

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(6)

杉 山 邦 夫 (応用分子化学科)

1.1 はじめに

現在までの一連の研究により、ケイ皮酸およびその誘導体の固相光化学において間接的な置換基効果が認められ、結晶化の段階で置換基により生成物の立体化学を制御できるという点で結晶工学的に重要な知見が得られている¹⁾。さらに結晶化に際して、結晶多形が認められ、多形を制御できれば合成的見地からも有益である。そこで今回は、ケイ皮酸類の結晶多形の可能性について検討結果を報告し、ケイ皮酸類似化合物、包接化合物への展開についても述べる。ケイ皮酸そのものの結晶多形については Schmidt らの報告があつて、 α 、 β と γ 型が知られている。 α と β の結晶多形の固相光二量化の割合はそれぞれ異なり、 α 型は 90-95%の α -トルキシル酸を、 β 型は最初は 40%の β -トルキシシン酸を与える。そして、それが徐々に α -トルキシル酸へと変化するというものである。 α -トルキシル酸と β -トルキシシン酸の生成とケイ皮酸結晶構造間には密接な関係があり、短軸の距離が 3.9-4.1 Å のものは β 型の構造をとり、5.5 Å よりも長いものは α -トルキシル酸が得られる。また、その中間の 4.9 Å 程度のものは、光安定である。しかしながら、ケイ皮酸誘導体の結晶多形については解明されているものはほとんどなく、類似化合物についてもほとんど論じられていないのが現状である。

そこで、結晶化の方法により生成物の立体構造を制御する可能性の検討を目的とし、結晶化法を変えて結晶を作成して光照射を行い、検討を行った。

1.2 ケイ皮酸誘導体の結晶多形に関する実験

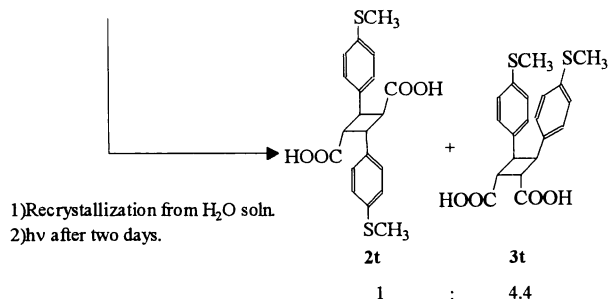
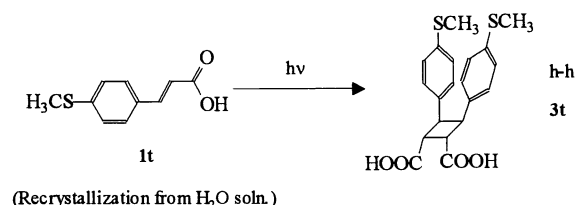
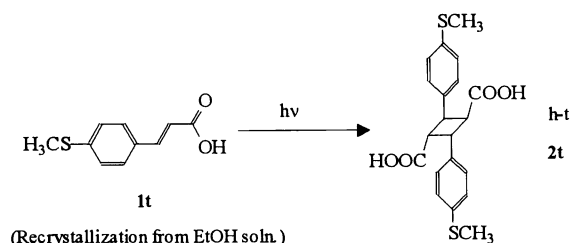
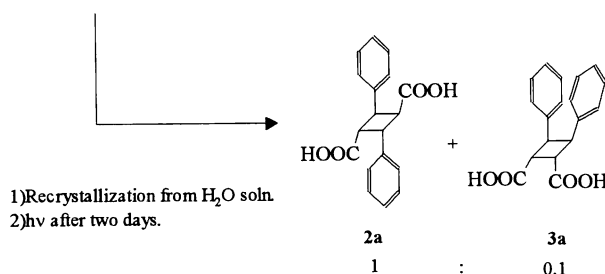
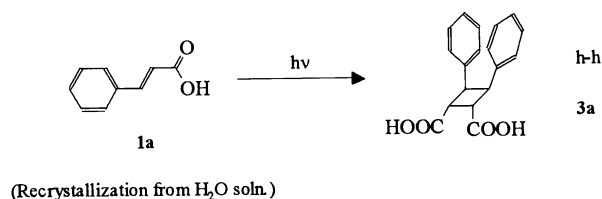
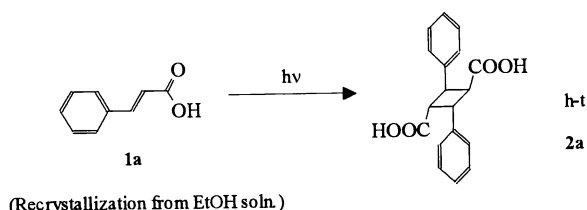
Knoevenagel 法によって得られた光反応原料を、溶媒を変えて再結晶法により結晶を作成、または昇華法、溶融法により結晶を作成し、その後光照射を行った。昇華法は、融点以下の温度にてシャーレ内に結晶を付着させた。溶融法は、結晶をシャーレに広げた後、融点以上の温度で結晶を溶融し、その後冷却し結晶を得た。

生成物の同定は NMR の特徴的なパターンにより行った。反応後エタノールにて再結晶し、生成物を単離精製した。

1.3 ケイ皮酸誘導体の結晶多形の検討

結晶化の方法により生成物の立体構造が変化する可能性の検討を行うため、昇華法により結晶化したケイ皮酸誘導体の光照射を行ったところ、無置換体 1a についてはエタノールからの再結晶による結晶の二量化で得られる head-to-tail (h-t) 型二量体ではなく head-to-head (h-h) 型二量体が見出された。 p -SCH₃ 体 1t をエタノールを用いて再結晶を行った場合には h-t 型二量体が見出されるが、昇華法による結晶から h-h 型二量体が見出され、無置換のケイ皮酸と同様に結晶多形の存在が明らかになった。また、1a および 1t を水から再結晶を行った場合、h-h 型二量体が見出され、水溶液から再結晶して得られる結晶を 48 時間室温で放置後、光照射したところ無置換のケイ皮酸および p -SCH₃ 体とも h-t 型と h-h 型の二量体の混合物がそれぞれ h-t:h-h=1:0.1 (for 1a), h-t:h-h=1:4.4 (for 1t) の割合で得られ、これらの結晶が不安定型であることが判明した。1h はエタノールを用いた結晶化法では h-t 型の光反応生成物が見出されるが、水を用いて再結晶を行った場合、反応が進行しなかった。以上のことから水を用いた再結晶により結晶形が変化する可能性があることが明らかになった。

また、 p -PhCOO 体 1c は通常 h-h 型生成物が見出されるが、結晶を溶融後冷却して結晶化をした場合や昇華法により結晶化させた場合は h-t 型生成物 (2c) が得られた。溶融法にて結晶化を行った場合において、光照射 0.5 時間では h-t:h-h=1:0.9, 5 時間では h-t:h-h=1:1.2, 8 時間で h-t:h-h=1:1.6 の割合で h-t 型と h-h 型の二量体の混合物が見出された。これは、1c の場合 β 型が安定型の結晶型に対応するため、光照射中に β 型に構造が変化したためであると



考えられる。これより、1c は 1a、1t 同様結晶多形を示すことが明らかとなった。以下に各生成物の主要なデータを示した。

3a:3t, 4t-Diphenyl-1r, 2c-cyclobutane-dicarboxylic acid

Table 1 Photochemical reaction for polymorphic crystals of cinnamic acid derivatives obtained from different crystallizations

Substituent	Crystallization	Products	Reaction time	mp °C	Yield %
			min		
1a	from EtOH soln.	h-t(2a)	480	279.0-281.0	43.9
	by sublimation	h-h(3a)	480	200.0-202.0	79.8
	from H ₂ O soln.	h-h(3a)	480	200.0-202.0	50.4
1h	from EtOH soln.	h-t(2h)	480	283.0-287.0	8.9
	by sublimation	-	480	-	-
	from H ₂ O soln.	-	480	-	-
1t	from EtOH soln.	h-t(2t)	480	249.5-253.5	88.9
	by sublimation	h-h(3t)	480	180.0-184.0	96.0
	from H ₂ O soln.	h-h(3t)	480	180.0-184.0	95.2
1c	from EtOH soln.	h-h(3c)	1200	174.2-175.5	39.0
	by melt	h-t(2c)	480	271.0-275.0	26.5
	by sublimation	h-t(2c)	480	271.0-275.0	49.2

Yield:50.4%; mp:200.0-202.0°C;

¹H NMR (Acetone-d₆; 400MHz): δ 3.94 (2H, d, JAB=6.0Hz, CH), 4.38 (2H, d, JAB=6.0Hz, CH), 7.41 - 7.70 (10H, m, Ar-H), 10.79 (2H, br, COOH)

3t:3t, 4t-bis(4-Methylthiophenyl)-1r, 2c-cyclobutanedicarboxylic acid

Yield:95.2%; mp:180.0-184.0°C;

¹H NMR (Acetone-d₆; 400MHz): δ 2.39 (6H, s, SCH₃), 3.89 (2H, d, JAB=6.2Hz, CH), 4.33 (2H, d, JAB=6.0Hz, CH), 7.05 (8H, s, Ar-H)

2c:2c, 4t-bis(4-Benzoyloxy)cyclobutane-1r, 3t-dicarboxylic acid

Yield:9.8%, mp:271.0-275.0°C;

¹H NMR (Acetone-d₆; 400MHz): δ 3.90 (2H, dd, JAB=10.4Hz, JAB' =7.3Hz, CH), 4.36 (2H, dd, JAB=10.4Hz, JAB' =7.3Hz, CH), 5.11 (4H, s, CH₂), 6.97 (4H, d, J=8.7Hz, Ar-H), 7.08 (4H, d, J=9.7Hz, Ar-H), 7.19-7.65 (10H, m, Ar-H), 10.94 (2H, br, COOH)

1.4 ヘテロ環を含むケイ皮酸類似化合物の結晶多形の検討

ケイ皮酸誘導体同様、結晶化の方法により生成物の立体構造が変化する可能性の検討を行うためエタノールからの再結晶法による結晶化で得られた結晶では光反応が進行しなかったフラン誘導体 1v, チオフエン誘導体 1b', 1f' について昇華法にて結晶化を行い光反応をおこなったところ、h-h 型の光反応生成物が得られた。

3v:3t, 4t-bis(5-Bromo-2-furanyl)cyclobutane-1r, 2c-dicarboxylic acid

Yield:38.9%; mp:127.5-131.5°C;

¹H NMR (Acetone-d₆; 400MHz): δ 3.85 (2H, d,

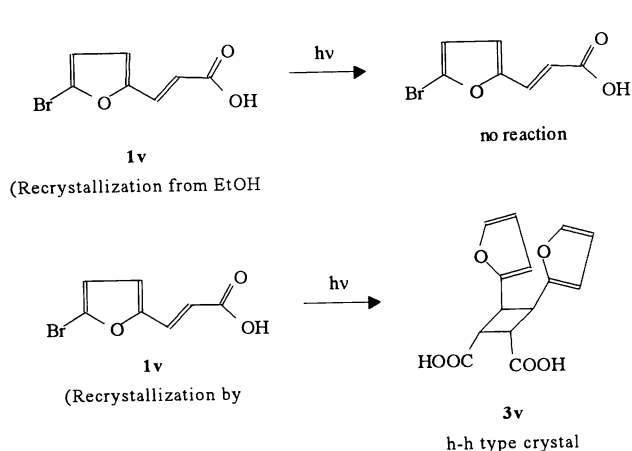


Table 2 Photochemical reaction polymorphic crystals obtained from different crystallizations.

Substituent	Crystallization	Products	Reaction time	mp	Yield
			min	°C	%
1v	from EtOH soln.	-	480	-	-
	by sublimation	h-h(3v)	240	127.5-131.5	38.9
1b'	from EtOH soln.	-	480	-	-
	by sublimation	h-h(3b')	480	136.5-140.0	61.5
1f'	from EtOH soln.	-	480	-	-
	by sublimation	h-h(3f')	480	127.5-129.5	79.8

JAB=5.9Hz, CH), 4.21 (2H, d, JAB=5.9Hz, CH), 6.16 (4H, m, Ar-H), 10.9 (2H, br, COOH)

3b' : 3t, 4t-bis(5-Methyl-2-thienyl)cyclobutane-1r, 2c-dicarboxylic acid

Yield: 61.5%; mp: 136.5-140.0°C;

¹H NMR (Acetone-d₆; 400MHz): δ 2.33 (6H, s, CH₃), 3.76 (2H, d, JAB=6.2Hz, CH), 4.34 (2H, d, JAB=6.2Hz, CH), 6.53 (2H, m, Ar-H), 6.66 (2H, d, J=3.2Hz, Ar-H), 11.26 (2H, br, COOH)

3f' : 3t, 4t-Di-3-thienylcyclobutane-1r, 2c-dicarboxylic acid

Yield: 79.8%; mp: 127.5-129.5°C;

¹H NMR (Acetone-d₆; 400MHz): δ 3.86 (2H, d, JAB=6.1Hz, CH), 4.33 (2H, d, JAB=6.1Hz, CH), 6.78 (2H, q, Ar-H), 7.00 (2H, m, Ar-H), 7.19-7.20 (2H, m, Ar-H), 10.66 (2H, br, COOH)

1.5 まとめ

ケイ皮酸類の結晶多形の検討のため、ケイ皮酸誘導体のベンゼン環およびヘテロ環を有するケイ皮酸類似化合物のヘテロ環上に数種の置換基を導入した化合物について、結晶化法を変え光反応を行ったところ、以下のことが明らかとなった。

1) 1a, 1t は通常 h-t 型の生成物が得られるが、水を用いて再結晶を行った場合においては

h-h 型の二量体が生成した。1h は通常 h-t 型の生成物が得られるのに対し、水を用いて再結晶を行った場合は光反応が進行しなかった。これより水が結晶形を変化させる場合があるという興味ある知見が得られた。

2) 1c は通常 h-h 型生成物が得られるが、結晶を溶融後冷却して結晶化をした場合、昇華法により結晶化させた場合は共に h-t 型生成物が得られ、1a, 1t 同様結晶多形を有することが明らかとなった。

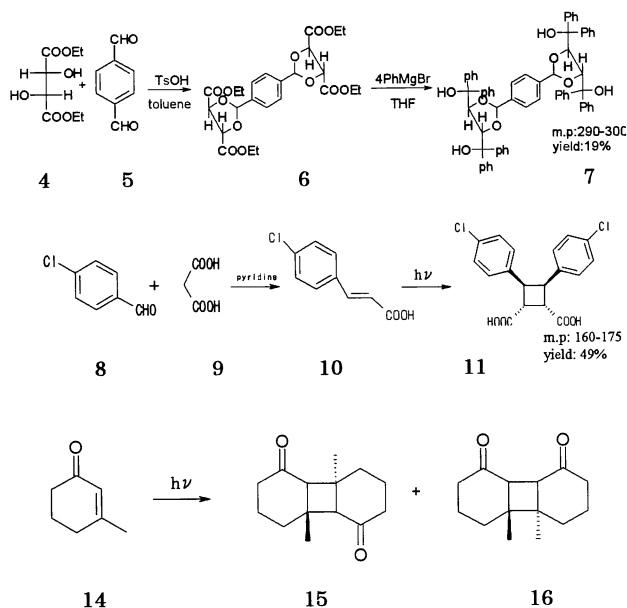
3) 1v, 1b', 1f' は通常は光反応が進行せず γ 型である。しかしながら、昇華法を用いて結晶化を行った結晶に光照射を行ったところ、h-h 型の生成物が得られた。

2.1 包接体の固相光化学反応

固相光化学反応は非常に有用な反応でありながらも複数の生成物を与えてしまう反応基質も少なくない。反応生成物である二量体やビシクロ体等の異性体は構造上性質が酷似している為、分離生成することは容易ではない。合成的見地から選択性の高い反応が望まれている。よく知られている Schmidt らのトポ化学則によれば、ケイ皮酸類の場合結晶における最近接分子間距離は h-t 体を与える α 型および h-h 体を与える β 型では 3.6-4.2 Å で、光反応が進行しない γ 体の場合 4.7 Å 以上とされている。このトポ化学則を考慮して結晶場を構築すれば複数の生成物を与えてしまう化合物の光化学反応においても反応基質の構造を改質せずにコントロールする事も期待される。本研究ではその手段の一つとして包接錯体を利用している。主にエノン類をゲストとして不斉化合物をホストとしてクラスレートを形成させた。使用したゲストは種々の条件での光化学反応による生成物が報告されているものである。今回、ホスト化合物は安定な結晶格子の枠組を形成すると期待される酒石酸残基部を分子内に 2 個有する誘導体および、新規ホストとしてケイ皮酸誘導体の h-h 型二量体を用いた。このホスト化合物の結晶にゲスト化合物を水素結合等の分子間力により取り込ませクラスレートを形成させ、固相光化学反応を行い生成物について検討した。

2.2 包接体の固相光化学反応に関する実験

酒石酸ジエチル誘導体のホスト化合物は、トルエン溶媒中で p-トルエンスルホン酸を触媒



として、酒石酸ジエチルとテレフタルアルデヒドを mol 比 2 : 1 で加え、加熱還流を行い環化反応と Grignard 反応によりホスト化合物を合成し、アセトン溶媒からの再結晶により精製した²⁾。ケイヒ酸誘導体のホスト化合物は、4-クロロベンズアルデヒドとマロン酸を混合し 3-メチルピリジンを触媒として加熱還流し反応させ、再結晶を行い、得たケイヒ酸誘導体を固相光化学反応させ h-h 型二量体を合成した。ゲスト化合物は、東京化成製の 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (12a)、3-メチル-2-ピリジノン (12b)、2,6-ジメチル- γ -ピロン (13)、2-シクロヘキセン-1-オン (14) および、アルドリッチ社製の 2,6-ジメチル- α -ピロン (12c) を使用した。包接体はそれぞれのホスト化合物とゲスト化合物をモル比 2 : 1 もしくは 1 : 1 で混合し、再結晶により形成させた。包接体の形成は ^1H NMR スペクトル測定及び融点測定、FT-IR 測定、紫外可視拡散反射スペクトル測定結果から確認した。包接体の光反応は Pyrex ジャケット付 100-W 高圧水銀灯を用いて光照射を行い、光反応生成物は NMR により構造解析を行った。

2.3 ゲストのみの光化学反応の一部を以下に示す。14 の単体での光化学反応は ^1H NMR スペクトルより Table 3. の結果を与えた。今回形成されたクラスレートの物性の一部と ^1H NMR 解析によるホスト : ゲスト比等を Table 4 に示した。FT-IR 測定ではエノン類のカルボニル基が包接化により $10\sim 20\text{ cm}^{-1}$ 程度低波数側

へとシフトしていることを確認した。またクラスレートの融点測定ではそれぞれのホストの融点とゲストの融点との中間的な値、またはゲストが液体の場合にはホストの融点以下で崩壊または融解することを確認した。今回強力な水素結合能を有するカルボキシル基が隣接する構造を取っていることに着目し、新規ホストとして 11 を利用した。11 はメタノールやアセトンを包接することが明らかになった。またベンジリデンケトン類ではクラスレートは形成は確認されなかったが環状エノン類では生成が確認された。このことからある特定の分子構造に包接の効果が現れる可能性が考えられる。

Table3. Distribution of Photoproducts from 11

Substrate	Reaction		Distribution(%)			
	Min	14	15	16	17	
14	1440	34	18	48	—	

Table4. Physical Data of Inclusion Compounds

Inclusion Compound	Host (H)	Guest (G)	Crystal	H:G	Solvent	mp(°C)
18a	7	12a	powder	1:1	ether:hexane:THF = 1:1:1	180-200
18b	7	12b	powder	1:1	ether:hexane:THF = 1:1:1	110-220
18c	7	12c	powder	1:1	ether:hexane:THF = 1:1:1	241-291
18d	7	14	powder	1:1	ether:hexane:THF = 1:1:1	240-290
18e	7	13	powder	1:1	ether:hexane:THF = 1:1:1	283-291
19a	11	12a	powder	1:1	ether:hexane = 1:1	130-170
19b	11	12b	powder	1:1	ether:hexane = 1:1	130-140
19c	11	12c	powder	1:1	ether:hexane = 1:1	134-151
19d	11	14	needle	1:1	ether:hexane = 1:1	95-160
19e	11	13	powder	1:1	ether	134-136

Table5. Distribution of Photoproducts from 18d and 19d

Substrate	Reaction		Distribution(%)		
	Min	14	15	16	
18d	1440	72	—	—	
19d	1440	30	70	—	

今回、光化学反応を行ったクラスレートについて Table 5 の結果が得られ、クラスレートによる選択的な反応制御が確認された。7 ホストによる 18d の光反応は進行しなかったが、新規 11 ホストによる 19d の光反応は選択的に進化した。19d の X 線構造解析を行った結果 6 同士が対をなした結晶構造となっていることを確認した。現在、トルキシム酸にキラル基を導入したホストの合成を検討している。

【参考文献】

- 1) Sugiyama, K; Takayanagi, H; Noguchi, E; 日本大学生産工学部研究報告 A, 36, 49-60(2003).
- 2) Toda, F.; Tanaka, T, *Org. Lett.*, 4, 3255-3257(2002).