Wide rim に ABCD 型置換基配列を有するキラルカリックス[4]アレーンの合成と光学分割

日大生産工 (院) ○木村　知敬
日大生産工　清水　正一　白川　誠司

1　緒言

医薬品などの合成において，金属を含む触媒を用いた場合，生成物への金属の混入が懸念される。これに対し，不斉有機触媒は生成物に金属が混入する心配がないので，医薬品合成の最終段階においても使用することが可能である。そのため，ここ数年で不斉有機触媒反応に関する報告が急激に増加している。

これまでに優れた不斉有機触媒反応は数多く開発されており，代表的なものとして，L-プロリンおよびその誘導体を触媒とする不斉合成反応が挙げられる。例えば List ら[1]は，L-プロリンが種々のアルデヒドとアセトンとの分子間不斉アルドール反応を触媒し，高いエナンチオマー過剰率で生成物を与えることを報告した。中でも，アセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドの反応では，76% ee という高いエナンチオマー過剰率で生成物が得られる。一方，第三級アミノ基とヒドロキシル基を有する優れた不斉有機触媒として，シンコナアルカロイド誘導体が知られている。例えば Li ら[2]は，キニジン誘導体を触媒とした不斉 Michael 付加反応を行い，99% ee という非常に高いエナンチオマー過剰率で生成物を得たと報告している。また，最近ではキラルホスフィン型不斉有機触媒も報告されている。Shi ら[3]は，ビナフチル骨格にジフェニルホスフィノ基とヒドロキシル基を導入し，これを不斉 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の触媒として用いた。その結果，ベンズアルデヒドトシルイミンとメチルビニルケトンの反応において，生成物のエナンチオマー過剰率 94% ee を達成している。

これらとは別に，当研究室では以前から，カリックス[4]アレーンをプラットホームとした不斉有機触媒の開発を行っている。具体的には，wide rim の proximal 位に，ヒドロキシル基とアミノメチル基を有する ABCC 型キラルカリックス[4]アレーンを合成し，その光学分割を行った。さらに，得られたエナンチオマーをチオフェノールと 2-シクロヘキセノンとの不斉 Michael 付加反応の触媒として用いた結果，高い触媒活性が見られたものの生成物の光学純度は非常に低かった[4]。そこで本研究では，不斉認識能の向上を目的として，置換基の種類を増やした ABCD 型キラルカリックス[4]アレーン(±)-**1** を新たにデザインし，その合成を達成したので報告する。さらに今回は，その合成中間体である(±)-**9** のジアステレオマー法を利用した再結晶による光学分割にも成功したので報告する。

2　実験

既往の文献[5]を参考にして合成したカリックス[4]アレーン誘導体 **2** をモノブロモ化 ((±)-**3**, 87%), ジプロピル化 ((±)-**4**, 70%), Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応 ((±)-**5**, 83%), 脱ベンジル化 ((±)-**6**, 81%), ジブロモ化 ((±)-**7**, 90%), ジプロピル化 ((±)-**8**, 69%), ピペリジンとのカップリング反応 ((±)-**9**, 52%), ベンゾフェノンへの求核付加反応(72%)の 10 段階を経て ABCD 型置換基配列を有する最終目的化合物 (±)-**1** をラセミ体として得た(SCHEME 1)。さらに，ジアステレオマー法を利用した再結晶により化合物 (±)-**9** を光学分割し，純粋なエナンチオマーを得ることができた。

3　結果および考察

本研究の初期に計画した方法では，最終目的化合物(±)-**1** を酸性の光学分割剤と反応させることでジアステレオマー塩とし，これを再結晶することで分割

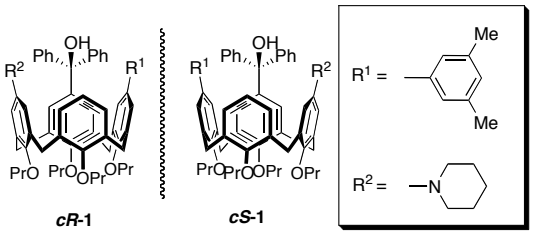
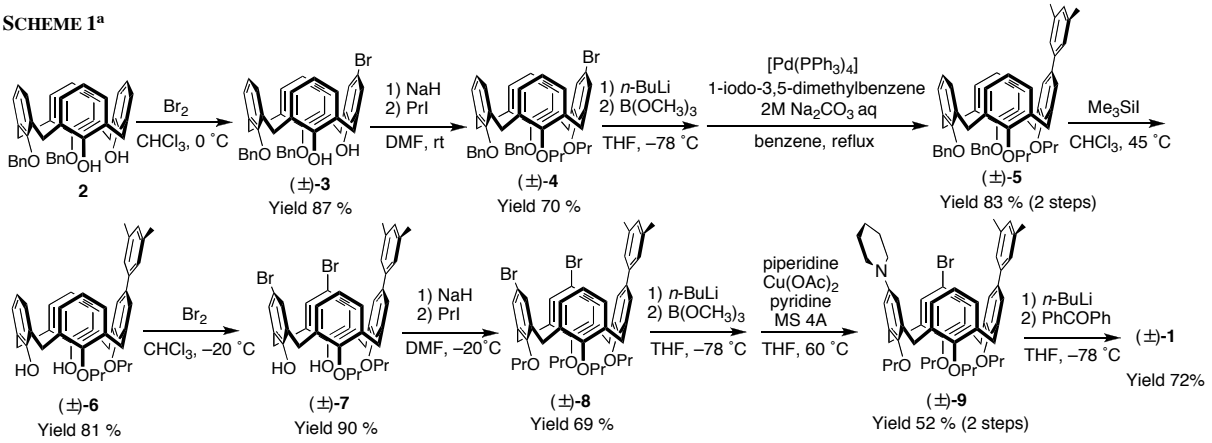


FIGURE 1. Structure of Inherently Chiral Calix[4]arene.

Synthesis and Optical Resolution of Inherently Chiral Calix[4]arene with ABCD Substitution Pattern on the Wide Rim
Tomohiro KIMURA, Shoichi SHIMIZU and Seiji SHIRAKAWA

SCHEME 1[a]



する予定であった。しかし，**(±)-1** の光学分割の検討中に酸性条件下での生成物の分解が疑われたため，合成中間体**(±)-9** をジアステレオマー法によって光学分割する方法に変更した。まず，(+)-10-カンファースルホン酸や(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸，(*S*)-(+)-マンデル酸，L-乳酸などのキラルな酸を光学分割剤として用いて再結晶を行ったが，いずれの分割剤でもジアステレオマー塩の結晶を得ることはできず，第三級アミノ基を有する**(±)-9** が分解することがわかった。そこで，その他の酸性光学分割剤の検討を行った。酸性光学分割剤としてリン酸ジエステルに注目し，中でも，ビナフチル骨格を有するビナフチルリン酸は，第三級アミンの光学分割に用いられていることから，本研究のキラルカリックス[4]アレーンの光学分割にも試してみることにした。そこで，まず光学分割剤として用いる(*R*)-ビナフチルリン酸を合成した。(*R*)-ビナフチルリン酸は，塩化ホスホリルを用いて，(*R*)-BINOL をリン酸エステル化することにより，ほぼ定量的に得られた。続いて，合成した(*R*)-ビナフチルリン酸を光学分割剤として用い，キラルカリックスアレーン**(±)-9** の再結晶を行った。まず，再結晶のための溶媒としてジクロロメタン，クロロホルム，ベンゼン，THF などを試したが，いずれの溶媒においてもジアステレオマー塩の溶解度が大きく，結晶を得ることはできなかった。そこで，カリックスアレーン**(±)-9** と(*R*)-ビナフチルリン酸を比較的溶解度が小さいアセトニトリルに加熱しながら溶解し，この溶液をそのまま室温で三日ほど放置したところ，白色固体が析出した。この固体を ^{1}H NMR およびキラル液体クロマトグラフィーを用いて分析した結果，カリックス[4]アレーン**(±)-9** と(*R*)-ビナフチルリン酸との反応から生成する二つのジアステレオマー塩のうち，一方が過剰に存在していることがわかった。しかし，アセトニトリルに対するジアステレオマー塩の溶解度が低く，効率的に結晶を得ることは困難であると考え，さらに溶媒を検討することにした。その結果，酢酸エチルを溶媒として用いることで，粒状結晶を得ることに成功した。さらには，エタノール／ジエチルエーテル系を用いると，形状の整った針状結晶が得られ，最も効率的に光学分割を行えることがわかった。この条件を用いて再結晶を三回繰り返し，ほぼ純粋な **9** のエナンチオマーを取り出すことに成功した。また，同様に(*S*)-ビナフチルリン酸を光学分割剤として用いることで，もう一方のエナンチオマーも得られることがわかった。このようにして，これまでに報告例のない ABCD 型置換基配列を有するキラルカリックス[4]アレーンの再結晶(ジアステレオマー塩法)による光学分割を達成することができた。今後は，キラルカリックス[4]アレーン**(±)-1** およびその類縁体の不斉触媒能の検討を行っていく予定である。

4　参考文献

(1) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 2395–2396.

(2) Li, D.; Fanghui, W.; Ran, H. ; Jihan, K.; Xiaofeng, L. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2006**, *45*, 4301–4305.

(3) Shi, M.; Chen, L-H.; Li, C-Q. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 3790–3800.

(4) Shirakawa, S.; Moriyama, A.; Shimizu, S.; *Org. Lett*. **2007**, *9*, 3117–3119.

(5) Shimizu, S.; Moriyama, A.; Kito, K.; Sasaki, Y. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 2187–2194.