

新 制
薬
174

cis-2,5-Diphenylpiperazine を有する化合物の
構造と機能に関する研究

1998

高須 清誠

cis-2,5-Diphenylpiperazine を有する化合物の
構造と機能に関する研究

1998

高須 清誠

cis-2,5-Diphenylpiperazine を有する化合物の 構造と機能に関する研究

目次

理論の部

第1章	緒言	1
第2章	従来の研究の概要と著者の研究方針	
第1節	<i>cis</i> -2,5-Diphenylpiperazine 誘導体のコンフォメーション	4
第2節	新規なキラル DABCO の開発	7
第3節	<i>cis</i> -2,5-Diphenylpiperazine を構成単位とする大環状化合物の合成と性質	8
第3章	<i>cis</i> -2,5-Diphenylpiperazine 誘導体のコンフォメーション	12
第1節	<i>cis</i> -2,5-Diphenylpiperazine 誘導体の合成	12
第2節	固体状態のコンフォメーション	13
第3節	NMR 解析に基づく溶液中のコンフォメーション	15
第1項	フリー体のコンフォメーション	15
第2項	一塩酸塩のコンフォメーション	18
第3項	二塩酸塩のコンフォメーション	19
第4節	共役塩基がコンフォメーションに与える影響	21
第4章	新規なキラル DABCO の開発	24
第1節	光学活性 2,5-diphenyl-DABCO の合成	24
第2節	光学活性 2,5-diphenyl-DABCO の結晶構造	24
第5章	<i>cis</i> -2,5-Diphenylpiperazine を構成単位とする大環状化合物の合成と性質	26
第1節	大環状ポリアミド及びアザクラウンエーテルの合成	26
第1項	大環状ポリアミドの合成	27
第2項	アザクラウンエーテルへの還元	28

第2節	大環状ポリアミド及びアザクラウンエーテルのコンフォメーション	29
第3節	アザクラウンエーテルの包接機能	31
第1項	金属カチオンに対する親和性	31
第2項	NMR 解析に基づく銀錯体のコンフォメーション	32
第3項	X線解析に基づく銀錯体のコンフォメーション	34
第6章	結論及び要約	36

実験の部

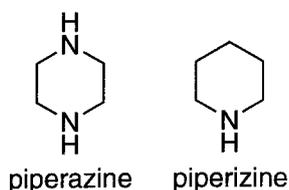
実験の部	37
第3章第1節に関する実験	38
第3章第4節に関する実験	43
第4章第1節に関する実験	46
第5章第1節第1項に関する実験	47
第5章第1節第2項に関する実験	54
第5章第3節に関する実験	56
引用文献	58
謝辞	63

理論の部

第1章 緒言

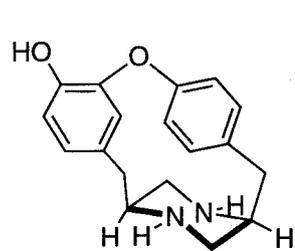
含窒素化合物は有機化学の分野においてとりわけ魅力的な化合物であり、古くから研究されている化合物群のひとつである。

太古の昔から伝承されている植物由来の医薬品や毒物の多くに、含窒素化合物であるアルカロイドが含まれることが発見され、それらアルカロイドが薬理活性を示す原因物質であることが広く知られるにつれてそれらの単離、構造決定、薬理作用、あるいは全合成研究が活発に展開されるようになってきた¹。最近では海洋天然物からも、制癌剤など医薬品の資源として非常に期待されるようなアルカロイドが多数発見され、今もなお極めて価値の高い薬用資源として活発な研究が行われている。

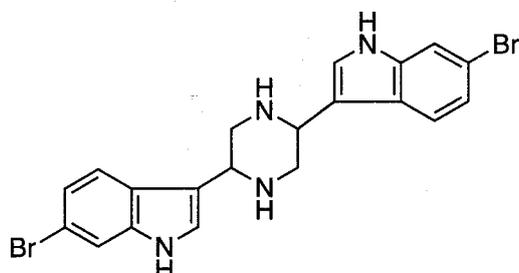


アルカロイドは窒素原子を含んだ3～7員環を部分構造として持つものが多く、その構造に因んで大きく分類されている。トランスアニューラー位に窒素原子を2つ配した飽和六員環（ピペラジン環）を含んだ化合物に関する研究は、同じ含窒素六員環のピペリジンと比べるとほとんど着目されていなかった。

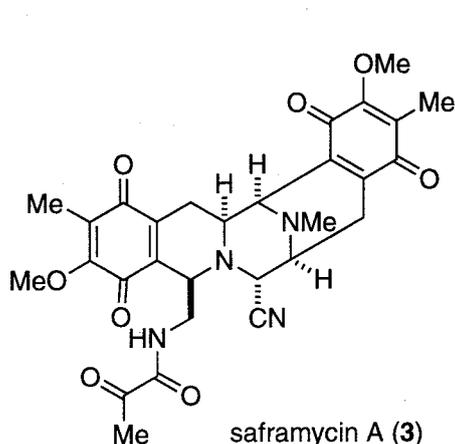
というのもピペラジン環を骨格とするアルカロイドは後者のそれと比べると非常に少ないことが原因のひとつである²⁻⁶。天然から単離された含ピペラジン化合物として piperazinomysin² (1), 2,5-bis-(6'-bromo-3'-indolyl)piperazine³ (2), saframycin A⁴ (3), ecteinacidine 743⁵ (4) など数種が挙げられるに過ぎない。



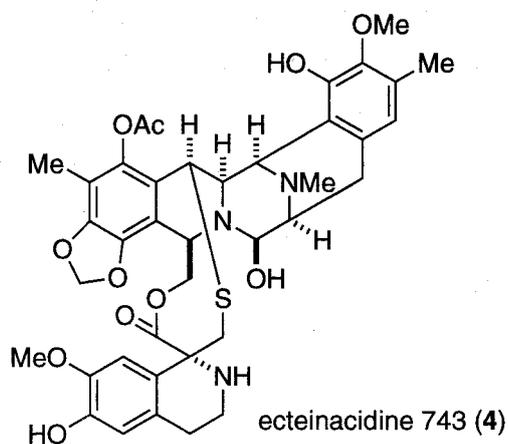
(+)-piperazinomycin (1)



2,5-bis(6'-bromo-3'-indolyl)piperazine (2)



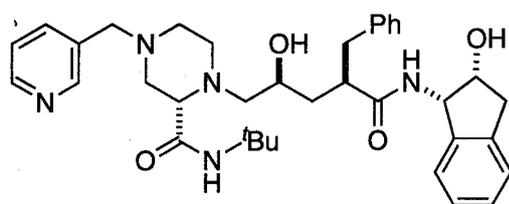
saframycin A (3)



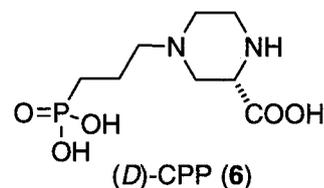
ecteinacidine 743 (4)

最近になって 1, 4 は抗腫瘍活性があることが報告された。とりわけ強力な作用を示す 4 は欧州、米国において phase I の臨床試験段階にあり、医薬品への応用が非常に期待されている。

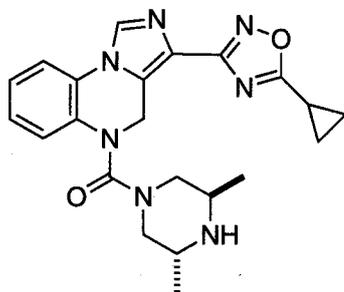
更にはこの数年の間に、構造活性相関による新薬の開発・改良研究が活発になるにつれ、ピペラジン環が生理活性物質の骨格や部分構造として有用であることがわかり注目されるようになってきている⁷⁻¹⁰。特にキラルなピペラジンを導入することにより高い生理活性が認められた例も少なくない。例えば、HIV 特有のプロテアーゼ阻害薬として AIDS の治療に用いられている L-735,524¹¹ (5) や、抗痙攣、筋弛緩作用を示す NMDA アンタゴニスト (*D*)-CPP¹² (6)、抗不安作用を示し医薬品として期待されている U-104030¹³ (7) は部分構造にキラルピペラジン環を含んだ化合物である。同様に鎮痛作用を示す κ レセプターアゴニストである GR 89696⁷ (8) もピペラジン部位が異なると大幅に活性が落ちる。



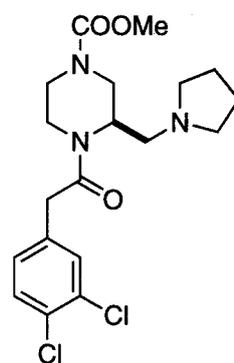
L-735,524 (5)



(*D*)-CPP (6)



U-104030 (7)



GR 89696 (8)

また、有機合成化学的見地から見ると、ピペラジンは金属カチオンの二座配位子となり得る構造を持つ¹⁴。実際に光学活性なピペラジン誘導体をオスmiumや亜鉛などのリガンドとして不斉反応に利用され極めてよい不斉収率をあげた例が幾つか報告されている^{15, 16}。また、光学活性ピペラジン誘導体の塩酸塩を利用することにより、プロトン化反応において高い不斉収率を達成することも報告されている¹⁷。

このようにピペラジン環を含んだ化合物は興味深い性質を示している一方、それらのコンフォメーションに関する研究¹⁸⁻²²はほとんどなされていない。特にキラルピペラジンのそれに関する情報は非常に少ない。その様な現状を踏まえて著者はキラルピペラ

ジンとして 2,5-*cis*-diphenylpiperazine 誘導体をモデルとして用い、溶液及び結晶状態のコンフォメーションについて調べることにした。また、Brønsted 酸の添加によって、コンフォメーションがどのように変化するかについても検討した。

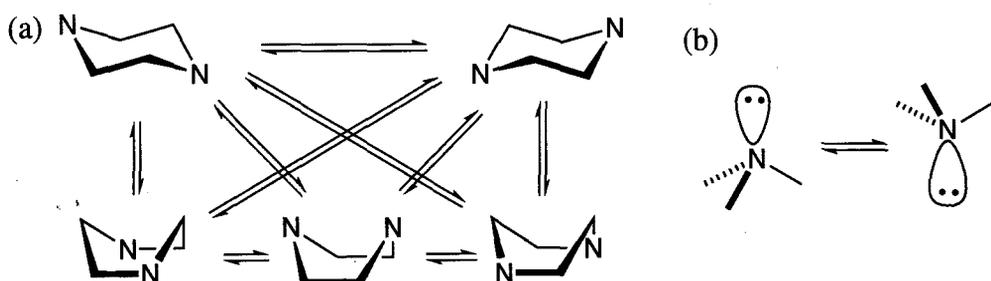
一方、ホストゲストケミストリー²³ の分野において、クラウンエーテルやアザクラウンエーテル（ホスト）の金属カチオン（ゲスト）に対する親和性に関する研究が広くなされている。ホストの金属カチオンに対する親和性はホスト化合物の立体電子的要因に左右され、認識されるゲストの選択性は cavity の rigidity または flexibility に支配されている。このような背景のもとに著者は cavity の構造を制御する部位として 2,5-*cis*-diphenylpiperazine を基本構成単位に組み入れたアザクラウンエーテルを設計し、その合成と機能について検討した。

第2章 従来の研究の概要と著者の研究方針

第1節 *cis*-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体のコンフォメーション

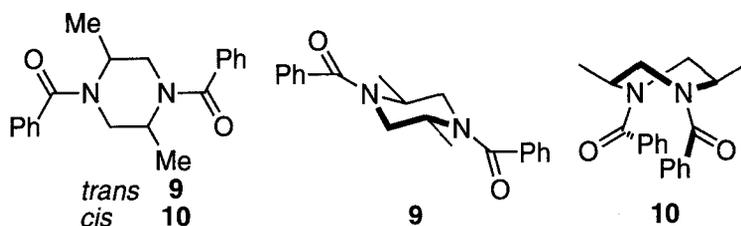
ピペラジン環は飽和六員環に基づいた chair 型、boat 型の安定コンフォマーをとりえるだけでなく、1位と4位にある窒素原子の反転運動が考えられるので動的にも様々な構造変化が考えられる (figure 2.1)。

Figure 2.1 (a) fluttering of piperazine ring and (b) inversion of nitrogen



また、ピペラジンは酸の添加によりプロトン化され、容易にアンモニウム塩となる。その際、酸の添加量によりモノアンモニウム塩あるいはジアンモニウム塩と異なった形態をとる。それらのコンフォメーションもフリー体のピペラジンと同じく、いろいろなコンフォメーションが考えられる。

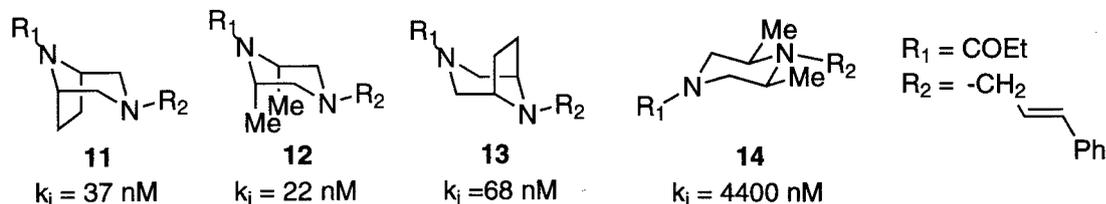
Figure 2.2 Conformations of *trans*- and *cis*-1,4-dibenzoyl-2,5-diphenylpiperazines (**9**, **10**)



Tsuboyamaらは1,4-dibenzoyl-2,5-dimethylpiperazineの溶液中、結晶状態でのコンフォメーションを¹H-NMR及びX線解析でそれぞれ解析している^{20, 21} (figure 2.2)。その結果、*trans*体**9**は六員環がchair型であるのに対して、*cis*体**10**ではtwist-boat型であることが判明した。Okamotoらは*trans*-2,5-dimethylpiperazineがchair型配座をとっていることをX線解析により決定した²²。また、Tomaらは分子力学計算と¹H-NMRを用いて、*cis*-2,6-dialkylpiperazine誘導体(**11**~**14**)の構造解析を行い、それらの鎮痛作用との相関を調べて

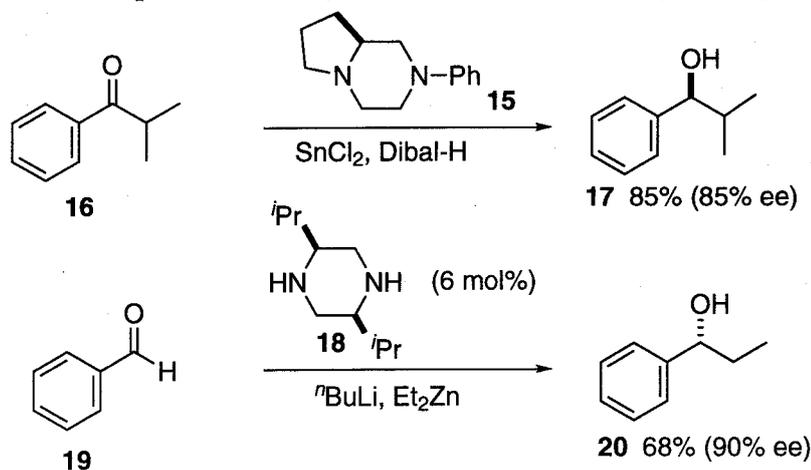
いる⁸ (figure 2.3)。11~13では、2位及び6位の置換基がアキシャル位のコンフォメーションが安定であるが、14ではエクვაトリアル置換が安定である。鎮痛作用の指標となる μ レセプターへのアフィニティは後者に比べて前者の方が65~200倍高かった。

Figure 2.3 Conformations of piperazines 11~14 and their affinity towards μ -receptor



一方、この10年間に複数のグループによって、その独特なコンフォメーションを期待して光学活性なピペラジンを不斉源とした不斉合成が相次いで報告されている^{15-17, 24, 25}。例えば、Falorniらは光学活性なピペラジン15をスズの不斉リガンドとしてDibal-Hによるケトン16の2級アルコール17へのエナンチオ選択的還元反応を報告している²⁴。また、Soaiらは触媒量の光学活性なピペラジン18を不斉リガンドとして利用したbenzaldehyde (19)へのジエチル亜鉛によるエナンチオ選択的アルキル化反応^{16a}を行い、極めて高い不斉収率で2級アルコール20を合成している (scheme 2.1)。

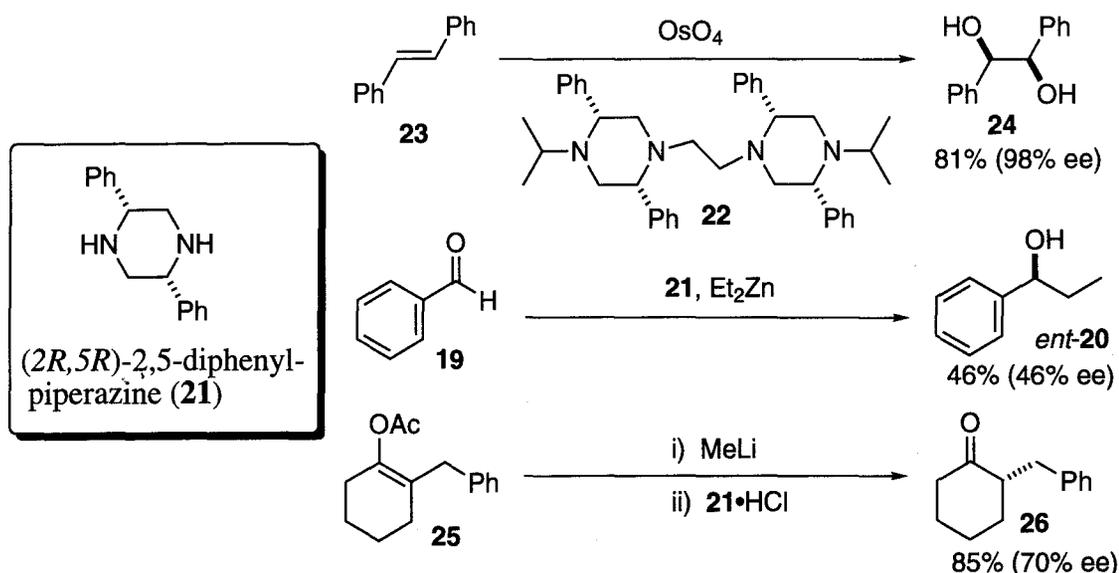
Scheme 2.1 Representative asymmetric reactions using chiral piperazines



またFujiらは、(2*R*,5*R*)-*cis*-2,5-diphenylpiperazine (21)の誘導体を不斉リガンドとしたいくつかのエナンチオ選択的反応について報告している (scheme 2.2)。光学活性なビスピペラジン22を四酸化オスミウムの不斉リガンドとして用いて化学量論的不斉ジヒドロキシル化を行うと、*trans*-stilbene (23)から98% eeという極めて高い不斉収率でジオール24が得られた¹⁵。また、光学活性な21をジエチル亜鉛の不斉リガンドとして、19

に触媒的不斉アルキル化反応をすることで光学活性な2級アルコール **20** が得られることも報告している¹⁶。アンモニウム塩である **21**・HCl 及び **21**・2HCl はエノレートの不斉プロトン化反応に応用でき、特に **21**・HCl は、エノールアセテート **25** 由来のリチウムエノレートを 70% ee の不斉収率でケトン体 **26** に変換した¹⁷。

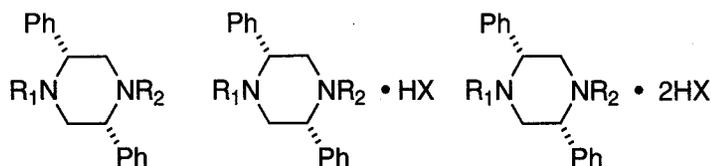
Scheme 2.2 Direct asymmetric syntheses using (2*R*,5*R*)-2,5-diphenylpiperazine (**21**) and its derivatives



上述のようにキラルピペラジンは不斉反応において有効な不斉源として応用されているにも関わらず、それらのコンフォメーションに関する知見が不足している為に、反応の機構的考察は単なる推測でしかなくされている。さらなるキラルピペラジンの利用を期待するには、それらの構造研究が不可欠である。

そこで、筆者は *cis*-2,5-diphenylpiperazine (**21**) とその誘導体 (chart 2.1) をモデル化合物として選び、それらのフリー体、モノアンモニウム体、及びジアンモニウム体の溶液状態と結晶状態でのコンフォメーションについて、NMR 及び X 線解析を用いて考察した。

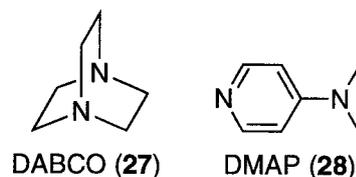
Chart 2.1



第2節 新規なキラル DABCO の開発

近年、環境問題に大きな関心がはらわれており、工業化学的にもよりクリーンな反応の開発が望まれている。

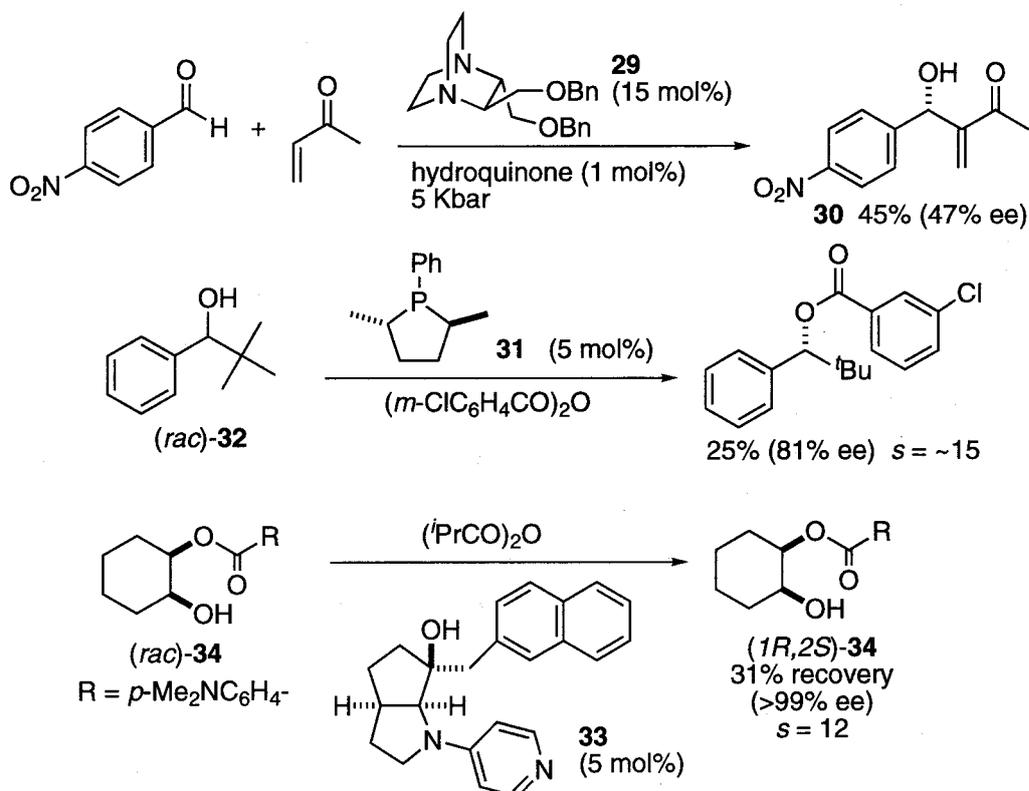
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane²⁶ (DABCOTM; **27**) や 4-dimethylaminopyridine²⁷ (DMAP; **28**) に代表される低周期の非金属元素だけで構成された求核触媒が注目されている。



特に不斉触媒化学²⁸ の分野では、この2,3年前から効率的な不斉求核触媒が報告されはじめた²⁹⁻³³。1995年 Hirama らは光学活性な DABCO 誘導体 **29** を触媒として、methyl vinyl ketone と *p*-nitrobenzaldehyde から光学活性なアリルアルコール **30** が得られると報告している²⁹ (不斉 Baylis-Hillman 反応)。

1996年 Vedejs らは光学活性ホスフィン **31** を求核触媒に用い、酸無水物との不斉アシル化反応を利用してラセミ体の2級アルコール **32** の速度論的光学分割を報告した³⁰。また、1997年に我々も光学活性な DMAP 誘導体 **33** を触媒として、不斉アシル化反応によるラセミ体のアルコール **34** の速度論的光学分割を報告している³¹ (scheme 2.3)。

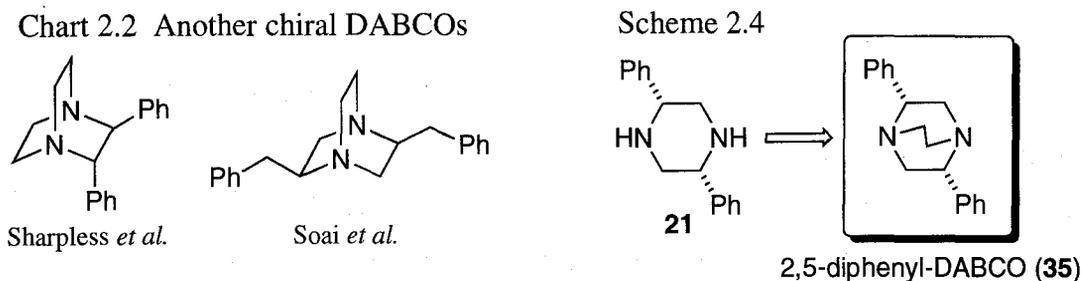
Scheme 2.3 Example of asymmetric syntheses using chiral nucleophilic catalysts



DABCO はピペラジンの2つの窒素原子をエチレン鎖で架橋した化合物であり、窒素原子のローンペアは外側に剥き出しになっている。即ち求核性が高く、 α, β 不飽和カル

ポニル化合物などと反応し、上述のような Baylis-Hillman 反応などを触媒する求核触媒としてはたらく^{26, 34}。また、四酸化オスミウムのリガンドとしても働き、オレフィンの触媒的ジヒドロキシ化反応を促進する³⁵。不斉を導入したキラル DABCO は **35** の他にも幾つか報告されている³⁶ (chart 2.2)。

そこで、筆者は前述の *cis*-2,5-diphenylpiperazine (**21**) を原料として *cis*-2,5-diphenyl-DABCO (**35**) の合成を検討した (scheme 2.4)。また、その構造についても考察をおこなった。



第3節 *cis*-2,5-Diphenylpiperazine を構成単位とする大環状化合物の合成と性質

1967年に Pedersen がクラウンエーテルが環の大きさによって、固有のアルカリ金属イオンを高選択的に認識すると報告³⁷して以来、非常に多くの研究者が様々なクラウンエーテル誘導体を開発して金属イオンやアンモニウムイオンに対する認識能について報告している³⁸。また、カチオン認識部位である酸素原子を窒素原子に置換したアザクラウンエーテルについてもはば広く研究が行われている³⁹。窒素は酸素より一本多く共有結合できるため三次元的なホスト分子の構築が容易に行える。そして、酸素に比べよりソフトな原子であるためソフトな性質をもつ遷移金属に対してより高い親和性が期待でき、遷移金属イオンの選択的認識に応用できる。

クラウンエーテル類における金属イオン認識の親和性を支配する要因として、(1) 認識部位 (cavity) の大きさ、(2) 静電的相互作用と軌道相互作用 (ドナー原子の数及び幾何学配置に起因)、(3) cavity 内での疎水性相互作用など、エンタルピー的な要因があげられる。特に遷移金属イオンの認識の場合には、(2) において軌道相互作用が重要になることもしばしばである。また、どの金属を認識するかといった選択性は上述のエンタルピー的な要因に加えて、認識部位の flexibility あるいは rigidity といったエントロピー的な要因にも支配される。認識部位の構造に自由度が高ければ、ゲストに応じて構造が変化して錯体を安定化させることができる。しかし、それに反比例して特

定の金属イオンに対する選択性が低下することになる。

Figure 2.4 Formation constants ($\log K_1$) for nonbridged and bridged macrocycles

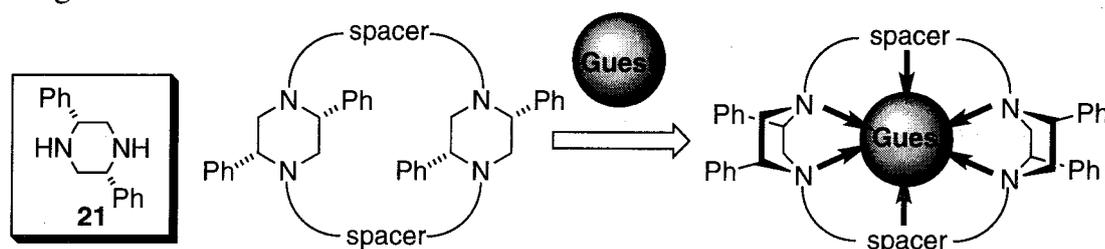
formation constants ($\log K_1$)	36	37	38	39
Ni^{2+} ($S = 0$) ^a	14.0	14.3	<2	<2
Cu^{2+}	23.3	21.5	7.04	<2
Zn^{2+}	16.2	11.0	<2	<2
Cd^{2+}	14.3	10.1	4.79	<2
Pb^{2+}	15.9	11.7	5.36	4.73

a) low spin nickel cation

1982年 Ramasubbu と Wainwright は、1,4,7,10-tetraazacyclododecane (**36**) に比べピペラジン環を組み入れた **37** は、構造が固定されることにより Ni^{2+} に対する包接の選択性が他の金属に比べ大きく上昇すると報告した⁴⁰。同様に Hancock らは 18 員環アザクラウンエーテル **38** の窒素原子同士を架橋すること、即ちピペラジンを分子内に導入した **39** が Pb^{2+} のみを選択的に包接すると報告している⁴¹ (figure 2.4)。

そこで筆者は基本単位として *cis*-2,5-diphenylpiperazine (**21**) を 2 つ組み込んだトリシクロ型の 18 員環アザクラウンエーテルを設計した (figure 2.5)。

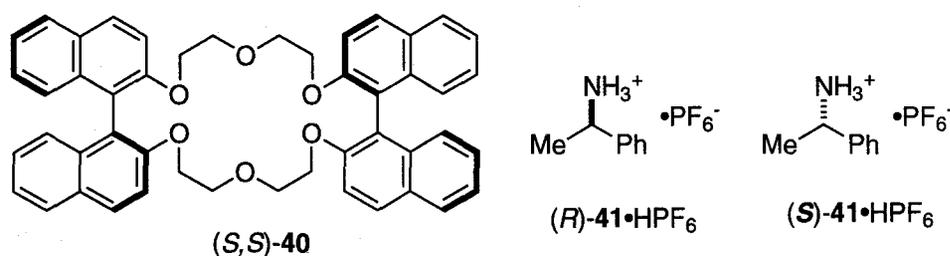
Figure 2.5



即ち、ピペラジン環を導入することで cavity のコンフォメーションに規制がかかることが考えられるだけでなく、ピペラジン環に置換している合計 4 つのフェニル基により cavity 周辺の空間が満たされることになり cavity 周辺の rigidity が増すと期待できる。しかしながら、六員環であるピペラジン環に着目すると、第 1 節で述べたような六員環の fluttering や窒素の inversion による構造変化 (scheme 2.1) が考えられ、部分的にある程

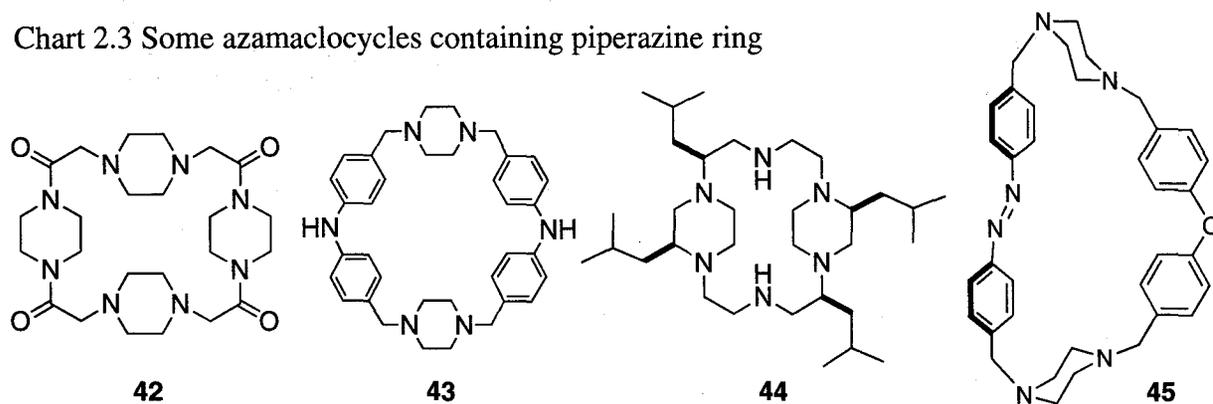
度の flexibility があると予想できる。つまり、設計したアザクラウンエーテルは全体的に見るとコンフォメーションが rigidなため cavity の大きさが固定されているにもかかわらず、部分的に見るとピペラジン環の構造が flexible であるから認識部位となるべき窒素の相対配置がある程度変化できる構造的にファジーなホストとなりえるだろうと考えた。

また、ピペラジンを結ぶスペーサー部位を変化させることにより、ホストの立体電子的性質に変化を持たせることが期待できる。このようなことから、**21** を構成単位としたアザクラウンエーテルを合成し、その構造と機能について研究を行った。同時に、環状ポリアミド⁴² もホスト分子としての応用が期待できると考えられ、それらについても同様な検討をした。設計したホストはキラルピペラジンをユニットとするので、キラルアンモニウムイオンなどに対して不斉認識能を示す可能性もある。Cram らは軸性不斉をもつピナフトールとクラウンエーテルを組合わせた (*S,S*)-**40** はプロトン化した phenethylamine (**41**) の不斉を認識し、*R*体と安定な錯体を形成すると報告している⁴³。このような不斉認識能を示すホスト化合物は現在まで多く報告されている⁴⁴。



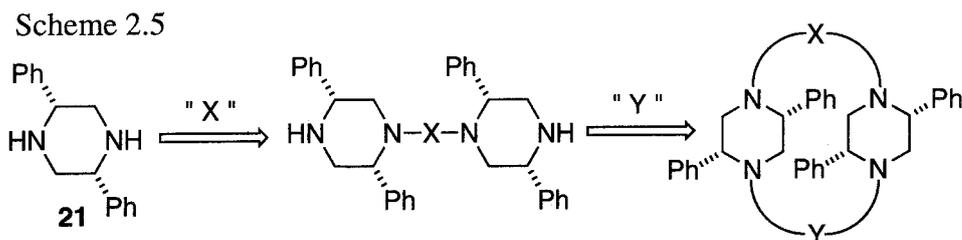
筆者がこの研究を開始するまでに含ピペラジンアザクラウンエーテル^{40, 41, 45~48} はいくつか報告されていた (chart 2.3)。

Chart 2.3 Some azamacrocycles containing piperazine ring



しかし、**37, 39** のようにアザクラウンエーテルに ethylenbromide を反応させることで

架橋してピペラジン環に誘導する方法^{40, 41}が、**42~44**のようにピペラジンとスペーサー部分に対応するアルキルジハライドを高希釈下で2:2で縮合する^{45~48}というどちらかの方法で合成されている。これらの方法では、スペーサー部分が等価な化合物しか合成できないが、それに対し stepwise にスペーサー部位と縮合し最後に環化させる方法を用いると2:1:1で構成された環状化合物が得られる (scheme 2.5)。筆者はこの方法論に従い、目的のホスト化合物の合成を検討した。1994年 Huuskonen らは同様な方法で**45**の合成を報告している⁴⁹。

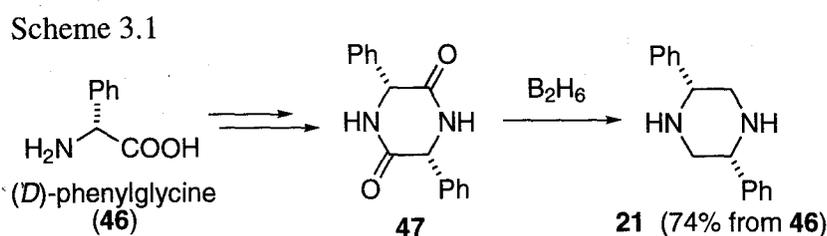


合成した大環状化合物の構造について X 線結晶解析と MM 計算を用いて考察を加えた。それらの各種金属イオンに対する親和性はクロロホルム層への溶媒抽出実験⁵⁰ならびに NMR 滴定法を用いて検討した。ホスト-ゲスト錯体の構造について X 線解析によって考察した。

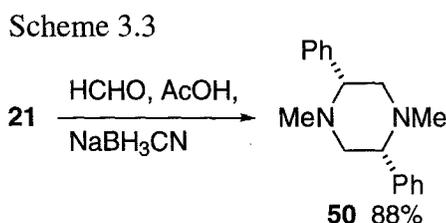
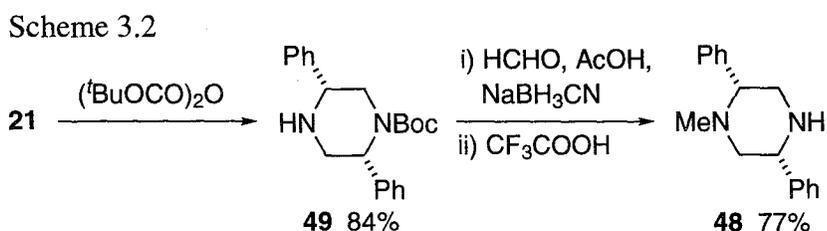
第3章 *cis*-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体のコンフォメーション

第1節 *cis*-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体の合成

本実験の基本骨格となる C_2 対称な光学活性 *cis*-2,5-diphenylpiperazine (**21**) とその誘導体は宮本の合成法⁵¹ に従って合成した。入手容易な (*D*)-phenylglycine (**46**) を原料に diketopiperazine **47** を合成し、それをジボランで還元することにより目的の (*2R,5R*)-2,5-diphenylpiperazine (**21**) を得た。(出発原料 **46** より 5 行程で 74% 収率、scheme 3.1)

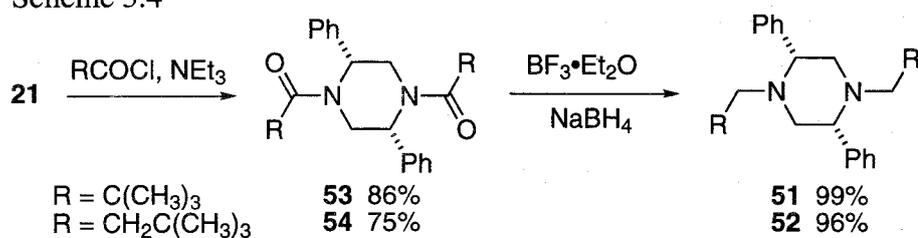


モノメチル体 **48** は、**21** の片方のアミノ基を Boc 保護して得られた **49** (84% 収率) を、ホルムアミドとの還元的アルキル化、TFA による脱保護を続けて行うことにより 77% の収率で合成した。(scheme 3.2) ジメチル体 **50** は、ホルムアミドとの還元的アルキル化より 83% の収率で合成した。(scheme 3.3)



Di-*neo*-pentyl 体 **51** 及び di-*neo*-hexyl 体 **52** は pivaloyl chloride あるいは *tert*-butylacetyl chloride とのアシル化でジアミド **53**, **54** を合成し、それらをジボラン還元することにより誘導した。(scheme 3.4)

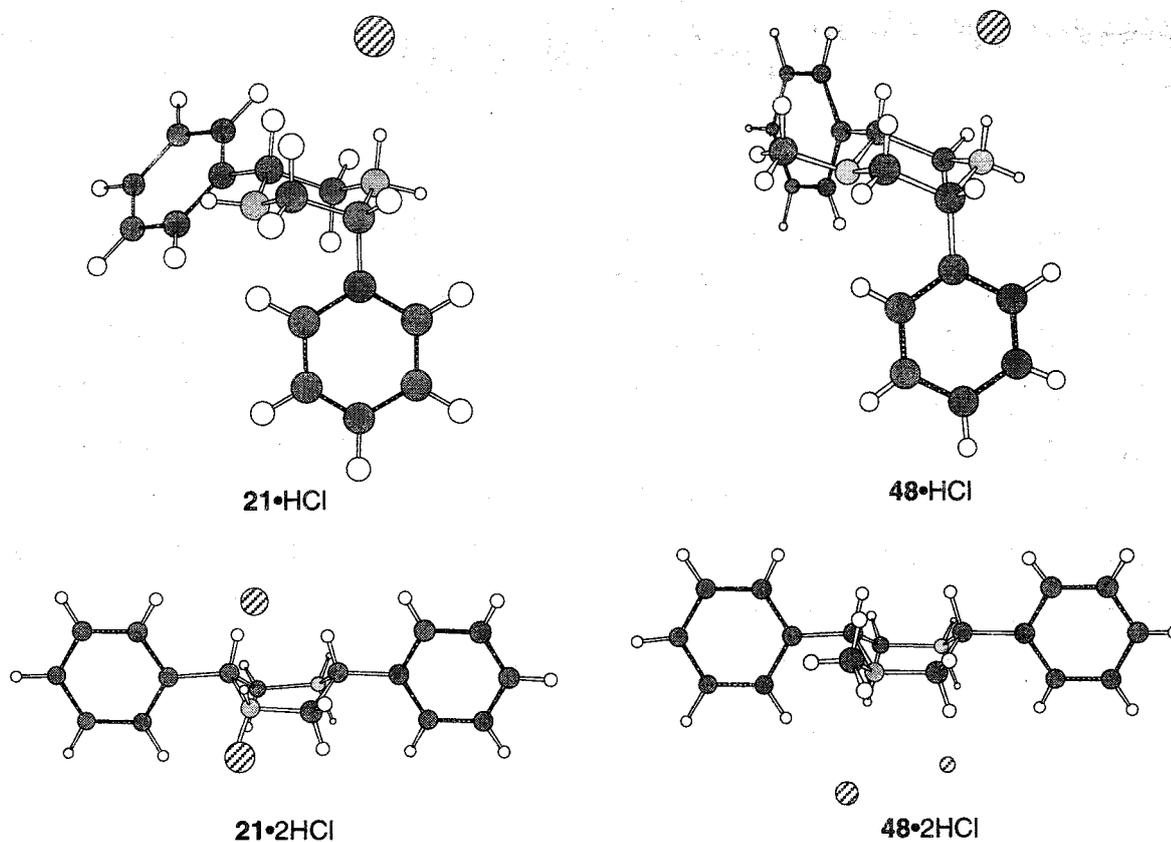
Scheme 3.4



$21 \cdot 2\text{HCl}$ も宮本の方法⁵¹に従い 21 と過剰量の濃塩酸とを反応し再結晶することで得た。 $21 \cdot \text{HCl}$ は 21 と $21 \cdot 2\text{HCl}$ の 1:1 の混合溶液を調製し、再結晶することにより得た。同様の方法で 48 及び $50 \sim 52$ の一塩酸塩と二塩酸塩を調製した。

第2節 固体状態のコンフォメーション

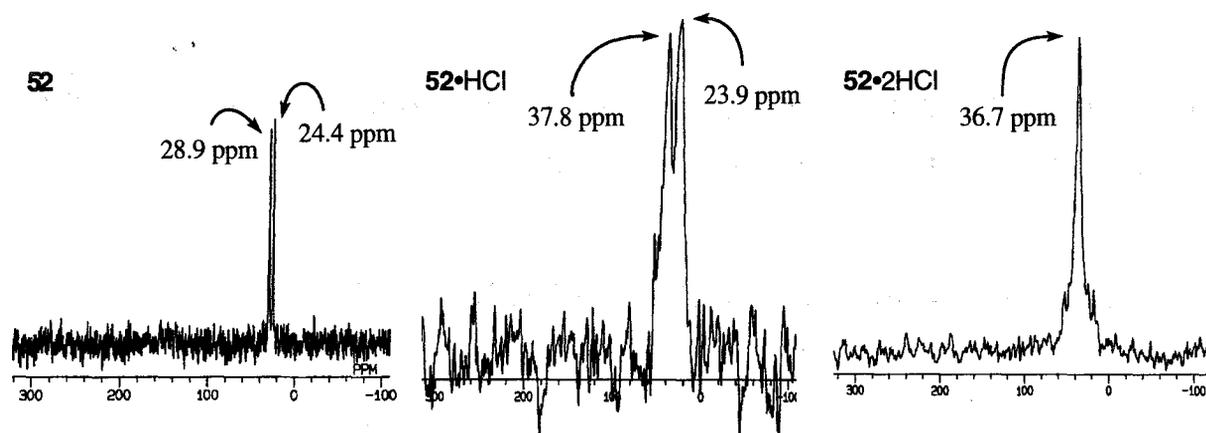
EtOH , H_2O の混合溶媒から得られた $21 \cdot \text{HCl}$, $21 \cdot 2\text{HCl}$, $48 \cdot \text{HCl}$ 及び $48 \cdot 2\text{HCl}$ の無色プリズム晶についてそれぞれ X 線解析を行った (figure 3.1)。

Figure 3.1 Crystal structures of $21 \cdot \text{HCl}$, $21 \cdot 2\text{HCl}$, $48 \cdot \text{HCl}$ and $48 \cdot 2\text{HCl}$ 

興味深いことに一塩酸塩と二塩酸塩では六員環のコンフォメーションが大きく異なっていた。一塩酸塩の **21**•HCl と **48**•HCl では chair 型構造であった。塩酸由来のプロトンは C(2) アキシャル位のフェニル基の *anti*-periplanar となる位置に付加した構造をとっていた。一方、二塩酸塩の **21**•2HCl, **48**•2HCl では六員環は C(2), C(5) をフラッグポールとした boat 型の配座であった。なお、**21**•HCl はひとつの結晶格子中に二分子の一塩酸塩が独立に含まれた結晶であったが、それらの分子は非常に類似した構造をもっていた。Figure 3.1 にはそのうちの一方向の構造を示している。

また、フリー体、一塩酸塩、二塩酸塩のすべてが常温で固体である **52**, **52**•HCl, **52**•2HCl について、固体状態における ¹⁵N-NMR を CPMAS 法⁵² で測定した。そのスペクトルを figure 3.2 に示す。

Figure 3.2 ¹⁵N-NMR spectra of **52**, **52**•HCl and **52**•2HCl



フリーの **52** では 24.4 及び 28.9 ppm に 2 本のピークが観察された。1 位と 4 位の 2 つの窒素が非等価にみられることから固体状態で chair 型構造をとっていると考えられる。もし、boat 型ならば 2 つの窒素は磁氣的に等価であり、1 本のピークしか観測されないはずである。**52**•HCl では 23.9 及び 37.8 ppm に 2 本のピークが観察された。つまり 2 つの窒素は非等価な環境にある。しかし、プロトン化された窒素とされていない窒素ははじめから非等価であるので、六員環構造に関する推測は行えなかった。それに対して **52**•2HCl では 36.7 ppm に唯一のピークが見えるだけであり、1 位と 4 位の窒素が磁氣的に等価な環境にあることがわかる。即ち、boat 型の六員環構造をしていることがわかった。これは上述の X 線結晶解析の結果と符合する。

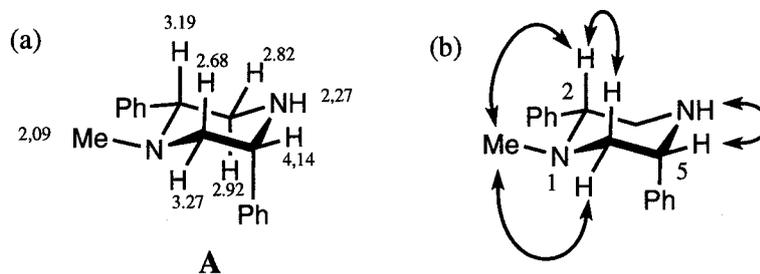
第3節 NMR 解析に基づく溶液中のコンフォメーション

cis-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体の溶液状態のコンフォメーションを決定するために $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、COSY、NOE、VT-NMR を用いて解析を行った。水溶液では塩の解離平衡が速く起こることと低温での NMR が測定できないといった2つの理由から解析が十分に行えなかった。そこで非プロトン性溶媒で低温測定の出来る CDCl_3 あるいは CD_2Cl_2 を溶媒に用いて検討した。また一塩酸塩及び二塩酸塩の基質として、 CDCl_3 、 CD_2Cl_2 に可溶性の **51** の塩を用いた。

第1項 フリー体のコンフォメーション

まず、モノメチル体 **48** について検討を行った。 CDCl_3 中、室温における $^1\text{H-NMR}$ 及び NOE の結果から **48** は figure 3.3 に示すようなコンフォメーションをとっていると推定できた。

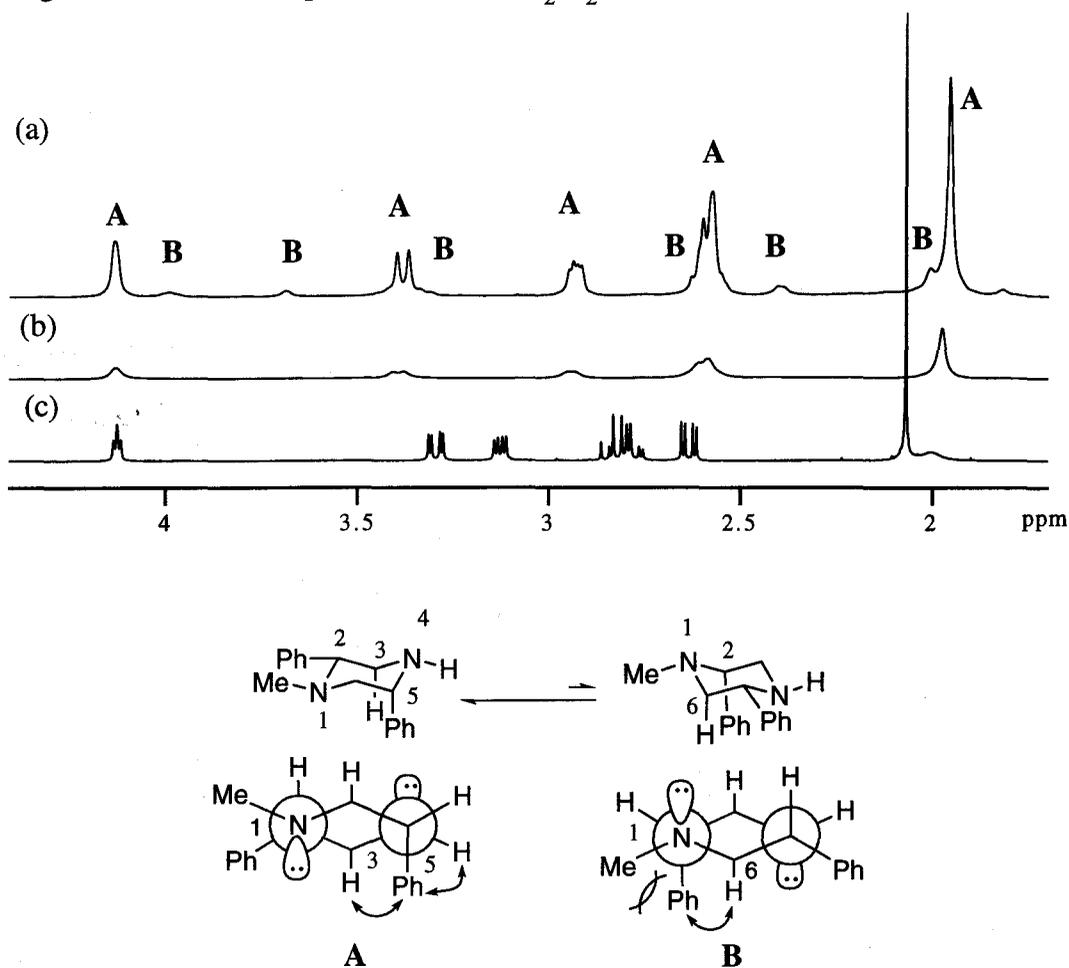
Figure 3.3 Conformation of **48** (major conformer; A) in CDCl_3 at rt.
(a) chemical shifts (b) NOE



48 は N-Me 基に隣接した C(2) に置換したフェニル基がエクワトリアル位となるコンフォメーションをとっている。**48** の動的構造変化を調べるため、 CD_2Cl_2 溶液の温度可変 $^1\text{H-NMR}$ を検討した (figure 3.4)。低温になるに従いピークはブロードになり $-74\text{ }^\circ\text{C}$ でコアレスセンス温度を示し、 $-90\text{ }^\circ\text{C}$ で2種類のピーク (88:12) に分離した。NOEによりメジャーのものは **A** の構造に相当し、マイナーのものは **B** の構造に一致することが判明した。即ち、室温では **A** と **B** のコンフォーマー間の平衡が非常に速く起こっており、見かけじょう **A** のコンフォメーションをとっているように観察されたわけである。**B** の N(1) のメチル基と C(2) アキシャルのフェニル基と C(6) アキシャル水素の3つの原子 (団) による立体反撥が、**A** の N(1) の水素および、C(2) アキシャルのフェニル基と C(6) アキシャル水素による立体反撥に比べて大きい為、**A** がより安定だと考えられる。

コアレッセンス温度 (-74 °C) での六員環の fluttering の活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger_{199K}) は 10.0 kcal/mol であり、-90 °C での A, B 間の標準自由エネルギー差 (ΔG^\ddagger_{183K}) は 0.8 kcal/mol であった。

Figure 3.4 $^1\text{H-NMR}$ spectra of **48** in CD_2Cl_2 (a) at -90 °C (b) -74 °C (c) at rt.



次にジメチル体 **50** の CD_2Cl_2 中での温度可変 $^1\text{H-NMR}$ について検討した。室温では C_2 対称な位置の水素が全て等価に観測された。低温になるに従いシグナルがブロードとなり -70 °C でコアレッセンス温度を示した。-90 °C では完全に 2 種類のピークに分離し、六員環に置換した全てのプロトンが非等価に観測された。このことからピペラジン環は chair 型コンフォメーションをとっており、室温では非常に速く六員環の fluttering がおこっていることがわかった (figure 3.5)。コアレッセンス温度 (-70 °C) での六員環の fluttering の活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger_{203K}) は 10.3 kcal/mol であった。

同様の現象が di-*neo*-pentyl 体 **51** の $^1\text{H-NMR}$ から観察された (Figure 3.6)。コアレッセンス温度 (-62 °C) での六員環の fluttering の活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger_{211K}) は 10.1 kcal/mol であった。

Figure 3.5 $^1\text{H-NMR}$ spectra of **50** in CD_2Cl_2 (a) at -90°C (b) at -70°C (c) at rt.

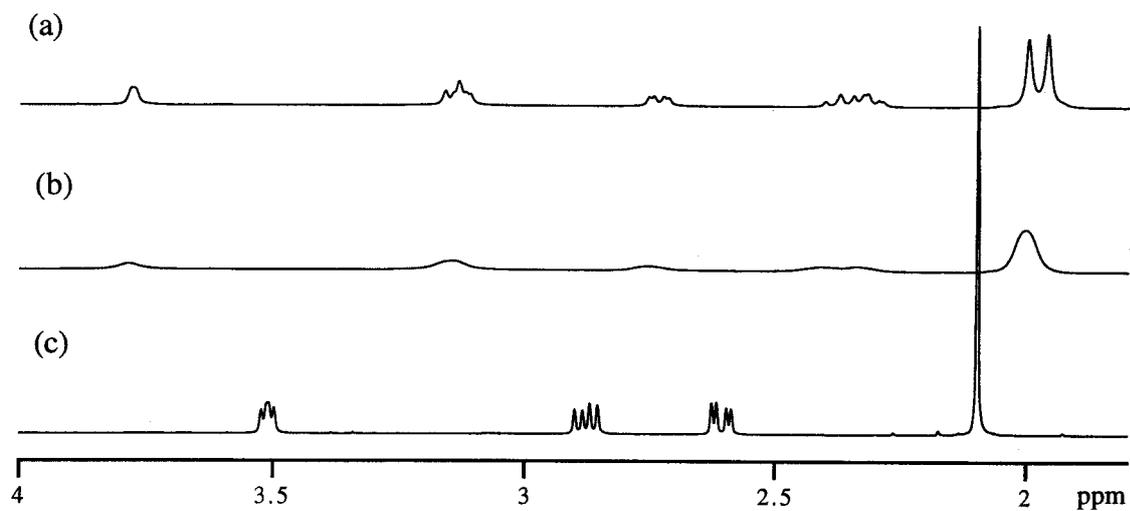
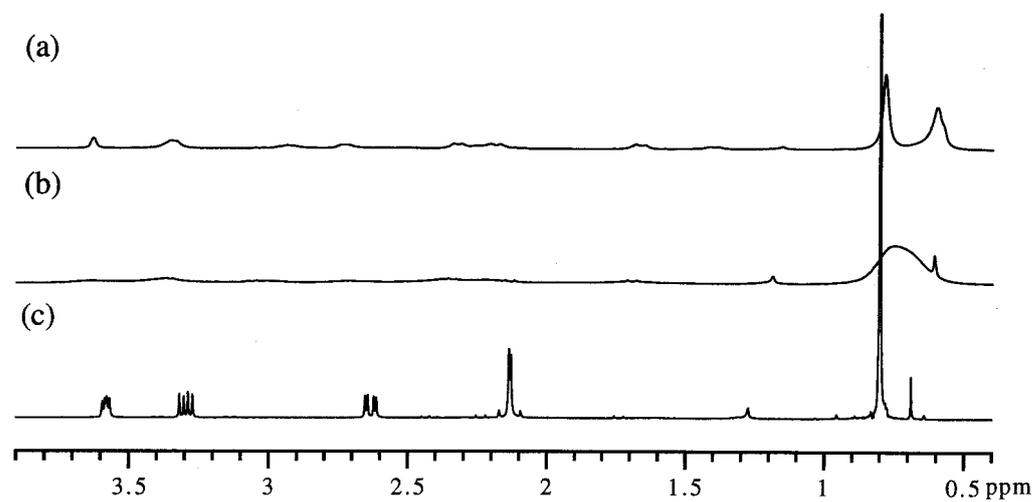


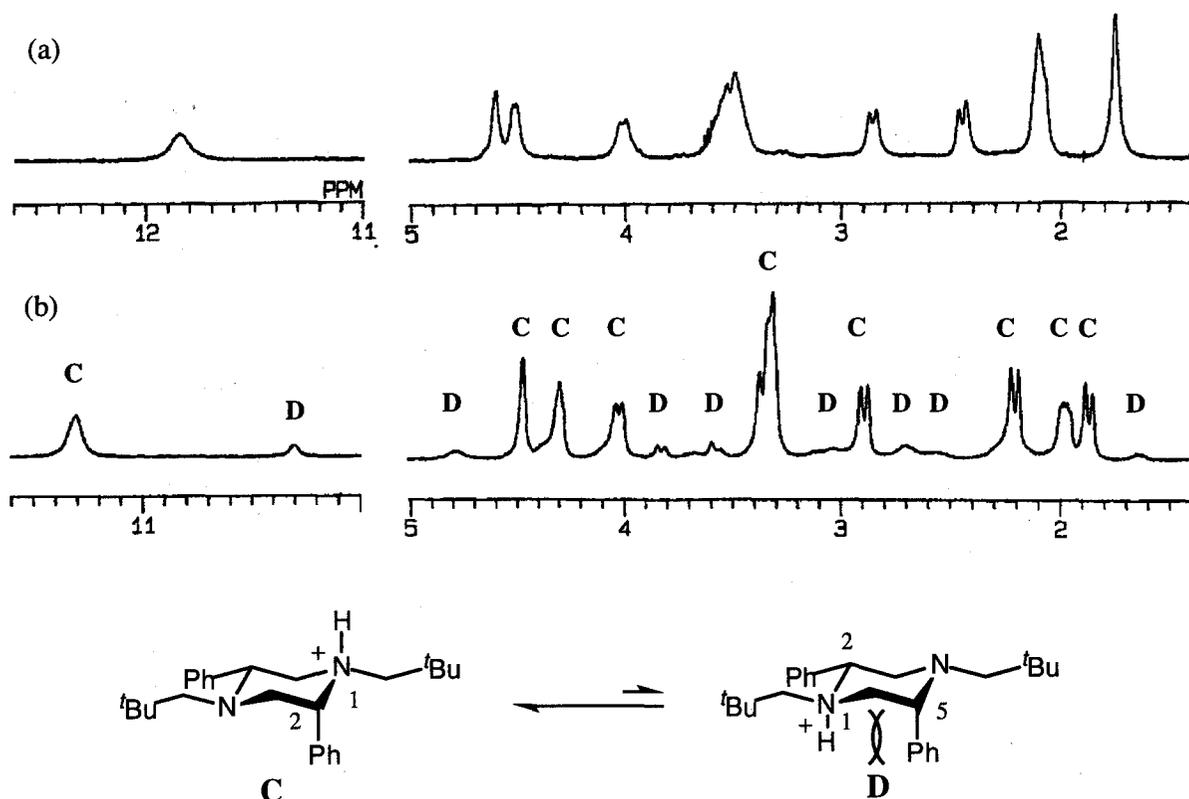
Figure 3.6 $^1\text{H-NMR}$ spectra of **51** in CD_2Cl_2 (a) at -90°C (b) -62°C (c) at rt.



第2項 一塩酸塩のコンフォメーション

51•HCl を室温で CDCl₃ 中、¹H-NMR 及び ¹³C-NMR を測定したところ、ややブロードなスペクトルを示した。つまり室温ではなんらかの構造変化の平衡にあると考えられる。¹H-NMR のシグナルはフリーの **51** に比べ全体的に低磁場シフトしている。温度可変 ¹H-NMR を検討したところ、低温になるに従いシグナルはブロードになり -30 °C でコアレッセンス温度を示した。さらに低温になるとピークの分離が起こりはじめ、-90 °C で完全に2種類のシグナル (シグナル比 11:1) にわかれた (figure 3.7)。特に 10 ppm より低磁場領域に現れるアンモニウムプロトンのピークに顕著な分離が見られている。

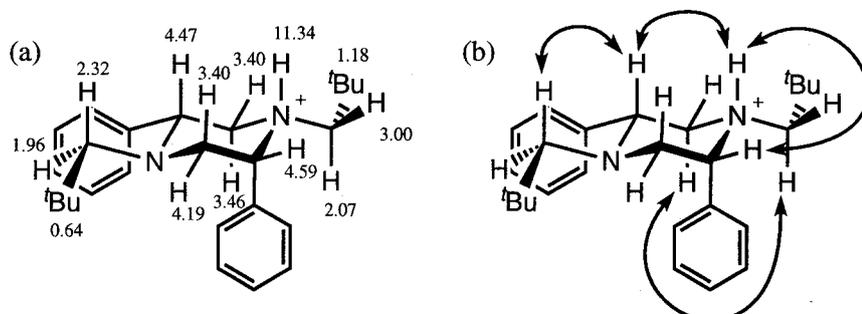
Figure 3.7 ¹H-NMR spectra of **51**•HCl in CD₂Cl₂ (a) at 27 °C (b) at -90 °C.



メジャーコンフォマーのコンフォメーションについて -60 °C で NOE を測定することで figure 3.8 の **C** のように決定した。(図中のケミカルシフトは -60 °C おけるものである。) 六員環は chair 型配座をとっており、塩酸由来のプロトンは C(2) アキシシャル位のフェニル基の *anti*-periplanar となる位置に付加した構造をとっていた。この構造は第2節で述べた **21**•HCl 及び **48**•2HCl の構造とよい一致を示している。もう一方の窒素にプロトン化したコンフォマー **D** では N(1) 位のアンモニウムプロトンと C(5) 位に置換したフェ

ニル基とで 1,3-diaxial 反撥が起こるためエネルギー的により不利だと考えられる (figure 3.7)。

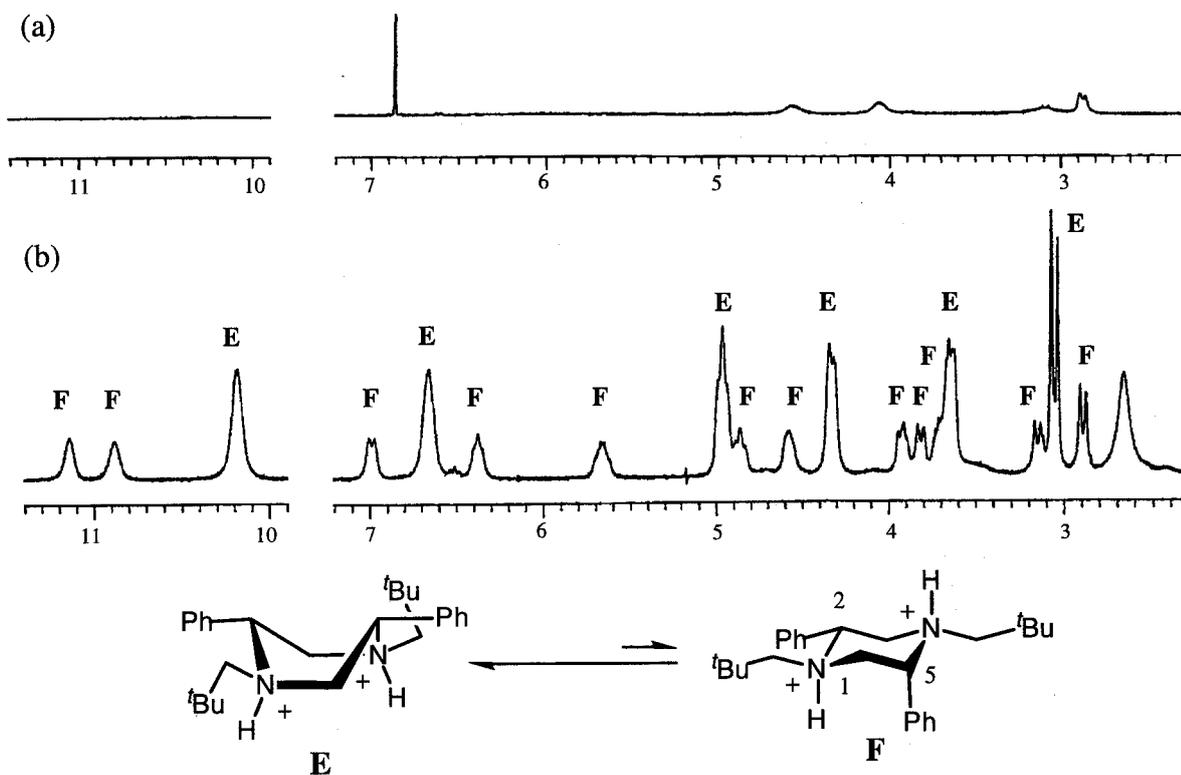
Figure 3.8 Conformation of **51**•HCl (major conformer; **C**) in CDCl₃ at -60 °C.
(a) chemical shifts (b) NOE



第3項 二塩酸塩のコンフォメーション

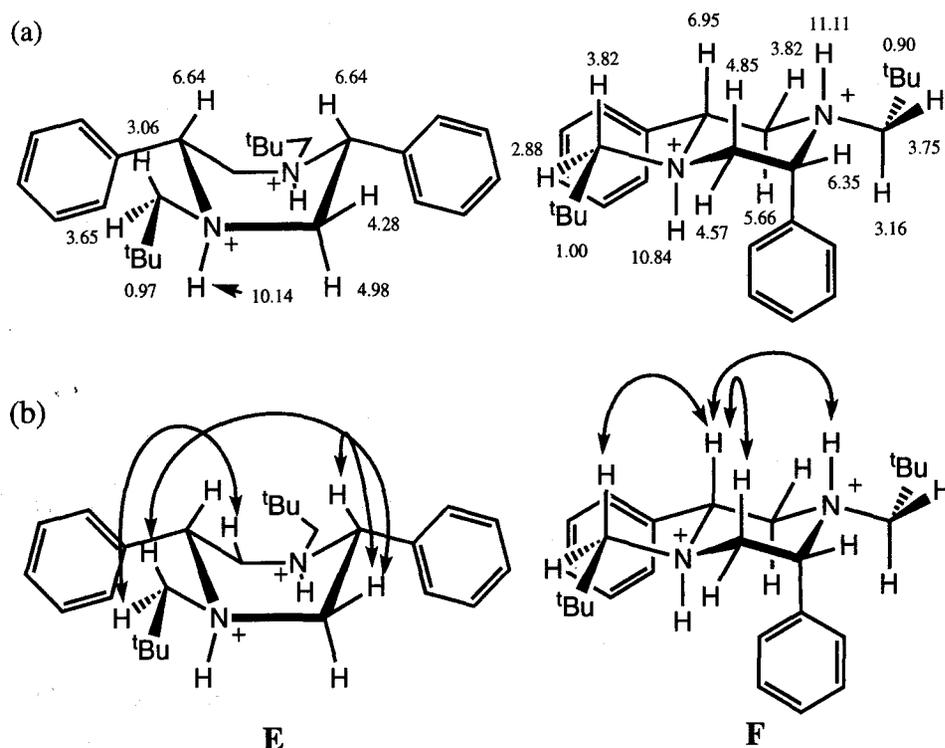
51•2HCl を室温で CDCl₃ 中、¹H-NMR を測定したところ、2種類のコンフォマー由来 (コンフォマー比は 62:38) のシグナルが観察された (figure 3.9 (b))。 ¹H-NMR のシグナルは **51**•HCl に比べさらに低磁場シフトしている。

Figure 3.9 ¹H-NMR spectra of **51**•2HCl (a) in CDBr₃ at 150 °C (b) in CDCl₃ at 27 °C.



各種 NMR の測定によりそれぞれのコンフォマーの立体配座を figure 3.10 のように決めた。メジャーコンフォマー (**E**) は boat 型の六員環配座をとっており、マイナーコンフォマー (**F**) は chair 型の配座をしている。

Figure 3.10 Each Conformation of **51**·2HCl (**E** and **F**) in CDCl₃ at 27 °C.
(a) chemical shifts (b) NOE

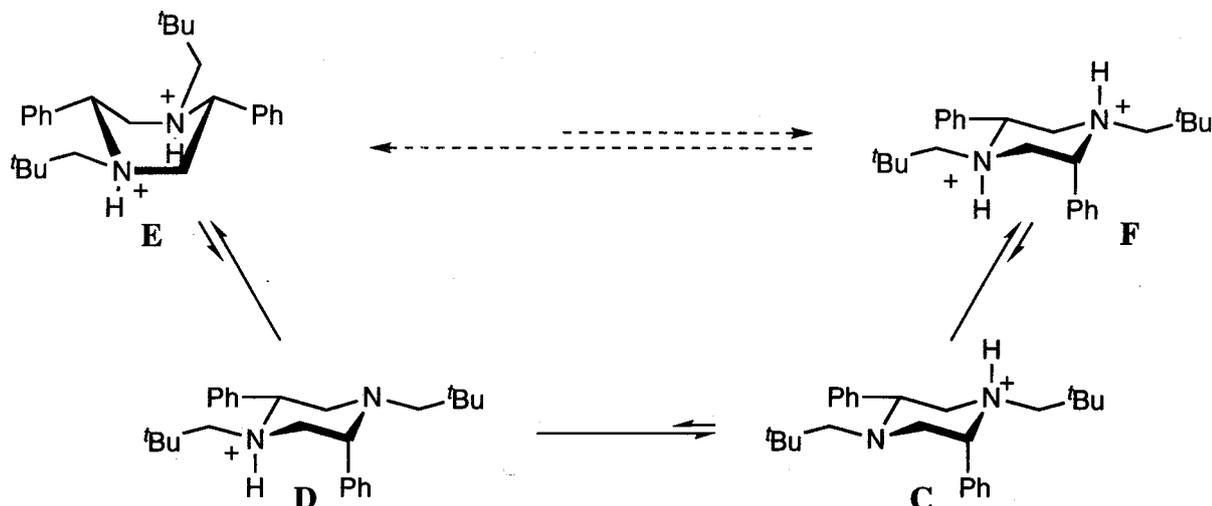


このうち **E** の構造は第 2 節で述べた二塩酸塩の六員環構造に一致する。**E** と **F** は窒素原子の中心不斉に基づくジアステレオ異性体の関係にある。NOE の測定結果によると、メジャーコンフォマーとマイナーコンフォマーのアンモニウムプロトンの間に負の NOE が観測された。これは「飽和移動⁵³」という現象であり、2 種のコンフォマーの間に平衡があることを示す。即ち、N⁺-H 結合が切れることによって **E** と **F** の間で平衡が起こっている。元素分析の結果から **51**·2HCl の粉末結晶中には 2 分子の H₂O が含まれていることがわかった。平衡の際の N⁺-H 結合の切断には H₂O が塩基としてプロトンの引き抜きに関与していると考えられる。

温度可変 ¹H-NMR を検討したところ、-60 °C において非常に少ない比で第 3 のシグナルが出現してきた。これは **51**·HCl のシグナルと同一であった。このことから **E** と **F** の平衡は figure 3.11 のように **51**·HCl (**C**, **D**) を介しておこなっていることが判明した。次に溶媒を CDCl₃ から CDBr₃ に替えて高温領域での温度可変 ¹H-NMR を検討したところ、高温になるに従いシグナルは **E**, **F** 由来のシグナルはブロードとなり 90 °C で融合した

(コアレッセンス温度)。150 °C では完全に平均化されたピークが観測された (figure 3.9 (a))。即ち、E, F 間で速い平衡が起こっている。これを冷却し室温で再度 NMR を測定したが、昇温前と同じスペクトルが得られた。つまり昇温による化合物の化学的変化が起こっていないことが確かめられた。

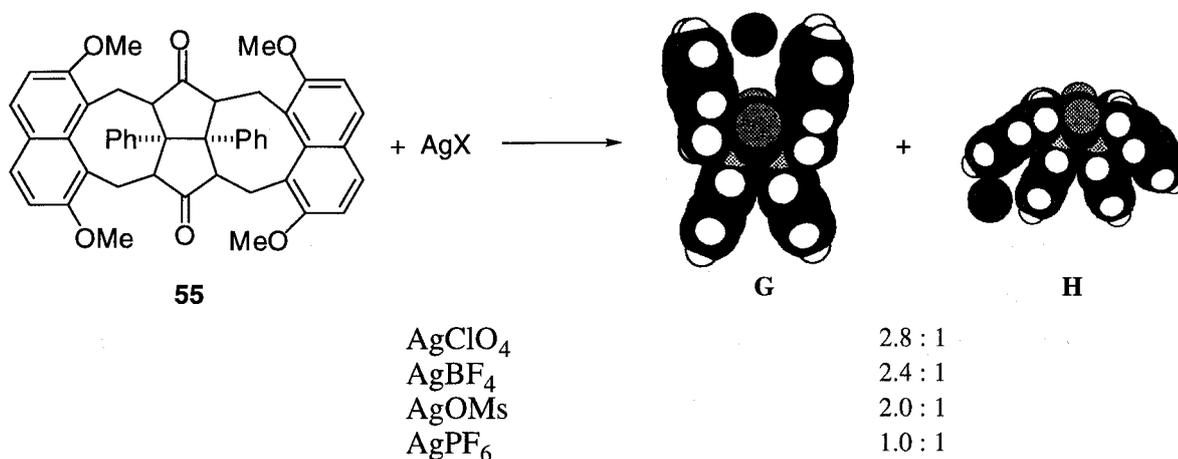
Figure 3.11 Proposal conformational equilibrium between E and F



第4節 共役塩基がコンフォメーションに与える影響

イオン性化合物において、共役塩基を変えることにより分子のコンフォメーションが大きく変化する現象はしばしば見られる。例えば Nolte らは 55 の銀錯体において、共役塩基が異なると G と H のコンフォーマー比が大きく変わることを報告している⁵⁴ (figure 3.12)。

Figure 3.12 Conformational difference of 55 depended on silver's counter anion.

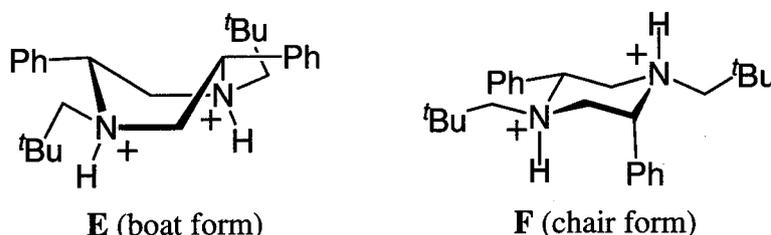


筆者は **51** と 2 等量の Brønsted 酸からできるジアンモニウムについて、共役塩基の違いがコンフォメーションに与える影響を $^1\text{H-NMR}$ を用いて検討した。その結果を table 3.1 に示す。

Table 3.1 Observed change in distribution of conformation of diammonium salts derived from **51** depending upon counter anion

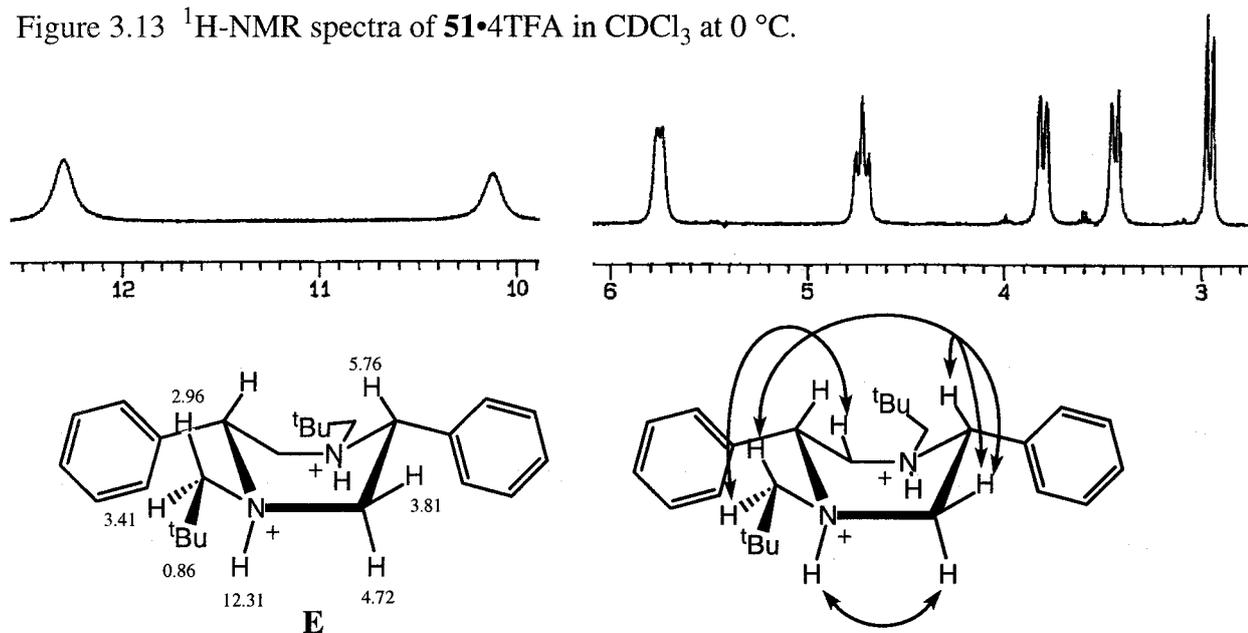
Counter Anion	Physical Form	E : F ^{d)}		ΔG° (kJ/mol)
F ⁻	white powder	~100	0	> 10
Cl ⁻	white powder	62	38	1.1 ± 0.1
Br ⁻	white powder	66	34	1.5 ± 0.1
I ⁻	white powder	79	21	3.0 ± 0.3
CF ₃ COO ⁻	colorless prisms ^{a)}	~100	~0	> 10
MsO ⁻	not isolated	~100	~0	> 10
TsO ⁻	not isolated	~100	~0	> 10
⁻ OOC(CF ₂) ₃ COO ⁻	white powder	36	64 ^{e)}	-1.0 ± 0.1
AcO ⁻	--- ^{b)}	---	---	---
PicO ⁻	--- (yellow powder) ^{c)}	---	---	---

a) Additional 2 molecules of TFA were included in crystals. b) Diammonium ion had not been formed. c) Diammonium ion had not been formed but monoammonium ion formed (chair form). d) Ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ at 20°C. e) Ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ at -60°C.



それぞれのコンフォマーの構造は NOE を用いて確認し、異性体比は $^1\text{H-NMR}$ の積分値から求めた。興味深いことに共役塩基はコンフォマー比に大きな影響を与えることがわかった。第 3 節で述べたように共役塩基が Cl⁻ の場合は boat 型コンフォマー (**E**) と chair 型コンフォマー (**F**) の割合は 62 : 38 であり、また Br⁻ や I⁻ のようなハロゲン化物イオンでも 2 種のコンフォマー **E**, **F** の混合物であった。異性体比は重原子であるほど boat 型コンフォマーの割合が多くなった。しかし、共役塩基が F⁻ の場合には **E** のコンフォメーションのものしか観測されなかった。また、CF₃COO⁻ や TsO⁻、MsO⁻ のような有機酸由来の共役塩基の場合も、boat 型のコンフォメーション (**E**) のものしか観測されなかった。Figure 3.13 に **51** の二トリフルオロ酢酸塩の $^1\text{H-NMR}$ と NOE の結果を示す。二トリフルオロ酢酸塩の結晶中にはさらに二分子のトリフルオロ酢酸が結晶溶媒として混入していた。

Figure 3.13 $^1\text{H-NMR}$ spectra of **51**•4TFA in CDCl_3 at 0°C .

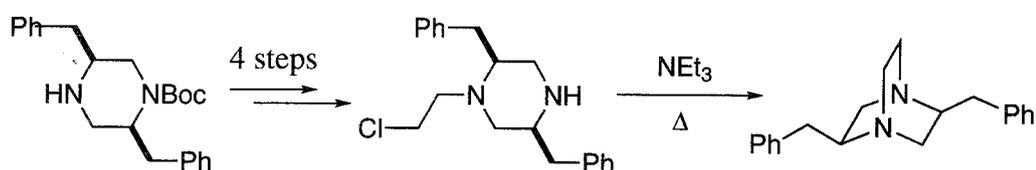


第4章 新規なキラル DABCO の開発

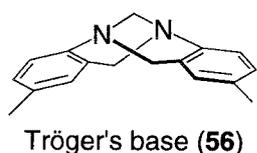
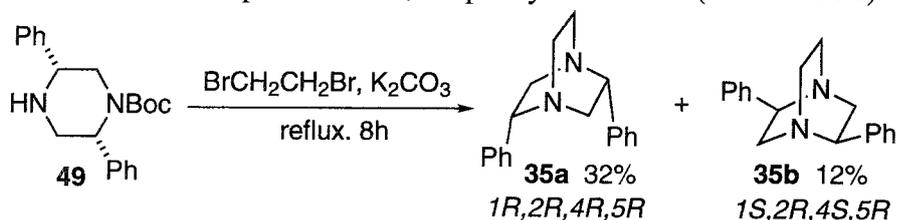
第1節 光学活性 2,5-diphenyl-DABCO の合成

(2*R*,5*R*)-2,5-diphenylpiperazine (**21**) を原料に、2つの窒素原子をエチレンで架橋した光学活性な 2,5-diphenyl DABCO (**35**) の合成を検討した。当初は **49** を経て Soai らの方法^{36b} (scheme 4.1) に従い分子内環化反応を用いて stepwise に合成する予定だったが、**49** と 1,2-dibromoethane を還流条件で反応させると分子間環化反応がおこり、一段階で直接 **35** が得られた (scheme 4.2)。この際、2種類の生成物 **35a**, **35b** が 32% と 12% の収率で得られた。

Scheme 4.1 Soai's method to synthesize chiral DABCO



Scheme 4.2 Preparation of 2,5-diphenyl-DABCOs (**35a** and **35b**)



Tröger's base (**56**)

DABCO や Tröger's base⁵⁵ (**56**) のように rigid な架橋で結ばれた橋頭位の窒素原子は反転運動が抑えられ、窒素上に中心性不斉が生まれ得る。実際、NMR などのデータからこれらは橋頭位となる窒素の立体が逆となるジアステレオアイソマーであることが確認された。X 線結晶解析から **35a** と **35b** の絶対配置は *1R*, *2R*, *4R*, *5R* 及び、*1S*, *2R*, *4S*, *5R* であると決定できた。

第2節 光学活性 2,5-diphenyl-DABCO の結晶構造

光学活性な **35a**, **35b** は CH_2Cl_2 , AcOEt の混合溶媒から再結晶でき、それぞれ無色板状

晶、無色プリズム晶となった。X線結晶解析による **35a**, **35b** の構造を figure 4.1 に示す。DABCO 誘導体の X線解析はこれまで例がなく、これらは初めての結晶構造である。双方において diazabicyclo[2.2.2]octane 骨格はエクリップス構造 (D_{3h}) ではなく、ねじれ構造 (D_3) をとっていた。これは bicyclo[2.2.2]octane 自身の構造の理論計算⁵⁶ 及び実験結果⁵⁷ とも一致している。両化合物とも N(1)-N(4) の軸を中心にして anticlockwise のらせん性 (Λ -helicity) をもっていた (figure 4.2)。 **35a** のねじれ角は **35b** に比べて大きい。これは2つのエンドのフェニル基によるものだと考えられる⁵⁸。

Figure 4.1 Crystal structures of **35a** and **35b**

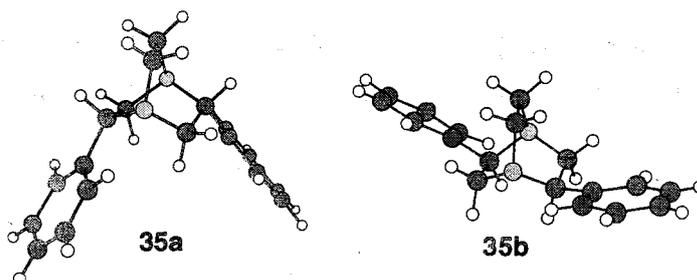
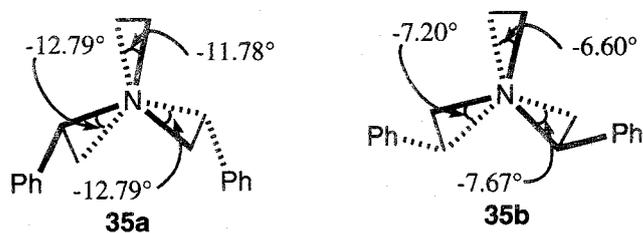
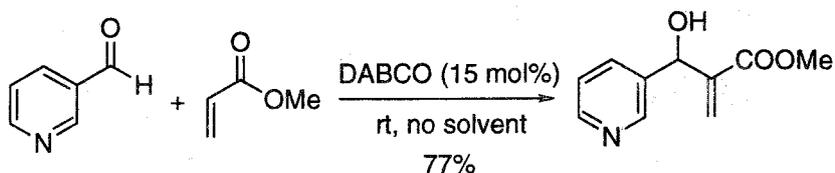


Figure 4.2 The views of crystal structures of **35a** and **35b** across the N(1)-N(4) axis



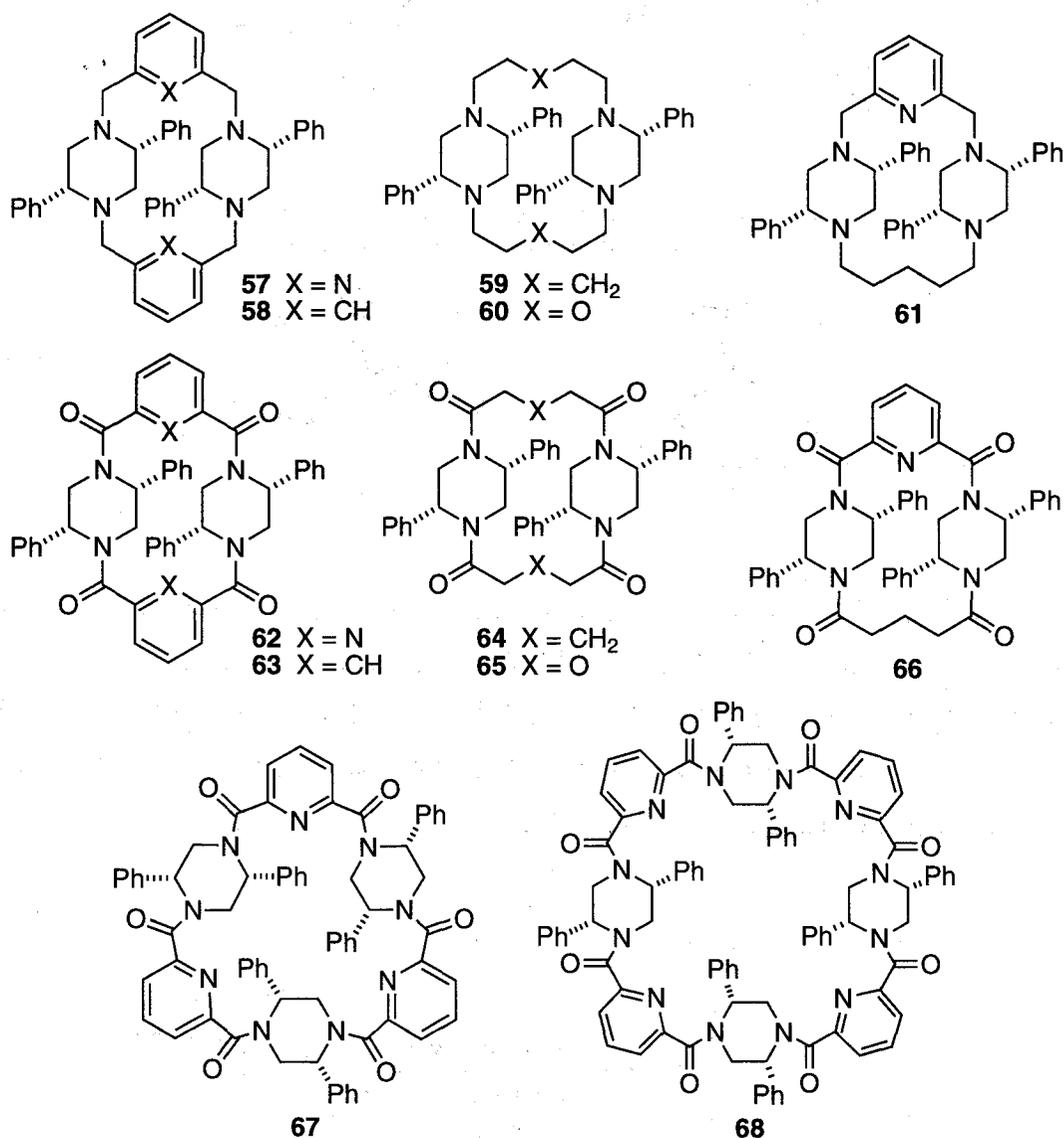
光学活性な **35a**, **35b** を触媒とした不斉 Baylis-Hillman 反応 (scheme 4.3) への応用を検討した。しかし、残念ながら常圧下では反応が進行しなかった。この理由として、反応点である窒素原子の近傍が嵩高いフェニル基によって遮蔽されているために、反応のイニシエーションである methyl acrylate への求核攻撃が妨げられていると思われる。解決のひとつの可能性に Hirama らの報告³⁰ のような高压条件が考えられる。

Scheme 4.3 Baylis-Hillman reaction



第1節 大環状ポリアミド及びアザクラウンエーテルの合成

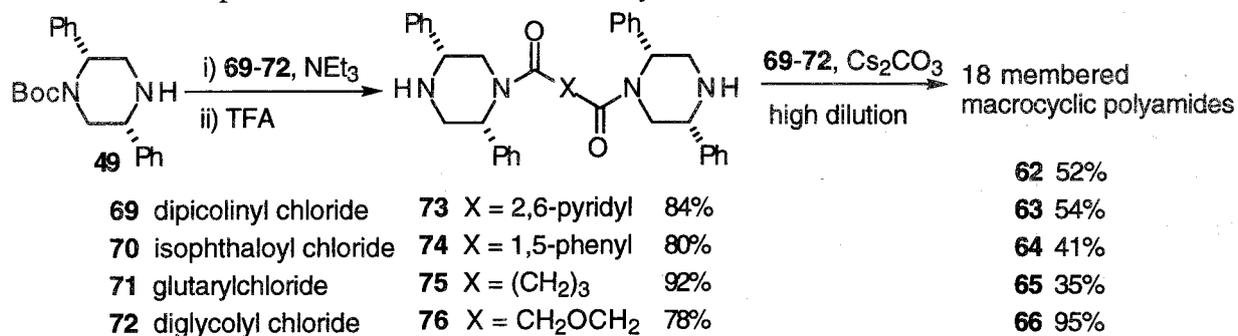
キラルピペラジン **21** を単位構造にもつ光学活性アザクラウンエーテルとして18員環の **57-61** を設計した。スペーサーとして飽和炭素鎖、エーテル鎖、芳香環を導入することにより、特有の性質の発現を期待した。芳香環をいれることによりシクロファン⁵⁹としての機能も期待できる。また、**61** は異なるスペーサーで結び、より対称要素が少ないホストを合成した。アザクラウンエーテル **57-61** は対応するアミドを還元することで得られると考え、まず大環状ポリアミド **62-66** を合成することにした。また、より cavity の大きな27員環及び36員環ポリアミド **67, 68** の合成も検討した。



第1項 大環状ポリアミドの合成

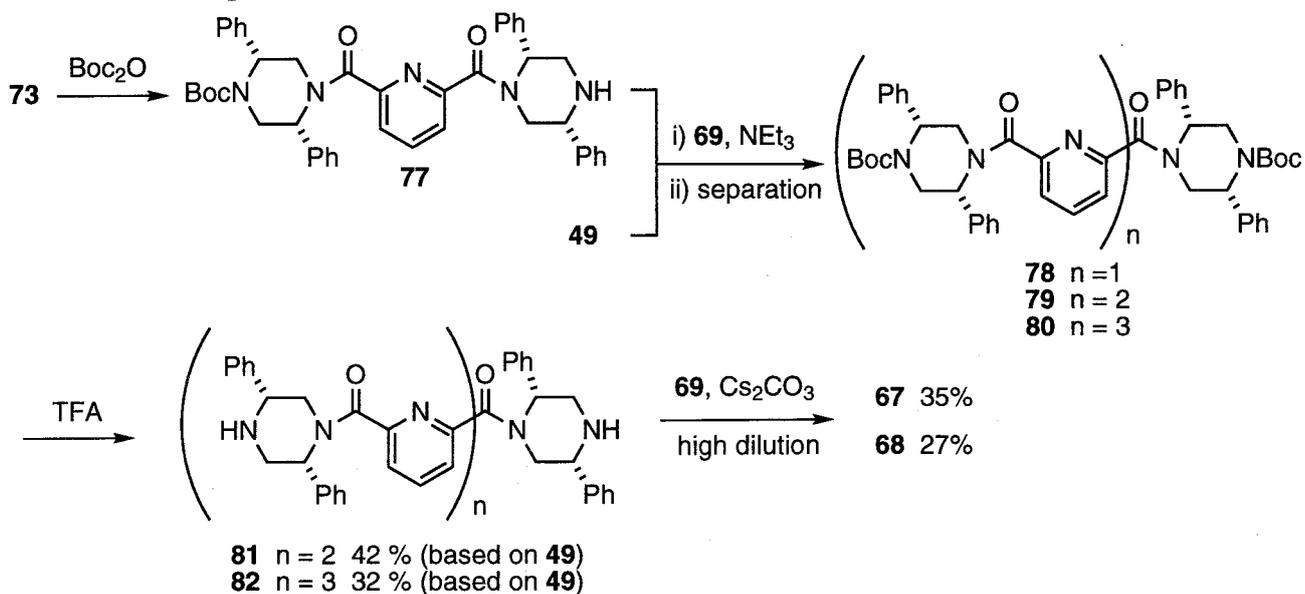
(2*R*,5*R*)-1-Boc-2,5-diphenylpiperazine (**49**) とスペーサー部位に対応する酸クロライド **69** を 2:1 で縮合した後、続いてトリフルオロ酢酸処理により脱 Boc 化を行いビスピペラジン **73** を合成した。それを高希釈溶液中で **69** と 1:1 で分子間縮環させることにより光学活性な 18 員環ポリアミド **62** を得た。同様の方法で **49** と **73-76** から目的のポリアミド **63-66** をそれぞれ合成した (scheme 5.1)。これらの **49** からの全収率は 30~60% と好収率であった。**62** を合成する際、直接 **21** と **69** を 2:2 で環化縮合させることを試みたが収率はわずか 6% であり、直線状に縮合したポリマーが主生成物として得られた。

Scheme 5.1 Preparation of 18-membered macrocycles



ポリアミド **67**, **68** は scheme 5.2 に従って合成した。ビスピペラジン **73** の一方のアミンを Boc 保護した **77** と **49**, **69** を反応させると任意の組み合わせで縮合した **78-80** が得られる。

Scheme 5.2 Preparation of 27- and 36-membered macrocyclic polyamides



それらをクロマトグラフィで分離した後、それぞれ脱 Boc 化することによりビスピペラジン **73**、トリスピペラジン **81**、テトラキスピペラジン **82** を得た。18 員環ポリアミドの合成と同様に **69** との分子間縮環を行い **82** から 35% の収率で 27 員環ポリアミド **67** を、**83** から 21% の収率で 36 員環ポリアミド **68** を合成した (scheme 5.2)。

第 2 項 アザクラウンエーテルへの還元

18 員環ポリアミド **62-66** について、アミド結合の還元によるアザクラウンエーテルへ **57-61** の変換を検討した。**64, 65** に関しては、ジボラン還元でそれぞれ 65%, 98% の高収率で対応する **59, 60** が得られた。しかし、ピリジンスペーサー部に含む **62** では目的の **57** は全く得られず、異なる還元体のピペラジン **21** が得られた。**63** のジボラン還元では 16% という低収率で **58** が得られ、副生成物として **21** が観察された。そこで、特に **62** の還元について条件の検討を行った (table 5.1)。上述のとおりジボラン還元では目的の還元体 **57** を得られなかったが (entry 1)、リチウムアルミニウムヒドライド (LAH) のようなアルミニウムが中心金属の還元剤を用いると **57** がわずかながら得られた (entry 2-6)。条件検討を加えた結果、アラン (AlH_3) を用いることにより 63% まで収率が向上した (entry 8)。同様にアランによる **63, 66** の還元では、それぞれ 88%, 54% の良好な収率で **58, 61** を与えた。

Table 5.1 Reduction of **62** to **57**

entry	reducing agent ^a	additive ^a	solvent	temperature	yield ^b
1	B_2H_6 (4)	none	THF	reflux	0
2	Red-Al (15)	none	toluene	80 °C	10
3	LiAlH_4 (22)	none	THF	rt	2 (10)
4	LiAlH_4 (20)	none	1,4-dioxane	reflux	17
5	LiAlH_4 (15)	AlCl_3 (20)	1,4-dioxane	rt	12
6	LiAlH_4 (9)	AlCl_3 (12)	THF	reflux	10
7	LiAlH_4 (12)	AlCl_3 (16), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (12)	THF	reflux	47
8	AlH_3 (15)	none	THF	reflux	63

a) Numbers in parentheses indicate the molar ratio against **62**.

b) Numbers in parentheses indicate the recovery of **62**.

第2節 大環状ポリアミド及びアザクラウンエーテルのコンフォメーション

第1節で得られた大環状化合物のコンフォメーションについてX線結晶解析とMM計算により考察した。

18員環ポリアミド **62** は EtOH から無色プリズム晶が得られた。その X 線解析の結果を figure 5.1 に示す。この分子は結晶格子中に 1 分子の EtOH を包接していた。なお、図中の水素原子は見やすくするために省略してある。**62** は結晶状態で C_2 回転軸を有し、ピペラジン環は twist-boat 配座をとっており、分子認識の際の結合部位と期待していたアミドの酸素原子は全て cavity の外側に向く配列をしていた。また、分子中の 4 つのフェニル基のうち 2 つが cavity の上下の空間を塞いでいる為、cavity 内にゲスト分子を取り込むのには不適當な立体構造をとっていると考えられる。実際にポリアミド **62-66** には金属イオンに対する親和性はみられなかった。

Figure 5.1 Crystal structure of macrocyclic polyamide **62**.

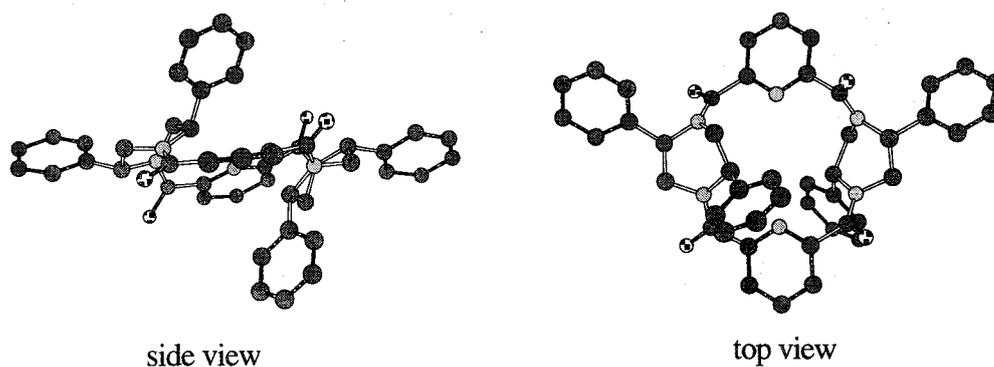
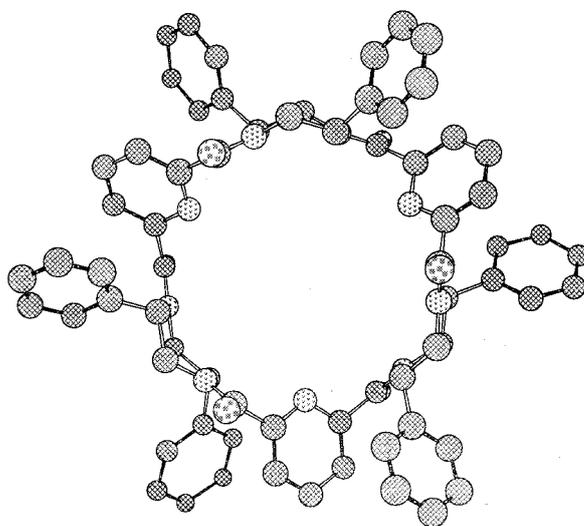


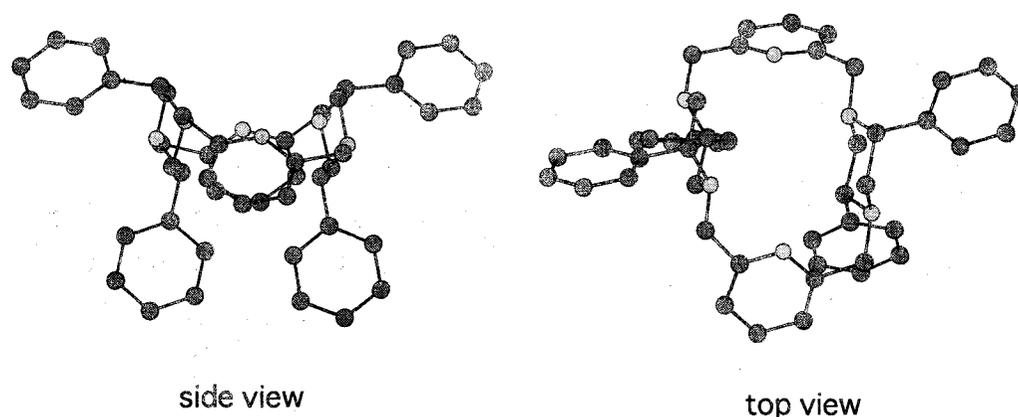
Figure 5.2 Crystal structure of 27-membered macrocyclic polyamide **67**.



27員環ポリアミド **67** は AcOEt から無色プリズム晶が得られた。その X 線解析の結果を figure 5.2 に示す。**67** は結晶状態で C_2 回転軸と C_3 回転軸を有する D_3 対称性をもっている。**62** と同じくピペラジン環は twist boat 配座をとっており、分子認識部位と期待していたアミドの酸素原子は全て cavity の外側に向く配列をしていた。金属イオンや有機低分子に対する親和性をスクリーニングしたが全く取り込みは認められなかった。

次に 18 員環アザクラウンエーテル **57** についてコンフォメーションの考察をしようとしたが、非晶質の為 X 線解析を行えなかった。かわりに計算化学的手法により最安定構造の推定を行った。Still らによって開発された MacroModel⁶⁰ を用いて分子力学計算⁶¹ を行った。分子力学パラメーターは MM2* 力場を用い、初期配座の発生方法は Monte Carlo 法を利用した。**57** の最安定構造を figure 5.3 に示す。

Figure 5.3 The most stable conformation of **57** calculated by MacroModel / MM2*

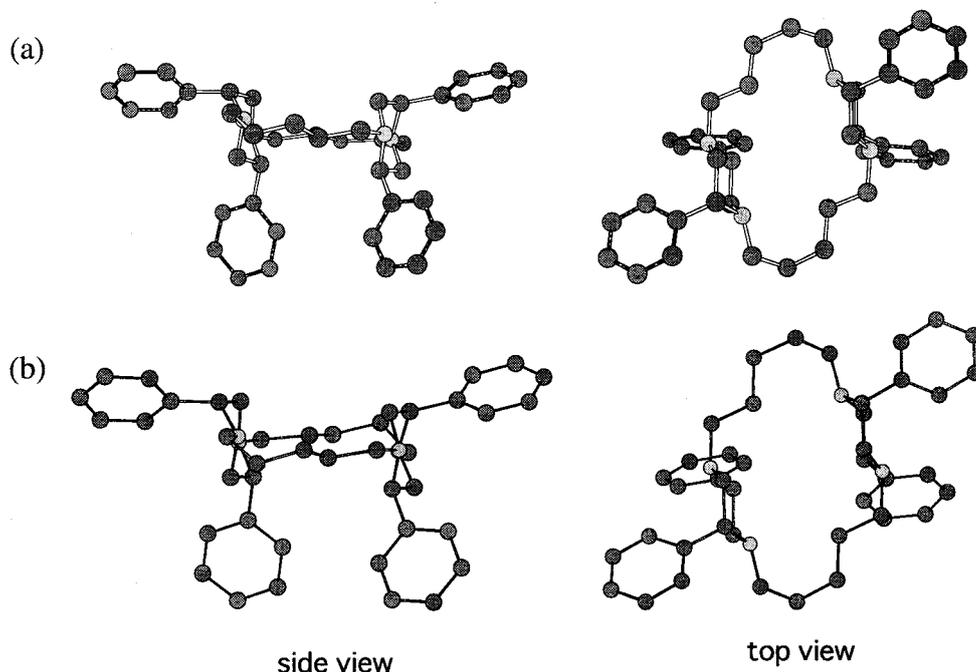


57 は C_2 回転軸をもっているが、ポリアミド **62** と異なりピペラジン環は chair 配座をとっていた。分子認識部位と期待されるピペラジン窒素のローンペアは、大環の対角線をなす一組が cavity の上方内側に向かって配向しており、残りは外側を向いていた。また、2つのピリジン環の窒素は環の上方内側に向き、ピリジン環は cavity を包む壁のように配置していた。つまり、この化合物では cavity の上方内側に4つの窒素のローンペアが配向しており、環の外側は疎水性基で囲まれている。即ち、分子の取り込みにはかなり好都合な形をしている。特に金属イオンの溶媒抽出に適していると期待できる。

59 は CH_2Cl_2 と EtOH の混合溶媒から結晶が得られたので X 線解析によって構造を決定した (figure 5.4 a)。さらに、**57** の計算結果の妥当性を考慮するため、上述の計算と同じ条件で MM 計算による構造最適化を行った (figure 5.4 b)。これらを比較すると、計算による最安定構造と結晶構造は極めてよく一致し、上述の **57** のコンフォメーション解析が妥当であると考えられる。**59** の構造はピペラジン部分に関して **57** とほぼ同じコンフォメーションをとっており、cavity 内に向かって2つの窒素のローンペアが配向

していた。

Figure 5.4 (a) Crystal structure of **59**. (b) The most stable conformation of **59** calculated by MacroModel (MM2^{*}). Hydrogen atoms have been omitted for clarity.



第3節 アザクラウンエーテルの包接機能

第1項 金属カチオンに対する親和性

アザクラウンエーテル **57**, **59**, **60** について金属イオンの有機層への溶媒抽出実験⁵⁰ を行うことにより、それぞれの親和性を調べた。即ち、ホストの CHCl_3 溶液とゲスト（金属の 2,6-dinitrophenol 塩）の水溶液を二層系で充分攪拌した後、有機層の呈色（ $\lambda = 265$ nm）を紫外分光法により測定した。有機層に抽出された金属カチオンの対イオンの 2,6-dinitrophenolate 由来の呈色を調べることで金属抽出の有無を確認した。また、全てのアザクラウンエーテルに関して、¹H-NMR を用いて金属イオンとの親和性を調べた。具体的には、ホストの CDCl_3 溶液にゲスト（金属の過塩素塩）を加え、ホストのシグナルの変化を観察することで金属抽出の有無を確認した。それらの結果を table 5.2 に示す。

Table 5.2 Affinity of azacrownethers **57-61** to metal cations.

	++	+	-
57	Ag ⁺	Hg ⁺ , Tl ⁺	Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Ba ²⁺ , Al ³⁺ , Cr ³⁺ , Mn ³⁺ , Fe ²⁺ , Fe ³⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Pd ²⁺ , Cu ²⁺ , Au ⁺ , Au ³⁺ , Zn ²⁺ , Cd ²⁺ , Pb ²⁺ , NH ₄ ⁺
58	————	————	Cu ²⁺ , Ag ⁺ , NH ₄ ⁺
59	————	————	Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Ba ²⁺ , Al ³⁺ , Cr ³⁺ , Mn ³⁺ , Fe ²⁺ , Fe ³⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Pd ²⁺ , Cu ²⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , Au ³⁺ , Zn ²⁺ , Cd ²⁺ , Hg ⁺ , Tl ⁺ , Pb ²⁺ , NH ₄ ⁺
60	————	Ag ⁺ , Hg ⁺	Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Ba ²⁺ , Al ³⁺ , Cr ³⁺ , Mn ³⁺ , Fe ²⁺ , Fe ³⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Pd ²⁺ , Cu ²⁺ , Au ⁺ , Au ³⁺ , Zn ²⁺ , Cd ²⁺ , Tl ⁺ , Pb ²⁺ , NH ₄ ⁺
61	Ag ⁺	————	Cu ²⁺ , NH ₄ ⁺

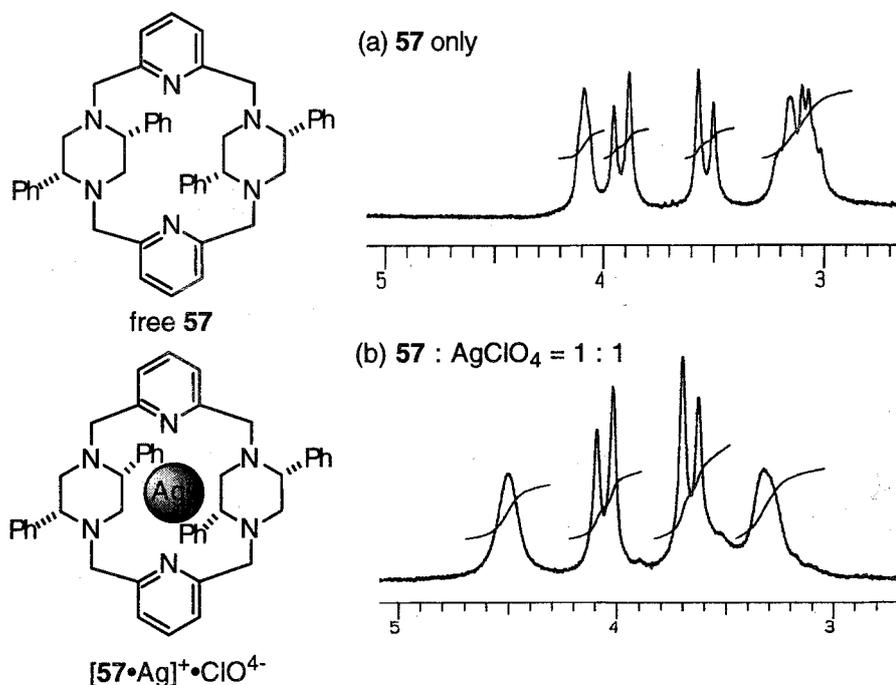
スペーサー部分にヘテロ原子を含む **57, 60, 61** は Ag⁺ を選択的に認識した。**57** は他にも Tl⁺, Hg⁺ に親和性を示したが、比色の程度から特に Ag⁺ を強く認識していることが示唆された。その一方、スペーサー部にヘテロ原子を含まない **58, 59** は金属イオンに全く親和性を示さなかった。つまり、金属イオンの認識にはスペーサー部位のヘテロ原子による静電的作用が必要である。

第2項 NMR 解析に基づく銀錯体のコンフォメーション

アザクラウンエーテルと銀イオンの錯形成の様子を ¹H-NMR で観察した。Figure 5.5 に **57** 及び **57** に過塩素酸銀を1等量加えた時の CDCl₃ 中での ¹H-NMR スペクトルを示す。Ag⁺ の添加によってすべてのプロトンのケミカルシフトは低磁場側に移動している。これは Ag⁺ と錯形成していることを示すことに他ならない。銀錯体のスペクトルでは 7.19 ppm と 7.59 ppm に1つの水素に相当するトリプレットが非等価に観測されたことから、室温において錯体は C₂ 対称性がない非対称な構造をとっていることがわかった。また、ホストに対して過剰量の過塩素酸銀を加えたが、1等量加えた時とスペクトルに

変化がなかった。つまりホスト **57** は銀と 1:1 の錯体を作っており、1:2 などの多核錯体は形成しないことがわかった。

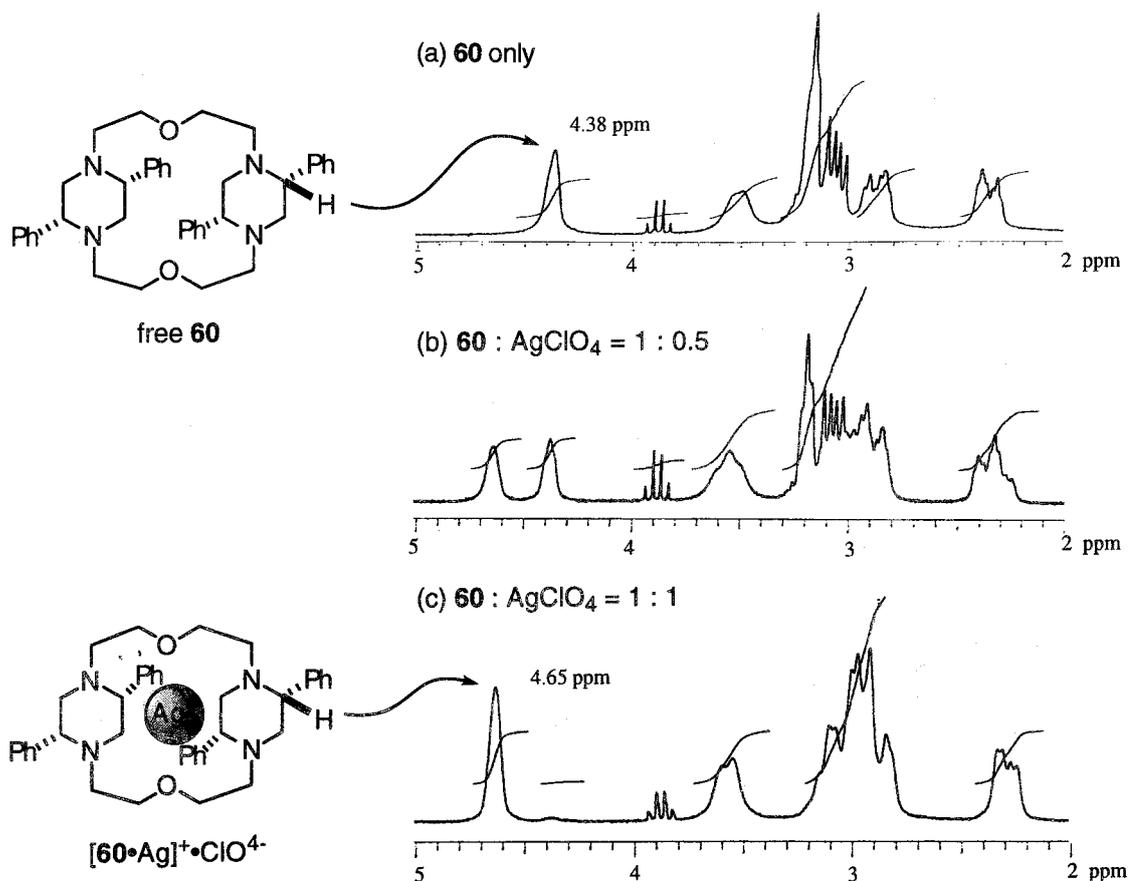
Figure 5.5 ^1H NMR spectra of the δ 3 to 5 ppm region in CDCl_3 at 25 °C.
(a) Free host **57** and (b) the 1:1 mixture of AgClO_4 and **57**.



60 に過塩素酸銀を徐々に添加することによる ^1H -NMR のスペクトル変化を figure 5.7 に示す。溶媒には C_6D_6 を用いている。ゲスト非存在化 (figure 5.6 a) では、ピペラジンのメチンプロトンのケミカルシフトは 4.38 ppm 付近にある。過塩素酸銀を 0.5 等量加えた時 (figure 5.6 b)、4.38 ppm と 4.65 ppm に 2 種類のピークが見え、低磁場側にあるピークが銀錯体のメチンプロトンであると考えられる。過塩素酸銀を **60** と等量で混ぜた時 (figure 5.6 c)、4.38 ppm のピークは消滅し、錯体がほぼ形成されたことがわかる。次に **60** と過塩素酸銀の 2:1 混合物の C_6D_6 溶液の ^1H -NMR を高温で測定したところ、350 K (77 °C) 以下でも 4.38 ppm と 4.65 ppm のピークは別々に観測された。即ち、350 K 以下ではホストとゲストの解離が NMR のタイムスケール内では起こっていないことが判明した。

ホストと Ag^+ との会合定数は NMR での滴定実験から求めることができないほど大きく ($K > 10^8$) 測定できなかった為、定量的な議論はできなかった。

Figure 5.6 Change in $^1\text{H-NMR}$ spectra on complexation of **60** with AgClO_4 in C_6D_6 at 20°C

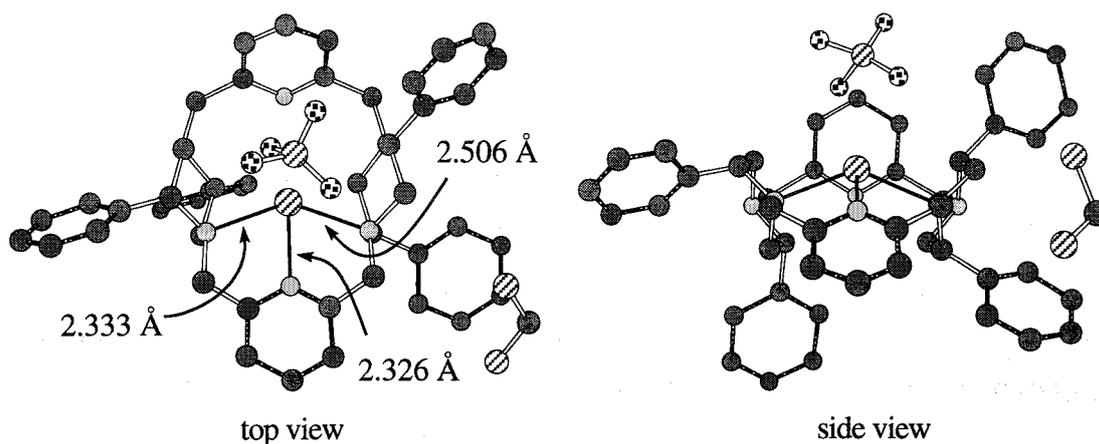


第3項 X線解析に基づく銀錯体のコンフォメーション

過塩素酸銀とアザクラウンエーテル **57** の CH_2Cl_2 溶液から、ホスト-ゲスト錯体 $[\mathbf{57}\cdot\text{Ag}]$ のプリズム晶が得られた。X線解析により、その錯体の結晶構造を決定した (figure 5.7)。なお、結晶中には1分子の CH_2Cl_2 が包接されていた。ピペラジン環はフリー体と同じく chair 構造であるが、片方のピペラジン環がちょうど環反転して、一方のピペラジン環は cavity の上方へ反転していた。窒素のローンペアに注目すると、南半球の3つの窒素のローンペアが cavity 内側に配向し銀と相互作用している。一方、北半球の窒素のローンペアは外側をむくコンフォメーションをしている。銀と相互作用しているアミン窒素は *cis*-2,5-diphenylpiperazine に着目するとアキシカルにフェニル基が置換した炭素に隣接した窒素であり、そのフェニル基と銀は *anti*-periplanar の関係にある。これは第三章で考察したピペラジン塩酸塩のコンフォメーションの結果と一致する。また、銀と南半球の窒素との核間距離は約 $2.3\text{--}2.5\text{ \AA}$ であった。銀のイオン半径は 0.97 \AA で窒

素のファンデルワールス半径は 1.5 Å であるから、それらの 3 つのローンペアのクーロン力による相互作用で Ag^+ を包接していることは明らかである。ピリジン環と銀原子がなす角度はおよそ 163 度であった。180 度に近いことからピリジンの軌道相互作用もアトラクティブな作用として働いていると考えられる。

Figure 5.7 Crystal structure of the complex $[\mathbf{57} \cdot \text{Ag}]^+ \text{ClO}_4^- \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$
Hydrogen atoms have been omitted for clarity.



57 は銀イオンを包接する前後でコンフォメーションが変わっている。即ち、ホスト化合物が cavity に銀イオンを取り込むことにより、認識部位がリオーガナイゼーションして錯体を安定化している。しかし、この際の構造変化は片側のピペラジン環とピリジン環がそっくり逆に反転しているだけで、マクロサイクル自体に大きな自由度があるわけではない。即ち、全体的には rigid だが部分的に flexible なために、特定の金属イオンに丁度よい配位環境が与えられたわけである⁶²。

第5章 結論及び要約

著者は *cis*-2,5-diphenylpiperazine を基本骨格とした種々の化合物の合成を検討し、それらのコンフォメーションや性質について考察を加えた。まず第3章では *cis*-2,5-diphenylpiperazine 誘導体とそれらの Brønsted 酸塩の結晶状態、及び溶液中のコンフォメーションについて述べた。第4章では *cis*-2,5-diphenyl-DABCO の合成と結晶構造について取り上げた。最後に第5章では *cis*-2,5-diphenylpiperazine を構成単位とした大環状化合物を合成し、それらの金属イオンに対する親和性について検討した。

1) *cis*-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体のコンフォメーション

cis-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体はフリー体、一塩酸塩及び二塩酸塩では異なる六員環構造をとっていることが判明した。結晶状態ではフリー体、一塩酸塩ともに chair 型配座をとっており、二塩酸塩は boat 型配座であった。また、CDCl₃ などの非プロトン性溶媒中でもフリー体と一塩酸塩は chair 型配座をとっていた。二塩酸塩は chair 型配座と boat 型配座の2種のコンフォマーの混合物であったが、boat 型の方がメジャーコンフォマーであった。二塩酸塩のかわりに異なる Brønsted 酸を用いた塩では、カウンターアニオンの種類により boat と chair のコンフォマー比が変化することも見いだした。

2) 新規なキラル DABCO の開発

cis-2,5-Diphenylpiperazine を原料としてわずか2行程で *cis*-diphenyl-DABCO を合成した。これには窒素原子の中心性不斉に起因する2種のジアステレオアイソマーが存在し、それぞれを単離した。また、X線結晶解析を行うことでそれらのコンフォメーションに関する知見を得た。

3) *cis*-2,5-Diphenylpiperazine を構成単位とする大環状化合物の合成と性質

cis-2,5-Diphenylpiperazine を構成単位とする大環状ポリアミドとアザクラウンエーテルを好収率で合成し、それらの構造を調べた。そのうちのいくつかは銀イオンなどを選択的に認識し、1:1 錯体を形成することが判明した。錯体形成の際の前後でホスト分子のコンフォメーションに変化が起こっているが、*cis*-2,5-diphenylpiperazine の適度な rigidity (flexibility) の為、銀イオンに丁度よい配位環境を与えたうえ、なおかつ高い親和性を示すことができた。

このように本研究では、今まであまり研究がされていない含窒素六員環であるピペラジンのコンフォメーションに関して、*cis*-2,5-diphenylpiperazine をモデル化合物として使うことにより新たな知見を与えることができた。また、その構造的特徴を踏まえて特定の金属イオンを選択的に認識する機能性分子を開発した。

実験の部

実験の部

融点は柳本微量融点測定機で測定し未補正である。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 及び $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) は Varian Gemini-200 又は Varian VXR-200、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) 及び $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz) は JEOL JMN-GX 400 で測定した。 $^1\text{H-NMR}$ の化学シフト値は D_2O 溶液の場合には 3-(trimethylsilyl)propionic-2,2,3,3-*d*4 acid sodium salt、それ以外では tetramethylsilane を内部標準物質として ppm で表示した。 $^{13}\text{C-NMR}$ では CDCl_3 の真ん中のピークを 77 ppm とした補正值で表した。また、固体 $^{15}\text{N-NMR}$ では ammonium chloride を外部標準として用いた。旋光度は Horiba SEPA-200 polarimeter、UV は Shimadzu UV 2200 で測定した。IR は JASCO IR-810、又は JASCO FT/IR-300 で測定した。MS は JMS-DX 300 及び MStation JMS-700 で測定した。元素分析は YANACO CHN CORDER MT-3 あるいは YANACO CHN CORDER MT-5 で測定した。分析用 HPLC には Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph (Shimadzu SPD-10A UV-VIS detector 装備) を使用した。X 線結晶解析は RIGAKU RASA-7R で測定し teXsan を用いて解析した。分子力学計算は MacroModel ver 4.5 あるいは ver 6.0 を用い、分子力場パラメーターに MM2* を使って計算した。

カラムクロマトグラフィには Wakogel C-200 (100-200 mesh, 和光純薬)、フラッシュカラムクロマトグラフには Silica Gel 60. spherical (150-325 mesh, ナカライ)、分取用 TLC は Kiesel gel 60 F254 (0.5 mm, Merck) をそれぞれ使用した。反応に用いた無水エーテル系溶媒は、金属ナトリウムから蒸留し benzophenone から得られるケチルラジカルを指示薬として用時調製した。その他の溶媒は常法に従い蒸留精製して無水にして用いた。

第3章第1節に関する実験

(2*R*,5*R*)-2,5-Diphenylpiperazine dihydrochloride (21•2HCl)

宮本の方法⁵¹に従い、**21**と濃塩酸から調製後 EtOH, H₂O から再結晶した。 colorless prisms; mp 256~258 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{23} +33.4$ (c 0.33, H₂O); ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz); δ 3.95 (dd, 2H, $J = 14.6, 4.1$ Hz), 4.17 (dd, 2H, $J = 14.6, 7.6$ Hz), 5.09 (dd, 2H, $J = 7.6, 4.1$ Hz), 7.56 (m, 10H); IR (KBr) ν 3430, 3080-2450, 1545, 1415, 1060, 760, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₁₆H₁₈N₂•2HCl•1/2H₂O: C, 60.86; H, 6.54; N, 9.00. found: C, 60.99; H, 6.40; N, 9.22; Crystal data: C₁₆H₂₀N₂Cl₂, FW = 311.12, orthorhombic, space group P2₁2₁2₁ with $a = 19.681(6)$ Å, $b = 11.201(2)$ Å, $c = 7.299(2)$ Å, $V = 1583.2$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.306$ g•cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.038$, $R_w = 0.050$.

(2*R*,5*R*)-2,5-Diphenylpiperazine monohydrochloride (21•HCl)

宮本の方法⁵¹に従い、次の方法で合成した。**21** (0.24 g, 1.0 mmol) と **21**•2HCl (0.31 g, 1.0 mmol) を EtOH (10 mL) に加温下、溶解した後濃縮する。残渣に CH₂Cl₂ を加え、濾過する。濾液を濃縮し、残渣に Et₂O を加え白色粉末を沈殿させ、それを濾取する。それを EtOH, H₂O から再結晶することにより、**21**•HCl (0.51 g, 93%) を得た。 colorless prisms; mp 171~173 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{23} +4.4$ (c 0.82, CHCl₃); ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz); δ 3.51 (dd, 2H, $J = 13.6, 3.7$ Hz), 3.71 (dd, 2H, $J = 13.6, 6.7$ Hz), 4.56 (brdd, 2H), 7.50-7.54 (m, 10H); IR (KBr) ν 3400, 3050-2550, 1595, 1495, 1455, 1130, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₁₆H₁₈N₂•HCl•H₂O: C, 63.01; H, 7.39; N, 9.19. found: C, 63.02; H, 7.22; N, 9.16. Crystal data : C₃₂H₄₄N₄Cl₂O₂ [as 2(C₁₆H₁₈N₂)₂•2HCl•2H₂O], FW = 585.62, orthorhombic, space group C222₁ with $a = 10.07(1)$ Å, $b = 23.02(3)$ Å, $c = 28.73(1)$ Å, $V = 6658$ Å³, $Z = 16$, $D_c = 1.168$ g•cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.116$, $R_w = 0.164$.

(2*R*,5*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonyl-2,5-diphenylpiperazine (49)

宮本の方法⁵¹に従い、**21**より 84% の収率で合成した。HPLC 分析により >99% ee の (*R,R*) 体であることを確認した。 colorless needles; mp 77~78 °C; $[\alpha]_D^{23} -108$ (c 1.0, CHCl₃); HPLC (Chiralpak AD; 2% iPrOH/ hexane, flow rate = 0.2 ml/min; $t_R = 11$ min (*R,R*), 14 min (*S,S*)) >99% ee (*R,R*); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 1.49 (s, 9H), 1.74 (brs, 1H), 2.84 (ddd, 2H, $J = 13.4, 9.0, 1.5$ Hz), 3.34 (dd, 1H, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 3.64-4.15 (m, 3H), 5.15-5.40 (brs, 1H), 7.27-7.52 (m, 10H); IR (CHCl₃) ν 3010, 2980, 1680, 1410, 1160, 1120, 700 cm⁻¹; MS (m/z) 338 (M⁺), 281, 237, 208, 132, 91, 77; HRMS calcd. for 338.19958 (M⁺), found 338.20025; Anal. calcd. for C₂₁H₂₆N₂O₂: C, 74.57; H, 7.86; N, 8.15. found: C, 74.53; H,

7.74; N, 8.23.

(2*R*, 5*R*)-2,5-Diphenyl-1-methylpiperazine (48)

宮本の方法⁵¹に従い、**49**より77%の収率で合成した。colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ -2.47 (c 0.95, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ 1.85 (brs, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, $J = 11.9, 3.6$ Hz), 2.82 (dd, 1H, $J = 12.3, 4.1$ Hz), 2.92 (dd, 1H, $J = 12.3, 8.1$ Hz), 3.19 (dd, 1H, $J = 8.1, 4.1$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 11.9, 3.6$ Hz), 4.14 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.21-7.45 (m, 8H), 7.74 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz); IR (neat) 3250, 3080-2750, 1660, 1445, 1200, 760, 700 cm⁻¹.

(2*R*, 5*R*)-2,5-Diphenyl-1-methylpiperazine dihydrochloride (48•2HCl)

21•2HClの調製法に従い、**48**と濃塩酸より合成した。colorless prisms; mp 204~206 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{23}$ -6.7 (c 0.30, H₂O); ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz); δ 2.77 (s, 3H), 3.86-4.02 (m, 2H), 4.09 (dd, 1H, 14.7, 11.3 Hz), 4.51 (dd, 2H, $J = 14.7, 3.9$ Hz), 4.70 (dd, 1H, $J = 11.3, 3.9$ Hz), 5.41 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.51-7.64 (m, 10H); IR (KBr) ν 2700-2400, 1490, 1420, 1150, 730 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₁₇H₂₀N₂•2HCl•1/4H₂O: C, 61.91; H, 6.88; N, 8.49. found: C, 61.64; H, 6.79; N, 8.40; Crystal data: C₁₇H₂₂N₂Cl₂, FW = 325.25, orthorhombic, space group P2₁2₁2₁ with $a = 18.9720(10)$ Å, $b = 11.747(6)$ Å, $c = 7.560(4)$ Å, $V = 1680.2$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.286$ g•cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.081$, $R_w = 0.101$.

(2*R*, 5*R*)-2,5-Diphenyl-1-methylpiperazine monohydrochloride (48•HCl)

21•HClの調製法に従い、**48**と**48•2HCl**より合成した。colorless prisms; mp 219~221 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{23}$ -25.2 (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz); δ 2.56 (s, 3H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H, $J = 14.4, 10.7$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 14.4, 3.1$ Hz), 4.30 (dd, 1H, $J = 10.7, 3.1$ Hz), 5.17 (t, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.44-7.74 (m, 10H); IR (KBr) ν 3000-2400, 1540, 1500, 1190, 1135, 735 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₁₇H₂₀N₂•HCl: C, 70.70; H, 7.33; N, 9.70. found: C, 70.29; H, 7.44; N, 9.86; Crystal data: C₁₇H₂₁N₂Cl, FW = 288.80, monoclinic, space group P2₁ with $a = 11.985(3)$ Å, $b = 6.261(1)$ Å, $c = 11.124(3)$ Å, $\beta = 107.19^\circ$, $V = 797.5$ Å³, $Z = 2$, $D_c = 1.203$ g•cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.035$, $R_w = 0.047$.

(2*R*, 5*R*)-1,4-Dimethyl-2,5-diphenylpiperazine (50)

宮本の方法⁵¹に従い、**21**より83%の収率で合成した。colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ -62.2 (c 1.1, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 2.12 (s, 6H), 2.65 (dd, 2H, $J = 12.0, 3.9$ Hz), 2.93 (dd, 1H, $J = 12.0, 6.1$ Hz), 3.55 (dd, 2H, $J = 6.1, 3.9$ Hz), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.68 (dd,

4H, $J = 6.5, 1.3$ Hz); IR (neat) 3025-2785, 1671, 1311, 1156, 759, 705 cm^{-1} .

(2*R*,5*R*)-1,4-Dimethyl-2,5-diphenylpiperazine dihydrochloride (50•2HCl)

21•2HCl の調製法に従い、**50** と濃塩酸より合成した。 colorless prisms; mp 203~205 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{23} -64.0$ (c 0.30, H_2O); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 200 MHz); δ 2.73 (s, 6H), 3.61 (dd, 2H, $J = 14.1, 3.4$ Hz), 4.04 (dd, 2H, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 4.67 (dd, 2H, $J = 7.9, 3.4$ Hz), 7.54-7.64 (brm, 6H), 7.68-7.77 (brm, 4H); IR (KBr) ν 3020, 2700-2400, 1495, 1420, 1150, 730 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 62.88; H, 7.18; N, 8.15. found: C, 63.08; H, 7.08; N, 8.24.

(2*R*,5*R*)-1,4-Dimethyl-2,5-diphenylpiperazine monohydrochloride (50•HCl)

21•HCl の調製法に従い、**50** と **50•2HCl** より合成した。 colorless prisms; mp 193~195 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{23} -110$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 200 MHz); δ 2.33 (s, 6H), 3.07 (brd, 2H, $J = 13.3$ Hz), 3.36 (brdd, 2H, $J = 13.3, 5.3$ Hz), 4.05 (br, 2H), 7.35-7.51 (br, 6H), 7.63-7.83 (br, 4H); IR (KBr) ν 3300, 2700, 2400- 2150, 1500, 1190, 730 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\cdot \text{HCl}$: C, 71.39; H, 7.65; N, 9.25. found: C, 71.29; H, 7.90; N, 9.18.

(2*R*,5*R*)-2,5-Diphenyl-1,4-dipivaloylpiperazine (53)

21 (1.3 g, 5.5 mmol) と NEt_3 (3.1 mL, 22 mmol) の CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液に pivaloyl chloride (2.7 mL, 22 mmol) を滴下し、室温で 40 min 攪拌する。反応液を 1N HCl にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を 10% K_2CO_3 水溶液、brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。残渣を EtOH, Et_2O , hexane から再結晶して **53** (1.9 g, 86%) を得た。 white solids; mp 159~159.5 °C; $[\alpha]_D^{18} +21.9$ (c 0.36, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz); δ 1.33 (s, 18H), 3.69 (brt, 2H), 4.57 (br, 2H), 5.34 (br, 2H), 7.20-7.36 (m, 10H); IR (KBr) ν 2980, 1640, 1625, 1410, 1360, 1140, 1015, 760, 720, 700 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.81; H, 8.43; N, 6.89. found: C, 76.61; H, 8.55; N, 6.83.

(2*R*,5*R*)-2,5-Diphenyl-1,4-di-(*tert*-butylacetyl)piperazine (54)

21 (0.96 g, 2.4 mmol) と NEt_3 (2.3 mL, 16 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に *tert*-butylacetyl chloride (2.0 g, 15 mmol) を滴下し、室温で 4 h 攪拌する。反応液を 1N HCl にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を 10% K_2CO_3 水溶液、brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ $\text{ÅiAcOEt} : \text{hexane} = 1 : 2$, $R_f = 0.7$ で精製することにより、**54** (1.3 g, 75%) を得た。 white amorphous; $[\alpha]_D^{18} -68.9$ (c

0.33, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 0.97 (s, 18H), 1.88 (d, 2H, *J* = 15.0 Hz), 2.17 (d, 2H, *J* = 15.0 Hz), 3.01 (dd, 2H, *J* = 12.5, 11.8 Hz), 5.05-5.28 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 10H); IR (KBr) ν 2960, 1650, 1410, 1360, 1140, 750, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₂₈H₃₈N₂O₂: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45. found: C, 77.28; H, 8.94; N, 6.29.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine (51)

53 (0.97 g, 2.4 mmol) と NaBH₄ (0.54 g, 14 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に BF₃·Et₂O (2.2 mL, 19 mmol) を 0 °C で滴下した後、2 h 還流する。室温に冷却した後、水 (2 mL) を加え濃縮する。残渣を 15% HCl (10 mL) で溶解させ、再度 2 h 還流する。反応液を 28% アンモニア水にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣を hexane から再結晶して **51** (0.90 g, 99%) を得た。colorless plates; mp 47~48 °C; [α]_D¹⁸ -55.5 (c 0.32, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ 0.79 (s, 18H), 2.11 (s, 4H), 2.62 (dd, 2H, *J* = 12.3, 3.4 Hz), 3.30 (dd, 2H, *J* = 12.3, 6.2 Hz), 3.56 (dd, 2H, *J* = 6.2, 3.4 Hz), 7.21-7.39 (m, 6H), 7.63 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz); IR (neat) ν 2955, 2800, 1480, 1455, 1360, 1155, 1110, 1015, 1020, 755, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₂₆H₃₈N₂: C, 82.48; H, 10.12; N, 7.40. found: C, 82.35; H, 10.17; N, 7.15.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine dihydrochloride (51·2HCl)

21·2HCl の調製法に従い、**51** と濃塩酸より合成した。white solids; mp 161~161.5 °C (decomp.); [α]_D²⁰ -56.5 (c 0.72, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) major isomer; δ 0.97 (s, 18H), 3.06 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz), 3.65 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz), 4.28 (d, 2H, *J* = 11.2 Hz), 4.98 (brt, 2H), 6.64 (brt, 2H), 7.42-7.56 (m, 6H), 8.06 (d, 4H, *J* = 6.4 Hz), 10.14 (br, 2H); minor isomer; δ 0.90 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 2.88 (br, 1H), 3.16 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 3.75 (br, 1H), 3.82 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 3.91 (brdd, 1H), 4.57 (brt, 1H), 4.85 (brt, 1H), 5.66 (brt, 1H), 6.35 (brt, 1H), 6.95 (brd, 1H), 7.42-7.56 (m, 6H), 7.89 (brd, 2H), 8.26 (br, 2H), 10.84 (br, 1H), 11.11 (br, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) major isomer; δ 27.82, 31.46, 57.39, 61.26, 69.19, 129.8, 130.0, 130.5, 130.9, 131.3 : minor isomer; δ 27.52, 31.12, 52.89, 56.64, 56.75, 61.75, 64.02, 70.49, 129.8, 130.0, 130.5, 130.9, 131.3 [isomer ratio = 62 : 38]; IR (KBr) ν 3500-3200, 2860, 1650-1600, 1480, 1380, 980, 865, 705 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₂₆H₃₈N₂·2HCl·2H₂O: C, 64.05; H, 9.10; N, 5.75. found: C, 64.24; H, 9.09; N, 5.95.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine monohydrochloride (51·HCl)

21·HCl の調製法に従い、**51** と **51**·2HCl より合成した。white powder; mp 90~91 °C (decomp.); [α]_D²⁰ -55.4 (c 0.83, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz); δ 0.69 (s, 9H), 1.09 (s,

9H), 2.09 (m, 2H), 2.41 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 2.89 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 3.42-3.58 (m, 3H), 4.08 (brd, 1H), 4.52 (brd, 1H), 4.64 (brs, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.52 (m, 4H), 8.11 (br, 2H), 11.69 (br, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz); δ 28.68, 31.81, 32.66, 55.34, 55.75, 63.69, 64.93, 65.85, 128.8, 129.7, 131.5, 133.0, 138.9; IR (KBr) ν 3420, 2960, 2600, 1480, 1460, 1360, 1140, 760, 735, 700 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 72.11; H, 9.54; N, 6.47. found: C, 71.25; H, 9.15; N, 6.31.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-hexyl-2,5-diphenylpiperazine (52)

54 (1.1 g, 2.5 mmol) と NaBH_4 (0.58 g, 15 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.3 mL, 20 mmol) を 0°C で滴下した後、2 h 還流する。室温に冷却した後、水 (3 mL) を加え濃縮する。残渣を 15% HCl (12 mL) で溶解させ、再度 2 h 還流する。反応液を 28% アンモニア水にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣を hexane から再結晶して **52** (0.98 g, 96%) を得た。colorless plates; mp $64\sim 66^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -54.0$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz); δ 0.76 (s, 18H), 1.29 (dt, 2H, $J = 12.1, 4.9$ Hz), 1.46 (dt, 2H, $J = 12.1, 4.9$ Hz), 2.13 (dt, 2H, $J = 11.8, 4.9$ Hz), 2.31 (dt, 2H, $J = 11.8, 4.9$ Hz), 2.65 (dd, 2H, $J = 11.8, 3.5$ Hz), 2.98 (dd, 2H, $J = 11.8, 6.3$ Hz), 3.71 (dd, 2H, $J = 6.3, 3.5$ Hz), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.69 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz); IR (KBr) ν 2960-2800, 1490, 1475, 1450, 1360, 1120, 760, 705 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2$: C, 82.70; H, 10.41; N, 6.89. found: C, 82.42; H, 10.51; N, 6.94.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-hexyl-2,5-diphenylpiperazine dihydrochloride (52·2HCl)

21·2HCl の調製法に従い、**52** と濃塩酸より合成した。white solids; mp $136\sim 137^\circ\text{C}$ (decomp.); $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -92.5$ (c 0.32, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) major isomer; δ 0.72 (s, 18H), 1.66 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 2.94 (br, 2H), 3.52 (br, 2H), 4.27 (br, 2H), 4.58 (brt, 2H), 6.45 (br, 2H), 7.53 (m, 6H), 7.95 (m, 4H), 10.95 (br, 2H): minor isomer; δ 0.74 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), 1.55 (br, 4H), 2.75 (br, 1H), 2.92 (br, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.76 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.96 (br, 1H), 4.08 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 5.82 (br, 1H), 6.27 (br, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.95 (m, 4H), 11.91 (br, 1H), 12.48 (br, 1H) [isomer ratio = 67 : 33]; IR (KBr) ν 2960, 2240, 1675, 1465, 1360, 1200, 760, 700 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$: C, 70.13; H, 9.25; N, 5.84%. found: C, 70.12; H, 9.34; N, 5.75%.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-hexyl-2,5-diphenylpiperazine monohydrochloride (52·HCl)

21·HCl の調製法に従い、**52** と **52·2HCl** より合成した。white solids; mp $87\sim 88^\circ\text{C}$ (decomp.); $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -75.4$ (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz); δ 0.68 (s, 9H), 0.81 (s,

9H), 1.20 (dt, 1H, $J = 12.4, 4.7$ Hz), 1.35 (dt, 1H, $J = 12.4, 5.0$ Hz), 1.60 (dt, 1H, $J = 12.5, 4.7$ Hz), 1.91 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.9$ Hz), 2.01-2.32 (m, 3H), 2.60 (dt, 1H, $J = 12.0, 4.7$ Hz), 2.87 (brt, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.03 (brt, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz), 3.40 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J = 12.9, 2.9$ Hz), 4.22 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.67 (brs, 1H), 7.40-7.54 (m, 8H), 8.12 (m, 2H), 12.60 (br, 1H); IR (KBr) ν 3450, 2960, 2400, 1680, 1475, 1365, 1200, 1115, 760, 700 cm^{-1} .

第3章第4節に関する実験

(2R,5R)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine dihydrobromide (51•2HBr)

21•2HCl の調製法に従い、51 と 48% HBr 水溶液より合成した。 white solids; mp 210~211 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{18} -47.6$ (c 0.89, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) major isomer; δ 0.99 (s, 18H), 3.04 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 3.67 (dd, 2H, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 4.26 (m, 2H), 5.02 (dt, 2H, $J = 12.2, 7.8$ Hz), 6.74 (m, 2H), 7.56 (m, 6H), 8.05 (d, 4H, $J = 5.9$ Hz), 9.54 (br, 2H): minor isomer; δ 0.91 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 2.92 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.80 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 4.64 (brdd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 5.89 (dt, 1H), 6.39 (brdt, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 7.53 (m, 6H), 7.92 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.33 (br, 2H), 9.92 (br, 1H), 10.28 (br, 1H) [isomer ratio = 66 : 34]; IR (KBr) ν 3420, 2960, 2590, 1480, 1465, 1375, 1055, 750, 705 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2 \cdot 2\text{HBr}$: C, 57.78; H, 7.46; N, 5.18. found: C, 57.41; H, 7.51; N, 5.04.

(2R,5R)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine dihydroiodide (52•2HI)

21•2HCl の調製法に従い、51 と 55% HI 水溶液より合成した。 white powder; mp 226~227 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{18} -28.0$ (c 0.68, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) major isomer; δ 1.00 (s, 18H), 3.11 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 3.75 (dd, 2H, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 4.09 (dt, 2H, $J = 13.7, 5.4$ Hz), 5.22 (dt, 2H, $J = 12.7, 6.8$ Hz), 6.85 (dt, 2H, $J = 11.5, 5.4$ Hz), 7.59 (m, 6H), 8.15 (m, 4H), 8.87 (br, 2H): minor isomer; δ 0.93 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 2.99 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz), 3.77 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H, $J = 14.2, 8.3$ Hz), 4.60 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.16 (brt, 1H), 6.29 (brdt, 1H), 6.71 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 7.58 (m, 6H), 7.96 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 8.37 (br, 2H), 9.00 (br, 1H), 9.58 (br, 1H) [isomer ratio = 79 : 21]; IR (KBr) ν 3440, 2955, 1465, 1375, 760, 700 cm^{-1} .

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine dihydrofluoride (5•2HF)

21•2HCl の調製法に従い、51 と48% HF 水溶液より合成した。 white powder; mp 154-156 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{18}$ -22.9 (c 0.52, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 0.86 (s, 18H), 3.13 (d, 2H, *J* = 13.8 Hz), 3.40 (dd, 2H, *J* = 13.7, 8.3 Hz), 3.70 (brd, 2H, *J* = 13.8 Hz), 4.95 (brt, 2H), 5.70 (br, 2H, *J* = 11.5, 5.4 Hz), 7.58 (m, 6H), 7.88 (m, 4H), 8.51 (br, 2H); IR (KBr) ν 3600, 2960, 1645, 1480, 1140-1000, 755, 700 cm⁻¹.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine tetrakis(hydrogen trifluoroacetate) (5 1•4CF₃COOH)

51 (0.17 g, 0.45 mmol) を TFA (4 mL) に溶解し、10 min 攪拌する。溶媒を減圧留去後、残渣を Et₂O から再結晶することにより、51•4CF₃COOH (0.37 g, 99%) を得た。 colorless prisms; mp 82~83 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{18}$ -41.5 (c 0.87, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); δ 0.86 (s, 18H), 2.96 (d, 2H, *J* = 12.2 Hz), 3.41 (d, 2H, *J* = 12.2 Hz), 3.81 (d, 2H, *J* = 12.2 Hz), 4.72 (brt, 2H), 5.76 (brd, 2H), 7.56 (brs, 6H), 7.63 (brs, 4H), 10.22 (br, 2H), 12.31 (br, 2H); IR (KBr) ν 2990, 1775, 1655, 1200, 1150, 700, 600 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₂₆H₃₈N₂•4CF₃COOH: C, 48.92; H, 5.07; N, 3.36. found: C, 48.86; H, 5.05; N, 3.47.

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine bis(hydrogen methane-sulfonate) (5 1•2CH₃SO₃H)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 0.86 (s, 18H), 3.06 (m, 2H), 3.49 (dd, 2H, *J* = 13.8, 6.8 Hz), 3.72 (brd, 2H), 5.04 (brdt, 2H), 6.28 (brt, 2H), 7.55 (m, 6H), 8.02 (m, 4H), 9.39 (br, 2H).

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine bis(hydrogen *p*-toluene-sulfonate) (5 1•2CH₃C₆H₄SO₃H)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 0.85 (s, 18H), 3.03 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz), 3.69 (dd, 2H, *J* = 13.3, 7.6 Hz), 3.92 (brd, 2H, *J* = 13.7 Hz), 5.06 (dt, 2H, *J* = 13.3, 7.6 Hz), 6.14 (brt, 2H), 7.50 (m, 6H), 7.97 (m, 4H), 9.32(br, 2H).

(2*R*,5*R*)-1,4-Di-*neo*-pentyl-2,5-diphenylpiperazine dihydrogen hexafluoro glutarate (5 1•HOOC(CF₂)₃COOH)

amorphous; $[\alpha]_D^{20}$ -45.5 (c 0.68, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 313K) major isomer; δ 0.65 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.87 (d, 1H), 2.03 (br, 1H), 2.29 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.41 (m, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.91 (brs, 1H), 7.41-8.04 (m, 10H), 11.18 (br, 2H): minor isomer; δ 0.92 (s,

18H), 2.90 (br, 2H), 3.48 (br, 2H), 3.82 (br, 2H), 4.59 (br, 2H), 5.77(br, 2H), 7.41-8.04 (m, 10H), 12.34 (br, 2H) [isomer ratio = 64 : 36]; IR (KBr) ν 2960, 1765, 1740, 1680, 1060, 760, 700 cm^{-1} .

第4章第1節に関する実験

(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-2,5-Diphenyl-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (35a) and

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2,5-Diphenyl-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (35b)

49 (0.51 g, 1.5 mmol) と K_2CO_3 (0.62 g, 4.5 mmol) を ethylenedibromide (10mL) に懸濁させ、8 h 還流攪拌する。冷却後、反応液を水にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (**35a**: acetone, $R_f = 0.4$; **35b**: acetone, $R_f = 0.7$) で粗精製し、低極性画分を AcOEt, CH_2Cl_2 の混合溶媒から再結晶し、**35a** (128 mg, 32%) を得た。また、高極性画分を AcOEt, CH_2Cl_2 の混合溶媒から再結晶し、**35b** (45 mg, 12%) を得た。

35a; colorless plates; mp 208~208.5 °C; $[\alpha]_D^{18} -135.3$ (c 0.43, $CHCl_3$); 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz); δ 2.93 (dd, 2H, $J = 13.4, 9.0$ Hz), 3.08 (brs, 4H), 3.25 (ddd, 2H, $J = 13.4, 9.0, 1.5$ Hz), 2.82 (brt, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.12-7.31 (m, 10H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz); δ 47.4, 48.7, 56.4, 126.7, 126.9, 128.4, 141.3; IR (KBr) ν 2880, 1600, 1490, 1175, 810, 725, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 264 (M^+), 222, 208, 173, 160, 131, 104, 91, 77, 57; Anal. calcd. for $C_{18}H_{20}N_2$: C, 81.78; H, 7.63; N, 10.60. found: C, 81.52; H, 7.59; N, 10.60; Crystal data: $C_{18}H_{20}N_2$, FW = 264.37, monoclinic, space group C2 with $a = 10.782(3)$ Å, $b = 6.457(4)$ Å, $c = 12.027(3)$ Å, $\beta = 123.17(1)^\circ$, $V = 700.9$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.253$ g \cdot cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.041$, $R_w = 0.048$.

35b; colorless prisms; mp 153~154 °C; $[\alpha]_D^{18} -168.9$ (c 0.45, $CHCl_3$); 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz); δ 2.57 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.15 (dd, 2H, $J = 12.9, 8.8$ Hz), 3.69 (dd, 2H, $J = 12.9, 8.8$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 8H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz); δ 41.2, 55.1, 56.1, 126.9, 127.1, 128.5, 141.4; IR (KBr) ν 2930, 1495, 1445, 1060, 800, 745, 735, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 264 (M^+), 131, 118, 104, 91, 77, 57; Anal. calcd. for $C_{18}H_{20}N_2$: C, 81.78; H, 7.63; N, 10.60. found: C, 81.42; H, 7.55; N, 10.49; Crystal data: $C_{18}H_{20}N_2$, FW = 264.37, orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ with $a = 9.293(3)$ Å, $b = 19.982(10)$ Å, $c = 7.947(5)$ Å, $V = 1420.0$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.236$ g \cdot cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.031$, $R_w = 0.033$.

2,6-Pyridinedicarbonyl bis[(2'R,5'R)-2',5'-diphenylpiperazine] (73)

49 (6.0 g, 18 mmol) と NEt_3 (15 mL, 108 mmol) の CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液に dipicolinyl chloride (**69**; 2.5 g, 13 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液を 0°C で 1.5 h かけて滴下する。滴下後、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより diBoc 体を得た。これを CH_2Cl_2 (40 mL) と TFA (14 mL, 0.36 mol) に溶かし、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣を Et_2O , hexane, EtOH から再結晶することにより、**73** (4.5 g, 84% based on **49**) を得た。 white powder; mp $177\sim 178^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.88, CHCl_3) -59.9 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.88 (dd, 3/8H, $J = 13.2, 11.0$ Hz), 2.95 (dd, 3/4H, $J = 13.2, 11.0$ Hz), 3.05 (dd, 3/4H, $J = 13.2, 11.0$ Hz), 3.33 (dd, 1/2H, $J = 12.6, 4.1$ Hz), 3.41 (dd, 1/4H, $J = 8.4, 4.1$ Hz), 3.49 (dd, 3/4H, $J = 12.6, 4.1$ Hz), 3.55-3.68 (m, 11/8H), 3.75-3.90 (m, 21/8H), 3.95 (dd, 1/2H, $J = 11.0, 3.3$ Hz), 3.99 (dd, 1/4H, $J = 11.0, 3.3$ Hz), 4.18 (dd, 3/4H, $J = 10.6, 2.7$ Hz), 4.66 (dd, 3/4H, $J = 13.6, 2.7$ Hz), 5.22 (brd, 1/4H), 5.25 (brd, 1/2H), 5.93 (brd, 3/8H), 6.01 (brd, 3/4H), 7.15-7.42 (m, 145/8H), 7.65-7.71 (m, 9/4H), 7.78 (dd, 15/8H, $J = 12.1, 7.7$ Hz), 7.93 (dd, 1/2H, $J = 7.7, 5.3$ Hz), 7.96 (d, 1/4H, $J = 5.3$ Hz); IR (CHCl_3) ν 2980, 2800, 1680, 1610, 1440, 1400, 1300, 1150, 1020, 680 cm^{-1} ; MS (m/z) 607 (M^+), 491, 477, 399, 343, 237, 208, 121, 104, 91, 77; HRMS calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$ 607.2946, found: 607.2950 (M^+); Anal. calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 77.08; H, 6.14; N, 11.52. found: C, 76.96; H, 6.09; N, 11.45.

Isophthaloyl bis[(2'R,5'R)-2',5'-diphenylpiperazine] (74)

49 (2.0 g, 6.0 mmol) と NEt_3 (3.3 mL, 24 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に isophthaloyl chloride (**70**; 0.86 g, 4.2 mmol) を 0°C で 10 min かけて滴下する。滴下後、室温で 2 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、diBoc 体を得た。これを TFA (6.9 mL) に溶かし、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt , $R_f = 0.55$) により精製し、**74** (1.5 g, 80% based on **49**) を得た。 amorphous; mp $100\sim 102^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.21, CHCl_3) -84.9 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) 複数の異性体の混合物の為、帰属不可能; IR (KBr) ν 3320, 3030, 2800, 1735, 1630, 1420, 1020, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 606 (M^+), 475, 398, 369, 342, 237, 208, 133, 120, 164, 91, 77;

HRMS calcd. for $C_{40}H_{38}N_4O_2$: 606.2997, found 606.3011 (M^+).

Glutaryl bis[(2'R,5'R)-2',5'-diphenylpiperazine] (75)

49 (2.0 g, 6.0 mmol) と NEt_3 (3.4 mL, 24 mmol) の CH_2Cl_2 (80 mL) 溶液に glutaryl chloride (**71**; 0.54 mL, 4.2 mmol) の CH_2Cl_2 (70 mL) 溶液を室温で 1.5 h かけて滴下する。滴下後、室温で 10 min 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮したものを、シリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt / hexane = 1: 1, R_f = 0.55) により精製し、diBoc 体 (2.3 g, quant.) を得た。これを CH_2Cl_2 (10 mL) と TFA (6.6 mL) に溶かし、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt, R_f = 0.4) により精製し、**75** (1.6 g, 92% based on **49**) を得た。 amorphous; mp 88~90 °C; $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.24, $CHCl_3$) -102.9; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) 複数の異性体の混合物の為、帰属不可能; IR ($CHCl_3$) ν 3010, 1630, 1490, 1450, 1420, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 572 (M^+), 453, 441, 335, 237, 208, 132, 120, 104, 91, 77; HRMS calcd. for $C_{37}H_{40}N_4O_2$ 572.3154, found 572.3122 (M^+).

Diglycolyl bis[(2R,5R)-diphenylpiperazine] (76)

49 (2.0 g, 6.0 mmol) と NEt_3 (3.4 mL, 24 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液に diglycolyl chloride (**72**; 0.50 mL, 4.2 mmol) を室温で 5 min かけて滴下する。滴下後、室温で 30 min 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮したものを、シリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt / hexane = 1: 1, R_f = 0.3) により精製し、diBoc 体 (2.1 g) を得た。これを CH_2Cl_2 (20 mL) と TFA (5.7 mL) に溶かし、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% NaOH 水溶液にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt, R_f = 0.25) により精製し、**76** (1.3 g, 78% from **49**) を得た。 amorphous; $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.50, $CHCl_3$) -130.6; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) 複数の異性体の混合物の為、帰属不可能; IR ($CHCl_3$) ν 3010, 1655, 1495, 1450, 1140, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 574 (M^+), 442, 336, 237, 208, 132, 120, 104, 91, 77; HRMS calcd. for $C_{36}H_{38}N_4O_3$ 574.2946, found 574.2946 (M^+).

(10R,21R,23R,26R)-10,21,23,26-Tetraphenyl-2,8,13,19-tetraoxo-1,9,12,20,25,28-hexaazapentacyclo[18.2.2.2^{9,12}.1^{3,7}.1^{14,18}]octacos-3,5,7(28),14,16,18(25)-hexaene (62)

Cs₂CO₃ (9.0 g, 27 mmol) の CH₂Cl₂ (500 mL) 懸濁液に、**73** (3.4 g, 5.5 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液と **69** (1.7 g, 6.6 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液を、室温で 23 h かけて同時に滴下し、さらに 24 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を水にあけ、CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt / hexane = 5 : 1, R_f = 0.60) で粗精製し、AcOEt にて再結晶することにより、**62** (2.1 g, 52%) を得た。 colorless prisms; mp 225~226 °C; [α]_D²⁰ (c 1.0, CHCl₃) -97.0; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.53 (dd, 2H, *J* = 14.1, 11.7 Hz), 3.72 (dd, 2H, *J* = 14.3, 11.4 Hz), 4.60 (dd, 2H, *J* = 14.3, 6.2 Hz), 5.64 (dd, 2H, *J* = 14.1, 7.0 Hz), 5.79 (dd, 2H, *J* = 11.7, 7.0 Hz), 7.00-7.02 (m, 4H), 7.08 (brtt, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.11-7.16 (m, 6H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.44-7.45 (m, 8H), 7.51 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 8.01 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 44.7 (t), 49.5 (t), 58.1 (d), 61.3 (d), 125.3 (d), 125.7 (d), 126.4 (d), 127.8 (d), 128.2 (d), 128.4 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 137.8 (d), 138.8 (s), 150.9 (s), 152.5 (s), 166.4 (s), 167.5 (s); IR (KBr) ν 1640, 1425, 1140, 745, 700 cm⁻¹; MS (m/z) 738 (M⁺), 710, 235, 208, 149, 137, 119, 105, 91, 78, 72, 57; HRMS calcd. for C₄₆H₃₈N₆O₄ 738.2957, found: 738.2920 (M⁺); Anal. calcd. for C₄₆H₃₈N₆O₄·H₂O: C, 73.00; H, 5.32; N, 11.10. found: C, 72.84; H, 5.18; N, 10.98; Crystal data: C₄₈H₄₄N₆O₅, FW = 784.92, monoclinic, space group P2₁ with *a* = 11.054(6) Å, *b* = 19.720(6) Å, *c* = 9.721(6) Å, β = 99.09(5) °, *V* = 2092.4 Å³, *Z* = 2, *D*_c = 1.246 g·cm⁻³, the structure was refined to *R* = 0.082, *R*_w = 0.086.

(10*R*,21*R*,23*R*,26*R*)-10,21,23,26-Tetraphenyl-2,8,13,19-tetraoxo-1,9,12,20-tetraazapentacyclo[18.2.2.2^{9,12}.1^{3,7}.1^{14,18}]octacos-3,5,7(28),14,16,18(25)-hexaene (63)

74 (1.5 g, 2.4 mmol) と Cs₂CO₃ (3.9 g, 12 mmol) の CH₂Cl₂ (300 mL) 懸濁液に、**70** (0.53 g, 2.6 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を、室温で 12 h かけて滴下し、さらに 68 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を 2N HCl にあけ CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を 10% K₂CO₃ 水溶液、brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt, R_f = 0.65) で粗精製し、AcOEt にて再結晶することにより、**63** (0.96 g, 54%) を得た。 colorless prisms; mp >300 °C; [α]_D²⁰ (c 1.3, CHCl₃) -214.7; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.37 (dd, 2H, *J* = 13.8, 11.3 Hz), 3.55 (dd, 2H, *J* = 14.8, 10.7 Hz), 4.14 (dd, 2H, *J* = 14.8, 7.2 Hz), 4.72 (dd, 2H, *J* = 10.7, 7.2 Hz), 5.45 (dd, 2H, *J* = 13.8, 7.6 Hz), 6.13 (dd, 2H, *J* = 11.3, 7.6 Hz), 6.71 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.20-7.28 (m, 8H), 7.32-7.43 (m, 12H), 7.64 (s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 42.5, 47.8, 60.4, 124.2, 124.9, 125.6, 127.0, 128.2, 128.3, 128.8, 129.1, 129.2,

129.3, 170.8, 171.5; IR (KBr) ν 3440, 2920, 1660, 1425-1390, 750, 700 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 71.62; H, 5.15; N, 6.82. found: C, 71.65; H, 5.10; N, 6.89.

(8*R*,17*R*,19*R*,21*R*)-8,17,19,21-Tetraphenyl-2,6,11,15-tetraoxo-1,7,10,16-tetraazatricyclo[14.2.2.2^{7,10}]docosane (64)

75 (1.4 g, 2.4 mmol) と NEt_3 (1.7 mL, 12 mmol) の CH_2Cl_2 (300 mL) 溶液に、**71** (0.37 mL, 2.9 mmol) を、室温で 2 h かけて滴下し、さらに 12 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を 2N HCl にあけ CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を 10% K_2CO_3 水溶液、brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 / acetone = 40 : 1, R_f = 0.45) で粗精製し、 CH_2Cl_2 , MeOH にて再結晶することにより、**65** (0.67 g, 41%) を得た。 colorless prisms; mp >300 °C; $[\alpha]_D^{20}$ (c 1.0, CHCl_3) -108.4; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.71-1.95 (m, 8H), 2.56-2.75 (brm, 4H), 2.18-2.60 (m, 4H), 3.02 (dd, 2H, J = 12.4, 9.2 Hz), 5.04-5.25 (m, 8H), 7.23 (t, 8H, J = 5.8 Hz), 7.28-7.40 (m, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 18.4 (t), 30.0 (t), 43.2 (t), 58.0 (d), 125.2 (d), 128.2 (d), 129.3 (d), 138.7 (s), 173.4 (s); IR (KBr) ν 2950, 1650, 1415, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 668 (M^+), 572, 441, 335, 237, 208, 132, 120, 104, 91, 77; HRMS calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4$ 668.3365, found 668.3369 (M^+); Anal. calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 73.45; H, 6.75; N, 8.16. found: C, 73.63; H, 6.71; N, 8.05.

(8*R*,17*R*,19*R*,21*R*)-8,17,19,21-Tetraphenyl-2,6,11,15-tetraoxo-1,7,10,16-tetraaza-4,13-dioxatricyclo[14.2.2.2^{7,10}]docosane (65)

76 (1.3 g, 2.2 mmol) と Cs_2CO_3 (3.6 g, 11 mmol) の CH_2Cl_2 (300 mL) 懸濁液に、**72** (0.29 mL, 2.4 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を、室温で 5 h かけて滴下し、さらに 16h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を水にあけ CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt / hexane = 4: 1, R_f = 0.60) で粗精製し、AcOEt にて再結晶することにより、**65** (0.53 g, 35%) を得た。 colorless prisms; mp 240~241 °C; $[\alpha]_D^{20}$ (c=1.0, CHCl_3) -124.8; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.17 (dd, 4H, J = 11.7, 8.8 Hz), 3.83 (d, 4H, J = 14.6 Hz), 4.39 (d, 4H, J = 14.6 Hz), 5.16 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 5.23 (s, 4H), 5.29 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.20-7.48 (m, 20H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 43.2 (t), 57.2 (d), 67.8 (t), 125.3 (d), 128.7 (d), 129.6 (d), 138.0 (s), 169.2 (s); IR (KBr) ν 1660, 1425, 1140, 750, 700 cm^{-1} ; MS (m/z) 672 (M^+), 208, 132, 118, 104, 91, 77, 56; HRMS calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$: 672.2950, found 672.2958 (M^+); Anal. calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33. found: C, 71.16; H, 6.10; N, 8.24.

(10*R*,19*R*,21*R*,23*R*)-10,19,21,23-Tetraphenyl-2,8,13,17-tetraoxo-1,9,12,18,25-pentaazatetracyclo[16.2.2.2^{9,12}.1^{3,7}]pentacosa-3,5,7(25)-triene (66)

73 (1.1 g, 1.8 mmol) と Cs₂CO₃ (2.9 g, 9.0 mmol) の CH₂Cl₂ (500 mL) 懸濁液に、71 (0.25 mL, 2.0 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を、室温で 16 h かけて滴下し、さらに 9 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を水にあけ CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。残渣を AcOEt, hexane にて再結晶することにより、66 (1.20 g, 95%) を得た。 colorless prisms; mp >300 °C; [α]_D²⁰ (c 0.95, CHCl₃) -286.7; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.81 (brs, 4H), 1.88 (m, 2H), 3.26 (dd, 2H, *J* = 14.0, 11.4 Hz), 3.46 (dd, 2H, *J* = 13.5, 10.6 Hz), 5.12 (dd, 2H, *J* = 14.0, 6.4 Hz), 5.27 (dd, 2H, *J* = 13.5, 6.8 Hz), 5.39 (dd, 2H, *J* = 10.6, 6.8 Hz), 5.78 (dd, 2H, *J* = 11.4, 6.4 Hz), 6.91 (m, 4H), 7.11 (m, 8H), 7.38 (m, 11H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 29.2, 43.0, 44.2, 58.7, 59.2, 124.4, 125.6, 128.0, 128.4, 128.9, 129.2, 129.4, 138.2, 139.1, 139.6, 151.6, 169.1, 173.5; IR (KBr) ν 2870, 1650, 1430, 1440, 1165, 750, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₄₈H₄₀N₄O₄•H₂O: C, 73.21; H, 6.00; N, 9.70. found: C, 73.21; H, 5.96; N, 9.54.

2,6-Pyridinedicarbonyl-2-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-(2'*R*,5'*R*)-2',5'-diphenylpiperazine]-6-[(2''*R*,5''*R*)-diphenylpiperazine] (77)

73 (2.9 g, 4.7 mmol) の CH₂Cl₂ (40 mL) 溶液に Boc₂O (1.1 g, 5.2 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液を 0 °C で 1 h かけて滴下した後、室温で 3 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt / hexane = 2 : 1, R_f = 0.40) で精製することにより、77 (1.8 g, 53%) を得た。同時に diBoc 体 78 (AcOEt / hexane = 2 : 1, R_f = 0.70) を 1.06 g (28%) 得た。 amorphous; mp 118~119 °C; [α]_D²⁰ (c 1.0, CHCl₃) -156.3; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) 複数の異性体の混合物の為、帰属不可能; IR (CHCl₃) ν 3000, 1690, 1630, 1400, 1160, 1120, 700 cm⁻¹; MS (m/z) 707 (M⁺), 607, 476, 399, 343, 280, 237, 208, 132, 104, 91, 77, 56; HRMS calcd. for C₄₄H₄₅N₅O₄ 707.3459, found 707.3475 (M⁺).

Trispiperazine 81 and

Tetrakispiperazine 82

77 (1.9 g, 2.7 mmol)、49 (1.1 g, 3.2 mmol) と NEt₃ (1.8 mL, 14 mmol) の CH₂Cl₂ (25 mL) 溶液に 69 (0.77 g, 3.8 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を 0 °C で 2 h かけて滴下した後、室温で 1.5 h 攪拌する。反応液を 10% K₂CO₃ 水溶液にあけ、CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより 3 種類の di-Boc 体 78, 79, 80 の混合物を得た。これらをシリカゲルクロマトグラフィ (78: AcOEt / hexane = 2 : 1, R_f = 0.40; 79: AcOEt, R_f = 0.60; 80: AcOEt, R_f = 0.30) で分離精製する。79

を CH_2Cl_2 (4.5 mL) と TFA (2.8 mL) に溶かし、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。残渣を Et_2O , hexane, EtOH で再結晶することにより、**81** (1.1 g, 42% based on **77**) を得た。また、**80** を CH_2Cl_2 (3 mL) と TFA (1.5 mL) に溶かし、室温で 1 h 攪拌する。反応液を 10% K_2CO_3 水溶液にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。残渣を Et_2O , hexane, EtOH で再結晶することにより、**82** (0.57 g, based on **77**) を得た。

81; white powder; mp 184~185 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 1.0, CHCl_3) -73.2; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) 複数の異性体の混合物の為、帰属不可能; IR (CHCl_3) v 3010, 1630, 1450, 1420, 1340, 1140, 840, 700 cm^{-1} ; FABMS (m/z) 977 ($\text{M}^+\text{+H}$), 606, 369, 307, 289, 208, 154; HRMS calcd. for $\text{C}_{62}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_4$ 976.4486, found 976.4429 (M^+).

82; white powder; mp 187-188 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 1.3, CHCl_3) -70.0; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) 複数の異性体の混合物の為、帰属不可能; IR (CHCl_3) v 3010, 1640, 1630, 1450, 1440, 700 cm^{-1} ; FABMS (m/z) 1346 ($\text{M}^+\text{+H}$), 1268, 975, 602, 487, 370, 221, 154; HRMS calcd. for $\text{C}_{85}\text{H}_{75}\text{N}_{11}\text{O}_6$ 1345.5907, found 1345.5896 (M^+).

(10R,21R,32R,34R,37R,40R)-10,21,32,34,37,40-Hexaphenyl-2,8,13,19,24,30-hexaoxo-1,9,12,20,23,31,36,39,42-nonaazaheptacyclo[29.2.2.2^{9,12}.2^{20,23}.1^{3,7}.1^{14,18}.1^{25,29}]dotetracota-3,5,7(42),14,16,18(39),25,27,29(36)-nonaene (67)

Cs_2CO_3 (3.3 g, 10 mmol) の CH_2Cl_2 (1 L) 懸濁液に、**81** (2.0 g, 2.1 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液と **69** (0.50 g, 2.4 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を、室温で 15 h かけて同時に滴下し、さらに 23 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を水にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 / acetone = 5 : 1, R_f = 0.60) で粗精製し、 CHCl_3 , PrOH から再結晶することにより、**67** (0.79 g, 35%) を得た。colorless prisms; mp 284~285 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 0.38, CHCl_3) -156.3; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) major conformer; δ 3.63 (dd, 1H, J = 14.7, 12.1 Hz), 3.70 (dd, 3H, J = 14.7, 12.1 Hz), 4.07 (dd, 1H, J = 14.5, 4.4 Hz), 4.79 (dd, 1H, J = 14.5, 12.6 Hz), 5.01 (dd, 1H, J = 12.1, 6.6 Hz), 5.10-5.15 (m, 2H), 5.25 (dd, 1H, J = 12.5, 4.4 Hz), 5.45 (dd, 2H, J = 12.1, 5.5 Hz), 6.12 (dd, 1H, J = 12.1, 5.5 Hz), 6.36 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.47 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.57-6.67 (m, 2H), 6.84-6.91 (m, 8H), 7.01-7.09 (m, 10H), 7.14 (dd, 2H, J = 7.7, 0.8 Hz), 7.21-7.23 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.47 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.65 (dd, 2H, J = 7.7, 0.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 7.0 Hz), minor conformer; δ 2.36-2.41 (dd), 2.75-2.82 (dd), 3.23-3.44 (m), 3.54-3.58 (m), 3.90-3.96 (dd), 4.11-4.14 (m), 4.30-4.36 (dd), 5.30-5.40 (m),

5.76-5.81 (dd), 5.91-5.97 (dd), 6.05-6.08 (m), 6.17-6.19 (m), 7.80-8.32 (m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 45.90 (t), 45.95 (t), 46.1 (t), 50.7 (t), 59.2 (d), 59.4 (d), 59.8 (d), 59.9 (d), 123.1 (d), 123.3 (d), 125.4 (d), 125.5 (d), 125.6 (d), 125.8 (d), 126.1 (d), 127.46 (d), 127.54 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 129.1 (d), 134.6 (d), 135.4 (d), 137.9 (d), 139.6 (s), 140.6 (s), 141.2 (s), 141.3 (s), 150.5 (s), 151.7 (s), 153.0 (s), 153.3 (s), 168.2 (s), 168.8 (s), 169.3 (s), 169.8 (s); IR (KBr) ν 1640, 1405, 1150, 1055, 1020, 700 cm^{-1} ; FABMS (m/z) 1108 ($\text{M}^+\text{+H}$), 369, 147, 137; Anal. calcd. for $\text{C}_{69}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_6\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 72.43; H, 5.37; N, 11.02. found: C, 72.36; H, 5.73; N, 10.94; Crystal data: $\text{C}_{69}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_6$, FW = 1108.27, trigonal, space group R with $a = 23.692(3)$ Å, $c = 10.855(3)$ Å, $\gamma = 120^\circ$, $V = 5276.38$ Å 3 , $Z = 3$, $D_c = 1.203$ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, the structure was refined to $R = 0.086$, $R_w = 0.099$.

(10R,21R,32R,43R,45R,48R,51R,54R)-10,21,32,43,45,48,51,54-Octa-phenyl-2,8,13,19,24,30,35,41-octaoxo-1,9,12,20,23,31,34,42,47,50,53,56-dodecaazanonacyclo[40.2.2.2^{9,12}.2^{20,23}.2^{31,34}.1^{3,7}.1^{14,18}.1^{25,29}]hexapentacota-3,5,7(56),14,16,18(53),25,27,29(50),36,38,40(47)-dodecaene (68)

Cs_2CO_3 (1.3 g, 3.9 mmol) の CH_2Cl_2 (150 mL) 懸濁液に、**82** (1.1 g, 0.78 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液と **69** (0.19 g, 0.94 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液を、室温で 7 h かけて同時に滴下し、さらに 23 h 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、濃縮溶液を水にあけ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt, $R_f = 0.50$) で粗精製し、AcOEt から再結晶することにより、**68** (0.24 g, 21%) を得た。colorless prisms; mp $>300^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ (c 1.0, CHCl_3) -256.8; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.30 (dd, 4H, $J = 15.0, 12.1$ Hz), 3.68 (dd, 4H, $J = 14.3, 12.1$ Hz), 4.09 (dd, 4H, $J = 15.0, 6.9$ Hz), 4.90 (dd, 4H, $J = 14.3, 5.1$ Hz), 5.37 (dd, 4H, $J = 12.1, 6.9$ Hz), 5.68 (dd, 4H, $J = 12.1, 5.1$ Hz), 6.66 (dd, 8H, $J = 6.6, 2.9$ Hz), 6.94 (brtt, 4H, $J = 6.8$ Hz), 7.00-7.01 (m, 12H), 7.04-7.10 (m, 16H), 7.15 (dd, 4H, $J = 6.2, 2.5$ Hz), 7.56-7.60 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50MHz) δ 45.6 (t), 48.5 (t), 56.4 (d), 60.4 (d), 124.2 (d), 124.4 (d), 125.1 (d), 126.0 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 128.8 (d), 129.3 (d), 137.6 (d), 138.5 (s), 140.2 (s), 152.2 (s), 153.1 (s), 168.5 (s), 168.8 (s); IR (KBr) ν 3035, 1725, 1640, 1400, 1140, 700 cm^{-1} ; FABMS (m/z) 1477 ($\text{M}^+\text{+H}$), 369, 147; Anal. calcd. for $\text{C}_{92}\text{H}_{76}\text{N}_{12}\text{O}_8\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 73.00; H, 5.32; N, 11.10. found: C, 72.68; H, 5.19; N, 10.98.

(10*R*,21*R*,23*R*,26*R*)-10,21,23,26-Tetraphenyl-1,9,12,20,25,28-hexaaza-pentacyclo[18.2.2.2^{9,12}.1^{3,7}.1^{14,18}]octacos-3,5,7(28),14,16,18(25)-hexaene (57)

AlCl₃ (14 mg, 0.11 mmol) の THF (1.5 mL) 懸濁液に -78 °C で LiAlH₄ (13 mg, 0.34 mmol) を加え、0 °C まで徐々に昇温しながら 1 h 攪拌する。続いて 65 °C まで昇温し還流させた後、**62** (20 mg, 27 μmol) を加え 50 min 還流する。反応液を注意深く水で処理した後、10% NaOH 水溶液にあけ、Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣を分取用シリカゲル TLC (AcOEt / hexane = 1: 3, R_f = 0.35) により精製して、**57** (12 mg, 63%) を得た。 amorphous; mp 96~98 °C; [α]_D²⁰ -32.7 (c 0.1, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 3.09 (dd, 4H), 3.16 (brt, 4H), 3.54 (d, 4H, *J* = 13.6 Hz), 3.92 (d, 4H, *J* = 13.6 Hz), 4.01 (brt, 4H), 6.74 (d, 4H, *J* = 7.3 Hz), 7.27-7.43 (m, 14H), 7.73 (d, 4H, *J* = 7.0 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz); δ 55.3 (t), 59.0 (t), 61.7 (d), 125.3 (d), 123.0 (d), 127.5 (d), 128.4 (s), 128.2 (d), 128.4 (d), 130.1 (d), 135.9 (d), 141.5 (s), 159.0 (s); IR (KBr) ν 2830, 1575, 1450, 1155, 1120, 760, 700 cm⁻¹; MS (*m/z*) 682 (M⁺), 605, 549, 448, 341, 235, 211, 133, 117, 107, 91, 77; HRMS calcd. for C₄₆H₄₆N₆ 682.3788 (M⁺), found 682.3711; Anal. calcd. for C₄₆H₄₆N₆•1/2H₂O: C, 79.85; H, 6.85; N, 12.15. found: C, 80.16; H, 6.79; N, 11.84.

(10*R*,21*R*,23*R*,26*R*)-10,21,23,26-Tetraphenyl-1,9,12,20-tetraazapentacyclo[18.2.2.2^{9,12}.1^{3,7}.1^{14,18}]octacos-3,5,7(28),14,16,18(25)-hexaene (58)

AlCl₃ (0.53 g, 4.0 mmol) の THF (25 mL) 懸濁液に -78 °C で LiAlH₄ (0.46 g, 12 mmol) を加え、0 °C まで徐々に昇温しながら 1 h 攪拌する。続いて 65 °C まで昇温し還流させた後、**63** (0.74 g, 1.0 mmol) を加え 1 h 還流する。反応液を注意深く水で処理した後、10% NaOH 水溶液にあけ、Et₂O で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Et₂O / hexane = 1: 10, R_f = 0.7) により粗精製した後に、CH₂Cl₂, EtOH の混合溶媒から再結晶することにより **58** (0.60 g, 88%) を得た。 colorless prisms; mp 159~160 °C; [α]_D²⁰ -32.0 (c 0.8, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 2.85-3.10 (br, 8H), 3.46 (d, 4H, *J* = 14.3 Hz), 3.85-3.95 (m, 8H), 6.94 (d, 4H, *J* = 7.7 Hz), 7.18-7.47 (m, 16H), 7.68-7.83 (br, 8H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz); δ 54.7, 57.3, 60.6, 60.7, 127.5, 127.6, 128.5, 129.0, 129.7, 140.4, 140.5; IR (KBr) ν 3030, 2820, 1600, 1490, 1455, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₄₈H₄₈N₄•CH₂Cl₂: C, 76.85; H, 6.58; N, 7.32. found: C, 76.58; H, 6.65; N, 7.24.

(8*R*,17*R*,19*R*,21*R*)-8,17,19,21-Tetraphenyl-1,7,10,16-tetraazatricyclo[14.2.2.2^{7,10}]docosane (59)

64 (1.2 g, 1.7 mmol) と NaBH₄ (2.0 g, 52 mmol) の THF (25 mL) 懸濁液に BF₃•Et₂O (8.5 mL, 68 mmol) を 0 °C で 20 min かけて滴下した後、16 h 還流する。室温に冷却した後、水 (2 mL) を加え濃縮する。残渣を 15% HCl (40 mL) で溶解させ、再度 30 min 還流する。反応液を 10% NaOH 水溶液にあげ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Et₂O/hexane = 1: 10, R_f = 0.35) により粗精製した後に、CH₂Cl₂, EtOH の混合溶媒から再結晶することにより **59** (0.69 g, 65%) を得た。 colorless prisms; mp 190~190.5 °C; [α]_D²⁰ -48.4 (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 1.36-1.79 (m, 12H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.63-2.81 (m, 4H), 2.88 (dd, 4H, *J* = 11.4, 6.2 Hz), 3.26 (brd, 4H, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (dd, 4H, *J* = 4.7, 4.2 Hz), 7.27-7.43 (m, 12H), 7.75 (d, 8H, *J* = 7.3Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz); δ 24.0 (t), 27.6 (t), 52.4 (t), 54.1 (t), 62.0 (d), 127.1 (d), 128.0 (s), 129.6 (d), 140.9 (s); IR (KBr) ν 3020, 2920, 2830, 1450, 1150, 760, 700, 610 cm⁻¹; MS (m/z) 612 (M⁺), 520, 508, 305, 132, 118, 91, 84, 69, 55, 41; Anal. calcd. for C₄₂H₅₂N₄: C, 82.31; H, 8.55; N, 9.14. found: C, 82.29; H, 8.37; N, 9.07; Crystal data: C₄₂H₅₂N₄, FW = 612.91, orthorhombic, space group P2₁2₁2₁ with *a* = 19.028(3) Å, *b* = 18.943(3) Å, *c* = 10.026(2) Å, *V* = 3613.8 Å³, *Z* = 4, *D_c* = 1.126 g•cm⁻³, the structure was refined to *R* = 0.074, *R_w* = 0.082.

(8*R*,17*R*,19*R*,21*R*)-8,17,19,21-Tetraphenyl-1,7,10,16-tetraaza-4,13-dioxatricyclo[14.2.2.2^{7,10}]docosane (60)

65 (0.40 g, 0.60 mmol) と NaBH₄ (0.67 g, 18 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液に BF₃•Et₂O (2.9 mL, 24 mmol) を 0 °C で 5 min かけて滴下した後、2.5 h 還流する。室温に冷却した後、水 (0.5 mL) を加え濃縮する。残渣を 15% HCl (8 mL) で溶解させ、再度 30 min 還流する。反応液を 10% NaOH 水溶液にあげ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Et₂O/hexane = 1: 5, R_f = 0.3) により粗精製し、toluene からの再結晶により **60** (0.36 g, 98%) を得た。 colorless prisms; mp 116-117 °C; [α]_D²⁰ -77.1 (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 2.39 -2.58 (m, 4H), 2.78 -3.04 (m, 8H), 3.48 (t, 10H, *J* = 4.5 Hz), 4.32 (brs, 4H), 7.27-7.45 (m, 12H), 7.75 (d, 8H, *J* = 6.6Hz); IR (KBr) ν 2940-2805, 1490, 1450, 1350, 1320, 1120, 760, 705 cm⁻¹; MS (m/z) 616 (M⁺), 512, 308, 235, 208, 132, 118, 104, 91, 77, 56; HRMS calcd. for C₄₆H₄₆N₆ 616.3780 (M⁺), found 616.3763; Anal. calcd. for C₄₀H₄₈N₄O₂•1/2H₂O: C, 76.77; H, 7.89; N, 8.95. found: C, 76.50; H, 7.80; N, 8.73.

(10R,19R,21R,23R)-10,19,21,23-Tetraphenyl-1,9,12,18,25-pentaazatetracyclo [16.2.2.2^{9,12}.1^{3,7}]pentacos-3,5,7(25)-triene (661)

AlCl₃ (0.37 g, 2.8 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に -78 °C で LiAlH₄ (0.32 g, 8.4 mmol) を加え、0 °C まで徐々に昇温しながら 1 h 攪拌する。続いて 65 °C まで昇温し還流させた後、**66** (0.49 g, 0.70 mmol) を加え 30 min 還流する。反応液を注意深く水で処理した後、10% NaOH 水溶液にあけ、AcOEt で抽出する。有機層を brine で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Et₂O/hexane = 1: 3, R_f = 0.5) により精製して、**61** (0.24 g, 54%) を得た。 amorphous; mp 91~92 °C; [α]_D²⁰ -90.2 (c 0.78, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz); δ 1.33 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, *J* = 11.0 Hz), 3.37 (d, 2H, *J* = 12.1 Hz), 3.69 (m, 4H), 3.95 (brs, 2H), 4.06 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.24 (dd, 2H, *J* = 3.6, 10.0 Hz), 6.73 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.28-7.46 (m, 13H), 7.62 (d, 4H, *J* = 7.0 Hz), 7.93 (d, 4H, *J* = 7.0 Hz); IR (KBr) ν 3060, 3030, 2920, 2820, 1585, 1575, 1490, 1450, 1045, 760, 700 cm⁻¹; Anal. calcd. for C₄₄H₄₉N₅: C, 81.57; H, 7.62; N, 10.81. found: C, 81.12; H, 7.79; N, 10.32.

第5章第3項に関する実験

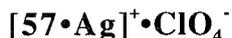
金属イオンの溶媒抽出に関する実験

1.0x10⁻³ M に調製したホスト **57**, **59**, **60** の CHCl₃ 溶液 (5 mL) と、1.0x10⁻³ M に調製した金属の 2,6-dinitrophenol 塩の水溶液 (5 mL) を試験管に入れ密栓した後、室温で 48 h 攪拌する。有機層を注意深く 2 mL 採取し、濾過する。それを任意に希釈して 265 nm の UV 吸収スペクトルを測定する。コントロールとしてホストの入っていない有機層で同様の抽出実験を行ったものを用いた。また、予めすべてのホストはそれ自体に 265 nm の吸収スペクトルがないことを確認している。

過塩素酸塩による ¹H-NMR 滴定実験

ホスト **57**~**61** の CDCl₃ 溶液 (3.0x10⁻² M) に、金属の過塩素酸塩あるいは過塩素酸アンモニウムの CDCl₃ 溶液 (3.0x10⁻² M) を等量加え、攪拌する。濾過後、¹H-NMR を測定し、ホスト由来のスペクトル (特にメチンプロトンのピーク) を観察する。

57 の銀錯体の結晶化



57 (68 mg, 0.10 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液と silver perchlorate, monohydrate (99.999% grade; 26 mg, 0.13 mmol) の toluene (2 mL) 溶液を室温で充分攪拌する。溶媒を真空ポンプで減圧留去し、残渣を CH_2Cl_2 (2 mL) に溶かす。濾過後、再度溶媒を減圧留去し、残渣を CH_2Cl_2 から再結晶することで目的の錯体を得た。 colorless prisms; mp 258~258.5 °C (decomp.); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz); δ 3.32 (br, 4H), 3.54 (br, 4H), 3.66 (d, 4H, $J = 14.6$ Hz), 4.06 (d, 4H, $J = 14.6$ Hz), 4.50 (br, 4H), 6.90 (d, 4H, $J = 7.7$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.32-7.49 (m, 12H), 7.59 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.75 (d, 8H, $J = 6.3$ Hz); IR (KBr) ν 3060, 2890, 2850, 1585, 1575, 1490, 1455, 1120, 1040, 705, 620 cm^{-1} ; Anal. calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_6 \cdot \text{AgClO}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 56.84; H, 5.07; N, 8.46. found: C, 56.86; H, 4.97; N, 8.49; Crystal data: $\text{AgC}_{47}\text{H}_{48}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_4$, FW = 975.11, orthorhombic, space group $\text{P}2_12_12_1$ with $a = 18.608(14)$ Å, $b = 19.456(12)$ Å, $c = 12.438(23)$ Å, $V = 4503.0$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.438$ g·cm⁻³, the structure was refined to $R = 0.099$, $R_w = 0.093$.

引用文献

- 1) Cordell, G. A. *The Alkaloids, Chemistry and Biology*; Academic Press, San Diego, 1998; vol 50 and its back issues.
- 2) Tamai, S.; Kaneda, M.; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1130.
- 3) Fahy, E.; Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564.
- 4) Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 1015.
- 5) a) Rinehart, K. L.; Holy, T. G. *U.S. Patent*, 5,089,273, **1992**; *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 63016q.
b) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; Guan, Y.; Wang, A. H.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 11456.
c) G. Faircloth, PharmaMar U.S., Cambridge, MA, personal communication to K. L. R.
- 6) a) Caesar, V. F.; Jansson, K.; Mutschler, E. *Pharm. Acta Helv.* **1969**, *44*, 676.
b) Grina, J. A.; Stermitz, F. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 5257.
- 7) Naylor, A.; Judd, D. B.; Lloyd, J. E.; Scopes, D. I. C.; Hayas, A. G.; Birch, P. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2075.
- 8) Toma, L.; Cignarella, G.; Barlocco, D.; Ronchetti, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 159.
- 9) Giardinà, D.; Gulini, U.; Massi, M.; Piloni, M. G.; Pompei, P.; Rifaiani, G.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 690.
- 10) a) Askin, D.; Eng, K. K.; Rossen, K.; Purick, R. M.; Wells, K. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 673.
b) Vacca, J.; Dorsey, B.; Levin, R.; McDaniel, S.; Darke, P.; Zugay, J.; Schleif, W. A.; Quintero, J.; Sardana, V.; Lin, J.; Chen, I.-W.; Ostovic, D.; Anderson, P.S.; Emini, E. A.; Huff, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 4096.
- 11) Aebischer, B.; Frey, P.; Haerter, H.-P.; Mueller, W.; Olverman, H. J.; Watkins, J. C. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1043.
- 12) a) Mickelson, J. W.; Jacobsen, E. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 19.
b) Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177.
- 13) Miyamoto, T.; Matsumoto, J.; Chiba, K.; Egawa, H.; Shibamori, K.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Okada, H.; Kataoka, M.; Fujita, M.; Hirose, T.; Nakano, J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1645.
- 14) a) Hassel, O.; Pedersen, B. F. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 394.
b) Bailey, N. A.; Fenton, D. E.; Papageorgiou, G.; Barbarin, C. O. R. D. *Synlett* **1994**, 79.
- 15) Fuji, K.; Tanaka, K.; Miyamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4021.

- 16) a) Soai, K.; Niwa, S.; Yamada, Y.; Inoue, H. *Ibid.* **1987**, 28, 4841.
b) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2717.
c) Shono, T.; Kise, N.; Shirakawa, E.; Matsumoto, H.; Okazaki, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3063.
d) Fuji, K.; Tanaka, K.; Miyamoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1557.
e) Falorni, M.; Lardicci, L.; Giacomelli, G.; Marchetti, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3551.
f) Falorni, M.; Lardicci, L.; Piroddi, A.; Giacomelli, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, 119, 511.
g) Falorni, M.; Giacomelli, G.; Lardicci *Gazz. Chim. Ital.* **1990**, 120, 765.
h) Falorni, M.; Satta, M.; Conti, S.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2389.
- 17) Fuji, K.; Tanaka, K.; Miyamoto, H. *Ibid.* **1993**, 4, 247.
- 18) a) Rérat, P. *Acta Cryst.* **1960**, 13, 459.
b) Davis, M.; Hassel, O. *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, 1181.
c) Ellis, G.; Jones, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 437.
d) Blackburnem, I. D.; Duke, R. P.; Jones, R. A. Y.; Katridzky, A. R.; Record, K. A. F. *Ibid.* **1973**, 332.
- 19) Cook, M. J.; Jones, R. A. Y.; Katridzky, A. R.; Manas, M. M.; Richards, A. C.; Sparrow, A. J.; Trepanier, D. L. *Ibid.* **1973**, 325.
- 20) Tsuboyama, S.; Tsuboyama, K.; Uzawa, J.; Koda, R.; Nakamaru, M.; Kobayashi, K.; Sakurai, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2895.
- 21) Okamoto, K.; Sekido, K.; Itoh, J.; Noguchi, T.; Hirokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1896.
- 22) Okamoto, K.; Sekido, K.; Ono, H.; Noguchi, T.; Hirokawa, S. *Ibid.* **1982**, 55, 945.
- 23) a) Vögtle, F. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1989.
b) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Container Molecules and Their Guests*, the Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994.
c) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry-Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995.
d) 日本化学会編 バイオミメティックケミストリー、学会出版センター、東京、1982.
e) 築部 浩編 分子認識化学、三共出版、東京、1997.
- 24) a) Falorni, M.; Lardicci, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3551.
b) Falorni, M.; Giacomelli, G.; Marchetti, M.; Culeddu, N.; Lardicci, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 287.

- 25) Soai, K.; Hayashi, H.; Shinozaki, H.; Umebayashi, H.; Yamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3450.
- 26) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *German Patent*, **1972**, 2,155,113; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q.
- 27) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.
- 28) a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994.
b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: New York, 1993.
c) 村橋 俊一、山本 明夫、野依 良治編 均一系触媒反応設計のための戦略、化学同人、京都、1995.
- 29) Oishi, T. Oguri, H.; Hiramama, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1241.
- 30) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430.
- 31) Kawabata, T.; Nagato, M.; Takasu, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169.
- 32) a) Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230.
b) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492.
- 33) a) Nozaki, K.; Sato, N.; Ikeda, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4516.
b) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836.
- 34) a) For a review: see Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.
b) Perlmutter, P.; Puniani, E.; Westman, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1715.
- 35) a) Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F.; Plessi, L. *Synthesis* **1989**, 45.
b) *Idem. Ibid.* **1989**, 47.
c) Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766.
d) Oishi, T.; Hiramama, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 639.
- 36) a) Oi, R.; Sharpless, K. B. *Ibid.* **1991**, *32*, 4583.
b) Soai, K.; Oshio, A.; Yoneyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 359.
- 37) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- 38) a) Melson, G. A. (Ed.) *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Plenum Press, New York, 1979.
b) Gokel, G. W.; Korzeniowski, S. H. *Macrocyclic Polyether Syntheses*, Springer-Verlag, New York, 1982.
c) Izatt, R. M.; Krystyna, P.; Bradshaw, J. B. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721.
- 39) a) Lehn, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49.
b) Alcock, N. W.; Curson, E. H.; Herron, N.; Moore, P. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 1987.

- c) Kimura, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6175.
- d) Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Synlett* **1993**, 611.
- 40) Ramasubbu, A.; Wainwright, K. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 277.
- 41) a) Hancock, R. D.; Evers, A.; Ngwenya, M. P.; Wade, P. W. *Ibid.* **1987**, 1129.
- b) Hancock, R. D.; Dobson, S. M.; Evers, A.; Wade, P. W.; Ngwenya, M. P.; Boeyens, J. C. A.; Wainwright, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2788.
- c) Wade, P. W.; Hancock, R. D.; Boeyens, J. C. A.; Dobson, S. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 483.
- 42) a) Ovchinnikov, Y.A.; Ivanov, V. T.; Skrob, A. M. *Membrane Active Complexones*, Elsevier, New York, 1974.
- b) Pigot, T.; Duriez, M.-C.; Picard, C.; Cazaux, L.; Tisnés, P. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4359.
- c) Sharghi, H.; Eshghi, H. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 913.
- 43) Kyba, E. B.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2693.
- 44) a) Galán, A.; Andreu, D.; Echavarren, A. M.; Prados, P.; Mendoza, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511.
- b) Kawabata, T.; Kuroda, A.; Nakata, E.; Takasu, K.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4153.
- c) Kubo, Y.; Maeda, S.; Tokita, S.; Kubo, M. *Nature*, **1996**, *382*, 522.
- 45) Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Jiang, W.; Dalley, N. K.; Wu, G.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2675.
- 46) Kihara, N.; Saigo, K.; Kabata, Y.; Ohno, M.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1989**, 1289.
- 47) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Fusi, V.; Micheloni, M.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7508.
- 48) a) Seki, Y.; Miyake, H.; Kojima, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 153.
- b) 小嶋 良種、山下 徹志 有機合成化学協会誌 **1996**, *54*, 94.
- 49) Huuskonen, J.; Schulz, J.; Kolehmainen, E.; Rissanen, K. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2267.
- 50) a) 武田 裕行編 機能性大環状化合物の分析化学への応用、アイピーシー、東京、1995.
- b) Takeda, Y.; Goto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1920.
- 51) a) 宮本 寿 博士論文、京都大学薬学部、1994.
- b) Soai, K.; Hayashi, H.; Hasegawa, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1287.
- 52) 井口 洋夫編 実験化学講座、丸善、東京、1991、第5巻、pp. 65.
- 53) Forsén, S.; Hoflman, R. A. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2892.

- 54) Reek, J. N. H.; Sijbesma, R. P.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2801.
- 55) a) Tröger, J. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225.
b) For a recent review: see Bag, B. G. *Curr. Sci.* **1995**, 68, 229.
- 56) Ermer, O. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3103.
- 57) a) Ermer, O.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1861.
b) Yokozeki, A.; Kuchitsu, K.; Morino, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 2017.
- 58) Fuji, K.; Tanaka, K.; Takasu, K.; Taga, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1749.
- 59) Diedrich, F. *Cyclophanes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991.
- 60) Mohamadi, F.; Richards, N. G.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T. Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 440.
- 61) a) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 89, 8127.
b) Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, American Chemical Society, Washington D. C., 1982.
- 62) Fuji, K.; Takasu, K.; Miyamoto, H.; Tanaka, K.; Taga, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7111.

謝辞

この論文を結ぶにあたり、本研究に際し終始ご懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師京都大学化学研究所教授 富士薫先生に深く感謝の意をあらわします。富士先生は常に現代化学の発展に対して素晴らしいポリシーを持たれており、それに則して有機化学の御指導を丁寧いただきました。私は先生のおっしゃる「学問的遊びの心をもった研究」を行うという姿勢をこれからも心掛けていきたいと思っております。また、1996年から1997年にかけての1年間のアメリカ合衆国カンザス州立大学への留学をはじめとして、知識を磨くいろいろな機会を与えてくださったことに大変感謝しています。私が富士先生からお教えいただいたことは、この紙面には書きあらわせないほどであり、心より御礼申し上げます。

京都大学化学研究所助教授 田中圭先生におかれましては、直接の実験の御指導を賜わり深く感謝いたします。田中先生には4回生で研究室配属されたばかりの私に、懇切丁寧なる実験の御指導だけでなく、有機化学の理論を基礎からきめ細かく御教授いただきました。先生の親身な御指導なくして現在の私がないと思うほど感謝しております。

京都大学化学研究所助手 川端猛夫先生におかれましては、常々有益な御助言ならびに温かい励ましを受けました。常に有機化学の最先端のアイデアをお持ちの川端先生とのディスカッションはいつも収穫が豊富であり、私にとって非常によい意味の大きな影響力がありました。心から感謝し、厚く御礼申し上げます。

Kansas State University, Department of Chemistry, Professor Dr. Duy H. Huaにおかれましては一年間の留学期間中、公私ともにお世話になり深謝いたします。Hua先生には有機化学を今までと違った角度から見つめることを教えていただき、非常に有意義な経験をアメリカ合衆国でいただきました。

京都大学薬学部教授 多賀徹先生ならびに、京都大学薬学部講師 三輪嘉尚先生、大塚製薬株式会社 坂東政彦博士にはX線結晶解析を施行していただき、X線解析に関するいろいろな御指導を受けました。先生方に心から感謝し、厚く御礼申し上げます。

東京工業大学工学部教授 高橋孝志先生及び、東京工業大学工学部助教授 山田晴夫先生、そして広島大学理学部教授 深澤義正先生には、分子力学計算について御指導、御助言をいただきました。先生方に心より感謝いたします。

本研究の初期段階を手掛けられましたのは宮本寿博士（現大塚製薬株式会社微生物研究所副所長）であります。この研究が達成できましたのは宮本博士の有益な実験記録があったからこそであります。この場を借りて氏に深く感謝いたします。

質量分析、400MHz NMR、元素分析による結果は京都大学化学研究所の技官の方々に測定していただきました。質量分析を測定していただきました寺田知子学士、400MHz

NMR を測定していただきました大嶺恭子学士、元素分析を測定していただきました平野敏子学士、彼女達の御協力に深く感謝いたします。

京都大学化学研究所有機合成基礎部門Ⅱの皆様には、本実験をはじめ有機化学に関して種々御討議をいただきました。6年間の活気ある研究室生活をいただけたことに、岳誉泰博士をはじめ皆様に心より感謝いたします。特に同学年の鈴木英夫君、古田巧君とは時には刺激しあい時には激励しあうことで、お互い切磋琢磨して有機化学に対する情熱を養ってこれたと感謝しています。

Kansas State University, Department of Chemistry の皆様には、公私を通して非常に有意義な留学生活を経験させていただいたことに感謝いたします。

これまでの学部、大学院を通じてよりよい研究環境を築くことに骨を折ってくださった京都大学薬学部ならびに京都大学化学研究所の先生及び職員の皆様に深謝いたします。特に京都大学化学研究所有機合成基礎部門Ⅱの歴代秘書の熊本昌美修士、河原智子女史、武田恭子学士、石田絵美女史に心から厚くお礼申し上げます。

最後に京都大学入学以来、9年間にわたっての学業生活を容認し、精神的にも経済的にも支え続けてくれました両親をはじめ家族に心から感謝いたします。