



平成 27 年 7 月 3 日  
 科学技術振興機構 (JST)  
 Tel : 03-5214-8404 (広報課)  
 北海道大学  
 Tel : 011-706-2610 (広報課)  
 星薬科大学 薬学部  
 Tel : 03-3786-1011 (総務部)

## 新たなコバルト触媒で水しか出さずに有用分子を合成 ～医薬品合成における環境負荷の低減と低コスト化に期待～

### ポイント

- 高価なロジウム触媒を使用する従来の有用分子合成法は、アルコールの活性化処理工程が必要なので廃棄物が多かった。
- 安価なコバルト触媒を用いて、アルコールを活性化処理せずに利用可能で、水しか出さない合成法を開発した。
- 合成工程を短縮し、環境負荷を低減した医薬品製造プロセスの構築が期待される。

JST 戦略的創造研究推進事業の一環として、北海道大学 大学院薬学研究院の松永 茂樹 教授、星薬科大学 薬学部の坂田 健 准教授らは、安価なコバルト触媒<sup>注1)</sup>を利用し、工程も廃棄物も減らして有用分子を合成できる技術を開発しました。

医薬品合成では、原料の目的位置の炭素-水素結合だけを触媒の作用でうまく活性化<sup>注2)</sup>し、有用分子に化学変換する方法が有効です。ロジウム触媒は、希少で高価ではあるものの、優れた触媒性能を持つため産業に利用されています。しかし炭素源となる化学薬品のアリル基<sup>注3)</sup>と呼ばれる炭素パーツを含むアリルアルコール<sup>注4)</sup>は、そのままではロジウム触媒とうまく反応しません。そのため、アリルアルコールにあらかじめ活性化処理を施す工程が必要不可欠でしたが、それに伴って廃棄物も多くなることが課題でした。

本研究では、コバルト触媒の酸素と結合しやすい性質を応用することで、アリルアルコールを活性化処理することなく、そのまま利用することに成功しました。アリルアルコールをそのまま利用することで余計な工程が減らせ、廃棄物が削減されます。さらに、医薬品合成に有用な炭素パーツであるアリル基を原料の目的位置へ導入する反応でも、水しか排出されません。

本研究で開発されたコバルト触媒技術は、ロジウム触媒よりも安価である点、アリルアルコールの活性化処理が不要なため工程数を削減できる点、水しか出さずに有用分子を合成できる点で従来法よりも優れています。環境負荷の低減やコストの削減につながり、持続可能な医薬品製造プロセス構築に貢献すると期待されます。

本研究成果はドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition」のオンライン版で近日中に公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 先導的物質変換領域 (ACT-C)

研究領域：「低エネルギー、低環境負荷で持続可能なものづくりのための先導的な物質変換技術の創出」

(研究総括：國武 豊喜 公益財団法人 北九州産業学術推進機構 理事長)

研究課題名：「医薬品開発研究を先導する多彩な協同機能触媒系の創製と応用」

研究代表者：松永 茂樹 (北海道大学 大学院薬学研究院 教授)

研究期間：平成24年10月～平成30年3月

上記研究課題では、汎用金属を用いた触媒の創製を通じて、医薬品などの生産に応用可能な有用化合物の効率的合成法の開発に取り組んでいます。

## ＜研究の背景と経緯＞

医薬品の効率的な合成には、合成用触媒を利用して、原料の目的位置の炭素－水素結合だけを化学変換することが重要です。炭素源となる化学薬品として、アリル基と呼ばれる炭素パーツを含むアリルアルコールを利用し、アリル基を原料の炭素－水素結合へ導入する反応は、医薬品合成において汎用性が高く有効な手法で、優れた触媒性能を持つロジウムが利用されています。導入した炭素パーツはさまざまな化学構造へと変換するための足がかりとなることから、医薬品合成における重要な中間体となります。しかしロジウムは希少で高価な金属である上、アリルアルコールそのままではうまく反応しないため、反応しやすくなるようにアリルアルコールにあらかじめ活性化処理を施すことが必要不可欠です。活性化されたアリルアルコールを使用することでアリル基を原料に導入できるようになりますが、活性化に利用した化学薬品に由来する廃棄物が生じてしまうという欠点がありました(図1上段 従来法)。もしアリルアルコールをそのまま利用することができれば、活性化処理工程を省略し、水のみを排出する理想的な化学変換反応を実現することができます。

## ＜研究の内容＞

本研究グループは、炭素源となる化学薬品としてアリルアルコールを利用する炭素－水素結合の化学変換において、活性化処理をせずにアリルアルコールをそのまま利用するための安価な触媒の開発に取り組みました。周期表上でロジウムの上に位置するコバルトが安価な代替触媒になると考え、研究に取り組んだ結果、新たに開発したコバルト触媒はロジウム触媒を上回るユニークな触媒性能を示すことを見いだしました。

コバルト触媒を利用すると、活性化処理したアリルアルコールを利用した反応が効率よく進行するだけでなく、活性化処理をせず、アリルアルコールをそのまま利用した場合でも、効率よく反応が進行しました。すなわち、アリルアルコールをそのまま利用する反応によって、水しか出さずに、アリルアルコールの炭素パーツであるアリル基を原料の目的位置に導入することができました(図1下段 新手法)。

加えて、コバルト触媒がロジウム触媒を上回る触媒性能を示す要因を明らかにするために理論計算<sup>注5)</sup>による解析を行いました。その結果、コバルト触媒が酸素原子と結合しやすい性質を持っており、アリルアルコールを活性化処理しなくてもコバルト触媒自体がアルコールをうまく活性化できることが分かりました(図2)。今回の研究結果は、コバルト触媒が、ロジウム触媒の安価な代替触媒となるだけでなく、ロジウム触媒を超える性能と幅広い応用範囲を持っていることを意味します。

## ＜今後の展開＞

コバルト触媒独自の性質をうまく応用することで、炭素源のアリルアルコールを活性化処理せずに、そのまま利用する化学変換に成功しました。今後は、アリルアルコール以外の幅広いアルコールを炭素源として使用できるように改良を進めることで、コバルト触媒の応用範囲がさらに広がると期待されます。

本研究成果により、合成工程を短縮するとともに、目的の有用分子を得る際の廃棄物を削減することができます。医薬品を従来よりも低コストに、また環境への負荷をかけずに合成することを実現し、産業および環境の観点でも持続可能な医薬品製造プロセスの構築に貢献すると期待されます。

<参考図>

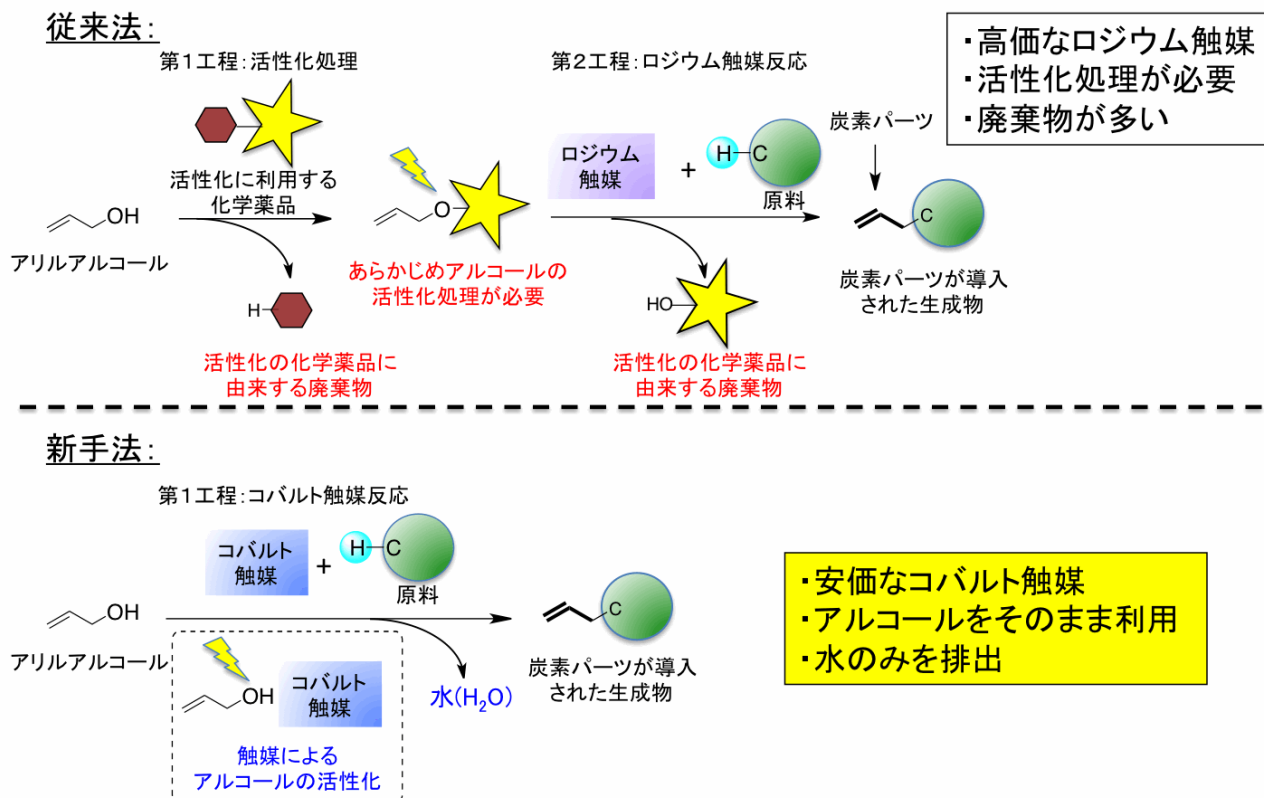


図1 炭素源となる薬品としてアリルアルコールを利用する化学変換

ロジウム触媒を用いる従来法では、アリルアルコールと反応させるためにはあらかじめ活性化処理を施す必要があった。活性化処理、ロジウム触媒反応の2工程が必要となり、両工程で廃棄物が発生する。コバルト触媒による新手法では、活性化処理が不要で、水しか出さずに目的の炭素パーツ（アリル基）を1段階で原料へ導入可能となった。

上段：ロジウム触媒による従来法（活性化処理が必要）

下段：コバルト触媒による新手法（活性化処理は不要）

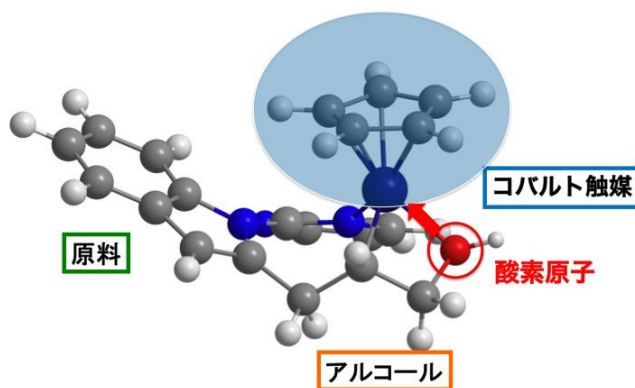


図2 理論計算から予測されるコバルト触媒の役割

アリルアルコールの酸素原子がコバルト触媒に矢印の方向へと引き寄せられ活性化される様子の予測図。ロジウム触媒と比較して、コバルト触媒が酸素原子と結合しやすい性質を持っており、その性質のためアリルアルコールをそのまま利用できると考えられる。

## <用語解説>

### 注1) 触媒

特定の化学反応を進行させやすくする分子。

### 注2) 活性化

化学反応を起こさせるために、化学物質の反応性を高めること。

### 注3) アリル基

炭素と炭素の二重結合を含む炭素3原子パーツは「アリル基」と呼ばれる。医薬品やファインケミカルなどの有用物質を合成するための汎用性の高いユニットとして有用性が高い。

### 注4) アリルアルコール

アリル基を含むアルコールをアリルアルコールと呼ぶ。

### 注5) 理論計算

高性能コンピュータを駆使し、化学物質の性質を調べるために極小レベルで物質の挙動を検証する手法。

## <論文タイトル>

“Dehydrative Direct C-H Allylation with Allylic Alcohols under [Cp\*Co<sup>III</sup>] Catalysis”  
(コバルト触媒によるアリルアルコールからの脱水的かつ直接的な炭素-水素結合のアリル化反応)

Yudai Suzuki, Bo Sun, Ken Sakata, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga, Motomu Kanai  
doi: 10.1002/anie.201503704

## <お問い合わせ先>

### <研究に関すること>

松永 茂樹 (マツナガ シゲキ)

北海道大学 大学院薬学研究院 教授

〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西6丁目

Tel : 011-706-3236 Fax : 011-706-4981

E-mail : smatsuna@pharm.hokudai.ac.jp

### <JSTの事業に関すること>

水田 寿雄 (ミズタ ヒサオ)

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3528 Fax : 03-3222-2068

E-mail : info-act-c@jst.go.jp

<報道担当>

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp

北海道大学 広報課

〒060-0808 北海道札幌市北区北8条西5丁目

Tel : 011-706-2610 Fax : 011-706-2092

E-mail : kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

星薬科大学

〒142-8501 東京都品川区荏原2-4-4 1

Tel : 03-3786-1011 Fax : 03-3787-0036

E-mail : somu@hoshi.ac.jp