

産学共同シーズイノベーション化事業 育成ステージ  
平成 23 年度終了課題 事後評価報告書

研究開発課題名：光学活性含フッ素化合物の工業的製造法の開発

シーズ育成プロデューサー：セントラル硝子株式会社

所属機関名

研究リーダー：東京工業大学

所属機関名

### 1. 研究開発の目的

種々の光学活性含フッ素化合物の実用的製造法を確立することにより、従来入手が困難であった化合物や新規化合物を医薬品や機能性材料の研究開発の場に供給することができれば、これらの分野でイノベーションが起こせるものと考えられる。具体的な課題として、短期的には「P-III 用トリフルオロピルビン酸エチル誘導体(以下(R)-HMTPAE)300kgの製造」、中期的には「光学活性含フッ素化合物の実用的製造法の開発」および長期的には「新規市場開拓および立体化学を考慮した擬似効果等の検証」を挙げた。

### 2. 研究開発の成果

「P-III 用 (R)-HMTPAE300kgの製造」では、P-II&III用として計 313kg出荷。1バッチ当りトリフルオロピルビン酸エチル 50kg(基質/触媒比 10,000、高濃度溶媒系 10M)の工業的製造法を確立した。新規な触媒的不斉炭素—炭素結合生成反応を用いている。

「光学活性含フッ素化合物の実用的製造法の開発」では、トリフルオロ化合物において不斉オキセタン化と不斉オキセテン化を国際出願し、不斉オキセタン化の実用化検討でシントン2種類を提案した。モノフルオロ化合物(前段:光学活性アルコール合成、後段:フッ素化)において“不斉カルボニル—エン反応+SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>フッ素化”の組み合わせを最適化した。前段のエチルグリオキシレートとシリルフランの反応は国際出願。後段の実用化検討によりフッ素化基質の適用範囲を格段に拡大した。

「新規市場開拓および立体化学を考慮した擬似効果等の検証」では、3件以上のサンプルワークを実施し、擬似効果の検証は3件実施した(大学/ビタミンDのCF<sub>3</sub>側鎖誘導体、フッ素化イブプロフェン、企業/フッ素化プロプラノロール類)。

### 3. 研究開発の目標に対する達成度

育成目標	達成度
① P-III 用 (R)-HMTPAE300kgの製造	① 1バッチ 50kgの工業的製造法を確立し、100kgのスケールアップを残すのみ。
②光学活性含フッ素化合物の実用的製造法の開発	② 不斉オキセタン化、“不斉カルボニル—エン反応+SO <sub>2</sub> F <sub>2</sub> フッ素化”及びSO <sub>2</sub> F <sub>2</sub> フッ素化で所望の成

<p>③新規市場開拓および立体化学を考慮した擬似効果等の検証</p>	<p>果をあげた。不斉オキセテン化の実用化検討等の課題を残す。</p> <p>③ 疑似効果は興味深い結果が得られたがサンプルワークは現況不十分である。</p>
------------------------------------	---

#### 4. 今後の展開

(R)-HMTPAE は P-III 用不足分の供給と上市に向けて1バッチ当たり 100kgのスケールアップを予定。新規市場開拓では含フッ素アミノ酸や光学活性含フッ素アミンの展開に注力。ビジネスに繋がる具体的な案件として除草剤中間体(上市)や抗ウイルス剤中間体(P-II)を優先。技術的な展開として不斉オキセテン化の実用化検討を加速。また「不斉還元+SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>フッ素化」の組み合わせにより光学活性モノフルオロ化合物の新規ラインナップを充実する。

#### 5. 総合所見

期待以上の成果が得られ、イノベーション創出の可能性がある。挑戦的な課題であったが、目標(①~③)を達成する成果が得られた。光学活性含フッ素化合物の大量合成法に一定の目処をつけ、医薬関連市場をはじめ多くの展開が期待される反応・化合物を提案したことは大いに評価できる。今後、成果の実用化を通じた新たなイノベーションの創出に期待する。

以上