

## 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 研究成果報告書

平成25年 5月25日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2012

課題番号：24659006

研究課題名(和文) 不活性アルカン炭素-水素結合アミノ化反応におけるブレークスルーの確立

研究課題名(英文) Establishment of Breakthrough on Unactivated Alkane C-H Bond Amination

研究代表者

落合 正仁 (OCHIAI MASAHIRO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：50127065

研究成果の概要(和文)：我々は未踏研究領域(超原子価ブロマンの化学)の開拓を目指して研究を行い、反応系中でイミノブロマンを直接発生させ、位置選択的アルカン C-H アミノ化反応を実施するという新しい方法論を開拓することに成功した。溶媒量のアルカンを用い、ジアシロキシブロマンとトリフルルアミドを加えて、反応系中でイミノブロマンを発生させ、アルカン C-H 結合のアミノ化反応を実施した。本アミノ化反応は、非常に高い位置選択性及び立体選択性を示した。

研究成果の概要(英文)：Our project involves a development of new research field “chemistry of hypervalent bromane”. We have developed a new methodology for direct regioselective alkane C-H amination, which involves in situ generation of iminobromane. Iminobromane generated from diacyloxybromane by the reaction with triflylamide in alkane as a solvent undergoes alkane C-H amination. Excellent regioselectivity as well as stereoselectivity were observed in the reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

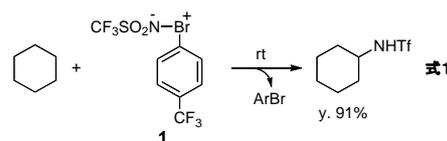
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

### 1. 研究開始当初の背景

日本がヨウ素の資源大国であることから、毒性が低く、高い反応性を示す超原子価ヨウ素化合物の有機合成化学への活用を目指して研究を行ってきた。これまでに1)超原子価ヨウ素置換基の超脱離能、2)ビニル位 $S_N2$ 反応、3)不斉アリール化反応、4)アルキリデンカルベン発生反応、5)ペルオキシヨードン、6)PhIを有機触媒とする酸化反応、7)安全なオゾン等の開発に成功した。本研究ではこれらの知見を基盤とし、同族の三価の超原子価臭素化合物の超脱離能を活用して、新しいアルカン

C-Hアミノ化反応を開発する。



式1に示すアミノ化反応は遷移金属触媒に頼らない、室温でただ混ぜるだけで進行する驚異的な反応であり、雑誌 *Nature* の *Research Highlights* (*Nature*, **2011**, 472, 392)にも取り上げられた。従来法では遷移金属触媒

の使用が必須であったが、これを全く必要としない。我々は電子求引性の高いトリフルル基を導入することにより、ブロモニウムイリドを合成することに世界で初めて成功し、一重項カルベン発生反応を検討したところ、三価の超原子価臭素置換基がヨウ素よりも遥かに高い超脱離能を示すことを見出した。この異常に高い超原子価臭素置換基の超脱離能が本反応(式1)の推進力である。そこで、この超脱離能及び超原子価ブロマンの高い配位子交換能力を活用して、本研究課題を計画した。

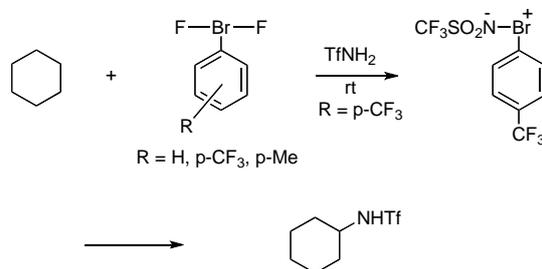
## 2. 研究の目的

不活性なアルカンC-H結合を位置選択的にアミノ化することは極めて難しい。我々はい最近イミノブロマンを用いた、遷移金属触媒に頼らない、位置選択的アルカンC-Hアミノ化反応を開発することに成功した(*Science*, 2011, 332, 448, 式1)。本反応の問題点は、反応性の異常に高いイミノブロマンであるが故に、その安定性が乏しいことである。そこで本研究では、反応系中でイミノブロマン1を直接発生させる反応の開発を計画した。不活性アルカンC-Hアミノ化反応におけるブレークスルーを確立させることが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

(1) ジフルオロブロマンを用いた不活性アルカンC-Hアミノ化反応

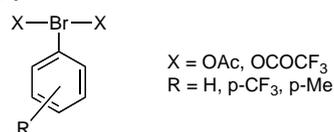
アセトニトリル中0°Cでジフルオロブロマンにトリフルルアミド(TfNH<sub>2</sub>)を作用させると、超原子価臭素原子上での配位子交換反応は10分で終了し、イミノブロマンがほぼ定量的に生成する。そこで、溶媒量のシクロヘキサンを用い、ジフルオロブロマンとトリフルルアミドを加えて、反応系中でまずイミノブロマンを発生させ、シクロヘキサンC-H結合のアミノ化反応を実施する。反応条件を詳細に検討し、最適反応条件を探る。



無置換フェニル基や電子供与性のメチル基をパラ位に導入したジフルオロ-1<sup>3</sup>-ブロマン2の合成も行い、反応の置換基効果について調べる。

(2) 新しいジアシロキシブロマンの合成とアルカンC-H結合アミノ化反応

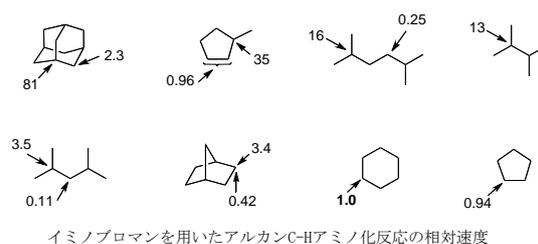
ジフルオロブロマンとトリフルルアミドとの配位子交換反応では、二分子のフッ化水素が発生する。フッ化水素は水が存在すると弱酸に分類される酸であるが、無水条件下では強酸として機能することが知られている。従って、上記反応では系中で発生するフッ化水素がC-H結合のアミノ化反応を妨げてしまう可能性も十分考えられた。そこで新しいジアシロキシブロマンを合成し、上記反応においてジフルオロブロマンの代わりにこれを使用する。



ジアシロキシブロマンを用いた配位子交換反応では弱酸しか発生しないため、目的とするC-Hアミノ化反応には好都合である。つい最近の結果であるが、ジフルオロブロマンに酢酸と無水酢酸をそれぞれ2.2当量作用させると、配位子交換反応が室温で速やかに進行して、ジアセトキシブロマンが高収率で生成することを見出しつつある。また、そのX線結晶解析にも成功している。

(3) C-Hアミノ化反応の位置選択性、立体選択性及び相対的反応性

イミノブロマンを用いた不活性アルカンC-Hアミノ化反応は非常に高い位置選択性を発現する反応であり、下図に示すようにCH基 > CH<sub>2</sub>基 >> Me基の順に反応速度が減少する(*Science*, 2011, 332, 448)。そこで、本研究で開発する“反応系中でイミノブロマンを直接発生させるC-Hアミノ化反応”についても、下図に示す環状及び非環状アルカンを用いて相対的反応速度を測定し、両者を比較検討する。



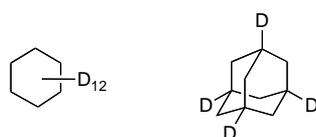
トランス及びシス-ジメチルシクロヘキサンの1:1混合物を用いて競争反応を実施し、axial C-H結合及びequatorial C-H結合の相対的反応性を調べる。これにより、C-H挿入反応における立体的影響を見積もることが可能となる。

(4) 反応速度、活性化パラメーター及び重水素同位体効果の測定と反応機構

UVスペクトルを用いて反応速度を測定する。これにより、イミノブロマンを生成するステップは速い反応であり、イミノブロマンによるC-H挿入反応が律速段階であることを

明らかにする。即ち、反応速度がアルカンの濃度に比例することを明らかにし、イミノブロマンが有機ナイトレノイドとして機能していることを証明する。また、反応速度を温度を変えて(25度 - 50度)測定し、シクロヘキサンC-Hアミノ化反応の活性化パラメーター(活性化エンタルピーと活性化エントロピー)を求める。

更に、図に示す重水素化合物を用いて、C-Hアミノ化反応における一次重水素同位体効果を測定する。得られた重水素同位体効果と活性化エントロピーの値から、ナイトレンが関与する反応ではなく、反応系中で生成するイミノブロマンが有機ナイトレノイドとして作用するナイトレノイド機構で反応が進行していることを明らかにする。



重水素同位体効果

#### (5) コンピューター解析(分子軌道計算)

分子軌道計算(DFT法及びMP2法)を実施して、上記反応機構(仮説)の検証を行う。具体的には、シクロヘキサンC-H結合のアミノ化反応について計算し、活性反応種であるナイトレンが関与する反応ではないことを明らかにする。イソブタンのメチン基、プロパンのメチレン基及びエタンのメチル基へのC-H挿入反応についても検討し、遷移状態のエネルギーを比較して、実験結果と一致することを確認する。

#### 4. 研究成果

我々は未踏研究領域(超原子価ブロマンの化学)の開拓を目指して研究を行い、反応系中でイミノブロマンを直接発生させ、位置選択的アルカンC-Hアミノ化反応を実施するという新しい方法論の開拓を目的として、以下の研究成果を得た。

(1) 溶媒量のアルカンを用い、ジアシロキシブロマンとトリフリルアミドを加えて、反応系中でまずイミノブロマンを発生させ、アルカンC-H結合のアミノ化反応を実施することに成功した。

(2) 反応系中でイミノブロマンを直接発生させる本C-Hアミノ化反応は、非常に高い位置選択性及び立体選択性を示すことが明らかとなった。不活性アルカンC-Hアミノ化反応では、CH基 > CH<sub>2</sub>基 >> Me基の順にC-H挿入反応の反応速度が減少した。

(3) UVスペクトルを用いてC-Hアミノ化反応の反応速度を測定したところ、イミノブロマンを生成するステップは速い反応であり、イミノブロマンによるC-H挿入反応が律

速段階であることが明らかとなった。即ち、反応速度はアルカンの濃度に比例し、イミノブロマンが有機ナイトレノイドとして機能していることになる。

(4) シクロヘキサンC-H結合のアミノ化反応について分子軌道計算を実施したところ、活性反応種であるナイトレンが関与する反応ではないことが明らかとなった。イソブタンのメチン基、プロパンのメチレン基及びエタンのメチル基へのC-H挿入反応についても検討し、遷移状態のエネルギーを比較して、実験結果と一致することを確認した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

① Time-lapse fluorescence imaging and quantitative single cell and endosomal analysis of peritoneal macrophages using fluorescent organosilica nanoparticles. M. Nakamura, K. Miyamoto, K. Hayashi, A. Awaad, M. Ochiai, K. Ishimura, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2013, 9, 274-283. DOI: 10.1016/j.nano.2012.05.018. 査読あり

② Catalytic version of hypervalent aryl-λ<sup>3</sup>-iodane-induced Hofmann rearrangement of primary carboxamides: iodobenzene as an organocatalyst and m-chloroperbenzoic acid as a terminal oxidant. K. Miyamoto, Y. Sakai, S. Goda, and M. Ochiai, Chem. Commun., 2012, 48, 982-984. DOI: 10.1039/c2cc16360h. 査読あり

③ Metal-free α-CH amination of ethers with hypervalent sulfonylimino-λ<sup>3</sup>-bromane that acts as an active nitrenoid species at room temperature. M. Ochiai, S. Yamane, Md. M. Hoque, M. Saito, and K. Miyamoto, Chem. Commun., 2012, 48, 5280-5282. DOI: 10.1039/c2cc31523h. 査読あり

[学会発表](計12件)

① Masahito Ochiai, Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane(III), Sixth International Meeting on Halogen Chemistry, Indian Institute of Science, Bangalore (India), Indian Institute of Science, 2012年12月10日

② 宮本和範, モハメド マブブル ホク, 落合正仁, 超原子価ブロマン(III)を用いた不活性アルカンのケトンへの直接酸化反応, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012年11月6日, タワーホール船堀(東京都)

③ 岡田拓也, 宮本和範, 多田教浩, 落合正

仁、ヨードニウムイリドのヨードアレーンへの  
トランスイリド化反応、第 15 回ヨウ素学  
会シンポジウム、2012 年 9 月 11 日、千葉大  
学けやき会館 (千葉県)

④ Md. Mahbulul Hoque, Kazunori Miyamoto,  
Norihiro Tada, Motoo Shiro, Masahito  
Ochiai, Aziridination of Olefins with  
Hypervalent Imino- $\lambda$ 3-bromane Generated In  
Situ from (Diacetoxybromo)benzene under  
Metal-Free Conditions, The 10th  
International Conference on Heteroatom  
Chemistry, 2012 年 5 月 21 日、Uji Obaku  
Plaza (Kyoto-Fu)

⑤ Hiroki Yamashita, Kazunori Miyamoto,  
Masahito Ochiai, Satoko Hayashi, Waro  
Nakanishi, Thermal Nucleophilic Aromatic  
Substitution of Diaryl- $\lambda$ 3-bromanes, The  
10th International Conference on  
Heteroatom Chemistry, 2012 年 5 月 21 日、  
Uji Obaku Plaza (Kyoto-Fu)

⑥ Yuuta Sakai, Shunsuke Goda, Kazunori  
Miyamoto, Masahito Ochiai, Catalytic  
Version of Hypervalent  
Aryl- $\lambda$ 3-iodane-Induced Hofmann  
Rearrangement of Primary Carboxamides,  
The 10th International Conference on  
Heteroatom Chemistry, 2012 年 5 月 21 日、  
Uji Obaku Plaza (Kyoto-Fu)

[その他]

徳島大学薬学部薬品製造化学  
[http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty  
/labo/org/](http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/org/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

落合 正仁 (OCHIAI MASAHIITO)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・教授  
研究者番号：50127065

### (2) 研究分担者

無し

### (3) 連携研究者

無し