論文特集「分子認識とその応用」

(日本化学会誌, 1987, (3), p.313~321)

© 1987 The Chemical Society of Japan

光学活性サイクレンを配位子とするコバルト(III)錯体による
分子認識——(α -アミノ- α -メチルマロナト) ((2*R*, 5*R*, 8*R*,
11*R*)-2, 5, 8, 11-テトラエチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロ
ドデカン) コバルト(III) 過塩素酸塩・四水化物の
結晶構造とその不斉脱炭酸反応¹⁾²⁾——

(1986年8月21日受理)

坪山 セイ*・瀧島 崇・桜井 敏雄**・坪山 薫

光学活性な 12 員環テトラミンを配位子とするコバルト(III)錯体〔1〕は α -アミノ- α -メチルマロ
ン酸 (AMM) と反応し, 相当する AMM 錯体〔2〕を単一生成物として与える。その構造を X 線結
晶解析により決定した。用いたプリズム形結晶は単斜晶系, 空間群 $P2_1$, $a=13.985(6)$, $b=11.768$
(13), $c=9.626(3)$ Å, $\beta=108.36(3)^\circ$, $U=1504(2)$ Å³, $Z=2$ である。〔2〕はシス形八面体構造
で, 12 員環は折れ曲がり〔1〕の基本骨格が保持されている。AMM はその pro-*R* のカルボキシル
基とアミノ基とで, β -形に配位しており, 新たに生じた不斉中心の配置は *R* であった。非配位 pro-*S*
カルボキシル基は配位子の第二級アミンの一つと分子内水素結合をつくっている。このように, 〔1〕は
いわゆる三点結合によってプロキラル中心を確実に認識したことを示している。つぎに〔2〕の脱炭酸
反応を行ない, 得られたアラニナ錯体の *R*:*S* の比は 28:72 であることを認めた。さらにアラニナ
錯体からアラニンを遊離させ, 得られたジアクア型錯体を HBr で処理し, 出発錯体として回収する
ことによって, より温和な反応条件下でアラニン不斉合成のサイクル化が可能になった。

1 緒 言

飽和大環状ポリアミンは多座キレート配位子として, 重金属ま
たは遷移金属イオンと安定な錯体をつくる。その構成窒素原子の
もつ塩基性により, エーテル酸素供与体であるクラウンエーテル
にはみられない強い配位結合性を示す。また適当なアルキル連鎖
をはさんで環状になることにより鎖状ポリアミンとは異なった特
有の機能が現われる³⁾⁴⁾。これは環構造によって立体構造が制約さ
れ, 窒素原子の非共有電子対との協同効果が生ずる結果と考えら
れる。その中で, 最小員環マクロサイクルである 12 員環テトラ
ミン (サイクレン) はその環径が小さいことと関連して, さらに
独特の性質を示す。すなわち, 遷移金属イオンとは平面状に配位
することができず環を折り曲げたり, ひずんだ形で配位するが,

なお安定な錯体を与える⁵⁾。著者らはこのような 12 員環の中に
キラリティー中心を導入した化合物 (2*R*, 5*R*, 8*R*, 11*R*)-2, 5, 8,
11-テトラエチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン [N₄]⁶⁾⁷⁾
について各種遷移金属イオンとの反応性とこれを配位子とする錯
体の構造を調べてきた⁸⁾。その中で, 通常の酸化反応によって合
成したコバルト(III)錯体〔1〕についてはその 12 員環を折り曲
げてシス形に配位しており, ひずんだ C₄ 対称をもつ六配位八面
体構造をとっていることを明らかにした (図 1)⁹⁾¹⁰⁾。したがって

理化学研究所, 351-01 和光市広沢

** 信州大学教育学部, 380 長野市西長野

1) この報文を “キラルなサイクレンを配位子とする金属錯体
(第 8 報)” とする。2) 前報(第 7 報), S. Tsuboyama, T. Sakurai, K. Tsubo-
yama, *J. Chem. Soc., Dalton, Trans.*, 印刷中。3) G. A. Melson, in “Coordination Chemistry of Macro-
cyclic Compounds”, ed. G. A. Melson, Plenum press,
New York, London (1979) p. 1.

4) 木村栄一, 薬誌, 102, 701(1982)。

5) Y. Iitaka, M. Shina, E. Kimura, *Inorg. Chem.*, **13**,
2886(1974)。6) K. Tsuboyama, S. Tsuboyama, J. Uzawa, K. Koba-
yashi, T. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4603。7) T. Sakurai, K. Kobayashi, K. Tsuboyama, S. Tsubo-
yama, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **34**, 1144(1978)。8) T. Sakurai, K. Kobayashi, A. Hasegawa, S. Tsubo-
yama, K. Tsuboyama, *ibid.*, **38**, 107(1982)。9) S. Tsuboyama, K. Tsuboyama, T. Sakurai, J. Uzawa,
Inorg. Nucl. Chem. Lett., **16**, 267(1980)。10) T. Sakurai, S. Tsuboyama, K. Tsuboyama, *Acta Cry-
stallogr., Sect. B*, **36**, 1797(1980)。〔2〕の配位子に対す
る命名法はサイクレン (cyclen) のコバルト(III)錯体 [Co-
(NO₂)₂(cyclen)]Cl の場合に準じている⁵⁾。すなわち, *cis*-
配位した 12 員環の四つの窒素原子の中の一つが, 折れ曲
がった環の内側 (*endo*) を向いており, その原子を N(10)
とした。

Fig.1 The chiral cyclen $[N_4]$, the starting complex $[1]$ and the molecular structure of the complex cation $[1]^{2+}$

このキラルな四座配位子の配位した残りの二座を反応場として利用することができ、とくに不斉な環境を提供する試薬として有効なことが期待された。このような観点から、さきに $[1]$ を基本錯体として各種アミノ酸との反応を行ない、室温において pH 8.0 に調節することにより容易にそれぞれの反応生成物を与えることを見いだした²⁾。この結果を基礎として、今回、プロキラルな官能基をもつ α -アミノ- α -メチルマロン酸 [AMM] と基本錯体 $[1]$ との反応を行ない、得られた AMM 錯体 $[2]$ の脱炭酸反応をその錯体上で行なわせ、天然あるいは非天然型 α -アミノ酸の不斉合成に応用する反応を試みた。

このようにキラルなコバルト錯体にプロキラル分子である α -アミノ- α -アルキルマロン酸を反応させ、その脱炭酸反応によりアミノ酸錯体を不斉誘導する研究はすでに数種報告されている^{11)~17)}。なかでも、吉川らは本反応機構を調べ、これにもっとも有効な配位子を設計し、そのコバルト錯体を反応素子として用いる系を開発した。すなわち、trans-ジクロロ[(6*R*,8*R*)-6,8-ジメチル-2,5,9,12-テトラアザトリデカン]コバルト(III)過塩素酸塩を合成し、それを出発錯体として AMM と反応させると pro-S カルボキシル基の配位した相当する AMM 錯体が単一生成物として得られることを見いだした。その脱炭酸によって、高選択率で (*R*)-アラニンを含む錯体を得ており、さらにはそのアラニン(ala)を遊離し、不斉合成サイクルへと発展させている。つづいて、この高選択性発現の要因を調べ、AMM 錯体における脱炭酸反応時に H^+ の攻撃方向が規制されるような AMM のまわりの不斉な環境が重要であることを明らかにした^{14)~17)}。この考察に基づきキラルなサイクレン $[N_4]$ について検討してみると、rigid で非対称な立体障害を内蔵していないため同じ目的の配位子として最適とはいえないことが推測された。しかし、マクロサイクル

配位子としての特徴に加えて、予測できない効果の発現も期待される。そこで著者らは吉川らの不斉合成サイクル系に準じて、錯体 $[1]$ の AMM に対するプロキラル官能基の識別能を調べ、得られた錯体の脱炭酸反応、またそのサイクル化も試みた。その結果と得られた知見について述べる。

2 実 験

1H -NMR, ^{13}C -NMR, 吸収 (AB) および円偏光二色性 (CD) スペクトルはそれぞれ、日本電子 GX-400 (400 MHz) 型, FX-100 (25 MHz) 型核磁気共鳴吸収装置 (重水中、3-(トリメチルシリル)プロピオン酸ナトリウム (TSP) 基準)、日立 330 型分光光度計および日本分光 J-20 A 型旋光分散計を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は日本分光 TWINKLE により、ERC-ODS 1171 (6 mm ϕ , 200 mm, Hypersil ODS 3 μ , エルマ光学) のカラムを用いて分析を行なった。

2.1 配位子および錯体の合成

2.1.1 配位子 $[N_4]$ および基本錯体 $(+)_540-[Co(Br)(H_2O-Br_2)(N_4)][1]$ の合成: 両者とも既報にしたがって合成し、 $[1]$ は HBr を含む水から再結晶を行なった⁹⁾。AMM アンモニウム塩 (NH_4AMM) の合成は Asperger らの方法によった¹¹⁾。

2.1.2 $(+)_508-[Co(AMM)(N_4)]ClO_4 \cdot 3H_2O$ の合成: Job らの方法に準じて合成した¹²⁾。600 mg (1 mmol) の $[2]$ と 150 mg の $NH_4 \cdot AMM$ (1 mmol) およびトリメチルアミン 0.8 g を含むメタノール (Mg-I₂ 乾燥, 150 ml) との混合溶液を 3 時間還流した。反応液は濃縮後、陽イオン交換セルロース (SP-セフデックス C-25 (Na 型)) のカラムに吸着、0.1 mol $\cdot$ dm⁻³ NaClO₄ 溶液で脱着させると、+1 価の部分としてピンクの微量成分と唯一の AMM を含む赤色の主成分およびごく微量の +2 価のバンドの三つに分かれた。主成分を濃縮して得られた固体を水から再結晶した。その中からブリズム形と柱状の晶癖を示す 2 種の結晶が得られ、前者は単斜晶系、後者は三斜晶系であることがわかった。しかし、それぞれの溶液の NMR と CD が一致したので同一物質と判定し、両者を一緒にして試料とした。

1H -NMR δ (ppm): 0.98 (m, 12 H, CH_2CH_2), 1.72 (s, 3 H, CH_3); ^{13}C -NMR δ (ppm): 25.2 (AMM-methyl), 72.4 (AMM-methine), 176.5 (free carboxyl), 185.2 (carboxylato)

分析値 C 38.43%, H 7.28%, N 11.19%, Cl 5.87%

$[Co(C_{20}H_{41}N_4O_4)]ClO_4 \cdot 3H_2O$ としての

計算値 C 38.24%, H 7.54%, N 11.15%, Cl 5.64%

なお、この合成を水溶液で行なうと水との溶媒和などのためか合成の選択性は低下し、脱炭酸もともなうようである。

- 11) R. G. Asperger, C. F. Liu, *Inorg. Chem.*, **6**, 796 (1967).
- 12) R. C. Job, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 809 (1974).
- 13) J. P. Glusker, H. L. Carrell, R. C. Job, T. C. Bruice, *ibid.*, **96**, 5741 (1974).
- 14) M. Ajioka, S. Yano, K. Matsuda, S. Yoshikawa, *ibid.*, **103**, 2459 (1981).
- 15) M. Yamaguchi, S. Yamamatsu, H. Oikawa, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.*, **20**, 3179 (1981).
- 16) M. Yashiro, M. Ajioka, S. Yano, K. Toriumi, T. Ito, S. Yoshikawa, *ibid.*, **22**, 1709 (1986).
- 17) M. Yashiro, M. Ajioka, S. Yano, K. Toriumi, T. Ito, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2255 (1986).

2.2 X線結晶解析

使用したプリズム状結晶の大きさは $0.35 \times 0.40 \times 0.45$ mm である。結晶データ: 単斜晶系, 空間群 $P2_1$, $a=13.985(6)$, $b=11.768(13)$, $c=9.626(3)$ Å, $\beta=108.36(3)^\circ$, $U=1504(2)$ Å³, $Z=2$, $D_0=1.426$ (四塩化炭素-ベンゼン混液による浮遊法), $D_c=1.427$ Mg·m⁻³, $M_w=646.02$, $\mu=0.719$ mm⁻¹。

精密な格子定数は 16 個の適当な強度をもった $20^\circ < 2\theta < 28^\circ$ 範囲での回折点を用いて最小二乗法により得たものである。強度測定は $2\theta < 30^\circ$ では ω 走査を, $30^\circ < 2\theta < 55^\circ$ では 2θ - ω 走査, 走査速度 $4^\circ/\text{min}$ で, 各吸収ピークの前後 5 秒間のバックグラウンドの測定条件により理学電機四軸自動回折計 AFC-5 型を用いてグラファイトで単色化した Mo K α 線を X線源として行なった。150 回折点ごとに 3 個の標準反射 112, 323, 080 を測定したが F_0 の変動値は 2% 以内であった。Lorentz 因子および偏光因子の補正後, $F_0 > 3\sigma(F_0)$ の独立な反射 2977 を用いて解析を行なった。

構造は直接法によって解いた。水素原子の座標は D 合成では不完全にしか得られなかったため, そのすべてを計算によって求めた。非水素原子には非等方性温度因子を, 水素原子については等方性温度因子を適用し, さらに異常分散による補正を加えて, ブロック近似最小二乗法で精密化した。最終サイクルでは $R=0.055$, $R_w=0.061$ であった。非水素原子に対する最終の原子座標を表 1 に示した¹⁸⁾。最終原子パラメーターを用いた D 合成では余分のピークは認められなかった。絶対構造は配位子 [I] の不斉炭素の絶対配置を内部基準として決定した。原子散乱因子は International Tables¹⁹⁾ の値を採用した。計算は UNICS III プログラム²⁰⁾および MULTAN 78²¹⁾ を用いて, 当所 FACOM M-380 システムにより行なった。

2.3 脱炭酸反応

本反応ははじめに $0.25 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ D_2SO_4 中, $^1\text{H-NMR}$ で追跡した (図 4 参照)。その結果に基づいて, 錯体 [2] 325 mg を 5 ml の水に溶解し, 5 ml の $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ H_2SO_4 溶液を加え, 室温に 72 時間放置した。反応液を中和後, 濃縮し析出した塩を分別した。得られた ala 錯体のジアステレオマー生成比は反応液の CD 曲線を, すでに同定されている (R)-および (S)-ala 錯体 [3], [4] に対する検量線と比較することによって, $R:S=28:72$ と算出された。

また, 得られた結晶の中の一つについて, 四軸 X線回折計により適当な回折点を選びその強度を測定したところ, (S)-ala 錯体 [4]²⁾ であることが判明した。

2.4 アラニンの脱離と不斉合成サイクル

[2] の脱炭酸反応によって生成した ala 錯体からの ala の脱離は Ajioka ら¹⁴⁾の方法に準じ, 前報に示したとおり行なった²⁾。

Table 1 Atomic parameters for the complex [2]^{a)}

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> _{eq}
CO	1670(1)	0(0)	3468(1)	2.9
N(1)	2420(5)	-1159(6)	4825(7)	3.8
C(2)	3391(6)	-688(7)	5860(10)	4.0
C(3)	3629(6)	440(7)	5277(9)	4.2
N(4)	2670(4)	1069(5)	4532(7)	3.3
C(5)	2748(6)	2028(7)	3566(9)	3.6
C(6)	1680(7)	2246(7)	2587(9)	4.1
N(7)	1176(5)	1181(6)	1963(7)	3.5
C(8)	1414(7)	832(8)	552(9)	4.7
C(9)	1814(7)	-372(9)	732(9)	5.5
N(10)	2486(5)	-511(7)	2248(9)	4.7
C(11)	2996(6)	-1617(9)	2776(12)	5.8
C(12)	2541(7)	-2111(8)	3879(11)	5.1
C(2)1	3323(7)	-648(8)	7432(10)	4.7
C(2)2	4296(8)	-330(11)	8546(10)	6.5
C(5)1	3257(7)	3060(8)	4443(11)	5.0
C(5)2	3444(10)	3992(10)	3470(14)	7.7
C(8)1	515(9)	1034(12)	-814(10)	6.6
C(8)2	-335(8)	273(11)	-1047(10)	6.5
C(11)1	3012(9)	-2475(11)	1581(14)	8.2
C(11)2	3954(9)	-3102(11)	1987(13)	7.1
N(13)	771(4)	378(5)	4617(6)	2.9
C(14)	-93(5)	-424(6)	4278(8)	3.0
C(15)	-228(5)	-922(6)	2767(8)	3.1
O(16)	588(4)	-984(4)	2426(6)	3.5
O(C15)	-1041(4)	-1264(6)	1982(7)	4.6
C(C14)	-1034(5)	130(9)	4440(9)	4.2
C(17)	185(5)	-1449(7)	5387(8)	3.5
O(17)1	-426(5)	-2254(5)	5079(7)	5.0
O(17)2	955(4)	-1383(6)	6455(6)	4.9
CL	4631(2)	-4026(3)	7356(3)	5.9
O(CL)1	4569(12)	-3302(12)	8432(12)	14.9
O(CL)2	4601(7)	-3456(10)	6065(10)	10.8
O(CL)3	5448(8)	-4639(13)	7787(13)	15.8
O(CL)4	3807(12)	-4657(20)	7173(18)	22.0
O(W)1	-2633(8)	129(14)	701(9)	12.6
O(W)2	12157(5)	1882(6)	17010(7)	5.2
O(W)3	9122(5)	1890(6)	11600(7)	5.3
O(W)4	13348(10)	2503(12)	19820(14)	14.8

a) Positional parameters are multiplied by 10^4 . Thermal parameters are given by the equivalent temperature factor ($\text{\AA}^2$).

2.3 で処理して得られた反応生成物に $0.1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ Na_2CO_3 水溶液 50 ml を加えて室温中に 3 時間放置した。反応液は中和脱塩後, SP-セファデックス C-25 で処理して吸着せずに流れてくる ala を回収した。その試料は光学活性な移動相を用いる HPLC²²⁾により光学分割を行なうことによって ala の $R:S$ の比は 30:70であることを認めた。

一方, ala を遊離させたのち SP-セファデックス上に吸着している錯体は $0.05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ Na_2SO_4 溶液で脱着して回収した。その後, うすい HBr 水で処理して得られた錯体はその分析値からジアクア型をとっていることが明らかになった。

分析値 C 28.74%, H 6.49%, N 8.07%

22) a) S. Weinstein, *Ang. Chem. Suppl.*, 1982, 425.

b) 石渡昭男, 第 5 回液体クロマトグラフィー討論会要旨集, p.75(1984).

18) 水素原子の座標, 原子の異方性温度因子および F_0 - F_0 表は日本化学会事務局に保管されている (No.13).

19) International Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV, Birmingham: Kynock Press (1974).

20) 桜井敏雄, 小林公子, 理研報告, 55, 69(1979).

21) P. Main, S.E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J.-P. Declercq, M. M. Woolfson. (1978). MULTAN. A computer program for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data. Unives. of York, England, and Louvain, Belgium.

$[\text{Co}(\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ としての

計算値 C 28.54%, H 6.89%, N 8.32%

このジアqua錯体〔5〕は濃 HBr で処理することによって基本錯体〔1〕として回収することができた：収量 140 mg（収率 47%）。得られた結晶の融点（223~225°C），各種スペクトル，分析値および結晶データのすべてが〔1〕と一致した。

分析値 C 31.90%, H 6.33%, N 9.23%

$[\text{Co}(\text{Br})(\text{H}_2\text{O}-\text{Br}_2)(\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4)]$ としての

計算値 C 31.96%, H 6.37%, N 9.32%

3 結果および考察

3.1 スペクトル

単一生成物として得られた錯体〔2〕の中から2種の外形の異なる結晶が得られたが，両者の溶液中の挙動は同じであった。したがって，それぞれ同じ構造をもつ錯イオンがパッキングの相違によって異なる晶癖を示すものと考え，同等の化合物として扱った。その ^1H -NMR スペクトルにおいては AMM 部分のメチル基によるただ1種の単線が観測された。また， ^{13}C -NMR スペクトルでは，構成炭素原子に等しい 20 本のシグナルを観測した。そのうち， δ : 176.5 と 185.2 ppm の2本のシグナルは AMM 部分の二つのカルボキシル基に由来するものである。相当する ala 錯体〔3〕，〔4〕の場合と比較することによって，前者は非配位の，後者は配位しているカルボキシル基にそれぞれ帰属できる。以上の NMR スペクトルから〔2〕は基本錯体〔1〕および ala 錯体〔3〕，〔4〕の場合と同様に C_1 対称体であり，その 12 員環の基本骨格はそのままたたえられていることを予測させる²⁾。

その AB および CD スペクトルを，すでに同定されている

ala 錯体〔3〕，〔4〕のスペクトルとともに図2に示す。錯体〔2〕の AB は〔3〕，〔4〕の場合と同様に典型的な N_5O 型コバルト(Ⅲ)錯体のパターンを示している。〔2〕の CD は第一吸収帯が低波数側から大きな(+)と小さな(-)に分裂し，第二吸収帯は(+)のピークを示している。このパターンは(S)-ala 錯体〔4〕の曲線と類似している。したがって，〔2〕の構造は，とくに AMM 部分は〔4〕の立体配置と同じであると推定した。

3.2 X 線解析

解析された〔2〕の ORTEP 図を図3に示す。おもな結合距離，結合角およびねじれ角を表2~4に示した。錯イオン〔2〕において 12 員環は基本錯体〔1〕と同じように，ひずんだ正八面体型コバルト(Ⅲ)イオンに対してシス形に配位し，その不斉窒素原子の立体配置は S, S, S, R である。四つのキレート五員環も

Fig.3 Molecular structure of〔2〕.

Only the hydrogen atoms at the asymmetric nitrogens are illustrated for clarity

Fig.2 Electronic absorption (AB) and circular dichroism (CD) spectra of〔2〕(—),〔3〕(---) and〔4〕(.....)

The electronic absorption spectrum of〔3〕is almost the same as that of〔4〕

Table 2 Bond parameters around the cobalt ion

Bond lengths (Å)	
Co-N(1)	1.950 (6)
Co-N(4)	1.919 (6)
Co-N(7)	1.967 (6)
Co-N(10)	1.971 (9)
Co-N(13)	1.969 (7)
Co-O(16)	1.918 (5)
Bond angles (°)	
N(1)-Co-N(4)	87.3 (3)
N(1)-Co-N(7)	167.6 (3)
N(1)-Co-N(10)	84.0 (3)
N(1)-Co-N(13)	94.9 (3)
N(1)-Co-O(16)	95.6 (2)
N(4)-Co-N(7)	87.6 (3)
N(4)-Co-N(10)	93.2 (3)
N(4)-Co-N(13)	92.2 (3)
N(4)-Co-O(16)	175.3 (3)
N(7)-Co-N(10)	84.9 (3)
N(7)-Co-N(13)	96.6 (3)
N(7)-Co-O(16)	90.3 (2)
N(10)-Co-N(13)	174.4 (3)
N(10)-Co-O(16)	90.8 (3)
N(13)-Co-O(16)	83.8 (2)

Table 3 Selected bond parameters for the 12-membered ring

Bond length (Å)	
N(1)-C(2)	1.514 (9)
C(2)-C(3)	1.518 (12)
C(3)-N(4)	1.502 (9)
N(4)-C(5)	1.488 (10)
C(5)-C(6)	1.517 (11)
C(6)-N(7)	1.471 (10)
N(7)-C(8)	1.552 (12)
C(8)-C(9)	1.513 (13)
C(9)-N(10)	1.474 (11)
N(10)-C(11)	1.495 (12)
C(11)-C(12)	1.516 (16)
C(12)-N(1)	1.487 (12)
Bond angles (°)	
Co-N(1)-C(2)	111.5 (5)
Co-N(1)-C(12)	105.0 (5)
C(2)-N(1)-C(12)	115.3 (6)
N(1)-C(2)-C(3)	109.4 (6)
C(2)-C(3)-C(4)	109.9 (6)
Co-N(4)-C(3)	108.9 (5)
Co-N(4)-C(5)	110.4 (4)
C(3)-N(4)-C(5)	116.2 (6)
N(4)-C(5)-C(6)	105.3 (7)
C(5)-C(6)-N(7)	111.2 (6)
Co-N(7)-C(6)	106.8 (4)
Co-N(7)-C(8)	109.6 (5)
C(6)-N(7)-C(8)	112.1 (7)
N(7)-C(8)-C(9)	108.7 (7)
C(8)-C(9)-N(10)	108.3 (7)
Co-N(10)-C(9)	104.3 (6)
Co-N(10)-C(11)	111.5 (7)
C(9)-N(10)-C(11)	121.3 (8)
N(10)-C(11)-C(12)	108.2 (8)
N(1)-C(12)-C(11)	107.1 (8)
Torsion angles (°)	
C(12)-N(1)-C(2)-C(3)	104.2 (8)
N(1)-C(2)-C(3)-N(4)	34.8 (9)
C(2)-C(3)-N(4)-C(5)	-164.2 (7)
C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	161.5 (7)
N(4)-C(5)-C(6)-N(7)	-47.5 (8)
C(5)-C(6)-N(7)-C(8)	-84.9 (8)
C(6)-N(7)-C(8)-C(9)	126.2 (8)
N(7)-C(8)-C(9)-N(10)	-39.7 (10)
C(8)-C(9)-N(10)-C(11)	179.5 (8)
C(9)-N(10)-C(11)-C(12)	-111.4 (9)
N(10)-C(11)-C(12)-N(1)	-42.1 (10)
C(2)-N(1)-C(12)-C(11)	-70.2 (9)

〔1〕と同じようにそれぞれエンベロープ ϵ およびゴーシェ型 λ , δ , δ 配座をとっている。Co-N との配位結合距離は平均 1.951(8) Å で〔1〕の平均値 1.947(8) Å と類似している。また, 〔1〕においてとくにひずんでいる N(1)-Co-N(7) (168.7(9)°) と C 9-N 10-C 11 (121.3(8)°) の結合角も, 〔2〕の場合 167.6(3)° および 121.3(8)° とほぼ同じ値を示している。ただし, 自由度の高いエチル基の向きは様々である。以上の特徴は ala 錯体〔3〕, 〔4〕について考察した内容と一致している²⁾。AMM 部分はその N(13) と O(16) とで Co イオンの残りの二座にキレート

Table 4 Bond parameters for the aminomalonato five-membered ring

Bond lengths (Å)	
N(13)-C(14)	1.486 (9)
C(14)-C(15)	1.523 (11)
C(15)-O(16)	1.285 (10)
C(14)-C(C14)	1.521 (12)
C(15)-O(C15)	1.219 (8)
C(17)-O(17)1	1.247 (10)
C(17)-O(17)2	1.235 (8)
Bond angles (°)	
Co-N(13)-C(14)	110.6 (5)
N(13)-C(14)-C(15)	107.6 (6)
C(14)-C(15)-O(16)	114.4 (6)
Co-O(16)-C(15)	116.8 (5)
N(13)-C(14)-C(C14)	112.1 (6)
C(14)-C(15)-O(C15)	122.0 (8)
O(16)-C(15)-O(C15)	123.6 (8)
C(15)-C(14)-C(C14)	114.3 (5)
C(15)-C(14)-C(17)	106.4 (6)
C(C14)-C(14)-C(17)	107.2 (7)
C(14)-C(17)-O(17)1	114.5 (6)
C(14)-C(17)-O(17)2	118.7 (7)
Torsion angles (°)	
O(16)-Co-N(13)-C(14)	11.2 (4)
Co-N(13)-C(14)-C(15)	-23.3 (6)
N(13)-C(14)-C(15)-O(16)	29.2 (8)
C(14)-C(15)-O(16)-Co	-21.5 (8)
N(13)-Co-O(16)-C(15)	5.9 (5)
Displacements (Å) of atoms from the plane of Co, N(13), O(16)	
C(14)	0.27 (1)
C(15)	-0.12 (1)
C(C14)	-0.41 (2)
O(C15)	-0.47 (1)
C(17)	1.82 (1)

配位している。その配置は〔1〕における N(10) (不斉窒素原子の立体配置が他の三つと異なる) を末端アミノ基と仮定し, それに対し AMM のアミノ基 N(13) が *trans*-配位した β_1 型である²³⁾。そのキレート五員環は *gauche*- δ 配座であって, (S)-ala 錯体の場合と同じ配座である。この配位結合距離などは, これまで報告されている AMM を含む錯体の AMM 部分に関するおもな各値とともに表 5 にまとめた。その表からわかるように, 〔2〕の AMM 部分にとくに異常な値は見られない。錯体〔2〕においては AMM の pro-R のカルボキシル基が配位にあずかり, 新たに生じた不斉炭素の絶対配置は R となっている。配位したカルボキシル基中の C(15)-O(16) および C(15)-O(C15) 間距離はそれぞれ 1.285(10) および 1.219(8) Å で, 前者は単結合, 後者は二重結合性を帯びていることを示している。非配位カルボキシル基における二つの C-O 間距離はそれぞれ C(17)-O(17)1 1.247(10), C(17)-O(17)2 1.235(8) Å で共役構造に近いことを示す。さらに, 非配位 pro-S カルボキシル基と 12 員環の第二級窒素原

23) D. A. Buckingham, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, 1967, 1042.

Table 5 Comparison of the bond parameters of AMM chelates in the crystallographically established AMM cobalt(III) complexes

Complexes	Length (Å)		Angles (°)			Tortion angles(°) N-C-C-O	Hydrogen bond (Å)	R	Ref.
	Co-N	Co-O	N-Co-O	Co-N-C	Co-O-C				
[Co(AMM)L ₁](ClO ₄ ·H ₂ O) ^a	1.922 (8)	1.877 (5)	85.6 (3)	—	—	27(2)	2.78 ^a	0.075	13
[Co(AMM)L ₂](ClO ₄ ·H ₂ O) ^b	1.968 (4)	1.904 (3)	84.3 (1)	112.0 (3)	117.5 (3)	pseudo ε	2.876 (5)	0.043	16
[Co(AMM)L ₃](ClO ₄ ·2.5 H ₂ O) ^c	1.975 (4)	1.897 (3)	83.9 (2)	112.1 (3)	117.7 (3)	pseudo ε	2.786 (6)	0.051	16
[Co(AMM)N ₄](ClO ₄ ·4 H ₂ O)	1.970 (6)	1.916 (4)	83.8 (2)	110.6 (4)	116.8 (4)	29.3(7)	2.955 (9)	0.055	This work

a) L₁: (2S, 9S)-4,7-Diazadecane-2,9-diamine.

b) L₂: (4R, 6R)-4,6-Dimethyl-3,7-diazanonane-1,9-diamine.

c) L₃: (6R, 8R)-6,8-Dimethyl-2,5,9,12-tetraazatridecane.

Table 6 Intermolecular hydrogen-bond distances (Å)
(Less than 3.5 Å)

Atom 1	Atom 2	Distances	Sym
N(4)—O(W)2		2.864 (10)	I
N(7)—O(W)3		2.904 (9)	I
N(10)—O(CL)3		3.076 (15)	II
N(13)—O(W)2		3.064 (8)	I
N(13)—O(17)1		2.859 (8)	III
O(C15)—O(W)2		3.014 (10)	IV
O(17)1—O(W)2		2.806 (8)	IV
O(17)2—O(W)3		2.789 (10)	V
O(CL)1—O(W)4		3.021 (19)	VI
O(CL)4—O(W)1		3.010 (23)	III
O(W)1—O(W)3		3.119 (15)	VII
O(W)2—O(W)4		2.790 (13)	I

Symmetry of atom 2

I: -x, y, -z	V: 1-x, y+1/2, 2-z
II: -x, y+3/2, 1-z	VI: 2-x, y+1/2, 3-z
III: -x, y+1/2, 1-z	VII: x, y, z-1
N: 2-x, y+1/2, 2-z	

子 N(1) との間に分子内水素結合がみられる。その水素原子の位置は計算によって求めたものであるが、N(1)⋯O(17)2 の距離は 2.955(9) Å であり、角度 N(1)-H⋯O(17)2 は 155.9° でやや長く弱い水素結合である。表 6 に分子間水素結合をまとめた。なお、3.31 Å 以下の非結合相互作用はみられなかった。

このように AMM 錯体〔2〕においては出発錯体の配位子の骨格構造を保持したまま AMM と配位し、β₁ 型錯体が単一生成物として得られた。この配位方向は〔1〕と各種中性アミノ酸との反応によって得られた錯体の立体化学と一致している²⁾。錯体〔1〕における第五、第六配座の反応場の空間は広く、配位子の立体規制が確実に伝播されるほど rigid な立体的制約がない。したがって、上記のように正確な位置選択性は第五、第六配座におけるアニオン種の違いによると考えられる。すなわち、アミノ酸の COO⁻ は〔1〕の Br⁻ よりは中性配位子 H₂O 部分を、NH₃⁺ は Br⁻ を攻撃しやすいため、このような選択性があらわれるのであろう。H₂O と Br⁻ の位置選択性は N4 部分のキラリティーとの相関があると考えられるので、錯体〔1〕の識別能の一つといえることができる。

錯体〔2〕においては、AMM の pro-R COO⁻ が配位した結

果、AMM 部分の絶対配置は R となっている。この配置は〔2〕の CD 曲線が、pro-S COO⁻ を立体保持でプロトンに置換した場合に生じる (S)-ala 錯体〔4〕の場合と類似のパターンを示すことと関連していると考えられる。そして非配位 COO⁻ は N4 部分の N(1) との間に分子内水素結合を形成している。Glusker ら¹³⁾ や Yashiro ら¹⁶⁾ によって指摘されたとおり、この水素結合が AMM イオンにおけるプロキラル中心のキラリティー識別のためにいわゆる三点結合として重要な役割を果たしていることは明らかである。表 5 に示した例に加えて、X線解析されていない AMM または α-アミノ-α-イソプロピルマロナート (AIPM) 錯体についても類似の配位形式でプロキラル認識を行なっていることが予測される¹⁶⁾²⁴⁾。

3.3 脱炭酸反応

AMM 錯体〔2〕の脱炭酸は 0.25 mol·dm⁻³ H₂SO₄ 中、室温に 72 時間放置することにより完結した。図 4 の ¹H-NMR は AMM のメチル基のシグナル (δ 1.86 ppm) が脱炭酸の進行とともに減少し、やがて完全に消失する様子を示している。これに代わって ala 錯体の ala 部分のメチル基によるシグナルがより高磁場 (δ 1.50) に一重線として現われてくる。これは重水中で脱炭酸を行なったため、α-位を重水素で標識した ala 錯体となったことを示している。すなわち、その α-位を標識したアミノ酸の不斉合成が可能であることを意味する。ala 錯体〔3〕、〔4〕の ¹H-NMR については、両者の骨格構造がいちじるしく類似しているため、それぞれの ala におけるメチル基のシグナルはこの磁場でも分離しない²⁾。しかし、ala の不斉炭素のプロトン (H₂SO₄ 中で脱炭酸した試料) については、ジアステレオマー間でわずかに差があり、完全に分離していないがそれらの面積比から、両者のおよその生成比がわかる。このようにして各種スペクトルデータから得られた ala 錯体の R:S=28:72 という値はこの種の不斉錯体を用いる系としては満足すべきものではない。1,7-ビス[(S)-2-ピロリジニル]-2,6-ジアザヘプタン (SS-pyht) を配位子とする AMM または AIPM を含むコバルト(III)錯体 [Co(AMM)(SS-pyht)]ClO₄ または [Co(AIPM)(SS-pyht)]ClO₄·1.5 H₂O の場合、脱炭酸によって得た ala または val 錯体における R:S の比はそれぞれ 86:14 および 98:2 と報告されている¹⁵⁾。

24) 日本化学会編、佐分利正彦、吉川貞雄，“化学総説 No. 13，八面体の配位体化学”，東京大学出版会（1976）p.109.

Fig. 4 ^1H -NMR spectra of [2] in $0.05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ D_2SO_4 solution

(a): Almost immediately after dissolution,
(b): After 24 h, and (c): After 72 h.

この脱炭酸反応の機構はエノール形 sp^2 中間体を經由するジアステレオトピックな面区別反応として知られている¹²⁾。本反応系においても図5に示すようなジアステレオトピック面に対する re 面からの H^+ の優先的付加で, $\text{S}_{\text{N}}1$ 型の立体保持反応²⁵⁾ によって (*S*)-ala 錯体が優先種であると説明することができる。AMM 錯体 [2] では付加する面の反対側にエチル基がはりだしているが, 自由度が高いため立体障害として有効に作用していないことが [4] の ORTEP 図からよくわかる。吉川らの指摘したように^{11)~16)}, H^+ の攻撃に対して一方側をふさぐように固定されたかさ高な基を有する配位子を用いることにより不斉収率の向上が期待される。

表5に引用した AMM 錯体における脱炭酸反応の結果を表7に比較した。ここに記載していない例¹²⁾¹⁵⁾も含めて, その立体経路は用いた錯体の構造によって様々である。すなわち, sp^2 炭素へ

Fig. 5 Reaction mechanism for the decarboxylation of [2]: The side views of [2] (left) and [4] (right)

のプロトン付加は脱炭酸の起こる側からもその反対側からも起きており立体保持と反転がある。また, 同じ錯体を用いても AMM と AIPM の関与する系ではその立体化学が反対の場合が知られており, 反応機構はより複雑であることを物語っている¹²⁾¹⁵⁾。

3.4 ala の脱離と不斉合成のサイクル化

ala 錯体から ala の脱離は弱塩基性の存在下, 室温においてわずかにラセミ化をともなう行なわれた。既報において (*S*)-ala 錯体の純品を同様に処理するとやはりわずかにラセミ化 (5% 以下) することがわかったが, これは ala 錯体におけるエビマー化によると考えられる²⁶⁾。

このような ala の脱離, 置換という現象に対して, 相当する錯体における配位子場の強さとの関連が指摘されている¹⁴⁾¹⁶⁾。すなわち, 吸収スペクトルにおける第一吸収帯の ν_{max} の位置が低エネルギー側にある場合ほど (配位子場が弱いほど) ala が遊離しやすい傾向がみられる。ala 錯体 [3], [4] においてはその ν_{max} は $20.4 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ を示し, Ajioka らの試みた ala を含む鎖状テ

Table 7 Stereochemistry in decarboxylation of the crystallographically established AMM Co(III) complexes

Complexes	Coordinated carboxylate	Ala complexes R : S	Stereo-chemistry ^{d)}	Ref.
[Co(AMM)L ₁][ClO ₄ ·H ₂ O ^{a)}]	pro S	35 : 65	I	12
[Co(AMM)L ₂][ClO ₄ ·H ₂ O ^{b)}]	pro S	34 : 66	I	16
[Co(AMM)L ₃][ClO ₄ ·2.5 H ₂ O ^{c)}]	pro S	83 : 17	R	16
[Co(AMM)N ₄][ClO ₄ ·4 H ₂ O]	pro R	28 : 72	R	This work

a) L₁: (2*S*, 9*S*)-4,7-Diazadecane-2,9-diamine.

b) L₂: (4*R*, 6*R*)-4,6-Dimethyl-3,7-diazanonane-1,9-diamine.

c) L₃: (6*R*, 8*R*)-6,8-Dimethyl-2,5,9,12-tetraazatridecane.

d) I: Inversion, R: Retention.

25) 絶対配置の表示法では *R* から *S* に変わっているが, キラリティ中心部分については立体保持である。

26) M. Yamaguchi, S. Yamamatsu, T. Furusawa, S. Yano, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.*, **19**, 2010(1980).

トラミンコバルト錯体と比較するとともに配位子場の強いことになりアミノ酸の脱離はしにくいはずである。しかし、実際はより温和な条件下で脱離が起きている。一般にマクロサイクル配位子の場合はその立体的制約のため相当する鎖状ポリアミンよりも強い配位子場を生ずることが知られている²⁷⁾。したがって、環状と鎖状のアミンの場合を直接比較して判断することは難しい。それゆえ、この現象は二つの配位子 (N₄ と ala) 間の配位安定性のバランスに依存し、ひずんではいるがより安定に配位しているマクロサイクル、とくにサイクレン錯体の特性とも考えられる。

ala 不斉合成サイクルのフローシートを図6に掲げる。錯体 [1] を出発素子として相当する AMM 錯体 [2] を合成し、その脱炭酸反応により ala 錯体 [3] または [4] に導き、それを弱アルカリ溶液で処理して ala を遊離させ、錯体はジアクア型 [5] から出発錯体 [1] にもどることができる。水の存在下では脱炭酸を起こしやすい AMM との反応以外はいずれも水溶液中、温和な反応条件で ala の不斉合成サイクルが可能になった。このサイクルの中で、基本錯体中の四座配位子の骨格が保持されつづけていることは、安定で類似の環境をもつ反応場が得られる一方、配位試薬の形に応じて鑄型の構造を微妙に変化させるような妙味に欠けるきらいがある。したがって、より高度にこの不斉合成サイクル系を実現させるためには、環状配位子の特性を生かし脱炭酸反応時の不斉中心と反応中心を包括する配座を固定する工

27) F. L. Urbach, in "Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds", ed. G. A. Melson, Plenum press, New York, London (1979) p. 345.

Fig. 6 Cycle of asymmetric synthesis of alanine

夫、そしてアミノ酸の不斉中心まで金属まわりの不斉が伝達されるようなしくみをもつことであると考える。

本研究を行なうにあたり、有益な助言をいただいた吉川貞雄教授をはじめ吉川研究室の諸氏に感謝します。

本研究は科学技術庁の昭和 58 年度および 59 年度科学技術振興調整費による「機能性蛋白質の解析、修飾、模擬技術の開発に関する研究」の一環として実施しているものである。

Special Articles on Molecular Recognition and Its Application

Molecular Recognition by a Cobalt(III) Complex of Optically Active Cyclen —Structure Determination and Asymmetric Decarboxylation of (+)₅₀₈-(α -Amino- α -methylmalonato) (2*R*, 5*R*, 8*R*, 11*R*- 2, 5, 8, 11-tetraethyl-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane) cobalt(III) Perchlorate Tetrahydrate—

Sei Tsuboyama*, Takashi Takishima, Tosio Sakurai**
and Kaoru Tsuboyama

The Institute of Physical and Chemical Research; Hiroswa,
Wako-shi 351-01 Japan

** Shinshu University, Faculty of Education; Nishigano,
Nagano-shi 380 Japan

The Co(III) complex containing an optically active cyclen, (2*R*, 5*R*, 8*R*, 11*R*)-2, 5, 8, 11-tetraethyl-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane, reacts with α -amino- α -methylmalonic acid (AMM) to give the title compound as the sole product. The molecular structure of the complex was determined by X-ray analysis. Crystal data were monoclinic, space group *P*2₁, *a*=13.985 (6), *b*=11.768 (13), *c*=9.626 (3) Å, β =108.36 (3)°, *U*=1504 (2) Å³, and *Z*=2. Least-squares refinement converged at *R*=0.055 for 2977 unique reflections. The complex revealed a *cis*-octahedral geometry with the macrocycle coordinated in folded manner, and the chiralities of four nitrogen atoms of the macrocycle were *S*, *S*, *S*, *R* as found in the starting complex (Fig. 3). The AMM coordinates to Co(III) by the pro *R* carboxylate and the

amino group in β form with δ conformation, and the absolute configuration of the chiral center in the AMM moiety is *R*. The uncoordinated carboxyl group forms an intramolecular hydrogen bond to one of the nitrogens in the cyclen ligand. Thus the starting complex recognizes the prochiral center in AMM through three-point attachment. Decarboxylation of the AMM complex resulted in the formation of alaninato complexes, whose *R*:*S* ratio was 28:72. The cycle of asymmetric synthesis of alanine was performed under mild reaction conditions by the releasing alanine from the alaninato complex and by recovering the complex as the starting compound [1] (Fig. 6).

† Structural Studies on Metal Complexes of Chiral Cyclen. VIII.