遷移金属を用いる芳香族フッ素化反応

吉田 優

Aromatic Fluorination using Transition Metals

Suguru Yoshida

Despite increasing pharmaceutical importance, fluorinated arenes remain difficult to synthesize. Particularly, developing general methods that enables to introduce fluoride on the aromatic ring at the final stage is of great interest. In this mini review, the recent progress of aromatic fluorination reactions using transition metals will be described.

1. 芳香族フッ素化反応

有機化合物の構造中にフッ素原子を導入することで、生物活性や溶解性が向上する例が多いことから、薬剤や農薬として含フッ素化合物が重要な役割を果たしている。さらに、最近では、生体内分子イメージング法である陽電子放射断層撮影法(PET)において、 ^{18}F (半減期約110分)を導入した薬剤(PET トレーサー)の利用が疾患診断および創薬支援技術として高い注目を集めている。従って、汎用性が高く、合成終盤でも利用できるフッ素化反応の需要が高まっている。

しかし、従来のフッ素原子導入法は十分とはいえない。特に芳香族フッ素化反応においては、過酷な反応条件や特殊な基質が必要であるため、合成の序盤においてフッ素原子を導入するのが常法であり、穏やかな条件下で効率よく進行する芳香族フッ素化反応が強く望まれている。このような背景のもと、新たな含フッ素化合物合成法として、遷移金属錯体を用いる手法が精力的に研究されている。特に、原理的には Ar-Mtl-F からフッ化アリールの還元的脱離(式1)が進行すれば優れた芳香族フッ素化反応になると考えられるが、Grushinらの詳細な研究によってこれが困難な素反応であることが示されていた¹⁾。これに対して、最近になり、遷移金属を用いる穏やかな条件下での芳香族フッ素化反応が報告された。すなわち、高原子価パラジウム錯体を経る手法(式2, 2008年, Ritter *et al.*)と高高い配位子を有するパラジウム錯体を用いる手法(式3, 2009年, Buchwald *et al.*)である。

2. “F⁺”を用いる芳香族フッ素化反応

Sanfordらは、高原子価遷移金属錯体を経由する優れた有機合成手法を開発し、これを利用し、2006年にピリジン類の特定の位置のC-H結合をフッ素化できることを報告した(式4)²⁾。しかし、本手法ではピリジン類の窒素原子の配位が必須であるため、フッ素化できる基質が限定される等の問題点があり、より一般的なフッ素化反応の開発が望まれていた。

これに対して、2008年, Ritterらは、パラジウム錯体1aとアリールボロン酸との配位子交換の後、F⁺等価体であるSelectfluor[®](3)を作用させることで、穏やかな条件下、芳香族フッ素化が効率よく進行することを見出した(スキーム1)³⁾。本法は、パラジウム錯体を等量必要とするものの、様々な官能基を有するアリールボロン酸を用いたときにも収率よく幅広い芳香族フッ化物が合成できる優れた手法である。

Scheme 1 Fluorination of functionalized arylboronic acids via arylpalladium(II) complexes 2 by the electrophilic fluorination reagent 3.

さらに、NMR による IV 価パラジウム中間体 4 の観測や段階的な反応の追跡によって、本反応が高原子価パラジウム錯体からの還元的脱離を経て進行することが明らかにされた(スキーム 2)。本反応では、容易には還元的脱離しないアニオン性配位子であるノシルアミド部位、および中性配位子であるピリジン部位を併せ持った二座配位子を配した錯体を用いることで、効率的な C-F 結合形成に成功している。

Scheme 2 Carbon-fluorine bond formation by reductive elimination.

この報告の後、2009 年、Ritter らは銀錯体と F⁺等価体を用いる簡便なフッ素化反応の開発にも成功している(式 5, 6)⁴⁾。本反応の詳細な機構は明らかにはされていないが、高原子価の銀錯体からの還元的脱離を経た機構が提唱されている。パラジウム錯体を用いた反応よりも簡便であり、多様な芳香族フッ化物の合成を可能にする新手法として、薬剤等の合成で有力な方法になると考えられる。ただし、PET 法では ¹⁸F⁻の活用が望ましいため、その観点からはさらなる進展が必須であり、今後の展開に期待したい。

3. “F⁻”を用いる芳香族フッ素化反応

先述したように、Grushin らの研究において、既存の錯体を用いたときには Ar-Mtl-F からのフッ化アリールの還元的脱離が困難な素反応過程であることが示されていた(式 7)¹⁾。

これに対して、2009 年、Buchwald らは、彼らが開発した嵩高い配位子(*t*BuBrettPhos L2)を用いることでパ

ラジウム触媒とフッ化セシウムによるアリールトリフラートのフッ素化反応を達成した(式 8)⁵⁾。さらに、BrettPhos L3 を配位子に用いて、中間体 5 の単離、X 線結晶解析による構造決定に成功し、本反応が配位子 L3 を有する Ar-Pd-F 錯体からの還元的脱離を経て進行することが明らかにされた(スキーム 3)。本反応において、嵩高く電子豊富な配位子 L2, L3 が 1 つだけ配位した錯体[L·PdAr(F)]を経ることで還元的脱離を可能にし、さらに、配位子の効果で不活性な二量体[L·PdAr(F)]₂の生成を防いでいると考えられている。本反応も基質適用範囲は広く、従来のフッ素化反応と比べて大きく進展した報告である。また、反応条件を変えることで高速化も達成されている。反応収率に改善の余地がある点や高温を要すること、また、PET 法に応用したときに生成物(ArF)を過剰の出発原料(ArOTf)と効率よく分離できるかなど、解決するべき問題は未だ多いが、今後の進展が楽しみな反応と言える。

Scheme 3 Carbon-fluorine bond formation by reductive elimination from [L3-PdAr(F)].

(2010 年 4 月 28 日受理)

文 献

- 1) V. V. Grushin, *Chem. Eur. J.*, **8**, 1006 (2002); (b) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics*, **26**, 4997 (2007)
- 2) K. L. Hull, W. Q. Ananl, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7134 (2006)
- 3) (a) T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5993 (2008); (b) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 10060 (2008); (c) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard, III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 5922 (2010)
- 4) (a) T. Furuya, A. E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1662 (2009); (b) T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.*, **11**, 2860 (2009)
- 5) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Foranet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science*, **325**, 1661 (2009)

吉田 優 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所・助教 博士(工学)
 [所属研究室教授] 細谷孝充
 [経歴] 2004 年東京大学理学部化学科卒業, 2006 年東京大学大学院理学系研究科修士課程修了(指導教員: 奈良坂紘一教授), 2009 年京都大学工学研究科博士後期課程修了(指導教員: 大塚幸一郎教授), 同年 4 月より九州大学先端物質化学研究所博士研究員(指導教員: 友岡克彦教授), 同年 12 月よりハワイ大学マノア校化学科博士研究員(指導教員: M. A. Tius 教授), 2010 年 4 月より現職, 2008-10 年日本学術振興会特別研究員。[研究テーマと抱負] 有機合成化学, 独自の手法を開発したい。[連絡先] e-mail: s-yoshida.cb@tmd.ac.jp