

# フルオラスレゾルシンアレーン 6 量体分子カプセルを反応場とする Diels-Alder 反応

清水 正一 (応用分子化学科)

## 1. 緒言

自己組織化により形成される構造体の研究は過去10年間で大きく進歩した<sup>1</sup>。その内部は外部環境とは異なり、非常に特殊な化学的環境であることが知られている。最近、自己組織化ホスト構造体(カプセル)の内部空孔での反応に興味を持たれている。例えば、水素結合または金属/配位子間の配位結合により形成されたカプセル内ではDiels-Alder反応が加速されることが報告されており<sup>2,4</sup>、この加速は二つの反応物分子の濃度がカプセル内で局所的に増加することに起因すると考えられている。

一方、Diels-Alder反応は水相やフルオラス相中でも促進されることが報告されており、それぞれ疎水性、疎フルオラス性効果<sup>5</sup>として知られている。水やフルオラス溶媒は、超臨界流体、イオン液体などの新しい反応溶媒としてグリーンケミストリーを指向した反応プロセスを構築する上で、大きな貢献が期待されている。特に、フルオラス溶媒は水とも有機溶媒とも混ざらずに三相を形成し、また有機溶媒との組み合わせでは加熱すると均一相を形成するといった特徴を持っている。1994年にHorváthら<sup>6</sup>は、フルオラスロジウム錯体触媒を用いることにより、この特徴を巧みに活用した有機相/フルオラス相二相系ヒドロホルミル化反応を開発した。この反応系では、ロジウム錯体触媒は実質的にフルオラス相に固定化されており、反応終了後に有機相とフルオラス相を分離するだけで、生成物から触媒を回収することができ、さらにそのフルオラス相は触媒として繰り返し使用できる。

我々は、フルオラス相中の超分子化学に関する研究の一環として、フルオラス相に溶解可能なF含量60%以上の新規フルオラスレゾルシンアレーン **1** をデザインし、既にその合成に成功している。さらには、C-アルキルレゾルシンア

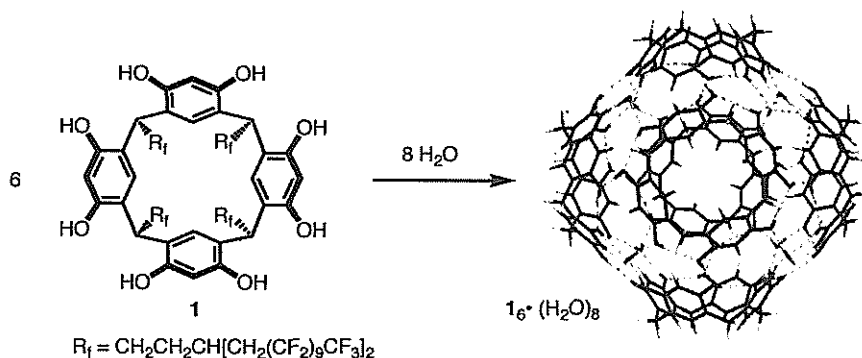
レーン<sup>7</sup>と同様に、6分子の **1** が8分子の水と共に水素結合により6量体分子カプセル **1<sub>6</sub>•(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>** (**Figure 1**) を形成することを明らかにし、フルオラス相中での分子包接能を評価した。その結果、分子包接においては疎フルオラス相互作用により非常に大きな会合定数が得られた。

そこで今回は、Diels-Alder反応をモデル反応として、フルオラス相中で形成される6量体分子カプセルを反応場とする新しい液/液二相系反応の開発を試みた。本反応系では、6量体分子カプセルが反応場となり反応が加速されることを明らかにした。また、その6量体分子カプセルはフルオラス相として回収され、繰り返し使用できることが確かめられたので報告する。

## 2. 結果および考察

フルオラスレゾルシンアレーンの分子カプセル **1<sub>6</sub>•(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>** が Diels-Alder 反応を加速することができるかどうかを評価するため、まずパーフルオロヘキサン (FC-72) と *p*-キシレンを用いた二相系反応で *p*-ベンゾキノンと 1,3-シクロヘキサジエンの反応を行い、結果を **Table 1** に示した。

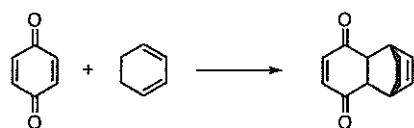
反応温度 35°C、20 時間のフルオラス二相系反応条件下では、フルオラスレゾルシンアレーン **1** が 10 mol% 存在しても目的生成物の収率は 57% (Entry 3) で、**1** を用いない場合の 43% (Entry 2) と比較して大きな加速効果は認められなかった。ところが、反応温度 50°C の場合には、53% (Entry 4) から 88% (Entry 5) へと 1.7 倍に収



**Figure 1.** "Teflon footed" resorcinarene **1** assemble to give hexameric capsules. Highly fluorinated alkyl groups ( $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{CH}_2(\text{CF}_2)_9\text{CF}_3]_2$ ) have been removed for viewing clarity.

率が向上し、反応の加速が認められた。すなわち、**1** の加速効果は反応温度に強く依存。*p*-キシレンと FC-72 は 35 °C および 50 °C で二相を形成して相溶性を示さないことから、この加速効果は分子カプセル **1**<sub>6</sub> • (H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub> の水素結合が 50 °C では弱くなり、生成物と反応物の交換が起こることを示している。生成物と反応物の交換速度が遅いため反応の進行が抑制される現象は、最近 Rebek ら<sup>89</sup> や Fujita ら<sup>10</sup> によっても報告されている。

**Table 1.** Temperature effects in Diels-Alder reaction of *p*-benzoquinone with 1,3-cyclohexadiene in the presence of host **1** in fluororous solvent.<sup>a</sup>



Entry	Host (mol%)	Time (h)	Temp.(°C)	Solvent <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1	none	20	35	<i>p</i> -xylene	41
2	none	20	35	FC-72/ <i>p</i> -xylene	43
3	<b>1</b> (10)	20	35	FC-72/ <i>p</i> -xylene	57
4	none	12	50	FC-72/ <i>p</i> -xylene	53
5	<b>1</b> (10)	12	50	FC-72/ <i>p</i> -xylene	88

<sup>a</sup>Reaction condition: benzoquinone (0.25 mmol), cyclohexadiene (0.25 mmol), host **1** (0.025 mmol in the case of 10 mol%), 800 rpm. <sup>b</sup>FC-72 (1.0 mL), *p*-xylene (0.5 mL). <sup>c</sup>isolated yield.

次に、反応速度の向上を目指し、室温では二相を形成するが 50 °C では均一相となる FC-72/ヘキサンの溶媒の組合せ、さらには反応物の *p*-ベンゾキノンも適度に溶解する HFE-7100 を反応溶媒として、同じ Diels-Alder 反応を行った。結果を **Table 2** に一括して示した。なお、フルオラス (FC-72/ヘキサン) 均一系反応条件下では、反応の初期には *p*-ベンゾキノンは殆どが溶

**Table 2.** Diels-Alder reaction in the presence of catalyst **1** in fluororous solvent.<sup>a</sup>

Entry	Host (mol%)	Time (h)	Solvent <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1	none	12	FC-72/hexane	2
2	<b>1</b> (10)	12	FC-72/hexane	62
3 <sup>d</sup>	none	12	FC-72/hexane	9
4 <sup>d</sup>	<b>1</b> (10)	12	FC-72/hexane	80
5 <sup>e</sup>	none	12	FC-72/hexane	21
6 <sup>e</sup>	<b>1</b> (10)	12	FC-72/hexane	85
7	none	14	HFE-7100	16
8	<b>1</b> (10)	14	HFE-7100	77
9 <sup>d</sup>	<b>1</b> (10)	14	HFE-7100	75

Reaction conditions: benzoquinone (0.25 mmol), cyclohexadiene (0.25 mmol), host **1** (0.025 mmol in the case of 10 mol%), 800 rpm.

<sup>b</sup>FC-72, HFE-7100 (1.0 mL), hexane (0.5 mL). <sup>c</sup>isolated yield.

<sup>d</sup>Addition of ethanol (1 : EtOH = 1 : 5). <sup>e</sup>Benzoquinone : cyclohexadiene = 1 : 2.

解せず系中に懸濁した状態で存在した。

反応温度 50 °C, 12 時間の FC-72/ヘキサン均一系反応条件では、フルオラスレゾルシンアレーン **1** を用いない場合には生成物の収率が 2% (Entry 1) であったのに対し、**1** を用いた場合には 62% (Entry 2) に向上した。これは 31 倍の収率で、非常に大きな反応の加速が認められた。さらなる反応の加速を目指し、この反応系にエタノール (1 : EtOH = 1 : 5) を添加して反応を行った。その結果、**1** を用いない場合には収率が 9% (Entry 3) であったのに対し、**1** を用いた場合には 80% (Entry 4) となり、**1** を用いた場合により大きな効果が認められた。**1** を用いない場合の収率の向上は、溶媒の極性が若干大きくなり、*p*-ベンゾキノンの溶解度が改善されたことに起因すると考えられる。一方、**1** を用いた場合には、溶解度の改善に加えて、エタノールの添加により分子カプセル **1**<sub>6</sub> • (H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub> 中の水分子とエタノールの交換が起こると考えられ、この交換によりカプセル内部の生成物と反応物の交換が容易になり、より大きな加速効果が得られたと推察される。

反応物の *p*-ベンゾキノンと 1,3-シクロヘキサジエンの割合を 1 : 1 から 2 : 1 に変更して反応を行ったところ、収率が 85% (Entry 6) に改善した。この FC-72/ヘキサン溶媒系では、*p*-ベンゾキノンは殆どが溶解せず系中に懸濁した状態であるにも関わらず、1,3-シクロヘキサジエンの量を増やすことで、収率の向上が見られたのは非常に興味深い。この現象は、分子カプセル **1**<sub>6</sub> • (H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub> に高い選択性で *p*-ベンゾキノンがカプセル化されていると仮定することで、容易に説明できる。すなわち、高い選択性で *p*-ベンゾキノンがカプセル内部に包接されているため、カプセル内の反応物の割合が理論的に最適な 1 : 1 から外れており、1,3-シクロヘキサジエンの割合を増やしたことで 1 : 1 に近づき、結果として収率が向上したものと考えられる。

フルオラス溶媒として、反応物の *p*-ベンゾキノンも適度に溶解する HFE-7100 を用いた反応系でも、**1** が存在しない場合には収率が 16% (Entry 7) であったのに対し、**1** が存在する場合には 77% (Entry 8) となり、**1** の大きな加速効果が認められた。しかし、エタノールの添加は収率の向上には繋がらなかった (Entry 9)。

**Table 1** および **Table 2** の結果から、水素結合

のネットワークで形成された分子カプセル **1**<sub>6</sub>・(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub> において、その内部孤立空間が反応を促進する反応場となりうることが確かめられた。しかし一方では、その強い水素結合ネットワークにより、反応で生成した生成物分子がカプセル内に留まり、新たな反応物分子と交換され難しくしていることも明らかになってきた。そこで、分子カプセルの不安定化を目的として、超音波を照射しながら反応を行った。その結果を **Table 3** に示した。

**Table 3.** Effects of ultrasonic irradiation in Diels-Alder reaction of *p*-benzoquinone with 1,3-cyclohexadiene in the presence of host **1** in FC-72/hexane.<sup>a</sup>

Entry	Host (mol%)	Time (h)	Ultrasonic irradiation <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1	none	3	none	6
2	<b>1</b> (10)	3	3	58
3	<b>1</b> (10)	3	4	63

<sup>a</sup>Reaction condition: benzoquinone (0.25 mmol), cyclohexadiene (0.25 mmol), host **1** (0.025 mmol) in the case of 10 mol%, FC-72 (1.0 mL), hexane (0.5 mL), temperature 53°C, 800 rpm. <sup>b</sup>Output power level. <sup>c</sup>Isolated yield.

超音波を照射しない場合には、反応時間 12 時間で 62% の収率であったが、超音波を照射すれば 3 時間でほぼ同等の収率が得られることが分かった (**Entry 2**, **Entry 3**)。 **1** が存在しない場合には、反応の加速効果は極めて小さいことから、この大きな効果には水素結合のネットワークで形成されている分子カプセル **1**<sub>6</sub>・(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub> が関わっていることは明らかである。このことから、分子カプセル内の反応場と外部との物質交換が反応の律速段階であると推論される。

次に、フルオラスレゾルシンアレーン **1** のリサイクル実験を行った。まず、これまでと同じ操作手順で最初の反応を行い、反応終了後に反応混合物からクロロホルム 5 mL で 4 回生成物を抽出し、残りの FC-72 相に次の反応物と溶媒の

**Table 4.** Recovery and reuse of calix[4]resorcinarene **1** in Diels-Alder reaction in FC-72/hexane in the presence of ethanol.

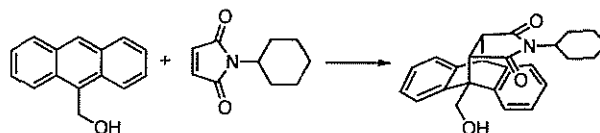
Entry	<b>1</b> (10 mol%)	Time	Solvent	Yield (%) <sup>b</sup>
1	1st use	12	FC-72/hexane	80
2	2nd use	12	FC-72/hexane	82
3	3rd use	12	FC-72/hexane	80
4	4th use	12	FC-72/hexane	81
5	5th use	12	FC-72/hexane	78

Reaction conditions: benzoquinone (0.25 mmol), cyclohexadiene (0.25 mmol), host **1** (0.025 mmol) in the case of 10 mol%, 800 rpm. <sup>b</sup>Isolated yield.

ヘキサンを加えて次の反応を行い、以後はこれを繰り返した。結果を **Table 4** に示した。

**1** を 5 回繰り返し使用しても反応の加速効果は低下せず、ほぼ初回の生成物収率と実質的に同等の収率 78% (**Entry 5**) が得られた。これは、分子カプセル **1**<sub>6</sub>・(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub> の分配係数がフルオラス相に対して非常に大きく、クロロホルムではほぼ抽出されないことを示している。実験の操作性向上の観点から、本研究では抽出溶媒としてクロロホルムを使用した。酢酸エチルなどの溶媒で抽出することもできる。したがって、本反応系の基本コンセプトは、環境調和反応プロセスの構築において大きな貢献ができるものと期待される。

**Table 5.** Diels-Alder reaction of 9-hydroxymethylanthracene with *N*-cyclohexylmaleimide in the presence of host **1** in fluorosolvent.<sup>a</sup>



Entry	Host (mol%)	Time (h)	Temp. (°C)	Solvent <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1	none	20	50	FC-72/hexane	3
2	<b>1</b> (10)	20	50	FC-72/hexane	23
3	none	20	50	HFE-7100	5
4	<b>1</b> (10)	20	50	HFE-7100	35

<sup>a</sup>Reaction condition: 9-hydroxymethylanthracene (0.25 mmol), *N*-cyclohexylmaleimide (0.25 mmol), host **1** (0.025 mmol) in the case of 10 mol%, 800 rpm. <sup>b</sup>FC-72 (1.0 mL), hexane (0.5 mL). <sup>c</sup>Isolated yield.

9-ヒドロキシメチルアントラセンと *N*-シクロヘキシルマレイミドの Diels-Alder 反応も同様にを行い、結果を **Table 5** に示した。フルオラスレゾルシンアレーン **1** の加速効果は認められたが、満足できるものではなかった。この他にも数種類の反応物の Diels-Alder 反応を試みたが、十分な加速効果が得られなかった。今後、より詳細な研究を行うことによって、本反応系により適した反応条件や反応物が見出されるものと期待される。

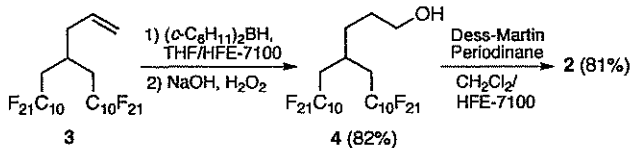
### 3. 実験

#### 3.1. 合成

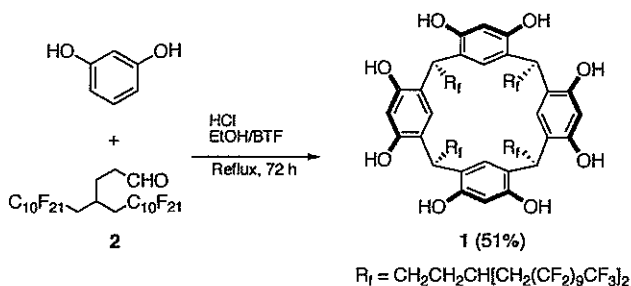
フルオラスアルデヒド **2** は、文献<sup>11-13</sup>の方法を参考にして **Scheme 1** の経路で調製した。フルオラスレゾルシンアレーン **1** は、フルオラスアルデヒド **2** とレゾルシノールとの酸触媒環化縮

合反応により収率 51%で合成して使用した (Scheme 2)。

1: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>/C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, 3:1 (v/v))



Scheme 1. Synthesis of fluorinated aldehyde 2.



Scheme 2. Synthesis of "Teflon footed" resorcinarene 1.

$\delta$  8.49 (s, 8H), 7.37 (s, 4H), 6.22 (s, 4H), 4.42 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4H), 2.35-2.68 (m, 28H), 1.68-1.82 (m, 8H); partial <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>/C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, 2:1 (v/v))  $\delta$  153.9, 125.1, 125.0, 104.7, 35.9 (t,  $J_{CF}$  = 20.6 Hz), 35.2, 34.6, 32.1, 26.9; IR (KBr)  $\nu$  3250, 2946, 2874, 1621, 1503, 1445, 1205, 1114, 901, 710 cm<sup>-1</sup>.

### 3. 2. 装置

NMRスペクトルの測定には、Bruker Avance-400を用いた。基準物質にはテトラメチルシラン (TMS)を用い、400 MHz (<sup>1</sup>H), 100 MHz (<sup>13</sup>C)で測定した。IRスペクトルは、Bio-Rad FTS-60Aを用い、KBr錠剤法で測定した。

### 3. 3. Diels-Alder反応

5 mL 丸底フラスコに 1 (0.025 mmol), *p*-ベンゾキノン (0.25 mmol), 1,3-シクロヘキサジエン (0.25 mmol)を秤取り、これに FC-72 (1.0 mL), ヘキサン (0.5 mL), 極少量の水 (ca. 1  $\mu$ L, 0.056 mmol)を加えて、所定の温度のオイルバスで、マグネチックスターラー (( $\phi$ 4 × 10 mm)で攪拌しながら加熱した。反応終了後、クロロホルム 5 mLで4回抽出し、合わせた有機相を脱水・濃縮した。この残留物から分取用 GPCにより生成物を単離・精製し、その重量から収率を算出した。

### 4. 参考文献

- 1) For reviews, see: a) J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068. b) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 368. c) M. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488. d) M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647.
- 2) J. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389.
- 3) M. L. Merlau, M. P. Mejia, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239.
- 4) D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6748.
- 5) a) K. E. Myers, K. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12025. b) G. Johansson, V. Percec, G. Ungar, J. P. Zhou, *Macromolecules* **1996**, *29*, 646. c) V. Percec, G. Johansson, G. Ungar, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9855.
- 6) I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, *266*, 72.
- 7) For examples, see: a) E. S. Barrett, T. J. Dale, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3818. b) M. W. Heaven, G. W. V. Cave, R. M. McKinlay, J. Antesberger, S. J. Dalgarno, P. K. Thallapally, J. L. Atwood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6221. c) O. Ugono, K. T. Holman, *Chem. Commun.* **2006**, 2144. d) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 219. e) T. Evan-Salem, I. Baruch, L. Avram, Y. Cohen, L. C. Palmer, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12296. f) L. C. Palmer, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 787. g) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556. h) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432. i) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3329. j) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148. k) I. Philip, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12678. l) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4365. m) O. Hayashida, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3423. n) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2001**, 2424.
- 8) J. Kang, J. Rebek Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50.
- 9) J. Chen, J. Rebek Jr., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 327.
- 10) T. Kusukawa, T. Nakai, T. Okano, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 284.
- 11) C. Rocaboy, W. Bauer, J. A. Gladysz, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2621.
- 12) G. Gambaretto, L. Conte, G. Fornasieri, C. Zarantonello, D. Tonei, A. Sassi, R. Bertani, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 57.
- 13) M. Wende, F. Seidel, J. A. Gladysz, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 45.