

## 鈴木・根岸氏 2010年ノーベル化学賞受賞

—— 医薬品から液晶・有機EL材料を合成する夢の化学反応 ——

相川 俊一\* 吉田 泰彦\*\*

### 1. はじめに

分子と分子をつなぎ、新たな有機化合物を創製することは、昨今の有機合成における本来の目的であり、これらの結合が繰り返されると高分子となる。今日の我々の豊かな生活が送れるのも、新たな有機材料を合成する反応の発見や改良といった研究の恩恵によるものである。その中でもとりわけインパクトの強い成果、非常に強い影響を与えた成果として評価されたものが、ノーベル化学賞を受賞する。例えば、生活に身近なところでは、スーパーのレジ袋が挙げられる。このレジ袋の素材は、高密度ポリエチレンを使用し、Ziegler-Natta触媒で有名なZiegler博士とNatta博士による業績である。それまでに合成されていたポリエチレンは、高温高压法でなされた分岐の多い低密度ポリエチレンで、高密度ポリエチレンと比べて強度等では非常に劣る。

さらに有機合成の分野では、野依氏によって報告された不斉合成反応は、まだ記憶に新しいであろう。例えば、旨み調味料としてよく使用されているアミノ酸の塩であるグルタミン酸ナトリウムを例に挙げてみる。一言でグルタミン酸ナトリウムといっても、実際には立体的な異性体が存在し、我々は<sup>エル</sup>体のみをおいしいと感じ、一方の*d*体では味を感じることはできない。有機合成反応において、ステレオマー（立体異性体）が存在する生成物は、その混合物として得られるのが一般的であり、一方の立体配座を有する化合物のみを選択的合成するのは、困難である。しかし立体特異的な合成反応を行う触媒開発を最初に報告したのが、野依氏であり、利用例としては、シャンプー等に使われる*l*-メントールや非ステロイド性抗炎症剤に使用されている(S)-naproxenの合成がある。

また化学の分野に限らず、ノーベル賞を受賞となったX線の発見やNMR (MRI) 技術は、今日の医療では欠かせない必要不可欠なものである。

昨年ノーベル化学賞を受賞したクロスカップリング反応は、特に医薬品の製造において欠くことができないほど、多くの大手製薬メーカーで利用されている。さらに近年では、液晶、有機EL材料の合成方法としても使用されてきた。

本稿では、これらの実際に利用されている例を挙げながら解説する。

### 2. クロスカップリングについて

このクロスカップリングについて、研究の背景及び経緯について説明する。諸説はいろいろとあるが、Table 1に示したように、Grignard試薬と遷移金属を使用した炭素-炭素結合の形成する反応をK. S. Kharaschが初めて報告したが、ホモカップリングであった。最初のクロスカップリングは、1967年、守谷ら<sup>1)</sup>によってなされた。反応は遷移金属としてPdを使用したものであったが、高価なPdが触媒量ではなかったため、汎用性に欠けていた。1968年、2010年ノーベル化学賞受賞者の一人であるR. F. Heck博士<sup>2)</sup>によって、Pdを触媒として使用した二重結合を有するオレフィンのアリアル化反応（クロスカップリング）のバイオニア的な報告がなされた。この報告を皮切りに、溝呂木<sup>3)</sup>、熊田・玉尾<sup>4)</sup>、檜山<sup>5)</sup>といった人名反応として教科書等で取り上げられているような多くの反応が報告されるようになり、使用するカップリング剤や触媒が多様多様となり、現在では様々な化合物の合成が可能となった。

Table 1 クロスカップリングの流れ<sup>6)</sup>

発表年	発見者	触媒	カップリングパートナー
1941	M. S. Kharasch	遷移金属	RMgX
1965	辻二郎	Pd	
1967	守谷一郎・藤原祐三		C=C
1968	P. Fitton		
	R. F. Heck	Pd	C=C
1969	R. F. Heck	Pd	C=C
1970	山本明夫		
1971	溝呂木勉	Pd	C=C
	高知和夫	Fe	RMgX
1972	R. F. Heck	Pd	C=C
	R. Courriu	Ni	RMgX
	熊田誠・玉尾皓平	Ni	RMgX
1975	村橋俊一	Pd	RLi
	蘭頭健吉・萩原信衛	Pd	HC≡CR
1977	J. F. Fauvarque・A. Jutand	Pd	BrZnCH <sub>2</sub> COOEt
	根岸英一	Pd	RZnX
	右田俊彦・小杉正紀	Pd	RSnR' <sub>3</sub>
1978	J. K. Stille	Pd	RSnR' <sub>3</sub>
1979	鈴木章・宮浦憲夫	Pd	RBR' <sub>2</sub>
1982	熊田誠・玉尾皓平・吉田潤一	Pd	RSiF <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
1988	檜山爲次郎・畑中康夫	Pd	R <sub>2</sub> SiF <sub>2</sub>

\* バイオ・ナノエレクトロニクス研究センター

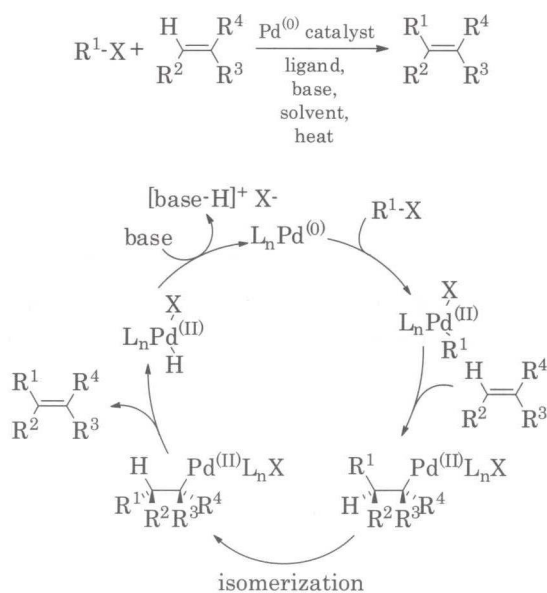
\*\* 理工学部 応用化学科

### 3. Heck 反応

このクロスカップリングが、ブレイクスルーのきっかけとなった1968年に報告されたHeck反応は、その後Heckと溝呂木によってさらに改良がなされた。両者の反応は、オレフィンへのアリアル化と同じであったこと、有機塩基を使用して触媒を再生するといった類似点から、一般的には、Heck-溝呂木反応<sup>3), 7)</sup>と呼ばれている。

#### 3.1 Heck-溝呂木反応の反応機構

Scheme 1にHeck-溝呂木反応の反応機構を示した。反応では、はじめにハロゲン化有機化合物とPd<sup>(0)</sup>が反応して、有機パラジウム錯体を形成する。さらにオレフィン化合物が配位した後、syn付加による挿入反応が生じ、炭素-炭素結合の回転によりPd<sup>(II)</sup>とHが同一面上に達してから、syn脱離によって生成物を与えるものである。一方、Pd錯体は塩基による脱H-Xによって再生され、反応経路を回転することが可能となり、触媒として作用することができる。しかしながら実際のところ、Heck-溝呂木反応は、完全には解明されておらず、反応条件によっては反応経路が変わることも知られている。



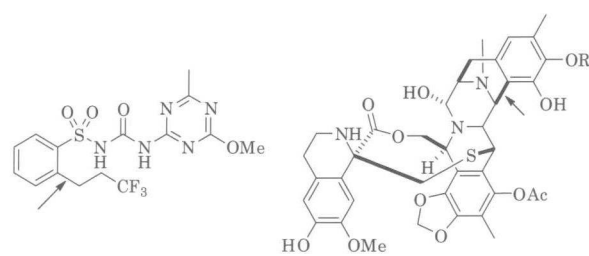
Scheme 1. Heck-溝呂木反応

#### 3.2 応用例

Heck-溝呂木反応は、100種類以上の天然化合物や生理活性物質の人工合成に利用されている。例えば、農薬で利用されているチバガイギー社のプロスルフロン® (Figure 1) が有名である。

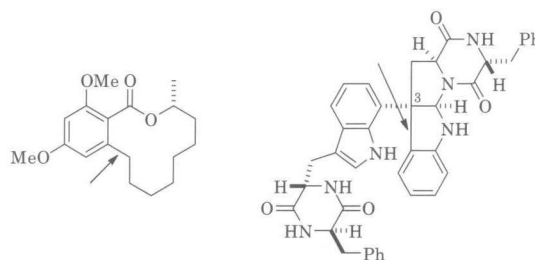
抗腫瘍活性を有するラシオジポロジン (Figure 1) の全合成<sup>8)</sup>において、その中間体にスチレン誘導体を利用している。この合成にHeck反応が利用されている。またラシオジポロジンと同様に抗腫瘍活性物質であるエクティナサイジン743 (Figure 1) の全合成<sup>9)</sup>においてもHeck-溝呂木反応が利用されている。このほか抗悪性腫瘍剤であるタキソール®やモルフィネの中間体合成にも貢献している。

さらにアルカロイドの一つであるアスペラジン (Figure 1) の全合成<sup>10)</sup>においては、C3位の第四級炭素の構築が大きな課題であったが、この課題もHeck-溝呂木反応によって解決された。



プロスルフロン

ラシオジポロジン



エクティナサイジン743

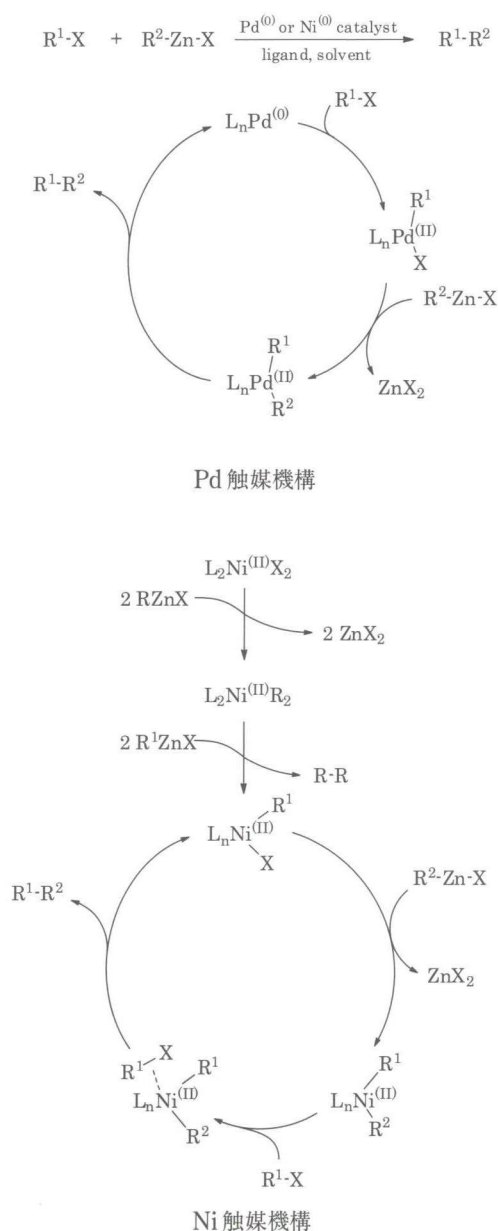
アスペラジン

Figure 1. Heck-溝呂木反応の利用例

→: クロスカップリングした部位

### 4. 根岸カップリング

根岸カップリングの一番の特徴は、有機亜鉛化合物を使用しているところにある。その他の有機金属化合物と比べ、エステルやケトン、ニトリルとは反応しないため、官能基の選択性に優れている。さらに立体選択性が非常に高く原料の立体配座を保持したまま、分子間もしくは分子内において、新規炭素-炭素結合を形成できることが魅力である。



Scheme 2. 根岸カップリング

#### 4. 1 根岸クロスカップリングの反応機構

根岸カップリングの反応機構を Scheme 2 に示した。多くの教科書等では触媒に Pd 錯体を使用した反応 (Scheme 2 : Pd 触媒機構) が紹介され、その反応機構は Heck - 溝呂木反応と同様に、ハロゲン化有機化合物が酸化的付加した Pd と有機亜鉛の配位子交換を経て、Pd を介して炭素-炭素結合を形成し生成物を与える。さらに根岸カップリングでは、Pd より安価な Ni を触媒として使用しても反応が可能である (Scheme 2 : Ni 触媒機構)。

#### 4. 2 応用例

根岸カップリングの利用には、コエンザイム Q10 (CoQ10) で知られているユビキノンの 9 段階の反応による合成例<sup>11)</sup>がある。9 段階の反応のほとんどは根岸カップリングで構成される。この全合成における収率は 26% と低収率に見えるが、Heck 反応を利用した菌代謝物であるザラゴジン酸の全合成<sup>12)</sup>における収率 0.003% と比較すると、非常に効率的であることがわかる。

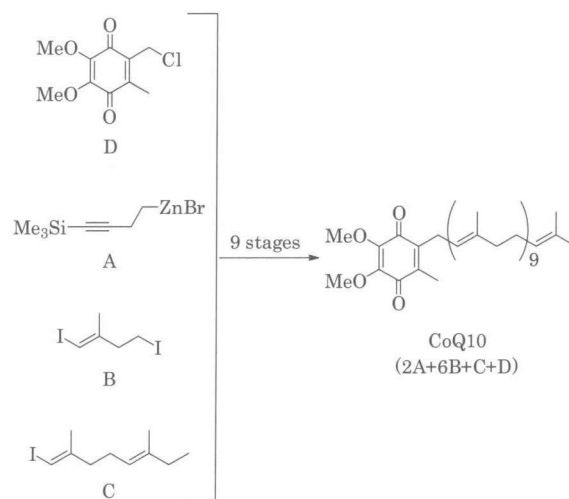


Figure 2 CoQ10 の合成反応

またプミリオトキシン類は、インドリジン骨格を有するアルカロイドの一種で、ヤドクガエルに含まれる毒物である。A, B, C の 3 種からなるプミリオトキシンは、カルシウムイオンチャンネルに影響することにより、心筋や骨格筋の収縮を妨げる。プミリオトキシンによる症状としては、部分麻痺、動作の困難さ、活動過剰などがあり、死に至る場合もある。このプミリオトキシン A や抗炎症活性海産天然物であるヘノキサゾール A の全合成への利用が、社会へ大きく貢献した例としてノーベル財団のプレス資料にも紹介されている。

#### 5. 鈴木-宮浦クロスカップリング

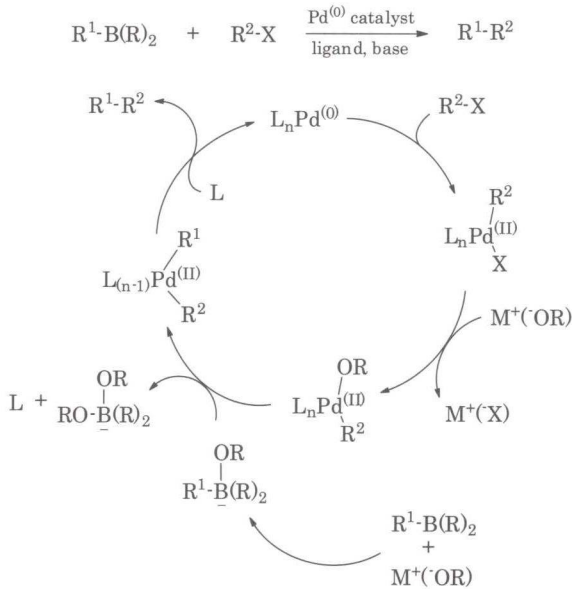
鈴木-宮浦クロスカップリングの特徴としては、温和で根岸カップリングと同様に立体選択性が高い反応である。

さらに反応の幅が広いところである。これまでに紹介したクロスカップリングでは、反応試薬としてや R-Zn-X といった有機金属化合物を使用するため、反応場として有機溶媒しか選択できなかったのに対し、鈴木-宮浦クロスカップリングでは、反応性の高い有機金属化合物の利用がないため、安価な水を溶媒として利用することが

可能となる。そして反応試薬にボロン酸化合物を利用することで、反応試薬の入手が容易であり、さらに副生する無機物の除去が容易に行える。これらのすべて要素は、工業的プロセスに非常に適している。

5. 1 鈴木-宮浦クロスカップリングの反応機構

鈴木-宮浦クロスカップリングの反応機構を Scheme 3 に示した。この反応機構は、根岸カップリングと同様なサイクルで新規炭素-炭素結合を形成した生成物を与える。



Scheme 3. 鈴木-宮浦クロスカップリング

5. 2 応用例

鈴木-宮浦クロスカップリングの利用例としては、降圧薬であるバルサルタンやロサルタンが有名である。バルサルタン（ディオバン®）は、血圧を下げる働きが強く、日本で最も売れている薬の一つである。年間売上高5000億円超と世界で最も売れている高血圧症薬である。またロサルタン（ニューロタン®）は、メルク社で年間1t以上も製造され、スウェーデンで94年に発売後、世界100か国で販売され、売上が3000億円を超えるヒット商品である。

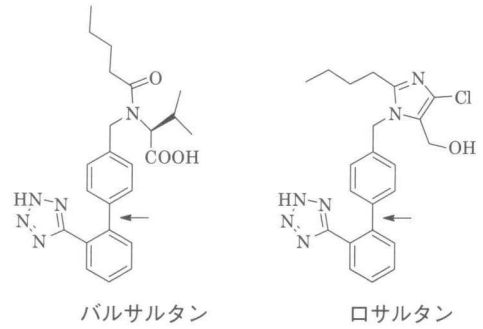
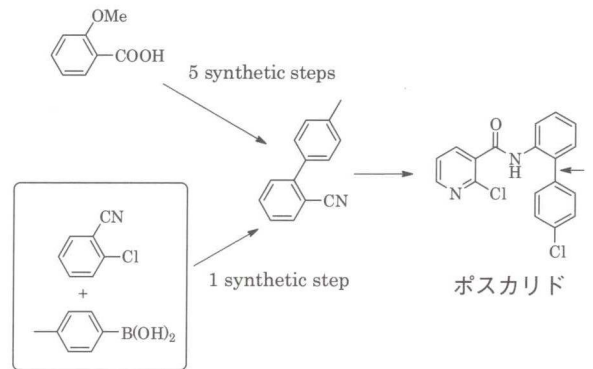


Figure 3 降圧薬バルサルタンとロサルタン  
→: クロスカップリングした部位

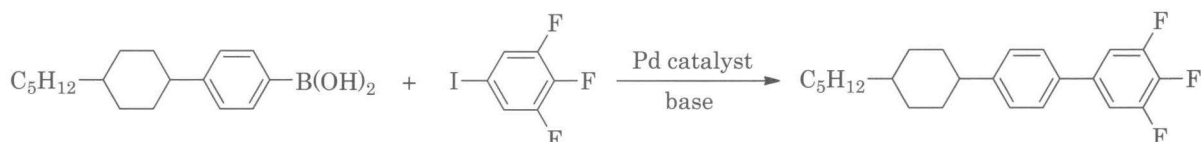
BASF社により発見されたニコチン酸アミド系の殺菌剤であるボスカリド（カンタス®: Scheme 4）は、我が国において2005年（平成17年）に果樹、野菜、ウリ類などの灰色かび病、菌核病の特効薬として登録された。現在、単剤（ドライフロアブル）の3剤とストロビルリン系の殺菌剤であるピラクロストロビンとの混合剤（ナリア®）の4剤が市販されている。混合剤では、リンゴ、ナシ、オウトウの灰色かび病、菌核病の他に黒星病、うどん粉病などにも適用がある。



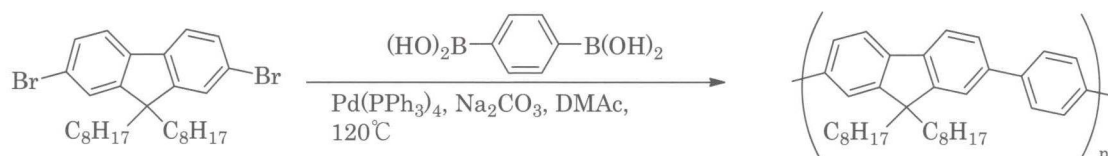
Scheme 4 ボスカリドの合成  
→: クロスカップリングの部位

このほかにも鈴木-宮浦クロスカップリングは、オリゴチオフェンなどの導電性高分子材料やLEDなどπ-共役系材料の開発にも利用されるようになった。エレクトロニクス産業においても注目され、工業的なスケールによる製造がなされるようになった。40型テレビ1台に使用される液晶材料はわずか2gではあるが、液晶テレビの世界出荷金額（2009年）は846億ドル（7兆218億円）と、近年のエレクトロニクス産業を代表する巨大市場になった。さらに有機EL材料の合成においても脚光を浴び、高分子系EL材料への取り組みもなされている（Scheme 5）。

## 液晶材料



## 有機高分子EL素材



Scheme 5 液晶及び高分子EL素材の合成

## 6. むすび

現在の医薬品の製造において、ノーベル賞を受賞したクロスカップリング反応は、欠くことのできない反応となり、現在我々は医療現場でその恩恵を受けている。さらにエレクトロニクス産業でもクロスカップリングが応用されはじめ、我々の生活に豊かさをもたらせることが期待されている。しかしクロスカップリング反応も完全ではなく、改良が期待される点もある。例えば、使用しているPd触媒が高価であるため、別の安価な金属によるクロスカップリング反応が研究されている。クロスカップリング反応はさらなる発展が期待される反応でもある。

## 参考文献

- 1) Moritani, I. and Fuwara, Y. : *Tetrahedron Lett.* Vol.8, p.1119 (1967).
- 2) Heck, F. R. : *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.90, p.5518 (1968).
- 3) Mizoroki, T., Mori, K. and Ozaki, A. : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol.44, p.581 (1971).
- 4) Tamao, K., Sumitani, K., and Kumada, M. : *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.94, p.4374 (1972).
- 5) Hatanaka, Y. and Hiyama, T. : *J. Org. Chem.*, Vol.53, p.918 (1988).
- 6) 化学, Vol.65, Dec., p.20, 化学同人, 京都 (2010).
- 7) Heck, F. R. and Nolley, P., J. Jr. : *J. Org. Chem.*, Vol.37, p.2320 (1972).
- 8) Fürstner, A., Thiel, O. R., Kindler, N., and Bartkowska, B. : *J. Org. Chem.*, Vol.65, pp.7990-7995 (2000).
- 9) Endo, A., Yanagisawa, A., Abe, M., Tohma, S., Kan, T., and Fukuyama, T. : *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.124, pp.6552-6554 (2002).
- 10) Govek, S. P. and Overman, L. E. : *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.123, pp.9468-9469 (2001).
- 11) Negishi, E., Liou, S.-Y., Xu, C., and Huo, S. : *Org. Lett.*, Vol.4, No.2, pp.261-264 (2002).
- 12) Nicolaou, C., K., Yue, W., E., Naniwa, Y., Riccards, Nadin, A., De., F., Leresche, E., J., Greca, La., S., Yang, Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, Vol.33, p.2148 (1994).