

機能性ホスト化合物の分子設計と有機化学への応用

(第1報) 機能性カリックスレゾルシン[4]アレーン誘導体の合成とその機能化

柴田 和昭*¹・小野祐一郎*²・菊川 清*³

Molecular Design of Functionalized Host Compounds and Their Application for Organic Chemistry

Part 1. Synthesis of Calixresorcin [4] arene Derivatives and Introduction of Functional Groups

Kazuaki SHIBATA, Yuichiro ONO and Kiyoshi KIKUKAWA

Abstract

Since the concept of "Host-Guest Chemistry" was established, the syntheses and application of artificially designed host compounds have been extensively developed. Many cyclic compounds, such as crown ethers and calixarenes have been reported to be superior artificial host molecules, because the cyclic structure has advantages for host molecules.

In this report, various C-substituted calixresorcin [4] arenes are synthesized through acid-catalyzed reactions of resorcinol and aldehydes to elucidate their properties. Aliphatic and aromatic aldehydes can be used successfully under controlled reaction conditions, such as temperature and time. Calixresorcin [4] arenes have 2 stereoisomers, all-cis and cis-trans isomers. The pure all-cis isomer, thermodynamic controlled isomer, can be easily obtained. But the isolation of pure cis-trans isomer, kinetic controlled isomer, was very difficult.

Only cyclic tetramers of calixresorcinarenes have been reported. In order to obtain calixresorcin[n]arenes (n is not 4), lanthanide triflates were used as Lewis acid catalysts. Some template effects can be expected by coordination of substrates (aldehydes and resorcinol) to lanthanides metal ions. The catalytic activity of the lanthanide triflates was significantly high. They gave kinetic controlled cis-trans isomer to a considerable extent, but no calixresorcin[n]arenes except for tetramer could not be detected. Thus, no template effect has been observed.

Acetyl, methyl and benzyl groups have been introduced on hydroxy group of calixresorcin [4] arenes.

1. 序 論

生体内における酵素反応は穏和な条件下で優れた選択性と特異性を示し、しかも、高効率で進む反応であり、まさにこの反応を実験室で実現させようとした化学が“ホスト-ゲストの化学”である¹⁾。

生体系と人工系とを結び付けたのが、C. J. Pedersen²⁾が偶然に発見した金属イオンを選択的に取り込む機能を

持つクラウンエーテルである³⁾。クラウンエーテルの化学はその後、D. J. Cram¹⁾, J.-M. Lehn⁴⁾らを中心として爆発的な勢いで発展した。

クラウンエーテルがイオノフォア性を持つ人工ホストとしての地位を確立したのに対して、天然ホストであるシクロデキストリンは化学量論的に有機化合物をゲストとして認識捕捉(分子認識と呼ぶ)する他、反応触媒の機能を併せ持ち酵素反応のモデルとして重要な役割を果

* 1 別科 * 2 近畿大学大学院 * 3 近畿大学
平成12年9月29日受理

たしてきた⁵⁾。

D. J. Cram は“ホスト-ゲストの化学”を「包接分子 (ホスト) は空孔 (cavity) を持ち、それに適したゲストを取り込む機能を有するホストの複合体生成機能とその応用の化学である。」と提唱している。

ホスト分子がゲスト化合物を取り込むためには何らかの相互作用を有している必要があるが、それらには、静電的引力、イオン-双極子相互作用、水素結合、ファンデルワールス力、電荷移動相互作用、配位結合、疎水相互作用などがある。

また、それらが単独あるいは複数組合わさってホストが効果的に分子やイオンを認識すると考えられる。その際、より優れたホストであるためには環状構造を持つことが極めて有利であり、ゲスト化合物はホストに対して大きすぎても、小さすぎても、また、両者の引力が強すぎても、弱すぎても効果的なホスト-ゲスト相互作用を行えない。ホストとゲストは酵素化学における酵素と基質の関係と同じく、「鍵と鍵穴の関係」がある⁶⁾。

高いイオン選択性を持つクラウンエーテルと分子認識性を持つシクロデキストリンの二つの長を兼ね併せた“第三の包接化合物”ともいえるホスト分子「カリックスアレーン (calixarene)」が現在、広く研究されている⁷⁾。

カリックスアレーンは、複数個のフェノール単位をメチレン基で結合した環状オリゴマーであり、1970年代後半に C.D.Gutsche らによってその合成法が確立された⁸⁾。

カリックスアレーンと同様に近年、注目を集めているホスト化合物にカリックスレゾルシン [4] アレーンがある。

カリックスレゾルシン [4] アレーンは、レゾルシノールと各種アルデヒドとを酸触媒下で反応させることによって合成することができる⁹⁾。

カリックスレゾルシン [4] アレーンがカリックスアレーンと異なる点はカリックスアレーンはフェノールをその構造単位としているのに対し、カリックスレゾルシン [4] アレーンではフェノールより反応性の高いレゾルシノールを構造単位としているため、ホルムアルデヒドのみならず各種アルデヒドが使用できるためである。

青山ら¹⁰⁾はアルデヒドにドデシルアルデヒドを用いた C-ウンデシルカリックスレゾルシン [4] アレーン (R = C₁₁H₂₃) を合成し、糖類やポリヒドロキシ化合物などに対し高い分子認識能を示すことを報告している。

2. 本研究の目的

カリックスレゾルシン [4] アレーンは、カリックスアレーンよりも多くの水酸基を持つため、多くの官能基を導入できるが、空孔が固定されているため、隣接した水酸基の立体障害によって全ての水酸基に官能基を導入することは難しく、水酸基への官能基の導入については、これまであまり報告されていない。しかし、水酸基への官能基の導入は、

- 1) 包接能を高める。
- 2) 触媒作用を含む反応性の増大と特異性の発現が図られる。
- 3) 媒質への易溶化または難溶化させることができる。

等の特徴を示すことから新しいホスト化合物として注目を集めるようになった。

そこで本研究では、カリックスレゾルシン [4] アレーンのホストとしての機能性を明らかにするために、各種アルデヒドを用いてカリックスレゾルシン [4] アレーンを合成し、その水酸基へ Williamson 反応により官能基の導入を行い、包接能を高め、触媒作用を含む反応性の増大と有機化学・分析化学への応用を目的とするものである。

本報告では、カリックスレゾルシン [4] アレーンの合成と官能基の導入について報告する。第2報では、ゲストとして N-メチルピリジニウム塩を用いたホスト-ゲスト相互作用について、¹H NMR を用いて評価した結果を報告する。

3. カリックスレゾルシン [4] アレーンの合成¹¹⁾

カリックスレゾルシン [4] アレーンの一般的な合成法は、レゾルシノールとアルデヒドを塩酸あるいは硫酸等の酸触媒下で反応させるフリーデル・クラフト反応の応用である。この反応は以下のスキーム 1 で示したような反応経路を経ていると考えられる。

最後の環化の段階で環化するか、線状のポリマーとなるかの分かれ道となっているが、図 1 に示したように、隣同士のレゾルシノールの水酸基で形成される水素結合によって環化反応に有利となっていると考えられる。この水素結合生成は、特に環状 4 量体の生成に有利に働いているようであり、他の 5 量体以上の環状化合物の生成は確認されていない。

カリックスレゾルシン [4] アレーンには二種類の立体異性体、all-cis 体及び cis-trans 体が存在することが

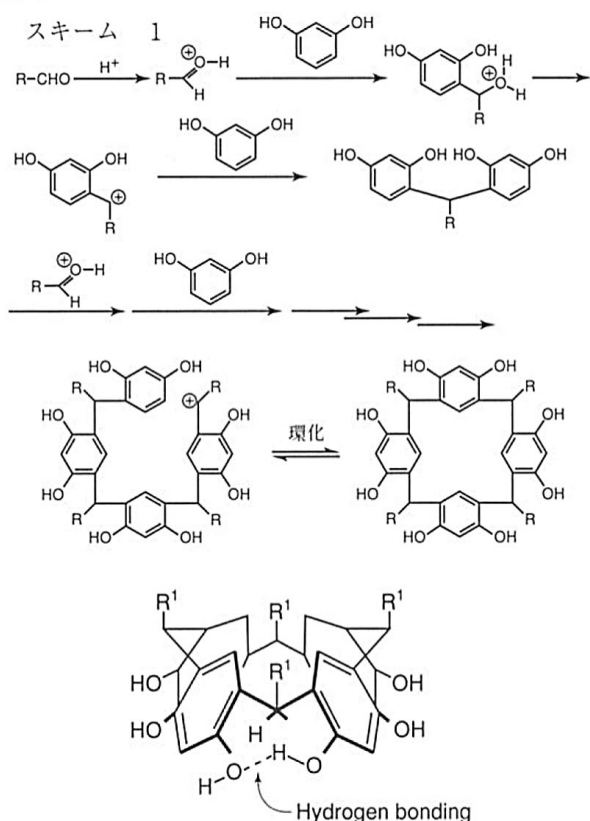


図1 水素結合による、環状化合物の安定化

スキーム 2

Högberg ら⁹⁾によって報告されているが、これらの異性体は、最後の環化の段階で生成すると考えられる。反応条件下で cis-trans 体が all-cis 体へ異性化することが知られているので、この最後の環化段階は可逆的であるとされる。(スキーム2)

水素結合の生成が環化に決定的に重要であることは、酸滴下の操作の際、冷却を行わないと直ちにポリマーを形成する事から明らかである。すなわち、酸を滴下する段階では、水素結合の生成に有利な条件が必要であることを示している。但し、後に述べるように最後の環化の段階は、加熱が必要である。

本研究では種々の脂肪族及び芳香族アルデヒドを用いてカリックスレゾルシン [4] アレーンを合成した。

3. 1. 各種アルデヒドを用いたカリックスレゾルシン [4] アレーンの合成¹²⁾

カリックスレゾルシン [4] アレーンは青山らの報告¹⁰⁾に従って、エタノール中、レゾルシノールと各種アルデヒドの混合溶液に酸触媒である塩酸を滴下することで合成した。表 I にその結果を示した。

表 I カリックスレゾルシン [4] アレーンの合成

| RinR-CHO | 収率 (%) | RinR-CHO | 収率 (%) |
|--|--------|--------------------|--------|
| CH ₃ — | 25 | —CH ₂ — | 30 |
| CH ₃ CH ₂ — | 66 | | 52 |
| CH ₃ (CH ₂) ₅ — | 93 | | 36 |
| CH ₃ (CH ₂) ₁₀ — | 91 | | 61 |
| | 71 | | 55 |

レゾルシノール=アルデヒド=25mmol、エタノール=25ml、12-N塩酸=4.2ml塩酸の滴下は0℃以下で1時間掛けて行った。その後、エタノールの環流温度 (75℃) で20時間反応した。

塩酸触媒を加えるときは、レゾルシノールとアルデヒドのエタノール溶液を氷浴して0℃以下を保ちながら滴下し、その後、20時間のエタノールの環流温度約75℃で加熱撹拌を行った。加熱撹拌を20時間行った場合には、all-cis 体のみが生成し、cis-trans 体は全く確認されなかった。塩酸を75℃もしくは室温で滴下すると、樹脂状の生成物となり、環状四量体は生成しなかった。レゾルシノールは酸化されやすく、反応には窒素置換を慎重に行う必要があった。わずかでも酸素が混入すると、酸化されて赤色の生成物となり、収率が低下した。

表 I に見られるように、アルデヒドの種類によらず、いずれも高収率でカリックスレゾルシンアレーンを合成することができた。すなわち、環を構成する炭素上にアルキル基、アリール基などの脂肪族や芳香族の置換基を容易に導入できることは、ホルムアルデヒドしか利用できないフェノール誘導体を用いるカリックス [n] アレーン類の合成とは大きな相違点である。

これらのカリックスレゾルシンアレーンは次にその水酸基のアセチル化や、メチル化、ベンジル化を行った。

3. 2 立体異性体の合成

先に述べたように、カリックスレゾルシンアレーンには二種類の立体異性体、all-cis 体及び cis-trans 体が存在

することが知られているが(スキーム2), 表Iの結果から長時間の反応では all-cis 体のみが生成し, この異性体が熱力学的に安定であることを示している。一方, cis-trans 体は反応初期において生成していることが確認されているが, 反応条件下, 徐々に all-cis 体へと変化することから速度論的に有利な異性体である。この様な立体異性体はホストとして全く違った性質を示す可能性があり, 非常に興味がある所である。そこで, 立体異性体の合成を主に C-エチルおよび C-フェニルカリックスレゾルシン [4] アレーンの異性体の合成を試みた。

表IIにその結果を示した。

cis-trans 体は速度論的に有利な異性体であると考えられた事から, 塩酸滴下後も低温で反応させたが, 生成物は油状で濾過できず回収不能であった(表II中の(a))。また, 室温で長時間反応させても, 生成物が粘着性の物質で, 固体生成物は得られなかった(表II中の(b))。表中の(a)(b)のどちらの生成物も水中で懸濁していることから原料では無いと推測される。おそらくカリックスレゾルシンアレーンの前駆体と思われる物質であると考えられる。尚, この前駆体と推測される生成物は非常に酸化されやすく, 解析することはできなかった。表II中の(c)は何回も再結晶操作を繰り返すことで(平均5~6回), 痕跡程度の cis-trans 体を TLC によって確認することができたもので, 生成比は不明であるが極めて cis-trans 体

が少ないものと思われる。低温で長時間反応させても環状四量体は得られないことから, 環状四量体の生成には高い反応温度が必要と思われる。塩酸滴下後の反応温度をエタノールの還流温度(75℃)にしてから1時間未満の場合のみ cis-trans 体が生成し, 長時間加熱した場合には all-cis 体のみが得られた。

カリックスレゾルシン [4] アレーンの立体異性体には, フェノール性水酸基をアセチル化すると, ¹H NMR において容易に区別することができるため, 各異性体に対応するシグナルの積分強度から, その生成比を求めた。

C-エチル (R = CH₃CH₂) 誘導体の場合には, 生成物が他の誘導体に比べ, やや水に溶解性があるので, 溶媒を水に変えて検討したところ, かなりの cis-trans 体を得ることができた。C-フェニル (R = C₆H₅) 誘導体では, エタノール溶媒中でもかなりの cis-trans 体が生成した。一方, C-オクトキシフェニル誘導体や, C-ヘキシル誘導体では cis-trans 体は生成しなかった。C-フェニル誘導体はエタノールに難溶であるが, C-アルキル誘導体は易溶である。生成物の溶解度の低い溶媒を用いた方が, cis-trans 体が多く生成していることがわかる。

反応初期に生成した cis-trans 体が長時間の反応で全て all-cis 体に異性化すると考えられることから, 生成物が溶け難い溶媒を選ぶことによって, この異性化反応を抑

表II カリックスレゾルシン [4] アレーンの立体異性体の合成

| R-inRCHO | 溶 媒 | 温度(℃) | 時間(h) | 収率(%) | cis-trans/all-cis 比 |
|---|------------------|-------|-------|-------|---------------------|
| C H ₃ C H ₂ - | EtOH | 0 | 0.5 | (a) | |
| C H ₃ C H ₂ - | EtOH | 0 | 6 | (a) | |
| C H ₃ C H ₂ - | EtOH | 室温 | 20 | (b) | |
| C H ₃ C H ₂ - | EtOH | 75 | 1 | 76 | (c) |
| C H ₃ C H ₂ - | EtOH | 75 | 0.5 | 70 | (c) |
| C H ₃ C H ₂ - | H ₂ O | 0 | 0.5 | (b) | |
| C H ₃ C H ₂ - | H ₂ O | 75 | 0.5 | 89 | 0.17/1.0 |
| C H ₃ (C H ₂) ₅ - | EtOH | 75 | 0.5 | 75 | all-cis 体のみ |
| C H ₃ O C ₆ H ₄ | EtOH | 75 | 0.5 | 95 | 0.6/1.0 |
| C H ₃ (C H ₂) ₇ O C ₆ H ₄ | EtOH | 75 | 0.5 | 83 | all-cis 体のみ |

レゾルシノール=アルデヒド=25mmol, エタノール=25ml, 12-N塩酸=4.2ml
塩酸の滴下は全て0℃以下で1時間掛けて行った。表中の反応温度, 反応時間は, いずれも, 塩酸滴下後の温度と時間である。

cis-trans/all-cis の比は, 生成物の水酸基をアセチル化したものを NMR 測定することによって求めた。

(a)油状生成物のみで, 固体は得られなかった。

(b)粘性液体生成物のみで, 固体は得られなかった。

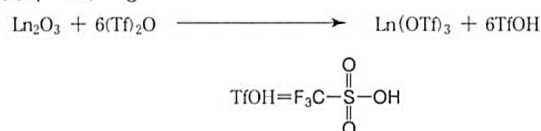
(c)再結晶を繰り返すことで痕跡量の cis-trans 体を得た。

えたものと考えられる。従って cis-trans 体の合成には生成物が難溶である溶媒の選択が重要である。

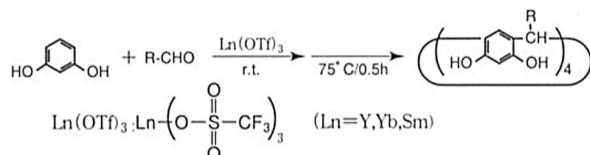
3. 3 希土類金属 (ランタニド) トリフラートをルイス酸触媒とするカリックスレゾルシン [4] アレーンの合成

カリックスレゾルシン [4] アレーンは、各種のアルデヒドを利用でき、多くの誘導体を合成できる利点を有しているが、環状4量体以外の環状オリゴマーの合成の報告はほとんどなく、多くの制限がある¹³⁾。これは、包接化合物としてはその対象化合物の大きさが限られる点で、大きな欠点である。そこで、カリックス[n]アレーンやクラウンエーテルの合成で知られている、金属イオンのテンプレート効果を利用し、環状4量体以外の生成物の合成や、cis-trans 体及び cis-trans 体の生成比に対する影響を検討した。希土類金属(ランタニド)トリフラート類が高いルイス酸性を有し、かつ、水溶液中でも安定

スキーム 3



表III 希土類金属トリフラート(Ln(OTf)₃)を触媒とするカリックスレゾルシン [4] アレーンの合成



| R-inRCHO(a) | 触媒 | 収率(%) | cis-trans/all-cis 比 |
|--|----------------------|-------|---------------------|
| C H ₃ C H ₂ - | Yb(OTf) ₃ | (b) | |
| C H ₃ C H ₂ - | Y(OTf) ₃ | 15 | all-cis 体のみ |
| C H ₃ C H ₂ - | Sm(OTf) ₃ | 82 | all-cis 体のみ |
| C ₆ H ₅ - | Yb(OTf) ₃ | 93 | 1 / 0.7 |
| C ₆ H ₅ - | Y(OTf) ₃ | 24 | 1 / 1 |
| C ₆ H ₅ - | Sm(OTf) ₃ | 78 | all-cis 体のみ |
| C H ₃ O C ₆ H ₄ - | Yb(OTf) ₃ | 49 | 1 / 1 |
| C H ₃ O C ₆ H ₄ - | Y(OTf) ₃ | 50 | 1 / 1 |

レゾルシノール=アルデヒド=5 mmol, エタノール=10ml, Ln(OTf)₃=0.2mmol

全ての試薬を室温で混合した後, 30分エタノールの還流温度(75°C)で還流した。

cis-trans/all-cis の比は, 生成物の水酸基をアセチル化したものを NMR 測定することによって求めた。

(a)C₆H₅-: フェニル基 CH₃OC₆H₄-: 4-メトキシフェニル基 (表II参照)

(b)オリゴマーと考えられる液体生成物のみで, 固体は得られなかった。

であることが報告されている。そこで, ランタニドトリフラートを酸触媒とする合成反応を検討した。ランタニドトリフラートは希土類金属酸化物と無水トリフルオロメタンスルホン酸から合成した。(スキーム3)

結果を表IIIに示した。

脂肪族アルデヒドであるプロピオンアルデヒド (CH₃CH₂CHO) の場合, Yb(OTf)₃を触媒とすると, 通常の場合のような生成物は得られず, 構造不明のオリゴマーと考えられる生成物を得た。Y(OTf)₃ (イットリウムトリフラート) および Sm(OTf)₃ (サマリウムトリフラート) を触媒とすると良い収率でカリックスレゾルシン [4] アレーンが得られた。芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒド (C₆H₅CHO) では, いずれの触媒も効果的に作用したが, 特に Yb(OTf)₃ および Sm(OTf)₃ 触媒では高収率で生成物を与えた。希土類トリフラート類が, 塩酸と同様あるいは, それ以上に効果的な酸触媒となることが明らかとなった。

トリフラートが加水分解されて, トリフルオロメタンスルホン酸が生成して, 塩酸と同様プロトン酸として反応が進行しているのではないかと懸念があったが各トリフラート水溶液の pH は, Yb(OTf)₃で4.0, Y(OTf)₃で4.5, Sm(OTf)₃で5.0であり, プロトン酸としては非常に弱い酸性であり, 希土類トリフラートが直接ルイス酸として働いていると考えられる。

塩酸を触媒とした場合, 酸を滴下するとき室温で行うとポリマー状の生成物が得られるのに対し, 希土類トリフラートを用いた場合, 室温で反応を開始しても, 短時間で環状の生成物が収率よく得られており, 金属への配位が環化に好都合であると考えられる。

このように希土類金属がルイス酸として配位していることが期待されたので, 立体異性体, 特に cis-trans 体の生成に効果があるかどうか興味を持たれた。しかし脂肪族アルデヒドでは, all-cis 体のみが生成しており, 特別な効果は見られなかった。ところが, 芳香族アルデヒドでは, 塩酸を触媒としたとき (表II) に比べ, 明らかに cis-trans 体の生成比率が向上しており, 何らかの効果があったと考えられる。但し, その効果は少なく, 本質的には塩酸触媒と同じと考えて良い。

希土類金属トリフラートを用いた場合, 金属が配位することによって, 金属の大きさに合わせた鑄型効果が期待できる。しかし, 今回用いたトリフラートの内, Yb(OTf)₃と Y(OTf)₃はその中心金属のイオン半径に大きな差があるにも関わらず, この反応系でも環状4量体のみ

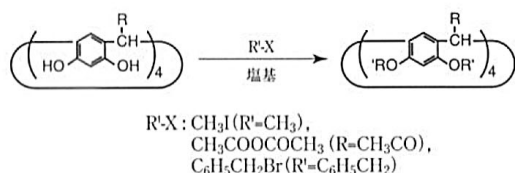
が得られ、他の環径の環状化合物は確認できなかった。また、その触媒としての働きもあまり大きな変化を示していないため、いわゆる鑄型効果は無いものと考えられる。

これは、カリックスレゾルシンアレーンの生成において、水酸基間の水素結合が大変重要な役割を果たしていることに由来すると考えられる。

3. 4 カリックスレゾルシンアレーンの水酸基の化学修飾¹¹⁾

カリックスレゾルシン [4] アレーンの水酸基に置換基を導入することは、それらの溶媒に対する溶解性などの物理的性質を変更するだけでなく、その包接挙動へも影響を与えると考えられるため、大変興味深い。そこで、メチル化やベンジル化を行い、オクタメチル体やオクタベンジル体の合成を行った。(スキーム 4)

スキーム 4



また、水酸基の残ったカリックスレゾルシン [4] アレーンは、酸化反応に対して大変敏感であり、反応生成

表IV カリックスレゾルシン [4] アレーンのメチル化 (O-オクタメチル体の合成)

| C-置換基R | 収率(%) | C-置換基R | 収率(%) |
|--|-------|--------|-------|
| CH ₃ — | 25 | — | 63 |
| CH ₃ CH ₂ — | 42 | — | 43 |
| CH ₃ (CH ₂) ₅ — | 27 | — | 36 |
| CH ₃ (CH ₂) ₁₀ — | 79 | — | 61 |
| — | 73 | — | 53 |

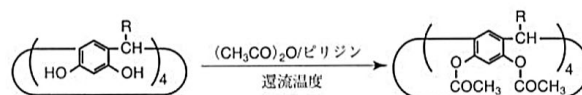
カリックスレゾルシン[4]アレーン類0.75mmol、炭酸カリウム15mmol、アセトン20mlを加えて1時間加熱還流した。放冷した後、ヨウ化メチル15mmolを加えて24時間から72時間加熱還流撹拌した。

物の生成過程で変化することも多い。そこで、不純物をかなり含んだ反応生成物を大過剰の無水酢酸とピリジンでアセチル化することによって、アセチル体として単離精製することは、大変便利な方法である。アセチル化されたものが容易に加水分解によって、もとのカリックスレゾルシン [4] アレーンへ戻すことができることも、アセチル化の有用性を高めている。

立体異性体の分離精製の為には、このアセチル化を経ることが大変重要である。

メチル化とベンジル化は溶媒にアセトン、塩基に炭酸カリウムを用いてヨウ化メチルあるいは臭化ベンジルと反応させることを行った。

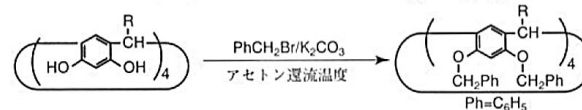
表V カリックスレゾルシン [4] アレーンのアセチル化 (O-オクタアセチル体の合成)



| C-置換基R | 収率(%) | C-置換基R | 収率(%) |
|--|-------|--------|-------|
| CH ₃ — | 54 | — | 64 |
| CH ₃ CH ₂ — | 80 | — | 63 |
| CH ₃ (CH ₂) ₅ — | 69 | — | 80 |
| CH ₃ (CH ₂) ₁₀ — | 82 | — | 77 |
| — | 69 | — | 84 |

カリックスレゾルシン[4]アレーン類3mmol)にピリジン120mmol)、無水酢酸120mmolを加え、窒素置換して48時間加熱還流撹拌した。

表VI カリックスレゾルシン [4] アレーンのベンジル化 (O-オクタベンジル体の合成)



| C-置換基R | 収率(%) | C-置換基R | 収率(%) |
|---|-------|--------|-------|
| CH ₃ CH ₂ — | 38 | — | 47 |
| CH ₃ (CH ₂) ₅ — | 36 | — | 69 |
| — | 63 | — | 31 |
| — | 64 | — | 86 |

カリックスレゾルシン[4]アレーン類0.75mmol、炭酸カリウム15mmol、アセトン20mlを加えて1時間加熱還流した。放冷した後、臭化ベンジル15mmolを加えて24時間から72時間加熱還流撹拌した。

メチル化, アセチル化およびベンジル化の結果を表Ⅳ, V, VI, に示した。

アセチル化はいずれの場合も高収率で進行したが, メチル化やベンジル化は, 長時間の反応を要し, 収率の低い場合も多い。

4. 実験

各種溶媒は, 常法により精製して用いた。各種試薬は, 市販品をそのまま用いた。

分析に使用した機器は, 以下の通りである。

赤外吸収スペクトル：日本分光工業株式会社 赤外分光光度計 IR-810,

¹H-NMR スペクトル：日立製作所製 R-90HFT-NMR (内部標準：TMS),

ガスクロマトグラフィ：島津製作所 GC-8A

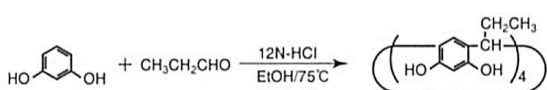
カラム：ガラスカラム

充填剤：SiliconeOV-1 (mesh 80~100, 2%, AW-DMCS)

4.1 カリックスレゾルシン [4] アレーンの合成

表Ⅰに示したアルデヒドを用いた実験では, 全て同じ実験条件を用いたので, ここでは, C-エチルカリックスレゾルシン [4] アレーンを代表的な例として上げた。

4.1.1 塩酸触媒を用いるC-エチルカリックスレゾルシンアレーンの合成



300ml 三ツ口フラスコに, スターラー, 還流冷却器, 温度計, 滴下漏斗を取り付け窒素置換して, レゾルシノール2.76g (25mmol), プロピオンアルデヒド1.45g (25mmol), エタノール25mlを加えた。氷浴して系内を0℃にして, 滴下漏斗より12N-塩酸4.2mlを1時間かけて滴下した。滴下終了後から溶媒が穏やかに還流するように加熱しながら, 24時間攪拌した。その後室温まで冷却して, 反応溶液を氷水中に注ぎ, 生成した固体を吸引ろ過した。その後, 温水を用いて洗浄し, 風乾した。

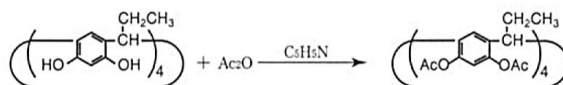
C-エチルカリックスレゾルシンアレーンの合成の結果

収率 66% 融点 252.4~256.7℃ (256~258℃)

4.2 カリックスレゾルシン [4] アレーンのアセチル化と, 立体異性体の分離

C-エチルカリックスレゾルシン [4] アレーンのア

セチル化を代表的な例として上げた。



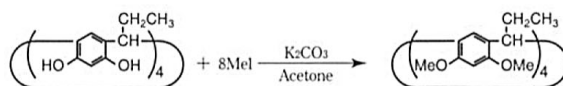
合成したC-エチルカリックスレゾルシンアレーン 1.98g (3.3mmol) にピリジン10.43g (0.13mol), 無水酢酸13.46g (0.13mol)を加え, 窒素置換して48時間加熱攪拌した。その後, 反応混合物を水に注いで塩化メチレンで抽出し, 1N-塩酸, 飽和炭酸水素ナトリウム, 食塩水, 蒸留水で洗浄して, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた沈澱をメタノールで再結晶し, 沈澱をろ過すると all-cis 体が得られた。ろ液を濃縮して再結晶を繰り返す。ろ液に cis-trans 体が残るので, 溶液を冷却した水 (-5℃) に注ぎ, ろ過すると cis-trans 体を得られた。

収率 68% 融点 all-cis 体 210.5~218.2℃
(209.3~218.5℃)

cis-trans 体 172.1~184.7℃
(175.9~184.8℃)

4.3 カリックスレゾルシン [4] アレーンのメチル化

C-エチルカリックスレゾルシン [4] アレーンのメチル化を代表的な例として上げた。



300ml ニツ口フラスコにC-エチルカリックスレゾルシンアレーン0.45g (0.75mmol), 炭酸カリウム2.07g (15mmol), アセトン20mlを加えて1時間加熱還流した。放冷した後, ヨウ化メチル2.13g (15mmol)を加えて24時間40℃で加熱攪拌した。その後, 反応溶液を氷水中に注ぎ, 吸引ろ過して温水で洗浄して風乾した。

メチル化の結果

収率 26% 融点 252.6~260.9℃
(259.5~265.2℃)

5. まとめ

各種アルデヒドを用いて, 環上の炭素に種々の置換基を持つカリックスレゾルシン [4] アレーンを合成した。従来用いられていなかった, 希土類トリフラートが大変有効な触媒となることを明らかにした。特に, 立体異性

体の合成には、反応条件の設定も容易で有効であると考えられる。

また、フェノール性水酸基への官能基導入も行い、良い収率で、アルキル基やアセチル基を導入できることを明らかにした。

参考文献

- 1) a) 「ホスト—ゲストケミストリー」特集号, 有機合成協会誌, 47, 6, (1989).
b) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science*, 83, 803 (1988).
- 2) a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7017 (1967).
C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 1053 (1988).
- 3) 平岡道夫, 「クラウン化合物」, 講談社, 東京 (1978).
- 4) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 89 (1988).
- 5) a) M. L. Bender, M. Komiyama, "Cyclodextrin Chemistry", Springer-Verlag, Berlin (1978). b) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.*, 15, 66 (1982).
- 6) 平岡道夫, *工業と化学*, 35, 290. (1982).
- 7) a) 新海征治, 真鍋修, *現代化学*, 14, 182 (1986).
b) C. D. Gutsche, "Calixarenes", Royal Society Chemistry, 1989.
- 8) C. D. Gutsche, M. Iqbal, D. Stewart, *J. Org. Chem.*, 51, 742 (1986).
- 9) a) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.*, 45, 4498 (1980).
b) A. G. S. Högberg, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6046 (1980).
- 10) a) Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5397 (1989).
b) Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 634, (1988).
- 11) a) 菊川, 柴田, 小野, 他「日本化学会」第70春季年会前刷集4 G 5.29,
2 H 1.13 (1996). b) 同, 「日本化学会」第71春季年会前刷集4 H 3.15 (1997).
- 12) a) 菊川, 柴田, 21th Int. Symp. on Macrocyclic Chemistry, Montecatini, ITALY, PA9. & PA10 (1996).
b) 菊川, 柴田, 他, 7th Int. Symp. on Fine Chemistry and Functional Polymers, Baoding CHINA. P44, P46, P61. (1997).
- 13) a) D.A. Dougherty, et al., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29, 915 (1989).
b) H.J. Schneider, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6449 (1988).

謝 辞

本研究を行うに際し、近畿大学大学院産業技術研究科、菊川清教授をはじめ菊川研究室の大学院生及び学部生の方々のご協力・ご指導によるものです、感謝の意を表します。

尚、本研究に対して、久留米工業大学特別研究費助成(平成10年度奨励研究)の交付によって支援いただきました事に、久留米工業大学学長をはじめ関係教職員の皆様に心より感謝の意を表わします。