

# 炭素－水素結合変換反応における位置選択性制御法の確立

## Establishment of Regiocontrol Methods in C-H Bond Transformations

(日本化学会推薦)

代表研究者 九州大学 國信 洋一郎 Kyushu University Yoichiro KUNINOBU

A regioselective radical C–H trifluoromethylation of aromatic compounds was developed using cyclodextrins (CDs) as additives. The C–H trifluoromethylation proceeded with high regioselectivity to afford the product in good yield, even on the gram scale. In the presence of CDs, some substrates underwent a single trifluoromethylation selectively, whereas mixtures of single- and double-trifluoromethylated products were formed in the absence of the CD. <sup>1</sup>H NMR experiments indicated that the regioselectivity was controlled by the inclusion of a substrate inside the CD cavity. A simple iridium catalytic system was developed that allows for a variety of 2-borylthioanisoles to be easily synthesized via *ortho*-selective C–H borylation of thioanisole derivatives. DFT calculations revealed that weak interactions, such as hydrogen bonding between the C–H bond of the SCH<sub>3</sub> group and the oxygen atom of the boryl ligand, control *ortho*-selectivity. We also developed iridium-catalyzed 2-position-selective C–H borylation of indole derivatives by modifying the structure of a bipyridine-type ligand. The yields ranged from good to excellent, even on a gram scale, and were dramatically improved by the addition of a urea derivative catalyst. Preliminary results indicated the importance of hydrogen bonding between the substrate and the urea additive.

### 研究目的

炭素－水素 (C-H) 結合変換反応は、高効率かつ直截的な反応として、従来のいくつかの有機合成反応から置き換わる可能性をもつ次世代型変換反応として、近年注目されている。本研究では、C-H結合変換反応において重要な課題の1つである、位置選択性制御法の確立を目的に研究を遂行する。

有機分子には、様々な種類の多数の C-H 結合が含まれるため、狙った C-H 結合のみで反応を進行させるための位置選択性の制御が重要である。C-H 結合変換反応では一般的に、配向基（遷移金属触媒の金属中心に配位する基質に含まれる配位性官能基）を用いることで反応の位置選択性を制御している。しかし、配向基を利用することで反応工程数が増加したり、基質の適用範囲が狭くなるため、実用性の面で課題が残る。このような問題点を解決しない限り、C-H 結合変換反応は一般性のある有機合成反応にはなりえない。そこで本研究では、水素結合やハロゲ

ン結合、Lewis 酸－塩基相互作用、超分子相互作用のような非共有結合性相互作用を巧みに利用することにより、C-H 結合変換反応の位置選択性の新しい制御法を確立する。

### 研究経過と考察

(1) 環状分子による包接を利用する芳香族化合物の位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発 (超分子相互作用の利用)

研究代表者らは、配向基法に代わる C-H 結合変換反応における位置選択性制御法として、水素結合や Lewis 酸－塩基相互作用のような非共有結合性相互作用により基質を認識・捕捉できる部位を配位子に導入した触媒を設計・合成・利用することで、芳香族化合物の位置選択的な C-H 結合変換反応の開発に初めて成功している<sup>[1,2]</sup>。その後、世界中の様々な研究グループが我々の触媒設計に基づいた反応デザインにより、様々な位置選択的 C-H 結合変換反応の開発を報告している<sup>[3]</sup>。

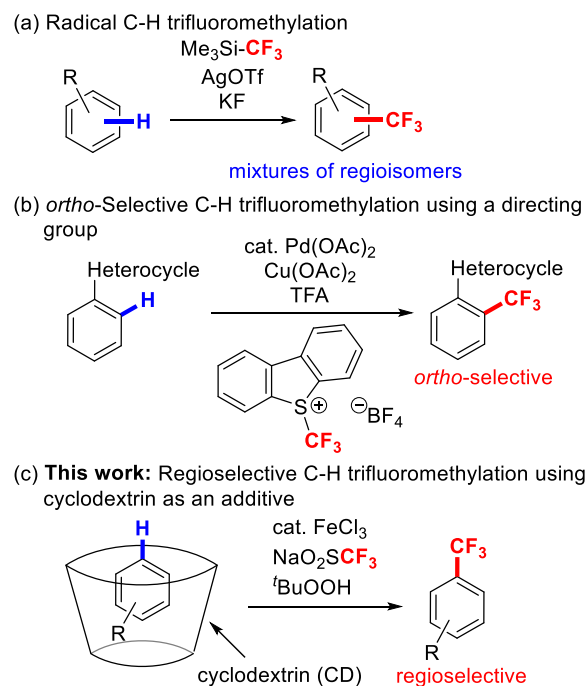
しかし、水素結合や Lewis 酸-塩基相互作用のような非共有結合性相互作用を利用する方法では、触媒配位子と相互作用する官能基が必要である。そこで、そのような官能基を必要としない、環状分子による超分子相互作用を利用することを思い立った。

一方、研究代表者は、ヘテロ芳香族化合物への位置選択的なトリフルオロメチル基のようなフッ素官能基の導入反応の開発も行なってきた。従来は、ピリジンやキノリンのような六員環ヘテロ芳香族化合物に直接トリフルオロメチル化しようとすると、反応可能なすべての反応点で反応が進行してしまい、位置異性体の混合物が生じてしまうという問題があった。その原因としては、反応性の高いトリフルオロメチルラジカルを利用していることが考えられたため、より反応性の低いトリフルオロメチルアニオン源を利用することを考えた。その結果、六員環ヘテロ芳香族化合物の 2 位<sup>[4]</sup>、4 位<sup>[5]</sup>、およびベンジル位<sup>[6]</sup>選択的な C-H トリフルオロメチル化反応の開発に初めて成功した。いずれの反応でも、六員環ヘテロ芳香族化合物に含まれる窒素原子を足掛かりに、Lewis 酸により六員環ヘテロ芳香環を求電的に活性化することで、求核的なトリフルオロメチル化剤との反応を進行させることがポイントである。

ヘテロ芳香族化合物に比べて、芳香族化合物は位置選択性制御のための足掛かりとなる窒素原子のようなヘテロ原子をもたないため、芳香族化合物の位置選択的なフッ素官能基化反応の開発はさらに困難である。従来のトリフルオロメチルラジカルを用いる芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応では、位置異性体の混合物が得られてしまう (Figure 1a)<sup>[7]</sup>。また、Yu らは配向基を用いる位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応を報告しているが、反応点が配向基のオルト位に限られること、反応後に生成物から配向基をはずせないことが問題だった (Figure 1b)<sup>[8]</sup>。

そこで、芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応を実現するため、芳香族化合物を環状分子による超分子相互作用により包接し、望まない反応点を立体的に保護することを考えた (Figure 1c)。

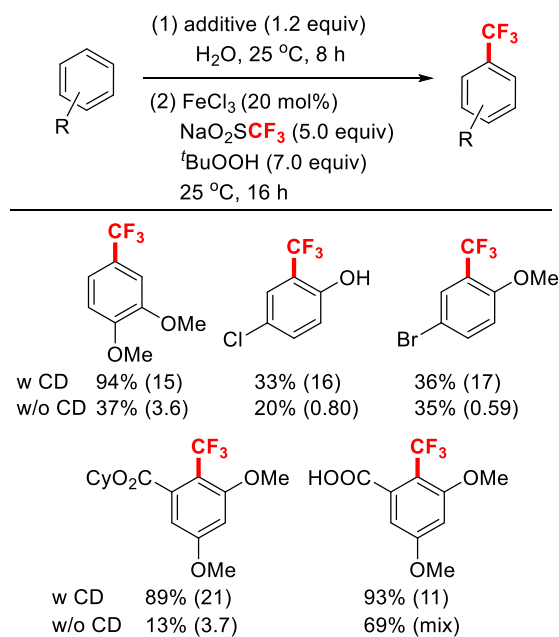
環状分子として安価で大量に入手容易なシクロデキストリンを用い、様々な置換芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化反応について検討したところ、高い位置選択性で芳香族化合物の C-H トリフルオロ



**Figure 1.** Several examples of C-H trifluoromethylation of aromatic compounds.

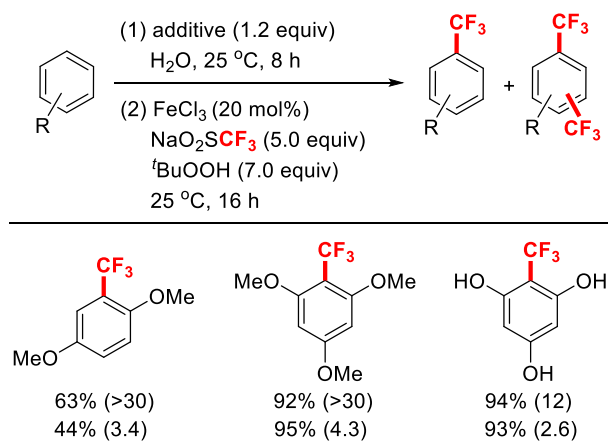
メチル化反応が進行することを初めて見出した (Scheme 1) (誌上発表-5)。本反応では、トリフルオロメチルラジカルを用いているため、シクロデキストリンを添加しない系では位置異性体の混合物が得られるのに対し、シクロデキストリンを添加するだけで位置選択性を劇的に向上させることができた。

**Scheme 1.** Substrate Scope: Control of Regioselectivity<sup>a</sup>



また、Scheme 2 に示す基質では、シクロデキストリンを添加しないと、トリフルオロメチル基が一つ導入された生成物と二つ導入された生成物の混合物が得られるのに対し、シクロデキストリンを添加することで、トリフルオロメチル基の導入を一つに抑えることに成功した (Scheme 2)。

**Scheme 2. Substrate Scope: Single Trifluoromethylation<sup>a</sup>**



また、本反応をグラムスケールで行なっても、収率が低下することなく、目的とするトリフルオロメチル化体が高位置選択的に得られることや、<sup>1</sup>H NMR 実験により、反応溶媒中で基質がシクロデキストリンに包接されることを確認している。

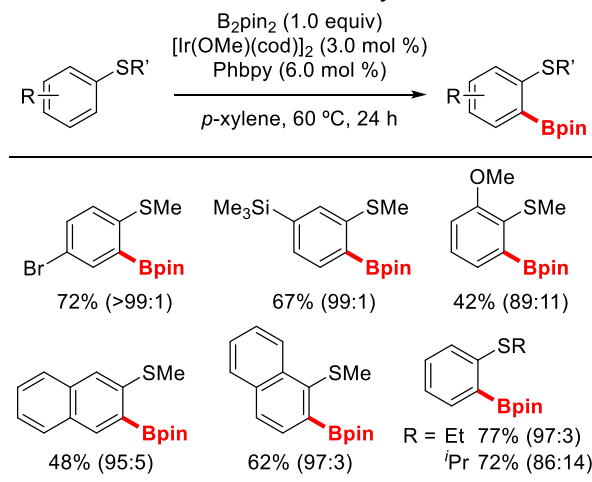
### (2) 配位子による C-H ボリル化反応の位置選択性の制御

配向基を利用する芳香族化合物の C-H 変換反応が通常は基質のオルト位で進行するのに対し、C-H ボリル化反応は触媒活性種と基質の置換基の立体反発を回避するためメタ位およびパラ位で進行するため、オルト位選択的な C-H ボリル化は困難だった。澤村らは、シリカゲルに担持したコンパクトな単座ホスフィン配位子をもつイリジウム触媒を用いることで、オルト位選択的な C-H ボリル化を初めて達成している<sup>[9]</sup>。研究代表者らも、芳香族基質とボリル化剤との間の Lewis 酸-塩基相互作用や、触媒配位子と基質間での Lewis 酸-塩基相互作用を利用することにより、芳香族化合物のオルト位選択的な C-H ボリル化反応の開発に成功した<sup>[2,10]</sup>。本研究では、イリジウム触媒の配位子上の置換基をかえるだけで、反応の位置選択性が劇的に変化する反応系を二つ見出したので、それぞれ報告する。

先ほど述べたように、芳香族化合物の C-H ボリル化反応は、通常はメタ位およびパラ位で進行する。実際に、イリジウム/*dtbpy* 触媒によるチオアニソールの C-H ボリル化を行ったところ、メタ位およびパラ位で反応が進行し、オルト位がボリル化された生成物はほとんど得られなかった。それに対し、同じビピリジル系配位子である *Phbpy* を用いたところ、反応の位置選択性は劇的に変化し、ほぼオルト位のみで反応が進行するようになった (誌上発表-1)。

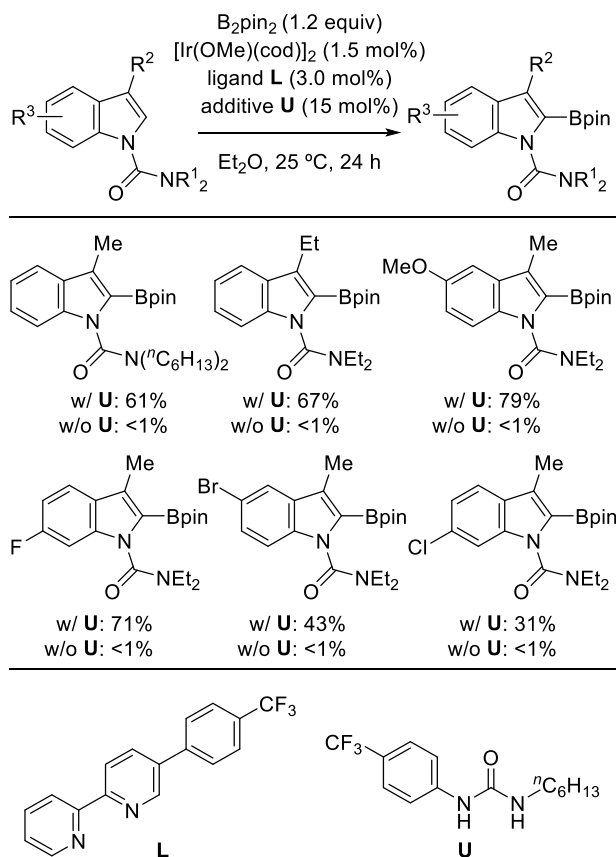
本反応は、様々な置換基や官能基を有するチオアニソール類でいずれもオルト位選択的に反応が進行した (Scheme 3)。なお、本研究では、立教大学・山中正浩教授らと計算化学に関する共同研究を行ない、位置選択性の発現メカニズムを明らかにした。

**Scheme 3. *ortho*-Selective C-H Borylation of Thioanisols**



また、1,3-二置換インドールの 2 位は立体的に込み合っているため、C-H ボリル化反応は通常は 2 位では進行せずに、インドール骨格のベンゼン環上で進行する。実際に、イリジウム/*dtbpy* 触媒を用いて反応を行なうと、C-H ボリル化反応はベンゼン環上の 5 位や 6 位で進行し、位置異性体の混合物が得られた。それに対し、同じビピリジル型配位子である (4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ )*bpy* を用いて反応を行なうと、反応位置が劇的に変化し、2 位のみで反応が進行することが明らかになった (誌上発表-2)。また、興味深いことに、触媒量の尿素誘導体を添加することで、反応が劇的に加速されることを見出した。尿素誘導体が基質に含まれるアミド基と水素結合を形成することで、基質が求電子的に活性化されるとともに、アミド基がねじれるために 2 位周りの立体障害が軽減されたため、反応が加速されたと考えている。

**Scheme 4.** 2-Position-selective C-H Borylation of Indoles



その他にも、1,6-水素移動反応を利用する糖類であるフルクトピラノース誘導体の位置選択的な  $C(sp^3)$ -H アルキル化反応の開発 (誌上発表-3)、マンガン触媒による位置選択的な  $C(sp^3)$ -H 臭素化反応の開発 (誌上発表-4)、および光有機触媒によるアニリン誘導体の不活性な C-N 結合切断を伴うボリル化反応の開発 (誌上発表-6) にそれぞれ成功した。

**参考文献**

- [1] Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. A *meta*-selective C-H borylation directed by a secondary interaction between ligand and substrate. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 712-717.
- [2] Li, H.-L.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. Lewis Acid-Base Interaction-Controlled *ortho*-Selective C-H Borylation of Aryl Sulfides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1495-1499.
- [3] 総説 : Kuninobu, Y.; Torigoe, Y. Recent Progress on Transition Metal-catalysed Regioselective C-H Transformations Based on Noncovalent Interactions. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4126-4134
- [4] (a) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M.

Regioselective Trifluoromethylation of *N*-Heteroaromatic Compounds using Trifluoromethyldifluoroborane Activator. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387. (b) Shirai, T.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. 2-Position-Selective C-H Perfluoroalkylation of Quinoline Derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1593-1596.

- [5] Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. 4-Position-Selective C-H Perfluoroalkylation and Perfluoroarylation of Six-Membered Heteroaromatic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103-6106.
- [6] Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. Benzylic  $C(sp^3)$ -H Perfluoroalkylation of Six-Membered Heteroaromatic Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10263-10266.
- [7] 例えば、(a) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Means of Photoredox Catalysis. *Nature* **2011**, *480*, 224-228. (b) Liu, P.; Liu, W.; Li, C.-J. Catalyst-Free and Redox-Neutral Innate Trifluoromethylation and Alkylation of Aromatics Enabled by Light. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14315-14321.
- [8] Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed *ortho*-Trifluoromethylation of Arenes Using TFA as a Promoter. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648-3649.
- [9] Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Sawamura, M. Directed *Ortho* Borylation of Functionalized Arenes Catalyzed by a Silica-Supported Compact Phosphine-Iridium System. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058-5059.
- [10] Kuninobu, Y.; Iwanaga, T.; Omura, T.; Takai, K. Palladium-Catalyzed *ortho*-Selective C-H Borylation of 2-Phenylpyridine and Its Derivatives at Room Temperature. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4431-4434.

**研究の発表**

**口頭発表**

1. 水素結合を利用したイリジウム触媒によるチオアニソール類のオルト位選択的な C-H ボリル化、曾 嘉林、内藤 森生、鳥越 尊、山中 正浩、國信 洋一郎、日本化学会第 100 春季年会、1H8-25、

2020年3月22日-25日、東京

- シクロデキストリンによる包接を利用した鉄触媒による芳香族化合物の位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の開発、盧 旭、鳥越 尊、國信 洋一郎、日本化学会第 100 春季年会、2020 年 3 月 22 日-25 日、東京
- Manganese-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H Bromination, Kumar Sneh, Takeru Torigoe, Yoichiro Kuninobu, 日本化学会第 100 春季年会、2020 年 3 月 22 日-25 日、東京
- Regioselective C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Fructopyranose Derivative by 1,6-HAT, Yanru Li, Shoto Miyamoto, Takeru Torigoe, Yoichiro Kuninobu, 日本化学会第 101 春季年会、2021 年 3 月 19 日-22 日、オンライン

#### ポスター発表

- 曾 嘉林、鳥越 尊、國信 洋一郎、単純なビピリジン系配位子をもつイリジウム触媒による芳香族イオウ化合物のオルト位選択的 C-H ボリル化 第 56 回化学関連支部合同九州大会・外国人研究者交流 国際シンポジウム、2019 年 7 月 13 日、福岡
- 曾 嘉林、鳥越 尊、國信 洋一郎、単純なビピリジン系配位子をもつイリジウム触媒による芳香族イオウ化合物のオルト位選択的 C-H ボリル化、第 31 回若手研究者のためのセミナー2019 年 8 月 31 日、福岡
- Jialin Zeng, Takeru Torigoe, Yoichiro Kuninobu, *ortho*-Selective C-H Borylation of Thioanisole Derivatives Using Iridium Catalyst Bearing a Simple Bipyridine-Type Ligand. 第 66 回有機金属化学討

論会、2019 年 9 月 14 日-16 日、東京

#### 誌上発表

- Zeng, J.; Naito, M.; Torigoe, T.; Yamanaka, M.; Kuninobu, Y. Iridium-Catalyzed *ortho*-C-H Borylation of Thioanisole Derivatives Using Bipyridine-Type Ligand. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3485-3480 (DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00946).
- Wang, J.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. Urea-accelerated Iridium-catalyzed 2-Position-selective C-H Borylation of Indole Derivatives. *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 808-811 (DOI:10.1246/cl.200939).
- Li, Y.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. Regioselective C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Fructopyranose Derivative by 1,6 HAT. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3124-3127 (DOI: 10.1039/D1OB00326G).
- Sneh, K.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. Manganese/Bipyridine-catalyzed Non-directed C(sp<sup>3</sup>)-H Bromination Using NBS and TMSN<sub>3</sub>. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 885-890 (DOI: 10.3762/bjoc.17.74).
- Lu, X.; Kawazu, R.; Song, J.; Yoshigoe, Y.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. Regioselective C-H Trifluoromethylation of Aromatic Compounds by Inclusion in Cyclodextrins. *Org. Lett.* in press (DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01259); *ChemRxiv* **2021** (DOI: 10.26434/chemrxiv.14173655.v1).
- Shiozuka, A.; Sekine, K.; Kuninobu, Y. Photoinduced Deaminative Borylation of Unactivated Aromatic Amines Enhanced by CO<sub>2</sub>. submitted; *ChemRxiv* **2021** (DOI: 10.26434/chemrxiv.14397191.v1).