

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効率的合成と光学分割法の再検討

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*-3-ピリジニルアミノメチル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、軸不斉を有する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 反応を行っている。

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、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、さらには 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、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 付加反応の触媒として評価した結果、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ではなかった。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ている。今回は合成の効率化および光学分割法の再検討を行ったので報告する。

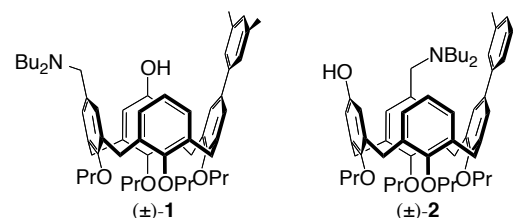


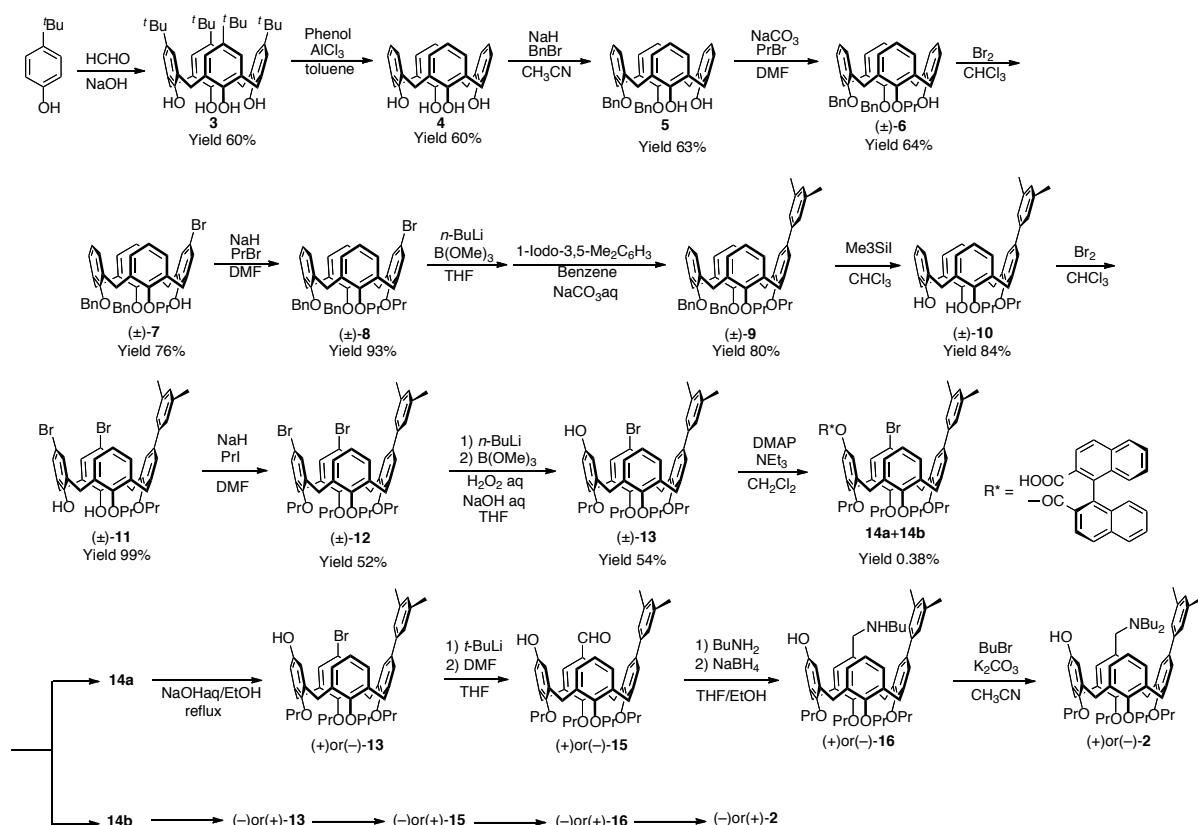
Figure 1. Structure of inherently calix[4]arenes

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十段階を経て、既知

Reconsideration of Efficient Synthesis and Optical Resolution of Chiral Calix[4]arene
Regioisomers with an ABCD Type Substituent Pattern at the Wide Rim
Tomoyo ADACHI, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

Scheme 1



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-テトラプロポキシリックス[4]アレーン(±)-**12** を合成した。次に、これをモノヒドロキシ化して(±)-**13** を収率 54%で得た。続いて、光学分割のためのジアステレオマー誘導体とするためキラル補助基 R^* を導入し、目的誘導体の混合物(**14a+14b**)を得た。(Scheme 1)

3. 結果および考察

3-1. 中間体合成の効率化

これまでは、中間体 **5** の精製をフラッシュカラムクロマトグラフィーで行っていたが、用いる貧溶媒を変えるなどして再結晶による精製が可能となった。三倍の量を一度に取り扱えるようになり、効率が大幅に向上した。また、中間体(±)-**9** もフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製していたが、再結晶で精製することにより、若干収率が低下したものの純度が約 10%向上した。

3-2. 光学分割法の再検討

これまでは、最終目的化合物(±)-**2** を合成してラセミ体の光学分割を行っていたが、効率の向上を目指して合成経路を見直した。結果として、現在は中間体(±)-**13** での光学分割の検討を行っている。今回得られたジアステレオマー混合物(**14a+14b**)を、キラルカラム(SUMICHIRAL OA-4800)を用いて HPLC 分析したところ 30 min 付近に二つのピークが確認できた。今後、このジアステレオマー混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離する計画である。

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.