

## 結晶場及び種々の不斉場の利用による選択的合成

杉山 邦夫 (応用分子化学科)

## [緒言]

今回はケイ皮酸の結晶場での選択的な光化学反応を主に報告する。分子が規則正しく配列する結晶中の反応は、溶液中における反応よりも高い選択性を期待できるとともに、無溶媒反応としての利用価値が高い。通常の溶液反応においては、反応後に溶媒の処理、溶媒の除去が必要になる。たとえ水溶媒であっても溶媒に溶存する原料、触媒、生成物の除去が必要であるが、反応溶媒等を使用しない固相化学反応においてはそれらを必要としない。したがって無溶媒反応は環境への負荷が最小限になると期待される。

結晶の融点以下で反応を行わなければならない固相反応において、反応に加熱が必要でない固相光化学反応は最も応用の可能性が高い。ケイ皮酸類の固相光反応については Schmidt<sup>1)</sup>らによる研究がなされている。ケイ皮酸誘導体を照射すると、励起されたケイ皮酸の分子がその近傍の分子と結晶内の立体配座を保持したまま反応し、シクロブタン型の[2+2]環化付加生成物を形成する。反応が進行するのは最近接分子の二重結合間の距離が 4.2 Å 以下の場合とされている。生成物の構造は結晶内でのケイ皮酸の空間的配列のみに依存し、トポ化学反応と呼ばれる<sup>4)</sup>。これは、結晶中では原子や分子の動きが最小限になるように反応が進行すると言い換えることができる。対応する結晶型は  $\alpha$  および  $\beta$  とされ、最近接分子同士の関係に応じて前者からは head-to-tail(h-t)型の生成物  $\alpha$ -トルキシル酸が、後者からは head-to-head(h-h)型の  $\beta$ -トルキシル酸が生成することが明らかになっている。また、その距離が 4.7 Å 以上の場合には  $\gamma$  型といわれ、反応が進行しないとされている。置換ケイ皮酸の光反応においても反応が進行する場合は対応するトルキシル酸誘導体またはトルキシル酸誘導体のみを生成することが明らかにされている。さらに、固相反応を行う場合に有利な点の一つとして、X線構造解析手法を使用でき、反応の経過、反応の構造をあたかも顕微鏡で見るように追跡できることである。近年、Enkelmann<sup>2)</sup>らはケイ皮酸のX線結晶構造解析手法を用い、ケイ皮酸二分子の二重結合同士がそのまま接近して 4 員環を形成する過程を明らかにするなど、その他トポ化学的な研究が行われている。しかしながら、ケイ皮酸誘導体の置換基効果については明確な結論が得られているとは言い難い状況であり、むしろ、置換基と反応結果には関係がないとされている場合もある。固相反応において、置換基効果が認められるか否かは結晶工学的にも非常に興味ある問題である。そこで、まずケイ皮酸類の置換基効果の有無について、ケイ皮酸のフェニル基上に種々の置換基を導入し、再結晶により結晶を作成し、検討した。また、結晶多形に対応して異なる生成物が得られる可能性を検討する目的で、ケイ皮酸誘導体の結晶化方法を変え、光化学反応を行った。

表1 ケイ皮酸誘導体の光化学反応結果

substituent	Crystallization	Products	Reaction time min	m. p. °C	Yield %
H	from EtOH soln.	h-t	480	279.0-281.0	11.22
	by Melt	h-t	480	277.5-280.5	53.90
	by Sublimation	h-h	480	191.0-193.0	89.69
o-CH <sub>3</sub>	from EtOH soln.	-	600	-	-
p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O		-	2880	-	-
o-OH		h-t	2880	305.0-310.0	58.82
o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O		h-t	480	283.0-287.0	8.93
o-CH <sub>3</sub> O		h-t	480	267.0-269.0	57.60
p-NHCOCH <sub>3</sub>		h-t	480	261.0-262.0	30.60
p-Ph		h-h	500	199.8-205.0	12.37
p-CHO	from acetone soln.	-	2880	-	-
	by Sublimation	h-h	2880	61.0-64.0	93.78
	from EtOH soln.	-	480	-	-
p-NH <sub>2</sub>		h-h	480	198.0-203.7	3.91
o-Cl		h-h	480	162.0-163.0	20.36
o-F		h-h	480	250.0-252.0	36.67
o-NO <sub>2</sub>		h-h	480	250.0-252.0	36.67
o-COOH		-	600	-	-
p-F		h-h	480	180.4-187.2	18.23
p-Br		h-h	480	217.0-222.0	18.40
p-COOH		h-h	480	313.0-315.0	9.22
p-CH <sub>3</sub>		h-t	480	282.0-284.0	27.57
	by Sublimation	h-t	480	-	-
p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	from EtOH soln.	-	480	-	-
p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N		-	360	-	-
p-CH <sub>3</sub> O		-	480	-	-
	by Sublimation	-	480	-	-
p-CN	from EtOH soln.	h-h	480	257.0-259.0	27.56
p-OH		-	480	-	-
m-OH		h-t	480	289.0-299.0	82.9
m-F		h-h	480	134.0-135.0	98.3
m-CHO		h-h	480	122	96.41
m-Br		h-h	480	135.0-136.0	84.00
m-NO <sub>2</sub>		h-h	480	208.0-211.0	82.5
m-CH <sub>3</sub> O		-	1440	-	-
m-CH <sub>3</sub>		-	1440	-	-
	by Sublimation	-	1440	-	-
m-Cl	from EtOH soln.	-	1440	-	-
m-CF <sub>3</sub>		-	1440	-	-
3,4-MeO,6-NO <sub>2</sub>		-	480	-	-
3-Br-4-MeO		-	480	-	-
3,4-MeO		-	1440	-	-

## [実験]

ケイ皮酸誘導体は対応するベンズアルデヒド誘導体とマロン酸との Knoevenagel 縮合により合成し、特に断らない限りケイ皮酸誘導体をエタノールで再結晶法により結晶化、または昇華法にて結晶化した後、シャーレ上に薄く広げ、

pyrex 付き 100-W 高圧水銀灯を用い通常 8 時間光照射を行った。光反応後、再結晶等により生成物を単離した。生成物の立体構造は NMR の特徴的なパターンから判定し、測定には日本ブルカー社製 400MHzNMR を使用し、内部標準には TMS を使用した。分子軌道計算は富士通社製 WinMOPAC の PM3 を用い、分子力学計算は Hypercube 社製 HyperChem の分子力学計算 MM+ を用いて構造最適化を行った。X線構造解析についてはリガク社製単結晶 X線構造解析装置を使用した。

[結果及び考察]

表2 PM3分子軌道法計算の結果

	p-F	p-Br	o-Cl	o-Br	p-CN	p-COOH	o-COOH	p-NO2	o-NO2
type	h-h	h-h	h-h	h-h	-	h-h	h-h	h-h	h-h
HOMO(eV)	-9.611	-9.635	-9.437	-9.670	-9.852	-9.876	-9.794	-10.359	-10.144
LUMO(eV)	-1.078	-1.074	-1.003	-1.034	-1.420	-1.359	-1.237	-1.817	-1.665
Charge(1)	0.419	0.418	0.418	0.418	0.417	0.417	0.417	0.414	0.410
Charge(2)	-0.197	-0.194	-0.191	-0.190	-0.184	-0.183	-0.182	-0.165	-0.154
Charge(3)	0.008	0.004	0.000	0.002	-0.003	-0.004	-0.033	-0.020	-0.073
Charge(4)	-0.096	-0.076	-0.076	-0.053	-0.060	-0.046	-0.009	-0.016	0.040
Charge(5)	-0.046	-0.066	-0.102	-0.088	-0.075	-0.093	-0.097	-0.100	-0.390
Charge(6)	-0.137	-0.086	-0.110	-0.089	-0.074	-0.046	-0.052	-0.010	-0.015
Charge(7)	0.081	-0.100	-0.072	-0.079	0.043	-0.112	-0.105	-0.400	-0.116
Charge(8)	-0.133	-0.082	-0.103	-0.096	-0.070	-0.043	-0.066	-0.005	-0.036
Charge(9)	-0.057	-0.077	-0.074	-0.083	-0.087	-0.103	-0.110	-0.113	-0.123
Charge(10)	-0.402	-0.401	-0.400	-0.398	-0.398	-0.399	-0.397	-0.393	-0.380
Charge(11)	0.226	0.226	0.225	0.226	0.227	0.227	0.226	0.229	0.227
Dipole moment	0.938	1.284	2.915	3.026	1.669	0.493	3.159	3.602	6.447
HOF(kcal)	-96.748	-45.339	-58.845	-43.983	-17.623	-142.347	-138.853	-61.052	-55.610

	o-OCH3	p-N-di-CH3	p-OH	p-OCH3	3,4-OCH3	p-CH3	o-CH3	H	o-OH	p-Cl
type	h-t	-	h-t	-	-	h-t	-	h-t	h-t	h-h
HOMO(eV)	-9.186	-8.558	-9.136	-9.080	-8.830	-9.323	-9.408	-9.531	-9.272	-9.348
LUMO(eV)	-0.781	-0.745	-0.823	-0.789	-0.817	-0.837	-0.841	-0.858	-0.958	-1.039
Charge(1)	0.422	0.422	0.421	0.422	0.412	0.420	0.420	0.420	0.420	0.419
Charge(2)	-0.216	-0.216	-0.213	-0.212	-0.210	-0.206	-0.204	-0.202	-0.200	-0.198
Charge(3)	0.029	0.025	0.023	0.021	0.020	0.015	0.008	0.011	0.014	0.008
Charge(4)	-0.115	-0.124	-0.129	-0.126	-0.087	-0.093	-0.082	-0.085	-0.175	-0.085
Charge(5)	0.119	-0.036	-0.031	-0.029	-0.065	-0.065	-0.036	-0.070	0.136	-0.059
Charge(6)	-0.193	-0.162	-0.150	-0.191	-0.168	-0.111	-0.113	-0.106	-0.153	-0.108
Charge(7)	-0.043	-0.019	0.119	0.109	0.079	-0.054	-0.078	-0.083	-0.042	-0.113
Charge(8)	-0.140	-0.160	-0.199	-0.144	0.056	-0.105	-0.110	-0.103	-0.146	-0.104
Charge(9)	-0.054	-0.046	-0.035	-0.045	-0.141	-0.075	-0.080	-0.081	-0.040	-0.069
Charge(10)	-0.406	-0.408	-0.407	-0.407	-0.406	-0.406	-0.406	-0.405	-0.407	-0.402
Charge(11)	0.224	0.224	0.224	0.224	0.225	0.225	0.225	0.225	0.226	0.225
Dipole moment	3.432	3.732	2.958	2.880	1.995	2.795	2.250	2.430	1.949	1.254
HOF(kcal)	-89.51	-57.44	-98.83	-91.79	-126.11	-62.90	-61.32	-53.37	-98.44	-59.922

種々のケイ皮酸誘導体について光照射をおこなったところ、特別な場合を除いて光反応が進行する場合には h-t または h-h 型のいずれか一方が選択的に生成した。結果を表1に示す。h-t および h-h の 4 員環プロトンの <sup>1</sup>H-NMR 特徴的なパターンを Fig.1

に示す。また、通常の場合には、昇華法を用いた場合には、無置換のケイ皮酸については通常の生成物である h-t ではなく h-h が得られる例が見出された。しかし、この型の結晶は不安定で時間とともに結晶が安定型に変化し、生成物は h-t が圧倒的

となる。また、p-フォルミル体については、通常の再結晶法では光反応が進行しないが、昇華法により調製した結晶からは h-h が得られ、同様に結晶多形の存在が明らかになった。これら反応結果から反応が進む場合には置換基の種類との間に一定の関

連が推定される。そこで、先ず代表的な置換基の指標であるハメットの置換基定数と反応の型についての比較を図1に示した。

横軸には置換基をパラ位置置換基定数( $\sigma_p$ )の順に並べてある。

反応の型は h-t 型と h-h 型の2種類である。興味あることには、明らかにパラ位置置換体の反応結果と置換基の電子供与性、電子吸引力との間に相関が認められる。同様な結果はメタ位置置換体の場合にも得られた。これより、置換基が電子供与性では h-t 型、電子吸引力では h-h 型という傾向が明確にみられた。しかしながら、ハメットの関係だけではこの種の反応について適用範囲がせまいので PM3 分子軌道計算を行い、えられた種々の指標との比較を行った。ハメットの置換基定数の場合と同様に HOMO, LUMO, 電荷等と反応の型の対応について検討を行ったところ、特

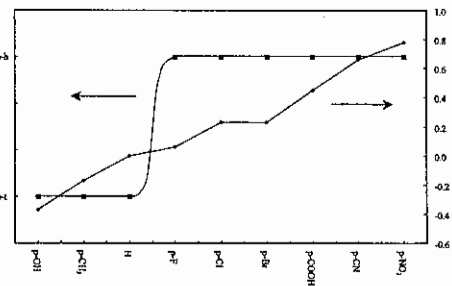


図1 反応の型とハメットの置換基定数 ( $\sigma_p$ ) との関係

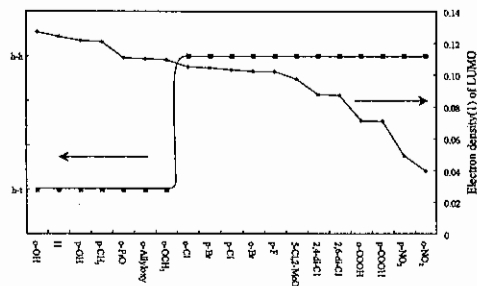


図2 反応の型と炭素1におけるLUMOの電子密度の関係

に 1~4 および 10 位の電荷, LUMO のエネルギー, LUMO における 1, 3 位の電子密度において生成物の型との相関が認められた(表 2). 一例として炭素 1 における LUMO の電子密度と反応の型との対応について図 2 に示したが, これかも置換

基の電子供与性, 電子吸引性との関連を強く示唆する結果である. トポ化学則から, この置換基効果が働くのは結晶化時と考えられる. この置換基効果の原因となる分子間の相互作用の検討のため, 結晶の最小単位の一

表 3-1 置換ケイ皮酸の h-t 分子対に対する MM+ 計算結果

Substituent	Energy	double bond separation
	kcal/mol	Å
H	-14.597	4.801
p-F	-15.826	4.634
p-Cl	-15.641	4.613
p-Br	-15.497	4.603
p-Et	-17.141	6.332
p-OH	-14.262	5.262
p-MeO	-7.987	6.297
o-F	-12.216	4.659
o-Cl	-9.168	4.618
o-Br	-8.235	4.620
o-OH	-9.236	4.908
o-MeO	-3.636	5.425

表 3-2 置換ケイ皮酸の h-h 分子対に対する MM+ 計算結果

Substituent	Energy	double bond separation
	kcal/mol	Å
H	-13.222	3.540
p-F	-14.841	3.585
p-Cl	-13.887	3.882
p-Br	-14.400	3.966
p-Et	-15.797	3.530
p-OH	-14.462	3.680
p-MeO	-6.776	3.842
o-F	-14.907	3.687
o-Cl	-8.303	3.550
o-Br	-7.428	3.570
o-OH	-7.358	3.554
o-MeO	-1.763	3.629

部として 2 分子系で同様に PM3 計算で構造最適化を行ったが, 半経験的分子軌道法である PM3 法には限界があり, 2 分子が発散してしまうため明確な結果は得られなかった. そこで, 次に分子力学計算 MM+ を試みた. 分子軌道計算の場合と同様に, まず 2 分子系で構造最適化を行った. h-t 型に 2 分子を配置して計算を行った場合(表 3-1)と h-h 型に 2 分子を配置して計算を行った場合(表 3-2)の結果を示した. エネルギーについては h-t 型が h-h 型の場合よりも若干低い. 二重結合間の距離は h-h 型の 4 Å 以下に対して, h-t 型では 4.6 Å 以上と顕著な差が認められた. しかし, 2 分子系では結晶の状況を正しく表すことは不可能なので, 次にケイ皮酸 10 分子のクラスターとして計算を行った. また X 線構造解析の結果より, h-t の結晶においてケイ皮酸分子水素結合ペアー同士がずれてスタッキングする傾向が見られた. そこで, h-t の場合には初期構造として類似のスタッキングを採用し, 構造最適化を行った. 2 分子がカルボキシル基のところで水素結合対を作っているもの 5 対について, 構造最適化が完了した段階で h-t の生成物を与える o-ハイドロキシケイ皮酸分子の場合には, 最近接の二重結合間の距離が 3.67 Å となり, 2 分子の計算より著しく接近し, X 線構造解析の値である 3.66 Å とよい対応を示した. 一方 h-h の生成物を与える o-ブromo体では最近接の距離が 4.1 Å 程度となり, かなり離れるという結果が得られた. 他の置換基でも類似の結果

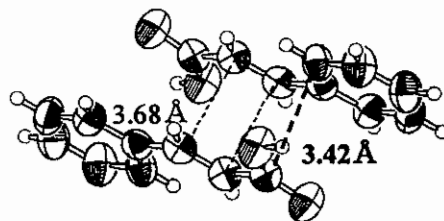
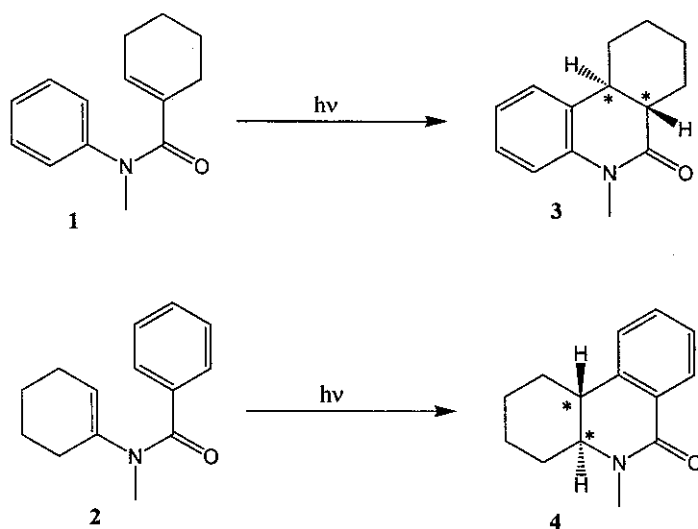


図 3 ケイ皮酸分子の結晶構造

が得られた. さらに, 1 位および 10 位の電荷, 電子密度と反応の型の対応が非常によいことから, X線結晶解析の結果と比較検討を行った. 代表的な例として, ケイ皮酸および o-メキシケイ皮酸について示す. ケイ皮酸の結晶サイズは  $0.20 \times 0.20 \times 0.10$  mm であり, 格子定数は  $a = 5.637(1)$  Å,  $b = 17.996(3)$  Å,  $c = 7.724(1)$  Å,  $V = 96.771(5)$  Å<sup>3</sup>, 空間群は  $P2_1/n(\#14)$  であり, R1 は 0.075 であった. o-メキシケイ皮酸の結晶サイズは  $0.40 \times 0.30 \times 0.40$  mm であり, 格子定数は  $a = 7.1736(7)$  Å,  $b = 17.6830(4)$  Å,  $c = 7.9511(1)$  Å,  $\beta = 115.045(7)$  Å,  $V = 913.8(1)$  Å<sup>3</sup>, 空間群は  $P2_1/a(\#14)$  であり, R1 は 0.067 であった. ケイ皮酸については, 最近接の二重結合間の距離は 3.68 Å であるのに対し, 10-4 間の距離は 3.85 Å, 10-5 間の距離は 3.76 Å, 10-9 間の距離は 3.90 Å であり, 1-4 間の距離は 3.72 Å, 1-5 間の距離は 3.42 Å である. o-メキシケイ皮酸については, 最近接の二重結合間の距離が 4.15 Å であるのに対し, 10-4 間の距離は 3.56 Å, 10-5 間の距離は 3.83 Å, 10-9 間の距離は 4.26 Å であり, 1-4 間の距離は 4.09 Å, 1-5 間の距離は 4.08 Å となっている. この距離は, ファンデルワールス半径から考えても近い距離であると言える. 以上のように無置換のベンゼン環あるいは電子供与型の置換基に結合したベンゼン環を有するケイ皮酸の h-t 型のスタッキングの場合には, カルボキシル基がベンゼン環上近い位置にくることがわかる. ベンゼン環の  $\pi$  軌道とカルボキシル基との間の OH/ $\pi$  相互作用および静電相互作用が h-t 構造の安定化に寄与している. この相互作用

用が比較的弱い場合には h-h 型の結晶構造をとると考えられる。

次にキラルラセン状高分子による不斉合成の試みを以下に述べる。天然の高分子であるタンパク質、核酸などは、特有のラセン構造を有し、高い機能を発揮している。ラセン構造はそれ自体キラルであるので、合成高分子においてもこのラセン構造の左右どちらか一方に巻いた高分子を合成することができれば、高分子は光学活性となる。このようなラセン状キラル高分子は、シリカゲルに化学吸着または化学的に修飾させることにより、光学分割用 HPLC カラム充填剤として利用されている。この光学分割特性は、ラセン状高分子が不斉認識能を有することを意味するものであり、ラセン状高分子を反応媒体として用いた場合、反応基質が高分子内に特異的な形で閉じ込められ、外部からの物理的なエネルギーを与えて基質を反応させると、生成する化合物に対して立体選択性ならびにエナンチオ選択性の発現が期待される。高分子内における有機光化学反応に関する研究は広く検討が行なわれている。しかし、これら報告されている光化学反応は、主に機能性が重視され、合成化学的な研究を主眼とした例はあまりなく、特にキラル高分子を利用した不斉合成の研究例は殆ど知られていない。ここではキラルラセン状高分子[ポリ(トリフェニルメチルメタクリレート):PTrMA]を不斉反応場として合成した。(+)または(-)-PTrMA は THF 可溶、ベンゼン/ヘキサン不溶を用いた。ポリマーおよびエナミド 10:1(w/w)の比で塩化メチレンに溶解後、溶媒を蒸発留去し、更に真空下で一昼夜乾燥させたマトリックスに石英ジャケット付 100-W 高圧水銀灯を用いて照射した。反応終了後、マトリックスを塩化メチレンに溶解し、その溶液をメタノールに加えポリマーを沈殿させて除去し、母液濃縮後の残分を TLC にかけて生成物を単離した。キラルラセン状高分子 PTrMA 中におけるエナミド 1,2 の光環化反応について検討を行った。1 の PTrMA 中における光照射では、*trans/cis*=11.6 (*trans* 体の割合 92%)となり、*trans* 体の  $\delta$ -ラクタム 3 を主生成した。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>-349°



の旋光度を有する(-)-PTrMA 中での 1 の光照射は、キラルキャピラリーカラム( $\beta$ -DEX 110: 0.25 mm  $\times$  30 m)を用いた GLC 分析により、7.1%e.e. の (-)-(*S,S*)体過剰となる *trans* 体の  $\delta$ -ラクタム 3 を 30% の収率で生成し、[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+329° の旋光度を有する (+)-PTrMA 中の光照射では、同様の方法により 7.3%e.e. の (+)-(*R,R*)体過剰となる *trans* 体の  $\delta$ -ラクタム 3 を 20% の収率で生成した。一方、(-)-PTrMA ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>-349°)中における 2 の光照射は、1.2%e.e. の (+)- $\delta$ -ラクタム 4 を 35% の収率で与え、(+)-PTrMA ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+329°)中の光照射では、同様の方法により 3.5%e.e. の (-)- $\delta$ -ラクタム 4 を 31% の収率で与えた。キラルラセン状高分子 PTrMA 中におけるエナミド 1,2 の光環化反応に対して、1 の光照射

では、7.3%e.e. の *trans* 体の  $\delta$ -ラクタムを 92% の割合で生成することから、PTrMA が 1 に対して立体選択的ならびにエナンチオ選択的な反応場となることが明らかとなった。1 の芳香環の *o* 位の水素と  $\beta$  位の水素間の重なりで生じる右巻きと左巻きのラセン構造体に対して PTrMA の不斉認識能による固定化が起こり、閉環時の同旋的な回転を制御し、生成物に対して不斉誘起されたことを示唆している。同様に 2 の生成物についても、PTrMA のラセン構造により、反応基質のラセン構造を固定でき、不斉誘起されたものと考察される。得られた 1 と 2 の生成物の絶対配置から、右巻きの基質は右巻きの PTrMA が、左巻きの基質は左巻きの PTrMA が選択的に固定化している興味ある事実が明らかとなった。

以上、本研究ではケイ皮酸誘導体を例として置換基が結晶構造の決定に重要な役割を果たしていることを明らかにし、固相光化学反応の生成物の立体化学の制御を置換基によって行えることを明らかにした。またキラルラセン状高分子マトリックスを利用した光化学反応により不斉合成が可能であることが明らかになった。

#### 参考文献

- 1) M.D.Cohen, G.M.J.Schmidt, F. I. Sonntag, *J.Chem.Soc.*, **1964**, 2000.
- 2) V. Enkelmann, G. Wegner, K. Novak, K. B. Wagener, *J.Am.Chem.soc.*, **115**, 10390 (1993).