

## かさ高い脂肪鎖を「鈴木－宮浦型カップリング反応」に適用することに成功 -ハイブリッド触媒系の新提案-

### 【背景】

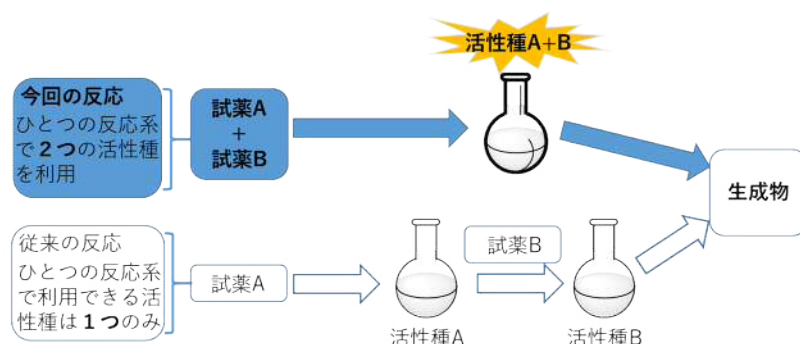
2010年のノーベル化学賞は、パラジウム[注1]触媒[注2]による有機ホウ素と有機ハロゲン化物との鈴木－宮浦クロスカップリング反応[注3]が対象分野でした。この手法は、ベンゼン環などの芳香族化合物を効率的につなぐことで、医薬品や電子材料など幅広い有用物質を合成できる点で非常に優れています。有用物質合成分野では、すべてのプロセスでクロスカップリング反応を用いているといっても過言ではありません。しかし、便利な反応であり基礎研究も40年にわたる厚みがあるにも関わらず、未解決の問題もあります。それは、大きな(かさ高い)アルキル基(脂肪鎖[注4])をクロスカップリング反応に適用しにくいということです。特に、この方法を用いた第四級炭素[注5]中心の合成は困難でした。第四級炭素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ますが、これを有機合成で作り出す手法は不足しているのが現状です。従来、4つ目の置換基を導入するには特別に強い試薬が必要ですが、試薬の反応性が強すぎると導入する置換基に機能を発現する分子構造を組み込めないという問題がありました。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、従来のクロスカップリング反応の限界を超える新手法の開発が課題でした。

### 【研究内容】

#### 1つの反応系で2つの活性種を使う新提案:ハイブリッド触媒系の開発

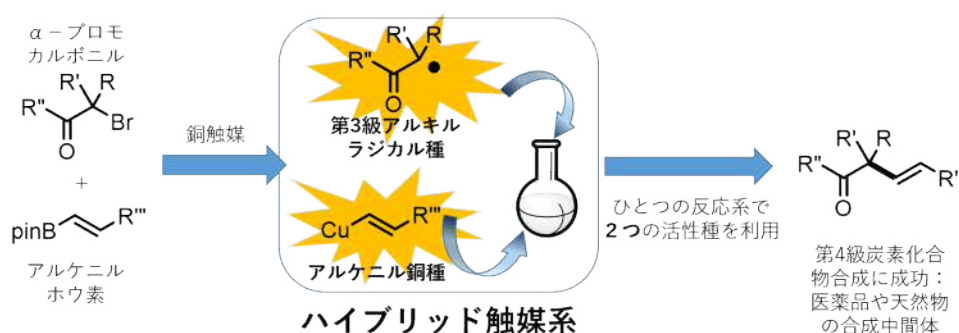
これまでの有機合成反応は、主に、1つの反応系で1つの活性種を発生させて目標とする分子を合成していました。一方で、1つの反応系で2つの活性種を利用可能な技術も研究されてきました。今回、山口大学 西形孝司 准教授と東京大学 生産技術研究所 砂田祐輔 准教授らのグループは、有機金属種[注6]とラジカル種[注7]という2つの活性種を組み合わせることが可能な“有機金属－ラジカルハイブリッド触媒系(ハイブリッド触媒系鈴木－宮浦型カップリング反応)”を開発しました(下図)。これにより、第三級アルキル基とアルケニル基[注8]のカップリングを実現しました。

#### ハイブリッド触媒系の概念



本ハイブリッド触媒系は、銅[注 9]触媒を用いて  $\alpha$ -ブromoカルボニル化合物[注 10]の臭素とアルケニルホウ素を反応させることで進行します(下図)。この際に重要となるのがアルケニル銅と呼ばれる中間体です。アルケニル銅は、銅触媒とアルケニルホウ素との反応から作られる化学種です。これを  $\alpha$ -ブromoカルボニル化合物と銅触媒との反応から生じた第三級アルキルラジカル活性種と反応させることでクロスカップリング反応が進行します。この反応は、次の特徴を持つ点で画期的です。

- 1) 有機金属(アルケニル銅)とラジカル種(第三級アルキルラジカル)という 2 つの活性種を 1 つの反応系で使用可能である。
- 2) 2 つの活性種の特徴を組み合わせることで、合成困難な第四級炭素化合物を得ることができる。



図：開発した反応の概念図

### 【今後の展開】

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、有機金属-ラジカルハイブリッド触媒系という新しい手法の提案です。これにより、第四級炭素構築にまた 1 つ新しい手法が加わりました。本ハイブリッド触媒系は、今後、ますます活発な研究展開が期待されます。今後の課題は、光学活性[注 11]な第四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四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。

### 【謝辞】

本研究は、文部科学省新学術領域ハイブリッド触媒及び精密制御反応場及び、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。

**【論文情報】**

&lt;タイトル&gt;

Radical-Organometallic Hybrid Reaction System Enabling Couplings between Tertiary-Alkyl Groups and 1-Alkenyl Groups

&lt;著者名&gt;

Nakamura, Kimiaki; Hara, Reina; Sunada, Yusuke; Nishikata, Takashi

&lt;雑誌&gt;

ACS Catalysis. IF=10.614

&lt;DOI&gt;

10.1021/acscatal.8b01572

**【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、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。

## アルキル基（脂肪鎖）[注 4]

炭素原子を主成分とする有機分子は、その分子内に様々な炭素-炭素結合を有する。炭素-炭素結合は、ひとつの結合からなる単結合、二つからなる二重結合、そして、三つからなる三重結合が存在する。このうち、単結合で構成される分子鎖をアルキル鎖と呼び、柔軟性に富み、3次元的な広がりを持つ。

#### 第四級炭素[注 5]

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四級炭素と呼ぶ。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。

#### 有機金属種[注 6]

炭素-金属結合をもった化合物を指し、反応性が高い活性種として知られている。本系ではアルケニル銅が有機金属種に相当する。

#### ラジカル種[注 7]

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。

#### アルケニル基[注 8]

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 1 つである炭素-炭素二重結合を持つ炭素官能基を指す。

#### 銅[注 9]

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 価の酸化数を取り、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  $\alpha$ -プ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。

#### $\alpha$ -プロモカルボニル化合物[注 10]

大きな炭素官能基を持つ臭素化物であり、 $\alpha$ -プ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、1 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 1 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。

### 光学活性[注 11]

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。