

令和 2 年 4 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14866

研究課題名(和文) シリル基の特性を利用した位置選択的C-H官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Silyl-Group-Directed Site-Selective C-H Functionalization

研究代表者

上田 善弘 (Ueda, Yoshihiro)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：90751959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：シリル基の立体電子効果に着目し、配位性配向基を持たない有機ケイ素化合物の位置選択的C-H官能基化手法を開発した。特にロジウム二核錯体触媒を用いるC-Hアミノ化は効率よく進行することがわかり、アミノシラン類の効率的合成法となった。実験及び計算化学に基づく反応機構解析の結果、シリル基の効果は位置選択性発現の主要因であることがわかった。触媒の不斉反応への展開も行い、良好な光学純度で生成物を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物に普遍的に存在するC-H結合を直接望みの結合に変換する手法の開発は、合成工程を革新する可能性から盛んに研究が行われている。本研究ではシリル基の効果に着目し、これまで報告例のない位置選択的C-Hアミノ化法を開発することができた。本法は有用なビルディングブロックであるアミノシラン類を単純な有機ケイ素化合物から効率的に合成できる手法として価値が高く、不斉反応への展開も可能であることから、ファイケミカルの効率的合成への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a silyl-group-directed site-selective C-H functionalization reaction of organosilicon compounds without coordinating directing groups. Dirhodium-catalyzed C-H amination takes place effectively to provide  $\alpha$ -aminosilanes from simple organosilanes. Mechanistic analysis based on experiment and calculation revealed that the steric effect of silicon atoms is responsible for the site selectivity. The present method was applied to catalytic asymmetric reaction with chiral dirhodium complexes to give a  $\beta$ -aminated product in good optical purity.

研究分野：医歯薬学

キーワード：C-H官能基化 位置選択性 ケイ素 アミノ化 ロジウム

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年遷移金属触媒やラジカル種を活用した有機合成反応開発が進むことで、従来の求核剤、求電子剤といった観点では官能基変換の対象とならなかった C-H 結合を官能基として捉えることが可能になりつつある。これにより、これまで合成のビルディングブロックとして想定されなかった化合物の合成利用を可能にし、工程数削減につながる直接的 C-H 結合官能基化反応は、環境調和の観点からも開発が望まれる。しかし、有機化合物は多数の C-H 結合を有し、C-H 官能基化反応においては必然的に位置選択性が問題となる。この問題は、分子内反応とすること (Figure 1a)、または配位性配向基を利用すること (Figure 1b) により、活性種に近接する C-H 結合を限定する手法により克服されてきた。一方、自在な官能基変換のためには、配位性配向基を持たない基質の分子間反応を可能にする必要がある。このような状況下、C-H 結合の反応性の差が研究され、第三級 C-H 結合やヘテロ原子位およびベンジル位 C-H 結合などの電子豊富な C-H 結合がより高活性であることが明らかとなってきた (Figure 1c)。しかし依然として、上記に当てはまらない基質の分子間反応において、位置選択性を制御する手法の開発が強く求められていた。

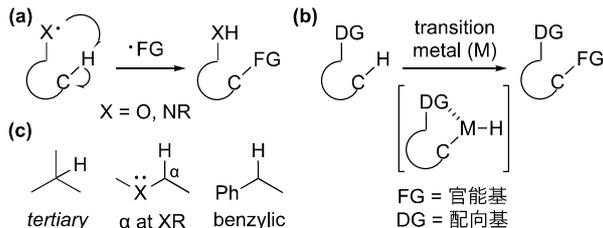


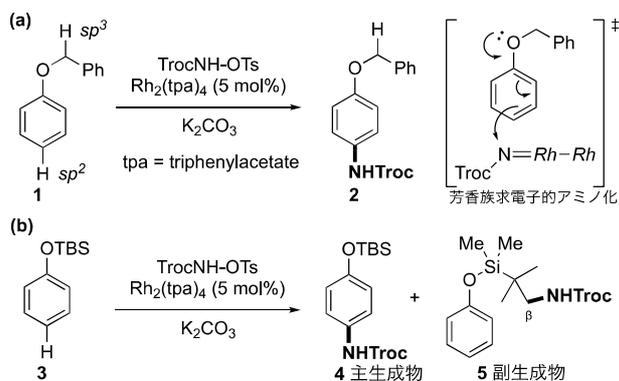
Figure 1

### 2. 研究の目的

本研究では配位性配向基を持たない基質の分子間 C-H 官能基化反応において、「ケイ素の特性を利用した位置選択性制御法の開発」を目的とした。これにより、有機合成化学において合成戦略の革新を起こす可能性のため、一大潮流となっている C-H 結合官能基化研究において、独自の手法を提案することを目的とした。特に、C-H 結合を直接かつ位置選択的に C-N 結合へと変換するアミノ化反応は、医薬品候補物質や機能性分子開発に有用な反応となることから、位置選択的手法を開発し、日本の薬学の発展に貢献できると考えた。

### 3. 研究の方法

研究代表者は強力な C-H 結合アミノ化活性を有することが知られているロジウムナイトレノイドを利用した位置選択的 C-H アミノ化反応に取り組み、Scheme 1a に示す、アルコキシアレン類の位置選択的 C(sp<sup>2</sup>)-H 選択的アミノ化反応を開発していた (*Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2264.)。ロジウムナイトレノイドは通常 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合アミノ化を優先的に進行させるが、本反応では分子間反応においてもアルコキシ基の強力な電子供与性によりパラ位 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合選択的アミノ化が進行する。本反応の基質一般性の検討時、化合物 3 を基質としたアミノ化反応において、副生成物として立体的にも電子的にも不利なネオペンチル位での C-H アミノ化が進行した 5 を低収率で得た (Scheme 1b)。この結果から、シリル基の β 位の C-H 結合はアミノ化反応に対して高い反応性を有すると考え、有機ケイ素化合物のシリル基 β 位選択的アミノ化反応の開発に取り組むこととした。



Scheme 1

### 4. 研究成果

位置選択的 C-H アミノ化に関してケイ素原子の効果を検証したところ (Figure 1a)、ケイ素原子を持つ基質 6a では期待通り 位アミノ化体 7a が 72% 収率で得られた。一方、ケイ素を炭素に置き換えた基質 8 ではアミノ化反応は全く進行せず、ケイ素の立体電子効果によるものであることがわかった。同様の立体電子効果が期待されるゲルマニウムを有する基質 10 を用いた場合も 位アミノ化体 11 を良好な収率で与えた。

基質一般性を検証した結果、ベンジル位や第三級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合存在下でもシリル基位第一級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合選択的にアミノ化が進行した (Figure 1b、7b、7c)。環内にケイ素原子を持つシラシクロアルカンでも 位 C-

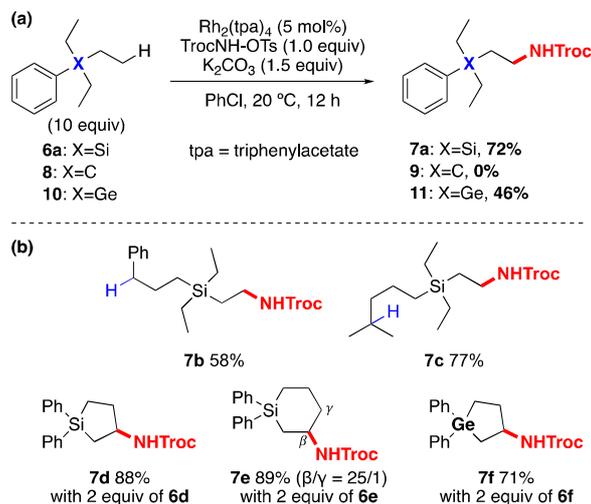


Figure 1

H 結合選択的にアミノ化が進行した。これらの例で、基質の量が少ない条件下でも収率よく生成物を与えたことから、環状化合物は高い反応性を有していることがわかった。これは、反応する C-H 結合が C-Si 結合と常にアンチペリプラナーの関係にあり、安定配座と反応性配座がほとんど変わらないためと推察された。DFT 計算により基質の HOMO を計算した結果、反応する C-H 結合まで軌道が広がっていることが確認された。

反応の選択性決定段階や律速段階を調べるために、速度論的同位体効果を測定した。H 体の基質と D 体の基質を混ぜて競争実験を行なったところ、有意の速度論的同位体効果が観測された ( $k_H/k_D = 5.3$ )。一方で、それぞれの基質単独で反応速度解析を行なったところ、両者に速度差はなく、速度論的同位体効果がないことがわかった ( $k_H/k_D = 1.0$ )。以上の結果から、本反応においては C-H 結合切断が選択性決定段階ではあるものの、律速段階ではないことが明らかとなった。

以上の結果から、推定反応機構を Figure 2a に示した。ロジウム二核錯体からロジウムナイトレノイドが生じた後、基質が近接することで C-H 結合の切断と C-N 結合の生成が起こり、アミノ化体を与えると想定される。モデル基質を用いた計算化学的手法により、

C-H 結合切断段階の遷移状態を計算すると (Figure 2b)、ヒドリド転位用の遷移状態が計算され、C-N 結合生成にはエネルギー障壁が存在しないことがわかった。NBO 解析を行うと、遷移状態において C-Si 結合は反応性 C-H 結合の反結合性軌道へ強く供与していることがわかり、この効果によって位置選択的 C-H アミノ化反応が進行することがわかった。

本反応で得られる アミノシラン類は有用なビルディングブロックと考えられ、不斉触媒反応への展開も可能であることから、医薬品候補物質や機能性分子等の効率的合成への展開が期待される。

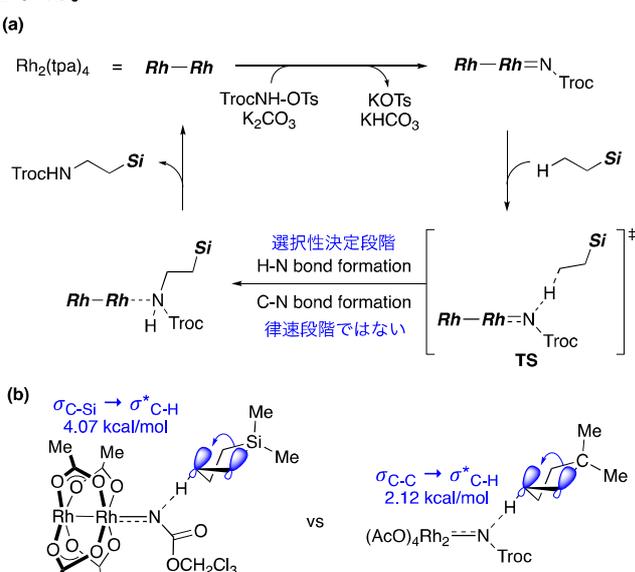


Figure 2

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Arai Kenta, Ueda Yoshihiro, Morisaki Kazuhiro, Furuta Takumi, Sasamori Takahiro, Tokitoh Norihiro, Kawabata Takeo	4. 巻 54
2. 論文標題 Intermolecular chemo- and regioselective aromatic C <sup>2</sup> H amination of alkoxyarenes promoted by rhodium nitrenoids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2264 ~ 2267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7cc09952e	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawabata Takeo, Hyakutake Ryuichi, Yoshimura Tomoyuki, Ueda Yoshihiro, Hayashi Kazuhiro, Furuta Takumi	4. 巻 97
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of $\beta$ -Lactams by Intramolecular Conjugate Addition of Serine and Cysteine Derivatives via Memory of Chirality	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1128 ~ 1128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)95	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ninomiya Ryo, Arai Kenta, Chen Gong, Morisaki Kazuhiro, Kawabata Takeo, Ueda Yoshihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 $\beta$ -Silicon-Effect-Promoted Intermolecular Site-Selective C(sp <sup>3</sup> )-H Amination with Dirhodium Nitrenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC00959H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gondo Naruhiro, Tanigaki Yusuke, Ueda Yoshihiro, Kawabata Takeo	4. 巻 31
2. 論文標題 $\beta$ -Selective Vinylogous Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction with N-Carbamoylimines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 398-402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1691657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 2件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Kenta Arai, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Intermolecular Chemo- and Regioselective Aromatic C-H Amination of Alkoxyarenes Promoted by Dirhodium Nitrenoids
3. 学会等名 The 4th International Symposium on C-H Activation (国際学会)
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 二宮 良、新井健太、森崎一宏、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 ロジウム二核錯体触媒によるシリル基 位C(sp <sup>3</sup> )-H アミノ化
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 二宮 良、新井健太、森崎一宏、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 ロジウム二核錯体を用いるシリル基 位C(sp <sup>3</sup> )-Hアミノ化
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Kenta Arai, Ryo Ninomiya, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Dirhodium-Catalyzed Site-Selective C-H Amination
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 上田善弘
2. 発表標題 多官能基性化合物の位置及び立体選択的分子変換
3. 学会等名 第6回千葉大学キラリティーネットワーク研究会講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 森崎 一宏, 陳 功, 上田 善弘, 川端 猛夫
2. 発表標題 触媒の化学選択的C(sp <sup>2</sup> )-H 結合アミノ化による遠隔 位不斉誘導
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Kenta Arai, Ryo Ninomiya, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Dirhodium-catalyzed site-selective C-H amination: para-selectivity in C(sp <sup>2</sup> )-H amination of alkoxyarenes and $\beta$ -selectivity in C(sp <sup>3</sup> )-H amination of organosilanes
3. 学会等名 The 47th Naito Conference on C-H bond Activation and Transformation (国際学会)
4. 発表年 2019年~2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Ryo Ninomiya, Kenta Arai, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata
2. 発表標題 $\beta$ -Silicon Effect in Intermolecular Site-Selective C(sp <sup>3</sup> )-H Amination Promoted by Dirhodium Nitrenes
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年~2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Ryo Ninomiya, Kenta Arai, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata
2. 発表標題 -Silicon-Effect-Promoted Intermolecular Site-Selective C(sp <sup>3</sup> )-H Amination with Dirhodium Nitrenoids
3. 学会等名 International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry (ISONIS-12, ISMMS-5, ICAMS-2, and ICSFC) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 上田善弘
2. 発表標題 位置選択的分子変換法の開発：水酸基のアシル化とC-Hアミノ化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学化学研究所 物質創製化学研究系 精密有機合成化学研究領域 HP <a href="http://www.fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp">http://www.fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp</a> 分子間C-Hアミノ化の位置選択性制御 <a href="https://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/sites/wp-content/uploads/0baku49.pdf">https://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/sites/wp-content/uploads/0baku49.pdf</a>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考