

京都大学	博士（薬科学）	氏名	CHEN Gong
論文題目	Studies on Chemo- and Site-Selective C-H Amination of Aniline and Phenol Derivatives with Dirhodium Catalysts and Catalytic Asymmetric Synthesis of Inherently Chiral Calixarenes (ロジウム二核錯体によるアニリン及びフェノール誘導体の位置及び化学選択的C-Hアミノ化並びに分子不斉カリックスアレーンの触媒的不斉合成に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>Development of methods for the construction of C-N bonds is still of great synthetic importance in current synthetic organic chemistry because C-N bonds are ubiquitously involved in functional materials and bioactive molecules. Metal-catalyzed nitrogen-group-transfer via C-H bond cleavage has become an important method for the construction of C-N bonds. While the cleavage of C-H bonds is position-limited in intramolecular reactions, control of chemo- and site-selectivity becomes an issue in intermolecular reactions. Dirhodium nitrene species have emerged as powerful intermediates for C(sp<sup>3</sup>)-H amination reactions. Electron rich C(sp<sup>3</sup>)-H bonds <math>\alpha</math> to C-C multiple bonds and oxygen atoms, and tertiary C(sp<sup>3</sup>)-H bonds can be selectively converted to C-N bonds, even in intermolecular reactions, so far. In 2018, Kawabata <i>et al.</i> reported a general method for chemo- and site-selective C-H amination of anisole derivatives with dirhodium nitrene complexes. Under the condition, the aromatic C(sp<sup>2</sup>)-H amination selectively took place at the <i>para</i> position of the oxygen substituent in the presence of benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H bonds and/or C(sp<sup>3</sup>)-H bonds <math>\alpha</math> to ethereal oxygen. Based on this transformation, I studied three topics in this thesis as described below.</p> <p>Chapter 2. Development of Chemo- and Site-Selective C-H Amination of <i>N,N</i>-dialkylanilines</p> <p>As I expected C(sp<sup>2</sup>)-H amination of aniline derivatives, application of the reported procedure for C(sp<sup>2</sup>)-H amination of anisole derivatives, using Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub> (tpa = triphenylacetate) as a catalyst and <i>O</i>-tosyl-<i>N</i>-trichloroethoxycarbonylhydroxylamine (TrocNHOTs) as a nitrene source to <i>N,N</i>-dimethylaniline did not provide any C-H aminated products. Catalyst screening revealed that C-H amination of <i>N,N</i>-dimethylaniline catalyzed by Rh<sub>2</sub>(oct)<sub>4</sub> (oct = <i>n</i>-octanoate) proceeded selectively at C(sp<sup>3</sup>)-H bonds <math>\alpha</math> to the nitrogen atom, in the presence of aromatic C(sp<sup>2</sup>)-H bonds. The prominent feature under this condition is site-selectivity of the C(sp<sup>3</sup>)-H amination. C(sp<sup>3</sup>)-H amination of the <i>N</i>-methyl group of various <i>N</i>-alkyl-<i>N</i>-methylanilines (alkyl <math>\neq</math> methyl) was observed exclusively even in the presence of potentially reactive benzylic and tertiary C-H bonds <math>\alpha</math> to the nitrogen atom.</p> <p>Chapter 3. Studies on Chemoselectivity in C-H Amination of Anisole and Aniline Derivatives</p> <p>As interested in the difference of chemoselectivity between in C-H amination of anisole and in that of <i>N,N</i>-dimethylaniline, I studied effects of ligands on dirhodium complexes on the C-H amination reactions. In the case of C(sp<sup>3</sup>)-H amination of <i>N,N</i>-dimethylaniline, as the numbers of phenyl substituents on the <math>\alpha</math> carbon to the carboxyl group of the ligands increased, the yield of the aminated product decreased. Based on the calculation about association of <i>N,N</i>-dimethylaniline and dirhodium complexes, the phenyl substituents of the ligands can stabilize coordination of substrate to the Rh by multiple C-H/<math>\pi</math> interactions, which would inhibit the catalytic cycle of the C-H amination. On the other hand, in the case of C(sp<sup>2</sup>)-H amination of anisole, as the numbers of phenyl substituents on the <math>\alpha</math> carbon to the carboxyl group of the ligands increased, the yield of the aminated product increased. I assumed that the phenyl substituents on the ligands could stabilize the partial positive charge on the aromatic ring attacking to the dirhodium nitrene species in the transition state of C-N bond formation.</p> <p>Chapter 4. Catalytic Asymmetric Synthesis of Inherently Chiral Calixarenes by Enantioselective</p>			

### C(sp<sup>2</sup>)-H Amination

Calixarenes are representative molecules in host-guest chemistry. Due to the bowl-shaped 3D structure, calixarenes have a non-classical chirality (named, inherent chirality) depending on the arrangement of achiral substituents. Because of the attractive chirality, some studies on applications of inherently chiral calixarenes (ICCs) to asymmetric catalysts and molecular recognition were reported. While several examples of asymmetric synthesis of ICCs were reported by virtue of chiral auxiliaries, there is only one report on catalytic asymmetric synthesis of ICCs utilizing enzymatic acylation reaction. In this chapter, catalytic desymmetrization of *C<sub>s</sub>*-symmetric calix[4]arene derivatives by enantioselective C(sp<sup>2</sup>)-H amination was investigated. A chiral dirhodium complex constituting of amino acid derivatives catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H amination of a calix[4]arene derivative with the adequate substituents on upper and lower rims in high enantioselectivity (up to 87% ee).

(論文審査の結果の要旨)

生物活性化合物など機能性分子の多くはC-N結合を有するため、C-N結合形成反応の開発は依然有機合成上重要な課題である。近年では、不活性と理解されてきたC-H結合を直接C-N結合へと変換するC-Hアミノ化反応が盛んに研究されているが、特に分子間反応においては化学選択性や位置選択性の制御が問題となる。ロジウム二核錯体から生じるロジウムナイトレノイドはC(sp<sup>3</sup>)-H結合の強力なアミノ化活性を有し、炭素-炭素多重結合や酸素原子 $\alpha$ 位等の電子豊富なC(sp<sup>3</sup>)-H結合を選択的にC-N結合へと変換できることがすでに知られている。著者はロジウムナイトレノイドを反応活性種とする分子間C-Hアミノ化反応の進展を目的として、下記の研究を行った。

ジアルキルアニリン誘導体の位置及び化学選択的C-Hアミノ化反応

ロジウムナイトレノイドによるアニソール類のアミノ化は、電子豊富なベンジル位等のC(sp<sup>3</sup>)-H結合の存在下でもアルコキシ基パラ位C(sp<sup>2</sup>)-H結合選択的に進行することが報告されていた。一方、ジアルキルアニリンを基質とした場合、芳香環上のC(sp<sup>2</sup>)-H結合存在下に、窒素原子隣接位のC(sp<sup>3</sup>)-H選択的にアミノ化反応が進行し、対応するアミナル化合物を単一の異性体として与えることを見出した。また、窒素上にメチル基と他のアルキル基を有する基質においては、メチル基のC(sp<sup>3</sup>)-H選択的に反応する特筆すべき選択性を見出した。

アニソール類のC(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化とジアルキルアニリン類のN-メチル基C(sp<sup>3</sup>)-H選択的アミノ化の化学選択性の差異に関する考察

両反応において、触媒の配位子構造が反応性に与える影響を精査した。その結果、アニソールのC(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化においては配位子 $\alpha$ 位に連結した芳香環の数が増加するほど収率良く生成物を与え、アニリン誘導体のアミノ化においては、配位子 $\alpha$ 位に連結した芳香環の数が減少するほど収率良く生成物が得られる知見を得た。分光学的手法や計算化学による結果も加味し、前者の反応では配位子上の芳香環が触媒サイクルのC-N結合形成段階の遷移状態をC-H/ $\pi$ 相互作用等で安定化することで反応を促進し、後者の反応では、同相互作用が触媒サイクルの **resting state** を安定化することで反応を阻害する機構を提唱した。

キラルロジウム二核錯体を用いるカリックスアレーンの位置及び化学選択的不斉C-Hアミノ化

カリックスアレーンはホストゲスト化学の代表分子の一つであるが、そのお椀型の三次元構造に由来した特徴的な分子不斉を有する。このキラリティーには興味を持たれるものの、人工触媒による触媒的不斉合成はこれまで、報告例がなかった。著者はカリックス[4]アレーンの **lower lim** 及び **upper lim** 上に種々の修飾を施すことで、ヒドロキシ基パラ位C(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化において効果的な不斉誘導が起こることを見出し、低収率ながら最大87ee で目的とする分子不斉カリックスアレーンを得ることに成功した。

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(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。さらに、令和3年2月16日、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては(令和6年3月21日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 2021年6月22日以降