

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

I 基本情報

研究開発課題名：フロー精密合成を志向した高機能不均一系触媒の開発

Development of highly functional heterogeneous catalysts directed toward flow fine synthesis

研究開発実施期間：平成 29 年 5 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：小林 修

Shu Kobayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 教授

Professor, Department of Chemistry, School of Science, The University of Tokyo

II 研究開発の概要

不均一系触媒を充填したカラム型反応器に市販の原料を順次通過させるだけで、一挙に医薬品を合成する連続・連続フロー法による不斉全合成の開発を目的とし、研究を行なった。合成を目指すターゲット医薬品として、プレガバリン等の γ -アミノ酪酸類、およびタムスロシン塩酸塩を初期に設定し、その後、バクロフェン、ベンラファキシンを追加した。それぞれのターゲット化合物について、全触媒的フロー合成を目指し、それを可能にする不均一系触媒の開発を重点的に検討した。

1. 連続フロー法によるプレガバリンの合成

本項目ではプレガバリンラセミ体/光学活性体の合成を行なった。Knoevenagel 縮合、ニトロメタンの 1,4-付加反応、ニトロ基の還元を経るルート（ルート1）と、ニトロオレフィン合成、1,4-付加反応、ニトロ基の還元を経るルート（ルート2）の2つのルートを計画し（図1）、それぞれ検討したところ、ラセミ体合成はルート1、光学活性体はルート2によりそれぞれ効率よく合成することができた。ラセミ体合成は汎用性のあるアミノ基修飾シリカ、水酸化第4級アンモニウム樹脂がC-C結合生成反応用触媒として機能することを明らかにした。光学活性体合成では、ニッケル-キラルジアミン錯体を吸着担持させた高純度シリカメソ多孔体 MCM-41 が有効な不均一系不斉触媒であることを見出し、プレガバリン鍵中間体を高収率・高立体選択的に得ることができた。また本触媒はプレガバリン中間体を与えるだけではなく、幅広い基質に適用可能であり、多様な γ -アミノ酪酸誘導体の合成に対応できる汎用性に富んだ不均一系不斉触媒であることを実証した。得られた中間体は、独自に開発したポリシラン修飾型パラジウム触媒よりプレガバリン前駆体へと変換できた。

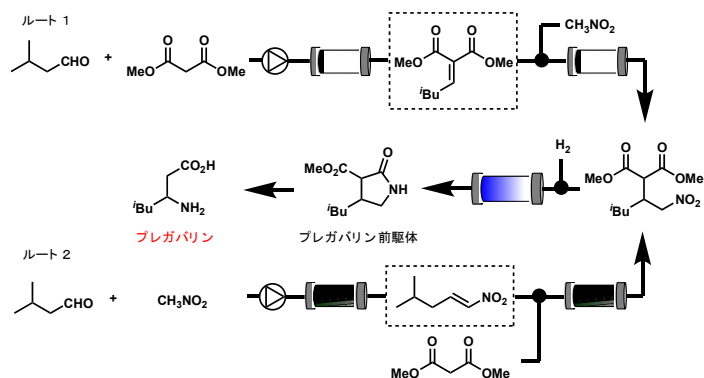


図 1

シリカ、水酸化第4級アンモニウム樹脂がC-C結合生成反応用触媒として機能することを明らかにした。光学活性体合成では、ニッケル-キラルジアミン錯体を吸着担持させた高純度シリカメソ多孔体 MCM-41 が有効な不均一系不斉触媒であることを見出し、プレガバリン鍵中間体を高収率・高立体選択的に得ることができた。また本触媒はプレガバリン中間体を与えるだけではなく、幅広い基質に適用可能であり、多様な γ -アミノ酪酸誘導体の合成に対応できる汎用性に富んだ不均一系不斉触媒であることを実証した。得られた中間体は、独自に開発したポリシラン修飾型パラジウム触媒よりプレガバリン前駆体へと変換できた。

2. 連続フロー法によるタムスロシン塩酸塩の合成

本項目では、タムスロシン塩酸塩の不斉合成を志向し、ジアステレオ、エナンチオ選択的フロー合成法の開発を行なった(図2)。エナンチオ選択的合成の鍵となる不斉水素化触媒系として、固定化イリジウム+キラルリン酸触媒系が直接不斉還元的アミノ化に有効であることを見出し、中間体を高収率、高エナンチオ選択性を達成できた。また安価なキラルフェネチルアミンを使用したジアステレオ選択的フロー合成も可能で、触媒的水素化をベースとする2回のC-N結合生成反応による環境低負荷型のフロー合成を達成した。

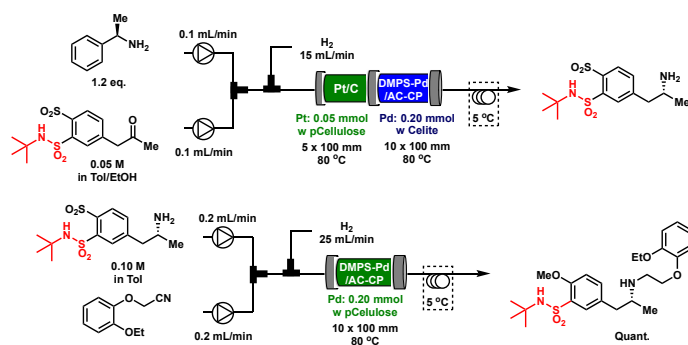


図 2

3. 連続フロー法によるバクロフェンの合成

バクロフェンはβ-フェニル-γ-アミノ酪酸の誘導体であり、これまでに筆者らが開発したロリプラムフロー合成の知見を生かすことができるが、クロロベンゼン部位を有するため、官能基選択的水素化触媒が必要となる。活性金属種および担体を精査し、白金/リン酸カルシウム-活性炭の混合担体系が有効であることを見出した。これを用い、3段階のバクロフェンフロー合成を達成した(図3)。

4. 連続フロー法によるベンラファキシンの合成

ベンラファキシンの連続フロー合成では、第4級水酸化アンモニウム樹脂を用いるフローニトリルアルドール縮合と、得られた化合物のシアノ基の第一級アミンへの選択水素化により達成できた。ベンラファキシンの誘導はバッチ法を採用したが、円滑に進行すること明らかにし、ベンラファキシンの連続フロー合成が可能であることを実証した。

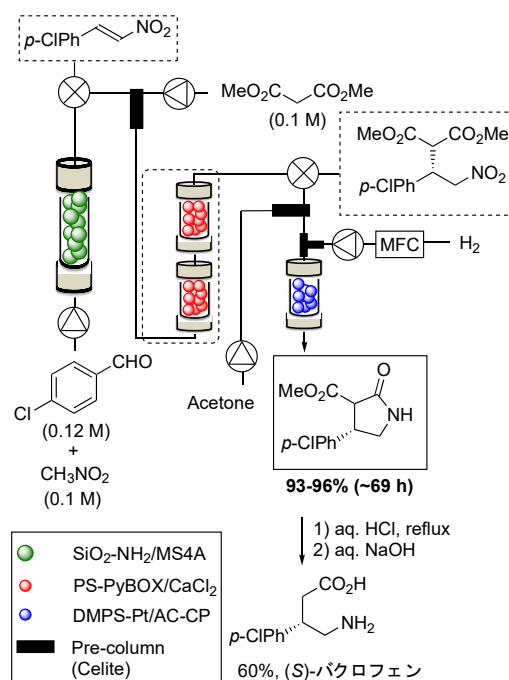


図 3

検討対象として設定した4化合物のフロー合成を達成することができた。また触媒の長寿命化等への取り組みも項目ごとに取り組み、化学的、反応工学的両面からその指針となる情報を得ることができた。連続フロー合成の最大の課題は有効な不均一系触媒と、これを活用した高原子効率反応の組み合わせである。本稿に示した成果は、触媒的な水素化、付加、脱水縮合が、多種類の医薬品原体を合成するための重要要素であることを示したものである。今後、これらの要素技術を生かし、スケールアップ検討やインラインの溶媒交換装置、液-液分離機構等を組み込むことで、汎用性と実用性の高い連結・連続フロー反応システムが構築できると考えられる。

Development of highly functional heterogeneous catalysts directed toward flow fine synthesis

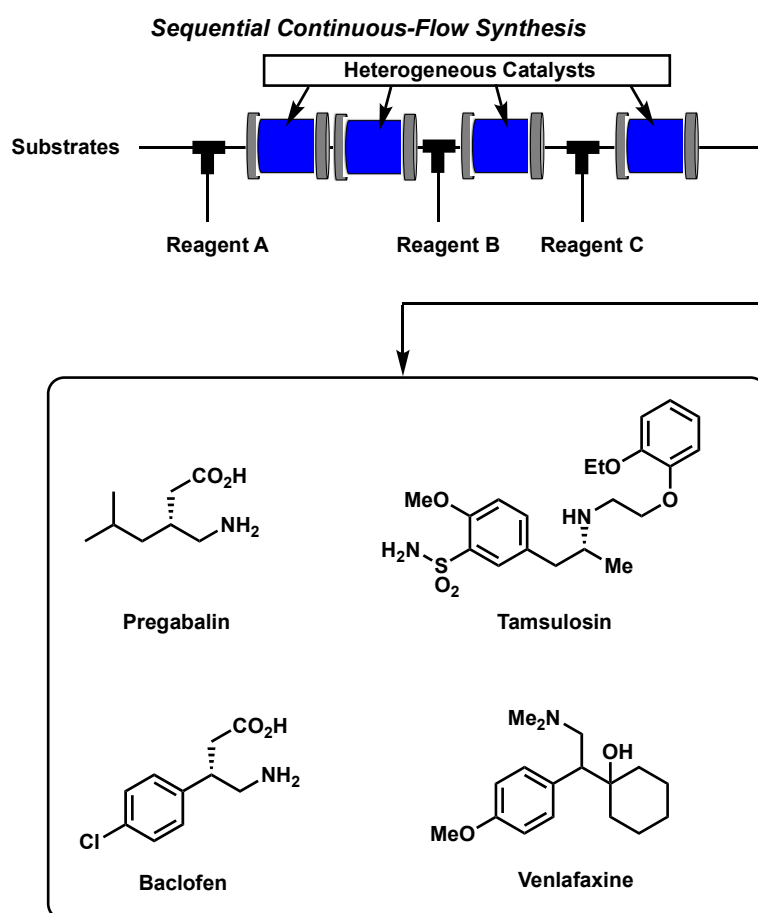
Chemical production of pharmaceuticals has been carried out by organic synthesis using nearly 100% batch methods; however, the shift to continuous-flow methods, which are more environmentally friendly, more efficient and safer, has become an urgent need worldwide. However, in general synthesis by flow methods is more difficult than by batch methods. Indeed, it has generally been considered that synthesis by flow methods can be applicable for the production of simple gasses but that it is difficult to apply to the synthesis of complex molecules such as active pharmaceutical ingredients (APIs). The purpose of this research project is further development of this technology for synthesizing four APIs with utilizing highly efficient heterogeneous catalysts and highly atom-economical chemical transformation.

1. Sequential continuous-flow synthesis of Pregabalin was firstly tested and found that both racemic and enantioenriched ones could be synthesized by well combining dehydrative condensation, 1,4-addition, and hydrogenation reactions. Especially, the enantioenriched key intermediate was found to be obtained continuously by using newly developed Ni-chiral diamine/mesoporous silica composite as a heterogeneous enantioselective catalyst.

2. Tamsulosin hydrochloride was set as a second target drugs. By utilizing uniquely developed heterogeneous precious metal catalysts into hydrogenation reactions, the backbone of this secondly amine drug molecule could be synthesized via two sequential reductive C-N bond forming reactions without any substitution reactions. Two kind of methods for creating chiral center of Tamsulosin were examined; diastereoselective asymmetric reductive amination with chiral auxiliary and enantioselective chiral induction with supported-iridium/chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric hydrogenation reaction. Both two successfully gave the key chiral intermediate amine.

3. The enantioselective flow synthesis of Baclofen, a β -aryl-type GABA compound, was achieved via dehydrative condensation – enantioselective 1,4-addition – chemo-selective hydrogenation sequence. The key of success of the synthesis was nitro-group selective hydrogenation over hydro-dechlorination using polysilane-Pt/activated carbon-calcium phosphate catalyst.

4. Primary amine-selective hydrogenation of nitrile was finely applied into sequential flow synthesis of Venlafaxine. The main structure of this drug was synthesized by aldol condensation with alkyl nitrile and ketone using basic resin catalyst.



This research revolutionizes pharmaceutical manufacturing, which is now centered on conventional batch methods, toward more efficient and flexible flow methods. This research will establish Japan's unique and original technology centering on the flow methods, and it is greatly expected that "Monodzukuri Japan" will revive.