

博士学位論文 2024 年度

ヘテロ芳香環のハイブリッド4量体化を  
基盤とした新規非平面大環状化合物の  
創製と機能探索

慶應義塾大学大学院薬学研究科

木原 和輝

## 目次

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 【第 1 章】 大環状化合物とポルフィリン                                            | 4  |
| 1-1. 大環状化合物の歴史                                                   | 4  |
| 1-2. ポルフィリンの歴史                                                   | 5  |
| 1-3. ピロールを基盤としたポルフィリノイド                                          | 12 |
| 1-4. ポルフィリンの応用                                                   | 15 |
| 【第 2 章】 ポルフィリノイドの創製研究および研究目的                                     | 24 |
| 2-1. ピリジンを基盤としたポルフィリノイド                                          | 24 |
| 2-2. インドールを基盤としたポルフィリノイド                                         | 26 |
| 2-3. ベンゾイミダゾールを基盤としたポルフィリノイド                                     | 27 |
| 2-4. 複数のヘテロ芳香環で構成されるハイブリッド型<br>ポルフィリノイドの開発                       | 28 |
| 2-5. 当研究室で開発されたポルフィリノイド                                          | 31 |
| 2-5-1. Head-to-tail 連結キノリン 3 量体 TriQuinoline (TQ) ならびに TQ<br>類縁体 | 31 |
| 2-5-2. Head-to-tail 連結キノリン 4 量体 TEtraQuinoline (TEQ)             | 32 |
| 2-6. 研究目的および論文構成                                                 | 33 |
| 【第 3 章】 インドール/キノリン環状 4 量体 In2Q2 <b>1</b> の<br>合成                 | 35 |
| 3-1. 合成戦略                                                        | 35 |
| 3-2. 出発原料 <b>3</b> の合成                                           | 37 |
| 3-3. 無置換型 In2Q2 <sup>H</sup> <b>1a</b> の合成                       | 38 |
| 3-4. キノリン 4 位に任意の置換基を導入した In2Q2 誘導体<br><b>1b-g</b> の合成           | 39 |
| 3-5. In2Q2 <b>1</b> の X 線結晶構造                                    | 42 |
| 3-6. <i>N</i> -メチル化 In2Q2 誘導体 <b>7</b> の合成                       | 43 |
| 3-7. <i>O</i> -脱エチル化によるキノロン型誘導体 <b>8</b> の合成                     | 45 |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 【第 4 章】 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体の吸収・蛍光特性および金属錯体                               | 47 |
| 4-1. 置換基依存的な吸収・蛍光特性                                                                     | 47 |
| 4-2. Zn(II)カチオンとの中性金属錯体形成                                                               | 50 |
| 【第 5 章】 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体の光学分割                                         | 58 |
| 5-1. In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>1d</b> , <b>1g</b> の光学分割の検討                  | 58 |
| 5-2. DFT 計算による反転障壁の解析                                                                   | 61 |
| 【第 6 章】 反転障壁の向上を目指した多置換型 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体の合成                          | 62 |
| 6-1. 誘導体デザイン・合成戦略                                                                       | 62 |
| 6-2. 戦略 A を基盤とした多置換型 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>1h–n</b> の合成                 | 66 |
| 6-3. 戦略 B を基盤とした多置換型 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>1o</b> の合成                   | 67 |
| 6-4. 多置換型 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>1h–l</b> , <b>1o</b> の吸収・蛍光特性           | 68 |
| 6-5. 多置換型 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>1i</b> , <b>1l</b> ならびに <b>1o</b> の光学分割 | 70 |
| 6-6. 多置換型 In <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>1i</b> , <b>1l</b> ならびに <b>1o</b> の安定性  | 73 |
| 【第 7 章】 ベンゾイミダゾール/キノリン環状 4 量体 BIm <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> <b>2</b> の合成および構造推定       | 81 |
| 7-1. BIm <sub>2</sub> Q <sub>2</sub> 誘導体 <b>2a</b> , <b>2b</b> の合成                      | 82 |
| 7-2. 2D NOESY スペクトル測定によるベンゾイミダゾール NH の位置推定                                              | 84 |
| 7-3. DFT 計算による推定                                                                        | 86 |
| 7-4. <sup>1</sup> H NMR を利用した互変異性の検討                                                    | 87 |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| 【第 8 章】 BIm2Q2 誘導体の pH 依存性蛍光特性                              | 89  |
| 8-1. 測定溶媒の最適化                                               | 91  |
| 8-2. DMSO/HEPES buffer = 90/10 中における pH 依存的な蛍光<br>変化および吸収   | 94  |
| 8-3. pH 依存性蛍光発光の要因                                          | 99  |
| 8-3-1. $^1\text{H}$ NMR 実験による推定                             | 99  |
| 8-3-2. 非環状型 BIm2Q2 <b>21</b> の合成                            | 102 |
| 8-3-3. <i>N</i> -メチル化 BIm2Q2 誘導体 <b>22</b> の合成              | 104 |
| 8-3-4. <b>21</b> , <b>22</b> の蛍光スペクトル測定                     | 104 |
| 【第 9 章】 BIm2Q2 誘導体の亜鉛錯体形成                                   | 109 |
| 9-1. <b>2a</b> の中性亜鉛錯体 <b>2a/Zn</b> の合成ならびにカチオン型<br>錯体合成の検討 | 109 |
| 9-2. 中性亜鉛錯体 <b>2a/Zn</b> の酸に対する安定性                          | 111 |
| 9-3. 中性亜鉛錯体 <b>2a/Zn</b> の吸収・蛍光特性                           | 111 |
| 【第 10 章】 結論                                                 | 114 |
| 【第 11 章】 Experimental section                               | 116 |
| 参考文献                                                        | 151 |
| 謝辞                                                          | 159 |

## 【第1章】大環状化合物とポルフィリン

### 1-1. 大環状化合物の歴史

大環状化合物は、金属等の包摂に伴い多様な機能を示すことから、古くから注目を集めてきた。これまでに多くの研究者によって、シクロデキストリン、ポルフィリン等の様々な大環状化合物が発見され、その構造や物性が明らかにされた<sup>1-3</sup>。こうした中で、今日の代表的な人工大環状化合物であるクラウンエーテルは、1967年に Pedersen が合成し、有機溶媒中においてナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を捕捉することを報告した<sup>4</sup>。また1970年代以降、クラウンエーテルの設計概念に基づき、三次元に拡張した分子として、フェノール性カリックス[n]アレーン類<sup>5-11</sup>等が開発され、アルカリ金属に限らず、遷移金属やフラレーン等の $\pi$ 系分子の捕捉も可能とした (Figure 1-1)。

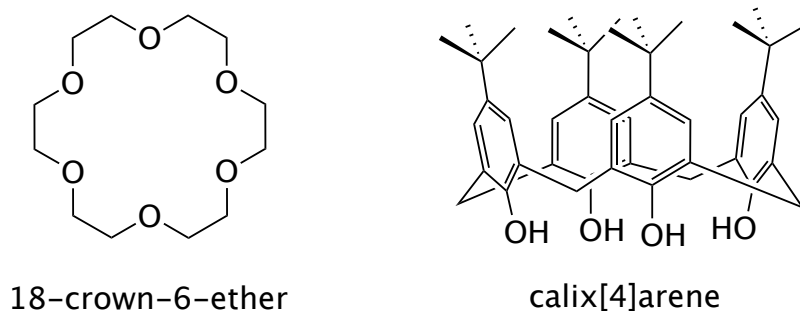


Figure 1-1. Examples of classical artificial macrocycles.

さらに2010年代から現在にかけて、合成化学の進展により、Möbius型カーボンナノベルト (MCNB) など、芳香環ならびにヘテロ環を構成ユニットとした大環状化合物が多数開発された<sup>12-18</sup> (Figure 1-2)。このように大環状化合物の開発は、現在においても重要な研究対象として、活発に行われている。

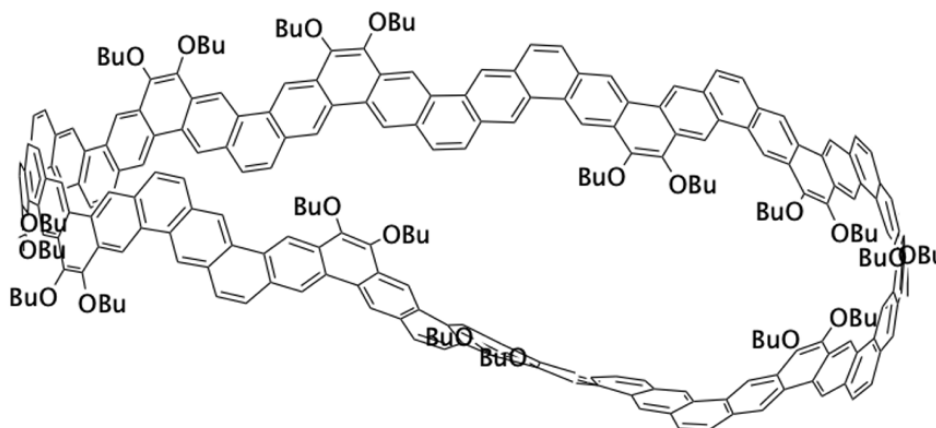


Figure 1-2. Example of macrocycles composed of aromatic rings.

## 1-2. ポルフィリンの歴史

これまでに様々な大環状化合物が開発されてきたが、その中でポルフィリンを含む窒素系大環状化合物は、その特異な構造と触媒作用、機能性材料、治療開発等幅広い応用の可能性から、世界中で広く関心を集めている。複数の配位窒素原子によって囲まれた中心空隙を有しているため、配位性または非共有結合性の相互作用により有機金属化学、超分子化学等幅広い分野に応用されている<sup>19-23</sup>。

ポルフィリンは、4分子のピロールユニットが2,4位でメチン炭素により連結された代表的な窒素系大環状化合物である。ポルフィリンは典型的な L2X2 型ジアニオン性配位子 (L: 2 電子供与型中性ユニット, X: 1 電子供与型アニオン性ユニット) として、様々な金属カチオンを強力に捕捉することで、生命活動の維持に重要な役割を果たしている。分子状酸素の運搬に関与するヘムや、電子輸送に関与するシトクロム c 等のポルフィリン類や、植物の光合成に必須であるクロロフィル等のクロリン類は、代表的なポルフィリン系金属錯体として知られている<sup>2,3</sup> (Figure 1-3)。

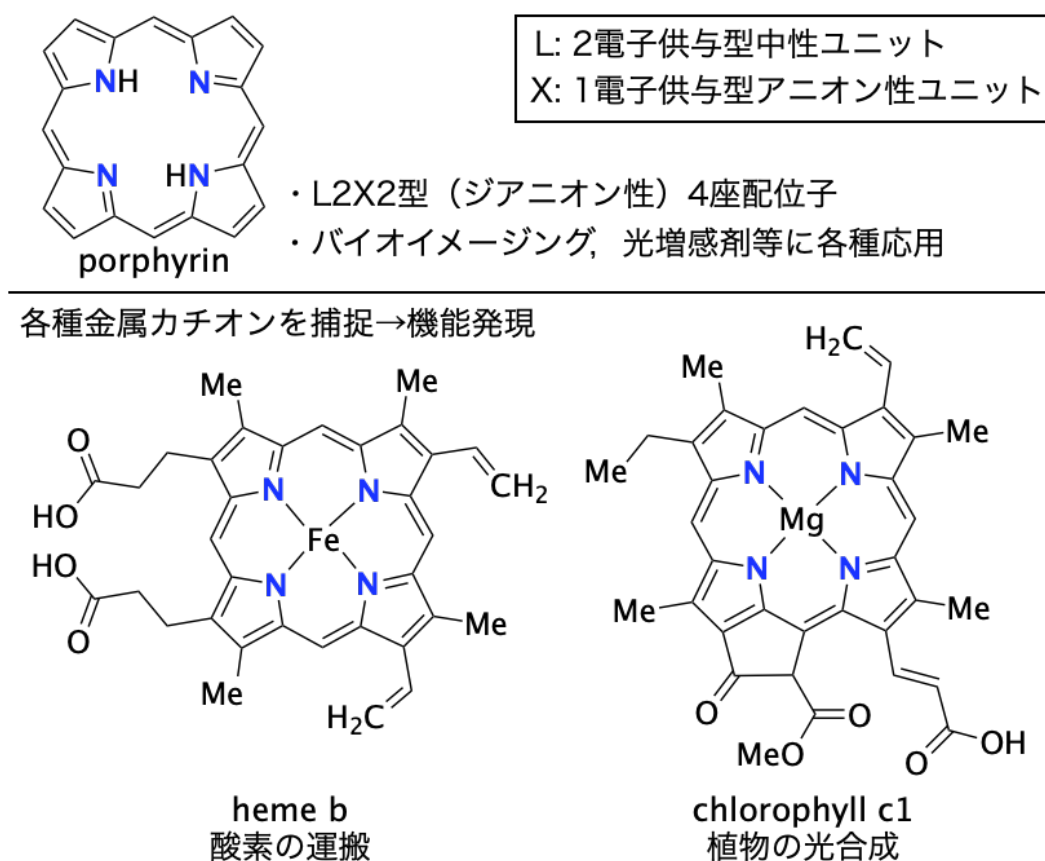
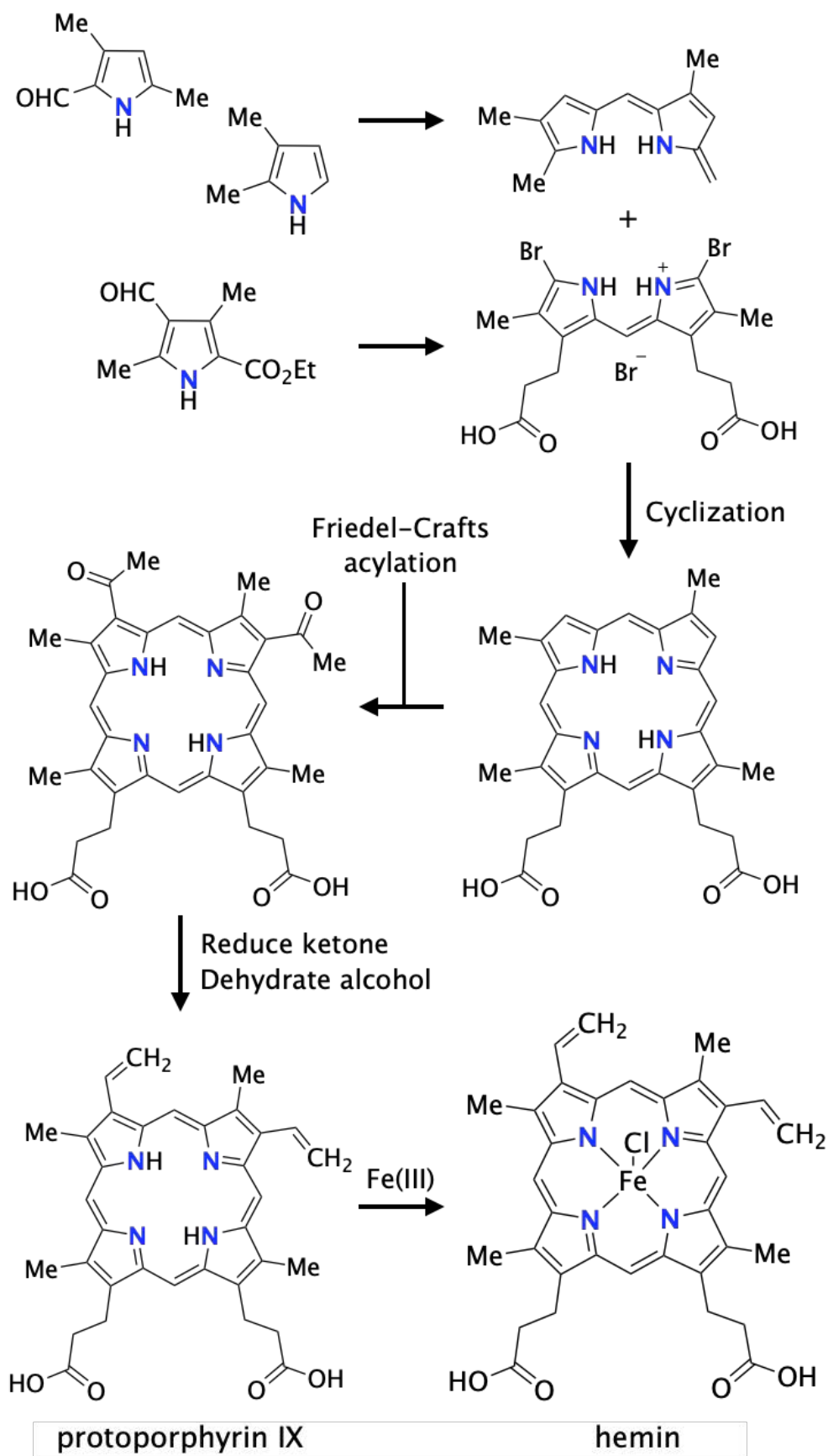


Figure 1-3. Porphyrin and natural porphyrin-metal complexes.

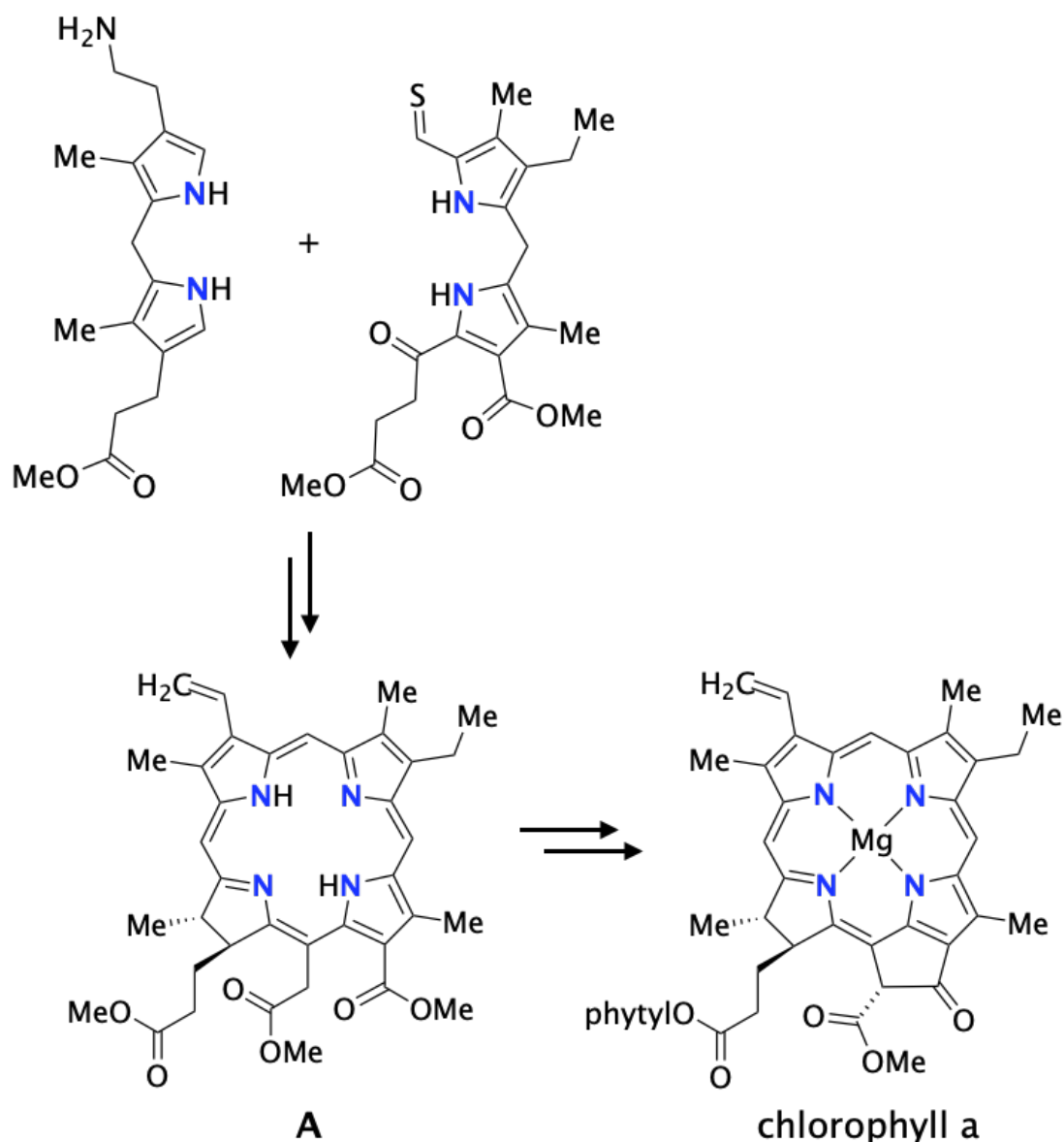
### 1-2-1. ポルフィリン研究の黎明

前述のヘムやクロロフィルに関する合成や構造に関する研究は、古くから行われており、その一部は 100 年以上前に遡る。1864 年に Stokes は、緑葉に 2 つの異なるクロロフィルが含まれていることを観察した<sup>24</sup>が、後に Willstätter らは 2 種類のクロロフィルを単離し、1907 年までにクロロフィルにマグネシウムが含まれている、すなわちクロロフィルがマグネシウム錯体であることを明らかにした<sup>25,26</sup>。また、Fischer らは 1928 年にヘミンの全合成に成功している<sup>27,28</sup>。著者らは、テトラピロール環を南北に分割した 2 つのジピロメテンから環化により合成する手法を考案した (Scheme 1-1)。これらジピロメテンは以下に示すピロールサブユニットから誘導され、その後環化によりテトラピロール環を構築した。続いて Friedel-Crafts 反応によるアシル化、Meerwein-Ponndorf-Verley 還元によるケトンのアルコールへの還元、ならびにアルコールの脱水を経て前駆体であるプロトポルフィリン IX を合成した。最後に Fe(III) との錯体形成により、ヘミンの合成に成功した。1900 年代初頭より、著者らが取り組んできたクロロフィルやヘムの構造解析ならびに合成研究を通じて、ポルフィリン骨格を含むヘムやクロロフィルの詳細な構造が明らかになった。これらの研究に関連して、Willstätter は 1915 年に、Fischer は 1930 年にノーベル化学賞を受賞している。



**Scheme 1-1.** Fischer and Zelig's synthesis of hemin.

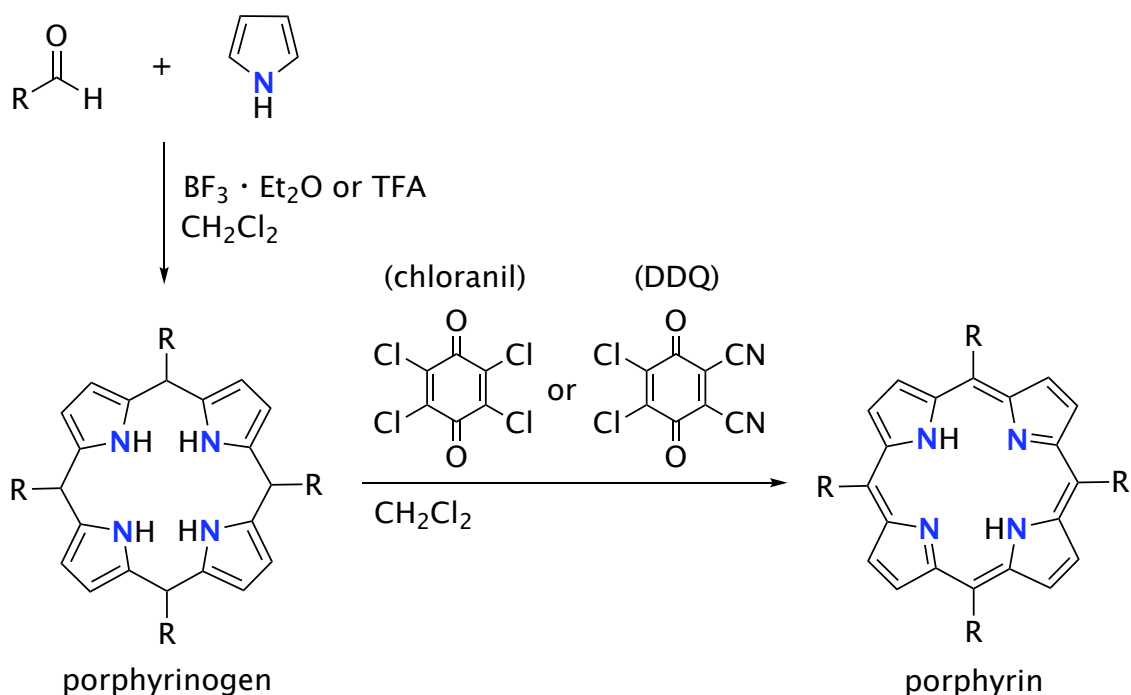
また、Woodward らは 1960 年にクロロフィル a の全合成について報告している<sup>29-32</sup>。著者らは、はじめに鍵中間体である **A** の合成を目指した。ヘミン合成と同様に 2 つのジピロメテンからテトラピロール環を構築する手法を考案した (Scheme 1-2) が、東西に分割したユニットを連結させる点で、Fischer のヘミン合成とは異なっていた。ジピロメテン合成を含め合計 46 ステップにて **A** を合成した。その後、**A** からさらに複数のステップを経由し、最終的にクロロフィル a の全合成を達成した。Woodward は、クロロフィル a の合成をはじめとした複雑な天然物合成において多大な業績を残し、1965 年にノーベル化学賞を受賞している。



**Scheme 1-2.** Woodward's synthesis of chlorophyll a.

### 1-2-2. 対称ポルフィリン

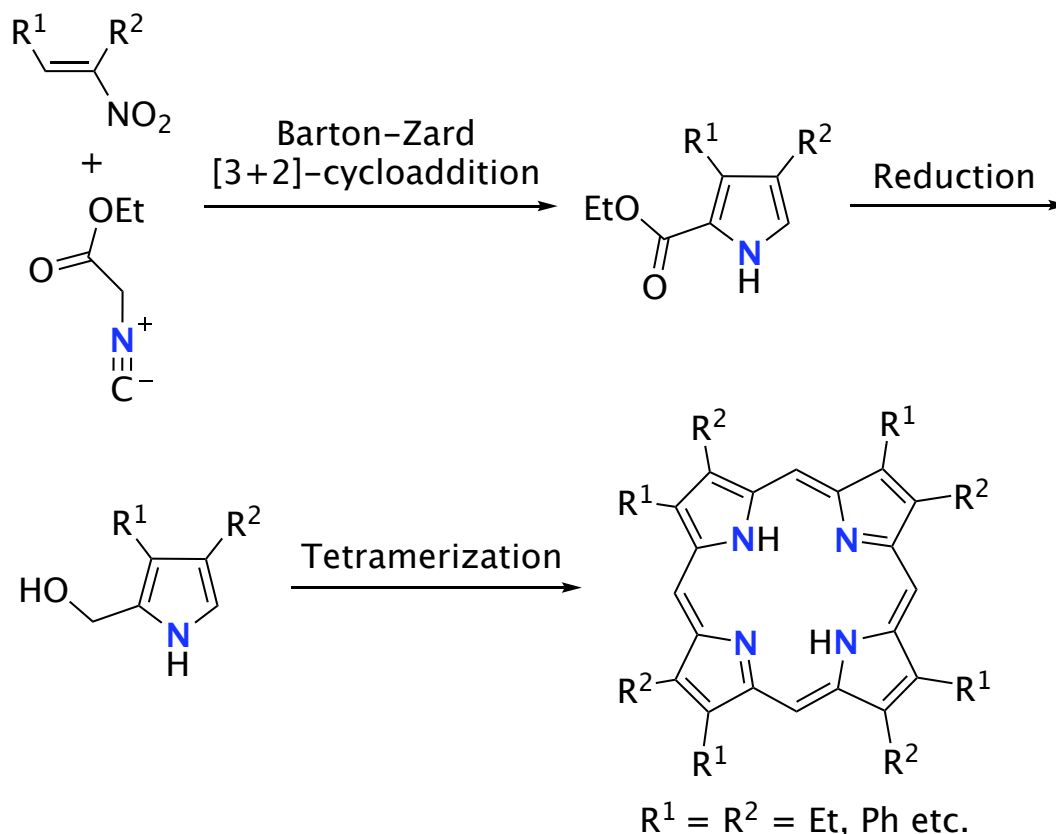
前述のヘムやポルフィリンのように天然に存在するポルフィリンの多くは、非対称のβ置換ポルフィリンであり、メソ位に置換基を含まない。このような非対称ポルフィリンを合成する際、クロロフィル a のように多段階合成が必要であるため、合成が困難である場合が多い。そのため、合成が容易である  $S_4$  対称性のメソ置換ポルフィリンがポルフィリン研究にしばしば用いられる。特に、5,10,15,20-テトラフェニルポルフィリンは本研究にて使用される最も代表的なメソ置換ポルフィリンである。これまでに Rothmund 法<sup>33</sup>や Adler-Longo 法<sup>34</sup>など様々な合成法が開発されてきたが、特に Lindsey らが確立した合成法<sup>35,36</sup>は、最も優れた条件として一般に利用されている。本手法では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  またはトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いてポルフィリノーゲンを合成後、クロラニルまたは DDQ を酸化剤として用いることで目的のメソ置換ポルフィリンが得られる (Scheme 1-3)。



**Scheme 1-3.** Lindsey's general method for the synthesis of *meso*-tetrasubstituted porphyrins.

また、1966年に Inhoffen らによって開発された 2,3,7,8,12,13,17,18-オクタエチルポルフィリンは、代表的なβ-置換対称ポルフィリンの1つである<sup>37,38</sup>。前述のメソ置換ポルフィリンでは無置換ピロールとアルデヒドとの反応によって得られる一方、β-置換ポルフィリンの場合、α位にヒドロキシアルキル基を有するピロールを利用する。適切な 2,3,4-置換ピロールを構築後、メソ置換ポルフィリン

と同様の合成法により，目的の $\beta$ -置換ポルフィリンが得られる。2,3,4-置換ピロールの構築には，Barton-Zard ピロール合成<sup>39</sup>がよく用いられる。例えば，エチルイソシアノアセテートとニトロアルケンの[3+2]環化付加によりピロール環を構築後，エトキシカルボニル基の還元ならびに4量体化を行うことで，目的の $\beta$ -置換ポルフィリンが得られる（Scheme 1-4）。本合成法は，様々な置換ピロールの合成に適用できるため<sup>40</sup>，各種 $\beta$ -置換ポルフィリンの合成に用いられた。



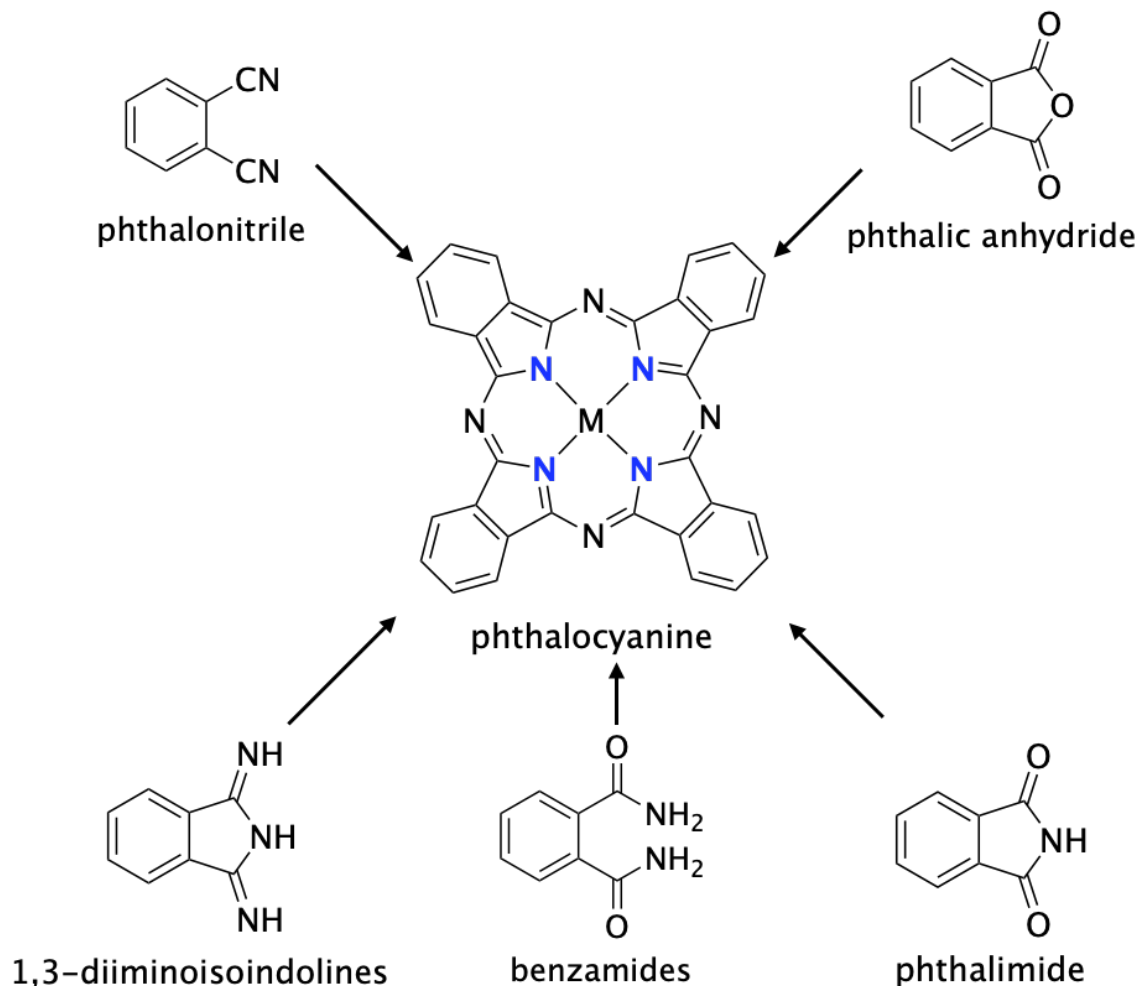
**Scheme 1-4.** Synthesis of 2,3,7,8,12,13,17,18-octaethyl- and octaphenylporphyrins.

### 1-2-3. フタロシアニン

フタロシアニンは，4つのフタル酸イミドが窒素原子で架橋された構造を有し，中心部はポルフィリンに類似している。本分子は1907年に，フタルイミドと無水酢酸の反応で生成された青色の不純物として偶然発見され<sup>41</sup>，その後沸騰キノリン中1,2-ジブロモベンゼンおよび銅(I)シアン化物を用いて，1,2-ジシアノベンゼン（フタロニトリル）を生成する過程で，銅フタロシアニンが発見されている<sup>42</sup>。フタロシアニンの構造は1933年にLinsteadによって明らかにされた<sup>43</sup>。

フタロシアニンは通常，テンプレート合成により遷移金属錯体として得られる。特に，Cu(II)，Co(II)，Ni(II)などの遷移金属との錯体は，産業上非常に重要である。例えば，フタロシアニンブルーとして知られる銅フタロシアニンは，新

幹線や道路標識、および印刷インクなど幅広く使用されている。フタロシアニンの製造は、いくつかの経路<sup>44-48</sup>によって行われる (Figure 1-3) が、出発原料のコスト等から産業上重要性が高まっている合成前駆体は、無水フタル酸とフタルニトリルである。これら前駆体は、いずれも触媒存在下、*o*-キシレンを酸化することで得られる。

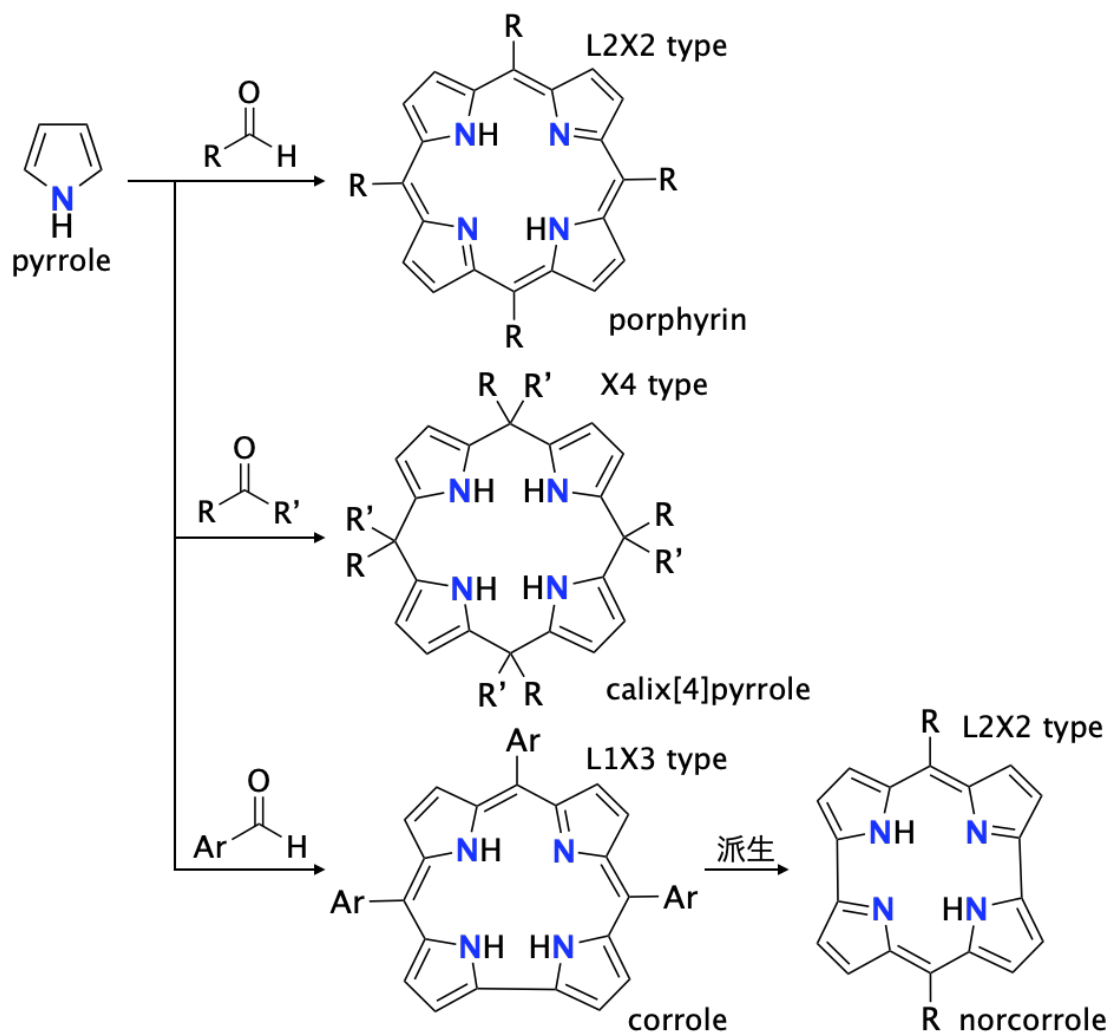


**Figure 1-3.** Various synthetic routes of phthalocyanine.

無水フタル酸/尿素法は、フタロシアニン製造において最も重要な合成法である。本手法では、無水フタル酸、尿素、および銅塩 ( $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuCO}_3$ ,  $\text{CuSO}_4$ ) をモリブデン触媒 (モリブデン酸アンモニウム、三酸化モリブデンなど) 存在下で加熱することで得られる<sup>49,50</sup>。一方フタルニトリルを用いる場合、青銅または銅塩存在下、溶媒の有無に関わらずフタルニトリルを高温で加熱することで得られる<sup>51,52</sup>。

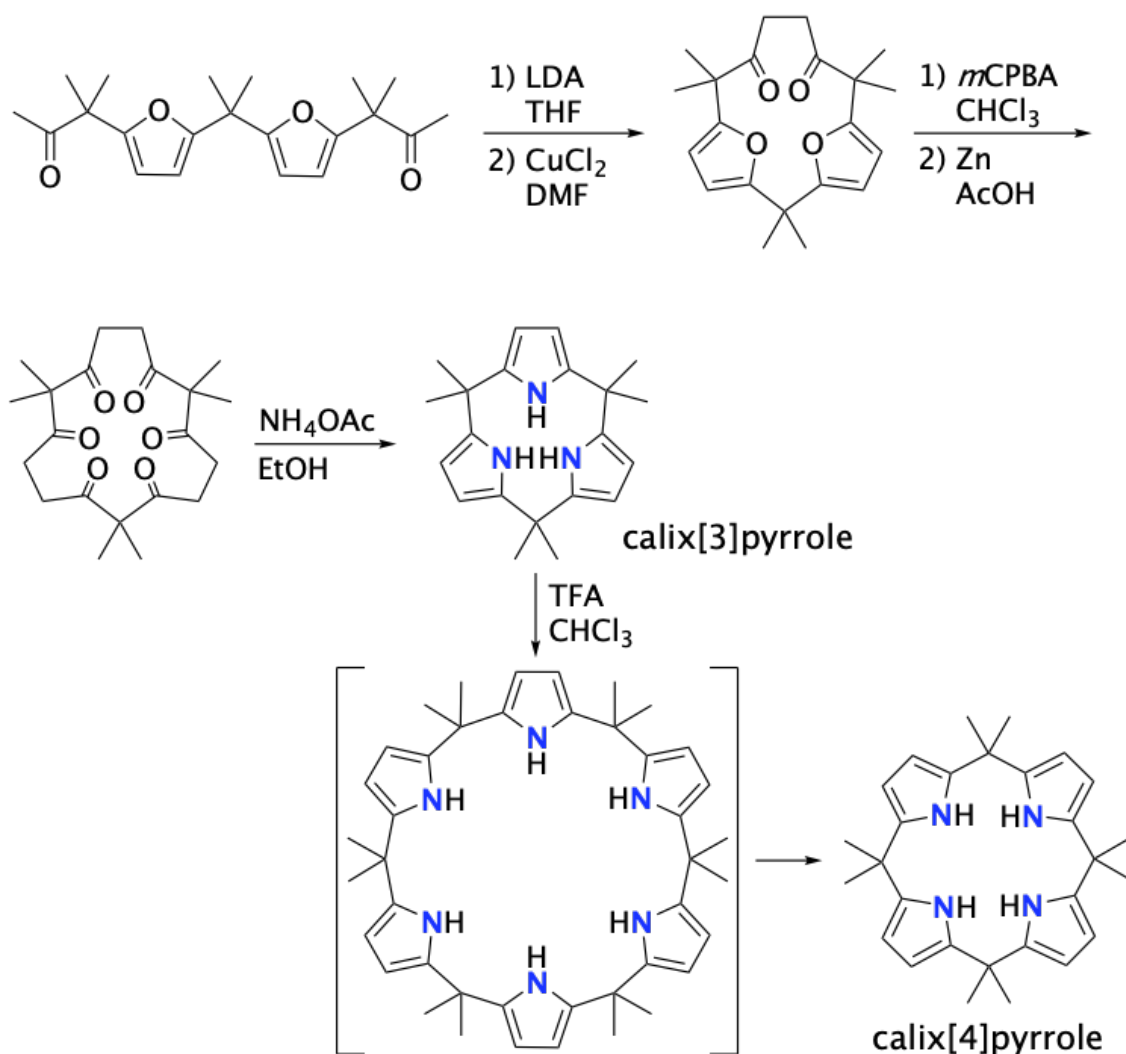
### 1-3. ピロールを基盤としたポルフィリノイド

ポルフィリンは、構成ユニットであるピロールの数や各ユニットの連結様式を変更することで機能拡張が可能であるため、これまでに様々なピロール系ポルフィリノイドが開発されてきた。先に述べたようにポルフィリンは、ピロールおよびアルデヒドとの反応により容易に得られる一方、アルデヒドをケトンに変更することで得られた分子が **calix[4]pyrrole** である<sup>53-55</sup>。本分子はポルフィリンと異なり、X4 型の配位様式をとることで、強力かつ選択的な受容体、あるいはアニオンやイオン対の抽出剤として利用されてきた。また、**corrole** は生体において重要な栄養素であるビタミン B<sub>12</sub> (コバラミン) の構成要素であり<sup>56</sup>、ポルフィリノイド研究における代表的な分子の 1 つである。Gross らは、ピロールおよびベンズアルデヒドとの反応により、低収率ながら初めて **corrole** の直接合成に成功した<sup>57</sup>。また、Paollesse らは還流酢酸中にてピロールならびにベンズアルデヒドから **corrole** を合成する手法を報告している<sup>58</sup>。以降 **corrole** の合成ならびに機能開拓に関する研究は活発化し、**norcorrole** 等、**corrole** から派生した分子も多数開発されている (Scheme 1-5)<sup>59-63</sup>。



**Scheme 1-5.** Nitrogen-containing macrocycles based on pyrrole.

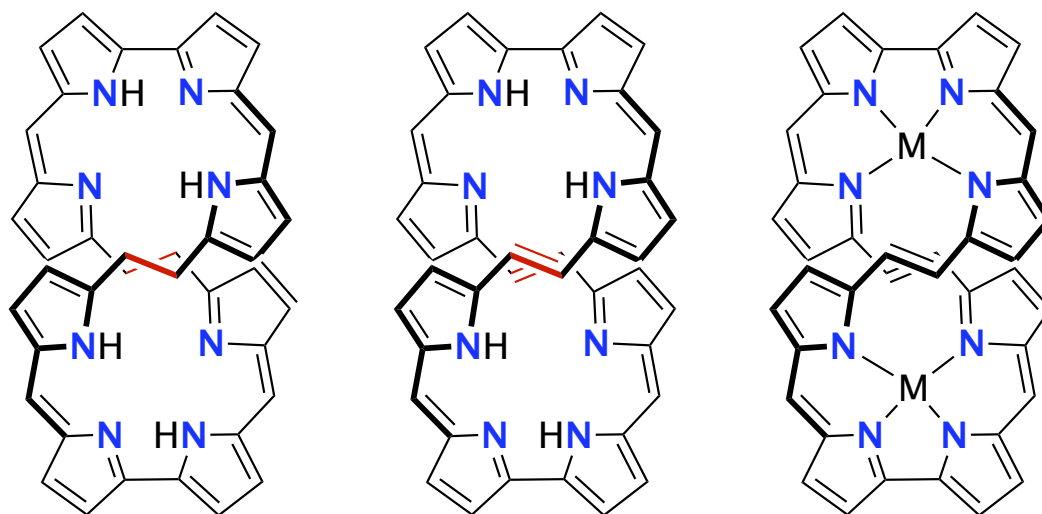
加えて 2021 年に、Sessler や Inokuma らは 3 量体 calix[3]pyrrole の合成について報告した<sup>64</sup>。本分子は、直鎖基質から大環状化合物を合成後、*m*CPBA ならびに Zn/AcOH 処理により得られた環状オリゴケトンに酢酸アンモニウム下、Paal-Knorr ピロール合成によりピロール環を構築することで合成した。本分子の歪みエネルギーは calix[*n*]型大環状分子の中で最大であるため、TFA 添加により不安定な中間体である calix[6]pyrrole を経て、calix[4]pyrrole に変換可能である (Scheme 1-6)。



**Scheme 1-6.** Synthesis of calix[*n*]pyrrole (*n*=3, 4).

また、拡張ポルフィリンは、大きく柔軟な $\pi$ 共役系、豊富な配位能などの興味深い特性のため、継続的に大きな関心を集めている<sup>65-71</sup>。環サイズが大きくなると、拡張ポルフィリンはより柔軟になり、分子内水素結合によって、複雑なコイル状の配座をとる傾向がある<sup>72-76</sup>。8 分子のピロールユニットが連結した octaphyrin 類 (Figure 1-4) は、キラルな 8 の字構造を有する拡張ポルフィリンであり、各種金属と二核錯体を形成する。例えば、Vogel らは Pd(II) や Cu(II) との二核金属錯体を合成し、これら錯体の立体異性体をクロマトグラフィーにより分離できることを報告した<sup>77</sup>。また Osuka らは、[38]octaphyrin の Ge(IV) 二核金属錯体を合成し、8 の字構造を維持した芳香族性分子として得られ、キラル HPLC により分離が可能であることを明らかにした<sup>78</sup>。このようにピロールユニットの数を増大させることで、骨格自体がキラルティーを有する拡張ポルフィリンを合成することが可能であり、また二核金属錯体形成能を利用することで、不斉

金属触媒への応用などが期待される。



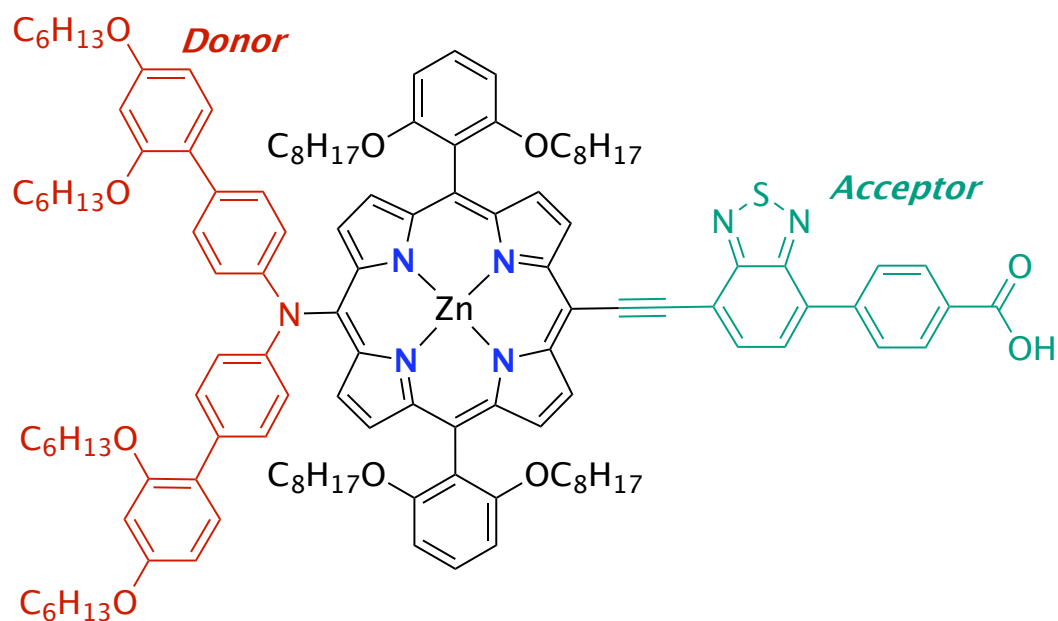
**Figure 1-4.** The “8” shaped octaphyrins and binuclear metal complexes (M = Pd, Cu).

#### 1-4. ポルフィリンの応用

ポルフィリンならびに金属錯体は、その機能の多様性からさまざまな材料展開がなされ、色素、発光材料、触媒など多岐にわたる分野で応用されており、現在においても活発な研究対象となっている。

##### 1-4-1. 色素としての応用

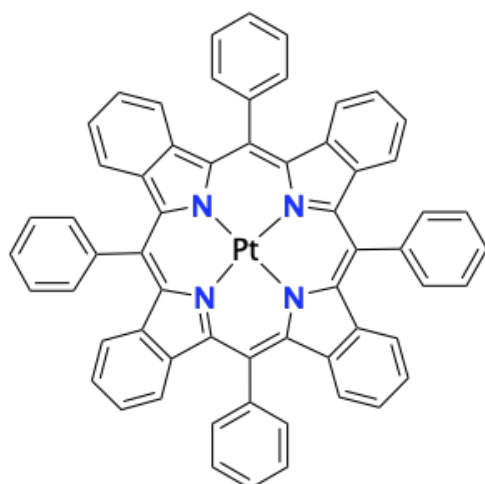
ポルフィリン色素や先に述べたフタロシアニン色素は、非常に優れた染料として様々な用途に利用されているが、近年、色素増感太陽電池（DSSC）の分野において、ポルフィリン色素が注目を集めている<sup>79,80</sup>。中心空隙に各種金属を内包することで DSSC への応用に適した染料を得られる<sup>81-83</sup>が、特に亜鉛ポルフィリン錯体は、今日の主要なポルフィリン色素として広く利用されている<sup>84</sup>。これまでにポルフィリンのメソ位にドナーならびにアクセプター部位を連結させることで、様々な色素が開発された<sup>84</sup> (Figure 1-5)。さらなる構造改変により、よりエネルギー変換効率の大きいポルフィリン色素を開発できる可能性があることから、現在においても、実用化に向けた研究が行われている。



**Figure 1-5.** Example of porphyrin dyes.

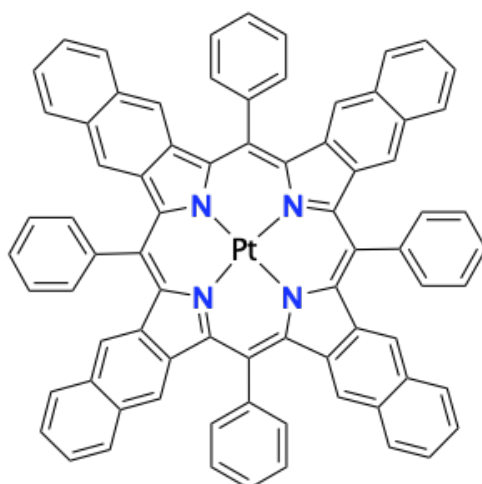
#### 1-4-2. 発光材料としての応用

発光材料としての応用を指向した研究は、これまでに数多く行われてきたが、その中で、有機発光ダイオード (OLEDs) は、古くから重要な研究対象として活発に研究が行われている<sup>85</sup>。特に、近赤外線領域で発光する OLEDs への関心は 2000 年代に入り、高まっていった<sup>86-88</sup>。こうした中で、テトラベンゾポルフィリンをはじめとするピロール残基のβ位に縮環した芳香環を有するπ拡張ポルフィリンは、光電子材料として大きな注目を集めてきた<sup>89-93</sup>。2007 年に、Thompson らは白金(II)テトラベンゾポルフィリン錯体が、発光波長 770 nm 付近にて近赤外発光を示し、本錯体が近赤外領域における OLEDs として利用できる可能性について報告している<sup>94</sup>。加えて 2011 年に、Schanze らは白金(II) π拡張ポルフィリン錯体を各種合成し、その光学特性について調べた<sup>95</sup>。著者らによる物性精査の結果、一連の白金(II) π拡張ポルフィリン錯体は、極大波長 773–1022 nm の範囲で発光を示し (Figure 1-6)、近赤外 OLEDs への応用を指向した発光材料としての可能性が示唆された。



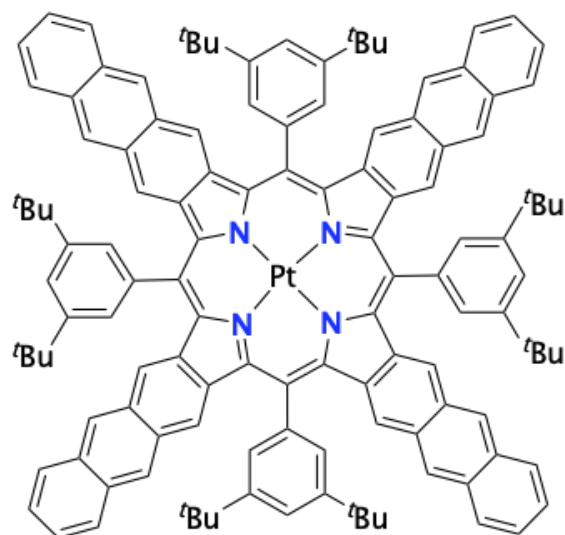
$$\lambda_{\text{em}} = 773 \text{ nm}$$

$$\Phi_{\text{P}} = 0.35 \pm 0.05$$



$$\lambda_{\text{em}} = 891 \text{ nm}$$

$$\Phi_{\text{P}} = 0.15 \pm 0.001$$



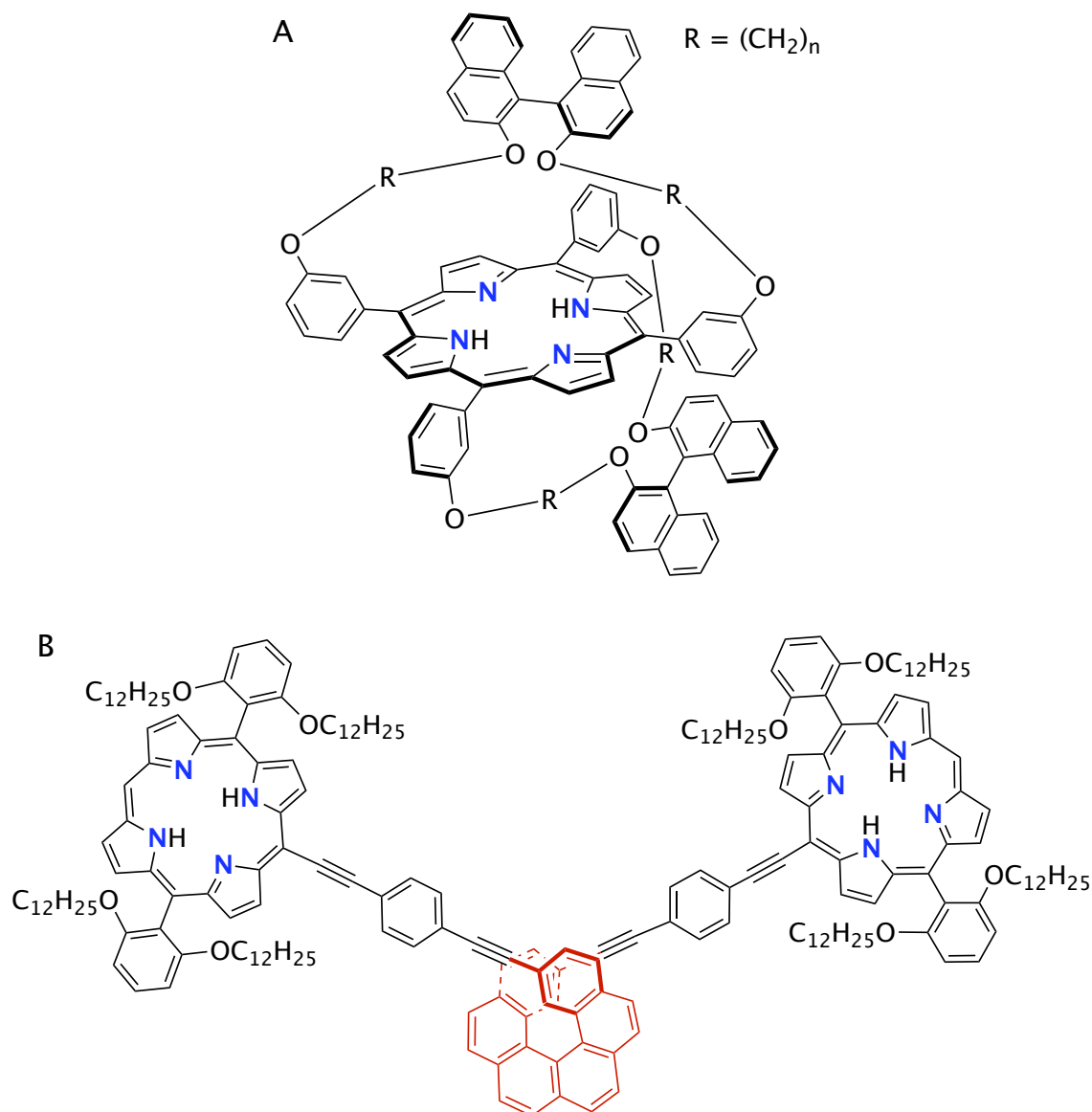
$$\lambda_{\text{em}} = 1022 \text{ nm}$$

$$\Phi_{\text{P}} = 0.08 \pm 0.02$$

**Figure 1-6.** Structures of Pt(II)  $\pi$ -extended porphyrins. Emission quantum yields measured relative to zinc tetraphenylporphyrin ( $\Phi_{\text{F}} = 0.03$ )<sup>96-98</sup>.

また、キラルポルフィリンの発光材料としての応用を指向した研究も行われている。1975 年に、Gafni らはクロロフィルの円二色性 (CD) ならびに円偏光発光 (CPL) 特性について報告しており<sup>99</sup>、さらに近年、CPL 特性を有する様々なキラルポルフィリンが開発されている<sup>100</sup>。例えば、2019 年に Maeda や Ema らは、ポルフィリンにビナフチル骨格を導入したキラルポルフィリン (Figure 1-7A) を合成し、本分子はメチレン鎖の長さに依存して、ソーレー帯にて強い CD ( $n=3$

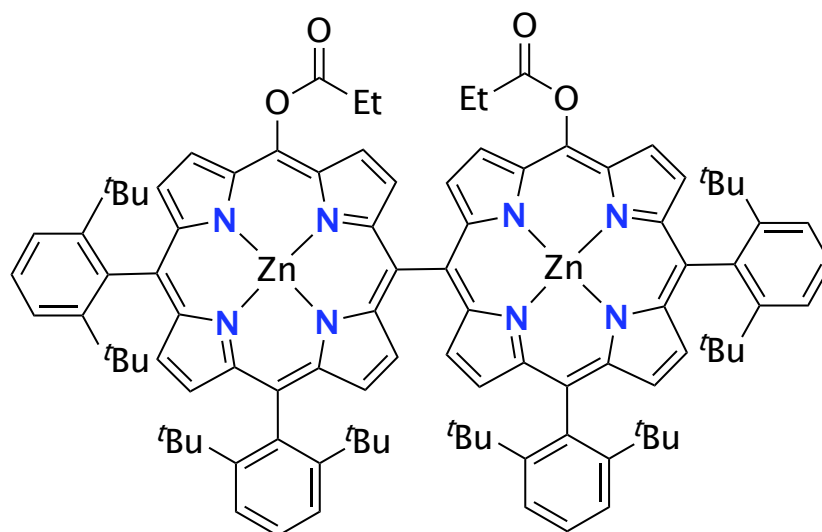
-6), ならびに  $\lambda_{em}=650-715\text{ nm}$  付近にて CPL 挙動 ( $n=4-6$ ) を示した<sup>101</sup>。また, 2021 年に Autschbach, Favereau ならびに Crassous らが合成したキラルポルフィリンは, ポリフィリン 2 分子がヘリセン構造を含む側鎖で架橋された構造をとる。本分子も同様に, ソーレー帯付近にて強い CD, ならびに  $\lambda_{em}=670\text{ nm}$  付近にて CPL 挙動を示した<sup>102</sup> (Figure 1-7B)。



**Figure 1-7.** Examples of chiral porphyrins with CPL properties. (A) Doubly binaphthyl-strapped porphyrins ( $n=4-6$ ). (B) Carbo[6]helicene-bridged porphyrin dimer.

キラルポルフィリンの合成戦略は, キラルユニットの外郭修飾に限らない。例えば 2018 年に, Imai や Sugiura らは, 軸不斉によってキラリティーを付与したポルフィリン 2 量体を合成し, 明瞭な CPL 挙動を示したことを報告している<sup>103</sup>

(Figure 1-8)。その他にも、キラル分子集合体形成による CPL 特性の獲得<sup>104</sup> など、CPL 材料を指向したポルフィリン研究は数多く行われている。

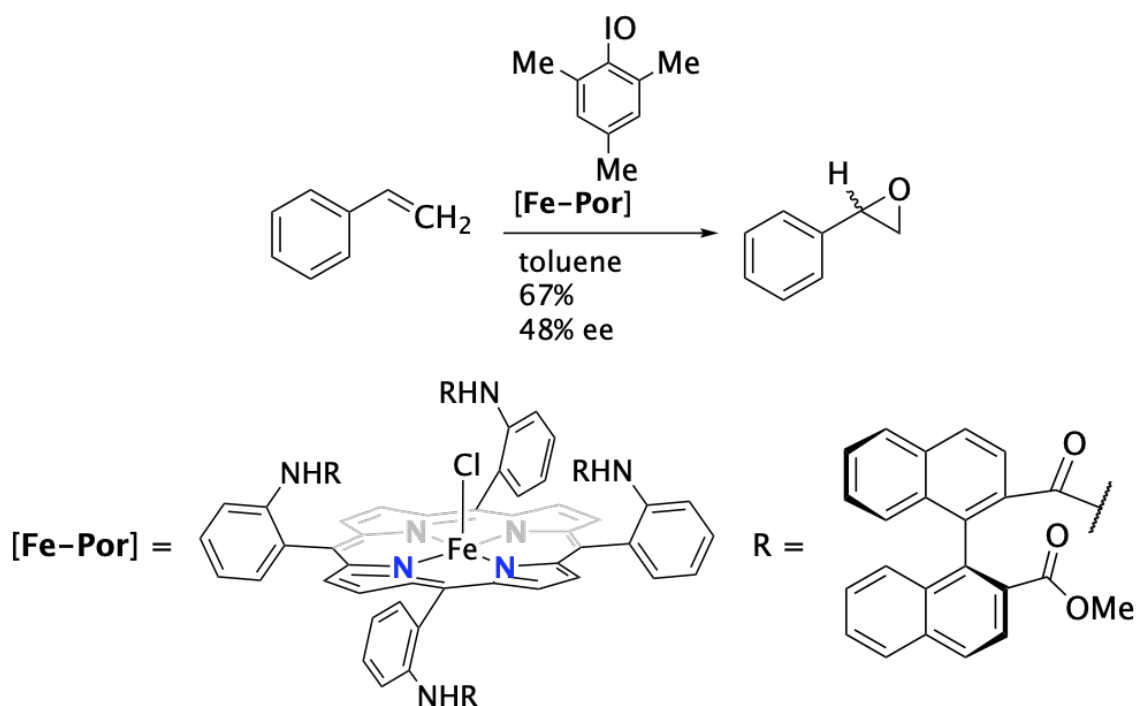


**Figure 1-8.** Structure of chiral porphyrin dimer.

#### 1-4-3. 触媒としての応用

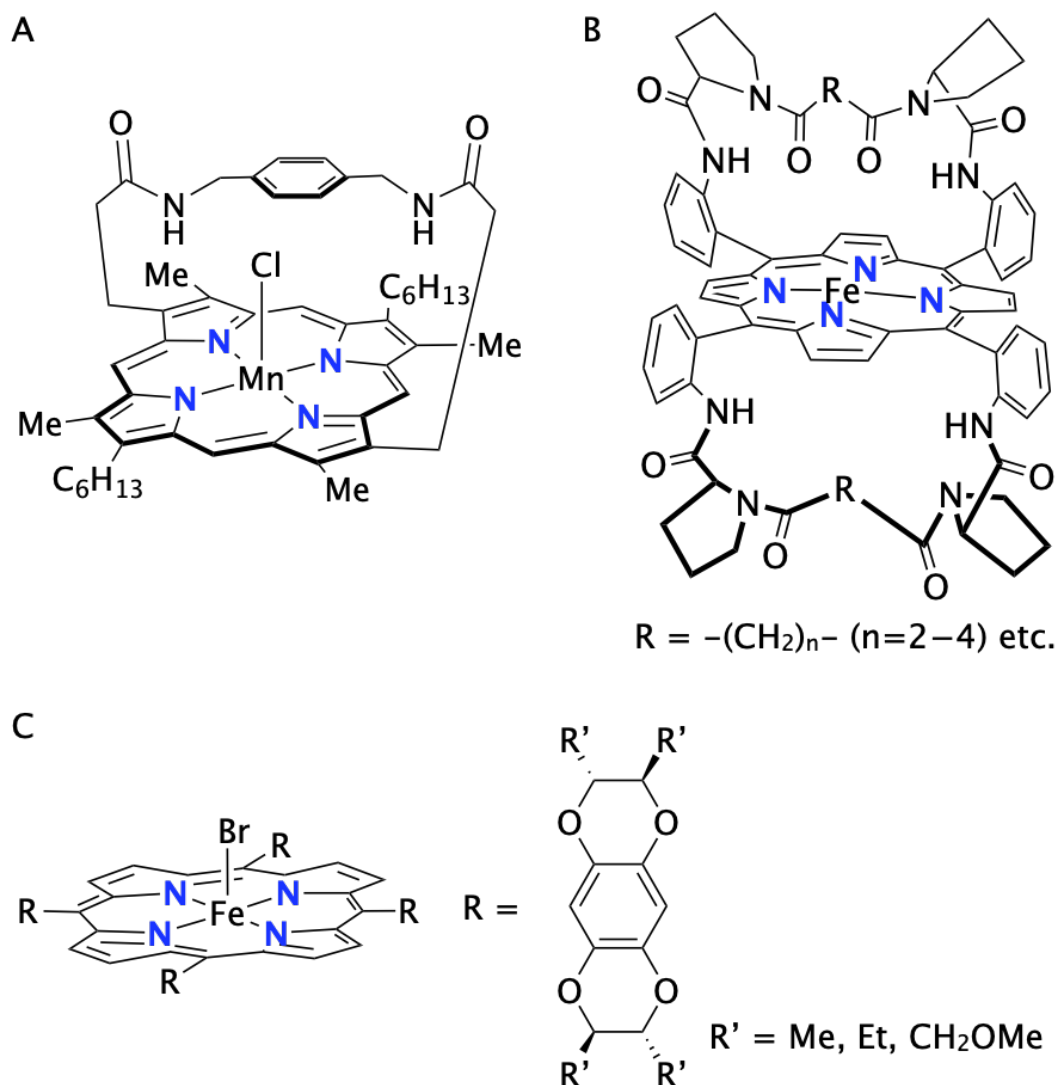
ポルフィリンを触媒として応用する際、鉄(III)錯体やコバルト(II)錯体などのポルフィリン金属錯体が用いられる。これら金属錯体は主に、DMF, DMSO, 酢酸およびピリジンなどの極性溶媒中に、ポルフィリンと金属塩を溶解させて反応させることで得られる<sup>105</sup>。

ポルフィリン金属錯体の触媒応用を指向した研究は数多く行われており、その応用は酸化触媒<sup>106</sup>、還元触媒<sup>107-109</sup>など多岐にわたる。酸化触媒としての応用に関して、Groves らの先駆的研究が高く評価されている<sup>110-114</sup>。著者らは、ヨードシルベンゼンを酸化剤として用い、ポルフィリン鉄錯体を触媒とするオレフィンの水酸化ならびにエポキシ化について報告している。その中で 1983 年に、キラル化ポルフィリン鉄錯体を用いたオレフィンのエポキシ化について報告している<sup>113</sup>。ポルフィリンは平面分子であるため、骨格自体はキラリティーを有さないが、前述の通りキラルユニットの導入や軸不斉などによって、キラル化が可能である。Groves らは、5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -テトラキス(*o*-アミノフェニル)ポルフィリンにビナフチル骨格を導入することでキラル化ポルフィリン鉄(III)錯体を合成し、本錯体がオレフィンの不斉エポキシ化に有用であることを示した (Scheme 1-7)。



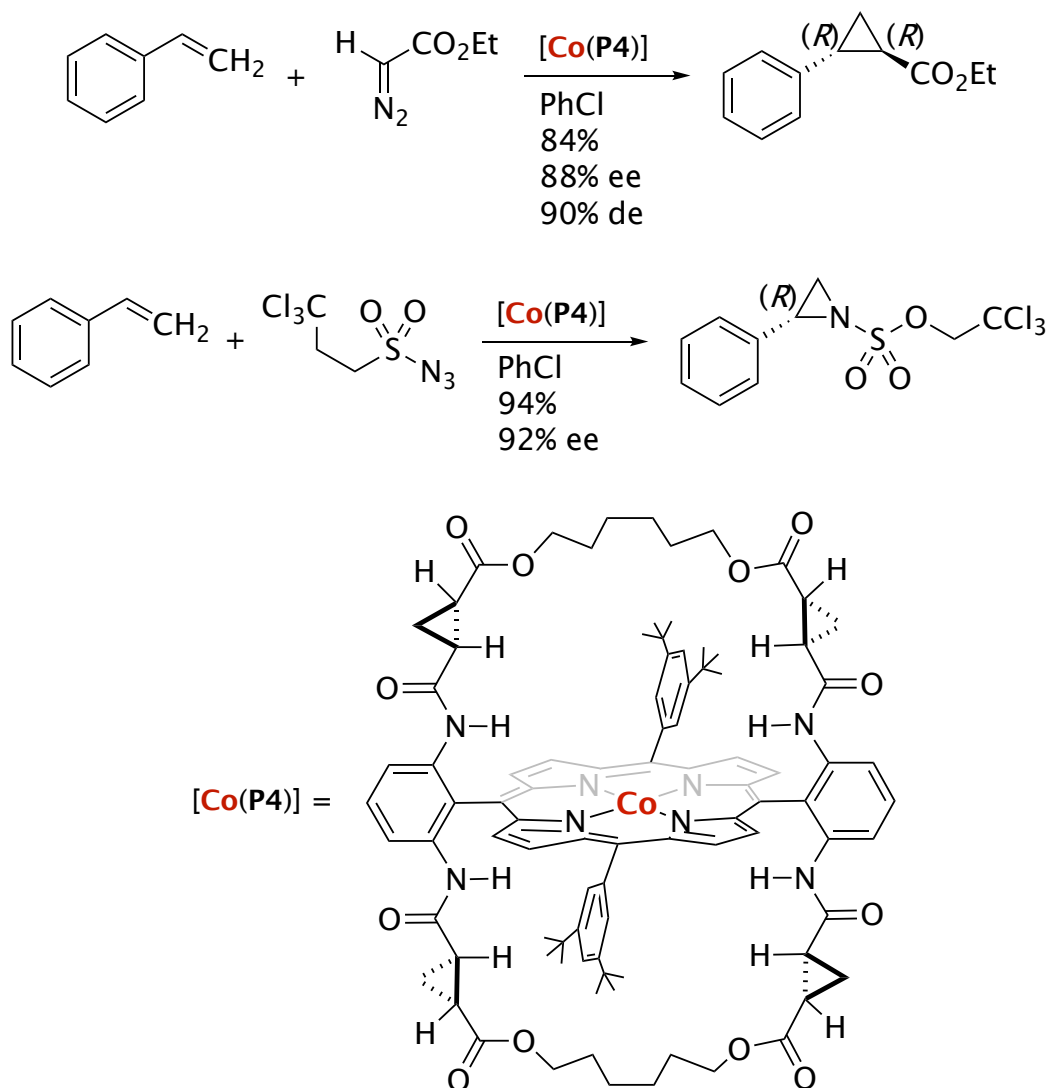
**Scheme 1-7.** Catalytic asymmetric epoxidations with chiral iron porphyrins.

本研究以降、キラルポルフィリン金属錯体を利用した不斉エポキシ化に関する研究が数多く報告されている<sup>115-123</sup>。例えば、1992年にKonishiらは、キラルストラップポルフィリンを各種合成し、そのマンガン(III)錯体がアルケンのエポキシ化に触媒として用いられた<sup>117</sup> (Figure 1-9A)。その他にも、Boitrelらが合成したL-プロリン骨格を含むビスストラップ型鉄錯体<sup>119</sup> (Figure 1-9B)、Nakagawaらが合成した $D_4$ 対称キラルポルフィリン<sup>120</sup> (Figure 1-9C)など様々なキラルポルフィリンが不斉エポキシ化の触媒として利用された。



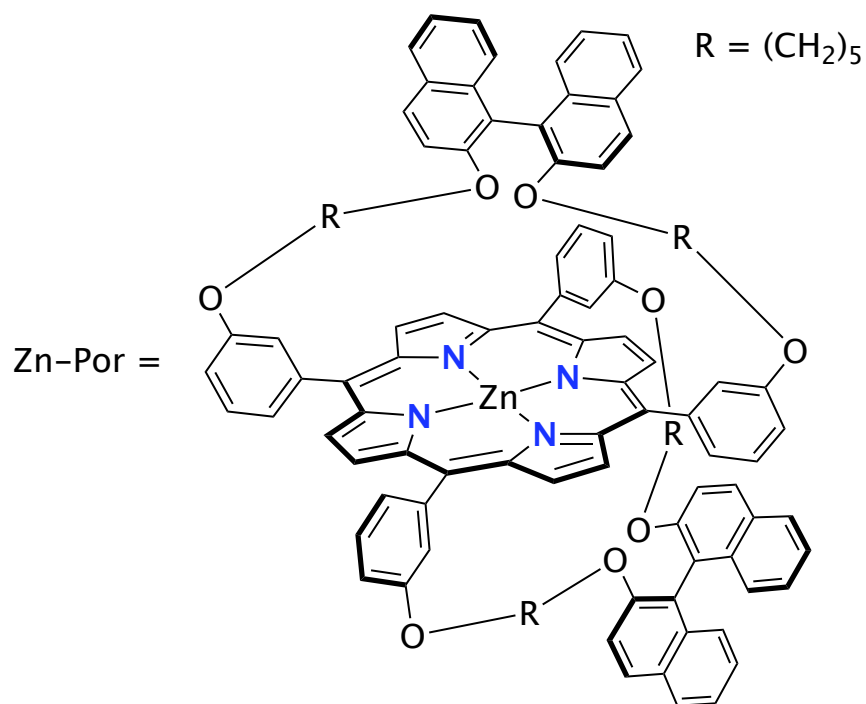
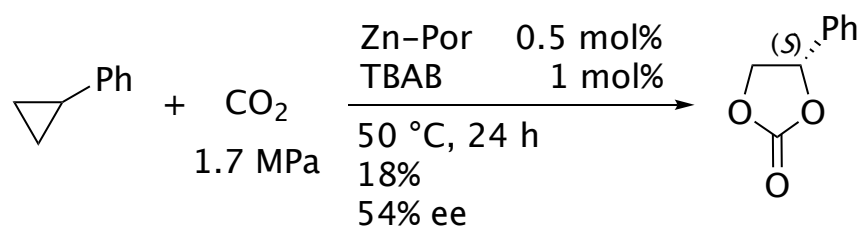
**Figure 1-9.** Examples of chiral porphyrin metal complexes used for asymmetric epoxidation. (A) Mn(III) complex. (B) Bis-strap Fe(II) complex containing L-proline skeleton. (C)  $D_4$ -symmetric chiral porphyrin Fe(III) complex.

キラルポルフィリン金属錯体を利用した触媒応用は不斉エポキシ化に限らない。2019年に Zhang らは、ポルフィリンの外郭に2つのキラルアミドユニットを導入後、Co(II)との錯体形成により目的のキラルポルフィリン錯体を合成し<sup>124</sup>、本錯体が、スチレンを用いたオレフィンの立体選択的なシクロプロパン化ならびにアジリジン化において、金属ラジカル触媒として機能することを示した (Scheme 1-8)。



**Scheme 1-8.** Co(II)-catalyzed radical cyclopropanation and aziridination.

また、亜鉛キラルポルフィリン錯体を用いた触媒反応に関する研究も報告されている。1-4-2 項にて述べたキラルポルフィリン (Figure 1-7A) の亜鉛錯体は、エポキシドおよび二酸化炭素を用いた環状カーボネートの合成において、キラル触媒として機能することを示した<sup>101</sup> (Scheme 1-9)。



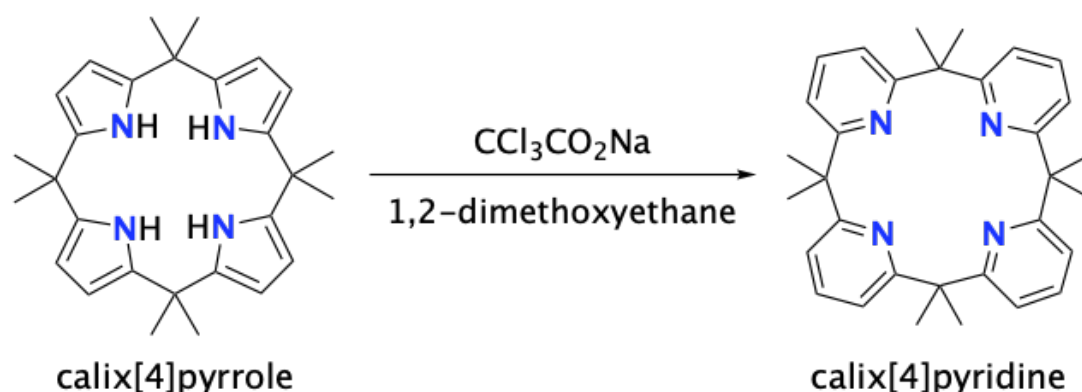
**Scheme 1-9.** Synthesis of cyclic carbonate with chiral porphyrin Zn(II) complex.

## 【第2章】ポルフィリノイドの創製研究および研究目的

ポルフィリンの構成ユニットであるピロールを任意のヘテロ芳香環（ピリジン，インドール等）に変換することで，構造や配位様式（L/X 比）が変化する。そのため，ポルフィリンにはみられない機能を発現する可能性がある。これまでにピリジン，インドール等様々なヘテロ芳香環を構成ユニットとしたポルフィリノイドが多数開発されてきた。

### 2-1. ピリジンを基盤としたポルフィリノイド

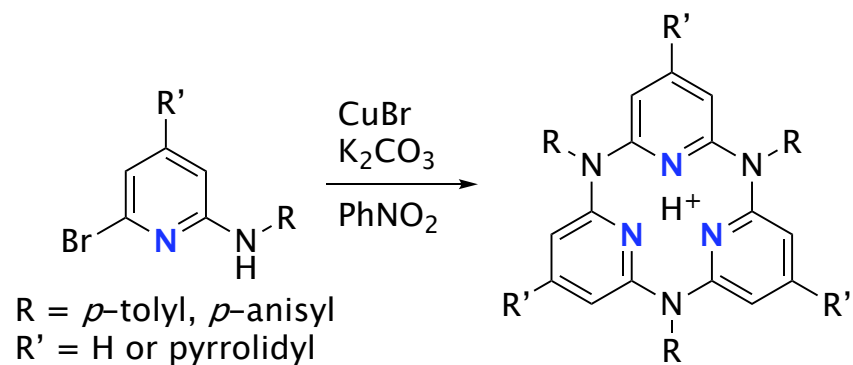
Calix[4]pyridine は，ピリジンを基盤とした代表的なポルフィリノイドであり，1998 年に Sessler らが初めて合成した<sup>125</sup>。本分子は，1,2-ジメトキシエタン中 calix[4]pyrrole のピロール環へのカルベン挿入により合成した（Scheme 2-1）。X 線結晶構造解析の結果，本分子は固体状態において partial cone 型のコンフォメーションをとることが分かった。Calix[4]pyridine ならびにその類縁体は，金属カチオンの捕捉等によりコンフォメーションを柔軟に変化させることが可能である。本分子の登場以降，これらの分子に関する研究は大きく進展した。



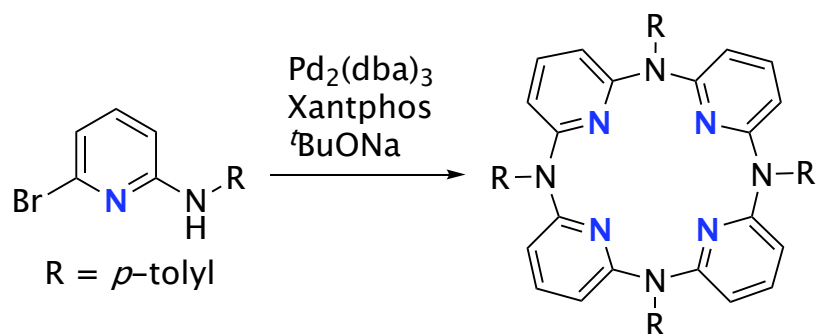
Scheme 2-1. Synthesis of calix[4]pyridine.

また，2005 年に Kanbara や Yamamoto らはアミノピリジン単量体から Pd 触媒を用いたアリールアミノ化反応を開発し，azacalix[4]pyridine を合成した<sup>126</sup>。本分子は遅延発光を示し<sup>127</sup>，Cu(II)との錯体形成によって発光は減弱した<sup>128</sup>。一方，Zn(II)との錯体形成により発光強度が増大し<sup>128,129</sup>，Co(II)との金属錯体は CO<sub>2</sub>還元反応の触媒として機能する<sup>130,131</sup> 等様々な機能特性が明らかになっている。また本分子のシリーズとして，同グループが 2014 年に報告した 3 量体 azacalix[3]pyridine は，その中心空隙にてプロトンを強力に捕捉することで有機強塩基として利用可能である<sup>132</sup>。また，高次の azacalix[8]pyridine を含む各種多量体も合成されており，その多様な物性が明らかになった<sup>133-135</sup>（Scheme 2-2）。

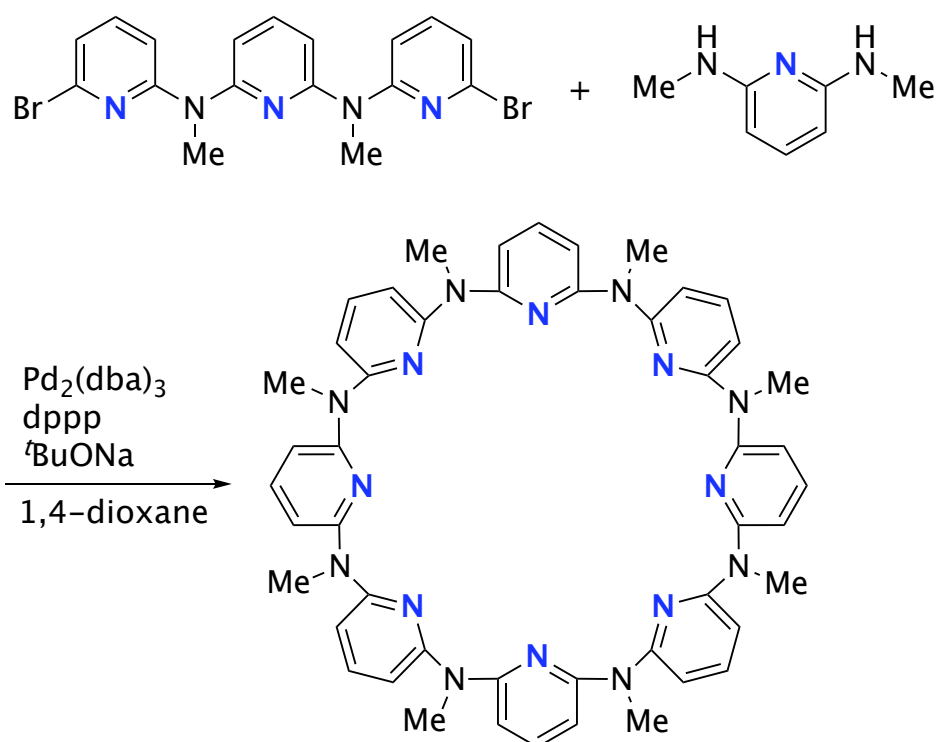
A



B



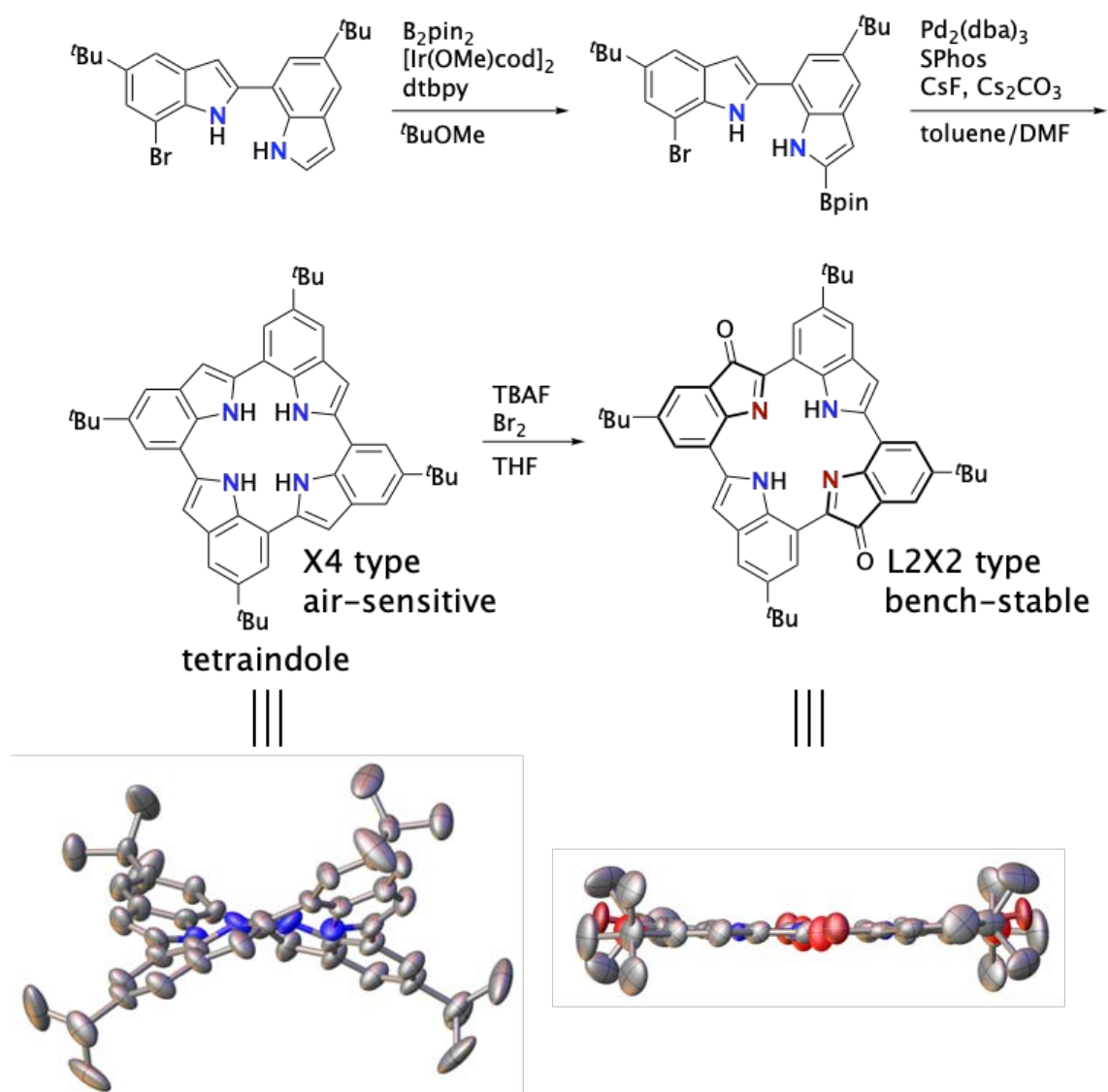
C



**Scheme 2-2.** Synthesis of azacalix[*n*]pyridine (A: *n*=3, B: *n*=4, C: *n*=8).

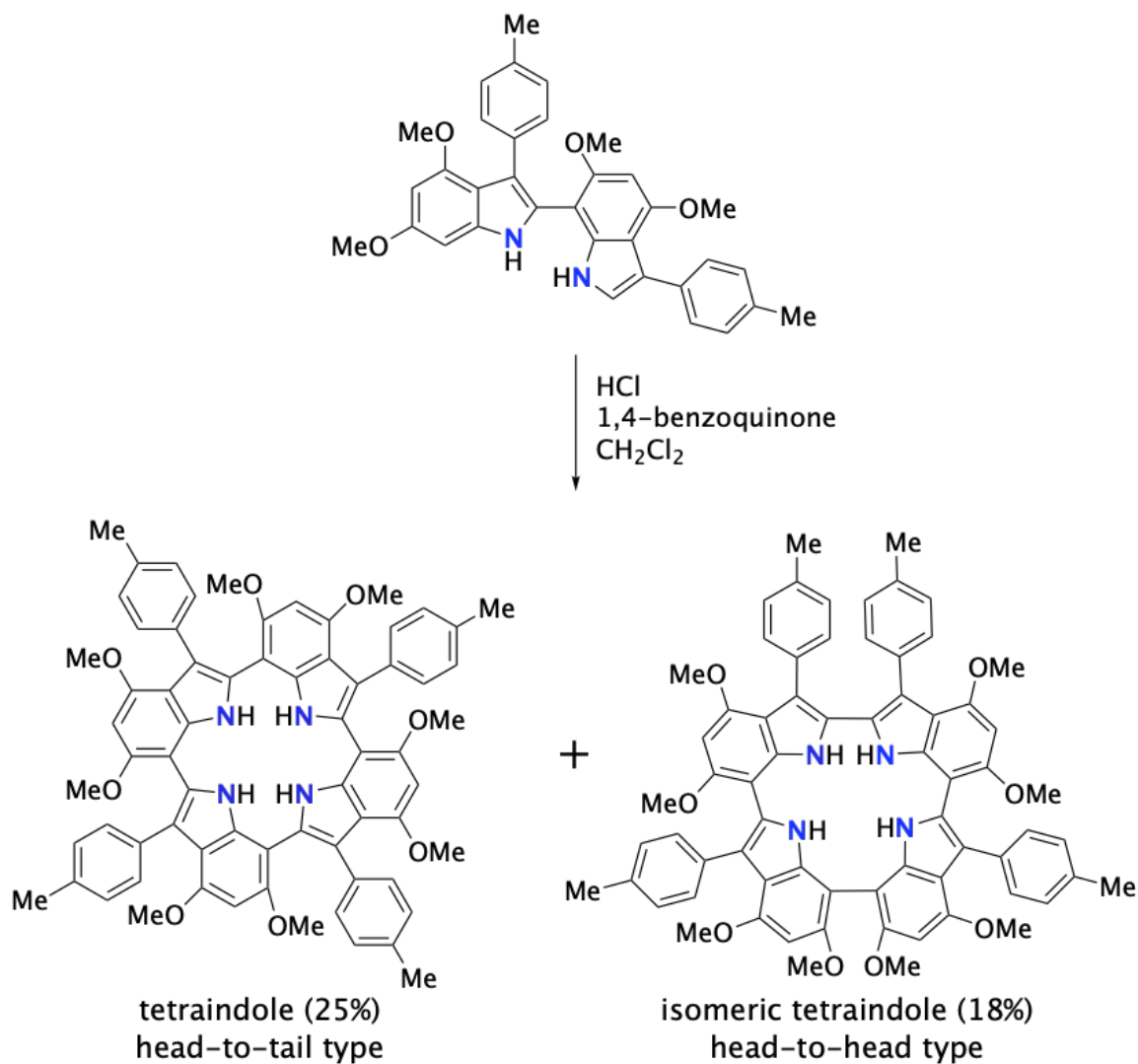
## 2-2. インドールを基盤としたポルフィリノイド

2012 年に, Shinokubo らは Ir 触媒を用いた直接 C-H ホウ素化ならびに Pd 触媒を用いたクロスカップリングによりインドール 4 量体 **tetraindole** の合成に成功した。本分子は X4 型配位様式をとり, 各インドールユニットが平面性からわずかにずれた屈曲構造をとるが, 空気中にて非常に不安定であり, 固体状態でも分解した。そこで著者らは, **tetraindole** に対して TBAF/Br<sub>2</sub> で処理することで, 対角のインドール 2 分子が酸化され, 中心空隙に Ni(II), Zn(II), Cu(II) を内包し錯体を形成することが可能な平面分子を得た<sup>136</sup> (Scheme 2-3)。



**Scheme 2-3.** Synthesis of tetraindole (Shinokubo *et al.*).

また同年に、Black らは酸化的カップリングを介して多置換型 tetraindole を合成する手法を報告した<sup>137</sup>。本反応では目的の head-to-tail 型 tetraindole に限らず、head-to-head 型の isomeric tetraindole も同時に得られており、その収率はフェニル基部位の置換基に依存していた (Scheme 2-4)。

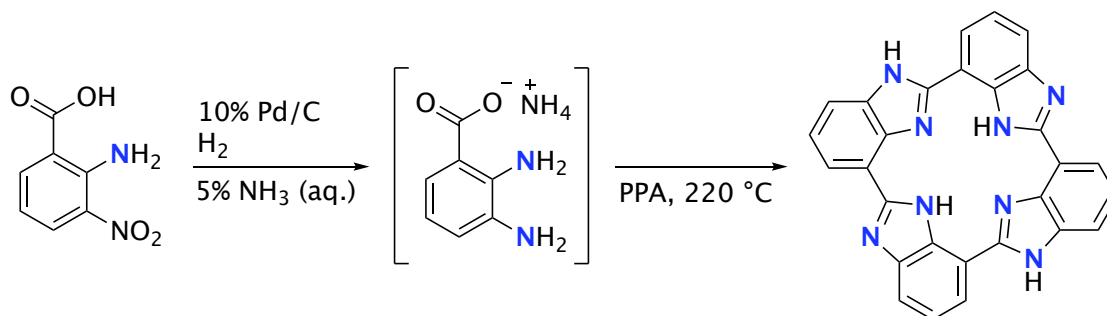


**Scheme 2-4.** Synthesis of poly-substituted tetraindole (Black *et al.*)

### 2-3. ベンゾイミダゾールを基盤としたポルフィリノイド

前項のインドール系に加えて、インドール 3 位が窒素原子に置換されたベンゾイミダゾールを構成ユニットとしたポルフィリノイドも合成されている。2002 年に Tauer は、4 分子のベンゾイミダゾールユニットを head-to-tail に連結した環状 4 量体 quaterbenzimidazole の合成に関して報告した<sup>138</sup>。本分子は、2-アミノ-3-ニトロ安息香酸を希アンモニア水溶液中にて、接触還元により 2,3-ジアミノ安息香酸のアンモニウム塩を合成後、ポリりん酸 (PPA) を溶媒として 220 °C

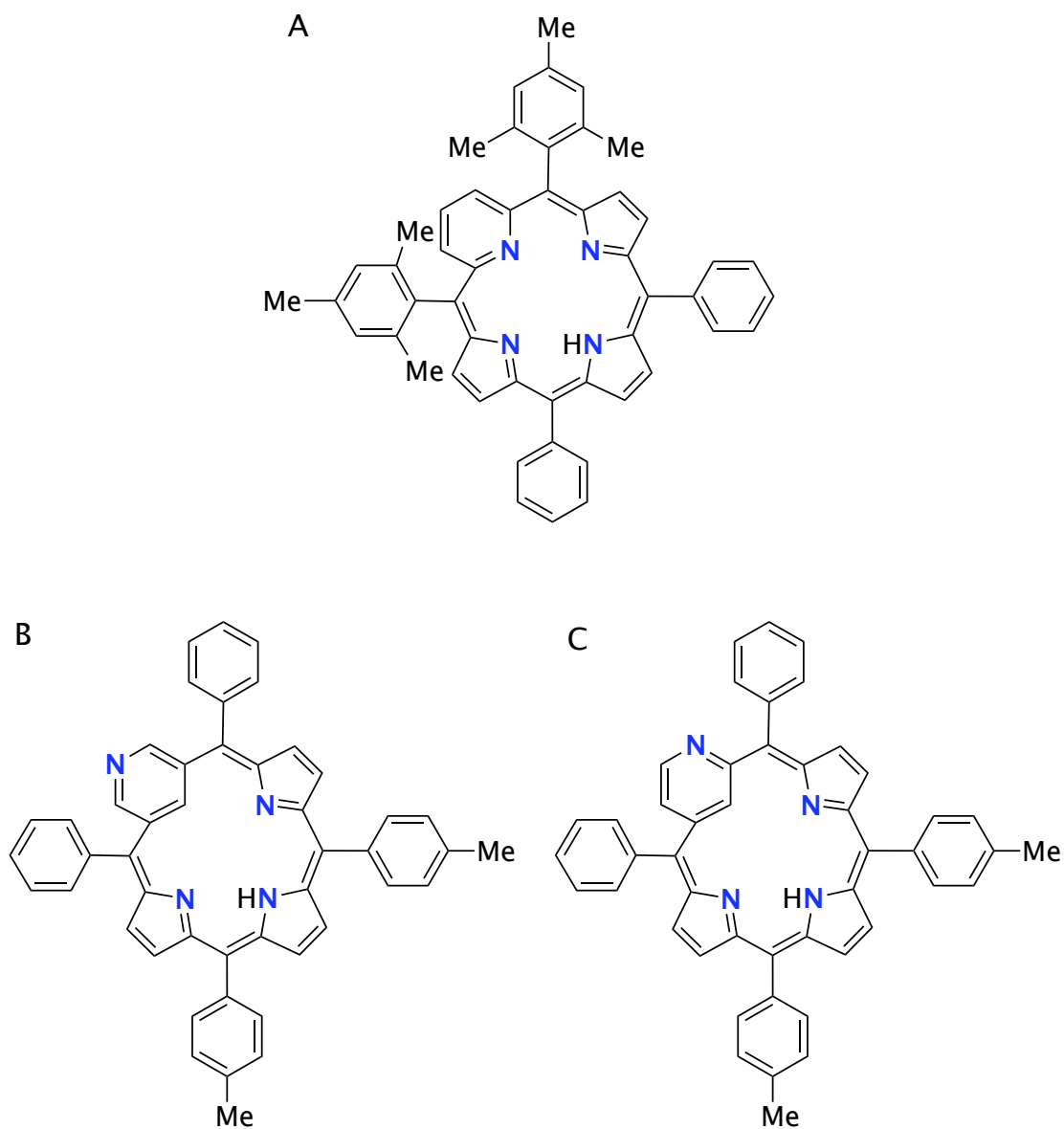
にて加熱することで合成した (Scheme 2-5)。X 線結晶構造解析等の詳細な構造決定は行われていなかったが、 $^1\text{H}$ NMR にて芳香族水素由来のシグナル (2H 分) が 6 本観測されたことから、著者は、4 ヶ所のベンゾイミダゾール NH のうち、2 ヶ所は環内部、2 ヶ所は環外部に位置していると考えた。



**Scheme 2-5.** Synthesis of quaterbenzimidazole.

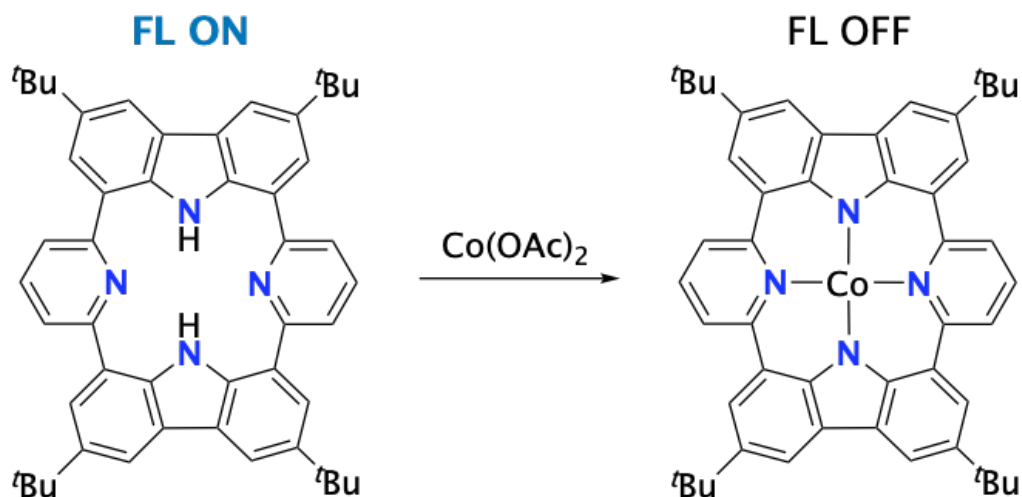
#### 2-4. 複数のヘテロ芳香環で構成されるハイブリッド型ポルフィリノイドの開発

多様なポルフィリノイド開発研究において、1 種類のヘテロ芳香環を構成ユニットとした分子に限らず、複数のヘテロ芳香環で構成されたポルフィリノイドも数多く開発されている。特に、ピリジンを構成ユニットとしたハイブリッド型ポルフィリノイドであるピリポルフィリノイドは、ピリジン部位が関与する構造モチーフに由来するその多様な特性のため、近年大きな注目を集めている<sup>139</sup>。例えば、Latos-Grazynski らは 2006 年に、ポルフィリンの構成ユニットであるピロールを 1 分子のみピリジンに変換した *tetraarylpyriporphyrin* を開発した<sup>140</sup>。本分子はモノアニオン性配位子として機能し、Zn(II)とのモノカチオン型錯体ならびに Fe(III)とのジカチオン型錯体を形成することが明らかになった。また、*tetraarylpyriporphyrin* を基盤とし、ピリジン窒素の位置を変更したピリポルフィリン類縁体も開発されている<sup>141,142</sup>。これらピリポルフィリン類縁体は、カルバポルフィリンの一種とみなすことができ、Fe(II), Fe(III)ならびに Pd(II)との金属錯体形成を確認した<sup>142,143</sup> (Figure 2-1)。



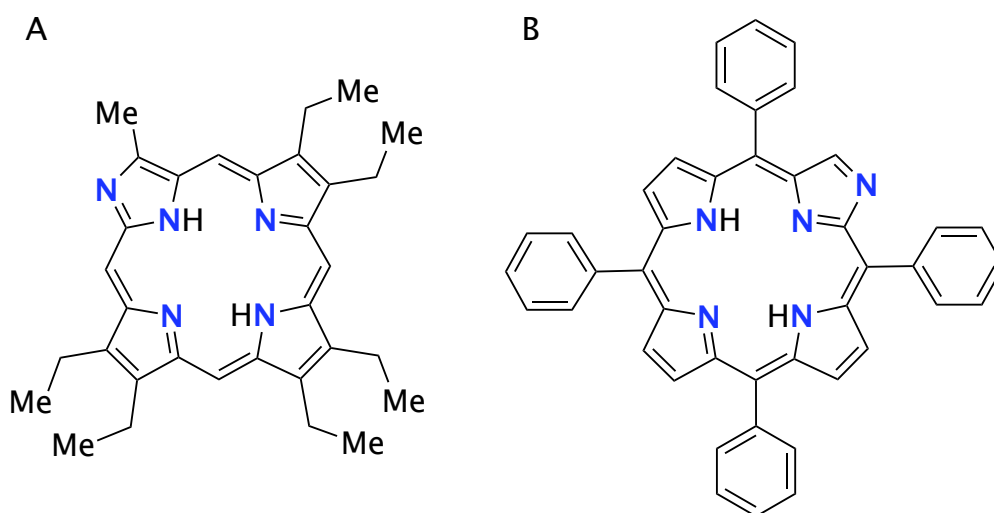
**Figure 2-1.** Structures of tetraarylpyriporphyrin (A), para-confused (B) and meta-confused (C) pyriporphyrin.

また、ポルフィリンと同様の配位様式をとるピリポルフィリノイドも開発されており、2011年に Müllen らはカルバゾールとピリジンを2分子ずつ環状に連結した大環状化合物の合成について報告している<sup>144</sup>。本分子は青色発光を示したが、Co(II)カチオンとの中性錯体形成により消光した (Scheme 2-6)。



**Scheme 2-6.** Synthesis of Co(II) complex of pyriporphyrinoid composed carbazole and pyridine units.

ハイブリッド型ポルフィリノイドの開発は、ピリジン系分子に限らない。1998年に Masaki らは、4 分子のピロールユニットのうち 1 分子をイミダゾールに変換したモノアザポルフィリンを初めて合成した<sup>145</sup> (Figure 2-2A)。また、Brückner らも 2011 年にイミダゾールを含むモノアザポルフィリンの合成について報告している<sup>146</sup> (Figure 2-2B)。



**Figure 2-2.** Structures of imidazole-contained azaporphyrins.

## 2-5. 当研究室で開発されたポルフィリノイド

こうしたポルフィリノイドの開発研究の中で、当研究室ではキノリンを構成ユニットとした各種大環状化合物を開発し、その機能特性を精査してきた。

### 2-5-1. Head-to-tail 連結キノリン 3 量体 TriQuinoline (TQ) ならびに TQ 類縁体

キノリン 3 分子を 2 位-8 位で head-to-tail に連結した分子 TriQuinoline (TQ)<sup>147</sup> は擬平面構造をとり、その狭く剛直な中心空隙においてプロトンを強力に捕捉することで、高い水溶性を示した。またカチオン性  $\pi$  平面としても機能することで、coronene ならびに [12]CPP とそれぞれ超分子錯体を形成する他、TQ, coronene, [12]CPP の 3 種からなる 3 元錯体の形成も観察された。さらにその高い水溶性を利用し、TQ はトポイソメラーゼ I 活性阻害等に有効な DNA に対するインターカレーション能を示した。

また、TQ を基盤とした類縁体も多数開発されており、TQ の各キノリンユニットを酸素原子で架橋した三次元分子 oxa-TriQuinoline (o-TQ)<sup>148</sup> は、2-fluoro-8-quinolinol から塩基性条件にて 1 工程で合成可能であり、Cu (I) カチオンを捕捉することで屈曲型からボウル型へとコンフォメーションが変化した。o-TQ/Cu(I) は、 $\pi$ - $\pi$ /CH- $\pi$  相互作用を介して corannulene, フラーレン誘導体ならびに [12]CPP と超分子錯体を形成した。また AIE (凝集励起発光) 特性も有し、補助配位子に依存した極大発光波長を示した。加えて本錯体は、カルベンを活性種とした触媒として機能し、gem-ジフルオロアルケニル化反応において従来利用されていた高価な銀塩の代替となることが期待される。

さらに TQ の構成ユニットであるキノリン 1 分子をキナゾリン (Qz) に変換した分子 Q2Qz1<sup>149</sup> は、TQ 同様中心空隙においてプロトンを強力に捕捉する。本分子は、 $\pi$  相互作用を介して coronene と超分子錯体を形成する他、オリゴマー化により Q2Qz1 の骨格を含む不溶性の固体ポリマーを入手可能であり、本ポリマーは benzo[a]pyrene 等有毒な PAHs を吸着する除去剤としての応用が期待される。加えて、がん化学療法において現在注目を集めている G4 リガンドのリード化合物としての可能性が示唆されており、現在も機能探索が進められている (Figure 2-3)。

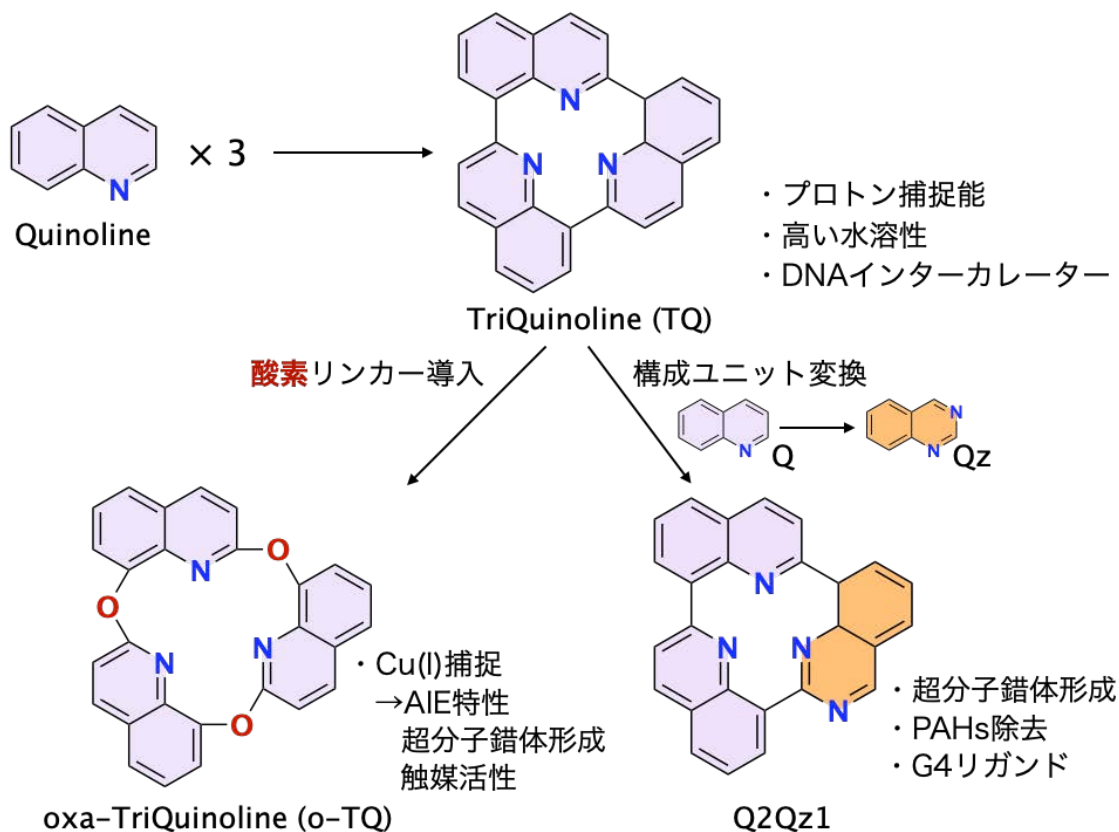


Figure 2-3. TQ and TQ analogs synthesized in our group.

#### 2-5-2. Head-to-tail 連結キノリン 4 量体 TEtraQuinoline (TEQ)

当研究室では、窒素系 4 座配位子骨格自体にキラリティーを導入する戦略でキラル立体化ポルフィリノイド創出研究を展開している。その中で TQ を基盤とし、キノリンユニット 1 分子をさらに増結したサドル型分子 TEtraQuinoline (TEQ)<sup>150</sup> は、立体化した窒素系 4 座配位子としてその中心空隙に様々な金属カチオンを捕捉することを明らかにした。TEQ 自体は蛍光発光を示さないものの、Zn (II) との錯体形成により、強い蛍光発光を示したことから、亜鉛検出プローブ等バイオイメージングへの応用が期待される。また、Fe (II) 錯体 TEQ/Fe<sup>2+</sup> は脱水素ならびに酸素化反応における触媒活性を示した (Figure 2-4)。しかし、TEQ 骨格はアキラルな  $S_4$  対称性を有しているため、キラル化には置換基導入により対称性を低下させる必要がある。また、中性 4 座配位子として機能する点でポルフィリンと性質を異にしていた。

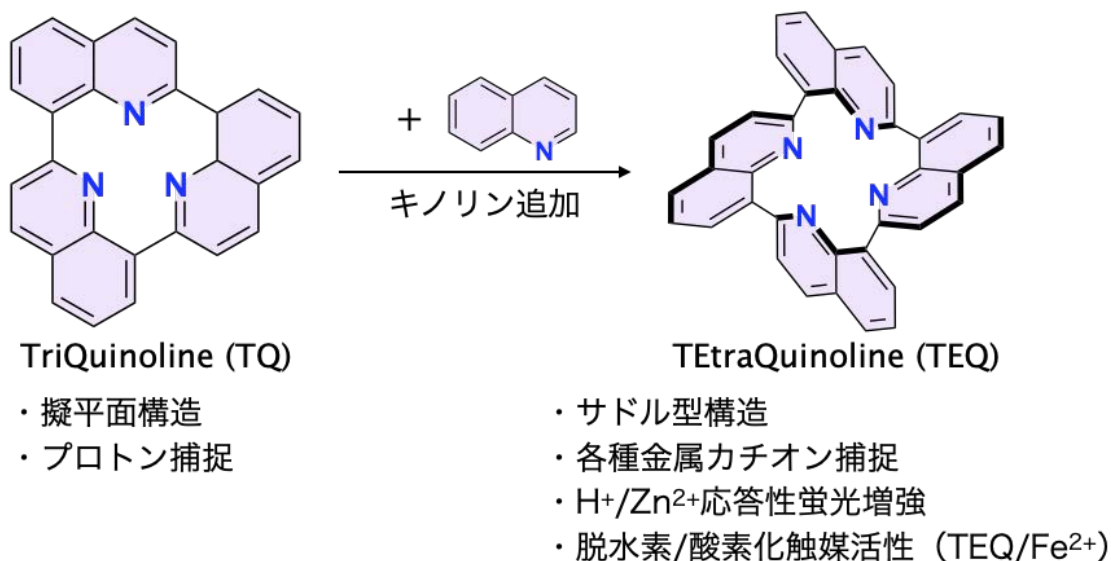


Figure 2-4. Difference between TQ and TEQ.

## 2-6. 研究目的および論文構成

前述の通りポルフィリンは、その多様な機能性からさまざまな材料展開がなされ、触媒や発光材料などに幅広く応用されており、現在においても活発な研究対象となっている。その中で不斉触媒反応や CPL 材料への応用を指向し、キラリティーを導入したポルフィリノイド研究は数多く報告されている<sup>99-103,113,115-124</sup>が、非キラルな平面ポルフィリン骨格を保持した上で外郭修飾によってキラル化する戦略や octaphyrin 類や Imai らのポルフィリン 2 量体のように、ピロールユニットの増結や軸不斉によって骨格にキラリティーを導入する戦略が大半である。このような背景の下、当研究室では、窒素系 4 座配位子骨格自体にキラリティーを導入する戦略に基づき、サドル型構造をとる立体型ポルフィリノイドとして TEQ を開発した。しかし、先に述べたように TEQ 骨格はアキラルな  $S_4$  対称性を有しているため、キラル化には置換基導入が必要である。また、中性配位子として機能する点でポルフィリンとは性質が異なっていた。

そこで本研究では、TEQ と同系の立体化窒素系 4 座配位子構造を維持しつつ、キラル骨格とジアニオン性 4 座配位子としての機能を両立する分子の創出を目指し、インドール (In) 2 分子およびキノリン (Q) 2 分子を対角に連結した環状 4 量体 In2Q2 **1**、ならびにベンゾイミダゾール (BIm) およびキノリンを連結した環状 4 量体 BIm2Q2 **2** の 2 種類の新規ハイブリッド型大環状化合物をデザイン・合成した。本論文では、In2Q2 **1** ならびに BIm2Q2 **2** の各種誘導体合成、ならびに光学分割による分離と鏡像異性体の安定性について詳述する。また、キラルな触媒や発光材料への応用を指向し、各種誘導体の吸収・蛍光特性ならびに各種典型・遷移金属との錯体形成について検討した。加えて、BIm2Q2 **2** のベンゾイミダゾールユニットは、互変異性により 1 位および 3 位窒素原子間でプロト

ン移動を伴うことで、ベンゾイミダゾール NH の位置をベンゾイミダゾール環の内部と外部で反応環境に応答して制御できる可能性がある。そこで、**2** がジアニオン性配位子に加え、NH 部位が環の外部に位置することで、中性配位子としての機能も両立するキラル配位子として利用できる可能性を示すため、同一の 2 価金属カチオンから、中性錯体およびカチオン型錯体の双方の錯体を得る条件の探索も併せて行った (Figure 2-5)。

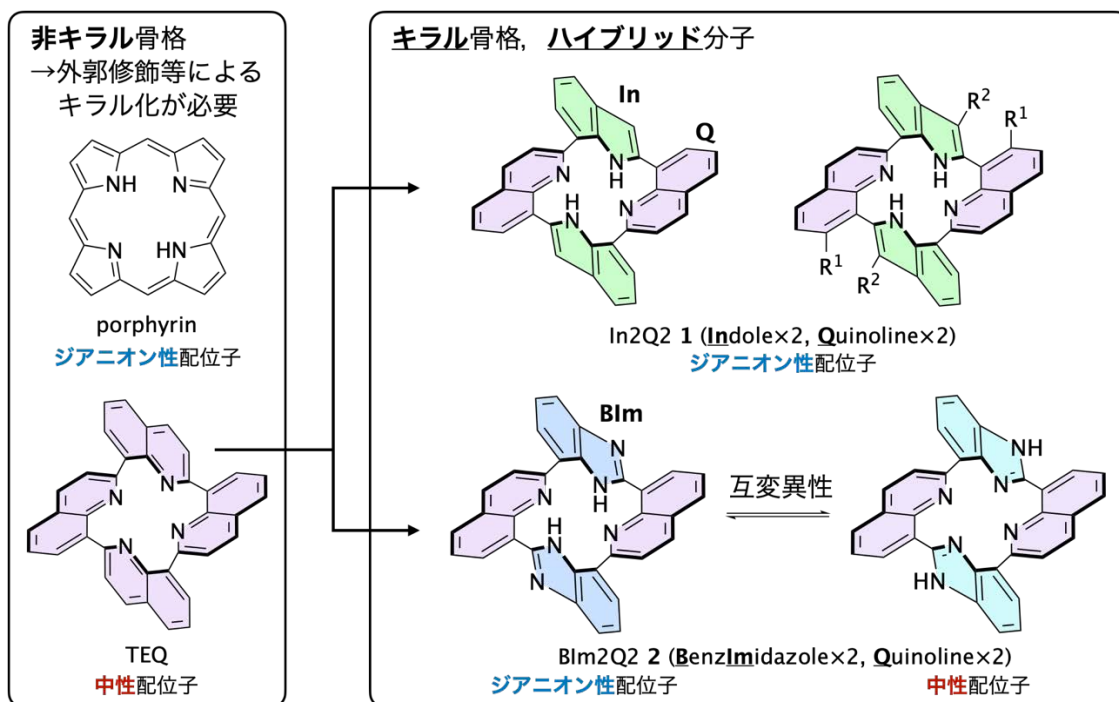


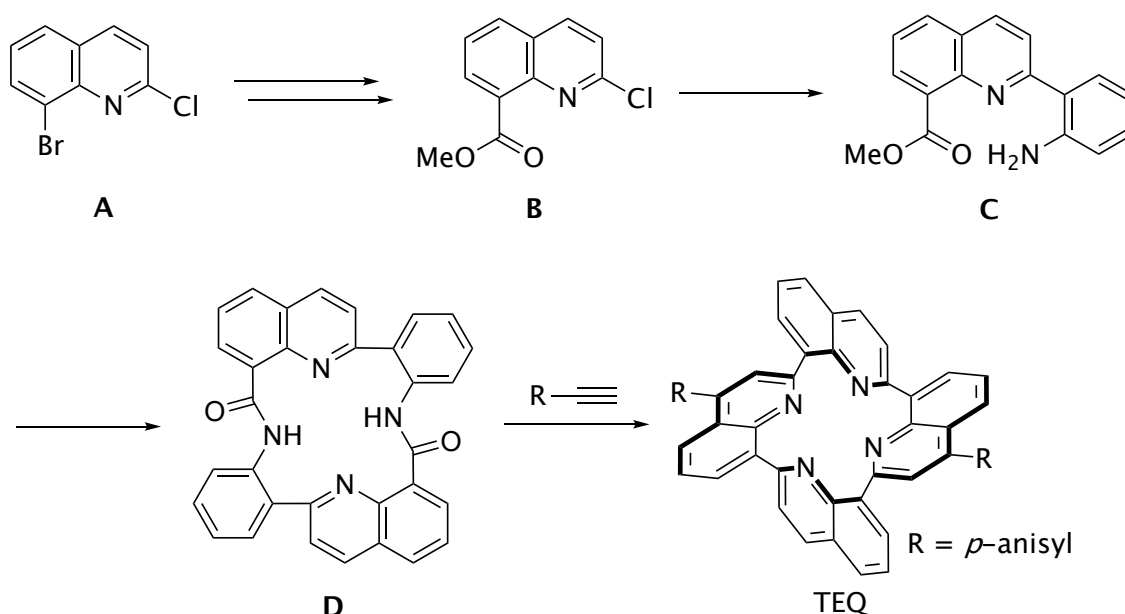
Figure 2-5. Molecular design in this work.

本論文の論文構成は以下の通りである。はじめに第 3 章にて、In2Q2 **1** の合成について述べる。特に、キノリン 4 位に任意の置換基を導入した In2Q2 誘導体の合成ならびに X 線結晶構造解析による構造決定について詳述する。第 4 章では、In2Q2 の吸収・蛍光特性、金属錯体形成等の各種機能探索について、第 5 章では、In2Q2 誘導体の光学分割に関して触れる。特に、キラルカラムスクリーニングにより分離条件を包括的に精査したが、分離可能な条件を見出せなかったこと、DFT 計算の結果、予想に反して反転障壁が低く、室温にて急速なラセミ化が示唆された点に関して詳述する。第 6 章では、**1** の低い反転障壁に関する問題解決を目指し、連結部位近傍に複数の置換基を導入した多置換型 In2Q2 誘導体を合成したため、各種誘導体合成、光学分割による分離ならびに鏡像異性体の安定性について述べる。第 7 章では、Blm2Q2 **2** の合成および構造推定について、第 8, 9 章では Blm2Q2 の蛍光特性ならびに金属錯体形成について詳述する。最後に第 10 章にて、本論文を総括する。

## 【第3章】インドール/キノリン環状4量体 In2Q2 1 の合成

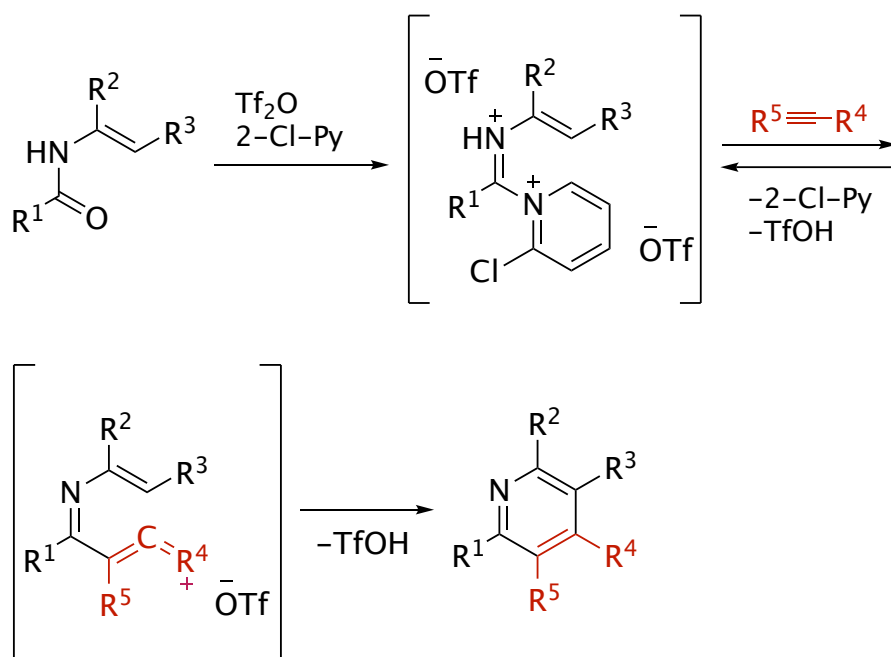
### 3-1. 合成戦略

In2Q2 1 合成にあたり，TEQ 合成法<sup>150</sup>を基盤とした戦略を考案した。TEQ 合成では，2-chloro-8-bromoquinoline を出発原料とし，キノリン8位へのメトキシカルボニル基の導入，鈴木-宮浦クロスカップリングによるキノリン2位へのアニリンユニット導入，ならびに塩基性条件下大環状アミド化により，鍵中間体である環状ジアミド **D** を合成した。**D** を合成後，Movassaghi らが報告したアミドを利用したピリジン環の直接形成反応<sup>151</sup>を適用することで，キノリン4位に *p*-anisyl 基を導入した TEQ 誘導体を合成した (Scheme 3-1)。

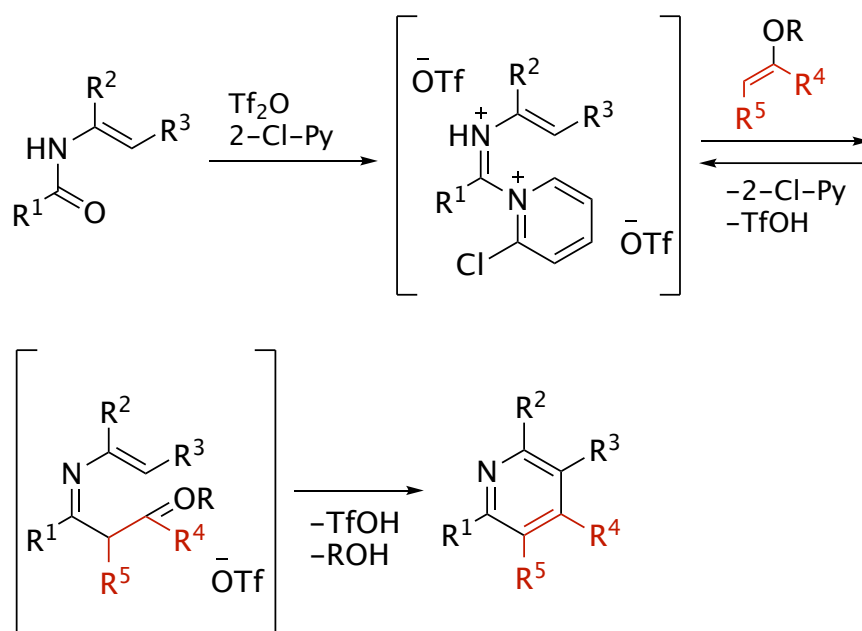


**Scheme 3-1.** Synthetic route of TEQ.

本手法では，アミドに対し 2-クロロピリジン (2-Cl-Py) 存在下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf<sub>2</sub>O) を用いることで，求電子的に活性化したイミノトリフラーテ中間体を形成した後，各種アルキン/エノールエーテルとの反応により，任意の置換基を導入したピリジン・キノリン誘導体を合成することが可能である (Scheme 3-2, 3-3)。加えて，イミノトリフラーテ中間体の単離を必要とせず，1 pot で簡便に合成可能である点も優れた合成法といえる。



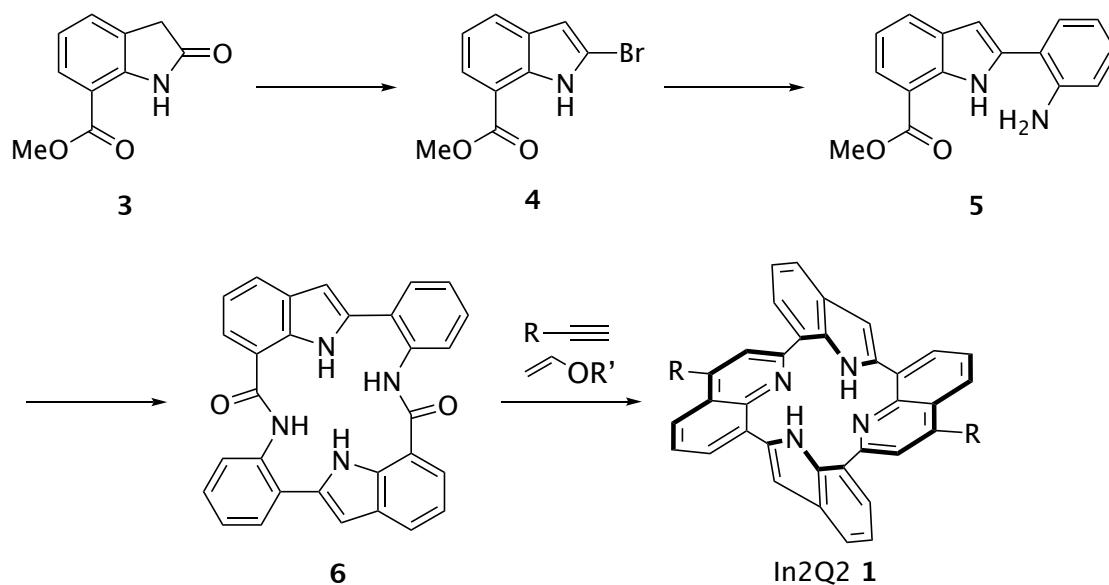
**Scheme 3-2.** Reaction mechanism of direct pyridine-forming reactions (at the case of alkyne).



**Scheme 3-3.** Reaction mechanism of direct pyridine-forming reactions (at the case of enol ether).

そこで本反応を In2Q2 1 合成にも適用し、鍵中間体として 2 分子のインドールと 2 ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミド **6** を合成後、前述のキノリン環形成反応により In2Q2 1 を得る手法を考案した。また **6** は, methyl oxindole-7-

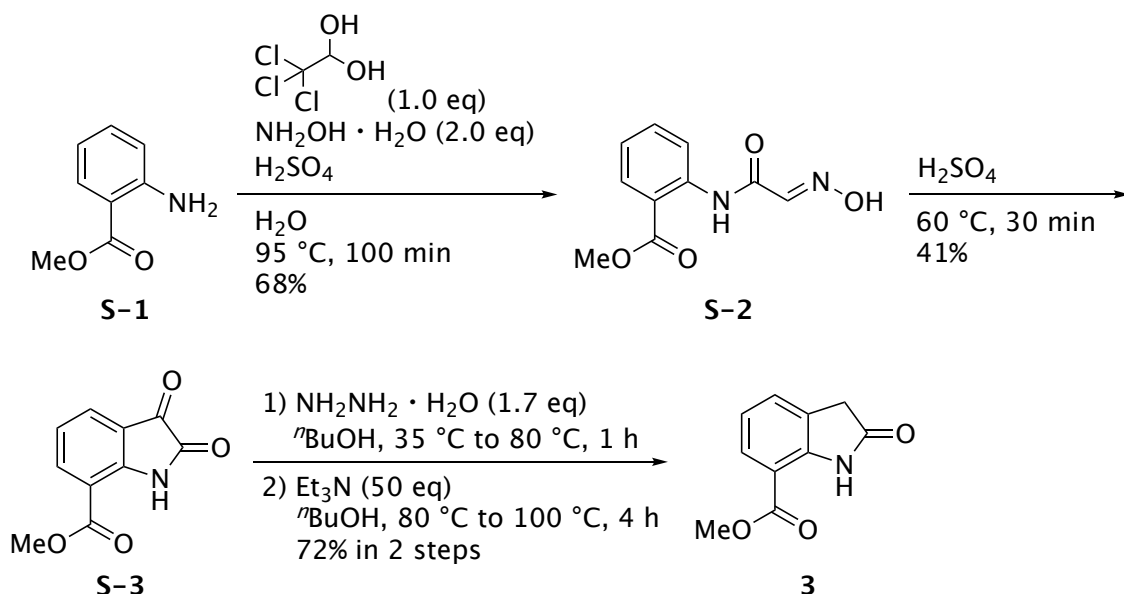
carboxylate **3** から 3 工程での合成を考案した (Scheme 3-4)。



**Scheme 3-4.** Synthetic route of In2Q2 **1**.

### 3-2. 出発原料 **3** の合成

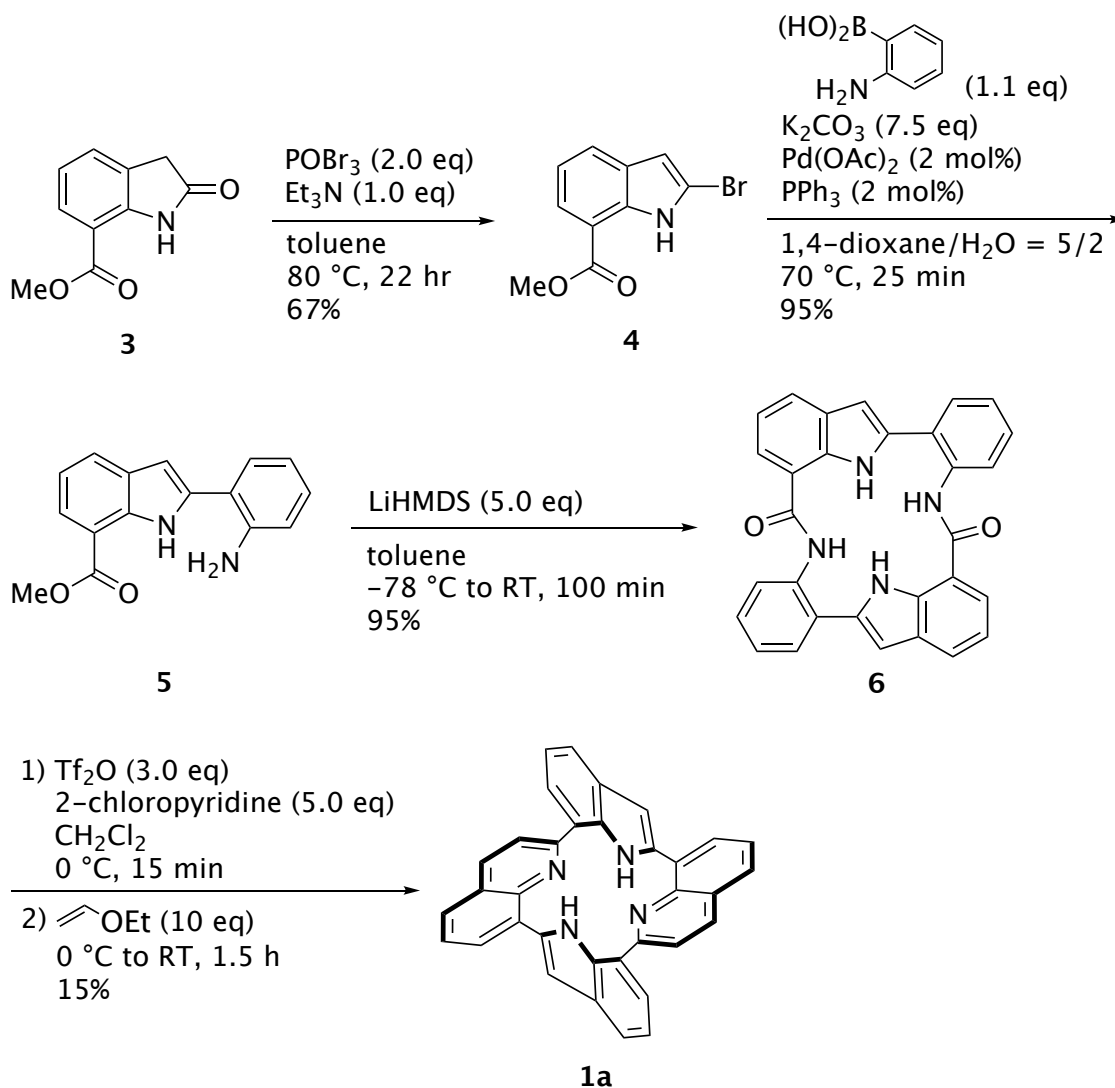
合成中間体 **S-2**, **S-3** ならびに **3** は、いずれも既知である。In2Q2 **1** の出発原料である **3** は、市販のアントラニル酸メチル **S-1** より 3 工程にて合成した (Scheme 3-5)。はじめに既報の反応<sup>152</sup>に従い、抱水クロラール、**S-1** ならびにヒドロキシアミン塩酸塩を用いて isonitroacetanilide 中間体 **S-2** を得た。続いて濃硫酸を用いた縮合反応により isatin **S-3** を合成した<sup>153</sup>。最後に無置換 isatin から Wolff-Kischner 還元により oxindole を合成する方法<sup>154</sup>を参考に、**S-3** の 3 位カルボニル基をメチレンに変換することで **3** を合成した。



Scheme 3-5. Synthesis of methyl oxindole-7-carboxylate **3**

### 3-3. 無置換型 In2Q2<sup>H</sup> **1a** の合成

オキシ臭化リンならびにトリエチルアミンを用いた **3** の 2 位ブロモ化により **4** を合成後、2-アミノフェニルボロン酸との鈴木-宮浦クロスカップリングにより、メトキシカルボニル基とアミノ基を含む環化前駆体 **5** を合成した。**5** の環状アミド化に関して、各種塩基・溶媒等を包括的に検討した結果、トルエン中 LiHMDS を用いた条件において円滑に反応が進行し、高収率で大環状ジアミド **6** を得た。最後に、前述のピリジン/キノリン環形成反応<sup>151</sup>を利用し、**6** を 2-クロロピリジンならびに Tf<sub>2</sub>O 処理によりイミノトリフラート中間体を形成した後、エチルビニルエーテルを用いた環化付加により無置換型 In2Q2<sup>H</sup> **1a** を収率 15% で合成した (Scheme 3-6)。本反応において、**1a** の他に同定不能な副生成物が多数生成していた。2 つのアミドの一方のみがキノリン環を形成した可能性、インドール NH 部位に対してエチルビニルエーテルが反応した可能性等が挙げられ、上記を含む副反応が複合的に生じたことで収率が相対的に低下したと考えられる。

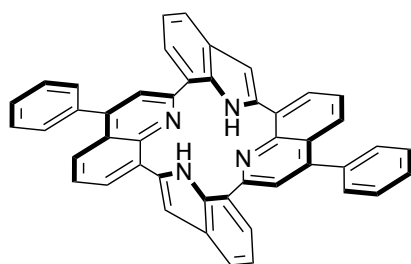
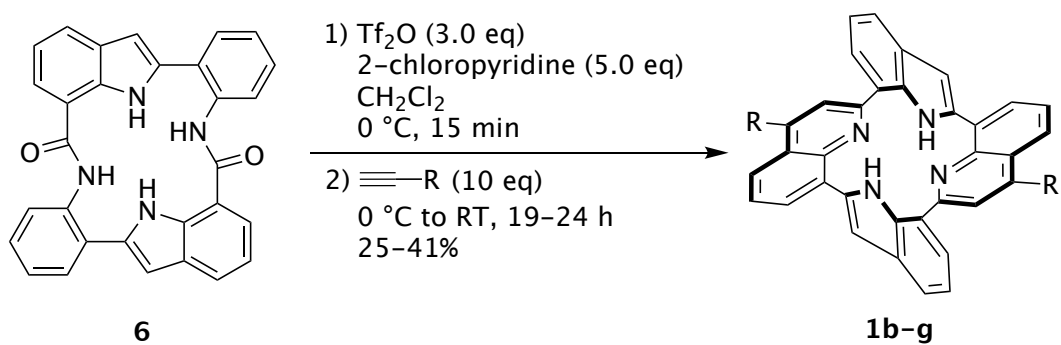


**Scheme 3-6.** Synthesis of non-substituted In2Q2 **1a**.

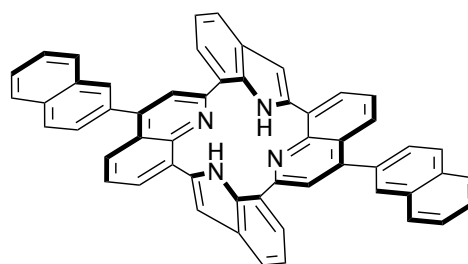
### 3-4. キノリン 4 位に任意の置換基を導入した In2Q2 誘導体 **1b–g** の合成

前項にて合成した環状ジアミド **6** に、各種アルキンとのキノリン環状により、キノリン 4 位に任意の置換基を導入した In2Q2 各種誘導体を合成した。アルキンを用いた環化付加反応は一般に高い収率を示しており<sup>151</sup>、本合成法により収率 25–41%で一連の In2Q2 誘導体 **1b–g** を合成した (Scheme 3-7)。フェニルアセチレンを用いた環化付加反応により、収率 27%で **1b** を得た一方、より電子豊富な 2-ナフチルアセチレンならびに 4-エチニルアニソールとのキノリン環形成では反応性が向上し、それぞれ 41%, 34%の収率で **1c**, **1d** を得た。また、 $\alpha$ -チエニル基を導入した **1e** の合成に成功したため、芳香族複素環の導入も可能であることが示された。加えて、非芳香族性末端アルキンとの環化付加反応も可能である。シクロプロピルアセチレンならびにエトキシアセチレンとのキノリン環形成は、芳香族性末端アルキンと比して反応性はやや低下したものの、それぞれ 25%,

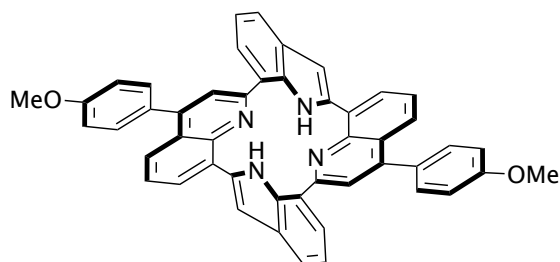
26%の収率にて **1f**, **1g** を得た。TEQ では 4-エチニルアニソールとの環形成のみが認められた一方、本分子は環化の許容度が広範なため、多彩な置換基導入が可能であると考えた。したがって、末端アルキンに限らず多様な求核剤に対して適用できる可能性がある。例えば、ニトリル系求核剤を用いたキナゾリン環形成反応<sup>155</sup>を適用することで、インドール (In) /キナゾリン (Qz) 環状 4 量体 In<sub>2</sub>Qz<sub>2</sub> を合成できる可能性がある。構成ユニットの変更により、In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> とは異なる物性の発現が期待できるため、大環状ジアミド **6** を基盤とした誘導化により、さらなる応用展開が期待される。



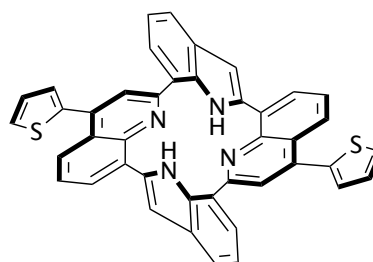
**1b** 27%



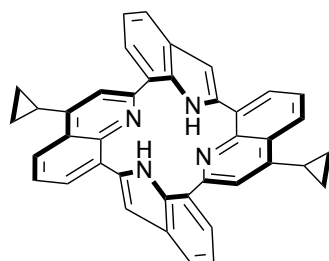
**1c** 41%



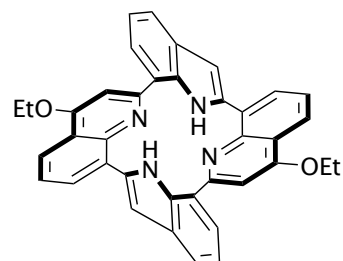
**1d** 34%



**1e** 36%



**1f** 25%

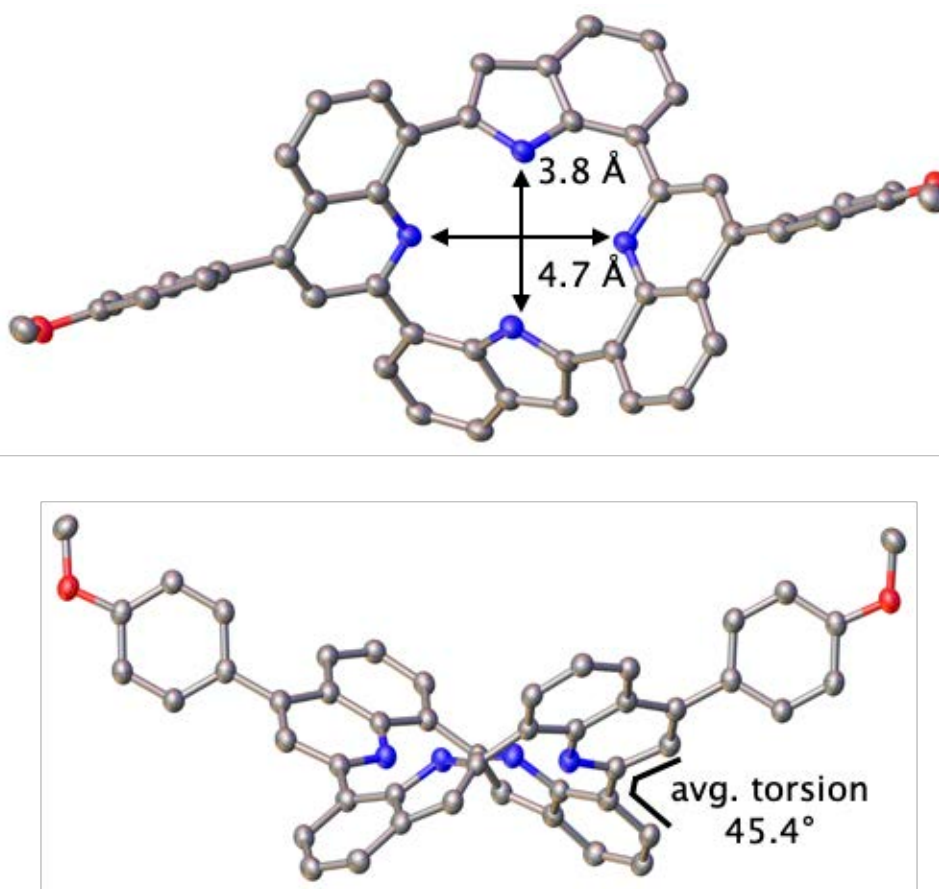


**1g** 26%

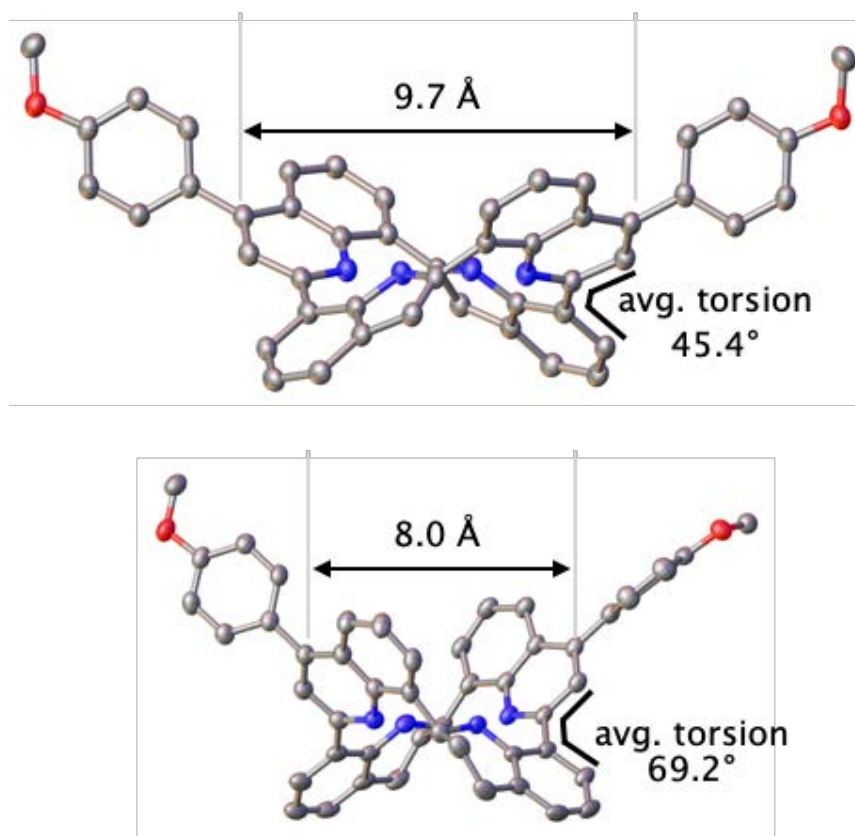
**Scheme 3-7.** Scope of the quinoline-forming reactions affording In2Q2 derivatives **1b–g**.

### 3-5. In2Q2 **1** の X 線結晶構造

合成した In2Q2 誘導体のうち、In2Q2 <sup>$\beta$</sup> -naphthyl **1c**, In2Q2<sup>*p*</sup>-anisyl **1d**, In2Q2<sup>OE<sub>t</sub></sup> **1g** に関して得られた単結晶はいずれも TEQ と同系のサドル型構造であった (Figure 3-1)。In2Q2<sup>*p*</sup>-anisyl **1d** に関して、インドール窒素原子間ならびにキノリン窒素原子環の距離はそれぞれ 3.8 Å, 4.7 Å であった。また、TEQ と比してその湾曲の程度は緩やかであり、連結部位の平均二面角 ( $45.4^\circ < \text{TEQ } 69.2^\circ$ ) ならびにキノリン 4 位炭素原子間の距離 ( $9.7 \text{ Å} > \text{TEQ } 3.8 \text{ Å}$ ) において顕著な差がみられた (Figure 3-2)。各種 X 線結晶構造解析は、微生物化学研究所研究員の木村智之博士に依頼した。



**Figure 3-1.** Crystal structure of **1d**. ORTEP drawing of **1d** at 50% probability ellipsoids. Color codes; C: gray, N: blue, O: red. Hydrogen atoms omitted for clarity.

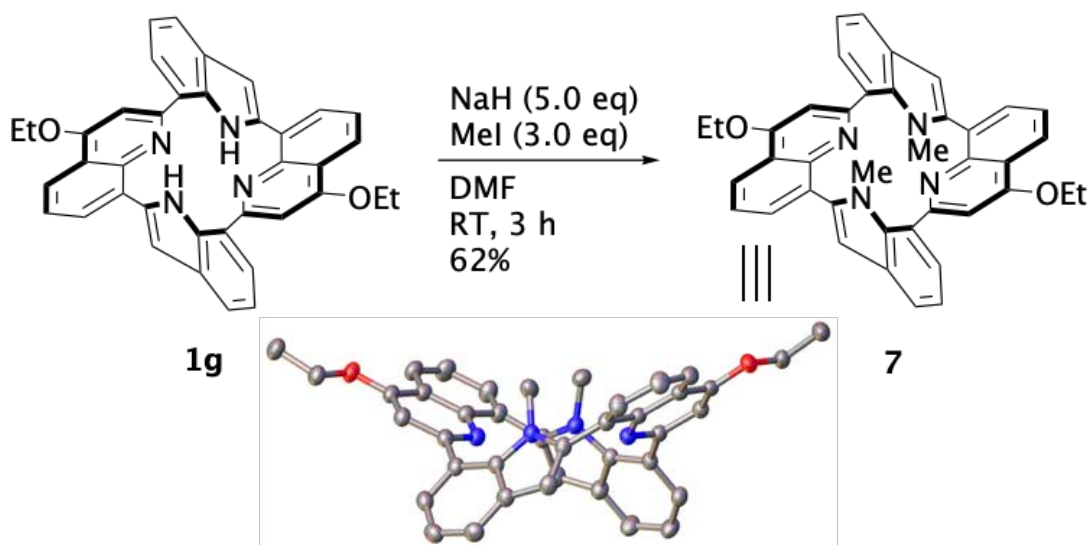


**Figure 3-2.** Crystal structure of **1d** (upper) and TEQ (lower). ORTEP drawing of **1d** and TEQ at 50% probability ellipsoids. Color codes; C: gray, N: blue, O: red. Hydrogen atoms omitted for clarity.

また、In2Q2<sup>β-naphthyl</sup> **1c** ならびに In2Q2<sup>OEt</sup> **1g** の結晶構造において、連結部位の平均二面角にわずかな差がみられたものの、**1d** 同様その湾曲の程度は、TEQ と比して緩やかであった。したがって、置換基の存在は分子の構造に影響を及ぼさないと考えられる。

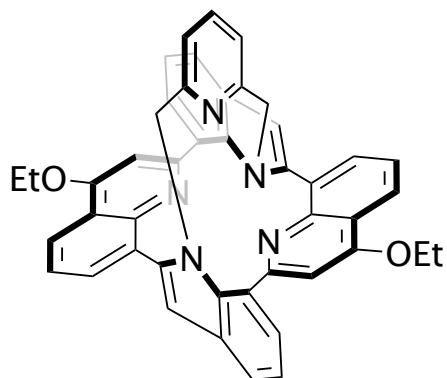
### 3-6. *N*-メチル化 In2Q2 誘導体 **7** の合成

In2Q2<sup>OEt</sup> **1g** に対し、水素化ナトリウム存在下ヨウ化メチルを用いることで、インドール NH 部位がメチル化された誘導体 **7** を高収率で得た。X 線結晶構造解析により、2つのメチル基は同方向に位置し、より急峻なサドル型構造を与えた (Scheme 3-8)。X 線結晶構造解析は、微生物化学研究所研究員の木村智之博士に依頼した。



**Scheme 3-8.** Synthesis and crystal structure of *N*-methylated derivative **7**.

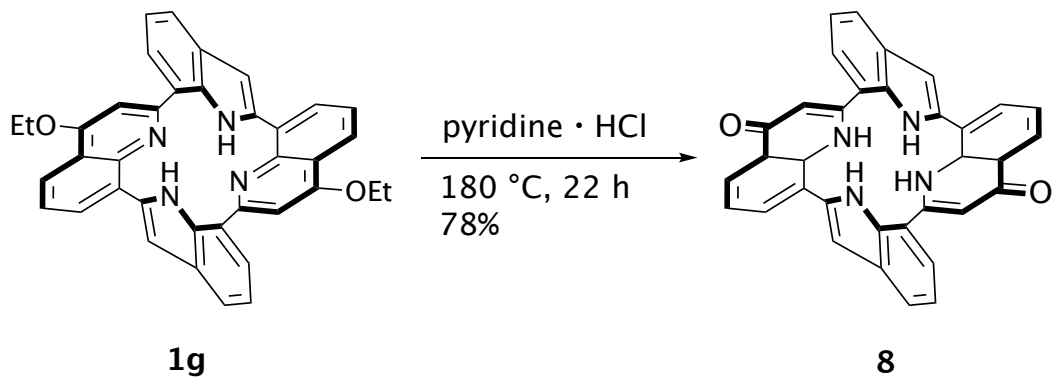
メチル基が同方向に位置しているため、例えば 2,6-bis(bromomethyl)pyridine を用いてピリジンリンカーを導入することで 5 座配位子として機能する分子 (Figure 3-3) を得られる可能性があり、本合成にて得られた知見はさらなる配位子設計戦略の構築に寄与すると考えた。



**Figure 3-3.** Structure of new pentadentate ligand introducing pyridine linker.

### 3-7. O-脱エチル化によるキノロン型誘導体 **8** の合成

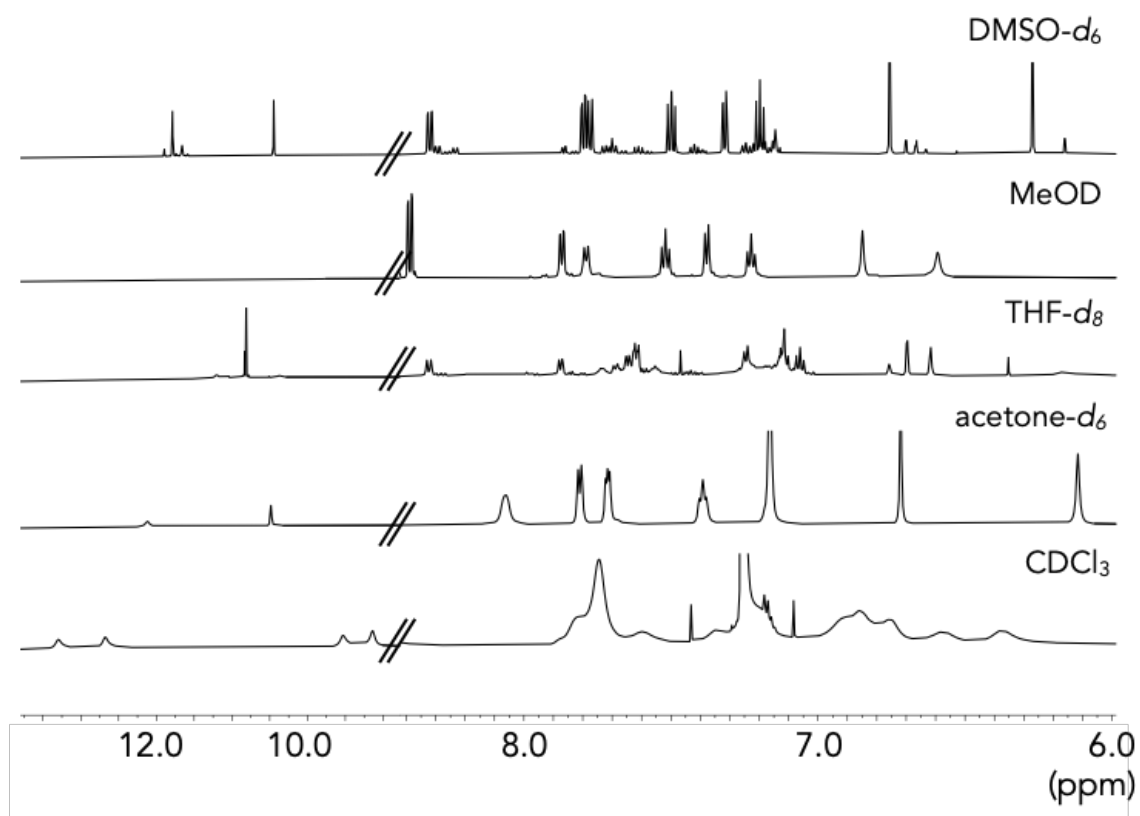
In2Q2<sup>OEt</sup> **1g** に対し、高温下ピリジン塩酸塩を用いた脱エチル化により、対応する誘導体 **8** を合成した (Scheme 3-9)。



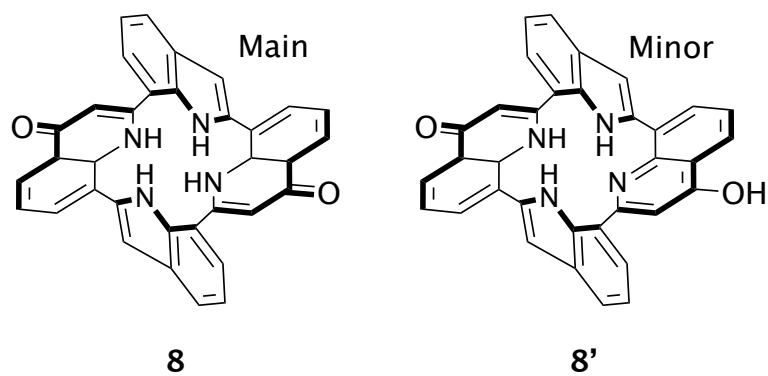
**Scheme 3-9.** Synthesis of O-deethylated derivative **8**.

得られた **8** に関して <sup>1</sup>H NMR を測定した結果、溶媒ごとに異なるシグナルが得られた (Figure 3-4)。キノロン型ならびにキノリノール型は互変異性の関係であることから、溶媒依存的に互変異性体の存在割合が変化したと考えられる。特に DMSO-*d*<sub>6</sub> 中では、2 種類の互変異性体混合物で存在していた。一般に、キノロン 3 位水素のシグナルは 4-キノリノール 3 位水素に比べてより高磁場領域 (6 ppm 付近) に観測されること<sup>156</sup>、<sup>13</sup>C NMR にて 180 ppm 付近にカルボニル炭素由来と考えられるシグナルが観測されたこと、加えて IR スペクトルにて C=O 結合由来 (1700 cm<sup>-1</sup> 付近) のピークを観測したことから main product は Scheme 3-9 に示すキノロン型であると判断した。一方、minor product として観測されたシグナルは対称性が崩れており、加えてキノロン 3 位水素由来と考えられるシグナルが観測されたため、minor product は **8** の 2 分子のキノロンの一方がキノリノール型で存在していると考えた (Figure 3-5)。

**8** は **1a-g** と異なり X4 型の配位様式をとる。したがって Si, Sn(IV) 等 4 価カチオンとの中性錯体形成などに応用できる可能性がある。また、環内部を向く 4 つの NH を利用し、中心空隙へのフッ素アニオン導入等サイズの比較的小さいアニオンを捕捉するホスト分子として利用できる可能性もある。



**Figure 3-4.**  $^1\text{H}$  NMR spectra in different solvents.



**Figure 3-5.** Structure of main product **8** and minor product **8'** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

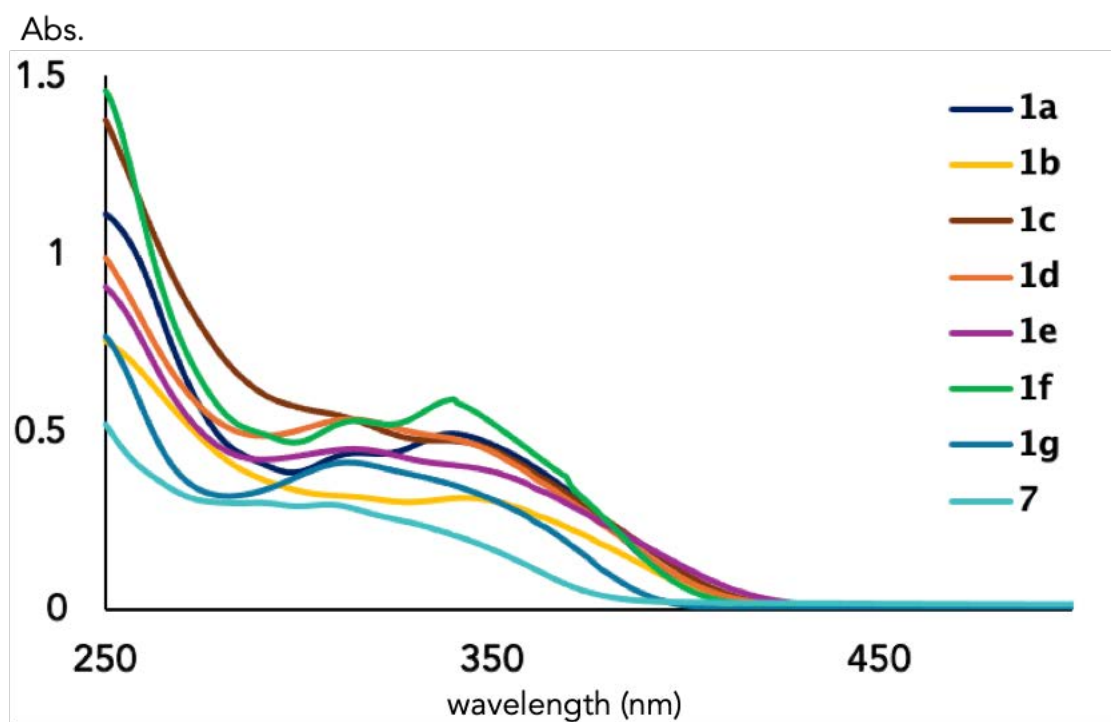
## 【第4章】In2Q2 誘導体の吸収・蛍光特性および金属錯体

### 4-1. 置換基依存的な吸収・蛍光特性

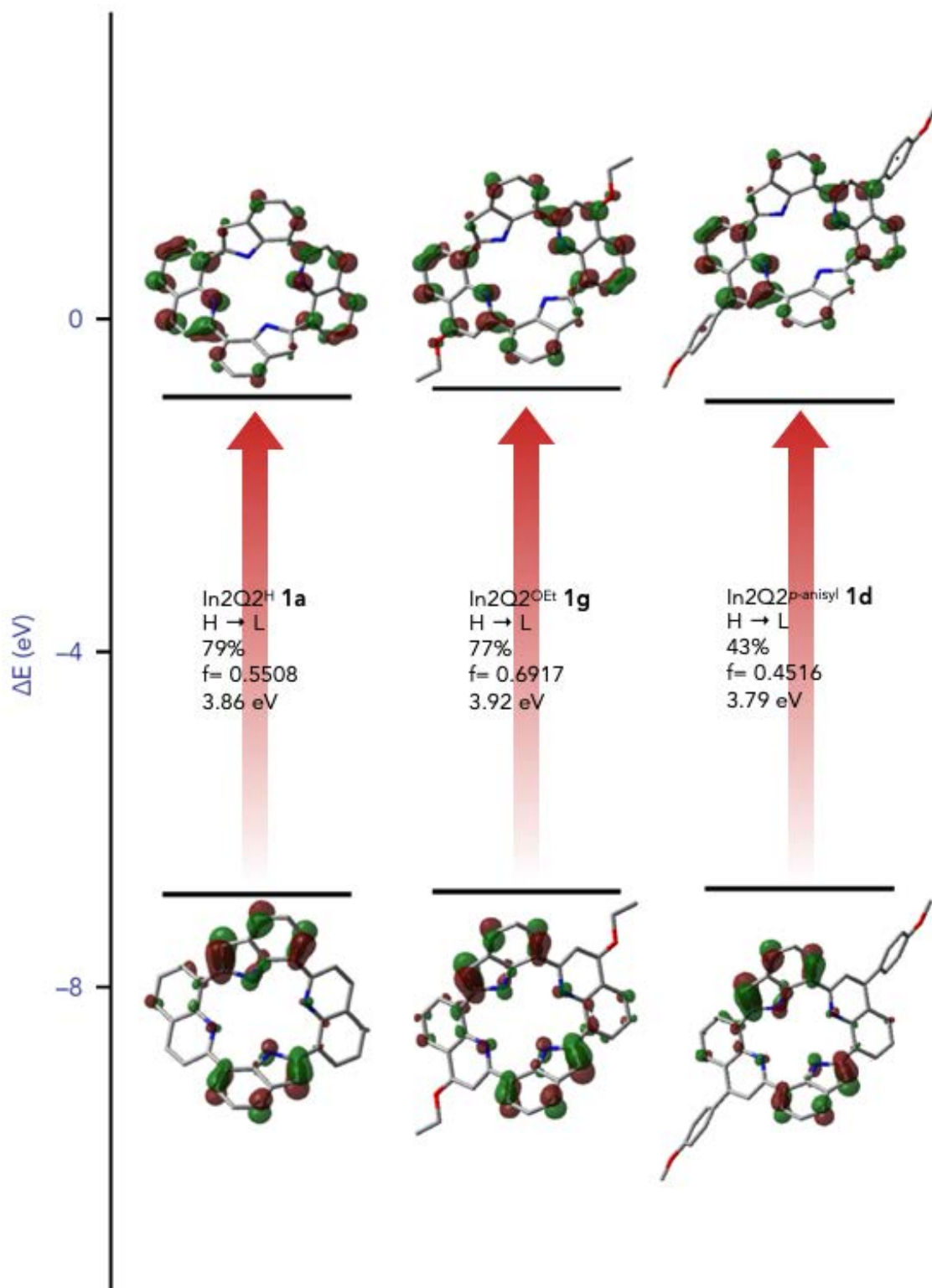
合成した In2Q2 誘導体 **1a–g**, ならびに *N*-メチル化 In2Q2 誘導体 **7** に関して, アセトニトリル中にて置換基に依存した吸収特性を示した。吸収極大波長は 307–342 nm, モル吸光係数 ( $\epsilon$ ) は  $1.46\text{--}2.95 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  であった (Table 4-1, Figure 4-1)。励起機構は, HOMO から LUMO への遷移によって説明可能であり, HOMO では電子の分布がインドール環上に集中している一方, LUMO への遷移によりキノリン環上へと移動している (Figure 4-2)。したがって, インドール環からキノリン環への分子内電荷移動 (ICT) が励起過程において起きていると考えられる。加えて置換基依存的な蛍光特性も示し, 蛍光極大波長は 456–527 nm であった (Table 4-1, Figure 4-3)。加えて, すべての誘導体において弱い固体発光を示した。これは, 分子自体が蛍光発光を示さなかった TEQ ではみられない特筆すべき大きな特徴である。無置換型 In2Q2<sup>H</sup> **1a** ならびに芳香族性置換基・シクロプロピル基を有する In2Q2 誘導体は弱い発光を示した ( $\Phi_F = 2.5\text{--}4.6\%$ ) 一方, In2Q2<sup>OEt</sup> **1g** はアセトニトリル中にて  $\Phi_F = 11.6\%$  と高い蛍光量子収率を示し, 他と比して蛍光極大波長は短波長側にシフトした。これは, キノリン環に直結しているエトキシ基 (電子供与性置換基) による LUMO の上昇 (HOMO-LUMO gap の増加) ならびに無輻射失活の抑制に起因していると考えられる。加えて, **7** は **1g** と同様の蛍光特性を示した。

**Table 4-1.** Photophysical data of In2Q2 derivatives **1a–g** and **7** in MeCN solution (20  $\mu\text{M}$  for absorption and emission) and solid state.

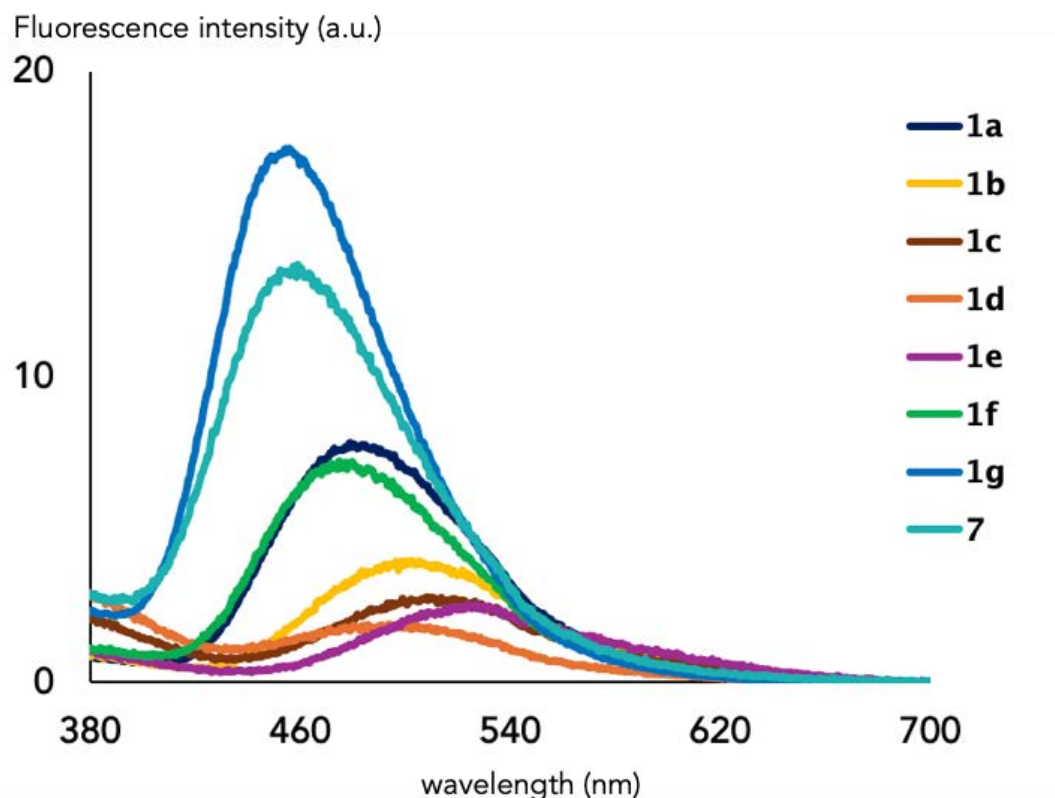
| Compound  | in MeCN                                           |                                |                               |                 | Solid state                   |                 |
|-----------|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
|           | $\epsilon$<br>( $\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{abs}}$<br>(nm) | $\lambda_{\text{em}}$<br>(nm) | $\Phi_F$<br>(%) | $\lambda_{\text{em}}$<br>(nm) | $\Phi_F$<br>(%) |
| <b>1a</b> | $2.46 \times 10^4$                                | 340                            | 480                           | 4.6             | 473                           | 2.2             |
| <b>1b</b> | $1.57 \times 10^4$                                | 342                            | 507                           | 3.0             | 507                           | 4.2             |
| <b>1c</b> | $2.38 \times 10^4$                                | 338                            | 517                           | 3.9             | 507                           | 4.2             |
| <b>1d</b> | $2.67 \times 10^4$                                | 314                            | 494                           | 3.7             | 465                           | 3.7             |
| <b>1e</b> | $2.25 \times 10^4$                                | 314                            | 527                           | 2.5             | 512                           | 3.1             |
| <b>1f</b> | $2.95 \times 10^4$                                | 340                            | 475                           | 3.8             | 473                           | 3.1             |
| <b>1g</b> | $2.07 \times 10^4$                                | 312                            | 462                           | 11.6            | 456                           | 5.8             |
| <b>7</b>  | $1.46 \times 10^4$                                | 307                            | 459                           | 13.2            | 443                           | 9.8             |



**Figure 4-1.** UV spectra of In2Q2 derivatives **1a–g** and **7** in MeCN solution (20 μM).



**Figure 4-2.** Orbital levels of first excitation states of In2Q2 **1a**, **1d**, **1g** at the CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p)/SMD(CH<sub>3</sub>CN) level of theory (isovalue = 0.04). H and L denote HOMO and LUMO, respectively.



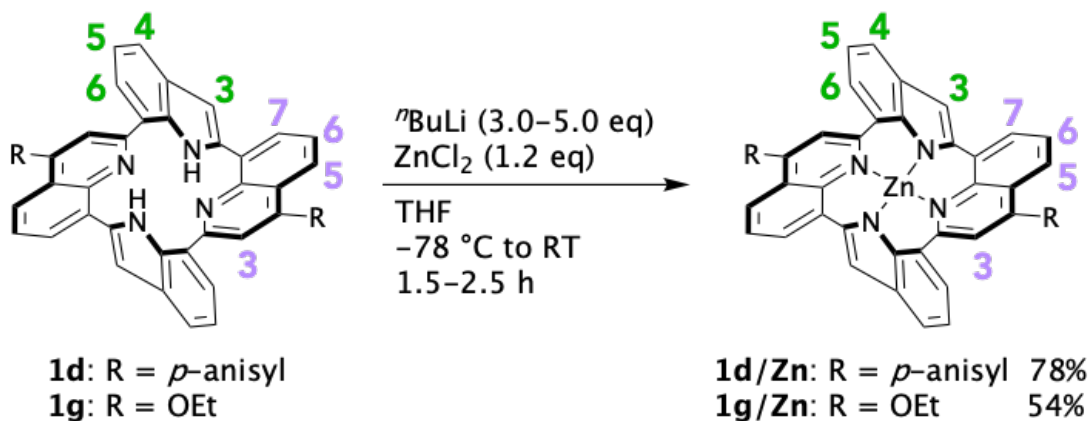
**Figure 4-3.** Fluorescence spectra of In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> derivatives **1a–g** and **7** in MeCN solution (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).

#### 4-2. Zn(II)カチオンとの中性金属錯体形成

In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> 誘導体に対し、各種典型・遷移金属カチオンとの錯体形成について包括的に検討した。Zn(II)カチオンを内包し、中性の金属錯体を与えることが分かった。Zn(II)の他、TEQ にて錯体を形成した Cu(II), Co(II), Fe(II), Ni(II), Pd(II)カチオン, Mg(II), Ca(II)等のアルカリ土類金属, ならびに Pt(II), Hf(IV)等の遷移金属カチオンとの錯体形成も検討したが、いずれも反応は進行しなかった。

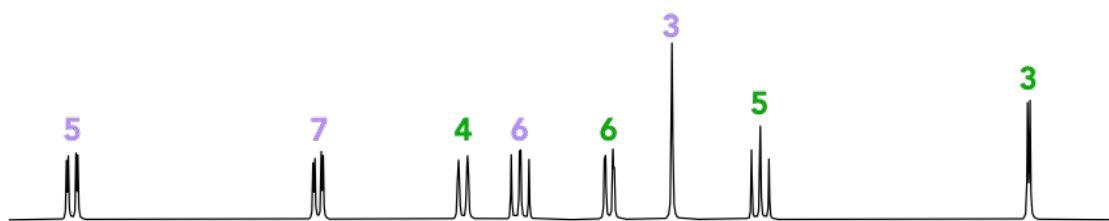
##### 4-2-1. 中性金属錯体 **1d/Zn**, **1g/Zn** の合成・構造変化

溶媒・塩基等の条件最適化により、THF 中塩化亜鉛ならびに *n*-ブチルリチウムを用いた条件において In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub><sup>*p*-anisyl</sup>/Zn(II) **1d/Zn** ならびに In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub><sup>OE<sub>t</sub></sup>/Zn(II) **1g/Zn** をそれぞれ 78%, 54%の収率にて合成した (Scheme 4-1) <sup>157</sup>。 **1g** と **1g/Zn** の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを比較すると、キノリン 3,7 位ならびにインドール 3,6 位由来のシグナルは低磁場側にシフトしていた一方、他のシグナルは高磁場側へのシフト, あるいはほぼ未変化であった (Figure 4-4)。

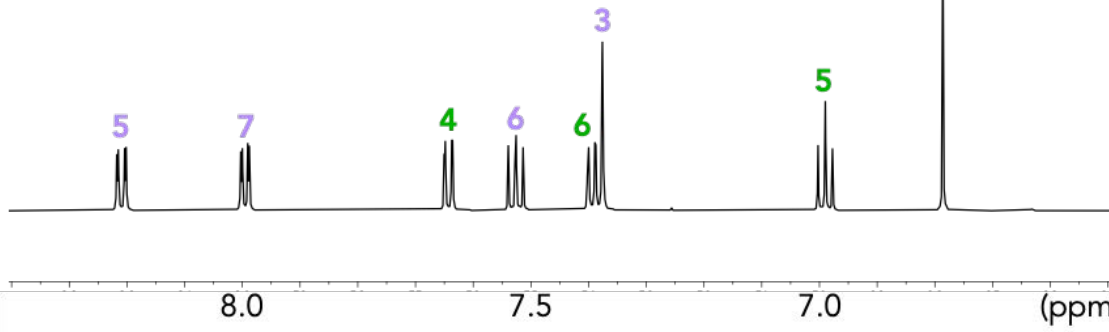


**Scheme 4-1.** Complexation of In2Q2 **1d** and **1g** with  $\text{ZnCl}_2$ .

(i) **1g** in  $\text{THF-}d_8$



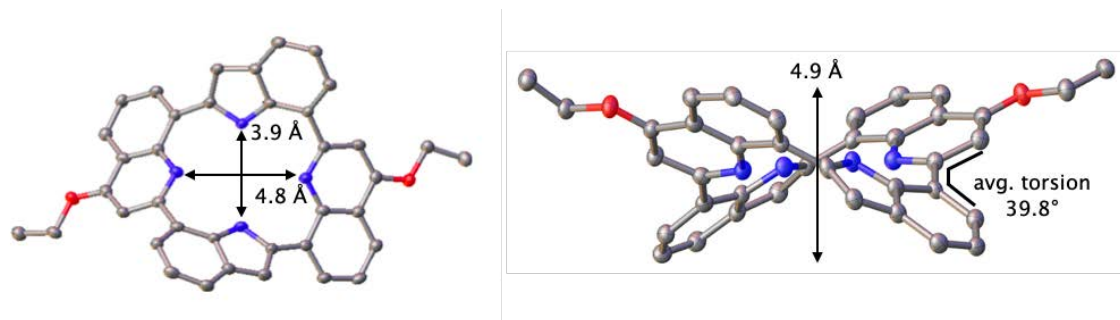
(ii) **1g/Zn** in  $\text{THF-}d_8$



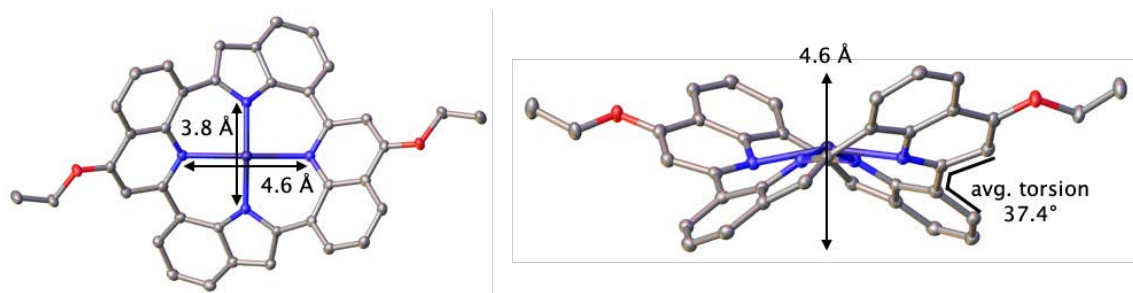
**Figure 4-4.** (i) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1g** in  $\text{THF-}d_8$ . (ii) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1g/Zn** in  $\text{THF-}d_8$ .

また **1g** ならびに **1g/Zn** の X 線結晶構造解析により、両者とも  $C_2$  対称性のサドル型構造を有していた。**1g** の 4 つの窒素原子はほぼ共平面状に分布しているにも関わらず、孤立電子対の軌道は同一方向を向いていないため、金属カチオンの捕捉に不利であると考えられる。しかし、**1g** は  $\text{Zn(II)}$  カチオンを捕捉し中性亜鉛錯体 **1g/Zn** を与えた。亜鉛錯体化により、構造全体がわずかに縮小し、対角のインドールならびにキノリン窒素原子間の距離はそれぞれ  $3.9\text{ \AA}$  から  $3.8\text{ \AA}$ 、 $4.8$

Å から 4.6 Å と短くなった。また垂直方向のサイズも 4.9 Å から 4.6 Å と小さくなった (Figure 4-5, 4-6)。前項にて連結部位近傍に位置する水素原子由来のシグナルが低磁場側にシフトしたのは、錯体形成に伴い分子サイズが縮小し、対応する水素原子が隣接ユニットに接近したことで遮蔽効果を受けたためだと考えられる。得られた結晶構造は、その可能性を支持した。



**Figure 4-5.** ORTEP drawing of **1g** at 50% probability ellipsoids. Color codes; C: gray, N: blue, O: red. Hydrogen atoms omitted for clarity.



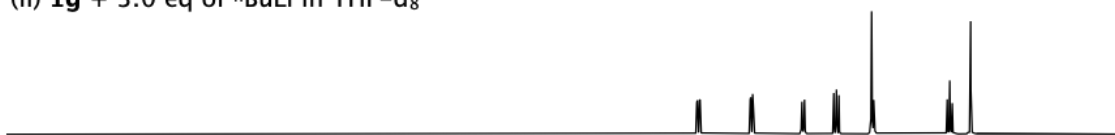
**Figure 4-6.** ORTEP drawing of **1g/Zn** at 50% probability ellipsoids. Color codes; C: gray, N: blue, O: red, Zn: purple. Hydrogen atoms omitted for clarity.

また、亜鉛錯体の形成過程を調べた。はじめに **1g** を THF- $d_8$  に溶解し (i),  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて  $n$ -ブチルリチウムを添加後, 30 分撹拌した時点の  $^1\text{H}$  NMR を測定した (ii)。さらに, 塩化亜鉛添加から 1.5 時間後の  $^1\text{H}$  NMR も測定した。その結果,  $n$ -ブチルリチウム添加時点でインドール NH のシグナルが消失し, ケミカルシフトが変化した。加えて塩化亜鉛添加から 1.5 時間後の  $^1\text{H}$  NMR では標品の **1g/Zn** とシグナルが一致した (Figure 4-7)。したがって, リチウム錯体を経由した反応経路により亜鉛錯体を与えたと考えられる。

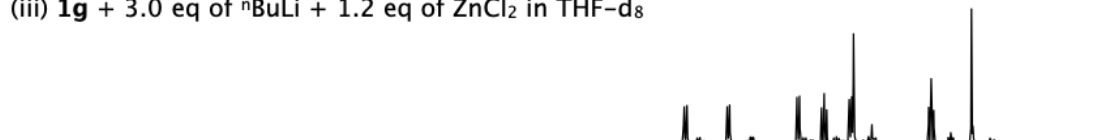
(i) **1g** in THF- $d_8$



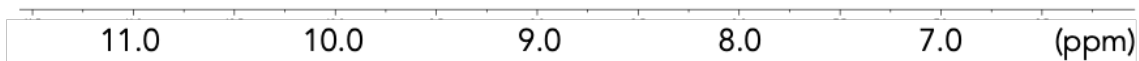
(ii) **1g** + 3.0 eq of  $n$ BuLi in THF- $d_8$



(iii) **1g** + 3.0 eq of  $n$ BuLi + 1.2 eq of  $ZnCl_2$  in THF- $d_8$



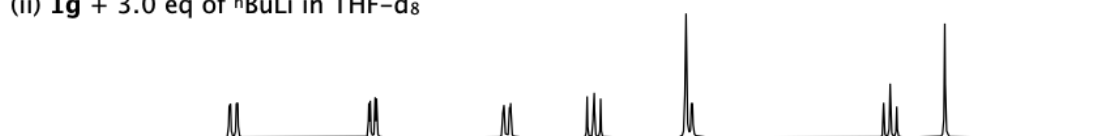
(iv) **1g/Zn** (after purification) in THF- $d_8$



(i) **1g** in THF- $d_8$



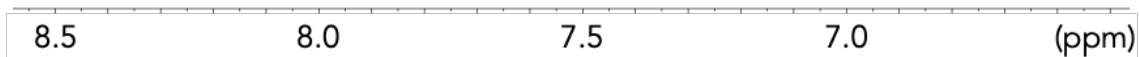
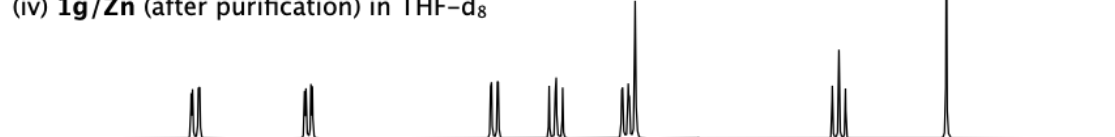
(ii) **1g** + 3.0 eq of  $n$ BuLi in THF- $d_8$



(iii) **1g** + 3.0 eq of  $n$ BuLi + 1.2 eq of  $ZnCl_2$  in THF- $d_8$



(iv) **1g/Zn** (after purification) in THF- $d_8$



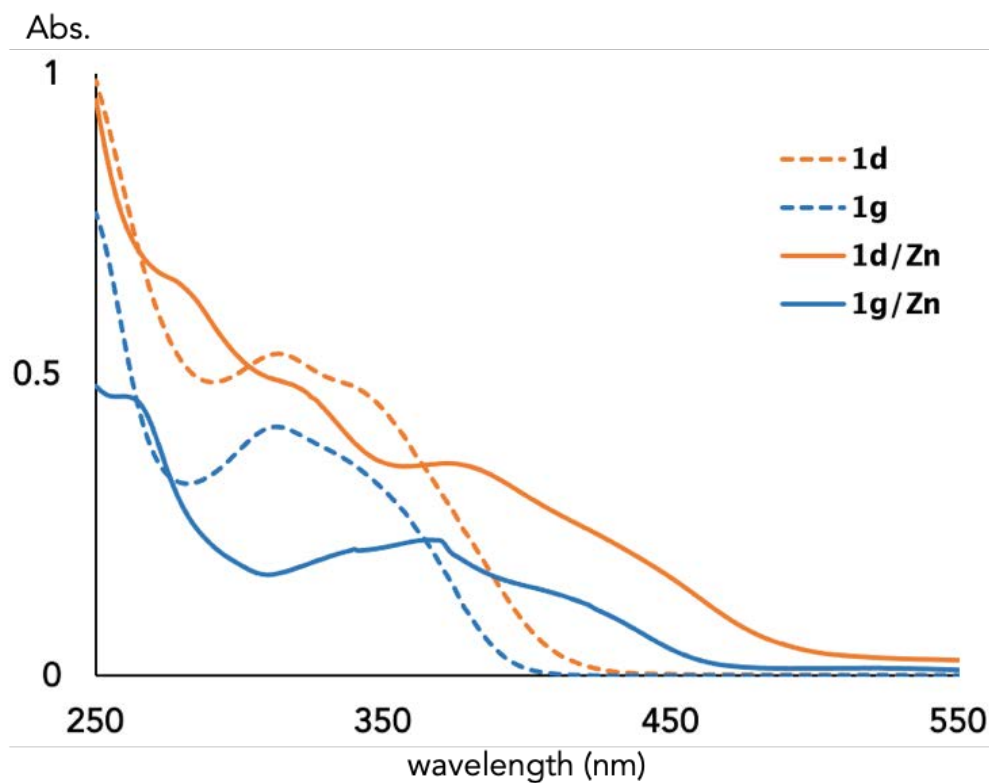
**Figure 4-7.** (Upper)  $^1H$  NMR spectra of *in situ* experiment in synthesis of Zn complex **1g/Zn**. (Lower) Partial  $^1H$  NMR spectra at the range of 6.5–8.5 ppm.

#### 4-2-2. 亜鉛錯体化に伴う吸収・蛍光特性への影響

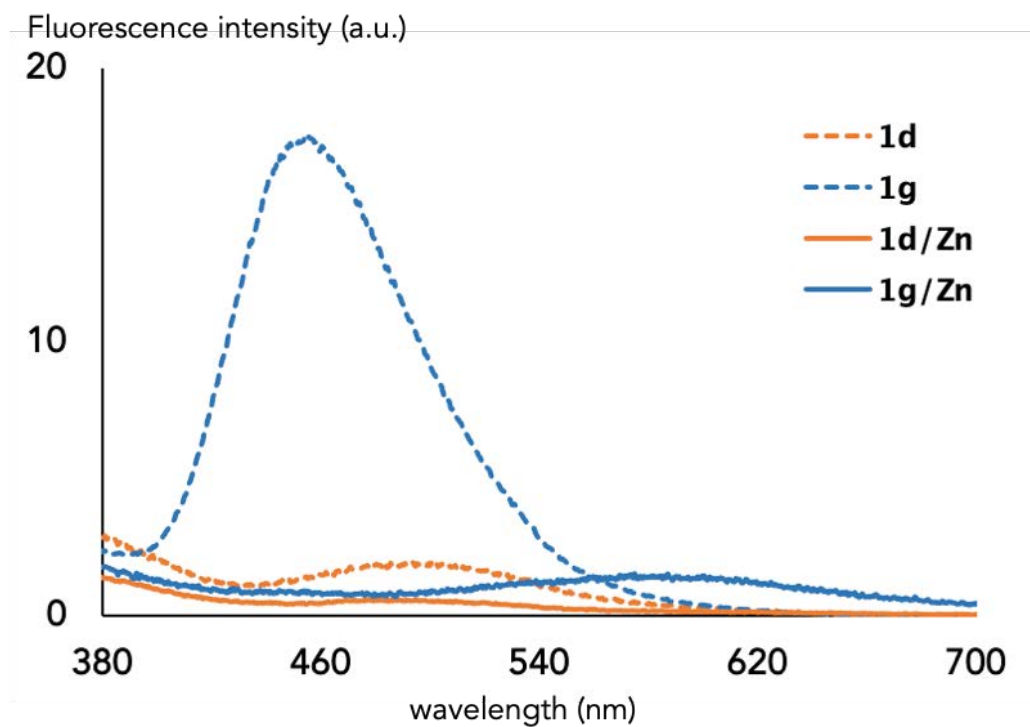
亜鉛錯体化に伴い, In2Q2<sup>p-anisyl</sup>/Zn(II) **1d**/Zn ならびに In2Q2<sup>OEI</sup>/Zn(II) **1g**/Zn はそれぞれ 372 nm, 366 nm の吸収極大波長を示し, 錯体化前と比べて長波長側にシフトした。加えて, モル吸光係数はわずかに減少した (Table 4-2, Figure 4-8, 4-9)。この結果は, TD-DFT 計算により HOMO-LUMO gap がわずかに縮小した点と一致している (Figure 4-11)。一方, **1d**/Zn はアセトニトリル中にて蛍光を示さなかった。亜鉛(II)錯体は, 配位子の種類や配位様式に依存して蛍光増強 (キレート化蛍光増強効果, CHEF 効果<sup>158-161</sup>) または蛍光減弱 (金属結合誘起蛍光消光<sup>162</sup>) を引き起こす。亜鉛(II)カチオンはしばしば CHEF 効果を引き起こすため, 錯体化に伴い蛍光が増強されることが多い<sup>163</sup>。しかし, 剛直なピリジン系配位子において HOMO-LUMO gap の縮小に起因する蛍光消光が観察される場合がある<sup>164</sup>。したがって, 本分子の溶液状態における蛍光減弱は HOMO-LUMO gap の縮小に起因していると考えられる。一方, 固体状態の蛍光量子収率は **1d**, **1g** ともに溶液状態よりも大きかった。剛直なピリジン系配位子において, 亜鉛錯体化に伴い, 固体での発光が凝集誘起発光増強 (AIEE) によって増強される場合がある<sup>165</sup> ため, 本分子も同様に AIEE による発光増強が生じている可能性を考えた。しかし, 固体状態の蛍光スペクトル (Figure 4-10) より, 蛍光強度は最大で 5 程度と非常に小さいため, 蛍光量子収率の値が正確でない可能性がある。この結果は, 分子自体は蛍光発光を示さない一方, Zn(II)カチオンの捕捉により蛍光増強を示す TEQ とは対照的であった (Figure 4-12)。TEQ は 4 つの窒素-亜鉛原子が非共有結合性の配位結合で相互作用している一方, In2Q2 はインドール窒素原子と亜鉛原子の間に共有結合を形成している。これら結合様式の違いも, 錯体形成時の蛍光特性に影響を及ぼしていると考えられる。

**Table 4-2.** Photophysical data of In2Q2 derivatives **1d**, **1g** and Zn complex **1d**/Zn, **1g**/Zn in MeCN solution (20  $\mu$ M for absorption and emission) and solid state.

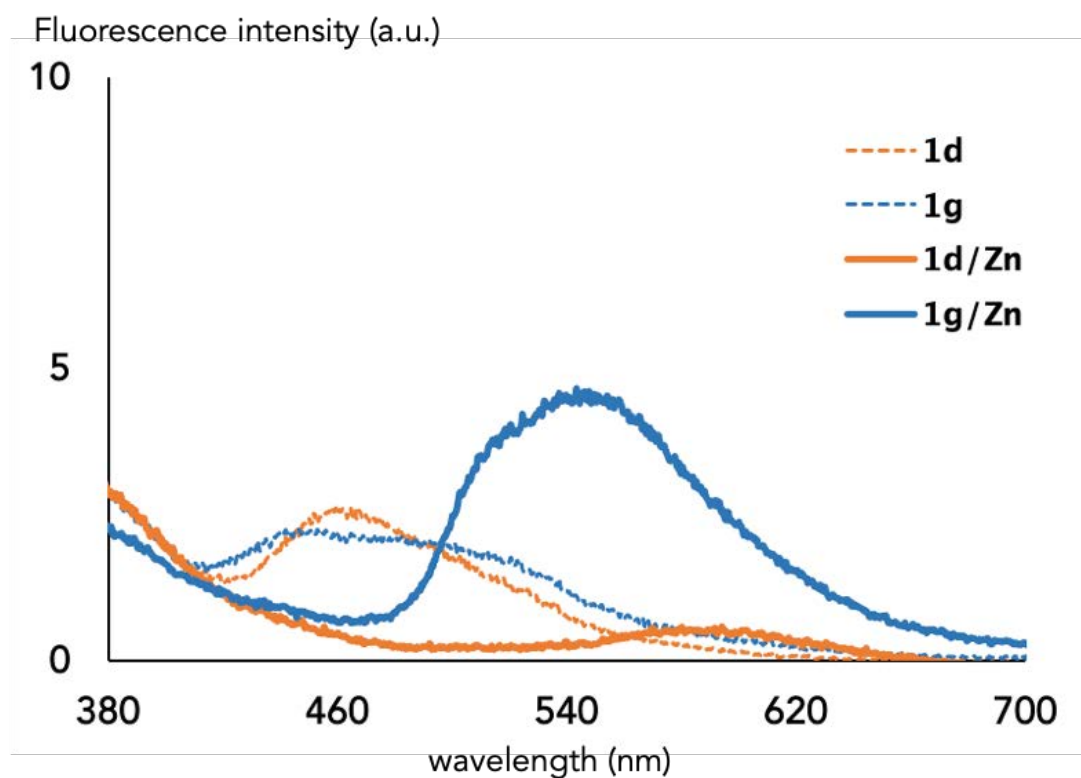
| Compound      | in MeCN                                           |                                |                               |                          | Solid state                   |                          |
|---------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|               | $\epsilon$<br>(M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ) | $\lambda_{\text{abs}}$<br>(nm) | $\lambda_{\text{em}}$<br>(nm) | $\Phi_{\text{F}}$<br>(%) | $\lambda_{\text{em}}$<br>(nm) | $\Phi_{\text{F}}$<br>(%) |
| <b>1d</b>     | 2.67 $\times 10^4$                                | 314                            | 494                           | 3.7                      | 465                           | 3.7                      |
| <b>1g</b>     | 2.07 $\times 10^4$                                | 312                            | 462                           | 11.6                     | 456                           | 5.8                      |
| <b>1d</b> /Zn | 1.77 $\times 10^4$                                | 372                            | N.D.                          | N.D.                     | 580                           | 4.5                      |
| <b>1g</b> /Zn | 1.13 $\times 10^4$                                | 366                            | 575                           | 6.1                      | 548                           | 13.2                     |



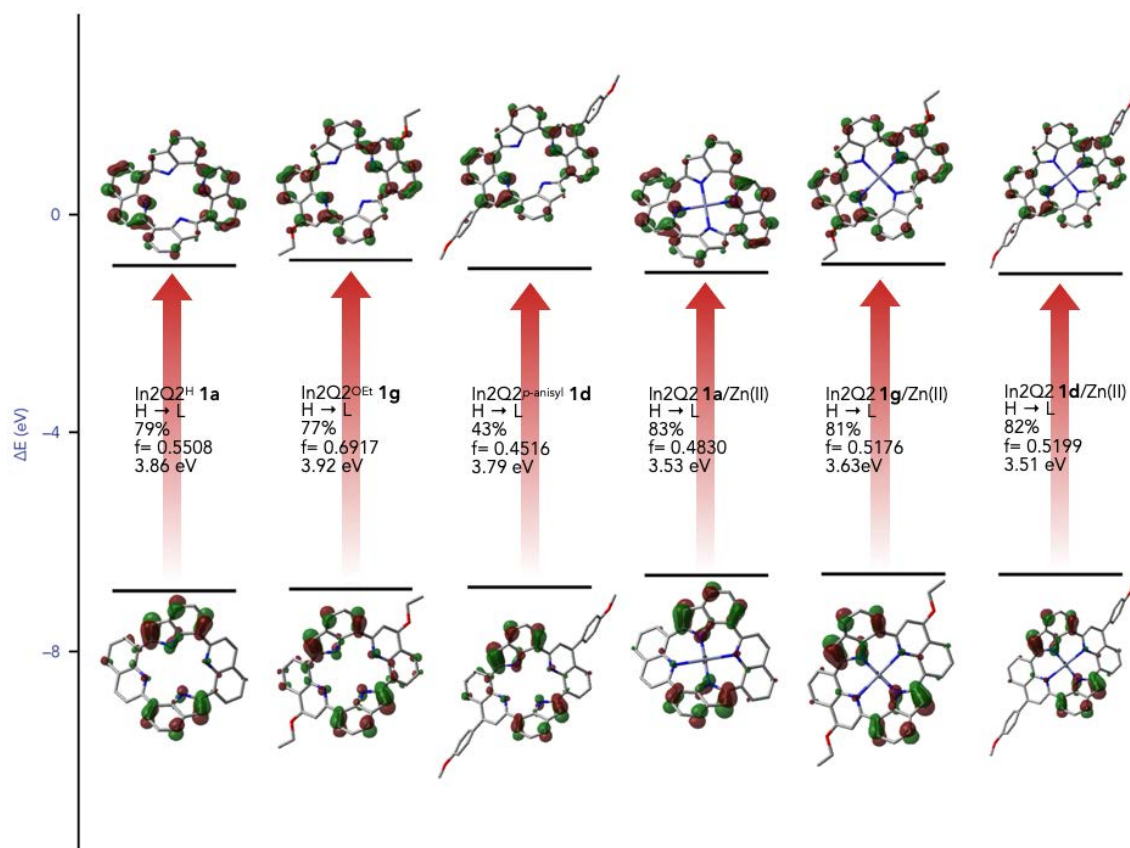
**Figure 4-8.** UV spectra of In2Q2 derivatives **1d**, **1g** and Zn complex **1d/Zn**, **1g/Zn** in MeCN solution (20  $\mu$ M).



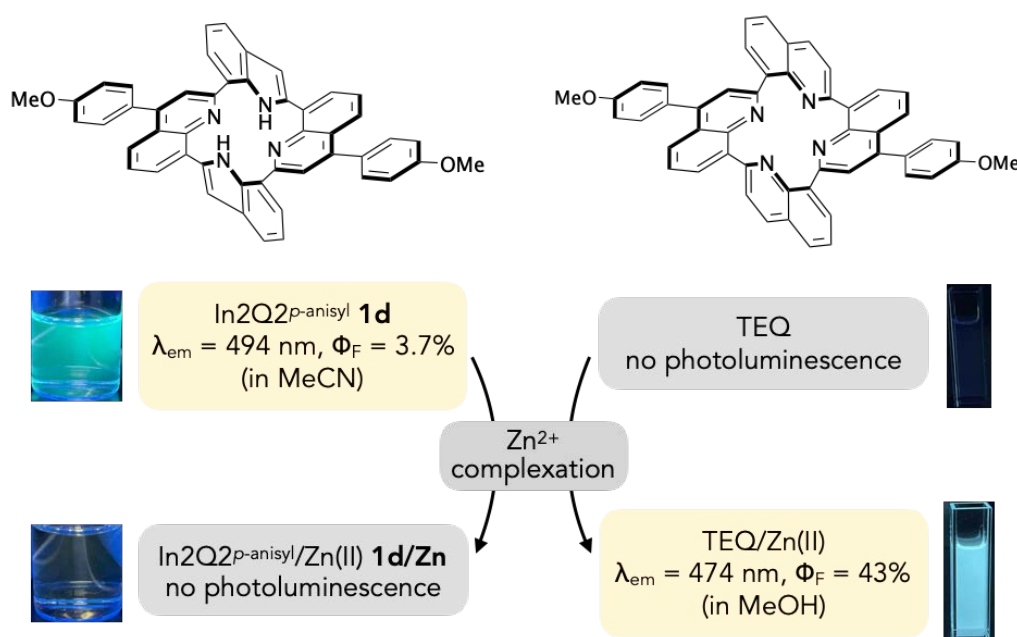
**Figure 4-9.** Fluorescence spectra of In2Q2 derivatives **1d**, **1g** and Zn complex **1d/Zn**, **1g/Zn** in MeCN solution (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).



**Figure 4-10.** Fluorescence spectra of In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> derivatives **1d**, **1g** and Zn complex **1d/Zn**, **1g/Zn** in solid state (excitation at 360 nm).



**Figure 4-11.** Orbital levels of first excitation states of In2Q2 **1a**, **1d**, **1g** without or with Zn<sup>2+</sup> calculated at the CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p)(SDD(Zn))/SMD (MeCN) level of theory (isovalue = 0.04). H and L denote HOMO and LUMO, respectively.



**Figure 4-12.** Contrasting physicochemical properties of In2Q2<sup>p-anisyl</sup> **1d** and TEQ in response to Zn<sup>2+</sup>.

## 【第 5 章】In2Q2 誘導体の光学分割

光学分割は、不斉触媒の開発等において極めて重要である。例えば、軸不斉を有する代表的な配位子である BINOL は、様々な不斉合成反応に利用されている。BINOL には R 体と S 体の 2 種類の鏡像異性体が存在するが容易に光学分割が可能であり、両者はエナンチオ選択的な誘導体合成の補助配位子として機能する。また蛍光発光を示すラセミ分子の場合、各鏡像異性体を分離することで円偏光発光 (CPL) 材料として機能する可能性がある。

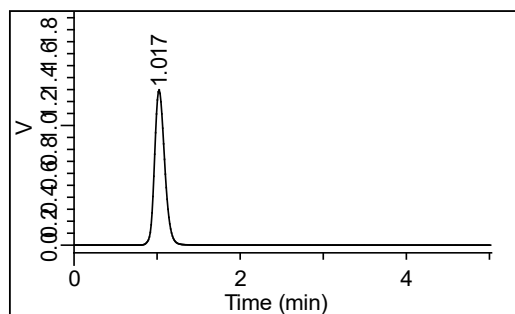
したがって光学分割は、多方面において欠かすことのできない分離技術であり、ここ数十年の間に光学分割に関する技術は目覚ましい進歩を遂げてきた。クロマトグラフィー分離法、結晶化等が主な光学分割法として利用されており、前者の代表的な手法として、キラル高速液体クロマトグラフィー (chiral-HPLC)<sup>166</sup>、ガスクロマトグラフィー (GC)<sup>167</sup> 等が挙げられる。これら分離法を化合物の物性に対応して適切に選択することで、簡便に立体異性体の分離が可能である。特に chiral-HPLC は信頼性が高く、一般に使用される分離法である。

本章では合成した In2Q2 誘導体に関して、chiral-HPLC による光学分割を試みたため、詳述する。

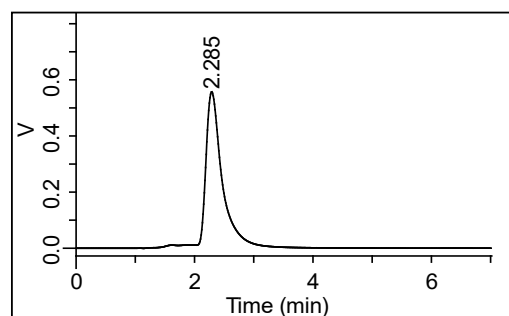
### 5-1. In2Q2 誘導体 **1d**, **1g** の光学分割の検討

In2Q2<sup>p-anisyl</sup> **1d** ならびに In2Q2<sup>OEt</sup> **1e** に関して、chiral-HPLC を用いることで包括的に分離条件を精査したが、分離に至らなかった (Figure 5-1, 5-2)。キラルカラムスクリーニングは株式会社ダイセルに依頼し、実施していただいた。

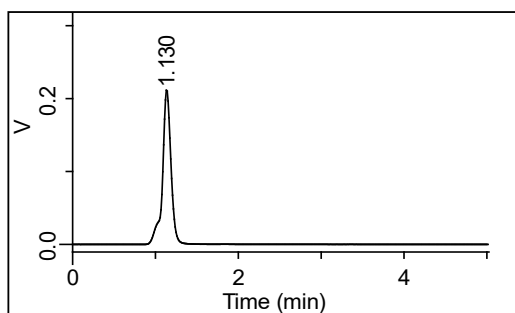
Chromatogram 1 : IA-3  
THF = 100



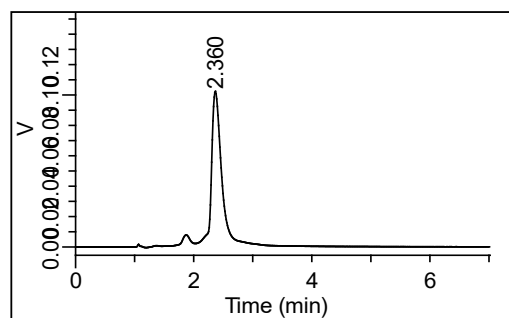
Chromatogram 2 : IA-3  
n-Hex / THF = 70 / 30



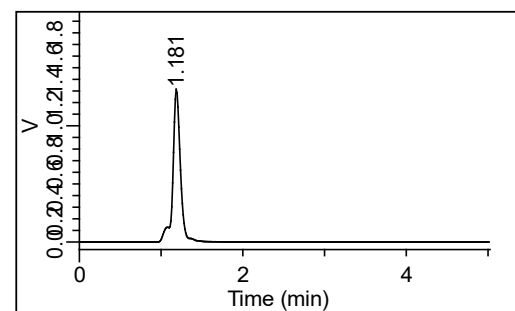
Chromatogram 11 : IB N-3  
AE = 100



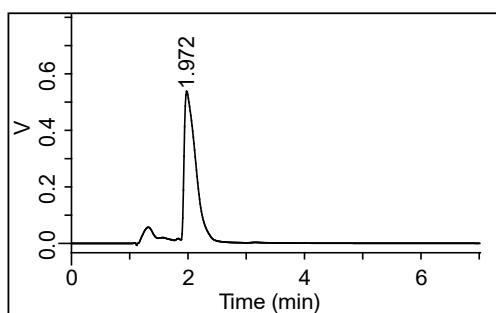
Chromatogram 12 : IB N-3  
n-Hex / AE = 70 / 30



Chromatogram 21 : IC-3  
DCM = 100

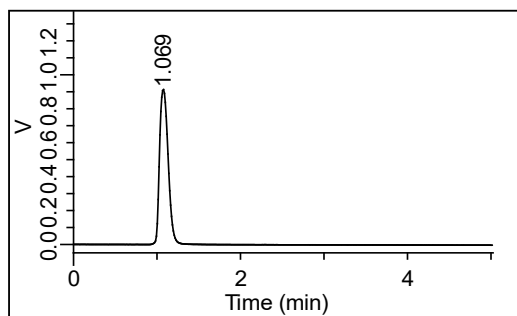


Chromatogram 22 : IC-3  
n-Hex / DCM = 50 / 50

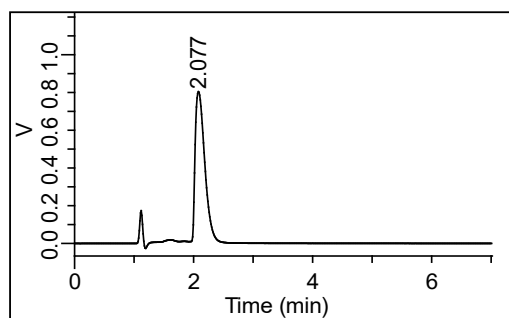


**Figure 5-1.** Results of chiral column screening for **1d** (Temperature: 25 °C).

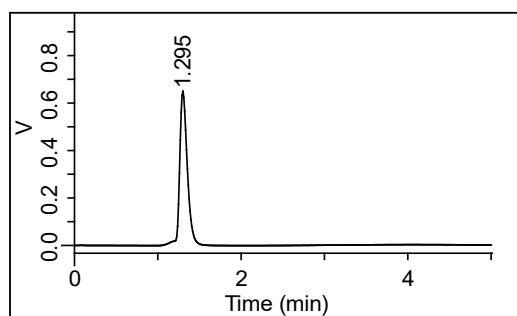
Chromatogram 25 : ID-3  
THF = 100



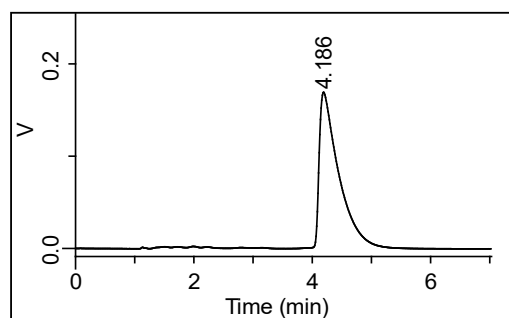
Chromatogram 26 : ID-3  
n-Hex / THF = 70 / 30



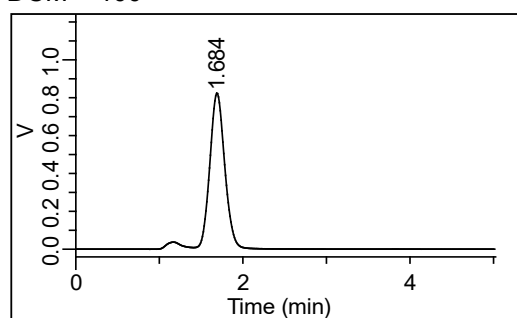
Chromatogram 35 : IE-3  
AE = 100



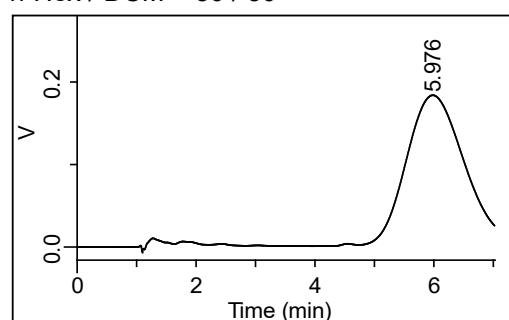
Chromatogram 36 : IE-3  
n-Hex / AE = 70 / 30



Chromatogram 45 : IF-3  
DCM = 100



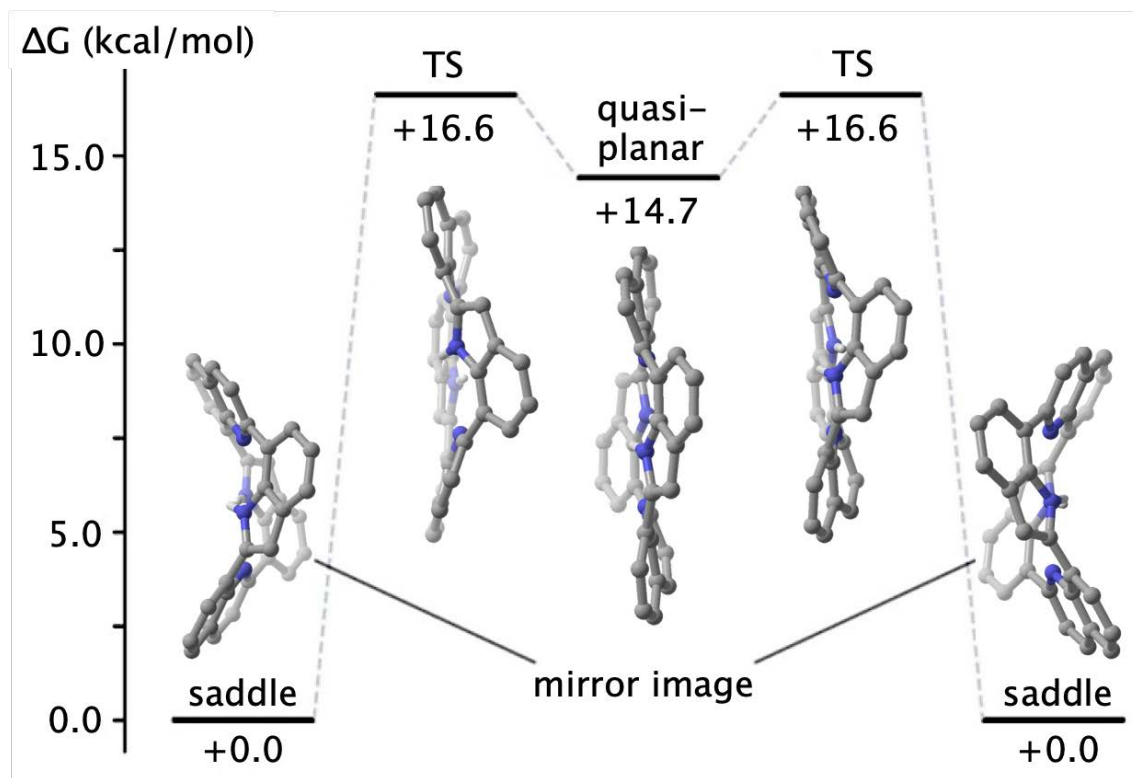
Chromatogram 46 : IF-3  
n-Hex / DCM = 50 / 50



**Figure 5-2.** Results of chiral column screening for **1g** (Temperature: 25 °C).

## 5-2. DFT 計算による反転障壁の解析

キラルスクリーニングにおいて、分離可能な条件が見つからなかった要因を明らかにするために、**1a** に関して B3LYP-D3/6-311+G(d,p)レベルでの DFT 計算を行い、反転障壁 (flipping energy) を算出した。その結果、TEQ との構造類似性から考えられる予想に反して flipping energy が 16.6 kcal/mol と非常に小さかった (Figure 5-3)。



**Figure 5-3.** Calculated flipping energy of non-substituted In2Q2 **1a**.

本分子の環反転は、エネルギー準位の低い遷移状態ならびに擬平面構造を経由して生じる。本分子の場合、環反転に影響を及ぼす置換基が導入されていないため容易に反転が起きたと考えられる。

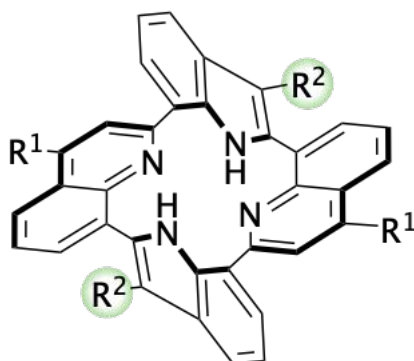
したがって、光学分割による分離を可能とするには環外郭への置換基修飾により反転障壁を向上させる必要があると考えた。本章までに得られた知見に基づき、反転障壁の向上を指向した多置換型 In2Q2 誘導体を合成したため、次章にて詳述する。

## 【第 6 章】反転障壁の向上を目指した多置換型 In2Q2 誘導体の合成

### 6-1. 誘導体デザイン・合成戦略

合成戦略の構築にあたり、インドール環ならびにキノリン環への置換基導入に伴う反転障壁への影響を明らかにするために、インドール 3 位に任意の置換基を有する誘導体の flipping energy を DFT 計算により算出した (Table 6-1)。

**Table 6-1.** Relative inversion barrier of In-3/Q-4 substituted In2Q2 derivatives calculated at the B3LYP-D3/6-31G(d,p)(SDD(Zn, Br)) level of theory.

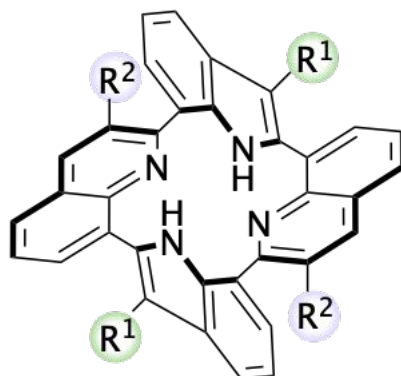


| R <sup>1</sup>                  | H    | H    | H    | H    | OEt  | OEt  |
|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| R <sup>2</sup>                  | H    | Br   | Ph   | Cy   | H    | Br   |
| inversion barrier<br>(kcal/mol) | 16.2 | 24.0 | 24.2 | 25.1 | 16.7 | 24.2 |

キノリン 4 位への置換基導入は、flipping energy の向上にほぼ寄与しなかった一方、インドール 3 位への置換基導入は flipping energy の向上において有効であることが示唆された。また、中心空隙への亜鉛内包は flipping energy に影響を及ぼさなかった。

続いて、インドール 3 位ならびにキノリン 3 位に置換基を導入した場合の flipping energy を DFT 計算により算出した (Table 6-2)。その結果、インドール 3 位およびキノリン 3 位の両方に置換基を導入した場合、flipping energy が向上することが分かった。

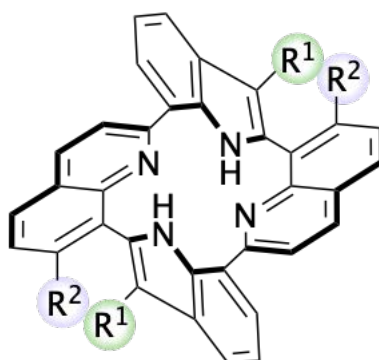
**Table 6-2.** Relative inversion barrier of In-3/Q-3 substituted In2Q2 derivatives calculated at the B3LYP-D3/6-31G(d,p)(SDD(Zn, Br)) level of theory.



|                                                                                   |      |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
|  | H    | Br   | H    | Br   |
|  | H    | H    | Me   | Me   |
| inversion barrier<br>(kcal/mol)                                                   | 16.2 | 24.0 | 18.8 | 25.8 |

加えて、インドール 3 位ならびにキノリン 7 位に置換基を導入した場合の flipping energy も検討した結果、インドール 3 位およびキノリン 7 位の両方に置換基を導入した場合、flipping energy が大きく向上した (Table 6-3)。

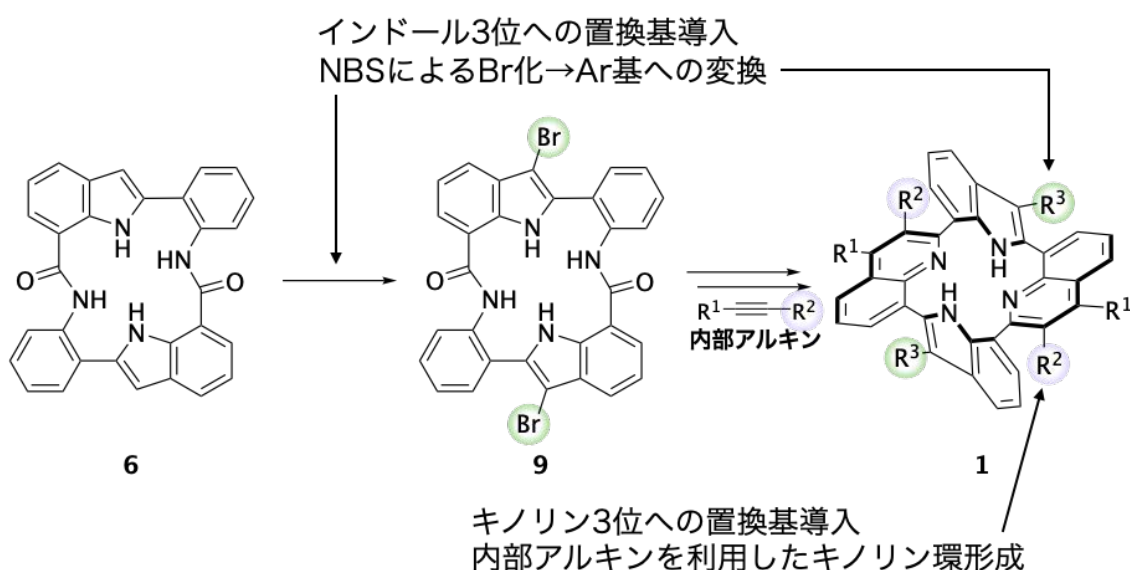
**Table 6-3.** Relative inversion barrier of In-3/Q-7 substituted In2Q2 derivatives calculated at the B3LYP-D3/6-31G(d,p)(SDD(Zn, Br)) level of theory.



|                                                                                     |      |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
|  | H    | H    | Br   | Ph   |
|  | H    | Me   | Me   | Me   |
| inversion barrier<br>(kcal/mol)                                                     | 16.2 | 26.4 | 49.3 | 45.3 |

以上の結果から、連結部位近傍に置換基を導入する戦略が反転障壁の向上において効果的であると考えた。そこで、(A) インドール 3 位およびキノリン 3 位への置換基導入、ならびに (B) インドール 3 位およびキノリン 7 位への置換基導入の 2 つの戦略を考案し、対応する多置換型 In2Q2 誘導体をそれぞれデザイン・合成した。

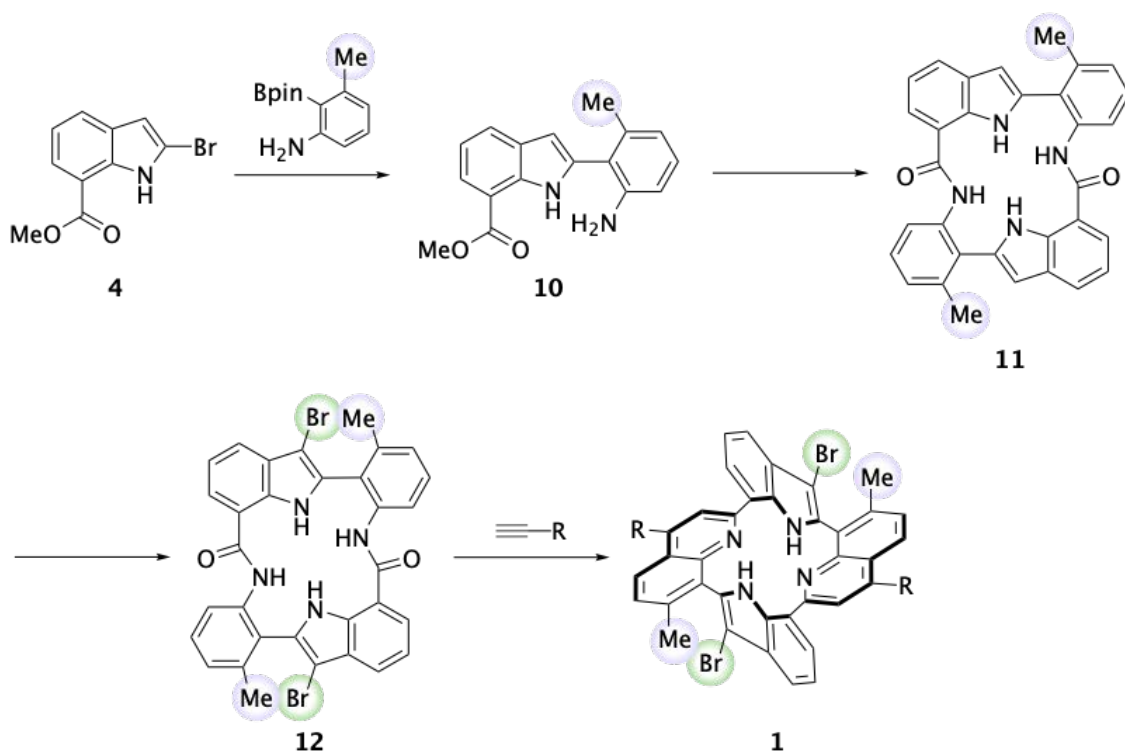
戦略 A では、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いたインドール 3 位のブロモ化、続く内部アルキンを用いたキノリン環形成<sup>1</sup>によりキノリン 3 位に任意の置換基を導入した。最後に、鈴木-宮浦クロスカップリングによりインドール 3 位のブロモ基を任意のアリール基に変換し、目的の多置換型 In2Q2 誘導体を合成した (Scheme 6-1)。



**Scheme 6-1.** Synthetic route of strategy A.

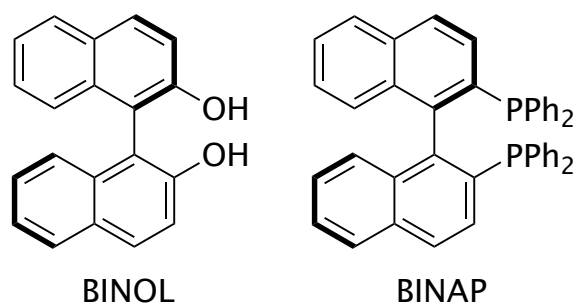
本戦略にて合成した誘導体は、第 3 章にて詳述した In2Q2 誘導体 **1a-g** と比して各ユニット 3 位に導入した置換基の影響により、環反転時に隣接ユニットとの立体反発が生じると考えられるため、反転障壁の向上が期待される。

一方戦略 B では、第 3 章にて合成した **4** に対してメチル基を含むアニリンユニットを鈴木-宮浦クロスカップリングにより導入後、環状アミド化、NBS を用いたインドール 3 位のブロモ化、ならびに各種末端アルキンとのキノリン環形成を経て目的の多置換型 In2Q2 誘導体を合成した (Scheme 6-2)。



**Scheme 6-2.** Synthetic route of strategy B.

本戦略にて合成した誘導体は、軸不斉を有する補助配位子として知られている BINOL, BINAP 等の骨格と部分的に類似している (Figure 6-1)。これら配位子は、連結部位近傍の両側に置換基を有しているため反転障壁が大きく、通常室温下でラセミ化は起こらない。したがって、本誘導体も同様に反転障壁の向上が期待できる。

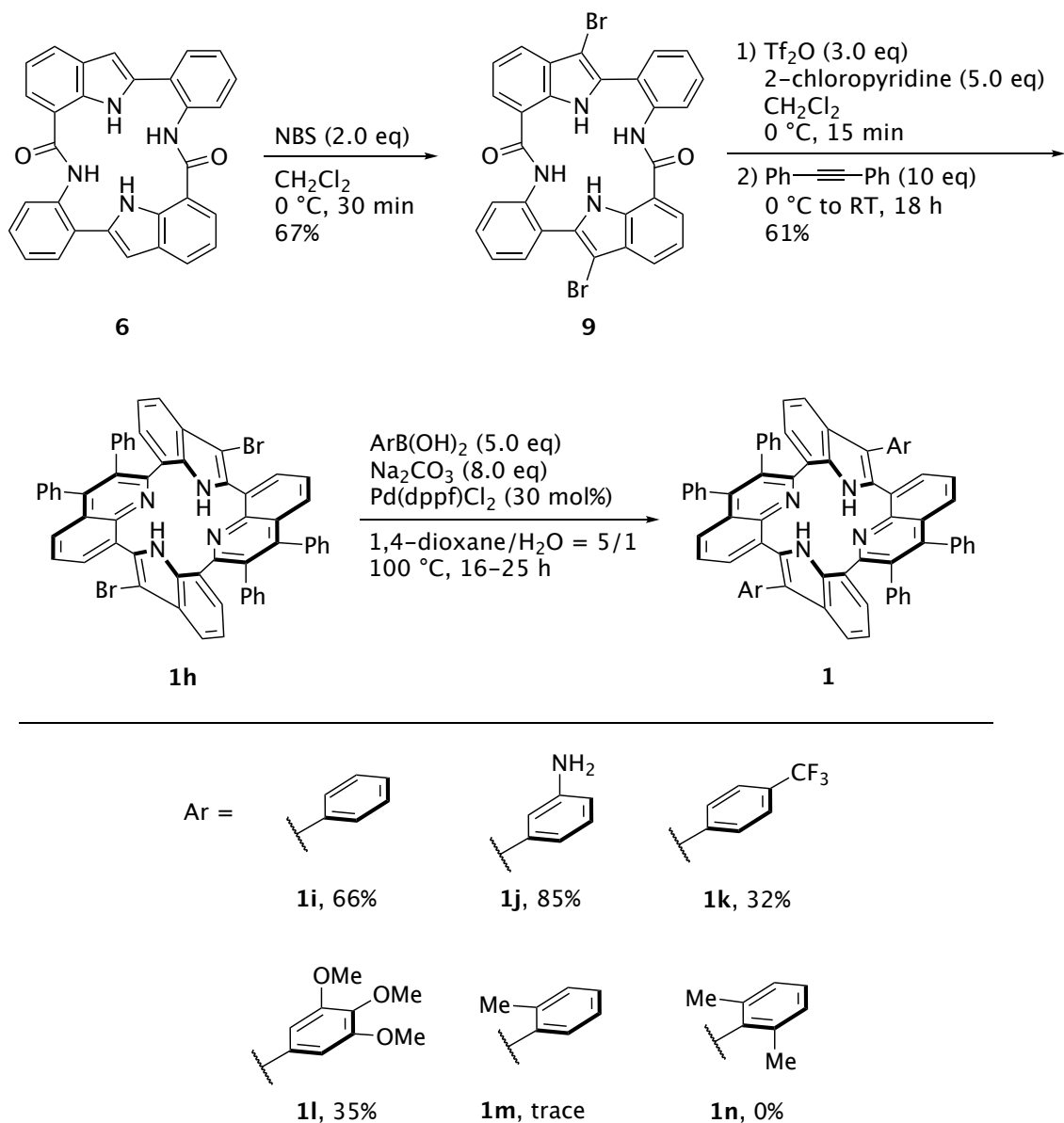


**Figure 6-1.** Structure of BINOL and BINAP.

## 6-2. 戦略 A を基盤とした多置換型 In2Q2 誘導体 **1h–n** の合成

NBS を用いたインドール 3 位のブロモ化により **9** を得た後、ジフェニルアセチレンを用いてキノリン環を形成した。本反応は円滑に進行し、収率 61% でキノリン 3 位ならびに 4 位にフェニル基を導入した多置換型 In2Q2 誘導体 **1h** を合成した。最後に鈴木-宮浦クロスカップリングによるフェニル基の導入を試みた。塩基、Pd 触媒、溶媒等各種反応条件の最適化により、1,4-ジオキサン/水混合溶媒中、炭酸ナトリウムならびに Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mol%) を用いた条件において最も高収率で目的の多置換型 In2Q2 誘導体 **1i** を合成した。

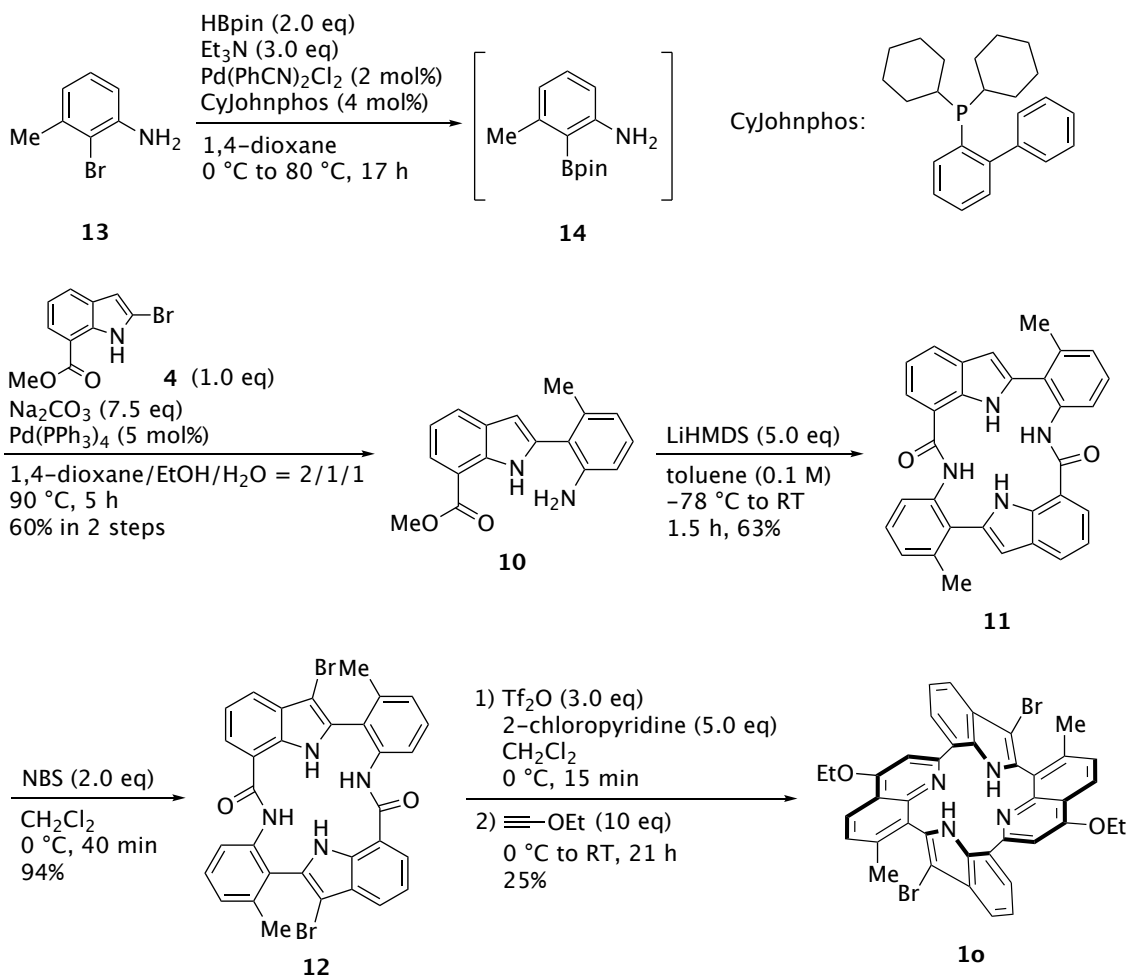
続いて **1i** の合成条件に基づいて、鈴木-宮浦カップリングによる置換基導入の適用範囲を調べた。*m*-位に電子供与性置換基を含む *m*-アニリル基の導入は円滑に進行し、高収率で **1j** を得た。また、電子求引性置換基を有する 4-(トリフルオロメチル)フェニル基、ならびに *m*, *p*-位すべてに置換基を有する 3,4,5-トリメトキシメチルフェニル基 (MeGal 基) を導入した誘導体 **1k**, **1l** はともに中程度の収率で得られた。続いて、2-メチルフェニルボロン酸を用いて *o*-トリル基の導入を試みた。ESI-MS にて目的物のピークを観測したが、得られた **1m** の量は微量であった。最後に、より反転障壁の大きい誘導体合成を目指し、*o*-キシリル基の導入を試みた。しかし、反応は全く進行せず、Pd 触媒、塩基、溶媒等反応条件を種々検討して合成を試みたが、目的の誘導体 **1n** は得られなかった (Scheme 6-3)。*o*-位置置換基の立体障害により反応性が大幅に低下しているため、目的のカップリング反応が進行しなかったと考えられる。



**Scheme 6-3.** Synthesis of poly-substituted In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> **1h–n**.

### 6-3. 戦略 B を基盤とした多置換型 In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> 誘導体 **1o** の合成

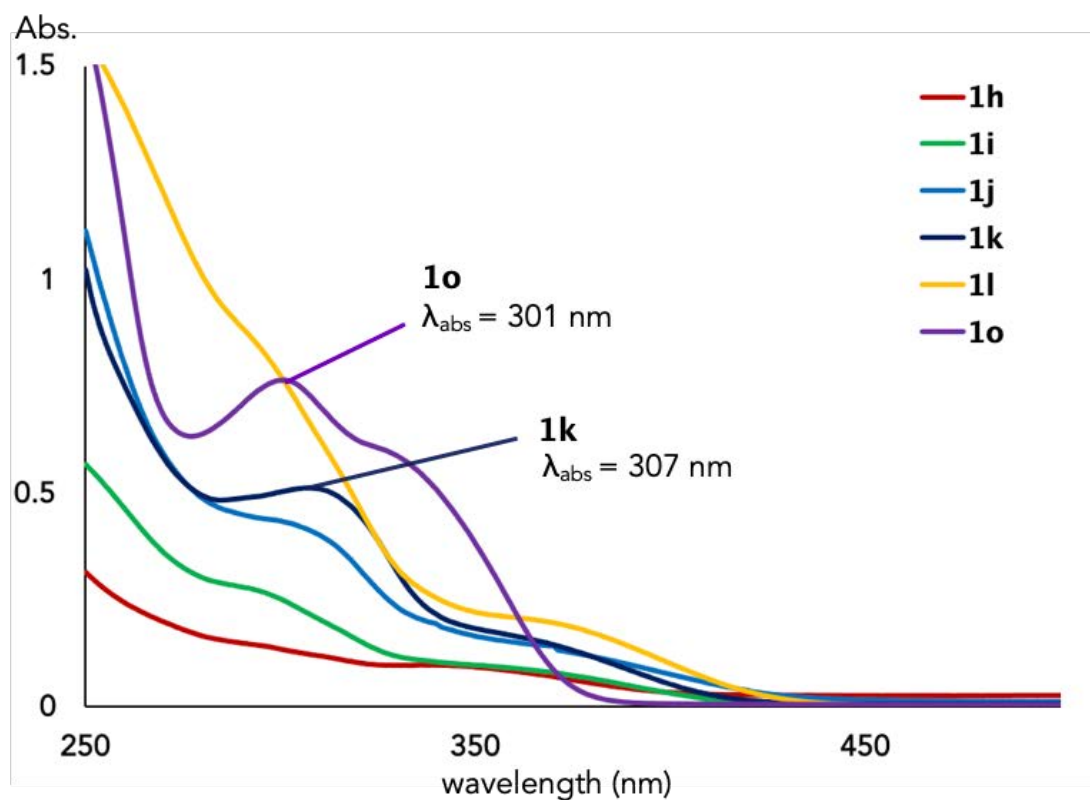
Scheme 6-2 にて示したボロン酸ピナコールエステル **14** は、2-bromo-3-methylaniline **13** より合成した。宮浦ホウ素化により **14** を反応系中にて生成後、鈴木-宮浦クロスカップリングにより、メチル基を含むアニリンユニットをインドール 2 位に導入した。続く環状アミド化ならびに NBS を用いたインドール 3 位のブロモ化は円滑に進行し、それぞれ 63%, 94%の収率で **11** ならびに **12** を得た。最後にエトキシアセチレンを用いたキノリン環形成により、目的の多置換型 In<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> 誘導体 **1o** を収率 25%で合成した (Scheme 6-4)。



**Scheme 6-4.** Synthesis of poly-substituted In2Q2 **1o**.

#### 6-4. 多置換型 In2Q2 誘導体 **1h-l**, **1o** の吸収・蛍光特性

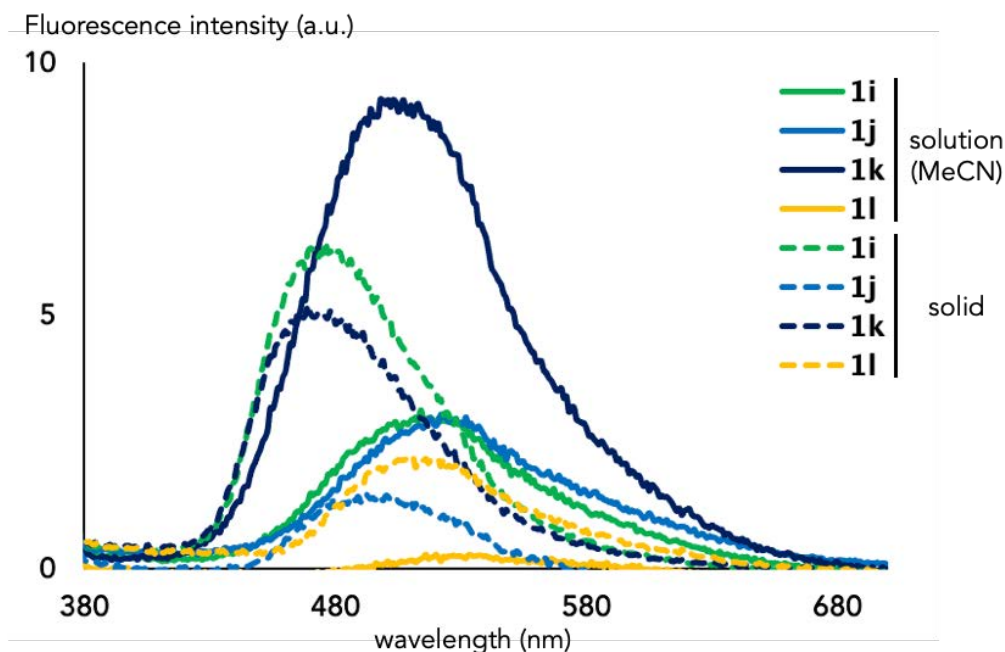
合成した一連の多置換型 In2Q2 誘導体 **1h-l**, **1o** の吸収・蛍光特性について調べた。インドール 3 位にブロモ基を導入した **1h** ならびに **1o** は蛍光発光を示さなかった一方、任意のアリール基を置換した **1i-l** は溶液・固体状態ともに置換基依存的に蛍光発光を示した (Table 6-4, Figure 6-3)。インドール環に直結しているブロモ基の電子効果が、蛍光発光に不利な方向に働いたと考えられる。また、置換基によって蛍光発光に差がみられた。アミノ基を含む誘導体 **1j** は、蛍光強度の増大を期待して合成したが、その蛍光強度は小さく、**1i**, **1l** も同様に弱い蛍光発光を示した。一方、電子求引性置換基であるトリフルオロメチル基を含む **1k** は、アセトニトリル中にて蛍光強度が最も大きかった。また、吸収スペクトルにおいて **1k** ならびに **1o** に関して、それぞれ 301 nm, 307 nm 付近に吸収極大を観測したが、それ以外の誘導体では、明確な吸収極大を確認できなかった (Figure 6-2)。



**Figure 6-2.** UV spectra of poly-substituted In2Q2 derivatives **1h–l** and **1o** in MeCN solution (20  $\mu$ M).

**Table 6-4.** Fluorescent data of poly-substituted In2Q2 derivatives **1i–l** in MeCN solution (20  $\mu$ M) and solid state (excitation at 360 nm).

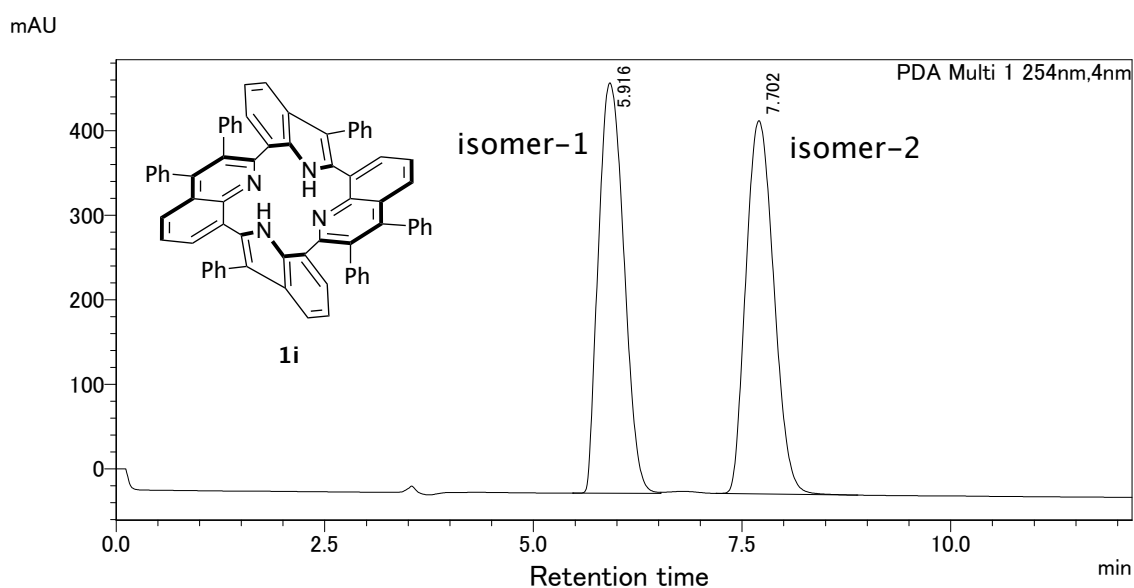
| Compound  | in MeCN                |                 | Solid state            |                 |
|-----------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|           | $\lambda_{em}$<br>(nm) | $\Phi_F$<br>(%) | $\lambda_{em}$<br>(nm) | $\Phi_F$<br>(%) |
| <b>1i</b> | 514                    | 4.6             | 476                    | 9.6             |
| <b>1j</b> | 522                    | 5.0             | 492                    | 2.1             |
| <b>1k</b> | 503                    | 9.8             | 469                    | 6.7             |
| <b>1l</b> | 527                    | 0.2             | 511                    | 5.8             |



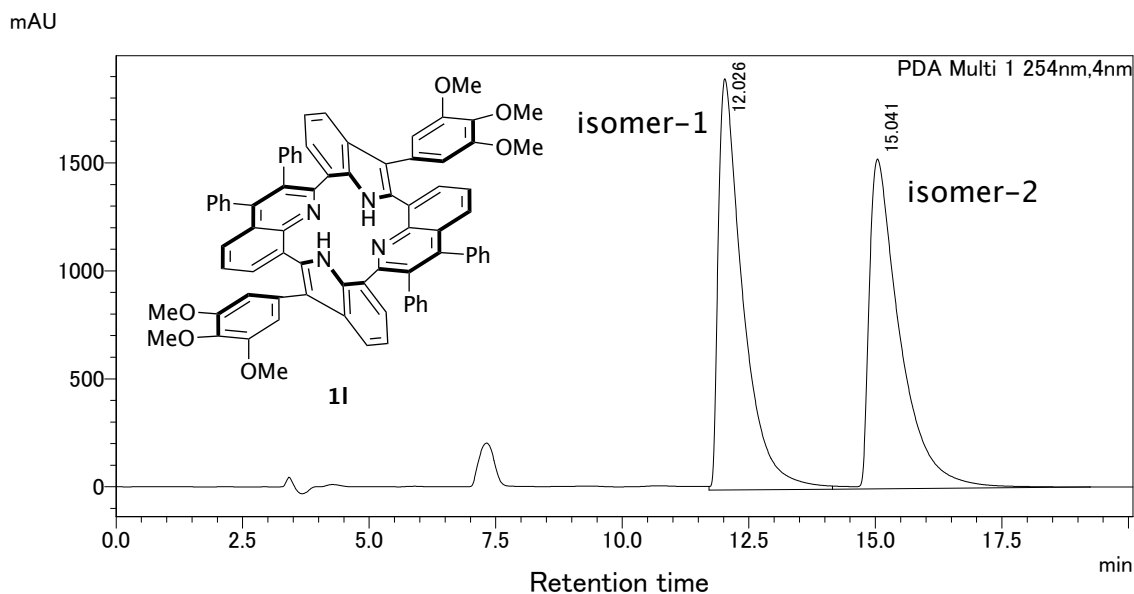
**Figure 6-3.** Fluorescent spectra of poly-substituted In2Q2 derivatives **1i-1l** in MeCN solution (20  $\mu$ M) and solid state (excitation at 360 nm).

#### 6-5. 多置換型 In2Q2 誘導体 **1i**, **1l** ならびに **1o** の光学分割

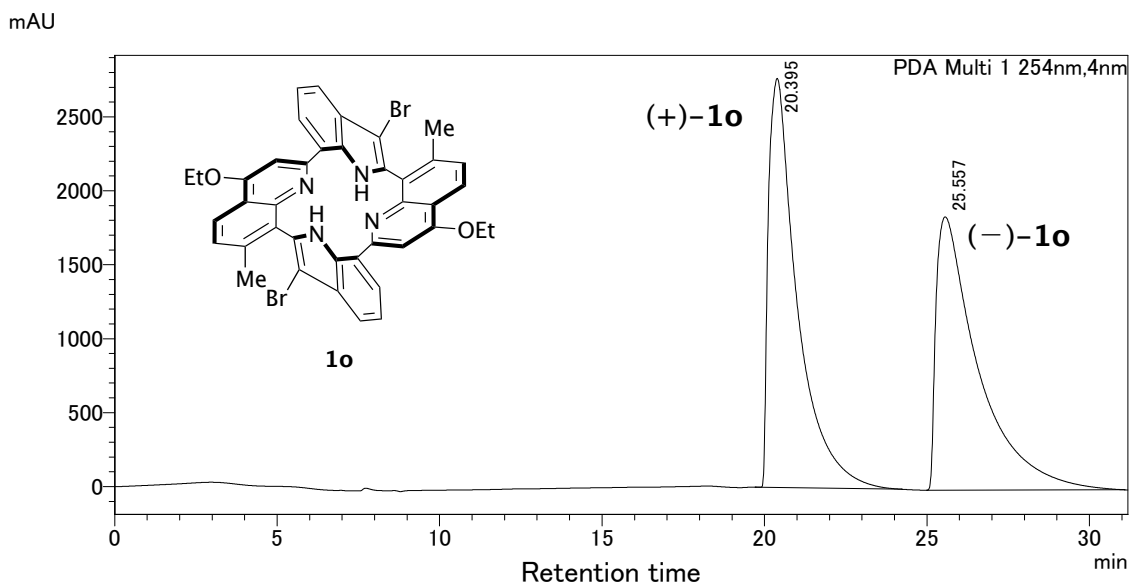
両戦略に基づいて合成した多置換型 In2Q2 誘導体のうち, **1i**, **1l** ならびに **1o** に関して, chiral-HPLC を用いて光学分割を行った。それぞれ包括的に分離条件を精査した結果, 以下に示す条件にて, 鏡像異性体の分離に成功した (Figure 6-4-6-6)。



**Figure 6-4.** HPLC traces of racemic **1i** at 25  $^{\circ}$ C (Conditions: analytical CHIRALPAK IE-3, "hexane/THF/"PrNH<sub>2</sub> = 75/25/0.1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm).

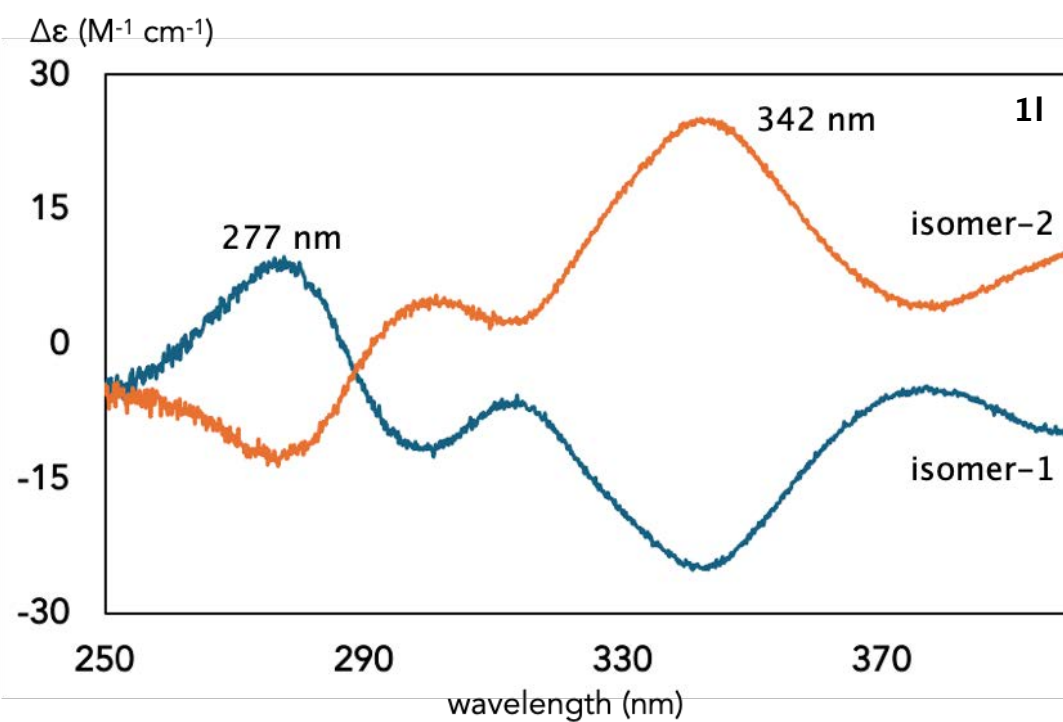
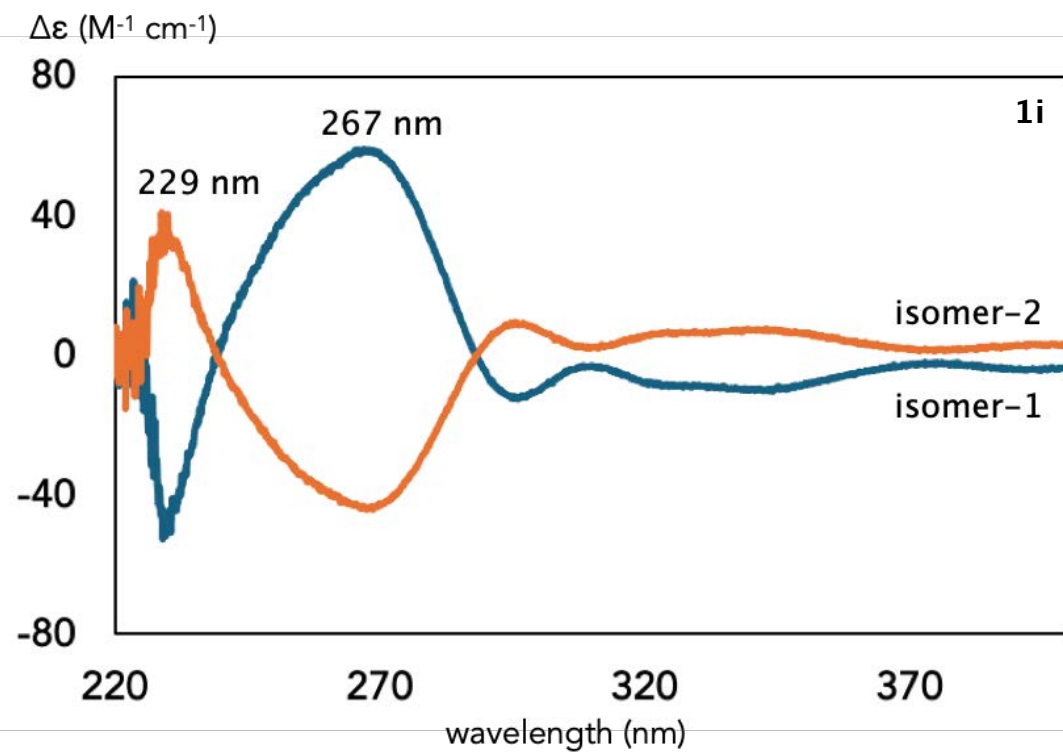


**Figure 6-5.** HPLC traces of racemic **1l** at 25 °C (Conditions: analytical CHIRALPAK IE-3, "hexane/EtOAc/ = 65/35, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm).



**Figure 6-6.** HPLC traces of racemic **1o** at 25 °C (Conditions: preparative CHIRALPAK IB-N5, "hexane/THF/"PrNH<sub>2</sub> = 85/15/0.1, flow rate 8.0 mL/min, detection at 254 nm).

また各鏡像異性体に関して CD スペクトルを測定した結果、以下の通りとなった (Figure 6-7)。**1i**, **1l** ならびに **1o** はいずれも 252–277 nm 付近に正負の極大吸収を確認した。また **1l** は 342 nm 付近, **1o** は 320 nm 付近にも正負の極大吸収を観測した。



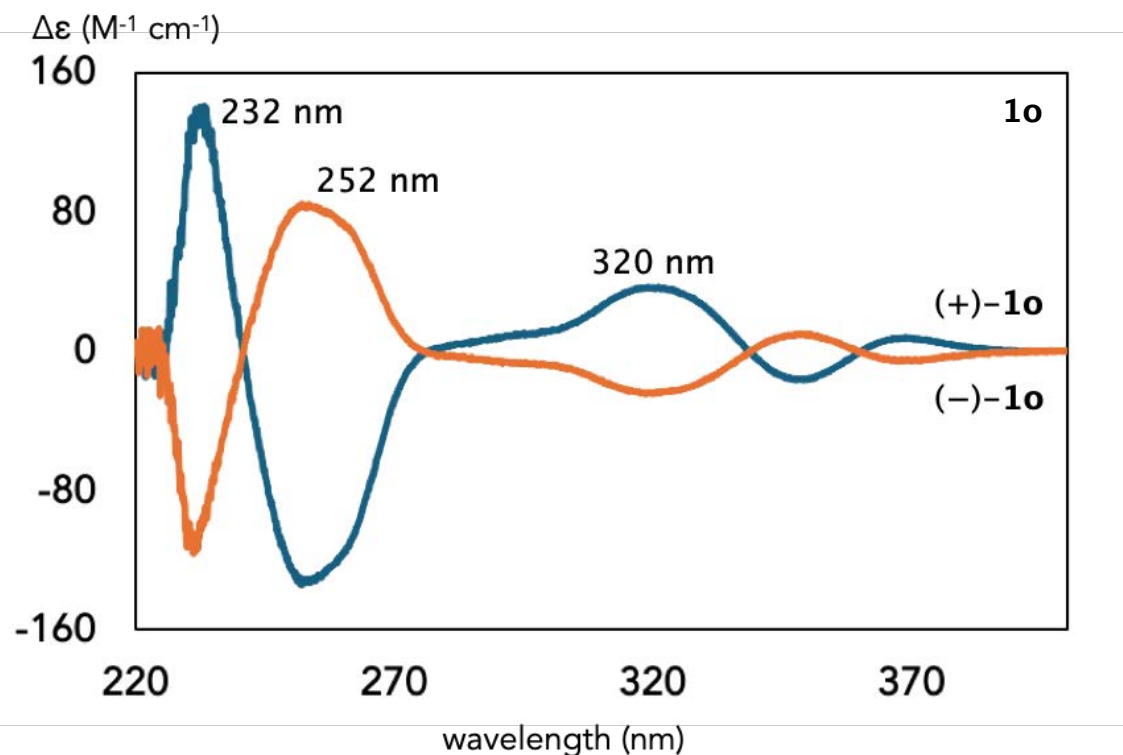


Figure 6-7. CD spectra of **1i**, **1l** and **1o** (50  $\mu$ M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

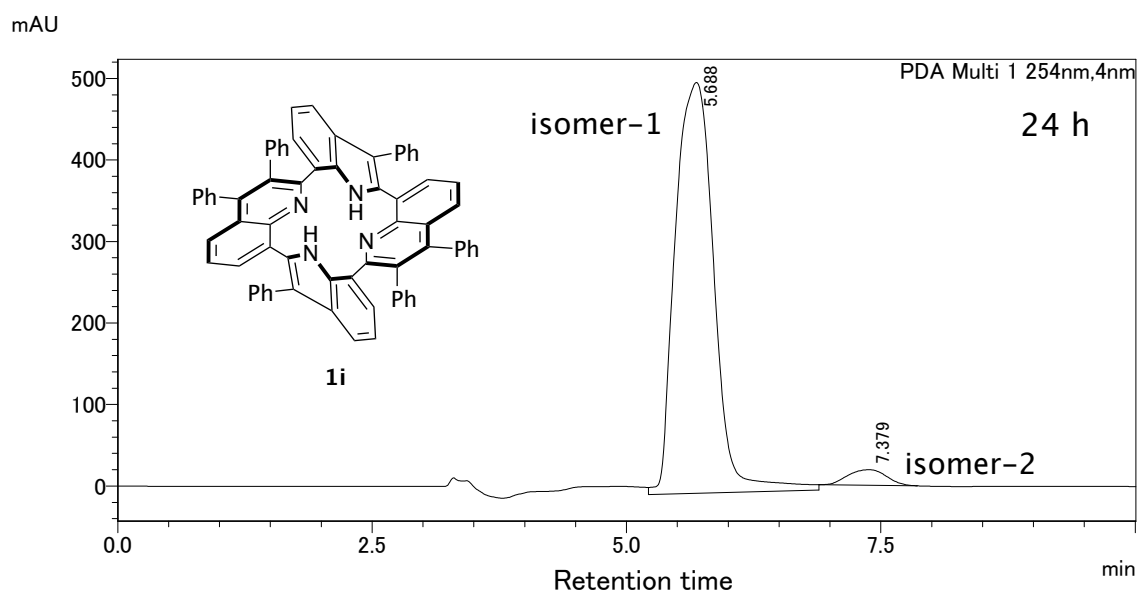
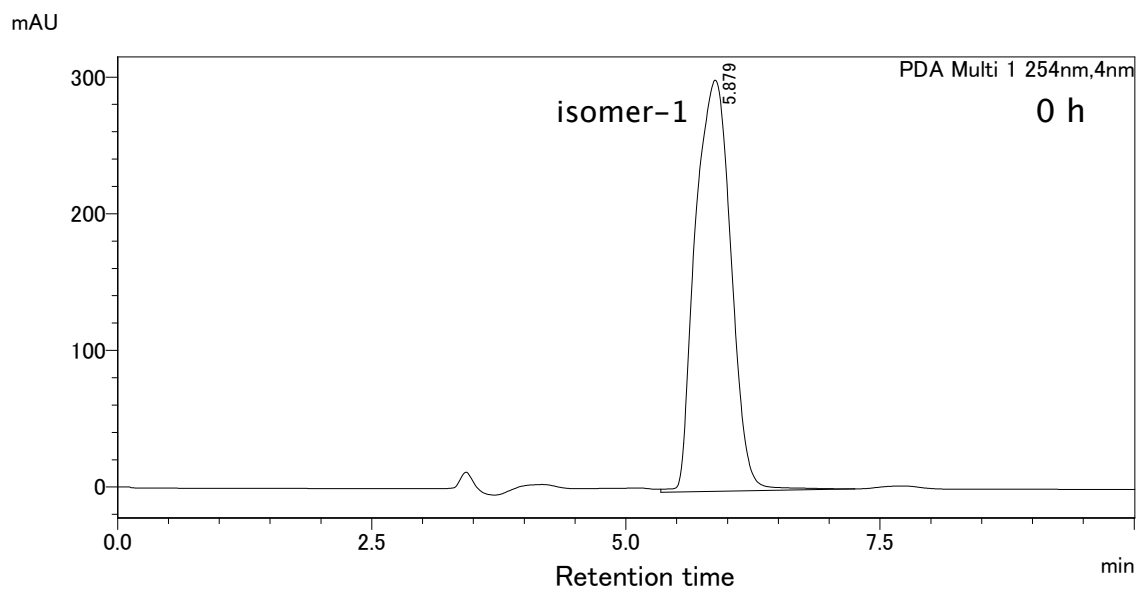
#### 6-6. 多置換型 In2Q2 誘導体 **1i**, **1l** ならびに **1o** の安定性

光学分割を行った多置換型 In2Q2 誘導体 **1i**, **1l** ならびに **1o** に関して、鏡像異性体の安定性を評価した。また flipping energy ( $\Delta G^\ddagger$ ) は、任意の温度における鏡像体過剰率 (ee%) の時間変化から速度定数 ( $k$ ) を算出後、Eyring の式を用いて求めた (Table 6-5, 詳細は実験項 11-9 を参照)。合成した多置換型 In2Q2 誘導体のうち、インドール 3 位およびキノリン 3 位に置換基を導入した誘導体 **1i**, **1l** は 25  $^\circ\text{C}$  にてラセミ化が緩やかに進行した (Figure 6-8, 6-9)。**1i**, **1l** の flipping energy は、それぞれ 26.1 kcal/mol, 25.7 kcal/mol と室温で安定な BINOL や BINAP 等と比してその値は小さかった。一方、インドール 3 位およびキノリン 7 位に置換基を導入した誘導体 **1o** は、25  $^\circ\text{C}$ , 40  $^\circ\text{C}$ , 80  $^\circ\text{C}$  にてラセミ化はほとんど進行せず、120  $^\circ\text{C}$  に昇温するまで、ラセミ化は確認されなかった (Figure 6-10)。**1o** の flipping energy は、一連の In2Q2 誘導体の中で最も高い値 ( $\Delta G^\ddagger = 33.3$  kcal/mol) を示した。したがって、BINOL や BINAP の骨格を部分的に模倣し、連結部位近傍の両側に置換基を導入することで、反転障壁を大幅に向上させることができると考えた。また、計算値の flipping energy と比較した結果、**1i** ならびに **1l** は実験値と大きな差はみられず、**1l** が **1i** と比べて低い値を示した点も実験結果と一致した (Figure 6-11)。しかし **1o** は実験値と大きく乖離していた。より安定な遷移状態 (TS1) を経由してラセミ化が進行すると考えられるが、実験結果と一致

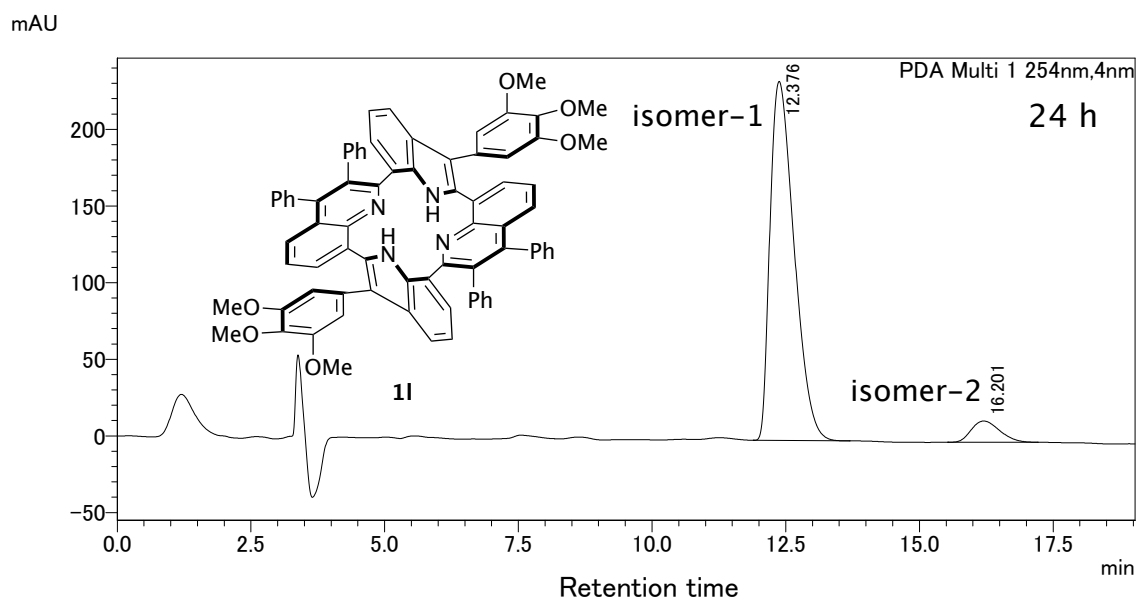
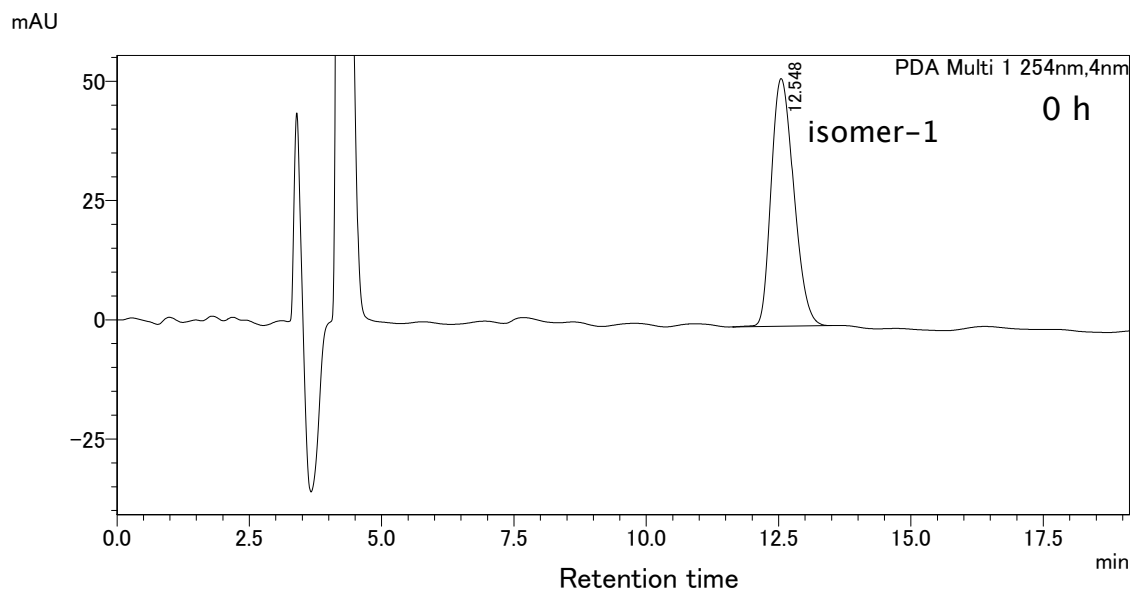
する安定な遷移状態を求めることができなかった (Figure 6-12, flipping energy の値にあまり影響を及ぼさないキノリン 4 位のエトキシ基は省いて計算した)。以上の結果から、戦略 B に基づいた合成戦略が、問題解決において有効であると考えた。

**Table 6-5.** Racemization experiment of **1i**, **1l** and **1o**. Relative Gibbs free energy of TS of In2Q2 derivatives calculated at the B3LYP-D3/6–31G(d,p) level of theory (298 K). Only for **1o**, the OEt groups omitted for convenience of calculation.

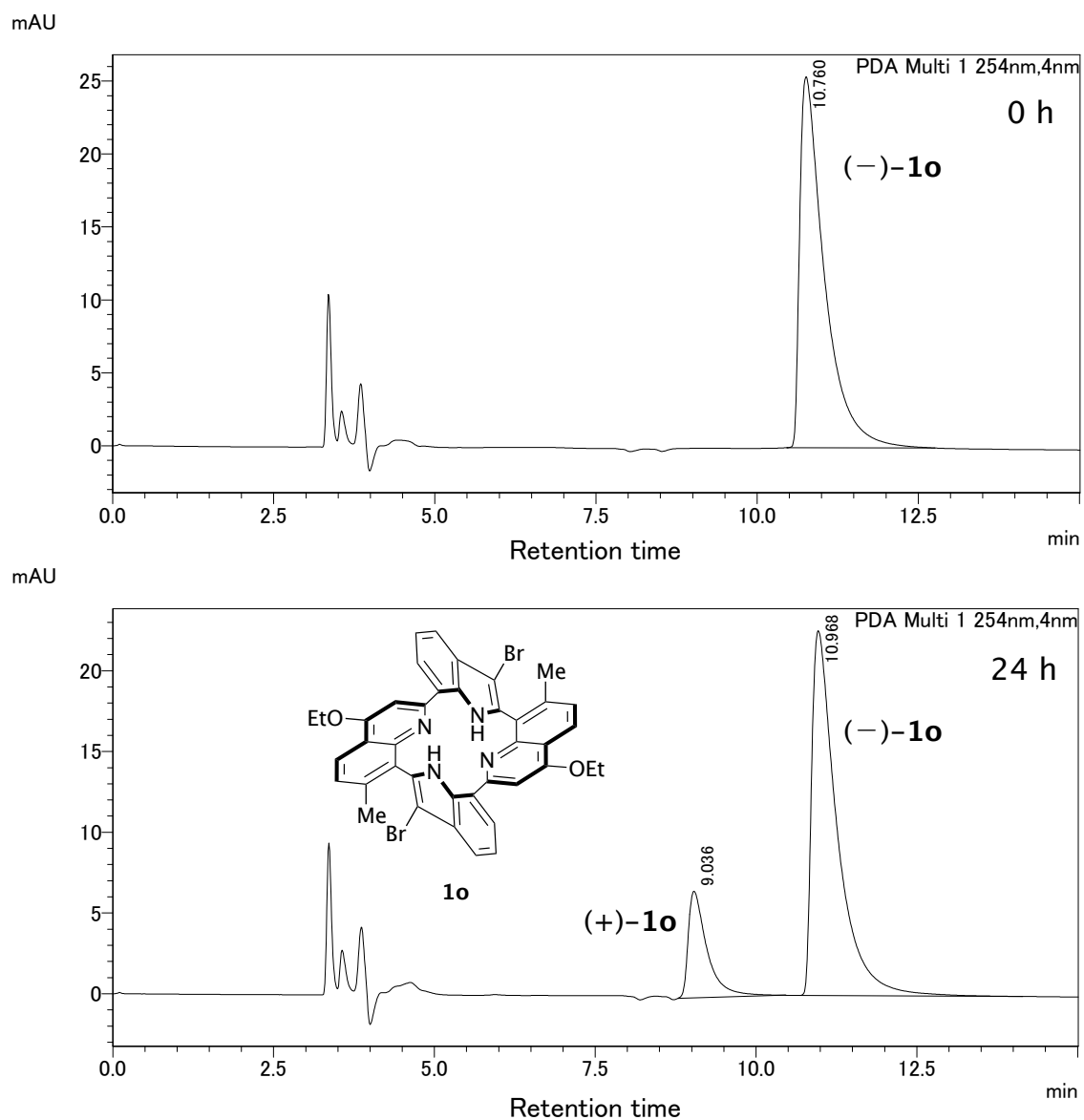
| Compound  | Temp.<br>(°C) | Time<br>(h) | ee<br>(%)    | $t_{1/2}$<br>(h) | $k$<br>(s <sup>-1</sup> ) | $\Delta G^\ddagger$ (expt.)<br>(kcal/mol) | $\Delta G^\ddagger$ (calc.)<br>(kcal/mol) |
|-----------|---------------|-------------|--------------|------------------|---------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>1i</b> | 25            | 24          | 92.8         | 329              | $5.0 \times 10^{-7}$      | 26.1                                      | 24.1                                      |
| <b>1l</b> | 25            | 24<br>52    | 86.9<br>71.7 | 183              | $1.0 \times 10^{-6}$      | 25.7                                      | 23.2                                      |
| <b>1o</b> | 25            | 38          | >99          | –                | –                         | 33.3                                      | 49.3                                      |
|           | 40            | 38          | >99          | –                | –                         |                                           |                                           |
|           | 80            | 15          | >99          | –                | –                         |                                           |                                           |
|           | 120           | 24          | 64.4         | 66.8             | $2.5 \times 10^{-6}$      |                                           |                                           |



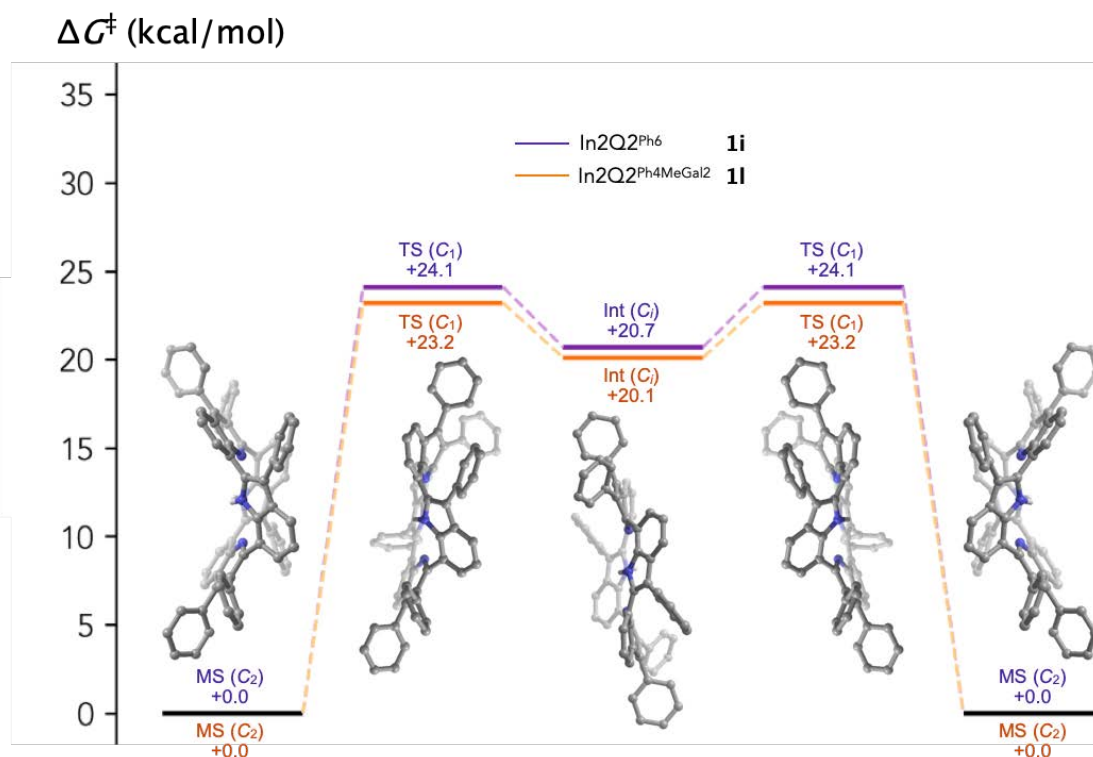
**Figure 6-8.** Racemization experiment of **1i** at 25 °C (Conditions: analytical CHIRALPAK IE-3, hexane/THF/*n*PrNH<sub>2</sub> = 75/25/0.1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm).



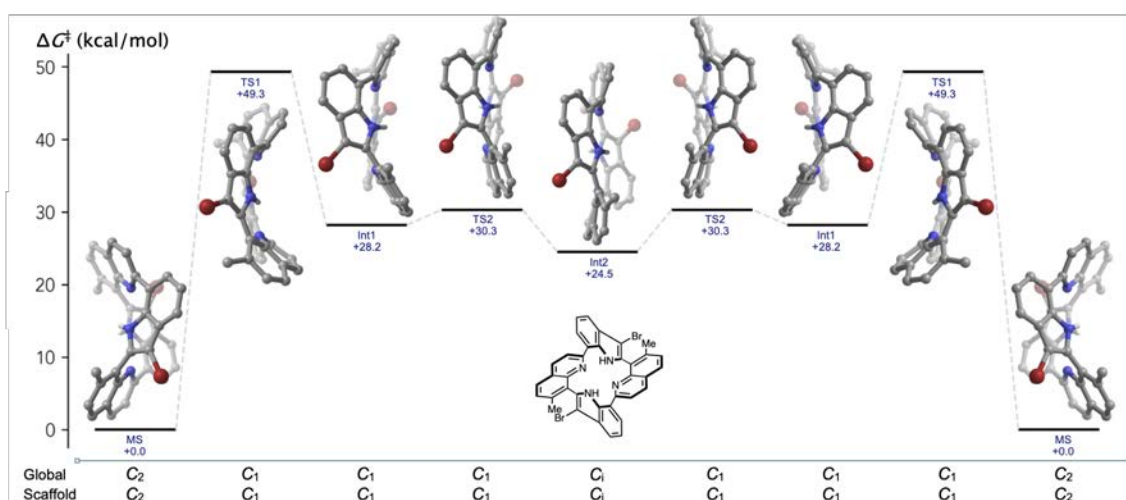
**Figure 6-9.** Racemization experiment of **11** at 25 °C (Conditions: analytical CHIRALPAK IE-3, hexane/EtOAc/ = 65/35, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm).



**Figure 6-10.** Racemization experiment of **1o** at 120 °C (Conditions: analytical CHIRALPAK IB-N3, hexane/THF/*n*PrNH<sub>2</sub> = 85/15/0.1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm).

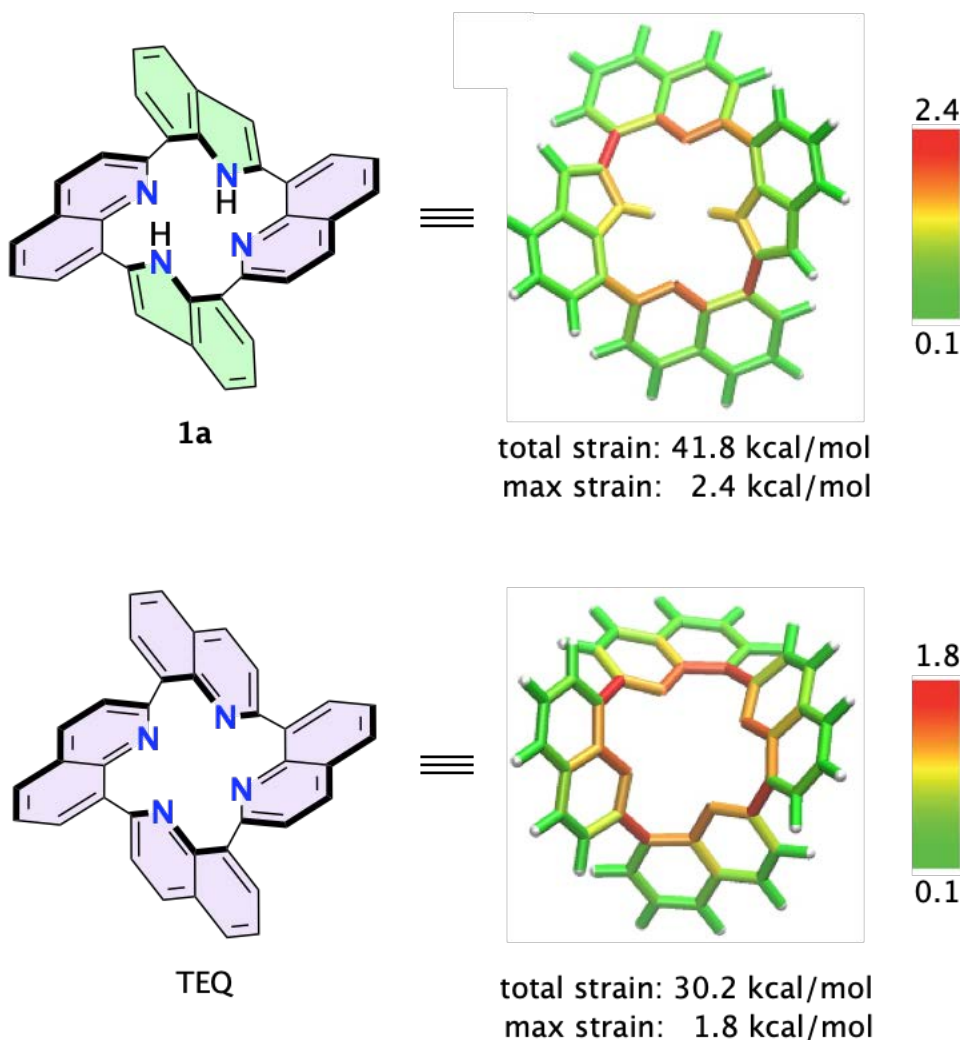


**Figure 6-11.** The transition-state energy for the flipping of In-3/Q-3 substituted In2Q2 **1i** and **1l** was calculated at the B3LYP-D3/6–31G(d,p).

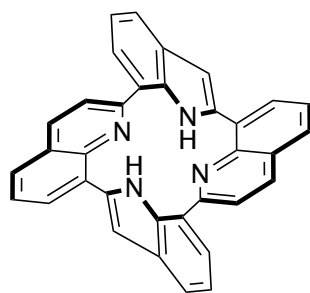


**Figure 6-12.** The transition-state energy for the flipping of In-3/Q-7 substituted In2Q2 was calculated at the B3LYP-D3/6–31G(d,p).

Flipping energy に加え, In2Q2 の歪みを StrainViz 解析<sup>168</sup> (B3LYP-D3/6-31G(d,p)) により調べた。無置換型 In2Q2<sup>H</sup> **1a** に関して分子の歪みを調べた結果, **1a** の総歪み (41.8 kcal/mol) ならびに最大歪み (2.4 kcal/mol) は TEQ と比べて大きい値を示した (Figure 6-13)。5員環構造を有するインドールへの変換による構造変化に伴い, 環内部の局所的な歪み (特に, インドール 2 位およびキノリン 8 位連結部位) に差が生じたと考えられるが, 分子の歪みは flipping energy に直接関係しない。例えば, 先に述べたインドール 3 位およびキノリン 7 位に置換基を導入した多置換型 In2Q2 誘導体 **1o** は, **1a** と同程度の構造と歪みをもつと考えられるが, flipping energy は増大した (Figure 6-14)。したがって, 分子の全体的なエネルギーを評価する場合, 歪みだけでなく, キノリン窒素とインドール NH 間の相互作用や, 環外部の C-H 同士の相互作用等を考慮する必要がある。

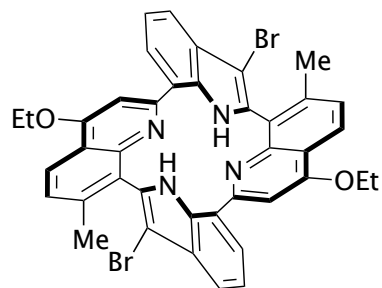


**Figure 6-13.** StrainViz analysis was performed on non-substituted derivatives of In2Q2<sup>H</sup> **1a** and TEQ<sup>150</sup>. Red color denotes strained part.



**1a**

$\Delta G^\ddagger$  (calc.) = 16.6 kcal/mol



**1o**

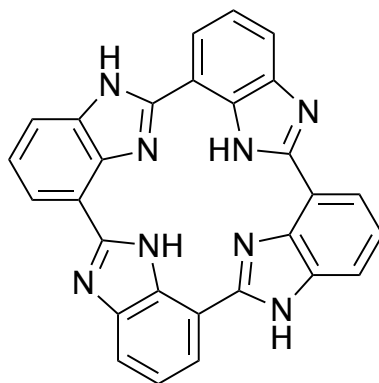
$\Delta G^\ddagger$  (expt.) = 33.3 kcal/mol

**Figure 6-14.** Inversion barrier of non-substituted In2Q2 **1a** and poly-substituted In2Q2 **1o**.

## 【第7章】ベンゾイミダゾール/キノリン環状4量体 BIm2Q2 2 の合成および構造推定

本章では、In2Q2 1 と併せてデザインした環状4量体 BIm2Q2 2 の合成ならびに NMR や DFT 計算による 2 の構造推定について述べる。

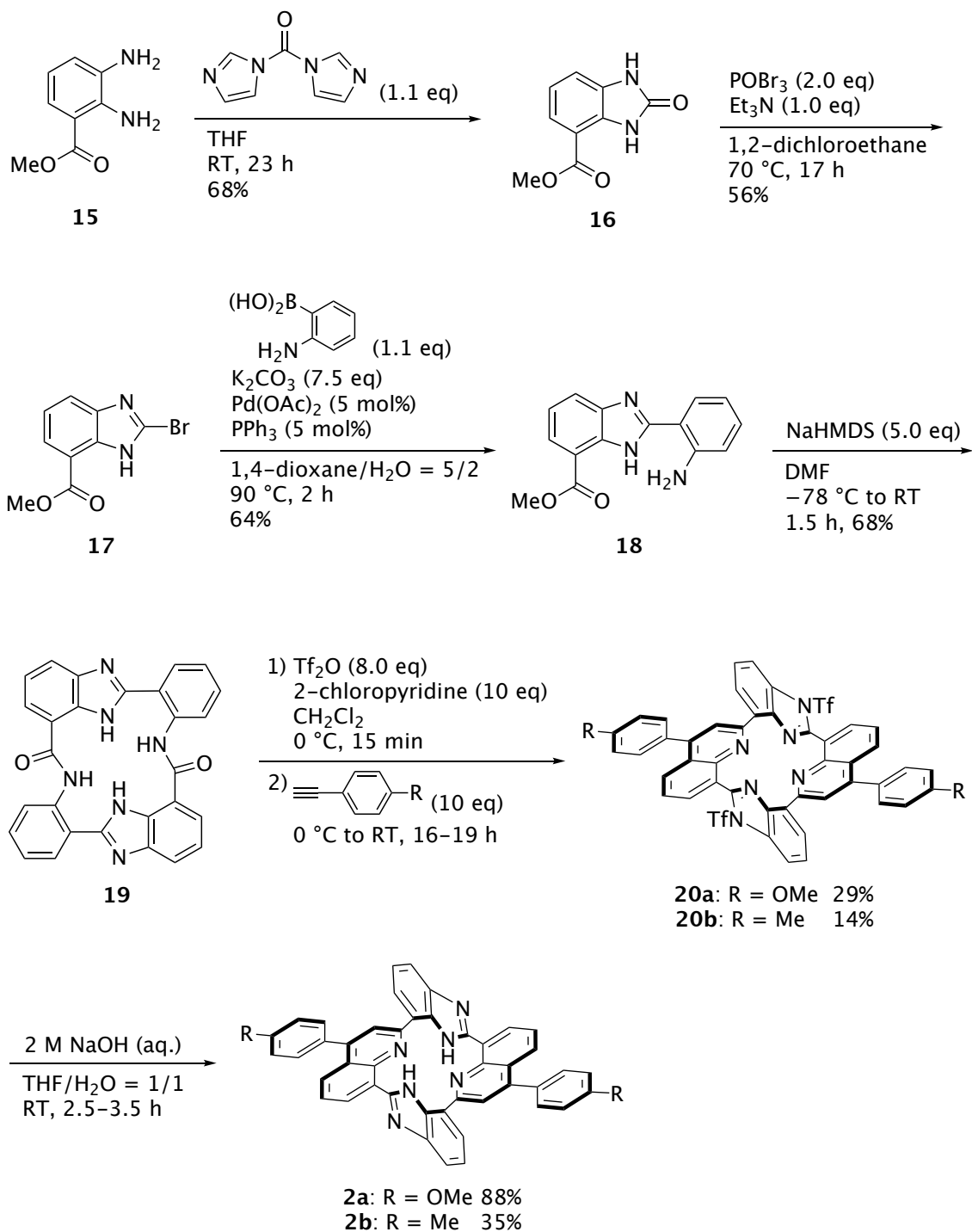
第2章にて紹介したベンゾイミダゾール環状4量体 quaterbenzimidazole の4ヶ所のベンゾイミダゾール NH が、2ヶ所ずつ環内部ならびに環外部に位置していた<sup>138</sup> (Figure 7-1) ように、ベンゾイミダゾールは、1位ならびに3位窒素原子間のプロトン移動に伴う互変異性が生じる可能性がある。互変異性は脂肪族化合物、第3章にて詳述したキノロンとキノリンをはじめとした芳香族複素環化合物等多くの化合物にて生じる現象である。その中でベンゾイミダゾール骨格を有する化合物に関する研究は、合成法の構築や構造同定が中心であり、互変異性に関する研究はごく一部しか報告されていなかった。Liang らは、ベンゾイミダゾール骨格に関する化合物に関して、互変異性における溶媒効果・温度の影響を NMR 法 (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 温度可変 NMR) により検討した<sup>169</sup>。その結果、溶媒依存的に分子内ならびに分子間の水素結合に起因するケミカルシフトの変化を観測した。著者らは、媒体の誘電率や水素結合を形成する溶媒能が互変異性体の平衡化に大きな影響を与え、また温度可変により互変異性体の存在比が変化する可能性があることを示した。



**Figure 7-1.** Structure of quaterbenzimidazole synthesized by Tauer.

### 7-1. BIm2Q2 誘導体 **2a**, **2b** の合成

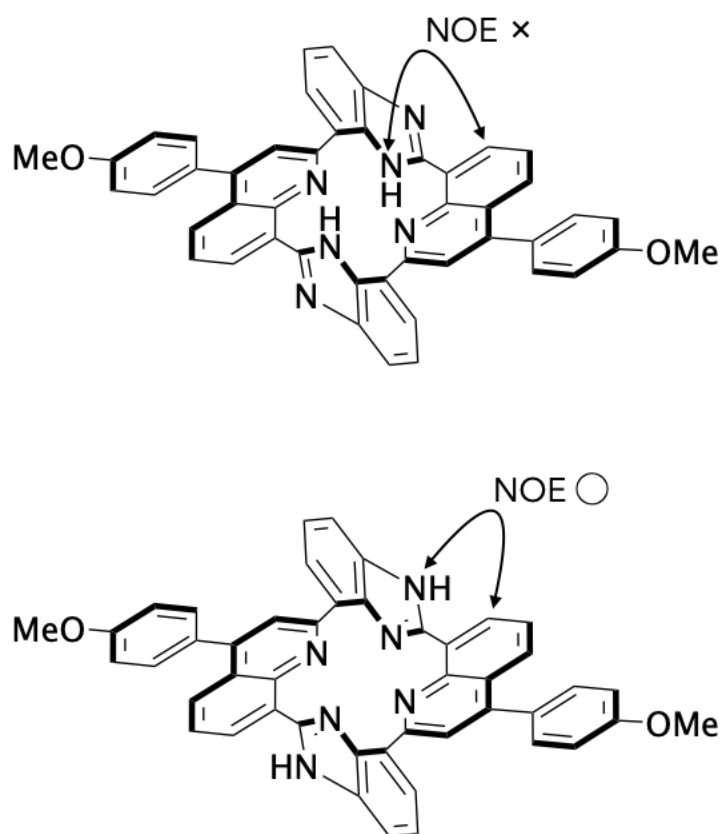
第3章にて詳述した In2Q2 の合成法を参考にし、2,3-ジアミノ安息香酸メチル **15** を出発原料とする合成経路により一連の BIm2Q2 誘導体 **2a**, **2b** を合成した (Scheme 7-1)。既報の反応<sup>170</sup>に従い *N,N'*-カルボニルジイミダゾール (CDI) を用いて **16** を合成後、オキシ臭化リンならびにトリエチルアミンを用いたブロモ化により **17** を合成した。反応条件を種々検討した結果、本反応では 1,2-ジクロロエタンが最適溶媒であった。続く 2-アミノフェニルボロン酸との鈴木-宮浦クロスカップリングにより **18** を合成後、環状アミド化による **19** の合成を試みた。塩基ならびに溶媒に関して反応条件を精査した結果、DMF (0.02 M) ならびに NaHMDS を用いた条件にて、最も高い収率で環状ジアミド **19** を得た。続いて In2Q2 同様、Movassaghi らが報告したキノリン環化反応により、BIm2Q2 の合成を試みた。はじめに In2Q2 合成と同様の反応条件にて合成を試みたが、目的の誘導体が得られなかったため、条件検討を行った。その結果、2-クロロピリジン を 5.0 eq から 10 eq,  $\text{TiF}_2\text{O}$  を 3.0 eq から 8.0 eq に変更することで、目的のキノリン環形成に成功した。しかし、 $^1\text{H}$  NMR にてベンゾイミダゾール環ならびにキノリン環水素由来のシグナルが観測されたものの、ベンゾイミダゾール NH のシグナルが観測されなかった。加えて ESI-MS のピークが、予想に反して大きい値を示したため、構造同定を行った。その結果、ベンゾイミダゾール NH がトリフルリル基で保護された BIm2Q2 誘導体 **20a**, **20b** であることが分かった。 $^{19}\text{F}$  NMR にてシグナルが 1 本観測された点も、**20a**, **20b** の生成を支持した。キノリン環形成時に用いた  $\text{TiF}_2\text{O}$  がベンゾイミダゾール NH のトリフルリル保護に関与したと考えられる。また In2Q2 合成と同様の条件 ( $\text{TiF}_2\text{O}$  3.0 eq) にてキノリン環形成が進行しなかったのは、トリフルリル保護に  $\text{TiF}_2\text{O}$  が消費され、キノリン環化反応に消費される  $\text{TiF}_2\text{O}$  の当量が不十分であったためと考えた。トリフルリル基は塩基性条件下加水分解により容易に脱保護が可能である。そこで、2 M NaOH (aq.) によるトリフルリル基の脱保護を行い、目的の BIm2Q2 誘導体 **2a**, **2b** を合成した。



**Scheme 7-1.** Synthesis of BIm2Q2 derivatives **2**.

## 7-2. 2D NOESY スペクトル測定によるベンゾイミダゾール NH の位置推定

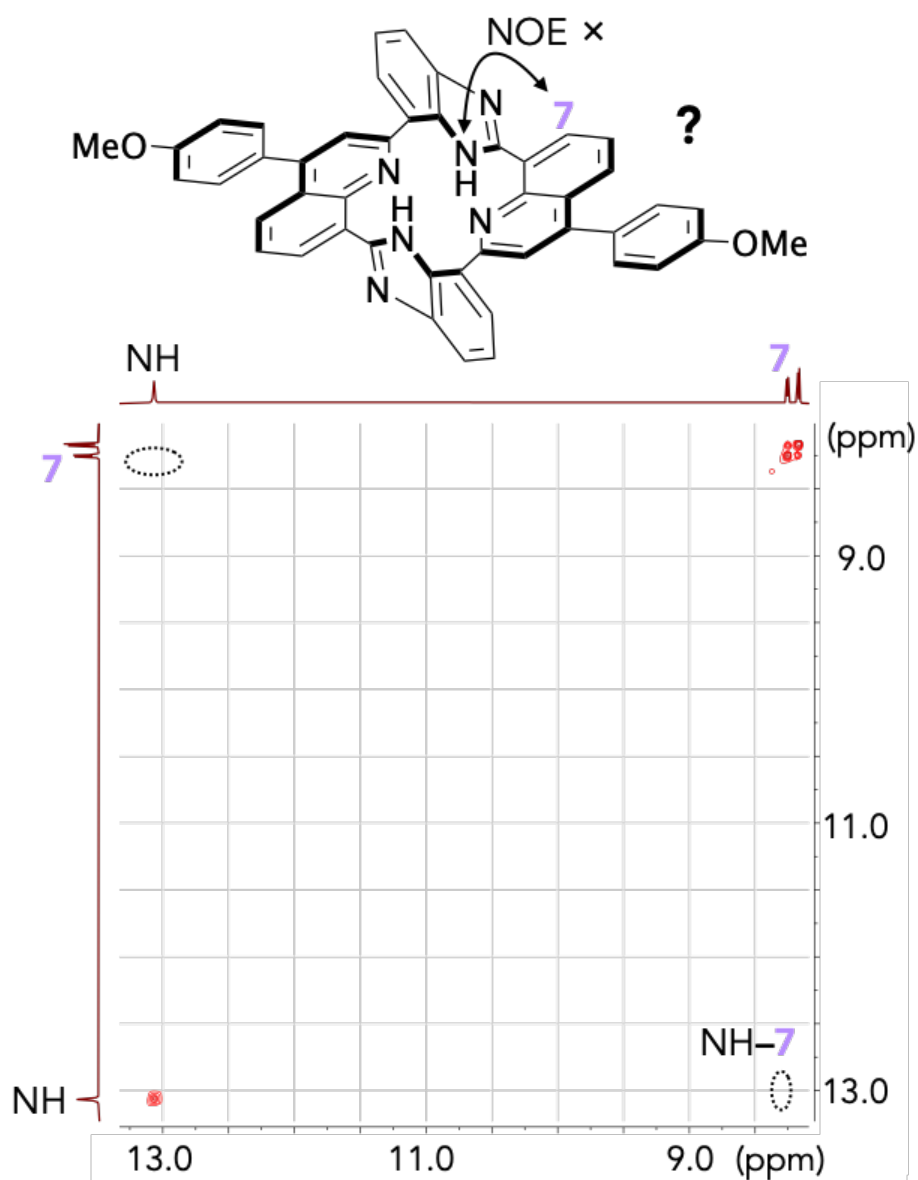
前述の通り、ベンゾイミダゾールは互変異性により 1 位, 3 位窒素原子間でプロトン移動を伴う可能性があるため、ベンゾイミダゾール NH の位置を明らかにすることは構造決定の点で重要である。そこで 2D NOESY スペクトルを測定することでベンゾイミダゾール NH の位置を推定した。NH とキノリン 7 位水素との間で NOE が観測された場合、ベンゾイミダゾール NH は環外部に存在すると考えられる (Figure 7-2)。



**Figure 7-2.** Possibility of NOE observation between NH moiety and hydrogen of quinoline 7-position.

目的の相関ピークを確認するにあたり、はじめに各シグナルの帰属を行った。COSY スペクトルにて観測された相関ピークに加え、キノリン 3 位-ベンゾイミダゾール 6 位水素ならびにキノリン 5 位水素-*p*-アニシル基水素 (a) との相関ピークを観測し、両水素間にて NOE が観測された。以上より各シグナルは、Figure 7-3 のように帰属した。

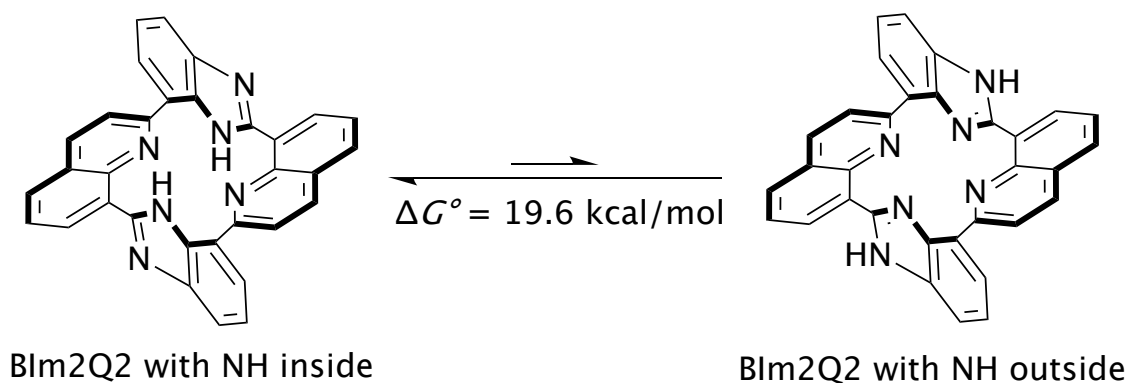




**Figure 7-4.** Partial 2D NOESY spectra of **2a** in DMSO-*d*<sub>6</sub> (8.0–13.0 ppm).

### 7-3. DFT 計算による推定

ベンゾイミダゾール NH が環内部または環外部に位置するそれぞれのコンフォメーションに関して、DFT 計算 (B3LYP-D3/6-31G(d,p)) により安定性を評価した。その結果, NH outside 型は NH inside 型と比べて 19.6 kcal/mol 大きかった。この結果から平衡定数を算出し, NH inside 型と NH outside 型の存在比は 25 °C において, 約  $2.6 \times 10^{14}:1$  となった。したがって, NH が環内部に位置するコンフォメーションが安定であることが示唆された (Scheme 7-2)。前項の NOESY スペクトルや DFT 計算による構造推定から, ベンゾイミダゾール NH が環内部に位置するコンフォメーションで安定に存在していると考えた。

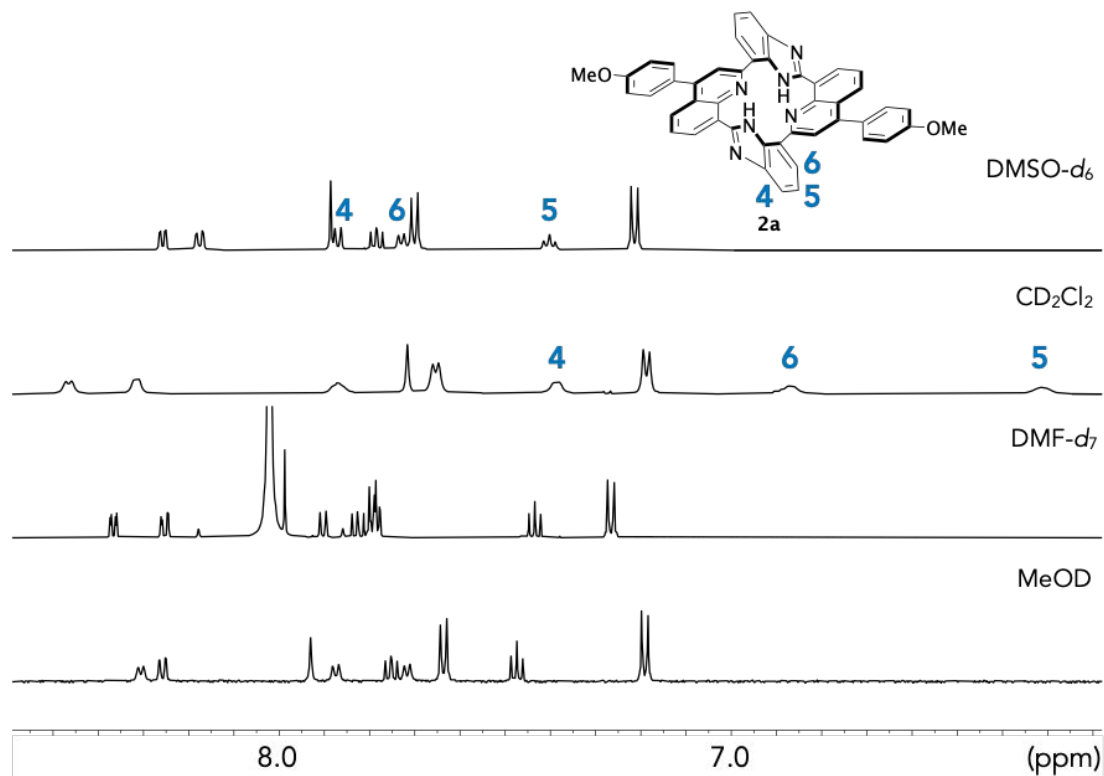


**Scheme 7-2.** Stability of tautomers.

#### 7-4. $^1\text{H}$ NMR を利用した互変異性の検討

##### 7-4-1. 溶媒効果による互変異性の検討

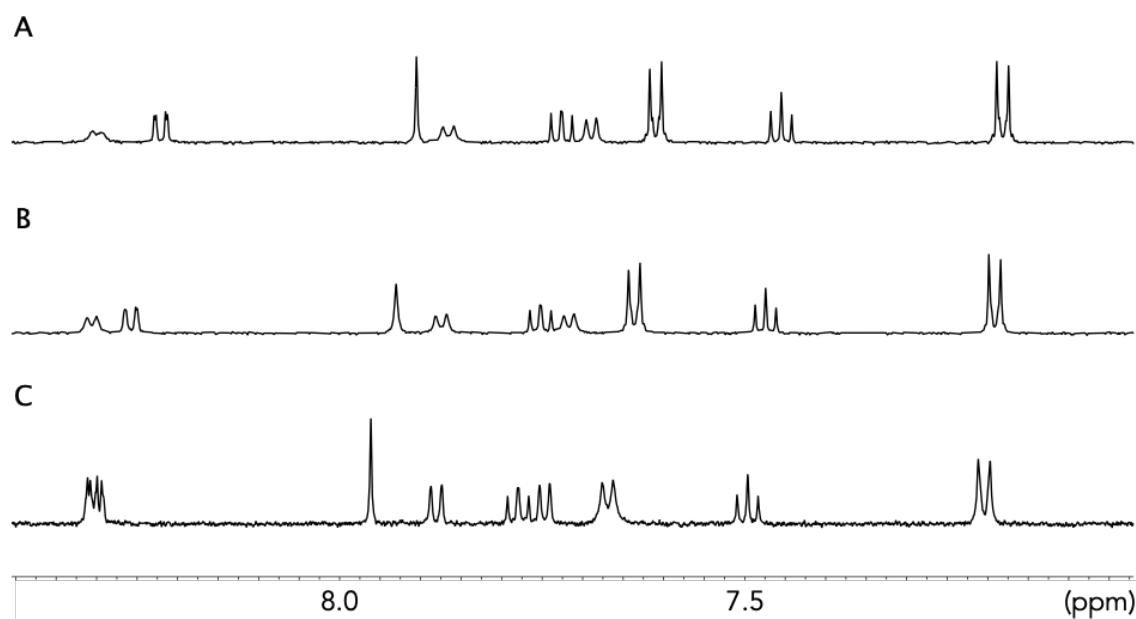
溶媒効果に伴う互変異性を検討するため、BIm2Q2 誘導体 **2a** に関して溶媒毎の  $^1\text{H}$  NMR をそれぞれ測定した (Figure 7-5)。DMSO- $d_6$ , DMF- $d_7$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ならびに MeOD 中にて、互変異性体混合物と考えられるシグナルは観測されなかったが、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中において各シグナルがブロード化していた。加えて、ケミカルシフト (特に、ベンゾイミダゾール 4-6 位水素のシグナル) が大きく変化したため、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中では互変異性が起きている可能性がある。



**Figure 7-5.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2a** in different solvents at 25 °C.

#### 7-4-2. 温度による互変異性の検討

前述の通り、互変異性体の存在比が温度に依存して変化する可能性があるため、合成した BIm2Q2 誘導体 **2a** を用いて CD<sub>3</sub>OD 中にて低温・室温・高温下における <sup>1</sup>H NMR をそれぞれ測定した (Figure 7-6)。ケミカルシフトが変化したシグナルも確認できたが、前項と同様、互変異性体と考えられる新規シグナルの出現等の変化は確認されなかった。したがって、CD<sub>3</sub>OD 中において温度による互変異性は生じていないと考えられる。

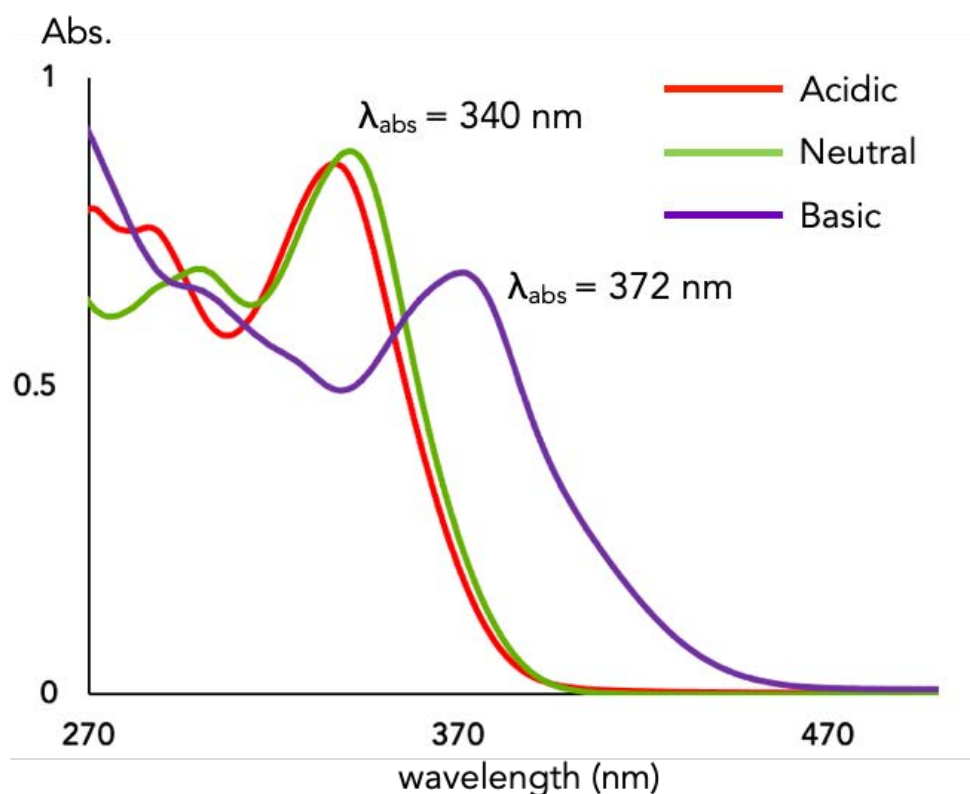


**Figure 7-6.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of **2a** in CD<sub>3</sub>OD at different temperature (A: 60 °C, B: 25 °C, C: -9 °C).

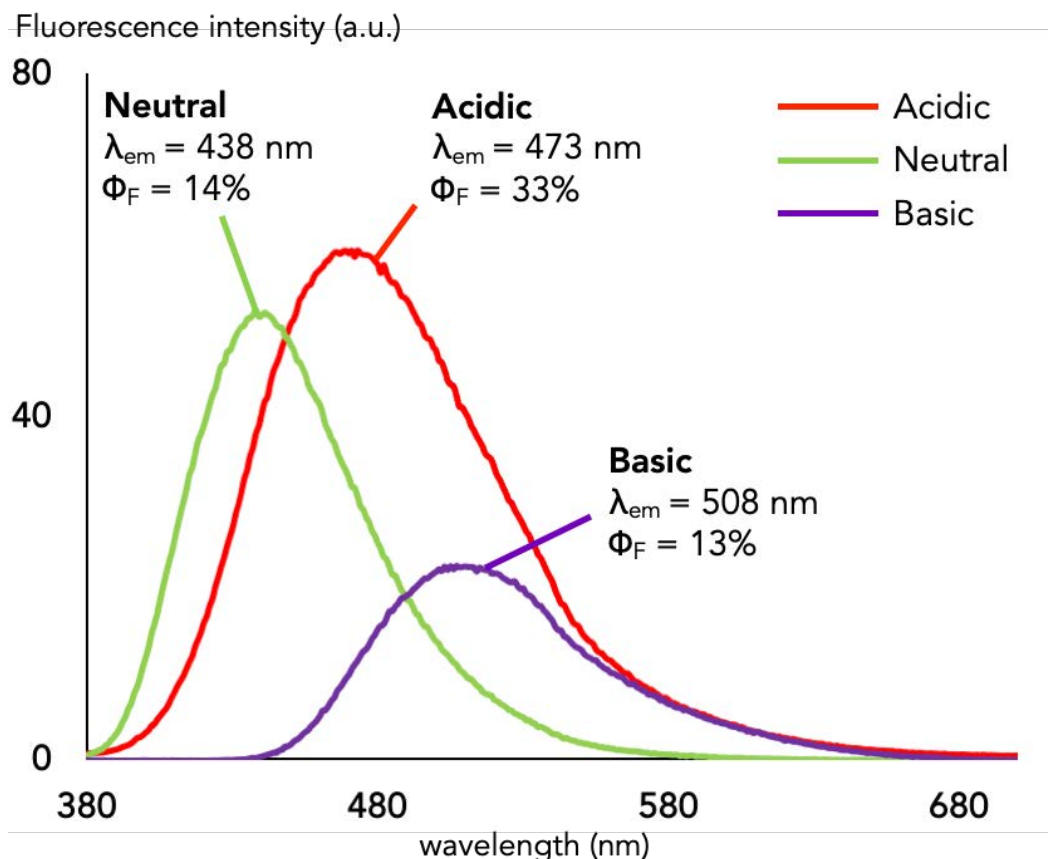
これらの結果から BIm2Q2 **2** は、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中において互変異性が起きている可能性があるため、今後、<sup>1</sup>H NMR を利用して、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中における温度可変によるシグナルの変化を観察することで、互変異性が起きているかどうか明らかにする。

## 【第 8 章】 BIm2Q2 誘導体の pH 依存性蛍光特性

合成した BIm2Q2 誘導体のうち, BIm2Q2<sup>p-anisyl</sup> **2a** に関して DMF 中にて蛍光スペクトルを測定した結果, 中性ならびに強酸・強塩基添加条件にてそれぞれ異なる蛍光挙動を示した。中性下では蛍光極大波長 438 nm の青色蛍光を確認した一方, 強酸として 3 M HCl in MeOH (50  $\mu$ L, 最終濃度 30 mM) を添加した結果, 蛍光極大波長は長波長側にシフトし ( $\lambda_{em}$  = 438 nm  $\rightarrow$  473 nm), 蛍光量子収率は約 20% 増大した。一方, 強塩基として 2 M KOH in MeOH (50  $\mu$ L, 最終濃度 20 mM) を添加した場合, 蛍光極大波長は強酸添加時よりも大きく長波長側にシフトした ( $\lambda_{em}$  = 438 nm  $\rightarrow$  508 nm) が, 蛍光量子収率はほとんど変化しなかった (Figure 8-2)。また, 吸収スペクトルでは, 340 nm 付近の極大吸収波長が強酸添加時はほとんど変化しなかった一方, 強塩基添加により長波長側にシフトした ( $\lambda_{abs}$  = 372 nm, Figure 8-1)。以上の結果から, 酸性・中性・塩基性領域それぞれにおいて pH に依存した蛍光特性の変化が示唆された。



**Figure 8-1.** UV spectra of **2a** in DMF under acidic, neutral and basic conditions (20  $\mu$ M). For acidic conditions, 3 M HCl in MeOH (50  $\mu$ L, final: 30 mM) was added (contained 1% MeOH). For basic conditions, 2 M KOH in MeOH (50  $\mu$ L, final: 20 mM) was added (contained 1% MeOH).

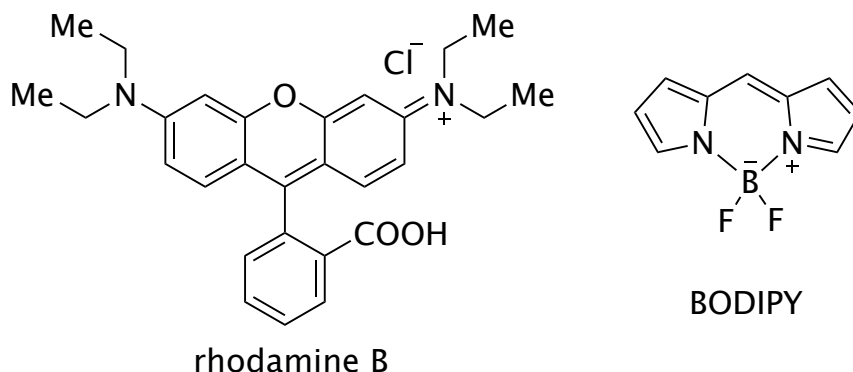


**Figure 8-2.** Fluorescence spectra of **2a** in DMF under acidic, neutral and basic conditions (20  $\mu\text{M}$ , excitation at 360 nm). For acidic conditions, 3 M HCl in MeOH (50  $\mu\text{L}$ , final: 30 mM) was added (contained 1% MeOH). For basic conditions, 2 M KOH in MeOH (50  $\mu\text{L}$ , final: 20 mM) was added (contained 1% MeOH).

細胞内 pH は細胞増殖，アポトーシス，酵素活性等多くの細胞事象を制御する上で重要な役割を果たしている。正常細胞では，リソソームの pH は 4.5–5.5，ミトコンドリアの pH は 7.9–8.1 である<sup>171,172</sup>が，pH に異常が生じた場合，細胞機能障害を引き起こす<sup>173</sup>。したがって，細胞内 pH をモニターすることは生体異常の把握ならびに正確な病理診断につながる。

pH を測定する手段は数多く存在するが，特に pH 依存性蛍光プローブは高感度，選択性，低い細胞毒性等多くの利点が挙げられ，これまでに生細胞系で利用可能な蛍光プローブが数多く開発されてきた。その多くはローダミン，BODIPY 等 (Figure 8-3) 優れた蛍光特性を有するヘテロ原子化合物を基盤として合成されている<sup>174</sup>。例えば，ローダミンを含む蛍光プローブは，酸性領域にて蛍光増強が観察されるが，構造修飾によりその pH 応答範囲を調整できる。これまでに様々なローダミンベースの蛍光プローブが開発されてきたが，その多くの pH 応答範囲は，2.0–6.0 の酸性領域に集中している<sup>175–186</sup>。同様に BODIPY を含む蛍光プローブ<sup>187–194</sup>も，置換基等を変換することで pH 応答範囲を容易に調整可能で

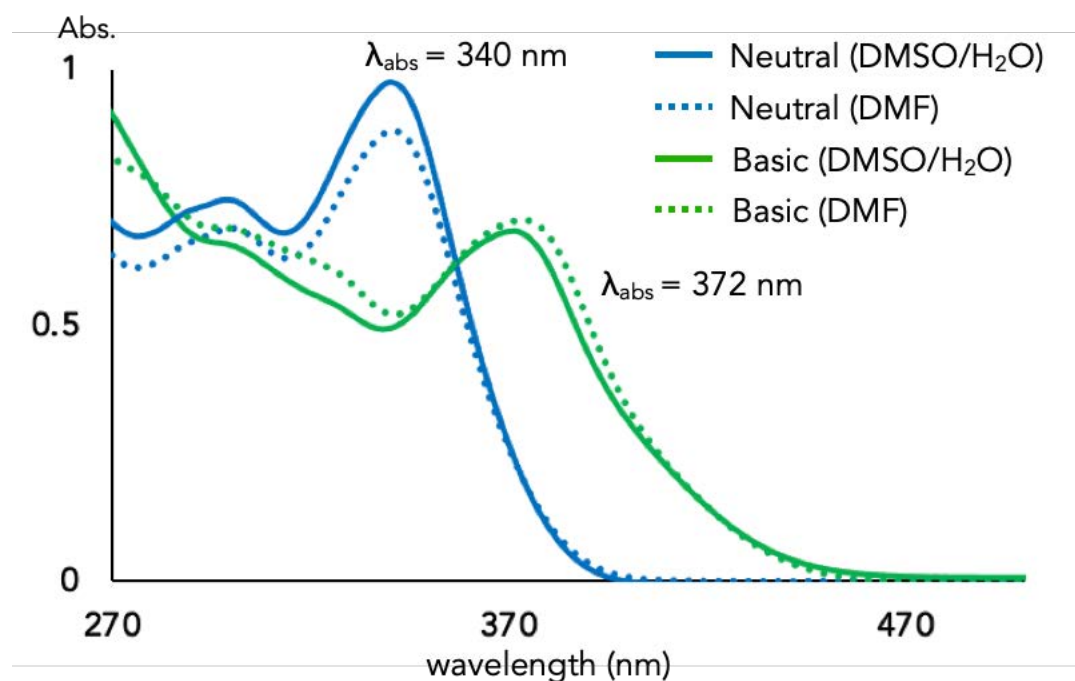
ある。BODIPY ベースの蛍光プローブは広範囲の pH, すなわち酸性から塩基性まで pH 応答範囲を広げることができるが, 他の蛍光分子での実現は非常に困難であるのが現状である。したがって, 酸性から塩基性範囲まで包括的に利用可能な pH 依存性蛍光プローブの開発はたいへん希少であり, 生物学的応用に限らず様々な分野に利用できると考えられる。今回合成した BIm2Q2 誘導体は酸性から塩基性領域まで利用可能な蛍光プローブとしての可能性が示唆されるため, buffer 系において, pH に応答した蛍光特性の変化を調べた。



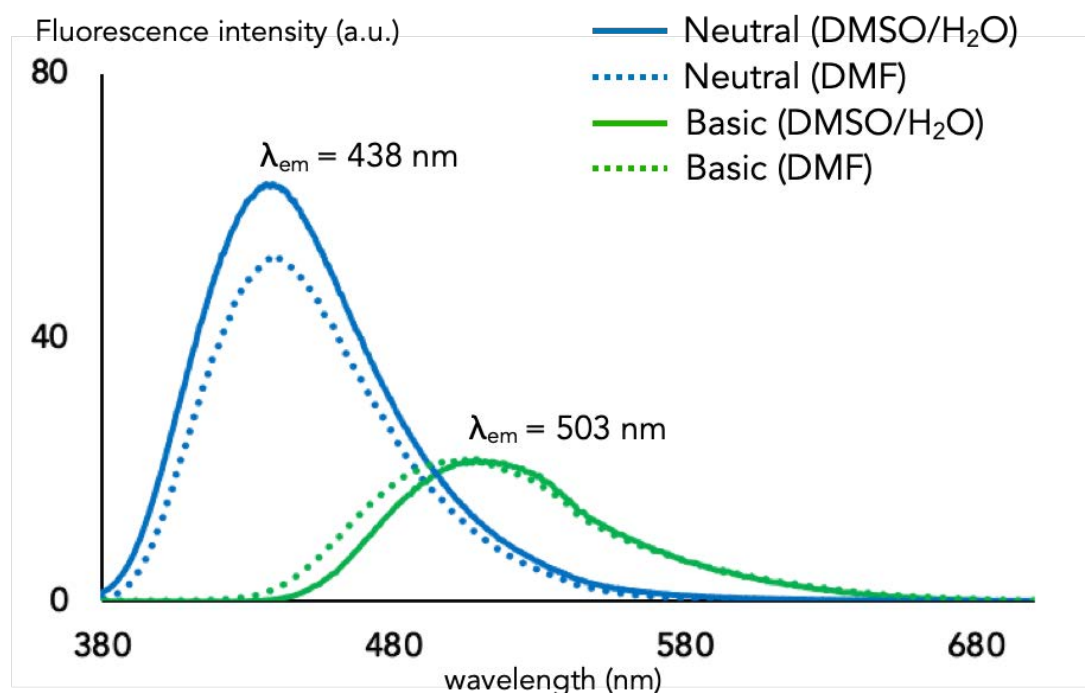
**Figure 8-3.** Representative fluorescence probes.

#### 8-1. 測定溶媒の最適化

蛍光測定にあたり, はじめに測定溶媒の最適化を目的とし DMSO/水混合溶媒における蛍光特性を調べた。はじめに DMSO/水混合溶媒において, 中性・塩基性条件下の蛍光スペクトルを測定し, DMF 単独溶媒中の蛍光スペクトルと比較した (Figure 8-5)。中性下において DMF 中および DMSO/水混合溶媒中において蛍光強度にわずかな差がみられた (Figure 8-5, blue)。さらに DMSO/水混合溶媒中, 水の割合を 0%から 30%まで変化させた(水 40%では化合物が析出した)が, 中性・塩基性下にて大きな差はみられなかった (data not shown)。また, 吸収スペクトルにて両溶媒間で吸光度ならびに塩基添加に伴う吸収極大波長の変化に大きな差はみられなかった (Figure 8-4)。

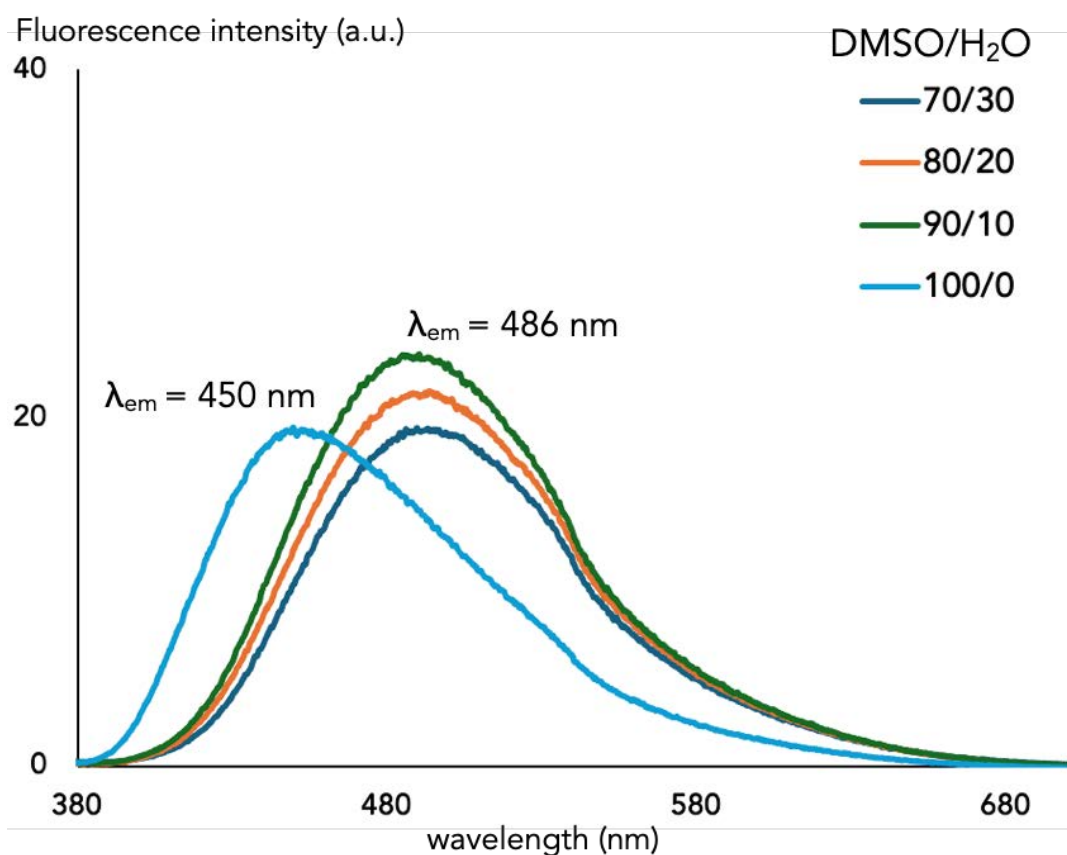


**Figure 8-4.** UV spectra of **2a** in DMSO/H<sub>2</sub>O = 90/10 vs DMF solution under neutral and basic conditions (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm). For basic conditions, 2 M KOH in MeOH (10  $\mu$ L, final: 4.0 mM) was added in DMSO/H<sub>2</sub>O = 90/10 and DMF solution.

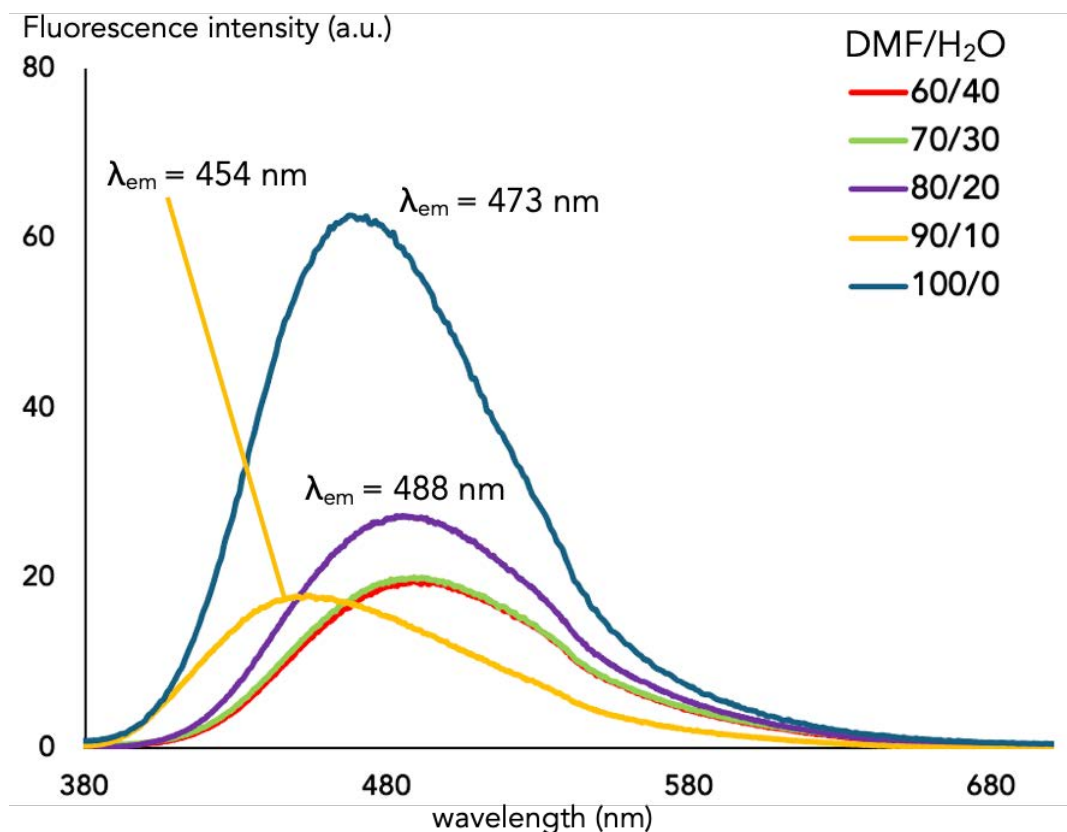


**Figure 8-5.** Fluorescence spectra of **2a** in DMSO/H<sub>2</sub>O = 90/10 vs DMF solution under neutral and basic conditions (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm). For basic conditions, 2 M KOH in MeOH (10  $\mu$ L, final: 4.0 mM) was added in DMSO/H<sub>2</sub>O = 90/10 and DMF solution.

続いて酸性下における蛍光スペクトルを測定した。その結果、DMF 中と同様に蛍光極大波長が長波長側にシフトしたが、水の割合に依存して蛍光強度がわずかに低下した。また、DMSO 単独と比べて水添加により蛍光極大が長波長側にわずかにシフトした (Figure 8-6)。また DMF 中と異なり、酸性下における蛍光増強は確認できなかった。水の溶媒効果が要因であり、実際に DMF/水混合溶媒中にて酸性下における蛍光スペクトルを測定した結果、蛍光強度ならびに蛍光量子収率は DMF 中と比べて減弱しており (Figure 8-7)、これらの可能性を支持した。



**Figure 8-6.** Fluorescence spectra of **2a** in DMSO/H<sub>2</sub>O = 70/30 to 100/0 under acidic conditions. 2 M HCl (aq.) (10  $\mu$ L, final: 4.0 mM) was added (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).



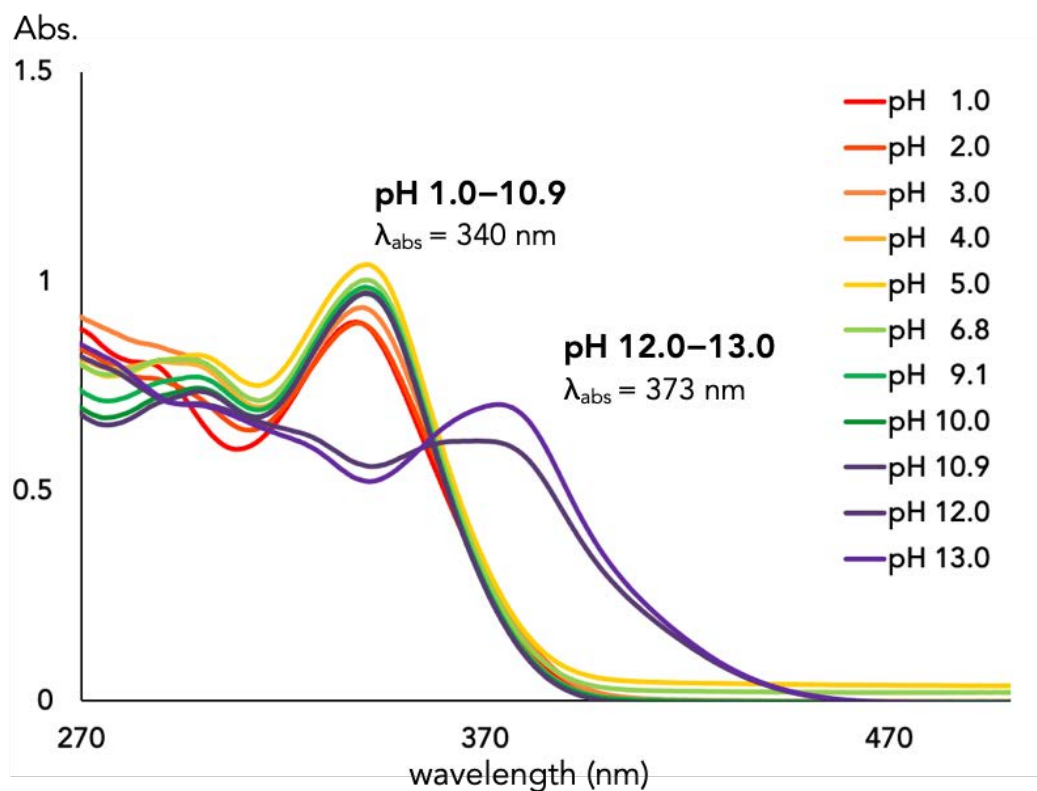
**Figure 8-7.** Fluorescence spectra of **2a** in DMF/H<sub>2</sub>O = 60/40 to 100/0 under acidic conditions. 2 M HCl (aq.) (10  $\mu$ L, final: 4.0 mM) was added (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).

以上の結果から、酸性下において蛍光強度が最も大きかった DMSO/水=90/10 を最適条件と判断した。続いて buffer の検討を行った。既報の実施例も参考にし、PBS buffer ならびに HEPES buffer を候補として挙げた。はじめに DMSO/PBS buffer で溶液調製を試みたが、PBS buffer 中の塩が析出する等測定溶媒として不適であった。一方 HEPES buffer を用いた場合、HEPES の析出等は起こらなかった。HEPES buffer は PBS buffer と異なりナトリウム塩のみを含むため、金属イオン内包による蛍光発光への影響が少ない点も考慮し、HEPES buffer を測定溶媒として採用した。

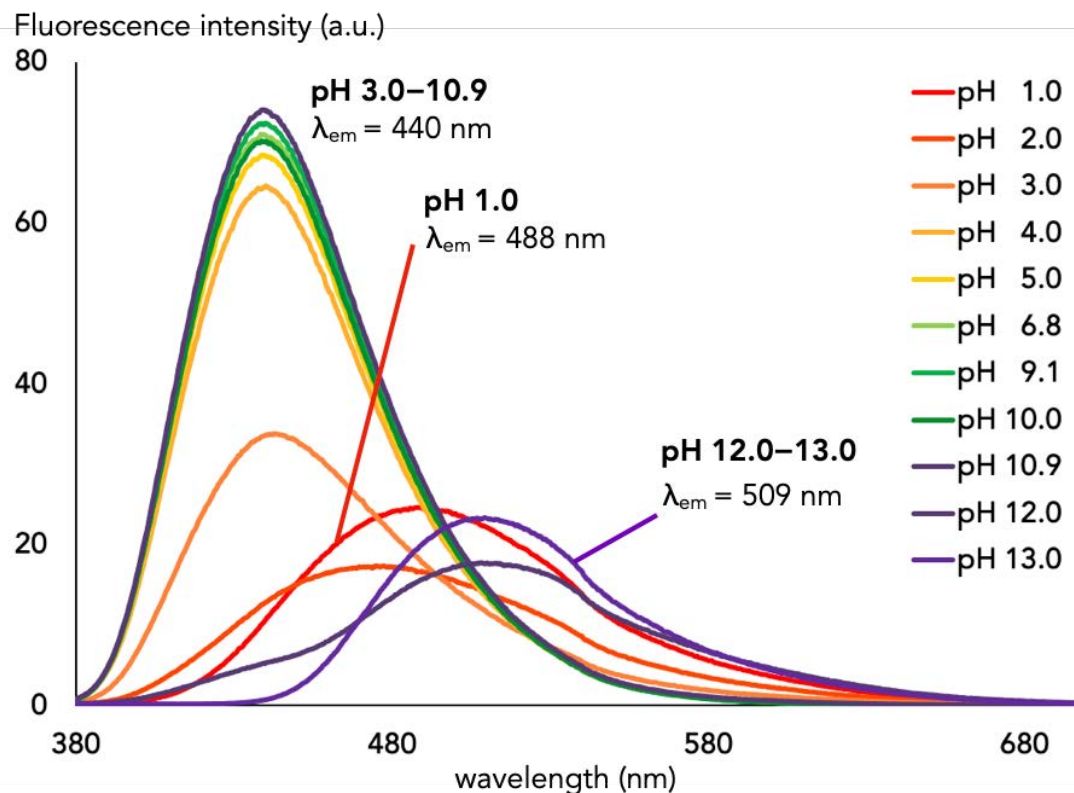
## 8-2. DMSO/HEPES buffer = 90/10 中における pH 依存的な蛍光変化および吸収

BIm2Q2<sup>p-anisyl</sup> **2a** の DMSO 溶液に対し、予め pH を調整した HEPES buffer (pH = 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.8, 9.1, 10.0, 10.9, 12.0, 13.0) を添加し DMSO/HEPES buffer = 90/10 とすることで各 pH のサンプル溶液を調製した。Figure 8-8-8-13 で示す通り、pH に依存した吸収ならびに蛍光特性の変化を観察した。中性から弱塩基性領域にかけて (pH 6.8–10.9)、蛍光強度はほとんど変化しなかった一方、pH 12.0 にて蛍光極大波長が長波長側にシフトし ( $\lambda_{em} = 440 \text{ nm} \rightarrow 509 \text{ nm}$ )、pH 上昇に伴

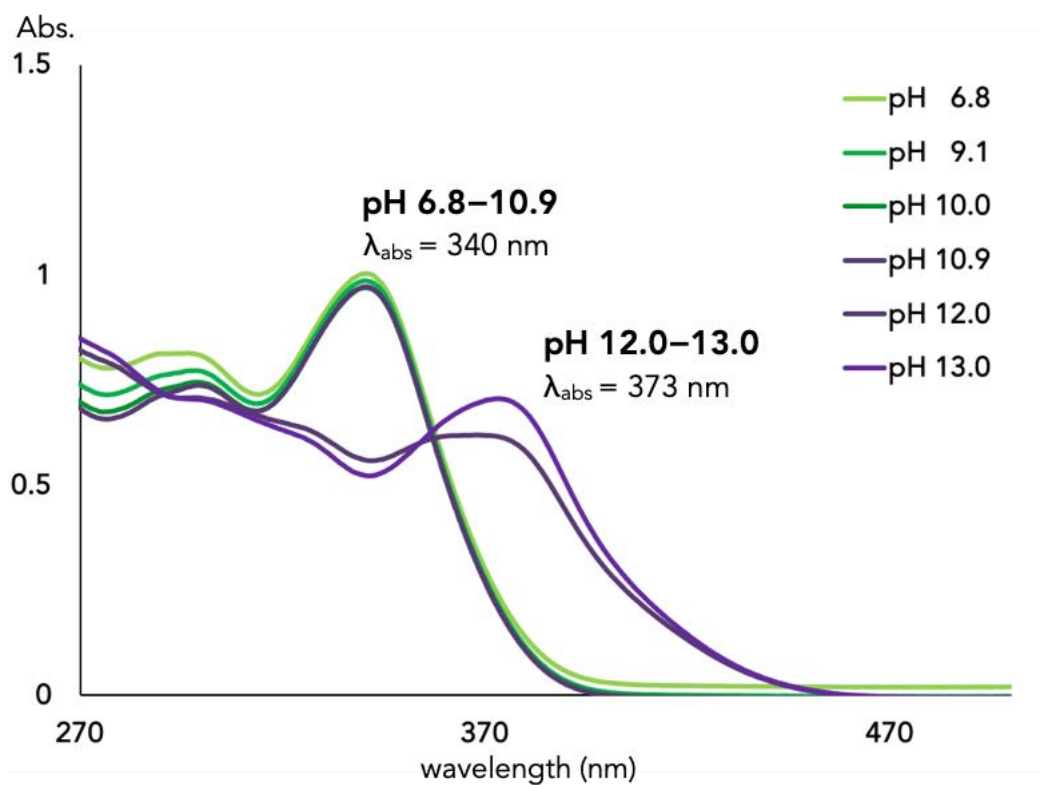
い蛍光強度がわずかに増大した。加えて、吸収極大波長も長波長側にシフトした ( $\lambda_{\text{abs}} = 340 \text{ nm} \rightarrow 373 \text{ nm}$ )。ベンゾイミダゾール骨格を含む化合物の吸収・蛍光特性に関する過去の研究にて、強塩基領域 ( $\text{pH} > 12$ ) における吸収・蛍光極大波長の長波長シフト<sup>195</sup>, ならびにベンゾイミダゾール NH の脱プロトン化に伴う HOMO-LUMO gap の低下<sup>196</sup> が報告されている。本分子においても、同様の要因によりスペクトル変化が生じたと考えられる。また、中性から弱酸性領域 ( $\text{pH} 3.0\text{--}6.8$ ) にかけて、 $\text{pH}$  の低下に伴い蛍光強度が減弱した。さらに、 $\text{pH} 2.0$  にて蛍光極大波長が長波長側にシフトし ( $\lambda_{\text{em}} = 440 \text{ nm} \rightarrow 477 \text{ nm}$ ),  $\text{pH}$  がさらに低下するにつれて、蛍光極大の長波長化 ( $\lambda_{\text{em}} = 477 \text{ nm} \rightarrow 488 \text{ nm}$ ) ならびに蛍光強度の増大を確認した。本分子と同系のサドル型構造を有する TEQ では、強酸添加に伴う蛍光極大波長の長波長シフトが確認されている<sup>150</sup>。2a も、TEQ と同様にプロトン化に伴う蛍光スペクトル変化が生じたと考えられる。一方、酸性から中性領域において吸収スペクトルに大きな変化はみられなかった。今後、DFT 計算を用いてこれらスペクトル変化の要因を詳細に解析する。以上の結果から、塩基性領域では  $\text{pH} 11\text{--}12$  の間で蛍光のスイッチングが起きていると考えられ、強塩基性環境における  $\text{pH}$  センシングとして利用できる可能性がある。加えて、 $\text{pH} 2\text{--}3$  の間においても蛍光のスイッチングが起きたことから、強酸性環境における  $\text{pH}$  センシングとしても利用できると思われる。 $\text{pH} 4.0\text{--}9.0$  付近では蛍光特性に大きな変化がみられなかったため、現時点では生体への応用には置換基修飾、水溶性向上等さらなる誘導化が必要であるが、本分子は、酸性から塩基性まで包括的にモニタリング可能な蛍光プローブとして利用できる可能性がある。



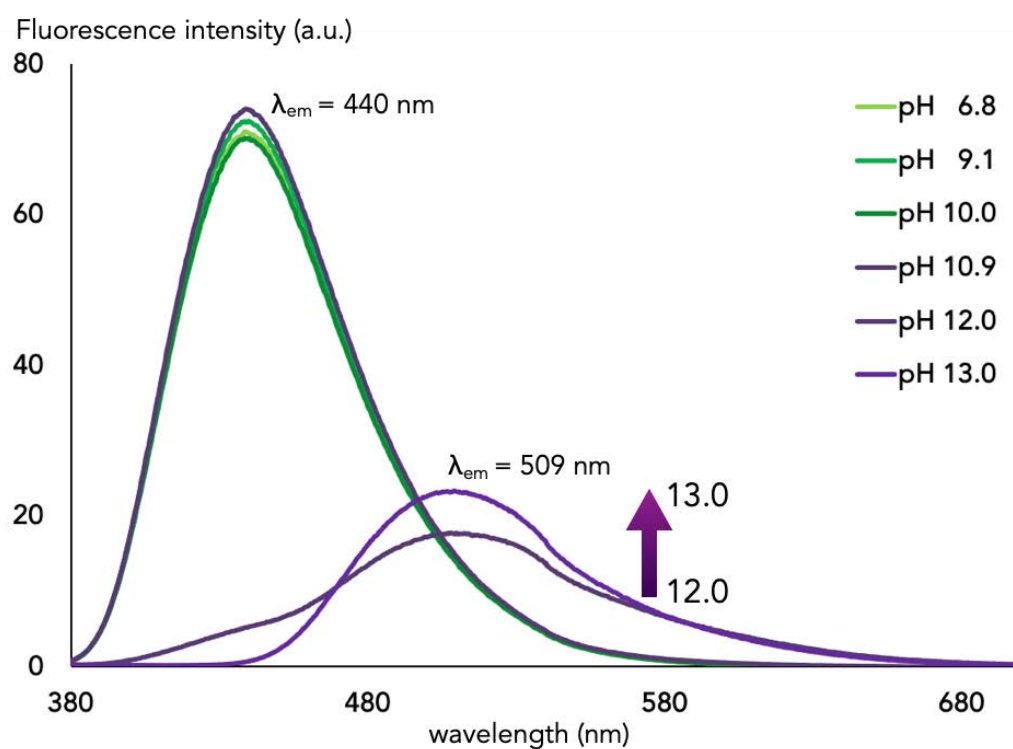
**Figure 8-8.** UV spectra of **2a** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 at different pH (20  $\mu\text{M}$ ).



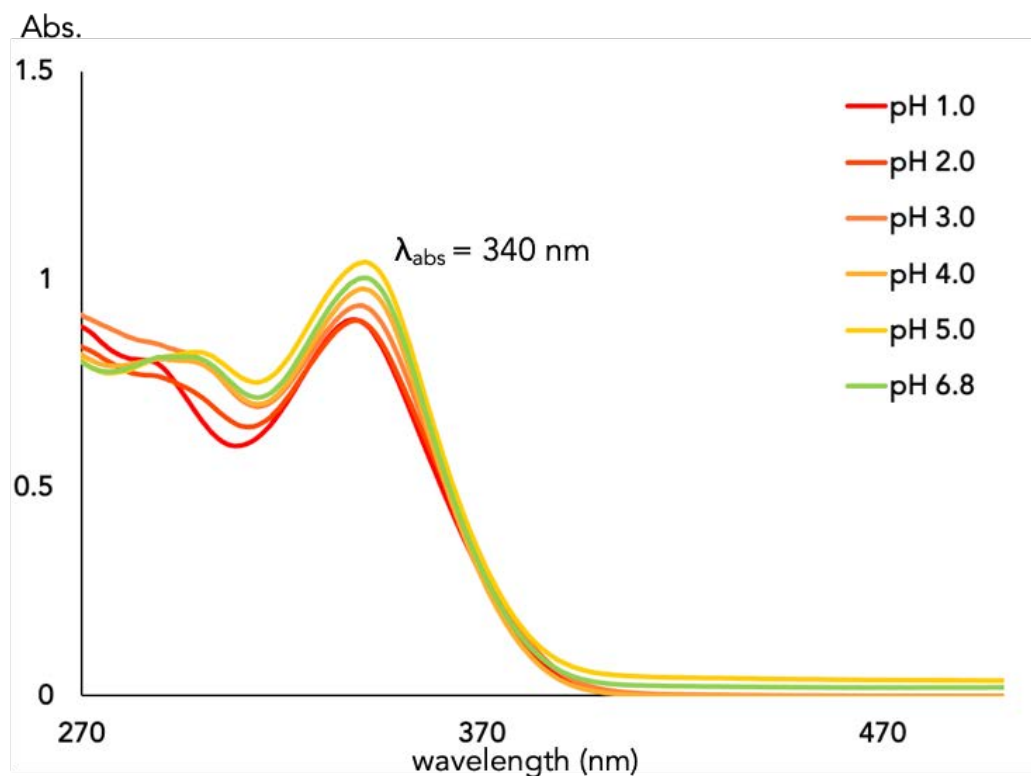
**Figure 8-9.** Fluorescence spectra of **2a** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 at different pH (20  $\mu\text{M}$ , excitation at 360 nm).



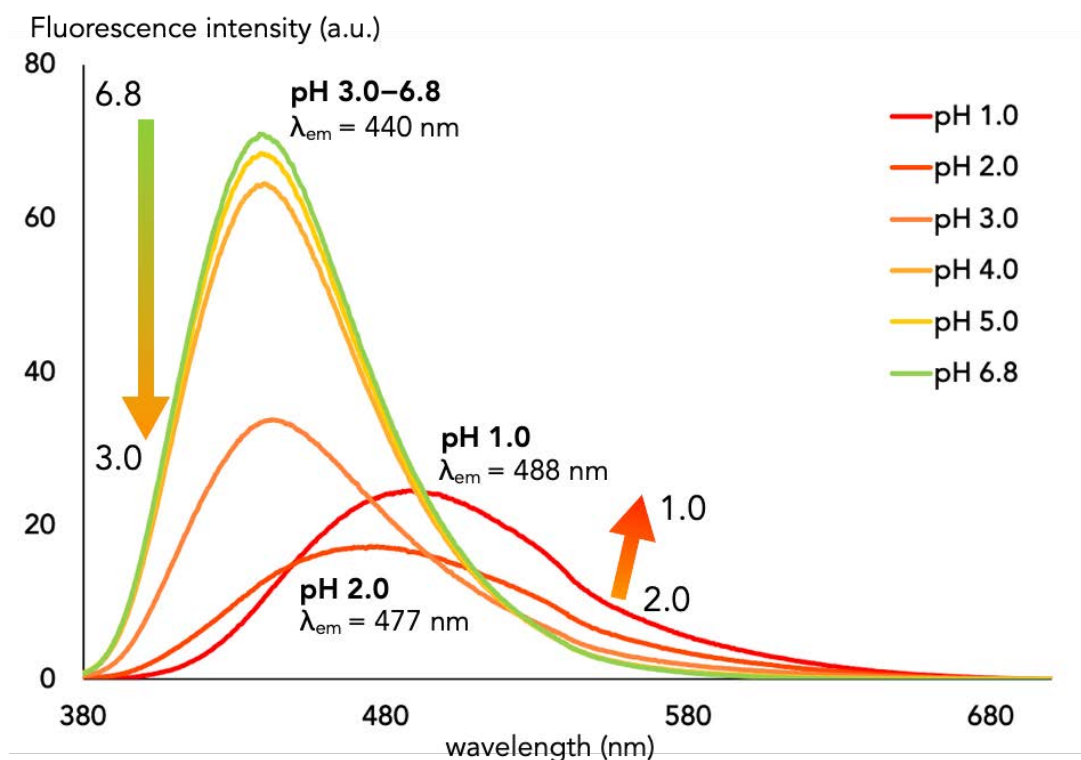
**Figure 8-10.** UV spectra of **2a** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 at pH 6.8–13.0 (20  $\mu\text{M}$ ).



**Figure 8-11.** Fluorescence spectra of **2a** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 at pH 6.8–13.0 (20  $\mu\text{M}$ , excitation at 360 nm).



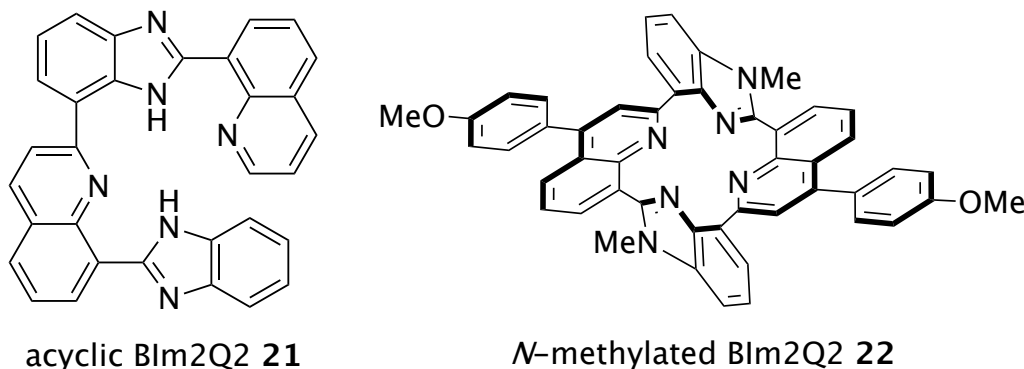
**Figure 8-12.** UV spectra of **2a** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 at pH 1.0–6.8 (20  $\mu$ M).



**Figure 8-13.** Fluorescence spectra of **2a** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 at pH 1.0–6.8 (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).

### 8-3. pH 依存性蛍光発光の要因

前項にて示した蛍光変化の要因を分子構造の観点から推定することを目的として、 $^1\text{H}$  NMR 実験を行った。また比較化合物として、Figure 8-14 に示す非環状型 BIm2Q2 **21** ならびに *N*-メチル化 BIm2Q2 誘導体 **22** を合成し、蛍光測定を行った。



**Figure 8-14.** Structure of acyclic BIm2Q2 **21** and *N*-methylated BIm2Q2 **22**.

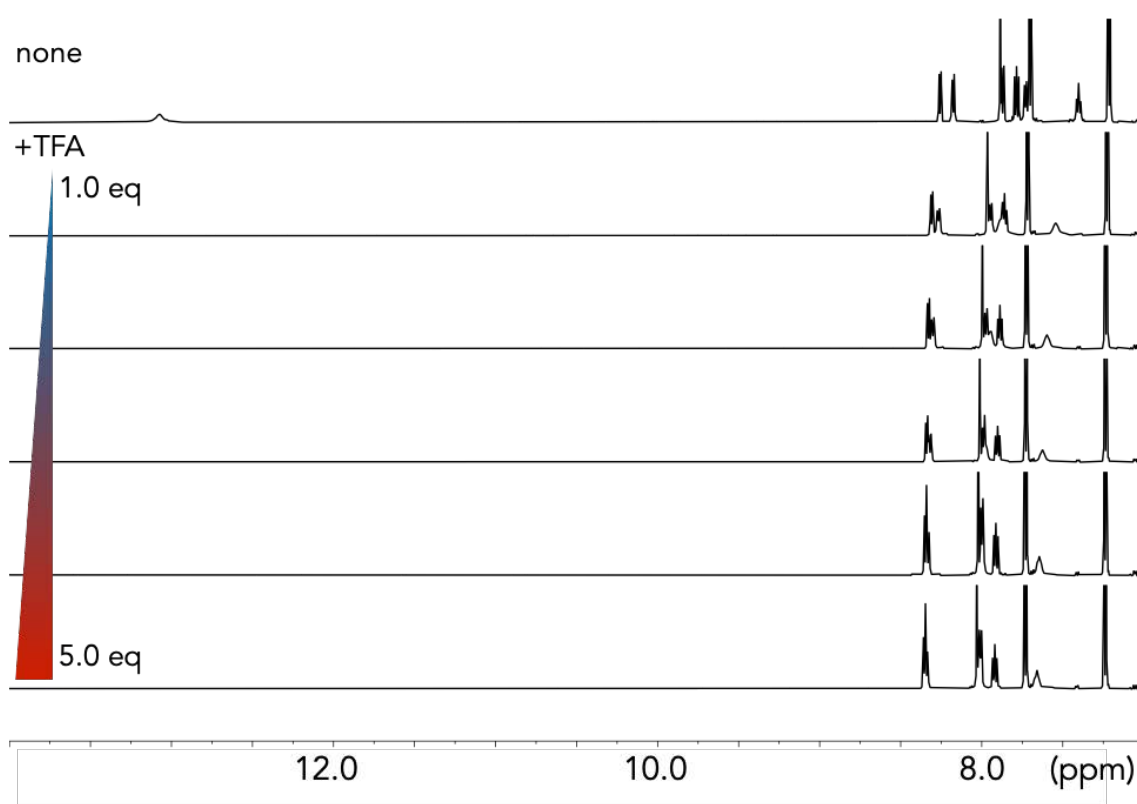
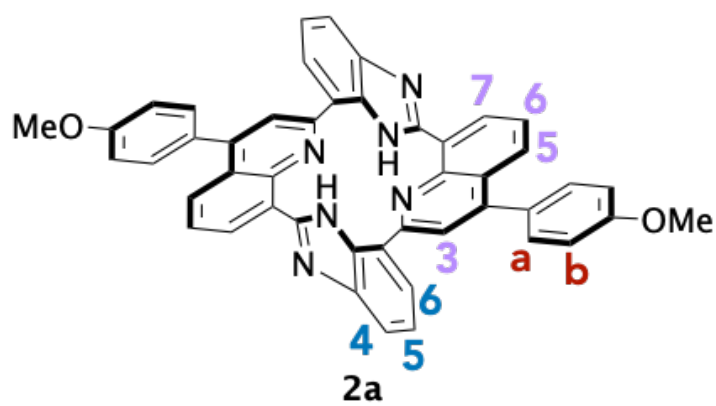
#### 8-3-1. $^1\text{H}$ NMR 実験による推定

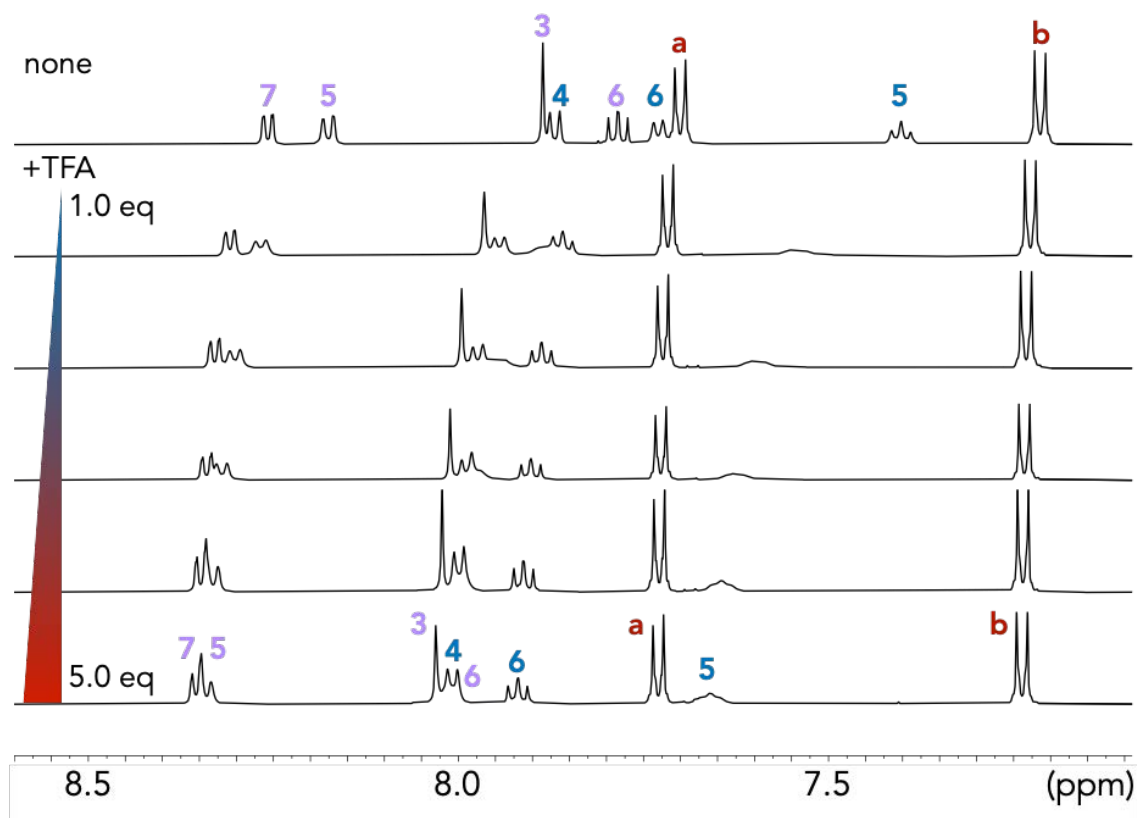
**2a** の  $\text{DMSO}-d_6$  溶液に対し 1.0–5.0 eq の TFA ならびに水酸化カリウムを添加することで強酸・強塩基性領域における蛍光変化の要因を分子構造から推測した。酸性領域では TFA を 1.0 eq 添加することで、インドール環ならびにベンゾイミダゾール環水素のシグナルが総じて低磁場側にシフトした。その後 2.0–5.0 eq と段階的に TFA を添加していくにつれて、当量依存的に各シグナルが低磁場側にシフトした (Figure 8-15)。 $^1\text{H}$  NMR 実験の結果から交換速度が大きいと考えられ、プロトン化に伴う蛍光変化であることは明らかになったものの、その詳細 (モノプロトン化体、ジプロトン化体などの生成に伴う蛍光変化かどうか) は現時点で不明である。

一方 1.0–5.0 eq の水酸化カリウムを添加した場合、1.0 eq 添加時点でシグナルが煩雑化した。対称性が崩れたシグナルが新たに出現したことから、2ヶ所のベンゾイミダゾール NH のうち一方が脱プロトン化されたモノアニオン体であると考えた。また、2.0 eq 添加時はモノアニオン体とジアニオン体の混合物であると考えられる。その後 3.0 eq まで添加することで、単一の化合物に収束した。添加前と比較して各シグナルが高磁場側にシフトしており、加えてベンゾイミダゾール NH のシグナルが消失したため、ベンゾイミダゾール NH の脱プロトン化体 (ジアニオン体) と考えた (Figure 8-16)。したがって、モノアニオン体を経由し、最終的にジアニオン体に変換されることで蛍光が変化したと考えられる。

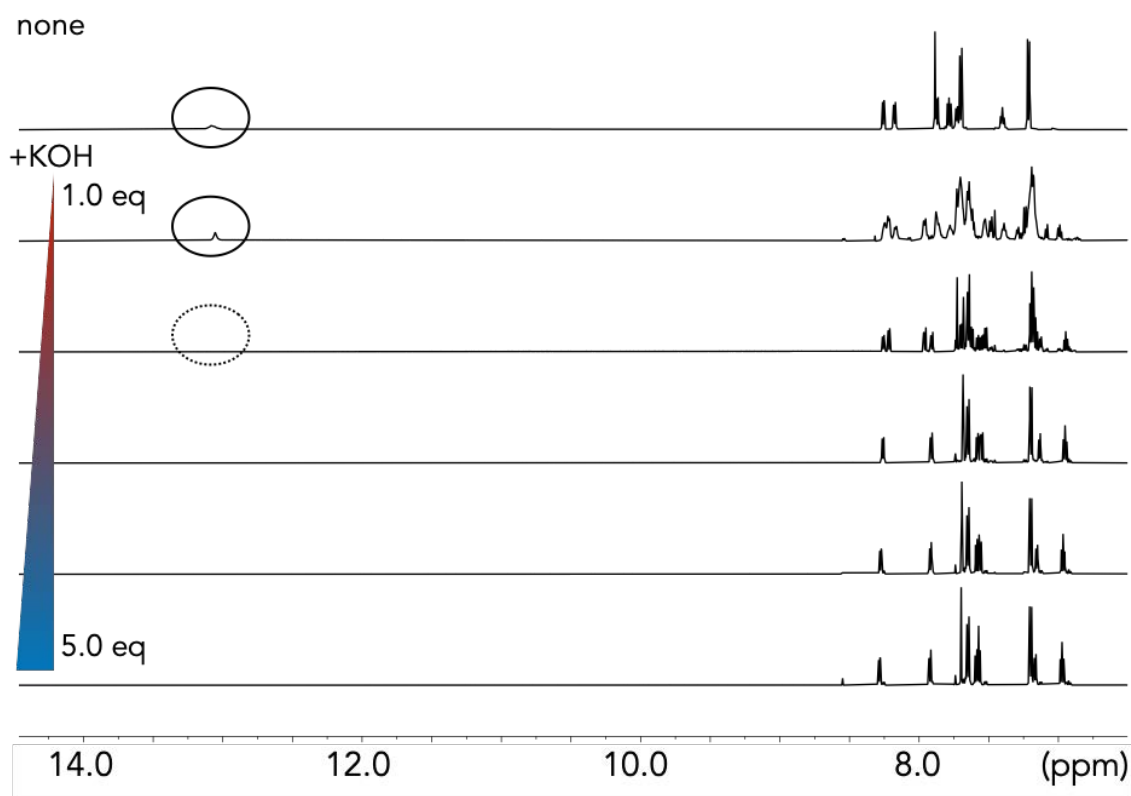
以上の結果から、酸性下の蛍光特性はプロトン化に応答した発光である可能性が示唆された。一方、強塩基性下の蛍光特性はベンゾイミダゾール NH の脱プ

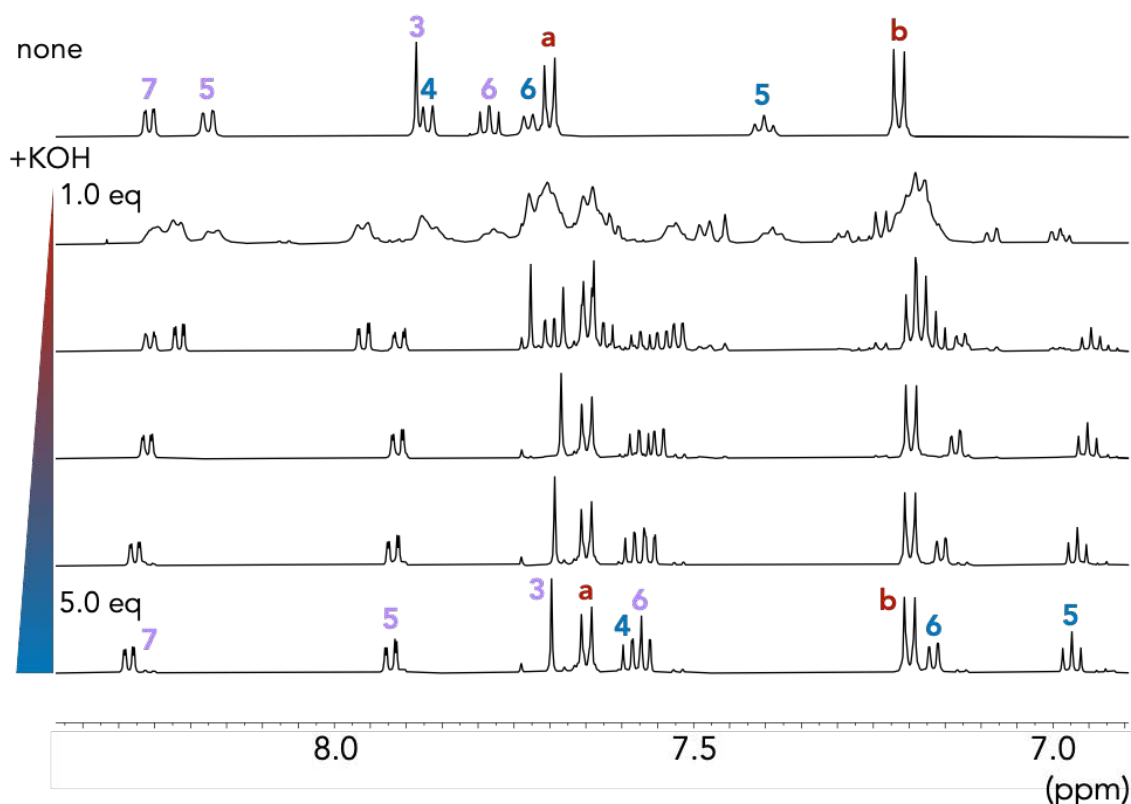
ロトン化に伴う影響であると考えた。





**Figure 8-15.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2a** + 1.0–5.0 eq TFA in  $\text{DMSO-}d_6$ .

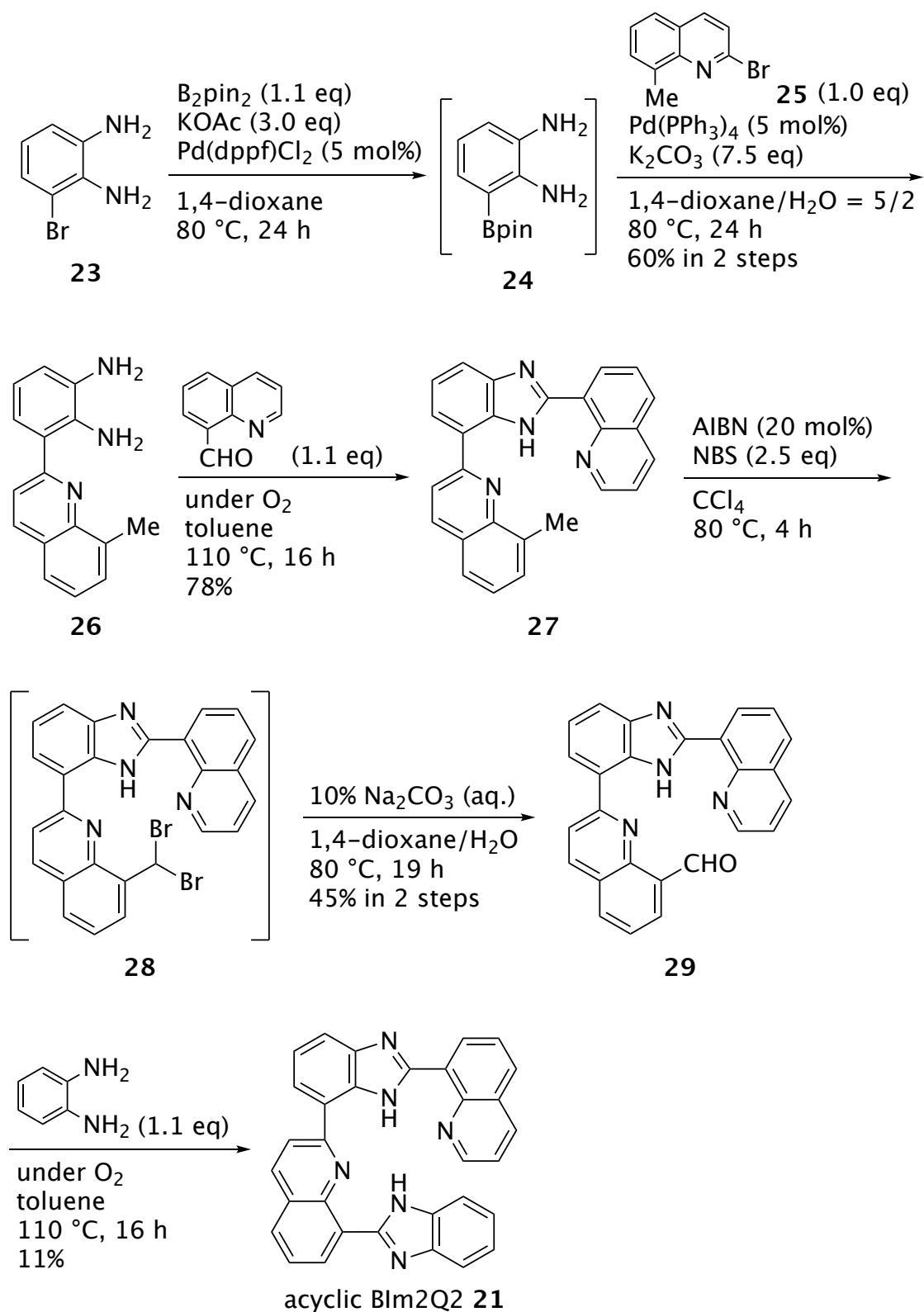




**Figure 8-16.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2a** + 1.0–5.0 eq KOH in  $\text{DMSO}-d_6$ .

### 8-3-2. 非環状型 BIm2Q2 **21** の合成

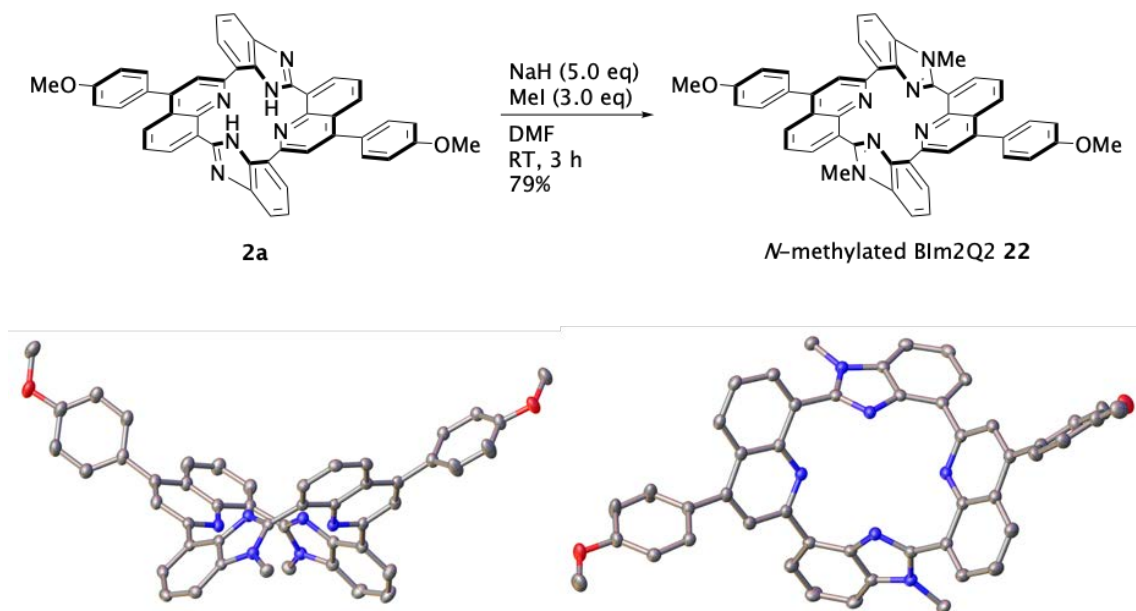
3-Bromo-1,2-diaminobenzene **23** に対し宮浦ホウ素化によるボロン酸ピナコールエステル **24** への誘導化を経由して、2-bromo-8-methylquinoline **25** との鈴木-宮浦クロスカップリングにより **26** を合成した。続く酸素雰囲気下、8-キノリンカルバルデヒドとのベンゾイミダゾール環形成により、キノリン 8 位にメチル基を有する BIm1Q2 **27** を合成した。**27** に対し Wohl-Ziegler 臭素化を適用することでジブromo体 **28** を合成後、10%炭酸ナトリウム水溶液にて加水分解することで、目的のアルデヒド体 **29** を合成した。最後に 1,2-フェニレンジアミンとのベンゾイミダゾール環形成により目的の非環状型 BIm2Q2 **21** を合成した。通常のカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を試みたが、不純物の除去に難航した。そのため、HPLC (Inertsil diol 3  $\mu\text{m}$ ) による精製を行い、収率 11%にて **21** を得た (Scheme 8-1)。



**Scheme 8-1.** Synthesis of acyclic BIm2Q2 **21**.

### 8-3-3. *N*-メチル化 BIm2Q2 誘導体 **22** の合成

第3章にて詳述した In2Q2<sup>OEt</sup> **1g** の *N*-メチル化体の合成にて用いた反応条件を採用し、収率 79%にて目的の誘導体 **22** を合成した。X 線結晶構造解析の結果、2ヶ所のメチル基は環外部に位置していた (Scheme 8-2)。X 線結晶構造解析は、微生物化学研究所研究員の木村智之博士に依頼した。

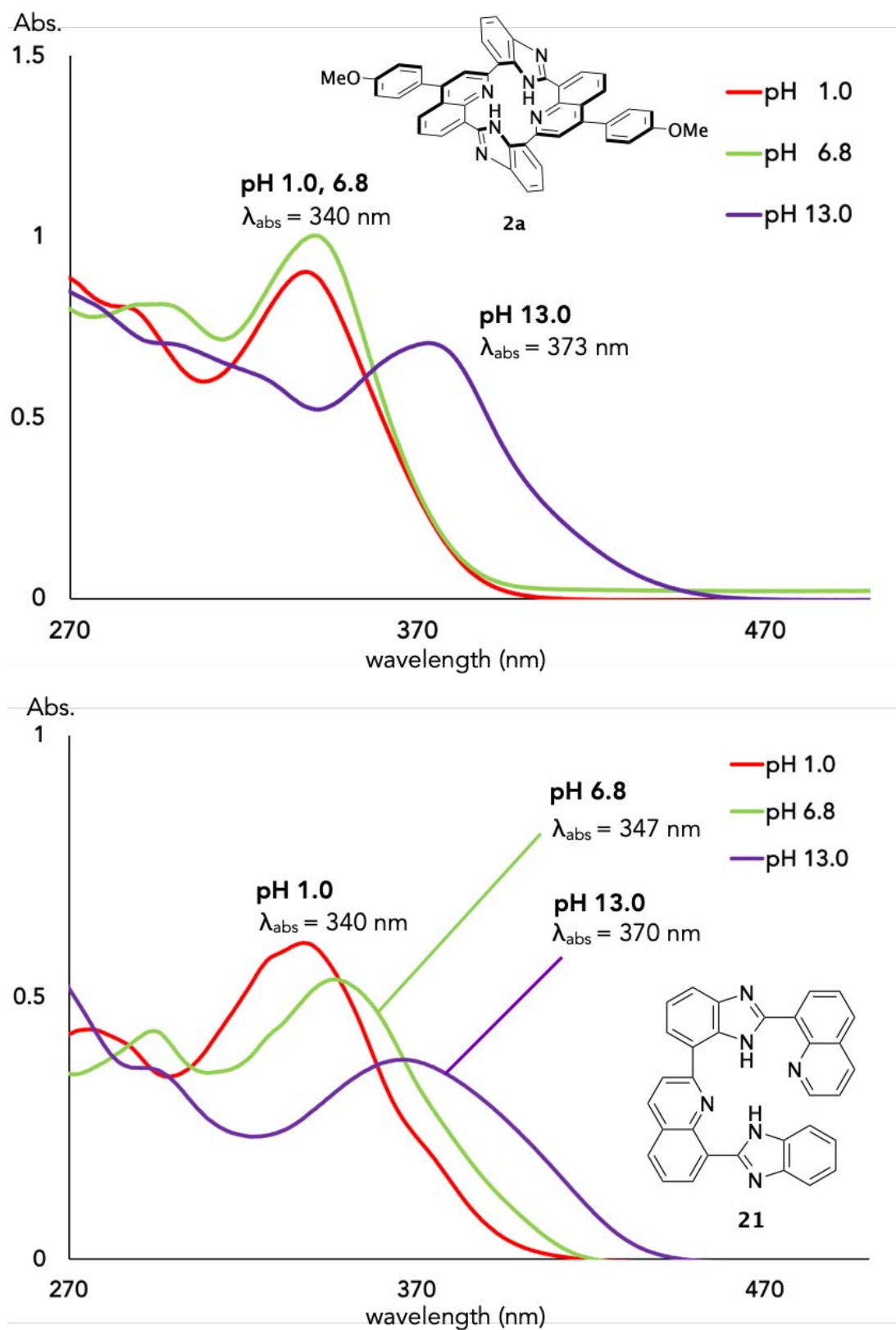


**Scheme 8-2.** Synthesis and crystal structure of *N*-methylated BIm2Q2 **22**. ORTEP drawing of **22** at 50% probability ellipsoids. Color codes; C: gray, N: blue, O: red. Hydrogen atoms omitted for clarity.

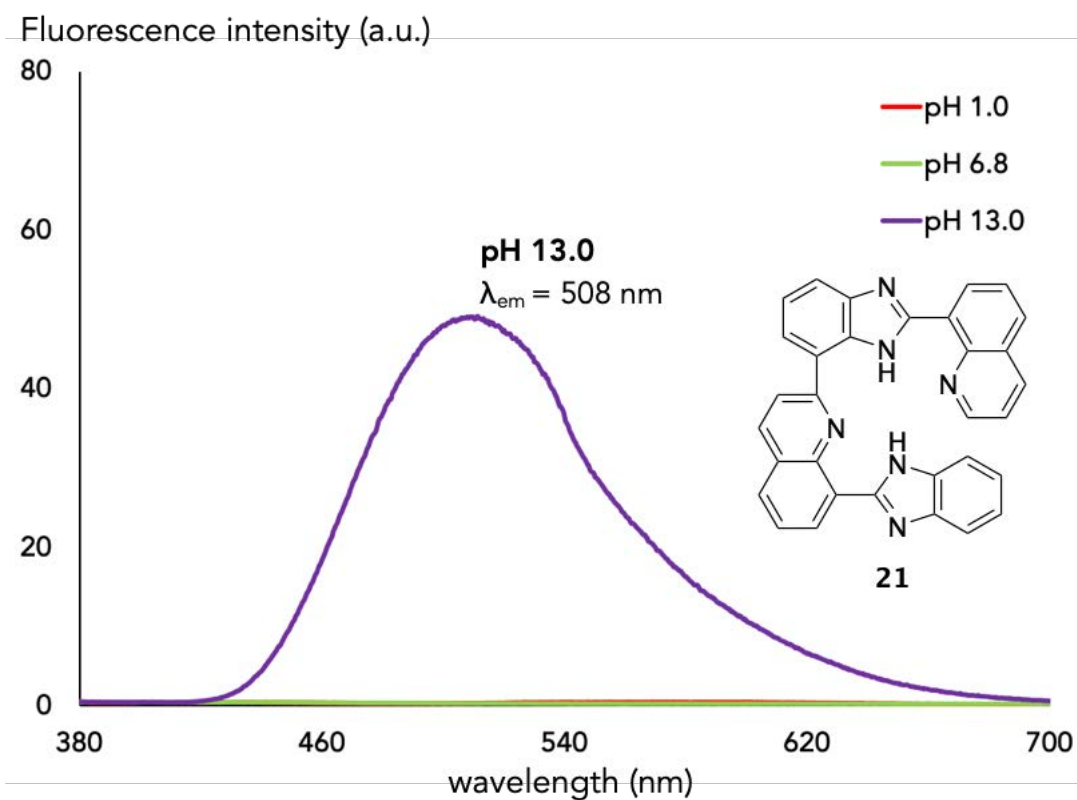
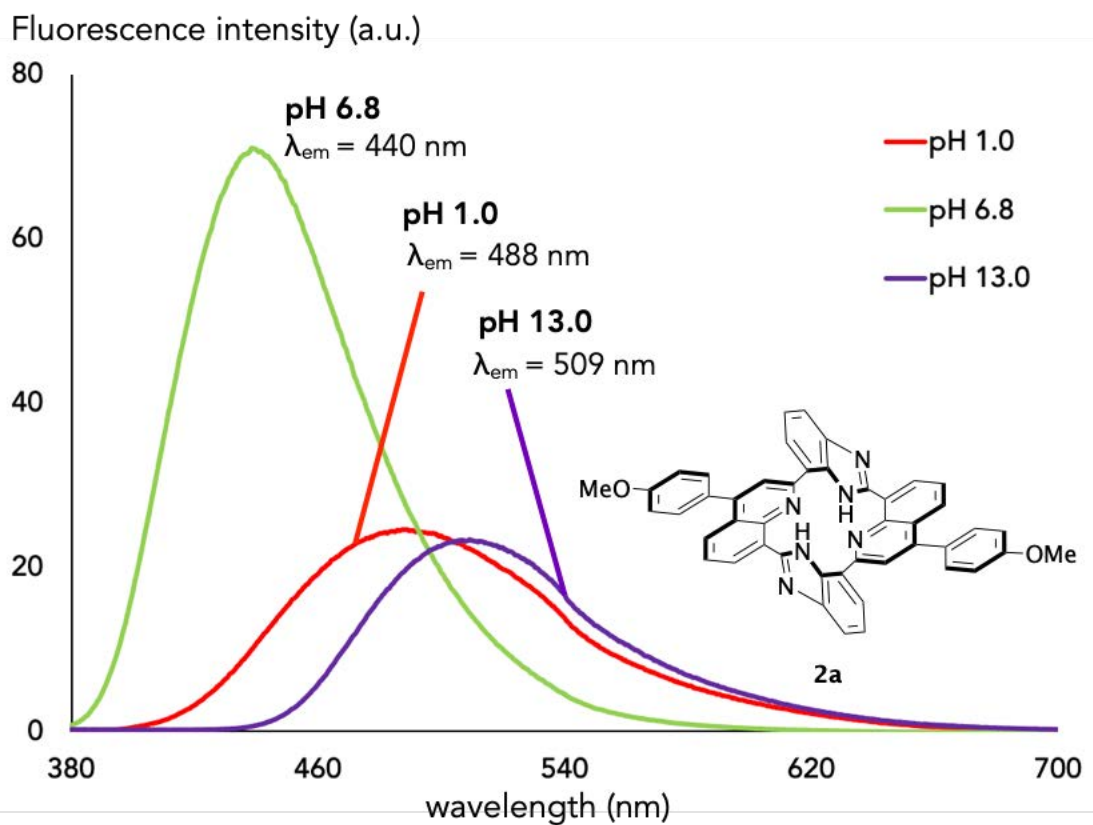
### 8-3-4. **21**, **22** の蛍光スペクトル測定

非環状型 BIm2Q2 **21** は、**2a** と異なり酸性・中性下で蛍光発光を示さなかった一方、塩基性下にて **2a** 同様蛍光発光を示し、蛍光極大波長が長波長側にシフトした (Figure 8-18)。また吸収スペクトルにおいて、酸性・中性下にて大きな変化は確認されなかった一方、塩基性下にて **2a** 同様、吸収極大波長が長波長側にシフト ( $\lambda_{\text{abs}} = 340 \text{ nm} \rightarrow 370 \text{ nm}$ ) した (Figure 8-17)。吸光度は **2a** と比べて全体的に小さかった。以上より、**2a** の酸性・中性下の蛍光特性における環状構造の必要性が明らかになった。

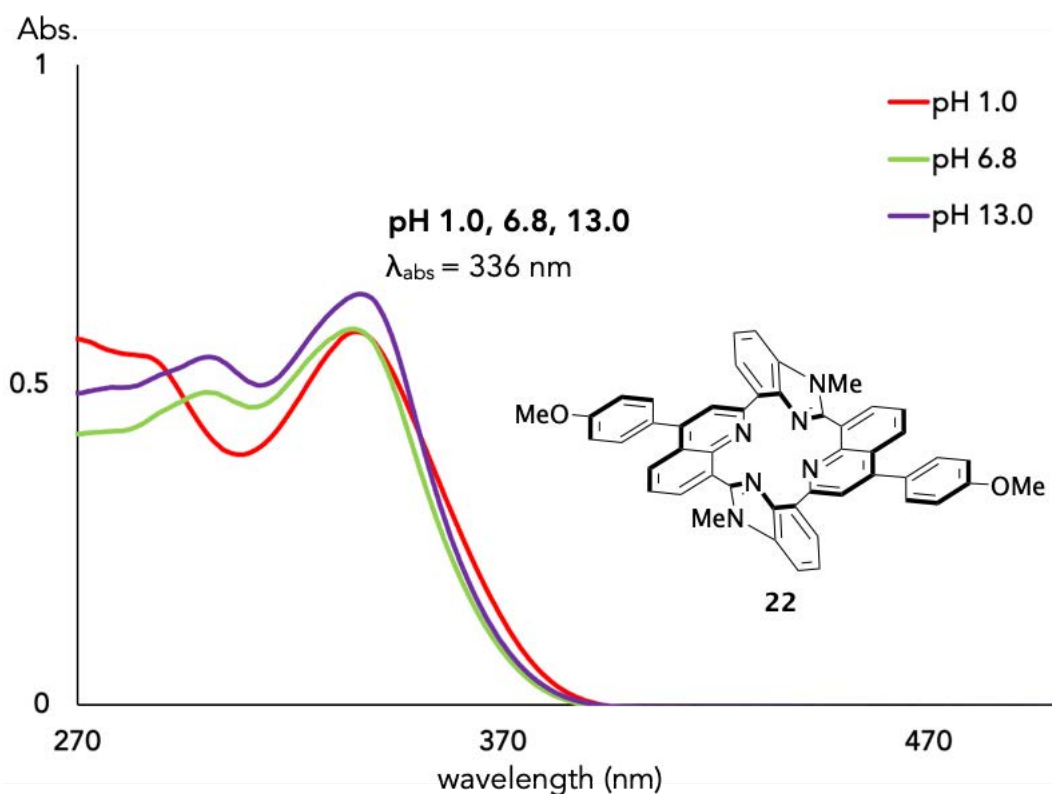
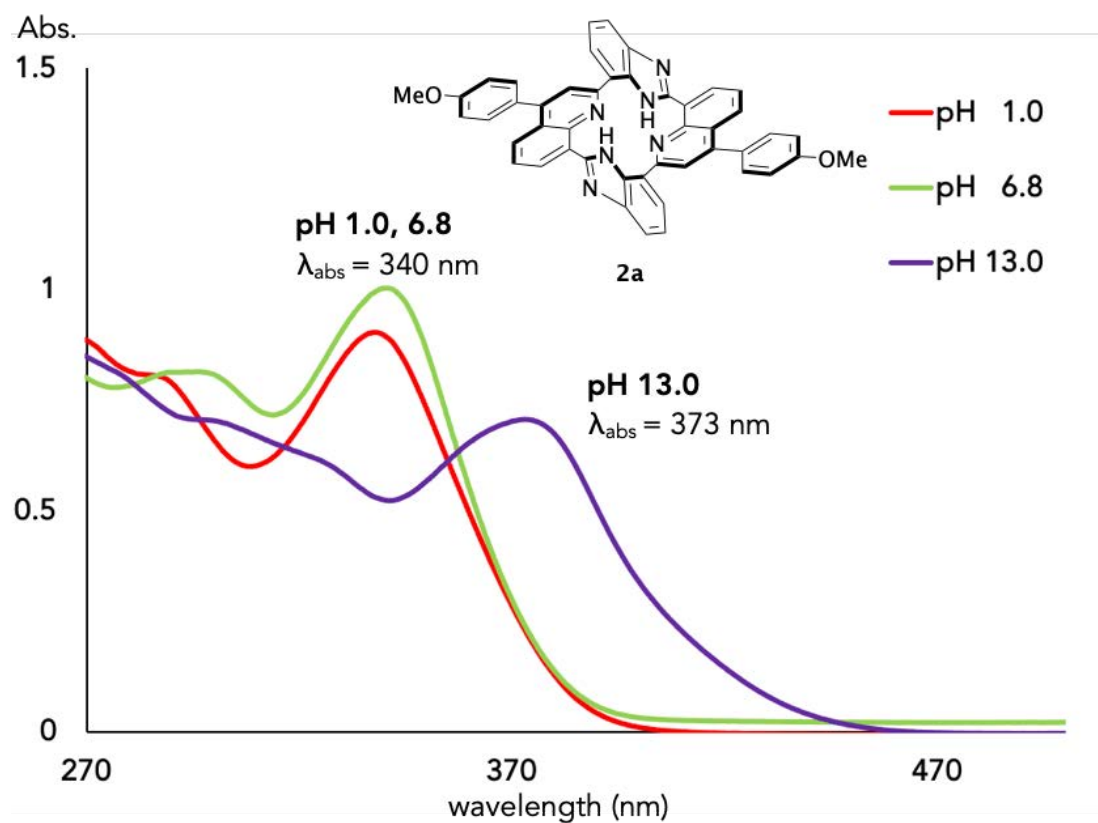
一方、*N*-メチル化型 BIm2Q2 誘導体 **22** は、酸性・中性下において **2a** と同様の蛍光特性を示した。一方、塩基性下では **2a** と異なり蛍光特性に全く変化がみられず、中性下と同様の蛍光挙動を示した。(Figure 8-20)。また、中性および塩基性下の吸収スペクトルに変化がみられなかった (Scheme 8-19)。この結果は、塩基性下の蛍光特性がベンゾイミダゾール NH の脱プロトン化に起因することを支持した。



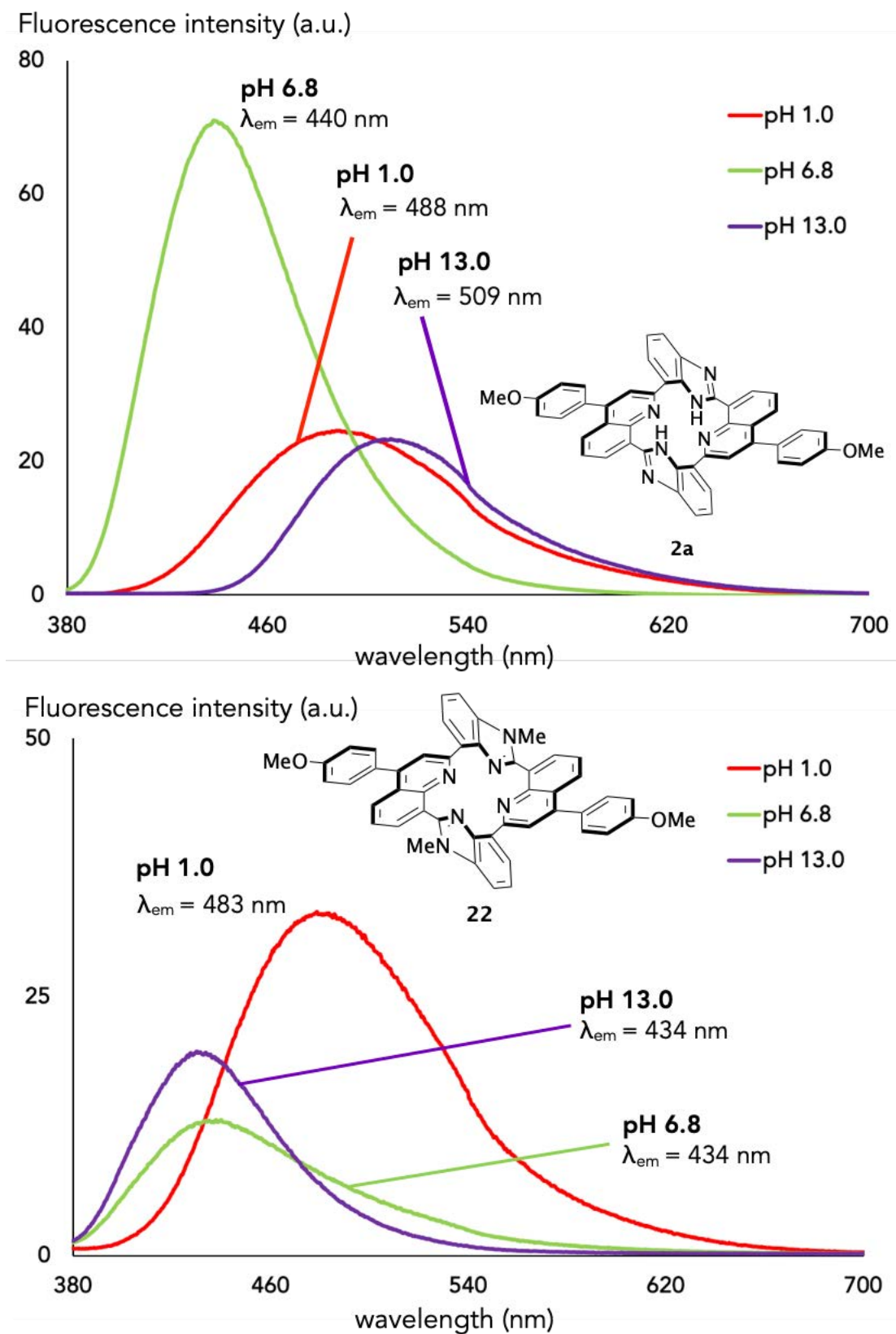
**Figure 8-17.** UV spectra of **2a** and **21** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 solution under acidic, neutral and basic conditions (20  $\mu\text{M}$ ).



**Figure 8-18.** Fluorescence spectra of **2a** and **21** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 solution under acidic, neutral and basic conditions (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).



**Figure 8-19.** UV spectra of **2a** and **22** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 solution under acidic, neutral and basic conditions (20  $\mu\text{M}$ ).



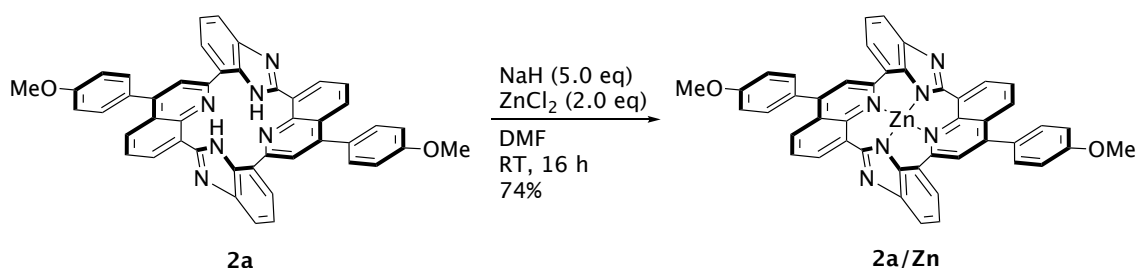
**Figure 8-20.** Fluorescence spectra of **2a** and **22** in DMSO/HEPES buffer = 90/10 solution under acidic, neutral and basic conditions (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).

## 【第 9 章】BIm2Q2 誘導体の亜鉛錯体形成

### 9-1. **2a** の中性亜鉛錯体 **2a/Zn** の合成ならびにカチオン型錯体合成の検討

塩基、溶媒等反応条件を種々検討した結果、DMF 中水素化ナトリウム、塩化亜鉛を用いた条件において最も高収率で亜鉛錯体 **2a/Zn** を得た (Scheme 9-1)。In2Q2 同様亜鉛以外の典型・遷移金属元素 (Co(II), Cu(II), Ni(II), Mg(II), Pt(II)等) との錯体形成も試みたが、錯体形成を確認できたのは亜鉛のみであった。

第 2 章にて述べた通り、本分子はジアニオン性および中性配位子の双方の機能を有する配位子として利用できる可能性があるため、中性・カチオン性のいずれかの錯体を与えると予想される。そこで、 $^1\text{H}$  NMR ならびに ESI-MS により、錯体の物性を精査した。 $^1\text{H}$  NMR よりベンゾイミダゾール NH のシグナルが、錯体形成後に消失しており、加えてキノリン 3 位水素由来のシグナルが低磁場側に大きくシフトした (Figure 9-1)。さらに、ESI-MS にて中性錯体形成を示唆するピーク ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  761) を確認したことから得られた亜鉛錯体は中性錯体であると考えた。



Scheme 9-1. Synthesis of neutral Zn complex **2a/Zn**.

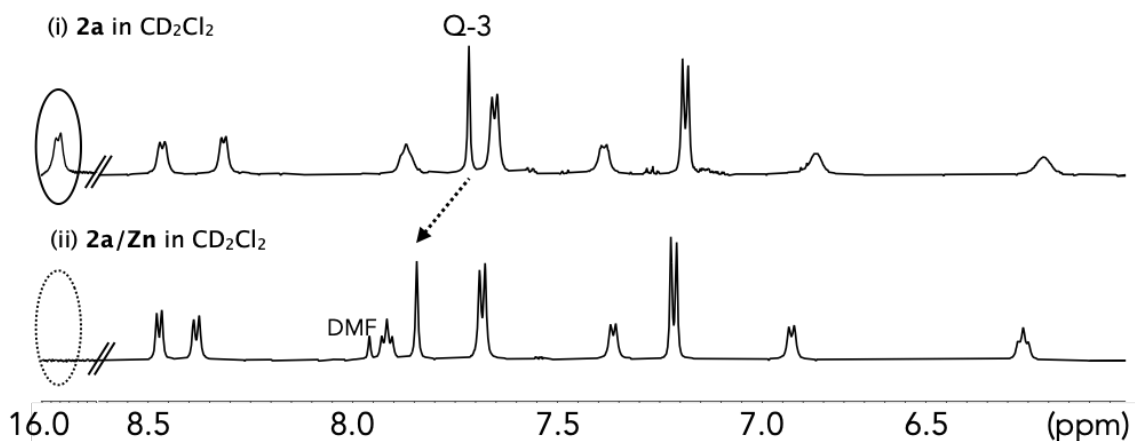
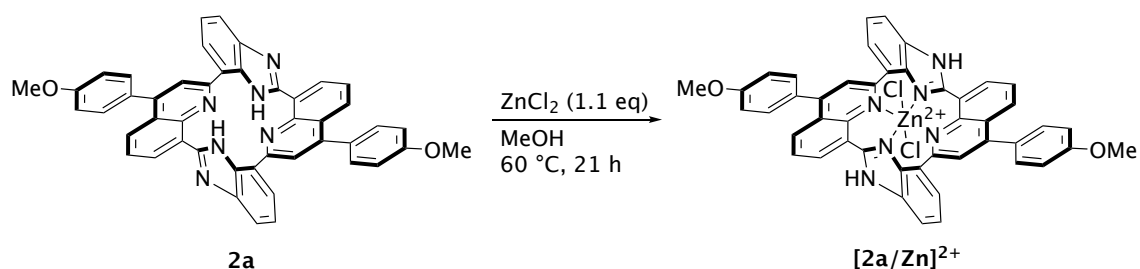


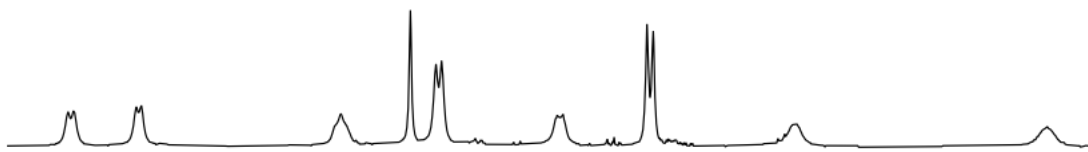
Figure 9-1. (i) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2a** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . (ii) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2a/Zn** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

続いてカチオン型錯体合成を目指し、塩基を添加しない条件にて合成を試みた (Scheme 9-2)。塩基非添加により N-Zn 共有結合形成が塩基添加時と比べて生じにくいと考え、カチオン型錯体形成が有利となることを期待した。本条件にて得られた錯体は  $^1\text{H}$  NMR にて塩基添加条件にて得られたシグナルと比べてブロード化しており (Figure 9-2), また ESI-MS にてカチオン型錯体と考えられる 2 価イオンピーク ( $[\text{M}-2\text{Cl}]^{2+} 381$ ) を確認したことから、カチオン型錯体として得られた可能性がある。今後、結晶化や元素分析により構造決定を行うことで、カチオン型錯体であることを明らかにする。

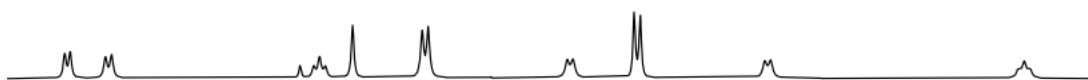


**Scheme 9-2.** Synthesis of Zn complex  $[\text{2a/Zn}]^{2+}$  without base.

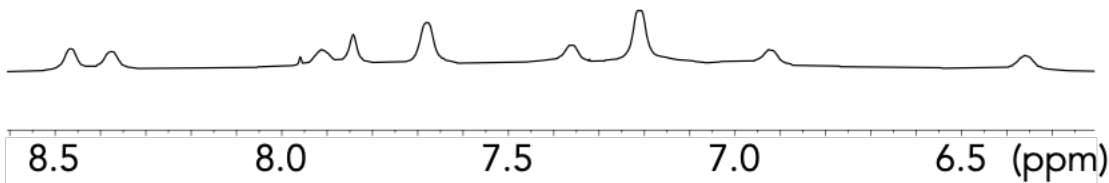
(i) **2a** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$



(ii) **2a/Zn** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (with base)



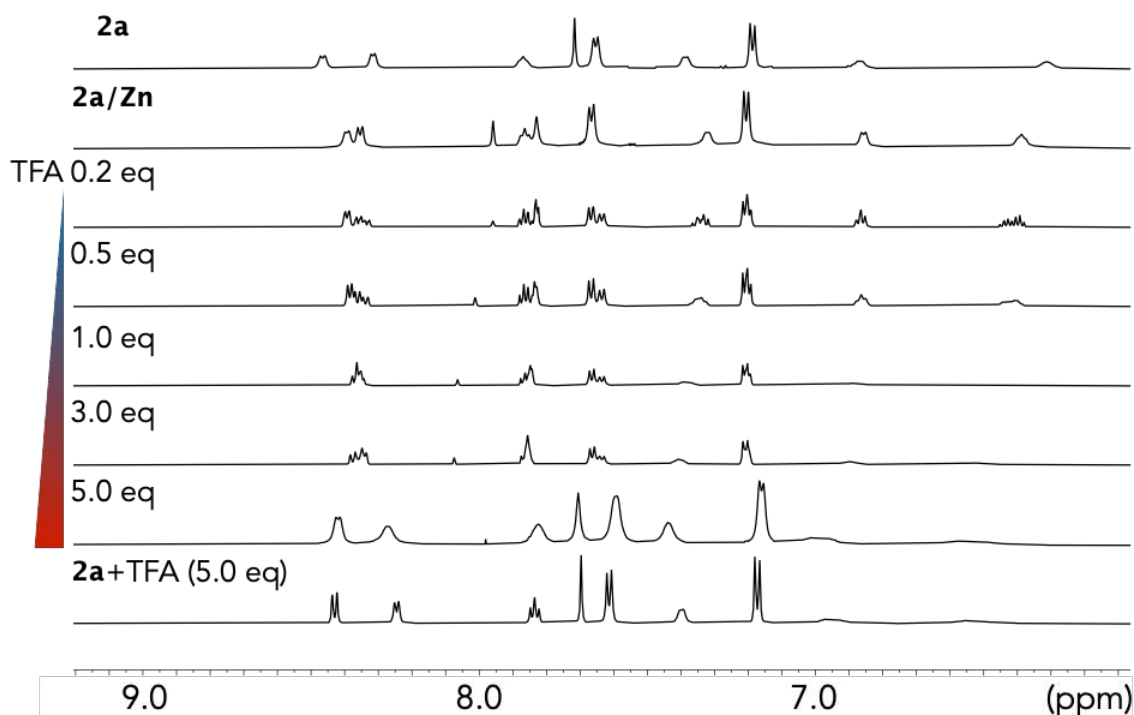
(iii)  $[\text{2a/Zn}]^{2+}$  in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (without base)



**Figure 9-2.** (i) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2a** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . (ii) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2a/Zn** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  with base. (iii) Partial  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **2a/Zn** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  without base.

## 9-2. 中性亜鉛錯体 **2a/Zn** の酸に対する安定性

強塩基添加条件にて、目的の中性亜鉛錯体 **2a/Zn** が得られたため、塩基に対する安定性は比較的高いと予想されるが、酸に対する安定性は不明であった。そこで、強酸添加条件における **2a/Zn** の安定性を  $^1\text{H}$  NMR 実験により評価した。強酸として TFA を 5.0 eq まで順次添加した結果、徐々に錯体の分解が進行し、5.0 eq 添加した時点で **2a/Zn** はすべて分解した。**2a** に対し、TFA を 5.0 eq を添加した時のシグナルとおおよそ一致した (Figure 9-3) ことから、**2a/Zn** は強酸に対して不安定であり、TFA 添加に伴い中心の亜鉛が外れ、**2a** に戻ったと考えられる。



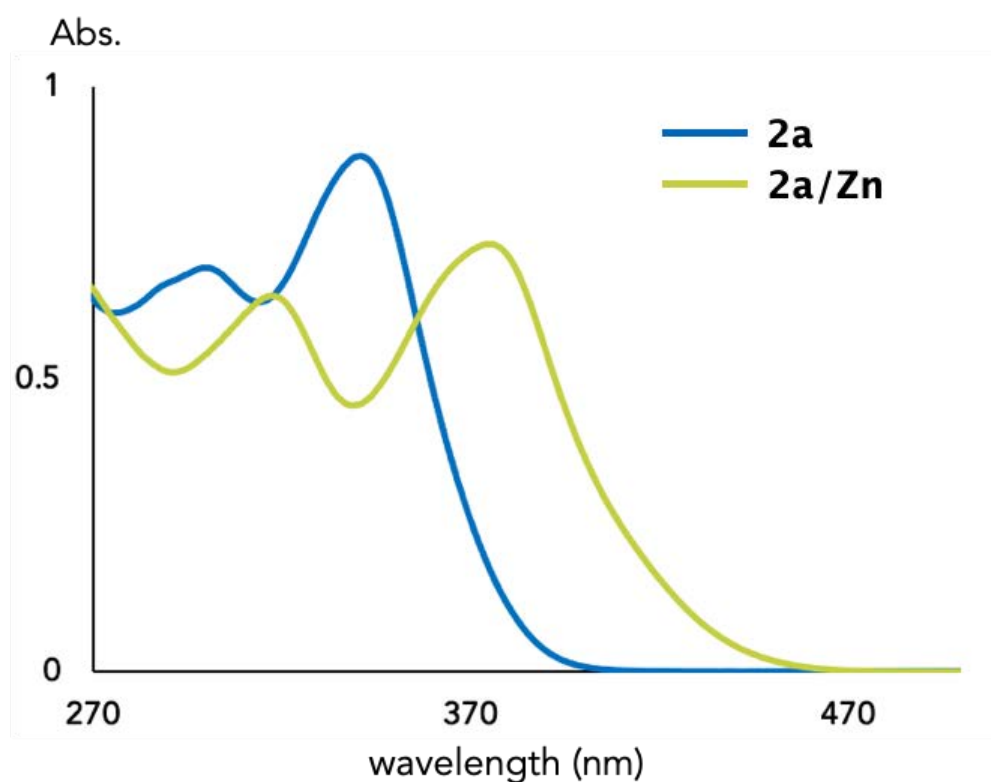
**Figure 9-3.** Partial  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2a** and **2a/Zn** + 0.2–5.0 eq TFA in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

## 9-3. 中性亜鉛錯体 **2a/Zn** の吸収・蛍光特性

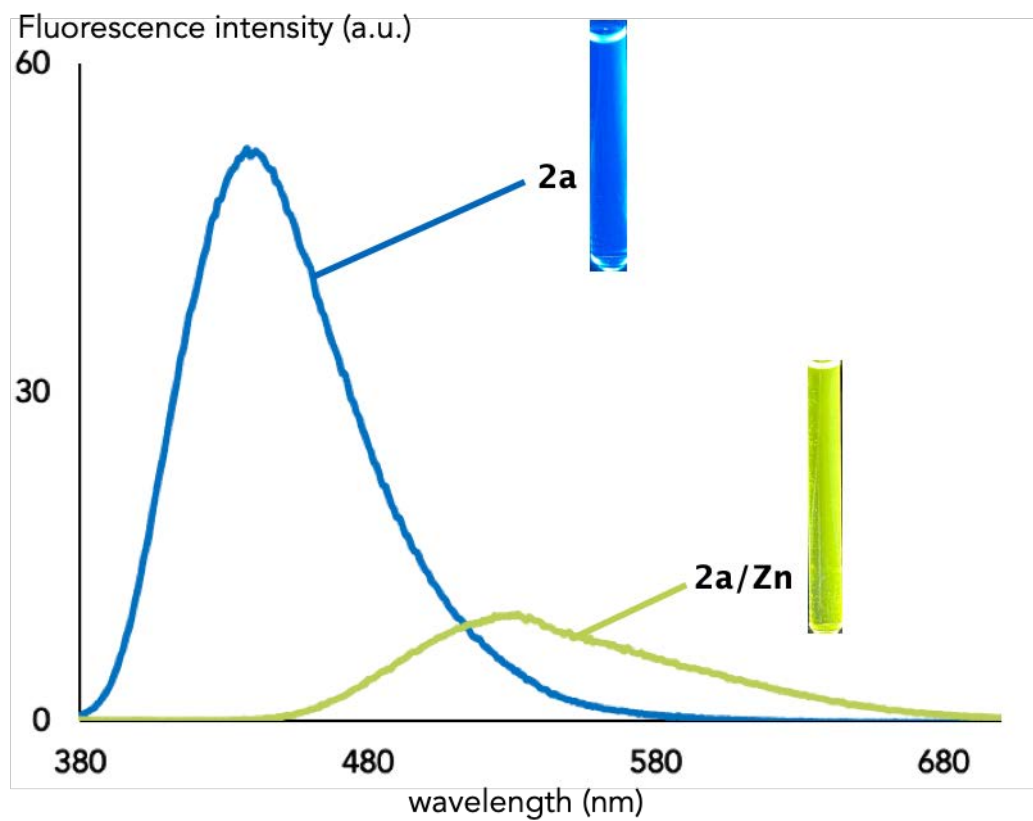
得られた中性亜鉛錯体 **2a/Zn** の蛍光スペクトルを測定した結果、In2Q2 亜鉛錯体と同様に蛍光極大波長は長波長側へとシフトし、蛍光強度は減弱した。In2Q2 亜鉛錯体と同様に、HOMO–LUMO gap の低下に伴う蛍光減弱が生じたと考えられる。また、300 nm と 341 nm 付近に観測された 2 つの極大吸収波長はともに長波長側 ( $\lambda_{\text{abs}} = 317 \text{ nm}, 375 \text{ nm}$ ) にシフトし、モル吸光係数は減少した (Table 9-1, Figure 9-4, 9-5)。

**Table 9-1.** Photophysical data of BIm2Q2 derivative **2a** and **2a/Zn** in DMF (20  $\mu$ M for absorption and emission, excitation at 360 nm).

| Compound     | in DMF                                           |                                |                               |                          |
|--------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|              | $\epsilon$<br>( $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{abs}}$<br>(nm) | $\lambda_{\text{em}}$<br>(nm) | $\Phi_{\text{F}}$<br>(%) |
| <b>2a</b>    | $3.45 \times 10^4$                               | 300                            | 438                           | 14.2                     |
|              | $4.41 \times 10^4$                               | 341                            |                               |                          |
| <b>2a/Zn</b> | $3.21 \times 10^4$                               | 317                            | 532                           | 7.8                      |
|              | $3.66 \times 10^4$                               | 375                            |                               |                          |



**Figure 9-4.** UV spectra of BIm2Q2 derivatives **2a** and neutral Zn complex **2a/Zn** in DMF (20  $\mu$ M).

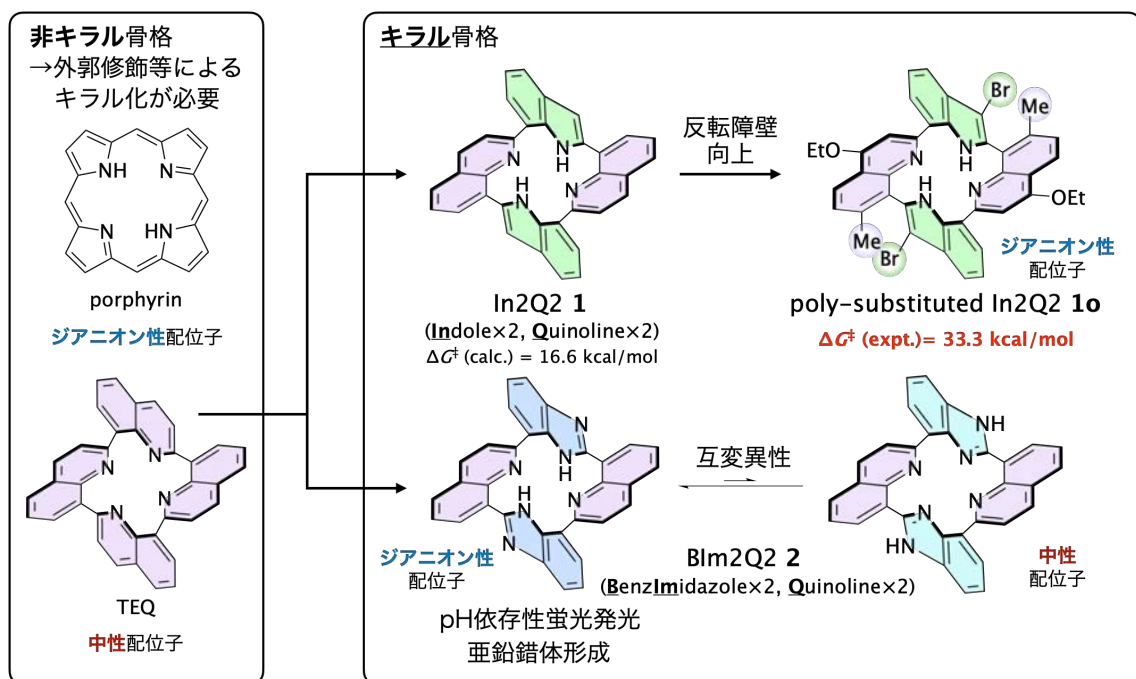


**Figure 9-5.** Fluorescence spectra of BIm2Q2 derivatives **2a** and neutral Zn complex **2a/Zn** in DMF (20  $\mu$ M, excitation at 360 nm).

## 【第 10 章】 結論

本研究では、キノリン 4 量体 TEQ と同系の立体化窒素系 4 座配位子 (サドル型) 構造を維持しつつ、骨格自体がキラリティーを有する新規 4 座配位子の創製を目指し、ヘテロ芳香環をハイブリッドに連結したインドール (In)・キノリン (Q) 環状 4 量体 In2Q2 **1** ならびにベンゾイミダゾール (BIm)・キノリン環状 4 量体 BIm2Q2 **2** を合成した。In2Q2 誘導体 **1a-g** は、2 分子のインドールと 2 ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミドから、2-クロロピリジンおよび  $\text{TiF}_2\text{O}$  存在下、各種アルキン/ビニルエーテルとのキノリン環形成により合成した。各種誘導体は、置換基に依存した吸収・蛍光特性、ならびに亜鉛との中性錯体形成能を示した。しかし予想に反して反転障壁が低く ( $\Delta G^\ddagger = 16.6 \text{ kcal/mol}$ )、光学分割による分離が不可能であったため、反転障壁の向上を目指した誘導化として、インドール・キノリン連結部位近傍に置換基を導入した多置換型 In2Q2 誘導体 **1h-o** を合成した。これら誘導体は、chiral-HPLC による光学分割が可能であり、各鏡像異性体において対称な CD スペクトルを得た。ラセミ化試験により、インドール 3 位およびキノリン 7 位に置換基を導入した In2Q2 誘導体 **1o** は、反転障壁が大幅に向上した ( $\Delta G^\ddagger = 33.3 \text{ kcal/mol}$ )。今後、**1o** を基盤とした誘導化ならびに金属錯体化により、不斉触媒反応等への応用が期待される。

一方、BIm2Q2 **2** は、2 分子のベンゾイミダゾールと 2 ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミドから In2Q2 と同様の方法にて合成した。本分子は、互変異性により 1 位および 3 位窒素原子間でプロトン移動を伴う可能性がある。溶媒効果や温度による互変異性を確認した結果、互変異性体混合物と考えられるシグナルは観測されなかったが、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中にて互変異性の可能性が示唆されたため、今後、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中における温度変化による互変異性を調べる。NOESY スペクトルならびに DFT 計算による安定性評価により、**2** はベンゾイミダゾール NH が環内部に位置するコンフォメーションで安定に存在していると考えた。BIm2Q2 誘導体は、分子の骨格に起因する pH 依存性蛍光発光を示し、強酸・強塩基領域において蛍光特性の変化を確認した。また、ジアニオン性配位子と中性配位子の双方の機能を両立するキラル配位子としての可能性を示すため、亜鉛錯体の合成条件を精査した。その結果、塩基の有無により錯体形成を制御できる可能性が示唆された。今後 X 線結晶構造解析によって、BIm2Q2 ならびに亜鉛錯体それぞれの構造を決定することで、ジアニオン性と中性配位子の双方の機能を両立することを示す。また **2** はキラル分子であることから、今後光学分割による分離、金属錯体化ならびに蛍光量子収率の向上を指向した誘導化により、不斉触媒反応や pH 依存性 CPL 材料などに応用できる可能性がある。



**Figure 10-1.** Summary of this work.

## 【第 11 章】 Experimental section

### 11-1. General methods

#### 11-1-1. Reactions and purifications

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under an inert atmosphere and were stirred with Teflon-coated magnetic stir bars. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck TLC plates (0.25 mm) pre-coated with silica gel 60 F254 and visualized by UV quenching. Flash column chromatography was performed on a Biotage Isolera One.

#### 11-1-2. Characterizations

Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4700 Fourier transform infrared spectrophotometer, ATR PRO ONE. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE500, a Bruker AVANCE NEO 600 and a Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm relative to residual solvent peaks<sup>197</sup>. Data for <sup>1</sup>H NMR are reported as follows: chemical shift (multiplicity, coupling constants where applicable, number of hydrogens). Abbreviations are as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublet), dq (doublet of quartet), ddd (doublet of doublet of doublet), tt (triplet of triplet), m (multiplet), brs (broad singlet). High resolution mass spectra (ESI) were measured on a JEOL JMS-T100LP. Melting points were measured on a Yanagimoto Seisakusho Micro Melting Point Apparatus. HPLC analysis was conducted on a Shimadzu HPLC system Nexera XR equipped with Daicel chiral-stationary-phase columns. Optical rotation was measured using a 2 mL cell with a 0.5 dm path length on a JASCO polarimeter P-1030. Single-crystal X-ray data were collected on a Rigaku R-Axis RAPID II imaging plate area detector with graphite-monochromated Cu-K $\alpha$  radiation. UV-Visible absorption spectra were recorded using a 0.1 dm cell on a Jasco V-660 spectrophotometer. Fluorescence emission spectra were recorded using a 0.1 dm cell on a Jasco FP-8600 spectrofluorometer, with which absolute fluorescence quantum yields were measured with a Jasco ILF-835 unit (100 mm integrating sphere). TG-DTA spectra were recorded on a Rigaku TG-DTA8122 under ambient atmosphere. Circular dichroism (CD) spectra were recorded on a JASCO J-1100 spectrometer.

#### 11-1-3. Solvents and reagents

Unless otherwise noted, materials were purchased from commercial suppliers and were used without purification. Anhydrous toluene, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and phenylboronic acid were purchased from Kanto Chemical Co. Ltd. Ethyl vinyl ether was purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. Methyl anthranilate **S-1**, 2-chloropyridine, trifluoromethanesulfonic anhydride, 4-ethynylanisole, 2-ethynylthiophene, ethynylbenzene, cyclopropylacetylene, 4-ethynyltoluene, iodomethane, pyridine

hydrochloride, 3-aminophenylboronic acid, 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid, 3,4,5-trimethoxyphenyl boronic acid, methyl 2,3-diaminobenzoate **15** and 1,2-phenylenediamine were purchased from Tokyo Chemical Industry Co. Ltd. 2-Ethynylnaphthalene was purchased from Tokyo Chemical Industry Co. Ltd. or BLD Pharmatech Co. Ltd. Ethoxyacetylene was purchased from Sigma-Aldrich. 2-bromo-3-methylaniline **13**, 3-bromo-1,2-diaminobenzene **23** and 8-quinolinecarbaldehyde were purchased from Combi-Blocks.

#### 11-1-4. Computational investigations

All quantum chemical calculations were performed using the Gaussian 16 program<sup>198</sup>. Density functional theory (DFT) calculations employed an ultrafine integral grid (99 radial shells, 590 angular points). Structural optimizations were conducted at the level of theory specified in the corresponding section. Frequency calculations confirmed the identity of geometry minima (no imaginary frequencies) and transitions states (one imaginary frequency). All transition state structures were verified to connect the reactant and the product of interest by performing IRC calculations. Zero-point energies and thermal corrections were obtained at 298 K and are unscaled.

#### 11-2. Preparation of macrocyclic diamide **6**

##### 11-2-1. Synthesis of methyl (*E*)-2-(2-(hydroxyimino)acetamido)benzoate **S-2**<sup>152</sup>

To a round-bottomed flask were added methyl anthranilate **S-1** (20.0 g, 132 mmol), chloral hydrate (21.9 g, 132 mmol), hydroxylamine hydrochloride (18.4 g, 265 mmol), H<sub>2</sub>O (450 mL) and concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9.0 mL), and the resulting mixture was stirred at 95 °C for 100 min. After the reaction was completed, the precipitated solids in the reaction mixture were filtered out to afford the title product (20.1 g, 68% yield) as a cream-colored solid. Although I could not find the literature data, I determined from the <sup>1</sup>H NMR that it was the target product and proceeded to the next step in the synthesis.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  11.78 (brs, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

##### 11-2-2. Synthesis of methyl 2,3-dioxoindoline-7-carboxylate **S-3**<sup>153</sup>

Methyl (*E*)-2-(2-(hydroxyimino)acetamido)benzoate **S-2** (10.1 g, 45.5 mmol) was slowly added at room temperature to a round-bottomed flask containing concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (36 mL). After the addition of **S-2** was finished, the resulting mixture was stirred at 60 °C for 30 min. Then the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into the cracked ice, and the precipitated solids were filtered out. The filtered solids were dissolved in NaHCO<sub>3</sub> (sat.), and the resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure to afford the title product (3.82

g, 41% yield) as a yellow solid. Although I could not find the literature data, I determined from the  $^1\text{H}$  NMR that it was the target product and proceeded to the next step in the synthesis.

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.41 (brs, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.8, 7.6$  Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

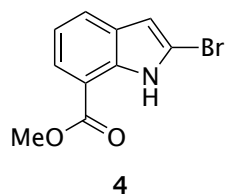
#### 11-2-3. Synthesis of methyl oxindole-7-carboxylate **3**<sup>154</sup>

To a round-bottomed flask were added methyl 2,3-dioxindoline-7-carboxylate **S-3** (3.45 g, 16.8 mmol) and  $n\text{BuOH}$  (100 mL). After hydrazine monohydrate (1.4 mL, 28.8 mmol) was added dropwise at 35 °C, the reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 h. Then  $\text{Et}_3\text{N}$  (117 mL, 844 mmol) was added at 80 °C, and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 4 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was cooled on an ice bath, and the precipitated solids were filtered out and washed with ethyl acetate to afford the title product (2.32 g, 72% yield) as a cream-colored solid. Although I could not find the literature data, I determined from the  $^1\text{H}$  NMR that it was the target product and proceeded to the next step in the synthesis.

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.20 (brs, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.9, 7.4$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 2H).

#### 11-2-4. Synthesis of methyl 2-bromo-1H-indole-7-carboxylate **4**

To a two-necked flask were added methyl oxindole-7-carboxylate **3** (924 mg, 4.83 mmol), toluene (40 mL), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (670  $\mu\text{L}$ , 4.83 mmol) under  $\text{N}_2$ . After phosphoryl bromide (2.77 g, 9.66 mmol) in toluene (6.0 mL) was added at room temperature, the reaction mixture was stirred at 80 °C for 22 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) was added to quench the reaction at 0 °C. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n\text{hexane/ethyl acetate} = 98/2$  to 80/20) to afford the title product (827 mg, 67% yield) as a light yellow oil.



#### **Methyl 2-bromo-1H-indole-7-carboxylate (4)**

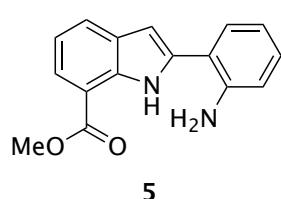
**IR** (neat) 3416, 3066, 2953, 2850, 1691, 1264, 1136, 771, 623  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.80 (brs, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.8, 7.6$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

167.67, 136.29, 129.82, 125.21, 124.33, 119.89, 112.14, 110.15, 104.80, 52.16. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7^{79}\text{BrNO}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 251.9660, found: 251.9672.

#### 11-2-5. Synthesis of methyl 2-(2-aminophenyl)-1*H*-indole-7-carboxylate **5**

To a sealed tube were added methyl 2-bromo-1*H*-indole-7-carboxylate **4** (502 mg, 1.98 mmol), (2-aminophenyl)boronic acid (298 mg, 2.18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.05 g, 14.8 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (8.9 mg, 0.0396 mmol), PPh<sub>3</sub> (10.4 mg, 0.0397 mmol), 1,4-dioxane (14 mL), and H<sub>2</sub>O (5.6 mL) under N<sub>2</sub> and the resulting mixture was stirred at 70 °C for 25 min. After the reaction was completed, H<sub>2</sub>O and ethyl acetate were added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 98/2 to 80/20) to afford the title product (498 mg, 95% yield) as a yellow oil.



#### **Methyl 2-(2-aminophenyl)-1*H*-indole-7-carboxylate (**5**)**

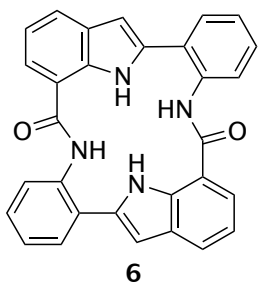
**IR** (neat) 3431, 3355, 3035, 2949, 2846, 1686, 1271, 747 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 10.48 (brs, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.93 (dd,

*J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 4.91 (brs, 2H), 3.98 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 168.07, 146.55, 138.87, 136.64, 131.34, 130.15, 129.93, 126.48, 124.60, 119.95, 118.72, 118.45, 117.49, 113.35, 101.56, 52.21. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 265.0977, found: 265.0972.

#### 11-2-6. Synthesis of cyclic diamide **6**

To a two-necked flask were added methyl 2-(2-aminophenyl)-1*H*-indole-7-carboxylate **5** (436 mg, 1.64 mmol) and toluene (16 mL) under N<sub>2</sub>. LiHMDS (7.4 mL, 8.2 mmol, 1.1 M in THF) was added dropwise to the reaction mixture at -78 °C. After the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 100 min, NH<sub>4</sub>Cl (sat.) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for 3 times to afford the title product (343 mg, 89% yield) as a light orange solid. The above CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 94/6 to 60/40) to afford additional amount of the product (23.8 mg, 6% yield) as a light orange solid. In total, 95% of **6** was obtained.



**6**

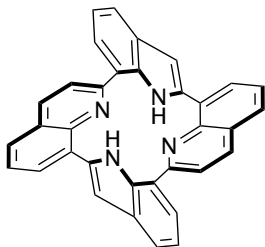
**1'H,5'H-3,7-Diaza-1(2,7),5(7,2)-diindola-2,6(1,2)-dibenzena cyclooctaphane-4,8-dione (6)**

**M.p.** 208-209 °C. **IR** (neat) 3306, 3006, 2990, 2922, 1634, 1276, 751 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 11.60 (brs, 2H), 9.61 (brs, 2H), 7.76-7.72 (m, 6H), 7.60-7.54 (m, 6H), 7.08 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 171.75, 139.28, 135.92, 135.77, 135.07, 132.59, 130.74, 130.65, 130.43, 129.24, 124.91, 121.03, 119.55, 118.79, 101.83. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 491.1484, found: 491.1482.

### 11-3. Synthesis of In2Q2 **1**

#### 11-3-1. Synthesis of non-substituted In2Q2 **1a**

To a sealed tube were added cyclic diamide **6** (46.8 mg, 0.0100 mmol), 2-chloropyridine (46.8 μL, 0.500 mmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) under N<sub>2</sub>. Tf<sub>2</sub>O (49.4 μL, 0.301 mmol) was added dropwise at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min. After adding ethyl vinyl ether (95.3 μL, 0.992 mmol), the resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h. Et<sub>3</sub>N was added to quench the reaction and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: <sup>n</sup>hexane/toluene = 50/50 to 25/75) to afford the title product (7.3 mg, 15% yield) as a yellow solid.



**1a**

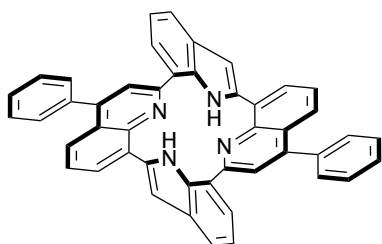
**11H,23H-4,6:16,18-Di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[b,f,j,n][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (1a)**

**M.p.** >300 °C (decomp.). **IR** (neat) 3469, 3051, 2925, 2852, 1309, 794, 742 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 11.41 (brs, 2H), 8.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 160.29, 146.86, 140.19, 138.48, 135.84, 133.80, 132.98, 130.54, 129.39, 128.24, 126.99, 125.60, 123.38, 123.36, 121.97, 120.33, 104.03. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 485.1766, found: 485.1761.

### 11-3-2. Synthesis of substituted In2Q2 **1b–g**

#### General procedure

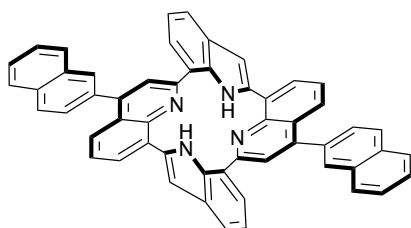
To a sealed tube were added cyclic diamide **6**, 2-chloropyridine (5.0 eq) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under N<sub>2</sub>. Tf<sub>2</sub>O (3.0 eq) was added dropwise at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min. After adding alkyne (10 eq), the resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 19–24 h. Et<sub>3</sub>N was added to quench the reaction and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel.



**1b**

#### **27,30-Diphenyl-11H,23H-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1b**)**

Followed by the typical procedure from cyclic diamide **6** (12.3 mg, 0.0262 mmol), 2-chloropyridine (12.3 μL, 0.131 mmol), Tf<sub>2</sub>O (12.9 μL, 0.0787 mmol), ethynylbenzene (28.9 μL, 0.263 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 μL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: <sup>n</sup>hexane/toluene = 50/50 to 33/67) to afford **1b** (4.5 mg, 27% yield) as a yellow solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3472, 3006, 2923, 2851, 1276, 1259, 749 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.92 (brs, 2H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.70–7.62 (m, 10H), 7.60–7.57 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 157.99, 148.84, 146.04, 139.23, 137.63, 134.34, 133.04, 131.92, 129.60, 128.93, 128.82, 128.71, 126.36, 125.78, 124.98, 124.38, 122.45, 122.25, 120.92, 119.29, 102.52. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>46</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub> [*M*+*H*]<sup>+</sup>: 637.2392, found: 637.2391.

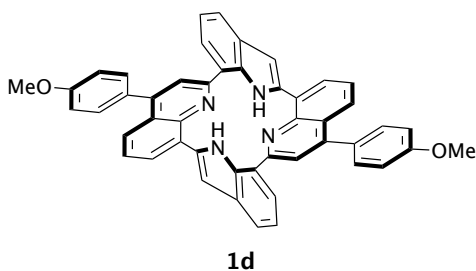


**1c**

#### **27,30-Di(naphthalen-2-yl)-11H,23H-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1c**)**

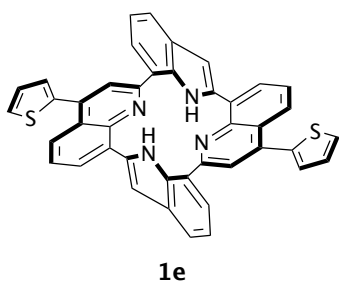
Followed by the typical procedure from cyclic diamide **6** (37.2 mg, 0.0794 mmol), 2-chloropyridine (37.2 μL, 0.396 mmol), Tf<sub>2</sub>O (39.1 μL, 0.239 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL), 2-ethynylnaphthalene (121 mg, 0.795 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 μL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: <sup>n</sup>hexane/toluene = 50/50 to 33/67) to afford **1c** (23.9 mg, 41% yield) as a yellow solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3470, 3006, 2989, 2847, 1276, 1260, 749 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 11.19 (brs, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 8.00–7.98 (m, 4H), 7.96 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.59–7.55

(m, 6H), 7.48 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  160.17, 150.48, 147.67, 140.44, 136.93, 136.16, 134.66, 134.51, 134.27, 132.68, 130.85, 129.71, 129.10, 129.01, 128.60, 128.24, 127.49, 127.46, 126.96, 126.85, 126.80, 125.56, 123.99, 123.52, 121.92, 120.12, 104.22. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{54}\text{H}_{33}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 737.2705, found: 737.2711.



**27,30-Bis(4-methoxyphenyl)-11H,23H-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (1d)**

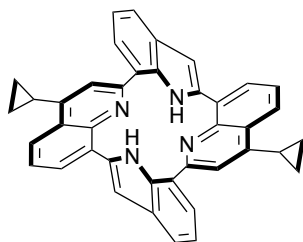
Followed by the typical procedure from cyclic diamide **6** (69.6 mg, 0.149 mmol), 2-chloropyridine (69.6  $\mu\text{L}$ , 0.742 mmol),  $\text{TiCl}_4$  (73.4  $\mu\text{L}$ , 0.447 mmol), 4-ethynylanisole (192  $\mu\text{L}$ , 1.49 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/toluene = 50/50 to 20/80) to afford **1d** (34.8 mg, 34% yield) as a light yellow solid. **M.p.**  $>300$   $^\circ\text{C}$ . IR (neat) 3478, 3006, 2989, 2825, 1276, 1260, 748  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.89 (brs, 2H), 8.02 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 2H), 7.714 (s, 2H), 7.710 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.66 (dd,  $J = 8.4, 7.2$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H), 7.47 (dd,  $J = 7.3, 0.9$  Hz, 2H), 7.19-7.17 (m, 6H), 6.71 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 3.88 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.70, 157.97, 148.57, 146.14, 139.30, 134.34, 133.01, 131.82, 130.98, 129.76, 128.91, 126.19, 125.87, 125.18, 124.47, 122.34, 122.18, 120.85, 119.27, 114.32, 102.46, 55.35. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 697.2604, found: 697.2588.



**27,30-Di(thiophen-2-yl)-11H,23H-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (1e)**

Followed by the typical procedure from cyclic diamide **6** (13.4 mg, 0.0286 mmol), 2-chloropyridine (13.4  $\mu\text{L}$ , 0.143 mmol),  $\text{TiCl}_4$  (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.0854 mmol), 2-ethynylthiophene (28.8  $\mu\text{L}$ , 0.288 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600  $\mu\text{L}$ ) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/toluene = 50/50 to 33/67) to afford **1e** (6.7 mg, 36% yield) as a yellow solid. **M.p.** 258-259  $^\circ\text{C}$ . IR (neat) 3464, 3095, 3048, 3006, 1277, 1012, 765  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  11.07 (brs, 2H), 8.39 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.95 (dd,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.70 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.62 (dd,  $J = 8.4, 7.1$  Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J = 3.5, 1.2$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  160.09, 147.84, 142.80, 140.30, 139.91, 136.07, 134.68, 132.91, 130.82, 129.87, 128.68, 128.51, 127.14, 126.50, 126.27, 125.29, 124.00, 123.46, 122.01, 120.16,

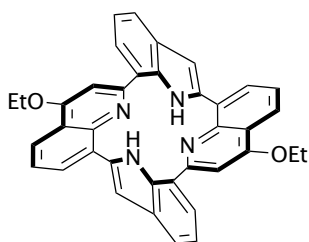
104.28. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{42}H_{25}N_4S_2$   $[M+H]^+$ : 649.1521, found: 649.1532.



**1f**

**27,30-Dicyclopropyl-11*H*,23*H*-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1f**)**

Followed by the typical procedure from cyclic diamide **6** (31.6 mg, 0.0674 mmol), 2-chloropyridine (31.6  $\mu$ L, 0.336 mmol),  $Tf_2O$  (33.4  $\mu$ L, 0.204 mmol), cyclopropylacetylene (57.2  $\mu$ L, 0.675 mmol),  $CH_2Cl_2$  (6.5 mL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/toluene = 50/50 to 20/80) to afford **1f** (9.4 mg, 25% yield) as a light yellow solid. **M.p.** 231–232  $^{\circ}C$ . **IR** (neat) 3473, 3053, 2921, 2843, 1562, 905, 742  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** (600 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  11.30 (brs, 2H), 8.55 (dd,  $J$  = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.70 (dd,  $J$  = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.39 (dd,  $J$  = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J$  = 7.8, 7.3 Hz, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 2.70–2.64 (m, 2H), 1.28–1.20 (m, 4H), 1.08–1.04 (m, 2H), 1.00–0.95 (m, 2H).  **$^{13}C$  NMR** (151 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  160.06, 151.53, 146.90, 140.57, 135.83, 134.35, 132.68, 130.43, 128.60, 126.64, 125.87, 125.41, 123.18, 121.74, 120.21, 119.13, 103.83, 13.15, 8.56, 8.30. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{40}H_{29}N_4$   $[M+H]^+$ : 565.2392, found: 565.2395.



**1g**

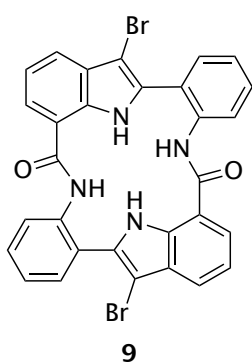
**27,30-Diethoxy-11*H*,23*H*-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1g**)**

Followed by the typical procedure from cyclic diamide **6** (141 mg, 0.301 mmol), 2-chloropyridine (141  $\mu$ L, 1.51 mmol),  $Tf_2O$  (149  $\mu$ L, 0.907 mmol), ethoxyacetylene (288  $\mu$ L, 3.00 mmol),  $CH_2Cl_2$  (30 mL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/toluene = 50/50 to 10/90  $\rightarrow$   $n$ -hexane/ethyl acetate = 90/10) to afford **1g** (44.5 mg, 26% yield) as a yellow solid. **M.p.**  $>300$   $^{\circ}C$ . **IR** (neat) 3466, 3048, 2978, 2930, 1352, 1089, 743  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** (500 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  11.06 (brs, 2H), 8.29 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.3, 7.2 Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 4.46 (dq,  $J$  = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 4.36 (dq,  $J$  = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 1.59 (dd,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  **$^{13}C$  NMR** (126 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  162.85, 161.82, 148.10, 140.52, 135.95, 133.88, 132.79, 130.71, 126.28, 125.58, 122.98, 122.65, 121.59, 121.48, 119.82, 103.78, 102.73, 65.21, 14.77. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{38}H_{29}N_4O_2$   $[M+H]^+$ : 573.2291, found: 573.2284.

### 11-3-3. Synthesis of poly-substituted In2Q2 **1h**–**m**, **1o**

#### 11-3-3-1. Synthesis of Br-substituted cyclic diamide **9**

To a round-bottomed flask were added cyclic diamide **6** (161 mg, 0.344 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL) and *N*-bromosuccinimide (122 mg, 0.685 mmol) and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After the reaction was completed, the mixture was removed under reduced pressure and the resulting residue was washed with ethyl acetate to afford the title product (144 mg, 67% yield) as a light yellow solid.



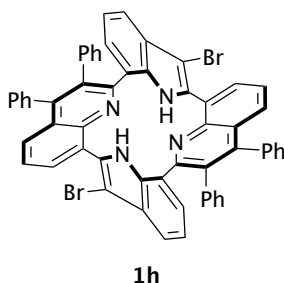
#### **13,53-Dibromo-11H,51H-3,7-diaza-1(2,7),5(7,2)-diindola-2,6(1,2)-dibenzenacyclooctaphane-4,8-dione (**9**)**

**M.p.** 228–229 °C (decomp.). **IR** (neat) 3338, 3263, 3064, 2985, 2927, 1704, 1509, 1215, 763 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.48 (s, 2H), 10.64 (s, 2H), 7.78–7.76 (m, 4H), 7.69–7.66 (m, 4H), 7.63 (ddd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.35, 135.46, 134.17, 132.74, 132.33, 130.44, 130.19, 129.53, 128.02, 127.89, 122.42, 122.34, 119.83, 117.50, 89.05. **HRMS**

(ESI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> [*M*+Na]<sup>+</sup>: 646.9694, found: 646.9694.

#### 11-3-3-2. Synthesis of poly-substituted In2Q2 **1h**

To a sealed tube were added Br-substituted cyclic diamide **9** (129 mg, 0.206 mmol), 2-chloropyridine (96.7 μL, 1.03 mmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) under N<sub>2</sub>. Tf<sub>2</sub>O (101 μL, 0.617 mmol) was added dropwise at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min. After adding diphenylacetylene (367 mg, 2.06 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL), the resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 18 h. Et<sub>3</sub>N was added to quench the reaction and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 50/50 to 25/75) to afford the title product (118 mg, 61% yield) as a light yellow solid.



#### **25,28-Dibromo-26,27,29,30-tetraphenyl-11H,23H-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetra benzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1h**)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3251, 3060, 3033, 3024, 2922, 1222, 770 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.54 (s, 2H), 8.01 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.52–7.48 (m, 4H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H),

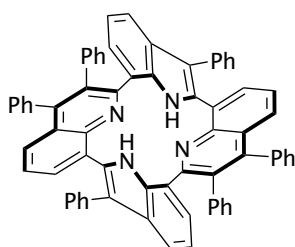
7.19 (tt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 6.97–6.78 (m, 8H), 6.67 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55–6.52 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.35, 157.82, 149.11, 145.79, 138.44, 137.04, 134.91, 134.72, 134.11, 131.83, 130.94, 130.54, 130.29, 129.78, 128.49, 128.43, 128.21, 127.65, 127.61, 127.47, 127.24,

126.56, 126.38, 126.27, 123.45, 119.64, 119.23, 93.02. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{58}H_{35}^{79}Br_2N_4$   $[M+H]^+$ : 945.1229, found: 945.1238.

### 11-3-3-3. Synthesis of poly-substituted In2Q2 **1i**–**l**

#### General procedure

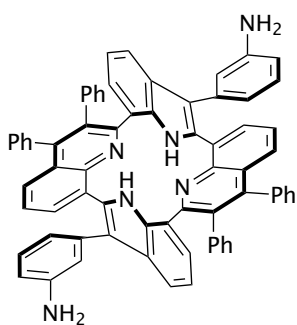
To a sealed tube were added **1h**, boronic acid (5.0 eq),  $Na_2CO_3$  (8.0 eq),  $Pd(dppf)Cl_2$  (30 mol%) and 1,4-dioxane/ $H_2O$  = 5/1 under  $N_2$  and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 16–25 h. After the reaction was completed,  $H_2O$  and  $CH_2Cl_2$  were added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$ , and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography.



**1i**

#### **25,26,27,28,29,30-Hexaphenyl-11*H*,23*H*-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetra benzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1i**)**

Followed by the typical procedure from **1h** (14.7 mg, 0.016 mmol), phenylboronic acid (9.5 mg, 0.078 mmol),  $Na_2CO_3$  (13.2 mg, 0.125 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (3.4 mg, 4.7  $\mu$ mol), 1,4-dioxane (500  $\mu$ L),  $H_2O$  (100  $\mu$ L) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/toluene = 25/75 to 15/85) to afford **1i** (9.7 mg, 66% yield) as a yellow solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3243, 3056, 3033, 2979, 2933, 1220, 771  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.52 (brs, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.51–7.48 (m, 4H), 7.39 (ddd,  $J$  = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 7.31–7.29 (m, 4H), 7.21–7.17 (m, 8H), 7.09 (tt,  $J$  = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.05–6.84 (m, 10H), 6.68–6.62 (m, 6H), 6.57 (dd,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 2H).  **$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  158.43, 148.93, 146.30, 138.81, 137.33, 135.66, 135.64, 134.84, 134.50, 134.34, 132.01, 130.95, 130.59, 129.90, 128.42, 128.32, 128.29, 127.53, 127.49, 127.28, 127.17, 126.43, 126.24, 125.82, 125.72, 123.32, 119.48, 119.12, 117.71. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{70}H_{45}N_4$   $[M+H]^+$ : 941.3644, found: 941.3648.

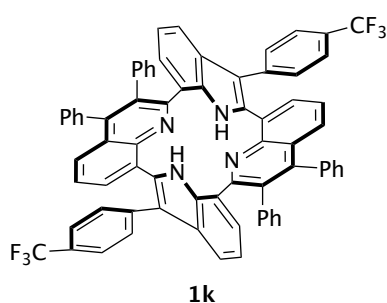


**1j**

#### **3,3'-(26,27,29,30-Tetraphenyl-11*H*,23*H*-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetra benzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine-25,28-diyl) dianiline (**1j**)**

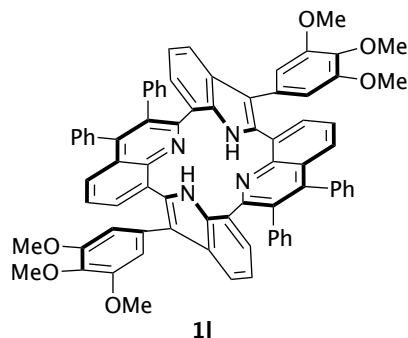
Followed by the typical procedure from **1j** (5.2 mg, 5.5  $\mu$ mol), 3-aminophenylboronic acid (4.3 mg, 28  $\mu$ mol),  $Na_2CO_3$  (4.7 mg, 44  $\mu$ mol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (1.2 mg, 1.6  $\mu$ mol), 1,4-dioxane (300  $\mu$ L),  $H_2O$  (60  $\mu$ L) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: toluene/ethyl

acetate = 90/10 to 80/20) to afford **1k** (4.5 mg, 85% yield) as a yellow solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3369, 2955, 2918, 2852, 1443, 1219, 769 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (brs, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.57–7.52 (m, 6H), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.17–7.06 (m, 4H), 7.01 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 6.98–6.87 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.82–6.74 (m, 4H), 6.70–6.66 (m, 4H), 6.50 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.45 (ddd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 4.53 (brs, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 158.72, 149.29, 147.20, 139.81, 138.19, 137.11, 136.37, 135.38, 135.33, 134.60, 133.78, 131.76, 130.42, 129.53, 129.04, 128.45, 128.24, 128.09, 127.71, 127.50, 127.14, 126.94, 125.38, 124.83, 120.05, 119.71, 119.04, 117.48, 116.82, 112.85. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>70</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 971.3862, found: 971.3869.



**26,27,29,30-Tetraphenyl-25,28-bis(4-trifluoromethyl)phenyl)-11*H*,23*H*-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo [*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1k**)**

Followed by the typical procedure from **1h** (5.0 mg, 5.3 μmol), 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (5.0 mg, 26 μmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.5 mg, 43 μmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.2 mg, 1.6 μmol), 1,4-dioxane (300 μL), H<sub>2</sub>O (60 μL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/toluene = 50/50 to 40/60) to afford **1k** (1.8 mg, 32% yield) as a white solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3485, 3058, 3035, 2920, 2849, 1322, 1224, 772 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 11.34 (brs, 2H), 7.76–7.74 (m, 4H), 7.66–7.65 (m, 2H), 7.63–7.59 (m, 8H), 7.57–7.52 (m, 6H), 7.47 (dd, *J* = Hz, 2H), 7.38 (brs, 2H), 7.32 (tt, *J* = Hz, 2H), 7.19–7.10 (m, 4H), 7.04 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 6.95 (brs, 2H), 6.82–6.77 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 168.01, 158.64, 149.61, 147.30, 138.73 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 238 Hz), 136.88, 135.59, 135.25, 134.63, 133.48, 132.97, 132.03, 131.73, 131.05, 130.43, 130.33, 129.65, 129.09, 128.54, 128.38, 128.26, 127.90, 127.36, 127.21, 126.00, 125.77, 125.23, 119.93, 119.15, 115.42. **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ -58.49. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>72</sub>H<sub>42</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 1099.3211, found: 1099.3212.



**26,27,29,30-Tetraphenyl-25,28-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11*H*,23*H*-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo [*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1l**)**

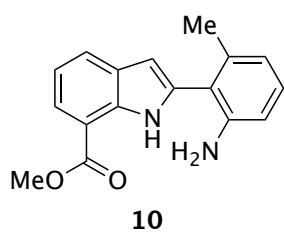
Followed by the typical procedure from **1l** (11.7 mg, 0.0124 mmol), 3,4,5-trimethoxyphenylboronic acid (9.5 mg, 0.062 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.5 mg, 0.0991 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3.4 mg, 3.7 μmol), 1,4-dioxane (500 μL), H<sub>2</sub>O (100 μL) and the residue after evaporation was purified by column

chromatography on NH silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 25/75 to 15/85) to afford **1m** (4.8 mg, 35% yield) as a yellow solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3386, 2953, 2922, 2852, 1222, 1119, 781 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.65 (brs, 2H), 7.68–7.66 (m, 4H), 7.62 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.55–7.53 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 7.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.29 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.14–7.09 (m, 4H), 7.05–6.96 (m, 6H), 6.80–6.73 (m, 6H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 6.58 (s, 4H), 3.86 (s, 6H), 3.67 (s, 12H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.29, 153.05, 149.05, 146.36, 138.70, 137.19, 136.42, 135.57, 134.70, 134.54, 134.32, 131.93, 131.15, 130.86, 129.87, 128.48, 128.25, 127.63, 127.59, 127.42, 126.98, 126.51, 126.32, 125.83, 123.32, 119.56, 119.13, 117.72, 107.87, 61.08, 56.26. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>76</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1143.4098, found: 1143.4100.

#### 11-3-3-4. Synthesis of poly-substituted In2Q2 **1o**

##### 11-3-3-4-1. Synthesis of methyl 2-(2-amino-6-methylphenyl)-1*H*-indole-7-carboxylate **10**

To a sealed tube were added 2-bromo-3-methylaniline **13** (464 mg, 2.49 mmol), Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19.1 mg, 0.0498 mmol), CyJohnphos (35.0 mg, 0.0100 mmol) and 1,4-dioxane (5.0 mL) under N<sub>2</sub>. Pinacolborane (718 μL, 4.99 mmol) was added dropwise at 0 °C, and the resulting mixture was warmed up to 80 °C and stirred for 18 h to afford the crude **14**. To a solution of crude **14** in dioxane (5.0 mL), methyl 2-bromo-1*H*-indole-7-carboxylate **4** (634 mg, 2.49 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.98 g, 18.7 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (144 mg, 0.125 mmol), EtOH (2.5 mL) and H<sub>2</sub>O (2.5 mL) were added and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 3.5 h. After the reaction was completed, H<sub>2</sub>O and ethyl acetate were added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 50/50 to *n*-hexane/ethyl acetate = 75/25) to afford the title product (422 mg, 60% yield) as a pale-brown solid.

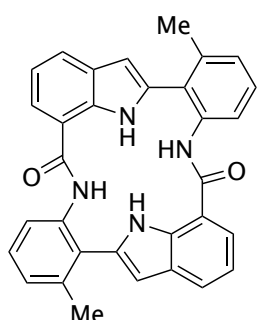


##### **Methyl 2-(2-amino-6-methylphenyl)-1*H*-indole-7-carboxylate (**10**)**

**M.p.** 179–180 °C. **IR** (neat) 3423, 3345, 3033, 3002, 2953, 2846, 1686, 1219, 772 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.72 (brs, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (brs, 2H), 2.19 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.90, 145.97, 139.02, 136.23, 135.03, 130.06, 129.71, 126.08, 124.29, 120.07, 119.30, 118.20, 112.92, 112.60, 103.14, 52.05, 20.73. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 281.1290, found: 281.1293.

#### 11-3-3-4-2. Synthesis of Me-substituted cyclic diamide **11**

To a sealed tube were added methyl 2-(2-amino-6-methylphenyl)-1*H*-indole-7-carboxylate **10** (304 mg, 1.09 mmol) and toluene (11 mL) under N<sub>2</sub>. LiHMDS (5.5 mL, 5.5 mmol, 1.0 M in THF) was added dropwise to the reaction mixture at -78 °C. After the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h, NH<sub>4</sub>Cl (sat.) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for 3 times to afford the title product (170 mg, 63% yield) as a white solid.



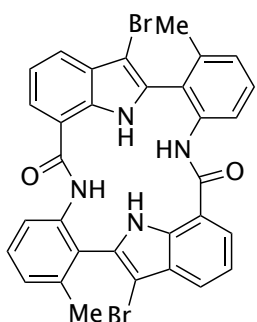
**11**

#### **2,6-Dimethyl-1<sup>1</sup>H,5<sup>1</sup>H-3,7-diaza-1(2,7),5(7,2)-diindola-2,6(1,2)-dibenzenacyclooctaphane-4,8-dione (11)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3263, 3061, 3032, 2997, 2979, 1708, 1220, 772 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.90 (s, 2H), 10.23 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 7.50–7.45 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.93, 138.51, 136.47, 134.62, 133.50, 132.65, 129.87, 129.23, 128.94, 127.01, 123.75, 120.39, 118.46, 116.76, 102.25, 20.86. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 519.1797, found: 519.1796.

#### 11-3-3-4-3. Synthesis of Me/Br-substituted cyclic diamide **12**

To a sealed tube were added Me-substituted cyclic diamide **11** (152 mg, 0.306 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and *N*-bromosuccinimide (109 mg, 0.612 mmol) and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 40 min. After the reaction was completed, the mixture was removed under reduced pressure and the resulting residue was washed with ethyl acetate to afford the title product (188 mg, 94% yield) as a white solid.



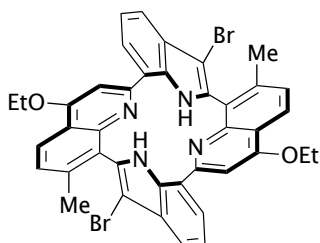
**12**

#### **1,5-Dibromo-2,6-dimethyl-1<sup>1</sup>H,5<sup>1</sup>H-3,7-diaza-1(2,7),5(7,2)-diindola-2,6(1,2)-dibenzenacyclooctaphane-4,8-dione (12)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3361, 3270, 3065, 3034, 2981, 1705, 1220, 771 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.60 (brs, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.47–7.45 (m, 4H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.80, 140.87, 135.58, 133.79, 133.74, 131.28, 130.97, 130.48, 128.71, 127.09, 123.22, 120.43, 119.61, 116.91, 91.79, 20.51. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>22</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 675.0007, found: 675.0006.

#### 11-3-3-4-4. Synthesis of poly-substituted In2Q2 **1o**

To a sealed tube were added Me/Br-substituted cyclic diamide **12** (101 mg, 0.154 mmol), 2-chloropyridine (72.4  $\mu$ L, 0.772 mmol), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) under  $\text{N}_2$ .  $\text{Ti}_2\text{O}$  (76.2  $\mu$ L, 0.464 mmol) was added dropwise at 0  $^\circ\text{C}$ , and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min. After adding ethoxyacetylene (270  $\mu$ L, 1.54 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL), the resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 21 h. 2 M NaOH (aq.) was added to quench the reaction and the resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: "hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 35/65 to 20/80), and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  for 3 times to afford the title product (29.7 mg, 25% yield) as a white solid.



**1o**

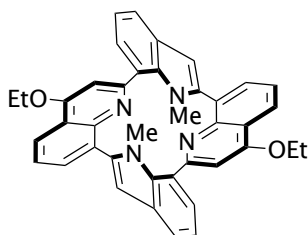
**25,28-Dibromo-27,30-diethoxy-1,13-dimethyl-11H,23H-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**1o**)**

**M.p.** >300  $^\circ\text{C}$ . **IR** (neat) 3453, 3045, 3033, 2974, 2931, 1220, 773  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  9.61 (s, 2H), 8.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.9, 7.3 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.40 (dq,  $J$  = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 4.33 (dq,  $J$  = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.60 (dd,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  162.63, 159.56, 148.53, 141.95, 133.75, 133.60, 128.14, 128.10, 127.16, 125.72, 122.77, 122.13, 120.29, 119.42, 118.31, 101.25, 93.94, 64.67, 20.69, 14.32. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{31}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 757.0814, found: 757.0814.

#### 11-4. Modification of In2Q2<sup>OEt</sup> **1g**

##### 11-4-1. Synthesis of *N*-methylated In2Q2 **7**

To a sealed tube were added NaH (4.0 mg, 0.10 mmol, 60% in oil), In2Q2 **1g** (11.4 mg, 0.0200 mmol) and DMF (1.0 mL) under  $\text{N}_2$  and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Iodomethane (3.7  $\mu$ L, 0.059 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 3.5 h. After the reaction was completed,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) was added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was washed by ethyl acetate to afford the title product (7.4 mg, 62% yield) as a white solid.



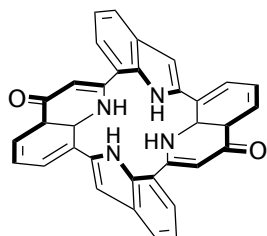
7

**27,30-Diethoxy-11,23-dimethyl-11H,23H-4,6:16,1-di(1-ethoxy-2-methyl-1H-inden-5-ylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetra benzo [b,f,j,n][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (7)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3049, 2954, 2918, 2850, 1590, 796  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J = 7.0, 1.6$  Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J = 8.4, 7.0$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.17 (dd,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 2H), 7.12 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.52 (dq,  $J = 10.0, 7.0$  Hz, 2H), 4.45 (dq,  $J = 10.0, 7.0$  Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 1.55 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  161.58, 160.86, 147.05, 142.91, 136.57, 132.57, 131.32, 129.89, 127.08, 125.08, 124.40, 122.94, 120.73, 119.69, 119.14, 102.89, 102.47, 64.57, 35.48, 14.35. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 601.2604, found: 601.2606.

**11-4-2. Synthesis of quinolone-type In2Q2 8**

To a sealed tube were added In2Q2 **1g** (28.5 mg, 0.0500 mmol) and pyridine hydrochloride (2.88 g, 24.9 mmol) under  $\text{N}_2$  and the resulting mixture was stirred at 180 °C for 22 h. 2 M NaOH (aq.) was added to quench the reaction. The resulting mixture was adjusted pH to 7 with 6 M HCl (aq.) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ) to afford the title product (20.3 mg, 78% yield) as a light yellow solid.



8

**5H,11H,17H,23H-4,6:16,18-Di(1-ethoxy-2-methyl-1H-inden-5-ylidene)-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[b,f,j,n][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine-27,30-dione (8)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3374, 3146, 3098, 3064, 2928, 1617, 1437, 741  $\text{cm}^{-1}$ . Major quinolone tautomer:  **$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.78 (s, 2H), 10.44 (s, 2H), 8.31 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 2H), 7.79 (dd,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 7.3$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J = 7.9, 7.3$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H). Major quinolone tautomer:  **$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  176.81, 150.03, 138.52, 135.22, 134.71, 134.45, 129.12, 125.83, 125.53, 123.31, 122.98, 122.35, 122.21, 119.70, 119.18, 110.13, 103.16. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 515.1508, found: 515.1505. The quinoline moiety of **8** was in tautomerism of 4-hydroxyquinoline and 4-quinolinone according to  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra, and the ratio of two tautomers may be changed depending on the solvent used.<sup>156</sup> The major tautomer is characterized by downfielded 3-H proton and 4-C carbon signals, indicating the 4-quinolone form.

## 11-5. Synthesis of BIm2Q2 2

### 11-5-1. Synthesis of methyl 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4-carboxylate

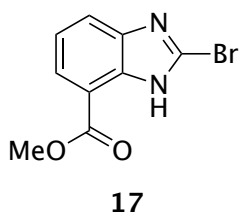
**16**<sup>170</sup>

To a two-necked flask were added methyl 2,3-diaminobenzoate **15** (2.08 g, 12.5 mmol), *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.23 g, 13.8 mmol) and THF (30 mL) under N<sub>2</sub>, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 23 h. After the reaction was completed, the mixture was removed under reduced pressure and the resulting residue was washed with ethyl acetate to afford the title product (1.64 g, 68% yield) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.95 (brs, 1H), 10.72 (brs, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.9, 7.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

### 11-5-2. Synthesis of methyl 2-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate **17**

To a two-necked flask were added methyl 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4-carboxylate **16** (1.50 g, 7.81 mmol), 1,2-dichloroethane (30 mL), and Et<sub>3</sub>N (1.1 mL, 7.8 mmol) under N<sub>2</sub>. After phosphoryl bromide (4.48 g, 15.6 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 mL) was added at room temperature, the reaction mixture was stirred at 70 °C for 17 h. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and NaHCO<sub>3</sub> (sat.) was added to quench the reaction at 0 °C. The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100/0 to 98/2) to afford the title product (1.12 g, 56% yield) as a pink amorphous.



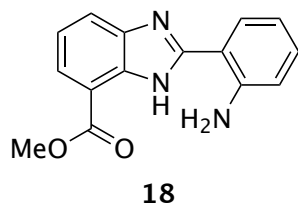
#### Methyl 2-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate (**17**)

**IR** (neat) 3393, 3372, 3033, 2985, 2946, 2841, 1704, 1220, 778 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.92 (brs, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 7.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.55, 144.28, 135.26, 127.73, 125.16, 124.32, 122.13, 113.20, 52.43. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 254.9769, found: 254.9766.

### 11-5-3. Synthesis of methyl 2-(2-aminophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate **18**

To a two-necked flask were added methyl 2-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate **17** (1.12 mg, 4.39 mmol), (2-aminophenyl)boronic acid (661 mg, 4.83 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.55 g, 32.9 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (49.3 mg, 0.220 mmol), PPh<sub>3</sub> (57.6 mg, 0.220 mmol), 1,4-dioxane (30 mL), and H<sub>2</sub>O (12 mL) under N<sub>2</sub> and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 2 h. After the reaction was completed, H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were

removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 99/1 to 97/3) to afford the title product (750 mg, 56% yield) as a yellow oil.



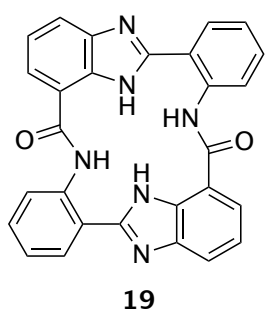
**Methyl 2-(2-aminophenyl)-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylate (18)**

**IR** (neat) 3440, 3294, 3034, 2951, 2846, 1694, 773 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H**

**NMR** (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 11.19 (brs, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (brs, 2H), 6.92 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.2, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 166.99, 154.61, 149.55, 145.33, 134.31, 131.83, 128.58, 125.07, 124.42, 122.14, 117.20, 116.33, 114.03, 110.78, 52.41. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 268.1086, found: 268.1075.

**11-5-4. Synthesis of cyclic diamide 19**

To a two-necked flask were added methyl 2-(2-aminophenyl)-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylate **18** (750 mg, 2.81 mmol) and DMF (140 mL) under N<sub>2</sub>. NaHMDS (14.0 mL, 14.0 mmol, 1.0 M in THF) was added dropwise to the reaction mixture at -78 °C. After the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h, NH<sub>4</sub>Cl (sat.) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for 3 times to afford the title product (448 mg, 68% yield) as a light yellow solid.



**1<sup>H</sup>,5<sup>H</sup>-3,7-Diaza-1(2,7),5(7,2)-dibenzo[d]imidazola-2,6(1,2)-dibenzenacyclooctaphane-4,8-dione (19)**

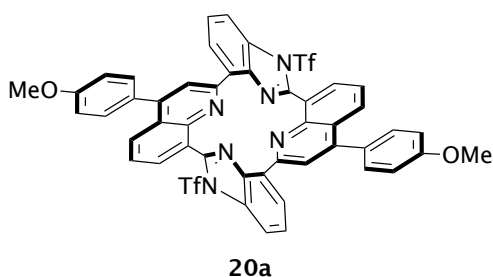
**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3240, 3034, 2918, 2853, 1649, 1220, 772 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.87 (s, 2H), 12.26 (s, 2H), 8.01 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86

-7.84 (m, 4H), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 7.7 Hz, 2H), 7.52 (brs, 2H), 7.47 -7.41 (m, 6H), 7.35 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.18, 151.53, 140.81, 135.56, 134.92, 130.19, 130.04, 127.50, 125.30, 123.70, 123.31, 122.68, 121.53, 116.09. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 493.1389, found: 493.1388.

### 11-5-5. Synthesis of Tf-protected BIm2Q2 **20a**, **20b**

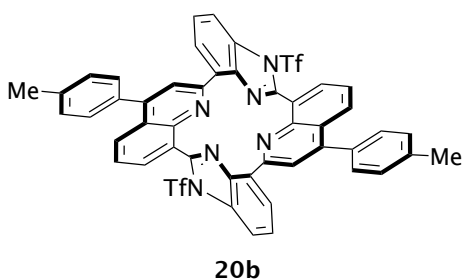
#### General procedure

To a sealed tube were added cyclic diamide **19**, 2-chloropyridine (10 eq) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under N<sub>2</sub>. Tf<sub>2</sub>O (8.0 eq) was added at 0 °C dropwise, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min. After adding alkyne (10 eq), the resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 16–19 h. After the reaction was completed, Et<sub>3</sub>N was added to quench the reaction and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel and washed.



**(11Z,23Z)-27,30-Bis(4-methoxyphenyl)-25,28-bis((trifluoromethyl)sulfonyl)-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di epiminotetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**20a**)**

Followed by the typical procedure from cyclic diamide **19** (188 mg, 0.400 mmol), 2-chloropyridine (375 μL, 4.00 mmol), Tf<sub>2</sub>O (525 μL, 3.20 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL), 4-ethynylanisole (518 μL, 4.00 mmol) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: toluene/ethyl acetate = 25/75 to 15/85) and washed with Et<sub>2</sub>O to afford **20a** (110 mg, 29% yield) as a pale-brown solid. **M.p.** 218–219 °C. **IR** (neat) 2977, 2925, 2875, 2851, 1608, 1130, 768 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 7.97–7.96 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55–7.49 (m, 8H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.12, 156.94, 150.57, 149.09, 147.62, 142.09, 135.08, 133.56, 131.04, 130.37, 129.06, 126.32, 126.12, 125.67, 124.87, 122.32, 119.60 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 325 Hz), 114.62, 114.29, 55.58. **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76.13. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>48</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 963.1494, found: 963.1495.



**(11Z,23Z)-27,30-Di-*p*-tolyl-25,28-bis((trifluoromethyl)sulfonyl)-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-di epiminotetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**20b**)**

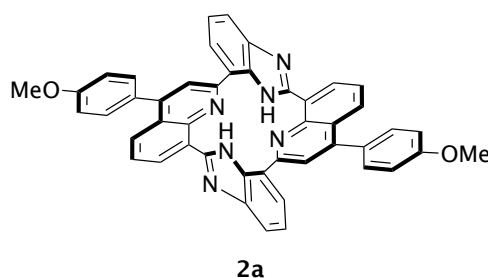
Followed by the typical procedure from cyclic diamide **19** (100 mg, 0.213 mmol), 2-chloropyridine (199 μL, 2.12 mmol), Tf<sub>2</sub>O (279 μL, 1.70 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL), 4-ethynyltoluene (247 mg, 2.13 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) and the residue after evaporation was purified by column chromatography on silica gel (eluent: toluene/ethyl acetate = 100/0 to 95/5) and washed with Et<sub>2</sub>O/hexane to afford **20b** (27.2 mg, 14% yield) as a white solid. **M.p.** 193–194 °C. **IR** (neat) 3034, 2918, 2854, 1408, 1209, 768 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 7.98

(brs, 2H), 7.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.57–7.53 (m, 4H), 7.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 2.50 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.91, 149.38, 147.58, 142.10, 138.64, 135.18, 133.57, 129.70, 129.66, 129.57, 129.50, 129.06, 128.63, 128.29, 128.17, 126.22, 126.10, 125.64, 124.88, 122.29, 21.47.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.69. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 931.1596, found: 931.1597.

#### 11-5-6. Synthesis of BIm2Q2 **2a**, **2b**

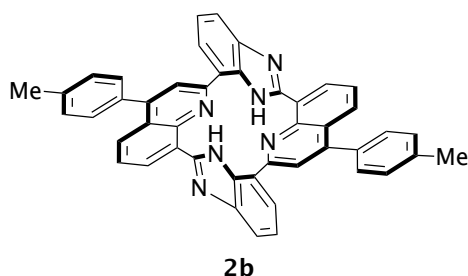
##### General procedure

To a sealed tube were added Tf-protected BIm2Q2 **20**, THF and 2 M NaOH (aq.), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2.5–3.5 h. After the reaction was completed,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) was added to quench the reaction. The solids were filtered out and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**26,29-Bis(4-methoxyphenyl)-5H,17H-4,6:16,18-di(azeno)-10,12:22,24-di(epiethane[1,2]diylidene)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**2a**)**

Followed by the typical procedure from **20a** (110 mg, 0.114 mmol), THF (4.0 mL), 2 M NaOH (aq.) (4.0 mL) and the solids after filtration was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to afford **2a** (70.2 mg, 88% yield) as a white solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3391, 3070, 3034, 2992, 2937, 1219, 770  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.08 (brs, 2H), 8.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 8.17 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 8.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.73–7.69 (m, 6H), 7.40 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 3.89 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  159.87, 157.63, 152.39, 149.09, 145.82, 144.19, 133.03, 132.89, 131.15, 130.24, 129.41, 127.70, 126.43, 125.36, 124.86, 123.57, 122.16, 121.93, 119.98, 114.38, 55.38. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 699.2509, found: 699.2512.



**26,29-Di-*p*-tolyl-5H,17H-4,6:16,18-di(azeno)-10,12:22,24-di(epiethane[1,2]diylidene)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (**2b**)**

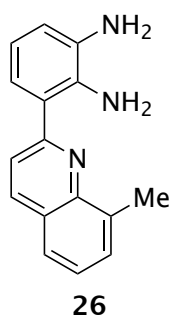
Followed by the typical procedure from **20b** (27.2 mg, 0.0292 mmol), THF (300  $\mu\text{L}$ ), 2 M NaOH (aq.) (300  $\mu\text{L}$ ) and the solids after filtration was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to afford **2b** (6.8 mg, 35% yield) as a white solid. **M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3406, 3035, 2984, 2949, 2846, 1271, 767  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.08 (brs, 2H), 8.26 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 2H), 8.14 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz,

2H), 7.89 (s, 2H), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 8.4, 7.2$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.40 (dd,  $J = 7.8, 7.7$  Hz, 2H), 2.46 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.62, 152.35, 149.38, 145.73, 144.21, 138.47, 134.37, 133.06, 132.88, 130.24, 129.65, 129.45, 127.65, 126.49, 125.26, 124.80, 123.56, 122.17, 121.92, 120.00, 20.91. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{31}\text{N}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 667.2610, found: 667.2609.

## 11-6. Synthesis of comparative compounds **21**, **22**

### 11-6-1. Synthesis of 3-(8-methylquinolin-2-yl)benzene-1,2-diamine **26**

To a sealed tube were added 3-bromo-1,2-diaminobenzene **23** (203 mg, 1.09 mmol),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (303 mg, 1.19 mmol), KOAc (320 mg, 3.26 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (39.7 mg, 0.0543 mmol) and 1,4-dioxane (3.0 mL) under  $\text{N}_2$ , and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 24 h to afford the crude **24**. To a solution of crude **24** in 1,4-dioxane (6.0 mL) in a sealed tube, 2-bromo-8-methylquinoline **25** (241 mg, 1.09 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.13 g, 8.18 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (62.7 mg, 0.0543 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.2 mL) were added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 24 h. After the reaction was completed,  $\text{H}_2\text{O}$  and ethyl acetate were added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/ethyl acetate = 90/10 to 67/33) to afford the title product (162 mg, 60% yield) as a yellow solid.



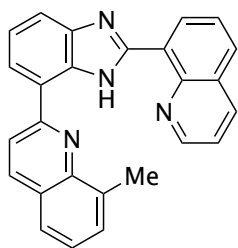
### 3-(8-Methylquinolin-2-yl)benzene-1,2-diamine (**26**)

**M.p.** 112–113 °C. **IR** (neat) 3439, 3391, 3034, 2976, 2950, 2920, 1220, 772  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 6.83–6.78 (m, 2H), 6.28 (brs, 2H), 3.51 (brs, 2H), 2.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.20, 145.89, 137.25, 136.94, 136.40, 135.59, 129.94, 126.20, 125.96, 125.55, 122.67, 121.36, 120.27, 118.06, 117.44, 18.60. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :

250.1344, found: 250.1344.

### 11-6-2. Synthesis of 8-methyl-2-(2-(quinolin-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)quinoline **27**

To a sealed tube were 3-(8-methylquinolin-2-yl)benzene-1,2-diamine **26** (120 mg, 0.481 mmol), 8-quinolinecarbaldehyde (83.2 mg, 0.529 mmol) and toluene (16 mL), and the resulting mixture was stirred at 110 °C for 16 h. After the reaction was completed, the mixture was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $n$ -hexane/ethyl acetate = 90/10 to 67/33) to afford the title product (146 mg, 78% yield) as a yellow solid.



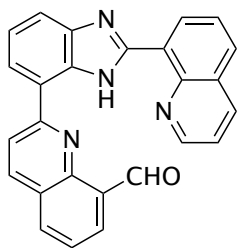
**27**

**8-Methyl-2-(2-(quinolin-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)quinoline (27)**

**M.p.** 165–166 °C. **IR** (neat) 3339, 3040, 3008, 2949, 2917, 1373, 1112, 786, 724  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.87 (brs, 1H), 9.17 (dd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 8.94 (dd,  $J = 4.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.25–8.22 (m, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 3H), 3.01 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.22, 151.98, 150.31, 147.33, 145.60, 144.61, 137.37, 137.30, 137.08, 133.40, 131.30, 130.16, 129.94, 128.90, 127.04, 126.91, 126.22, 125.83, 124.47, 122.44, 122.22, 121.31, 120.90, 119.31, 18.88. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 387.1610, found: 387.1611.

**11-6-3. Synthesis of 2-(2-(quinolin-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)quinoline-8-carbaldehyde 29**

To a sealed tube were added 8-methyl-2-(2-(quinolin-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)quinoline **27** (50.8 mg, 0.131 mmol), *N*-bromosuccinimide (58.5 mg, 0.329 mmol), azobisisobutyronitrile (4.3 mg, 0.0262 mmol), and carbon tetrachloride (2.0 mL), and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure to afford crude **28**. 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq.) (6.0 mL) was added to a 1,4-dioxane (6.0 mL) solution of crude **28** in a sealed tube, and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 24 h. After the reaction was completed, the resulting mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 99/1$  to 97/3) to afford the title product (23.9 mg, 45% yield) as a yellow solid.



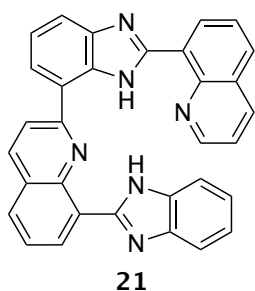
**29**

**2-(2-(Quinolin-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)quinoline-8-carbaldehyde (29)**

**M.p.** 158–159 °C. **IR** (neat) 3332, 3048, 2923, 2868, 1681, 1217, 775  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.15 (brs, 1H), 11.86 (s, 1H), 9.22 (dd,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 1H), 8.87 (dd,  $J = 4.3, 1.8$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 2H), 7.54 (dd,  $J = 8.2, 4.2$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.9, 7.6$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.02, 158.58, 152.59, 150.89, 147.84, 145.72, 144.78, 137.67, 137.48, 134.56, 133.34, 131.50, 131.17, 130.54, 130.14, 129.11, 127.39, 126.88, 126.35, 126.14, 123.47, 122.63, 122.58, 121.84, 121.58, 120.44. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 401.1402, found: 401.1403.

#### 11-6-4. Synthesis of acyclic BIm2Q2 **21**

To a sealed tube were 2-(2-(quinolin-8-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-yl)quinoline-8-carbaldehyde **29** (20.0 mg, 0.0500 mmol), 1,2-phenylenediamine (6.0 mg, 0.0555 mmol) and toluene (1.0 mL), and the resulting mixture was stirred at 110 °C for 16 h. After the reaction was completed, the mixture was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on NH silica gel (eluent: toluene/ethyl acetate = 80/20) and HPLC system (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 5/95, column: Inertsil Diol 3 μm) to afford the title product (2.8 mg, 11% yield) as a light yellow solid.



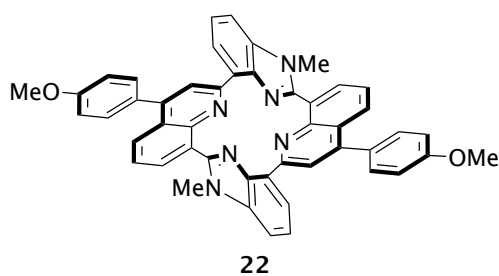
#### **8-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(2-(quinolin-8-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-yl)quinoline (**21**)**

**M.p.** 150–151 °C. **IR** (neat) 3306, 3054, 2953, 2926, 2849, 1220, 773 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 9.18–9.15 (m, 2H), 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, 3H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.6

Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 7.4, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.35–6.31 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.64, 153.25, 150.66, 148.65, 145.46, 145.04, 144.96, 142.65, 138.99, 136.64, 133.99, 133.01, 131.54, 130.38, 130.29, 130.06, 128.40, 127.95, 127.06, 126.43, 126.27, 125.30, 124.20, 122.98, 122.88, 122.23, 121.78, 121.68, 121.19, 120.57, 118.83, 110.30. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 489.1828, found: 489.1827.

#### 11-6-5. Synthesis of *N*-methylated BIm2Q2 **22**

To a sealed tube were added NaH (2.8 mg, 0.071 mmol, 60% in oil), BIm2Q2 **2a** (10.0 mg, 0.0143 mmol) and DMF (1.0 mL) under N<sub>2</sub> and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Iodomethane (2.7 μL, 0.044 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 22.5 h. After the reaction was completed, NH<sub>4</sub>Cl (sat.) was added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was washed by ethyl acetate to afford the title product (8.2 mg, 79% yield) as a white solid.



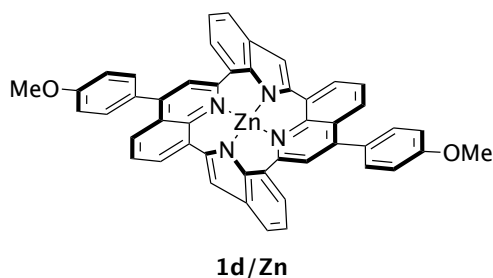
**(11*Z*,23*Z*)-27,30-Bis(4-methoxyphenyl)-25,28-dimethyl-4,6:16,18-di(epiethane[1,2]diylidene)-10,12:22,24-diepiminotetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine (22)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3033, 2958, 2926, 2837, 1248, 1219, 772 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 7.55–7.52 (m, 6H), 7.46–7.43 (m, 4H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.83 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.89, 159.05, 152.69, 148.59, 148.14, 137.36, 133.41, 131.96, 130.67, 129.94, 128.10, 126.84, 124.67, 123.06, 122.87, 122.08, 114.17, 110.35, 55.57, 31.67. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>48</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 727.2821, found: 727.2823.

## 11-7. Synthesis of Zn complexes

### 11-7-1. Synthesis of Zn complex **1d/Zn**

To a sealed tube were added In2Q2 **1d** (19.8 mg, 0.0284 mmol), THF (1.0 mL) under N<sub>2</sub>. <sup>*n*</sup>BuLi (91.0 μL, 0.142 mmol, 1.60 M in hexane) was added at –78 °C dropwise and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After adding ZnCl<sub>2</sub> (4.6 mg, 0.034 mmol) in THF (0.4 mL), the resulting mixture was stirred at the room temperature for 2.5 h. MeOH was added to quench the reaction and the mixture was filtered to afford the title product (16.9 mg, 78% yield) as an orange solid.

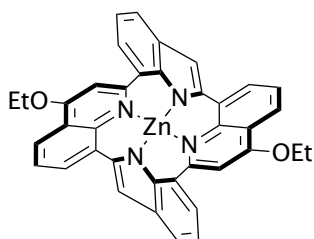


**27,30-Bis(4-methoxyphenyl)-11*H*,23*H*-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)tetrabenzo[*b,f,j,n*][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine zinc(II) (1d/Zn)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 2955, 2931, 2869, 2835, 1246, 1030, 748 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.70–7.67 (m, 6H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.09 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 3.89 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160.49, 159.93, 150.04, 147.49, 144.59, 142.21, 133.49, 131.81, 131.78, 131.04, 129.47, 126.78, 125.38, 124.69, 123.02, 122.42, 121.71, 117.78, 114.38, 103.85, 55.38. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>48</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Zn [M+H]<sup>+</sup>: 759.1739, found: 759.1746.

#### 11-7-2. Synthesis of Zn complex **1g/Zn**

To a sealed tube were added In2Q2 **1g** (23.3 mg, 0.0407 mmol), THF (1.0 mL) under N<sub>2</sub>. <sup>n</sup>BuLi (78.3 μL, 0.122 mmol, 1.60 M in hexane) was added at –78 °C dropwise and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After adding ZnCl<sub>2</sub> (6.7 mg, 0.049 mmol) in THF (0.8 mL), the resulting mixture was stirred at the room temperature for 1.5 h. MeOH was added to quench the reaction and the mixture was filtered to afford the title product (13.9 mg, 54% yield) as a yellow solid.



**1g/Zn**

#### **27,30-Diethoxy-11H,23H-4,6:16,18-dietheno-10,12:22,24-di(metheno)[b,f,j,n][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine zinc(II) (1g/Zn)**

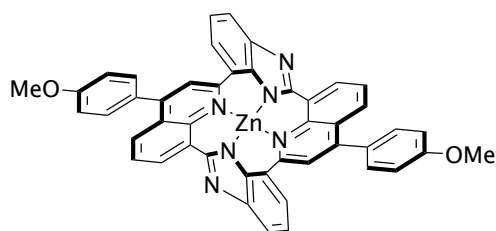
**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3114, 3041, 2979, 1042, 999, 849, 657 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 8.21 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 6.99 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 4.52 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 4.39 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 1.60 (dd, *J* = 7.0 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) δ 164.64, 163.36, 148.95, 146.55, 144.28, 134.86, 133.56, 132.70, 126.03, 124.53, 122.16, 121.79, 121.58, 121.08, 118.12, 104.43, 103.33, 65.47, 14.76. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>38</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Zn [M+H]<sup>+</sup>: 635.1423, found: 635.1433.

#### 11-7-3. *In situ* experiment of synthesis of **1g/Zn**

To an NMR tube were added In2Q2 **1g** (11.4 mg, 0.0200 mmol), THF-*d*<sub>8</sub> (0.7 mL) under N<sub>2</sub>. <sup>n</sup>BuLi (39.5 μL, 0.0600 mmol, 1.51 M in hexane) was added dropwise at –78 °C and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min, and checked <sup>1</sup>H NMR (ii). After adding ZnCl<sub>2</sub> (3.3 mg, 0.024 mmol) in THF-*d*<sub>8</sub> (0.3 mL), the resulting mixture was stirred at the room temperature for 1.5 h and checked <sup>1</sup>H NMR (iii). MeOH was added to quench the reaction and the mixture was filtered to afford the title product as a yellow solid.

#### 11-7-4. Synthesis of neutral Zn complex **2a/Zn**

To a sealed tube were added NaH (4.0 mg, 0.10 mmol, 60% in oil), In2Q2 **1g** (11.4 mg, 0.0200 mmol) and DMF (1.0 mL) under N<sub>2</sub> and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Iodomethane (3.7 μL, 0.059 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 3.5 h. After the reaction was completed, NH<sub>4</sub>Cl (sat.) was added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was washed by ethyl acetate to afford the title product (7.4 mg, 62% yield) as a white solid.



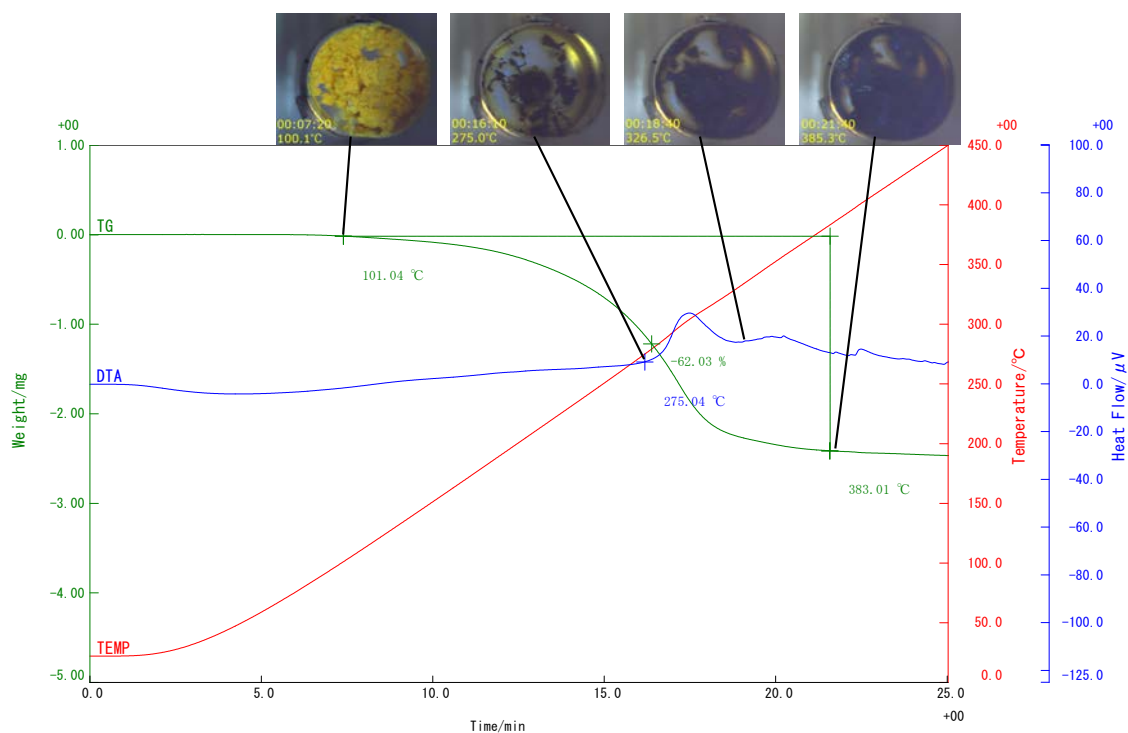
**2a/Zn**

**26,29-Bis(4-methoxyphenyl)-5H,17H-4,6:16,18-di(azeno)-10,12:22,24-di(epiethane[1,2]diylidene)tetrabenzob[5,6,f,j,n][1,5,9,13]tetraazacyclohexadecine zinc(II) (2a/Zn)**

**M.p.** >300 °C. **IR** (neat) 3033, 2956, 2929, 2837, 1248, 1219, 771 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 7.9, 7.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.36 (brs, 2H), 3.96 (s, 6H). **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>46</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Zn [M+H]<sup>+</sup>: 761.1643, found: 761.1643.

#### 11-8. TG-DTA analysis of non-substituted In2Q2 **1a**

TG-DTA analysis indicate the decomposition of In2Q2 **1a**, resulting in sample weight loss of 62% from 101 °C to 383 °C (Figure 11-1).

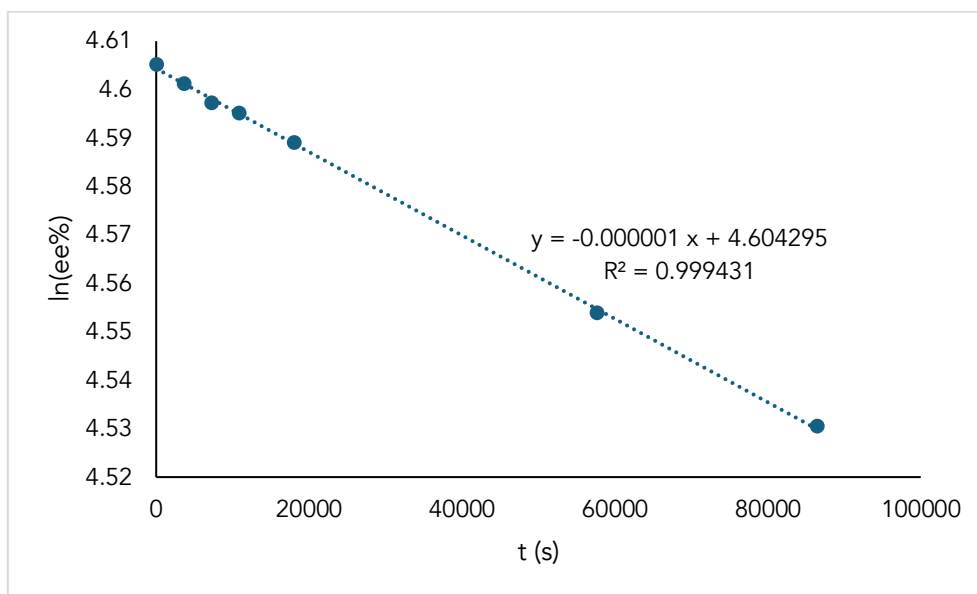


**Figure 11-1. TG-DTA analysis**

## 11-9. Racemization protocol

### 11-9-1. Racemization protocol of poly-substituted In2Q2 **1i** isomer

To a 1.5 mL vial was added poly-substituted In2Q2 **1i** isomer solution (400  $\mu$ L, 1.0 mg/mL in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), and the mixture was stated at 25  $^\circ\text{C}$ . Then 10  $\mu$ L of the solution was taken at 0, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 16, 24 h for each analysis, and this solution was directly injected into the HPLC system to determine the enantiomer excess. CHIRALPAK IE-3 column, "hexane/THF/"PrNH<sub>2</sub> = 75/25/0.1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm.



**Figure 11-2.** Plots of ln (ee%) vs time 25  $^\circ\text{C}$ .

Enantiomeric excess (ee) of one enantiomer decays via first order kinetics with a rate constant  $2k$ .

So,  $k = 5.0 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ .

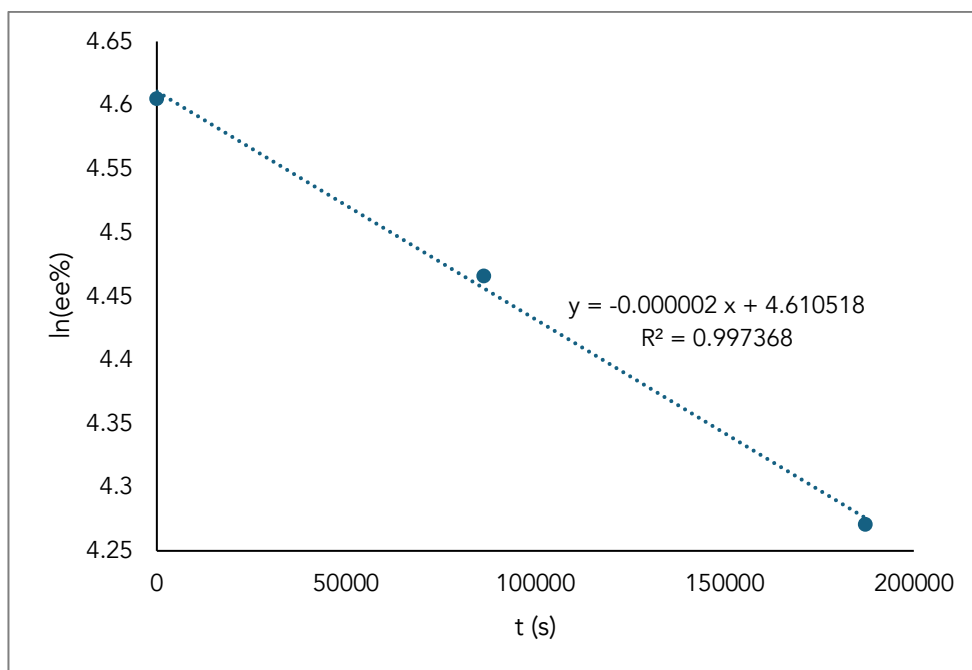
According to Eyring equation:

$$k = \frac{Kk_b}{h} T e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

$\Delta G^\ddagger$  was estimated as 26.1 kcal/mol.

### 11-9-2. Racemization protocol of poly-substituted In2Q2 **1i** isomer

To a 1.5 mL vial was added poly-substituted In2Q2 **1i** isomer solution (1.0 mL, 1.0 mg/mL in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), and the mixture was stated at 25  $^\circ\text{C}$ . Then 10  $\mu$ L of the solution was taken at 0, 24, 52 h for each analysis, and this solution was directly injected into the HPLC system to determine the enantiomer excess. CHIRALPAK IE-3 column, "hexane/EtOAc = 65/35, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm.



**Figure 11-3.** Plots of ln (ee%) vs time 25 °C.

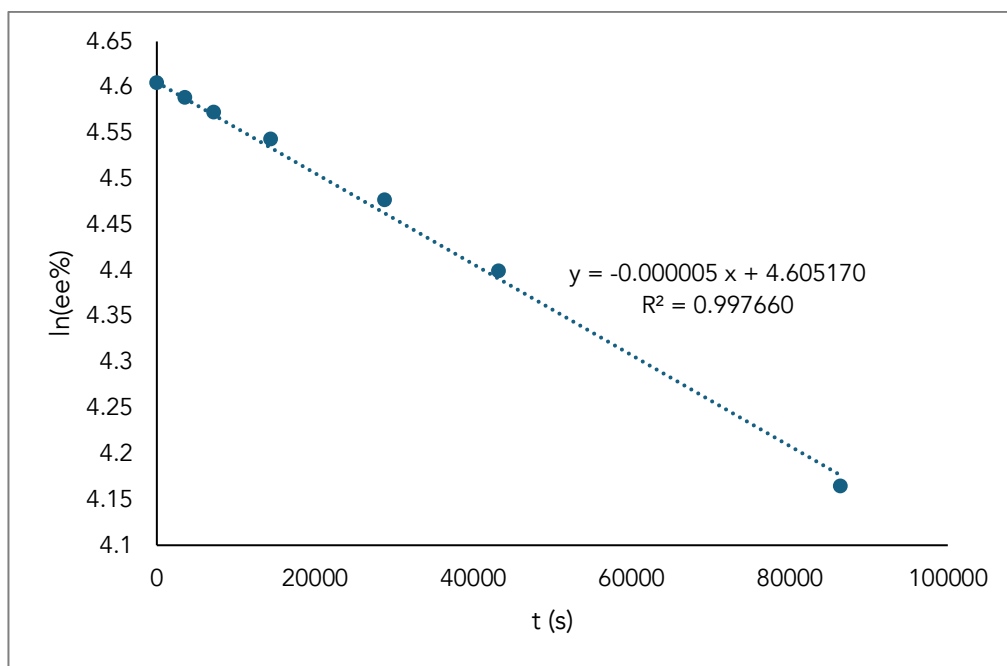
Enantiomeric excess (ee) of one enantiomer decays via first order kinetics with a rate constant  $2k$ .

So,  $k = 1.0 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .

According to Eyring equation,  $\Delta G^\ddagger$  was estimated as 25.7 kcal/mol.

#### 11-9-3. Racemization protocol of poly-substituted In2Q2 **1o** isomer

To a 1.5 mL vial was added poly-substituted In2Q2 **1o** isomer solution (1.0 mL, 1.0 mg/mL in *n*-butyl acetate), and the mixture was heated at 120 °C. Then 100  $\mu\text{L}$  of the solution was taken at 0, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 12, 24 h for each analysis, and added to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (900  $\mu\text{L}$ ). Then the solution was analyzed with the HPLC system to determine the enantiomer excess. CHIRALPAK IB-N3 column, *n*-hexane/THF/*n*-PrNH<sub>2</sub> = 85/15/0.1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm.



**Figure 11-4.** Plots of ln (ee%) vs time 120 °C.

Enantiomeric excess (ee) of one enantiomer decays via first order kinetics with a rate constant  $2k$ .

So,  $k = 2.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .

According to Eyring equation,  $\Delta G^\ddagger$  was estimated as 33.3 kcal/mol.

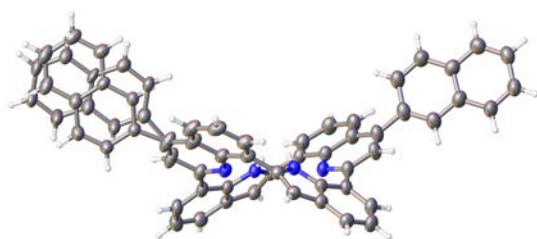
#### 11-10. pH-Dependent fluorescence of BIm2Q2 **2a**, acyclic BIm2Q2 **21** and *N*-methylated BIm2Q2 **22**

The HEPES buffer (500  $\mu\text{L}$ ) in pH 1.0–13.0 and DMSO (4450  $\mu\text{L}$ ) were added to the solution (50  $\mu\text{L}$ ) of **2a**, **21** and **22** in DMSO (2.0 mM) and then the fluorescence was monitored at excitation 360 nm and emission was recorded in the interval of 330–750 nm on a Jasco FP-8600 spectrofluorometer.

## 11-11. Crystal structures

### 11-11-1. Crystal structure of **1c**

Single crystals of **1c** were obtained by solvent layering from solution in "hexane/THF at room temperature. A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 93.15 K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-1 and Figure 11-5. CCDC 2225400 contains the supplementary crystallographic data.



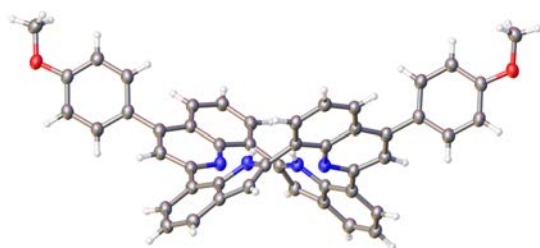
**Figure 11-5.** ORTEP diagram of **1c**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, blue: N (Disordered THF molecules are removed for clarity.)

**Table 11-1.** Selected crystal data of **1c**.

|                          |                                                                  |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Empirical Formula        | C <sub>74</sub> H <sub>70.94</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> |
| Formula Weight           | 1096.28                                                          |
| Crystal Dimensions       | 0.2 × 0.05 × 0.05 mm                                             |
| Crystal System           | monoclinic                                                       |
| Space group              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>                               |
| Lattice Parameters       |                                                                  |
| <i>a</i>                 | 12.13800(10) Å                                                   |
| <i>b</i>                 | 21.82450(10) Å                                                   |
| <i>c</i>                 | 22.21660(10) Å                                                   |
| $\alpha$                 | 90°                                                              |
| $\beta$                  | 103.5820(10)°                                                    |
| $\gamma$                 | 90°                                                              |
| <i>V</i>                 | 5720.72(6) Å <sup>3</sup>                                        |
| <i>Z</i> value           | 4                                                                |
| <i>R</i> <sub>1</sub>    | 0.0824                                                           |
| <i>wR</i> <sub>2</sub>   | 0.2459                                                           |
| <i>D</i> <sub>calc</sub> | 1.273 g/cm <sup>3</sup>                                          |
| <i>F</i> <sub>000</sub>  | 2332.0                                                           |

### 11-11-2. Crystal structure of **1d**

Single crystals of **1d** were obtained by solvent layering from solution in cyclohexane/THF at room temperature. A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 293(2) K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-2 and Figure 11-6. CCDC 2287239 contains the supplementary crystallographic data.



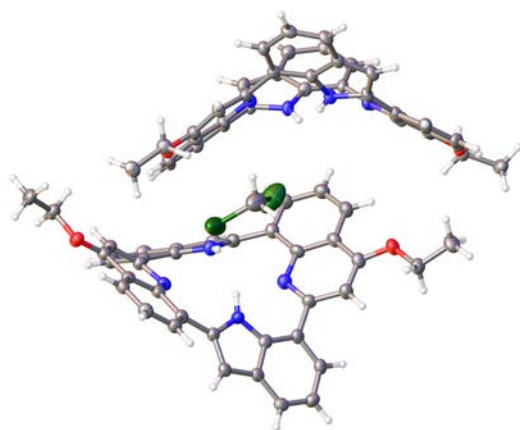
**Figure 11-6.** ORTEP diagram of **1d**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, blue: N, red: O.

**Table 11-2.** Selected crystal data of **1d**.

|                    |                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------|
| Empirical Formula  | C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O |
| Formula Weight     | 348.39                                           |
| Crystal Dimensions | 0.1 × 0.05 × 0.05 mm                             |
| Crystal System     | monoclinic                                       |
| Space group        | <i>I</i> 2/a                                     |
| Lattice Parameters |                                                  |
| a                  | 18.1349(6) Å                                     |
| b                  | 10.9274(4) Å                                     |
| c                  | 17.1561(6) Å                                     |
| $\alpha$           | 90°                                              |
| $\beta$            | 102.700(3)°                                      |
| $\gamma$           | 90°                                              |
| V                  | 3316.6(2) Å <sup>3</sup>                         |
| Z value            | 8                                                |
| $R_1$              | 0.0531                                           |
| $wR_2$             | 0.1604                                           |
| D <sub>calc</sub>  | 1.395 g/cm <sup>3</sup>                          |
| F <sub>000</sub>   | 1456.0                                           |

### 11-11-3. Crystal structure of **1g**

Single crystals of **1g** were obtained by solvent layering from solution in "hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature. A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 93.15 K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-3 and Figure 11-7. CCDC 2221855 contains the supplementary crystallographic data.



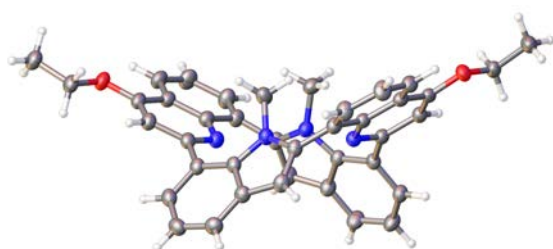
**Figure 11-7.** ORTEP diagram of **1g**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, green: Cl, blue: N, red: O.

**Table 11-3.** Selected crystal data of **1g**.

|                        |                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Empirical Formula      | C <sub>77</sub> H <sub>58</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> |
| Formula Weight         | 1230.21                                                                       |
| Crystal Dimensions     | 0.05 × 0.05 × 0.05 mm                                                         |
| Crystal System         | monoclinic                                                                    |
| Space group            | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>                                            |
| Lattice Parameters     |                                                                               |
| a                      | 15.8480(2) Å                                                                  |
| b                      | 23.2249(2) Å                                                                  |
| c                      | 16.2783(2) Å                                                                  |
| $\alpha$               | 90°                                                                           |
| $\beta$                | 90.2680(10)°                                                                  |
| $\gamma$               | 90°                                                                           |
| V                      | 5991.46(12) Å <sup>3</sup>                                                    |
| Z value                | 4                                                                             |
| <i>R</i> <sub>1</sub>  | 0.0672                                                                        |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> | 0.2175                                                                        |
| D <sub>calc</sub>      | 1.364 g/cm <sup>3</sup>                                                       |
| F <sub>000</sub>       | 2568.0                                                                        |

#### 11-11-4. Crystal structure of **7**

Single crystals of **7** were obtained by slow evaporation from solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O/EtOH at room temperature. A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 93.15 K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-4 and Figure 11-8. CCDC 2314312 contains the supplementary crystallographic data.



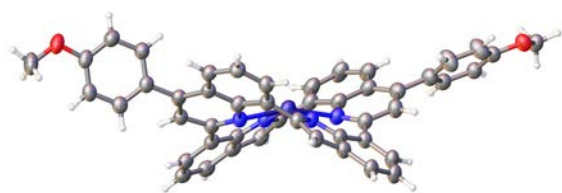
**Figure 11-8.** ORTEP diagram of **7**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, blue: N, red: O.

**Table 11-4.** Selected crystal data of **7**.

|                          |                                                               |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Empirical Formula        | C <sub>40</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> |
| Formula Weight           | 600.69                                                        |
| Crystal Dimensions       | 0.1 × 0.1 × 0.02 mm                                           |
| Crystal System           | trigonal                                                      |
| Space group              | <i>P</i> -3                                                   |
| Lattice Parameters       |                                                               |
| <i>a</i>                 | 19.01520(10) Å                                                |
| <i>b</i>                 | 19.01520(10) Å                                                |
| <i>c</i>                 | 15.69450(10) Å                                                |
| $\alpha$                 | 90°                                                           |
| $\beta$                  | 90°                                                           |
| $\gamma$                 | 120°                                                          |
| <i>V</i>                 | 4914.50(6) Å <sup>3</sup>                                     |
| <i>Z</i> value           | 6                                                             |
| <i>R</i> <sub>1</sub>    | 0.0364                                                        |
| <i>wR</i> <sub>2</sub>   | 0.0947                                                        |
| <i>D</i> <sub>calc</sub> | 1.218 g/cm <sup>3</sup>                                       |
| <i>F</i> <sub>000</sub>  | 1896.0                                                        |

#### 11-11-5. Crystal structure of **1d/Zn**

Single crystals of **1d/Zn** were obtained by solvent layering from solution in MeOH/THF at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated Cu- $K\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 93.15 K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-5 and Figure 11-9. CCDC 2292275 contains the supplementary crystallographic data.



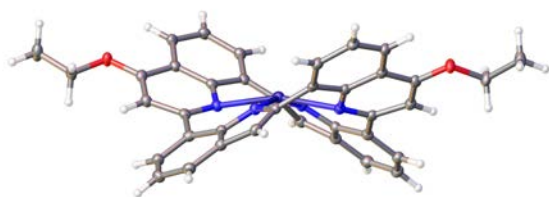
**Figure 11-9.** ORTEP diagram of **1d/Zn**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, blue: N, red: O, purple: Zn.

**Table 11-5.** Selected crystal data of **1d/Zn**.

|                    |                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| Empirical Formula  | $\text{C}_{49}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{Zn}$ |
| Formula Weight     | 776.13                                                    |
| Crystal Dimensions | $0.1 \times 0.02 \times 0.02\text{ mm}$                   |
| Crystal System     | triclinic                                                 |
| Space group        | $P-1$                                                     |
| Lattice Parameters |                                                           |
| a                  | $12.1593(2)\text{ \AA}$                                   |
| b                  | $12.4966(2)\text{ \AA}$                                   |
| c                  | $16.4554(2)\text{ \AA}$                                   |
| $\alpha$           | $72.1220(10)^{\circ}$                                     |
| $\beta$            | $68.9490(10)^{\circ}$                                     |
| $\gamma$           | $75.4500(10)^{\circ}$                                     |
| V                  | $2192.70(6)\text{ \AA}^3$                                 |
| Z value            | 2                                                         |
| $R_1$              | 0.0498                                                    |
| $wR_2$             | 0.1430                                                    |
| $D_{\text{calc}}$  | $1.176\text{ g/cm}^3$                                     |
| $F_{000}$          | 800.0                                                     |

#### 11-11-6. Crystal structure of **1g/Zn**

Single crystals of **1g/Zn** were obtained by solvent layering from solution in "hexane/THF at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated  $\text{Cu-K}\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 93.15 K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-6 and Figure 11-10. CCDC 2287240 contains the supplementary crystallographic data.



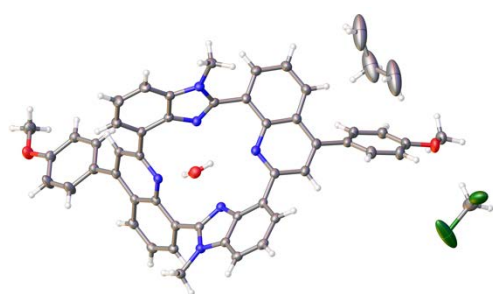
**Figure 11-10.** ORTEP diagram of **1g/Zn**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, blue: N, red: O, purple: Zn. (Disordered THF molecules are removed for clarity.)

**Table 11-6.** Selected crystal data of **1g/Zn**.

|                    |                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Empirical Formula  | $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_{1.5}\text{Zn}_{0.5}$ |
| Formula Weight     | 354.05                                                              |
| Crystal Dimensions | $0.1 \times 0.01 \times 0.01\text{ mm}$                             |
| Crystal System     | monoclinic                                                          |
| Space group        | $I2/a$                                                              |
| Lattice Parameters |                                                                     |
| a                  | $16.3273(2)\text{ \AA}$                                             |
| b                  | $12.45810(10)\text{ \AA}$                                           |
| c                  | $16.6206(2)\text{ \AA}$                                             |
| $\alpha$           | $90^{\circ}$                                                        |
| $\beta$            | $105.9520(10)^{\circ}$                                              |
| $\gamma$           | $90^{\circ}$                                                        |
| V                  | $3250.56(6)\text{ \AA}^3$                                           |
| Z value            | 8                                                                   |
| $R_1$              | 0.0372                                                              |
| $wR_2$             | 0.0937                                                              |
| $D_{\text{calc}}$  | $1.447\text{ g/cm}^3$                                               |
| $F_{000}$          | 1472.0                                                              |

#### 11-11-7. Crystal structure of **22**

Single crystals of **22** were obtained by solvent layering from solution in cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature. A suitable crystal was selected and the sample was measured on a Rigaku R-Axis RAPIS II diffractometer using multilayer mirror monochromated Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.54184$ ). The data were collected at 93.15 K. Refined structure and crystallographic parameters are summarized in Table 11-7 and Figure 11-11.



**Figure 11-11.** ORTEP diagram of **22**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability. Color code; gray: C, white: H, green: Cl, blue: N, red: O.

**Table 11-7.** Selected crystal data of **22**.

|                    |                                                                               |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Empirical Formula  | C <sub>52</sub> H <sub>48</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> |
| Formula Weight     | 907.86                                                                        |
| Crystal Dimensions | 0.1 × 0.05 × 0.05 mm                                                          |
| Crystal System     | monoclinic                                                                    |
| Space group        | C2/c                                                                          |
| Lattice Parameters |                                                                               |
| a                  | 30.2185(2) Å                                                                  |
| b                  | 9.32390(10) Å                                                                 |
| c                  | 33.5479(2) Å                                                                  |
| $\alpha$           | 90°                                                                           |
| $\beta$            | 101.6490(10)°                                                                 |
| $\gamma$           | 90°                                                                           |
| V                  | 9257.58(13) Å <sup>3</sup>                                                    |
| Z value            | 8                                                                             |
| $R_1$              | 0.0887                                                                        |
| $wR_2$             | 0.2795                                                                        |
| D <sub>calc</sub>  | 1.303 g/cm <sup>3</sup>                                                       |
| F <sub>000</sub>   | 3808.0                                                                        |

## 参考文献

1. J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.
2. A. R. Battersby, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 507.
3. M. O. Senge, N. N. Sergeeva and K. J. Hale, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 4730.
4. C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017.
5. A. Ikeda and S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1713.
6. P. Gale, *Chem. Rev.* **2000**, 199, 181.
7. D. M. Homden and C. Redshaw, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5086.
8. R. Joseph and C. P. Rao, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4658.
9. K. Cottet, P. M. Marcos and P. J. Cragg, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 201–226.
10. K. Kiegiel, L. Steczek and G. Zakrzewska-Trznadel, *J. Chem.* **2013**, 2013, 76281.
11. R. Kumar, A. Sharma, H. Singh, P. Suating, H. S. Kim, K. Sunwoo, I. Shim, B. C. Gibb And J. S. Kim, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 9657.
12. D. Wu, W. Cheng, X. Ban and J. Xia, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 2161.
13. G. Povie, Y. Segawa, T. Nishihara, Y. Miyauchi and K. Itami, **2017**, 356, 172.
14. G. Povie, Y. Segawa, T. Nishihara, Y. Miyauchi and K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10054.
15. K. Y. Cheung, S. Gui, C. Deng, H. Liang, Z. Xia, Z. Liu, L. Chi and Q. Miao, *Chem*, **2019**, 5, 838.
16. K. Y. Cheung, K. Watanabe, Y. Segawa and K. Itami, *Nat. Chem.* **2021**, 13, 255.
17. Y. Segawa, T. Watanabe, K. Yamanoue, M. Kuwayama, K. Watanabe, J. Pirillo, Y. Hijikata and K. Itami, *Nat. Synth.* **2022**, 1, 535.
18. W. Fan, T. M. Fukunaga, S. Wu, Y. Han, Q. Zhou, J. Wang, Z. Li, X. Hou, H. Wei, Y. Ni, H. Isobe and J. Wu, *Nat. Synth.* **2023**, 2, 880.
19. J. C. Barona-Castaño, C. C. Carmona-Vargas, T. J. Brocksom and K. T. de Oliveira, *Molecules*, **2016**, 21, 310.
20. S. Hiroto, Y. Miyake and H. Shinokubo, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2910.
21. B. Szyszko, M. J. Białek, E. Pacholska-Dudziak and L. Latos-Grażyński, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2839.
22. T. D. Lash, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2313–2446.
23. D. W. Thuita and C. Brückner, *Chem. Rev.* **2022**, 122, 7990.
24. G. G. Stokes, *J. Chem. Soc.* **1864**, 17, 304.
25. R. Willstätter and A. Stoll, *Untersuchungen über Chlorophyll. Methoden und Ergebnisse*, J. Springer, Berlin, Germany, **1913**.
26. R. Willstätter and A. Stoll, *Investigations on Chlorophyll*, Science Press, Lancaster, Ohio, **1928**.
27. H. Fischer and A. Kirstahler, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 466, 178.
28. H. Fischer and K. Zeile, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.

29. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Ito, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta and H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800.
30. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1961**, *2*, 383.
31. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Ito, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta and H. Volz, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7599.
32. Y. Liu, S. Zhang and J. S. Lindsey, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 879.
33. P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625.
34. A.O. Adler, F.R. Longo, J. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour and L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476.
35. J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney and A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827.
36. J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300.
37. H. H. Inhoffen, J. H. Fuhrhop, H. Voigt and H. Brockmann Jr., *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *695*, 133.
38. M. G. H. Vicente and K. M. Smith, *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 3.
39. D. H. R. Barton and S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098.
40. D. H. R. Barton, J. Kervagoret and S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7587.
41. A. Braun and J. Tscherniak, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1907**, *40*, 2709.
42. H. de Diesbach and E. von der Weid, *Helv. Chim. Acta*, **1927**, *10*, 886.
43. R. P. Linstead, *Rep. Br. Assoc. Adv. Sci.* **1933**, 465.
44. G. de la Torre, C. G. Claessens and T. Torres, *Chem. Commun.* **2007**, 2000.
45. G. Bottari, G. de la Torre, D. M. Guldi and T. Torres, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6768.
46. D. Wohlre, in *Phthalocyanine: Properties and Applications*, ed. C. C. Leznoff and A. B. P. Lever, VCH Publications, New York, **1989**.
47. J. Mack and N. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 281.
48. P. Erk and H. Hengelsberg, *Phthalocyanine Dyes and Pigments*, in *The Porphyrin Handbook*, ed. K. M. Kadish, K. M. Smith and R. Guilard, Academic Press, New York, USA, **2003**, *13*, 105–149.
49. M. Wyler, ICI, GB 464 126, **1935**.
50. A. Riley, ICI, GB 476 243, **1936**.
51. R. P. Linstead and A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1022.
52. C. E. Dent and R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1027.
53. P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král and V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140.
54. D. S. Kim and J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 532.
55. L. Escobar, Q. Sun and P. Ballester, *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 500.
56. Johnson, A. W.; Kay, I. T. *J. Chem. Soc.* **1965**, *0*, 1620.
57. Z. Gross, N. Galili and I. Saltsman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1427.

58. R. Paolesse, L. Jaquinod, D. J. Nurco, S. Mini, F. Sagone, T. Boschi and K. M. Smith, *Chem. Commun.* **1999**, 14, 1307.
59. T. Ito, Y. Hayashi, S. Shimizu, J. Y. Shin, N. Kobayashi and H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8542.
60. A. Ghosh, I. H. Wasbotten, W. Davis and J. C. Swarts, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 22, 4479.
61. M. Bröring, S. Köhler and C. Kleeberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5658.
62. T. Yonezawa, S. A. Shafie, S. Hiroto and H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11822.
63. J. Conradie, C. Foroutan-Nejad and A. Ghosh, *Sci. Rep.* **2019**, 9, 4852.
64. Y. Inaba, Y. Nomata, Y. Ide, J. Pirillo, Y. Hijikata, T. Yoneda, A. Osuka, J. L. Sessler and Y. Inokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 12355.
65. J. L. Sessler and D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5134.
66. T. K. Chandrashekar and S. Venkatraman, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 676.
67. M. Stępień, N. Sprutta and L. Latos-Grażyński, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4288.
68. S. Saito and A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4342.
69. A. Osuka and S. Saito, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4330.
70. T. Tanaka and A. Osuka, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2584.
71. B. Szyszko, M. J. Bialek, E. Pacholska-Dudziak and L. Latos-Grażyński, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2839.
72. Y. Tanaka, J. Y. Shin and A. Osuka, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1341.
73. V. G. Anand, S. Saito, S. Shimizu and A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7244.
74. S. Shimizu and A. Osuka, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4909.
75. S. Shimizu, W.-S. Cho, J. L. Sessler, H. Shinokubo and A. Osuka, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2668.
76. T. Soya, W. Kim, D. Kim and A. Osuka, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 8341.
77. A. Werner, M. Michels, L. Zander, J. Lex and E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3650.
78. M. Izawa, T. Suito, S. Ishida, D. Shimizu, T. Tanaka, T. Mori and A. Osuka, *Chem. Asian J.* **2020**, 15, 1440.
79. S. Li, Y. Zhang, S. Mei, X. Kong, M. Yang, Z. Hu, W. Wu, J. He and H. Tan, *ACS Appl. Energy Mater.* **2021**, 4, 9267.
80. S. Li, S. Zhang, S. Mei, X. Kong, M. Yang, W. Wu, S. Zhang and H. Tan, *Dyes Pigm.* **2021**, 190, 109308.
81. M. Yahya, A. Bouziani, C. Ocak, Z. Seferoğlu and M. Sillanpää, *Dyes Pigm.* **2021**, 192, 109227.
81. N. Xiang, W. Zhou, S. Jiang, L. Deng, Y. Liu, Z. Tan, B. Zhao, P. Shen and S. Tan, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **2011**, 95, 1174.
82. J. Lu, S. Liu and M. Wang, *Front. Chem.* **2018**, 6, 541.
83. M. Yahya, A. Bouziani, C. Ocak, Z. Seferoğlu and M. Sillanpää, *Dyes Pigm.* **2021**, 192, 109227.
84. S. Huang, Q. Li, S. Li, C. Li, H. Tan and Y. Xie, *Chem. Commun.* **2024**, 60, 4521.

85. Z. H. Kafafi, *Organic Electroluminescence*, CRC, Boca Raton, **2005**.
86. B. S. Harrison, *Appl. Phys. Lett.* **2001**, *79*, 3770.
87. L. H. Slooff, A. Polman and F. Cacialli, *Appl. Phys. Lett.* **2001**, *78*, 2122.
88. A. O’Riordan, E. O’Connor, S. Moynihan, P. Nockemann, P. Fias, R. Van Deun, D. Cupertino, P. Mackie and G. Redmond, *Thin Solid Films*, **2006**, *497*, 299.
89. Y. Sun, C. Borek, K. Hanson, P. I. Djurovich, M. E. Thompson, J. Brooks, J. J. Brown and S. R. Forrest, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*, 213503.
90. V. Yakutkin, S. Aleshchenkov, S. Chernov, T. Miteva, G. Nelles, A. Cheprakov, and S. Balushev, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9846.
91. S. M. Borisov, G. Nuss, W. Haas, R. Saf, M. Schmuck and I. J. Kilmant, *Photochem. Photobiol. A* **2009**, *201*, 128.
92. R. Kumar, T. Y. Ohulchanskyy, I. Roy, S. K. Gupta, C. Borek, M. E. Thompson, and P. N. Prasad, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1*, 1474.
93. M. D. Perez, C. Borek, P. I. Djurovich, E. I. Mayo, R. R. Lunt, S. R. Forrest and M. E. Thompson, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1517.
94. C. Borek, K. Hanson, P. I. Djurovich, M. E. Thompson, K. Aznavour, R. Bau, Y. Sun, S. R. Forrest, J. Brooks, L. Michalski and J. Brown, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1109.
95. J. R. Sommer, A. H. Shelton, A. Parthasarathy, I. Ghiviriga, J. R. Reynolds and K. S. Schanze, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 5296.
96. H. L. Kee, J. Bhaumik, J. R. Diers, P. Mroz, M. R. Hamblin, D. F. Bocian, J. S. Lindsey and D. Holten, *J. Photochem. Photobiol., A* **2008**, *200*, 346.
97. M. R. Wasielewski and M. P. Niemczyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5043.
98. J. P. Strachan, S. Gentemann, J. Seth, W. A. Kalsbeck, J. S. Lindsey, D. Holten and D. F. Bocian, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11191.
99. A. Gafni, H. Hardt, J. Schlessinger and I. Z. Steinberg, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1975**, *387*, 256.
100. C. Maeda, I. Yasutomo, K. Takaishi and T. Ema, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2023**, *27*, 903.
101. C. Maeda, K. Ogawa, K. Sadanaga, K. Takaishi and T. Ema, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1064.
102. K. Dhbaibi, P. Matozzo, L. Abella, M. Jean, N. Vanthuyne, J. Autschbach, L. Favereau And J. Crassous, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10743.
103. R. Watanabe, N. Hara, Y. Imai, M. Hasegawa, S. Ishioka, Y. Mazaki and K. Sugiyama, *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 3576.
104. S. Mashima, N. Ryu, Y. Kuwahara, M. Takafuji, H. Jintoku, R. Oda and H. Ihara, *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 368.
105. A. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas and J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1970**, *32*, 2443.
106. M. P. Mariette, D. D. Lucas and J. F. C. Maño, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10784.
107. L. Zou, R. Sa, H. Lv, H. Zhong and R. Wang, *ChemSusChem*, **2020**, *13*, 6124.
108. R. Zhang and J. J. Warren, *ChemSusChem*, **2021**, *14*, 293.
109. S. Yang, Y. Yu, X. Gao, Z. Zhang and F. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 12985.

110. J. T. Groves, T. E. Nemo and R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032.
111. J. T. Groves, R. C. Haushalter, M. Nakamura, T. E. Nemo and B. J. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2884.
112. J. T. Groves and T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786.
113. J. T. Groves and R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791.
114. J. T. Groves and T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6243.
115. D. Mansuy, J. P. Battioni, J. P. Renaud and P. Guerin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *3*, 155.
116. Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara and K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865.
117. K. Konishi, K. I. Oda, K. Nishida, T. Ada and S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1313.
118. G. Reginato, L. Di Bari, P. Salvadori and R. Guillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1165.
119. B. Boitrel, V. Baveux-Chambenoit and P. Richard, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1666.
120. H. Nakagawa, Y. Sei, K. Yamaguchi, T. Nagano and T. Higuchi, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *219*, 221.
121. H. Srour, P. L. Maux and G. Simonneaux, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5850.
122. A. Farokhi and H. H. Monfared, *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 5032.
123. N. Ananthi and I. V. M. V. Enoch, *Chirality*, **2019**, *31*, 155.
124. Y. Hu, K. Lang, J. Tao, M. K. Marshall, Q. Cheng, X. Cui, L. Wojtas and X. P. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2670.
125. V. Král, P. A. Gale, P. Anzenbacher Jr. K. Jursíková, V. Lynch and J. L. Sessler, *Chem. Commun.* **1998**, *1*, 9.
126. T. Yamamoto, T. Kanbara, Y. Suzuki and T. Yanagi, *Synlett*, **2005**, *19*, 2931.
127. N. Uchida, T. Sato, J. Kuwabara, Y. Nishimura and T. Kanbara, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 459.
128. H. Gong, X. Zhang, D. Wang, H. Ma, Q. Zheng and M. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9262.
129. E. X. Zhang, D. X. Wang, Z. T. Huang and M. X. Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8595.
130. A. Chapovetsky, T. H. Do, R. Haiges, M. K. Takase and S. C. Marinescu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5765.
131. E. M. Johnson, J. J. Liu, A. D. Samuel, R. Haiges and S. C. Marinescu, *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 1316.
132. N. Uchida, J. Kuwabara, A. Taketoshi and T. Kanbara, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10631.
133. Y. Suzuki, T. Yanagi, T. Kanbara and T. Yamamoto, *Synlett*, **2005**, *2*, 263.
134. W. X. Zhang, D. X. Wang, Q. Y. Zheng and M. X. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2565.
135. C. Y. Gao, L. Zhao and M. X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8448.
136. S. Nakamura, S. Hiroto and H. Shinokubo, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 524.
137. R. Chen, M. Bhadbhade, N. Kumar and S. Black, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3337.
138. E. Tauer, *Synthesis*, **2002**, *6*, 723.
139. M. Das and A. Srinivasan, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 11780.
140. R. Mysliborski, L. Latos-Grazynski and L. Szterenber, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3064.

141. R. Mysliborski and L. Latos-Grazynski, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5039.
142. T. D. Lash, K. Pokharel, J. M. Serling, V. R. Yant and G. M. Ferrence, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2863.
143. R. Mysliborski, K. Rachlewicz and L. Latos-Grazynski, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 7828.
144. L. Arnold, H. N. Arasi, M. Wagner, V. Enkelmann and K. Müllen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 970.
145. S. Kai, M. Suzuki and Y. Masaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4063.
146. J. Akhigbe, Gretchen Peters, M. Zeller and C. Brückner, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2306.
147. S. Adachi, M. Shibasaki and N. Kumagai, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3820.
148. T. Kobayashi and N. Kumagai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 32, e202307896.
149. T. Karimata, W. Xu and N. Kumagai, *Chem. Eur. J.* **2024**, in press.
150. W. Xu, Y. Nagata and N. Kumagai, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 2609.
151. M. Movassaghi, M. D. Hill and O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10096.
152. L. P. G. Wakelin, X. Bu, A. Eleftheriou, A. Parmar, C. Hayek and B. W. Stewart, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5790.
153. J. A. Halperin, M. Chorev and B. H. Aktas, President and Fellows of Harvard College, WO2014047437, **2014**.
154. S. Das, R. Saha, S. Bhadra and R. Samanta, *Org. Lett.* **2024**, 26, 8051.
155. M. Movassaghi and M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14254.
156. C. Wentrup, V. V. R. Rao, W. Frank, B. E. Fulloon, D. W. J. Moloney, T. Mosandl, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3608.
157. Liu, S. F.; Wu, Q. G.; Schmider, H. L.; Aziz, H.; Hu, N. X.; Popovic, Z.; Wang, S. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3671.
158. R. Alam, R. Bhowmick, A. S. M. Islam, K. Chaudhuri and M. Ali, *New J. Chem.* **2017**, 41, 8359.
159. M. C. Aragoni, M. Arca, A. Bencini, C. Caltagirone, A. Garau, F. Isaia, M. E. Light, V. Lippolis, C. Lodeiro and M. Mameli, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 14516.
160. J. J. Lee, S. A. Lee, H. Kim, L. Nguyen, I. Noh and C. Kim, *RSC Adv.* **2015**, 5, 41905.
161. H. Lee, H. S. Lee, J. H. Reibenspies and R. D. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 10904.
162. S. S. Tan, S. J. Kim and E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2664.
163. Diana, R.; Panunzi, B. *Molecules*, **2020**, 25, 4984.
164. Bi, X.; Pang, Y. *J. Phys. Chem. B*, **2016**, 120, 3311.
165. B. Xu, Z. Chi, X. Zhang, H. Li, C. Chen, S. Liu, Y. Zhang and J. Xu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11080.
166. Administration FaD. FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality*. **1992**, 4, 338.
167. E. Gil-Av, B. Feibush and R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 1009.
168. Colwell, C. E.; Price, T. W.; Stauch, T.; Jasti, R. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 3923.
169. Su, F.; Sun, Z.; Su, W.; Liang X. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1173, 690.
170. Takeda Pharmaceutical Company Limited United States, US20090186879 A1, **2009**.
171. S. Ohkuma and B. Poole, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 3327.

172. J. Llopis, J. M. McCaffery, A. Miyawaki, M. G. Farquhar and R. Y. Tsien, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 6803.
173. M. Schindler, S. Grabski, E. Hoff and S. M. Simon, *Biochemistry* **1996**, *35*, 2811.
174. P. E. Hande, Y. G. Shelke, A. Datta and S. J. Gharpure, *ChemBioChem*, **2022**, *23*, e202100448.
175. G. Niu, P. Zhang, W. Liu, M. Wang, H. Zhang, J. Wu, L. Zhang and P. Wang, *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 1922.
176. S. G. Stratton, G. H. Taumoeofolau, G. E. Purnell, M. Rasooly, W. L. Czaplyski and E. J. Harbron, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14064.
177. S. L. Shen, X. F. Zhang, Y. Q. Ge, Y. Zhu, X. Q. Lang and X. Q. Cao, *Sens. Actuators B* **2018**, *256*, 261.
178. D. Lee, K. M. K. Swamy, J. Hong, S. Lee and J. Yoon, *Sens. Actuators B*, **2018**, *266*, 416.
179. Y. Zhang, S. Xia, M. Fang, W. Mazi, Y. Zeng, T. Johnston, A. Pap, R. L. Luck and H. Liu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7625.
180. M. Guo-Jiang, L. Zhen-Zhen, G. Guang-Qi, W. Ying-Ying, G. Xin-Yu, S. Li, H. Zhang, Q. Ma and G. Zhang, *Anal. Chim. Acta*, **2019**, *1092*, 117.
181. G. Bao, K. Wong and P. A. Tanner, *ChemPlusChem*, **2019**, *84*, 816.
182. X. F. Zhang, T. R. Wang, X. Q. Cao and S. L. Shen, *Spectrochim. Acta Part A*, **2020**, *227*, 117761.
183. Y. Koide, R. Kojima, K. Hanaoka, K. Numasawa, T. Komatsu, T. Nagano, H. Kobayashi, and Y. Urano, *Chem. Commun.* **2019**, *2*, 94.
184. Wen, P. Xia, Z. Zheng, Y. Xu, H. Li, F. Liu and S. Sun, *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 2005.
185. M. J. Chang, K. Kim, K. S. Park, J. S. Kang, C. S. Lim, H. M. Kim, C. Kang and M. H. Lee, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13531.
186. X. Yang, X. Qin, F. Zhu and W. Shi, *Talanta*, **2019**, *200*, 350.
187. M. Fang, R. Adhikari, J. Bi, W. Mazi, N. Dorh, J. Wang, N. Conner, J. Ainsley, T. G. Karabancheva-Christova, F.-T. Luo, A. Tiwari and H. Liu, *J. Mater. Chem. B*, **2017**, *5*, 9579.
188. J. Zhang, M. Yang, W. Mazi, K. Adhikari, M. Fang, F. Xie, L. Valenzano, A. Tiwari, F. T. Luo and H. Liu, *ACS Sens.* **2016**, *1*, 158.
189. R. Gotor, P. Ashokkumar, M. Hecht, K. Keil and K. Rurack, *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 8437.
190. D. Prasannan and C. Arunkumar, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 3473.
191. L. Wang, M. Cui, H. Tang and D. Cao, *Anal. Methods*, **2018**, *10*, 1633.
192. S. Radunz, H.R. Tschiche, D. Moldenhauer and U. Resch-Genger, *Sens. Actuators B*, **2017**, *251*, 490.
193. M. Zhu, P. Xing, Y. Zhou, L. Gong, J. Zhang, D. Qi, Y. Bian, H. Du, J. Jiang, *J. Mater. Chem. B*, **2018**, *6*, 4422.
194. S. Xiaa, M. Fanga, J. Wanga, J. Bia, W. Mazia, Y. Zhanga, R. L. Lucka and H. Liu, *Sens. Actuators B* **2019**, *294*, 1.
195. X. Zhu, Q. Lin, Y. M. Zhang and T. B. Wei, *Sens. Actuators B*, **2015**, *219*, 38.

196. S. Muhammad, H. Xu, M. R. S. A. Janjua, Z. Su and M. Nadeem, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4791.
197. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw and K. I. Goldberg, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176.
198. Gaussian 16, Revision A.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

## 謝辞

ご多忙の中、ご指導、ご教鞭を賜りました、本学分子創成化学講座 熊谷直哉教授、堤亮祐助教、Wei Xu 助教、小林透威特任助教に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

豊富な知識と経験の下、丁寧なご指導、ご教鞭を賜りました、本学薬学教育研究センター 大江知之教授に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

本研究において、合成化合物の X 線結晶構造解析を行っていただきました、微生物化学研究所研究員 木村智之博士に厚く御礼申し上げます。

本研究において、合成化合物のキラルカラムスクリーニングを行っていただきました、株式会社ダイセルに厚く御礼申し上げます。

共に多くの時間を過ごし、楽しい研究生活を支えてくださった、先輩方、同期、後輩方に深く感謝申し上げます。

最後になりましたが、分子創成化学講座の益々のご発展を祈念いたします。

2025 年 1 月

木原 和輝