

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620032

研究課題名(和文) 高効率な窒素官能基導入法の開発

研究課題名(英文) Development of highly sustainable amination

研究代表者

内田 竜也 (Unhid, Tatsuya)

九州大学・基幹教育院・准教授

研究者番号：50380564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：含窒素有機化合物は、有用な生理活性を示す重要な化合物が多く、その効率的合成法が求められている。そのような中、ナイトレン移動反応(酸化的アミノ化)は、入手が容易なアルケンやアルカンに直接窒素官能基化できる優れた手法として注目されている。しかし、既存のナイトレン移動反応は、環境負荷の高い酸化剤を持ち得るために合成効率に問題を抱えていた。

一方、本研究では、アジド化合物を用いることで、各種ナイトレン移動反応の環境適応性を飛躍的に向上させた。また、速度論的反応解析から同反応の一つC-H結合アミノ化は、対応するナイトレン種による水素原子引抜き、および続くラジカル再結合によって進行することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric nitrene transfer reaction is one of most efficient and ideal tools for the synthesis of chiral nitrogen containing compounds. Recently, we found that azide compound is an efficient nitrene precursor in enantioselective amino functionalization. (OC) ruthenium-salen complexes can decompose azide compounds to corresponding nitrene intermediates with co-producing nitrogen gas as by-product and introduce nitrogen function group with excellent enantioselectivity under ambient conditions without any activation methods such as heating and photo-irradiation.

The author has started mechanistic studies of ruthenium-catalyzed C-H amination. Based on these studies, our group disclosed the nitrene C-H insertion proceeded via rate-determining hydrogen atom abstraction and related radical-radical re-bonding. The author believed that this knowledge is an important for the progress of sustainable organic synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：環境適応型アミノ化 不斉合成 ナイトレン移動反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミノ基は、多くの物質に含まれる官能基であり、その立体化学が生理活性の発現にも大きく寄与している。金属ナイトレン種のオレフィンのC=C結合やC-H結合への挿入反応は、窒素官能基の最も直截的な導入法である。しかし、従来のイミノヨージタン誘導体(RN=I⁺Ph)を窒素源とするナイトレン移動反応は、反応進行にともないヨードベンゼン(I⁺Ph)が副生するために原子効率の点において問題が残されている。一方、申請者等は、原子効率の観点から理想的な窒素源であるアジド化合物を温和な条件下でナイトレンへと分解できる新規ルテニウム触媒を設計し、高エナンチオ選択性と高原子効率を兼ね備えたオレフィンのアジリジン化やC-H結合のアミノ化などの窒素官能基化を達成している。しかし、アジド化合物は比較的安定な分子であるがその構造から潜在的に爆発性を有しており、実用性の観点から改善の余地が残されている。

2. 研究の目的

光学活性な含窒素化合物の多くは、有用な生理活性を示し、その効率的合成法の確立は重要である。不斉ナイトレン移動反応は、直接窒素官能基をエナンチオ選択的に導入できる有効な手法であり、イミノヨージタン(RN=I⁺Ph)やアジド化合物(RN₃)をナイトレン前駆体としてこれまで活発に研究が進められてきた。しかし、従来のこれらナイトレン前駆体を用いる手法は、原子効率や取扱に問題を抱えてきた。そこで本研究では、アミンや酸アミド類を反応系中にて脱水素化し、ナイトレン種を生成する新たな手法を開発し、従来のナイトレン前駆体が抱えていた問題を克服する高効率的不斉窒素官能基導入法を達成することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ラジカルクロック、および重水素同位体効果を用いた速度論的解析

短寿命ラジカル種の観測に向けた新規ラジカルクロックの開発

速度論的同位体効果の検討

(2) 反応中間体の同定

コールドスプレー-ESI-MS を利用した反応活性種の同定

電気化学的手法を用いたナイトレン種の生成法の確立。

反応の各種分光測定装置(UV, IR, NMR等)を用いた追跡、および速度論的反応の検討

計算化学的手法をもちいた反応機構モデルの構築

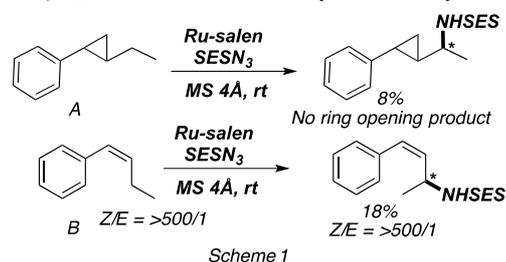
(3) 効率的窒素官能法の開発

前述、電気化学的手法にもとづき、配位子の電気化学的性質のチューニングを進め、酸アミド類からのナイトレン移動反応の実現を進める。

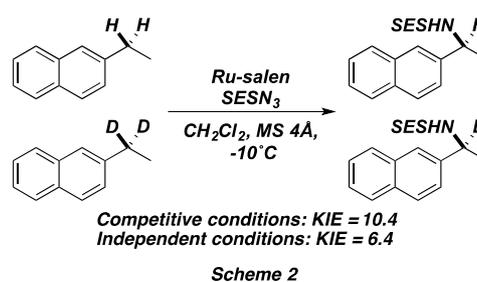
4. 研究成果

(1) 速度論的手法を用いたアジド化合物を用いたC-H結合アミノ化に関する反応機構解析

ナイトレン移動反応の反応機構については古くから、非同時協奏的C-H結合挿入反応、あるいは、水素原子引抜き、および続くラジカル-ラジカル再結合を経る段階的機構の二つが議論されている。一方、(OC)ルテニウム錯体を用いるナイトレン移動の反応機構に関する知見は、極めて限られていた。そこで、まず、(2-ethylcyclopropyl)-benzene A、および *cis*-1-phenyl-1-butene B をラジカルクロックに用いC-Hアミノ化の検討を進めた。その結果、いずれの検討でも、ラジカル中間体の関与を示唆する結果は、観測されなかった。(Scheme 1)

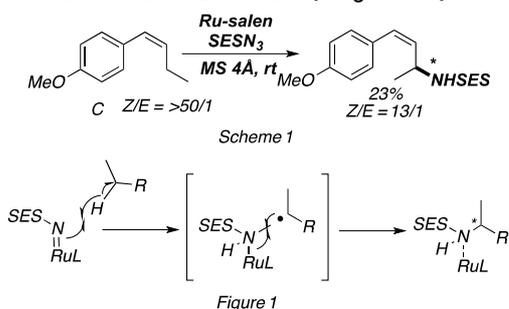


しかし、2-ethylnaphthaleneを用いた速度論的同位体効果の観測では、非競合条件にてKIE = 6.4、および競合条件にてKIE = 10.4が観測された。(Scheme 2)

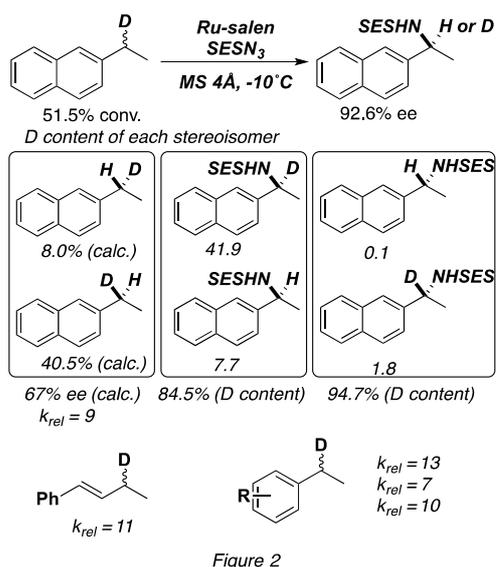


同速度論的同位体効果は、反応系中にて生じるルテニウム-ナイトレン種のC-H結合への挿入反応には、水素原子を引抜き過程(HAT)が含まれており、同過程が律速段階(RDS)となっていることが示唆された。これらラジカルクロック、および速度論的同位体効果の検討は、極めて短寿命のラジカル中間体の関与を示唆するものであった。そこで、新たにより短いラジカル種を観測するラジカルクロックとして *cis*-1-(4-methoxyphenyl)-1-butene C を設計、合成を行い、触媒的アミノ化の反応条件に付した。結果、オレフィンの異性化が観測されラジカル中間体の関与が示された。(Scheme 3)

これらの知見から，本反応は，アジド化合物がルテニウム錯体によって分解されたナイトレン中間体が，反応律速段階に水素原子を引抜き，その後非常に速やかにラジカル再結合する段階的機構にて進行していることが明らかとなった。(Figure 1)



(2) 不斉アミノ化を活用した H/D 同位体性ラセミ化合物の速度論的分割
重水素化合物は，その分子構造をほぼ変化させることなく標識化でき，その一方で水素結合能が変化するなどの性質があり，古くから生体内のラベル物質として注目されている。しかし，H/D 同位体によって生じる光学活性体は，そのわずかな構造違いのみで分割する有効な方法はなく，また，合成にも多段階が必要であった。そこで，我々は，ルテニウム触媒の優れたエナンチオ場選択性と高い速度論的同位体効果から，H/D 同位体によって生じる同位体性不斉中心を分割する新たな方法になるのではないかと考えた。同考察にもとづいた検討を進め，世界に先駆けて H/D 同位体性不斉化合物を良好な選択性にて速度論的に分割することに成功した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 2 件)

- (1) C. Kim, T. Oguma, C. Fujitomo, **T. Uchida**, T. Katsuki, Iron-Catalyzed Asymmetric Aerobic Oxidative Dearomatizing Spirocyclization of Methylenebis(arenol)s, 査読

有, *Chem. Lett.*, **45** (11), 1262-1264 (2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1246/cl.160680>

- (2) R. Irie, **T. Uchida**, K. Matsumoto, Katsuki Catalysts for Asymmetric Oxidation: Design Concepts, Serendipities for Breakthroughs, and Applications, 査読有, *Chem. Lett.*, **44** (10), 1268-1283 (2015). DOI: <http://dx.doi.org/10.1246/cl.150747>.

〔学会発表〕 (計 11 件)

- (1) 山川裕生, 生田 隆, **内田竜也**, 香月 勲, Iridium catalyzed high regio-, enantio-, and diastereoselective carbene C-H insertion, 第 97 日本化学会春季年会, 2017.03.16~2017.03.19 (横浜市・慶應義塾大学)
- (2) 上野貴正, **内田竜也**, 香月 勲, Ruthenium Catalyzed Asymmetric Aerobic Oxidative Coupling of 2-Naphthols, 第 97 日本化学会春季年会, 2017.03.16~2017.03.19 (横浜市・慶應義塾大学)
- (3) **T. Uchida**, Development of Catalytic C-C Bond Formation (招待講演), I2CNER International Workshop -Natural and Chemical Catalysts for Technology-, 2017.02.03. (福岡・九州大学)
- (4) **T. Uchida**, Development of Atom-Economic Oxidative Material Transformations (招待講演), Conference of Organic Reactions, 2016.11.15. (松江・島根大学)
- (5) **T. Uchida**, Activation of Molecular Oxygen and Catalytic Asymmetric Aerobic Oxidation, 1st international symposium on precisely designed catalysts with customized scaffolding (招待講演), 2016.06.09. (大阪市・神奈川大学)
- (6) **内田竜也**, ルテニウム触媒を用いた不斉酸素酸化反応の開発 (招待講演), 第 2 回有機合成化学講演会 2015.11.26 (大分市・住友化学大分工場)
- (7) 中川雄太, 西岡洋太, 伊東祐太郎, **内田竜也**, 香月 勲, ルテニウム触媒を用いた不斉アミノ化の反応機構解析: 同位体性不斉化合物のエナンチオ特異的反応, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 2015.10.13. (東京都江戸川区・タワーホール船橋)
- (8) 西岡洋太, 中川雄太, 伊東祐太郎, **内田竜也**, 香月 勲, ルテニウム触媒を用いた H/D 同位体不斉化合物の高選択的速度論的光学分割, 第 52 回化学関連支部合同九州大会, 2015.06.27. (北九州市・北九州国際会議場)
- (9) C. Kim, **T. Uchida**, T. Katsuki, Asymmetric Aerobic Oxidative Homo- and Cross- Coupling of 2-Naphthols using (ON)Ru(OH)(Salen) Complex under Air as the Oxidant, 第 52 回化学関連支部合同九州大会, 2015.06.27. (北九州市・北九

州国際会議場)

- (10)西岡洋太, 中川雄太, 伊東祐太郎, **内田竜也**, 香月昴, ルテニウム触媒を用いた H/D 同位体不斉化合物の高選択的速度論的光学分割, 第 95 日本化学会春季年会, 2015.03.26.(船橋市・日本大学)
- (11)溝口大昴, **内田竜也**, 香月昴, (アクア)ルテニウム-サレン錯体を用いた空気酸化によるラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的分割, 第 47 回酸化反応討論会, 2014.11.14.(熊本市・市民会館崇城大学ホール)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Yuhan/Top_Page/uchida_lab/Publication.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

内田 竜也 (UCHIDA TATSUYA)

九州大学・基幹教育院・准教授

研究者番号: 50380564