

# 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

清水 正一 (応用分子化学科)

## 1. 当初の課題の意義、目的およびその概要

現在、化学工業においては、地球環境の保全という観点から揮発性有機溶媒の使用量削減が急務となっている。通常、有機合成は有機溶媒中で行われるが、これを他の安全性の高い溶媒中で行うことができれば、揮発性有機溶媒使用量の大幅な削減が可能となる。したがって、水、フルオラス溶媒、超臨界流体、イオン性液体などが新しい反応溶媒として注目され、大きな貢献が期待されている。したがって、前プロジェクトでは水を反応溶媒とする有機合成反応の開発を行ってきた。さらに、本プロジェクトでは、もう一つのグリーン溶媒であるフルオラス溶媒を用いた新規プロセス、例えばフルオラス相/有機相二相系での廃棄物を出さない反応およびこの二相系を活用した抽出・分離プロセスの開発を目指した。

フルオラス溶媒は、Horváthら<sup>1</sup>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、溶媒としての利用に加え、ほぼ次の4つに限られている。(1)フルオラス触媒<sup>2,3,4</sup>、(2)フルオラス反応剤<sup>5</sup>、(3)フルオラス・タグ<sup>6,7</sup>、(4)フェイズスクリーン<sup>8</sup>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<sup>9</sup>によって報告された。しかし、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まだ十分には解明されていない。

そこで本研究テーマでは、フルオラスケミストリーに超分子ホスト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ため、

フルオラス溶媒中で機能する新規包接化合物をデザインし、合成を行った。さらに、得られたフルオラスカリックスアレーンが分子カプセルを形成して、フルオラス溶媒に溶けることを見出した。この超分子ホストは、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への応用が可能で、加えて、新しい抽出・分離プロセス (**Figure 1**) の開発にも貢献できると考えられるので、本研究テーマではその基礎と応用について研究を行った。また、前プロジェクトから継続して行っている水を溶媒とする有機合成反応の開発においても、スルホン酸型レゾルシンアレーンを触媒としたアルコールの脱水的アミノ化を実現した。

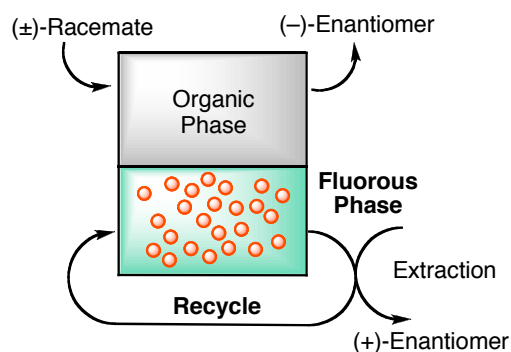


Figure 1. Application of supramolecular capsule to extraction/separation process.

## 2. 研究成果

フルオラスケミストリーに超分子ホスト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ため、フルオラス溶媒に溶け、分子認識能を有する新規包接化合物を開発した。また、これを環境調和型のフルオラス相/有機相二相系反応および抽出・分離プロセスへ応用する試みを幾つか行ったので、次にその概要を示す。

### 2.1 平成17年度

フルオラス溶媒中で機能する新規包接化合物を開発するために、まず、パーフルオロアルキル基を有するレゾルシンアレーン **1a-c**, **2a-c**, **3a-c**

Development of Novel Host Compound for Molecular Recognition and  
Their Application to Liquid-Liquid Biphasic Reactions,  
Extraction and Separation Processes

Shoichi SHIMIZU

(Figure 2) をデザインし、相当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合成した (Scheme 1)。

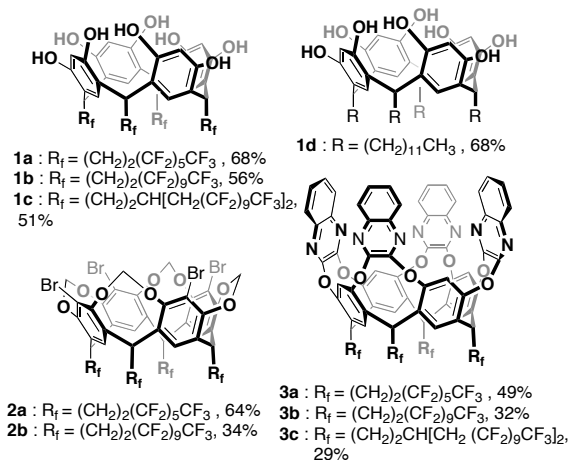
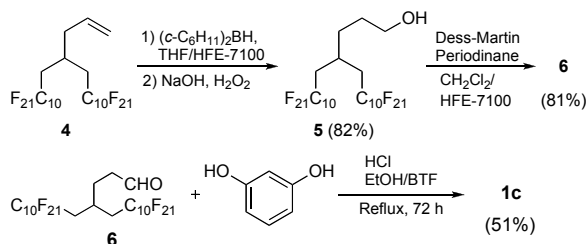


Figure 2. Structures of resorcinarenes and their derivatives.



Scheme 1. Synthesis of "Teflon footed" resorcinarene **1c**.

合成されたフルオラレゾルシニアレーンの内、**1c** だけがフルオラス溶媒の HFE-7100 (メチルパーフルオロブチルエーテル) および FC-72 (パーフルオロヘキサン) に溶解、フッ素含有量が 60wt% 以上の化合物がフルオラス溶媒に溶解するとの経験則にほぼ従っていた。

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/有機溶媒間の分配を測定した。**1a** は、フルオラス溶媒 FC-72 とメタノールの組合せでは FC-72 に分配せず ~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** は、メタノールとの組合せでは FC-72 への分配は 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。

さらに、この **1c** は HFE-7100 などのフルオラス溶媒中で 8 分子の水と共に 6 量体分子カプセル ( $(\mathbf{1c})_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_8$ ) (以後、 $(\mathbf{1c})_6$  と略記) を形成していることも明らかにした (Figure 3)。

HFE-7100/ベンゼン混合溶媒系で **1c** のスペクトルを測定した結果、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

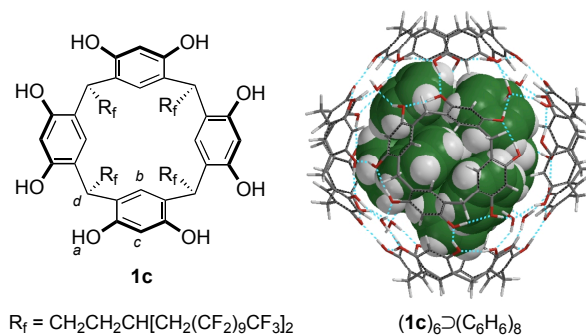


Figure 3. Structure of "Teflon footed" resorcinarene **1c** and model of the hexameric assembly  $(\mathbf{1c})_6$ , encapsulating eight benzene molecules. Peripheral highly-fluorinated alkyl groups ( $R_f$ ) are removed for viewing clarity.

ル基のシグナルが 1 ppm 付近に現れ、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 (Figure 4)。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 (Figure 3)。これは **1d** で得られている結果<sup>10</sup> と完全に一致しており、フルオラレゾルシニ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<sup>11–13</sup> によるものであることを明らかにした。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  $\text{CH}/\pi$  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が得られることが分かった。実際、カプセル  $(\mathbf{1c})_6$  と 3,3-ジメチル-1-ブタノール **7** および *tert*-ブチルベン

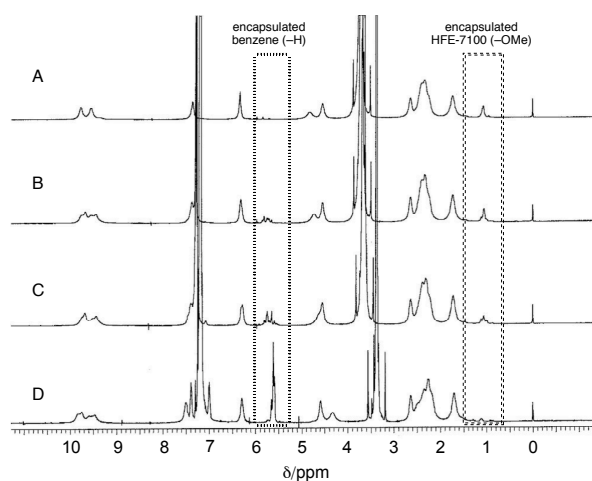


Figure 4.  $^1\text{H}$  NMR spectra (400 MHz, 300 °K) of A) **1c** (50 mM) in HFE-7100. B) same as (A) after the addition of 2.2 equiv of benzene (**1c**, 50 mM); HFE-7100/benzene = 100/1 (v/v). C) same as (A) after the addition of 11 equiv of benzene (**1c**, 48 mM); 20/1 (v/v). D) same as (A) after the addition of 90 equiv of benzene (**1c**, 35 mM); 5/2 (v/v).

ゼン **8** との会合定数は、これまでに知られている (**1d**)<sub>6</sub> のそれぞれ 330 倍, 50 倍であることが明らかとなった (**Table 1**)。すなわち, このカプセルでは, ゲスト分子との相互作用の違いにより会合定数が大きく異なり, 分子認識能が確認された。また, フルオラス溶媒中での **7** の会合定数は **8** の 330 倍であるのに対し, フロロホルム中では 5 倍であった。これはフルオラス溶媒中では分子認識能が向上したことを示しており, 本研究テーマである分子認識能を有する新規包接化合物の開発に成功したことが分かる。

**Table 1.** Association constants  $K_a$  for the complexation of 3,3-dimethyl-1-butanol **7** and *tert*-butylbenzene **8** by (**1c**)<sub>6</sub> and (**1d**)<sub>6</sub> at 300 K.

Capsule	Solvent	$K_a$ (M <sup>-1</sup> )	
		<b>7</b>	<b>8</b>
( <b>1c</b> ) <sub>6</sub>	HFE-7100	$1.8 \times 10^4$	54
( <b>1d</b> ) <sub>6</sub>	CHCl <sub>3</sub>	55	1.1

これとは独立に, 分子認識能を有する新規包接化合物の開発のための基礎研究として, 既に合成された分子不斉型カリックスアレーンの不斉認識能や不斉触媒能を評価した<sup>14</sup>。

## 2.2 平成 18 年度

平成 18 年度は, 前年度開発したフルオラスレゾルシンアレーンの分子カプセル(**1c**)<sub>6</sub> を反応場とする Diels-Alder 反応を試みた。Diels-Alder 反応は, 水やフルオラス溶媒中で反応が加速することが知られているので, フルオラス溶媒中で形成された分子カプセル(**1c**)<sub>6</sub> を反応場として用い, **Figure 1** に模式的に示した反応プロセスの実現を目指した。まず, パーフルオロヘキサン (FC-72) と *p*-キシレンを用いた二相系反応で *p*-ベンゾキノンと 1,3-シクロヘキサジエンの反応を行った。反応温度 35°C, 20 時間のフルオラス二相系反応条件下では, フルオラスレゾルシンアレーン **1c** が 10 mol% 存在しても目的生成物の収率は 57% で, **1c** を用いない場合の 43% と比較して大きな加速効果は認められなかった。ところが, 反応温度 50°C の場合, 反応の加速が認められ, **1c** の効果は反応温度に強く依存することが分かった。*p*-キシレンと FC-72 の溶媒の組合せでは, 35°C および 50°C で二相を形成して相溶性を示さないことから, この加速効果は分子カプセル(**1c**)<sub>6</sub> の水素結合が 50°C では弱まり, 生成物と反応物の交換が容易になることを示している。次に, 室温では二相を形成するが 50°C では均一相となる FC-72/ヘキサンの溶媒の組合せ, さらに反応物の *p*-ベンゾキノンも適度に溶解する HFE-7100 を反応溶媒として, 同じ Diels-Alder 反応を行った。結果を **Table 2**

に一括して示した。なお, フルオラス (FC-72/ヘキサン) 均一系反応条件下では, 反応の初期には *p*-ベンゾキノンは殆どが溶解せずに系中に懸濁した状態で存在した。

**Table 2.** Diels-Alder reaction in the presence of catalyst **1c** in fluoruous solvent.<sup>a</sup>

Entry	Host (mol%)	Time (h)	Solvent <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1	none	12	FC-72/hexane	2
2	<b>1c</b> (10)	12	FC-72/hexane	62
3 <sup>d</sup>	none	12	FC-72/hexane	9
4 <sup>d</sup>	<b>1c</b> (10)	12	FC-72/hexane	80
5 <sup>e</sup>	none	12	FC-72/hexane	21
6 <sup>e</sup>	<b>1c</b> (10)	12	FC-72/hexane	85
7	none	14	HFE-7100	16
8	<b>1c</b> (10)	14	HFE-7100	77
9 <sup>d</sup>	<b>1c</b> (10)	14	HFE-7100	75

Reaction conditions: benzoquinone (0.25 mmol), cyclohexadiene (0.25 mmol), host **1c** (0.025 mmol in the case of 10 mol%), 800 rpm, 50°C. <sup>b</sup>FC-72, HFE-7100 (1.0 mL), hexane (0.5 mL). <sup>c</sup>Isolated yield. <sup>d</sup>Addition of ethanol (**1c** : EtOH = 1 : 5). <sup>e</sup>Benzoquinone : cyclohexadiene = 1 : 2.

フルオラスレゾルシンアレーン **1c** を用いない場合には生成物の収率が 2% (Entry 1) であったのに対し, **1c** を用いた場合には 62% (Entry 2) に向上した。これは 31 倍の収率で, 非常に大きな反応の加速が認められた。すなわち, **Table 2** の結果から, 水素結合のネットワークで形成された分子カプセル(**1c**)<sub>6</sub> において, その内部孤立空間が反応を促進する反応場となることが確かめられた。

次に, フルオラスレゾルシンアレーン **1c** のリサイクル実験を行い, 結果を **Table 3** に示した。

**Table 3.** Recovery and reuse of calix[4]resorcinarene **1c** in Diels-Alder reaction in FC-72/hexane in the presence of ethanol.

Entry	<b>1c</b> (10 mol%)	Time	Solvent	Yield (%) <sup>p</sup>
1	1st use	12	FC-72/hexane	80
2	2nd use	12	FC-72/hexane	82
3	3rd use	12	FC-72/hexane	80
4	4th use	12	FC-72/hexane	81
5	5th use	12	FC-72/hexane	78

Reaction conditions: benzoquinone (0.25 mmol), cyclohexadiene (0.25 mmol), host **1c** (0.025 mmol in the case of 10 mol%), 800 rpm, 50°C. <sup>p</sup>Isolated yield.

**1c** を 5 回繰り返し使用しても反応の加速効果は低下せず, ほぼ初回の生成物収率と実質的に同等の収率 78% (Entry 5) が得られた。これは, 分子カプセル(**1c**)<sub>6</sub> の分配係数がフルオラス相に対して非常に大きく, 抽出有機溶媒にはほぼ抽出されないことを示している。したがって, 本反応系の基本コンセプトは, 環境調和型反応プロセスの構築において大きな貢献ができるものと期待される。

## 2.2 平成 19 年度

平成 19 年度は, フルオラス溶媒中に形成された

分子カプセル(**1c**)<sub>6</sub>に不斉分子を包接・固定化することにより、その内部空孔を不斉化し、さらにはその不斉空孔を反応場あるいは抽出・分割剤としての不斉認識場とするための基礎的研究を行った。

まず、カプセル内部に不斉源として包接・固定化するための分子の構造を決定するため、分子力学計算ソフトを用い、水素結合性分子の最適構造を検討した。その結果、第一級アルコールが適していることが明らかになった。そこで、内部空孔の不斉源として第一級アルコールを中心に詳しく検討し、中心性キラリティーをもつ1-フェニル-1,3-プロパンジオール **9** や軸性キラリティーを持つ 2,2'-ジ(ヒドロキシエチル)-1,1'-ビナフチル **10** が水素結合を壊すことなく、その第一級水酸基を水分子と置換できることが分かった。さらに、不斉源 **10** を包接・固定化したカプセル(**1c**)<sub>6</sub>⊃**10** が不斉認識能を示すかどうかをシミュレーションで検討した。例えば、2,2'-ジメトキシ-1,1'-ビナフチル **11** をゲスト分子とした場合の *S* 体、*R* 体のエネルギー差が 6.17 kcal/mol と大きく、さらには不斉源 **10** と合わせた空孔占有体積が 52%で、Rebek Jr. ら<sup>15</sup> が求めた最適値 55%に近いことがわかった。

このようにカプセル(**1c**)<sub>6</sub>⊃**10** は、不斉認識能を示すことが期待できたので、キラルアルコール **10** を合成した。その<sup>1</sup>H NMR スペクトルには、 $\delta$  3.72, 2.58-2.66 ppm の付近にビナフチル基の 2,2' 位に結合したヒドロキシエチル基に帰属するシグナルが現れ、IR スペクトルには、3290 cm<sup>-1</sup> 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、目的化合物の **10** が得られたことが確かめられた。現在は、このキラルアルコール **10** を用いて、フルオラス溶媒中でカプセル(**1c**)<sub>6</sub>⊃**10** を形成させるための条件検討を行っている段階である。今後、カプセル(**1c**)<sub>6</sub>⊃**10** を不斉反応場および不斉認識場として応用するための実験を試みる計画である。

さらに、これとは独立に、水を溶媒とする有機合成反応の開発においても、スルホン酸型レソルシンアレーンを触媒としたアルコールの脱水的アミノ化を実現した<sup>16</sup>。

### 3. 問題点および今後の展望

本研究で新規に開発したフルオラス溶媒中で自己組織化する超分子ホスト(**1c**)<sub>6</sub>は、分子認識能を持っていることが確かめられ、また(**1c**)<sub>6</sub>はDiels-Alder反応の反応場としても応用できることが明らかになった。しかし、抽出・分離

プロセスへの応用実験はこれからである。今後は、(**1c**)<sub>6</sub>をDiels-Alder反応以外の反応へ応用し、その汎用性と特徴を明らかにする、また、抽出・分離に関してはその可能性を探る計画である。実用化に向けては、(**1c**)<sub>6</sub>⊃**10**を用いてより付加価値の高い不斉反応場や不斉認識場として応用し、このプロセスの有用性を示す必要がある。一方で、より合成が簡単な超分子ホストの開発も必要となると考えられる。

### 4. 社会および学協会等への貢献度

本研究テーマから得られた主な成果は、*Angewandte Chemie International Edition* 誌に Very Important Paper として掲載され<sup>17</sup>、フルオラスケミストリーに超分子ホストの概念を導入した最初の例として国際的に高い評価を受けた。今後さらに有用な不斉有機合成反応や光学分割へとその応用範囲を広げることができれば、環境調和型プロセスの構築とその実用化に大きく貢献できると考えられる。

### 5. 参考文献

- 1) Horváth, I. T.; Rábai, J. *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, H. *Synlett.* **2001**, 1371-1374.
- 5) Curran, D. P.; Hadida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531-2532.
- 6) Studer, A.; Hadida, S.; 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, H.; Usui, T.; Kuroda, H.; Ryu, I.; Matsubara, H.; Yasuda, S.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1167-1169.
- 9) Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680-688.
- 10) Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432-3433.
- 11) Myers, K. E.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12025-12026.
- 12) Leeder, S. M.; Gagué, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9048-9054.
- 13) Martin, O. M.; Yu, L.; Mecozzi, S. *Chem. Commun.* **2005**, 4964-4966.
- 14) Shirakawa, S.; Moriyama, A.; Shimizu, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3117-3119.
- 15) Mecozzi, A. S.; Rebek, Jr., J. *J. Chem.-Eur. J.* **1998**, *4*, 1016-1022.
- 16) Shirakawa, S.; Shimizu, S. *Synlett* (preparation).
- 17) Shimizu, S.; Kiuchi T.; Pan, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6442-6445; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6562-6565.