

単純なビピリジン系配位子を用いたイリジウム触媒によるチオアニソール誘導体のオルト位選択的なC-Hホウ素化反応

曾, 嘉林
九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻

<https://hdl.handle.net/2324/4113188>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 修士, 修士
バージョン :
権利関係 :



2020年度 修士論文

単純なビピリジン系配位子を用いた
イリジウム触媒による
チオアニソール誘導体の
オルト位選択的な C-H ホウ素化反応

九州大学大学院総合理工学府

物質理工学専攻修士課程 國信研究室

学籍番号 2ES18162E

氏名 曾 嘉林 印

指導教員 國信 洋一郎 印

提出日 2020年 6月 23日

目次

略語表.....	1
第1章. 序論.....	2
1-1. 有機ホウ素化合物.....	2
1-2. 遷移金属触媒による直接 C-H ホウ素化.....	4
第2章. ビピリジン系配位子を用いたイリジウム触媒によるチオアニソール誘導体のオルト位選択的なホウ素化反応の開発.....	8
2-1. 背景.....	8
2-2. 反応条件の最適化.....	13
2-3. 基質適用範囲.....	19
2-4. 推定反応機構.....	22
2-5. 合成化学への応用.....	25
第3章. 結論.....	27
Supporting Information	28
謝辞.....	40

略語表

Ac	acetyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bpy	bipyridine
cat	catecholboryl
cod	cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
DCE	1,2-dichloroethane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
eg	ethylene glycolato
Et	ethyl
Ind	indenyl
<i>i</i>Pr	isopropyl
Me	methyl
Ph	phenyl
phen	1,10-phenanthroline
pin	pinacolato
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -butyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMPHEN	3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline
Sphos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl

第1章. 序論

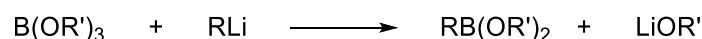
1-1. 有機ホウ素化合物

有機ホウ素化合物は、鈴木-宮浦クロスカップリング反応に代表されるように炭素-炭素結合形成による有機分子の骨格構築に利用可能であるとともに、炭素-ホウ素結合は多様な官能基変換が可能である。また、代表的な有機ホウ素化合物であるボロン酸は、空気下で安定に保存可能であり、取り扱いが容易である。これらの観点から、有機ホウ素化合物は有用な有機合成中間体として大きく注目されており、その効率的な合成法の開発は重要な課題となっている。

有機ホウ素化合物の代表的な合成法として、他の有機金属化合物を出発物質とするトランスメタル化反応による合成法、アルケンやアルキン等を出発物質とするヒドロホウ素化反応による合成法、および有機ハロゲン化合物を出発物質とする遷移金属触媒を用いたホウ素化反応による合成法が挙げられる。以下に各合成法について簡潔に述べる。

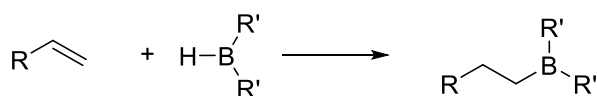
Cole らは有機リチウム化合物とトリアルコキシボランとの反応による、ボロン酸エステルの合成を報告した (Scheme 1-1)¹。トランスメタル化による合成では、反応性が高く、取り扱いに注意が必要な有機リチウム反応剤や有機マグネシウム反応剤 (グリニャール反応剤) を用いる場合がほとんどであり、官能基許容性等の観点から適用可能な基質構造にはやや制限がある。

Scheme 1-1. Preparation of Boronic Esters from Organolithium Reagents and Trialkoxyboranes



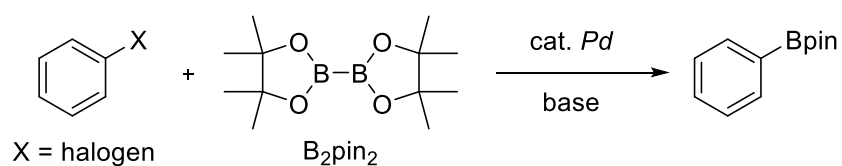
Brown らはオレフィンとジボラン (B_2H_6) との反応による、アルキルボランの合成を報告した (Scheme 1-2)²。アンチマルコフニコフ型の付加反応により生成したアルキルボランは、 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ 酸化により、アルコールへと誘導されている。ヒドロホウ素化反応は、原子効率に優れ、遷移金属触媒の利用などにより様々な反応制御法が報告されており、有用な反応と言える。しかしながら、本手法は芳香族有機ホウ素化合物の合成に適用することはできない。

Scheme 1-2. Preparation of Alkylboranes from Olefins and Hydroboranes



宮浦らは、パラジウム触媒と塩基の存在下、アリアルハライドとビス（ピナコラート）ジボロン(B_2pin_2)との反応による、芳香族有機ホウ素化合物の合成を報告している (Scheme 1-3)³。この合成法は官能基許容性にも優れ、有用な芳香族有機ホウ素化合物の合成法と言えるが、基質中にあらかじめハロゲンを導入しておく必要がある。

Scheme 1-3. Preparation of Arylboranes from Aryl Halides and Diborons using Palladium Catalyst



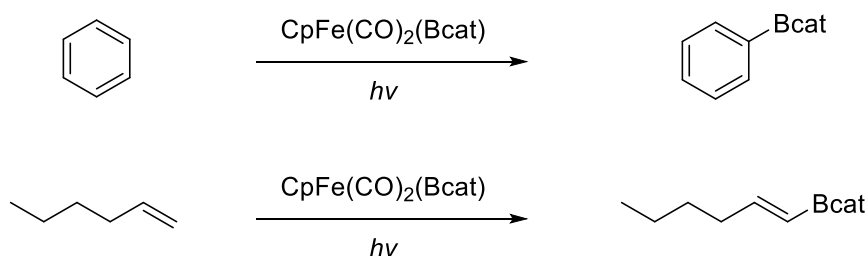
これらの合成法は、今なお有機ホウ素化合物の合成に広く用いられている。一方で、炭素-炭素不飽和結合やハロゲンなどの官能基変換による合成手法であるため、基質の調製を必要とし、合成が多段階に亘るなどの問題点が残されており、改善の余地があるといえる。

1-2. 遷移金属触媒による直接 C-H ホウ素化

上述したような従来の有機ホウ素化合物の合成法の課題を解決する効率的な手法として、遷移金属触媒を用いた C-H 結合の直接ホウ素化反応が大きく注目を集め、精力的に研究が行われている⁴。その歴史は、遷移金属ホウ素錯体と炭化水素との量論反応の研究から始まった。

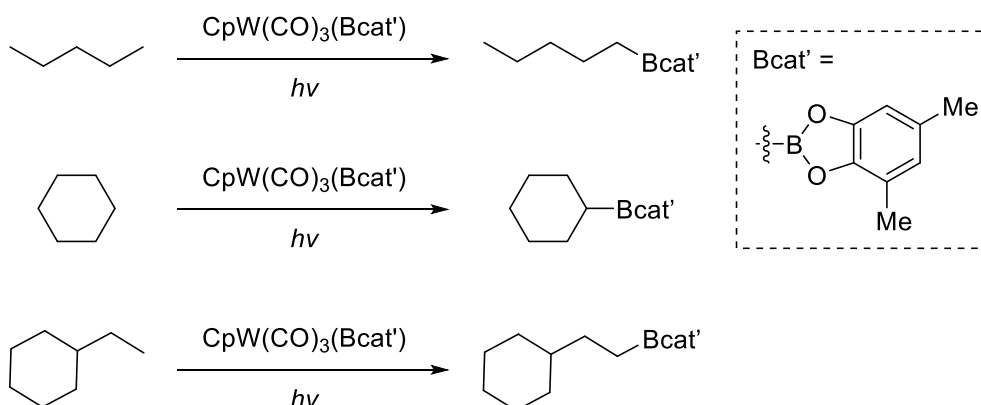
1995 年、Hartwig らは単純な芳香族化合物やアルケンと $\text{CpFe}(\text{CO})_2(\text{Bcat})$ との反応を光照射下で行うことにより、初めて単純炭化水素の C-H 結合の直接ホウ素化反応に成功した (Scheme 1-4)⁵。

Scheme 1-4. Borylation of Alkenes and Arenes by Iron Complex



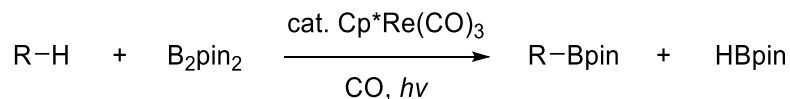
また、Hartwig らは類似のタングステン錯体を用いることで、脂肪族炭化水素の C-H 結合ホウ素化反応を実現した (Scheme 1-5)⁶。

Scheme 1-5. Borylation of Alkenes and Arenes by Tungsten Complex



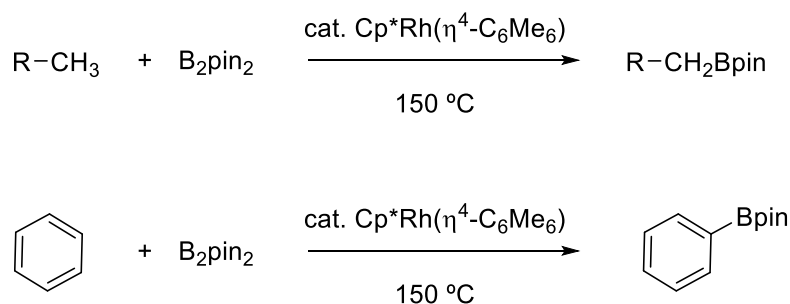
上述した二例はいずれも錯体の量論反応であり、触媒的な反応条件の登場が待たれていた。1999 年、Hartwig らはレニウム触媒を用い、一酸化炭素雰囲気下、光照射を行うことでアルカンの触媒的なホウ素化反応を達成した (Scheme 1-6)⁷。

Scheme 1-6. Rhenium-Catalyzed Borylation of Alkanes



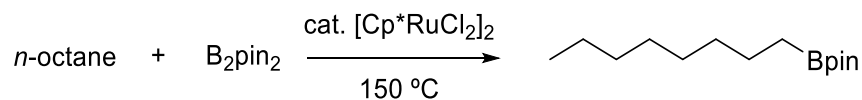
2000年、Hartwigらはロジウム触媒を用いることで、熱的条件でのアルカンや芳香族化合物のホウ素化を報告した (Scheme 1-7)⁸。

Scheme 1-7. Rhodium-Catalyzed Borylation of Alkanes and Benzene



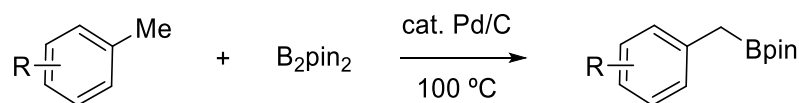
また、Hartwigらはルテニウム触媒も C(sp³)-H 結合のホウ素化に有効であることを報告している (Scheme 1-8)⁹。

Scheme 1-8. Ruthenium-Catalyzed Borylation of C(sp³)-H Bonds



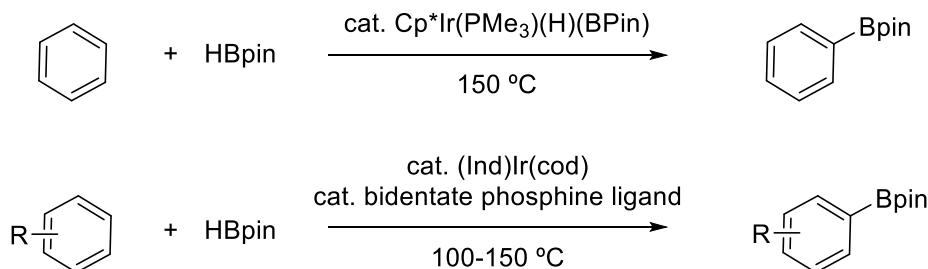
2001年、石山、宮浦らはパラジウム炭素を用いることで、芳香族化合物のベンジル位 C-H 結合のホウ素化を実現した (Scheme 1-9)¹⁰。

Scheme 1-9. Palladium-Catalyzed Benzylic C-H Borylation



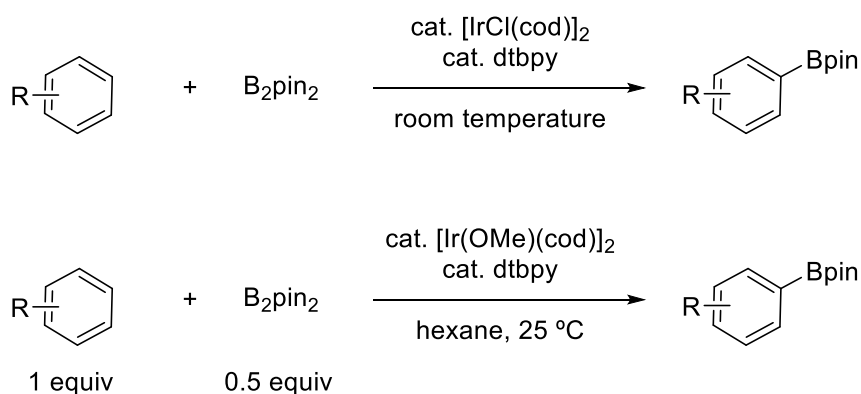
これまでに述べたように、多様な遷移金属触媒を用いた C-H 結合のホウ素化反応が知られているが、現在までにイリジウム触媒の有効性が示されている。Smith らは 1999 年、Hartwig らによるロジウム錯体を用いる熱的な触媒反応に先駆けて、Cp*Ir 錯体を用い、初めてのイリジウム触媒による芳香族化合物の C-H ホウ素化反応を報告した¹¹。しかしながら、この時点では触媒効率は極めて低いものであった。2002 年、Smith らは二座ホスフィン配位子の添加が有効であることを見出し、効率の改善に成功した (Scheme 1-10)¹²。

Scheme 1-10. Iridium-Catalyzed C-H Borylation of Benzene



2002 年に石山、宮浦、Hartwig らはイリジウム触媒系にピペリジン系配位子を用いることで、高い触媒回転数を示し、室温において芳香族化合物の C-H ホウ素化を達成する、高効率な触媒系の開発に成功した。さらに触媒系を最適化することで、これまで必須であった大過剰量 (溶媒量) の基質を必要としない、極めて効率的な反応条件を確立し、触媒的 C-H ホウ素化反応の精密有機合成への利用に道を拓いた (Scheme 1-11)^{13,14}。

Scheme 1-11. Iridium-Catalyzed Efficient C-H Borylation of Aromatic Compounds



References

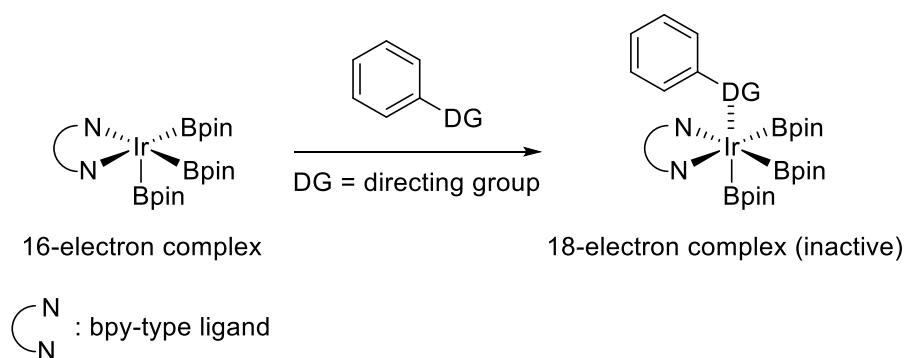
1. Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316.
2. Brown, H. C.; Rao, B. C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6423.
3. Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
4. (a) Mkhaliid, I. A.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. (b) Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3229.
5. Waltz, K. M.; He, X.; Muhoro, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11357.
6. Waltz, K. M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, *277*, 211.
7. Chen, H.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391.
8. Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995.
9. Murphy, J. M.; Lawrence, J. D.; Kawamura, K.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684.
10. Ishiyama, T.; Ishida, K.; Takagi, J.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 1082.
11. Iverson, C. N.; Smith, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696.
12. Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305.
13. Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
14. Ishiyama, T.; Takagi, J.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056.

第 2 章. ビピリジン系配位子を用いたイリジウム触媒によるチオアニソール誘導体のオルト位選択的なホウ素化反応の開発

2-1. 背景

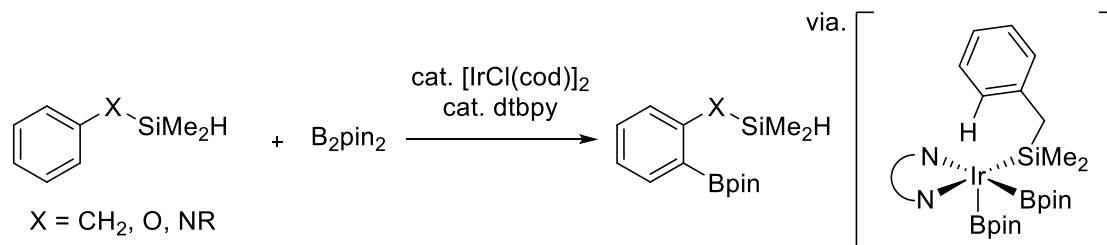
序論でも述べたように、遷移金属触媒を用いた C-H ホウ素化反応は、アリアルボロン酸誘導体を合成する最も効率的な手法の一つであり、中でもビピリジン系配位子を有するイリジウム触媒は、温和な条件下 C-H ホウ素化を達成できる優れた触媒系として知られる。触媒的 C-H 官能基化における重要な課題の一つとして、その位置選択性の制御が挙げられる。イリジウム触媒による芳香族化合物のホウ素化反応は立体障害の影響を強く受けることが知られており、1,3-二置換ベンゼンや対称な 1,2-二置換ベンゼンでは立体的に空いた位置で選択的に反応は進行するものの、一置換ベンゼンの反応を行なった場合、メタ位およびパラ位で反応が進行した生成物の混合物を与える。また、立体的に空いた位置で反応が進行することから、置換基のオルト位で選択的にホウ素化を進行させることは困難である¹。通常、触媒的なオルト位選択的な C-H 結合官能基化を実現するためには、金属中心に直接配位する配向基が多用される。しかしながら、イリジウム/bpy 系を用いた C-H ホウ素化の活性種は 16 電子錯体であるトリス (ボリル) イリジウム錯体であることが知られており、配向基の配位により不活性な 18 電子錯体が生成するため反応が進行しない (Scheme 2-1)^{1,2}。

Scheme 2-1. Active Species in Iridium/bpy-catalyzed C-H Borylation and Coordination of a Directing Group



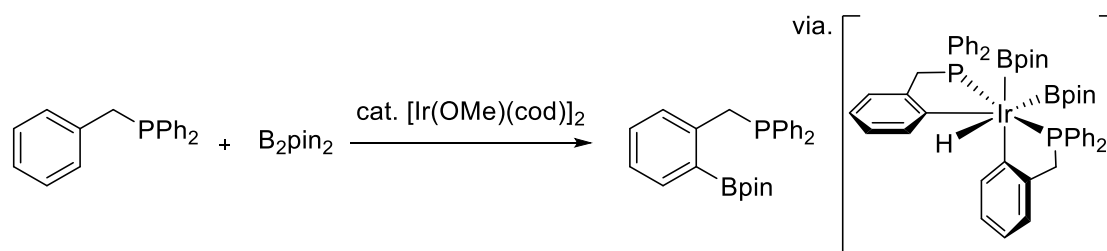
そのため、イリジウム触媒による C-H ホウ素化によりオルト位に置換基を有するアリアルボロン酸誘導体を合成するためには反応設計、すなわち基質構造や触媒構造の工夫が必要となる。その先駆的な例として、Hartwig らは基質構造に工夫を施した例を報告した。すなわち、ヒドロシル基を有する基質を用いることで、X 型の配位子であるシル基がアニオン性配向基として機能し、オルト位選択的な C-H ホウ素化を実現した (Scheme 2-2)³。

Scheme 2-2. *ortho*-Selective C–H Borylation of Phenols, Arylamines, and Alkylarenes using Hydrosilyl Group as an Anionic Directing Group



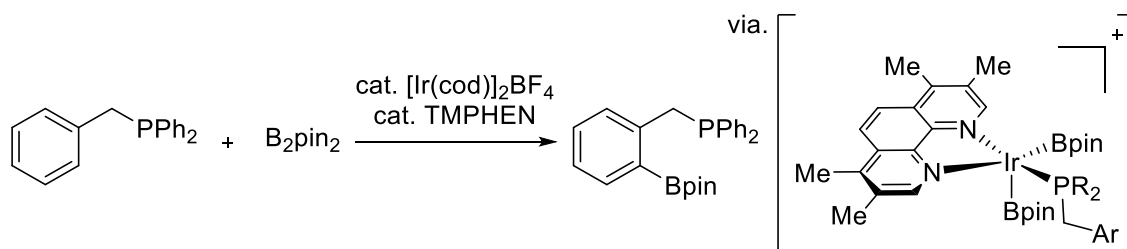
オルト位選択的な C–H ホウ素化を実現する手法として、シンプルな反応設計も報告されている。Clark らは配位子を添加しない反応条件下で、配向基としてホスフィン部位を有する基質のホウ素化反応を実施し、オルト位で選択的に進行することを報告している (Scheme 2-3)⁴。

Scheme 2-3. Phosphine-directed *ortho*-Selective C–H Borylation without Additional Ligands



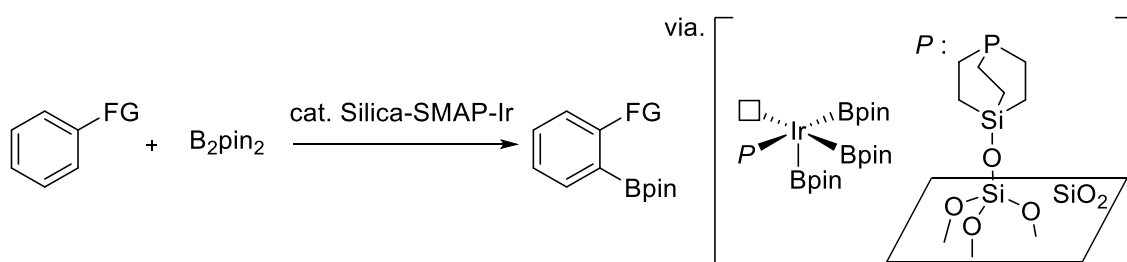
また、Clark らは 3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン (TMPHEN) を配位子として用いながら、配座を空けるためにカチオン性のイリジウム錯体を用いる反応条件も報告している (Scheme 2-4)⁵。

Scheme 2-4. C–H Borylation Using a Cationic Iridium Complex



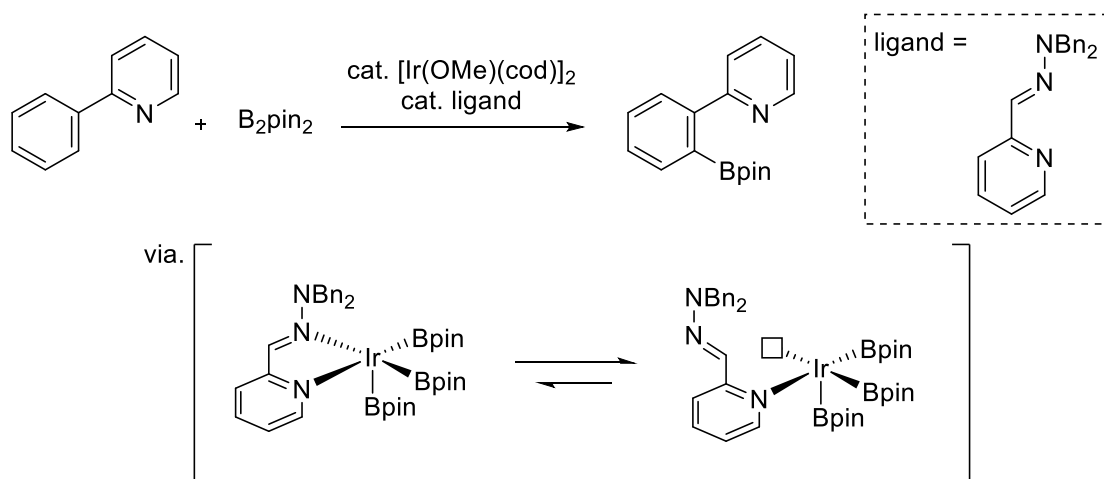
イリジウム上に空の配座を形成するために、配位子の構造に工夫を凝らした例もいくつか報告されている。澤村らはシリカゲルの表面に固定化した単座リン配位子 (SMAP) を開発し、これをイリジウム触媒による C-H ホウ素化に用いることで、様々な官能基のオルト位で選択的にホウ素化反応を進行させることに成功した (Scheme 2-5)⁶。

Scheme 2-5. Iridium-catalyzed *ortho*-Borylation of Functionalized Arenes Using SMAP



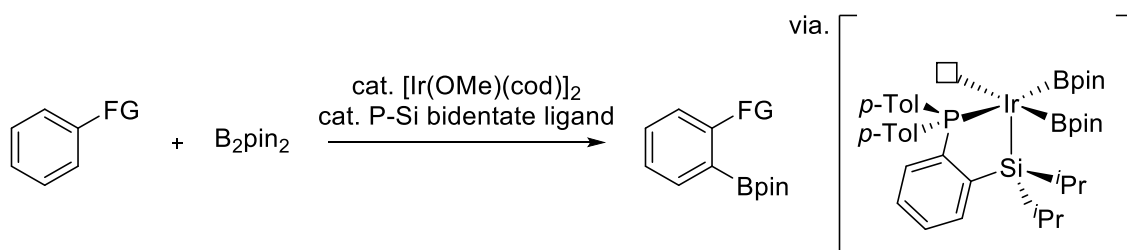
Fernández と Lassaletta らは、系中で配向基と交換できる Hemilabile な二座配位子を設計し、2-フェニルピリジン誘導体のオルト位選択的な C-H ホウ素化が可能であることを報告している (Scheme 2-6)⁷。

Scheme 2-6. C-H Borylation Reaction of Benzylic Amines by Using Hemilabile Ligand



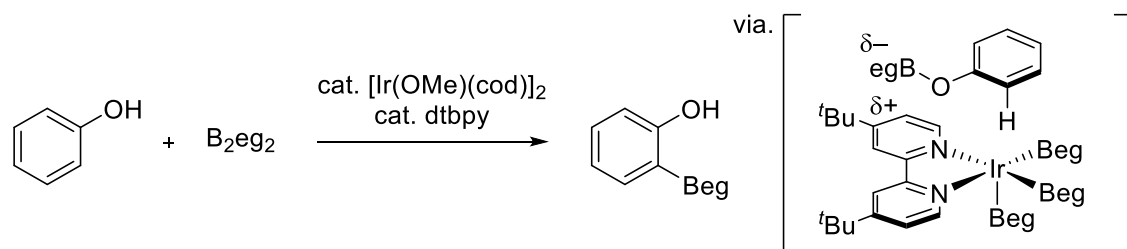
Smith らは L 型配位子と X 型配位子を組合せることにより、アニオン性の二座配位子を合成し、様々な官能基のオルト位での選択的なホウ素化反応に適用可能であることを示した (Scheme 2-7)⁸。

Scheme 2-7. *ortho*-Selective C–H Borylation Using Monoanionic Bidentate Ligands



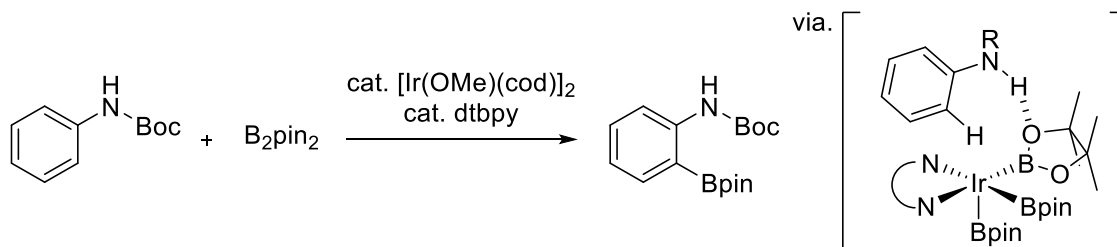
金属中心との相互作用ではなく、配位子との外圈的な相互作用を利用した反応位置の制御法も知られる。Smith らはフェノールとビス (エチレングリコラート) ジボロン (B_2eg_2) から系中で生成する $Ph-OBeg$ と、ピピリジン系配位子の間の静電相互作用を利用し、フェノールのオルト位選択的なホウ素化を報告している (Scheme 2-8)⁹。

Scheme 2-8. Iridium-catalyzed *ortho*-Borylation of Phenols Directed by Substrate-Ligand Electrostatic Interactions



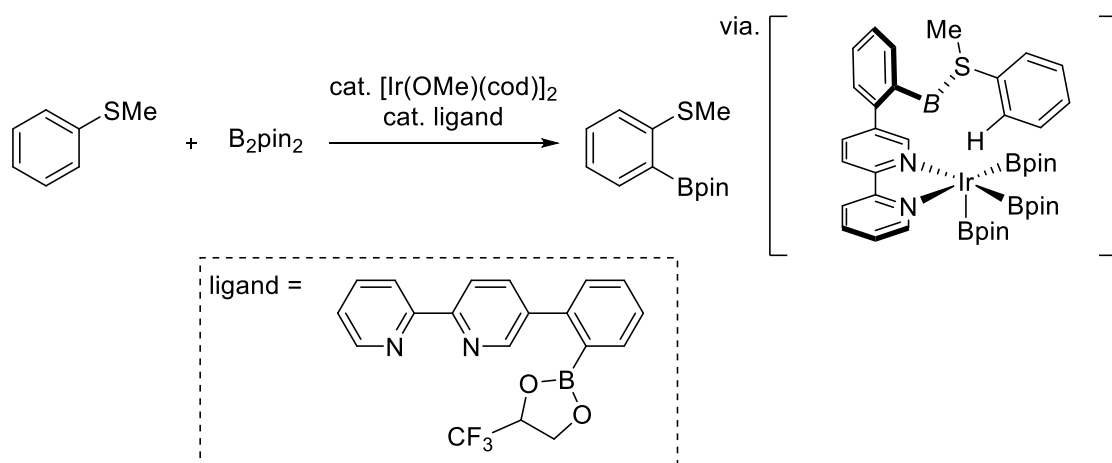
また、Smith らは Boc 保護されたアニリン誘導体の C–H ホウ素化反応が、基質の N–H プロトンと活性種のボリル配位子の酸素との水素結合により、オルト位で選択的に進行することを見出した (Scheme 2-9)¹⁰。

Scheme 2-9. *ortho*-Selective Borylation of Anilines Controlled by Outer-Sphere Direction



所属研究室では、Lewis 酸部位を有するピペリジン配位子を設計し、硫黄との Lewis 酸-塩基相互作用を利用することで、チオアニソール誘導体のオルト位選択的なホウ素化反応を報告している (Scheme 2-10)¹¹。

Scheme 2-10. *ortho*-Borylation of Thioanisoles Controlled by Lewis Acid-Base Interaction



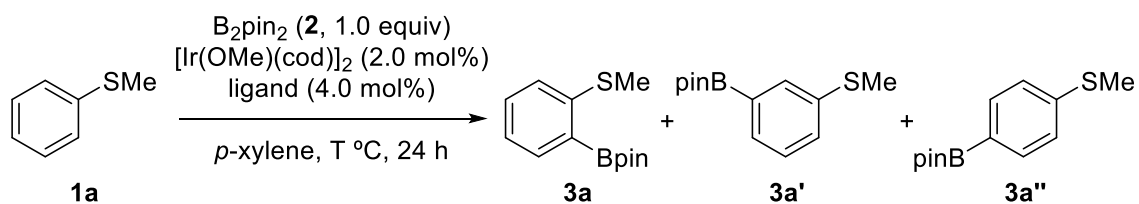
今回、私は興味深い配位子効果を見出し、単純なピペリジン系配位子を用いた場合でも、イリジウム触媒によるチオアニソール誘導体の C-H ホウ素化がオルト位で選択的に進行することを見出した¹²。

2-2. 反応条件の最適化

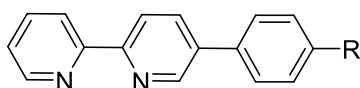
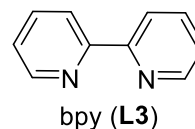
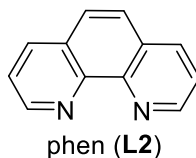
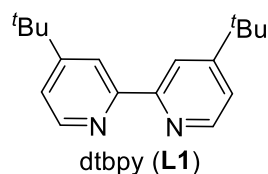
配位子検討

[Ir(OMe)(cod)]₂ (2.0 mol%) および配位子 (4.0 mol%) の存在下、チオアニソール (**1a**) と 1 当量の B₂pin₂ (**2**) の反応を 80 °C で 24 時間行なった (Table 1)。イリジウム触媒を用いた C–H ホウ素化において最も一般的な配位子である dtbpy (**L1**) や 1,10-フェナントロリン (phen, **L2**) を用いた場合には、通常の C–H ホウ素化においてみられるように、主にメタ位およびパラ位で反応が進行した生成物 **3a'** と **3a''** の混合物が得られた (entries 1 and 2)。一方で、無置換の bpy (**L3**) を用いたところ、興味深いことにオルト位でホウ素化が進行した **3a** が選択的に生成することを見出した (entry 3)。反応温度を 60 °C としたところ、選択性の向上がみられた (entry 4)。ビピリジンの 5 位にフェニル基が置換した **L4** を用いたところ、収率と選択性が向上した (entry 5)。また、ビピリジンに置換した芳香環の電子状態の効果を調べるために、トリフルオロメチル基の置換した **L5** とメトキシ基の置換した **L6** を用いて検討を行なったが、大きな変化はみられなかった (entries 6 and 7)。また、配位子を添加しない条件では反応がほとんど進行しないことを確認している (entry 8)。これらの配位子効果については、「2-4. 推定反応機構」の項で議論する。

Table 1. Effect of Ligands for C(sp²)-H Borylation of Thioanisole (1a)



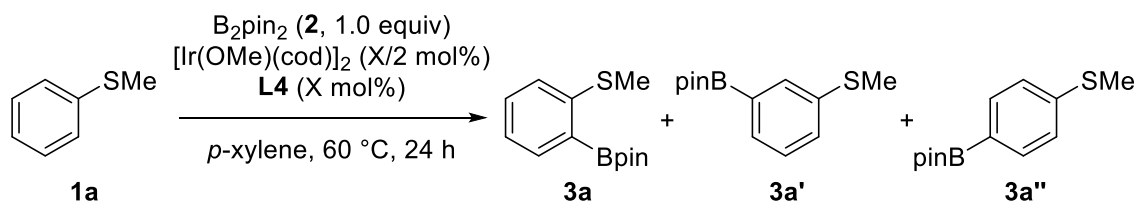
entry	ligand	T (°C)	yield		
			3a	3a'	3a''
1	L1	80	3%	32%	10%
2	L2	80	7%	23%	8%
3	L3	80	50%	6%	2%
4	L3	60	55%	2%	<1%
5	L4	60	57%	1%	<1%
6	L5	60	51%	1%	<1%
7	L6	60	36%	1%	1%
8	-	60	4%	1%	<1%



R = H (**L4**)
 CF₃ (**L5**)
 OMe (**L6**)

触媒量の検討

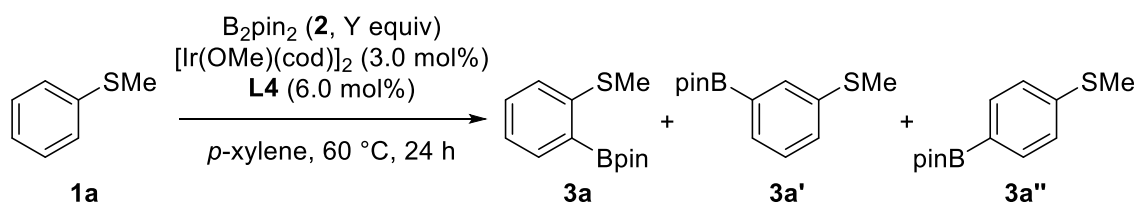
反応温度を 60 °C とし、配位子として **L4** を用いて触媒量の検討を行なった (Table 2)。触媒量を 2.0 mol% に減らした場合、ホウ素化生成物の収率は 30% にとどまった (entry 1)。一方で、触媒量を 6.0 mol% に増量することで、84% 収率でほぼ完全な選択性で **3a** が得られることが明らかとなった (entry 3)。

Table 2. Optimization of Amount of Catalyst

entry	X (mol%)	total yield	Ratio		
			3a	3a'	3a''
1	2.0	30%	99	1	-
2	4.0	58%	98	2	<1
3	6.0	84%	98	2	<1

ホウ素化試薬当量の検討

反応に用いるホウ素化試薬 B_2pin_2 の当量の検討を行なった (Table 3)。 B_2pin_2 の量を 0.50 当量まで減少させたところ、中程度の収率にとどまった (entry 1)。また、0.75 当量用いた場合では 70% 収率でホウ素化生成物が得られた (entry 2)。以上の検討から、1.0 当量 (84% 収率、entry 3) を最適とした。

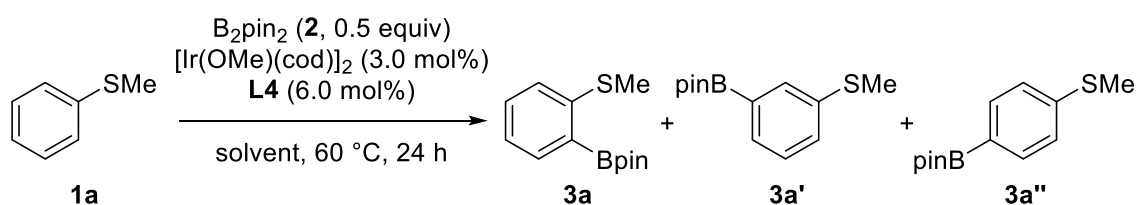
Table 3. Optimization of Amount of Borylation Reagents

entry	Y (equiv)	total yield	ratio		
			3a	3a'	3a''
1	0.50	58%	93	6	1
2	0.75	70%	97	3	<1
3	1.0	84%	98	2	<1

反応溶媒の検討

続いて、溶媒が反応の収率と選択性に及ぼす影響を検討するため、中程度の収率を与える 6.0 mol% のイリジウム触媒と 0.50 当量の B₂pin₂ を用いる反応条件下、反応溶媒の検討を行なった (Table 4)。上述した通り、反応を *p*-xylene 中で行なった場合、58% の収率で高選択的に **3a** が得られた (entry 1)。一方で、THF や 1,4-ジオキサン中で反応を行なったところ、効率よく反応は進行したものの選択性の低下がみられた (entries 2 and 3)。これらの結果は、のちほど議論する水素結合の形成が極性溶媒中で妨げられたことが原因だと考えられる。また、シクロヘキサン中での反応は、ほぼ完全な選択性でオルト位で進行したものの、収率の低下が観測された (entry 4)。

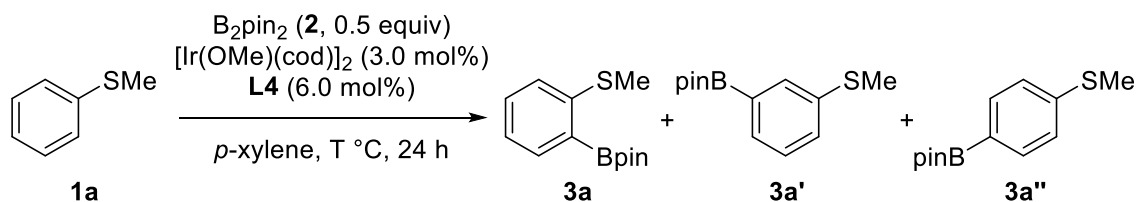
Table 4. Effect of Solvent



entry	solvent	total yield	Ratio		
			3a	3a'	3a''
1	<i>p</i> -xylene	58%	93	6	1
2	THF	55%	84	12	4
3	1, 4-dioxane	66%	86	10	4
4	cyclohexane	35%	99	<1	<1

反応温度の検討

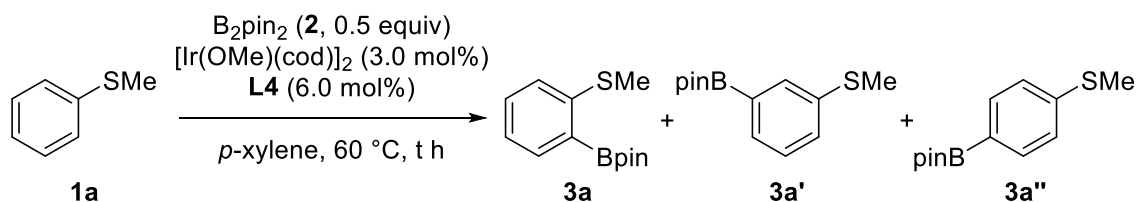
反応温度の検討を行なった (Table 5)。反応を 25 °C や 40 °C で行なった場合では、ホウ素化生成物は得られなかった (entries 1 and 2)。反応温度を 50 °C まで昇温すると、30% 収率で **3a** が生成した (entry 3)。60 °C で反応を行なうことで、58% の収率で高選択的に目的生成物 **3a** を得られた (entry 4)。一方で、反応温度をさらに昇温した結果、メチルチオ基の両方のオルト位でホウ素化が進行したジホウ素化体生成物の生成が確認され、目的生成物 **3a** の収率と選択性の低下がみられた (entries 5-7)。この結果は、のちほど議論する水素結合の形成が高い温度では妨げられたためだと考えられる。

Table 5. Optimization of Reaction Temperature

entry	T (°C)	total yield	ratio		
			3a	3a'	3a''
1	25	-	-	-	-
2	40	-	-	-	-
3	50	30%	100	-	-
4	60	58%	93	6	1
5	70	48%	88	9	3
6	80	53%	84	12	4
7	110	48%	77	16	7

反応時間の検討

続いて、反応時間の検討を行なった (Table 6)。反応時間を 12 時間に短縮したところ、収率の低下が観測された (entry 1)。反応時間を延長し、48 時間で反応を行なったところ、ジホウ素化体の生成が確認され、目的生成物の収率の低下がみられた (entry 3)。

Table 6. Optimization of Reaction Time

entry	t (h)	total yield	ratio		
			3a	3a'	3a''
1	12	35%	99	1	<1
2	24	58%	93	6	1
3	48	45%	99	1	<1

以上の検討から、配位子として **L4** を用い、6.0 mol%のイリジウム触媒の存在下、*p*-xylene 中、60 °C で 1.0 当量の B_2pin_2 と反応させる条件を最適条件と決定した。

2-3. 基質適用範囲の検討

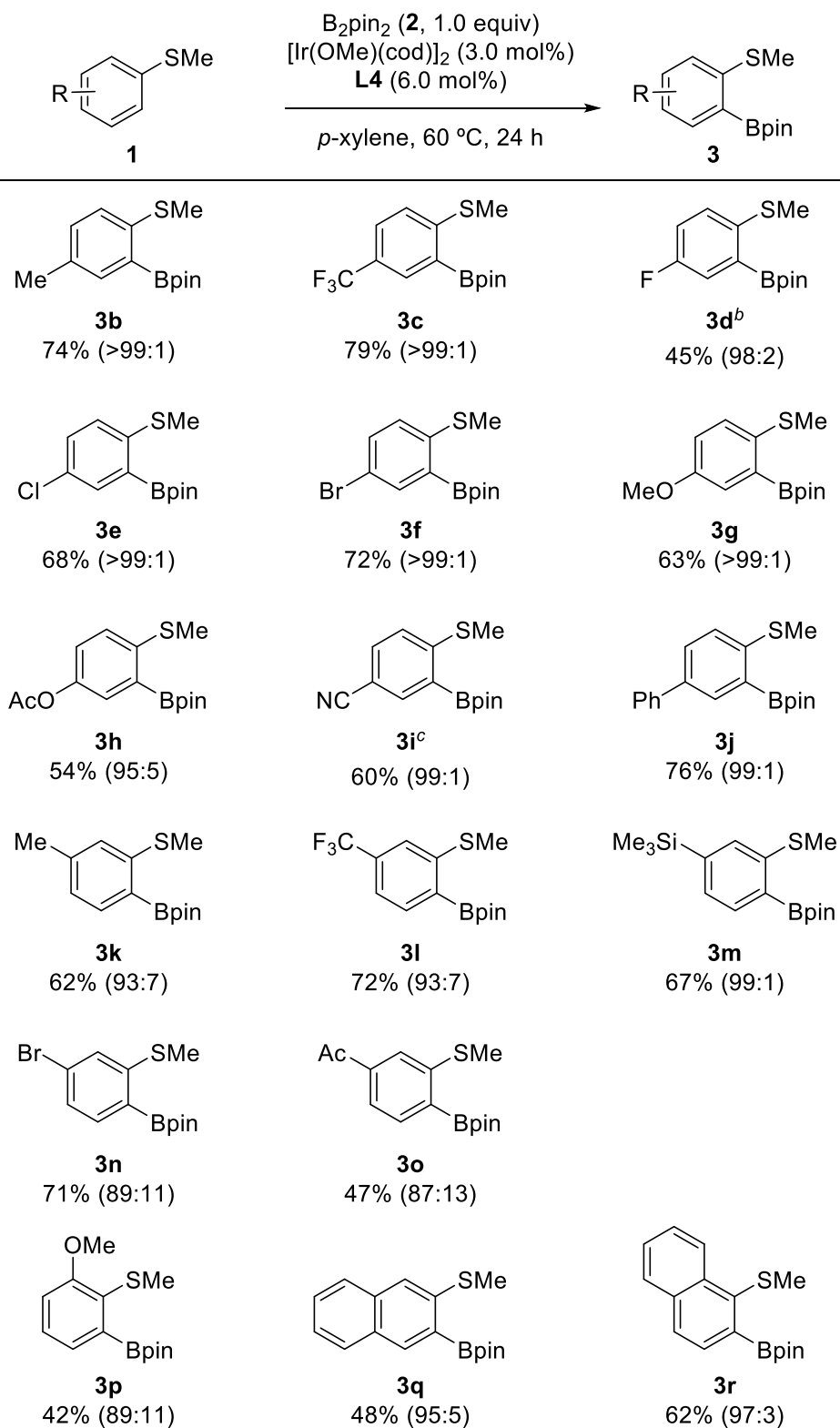
チオアニソール誘導体 1 の適用範囲検討

最適化された反応条件下、様々なチオアニソール誘導体 **1** の反応を検討した (Scheme 2-11)。メチルチオ基のパラ位に置換基を有する基質のホウ素化は、高い位置選択性で目的生成物を与えた。メチルチオ基のパラ位にメチル基やトリフルオロメチル基を有するチオアニソール誘導体 **3b** と **3c** はそれぞれ 74% と 79% の収率で得られた。また、パラ位にハロゲンが置換した生成物 **3d-3f** はいずれも問題なく得ることができた。また、メトキシ基、アセトキシ基、ニトリル基などの官能基がパラ位に置換された基質に関しても、反応は阻害されることなく進行し、**3g-3i** を与えた。また、パラ位にフェニル基が置換した基質において、フェニル基上 C-H 結合は全く変換されず、オルト位ホウ素化生成物 **3j** が効率良く選択的に得られたことから、本触媒系の高い反応制御能が明らかとなった。

メタ位に置換基を有する基質の反応を検討した。メチル基やトリフルオロメチル基、トリメチルシリル基が置換された生成物 **3k-3m** は高収率、高選択的に得られた。また、ハロゲンやアセチル基といった官能基を有する基質の反応も進行し、若干の選択性の低下がみられたものの、対応する生成物 **3n**、**3o** を得ることができた。これらの基質では、反応はより立体的に空いたオルト位で選択的に進行することが分かった。

また、オルト位にメトキシ基の置換した生成物 **3p** は中程度の収率で得られ、ナフタレン骨格を有する基質の反応も効率良く進行し、ホウ素化生成物 **3q** と **3r** を高選択的に与えた。2-メチルチオナフタレンでは反応点が二つ存在するが、立体的にすいた方で優先的に反応が進行した。

Scheme 2-11. Substrate Scope of Thioanisole Derivatives 1^a

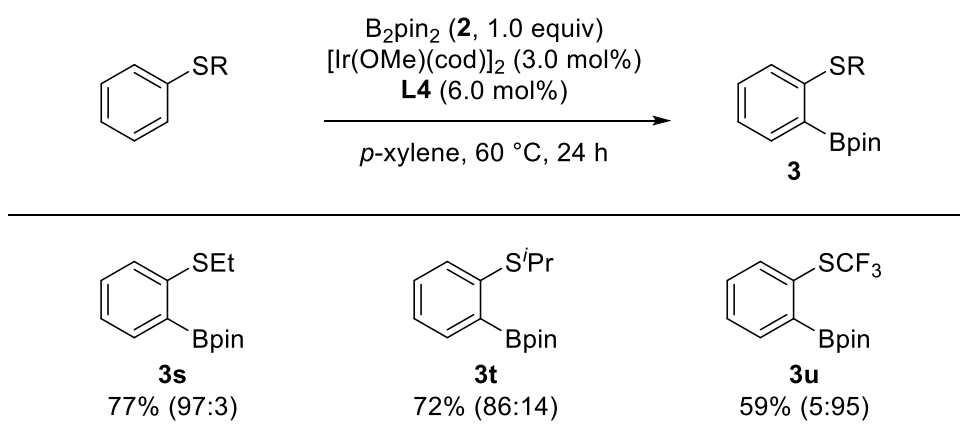


^aRatio of *ortho* to (*meta*+*para*) is reported in parenthesis. ^b50 °C. ^c100 °C.

アルキルフェニルスルフィドの検討

続いて、アルキルフェニルスルフィドの検討を行なった (Scheme 2-12)。硫黄上にエチル基やイソプロピル基の置換した基質の反応も効率良く、オルト位で選択的に進行し、対応する生成物 **3s**、**3t** を効率よく与えた。一方で、硫黄上にトリフルオロメチル基の置換した基質の反応は主にメタ位およびパラ位で進行した。トリフルオロメチル基をもつスルフィドではメタ位およびパラ位で反応が進行したのに対し、アルキル基を有するスルフィドでオルト位選択性が発現したことは、本反応のオルト位選択性発現のメカニズムを明らかにするうえで重要な結果である。2-4. 推定反応機構にてその詳細を述べる。

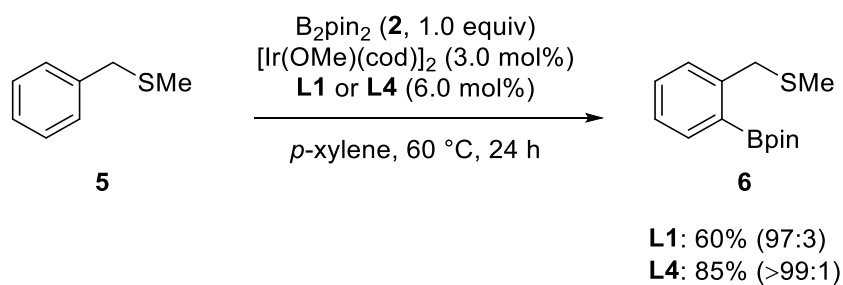
Scheme 2-12. C–H Borylation of Alkyl Phenyl Sulfides



ベンジルメチルスルフィドのホウ素化

ベンジルメチルスルフィド (**5**) のホウ素化を行なった (Scheme 2-13)。最適化したチオアニソールのオルト位選択的 C–H ホウ素化の反応条件を適用したところ、ほぼ完全な選択性でオルト位にホウ素化された生成物 **6** が得られた。興味深いことに、チオアニソール誘導体の C–H ホウ素化ではオルト位選択性を示さず、通常 of 立体支配によりメタ位やパラ位で反応が進行する **L1** を用いて反応を行なった場合でも、オルト位ホウ素化体 **6** が選択的に生成することが明らかとなった。

Scheme 2-13. Borylation of Benzylmethylsulfide **5**

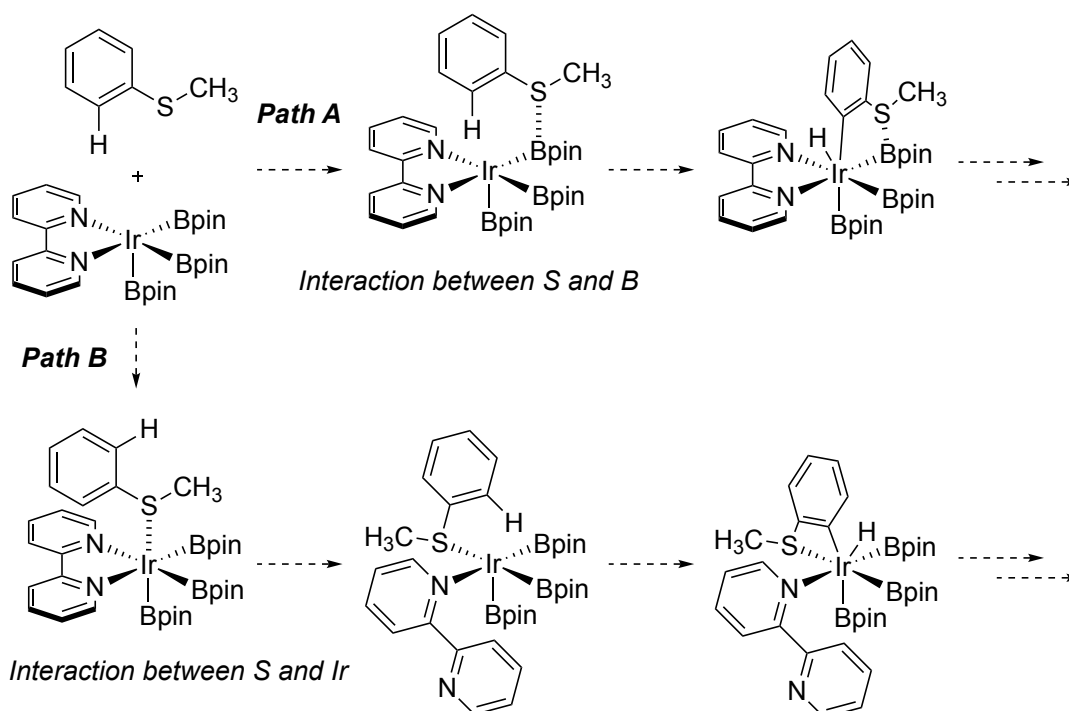


2-4. 推定反応機構

上記反応において、オルト位選択性が発現しうる推定反応機構を二つ想定した(Scheme 2-14)。一つ目は、基質の硫黄原子が活性種であるトリスボリルイリジウムの **Bpin** とのルイス酸-塩基相互作用により、基質オルト位の C-H 結合が金属中心に酸化的付加する **Path A** である。**Path B** は、基質の硫黄原子が直接イリジウム中心に配位し、不活性な 18 電子錯体を与え、ビピリジンは **hemilabile** 型配位子として働き、片方のピリジル基がイリジウムから解離することで 16 電子錯体を与え、準安定状態を経て反応が進行する経路である。

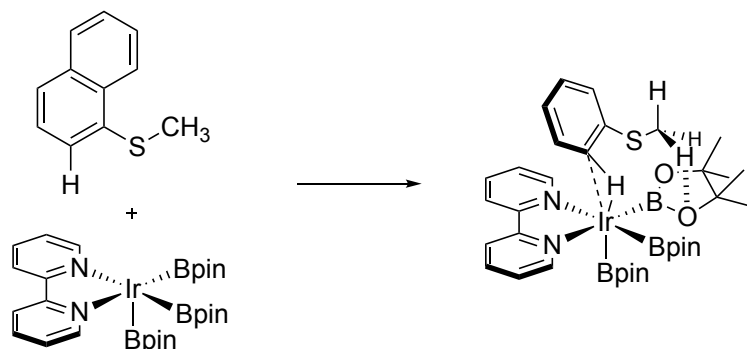
しかしながら、立教大学の山中先生との共同研究により DFT 計算を行ったところ、**Path A** のルイス酸-塩基相互作用は観測されず、**Path B** の片方のピリジル基が解離した状態はエネルギー的に非常に不安定であることが分かったことから、本反応は **Path A** および **B** のいずれでも進行していないことが明らかになった。

Scheme 2-14. Hypothesis of the origin of *ortho*-selectivity for C-H Borylation of Alkyl Phenyl Sulfides



さらなる DFT 計算を行ったところ、チオアニソール誘導体のメチル基の水素原子と錯体上の Bpin 基の酸素原子との水素結合によって、反応の位置選択性が制御されていることが示唆された(Scheme 2-15)。

Scheme 2-15. *ortho*-Selective C–H Borylation of Alkyl Phenyl Sulfides controlled by hydrogen bond.



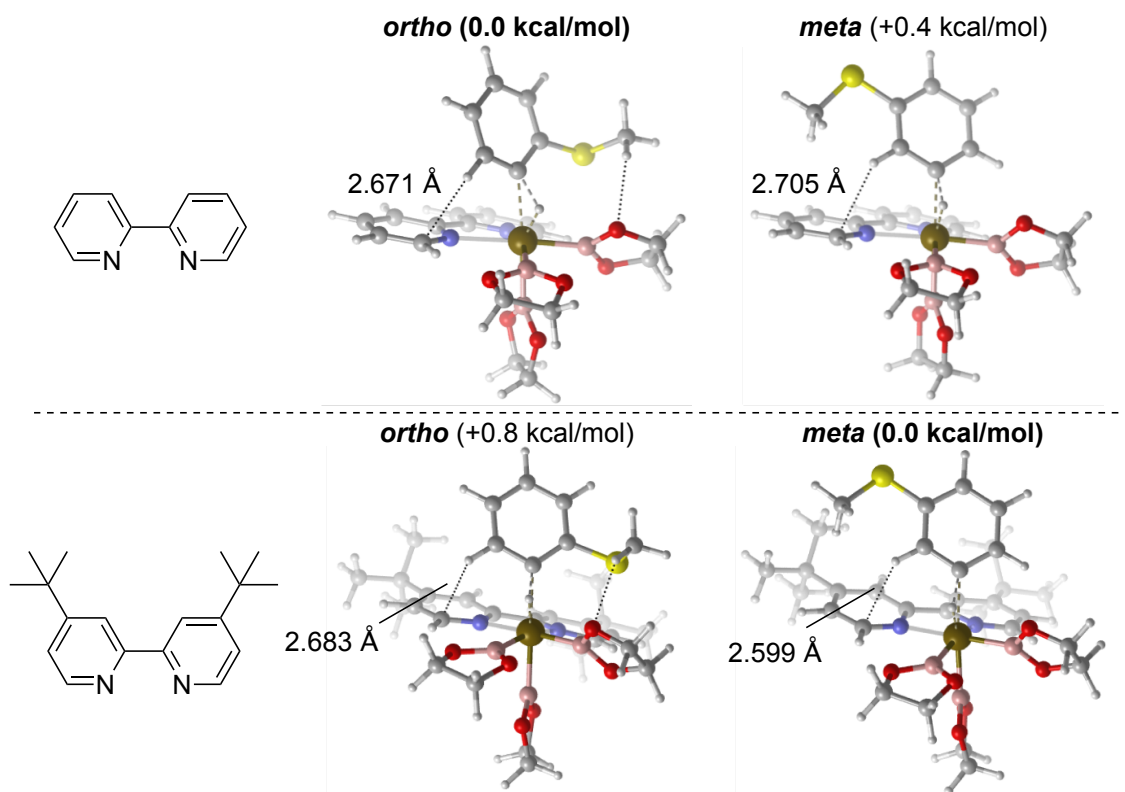
無置換のビピリジンもしくは dtbpy を用いた際に、位置選択性が逆転したため、その原因を明らかにするべく、さらなる計算を行った(Scheme 2-16)。無置換の bpy の場合、オルト位 C-H 結合の活性化が起こる遷移状態のほうがメタ位の C-H 結合活性化に比べて相対的に安定であることが分かった。その原因は、メチル基の C-H 結合と Bpin の酸素原子との水素結合による安定化の有無である。

一方、dtbpy を配位子として用いた際、メタ位ホウ素化生成物を与える遷移状態の方が、オルト位でホウ素化が進行する遷移状態に比べて相対的に低エネルギーであることが分かった。この原因は、基質の芳香環の C-H 結合と配位子のビピリジン環との CH- π 相互作用がビピリジン配位子では弱かったのに対し、dtbpy では *t*-Bu 基の電子供与性によってビピリジン環が電子豊富になり、CH- π 相互作用が強くなったためと考えられる。

アルキルフェニルスルフィドの検討において、硫黄上のメチル基がエチル基やイソプロピル基に置換された際、反応の選択性が徐々に低下していくのは、立体障害により水素結合が弱くなった結果と考えられる。また、硫黄上にトリフルオロメチル基を有する基質でメタやパラ位中心にホウ素化された生成物が得られる原因は、水素結合ができないためだと考えられる。

ベンジルメチルスルフィドのホウ素化において、dtbpy を用いた際でもオルト位がホウ素化された生成物が得られた原因は、基質のベンジル位の C-H 結合とメチル基の C-H 結合がトリスボリルイリジウム錯体の Bpin 基の二つの酸素原子と水素結合を形成したためだと考えられる。

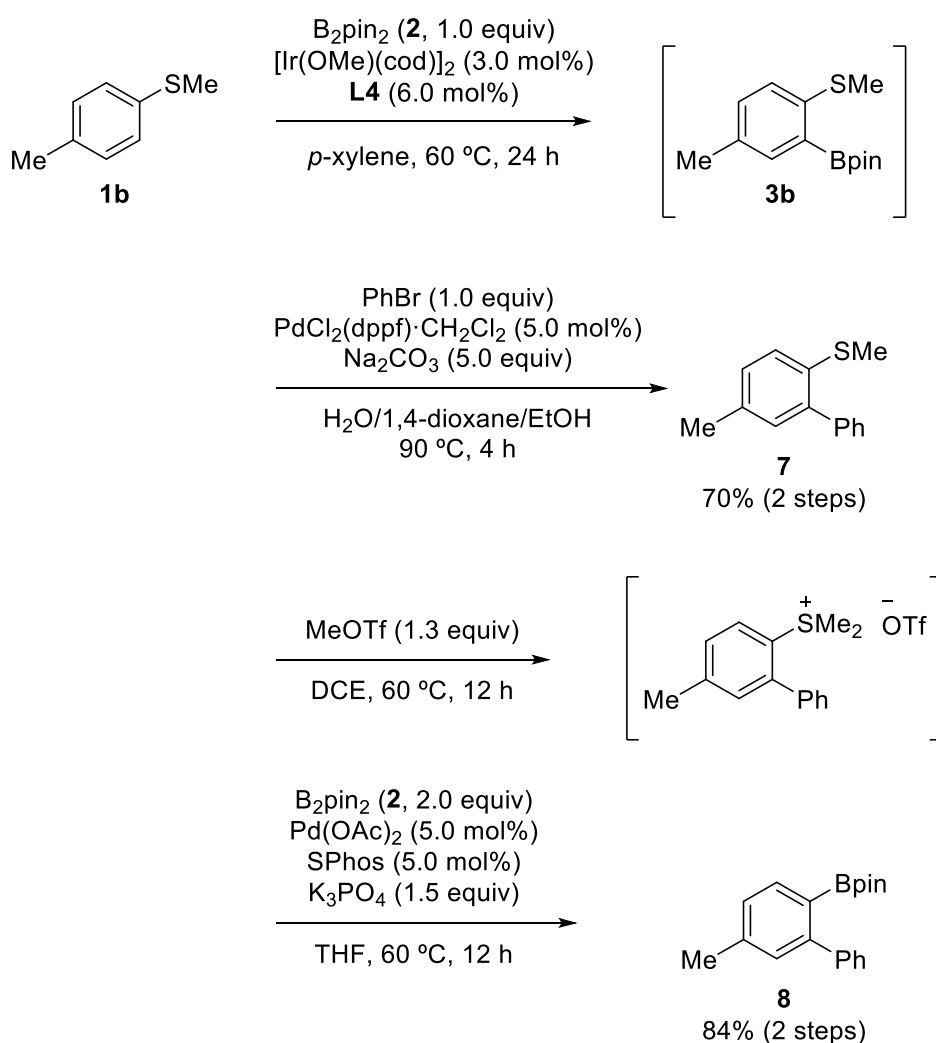
Scheme 2-16. 3D Structures and the Relative Electronic Energies for the C-H Oxidative Addition of Thioanisole Catalyzed by Bpy and Dtbpy.



2-5. 合成化学への応用

本反応の合成化学的有用性を示すため、多置換芳香族化合物の合成に取り組んだ (Scheme 2-17)。パラ位にメチル基の置換した **1b** の反応により、オルト位がボウ素化された **3b** が生成した。**3b** を単離精製することなく、反応混合物を濃縮した後、パラジウム触媒を用いたブロモベンゼンとの鈴木-宮浦クロスカップリング反応により、オルト位にフェニル基の導入された生成物 **7** を二段階、70%収率で得た。続いて、MeOTf との反応により **7** をスルホニウム塩へと変換し、パラジウム触媒の存在下 B₂pin₂ と反応させ、二段階、84%収率で **8** が得られた¹³。

Scheme 2-17. Conversion of Introduced Boryl and Methylthio Group of 3b



References

1. (a) Mkhaliid, I. A.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. (b) Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3229.
2. Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
3. Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534.
4. Crawford, K. M.; Ramseyer, T. R.; Daley, C. J. A.; Clark, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7589.
5. Wright, S. E.; Richardson-Solorzano, S.; Stewart, T. N.; Miller, C. D.; Morris, K. C.; Daley, C. J. A.; Clark, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2834.
6. Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058.
7. Ros, A.; Estepa, B.; López-Rodríguez, R.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11724.
8. Ghaffari, B.; Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Staples, R. J.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14345
9. Chattopadhyay, B.; Dannatt, J. E.; Andujar-De Sanctis, I. L.; Gore, K. A.; Maleczka, R. E.; Singleton, D. A.; Smith, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7864.
10. Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Chattopadhyay, B.; Singleton, D. A.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11350.
11. Li, H.-L.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1495.
12. Zeng, J.; Naito, M.; Torigoe, T.; Yamanaka, M.; Kuninibu, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3485.
13. Minami, H.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 579.

3章. 結論

ビピリジン配位子の興味深い置換基効果を明らかとし、単純な構造のビピリジン系配位子を用いたチオアニソール誘導体のオルト位選択的なホウ素化反応の開発に成功した。C-H ホウ素化において最も一般的な配位子である dtbpy を用いた際には通常立体支配の反応位置であったのに対し、無置換のビピリジン(bpy)を用いた場合には立体的に混んだ、メチルチオ基のオルト位で選択的に反応が進行することを見出した。反応条件の最適化を行うことで、高い位置選択性および官能基許容性を示す反応系を確立した。また、本反応を用いて得られた生成物の導入したホウ素官能基、およびメチルチオ基のいずれも変換可能であることを実証し、入手容易なチオアニソール誘導体を出発原料とした、多様な置換芳香族化合物合成に本手法が応用可能であることを示した。

Supporting Information

Iridium-Catalyzed *ortho*-C–H Borylation of Thioanisole Derivatives Using Bipyridine-Type Ligand

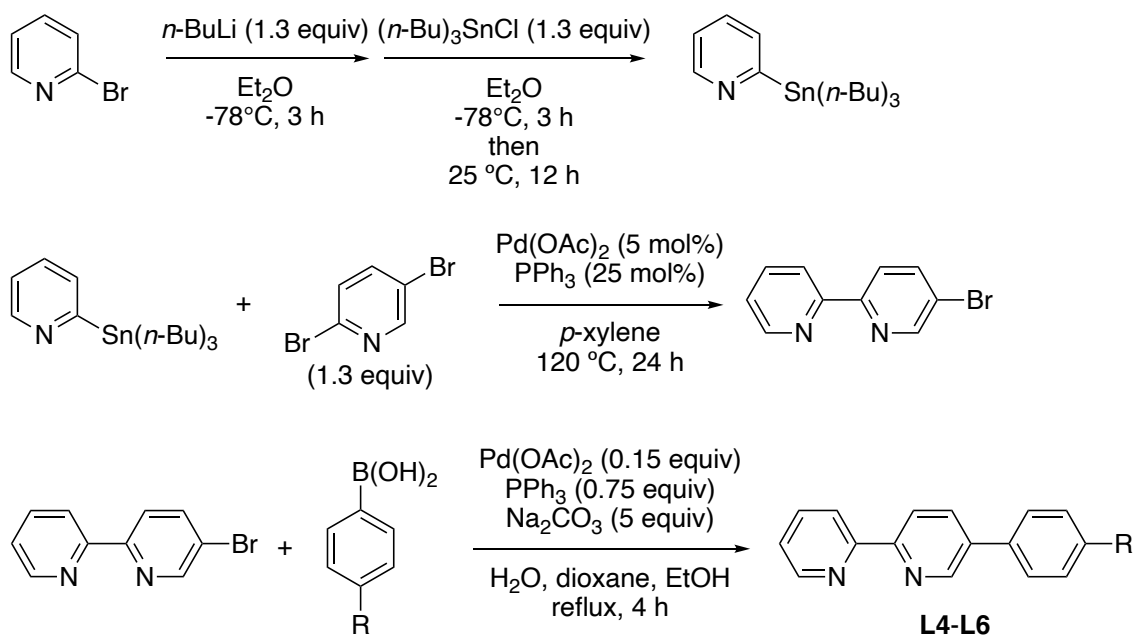
Zeng Jialin

1. General

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise noted. Toluene (anhydrous, Kanto), THF (anhydrous, Wako), acetone (anhydrous, Wako), 1,4-dioxane (anhydrous, Wako), and DCM (anhydrous, Wako) were used as received from commercial sources. Et₂O and *p*-xylene were distilled over CaH₂ prior to use. Thioanisole derivatives **1a**, **1b**, **1d**, **1e**, **1f**, **1i**, **1n**, **1s**, **1t**, **5**, ligands **L1**, **L2**, **L3** and other reagents were purchased from commercial sources and used without further purification.

¹H (400 MHz) and ¹³C (100 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL ECZ400 spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak (CDCl₃ at 7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to CDCl₃ at 77.0 ppm. High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 (EI) spectrometer.

Preparation of ligands L4-6¹



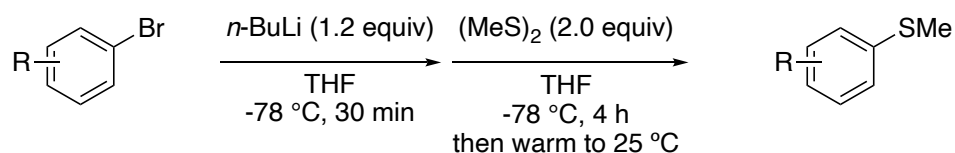
To a 100 mL two-necked flask, 2-bromopyridine (3.16 g, 20.0 mmol) and Et₂O (37 mL) were added. The mixture was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 16 mL, 1.3 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 3 h. To the mixture, *n*-Bu₃SnCl (8.14 g, 25.0 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise. After stirring at -78 °C for 3 h, the resulting mixture was slowly warmed to 25 °C, and stirred at 25 °C for 12 h. The volatiles were removed in vacuo, then Et₂O (37 mL) was added. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give 2-(tributylstannyl)pyridine (6.86 g, 93%).

To a 100 mL two-necked flask, 2-(tributylstannyl)pyridine (7.38 g, 20.0 mmol), 2,5-dibromopyridine (5.92 g, 25.0 mmol, 1.3 equiv), Pd(OAc)₂ (0.225 g, 1.00 mmol, 0.050 equiv), PPh₃ (1.31 g, 5.00 mmol, 0.25 equiv) and *p*-xylene (30 mL) were added. The mixture was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling to room temperature, aq. NaOH (2.0 M, 30 mL) was added and the organic materials were extracted with toluene (3 x 180 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to afford 5-bromo-2,2'-bipyridine (3.46 g, 76%).

To a 100 mL two-necked flask, 5-bromo-2,2'-bipyridine (0.468 g, 2.00 mmol), an aryl boronic acid (2.00 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)₂ (0.0672 g, 0.300 mmol, 0.15 equiv), PPh₃ (0.393 g, 1.50 mmol, 0.75 equiv), Na₂CO₃ (1.06 g, 10.0 mmol, 5.0 equiv), 1,4-dioxane (10 mL), water (6.0 mL), and EtOH (6.0 mL) were added. The mixture was refluxed for 4 h. After cooling to room temperature, the organic materials were extracted with EtOAc (3 x 60 mL), and the combined organic layer was washed with brine (40 mL), and dried over Na₂SO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford **L4-6** (43-86% yields).

Preparation of substrates

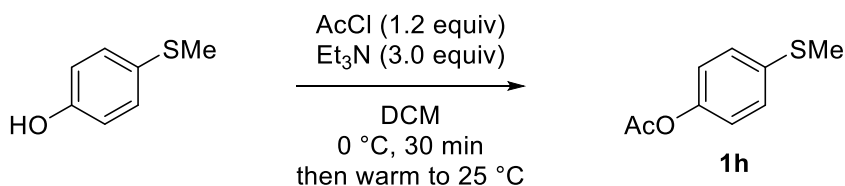
Reaction of aryl lithium with (MeS)₂ (for **1c**, **1g**, **1i**, **1j**, **1k**, **1l**, **1q**, and **1r**)²



To a 200 mL two-necked flask, aryl bromide (10.0 mmol) and THF (40 mL) were added. The mixture was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 7.5 mL, 1.2 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min. To the mixture a THF solution (8.0 mL) of (MeS)₂ (1.88 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise. After stirring at -78 °C for 4 h, the

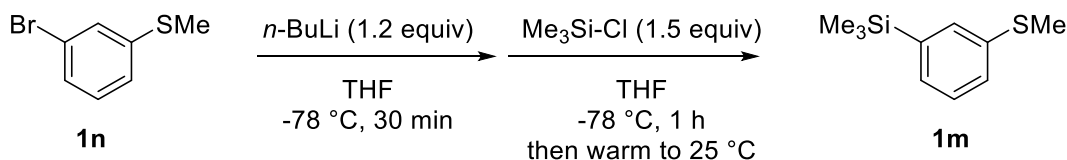
resulting mixture was slowly warmed to room temperature. After removal of the volatiles under reduced pressure, the organic materials were extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford substituted thioanisoles.

Synthesis of 4-(methylthio)phenyl acetate (**1h**)³



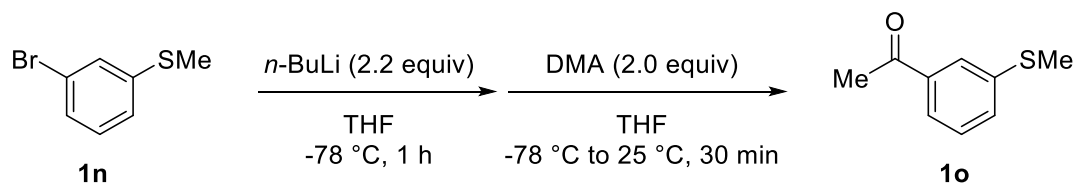
To a 100 mL two-necked flask, 4-methylthiophenol (1.40 g, 10.0 mmol), Et₃N (3.04 g, 30.0 mmol, 3.0 equiv) and DCM (30 mL) were added. The mixture was cooled to 0 °C and DCM (3 mL) solution of AcCl (0.942 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The resulting mixture was slowly warmed to 25 °C. Water (20 mL) was added to the mixture, and the organic materials were extracted with DCM (3 x 60 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1) to afford pure **1h** (1.64 g, 90%).

Synthesis of trimethyl(3-(methylthio)phenyl)silane (**1m**)⁴



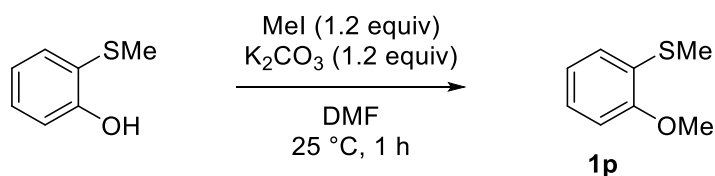
To a 100 mL two-necked flask, 3-bromothioanisole (1.02 g, 5.00 mmol) and THF (20 mL) were added. The mixture was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 3.8 mL, 1.2 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min. To the mixture, Me₃SiCl (0.815 g, 7.50 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h. The resulting mixture was slowly warmed to 25 °C. Water (20 mL) was added to the mixture, and the organic materials were extracted with EtOAc (3 x 90 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane) to afford pure **1m** (0.879 g, 93%).

Synthesis of 1-(3-(methylthio)phenyl)ethan-1-one (**1o**)⁵



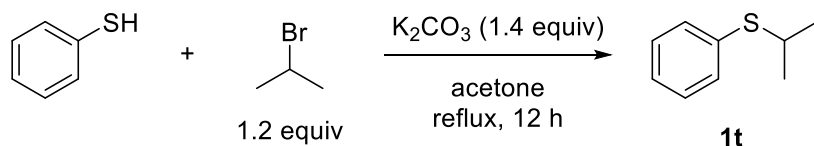
To a 200 mL two-necked flask, 3-bromothioanisole (2.03 g, 10.0 mmol) and THF (50 mL) were added. The mixture was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 14 mL, 2.2 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h. To the mixture, *N,N*-dimethylacetamide (DMA, 1.74 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) was added. The resulting mixture was slowly warmed to 25 °C, and stirred at 25 °C for 30 min, then aq. HCl (1.0 M, 50 mL) was added at 0 °C. Water (100 mL) and Et₂O (100 mL) were added to the mixture, and the organic materials were extracted with Et₂O (1 x 100 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to afford pure **1o** (1.35g, 78%).

Synthesis of (2-methoxyphenyl)(methyl)sulfane (**1p**)⁶



To a 50 mL two-necked flask, 2-methylthiophenol (0.701 g, 5.00 mmol), K₂CO₃ (3.46 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv) and DMF (10 mL) were added. The mixture MeI (0.851 g, 6.00 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h. EtOAc (30 mL) was added to the mixture, and the organic layer was washed with brine (3 x 90 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1) to afford pure **1p** (0.695 g, 90%).

Synthesis of isopropyl phenyl sulfide (**1t**)⁷



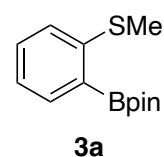
To a 50 mL two-necked flask, thiophenol (0.551 g, 5.00 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (0.967 g, 7.00 mmol, 1.4 equiv), 2-bromopropane (0.738 g, 6.00 mmol, 1.2 equiv) and acetone (15 mL) was added. The mixture was refluxed for 12 h. After cooling to room temperature, water (45 mL) was added and the organic materials were extracted with Et₂O (3 x 150 mL). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by bulb-to-bulb distillation (100 °C, 10 mmHg) to afford **1t** (0.683 g, 90%).

2. Effect of Ligands (Table 1)

To a test tube, [Ir(OMe)(cod)]₂ (2.65 mg, 4.00 μmol, 2.0 mol%), **L4** (1.86 mg, 8.00 μmol, 4.0 mol%), bis(pinacolato)diboron (**2**, 50.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), and *p*-xylene (1.5 mL) were added, and the mixture was premixed for 1 min. To the mixture, **1a** (24.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) was added, and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo. Dodecane (internal standard, 15.0 mg, 0.0881 mmol) was added, and the resulting mixture was analyzed by GC to determine the yield of borylated products.

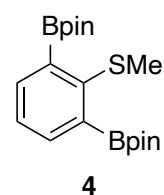
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-(methylthio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (**3a**).²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 12H), 2.45 (s, 3H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.7, 24.8, 84.0, 123.6, 123.9, 131.2, 135.9, 145.2.



2,2'-(2-(Methylthio)-1,3-phenylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (**4**).⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 24H), 2.45 (s, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.3, 24.8, 84.0, 126.6, 135.0, 144.4.

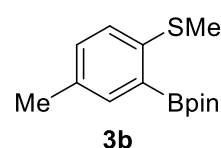


3. Substrate Scope of Thioanisoles **1** and **5** (Scheme 2-11, 2-12, 2-13).

General procedure: To a test tube, [Ir(OMe)(cod)]₂ (3.98 mg, 6.00 μmol, 3.0 mol%), **L4** (2.78 mg, 12.0 μmol, 6.0 mol%), bis(pinacolato)diboron (**2**, 50.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), and *p*-xylene (1.5 mL) were added, and the mixture was premixed for 1 min. To the mixture, **1** (0.200 mmol, 1.0 equiv) was added, and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

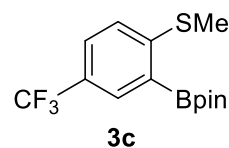
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-2-(methylthio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (**3b**).²

According to the general procedure, the product **3b** (39.1 mg, 74%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 12H), 2.29 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.2, 20.6, 24.8, 83.9, 124.6, 132.0, 133.3, 136.5, 141.4.



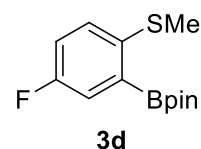
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-(methylthio)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (**3c**).

According to the general procedure, the product **3c** (50.2 mg, 79%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 12H), 2.47 (s, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 24.8, 84.4, 122.9, 124.4 (q, *J* = 270.2 Hz), 125.5 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.7 (q, *J* = 3.9 Hz), 132.5 (q, *J* = 3.9 Hz), 150.7; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.6; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₄H₁₈F₃O₂SB⁺ [M⁺]⁺ 318.1073, Found 318.1070.



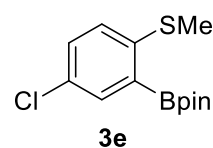
2-(5-Fluoro-2-(methylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**3d**).

The reaction of **1d** using **L4** gave **3d** (24.7 mg, 46%) as yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 12H), 2.44 (s, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.9, 24.8, 84.3, 117.9, 118.1, 122.1, 122.3, 127.0 (d, *J* = 26.8 Hz); ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.4; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₃H₁₈FO₂SB⁺ [M⁺]⁺ 268.1105, Found 268.1106.



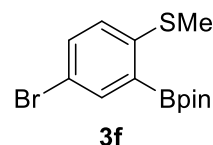
2-(5-Chloro-2-(methylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**3e**).²

According to the general procedure, the product **3e** (38.6 mg, 68%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 12H), 2.43 (s, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.9, 24.8, 84.3, 125.4, 129.9, 131.0, 135.4, 143.6.



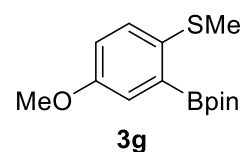
2-(5-Bromo-2-(methylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**3f**).²

According to the general procedure, the product **3f** (47.2 mg, 72%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.8, 24.8, 84.3, 117.8, 125.6, 133.9, 138.3, 144.4.



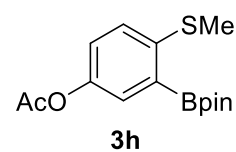
2-(5-Methoxy-2-(methylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**3g**).²

According to the general procedure, the product **3g** (35.3 mg, 63%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.7, 24.8, 55.4, 84.1, 117.2, 120.4, 128.3, 134.9, 157.0.



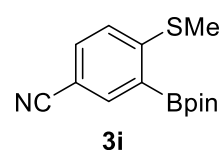
4-(Methylthio)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl acetate (**3h**).

According to the general procedure, the product **3h** (33.3 mg, 54%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 12H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), δ 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.2, 21.0, 24.8, 84.2, 124.4, 125.3, 128.7, 142.5, 147.3, 169.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.6; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₂₁O₄SB⁺ [M⁺]⁺ 308.1254, Found 318.1253.



4-(Methylthio)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzotrile (**3i**).¹¹

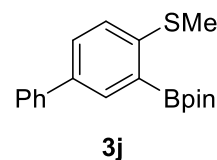
The reaction of **1i** using **L4** gave **3i** (33.0 mg, 60%) as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 12H), 2.47 (s, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz,



CDCl₃) δ 15.0, 24.8, 84.6, 106.7, 119.0, 122.9, 134.1, 139.3, 152.8.

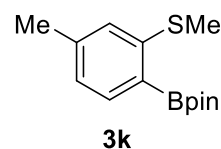
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-(methylthio)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3,2-dioxaborolane (**3j**).²

The reaction of **1j** using **L4** gave **3j** (49.6 mg, 76%) as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 12H), 2.50 (s, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.7, 24.8, 84.0, 124.3, 126.8, 127.0, 128.6, 129.7, 134.6, 136.5, 140.5, 144.4.



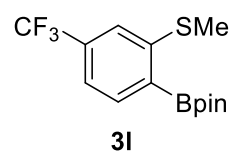
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-methyl-2-(methylthio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (**3k**).²

According to the general procedure, the product **3k** (32.8 mg, 62%) was obtained as a clear oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 12H), 2.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.6, 21.7, 24.8, 83.8, 124.4, 124.5, 136.2, 141.4, 145.1.



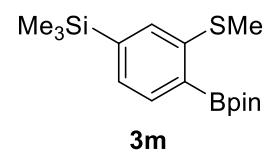
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-(methylthio)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (**3l**).²

According to the general procedure, the product **3l** (45.8 mg, 72%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 12H), 2.48 (s, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.5, 24.8, 84.4, 119.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 120.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.0 (q, *J* = 271 Hz), 133.0 (q, *J* = 32.6 Hz), 136.1, 146.8; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 31.60; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₄H₁₈F₃O₂SB⁺ [M⁺]⁺ 318.1073, Found 318.1073.



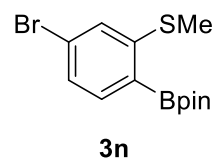
Trimethyl(3-(methylthio)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)silane (**3m**).²

According to the general procedure, the product **3m** (43.2 mg, 67%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.27 (s, 9H), 1.37 (s, 12H), 2.48 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -1.3, 16.0, 24.8, 83.9, 128.7, 128.9, 135.0, 144.0, 144.1.



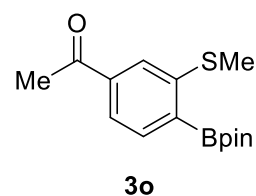
2-(4-Bromo-2-(methylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3n).²

According to the general procedure, the product **3n** (46.7 mg, 71%) was obtained as a clear oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 12H), 2.44 (s, 3H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.5, 24.8, 84.3, 126.0, 126.3, 126.5, 137.4, 147.8.



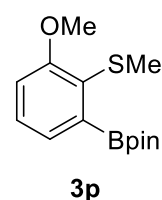
1-(3-(Methylthio)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethan-1-one (3o).

According to the general procedure, the product **3o** (27.5 mg, 47%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 12H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.61 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.7, 24.8, 26.7, 84.4, 122.7, 123.5, 135.9, 138.9, 146.2, 198.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.8; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₂₁O₃SB⁺ [M⁺]⁺ 292.1304, Found 292.1301.



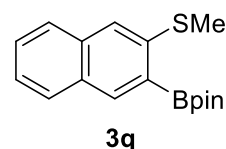
2-(3-Methoxy-2-(methylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3p).

According to the general procedure, the product **3p** (23.5 mg, 42%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 12H), 2.38 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.90 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.1, 24.8, 55.7, 84.1, 112.2, 125.0, 127.5, 129.2, 159.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.8; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₄H₂₁O₃SB⁺ [M⁺]⁺ 280.1304, Found 280.1305.



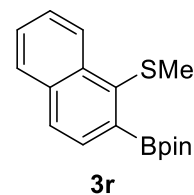
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-(methylthio)naphthalen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (3q).

According to the general procedure, the product **3q** (28.8 mg, 48%) was obtained as white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 12H), 2.56 (s, 3H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.7, 24.8, 84.1, 120.9, 124.9, 126.4, 127.5, 128.3, 130.2, 135.1, 137.3, 141.3; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 31.0; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₂₁O₂SB⁺ [M⁺]⁺ 300.1355, Found 300.1355.



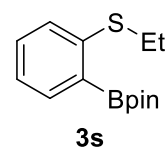
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-(methylthio)naphthalen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (3r).

According to the general procedure, the product **3r** (37.2 mg, 62%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.1, 25.0, 83.6, 125.6, 125.7, 129.3, 129.4, 132.1, 132.6, 134.1, 135.1, 137.3; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 31.0; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₂₁O₂SB⁺ [M⁺]⁺ 300.1355, Found 300.1356.



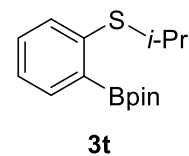
2-(2-(Ethylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3s).²

According to the general procedure, the product **3s** (40.7 mg, 77%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H), 2.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 24.8, 27.4, 83.9, 124.4, 126.9, 130.8, 135.4, 143.0.



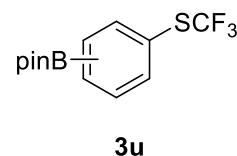
2-(2-(Isopropylthio)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3t).

According to the general procedure, the product **3t** (46.7 mg, 84%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.38 (s, 12H), 3.32-3.42 (m, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23.0, 24.8, 38.8, 84.0, 125.9, 130.3, 132.0, 134.7, 140.6; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.9; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₂₃O₂SB⁺ [M⁺]⁺ 278.1512, Found 278.1512.



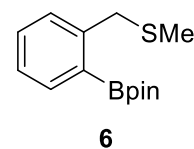
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane, and 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-((trifluoromethyl)thio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (3u).⁹

According to the general procedure, a mixture of the products **3u** (35.9 mg, 59%) was obtained after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *meta*-isomer: δ 1.35 (s, 12H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H); *para*-isomer: δ 1.35 (s, 12H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (*meta*-isomer + *para*-isomer) δ 24.9, 84.2, 128.9, 135.1, 135.6, 137.1, 138.9, 142.6.



4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-((methylthio)methyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (**6**).¹⁰

The reaction of **5** using **L4** gave **6** (44.9 mg, 85%) as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). The reaction of **5** using **L1** gave **6** (31.7 mg, 60%) as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



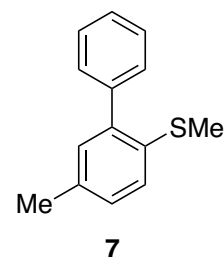
δ 1.36 (s, 12H), 1.95 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.35 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.6, 24.9, 37.3, 83.6, 126.1, 129.4, 130.5, 136.1, 145.2.

4. Conversion of Introduced Boryl and Methylthio Groups of **3g** (Scheme 2-14)¹²

To a test tube, [Ir(OMe)(cod)]₂ (9.94 mg, 15.0 μ mol, 3.0 mol%), **L4** (6.96 mg, 30.0 μ mol, 6.0 mol%), bis(pinacolato)diboron (**2**, 127 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv), and *p*-xylene (1.5 mL) were added, and the mixture was premixed for 1 min. To the mixture, **1b** (69.1 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv) was added, and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo to give crude **3b**. To the crude mixture, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (20.4 mg, 25.0 μ mol, 5.0 mol%), Na₂CO₃ (263 mg, 2.50 mmol, 5.0 equiv), bromo benzene (78.5 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv), water (1.5 mL), EtOH (1.5 mL), and 1,4-dioxane (2.5 mL) were added. The mixture was stirred at 90 °C for 4 h. After cooling to room temperature, the organic materials were extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30/1) to afford **7** (0.0749 g, 70%) as a yellow oil.

Methyl(5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)sulfane (**7**).¹³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.5, 20.8, 126.1, 127.4, 128.0, 128.7, 129.3, 130.9, 133.4, 134.7, 140.7, 141.2.

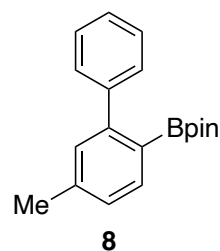


To a Schlenk tube, **7** (42.8 mg, 0.200 mmol) and 1,2-DCE (1.0 mL) were added. To the mixture was added MeOTf (42.6 mg, 0.260 mmol, 1.3 equiv), and the resulting mixture was stirred at 60 °C for 12 h. The volatiles were removed in vacuo to afford the sulfonium salt. To the tube, B₂pin₂ (102 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (2.25 mg, 10.0 μ mol, 5.0 mol%), SPhos (4.10 mg, 10.0 μ mol, 5.0 mol%), K₃PO₄ (63.6 mg, 0.300 mmol, 1.5 equiv), and THF (2.0 mL) were added and stirred at 60 °C for 12 h.

The resulting mixture was filtered through a pad of silica gel. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by preparative TLC (hexane/EtOAc = 20/1) to afford **8** (49.6 mg, 84%) as a yellow oil.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (8**).**¹⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 12H), 2.40 (s, 3H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 24.5, 83.5, 126.7, 127.1, 127.6, 129.1, 129.9, 134.8, 140.1, 143.3, 147.7

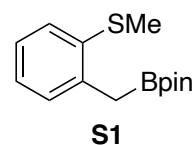


6. Benzylic C(sp³)-H Borylation of **1v**

According to the *General procedure* described in *section 4*, the reaction of **1v** was carried out. **S1** (38.1 mg, 72%) was obtained as a clear oil.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-(methylthio)benzyl)-1,3,2-dioxaborolane (S1**).**¹⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 12H), 2.37 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.4, 24.7, 83.4, 125.3, 125.9, 126.6, 129.6, 136.9, 138.2.



謝辞

本研究を行う機会を与えていただき、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました、九州大学大学院先導物質化学研究所 國信洋一郎教授に深く感謝いたします。

本研究を直接懇切丁寧なご指導をいただきました、九州大学大学院先導物質化学研究所 鳥越尊助教、九州大学大学院先導物質化学研究所 関根康平助教に深く感謝申し上げます。

研究生を送るうえで、様々な事務的作業の支援をしていただきました、永島、國信研究室秘書 児島実佐氏に深く感謝いたします。

公私にわたり私の研究生生活を支えてくださった、九州大学大学院総合理工学府國信研究室、先導物質化学研究所中央分析センターの皆様にご深く感謝いたします。

私に奨学金を与えていただき、私の研究生生活を支えてくださいました、公益財団法人竜の子財団の皆様、財団の寄付者の皆様にご深く感謝いたします。

最後、私の研究生生活を終始応援し支えていただきました、父 曾 海忠、母 温 淑玲、妹 曾 筱雅にご深く感謝いたします。