

## 立体的に大きな光学活性エーテル化合物の選択的な合成に成功

### 【発表のポイント】

- ・1世紀以上前からの課題として認識されている、かさ高いエーテル結合の形成に成功しました。
- ・光学活性第三級アルキルハロゲン化物を用いたアルコールによる立体特異的な求核置換反応を発見しました。
- ・第三級アルキルハロゲン化物である  $\alpha$ -ブromoアミド化合物を塩基である炭酸セシウムとともに用いることが立体特異的の鍵であることを発見しました。

### 【概要】

山口大学大学院創成科学研究科応用化学分野 西形孝司教授(若手先進)、関西学院大学理工学部 白川英二教授、広島大学大学院先進理工系科学研究科 安倍学教授、鳥取大学大学院工学研究科 野上敏材教授、東京工業大学科学技術創成研究院 小池隆司助教らのグループは、炭酸セシウムを塩基とすることで第三級アルキルハロゲン化物<sup>注1</sup>( $\alpha$ -ブromoアミド化合物<sup>注2</sup>)とアルコールとの立体特異的の求核置換反応によるエーテル化合物<sup>注3</sup>の合成に成功しました。従来、光学活性<sup>注4</sup>な第三級アルキルハロゲン化物を用いる求核置換反応は、その立体障害のため立体特異的の反応<sup>注5</sup>は困難でした。開発した手法を利用すると、立体的に非常に大きくかつ光学活性な反応部位にアルコールを選択的に反応させることができます。1世紀以上にわたり課題として認識されていた「立体的に大きなアルキルハロゲン化物とアルコールを立体特異的の反応」を達成できた点が本研究のポイントです。

### 【背景】

エーテル化合物は有機ハロゲン化物とアルコールを反応させることで作ることができます。この手法は **Williamson** エーテル合成と呼ばれ、1世紀以上前に開発され未だにエーテル化合物の基本的な合成法です。この反応は求核置換型の反応で進行するため、アルコールの求核性やアルキルハロゲン化物の求電子性が高く、そして両者の立体的要因が最小の組み合わせで反応が円滑に進行します。加えて、光学活性なアルキルハロゲン化物を用いる場合には、アルキルという有機基の構造が第一または二級炭素<sup>注</sup>に限られていました。そのため、1世紀以上にわたり立体的に大きな光学活性第三級アルキルハロゲン化物とアルコールを立体特異的の反応させる手法の開発はこの分野における残された難題として認識されていました。立体的に大きなエーテル化合物を医薬品などの有用分子として用いるためには、これらを合成するた

めの新しい方法論の開発が喫緊の課題です。

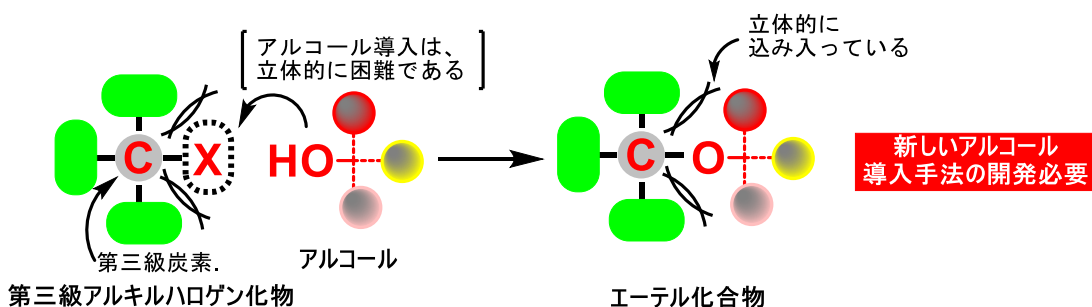


図 1：アルコール導入の困難さ

## 【研究内容】

エーテル結合は、アルキルハロゲン化物へのアルコールの求核置換反応で形成されます。反応性の極めて低い第三級アルキルハロゲン化物にアルコールを円滑に反応させるためには、活性化する必要があります。そこで、 $\alpha$ -ブロモアミド化合物①を第三級アルキルハロゲン化物として用いる検討を行いました。①は塩基である炭酸セシウムとともに用いると、アジリジノンや特殊な求電子性を有する化学種を生じると予測しました。このような考えのもと、炭酸セシウム存在下、①とアルコール②の反応を行うと収率良く立体的に大きなエーテル化合物③を得ることに成功しました。さらに、光学活性な  $\alpha$ -ブロモアミド化合物①とアルコール②を同様な条件で反応させると、①の立体化学をほぼ完全に保持したエーテル化合物③を得られることもわかりました。通常、光学活性第三級アルキルハロゲン化物を用いる求核置換反応は、初等教育で用いる教科書には立体特異的な反応は極めて難しいと記載があり、本研究ではその常識を覆す結果が得られました。本反応に用いるアルコールも、立体障害の大きなものや官能基を有するものなど様々な構造が適用できます。

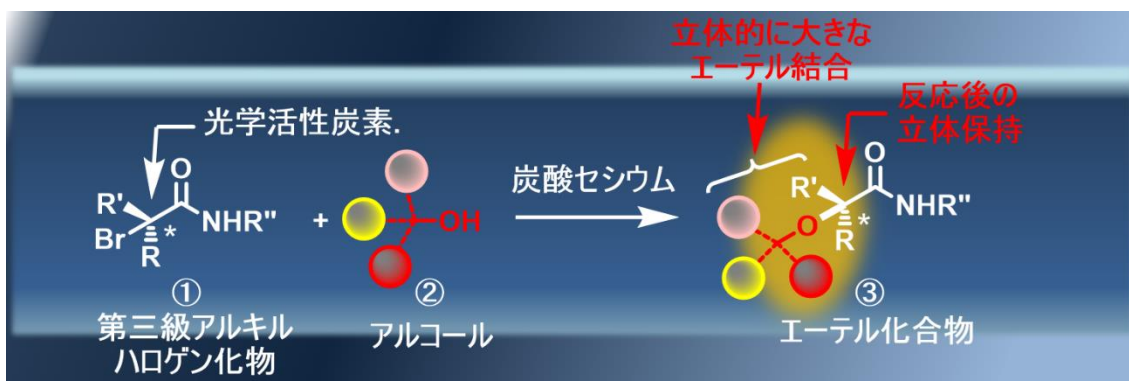


図 2：開発した立体特異的エーテル化反応

## 【今後の展開】

今回開発した反応は、立体的に大きな光学活性エーテル化合物を自在に合成できる第一歩となる結果です。今後は、求核剤をアルコールからアミンへと変えることで光学活性な非天然型アミノ酸も合成できるように、反応系をさらに工夫していきます。

本研究は、JSPS 科研費挑戦的萌芽研究 (18K19182)、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST「アニオンラジカル制御が拓く革新的電子触媒系 (研究代表者：白川英二 (関西学院大学))」、公益財団法人内藤記念科学振興財団および公益財団法人徳山科学技術振興財団の助成を受けて実施したものです。

## 【研究論文】

題目 : Chemistry of Tertiary Carbon Center in the Formation of Congested C–O Ether Bonds

著者 : Goki Hirata, Kentarou Takeuchi, Yusuke Shimoharai, Michinori Sumimoto, Hazuki Kaizawa, Toshiki Nokami, Takashi Koike, Manabu Abe, Eiji Shirakawa, Takashi Nishikata

公表雑誌 : Angewandte Chemie International Edition

公表日 : 2020 年 12 月 23 日 (日本時間)

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202010697>

## 【用語解説】

### 注1：第三級アルキルハロゲン化物

炭素原子は、その周りに4つまで官能基を配置することができる。炭素原子上が4つの炭素原子で置換された化合物を第四級炭素と呼ぶ。同様に第三級、第二級そして第一級炭素がある。この炭素官能基が脂肪族のものをアルキルと呼び、第三級アルキルハロゲン化物とは、炭素上に炭素官能基を3つとハロゲンを1つ有する化合物を指す。

### 注2： $\alpha$ -ブロモカルボニル化合物/ $\alpha$ -ブロモアミド

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。このカルボニルがカルボニルとアミンで構成されるアミド結合を有すると $\alpha$ -ブロモアミドと呼ぶ。

### 注3：エーテル化合物

酸素原子は、その周りに2つの炭素官能基が配置できる。この酸素と結合している炭素官能基が脂肪族や芳香族炭素官能基であれば、それをエーテル結合と呼び、このような化合物をエーテル化合物と呼ぶ。

### 注4：光学活性

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。実像と鏡像を特定する用語としてS体とR体(またはLとD)という記号があてがわれる。身近な分子ではアミノ酸が光学活性である。

### 注5：立体特異的反応

基質の立体構造に依存した生成物を得る反応を立体特異的反応と呼ぶ。この場合は、光学活性なアルキルハロゲン化物をアルコールと反応させることで、基質と同様な光学活性な生成物を生じることを指す。基質と生成物が同系列の立体配置であれば、反応で立体が“保持”されたという。一方、お互いに逆の立体配置であれば、反応で立体が“反転”したという。