



令和7年6月25日

報道機関各位

国立大学法人 岩手大学

嵩高いビアリール骨格を高効率的に合成する触媒の開発に成功～医薬品・有機ELの低コスト化に期待～

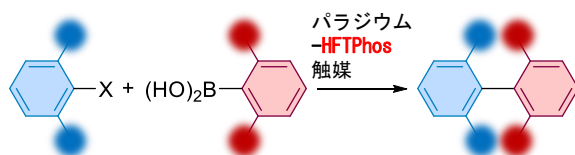
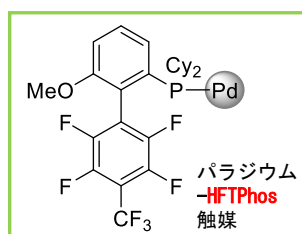
概要

岩手大学理工学部化学コースの是永教授の研究グループは、ノーベル賞受賞反応として知られるクロスカップリングに用いられるパラジウム触媒の使用量を大幅に削減可能な高活性触媒（配位子）の開発に成功しました。

有用分子に含まれるビアリール骨格の製造にはノーベル賞反応である鈴木-宮浦カップリングが用いられますが、嵩高いビアリール合成には多量のパラジウム触媒が必要となり、触媒量の低減化が強く求められていました。これに対し是永教授らは、パラジウム触媒を高活性化する HFTPhos 配位子を開発し、従来の数百分の一という極めて少量の触媒で、嵩高いビアリールを高収率で合成することを可能にしました。

本成果により、医薬品や有機ELの生産コストの大幅な削減が期待されるとともに、環境負荷の低減といった SDGs の目標達成にも資する可能性が示唆されています。

本研究は、令和7年6月16日にアメリカ化学会が発行する学術誌『Organic Letters』に掲載されました。



オルト4置換ビアリールの場合、0.025 mol%まで低減可能
オルト3置換ビアリールの場合、0.001 mol%まで低減可能



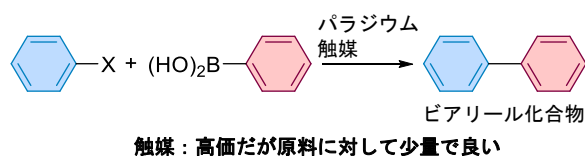
岩手大学
IWATE UNIVERSITY

背景

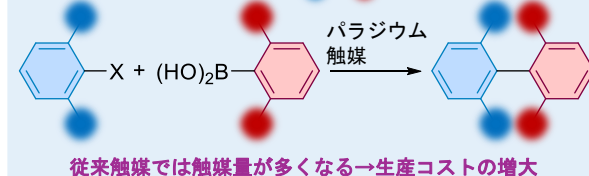
ビアリール骨格は医薬品や有機ELのような有用有機分子に多く含まれ、その生産にはクロスカップリング反応の一つでノーベル化学賞反応である鈴木-宮浦カップリング反応が用いられ、多くのビアリール化合物が工業的に生産されています。しかし、分子の高機能化に伴ってビアリール骨格が嵩高くなると、反応が進行しにくくなり、進行したとしても多量のパラジウム触媒を必要とするという課題がありました。(図1)。パラジウム触媒はレアメタルであり高価であることから、その使用量は工業的生産コストに大きく影響しますが、資源の枯渇による供給量の減少と、主要生産国であるロシアによるウクライナ侵攻の影響も相まって、近年では価格の高騰が著しく、パラジウム使用量の削減は喫緊の課題となっています。

図1 鈴木-宮浦カップリング反応（2010年ノーベル化学賞）と問題点

○鈴木-宮浦カップリングの一般式
(多くの有用化合物に含まれるビアリール骨格合成法)



※嵩高いビアリール（医薬品や有機ELの骨格）合成の場合
と●●が反発＝生成しにくい

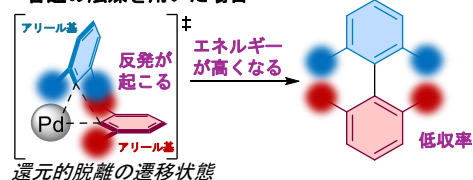


研究内容

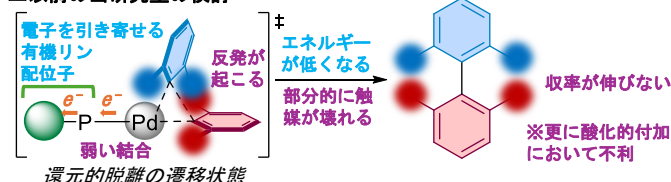
本研究では、嵩高いビアリール合成においても低触媒量で反応が進行する新触媒の開発を目指しました。嵩高いビアリールの生成が困難となる主な要因は、触媒反応機構における「還元的脱離」段階で、嵩高い置換基が二つのアリール基の接近を立体的に阻害するためであると考えられました。(図2)。パラジウム触媒の性能は、パラジウムと組み合わせる支持配位子の種類によって大きく左右されます。還元的脱離はパラジウムの電子密度が低下するほど加速されるため、是永教授の研究グループは過去に、支持配位子として電子を引き寄せる性質を持つリン配位子を開発し、還元的脱離の大幅な促進に成功していました。しかし、この支持配位子はリンと金属間の結合が弱く、触媒の一部が分解してしまうため、有効な触媒種の割合が低下するという致命的な欠点がありました。さらに、鈴木-宮浦カップリングの反応機構における「酸化的付加」段階にも不利に働くため、効果的な触媒とはなり得ませんでした。

図2 嵩高いビアリール合成における還元的脱離：これまでの問題と今回の設計

×普通の触媒を用いた場合



△以前の当研究室の検討



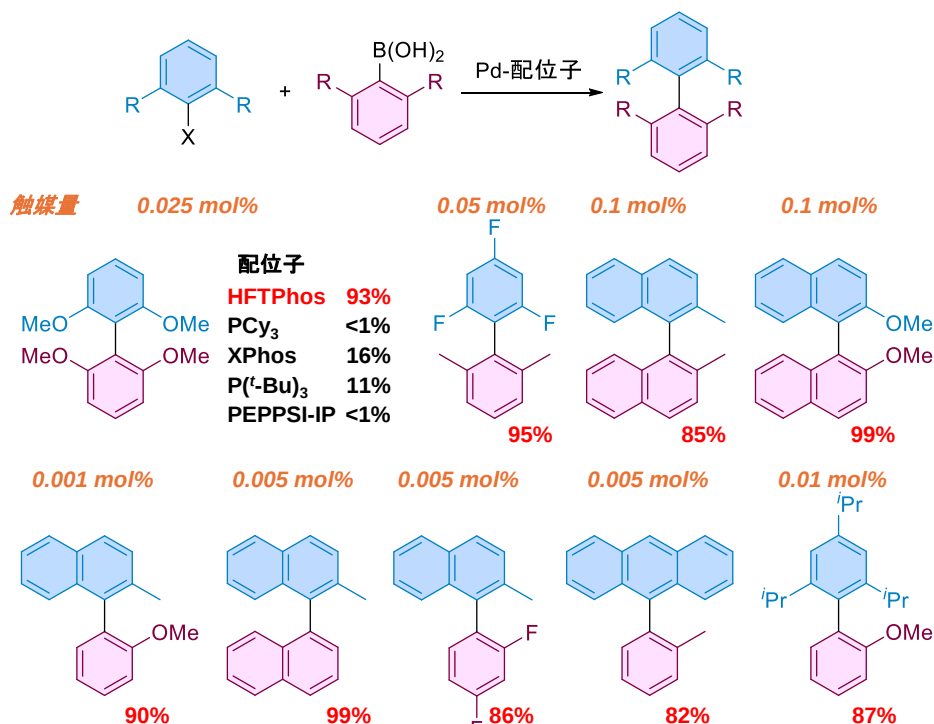
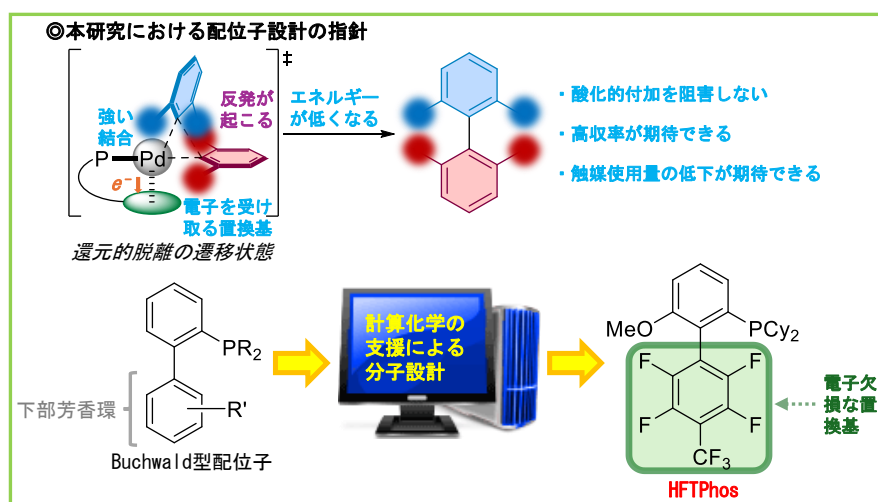
研究成果

そこで、支持配位子のリン原子とは異なる部位に電子を受け取る置換基を導入することで、



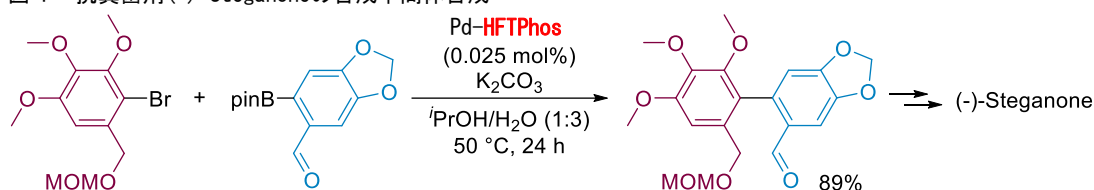
金属とリンの結合を強固に保ちつつ、遷移状態においてパラジウムの電子密度を低下させることが可能になると考えました（図 3）。この考えを現実化するために、Buchwald らが展開しているビアリールホスフィン配位子に着目しました。Buchwald の配位子の下部芳香環はパラジウムと相互作用する事が知られていましたが、これまでは電子供与的な芳香環が使われていました。そこで、計算化学を用いた分子設計を行い、支持配位子の下部芳香環にパーフルオロトリル基を導入した HFTPhos が有望であることを見出しました。実際に HFTPhos を合成し、これをパラジウムと組み合わせた Pd-HFTPhos 触媒を用いて鈴木-宮浦カップリング反応を行ったところ、オルト四置換ビアリールの合成では触媒使用量を 0.025 mol% まで、オルト三置換ビアリールの合成では 0.001 mol% まで削減することに成功し、それぞれのカテゴリにおいて世界最高水準の触媒活性を示しました。鈴木-宮浦カップリングに有効とされている市販の配位子（PCy₃, XPhos, P(^t-Bu)₃）や Pd 触媒（PEPPSI-IP）を用いてもほとんど反応が進行しない、もしくは低収率であったことから、HFTPhos 配位子の有効性が際立ちました。

図 3 新配位子HFTPhosの設計と鈴木-宮浦カップリングへの適用



医薬品合成への応用例として、抗真菌剤(-)-Steganone の合成中間体を生成する鈴木-宮浦カップリング反応を実施しました。従来の触媒では 5~10 mol% のパラジウム触媒が必要であったのに対し、Pd-HFTPhos 触媒を用いることで、わずか 0.025 mol% の触媒量で 89% の収率で合成中間体を得ることに成功しました。これは従来触媒と比較して触媒使用量を約 1/200~1/400 に削減できたことを示しており、Pd-HFTPhos 触媒が有用分子合成にも極めて有効であることを裏付ける結果となりました。

図4 抗真菌剤(-)-Steganoneの合成中間体合成



従来触媒では5~10 mol%の触媒量→0.025 mol%は従来触媒と比べ1/200~1/400の触媒量

今後の展開

本学では本研究成果に関する HFTPhos 配位子について特許出願を行っています(特願 2024-150436、特開 2025-36386)。提携企業であるオルガノサイエンス社にて量産化の目処が立ち、国内の試薬メーカーによる販売も検討中です。さらに、医薬品や有機 EL 材料合成への工業的応用を目指し、関係企業との連携を模索しています。

掲載論文

題 目 : Highly Active Catalyst for Suzuki-Miyaura Coupling to Form Sterically Demanding Biaryls: Electronical Control of Pd through the Secondary Interaction using Buchwald-Type Ligand bearing Fluorinated Aryl Ring

著 者 :

是永 敏伸 理工学部理工学科化学コース 教授

小畑 洸琉 総合科学研究科理工学専攻物質化学コース 修士課程

森谷 咲月 総合科学研究科理工学専攻物質化学コース 修士課程

境澤 雄斗 総合科学研究科理工学専攻物質化学コース 修士課程

誌 名 : Organic Letters

公表日 : 2025 年 6 月 16 日

DOI : 10.1021/acs.orglett.5c01467

【用語解説】

・金属錯体触媒：遷移金属原子と支持配位子と呼ばれる有機分子が結合した金属錯体を触媒として用いる。これらは高精度な有機合成に活用され、多くの工業的応用があるだけでなく、2001 年の不斉水素化反応や酸化反応、2005 年のオレフィンメタセシス反応、2010 年のクロスカップリング反応など、複数のノーベル賞受賞反応の中核技術となっている。

・支持配位子：金属錯体触媒において、中心金属と結合する有機分子。触媒活性や安定性



岩手大学
IWATE UNIVERSITY

に大きく影響を与えるため、触媒設計において重要な要素となる。

・クロスカップリング反応：2010年にノーベル化学賞を受賞した本反応は、2つの有機化合物を結合させて新しい化合物を合成する化学反応であり、この開発によって医薬品や機能性材料の合成法が大きく変革されたエポックメイキングな反応である。

・鈴木-宮浦カップリング：2010年のノーベル化学賞反応のクロスカップリングの一つであり、最も有用な反応である。実験室および工業の両面で広く利用されている。

・触媒反応機構：クロスカップリングは、触媒と反応原料が、「酸化的付加」→「トランスメタル化」→「還元的脱離」の順で反応していく。

・mol%：モル数に基づく割合。例えば1mol%の触媒量とは、1molの原料に対し、0.01mol（＝百分の一のモル数）の触媒を使用することを意味する。触媒は反応原料に対してごく少量で十分であるが、一般的に高価なレアメタルを用いるため、工業的利用に際しては触媒使用量を可能な限り低減することが求められる。

・遷移状態：化学反応において、反応物が生成物へ変化する過程で通過する最もエネルギーの高い状態を遷移状態と呼ぶ。この遷移状態のエネルギー障壁を低減させることで、反応速度を加速させることが可能となる。

本研究は、以下の研究事業の成果の一部として得られました。

・文部科学省科学研究費補助金 21K05064・基盤研究(C)「計算化学を駆使した単純ケトンの高選択的不斉水素化を実現するメタルフリー触媒の開発」研究代表者：是永敏伸

・文部科学省科学研究費補助金 25K08632・基盤研究(C)「疑似溶媒効果に基づく円滑な固体-固体反応を実現する高分子担持金属錯体触媒の開発」研究代表者：是永敏伸

【本件に関するお問い合わせ】

岩手大学理工学部理工学科化学コース

是永敏伸（教授）

電 話：019-621-6327

メール：korenaga@iwate-u.ac.jp

