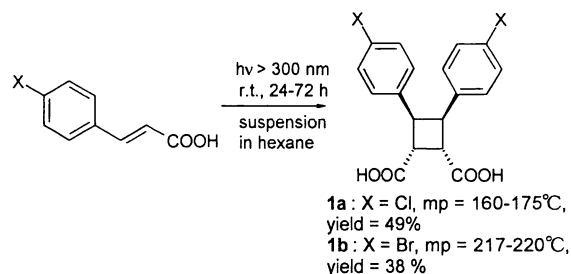


新規クラスレートの構築による選択的固相合成(1)

杉山邦夫(応用分子化学科)

【序】クラスレートは包接体の一種として定義され、ホスト分子集合体の隙間にゲストを取り込んだ結晶状の包接体である。クラスレートで用いるホストは、酵素のような複雑な分子を必要とせず、再利用可能なためグリーンサステナブルケミストリーの観点から優れた化合物群である。近年、このような背景に基づいてクラスレートをを用いた合成化学的研究は急速に拡大している。中でもホストの立体選択性を利用した分野¹⁾は今後の有機合成において新たな展開が期待される。一連のクラスレート光化学反応の検討から、戸田らはクラスレートを形成しやすいホストの条件として『ゲストを取り囲むフェニル基と、水素結合形成のための水酸基を持つ剛直な構造の分子はホストとして最も良く機能する』²⁾ということを明らかにしている。このような経験則から、ケイ皮酸の光二量体であるトルキシシン酸誘導体のホスト分子としての可能性に着目した。即ち、これら化合物群は結晶性、溶解性が良く、水素結合が可能なカルボキシル基、嵩高い芳香環、剛直な四員環構造を有することからホスト分子として機能することが予測できる。また、クラスレート結晶中においてトルキシシン酸誘導体の結晶構造からゲストの選択的な光環化反応や光転位反応が期待される。そこで、本研究では多様な光反応が進行することが知られている環状エノンゲスト分子としてトルキシシン酸クラスレートの光化学反応について検討した。更に、包接能を向上させるためトルキシシン酸の剛直な四員環構造を活かし、トルキシシン酸から誘導することができる新規ホスト分子の設計を行い、合成について検討した。本年度はホストの合成を中心に行い、次年度の反応の検討に繋げる予定である。

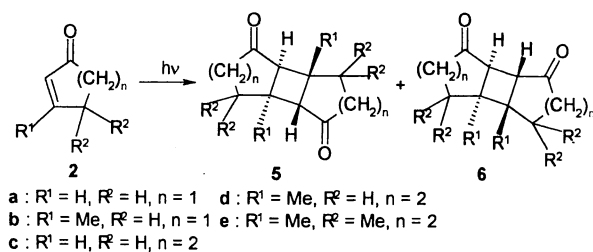
【実験】置換ケイ皮酸へキサン懸濁溶液を照射し置換トルキシシン酸 **1a** 及び **1b** を得た(Scheme 1)。



Scheme 1

ゲスト化合物として環状エノン類(**2a** ~ **2e**)は市販品をそのまま用いた。ホストとゲストの物質質量比を 2 : 1 となるように適宜の溶媒に溶解させ、再結晶によりクラスレートを調製した。クラスレートの形成は¹H NMR スペクトル測定及び融点測定、IR 測定、紫外可視拡散反射スペクトル測定、X 線構造解析結果より確認した。クラスレートの光反応は Pyrex ジャケット付 100-W 高圧水銀灯を用いて照射した。生成物は¹H NMR により構造解析を行った。**1a**, **1b** をエタノール中硫酸触媒によりエステル化し、得たエステルを MeMgI または EtMgBr と反応させることによりビステトラアルキルアルコール体 **8a** ~ **8d** を合成した。また、トルキシシン酸エステルを 0 °C, -30 °C, -78 °C と温度条件を変えて PhMgBr で反応を行い *rac* - **9** および *rac* - **10** を得た。**1a**, **1b** を *p* - TsOH 触媒下無水酢酸中で加熱還流し無水物 **11a**, **11b** とした。得られた **11a**, **11b** に -78 °C 下で対応する 3 当量の MeMgI または PhMgBr と反応させ *rac* - **10** を調製した。続いて *rac* - **10** を THF - MeOH - KOH aq で加水分解し *rac* - **12** を得た。環状エノン **2a**, **2c**, **2e**, **13** それぞれと *rac* - **12** とのジエチルエーテル溶液からクラスレート **14a** ~ **14d** を調製した。*p* - Benzoyltoluene を α 臭素化、酸化し *p* - Benzoylbenzaldehyde を合成した。続いて、マロン酸と Knoevenagel 反応させ **15** を合成した。**15** のヘキサン懸濁溶液を照射し **16** を得た。

【結果・考察】トルキシニン酸(1a)とゲスト(2)とをエーテル-ヘキサン(1:1, v/v)から再結晶させることで、トルキシニン酸：環状エノン = 1:1となるクラスレート(3a ~ 3e)が得られた。トルキシニン酸(1b)を用いたクラスレート(4a ~ 4e)はエーテル溶液から再結晶から調製することができ、トルキシニン酸がクラスレートホスト分子として有効であることが明らかとなった。イソホロンをゲストとするクラスレートのX線解析(Figure 1)から、ゲストはホストの間隙に取り込まれていることが明らかとなった。一方、イソホロン以外のエノンをゲストとするクラスレートはIRからゲストがホストのカルボキシル基と水素結合によって包接されている事が示唆された、その内の幾つかはX線より支持された。2dのヘキサン溶液中の光二量化は、*anti head to tail* (5) : *anti head to head* (6) = 27 : 73 となることが報告されている³⁾。



Scheme 2

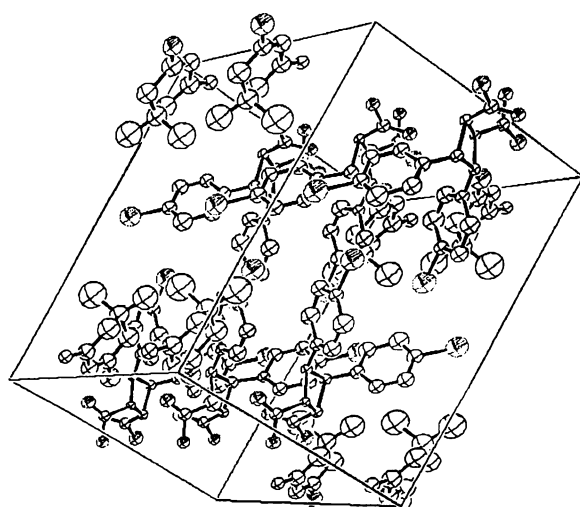


Figure 1. ORTEP Drawing of 4e

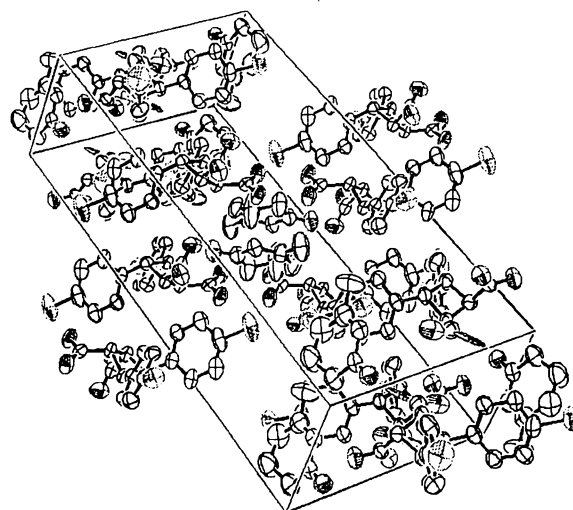


Figure 2. ORTEP Drawing of 3b

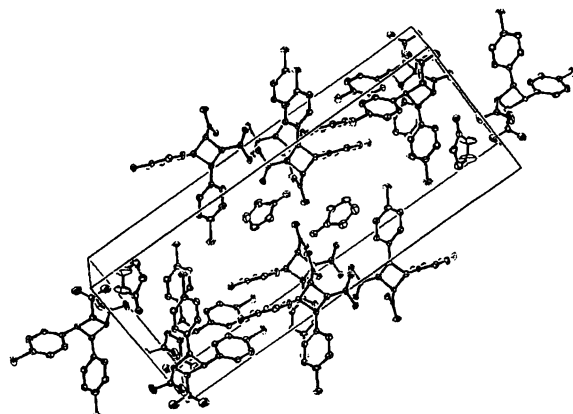
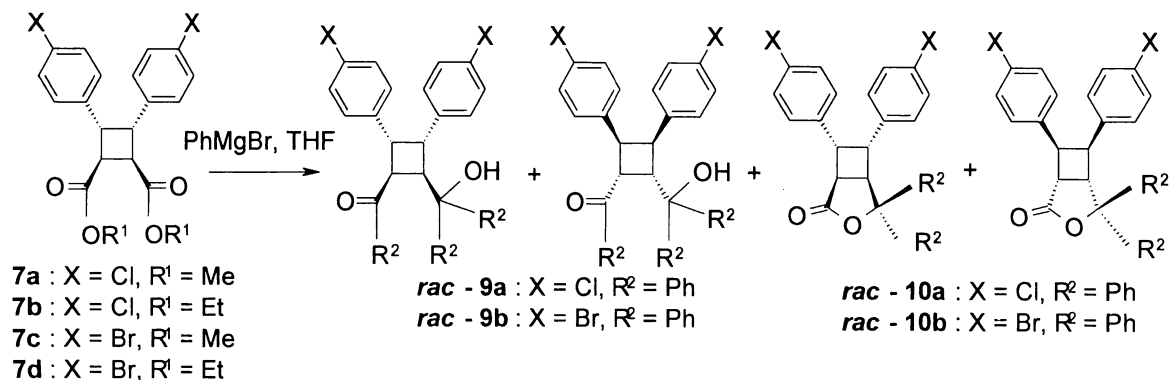


Figure 3. ORTEP Drawing of 3a

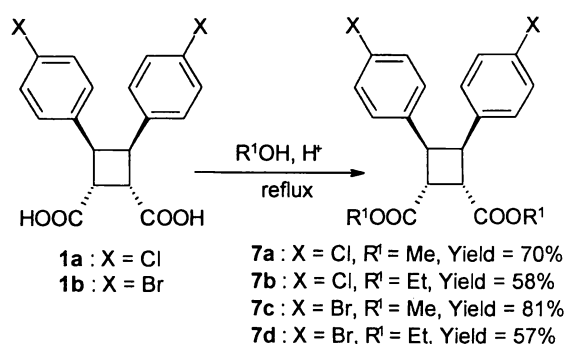
しかし、1a - 2dのクラスレート(3d)は、光照射により *anti head to tail* 型二量体(5)のみを与えた、1aをホストとする 2d の光二量化に対し立体選択性が確認された。一方、2aをゲストとするクラスレート(3a)は光不活性であった。クラスレート 3d (Figure 2)は、2dが *anti head to tail* 型となる立体配置が確認され、分子間の最短距離は 6.8 Åであることが求められた。この値はアルケンの結晶光二量化反応が進行する極限距離(Schmidt 則)の 4.5 Åよりも長く、クラスレート中において 2dがある程度の自由度を持ち、環化できることを示唆する結果である。一方、クラスレート 3a (Figure 3)では、2aの分子間最短距離は 7.8 Åであった。

トルキシシン酸誘導体は環状エノン類と包接体を形成しやすく一部光二量化反応も選択的に進行し特定のゲストに対しては有効である事が明らかとなった。しかし、光化学的に不活性なクラスレートも多く、エノンがカルボキシル基の水素結合により包接されている例も多くあり、エノンの励起状態の観点からより温和な水素結合もしくは疎水的な包接体を形成できるホスト分子設計が求められた。そこで、トルキシシン酸誘導体のカルボキシル基をアルコールへ官能基変換させた新規ホスト分子の合成について検討した。まず、光反応の際に結晶中のゲストの運動の自由度を上げる目的でトルキシシン酸誘導体のカルボキシル基をジアルキル化したアルコールを設計した。一方で不斉環化反応に対応させるため二つのカルボキシル基を異なる二種類の官能基へ変換しキラルなホストとすることを検討した。まず、エステル化後グリニャール反応により得た **8a** ~ **8d** を環状エノン類およびマレイン酸などと再結晶したがクラスレートは得られなかった(Scheme 3, 4)。そこで、導入するアルキル基を更に嵩高い基とすることで結晶格子に隙間が得られることを期待し、フェニル基を導入したところ立体障害により二種類の非対称な生成物 **rac** - **9** および **rac** - **10** が得られた(Scheme 5)。 **rac** - **9** は自身に水酸基を持っており、また、ベンゾイル基を有していることから増感剤としての機能も併せ持っておりキラル増感ホストとして期待ができる。しかしながら、**rac** - **9** は溶解性が低く適度な結晶を作成する事が困難である。そこで、

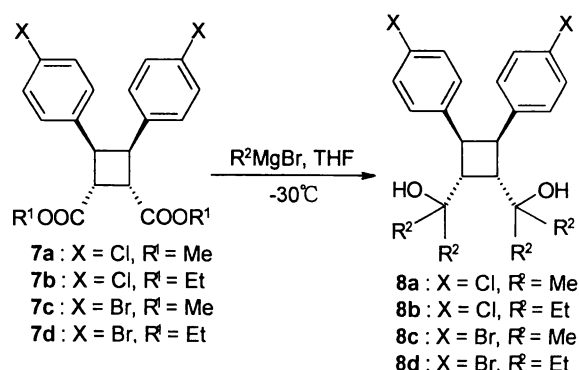


Scheme 5

rac - **10** をホストの構造へ誘導し光学分割を検討した。そのため、**rac** - **10** をより効率よく合成する方法として **1a**, **1b** を無水物化し、-78 °C 下で対応するグリニャール試薬 3 等量を滴下し 15 分間攪拌後室温に戻し反応を終了することで選択的に **rac** - **10** のみを得ることに成功した(Scheme 6, 7)。また、この方法を用いる事でフェニル基のほかメチル基も導入する事が可能となった(Scheme 7)。ラクトン型化合物 **rac** - **10** を THF - メタノール - KOH aq 系の加熱還流による加水分解で **rac** - **12** を収率 82 ~ 91 % で得た(Scheme 8)。



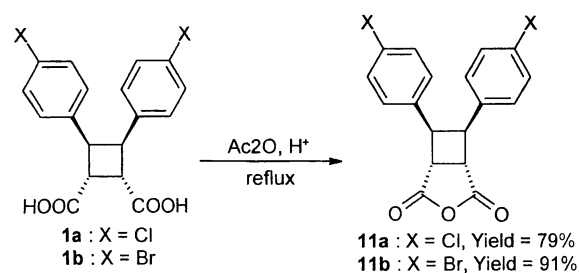
Scheme 3



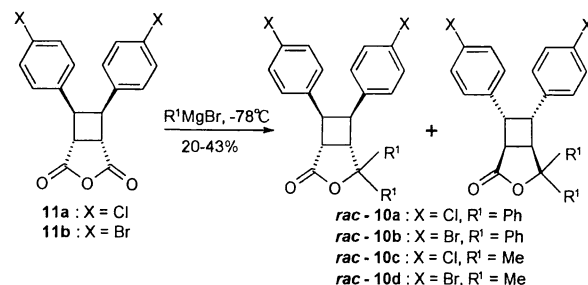
Scheme 4

rac-**12b** の X 線構造解析を行ったところ空間群は $P2_1 / C$ となっており対称心を持った結晶であった (Figure 3). *rac*-**12** は何れもカルボキシル基と水酸基を持ち併せており更に嵩高いアルキル基を有していることからエノン類に対して **1a**, **1b** 以上に包接能が高いことが予測できる. そこで包接能の有無を検討するために *rac*-**12b** と環状エノン類 **2a**, **2c**, **2e** とをジエチルエーテルで再結晶したところ何れも定量的にホスト : ゲストの mol 比は 1 : 1 のクラスレートを形成していることがわかった.

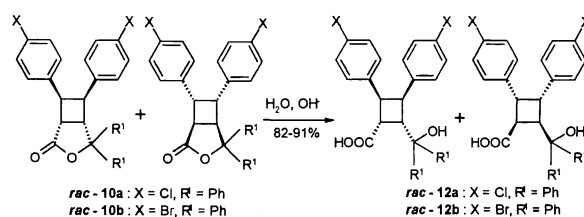
さらに **1a**, **1b** の場合にクラスレートを形成しなかったイソアミルメチルケトン(**13**)は *rac*-**12b** とジエチルエーテルで再結晶により定量的にホスト : ゲストの mol 比 1 : 1 のクラスレートを形成した. このことは *rac*-**12** が環状エノン類以外にもクラスレートを形成する能力を持っていることを示唆する結果である. 更に, トルキシンのフェニル基をベンゾイル基に置換して増感作用の機能を持ったホストの合成を試みた. **15** の固相光反応では選択的に *syn* head to tail 型生成物 **16** がほぼ定量的に得られた (Scheme 9). **16** は増感作用の機能を持ったホストとして期待できる. また現在他のケイ皮酸エステル類からのトルキシ酸類合成についても検討を行いつつあり(**17**, Figure 4), 酸残基とフェノール残基との間のねじれの程度が結晶形成に大きな影響を及ぼすことが明らかになった. キラル溶媒を用いた場合にキラル空間群の結晶がられており, 軸不斉ホストが得られる可能性がある. 本研究より, **3d** の照射により **5d** を選択的に得ることを見出した. また, 新規ホスト *rac*-**12** は鎖状のエノンを取り込むことが可能であり, 官能基変換による包接能の向上が達成された.



Scheme 6



Scheme 7



Scheme 8

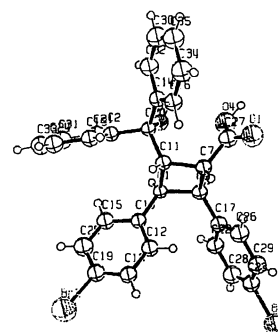


Figure 3. ORTEP Drawing of *rac*-**12c**

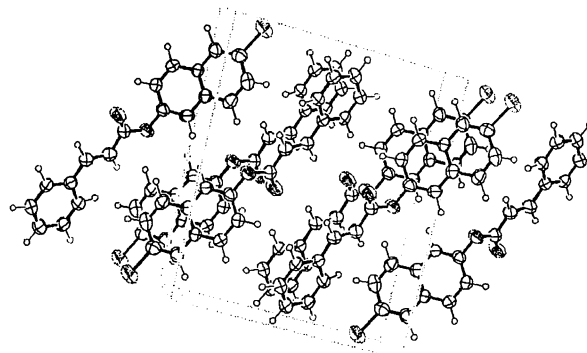
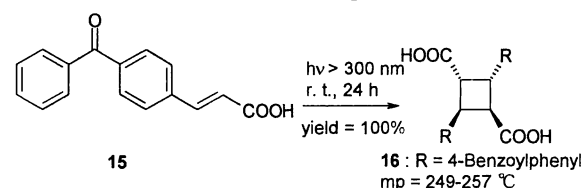


Figure 4. ORTEP Drawing of **17**

【参考文献】

- 1) Z. Dongbo, D. Kuiling, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1349-1351
- 2) F. Toda, T. Tanaka, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3255-3257
- 3) T. Tsuno, K. Knondo, K. Sugiyama, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 21-28