

# Suzuki coupling 反応の出会いと展開

## 有機ボロン酸の触媒化学

宮浦憲夫

北海道大学大学院工学研究科有機プロセス工学専攻 教授

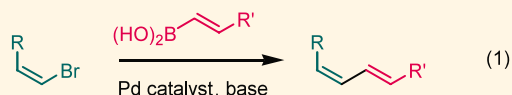
私の自慢

ボロン酸には 100 年以上の歴史があり、1800 年代後半にドイツを中心としたヨーロッパで多くの重要な発見がなされている。安定で取り扱いやすいものの化学的には極めて不活性で利用価値が少なかったこと、また顕著な生物活性を持たないことから過去大きく注目されることはなかった。非金属元素であるホウ素の C-B 結合はほぼ完全な共有結合であるため合成化学的に利用された例は極めて少ない。本稿では鈴木カップリング反応の開発を契機に始めた有機ボロン酸の触媒反応を振り返り、ホウ素化合物と触媒反応の魅力を紹介する。

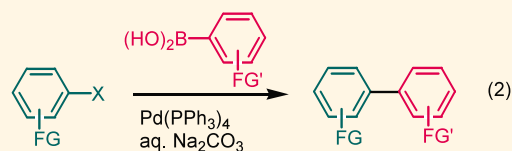
### Suzuki coupling 反応の発見

1971 年に J. K. Kochi が鉄触媒とグリニヤール試薬を用いる  $sp^3$ - $sp^2$  結合形成反応、また翌 1972 年には、R. J. P. Corriu 及び熊田-玉尾がニッケル触媒を用いる  $sp^2$ - $sp^2$  結合形成反応を相次いで報告した。クロスカップリング時代の幕開けである。その後、園頭反応 (1975 年)、根岸反応 (1976 年)、また Sille 反応の全身である右田-小杉反応 (1977 年) などが開発された。これらの研究を横目に有機ボロン酸をクロスカップリング反応に用いる挑戦を幾度か試みたが、すべてむなしく失敗に終わった。ホウ素は第 13 族で唯一の非金属原子であり有機ボロン酸の C-B 結合はほぼ完全な共有結合である。水、アルコール、酸でプロトン化分解されないなどイオン反応に全く不活性であり、またトリアルキルボラン ( $R_3B$ ) に見られるラジカル反応も行わない。したがって、これを触媒反応をはじめとする合成化学に利用す

るのは無謀とも思える試みであった。事情はケイ素化合物を用いた檜山カップリングと同様であり、これらの反応が 10 年ほど遅れて達成されたのは非金属元素化合物の難しさにある。



共役ジエン合成を目的として、ビニル型ホウ素化合物とハロゲン化物のカップリング反応を本格的に研究し始めたのは 1977 年に入ってからである (式 1)。ビニル型ホウ素化合物はアルキンのヒドロホウ素化反応で容易に合成できること、また天然物などに含まれるジエン骨格が立体選択的に合成できることなどがこの組合せを選択した理由である。パラジウム触媒のみでは全く進行せず長い間悶々とする日々を過ごしたが、これに NaOEt エタノール溶液や KOH 水溶液を加えるとカップリング化合物が唯一の生成物として得られてきた。特に、ボロン酸の反応は感動的に綺麗であり、生成物のみしか確認されなかった。最初の報告を山田欣司君の学位論文の一部として 1979 年に報告した。



また、現在札幌西陵高校の教師として活躍している柳悌二君の修士論文研究として 1981 年に報告したアリールボロン酸のカップリング反応は現在最も利用されているものである。やはりパラジウム触媒と塩基水溶液を組み合わせるとカップリング体であるビアリールが収率よく得られた。特に大きな問題もなく数ヶ月で研究は終了したと記憶している。後述するように反響はすこぶるよく、その後鈴木カップリングを代表する反応の一つとなる。1983 年には Gronowitz、1984 年には石倉、Miller、Thompson、Snieckus が相次いでヘテロビアリール合成に利用した。アリールボロン酸の合成は 1800 年代後半にドイツを中心にヨーロッパで多くの重要な研究がなされている。したがって、



サマーレクリエーションでのジンギスカンの風景

欧米の研究者にまず受け入れられたことは理解できる。

### 予想外の展開に勇気づけられる

その後この反応は、DiHETE (Nicolaou)、leukotriene B<sub>4</sub> (佐藤史衛)、chlorothricolide (Roush)、rutamycin B (Evans)、プロスタグランジン (Johnson)、epothilone (Danishefsky)、gambierol (佐々木誠)、palytoxin (Kishi) など医薬品を含む生理活性天然物合成に幅広く利用されることになる。特に岸教授らにより達成された palytoxin の全合成は最も思い出に残る出来事である。保護基を入れた分子量は 6,000 を超えるが、この約 2/3 の形成が室温 1 時間で達成されたのである。

芳香族ボロン酸のカップリング反応を利用したビアリアル合成は、医薬、農薬、機能材料の探索研究や導電性高分子、LEDs など分子設計に基づく  $\pi$ -共役系高分子材料の開発に幅広く利用されるようになる。また、

米国 Merck 社における血圧降下薬 losartan、独国 BASF 社における殺菌剤 boscalid、また独国 Merck 社やチッソ化学における液晶など工業的スケールでの製造にも利用された。すでに Ullmann 反応が工業的に動いていたにもかかわらず、ビアリアル化合物にこれほど多くの需要があったことに驚かされた。予想だにできなかった展開にただただ驚かされるのみであったが、新たな発見をすることは実に楽しい。また同時にその発見が他の研究者の興味をひき利用されることも格別にうれしいことである。

### ボロン酸合成への展開

クロスカップリングなどを用いる医薬、農薬、電子材料の探索研究において多くのボロン酸誘導体が必要になり、芳香族ボロン酸を中心に 300 種類程度のボロン酸誘導体が市販されるようになった。このホウ素化合物の合成においても触媒反応は実用的であり、ジボロンやピナコールボランをホウ素源とするホウ素化反応を開発した。ホウ素化合物の低原子価遷移金属錯体への酸化付加あるいは金属ハロゲン化物に対するジボロンのトランスメタル化反応は金属-ホウ素結合錯体の最も簡便な調製法となり、この中間体の付加やカップリング反応により様々なボロン酸誘導体が合成できることを明らかにした。これを利用して、触媒を用いる有機ハロゲン化物のホウ素化反応、芳香族 C-H 結合の直接ホウ素化反応



みやうら・のりお

1971 年北海道大学大学院工学研究科合成化学工学専攻修士課程修了後、同年同学工学部助手、76 年工学博士、81 年米国インディアナ大学博士研究員、90 年北海道大学工学部助教授、94 年同学大学院工学研究科教授を経て現職。2006 年～09 年特定領域研究「元素相乗系化合物の化学」領域代表、07 年～11 年北海道大学グローバル COE「触媒が先導する物質科学イノベーション」拠点リーダー。専門は有機合成化学、有機金属化学、有機ホウ素化学、触媒化学。1996 年日本化学会学術賞、2007 年有機合成化学協会賞。

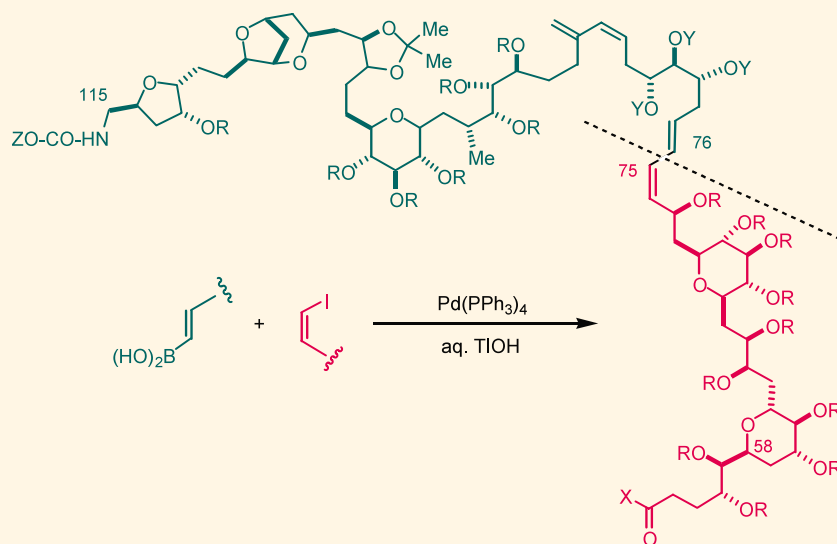


図 1 海産毒 palytoxin の合成

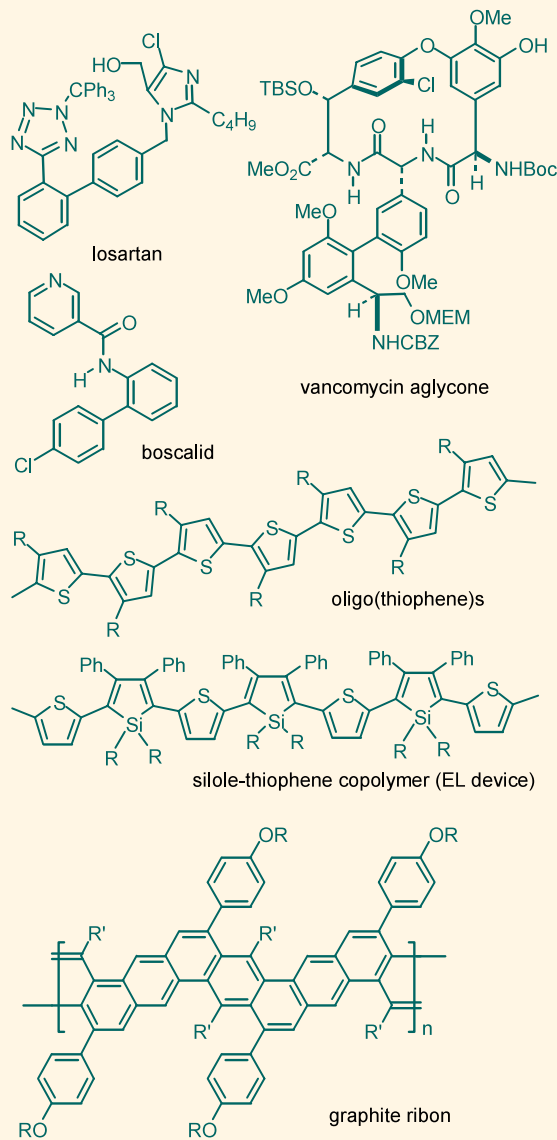


図2 ビアリアル合成における応用例

などを達成した。石山竜生准教授の研究である。

### おわりに

クロスカップリング反応の研究を通じて、触媒化学の秘めた学問的、実学的魅力、すなわち結合の切断と形成におけるずば抜けて優れた能力を学ぶことができた。また、機構の調査からこの不活性なボロン酸が反

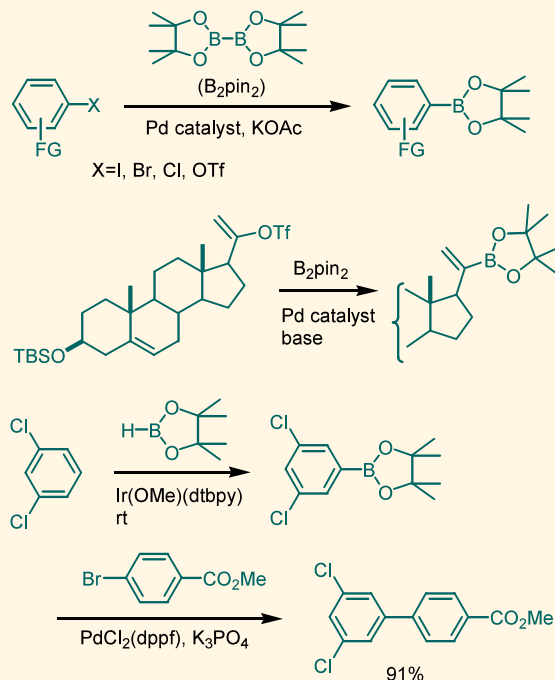


図3 触媒的ボロン酸誘導体の合成

応に関与するメカニズムも明らかとなる。従来これらの反応はLiやMgなどの金属試薬を用いて行われてきたが、非金属元素であるホウ素を使うことにより酸素や水を嫌わない、官能基の保護を必要としないなど有機合成において金属元素が抱えるリスクを大幅に軽減することができた。これもまた、クロスカップリング反応の研究で学んだ、非金属元素化合物の魅力である。

最後にこれらの研究は多くの共同研究者の熱意と努力により達成されたことを深謝しなければならない。石山竜生准教授、山本靖典助教、また日々研究に邁進してくれた多くの学生諸君に感謝して筆を置く。

- 1) 宮浦憲夫, 「鈴木クロスカップリング反応との出会い」, 化学者たちの感動の瞬間—興奮に満ちた51の発見物語, 化学同人, 2007年.
- 2) N. Miyaura, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, second completely revised and enlarged edition*, ed. by A. de Meijere, F. Diederich, Wiley-VCH (2005), Vol. 1, pp. 41-123.