

# 銅触媒によるクロスカップリング法の限界を超えた第4級炭素中心の新規合成法の開発

## 【背景】

### クロスカップリング法の適用限界を拡張する研究

2010年ノーベル化学賞は、パラジウム[注1]触媒[注2]によるクロスカップリング反応[注3]が対象分野でした。これは、ベンゼン環などの芳香族化合物を効率的につなぐことで、医薬品や電子材料など幅広い有用物質を合成できる点で非常に優れています。クロスカップリング法を用いないプロセスは有用物質合成分野では見つけることの方が難しいくらいです。しかし、非常に便利な反応であり基礎研究も40年にわたる厚みがあるにも関わらず、未解決の問題もあります。それは、アルキル基をクロスカップリングに適用しにくいということです。特に、この方法を用いた第4級炭素中心の合成は非常に難しく、これまでは不可能とされてきました。第4級炭素[注4]中心を構築するためには炭素周りに4つ目の置換基を配置する必要があり、このための有機合成化学的手法は不足しているのが現状です。しかし、年々高機能化する医薬材料分野のニーズに応えるためには、この限界を超える必要があります。そこで、研究者らは炭素周りに4つ目の置換基を配置するための様々な研究を、活発に展開しています。本研究は、このような背景から有機合成的手法を用いた炭素-炭素3重結合を有する第4級炭素中心構築法の開発に着手し、従来のクロスカップリング法の限界を超える成果を得るに至りました。

### アルキニル基[注5]を導入する上での問題点

炭素-炭素結合には、単結合、2重結合、そして3重結合の3つの形態があります。2、3重結合では、その後の有機合成的な変換の幅が格段に広がるため、これらの置換基を導入する手法の開発は喫緊の課題です。炭素-炭素3重結合を持つ置換基はアルキニル基と呼ばれ、これまでの方法では末端アルキンと非常に強い塩基を作用させて生じるアルキニルアニオンを用いることで様々な分子への導入を行っていました。ところが、この手法では、官能基耐性に問題のある非常に強い塩基を用いなければならないこと、そして、カルボアニオン求核剤であるアルキニルアニオンの反応は立体的に大きな反応部位である第3級アルキル求電子剤との反応には向いていないことが問題点としてありました。

### 第4級炭素中心構築のむずかしさ

炭素周りには4つまで置換基を配置することが可能です。しかし、炭素周りに1、2、3と置換基を導入していくと、4つ目の置換基を導入するまでには、立体的に非常に混みあってきます。混み合った状態では、特別に強い反応性を持つ試薬を使わなければ反応は進行しません。しかし、強い反応性を持つ試薬は、それを発生させるために非常に厳しい条件が必要であること、そして、生じる高反応性試薬は狙った位置でのみの反応が達成できないという欠点が出てきてしまいます。こうなると、医薬品などの高機能性分子を構築できなくなってしまいます。そのために、第4級炭素中心の構築は難しいと考えられ、有機合成上の残された課題の一つとして認知されています。

## 【研究内容】

本研究で開発されたアルキニル化反応は、銅[注 6]触媒を用いて  $\alpha$ -ブromoアミド化合物①の臭素と末端アルキン②の水素を交換することで進行します(図 1)。この際に重要となるのがアルキニル銅と呼ばれる中間体です。アルキニル銅は銅触媒と末端アルキンとの反応から作られる化学種であり、これが  $\alpha$ -ブromoカルボニル化合物[注 7]と銅触媒との反応から生じたラジカル[注 8]活性種と反応することでアルキニル化反応が進行します。この反応は次の特徴を持つ点で画期的です。

- 1) 末端アルキンに第 3 級アルキル基を導入可能であり、これによりアルキニル基(炭素-炭素 3 重結合)を持つ第 4 級炭素化合物③を合成可能である。
- 2) 2 つの窒素を持つ配位子を銅触媒と組み合わせることで、副反応である末端アルキンの炭素-炭素 3 重結合への付加を抑制できる。
- 3) 立体障害の大きな様々な第 3 級アルキル構造を持つラジカル活性種が使用可能である。

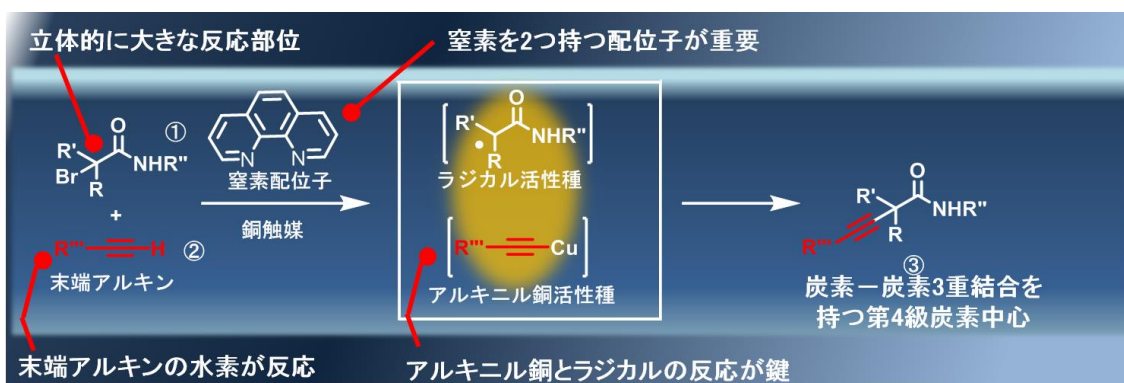


図 1 : 開発したアルキニル化反応の概念図 (Cu:銅触媒、Br:臭素)

## 【今後の展開】

第 4 級炭素中心構築分野においては、様々な手法が開発されつつあり、日々技術革新が行われています。導入可能な官能基の幅も広がっており、今後ますます研究が活発化する分野です。今後の課題は、光学活性[注 9]な第 4 級炭素中心の合成です。本手法を用いて生理活性を有する物質を合成する際には、立体化学を精密に制御した第 4 級炭素中心を合成する必要があります。本成果はそのための第一歩と位置付けています。

本成果は自然科学の基礎的な現象を発見したものであり、アルキニル化研究分野に大きなブレークスルーを与えました。実用化には乗り越えるべきいくつかの壁がありますが、将来の炭素-炭素 3 重結合を含む有用物質を作る多くの工業プロセスに組み込まれることを期待しています。

なお、本研究は、文部科学省テニュアトラック普及定着事業・個人選抜型、宇部興産学術振興財団及び、山口大学研究拠点形成事業の助成を受けて実施したものです。

## 【用語解説】

### パラジウム[注 1]

原子番号 46 の遷移金属元素であり、地球上に存在する量はわずかであることから希少金属または貴金属として知られている。有機化学反応中では、0 と 2 価の酸化数をとる。電子材料や医薬品がこの金属を用いて作られている。

### 触媒[注 2]

触媒はそれ自身は反応の前後で変化しないが、反応の最中には物質に様々な反応性を付与する機能を有する。触媒を用いると、反応に必要なエネルギーを著しく低下できることから、近年では省エネルギープロセス確立に欠かせない方法論である。触媒には、酸(H<sup>+</sup>)のような単純なものや、金属、そして、複雑な有機分子など多岐にわたる。

### クロスカップリング反応[注 3]

一般に、金属触媒を用いて有機ハロゲン化物と各種反応剤の 2 種類を混ぜて行う反応を指す。芳香族ハロゲン化物と芳香族ホウ素化合物又は亜鉛化合物との反応は、それぞれ鈴木-宮浦カップリング、根岸カップリングという日本人の名前がついており、2010 年ノーベル化学賞の受賞対象となった。

### 第 4 級炭素[注 4]

炭素原子は、その周りに 4 つまで置換基を配置することができる。炭素原子上が水素原子以外の 4 つの原子で置換された化合物を第 4 級炭素と呼ぶ。級数が上がるにつれて炭素原子周りが立体的に混みあってくるため、一般に、4 つ目の置換基導入は困難になる。

### アルキニル基[注 5]

炭素-炭素結合の様式により様々な慣用名がついており、その一つである炭素-炭素 3 重結合を持つ炭素官能基を指す。

### 銅[注 6]

原子番号 29 の遷移金属元素であり、硬貨にも使われている身近な元素。Cu と表記される。1,2,そして 3 価の酸化数をとる、電子状態によって金属中の電子移動の方向がきまる。今回は 1 価銅を反応に使うことで銅から 1 個の電子を  $\alpha$ -ブロモカルボニル化合物に移動させて反応を開始している。

### $\alpha$ -ブロモカルボニル化合物[注 7]

非常に大きな炭素官能基を持つ臭素化物であり、 $\alpha$ -ブロモカルボニル化合物群に属する化学物質。この物質の特徴は 2 つあり、一つは、銅触媒を反応させると炭素ラジカル種という反応性の高い化学種を生成することが可能で、反応性の高い化学種は様々な分子合成に不可欠である。もう一つの特徴は、カルボニル基という官能基を持つため、反応後の官能基変換が容易で、これにより、望みの機能を分子に付与することが可能である。

### ラジカル[注 8]

物質にはプラス、マイナス、そして中性の状態がある。それぞれの状態によってどのような有機反応が進行するのかが決まってくる。その中でもラジカルは中性物質に属するが、エネルギーの非常に高い状態を維持しており、あらゆる物質への反応性を有するため、その制御は難しい。近年では、光やある種の元素を用いたラジカルの制御法が開発されてきており、重要な最先端研究課題の対象である。身近なラジカル反応としては、食品などの酸化やオゾン層の破壊プロセスがある。

### 光学活性[注 9]

有機分子には、形が同じでも原子配置が異なるため重ね合わせることができない構造が存在する。両者は、ちょうど鏡に映したような関係になる。このような化合物を光学活性という。身近な分子ではアミノ酸が光学活性である。