

■原 著■ 2007 年度神奈川大学総合理学研究所共同研究助成論文

## 不斉ナノ空間の構築と不斉認識・不斉合成反応

木原 伸浩<sup>1,2</sup> 森 和亮<sup>1</sup>

### Construction of Chiral Nano-Space toward Chiral Recognition and Asymmetric Reaction

Nobuhiro Kihara<sup>1,2</sup>, Wasuke Mori<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, Kanagawa University, Hiratsuka-City, Kanagawa 259-1293, Japan

<sup>2</sup> To whom correspondence should be addressed. E-mail: kihara@kanagawa-u.ac.jp

**Abstract:** Synthesis of axially chiral dicarboxylic acids with a rigid and straight structure was studied. The preparation of copper salt of this type of dicarboxylic acid was also studied. Optically active 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-4,4'-dicarboxylic acid 2a was prepared from the corresponding bromide 3 via cyanation followed by hydrolysis although the reaction proceeded in very low yield. We found that 2a could be effectively prepared from 3 via palladium complex-catalyzed vinylation followed by KMnO<sub>4</sub> oxidation. Direct carboxylation of 3 via lithiation followed by the reaction with CO<sub>2</sub> was unsuccessful because of the instability of the monolithiated intermediate. The synthesis of optically active allene-1,3-dicarboxylic acid 9 was investigated. The optical resolution of racemic 9 via the quinine salt was unsuccessful due to slow decomposition, therefore, diastereomeric resolution of (-)-menthyl ester was investigated. A copper (II) salt of racemic 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylic acid 15 was prepared. X-ray crystallographic analysis of the single crystal of 15-Cu (II) showed a 2D infinite sheet structure, where each sheet was composed of only one of the enantiomers of 15. The crystal had micropores of 4.15 Å diameter, which well corresponded to the value obtained from the micropore size distribution measurement. Because of the micropore structure, the crystal showed a large surface area (BET: 642 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>, Langmuire: 919 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>).

**Keywords:** axially chiral dicarboxylic acid, open frame network, chiral nano-space, copper (II) salt, micropore

### 序論

分子はその結晶状態において基本的に密に充填した構造を取る。しかし、分子間相互作用などが働くことで、密に充填するよりも安定な結晶形が存在する場合、ナノスケールの空隙を持つ結晶構造をとることになる。このような空隙では、ファン・デル・ワールス力が強く働き、空隙の形状に支配された小分子の取り込み・認識・吸着など、特徴的な性質が現われることになる。

このような空隙を作り出すための基本的なモチーフとして、遷移金属のカルボン酸塩は極めて強力なものである<sup>1)</sup>。二価の遷移金属イオンにカルボン酸イオンが配位する際には、多くの場合、図1に示す

ようなランタン型の二核錯体構造を取る。4つのカルボン酸イオンは金属-金属中心核が作る軸の周りに4回回転対称性を持つように配置しており、また、それぞれの金属イオンには配位子（通常は水）が配位しているが、それぞれの配位子は金属-金属軸上に配置している。

ここで、カルボン酸として二価のカルボン酸を用い、配位子として二座配位子を用いると、二核錯体を格子点とする格子が作られる。ジカルボン酸も配位子も剛直で直線構造を有するならば、図1に示した二核錯体構造は非常に安定であるため、得られる錯体は閉じることなく三次元的に広がった無限格子

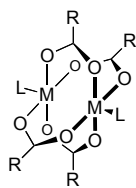


図 1. 遷移金属カルボン酸塩の一般構造.

を与えることになる (図 2)。このような無限格子は柱の間に安定な空間を持つ。そのようにして作られるナノスケールの空間は、用いるカルボン酸や配位子の構造によって、そのサイズだけでなく形状や空隙内にある官能基も自由に制御することができ、ひいては、空隙の性質をも制御することができる。

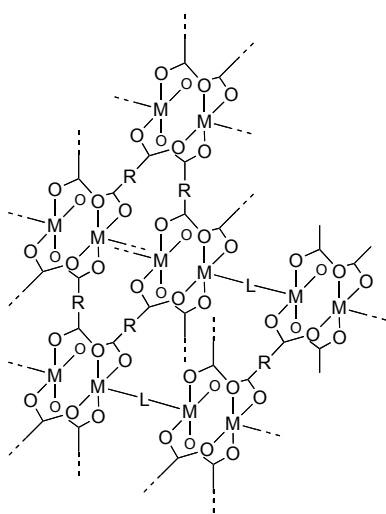


図 2. 二座配位子で架橋された遷移金属(II)カルボン酸塩の作る三次元無限格子.

空間に高度な非対称性を導入すると、不斉な性質が現われる。不斉空間は、不斉認識・不斉合成の場として非常に重要であるが、特に、遷移金属カルボン酸塩から作られるナノスケールの空間に不斉を導入すれば、空間の形状で制御される特異な不斉制御が可能になると期待できる。

我々は、そのような観点から、カルボン酸として不斉ジカルボン酸を用いた不斉ナノ空間の構築を検討した。安定なナノ空間を構築するためには、ジカルボン酸が剛直な構造をもっている必要がある。そこで、シクロペンタン環により 2 つのカルボキシ基が固定された樟脳酸を用いた。樟脳酸銅(II)は、樟脳酸が配位子としても働き、期待したような無限格子構造を形成したが、配位した樟脳酸により空隙が埋められ、空隙を持たなかった。一方、ピラジンや 4,4'-ビピリジンを用いると、[110]方向にそれぞれ約  $2.8 \text{ \AA} \times 3.5 \text{ \AA}$  と約  $7.0 \text{ \AA} \times 3.5 \text{ \AA}$  の空隙を持つ無限格子構造の結晶が得られた。また、CD スペクトルから、これらの空隙が不斉環境を持つこと

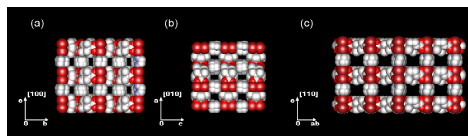
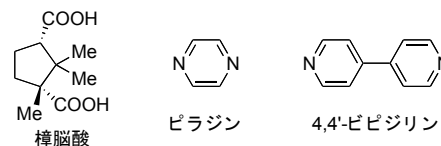


図 3. 樟脳酸、ピラジン、4,4'-ビピリジン、および、樟脳酸銅(II)ピラジン錯体の結晶構造：(a) [100]方向から、(b) [010]方向から、(c) [110]方向からそれぞれ見たもの。

も明らかとなった (図 3)。

しかし、樟脳酸は直線構造ではないので、類似のジカルボン酸で常に無限格子が得られるとは限らない。また、樟脳酸は天然物であるので、様々な形状や大きさのナノ空間を得ることは難しい。

一般に、直線構造を持つカルボン酸は不斉を持たない。しかし、軸不斉を利用すれば、直線構造と高度の不斉を両立できる。実際、軸不斉をもつ化合物を利用することで優れた不斉触媒や不斉分子認識場が構築されてきた<sup>2, 3)</sup>。したがって、軸不斉を有するジカルボン酸や配位子を用いて遷移金属塩やその錯体を合成すれば、高度な不斉環境を有するナノ空間が構築できるものと考えられる。

本研究では、いくつかの軸不斉ジカルボン酸の合成とそれによる遷移金属錯体の合成を検討した。

## 結果と討論

### 1,1'-ジナフタレン-4,4'-ジカルボン酸誘導体の合成

1,1'-ジナフタレン-2,2'-ジオール 1 は最も重要な軸不斉を有する化合物である (図 4)。1 は入手も容易なため、1 を基本骨格とする様々な分子システムが広く検討されている。ここで 1 の 4,4'位を利用すれば 1 を基本骨格とする直線型のジカルボン酸や軸配位子が得られると考えられる。このような軸不斉カルボン酸や配位子を用いて遷移金属塩やその錯体を合成すれば、高度な不斉環境を有するナノ空間が構築できるものと考えられる。また、1 の水酸基を利用すれば、そのような細孔で不斉反応を行うことも期待できる。

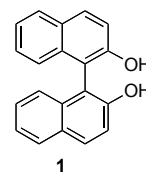


図 4. 1,1'-ジナフタレン-2,2'-ジオール.

そこで、ジカルボン酸として **2** を分子設計した (図 5)。一連の置換基を持つジカルボン酸 **2** は、**2a** から官能基変換で合成できるものと期待できる。**2a** は文献<sup>3)</sup> 既知の化合物であり、臭化物 **3** から 4,4'位のシアノ化と続く加水分解で合成できると報告されている。しかし、**3** のシアノ化は効率が悪いだけでなく、シアノ化体 **4** の加水分解には厳しい反応条件が必要である。実際、文献<sup>4,5)</sup> に従って **3** をシアン化銅(I) と反応させたところ、**4** は得られたものの、その収率は 7%に過ぎなかった。これでは **2** を用いて様々な遷移金属錯体を合成することはできない。そこで、(**R**)-**1** から合成した(**R**)-**3** を用いて、効率良く **2** に誘導することを検討した。

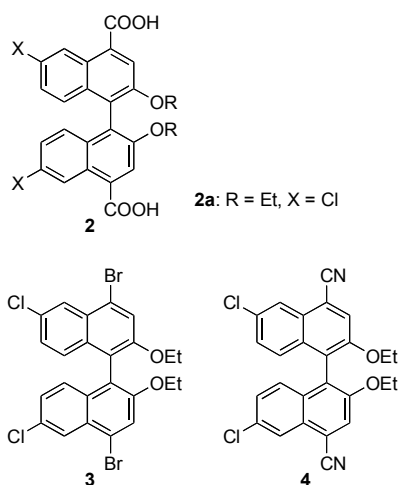


図 5. 標的ジカルボン酸 **2** とその前駆体。

まず、**3** をハロゲン-金属交換反応でリチオ化した後、直接カルボン酸化することを考えた (図 6)。**3** をブチルリチウムでリチオ化し、ドライアイスで処理した。しかし、期待したカルボン酸 **2a** は得られず、複雑な分解生成物とともにプロトン化された **5** が得られるのみであった。

これは、リチオ化体と二酸化炭素との反応が遅いからであると考え、ドライアイスの代わりに、容易に取り扱える (Boc)<sub>2</sub>O を用いて同様に反応を行った (図 7)。反応混合物の EI-MS によって **6** が含まれていることは確認できた。しかし、<sup>1</sup>H-NMR スペク

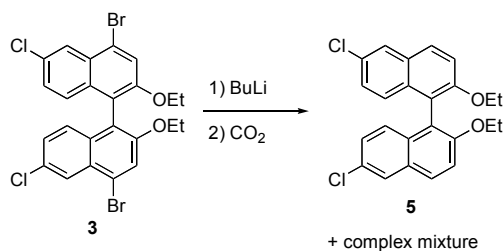


図 6. 直接カルボキシ化の試み。

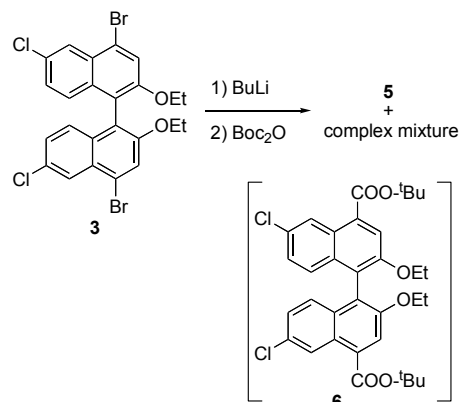


図 7. Boc<sub>2</sub>O によるカルボキシ化の試み。

トルから、tert-ブチルエステルの割合は極くわずかであり、主生成物はやはりプロトン化された **5** のようであった。

完全に無水で反応を行なうことにより **5** の生成を抑えることができると期待し、リチオ化した後、ドライアイスから発生させた二酸化炭素を吹き込んで反応させたところ、**5** を副生することなく **2a** を得ることができたがその収率は極めて低いものであった。

そこで、直接カルボキシ化するのではなく、いったんビニル化してから **6**、酸化的にカルボキシ化することを検討した (図 8)。熊田-玉尾カップリング反応条件で **3** をビニル Grignald 試薬と反応させようとしたが、ビニル体 **7** は得られなかった。ビニルボランとの鈴木-宮浦反応やビニルスズとの右田-Stille 反応も全く進行しなかった。この原因をいろいろ検討したところ、**3** が単体硫黄を含んでおり、これが反応を妨害していることが明らかとなった。単体硫黄は、**3** の合成の際に過剰の臭素を除くのに用いたチオ硫酸ナトリウムに由来するものである。そこで、**3** から硫黄を除きビニル化を再び検討したところ、鈴木-宮浦反応によっても、右田-Stille 反応によっても、いずれも定量的にビニル体 **7** を得ることができた。

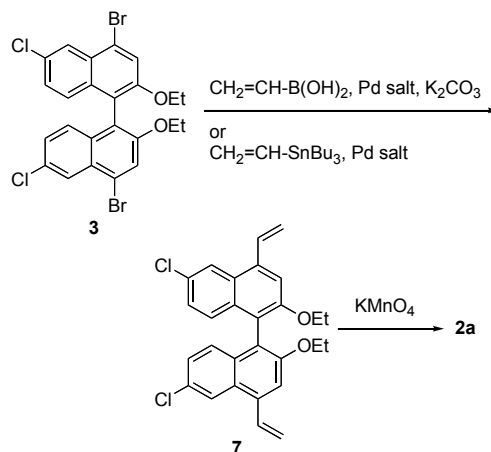


図 8. ビニル化と酸化によるカルボン酸合成。

ビニル体 7 は過マンガン酸カリウムで酸化することでカルボン酸 2a とすることができたがその収率は低い。酸化条件が強すぎ、ナフタレン核の酸化まで進行しているようであるので、より穏やかな条件での酸化をさらに検討している。

一方、単体硫黄を含まない 3 で再び直接カルボキシ化を検討した。しかし、やはり主生成物は複雑な分解生成物であった。分解生成物の中にモノブロモ体が見られないことから、モノリチオ体 8 が不安定な化合物なのであろうと推定される (図 9)。

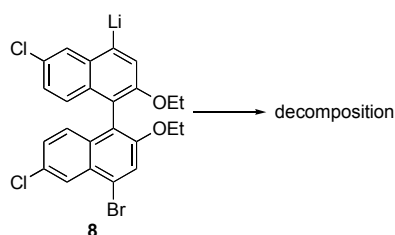


図 9. 不安定なモノリチオ体.

#### アレン-1,3-ジカルボン酸の合成と光学分割

1,1'-ジナフタレン-2,2'-ジオール 1 以外にも様々な軸不斉化合物があるが、それらは十分に活用されているとは言えない。また、1 を基本骨格とするとカルボキシ基間の距離が広くなりすぎ、細孔の大きさを小さくすることが難しい。そこで、軸不斉ジカルボン酸として、アレン-1,3-ジカルボン酸 9 に着目した (図 10)。9 でナノ空間を構築すれば、9 の作る急峻な軸不斉により優れた不斉場が得られるものと期待できる。

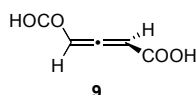


図 10. アレン-1,3-ジカルボン酸.

9 は Jones らによる唯一の合成研究がある程度で<sup>7)</sup>、合成的にはほとんど利用されていないが、キニーネとのジアステレオマー塩とすることで光学分割できることが報告されている<sup>8)</sup>。そこで、Jones の報告に従い<sup>7)</sup>、市販の but-3-yn-1-ol から合成した 10 の Jones 酸化を行なった (図 11)。その結果、酸化と異性化が同時に起こり、9 を含む混合物が得られた。9 は未反応の 10 を含んでいたが、再結晶等の精製手段では 10 を除くことはできなかった。また、残存する 10 を酸化して除くことも検討したが、反応混合物を再び Jones 酸化条件に晒したところ、9 の分解が見られ、純粋な 9 を得ることはできなかった。そこで、10 を含んだままで 9 を取り扱い、光学分割の過程で同時に精製も行なうこととした。

9 をキニーネとの塩にし、再結晶によって水に対

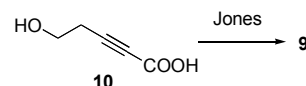


図 11. 9 の合成.

する溶解性の低いジアステレオマー塩を得ることを検討した。しかし、9 のキニーネ塩は除々に分解していき、純粋な塩が得られなかっただけでなく、塩の中での 9 の割合の著しい低下が見られた。これは、9 が比較的熱安定性の低いカルボン酸であることによるものであると考えられる。実際、644 mg のラセミ体の塩から、光学活性な 9 はわずかに 25 mg (27%) しか得られないと報告されており<sup>8)</sup>、実用的な光学分割法ではないと考えられる。

そこで、9 を光学活性アルコールでエステル化し、ジアステレオマー分離してから 9 を再生することを検討した。光学活性アルコールとして (*R*)-1-フェニルエタノール 11 を選びエステル化を検討した (図 12)。しかし、エステル化するために 9 を EDC で活性化したところ直ちに分解してしまい、エステルは得られなかった。これは 9 の活性エステル 12 が熱的に不安定であるためと考えられる。

9 やその誘導体は必ずしも熱的に安定ではないの

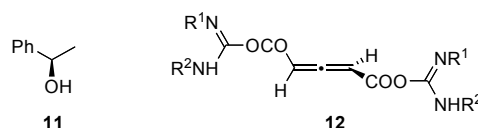


図 12. 光学活性アルコール 11 と不安定な活性エステル 12.

で、9 を直接光学分割するのではなく、光学的に純粋な 9 の前駆体から 9 を誘導することを検討することにした。加藤らは、9 のメントールエステルが、再結晶によって容易にジアステレオマーに分割できることを報告している<sup>9)</sup>。しかも、9 のエステルはトリエチルアミンによって軸不斉が反転ラセミ化するため、トリエチルアミンの存在下で結晶化を行なうと、原理的に定量的に一方のジアステレオマーだけを得ることができるとされている。そこで、9 の (-)-メントールエステル 13 を合成し、そのジアステレオマー分離を検討した (図 13)。13 をトリエチルアミンの存在下で結晶化させようとしたが、うまく結晶化しなかった。13 には不純物としてその前駆体 14 が混じっていただけでなく、結晶化条件で 13 に対して系中の何らかの求核剤が攻撃し、13 の分解が起こったものと考えられる。電子吸引性置換基を複数有するアレンにはアニオン重合性が報告されていることから<sup>10, 11)</sup>、トリエチルアミン存在下で再結晶を行なうためには条件の徹底的な検討が必要であると考えられる。

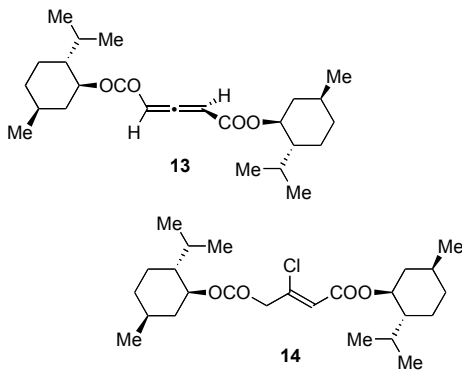


図 13. 光学活性アレン-1,3-ジカルボン酸前駆体 13 と、13 の合成前駆体 14.

### 1,1'-ジナフタレン-3,3'-ジカルボン酸誘導体を用いた銅(II)塩の合成

市販されている 1,1'-ジナフタレン-2,2'-ジオール 1 のカルボン酸誘導体としては、ナフトエ酸から容易に合成できる 2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ジナフタレン-3,3'-ジカルボン酸 15 がある (図 14)。そこで、まずラセミ体の 15 を用いて銅(II)塩を作成し、その結晶構造を検討した。

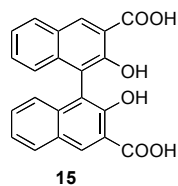


図 14. 2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ジナフタレン-3,3'-ジカルボン酸.

ギ酸銅(II)と 15 をギ酸存在下で反応させ、15 の銅(II)塩一水和物の緑色板状結晶を得た。この結晶構造解析に成功したので図 15 に ORTEP 図を示す。

15 が銅の二核構造中心に配位し、ナフタレン環同士をつなぐ結合部位で曲がることで二次元無限格子状のシートを形成している。(R)-15 の配位で作られるシートと (S)-15 の配位で作られるシートが交互に積層する結晶構造になっており、シートの 1 枚 1 枚はホモキラルである。

シートの積層状態を図 16 に示す。a 軸および b 軸方向から細孔を確認できた。しかし、c 軸方向からは細孔が見られなかった。

細孔は $[110]$ 方向から見た時に最大となる。その時の様子を図 17 に示す。細孔を作る酸素-酸素間距離は  $7.190\text{\AA}$  で、酸素のファンデルワールス半径が  $3.04\text{\AA}$  であるから、細孔径は  $4.15\text{\AA}$  となる。

図 18 に吸着等温線と細孔径分布測定結果を示す。また、比表面積と細孔体積を表 1 に示す。細孔径は  $4.4\text{\AA}$  であり、単結晶 X 線構造解析の結果とよく一致

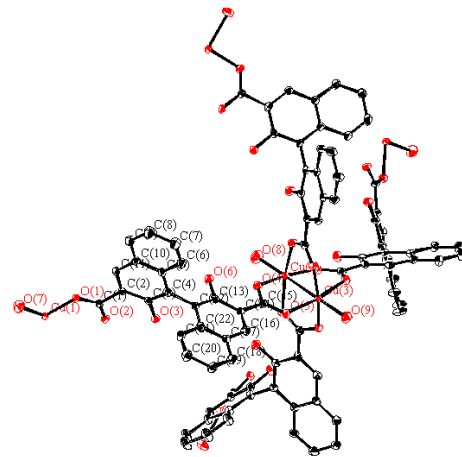


図 15. 15-Cu(II)塩一水和物の結晶構造 (ORTEP, 30% probability level) .

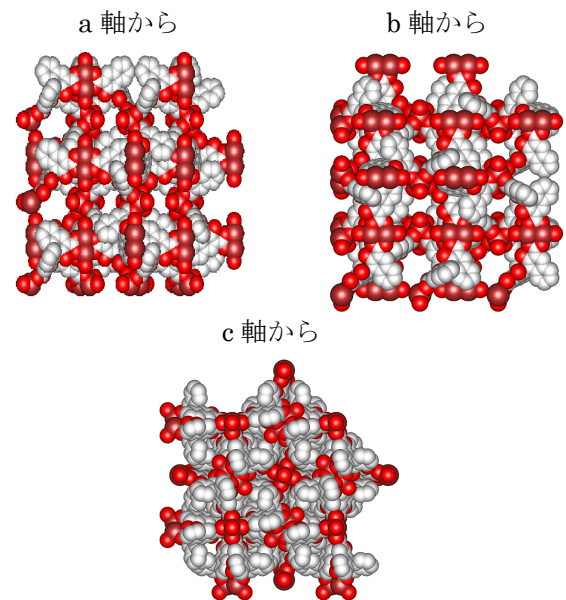


図 16. 15-Cu(II)塩一水和物の積層構造 (a 軸、b 軸、c 軸それぞれの方向から見たもの) .

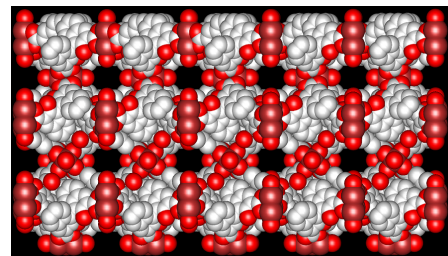


図 17.  $[110]$ 方向から見たパッキング図.

した。

以上の結果から、光学活性な 15 を用いて同様に銅(II)塩を合成すれば、形状が制御された不斉ナノ空間が構築できるものと期待できる。

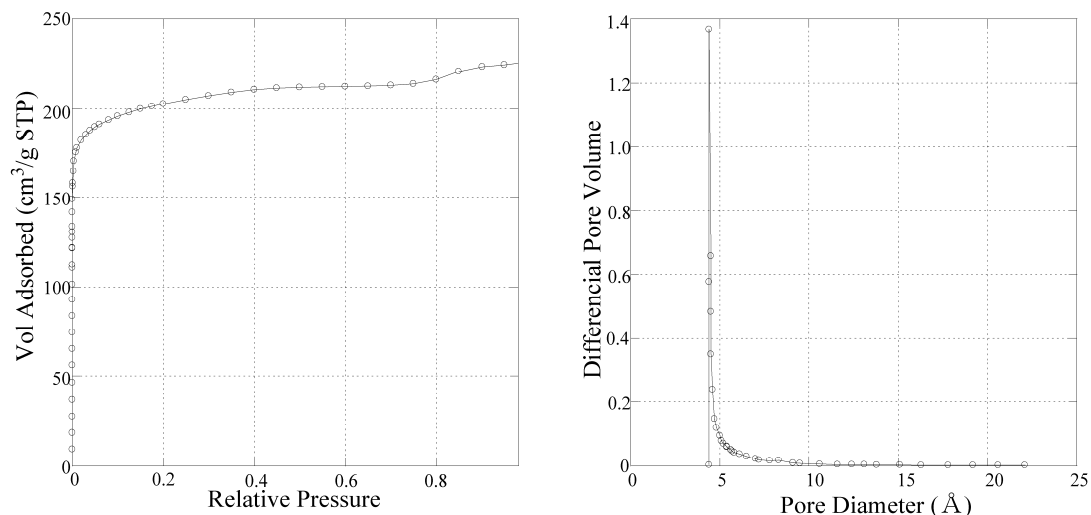


図 18. 15-Cu(II)塩一水和物の等温吸着曲線と細孔径測定.

表 1. 15-Cu(II)塩の細孔のパラメータ

BET 比表面積 ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )	642
Langmuir 比表面積 ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )	919
最大細孔体積 ( $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ )	0.313

## 謝辞

単結晶 X線構造の測定及び解析にご協力いただきました名古屋大学物質科学国際研究センター異和行教授と名古屋大学院理学研究科太田俊氏に感謝いたします。本研究は 2007 年度神奈川大学総合理学研究所共同研究助成の下に行われました。また、本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「配位空間の化学」で行われたものです。

## 文献

- Mori W, Takamizawa S, Kato CN, Ohmura T and Sato T (2004) Molecular-level design of efficient microporous materials containing metal carboxylates: inclusion complex formation with organic polymer, gas-occlusion properties, and catalytic activities for hydrogenation of olefins. *Micropor. Mesopor. Mater.* **73**: 31-46.
- Seyden-Penne J (1995) *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Wiley, New York.
- Cram DJ and Cram JM (1994) *Container Molecules and Their Guests*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Cui Y, Evans OR, Ngo HL, White PS and Lin WB (2002) Rational design of homochiral solids based on two-dimensional metal carboxylates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**: 1159-1161.
- Lee SJ and Lin WB (2002) A chiral molecular square with metallo-corners for enantioselective sensing. *J. Am. Chem. Soc.* **124**: 4554-4555.
- Tsuji J (1995) *Palladium Reagents and Catalysts*. Wiley, Chichester.
- Jones ERH, Mansfield GH and Whiting MC (1954) Acetylenic compounds. XLVII. The prototropic rearrangements of some acetylenic dicarboxylic acids. *J. Chem. Soc.* 3208-3212.
- Agosta WC (1964) Absolute configuration of pentadienedioic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **86**: 2638-2642.
- Katoh T, Noguchi C, Kimura H, Fujiwara T, Ichihashi S, Nishide K, Kajimoto T and Node M (2006) A practical improvement of crystallization-induced asymmetric transformation of allene-1,3-dicarboxylates. *Tetrahedron Asymm.* **17**: 2943-2951.
- 横澤勉, 遠藤剛 (1989) ヘテロコムレン類およびアレン誘導体の重合反応. *有機合成化学協会誌* **47**:1068-1077.
- 遠藤剛, 横澤勉 (1992) アレン誘導体の重合と反応性高分子への期待. *高分子* **40**:82-85.