

氏 名 水野 翔太

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2218 号

学位授与の日付 2021年3月 24日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Ru 触媒による立体選択的アリル位アミノ化反応を用いた
 α, α -二置換アリルアミンの合成

論文審査委員 主 査 平本 昌宏
機能分子科学専攻 教授
魚住 泰広
機能分子科学専攻 教授
榎山 儀恵
機能分子科学専攻 准教授
瀬川 泰知
構造分子科学専攻 准教授
川面 基
日本大学 文理学部 教授
山下 誠
名古屋大学 大学院工学研究科 教授

(様式3)

博士論文の要旨

氏名 水野 翔太

論文題目 Ru 触媒による立体選択的アリル位アミノ化反応を用いた α,α -二置換アリルアミンの合成

α -Tertiary amines are important components of several bioactive compounds, and various methods for their synthesis have been developed. However, accessing α -tertiary amines are challenging, some methods utilizing aza-Claisen rearrangement, 1,2-addition to ketimines, or allylic amination have been developed for the synthesis of these compounds. In particular, the transition-metal-catalyzed allylic amination of allylic esters is one of the most useful reactions to prepare allylic amines. Though, the reactions of tertiary allylic esters with amines, which provide α -tertiary amines (e.g. α,α -disubstituted allylic amines), are still difficult reaction processes compared to the reaction of secondary or primary allylic esters. Based on this background, the author examined the ruthenium-catalyzed allylic amination of tertiary allylic acetates, which are easy to prepare, with amines, and succeeded in obtaining α,α -disubstituted allylic amines. As a further development of this ruthenium-catalyzed allylic amination reaction system, the author developed the reaction of chiral tertiary allylic acetates, which provides chiral α,α -disubstituted allylic amines.

This thesis is composed of general introduction, chapters 1 and 2, and general conclusion. In the general introduction, the author describes the background about the catalytic synthesis of α,α -disubstituted allylic amines and transition-metal catalyzed allylic amination. In chapter 1, the author describes the ruthenium-catalyzed regioselective allylic amination of tertiary allylic esters with amines. In chapter 2, the ruthenium-catalyzed stereoselective construction of chiral α,α -disubstituted allylic amines are described. Finally, the author describes the general conclusion of this thesis.

Chapter 1

The author developed the allylic amination of tertiary allylic acetates by ruthenium catalysts. The author first examined the reaction of tertiary allylic acetate **1a** with morpholine (**2a**) using several ruthenium catalysts (RuCl_3 , $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, Cp^*RuCl_2 , etc.) and solvents (THF, toluene or CH_3CN), then confirmed that the reaction by Cp^*RuCl_2 (3 mol%) in CH_3CN gave the intended α,α -disubstituted allylic amines (**3aa**) in 75% NMR yield as a single regioisomer (Table 1, entry 1). The author next examined the reaction in the presence of 2,2'-bipyridine **L1** as a ligand at 60 °C, and succeeded in increasing the yield of **3aa** to 86% (entry 3). To attain a higher yield of **3aa**, the author then attempted the reaction with other ligands (**L2-4**) (entries 4-6) and revealed that the higher yield (97% NMR yield, 91% isolated yield) was obtained when 5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridine (**L2**) was used instead of **L1** (entry 4).

Table 1. Ruthenium-Catalyzed Allylic Amination of **1a** with Morpholine (**2a**)^a

CC(=C)C(=O)OC1=CC=CC=C1 + C1CCNCC1
 $\xrightarrow[CH_3CN, Temp., 19 h]{3 mol\% Cp^*RuCl_2, 3 mol\% L}$
CC(=C)C(=O)N1CCOCC1

1a **2a** **3aa**

C1=CC=NC=C1C2=CC=NC=C2 Cc1ccc2c(c1)nc3ccccc3n2 C1=CC=NC=C2C3=CC=NC=C3 Clc1ccc2c(c1)nc3c(Cl)ccc3n2

L1 **L2** **L3** **L4**

entry	L	temp. (°C)	yield (%) of 3aa ^b
1	-	40	75
2	L1	40	81
3	L1	60	86
4	L2	60	97 (91) ^c
5	L3	60	74
6	L4	60	82

^aReaction conditions: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), Cp^{*}RuCl₂ (0.009 mmol), and **L** (0.009 mmol) in CH₃CN (1.0 mmol) at the indicated temperature for 19h. ^bYields are determined by ¹H NMR of crude materials using an internal standard (phenanthrene). ^cIsolated yield is shown in parentheses.

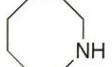
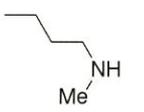
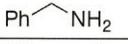
With the standard reaction conditions in hand, the author investigated the reaction of **1a** with aliphatic amines **2b-h**. As shown in Table 2, most of the reactions smoothly proceeded, and the author succeeded in obtaining the desired α,α-disubstituted allylic amines in good to high yields without forming a regioisomer. For example, cyclic aliphatic amines **2b-e** gave the intended products in the range of 79-84% yield (entries 1-4). The author further examined the reaction with acyclic aliphatic secondary amines **2f-g**, and confirmed that the formation of the allylic amines **3af-g** in good yields, respectively (entries 5 and 6). The author also examined the reaction with aliphatic primary amine **2h** and succeeded in obtaining **3ah** in 93% yield (entry 7).

Table 2. Ruthenium-Catalyzed Allylic Amination of **1a** with Amines **2b-h**^a

CC(=C)C(=O)OC1=CC=CC=C1 + HNR1R2
 $\xrightarrow[CH_3CN, 60\ ^\circ C, 19 h]{3 mol\% Cp^*RuCl_2, 3 mol\% L2}$
CC(=C)C(=O)NR1R2

1a **2b-h** **3ab-ah**

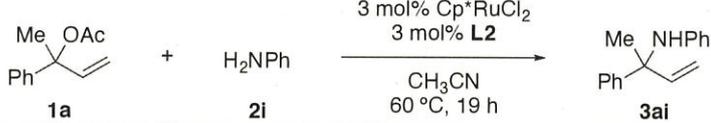
entry	2	yield (%) of 3
1	2b	80
2	2c	84

3		2d	80
4		2e	79
5		2f	76
6		2g	80
7		2h	93

^aReaction conditions: **1a** (0.3 mmol), **2b-h** (0.6 mmol), Cp***RuCl**₂ (0.009 mmol), and **L2** (0.009 mmol) in CH₃CN (1.0 mmol) at the indicated temperature for 19h.

The author also examined the reaction of **1a** with aniline (**2i**), but the optimized conditions did not give any trace amount of the intended product **3ai** (Table 3, entry 1). Based on this initial observation, the author reinvestigated the suitable reaction conditions with aniline (**2i**), then the author found that the addition of a tertiary amine was effective to allow the intended regioselective allylic amination reaction to occur (entries 2–5). Especially, when *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) was added to the reaction system, the desired reaction was proceeded, and allylic amine **3ai** was formed in 84% yield (entry 3).

Table 3. Reaction of **1a** with Aniline **2i**^a

		
entry	additive	yield (%) of 3
1	-	0
2	DBU	43
3	Et ₃ N	71
4	DIPEA	84
5	DABCO	63

^aReaction conditions: **1a** (0.3 mmol), **2I** (0.6 mmol), additive (0.6 mmol), Cp***RuCl**₂ (0.009 mmol), and **L2** (0.009 mmol) in CH₃CN (1.0 mmol) at the indicated temperature for 19h.

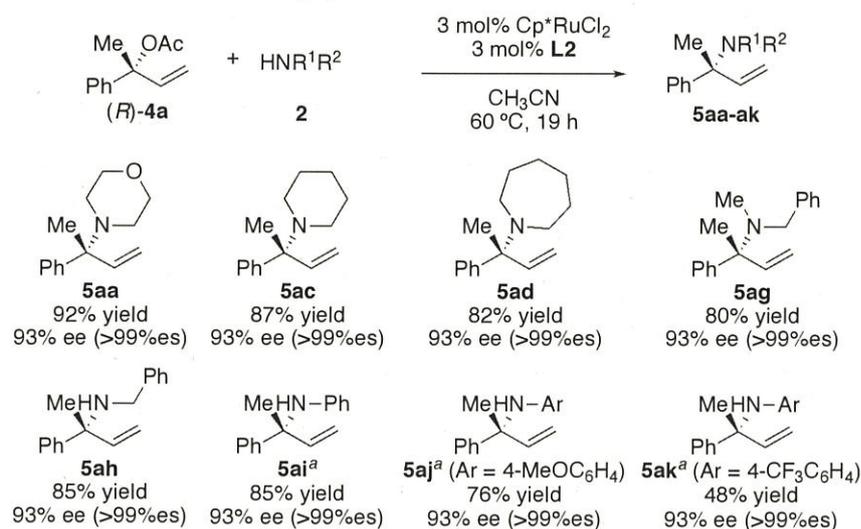
Next, the author examined the ruthenium-catalyzed allylic amination of tertiary allylic esters bearing various alkyl substituents, such as aryl, ethyl, and methoxymethyl groups, instead of a methyl group, and succeeded in obtaining a variety of α -tertiary allylic amines in good yields as a single regioisomer.

Chapter 2

The author has developed a regio- and stereospecific synthesis of α,α -disubstituted allylic amines

by ruthenium-catalyzed amination of chiral tertiary allylic esters. The author initially examined the ruthenium-catalyzed reaction of enantiomerically enriched tertiary allylic acetate (*R*)-**4a** (93% ee) with morpholine (**2a**) (Scheme 1). The reaction was carried out as follows: 3 mol% of Cp**RuCl*₂, 3 mol% of 5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridine (**L2**), and (*R*)-**4a** were allowed to react with **2a** in CH₃CN at 60 °C for 19 h. The reaction was smoothly proceeded, and the author obtained the intended α,α-disubstituted allylic amine (*R*)-**5aa** in 87% yields with 93% ee (>99% enantiospecificity: es) as a single regioisomer. This result clearly indicates that the present ruthenium-catalyzed reaction proceeded through the retention of the configuration of tertiary allylic acetate, probably due to the double inversion mechanism. Based on this initial result, the author demonstrated the reaction with several amines. For example, the reactions of (*R*)-**4a** with cyclic aliphatic amines **2c** and **2d** was produced the intended enantiomerically enriched products (*R*)-**5ac** and **5ad** in 87 and 82% yields with >99% es, respectively. The reaction with acyclic aliphatic secondary amine **2g** also gave desired enantiomerically enriched products (*R*)-**5ag** in good yields (80%) without loss of optical purity of tertiary allylic acetate. The author further examined the reactions of (*R*)-**4a** with aliphatic primary amines, such as benzylamine (**2h**), and confirmed that the intended regioselective reaction was proceeded and afforded the desired α,α-disubstituted allylic amine (*R*)-**5ah** in 85% yields with >99% es. The author next examined the reaction with aniline (**2i**), but our optimized reaction conditions gave the diene as a major product, therefore, the author reinvestigated the suitable catalyst conditions for the reaction with aromatic amines. Finally, the author found that the addition of DIPEA is effective to allow the intended reaction to occur. For example, the reaction with **2i-k** proceeded, and desired α,α-disubstituted allylic amine (*R*)-**5ai-ak** in the range of 48–85% yields with >99% es, respectively.

Scheme 1. Reaction of (*R*)-**4a** with amines **2**



^a2 equiv of DIPEA was added.

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 水野 翔太

Title
論文題目 Ru 触媒による立体選択的アリル位アミノ化反応を用いた α, α -二置換アリルアミンの合成

(英題) Synthesis of α, α -Disubstituted Allylic Amines by Ruthenium-Catalyzed Stereoselective Allylic Amination

本論文は出願者によって開発されたルテニウム触媒によるアリル位アミノ化反応を利用した α, α -二置換アリルアミンの合成について詳細に検討された研究結果について論じられている。 α, α -二置換アリルアミンは、すなわち4級炭素に直結したアミン類であり、かつ4級炭素の一つの置換基がビニル基である。ビニル基は多様な有機基へと変換可能な合成的な汎用性に富む置換基であることから、 α, α -二置換アリルアミンは多様なアミン類へと誘導可能な有機化合物であり、そのため合成的柔軟性に富んだアミン合成素子 (synthon) と言える。しかしアミノ基に直結した炭素が4級であるため、アミン合成の定法である単純な求核置換反応によるアミノ化では合成困難であり、効率良い合成法の確立が望まれている。出願者は共同研究者(指導教員など)がかねてから検討していた遷移金属触媒によるアリルエステル類を基質とするアリル位置換反応に着眼し、アリル位置換反応をアミノ化反応に展開することで α, α -二置換アリルアミンの触媒的かつ立体選択的の合成を達成している。具体的にはルテニウム触媒による位置特異的なアリル位置換反応をアミノ化へと展開することで α, α -二置換アリルアミン合成を達成し、さらには出発原料として光学活性なアリルエステルを用いて、原料の光学特性を損なうことなく立体特異的なアミノ化が達成されることを見出し、またその反応機構についても議論している。

すなわち、本学位論文は序論に続き研究成果を論じた2章の本論、さらに本論内容を総括した結論によって構成されている。序論では遷移金属触媒によるアリル位置換反応の背景、さらにアリル位アミノ化反応の報告例とその問題点(特に位置選択性)について背景や現況などを紹介し、かつ出願者の博士学位研究の学術および社会的意義付けを論じている。

本論1章において出願者は、アリルエステル類のアリル位アミノ化を検討し、特にルテニウムを中心とした遷移金属触媒および溶媒、配位子、温度効果などについて詳細なスクリーニングを加え、ビピリジル型の特定の配位子およびルテニウム触媒 Cp^*RuCl_2 を用いた反応において効率よく位置選択的に α, α -二置換アリルアミンを与えることを見出している。アミノ化に供するアミン反応剤は環状、鎖状など適用範囲は広く、見出した触媒反応系の一般性の高さを示している。またアリルエステル基質はケトンのビニル化によって容易かつ多様に合成できることを利用して生成物の α, α -二置換基についても十分な多様性が担保されることを実施している。本論2章では、前章で見出したルテニウム触媒

によるアリル位アミノ化反応を光学活性なアリルエステル基質に適用することで光学活性な α,α -二置換アリルアミン合成へと展開している。光学分割法などによってあらかじめ調製した光学活性アリルエステル基質を用いて、ルテニウム触媒アリル位アミノ化反応を実施することで、効率よく対応する光学活性 α,α -二置換アリルアミンが得られることを見出した。反応条件の精査を経て確立した最適条件ではアミノ化の位置特異性はほぼ完全であり、さらに光学活性アリルエステル基質から α,α -二置換アリルアミンへの立体化学の保持率も完全なものであった。前章同様にアミノ化反応剤およびアリルエステル基質の適用範囲は十分に広く、本反応の一般性・汎用性を確立している。さらに光学活性アリルエステルから対応する α,α -二置換アリルアミンへの変換において4級炭素に結合するエステル基（原料基質）とアミノ基（生成物）の立体化学が $>99\%$ の立体特異性を備えた完全保持で進行することを確認し、その知見に立脚してこの反応がアリルエステル基質から π -アリルルテニウム中間体経由でアリルアミン生成物を与える経路において、基質から中間体への完全立体反転 (inversion), 中間体から生成物への第2の完全立体反転 (inversion) の double inversion = net retention の反応経路を経ることを実験的データに基づいて議論している。

以上の研究結果は有用な合成素子である α,α -二置換アリルアミンを高効率、高選択的に合成する新しい触媒工程を確立したものであり、合理的な検討、合理的な議論が十分になされている。本論文の学術到達度は高く、実験内容も充実している。本論文の成果一部は、既に2報の査読付き国際学術誌に発表されており、その内容は国際的にも高い水準であると評価された。以上により、本論文は博士(理学)の学位授与に値するものと審査員全員一致で判断した。