

レゾルシンアレーン 6 量体カプセルを用いたフルオラス相中での 不斉空孔の創出とゲストエナンチオ選択性

日大生産工(院) ○ 袴田 祐介

日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

最近，超分子化学の分野において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分子カプセルが注目を集めている。これら分子カプセルの内部空孔は特殊な環境にあるため，通常とは異なる生成物の選択性を与える反応フラスコや分子認識場としての利用が可能となり，これらに関する研究が盛んに行われている。例えば，Rebek Jr.ら¹⁾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の空孔が，Diels-Alder 反応を促進することを見出した。Fujita ら²⁾は，ボウル状金属錯体を用いてビ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，レゾルシンアレーン 6 量体分子カプセル^{3,4)}にも関心が集まっている。このカプセルは 6 個のレゾルシンアレーン分子と 8 個の水分子の水素結合ネットワークにより形成され，これまでのホスト化合物や水素結合による自己組織化分子カプセルと比べ大きな空孔を持つことから，より大きな分子にもその適応範囲を拡張されるなど，大きな可能性を秘めている。しかしながら，これら分子カプセルの応用においては識別した分子の分離や，より大きな触媒回転数の達成といった実用化に向けての課題も多い。

そこで，本研究室ではこれらの課題を克服するための補助的ツールとしてフルオラス溶媒に着目し，フルオラス溶媒中での自己組織化カプセルの応用に関する研究を行っている。グリーン溶媒であるフルオラス溶媒は，水はもとよりほとんどの一般的な有機溶媒と室温では混ざらず，液-液二相を形成する。しかし，用いた有機溶媒の種類によっては加熱すると均一相を形成するといった独特の性質を持つ

ており，基質の適用範囲にも制限が少ない。さらに，この溶媒にはフッ素含有率約 60wt%以上の化合物が溶解し，大きな分配率を示すことから，これらの化合物を事実上フルオラス相に固定化することができる。このような特徴からフルオラス性を利用した研究が活発化し，フルオラスケミストリーという新しい分野として認められるまでになった。

本研究室では，自己組織化分子カプセルの実用化を目標として，これまでにスプリットポニーテール型パーフルオロアルキル鎖を有するレゾルシンアレーン **1** を合成し，フルオラス溶媒中でも 6 量体分子カプセルが形成されることを報告した⁵⁾。また，その包接特性を利用して化合物の選択的分離も可能とし，さらにはゲスト分子とカプセルの会合定数は一般的な有機溶媒中よりも 50～330 倍に大きくなることも明らかにした。そこで本研究では，この分子カプセルに不斉認識能を付与した新規な光学分割剤の開発を目指し，分子カプセル内部空孔の不斉化を検討した。その結果，カプセルの不斉化によりゲスト分子のエナンチオ選択的包接が起こり，光学分割剤として機能することが明らかになったので報告する。

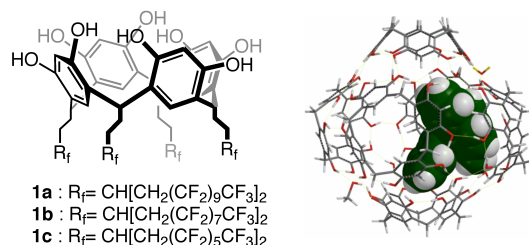


Figure 1. Structure of Fluorous Resorcinarenes(**1**) and Model of Hexameric Capsule Encapsulated Axially Chiral Substituent of One Molecular Component.

Creation and Guest Enantioselectivity of Resorcinarene Hexameric Capsule with Chiral Cavity in Fluorous Phase

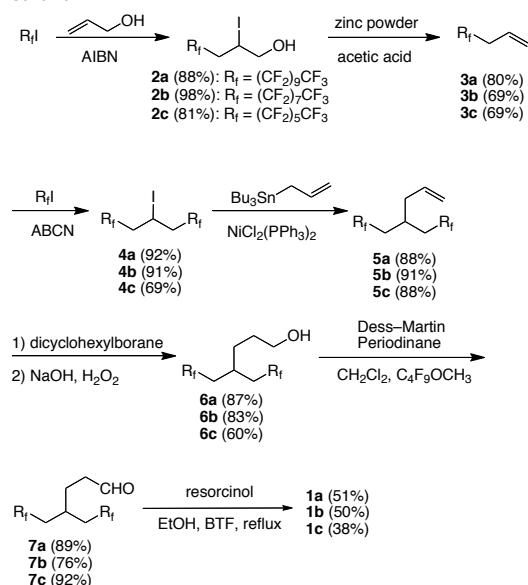
Yusuke HAKAMATA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

2. 実験

2-1. フルオラスレゾルシンアレーンの合成

既報の合成法⁵⁾をもとに、パーフルオロアルキル鎖の炭素数 10, 8 および 6 のフルオラスレゾルシンアレーン **1a**, **1b**, **1c** をそれぞれ収率 51%, 50%, 38% で得た (Scheme 1)。

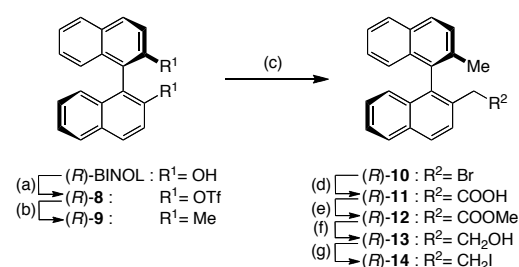
Scheme 1



2-2. キラル補助基のデザインと合成

キラル補助基として、カプセル内部空間が最大限不斉となるように、軸不斉のビナフチル基を採用した。また、キラル補助基はレゾルシンアレーンの水酸基にエーテル結合で導入することにし、その連結鎖はカプセル形成の障害とならないようジメチレン鎖とした。そのキラル補助基導入のための試薬(**R**)-**14** は (**R**)-BINOL を出発原料として、7 段階の反応を経て合成した (Scheme 2)。

Scheme 2^a

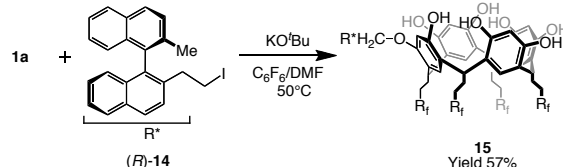


^aReagents and conditions : (a) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 98%; (b) CH_3MgBr , $NiCl_2(dppp)$, Et_2O , rt, 90%; (c) NBS, benzene, AIBN, reflux, 55%; (d) Anthracene $Mg \cdot 3THF$, CO_2 , THF, 0°C, 60%; (e) CH_3OH , H_2SO_4 , reflux, 92%; (f) $LiAlH_4$, THF, 40°C, 88%; (g) PPh_3 , imidazole, I_2 , CH_2Cl_2 , 0°C, 75%.

2-3. キラル補助基を有するレゾルシンアレーン **15** の合成

6 量体分子カプセルの内部空孔を不斉化するために、レゾルシンアレーン **1a** とキラル補助基の導入試薬(**R**)-**14** との選択的求核置換反応を文献⁶⁾の方法を参考にして行い、目的のキラル補助基がエーテル結合した化合物 **15** を収率 57% で得た。

Scheme 3



2-4. 不斉空孔を有するカプセル形成の条件検討

キラル補助基が 1 つ内部に包接された 6 量体カプセルを形成させるために、**1a** と **15** を 5:1 の割合で用い、その 6 量体カプセル形成の条件検討を行った。カプセル化は、種々の方法で **1a** と **15** の 5:1 混合物を調製し、その 1H NMR スペクトルを測定することによりキラル補助基およびゲストの包接を調べた。まず、**1a** と **15** を種々の溶媒に溶解させる方法を検討した。また、溶媒を用いずに **1a**, **15** を固体のまま 5:1 の割合でメノウ乳鉢を用いて摩砕し、さらに少量の FC-72 を滴下して所定時間摩砕する方法も検討した。その後、FC-72 に溶解させ、カプセルを安定化させた後、 1H NMR スペクトル測定を行い、包接の確認を行った。

2-5. 不斉空孔を有するカプセルを用いた光学分割

不斉空孔を有するカプセルの応用として、ラセミ体の 2,2'-ジメチル-1,1'-ビナフチル ($\pm$)-**9** をゲスト分子として用い、ゲスト分子のエナンチオ選択的包接実験、すなわち光学分割を試みた。2-4. で見出したカプセル形成の条件を用い、**1a**, **15**, ($\pm$)-**9** を 5:1:2 の割合でメノウ乳鉢を用いて摩砕し、さらに少量の FC-72 を滴下して所定時間摩砕を行った。その後、FC-72 に溶解し、カプセルを安定化さ

せ、この溶液をヘキサン/クロロホルム(1:1)に徐々に滴下し、包接されていないゲスト分子をそのヘキサン/クロロホルム相に抽出した。さらに、下層のフルオラス(FC-72)相を酢酸エチルによって抽出し、6 量体カプセルに包接されているゲスト分子を取り出した。それぞれの抽出物試料を HPLC で分析し、検量線を用いてエナンチオマー過剰率と回収率を求めた。

3. 結果および考察

3-1. フルオラスレゾルシンアレーンの合成

1a, **1b**, **1c** の ^1H NMR スペクトルには、いずれも 4.4 ppm 付近にメチン架橋のプロトンに基づくシグナルが三重線として現れたことから、Crown 型⁷⁾であることが確かめられた。

3-2. 不斉空孔の創出

まず初めに、**15** のキラル補助基がカプセル内部にデザインどおりに包接されるかどうかを確認するための予備実験として、**1a** の 6 量体カプセルへの(±)-**9** の包接実験を行った。その結果、 ^1H NMR スペクトルにおいて 2 ppm 付近に現れる **9** のメチル基のシグナルが **1a** の 6 量体カプセルに包接されると、その遮蔽効果により -0.5 ppm 付近に現われることがわかった。このことから、キラル補助基が包接された場合にも、そのメチル基のシグナルは -0.5 ppm 付近に現われるものと推測された。そこで次に、**15** のキラル補助基がカプセル内部空孔に包接される条件を検討した。まず、種々の溶媒(C_6F_6 , HFE-7100, $\text{C}_6\text{F}_6/\text{HFE-7100}$ (1:4), FC-72)に **1a** と **15** の 5:1 混合物を溶解させ、温度を 90°C まで上げ、その後室温まで放冷することで 6 量体のカプセル化を行った。90 °C まで昇温することで水素結合を弱め、さらに疎フルオラス性効果により **15** のキラル補助基が包接され易くなることが期待されたが、6 量体カプセルの形成は認められたものの、キラル補助基の包接は確認できなかった。これは、**15** のキラル補助基が 6 量体カプセルの外側に位置した状態でカプセル化が進

行していることを示している。また、キラル補助基のサイズが大きいため、キラル補助基が内部に侵入するために十分なカプセルの崩壊も起こらなかったことを示していると考えられる。そこで、次に試料の調製方法を検討した。まず、**1a**, **15** を酢酸エチル/クロロホルム/HFE-7100 = 7 : 2 : 1 の混合溶媒に溶解させてから溶媒を留去し、これをフルオラス溶媒に再度溶解させる方法で同様の実験を行った。すなわち、フルオラス溶媒(HFE-7100)の割合が小さい混合溶媒では、**1a** と **15** がパーフルオロアルキル鎖をその中心に向けたタイプのミセル状の集合体を形成していると考えられる。このような事前の処理が **15** のキラル補助基の包接に与える効果を調べたが、効果はなく包接は確認できなかった。そこで、溶液状態でのカプセル化ではなく、固体状態での部分カプセル化を検討した。すなわち、メノウ乳鉢を用いて摩擦混合する方法を用いた結果、 ^1H NMR スペクトルにおいてキラル補助基のメチル基のシグナルが約 -0.5 ppm 付近に 3H に相当する積分値で現れ、カプセル内部に存在していることが確認できた(Figure 2)。すなわち、キラル補助基がカプセルの内部に包接され、その空孔を不斉化することができたと考えられる。

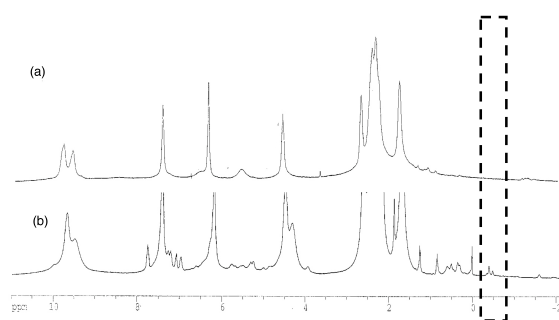


Figure 2. ^1H NMR spectra of (a) **1a**₆ in FC-72 and (b) **1a** / **15** = 5 : 1 in FC-72.

3-3. 光学分割

3-2. で用いた固体状態での部分カプセル化の条件をそのまま **1a**, **15**, ゲスト分子(±)-**9**(5:1:2)の混合物に適用し、ゲスト分子の光学分割能があるかどうかを検討した。カプセル内部の **9** とカプセル外の **9** を選択的抽出

により分離し、両方の抽出物を HPLC で分析した。結果を Table 1 に示した。

Table 1. Enantioselective encapsulation of (±)-**9**.

Entry	Extracts		Total Recovery(%)
	C ₆ H ₁₄ /CHCl ₃ (outside)	EtOAc (inside)	
1	17.3% ee (<i>R</i>) (61.8 wt%)	33.8% ee (<i>S</i>) (31.3 wt%)	93.1
2	23.0% ee (<i>R</i>) (42.3 wt%)	31.2% ee (<i>S</i>) (40.5 wt%)	82.8
3	42.8% ee (<i>R</i>) (49.7 wt%)	46.4% ee (<i>S</i>) (43.7 wt%)	93.4
4	43.2% ee (<i>R</i>) (49.4 wt%)	47.8% ee (<i>S</i>) (44.2 wt%)	93.6
5	42.5% ee (<i>R</i>) (51.6 wt%)	47.6% ee (<i>S</i>) (43.9 wt%)	95.4
6	42.9% ee (<i>R</i>) (48.8 wt%)	46.7% ee (<i>S</i>) (44.0 wt%)	92.8
7	60.3% ee (<i>R</i>) (42.9 wt%)	61.9% ee (<i>S</i>) (45.4 wt%)	88.3
8	70.8% ee (<i>R</i>) (45.7 wt%)	72.7% ee (<i>S</i>) (49.4 wt%)	95.1

初めに、2 時間摩砕後、FC-72 の溶液を 50 °C で 30 分間、室温で 30 分間保つ操作を 3 回繰り返すことでカプセルを安定させたところ、カプセル内には *S* 体(34% ee)が選択的に包接され、カプセルの外には *R* 体(17% ee)が多く存在することが明らかになった。また、この操作全体のゲスト回収率は 93%であった (Entry 1)。この結果から、内部空孔が不斉となったカプセルはゲストをエナンチオ選択的に包接することが明らかとなった。しかし、包接率が低いと考えられる結果となったので、摩砕時間を 2 倍の 4 時間と長くしたところ、エナンチオマー過剰率の向上は認められなかったが、包接率の向上は見られた(Entry 2)。次に、より高いエナンチオマー過剰率を得るため様々な条件を検討した。その結果、50 °C で 2 時間間欠超音波を照射すると効果が出ることがわかった(Entry 3)。これは、超音波を照射することで水素結合を切断し、カプセルがより安定な状態になったためと考えられる。超音波の照射時間を延長し、12 時間で行ったが、大きな結果の変化は見られなかった

(Entry 4)。この結果から、超音波の照射時間は 2 時間で十分と判断した。次は温度の検討を行うため、70 °C で 2 時間超音波を照射したところ、エナンチオマー過剰率に変化は認められなかったが、逆に包接率は低下した (Entry 5)。この条件では分子の振動や運動性が大きすぎると判断し、70 °C、超音波照射せずに 2 時間加熱を行った(Entry 6)。これらの結果から、メノウ乳鉢で摩砕した後に様々な条件を用いてエナンチオマー過剰率の向上を試みたが効果的な方法は見つからなかった。そこで、今までの最適条件を組み合わせ、4 時間摩砕後、50 °C で 2 時間間欠超音波を照射してみたところカプセル内外共にエナンチオマー過剰率は大幅に向上した(Entry 7)。これまでの結果から、ゲスト分子はカプセルに包接される時にエナンチオ選択性がほぼ決定している可能性が高いことが明らかになってきた。そこで、摩砕前に **1a**, **15**, (±)-**9** を 5:1:2 の割合で C₆F₆に溶解させ、溶媒を留去してから摩砕する条件にしたところ、カプセル内からの抽出物は 73% ee(*S* 体)を示し、カプセル外の抽出物は 71% ee(*R* 体)を示した(Entry 8)。この結果は不斉空孔がほぼ 85:15 の割合で *S* 体を選択的に包接していることを示しており、高い選択性が実現された。

4. 参考文献

- 1) Kang, J.; Rebek, J. Jr. *Nature* **1997**, 385, 50–52.
- 2) Yoshizawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 46, 3874–3876.
- 3) MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature* **1997**, 389, 464–472.
- 4) Shivanyuk, A.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3432–3433.
- 5) Shimizu, S.; Kiuchi, T.; Pan, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6442–6445.
- 6) Menger, F. M.; Bian, J.; Sizova, E.; Martinson, D. E.; Seredyuk, V. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 261–264.
- 7) Abis, L.; Dalcanale, E.; Vosel, A. D.; Spera, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 2075–2080.