

PEG 鎖を導入した新規水溶性レゾルシンアレーンのデザインと合成の試み

日大生産工(院) ○清宮 悠矢
日大生産工 清水 正一

1. 緒言

レゾルシンアレーンはその環状構造の内側に疎水性の空孔を持ち、ゲスト分子を包接することができるホスト化合物として知られている。例えば, upper rim の水酸基同士をつなげて構造を固くすることで包接能を向上させたキャビタンドと呼ばれる化合物なども報告されている。さらに向かい合った2つのキャビタンドの upper rim 同士をつなげた化合物はカルセランドと呼ばれ, この閉じた狭い空孔内を用いることで非常に不安定なベンザインでも -98°C で観測できることが示された¹⁾。このように, レゾルシンアレーン骨格構造の一つまたは二つで創り出される空孔の利用が多くの研究グループによって研究されてきた。一方, Atwood らは結晶状態のレゾルシンアレーンが六量体分子カプセルを形成していることを見出した²⁾。これはレゾルシンアレーン6分子と水8分子が水素結合によって組織化されており, 条件によっては溶液中でも形成されることが明らかになった³⁾。この分子カプセルは内部に約 $1300 \text{ \AA}^3$ ほどの巨大な空孔を持ち, ゲスト分子を選択的に包接できるほか, 触媒を内包させることにより反応場としても利用されている。

当研究室では, これまでにメチン架橋部位にパーフルオロアルキル鎖を持ったフルオラスレゾルシンアレーンをデザイン・合成し, フルオラス溶媒中でも六量体分子カプセルが形成され, クロロホルムなどの一般的な有機溶媒中よりも非常に大きな包接能が得られることを報告した⁴⁾。また, 混合物からの特定の化合物の選択的包接や, ナノリアクターとしての応用⁵⁾が可能であることも示した。しかし, フルオラス溶媒を利用する系の課題としてコストが高い点が挙げられる。

そこで本研究では, より安価なグリーン溶媒である水の中でも分子カプセルが形成可能な水溶性レゾルシンアレーンをデザイン・合成し, 有機相/水相二相系での選択的抽出などへ応用することを目的とした。すなわち, 水に溶解しないレゾルシンアレーンを水溶性にするためにメチン架橋部位に疎水性アルキル鎖の代わりに PEG (Polyethylene Glycol) 鎖を導入することとした。PEG 鎖は親水性であるうえ, 生体に対して無害とされるため DDS のような生体への応用も期待できる。さらには, PEG 鎖の水和温度依存性によりパーフルオロアルキル鎖と同様に溶媒への溶解性を温度で制御して分離・回収操作を容易にできる可能性がある。

そこで, レゾルシンアレーン 1 分子中に PEG 鎖を 4 本, 8 本, 12 本持つレゾルシンアレーン **1** をデザインした (Figure 1)。今回はその構造中に PEG 鎖を 4 本持つレゾルシンアレーン **1a** を合成したので報告する。

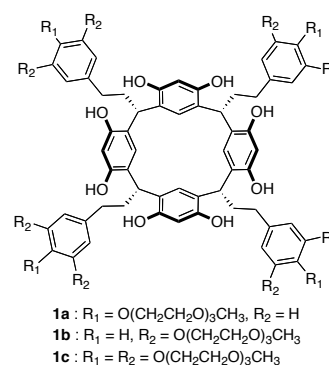


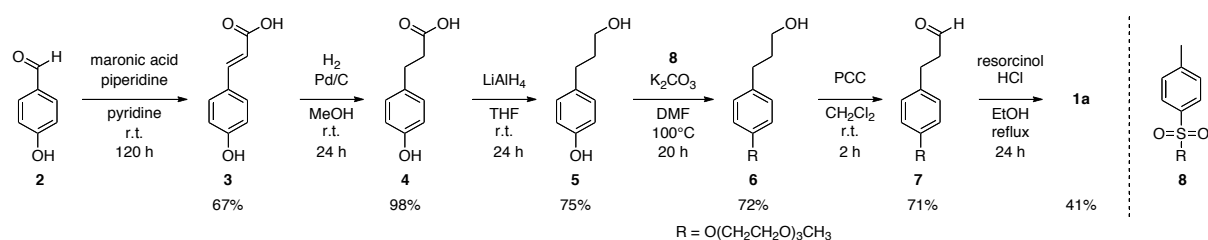
Figure 1. Structure of Resorcinarenes Bearing PEG Chains

2. 実験

2.1 レゾルシンアレーン **1a** の合成

PEG 鎖をレゾルシンアレーンのメチン架橋部位へ導入することで, 六量体分子カプセルでは PEG 鎖が外側に向き, カプセルの表面を覆うような構造 **1** (rccc 体, crown 型) をデ

Scheme 1.



ザインし、PEG 鎖が 4 本導入された化合物 **1a** の合成を行った。

レゾルシンアレーン **1a** の合成においては、**2** とマロン酸による Doebner 反応により **3** を 67% で、続く Pd/C を用いた二重結合への水素添加により **4** を 98% の収率で得た。次に、カルボキシ基を LiAlH₄ によりヒドリド還元することで **5** を 75% の収率で、続いて、**8** との Williamson 合成に用い **6** を 72% の収率で得た。さらに、水酸基を PCC 酸化することで **7** を 71% の収率で得た。最後に、塩酸を触媒とした **7** とレゾルシノールの環化縮合により **1a** を収率 41% で得た (Scheme 1)。

1a: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9.03 (s, 8H) 7.41 (s, 4H) 7.02 (d, *J* = 8.50 Hz, 8H) 6.76 (d, *J* = 8.50 Hz, 8H) 6.17 (s, 4H) 4.22 (brs 4H) 4.02 (t, *J* = 4.75 Hz, 8H) 3.73 (t, *J* = 4.75 Hz, 8H) 3.60–3.58 (m, 8H) 3.55–3.51 (m, 16H) 3.43–3.41 (m, 8H) 3.23 (s, 12H) 2.40 (s, 16H); IR (KBr) 3375, 1246, 1092 cm⁻¹

2.2 レゾルシンアレーンの水相への抽出

1a (13.6 μmol) を CDCl₃ (0.70 mL) に溶解させ、D₂O (0.70 mL) を加えて振とうした後、分相するまで静置し、水相を分取した。

3. 結果および考察

1a の ¹H NMR スペクトルでは 9.04 ppm にフェノール性水酸基、7.41 ppm にレゾルシノール環の芳香族水素、7.02 ppm に PEG 鎖が結合したベンゼン環の芳香族水素、4.22 ppm にメチン架橋部位の水素、3.23 ppm に PEG 鎖の末端メチルに帰属されるシグナルが認められたことから目的物の **1a** であると同定した。収率が 41% と低い原因としては、アルデヒドに導入した PEG 鎖が反応の障害となった可能性が考えられる。得られた **1a** の水

に対する溶解性を試験したが、期待した水溶性を備えていないことが判明した。これは、レゾルシンアレーン環自体の疎水性部位の性質が現れたためと推測される。

また、**1a** (1554 g/mol) の CDCl₃ 溶液の拡散係数 (*D* = 2.0 × 10⁻¹⁰ m²/s) は、メチン架橋部位にウンデシル基を持つレゾルシンアレーン (1104 g/mol) 六量体カプセルの CDCl₃ 溶液の拡散係数⁶⁾ (*D* = 2.6 ± 0.1 × 10⁻¹⁰ m²/s) より小さいことから、この **1a** も自己組織化により六量体 (**1a**)₆ を形成していると推測される。**1a** の CDCl₃ 溶液を D₂O で抽出し、水相の ¹H NMR を測定したところ **1a** の存在は確認されず、**1a** は六量体分子カプセル (**1a**)₆ を形成していても水へ分配しないことが確認された。これは、PEG 鎖が六量体分子カプセル (**1a**)₆ の表面を覆うには十分ではなかったためと推測される。

PEG 鎖を 8 本および 12 本持ったレゾルシンアレーンであれば、PEG 鎖が分子カプセルの表面を覆うことができると考えられ、水への溶解性を示すものと期待される。

4. 参考文献

- 1) Warmuth, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1347–1350.
- 2) MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- 3) Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 7662–7665.
- 4) Shimizu, S.; Kiuchi, T.; Pan, Na. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6442–6445.
- 5) Shimizu, S.; Usui, A.; Sugai, M. Suematsu, Y.; Shirakawa, S.; Ichikawa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4734–4737.
- 6) Avram, L.; Cohen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556–11563.