イオン対相互作用による芳香族 C(sp²)-H ホウ素化反応の位置選択性制御

安川 直樹

Ion Pairing-Driven Approach to Control Regioselectivity in Aromatic C(sp²)-H Borylation

Naoki Yasukawa

The noncovalent interactions, such as hydrogen bonding and ion pairing interaction, are widely recognized as the powerful tools to control enantio- and regio-selectivity in synthetic chemistry. However, most reactions have been relied on using hydrogen bond. This review highlights recent progress in developing an ion pairing interaction-driven approach to control regioselectivity. In particular, the remote aromatic C(sp²)-H bond borylation, which is highly challenging and valuable, is focused on.

イオン対相互作用(Ion pairing interaction)は、比較的強固な非共有電子性(静電)相互作用であり、有機合成化学、特に不斉有機分子触媒分野の発展に大きく寄与してきた¹⁾。一方、イオン対相互作用により複数ある反応位置を選択的に認識・制御した例は少なく、いまだ発展途上の研究課題である。ところで、芳香族炭素-水素[C(sp²)-H]結合のホウ素化反応は、合成前駆体や機能性物質に遍する芳香族ボロン酸誘導体を直接合成する有用な手法である。しかし、Smithらや石山、宮浦、Hartwigらの研究によると、一置換ベンゼンへのイリジウム(Ir)触媒の芳香族C(sp²)-H結合のホウ素化反応は、芳香環上置換基の立体に影響され、メタおよびパラ位で反応した混合生成物を与える²⁾。本稿では、「イオン対相互作用」に焦点を当て、芳香族化合物の遠隔位C(sp²)-H結合活性化型ホウ素化反応における位置選択性を制御した例を紹介する。

1. メタ位選択的な芳香族 C(sp²)-H ホウ素化反応

上述したとおり、芳香族C(sp²)-Hホウ素化反応では、芳香環置換基の立体的影響を受けることが知られており、1,3-二置換ベンゼンを基質とした場合、それぞれの置換基を避けるようにメタ位選択的に進行する²⁾。2015年に國信、金井らは、ウレア構造を有する2,2'-ビピリジル誘導体をIr錯体の配位子として用いることで、芳香族アミドやエステル、リン化合物のメタ位選択的なホウ素化反応を達成した(図1)^{3a)}。この反応では、基質のカルボニル基と触媒のウレア部位との「水素結合」が位置選択性制御の鍵である。この研究を皮切りに、Phippsらにより「水素結合」^{3b,c)}、Chattopadhyayらにより「カチオン- π 相互作用」^{3d)}、またChattopadhyayらや中尾らにより「ルイス酸・塩基による配位相互作用」^{3e,f)}を駆使したメタ位選択的ホウ素化反応が開発された(図1)。

「イオン対相互作用」を用いた初のメタ選択的ホウ素化

Fig. 1 Meta selective C-H borylation using noncovalent interactions.

反応は、2016年にPhippsらにより報告された。Phippsらは、Irの配位子としてスルホン酸アニオン部を導入した2,2'-ビピリジル誘導体(L1)を開発し、第四級アンモニウムカチオン部を有する芳香族化合物へのメタ位選択的C(sp²)-H結合活性化型ホウ素化反応を達成した(図2)^{4a)}。すなわち、トリメチル(2-クロロフェニル)メチルアンモニウムクロリドを基質として、触媒量の[Ir-(COD)OMe]₂とL1存在下、ビス(ピナコラート)ジボロン(B₂Pin₂)を作用させたところ、ホウ素化反応が芳香環C5(メタ)位選択的に進行した(図2-a)。この際、クロロ基とIr錯体の立体障害により芳香環C3位にはボリル基が導入されない。また、L1の代わりに市販の4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジル(dtbpy)を用いると、ボリル化反応の位置選択性は全く発現しない。さらに、基質の第四級アンモニウムカチオン部は必須であり、第三級アミンや第三級アルキル基に代えると、芳香環C4(パラ)またはC5(メタ)位でボリル化された生成物が1:1の混合物として得られた(図2-b)。以上の検討から、基質と触媒・リガンド間でのイオン対相互作用による位置選

択性制御が実験的に確かめられている(図2-c)。この反応系・触媒は、第四級アンモニウムカチオン部が芳香環に直接連結した基質や芳香環からより遠隔位に導入した基質、第四級ホスホニウム塩にも適用でき、メタ位選択的にホウ素化されることが近年報告された^{4b,c)}。

Fig. 2 Meta selective C-H borylation using ion pairing interaction between substrate and ligand.

2. パラ位選択的な芳香族 C(sp²)-H ホウ素化反応

2019年にSmithとMaleczkaらと、Phippsらが同時に、アニリンやフェノール、ベンジルアミン、ベンジラルアルコール類から容易に調製されるスルファミン酸および硫酸-テトラアルキルアンモニウム塩を基質とするパラ(C4)位選択的な芳香族 C(sp²)-H 結合のホウ素化反応を報告した(図3)。この特有の位置選択性は、対イオンであるテトラアルキルアンモニウムカチオンの高高さに起因する。実際、テトラプロピルおよびテトラブチルアンモニウム塩からテトラエチルアンモニウム塩へと基質を変更した場合、ボリル化反応の位置選択性は低下した(図3-a)。また、基質: テトラアルキルアンモニウム塩の X 線結晶構造解析から、高高いテトラアルキルアンモニウム部によるメタ位でのホウ素化反応の阻害が

示唆された(図3-b)。さらに両者の反応では、一置換ベンゼンを基質とした場合、メタ/パラ選択性が顕著に低下する(図3-c)。この原因について著者らは、テトラアルキルアンモニウムカチオン部が両サイドのメタ位を同時に覆うことができないためと考察している。

おわりに

本稿では、イオン対相互作用を鍵とした位置選択的な遠隔位芳香族 C(sp²)-H ホウ素化反応について紹介した。本稿で紹介した反応では、入手・合成容易な基質や触媒を使用しており、またイオン結合配向基として導入した第四級アンモニウムカチオン部やスルホン酸基(-SO₃⁻)の官能基変換や除去が容易なため、複雑な化合物の短工程合成への適用が期待される。またこれらの反応を契機として、イオン対相互作用を軸とした基質・触媒・反応系設計が確立され、これまで達成困難だった有機合成反応の開発も期待される。

文献

- (a) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 534 (2013); (b) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 518 (2013); (c) A. Fanourakis, P. J. Docherty, P. Chuentragool, R. J. Phipps, *ACS Catal.*, **10**, 10672 (2020)
- (a) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith, III, *Science*, **295**, 305 (2002); (b) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 390 (2002); (c) I. A. I. Mkhali, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.*, **110**, 890 (2010)
- (a) Y. Kuninobu, H. Ida, M. Nishi, M. Kanai, *Nat. Chem.*, **7**, 712 (2015); (b) H. J. Davis, G. R. Genov, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 13351 (2017); (c) G. R. Genov, J. L. Douthwaite, A. S. K. Lahdenperä, D. C. Gibson, R. J. Phipps, *Science*, **367**, 1246 (2020); (d) R. Bisht, M. E. Hoque, B. Chattopadhyay, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 15762 (2018); (e) R. Bisht, B. Chattopadhyay, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 84 (2016); (f) L. Yang, N. Uemura, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 7972 (2019)
- (a) H. J. Davis, M. T. Mihai, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 12759 (2016); (b) M. T. Mihai, H. J. Davis, G. R. Genov, R. J. Phipps, *ACS Catal.*, **8**, 3764 (2018); (c) B. Lee, M. T. Mihai, V. Stojanikova, R. J. Phipps, *J. Org. Chem.*, **84**, 13124 (2019)
- (a) J. R. M. Bastidas, T. J. Oleskey, S. L. Miller, M. R. Smith, III, R. E. Maleczka, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 15483 (2019); (b) M. T. Mihai, B. D. Williams, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 15477 (2019)

(2021年1月19日受理)

Fig. 3 Para selective C-H borylation using ion pairing interaction with bulky counteranion of substrates.

安川直樹 名古屋工業大学大学院工学研究科生命・応用化学専攻 日本学術振興会特別研究員 (PD) 博士 (薬科学) [研究室主宰者] 中村修一 教授
[経歴] 2020年岐阜薬科大学薬学研究科薬科学専攻博士後期課程修了 (佐治木弘尚教授), 2018年日本学術振興会特別研究員 (DC2), 2018年マックスプランク研究所訪問研究員 (Benjamin List 教授), 2020年4月より現職。[専門] 有機合成化学, 有機分子触媒化学。[連絡先] e-mail: yasukawa.naoki@nitech.ac.jp