

キラル触媒プロセスの開発

研究成果活用プラザ北海道（平成 19 年 4 月より J S T イノベーションプラザ北海道）における
育成研究 平成 1 6 年度採択課題
「キラル触媒による光学活性化合物の製造」

代表研究者：北海道大学大学院工学研究科
教授 宮浦 憲夫



近年、医薬品・医薬中間体分野において光学活性(キラル)有機化合物の需要が非常に高まっている。本育成研究では、キラル触媒法を用いる光学活性カルボニル化合物、アミン類およびアルコール類の合成技術を開発して、キラル医薬品として有望な血圧抑制剤と薬物依存性のない鎮痛剤、並びにキラル触媒と化合物(ライブラリー)の事業化を目指した。また、市場ニーズの高い多品目のキラル化合物を製造する触媒系とプロセスの開発を検討した。

■ 研究内容、研究成果

(1) キラル化合物の製造法の開発

() キラルβ—アリアルカルボニル誘導体の製造法(特許 5 件)：不飽和ケトン、アルデヒド、エステル、アミドなどのα,β—不飽和カルボニル化合物にアリアルボロン酸を共役付加させることにより、β—アリアルカルボニル誘導体を製造した。ロジウムおよびパラジウム触媒による製造法を検討し、ロジウム触媒系では CHIRAPHOS、二座ホスホロアミダイト(Me-BIPAM)、C₂対称スピロビインダン型ジホスファイト配位子を開発した。いずれも従来の配位子に比べ高活性であり従来適当な触媒のなかった鎖状不飽和ケトン、不飽和アルデヒド、不飽和エステルに効果を発揮した。パラジウム触媒系では CHIRAPHOS や DIPAMP 配位子との組合せが優れており、これらを組みあわせて実用的なβ—ジアリアルカルボニル誘導体の製造法を確立した。

() キラルアミン誘導体の製造法の開発(特許 1 件)：キラル二核ロジウム触媒を用いた不斉アミノ化反応によるα—アミノカルボニル誘導体の製造を検討した。Rh₂(*S*-TFPTTL)₄ 及び Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ 触媒を開発して、シリルエノールエーテル、シリルケテンアセタールを効率よく光学活性α—アミノケトン、アルデヒド、エステル誘導体に変換する技術を達成した。鎮痛活性ベンゾモルファン化合物やフェニルグリシン誘導体の製造法に適用し、短段階製造法を確立した。

() キラルシアノヒドリン誘導体の製造法の開発(特許 2 件)：シアノヒドリンは医薬品製造の重要な中間体の一つである。アルデヒドと Me₃SiCN からシアノヒドリンを形成する新規な Ru 触媒を開発して、最高 98%ee を達成した。また、Me₃SiCN に変えて工業的に安価な HCN を用いる製造プロセスを検討して、工業化の目処を得た。

() 固相担持型キラルロジウム触媒の開発(特許 1 件)：四つの架橋配位子のうち一つの配位子のフタルイミド基だけに末端スチリル基を持つリンカーを組み込んだ単量体 Rh₂(*S*-PTTL)₄ を調製し、スチレン及び架橋剤 1,6-ビス(4-ビニルベンジルオキシ)ヘキサンの懸濁共重合反応を行うことで不溶性高分子担持型 Rh₂(*S*-PTTL)₄ を開発した。本触媒は、α-ジアゾ-β-ケトエステルの分子内不斉 C-H 挿入反応において 100 回の繰り返し使用によっても触媒活性や不斉識別能が低下しない。また、固相担持型不斉触媒としては異例の 60 °C という低温下においても均一分散型錯体と同程度の触媒活性、完璧なシス選択性および同等の不斉収率を示し、フロー系を用いる連続製造を可能にした。

() 他のキラル化合物合成法：不斉水素化によるキラルアミノ酸誘導体の合成、クロチルホウ素化合物の不斉クロスカップリング反応によるα—アリアルプロピオン酸誘導体の製造法、Danishefsky ジエンとアルデヒドとの不斉ヘテロ Diels-Alder 反応による光学活性ジヒドロピラノン、テトラヒドロピラノン等の製造法を開発した。

(2) キラル医薬品製造プロセスの開発

上記(1)で開発したキラル触媒を駆使して、血圧抑制活性エンドセリン受容体拮抗剤、薬物依存性がないベンゾモルファン系鎮痛剤の製造法の開発に成功した。従来に比べ合成ステップの簡略化と高い光学純度を実現した。この他、パーキンソン病治療薬 L-DOPA、非ステロイド系消炎鎮痛剤α—

アリアルプロピオン酸誘導体、PDE 4 抑制剤 CDP-840、過活動膀胱治療薬 Tolerodine、生物活性ジアリアルヘプタノイド Calyxin-L, Centrobine, diospongin(骨粗しょう薬) 類の製造法を開発を行った。

■ 今後の展開、将来の展望

(1) キラル触媒の販売、事業化

共同研究企業である和光純薬工業より二座ホスホロアミダイト型配位子(Me-BIPAM)をすでに販売している他、固相担持型キラルロジウム触媒の販売を予定している。また、万有製薬のキラル触媒ライブラリーにロジウム/Me-BIPAM、ロジウム/CHIRAPHOS、パラジウム/CHIRAPHOS を追加して、エンドセリン拮抗阻害剤をはじめとする医薬品製造プロセスに利用する予定である。キラルシアノヒドリンの製造は三菱レイヨンとの共同研究を継続して、今後事業化を検討する。

(2) キラル医薬品製造

開発したキラル化合物を製造する触媒プロセスは市場ニーズの高い多くの医薬品合成中間体を提供できる。特にアミン誘導体の製造では肥満治療薬 MK-0364 関連誘導体、二核ロジウム触媒を用いる光学活性ジヒドロベンゾフランネオリグナンライブラリーの構築などが期待される。

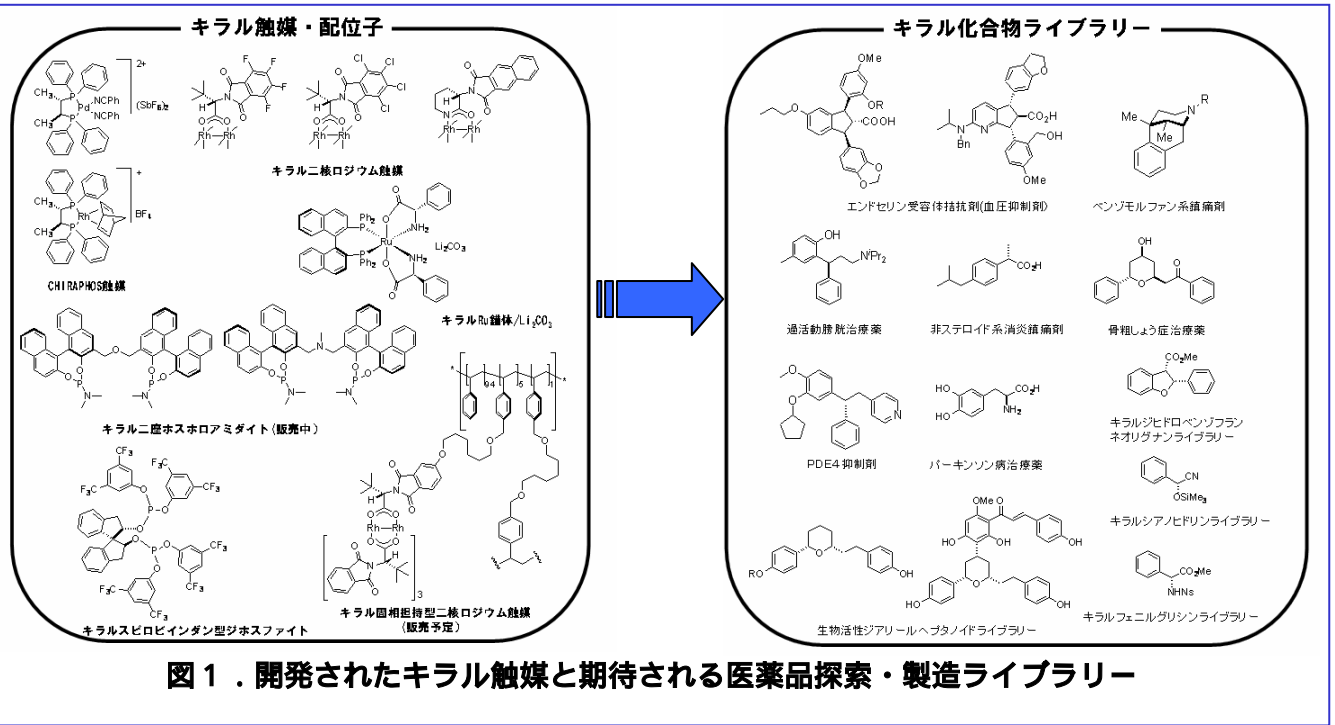


図 1 . 開発されたキラル触媒と期待される医薬品探索・製造ライブラリー

■ 研究体制

代表研究者

北海道大学大学院工学研究科 教授 宮浦 憲夫

◆ 研究者

山本 靖典(北海道大学大学院工学研究科) 橋本 俊一(北海道大学大学院薬学研究院)
穴田 仁洋(北海道大学大学院薬学研究院) 大熊 毅(北海道大学大学院工学研究科)
黒野 暢仁(北海道大学大学院工学研究科) 西形 孝司(J S T)

◆ 共同研究機関

三菱レイヨン株式会社
万有製薬株式会社
和光純薬工業株式会社

■ 研究期間

平成 17 年 4 月 ~ 平成 20 年 3 月