m 位に分子内架橋を有する新規キラルカリックス[4]アレーンの合成

-Heck カルボニル化反応の利用-

日大生産工(院)	)	○清宮	悠矢
日大生産工	市川	隼人・清水	正一

## 1. 緒言

昨今, 医薬品や農薬において光学活性化合物 のエナンチオマーの入手が重要になっている。こ れは光学活性化合物のキラリティによって生体 への影響が異なる場合があり, それぞれのエナ ンチオマーの生理活性などを個別に評価し, 使 用する必要があるためである。そのため光学純度 の高いエナンチオマーを得るために不斉合成お よびそれに用いられる不斉触媒の研究が盛んに 行われている。その中でも, 比較的安定で生成物 への金属混入の心配がない不斉有機触媒が注目 されている。

実際に、当研究室ではカリックス[4]アレーン を基体として不斉触媒を合成し、反応に用いて いる。例えば、Wide rim にアミノメチル基と水酸 基を隣り合わせに、その水酸基の隣に3,5-ジメチ ルフェニル基を導入することで、面性不斉を発 現させた (+)-、(-)-A は、2-シクロへキセノンとチ オフェノールの不斉マイケル付加反応において、 活性な触媒であることを示したものの、エナン チオマー過剰率は最大で 31% ee と満足できる レベルではなかった (Scheme 1)<sup>1)</sup>。

Scheme 1.



これは, 触媒の柔軟性が高すぎるため包接能 が十分ではなく, カリックス[4]アレーンの空孔 外でも反応が起こっているためと推察されてい る。触媒の柔軟性はそれぞれのフェノール環がカ リックスアレーン骨格に対して内側と外側に振 動することに起因しているので, この回転振動

を制限できる構造を持ったカリックスアレー	ーン
の合成を研究した Lhotákらの報告 <sup>2), 3), 4)</sup> に注	目し
₹ <sub>c</sub> 。	

Lhotákらはビス(トリフルオロ酢酸)水銀(II)を 用いることでカリックス[4]アレーンにおいて困 難であったm位への直接的な置換基導入を実現 した<sup>2)</sup>。さらに,隣り合うフェノール環のm位同士 で架橋を形成し,その架橋部位から内側へ水酸 基が,外側へ置換基が結合した化合物 H を合成 している (Scheme 2)<sup>3),4)</sup>。

Scheme 2.



Lhotákらは H が中性有機化合物分子を包接す ることも報告しており、この理由として wide rim に新たに形成された架橋により構造が強固 になったことと、内側に向いた水酸基が空孔内 でゲスト分子と水素結合が可能であることを挙 げている<sup>4</sup>。

本研究では, Lhotákらの知見を活用し, m位の架 橋によってその柔軟性を低下させ, さらに水酸 基を内向きに導入することで, 水素結合した基 質分子が空孔内に固定されやすくなるようにデ ザインした不斉触媒 (±)-1 の合成 (Scheme 3) お よびその不斉触媒能の検討を目的としている。今 回は, その中のケトン架橋の形成段階へのHeck カルボニル化反応の利用について検討を行った ので報告する。

2. 実験

2-1. カリックスアレーン (±)-6a,6b の合成 カリックスアレーン 2 のdistal位の水酸基をジ

Synthesis of Novel Chiral Calix[4]arene Catalyst
Bearing Intramolecular Bridge on *m* Positions
Utilization of the Heck Carbonylation Reaction —

Yuya SEIMIYA, Hayato ICHIKAWA, and Shoichi SHIMIZU

ベンジル化後, **3** の水酸基をジプロピル化するこ とで **4** を得た。**4** のm位をモノクロロ水銀化し て位置異性体混合物の (±)-5a,5b とした後, イ プソ位をヨウ素置換し, (±)-6a,6b を得た (Scheme 3)。

Scheme 3.



2-2. カリックスアレーン (±)-7 の合成

(±)-6a,6b と Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), 配位子 (22 mol%), 塩基 (0.11 or 0.20 equiv) を DMA に溶 解させ, CO 雰囲気下および加圧下において加熱 撹拌することで, Heckカルボニル化反応により (±)-7 の合成を行った (Table 1)。

## Table 1. Synthesis of (±)-7 with Pd catalyst

CO Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) Ligand (0.22 equiv) (±)-6a + (±)-6b (±)-7 DMA Temp Time Pro Buo OBrOP BnO Proc (±)-8a (±)-8b Entry CO Ligand Base (equiv) (±)-8a,8b (%) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (equiv) Temp (°C) Time (h) (±)-7 (%) 0 12 0 PCy3•BF4 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0) 140 0.51 trace PCy3•BF4 Et<sub>3</sub>N (1.2) trace 2 0 reflux 16 trace PPh<sub>3</sub> Et<sub>3</sub>N (1.2) 11 0 6 reflux 0 PPh<sub>2</sub> Et<sub>3</sub>N (1.1) 150 17 18 31 15 PPh K2CO3 (2.0) 0.50 150 18 0 16 15 PPh<sub>2</sub> K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0) 150 18 0 45 6 15 PPh/ Et<sub>3</sub>N (1.1) 150 18 35 34 PPha 8 15 Pyridine (1.1) 150 18 19 (27) (22) 0 15 PPh 150 18 10 15 PPha Et<sub>3</sub>N (1.1) 0.51 150 18 0 trace

3. 結果及び考察

化合物 (±)-7 は IR において v 1677 cm<sup>-1</sup> に カルボニル基の存在を示す吸収が見られたこと, <sup>1</sup>H NMR において芳香族水素に帰属されるシグ ナルが 7.60-6.70 ppm に 20H 確認されたこと から目的生成物と同定した。

反応条件の検討については、まず、CO 雰囲気 下で行った (entries 1-4)。 entry 1 においてカルボ キシ基が導入された (±)-8a,8b が TLC 分析に おいて確認されたことから,条件の最適化を行 うことでPd触媒によるケトン架橋の形成が可能 であると考えられた。次に,entry 2 においては塩 基としてHeck反応においてよく用いられる Et<sub>3</sub>N を用いて反応を行ったところ,TLC 分析におい て (±)-7 の生成が確認された。次に,配位子につ いても,より一般的に用いられる PPh<sub>3</sub>を用い て反応を行ったところ,(±)-7 が単離収率 11% で得られた (entry 3)。より低温での反応を試みた ところ,(±)-7 の収率は 18% まで向上し,増炭 生成物も合計 49% と転換率が 50% 近くまで 向上した (entry 4)。

次に, CO 加圧下での反応条件を検討した。加 圧下においても塩基として K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いると (±)-7 は生成せず、増炭生成物としては (±)-8a,8b のみが確認された (entries 5,6)。次に, Et<sub>1</sub>N を用いた時は、35%の収率と 69%の転換 率が得られ, CO の加圧が CO 挿入反応を促進 することが確認された (entry 7)。次に, 窒素原子 を含む塩基として Pyridine を用いたが、収率は 19% と低下し、転換率も 46% と低下した (entry 8)。また、塩基を用いない条件においても (±)-7 が僅かながら生成した (entry 9)。この反応 系において,系中の水分をほぼ完全に取り除い ても相当量のカルボン酸誘導体が生成すること から, Гが反応中間体のカルボニル炭素に攻撃す ることでヨウ化アシルが生成し、反応を停止し た後,水と反応することでカルボン酸が生成し ているのではないかと考えられる。 Гをトラップ できればカルボン酸の生成が抑えられ, (±)-7 の 収率の向上が期待される。そこで、Ag2CO3 を用 いて反応を行ったがほぼ原料が回収され、反応 が進行しなかった (entry 10)。これは Ag と Et<sub>3</sub>N が錯体を形成したためではないかと推測される。

以上の結果より, Heckカルボニル化反応を利用 して (±)-7 を合成することは可能であるが,生 成物の選択性という課題が明らかとなった。

4. 参考文献

1) Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288–1296.

2) Slavík, P.; Dudič, M.; Flídrová, K.; Sýkora, J.; Císařová, I.; Böhm, S.; Lhoták, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3628–3631.

3) Slavík, P.; Dvořáková, H.; Eigner, V.; Lhoták, P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10112–10114.

4) Slavík, P.; Eigner, V.; Lhoták, P. Org. Lett. 2015, 17, 2788–2791.