

## 基質サイズ適応型有機触媒としてのキラルカリックス[4]アレーンの 合成経路の再検討

日大生産工(院)                      ○宮仕 直佳  
日大生産工 市川 隼人・清水 正一

### 1. 緒言

医薬品、生理活性物質などの生体内で機能する物質の多くは光学活性な物質である。その光学活性な化合物を得るためには、天然物からの誘導や不斉合成が挙げられる。しかし、天然物を原料とする場合は入手可能な量やエナンチオマーの絶対配置などに制限がある。それに対し、不斉合成の場合には不斉触媒を用いることでアキラルな化合物から必要なエナンチオマーを得ることができ、天然物を用いることに由来する制約をほとんど受けない。また、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、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ものが多く、生成物に金属が混入する危険性がある。それに対し、有機触媒は一般に空気や水に安定であり、生成物が金属で汚染されることが無いため、医薬品合成の最終段階にも使用することができる。このような理由から、様々な不斉有機触媒の開発が進んでいる。不斉有機触媒をデザインする際には、反応の遷移状態を考慮した構造にすることが高選択性を実現するために重要である。本研究室では、カリックス[4]アレーンを用い不斉有機触媒の開発に取り組んでおり、これまでに ABCC 型<sup>1)</sup>および ABCD 型<sup>2)</sup>キラルカリックス[4]アレーンの不斉空孔を不斉認識場や不斉反応場として利用できることを見出し、報告してきた。本研究では、これまでに合成されたキラ

ルカリックスアレーン触媒よりもさらに高いエナンチオ選択性の実現を目的としてデザインされた ABCD 型の(±)-**1** を合成し、その不斉触媒能の評価を行う。さらには、まだ明らかにされていないエナンチオマーの絶対配置を決定し、不斉認識のメカニズムを明らかにする予定である。(±)-**1** は、wide rim に嵩高い置換基である 3,5-ジメチルフェニル基を導入し、両隣に基質の認識および触媒のための官能基であるヒドロキシ基とアミノメチル基を導入した構造で、基質の攻撃面を有効に制御することができると期待される。また、官能基が向かい合わせの位置に導入されているので、コンフォメーション変化により反応基質のサイズに適応できるようにデザインされている。今回は合成および光学分割の効率化のための合成経路の再検討を行ったのでこれを報告する。

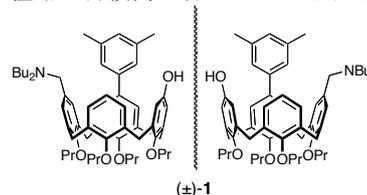


Figure 1. Structure of inherently chiral calix[4]arene

### 2. 実験

#### 2.1 原料合成

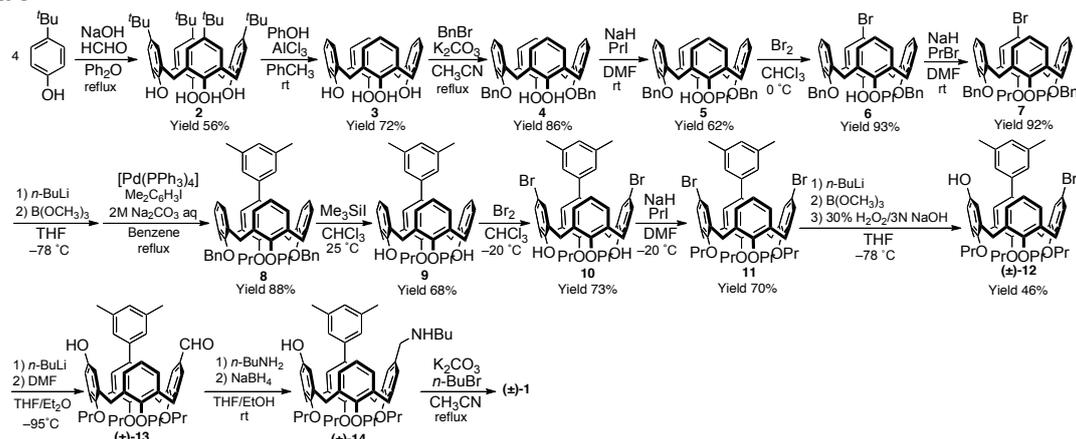
*p*-tert-ブチルフェノールとホルムアルデヒドを出発原料として 11 段階を経て既知化合物である 5,17-ジブromo-11-(3,5-ジメチルフェニル)-25,26,27,28-テトラプロポキシカリックス[4]アレーン **11** を合成した。次にモノヒドロキシ化を行い(±)-**12** を収率 46%で得た。

### Reconsideration of Synthetic Route to an Inherently Chiral Calix[4]arene

#### as a Substrate-Size Adjustable Organocatalyst

Naoka MIYASHI, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

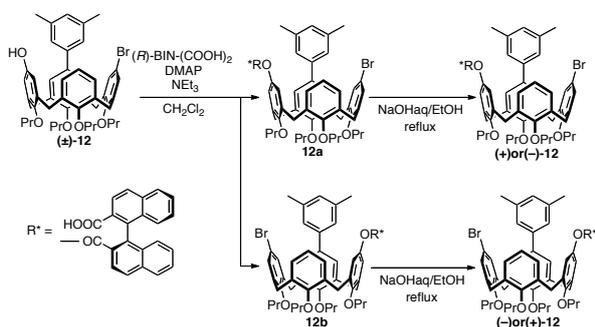
Scheme 1



## 2.2 光学分割のための不斉補助基の導入

(±)-**12** を 25 mL ニツロ丸底フラスコに秤取り、(R)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジカルボン酸(1.1equiv)を加え乾燥ジクロロメタン 1.8 mL に溶解させた。その後、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.5equiv), *N,N*-ジメチルアミノピリジン(0.5equiv)を加え室温で10時間攪拌し、黄色の懸濁液を得た。TLC により反応が進行したことを確認し、析出していたジシクロヘキシル尿素をろ過で取り除いた。ロータリーエボレータによりジクロロメタンを留去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(chloroform/methanol = 8/1)により精製し、目的生成物と考えられるジアステレオマーの混合物 **12a+12b** を極少量得た(Scheme 2)。

Scheme 2



## 3. 結果および考察

### 3.1 光学分割の効率化

今までに報告されていた方法では、ホルミル基の導入、還元的アミノ化によるブチルアミノメチル基の導入、アミノ基のブチル化、ヒドロキシ基の導入

の順で(±)-**1** を合成し、最後に不斉補助基を導入することで光学分割を行っていた<sup>4)</sup>。しかし、この合成経路では、アミノ基のアルキル置換基が異なる同族体の合成において、その都度光学分割を行う必要がある。そこで、合成経路を改善し、**11** を合成した後にヒドロキシ基を導入することで、(±)-**12** の段階で光学分割が可能となり、容易に得ることができると期待される。

### 3.2 不斉補助基の導入

ジアステレオマー**12a+12b** の合成において、粗生成物の<sup>1</sup>H NMR スペクトルには、目的物に起因すると思われるシグナルを確認することができた。しかし、副生成物が多くフラッシュカラムクロマトグラフィーにより分離することができなかつたため、今後は展開溶媒の検討を行うとともに、反応条件の検討も行う予定である。

## 4. 参考文献

- Shirakawa, S.; Moriyama, A.; Shimizu, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3117-3119.
- Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288-1296.
- Shimizu, S.; Moriyama, A.; Kito, K.; Sasaki, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2187-2194.
- 内田和孝, 日本大学大学院修士論文, **2009**.
- Maio, R.; Zheng, Q.; Chen, C.; Huang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7662-7671.