

C-H 結合修飾を基盤とする
 α -キラルアミン化合物合成法の開発

2020

二宮 良

C-H 結合修飾を基盤とする α -キラルアミン化合物合成法の開発

目次

略語表	iii
理論の部	
第一章 緒言	3
第二章 Rh 触媒を用いるシリル基 β 位 C(sp ³)-H アミノ化の反応機構解析	5
第一節 研究背景と著者の研究方針	5
第二節 速度論的同位体効果	7
第三節 推定反応機構	8
第四節 遷移状態解析	9
第五節 副反応の解析	11
第六節 環状アルキルシランの C-H アミノ化	12
第七節 結論	13
第三章 キラル Rh 触媒を用いるエナンチオ選択的シリル基 β 位 C(sp ³)-H アミノ化	14
第四章 芳香族臭素化による σ -対称 1,1-ジアリールメチルアミンの不斉非対称化	16
第五章 芳香族臭素化による σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化	21
第六章 結論	24
実験の部	
実験及び測定に関する一般事項	27
第二章に関する実験及び物性値	28
引用文献	52
謝辞	56

略語表

Ac	acetyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin
DCM	dichloromethane
DFT	density functional theory
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
Et	ethyl
HOMO	highest occupied molecular orbital
HRMS	high-resolution mass spectrometry
IR	infrared
KIE	kinetic isotope effect
Me	methyl
m.p.	melting point
NBA	<i>N</i> -bromoacetoamide
NBP	<i>N</i> -bromophthalimide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Nos	4-nitrobenzenesulfonyl
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
Nu	nucleophile
PG	protecting group
Ph	phenyl
Phth	phthaloyl
pin	pinacol
PPY	4-pyrrolidinopyridine
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>n</i> -Pr	<i>normal</i> -propyl
Rh ₂ (tpa) ₄	tetrakis(triphenylacetato)dirhodium (II)
rt	room temperature
SES	2-(trimethylsilyl)ethylsulfonyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran

Toes	2,2,2-trichloroethoxysulfonyl
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
TS	transition state
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

理論の部

第一章 緒言

窒素原子 α 位に不斉点を有する α -キラルアミンは創薬化学における有力なファーマコフォアの一つであり、これまでに α -キラルアミン部位を有する多くの医薬品が上市されてきた (**Figure 1-1**)。光学活性 α -キラルアミン化合物の合成は、主としてエナミドやイミン等 sp^2 混成炭素を有する化合物群に対するエナンチオ面選択的な反応により達成されている (**Figure 1-2 (a)**)¹。特に不斉水素化反応や、不斉求核付加反応については様々な触媒的不斉合成法が開発され、成熟を迎えつつあるといえる。一方で、これらの手法では合成が困難な骨格も多数存在することから、骨格の更なる多様化を志向し異なる方法論による合成法の開発が求められている。

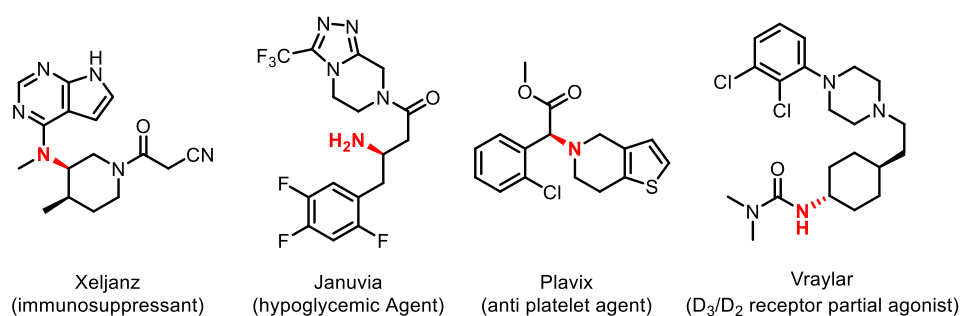


Figure 1-1. Examples of α -Chiral Amine Pharmaceutical Drugs ²

不斉非対称化反応は光学活性化合物の強力な合成法である (**Figure 1-2 (b)**)³。プロキラル炭素に置換した二つのエナンチオトピックな置換基の片方を反応させることで新たな不斉点を構築することができ、適切な置換基を配置することで様々な反応を不斉反応へ展開することが可能である。著者は、 α -キラルアミン化合物群の合成法開発を研究課題として、合成上有用な反応である二つの C-H 修飾反応(C-H アミノ化及び芳香族ハロゲン化)を不斉非対称化反応に展開し、従来法では困難であった分子変換に挑んだ。

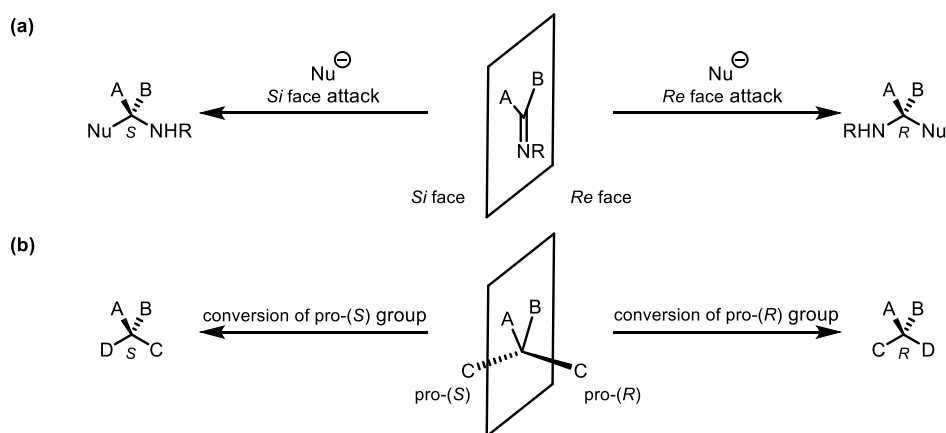


Figure 1-2. Types of Enantioselective Reaction (a) Enantiotopic-Face-Selective Reaction (b) Enantiotopic-Group-Selective Reaction (Desymmetrization) ⁴

第二章、第三章ではロジウムナイトレン錯体による C-H 挿入反応に関する研究を行い、シリル基 β 位選択的 C-H アミノ化の機構解析⁵を行うと共にエナンチオ選択的シリル基 β 位 C-H アミノ化反応を開発した。第四章、第五章では古典的な C-H 修飾法である芳香族臭素化に着目し、所属研究室で開発した分子認識型触媒を用いて芳香族臭素化による σ -対称 1,*n*-ジアリールアルキルアミンの不斉非対称化法を開発した。

第二章 Rh 触媒を用いるシリル基 β 位 $C(sp^3)$ -H アミノ化の反応機構解析

第一節 研究背景と著者の研究方針

創薬化学における生物学的等価体の利用は医薬品候補化合物探索の有効な手法の一つであり、炭素原子の生物学的等価体としてケイ素原子を医薬品候補化合物に導入する研究が行われている (Figure 2-1)⁶。ケイ素原子は炭素原子と同じ原子価を有する、四面体型構造を取るなどの類似した性質を持つが、原子半径の大きさ、疎水性の高さ及び電気陰性度などの違いにより、炭素原子に替えて導入することで薬理活性及び薬物動態の改善が期待される⁷。しかし、創薬上の利点があるにも関わらずケイ素原子を含む医薬品は未だ上市に至っておらず、これらの試みは未だ発展途上である。その一因は含ケイ素骨格合成の困難さにあると推察される。市販されているケイ素化合物が限られているとともに、含ケイ素骨格を変換する手法は乏しく、ケミカルスペース拡充のためにより自在な含ケイ素骨格合成法の開発が求められている。

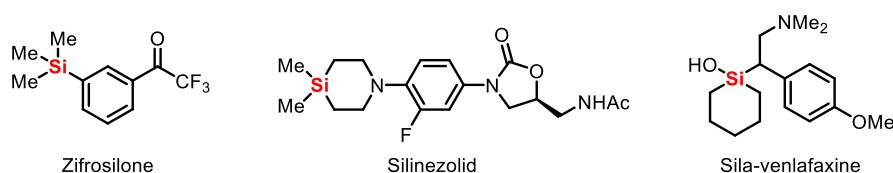
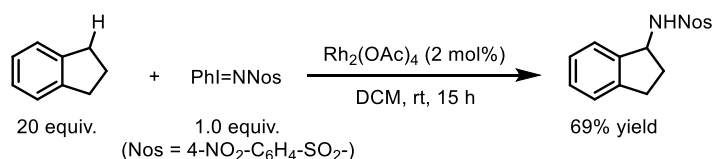


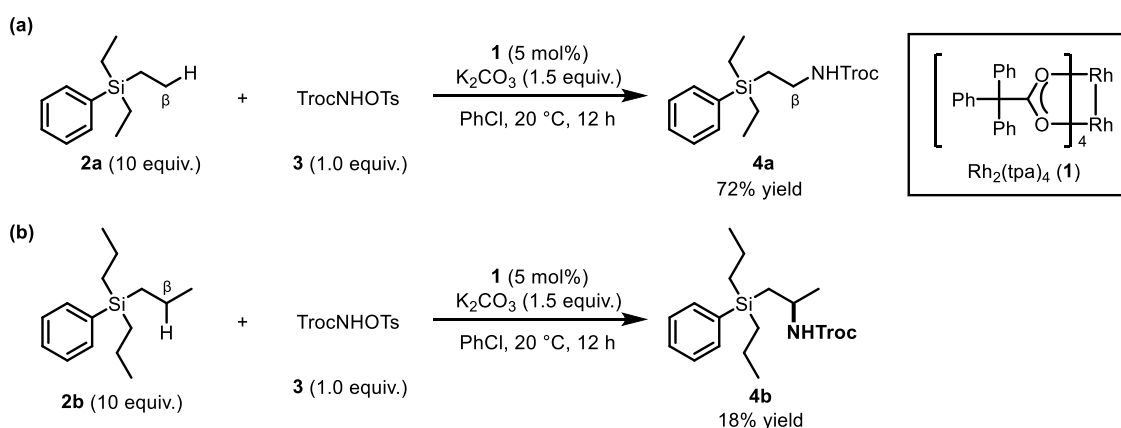
Figure 2-1. Silicon-Containing Drug Candidates

窒素官能基は医薬品の多くに含まれる重要な官能基であることから、ケイ素化合物の簡便なアミノ化法を開発することが出来れば含ケイ素医薬品探索の強力な方法論となり得る。近年では、有機化合物に最も直接的に窒素官能基を導入する手法として、遷移金属を用いた C-H アミノ化反応が精力的に研究されている⁸。特に、ロジウム二核錯体から生じるロジウムナイトレン錯体による C-H 挿入過程を経る C-H アミノ化は、配位性配向基を必要とせず脂肪族化合物から直接アミンを得る強力な手法である⁹。しかし、有機化合物は多数の C-H 結合を有するため、分子間反応における位置選択性の制御は困難であり、僅かな反応性の差を見分ける触媒系の開発が望まれる¹⁰。Müller らはロジウム二核錯体を用いて、イミノヨージナンをナイトレン源とする分子間 C-H アミノ化を初めて報告した (Scheme 2-1)^{11a}。Rh₂(OAc)₄ 存在下過剰量のインダンにイミノヨージナンを作用させることで、ベンジル位 C-H 結合に対して位置選択的に C-H アミノ化が進行する。これ以降、金属ナイトレン錯体を活性種とする分子間 C-H アミノ化においては、ベンジル位、アリル位、酸素原子 α 位 C-H 結合又は第三級 C-H 結合といった立体電子効果によって電子豊富となる C-H 結合が高い反応性を有することが明らかとされ、位置選択的分子変換が達成されてきた¹¹。



Scheme 2-1. Dirhodium-Catalyzed Intermolecular $C(sp^3)$ -H Amination

所属研究室ではロジウムナイトレン錯体を活性種としたアルキルシラン類の位置選択的 C-H アミノ化反応に取り組み、シリル基 β 位選択的分子間 C-H アミノ化を開発している (Scheme 2-2)¹²。Rh₂(tpa)₄ (1) 存在下、TrocNHOTs (3) に対して β 位に第一級 C-H 結合を持つエチルシラン類を作用させると、位置選択的に C-H アミノ化が進行する (Scheme 2-2 (a))。C-Si 結合の高い電子供与性に着目することで、これまでに報告例のないシリル基 β 位での分子間 C-H アミノ化を達成しており¹³、著者は本系の詳細な機構に関して知見を得るべく、以下の二つの課題を設定し反応機構解析に取り組んだ。第一に、速度論的同位体効果 (KIE) の測定による律速段階の決定を試みた。TrocNHOTs をアミノ化剤とする C(sp³)-H アミノ化反応の律速段階は明らかになっておらず、種々の手法により KIE を測定することで律速段階を推定した。二つ目に、DFT 計算を用いた C-H 挿入段階の解析を行った。C-H 挿入段階の遷移状態を求めるとともに、遷移状態における NBO 解析を行い、シリル基の β 効果が反応に及ぼす影響を見積もった。また、本系は収率良く反応を進行させるために過剰のアルキルシランを必要とすること、第二級炭素の C-H 結合に対しては収率が低下することなどの課題を残していた (Scheme 2-2 (b))。著者は本系の不斉反応への展開を志向して本課題の解決にも取り組み、反応機構解析により存在が示唆された副反応の解析を行うとともに、より効率的な第二級炭素の C-H 結合アミノ化法の開発を行った。

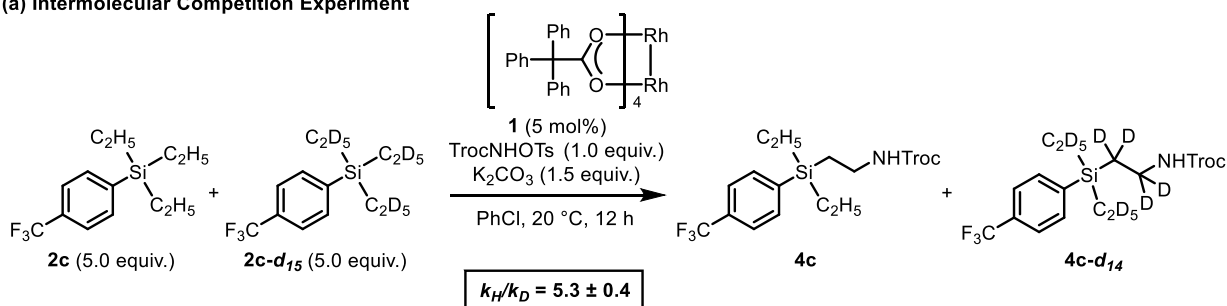


Scheme 2-2. Dirhodium-Catalyzed Intermolecular C(sp³)-H Amination at β Position of Si Atoms

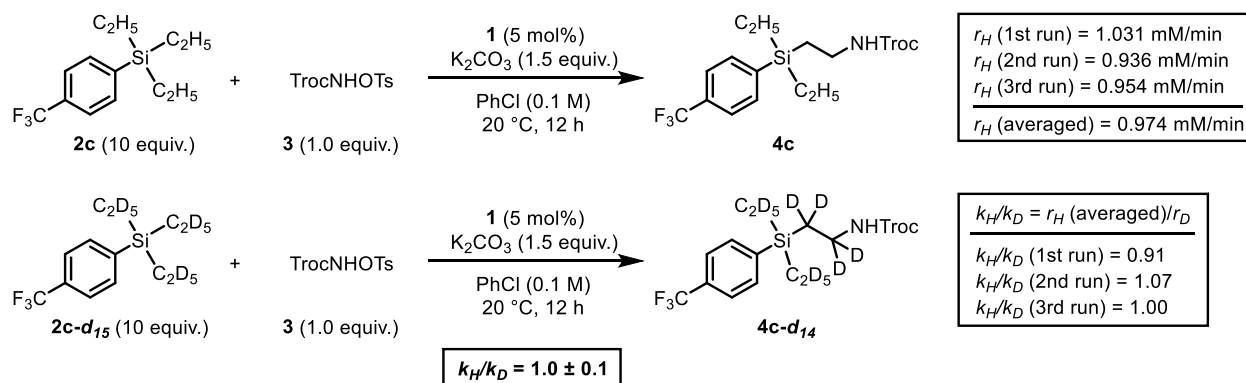
第二節 速度論的同位体効果

始めに、シリル基 β 位選択的 C-H アミノ化の律速段階について考察するために、速度論的同位体効果の測定を行った (Scheme 2-3)。2c 及び 2c-d₁₅ の等量混合物を基質として C-H アミノ化の分子間競争実験を行ったところ、4c が 46-47% 収率、4c-d₁₄ が 9-10% 収率で得られた。H 体の方が速く反応が進行し、 k_H/k_D の値は 5.3 ± 0.4 となったことから (Scheme 2-3 (a))、C-H 結合切断段階は位置選択性の決定段階であることが分かった。一方で、2c 又は 2c-d₁₅ を単独の基質として用い、それぞれの基質の C-H アミノ化の反応速度論解析を行ったところ、 k_H/k_D の値は 1.0 ± 0.1 となり、一次の速度論的同位体効果は観測されなかった (Scheme 2-3 (b))。本結果より、C-H 結合切断段階は本系における律速段階ではないことが明らかになった。

(a) Intermolecular Competition Experiment



(b) Comparison of Initial Rate



Scheme 2-3. Kinetic Isotope Effects

第三節 推定反応機構

本反応の推定反応機構を以下に記述する (Figure 2-2)^{11c, d, 14}。初めに、ロジウム二核錯体触媒と TrocNHOTs 及び塩基が反応することで、ロジウムナイトレン錯体が生成する。生じたロジウムナイトレン錯体が β 位 C-H 結合に挿入し、生成物である β -アミノシランを与える。反応速度解析により、C-H 挿入段階は位置選択性決定段階である一方で、律速段階ではないことが示された。律速段階は、ロジウムナイトレン錯体の生成段階あるいは、生成物の解離による触媒の再生段階の二つの可能性があるが、不安定化学種であるロジウムナイトレン錯体の生成段階と想定している。

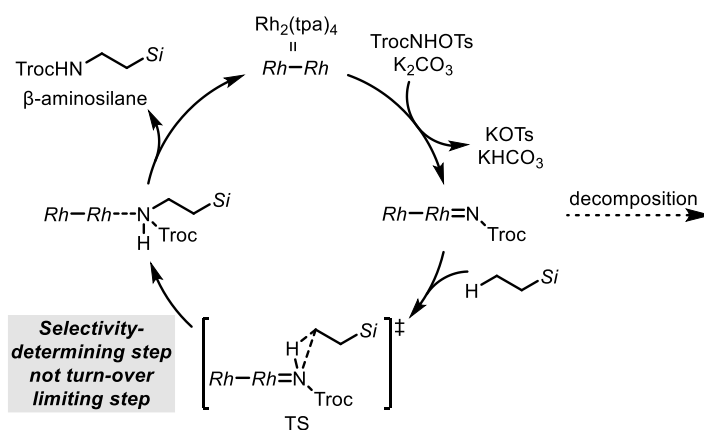


Figure 2-2. Proposed Catalytic Cycle

第四節 遷移状態解析

本系における位置選択性決定段階である C-H 挿入段階の基質、生成物と遷移状態の構造及びそれらの自由エネルギー差を DFT 計算により求めた (Figure 2-3)。配座自由度の低さ及び計算コストの面から、1,1-ジメチルシラシクロペンタンと $Rh_2(OAc)_4$ をモデルとして、一重項または三重項状態のロジウムナイトレン錯体についてそれぞれの構造最適化を行った。その結果、一重項状態のロジウムナイトレン錯体から導かれた遷移状態は ($\Delta G^\ddagger = 10.9$ kcal/mol)、三重項状態のロジウムナイトレン錯体から導かれた遷移状態よりも低い活性化自由エネルギーを有しており ($\Delta G^\ddagger = 13.3$ kcal/mol)、C-H 挿入段階は一重項状態のロジウムナイトレン錯体を經由して進行していることが示唆された。

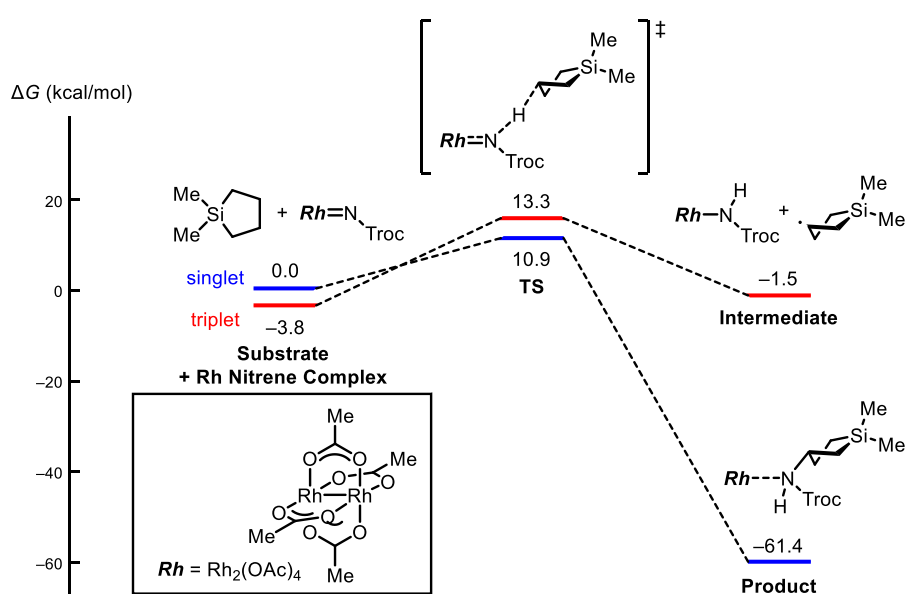


Figure 2-3. DFT Calculation on C-H Insertion Step

一重項ロジウムナイトレン錯体を経由する C-H 挿入段階の遷移状態構造を **Figure 2-4** に示す。**Figure 2-3** に図示した通り C-H 挿入反応は協奏的に進行するが、遷移状態における N-H-C 角は 152° であり、ヒドリドトランスファー及び C-N 結合形成が非同期的な協奏的機構により進行していることが示唆された。また、遷移状態における NBO 解析を行った所、C-Si 結合から $\sigma^*_{\text{C-H}}$ 軌道への電子供与による安定化相互作用は 4.07 kcal/mol だった (**Figure 2-4 (b)**)。これと比較して、炭素類縁体である 1,1-ジメチルシクロペンタンの C-H 挿入段階の遷移状態構造を別途計算し、同様に NBO 解析を行った (**Figure 2-4 (c)**)。炭素類縁体の遷移状態はより高い活性化自由エネルギーを有しており ($\Delta G^\ddagger = 12.9 \text{ kcal/mol}$)、C-C 結合から $\sigma^*_{\text{C-H}}$ 軌道への電子供与による安定化相互作用は 2.12 kcal/mol であった。これら二つの遷移状態間の活性化自由エネルギー差は ($\Delta\Delta G^\ddagger = 2.00 \text{ kcal/mol}$)、C-Si 結合及び C-C 結合から $\sigma^*_{\text{C-H}}$ 軌道への電子供与による安定化相互作用の差と近しく ($\Delta\Delta G_{\text{stabilization}}^\ddagger = 1.95 \text{ kcal/mol}$)、軌道相互作用による安定化の差が遷移状態のエネルギー差として反映されていると考えられる。以上の結果より、シリル基の β 効果が位置選択性発現の鍵であることが支持された。

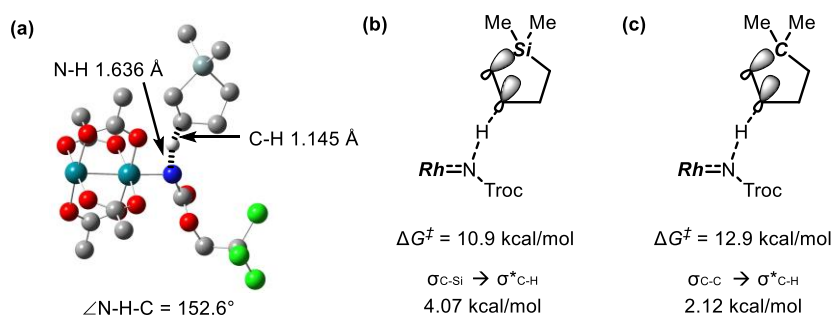
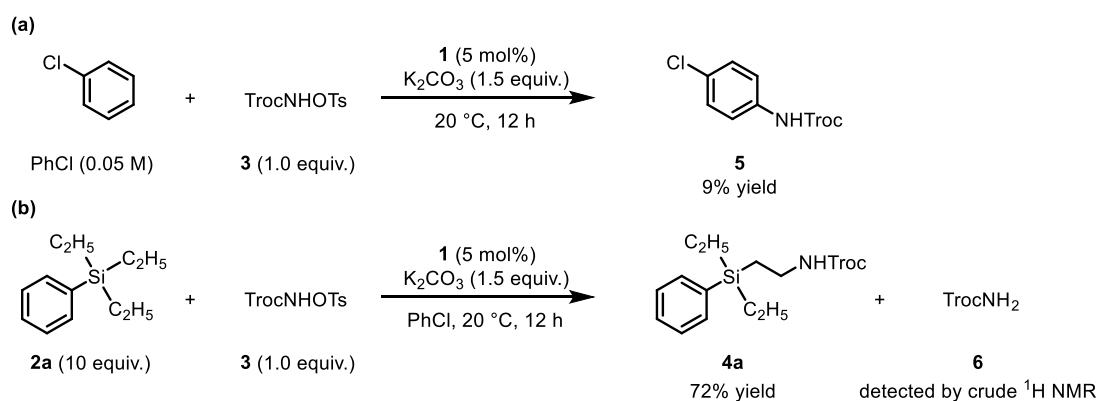


Figure 2-4. Calculated Transition State Structures on C-N Bond Formation Steps

第五節 副反応の解析

本系においては C-H 挿入段階が律速段階でないにもかかわらず、高収率で目的物を得るには高濃度のアルキルシランを用いる必要がある。これは、ロジウムナイトレン錯体形成後に、アルキルシランの C-H アミノ化反応の他に競合する副反応が存在することを示唆している。そこで、アルキルシランを用いずに、触媒 **1** 存在下、**3** 及び塩基をクロロベンゼン中攪拌した所、僅かながら溶媒であるクロロベンゼンに対して C(sp²)-H アミノ化が進行し **5** の生成が確認された (Scheme 2-4 (a))。所属研究室ではアニソール類のパラ位選択的 C(sp²)-H アミノ化を報告しており¹⁵、溶媒量のクロロベンゼンに対しても同様の C(sp²)-H アミノ化が進行したと考えられる。また、トリエチルフェニルシラン **2a** に対する反応を詳細に解析した所、**3** が分解した生成物である TrocNH₂ (**6**) が副成していることがわかった (Scheme 2-4 (b))¹⁶。以上の結果より、ロジウムナイトレン錯体は短寿命中間体であり、高収率で C-H アミノ化体を得るには充分量のアルキルシランを用いて速やかに捕捉する必要があると判明した。



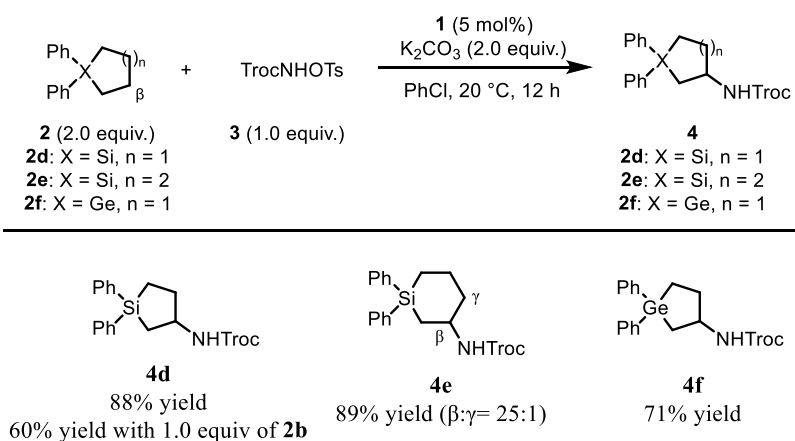
Scheme 2-4. Analysis of Side Reaction

第六節 環状アルキルシランの C-H アミノ化

著者は反応性の高い基質を用いることで副反応を抑制し、基質量の低減が可能であると考えた。本系においてはシリル基 β 位第二級炭素の C-H 結合は反応性が低く、低収率でアミノ化体を与えることが報告されている一方で (Scheme 2-2 (b))、金属カルベン錯体や金属ナイトレン錯体による C-H 挿入反応では、環状基質が高い反応性を示すことが報告されている^{14,17}。そこで、環内にケイ素またはゲルマニウムを有する **2d-f** を合成し反応性の評価を行った (Table 2-1)。

触媒 **1** 存在下 **3** に対して 2 当量の 1,1-ジフェニルシラシクロペンタン (**2d**) を作用させると、アミノ化体 **4d** が 88% 収率で得られた。また、1 当量の **2d** を用いた場合でも **4d** は 60% 収率で得られ、**2d** がロジウムナイトレン錯体による C-H 挿入反応に対して高い反応性を持つことが明らかとなった。シラシクロヘキサン (**2e**) を用いた場合は、高い位置選択性を伴って C-H アミノ化が進行し 89% 収率でアミノ化体 **4e** が得られた。また、1,1-ジフェニルゲルマシクロペンタン (**2f**) を用いた場合も高収率でアミノ化体 **4f** が得られた。以上の結果より、環内に高周期 14 族元素を有する基質を用いることで、第二級炭素の C-H 結合への高効率な C-H アミノ化が可能であることを見出し、基質量の低減を達成した。

Table 2-1. Dirhodium-Catalyzed C(sp³)-H Amination of Cyclic Alkylsilanes and Alkylgermanes



鎖状アルキルシラン及び環状アルキルシランの反応性の違いについては以下のように考察している (Figure 2-5)。ケイ素原子の β 効果は、C-Si 結合と C-H 結合がアンチペリプラナーに位置する時最大になるとされる¹⁸。しかし、鎖状化合物である **2b** では、シリル基とメチル基が立体反発を避けるようアンチペリプラナーに位置する配座が安定となるため、 β 位 C-H 結合が $\sigma_{\text{C-Si}}$ 軌道からの電子供与を効率的に受けることが出来ず、低い反応性を示すと考えられる (Figure 2-5 (a))。一方で、環状化合物である **2d** においては配座が固定されていることから、 β 位 C-H 結合が $\sigma_{\text{C-Si}}$ 軌道からの電子供与を受けて活性化され、高い反応性を示したと考えられる (Figure 2-5 (b))。DFT 計算により **2d** の軌道エネルギーを解析したところ、HOMO が芳香環や C-Si 結合に加えて β 位の擬エクアトリアル位 C-H 結合に広がっており、基底状態においても β 位 C-H 結合が活性化されていることが示唆された。

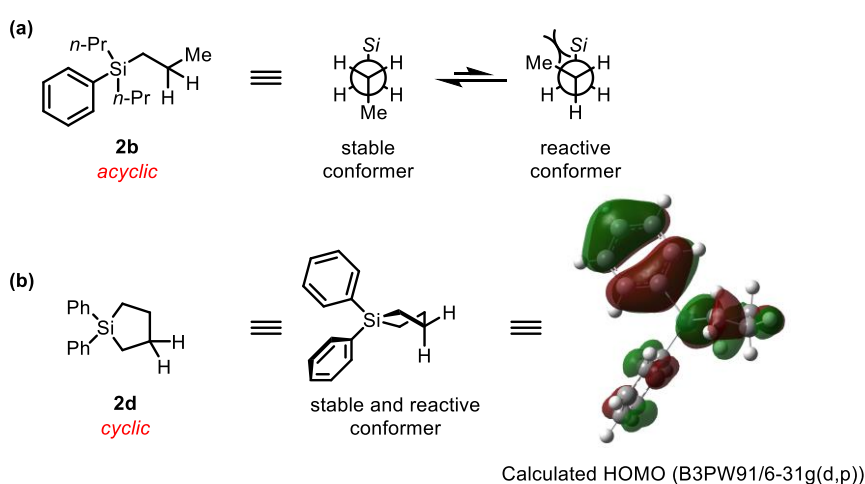


Figure 2-5. Evaluation of Reactivity of Silacyclopentane

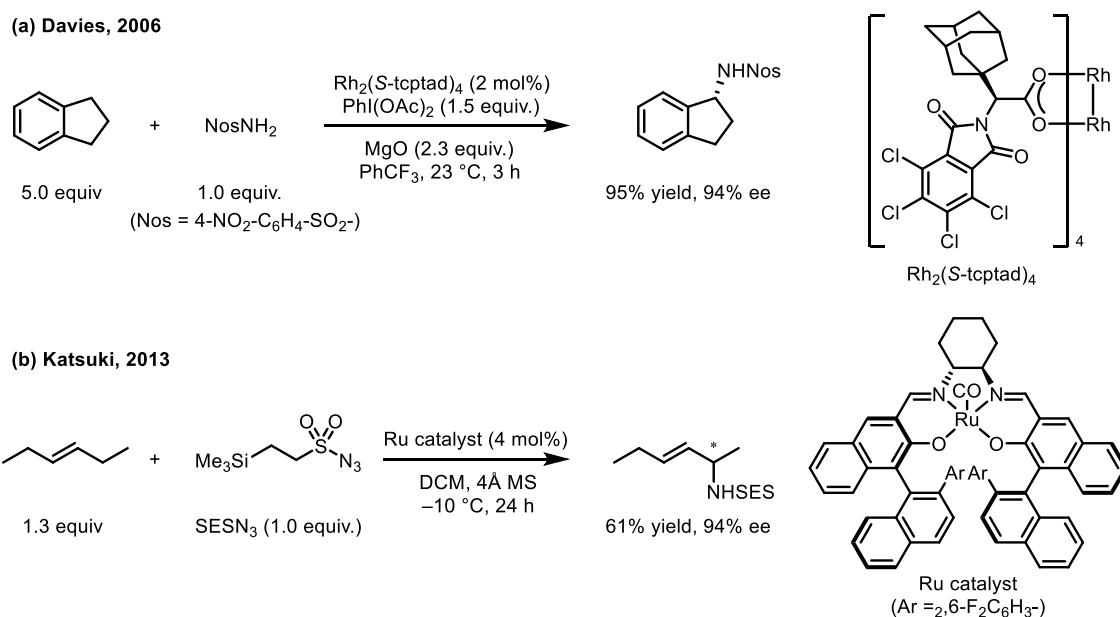
第七節 結論

ロジウムナイトレン錯体を活性種とするシリル基 β 位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ アミノ化の反応機構解析を行うとともに、環内にケイ素を有する基質が本系において高い反応性を持つことを見出し、基質量の低減を達成した。また、C-H 挿入段階について DFT 計算による解析を行った結果、本反応の進行に C-Si 結合の高い電子供与性が重要であることが示唆された。

第三章 キラル Rh 触媒を用いるエナンチオ選択的シリル基 β 位 C(sp³)-H アミノ化

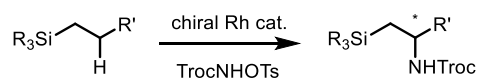
第一節 研究背景と著者の研究方針

エナンチオ選択的 C(sp³)-H アミノ化は脂肪族化合物を直接光学活性アミンへと変換する強力な手法であり¹⁹、特に分子内反応において様々な金属及び不斉配位子を用いた手法が開発されてきた²⁰。一方、分子間反応ではエナンチオ選択性に加えて位置選択性を制御する必要があり、その報告例は限られる²¹。Davies らはアダマンチル基を有する Rh₂(S-tcptad)₄ 存在下、系中でイミノヨージナンを発生させることでインダンのベンジル位 C-H 結合に対してエナンチオ選択的に C-H アミノ化が進行することを報告している (Scheme 3-1 (a))^{21a}。香月らはルテニウムサレン錯体存在下 SESN₃ に対して *trans*-3-ヘキセンを作用させることで、アリル位 C-H 結合に対してエナンチオ選択的に C-H アミノ化が進行することを報告している (Scheme 3-1 (b))^{21g}。アリル位に対する C-H アミノ化ではアルケンのアジリジン化が競合し得るが、本系では C-H アミノ化が優先的に進行する。しかし、これまでに報告されてきた分子間エナンチオ選択的 C-H アミノ化は、適用可能な基質がベンジル位又はアリル位 C-H 結合を反応点とするものに限られていた。



Scheme 3-1. Metal-Catalysed Intermolecular Asymmetric C(sp³)-H Amination

このような背景のもと、著者は Rh 触媒を用いるエナンチオ選択的シリル基 β 位 C(sp³)-H アミノ化の検討を行うこととした。著者は第二章にて Rh 触媒を用いるシリル基 β 位選択的 C(sp³)-H アミノ化に関する研究を行ったが、ケイ素の医薬品候補化合物への導入を志向し、本系をエナンチオ選択的反応へと展開することで、アルキルシランから直接光学活性アミンを合成するこれまでにない分子変換法を提示できると考えた (Scheme 3-2)。



Scheme 3-2. Intermolecular Asymmetric C-H Amination at β Position of Silicon

第二節 初期検討

いくつかの不斉 Rh 二核錯体を用いて、不斉 C-H アミノ化の検討を行い、ケイ素原子を環内に有する基質に対して、中程度のエナンチオ選択性を伴い高収率で C-H アミノ化が進行することが明らかとなった。

第三節 反応条件の最適化

触媒スクリーニングを行い、反応条件の精査を行うことでエナンチオ選択性の向上を達成した。

第四節 基質一般性の検討

第三節で最適化した条件を用いて、基質一般性を検討した。

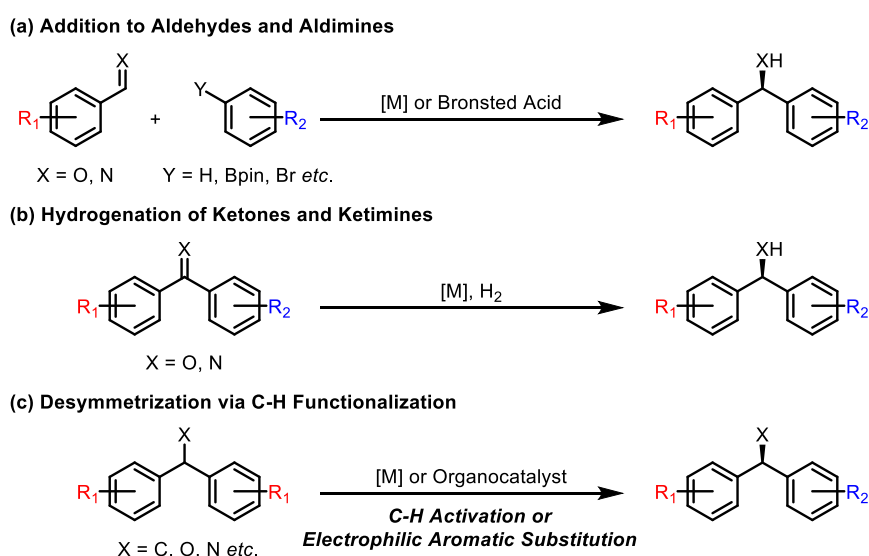
第五節 結論

開発したシリル基 β 位選択的 C(sp³)-H アミノ化の不斉反応への展開を行い、アルキルシランの直接的な光学活性アミノシランへの変換を達成した。

第四章 芳香族臭素化による σ -対称 1,1-ジアリールメチルアミンの不斉非対称化

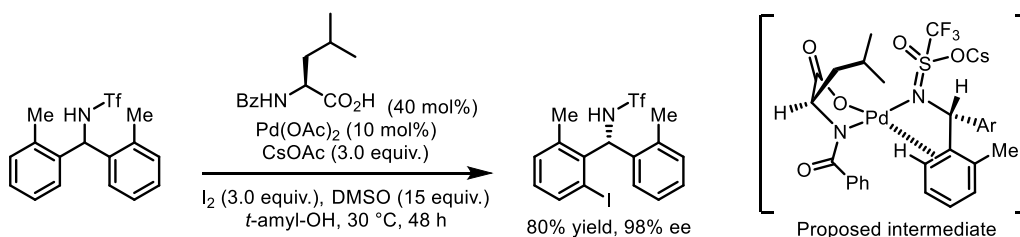
第一節 研究背景と著者の研究方針

光学活性ジアリールメチン類は医薬品に多く含まれる部分構造であり²³、効率的な不斉合成法の開発は創薬化学における重要な課題の一つである²³。その構築法は3つに大別され、アルデヒド及びアルドイミンに対する求核付加や (Scheme 4-1 (a))²⁴、ケトン及びケチミンの不斉水素化を用いることで光学活性ジアリールメチン類の合成が達成されてきた (Scheme 4-1 (b))²⁵。一方、近年では新たな方法論として、芳香族官能基化を伴う σ -対称ジアリールメチン化合物の不斉非対称化が精力的に研究されている (Scheme 4-1 (c))²⁷⁻³⁰。



Scheme 4-1. Synthetic Approaches toward Optically Active Diarylmethines

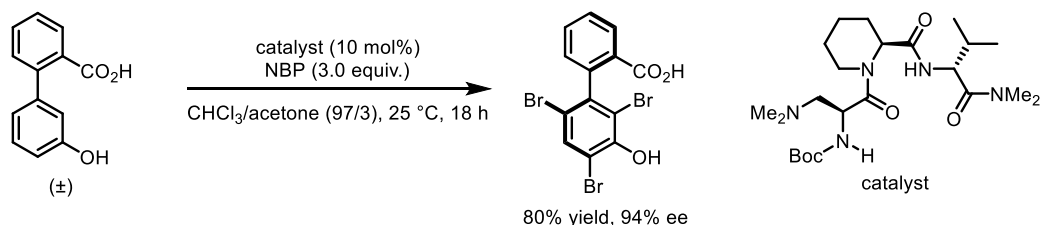
2013年、Yuらはパラジウムを用いた σ -対称ジアリールメチルアミンのエナンチオ選択的 C-H ヨウ素化を報告している (Scheme 4-2)^{27a}。プロキラル炭素に直結したスルホンアミドが配位性配向基として働くことで、近傍のオルト位 C-H 結合がアミノ酸リガンドのキラリティを反映してエナンチオ選択的に活性化された後、炭素-ヨウ素結合が生成すると考えられる。この報告を皮切りに、遷移金属による C-H 活性化を経る σ -対称ジアリールメチルアミンの不斉非対称化が多数報告されたが^{26, 27}、殆どの場合反応点はプロキラル炭素近傍であるオルト位に限られており、より多様な骨格構築の為に新規な方法論の開発が求められている。



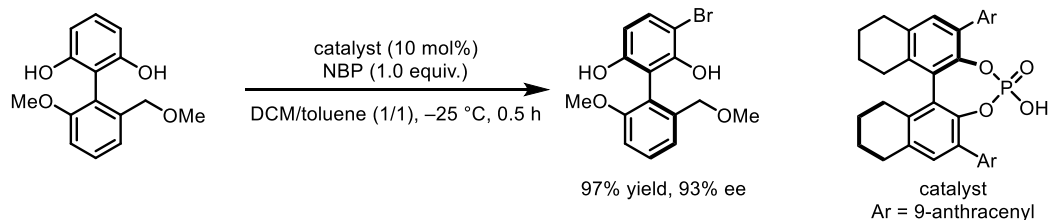
Scheme 4-2. Metal-Catalyzed Desymmetrization via C-H Activation Pathway

電子豊富芳香環のハロゲン化は古典的な芳香環の修飾法であり³⁰、有機分子触媒を用いたハロゲン化による軸不斉の制御法がこれまでに開発されてきた³¹。Millerらはペプチド触媒を用いた臭素化によるキラルビアリール化合物の合成を報告している (Scheme 4-3 (a))^{31a}。室温で容易にラセミ化するビアリール化合物に対してペプチド触媒存在下 *N*-ブロモフタルイミド (NBP) を作用させると、フェノール環の臭素化により動的速度論的光学分割が起こり、エナンチオ選択的にビアリール化合物が得られる。秋山らはリン酸触媒を用いた σ -対称ビアリール化合物のエナンチオ選択的臭素化を報告している (Scheme 4-3 (b))^{31c}。計算的手法によりリン酸触媒が二官能基性触媒として働き、ブレンステッド酸として NBP を活性化するとともに、ブレンステッド塩基としてフェノールを活性化する機構を実験及び計算の両面から提唱している。松原らは二官能基性アミノウレア触媒を用いた臭素化によるキラルビアリール化合物合成を報告している (Scheme 4-3 (c))^{31d}。軸不斉を有するイソキノリン *N*-オキッドに対して触媒存在下 *N*-ブromoアセトアミド (NBA) を作用させることで動的速度論的光学分割によりエナンチオ選択的にビアリール化合物が得られる。

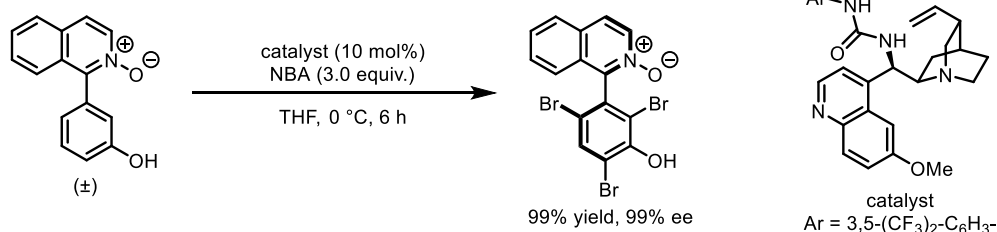
(a) Dynamic Kinetic Resolution via Peptide-Catalyzed Bromination (Miller, 2010)



(b) Desymmetrization/Kinetic Resolution via Phosphoric Acid-Catalyzed Bromination (Akiyama, 2013)



(c) Dynamic Kinetic Resolution via Amino Urea-Catalyzed Bromination (Matsubara, 2015)



Scheme 4-3. Precedents of Organocatalytic Enantioselective Halogenation of Biaryl Compounds

しかし、不斉ハロゲン化による軸不斉の制御法は多数報告例がある一方で、二つの芳香環の間にプロキラル炭素を有する σ -対称ジアリールメチン類のエナンチオ選択的ハロゲン化の報告は酵素法を含めて僅か3例に留まる^{28,29}。 σ -対称ジアリールメチン類は、代表的な軸不斉を有する化合物であるビアリール化合物と比較して配座自由度が高く、プロキラル中心からより遠くに反応点を有する。そのため、多用される不斉誘導原理である、反応点近傍の立体障害に基づく不斉識別が困難であることが推察される (Figure 4-1)³³。

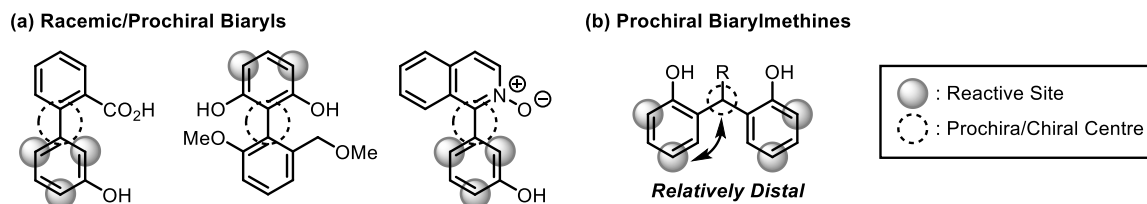
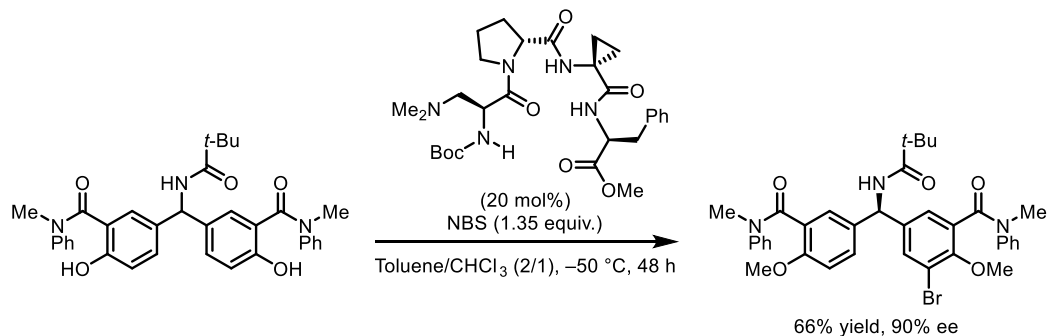


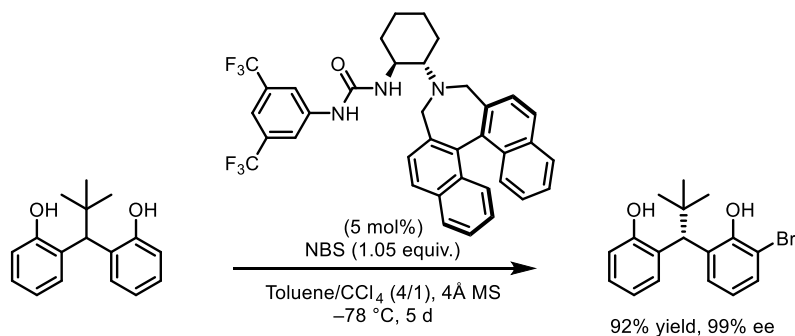
Figure 4-1. Racemic/Prochiral Substrates for Asymmetric Bromination

芳香族ハロゲン化による σ -対称ジアリールメチン化合物の不斉非対称化は電子供与性置換基によって反応位置の制御が容易であり、続くカップリング反応によって設計次第で多様な骨格構築が可能な点で魅力的な分子変換といえる。Miller らはペプチド触媒を用いた σ -対称ジアリールメチルアミンのエナンチオ選択的臭素化を報告している (Scheme 4-4 (a))^{28a}。基質のピバルアミド部と触媒官能基の水素結合により、*pro-(R)*側のフェノールが選択的に活性化され、効率的な不斉誘導が起こると提唱されている。2020年 Yeung らはアミノウレア触媒を用い、*t*-ブチルジアリールメチンの不斉非対称化を報告した (Scheme 4-4 (b))^{28b}。本例では、*t*-ブチル基の立体障害及び、触媒-基質間の水素結合によって、エナンチオ選択性に加えて反応位置(オルト位)の制御にも成功している。いずれの報告においても触媒-基質間の水素結合がエナンチオ選択性発現の鍵であると提唱されており、触媒による基質の分子認識に基づく不斉誘導戦略が σ -対称ジアリールメチン類のエナンチオ選択的ハロゲン化に有効である可能性が示されている。

(a) Peptide-Catalyzed Enantioselective Bromination (Miller, 2017)

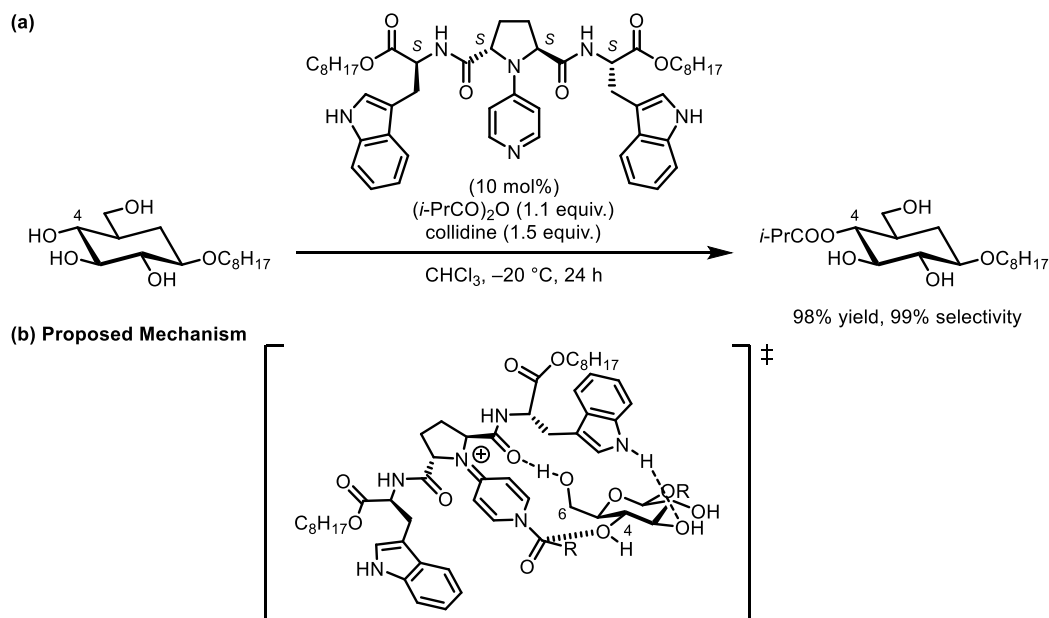


(b) Amino-Urea Catalyzed Enantioselective Bromination (Yeung, 2020)



Scheme 4-4. Enantioselective Bromination of Diarylmethines via Electrophilic-Aromatic-Substitution

著者の所属研究室では4-ピロリジノピリジン (PPY) を母骨格とする分子認識型求核触媒を用いた、グルコース誘導体の位置選択的アシル化を報告している (Scheme 4-5 (a))³³。本来反応性の高い6位第一級水酸基が側鎖アミノ酸のアミドカルボニル基と水素結合することで、より反応性の低い4位第二級水酸基が反応点に接近し、化学選択性の逆転を伴った位置選択的アシル化が進行すると想定している (Scheme 4-5 (b))。本法を筆頭として、触媒による分子認識を基盤とした種々のポリオールの位置選択的アシル化が達成されてきた³⁴。



Scheme 4-5. Organocatalytic Regioselective Acylation of Glucose Derivative

以上の背景を踏まえ、著者は所属研究室で開発された触媒を用いることで、芳香族臭素化による σ -対称ジアリールメチルアミンの不斉非対称化が可能ではないかと考えた。

第二節 反応条件の最適化

二つのフェノール環を有する σ -対称ジアリールメチルアミンを基質として、種々の側鎖構造を持つ触媒による不斉非対称化の検討を行い、高いエナンチオ選択性でモノ臭素化体が得られることを見出した。また、最も良いエナンチオ選択性を示した触媒を用いて反応条件を精査した。

第三節 基質一般性の検討

前節で最適化した条件を用いて、基質一般性の検討を行った。

第四節 反応機構解析

本系における不斉発現機構について知見を得るべく、種々の反応機構解析を行った。

第五節 推定遷移状態

前節の結果及び計算的手法により推定遷移状態を提唱した。

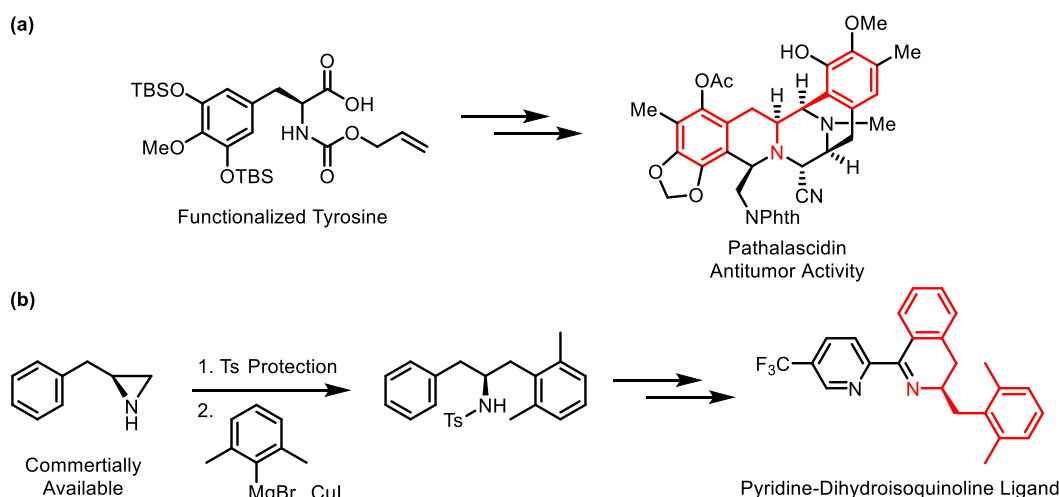
第六節 結論

有機触媒を用いた芳香族臭素化による σ -対称 1,1-ジアリールメチルアミンの不斉非対称化を達成した。また、芳香族臭素化における触媒様式を明らかにするとともに、実験及び計算化学的手法に基づき不斉発現機構を提唱した。

第五章 芳香族臭素化による σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化

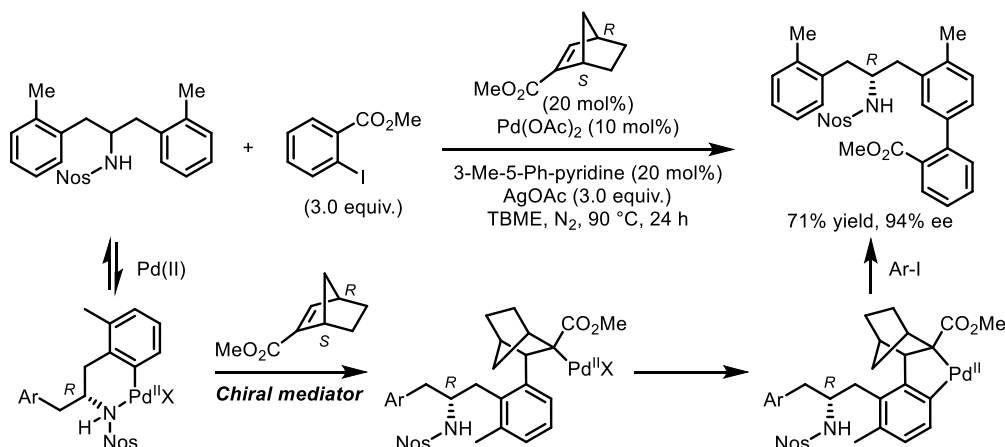
第一節 研究背景と著者の研究方針

第四章では芳香族臭素化による光学活性 1,1-ジアリールメチルアミンの効率的合成法を開発した。一方、芳香環間により長い脂肪鎖を有する、光学活性 1,3-ジアリールプロピルアミンの効率的合成法の開発は α -キラルアミン類の合成における未解決課題の一つである。光学活性 1,3-ジアリールプロピルアミンは生物活性物質の骨格に多く見られ (Scheme 5-1 (a))³⁵、不斉リガンドとしての利用も為される等有用な構造である (Scheme 5-1 (b))³⁶。しかし、その合成例の殆どは容易に入手、合成可能な天然及び非天然アミノ酸やキラルアジリジンからの誘導化によるものであり、光学活性 1,3-ジアリールプロピルアミン骨格を直接構築する報告例は非常に少ない。その原因の一つは、最も直截的な方法論であるイミンの不斉水素化及び求核付加においては (Scheme 4-1 (a) and (b))、芳香族イミンと比較して取り扱いが困難かつ、不斉面の識別が困難な脂肪族イミンを用いる必要があるためと推察される。



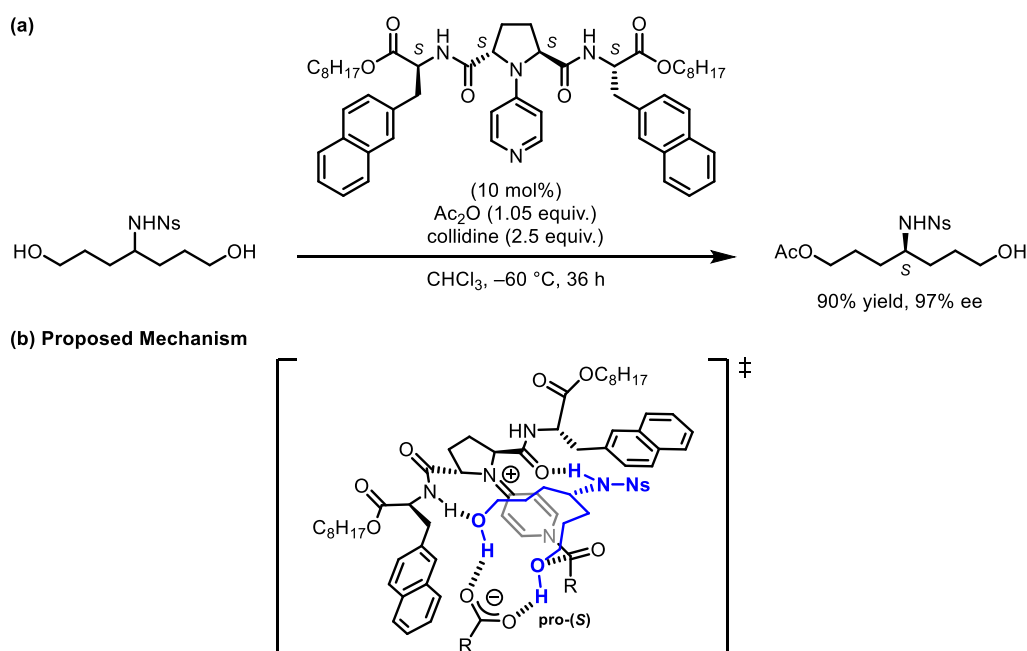
Scheme 5-1. Examples of Optically Active 1,3-Diarylpropylamines

上記課題を解決する手法として σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化が試みられてきた。Yu らは、パラジウム/キラルノルボルネン共触媒系を用いる、 σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンのメタ位選択的かつエナンチオ選択的アリール化及びアルキル化を報告している (Scheme 5-2)^{40a}。NHNos 基を配位性配向基とするオルト位 C-H 活性化は可逆的に進行し、続く Catellani 型反応の進行の際にノルボルネンのキラリティがプロキラル炭素へ転写される。しかし、 σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化の報告は類似の共触媒系を用いた 3 例に限られており³⁷、プロキラル炭素から離れたエナンチオトピックな芳香環を識別する手法は確立されていないのが現状である。このような背景のもと、より多様な方法論の開発が求められている。



Scheme 5-2. Enantioselective Remote Meta-C-H Arylation.

所属研究室では分子認識型触媒を用いた σ -対称 1,7-ジオールのアシル化による不斉非対称化を達成している (**Scheme 5-3 (a)**)³⁸。長鎖ジオールは高い配座の自由度を持ち、反応点近傍に利用できる立体因子が存在しないことから不斉非対称化が困難であることが知られており、1,7-ジオール以上の不斉非対称化の報告例は存在しなかった。一方、所属研究室で開発した分子認識型触媒存在下 NHNs 基をプロキラル炭素上に有する σ -対称 1,7-ジオールに無水酢酸を作用させると、高エンアンチオ選択的にアセチル化が進行する。実験及び計算的手法により、触媒が基質と多点水素結合することでエンアンチオトピックな二つの水酸基を識別し、pro-(S)側水酸基が反応点に近づく遷移状態を提唱しており (**Scheme 5-3 (b)**)、触媒による水素結合を介した分子認識による不斉誘導戦略が遠隔位不斉非対称化に有効であることが示唆された。



Scheme 5-3. Remote Asymmetric Induction on Enantioselective Acylation of 1,7-Diols

このような背景のもと、著者は σ -対称 1,7-ジオールと構造的に類似する σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンを設計し、その不斉非対称化検討を行うこととした。

第二節 反応条件の最適化

σ -対称ジアリールプロピルアミンを基質として、種々の側鎖構造を持つ触媒による不斉非対称化の検討を行い、モノ臭素化体を高エナンチオ選択的に得ることが出来た。

第三節 基質一般性の検討

前節で最適化した条件を用いて基質一般性の検討を行った。

第四節 反応機構解析

本系における不斉発現機構について知見を得るべく、種々の反応機構解析を行った。

第五節 推定遷移状態

前節の結果及び計算的手法により推定遷移状態を提唱した。

第六節 結論

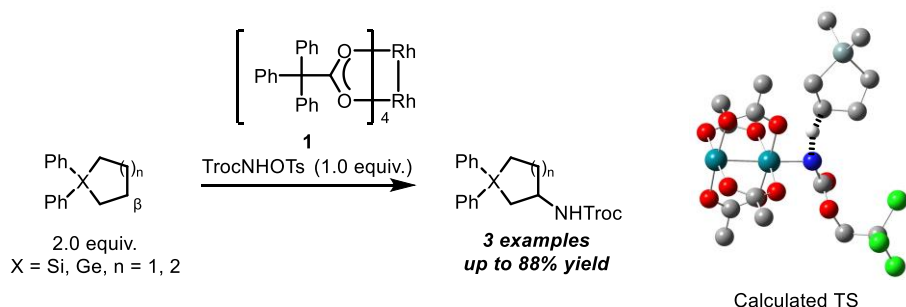
世界初の芳香族臭素化による σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化を達成した。

第六章 結論

α -キラルアミン化合物は多くの医薬品に含まれる重要な部分構造であり、その合成は主としてプロキラル sp^2 炭素を有する化合物群に対するエナンチオ面選択的な反応により達成されてきた。一方、従来の方法論では合成困難な化合物も多数存在しており、ケミカルスペース拡充のためにも新規な方法論による合成法の開発が求められていた。著者は、プロキラル sp^3 炭素を有する化合物群の C-H 修飾による不斉非対称化を軸として、従来法では困難であった α -キラルアミン化合物合成に取り組んだ。第二章、第三章では Rh 触媒による C-H アミノ化の反応機構解析を行うとともに、光学活性アミノシランの合成法を開発した。第四章、第五章では有機触媒による芳香族臭素化による、1,*n*-ジアリールアルキルアミンの不斉非対称化を達成した。以下に本研究の成果を要約する。

1. Rh 触媒を用いるシリル基 β 位 C(sp^3)-H アミノ化の反応機構解析

ロジウムナイトレノイドを活性種とするシリル基 β 位 C(sp^3)-H アミノ化の反応機構解析を行うとともに、不斉反応への展開を志向して第二級炭素の C-H 結合に対する C-H アミノ化法を開発した。DFT 計算により C-Si 結合の高い電子供与性が位置選択性の鍵であることが支持されており、シリル基の β 効果を利用した分子間 C-H アミノ化における新規位置選択性制御法を提示した。



2. Rh 触媒を用いるエナンチオ選択的シリル基 β 位 C(sp^3)-H アミノ化

不斉 Rh 二核錯体触媒を用いることで、環内にケイ素を有する基質に対するエナンチオ選択的シリル基 β 位 C(sp^3)-H アミノ化を達成した。

3. 芳香族臭素化による σ -対称 1,1-ジアリールメチルアミンの不斉非対称化

PPY を母骨格とする分子認識型触媒を用いて、芳香族臭素化による σ -対称 1,1-ジアリールメチルアミンの不斉非対称化を達成した。NMR 実験及び DFT 計算により不斉発現機構の検証を行い、分子認識型触媒の設計における新たな知見を得た。

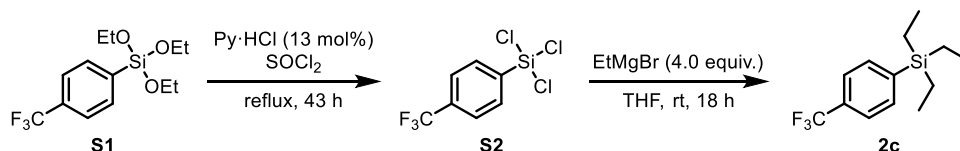
4. 芳香族臭素化による σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化

α -キラルアミン化合物の合成における未解決課題である、光学活性 1,3-ジアリールプロピルアミンの効率的合成法の開発に取り組み、世界初の芳香族臭素化による σ -対称 1,3-ジアリールプロピルアミンの不斉非対称化を達成した。

実験の部

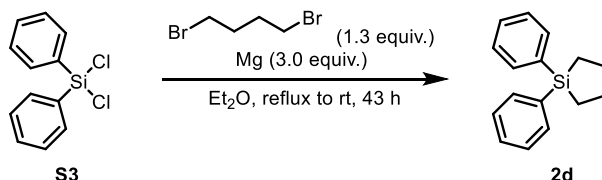
実験及び測定に関する一般事項

All reactions were carried out under an argon atmosphere with magnetic stirring. ^1H NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (400 MHz) and JEOL ECA-600 (600 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (acetone- d_6 at 2.05 ppm, CDCl_3 at 7.26 ppm, DMSO- d_6 at 2.50 ppm). Chemical shifts are reported in ppm. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; dd, double doublet; td, triple doublet; tt, triple triplet; ddd, double double doublet; m, multiplet; br, broadened. ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (100 MHz), JEOL ECA-600 (150 MHz) and Bruker Avance 800 (200 MHz) are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (acetone- d_6 at 29.84 ppm, CDCl_3 at 77.16 ppm, DMSO- d_6 at 39.52 ppm). Infrared (IR) spectra were recorded with a JASCO FT/IR-300 spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on Bruker Impact HD mass spectrometers for ESI, and were obtained on JEOL JMS-700 mass spectrometer for EI. Melting points (m.p.) were recorded using Yanagimoto Micro Melting Point apparatus PM-500. Specific rotations were measured by JASCO P-2200 digital polarimeter using sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ (c in solvent). Column chromatography was performed on silica gel 60N (spherical, neutral, KANTO). Preparative TLC was performed on precoated plates (0.50 mm, Merck). Anhydrous chlorobenzene and trifluoromethylbenzene were purchased from Sigma-Aldrich. Anhydrous AcOEt, CHCl_3 , DCM, Et_2O and THF were purchased from Kanto Kagaku. Anhydrous DMF and MeCN were purchased from Nacalai tesque. Anhydrous benzene was purchased from Wako Chemical. Dry AcOEt, benzene, CHCl_3 , DMF and MeCN were stored over activated molecular sieves.

Synthesis of Substrates and Characterization Data**Triethyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)silane (2c)**

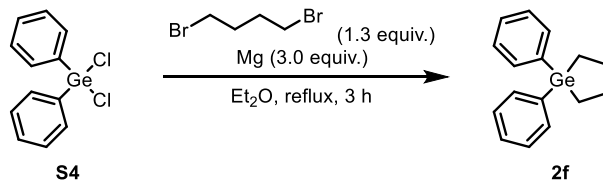
Following the literature procedure,⁴² triethoxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)silane (**S1**) (8.12 g, 26.3 mmol) was mixed with thionyl chloride (30 mL) and pyridinium hydrochloride (400 mg, 3.46 mmol), and the mixture was refluxed and stirred for 43 h. The excess thionyl chloride was removed under reduced the pressure to give the crude product.

To a stirred solution of crude product in THF (130 mL) was added a solution of ethylmagnesium bromide in Et_2O (3.0 M, 31 mL, 93 mmol) dropwise at 0 °C and the mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirred for 18 h, the reaction was quenched by 1N HCl aq. and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with NaHCO_3 aq., brine, and dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (hexane) to afford **2c** (3.79 g, 55% yield) as colorless oil. The spectral data of **2c** were identical to those reported.⁴³ **2c-d₁₅** (1.67 g, 49%) was also synthesized by the same procedure using the deuterated Grignard reagent ($\text{C}_2\text{D}_5\text{MgBr}$)

**1,1-Diphenylsilolane (2d)**

Following the literature procedure,⁴⁴ a portion of 1 mL of a solution of 1,4-dibromobutane (1.54 mL, 13 mmol) in Et_2O (5 mL) was added to a stirred suspension of magnesium turnings (729 mg, 30 mmol) in Et_2O (5 mL), and the reaction was started by gentle heating. Subsequently, the remaining 1,4-dibromobutane solution was added within 2 h, causing the mixture to boil under reflux. After the addition was complete, the mixture was heated under reflux for a further 90 min and then cooled to 20 °C within 1 h. The resulting two-phase Grignard reagent was added dropwise within 2 h to a solution of dichlorodiphenylsilane (**S3**) (2.08 mL, 10 mmol) in Et_2O (5 mL), causing the mixture to boil under reflux. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 16 h and acidified with 1N HCl aq. The resulting mixture was extracted with Et_2O , the organic layer was washed with NaHCO_3 aq., brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (hexane) to afford **2d** (1.37 g, 57% yield) as colorless oil.

Analytical data: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59-7.55 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 6H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.17-1.11 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.1, 134.9, 129.3, 128.0, 27.9, 12.3; **IR** (neat, cm^{-1}): 3066, 2933, 1427, 1109, 694; **HRMS-EI**⁺ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Si}$ [M^+] 238.1178; found, 238.1175.

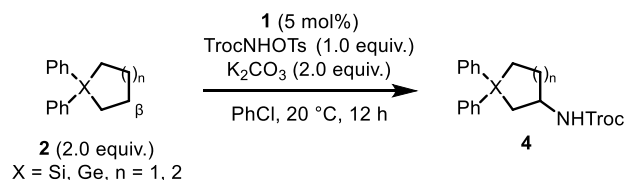


1,1-Diphenylgermolane (2f)

Following the literature procedure,⁴⁴ a portion of 0.2 mL of a solution of 1,4-dibromobutane (0.23 mL, 1.95 mmol) in Et_2O (1 mL) was added to a stirred suspension of magnesium turnings (109 mg, 4.5 mmol) in Et_2O (1 mL), and the reaction was started by gentle heating. Subsequently, the remaining 1,4-dibromobutane solution was added within 2 h, causing the mixture to boil under reflux. After the addition was complete, the mixture was heated under reflux for a further 90 min and then cooled to 20 °C within 1 h. The resulting two-phase Grignard reagent was added dropwise within 2 h to a solution of dichlorodiphenylgermane (**S4**) (0.31 mL, 1.5 mmol) in Et_2O (1 mL), causing the mixture to boil under reflux. The reaction mixture was stirred under reflux for 1 h and acidified with 1N HCl aq. The resulting mixture was extracted with Et_2O , the organic layer was washed with NaHCO_3 aq., brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (hexane) to afford **1r** (184 mg, 43% yield) as colorless oil.

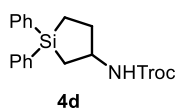
Analytical data: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56-7.50 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 6H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.9, 134.4, 128.8, 128.3, 28.8, 13.5; **IR** (neat, cm^{-1}): 3064, 2924, 2850, 1429, 1092, 776, 697, 583, 461; **HRMS-EI**⁺ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Ge}$ [M^+] 284.0623; found, 284.0619.

General Procedure for Dirhodium-Catalyzed Intermolecular C-H Amination



To a stirred suspension of silanes **2** (0.10 mmol, 2.0 equiv.), TrocNHOTs^{11d} (18.1 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (10.4 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) in PhCl (0.25 mL) were added **1**^{9b} (3.4 mg, 0.0025 mmol, 0.05 equiv.) at 20 °C. After stirred for 12 h, the reaction was quenched by water and extracted with CHCl_3 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by preparative TLC ($\text{CHCl}_3/\text{hexane} = 2/1$) to afford the aminated product **4**.

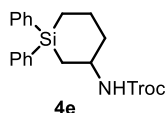
Specific Procedure and Characterization data



2,2,2-Trichloroethyl (1,1-diphenylsilolan-3-yl)carbamate (4d)

Following the general procedure for intermolecular amination, **2d** (23.8 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.), TrocNHOTs (18.1 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.), and **1** (3.4 mg, 0.0025 mmol, 0.05 equiv.) were stirred at 20 °C in PhCl (0.25 mL) for 12 h. The crude material was purified by preparative TLC (CHCl₃/hexane = 2/1) to afford **4d** (18.8 mg, 88%) as colorless oil.

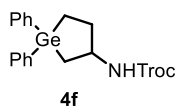
Analytical data: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 313K) δ: 7.57-7.51 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 4.96 (br, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.11-3.99 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H) 1.09-1.02 (m, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.9, 135.5, 135.3, 134.8, 129.9, 128.3, 128.2, 95.8, 74.5, 54.1, 33.8, 20.3, 9.7; **IR** (neat, cm⁻¹): 3327, 3052, 2949, 1718, 1519, 1125, 722; **HRMS-ESI⁺** (*m/z*): Calcd. for C₁₉H₂₀Cl₃NO₂Si [M+Na]⁺ 450.0221; found, 450.0221.



2,2,2-Trichloroethyl (1,1-diphenylsilinan-3-yl)carbamate (4e)

Following the general procedure for intermolecular amination, **2e**⁴⁵ (25.2 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.), TrocNHOTs (18.1 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.), and **1** (3.4 mg, 0.0025 mmol, 0.05 equiv.) were stirred at 20 °C in PhCl (0.25 mL) for 12 h. The crude material was purified by preparative TLC (CHCl₃/hexane = 2/1) to afford a mixture of β-aminated and γ-aminated products (19.8 mg, 89%, β/γ = 25/1). The β-aminated product **4e** was isolated by preparative HPLC (AcOEt/Hexane = 15/85).

Analytical data: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 313K) δ: 7.66-7.60 (m, 2H), 7.48-7.30 (m, 8H), 4.92 (br, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.89-3.78 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.09-0.92 (m, 2H); **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl₃) δ: 153.4, 136.3, 134.8, 134.4, 134.1, 129.8, 129.7, 128.4, 128.2, 95.9, 74.5, 50.5, 36.5, 21.7, 20.2, 10.4; **IR** (neat, cm⁻¹): 3335, 3064, 2921, 1718, 1503, 1117, 703; **HRMS-ESI⁺** (*m/z*): Calcd. for C₂₀H₂₂Cl₃NO₂Si [M+Na]⁺ 464.0378; found, 464.0385.



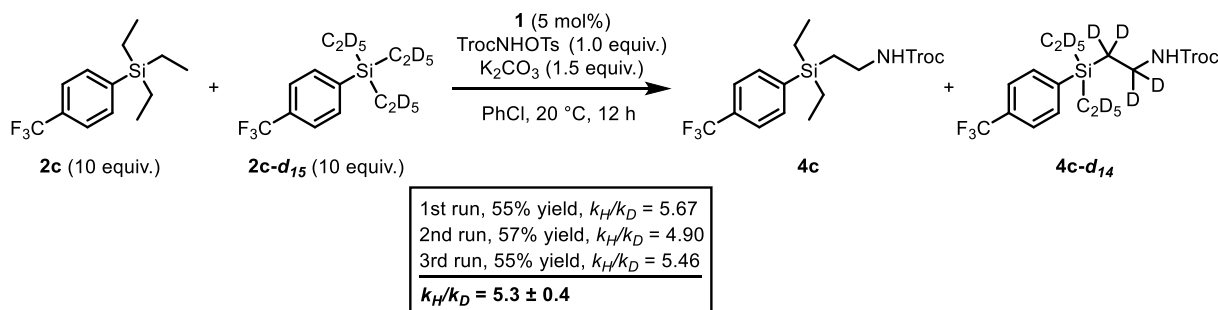
2,2,2-Trichloroethyl (1,1-diphenylgermolane-3-yl)carbamate (**4f**)

Following the general procedure for intermolecular amination, **2f** (28.8 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.), TrocNHOTs (18.1 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (13.8 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.), and **1** (3.4 mg, 0.0025 mmol, 0.05 equiv.) were stirred at 20 °C in PhCl (0.25 mL) for 12 h. The crude material was purified by preparative thin-layer chromatography purification (CHCl₃/hexane = 2/1) to afford **4f** (16.7 mg, 71%) as colorless oil.

Analytical data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 313K) δ: 7.53-7.48 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 6H), 4.93 (br, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H) 1.13 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 153.9, 137.4, 137.2, 134.2, 129.3, 129.0, 128.6, 128.5, 95.8, 74.5, 54.9, 34.5, 20.5, 11.0; IR (neat, cm⁻¹): 3407, 3319, 2917, 1726, 1503, 1225, 1120, 801, 739, 699; HRMS-ESI⁺ (*m/z*): Calcd. for C₁₉H₂₀Cl₃NO₂Ge [M+Na]⁺ 491.9694; found, 491.9645.

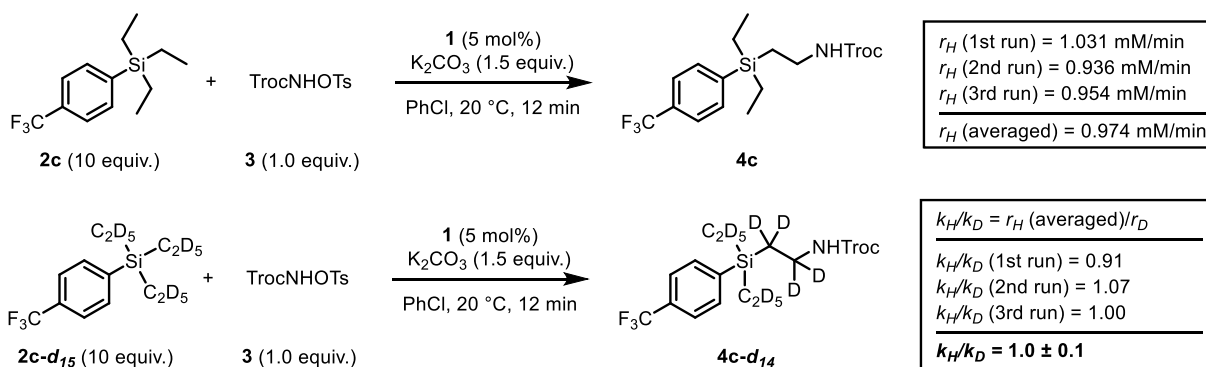
KIE Measurement

Competitive KIE



To a suspension of **2c** (65.1 mg, 0.25 mmol, 5.0 equiv.), **2c-d₁₅** (68.9 mg, 0.25 mmol, 5.0 equiv.), TrocNHOTs (18.1 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) and K₂CO₃ (10.4 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) in PhCl (0.5 mL) was added **1** (3.4 mg, 0.0025 mmol, 0.05 equiv.) at 20 °C. After being stirred for 12 h at 20 °C, the reaction was quenched by addition of water and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (CHCl₃/hexane =2/1) to afford a mixture of **4c** and **4c-d₁₄**. KIE was calculated from the comparison of the integrals between a nitrogen α signal (δ 3.42–3.25 ppm, 2H of **4c**) and a trichloroethyl signal (δ 4.69 ppm, 2H of **4c** and **4c-d₁₄**) in ¹H NMR of a solution of **4c** and **4c-d₁₄** (CDCl₃). The experiments were performed three times and the determined KIE was the average of three runs.

Parallel KIE



To a suspension of **2c** or **2c-d₁₅** (1.0 mmol, 10.0 equiv.), TrocNHOTs (36.3 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and K₂CO₃ (20.7 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in PhCl (1.0 mL) was added **1** (6.8 mg, 0.0050 mmol, 0.05 equiv.) at 20 °C. Aliquots (50 μL) were taken every 2 minutes from the reaction flask for 12 minutes, and filtered through a short silica pad with 1 mL of CDCl₃ for ¹⁹F NMR analysis. The yield was determined from the comparison of the integrals of the product peaks relative to the 4-bromobenzofluoride internal standard. The experiments were performed three times for each substrate. The averaged r_H was calculated by the three runs. The k_H/k_D value ($k_H/k_D = 1.0 \pm 0.1$) was determined by using the averaged r_H and r_D (**Figure S1** and **S2**; 1st-3rd runs).

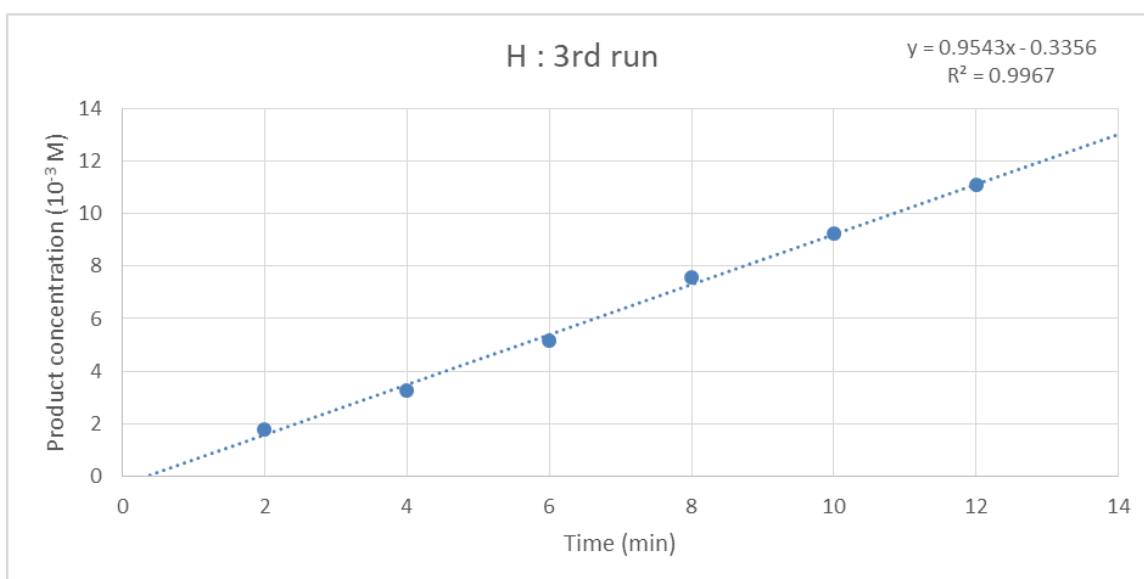
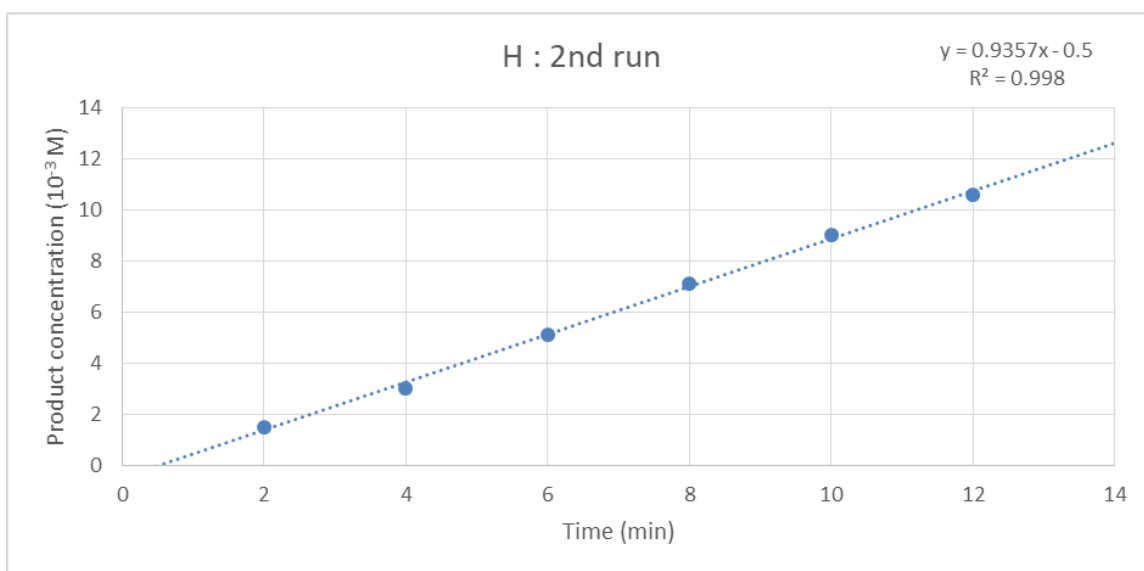
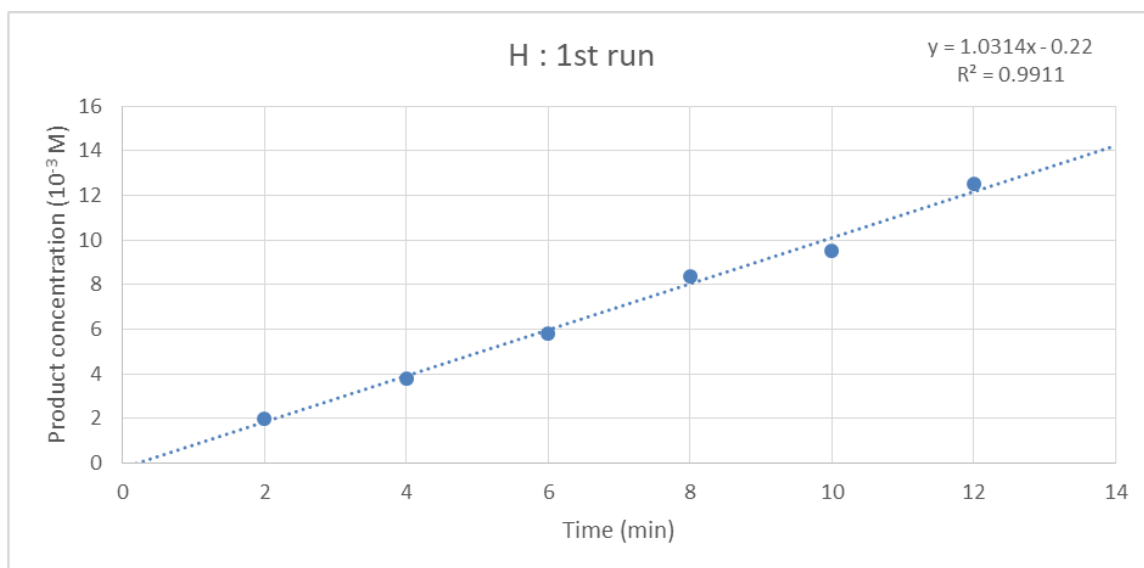


Figure S1. Initial Rate Analysis for C-H Amination of **2c**

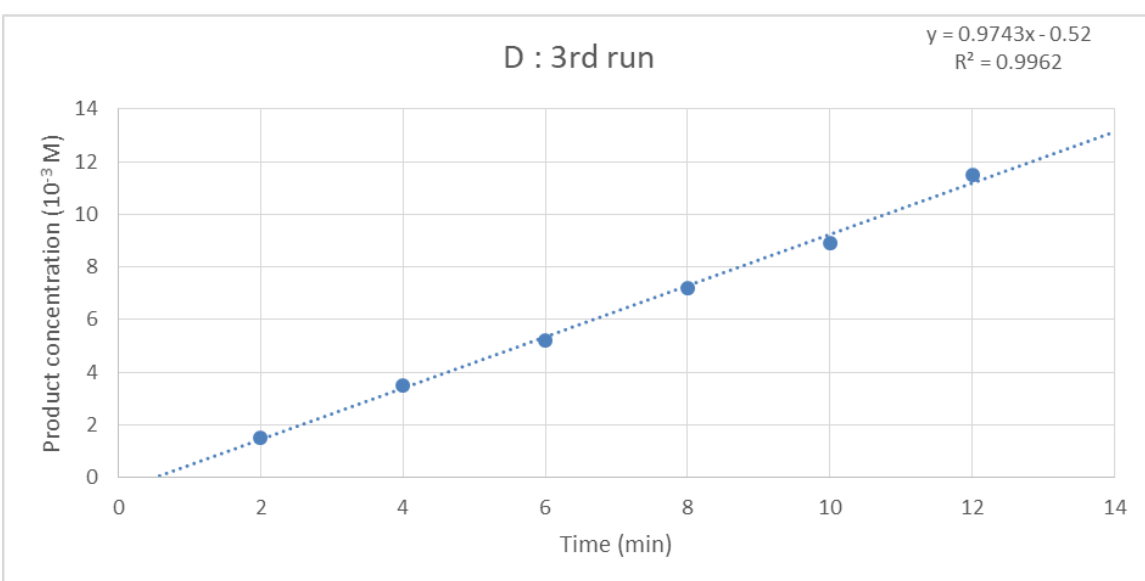
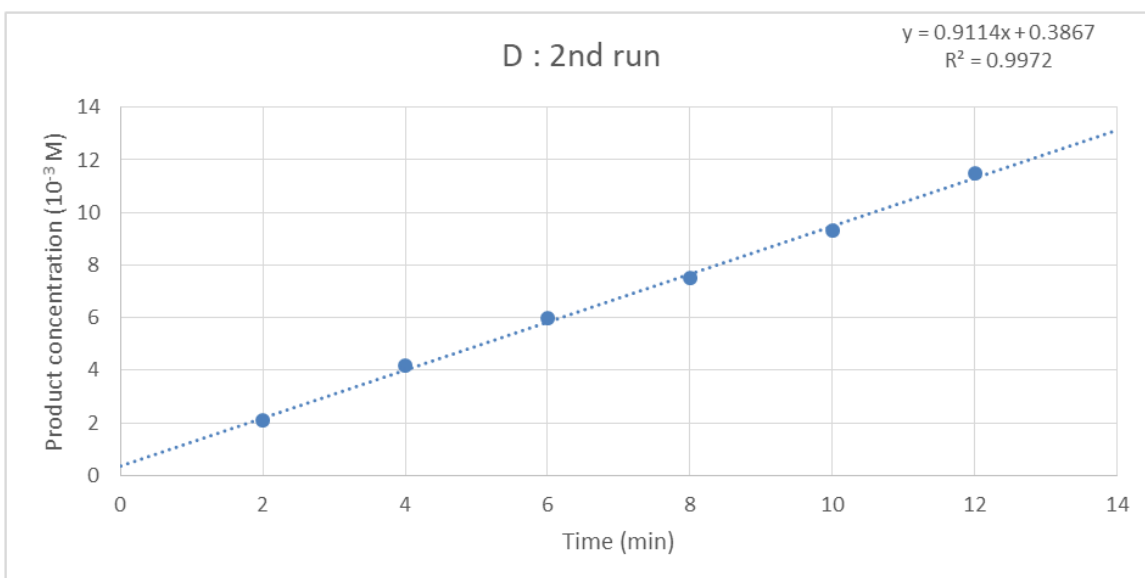
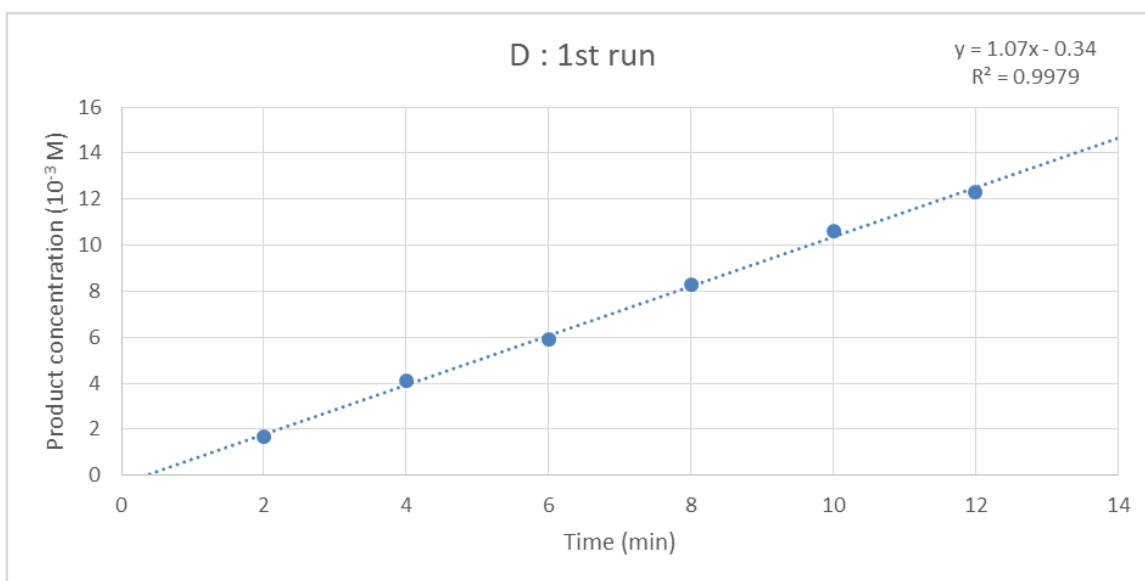


Figure S2. Initial Rate Analysis for C-H Amination of **2c-d₁₅**

Computational Details

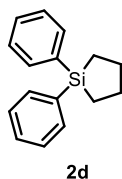
All calculation reported in the present study were carried out using density functional theory (DFT) with (U)M06⁴⁶ or B3PW91 functional, as implemented in the Gaussian 09 (Revision E.01)⁴⁷. For geometry optimizations, the 6-31G(d,p) basis set was used for the H, C, N, O, Si, Cl elements, and the LANL2DZ⁴⁸ basis set and pseudopotential for Rh. Based on these optimized geometries, single-point energy calculations were performed using the 6-311++G(2d,2p) basis set for the H, C, N, O, Si, Cl elements, and the SDD⁴⁹ basis set and pseudopotential for Rh with solvents effects simulated by SMD⁵⁰ solvent model (chlorobenzene). The stationary points were confirmed as minima (no imaginary frequencies) or transition state (only one imaginary frequency) by analytical frequency calculations as the same theory level as the geometry optimizations. Computational time was generously provided by the Supercomputer Laboratory in the Institute for Chemical Research of Kyoto University.

Calculated Structures for Figure2-2

XYZ coordinates and thermochemical data (energies in Hartree)

Temperature = 298.15 K, Pressure = 1.00 atm

1,1-Diphenylsilolane (2d)



B3PW91/6-31G(d,p)

Electronic Energy = -909.813987997 Electronic and Zero-Point Energy = -909.518600

Enthalpy = -909.502000 Free Energy = -909.563908

C	-0.19495200	2.02239100	1.40964000
C	0.06125200	3.36645900	0.69740200
C	-0.60263000	3.32219000	-0.68807900
C	-0.17022400	2.02516500	-1.40497500
H	0.49808600	1.85200100	2.23938900
H	-1.20698800	2.00354800	1.83415900
H	1.14259200	3.51017000	0.56805100
H	-0.29945000	4.21909900	1.28587100
H	-1.69410400	3.32451300	-0.56007400
H	-0.35893800	4.21564800	-1.27600100
H	-0.85062500	1.74932000	-2.21608800
H	0.82409000	2.16039200	-1.84935600

Si	-0.06768400	0.74286200	0.00365800
C	-1.50179800	-0.48854900	0.00331500
C	-1.29694500	-1.86863400	-0.15116600
C	-2.82675600	-0.03743200	0.13677500
C	-2.36813700	-2.76133100	-0.17313100
H	-0.28483400	-2.25246600	-0.25297400
C	-3.90087200	-0.92355300	0.11468800
H	-3.02867700	1.02489400	0.26141600
C	-3.67246600	-2.29051400	-0.04055500
H	-2.18310100	-3.82570500	-0.29265600
H	-4.91587300	-0.54925400	0.22011400
H	-4.50841500	-2.98477100	-0.05663300
C	1.56872400	-0.19929100	0.00597900
C	2.28794100	-0.42664500	-1.17874400
C	2.10282400	-0.71361700	1.19981800
C	3.48920500	-1.13420500	-1.17414000
H	1.90735500	-0.04460800	-2.12350200
C	3.30344700	-1.42080900	1.21233800
H	1.57411900	-0.55936300	2.13822600
C	3.99981800	-1.63179400	0.02315000
H	4.02745200	-1.29539400	-2.10450900
H	3.69687400	-1.80592500	2.14943000
H	4.93743400	-2.18113800	0.03003900

Calculated Structures for Figure2-4

XYZ coordinates and thermochemical data (energies in Hartree)

Temperature = 298.15 K, Pressure = 1.00 atm

Substrate (1,1-dimethylsilolane)



M06/6-31G(d,p)

Electronic Energy = -526.384354413

Electronic and Zero-Point Energy = -526.1994434

Enthalpy = -526.1887754

Free Energy = -526.2335804

M06/6-311++G(2d,2p)

Electronic Energy = -526.473103

C	-0.61013200	-0.53690400	-1.29524300
C	-1.91745800	-0.58755600	-0.49029600
C	-1.91743100	0.58755600	0.49040800
C	-0.61005600	0.53690800	1.29527800
H	-0.38487600	-1.48558400	-1.79536000
H	-0.68267900	0.23166900	-2.07876100
H	-1.95549200	-1.52577400	0.08722700
H	-2.80831100	-0.58125000	-1.13243000
H	-1.95550100	1.52577400	-0.08711200
H	-2.80824600	0.58124800	1.13259400
H	-0.38477200	1.48558900	1.79537900
H	-0.68255600	-0.23166300	2.07880300
Si	0.67295100	0.00000000	-0.00001900
C	1.73709800	-1.42865800	0.60467500
H	2.42827400	-1.77921100	-0.17004800
H	2.33211300	-1.14345300	1.47990200
H	1.10296000	-2.27537800	0.89571100
C	1.73706800	1.42865400	-0.60477600
H	2.42828300	1.77921400	0.16991000
H	2.33203800	1.14344400	-1.48003200
H	1.10291400	2.27537100	-0.89578600

Substrate (1,1-dimethylcyclopentane)



M06/6-31G(d,p)

Electronic Energy = -274.974048652

Electronic and Zero-Point Energy = -274.777917

Enthalpy = -274.769414

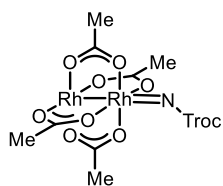
Free Energy = -274.808820

M06/6-311++G(2d,2p)

Electronic Energy = -275.045048687

C	-1.65259300	-0.77409200	-0.00868800
C	-0.22934400	-1.18397500	-0.40942000
C	0.66089800	0.00000100	-0.01004300
C	-0.22934600	1.18397400	-0.40942800
C	-1.65259600	0.77408800	-0.00869500
H	-2.40141400	-1.18992600	-0.69161000
H	-1.90105000	-1.15950100	0.98796900
H	-0.16677300	-1.31644900	-1.50022400
H	0.09733000	-2.12818700	0.04717000
H	0.09732700	2.12818700	0.04716100
H	-0.16677600	1.31645100	-1.50023200
H	-1.90104900	1.15950400	0.98796000
H	-2.40141800	1.18991600	-0.69161900
C	0.90856300	0.00000700	1.49734400
H	1.48168400	-0.88691800	1.79832500
H	1.48166000	0.88694600	1.79832300
H	-0.02706900	-0.00000500	2.06932900
C	1.99226700	-0.00000300	-0.74326000
H	2.58721000	0.88594800	-0.48400100
H	2.58720200	-0.88596300	-0.48400800
H	1.84604400	0.00000000	-1.83139800

Rh nitrenoid (singlet state)



M06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -2833.52349

Electronic and Zero-Point Energy = -2833.255374

Enthalpy = -2833.227067

Free Energy = -2833.314106

M06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

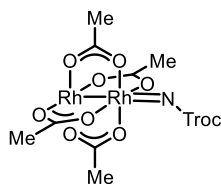
Electronic Energy = -2836.132154

Rh	0.000002686	0.000002787	0.000005616
Rh	-0.000001629	0.000000304	0.000001338

O	0.000001324	-0.000000116	-0.000000784
O	0.000005401	0.000002126	0.000003282
O	-0.000000428	0.000003479	0.000008449
O	-0.000004407	0.000001220	0.000004412
O	0.000001738	-0.000000297	-0.000001301
O	0.000005779	0.000001948	0.000002760
O	-0.000000341	.000003156	0.000007694
O	-0.000004469	0.000000874	0.000003605
C	0.000004147	0.000000892	0.000000698
C	0.000006266	0.000000462	-0.000000990
H	0.000004421	-0.000000186	-0.000001969
H	0.000007927	-0.000000157	-0.000003078
H	0.000008007	0.000001468	0.000000809
C	-0.000003264	0.000002601	0.000007289
C	-0.000005475	0.000003139	0.000009315
H	-0.000008350	0.000002680	0.000009209
H	-0.000005056	0.000002739	0.000008242
H	-0.000004686	0.000004334	0.000011921
C	-0.000003042	0.000002157	0.000006168
C	-0.000005316	0.000002474	0.000007742
H	-0.000007994	0.000002430	0.000008478
H	-0.000004000	0.000003583	0.000009908
H	-0.000005577	0.000001670	0.000005852
C	0.000004549	0.000000632	-0.000000115
C	0.000006690	0.000000010	-0.000002255
H	0.000005167	-0.000000316	-0.000002454
H	0.000007128	-0.000001001	-0.000004780
H	0.000009294	0.000000826	-0.000001186
N	-0.000004742	-0.000001694	-0.000002345
C	-0.000004070	-0.000002687	-0.000005006
O	-0.000006185	-0.000003063	-0.000005307
O	-0.000001199	-0.000003101	-0.000007007
C	-0.000000222	-0.000004070	-0.000009554
H	-0.000002192	-0.000004304	-0.000009535
H	0.000002459	-0.000003476	-0.000009132
C	-0.000000156	-0.000005420	-0.000012972
Cl	-0.000004464	-0.000006440	-0.000013848
Cl	0.000003061	-0.000005120	-0.000013180

Cl 0.000001220 -0.000006543 -0.000015988

Rh Nitrenoid (triplet state)



UM06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -2833.530333

Electronic and Zero-Point Energy = -2833.262826

Enthalpy = -2833.235075

Free Energy = -2833.321382

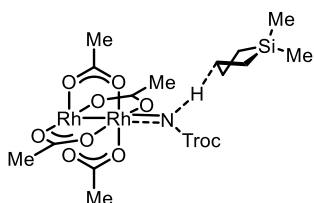
UM06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

Electronic Energy = -2836.137797

Rh	-0.000000573	0.000000686	-0.000002045
Rh	0.000000673	0.000001570	0.000000674
O	-0.000002057	-0.000001884	-0.000001686
O	-0.000003253	-0.000002421	-0.000003412
O	-0.000000934	0.000003107	-0.000005858
O	-0.000000070	0.000003567	-0.000004708
O	0.000001339	-0.000000473	0.000003290
O	-0.000000164	-0.000001712	0.000001854
O	0.000002152	0.000003819	-0.000000625
O	0.000003217	0.000004891	0.000000201
C	-0.000003416	-0.000003032	-0.000002902
C	-0.000005340	-0.000005346	-0.000003813
H	-0.000005726	-0.000004685	-0.000005413
H	-0.000005329	-0.000006680	-0.000002077
H	-0.000006378	-0.000006336	-0.000004619
C	-0.000000697	0.000003951	-0.000006359
C	-0.000001079	0.000005552	-0.000009226
H	0.000000110	0.000007316	-0.000009109
H	-0.000002308	0.000004434	-0.000010256
H	-0.000001381	0.000006003	-0.000010417
C	0.000003434	0.000005267	0.000000136
C	0.000005385	0.000007620	0.000000991
H	0.000005832	0.000009360	-0.000000326

H	0.000005417	0.000007787	0.000000842
H	0.000006378	0.000007518	0.000003106
C	0.000000740	-0.000001709	0.000003653
C	0.000001184	-0.000003283	0.000006529
H	0.000002698	-0.000001942	0.000007854
H	0.000000897	-0.000004372	0.000007353
H	0.000000371	-0.000004574	0.000006581
N	0.000001276	0.000001674	0.000000442
C	0.000000195	-0.000000320	0.000000786
O	-0.000000650	-0.000000403	-0.000000813
O	0.000000193	-0.000002155	0.000003141
C	-0.000000958	-0.000004370	0.000003693
H	-0.000001818	-0.000004358	0.000001929
H	-0.000001833	-0.000006102	0.000004129
C	0.000000298	-0.000004414	0.000006236
Cl	0.000001741	-0.000001691	0.000005620
Cl	0.000001727	-0.000004497	0.000009159
Cl	-0.000001294	-0.000007363	0.000006816

TS for C-H insertion of 1,1-dimethylsilolane (singlet state)



M06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -3359.90675919

Electronic and Zero-Point Energy = -3359.455442

Enthalpy = -3359.411894

Free Energy = -3359.536186

M06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

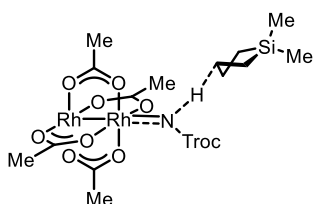
Electronic Energy = -3362.606526

Rh	-2.91839300	-1.74742900	0.06572100
Rh	-0.80023100	-0.56170600	-0.00771300
O	-0.20067200	-1.82790100	-1.51774400
O	-2.10876800	-3.03641200	-1.34754200

O	-3.59179900	-0.51432500	-1.45000000
O	-1.67241900	0.66692800	-1.40166100
O	-0.14430600	-1.93730300	1.38279900
O	-2.16802200	-2.92226900	1.57925200
O	-3.54532200	-0.34971300	1.45634000
O	-1.51218000	0.64543900	1.51498400
C	-0.97022500	-2.79588000	-1.83030800
C	-0.43251200	-3.74155600	-2.86366900
H	0.06793200	-3.18295000	-3.65842600
H	0.31431600	-4.39032200	-2.39409700
H	-1.23528400	-4.35888400	-3.26988800
C	-2.84376500	0.42012400	-1.83781900
C	-3.33802600	1.32764700	-2.92334000
H	-2.99411100	2.35018900	-2.74462200
H	-2.91581400	0.99759700	-3.87834900
H	-4.42679000	1.28777900	-2.98579300
C	-2.72663600	0.51530900	1.87196600
C	-3.20872400	1.50597000	2.89113300
H	-3.08152300	2.51917200	2.49534900
H	-4.25618100	1.32669700	3.13775000
H	-2.59190600	1.43060100	3.79150300
C	-0.95503400	-2.77446400	1.89108200
C	-0.40110000	-3.64303400	2.98059500
H	-0.40010300	-3.07406900	3.91619900
H	0.63300500	-3.91461800	2.75676700
H	-1.02063600	-4.53239400	3.10781900
N	0.87487200	0.44678800	0.00842700
C	1.90490700	0.01685000	-0.80056900
O	2.21554600	0.48537100	-1.87214600
O	2.56313300	-0.98583300	-0.15989500
C	3.77834100	-1.39343600	-0.73767800
H	3.88860300	-0.97798600	-1.74631200
H	3.79377300	-2.48802800	-0.77447100
C	4.95661000	-0.93063200	0.11147000
Cl	4.98468100	0.84794900	0.21241200
Cl	4.85914400	-1.62093100	1.75216100
Cl	6.44377100	-1.51718500	-0.69755500
C	1.49379600	5.08863100	-0.50937600

C	1.68810900	3.56091900	-0.54872500
C	0.34294000	2.94063000	-0.89283300
C	-0.71691800	3.44891000	0.06046300
H	2.29946500	5.59695500	0.03213100
H	1.48946000	5.49265300	-1.53221100
H	1.98340700	3.19780000	0.44950400
H	2.46878000	3.24506600	-1.25160100
H	0.07993300	3.09305600	-1.95147000
H	0.42393900	1.80334700	-0.78752600
H	-1.73752400	3.24423400	-0.28331500
H	-0.59547600	2.94967200	1.03490400
Si	-0.23704400	5.28758500	0.25157800
C	-0.20866100	5.80330700	2.05941000
H	0.13511600	6.83668800	2.18210200
H	-1.20469500	5.72574400	2.51118300
H	0.46691200	5.15346400	2.62899700
C	-1.34538200	6.41844800	-0.76296100
H	-2.37090000	6.43223200	-0.37649100
H	-0.97423900	7.44986600	-0.76325900
H	-1.38385300	6.07827300	-1.80525700

TS for C-H insertion of 1,1-dimethylsilolane (triplet state)



UM06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -3359.903298

Electronic and Zero-Point Energy = -3359.45522

Enthalpy = -3359.412421

Free Energy = -3359.533915

UM06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

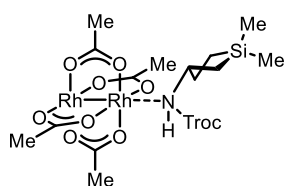
Electronic Energy = -3362.601964

Rh	3.81826300	0.19484600	-0.22856400
----	------------	------------	-------------

Rh	1.46413600	-0.26023200	0.11926800
O	1.50737900	-1.26328400	-1.68542900
O	3.70541700	-0.84319200	-2.00638400
O	4.21777900	-1.57571500	0.74873600
O	2.01996600	-1.98636500	1.08901600
O	1.07400400	1.52468700	-0.86157000
O	3.27064000	1.95089700	-1.18353100
O	3.79902100	1.20274600	1.57394100
O	1.59791400	0.79822400	1.88521500
C	2.59773200	-1.35118300	-2.33299800
C	2.53889800	-2.15034200	-3.60081900
H	1.70294200	-1.80618300	-4.21577700
H	3.47790300	-2.06745300	-4.15000000
H	2.34801600	-3.19862300	-3.35062600
C	3.25553600	-2.26367600	1.19165900
C	3.58911000	-3.51946700	1.94028300
H	3.63081500	-3.28894600	3.01012300
H	2.81082100	-4.26969600	1.78629400
H	4.56509300	-3.89638900	1.62848200
C	2.71984800	1.29678700	2.21922600
C	2.73684100	2.05950900	3.51075600
H	2.47486900	1.38522500	4.33164200
H	3.72162800	2.49493500	3.68615400
H	1.97544400	2.84412600	3.48031300
C	2.04522100	2.22690200	-1.28698600
C	1.66658400	3.49438200	-1.99690000
H	1.32475000	3.24504500	-3.00707500
H	2.52401500	4.16571500	-2.06758200
H	0.83526400	3.97980200	-1.47690800
N	-0.49185500	-0.52694100	0.25208900
C	-1.25473900	-1.58710900	-0.15022600
O	-0.90356500	-2.74428300	-0.17404200
O	-2.50347400	-1.16304300	-0.53880100
C	-3.41312100	-2.15904900	-0.92583300
H	-2.95041000	-3.15197800	-0.86956500
H	-3.74936300	-1.96289200	-1.95144000
C	-4.63581700	-2.13735700	-0.01980800
Cl	-4.16550400	-2.45811700	1.66567200

Cl	-5.46446300	-0.54937000	-0.12203600
Cl	-5.74455300	-3.41371900	-0.60027800
C	-2.43306200	2.12540100	-0.81173100
C	-1.78266200	1.74107000	0.49071500
C	-2.81200800	1.55398000	1.58953800
C	-3.73183600	2.79710900	1.60006900
H	-1.71010400	2.46026300	-1.56338800
H	-3.00103200	1.27574300	-1.22082800
H	-0.94802800	2.40222600	0.77134000
H	-1.17761100	0.65870600	0.34988900
H	-3.40866300	0.66132400	1.35114600
H	-2.33617000	1.37188800	2.56080800
H	-4.74004900	2.55387800	1.95672600
H	-3.33132600	3.56585900	2.27530600
Si	-3.66879800	3.44077400	-0.19185200
C	-5.32034700	3.42421100	-1.09020300
H	-6.01980900	4.13733700	-0.63846100
H	-5.20363600	3.69601200	-2.14541700
H	-5.78441100	2.43176600	-1.05078800
C	-2.88436000	5.15013400	-0.26512500
H	-2.75453900	5.49430100	-1.29765300
H	-3.48832900	5.89679600	0.26356600
H	-1.89460800	5.12864200	0.20936000

Product (singlet state)



M06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -3360.043432

Electronic and Zero-Point Energy = -3359.581922

Enthalpy = -3359.540332

Free Energy = -3359.655018

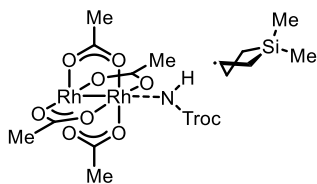
M06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

Electronic Energy = -3362.739627

Rh	0.86755300	-2.91013200	0.34853700
Rh	0.50829500	-0.58732400	-0.20455000
O	-0.40590000	-0.37997900	1.64061400
O	-0.07709700	-2.56214900	2.14798100
O	2.67650200	-2.38439300	1.20156900
O	2.31564000	-0.19708000	0.75803500
O	-1.28604200	-1.11466300	-1.06492000
O	-0.95902700	-3.29002300	-0.53488300
O	1.79306200	-3.10385100	-1.49594300
O	1.47979300	-0.92140800	-1.99761500
C	-0.49650500	-1.39410300	2.39548700
C	-1.18638900	-1.19959200	3.71584500
H	-1.32110900	-0.13828700	3.93261200
H	-2.16576300	-1.68901000	3.67888300
H	-0.61157500	-1.68528900	4.50871700
C	2.98760900	-1.16248900	1.23738100
C	4.26788800	-0.79338000	1.93168400
H	4.80630100	-0.04038700	1.34829600
H	4.02948600	-0.34741900	2.90344900
H	4.89065900	-1.67552000	2.08888600
C	1.89344100	-2.09799000	-2.24963600
C	2.55218200	-2.29304400	-3.58463800
H	3.32245000	-1.53088700	-3.73226900
H	2.98661100	-3.29118500	-3.65794800
H	1.80572200	-2.15988300	-4.37421400
C	-1.62512600	-2.34011300	-1.03434200
C	-2.95540400	-2.68537800	-1.63583800
H	-3.12765900	-2.08840600	-2.53475300
H	-3.74501600	-2.44033600	-0.91633300
H	-3.00176100	-3.75203100	-1.86239200
N	0.20314200	1.56278100	-1.03422700
C	-1.16458400	1.84757300	-1.18764800
O	-1.72057400	1.95988500	-2.24758700
O	-1.74832500	1.98593300	0.02052300
C	-3.06224800	2.49038500	0.04760900
H	-3.28329700	3.07202800	-0.85581700
H	-3.12681900	3.12977500	0.93432200

C	-4.13618600	1.41060100	0.18813300
Cl	-4.36244500	0.49201100	-1.31186500
Cl	-3.74043200	0.29981700	1.52140500
Cl	-5.65884500	2.29199900	0.56878700
C	1.65069300	4.80342900	0.44589400
C	0.62301700	3.97834700	-0.34411000
C	1.05790400	2.51092000	-0.25496700
C	2.49581000	2.43618500	-0.76210700
H	1.64365600	5.85820400	0.15112000
H	1.41522600	4.76958700	1.51871500
H	0.62901600	4.27487800	-1.40620900
H	-0.39924200	4.12432800	0.02817400
H	1.01037700	2.18537000	0.79680000
H	0.58059600	1.43368500	-1.97385500
H	2.95185400	1.46114500	-0.56621300
H	2.49999200	2.61678600	-1.84993800
Si	3.30244900	3.90777600	0.12073000
C	4.46972000	4.87615800	-0.98669900
H	4.84189300	5.77791700	-0.48759200
H	5.33821400	4.27368200	-1.27636400
H	3.95888300	5.18938700	-1.90526400
C	4.13087600	3.34580100	1.71084200
H	5.11907400	2.91245200	1.51727900
H	4.25825800	4.16375200	2.42859500
H	3.51340700	2.56977000	2.18221400

Intermediate (triplet state)



UM06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -3359.926392

Electronic and Zero-Point Energy = -3359.472912

Enthalpy = -3359.429006

Free Energy = -3359.552601

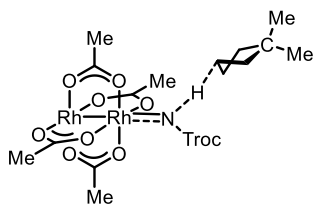
UM06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

Electronic Energy = -3362.629534

Rh	3.83302400	0.27093200	0.28627800
Rh	1.49874100	-0.13639100	-0.17211500
O	2.10381000	-1.41947000	-1.65845500
O	4.28911000	-1.07992500	-1.19772100
O	3.76810300	-1.28032000	1.63984600
O	1.58597900	-1.66194700	1.19834000
O	1.56175400	1.46045300	-1.48379200
O	3.76323100	1.79395300	-1.10387200
O	3.23341100	1.60679600	1.74480700
O	1.04913500	1.20513000	1.33046300
C	3.34479500	-1.62328700	-1.83782400
C	3.69686300	-2.60111400	-2.91729100
H	3.28675100	-2.25074700	-3.86903600
H	4.77903500	-2.71582600	-2.99380600
H	3.22725200	-3.56415000	-2.69727700
C	2.68068000	-1.90566400	1.79423300
C	2.65253800	-3.02605100	2.78905000
H	2.25550200	-2.64625600	3.73638300
H	1.98692600	-3.81823900	2.43976800
H	3.66101600	-3.40733000	2.95905500
C	2.00010900	1.78336500	1.94622500
C	1.59072100	2.74272700	3.02328000
H	1.26416900	2.17131100	3.89849700
H	2.42817400	3.38252100	3.30614400
H	0.73972200	3.34077500	2.68566500
C	2.66566500	2.06528000	-1.66459100
C	2.64103800	3.19466100	-2.65043600
H	2.49833700	2.78625100	-3.65590700
H	3.57557500	3.75632800	-2.61351600
H	1.79036400	3.84833800	-2.44004700
N	-0.43256300	-0.37345900	-0.56745600
C	-1.12691600	-1.51223600	-0.80631400
O	-0.71524600	-2.64837200	-0.80370300
O	-2.44864500	-1.18848100	-1.07948500
C	-3.33180200	-2.26350600	-1.22767900

H	-2.78370300	-3.21171800	-1.28628000
H	-3.92691700	-2.11543500	-2.13670000
C	-4.29418100	-2.33495400	-0.04816600
Cl	-3.40161000	-2.57795000	1.47155600
Cl	-5.25635500	-0.82692500	0.06143700
Cl	-5.39429600	-3.71470800	-0.34076800
C	-2.82058300	2.45702300	-1.07681500
C	-1.94238100	2.24823400	0.10638100
C	-2.62788300	1.62104600	1.28264800
C	-4.01099800	2.29987400	1.47913400
H	-2.38785200	3.10658400	-1.84383400
H	-3.09590000	1.49677800	-1.55261400
H	-0.96722400	2.72573600	0.20233200
H	-0.98590900	0.49092500	-0.59516300
H	-2.79956000	0.54737600	1.07600000
H	-2.00682400	1.66000800	2.18552400
H	-4.77771200	1.58324100	1.79779400
H	-3.95142400	3.07001400	2.25991900
Si	-4.36686600	3.14086800	-0.19088100
C	-6.00699000	2.69271700	-0.99650400
H	-6.85297700	2.95602500	-0.35114300
H	-6.13441200	3.22826800	-1.94447300
H	-6.06808400	1.61963100	-1.21134600
C	-4.21573500	5.00879900	-0.01237800
H	-4.32986900	5.52368400	-0.97326500
H	-4.96893600	5.41003100	0.67595200
H	-3.22721600	5.26245700	0.39159000

TS for C-H insertion of 1,1-dimethylcyclopentane (singlet state)



M06/6-31G(d,p)[LANL2DZ]

Electronic Energy = -3108.49541320

Electronic and Zero-Point Energy = -3108.032977

Enthalpy = -3107.992282

Free Energy = -3108.107547

M06/6-311++G(2d,2p)[SDD]

Electronic Energy = -3111.17669927

Rh	-3.45990600	-0.05040800	0.76138500
Rh	-1.31846700	-0.13049900	-0.36909500
O	-0.92408100	-1.89315100	0.63739100
O	-2.92190800	-1.81600100	1.69911000
O	-4.27258400	-1.11930300	-0.79610000
O	-2.27700500	-1.18814200	-1.85549300
O	-0.53905000	0.91979800	1.22240600
O	-2.53489500	1.02628700	2.27166500
O	-3.82930100	1.70827500	-0.26531800
O	-1.81330500	1.64801200	-1.29521500
C	-1.79930100	-2.33348500	1.45085300
C	-1.42964000	-3.57908600	2.20235500
H	-0.85033400	-3.29696000	3.08828700
H	-2.32876500	-4.10360200	2.53091600
H	-0.80646800	-4.22627900	1.58114700
C	-3.51246200	-1.46248400	-1.74380300
C	-4.09918900	-2.29088100	-2.84737400
H	-3.77838900	-1.89962700	-3.81607300
H	-3.71281300	-3.31183500	-2.76405300
H	-5.18779900	-2.30736100	-2.77618400
C	-2.95660300	2.15586200	-1.05875700
C	-3.29253200	3.39956800	-1.82865500
H	-3.58249400	3.11502500	-2.84557300
H	-4.12379000	3.92674700	-1.35745700
H	-2.41492800	4.04591900	-1.90446100
C	-1.30795900	1.28524100	2.17119900
C	-0.66452100	2.11015300	3.24646600
H	0.24382400	1.61387000	3.60033900
H	-1.35825700	2.27269700	4.07251000
H	-0.36598000	3.07567300	2.82333000
N	0.42612700	-0.12042400	-1.35604100
C	1.21906700	-1.20625700	-1.10709100
O	1.05797200	-2.20494300	-1.77785200

O	2.12791400	-1.06652500	-0.11087300
C	2.93209100	-2.20191200	0.12132300
H	2.72956700	-2.97324500	-0.63090400
H	2.71760400	-2.59711300	1.12133800
C	4.40614100	-1.83444600	0.05704700
Cl	4.79373400	-1.10677000	-1.52368300
Cl	4.83298100	-0.69490600	1.36564200
Cl	5.33025200	-3.34928200	0.27270600
C	2.47138300	2.26895700	0.55161000
C	1.58445200	2.07196100	-0.65338100
C	2.49615600	2.26588800	-1.84114400
C	3.26502400	3.51971900	-1.41697500
H	1.91250600	2.51182300	1.46319000
H	3.02745100	1.34135300	0.74751300
H	0.68738600	2.70785200	-0.67754700
H	1.09119000	1.01521500	-0.67786700
H	3.18040300	1.40544300	-1.91825100
H	1.96840000	2.36016400	-2.79498700
H	4.22197900	3.63421300	-1.94164900
H	2.66290900	4.40975900	-1.65062500
C	4.89141000	3.01947800	0.46102500
H	5.58497000	3.83110800	0.20297000
H	5.00379700	2.80685200	1.53293200
H	5.20160300	2.12144000	-0.09071200
C	3.08807400	4.71105900	0.80917600
H	3.24910300	4.65176900	1.89378600
H	3.69652800	5.54032100	0.42369600
H	2.03219700	4.96284400	0.63684100
C	3.45574100	3.40091700	0.12274000

引用文献

1. Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753–819.
2. 「2019年医薬品売上トップ200」より抜粋。アリゾナ大学 Njardarson 研 HP に掲載。
<https://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Top%20200%20Drugs%20By%20Retail%20Sales%20in%202019V2.pdf>
3. For reviews, see:
 - (a) Zeng, X. -P.; Cao, Z. -Y.; Wang, Y. -H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330–7336.
 - (b) Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474–5540
4. 野依良治編集、「大学院講義有機化学第2版 II. 有機合成化学・生物有機化学」、東京化学同人、2015年、pp. 196.
5. Ninomiya, R.; Arai, K.; Chen, G.; Morisaki, K.; Kawabata, T.; Ueda, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5759–5762.
6. (a) Showell, G. A.; Mills, J. S. *Drug Discovery Today*, **2003**, *8*, 551–556
(b) Min, G. K.; Hernández, D.; Skrydstrup, T. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 457–470.
(c) Ramesh, R.; Reddy, D. S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3779–3798.
7. Barraza, S. J.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6668–6684.
8. For reviews, see:
 - (a) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301.
 - (b) Trowbridge, A.; Walton, S. M.; Gaunt, M. J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2613–2692.
9. For selected pioneering examples of intramolecular C-H amination via rhodium nitrenoids, see:
 - (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.
 - (b) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600.
 - (c) Espino, C. G.; When, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
 - (d) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198–14199.
10. Hartwig, J. F.; Larsen, M. A. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 281–292.
11. For selected pioneering examples of intermolecular C-H amination via rhodium nitrenoids, see:
 - (a) Nägeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Müller, P. *Helv. Chem. Acta* **1997**, *80*, 1087–1105.
 - (b) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378–15379.
 - (c) Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639–642.
 - (d) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222–6230.
12. 新井健太、博士論文、2018年
13. Rhodium-catalyzed carbene insertion reaction at the β position of the silicon atoms were reported. For examples, see:
 - (a) Hatanaka, Y.; Watanabe, M.; Onozawa, S.; Tanaka, M.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 422–423.
 - (b) Garlets, Z. J.; Hicks, E. F.; Fu, J.; Voight, E. A.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4910–4914.
14. (a) Lebel, H.; Laparra, L. M.; Khalifa, M.; Trudel, C.; Audubert, C.; Szponarski, M.; Leduc, C. D.; Azek, E.;

- Ernzerhof, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4144–4158.
- (b) Azek, E.; Khalifa, M.; Bartholoméüs, J.; Ernzerhof, M.; Lebel, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 718–729.
15. Arai, K.; Ueda, Y.; Morisaki, K.; Furuta, T.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2264–2267.
16. The same byproducts was observed in intermolecular C-H amination via cobalt nitrenoids.
- (a) Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 389–393.
- (b) Lyaskovskyy, V.; Olivos Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264–12273.
17. (a) Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075–9076.
- (b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063–3070.
18. Connil, M. -F.; Jousseume, B.; Noiret, N.; Saux, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1925–1927.
19. For reviews, see:
- (a) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926–1936.
- (b) Hayashi, H.; Uchida, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 909–916.
20. For selected pioneering examples of enantioselective intramolecular C-H amination via metal nitrenoids, see:
- (a) Liang, J. -L.; Yuan, S. -X.; Huang, J. -S. Yu, W. -Y.; Che, C. -M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465–3468.
- (b) Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chem. Acta* **2004**, *87*, 1607–1615.
- (c) Zhang, J.; Chan, P. W. H.; Che, C. -M. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 5403–5408.
- (d) Yamawaki, M.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *HeteroCycles* **2006**, *69*, 527–537.
- (e) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220–9221.
21. For examples of enantioselective intermolecular C-H amination via metal nitrenoids, see:
- (a) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 9561–9564.
- (b) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013–5016.
- (c) Höke, T.; Herdtweck, T.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8009–8011.
- (d) Nasrallah, A.; Boquet, V.; Hecker, A.; Retailleau, P.; Darses, B.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8192–8196,
- (e) Zhou, X.-G.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **1999**, 2377– 2378.
- (f) Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339–3342.
- (g) Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1739–1742.
- (h) Jin, L. -M.; Xu, P.; Xie, J.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20828–20836.
22. For a review and selected examples, see:
- (a) Ameen, D.; Snape, T. J.; *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 893–907.
- (b) Bishop, M. J.; McNutt, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1311–1314.
- (c) Naito, R.; Yonetoku, Y.; Okamoto, Y.; Tokyoshima, A.; Ikeda, K.; Takeuchi, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6597–6606.
23. Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454–470.
24. Marques, C. S.; Burke, A. J. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 635–645.
25. (a) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Ikehira, H.; Yokozawa, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659–662.

- (b) Chen, C. -y.; Reamer, R. A.; Chilenski, J. R.; McWilliams, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039–5042.
- (c) Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124–2125.
26. Achar, T. K.; Maiti, S.; Jana, S.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13748–13793.
27. For selected examples of enantioselective C-H functionalization of σ -symmetric diarylmethylamines, see:
- (a) Chu, L.; Wang, X. -C.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Yu, J. -Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16344–16347.
- (b) Laforteza, B. N.; Chan, K. S. L.; Yu, J. -Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11143–11146.
- (c) Lin, L.; Fukagawa, S.; Sekine, D.; Tomita, E.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12048–12052.
- (d) Zou, X.; Zhao, H.; Li, Y.; Gao, Q.; Ke, Z.; Xu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5334–5342.
28. (a) Hurlley, A. E.; Stone, E. A.; Metrano, A. J.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11326–11336.
- (b) Xiong, X.; Zheng, T.; Wang, X.; Tse, Y. -L. S.; Yeung, Y. -Y. *Chem* **2020**, *6*, 1–14.
29. Payne, J. T.; Butkovich, P. H.; Gu, Y.; Kunze, K. N.; Park, H. J.; Wang, D. -S.; Lewis, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 546–549.
30. (a) Carey, F.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed.; Springer: New York, 2007; Chapter 9.
- (b) Galabov, B.; Nalbantova, D.; Schleyer, P.; Schaefer, H. F., 3rd *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1191–1199.
31. (a) Gustafson, J. L.; Lim, D.; Miller, S. J. *Science* **2010**, *328*, 1251–1255.
- (b) Barrett, K. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2963–2966.
- (c) Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964–3970.
- (d) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6766–6769.
- (e) Diener, M. E.; Metrano, A. J.; Kusano, S.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12369–12377.
- (f) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9996–10000.
- (g) Miyaji, R.; Wada, Y.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1518–1523.
- (h) Wada, Y.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 31654–31658.
- (i) Beleh, O. M.; Miller, E.; Toste, F. D.; Miller, S. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16461–16470.
32. Metrano, A. J.; Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 199–215.
33. (a) Kawabata, T. Muramatsu, W. Nishio, T. Shibata, T. Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895.
- (b) Ueda, Y.; Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802–8805.
34. (a) Yoshida, K.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6981–6983.
- (b) Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7850–7857.
- (c) Yoshida, K.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Adv. Syn. Catal.* **2012**, *354*, 3291–3298.
- (d) Takeuchi, H.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Fujimori, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177–6180.
- (e) Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966–11970.
- (f) Yanagi, M.; Ninomiya, R.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *57*, 1321–1324.

- (g) Takeuchi, H.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 25–32.
- (h) Yanagi, M.; Imayoshi, A.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3099–3102.
- (i) Shibayama, H.; Ueda, Y.; Kawabata, T. *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 182–185.
- (j) Shibayama, H.; Ueda, Y.; Tanaka, T.; Kawabata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1428–1434.
35. (a) Martinez, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993–996.
- (b) Tanihuji, R.; Koketsu, K.; Takakura, M.; Asano, R.; Minami, A.; Oikawa, H.; Oguri, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705–10709.
36. Baek, D.; Ryu, H.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Stoltz, B. M.; Hong, S. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4602–4607.
37. (a) Shi, H.; Herron, A. N.; Shao, Y.; Shao, Q.; Yu, J. -Q. *Nature* **2018**, *558*, 581–585.
- (b) Bai, X. -F.; Mu, Q. -C.; Xu, Z.; Yang, K. -F.; Li, L.; Zheng, Z. -J.; Xia, C. -G.; Xu, L. -W. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1431–1436.
- (c) Han, H.; Zhang, T.; Yang, S. -D.; Lan, Y.; Xia, J. -B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1749–1754.
38. 繁田堯、博士論文、2014年

謝辞

本研究を行うに際し、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師 京都大学化学研究所教授 川端 猛夫先生に深甚なる感謝の意を表します。川端先生の築いた革新的な分子認識の化学に魅せられ、先生の想定を大きく超える研究を成し遂げたい一心で研究に邁進することが出来ました。多くの失敗も経験しましたが、先生の下で挑戦し続けた六年間は私の研究人生におけるかけがえのない財産となりました。心から御礼申し上げます。

本研究を行うに際し、様々なご助言を賜りました京都薬科大学 古田 巧教授に感謝の意を表します。古田先生には日々の勉強会を通じて、有機化学の基礎を教えて頂きました。厚く御礼申し上げます。

金沢大学薬学部 吉村 智之准教授におかれましては、私が研究室に入る際に実験の基礎をご指導いただきました。心より感謝申し上げます。

本研究の大部分において、直接ご指導を賜りました京都大学化学研究所 上田 善弘 助教に心より感謝の意を表します。上田先生には六年間を通して研究者としての心得、考え方など沢山の事をご教授頂きました。先生と議論を交わした日々は何物にも代えがたい経験です。深く御礼申し上げます。

本研究に関して貴重なご助言を賜りました京都大学 森崎 一宏助教に感謝の意を表します。森崎先生が鋭い着想に基づき困難な課題を解決する姿から多くの刺激を頂き、研究遂行の励みとなりました。心より感謝申し上げます。

名城大学薬学部 吉田 圭佑助教におかれましては、日々の研究において多くのご助言、ご指導を頂き、深く御礼申し上げます。

また、本論文をご精読賜りました京都大学薬学研究科 竹本 佳司教授、ならびに京都大学薬学研究科 高須 清誠教授に厚く御礼申し上げます。

X 線結晶構造の取得にご協力を賜りました京都大学化学研究所 時任 宣博教授、筑波大学数理物質系 化学域 笹森 貴裕教授に心より感謝申し上げます。

本研究において、質量分析測定を行っていただきました京都大学化学研究所 藤橋 明子氏に感謝致します。また、本研究において核磁気共鳴スペクトルを測定して頂いた京都大学化学研究所 大嶺 恭子氏、ならびに京都大学化学研究所 前野 綾香氏に厚く御礼申し上げます。

関連する研究主題に取り組み、共同研究者としてご協力を賜りました新井 健太博士、Dr. Harisadhan Ghosh ならびに藤本 匠修士に心より感謝致します。

有意義な学生生活を共に送ることが出来た京都大学化学研究所精密有機合成化学領域の卒業生ならびに在学生の皆様に心より感謝いたします。また、研究生活を事務方として支援して頂きました京都大学化学研究所 橋本 香織氏に深く御礼申し上げます。

最後に、九年間に及ぶ学生生活を容認して下さい、終始経済的、精神的に支えて頂きました両親に心から感謝致します。