5-62

Wide rim に ABCD 型置換基配列を有するキラルカリックス[4]アレーン位置異性体の合成経路の確立

日大生産工（院）　　○須田　雄介
日大生産工　市川　隼人・清水　正一

1. 緒言

酵素は生体触媒とも言われるように，生体内での反応を触媒するタンパク質であり，基質を取り込み反応を行うための反応場を提供している。この反応場は水素結合などの相互作用により基質を選択的に取り込み活性化させ，温和な条件で反応を効率的に促進する。この非常に優れた基質活性化および基質選択性を人工的にデザインされた化合物で行うことは，超分子化学の大きな関心の的である。カリックスアレーン [1]は，メチレン鎖によって架橋されたフェノール誘導体の大環状化合物で，wide rim および narrow rim の化学修飾が容易であること，非常に安価な原料から合成できることなどから，合成ホスト化合物として数多くの研究が行われてきた。例えば，カリックスアレーンは三次元からなる構造の疎水性内部空孔と，フェノール性水酸基の親水性空孔を有するため，有機触媒としての研究も行われてきた。例えば，Sirit ら [2]は，カリックス[4]アレーンの narrow rim にシンコニジンを結合させたキラル相間移動触媒を合成している。この触媒を不斉アルキル化反応に用いたところ，目的生成物がエナンチオマー過剰率 57%ee で得られたと報告している。また Wang ら [3]は，同様に narrow rim に L-プロリンを置換した新規有機触媒を開発した。この触媒を水中での不斉アルドール反応に用いたところ，非常に高い活性とエナンチオマー過剰率99%ee で得られたと報告している。しかし，これらの触媒ではキラリティーを持つ置換基による不斉触媒作用で反応が進行していると考えられ，包接化合物としてのカリックスアレーンの特徴は活かされていない。

そこで当研究室では，カリックス[4]アレーンを基体とし，その特徴を活かした新規不斉有機触媒の開発に取り組んでいる。具体的には，wide rim の置換基を非対称に配列させたABCD型キラルカリックス[4]アレーン(±)-**1**をデザインし，その合成と光学分割を行った[4]。さらに，その分割し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付加反応に用いて不斉触媒能も評価した。しかし，高い触媒活性が認められたものの，生成物のエナンチオマー過剰率は30%ee程度と低く，満足できる結果は得られていない。本研究では，既にデザイン･合成したABCD型キラルカリックス[4]アレーン(±)-**1**の不斉触媒能の改善を目的として，水酸基とアミノ基の置換基が逆配列となった位置異性体(±)-**2**を合成し，その不斉触媒能の比較を行うことが目的である。今回は，中間体(±)-**9**まで合成を行ったので報告する。

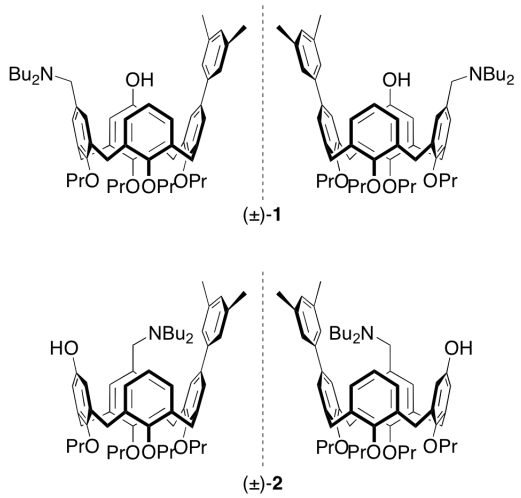


Figure 1. Structure of inherently calix[4]arene

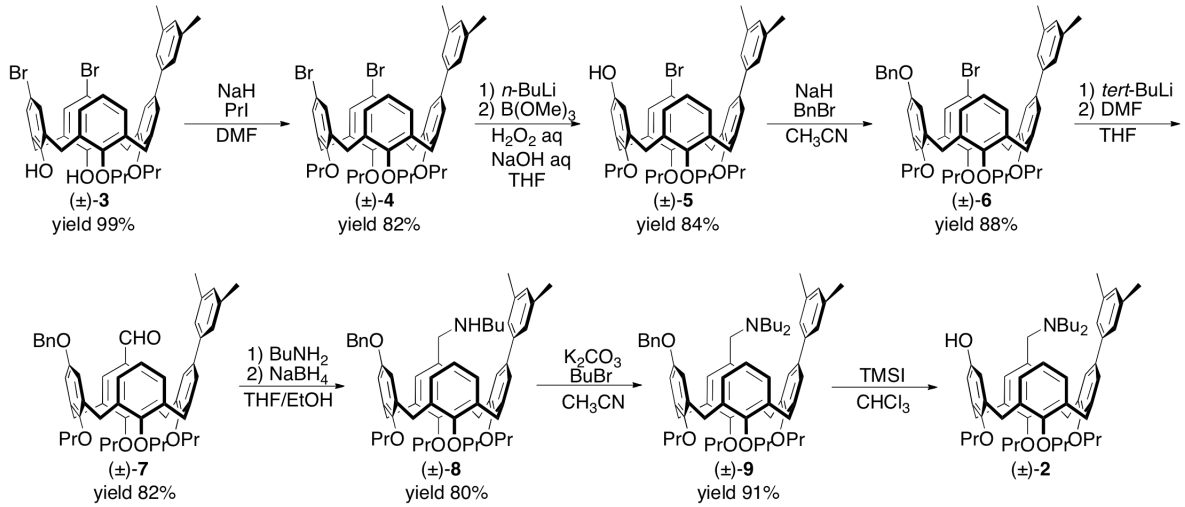
2. 実験

既知化合物である5,11-ジブロモ-17-(3,5-ジメチルフェニル)-27,28-ジヒドロキシ-25,26-ジプロポキシカリックス[4]アレーン(±)-**3**[4]を出発原料としてジプロピル化 ((±)-**4**[4], 82%) ，モノヒドロキシ化 ((±)-**5**, 84%) ，ベンジル化 ((±)-**6**, 88%) ，ホルミ

Synthetic Route to Chiral Calix[4]arene Regioisomer with an ABCD Type Substituent Pattern at the Wide Rim

Yusuke SUDA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

Scheme 1



ル化 ((±)-**7**, 82%) ，還元的アミノ化 ((±)-**8**, 80%) ，*N*-ブチル化を経て合成中間体(±)-**9**を収率91%で得た **(Scheme 1)** 。

3. 結果および考察

鍵中間体である(±)-**4**の合成において，コンホメーション異性体である1,2-alternateが生成してconeコンホメーションの(±)-**4**を効率よく精製するのが難しいという問題があった。そのため，より厳密なコンホメーションの制御を試みた。proximal位のジプロピル化を段階的に行えば，1,2-alternateの生成を抑制することができるとの作業仮説を立て，その検証を行った。その結果，期待通りに1,2-alternateの生成を抑制することができた。ジプロピル化を段階的に行うことで最後に残った水酸基と周囲のプロポキシ基の酸素は，クラウンエーテルと同様の配置を形成することが可能で， Na^+ イオンによりそのコンホメーションが保持されると考えられる。その結果，より選択的にcone コンホメーションが生成したものと考えられる。得られた(±)-**4**の^{1}H NMRスペクトルは，4.47 ppm (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.42 ppm (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.41 ppm (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.36 ppm (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.23 ppm (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.15 ppm (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.12 ppm (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.05 ppm (d, *J* = 13.6 Hz, 1H) にメチレン架橋に帰属されるシグナルが四組の二重線として，また，^{13}C NMRスペクトルには31.3, 31.2, 31.1, 31.0 ppmに4本のシグナルとして現れていることから，(±)-**4**が単一のcone コンホメーションで得られたことが確かめられた。

次に，それぞれ3.0当量の炭酸カリウムとブチルブロミドを用いて*N*-アルキル化を行い，(±)-**9**を得た。(±)-**9**の^{1}H NMRスペクトルには，新たにブチル基が導入され， そのシグナルが1.94– 1.90 (m, 4H), 1.19–1.17 (m, 4H), 1.05–1.02 (m, 4H), 0.82–0.79 (m, 6H) に2本分に相当する積分値で現れていることから(±)-**9**と同定した。今後は，トリメチルシリルヨージドを用いた選択的な脱ベンジル化反応を行うことで目的化合物である (±)-**2**が得られるものと期待される。また，得られた(±)-**2**を光学分割し，置換基配列による不斉触媒能の影響を検討する予定である。さらに，この不斉触媒反応の機構を明らかにするためには得られたエナンチオマーの絶対配置の決定が不可欠であるので，いずれかのジアステレオマーの単結晶の作製に取り組む。

4. 参考文献

1) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782–3792.

2) Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 618–623.

3) Li, Z. Y.; Chen, J. W.; Wang, L.; Pan, Y. *Synlett.* **2009**, 2356–2360.

4) Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288–1296.