

平成18年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名：ダイソー株式会社

研究リーダー所属機関名：大阪大学

課題名：スピロ型不斉配位子の創製を基盤とする新規医薬品合成中間体の供給

1. 顕在化ステージの目的

スピロビスイソキサゾリン配位子 (SPRIX) は、分子内Wacker型タンデム環化反応やアルケニルアミドを基質とするアミノカルボニル化反応などに有効である。今回 SPRIX配位子を用い、キラルな医薬品製造における合成中間体としての利用が期待される光学活性ラクトンやラクタムの新規不斉合成法に挑戦する。また SPRIX配位子は、光学異性体分離カラムを用いる光学分割により合成されるが、大規模合成に展開するために光学分割工程を経由せず、不斉合成を鍵反応とするスピロ配位子合成法の開発も検討する。

2. 成果の概要

大学の研究成果

従来法ではスピロ骨格構築後に光学分離異性体カラムを用いる光学分割が必要であった。今回、不斉アリル化反応により、最初に光学活性オレフィン部位を構築した。この光学活性オレフィンを、マロン酸エステル誘導体とカップリングさせ、さらに続いて数行程経た後、分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応により目的とする光学活性スピロ骨格を光学分割することなく合成することに成功した。また環サイズを変えることにより分子内ダブルニトリルオキシド環化反応におけるジアステレオマー生成比が大きく影響され、5員環形成時にP体を高選択的に合成することに成功した。

企業の研究成果

これまで困難であった、 α -不飽和カルボン酸や、 β -不飽和カルボン酸アミドから直接環化して光学活性 γ -butenolide や2-pyrrolinone 類を得る方法を開拓した。本反応にはスピロ型配位子が有効で、特にSPRIX配位子が最も良い結果を与えた。すなわち (E)-3-hexenoic acid の環化反応では収率93%、57%ee でラクトン体が得られた。また (E)-N-tosyl-3-decenamide の環化反応では収率93%、85%ee でラクタム体が得られた。

3. 総合所見

環化光学活性化合物の合成における不斉収率の向上については目標を達成するまでには至らなかった。しかし、SPRIX配位子の大量合成法の確立については目処を得ることができており、一定の成果が得られている。