

広く応用される「鈴木-宮浦クロスカップリング」

記事執筆：法政大学経済学部(前北海道大学 CoSTEP) 藤田貢崇 / 写真・イラスト：北海道大学 CoSTEP 大津珠子

1. はじめに

2010年のノーベル化学賞は、ヘック、根岸両博士とともに、北海道大学名誉教授の鈴木章博士(表紙写真)が受賞した。北海道大学から初の受賞者ということで関係者は大いに喜んだが、明るいニュースの少なかった昨今、北海道民も歓喜の声をあげた。

本稿では、鈴木博士のノーベル賞授賞理由となったクロスカップリングについて解説する。

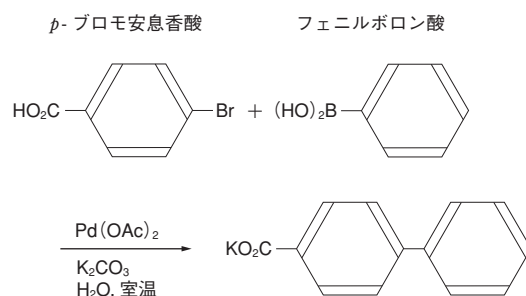


図1 鈴木-宮浦クロスカップリングの一例

作っていた炭素原子が直接結合し、新しい炭素-炭素結合ができています。このような有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物の組み合わせを利用して、それぞれの基本骨格を作っている炭素原子どうしをカップリング(結合)させる反応が、鈴木博士らが発見したカップリング反応である。この反応では炭素-炭素結合で結びつけられる2つの物質がそれぞれ異なっており、これがクロス(種類の異なるものどうしの混合)という言葉の意味である。

4. 触媒のはたらき

上記の反応は、フェニルボロン酸とp-ブロモ安息香酸をただ混ぜ合わせるだけでは不十分である。この反応には、触媒が必要である。広く知られているように、触媒とは反応の進行を促進する役割を果たし、それ自身は反応で消費されることはない。鈴木-宮浦クロスカップリングには、パラジウムから作られた触媒(パラジウム触媒)が用いられた。ここでは、触媒がこの反応にどのように役立っているかを説明する。

パラジウム触媒は、原子と原子の結合を切断したり別の原子を結合させたりするはたらきをもつので、ハサミをもったカニに例えてみる。フェニルボロン酸とp-ブロモ安息香酸の入った化学反応を進める容器に、パラジウム触媒(カニ)を入れ、反応が進む様子を見てみよう(図2)¹⁾。

a. パラジウム触媒(カニ)は片方のハサミでp-ブロモ安息香酸カリウム塩をつかむ。

5. 塩基のはたらき

実はもう1つ、鈴木-宮浦クロスカップリングの反応に必要なものがある。それは塩基(アルカリ)だ。図3の反応を進めるためには、水酸化カリウムKOHのような塩基が必要となる。塩基を加えることによって、フェニルボロン酸が負の電荷を帯びた状態となり、炭素Cとホウ素Bの間の結合が活性化され、触媒による反応が進むようになる。活性化されるということは、言い換えれば反応しやすくなる、ということだ。このような状態になってはじめて、図3のサイクルが順調に進むようになる。

これらのことをまとめると、鈴木-宮浦クロスカップリングとは、「有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物とを、塩基が存在する中でパラジウムを触媒として反応させ、炭素と炭素を結合させて新しい有機化合物を作り出す反応」ということになる。

6. クロスカップリングの研究史

クロスカップリング反応には、鈴木-宮浦クロスカップリングだけでなく、さまざまな種類が存在する。このクロスカップリング反応は、日本の化学界の「お家芸」とも言われた分野である。それらのクロスカップリング反応の研究史を表1に示す。これらの反応の中で、鈴木-宮浦クロスカップリングは比較的后になって発表されたものだが、なぜノーベル賞の栄誉を博すことができたのだろうか。鈴木-宮浦クロスカップリングの有用性を知るため、まずはクロスカップリング反応の研究史を振り返ってみる。クロスカップリング反応の先駆けとなったのは、有機マグネシウム化合物と有機ハロゲン化合物を鉄触媒で結び付けたKochi(ヒューストン大学・アメリカ)らの研究(1971年)と、ニッケル触媒を用いた熊田誠氏と玉尾皓平氏(京都大学)による研究(1972年)である。これらの研究をきっかけに有機合成の技術は大きく変わった。その後、クロスカップリング反応の研究には多くの日本人が貢献し、幅広い分野で活用されることとなった。

これらの続々と報告されるクロスカップリング反応であるが、そうした研究で使用された有機化合物は有機金属化合物であり、化学的に不安定で扱いにくい欠点があった。最初に報告された有機マグネシウム化合物は、水によってすぐに分解されてしまう

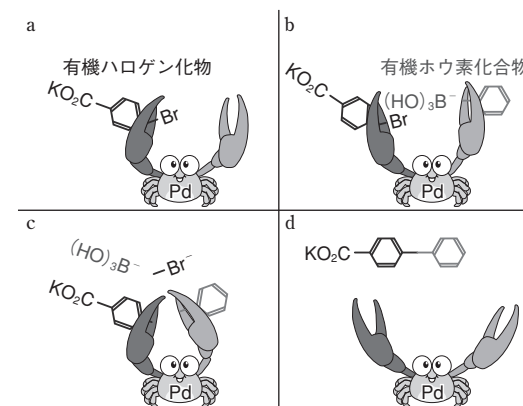


図2 パラジウム触媒の反応を分かりやすく示したものの

b. 続いてそのパラジウム触媒(カニ)は、もう片方のハサミでフェニルボロン酸からできた物質のうち、ベンゼン環の炭素Cとホウ素Bの間の結合を切り、 $B^-(OH)_3$ の部分切り離す。

c. そして、先につかんでいたp-ブロモ安息香酸カリウム塩から臭素Brを切り離し、残った2つを結合させる。

d. 最後に炭素と炭素が結合してできた新しい物質がパラジウム触媒から切り離され、触媒はもとの状態に戻る。

これらの触媒のはたらきを示した反応を1つにまとめると、図3のようなになる。パラジウム触媒が状態を変えながら、2つの有機化合物を結び付ける様子が良くわかる。

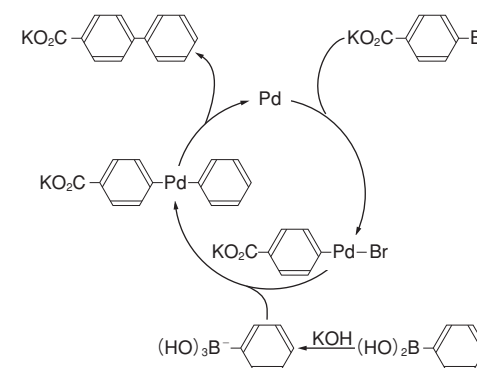


図3 鈴木-宮浦クロスカップリング反応における触媒の反応機構

これら一連の反応で、パラジウム触媒は炭素-炭素結合を作り出し、自分自身は元の状態に戻り、再び次の触媒のサイクルに入っていく。このパラジウム触媒を用いる点も、鈴木-宮浦クロスカップリングの重要なポイントである。

ため、反応の途中で水に触れないようにしなければならぬ。そのため、反応させる物質をエーテルなどの溶媒に溶かす場合には、溶媒から水を完全に除去するという作業が必要である。

表 1 クロスカップリング反応の研究史

年	発見者(当時の所属大学など) 有機金属化合物の金属/触媒の金属
1971	J. K. Kochi(アメリカ, ヒューストン大学) マグネシウム/鉄
1972	熊田誠・玉尾皓平(京都大学) マグネシウム/ニッケル
1972	R. J. Corriu(フランス, モンペリエ工科大学) マグネシウム/ニッケル
1975	村橋俊一(大阪大学) リチウム/パラジウム
1976~77	根岸英一(アメリカ, バデュー大学) アルミニウム・亜鉛など/パラジウム
1977	小杉正紀・右田俊彦(群馬大学) スズ/パラジウム
1979	J. K. Stille(アメリカ) スズ/パラジウム
1979	鈴木章・宮浦憲夫(北海道大学) ホウ素/パラジウム
1988	檜山為次郎(相模中央研究所, 京都大学) ケイ素/パラジウム

7. 鈴木-宮浦クロスカップリング反応の利点

一方、鈴木-宮浦クロスカップリング反応は、有機ホウ素化合物を用いる。この化合物は水に対しても、また空気に対しても安定であり、有機マグネシウム化合物のように水の存在を気に掛ける必要がない。水中でも反応させることができる点は、ベンゼンやエタノールなどの有機溶媒を用いることがないので、排水による環境汚染の影響を少なくできる。また空気中でも反応を進めることができ、特別な設備も必要ない。

鈴木-宮浦クロスカップリング反応は室温程度の温和な条件下で反応が進み、高温にするための設備などを必要としない。ごく普通の環境で特別な訓練を受けていない初心者でも簡単に有機化合物を合成できるようになったのだ。

また、鈴木-宮浦クロスカップリング反応に用いた有機ホウ素化合物の毒性が極めて低いという利点があった。例えば、他のカップリング反応に使われた有機スズ化合物は毒性の高い物質である。それに対してホウ素化合物は毒性が極めて低く、反応の結果として生成する副生成物も水溶性で無害である。この特徴は、医薬品の合成に大きな利点となった。

さらに鈴木-宮浦クロスカップリング反応は、特定のタイプの化合物のみを生成することが可能である。一般に有機化合物の合成では、複数の化合物が生成される。これらの物質から目的の物質を精製する必要がある、この工程は工業生産に適応する場合、費用面で大きな課題となる。鈴木-宮浦クロスカップリング反応はこの点を解決できたのだ。

工業生産への応用という点では、鈴木-宮浦クロスカップリング反応がワンポット合成に利用できることも利点となった。ワンポット合成とは、目的の化合物を1つの反応容器の中で一気に合成してしまう方法である。化学合成では、目的とする化合物を原料から一気に合成できるとは限らない。一般には反応容器内で原料から物質Aを合成・精製した後、別の容器に移し、次の化学反応を起こして物質Bを合成・精製し、さらに別の容器に移して次の反応を…というように、中間生成物を別の容器に移し変えながら一連の化学反応を繰り返すことで目的の化合物を得る。

ワンポット合成では、これらの一連の化学反応を1つの容器内で次々と進め、一気に目的の化合物を作り出す方法である。この方法では、手間や時間が大幅に節約できるほか、「別の容器に移す」といった工程がないため、得られる物質が目減りする(収量が下がる)こともない。無駄な原料を費やす必要がなく、工業的に大きなメリットとなる。

8. 産業界への幅広い利用

前述のように工業的にさまざまな利点を備えた鈴木-宮浦クロスカップリング反応は、産業界で広く使われることとなった。

具体例の1つは、液晶材料の生成である。現在、テレビ、携帯電話、パソコンなどのディスプレイには液晶としての性質を示す有機化合物が広く使用されている。このディスプレイに使用される液晶には、幅広い温度で安定に動作すること、消費電力が少ないこと、動きの速い画面でもクリアに描出できるだけの素早い反応速度をもつことなど、さまざまな条件を満たす必要がある。これらの条件を満たすための新しい化合物が次々と開発されてきた。これらの化合物の製造には、鈴木-宮浦クロスカップリング反応が使われている。

液晶材料で世界第2位のシェアをもつチソ株式

会社では、液晶材料の約6割を鈴木-宮浦クロスカップリング反応で製造している。また、次世代薄型ディスプレイとして期待される有機ELディスプレイの素材となる有機EL材料の製造にも、鈴木-宮浦クロスカップリング反応が使われている。

安全性の高い材料を用いた反応であるため、医薬品の製造にも用いられている。血圧降下剤ロサルタン(日本ではニューロタンとして販売)は、メルク社(アメリカ)の主力医薬品の1つであり、年間約1トンの製品が鈴木-宮浦クロスカップリング反応により製造されている。

農業分野で使用される殺菌剤としてBASF社(ドイツ)が開発したボスカリドは、植物の灰色かび病や菌核病に効果がある、広く使われている薬品だが、これも鈴木-宮浦クロスカップリング反応によって製造されている。

近年の化学物質の合成には、「コンビナトリアル・ケミストリー (combinatorial chemistry)」という手法が使われるようになってきている。これは、構造的に関連はあるが、少しずつ違った化合物を短時間で多くの種類を系統的に作り出す技術をいう。現在、製薬業界を中心に爆発的なブームになっている。新薬開発では、生理的に何らかの機能をもつ化合物を探し出し、これらの化合物を修飾し、より優れた化合物を見つけ出していく。これまでの新薬開発では、一度に1つの修飾をし、そのはたらきを調べて…という時間と手間のかかる手順であった。コンビナトリアル・ケミストリーでは、たとえば、関連のある30種類の化合物群と別の30種類の化合物群を組み合わせ反応させることで、900種類の生成物を作り出すことが可能になる。そのためには、系統的な合成経路で、効率的に合成する技術が必要となるが、簡単に扱うことができ、汎用性のある鈴木-宮浦クロスカップリング反応が用いられている。

9. 今後の展開

鈴木-宮浦クロスカップリング反応の本質的な部分が変わることはないが、より優れた使いやすいつい反応にするため、さまざまな研究が行われている。

1つは、触媒をより扱いやすくする工夫が試みられている。現在の反応では、触媒を反応溶液に「溶け込ませて」いる。そのため、生成物からパラジウム触媒を分離する必要がある。今でも、触媒を効率

的に分離するフィルターなどが開発されているが、別の物質に触媒を「固定化」し、回収や再利用をしやすい形にすることができないか、研究が進められている。これが実現すれば、環境への負荷も少なくなり、経済的なメリットも期待できる。

また、反応に使われるパラジウム触媒をニッケル触媒に置き換えるための研究も行われている。鈴木-宮浦クロスカップリング反応は非常に利便性の高い反応であるが、パラジウムは高価である。この点が改善されれば、より広い分野で活用されるだけでなく、ニッケル触媒を用いることによって新たな反応が開発されるのではないかと期待されている。

10. おわりに

今回のノーベル化学賞受賞に代表されるような功績は、もちろん鈴木博士の日々の努力の積み重ねの賜物であるが、一方で我々人類が手に入れた科学技術は、人類が共有すべき知の財産でもある。

北海道大学科学技術コミュニケーション教育研究部門(CoSTEP: コーステップ)²⁾では、鈴木博士の受賞が発表されてすぐ、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を文章や動画を使って、わかりやすく説明するWebサイトを開設した³⁾。また、より多くの人々に鈴木博士の業績や研究に対する思いを理解してもらおうと、「理科」が得意ではない方でも十分に理解できるように平易な叙述で執筆した電子書籍『鈴木章 ノーベル化学賞への道』⁴⁾を制作し、北海道大学出版会から紙媒体での出版も行った。

今日、科学技術の専門家と一般市民との間で、科学技術とそれをめぐる社会的諸課題について双方向的なコミュニケーションを確立し、国民に科学技術の社会的重要性や、それを学ぶことの意義や楽しさを効果的に伝えることが課題となっている。北海道大学 CoSTEP は、そのような橋渡しを行う人材(科学技術コミュニケーター)を養成する教育機関である。高校生を含む多くの人々が科学技術に関心をもち、一人でも多くの人々に社会における科学の意義を伝えることができるように願っている。

1) この様子は、動画でわかりやすく解説されている。<http://costep.hucc.hokudai.ac.jp/costep/nobel/article/32/>

2) <http://costep.hucc.hokudai.ac.jp>

3) <http://costep.hucc.hokudai.ac.jp/costep/nobel/>

4) <http://costep.hucc.hokudai.ac.jp/ebooks/suzuki2010/index.html>