

カリックス [4] レゾルカレンの無溶媒合成

Solvent-free Organic Synthesis of Calix[4]resorcarene

前田 みづほ

MAEDA Mizuho

1. 緒言

レゾルシノールとアルデヒドから環状縮合反応により合成されるカリックス [4] レゾルカレン (CRA) は、芳香環に囲まれた環状四量体構造をしているため、その内部には疎水性空孔を有している。この空孔を利用して様々な包接機能に関する研究がなされているが、著者も芳香族炭化水素に対するCRAの包接特性について報告している⁽¹⁾。また、著者は空孔上部に位置する八つのヒドロキシ基に着目し、CRAとゲスト分子との水素結合相互作用について報告している^{(2) (3)}。さらに、ヒドロキシ基の抗酸化能力にも着目し近年研究を続けている。

一方、CRAの一般的な合成方法は、酸触媒下レゾルシノールとアルデヒドを70℃で16時間以上加熱反応を行なうものであり、省エネルギーの観点から改良が必要である。また、反応溶媒の加熱損失を防ぐための冷却水も環境面から改善が必要である。そこで、近年数多くの研究者がグリーンケミストリーに基づく有機合成方法を多方面で研究している^{(4) (5)}。グリーンケミストリーとは、究極的には有害物質の使用も排出もせずに、欲しいものだけを作る手段を開拓する学問のことである。今までは、「自然を汚染しないように」という注意は払われていたが、できるだけ安くかつ大量に製品を作ることがを第一として研究開発が行われてきた。

現在では、さらに踏み込んだ以下の12項目を念頭に置く動きが起こっている。

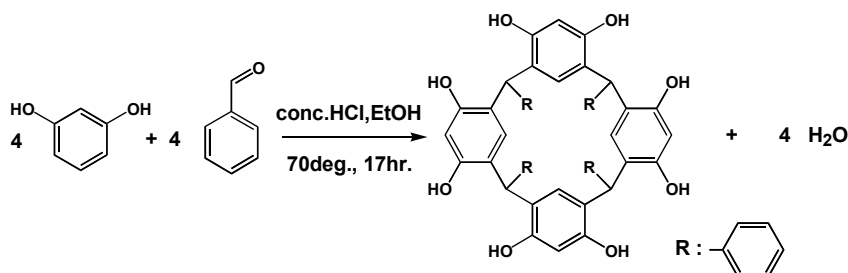
1. 廃棄物は、処理するのではなく出さない
2. 原料を無駄にしない合成システムの構築
3. 有害性の少ない反応物・生成物
4. 同機能・低毒性の物質の使用・合成
5. 補助物質の低減・低有害性化
6. 省エネルギー対策
7. 原料は、再生可能な資源から得る
8. シンプルな合成経路の開発
9. 触媒反応の利用・新型触媒の開発
10. 環境中で分解しやすい製品づくり
11. プロセス計測の導入
12. 化学事故につながりにくい物質の使用

つまり、環境問題に根本から立ち向かおうということである。本研究では、主にグリーンケミストリーの中から省エネルギーと廃棄物の低減などに有効な無溶媒有機合成に着目し、CRAの新しい合成方法を検討した。その結果、熱エネルギーに変わる圧力を利用することにより、溶媒を使用せずかつ室温においてCRAを合成することができたので報告する。

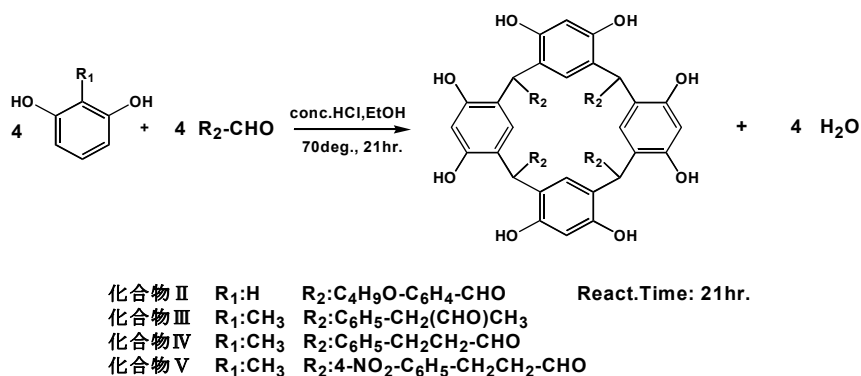
2. 実験

2. 1 *p*-tetraphenyl-CRAの均一溶媒法 (化合物 I-A ; 一般的な合成方法)

スキーム1に示したように、レゾルシノール



スキーム1 均一溶媒法による化合物 I-A の合成



スキーム2 均一溶媒法による化合物Ⅱ-A～Ⅴ-Aの合成

5 mmol をエタノール 10 ml に冷却しながら溶解し、塩酸 1.4 ml とベンズアルデヒド 5 mmol を順次ゆっくりと滴加した。その後、70℃で17時間加熱反応を行なった。反応溶液はゆっくりと水中に滴下し沈殿を生成させた。沈殿はろ別した後、酸触媒や未反応物質を溶解除去するため温水にて十分に洗浄した。乾燥したのち、NMRとIRにより構造解析を行ない物質の同定を行なった。

2.2 その他のCRAの均一溶媒法(化合物Ⅱ-A～Ⅴ-A；一般的な合成方法)

フェノール類とアルデヒドをスキーム2に示すような組み合わせとして、下記のCRAを化合物Ⅰ-Aと同様な操作により合成した。

化合物Ⅱ-A (*C*-tetrakis(4-butoxyphenyl)CRA)

化合物Ⅲ-A (*C*-tetrakis(1-phenylethyl)CRA)

化合物Ⅳ-A (*C*-tetrakis(2-phenylethyl)CRA)

化合物Ⅴ-A (*C*-tetrakis(4-nitrophenyl)CRA)

2.3 *C*-tetraphenyl-CRAの無溶媒合成(化合物Ⅰ-B)

レゾルシノール 2.5 mmol と *p*-トルエンスルホン酸 0.86 g をメノウ乳鉢で十分に微細化したのち、この粉末全体が濡れるようにベンズアルデヒド 2.5 mmol を加えた。その後、メノウ乳鉢内ですりつぶし操作による反応を行なった。なお、反応混合物の外見や色などの変化に注意しながら、適宜、薄層クロマトグラフィーにて原料及び生成物スポットの増減を判断基準として反応の進行状況の確認を行な

った。反応終了後は、未反応原料や触媒を除去するため、メタノールに溶解後水中にゆっくりと投入し沈殿生成を行ない、温水と純水により十分に洗浄を行なった。50℃で真空乾燥したのち、NMRとIRにより構造解析を行ない物質の同定を行なった。

2.4 その他のCRAの無溶媒合成(化合物Ⅱ-B～Ⅴ-B)

レゾルシノールあるいは2-メチルレゾルシノールとアルデヒドをスキーム2に示すような組み合わせとして、化合物Ⅱ-B～Ⅴ-Bを化合物Ⅰ-Bと同様な操作により合成・精製した。

3. 結果と考察

3.1 均一溶媒法による各CRAの収率

アルコール溶媒中で反応を行なった各CRAの収率は、化合物Ⅰ-A (83%)、化合物Ⅱ-A (86%)、化合物Ⅲ-A (71%)、化合物Ⅳ-A (98%) であった。いずれも良好な収率で合成することができたが、化合物Ⅲ-Aの収率が他のCRAに比べ低かった理由は、図1に示したように、架橋部位の構造の違いによるものと考えられる。化合物Ⅳ-Aのペンダント部位は、炭素鎖2個分の自由度があり、環状縮合反応を阻害する要因がほとんどないため、ほぼ定量的に反応が進行したと考えられる。次に、化合物Ⅰ-A及びⅡ-Aであるが、一見すると一番自由度がなさそうであるが、架橋部の3つの芳香環が

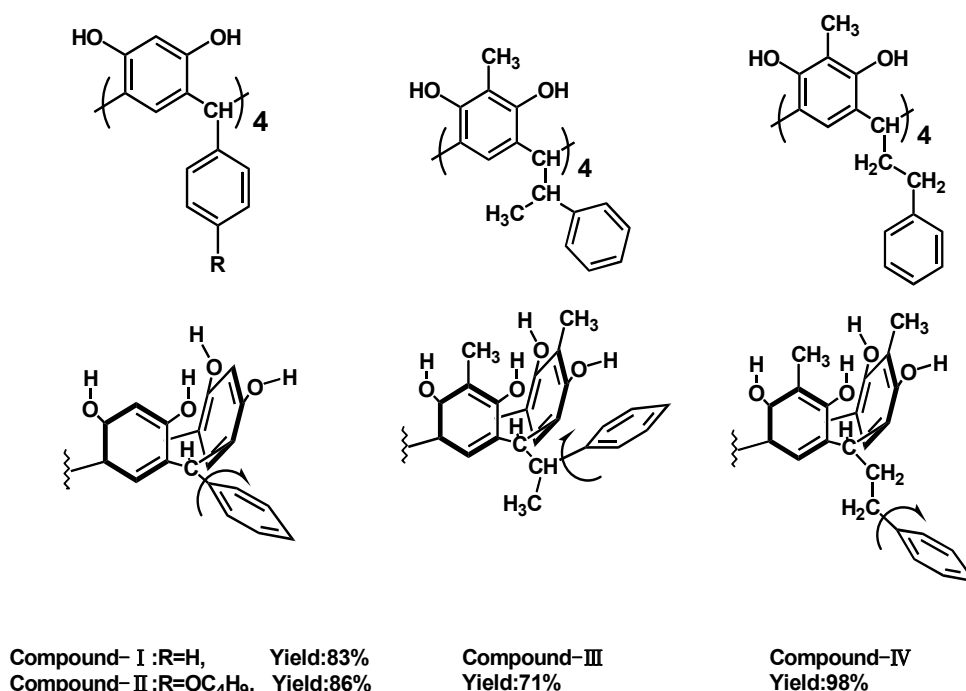


図1 均一溶媒法による化合物Ⅱ-A～Ⅳ-Aの合成

*s p*³混成軌道の結合角方向に位置し、エネルギー的に見て比較的安定な構造となるため、適度な反応性を有するものと考えられる。一方、化合物Ⅲ-Aについては、決して低い収率ではないが、他のCRAに比べて若干反応性が劣る理由は、ペンダント部の芳香環が回転により環状構造を形成している芳香環と近接し、立体障害による反応性低下と考えられる。

なお、化合物Ⅴ-Aについては、ニトロ基の電子吸引性のため合成できなかった。

3.2 *C*-tetraphenyl-CRAの無溶媒合成 (化合物Ⅰ-B)

はじめに無溶媒合成は、固体であるレゾル

シノールと液体であるアルデヒドの固液接触による合成であり、触媒として塩酸など液体の酸は溶解性などの理由により使用することができない。そこで、固液反応でよく使われる固体の

-

トルエンスルホン酸を酸触媒として用いたところ、化合物Ⅰの合成が可能であることが確認できた。このときの反応進行状況を図2に示す。次に、原料どうし及び触媒の3者が如何に接触するかが固液反応において重要となるので、レゾルシノールと酸触媒の粉碎状態を変えて反応時間について比較検討した。その結果、市販のレゾルシノールを粉碎せずに使用すると反応時間は約6時間かかった。一方、メノウ乳鉢により十分に粉碎したのち反応を行なうと3

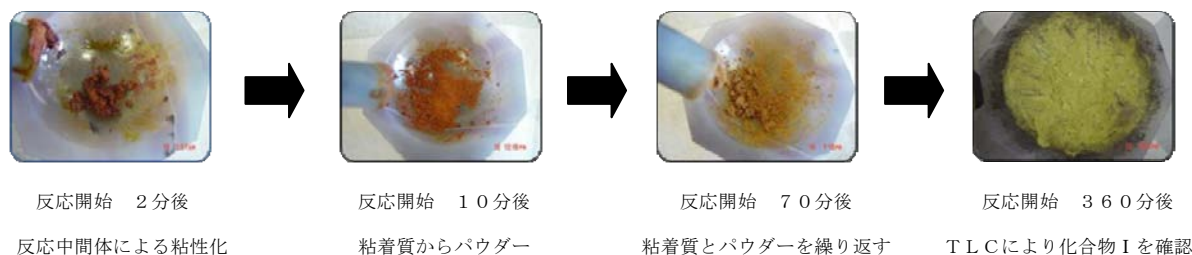


図2 無溶媒合成による化合物Ⅰの合成過程

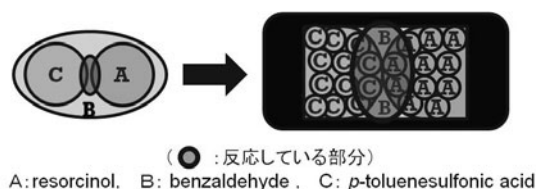


図3 固液界面での反応模式図

時間30分で合成が終了した。この違いは、図3に示すように、レゾルシノール・アルデヒド・触媒3者が固液界面でのみ反応し、さらに生成した反応中間体が粘性を持つため、原料内部での反応進行が極度に低下することが原因と考えられた。したがって、反応時間を短縮するためにはレゾルシノールだけでなく触媒である *p*-トルエンスルホン酸も十分に微細化したのち反応を行なうことが重要であることが分かった。

収率については、再現性にばらつきや均一溶媒法には劣るものの42～68%で得ることができた。再現性のばらつきについては、固液反応ゆえの欠点ではないかと考える。

3.4 その他のCRA (化合物Ⅱ-B～Ⅴ-B)の無溶媒合成

p-ブトキシベンズアルデヒドを用いて化合物Ⅱの合成を無溶媒合成法で試みたところ、反応時間が1時間と化合物Ⅰ-Bに比べ大幅に短縮された。これは、置換基である

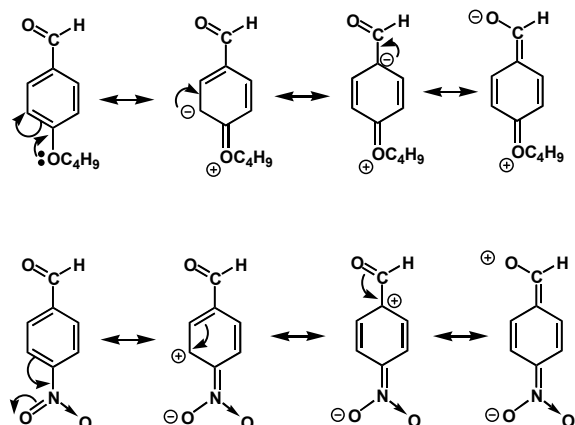


図4 置換基効果によるカルボニル酸素の電子密度の違い

ブトキシ基が電子供与基であることから、図4上段に示すように電子吸引基であるアルデヒドのカルボニル酸素上の電子密度が高まったことによる反応性の向上と考えられる(CRAの合成反応は、まずアルデヒドのカルボニル酸素に水素イオンが付加することから始まるため、カルボニル酸素上の陰性が強まれば反応が促進される)。他方、置換基を電子吸引基であるニトロ基に変えた *p*-ニトロベンズアルデヒドでは、均一溶媒法と同様に化合物Ⅴの生成が見られなかったことから明らかである。これは、図4下段に示すようにカルボニル酸素上が陽性を帯びるため反応が抑制されたと考える(カルボニル基とニトロ基では後者の電子吸引性がより大きい)。収率は、41～44%と安定しており、電子供与基による置換基効果が収率にも寄与していることが分かった。

次に、化合物Ⅲ-BとⅣ-Bについては、収率がそれぞれ30%と38%であり、均一溶媒法による合成時の収率の違いと同じ傾向がみられ、分子構造が収率に大きな影響を与えることが分かった。

3.5 無溶媒合成物におけるCRAのコンホメーション

一般的にCRAは、図5に示すようなコーンコンホメーション(図中cone type)と呼ばれるお椀構造とり、8つのヒドロキシ基により水素結合ネットワークを形成して安定な構造をとっている。これは、アルコール溶媒中で加熱することにより分子運動が活性化され、より安定な構造に終息するからである。しかしながら、今回無溶媒合成により合成したCRAは、TLCスポットがやや楕円形をしていたり、プロトンNMR解析においてシグナルのブロード化や同一水素の複数シグナル化などが観測され、単一コンホメーションではないことが示唆された。これは、無溶媒合成法では、環状縮合反応は進むもの

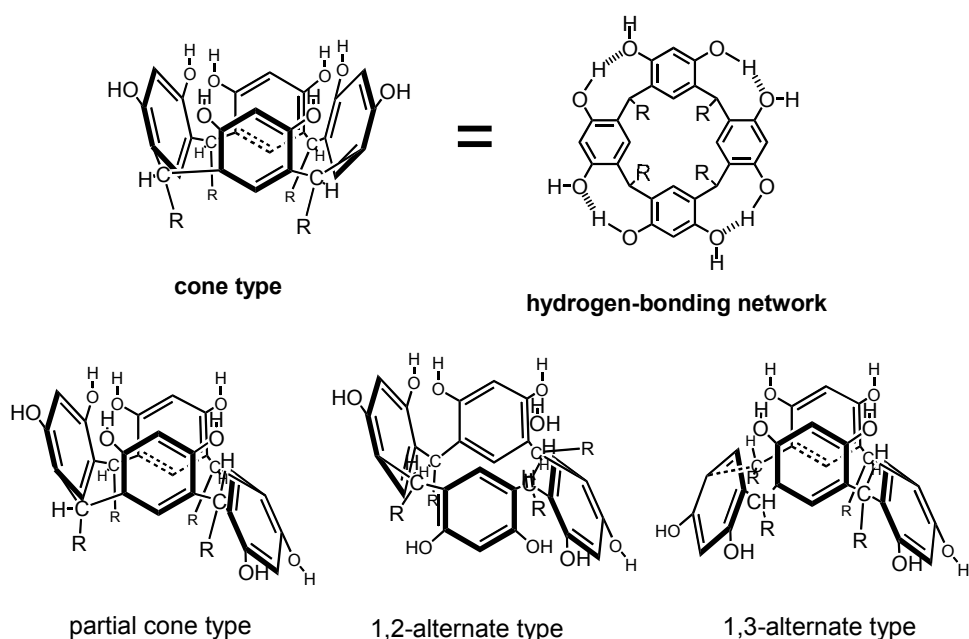


図5 CRAのコンホメーションの種類

の溶媒中と異なり分子運動による構造の自由化が起こりにくいため、複数のコンホメーションを取るものと考えられる。なお、CRAがとりうるコンホメーションは、図5に示した4種類であるが、コーンタイプを含め、混在するコンホメーションのタイプはX線回折装置により解析しなければならず、今回は同定に至っていない。

4. 結論

レゾルシノールとアルデヒドの縮合反応は一般的手法として均一系溶媒法が用いられているが、今回グリーンケミストリーを意識した無溶媒合成法を試みたところ、収率では均一系溶媒法に劣るものの室温でかつ圧力を加えることにより目的とするCRAを合成できた。これにより、加熱反応時におけるエネルギーや冷却水を節約できることがわかり、無溶媒合成法がグリーンケミストリーの一翼を担う手法であることが示唆された。ただし、CRAのコンホメーションが一定化しないという課題があり、この点は今後さらなる検討を進めたいと考える。

参考文献

- 1) 前田みづほ, 職業能力開発総合大学校東京校紀要, 第18号, 27-30 (2003)
- 2) M. Maeda, T. Aoyama, T. Takido, M. Seno, *J. Oleo. Sci.*, Vol. 55, No. 12, 637-646 (2006)
- 3) 前田みづほ, 職業能力開発総合大学校東京校紀要, 第22号, 69-72 (2007)
- 4) Brett A. Roberts, Gareth W. V. Cave et al., *Green Chemistry*, Vol. 3, 280-284 (2001)
- 5) Jochen Antesberger, Gareth W. V. Cave et al., *Chem. Commun.*, 892-894 (2005)