

結晶場及び種々の不斉場の利用による選択的合成(2)

杉山邦夫(応用分子化学科)

1. 緒論

本報告ではケイ皮酸類の置換基効果による選択性の制御の問題を中心に、不斉なホストを利用した選択性の制御についても述べる。

[2+2]光環化付加反応は合成的な価値が高く、クマリンの二量化^{1),2)}、シクロペンテノンの二量化³⁾など様々なシクロブタン誘導体の合成に応用されている。光二量化反応をはじめ有機反応は一般に溶液中を反応場として反応を行う場合が多いが、固相での反応は分子が規則的に配列している結晶中においては、溶液中における反応よりも高い選択性が期待される。さらに溶液中の反応では反応終了後に溶媒の処理、除去が必要となるが、溶媒を必要としない固相反応は無溶媒反応としての利用価値が高く、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う必要がある固相反応において、反応に加熱が必要でない固相光化学反応は加熱による物質の溶融を起こすこともなく、最も応用の可能性が高い。また固相光反応の有利な点として、X線構造解析手法を利用することができることである。X線構造解析では結晶中の原子によるX線の回折現象を利用し位相の情報を得て、原子の電子密度を算出し、結晶中の原子配列を精密に解析することができる。この手法により固相反応に関連した様々な解析がなされており、Enkelmannらはケイ皮酸結晶を解析し、結晶中のシクロブタン環形成までの過程を解析した¹⁾。ケイ皮酸の固相光化学反応についてはSchmidtらによるtopochemical則が有用である²⁾。結晶中の最近接分子の二重結合同士が平行で、二重結合間距離が4.2Å以下であるときに[2+2]光二量化反応が進行する。また、この反応は原子または分子の最小の動きをともなって進行するとされている。反応が進行するケイ皮酸誘導体結晶には生成物の型に対応するα型、β型がありα型結晶からはhead-to-tail(h-t)型、β型結晶からはhead-to-head(h-h)型の生成物がそれぞれ生成する。また二重結合間距離が4.7Å以上離れている場合はγ型とよばれ、光反応は進行しないとされている。しかし、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、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が、本研究室では*o*-, *p*-置換基については置換基効果を見出ししており、今回は主に*m*-置換ケイ皮酸および多置換ケイ皮酸について、再結晶法により結晶を作成しケイ皮酸類およびケイ皮酸関連化合物の置換基効果について検討を行った。

2. 実験

ケイ皮酸類およびケイ皮酸類似化合物は対応するアルデヒド誘導体とマロン酸との Knoevenagel 縮合により合成した。ベンジリデンアセトン類は対応するベンズアルデヒド誘導体とアセトンとの Aldoll 縮合により合成した。ホスト化合物は、D-(-)-diethyl tartrate または L-(+)-diethyl tartrate を出発原料とし *p*-Toluenesulfonic acid を触媒としてベンゼン溶液中で、2,2-Dimethoxypropane と環化反応させた後、PhMgBr との Grignard 反応により合成し^{3),4)}、再結晶により精製した。固相光化学反応は試料をシャーレ上に薄く広げ、pyrex ジャケット付ウシオ電機株式会社製 100-W 高圧水銀灯を用いて通常 8 時間ないし 24 時間照射後、¹H-NMR により、生成物の構造の確認を行った。cinnamic acid benzyl ester(3)、cinnamic acid methyl ester(4)についてはドライアイスで冷却しつつ照射を行った。¹H-NMR は日本ブルカー株式会社製 BRUKER AVANCE-400S を用いた。X

線構造解析にはリガク社製 R-AXIS RAPID を用い通常-70°Cで測定を行った。分子軌道計算は富士通株式会社製 WinMOPAC の PM3 法により構造最適化を行った。

3. 結果および考察

3.1 ケイ皮酸類の置換基効果

種々のケイ皮酸誘導体およびケイ皮酸関連化合物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 型または h-h 型のいずれか一方が選択的に生成した。*m*-置換ケイ皮酸およびケイ皮酸関連化合物の光反応結果を以下に示す。*m*-OH(1a)ケイ皮酸, cinnamamide (4), Cinnamylidenemalonic acid(5)からは h-t 型の生成物が生成した。*m*-NO₂ (1b), *m*-CHO(1c), *m*-F(1d), *m*-Br(1e)ケイ皮酸および 3-(2-furyl)-acrylic acid(2a), 昇華により結晶化させた

3-(5-bromo-2-furyl)acrylic acid(2b), 3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid(2c)からは h-h 型の生成物が生成した。ただし、2b に光照射を行った場合、4 時間光照射を行った場合には39%の収率であるのに対し、8 時間光照射を行うとシクロブタンの光反応生成物からさらに変化した。*m*-CH₃O(1f), *m*-CH₃(1g), *m*-Cl(1h), *m*-CF₃ (1i) ケイ皮酸、および 3-(5-methyl-2-furyl)acrylic acid(2d), 3, 4, については 24 時間光照射を行ったが光反応は進行しなかった。置換基効果の検討を行うために、まず光反応が進行した 1a, 1b, 1c, 1d, 1e を経験的

な値である Hammett の置換基定数について生成物の型との比較を行った。Fig.1 は置換基定数の順番に横軸に置換基を並び縦軸に生成物の型を示した。これより、置換基定数の小さい場合は h-t 型の生成物が生成し、置換基定数が大きくなると h-h 型の生成物が生成した。

従って、電子供与性置換体からは h-t 型、電子供与性置換体からは h-h 型の生成物が生成すると考えられる。より詳細な解析を行うために *o*-, *p*-置換体も含め分子軌道計算を用いて比較を行った。得られた計算結果のうちカルボキシル基の二重結合酸素の電荷 charge(10)と生成物の型との比較を Fig.2 に示した。これより、charge(10)の絶対値が大きい置換体からは h-t 型が生成し、電荷が一定値を越えると h-h 型の生成物が生成する傾向が認められた。またこの両者の中間領域に結晶多形を示す化合物が見出されたことは興味深い。ケイ皮酸関連化合物である 2a, 2b, 2c においても電荷が h-h 型を生成する置換ケイ皮酸の範囲に収まった。また

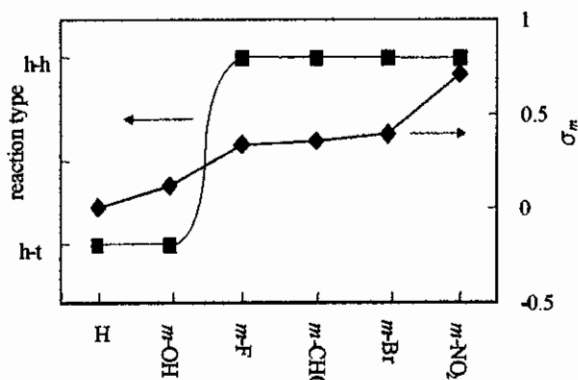


Fig.1 Relationship of reaction type to Hammett substituent constants(σ_m)

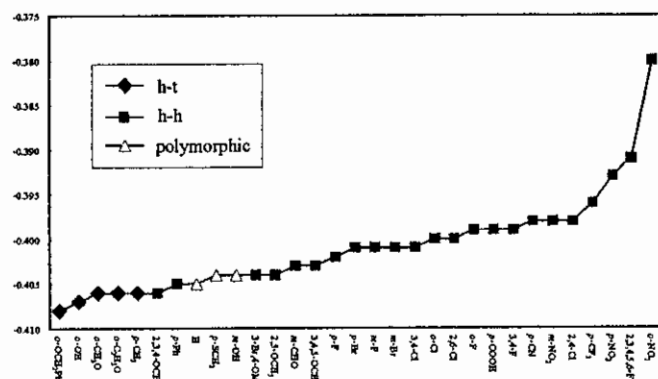


Fig.2 Relationship of reaction type to charge on oxygen of carbonyl group.

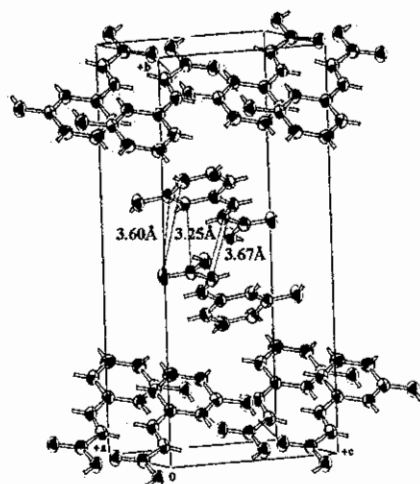
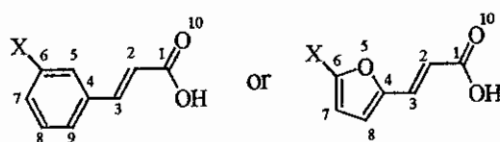


Fig.3 Crystal structure of 1a

Cinnamylidenemalonic acid(5)の2つのカルボキシル基の二重結合酸素の電荷はそれぞれ-0.425, -0.363であり、前者のみが h-t 型の範囲にあり、結晶解析の結果前者に相当するカルボキシル基がフェニル基の上にある。つぎに X 線構造解析を用いてスタッキングの検討を行った。1a の X 線構造解析結果を Fig.4 に示した。Lattice Parameters: $a = 5.3952(7)\text{\AA}$, $b = 18.357(2)\text{\AA}$, $c = 7.9962(9)\text{\AA}$, $\beta = 98.118(4)^\circ$, $V = 783.8(2)\text{\AA}^3$, Space Group: $P2_1/n$ (#14), $Z = 4$ であった。この結晶中の最近接分子同士は h-t 型のスタッキングをしており、二重結合間距離は 3.67\AA で α 型の結晶であった。このときカルボキシル基の炭素と最近接分子のベンゼン環炭素との最近接距離が 3.25\AA であり二重結合間距離よりも短く、Pauling⁵⁾ の炭素、ベンゼン環の van der Waals 半径の和 3.40\AA よりも短い。同様にカルボキシル基のカルボニル酸素とベンゼン環炭素の最近接距離は 3.60\AA であり、 3.67\AA よりは接近しているが、ベンゼン環の π 電子と酸素原子間の van der Waals 半径の和は 3.10\AA である。従ってカルボキシル基の炭素とベンゼン環の π 電子との相互作用がはたらいっていると考えられる。電子供与性基で置換されたケイ皮酸ではベンゼン環の δ^- 性、カルボキシル炭素の δ^+ 性が大きくなることにより相互作用が強くなり、h-t 型のスタッキングを有利にしているものと考えられる。次に 2a の X 線構造解析結果を Fig.4 に示した。Lattice Parameters: $a=18.831(1)\text{\AA}$, $b=3.851(6)\text{\AA}$, $c=20.054(1)\text{\AA}$, $\beta=114.028(4)^\circ$, $V=1328.5(1)\text{\AA}^3$, Space Group: $P2_1/n$ (#14), $Z=8$, $R1=0.114$ であった。基準となる分子と b 軸方向にある隣接した単位格子内の分子が最近接分子であり、h-h 型のスタッキングであった。二重結合間距離は 3.85\AA で β 型の結晶であり、最近接分子同士は完全に平行であった。他の β 型結晶の最近接分子同士も同様な関係であった。さらに興味ある例として 1b の X 線構造解析結果を Fig.6 に示した。Lattice Parameters: $a=7.5717(4)\text{\AA}$, $b=12.1160(9)\text{\AA}$, $c=4.9213(2)\text{\AA}$, $\beta=103.726(3)^\circ$, $V=426.36(4)\text{\AA}^3$, Space Group: $P1$ (#2), $Z=2$, $R1=0.037$ 。最近接二重結合間距離は 4.92\AA と 4.7\AA 以上であるにもかかわらず、反応が進行し、h-h 型の生成物が生成した。これは Schmidt 則の限界を越えた珍しい反応である。以上のことからカルボキシル基とベンゼン環の相互作用が強い場合のみ h-t 型のスタッキングを形成すると考えられる。ジカルボン酸である 7 の X 線構造解析結果を Fig.6 に示した。Lattice Parameters: $a=7.0759(5)\text{\AA}$, $b=10.619(1)\text{\AA}$, $c=13.869(2)\text{\AA}$, $\beta=98.296(5)^\circ$, $V=1031.2(2)\text{\AA}^3$, Space Group: $P2_1/c$ (#14), $Z=4$, $R1=0.072$ であった。ベンゼン環側の二重結合同士が平行な h-t 型のスタッキングであり二重結合間距離は 3.76\AA であった。最近接分子のベンゼン環により近いカルボキシル基の炭素とベンゼン環炭素との最近接

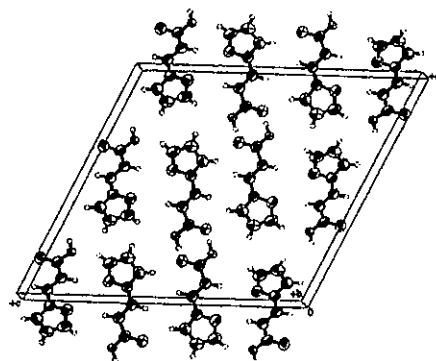


Fig.4 Crystal Structure of 2a

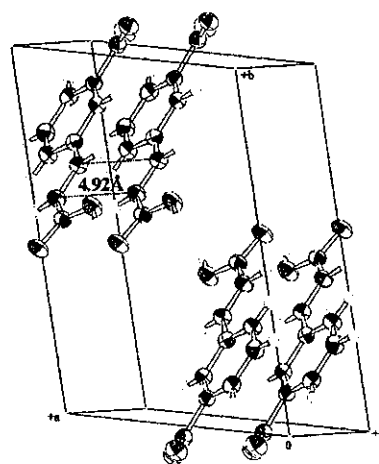


Fig.5 Crystal structure of 1b

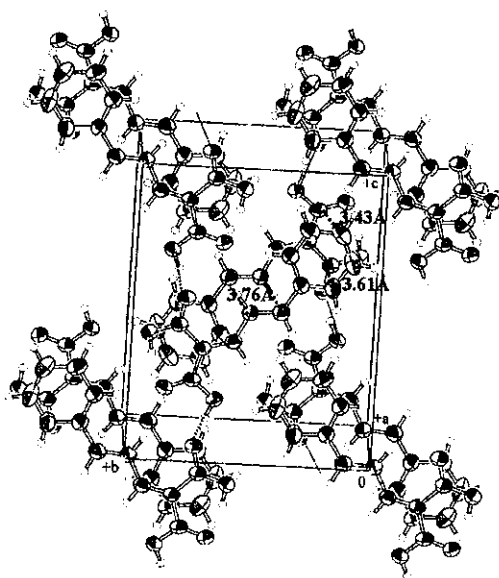


Fig.6 Crystal structure of 7

距離は 3.76\AA であった。最近接分子のベンゼン環により近いカルボキシル基の炭素とベンゼン環炭素との最近接

距離は 3.43Å であり二重結合間距離より接近しており、カルボニル酸素とベンゼン環炭素との最近接距離は 3.42Å であった。この結晶においてもカルボキシル基の炭素とベンゼン環の π 電子との相互作用が働いていると考えられる。

3. 2 酒石酸存在下の固相光化学反応

不斉合成への展開の可能性のあるホストとして、合成した酒石酸誘導体である 4,5-bis(hydroxydiphenylmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (8) を利用した。8 とベンジリデンアセトン (9a) を擦りつぶした 10 の照射では、光反応生成物 *syn-h-h* 型、*anti-h-h* 型の 2 種が得られた。8 と、*p*-プロモベンジリデンアセトン (9b) を擦りつぶした後にメタノールで再結晶して得た 11 を照射した場合には、*syn-h-h* 型と *anti-h-h* 型の 2 種が得られた。8 と *p*-メキシベンジリデンアセトン (9c) を再結晶して得た 12 を照射した場合には反応の進行が見られなかったが、融点以下の温度で加熱しながら照射を行ったところ、*syn-h-h*、*anti-h-h* の 2 種が得られた。また 3b と 4c を再結晶して 13、3b と 4d を再結晶して 14、5 を再結晶して 15 を得た。得られた 12、13、14、15 について単結晶 X 線構造解析より構造の決定を行い、NMR よりホスト-ゲスト比および生成物の確認を行った。以上のことより酒石酸誘導体の影響により 9a、9b、9c の光反応生成物の *h-h* 型が増加する効果が見られた。ホスト化合物の再利用法として、包接体を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) により再結晶を行ったところ、ホスト化合物が DMF を取り込んだ形に結晶化し、ホスト化合物の単離が可能となった。

4. 結論

m-置換ケイ皮酸およびケイ皮酸関連化合物の固相光化学反応における置換基効果を Hammett の置換基定数、分子軌道法、X 線構造解析手法を用いて検討を行ったところ、以下のことが明らかとなった。*m*-置換ケイ皮酸の光反応は Hammett の置換基定数と対応しており、*o*-、*p*-置換体と同様にカルボキシル基の炭素と二重結合酸素の電荷において生成物の型との相関が見られ電子供与性基、電子吸引性基と生成物の型との関連を強く示唆する結果となった。置換ケイ皮酸の α 型結晶においては電子供与性置換基によりベンゼン環の π 電子の δ^- 性、カルボキシル基の炭素の δ^+ 性が増すことでカルボキシル基の炭素とベンゼン環の π 電子との相互作用が強くなり *h-t* 型のスタッキングを有利にしていることが分子軌道計算および X 線構造解析により明らかとなった。ジカルボン酸型の 7 においてもカルボキシル基とベンゼン環の相互作用が *h-t* 型のスタッキングを有利にしていることが明らかとなった。

5. 参考文献

- 1) V. Enkelmann, G. Wegner, K. Novak, K. B. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10390
- 2) M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1996.
- 3) Toda, F.; Tanaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 551.
- 4) Seebach, D.; Albert K.; Beck, A, K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954.
- 5) L. Pauling, "The Chemical Bond", Cornell University (1967).