

酵素をモデルとする有機触媒の開発(2)

—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) ○村田 俊一
日大生産工 清水 正一
元日大生産工 佐々木 保之

1. 緒言

医薬品、農薬などの生理活性物質が高い光学純度で得られる不斉合成反応の開発は、有機合成化学に与えられた最も重要な課題の一つである。中でも、キラル触媒を用いたエナンチオ選択的な不斉合成反応は、触媒量の不斉源を用いて一方の鏡像異性体を選択的に合成することが可能であるため、最も関心が集まり活発な研究が続けられている。このような不斉反応に用いられる触媒は、金属錯体触媒や有機触媒が一般的である。不斉触媒反応に用いられる金属錯体触媒は、中心原子としてさまざまな典型元素および遷移金属元素を持ち、これにキラリティーを有する配位子が結合したもので、1980年代初頭からこれまでの25年間に飛躍的な発展を遂げて、その適用範囲を拡大し続けている。しかし、金属錯体触媒は、1) 一般に単離、精製が難しく、酸素に対し不安定、2) 生成物に金属が残存する場合があります、特に毒性を有する遷移金属を用いた場合には注意を払う必要がある、といった問題がある。このような理由から、金属を含んでいない有機触媒が改めて注目されるようになってきた。具体的には、2000年に List ら¹により天然物に由来した *L*-プロリンを触媒とした不斉アルドール反応が報告されてから、多くの有機合成化学者の注目を集めるようになった。

最近では、カリックス[4]アレーンをプラットフォームとする超分子有機触媒も報告されるようになってきた。Huter ら²は、レゾルシンアレーンの wide rim に不斉中心を持つ置換基を架橋し、それを不斉触媒とするジエチル亜鉛を用いたアルデヒドの不斉アルキル化を行った。不斉収率は最高 51% ee で、これまでに報告されたカリックス[4]アレーンをプラットフォームとする超分子触媒の中では群を抜いて高い値である。また Neri ら³は、カリックス[4]アレーンの narrow rim にピナフトールを結合させて不斉アルドール反応に用い、不斉収率 11% ee を得たと報告している。

これらの報告例は、不斉中心または軸不斉を有する置換基を導入して得られたキラル包接化合物を触媒としたものである。本研究室では、これまでに報告例のない方法でカリックス[4]アレーンに面不斉

を発現させ、そのキラル疎水性空孔の不斉認識能や不斉触媒能を明らかにするための一連の研究を行っている。そこで本研究では、標的化合物としてカリックス[4]アレーンの wide rim に 4種類の異なる置換基が ABCD 型に配列したキラルカリックス[4]アレーン **1*** をデザインし、その合成および光学分割に成功したので報告する。

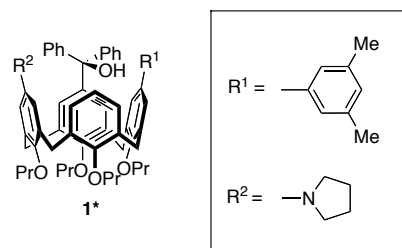


FIGURE 1. Structure of Inherently Chiral Calix[4]arene.

2. 実験

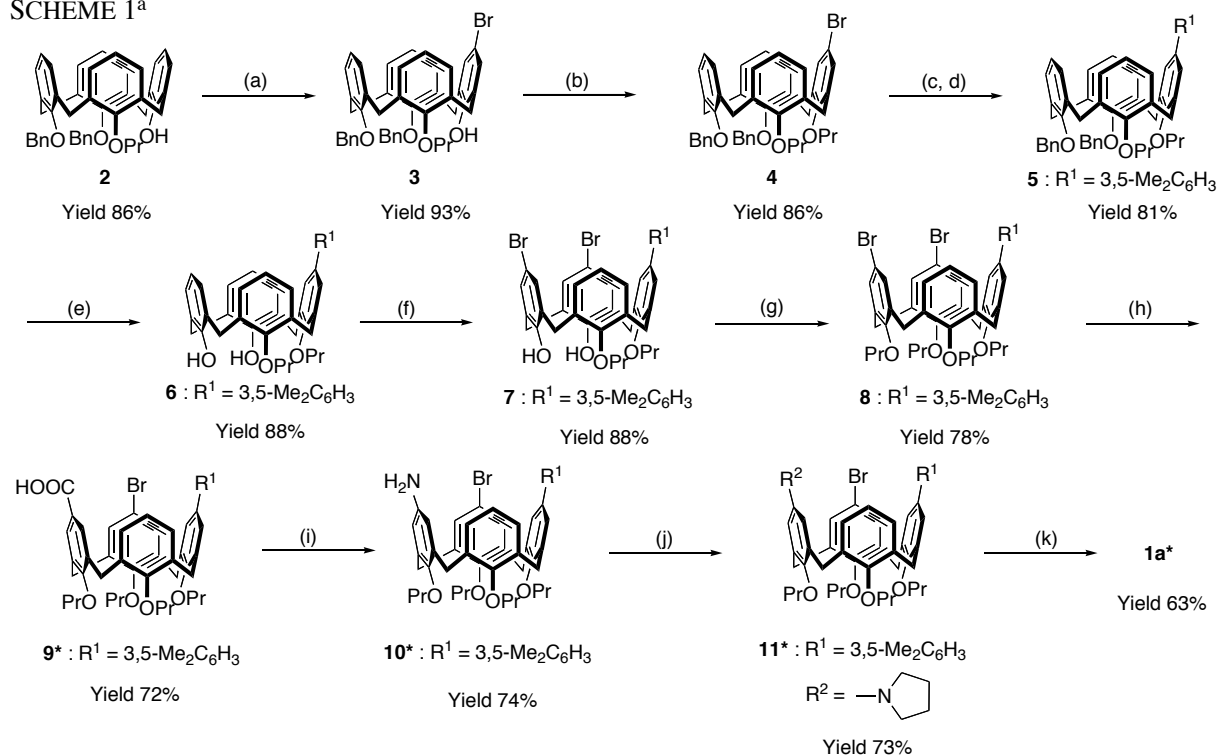
合成中間体 **2** は、既知化合物の 25,26-ジベンジルオキシ-27,28-ジヒドロキシカリックス[4]アレーン⁴ をモノプロピル化することにより良好な収率(86%)で得られた。その後、**2** をモノブrom化 (**3**, 93%), モノプロピル化 (**4**, 86%), Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応 (**5**, 81%), 脱ベンジル化 (**6**, 88%), ジブrom化 (**7**, 88%), ジブrom化 (**8**, 78%), カルボキシル化 (**9***, 72%), アミノ化 (**10***, 74%), *N*-アルキル化 (**11***, 73%), ベンゾフェノンとの求核付加反応 (63%) の計 11 段階の反応を経て、ABCD 型置換基配列を有するキラルカリックス[4]アレーン **1*** の合成に成功した(SCHEME 1)。

1*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.04–6.62 (m, 14H), 6.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.30–6.28 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.12–4.01 (m, 2H), 3.97–3.86 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.22–3.14 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.02–2.94 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.12–1.85 (m, 12H),

Development of a New Class of Organocatalysts as Enzyme Models

—Synthesis of Inherently Chiral Calix[4]arene with ABCD Substitution Patterns on the Wide Rim and Their Optical Resolution—

Shun-ichi MURATA, Shoichi SHIMIZU and Yasuyuki SASAKI

SCHEME 1^a

^a Reagents and conditions: (a) NBS, MEK, rt; (b) PrBr, DMF, NaH, rt; (c) *n*-BuLi, THF, B(OCH₃)₃, 1N HCl, -78 °C.; (d) (C₆H₉)I, [Pd(P(C₆H₅)₃)₄], C₆H₆, 2M Na₂CO₃aq, reflux; (e) Me₃SiI, CHCl₃, 0 °C; (f) Br₂, CHCl₃, -20 °C; (g) PrI, DMF, NaH, 0 °C; (h) *n*-BuLi, THF, CO₂, -78 °C, 1N HCl; (i) DPPA, NEt₃, C₄H₈O₂, HCl, reflux; (j) Br(CH₂)₄Br, CH₃CN, K₂CO₃, reflux; (k) *sec*-BuLi, (C₆H₅)₂O, THF, -78 °C.

1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.78, 155.63, 155.04, 147.58, 146.68, 146.54, 143.32, 141.23, 139.81, 137.63, 136.54, 136.51, 136.41, 135.38, 134.18, 133.70, 133.18, 132.79, 128.73, 128.60, 128.03, 127.41, 127.33, 127.30, 127.25, 127.16, 127.10, 126.33, 125.81, 125.24, 122.27, 111.83, 111.61, 81.22, 76.80, 79.60, 47.67, 31.30, 31.26, 31.19, 24.49, 23.52, 23.50, 23.00, 21.41, 10.73, 10.00, 9.89, 8.96.

3. 結果および考察

当初の合成計画では、化合物 **6** をモノプロモ化、モノニトロ化、ジプロピル化、ニトロ基の還元を経てアミノ基へと変換し、化合物 **10*** を得る予定であった。しかし、ジプロピル化した化合物の ¹H NMR と ¹³C NMR スペクトルから、*cone* コンホメーションのほか、1,2-alternate あるいは *partial cone* の存在が確認された。そこで、カルボキシル化を経由した転位反応によりアミノ基を導入する合成経路に変更した (SCHEME 1)。カルボキシル化した化合物 **9*** には、ジアステレオマーが存在する可能性があったので、その構造を確認するために **9*** の臭素原子をリチオ化経路で水素原子に変換した。この化合物の ¹H NMR スペクトルにはメチレン架橋のプロトンに帰属されるシグナルが二組の二重線として現れていることから、この分子は対称要素として C₂ 回転軸を有することが確かめられた。すなわち、リチオ化に

より 3,5-ジメチルフェニル基の *distal* 位にカルボキシル基が導入されたことを示しており、**9*** は SCHEME 1 に示した構造のジアステレオマーであることが明らかとなった。したがって、置換基の導入順序を変えることで **1*** のアミノ基とヒドロキシル基が交換した構造のジアステレオマーも選択的に合成することが可能となった。

1* の ¹H NMR スペクトルには、メチレン架橋のプロトンに帰属されるシグナルが四組の二重線に分裂し、また ¹³C NMR スペクトルのメチレン架橋のプロトンに帰属されるシグナルが、31.30, 31.36, 31.19 ppm に現れていることが確認された。これにより化合物 **1*** が *cone* コンホメーションで存在し、また分子不斉が現れていることが確かめられた。さらに、キラルカラムを用いた HPLC 分析において、**1*** は二本のピークに分離し、分析レベルでの光学分割が達成された。

4. 参考文献

- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F.; III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- Arnott, G.; Heaney, Hunter, R.; Page, P. C. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5126–5134.
- Gaeta, C.; Rosa, M. D.; Fruilo, M.; Soriente, A.; Neri, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2333–2340.
- Shimizu, S.; Moroyama, A.; Kito, K.; Sasaki, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2187–2194.