

【2022年8月1日】

送付件数 本票含めA4判 7枚

報道機関 各位

件名：銅触媒と炭酸セシウムの作用によるかさ高い第三級アルキルハロ
ゲン化物との立体特異的クロスカップリング反応の開発に成功

2010年ノーベル化学賞は、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応が対象分野でした。このクロスカップリング法は医薬品や電子材料など様々な有用物質の合成に広く利用されており、これを用いないプロセスは無いと言っても過言ではありません。そのように優れたクロスカップリング法ですが、光学活性第四級炭素中心の合成は非常に難しく現在までに限られた方法しか報告例がありません。この原因は、炭素の周りには4つまで置換基を配置することが可能ですが、最後の4つ目の置換基の立体選択的配置が極めて難しいためです。そのため、医薬品などの高機能性分子合成分野では、残された課題と認識されており、新しい反応方法論の開発が望まれていました。

山口大学大学院創成科学研究科応用化学分野 西形孝司 若手先進教授らは、銅触媒と炭酸セシウムを組み合わせることで、炭素周りの4つ目の置換基としてアルキニル基（炭素-炭素三重結合）を光学活性ハロゲン基質に対して立体特異的に導入することに成功しました。開発した立体特異的クロスカップリング反応により、医薬品の合成中間体として有用な炭素-炭素三重結合を持つ第四級炭素中心を効率的に合成できるようになります。この研究成果は、アルキニル化研究分野に大きなブレークスルーを与えただけでなく、新しい光学活性有用物質の開発につながることを期待されます。

この研究成果は、令和4年8月8日（月）午前8時00分（EDT/米国東部標準時）アメリカ化学会誌『ACS Catalysis』に掲載される予定です。

(DOI: 10.1021/acscatal.2c02433)。

つきましては、取材及び報道等について、ご高配賜りますようお願い申し上げます。

研究成果の詳細については、別紙をご参照ください。

●この件に関する詳細は下記までお問い合わせください。

山口大学大学院創成科学研究科応用化学分野
担当者：西形 孝司
〒755-8611 山口県宇部市常盤台 2-16-1
TEL: 0836-85-9261
FAX: 0836-85-9201
E-mail: nisikata@yamaguchi-u.ac.jp

発信者	国立大学法人山口大学総務企画部 総務課広報室 〒753-8511 山口市吉田 1677-1 TEL 083-933-5007 FAX 083-933-5013 E-mail sh011@yamaguchi-u.ac.jp
------------	--

銅触媒と炭酸セシウムの作用によるかさ高い第三級アルキルハロゲン化物との立体特異的クロスカップリング反応の開発に成功

【発表のポイント】

- ・ 光学活性第三級アルキルハロゲン化物とアルキンとのクロスカップリング反応を立体特異的に進行させることに成功。
- ・ 原料の立体化学を保持した様々な光学活性第四級炭素化合物を合成可能。
- ・ 銅触媒と炭酸セシウムを共存させることが立体特異的反応の鍵。

【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 若手先進教授らの研究グループ（大阪大学産業科学研究所 片山祐准教授（研究当時、山口大学大学院創成科学研究科 助教）、山口大学大学院創成科学研究科 隅本倫徳 准教授、赤川裕紀（博士前期課程2年）、土屋直輝（博士後期課程2年）、森永明日香（博士後期課程2年））は、銅触媒と炭酸セシウムを共存下、光学活性第三級アルキルハロゲン化物とアルキンを反応させると、基質の立体を保持したクロスカップリング生成物が得られることを発見しました。この反応は立体特異的クロスカップリング反応と呼ばれ、基質のキラリティーをそのまま生成物に転写できる点で優れています。本反応は、合成が難しい第四級炭素と呼ばれる炭素周りに4つの炭素官能基を持つ分子に有効であり、特に医薬品の合成中間体として有用な炭素-炭素三重結合を有する様々な光学活性第四級炭素化合物を効率的に合成できるようになります。

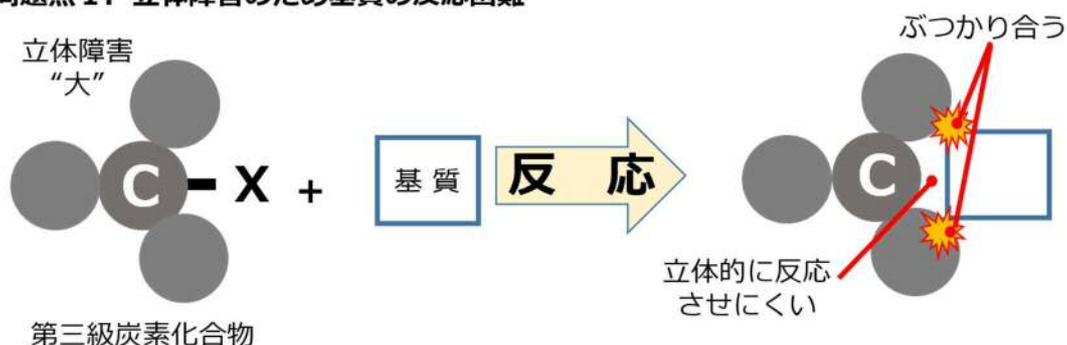
【背景】

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、これまでのクロスカップリング反応が主にベンゼン置換反応に有効であったのに対して、脂肪族化合物への適用がしにくいということです。特に、第三級アルキルハロゲン化物（第三級炭素化合物）を用いた第四級炭素[注4]化合物の合成は、その立体構造上、これまでは極めて困難とされてきました（図1:問題点1）。さらに、クロスカップリング反応を用いた光学活性[注5]

第四級炭素化合物の合成では、対応する光学活性第三級アルキルハロゲン化物をその立体構造を維持して反応させなければならず、すなわち、反応剤が反応してくる方向の制御が必要であるため、本方法論を用いた光学活性第四級炭素中心を構築する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（図1：問題点2）。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-炭素三重結合を有する光学活性第四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。

問題点1. 立体障害のため基質の反応困難



問題点2. 立体障害のため反応点AとBを区別できない

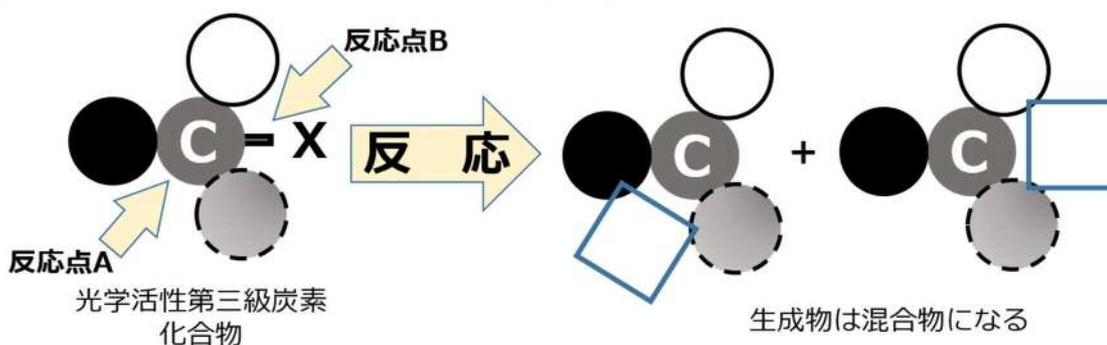


図1：従来のクロスカップリングにおける問題点

【研究内容】

上記背景のもと、本研究では光学活性第三級アルキルハロゲン化物を基質と立体特異的に反応が可能な方法論の開発に取り組みました。基質の光学活性を維持しながら生成物を得るためには、光学活性第三級アルキルハロゲン化物へ反応する基質の方向を制御しなければなりません。そこで、光学活性第三級アルキルハロゲン化物と基質の双方に相互作用できる銅触媒を用いることで、この問題解決に挑みました。この反応点接近効

果と固定効果により、理論上は、光学活性第三級アルキルハロゲン化物の構造を維持したまま生成物を得ることが可能です。

本法。銅による反応点固定効果を利用した立体特異的クロスカップリング反応

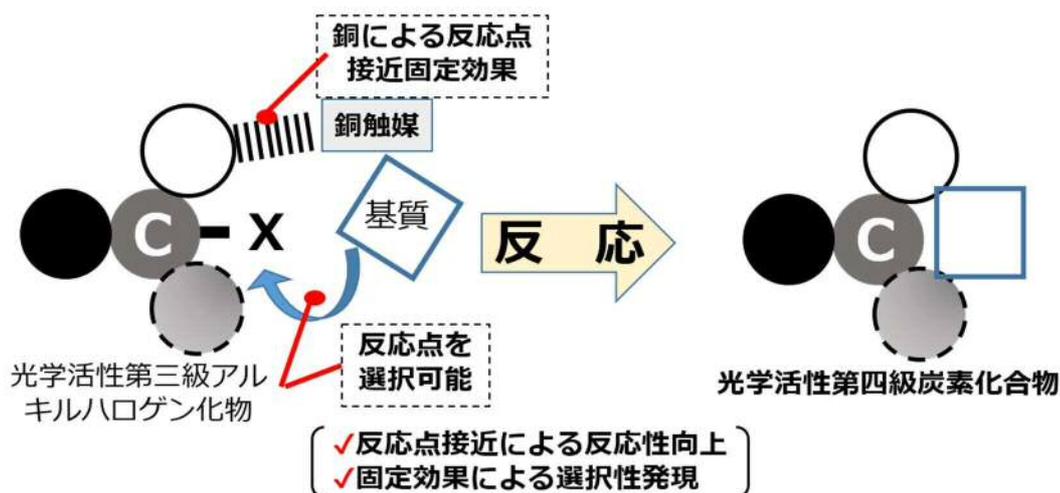


図 2 : 開発したアルキニル化反応の概念図 (Cu: 銅触媒、X: ハロゲン)

上記作業仮説のもと、本研究で開発されたアルキニル[注 6]化反応は、銅[注 7]触媒と炭酸セシウム (Cs_2CO_3) を用いて光学活性 α -ブromoアミド化合物①[注 8]の臭素(Br)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 3)。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、炭酸セシウム存在下、銅触媒と末端アルキンとの反応から生成する化学種であり、これが光学活性 α -ブromoアミド化合物①と反応し、下図のような反応点接近固定効果を発現します。この反応は次の特徴を持つ点で画期的です。

- 1) 基質の立体構造を保持した反応が可能
- 2) 炭素周りがすべて炭素官能基である光学活性第四級炭素を合成可能
- 3) 立体障害の大きな様々な第三級アルキル基を使用可能



図 3 : 開発したアルキニル化反応 (Cu: 銅触媒、Br: 臭素)

【今後の展開】

光学活性第四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、今回導入したアルキニル基に代わる様々な機能性置換基を自在に導入できるようにすることです。これにより、本手法を用いて様々なニーズに対応する幅広い光学活性第四級炭素中心を有する機能分子を合成できるようになります。実用化には乗り越えるべきいくつかの壁がありますが、本成果はそのための第一歩と位置付けています。

なお、本研究は、文部科学省新学術領域研究“ハイブリッド触媒”、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム、JST 戦略的創造研究推進事業「CREST」、学術振興会科学研究費補助金基盤研究B、さらに、岩谷産業株式会社（炭酸セシウムの提供）の助成を受けて実施したものです。

【論文情報】

タイトル：Carboxamide-directed Stereospecific Couplings of Chiral tertiary Alkyl Halides with Terminal Alkynes

著者名：Akagawa, Hiroki ; Tsuchiya, Naoki ; Morinaga, Asuka ; Katayama, Yu ; Sumimoto, Michinori ; NISHIKATA, Takashi

掲載誌：ACS Catalysis (IF=13.7)

掲載日時：令和4年8月8日（月）午前8時00分（EDT/米国東部標準時）

DOI：10.1021/acscatal.2c02433

【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^+) 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。

第四級炭素[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。

光学活性[注 5]

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。

アルキニル基[注 6]

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 7]

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 α -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。

α -ブロモアミド化合物[注 8]

非常に大きな炭素官能基を持つ臭素化物であり、 α -ブロモカルボニル化合物群に属する化学物質。この物質の特徴は二つあり、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。