

パーフルオロアルキル基を有する新規レゾルシナレーンの合成とフルオラス溶媒中での超分子カプセルの形成

清水正一 (応用分子化学科)

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, 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¹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。この研究を先駆けとして, その有効性が広く認められるようになり, 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。また, Curranら¹⁰はフルオラス・タグ, 酵素反応, 分離用液膜としてのフルオラス溶媒を組み合わせたアルコールの光学分割を報告している。しかしながら, フルオラス性の活用はまだ限定されたものにとどまっており, その潜在性は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 に示した構造のカリックス[4]レゾルシナ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ナレーンはフルオラス溶媒に溶解し, 今までに知られていないフルオラス溶媒中での超分子カプセルの形成を確認したので報告する。

2. 結果および考察

フルオラスレゾルシナレーン **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)。通常のフッ素化されていないウンデシル基を有するレゾルシナレーン **1d** は既住の文献¹¹に従って合成した(FIGURE 1)。**2a** および **2b**

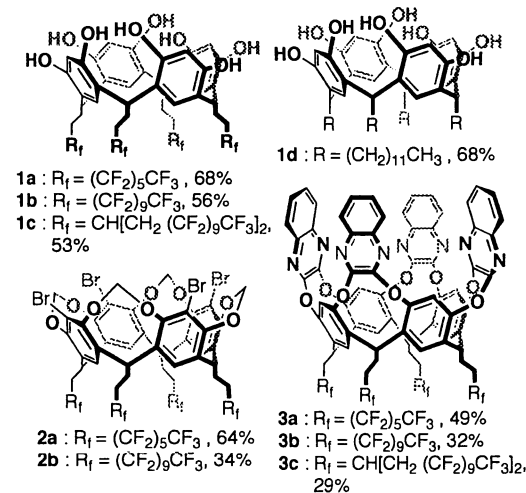


FIGURE 1. Structures of Resorcinarenes and Their Derivatives.

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

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

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

TABLE 2. Partition Coefficients^a

Compound	Organic Solvent	Partition Coefficient FC-72/Organic Solvent
1a	MeOH	~0 : >99.9
1a	EtOAc	1.1 : 98.9
1b	EtOAc	10.6 : 89.4
1c	MeOH	99.7 : 0.3
1c	EtOAc	99.2 : 0.8
1c	CH ₃ CN	99.0 : 1.0

^aIn a 50:50 (v/v) mixture of FC-72 and organic solvent at 25 °C.

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¹²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、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**が期待された性質を示したので、このフルオラス溶媒/有機溶媒間の分配率を測定した。フルオラス溶媒はFC-72とし、有機溶媒としては酢酸エチル、メタノール、アセトニトリルを用いた。比較のため**1a**と**1b**の分配率の測定も併せて行い、結果を一括してTABLE 2に示した。**1a**のFC-72への分配率は、有機溶媒にメタノールを用いた場合は0%であり、酢酸エチルでは僅かに1.1%で、ほとんどFC-72に分配しなかった。一方、**1c**のFC-72への分配率は、メタノールを用いた場合は99.7%、酢酸エチルでは99.2%、アセトニトリルでは99.0%であり、ほぼ選択的にFC-72に分配した。

最近、固体状態¹³と同じく溶液状態でも6分子のレゾルシンアレーンと8分子の水が水素結

合することにより、6量体分子カプセルを形成することが相次いで報告され、その特徴も次第に明らかになってきた¹⁴⁻²⁰。例えば、CDCl₃中で**1d**が6量体分子カプセルを形成している系の¹H NMRスペクトルにおいて、カプセル中に水素結合で組み込まれている水分子とバルク相の水分子の平均として水のシグナルが現れ、その系中の水の量に大きく依存することが示された¹⁵。そこで、フルオラス溶媒中でも同様の現象が現れるかどうかを確かめるため、**1c**のHFE-7100溶液に水を添加して、その¹H NMRを測定した(FIGURE 2)。CDCl₃中の**1d**の系と同様の結果を示したことから、フルオラス溶媒中で**1c**も8分子の水と共に6量体分子カプセルを形成しているものと考えられる。

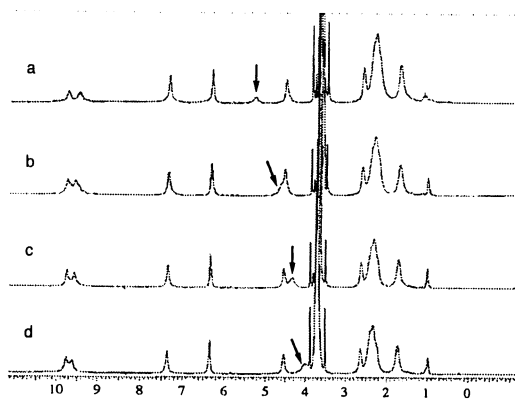


FIGURE 2. ¹H NMR spectra of the HFE-7100 solution of **1c** for different **1c**:H₂O ratios: (a) 6:4.6, (b) 6:9.5, (c) 6:10.8, (d) 6:16.8. The arrows indicate the water peaks in the solutions.

また、**1d**の分子カプセルは、種々の割合のCDCl₃/ベンゼン混合溶媒中での¹H NMRスペクトルからも確認されている¹⁷。そこで、**1c**の分子カプセルの存在を確認する目的で、HFE-7100/ベンゼン混合溶媒系で**1c**のスペクトルを測定した(FIGURE 3)。ベンゼンが混合していないHFE-7100中では、**1c**の分子カプセルに包接されたと考えられるHFE-7100分子のメチル基のシグナルが1 ppm付近に現れた。このシグナルは、溶媒中のベンゼンが増加するにつれて消失し、代わりに包接されたベンゼンの芳香族水素のシグナルが5.5, 5.9 ppmに現れた。このシグナルの強度比から、HFE-7100/ベンゼン=5/2の混合溶媒において、**1c**の6分子からなる分子カプセル1個に8分子のベンゼンが包接されていることが分かった。これは**1d**で得ら

れている結果¹⁷と完全に一致しており、フルオラスレゾルシンアレーンもフルオラス溶媒中で分子カプセルを形成することが確認された。さらに、ベンゼンの割合が少ない5/2の混合溶媒中でも選択的にベンゼンが包接されていることを示しており、これは疎フルオラス性効果^{21,22,23}によってベンゼン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。

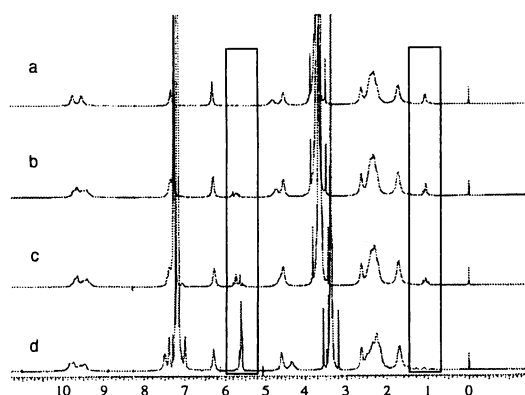


FIGURE 3. ¹H NMR spectra of **1c** (50 mM) in HFE-7100 and the mixture of HFE-7100 and benzene. (a) HFE-7100. (b) HFE-7100/benzene = 100:1 (v/v). (c) 20:1 (v/v). (d) 5:2 (v/v).

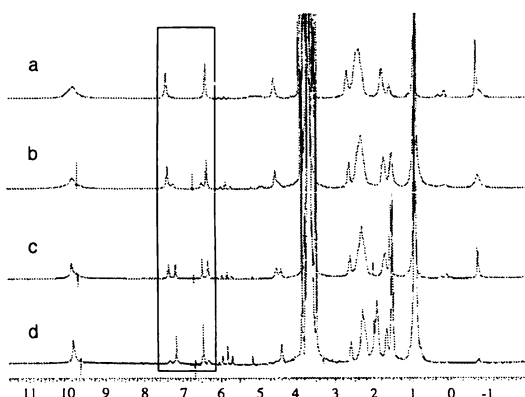


FIGURE 4. ¹H NMR spectra of the HFE-7100 solution of **1c** for different **1c**:3,3-dimethyl-1-butanol ratios: (a) 6:12, (b) 6:33, (c) 6:42, (d) 6:111.

次に、水酸基を有するゲスト分子がフルオラス溶媒中での分子カプセルに与える影響につい

て明らかにする目的で、**1c** の HFE-7100 溶液に 3,3-ジメチル-1-ブタノールを徐々に添加して、その ¹H NMR を測定した(FIGURE 4)。**1c** の分子カプセルに対してアルコールの分子数が少ない場合には、カプセルに包接されたアルコールの *tert*-ブチル基に帰属されるシグナルが-0.2 ppm 付近に現れており、アルコールが増えるにつれて消失した。一方、代わりに HFE-7100 分子が包接されたことを示すメチル基のシグナルは出現しなかった。これはカプセルの崩壊を示していると考えられ、**1c** の芳香族水素に帰属されるシグナルに、対応する変化が確認された。すなわち、**1c** がカプセルを形成しアルコールを包接している場合には、6.3 および 7.4 ppm 付近に 2 本の一重線が現れているのに対し、包接されているアルコールのシグナルの強度が低下するにつれて、その 2 本のシグナルは 6.5 および 7.2 ppm 付近のシグナルに徐々に置き換わった。1 個のカプセルに対してアルコール分子が 42 個の場合 (c) には、両方のシグナルがほぼ等しい強度で現れており、カプセル化した **1c** と単量体の **1c** 分子がほぼ同数で共存していることを示していると考えられる。同様の実験を CDCl₃ 中で **1d** を用いて行ったところ、分子カプセルの崩壊を示す結果は得られなかった。両者の違いは、疎フルオラス性効果^{21,22,23}に起因すると考えられる。フルオラス溶媒中の **1c** は、疎フルオラス性効果により水素結合が強められてカプセル化し易くなっているが、一方では、系中に水酸基を有するゲスト分子が増えてカプセルの形成に関わっている水分子とも強く水素結合することになり、カプセルの崩壊を引き起こしているものと推察される。

分子カプセルと単量体が共存することを直接示しているスペクトルなどの実験的証拠はこれまで全く報告されておらず、非常に価値ある結果と考えられ、今後詳細な検討が待たれる。

3. 実験

3.1. 合成

1a および **1b** の原料となるアルデヒド **4a** および **4b** の合成は既存の文献^{24,25}を参考にして行った。**4c** は **5b** の脱ハロゲン化²⁶、パーフルオロアルキルヨードとのラジカル反応²⁷、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²⁷、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²⁵により合成した。

1a: mp 269–272 °C ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 5.3 (s, m), 7.66 (s, 4 $^-$), 6.32 (s, 4 $^-$), 4.4 (t, $J = 7.7$ Hz, 4 $^-$), 2.62 (m, m), 2.1 (m, m) ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3SOCD_3) δ 153.0, 125.0, 121.1, 102.5, 32.5, 29.2 (t, $J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz, 4 $^-$), 26.4 ν IR (KBr) 3365, 2952, 1619, 1504, 1437, 1237, 1204, 1146, 1121, 1070, 1027, 905, 847, 812, 773, 734, 700, 656 cm^{-1} .

1b: ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_6\text{F}_6/\text{CD}_3\text{COCD}_3$, 1/3, (v/v)) δ 5.3 (s, m), 7.6 (s, 4 $^-$), 6.1 (s, 4 $^-$), 4.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.75–2.65 (m, 8H), 2.12–2.32 (m, m) ν IR (KBr) 3332, 2953, 1506, 1443, 1374, 1210, 1152, 1109, 1077, 1030, 990, 977, 843, 665 cm^{-1} .

1c: ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 3:1 (v/v)) δ 8.49 (s, m), 7.37 (s, 4 $^-$), 6.22 (s, 4 $^-$), 4.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 $^-$), 2.35–2.6 (m, 2m), 1.6 (m, m) ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{C}_6\text{F}_6$, 2:1 (v/v)) δ 153.9, 125.1, 125.0, 104.7, 35.9 (t, $J_{\text{CF}} = 20.6$ Hz), 35.2, 34.6, 32.1, 26.9 ν IR (KBr) 3250, 2946, 2774, 1621, 1503, 1445, 1205, 1114, 901, 710 cm^{-1} .

3. 2. 装置

NMR スペクトルの測定には, Bruker 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. ^1H NMR スペクトルの測定

1c の ^1H -7100 (あるいはベンゼン混合溶媒) 溶液を 50 mM の濃度となるように調製し, 超音波照射・静置した後, その ^1H NMR を測定した。分子カプセルに包接されたゲストの分子数は, **1c** 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。

4. 参考文献

- 1) Horváth, I. T. *Science* **1994**, *266*, 72–75.
- 2) Xiang, J. Toyoshima, S. Orita, A. Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3670–3672.
- 3) Wende, M. Meier, R. Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11490–11491.
- 4) Ishihara, K. Kondo, S. Yamamoto, *Synlett*. **2001**, 1371–1374.
- 5) Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531–2532.
- 6) Studer, A. Ferritto, R. Kim, S.-Y. Jeger, P. Wipf, P. Curran, D. P. *Science*, **1997**, *275*, 823–826.
- 7) Miura, T. Hirose, Y. Ohmae, M. Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3947–3950.
- 8) Nakamura, T. Usui, T. Kuroda, T. Ryu, I. Matsubara, T. Yasuda, S. Curran, D. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1167–1169.
- 9) Komoto, I. Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680–688.
- 10) Curran, D. P. Luo, Z. Swaleh, S. M. Theil, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2585–2587.
- 11) Tunstad, L. M. Tucker, J. A. Dalcaneale, E. P. Weiser, J. Bryant, J. A. Sherman, J. C. Elgeson, R. C. Knobler, C. B. Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1305–1312.
- 12) Cram, D. J. Karbach, S. Kim, E. Knobler, C. B. Maverick, E. F. Ericson, J. L. Elgeson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229–2237.
- 13) MacGillivray, L. R. Atwood, J. L. *Science* **1997**, *389*, 469–471.
- 14) Avram, L. Cohen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148–15149.
- 15) Avram, L. Cohen, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4365–4368.
- 16) Avram, L. Cohen, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3329–3332.
- 17) Shivanyuk, A. Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432–3433.
- 18) Avram, L. Cohen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556–11563.
- 19) Yamanaka, M. Shivanyuk, A. Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2939–2943.
- 20) Philip, I. Kaifer, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1558–1564.
- 21) Myers, K. E. Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12025–12026.
- 22) Leeder, S. M. Gagué, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9048–9054.
- 23) Martin, O. M. Yu, L. Mecozzi, S. *Chem. Commun.* **2005**, 4964–4966.
- 24) Alvey, L. J. Meier, R. Soós, T. Bernatis, P. Gladysz, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1975–1983.
- 25) Rocaboy, C. Bauer, W. Gladysz, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2621–2628.
- 26) Gambaretto, G. Conte, L. Fornasieri, G. Zarantonello, C. Tonei, D. Sassi, A. Bertani, R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 57–63.
- 27) Wende, M. Seidel, F. Gladysz, J. A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 45–54.