

プロジェクト2

結晶場及び種々の不斉場の利用による選択的合成(5)

杉山 邦夫 (応用分子化学科)

1. 緒言

有機合成は一般に、溶液を反応場にするのが主であり、通常の溶液反応において、反応後に溶液の除去が必要である。反応時に溶媒を必要としない固相反応は液相の反応に比べ、分子が凝集し運動が制限されている為、その固相状態の規則性に従う反応が進行する。結晶の融点以下で行わなければならない固相状態での反応において、加熱を必要としない光化学反応は固相反応に適しており、通常の有機反応では得られない高歪みな化合物を生成するのに有用な方法である。立体選択性の発現とともに、太陽エネルギーの有効利用の可能性があり、反応時に有機溶媒を用いないことから環境への負荷が最小限になるため期待される。また固体ではあっても、分子が規則正しく並んだかたちの結晶格子を持たない場合がある。反応系の結晶格子が関与する反応の中でも、結晶格子が反応分子の挙動を規制する度合いについては様々である。反応原系が、結晶であっても生成系が非晶性であったり、原系と生成系との結晶の間に明確な相関の認められないような例もある¹⁾²⁾。しかし、このような場合でも、通常の溶液反応と比べて、反応速度、収率、副反応などに関して何らかの相違が認められるのが普通である。原系の融点付近で反応速度が急激に変化したり、熔融状態や溶液中での反応では得られない生成物が極めて収率よく合成され、強い規制を受けたままで高い立体選択性生成物に誘導される反応が期待される³⁾。エノン類の一種であるベンジリデンアセトン類の固相での照射では、非常に選択性の高い[2+2]環化付加反応する場合と、[2+2]環化付加生成物の選択性が置換基、反応条件によって異なる場合がある。このようなエノン類の光生成物の立体制御が課題となる。そこで、これら光反応の選択

性を上げる一つの方法として、ホスト-ゲスト間の相互作用を利用した包接現象の利用が考えられる⁴⁾。例えば、戸田らはキラルな環境のもとでの照射により、キラルな生成物が得られる可能性のある酒石酸誘導体から合成したホスト化合物を用いて、ゲスト化合物としてエノン類の一種であるクマリンの誘導体をモル比 1:1 の割合で混合したものを再結晶し、照射したところ、[2+2]付加環化反応が進行し、選択的な光二量化生成物を高収率で得たと報告している⁵⁾⁶⁾。また、同じホスト化合物を用いてアクリルアニドをモル比 1:1 割合で混合したものを照射すると分子内環化が進行し、選択的な光二量化生成物を得たと報告している⁷⁾。そこで本研究では、エノン類をゲスト化合物として、結晶格子の空間的配列を利用する光学活性なホスト化合物として酒石酸誘導体を用い、酒石酸誘導体存在下のエノン類の固相光化学反応による光反応生成物について検討した。

2. 実験

2.1. ゲスト化合物の合成

エノン類であるベンジリデンアセトン類(1)は対応するベンズアルデヒド類とアセトンとの水酸化ナトリウムを触媒とする交差アルドール反応の Claisen-Schmidt 反応により合成し、エーテル及び酢酸エチルにて再結晶した(Scheme 1.)。次に 2-シクロヘキセノン類(2)は対応するケトンとビニルメチルケトンとの Robinson 環形成反応により合成した 2c, 2d, 2e を減圧蒸留により精製した(Scheme 2.)。

2.2. ホスト化合物の合成

ホスト化合物である酒石酸誘導体(3)は L-酒石酸ジエチルと対応するケタールまたはケトンをベンゼン溶媒下 *p*-トルエンスルホン酸を触媒としてガラスチューブオープンで加熱還流後、減圧

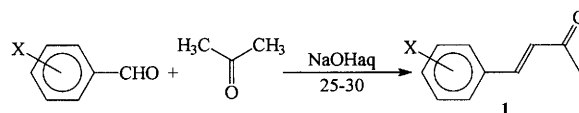
蒸留により得た中間生成物にテトラヒドロフラン溶媒下で Grignard 反応を経て合成した **3x**, **3y**, **3z** をメタノールで再結晶した⁸⁾ (Scheme 3.)

2.3. 包接体の調製及び光反応

包接体 (**4**) は原則としてゲスト化合物 **1** とホスト化合物 **3** と mol 比 1:1 もしくは 2:1 で混合し、酢酸エチル:ヘキサン=1:5 もしくはジエチルエーテル:ヘキサン=1:1 混合溶液により再結晶 (I), メノウ乳鉢による 1 時間擦りつぶし (II), 擦りつぶし後に前述の混合溶液により再結晶 (III) 等のいずれかの方法により調製した。包接体 (**5**) は **4** の場合と同様に **2** をゲスト化合物として調製した。**2** のうち **2a**, **2b** は東京化成工業製の市販品を使用した⁸⁾。得られた **4**, **5** は NMR, FT-IR や融点測定により確認し, 再結晶により得られた単結晶について X 線構造解析を行った。得られた **4**, **5** の固相化学反応はそれぞれをシャーレ上に薄く広げ, Pyrex ジャケット付 100-W 高圧水銀灯で光照射を行い, 光反応生成物は分取用 TLC 等により単離精製し, ¹H-NMR により構造解析を行い, ゲスト化合物である **1,2** のみの光反応結果と比較した。NMR は日本ブルカー製 BRUKER AVANCE 400S を用いた。また, 単結晶 X 線解析には理学社製 R-AXIS RAPID を用い, -70°C 窒素雰囲気下で測定を行った。

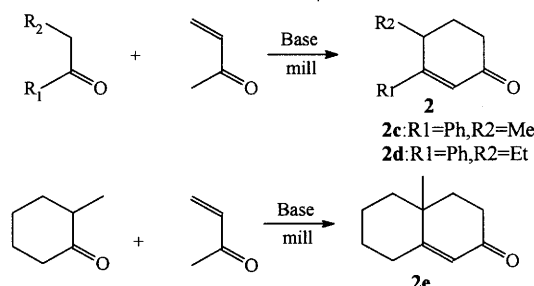
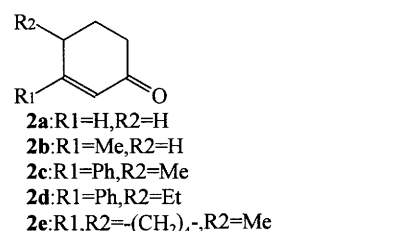
3. 結果及び考察

ゲスト化合物のベンジリデンアセトン類の収率は 36~75%, 2-シクロヘキセノン類は 17~63% であった。また, ホスト化合物である酒石酸誘導体 **3x**, **3y**, **3z** はそれぞれ 49, 22, 35% で得られ, 融点測定結果は 198-200, 174-176, 208-209°C であった。ベンジリデンアセトン類の光反応では置換基, 反応条件によって異なるが, *syn head to tail* (h-t) 型 (**6**) と *head to head* (h-h) 型である 2 種類の *syn h-h* (**7**), *anti h-h* (**8**) の光二量化生成物を形成, もしくは *trans-cis* 異性化反応 (**9**) する (Scheme 4)。使用したベンジリデンアセトン類は無置換体 (**1a**), 4-Br 体 (**1b**), 4-Cl 体 (**1c**), 2-EtO 体 (**1d**), 4-EtO 体 (**1e**), 4-F 体 (**1f**), 2-MeO 体 (**1g**), 4-MeO 体 (**1h**), 2-Me 体 (**1i**), 3-Me 体 (**1j**), 4-Me 体 (**1k**), 4-MeS 体 (**1l**), 2-CF₃ 体 (**1m**), 2,4,6-Me 体 (**1n**) を光照射した

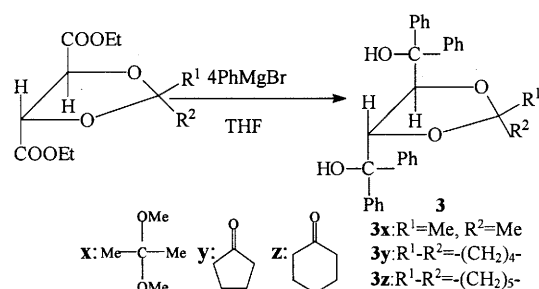
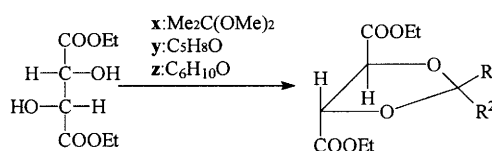


- | | |
|---------------------|---------------------------------------|
| 1a : X=H | 1h : X=4-F |
| 1b : X=4-Br | 1i : X=2-Me |
| 1c : X=Cl | 1j : X=3-Me |
| 1d : X=2-MeO | 1k : X=4-Me |
| 1e : X=4-MeO | 1l : X=4-MeS |
| 1f : X=2-EtO | 1m : X=2-CF ₃ |
| 1g : X=4-EtO | 1n : X=2,4,6-(Me) ₃ |

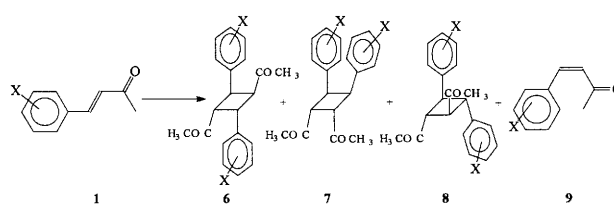
Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 4.

場合, **1a**, **1b**, **1c**, **1e** は **6** のみ, **1i**, **1g**, **1d** は 2 種類の h-h を与え, 生成物 **7:8** の比率は, それぞれ 2:3, 10:11, 1:2 であった。 **1f**, **1h**, **1h** は 3 種の生成物を与え, 生成物 **6:7:8** の比率は, それぞれ 1:10:9, 3:7:6, 1:3:2 であった。また, **1** と **3** との包接体 **4** では, 融点測定では **1** と **3** とは異なる融点であった。 **I** や **III** を単結晶 X 線構造解析測定したもので, 空間群は, **4hy-I**, **4lx-I**, では **P1**, **4ax-III**, **4fx-III** では **P2₁**, **4ey-I** では **P2₁2₁2₁** となった。 Fig.1 より, **1** のカルボニル基と **3** のヒドロキシル基が水素結合しており, 包接比が 1:1 となり, 水素結合間距離は酸素酸素間でおおよそ 2.69~2.75 Å となった。 **4** の固相光化学反応は再結晶した **4cx-I** は 2 種の生成物を与え, 生成物 **7:8** の比率は 4:7 であった。 **4ax-III**, **4ey-I** では光生成物が得られなかったが, これは前述の Fig.1~Fig3 より, 最近接二重結合間距離がいずれの場合も Schmidt 則の 4.2 Å 以上となっており, 光反応しない結果であった。しかし, この包接体を融点温度以下で加熱しながらで光照射したところ, 光反応し, **4ax-III** では 3 種の光生成物を与え, 生成物 **6:7:8** の比率は, 1:6:3 であった。また, **4ey-I** は 2 種類の h-h を与え, 生成物 **7:8** の比率は 2:3 であった。 擦りつぶして混合したもの **4ax-II**, **4bx-II** は, 2 種類の h-h を与え, 生成物 **7:8** の比率は 1:3, 9:11 であった。また, **4dx-II**, **4fx-II** は 3 種の生成物を与え, 生成物 **6:7:8** の比率はそれぞれ 3:10:6, 6:5:8 であった。また **4rx-I** では, *trans-cis* 異性化反応のみが進行した (Table 1.)。以上のことにより酒石酸誘導体の影響によりベンジリデンアセトン類の光反応生成物は単体よりも h-h 型に増加する傾向が見られた。また, 2-シクロヘキセン類の光反応ではベンジリデンアセトン類の光反応では置換基, 反応条件によって異なるが, h-t 型 (**10**) と h-h 型の光二量化生成物もしくは分子内環化生成物 (**12**) を与える (Scheme 5.)。使用した無置換体の 2-シクロヘキセン (**2a**), 3-Me 体 (**2b**) は, また **2c**, **2d**, **2e** に関しては, 前述した合成したものを使用した。 **10** と **11** の 2 種類の光二量化生成物を与え, 生成物 **10:11** の比率は 1:2, 1:4 であった。また, 3-Ph-4-Et 体 (**2c**) 3-Ph-4-n-Pr-体 (**2d**), 4,4a,5,6,7,8-

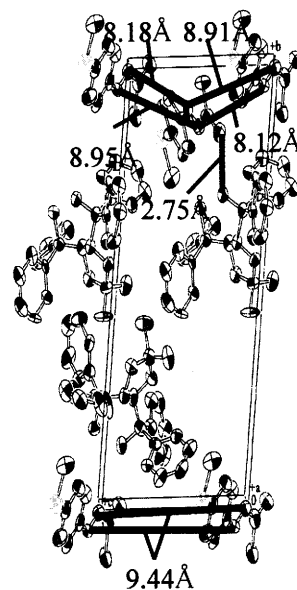


Fig.1 Crvstal structure of **4lx-III**

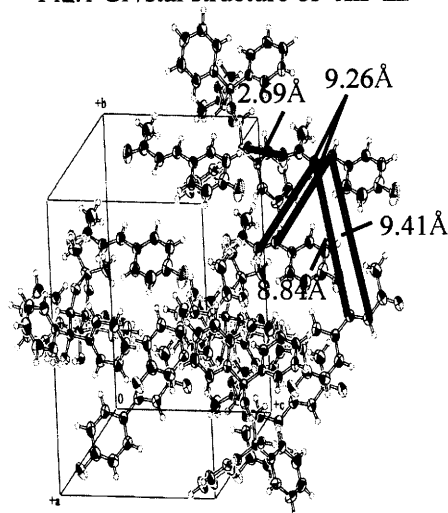


Fig.2 Crystal structure of **4fx-III**

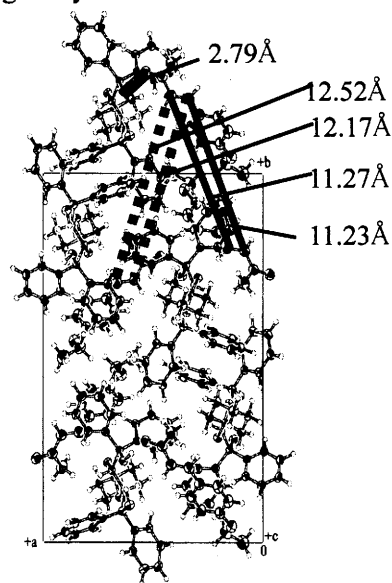


Fig.3 Crystal structure of **4ey-I**

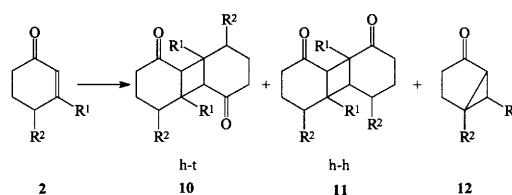
Hexahydro-4a-methyl-2-(3H)-naphthalenone (**2e**) では **12** のみを与え、それぞれ 16%, 20, 31% の収率で得られた。また、**2** と **3** との包接体 **5** でも **2** のカルボニル基と **3** のヒドロキシル基が水素結合していることを確認した。**5** の固相光化学反応では、**2h**, **2i** と **3x** を再結晶した **5h x- I**, **5ix I** の場合、いずれも光生成物は得られなかった。しかし、**2j**, **2k**, **2l** と **3x** を再結晶した **5j- I**, **5k- I**, **5l- I** を光照射した場合、**12** のみが生成し、それぞれ 26, 23, 45% の収率で得られた (Table 2.)。以上のことより酒石酸誘導体の影響により 2-シクロヘキセノン類の光反応生成物 **12** は単体の場合よりも増加する傾向が見られた。

4. 結論

包接体 **4** の光照射では I, III の方法では最近接二重結合間距離が 5 Å よりも大きく離れている為、大半は常温で光反応しない結果となったが、融点温度以下で加熱しながら光照射すると光反応が進行し、*anti*-h-h 型が増加する傾向が見られた。また、**4ix- I** では、光反応が進行し *anti* h-h 型が増加する傾向が見られた。**4nx- I** では例外的に分子内反応である *cis-trans* 異性化反応のみが進行する傾向がわかった。II では擦りつぶし混合にもかかわらず、融点は再結晶したものと近似しているが、光照射すると、光反応が進行し *anti* h-h 型が増加する傾向が見られた。次に **5** については、光反応しないものもあるが、分子内環化が進行する傾向が見られた。以上、光学活性ホスト存在下におけるエノン類の固相光化学反応の選択性の向上が見られた。

5. 参考文献

- 1) 竹本喜一, 宮田幹二, 木村恵一, “包接化合物基礎から未来技術へ” 東京化学同人 1989
- 2) 戸田英三夫 監修 “包接化合物の基礎と応用” NTS 社 1989
- 3) 田伏岩夫, 西谷孝子, 木村栄一, 共立化学ライブラリー 18 “ホストゲストの化学” 共立出版 1979
- 4) 木村勝 編著 “有機固体化学” 三共出版 1993
- 5) Tanaka, K.; Mochizuki, E.; Yasui, N. Kai, Y.; Miyahara, I.; Hirotsu, K. Toda, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56, 6853.
- 6) Miyamoto, H.; Kanetaka, S.; Tanaka, K.;



Scheme 5

Table 1. The distribution of photoproducts from **4**

Inclusion Compound	reaction time		distribution(%)			
	min		6	7	8	9
4ax- II	1440		0	26	77	0
4ax- III	1440		-	-	-	-
4ax- III ^{*)}	1440		11	59	30	0
4bx- I	1440		0	26.3	73.7	0
4cx- I	1440		-	-	-	-
4dx- II	1440		32	26	42	0
4ey- I	1440		-	-	-	-
4ey- I ^{*)}	1440		27	31	42	0
4fx- II	1440		0	43	57	0
4fx- III	1440		-	-	-	-
4fx- III ^{*)}	1440		0	41	59	0
4gx- II	1440		15	51	34	0
4hx- I	1440		-	-	-	-
4hx- I ^{*)}	1440		0	54	46	0
4hy- I	1440		-	-	-	-
4hy- I ^{*)}	1440		0	41	59	0
4ix- I	1440		0	36	64	0
4jx- I	1440		-	-	-	-
4kx- II	1440		100	0	0	0
4mx- I	1440		-	-	-	-
4nx- I	1440		0	0	0	100

*1) was irradiated heating under mp.

Table 2. Photochemical reaction of inclusion compounds **5**

Inclusion Compound	reaction time		Product ratio (%)		
	min		10	11	12
5hx- I	1440		-	-	-
5ix- I	1440		-	-	-
5jx- I	1440		0	0	26
5kx- I	1440		0	0	23
5lx- I	1440		0	0	45

Yoshizawa, K.; Toyota, S.; Toda, F. *Chem. Lett.* **2000**, 888.

7) Toda, F.; Miyamoto, H.; Tamashima, T.; Kondo, M.; Ohashi, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2690.

8) Toda, F.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5, 551.