

酸-塩基型不斉有機触媒としての多官能性カリックス[4]アレーンの合成と光学分割

日大生産工(院) ○袴田 祐介
日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

近年、医薬分野を中心に光学活性体の重要性はますます高まっていることから、光学活性体を選択的に効率よく得ることができる不斉合成の研究が盛んに行われている。不斉合成反応の触媒としては、大きくわけて金属錯体触媒と有機触媒の二種類があげられる。金属錯体触媒は活性が高く非常に有効な触媒であるが、空気や水に対して不安定なことが多く、さらに残留すると生成物が金属で汚染されることになる。これに対して有機触媒は一般に空気や水に対して安定であり、生成物に金属が混入することが無いことから医薬品の最終合成段階でも使用可能であり、実用的な触媒として注目されている。このようなことから、多くの不斉有機触媒に関する研究が報告されており、特に一分子内に二つの官能基を有する二官能基型不斉有機触媒が注目されている。例えば Shi ら¹⁾は、ビナフチル骨格に Lewis 塩基として作用するジフェニルホスフィノ基と Brønsted 酸として作用するヒドロキシ基を導入した不斉触媒を aza-Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応に用い、高いエナンチオマー過剰率で生成物を得ている。

また、超分子化学の分野においては、キラルホスト化合物による不斉分子認識が、生体酵素のシンプルモデルとして活発に研究されている。これらキラルホスト化合物の一つにキラルカリックスアレーンが挙げられる。中でも、wide rim に置換基が非対称に配列したカリックス[4]アレーンは骨格特有の分子不斉を発現することから、不斉認識場や不斉反応場として注目されるようになってきた。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フォームとした様々な不斉有機触媒の開発を行ってきたが²⁾、本研究では aza-MBH 反応のための分子不斉型有機触媒とし

てデザインされた 11-(3,5-ジメチルフェニル)-17-(ジフェニルホスフィノ)-5-ヒドロキシ-25,26,27,28-テトラプロポキシカリックス[4]アレーン(±)-**1** を合成し、その光学分割を行ったので報告する。(±)-**1** は Brønsted 酸部位と Lewis 塩基部位が向かい合わせの位置に導入されているので、反応基質サイズの変化に対して適応可能であると考えられ、高いエナンチオマー過剰率で生成物が得られるものと期待される。すなわち、ジフェニルホスフィノ基とヒドロキシ基を wide rim の distal 位に、両官能基の proximal 位に反応の立体化学を制御するための3,5-ジメチルフェニル基を配列した構造とした。

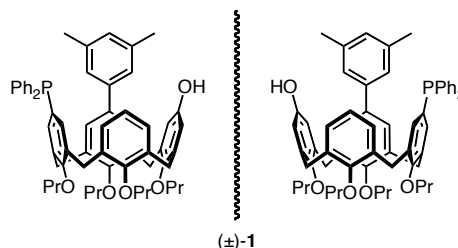


Figure 1. Structure of Inherently Chiral Calix[4]arene.

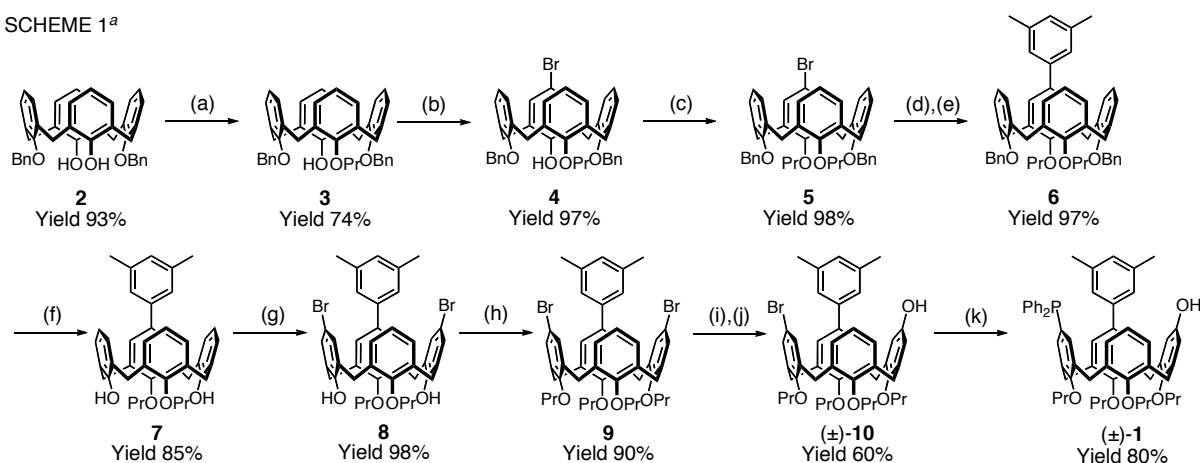
2. 実験

2-1. 合成

既知化合物である 25,27-ジベンジルオキシ-26,27-ジヒドロキシカリックス[4]アレーン **2**³⁾を出発原料としてモノプロピル化(**3**, 74%), モノ臭素化(**4**, 97%), モノプロピル化 (**5**, 98%), Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応(**6**, 97%), 脱ベンジル化(**7**, 85%), ジ臭素化(**8**, 98%), ジプロピル化(**9**, 90%), ヒドロキシ化((±)-**10**, 60%), クロロジフェニルホスフィンとの求核置換反応((±)-**11**, 80%)の9段階を経て、ABCD 型置換基配列を有する目的化合物(±)-**1** をラセミ体で得た(SCHEME 1)。

Synthesis and Optical Resolution of Multifunctional Inherently Chiral Calix[4]arene as an Acid-Base Asymmetric Organocatalyst

Yusuke HAKAMATA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

SCHEME 1^a

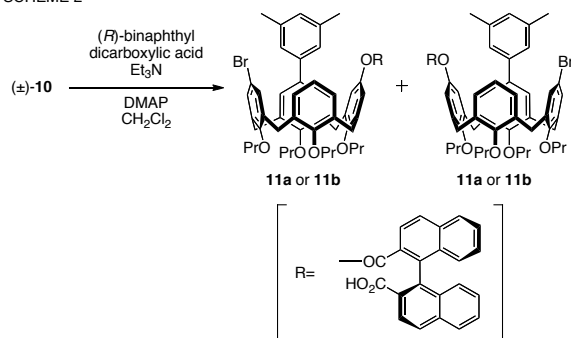
^aReagents and conditions:

(a) PrI, NaH, DMF, rt; (b) Br₂, CHCl₃, 0 °C; (c) PrBr, NaH, DMF, rt; (d) *n*-BuLi, B(OCH₃)₃, THF, -78 °C; (e) [Pd(PPh₃)₄], 1-iodo-3,5-dimethylbenzene, 2 M Na₂CO₃ aq., benzene, reflux; (f) Me₃Sil, CHCl₃, 45 °C; (g) Br₂, CHCl₃, -20 °C; (h) PrI, NaH, DMF, 0 °C; (i) *n*-BuLi, B(OCH₃)₃, THF, -78 °C; (j) NaOH/H₂O₂, rt; (k) *tert*-BuLi, ClPPH₂, THF, -78 °C.

2-2. 光学分割

(±)-**1** のエナンチオマーを得るための方法を検討した結果、(±)-**1** は光学分割操作中に空気酸化を受ける可能性があるため、前駆体の(±)-**10** を光学分割することにした。まず、前駆体の(±)-**10** へ文献⁴⁾の方法を参考にしてキラル補助基として(*R*)-ピナフチルジカルボン酸をモノエステル化により導入し、得られたジアステレオマーを HPLC カラムで分離した(SCHEME 2)。

SCHEME 2



3. 結果および考察

得られた(±)-**1** の ¹H NMR スペクトルには 4.46 ppm(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.44 ppm(d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.43 ppm(d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.40 ppm(d, *J* = 13.5 Hz, 1H) と 3.17 ppm(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.13 ppm(d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.11 ppm(d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.06 ppm(d, *J* = 13.4 Hz, 1H) にメチレン架橋に帰属される水素のシグナルが四組の二重線として、また ¹³C NMR スペクトルには 31.3, 31.2, 31.1, 31.0 ppm に四本のシグナルとして現れていることから、(±)-**1** には分子不斉が発現しており、さらに cone コンホ

メーションで存在していることが確かめられた。

キラルカラムの SUMICHIRAL OA-4800 を用い、移動相の組成をヘキサン/エタノール/TFA 98/2/0.3 として HPLC 分析を行ったところ、完全分離には至らなかったものの(±)-**11** はほぼ二本のピークに分離した。そこで、合成スケールでの光学分割を分取用キラルカラムにより試みた。分取用キラルカラムでは移動相をクロロホルムとしても複数回の操作で分割が可能であることが確認できたので、今後はこの方法を用い **1** のエナンチオマーを得る予定である(FIGURE 2)。

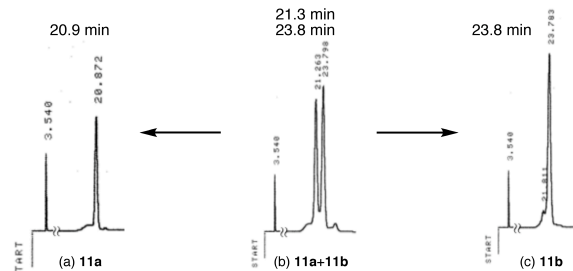


FIGURE 2. HPLC analysis of a racemic (±)-**11**. Column: SUMICHIRAL OA-4800(4.6 x 250 mm); Mobile phase: hexane/ethanol/TFA = 98/2/0.3; Flow rate: 1.0 mL/min.

4. 参考文献

- Shi, M.; Ma, G.-N.; Gao, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9779–9781.
- Shirakawa, S.; Moriyama, A.; Shimizu, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3117–3119.
- J.-D. van Loon, A. Arduini, L. Coppi, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, S. Harkeme, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5639–5646.
- Ohta, T.; Ito, M.; Inagaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1615–1616.