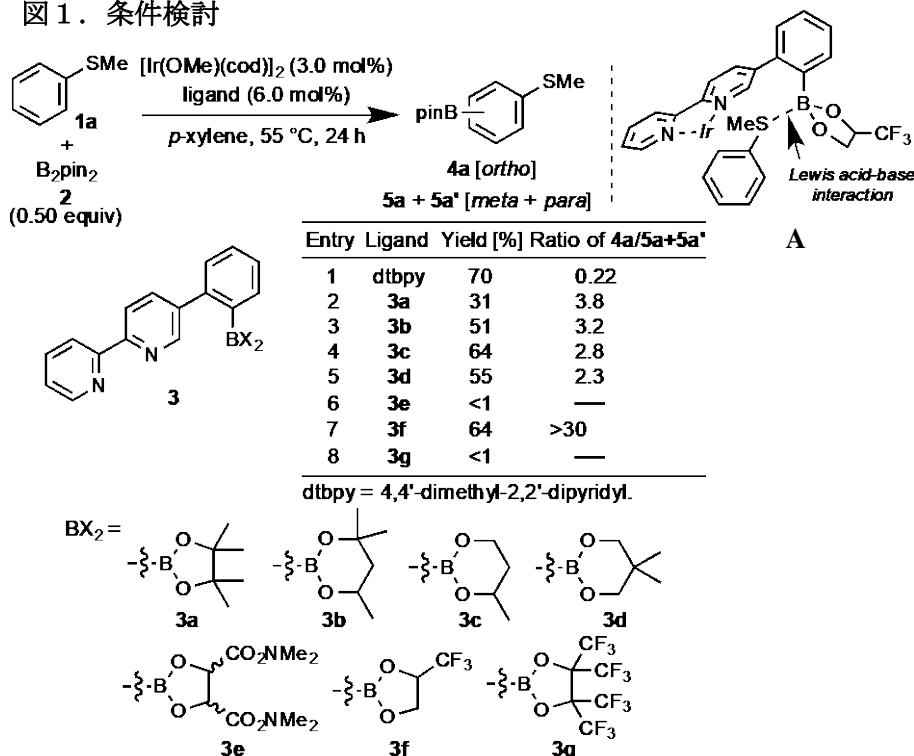


李紅亮は、「Development of *ortho*-Selective C-H Borylation Reaction of Aromatic Compounds (芳香族化合物オルト位選択的 C-H 結合ホウ素化反応の開発)」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

### 1. アリールスルフィドのオルト位選択的 C-H ボリル化反応の開発

C-H 結合は分子内に遍在するため、C-H 結合変換反応では反応点の制御が重要である。この課題は、一般的には基質分子に含まれる配向基を用いることで解決されてきた。一方で、触媒によって反応点の制御が可能になれば、合成工程数の削減や基質一般性の拡張などの面において優位性がある。そこで李は、位置選択的な C-H 結合官能基化反応を達成しうる非共有結合型分子認識触媒の開発に着手した。特に C-H 結合を C-B 結

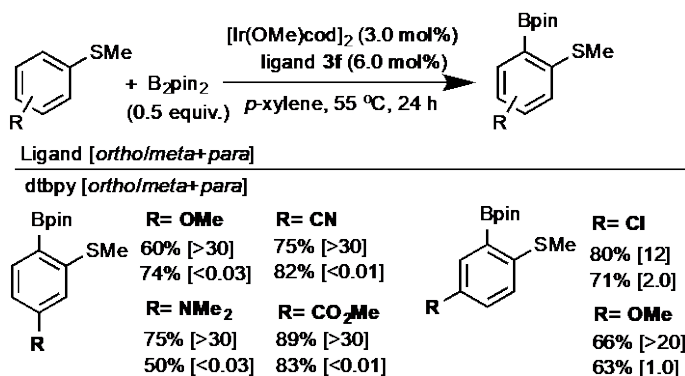
図 1. 条件検討



合に変換する C-H ボリル化反応に興味を持った。これは C-B 結合が、鈴木カップリングをはじめとする様々な反応により他の官能基に容易に変換が可能であるためである。イリジウム触媒を用いた C-H ボリル化反応は、基質一般性が高く、温和な条件で進行するために、有機合成化学的に有用性が高い。一方で、従来知られているイリジウム触媒による C-H ボリル化反応は、芳香族の置換基の立体障害を避ける位置で、低い選択性で進行することが多かった。

李の触媒設計を図 1 に示す。基質としてはアリールメチルスルフィド **1** を用いることとし、触媒の配位子に硫黄原子と相互作用する安定な Lewis 酸部位であるボロン酸エステルを導入することとした (図 1 : 構造 A)。触媒配位子と基質との Lewis 酸-Lewis 塩基相互作用によって、アリールスルフィドのオルト位が触媒活性部位であるイリジウムに近づくことで、オルト位選択的な C-H ボリル化が進行するものと期待した。

図 2. アリールスルフィドのオルト位選択的 C-H ボリル化反応の基質一般性



この基本設計のもとに様々な Lewis 酸部位を構造変換おこなったところ、適度な Lewis 酸性を持つ配位子 **3f** を用いたときに高いオルト選択性 (**4a/5a+5a'** = >30/1) と収率で目的物 **4a** が得られることを見出した (図 1、entry 7)。

最適化した反応条件を用いて、基質一般性の検討を行った (図 2)。その結果、この反応は広い一般性を示すことが分かった。一方で、既に報告されている方法である Lewis 酸部位を持たない dtbpy を配位子として用いたときには、オルト体はマイナーな生成物にしか過ぎなかった。興味深いことに、リガンドのボロン酸部位と相互作用する可能性のあるメトキシ基やアミノ基、エステル基などを含むジ置換ベンゼンを基質とした場合にも、硫黄原子のオルト位で高い選択性で反応が進行することが分かった。

## 2. フェノールやアニリン誘導体のオルト位選択的 C-H ボリル化反応の開発

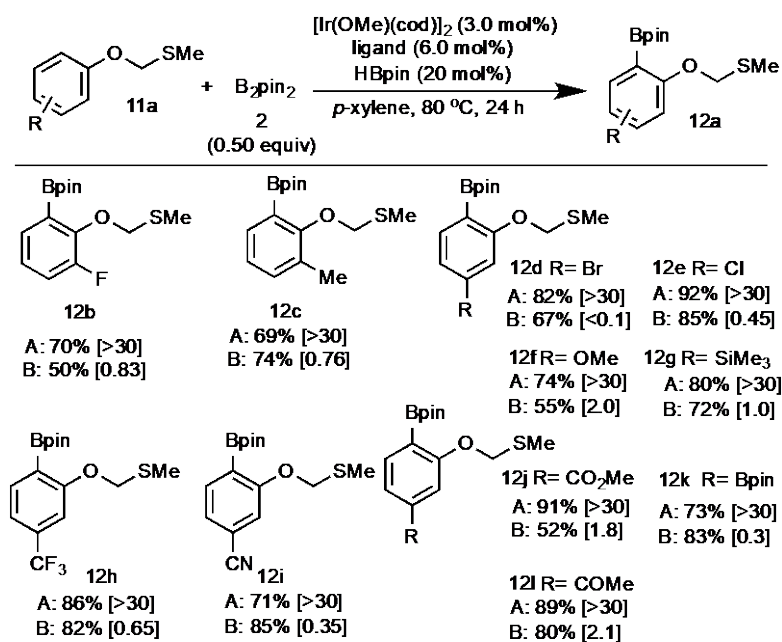
上記で開発した知見を受けて、硫黄原子の C-H ボリル化反応の配向効果に興味を持ち、フェノールやアニリン誘導体のヘテロ原子をメチルチオメチル (MTM) 基で保護した基質のオルト選択的 C-H ボリル化の検討を行った。まず最初にリガンドの検討を行ったところ、上記で見出した **3f** は高いオルト選択性を発現したものの、目的物の収率は中程度にとどまった。そこで様々な構造の配位子を検討したところ、興味深いことに単純な構造を有する電子不足なビピリジン配位子 **3h** を用いると、高収率と高オルト選択性を兼ね備えて目的物が得られることが分かった。

この結果を受けて、基質一般性の検討を行った (図 3)。様々な基質に対して、MTM オキシ基のオルト位で高選択的に反応が進行した。また、アセトアニリドの窒素原子を MTM 基で保護した基質に対してもオルト位選択的な反応が進行し、いずれの基質に対しても良好な結果を与えた。官能基選択性も高く、合成化学的に有用な反応であると考えられる。

生成物はクロスカップリング反応などによって、多様な構造へと変換可能であり、李の開発した反応を鍵工程として、数種の医薬リード化合物の効率合成を達成している。

以上の業績は、C-H 結合官能基化反応の位置選択性や化学選択性を制御する方法の開発に有意に寄与するものであり、博士 (薬科学) の学位論文として合格と認められる。

図 3. フェノール誘導体のオルト選択的 C-H ボリル化反応の基質一般性



<sup>[a]</sup> **12a** (0.50 equiv). The yield is a total yield of *ortho*-, *meta*-, and *para*-products.

<sup>[b]</sup> A: Ligand case, [*ortho/meta* + *para*] ratios. <sup>[c]</sup> B: dtbpy case, [*ortho/meta* + *para*] ratios

