固相反応場の設計と活用

戸 田 芙 三 夫*

Design and Application of Solid State Reaction Center.

Fumio TODA*

In expectation of designing new selective reaction centers, we prepared the host-guest inclusions in which molecular recognitions occur precisely and reactions of the guest proceed selectively in the solid state. Various simple organic compounds were found to include a wide variety of guest compounds, and not only photochemical but also usual organic reactions proceeded efficiently and selectively in the inclusion compounds in the solid state. We also found that inclusion complexation occurs in the solid state. Surprisingly, even enantioselective complexation occurred in the solid state.

1. はじめに

分子が規則的に配列している結晶中、いわゆる固相場を利用して反応の種類、方向、立体化学などを制御する試みは旧くからあった。しかし、その多くが光や放射線を照射して行う反応であり、固相場での通常の有機化学反応はほとんど研究されていない。著者らは、光反応だけでなく、多くの有機化学反応が固相場で容易に起こり、しかも、固相反応場の設計次第によって様々な反応制御が可能になることを見出した。

更に、包接体結晶を用いることによって、結晶中での分子の配列の制御を一段と巧みに行わせて、より優れた反応制御を行わせることにも成功した。即ち、ホスト分子がゲスト分子を包接してゲスト分子が規則的に配列せられた包接体結晶を固相反応場として利用する方法である。この場合、ホスト分子を変えることによってゲスト分子の配列を制御し、反応を分子内で行わせたり分子間で行わせたりすることができる。また、キラルなホスト分子を用いて不斉反応制御を行うこともできる。

結晶中での反応は、反応制御の容易さという実用的見地からだけでなく、固相でも分子が容易に移動、反応を起こすという分子の基本的挙動にかかわる観点からも興味深い。通常の有機化学反応が反応基質と反応試剤を固相で混合するだけで容易に進行することは一見、奇異に感じられるが、むしろ超高濃度反応が起こっていると考え

えれば理解し易い。逆に溶液中の反応では、溶媒分子が反応を阻害している場合もあり得るだろう。

この固相反応は、反応の進行状況や分子の挙動を観測する良い研究対象になるし、ひいては溶液反応の理解にも役立つ。更に一層重要なことは、無溶媒反応としての利用価値である。特に、環境汚染が懸念される溶媒や毒性や引火性が強く危険な溶媒類を使用することなく、有機化学反応を能率良く、選択的に行わせることができるれば価値は極めて高い。

このようなアイディアに基づいて行った著者らの研究成果を以下に紹介するが、この総合論文は著者が昭和63年度の有機合成化学協会賞受賞の対称になった研究成果を本誌第47巻第12号に紹介した際、紙数の都合で紹介しきれなかった部分を追加紹介することを兼ねたものであることをおことわりしておく。

2. ホスト化合物の分子設計とホスト-ゲスト包接化合物の調製

著者らが用いているホスト化合物はすべて非環状の簡単な有機化合物で、その多くが古くから知られているものであるが、ホスト化合物として機能することを著者らが見出したのは最近のことである。それらの化合物は著者らの独特の原理に基づいて設計されたものであるが、その原理と実際のホスト化合物は既に本誌¹⁾に紹介したので省略する。

ホストとゲスト化合物を適当な溶媒に溶かして放置するとホスト-ゲスト包接化合物が結晶として析出する。この際用いる溶媒は、ゲスト化合物よりも相対的に包接されにくいものを選ぶ。なお、この包接化が選択的に起

* 愛媛大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Ehime University ()

このことを利用すれば物質の分離・精製や光学分割を能率良く行うことができるが、これらのことは既に詳細に報告した^{1,2)}。

3. 光化学反応

ホスト-ゲスト包接化合物に固相で光照射してゲスト化合物を反応させると、反応の種類、方向、立体化学を制御することができるし、ホスト化合物が光学活性ならば不斉反応制御をして光学活性体を得ることができる。また、結晶内の分子配列が適当でないためゲスト単独の固相光反応が能率良く進行しない場合に、ホストに包接させて分子配列を調整すると能率良い光反応が進行することが多い。以下、これらのアイデアに基づく反応制御の研究成果を紹介する。

3.1. 反応の促進および反応の方向や立体化学の制御
オレフィンの光二量化でシクロブタン誘導体が生成する反応は良く知られているが、オレフィンの種類によっては活性化されているにもかかわらず反応しないものがある。例えば、カルコン(1)は溶液中で光照射しても光二量化を起こさない。分子の接近が立体的に阻害されており、光二量化に有効な距離にまで分子が接近し得ないためであろう^{3,4)}。また、1の多形結晶のどれに光を照射しても光二量化が起こらないが、いずれの結晶中でも1の分子が光二量化に有効な距離や位置に配列していない^{4,5)}。1の光二量化のためには、1の2個の分子を二量化に有効な位置に整列させることが必要である。ホスト2は1aを取り込んで1:2の比率の包接化合物(3a)を形成するが、この包接化合物に固相で6時間光照射すると90%の収率で二量体4aが得られた^{6,7)}。1aの光二量化では、4aの異性体5a~7aも生成する可能性があるが、反応は極めて選択的で4aのみが生じた。この選択

性の高さと反応の能率の良さは、3aの中で1aが二量化で4aを与える位置に、しかも極めて接近して配列しているためであることが3aのX線結晶構造解析で判明した⁸⁾。3aの結晶中での1aの反応中心間の距離は3.862 Åと極めて接近している。同様に、2と1b~dとの包接化合物(3b~d)に光照射すると4b~dがほぼ同様な収率で生成した^{6,7)}。特に、1c, 1dの場合は反応が能率良く進行し、それぞれ1.5および1時間の光照射で反応が完結する。

同様に、8とジベンザールアセトン(9)との1:2包接体結晶の粉末に6時間光照射すると能率良く Syn-head-to-tail 型二量体(10)のみが70%の収率で生成した⁷⁾。この包接化合物のX線結晶構造解析結果も9が分子間反応を起こし易い位置に接近して(反応中心間の距離3.787 Å)存在していることを示した⁸⁾。9-ホルミル(11a)および9-アセチルアントラセン(11b)と2との包接体結晶に固相で光照射すると、それぞれ光二量体12aおよび12bがそれぞれ86および87%の収率で生成した⁷⁾。2と11aとの1:2包接化合物のX線結晶構造解析は、11aが二量化によって12aを与える位置に平行に、接近して(反応中心間の距離4.042 Å)存在していることを示した⁹⁾。なお9¹⁰⁾、11¹¹⁾とも溶液中で光照射しても能率良い光二量化が起こらないことが知られている。また、固相でのオレフィンの光二量化反応は、“オレフィンが平行に位置し、その間の距離が4.2 Å以内でないと起こらない”というSchmidt則¹²⁾があるが、1, 9, 11いずれの場合もこの法則によく合致している。

ピリドン(13)とその誘導体(15)の光二量化については詳細な検討を行った。ピリドン類は溶液中でヒドロキシピリジンとの平衡混合物として存在するので、ピリドン類の光二量化は難しい反応の1つである。例えば、13の溶液に72時間光照射して14を40%の収率で合成したという報告がある¹³⁾。しかし、2はケト型のピリドンのみを1:2の比で包接するので平衡を凍結することが

- a: Ar=Ph
b: Ar=o-Me-C₆H₄-
c: Ar=o-MeO-C₆H₄-
d: Ar=2-Naphthyl

できる。そして、この包接化合物に光照射すると能率良い光二量化が起こる。例えば、2と13との包接体結晶に6時間光照射すると *trans-anti* 二量体14が76%の収率で生成する⁷⁾。この場合も、包接体結晶中での13の配列は光二量化反応に好都合になっており、反応中心間の距離は3.837 Åと短縮されている⁹⁾。*N*-メチルピリドン誘導体(15a~h)の光二量化反応を、2との包接体結晶中およびエタノール溶液中で行った(表1)¹⁴⁾。15aおよび15bの場合には固相でも溶液中でもほぼ同じ結果が得られたが、15c、15e、15gおよび15hの場合には、固相での光二量化がより能率良く進行した。なお、15dの場合には固相で光二量化が起きなかったが、これは15dは2と1:1包接化合物を形成するためである。

Table 1 Yields of 16 produced by photoirradiation of 15 in inclusion compound with 2 and in ethanol solution.

15					Yield of 16 (%)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Inclusion compound with 2	Ethanol solution
a	H	H	H	H	32	30
b	Me	H	H	H	19	30
c	H	Me	H	H	85	21
d	H	H	Me	H	0	41
e	H	H	H	Me	74	9
f	Me	H	Me	H	1	40
g	H	Me	H	Me	74	3
h	H	H	Me	Me	91	37

3.2. 不斉反応制御 ピリドン(18a)を光学活性ホスト化合物(17)に包接させると1:1包接化合物(19a)が

得られる。19aの粉末に光照射すると光学純度100%のβ-ラクタム誘導体(20a)が得られた¹⁵⁾。19aのX線結晶構造解析によって、この完全不斉反応制御の機構が解明された¹⁶⁾。19a中の18aの分子内光環化反応は逆旋的に起こるが、立体的要因のためA方向にだけ可能でB方向には起こり得ない。従って不斉反応制御が完全にかかることになる。この様子をスキーム1に示してある。

同様に、18aおよび18bと酒石酸から合成した

Scheme 1

光学活性ホスト化合物 (21 a) との 1:1 包接化合物の光照射はそれぞれ 72% e.e. の 20a および 100% e.e. の 20b を与えた¹⁵⁾。

このように、ホストとピリドンとの 1:1 包接化合物からは分子内環化反応生成物が得られ、1:2 包接化合物からは 3.1. の項で紹介したように二量化反応生成物が得られる。即ち、ホストを変えることによって分子内および分子間反応の制御を行うこともできる。

光学活性 β -ラクタム誘導体の合成法の開発は魅力ある研究テーマの 1 つである。著者らはオキソアミドの光環化反応を光学活性ホストに不斉制御させて光学活性 β -ラクタム誘導体を合成する方法を開発した。

オキソアミド (22) の光環化はシス-(23) とトランス- β -ラクタム誘導体 (24) の混合物を与えるが、22 をホスト (25) に包接させて固相で光照射するとシス体 23 のみ

が得られる¹⁷⁾。また、22 を光学活性ホスト (17) に包接させて光環化を行うと光学活性な 23 および 24 が生成する¹⁷⁾。この不斉反応制御の能率は余り高くなく、生成物の光学純度は 56~95% 程度であった¹⁷⁾。しかし、オキソアミドの種類によっては完全不斉反応制御も可能になる。

17 と 26 の 1:1 包接化合物に固相で光照射すると光学純度 100% の 27 が 90% の収率で得られた。この包接化合物の X 線結晶構造解析結果は 17 と 26 が環状に配列し、そのために対称な分子である 26 がねじれ構造を取り、更に 17 の影響を受けて不斉に配列していることを

示している¹⁸⁾。この様子を模式的に示すとスキーム 2 のようになる。このままの状態では光環化が起これば不斉な β -ラクタム 27 が生成する¹⁸⁾。

Scheme 2

上記の結果は、対称な分子でもねじれ構造を取らせて不斉に配列させた結晶を作ることができれば、光照射で不斉を固定して光学活性化合物を合成することの可能性を示すものである。即ち、不斉源を使用することなく不斉を導入できる。つまり、不斉発生を行わせることができる。

オキソアミド 28 を用いてこのアイディアに基づく不斉発生を実現させることができた¹⁹⁾。28 をベンゼンから再結晶して得た各結晶片は、それぞれ一方の不斉配列をした 28 の分子から構成されていることが判明した。そして、その一片の結晶を、28 の再結晶の際に種結晶として接種すると析出する全結晶を種結晶の不斉配列にすることができた。この方法で得た不斉結晶に光照射すると光学活性な β -ラクタム誘導体 29 が 74% の収率で大量に得られた。光学純度は 90~93% であり、極めて高い不斉発生といえる。この様子をスキーム 3 に示してあるが、28 の不斉配列は X 線結晶構造解析によっても証明してある²⁰⁾。この不斉発生の方法が他の多くの系に適用できるようになればたいへん魅力ある不斉合成法となる。また、28 の光環化は太陽光でも起こるし、光学活性な 29 を加水分解すると光学活性な β -アミノ酸が得られるので、この結果は地球上の不斉発生の説明の 1 つの方法としても魅力あるものである²¹⁾。

Scheme 3

ニトロソ誘導体(30)の不斉光環化による光学活性オキサジリジン誘導体(31)の合成も光学活性ホスト(17)によって能率良く制御することができた(表2)²²⁾。30の酸素原子がイミン炭素を攻撃する際、表からの攻撃と裏からの攻撃を17の不斉が制御しているわけであるが、その機構を30gと17との1:1包接化合物のX線結晶構造解析によって解明している²³⁾。なお、17にラセミ体の30gを溶媒に溶かして放置すると、不斉選択的包接が起こって(-)-30gが包接された結晶が得られる。つ

まり、光学分割が起こる。この包接体結晶に光照射すると不斉環化が起こって光学活性ニトロソ 31g が生成するが、この不斉制御は(-)-30gの光学活性なアルキル基による不斉誘導に基づくものではない。その証拠は、

(-)-30gに溶液中で光照射してもオキサジリジン環は光学活性にならないからである²²⁾。

トロポロンメチルエーテル(32a)と17との1:1包接体結晶に光照射すると100%e.e.の(-)-ビシクロ[3.2.0]ヘプタジエノン(33a)と91%e.e.の(+)-シク

ロペンテノン(34a)がそれぞれ11%および26%の収率で得られた^{23,24)}。同様に、32bからは100%e.e.の(-)-33bと72%e.e.の(+)-34bがそれぞれ12%および14%の収率で生成した^{24,25)}。32aと17との1:1包接体結晶のX線結晶構造解析結果は、32aの逆旋的光環化が17の立体的要因のためA方向にだけ可能であるこ

Table 2 Yields and optical purities of 31 produced by photoirradiation of 30 in inclusion compounds with 17.

	30		Irradiation time (h)	31	
	Ar	R		Yield (%)	Optical purity (%e.e.)
a	Ph	<i>i</i> Pr	24	56	—
b	Ph	<i>t</i> Bu	36	41	9.5
c	P-Cl-C ₆ H ₄ -	<i>t</i> Bu	32	74	30
d	o-Cl-C ₆ H ₄ -	<i>t</i> Bu	12	51	100
e		<i>i</i> Pr	16	63	28
f		<i>t</i> Bu	21	52	94
g	Ph	<i>i</i> PrMeCH	24	40	100

とを示した¹⁸⁾。この不斉制御の機構はピリドンの場合とよく似ている。この場合も、32 から 33 への不斉環化制御は完全である。なお、34 は最初に生成した 33 が光加水分解されて生成したものである²⁶⁾。

シクロオクタトリエノン (35) は溶液中で速い反転をしており、光学異性体の平衡混合物として存在している。その反転の活性化エネルギーは室温で 10 kcal/mol 程度であり²⁷⁾、一方の光学異性体を単離することは困難であ

る。この平衡混合物に 17 を加えると、一方の光学異性体が 2 分子包接されて 1:2 包接体結晶を形成する。この結晶に 6 時間光照射すると光学活性な (–) ビシクロ [4.2.0] オクタジエノン (36) が 28% の収率で得られた²⁸⁾。光学純度は決定できていないが、不斉選択的な光環化反応が比較的能率良く起こっている様子がわかる。なお、35 のペンタン溶液に 21 時間光照射してラセミ体の 36 を 30% の収率で得たという報告がある²⁹⁾。

同様に、シクロオクタジエノン (37) の速い反転平衡混合物に 17 を加えると、37 の一方の光学異性体が 2 分子包接された包接体結晶 (38) が得られる。この結晶に 12 時間光照射すると 78% e.e. の (–)-39 が 55% の収率で得られた²⁸⁾。38 の X 線結晶構造解析結果 (図 1) は、明らかに 37 の一方のエナンチオマーが 2 分子包接されていることを示しているが、その 2 分子の 37 は約 10 Å も離れて存在している。固相光二量化反応には、反応する 2 分子のオレフィン間の距離は 4.2 Å 以内でなければならない”という Schmidt 則¹²⁾があるが、その距離が 4.3 ~ 4.8 Å 程度でも反応が起こる例外も知られている^{30, 31)}。しかし、その距離が 10 Å も離れているオレフィンが効果的に、しかも不斉選択的に光二量化を起こすことは大へん興味深い。図 1 に示すように、三重結合の周りに回転が起こって、37 が互に接近してくるような機構が働いているものと考えられる。

37 の不斉選択的分子内不斉反応制御も実現させることができた。37 の平衡混合物に酒石酸から誘導した光

Fig.1 X-Ray crystal structure of a 1:2 inclusion compound of 17 and 37.

学活性ホスト 21 a を加えると、37 の一方の光学異性体が 1 分子取り込まれた包接体結晶が得られた。この結晶に 6 時間光照射すると (–) ビシクロ [4.2.0] オクテノン (40) が定量的収率で得られた³²⁾。しかし、40 の光学純度は決定できていない。37 のペンタン溶液への光照射

はラセミ体の 39 を 10% の収率で与えるという報告がある³³⁾。しかし、37 の溶液中の反応で分子内環化生成物 40 を得ることに成功したという報告はない³³⁾。これに比べて、包接体結晶を用いる反応は能率が良く、しかも反応制御効率が低い。

4. 固相ホスト-ゲスト包接化反応

固体のホスト化合物と固体のゲスト化合物を室温で混合するだけでホスト-ゲスト化合物が能率良く生成することを見出したが、これは分子の基本的挙動と関連して極めて興味深い事実である。しかも、この固相包接化が不斉選択的に起こることも判明した。また、これらの現象を反応に応用すると、固相反応場を触媒的に、ある場合には酵素的に使用して、極めてユニークな反応場として活用できることもわかった。

4.1. 固相包接化反応 例えば、1 モルの 2 と 2 モルのベンゾフェノンの結晶を乳鉢で粉碎混合すると 5 分程度で 1:2 包接化合物が得られる³⁴⁾。包接化の完結は赤外吸収スペクトルの測定で容易に判定できる。同様にし

て、2と1を1:2のモル比で混合し、1時間室温で放置しておく、1:2包接化合物(3)が得られる³⁴⁾。この固相包接化法は数多くのホストおよびゲスト化合物の様々な組み合わせに適用できる³⁴⁾。また、この固相包接化は振動や超音波照射などで加速することもできる。

この固相包接化の速度はホストおよびゲスト化合物の粒子の大きさの違いによって左右される。例えば、粒径が50 μm の1aと2の粒子の包接化が上記の如くスムーズに起きるが、100 μm であるとその速度は極端に遅くなり、24時間経過しても50%程度しか包接化が起らなかった。粒子の表面積が直径の3乗に比例するので、粒径が小さくなると表面積が加速的に増えることと、固相包接化現象が粒子の表面で起こることを考えれば理解できる。粒子の表面で起こる証拠の1つは、生成する包接体の粒子は用いたホストおよびゲストの粒子より小さくなることである。両方の粒子が融合して大きい径の粒子を形成するものではないようである。この事実を利用するとたいへん面白い分離の実験を行うことができる。2および2と包接体を形成するカルコン1aと形成しないカルコン41の3者の50 μm の粒子の混合物を放置したのち40 μm のメッシュのふるいで粒子を分離すると、ふるいを通じた粒子は2と1aとの包接体であり、ふるいに残った粒子は未反応の41であった。

Fig. 2 UV spectrum of a mixture of powdered (50 μm) 1a and 2 in the solid state (measured every 10 min for 6 h).

Fig. 3 UV spectrum of a mixture of powdered (50 μm) of 2 and 41 in the solid state (measured every 10 min for 6 h).

固相包接化現象をスペクトルで追跡すると興味深い。例えば、1aと2との2:1のモル比の粉末混合物を固体UVスペクトルの測定セルに入れて室温に放置したまま10分毎にスペクトルを測定すると、6時間で包接化が完了した(図2)。カルコンは包接されることによって分子の共平面性が増大し、吸光係数が増大して行くものと考えられる。包接体結晶中での1aの共平面性はX線結晶構造解析によって明らかにされている⁸⁾。なお、2と包接化を起こさない41の場合には、UVスペクトルに変化は現われない(図3)。2と42との2:1の比率の粉末混合物の固体FT-IRスペクトルを10分毎に測定して、包接化合物(43)の生成の様子を観測した(図4)。包接

化が進行し、2と42との水素結合が形成されるにつれて2の ν_{OH} が3540 cm^{-1} 近辺から3250 cm^{-1} 近辺に移動して巾広くなる(図4)。また、水素結合形成が進行するにつれて、本来1本(1690 cm^{-1} 近辺)であった42の $\nu_{\text{C=O}}$ が1680と1600 cm^{-1} の2本に分裂して行く様子がわかる(図4)。この場合には、ほぼ17時間で包接化が完了

Fig. 4 IR spectrum of a mixture of powdered ($50\ \mu\text{m}$) 2 and 42 in the solid state (measured every 10 min for 17 h).

する。更に、固相包接化現象は光学顕微鏡で観察することもできる。例えば、不透明な1aと2との粉末混合物が次第に透明な包接体結晶に変化して行く様子を見ることができる。

4.2. 不斉選択的固相包接化反応 光学活性ホスト21bとラセミ体の β -ヨノンエポキシド44との包接化を固相で行うと不斉選択的包接が起こって光学活性体が得られた。即ち、固相で光学分割を行うことができた。例えば、21bとラセミ体の44の1:2のモル比の固相混合物を室温で2日放置した後、ヘキサンで洗浄して未包接部分を溶出すると21bと88% e.e. の(+)-44との1:1包接体結晶が得られた。この結晶から88% e.e. の(+)-44が32%の収率で得られた。また、ヘキサン溶液からは62% e.e. の(-)-44が60%の収率で得られた。

同様に、21aとラセミ体の2-メチルピペラジン(45)を固相で混合し、未包接の45を水洗して除去すると21aと10% e.e. 程度の(-)-45との1:1包接体結晶が得られた。能率は良くないが、固相でも不斉選択的包

接が起こることを示す最初の例である。興味あることに、この包接化を溶液中で行うと100% e.e. の(+)-45が21aに対して0.5モル包接される。包接化を溶液で行うか固相で行うかによって、包接される光学異性体の比率や符号が変わることは興味深い。また、17とラセミ体のメチルオクチルスルホキシド(46)を固相で包接化させた後ヘキサンで洗浄すると、17と36% e.e. の(-)-46との包

接体を得られた³⁵⁾。このように、固相で不斉選択的包接が起こることは一般的なことのようである。条件等を工夫して、不斉選択性の能率を向上させることができれば、新しい光学分割法として使用できそうである。

5. 固相有機化学反応

ホストとゲストの分子が固相で容易に移動して包接化合物を形成することから考えて、通常の有機化学反応も固相で能率良く進行することが予想される。また、条件さえ整えば、固相有機化学反応を選択的に進行させ得ることも十分考えられる。このアイディアに基づく著者らの研究の結果を紹介する。

Table 3 Oxidation of ketones with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPA) in the solid state and in chloroform solution.

Ketone	Reaction time (h)	Product	Yield (%)	
			Solid State	Chloroform
<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -COMe	120	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -OCOMe	64	50
PhCOCH ₂ Ph	24	PhOCOMe	97	46
PhCOPh	24	PhCOOPh	85	13
<i>p</i> -PhCO-C ₆ H ₄ -Me	24	<i>p</i> -PhCOO-C ₆ H ₄ -Me	50	12
tBu-	0.5	tBu-	95	94

5.1. 固相有機化学反応 Baeyer-Villiger 酸化反応は溶液中よりも固相でより速く進行することが判明した³⁶⁾。例えば、表3のケトンをもクロロ過安息香酸(MCPA)で酸化する反応を固相とクロロホルム中で同じ時間行ったところ、固相での反応が高い収率で生成物を与えた(表3)。固相反応は高濃度反応であり、反応基質と反応試剤の衝突も溶液中の場合に比べて頻度高く起こると考えれば説明がつく。むしろ、溶液中の反応は溶媒分子によって邪魔されていると考えたほうが良いかも知れない。

ケトンのNaBH₄による還元も固相で起こる³⁷⁾。この固相反応を位置選択的に行わせることもできる。例えば、21aと二環性ジケトン47との1:1包接化合物をNaBH₄と固相で接触させると、非共役ケトンのみが選択的に還元された48が生成した。21aと47との包接体のX線結晶構造解析によると、21aは47の不飽和ケトンの酸素と水素結合しているため、NaBH₄は水素結合されてない飽和ケトンを攻撃し還元することが判明した³⁵⁾。同様にして、49は固相で選択的に50へ還元され

る³⁷⁾。なお、47および49は光学活性ホスト21aに包接される際不斉選択的に包接され、一方の光学異性体のみが包接されているので、その固相還元によって光学活性な48と50が生じる³⁷⁾。

ピナコール転位反応も固相で行わせることによって、温和な条件でしかも選択的に行うことができる。例えば、ピナコール(51)の固体に塩化水素ガスを接触させると、ケトン52と53が表4に示した収率で生成した。この結

Table 4 Pinacol rearrangement catalyzed by HCl gas.

Pinacol	Reaction conditions		Yield (%) of	
	Temperature (°C)	Time (h)	(52)	(53)
51a	80	2.5	48	32
51b	20	7.5	63	9
51c	20	12.0	71	8
51d	25	3.0	90	0
51e	70	3.0	85	0
51f	50	1.5	85	6

果を、51を33%の硫酸と2時間加熱するという古典的方法で処理した結果(表5)と比較すると、固相反応での能率と選択性の良さがよくわかる³⁸⁾。この反応はパラトルエンスルホン酸やトリクロロ酢酸のような固体酸による純然たる固相反応でもうまく進行する(表6, 7)³⁸⁾。パラトルエン酸による反応は極めて能率良く反応が進行し、トリクロロ酢酸による反応は、52と53の生成比が他の酸による場合と逆転しているのが面白い。ホスト化合物を用いて反応を制御することもできる。例えば、54aを硫酸で転位させると、54b, 54cおよび54dがそれぞ

Table 5 Pinacol rearrangement catalyzed by H_2SO_4 at 112°C for 2 h.

Pinacol	Yield (%) of	
	(52)	(53)
51a	56	30
51b	64	20
51c	78	17
51d	80	20
51e	88	2
51f	74	26

Table 6 Pinacol rearrangement catalyzed by *p*-TsOH at 60°C .

Pinacol	Reaction time (h)	Yield (%) of	
		(52)	(53)
51a	2.5	89	8
51b	0.5	45	29
51c	0.3	70	30
51d	0.7	39	19
51e	0.7	89	0
51f	1.0	54	41

Table 7 Pinacol rearrangement catalyzed by CC_3COOH at 20°C .

Pinacol	Reaction time (h)	Yield (%) of	
		(52)	(53)
51a	2.0	21	68
51b	3.0	38	62
51c	3.0	18	43
51d	2.5	38	62
51e	1.0	59	30
51f	2.0	30	64

れ 48, 29 および 5% の収率で生成するが, 54a と 42 との 1:1 包接化合物を塩化水素ガスまたはパラトルエン sulfonic 酸と反応させると, 54b のみが選択的に 44% の収率で生成した³⁸⁾。空間に余裕の少ない包接化合物中

54a

54b

54c

54d

では, 立体的に小さいハイドライドのみが選択的に移動するらしい。

オキシム誘導体 (55, 56) は 17 との包接化によって光学分割できるが, 光学活性なオキシムは包接化合物から

55

56

遊離させるとラセミ化し易いのでその光学純度の決定が容易でない。そこで, 包接化合物を固体のまま光学活性なラクタムへベックマン転位させて光学純度を決定した。17 とラセミ体の 55 とを包接させて得た 17 と (+)-55 との 1:1 包接化合物を 85% H_2SO_4 と $120-130^\circ\text{C}$ で 5 分間反応させると 80% e.e. の (-)-57 が 58% の収率で得られた。従って, (+)-55 の光学純度は 80% e.e. 以上であることが判明した。同様に, 17 と (+)-56 との 1:1 包接化合物からは 68% e.e. の 58 が得られた³⁵⁾。

57

58

アルカリ金属水酸化物によって起こる反応も固相で能率良く進行する。例えば, ベンジル (59) と KOH の混合物を 80°C で 2 時間反応させるとベンジル酸 (60) が得ら

59

60

れた (表 8)³⁹⁾。電子供与基が両方の芳香環に結合した 59h と 59i では固相でも $\text{HO}^\ominus$ の攻撃が起こりにくい (表 8)。なお, 溶液中でのベンジル酸転位は $\text{HO}^\ominus$ の攻撃でスタートするが, ラジカル種が反応中間体として介在することも知られている⁴⁰⁾。固相でのベンジル酸転位反応を ESR スペクトルで追跡すると強いシグナル ($g = 2.0049$) が観測されたので, 反応機構は固相でも溶液中でも同じであると考えられる。固相ベンジル酸転位が溶液中の場合と異なっている点はアルカリ金属水酸化物の種類と反応速度の関係である。LiOH と $\text{Sr}(\text{OH})_2$ は溶液中の反応の場合にのみ有効であったが, CsOH, RbOH お

Table 8 Yield of benzylic acid (59) produced by treatment of benzil (60) with KOH at 80°C in the solid state.

59	Ar	Ar'	Reaction time (h)	Yield (%) of 60
a	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0.2	90
b	C ₆ H ₅ -	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	0.5	92
c	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	6	68
d	C ₆ H ₅ -	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	0.1 ^{a)}	93
e	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	0.1 ^{a)}	72
f	C ₆ H ₅ -	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	6	91
g	C ₆ H ₅ -		6	95
h	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	6	32
i			6	0

a) Carried out at room temperature.

Table 9 Products and yields of Grignard reactions of 62 with 61 at room temperature for 0.5 h in the solid state and in ether solution.

	Grignard reagent		Product and Yield (%)			
	R	X	Solid state		Ether solution	
61a	Et	Br	63a (30)	64a (31)	63a (80)	64a (20)
61b	<i>i</i> Pr	Br	63b (2)	64b (20)	63b (59)	64b (22)
61c	Ph	Br	63c (59)	—	63c (94)	—

よび Ba(OH)₂ は固相で活性が高かった³⁹⁾。

グリニヤール反応も固相で円滑に進行する。通常の方法で調整したグリニヤール試剤溶液から溶媒を完全に除去して得たグリニヤール試剤(61)の粉末とベンゾフェノ

ンをメタノール水溶液中で2時間還流下に加熱すると66が60%の収率で得られるが、その精製は容易でない。

ン(62)の粉末を混合し、室温で30分放置して反応させると付加生成物(63)と還元生成物(64)が表9に示した収率で生成した⁴¹⁾。溶液中での反応生成物に比べて、固相では還元生成物の生成比が高いようである。固相では分子のパッキングが密であるので、グリニヤール試剤のβ位の水素の63への移動が起こり易いためと考えられる。フェノールやナフトール誘導体の鉄塩による酸化的カップリング反応は旧くから知られているが、アルコール水溶液中で加熱して反応させるため副反応生成物や鉄コロイドが副生して二量化生成物の精製が困難であり、その収率も低い。例えば、β-ナフトール(65)と FeCl₃·6H₂O

一方、65と FeCl₃·6H₂O の粉末の混合物を50°Cで2時間放置した後水洗して鉄塩を除去すると純粋な66が95%の収率で得られた⁴²⁾。同様に、67と69からは

それぞれ 68 と 70 が良い収率で得られた⁴²⁾。これらの反応はまた、振動や超音波照射で加速されるし、鉄塩として $[\text{Fe}(\text{DMF})_3\text{Cl}_2]$ $[\text{FeCl}_4]$ などを用いても良い⁴²⁾。

アセチレン化合物の銅塩による酸化カップリング反応も固相で円滑に進行する。例えば、アセチレンアルコール (71) と塩化第二銅ピリジン錯体 ($\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{Pyr}$) を固相で 50°C で放置すると 2 が 62% の収率で得られた³⁵⁾。同様の反応をアセトン中で行ってもほぼ同様な結果が得られるが、固相反応は溶媒の濃縮や生成物の抽出などの操作を簡便化できる。この方法をジアセチレンジオール誘導体 (72) に適用すると興味深い反応制御を行うことがで

きる。ラセミ体の 72 を溶液中で $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{Pyr}$ と反応させると環状二量体 (73) が得られるが⁴³⁾、固相で行うとポリマー (74) が得られる⁴⁴⁾。このポリマーは旋光度を示さない。溶液中では 72 の分子に自由度があり、環状二

量化を起こすが、結晶中の 72 の分子は配列を制御されており、重合反応のみが起こるものと考えられる。なお、光学活性な 72 の同様な反応は、固相で行っても溶液で行っても、光学活性なポリマーを与えるが、固相で行った場合には低分子量のポリマーが生成する。この低分子量のポリマーを溶液中で更に重合すると比旋光度が増大するので、このポリマーの光学活性は不斉炭素でなくへ

リックス構造に由来するものと考えられる⁴⁴⁾。

不飽和結合に対するハロゲンやハロゲン化水素の付加も固相で円滑に、しかも選択的に進行して生成物が良い収率で得られる。溶液中での付加反応では、付加反応に置換反応が付随して起こるので生成物が不純である場合が多いが、固相での反応は純粋な付加物を与える。また、固相反応では、シス/トランス、メソ/ラセミの生成物比にも高い選択性が見られる。 HCl , HBr , Cl_2 , Br_2 は気体として用いて、固体の不飽和化合物と接触させても良いが、 Cl_2 および Br_2 はそれぞれ固体の試剤、 Br_4NiCl_4 および $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HBr} \cdot \text{Br}_2$ (75) として用いても良い。紙数の都合で詳細なデータの紹介は省略するが、能率及び選択性の高い例として 2 つの付加反応をあげておく。従来、ブチンジオール (76) への Br_2 の付加は水中、 0°C で行わ

れ、トランス付加物 77 を 68% の収率で得ていた。これに対し、76 と 75 を固相、室温で 10 秒間接触させると 77 が 81% の収率で得られた³³⁾。78 への溶液中での Br_2 付加は、試剤が Br_2 でも 75 でも 79 と 80 をそれぞれ 70

および 30% の収率で与える。しかし、この反応を固相で行うと、いずれの試剤の場合でも 80 のみを選択的に与える³⁵⁾。

極性溶媒中で起こり易いとされる $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応も固相で円滑に進行する。例えば、81 をトルエンスルホン酸と室温で処理すると 10 分以内で反応が完結し、82 が 95% の収率で生成する³⁵⁾。

その他、アルドール縮合、クライゼン縮合、マイケル付加、ディールス-アルダー付加、カンニザロ反応、等々数多くの有機化学反応が固相で起こることを確めている

- a: Ar=Ph
 b: Ar=p-Me-C₆H₄-
 c: Ar=o-Cl-C₆H₄-
 d: Ar=p-Br-C₆H₄-

が、紙数の都合で省略する。

5.2. 不斉選択的固相有機化学反応 固相反応を光学活性種の存在下で行わせれば、不斉選択性が発現されるであろう。著者らは光学活性ホストにプロキラルなゲストを包接し、これに固相で試剤を反応させて光学活性な生成物を得た。

ケトン (83) と 17 との包接化合物をボラン-エチレンジアミン錯体 (85) と混合、時々攪拌しながら 24 時間室温、窒素下に放置すると光学活性アルコール (84) が得られた⁴⁵⁾。生成物とその収率および光学純度を表 10 に示し

Table 10 Yields and optical purities of 84 obtained by solid-solid reaction of the inclusion compound of 83 and 17 with 85.

Ketone 83			Product 84	
	Ar	R	Yield (%)	Optical purity (% e.e.)
84a	Ph	Me	96	44
84b	o-Tolyl	Me	57	59
84c	1-Naphthyl	Me	20	22
84d	2-Naphthyl	Me	29	5
84e	Ph	Et	55	42
84f	o-Tolyl	Et	64	42

である。光学純度は高くないが、固相でも不斉選択的の反応が起こることを示した最初の例として貴重である。この不斉還元反応は 17 の代りに 21a⁴⁵⁾ やシクロデキストリン⁴⁶⁾ をホストとして用いて行うこともできる。

Wittig 反応も固相で円滑に進行するが、光学活性ホストを用いて不斉選択的に行わせることもできた。21c と 4-メチルシクロヘキサノン (86) との 1:1 包接化合物と Wittig 試剤 87 を 70°C で 24 時間反応させると 42% e.e. の (–)-88 が 73% の収率で得られた⁴⁷⁾。同様に、89 からは 57% e.e. の (–)-90 が 58% の収率で得られ

た⁴⁷⁾。

酸無水物 91 と 21a との 1:1 包接体を *p*-メトキシアニリン (92) と室温で 3 時間反応させると 10.2% e.e. のカルボン酸アミド 93 が 86% の収率で得られた³⁵⁾。上記

の包接体を NaBH₄ で還元すると光学活性な 94 が得られたが、その光学純度は 3% e.e. に過ぎなかった³⁵⁾。この包接体を NaOMe と 80~90°C で 2 時間反応すると良い収率で光学活性ハーフエステル 95 が生成したが、その光学純度は未だ決定できていない³⁵⁾。

固相アルドール縮合を不斉選択的に行うこともできる。21c と 86 との 1:1 包接体を *p*-メトキシベンズアルデヒド (96) および NaOH と混合して室温で 12 時間放置すると光学活性な 97 が得られた。この場合も光学純

度は決定できていない。なお、この反応のトリオ/エリトロ比は 80 : 20 となり、同じ反応を $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ を用いて -78°C で行った結果⁴⁸⁾ とほぼ同じになった。

固相での不斉マイケル付加とアルドール縮合の組み合わせによる反応も面白い結果を与えた。21a と 98 との 1 : 1 包接体を 99 および NaOH と混合して室温で 24 時間放置しておく と 34% e.e. の (–)-101 が得られた³⁵⁾。

6. おわりに

固相光化学反応は比較的制御が容易であり、特に不斉制御の能率が良いので利用価値が高いと考えられる。しかし、多くの有機化学者の関心が高いのは、通常の有機化学反応の制御である。多くの有機化学反応が固相でも容易に進行することを見出したのは興味深い結果といえるが、その反応制御は光化学反応ほど容易でない。固相での制御、特に完全な不斉制御法の開発が今後の課題であるが、今回、紹介した結果から見てその可能性が高いと考えられる。また、この研究は、単に新しい合成法の開発という点からだけでなく、生体反応を含む自然界の多くの有機化学反応が無溶媒下、即ち、固相に近い状態で起こっていることを考え合わせて、この謎解きに迫る興味深いものがあると考ええる。

(平成 2 年 2 月 5 日受理)

文 献

- 1) 戸田美三夫, 有合化, 47, 1118 (1989)
- 2) F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, 140, 43 (1987)
- 3) R.E. Lutz, R.H. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4090 (1950)
- 4) H. Stobbe, K. Bremer, *J. Prakt. Chem.*, 123, 1 (1929)
- 5) D. Rabinovich, *J. Chem. Soc. B*, 1970, 11; K. Ohkuma, S. Kashino, M. Haisa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 46, 627 (1973)
- 6) K. Tanaka, F. Toda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 593
- 7) K. Tanaka, F. Toda, 日化誌, 1984, 141
- 8) M. Kaftory, K. Tanaka, F. Toda, *J. Org. Chem.*, 50, 2154 (1985)
- 9) M. Kaftory, *Tetrahedron Lett.*, 43, 1503 (1987)
- 10) G.W. Recknwald, J.N. Pitts, R.L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3028 (1953)
- 11) F.D. Greene, S.L. Misrock, J.R. Wolf Jr., *ibid.*, 77, 3852 (1955)
- 12) G.M. Schmidt, *J. Chem. Soc.*, 1964, 2014; *Pure Appl. Chem.*, 27, 647 (1971)
- 13) E.C. Taylor, R.O. Kan, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 776 (1963)
- 14) M. Kuzuya, A. Noguchi, N. Yokota, T. Okuda, F. Toda, K. Tanaka, 日化誌, 1986, 1746
- 15) F. Toda, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4299 (1988)
- 16) T. Fujiwara, N. Tanaka, K. Tanaka, F. Toda, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1989, 663
- 17) F. Toda, K. Tanaka, M. Yagi, *Tetrahedron*, 43, 1495 (1987)
- 18) M. Kaftory, K. Tanaka, F. Toda, *J. Org. Chem.*, 53, 4391 (1988)
- 19) F. Toda, M. Yagi, S. Soda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1413
- 20) A. Sekino, K. Hori, Y. Ohashi, M. Yagi, F. Toda, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 697 (1989)
- 21) F. Toda, *J. Biotech.*, 9, 161 (1989)
- 22) F. Toda, K. Tanaka, *Chem. Lett.*, 1987, 2283
- 23) F. Toda, K. Tanaka, T.C.W. Mak, *ibid.*, 1989, 1329
- 24) F. Toda, K. Tanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1429
- 25) 戸田美三夫, 現代化学, 1989, 18
- 26) W.G. Dauben, K. Koch, S.L. Smith, O.L. Chapman, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2616 (1963)
- 27) C. Ganter, S.M. Pokras, J.D. Roberts, *ibid.*, 88, 4235 (1966)
- 28) F. Toda, K. Tanaka, M. Oda, *Tetrahedron Lett.*, 29, 653 (1988)
- 29) G. Buchi, E.M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3104 (1961)
- 30) V. Ramamurthy, K. Venkatesan, *Chem. Rev.*, 87, 433 (1987)
- 31) G.S. Hurthy, P. Arjuman, K. Venkatesan, V. Ramamurthy, *Tetrahedron*, 43, 1225 (1987)
- 32) F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, 149, 211 (1988)
- 33) T.S. Cantrell, J.S. Solomoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 4656 (1970)
- 34) F. Toda, K. Tanaka, A. Sekikawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 279
- 35) 戸田美三夫他, 未発表
- 36) F. Toda, M. Yagi, K. Kiyoshige, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 958
- 37) F. Toda, K. Kiyoshige, M. Yagi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 28, 320 (1989)
- 38) F. Toda, T. Shigemasa, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1989, 209
- 39) F. Toda, K. Tanaka, Y. Kagawa, Y. Sakaino, *Chem. Lett.*, 1990, 373
- 40) I. Rajyagun, H.S. Rzepa, *J. Chem. Soc., Perkin 2*, 1987, 1819
- 41) F. Toda, H. Takumi, H. Yamaguchi, *Chem. Exp.*, 4, 507 (1989)
- 42) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.*, 54, 3007 (1989)

- 43) F. Toda, J. Okada, K. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 859 (1988)
- 44) F. Toda, Y. Tokumaru, *Chem. Lett.*, 1990, 987
- 45) F. Toda, K. Mori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1245
- 46) F. Toda, T. Shigemasa, *J. Carbohydr. Research*, 192, 363 (1989)
- 47) F. Toda, H. Akai, *J. Org. Chem.*, 印刷中
- 48) M. Majewski, D.M. Gleave, *Tetrahedron Lett.*, 30, 5681 (1989)

次 号 予 定

巻 頭 言

有機合成と革新技術.....安 井 昭 夫

総説および総合論文

環状エーテル誘導体の合成に関する最近の進歩.....小 槻 日 吉 三

ロイコトリエン合成の最近の進歩.....小 林 雄 一

島 崎 敏 幸

佐 藤 史 衛

N-ヒドロキシ-2-チオピリドンを用いた有機ラジカル反応の展開.....東 郷 秀 雄

藤 井 美 佐

横 山 正 孝

シスチン含有ペプチドの新規合成法.....大 高 章

藤 井 信 孝

複素環合素材としてのメソイオン化合物.....加 藤 博

小 林 知 重

N-ビニルイミノホスホランを用いる新規な複素環形成反応.....飯 野 幸 生

新 田 信

ケミカルス覚え書き

4-アミノピリジン.....西 浦 和 男

十 字 路

REVINDEX, 新しい合成ほか