

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.2.141>

Calix-Arene based phase transfer catalysts for nucleophilic fluorination

Minji Nam, Dong Wook Kim*

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea

ABSTRACT

With increasing interest in fluorinated compounds, nucleophilic fluorination reaction has been generally used for synthesizing fluorine-containing chemicals. However, alkali metal fluorides (MFs) generally have low solubility and reactivity in organic solvent. To overcome these problems, various phase transfer catalysts (PTCs) have been investigated. Calix-arene is known as to capture the metal cation (M^+), and therefore in this review, we would like to introduce several kinds of calix-arene based PTCs, such as bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene (BACCA), oligo-ethylene glycol linked bis-triethyleneglycol crown-5-calix[4]arene (BTC5A), and ionic liquid functionalized calix-arene based catalyst, as well as ion-pair receptor crown-6-calix[4]arene-capped calix[4]pyrrole.

Key Word: Nucleophilic fluorination, Phase transfer catalysts, Calix-arenes, Organic catalyst, Alkali metal fluoride.

Introduction

다양한 분야에서의 유용성으로 인해 불소 화합물 (fluorinated organic chemical)의 합성은 최근 많은 관심을 받아왔다(1). 불소 공급원(fluorine source)으로 흔히 사용되는 알칼리 금속 불소염(alkali metal fluorides, MFs)을 이용한 친핵성 불소화 반응(nucleophilic fluorination reaction)은 가장 대표적으로 불소 화합물을 합성하는 방법으로 잘 알려져 있다(2). 그러나, MF는 금속 양이온 (M^+)과 불소 음이온(F^-)의 강한 이온 결합으로 인해 유기 용매에서 낮은 용해도와 반응성을 갖는다. 이로 인해 격렬한 반응 조건이 요구되어 MF는 효율적인 불소 공급원이라고 하기 어렵다(3-5).

이와 같은 이유로 불소화 반응(fluorination reaction)을 위한 상전이 촉매(phase transfer catalysts, PTCs)가 개발되었고, 크라운 에테르(crown ether)와 4차암모늄염

(quaternary ammonium salt) 같은 PTC는 MF를 쉽게 용해시키고, 이렇게 만들어진 활성화 된 불소이온은 반응성을 증가시킨다(6). 하지만 이러한 활성화 된 불소이온은 높은 염기성을 보여 제거 반응(β -elimination reaction) 또는 하이드록실반응(hydroxylation)과 같이 원하지 않는 부반응을 초래하기도 한다(7-10). 칼릭스 아렌(calix-arene) 구조의 화합물은 분자시스템에서 유연하게 구조 변형이 가능하고, 공동(cavity)를 가지고 있는 등 다양한 이점을 가지고 있고 알려져 있다. 그 중에서도 calix[4]arene은 다양한 이온들과 높은 선택 성과 결합 효율성을 가지는 것으로 알려져 있다(11). 특히, calix-arene의 cavity는 금속 양이온(M^+)을 효과적으로 가두는 역할을 한다고 알려져 있고(12), 이러한 특성으로 인해 calix-arene 구조를 가지는 PTC 촉매에 대한 많은 연구가 이루어져 있다. 따라서 본 총설에서는 불필요한 부반응의 비율을 줄이고 효과적인 친핵성 불소화 반응 (nucleophilic fluorination reaction)을

Received: June 07, 2021 / Revised: June 23, 2021 / Accepted: June 28, 2021

Corresponding Author: Prof. Dong Wook Kim, Department of Chemistry, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea.

Telephone: +82-32-860-7679, 860-7679, FAX: +82-32-867-5604, e-mail: kimdw@inha.ac.kr

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

위한 calix-arene 기반의 새로운 유기 상전이 촉매를 소개하고자 한다.

Ion-pair receptor로서의 crown-6-calix- [4]arene-capped calix[4]pyrrole

거대고리 화합물(macrocyclic compounds)은 염용해(salt solvation), 이온 추출(ion extraction), 막투과전달체(through-membrane transport) 등 다양한 분야에서의 활용성으로 많은 연구가 진행되어 왔다(13,14). 특히, Sessler 연구팀에서는 ion-pair receptor로서의 calix-arene 구조를 갖고 특정 양이온-음이온과 높은 친화성을 갖는 수용체(receptor)인 crown-6-calix[4]arene-cappedcalix[4]pyrrole을 연구하여 보고하였다(15). MFs으로는 CsF가 선택되었고 crown-6-calix[4]arene-capped calix[4]pyrrole구조 중에서 calix[4]arene crown-6 부분이 세슘 양이온(Cs⁺)과 결합하며 calix[4]pyrrole 부분이 불소 음이온(F⁻)과 결합함을 보여주고 있다(Figure 1).

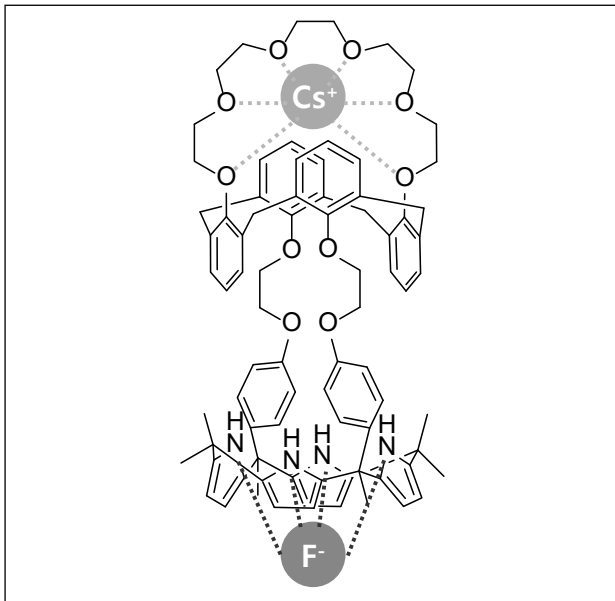


Figure 1. Structure of CsF-Crown-6-calix [4]arene-capped calix[4]pyrrole complex.

단결정X-선 회절 분석(Single-crystal X-ray diffraction)을 통해 Cs⁺가 calix[4]arene crown ether의 산소(O)와 3.08 - 3.36Å 정도의 거리를 가짐을 알 수 있었고, F⁻가 calix[4]pyrrole의 NH 기와 수소 결합(2.74 - 2.78Å)을 함으로써 crown-6-calix[4]arene-capped calix[4]pyrrole가

CsF와 1:1 착화합물을 형성함을 보여주었다. 이러한 연구를 통해 crown-6-calix[4]arene 계열의 화합물이 PTC로서의 가능성을 확인할 수 있었다.

Calix-arene moiety를 가지는 PTC촉매인 bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene (BACCA)

위에서 언급한 것과 같이 칼릭스 아렌(calix-arene) 구조는 cavity를 가지고 있어 금속 양이온(Mⁿ⁺)에 대해 선택적인 ionophore로 작용한다(16,17). 다양한 calix-arene 유도체 중에서도 calix[4]arene은 간단한 구조를 가지고 있어 유용한 빌딩 블록(building block)으로 쉽게 이용된다(18,19). 뿐만 아니라 3차 부틸 알코올(*t*-butyl alcohol) 또는 3차 아밀 알코올(*t*-amyl-alcohol)과 같은 입체장애가 큰 양자성 3차 알코올(bulky protic t-alcohol)

용매는 알칼리 금속 불소염(metal fluorides, MFs)와 용매 간의 수소 결합을 통해 불소 배위 화합물(coordinated fluoride complexes)을 형성하여 MF의 반응성을 향상시키는 것으로 알려져 있다(20).

이러한 두 개념의 조합으로 Kim 연구팀에서는 bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene(BACCA)를 새로운 PTCs로 제안하였다(Figure 2A)(21). BACCA의 활성을 확인하기 위해, mesylate substrate를 BACCA, CsF와 아세토나이트릴(acetonitrile) 용매 하에서 반응시켜 불소가 치환된 생성물을 높은 수율로 6 시간 만에 반응이 종결되며 얻을 수 있다(Scheme 1). 반면에 말단에 메틸(methyl)기가 결합되어 있는 methylated-BACCA (Figure-2B)는 반응이 6 시간 진행되었음에도 40% 이하의 수율을 보였으며 이는 말단의 *t*-alcohol기와 F⁻의 수소 결합이 불소화 반응(fluorination reaction)에서 중요한 역할을 함을 알 수 있다. 뿐만 아니라 CsF가 아닌 다양한 MF (NaF, KF, RbF) 존재 하에서도 위와 동일하게 S_N2 fluorination reaction이 진행되었다. NaF, KF, RbF 모두 CsF와 비교했을 때 좋지 않은 결과를 보였는데, 이는 BACCA의 calix-arene cavity가 작은 크기의 MF와는 강한 전기적 상호작용(electrostatic interaction)을 가지지 못함을 의미 한다. 아울러 S_N2 fluorination reaction에서의 BACCA의 역할을 증명하기 위해서 자기 부합적 반응 필드 방법(self-consistent reaction

field (SCRf) method)을 이용하여 계산된 pre-reaction complex의 구조를 분석하였다. Cs⁺와 F⁻의 거리는 8Å 이상으로 나타났으며, 이는 기존의 CsF 결합 길이인 2.347 Å 보다 매우 큰 수치로 BACCA가 효과적으로 CsF를 분리시켜 fluorination reaction 속도를 향상시킨다는 것을 보고하였다.

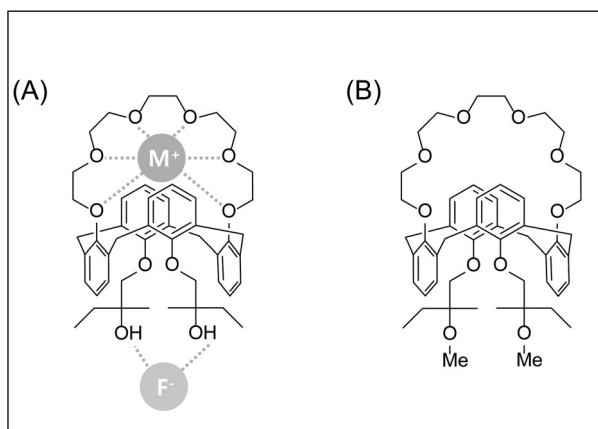
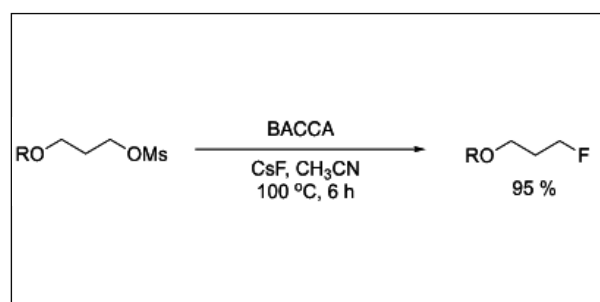


Figure 2. (A) Bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene(BACCA), (B) methylated-BACCA.

Structural modification이 이루어진 bis-tert-alcohol functionalized crown-calix[4]arenes

Kim 연구팀은 위와 같은 결과를 토대로 calix-arene 부분의 크기와 calix-arene과 tert-alcohol 사이의 아킬사슬 (alkyl chain) 길이 조절을 해봄으로써 이와 같은 변화의 영향을 확인해보는 연구를 보고하였다(22,23). 먼저, calix-arene의 크기에 따른 촉매 활성 확인을 위해 bis-tert-alcohol-substituted crown-5-calix[4]arene (BA5C)와 crown-7-calix[4]arene (BA7C)가 합성하고 (Figure 3A, 3B), KF와 acetonitrile 용매 하에서 BACCA와 BA5C를 이용한 fluorination reaction 실험에서 (Scheme 1), BACCA를 사용했을 때는 거의 반응이 진행되지 않은 반면에 BA5C는 9 시간 이내로 반응이 종결됨을 보고하였다. 이는 crown-5-calix[4]arene가 crown-6-calix[4]arene보다 더 작은 cavity를 가지고 있어 K⁺를 강하게 붙잡아 두기 때문이다. 반면에 KF 대신 CsF 존재 하에서 BACCA와 BA7C를 이용한 동일한 반응에서는 BACCA가 BA7C에 비해 더 우수한 촉매 활성을 보여주었다. 다음으로는 crown-6-calix[4]arene moiety와 tert-alcohol 사이의 alkyl

chain 길이에 따른 촉매 활성을 알아보기 위해 세개의 CH₂가 포함된 aliphatic alkyl chain crown-6-calix[4]arene(B3A6C)와 다섯 개의 CH₂가 포함된 aliphatic alkyl chain crown-6-calix[4]arene(B5A6C)가도 합성하고(Figure 3C, 3D), 위와 동일한 반응 조건에서 CsF를 이용한 fluorination reaction이 진행되었고, B3A6C와 B5A6C촉매가 BACCA를 사용했을 때보다 더 빠른 반응 속도를 보였다. BACCA와 B3A6C를 촉매로 사용하는 fluorination 반응에서 CsF, 촉매와 *t*-butyl alcohol간의 상호 작용을 알아보기 위해 양자 화학적 계산(quantum chemical calculation) 통해 얻은 pre-reaction complexes의 구조 계산은 Figure 4와 같다. 결론적으로 pre-reaction complexes구조에서 Cs⁺와 F⁻간의 거리가 반응 속도에 영향을 주며 두 이온간의 거리가 멀수록 fluorination 반응이 촉매 됨을 보고하고 있다.



Scheme 1. (A) Bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene(BACCA), (B) methylated-BACCA

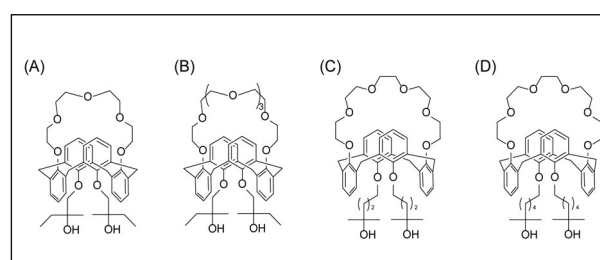


Figure 3. (A) Bis-tert-alcohol-substituted crown-5-calix[4]arene(BA5C), (B) Bis-tert-alcohol-substituted crown-7-calix[4]arene(BA7C), (C) Bis-1,1-dimethylbutanol functionalized crown-6-calix[4]arene(B3A6C), (D) Bis-1,1-dimethylhexanol functionalized crown-6-calix[4]arene(B5A6C)

Oligo-ethylene glycol이 연결된 calix-arene 기반 유기 촉매인 bis-triethyleneglycolic crown-5-calix[4]arene (BTC5A)

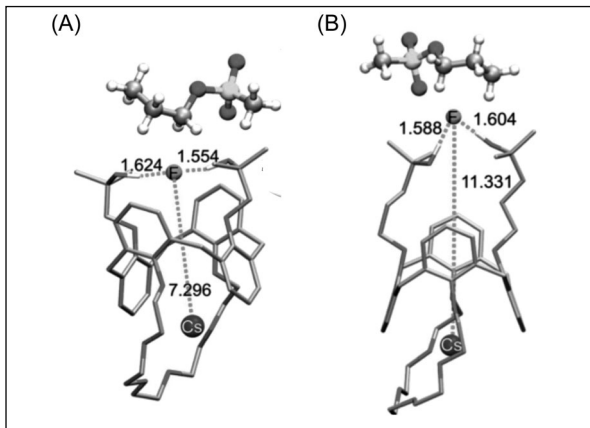


Figure 4. Calculated structures of pre-reaction complexes with BACCA (A) and B3A6C (B) in t-butyl alcohol. Distances are shown in Å

3차 알코올(*t*-alcohol), 올리고 글리콜(oligo-ethylene glycol) 과 같은 양자화 용매(protic solvent)는 MFs을 이용한 nucleophilic fluorination에서 반응의 선택성을 높여준다고 알려져 있다(24). 특히, oligo-ethylene glycol의 말단 수산화기(OH group)는 F와 수소 결합을 하면서 염기도를 낮추어 줄 수 있으며 동시에 반응성은 유지될 수 있는 flexible F를 생성한다(20,25). 따라서 Figure 5와 같이 calix-arene과 oligo-ethylene glycol을 조합하여 새로운 유기 PTCs인 bis-triethylene glycolic crown-5-calix-arene(BTC5A)가 우수한 PTC 활성을 보여주고 있다고 보고 되었다(26). BTC5A를 사용했을 때 기존의 crown ether 계열의 PTC촉매보다 짧은 반응 시간으로 높은 수율과 반응 선택성을 보였다. 이는 BTC5A 말단에 존재하는 OH기가 F와 수소 결합을 하며 flexible F를 형성하기 때문인 것으로 보고하고 있다. 또한 triethylene glycol을 사용한 BTC5A와 hexaethylene glycol을 사용한 BHC5A가 비슷한 수율을 보였고, 이 결과는 ethylene glycol의 사슬 길이가 촉매 활성에 큰 영향을 주지 않음을 보여주고 있다. 수소 결합의 효과를 확인하기 위해서 말단에 OH기 대신 메틸기가 존재 하는 M-BTC5A 또한 위와 동일하게 fluorination 반응이 진행되었다. 그 결과 반응 시간이나 부생성물의 비율 측면에서 BTC5A보다 좋지 못한 결과를 얻었고, 이를 통해 말단의 OH기가 F와 형성하는 수소 결합이 S_N2 fluorination reaction에 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. 또한 F-18 표지 반응에서도 우수한 촉매 활성을

보여, ¹⁸F-labeled 생성물을 높은 방사화학적 수율로 얻을 수 있었다 (Scheme 2).

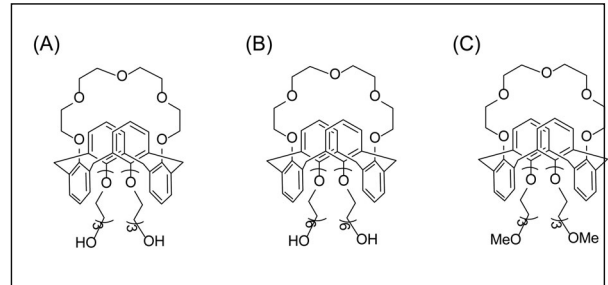
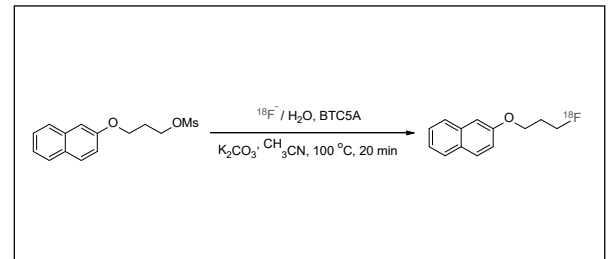


Figure 5. (A) Bis-triethylene glycolic crown-5-calix[4]arene(BTC5A), (B) Bis-hexaethylene glycolic crown-5-calix[4]arene(BHC5A), (C) M-BTC5A

Scheme 2. ¹⁸F fluorination in the presence of BTC5A



이온성 액체(ionic liquid)가 결합된 calix-arene 기반의 유기 상전이 촉매

이온성 액체(ionic liquids, ILs)는 유기염(organic salt)으로 다양한 친환경 반응에 활용되고 있다(27). 특히 nucleophilic fluorination 반응에서 ILs은 PTC 겸 용매로 사용되고 있다(28). Ye 연구팀에서는 이를 활용하여 calix-arene 부분의 말단에 ILs가 결합되어 있는 새로운 유기 상전이 촉매를 개발하였다(Figure 6). 촉매의 구조에 따른 영향을 연구하기 위해 p-nitrochlorobenzene substrate와 KF를 이용한 nucleophilic aromatic fluorination에 1, 2 또는 3 구조의 촉매를 사용한 예를 보고하였다(Scheme 3). 1 화합물은 PTC 촉매로 활성이 거의 없지만 나머지 두개의 촉매(2와 3번 화합물)는 80% 이상의 수율을 보이며 PTC활성이 있음을 보여 주었다. 이 결과는 1번 화합물이 calix[4]arene cavity를 가지고 있지 않아 2와 3에 비해 낮은 수율을 보임을 알 수 있다. 촉매 구조에서 calix-arene과 IL의 결합이 전체적인 촉매 구조의 안정성을 유지할 수 있게 하여 PTC 효과를 보인다고 보고하고 있다(29)

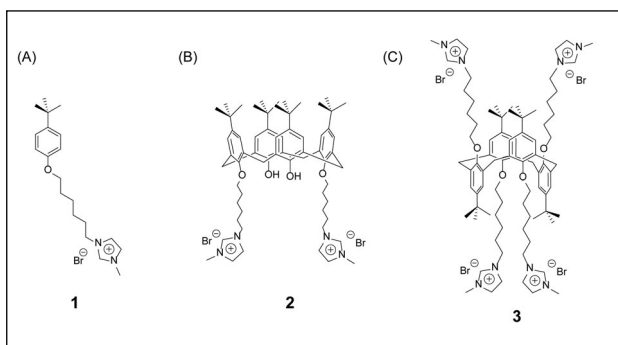
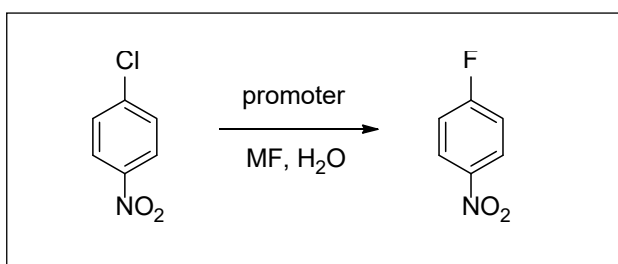


Figure 6. (A) Contrastive ionic liquid 1, (B) Di-substituted ionic liquid based calix-arene 2, (C) Tetra-substituted ionic liquid based calix-arene 3



Scheme 3. Investigation of catalytic activity of promoters in H₂O

Conclusion

불소 화합물(fluorinated compounds)의 활용성이 크게 주목을 받으면서 fluorine-containing chemical의 합성의 중요성은 점점 증가해왔다. 친핵성 불소화 반응(nucleophilic fluorination reaction)이 가장 대표적으로 이용되었지만 불소 공급원(fluorine source)으로 사용되는 MFs이 낮은 용해성과 반응성을 보이게 되면서 이를 해결하기 위해 PTCs가 개발되기 시작했고, 다양한 종류의 PTC가 합성되었다. 하지만 PTC에 의해 만들어진 naked fluoride는 높은 염기 성을 가지기도 해서 원하지 않는 결과를 가져 오기도 한다. 이에 따라 본 총설에서는 calix-arene 기반의 ion-pair receptor로 작용하는 crown-6-calix[4]arene-capped capped calix[4]pyrrole, 유기 PTC 촉매로서 작용하는 bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene(BACCA), chain length modification이 일어난 bis-tert-alcohol functionalized crown-calix[4]arene, oligo-ethylene glycol이 연결된 bis-triethylene glycolic crown-5-calix[4]arene(BTC5A), 그리고 ionic liquid가 결합된 calix-arene 부분을 가지는 촉매를 소개

하였다. 이렇게 새롭게 합성된 촉매들은 기존의 PTC와 비교해 봤을 때 더 좋은 성능을 보이고 있으며 이는 구조 변환을 통해 반응 맞춤형 유기 촉매 개발에 대한 가능성을 보여주고 있다.

Acknowledgments

This work was supported by the Basic Science Research Program (grant code: NRF20201AC1009017), administered through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT, and Future Planning, KOREA.

References

- Lee JW, Oliveira MT, Jang HB, Lee S, Chi DY, Kim DW, Song CE. Hydrogen-bond promoted nucleophilic fluorination: concept, mechanism and applications in positron emission tomography. *Chem Soc Rev* 2016;45:4638-4650.
- Campbell MG, Ritter T. Modern carbon-fluorine bond forming reactions for aryl fluoride synthesis. *Chem Rev* 2015;115:612-633.
- Jadhav VH, Jang SH, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Chi DY, Kim DW. Polymer-supported pentaethylene glycol as a facile heterogeneous catalyst for nucleophilic fluorination. *Org Lett* 2010;12:3740-3743.
- Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH. Tetrabutylammonium tetra(tert-butyl alcohol)-coordinated fluoride as a facile fluoride source. *Angew Chem* 2008;120:8532-8534.
- Carvalho NF, Pliego JR. Theoretical design and calculation of a crown ether phase-transfer-catalyst scaffold for nucleophilic fluorination merging two catalytic concepts. *J Org Chem* 2016;81:8455-8463.
- Kim DW, Chi DY. Polymer-supported ionic liquids: imidazolium salts as catalysts for nucleophilic substitution reactions including fluorinations. *Angew Chem Int Ed* 2004;43:483-485.
- Pilcher AS, Ammon HL, DeShong P. Utilization of tetrabutylammonium triphenylsilyldifluoride as a fluoride source for nucleophilic fluorination. *J Am Chem Soc* 1995;117:5166-5167.
- Kim DW, Song CE, Chi DY. New method of fluorination using potassium fluoride in ionic liquid: significantly enhanced reactivity of fluoride and improved selectivity. *J Am Chem Soc* 2002;124:10278-10279.
- Jadhav VH, Kim JG, Park SH, Kim DW. Task-specific hexaethylene glycol bridged di-cationic ionic liquids as catalysts for nucleophilic

- fluorination using potassium fluoride. *Chem Eng J* 2017;308:664-668.
10. Kim DW, Hong DJ, Jang KS, Chi DY. Structural modification of polymer-supported ionic liquids as catalysts for nucleophilic substitution reactions including fluorination. *Adv Synth Catal* 2006;348:1719-1727.
 11. Joseph R, Rao CP. Ion and molecular recognition by lower rim 1,3-di-conjugates of calix[4]arene as receptors. *Chem Rev* 2011;111:4658-4702.
 12. Böhmer V. Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities. *Angew Chem Int Ed Engl* 1995;34:713-745.
 13. Scheerder J, Duynhoven JPM, Engbersen JFJ, Reinhoudt DN. Solubilization of NaX salts in chloroform by bifunctional receptors. *Angew Chem Int Ed Engl* 1996;35:1090-1093.
 14. Sisson AL, Shah MR, Bhosale S, Matile S. Synthetic ion channels and pores(2004-2005). *Chem Soc Rev* 2006;35:1269-1286.
 15. Sessler JL, Kim SK, Gross DE, Lee CH, Kim JS, Lynch VM. Crown-6-calix[4]arene-capped calix[4]pyrrole: an ion-pair receptor for solvent-separated CsF ions. *J Am Chem Soc* 2008;130:13162-13166.
 16. Sessler JL, Gross DE, Cho WS, Lynch VM, Schmidtchen FP, Bates GW, Light ME, Gale PA. Calix[4]pyrrole as a chloride anion receptor: solvent and counteraction effects. *J Am Chem Soc* 2006;128:12281-12288.
 17. Casnati A, Barbosa S, Rouquette H, Schwing-Weill M-J, Amaud-Neu F, Dozol J-F, Ungaro R. New efficient calixarene amide ionophores for the selective removal of strontium ion from nuclear waste: synthesis, complexation, and extraction properties. *J Am Chem Soc* 2001;123:12182-12190.
 18. Dondoni A, Marra A. Calixarene and calixresorcane glycosides: their synthesis and biological applications. *Chem Rev* 2010;110:4949-4977.
 19. Sameni S, Jeunesse C, Matt D, Harrowfield J. Calix[4]arene daisychains. *Chem Soc Rev* 2009;38:2117-2146.
 20. Kim DW, Ahn D-S, Oh Y-H, Lee S, Kil HS, Oh SJ, Lee SJ, Kim JS, Ryu JS, Moon DH, Chi DY. A new class of SN₂ reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16394-16397.
 21. Jadhav VH, Choi W, Lee S-S, Lee S, Kim DW. Bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene: an organic promoter for nucleophilic fluorination. *Chem Eur J* 2016;22:4515-4520.
 22. O'Hagan D, Deng H. Enzymatic fluorination and biotechnological developments of the fluorinase. *Chem Rev* 2015;115:634-649.
 23. Han HJ, Lee S-S, Kang SM, Kim Y, Park C, Yoo S, Kim CH, Oh Y-H, Lee S, Kim DW. The effects of structural modifications of bis-tert-alcohol-functionalized crown-calix[4]arenes as nucleophilic fluorination promoters and relations with computational predictions. *Eur J Org Chem* 2020;2020:728-735.
 24. Engle KM, Pfeifer L, Pidgeon GW, Giuffredi GT, Thompson AL, Paton RS, Brown JM, Gouverneur V. Coordination diversity in hydrogen-bonded homoleptic fluoride-alcohol complexes modulates reactivity. *Chem Sci* 2015;6:5293-5302.
 25. Zechel DL, Reid SP, Nashiru O, Mayer C, Stoll D, Jakeman DL, Warren AJ, Withers SG. Enzymatic synthesis of carbon-fluorine bonds. *J Am Chem Soc* 2001;123:4350-4351.
 26. Kang SM, Kim CH, Lee KC, Kim DW. Bis-triethylene glycolic crown-5-calix[4]arene: a promoter of nucleophilic fluorination using potassium fluoride. *Org Lett* 2019;21:3062-3066.
 27. Greaves TL, Drummond CJ. Protic ionic liquids: properties and applications. *Chem Rev* 2008;108:206-237.
 28. Wasserscheid P, Keim W. Ionic liquids-new "solutions" for transition metal catalysis. *Angew Chem Int Ed* 2000;39:3772-3789.
 29. Yang F, Guo H, Jiao Z, Li C, Ye J. Calixarene ionic liquids: excellent phase transfer catalysts for nucleophilic substitution reaction in water. *J Iran Chem Soc* 2012;9:327-332