

【目的】 医薬品の創出のために多様かつ迅速な医薬品候補化合物の合成法が求められ、合成終盤における分子構造・官能基のファインチューニング (late-stage functionalization) や、複雑構造の収束的なフラグメント合成を実現する骨格構築法の開拓は合成化学における大きな課題である。これらは共に位置および官能基選択性が鍵であると言え、その足がかりとして「不活性結合選択的な反応」の開発は最重要なターゲットである。そこで、炭素-フッ素 (C-F) 結合の変換反応に着目した。C-F 結合は強固な結合であり、分極や大きな結合エネルギーなど他の炭素-ハロゲン結合と比較しても性格を異にするため、クロスカップリング反応などにおいても不活性である。一方で、有機化学の教科書では、芳香族求核置換反応において C-F 結合は最も活性であると記されている。実際、医薬品の合成にも用いられることはあるがニトロ基などの強力な電子求引基の存在が必須であり、合成終盤での活用には極めて限定的で、実用的な反応とは程遠い。これまでに触媒的芳香族求核置換反応は数例あるものの、反応形式や効率が限られており、新たな戦略に基づく強力な方法論の開拓が必要である。本研究では、適切な触媒設計を基盤に基質一般性の高い C-F 結合変換反応の実現を目指した。

【方法】 本反応の実現には芳香環上の電子密度の低下が鍵であり、金属原子の芳香環への配位による電子密度の低下を目論んだ。電子欠損型の金属錯体を芳香環に配位させることで効果的に芳香環の活性化が行えると着想し、 π -アクセプター性とアニオン性を併せ持つボラタアルケン誘導体を配位子として組み込むことで高度に電子欠損な状態にある金属錯体の創製に向けて研究を行った。

【結果】 ボラタアルケン配位子の合成法として、ホウ素上のアリール基 (Ar^{F}) の自在なデザインが可能な手法の確立を目指した。その結果、ジブロモボランジメチルスルフィドを用いたオレフィンのヒドロホウ素化反応によって容易に誘導できるジブロモボラン誘導体に対し、アリールリチウム試薬を作用させることによって種々の電子不足なアリール基をホウ素上に導入できることを見出した。今後、この手法を足掛かりにボラタアルケン誘導体を合成し、配位子として用いることで電子欠損型金属錯体の創製、ひいてはそれを活用した芳香族求核置換反応の開発に向けて研究を行っていく。

電子欠損型金属触媒によるフッ化アリーの芳香族求核置換反応

