

基質サイズ適応型有機触媒としての分子不斉カリックス[4]アレーンの合成とその触媒能の検討

日大生産工(院) ○ 内田 和孝
日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

カリックス[4]アレーンは、その空孔が認識場となりうることから、数多くの分子認識や不斉認識のプラットフォームとして用いられている。中でも、アキラルな置換基を wide rim に非対称に配列させたカリックス[4]アレーンは、その骨格特有の分子不斉を有することから、不斉認識場や不斉反応場としての利用に興味が持たれている。

当研究室では、wide rim の *p*-位に置換基を非対称に配列させた ABCD 型分子不斉カリックス[4]アレーン **1** の効率的合成法および光学分割法の開発に取り組んできた。例えば、**1** をラセミ体として合成し、光学分割したエナンチオマーをチオフェノールと 2-シクロヘキセン-1-オンとの不斉 Michael 付加反応の触媒に用いた結果、高い活性を示したものの、生成物のエナンチオマー過剰率は他の有機触媒と比較できるレベルには達していない¹⁾。そこで我々は、より高い不斉認識能を有する ABCD 型分子不斉カリックス[4]アレーンの開発を目的に置換基配列の再デザインを行い、基質サイズ適応型の触媒となるように distal 位に置換基を配列した。具体的には、wide rim の置換基として 3,5-ジメチルフェニル基の両隣にヒドロキシ基とアミノメチル基を配列した **2** をデザインした。

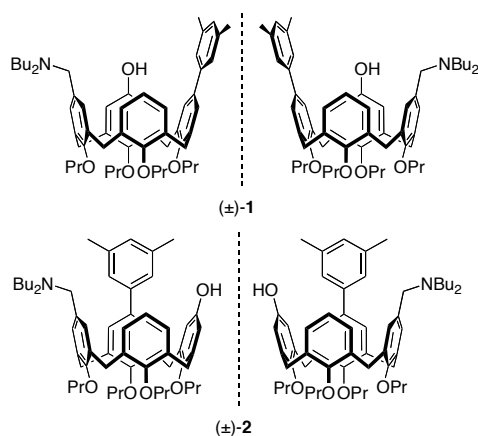


Figure 1. Structure of inherently chiral calix[4]arenes

この **2** は 3,5-ジメチルフェニル基の両隣に極性官能基のヒドロキシ基とアミノメチル基が導入された構造であり、間に位置する 3,5-ジメチルフェニル基が基質の攻撃面の選択性向上に寄与できるものと期待される。また、ヒドロキシ基とアミノメチル基が向い合わせの distal 位に導入されていることで、基質サイズの違いに対して適応できるものと期待される。今回は(±)-**2** の合成とその触媒能の検討を行ったので報告する。

2. 実験

2.1 分子不斉カリックス[4]アレーン **2** の合成

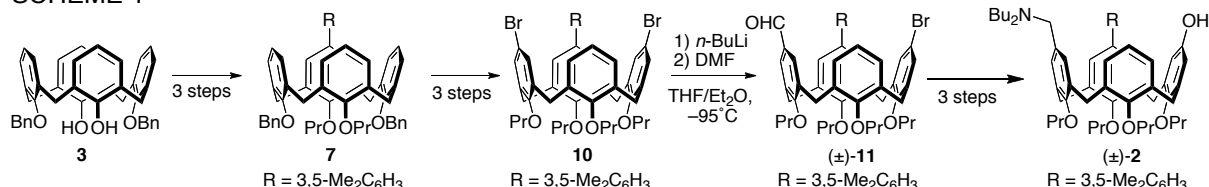
分子不斉カリックス[4]アレーン(±)-**2** の合成は、既知化合物であるカリックス[4]アレーン **3** を出発原料として 7 段階の反応を経て鍵中間体となる **10** を合成した。さらに、この **10** の臭素原子を選択的にリチオ化して誘導体にする経路で、(±)-**2** をラセミ体として合成した。次いで、(±)-**2** の光学分割を行うためにキラル補助基として(*R*)-ビナフチルジカルボン酸をモノエステル化により結合させてジアステレオマー混合物 **14a**, **14b** とし、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより 2 つのジアステレオマーを分離した。さらに、これを加水分解して分子不斉カリックス[4]アレーンの 2 つのエナンチオマーをそれぞれ別々に得た。

2.2 分子不斉カリックス[4]アレーン **2** の触媒能の検討

10 mL 丸底フラスコに **2** (0.005 mmol, 1 mol%) を秤取り、アルゴンで置換した後、溶媒 1 mL に溶解させた。次に、チオフェノール(0.6 mmol, 1.2 equiv.), 2-シクロヘキセン-1-オン(0.5 mmol)を加えて、20°C で 24 時間攪拌した。これに 1 N 塩酸水溶液を加えて反応を停止させ、反応液をクロロホルムで抽出した。この有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮後、フラッシュカラムクロマトグラフィーによ

Synthesis and Asymmetric Catalysis of Substrate-Size Adjustable Organocatalyst Based on
Inherently Chiral Calix[4]arene
Kazunori UCHIDA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

SCHEME 1



り Michael 付加生成物を単離して収率を求めた。また、生成物のエナンチオマー過剰率は、キラル HPLC 分析により測定した。

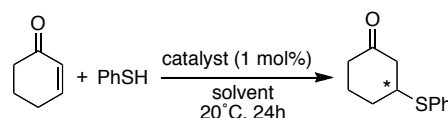
3.結果および考察

3.1 分子不斉カリックス[4]アレーン **2** の合成

得られた(±)-**2**の¹H NMR スペクトルには 3.17–3.06 ppm と 4.46–4.40 ppm にメチレン架橋に帰属される水素のシグナルがそれぞれ四組の二重線として現れた。さらに、wide rim にヒドロキシ基が導入されたことで、ヒドロキシ基の *o*-位の水素が高磁場の 6.04 ppm にシフトした。また ¹³C NMR スペクトルには 31.29, 31.17, 31.12, 31.03 ppm にメチレン架橋に帰属されるシグナルが 4 本に分裂して現れていることから、(±)-**2** は cone コンホメーションで存在していることと、分子不斉が発現していることが確かめられた。さらに、(*R*)-ビナフチルジカルボン酸を用いたモノエステル化によりこの(±)-**2** にキラル補助基を導入し、ジアステレオマー混合物 **14a** および **14b** を得た。この混合物を酢酸エチル/クロロホルム/メタノール/2-プロパノール(5/1/0.4/0.1)の混合溶媒を用いたラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製を複数回繰り返し、2 つのジアステレオマーを単離した。ジアステレオマー混合物 **14a**, **14b** の¹H NMR スペクトルにおいて、3,5-ジメチルフェニル基のメチルプロトンのシグナルは、それぞれ **14a**, **14b** に由来する二本のシグナルとして現れた。これに対し、単離された **14a** および **14b** の¹H NMR スペクトルには、一本のシグナルとして現れ、さらにキラル HPLC 分析においても単一のピークを示したことから単離されたことを確認した。続いて、これら単離されたジアステレオマーをそれぞれ 3M 水酸化ナトリウム水溶液、THF/EtOH の混合溶液中で加熱還流することで加水分解し、目的生成物である **2** のエナンチオマーを得た。

3.2 分子不斉カリックス[4]アレーン **2** の触媒能の検討

Table 1. Catalytic Asymmetric Michael Addition Reaction of 2-Cyclohexen-1-one Catalyzed by **1** and **2**.



entry	catalyst	solvent	% yield	% ee
1	(+)- 1	toluene	99	31
2	(+)- 2	toluene	99	0
3	(+)- 2	benzene	85	5
4	(+)- 2	cyclohexane	63	6
5	(+)- 2	CH ₂ Cl ₂	80	5
6	(+)- 2	THF	12	0

得られた純粋なエナンチオマー(+)-**2** を触媒として用い、チオフェノールと 2-シクロヘキセン-1-オンとの不斉 Michael 付加反応²⁾を行い、その結果を Table 1 に示した。(+)-**1** と(+)-**2** の触媒能を比較するために、触媒量を 1 mol%, 反応溶媒にトルエンを用い、20°C、24 時間反応を行った。(+)-**2** も高い収率で生成物が得られたものの、エナンチオマー過剰率はほぼ認められなかった(entry 2)。溶媒をベンゼン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、THF に変えて同じ反応を行った(entry 3–6)。その結果、収率にばらつきが見られるが、生成物をエナンチオマー過剰率 5% ee 程度で得ることができた。すなわち、溶媒効果により少しだけ不斉認識能が現れたと理解される。しかし、これまで当研究室で開発してきた分子不斉カリックス[4]アレーン **1** と比較してもエナンチオマー過剰率は低く、本反応には **2** の触媒構造が適しておらず、高いエナンチオマー過剰率の達成は難しいと考えられる。今後は、**2** の触媒構造に適した反応系を探索すると共に、官能基を若干変更した触媒としてデザインしたキラルアンモニウムベタイン型の分子不斉カリックス[4]アレーンの合成と触媒能の検討も予定している。

4.参考文献

- 1) Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288–1296.
- 2) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.