

フルオラス相中で自己組織化されるフルオラスレゾルシンアレーン 6量体分子カプセルの応用研究

清水正一 (応用分子化学科)

1. 緒言

最近、水素結合や金属配位結合などの比較的弱い結合により形成される自己組織化ホスト化合物が注目を集めている¹。これらのホスト化合物の内部空孔は特殊な環境にあるため通常では起こりにくい反応や特殊な分子認識が可能となり、この特徴を利用した研究が盛んに行われている。例えば、Rebek Jr.ら²は水素結合によって形成されるソフトボール型カプセル内の空孔では、Diels-Alder 反応が促進されることを見出した。Fujita ら³は、ボウル状自己組織化金属錯体を用いてピナフトールのヘテロキラル二分子認識による不斉増幅に成功している。また、Cui ら⁴は金属 salen 錯体のホスト化合物結晶を用い、エナンチオ選択的分離が可能となることを例示した。さらに最近では、レゾルシンアレーンの溶液中での 6 量体カプセル化に興味を持たれている (Figure 1)⁵。このカプセルは 6 個のレゾルシンアレーン分子と 8 個の水分子が水素結合ネットワークを形成しており、これまでのホスト化合物と比べ、巨大な空孔を持つことから従前の二分子反応や二分子認識に用いられてきた分子よりも大きな分子にもその適応範囲を拡げられるため、一層大きな可能性を秘めている。しかし、これらのホスト化合物は一般に有機溶媒中で用いられるため、カプセル内部空孔への包接の駆動力となる相互作用は十分ではなく、また包接されたゲスト分子と外部のバルク相中のゲスト分子を分割することは不可能で、その工学的応用は全く知られていない。



Figure 1. Model of resorcinarene hexameric assembly encapsulated eight benzene molecules.

一方、グリーンサステイナブルケミストリーの観点から、最近では有機溶媒の環境

への負荷を考慮したグリーン溶媒とよばれる新しい溶媒が注目を集めるようになった。例えば、水や超臨界二酸化炭素などで、その中の一つであるフルオラス溶媒は、水や一般的な有機溶媒とも相溶性を示さない。しかし、高温では有機溶媒との均一相を形成し、温度を下げると元の二相に戻るといった特殊な性質を持つことから、リサイクル可能な溶媒として注目されている。また、この溶媒にはフッ素含有率約 60wt%以上の化合物が溶解し、非常に大きな分配率を示すことから、事実上フルオラス相に固定化されていると見なすことができる。1994年に Horváth ら⁶はこの性質を利用し、フルオラス相/有機相二相系ヒドロホルミル化反応を開発した。フルオラスロジウム錯体触媒はフルオラス相に、基質のオレフィンが有機相にそれぞれ別々に溶解しているが、比較的高温の反応温度では均一相になるため反応が進行する。これを室温に戻すことで再び二相になるので、生成物を触媒と容易に分離でき、さらには、触媒を含むフルオラス相は再利用ができる。このような工学的有用性が認められるようになって研究が活発化し、フルオラスケミストリーという新しい分野として認知されるまでになった。

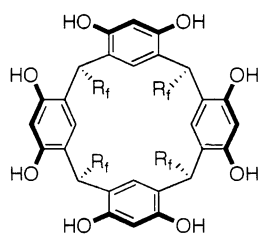
当研究室では、フルオラス溶媒中での超分子化学を展開することによりこの新分野の発展に貢献する目的で、このグリーン溶媒中で機能するホスト化合物の開発に取り組んできた。具体的には、新規包接化合物としてパーフルオロアルキル鎖を有するレゾルシンアレーンを合成し、フルオラス溶媒中でも 6 量体カプセルが形成されることを明らかにした⁷。また、フルオラス溶媒中では疎フルオラス性相互作用が働き、アルコールとの会合定数は 2 桁以上向上することが分かった。したがって、これまでの有機相中のレゾルシンアレーン 6 量体カプセルでは困難であった応用が、このフルオラスレゾルシンアレーンでは可能となることが期待される。例えば、包接されたゲスト分子と外部のゲスト分子を簡単な抽出操作で分離することも可能であると考えられ、その工学的応用性は計り知れない。

本研究では、この 6 量体カプセルの内部空孔にキラルアルコールを包接・固定化させることで空孔を不斉化し、ラセミ体の光学分割への応用を検討したので報告する。

2. 結果および考察

2. 1. パーフロオロアルキル鎖長の異なるフルオラスレゾルシンアレーンの合成

既に合成に成功している炭素数 10 のパーフルオロデシル基を有するフルオラスレゾルシンアレーン **1a** に続いて、炭素数 8 および 6 のパーフルオロアルキル鎖を有するレゾルシンアレーン **1b**, **1c** を合成した (Figure 2)。**1b** と **1c** の収率はそれぞれ 10%, 54% であり、今後さらに合成条件を検討する必要がある。この **1b** と **1c** についても **1a** と同様にフルオラス溶媒のパーフルオロブチルメチルエーテル (HFE-7100) 中で 6 量体カプセルを形成するかどうかの確認を行った。**1c** はフッ素含有率が 60% 以下ではあるが、**1b** および **1c** とともに 6 量体カプセルを形成することが分かった。既に合成を報告した $R_f = (\text{CF}_2)_9\text{CF}_3$ のフルオラスレゾルシンアレーン **1d** はフッ素含有率が 60% であるがフルオラス溶媒には溶解しないので、**1c** がフルオラス溶媒中でカプセルを形成できるのはスプリットポニーテール型のパーフルオロアルキル鎖の構造効果と考えられる。すなわち、カプセル表面のフッ素原子による被覆割合が重要であることを意味していると推察される。しかし、**1c** は一般的な有機溶媒にも溶解するので、6 量体カプセルを形成した状態でのフルオラス溶媒 (例えばパーフルオロヘキササン FC-72) と有機溶媒との間の分配係数を測定し、**1a** と同様にフルオラス溶媒に固定化されていると言えるような大きな分配係数を示すことが、今後本実験系に用いるための必要条件となる。



1a : $R_f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CF}_2)_9\text{CF}_3)_2$ (F : 65%)
1b : $R_f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3)_2$ (F : 61%)
1c : $R_f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3)_2$ (F : 59%)
1d : $R_f = (\text{CF}_2)_9\text{CF}_3$ (F : 60%)

Figure 2. Structures of fluorinated resorcinarenes.

2. 2. 新規光学分割システムのデザイン

ゲスト分子を有機相に溶解させ、フルオラス相には自己組織化したカプセルを固定化させると、カプセルに包接されたゲスト分子はフルオラス相に、包接されなかったゲスト分子は有機相中に残る。この有機相を分離することで包接されていない分子が、またフルオラス相を別の有機溶媒系で抽出

することで包接されたゲスト分子がそれぞれ別々に得られる可能である (Figure 3)。さらには、この **1a** の 6 量体カプセルにキラルアルコールを包接、固定化させることにより内部空孔を不斉化できれば、この不斉空孔を利用してラセミ体の光学分割が可能となる。この光学分割システムはこれまでに全く類例が無い方法で、工学的応用が期待できる。

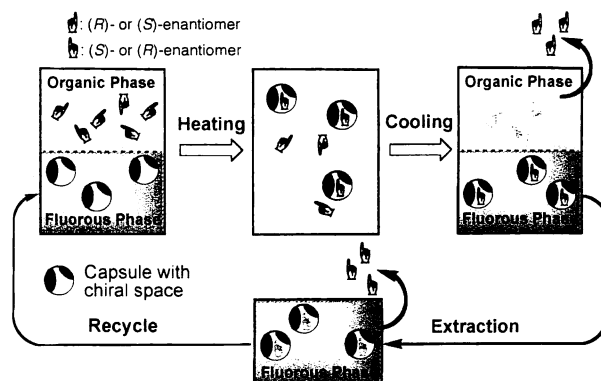
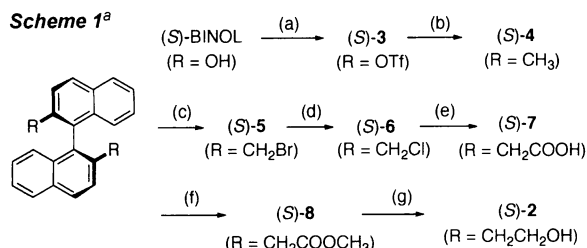


Figure 3. Supramolecular extraction/separation process.

2. 3. 不斉源としてのキラルアルコールのデザインと合成

カプセル内部空間の不斉源としてのキラルアルコールの構造は、分子力学計算ソフトの支援により決定した。具体的には、6 量体カプセルの 8 個の水分子のうちの幾つかをキラルアルコール 1 分子で置き換え、その分子が空孔内部に向き、包接・固定化されて安定化するキラルアルコールの構造探索を行った結果、軸不斉を有するアルコール **2** が適していることが分かった。**2** の水酸基は水素結合ネットワークを壊すことなく水分子と置き換えが可能であった。また、分子中に水酸基が 2 個あることから極めて大きな会合定数を示すものと推測される。次に、アルコール (*S*)-**2** を包接・固定化したカプセル内にさまざまなキラル化合物を包接させてその生成エネルギーを分子力学ソフトにより算出した。その結果、**4** をゲスト分子とした場合の *S* 体, *R* 体のエネルギー差が 2.23 kcal/mol と比較的大きな値となった。さらには、**4** と **2** と合わせた空孔占有体積が 40% で、Rebek Jr. ら⁸ が求めた最適値 55% に近い値であったので、**4** はこの系に適したゲスト分子の一つであることが明らかとなった。このようにして選択したキラルアルコール **2** (*S*-体を選択) およびゲスト分子 (*R*)-, (*S*)-**4** は既住の文献⁹⁻¹¹ に従って合成した (Scheme 1)。キラルアルコール (*S*)-**2** の ¹H NMR スペクトルの結果には、 δ 3.72, 2.58-2.66 の付近に binaphthyl の 2,2' 位に結合したジメチレン鎖に帰属するシグ

ナルが現れた。また、IR スペクトルには、 3290 cm^{-1} 付近にアルコールの水酸基に帰属するピークが現れたことから、目的とするキラルアルコール(S)-**2** が得られたことが確かめられた。



^aReagents and conditions : (a) Ti_2O_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt; (b) CH_3MgBr , $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, Et_2O , rt; (c) NBS, Benzene, AIBN, reflux; (d) LiCl , DMF, rt; (e) Anthracene $\text{Mg}\cdot 3\text{THF}$, CO_2 , THF, 0°C ; (f) CH_3OH , H_2SO_4 , reflux; (g) LiAlH_4 , THF, 40°C .

2. 4. 抽出分離法の探索と適用

まず、HFE-7100 中において、6 量体カプセル内部空孔へ(S)-**2** の固定化を検討した。当初は包接能を測定した方法と同様の方法を試みた。すなわち、超音波を照射することで包接を試みたが、(S)-**2** の包接は確認できなかった。これはアルコール分子が大きく、カプセルの水素結合に阻まれ、包接が起こらなかったと考えられる。そこで、 110°C まで温度を上げ、水素結合を弱めることで 6 量体カプセルを崩壊させ、再度自己組織化する際にアルコールを包接させる方法を用いた。その結果、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルの 5.88 ppm 付近に新たなシグナルが現れ、(S)-**2** が包接されていることが確認できた (Figure 4)。これはカプセル内部空孔に包接され、その遮蔽効果により芳香族水素のシグナルが高磁場シフトして現れたものである。また、アルコールの水酸基は 6 量体カプセルを形成している水分子と置き換わることが知られていることから¹²、(S)-**2** の水酸基も同様に水分子と交換が起こり、6 量体カプセルを形成している水素結合ネットワークに組み込まれ、固定化されているものと考えられる。

HFE-7100 溶媒中においてアルコールが包接されたことが確認できたので、実際に 6 量体カプセルの不斉空孔を利用したラセミ体の光学分割を試みた。**1a** (6 eq.)、(S)-**2** (1 eq.) および *rac*-**4** (2 eq.) に FC-72 と所定量の水を加え 110°C で加熱攪拌した後室温まで冷却し、このフルオラス相をクロロホルムで抽出し、その後酢酸エチルにより抽出した。それぞれの抽出物は、カプセルに包接されなかったゲスト分子と包接されたゲスト分子に相当するものと考えられ、その量とエナンチオマー過剰率を HPLC により決定した (Table 1)。クロロホルムおよび酢酸

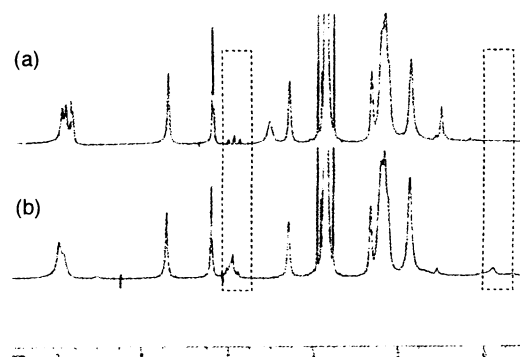


Figure 4. $^1\text{H NMR}$ Spectra of : (a) $(\mathbf{1a})_6$ (40mM) in HFE-7100 ($\text{C}_4\text{F}_9\text{OCH}_3$); (b) $(\mathbf{1a})_6/(\text{S})\text{-2} = 1:1$ (mol/mol).

エチルによる抽出物には、それぞれ一方のエナンチオマーが過剰に存在し、この不斉空孔を有する 6 量体カプセルは光学分割剤として利用できることが明らかになった。entry 1 と entry 2 の比較から、余分な水の添加はカプセルの水素結合ネットワークに組み込まれている水分子とバルク相の水分子との交換を促進することになり、その結果 6 量体カプセルの剛直性が低下して不斉識別能が低下したと考えられる。次に、クロロホルムによる回収率が十分ではなかったので、数回に分けて抽出した結果、回収率は向上したものの、エナンチオマー過剰率が低下した。そこで、現在は抽出法の改善を試みている。検討中の方法は、 10 mL のクロロホルムを内径 10 mm 程度の試験管に入れて 0°C に冷却し、これに FC-72 相をシリンジを用いて一定時間で滴下した後、クロロホルム相を回収する方法である。この方法によって、回収率が 47% まで向上した。また、フルオラス相からの抽出は酢酸エチル/ヘキサン(1:1)混合溶媒が適していることが分かってきた。

Table 1 Enantioselective Encapsulation of *rac*-**4**.^a

entry	1a (eq.)	water (eq.)	CHCl_3^b		AcOEt^c	
			(% ee)	(%) ^d	(% ee)	(%) ^d
1	1	none	$S > R$ (21.8)	38.6	$S < R$ (12.0)	51.9
2	1	8	$S > R$ (14.2)	28.5	$S < R$ (5.02)	49.8

^a Conditions: (S)-**2** (1 eq.), *rac*-**4** (2 eq.), FC-72 (0.4 mL), 90°C , 3h, 110°C , 30min. ^b Extracted with CHCl_3 , ^c Extracted with AcOEt , ^d Recovery.

この抽出分離法は、カプセルをラセミ体の光学分割に利用した最初の例であり、今後この方法を用いた新規抽出・分離プロセスの開発が期待できる。

3. 実験

3.1. 合成

フルオラスレゾルシンアレーン **1b** および **1c** の合成は **1a** と同様、既住の文献¹³⁻¹⁵

を参考にして行った。

キラルアルコール(S)-**2** は(S)-BINOL を出発原料としてトリフルオロメタンスルホン酸無水物との求核置換反応、メチルマグネシウムブロミドとの熊田クロスカップリング反応、NBS を用いたラジカル臭素化、塩化リチウムによるハロゲン交換⁹、カルボキシル化^{10, 11}、エステル化、水素化アルミニウムリチウムを用いた還元¹²の計 7 段階を経て合成した(Scheme 1)。

1a: ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃/C₆F₆, 3:1 (v/v)) δ 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 ¹³C NMR (100 MHz, CD₃COCD₃/C₆F₆, 2:1 (v/v)) δ 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) ν 3250, 2946, 2874, 1621, 1503, 1445, 1205, 1114, 901, 710 cm⁻¹.

1b: ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃/C₆F₆, 3:1 (v/v)) δ 8.53 (s, 8H), 7.42 (s, 4H), 6.23 (s, 4H), 4.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.48-2.69 (m, 28H), 1.68-1.82 (m, 8H); IR (KBr) ν 3289, 2955, 2868, 1622, 1444, 1209, 1152, 8900, 708 cm⁻¹.

1c: ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃/C₆F₆, 3:1 (v/v)) δ 8.50 (s, 8H), 7.49 (s, 4H), 6.20 (s, 4H), 4.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.43-2.63 (m, 28H), 1.68-1.82 (m, 8H); IR (KBr) ν 3267, 2944, 2888, 2317, 1617, 1503, 1233, 1187, 824, 706 cm⁻¹.

(±)-**2**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.00 (m, 12H), 3.72 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.17, 134.96, 133.20, 132.29, 127.88, 127.12, 126.15, 126.03, 125.32, 61.92, 36.49; IR (KBr) 3290, 2871, 1506, 1038, 815, 748 cm⁻¹.

(±)-**4**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.00 (m, 12H), 2.03 (s, 6H); IR (KBr) 3045, 2910, 1503, 1421, 1219, 815, 744 cm⁻¹.

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 (¹H), 100 MHz (¹³C)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。HPLCはChiralcel OD (0.46 cm×25 cm)を用い、溶媒Hexane/2-Propanol (100 : 0.2)で測定した。

3.3. ¹H NMR スペクトルの測定

1a と(S)-**4** に FC-72 溶液を 40 mM の濃度となるように加え、一定時間加熱・放冷した後、FC-72 を除去し、HFE-7100 に溶解させ ¹H NMR を測定した。分子カプセルに包接された(S)-**2** の分子数は、**1a** の芳香族水素に帰属されるシグナルと包接されたゲスト分子の水素のシグナルとの積分強度比から

計算により求めた。

3.4. HPLC によるゲスト **4** の回収率およびエナンチオマー過剰率の測定

ゲスト分子 **4** の定量は、*t*-Butylbenzene を内部標準物質とする HPLC 分析により行った。実際の測定は、抽出試料に *t*-Butylbenzene を加え HPLC で分析し、抽出したゲスト分子のピークと *t*-Butylbenzene のピークの面積比から検量線を用いて計算により求めた。また、それぞれの試料のエナンチオマー過剰率も求めた。

4. 参考文献

- 1) For review, see: Koblenz, T. S.; Wassenaar, J. Reek, J. N. H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247-262.
- 2) Kang, J.; Rebek, J. Jr. *Nature* **1997**, *385*, 50-52.
- 3) Yoshizawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 3874-3876.
- 4) Li, G.; Yu, W.; Ni, J.; Liu, T.; Liu, Y.; Sheng, E.; Cui, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1245-1249.
- 5) For examples, see a) Shivanyuk, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 141496-14199. b) Barrett, E. S.; Dale, T. J.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3818-3819. c) Heaven, M. W.; Cave, G. W. V.; McKinlay, R. M.; Antesberger, J.; Dalgarno, S. J.; Thallapally, P. K.; Atwood, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6221-6224. d) Avram, L.; Cohen, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 219-222.
- 6) Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72-75.
- 7) Shimizu, S.; Kiuchi, T.; Pan, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6442-6445.
- 8) a) Shivanyuk, A.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432-3433. b) Mecozzi, A. S.; Rebek, J. Jr. *Chem.-Eur. J.* **1998**, *4*, 1016-1022.
- 9) Chong, J. M.; MacDonald, K. G.; Park, B. S.; Wilkinson, H. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1266-1268.
- 10) Engelhardt, L. M.; Leung, W.-P.; Raston, C. L.; Salem, G.; Twiss, P.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1988**, 2403-2409.
- 11) a) Peter, K. F.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 879-881. b) Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680-688.
- 12) Ugono, O.; Holman, K. T. *Chem. Commun.* **2006**, 2144-2146.
- 13) Rocaboy, C.; Bauer, W.; Gladysz, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2621-2628.
- 14) Gambaretto, G.; Conte, L.; Fornasieri, G.; Zantonello, C.; Tonei, D.; Sassi, A.; Bertani, R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 57-63.
- 15) Wende, M.; Seidel, F.; Gladysz, J. A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 45-54.