

分子認識能を有する新規包接化合物の開発と液／液二相系反応
および抽出・分離プロセスへの応用(1)
—新規フルオラスレゾルシンアレーンの合成と分子包接特性—

日大生産工 清水正一

1. 緒言

フルオラス溶媒, 超臨界流体, イオン性液体などの新しい反応溶媒は, 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, Horváth ら¹がフルオラス配位子からなるロジウム錯体触媒と組み合わせてオレフィンのヒドロホルミル化に用いて以来, その有効性が広く認められ, フルオラスな基質や反応剤をも含めてフルオラスケミストリーとして爆発的に広がってきた。これらの研究で取り扱われているフルオラス化合物を利用法から分類すると, 溶媒を除きほぼ次の4つに限られている。(1)フルオラス触媒^{2,3,4}, (2)フルオラス反応剤⁵, (3)フルオラス・タグ^{6,7}, (4)フェイズスクリーン⁸である。最近, これらに加えて, フルオラス界面活性剤が開発され, 超臨界二酸化炭素中での反応を促進する添加剤となることが Kobayashi ら⁹によって報告された。しかしながら, フルオラスケミストリーで用いることができるツールはまだ限定されたものにとどまり, フルオラスケミストリーの潜在性はまだ十分には解明されていない。

そこで本研究では, フルオラスケミストリーに超分子という新しいツールを提供することによりその潜在性を引き出す目的で, フルオラス溶媒中で機能する新規包接化合物(フルオラスカリックスアレーン)を開発する。この包接化合物は, 従来のフルオラス溶媒を用いた液／液二相系では実現が不可能であった反応において触媒として機能することが期待される。さらには, 新しい抽出・分離プロセスの創成へも貢献できるものと考えられ, これらの応用についても順次取り組む予定である。

今回はこの基本コンセプトに基づき, パーフルオロアルキル基を有する FIGURE 1 に例示した構造のカリックス[4]レゾルシンアレーンをデザインし, その合成を試みた。得られたフルオラスレゾルシンアレーンはフルオラス溶媒に溶解し, 今までにない包接能を示したので報告する。

2. 結果および考察

フルオラスレゾルシンアレーン **1a-c** は, それぞれ対応するフルオラスアルデヒドとレゾルシノールとの酸触媒環化縮合反応により, 53-68%の比較的良好な収率で得られた (FIGURE 1)。通常フッ素化されていないウンデシル基を有するレゾルシンアレーン **1d** は既往の文献¹⁰に従って合成した(FIGURE 1)。**2a** および **2b** は, それぞれ **1a** および **1b** の臭素化, 求核置換反応による環化¹¹の2段階で合成した。**3a-c** は, DMF/ベンゾトリフルオリド(BTF)の混合溶媒を

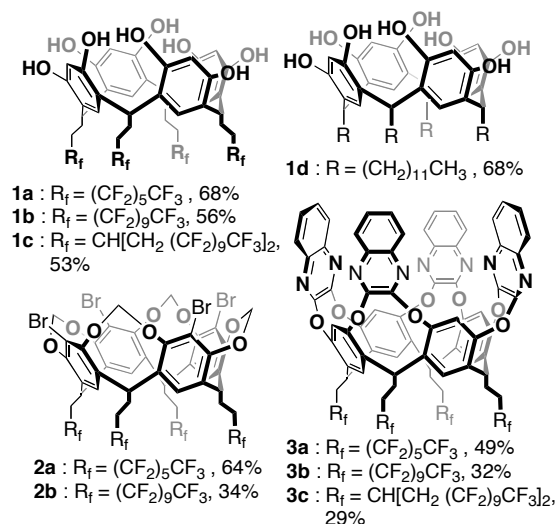


FIGURE 1. Structures of Resorcinarenes and Their Derivatives.

TABLE 1. The Solubility of Resorcinarenes and Their Derivatives^a

Solvent	1a	1b	1c	2a	2b	3a	3b	3c
Methanol	++	+-	-	-	-	-	-	-
Ethyl acetate	++	+-	-	++	-	+	-	-
Chloroform	-	-	-	++	+	++	+	-
Hexane	-	-	-	-	-	-	-	-
HFE-7100	-	-	++	-	-	-	-	-
FC-72	-	-	++	-	-	-	-	+

^a ++: soluble at room temperature, +-: soluble by heating, +: partially soluble, -: insoluble.

用い, Cs₂CO₃ を塩基として **1a-c** に 2,3-ジクロロキノキサリンを反応させることによって合成した。このようにして得られた **1a-c**, **2a**, **2b**, および **3a-c** の各種有機溶媒に対する溶解性を調べ, TABLE 1 に示した。**1a** はメタノールおよび酢酸エチルに室温で溶解した。これに対し, **1c** は汎用される有機溶媒には全く溶けずに, フルオラス溶媒であるパーフルオロブチルメチルエーテル(HFE-7100)やパーフルオロヘキサン(FC-72)に溶解した。**1c** の水酸基を他の置換基へ変換し, 疎水性を向上させたキノキサリン誘導体 **3c** でも, フルオラス溶媒への溶解性は **1c** よりも低かった。これは, 誘導体とすることで分子内のフッ素含有率が低下したため, フルオラス溶媒へ溶解しにくくなったものと推察される。フルオラス溶媒への溶解性は疎水性を向上させても効果がなく, ほぼフッ素含有率に依存することが確かめられた。

次に, **1c** はフルオラス溶媒に対して良好な溶解性を示したのでフルオラス溶媒中での包接能を測定し, 既に報告されている **1d**¹² と比較した。FC-72/HFE-7100 (6:4 (v/v))の混合溶媒に化合物 **1c** を溶解させ, これにゲスト分子として 3,3-ジメチル-1-ブタノールを加え, この混合溶媒中での ¹H NMR スペクトルを測定した(FIGURE

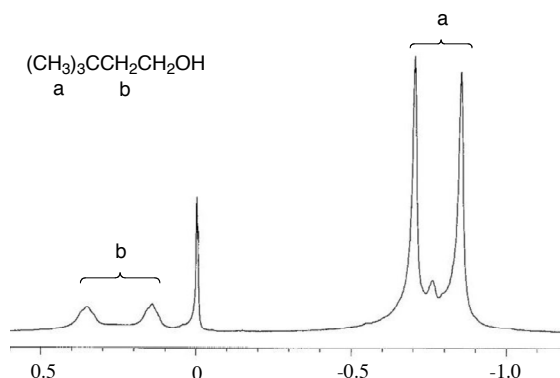


FIGURE 2. High field of the ¹H NMR spectra of **1c**⊃G_A complex in 60% FC-72 at 25 °C. Absorptions H_a, H_b are for G_A bound with **1c**.

2)。3,3-ジメチル-1-ブタノールのメチル基のプロトン H_a (s, s)およびメチレンプロトン H_b (t, t) に帰属されるシグナルがそれぞれ - 0.70 ppm, - 0.85 ppm および 0.36 ppm, 0.15 ppm に新たに高磁場シフトして現れた。包接されていないアルコールは, それぞれ 0.88 ppm および 1.46 ppm に現れることから, この高磁場シフトはアルコールが包接されていることに因るものである。すなわち, **1c** がフルオラス溶媒中で包接化合物として機能したことを示しており, フルオラス溶媒中での包接の最初の例である。次に, 化合物 **1c** による 3,3-ジメチル-1-ブタノールの包接についてのジョブプロットを作成した(FIGURE 3)。図中の[H⊃G_A]は **1c** と 3,3-ジメチル-1-ブタノールの会合体のモル濃度(mol/L)を表す。f_{1c} = 0.5 の時, 最大値を示したことから, **1c** は FC-

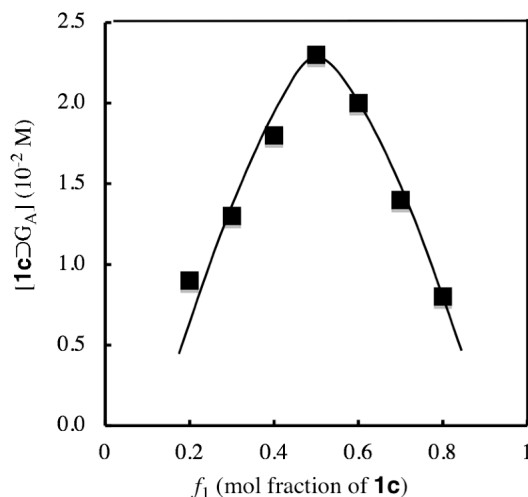


FIGURE 3. Job plots of [**1c**⊃G_A] vs mole fractions of **1c** for the complexation of **1c** and G_A in 60% FC-72 at 25 °C under conditions where [**1c**]_t + [G_A]_t is maintained at 5.0 × 10⁻² M

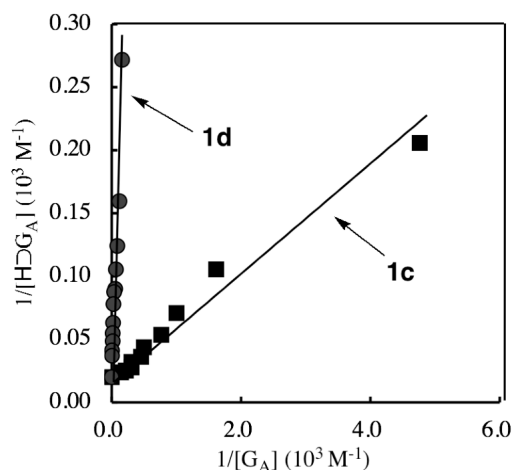


FIGURE 4. Scatchard plots of 1/[H⊃G_A] vs 1/[G_A].

TABLE 2. Binding Constants (K_a) for the Complexation of Host **1c or **1d** with 3,3-Dimethyl-1-Bbutanol^a**

Host	Solvents	T (°C)	K_a (M ⁻¹)
1c	60% FC-72, 40% HFE-7100	25	488
1d^b	Chloroform	25	14

^a [**1c**], [**1d**] = 50×10^{-3} M. ^b See ref 12.

72/HFE-7100 (6:4(v/v)) 混合溶媒中, 3,3-ジメチル-1-ブタノールと 1 対 1 の会合体を形成することが明らかとなった。さらに, 有機溶媒とフルオラス溶媒中での会合定数 K_a を比較して, フルオラス溶媒中での相互作用について検討した。FC-72/HFE-7100 (6:4 (v/v))混合溶媒中, **1c** と 3,3-ジメチル-1-ブタノールの会合定数 K_a は Scatchard プロット(FIGURE 4) の傾きから求めた。さらに, 重クロロホルム中での **1d** と 3,3-ジメチル-1-ブタノールの会合定数 K_a も同様にして求めた。このようにして求めた会合定数 K_a を TABLE 2 に示した。**1d** の重クロロホルム中での会合定数が 14 (文献値¹² 13)であるのに対して, フルオラス溶媒中での **1c** の会合定数は 488 であり, 35 倍の大きさであった。これは, 疎フルオラス性効果^{13,14,15} によってゲスト分子がよりレゾルシンアレーンの疎水性空孔に取り込まれやすくなったためと考えられる。すなわち, フルオラス溶媒中での包接においては, 一般的な水素結合や CH/ π 相互作用に加え, 疎フルオラス性効果が働き, より高い分子包接能および分子認識能を有する包接化合物の開発が期待できることが確かめられた。

3. 実験

3.1. 試薬

1a および **1b** の原料となるアルデヒド **4a** および **4b** の合成は既住の文献^{16,17} を参考にして行った(SCHEME 1)。**4c** は **5b** の脱ハロゲン化¹⁸, パーフルオロアルキルヨージドとのラジカル反応¹⁹, アリルトリブチルスズとのラジカルクロスカップリング反応¹⁹, ジシクロヘキシルボランを用いたヒドロホウ素化-酸化, Dess-Martin ペルヨージナンを用いた酸化反応¹⁷により合成した(SCHEME 2)。

1a: mp 269–272 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8.53 (s, 8H), 7.66 (s, 4H), 6.32 (s, 4H), 4.48 (t, $J = 7.8$, 4H), 2.62 (m, 8H), 2.18 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃SOCD₃) δ 153.0, 125.0, 121.1, 102.5, 32.5, 29.2(t, $J_{CF} = 22.5$ Hz, 4H), 26.4;

IR (KBr) ν 3365, 2981, 2952, 1619, 1508, 1438, 1237, 1204, 1146, 1121, 1080, 1028, 905, 847, 812, 783, 734, 700, 656 cm⁻¹.

1b: ¹H NMR (400 MHz, C₆F₆/CD₃COCD₃, 1/3, (v/v)) δ 8.53 (s, 8H), 7.68 (s, 4H), 6.18 (s, 4H), 4.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.75–2.65 (m, 8H), 2.12–2.32 (m, 8H); IR (KBr) ν 3332, 2953, 1506, 1443, 1374, 1210, 1152, 1109, 1087, 1030, 990, 898, 843, 665 cm⁻¹.

1c: 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.

2a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 4H), 5.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 4.94 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.45–2.62 (m, 8H), 2.03–2.20 (m, 8H); IR (KBr) ν 2962, 1472, 1453, 1238, 1208, 1145, 1017, 960, 811, 793, 732 cm⁻¹.

2b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/C₆F₆, 3:1 (v/v)) δ 7.28 (s, 4H), 5.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 5.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 4.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.70–2.74 (m, 8H), 2.22–2.31 (m, 8H); IR (KBr) ν 2962, 1559, 1507, 1456, 1419, 1211, 1152, 1089, 1018, 955, 803, 664 cm⁻¹.

3a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 4H), 7.77–7.82 (m, 8H), 7.46–7.55 (m, 8H), 7.22 (s, 4H), 5.77 (t, $J = 8.2$ Hz, 4H), 2.32–2.38 (m, 8H), 2.07–2.15 (m, 8H); IR (KBr) ν 3079, 2966, 1486, 1419, 1338, 1239, 1120, 1027, 896, 811, 759, 699, 656, 606 cm⁻¹.

3b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/C₆F₆, 2 : 5 (v/v)) δ 8.11 (s, 4H), 7.84–7.94 (m, 8H), 7.58–7.68 (m, 8H, and s, 4H), 6.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 2.91–3.02 (m, 8H), 2.43–2.61 (m, 8H); IR (KBr) ν 3079, 2966, 1487, 1420, 1339, 1214, 1154, 897, 759, 529 cm⁻¹.

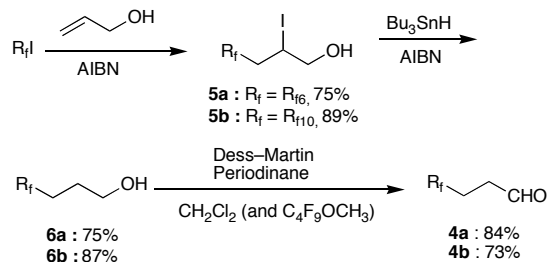
3c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/C₆F₆, 3:1 (v/v)) δ 8.13 (s, 4H), 7.84–7.89 (m, 8H), 7.55–7.60 (m, 8H), 7.43 (s, 4H), 5.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 2.78–2.89 (m, 4H), 2.40–2.68 (m, 24H), 1.90–2.04 (m, 8H); IR (KBr) ν 2966, 2870, 1419, 1339, 1214, 1151, 897, 763 cm⁻¹.

4c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/C₆F₆, 1:1 (v/v)) δ 9.87 (s, 1H), 2.70–2.57 (m, 3H), 2.55–2.25 (m, 4H), 2.10–2.00 (m, 2H); partial ¹³C NMR (100 MHz, CD₃COCD₃/C₆F₆, 2:1 (v/v)) δ 199.7, 40.8, 34.6 (t, J_{CF}

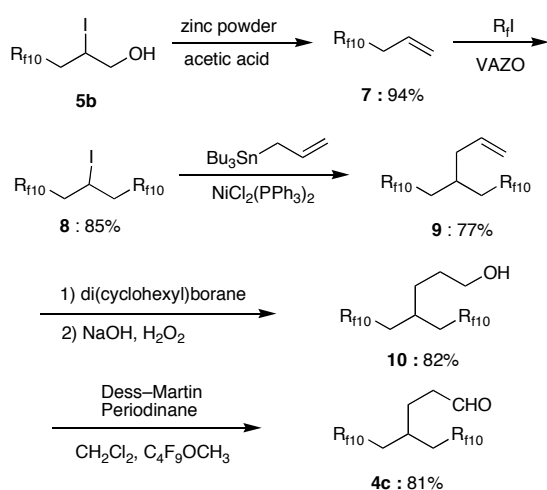
= 21.1 Hz), 26.9, 25.6; IR (KBr) ν 2932, 2853, 2748, 1731, 1216, 1151, 1020, 902 cm^{-1} .

10: ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 3:1 (v/v)) δ 3.85–3.70 (m, 2H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.40–2.20 (m, 4H), 1.85–1.65 (m, 4H), 1.35 (s, 1H); partial ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 2:1 (v/v)) δ 63.9, 36.0 (t, $J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz), 32.7, 30.7, 27.2; IR (KBr) ν 3377, 2938, 2872, 1214, 1154, 1071, 903 cm^{-1} .

SCHEME 1



SCHEME 2



3. 2. 装置

NMR スペクトルの測定には、Burker Avance-400s 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 (^{13}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. 会合定数およびジョブプロット

会合定数は**1c**あるいは**1d**の50 mM溶液に、5.0–100 mM の濃度になるように 3,3-ジメチル-1-ブタノールを加えて測定した。ジョブプロットには、**1c**と 3,3-ジメチル-1-ブタノールの全濃度を 50 mM に保ち、異なるモル分率でそれぞれ測定した結果を用いた。 $[\text{HODG}_A]$ は、その ^1H NMR スペクトルにおいて **1c**あるいは**1d**の芳香族プロトンと包接された 3,3-ジメチル-1-ブタノール

のメチル基プロトンの積分強度から計算により求めた。

参考文献

- Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72–75.
- Xiang, J.; Toyoshima, S.; Orita, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3670–3672.
- Wende, M.; Meier, R.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11490–11491.
- Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1371–1374.
- Curran, D. P.; Hadida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531–2532.
- Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S.-Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science*, **1997**, *275*, 823–826.
- Miura, T.; Hirose, Y.; Ohmae, M.; Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3947–3950.
- Nakamura, H.; Usui, T.; Kuroda, H.; Ryu, I.; Matsubara, H.; Yasuda, S.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1167–1169.
- Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680–688.
- Tunstad, L. M.; Tucker, J. A.; Dalcanale, E.; Weiser, J.; Bryant, J. A.; Sherman, J. C.; Helgeson, R. C.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1305–1312.
- Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, H.-E.; Knobler, C. B.; Maverick, E. F.; Ericson, J. L.; Helgeson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229–2237.
- Kobayashi, K.; Asakawa, Y.; Kikuchi, Y.; Toi, H.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2648–2654.
- Myers, K. E.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12025–12026.
- Leeder, S. M.; Gagué, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9048–9054.
- Martin, O. M.; Yu, L.; Mecozzi, S. *Chem. Commun.* **2005**, 4964–4966.
- Alvey, L. J.; Meier, R.; Soós, T.; Bernatis, P.; Gladysz, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1975–1983.
- Rocaboy, C.; Bauer, W.; Gladysz, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2621–2628.
- Gambaretto, G.; Conte, L.; Fornasieri, G.; Zarantonello, C.; Tonei, D.; Sassi, A.; Bertani, R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 57–63.
- Wende, M.; Seidel, F.; Gladysz, J. A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 45–54.