

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 位置異性体の合成経路の再検討

日大生産工 (院) ○足立 智代

日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

近年, 医薬分野を中心に光学活性体の重要性はますます高まっており, 不斉合成はその光学活性体を選択的に効率よく得ることができる方法の一つで盛んに研究されている。この不斉合成反応の触媒には, 遷移金属を活性中心とする金属錯体触媒と遷移金属を含まない有機触媒の二種類が主に知られている。金属錯体触媒は活性が高く有効な触媒であるが, 空気や水に対して不安定なことが多く, 生成物に金属が混入することも懸念される。それに対して有機触媒は一般に空気や水に対して安定であり, 生成物が金属で汚染されることが無いことから医薬品の最終合成段階でも使用可能であり, 実用的な触媒の一つとして注目されている。

このようなことから, 最近では多くの新規不斉有機触媒が開発され, 種々の反応に用いられている。Sasai ら¹⁾はビナフチル骨格に *N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノピリジン部位を導入した構造が *N*-トシルイミンと α, β -不飽和カルボニル化合物との *aza*-MBH 反応において高い触媒活性と高い不斉収率を与えることを報告している。また, キラルホスフィン型の二官能基型有機触媒も報告されている。例えば, Shi ら²⁾は, ビナフチル骨格に Lewis 塩基として作用するジフェニルホスフィノ基と, Brønsted 酸として作用するヒドロキシ基を導入した不斉触媒を開発し, *aza*-MBH 反応を行った。

一方, カリックス[4]アレーンは特有の疎水性空孔を有し, narrow rim のフェノール性水酸

基の化学修飾, および芳香族求電子置換反応による wide rim への置換基の導入が容易であることから, 多くの誘導体が合成され応用が試みられている。このような特徴に注目し, 当研究室では以前からカリックス[4]アレーンをプラットフォームとした不斉有機触媒の開発に取り組んでいる。最近の研究では, wide rim の proximal 位にヒドロキシ基, アミノメチル基, 加えて 3,5-ジメチルフェニル基を導入して面性キラリティーを発現させた ABCD 型分子不斉カリックス[4]アレーン(±)-**1** を合成し, エナンチオマーへの光学分割に成功している³⁾。さらに, 分割さ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 付加反応の触媒に用いたところ, 高い触媒活性を示したものの, 不斉収率は 31% ee と満足できるレベルには至っていない。そこで本研究では, 水酸基とアミノ基の配列を逆にした位置異性体(±)-**2** を合成し, その不斉触媒能を比較することで, 官能基の位置とエナンチオ選択性との関連性を明らかにすることを目的とし, 今回は新たに短縮化した合成経路で目的化合物(±)-**2** の合成を試みているので報告する。

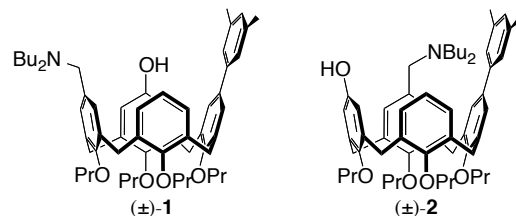
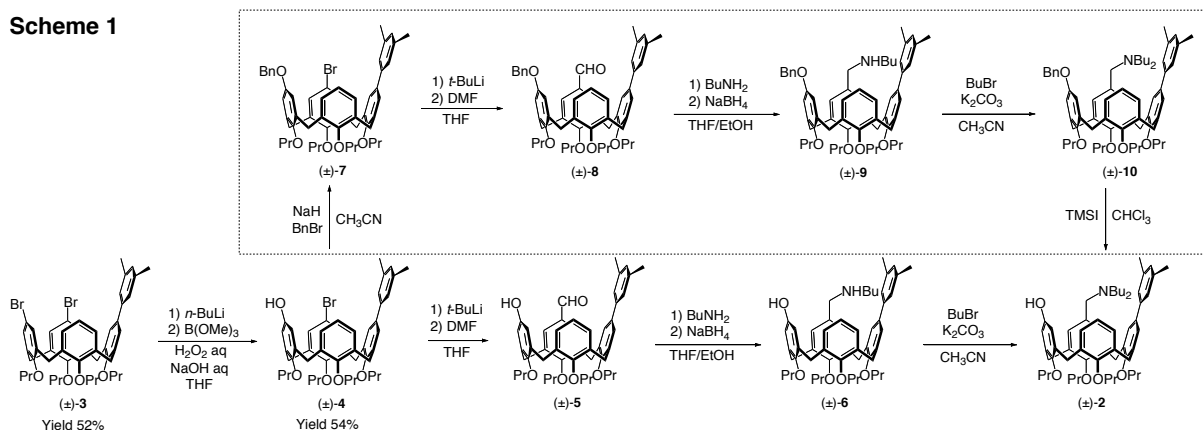


Figure 1. Structure of inherently calix[4]arenes

Reconsideration of Synthetic Route to Chiral Calix[4]arene Regioisomers with an ABCD Type Substituent Pattern at the Wide Rim

Tomoyo ADACHI, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

Scheme 1



2. 実験

p-*tert*-ブチルフェノールとホルムアルデヒドを出発原料として 10 段階を経て、既知化合物である 5,11-ジブromo-17-(3,5-ジメチルフェニル)-25,26,27,28-テトラプロポキシカリックス [4]アレーン(±)-**3** を合成した。さらに、この(±)-**3** のモノヒドロキシ化により(±)-**4** を収率 54% で得た (Scheme 1)。

4: $R_f = 0.38$ (CHCl₃) ; Mp 99–101°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.05–6.92 (m, 4H), 6.67–6.52 (m, 5H), 6.24–6.23 (dd, $J = 2.93$ Hz, 1H), 6.19–6.18 (dd, $J = 2.94$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.95–3.72 (m, 8H), 3.22 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.94–1.84 (m, 8H), 1.06–0.92 (m, 12H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.5, 156.2, 155.4, 151.0, 149.8, 141.2, 138.0, 136.9, 136.7, 136.7, 135.9, 135.5, 135.0, 134.8, 134.5, 134.3, 130.6, 130.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 126.9, 124.9, 122.2, 115.5, 114.9, 114.7, 31.1, 31.0, 30.9, 23.3, 23.2, 23.0, 21.4, 10.4, 10.4, 10.2; IR (KBr) ν 3531, 3011, 2967, 2927, 2878, 1456, 1006 cm⁻¹.

3. 結果および考察

3-1. 合成経路の検討

これまででは、(±)-**4** から (±)-**2** の合成反応においてフェノール性水酸基の酸素による求核置換を防ぐために保護基としてベンジル基を導入した(±)-**7** を経由して、最終段階で脱離さ

せる合成経路であった (Scheme 1, top row)。

しかし、フェノール性水酸基の酸素原子は窒素原子よりも求核性が弱いので、反応条件を注意深く最適化することで保護基を導入せずに合成することが可能であると推察される。そこで、合成の効率化を図る目的で短縮化した経路をデザインした (Scheme 1, bottom row)。

3-2. 中間体(±)-**4** の合成

生成物の ¹H NMR スペクトルにはメチレン架橋に帰属されるシグナルが四組の二重線として現れ、この化合物が *cone* コンホメーションであることが確かめられた。また、四組の二重線を示したことから、4 つのメチレン架橋は非等価で、分子不斉であることも再確認できた。さらに、4 つのプロピル基に帰属するシグナルと 3,5-ジメチルフェニル基のメチル基 2 つに帰属するシグナルが現れたことから、この化合物は(±)-**4** であると同定した。

4. 参考文献

- 1) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680–3681.
- 2) Shi, M.; Ma, G.-N.; Gao, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9779–9781.
- 3) Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288–1296.