

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 効率的な光学分割経路の探索

日大生産工 (院) ○内田 和孝

日大生産工 白川 誠司, 清水 正一

1. 緒言

超分子化学が提唱されて以来, キラルなホスト化合物による分子認識や不斉認識が注目され続けており, そのプラットフォームとしてカリックス[4]アレーンを用いた例も数多く報告されるようになってきた。カリックス[4]アレーンは特有の疎水性空孔を有し, その空孔を認識場として利用することが可能である。これまでに, wide rim にキラルな置換基を導入した報告は数多く知られている。しかし, 不斉認識に疎水性空孔を有効に利用するためには, 分子全体の置換基配列によって発現する分子不斉を用いた方がより効果的であると考えられる。しかし, この分子不斉タイプのカリックス[4]アレーンは, 通常ラセミ体で合成され, 不斉認識などの機能を評価するためには光学分割が必要となる。しかし, 分析スケールでの光学分割についてはこれまでも数多く報告されているものの, 合成スケールでの光学分割についての報告は極めて少ない。例えば, Kalchenko ら¹⁾は分子不斉タイプのカリックス[4]アレーンにキラル補助基を導入することでジアステレオマーとし, これを再結晶により合成スケールで光学分割することに成功している。また, Shirakawa ら²⁾はアミノ基を有する分子不斉タイプのカリックス[4]アレーンをマンデル酸のエナンチオマーを用いてジアステレオマー塩とし, これを再結晶することにより合成スケールでの光学分割に成功している。しかし, これらの方法は, 特定の置換基を有する誘導体にだけ適用可能な分割方法であり, 汎用性に乏しい。これに対し, Miao ら³⁾はキラ

ル補助基を用いるより汎用性の高い方法を開発した。すなわち, 軸不斉をもった BINOL をキラル補助基としてキラルカリックス[4]アレーンに結合させ, 得られたジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィーで分割する方法である。このキラル補助基の導入はフラッシュクロマトグラフィーによる分離に有効で, 他の誘導体に対しても適用でき, 合成操作は多少複雑となるものの, 現在知られている方法の中で最も確実に光学分割できる方法と考えられている。そこで, 本研究でも wide rim に ABCD 型置換基配列を有するキラルカリックス[4]アレーンの光学分割に, 種々のキラル補助基を結合させるジアステレオマー法を採用することとし, フラッシュクロマトグラフィーによる光学分割に適したキラル補助基の探索を行ったので報告する。なお, このキラル補助基の導入段階の検討も行った。

2. 実験

既往の文献⁴⁾を参考にして, キラルカリックス[4]アレーンカルボン酸誘導体(±)-**1** を合成し, これにキラル補助基として(*R*)-BINOL, シンコニジン, (*R*)-フェニルグリシノール, D-フェニルアラニノール, L-プロリノール, L-バリノールを導入した。補助基の導入はカリックス[4]アレーンとのエステル化およびアミド化により行い, ジアステレオマー混合物 **2-4** を合成した。さらに, これらの誘導体をフラッシュクロマトグラフィーによる光学分割を行い, ジアステレオマーの単離の難易度を評価した。

Synthesis of Inherently Chiral Calix[4]arene with ABCD Substitution Pattern on the Wide Rim
and Exploration of Efficient Optical Resolution

Kazunori UCHIDA, Seiji SHIRAKAWA and Shoichi SHIMIZU

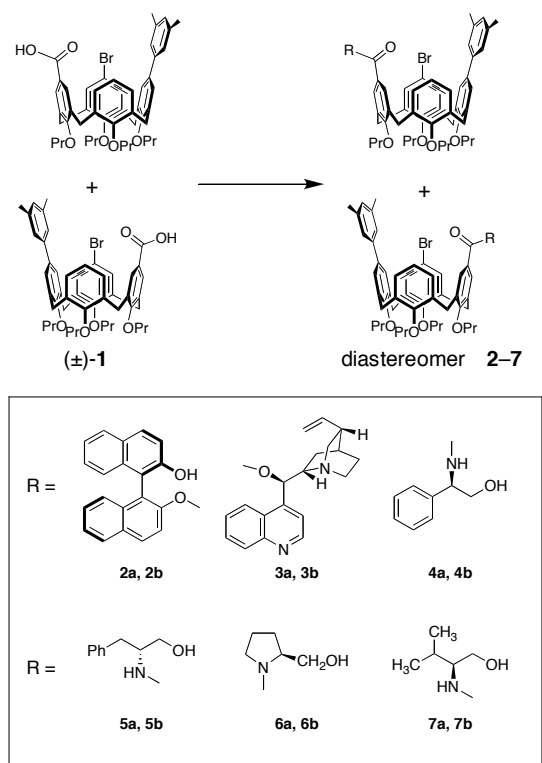


FIGURE 1. Diastereomeric calix[4]arene derivatives

3. 結果および考察

分子不斉のカリックス[4]アレーンカルボン酸誘導体に一方のキラリティーを有する置換基を導入した場合、得られる化合物は、補助基(R)-キラリックス[4]アレーン(cR)と(R)-(cS), または(S)-(cR)と(S)-(cS)の組み合わせのジアステレオマーとなる。カリックス[4]アレーンカルボン酸誘導体を(R)-BINOL でエステル化して得られたジアステレオマー化合物 **2a**, **2b** の混合物を分離するために、フラッシュクロマトグラフィーの溶離液として、クロロホルム/ヘキサン系, ジクロロメタン/ヘキサン系, 酢酸エチル/ヘキサン系, ベンゼン, トルエンを用いて検討した。その結果, ベンゼン/ヘキサン/酢酸エチル=94/3/3 の溶離液組成を用いることで, ジアステレオマーの単離にほぼ成功したが, まだ十分ではない(Figure 2)。したがって, より容易に分割が可能な他のキラリ補助基を見出すため, ジアステレオマー混合物 **3a**, **3b** および **4a**, **4b** を合成し, その補助基の効果を評価した。すなわち, 置換基としてアミノ基を有するシンコニジン, (R)-フェニルグリシノ

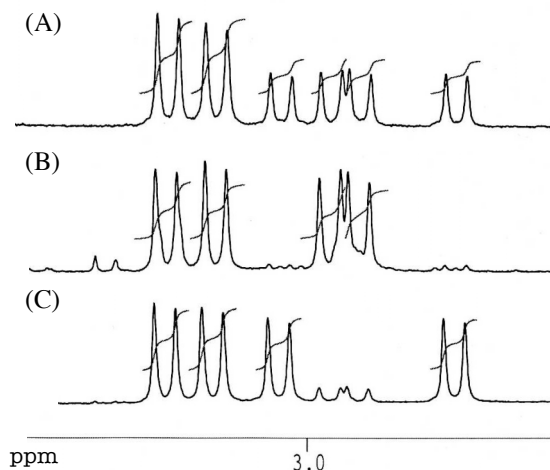


FIGURE 2. ^1H NMR spectra of the diastereomers **2a** and **2b**. (A) mixture of **2a** and **2b**, (B) one of the diastereomers (C) the other one.

ールを導入した **3a**, **3b** および **4a**, **4b** を合成し, これらのジアステレオマーの分割をフラッシュクロマトグラフィーにより試みた。溶離液として, ヘキサン/酢酸エチル系, ヘキサン/ジエチルエーテル系, ベンゼン, クロロホルムを用いて検討を行ったが, これらの溶媒の組み合わせでは, ジアステレオマーを単離することができなかった。したがって, 今後は他の補助基を結合させた化合物 **5-7** を合成し, そのキラリ補助基の効果を評価する予定である。さらには, より分割が容易な合成中間体の段階および適切な分割条件の探索を行い, 最終的には単離された分子不斉カリックス[4]アレーンの絶対配置を決定する計画である。

4. 参考文献

- 1) Yakovenko, A. V.; Boyko, V. I.; Danylyuk, O.; Suwinska, K.; Lipkowski, J.; Kalchenko, V. I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1183–1185.
- 2) Shirakawa, S.; Moriyama, A.; Shimizu, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3117–3119.
- 3) Miao, R.; Zheng, Q.; Chen, C.; Huang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7662–7671.
- 4) Shimizu, S.; Moriyama, A.; Kito, K.; Sasaki, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2187–2194.