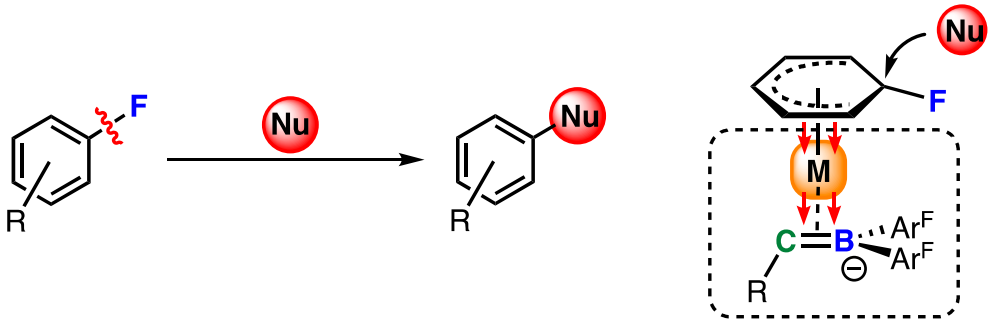
125　電子欠損型金属触媒による不活性結合の変換反応	渡邉　康平

【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ルの芳香族求核置換反応



125. 電子欠損型金属触媒による不活性結合の変換反応

渡邉　康平

東京大学 大学院薬学系研究科 国際卓越大学院

Key words：芳香族求核置換反応，遷移金属触媒，ホウ素化合物

緒　言

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柴田ら［1］、Walton ら［2］、Ma ら［3］の報告が数例あるものの、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。

また、不活性結合の変換反応の開発に向けて、反応場（溶媒）としての水にも着目した。水中ならではの特異的な反応性を不活性結合の変換反応にも活かせると考え、水を反応場として活用した結合変換反応についても研究を行ったので併せて報告する。

方法および結果

1. 触媒的芳香族求核置換反応の開発に向けた電子欠損型金属触媒の開発

電子求引基を必要としない触媒的なフッ化アリールの芳香族求核置換反応の開発を目指し、新たな電子欠損型の金属触媒の創製に向けて研究を行った。

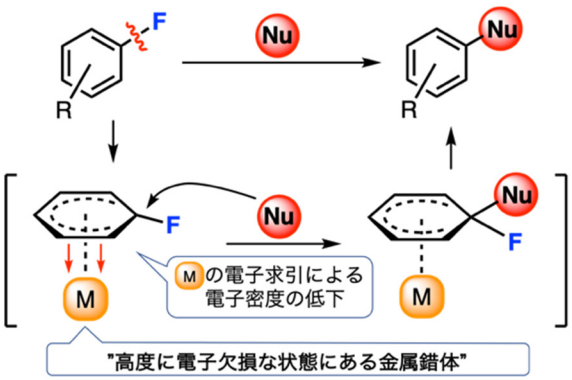


図 1. 金属触媒によるフッ化アリールの触媒的芳香族求核置換反応のための戦略
電子不足な金属の配位による芳香環の活性化を利用した触媒的芳香族求核置換反応の確立を目指す。

本反応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。高度に電子欠損な状態にある金属錯体を用いることで、芳香環上の電子密度を効果的に下げ、芳香環上の炭素－フッ素結合の活性化に繋がることが期待できる（図 1）。

報告者は以前、ミュンスター大学にて、ホウ素を遷移金属の配位子として応用する研究に従事（上原記念生命科学財団によるご支援）し、ボラタアルケンが配位したロジウム錯体の合成法を見出した［4］。ボラタアルケンはアニオン性とπ-アクセプター性を有するため、金属中心へ強固に配位する電子求引性の配位子として期待できる。実際にボラタアルケンが配位したロジウム錯体を末端アセチレンの重合反応に用いると極めて高い触媒活性を示し、このロジウム中心が電子欠損な状態であることが実験的に示唆されている（図 2）。

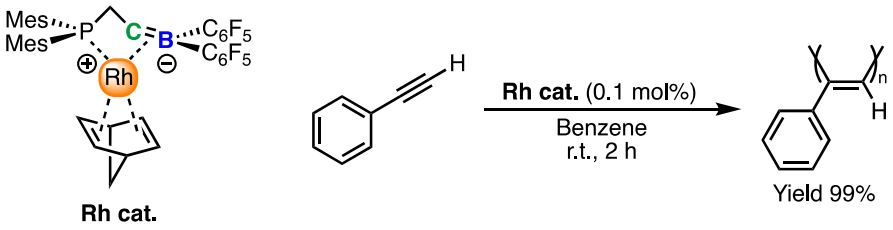


図 2.　ボラタアルケン－ロジウム錯体を用いたアセチレンの重合反応
ボラタアルケンが配位したロジウム錯体はアセチレンの重合反応において高い反応性を示し、金属中心が電子欠損な状態にあることが示唆された。

この知見を基盤に、金属中心の電子状態を見極めつつ、ホウ素上の置換基や分子構造の微調整を行うことで、本反応を円滑に進行させるために最適な電子欠損金属触媒の創製に向けて研究を行うこととした。

ボラタアルケン配位子の合成法として、ホウ素上の置換基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錯体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、系中で生成した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。このようにホウ素上に自在にアリール基を導入できる手法が確立できたので、この手法を足掛かりとし、続くリチウムテトラメチルピペリジドなどの強力な塩基を用いたホウ素の α 位の水素引き抜きによるボラタアルケン配位子の合成、そして、ボラタアルケン配位金属錯体によるフッ化アリールの触媒的芳香族求核置換反応に向けて研究を行っていく（図 3）。

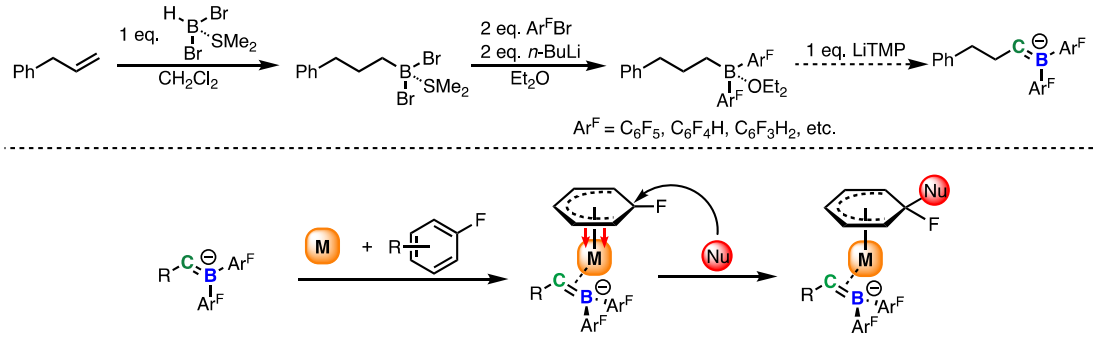


図 3.　ボラタアルケン配位子の合成とそれを活用した触媒的芳香族求核置換反応
オレフィンのヒドロホウ素化反応の後に種々のアリールリチウム試薬を作用させることで、ホウ素上に多様な電子不足なアリール基を導入できる手法を確立した。

2. 水を反応場として用いた芳香族化合物の水酸基化反応の開発

我々は、これまでにアンモニア水を唯一の溶媒として用いた銅触媒によるアミノ化反応を報告している。この反応ではアンモニア水が反応試薬（窒素源）、配位子、溶媒の三役を担うことで反応が効率的に進行していることを実験と理論計算により明らかにした［5］。これらの結果を基盤に、水を反応場かつ酸素源とする芳香族化合物の水酸基化反応に取り組んだ。アミノ化反応の反応条件を基に、アンモニア水を水へと変更した初期検討では反応がほとんど進行しなかった。基質の水への溶解度を調査したところ、全く水に溶けていないことが分かり、基質の溶解性を獲得し得る小分子の多角的な検討を行った（図 4）。界面活性剤として SDS を添加したところ、溶解性の向上は見られたが、収率はわずかに向上したのみだった。一方、二座配位子である DME や TMEDA を用いたところ、溶解性はわずかに向上しただけであるが、中程度の収率で目的物が得られた。したがって基質の溶解性および銅中心への配位子としての役割の両方が重要であることが示唆され、親水性が高く、二座での配位が期待できる糖に着目した。グルコースを用いたところ、高い転化率を示したが、副生成物として還元され脱ヨウ素化したアセトフェノンを与えた。更にグルコースと同様にヘミアセタール構造を有するフルクトースなどの還元糖を用いた場合にも同様の結果を与えた。一方で、ヘミアセタール構造を持たない α–メチルグルコシドを用いたところ、副反応が完全に抑制され、収率よく目的物が得られた。更に、スクロースを用いた場合に目的物が定量的に得られることが分かった。また、特筆すべき点として、本条件下ではアセトフェノンの他にアリール化された糖やジアリールエーテルも生成することなく目的のフェノール誘導体のみを与える。さらに本反応は空気中でも進行することを見出した。

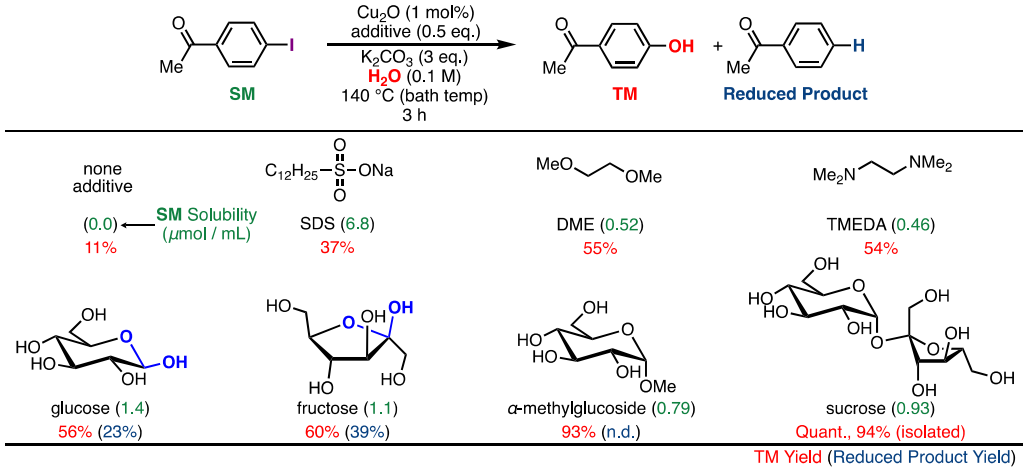


図 4. 銅触媒による水中での水酸基化反応における添加剤の検討

α-メチルグルコシドやスクロースを添加することで選択的にフェノール誘導体が得られる。

見出した銅ースクロース触媒を用いた水中での水酸基化反応は、種々の芳香族化合物およびピリジンなどのヘテロ芳香族化合物に適用可能であり、高効率に各種フェノール誘導体を与えた（図 5）。

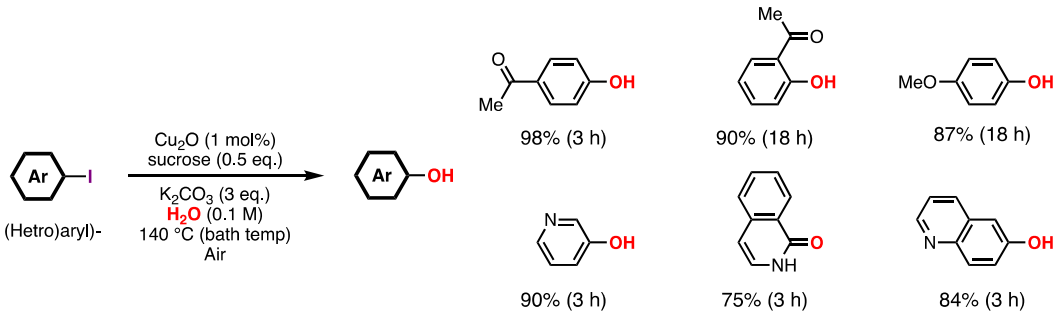


図 5. スクロース-銅触媒による水中での水酸基化反応

本反応はヘテロ芳香族化合物も含む多様な芳香族化合物に適応可能である。

続いて、理論計算による反応機構の解析に取り組んだ。TEMPO を用いたコントロール実験などから、本反応はラジカルを経由する機構ではなく、銅一価、三価を経由する触媒サイクルを想定した。そこで、スクロースと同様の反応性を示し、共通の部分骨格を持つ α–メチルグルコシドが配位した銅錯体をモデル錯体とし、触媒サイクルに関する DFT 計算を行った。はじめに、ヨードベンゼンがモデル錯体に酸化的付加を起こし、三価の銅中間体 $\mathbf{INT_2}$ を与える。次にヒドロキシアニオンとのカウンターアニオン交換を経て、中間体 $\mathbf{INT_{3OH}}$ を生成し、最後に還元的脱離により目的のフェノール誘導体を与える。また、副生成物として考えられるジアリールエーテルを生成する経路や糖の水酸基がアリール化される経路についても検討を行ったが、いずれにおいても糖配位子の効果により目的のフェノール誘導体を生成する経路が有利であり、本反応が選択的に進行する理由が理論計算によって明らかにされた（図 6）。

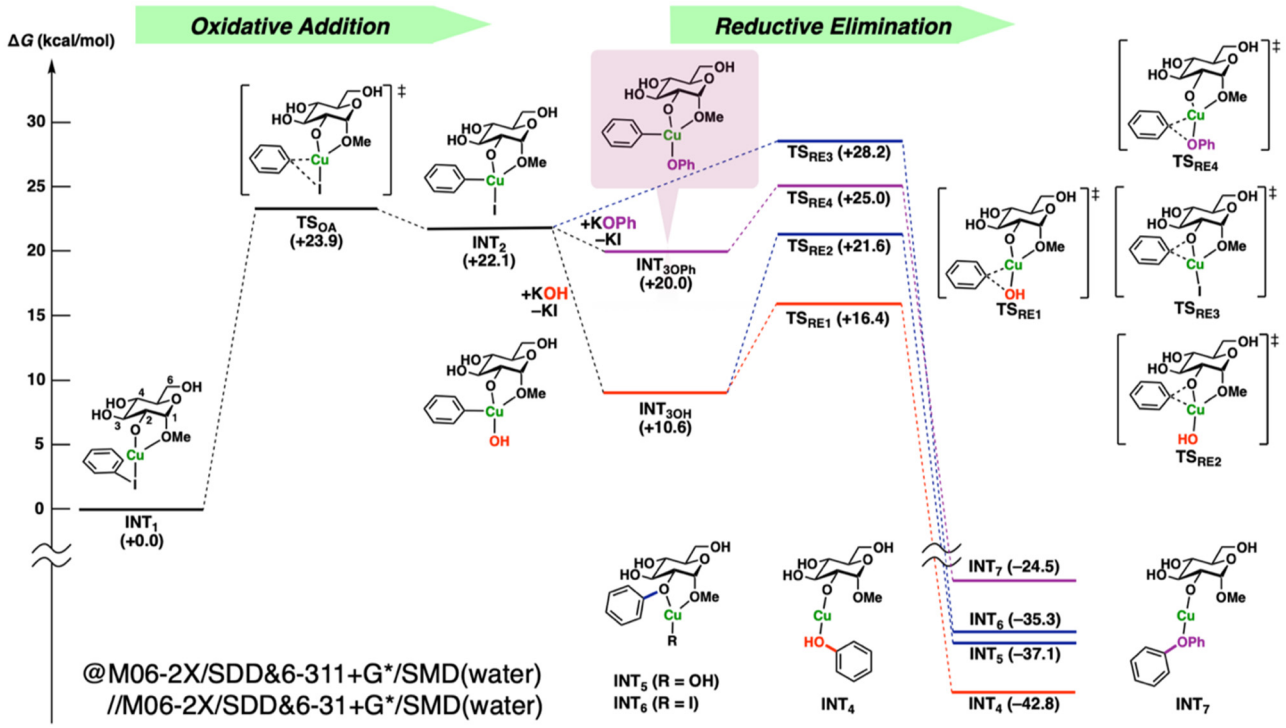


図 6. 理論計算による反応機構解析

理論計算を活用し、糖配位子の効果によって選択的にフェノール誘導体が生成する理由を明らかとした。

以上より、スクロースを用いた水中での銅触媒による水酸基化反応を開発した。またスクロースは基質の溶解性と触媒の反応活性を高めていることを実験と理論計算により明らかにした［6］。

考　察

今回、芳香族求核置換反応のための電子欠損な遷移金属錯体の創製を目指し研究を行った。本助成のおかげで、多様なボラタアルケン誘導体の合成が望める合成法を確立することができ、本研究を行う上での重要な基礎を築くことができた。また、不活性結合の変換反応を指向した水を反応場とする反応の基礎として、水中での銅ースクロース触媒によるハロゲン化アリールの水酸基化反応を開発した。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京大学大学院薬学系研究科ワンストップ創薬共用ファシリティセンターの滝田良准教授である。

文　献

1) Otsuka M, Endo K, Shibata T. Catalytic SNAr reaction of non-activated fluoroarenes with amines via Ru eta6-arene complexes. Chem Commun (Camb). 2010 Jan 14;46(2):336-8. doi: 10.1039/b919413d. Epub 2009 Nov 26. PMID: 20024370.

2) Walton JW, Williams JM. Catalytic SNAr of unactivated aryl chlorides. Chem Commun (Camb). 2015 Feb 18;51(14):2786-9. doi: 10.1039/c4cc07116f. PMID: 25300517.

3) Kang QK, Lin Y, Li Y, Shi H. Ru(II)-Catalyzed Amination of Aryl Fluorides via η^6-Coordination. J Am Chem Soc. 2020 Feb 26;142(8):3706-3711. doi: 10.1021/jacs.9b13684. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32039590.

4) Watanabe K, Ueno A, Tao X, Škoch K, Jie X, Vagin S, Rieger B, Daniliuc CG, Letzel MC, Kehr G, Erker G. Reactions of an anionic chelate phosphane/borata-alkene ligand with $[Rh(nbd)Cl]_2$, $[Rh(CO)_2Cl]_2$ and $[Ir(cod)Cl]_2$. Chem Sci. 2020 Jun 19;11(28):7349-7355. doi: 10.1039/d0sc02223c. PMID: 33209245.

5) Takagi M, Watanabe A, Murata S, Takita R. Copper-catalyzed arene amination in pure aqueous ammonia. Org Biomol Chem. 2019 Feb 13;17(7):1791-1795. doi: 10.1039/c8ob02708k. PMID: 30489597.

6) Watanabe K, Takagi M, Watanabe A, Murata S, Takita R. Cu(I)/sucrose-catalyzed hydroxylation of arenes in water: the dual role of sucrose. Org Biomol Chem. 2020 Oct 14;18(39):7827-7831. doi: 10.1039/d0ob01683g. PMID: 32990294.