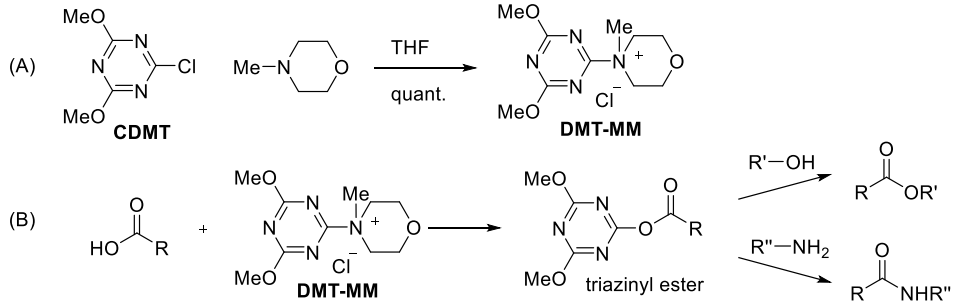
学位論文要旨

Two novel dehydrocondensing reagents has been developed for esterification and amidation. While DMT-3,5-LUT is a triazine-based esterifying reagent containing 3,5-lutidine as a nucleophilic catalyst, ATTRACT-DMAP is triazinedione-based and contains a nucleophilic catalyst DMAP in the molecule. Both reagents are stable solids and easy to handle. Although structurally related DMT-MM rapidly decomposes by dissolving in a chlorinated solvent, DMT-3,5-LUT and ATTRACT-DMAP exhibited high stability in the solvent. Moreover, these two reagents showed better reactivity for esterification than DMT-MM because 3,5-lutidine and DMAP liberated in the reaction mixture catalyze acylation of an alcohol. DMT-3,5-LUT can be easily prepared from inexpensive and commercial compounds. ATTRACT-DMAP is more potent than DMT-3,5-LUT and can be used for amidation as well as esterification.

エステルやアミドは、多くの高分子材料、医薬品、及び天然物に含まれる重要な化合物である。その代表的な合成法はカルボン酸とアルコールやアミンの脱水縮合反応であり、温和な条件下で化学量論量の反応を進行させるため、様々な脱水縮合剤が開発されている。

国嶋らが開発したトリアジン型脱水縮合剤である DMT-MM（4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride）は、安価に入手可能な 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine（CDMT）と *N*-メチルモルホリン（NMM）から簡単に合成できる縮合剤であり（Scheme 1A）、カルボン酸とアルコールまたはアミンからエステル[1] やアミド[2]を合成できる。Scheme 1B に示すように、カルボン酸から生じたカルボキシラートが DMT-MM に対して芳香族求核置換反応を起こすことにより、まずトリアジニルエステル中間体が生成し、この中間体に対してアルコリシスまたはアミノリシスが進行することで、目的のエステルまたはアミドが生成する。

Scheme 1. 脱水縮合剤 DMT-MM の合成と DMT-MM を用いたエステル化及びアミド化

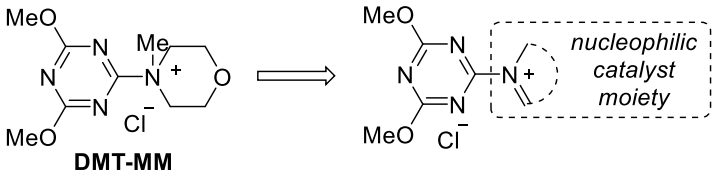


DMT-MM は優れた反応性を有するものの、解決すべき課題も残されていた。第一に、エステル化反応の進行速度が不十分であり、加熱や過剰量のアルコールを必要とする場合がある。第二に、塩素系溶媒のような非極性溶媒中に DMT-MM を溶解させると、カウンターア

ニオンの塩化物イオンが *N*-メチル基に S_N2 反応を起こすことで、有害なクロロメタンを発生しながら分解し、縮合活性を失ってしまう [2)]。

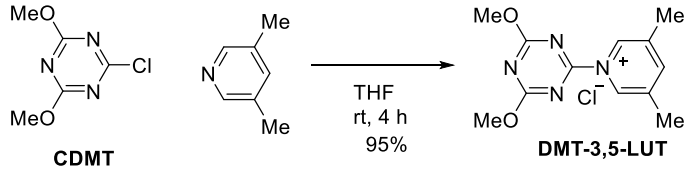
そこで筆者は、これらの問題点を解決した新しいトリアジン型縮合剤を開発すべく、求核触媒として作用する含窒素複素環（ピリジン及びイミダゾール誘導体）を導入した縮合剤を設計した（Scheme 2）。反応機構上、トリアジニルエステル形成とともに求核触媒が遊離すると考えられ、これにより続く求核剤のアシル化の過程が促進されると期待した。更に、DMT-MM と異なり分子構造中に *N*-メチル基を含まないため、非極性溶媒中でも自己分解反応を起こさないと考えた。

Scheme 2. 求核触媒を内包した縮合剤の設計

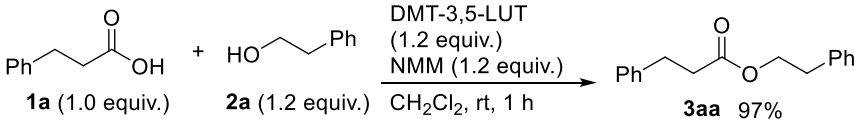


様々なピリジン及びイミダゾール誘導体を検討した結果、CDMT と 3,5-ルチジンから安価かつ容易に合成可能な DMT-3,5-LUT（Scheme 3）が優れたエステル化縮合活性を示すことが分かった。DMT-3,5-LUT は空気中室温下安定で扱いやすい固体であり、塩化メチレンのような塩素系溶媒に溶解させても分解を起こさなかった。DMT-3,5-LUT（1.2 当量）と NMM（1.2 当量）を用いると、室温下 1 時間の反応で、カルボン酸 **1a**（1 当量）とアルコール **2a**（1.2 当量）から対応するエステル **3aa** が 97%の収率で得られた（Scheme 4）。反応経時変化の追跡実験から、3,5-ルチジンはカルボン酸のトリアジニル化のみならず、アルコールのアシル化の過程においても求核触媒として機能していることが支持された。

Scheme 3. DMT-3,5-LUT の合成



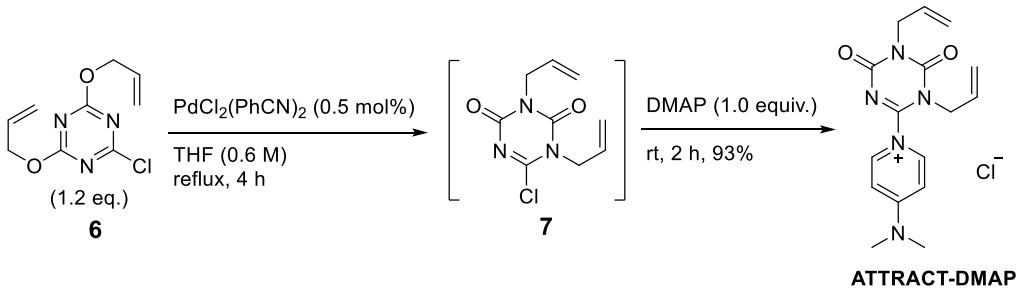
Scheme 4. DMT-3,5-LUT を用いたエステル化



DMT-3,5-LUT を用いたエステル化反応では、カルボン酸に由来する酸無水物が反応系中に蓄積する様子が観察された。そこで、3,5-ルチジンに代えてより求核性の高い 4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）を縮合剤の構造中に組み込むことができれば、酸無水物のアルコ

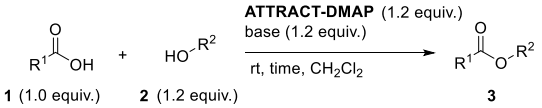
リシスを更に促進し、より高効率なエステル化が行えると期待された。ところが、DMAP を導入したトリアジン型縮合剤 DMT-DMAP は反応性が不十分であったため、縮合剤の母核構造を電子不足性が高いトリアジンジオンへと改変することで、ATTRACT-DMAP（Scheme 5）を見出すに至った。本縮合剤は、ジアリルクロロトリアジン **6** のパラジウム触媒アリル基転位により調製した *N*,*N*′ -ジアリルクロロトリアジンジオン **7**[3)]に対し DMAP を反応させることで、93%の収率で得ることができた。ATTRACT-DMAP は安定で扱いやすい固体であり、冷蔵庫内で長期保存可能であった。

Scheme 5. ATTRACT-DMAP の合成



種々のカルボン酸とアルコールを用いて、ATTRACT-DMAP によるエステル化反応を行った（Table 1）。共存塩基である NMM の存在下、シクロヘキサンカルボン酸 **1b** とアルコール **2a** 及び **2b** の間のエステル化反応は、室温下わずか 10 分で完結し、対応するエステルがそれぞれ収率 94%及び 84%で得られた（entrie 1, 2）。Cbz-フェニルアラニン（**1c**）のベンジルエステル化反応は定量的な収率で進行し、その際のラセミ化は全く観察されなかった（entry 3）。

Table 1. ATTRACT-DMAP を用いたエステル化反応

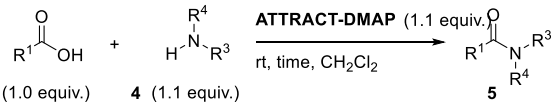


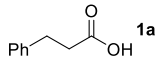
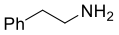
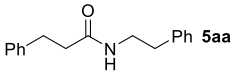
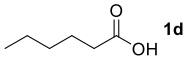
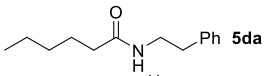
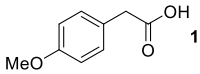
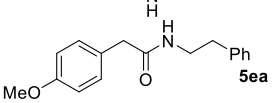
entry[a]	carboxylic acid	alcohol	base	time	ester	yield[b]
1	**1b**	**2a**	NMM	10 min	**3ba**	94%
2	**1b**	**2b**	NMM	10 min	**3bb**	84%
3	**1c**	**2c**	NMM	10 min	**3cc**	quant 100%,ee

[a]All the reactions were conducted on a 0.4 mmol scale; [b]Isolated yield.

続いて、種々のカルボン酸（1 当量）とアミン（1.1 当量）を用いて、ATTRACT-DMAP（1.1 当量）によるアミド化反応を行った（Table 2）。共存塩基の非存在下でも反応は室温下 10 分で完結し、対応するアミドが高収率に得られた（93–100%, entries 1–3）。

Table 2. ATTRACT-DMAP を用いたアミド化反応



entry[a]	carboxylic acid	amine	time	product	yield[b]
1	 **1a**	 **4a**	10 min	 **5aa**	93%
2	 **1d**	**4a**	10 min	 **5da**	98%
3	 **1e**	**4a**	10 min	 **5ea**	quant

[a]All the reactions were conducted on a 0.4 mmol scale; [b]Isolated yield.

以上のように筆者は、求核触媒として 3,5-ルチジンを内包する新規トリアジン型縮合剤 DMT-3,5-LUT と、DMAP を内包する新規トリアジンジオン型縮合剤 ATTRACT-DMAP を開発した。これらの縮合剤は、簡便な操作により、温和な反応条件下でエステル化及びアミド化を進行させる。そのため、医薬品や天然物のような複雑な分子の化学合成における有用性が期待される。

References

1) M. Kunishima, J. Morita, C. Kawachi, F. Iwasaki, K. Terao, S. Tani, *Synlett* **1999**, 1255–1256.

2) M. Kunishima, C. Kawachi, J. Morita, K. Terao, F. Iwasaki, S. Tani, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159-13170.

3) H. Fujita, R. Yamashita, T. Fujii, K. Yamada, M. Kitamura, and M. Kunishima. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *27*, 4436-4446.

審査結果の要旨

トリアジン型脱水縮合剤では第 3 級アミン由来のアンモニオ基がトリアジン環の活性化，脱離基，酸の捕捉という複数の役割を担っている。論文提出者は，この第 3 級アミンの代わりに求核触媒を用いれば，トリアジニルエステル中間体の活性化機能が更に付与され，エステル合成反応が加速されると考えた。そこで各種ピリジン類について検討した結果，ジメトキシトリアジン環に 3,5-ルチジンを導入した DMT-3,5-LUT においてエステル化反応が速やかに進行することを見出した。次に，最も効果的な求核触媒であるものの高い電子供与能のためにトリアジンの反応性低下を招いた 4-(ジメチルアミノ)ピリジン（DMAP）の活用を検討した結果，より電子不足で高活性なトリアジンジオンを用いた ATTRACT-DMAP において反応性が適切に制御され，エステルおよびアミド合成がいずれも室温 10 分で高収率に進行することを見出した。これらの反応剤は，従来のトリアジン型縮合剤で問題となっていた有害なクロロアルカンの生成を伴う分解反応が進行しないので，実用面での高い有用性が期待できる。創薬・生命科学研究における脱水縮合剤のニーズは依然高いことから，以上の成果はこれらの研究領域の推進・発展に資するものと考え，本論文を博士（創薬科学）に値すると判断した。