

Wide rim に ABCD 型置換基配列を有するキラルカリックス[4]アレーンの合成経路の効率化

日大生産工 (院) 木村 知敬

日大生産工 清水 正一

1 緒言

カリックス[4]アレーンは特有の疎水性空孔を有し、また化学修飾が容易であることから、超分子化学の分野で頻繁に用いられている。また、カリックス[4]アレーンの wide rim もしくは narrow rim に、少なくとも 3 つの異なった置換基を導入することによって、面性キラリティーを発現させることができる。例えば、Zheng ら¹ はカリックス[4]アレーンの narrow rim にカルボキシメチル基を導入し、さらに narrow rim の隣り合うヒドロキシル基を架橋することによって面性キラリティーを発現させたキラルカリックス[4]アレーンを合成した。また、Hesek ら² は、置換基配列とコンホメーションを組み合わせることで、面性キラリティーを発現させたキラルカリックス[4]アレーンを合成した。しかし、いずれの研究においても、光学分割はキラルカラムを用いた HPLC など少量だけ行っており、その不斉認識能などを評価するまでには至っていない。

一方、当研究室では既に面性キラリティーを有するキラルカリックス[4]アレーンを cone コンホメーションで合成し、光学分割したエナンチオマーの不斉認識能や不斉触媒能を調べた。例えば、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、ジアステレオマー法により光学分割した。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満足できる不斉収率は得られなかった。そこで、wide rim に導入した官能基を空孔内側方向に固定し、また不斉認識能の向上を目的に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***

へとデザインを変更し、その合成にも既に成功した。しかし、**1*** を光学分割して不斉触媒能などの機能を評価するためには、ある程度の量を合成する必要があるが、現在の合成経路ではステップ数および収率の点から困難である。そこで本研究では、**1*** の効率的な合成を目的とし、合成経路の短縮化を検討したので報告する。

2 実験

既往の文献³を参考にして合成したカリックス[4]アレーン誘導体 **2** をモノプロピル化 (**3***, 83%), モノブromo化 (**4***, 90%), モノプロピル化 (**5***, 88%), Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応 (**6***, 83%), 脱ベンジル化 (**7***, 81%), ジブromo化 (**8***, 90%), ジブropyl化 (**9***, 69%), ピロリジンとのカップリング反応 (**10***, 37%), ベンゾフェノンへの求核付加反応 (54%) の 10 段階を経て ABCD 型置換基配列を有する目的化合物 **1*** をラセミ体として得た (SCHEME 1)。

3 結果および考察

これまでは、化合物 **9*** からカルボキシル化 (58%), アミノ化 (56%), *N*-アルキル化 (57%) の三段階を経てピロリジノ基を有する化合物 **10*** を合成していた。しかし、ピロリジノ基を導入するためには、ピロリジンと直接カップリングさせる方法が最も効率的であるので、この方法を採用することにした。そのモデル反応として、*p*-ブromoアニソールとピロリジンのカップリングを検討した。Pd 錯体触媒およびヨウ化銅を触媒としたモデル反応では共に反応が進行し、生成

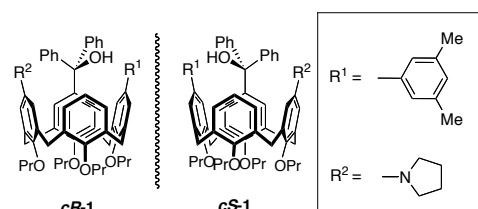
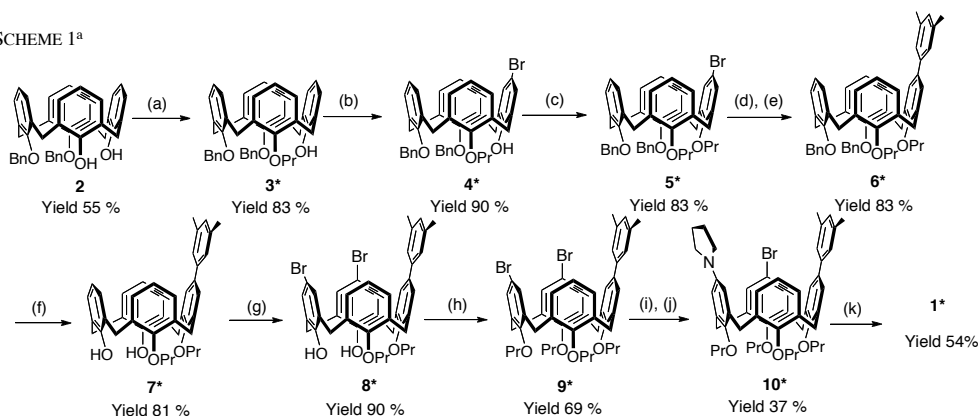
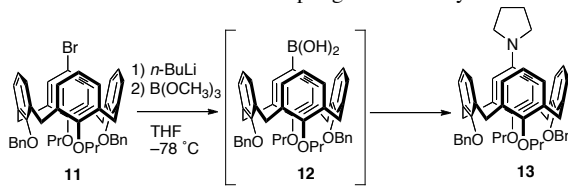


FIGURE 1. Structure of Inherently Chiral Calix[4]arene.

SCHEME 1^a

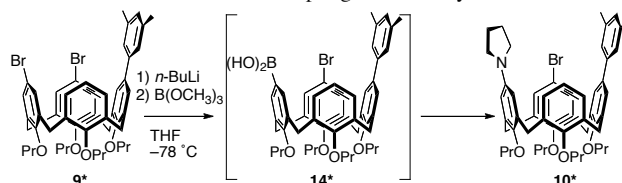
^a Reagents and conditions: (a) PrBr, Na₂CO₃, DMF, reflux; (b) NBS, MEK, rt; (c) PrBr, NaH, DMF, rt; (d) *n*-BuLi, THF, B(OCH₃)₃, 1N HCl, -78 °C; (e) [Pd(PPh₃)₄], C₆H₆, 1-iodo-3,5-dimethylbenzene, 2M Na₂CO₃aq, reflux; (f) Me₃SiI, CHCl₃, 40 °C; (g) Br₂, CHCl₃, -20 °C; (h) PrI, NaH, DMF, 0 °C; (i) *n*-BuLi, THF, B(OCH₃)₃, -78 °C, 1N HCl; (j) pyrrolidine, Cu(OAc)₂, pyridine, CH₂Cl₂, 40 °C; (k) *sec*-BuLi, PhCOPh, THF, -78 °C.

物が得られた。しかし、カリックスアレーン **11** を用いた場合にはいずれの触媒でもほとんど反応は進行しなかった。そこで、酢酸銅を触媒とするアールボロン酸とピロリジンとのカップリング反応⁴を検討することにした。まず、4-メトキシフェニルボロン酸を用いたモデル反応を行い、配位子としてピリジン、溶媒としてDMFを用いた条件が適していることが分かった。続いて、カリックスアレーン **11** を基質として、同条件下で反応を試みたが、全く生成物を得ることができなかった(TABLE 1, entry 1)。そこで、塩基配位子と溶媒を検討した結果、ピリジンとジクロロメタンの組み合わせで45%という好収率で化合物 **13** を得ることに成功した(TABLE 1, entry 5)。さらに、この条件をカリックスアレーン **9*** に応用した結果、化合物 **10*** の収率は6%まで低下したものの、初めて直接的なカップリング反応で目的生成物を得ることに成功した(TABLE 2, entry 1)。この収率の低下は、反応部位周辺の立体的な混雑さに起因するものと考え、還流条件下(オイルバス温度 40 °C) で反応を行った結果、収率が37%まで向上した(TABLE 2, entry 2)。この合成経路の検討により、これまでの三段階の反応を通じての収率19%に比べて約2倍の収率で化合物 **1*** の合成が可能となった。この反応については、現在も触媒量およびピロリジン量の検討、さらには酸素雰囲気下での反応を検討するなど、一層の収率向上を目指し、その最適化に取り組んでいる。また、化合物 **2** から **5*** の合成経路についても検討中である。したがって、今後の **1*** の大量合成が期待できる。

TABLE 1. C-N Bond Cross-Coupling of **11** and Pyrrolidine^a

| Entry | Ligand | Solvent | Yield (%) |
|-------|------------------|---------------------------------|-----------|
| 1 | pyridine | DMF | — |
| 2 | NEt ₃ | DMF | — |
| 3 | NEt ₃ | CH ₂ Cl ₂ | — |
| 4 | 2,6-lutidine | toluene | — |
| 5 | pyridine | CH ₂ Cl ₂ | 45 |

^a Reagents and conditions: **11** (0.410 mmol), pyrrolidine (0.819 mmol), Cu(OAc)₂ (0.819 mmol), ligand (1.63 mmol) in 5 mL of solvent at room temperature under air atmosphere for 24 h.

TABLE 2. C-N Bond Cross-Coupling of **9*** and Pyrrolidine^a

| Entry | Ligand | Solvent | Temperature | Yield (%) |
|-------|----------|---------------------------------|-------------|-----------|
| 1 | pyridine | CH ₂ Cl ₂ | rt | 6 |
| 2 | pyridine | CH ₂ Cl ₂ | reflux | 37 |

^a Reagents and conditions: **9*** (0.366 mmol), pyrrolidine (0.732 mmol), Cu(OAc)₂ (0.732 mmol), pyridine (1.46 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ under air atmosphere for 24 h.

4 参考文献

- (1) Cao, Y.; Luo, J.; Zheng, Q.; Chen, C.; Wang, M.; Huang, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 206–208.
- (2) Hesak, D.; Inoue, Y.; Drew, M, G, B.; Beer, P, D.; Hembury, G, A.; Ishida, H.; Aoki, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2237–2240.
- (3) Shimizu, S.; Moriyama, A.; Kito, K.; Sasaki, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2187–2194.
- (4) Darren, J, C.; Stewart, A, F. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 7979–7982.