

# 新規クラスレートの構築による選択的固相合成

日大生産工 ○杉山邦夫

1 当初の課題の意義, 目的およびその概要  
本研究課題「新規クラスレートの構築による選択的固相合成」では, 新規クラスランドを開発し, これをホストとして, クラスレートを構築し, 光化学反応を主体とした有機合成反応および分離に活用することを目的とした。

クラスレートは包接体の一種として定義され, 溶液中でシクロデキストリンなどが分子内空孔中にゲストを収容する包接体とは異なり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, 複雑な構造を必要とせず, 再利用可能であり, さらにクラスレートの光反応は有機溶媒を使用しない固相反応でもあり, グリーン・サステイナブルな化学の観点から優れている。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』という経験則から, ケイ皮酸の光二量体であるトルキシシ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期待された。ケイ皮酸誘導体の二量体は主に水素結合するカルボキシル基を分子内に2個有するトルキシシ酸またはトルキシシ酸型四員環構造をとり, X線構造解析により, 前者は結晶中で直線的な水素結合鎖を形成して分子が配列するのに対し, 後者は空間の多いジグザグ型の水素結合鎖が形成される場合が多いことが明らかになり, このため後者は

より包接化が進行しやすいと期待された。そこでクラスランドとして種々のトルキシシ酸誘導体を固相光化学反応により合成した。トルキシシ酸またはトルキシシ酸誘導体を選択的に与えるケイ皮酸の固相光反応の置換基効果については明らかとなっているが, ケイ皮酸のフェノールエステル類については置換基効果が異なり, 多くの場合に, 新規トルキシシ酸誘導体を与えることを明らかにした。またケイ皮酸の環状エステルと考えられるクマリンの光二量体ではベンズピナコール等と効果的に新規クラスレートをつくることが判明した。さらにトルキシシ酸のカルボキシル基の官能基変換により種々の新規キラルクラスランドの合成にも成功した。ゲスト分子として 5,6 員環状エノン化合物を用いた場合にはそのほとんどがクラスレートを形成し, 光付加反応の選択性が著しく向上した。またシッフ塩基を原料とする光反応によりキラルなジアミン型のクラスレートの合成にも成功した。これら多くの結晶構造が単結晶 X線構造解析の手法により明らかになった。以上, 所期の目標はほぼ達成されたので, 今後これらのクラスランドおよびクラスレートによる様々な応用が期待される。

2 研究成果 (当初の目的にどれだけ達したか, 新たに得られた知見)

a. 平成 19 年度における研究成果

ケイ皮酸エステル的一种としてクマリンおよび 6-メチルクマリンのアセトン溶液に 450-W 高圧水銀ランプによりベンゾフェノン増感反応を行なったところ, 可能性のある多くの異性体の

---

Selective Solid-State Syntheses by Construction of Novel Clathrates

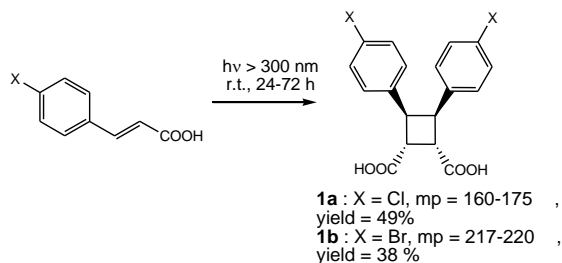
Kunio SUGIYAMA

中から選択的に *anti* head to head (*h-h*)型の二量体をうることができた。前者のクマリン二量体はベンズピナコールクラスレートを作ることが単結晶 X線結晶構造解析から明らかになった。そこでケイ皮酸、マロン酸、酒石酸等のヒドロキシル基を有する化合物を包接実験を行なった。

さらにこのクマリン二量体のジオキサン溶液に (*s*)-フェニルエチルアミンを作用させてジアステレオマーの分割を行ない生成したジアミドについてもマロン酸、酒石酸等の包接能の検討を行なった。

また、ケイ皮酸フェニルについては、これまでの結果から光反応が進行するのは、フェニル側の置換基が電子吸引性のときに結晶での光反応が進行する傾向がみとめられた。そこでさらに種類を増やして実験を行なったところ、期待されたように電子吸引性のシアノ基やクロルの場合に結晶での光反応が進行した。反応が進行したのは  $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCOOC}_6\text{H}_4\text{Y}$  において、 $\text{X}=\text{H}, \text{Y}=4\text{-CN}$ ;  $\text{X}=4\text{-CN}, \text{Y}=4\text{-CN}$  の場合でいずれも *h-h* 型の二量体を与えた。 $\text{X}=\text{H}, \text{Y}=2\text{-Cl}$ ;  $\text{X}=\text{H}, \text{Y}=2\text{-NO}_2$  の場合には *head to tail* (*h-t*) 型の生成物が得られた。原料結晶と生成物の間に相関が認められた。

### b. 継続 3 年間を総括した研究成果 置換ケイ皮酸を固相で光照射し置換トルキシニン酸

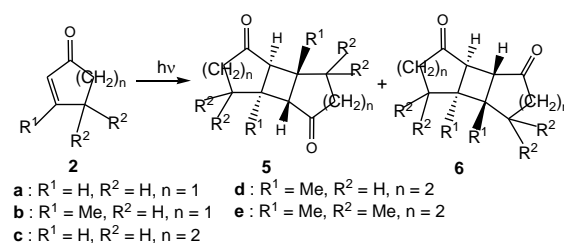


Scheme 1

**1a** 及び **1b** を得た(Scheme 1)。

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



Scheme 2

分子として有効であることが明らかとなった。イソホ

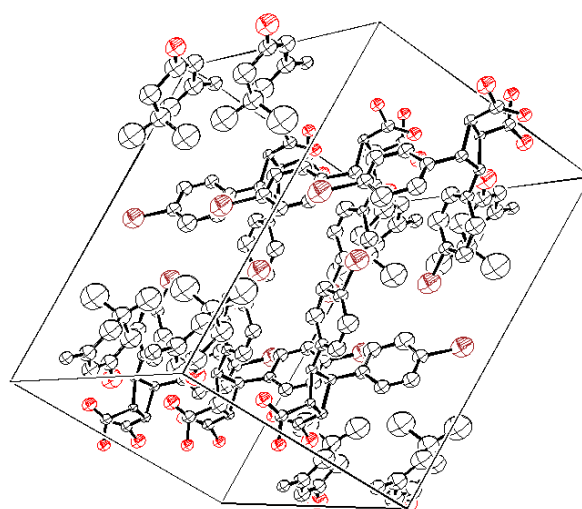
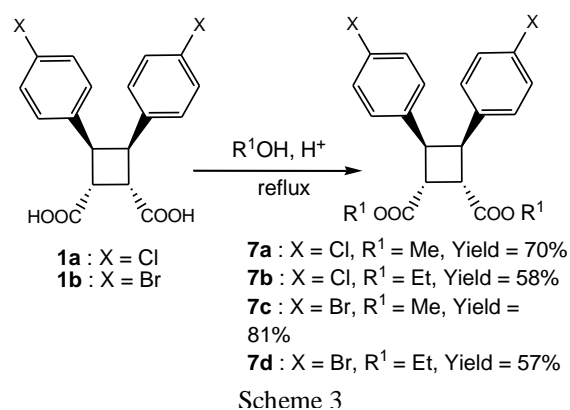


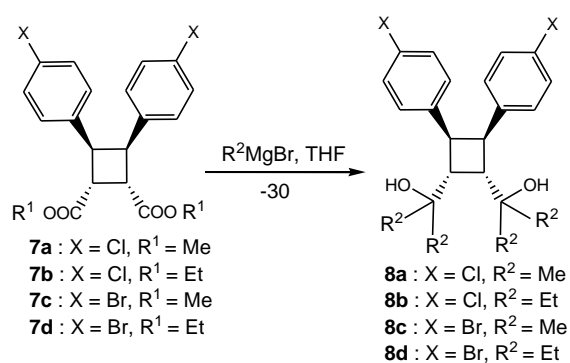
Figure 1. ORTEP Drawing of **4e**

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* *h-t* (**5**) : *anti* *h-h* (**6**) = 27 : 73 となることが報告されているが **1a - 2d** のクラスレート (**3d**) は、光照射により *anti* *h-t* 型二量体のみを与えた、**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** は、**2d** が *anti* *h-t* 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 4.7 Å よりも大きく、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** では、**2a** の分子間最短距離は 7.8 Å であった。トルキシニ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、トルキシニン酸誘



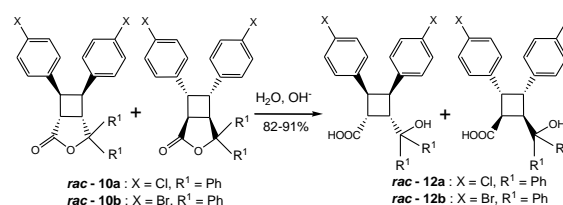
導体のカルボキシル基をアルコールへ官能基変換させた新規ホスト分子の合成について検討し



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ニ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。*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

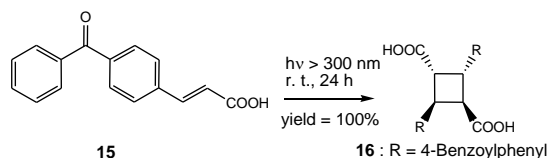
*rac* - **10** をホストの構造へ誘導し光学分割を検討した。そのため、*rac* - **10** をより効率よく合成する方法として **1a**, **1b** を無水物化し、-78 °C 下で対応するグリニャール試薬 3 等量を滴下し 15 分間攪拌後室温に戻し反応を終了することで選択的に *rac* - **10** のみを得ることに成功した。また、この方法を用いる事でフェニル基のほかメチル基も導入する事が可能となった。ラクトン型化合物 *rac* - **10** を THF - メタノール - KOH aq 系の加熱還流による加水分解で *rac* - **12** を収率 82 ~ 91 % で得た(Scheme 5)。



Scheme 5

*rac* - **12b** の X 線構造解析を行ったところ空間群は P2<sub>1</sub>/C となっており対称心を持った結晶であった。*rac* - **12** は何れもカルボキシル基と水酸基を持ち、さら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、トルキシシ酸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



Scheme 6

得られた。**16** は増感作用の機能を持ったホストとして期待できる。また他のケイ皮酸エステル類からのトルキシシ酸類合成についても検討を行い、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相当の影響を及ぼすことが明らかになった。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。

- (1) トルキシシ酸誘導体はカルボキシル基に由来して、分子間力が強力な新規クラスランドとして働くことが証明され、他の種々のゲストに対しても広くクラスレートの生成が期待できる。
- (2) ケイ皮酸の環状エステルであるクマリンの光反応による二量体自身がホストとして働くことを見出したが、OH基を有しないクラスランドとして珍しいタイプのものであり今後の展開が期待される。
- (3) 以上のような結晶でのトポケミカル反応についての Schmidt 則では最近接の二重結合距離が 4.7 Å 以上の場合付加が起こらないとしているが、本研究の X線解析の結果ではこれを超えて反応する例が複数あり、これは示唆に富んだ結果である。
- (4) 置換ケイ皮酸の固相光化学反応においてトルキシシ酸を与える場合が多いが、ケイ皮酸のフェノールエステル類については置換基効果が異なり、ほとんどの場合に、新規クラスランド

として働くトルキシシ酸誘導体を与えることが明らかになり、この種の化合物の合成に重要な知見がえられた。

### 3 問題点および今後の展望

クラスレートは通常の分子内に取り込む包接と較べて、結晶をつくるホスト分子の間隙にゲストを取り込むため、多様なゲストを取り込むことが可能になる点で優れている。しかしその反面、結晶という制約があるため結晶化の成否が重要で、本研究においてもクラスレートにならない場合があった。一般的に、有機化合物の結晶化のプロセスは解明が難しい問題であり、このことについて今後の学問の進展が待たれる。

### 4 社会および学協会等への貢献度

#### a) 学協会等掲載論文

- 1) T. Tsuno, K. Kondo and K. Sugiyama, "Cycloaddition Reaction of Schiff Bases with Ketenes Generated by Pyrolysis of 2-Aryl-substituted 1,5,7-Trioxaspiro[2,5]octane-4,8-diones", *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol.43, 2006, 21-28

#### b) 学協会等口頭発表

- 1) 杉山邦夫, ケイ皮酸エステル類の固相光化学反応, 第 54 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2007, C23
- 2) 杉山邦夫, 杉山淳史, 梅垣直央, 谷口勇氣, アリールアクリル酸類の光化学, 日本化学会第 87 春季年会, 2007, 3PB-264
- 3) 谷口勇氣, 津野孝, 杉山邦夫, アクリル酸誘導体の固相光化学反応, 光化学討論会 2006, 2006, 2P078
- 4) 田中政人, 津野孝, 杉山邦夫, トルキシシ酸誘導体によるクラスレートの光化学反応, 光化学討論会 2005, 2005, 3P054