

Title	Discrimination of Mobile Supramolecular Chirality: Acylative Molecular Transformation by Organocatalysis(Abstract_要旨)
Author(s)	Imayoshi, Ayumi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19660
Right	学位規則第9条第2項により要約公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

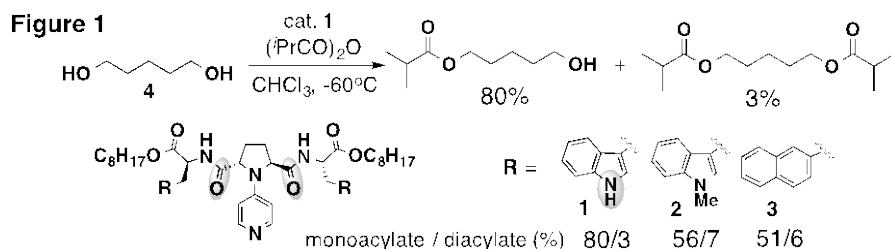
京都大学	博士 (薬科学))	氏名	今吉 亜由美
論文題目	Discrimination of Mobile Supramolecular Chirality: Acylative Molecular Transformation by Organocatalysis 可動性超分子キラリティーの識別:有機触媒を用いたアシル化による分子変換		

1) Mechanistic study of organocatalytic chemoselective monoacylation of 1,5-pentanediol

Various molecular transformations concerning site-selective acylation of polyol compounds have been developed by using 4-pyrrolidinopyridine catalysts bearing substrate-recognition sites consisting of amino acid side chains. Among them, I focused on the organocatalytic chemoselective monoacylation of linear diols (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4888.) for elucidation of the molecular recognition process promoted by the catalyst because the reaction mode is relatively simple, in which an unreacting hydroxy group is expected to interact with the catalyst at the transition state of the acylation.

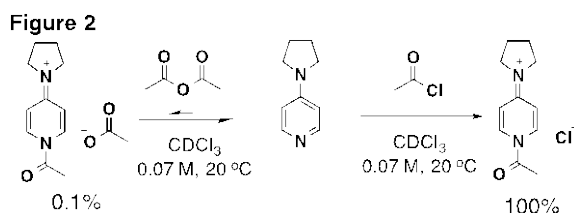
To elucidate the origin of the high selectivity for monoacylation, I investigated the monoacylation of 1,5-pentanediol (**4**) in the presence of C_2 -symmetric catalysts **1-3**. The amide carbonyl group of the catalysts was suggested to play a main role for the selective monoacylation of **4**. The effect of the NH group was found to be significant only when the catalyst has C_2 -symmetric structure by comparison with the experimental result employing the corresponding C_1 -symmetric catalysts.

Catalyst **1** has also been reported to promote substrate-specific acylation of **4** in the presence of other linear diols with different chain lengths. To elucidate the molecular recognition process, competitive acylations between **4** and 1,2-ethylenediol were carried out in the presence of catalysts **1-3**. Among catalysts **1-3**, only catalyst **1** was found to effectively accelerate the acylation of **4** in the presence of 1,2-ethylenediol. Theoretical study to elucidate the mechanism of the catalyst-controlled chemoselective acylation is also discovered.

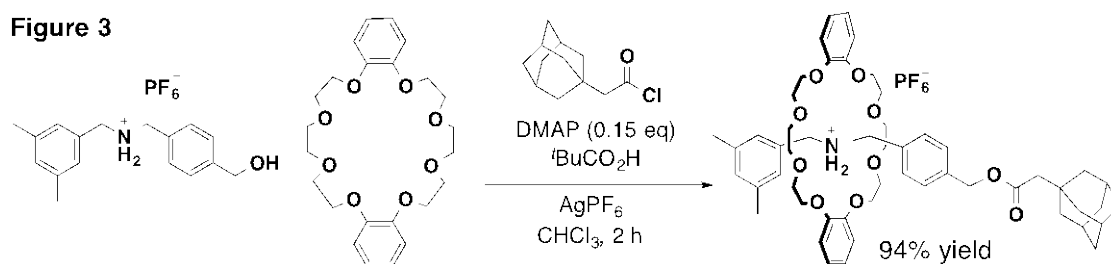


2) DMAP-catalyzed efficient synthesis of rotaxanes

Since supramolecules such as rotaxanes and catenanes possess attractive architectures, syntheses of these supramolecules have been one of the foci of current organic synthesis. Acylative end-cappings of the hydroxy group of pseudorotaxanes by DMAP catalysis have been known to produce rotaxanes, however, in low yields in the most cases. Toward the development of efficient method for DMAP-catalyzed synthesis of rotaxanes, I first investigated the fundamental nature of the DMAP-catalyzed acylation, and found that only small amount of the acylpyridinium ion was formed when acid anhydride was used as an acyl donor, whereas quantitative formation of the acylpyridinium ion was observed with



the corresponding acid chloride (Figure 2). It has been suggested that the acylpyridinium carboxylate has much higher reactivity than the corresponding acylpyridinium chloride because the carboxylate ion act as an effective general base on acylation of alcohols. It had been also suggested that *in situ* exchange of the chloride counter ion to the carboxylate was effective in overall performance of the catalytic acylation process. With this view in mind, I focused on the development of the efficient method for DMAP-catalyzed synthesis of rotaxanes. A pseudorotaxane, which is expected to be formed by mixing the axis component and the ring component, was treated with acyl chloride as an acyl donor, ^tBuCO₂H as a carboxylate ion source, and AgPF₆ in the presence of DMAP. Desired rotaxane was successfully obtained in 94% yield (Figure 3). This method is expected to be further explored toward asymmetric rotaxane synthesis with chiral DMAP analogues are employed.

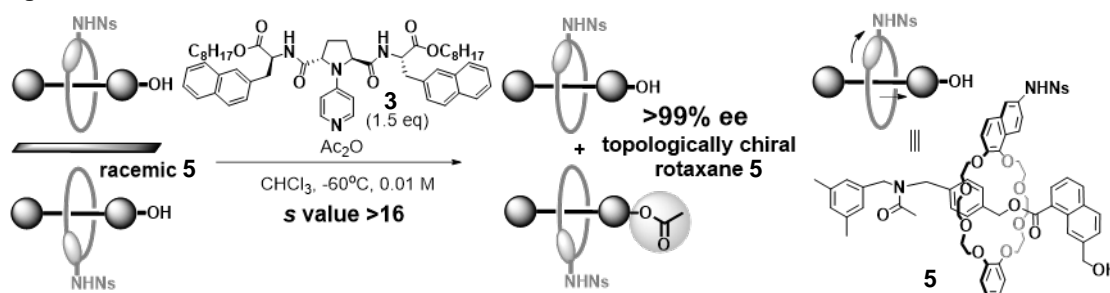


3) Discrimination of mobile supramolecular chirality: Kinetic resolution of topologically chiral racemic rotaxanes by organocatalysis

Among the field of asymmetric synthesis approaching the mature science, asymmetric discrimination and catalytic synthesis of chiral supramolecules still stand as unsolved problems. Supramolecules such as rotaxanes and catenanes are known to possess topological chirality when each of the axis and/or ring components has dissymmetry. The pioneering and sole example of asymmetric synthesis of topologically chiral rotaxanes has been reported by Takata and co-workers, however, the enantioselectivity was up to only 4.4% ee (*Chem. Lett.* **2007**, 36, 162). The extreme difficulty in asymmetric synthesis of rotaxanes may be resulting from conformational diversity and movability of topologically chiral rotaxanes.

I have achieved the first example of highly enantioselective synthesis of topologically chiral rotaxanes by acylative kinetic resolution of the racemate. In the presence of **3**, an acylative kinetic resolution of a racemic rotaxane **5** afforded a topologically chiral rotaxane **5** with perfect enantiopurity (>99% ee) in excellent selectivity (*s*>16) (Figure 4). This kinetic resolution likely proceeded via the mechanism in which two molecules of catalysts **3** are involved. The concept of dynamic molecular recognition enabled asymmetric synthesis of mobile supramolecules formed by non-covalent interaction.

Figure 4



(論文審査の結果の要旨)

本研究は分子認識型アシル化触媒による基質認識機構の解明と、精密分子認識に立脚した超分子キラリティーの識別を目的とした。

(1) 1,5-ペンタンジオールの選択的モノアシル化の機構

鎖状ジオールのモノアシル化は、ジアシル体の副生のため、特に長鎖ジオールでは困難になる。例えば1,5-ペンタンジオールのモノアシル化は酵素法でもジアシル体が副生することが報告されている (モノアシル化/ジアシル化=9/1 : P. Clapés, *et al.*, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 5031)。一方、当研究室では 4-ピロリジノピリジン (PPY) を基本骨格とする分子認識型アシル化触媒を用い、酵素法にも勝る鎖状ジオールの高選択的モノアシル化を報告している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4888)。本章では、特に1,5-ペンタンジオールのモノアシル化に着目し、実験と理論計算の両面からその機構解明に取り組んだ。触媒構造の再検討を行った結果、触媒側鎖のインドールNH基と触媒構造のC₂-対称性が本反応の化学選択性発現の鍵を握ることがわかった。即ち、2つのインドールNH基が1,5-ペンタンジオールの2つの水酸基と水素結合を形成し、モノアシル化の遷移状態を特異的に安定化することがわかった。

(2) DMAP触媒を用いた効率的ロタキサン合成

ロタキサンやカテナンなどの超分子は、その魅力的な構造から活発に合成研究が行われている。本章ではDMAP触媒を用い、擬ロタキサンの軸成分末端に位置する水酸基のアシル化によるエンドキャップ法でのロタキサンを合成を検討した。本課題に先立ち、まずDMAP触媒によるアシル化反応の基本的特性を調べることにした。DMAPとアシル化剤から生成するアシルピリジニウムイオンの生成率を温度可変NMRによって求めたところ、酸無水物をアシル化剤として用いた場合にはアシルピリジニウムイオンはごく少量しか生成しないのに対し、酸クロリドをアシル化剤として用いた場合は対応するアシルピリジニウムイオンが定量的に生成することが分かった。一方、前者により生成するアシルピリジニウムのカウンターアニオンであるカルボキシラートは、水酸基のアシル化において一般塩基触媒として働き、触媒的アシル化反応を加速することが知られている。そこで著者はDMAP触媒による効率的ロタキサン合成を開発すべく、アシル化剤として酸クロリド、カルボキシラート源として^tBuCO₂Hを用い、AgPF₆とDMAPの存在下、軸成分と輪成分の混合によって生じる擬ロタキサンのアシル化によるエンドキャップ導入を行った。その結果、望みのロタキサンを94%収率で得た。本法の展望として、キラルなDMAP類縁体を用いることで、ロタキサンの不斉合成に応用できるものと期待している。

3) 可動性超分子キラリティーの識別: 有機触媒を用いたトポロジカルキラリティーを持つラセミ体ロタキサンの速度論的分割

不斉合成化学は成熟した科学分野であるが、未解決課題のひとつとして、超分子の不斉構築が挙げられる。ロタキサンやカテナンなどの超分子は、非対称な軸成分や輪成分から成る場合にトポロジカルキラリティーを持つ。トポロジカルキラリティーを持つ超分子の不斉合成法として、先駆的な唯一の例が高田らによって報告されているが、その光学純度は最高でも4.4% eeに留まっている (*Chem. Lett.* **2007**, *36*, 162)。これ

はトポロジカルキラリティーを持つロタキサンの不斉環境が可動性と多様性を持つため、その不斉構築や不斉識別が極めて困難なためと思われる。著者は有機触媒を用いたトポロジカルキラリティーを持つラセミ体ロタキサンのアシル化による速度論的分割により、高選択的なロタキサンの不斉構築を世界に先駆けて達成した。即ち、不斉PPY型触媒の存在下、ロタキサンのアシル化による速度論的分割を行い、>99% eeのロタキサンを30%収率 ($s>16$) で得た。

以上のように、独自性の高い不斉合成法の開発と精密分子認識に関する研究を行っており、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（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。さらに、平成28年2月26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。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降