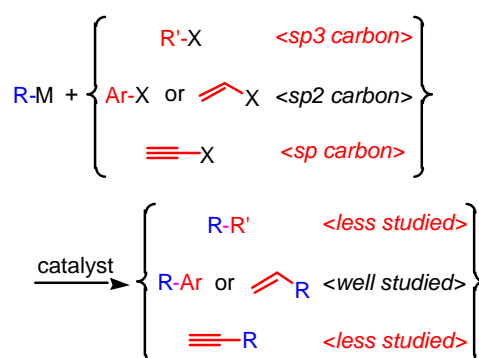


ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	3. 炭素骨格合成
中項目	3-1. C-C 結合生成
小項目	3-1-5. クロスカップリング反応

概要（200字以内）

C-C 結合生成反応においてクロスカップリング反応は今日の有機合成化学において中心的な役割を担う反応であり、温和な反応条件で進行することから複雑な構造を有する標的化合物の合成にも頻繁に用いられている。しかし、この反応において求電子的炭素成分（ハロゲン化炭化水素）は sp² 混成炭素が主で、sp および sp³ 混成炭素の反応例は比較的少なく、ハロアルキン類、ハロゲン化アルキル類のクロスカップリング反応のさらなる開発が期待される。



現状と最前線

今日の有機合成化学の発展は遷移金属触媒を介した一連のクロスカップリング反応を抜きにしては語れない。この30年でクロスカップリング反応は飛躍的な発展を遂げ、それまでの有機合成の手法に革命をもたらした¹⁾。クロスカップリング反応は一般に求電子的な炭素（ハロゲン化炭化水素）と求核的な炭素（有機金属化合物）とを遷移金属イオンを触媒としてお互いに結合させる反応と言える。有機金属化合物は金属としてホウ素、スズ、亜鉛、銅など多くのものが合成され、触媒に関しても主にパラジウムやニッケルなどを中心金属とする種々の配位子が開発され、多くの研究・反応例がある。それに対してハロゲン化炭化水素に関してはその多くはハロゲン化ビニルあるいはハロアールといった sp² 混成の炭素原子を用いており、sp 混成炭素であるハロアルキン、sp³ 混成炭素であるハロゲン化アルキルに関する研究は比較的少ない（概要の図参照）。

非対称な 1,3-ブタジイン化合物を二種類の末端アルキンからクロスカップリング反応によって合成する際にハロアルキンが必要となる。ハロアルキンと金属アセチドとのクロスカップリング反応は Cadiot-Chodkiewicz 反応が知られている。ハロアルキンとしてブロモ体が主に用いられるが、安定性に難があることやホモカップリング体が副生成物として得られること、塩基性条件下での反応であるため、この条件下で不安定な置換基を持つ基質に適用できないことが問題として挙げられる。Cadiot-Chodkiewicz 反応では反応性が低いクロロアルキンを用いた反応例や中性条件下でのカップリング反応が近年開発されつつある。Cadiot-Chodkiewicz

反応に対して高活性で副反応を与えにくい触媒を開発することが必要と考えられる。温和な条件下で簡便な非対称 1,3-ジエン化合物の合成法が開発されれば種々の含アセチレンパイ共役系化合物がより容易に合成されると期待される。

一方、ハロゲン化アルキルを用いたクロスカップリング反応は副反応である脱離反応や脱ハロゲン化反応が起こりやすいため、特に β -水素を有するハロゲン化アルキルについては難しいとされてきた。これは、ハロゲン化アルキルにおける $C(sp^3)-X$ 結合がハロゲン化アリールやビニルにおける $C(sp^2)-X$ 結合よりも電子が過剰であるため酸化的付加が起こりにくいこと、およびトランスメタル化の後におこる遷移金属触媒からの還元的脱離がアリール-アリール結合 > アリール-アルキル結合 > アルキル-アルキル結合が生成する過程の順に遅くなるのが原因である。しかし、このような状況は第一級のハロゲン化アルキルに対しては近年大きく改善されつつある。種々の遷移金属触媒、有機金属化合物に対して第一級ハロゲン化アルキル類がクロスカップリング反応した例が多く知られるようになってきている²⁾。これからより高活性な触媒と有機金属化合物の組み合わせが開発され、温和な条件・高収率の反応が開発されていくものと予想される。その一方で、第二級、第三級のハロゲン化アルキルをクロスカップリング反応に用いた例は少ない。これは第一級のハロゲン化アルキルと比べて第二級、第三級のハロゲン化アルキルの酸化的付加が著しく遅いためである。今後、第一級ハロゲン化アルキルのクロスカップリング反応における詳細な機構解明によって、第二級、第三級ハロゲン化アルキル類のカップリング反応の開発へと発展していくものと期待される。ハロゲン化アルキル類は市販されているものも多く、その合成法も多く開発されているので、ハロゲン化アルキル類のクロスカップリング反応の開発は有機合成化学におけるさらなる革命をもたらすものと期待される。

1) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds. ; A. de Meijere, F. Diederich), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

2) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

温和な条件下でのクロスカップリング反応による非対称 1,3-ブタジエン類の合成

第一級ハロゲン化アルキルを用いたクロスカップリング反応の条件最適化、詳細な機構解明

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

第二級・第三級ハロゲン化アルキルを用いたクロスカップリング反応の開発

キーワード

クロスカップリング反応・ハロアルキン・ハロゲン化アルキル