

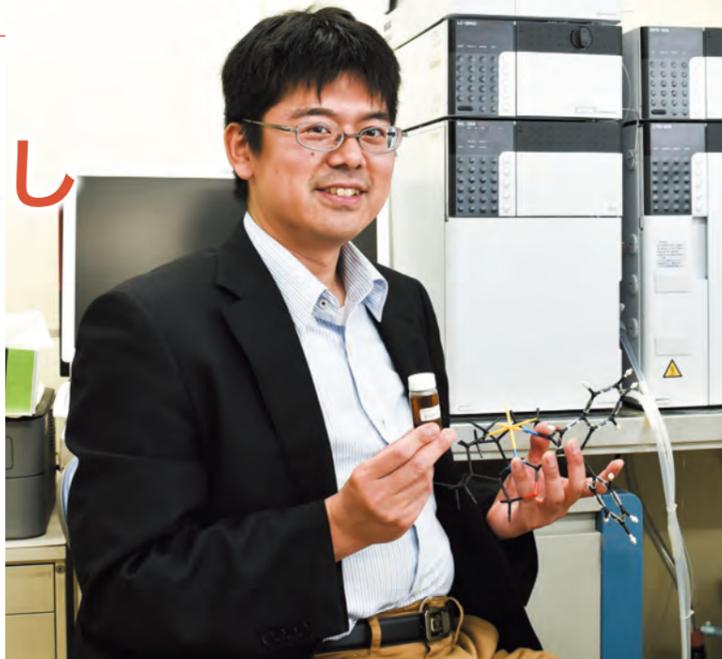
コバルト触媒で宝探し

医薬品合成に利用される触媒の多くは、高価な希少金属だ。北海道大学大学院薬学研究院の松永茂樹教授は、資源量が豊富で安価な汎用金属に、希少金属を超える性能を持たせようと、独自の触媒設計に挑む。まだ知られていない触媒の組み合わせや機能の「宝探し」で、効率的で環境にやさしい医薬品合成をめざす。

まつなが しげき
松永 茂樹

北海道大学
大学院薬学研究院 教授

2001年 東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程中途退学。博士(薬学)。同大学院薬学系研究科講師や准教授を経て、15年より現職。



夢の実現が 新たな夢を生む

有機化学の魅力は「ゼロから分子を自由に設計できること」だと、北海道大学大学院薬学研究院教授の松永茂樹さんは目を輝かせる。「アイデア1つで革新的な機能を持った触媒を生み出せます。有機化学には無限の夢があります」と言葉を続ける。

医薬品や液晶など日常生活を支える有機化合物の多くは、炭素が複雑に連なった骨格を持つ。結合させるのが難しい炭素同士を思い通りにつなぎ、新しい物質を作り出すことは化学者の長年の夢だった。金属触媒を活用して、これをかなえたのが「クロスカップリング反応」だ。

かつては夢だった化学反応が次々と実現され、有機化学は「成熟している」ともいわれるが、決してそうではないという。「ゼロから新しいものを生み出すことができる

からこそ、化学者はいつの時代にも次の夢を語る事ができる」と力を込める。

松永さんは、炭素-水素結合を一気に炭素-炭素結合に化学変換させようという「次世代クロスカップリング反応」に取り組んでいる。化学反応の工程を減らせるので、製造費用や副産物を抑えられる(図1)。

広く産業で利用されるロジウムは、わずか1段階で、原料の目的の位置の炭素-水素結合を化学変換できる優れた触媒だ。

「産地に限られるロジウムは、とても高価な金属です。地球に豊富に存在する安価な金属(汎用金属)に、希少金属と匹敵する高機能を持たせられないかと、独自の触媒の設計に挑みました。」

スポーツ感覚で 触媒設計を楽しむ

松永さんが着目したのが、周期表ではロジウムと同族に属するコバルトだった。ロジウムと比較して単価は100分の1以下

だが、コバルトだけでは炭素-水素結合を1段階で化学変換できるほどの触媒性能を持たない。

「1つの金属では触媒性能が低くても、複数の金属をうまく組み合わせ、互いに協力させたり、分子を精密にデザインしたりすれば、高い触媒性能を発揮できるはず。どんな組み合わせから、どんな機能が生まれるのか——。予測が難しいからこそ、面白いのです。」

触媒の設計は「チーム戦術」であると言い、個々の分子をスポーツ選手になぞらえた。選手個人の能力に頼らずとも、選手たちが互いに弱点を補い合えば、チーム全体の力は高まる。「監督のような感覚で、実験という名の『試合』を楽しんでいます。」

試行錯誤を重ね、コバルトと酢酸イオンを組み合わせると、コバルト触媒の長所を維持しつつ、炭素-水素結合を活性化させる触媒性能を持つことを明らかにし

た。さらに、ロジウム触媒を用いた場合でも、炭素-水素結合の化学変換後に数段階の工程が必要な医薬品有用分子を、原料からわずか1段階で合成することにも成功した(図2)。

この成果を報告した論文は世界中から引用され、トムソン・ロイター社(受賞発表当時)のリサーチフロントアワードに昨年輝いた。汎用金属に高い触媒性能を持たせる基盤技術として、先端研究領域を切り拓いたことが高く評価された。

苦境を乗り越え 宝探しに成功

コバルト触媒の研究が佳境に入り、「これから勝負だ」と意気込んでいた折に、東京大学から北海道大学への異動が決まった。松永さんが開発したコバルト触媒は再現性が高く、世界中の研究者が瞬く間に飛びつき、競争は激化していた。競争相手が資金や研究員が十分な環境で研究する一方で、研究室を立ち上げることから始めなければならなかった。

「コバルト触媒で宝探しをしよう!」と学生と一緒にコバルト触媒の性能を徹底的に調べ、酸素と結合しやすい性質を見いだした。この性質を利用して、ロジウム触媒に必要なアルコール活性化処理の工程をなくして副産物も減らし、水しか排出しない合成技術を開発した。ロジウム触媒を超える、まさに「宝」のような独自の機能を探り当てたのだ(図3)。

「限られた条件で世界とどう勝負するか、作戦を練るのは楽しかったですね。ACT-Cの領域アドバイザーの助言や事務局の支

援のおかげで、研究室も短期間で整備できました」と当時を振り返る。

「ACT-Cは、ノーベル化学賞研究を超えようという気概にあふれた研究者ばかりで、とても刺激を受けました」。若手からベテランまで、年代も専門分野も異なる研究者との交流は有意義で、共同研究にも発展した。世界のトップを走ってきた領域アドバイザーの助言も原動力となったという。

伝統と情熱を 次世代に受け継ぐ

有機化学との出会いは学生時代にさかのぼる。有機合成の第一人者で、当時は薬学部教授だった柴崎正勝先生の講義を受け、研究を熱く語る姿に引き込まれた。

基礎研究の腕を磨き続けてきたが、医学部の研究者と組んで応用研究にも着手した。画期的な触媒を開発し、有機化学にとどまらず、他の研究領域でも使われることを夢見ている。

柴崎先生の研究室で「好き放題に実験させてくれたからこそ、力をつけられた」という。その経験をもとに、次世代の育成にも力を入れる。

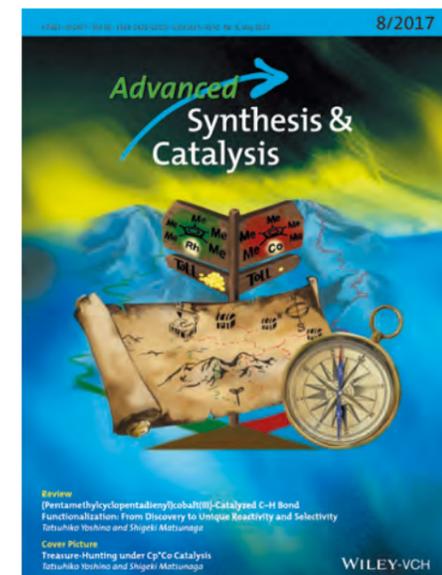
「研究に失敗はつきものですが、小さくても成功体験を持っていると、多少のことでへこたれません。1万回失敗しても、『次はきっと成功する』『教科書にないことを見つけるのは最高に面白い』と、壁にぶつかっても自力で乗り越える成功体験を積み重ねてほしい。」

研究室を主宰する立場になって、柴崎先生をはじめ恩師のありがたさを強くかみしめている。

「ご恩を直接返すことは難しいですが、次の世代の研究者を育てることで恩返しをしたい。世界で通用する有機合成化学者の卵を産業界へしっかり送り出していきます。」

日本の有機化学研究の伝統と情熱は、脈々と若い世代に引き継がれている。

図3



Journals: Tatsuhiko Yoshino and Shigeki Matsunaga; (Pentamethylcyclopentadienyl)cobalt(III)-Catalyzed C-H Bond Functionalization: From Discovery to Unique Reactivity and Selectivity. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2017, 359, 1245-1262. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

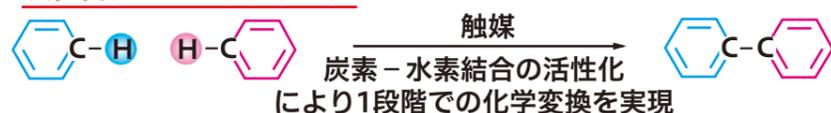
コバルト触媒が、ロジウム触媒と同等であるだけでなく(既知の宝)、ロジウムを超える独自の機能(未知の宝)を持つことを示すイラスト。論文が掲載された触媒専門誌の表紙を飾った。

図1

クロスカップリング



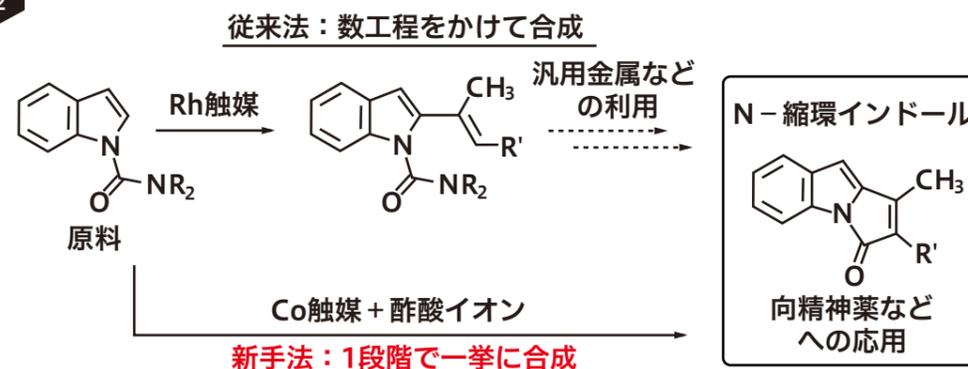
次世代クロスカップリング



- ・合成工程数の削減
- ・低コスト化
- ・廃棄物の削減

「クロスカップリング反応」では、原料の炭素-水素結合にハロゲンやホウ素などの目印を付けた後、触媒を介して炭素同士をつなぐ。目印の導入工程を必要とせず、炭素-水素結合から1段階で化学変換する「次世代クロスカップリング反応」が世界中で研究されている。

図2



従来法では、ロジウム(Rh)触媒による炭素-水素結合の化学変換の後に、汎用金属などを利用した化学変換が必要で、数段階の工程をかけて合成していた。コバルト(Co)触媒と酢酸イオンを組み合わせた新しい触媒によって、向精神薬などの有用分子であるN-縮環インドールをわずか1段階で合成することに成功した。