

選択的脱臭素化を活用した ABCD 型 wide rim 置換基配列を有する キラルカリックス[4]アレーンの合成経路の検討

日大生産工 (院) ○日下 雄太

日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

医薬品や農薬などの有効成分の多くは光学活性化合物であり、その光学活性化合物は天然物からの抽出、ラセミ体の光学分割、あるいはアキラルな化合物からの不斉合成などにより得られる。しかし、天然物からの抽出では量や立体配置に制限があり、また光学分割では原理的に効率の良い方法とは言えない。それに対して、不斉合成は触媒や合成法を検討することで、一方のエナンチオマーだけを効率よく入手することができるという特徴がある。その不斉合成のための触媒である不斉有機触媒は水や空気に安定であり、不斉遷移金属触媒に比べて安価、生成物中に残留しても遷移金属のような毒性は無いという特徴がある。そのため、ここ 15 年で不斉有機触媒に関する研究が著しく進展した。

例えば List ら¹⁾は、L-プロリンを触媒として、アセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドとの不斉アルドール反応を行い、76% ee という高いエナンチオマー過剰率で生成物を得た。それに対して Maruoka ら²⁾は、L-プロリンを模倣したデザイン型不斉有機触媒として、軸性不斉を有するビナフチル骨格へアミノ基とカルボキシ基を導入した人工アミノ酸を合成し、List らと同じ不斉アルドール反応に用いた結果、95% ee という非常に高いエナンチオマー過剰率が達成された。

一方、我々の研究グループでは、以前から面性不斉を有するキラルカリックス[4]アレーンの合成とその不斉触媒能の評価を行ってきた。カリックス[4]アレーンの wide rim にアミノメチル基、ヒドロキシ基、3,5-ジメチルフェニル基の順に配列した ABCD 型キラルカリックス[4]アレーンを合成し、エナンチオマーを光学分割により単離している³⁾。

さらに、このエナンチオマーをチオフェノールと 2-シクロヘキセンとの不斉 Michael 付加反応の触媒として用いたところ、高い活性が見られたものの、エナンチオマー過剰率は 31% ee であった。そこで、不斉触媒能の向上を目的として 3,5-ジメチルフェニル基などの置換基配列を変更した本研究の目的化合物でもある (±)-**1** を合成し、一方のエナンチオマーの単離にも既に成功している。しかし、これまでの合成経路では反応の選択性や精製方法に課題があり、評価のための十分な量のエナンチオマーを得るまでには至っていない。そこで本研究では、選択的脱臭素化を活用した新しい合成経路をデザインし、その有効性を検討したので報告する。

2. 実験

既往の文献⁴⁾を参考に合成したカリックス[4]アレーン誘導体 **2** を出発物質として、モノプロモ化(**3**, 93%), モノプロピル化(**4**, 69%), Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応(**5**, 78%), 脱ベンジル化(92%)を経由して合成中間体 **6** を得た (Scheme 1)。

6: $R_f = 0.34$ (Hexane : Chloroform = 1 : 1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 3.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 6.70-6.66 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 6H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 9.47 (s, 2H), 9.79 (s, 1H).

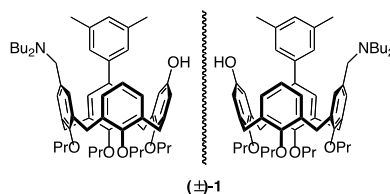
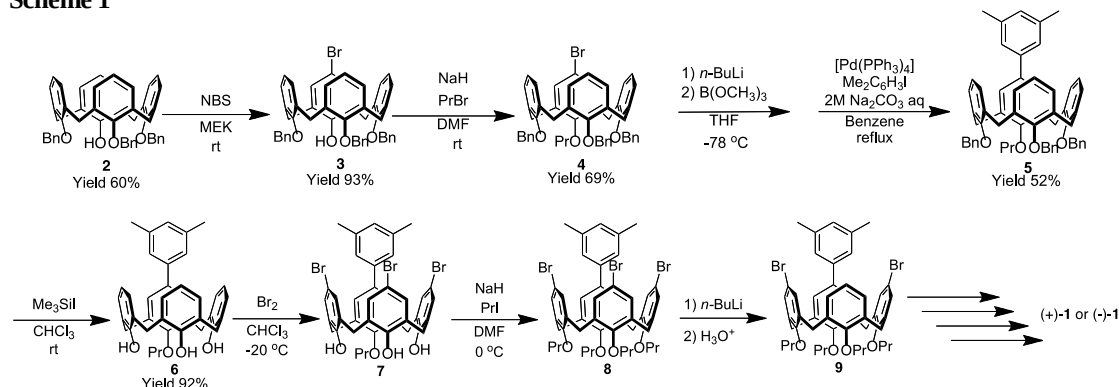


Figure 1. Structure of inherently chiral calix[4]arene

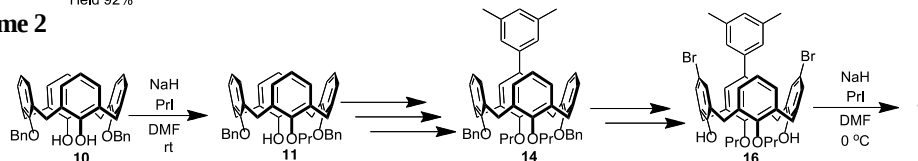
Consideration of Synthetic Route to Chiral Calix[4]arene with ABCD Wide-Rim Substitution Pattern by Taking Use of Selective Debromination

Yuta KUSAKA, Hayato ICHICAWA and Shoichi SHIMIZU

Scheme 1



Scheme 2



3. 結果および考察

3-1 合成経路の検討

これまでの研究に用いてきた合成経路(Scheme 2)では、比較的早い段階からプロピル基が導入されていたため生成物の結晶性が低く、カラムクロマト法による精製が必要であった。さらに、**10** から **11** を合成するためのモノプロピル化の選択性が低く、**11** の単離が難しいため収率が低かった。そこで、結晶性の低下を招くプロピル基の導入を可能な限り遅らせることで再結晶での精製が可能となるよう改善し、さらに選択性の低い反応を削除した合成経路を新たに考案した(Scheme 1)。新たにデザインした合成経路では、化合物 **8** から **9** の選択的脱プロモ化が鍵反応となるが、3,5-ジメチルフェニル基の *distal* 位の選択的脱プロモ化は既に報告されている³⁾。これらのことから、今回デザインした経路では必要量の目的化合物 (±)-**1** を効率的に合成することが可能であると考えられる。

3-2 化合物 **6** の合成

現在、合成中間体 **6** が得られており、**5** までを再結晶により精製することができた。これは前述したように、これまでの経路よりもプロピル基の導入を遅らせたことと、逆に導入されているベンジル基の数が多くなったことで結晶性が向上した効果と考えら

れる。また、合成中間体 **6** は **5** のベンジル基をトリメチルシリルエーテル(TMSI)を用いて脱保護することにより、収率92%で得られた。¹H NMR スペクトルにおいて、メチレン架橋に帰属される特徴的なシグナルが δ 3.5 ppm付近と δ 4.3 ppm付近に2組のダブレットで現れたことから、**6** の分子対称性は C_2 であることが確かめられた。また、**5** のスペクトルに現れていたベンジルプロトンに帰属される δ 4.9 ppmのシグナル6Hが消失し、新たに水酸基に帰属されるシグナルが δ 9.5 ppmに2H、 δ 9.8 ppmに1Hで現れたことから化合物 **6** と同定した。今後は、早急に中間体 **8** を合成し、実際に選択的脱プロモ化が進行することを確認し、Scheme 1 の合成経路で目的化合物 **1** のエナンチオマーの必要量が得られることを確認する予定である。

4. 参考文献

- 1) List, B.; Lemer, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- 2) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055–3057.
- 3) Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288–1296.
- 4) Brenner, E.; Matt, D.; Henrion, M.; Teci, M.; Toupet, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9889–9898.