

無溶媒かつ従来式攪拌による固体原料からの 光学活性医薬品中間体の触媒的合成に成功

概要

岩手大学工学部化学コースの是永敏伸教授らのグループは、有機溶媒（有機溶剤）を用いない無溶媒触媒反応条件で過活動膀胱治療薬の重要中間体の合成に成功しました。

医薬品の合成には有機溶媒を使用しますが、人体への有害性のため有機溶剤中毒予防規則で規制されています。また、環境汚染、可燃性による危険性、コストの増大といった問題もあるため、工業的合成ではいかに有機溶媒の使用量を低減させるかが重要となります。しかし医薬品合成では高い選択性や反応性を達成するために、原料や触媒を有機溶媒に溶解させることが必須となっています。今回是永教授らは、コンピュータ化学で設計した不斉金属錯体触媒を用いることで、有機溶媒無しに固体原料と触媒を従来式攪拌により混合させるだけで高収率・高選択的な光学活性医薬品中間体の合成に成功しました。この成果により、環境負荷の低い医薬品工業的合成法の実現が期待されます。

【背景】

ノーベル化学賞触媒である野依不斉水素化触媒をはじめとする均一系不斉金属錯体触媒は、医薬品分子の合成に広く利用されています。この触媒を用いる合成反応では有機化合物原料と触媒を有機溶媒中に溶解させて実施します（図 1a）。それに対し均一系不斉金属錯体触媒を用いた無溶媒反応も報告されていますが、そこでは触媒を溶かしうる液体原料が用いられており、固体原料のみを用いた反応例はメカノケミストリー（圧力や摩擦熱などの機械エネルギーによる反応活性化）技術を用いた数例のみでした（図 1b）。これは、固体は流動性がなく不均質なため反応性が著しく低いことに加え、均一系触媒は有機溶媒に溶解単一分子になることで初めて効力を発揮し、固体では粒子の集合体となり不活性化されているためです。さらに不斉金属錯体触媒そのものも、金属錯体原料と不斉配位子を有機溶媒中で混合させることにより生成させるため、有機溶媒の使用が前提となっています。加えて、既報の手法では、反応は無溶媒であっても精製操作に多量の溶媒を使用していました。

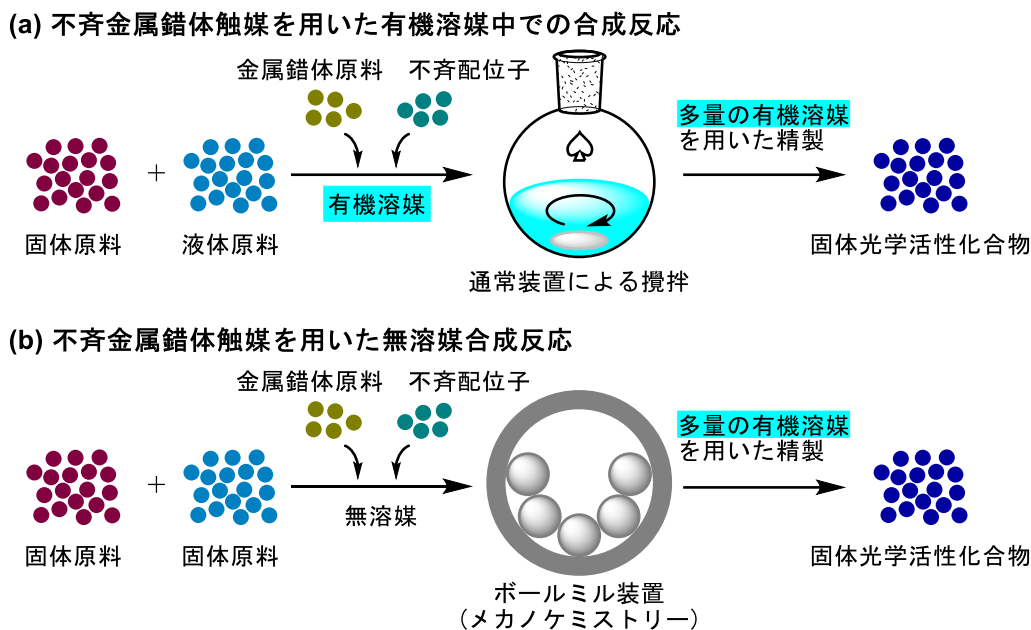


図 1 均一系不斉金属錯体触媒を用いた従来反応

【研究の詳細】

是永教授らは、均一系触媒として開発された触媒を有機溶媒に溶かさずに固体反応に用いたとしても、極めて高活性であれば、固体粒子集合体の表面の一部が触媒として機能し合成反応が進行するであろうという予測の下、ロジウム触媒による無溶媒不斉 1,4-付加反応の開発を行いました。その結果、計算化学に基づき設計された高活性均一系不斉金属錯体触媒 (Rh/(*R*)-M^F-MeO-BIPHEP 触媒) を用いれば、固体状態であっても無溶媒反応が進行し、高収率・高エナンチオ選択的に生成物が得られることを見出しました。この無溶媒反応を用いた応用例として、メチルクマリン、フェニルボロン酸という固体原料と金属錯体原料 ([RhOH(cod)]₂: 原料に対しわずか 0.1 mol%)、不斉配位子 ((*R*)-M^F-MeO-BIPHEP) という固体触媒成分に原料と同モルの極少量の水を加え通常の攪拌法で混合させたところ、過活動膀胱治療薬デトルシトールの合成中間体を 94%収率、99% ee 以上のエナンチオ選択性で得ることに成功しました。これは、メカノケミストリーを使用しない均一系金属錯体触媒を用いた無溶媒かつ固体状態の不斉触媒反応として世界初の事例となります。さらに無溶媒反応終了後の精製処理においても、極少量の有機溶媒しか使用しない環境負荷の極めて低い精製プロセスを導入し、グラムスケールで医薬品合成中間体を得ることに成功しました (図 2)。

今回の研究成果

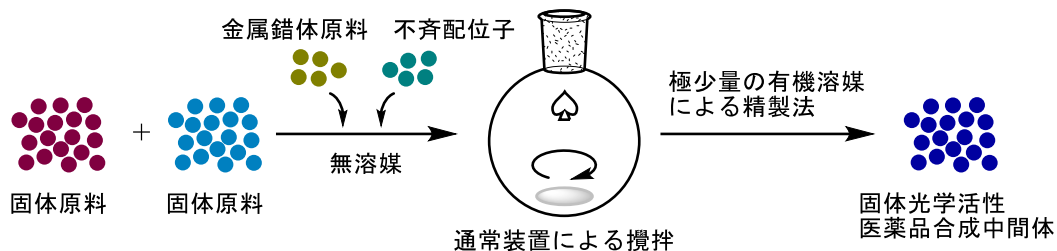


図 2 均一系不斉金属錯体触媒による環境負荷の低い医薬品合成法

【今後の展開】

この合成法は、ボールミル等の特殊な装置を必要とせず、通常の攪拌装置で攪拌するだけで反応が進行するため、工業的な大量合成にも向いています。また今回の手法では、有機溶媒中での反応を想定して設計した特殊性のない触媒と普遍的な装置を用いており、これまで困難であった無溶媒—固体状態での不斉触媒反応が安易に行える事を示しました。これにより固体反応における均一系触媒利用が加速され、これまで多量の有機溶媒を用いざるをえなかった医薬品化合物の工業的大量合成において、有機溶媒を極力用いない低コストで安全で環境負荷の低いプロセスの実現が大いに期待されます。

【掲載論文】

題 目 : Organic Solvent-free Asymmetric 1,4-Addition in Liquid- or Solid-State using Conventional Stirring Catalyzed by a Chiral Rhodium Complex Developed as a Homogeneous Catalyst

著 者 : Toshinobu Korenaga, Hiroto Kori, Shota Asai, Ryo Kowata, Masayuki Shirai

誌 名 : ChemCatChem DOI: [org/10.1002/cctc.202001479](https://doi.org/10.1002/cctc.202001479)

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・基盤研究(C) (No. 16K05764) 研究代表者：是永敏伸
- ・岩手大学 理工学部 部局等経費（事業費） 研究代表者：是永敏伸