

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15273

研究課題名(和文)電子欠損型金属触媒による芳香族求核置換反応の開発

研究課題名(英文)SNAr reaction promoted by electron-deficient metal catalyst

研究代表者

渡邊 康平(Watanabe, Kohei)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：90845083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：有用化合物の合成終盤でのファインチューニングを行うための手法として、不活性な炭素-フッ素結合の変換を基軸とする“フッ化アリール類の触媒的芳香族求核置換反応の開発”を目指し研究を行った。この開発に向けて芳香環の電子密度の低下が重要と考え、このためのホウ素と炭素の異核元素からなる二重結合を利用した配位子を設計しその前駆体の合成法を確立した。また芳香環交換反応も重要であり、この促進に向けてケイ素-金属結合をもつルテニウム錯体を合成した。この錯体上では通常不利とされる電子豊富な芳香環から電子不足な芳香環への芳香環交換反応が進行することを見出し、本触媒反応の開発に繋がる重要な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香族求核置換反応は原子サイズの小さなフッ素が反応性に富み、幅広く用いられている金属触媒によるカップリング反応の相補的な手法として期待できる。しかし、用いることのできる求核剤が求核性の高いアミン類に限定されるなど実用的な手法には程遠い。本研究で金属触媒の検討を行った結果、ケイ素-金属結合を有する金属錯体上で高剛性糖骨格を有するアルコールによるフッ化アリールの芳香族求核置換反応が進行することを見出した。今回の研究成果はこれまでに困難とされてきた求核性の低い求核剤による芳香族求核置換反応の開発の糸口となり、今後の更なる検討によって基質一般性の高い触媒的芳香族求核置換反応の実現が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to the development of the metal-catalyzed nucleophilic aromatic substitution (SNAr) of fluoroarene. We considered it important to design an electron-deficient metal complex, which reduces the electron density on arene for the promotion of SNAr reaction. According to this strategy, we designed a ligand containing a borata-alkene moiety and established the synthetic route for its precursor. On the other hand, we also considered it important to promote the arene exchange and synthesized ruthenium complex bearing a silicon-metal bond. We found that arene exchange from electron-rich arene to electron-deficient one, which is normally energetically unfavored, proceeds on this metal complex. These findings would allow us to use various nucleophiles for the metal-catalyzed SNAr reaction of fluoroarene.

研究分野：有機合成化学

キーワード：芳香族求核置換反応 遷移金属触媒 芳香族化合物 ホウ素化合物 ケイ素化合物

1. 研究開始当初の背景

不活性な結合を足がかりとした官能基の変換反応は有機合成における様々な新戦略を提供することができる。従って新たな医薬品や材料の創出に貢献できるため重要な研究課題の一つである。特に炭素-フッ素結合は、通常の有機合成で利用される条件下においても損なわれることがない頑丈な結合であり、多段階合成において特別な配慮を必要とせず合成の終盤まで存在することができる。そのため、この結合を足がかりに官能基を変換することができれば、多段階で行われる医薬品などの創出の場面において最終的な官能基変換による分子特性のファインチューニングが可能となる。すなわち、新たな有用化合物への効果的なアプローチ法となり得る。その化学・位置選択的反応として、C-F結合選択的な芳香族求核置換反応が挙げられる。この反応では強固なC-F結合を選択的に異なる官能基へと変換できる有効な手法であるが、教科書的にはアニオン性中間体の安定化が必要なため芳香環上の電子密度の低下が必須である。実際、従来の手法ではニトロ基などの電子求引基を芳香環上に有する基質でしか反応が進行しない。また、金属触媒を用いた手法は柴田ら(文献①)の報告があるものの、求核性の高いアミンを求核剤に用いる反応形式に限定されている。そのため、この反応は分子特性のファインチューニングを行う為の手法として実用し難いのが現状であり、新たな戦略に基づく強力な方法論の開拓が必要である。

2. 研究の目的

本研究では上記の背景を踏まえて“フッ化アリーの触媒的芳香族求核置換反応による官能基変換”の開発を目的とした。具体的にはフッ化アリーの金属触媒への配位によって芳香環上の電子密度の低下を促すことでニトロ基などの電子求引基を必要としない、かつ求核性の弱い求核剤も活用可能な基質一般性の高い反応の開発を目指す(図1)。

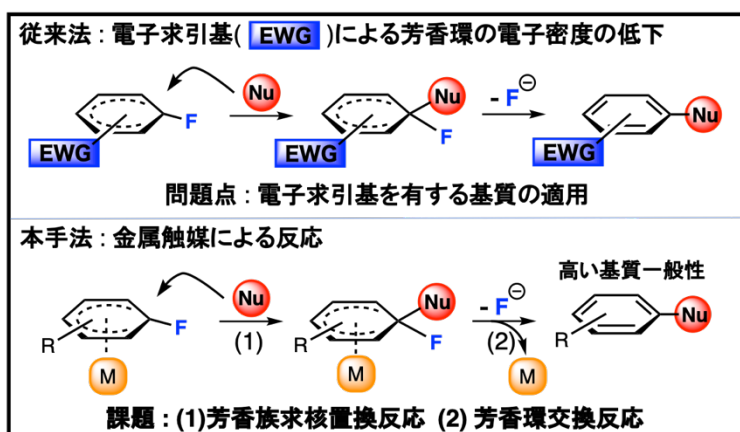


図1. 金属触媒による芳香族求核置換反応

3. 研究の方法

課題の解決に向けて金属触媒の設計を方法論として研究に取り組んだ。金属触媒による反応を実現するためには図1に示した、(1)芳香族求核置換反応と(2)芳香環交換反応の二つのそれぞれのプロセスに向けた触媒設計が鍵である。

(1) 芳香族求核置換反応の促進には前述のように金属触媒への芳香環の配位による芳香環上の電子密度の低下が重要である。ここでの電子不足な金属錯体の活用はより高度に芳香環の電子密度の低下を促すことができ、求核性の低い求核剤による芳香族求核置換反応が実現できると考えた。このための独自の電子欠損型金属錯体の創製に向けて新たな支持配位子の開発から研究に取り組むこととした。

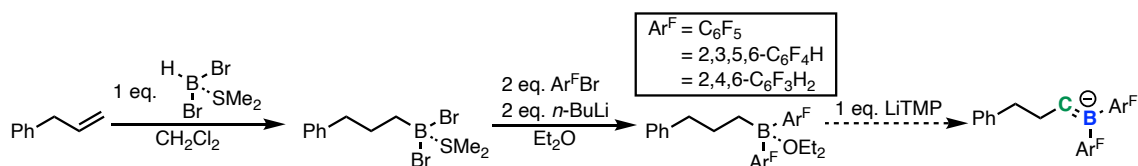
(2) 一方で芳香環交換反応の促進も触媒反応の確立には必須である。触媒回転のためには芳香族求核置換反応後に金属錯体上の芳香環が出発物質のフッ化アリールと交換する必要があるが、通常電子不足な芳香環への交換はエネルギー的に不利とされる。そのため、今回の反応基質であるフッ化アリールとの芳香環交換反応は起こりにくく、触媒回転には困難が伴うことが予想される。そこで、この交換を円滑に行える金属錯体の設計も必要であると考え、この触媒検討についても取り組むこととした。

以上のように(1)、(2)のそれぞれの観点に基づき本課題の解決に向けて研究を行った。

4. 研究成果

(1) 芳香族求核置換反応の促進に向けた電子欠損型金属触媒の設計

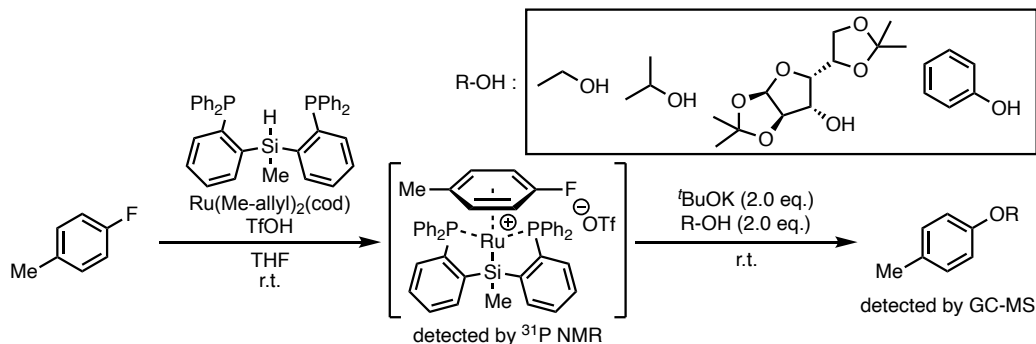
本反応の確立のための新たな電子欠損型金属触媒の設計に向けて炭素とホウ素の異核の元素からなるボラタアルケンに π -アクセプター性配位子として着目した。このボラタアルケンは二重結合性由来の π -アクセプター性とアニオン性を有しているため、金属中心への高い電子求引性と強い配位力の両立が期待できる。研究代表者は Gerhard Erker 教授 (ドイツ・ミュンスター大学) の研究グループにて実際にボラタアルケンが配位した金属錯体を合成し、その金属錯体が電子不足な状態であることを実験的に確認している (文献②)。その知見と経験を基に電子欠損型金属触媒の設計のために多様なボラタアルケン配位子の合成法の確立に向けて研究に着手した。その結果、ジプ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プ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で、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 (式 1)。すなわち、ホウ素上に自在にアリール基を導入できる手法を確立し、ボラタアルケン配位子が配位した電子欠損金属錯体の創製のための基礎を築くことができた。今後これを足掛かりとし、ボラタアルケン配位子による電子欠損型金属錯体の創製を目指す。そして、この錯体を用いて求核性の乏しい求核剤によるフッ化アリールの芳香族求核置換反応の実現を目指す。



式 1. ボラタアルケン配位子の合成

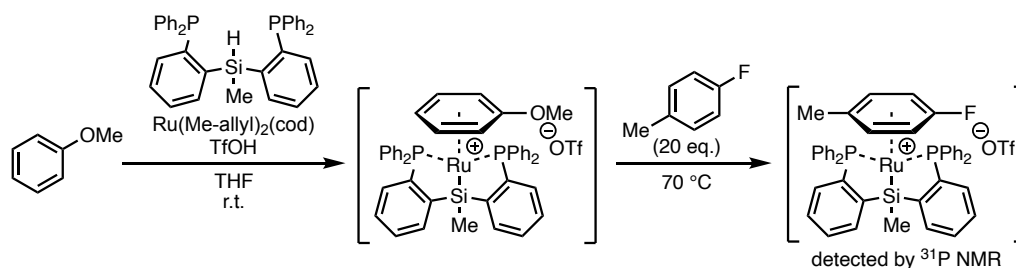
(2) 芳香環交換反応の促進に向けた金属触媒の検討

一方で、本触媒反応の確立に向けて芳香環交換反応を促進できる金属触媒の検討を行った。これまでに飛田らは金属-ケイ素結合を有するルテニウム錯体上で芳香環の交換が速やかに起こることを報告している (文献③)。これは電気陰性度の小さなケイ素が金属中心と結合することによる強い電子供与効果に由来するものだと考察される。この報告を参考にフッ化アリールを用いて金属錯体の合成を試みたが、電子不足なフッ化アリールの弱い配位力に起因したためか、 η -6 型の錯体は合成できなかった。そこで、金属錯体の安定性の向上を期待してホスフィンとケイ素を有するピンサー型配位子を使用することで η -6 型フッ化アリール-ルテニウム錯体を合成することに成功した。そして、この錯体上での芳香族求核置換反応について確認すべくこの錯体へ種々の求核剤を添加したところ、モルホリンなどの求核性の高いアミンだけでなく、求核性がアミンに劣る一級、二級アルコールによる芳香族求核置換反応が室温でも速やかに進行することが分かった (式 2)。特筆すべきこととして糖の母骨格を持つ嵩高く求核性の低い二級アルコールも導入できることも明らかとなった。一方で、トリフルオロメチルアニオンなどの求核剤を用いた場合には反応の進行は確認できなかった。



式 2. アルコール類の芳香族求核置換反応

続いて、合成した金属錯体上での芳香環交換反応について確認すべく、上記の錯体と同様の手法で合成したアニソールルテニウム錯体におけるフッ化アリールとの配位子交換反応を検討した。その結果、通常困難である電子豊富なアニソールから電子不足なフッ化アリールへの交換が確認され、触媒反応への展開が期待できる実験結果が得られた (式 3)。



式 3. フッ化アリールとの芳香環交換反応

以上のように基質一般性の高い触媒の芳香族求核置換反応の実現に向けて研究を行った。まず、芳香族求核置換反応を促進する触媒設計のために配位子の前駆体としてボラタアルケン誘導体を合成する手法を検討した。その結果、多様なアリール基をホウ素へ導入できる手法が確立でき、配位子としての多様なボラタアルケン誘導体合成の基礎を築くことができた。また芳香環交換反応の促進を狙い、フッ化アリールが配位できるケイ素-金属結合を有するルテニウム錯体を合成した。この錯体上でアニソールからフッ化アリールへの芳香環交換反応が起こることだけでなく、求核性の低い二級アルコールでも速やかに反応が進行することを見出し、アルコール類を求核剤として用いた芳香族求核置換反応の確立への糸口を見出せた。

今後の展望として、今回得られた知見を基に触媒及び反応条件を精査し、アルコール類を求核剤とした触媒的な芳香族求核置換反応の確立へと繋げる。さらに、トリフルオロメチルアニオンなどの求核剤を活用すべく引き続きボラタアルケン配位子を活用した電子欠損型金属錯体の創製に取り組み、幅広い基質一般性を有する芳香族求核置換反応の実現に向けて研究を行う。

<引用文献>

- ① M. Otsuka, H. Yokoyama, K. Endo, T. Shibata, *Synlett*, **2010**, 2601–2606.
- ② K. Watanabe, A. Ueno, X. Tao, K. Škoch, X. Jie, S. Vagin, B. Rieger, C. G. Daniliuc, M. C. Letzel, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 7349–7355.
- ③ H. Tobita, K. Hasegawa, J. J. G. Minglana, L. S. Luh, M. Okazaki, H. Ogino, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2058–2060.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Watanabe Kohei, Takagi Mio, Watanabe Ayako, Murata Shigeo, Takita Ryo	4. 巻 18
2. 論文標題 Cu(I)/sucrose-catalyzed hydroxylation of arenes in water: the dual role of sucrose	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7827 ~ 7831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob01683g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Mino, Kohei Watanabe, Chihiro Masuda, Shohei Kasano, Yasushi Yoshida, Ryo Takita, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto	4. 巻 87
2. 論文標題 Synthesis of 3-Allylindoles via Annulation of N-Allyl-2-ethynylaniline Derivatives Using a P,Olefin Type Ligand/Pd(0) Catalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00588	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊康平、高木美緒、渡辺順子、村田茂穂、滝田良
2. 発表標題 銅触媒による芳香族化合物のロバストな官能基導入反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------