

# フルオラスレゾルシンアレーンの6量体カプセル化および分子包接特性における疎フルオラス性相互作用の効果

日大生産工 ○清水正一

## 1. 緒言

多相系反応は、グリーンケミストリーのコンセプトに則っ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。そのためフルオラス溶媒、超臨界流体、イオン性液体などの溶媒を活用した多相系反応が数多く報告されている<sup>1</sup>。我々もこれまでに、分子包接能を有する水溶性触媒、すなわち水溶性カリックスアレーンを水相-有機相二相系反応に適用し、幾つかの優れた環境調和型反応プロセスを開発してきた<sup>2</sup>。しかしながら、この水相-有機相二相系反応プロセスは、理論的に水が反応を阻害すると考えられる反応、あるいは反応物や生成物が水に対して不安定な場合には適していない。このような観点から、フルオラス溶媒やイオン性液体を用いた反応に関する研究は欠かせないが、中でもフルオラス溶媒は、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有していることから特に注目されている。

1994年にHorváthら<sup>3</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。このロジウム錯体触媒にはパーフルオロアルキル基を持ったリン配位子が結合していることから、親フルオラス性が強く、フルオラス相にはほぼ選択的に分配し、実質的に固定化されていると見做すことができる。したがって、反応終了後には生成物を含む有機相と触媒のフルオラス相を分液するだけで、触媒と生成物を分離することができる。さらには、触媒が溶解しているフルオラス相をそのまま次の反応に使用することもできる。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<sup>4</sup>。

これまでに多くのフルオラス触媒<sup>5-9</sup>が開発され

てきたが、金属を含まない触媒である有機触媒を二相系不斉触媒反応に用いた例は殆ど知られていない。この理由は、有機触媒を用いる不斉触媒反応<sup>10</sup>で一般的に用いられる反応温度が有機溶媒とフルオラス溶媒が相溶性を示す温度よりも低いため、反応中も二相状態が保たれ、反応物の物質移動が律速で、反応が起こり難いためと考えられる。

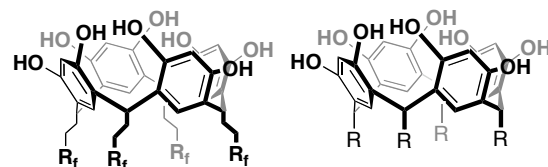
そこで本研究では、フルオラス二相系不斉触媒反応に用いることのできる有機触媒を開発することを目的の一つとして、これまでにフルオラス溶媒中で機能する新規包接化合物（フルオラスカリックスアレーン）の合成を報告した。

今回は、合成したパーフルオロアルキル基を有するカリックス[4]レゾルシンアレーン **1c** (FIGURE 1)のフルオラス溶媒中でのカプセル形成およびそのカプセルの分子包接特性を評価検討したので報告する。

## 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ンアレーン **1d** は、ドデカノールとレゾルシノールから合成した(FIGURE 1)。

このようにして得られた **1a-c** の各種有機溶媒に対する溶解性を調べた結果、**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、

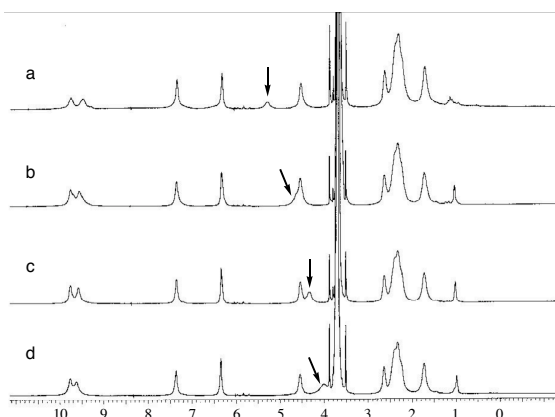


**1a** : R<sub>f</sub> = (CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>, 68%      **1d** : R = (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>, 68%  
**1b** : R<sub>f</sub> = (CF<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CF<sub>3</sub>, 56%  
**1c** : R<sub>f</sub> = CH[CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, 53%

Figure 1. Structures of Resorcinarenes

## Assembly of Hexameric Capsule of Fluorous Resorcinarene in Fluorous Solvents and Fluorophobic Effects on Its Encapsulation

Shoichi SHIMIZU



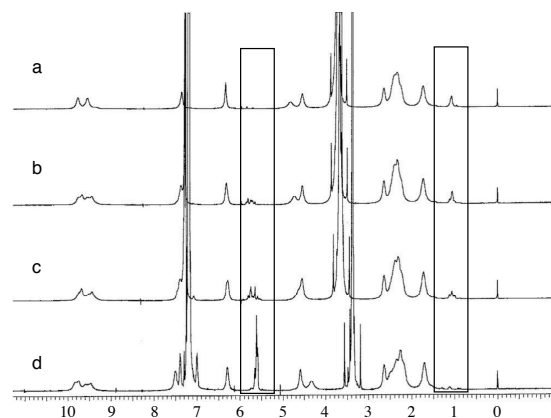
**FIGURE 2.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of the HFE-7100 solution of **1c** for different **1c**: $\text{H}_2\text{O}$  ratios: (a) 6:4.6, (b) 6:9.5, (c) 6:10.8, (d) 6:16.8. The arrows indicate the water peaks in the solutions.

**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。

このように、**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、次にフルオラス溶媒中での挙動を検討した。

最近、固体状態<sup>11</sup>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<sup>12-18</sup>。例えば、 $\text{CDCl}_3$ 中で**1d**が6量体分子カプセルを形成している系の $^1\text{H}$  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<sup>13</sup>。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 $^1\text{H}$  NMRを測定した(FIGURE 2)。 $\text{CDCl}_3$ 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。

また、**1d**の分子カプセルは、種々の割合の $\text{CDCl}_3$ /ベンゼン混合溶媒中での $^1\text{H}$  NMRスペクトルからも確認されている<sup>15</sup>。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)。ベンゼンが存在しない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

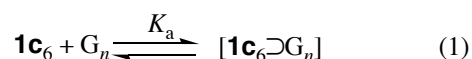


**FIGURE 3.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **1c** (50 mM) in HFE-7100 and the mixture of HFE-7100 and benzene. (a) HFE-7100. (b) HFE-7100/benzene = 100:1 (v/v). (c) 20:1 (v/v). (d) 5:2 (v/v).

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個に平均7.2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(8分子)<sup>15</sup>とほぼ一致しており、フルオラスレゾルシンアレーンもフルオラス溶媒中で6量体分子カプセルを形成していることが確認された。

次に、6量体カプセルへのゲスト分子選択性を評価する目的で、フルオラス溶媒中での**1c**と3,3-ジメチル-1-ブタノールおよび*tert*-ブチルベンゼンとの会合定数 $K_a$ を測定した。

**1c**はHFE-7100中で6量体カプセルを形成しているので、**1c**とゲスト(G)の間で(1)式が成り立つ。ここで、(2)式が成立すると仮定すると $K_a$ は(3)式で表すことができる。この(3)式を(4)式に代入することで(5)式が得られる。(5)式に従い $1/[\mathbf{1c}_6\text{G}_n]$ を $1/[\mathbf{1c}_6]$ に対してプロットするとScatchardプロットが得られ、勾配から会合定数 $K_a$ を求めること



$$[\text{G}_n] = [\text{G}]/n \quad (2)$$

$$K_a = \frac{[\mathbf{1c}_6\text{G}_n]}{[\mathbf{1c}_6][\text{G}]/n} \quad (3)$$

$$[\text{G}] = [\text{G}]_{\text{total}} - n[\mathbf{1c}_6\text{G}_n] \quad (4)$$

$$\frac{1}{[\mathbf{1c}_6\text{G}_n]} = \frac{n/K_a}{[\text{G}]_{\text{total}}} \cdot \frac{1}{[\mathbf{1c}_6]} + \frac{n}{[\text{G}]_{\text{total}}} \quad (5)$$

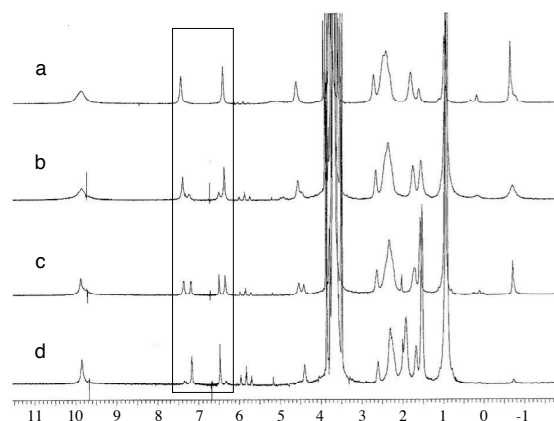
ができる。

まず、HFE-7100 溶媒中、**1c** と 3,3-ジメチル-1-ブタノールとの  $K_a$  を求めた。初めに、**1c** のカプセル中に包接されている 3,3-ジメチル-1-ブタノールの分子数を明らかにする目的でジョブプロットを作成した。 $f_{1c}=0.5$  で最大値を示したことから、**1c** のカプセル中に 3-3 ジメチル-1-ブタノールが 6 分子包接されていることが明らかとなった。そのため、(5)式に  $n=6$  を代入して Scatchard プロットを作成した。得られたプロットの傾きから求めた  $K_a$  を TABLE 1 に示した。比較のため、クロロホルム中でのカプセル化した **1d** と 3,3-ジメチル-1-ブタノールの  $K_a$  も求めた。

**1d** のクロロホルム中での会合定数が 55 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  $18.2 \times 10^3$  であり、約 330 倍であった。これは、疎フルオラス性効果<sup>19-21</sup>によるものであると考えられる。同様に *tert*-ブチルベンゼンの  $K_a$  も求めた。**1c** のカプセル中に包接される *tert*-ブチルベンゼンの分子数は、そのジョブプロットが  $f = 0.54$  で最大値を示したことから 5.1 と求まり、この値を用いて  $K_a$  を求めた。**1d** のクロロホルム中での会合定数が 1.2 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 55 であり、46 倍であった。これも疎フルオラス性効果によるものであると考えられるが、3,3-ジメチル-1-ブタノールに見られるような著しい会合定数の向上は見られなかった。これは、ゲスト分子のカプセルへの包接の駆動力の違いによるものと考えられる。3,3-ジメチル-1-ブタノールの包接が主に水素結合によるものであるのに対して、*tert*-ブチルベンゼンの包接が主に CH- $\pi$  と  $\pi$ - $\pi$  相互作用によることに起因すると考えられる。すなわち、水素結合による相互作用の方が、疎フルオラス性効果による影響をより受けやすいことを示していると考えられる。一方、**1c** と 3,3-ジメチル-1-ブタノールとの会合定数  $K_a$  を *tert*-ブチルベンゼンのそれと比較すると約 330 倍も大きいことから、**1c** は非常に大きな基質選択的を示したと言える。

**TABLE 1.** Association Constants ( $K_a$ ) for the Complexation of Host **1c** or **1d** with 3,3-Dimethyl-1-Butanol (**2**) and *tert*-Butylbenzene (**3**)

	Solvents	$T$ (°C)	$K_a$ ( $M^{-1}$ )	
			<b>2</b>	<b>3</b>
<b>1c</b>	HFE-7100	25	$18.2 \times 10^3$	55
<b>1d</b>	Chloroform	25	55	1.2



**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  $CDCl_3$  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<sup>19-21</sup>に起因すると考えられる。すなわち、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に全く報告されておらず、非常に価値ある結果と考えられる。

### 3. 実験

#### 3.1. 合成

フルオラスレゾルシンアレーン **1a-c** は、先に報告した方法<sup>22</sup>で合成した。また、レゾルシンアレーン **1d** は、既往の文献に従って合成した<sup>23</sup>。

**1c**: <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)) 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 <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)) δ 153.9, 125.1, 125.0, 104.7, 35.9 (t, *J*<sub>CF</sub> = 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<sup>-1</sup>. Anal. Calcd for C<sub>128</sub>H<sub>58</sub>F<sub>168</sub>O<sub>8</sub> • 1.4H<sub>2</sub>O (4915.56): C, 31.13; H, 1.20. Found: C, 31.15; H, 1.47.

#### 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. <sup>1</sup>H NMR スペクトルの測定

**1c** の HFE-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 <sup>1</sup>H 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) *Multiphase Homogeneous Catalysis, 2 Volumes*; Cornils, B.; Hermann, W. A.; Horváth, I. T.; Leitner, W.; Mecking, S.; Olivier-Bourbigou, H.; Vogt, D., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- 2) a) Shimizu, S.; Shimada, N.; Sasaki, Y. *Green Chem.* **2006**, *8*, 608–614. b) Shimizu, S.; Suzuki, T.; Shirakawa, S.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 370–378. c) Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Suzuki, T.; Sasaki, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6169–6173. d) Shirakawa, S.; Shimizu, S.; Sasaki, Y. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 777–779. e) Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1256–1259; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1313–1315.
- 3) Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72–75.
- 4) *Handbook of Fluorous Chemistry*; Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- 5) Xiang, J.; Toyoshima, S.; Orita, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3670–3672.
- 6) Wende, M.; Meier, R.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11490–11491.
- 7) Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett.* **2001**, 1371–1374.
- 8) Shirakawa, S.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1429–1431.
- 9) Takeuchi, S.; Nakamura, Y. In *Handbook of Fluorous Chemistry*; Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 316–322.
- 10) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- 11) MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Science* **1997**, *389*, 469–471.
- 12) Avram, L.; Cohen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148–15149.
- 13) Avram, L.; Cohen, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4365–4368.
- 14) Avram, L.; Cohen, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3329–3332.
- 15) Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432–3433.
- 16) Avram, L.; Cohen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556–11563.
- 17) Yamanaka, M.; Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2939–2943.
- 18) Philip, I.; Kaifer, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1558–1564.
- 19) Myers, K. E.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12025–12026.
- 20) Leeder, S. M.; Gagué, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9048–9054.
- 21) Martin, O. M.; Yu, L.; Mecozzi, S. *Chem. Commun.* **2005**, 4964–4966.
- 22) 清水正一, 第 38 回日本大学生産工学部学術講演会オーガナイズドセッション講演概要 **2005**, 1–4.
- 23) 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.