

第2章 内部空間を拡張したらせんオリゴマーの立体構造解析

2.1. 背景

前章 1. 4. 3 項で紹介した *N*-Alkylated Poly(*p*-benzamide)s 等の芳香族第三級アミドの *cis* 型優先性を利用したらせんオリゴマーは、いずれも内部空間が非常に狭く、分子を取り込めない等、応用性に乏しいことが問題点として挙げられる。一方、共同研究者の Azumaya らはらせんオリゴマーではないものの、様々な結合で連結された芳香環同士を第三級アミド結合で連結した環状分子を種々創製している⁹⁵⁾。例えば、エーテル結合で連結された環化体やパラテルフェニル骨格で連結された環化体⁹⁶⁾は Figure II-1 のような結晶構造が得られ、リンカーを導入することにより、環の内部空間の大きさをデザインすることが可能である。

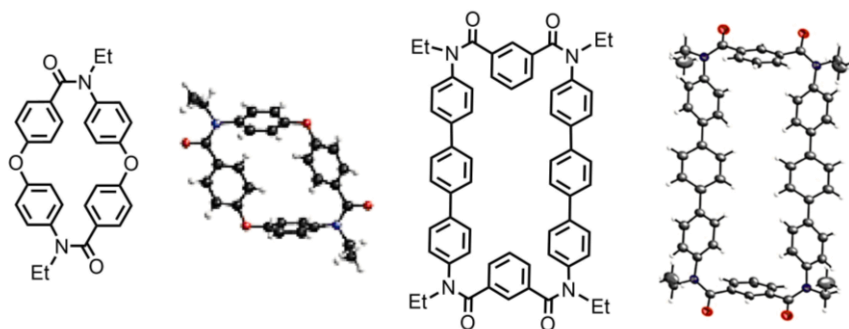


Figure II-1. Crystal structures of cyclic aromatic oligoamides linked by ether bond (left) and terphenyl group (right).

またブチル基と *p*-メトキシベンジル基で交互に *N*-アルキル化した環状ヘキサミド **A-1** は、全てのアミド結合が第三級の場合には、fold 構造をとるが、TFA によりベンジル基を除去すると、第二級アミド結合と第三級アミド結合で交互に連結された環状分子 **A-2** となり、unfold すなわち内部空間をもつ三角形の構造をとることを見出している(Figure II-2)。この構造変化は、再び第二級アミド結合の N 原子にベンジル基を導入することで可逆的に起こることも分かっている⁹⁷⁾。

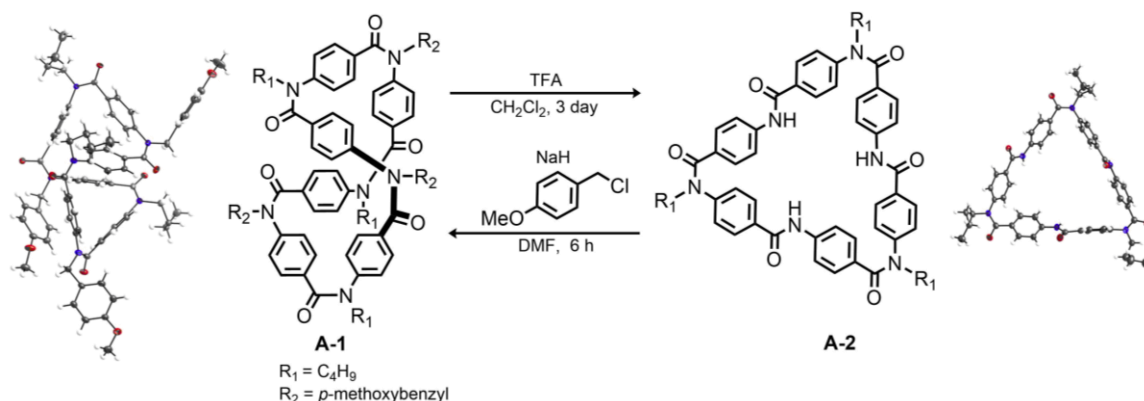


Figure II-2. Fold-to-unfolded structural switching of macrocyclic aromatic hexaamide.

また、共同研究者の Yokozawa らは Figure II-3 に示す、第二級アミノ基とメチルエステル基をもつジフェニルアセチレンモノマーY-1の塩基を用いた縮合により、ポリアミド以外に、環状トリアミドY-2が得られたことを報告している。Y-2のX線結晶構造解析より、ベンゼン環は環平面に対し垂直になり、内部空間をもつベルト型の三角形構造をとることが示され、直径約 7.5 Å程度と見積もられる内部空間には、再結晶溶媒であるトルエンを包接していた⁹⁸⁾。

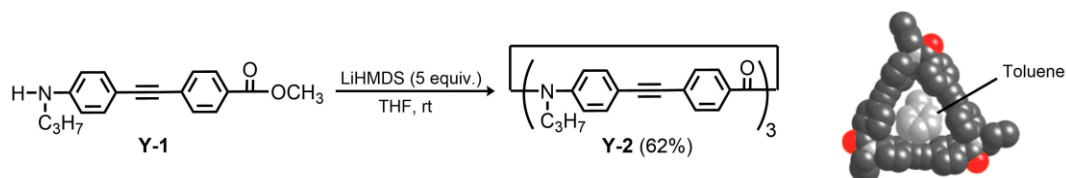


Figure II-3. Cyclic triamide with triangular cavity from diphenylacetylene monomer.

そこで、本研究では、リンカーで連結したベンゼン環を *N*-アルキルアミドで連結することにより、内部空間を拡張したらせん状芳香族アミドオリゴマーを創製した。らせんオリゴマーの立体構造解析やゲスト分子包接能を検討し、分子認識やそれに基づく不斉誘導等への応用を目指した。

2.2. らせんオリゴマーのデザイン

リンカーには、第二級アミド結合と三重結合を選択し、異なる 2 種類のらせんオリゴマーを創製した (Figure II-4)。まず第二級アミド結合は、ゲスト分子との水素結合による相互作用を期待して選択した。また三重結合は、その剛直性や疎水性のため、第 1 章でも紹介したように、らせんフォルダマーに非常に多く用いられていることから、リンカーとして導入することにした。アルキル基には、結晶化を目的としてメチル基(a シリーズ)の他に、溶液中での立体構造解析のために溶解性の向上を目的として *n*-プロピル基(b シリーズ)、*i*-ブチル基(c シリーズ)、*n*-オクチル基(d シリーズ)、TEG 側鎖(e シリーズ)を導入した。また、らせんの巻き方向を一方に偏らせることを目的として光学活性な TEG 側鎖(f, g シリーズ)も導入した。三重結合を導入したオリゴマーについては、TEG 側鎖を導入することで、溶解性の向上の他に、極性溶媒中における疎溶媒効果によるらせん構造の安定化を期待していた。なお、第二級アミド結合をもつオリゴマーについては(*R*)-TEG 側鎖、三重結合をもつオリゴマーについては(*S*)-TEG 側鎖を導入したが、この選択は在庫の都合によるものである。

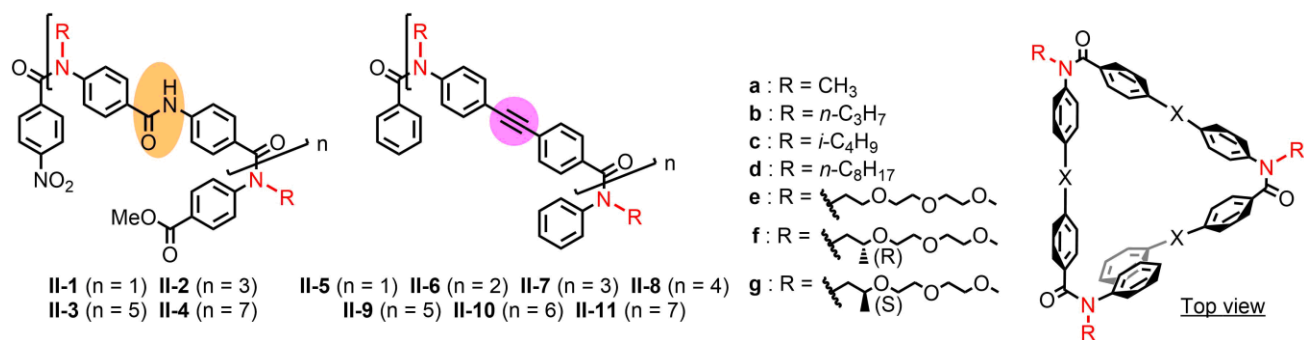


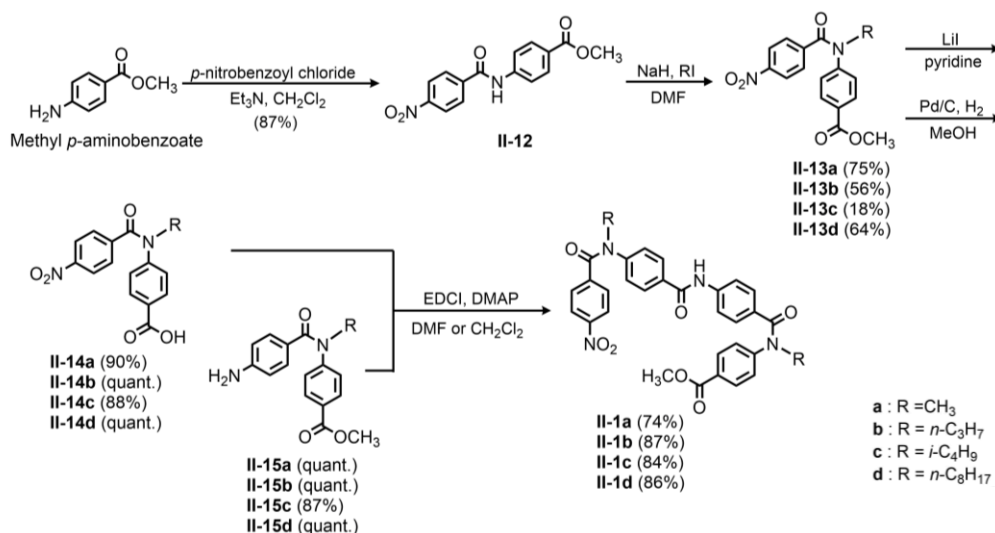
Figure II-4. Chemical structures of aromatic tertiary amide oligomers.

2.3. リンカーに第二級アミド結合をもつオリゴマー⁹⁹⁾

2.3.1. モノマーII-1・オリゴマーII-2 - II-4 の合成

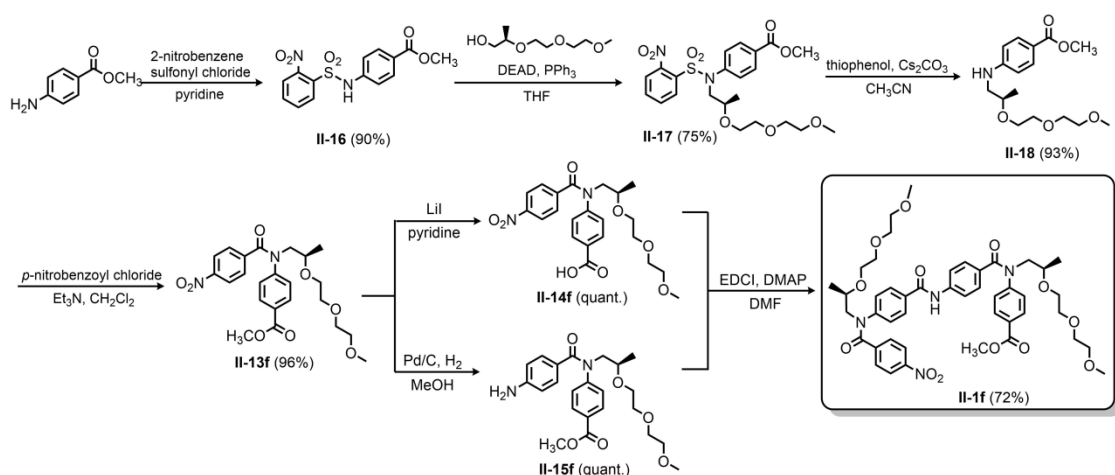
N 原子上のアルキル基が Me 基、*n*-Pr 基、*i*-Bu 基、*n*-オクチル基、(*R*)-TEG 基であるオリゴマーを、Me, *n*-Pr, *i*-Bu については溶解性の問題のためトリマーII-2 まで、(*R*)-TEG 基についてはペンタマーII-3f まで、*n*-オクチル基についてはヘプタマーII-4d までを合成した。

モノマーII-1 の合成は、アキラルな側鎖とキラルな側鎖でそれぞれ異なる方法で合成した。アキラルな側鎖をもつモノマーII-1a - II-1d は、Scheme II-1 に示した方法により合成した。まず、Methyl *p*-aminobenzoate と *p*-nitrobenzoyl chloride を縮合させ II-12 を得て、続いて塩基として NaH、アルキル化剤としてヨウ化アルキルを用いたアミド結合の *N*-アルキル化により II-13 を得た。次に、II-13 の LiI を用いた脱 O-メチル化を行い II-14 を、II-13 の Pd/C を用いた接触水素付加によりアミン II-15 を得た。続いて、カルボン酸 II-14 とアミン II-15 を縮合剤として EDCI を用いて、DMAP の存在下反応させ、モノマーII-1a - II-1d を得た。



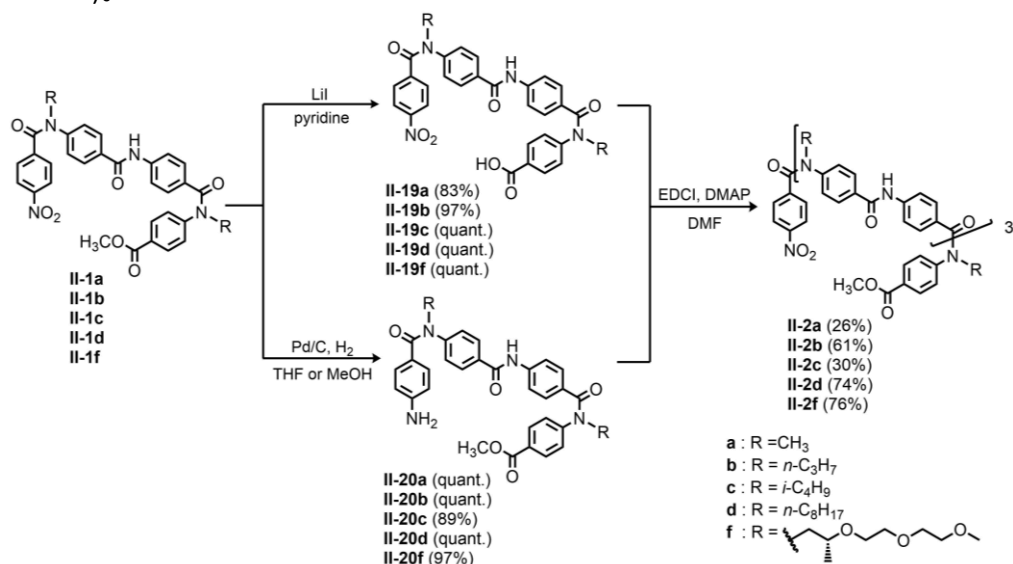
Scheme II-1. Syntheses of monomers II-1a - II-1d.

アキラルな側鎖の導入において、側鎖の長さおよび嵩高さが増加するに従い、収率は低くなり、導入が困難であった。そこで光学活性な(*R*)-TEG 側鎖は、アミンをノシル基で保護し、スルホンアミドとすることで、アミンのNHプロトンの酸性度を高くして、続く光延反応により導入することとした(Scheme II-2)。Methyl *p*-aminobenzoate に 2-nitrobenzene sulfonyl chloride を反応させ、ノシル化した化合物 II-16 に、DEAD と PPh₃ を用いた光延反応によって(*R*)-TEG 基を導入し、化合物 II-17 を得た。化合物 II-17 を、チオフェノール、炭酸セシウムを用いて脱ノシル化させた第二級アミン II-18 に対して、*p*-nitrobenzoyl chloride を反応させて、化合物 II-13f を得た。続いて、化合物 II-13f を LiI を用いた脱 O-メチル化によりカルボン酸 II-14f を、水素化還元してアミン II-15f をそれぞれ合成した。化合物 II-14f と II-15f を EDCI, DMAP を用いて縮合し、モノマーII-1f を得た。



Scheme II-2. Synthesis of monomer II-1f.

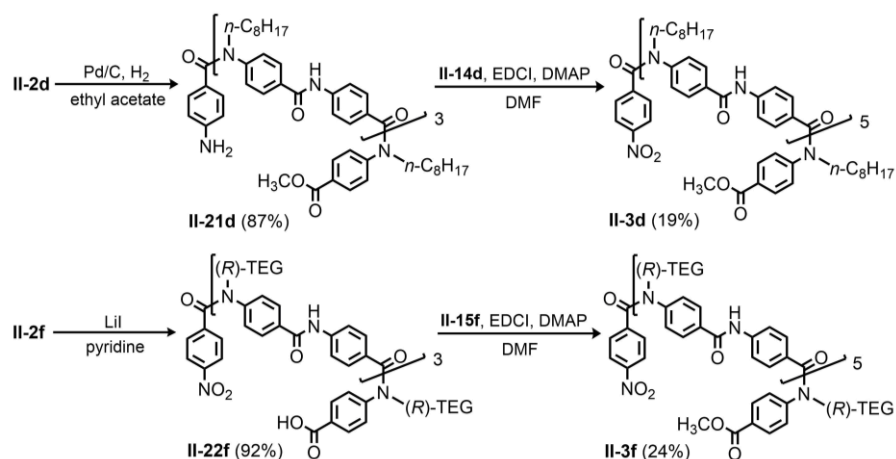
上記のようにして合成したモノマーII-1を原料として、Lilを用いた脱O-メチル化によりカルボン酸II-19を、水素化還元してアミンII-20をそれぞれ合成した。それらをEDCI, DMAPを用いて縮合し、トリマーII-2を得た(Scheme II-3)。



Scheme II-3. Syntheses of trimers II-2.

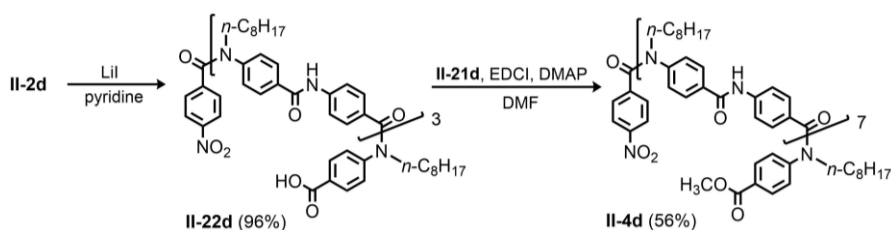
トリマーII-2aはDMSOにも溶けないことから、再結晶やさらなる鎖長の伸長は困難であると考え、ペントマーの合成を断念した。また、トリマーII-2b, II-2cは難溶解性ではないものの、鎖長を伸長していくに従い、溶解性は低下していくことが予想されるため、これ以降の合成は*n*-オクチル基をもつdシリーズと光学活性な(*R*)-TEG側鎖をもつfシリーズに限ることとした。

n-オクチル基をもつdシリーズは、トリマーII-2dを水素化還元してアミンII-21dを合成し、モノマーのカルボン酸体II-14dとEDCI, DMAPを用いて縮合し、ペントマーII-3dを得た。(*R*)-TEG側鎖をもつeシリーズについては、トリマーII-2fの溶解性の低さゆえに、接触水素化還元が上手くいかず、再現性よくアミンを得ることができなかったため、トリマーのカルボン酸体II-22fとモノマーのアミン体II-15fを縮合し、ペントマーII-3fを合成した(Scheme II-4)。



Scheme II-4. Syntheses of pentamers **II-3d** and **II-3f**.

n-オクチル基をもつ d シリーズは、トリマー**II-2d** の LiI を用いた脱メチル化によりカルボン酸 **II-22d** を合成し、トリマーのアミン体 **II-21d** と EDCI, DMAP を用いて縮合し、ヘプタマー**II-4d** を得た(Scheme II-5)。



Scheme II-5. Synthesis of heptamer **II-4d**.

2.3.2. モノマー**II-1** の立体構造解析

モノマー**II-1** の溶液中のコンフォメーションは、*cis* 型をとる化合物 **II-13a** と比較することにより考察した(Figure II-5)。

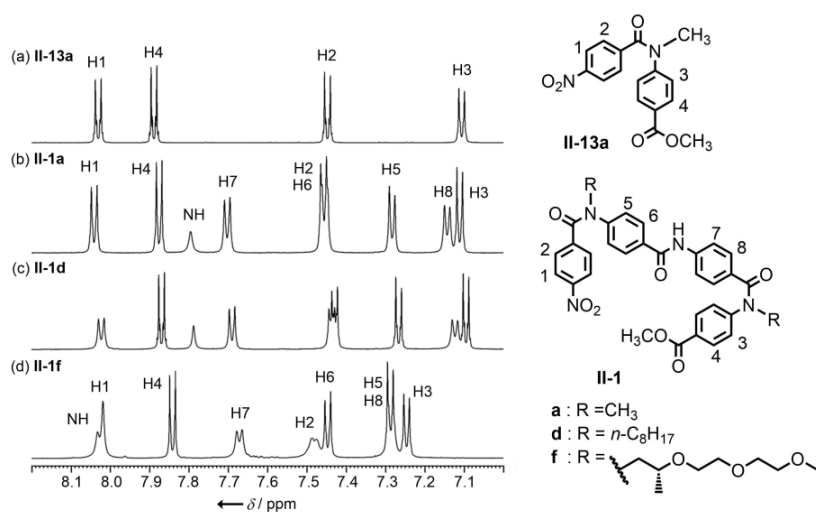


Figure II-5. Aromatic regions of 600 MHz ^1H NMR spectra of (a) **II-13a**, (b) **II-1a**, (c) **II-1d** and (d) **II-1f** in CD_2Cl_2 at 293 K.

N-メチル基をもつ **II-1a** と *N*-*n*-オクチル基をもつ **II-1d** の芳香族領域の化学シフトは、化合物 **II-13a** の対応するプロトンの化学シフトをほぼ一致していた。(R)-TEG 側鎖をもつ **II-1f** では、プロトン H3 と H8 の化学シフトは 0.15 ppm ほど低磁場シフトしていたが、その他のプロトンは化合物 **II-13a** と似た化学シフトを与えた。この結果より、モノマー **II-1** は溶液中、主に(cis, trans, cis)型コンフォメーションで存在することが示唆された。また、コンフォメーションは溶媒効果を受けないことを確認した(Figure S-1)。

コンフォメーションをより詳細に調べるために、**II-1a**, **1d**, **1f** に対し、CD₂Cl₂ 中で温度可変 NMR 測定を行った(**II-1a**: Figure S-2, **II-1d**: Figure S-3, **II-1f**: Figure S-4)。3 つのモノマーの中で、(R)-TEG 側鎖をもつモノマー **II-1f** のみ、低温でブロードなスペクトルを与え、芳香環のシグナルは高磁場シフトしていた。これより **II-1f** は側鎖間の CH-O 相互作用などにより低温下では凝集を起こしていることが示唆された。

一方、モノマー **II-1a** のみ 233 K において、芳香族領域で低磁場側に、脂肪族領域で高磁場側にマイナーピークが観察された。マイナーピークは、243 K においてメジャーピークと融合し、化学シフトの比較からマイナーコンフォマーは(trans, trans, cis)型であると帰属された(Figure II-6)。CD₂Cl₂ 中、203 K において、**II-1a** は 98%が(cis, trans, cis)型、2%が(trans, trans, cis)型で存在した。

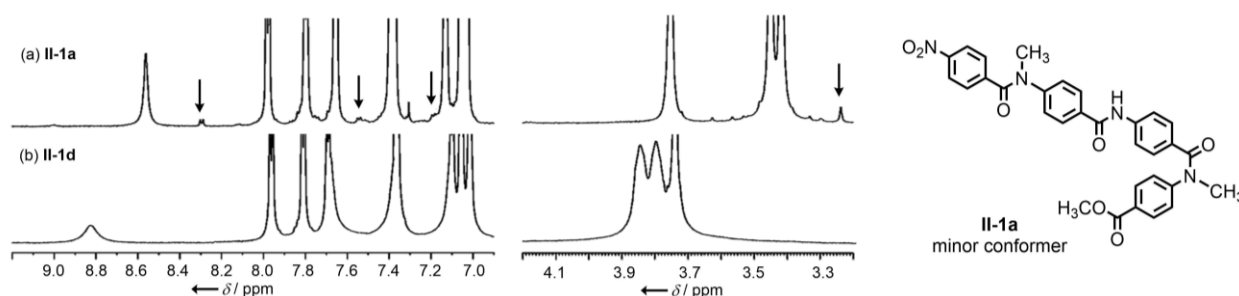


Figure II-6. ¹H NMR spectra (aromatic and *N*-CH₂R regions) of monomer (a) **II-1a** (203 K) and (b) **II-1d** (203 K) in CD₂Cl₂.

単結晶は、モノマー **II-1a**, **II-1b** のみ得られた。まずモノマー **II-1a** については再結晶溶媒の違いにより、3 種類の擬似結晶多形が得られた。芳香族アミドの立体特性から、第二級アミド結合は trans 型で存在し、第三級アミド結合は cis 型で存在するのではないかと予想していたが、実際に得られた **II-1a** の結晶中では、予想された(cis, trans, cis)型以外のコンフォメーションも見られた。それぞれの結晶構造と結晶データを以下に示す(DMSO-*d*₆: Figure II-7, Table II-1, CH₂Cl₂/*n*-hexane: Figure II-8, Table II-2, C₆H₅Cl/*n*-hexane: Figure II-9, Table II-3)。

DMSO-*d*₆ から得られた結晶中では、**II-1a** のアミド結合は、第二級、第三級に関係なく、3 つともすべて trans 型をとった(trans, trans, trans)型で存在した。2 つの第三級アミド結合のベンゼン環はほぼ平行なのに対し、中央の第二級アミド結合の二面角は 51.31°にねじれていた。また、パッキング構造をみると、アミド結合・エステル基のカルボニル酸素と *N*-メチル基・芳香環の水素間に CH-O 相互作用が、芳香環同士の間にもπ-π相互作用が確認された(Figure II-7 (c))。

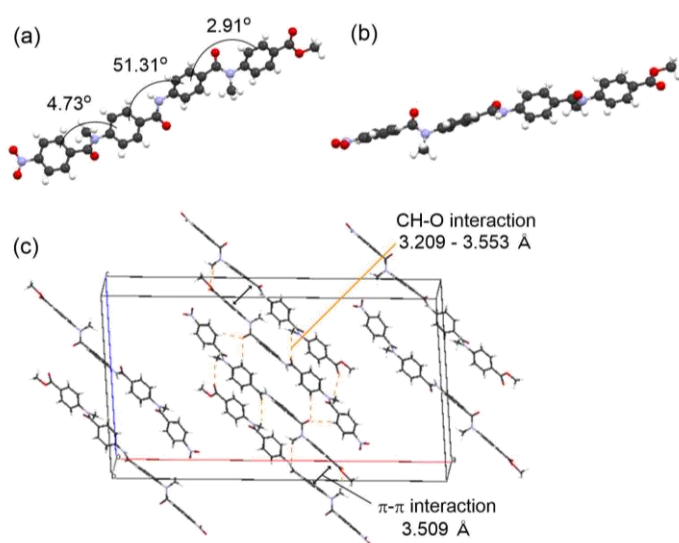


Table II-1. Crystal structural data of II-1a.			
Solvents	DMSO- <i>d</i> ₆	<i>a</i> (Å)	39.018(6)
Formula	C ₃₁ H ₂₆ N ₄ O ₇	<i>b</i> (Å)	5.6456(9)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	23.038(4)
Space group	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	8	β (°)	91.196(3)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1393	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.3292	<i>V</i> (Å ³)	5074.7(14)

Figure II-7. Crystal structure of monomer **II-1a**. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

CH₂Cl₂/*n*-hexane から得られた結晶中では、**II-1a** は 2 つの *N*-メチルアミド結合のうち、メチルエステル側のみが *cis* 型をとった(*trans*, *trans*, *cis*)型で存在していた。温度可変 NMR 測定における 2%のマイナーコンフォマーが結晶構造として得られた。非対称単位には結晶学的に独立な 2 分子が存在しており、第二級アミド結合の二面角が大きく異なっていた。どちらの分子においても、第三級アミド結合の二面角は、約 60°とほぼ変わらなかった。パッキング中では、第二級アミド結合の NH と第三級アミド結合のカルボニル酸素間の水素結合と CH-O 相互作用が見られた(Figure II-8 (c))。

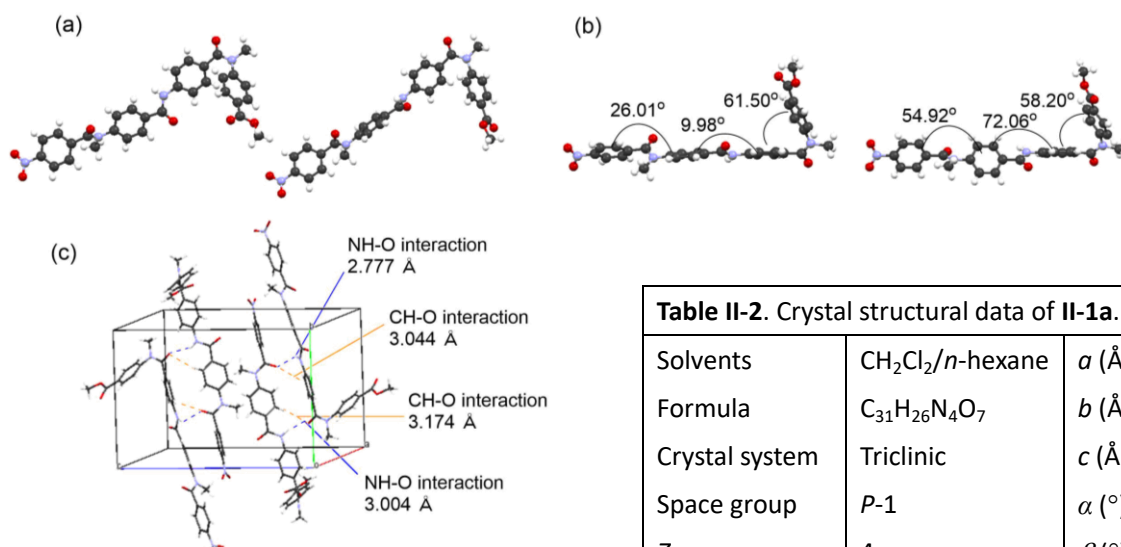


Figure II-8. Crystal structure of monomer **II-1a**. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

Table II-2. Crystal structural data of II-1a.			
Solvents	CH ₂ Cl ₂ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	9.4411(5)
Formula	C ₃₁ H ₂₆ N ₄ O ₇	<i>b</i> (Å)	13.9132(7)
Crystal system	Triclinic	<i>c</i> (Å)	20.7293(10)
Space group	<i>P</i> -1	α (°)	95.928(3)
<i>Z</i>	4	β (°)	97.099(3)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0538	γ (°)	93.724(3)
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1529	<i>V</i> (Å ³)	2679.2(2)

C₆H₅Cl/*n*-hexane から得られた結晶中では、II-1a は溶液中の主コンフォメーションと同じ(cis, trans, cis)型をとっていた。また、両端のフェニル基が中央のベンズアニリドの平面に対して反対側に位置する anti 型をとっており、2 つの第三級アミド結合の二面角は約 60°であった。3 つの結晶多形の中で唯一、再結晶溶媒である C₆H₅Cl を結晶中に取り込んでいた。パッキング構造では、水素結合、CH-O 相互作用の他に、溶媒分子である C₆H₅Cl との間に CH-Cl 相互作用も見られた。

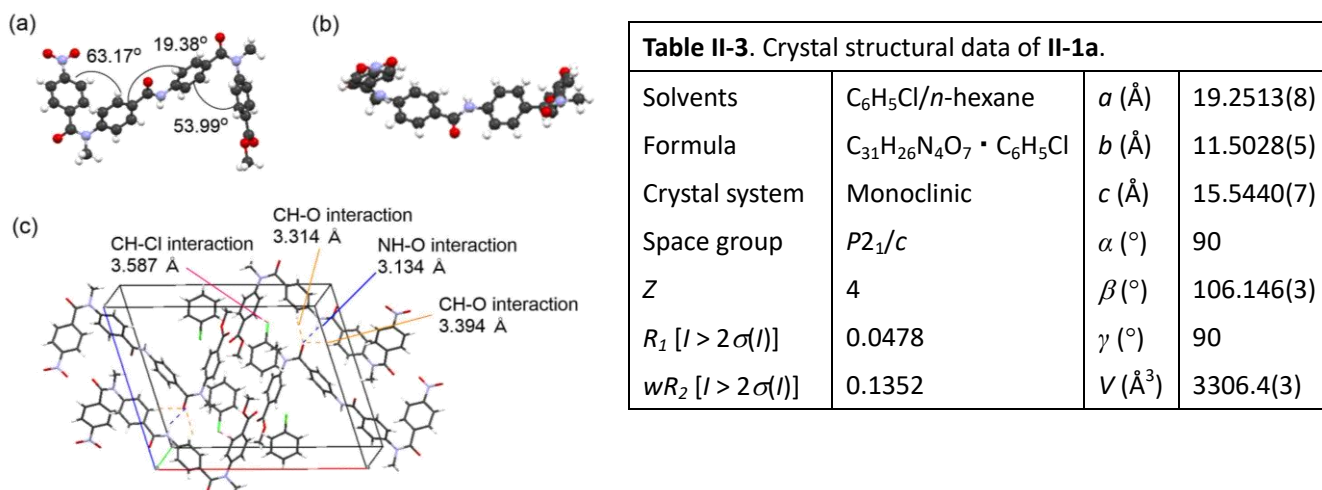


Figure II-9. Crystal structure of monomer II-1a. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

上記のように、再結晶溶媒の違いにより異なるコンフォメーションをもつ結晶が得られた原因について考察する。まず、再結晶溶媒の極性が考えられる。高極性溶媒中では、溶質分子は双極子モーメントの大きい構造をとった方が安定化し、低極性溶媒中では、双極子モーメントの小さい構造が優先される¹⁰⁰⁾。溶媒の極性は誘電率で評価することができ、DMSO, CH₂Cl₂, C₆H₅Cl の比誘電率を比較すると、45, 7.77 (10°C), 5.621 (25°C)であった。これより、DMSO から得られた結晶中では、溶媒の高極性が大きく影響し (trans, trans, trans)型をとるが、溶媒の極性が下がると、*N*-メチル化による cis 型優先性の影響の方が大きくなると考えられる。また、パッキングによる分子間相互作用も原因として挙げられる。それぞれの結晶中で異なる分子間相互作用の組み合わせが働いていた。これらの要因が擬似結晶多形現象に大きく影響していると考えられた。

一方、*N*-*n*-プロピル化したモノマーII-1b についても、DMSO-*d*₆ と CHCl₃/*n*-hexane から単結晶が得られているが、どちらの結晶中においても(cis, trans, cis)型をとっていた。Figure II-10 に結晶構造、Table II-4 に結晶データを示す。II-1a が(trans, trans, trans)型をとっていた DMSO-*d*₆ から得られた結晶が II-1b では、(cis, trans, cis)型であったことから、II-1b はそのアミド結合上の置換基のかさ高さゆえに、溶媒や分子間相互作用の影響を受けづらく、II-1a のように他のコンフォメーションを取り難いと思われる。

温度可変 NMR 測定より、II-1a は CD₂Cl₂ 中、マイナーコンフォマーである(trans, trans, cis)型も存在したが、*N*-オクチル基をもつ II-1d、(*R*)-TEG 基をもつ II-1f ではマイナーピークは見られなかった。結晶中のようにパッキングによるコンフォメーションの制限が働かない溶液中でも、II-1a ではマイナーコンフォマーが観察できることから、*N*-メチル化アミド結合は他の嵩高い置換基に比べ cis 型優先性が低いことが示唆された。

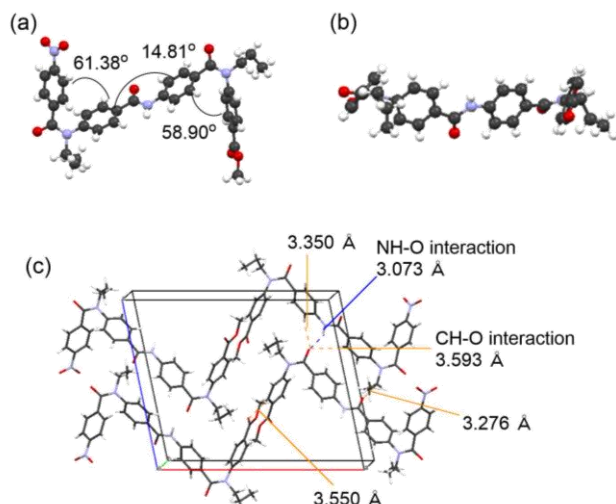


Table II-4. Crystal structural data of II-1b.			
Solvents	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	19.0264(6)
Formula	C ₃₅ H ₃₄ N ₄ O ₇	<i>b</i> (Å)	10.9646(4)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	15.9060(4)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	4	β (°)	101.399(2)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0486	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1243	<i>V</i> (Å ³)	3252.81(18)

Figure II-10. Crystal structure of monomer **II-1b**. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

2.3.3. オリゴマーII-2 - II-4 の立体構造解析

オリゴマーの溶液中の立体構造解析を ¹H NMR 測定により行った。オリゴマー**II-1d** - **II-4d** の CDCl₃ 中、293 K における ¹H NMR スペクトルを比較すると、モノマー**II-1d**、トリマー**II-2d** はシャープなシグナルを与えたのに対し(Figure II-11 (a)(b))、ペンタマー**II-3d**、ヘプタマー**II-4d** は著しくブロードしていた(Figure II-11 (c)(d))。そこで、DMSO-*d*₆ で測定すると、比較的シャープなシグナルが得られた(Figure II-11 (g)(h))。これよりペンタマー**II-3d** およびヘプタマー**II-4d** は CDCl₃ では凝集を引き起こしている可能性が示唆された。

一方で、トリマー**II-2d** のアミド NH シグナルは CDCl₃ 中、8.5 - 9.0 ppm に見られたが、ペンタマー**II-3d** およびヘプタマー**II-4d** は 10.3 ppm に低磁場シフトしていた。このことから、トリマー**II-2d** ではらせんは 1 巻きであるが、より鎖長の長いペンタマー**II-3d** ではらせんが 2 巻きしており、らせん軸に沿って分子内水素結合していることが、低磁場シフトの一因であることが考えられた。この分子内水素結合については、計算化学による立体構造解析によっても示唆されている(2.3.4 項)。

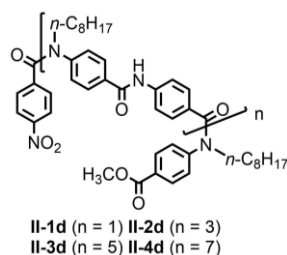
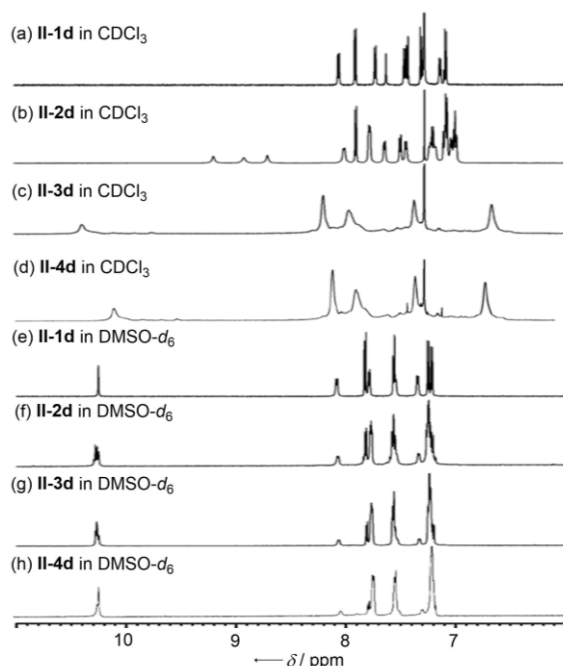


Figure II-11. Aromatic regions of ¹H NMR spectra of (a) **II-1d**, (b) **II-2d**, (c) **II-3d**, (d) **II-4d** in CDCl₃ and (e) **II-1d**, (f) **II-2d**, (g) **II-3d**, (h) **II-4d** in DMSO-*d*₆ at 293 K.

オリゴマーのらせん構造については、(R)-TEG 基をもつ II-13f および II-1f-II-3f の UV, CD スペクトルを CHCl₃ 中で測定した(Figure II-12)。

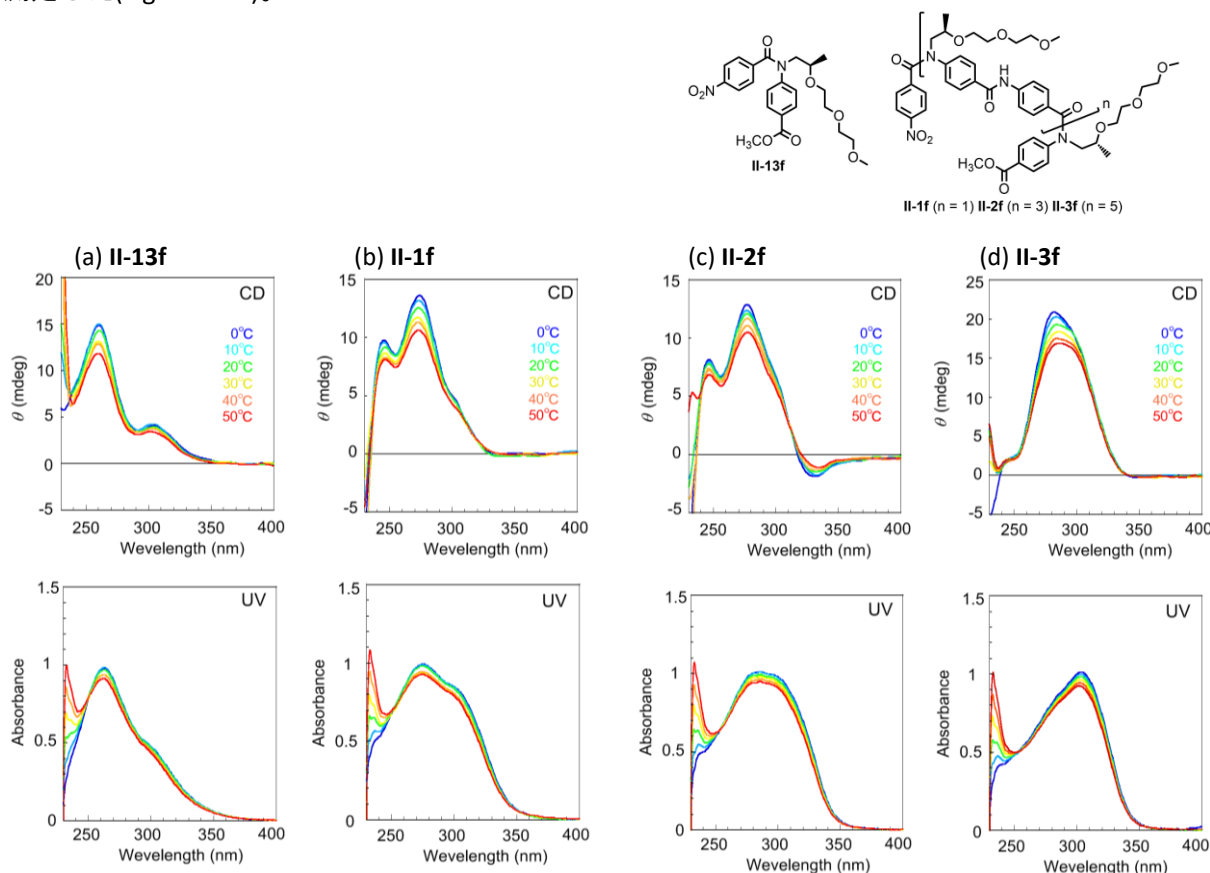


Figure II-12. UV and CD spectra of (a) II-13f, (b) II-1f, (c) II-2f and (d) II-3f in CHCl₃ at various temperatures. Concentrations: [II-13f] = 262 μM, [II-1f] = 143 μM, [II-2f] = 77 μM, [II-3f] = 46 μM.

オリゴマーは 240-350 nm の領域に UV 吸収をもち、同じ範囲に正の CD 吸収が見られた(トリマーII-2f のみ 330 nm に弱い負の吸収を示した)。全ての化合物において、CD 強度は温度の上昇とともに減少したが、それぞれの UV, CD スペクトルは異なる形状をしていた。化合物 II-13f は、305 nm に肩のある 260 nm の UV 吸収ピーク、260, 305 nm の CD 吸収を示した。モノマーII-1f は、310 nm に肩のある 275 nm の UV 吸収ピーク、245, 280 nm の CD 吸収を示した。トリマーII-2f は 300 nm 付近にブロードな UV 吸収、245, 280 nm に正、330 nm に負の CD 吸収を示した。ペンタマーII-3f は、285 nm に肩をもつ 305 nm の UV 吸収ピーク、280 nm の CD 吸収を示した

Figure II-13 に II-13f および II-1f - II-3f の UV, CD スペクトルを重ねて表示した。鎖長が増加するに従い、CD 強度は増加していった。特にペンタマーII-3f では、著しい増加が見られた。鎖長依存性および Figure II-12 で見られたわずかな温度依存性より、らせん構造をとっていることが示唆された。また、UV スペクトルは、鎖長の増加に従い、極大吸収波長の長波長シフトが観察された。

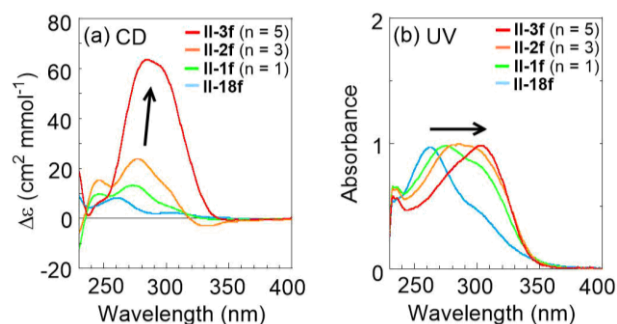


Figure II-13. UV and CD spectra of compound **II-13f** and **II-1f** - **II-3f** in CHCl_3 at 20°C . Concentrations: $[\text{II-13f}] = 262 \mu\text{M}$, $[\text{II-1f}] = 143 \mu\text{M}$, $[\text{II-2f}] = 77 \mu\text{M}$, $[\text{II-3f}] = 46 \mu\text{M}$.

UV スペクトルにおける長波長シフトは、オクチル基を導入したオリゴマー**II-1d** - **II-4d** でも同様に観察されたが、ペンタマー**II-3d** とヘプタマー**II-4d** ではほとんど変化が見られなかった(Figure II-14)。

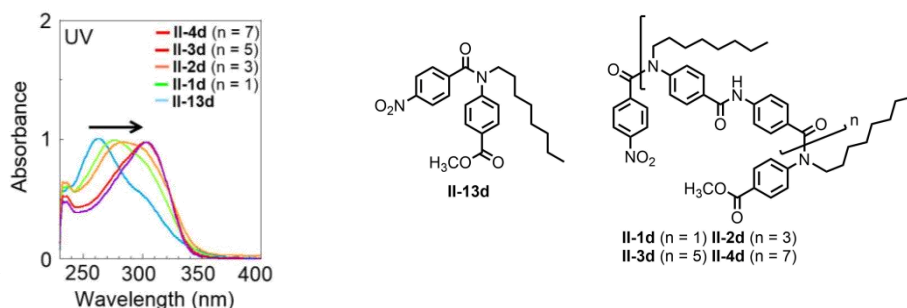


Figure II-14. UV spectra of compounds **II-13d** and **II-1d** - **II-4d** in CHCl_3 at 20°C . Concentrations: $[\text{II-13d}] = 232 \mu\text{M}$, $[\text{II-1d}] = 126 \mu\text{M}$, $[\text{II-2d}] = 60 \mu\text{M}$, $[\text{II-3d}] = 37 \mu\text{M}$, $[\text{II-4d}] = 27 \mu\text{M}$

次に、CD, UV スペクトルの溶媒依存性について検討した。DMSO 中の CD, UV スペクトルは CHCl_3 中とは若干異なる傾向を示した(Figure II-15)。ペンタマー**II-3d** の UV スペクトルは DMSO 中においても長波長シフトしたが、その変化の程度は CHCl_3 中と比較すると小さかった。また CD スペクトルにおいて、DMSO 中でも鎖長依存性は見られたが、トリマー**II-2f** からペンタマー**II-3f** への変化は小さく、極大吸収波長の長波長シフト化は見られなかった。この CHCl_3 中と DMSO 中のスペクトルの違いは、第二級アミド結合間の水素結合の有無によると考えられた。

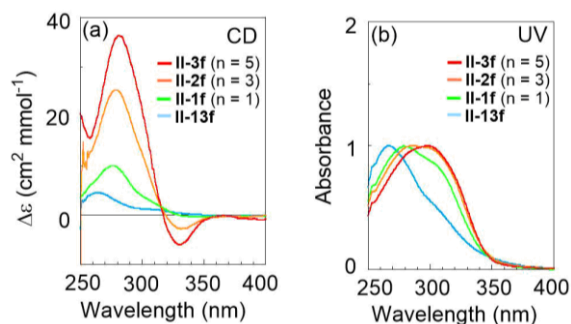


Figure II-15. (a) CD and (b) UV spectra of compounds **II-13f** and **II-1f** - **II-4f** in DMSO at 20°C .

さらに、その他の溶媒についても検討するため、トリマー-II-2f の CHCl_3 , CH_3CN , THF 中における UV および CD スペクトルを測定した(Figure II-16)。なお、(R)-TEG 側鎖をもつが CH_3OH , H_2O には溶解しなかった。

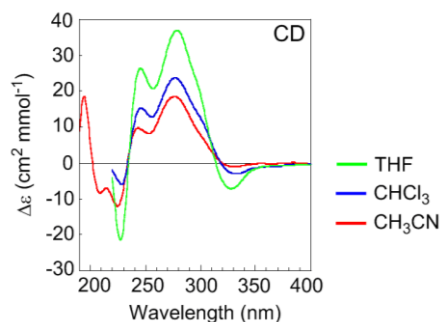


Figure II-16. CD spectra of trimer II-2f in various solvents at 20°C. Concentrations: [II-2f] = 77 μM .

CD 強度は、THF 中において強く、 CH_3CN 中において弱かった。スペクトルの形状は、ほとんど変化しないことから、これらの溶媒中においては類似のコンフォメーションをとっていると考えられた。

鎖長の伸長に伴う長波長シフトの原因として分子間相互作用が関与していることも考えられるため、UV スペクトルの濃度変化測定により検証した。Figure II-17 に II-3d, II-4d それぞれの UV スペクトルを示した。

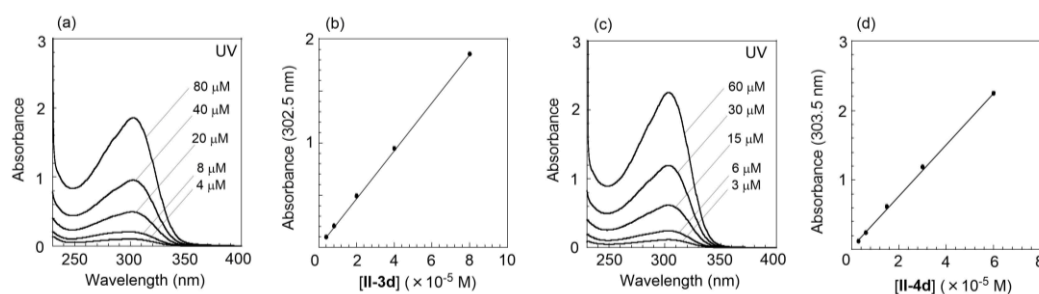


Figure II-17. Concentration-dependent UV spectra of (a) II-3d and (c) II-4d. (b) Beer's plot of the absorbance at 302.5 nm versus the concentration of II-3d (4.0×10^{-6} to 8.0×10^{-5} M) in CHCl_3 at 20 °C. (d) Beer's plot of the absorbance at 303.5 nm versus the concentration of II-4d (3.0×10^{-6} to 6.0×10^{-5} M) in CHCl_3 at 20 °C.

濃度を変化させてもスペクトルの形状に変化はなく、極大吸収波長における吸光度を濃度に対してプロットしたところ直線性を示した。各波長の吸光度が濃度に比例したことから、測定範囲の濃度(II-3d: 4 - 80 μM , II-4d: 3 - 60 μM)においては、分子間相互作用は関与しておらず、スペクトルの長波長シフトは単分子のコンフォメーション変化によることが示唆された。

これまでに当研究グループで創製された芳香族アミドオリゴマー(1. 4. 3 項参照)でも、モノマーとオリゴマーで UV および CD スペクトルの形状が異なることは確認されているが、オリゴマーのスペクトルはどれも類似していた。本オリゴマーのように CD スペクトルにおいてオリゴマーそれぞれが異なるスペクトルを与え、UV スペクトルにおいて長波長シフトが観察された例はなく、これらの現象は本オリゴマーに特有であると言える。内部空間を拡張するために導入した第二級アミド結合により、*N*-alkylated poly(*p*-benzamide)s とは異なるらせん構造をとることが示唆された。また CD スペクトルにおいて、ペンタ

マーII-3f で著しい強度の増加が見られたことや、UV スペクトルにおいて、ペンタマーII-3d で長波長シフトがプラトーになったことから、らせん構造が2巻きしたペンタマーII-3d でコンフォメーションは安定になっていることが予想された。

2.3.4. 計算化学によるコンフォメーションの解析と UV/CD スペクトルの予測

オリゴマーの単結晶を得ることが困難であったため、モノマーII-1a の結晶構造を基にオリゴマーの構造最適化を行い、その構造を用いて UV / CD スペクトルを計算することとした。オリゴマーの構造最適化は、計算化学ソフト Turbomole を用いた RI-B3LYP/def-SV(P)により行った。Figure II-18 に得られたトリマーII-2a、ペンタマーII-3a、ヘプタマーII-4a の最適化構造を示す。¹H NMR スペクトルから予想されたように、第二級アミド結合はらせん上下で水素結合を形成しており、また内部空間のサイズは直径 約 9 Å 程度であった。

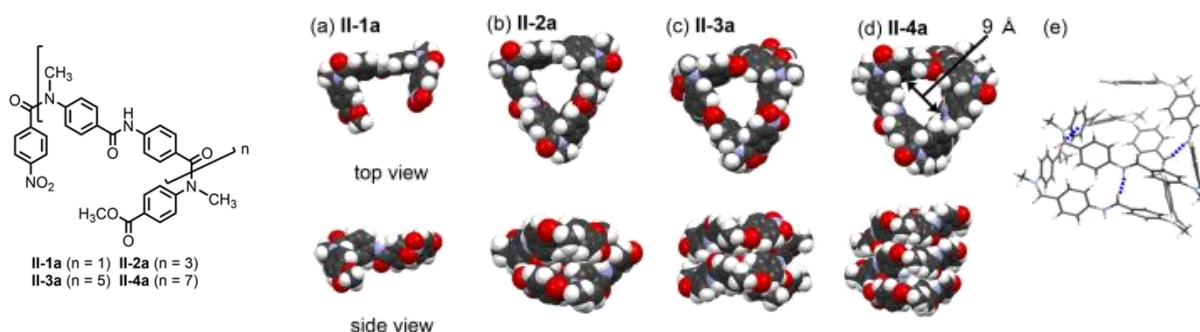


Figure II-18. Optimized conformations of (a) II-1a, (b) II-2a, (c) II-3a, (d) II-4a and (e) intramolecular hydrogen bonding.

これを踏まえて、UV スペクトルにおける吸収の長波長シフト化の原因を考えると、分子内水素結合によってらせん上下のベンゼン環は近接しており、近接するベンゼン環同士の基底状態での電子的相互作用が HOMO-LUMO ギャップを狭くし、励起エネルギーが低下していることによると考えられた¹⁰¹⁾。すなわち、これより、以前に創製された *N*-Alkylated Poly(*p*-benzamide)s などよりも、第二級アミド結合をリンカーにもつ本オリゴマーはタイトならせん構造をとっていることが示唆された。

次に、得られた最安定構造を基にして励起状態を計算し、UV, CD スペクトルを予測した(Figure II-19)。

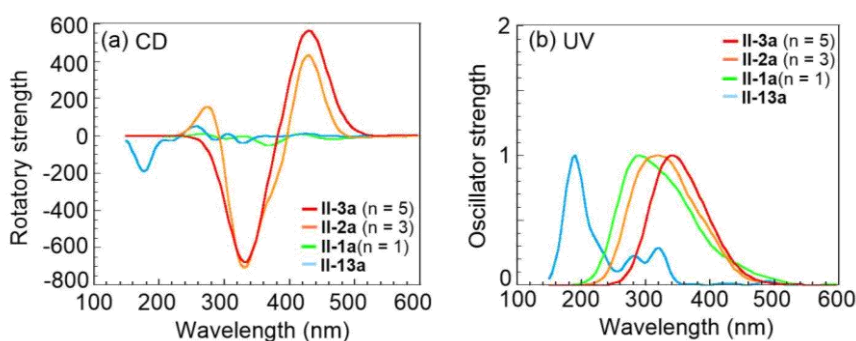


Figure II-19. Calculated UV and CD spectra of compounds II-13a, II-1a - II-3a.

予測された CD スペクトルでは、1 巻きのらせん構造を形成するトリマーII-2a 以上で分裂型の CD シグナルが得られた。一方、実測ではトリマーII-2f までは徐々に CD 強度が増加し、ペンタマーII-3f で著しく大きい CD シグナルを与えた。この違いは、実際はトリマーII-2f はらせん構造を 1 巻きして分子内水素結合を 1 カ所でしか形成し得ないため、らせん構造は安定していないと考えられる。そのため、構造の揺らぎが大きく、実測の CD シグナルは強度が大きいと考えられる。一方、UV スペクトルについてはオリゴマーの鎖長伸長に伴う、長波長シフト化が計算においても再現されていた。このことから、第二級アミド結合をリンカーにもつ本オリゴマーは、分子内水素結合を形成して、Figure II-18 のような剛直ならせん構造をとっていることが示唆された。

2.3.4. ゲスト分子包接の試み

オリゴマーの不斉識別能について、オクチル基をもつアキラルなオリゴマーII-2d - II-4d を用いてキラルゲスト添加による不斉誘起を CD 測定により検討した。まずは、1 巻きしていると考えられる *N-n*-オクチル基をもつ II-2d と、Figure II-20 (a)に示したキラルゲストとの相互作用を CHCl₃ 中で調べた。ゲスト分子は、オリゴマーの第二級アミド結合との水素結合による相互作用を期待して、水素結合ドナー性官能基であるアミノ基やヒドロキシ基、水素結合ドナーかつアクセプターとしても作用するカルボキシ基をもつ小分子を選択した。(R)-TEG 側鎖をもつ II-2f の CD スペクトルより、300 nm 付近に CD が誘起されることを期待していたが、どのキラルゲストを用いたときもシグナルは観察されなかった。Figure II-20 (b)には 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid を用いたときの結果を示した。

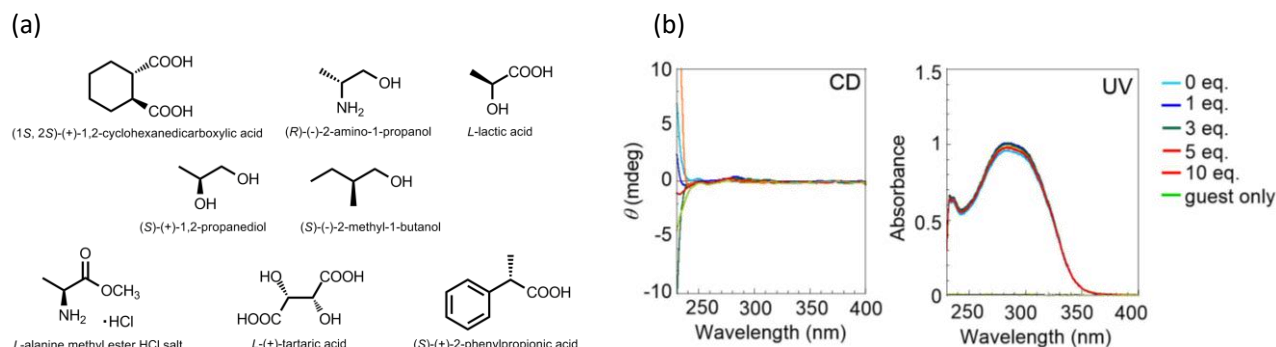


Figure II-20. (a) Chiral guests used for the experiments. (b) CD and UV spectra of II-2d in the presence of (1S, 2S)-(+)-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid in CHCl₃ at 20°C. [II-2d] = 7.8×10^{-5} M.

そこで、キラルゲストとのより強い相互作用が予想されるヘプタマーII-4d と Figure II-20 (a)および Figure II-21 (a)のゲストを用いて同じく CHCl₃ 中で測定した。しかし、どのキラルゲストを用いても CD 誘起は観察されなかった。Figure II-21 (b)には、L-alanine methyl ester HCl salt を用いたときの結果を示した。

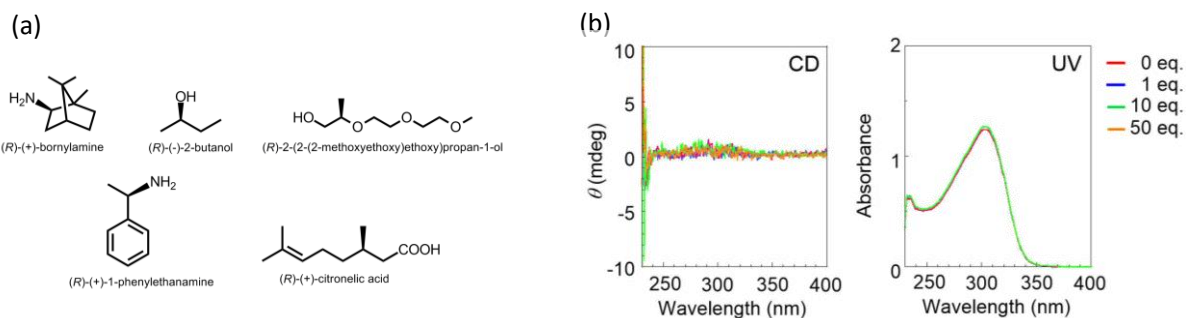


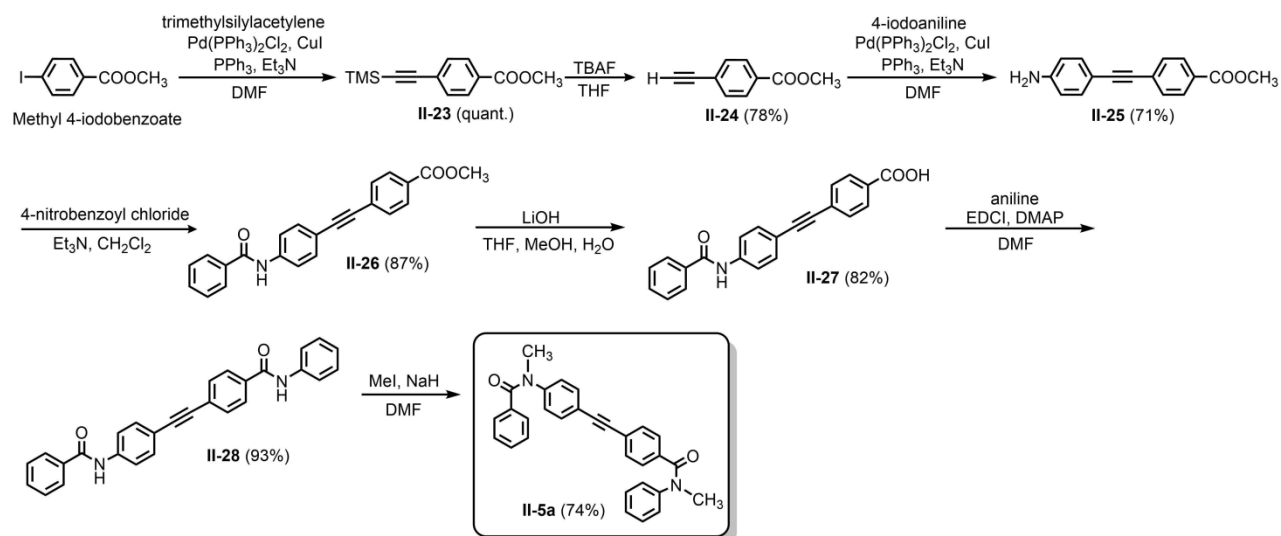
Figure II-21. (a) Chiral guests used for the experiments. (b) CD and UV spectra of **II-4d** in the presence of *L*-alanine methyl ester HCl salt in CHCl_3 at 20°C . [**II-4d**] = 3.6×10^{-5} M.

一部のキラルゲストについては CHCl_3 中だけでなく、THF 中でも測定したが、CD 誘起は見られなかった。2. 3. 4 項の計算結果より、内部空間は直径 9 \AA 近くあるので、これらのゲスト分子を包接するのには、十分なサイズを有していると考えられるが、第二級アミド結合の分子内水素結合形成のためか、不斉誘起を起こすゲスト分子は見つけることができなかった。

2.4. リンカーに三重結合をもつオリゴマー

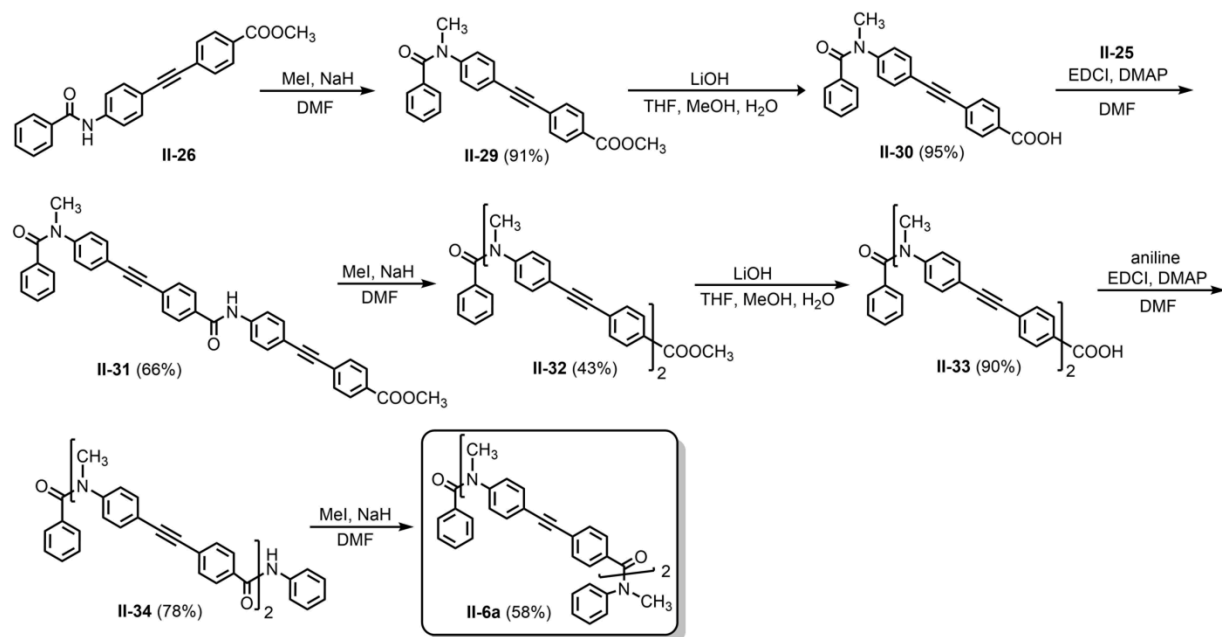
2.4.1. モノマーII-5a、ダイマー II-6a の合成

モノマー**5a** は以下の Scheme II-6 に従い合成した。Methyl 4-iodobenzoate に対し、trimethylsilylacetylene との菌頭カップリングにより三重結合を導入し、TMS の脱保護後、再度 4-iodoaniline と菌頭カップリングを行い、ジフェニルアセチレン誘導体 **II-25** を得た⁹⁸⁾。アミノ基とメチルエステル基をそれぞれアミド結合へと変換して **II-28** とし、最後に *N*-メチル化を行い、モノマー**II-5a** を得た。



Scheme II-6. Synthesis of monomer **II-5a**.

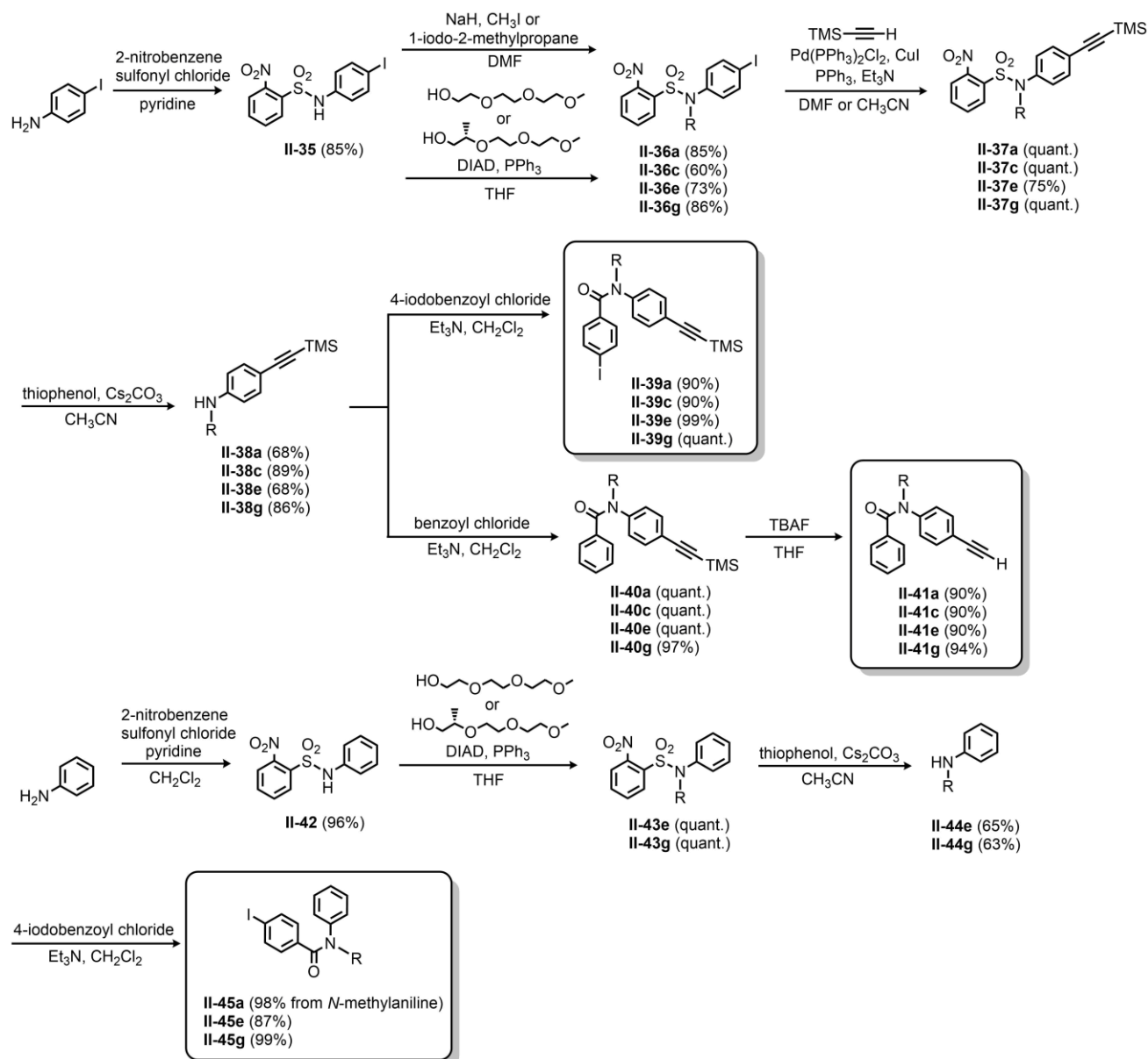
ダイマー**II-6a** は Scheme II-7 に従い合成した。化合物の溶解性を上げるため、適宜 *N*-メチル化を行った。



Scheme II-7. Synthesis of dimer **6a**.

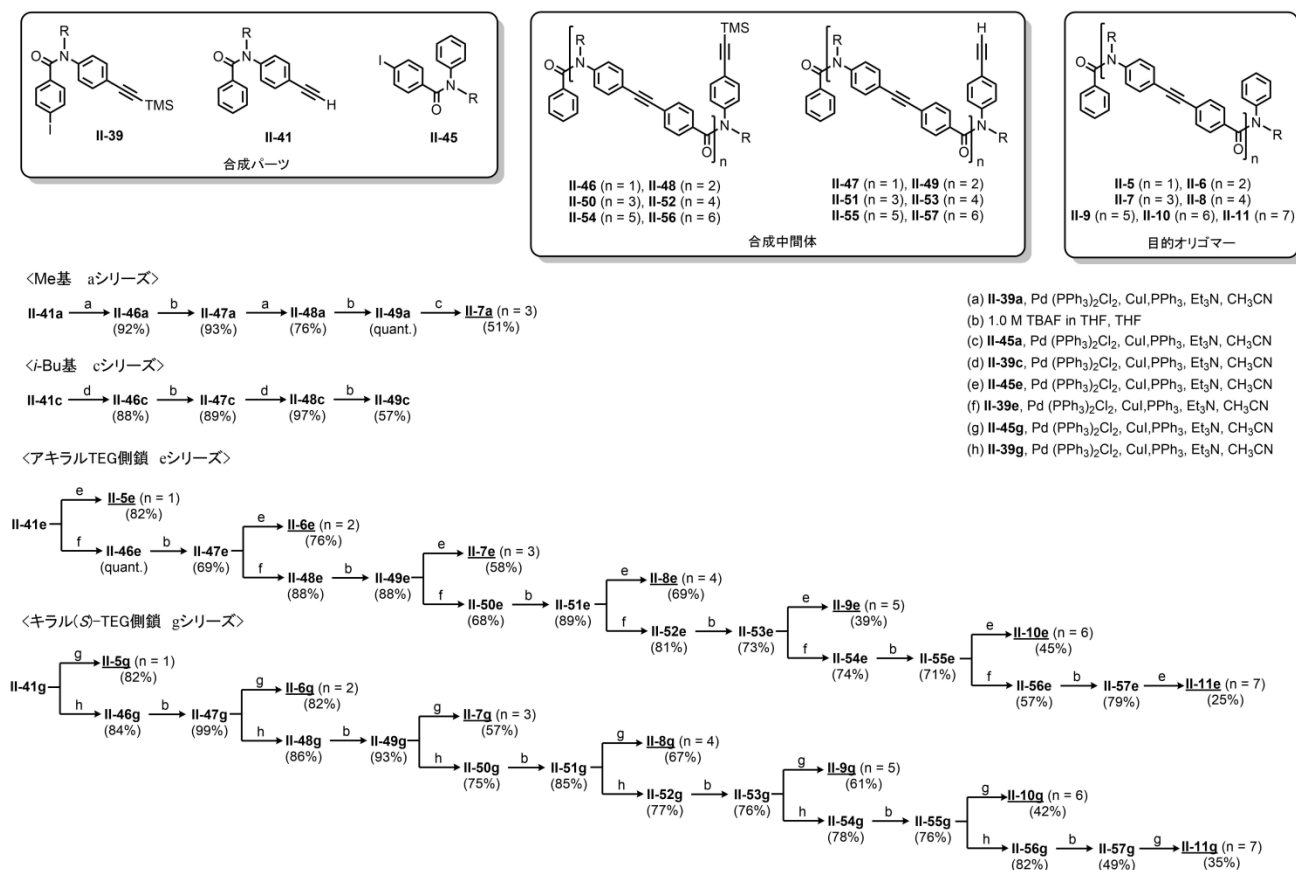
2.4.2. オリゴマーの系統的合成

N-メチル化トリマーII-7a、*N*-*i*-Bu 化オリゴマー、*N*-TEG 化オリゴマーについては、系統的な合成法に基づいて合成した。Scheme II-6, 7 に示す合成法ではステップ数が多くなること、また TEG 側鎖の導入は、主鎖の合成後では困難であると考え、あらかじめ側鎖を導入したパーツをもとにオリゴマーを伸長していくこととした。まずは、合成パーツとなる化合物 II-39, II-41, II-45 を Scheme II-8 に従い合成した。導入する *S* 配置のトリエチレングリコール側鎖は既報¹⁰²⁾に従って合成した。4-iodoaniline を *Ns* 基で保護し、続く光延反応により(*S*)-TEG 側鎖を導入した。アルキル基の導入は NaH, ヨウ化アルキルを用いて行った。その後、trimethylsilylacetylene との菌頭カップリングにより II-37 とした後、PhSH、Cs₂CO₃ を用いて脱 *Ns* 化し、アミン II-38 を得た。アミンと酸塩化物を反応させ II-39, II-40 とし、一方は TMS 脱保護を行い、II-41 を得た。II-45 も同様にして合成した。



Scheme II-8. Syntheses of synthetic parts II-39, II-41 and II-45.

次に、それらを Scheme II-9 に示すように菌頭カップリングで連結することにより、オリゴマーII-5 - II-11 を系統的に合成した。*N*-Me 基、*N*-*i*-Bu 基をもつオリゴマーに関しては、それぞれトリマーII-7a、ダイマー前駆体 II-49c まで合成したが、オリゴマーを伸長していくにつれて、粘性のあるオイルになってしまったため、結晶化に用いることは困難であると考え、合成を中断した。



Scheme II-9. Syntheses of oligomers II-5 - II-11.

2. 4. 3. X線結晶構造解析

N-メチル基をもつモノマーII-5a を CH₂Cl₂/*n*-hexane を用い、蒸気拡散法で再結晶したところプレート状をした単結晶が得られた。結晶構造を Figure II-22 に、結晶データを Table II-5 に示す。両端の *N*-メチルアミド結合は *cis* 型を取り、芳香環同士の二面角は 61.64°, 63.52° と一般的な芳香族第三級アミド結合とほぼ等しかった。また、ジフェニルアセチレンの2つの芳香環は 66.88° の二面角でねじれていた。単位格子あたり再結晶溶媒である CH₂Cl₂ を4分子取り込んでおり、それぞれのエナンチオマーを2分子ずつ含む、ラセミ結晶であった。

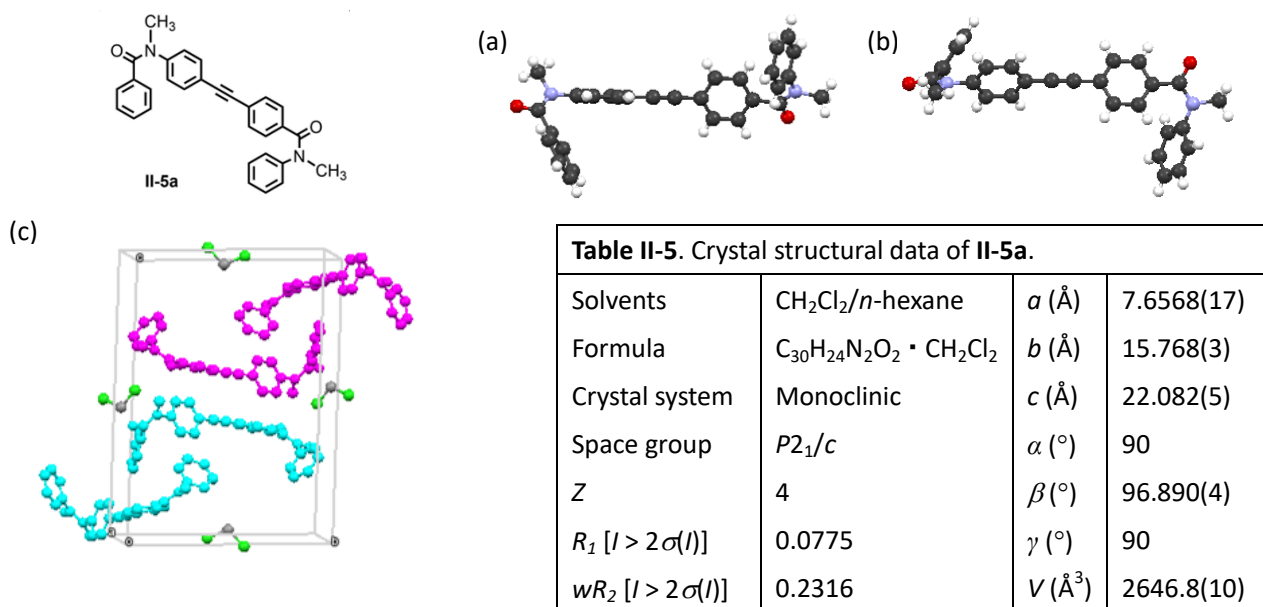


Figure II-22. Crystal structure of monomer II-5a.

(a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

ダイマーII-6a、トリマーII-7a も様々な溶媒を用いて再結晶したが、球状の表面がつるつるした白色個体もしくは孢子のような多結晶が得られるのみで、単結晶は得ることができなかった。本オリゴマーは結晶化しやすい NO₂ 基などを持たず、構造も自由度が大きいので、ベンゼン環が多くなるほど、単結晶は得にくくなると考えられた。ベンゼン環を5つもつ中間体の II-32 であれば結晶が得られるのではないかと考え再結晶を試みた結果、THF/*n*-hexane を用いた蒸気拡散法でプレート状の単結晶が得られた。結晶構造を Figure II-23 に、結晶データを Table II-6 に示す。2つの第三級アミド結合は *cis* 型をとっており、それぞれ二面角は 57.15°, 66.65°であった。ジフェニルアセチレンの2つの芳香環の二面角は 88.08°, 87.86°であり、直交していた。モノマーII-5a のコンフォメーションを中央のジフェニルアセチレン部分に対して *syn* 型とするならば、化合物 II-32 は結晶中 *anti* 型で存在していた。パッキング構造では、アミドおよびエステル基の C=O と Ph-H との間で CH-O 相互作用が見られ、フェニル基同士および *N*-メチル基とエチニル基の間で CH- π 相互作用が見られた。結晶中では分子間相互作用部位を拡大するために、*anti* 型の zig-zag コンフォメーションをとった方が安定化すると考えられた。

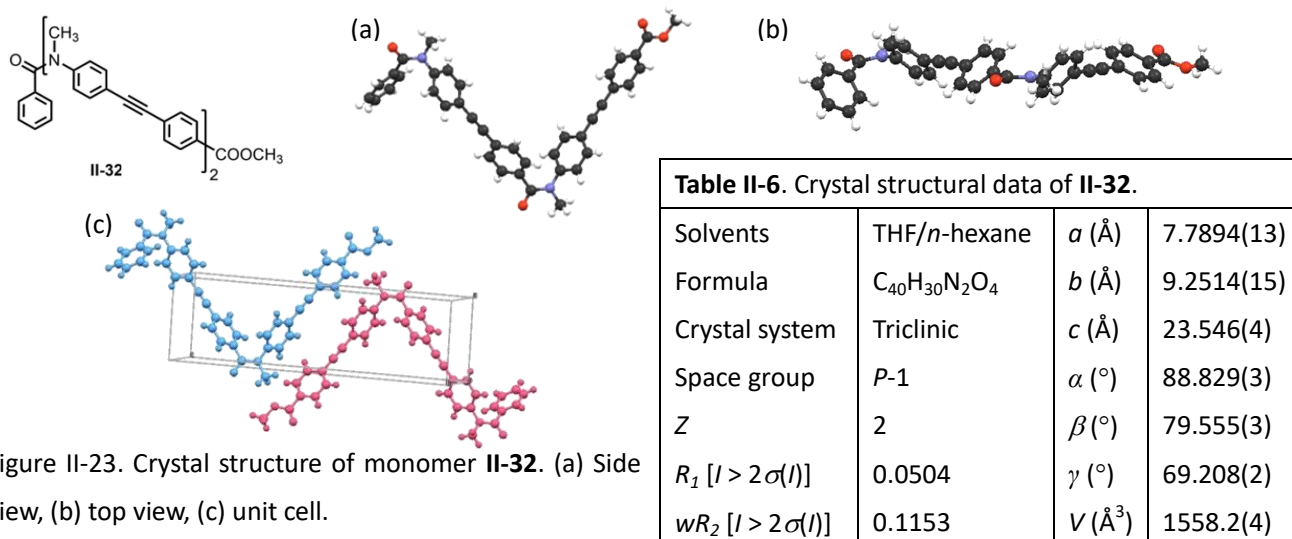


Figure II-23. Crystal structure of monomer II-32. (a) Side view, (b) top view, (c) unit cell.

2. 4. 4. 溶液中の立体挙動

まずキラルな(S)-TEG 側鎖を導入したオリゴマーII-5g - II-11g のCD, UV スペクトルによる構造解析を行った。CHCl₃ 中、それぞれのオリゴマーの温度可変 CD, UV スペクトルを Figure II-24 に示す。

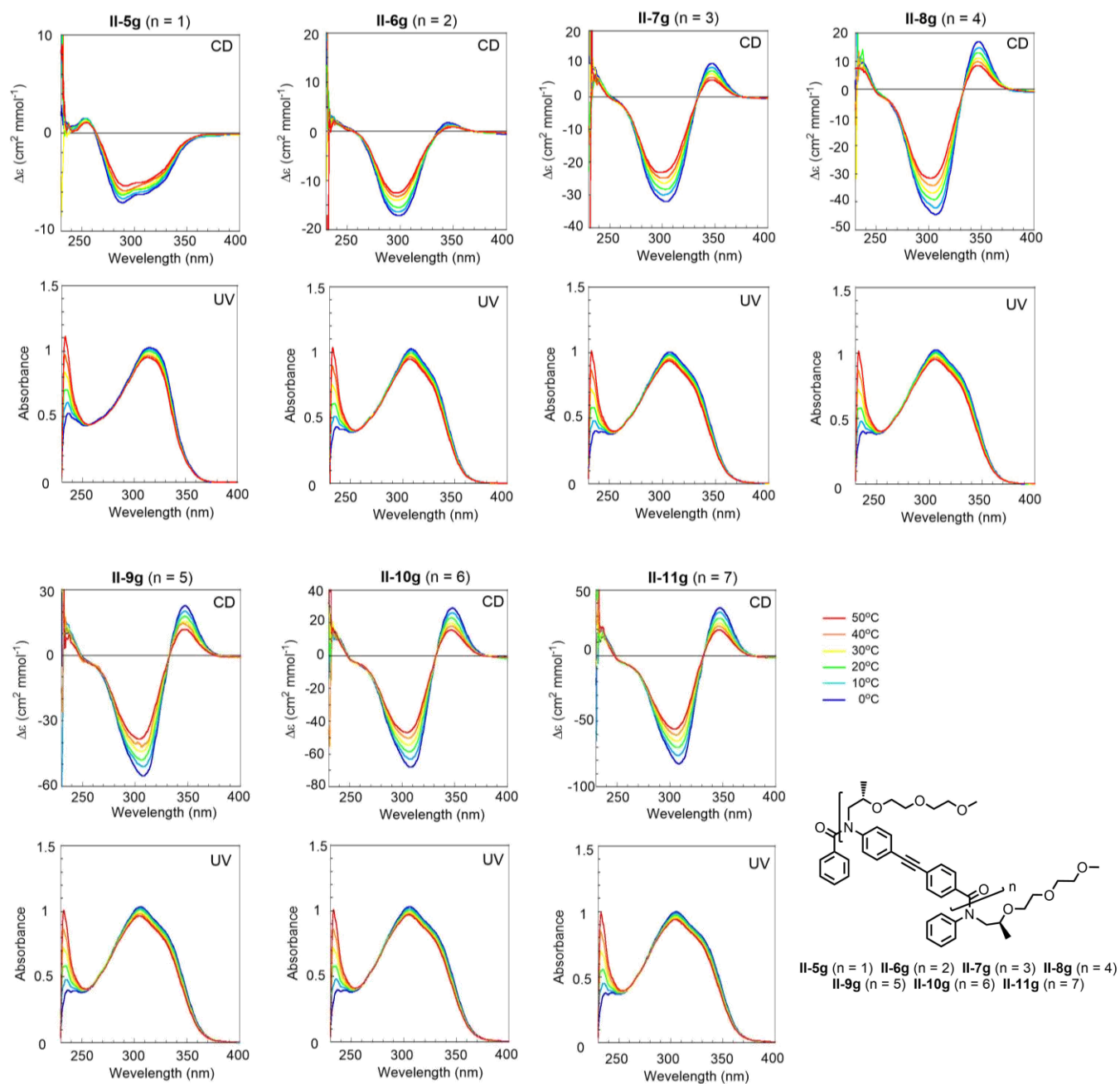


Figure II-24. CD and UV spectra of oligomers II-5g - II-11g in CHCl₃ at various temperatures. [II-5g] = 171 μ M, [II-6g] = 98 μ M, [II-7g] = 57 μ M, [II-8g] = 45 μ M, [II-9g] = 41 μ M, [II-10g] = 34 μ M, [II-11g] = 29 μ M.

CD 強度は鎖長の伸長とともに徐々に増加していた。また、低温になるにつれて CD 強度が増加するという温度依存性が見られたことより、らせん構造を形成していることが示唆された。モノマーII-5g とダイマーII-6g 以上のオリゴマーを比較すると、CD, UV スペクトルの形状が異なっていた。モノマーII-5g の CD スペクトルは、290 nm に負の吸収が見られたが、ダイマーII-6g 以上では 315 nm に負、350 nm に正の CD 吸収が見られた。これより、350nm 付近の CD 吸収は二次構造、すなわちらせん構造由来の吸収であると考えられた。また UV スペクトルにおいて、モノマーII-5g は 315 nm に吸収極大を示すが、ダイマーII-6g 以上では 305 nm に吸収極大をもち、330 nm 付近に肩が見られた。

次に溶媒依存性を検討するため、様々な溶媒中で CD, UV 測定を行った(Figure II-25)。なお、*n*-hexane ではトリマーII-7g 以上が溶解しなかったため、ダイマーII-6g までの結果を載せている。

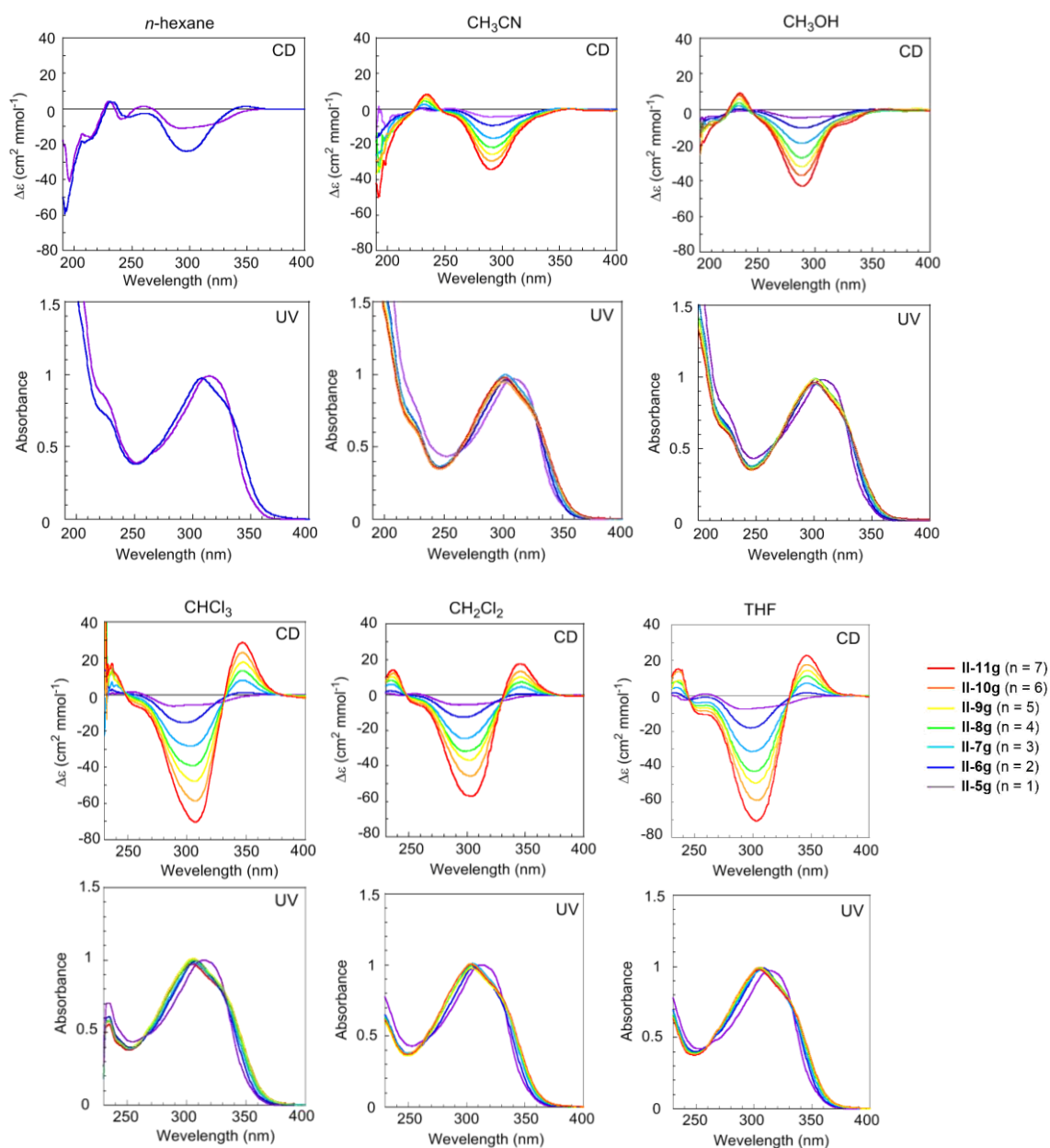


Figure II-25. CD and UV spectra of oligomers II-5g - II-11g in various solvents at 20°C.

溶媒間で CD スペクトルは形状、強度ともに大きく異なっており、形状に関しては 2 種類のスペクトルを与えることが見てとれる。比較しやすいのために、II-6g ($n = 2$) と II-11g ($n = 7$) の溶媒依存的なスペクトルを Figure II-26 に示す。

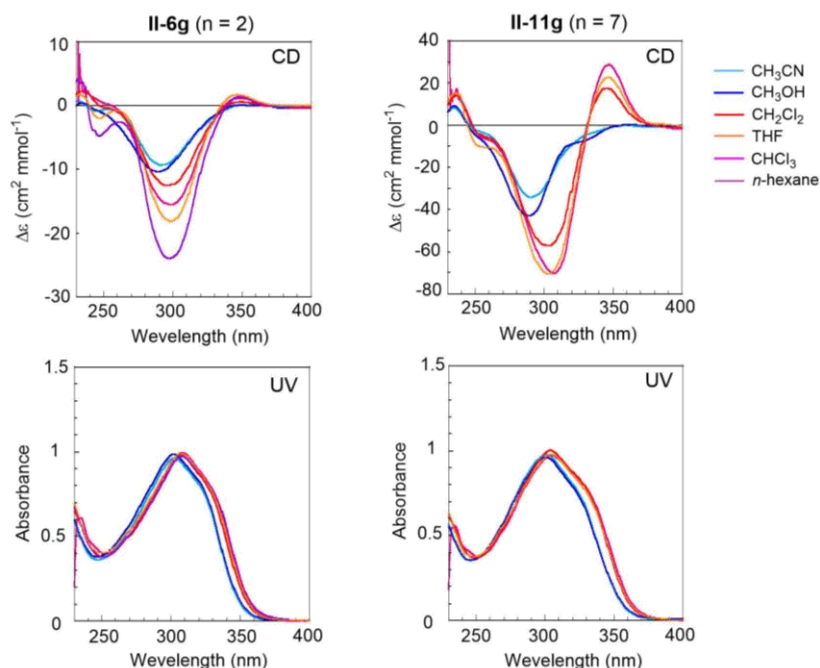


Figure II-26. CD and UV spectra of oligomers II-6g and II-11g in various solvents at 20°C

n-hexane, THF, CHCl₃, CH₂Cl₂ では、345 nm に正、300 nm 付近に負の CD 吸収が見られたが、CH₃CN, CH₃OH 中では、345 nm の正の CD 吸収は見られず、290 nm に負の吸収が見られた。低極性溶媒中の 345 nm 付近の正の吸収は、モノマーには見られないことから、らせん構造由来と考えられた。しかし、高極性溶媒中では 345 nm に吸収が見られなかったことから、高極性溶媒中では内部空間に溶媒分子が入りづらいため、らせん構造が安定化されず、らせん構造以外のコンフォメーションをとっている、あるいは低極性溶媒中とは異なるらせん構造をとっていることが示唆された(例えば、低極性溶媒中では内部空間をもつチューブ状のらせん構造をとるが、高極性溶媒中では化合物 II-22 が結晶中であっていた zig-zag 型のらせん構造をとる等)。側鎖に TEG 基を選択した当初は、1. 2. 2 項 Figure I-17 に示した *m*PE オリゴマーのように疎溶媒相互作用により、高極性溶媒中ではらせん構造をとり、低極性溶媒中ではランダムコイル構造をとることを予測していたが、結果は全く異なっていた。UV スペクトルについては、溶媒間でスペクトルの形状に大きな違いは見られないが、*n*-hexane, THF, CHCl₃, CH₂Cl₂ 中より CH₃CN, CH₃OH 中の方が僅かに短波長側にシフトしていた。

溶媒の極性は比誘電率, $E_T(30)^{103}$, $\pi^{*103,104}$ など様々なパラメータで評価することができるため、Figure II-26 に示したダイマーII-6g とヘプタマーII-11g の CD 強度 $\Delta\epsilon$ とこれら極性パラメータの関係を検討した。各溶媒中におけるそれぞれのパラメータの値を Table II-7 に示した。

Solvents	$\Delta\epsilon$ (II-6g)	$\Delta\epsilon$ (II-11g)	ϵ^{105}	$E_T(30)$	π^*	SP	SdP	SA	SB
<i>n</i> -hexane	-23.97	—	1.89	31	-0.08	0.616	0	0	0.056
CHCl ₃	-18.08	-70.69	4.81	37.4	0.58	0.714	0.634	0	0.591
THF	-15.50	-70.20	7.52	39.1	0.58	0.783	0.614	0.047	0.071
CH ₂ Cl ₂	-12.50	-57.24	8.93	40.7	0.82	0.761	0.769	0.04	0.178
CH ₃ OH	-10.35	-42.86	33.0	55.4	0.6	0.608	0.904	0.605	0.545
CH ₃ CN	-9.32	-34.18	36.64	45.6	0.75	0.645	0.974	0.044	0.286

まず、 $\Delta\epsilon$ と $E_T(30)$ をプロットしたところ、Figure II-27 のようになり、II-6g, II-11g とともにメタノール中の結果を除くと、 $\Delta\epsilon$ と $E_T(30)$ の間に直線性が成り立った($r = 0.978$ for II-6g, $r = 0.986$ for II-11g)。

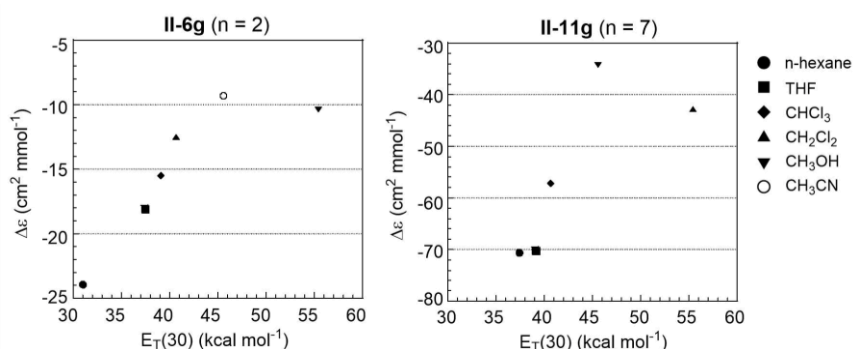


Figure II-27. The intensity of CD spectra of II-6g (left) and II-11g (right) vs $E_T(30)$ values.

$E_T(30)$ は極性に関する経験的パラメータであり、溶媒の酸性度(SA), 双極子性(SdP), 塩基性度(SB),を用いて Equation II-1 のように表わされる。酸性度(SA)の寄与が大きく、プロトン性溶媒の場合には $E_T(30)$ は極端に大きな値となる。

$$E_T(30) = (23.17 \pm 0.77)SA + (10.84 \pm 0.53)SdP + (3.39 \pm 0.56)SB + (30.50 \pm 0.36) \quad \text{Equation II-1}$$

プロトン性溶媒であるメタノールのみ直線関係から外れたことより、 $\Delta\epsilon$ は溶媒の酸性度(SA)の影響は受けていないことが示唆された。以上より $\Delta\epsilon$ は溶媒の双極子性と比例関係にあると考えられた。

また、 $E_T(30)$ と並んで溶媒の極性評価にしばしば用いられる π^* 値と $\Delta\epsilon$ のプロットを Figure II-28 に示した。 π^* は、溶媒の誘電効果の指標であり、溶媒の分極率(SP), 双極子性(SdP), 塩基性度(SB), 酸性度(SA)を用いて Equation II-2 のように表される(SP と SdP は独立な値をとり、両者の間に相関は見られない)。

$$\pi^* = (1.48 \pm 0.09)SP + (0.74 \pm 0.03)SdP - (0.11 \pm 0.03)SB + (0.08 \pm 0.04)SA - (0.89 \pm 0.06) \quad \text{Equation II-2}$$

Figure II-28 のプロットを見ると、 $\Delta\epsilon$ と π^* の間には相関関係は見られなかった($r = 0.746$ for II-6g, $r = 0.200$ for II-11g)。

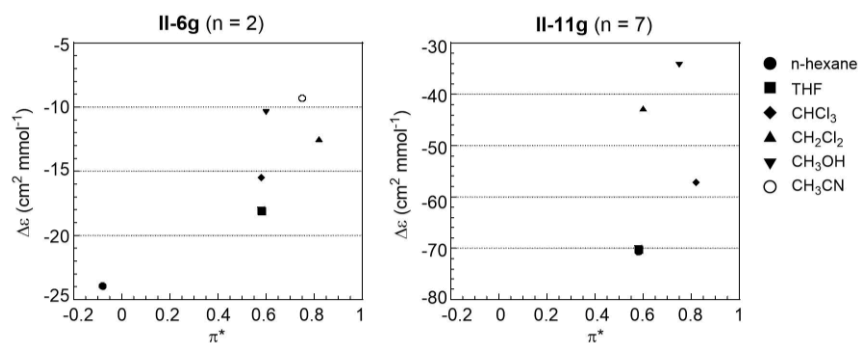


Figure II-28. The intensity of CD spectra of II-6g (left) and II-11g (right) vs π^* values.

以上より、CD 強度 $\Delta\epsilon$ は溶媒の酸性度(SA)や分極率(SP)ではなく、双極子性(SdP)による影響が大きいことが分かった。なお、双極子性(SdP)は双極子モーメント(D)とは異なり、気相を 0, DMSO を 1 とした相対値であり、溶媒の比誘電率(ϵ)と屈折率(n)を用いて Equation II-3 で表わされる。

$$\text{SdP} = -2.549\Delta f + 3.913\Delta f^2 + 0.655 \quad \text{Equation II-3}$$

$$\Delta f = [(\epsilon - 1)/(\epsilon + 1)] - (n^2 - 1)/(n^2 + 2)$$

したがって、本オリゴマーの場合、溶媒の極性のパラメータには $E_T(30)$ や π^* ではなく、双極子性(SdP)またはより頻繁に用いられる比誘電率(ϵ)が適していると考えた。CD 強度 $\Delta\epsilon$ は *n*-hexane, THF, CHCl_3 , CH_2Cl_2 のように比誘電率が小さい低極性溶媒では小さく、 CH_3CN , CH_3OH のように比誘電率の大きい高極性溶媒では大きな値をとった。以上、CD スペクトルの結果のみから、どのようならせん構造を形成しているかを推測することは困難であるが、溶媒の極性により異なる 2 種類のコンフォメーションをとることが示唆された。

次に、らせん構造形成による芳香環のスタッキングが NMR スペクトルにおける高磁場シフトとして観察できるかと思い、(S)-TEG 側鎖をもつオリゴマーII-5g - II-11g の CDCl_3 中の ^1H NMR スペクトルを比較した (Figure II-29)。しかし、オリゴマーの伸長による化学シフト値の変化などは見られなかった。

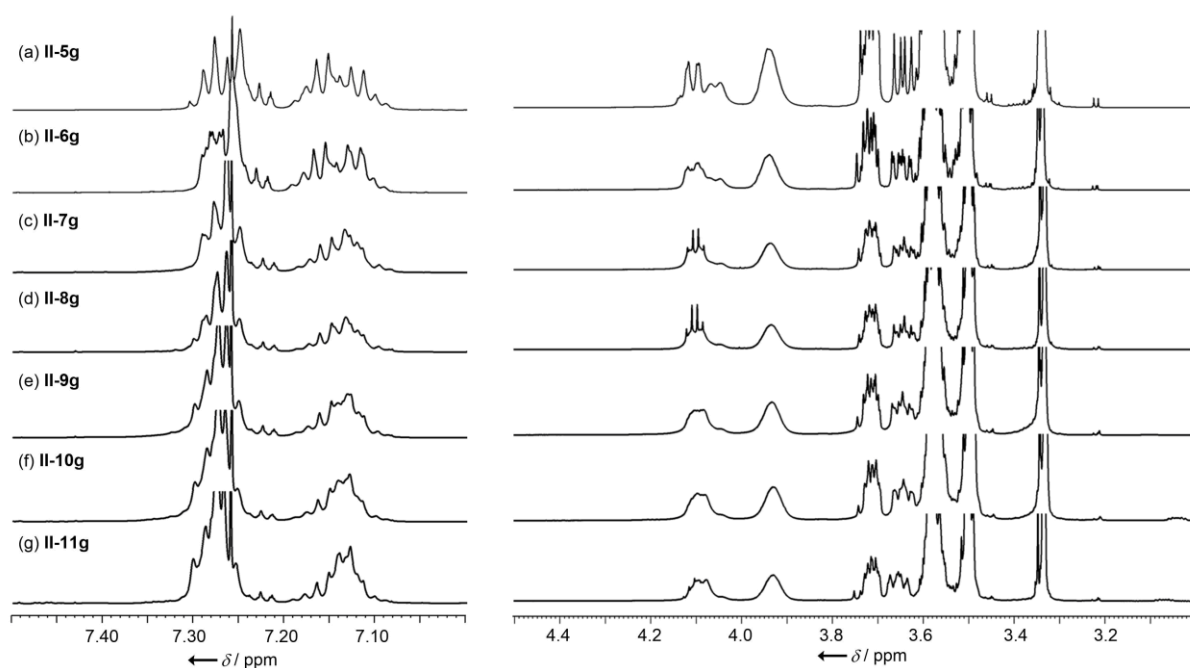


Figure II-29 ^1H NMR spectra of oligomers II-5g - II-11g in CDCl_3 at 20°C .

*m*PE オリゴマーでは、芳香環が平面でスタックしていくため、NMR スペクトルで化学シフトの高磁場シフトが見られるが、本オリゴマーはアミド平面と芳香環がむしろ垂直に近くなっているため、芳香環はスタッキングしておらず、変化が見られなかったと考えられた。

また、CD, UV スペクトルで見られたような溶媒依存性が ^1H NMR スペクトルにおいても確認できるかと思い、TEG 側鎖をもつオリゴマーII-6e を CD_2Cl_2 , CD_3CN , CD_3OD 中で測定した(Figure II-30)しかし、溶媒間で大きな違いは見られなかった。

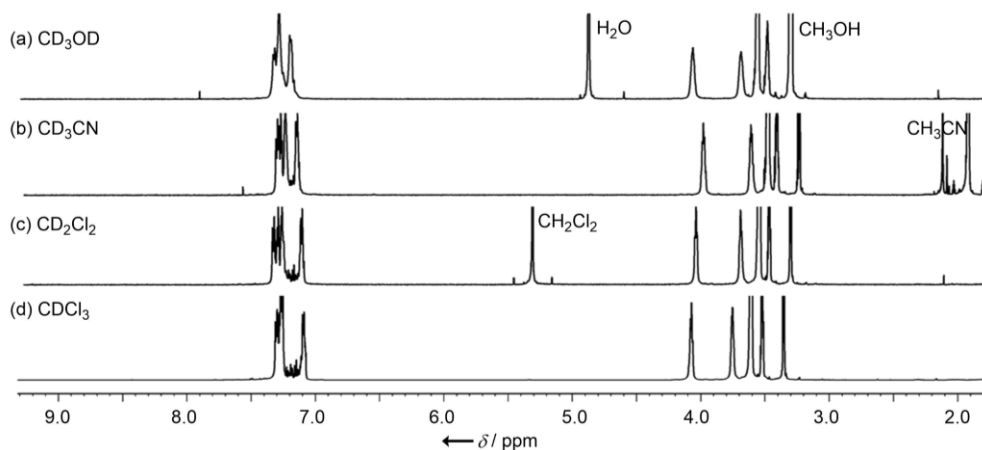


Figure II-30 ^1H NMR spectra of oligomers II-6e in various solvents at 20°C .

2.4.5. 計算化学によるコンフォメーションの解析と UV / CD スペクトルの予測

モノマーII-5aの結晶構造を基にII-7a ($n = 3$), II-9a ($n = 5$), II-11a ($n = 7$)の構造最適化を本学 森 寛敏 准教授のご指導の下、行った(Figure II-31)

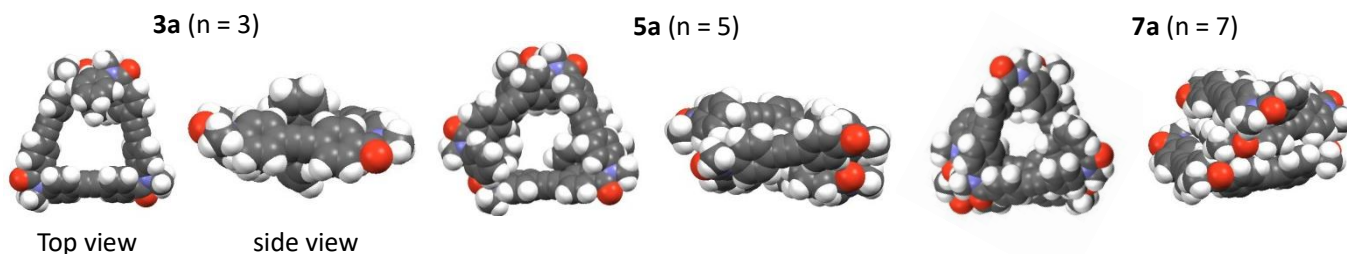


Figure II-31 Structure optimization of oligomers II-7a, II-9a and II-11a.

オリゴマーは分子量が大きいため、始めに Gaussian03 を用い PM3 法で最適化した後、RI-DFT 法で構造最適化を行ったところ、らせん構造が得られたが、芳香環同士が離れた構造であった。そこで、van der Waals 相互作用を考慮した RI-DFT-D 計算を行った。その結果、らせん上下の芳香環同士の距離は近くなった。念のため、選択する汎関数による違いが見られるか検討を行った(Table II-8)。いずれも dsp 補正を行っている。

Table II-8. Comparison of optimized structures of II-7a using different functional.

Functional Structure	B-P	B-LYP	B97-D	PBE
Energy (a.u.)	-2908.242	-2906.946	-2905.886	-2904.457

B97-D を用いたときのみ、キャビティーが三角形の構造が得られた(以降、closed 型と表現する)。そこで、どちらの構造がより安定か、close 型を初期構造として、B-P, B-LYP, PBE を用いて構造最適化を行った(Figure II-32)。

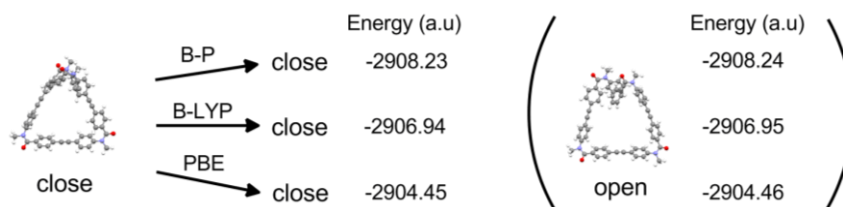


Figure II-32 Comparison of energy of II-7a using different functional.

その結果、どの汎関数を用いた場合にも close 型が得られたが、エネルギーを open 型と比較すると、open 型の方が低いことより、open 型が最安定構造であることが分かった。なお、これらの計算は、今後励起状態や複合体の相互作用エネルギーを計算する上で、確認しておかなければならないため行った。

次に、得られた最安定構造を基にして励起状態を計算し、UV, CD スペクトルを実測値と比較した(Figure II-33。実測(CHCl_3 中)の UV スペクトルでは、モノマーII-5g からオリゴマーII-7g へ伸長することによって僅かに吸収極大が短波長シフト(314 nm \rightarrow 306.5 nm)し、オリゴマー間ではほとんど変化が見られなかった。CD スペクトルは、モノマーII-5g は 290 nm に負の吸収を示し、ダイマーII-7g では 315 nm に負、350 nm に正の CD 吸収を示した。一方、計算では、波長の絶対値について議論することは難しく、スペクトルシフトなどの定性的な議論に限られるが、実測同様、UV スペクトルでは、モノマーからオリゴマーへの伸長に伴う極大吸収の短波長シフトが観察され(λ_{max} of II-5a= 424 nm, λ_{max} of II-7a= 400 nm, λ_{max} of II-9a= 394 nm)、CD スペクトルは、モノマーが正の Cotton 効果を与えるのに対し、トリマー、ペンタマーが分裂型の Cotton 効果を与えた。スペクトルの波長範囲が異なるものの、低極性溶媒中の実測スペクトルに類似した分裂型のスペクトルが得られたことから、低極性溶媒中ではらせん構造を形成していることが示唆された。

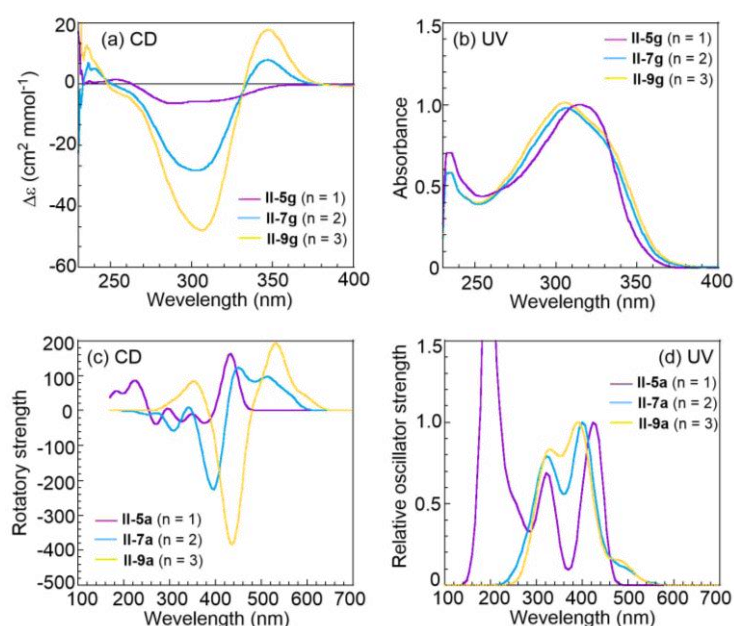


Figure II-33 (a) (b) Measured CD/UV spectra of oligomer II-5g, II-7g, II-11g in CHCl_3 and (c) (d) calculated CD/UV spectra of oligomers II-5a, II-7a and II-9a.

2.4.6. 計算による最適なゲスト分子の探索

ゲスト包接能には、試料の濃度、溶媒、温度など様々な要因が影響していると考えられる。そこで、内部空間とゲスト分子のサイズの比較や複合体の相互作用エネルギーなど、計算化学を用いることで、包接され得るゲスト分子の見当がある程度立てられるのではないかと考えた。

まずは、市販されているゲスト分子に対し、ゲスト単独で RI-DFT 法により構造最適化を行った。その後、構造最適化したオリゴマーII-7a ($n = 3$)と複合体を作り、RI-DFT-D 計算を行った。その結果、Figure II-34 示すような複合体構造が得られた。複合体構造は van der Waals 半径も加味して表示している。

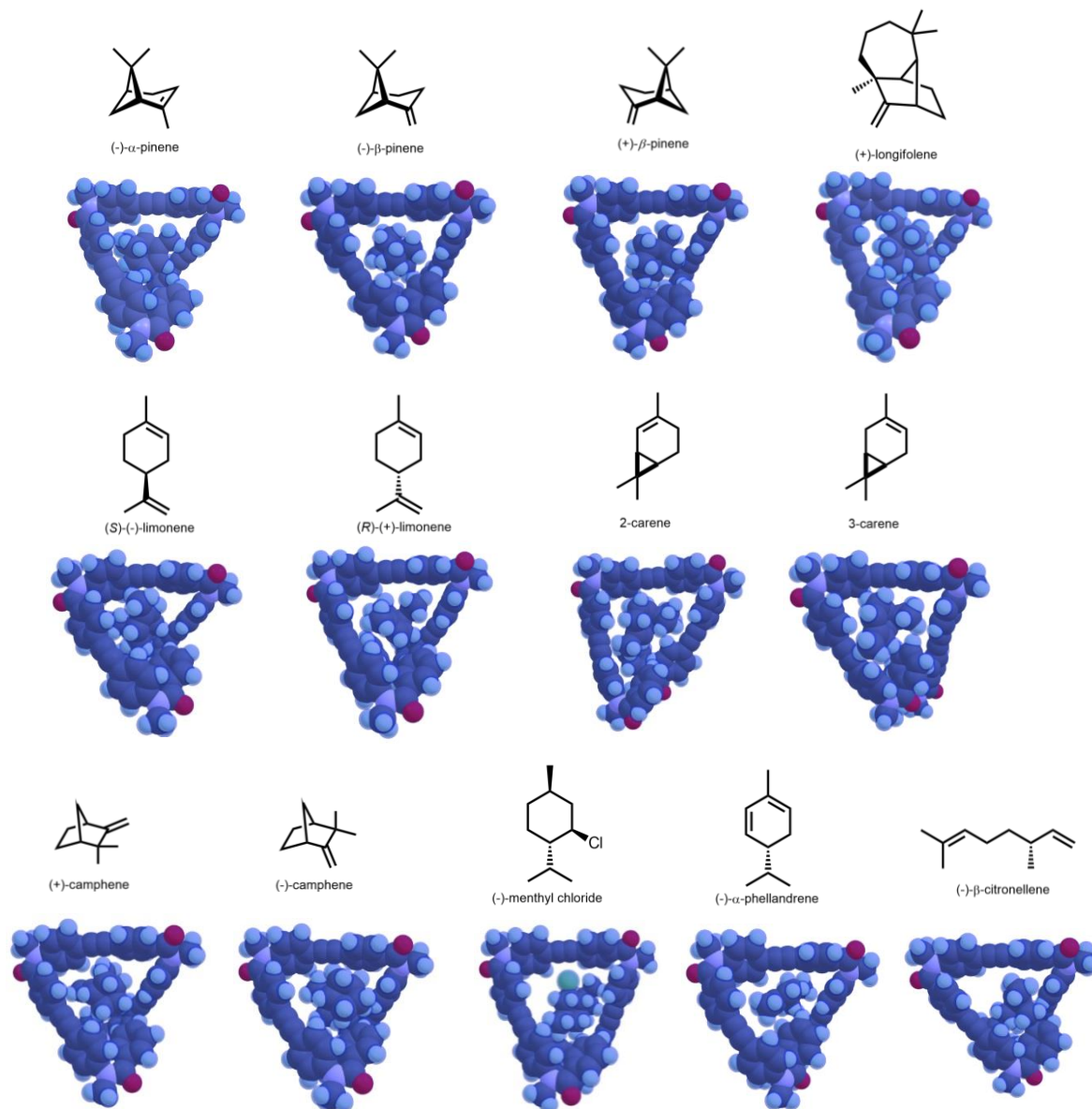


Figure II-34 Structure optimization of complexes with oligomer II-7a and guest molecules.

次に、オリゴマーII-7a とゲストとの複合体についても汎関数の検討を行った。B-LYP, B-P, PBE, B97-D の 4 種類の汎関数を用いて、構造最適化を行い、以下の式に基づき相互作用エネルギーを算出した(Figure II-35)。なお、counterpoise 補正 (基底関数重ね合わせ誤差(BSSE))により相互作用エネルギーが実際以上に安定化されてしまうのを補正するために、例えば、ホストのエネルギーを計算する際に、ホストの基底関数だけでなく、ゲストの基底関数も用いてエネルギーを補正すること) は行っていないが、大凡の相互作用しやすさを比較している。

$$E(\text{interaction}) = \text{Energy (II-7a)} + \text{Energy (guest)} - \text{Energy (complex)}$$

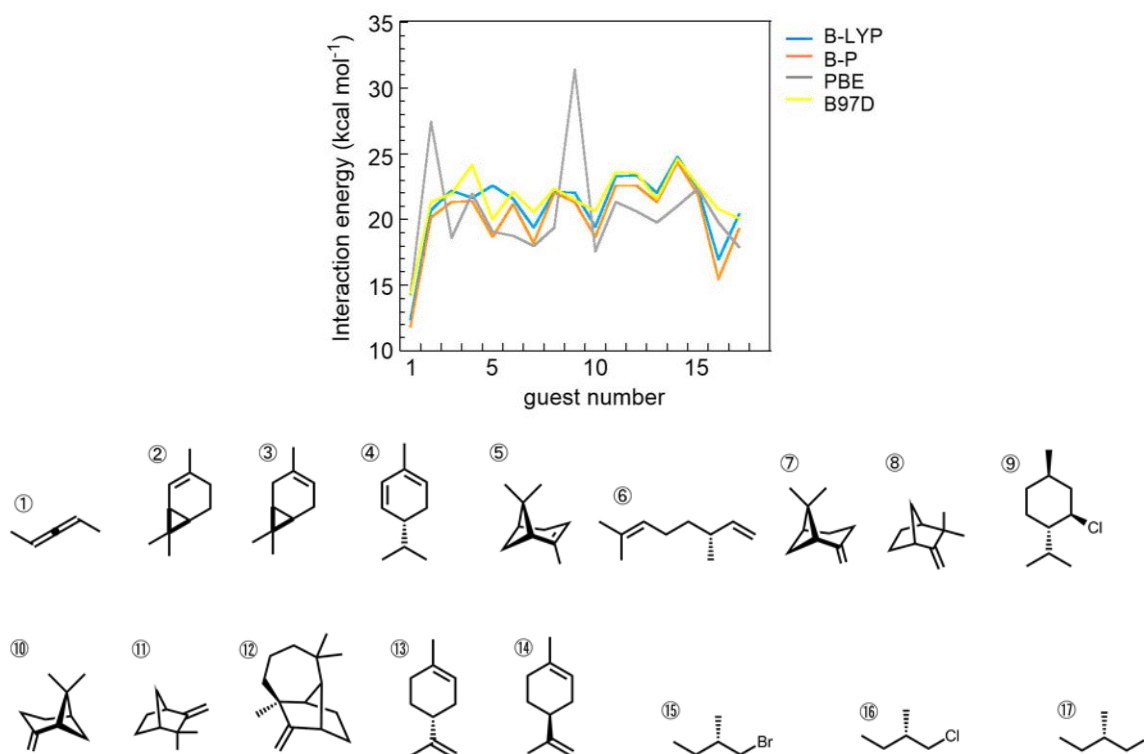


Figure II-35 Comparison of interaction energy using different functional.

これより、PBE を用いた場合には、2-carene と(-)-menthyl chloride で、他の汎関数を用いた場合よりも大きな相互作用エネルギーを与えたが、それ以外は、相互作用のしやすさの傾向は汎関数間で比較的よい一致を示した。

次に、オリゴマーとゲスト分子間に働く相互作用が van der Waals 相互作用であるかを確認するために、dsp 補正を外し、前後の相互作用エネルギーを比較した。dsp 補正を外すことによって、相互作用エネルギーが負になった(すなわち不安定化した)ことより、van der Waals 効果の寄与が大きいことが示唆された(Figure II-36 (a))。

また、別の側面からも van der Waals 相互作用の寄与が大きいことを確認した。COSMO 法を用いて溶媒効果を考慮した計算を行い、ホストゲスト間の静電相互作用を阻害し、COSMO 法を用いない場合と用いた場合の相互作用エネルギーを比較した。エネルギーに有意な差が見られなければ、ホストゲスト間に働く相互作用は van der Waals による寄与が大きいと言える(Figure II-36 (b))。

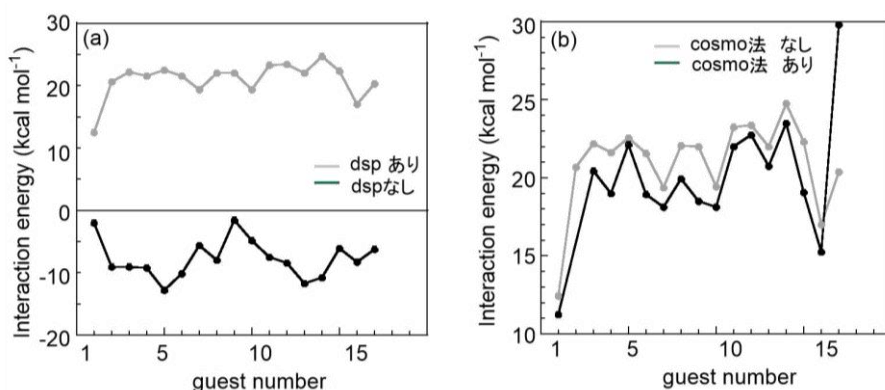


Figure II-36. Effect of van der Waals interaction on interaction energy. (a) dsp effect and (b) cosmo method.

これら計算から得られた予測を基に、実際にゲスト分子を添加して CD 測定を行ってみた。まずは、17 種類のゲスト分子のうち包接される可能性が最も高いと思われる(S)-(-)-limonene とオリゴマーII-7e (n = 3), II-9e (n = 5), II-11e (n = 7)の相互作用を検討した。しかし、いずれの場合にも(S)-(-)-limonene による CD 誘起は観察されなかった(Figure II-37)。

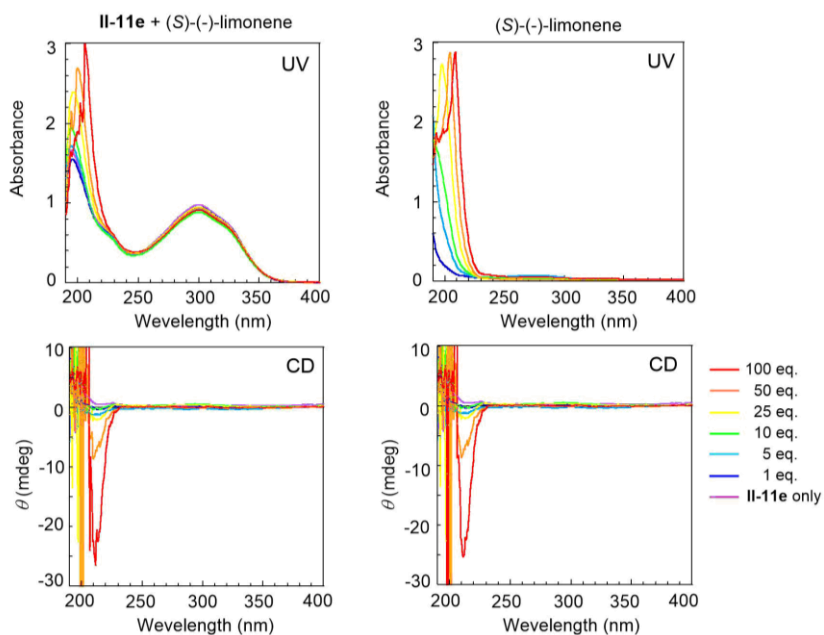


Figure II-37. UV and CD spectra of oligomers II-11e (29 μM) with (S)-(-)-limonene in CH₃CN at 20°C

また、II-11e については、CH₃CN よりさらに極性を上げれば、CD 誘起が起こるかと考え、CH₃CN/H₂O = 40/60 中でも測定したが、CD 誘起は観察されなかった。

2. 4. 7. NMR 測定によるゲスト認識能の評価

2. 4. 6 項で計算から予測したゲスト分子を用いてオリゴマーの不斉誘起を検討したが、誘起 CD は観察することができなかった。その理由として、オリゴマーに包接され、不斉誘起するほど強く相互作用していなくても、ゲスト分子がオリゴマーと相互作用する可能性はあり、また相互作用したことによる構造変化が小さく、CD, UV 測定では観察することができないのかもしれないと思った。また CD, UV 測定は試料濃度が薄いため、NMR 測定を用いて、オリゴマーと相互作用するゲスト分子を探索したが、Figure II-35 に示したような炭化水素系のゲスト分子を添加しても、その前後で NMR スペクトルに変化は見られなかった(Figure S-5 - S-8)。そこで、ゲスト分子の標的をアニオンに変更することにした。

本オリゴマーの環化類縁体である **CTA-1b** は Cl^- , I^- アニオンに対し強い結合親和性を示すことが報告されている¹⁰⁶⁾。CDCl₃ 中、**CTA-1b** に対し、TBACl, TBAI を 5 eq. まで添加したところ、芳香族プロトンはすべて高磁場シフトしていた(Figure II-38 (b))。5 eq. の TBACl を添加したとき、アミド基に隣接した *o* 位の芳香族プロトンは 0.1 ppm シフトしていることから、キャビティー内でのアニオンの包接が示唆された。また、MM2 力場を用いたエネルギー最小計算より、キャビティーの直径は約 7.5 Å であり、 Cl^- ($d = 3.34$ Å), I^- ($d = 4.12$ Å) を包接するには十分な大きさであった(Figure II-38 (c))。**CTA-1b** のアニオン認識には、弱い $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$, $\text{C-H}\cdots\text{I}$ 水素結合が寄与していると結論付けられている。

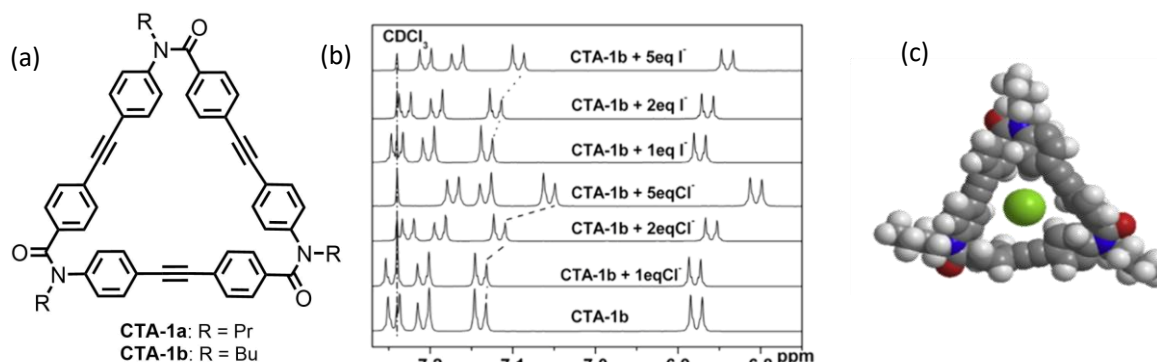


Figure II-38. (a) Chemical structure of CTA, (b) titration NMR spectra of **CTA-1b**, (c) lowest energy conformation of **CTA-1** with MM2 field force. Cl anion was held inside the cavity.

以上の知見を参考にして、本オリゴマーについてもアニオン結合能を NMR 測定で評価した。アキラルな TEG 側鎖を有するオリゴマー **II-5e**- **II-11e** に TBACl (1, 3, 5 eq.) を添加した。Figure II-39 に 1 eq. 添加した際の ¹H NMR スペクトルを示す。なお、いずれのオリゴマーについても 3, 5 eq. 添加しても、1 eq. 添加の際とスペクトルにほとんど変化は見られなかった(Figure S-9 - S-14)。

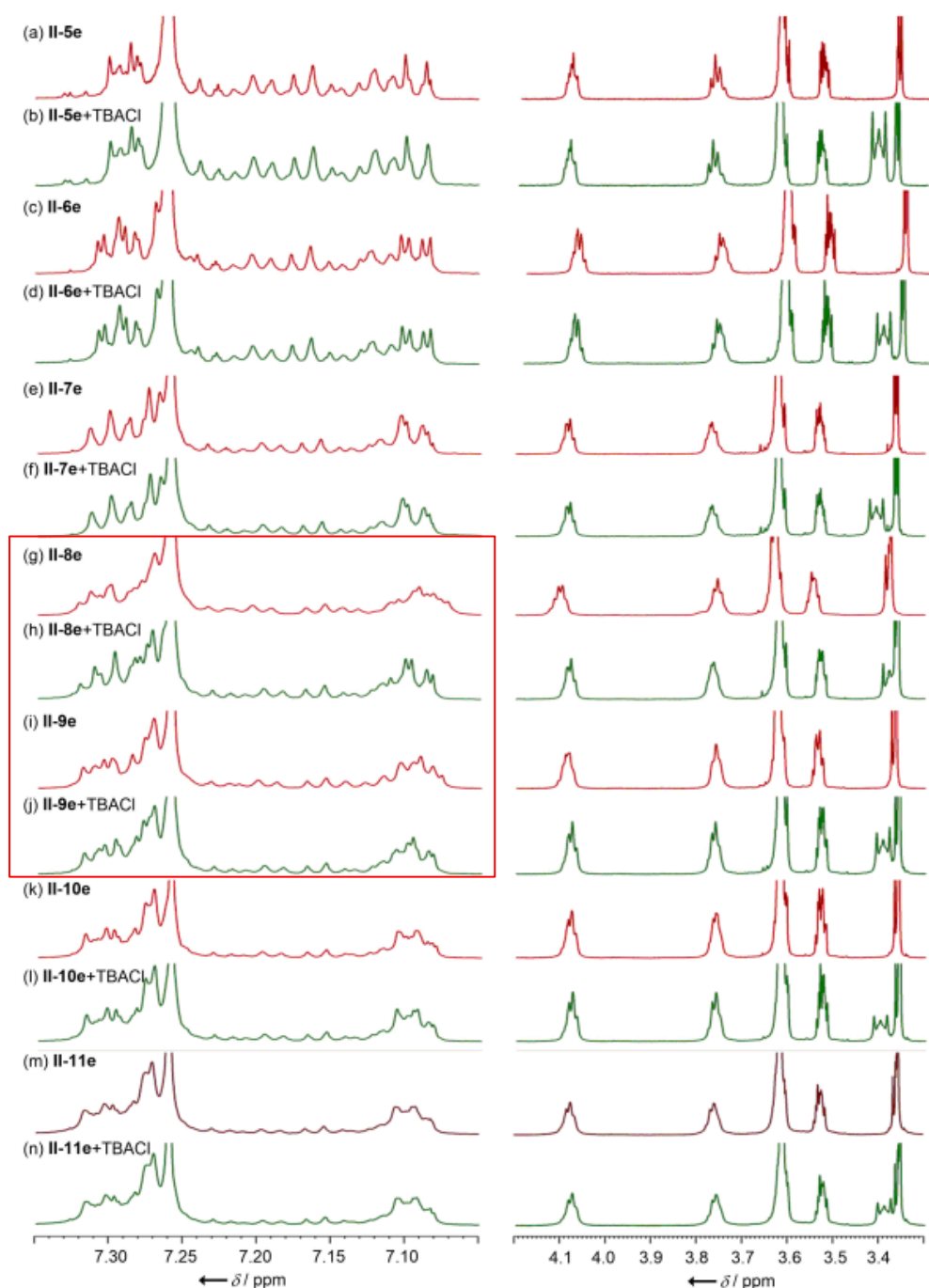


Figure II-39. ^1H NMR spectra (600 MHz, CDCl_3) spectral changes of **II-5e** - **II-11e** (1 mM) with 1 eq. of TBACl at 25°C .

トリマー**II-7e**までは Cl^- による化学シフトの変化はほとんど見られなかった。テトラマー**II-8e**で始めて化学シフト、シグナルの形状が僅かではあるが変化した。7.20 ppmの芳香族プロトンに対しては Cl^- 添加により0.01 ppm高磁場シフトした。TEG側鎖のプロトンシグナルについても変化が見られた。ペンタマー**II-9e**もテトラマー**II-8e**ほどではないが、化学シフトの変化が見られた。測定前、らせんを形成し始めるトリマー**II-7e**より Cl^- との相互作用が見られ始めるのではないかと予想していたが、実際、**II-7e**は添加前後でほとんど変化が見られなかった。1.5巻きしたテトラマー**II-8e**で Cl^- 添加による最も大きな変化が見ら

れ、ペンタマー、ヘキサマーと鎖長が伸長するに従い、その変化は小さくなった。7.20 ppm 付近のシグナルの変化に着目し、それぞれのオリゴマーに対し 1 eq. TBACl を添加した時の化学シフトの変化 $\Delta\delta$ をプロットすると、Figure II-40 のようになった。

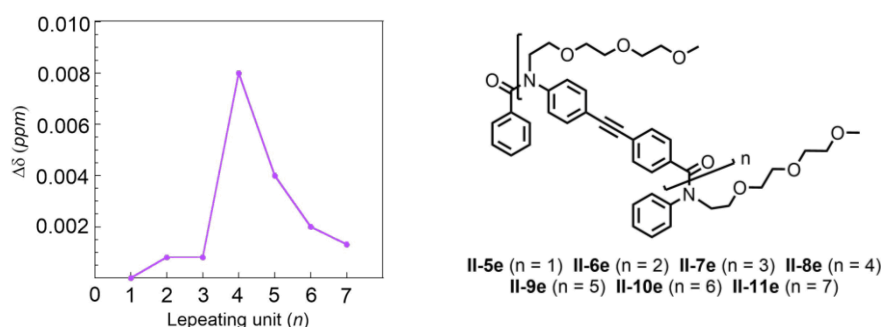


Figure II-40. Chemical shifts of aromatic proton signal at around 7.20 ppm of **II-5e** – **II-11e** when complexed with 1 equiv. of TBACl in CDCl_3 at 25°C.

トリマーでは、アニオンを包接するのに巻きが不十分であり、却って巻き数が多くなると、アニオンがらせんキャビティー内に接近しづらくなる、あるいは、巻き数が多くなるとらせん構造が安定化するため、アニオン包接による影響がNMR スペクトルに反映されにくいことが可能性として考えられた。なお、Cl⁻添加により芳香族プロトン以外に TEG 側鎖のプロトンも変化しているが、この変化が鎖長依存的であることから、アニオンがキャビティーに包接されていると考えた。TEG 側鎖のプロトンも変化したのはアニオンを包接したことにより、らせんオリゴマーのコンフォメーションに変化が生じたためと推測している。

次に、溶媒の影響を検討するために、最も化学シフトが変化したテトラマー**II-8e**に TBACl を 1 eq CD_2Cl_2 , CD_3OD , CD_3CN 中で NMR スペクトルを測定した(Figure II-41)。

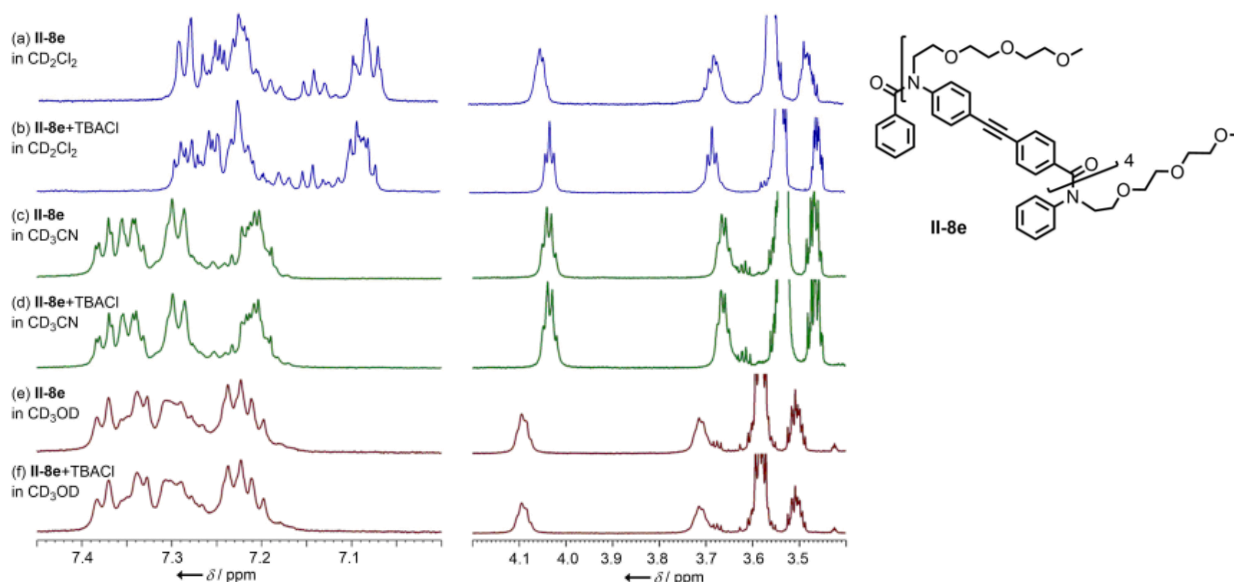


Figure II-41. ^1H NMR spectra (600 MHz, CDCl_3) spectral changes of **II-8e** (1 mM) with 1 eq. of TBACl at 25°C in various solvent.

CD₂Cl₂ 中では CDCl₃ 中と同様にシグナルに変化が見られたのに対し、CD₃OD, CD₃CN 中では変化は見られなかった。これより、Cl⁻との水素結合形成が阻害されたということではなく、CH₃OH や CH₃CN 中ではオリゴマーが内部空間をもたせぬ構造をとらないため、Cl⁻を包接しえず NMR に変化が見られなかったのではないかと考えた。

次に、CD₂Cl₂ 中、テトラマーII-8e の低温 NMR を測定し、TBACl 添加の有無を比較した(Figure II-42)。

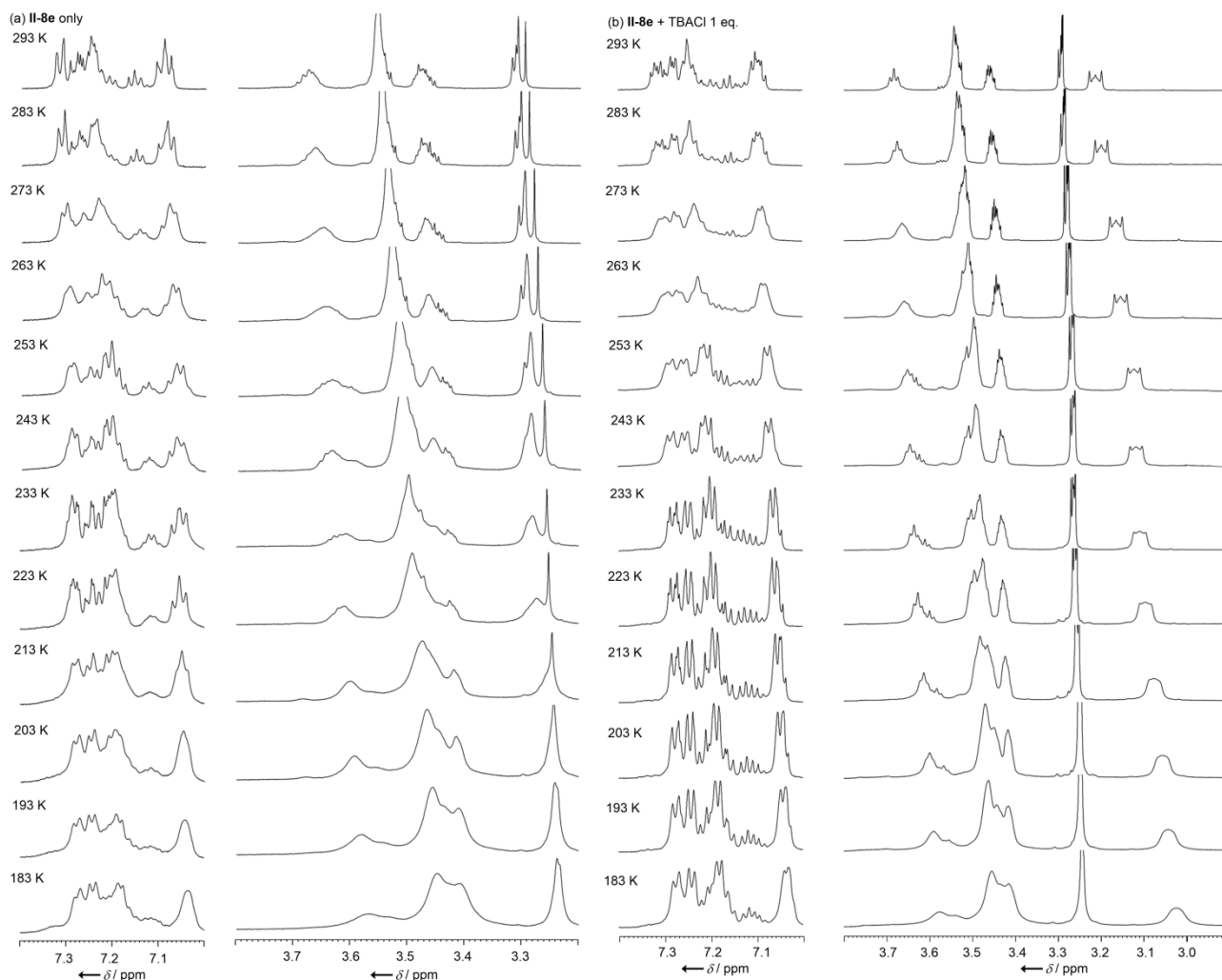


Figure II-42. VT-¹H NMR spectra (600 MHz, CD₂Cl₂, 183-293 K) of (a) II-8e only (1 mM) and (b) II-8e and 1 eq. of TBACl.

芳香族領域の変化に着目すると、オリゴマー単独の時は、温度を下げても、スペクトルはブロードのままであったが、TBACl 存在下では、263 K まではブロード化したが、さらに温度を下げるとシャープになっていった。このことから、低温になるほどオリゴマーと Cl⁻の複合体は安定化し、コンフォメーションが固定されることが示唆された。脂肪族領域では、芳香族領域で見られたような低温におけるシャープなシグナルは観測されなかった。

次に、アニオンの選択性を検討するために、TBABr, TBAI, TBAOAc 1eq. をテトラマーII-8e に対して添加した(Figure II-43)。

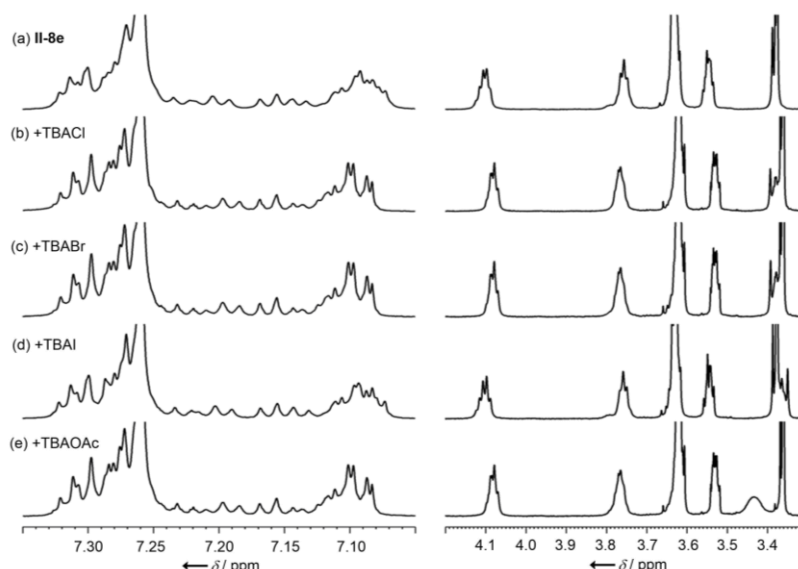


Figure II-43. ^1H NMR spectra (600 MHz, CDCl_3) spectral changes of **II-8e** (1 mM) upon titration with 1 equiv. of TBAI, TBACl, TBABr and TBAOAc at 25°C .

I^- ではほとんど変化は見られなかったのに対し、 Br^- 、 AcO^- では Cl^- と同様の化学シフトの変化が見られた。イオン半径¹⁰⁷⁾を比較すると、 Cl^- (1.81Å) < AcO^- (1.86Å) < Br^- (1.96Å) < I^- (2.20Å)の順であり、イオンの大きさにより包接の可否が決まることが示唆された。また、ハロゲンイオン以外に AcO^- でもハロゲン同様の化学シフトの変化が起こることより、CH-ハロゲン相互作用というよりも、アニオン- π 相互作用が効いていることが示唆された。

NMR スペクトルで僅かではあるが化学シフト変化が見られたので、テトラマー**II-8e**にTBAClを添加し、UV スペクトルを測定した(Figure II-44)。

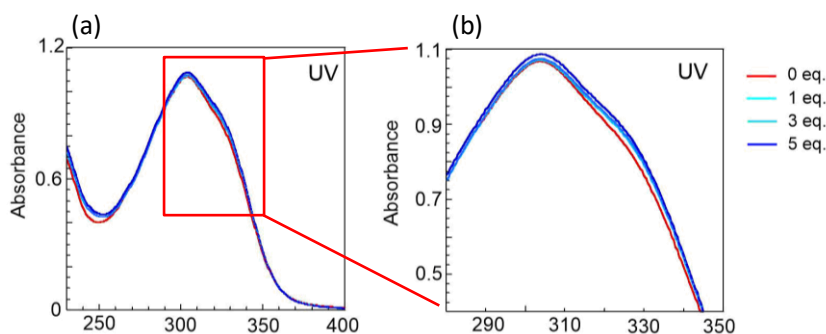


Figure II-44. (a) UV spectral changes of **II-8e** (45 μM) upon titration with TBACl at 25°C and (b) its expansion

TBAClを添加すると、325 nm 付近の吸収が僅かに増加した。NMR スペクトルでも化学シフト変化が見られていることから、 Cl^- と相互作用はしていると考えられるが、相互作用することによる構造変化が大きくないためか、僅かな変化しか観察することができなかった。

また、カチオンとオリゴマーの芳香環とのカチオン- π 相互作用による包接を期待し、カチオンの添加も行ってみた。まず、カチオン性のゲスト分子としてしばしば用いられる methyl viologen dichloride をテトラマー**II-8e**に添加した(Figure II-45)。カチオン- π 相互作用は極性溶媒中では弱められるため、できるだけ CDCl_3 などの低極性溶媒中で測定したいと思った。しかし、viologen は CD_3OH 、 D_2O などにしか溶解しないため、やむを得ず $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 7:2$ で測定した。

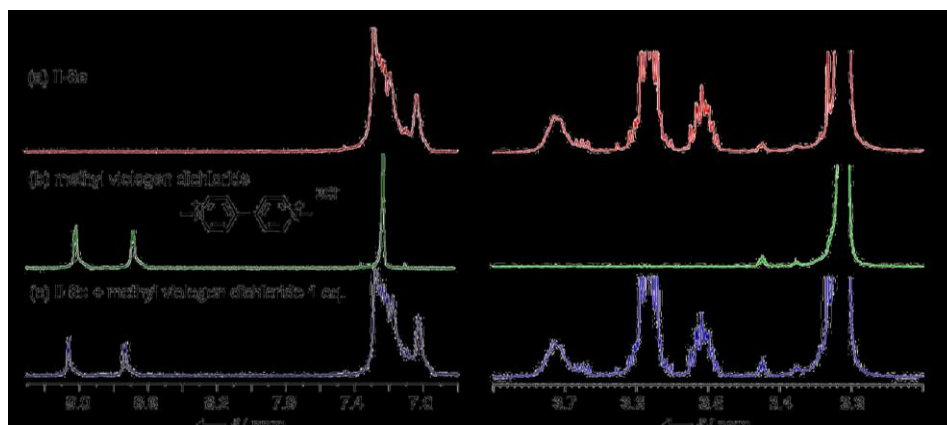


Figure II-45. ^1H NMR spectra (600 MHz, $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD}=7:2$) of **II-8e** (1 mM) with 1 equiv. of viologen at 25°C .

しかし、化学シフト変化は見られなかった。大きさとしては、オリゴマーの内部空間に入る可能性はあるが、会合定数が小さいために 1 mM という濃度、添加量 1eq.では相互作用が確認できていないのかもしれない。もしくは、 CD_3OD を用いているため、相互作用が弱められていることも考えられる。全体的に濃度を濃くする、もしくはviologenの添加量を増やす等も考えられたが、Viologenの溶解性が低いため、断念した。

次に、低極性溶媒中でカチオン- π 相互作用による包接を検討するため、 CHCl_3 に可溶な pyridinium *p*-toluenesulfonate をテトラマー**II-8e** に添加した(Figure II-46, II-47)。**II-8e**, pyridinium 塩それぞれ単独では CDCl_3 に溶けていたが、混合すると黄色の沈殿物を生じた。

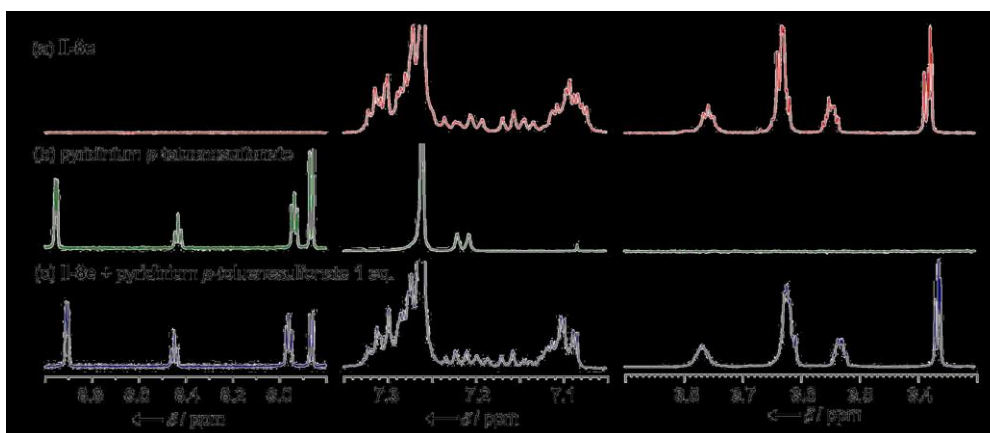


Figure II-46. ^1H NMR spectra (600 MHz, CDCl_3) of **II-8e** (1 mM) with 1 equiv. of pyridinium *p*-toluenesulfonate at 25°C .

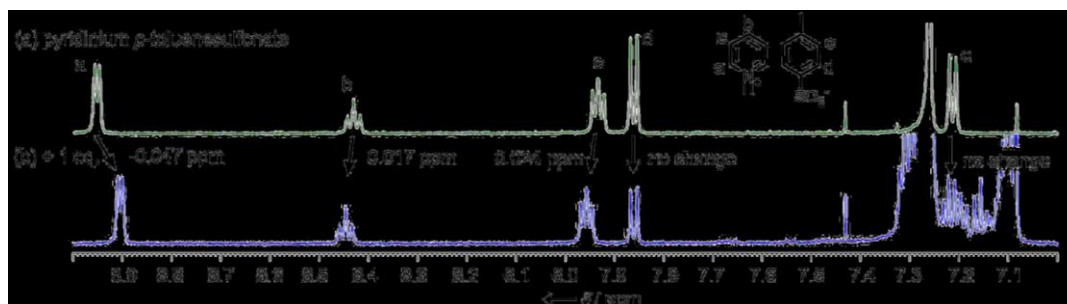


Figure II-47. ^1H NMR spectra (600 MHz, CDCl_3 , aromatic regions) of **II-8e** (1 mM) with 1 eq. of pyridinium *p*-toluenesulfonate at 25°C .

オリゴマーII-8e の化学シフト変化は、Cl⁻などのアニオンによる変化と同様であった。ゲストのシグナルに注目すると、ピリジニウムカチオンの化学シフトに僅かな変化が見られた。*o* 位のプロトンは 0.047 ppm 高磁場シフトし、*m* 位、*p* 位のプロトンはそれぞれ 0.024, 0.017 ppm 低磁場シフトした。一方、スルホナートアニオンのシグナルに変化は見られなかった。このことから、オリゴマーとピリジニウムカチオンが相互作用している可能性が示唆された。黄色の沈殿物については、ピリジニウム塩とオリゴマーの複合体である可能性を考えているが、構造決定には至らなかった。

また、1-dodecylpyridinium chloride と 1-ethyl-4-(methoxycarbonyl)pyridinium iodide についても同様に添加を行った。それぞれの結果を、Figure II-48, II-49 に示した。

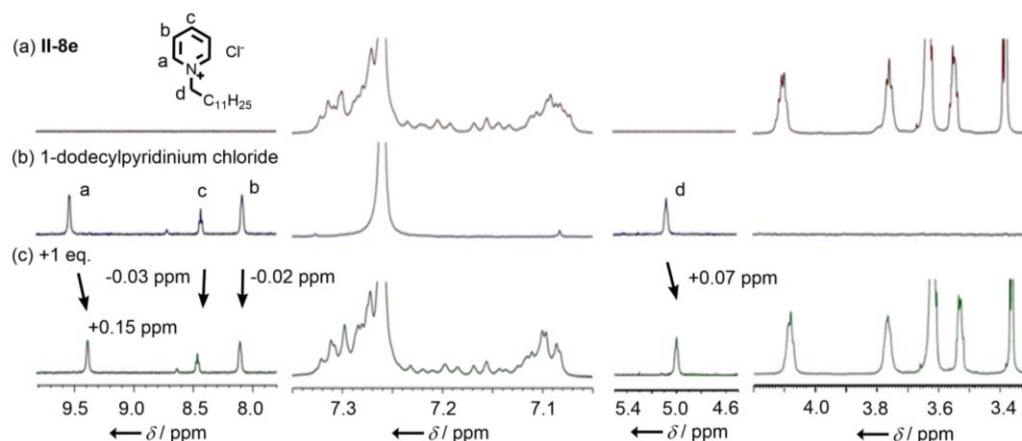


Figure II-48. ¹H NMR spectra (600 MHz, CDCl₃) of II-8e (1 mM) with 1 equiv. of 1-dodecylpyridinium chloride at 25°C.

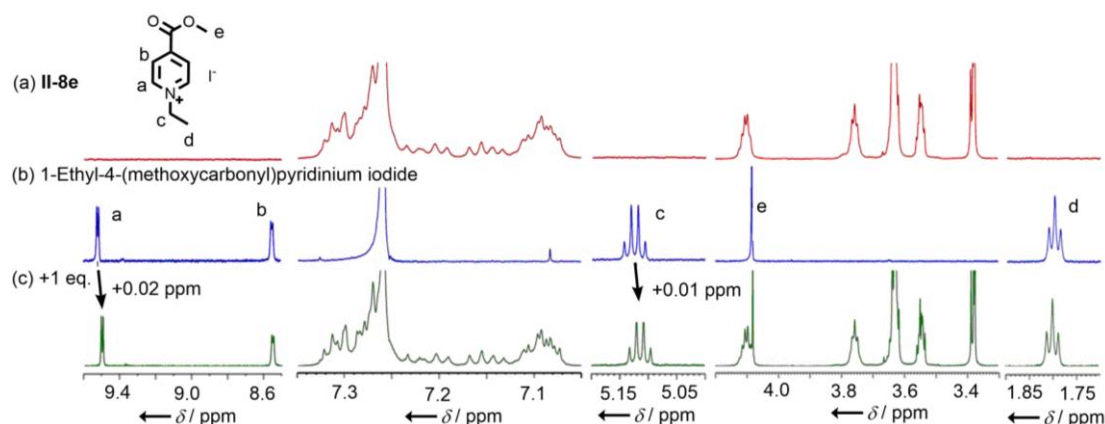


Figure II-49. ¹H NMR spectra (600 MHz, CDCl₃ : CD₃OD=7:2) of II-8e (1 mM) with 1 equiv. of 1-Ethyl-4-(methoxycarbonyl)pyridinium iodide at 25°C.

1-dodecylpyridinium chloride もオリゴマーのスペクトルを変化させ、ピリジニウムのプロトン a, b, c および *N*-アルキル基のメチレンプロトン d の化学シフトも僅かに変化した。一方、1-ethyl-4-(methoxycarbonyl)pyridinium iodide を添加しても、オリゴマーの化学シフトはほとんど変化しなかった。また、ピリジニウムカチオン自身のシグナルも、プロトン a, c の化学シフトが僅かに変化したのみで、ほとんど変化しなかった。4 位のメトキシカルボニル基の立体障害のためか、1-Ethyl-4-(methoxycarbonyl)pyridinium iodide はオリゴマーとほとんど相互作用しないと考えられた。以上

より、ピリジニウムカチオンもオリゴマーと相互作用することが示唆された。

2.5. 小括

分子認識やそれに基づく不斉誘導等の応用性を考慮し、リンカーとして第二級アミド結合および三重結合を導入することで内部空間を拡張したオリゴマーを創製し、立体構造解析、ゲスト認識能の検討を行った。

第二級アミド結合をもつオリゴマーは、N 原子上のアルキル基が Me 基、*n*-Pr 基、*i*-Bu 基についてはトリマーII-2 まで、(*R*)-TEG 基についてはペンタマーII-3f まで、*n*-オクチル基についてはヘプタマーII-4d までを合成した。NMR 測定および構造最適化の結果より、**らせん上下で分子内水素結合を形成したらせん構造をとっていることが示唆された**。また UV スペクトルにおいて、鎖長伸長とともに極大吸収波長の長波長シフト化が起きるという特有の現象が観察された。ゲスト分子の包接に関しては、キラルゲストを用いた誘起 CD 測定を行ったが、第二級アミド結合の分子内水素結合形成のためか、不斉誘起を起こすゲスト分子は見つけることができなかった。

三重結合をもつオリゴマーは、三重結合をもつオリゴマーは、N 原子上のアルキル基が Me 基についてはトリマーII-7a まで、*i*-Bu 基についてはダイマー前駆体 II-49c まで、(*S*)体およびアキラルな TEG 基についてはヘプタマーII-11 までを合成した。CD 測定により、**溶媒の極性に依存して、2 種類のコンフォメーションをとることが示唆された**。オリゴマーの最適化構造やゲスト包接実験からも、低極性溶媒中でオリゴマーは、内部空間をもつらせん構造をとっていると考えられた。低極性溶媒中でらせん構造をとることから、らせん構造への driving force は予想していた疎溶媒効果ではないことが分かった。一方、高極性溶媒中では、非らせん構造、もしくはゲスト分子包接可能な内部空間はもたないらせん構造をとっていると考えられる。

ゲスト分子の包接に関しては、計算を用いて最適なゲスト分子の探索を行ったが、CD 測定におけるオリゴマーの不斉誘起は観察されなかった。その一方で、NMR 測定における**アニオン(Cl⁻, Br⁻, AcO⁻),ピリジニウムカチオンの認識**が確認された。当初、(-)- α -pinene などのテルペン類をゲストとして包接することを期待していたが、オリゴマーのらせん構造が疎溶媒相互作用によって引き起こされるのではないので、疎水性相互作用による包接は起こらず、テルペン類との CH- π 相互作用によるゲスト分子の包接よりも、アニオン- π 、カチオン- π 相互作用による包接が起こりやすいことが明らかとなった。