 128.6 (ArC), 128.8 (ArC), 129.7 (ArC), 130.3 (ArC), 131.0 (ArC), 131.6 (ArC), 143.4 (ArC), 147.2 (ArC), 154.8 (ArC), 155.1 (ArC) and 167.7 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1455.4 (M^+). $\text{C}_{84}\text{H}_{82}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_4$ (1455.8): 計算値 C 69.30, H 5.68, N 9.62. 分析値: C 69.45, H 5.58, N 9.45.

4.4.2. レセプター**1a**の合成

化合物 **4**(100 mg, 0.0687 mmol) の THF (10 mL)溶液中に、フェニルイソシアネート (45 mg, 0.275 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。生成した沈殿物をろ取り、メタノールで洗った後、クロロホルム(CHCl_3)とヘキサンの混合溶媒 (3:1) で再結晶し、154 mg (83 %)のレセプター **1a** を薄黄色プリズム晶で得た。M.p. 202–203 °C. IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3301, 2961, 2867, 1680, 1604, 1544, 1510, 1451, 1430, 1312, 1264, 1220, 1085, 1044, 842, 815, 708 and 506. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 –DMSO, 10:1): δ = 0.97 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 1.04 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 4.22 (4H, s, OCH_2 –triazole $\times 2$), 4.94 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 6.29 (4H, s, CH_2 –pyrene $\times 2$), 6.72 (2H, s, Triazole– $H \times 2$), 6.90–7.47 (10H, m, Phenyl– $H \times 10$), 7.12 (4H, s, Ar– $H \times 2$), 7.30 (4H, s, Ar– $H \times 2$), 7.54 (2H, s, $\text{NH} \times 2$) and 7.81–8.39. (22H, m, Pyrene– $H \times 18$ and $\text{NH} \times 4$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 –DMSO, 10:1): δ = 30.6 (CH_3), 30.8 (CH_3), 34.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.9 (CH_2), 62.8 (OCH_2), 69.1 (OCH_2), 118.6 (ArC), 118.7 (ArC), 122.1 (ArC), 122.3 (ArC), 122.4 (ArC), 123.2 (ArC), 124.3 (ArC), 125.6 (ArC), 125.8 (ArC), 126.1 (ArC), 126.3 (ArC), 127.1 (ArC), 127.3 (ArC), 127.7 (ArC), 128.0 (ArC), 128.6 (ArC), 128.8 (ArC), 128.9 (ArC), 130.4 (ArC), 130.7 (ArC), 131.0 (ArC), 131.9 (ArC), 138.9 (ArC), 139.6 (ArC), 143.2 (ArC), 146.9 (ArC), 148.1 (ArC), 144.4 (ArC), 153.4 (ArC), 154.9 (CO), 155.3 (ArC) and 167.4 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1693.5 (M^+). $\text{C}_{98}\text{H}_{92}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{S}_4$ (1694.11): 計算値 C 69.48, H 5.47, N 9.92. 分析値: C 69.56, H 5.35, N 9.79.

4.4.3. レセプター**1b**の合成

化合物 **4**(100 mg, 0.0687 mmol) の THF (10 mL)溶液中に、*p*-トリルイソシアネート (37 mg, 0.275 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。

生成した沈殿物をろ取し、ヘキサンで洗った後、クロロホルム(CHCl_3)とヘキサンの混合溶媒 (3:2) で再結晶し、88 mg (75 %)のレセプター **1b** を薄黄色プリズム晶で得た。M.p. 205–206 °C. IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3303, 2961, 2869, 1681, 1604, 1543, 1515, 1451, 1432, 1314, 1266, 1229, 1087, 1045, 847, 817, 708 and 507. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 10:1): δ = 0.97 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 1.02 (18H, s, $t\text{Bu} \times 2$), 2.27 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 4.26 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{-triazole} \times 2$), 4.95 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 6.32 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-pyrene} \times 2$), 6.74 (2H, s, Triazole- $H \times 2$), 6.98 (4H, d, $J = 7.7$ Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.14 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.17 (4H, d, $J = 7.7$ Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.31 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.54 (2H, s, $\text{NH} \times 2$) and 7.86–8.36. (22H, m, Pyrene- $H \times 18$ and $\text{NH} \times 4$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 10:1): δ = 21.7 (CH_3), 31.6 (CH_3), 31.8 (CH_3), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.3 (CH_2), 64.0 (OCH_2), 70.0 (OCH_2), 119.8 (ArC), 119.9 (ArC), 123.1 (ArC), 124.0 (ArC), 124.1 (ArC), 125.1 (ArC), 125.3 (ArC), 126.1 (ArC), 126.6 (ArC), 126.9 (ArC), 127.5 (ArC), 127.7 (ArC), 128.1 (ArC), 128.4 (ArC), 129.0 (ArC), 129.4 (ArC), 129.7 (ArC), 130.0 (ArC), 131.2 (ArC), 131.6 (ArC), 131.7 (ArC), 131.8 (ArC), 132.2 (ArC), 137.8 (ArC), 143.8 (ArC), 148.0 (ArC), 148.6 (ArC), 155.6 (ArC), 155.9 (ArC), 156.4 (ArC), 157.0 (CO) and 168.0 (CO) ppm. FABMS: m/z : 1721.5 (M^+). $\text{C}_{100}\text{H}_{96}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{S}_4$ (1722.17): 計算値 C 69.74, H 5.64, N 9.76. 分析値: C 69.58, H 5.54, N 9.67.

4.4.4. レセプター**1c**の合成

化合物 **4** (100 mg, 0.0687 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、*p*-ニトロフェニルイソシアネート (45 mg, 0.275 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。生成した沈殿物をろ取し、メタノールで洗った後、クロロホルム(CHCl_3)とアセトニトリル(CH_3CN)の混合溶媒 (3:1) で再結晶し、154 mg (83 %)のレセプ

ター **1c** を無色プリズム晶で得た。M.p. 204–207 °C. IR: ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3366, 3338, 2961, 1733, 1597, 1554, 1508, 1433, 1330, 1302, 1248, 1201, 1178, 1113, 1087, 848 and 752. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 0.95 (18H, s, *t*Bu \times 2), 1.04 (18H, s, *t*Bu \times 2), 4.32 (4H, s, OCH₂–triazole \times 2), 4.95 (4H, s, OCH₂CO \times 2), 6.32 (4H, s, CH₂–pyrene \times 2), 6.72 (2H, s, Triazole–H \times 2), 7.12 (4H, s, Ar–H \times 2), 7.33 (4H, s, Ar–H \times 2), 7.49 (4H, d, *J* = 8.8 Hz, Phenyl–H \times 4), 7.63 (4H, d, *J* = 8.8 Hz, Phenyl–H \times 4), 7.66 (2H, s, NH \times 2), 7.87–8.33. (18H, m, Pyrene–H \times 18), 8.50 (2H, s, NH \times 2) and 8.98 (2H, s, NH \times 2) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO, 10:1): δ = 30.6 (CH₃), 30.8 (CH₃), 34.0 (C(CH₃)₃), 51.9 (CH₂), 62.7 (OCH₂), 68.9 (OCH₂), 117.5 (ArC), 117.7 (ArC), 122.2 (ArC), 123.1 (ArC), 124.3 (ArC), 124.7 (ArC), 124.9 (ArC), 125.0 (ArC), 125.6 (ArC), 125.7 (ArC), 125.8 (ArC), 126.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.2 (ArC), 127.5 (ArC), 128.0 (ArC), 128.4 (ArC), 128.6 (ArC), 128.9 (ArC), 130.4 (ArC), 130.7 (ArC), 131.0 (ArC), 131.7 (ArC), 142.0 (ArC), 143.1 (ArC), 145.2 (ArC), 145.3 (ArC), 147.2 (ArC), 148.0 (ArC), 154.4 (ArC), 154.9 (CO) and 167.4 (CO) ppm. FABMS: *m/z*: 1783.6 (M⁺). C₉₈H₉₀N₁₄O₁₂S₄ (1784.1): 計算値 C 65.97, H 5.08, N 10.99. 分析値: C 65.78, H 5.51, N 10.82.

4.5. ^1H NMR スペクトル及び ^{13}C NMR スペクトル

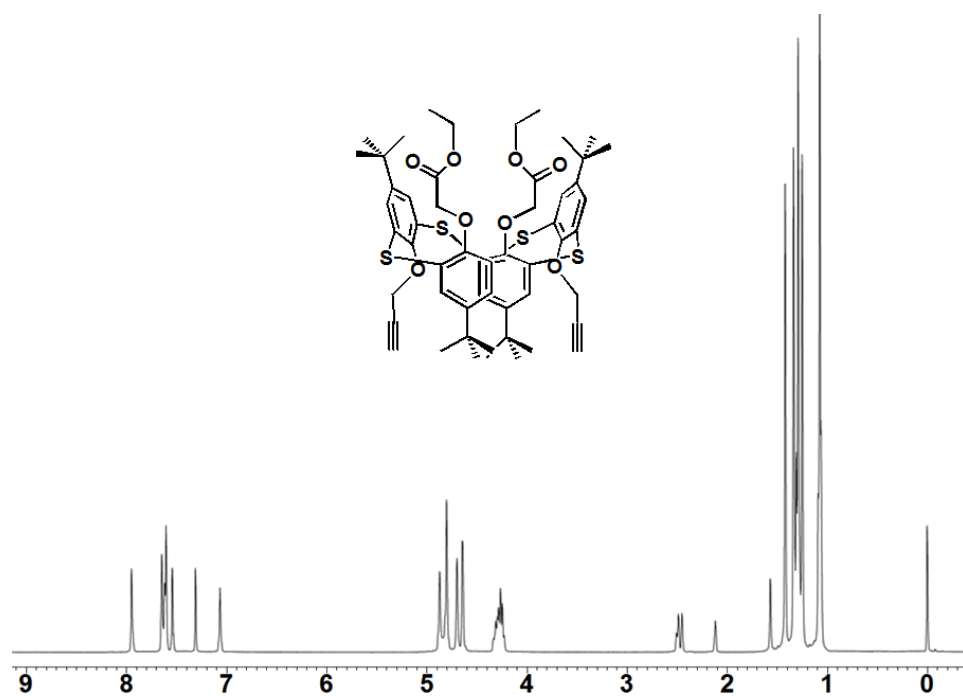


Fig. 30 ^1H -NMR spectrum of **3** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

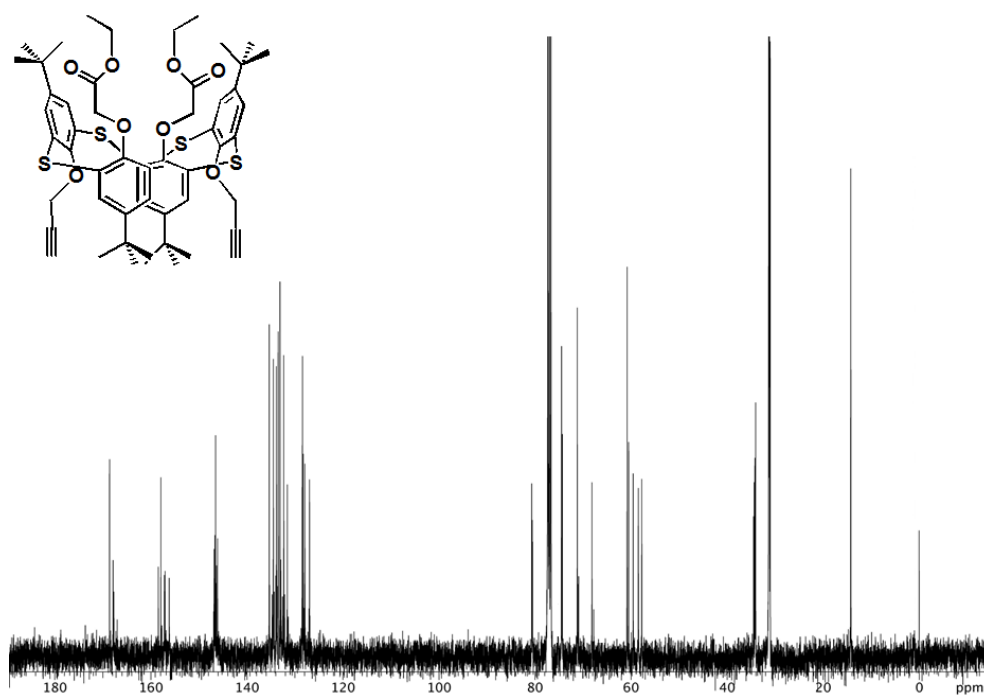


Fig. 31 ^{13}C -NMR spectrum of **3** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

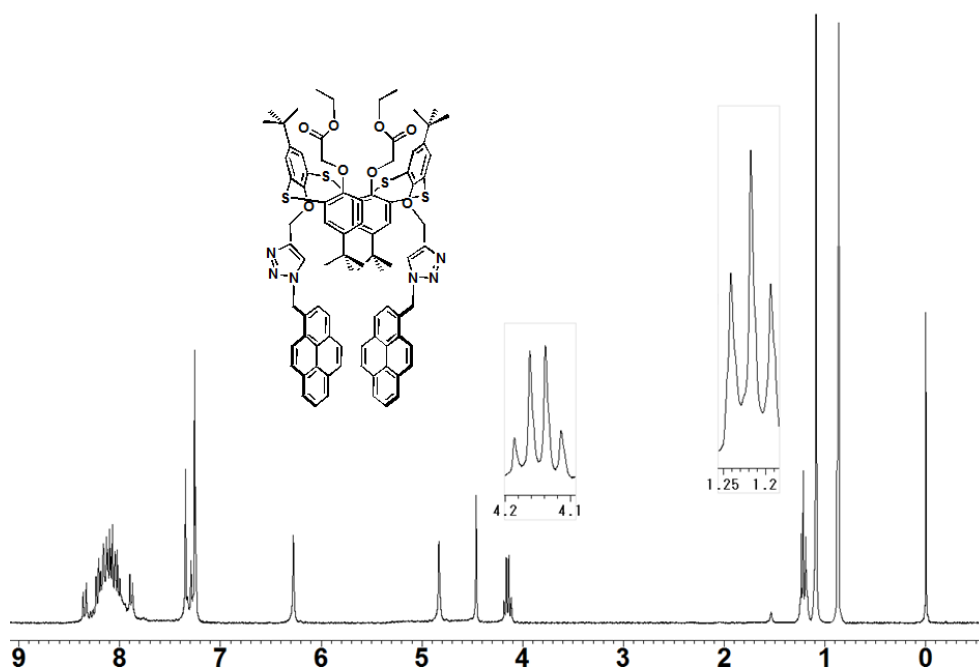


Fig. 32 ^1H -NMR spectrum of **4** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

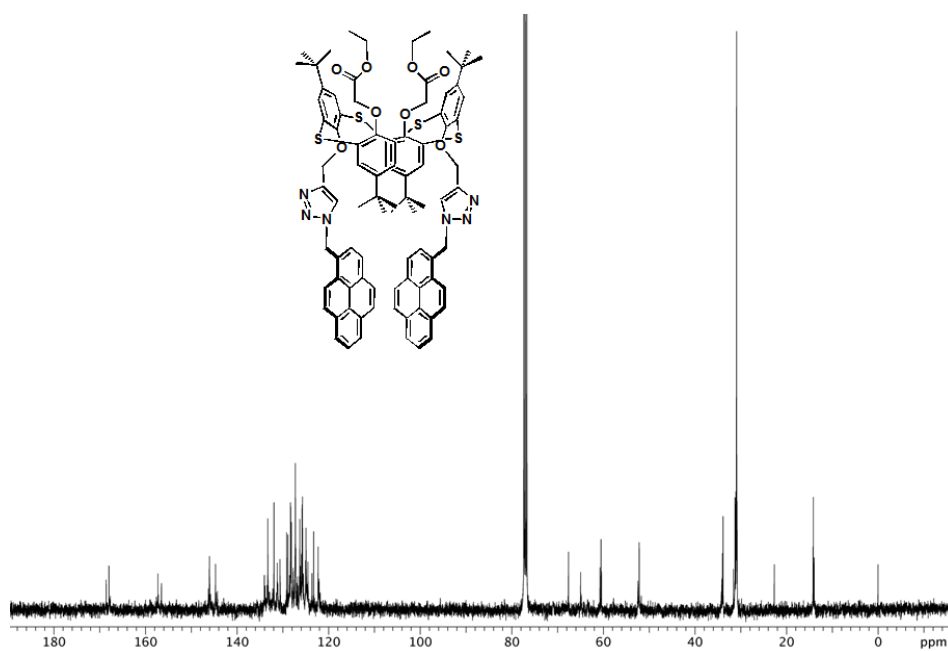


Fig. 33 ^{13}C -NMR spectrum of **4** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

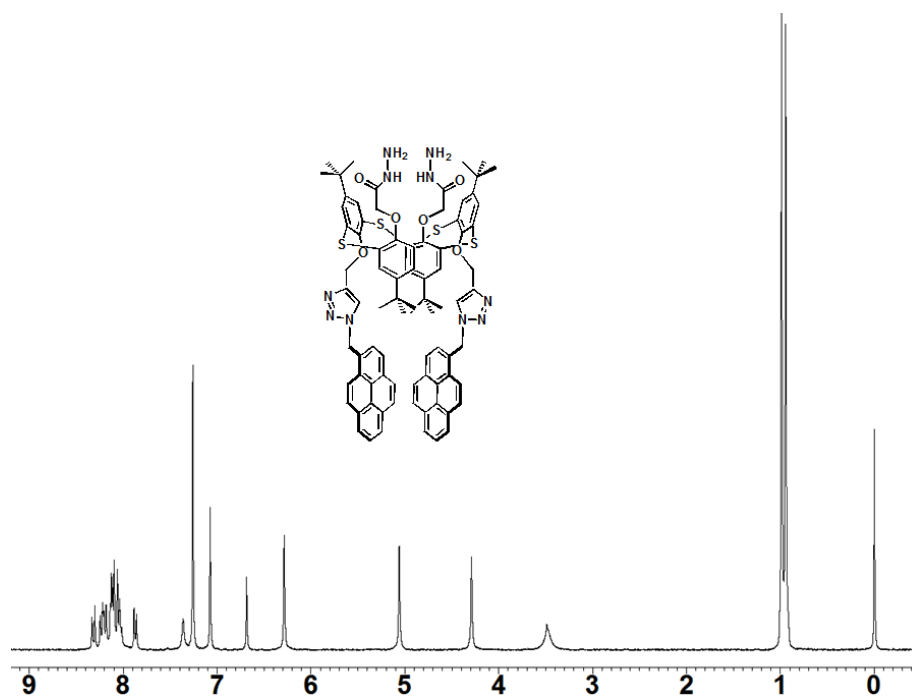


Fig. 34 ^1H -NMR spectrum of **5** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

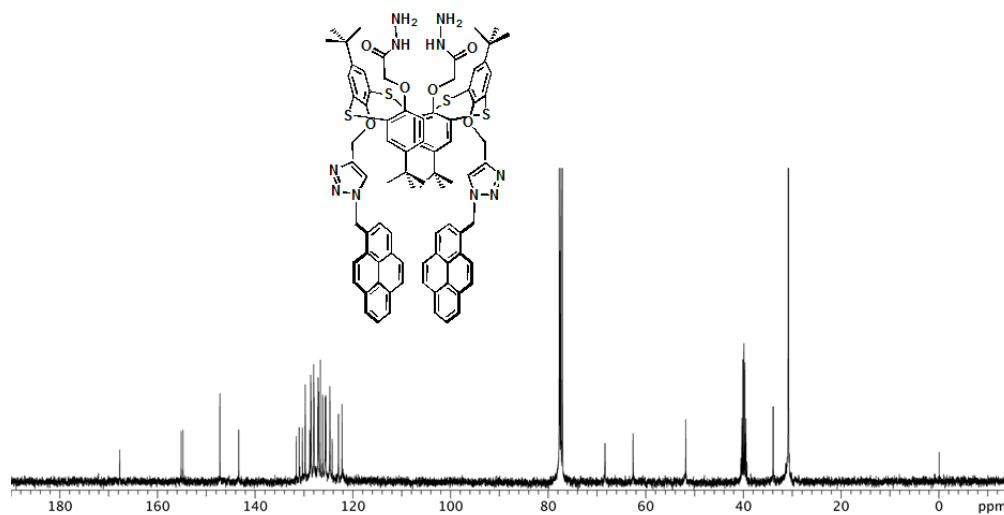


Fig. 35 ^{13}C -NMR spectrum of **5** (400 MHz, CDCl_3 , 293 K).

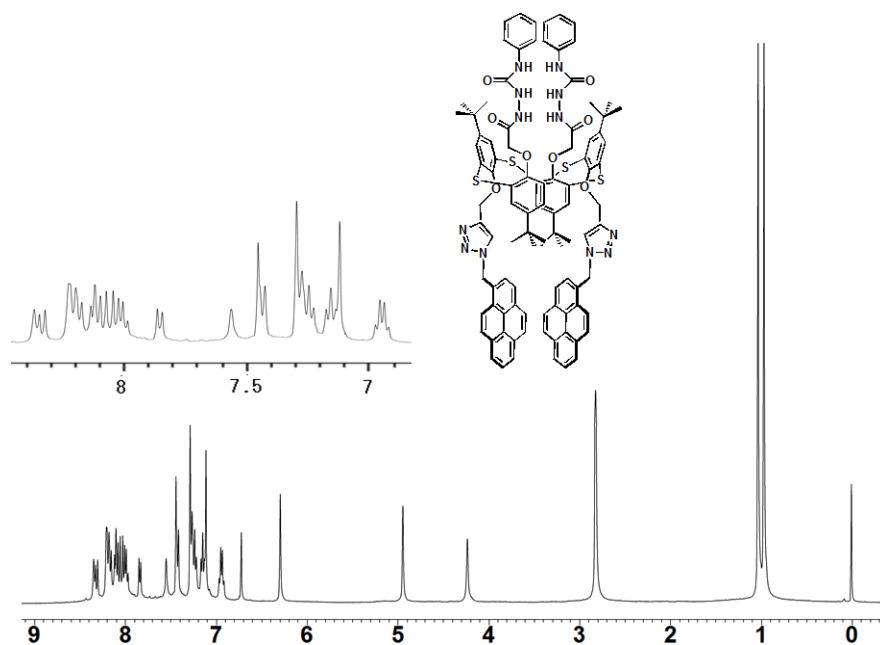


Fig. 36 ^1H -NMR spectrum of **1a** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

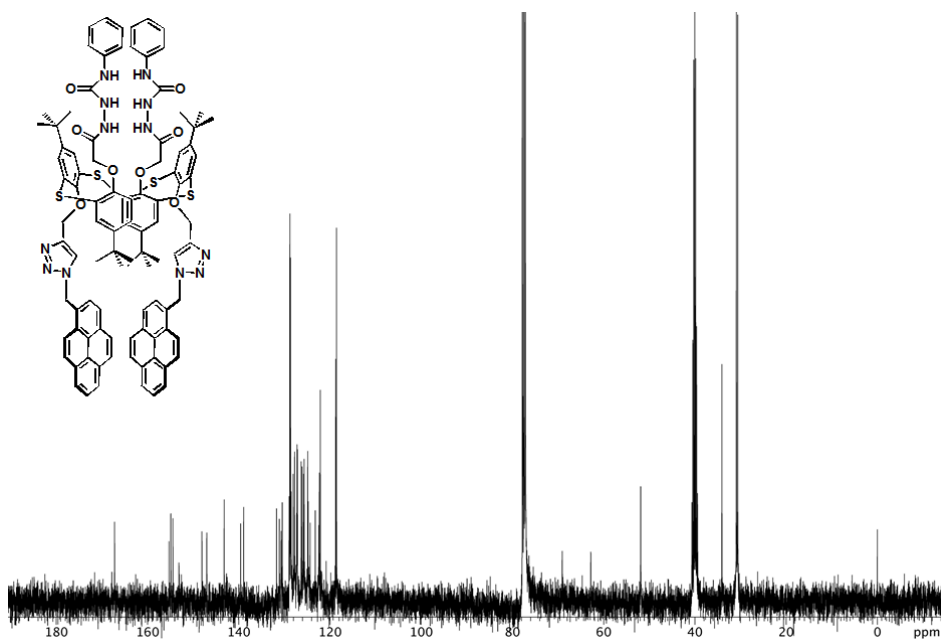


Fig. 37 ^{13}C -NMR spectrum of **1a** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

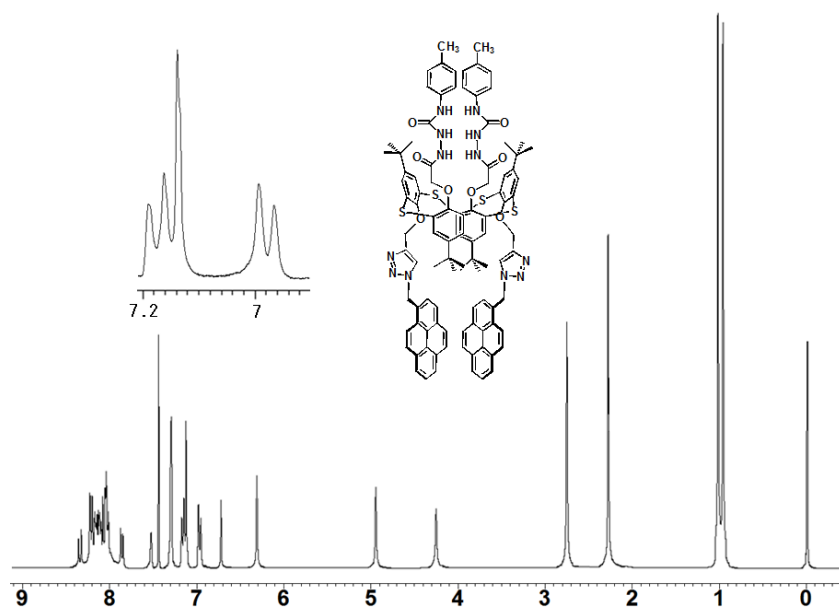


Fig. 38 ^1H -NMR spectrum of **1b** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

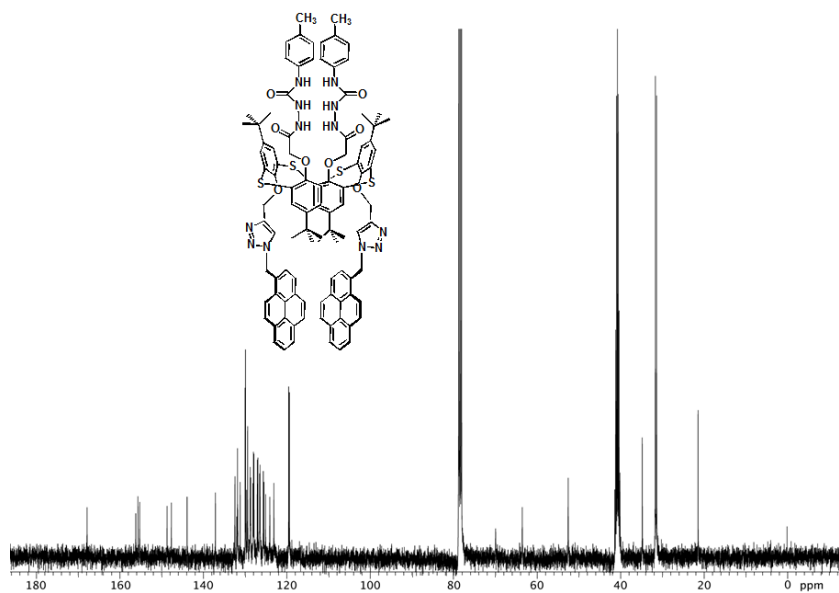


Fig. 39 ^{13}C -NMR spectrum of **1b** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

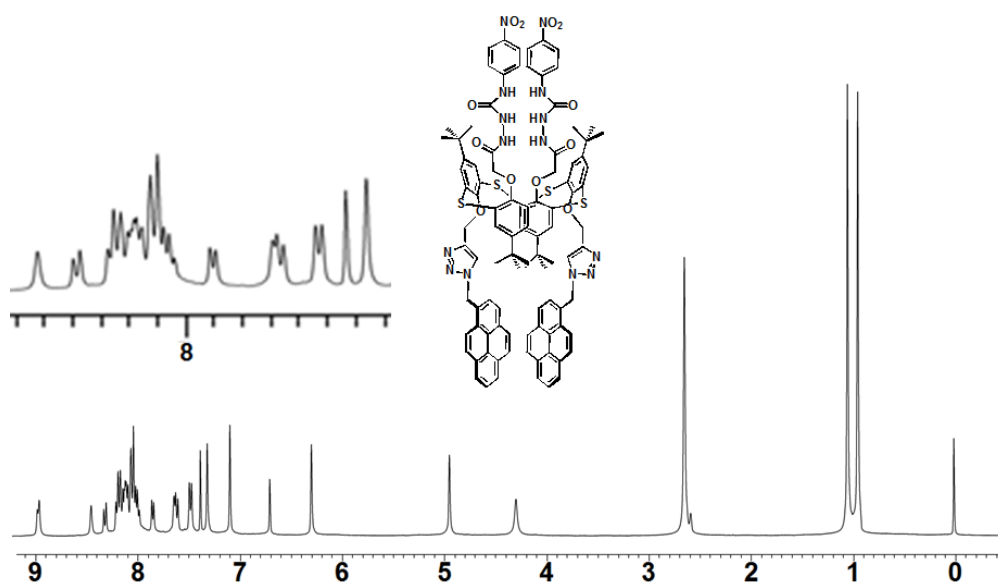


Fig. 40 ^1H -NMR spectrum of **1c** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

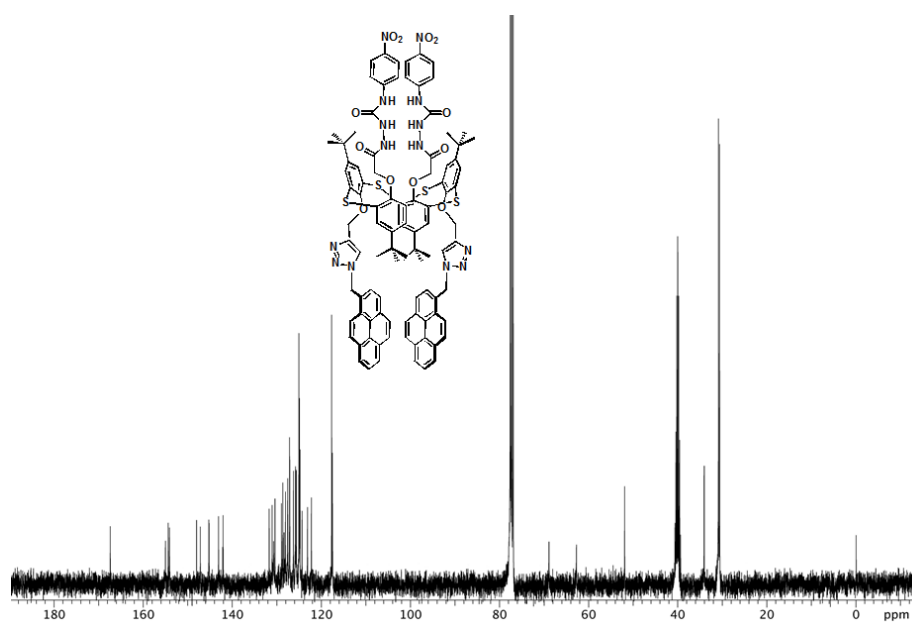


Fig. 41 ^{13}C -NMR spectrum of **1c** (400 MHz, CDCl_3 -DMSO, 293 K).

4.6. 会合定数 K_a の決定

会合定数 K_a は、 ^1H NMR 滴定実験を用いることで決定された。 ^1H NMR 滴定実験は、ホストレセプターの濃度(4×10^{-3} M)を一定に保ち、ゲスト濃度($0-8.0 \times 10^{-3}$ M)を変えることによって行われた。ウレアの NH プロトンの化学シフトがプローブとして使用された。レセプター **1a~c** の錯形成の会合定数(K_a)は、文献記載の方法に従い、¹⁴ 観測された NH プロトンの化学シフトの非線形回帰分析によって計算された。

4.7. ^1H NMR 滴定実験

4.7.1. レセプター **1a~c** の様々なアニオンに対する錯形成能評価

NMR 試料管内で、 AgSO_3CF_3 が不在の場合又は存在する場合において、レセプター **1a~c** の CDCl_3 -DMSO (10:1, v/v)溶液に Bu_4NX ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{AcO}, \text{PhCOO}, \text{H}_2\text{PO}_4$) の CD_3CN 溶液(4×10^{-3} M)が加えられた。NMR プローブの温度が 27°C で一定に保たれた状態で、反応物質を加えた後に ^1H NMR スペクトルが測定された。その ^1H NMR データは、以下に記されている。

レセプター **1a** $\supset \text{Ag}^+$: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -DMSO- CD_3CN , 10:1:1, v/v): $\delta = 4.52$ (4H, br, CH_2 -triazole $\times 2$), 4.94 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 6.29 (4H, s, CH_2 -pyrene $\times 2$), 7.13 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.34 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.54 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 7.68 (2H, s, Triazole- $H \times 2$) and $7.79-8.38$. (18H, m, Pyrene- $H \times 18$) ppm.

レセプター **1b** $\supset \text{Ag}^+$: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -DMSO- CD_3CN , 10:1:1, v/v): $\delta = 4.56$ (4H, br, CH_2 -triazole $\times 2$), 5.00 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{CO} \times 2$), 6.32 (4H, s, CH_2 -pyrene $\times 2$), 7.07 (4H, d, $J = 8.8$ Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.12 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.30 (4H, d, $J = 8.8$ Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.48 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.90 (2H, br, $\text{NH}_c \times 2$), 7.95 (2H, s,

Triazole- $H \times 2$) and 8.00–8.41. (18H, m, Pyrene- $H \times 18$) ppm.

レセプター **1c** \rightarrow Ag^+ : 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- CD_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 4.52 (4H, br, CH_2 -triazole $\times 2$), 4.95 (4H, s, $OCH_2CO \times 2$), 6.32 (4H, s, CH_2 -pyrene $\times 2$), 7.12 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.50 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.63 (4H, d, J = 8.8 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.69 (4H, d, J = 8.8 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.70 (2H, br, $NH_c \times 2$), 7.80 (2H, s, Triazole- $H \times 2$), 8.02–8.30. (18H, m, pyrene- $H \times 18$), 8.45 (2H, br, $NH_b \times 2$) and 8.98 (2H, br, $NH_a \times 2$) ppm.

レセプター **1c** \rightarrow Cl^- : 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- CD_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 4.32 (4H, br, CH_2 -triazole $\times 2$), 5.00 (4H, s, $OCH_2CO \times 2$), 6.32 (4H, s, CH_2 -pyrene $\times 2$), 6.72 (2H, s, triazole- $H \times 2$), 7.12 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.33 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.49 (4H, d, J = 8.8 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.63 (4H, d, J = 8.8 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.70 (2H, br, $NH_c \times 2$), 7.87–8.33. (18H, m, Pyrene- $H \times 18$), 8.41 (2H, br, $NH_b \times 2$) and 9.62 (2H, br, $NH_a \times 2$) ppm.

$Ag^+ \subset [レセプター \textbf{1c} \rightarrow Cl^-]$: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- CD_3CN , 10:1:1, v/v): δ = 4.50 (4H, br, CH_2 -triazole $\times 2$), 5.00 (4H, s, $OCH_2CO \times 2$), 6.32 (4H, s, CH_2 -pyrene $\times 2$), 7.12 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.48 (4H, s, Ar- $H \times 2$), 7.63 (4H, d, J = 8.8 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.69 (4H, d, J = 8.8 Hz, Phenyl- $H \times 4$), 7.86 (2H, br, $NH_c \times 2$), 7.94 (2H, s, Triazole- $H \times 2$), 8.02–8.30. (18H, m, Pyrene- $H \times 18$), 8.44 (2H, br, $NH_b \times 2$) and 9.60 (2H, br, $NH_a \times 2$) ppm.

2.7.2. レセプター **1c** \cdot Cl^- 錯体の Ag^+ に対する錯形成能評価

NMR 試料管内で、4.0 mM レセプター **1c** 溶液 ($CDCl_3$ -DMSO, 10:1, v/v) 440 μ L に 4.0 mM Bu_4NCl 溶液(CH_3CN) 20 μ L を加え、4.0 mM レセプター **1c** \cdot Cl^- 錯体(1:1)

溶液 460 μL を調整した。更に、その溶液に 4.0 mM AgSO_3CF_3 溶液(CD_3CN) 20 μL を加えた。スペクトルは、混合したあと直ちに測定された。また、NMR プローブの温度は 298 K で一定に保たれた状態で行われた。

4.8. 蛍光滴定実験

4.8.1. レセプター 1a~c の様々なアニオンに対する錯形成能評価

セル内で 1.0 μM レセプター 1c 溶液(CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に 6.0 mM Bu_4NX (X = F, Cl, Br, I, AcO, PhCOO, H_2PO_4) 溶液(CH_3CN) 50 μL をそれぞれ加えた。一方、セル内で 1.0 μM レセプター 1a~c 溶液 (CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に、Cl⁻ の濃度を段階的に増加させていく為、1.8 mM Bu_4NCl 溶液(CH_3CN) 50 μL を徐々に加えていった。各スペクトルは、アニオンを混合したあと直ちに測定された。励起波長は 343 nm であった。

4.8.2. レセプター 1c 溶液の様々な金属カチオンに対する錯形成能評価

セル内で 1.0 μM レセプター 1c 溶液 (CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に、様々な金属カチオンの濃度を段階的に増加させていく為、1.8 mM 過塩素酸塩溶液(CH_3CN) 50 μL を徐々に加えていった。各スペクトルは、金属カチオンを混合したあと直ちに測定された。励起波長は 343 nm であった。

4.8.3. レセプター 1c・Cl⁻ 錯体の Ag^+ に対する錯形成能評価

セル内で 1.0 μM レセプター 1c 溶液 (CH_2Cl_2 -DMSO, 10:1, v/v) 3 mL に 1.8 mM Bu_4NCl 溶液(CH_3CN) 50 μL を加えられ、レセプター 1c・Cl⁻ 錯体溶液を調整した。更に、その溶液に 6.0 mM $\text{Ag SO}_3\text{CF}_3$ 溶液(CH_3CN) 50 μL を加えた。スペクトルは、混合したあと直ちに測定された。また、NMR プローブの温度は 298 K で一

定に保たれた状態で行われた。

4.9. 参考文献

- 1 (a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, An Introduction*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2008; (b) A. Ikeda and S. Shinkai, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1713–1734; (c) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sènèque, I. Jabin and O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2485–2500; (d) K. Cottet, P. M. Marcos and P. J Cragg, *Beilstein, J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 201–226; (e) L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim and J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2777–2796; (f) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone and R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 254–266; (g) J. S. Kim and D. T. Quang, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 3780–3799; (h) R. Joseph and C. P. Rao, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 4658–4702; (i) C. Capici, Y. Cohen, A. D'Urso, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, R. Purrello, S. Slovak and V. Villari, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 12162–12167; (j) C. Talotta, C. Gaeta, Z. Qi, C. A. Schalley and P. Neri, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7437–7441; (k) M.-X. Wang, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 182–195.
- 2 (a) H. Kumagi, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3971–3972.
- 3 (a) P. Lhoták, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 1675–1692; (b) N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori and S. Miyano, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 5291–5316.
- 4 (a) T. Nabeshima, T. Saiki and S. Kunitomo, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3207–3209; (b) T. Nabeshima, Y. Yoshihira, T. Saiki, S. Akine and E. Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 28–29; (c) A. Scarso, G. Zaupa, F. B. Houillon, L. J. Prins and

- P. Scrimin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 376–385; (d) K. Mohr, J. Schmitz, R. Schrage, C. Trnkle and U. Holzgrabe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 508–516; (e) R. Nussinov and C.–J. Tsai, *Cell*, 2013, **153**, 293–305; (f) E. M. López–Vidal, A. Fernández–Mato, M. D. García, M. Pérez–Lorenzo, C. Peinador and J. M. Quintetela, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1265–1270.
- 5 (a) J. L. Sessler, P. A. Gale and W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2006; (b) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516.
- 6 (a) J.–Y Kwon, Y.–J Jang, S.–K Kim, K.–H Lee, J.–S Kim and J. Yoon, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5155–5157; (b) J.–Y. Lee, E.–J Cho, S. Mukamel and K.–C. Nam, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 943–950; (c) D. Esteban–Go´mez, L. Fabbrizzi and M. Licchelli, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 5717–5720; (d) V. Thiagarajan, P. Ramamurthy, D. Thirumalai and V. T. Ramakrishnan, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 657–660; (e) H. Lu, W. Xu, D. Zhang, C. Chen and D. Zhu, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4629–4632; (f) F. M. Pfeffer, T. Gunnlaugsson, P. Jensen and P. E. Kruger, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5357–5360; (g) L. Fang, W.–H. Chan, Y.–B. He, D. W.–J. Kwong and A. W.–M. Lee, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7640–7646; (h) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, J. Tierney, H. D. Paduka Ali and G. M. Hussey, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10875–10878; (i) A. Dahan, T. Ashkenazi, V. Kuznetsov, S. Makievski, E. Drug, L. Fadeev, M. Bramson, S. Schokoroy, E. Rozenshine–Kemelmakher and M. Gozin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2289–2296; (j) S. Saha, A. Ghosh, P. Mahato, S. Mishra, S. K. Mishra, E. Suresh, S. Das and A. Das, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3406–3409; (k) K.–K Lin, S.–C Wu, K.–M Hsu, C.–H Hung, W.–F Liaw and Y.–M Wang, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4242–4245.

- 7 (a) O. Kundrat, H. Dvorakova, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 407–411; (b) O. Kundrat, J. Kroupa, S. Böhm, J. Budka, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 8372–8375; (c) O. Kundrát, V. Eigner, P. Cuřínová, J. Kroupa and P. Lhoták, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8367–8372; (d) O. Kundrat, V. Eigner, H. Dvorakova, and P. Lhoták, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4032–4035; (e) P. Slavik, M. Dudic, K. Flidrova, J. Sykora, I. Cisarova, M. Pojarova and P. Lhoták, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3628–3631; (f) O. Kundrat, H. Dvorakova, S. Böhm, V. Eigner and P. Lhoták, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2272–2278.
- 8 (a) M. Kumar, A. Dhir and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2567–2570; (b) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 4340–4344; (c) M. Kumar, A. Dhir and V. Bhalla; *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2567–2570; (d) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5559–5562; (e) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 366–369; (f) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Bio. Chem.*, 2011, **9**, 8237–8245; (g) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 366–369; (h) M. Kumar, R. Kumar and V. Bhalla, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1524–1527.
- 9 (a) Y. Li and C. Cai, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2592–2605; (b) X. Li, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2606–2616; (c) S.–H Kim, S.–H Park, J.–H Choi and S. Chang, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2618–2634; (d) Y. Wu, Y. Dong, J. Li, X. Huang, Y. Cheng and C. Zhu, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2725–2729; (e) J. Xu, T. M. Fillion, F. Prifti and J. Song, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2730–2737; (f) W. Wu, Y. Fu, C. Wang, C. Ye, J. Qin and Z. Li, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2787–2795; (g) W. Wang, S. Hong, A. Tran, H. Jiang, R. Triano, Y. Liu, X. Chen and P. Wu,

- Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2796–2802; (h) H. A. Michaels and L. Zhu, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2825–2834; (i) X. Wan, G. Zhang, Z. Ge, R. Narain and S. Liu, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2835–2845.
- 10 (a) A. Dondoni and A. Marra, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 6339–6345; (b) E. Galante, C. Geraci, S. Sciuto, V. L. Campo, I. Carvalho, R. Sesti–Costa, P. M. M. Guedes, J. S. Silva, L. Hill, S. A. Nepogodiev and R. A. Field, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 5902–5912; (c) A. J. Cagnoni, O. Varela, M. L. Uhrig and J. Kovensky, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 972–983; (d) R. K. Pathak, K. Tabbasum, V. K. Hinge and C. P. Rao, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 13999–14003; (e) S. C. Picot, B. R. Mullancy and P. D. Beer, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 6230–6237; (f) F. Zhang, L. Luo, Y. Sun, F. Miao, J. Bi, S. Tan, D. Tian and H. Li, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 9886–9889; (g) J. Cho, S. Lee, S. Hwang, S.–H Kim, J.–S Kim and S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 4614–4623; (h) N. Menard, Y. Hériot, Y. L. Mest, O. Reinaud, N. L. Poul and B. Colasson, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 10611–10618; (i) I. Nierengarten, M. Nothisen, D. Sigwalt, T. Biellmann, M. Holler J.–S Remy and J.–F Nierengarten, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 17552–17558.
- 11 (a) K.–C Chang, I.–H Su, A. Senthilvelan and W.–S. Chung, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2567–2570; (b) Y.–J Chen and W.–S. Chung, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4770–4776; (c) K.–C Chang, I.–H. Su, Y.–Y Wang and W.–S. Chung, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 4700–4704; (d) I.–T Ho, K.–C Haung and W.–S. Chung, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2738–2746; (e) H.–C Hung, Y.–Y Chang, L. Luo, C.–H Hung, E. W.–G Diau and W.–S. Chung, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2014, **13**, 370–379.

- 12 (a) C. Perez-Casas and T. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2005, **53**, 1–8; (b) T. Yamato, C. Perez-Casas, H. Yamamoto, M. R. J. Elsegood, S. H. Dale and C. Redshaw, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2006, **54**, 261–269; (c) C. Perez-Casas, S. Rahman, N. Begum, Z. Xi and T. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2008, **60**, 173–185; (d) X.-L. Ni, X. Zeng, C. Redshaw and T. Yamato, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 3358–3370; (e) X.-L. Ni, X. Zeng, C. Redshaw and T. Yamato, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3248–3253; (f) X.-L. Ni, J. Tahara, S. Rahman, X. Zeng, D. L. Hughes, C. Redshaw and T. Yamato, *Chem. Asian. J.*, 2012, **7**, 519–527; (g) X.-L. Ni, H. Cong, A. Yoshizawa, S. Rahman, H. Tomiyasu, U. Rayhan, X. Zeng and T. Yamato, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1046**, 110–115.
- 13 N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, T. Fujimoto, T. Suzuki and S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7337–7341.
- 14 H. A. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 2703–2707.

第 5 章 総括

超分子化学において、高選択的にカチオン、アニオン又は中性分子を認識できる人工レセプターの分子骨格として三次元のカリックス[n]アレーンが非常に注目を集めている。その一つであるチアカリックス[4]アレーンは、優れた特徴を有する為、化学センサー、触媒、分離材などの幅広い分野で利用されている。チアカリックス[4]アレーンを基体とした様々なレセプターは生体系で重要な役割を果たしている金属カチオンとのホスト-ゲスト相互作用によるアロステリック制御に適している。

近年、構造変化によりアロステリック効果を発現するカリックス[4]アレーンを基体とした二官能性レセプターが多数報告されている。生物や環境の分野において、イオン対認識の研究は、近年急速に発展している分野である。しかし、チアカリックス[4]アレーンを基体としたヘテロダイトピックレセプターを用いて金属カチオンとアニオンの両方を錯形成する場合のアロステリック効果の発現に関する研究事例はこれまでに報告されていない。

そこで、本研究ではチアカリックス[4]アレーンを基体とした様々な 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターを設計した。2 つの異なる認識部位による金属カチオンとアニオンの錯形成において効果的な正と負のアロステリック効果の発現が期待できる。本論文は、チアカリックス[4]アレーンを基体とした新規 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターの合成とその包接挙動の研究成果をまとめたものである。

まず、*m*-位又は *p*-位に電子供与性基 ($-\text{CH}_3$) 又は電子求引性基 ($-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$) を持つ様々なアリール基と結合したアニオン認識能を有するウレイド基とカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位を持つ様々な 1,3-*alternate*-チアカリ

ックス[4]アレーンレセプターの合成に成功した。 p -位が CH_3 基又は NO_2 基で置換されたアリールウレイド基を持つ 2 つのレセプターの立体構造は単結晶 X 線構造解析により明らかとなった。 ^1H NMR 及び UV 滴定実験を用いて、 p -位が NO_2 基で置換されたフェニルウレイド基を持つ 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターの正と負のアロステリック効果の発現の検討をした。その結果、興味深いことに、 K^+ 存在下で Br^- に対するレセプターの正のアロステリック効果が発現により、レセプターが K^+ と Br^- を錯形成した異種金属二核錯体の形成が観測された。一方、レセプター・ K^+ 錯体の p -ニトロフェニルウレイド基の 2 つのウレア部位で Cl^- と錯形成すると、反対側のクラウンエーテル部位から K^+ が抜けて脱錯体化し、負のアロステリック効果を発現することが明らかとなった。

次に、蛍光団の一つであるピレン-1-イル基と結合したアニオン認識能を有するウレイド基とカチオン認識能を有するクラウンエーテル部位を持つ 1,3-*alternate*-チアカリックス[4]アレーンレセプターの合成に成功した。蛍光スペクトル及び ^1H NMR 滴定実験より、ヘテロダイトピックレセプターの正と負のアロステリック効果の発現を検討した。包接挙動の研究では、ピレン-1-イル基のモノマー発光とエキシマー発光の強度比を比較して様々なアニオン及び K^+ に対する選択的な蛍光挙動の検討を行った。その結果、レセプター・ K^+ 錯体が Cl^- 又は Br^- に対して正や負のアロステリック効果を発現することが明らかとなった。

更に、 p -位に電子供与性基 ($-\text{CH}_3$) 又は電子求引性基 ($-\text{NO}_2$) を持つアリール基と結合したアニオン認識能を有するウレイド基とカチオン認識能を有するピレニルトリアゾリル基という 2 つの異なる認識部位をもつ 1,3-*alternate*-チアカリックス[4]アレーンレセプターの合成に成功した。蛍光スペクトル及び ^1H NMR 滴定実験より、興味深いことに、レセプターの蛍光は Cl^- によって消光するが、

レセプター・Cl⁻錯体への Ag⁺の添加により元の発光を取り戻すことが分かり、レセプター・Cl⁻錯体が Ag⁺に対して正のアロステリック効果を発現することが明らかとなった。

結論として、チアカリックス[4]アレーンを基体とした様々な新規 1,3-*alternate*-ヘテロダイトピックレセプターの合成に成功し、その包接挙動の研究により、金属カチオンとアニオンの両方を錯形成することで正や負のアロステリック効果を発現することが明らかとなった。本研究成果は、今後、アロステリック制御が可能な人工超分子システムの構築に新しい指針を与えることが期待できる。

公表論文リスト

1. A study of allosteric binding behaviour of a 1,3-*alternate* thiocalix[4]arene-based receptor using fluorescence signal.

Hirotsugu Tomiyasu, Cheng-Cheng Jin, Xin-Long Ni, Xi Zeng, Carl Redshaw and Takehiko Yamato

Org. Biomol. Chem., 2014, **12**, 4917–4923

2. Positive allosteric binding behavior of pyrene-appended triazole-modified thiocalix[4]arene-based fluorescent receptors

Hirotsugu Tomiyasu, Naoki Shigyo, Xin-Long Ni, Xi Zeng, Carl Redshaw and Takehiko Yamato

Tetrahedron, 2014, **70**, 7893–7899

3. Positive and negative allosteric effects of thiocalix[4]arene-based receptors having urea and crown-ether moieties

Hirotsugu Tomiyasu, Jiang-Lin Zhao, Xin-Long Ni, Xi Zeng, Mark R. J. Elsegood, Beth Jones, Carl Redshaw, Simon J. Teat and Takehiko Yamato

RSC Adv., 2015, **5**, 14747–14755

謝辞

本研究は佐賀大学大学院工学系研究科の大和武彦教授のご指導によるものであり、終始変わらぬご指導ならびに御鞭撻に心より深く感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり御協力下さいました共同研究者ならびに佐賀大学職員の皆様に感謝の意を表します。

平成 28 年 3 月

富安 弘嗣