有機結晶中のいくつかの不思議な分子挙動

戸田美三夫*

Some Curious Molecular Dynamics in Crystal

Fumio Toda*

本記事は、この1年間ほどの間に筆者らの研究グループで見出された有機結晶中の不思議な分子挙動についてまとめたものである。なお、この内容は、2005年9月30–10月1日の間、京都大学で開催された第14回有機結晶シンポジウム(世話人: 田村類教授)で行った本表題と同じ題目の招待講演の内容に準拠したものである。

1. *eq*-, および *ax*-halocyclohexane の結晶格子を利用した単離

これまで、平衡状態にある halocyclohexane の *eq*- および *ax*-conformer (スキーム1) を室温で純粋に単離した例は報告されていない。今回、ホスト化合物との包接化によって、chloro- 1 および bromocyclohexane 2 の *eq*- および *ax*-conformer を室温で純粋に単離し、それらの詳細な構造を明らかにすることができた。

まず、ホスト化合物3を液体の1から再結晶すると、3と1との1:1包接化合物4が無色の針状結晶として得られた。4のX線結晶構造解析(図1)によって、1は *eq*-conformer (1*eq*) として包接されていることが判明した¹⁾。同様に、3を液体の2から再結晶して得られる3と2の1:1包接結晶5を解析すると、2も *eq*-conformer (2*eq*) として包接されていることが判明した(図2)¹⁾。これは、1および2の *eq*-conformer (1*eq*, 2*eq*) が室温で純粋に単離されて、その構造が解明された最初の例である。

次に、1と2の *ax*-conformer (1*ax*, 2*ax*) の単離に挑戦

1: X = Cl; 2: X = Br

Scheme 1

* 岡山理科大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Okayama University of Science ()

した。ゲスト分子との包接化の際、狭い包接空孔を形成してよりコンパクトな立体配座の conformer を選択的に取り込むホスト化合物、9,9'-bianthryl 6²⁾を用いて、1*ax*, 2*ax* の包接化を試みた。6を1および2から再結晶

Fig. 1 X-ray structure of the inclusion complex of *eq*-chlorocyclohexane (1*eq*) with 3 (4). Fig. 2 X-ray structure of the inclusion complex of *eq*-bromocyclohexane (2*eq*) with 3 (5).

すると、それぞれ 1:1 の包接比の包接化合物 7 と 8 が得られた。7 の X 線構造解析は 2 が *ax*-conformer (2*ax*) として包接されていることを示した (図 3)³⁾。ただし、図 3 に見られるとおり 2*ax* 分子の半分は包接結晶中で disorder している。しかしながら、8 の結晶は X 線解析が困難な微細結晶であったので、2 の立体配座は赤外スペクトルと X 線粉末写真から *ax*-conformer (2*ax*) であると決定した。すなわち、2 は *eq*- および *ax*- 位の C-Br 伸縮振動に基づく赤外吸収をそれぞれ 687 と 659 cm⁻¹ に示すが、8 は 659 cm⁻¹ の吸収のみを示した (図 4)。さらに、7 と 8 の X 線粉末写真は極めて類似しており、これらの結果から 8 に包接されている 2 の立体異性体は *ax*-conformer (2*ax*) であると決定した。これらは、1 および 2 の *ax*-conformer が純粋に単離された最初の例である。さらに、赤外吸収スペクトルが包接結晶中のゲスト化合物の配座解析に極めて有力であることを示す結果でもある。

さらに、図 2 に示した包接化合物 7 中の 1*ax* 分子について、H と Cl 原子間の 1,3-diaxial 相互作用を詳細に

Fig. 3 Packing diagram of *ax*-chlorocyclohexane complex 7 which indicates the closest contacts.

Fig. 4 IR spectra of 2, 6 and 8 with using the ATR method.

Fig. 5 1,3-Diaxial interaction (hydrogen bond?).

検討した結果、次の興味深い事実が判明した。すなわち、1,3-位置の H と Cl 原子間距離は、H (1.20 Å) と Cl (1.75 Å) の原子の van der Waals 原子半径の和 (2.95 Å) よりも短いことがわかった (図 5)。このことは、1,3-diaxial 相互作用は、従来いわれてきた立体反発ではなく、水素結合である可能性を示唆するものである。そのことを証明するため、現在、H と Cl の原子間の電子密度 (charge density) を測定中である。

2. 溶媒蒸気中で促進される有機固体反応

これまで筆者らが長年行ってきた有機固体反応の研究で、少量の溶媒蒸気が固体反応を促進することを折に触れ体験してきた。そのことは論文にも断片的に記載してきたが、この事実をまとめて論文にしたのは、ずっと後年のことである。例えば、(+)-体 9a と (-)-体の 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl 9b の結晶を混合するとラセミ体 9c の結晶が得られるが、この固体状態での分子移動は少量の流動パラフィン、いわゆる Nujol の存在下で著しく促進されることを発表した⁴⁾。また、ホストとゲストの粉末を混合して、様々な包接結晶を調製する操作も少量の溶媒によって非常に促進されることを発表している⁵⁾。

このアイデアをさらに進めて、固体反応を極微量の溶媒蒸気存在下で能率よく行う方法を開発した。溶媒蒸気は化学量論比 (例えば、反応基質と溶媒蒸気のマール比 1:1) でよく、環境保全型で経済的、極めて簡単な新しい合成方法となるものである。以下に論文として既に発表したいくつかの例を紹介する⁶⁾。

ジケトン 10 とジシアノステレン 11 をメタノール溶液中で加熱して、縮合生成物 12 を得る反応の収率は 71% であり、その操作は煩雑である。しかし、この反応を固体状態、室温で、少量のメタノール蒸気存在下で行う

Table 1 Michael reaction of 10 and 11 in the solid state at room temperature in the absence or presence of solvent vapor^a.

Reaction scheme showing the Michael reaction of 10 and 11 to form 12. 10 is 2,2-dimethyl-1,4-cyclohexanedione. 11 is 4-chloro-3-cyano-1,3-butadiene. 12 is a tricyclic product with a cyano group and an amino group.

conditions		yield of 12 (%)
solvent vapor	reaction time(h)	
— ^b	4	21
MeOH	1	63
MeOH	2	81
MeOH	4	90
MeCN	2	25
MeCN	4	51

^a When the reaction was carried out in MeOH solution for 1 h, 12 was obtained in 71% yield. ^b Reaction was carried out at 100 °C.

と、2時間で81%、6時間で90%の収率で12を与えた(表1)。溶媒蒸気が存在しないと、100 °C、4時間の反応で12の収率は21%であったので、メタノール蒸気の効果は明らかである。しかし、アセトニトリル蒸気は効果が低かった。固体反応にも溶媒効果が存在するものと考えられる。

次に、カルコン13とピリジン臭素錯体14の粉末を混合して室温で反応させ、臭素付加生成物15、16を得る反応を各種の溶媒蒸気の下で行った(表2)。溶媒蒸気の下で行った4時間の反応の収率が72%であるのに対して、溶媒蒸気の下での反応効率、収率は極めて高い。特に、ジクロロメタン、クロロホルム、

Table 2 Addition reaction of Br₂ to 13 in the solid state at room temperature in the absence or presence of solvent vapor^a.

Reaction scheme showing the addition of Br₂ to 13 to form 15 and 16. 13 is 1,3-diphenylbut-3-en-2-one. 14 is a pyridine-bromine complex. 15 is the erythro isomer and 16 is the threo isomer of the dibromide.

conditions		products	
solvent vapor	reaction time (h)	yield (%)	15:16 ratio
—	4	72	100:0
CH ₂ Cl ₂	1	95	99:1
MeCN	2	82	100:0
CHCl ₃	1	94	98:2
MeOH	2	88	100:0
EtOH	2	81	99:1
benzene	4	95	95:5
H ₂ O	4	73	100:0
Et ₂ O	2	93	100:0
hexane	4	71	100:0

^a When the reaction was carried out in CH₂Cl₂ and MeCN solution for 1 h, 15 and 16 were obtained in 62 (91:9) and 67% (100:0) yields, respectively, in the 15:16 ratios indicated.

エーテルによる効果が優れている。この反応を溶液中で行うと、収率、立体選択性ともに低くなる(表2)。カルコンの種々の誘導体17への臭素付加反応に対するジクロロメタン蒸気の効果も極めて大きい(表3)。

ジベンゾイルエチレン20と14の固体反応で臭素付加物21、22を合成する固体反応も、ジクロロメタン蒸気で著しく促進される(表4)。これらの固体反応は能率が良いだけでなく、立体選択性も高い。この反応をジクロロメタン中に行うと、*meso*体21と*rac*-体22とが1:1の比率で得られる。この固体反応が溶媒蒸気の下によりいかに能率よく進行するか、赤外スペクトルによって反応を追跡し、詳細に検討した(図6)。反応の進行に

Table 3 Addition reaction of Br₂ to 17 in the solid state at room temperature in the absence or presence of solvent vapor^a.

Reaction scheme showing the addition of Br₂ to 17 to form 18 and 19. 17 is a substituted stilbene derivative. 18 is the erythro isomer and 19 is the threo isomer of the dibromide.

17a: R₁=Cl, R₂=H
 17b: R₁=H, R₂=Cl
 17c: R₁=H, R₂=OMe
 17d: R₁=NO₂, R₂=H

	conditions		products	
	solvent vapor	reaction time (h)	yield (%)	18:19 ratio
17a	—	3	9	100:0
	CH ₂ Cl ₂	3	85	100:0
17b	—	3	4	100:0
	CH ₂ Cl ₂	3	93	100:0
17c	—	2	6	100:0
	CH ₂ Cl ₂	2	87	100:0
17d	—	2	0	100:0
	CH ₂ Cl ₂	6	70	93:7

^a All reactions were carried out by mixing every one hour by spatula.

Table 4 Addition reaction of Br₂ to 20 in the solid state at room temperature in the absence or presence of solvent vapor^a.

conditions		products	
solvent vapor	reaction time (h)	yield (%)	21:22 ratio
—	20	38	83:17
CH ₂ Cl ₂	2	88	89:11
MeOH	2	34	88:12
EtOH	2	36	91:9

^a When the reaction was carried out in CH₂Cl₂ for 2 h, a 50:50 mixture of **21** and **22** was obtained in 73% yield.

Fig. 6 Monitoring of the solid state reaction of 20 with 14 in the presence (A) and absence (B) of CH₂Cl₂ vapor by the ATR IR method.

よって、20の共役したC=O吸収が消失し、21および22の非共役のC=O吸収が増大する様子を観察した。ジクロロメタン蒸気の存在下での反応が1時間でほぼ終了しているのに対し、存在しない場合には反応が極めて遅いことがわかる。

なぜ、溶媒蒸気は固体反応をこれほどまでに促進するのか？この謎を解くため、溶媒蒸気が結晶中にいかに浸透し易いかを測定した。ラセミ体の2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl 9cの粉末を重水素化メタノール(MeOD)の蒸気と接触させて、9cの水酸基が重水素化される反応(スキーム2)を赤外吸収スペクトル測定で追跡

Scheme 2

Fig. 7 Monitoring by IR spectra of the deuteration reaction of 9c with MeOD vapor in the solid state.

した(図7)。2時間の接触でほぼ半分の水酸基が重水素化された。すなわち、9cの結晶中に重水素化メタノールの蒸気が効果的に浸透し、拡散していく様子がわか

る。この溶媒蒸気とともに反応試剤の分子も浸透していき、固体反応を能率よく起こすことが容易に想像できる。さらに詳しい機構に関しては今後解決すべき重要な研究課題である。

3. 相転移反応

最近見つかった結晶中での興味深いいくつかの相転移反応を紹介する。

3.1 2-ピリドン誘導体の光二量化に関連する相転移

反応

まず、2-ピリドン類の光二量化反応の重要性について考えてみる。ヌクレオチドのチミンが光二量化を起こすと、DNA が損傷されて、皮膚がんの原因になることが知られている(スキーム 3)。このことと関連して、チミ

thymine in DNA

Scheme 3

ンと類似の骨格を持つ 2-ピリドン誘導体、特に、5-位に置換基を持つ誘導体の光反応は興味深い。筆者らは、これまで数多くの 5-置換の 2-ピリドン誘導体の光反応制御を研究してきている。例えば、5-クロロ-23a および 5-メチル-2-ピリドン 23b を 2,2'-ビフェニルジカルボン酸 24 に包接させると、包接比 1:1 の包接錯体 25a, 25b が得られる。25a, 25b を光照射すると、それぞれ *cis-anti* dimer 26a および 26b が得られた(スキーム 4)⁷⁾。25a および 25b の X 線結晶構造解析は、2 個のピリドン分子が二量化して *cis-anti* dimer を与える位置に配列していることを示した⁸⁾。しかしながら、この方法では、チミンの *cis-syn* dimer に相当する 2-ピリドン誘導体の *cis-syn* dimer は生成しなかった。そこで、1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸 27 と 23a との 1:4

包接錯体 28 を調製し、光照射すると[4 + 4]光二量化が起こって *cis-syn* dimer 29 が生成した(スキーム 4)。幸運なことに、29 は熱異性化によって[2+2]二量体である *meso-cis-syn* dimer 30 を与えた(スキーム 11)。28 の X 線構造解析は、光二量化によって 29 を与える位置に 2 個の 23a 分子同士が接近して配列していることを示した⁸⁾。しかし、この方法は 23b には適用できなかったため、次に示す方法を考えた。

1,3,5-ベンゼントリカルボン酸 31 と 23b をメタノールから再結晶すると、31 と 23b と MeOH との 1:1:1 包接錯体 32 が得られた。しかし、残念ながら 32 は光反応を起こさなかった。32 の X 線解析結果によって、23b 分子同士はアンチ方向に、しかも二量化できないほど遠く離れた位置に配列していることがわかった(図 8)。また、32 は不安定で、放置しておくとも容易に MeOH が脱離して粉末状の包接錯体 33 になる。この錯体 33 も光反応を起こさなかった。しかしながら、この粉末を 120 °C に 10 分加熱するか、MeCN 蒸気と 24 時間接触させると、光反応する粉末 34 に相転移し、34 の光照射で目的の *meso-cis-syn* dimer 35 を 60% の収率で与えた(スキーム 5)⁹⁾。この相転移で生じた錯体 34 の構造は X 線粉末写真からの構造解析によって明らかにした。その結果、34 中では 23b の分子は光二量化で容易に 35 を与える位置に、接近して位置していることが判明した(図 9)。分子間距離は 3.840 Å と極めて接近している(図 10)。以上の結果は、33 から 34 への相転移によって、互いにアンチ配列している 2 個の 23b 分子の 1 個が 180 度回転して互いにシン配列になり、しかも分子同士が近くに移動してくることを示している。このように、光反応性のない包接錯体結晶が相転移によって、光反応性のある錯体結晶に相転移するのは極めて珍しいことである。さらに、この相転移反応が、溶媒蒸気で起こることはさらに一層興味深いことである。

31 と 23b との包接錯体に関するもう 1 つの相転移反応が見つかった。31 と 23b の粉末を混合すると、両者の包接錯体 36 が粉末として得られた。36 は光反応性を

Scheme 4

Scheme 5 Reversible phase transition between photochemically nonreactive and reactive complexes. For clarity the host molecules are omitted.

Fig. 8 X-ray structure of the 1:1:1 complex of 31:23b:MeOH (32).

Fig. 10 Distances between 5-methyl-2-pyridone 23b molecules in 34.

Fig. 9 Packing diagram of 34.

示さなかったが、36を120℃で10時間加熱すると、相転移によって粉末状の錯体37に変わり、37の光照射で *rac-trans-anti* dimer 38を40%の収率で与えた(スキーム5)。この相転移反応機構のX線構造解析による解明は未だできていないが、生成物38の構造から予想すると、スキーム5に示したような相転移が起こっているものと考えられる。さらに興味深いことに、36や37はメタノール蒸気と接触させると32を与えた。特に、37から32への変換は、光反応を起こす錯体から光反応を起こさない錯体への逆の相転移である。つまり、両錯体間の相転移反応は可逆的に起こることが判明したことになる。

3.2 *rac*-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl 9c と Me_4NCl 38 とのラセミ錯体からコングロメレート錯体への相転移反応

不斉合成のキラル触媒として、光学活性な 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl 9a, 9b は極めて有用である。9a, 9b はラセミ体 9c の光学分割で得られる。これまで種々のキラルホストとの包接化による 9c の分割法を報告しているが^{10, 11)}、最近、筆者らはキラル源を必要としない最も簡便な分割法を報告した。すなわち、9c が Me_4NCl 38 とコングロメレート錯体を形成し易いことを見出し、この事実を利用して 9c の簡便で能率よい分割法を確立した^{12, 13)}。今回、このコングロメレート錯体は固体状態でも容易に生成することが判明した。すなわち、9c と 38 とのラセミ錯体 39 の結晶を加熱するかメタノール蒸気と接触させると、コングロメレート錯体 40 に転移した。言うなれば、固体状態で光学分割ができることを示唆する結果であり、極めて目新しい相転移反応である。

まず、9c と 38 とのラセミ錯体 39 とコングロメレート錯体 40 の興味深い選択的調製法を示す(スキーム 6)。9c (1.43 g) と等モルの 38 (0.55 g) を 7 および 15 ml のメタノールから再結晶すると、それぞれ 39 および 40 が得られた。また、等モル量の粉末の 9c と 38 の混合物を室温で 170 時間放置すると 39 が生成した。一方、この粉末の混合物をメタノール蒸気中に 1 時間放置しておくと

40 が生成した。39 は X 線構造解析に適当な良い結晶を与えなかったが、9b と 38 との包接結晶 41 の構造は図 11 に示してある^{12, 13)}。

39 の結晶を 160 °C で 5 分間加熱するかメタノール蒸

Scheme 7

Fig. 11 X-ray structure of the 1:1 complex of 9b and 38 (41).

Scheme 6

Fig. 12 Microscopic observation of the phase transition from 39 to 40 by MeOH vapor.

気と30分間室温で接触させると40の結晶に転位した(スキーム7)。この相転位を顕微鏡で観察した結果を図12に示してある^{12,13)}。

4. 固体状態でも有効な種結晶

9cは多くのゲスト分子と包接化合物を形成する¹⁴⁾。今回、9cとエチルエーテルとの3:1 42および1:2 43の包接比の2種類の包接化合物に焦点を当てる。42と43は次のようにして選択的に調製できることがわかった。9c(0.2 g)を3および5 mlのエチルエーテルから再結晶するとそれぞれ42と43が得られた。溶液濃度によって包接比を制御できる面白い例である(スキーム8)。では、4 mlのエチルエーテルから再結晶するとどうなるか? その場合、再結晶の微妙な条件の違いによって、42が析出したり43が析出したりする。もちろん、微量の42を種結晶として加えておけば42が得られるなど、種結晶によっても完全制御できる。42, 43ともに不安定で、エーテルゲストが脱離しやすいが、42が相対的により安定である。両者のX線構造解析結果は図13, 14に示してある¹⁴⁾。

42, 43とも容易にエーテルが脱離して9cになる。これらの9cにエーテル蒸気を接触させると、それぞれも

Scheme 8 Inclusion complexation of 9c and Et₂O by recrystallization of 9c from Et₂O solutions of different concentration.

Fig. 13 Crystal structure of the 1:2 complex of 9c and Et₂O (43).

Fig. 14 Crystal structure of the 3:1 complex of 9c and Et₂O (42).

Scheme 9 Memory of inclusion pattern.

との42, 43に戻る。つまり、42のエーテルの抜け殻からは42が、43の抜け殻からは43が再生される。つまり、これらの抜け殻はもとの包接形態を記憶していることになる(スキーム9)。この事実を説明できるのは種結晶の残留である。それぞれの抜け殻には元の包接結晶が少量残留しており、これが種結晶として働いている可能性が高い。この仮定を確かめるため、42からの抜け殻に43の種結晶を少量加えてエーテル蒸気と接触させると43が得られた。同様に、43からの抜け殻に少量の42を加えてエーテル蒸気と接触させると42が生成した(スキーム9)。さらに、新しく調製した9cに、少量の42および43を種結晶として加えておいて、エーテル蒸気と接触させると、それぞれ42および43が生成した。種結晶が包接の形態を制御していることは確かである。擬似種結晶も有効であることも判明した。例えば、9cとメチルアセテートとの3:1包接結晶を種結晶として用いて、9cにエーテル蒸気を接触させると42が得られた。また、9cとシクロペンチルメチルエーテルとの1:2包接結晶を種結晶として用いると43が生成した¹⁴⁾。

この種結晶の種明かしができてすぐ頭に浮かんだのは、数十年も昔、筆者が学生のころ先輩諸氏から聞いた“光学分割”に関する昔話である。当時、ジアステレオマー法による光学分割には苦労話が多く、“ある実験室の部屋では分割がうまく行くが、部屋を移ると成功しな

い”多くの例があるが、これはきっと分割がうまく行く部屋の壁がキラリに配向しているせいではないかといった先輩たちの話を聞いた覚えがある。いま考えるに、これは、先に使ったガラス容器、あるいは実験台や壁に付着している光学活性体の種結晶が、ことの成否を決めていたかも知れない。アボガドロ数が示す分子の数の多さを考えれば、残留しているごく微量の種結晶あるいは種分子がことの成否を分けていた可能性は十分考えられる。

このようなことは、光学分割に限らず、結晶や分子が関わる数々の現象の中にも存在している可能性がある。だから、化学はぞくぞくするほど面白く、楽しいと感ずるのは化学者共通であろう。

ま と め

有機固体化学には多くの未開拓の分野がある。その中には、少量の溶媒蒸気で能率よく選択的に進行する反応をうまく展開させて、工業的製造工程を経済的で環境保全型の革命的な方法に変えるなどのヒントを掴める可能性もある。固体反応の分子挙動、反応機構を解明すれば、難解な溶液反応機構や溶液中の分子挙動を解明できるルートが開かれる可能性も大きい。この記事が、このような野心的な戦略を立てる一助にでもなれば幸いである。

(2005 年 10 月 24 日受理)

文 献

- 1) S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, *Chem. Commun.*, 2004, 2354
- 2) F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, 140, 43 (1987)

- 3) S. Hirano, S. Toyota, M. Kato, F. Toda, *Chem. Commun.*, 2005, 46
- 4) F. Toda, K. Tanaka, H. Miyamoto, H. Koshima, I. Miyahara, K. Hirotsu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1997, 1877
- 5) N. Shan, F. Toda, W. Jones, *Chem. Commun.*, 2002, 2372
- 6) S. Nakamatsu, S. Toyota, W. Jones, F. Toda, *Chem. Commun.*, 2005, 3808
- 7) S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, *Chem. Commun.*, 2005, 643
- 8) S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, *Heterocycles*, 64, 383 (2004)
- 9) S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, K. Fujii, Y. Ashida, H. Uekusa, unpublished data
- 10) F. Toda, “*Enantiomer Separation*” ed. by F. Toda, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2004, p 1
- 11) F. Toda, “*Green Separation Processes*” ed. by C. A. M. Afonso, J. G. Crespo, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, p 155
- 12) K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, *Tetrahedron*, 60, 7767 (2000)
- 13) K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, *Chem. Commun.*, 2004, 1884
- 14) K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, S. Chatziefthimiou, P. Giastas, I. M. Mavridis, M. Kato, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 5097 (2005)

PROFILE

戸田 美三夫 岡山理科大学大学院理学研究科・教授 理学博士

〔経歴〕1956 年大阪大学理学部生物学科卒業、1958 年大阪大学大学院有機化学系研究科修士課程修了、1960 年同上博士課程中退、同年大阪大学理学部助手、1966-99 年愛媛大学工学部教授、1999 年より現職。1988 年有機合成化学協会賞、1993 年日本化学会賞、1999 年井上春成賞、2003 年モレキュラーキラリチー賞。〔専門〕有機化学、有機固体化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]