

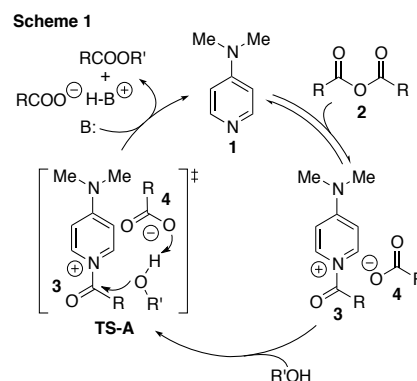
分子内にカルボキシレートを持つ求核触媒の創製と触媒活性

Synthesis and catalytic activities of DMAP catalysts with an internal carboxylate

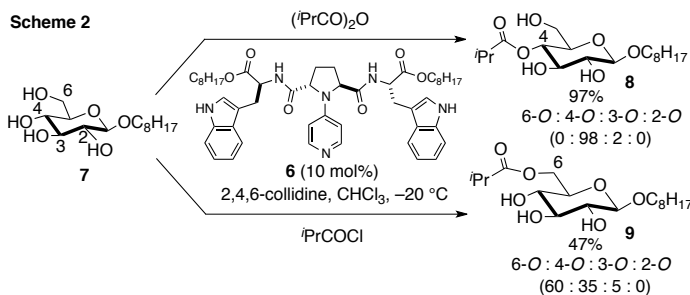
京都大学化学研究所 物質創製化学研究系 精密有機合成化学研究領域 古田 巧

背景と目的

DMAP (1) と酸無水物 2 を組み合わせるアルコールのアシル化は代表的な求核触媒反応で、エステル合成に広く用いられている。この反応ではまず DMAP と酸無水物との反応によりアシルピリジニウムイオン 3 が生成する。次いで 3 へのアルコールの求核攻撃でエステルが生成するが、その際 3 のカウンターアニオンであるカルボキシレート 4 が一般塩基として働き、遷移状態で水酸基を脱プロトン化することで、反応を促進していると推測されている (Scheme 1, TS-A)。本触媒反応の律速段階は、このアルコールの求核攻撃にあることから、活性化に寄与するカルボキシレートの塩基性や遷移状態での位置がアシル化の結果に影響を及ぼすと考えられる。実際にアシル化剤として塩化アセチルを用いるより、塩基性の強いカルボキシレートを生じる酸無水物を用いる方が、より速くアシル化が進行することが知られている。



当研究室では、官能基化した求核触媒 6 によるグルコース誘導体 7 の 4 位第二級水酸基選択的アシル化を開発している。本反応ではアシル化剤として酸無水物を用いることが重要で、酸塩化物を用いると 4 位選択性は低下し、6 位アシル化体 9 が主生成物となる (Scheme 2)。

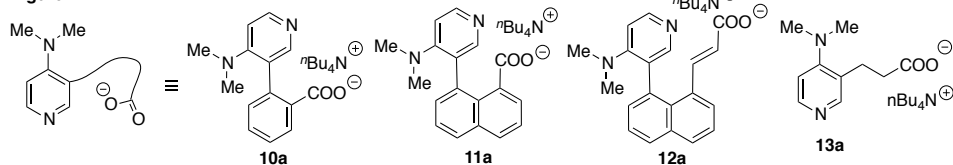


この結果は、カルボキシレートがアシル化の効率のみならず位置選択性にも影響を及ぼすことを示している。

このようにアシル化反応の鍵となるカルボキシレートであるが、一般塩基として働くその存在位置は、これまで実験的に解明されていなかった。今回、遷移状態 (TS-A) でのイオンペアの相対位置と距離の制御を目的に、ピリジン環とカルボキシレートを種々のスペーサーで連結した触媒 10a-13a

(Figure 1) を設計、合成した。これらの触媒活性を評価することで、アシル化反応に寄与するカルボ

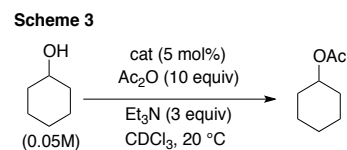
Figure 1



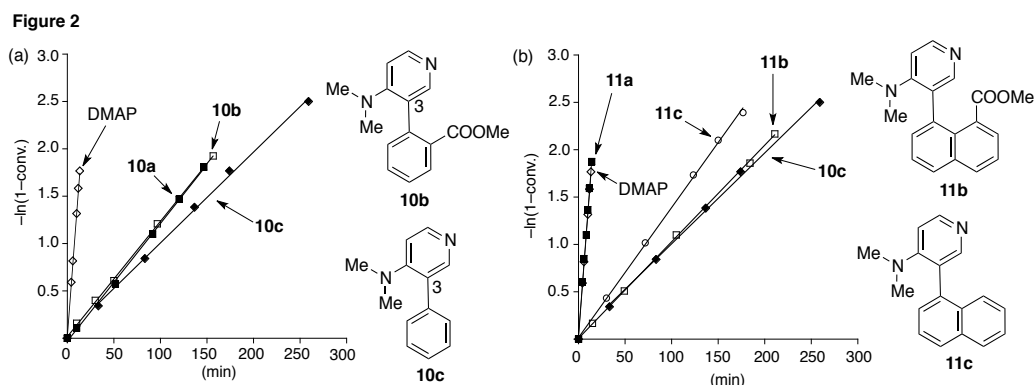
キシレートの位置を明らかにすべく研究を行った。

検討内容・結果

触媒活性は、無水酢酸 10 当量を用いる擬一次反応条件下 (Scheme 3)、シクロヘキサノールのアセチル化の反応速度で評価した。ビフェニル型触媒 **10a** の場合、対応するメチルエステル **10b** と同等の活性を示し、カルボキシレートによる加速効果は見られなかった ($k_{10a} = 1.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, $k_{10b} = 1.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$; $k_{10a}/k_{10b} = 1.0$) (Figure 2a)。またカルボキシル基を持たない **10c** も含め、これらの触媒は DMAP に比べ活性が低いことから、DMAP 3 位への置換基導入は触媒活性の低下を招くこともわかった。一方、ナフタレン環上にカルボキシレートが直結した **11a** は、対応するメチルエステル **11b** や、置換基を持たない **11c** に比べ高い活性を示した ($k_{11a} = 1.3 \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$, $k_{11b} = 1.0 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$; $k_{11a}/k_{11b} = 13$, $k_{11c} = 1.4 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$; $k_{11a}/k_{11c} = 10$) (Figure 2b)。またその触媒活性は、DMAP と同程度まで向上することがわかった。触媒 **10a** と同様、DMAP 3 位に置換基を持つ **11a** は、本来触媒活性が低下する構造を持つ。それにも関わらず DMAP と同程度の活性を示すことは、ペリ位のカルボキシレートが触媒活性の向上に寄与していることを如実に表している。

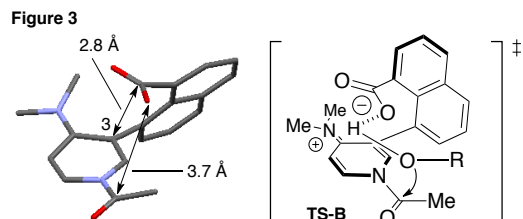


触媒 **12a** および **13a** についても、対応するメチルエステル体との触媒活性を比較したが顕著な差は見られず、これら



の分子内カルボキシレートは活性の向上に寄与しないことも明らかにした。

高い触媒活性を持つ **11a** に由来する *N*-アセチルピリジニウムイオンの立体構造を DFT 計算 {B3LYP/6-31G(d)} で求めた (Figure 3)。その結果、分子内のカルボキシレートは、ピリジニウムイオンの真上に位置し、これら両官能基は向かい合って近傍に固定されていることがわかった (カルボキシル基炭素-ピリジン 3 位: 2.8 Å, カルボキシル基炭素-*N*-アセチル基炭素: 3.7 Å)。すなわち、ピリジン環上約 2.8 Å の距離にあるカルボキシレートは一般塩基として機能し、遷移状態 (TS-B) でアルコールを活性化することでアシル化を加速すると考えられる。



以上の検討から、DMAP 触媒アシル化において、反応加速に寄与するカルボキシレートの位置を明らかにすることが出来た。本研究は求核触媒の活性をカルボキシレートの位置で制御できることを示しており、触媒設計の観点からも有用な知見と考えられる。

参考文献

Nishino, R.; Furuta, T.; Kan, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 6445-6449 (2013).