

硫黄の特性を利用した新しいホスト分子の開発 —チアカリックスアレーン—

山形大学 工学部 物質化学工学科
助手 諸橋 直弥
福島県ハイテクプラザ
所長 宮野 壮太郎
(東北大学名誉教授)

1. はじめに

C. J. Pedersenによるクラウンエーテルの発見以来、現在まで多種多様なホスト分子が設計され合成されてきた。多くの化学者がホストとゲストにより形成される超分子の美しさや、ホスト分子の新しい機能に魅了されてきた結果である。現在、新規なホスト分子の開拓は、高性能触媒、超高感度センサー、超精密分離材料などの先端機能材料の創製のために欠かせない分野となっている。実用的なホスト分子の基本骨格に求められるものは1) 簡便かつ大量に合成できること、2) 化学修飾が容易であることであり、ホスト分子として重要なのは1) ゲストを認識でき、2) それに付随して機能を導入できることであると考えられる。以上の要件を満たすホスト分子として、複数のフェノールをメチレン基で架橋した環状分子カリックス[n]アレーンが挙げられる。カリックス[n]アレーンは合成及び化学修飾の容易さに加え、その構造的特徴から、クラウンエーテルやシクロデキストリンに次ぐ第3のホスト分子として注目され、精力的に研究されている化合物である。長年のカリックスアレーン研究において、分子の高機能化は専らフェノール部分の化学修飾によってなされてきた。そのため、分子設計や機能発現のための新しい手法が望まれていたのも事実である。その様な中、著者らは硫黄原子を架橋部位に有するチアカリックスアレーンの簡便合成法を発見した。架橋された硫黄はメチレン基と異なる独自の電子的、構造的特徴を有し、ホストとしての新しい機能をカリックスアレーンに吹き込むことができる。現在では多くの研究者が本化合物の有用性に着目し、第2世代カリックスアレーンとして盛んに研究が行われており、多くの研究成果が報告されている。今や、チアカリックスアレーンはカリックスアレーンの誘導体としてだけでなく未知の可能性を秘めたホスト分子と言っても過言ではない。¹⁾

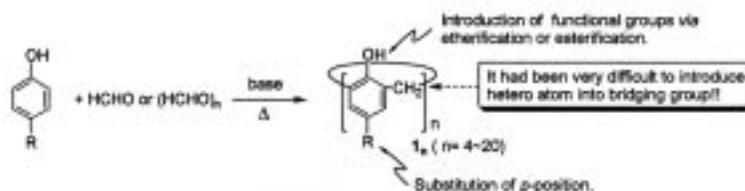
よって、本稿ではチアカリックスアレーンとカリックスアレーンの違い及び、ホスト化合物としての機能と可能性について紹介したい。

2. カリックスアレーンとチアカリックスアレーン

2-1. カリックス[n]アレーン

カリックス[n]アレーンは *p*-置換フェノールを塩基存在下、ホルムアルデヒドと縮合させることで合成でき、条件を選択することで特定の環員数のものを選択的に得ることができる (Scheme 1)。²⁾ さらに、現在ではフェノール数が20の[20]アレーンの単離まで報告されている。³⁾ このため、目的に応じて空孔サイズ制御できることとなる。また、基本骨格がフェノールであるため化学修飾が容易である。すなわち、フェノール性水酸基へはエーテル化やエステル化、*p*-位へは求電子置換反応により官能基を導入できる。さらに、カリックスアレーンは他のホスト分子にはないコンホメーション特性を有する。特に[4]アレーン₁₄は溶液中フェノール性水酸基側から環を通りぬける回転運動をしている (Figure 1a)。

しかし、*n*-プロピル基以上の嵩高い置換基の導入によりこれが阻止でき、その結果、物性の異なる4種類のコンホメーション異性体の作り分けが可能となる (Figure 1b)。つまり、柔軟な分子が必要な場合と堅固な分子が必要な場合のどちらのにも対応することができる。このような特性を利用して様々な機能性分子が合成され報告されてきた。詳しくは総説を参考にさせていただきたい。⁴⁾



Scheme 1. Synthesis of calix[n]arenes and their modification strategies.

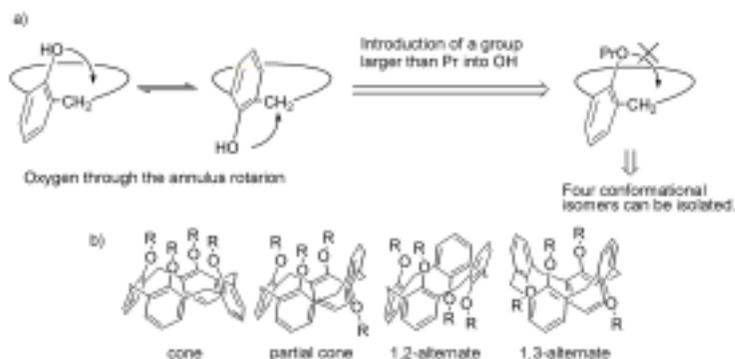
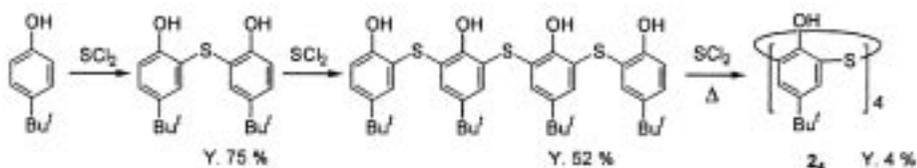


Figure 1. Rotation of phenyl ring (a) and four conformational isomers of calix[4]arene derivatives (b).

2-2. チアカリックス[n]アレーンの合成

カリックスアレーンの機能向上においてはフェノール性水酸基や*p*-位の化学修飾を利用したものがほとんどであり、その架橋部位の修飾、特にヘテロ原子を導入することはその合成的困難さからほとんど行われていなかった。そのような中、曾根らは1993年に*p*-*tert*-ブチルフェノールとSCl₂との逐次反応によりメチレン基が硫黄原子で置き換わった*p*-*tert*-ブチルチアカリックス[4]アレーン(2₄)の合成に初めて成功した (Scheme 2)。⁵⁾ しかしながら、その収率は満足のいくものではなく機能開発研究には至っていなかった。

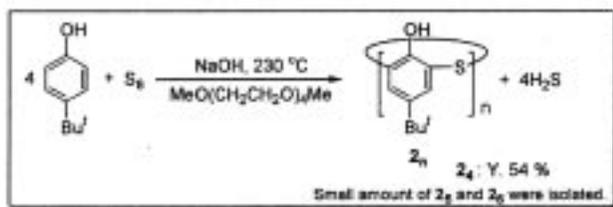


Scheme 2. Stepwise synthesis of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene (2₄) from *p*-*tert*-butylphenol.

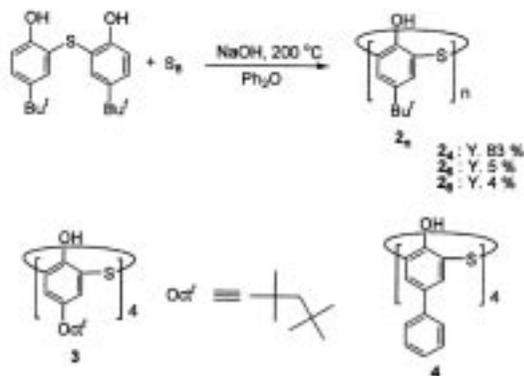
一方、著者らと共同研究を行っていた(株)コスモ総合研究所において、潤滑油用清浄添加剤として用いられる鎖状硫化フェノールオリゴマー・カルシウム塩の合成条件の検討中、環状オリゴマーの生成の可能性が示唆された。反応条件を詳細に検討したところ、*p-tert*-ブチルフェノールと硫黄を塩基存在下、加熱すると硫化水素の発生を伴って 2_4 が生成し、反応混合物から54%の高収率で得られることがわかった(Scheme 3)。⁶⁾現時点でほぼ確立された 1_4 の収率(49%)と比べて十分に満足しうる結果だと思われる。また、本反応において極微量ではあるが[5]アレーン(2_5)、[6]アレーン(2_6)も単離された。

さらに、著者らは硫黄架橋フェノール2量体を出発原料とし環化させることで 2_4 を高収率(83%)で合成することに成功している(Scheme 4)。⁷⁾この際、条件を選ぶことで 2_6 を5%、 2_8 を4%で得ることができる。また、カリックスアレーンは*p*-位置換基により物性や空孔サイズが変化するが、*p*-位が*tert*-オクチル(3)、フェニル基の誘導体(4)も相当するフェノールから一段階で合成できる手法が確立されている。^{8,9)}

以上のように、カリックスアレーン化学において未踏の分野であった架橋基へのヘテロ原子の導入が可能になった。特に、最も基本的な 2_4 は簡便かつ大量に得ることができるようになり、また、東京化成工業(株)から試薬として市販され、ヘテロ原子を有するカリックスアレーンの機能開発の道が拓かれたと言える。



Scheme 3. Facile one-step synthesis of *p-tert*-butylthiacalix[4]arene.



Scheme 4. Synthesis of 2_n from sulfur-bridged phenol dimer.

2-3. *p-tert*-ブチルチアカリックス[n]アレーンの構造と性質

最も基本的な*p-tert*-ブチルチアカリックス[4]アレーン 2_4 のX線結晶構造解析はHosseiniらにより初めて報告された。¹⁰⁾結晶中で 2_4 は 1_4 と同様に4個のヒドロキシ基が環状水素結合を形成し、 C_4 対称のcone型立体配座をとっていることが明らかとなっている。しかし、Figure 2にモデルを示すが、 2_4 のAr-Sの結合距離は 1_4 のAr-CH₂より15%ほど大きく、O-O_{adj}は 1_4 の場合の2.7 Åに対し2.85 Åと大きくなっている。

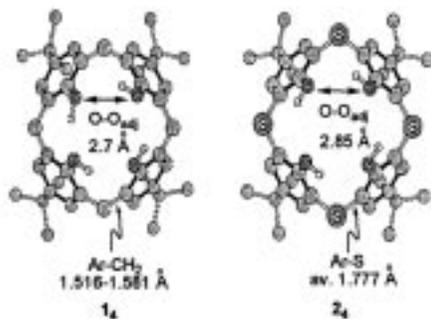


Figure 2. Model structure of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene **1₄** and *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene **2₄**.

一方、曾根らは立体配座の cone-cone 反転速度について ¹H NMR のスピン - 格子緩和時間 T_1 の測定にもとづく詳細な検討を行った。⁴⁾ その結果、**2₄** の骨格の反転運動の活性化エネルギーは 56.5 kJ/mol となり、**1₄** の値 (64.9 kJ/mol) よりも小さくなっている。このことは環の拡張による骨格の可動性の増加を示している。また、Cabral らは **2₄** に関して理論計算を行い X 線と良く一致した結果を報告している。¹¹⁾ また、著者らは [6]アレーン **2₆** の結晶構造解析に成功している。¹²⁾ 本化合物も結晶中、従来のメチレン架橋の **1₆** と同様、二つの架橋部位が内側を向いた C_{2v} 対称の構造をとっている。さらに [8]アレーンに関しては単結晶調製が困難であったが誘導化することで構造解析に成功している。⁷⁾

この様に架橋基への硫黄原子の導入によりカリックスアレーンの基本構造は変わらないが、その空孔サイズ及び柔軟性が大きく変化することが明らかとなっている。

2-4. チアカリックス[4]アレーンの化学修飾及び誘導体の性質

チアカリックスアレーンも基本骨格がフェノールであるためカリックスアレーンと同様の化学修飾ができる。つまり、*p*-位及びフェノール性水酸基の修飾である (Figure 3)。また、架橋硫黄の存在により酸化などの独自の化学修飾法が適用できる。そのため、目的に応じてカリックスアレーン同様、様々な誘導体を合成することができる。一方、架橋された硫黄の影響により反応条件や、物性等がカリックスアレーンの際と大きく異なることもある。ここではチアカリックス[4]アレーンに限定しその化学修飾法について説明する。

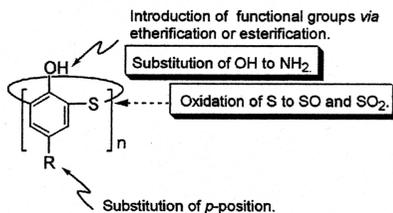
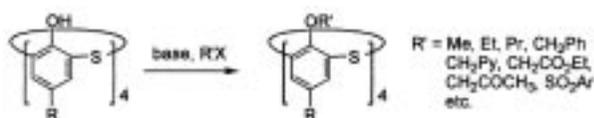


Figure 3. Strategies for modification of thiacalix[n]arene.

2-4-1. フェノール性水酸基の修飾

フェノール水酸基へは塩基存在下の単純なエーテル化及びエステル化により様々な官能基が導入できる (Scheme 5)。¹³⁾ この際、条件及び導入する官能基によっては、モノからテトラ置換体までをつくりわけることができる。また、最近では光延反応により種々の官能基が導入できることが明らかになっている。¹⁴⁾ 導入する官能基が十分大きければ環反転が抑制されるため、Figure 1. に示した4つのコンホメーション異性体が単離でき、条件によってはつくり分けることもできる。これにより、ホスト分子の物性や機能的官能基の3次元的配向を制御できることになる。



Scheme 5. Etherification and esterification of thiacalix[4]arene.

また、カリックス[4]アレーンでは *n*-プロピル基以上の高い置換基の導入により立体配座を固定できるが、興味深いことに2₄では環が拡張したため *n*-プロピル基でも非常に遅い配座変換がおこなうことが Lhoták らにより見出されている (Figure 4)。¹⁵⁾

一方、フェノール性水酸基へのヘテロ官能基の導入は非常に興味をもたれるが、すでにリン酸エステル化またはシリルエーテル化についても報告されている。^{16, 17)} さらに、Hosseini らはOH基を全てSH基に変換することで硫黄原子を8個有する誘導体の合成にも成功している。¹⁸⁾

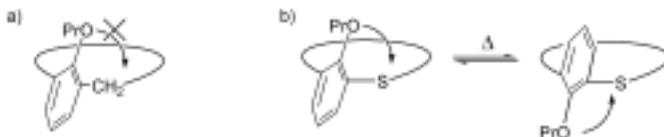
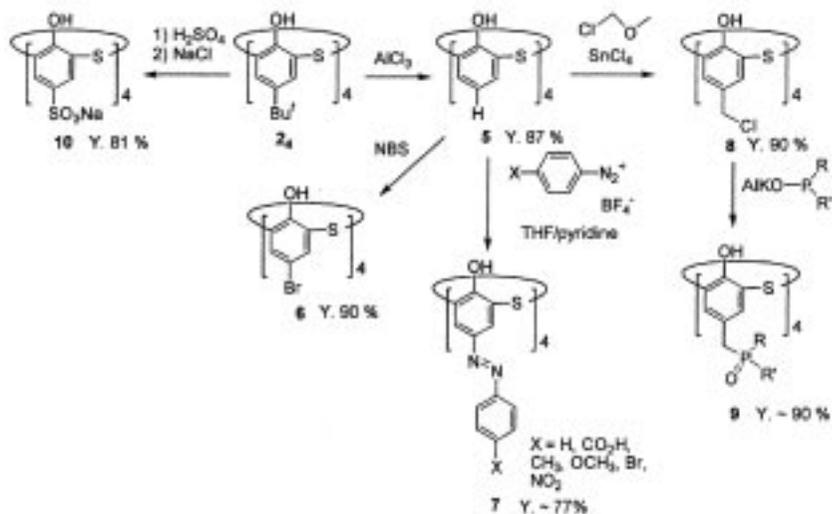


Figure 4. Rotation of phenyl ring of calix[4]arene propyl ether (a) and thiacalix[4]arene propyl ether (b).

2-4-2. *p*-位の修飾

p-位へは基本的に芳香族求電子置換反応により官能基を導入できる。例えば、1₄の場合と同様に塩化アルミニウムで処理することで脱 *tert*-ブチル化ができることが Hosseini ら及び濱田らによって報告されている (Scheme 6)。^{10, 19)} この際、反応条件を選ぶことで *tert*-ブチル基が部分的に残った誘導体が単離できる。さらに、5へは求電子置換反応により置換基を導入することが可能である。例えばジアゾカップリングによるアゾチアカリックスアレーン (7) の合成が報告されている。²⁰⁾ また、2₄を濃硫酸中80 °Cで加熱し、塩化ナトリウムで塩析することでテトラスルホン酸ナトリウム塩 (10) が得られる。²¹⁾ これは水に易溶であり水溶液中におけるホストとして利用できる。



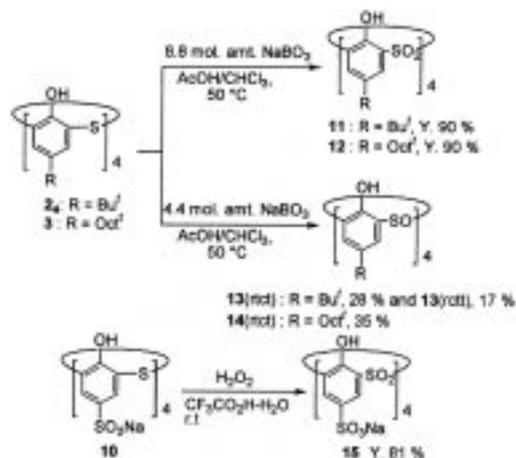
Scheme 6. Modification of *p*-position of thiacalix[4]arene.

2-4-3. チアカリックスアレーン独自の化学修飾

チアカリックスアレーンにはカリックスアレーンにはない独自の化学修飾法が適用できる。つまり、架橋硫黄の酸化によりスルフィニル基またはスルホニル基を有する誘導体へと変換できることである。著者ら及び Hosseini らは架橋基がすべてスルホニル基となった 11 の合成に成功している (Scheme 7)。²²⁾ 直接、 2_4 を有機酸中で小過剰の過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム等の酸化剤で処理することで定量的に得られる。また、 3 や 10 の酸化においても同様にスルホニル体 (12 , 15) を高収率で与える。X線結晶構造解析によりスルホニル体 11 は 1_4 や 2_4 と異なり結晶中フェノール水酸基とスルホニル酸素との水素結合により 1,3-alternate コンホメーションをとっている。^{22b)}

一方、架橋基がすべてスルフィニル基となったスルフィニルカリックスアレーンには 4 つのスルフィニル基の配向により理論上 4 つの異性体 (rccc, rcct, rctt, rtct) が存在し得るため、それらの合成と物性には興味を持たれた (Figure 5)。著者らは 2_4 の直接の酸化及び保護脱保護を用いた段階的な立体制御酸化を駆使することでこれら全ての異性体を単離することに成功している。²³⁾ また、Lhoták らは 16 の立体制御酸化を報告しており、この際 $\text{NaNO}_3\text{-CH}_3\text{COOH}$ がスルホキシドへの酸化剤に使用できることを見出している (Scheme 8)。²⁴⁾

以上述べたように、チアカリックスアレーンには架橋硫黄基の酸化という新しい化学修飾法が適用できるが、逆にこの酸化されやすさのため、化学修飾においてカリックスアレーンの場合と同様の反応条件を用いることができないこともある。しかしながら、条件検討によりいくつかの化学修飾において改善法が見出されている。例えば、Lhoták らは後の官能基変換が容易な *p*-プロモ誘導体の合成を検討した (Scheme 9)。²⁵⁾ カリックス[4]アレーンと同様、 2_4 の臭素化を種々検討したが相当する化合物は得られなかった。しかし、興味深いことに 1,3-ジエテル体を出発物質とすることでジプロモ体 (19) 及びテトラプロモ体 (20) の合成に成功している。



Scheme 7. Oxidation of thiacalix[4]arenes to sulfonyl- and sulfynylcalix[4]arenes.

現在ではScheme 6 に示したように条件を改善することで水酸基を保護せずテトラプロモ体が得られることがKalchenkoらによって報告されている。²⁶⁾ 同様にニトロ化においても直接の反応では架橋硫黄の酸化がおきてしまい、複雑な混合物を与えてしまう。そのため、フェノール性水酸基を保護し、架橋硫黄を全てスルホンへと誘導した後にニトロ化することで *p*-位へのニトロ基の導入に成功している。²⁷⁾ また、通常 *p*-位へのアミノ基の導入はニトロ化後、還元するのが常法であるが、代替法としてジアゾカップリング後加水分解する方法が報告されている。^{20a)}

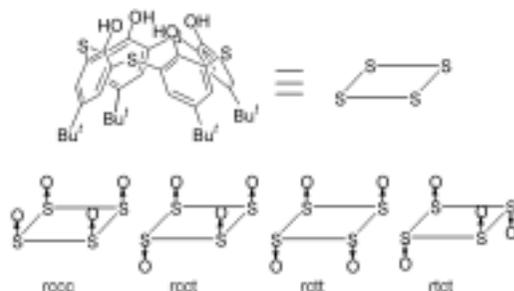
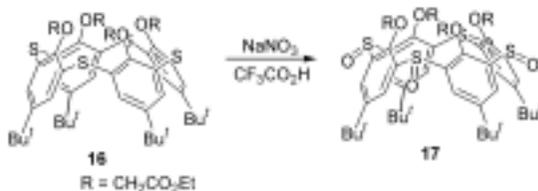
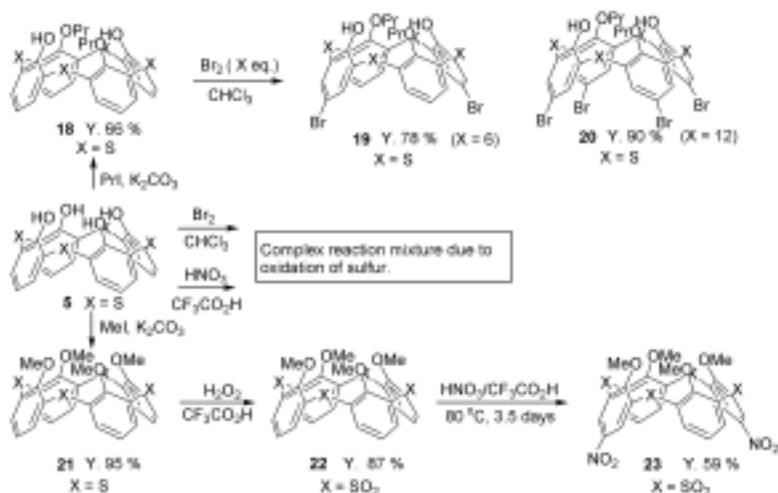


Figure 5. Schematic representation of four stereo-isomers of sulfynylcalix[4]arene.

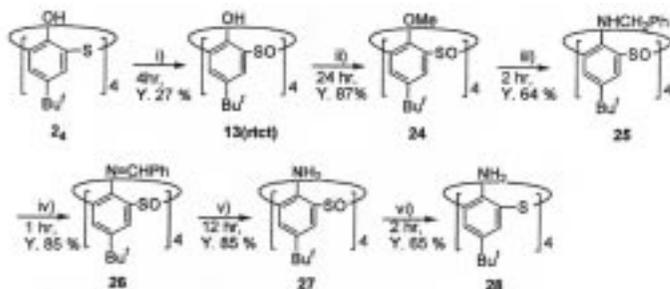


Scheme 8. Stereocontrolled oxidation of tetraether derivatives by treatment with NaNO_3 .

先に述べたように、フェノール性水酸基のヘテロ原子への変換は新しいホストを開発する上で非常に有用な化学修飾法であるが、架橋硫黄基が酸化できることでこれが可能となる。著者らはアルコキシベンゼンについてOR基と*o*-位のエステル基やスルフィニル基など共役型電子吸引基による活性化を利用したキレーション制御非古典的芳香族求核置換反応を開発してきた。そこでこれを利用しスルフィニルカルキス[4]アレーンのテトラメチルエーテル体(24)とリチウムベンジルアミドを反応させたところ全てのメトキシ基が置換された25の1,3-alternate体を高立体選択的に与えた(Scheme 10)²⁸⁾さらに、脱ベンジル化し還元することで、アニリンを構成単位とするアミノチアカリックス[4]アレーン(28)の合成に成功している。通常メチレン架橋カリックスアレーンにおいてはアミノ基を2個導入するのが限界である。よって、本法はチアカリックスアレーン独自の化学修飾法であると言える。



Scheme 9. Alternative method for bromination and nitration of thiacalix[4]arenes.

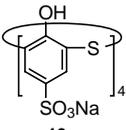
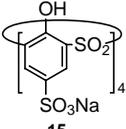
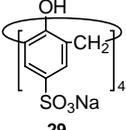
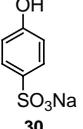


Scheme 10. Syntheses of *p*-*tert*-butylaminothiocalix[4]arene **28**. i) NaBO₃, CH₃CO₂H-CHCl₃; ii) K₂CO₃, MeI, acetone, reflux; iii) PhCH₂NHLi, THF, r.t.; iv) NBS, BPO, PhH, reflux; v) conc. HCl, CHCl₃, reflux; vi) LiAlH₄-TiCl₄, THF, r.t.

2-4-4. スルホン酸誘導体の酸性度

カリックスアレーンにおいてフェノールの酸性度を把握することは、その機能開発において必要不可欠である。先に述べたように、カリックスアレーンは*p*-位をスルホン酸ナトリウム塩とすることで水溶性となる。そこで、著者らは10及び15のフェノール水酸基の酸解離定数を算出し、メチレン架橋体 29、及び単量体 30のそれと比較した (Table 1)。²⁹⁾ その結果、10のフェノール性水酸基の酸性度は29よりも大きく、特に pK_{a2} において大きな差がみられた。この違いは硫黄原子の導入による置換基効果、環サイズの拡大による水素結合強度の変化に起因すると考えられる。さらに架橋基をスルホンへと変換するとより高い酸性度を示すことがわかった。

Table 1. Comparison of pK_a value of *p*-sulfonated calixarenes.

compound	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	pK_{a4}
 10	2.18 ± 0.05	8.45 ± 0.10	11.19 ± 0.15	11.62 ± 0.12
 15	.a)	1.28 ± 0.09	4.60 ± 0.11	4.42 ± 0.13
 29	3.08 ± 0.05	12.02 ± 0.02	.a)	.a)
 30	8.9			

a) Not estimated.

3. チアカリックスアレーン類の機能

チアカリックスアレーンは硫黄架橋基の存在のため、独自の性質を有する。また、従来のカリックスアレーンと同じ修飾法さらには特有の化学修飾法が適用できる。この特性を最大限に利用し、現在までチアカリックスアレーン類を用いた機能開発、例えば有機分子認識、金属イオン認識、金属錯体の利用について多数報告されている (Figure 6)。以下に、チアカリックスアレーン類の機能と硫黄導入の効果とを関連づけて紹介する。



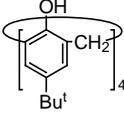
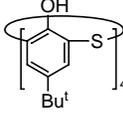
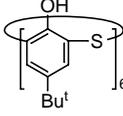
Figure 6. Functions of thiacalix[n]arene.

3-1. 有機分子認識

3-1-1. 再結晶による包接

カリックスアレーン類の大きな特徴の一つとして、芳香環からなる空孔への有機分子の取り込みがあげられる。これはチアカリックスアレーンに関しても単結晶のX線結晶構造解析から明らかとなっている事実である。^{10, 12)} 一方、曾根ら及び著者らは再結晶により溶媒であるゲスト分子の包接量を測定することでカリックスアレーン類の包接挙動を調査している (Table 2)。^{5c, 8, 12)} メチレン架橋のカリックスアレーン 1_4 がほとんどのゲストと1:1の包接結晶をつくるのに対して、硫黄架橋の 2_4 は異なる組成の包接結晶を与える。また、フェノール数が6の 2_6 は多くのゲスト分子と安定な包接結晶をつくる。本実験では空孔及び分子間の格子中への包接は明確に区別できない。しかしながら、架橋硫黄の存在によるカリックスアレーンの空孔の拡大及び柔軟性の向上によりやや異なる分子認識能を有し、ゲストによっては異なる結晶包接様式をとることが明らかとなっている。

Table 2. The host versus guest (H:G) ratio in the inclusion complexes formed with calixarenes.

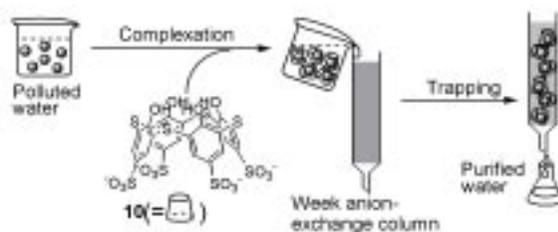
Solvent			
	1_4 H : G	2_4 H : G	2_6 H : G
Acetone	1:2	3:2	1:1
Chloroform	- ^a	1:1	2:3
Benzene	1:1	1:1	1:1
1,2-Dichloroethane	1:1	1:2	1:1
Toluene	1:1	2:1	1:1
Ethylbenzene	- ^a	- ^b	1:1
Cyclohexene	- ^a	1:1	1:1
Aniline	- ^a	- ^b	1:3
1,4-Dioxane	1:1	1:1	1:1
<i>n</i> -Octane	- ^a	- ^c	2:1
<i>m</i> -Xylene	- ^a	- ^c	1:1
<i>o</i> -Xylene	1:1	- ^c	1:1
<i>p</i> -Xylene	1:1	- ^c	1:2
Decaline	- ^a	1:1	1:1
Dichloromethane	1:1	- ^a	- ^a
1,2-Dibromoethane	1:1	- ^a	- ^a

a: Not examined. b: Inclusion complex dose not form. c: Host to guest ratio is not clear.

3-1-2. 有機ハロゲン化合物の除去

水溶液中における有機分子の空孔への取り込みにおいては駆動力として疎水性相互作用を積極的に用いることができる。著者らはこれらの特性を利用し環境汚染物質である有機ハロゲン化合物の水溶液中からの除去を検討した (Table 3)。³⁰⁾ ゲスト分子として有機ハロゲン化合物を含む水溶液に水溶性カリックス[4]アレーン 10 を添加し、錯形成させ、弱塩基性のイオン交換カラムに通す。すると生成した錯体は静電相互作用により樹脂にトラップされる。これにより浄化された水が得られ、また樹脂も再生可能である。

Table 3. Removal of halogenated organic compounds from water.



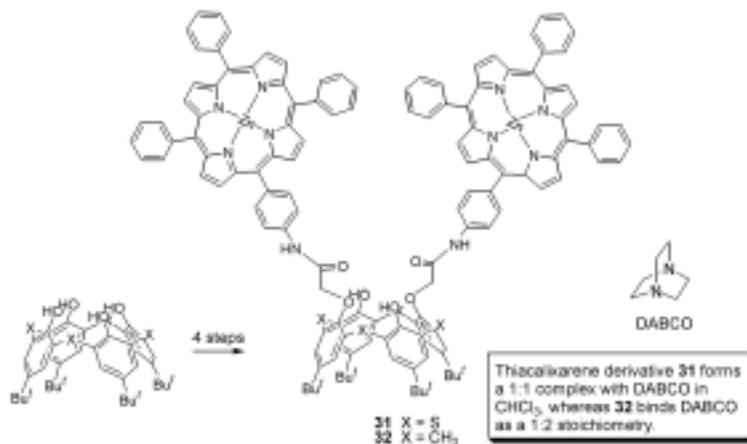
Guests	$C_{\text{initial}} / \text{ppm}$	$C_{\text{final}} / \text{ppm}$	Removal ratio
CH_2Cl_2	170	6.58×10^{-3}	99.99613%
CHCl_3	239	1.23×10^{-2}	99.99485%
CHBrCl_2	328	3.44×10^{-2}	99.9895%
CHBr_2Cl	417	2.33×10^{-1}	99.9441%
CHBr_3	508	4.60×10^{-1}	99.9094%
$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$	198	4.08×10^{-2}	99.9794%
$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHCl}_2$	267	1.35×10^{-1}	99.9495%

Conditions are as follows. Sample solution: $C_{\text{initial}} = 2.0 \text{ mmol dm}^{-3}$, $[10]_{\text{Total}} = 5.0 \text{ mmol dm}^{-3}$, Column: 20 cm^3 of weak anion-exchange resin having dimethylamino groups. Flow rate: $2 \text{ cm}^3/\text{min}$.

3-1-3. チアカリックスアレーン誘導体による有機分子の認識

Lhotákらは亜鉛 ポルフィリンを二つ導入した誘導体(31)を合成し、その有機分子(1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン : DABCO) 認識能を評価した (Scheme 11)。³¹⁾ メチレン架橋の(32)も合成し、比較検討した結果、31は二つのポルフィリンでDABCOをはさみ1:1で会合するのに対し、32はそれぞれのポルフィリンでDABCOを捕まえ1:2で会合するという興味深い結果を得ている。この違いは環サイズの大きさと分子内水素結合による予備組織化の違いによるものと考察されている。

また、著者らは光学活性なチアカリックスアレーン誘導体を合成し、ガスクロマトグラフィー用の不斉固定相への応用に成功している。³²⁾

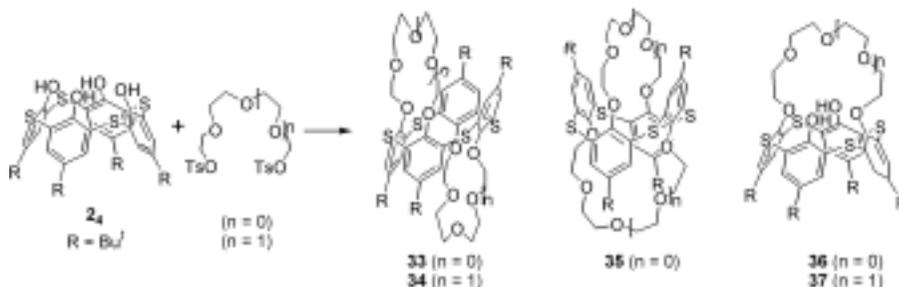


Scheme 11. Synthesis of calix[4]arenes having metalloporphyrins and their binding property toward DABCO.

3-2. 金属イオン認識能

3-2-1. 金属イオン抽出

従来のカリックス[4]アレーンそのものは金属イオンへの配位能が乏しいことから、配位性の官能基の導入によって種々の配位子が設計されてきた。同様にチアカリックスアレーンにおいても配位性の官能基の導入により金属イオン認識能を有する分子が設計できる。例えば、エステル、ケトン、カルボン酸、アミドなどの配位性の官能基の導入により高い金属イオン抽出能を有する配位子が設計できる。^{13a, 13b, 33} 中でも、フェノール性水酸基同士をポリエーテルで架橋した化合物はカリックスクラウンと呼ばれ、高い金属イオン認識能を有する配位子として用いられている。³⁴ 同様にチアカリックスアレーンにおいても種々のチアカリックスクラウン類の簡便合成法が報告され、その金属イオン抽出能について調査されている。例えばReinholdtらは 2_4 とポリエチレングリコールジトシレートとの反応において塩基として用いるアルカリ金属炭酸塩の種類によりチアカリックスクラウン(33-37)のつくり分けが可能であることを報告している(Scheme 12)。^{34c} さらに、興味深いことに通常のカリックスクラウンが K^+ や Cs^+ を抽出するのに対して33, 34がアルカリ金属イオンよりも Ag^+ に対して高い抽出能を有するを見いだしている。これはクラウンエーテル酸素及び架橋硫黄の配位によるものと考察している。



Scheme 12. Synthesis of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]crowns.

一方、著者らはチアカリックス[4]アレーン及びその架橋硫黄酸化誘導体が配位性の官能基の導入なしで金属イオンを抽出することを見いだした。つまり、*p*-*tert*-オクチルカリックス[4]アレーン類 (3, 12, 14, 38) を用い40種類の金属イオンについてpHを変化させ抽出率 *E* %を調べた (Table 4)。³⁵⁾ その結果、メチレン架橋の38ほどの金属イオンも抽出しなかったが、3はソフトな金属イオンを12はハードな金属を、14は両方の金属イオンを抽出した。この抽出能の違いはHSAB 則によって説明できる (Figure 7)。つまり、フェノール酸素に加え3では架橋硫黄で、12はスルホン酸素で、14の場合は金属イオンのソフト - ハード性に応じてスルホキシドの酸素または硫黄で配位していると考えられる。このように、架橋基による金属イオンへの配位は従来のカリックスアレーンにはないチアカリックスアレーンに特有の機能である。また、架橋された硫黄の酸化状態により選択性を制御できることは画期的である。

この金属イオンへの高い配位能が、水中からの重金属イオンの除去へと応用されている。つまり、3-1-2に示した方法を適用することで今度は水中からカドミウム、水銀などの有害金属イオンを除去することが可能となっている。³⁶⁾

一方、先に述べたアミノチアカリックス[4]アレーン 28は溶媒抽出実験においてパラジウム、金という貴金属イオンを選択的に抽出することが明らかとなっている。³⁷⁾

Table 4. Periodic table of extracted metal ions by 3, 12, and 14.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1																		
2	Li	Ba																
3	Na	Mg												Al				
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga					
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo		Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In				Sn	
6	Cs	Ba	In	Hf	Ta									Pt			Pb	Bi
7														Au				

U

M

M

U: Extracted by 3
 M: Extracted by 3 and 14
 M: Extracted by 14
 M: Extracted by 12 and 14
 M: Not extracted by 3, 12, 14 and 38



38: X = CH₂
 3: X = S
 12: X = SO₂
 14: X = SO₂ (tot)

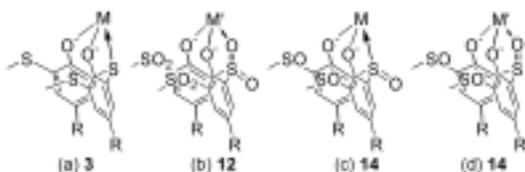
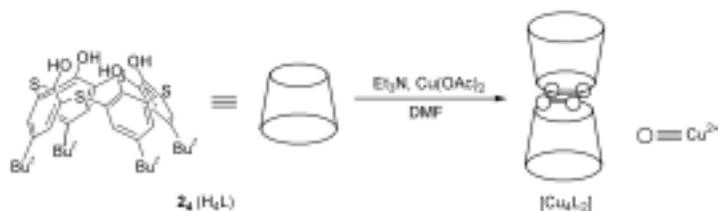


Figure 7. Schematic views of the coordination manners of (a) *p*-*tert*-octylthiacalix[4]arene (3) and the sulfonyl (12) and (c, d) sulfinyl (14) analogues. M and M' denote soft and hard metal ions, respectively. R = Oct¹.

3-2-2. 金属錯体の合成

溶媒抽出という温和な条件ではチアカリックス[4]アレーン誘導体による抽出挙動はHSAB 則に従ったが、有機溶媒中では種々の金属と錯形成し、安定な錯体を合成できることがわかってきた。また、配位サイトを多数有するため、多核の金属錯体を形成することが多い。現在まで、多数の金属錯体が合成され、X線結晶構造解析により構造が明らかとなっている。³⁸⁾ 例えば、チアカリックス[4]アレーン₂はCu²⁺とは2:4錯体を、Zn²⁺とは3:4錯体

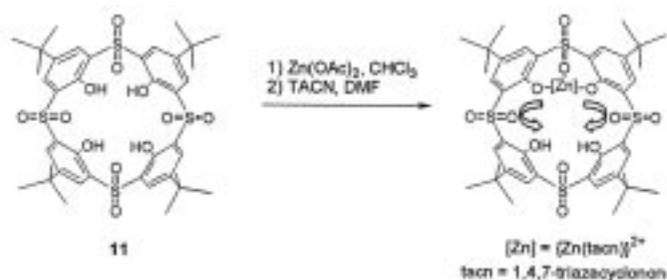
を形成する (Scheme 13, Figure 8)。^{38b,c)} 現在まで構造解析されている多くの錯体においてもフェノール酸素及び架橋基の金属中心への配位が確認されている。また,スルホニルカリックス[4]アレーン 11 は Zn^{2+} 及び 1,4,7- トリアザシクロノナンと 3 元錯体を形成するが,興味深いことに Zn^{2+} が 11 の 8 個の酸素原子からなる平面を移動していることが温度可変 NMR より明らかになっている (Scheme 14)。^{38e)} 一方,アミノチアカリックス[4]アレーン 28 は架橋硫黄および窒素原子の配位により,ソフトな金属イオンと安定な錯体を形成する。これを利用して 28 の Pd^{2+} との錯体が合成され構造が明らかとなっている。³⁹⁾



Scheme 13. Synthesis of 2_4-Cu^{2+} complex.



Figure 8. X-ray structure of 2_4-Zn^{2+} complex ($[\text{Zn}_4\text{L}(\text{H}_2\text{L})_2]$). H atoms, Bu^t groups, and included solvents are omitted for clarity.

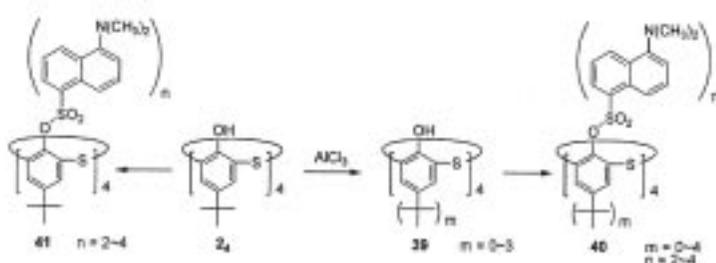


Scheme 14. Synthesis of *p*-*tert*-butylsulfonylcalix[4]arene 11- Zn^{2+} -tacn complex.

3-2-3. 金属イオンのセンシング

チアカリックスアレーン及びその誘導体が有する高い金属イオンとの錯形成能が金属イオンのセンシングに利用されている。

濱田らは 2_4 及び脱 $tert$ -ブチル体 39 のフェノール水酸基に蛍光性のダンシル基を導入した種々の誘導体 ($40, 41$) を合成し、これらをホスト分子として用い水溶液中における金属イオンの蛍光センシングを検討している (Scheme 15)。^{19a,40} この際、 $tert$ -ブチル基の数は蛍光強度変化に多大な影響を与え、興味深いことに $tert$ -ブチル基の数が少ないほど高感度であるという傾向が見られている。



Scheme 15. Synthesis of dansyl-modified thiacalix[4]arene analogues.

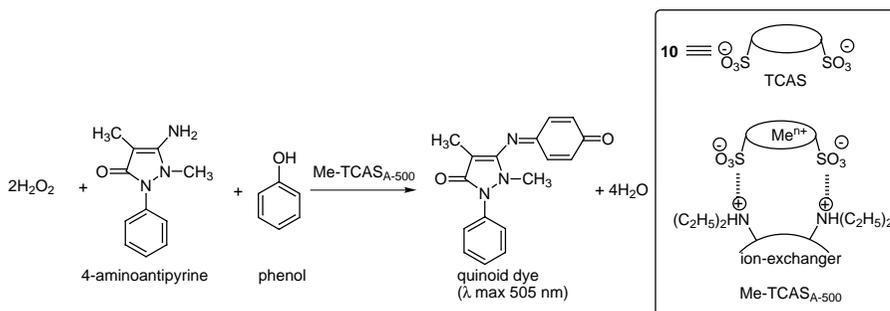
また、J-Renault らは 2_4 をEIS、ISFET及び金電極における薄膜の成分として利用した。その結果 10^{-7} Mの低濃度の Cu^{2+} の検出が可能となっている。⁴¹

3-3. 金属錯体の機能

先に述べたようにチアカリックスアレーン誘導体は種々の金属イオンと安定な錯体を形成する。金属イオンの性質とチアカリックスアレーンの特性の融合により他の錯体より優れた、または見られない機能が発現する。これを利用すれば様々な機能性試薬を生み出せることになる。

3-3-1. 酸化触媒 (過酸化水素の定量)

過酸化水素は特に臨床化学や食品化学において、定量分析の必要な物質の一つである。尾堂らはイオン交換体に固定化した 10 -金属錯体が過酸化水素の定量分析に用いることができることを見出した (Scheme 16)。⁴² すなわち、 Me-TCAS_{A-500} を触媒として過酸化水素によるフェノールの酸化を 4 -PPA存在下評価した。反応の進行は生成するキノイド型色素の吸光度を測定することで観測できる。これにより 10-Fe^{3+} 錯体が本反応において最も高い活性を示した。また、吸光度の増加は過酸化水素濃度と直線関係にあり、定量に利用可能であることが示された。



Scheme 16. Peroxidase-like catalysis by ion-exchanges modified metal complexes of 10 .

3-3-2. エネルギー移動発光

ランタニド錯体のエネルギー移動発光は長寿命, Stokesシフトの大きさ, 発光帯が鋭いなど, f-f 遷移由来の特徴を有するため, 色素レーザーやラベル化剤の分野に応用されている。⁴³⁾ そのため, より有用な発光を与える配位子の開発が行われており, カリックスアレーンも注目されている。著者らはこれに着目し, 10及び15のTb³⁺イオンとの錯形成特性および錯体のエネルギー移動発光特性をメチレン架橋体29と比較調査した(Figure 9)。⁴⁴⁾ その結果, 10や15がTb³⁺イオンとの錯形成能とその発光機能の点で29より優れた特性を持つことが示された。さらに, これが水溶液中のTb³⁺の高感度検出(検出限界32 ppt)に利用できることも明らかとなっている。⁴⁵⁾

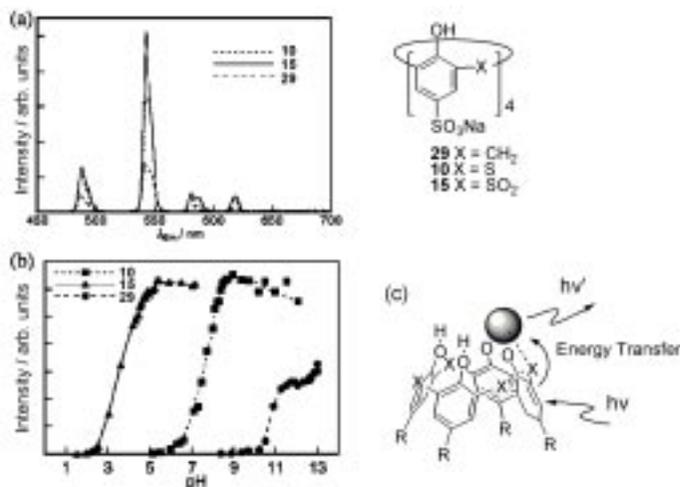
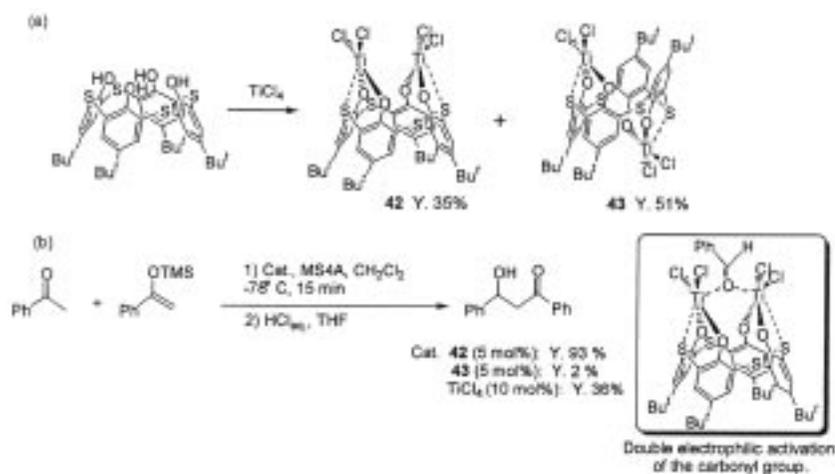


Figure 9. Emission spectra of Tb³⁺ complexes with calix[4]arenes **10**, **15** and **29** (a), the effect of the pH on the luminescence intensity (b), and schematic mechanism for energy transfer luminescence of Tb³⁺ complex (c). [**10**, **15** or **29**]_{Total} = 4.0 × 10⁻⁶ mol dm⁻³, [Tb³⁺]_{Total} = 2.0 × 10⁻⁷ mol dm⁻³, [buffer] = 1.0 × 10⁻³ mol dm⁻³. (a) λ_{Ex} = 314 (Tb³⁺-**10**), 330 (Tb³⁺-**15**), and 290 nm (Tb³⁺-**29**). The pHs are 9.7 (Tb³⁺-**10**), 6.5 (Tb³⁺-**15**), and 12.0 (Tb³⁺-**29**). (b) λ_{Ex} = 261 (Tb³⁺-**10**), 330 (Tb³⁺-**15**), and 263 nm (Tb³⁺-**29**). λ_{Ex} = 543 nm.

3-3-3. ルイス酸触媒

複核金属錯体は近傍に位置する複数の金属中心が協同的あるいは連続的に基質を活性化, 反応させる等の効果が期待でき, 従来の単核錯体に比べて高度な触媒機能を示すと考えられている。このため, 様々な配位子の設計やその複核金属錯体の機能開発が精力的に行われている。チアカリックスアレーン類も配位サイトを多く有するため, 安定な複核金属錯体を生成するという特性を有する。著者らはこの能力に着目し, 有機合成用触媒として利用可能な金属錯体の合成に着手した。⁴⁶⁾ まず, **2**をTiCl₄で処理した結果, 2種の二核錯体が得られ, それぞれを単離することができた(Scheme 17a)。X線結晶構造解析及びNMRスペクトルから, 一方はcone (**42**), もう一方は1,2-alternate型コンホメーション(**43**)をとっている異性体であることがわかった。続いて, 得られた錯体のLewis酸触媒としての能力を向山アルドール反応を用いて評価した(Scheme 17b)。その結果, TiCl₄, **43**は活性が低いのに対して**42**は非常に高い活性を示した。これは, **42**がアルデヒドのカルボニル酸素に配位する際, 図のように二点配位し, TiCl₄及び**43**の場合に予想される一点配位に比べて強力に活性化されたためと考えられる。また, この際硫黄の配位により二つのTiは安定な6配位構造を取ることができる。このように, **2**₄は高性能な触媒を与える配位子として機能することが明らかとなっている。



Scheme 17. Synthesis of titanium complexes of **2₄** (a), and Mukaiyama-aldol reaction using **42**, **43** or TiCl₄ (b).

4. おわりに

架橋基に硫黄原子を有するチアカリックスアレーンの簡便合成法の発見以来、その化学修飾、機能開発が活発に進行している。本化合物においては、従来のメチレン架橋カリックスアレーンと同様の化学修飾に加え、架橋基の酸化、求核置換反応などの独自の合成戦略も適用できる。また、架橋硫黄の存在による特有の分子認識能、金属イオン認識能を有し、これらはあらゆる分野に応用できると考えられる。すなわち、チアカリックスアレーンは未知の可能性を秘めた新しいホスト分子であると言える。先端機能材料の創製への鍵となる分子認識は地球上に生命が誕生して以来数十億年の長い間に蓄積された蛋白質を中心とした高分子認識素子を用いることにより実現されてきたものである。超分子化学者は、それを分子量数千程度の小分子で実現しようというのである。近い将来天然物に匹敵するほどの機能をもつものが現れるであろうし、チアカリックスアレーン誘導体もその一翼を担うであろうと考えられる。

本稿で紹介した著者らの成果は、主に東北大学大学院工学研究科で行われたものであり、研究室のスタッフ、共同研究者、学生諸君の献身的な努力の賜物である。ここに心より感謝する。

参考文献

- (a) N. Iki, S. Miyano, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **41**, 99 (2001); (b) N. Iki, S. Miyano, *Nippon Kagaku Kaishi*, **2001**, 609; (c) N. Morohashi, N. Iki, S. Miyano, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **60**, 550 (2002).
- (a) C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.*, **68**, 234 (1990); (b) C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. R. Stewart, *Org. Synth.*, **68**, 238 (1990); (c) J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.*, **68**, 243 (1990).
- D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4136 (1999).

4. (a) C. D. Gutsche, "Calixarenes", Monographs in Supramolecular Chemistry, ed by J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (1989); (b) A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.*, **97**, 1713 (1997); (c) C. D. Gutsche, "Calixarenes Revisited", Monographs in Supramolecular Chemistry, ed by J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge (1998); (d) L. Mandolini, R. Ungaro, "Calixarenes in Action", Imperial College Press, London (2000); (e) "Calixarenes for Separations", ACS Symposium Series 757, ed by G. J. Lumetta, R. D. Rogers, A. S. Gopalan, American Chemical Society, Washington, DC, 2000; (f) "Calixarenes 2001", ed by Z. Asfari, V. Böhmer, J. M. Harrowfield, J. Vicens, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2001).
5. (a) T. Sone, Y. Ohba, K. Moriya, H. Kumada, Abstract Book of Workshop on Calixarenes and Related compounds, Fukuoka, Japan, 1993, PS/B-36; (b) T. Sone, Y. Ohba, K. Moriya, H. Kumada, K. Ito, *Tetrahedron*, **53**, 10689 (1997); (c) K. Ito, Y. Ohba, T. Sone, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1999**, 217.
6. H. Kumagai, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3971 (1997).
7. N. Kon, N. Iki, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2231 (2002).
8. N. Iki, C. Kabuto, T. Fukushima, H. Kumagai, H. Takeya, S. Miyanari, T. Miyashi, S. Miyano, *Tetrahedron*, **56**, 1437 (2000).
9. P. Lhoták, T. Smejkal, I. Stibor, J. Havlicek, M. Tkadlecová, H. Petricková, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8093 (2003).
10. H. Akdas, L. Bringel, E. Graf, M. W. Hosseini, G. Mislin, J. Pansanel, A. D. Cian, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2311 (1998).
11. R. J. Bernardino, B. J. C. Cabral, *THEOCHEM*, **549**, 253 (2001).
12. N. Iki, N. Morohashi, T. Suzuki, S. Ogawa, M. Aono, C. Kabuto, H. Kumagai, H. Takaeya, S. Miyanari, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2587 (2000).
13. For example; a) P. Lhoták, M. Himl, S. Pakhomova, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8915 (1998); b) N. Iki, F. Narumi, T. Fujimoto, N. Morohashi, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1998**, 2745; c) T. Yamato, F. Zhang, K. Kumamaru, H. Yamato, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **42**, 51 (2002).
14. I. Bitter, V. Csokai, *Tetrahedron Lett.*, **68**, 2361 (2003).
15. J. Lang, J. Vlach, H. Dvůráková, P. Lhoták, M. Himl, R. Hrabal, I. Stibor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2001**, 576.
16. (a) I. S. Antipin, I. I. Stoikov, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, D. Weber, W. D. Habicher, A. I. Konovalov, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8461 (1999); (b) D. Weber, M. Gruner, I. I. Stoikov, I. S. Antipin, W. D. Habicher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1741.
17. F. Narumi, N. Morohashi, N. Matsumura, H. Kameyama, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 621 (2002).
18. P. Rao, M. W. Hosseini, A. D. Cian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 2169.
19. (a) Y. Higuchi, M. Narita, T. Niimi, N. Ogawa, F. Hamada, H. Kumagai, N. Iki, S. Miyano, C. Kabuto, *Tetrahedron*, **56**, 4659 (2000); (b) C. Kabuto, Y. Higuchi, T. Niimi, F. Hamada, N. Iki, N. Morohashi, S. Miyano, *J. Inclusion Phenomen.*, **42**, 89 (2002).
20. (a) P. Lhoták, J. Morávek, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3665 (2002); (b) C. Desroches, C. Lopes, V. Kessler, S. Parola, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2003**, 2085.
21. N. Iki, T. Fujimoto, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1998**, 625.
22. (a) N. Iki, H. Kumagai, N. Morohashi, K. Ejima, M. Hasegawa, S. Miyanari, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7559 (1998); (b) G. Mislin, E. Graf, M. W. Hosseini, A. D. Cian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 1345.
23. N. Morohashi, H. Katagiri, N. Iki, Y. Yamane, C. Kabuto, T. Hattori, S. Miyano, *J. Org. Chem.*, **68**, 2324 (2003).
24. P. Lhoták, J. Morávek, T. Smejkal, I. Stibor, J. Sykora, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7333 (2003).
25. P. Lhoták, M. Himl, I. Stibor, J. Sykora, I. Cisarová, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7107 (2001).
26. O. Kasyan, D. Swierczynski, A. Drapailo, K. Suwinska, J. Lipkowski, V. Kalchenko, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7167 (2003).
27. P. Lhoták, J. Svoboda, I. Stibor, J. Sykora, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7413 (2002).
28. H. Katagiri, N. Iki, T. Hattori, C. Kabuto, S. Miyano, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 779 (2001).
29. H. Matsumiya, Y. Terazono, N. Iki, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1166.
30. N. Iki, T. Fujimoto, T. Shindo, K. Koyama, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1999**, 777.
31. M. Dudic, P. Lhoták, H. Petricková, I. Stibor, K. Lang, J. Sykora, *Tetrahedron*, **59**, 2409 (2003).
32. (a) N. Iki, F. Narumi, T. Suzuki, A. Sugawara, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1998**, 1065; (b) F. Narumi, N. Iki, T. Suzuki, T. Onodera, S. Miyano, *Enantiomer*, **5**, 83 (2000).
33. (a) N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, T. Fujimoto, T. Suzuki, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7337 (1999); (b) R. Lamartine, C. Bavoux, F. Vocanson, A. Martin, G. Senlis, M. Perrin, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1021 (2001); (c) I. I. Stoikov, O. A. Omran, S. E. Solovieva, S. K. Latypov, K. M. Enikeev, A. T. Gubaidullin, I. S. Antipin, A. I. Konovalov, *Tetrahedron*, **59**, 1469 (2003).

34. For example; (a) V. Csokai, A. Grün, G. Parlagh, I. Bitter, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7627 (2002); (b) F. Narumi, N. Matsumura, N. Morohashi, H. Kameyama, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1843; (c) F. W. B. van Leeuwen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9675 (2002).
35. N. Morohashi, N. Iki, A. Sugawara, S. Miyano, *Tetrahedron*, **57**, 5557 (2001).
36. H. Matsumiya, H. Masai, Y. Terazono, N. Iki, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 133 (2003).
37. H. Katagiri, N. Iki, Y. Matsunaga, C. Kabuto, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2002**, 2080.
38. For example; (a) G. Mislin, E. Graf, M. W. Hosseini, A. Bilyk, A. K. Hall, J. M. Harrowfield, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 373; (b) N. Iki, N. Morohashi, C. Kabuto, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1999**, 219; (c) A. Bilyk, A. K. Hall, J. M. Harrowfield, M. W. Hosseini, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.*, **53**, 895 (2000); (d) S. Takemoto, K. Otsuka, T. Otsuka, H. Seino, Y. Mizobe, M. Hidai, *Chem. Lett.*, **2002**, 6; (e) T. Kajiwara, S. Yokozawa, T. Ito, N. Iki, N. Morohashi, S. Miyano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2076 (2002).
39. H. Katagiri, N. Morohashi, N. Iki, C. Kabuto, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2003**, 723.
40. (a) M. Narita, Y. Higuchi, F. Hamada, H. Kumagai, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8687 (1998).
41. (a) M. B. Ali, C. Bureau, C. Martelet, N. J-Renault, R. Lamartine, H. B. Ouada, *Mater. Sci. Eng.*, **C7**, 83 (2000); (b) M. B. Ali, M. Lemiti, N. J-Renault, C. Martelet, J. M. Chopvelon, H. B. Ouada, *Thin Solid Films*, **383**, 292 (2001); M. B. Ali, A. Abdelghani, H. B. Ouada, N. J-Renault, R. Lamartine, *Mater. Sci. Eng.*, **C21**, 29 (2002).
42. J. Odo, N. Kawahara, Y. Inomata, A. Inoue, H. Takeya, S. Miyanari, H. Kumagai, *Anal. Sci.*, **16**, 963 (2000).
43. J.-C. G. Bünzli, G. R. Choppin, *Lanthanide Probes in Life, Chemical and Earth Sciences*, Elsevier, Amsterdam, 1989.
44. N. Iki, T. Horiuchi, H. Oka, K. Koyama, N. Morohashi, C. Kabuto, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 2219.
45. T. Horiuchi, N. Iki, H. Oka, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 2615 (2002).
46. N. Morohashi, T. Hattori, K. Yokomakura, C. Kabuto, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7769 (2002).

執筆者紹介 諸橋 直弥 (もろはし なおや) 山形大学 工学部 物質化学工学科 助手

[ご経歴] 2001年 東北大学大学院工学研究科博士課程後期修了, 同年 NEDO提案公募研究員, 2002年より現職。

[ご専門] 有機合成化学

宮野 壮太郎 (みやの そうたろう) 福島県ハイテクプラザ 所長

[ご経歴] 1969年 東京大学大学院工学研究科博士課程修了, 同年東京大学工学部合成化学科助手, 1970年 東北大学工学部応用化学科助手, 1981年 同助教授, 1987年 同教授, 2003年より現職。1974年 日本化学会進歩賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学