

京都大学	博士 (薬学)	氏名	西野 玲子
論文題目	分子内にカルボキシレートを有する DMAP 型触媒の創製とその触媒活性に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>1960年代後半に DMAP 触媒が開発されて以来、DMAP-酸無水物を組み合わせる水酸基のアシル化は最も基本的な有機反応の一つとなっている。この反応では DMAP と酸無水物からアシルピリジニウムイオンが生成し、酸無水物から生じるカルボキシレートがそのカウンターアニオンとして存在している。このカルボキシレートが一般塩基触媒として水酸基を活性化し、アシルピリジニウムイオンへの求核攻撃を促進していると推定されている。現在までに立体選択的、位置選択的アシル化を可能にする DMAP 誘導体が多数報告されているが、アシルピリジニウムイオンへの求核攻撃は、これらの触媒反応において立体選択性・位置選択性を決定する重要な律速段階でもある。このため、この律速段階で重要な役割を担うカルボキシレートはその位置が反応効率や立体選択性・位置選択性を大きく左右すると考えられるが、遷移状態におけるカルボキシレートの存在位置がアシル化反応に与える影響を実験的に解明した例はない。このような背景のもと、アシル化反応の加速に寄与するカルボキシレートの位置を実験的に検証すべく、分子内にカルボキシレートを持つ DMAP 型触媒を合成し、その触媒活性を評価した。さらに、このカルボキシレートを不斉発現の足がかりとして利用し、不斉アシル化に展開すべく、軸性不斉触媒の合成とその光学的な挙動について検討を加え、以下の結果を得た。</p>			
<p><b>1. 分子内にカルボキシレートを有する DMAP 型触媒の合成とその触媒活性</b></p> <p>ピリジン環とカルボキシレートを異なるスペーサーで連結することで、アシルピリジニウム塩におけるイオンペアの位置と距離を制御した DMAP 型触媒を設計し、アシル化反応におけるカルボキシレートの位置と反応性の関係の解明を目指した。まずナフタレンのペリ位にそれぞれ DMAP およびカルボキシレートを配置し、活性中心であるピリジンの近傍にカルボキシレートが強固に固定された触媒を設計し合成した。無水酢酸を10当量用いる擬一次反応の条件下、シクロヘキサノールのアセチル化で対応するエステル型触媒と反応速度を比較したところ、カルボキシレート型触媒が13倍の反応速度定数を示し、ペリ位にカルボキシレートを配置するだけで触媒活性が向上することが分かった。このナフタレン型触媒の他、ピリジンとカルボキシレートの相対配置が異なる種々の触媒を合成</p>			

し、その活性を比較したが、いずれも対応するエステルと同程度の活性を示し、ナフタレンをスペーサーとする触媒のみが特異的に分子内カルボキシレートで反応が加速されることを明らかにした。また、ベンゾイル化反応も検討したところ、DMAP より高活性なアシル化触媒として知られる PPY と同程度の触媒能を持つことが分かった。DFT 計算で各触媒のアシルピリジニウム塩の最安定構造を求めたところ、アシル化反応を加速するナフチル型カルボキシレートの酸素原子と*N*-アシル基のカルボニル炭素間の距離は 3.7 Å であったのに対し、他のカルボキシレート型触媒は、5.2~5.8 Å の距離であった。さらに、このナフチル型触媒ではカルボキシレートはピリジンの真上に固定されていた。以上より、反応加速に寄与するカルボキシレートは触媒のピリジン環と近距離で、かつその環上に位置することが分かった。このように反応を加速するカルボキシレートの位置と距離を明らかにするとともに、有機触媒反応において「カウンターアニオンの位置による反応制御」が可能であることを明らかにした。

## 2. 分子内カルボキシレートを持つ DMAP 型軸性不斉触媒の合成とその光学的挙動

アシルピリジニウムイオンに対する水酸基の求核付加の段階において、触媒の分子内カルボキシレートとの水素結合を介した求核攻撃が進行すれば、触媒の立体障害によらない反応制御が可能と考えた。カルボキシレートによる反応加速が見られたナフタレン型触媒では、ピリジン環とナフタレン環を結ぶ軸の回転が、ジメチルアミノ基およびペリ位カルボキシル基の立体障害のため阻害され、軸性不斉を持つことが予想された。そこで、カルボキシレートによる反応制御を不斉反応に展開する目的で、触媒の光学的安定性を検討した。触媒のラセミ化障壁を測定したところ、25.6 kcal/mol (60°C) で、室温での半減期が1週間程度であることが分かった。そこでより良い高いラセミ化障壁を持つ触媒の開発を目指し、上記触媒のジメチルアミノ基をジプロピルアミノ基に変えた触媒を合成したところ、ラセミ化障壁は 26.1 kcal/mol (60°C) で室温での半減期が19日程度と向上することが分かった。

(論文審査の結果の要旨)

1960年代後半に 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 触媒が開発されて以来、DMAP-酸無水物を組み合わせる水酸基のアシル化は最も基本的な有機反応の一つとなっている。この反応ではDMAP と酸無水物からアシルピリジニウムイオンが生成し、酸無水物から生じるカルボキシレートがそのカウンターアニオンとして存在している。このカルボキシレートが一般塩基触媒として水酸基を活性化し、アシルピリジニウムイオンへの求核攻撃を促進すると推定されている。現在までに立体選択的、位置選択的アシル化を可能にする DMAP 誘導体が多数報告されているが、アシルピリジニウムイオンへの求核攻撃は、これらの触媒反応において立体選択性・位置選択性を決定する重要な律速段階でもある。このため、この律速段階で重要な役割を担うカルボキシレートはその位置が反応効率や立体選択性・位置選択性を大きく左右すると考えられるが、遷移状態におけるカルボキシレートの存在位置がアシル化反応に与える影響を実験的に解明した例はない。このような背景のもと、アシル化反応の加速性に寄与するカルボキシレートの位置を実験的に検証すべく、分子内にカルボキシレートを持つ DMAP 型触媒を合成し、その触媒活性を評価した。さらに、このカルボキシレートを不斉発現の足がかりとして利用し、不斉アシル化に展開すべく、軸性不斉触媒の合成とその光学的な挙動について検討を加え、以下の結果を得た。

#### 1. 分子内にカルボキシレートを有する DMAP 型触媒の合成とその触媒活性

ピリジン環とカルボキシレートを異なるスペーサーで連結することで、アシルピリジニウム塩におけるイオンペアの相対位置と距離を制御した DMAP 型触媒を設計し、アシル化反応におけるカルボキシレートの位置と反応性の関係の解明を目指した。まずナフタレン環のペリ位にそれぞれ DMAP およびカルボキシレートを配置し、活性中心であるピリジンの近傍にカルボキシレートが強固に固定された触媒を設計し合成した。無水酢酸を10当量用いる擬一次反応の条件下、シクロヘキサノールのアセチル化で対応するエステル型触媒と反応速度を比較したところ、カルボキシレート型触媒が13倍の反応速度定数を示し、ペリ位にカルボキシレートを配置するだけで触媒活性が向上することが分かった。このナフタレン型触媒の他、ピリジンとカルボキシレートの相対配置が異なる種々の触媒を合成し、その活性を比較したが、いずれも対応するエステル型触媒と同程度の活性を示し、ナフタレン環をスペーサーとする触媒のみが特異的に分子内カルボキシレートで反応を加速することを明らかにした。また、ベンゾイル化反応も検討したところ、DMAP より高活性なアシル化触媒として知られる 4-ピロリジノピリジン (PPY) と同程度の触媒能を持つことが分かった。DFT 計算で各触媒のアシルピリジニウム塩の最安定構造を求めたところ、アシル化反応を加速するナフチル型カルボキシレートの酸素原子とN-アシル基のカルボニル炭素間の距離は 3.7 Å 程度であったのに対し、他のカルボキシレート型触媒では、5.2~5.8 Å の距離であった。さらに、このナフチル型触媒ではカルボキシレートはピリジン環の真上

に固定されていた。以上より、反応加速に寄与するカルボキシレートは触媒のピリジン環と近距離で、かつその環上に位置することが分かった。このように反応を加速するカルボキシレートの位置と距離を明らかにするとともに、有機触媒反応において「カウンターアニオンの位置による反応制御」が可能であることを明らかにした。

## 2. 分子内カルボキシレートを持つ DMAP 型軸性不斉触媒の合成とその光学的挙動

アシルピリジニウムイオンに対する水酸基の求核付加の段階において、触媒の分子内カルボキシレートとの水素結合を介した求核攻撃が進行すれば、触媒の立体障害によらない反応制御が可能と考えた。カルボキシレートによる反応加速が見られたナフタレン型触媒では、ピリジン環とナフタレン環を結ぶ軸の回転が、ジメチルアミノ基およびペリ位カルボキシル基の立体障害のため阻害され、軸性不斉を持つことが予想された。そこで、カルボキシレートによる反応制御を不斉反応に展開する目的で、本触媒の光学的安定性を検討した。本触媒のラセミ化障壁を測定したところ、25.6 kcal/mol (60°C) で、室温での半減期が1週間程度であることが分かった。そこでより高いラセミ化障壁を持つ触媒の開発を目指し、上記触媒のジメチルアミノ基をジプロピルアミノ基に変えた触媒を合成したところ、ラセミ化障壁は 26.1 kcal/mol (60°C) で室温での半減期が19日程度と向上することが分かった。

以上のように本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成25年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成26年4月1日以降