Frustrated Lewis Pairs (FLPs) を用いた メタルフリー C-H ボリル化反応

高木 晃

Metal free C-H Borylation Reactions Using Frustrated Lewis Pairs

Akira Takagi

Metal free reactions by using organocatalysts were interested in the view point of green chemistry. On the other hand, a lot of Frustrated Lewis Pairs (FLPs) catalyzed reactions were reported because of its powerful potential to activate hydrogen molecule reversible. Recently, metal free C-H borylation reactions were achieved by application of amine-borane type of FLP catalysts. These methods should be alternative functionalization reactions to synthesize useful building blocks and drug derivatives.

はじめに

近年、遷移金属触媒を用いた C-H 結合官能基化法は目覚ましい発展を遂げ、多様な官能基変換を行うことに成功している。その1つである C-H ボリル化反応は、多様な変換が可能であるホウ素原子を直接導入できる手法であり、ビルディングブロック合成の観点からも有用である。反応は Ir などの遷移金属触媒を用い、配向基の導入や配位子の工夫により所望の C-H 結合にボリル基を導入することが可能である(スキーム 1)¹⁾。しかし、用いる遷移金属触媒が高価であること、また、医薬品合成に用いる場合、合成終盤で利用した触媒反応由来の残留金属の毒性が問題になることがあるため、遷移金属触媒を用いない(メタルフリーな)合成手法の開発も望まれている。そこで本稿では、非金属である FLPs を用いた触媒反応およびメタルフリー C-H ボリル化反応の開発とその進展について解説する。

Scheme 1 Metal catalyzed C-H borylation and application.

1. Frustrated Lewis Pairs (FLPs)

1.1 FLPs について

互いが直接錯体を形成しないルイス酸とルイス塩基の組み合わせは Frustrated Lewis Pairs (FLPs) と呼ばれ、通常のルイス酸-塩基反応とは異なる性質を示す。例えば、トリスペンタフルオロフェニルボランとトリメチルホスフィンとの組み合わせは、ホウ素の空軌道へリンの非共有電子対が配位するが、トリス-*t*-ブチルホスフィンのリン上の非共有電子対は置換基の高高さからホウ素の空軌道へは配位せず、THF やペンタフルオロフェニ

ル基と反応した錯体を形成する(スキーム 2)²⁾。この特異な性質が発見された結果、最近では FLPs を利用した有機合成化学、特に触媒反応への応用に対する関心が高まっている。

・一般的な Lewis 酸-塩基反応

・FLPs の酸-塩基反応

Scheme 2 Unique acid-base reaction of FLPs.

1.2 FLPs を用いた水素分子の活性化

FLPs は、お互いに相互作用しないルイス酸部位(A)とルイス塩基部位(B)がそれぞれに水素分子を活性化することで、 H^+ と H^- にヘテロリシスすることが知られている。この特性を利用してイミンやケトンの還元を利用されてきた(スキーム 3)。黎明期の FLPs は、ペンタフルオロフェニルボラン類と嵩高いホスフィンおよびアミン塩基との組み合わせであったが、現在では様々な様式の FLPs が存在する。FLPs はルイス酸性度・ルイス塩基性度や官能基許容性の相違に関する構造化学的研究、さらにキラルなボランを用いた不斉還元への応用など、近年急速に研究が進展している。

Scheme 3 Reversible activation of H_2 by FLPs.

2. FLPs を用いた C-H ボリル化

Fontaine らは、2015 年に芳香環の互いに隣接した位置に窒素原子とホウ素原子を持つ FLP 分子 **1** を用いることで、ヘテロ芳香環の C-H 結合を切断しながら C-B 結合が形成、水素分子の放出を行うことでボリル化体 **2** を与えることを報告した³⁾。さらに本反応は、ピナコールボラン(H-Bpin)を加えることで、ボリル基の交換と **1** の再生が起こった。すなわち、本反応系はピナコールボランをホウ素源とした FLP 分子 **1** を触媒とする C-H ボリル化反応が成立する(スキーム 4)。この一連の反応における C-H 結合の切断過程(TS-1)は、NMR 解析や DFT 計算の結果、Int-1 の窒素原子とホウ素原子が協奏的に関与していると考えられている。また、**1** は空気や水に不安定であるという問題点があったが、同著者らはその後の研究で **1** を安定なボレート塩とすることで単離に成功した。ボレート塩は *in situ* にて活性なボラン Int-1 を作り出すことができ、操作性の解決も行った⁴⁾。

Scheme 4 FLP catalyzed C-H borylation of heteroarenes.

また、ほぼ同時期に Chernichenko, Repo らは、**1** に類似した FLP 分子 **3** を用いて、ヘテロ芳香環のみならずオレフィンや置換ベンゼンへの C-H ボリル化にも成功した(スキーム 5)⁵⁾。著者らは **1** 置換ベンゼンにおける反応位置選択性を調べ、本反応は通常の芳香族求電子置換反応と同様の選択性を示すことを明らかとした。さらに、著者らは **3** とチオフェンとの反応の挙動を低温下

Scheme 5 C-H borylation of substituted alkenes and benzenes with FLP **3**.

での ¹¹B NMR 測定を行うことで、Fontaine らが観測できなかった双性イオン中間体の存在を観測した。

著者らは同著内で新たな分子デザインを行い、空气中で安定な FLP 前駆体を開発した。本 FLP 前駆体とカテコールボランを用いることで脱水素反応を起こし、ボレニウムイオン中間体を経由することで触媒的な C-H ボリル化が達成できると考えた。本触媒を用いて *N*-メチルインドールを基質とした反応を試みたところ、触媒的な C-H ボリル化反応に成功した(スキーム 6)。

Scheme 6 Catalytic C-H borylation by using FLP precatalyst.

おわりに

FLP 分子は水素分子だけではなく、“多様な元素-水素結合を活性化する”ことが可能であり、その性質を利用することで、遷移金属を用いることなく C-H 結合の切断を起こし、ボリル基の導入反応が可能であることが見出された。また、FLPs を用いたボリル化反応は、遷移金属触媒を用いたボリル化とは異なる反応選択性を示すこともわかった。今後、さらに多様な遷移金属触媒反応に置き換わる反応や、FLPs でのみ実現し得る反応の開発が進んでいくと期待される。

文 献

- (a) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.*, **110**, 890 (2010); (b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **45**, 864 (2012); (c) A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 3229 (2014)
- (a) D. W. Stephan, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 1535 (2008); (b) D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 10018 (2015)
- M.-A. Légaré, M.-A. Courtemanche, É. Rochette, F.-G. Fontaine, *Science*, **349**, 513 (2015)
- M.-A. Légaré, É. Rochette, J. L. Laverne, N. Bouchard, F.-G. Fontaine, *Chem. Commun.*, **52**, 5387 (2016)
- K. Chernichenko, M. Lindqvist, B. Kótai, M. Nieger, K. Sorochkina, I. Pápai, T. Repo, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 4860 (2016)

(2016 年 12 月 6 日受理)

高木 晃 神戸薬科大学・特任助教(所属研究室 教授) 奥田健介

〔経歴〕2013 年静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了(赤井周司教授), 同年マックスプランク研究所博士研究員, 2014 年大阪大学大学院薬学研究科特任助教, 2016 年 10 月より現職。〔受賞等〕2013 年度井上研究奨励賞受賞, 2016 年度日本薬学会近畿支部奨励賞。〔研究テーマ〕有機合成化学, 創薬化学, ケミカルバイオロジー。〔連絡先〕e-mail: takagi@kobepharm-u.ac.jp