

酵素をモデルとする有機触媒の開発（1）

—Upper rim に ABCD 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—

日大生産工（院）○村田俊一
日大生産工 清水正一・佐々木保之

1. 緒言

近年の化学技術の進歩に伴い、目的とする光学活性物質を得るための手段として触媒的不斉合成法が活発に研究され、さまざまなプロセスが開発されてきた。その不斉合成に用いられる触媒は、金属錯体触媒が最も一般的である。金属錯体触媒は反応性に富んでいるが、環境への負荷、医薬品合成における使用の制約などの課題を抱えている。そのため、金属を全く含まない有機触媒が見直され、注目されるようになってきた。

一方、超分子化学の分野で注目されているカリックス[4]アレーンは、包接化合物特有の疎水性空孔を有しているため、これを母体としてさまざまな機能性分子の創製が試みられている。カリックス[4]アレーンは疎水性空孔を持ってることに加えて、コンホメーションの制御が可能で、さらに化学修飾が容易であるため Upper rim や Lower rim に多種多様な置換基を導入することが可能である。したがって、Upper rim に異なる置換基を非対称に導入すれば、置換基配列で面不斉を発現し、さらに疎水性空孔を反応場として活用することができればキラル有機触媒としての応用が期待でき、酵素モデル化合物となりうる。

当研究室では、以前にこれらの特性を活かしたキラルカリックス[4]アレーンの合成、光学分割に成功し、不斉反応への応用を試みている¹。しかし、収率は良好なもののが鏡像体過剰率

が低く、満足できるエナンチオ選択性が得られなかった。これは、母体であるカリックス[4]アレーンとその Upper rim に置換された第 3 級アミノ基との間にあるメチレン鎖の回転により、反応場が固定されないことに原因があると推察している。

これらの知見を踏まえ、本研究では反応場を固定するため、第三級アミノ基の窒素原子を Upper rim に直接結合させ、さらにもう一種嵩高い置換基を Upper rim に導入した構造のキラルカリックス[4]アレーン **1a*-b*** をデザインした(**FIGURE 1**)。最終的には、光学分割して不斉反応の触媒として用いることにより、不斉認識能の評価を行うが、今回はこれまでに試みた **1a*-b*** の合成についての経過を報告する。

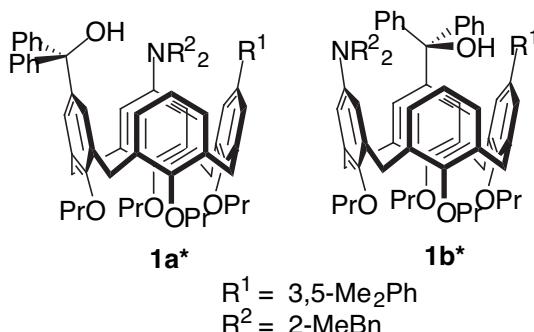


FIGURE 1. Structures of Chiral Calix[4]arenes.

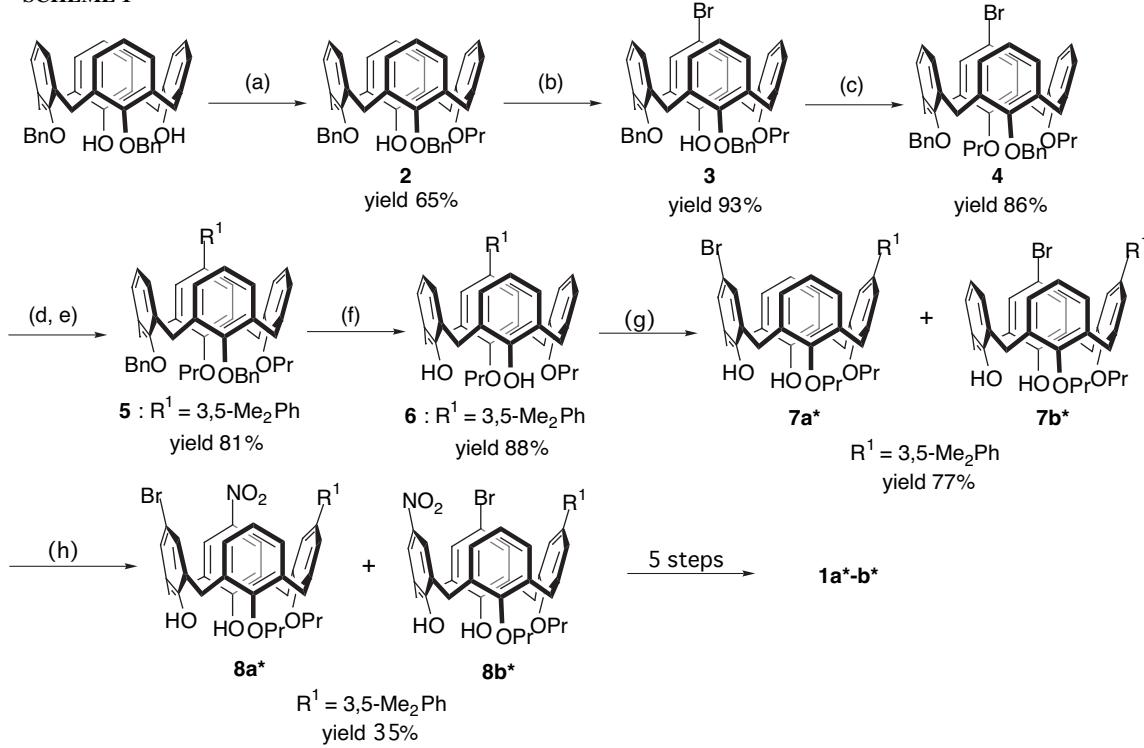
2. 実験

既往の文献を参考にして、**SCHEME 1** に示した経路で、合成を行った。モノプロピル化(**2**)、モノプロモ化(**3**)、モノプロピル化(**4**)、ボロン酸誘導体化・Suzuki-Miyaura クロスカップリング

Development of a New Class of Organocatalysts as Enzyme Models
—Synthesis of Inherently Chiral Calix[4]arenes with ABCD Substitution Patterns on the Upper rim—

Shun-ichi MURATA, Shoichi SHIMIZU and Yasuyuki SASAKI

SCHEME 1^a



^a Reagents and conditions: (a) PrI, DMF, NaH, rt; (b) NBS, MEK, rt; (c) PrBr, DMF, NaH, rt; (d) *n*-BuLi, THF, B(OCH₃)₃, -78 °C, 1N HCl; (e) (C₈H₉)₂I, [Pd(P(C₆H₅)₃)₄], benzene, 2M Na₂CO₃aq, reflux; (f) Me₃Sil, CHCl₃, 0 °C; (g) Br₂, CHCl₃, -20 °C; (h) HNO₃, acetic acid, CH₂Cl₂, rt.

グ反応(5), 脱ベンジル化(6), モノブロモ化(7a*-b*), モノニトロ化²を行い, Upper rim に ABCD 型置換基配列を有する目的化合物中間体である 8a*-b* の合成に成功した.

3. 結果および考察

当初デザインした合成経路では, 金属錯体触媒を用いて置換アミノ基を 1 段階で Upper rim に導入する予定であった. しかし, モデル反応では反応が進行するものの, カリックスアレン誘導体では進行しないことが明らかとなった. そこで, モノブロモ化, モノニトロ化を経由する SCHEME 1 に示す合成経路に変更した. モノブロモ化は, -20 °C で臭素 1 当量の反応条件で, 良好な収率で目的生成物を与えることが明らかになっており, モノニトロ化は, 現在最適な条件を検討しているところである. 8a*-b* の ¹H NMR スペクトルのメチレン架橋のシグナルから, cone 構造のほかに, 1,2-alternate あるいは partial cone での存在が認められるが, 次

のプロピル化でコンホーメーションを制御して, cone に固定する予定である. また, モノブロモ化体 7a*-b* 以降の化合物は, すべてジアステレオマーが存在する. このジアステレオマーは, フラッシュクロマトグラフィーによる精製では分離することができなかった. そのため, GPC などによって分離し, ジアステレオマーの構造を確定する必要がある. これは, ニトロ基をアミノ基へ変換した後に, Upper rim に置換されている臭素を還元し, その生成物の ¹H NMR スペクトルから, アミノ基が 3,5-ジメチルフェニル基から見て, distal 位あるいは, proximal 位どちらに導入されているかを判別することにより可能となる.

参考文献

- 森山明祐, 清水正一, 佐々木保之, 日本化学会第 78 回春季年会講演予稿集 II, 2000, 1095(3F6 33).
- Vanloon, J-D.; Arduini, A.; Coppi, L.; Verboom, W.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5639–5646.