

Title	ロジウムナイトレノイドを活性種とする触媒的位置選択的C-Hアミノ化反応( Abstract_要旨)
Author(s)	新井, 健太
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2018-09-25
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k21346">https://doi.org/10.14989/doctor.k21346</a>
Right	学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2019-09-20に公開; 許諾条件により要旨は2018-12-24に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	新井 健太
論文題目	ロジウムナイトレノイドを活性種とする触媒的位置選択的C-Hアミノ化反応		

(論文内容の要旨)

### 第一章 序論

窒素官能基は医薬品や生理活性天然物、機能性材料等の機能発現に関わる重要な官能基である。近年、最も直接的な窒素官能基導入法として、C-Hアミノ化反応が活発に研究されている。しかし、配位性配向基を持たない基質への分子間C-Hアミノ化反応は、反応性の似通ったC-H結合を識別して位置選択性を制御する必要があるため、報告例が少なく未発達分野である。このような背景のもと、著者は不活性C-H結合に対する位置及び化学選択性を示す反応系の開発を研究課題とした。

2007年にLebelらは、ロジウム二核錯体存在下、TrocNH-OTsをアミノ化剤として用いるC(sp<sup>3</sup>)-Hアミノ化反応を見いだした (Lebel, H. *et al. Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642.)。本系では生じるロジウムナイトレノイド種が、十分な安定性と反応性を併せ持つため、ベンジル位やシクロアルカンのC(sp<sup>3</sup>)-H結合へのアミノ化反応が高収率で進行することが報告されている。今回、著者はこのロジウムナイトレノイド種に注目し、未解決課題であった反応不活性なC-H結合への直截的窒素官能基導入を実現すべく、以下の研究を行った。

### 第二章 アルコキシアレーン類のパラ位選択的C(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化

過剰量の基質を必要としないアレーン類の直接的な分子間C-Hアミノ化反応は、これまでラジカル種を経由する反応例のみであった。2016年にFalckらによって、カチオン性のロジウムナイトレニウムイオン種によるアレーン類のC-Hアミノ化反応が報告され (Falck, J. R. *et al. Science* **2016**, *353*, 1144-1147)、注目を集めた。一方、著者は中性のナイトレノイドを活性種とする分子間C(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化反応を初めて見出した。種々のロジウム二核錯体触媒を用いて反応条件を精査した結果、Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub>を触媒として用いた際に、C(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化反応が芳香族アルコキシ基のパラ位選択的に進行することを見出した (Figure 1)。本系では、ロジウムナイトレノイドに通常は反応活性なベンジル位C(sp<sup>3</sup>)-H結合を有する基質においても、アルコキシ基のパラ位選択的にC(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化反応が進行した (2b)。また、酸素原子α位やベンジル位等の活性C(sp<sup>3</sup>)-H結合を多数有するカリックスアレーン誘導体の直接的な位置選択的C(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化にも有効であった (2c)。実験及びDFT計算による反応機構解析に基づき、ロジウムナイトレノイドによる芳香族求電子的アミノ化の機構を提唱した。これは2cにおいて、アルコキシ基 (Oi-Pr基: σ<sub>para</sub>値 = -0.24) に比して、ヒドロキシ基 (σ<sub>para</sub>値 = -0.37) パラ位選択的にアミノ化が進行した実験事実とも合致する。

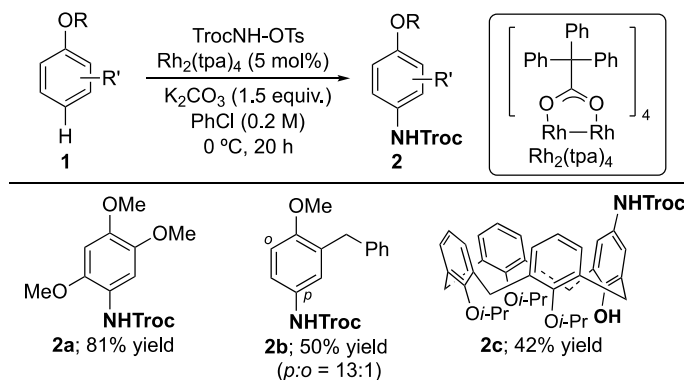
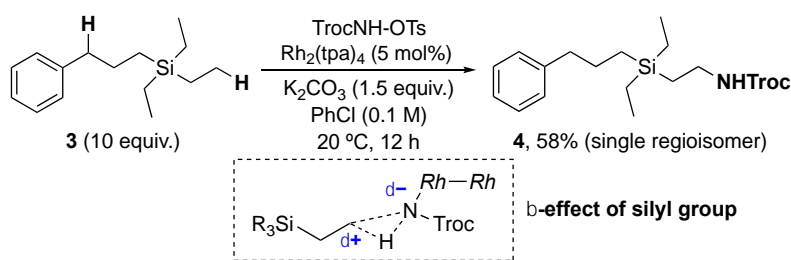


Figure 1 Dirhodium-catalyzed chemo- and regioselective C(sp<sup>2</sup>)-H amination

### 第三章 シリル基β位の第一級C(sp<sup>3</sup>)-Hアミノ化

ロジウムナイトレノイドを活性種とする分子間C(sp<sup>3</sup>)-Hアミノ化は、ベンジル位やヘテロ原子α位選択的に進行する例がほとんどである。著者は上述のC(sp<sup>2</sup>)-Hアミノ化反応の検討を行う過程で、分子間C(sp<sup>3</sup>)-Hアミノ化がシリル基β位選択的に進行することを見出した (Scheme 1)。通常反応活性とされるベンジル位C(sp<sup>3</sup>)-H結合を有す



Scheme 1 b-Selective primary C(sp<sup>3</sup>)-H amination

る基質 **3** のアミノ化はシリル基  $\beta$  位の第一級  $C(sp^3)$ -H 結合選択的に進行し、**4** を単一の位置異性体として与えた。本反応の位置選択性発現機構は、C-Si 結合の強い  $\sigma$  供与性によって  $\beta$  位第一級  $C(sp^3)$ -H 結合が活性化されるためと想定される。これは、ケイ素を炭素に置き換えた関連基質では C-H アミノ化反応が全く進行しなかったことから支持される。

(論文審査の結果の要旨)

窒素官能基は医薬品や生理活性天然物、さらに機能性材料の機能発現に関わる重要な官能基である。窒素官能基を導入する最も直接的な方法として C-H アミノ化反応が近年、活発に研究されている。しかし、配位性配向基を持たない基質への分子間 C-H アミノ化反応は、反応性の似た C-H 結合を識別して位置選択性を制御する必要があり、極めて困難な未解決課題である。このような背景のもと、本研究では、位置及び化学選択的な直接的 C-H アミノ化を研究課題とした。

アルコキシアレーン類のパラ位選択的 C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化

アレーン類の直接的な分子間 C-H アミノ化反応では過剰量の基質を必要とする場合が多く、効率性に問題があった。2016 年に Falck らは、カチオン性のロジウムナイトレニウムイオン種による当量のアレーン類を用いる C-H アミノ化反応を報告し、注目を集めた。一方、申請者は中性のナイトレノイドを活性種とする分子間 C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化反応を初めて見出した。Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub> を触媒として用いると、芳香族アルコキシ基のパラ位選択的な C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化反応が進行した。本系では、ロジウムナイトレノイドに通常は反応活性なベンジル位 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を有する基質においても、アルコキシ基のパラ位選択的に C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化反応が進行した。また、酸素原子 α 位やベンジル位等の活性 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を多数有するカリックスアレーン誘導体においても、本法により直接的な位置選択的 C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化が可能であった。実験及び DFT 計算による反応機構解析に基づき、ロジウムナイトレノイドによる芳香族求電子的アミノ化の機構を提唱した。

シリル基 β 位の第一級 C(sp<sup>3</sup>)-H アミノ化

ロジウムナイトレノイドを活性種とする分子間 C(sp<sup>3</sup>)-H アミノ化は、ベンジル位やヘテロ原子 α 位選択的に進行する場合がほとんどである。申請者は上述の C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化反応の検討を行う過程で、分子間 C(sp<sup>3</sup>)-H アミノ化がシリル基 β 位選択的に進行することを見出した。通常、反応活性とされるベンジル位 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を有する基質においても、シリル基 β 位の第一級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合選択的に反応が進行した C(sp<sup>3</sup>)-H アミノ化体が単一の位置異性体として得られた。ケイ素を炭素に置き換えた関連基質の C-H アミノ化反応が全く進行しなかったことから、本反応の位置選択性発現機構は、σ<sub>C-Si</sub> - σ\*<sub>C-H</sub> 共役によるものと推定した。

以上のように、申請者は近年特に注目されている C-H アミノ化反応で未解決課題である位置選択性制御に独自の視点から解決法を提案、実証した。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 30 年 7 月 12 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。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、当分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：平成 30 年 12 月 24 日以降