

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 24 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750101

研究課題名(和文)多段階連続マイクロフロー合成装置による活性化型ビタミンD3類の高効率合成法の確立

研究課題名(英文)Development of highly efficient micro-flow synthetic method for activated vitamin D3s using a continuous-multi step microflow reactor

研究代表者

布施 新一郎(Fuse, Shinichiro)

東京工業大学・理工学研究科・助教

研究者番号：00505844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：活性化型ビタミンD3やその類縁体は、骨粗しょう症、乾癬、腎不全、二次性副甲状腺機能亢進症等のさまざまな疾病の治療薬として用いられており、その効率的な合成法の開発は重要である。最も汎用的な光および熱反応を駆使する合成法は、光反応における副反応が問題となっていた。これに対して申請者らは、微小な流路を反応場とするマイクロフロー反応装置と安価な光源(高圧水銀灯)を用いて光反応を行うことにより問題を解決することに成功した。すなわち、マイクロフロー反応装置は細い流路を持つため、光の減衰が抑制されて、均一な光が当たる。これにより問題となっていた副反応の抑制に成功した。

研究成果の概要(英文)：Activated vitamin D3 and its analogues are clinically used as drugs for various kinds of diseases including renal failure, osteoporosis, psoriasis, and secondary hyperparathyroidism. Therefore, development of an efficient synthetic method for those compounds is highly important. The most conventional synthesis of vitamin D3 includes photo-reaction and subsequent thermal reaction. The most serious problem with this method is the low selectivity in the photo-reaction. We successfully developed an efficient micro-flow synthetic method for activated vitamin D3 and its analogues using an inexpensive light source, high-pressure mercury lamp and micro-flow reactor. We could suppress undesired reaction by performing the problematic photo-reaction in a micro-flow reactor.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学 合成化学

キーワード：ビタミンD3 光反応 熱反応 マイクロフロー反応 マイクロフローリアクター

1. 研究開始当初の背景

1,25-(OH)₂ ビタミン D₃ (活性型ビタミン D₃) の類縁体は、骨粗しょう症や二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として用いられており、創薬を指向した新規類縁体の合成研究が世界中で活発に展開されている。その一般的合成法は 1,25-(OH)₂ プロビタミン D₃ の光反応と、続く 1,25-(OH)₂ プレビタミン D₃ の熱反応によるものである。しかし本法は光反応で、1,25-(OH)₂ プレビタミン D₃ の吸収波長が 1,25-(OH)₂ プロビタミン D₃ とほぼ同一で、吸収効率はより高いため、1,25-(OH)₂ プレビタミン D₃ が 1,25-(OH)₂ プロビタミン D₃ の吸収すべき光を遮り (フィルター効果) 転化率が低下し、目的物の総収率も 2 割弱に止まる点が問題である。また転化率を上げるために光照射を続けると 1,25-(OH)₂ プレビタミン D₃ の光反応が起こり副生物を生じる。また 1,25-(OH)₂ プレビタミン D₃ が不安定で、光反応の後処理操作中に損なわれる点も問題である。この方法では 1,25-(OH)₂ プレビタミン D₃ の収率向上が課題であり、これまでにレーザーを光源とする手法や溶液フィルターを用いる手法等が提案されたが、どれもコストや廃棄物の問題が未解決のままであった。

2. 研究の目的

活性型ビタミン D₃ およびその類縁体の簡便合成法開発は上述の理由から極めて重要である。そこで本申請研究では、活性型ビタミン D₃ およびその類縁体の高効率マイクロフロー合成を目指した。

3. 研究の方法

過去に我々が独自に開発したビタミ

ン D₃ のマイクロフロー合成法で用いた反応条件とマイクロフローシステムを用いて、1,25-(OH)₂ ビタミン D₃ 類およびその類縁体の合成に適用可能か検証した。まず 1,25-(OH)₂ プロビタミン D₃ を用いて、天然物の 1,25-(OH)₂ ビタミン D₃ のマイクロフロー合成を実施した。反応条件の最適化、精製方法の精査、合成装置の再検討を行った。確立した手法を用いて、1,25-(OH)₂ ビタミン D₃ およびその類縁体の合成を検討した。

4. 研究成果

研究成果 (1) プロビタミン D₃ 類の供給法の確立

本研究でマイクロフロー合成に用いるプロビタミン D₃ 類は市販されていないものがあり、プロビタミン D₂ および、クラレ株式会社より提供いただいた化合物を原料として、その供給法を確立した。

研究成果 (2) マイクロフロー合成法の確立

合成標的としてビタミン D₂、カルデロール、アルファカルシドール、ロカルトロールの 4 つを選定した。これらはいずれも医薬品として用いられている化合物である。これらに対応する活性型プロビタミン D₃ 類縁体から供給することとし、(1) で確立した手法を基盤としてグラムスケールでの供給を検討した。その結果、各段階とも収率良く反応は進行し、マイクロフロー合成の検討に必要な十分量の目的物を供給することに成功した。続いて、供給した原料を用いて、マイクロフロー合成を検討した。すなわち石英製光マイクロフローリアクターを PEEK チューブで連結し、一つ目のリ

アクターには高圧水銀灯の光を直接照射し、二つ目のリアクターは100度に加熱した油浴上に浮かべ、ガラスUVフィルターを通した光を照射した。上記フローシステムに活性型プロビタミンD₃類縁体の1,4-ジオキサン溶液を注入して反応を行った。その結果、各化合物が概ね単離収率25%程度で得られた。これは、工業法の報告単離収率が20%で以下であることを考え合わせると良好な収率であるといえる。一方、最も官能基化された活性型ビタミンD₃については、対応する活性型プロビタミンD₃の各種有機溶媒に対する溶解性が低く、低濃度条件で反応せざるを得なかったため収率が低下した。

研究成果(3) 1,25-(OH)₂ビタミンD₃の合成法の確立

(2)で収率低下が問題となった1,25-(OH)₂ビタミンD₃の合成について、改善策を検討した。1,25-(OH)₂プロビタミンD₃の1,4-ジオキサンに対する溶解性の低さが収率低下を招いたため、1,25-(OH)₂プロビタミンD₃を用いる代わりに、その前駆体であるシリルエーテルを用いて、マイクロフロー反応を試みることとした。これは、シリルエーテル体が1,4-ジオキサンに対して良好な溶解性を持つためである。その結果、単離収率28%で目的物を得ることに成功した。またシリル基の除去も定量的に進行し、開発した手法が種々の活性型ビタミンD₃類縁体の合成に有用であることを実証した。

本研究で開発した手法は、通常のフラスコ等で反応する時と比べて、200倍~300倍高い濃度で反応させることができ、廃棄物を低減できる。また、不安定な中間体の単離・精製操作を一切必要としない。さらには、レーザー等の特殊光源を

用いる必要がなく、安価で入手容易な高圧水銀灯を用いて、簡便に目的物を高収率で目的物が得られる点が特長である。

上述の研究成果は論文にまとめ、*Organic & Biomolecular Chemistry*誌に投稿したところ、全員の審査員から高い評価を得て、表紙に選定された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Continuou-flow synthesis of activated vitamin D₃ and its analogues,
Shinichiro Fuse, Yuto Mifune, Nobutake Tanabe, Takashi Takahashi, *Organic & Biomolecular Chemistry.*, 査読有, 10, 5205-5211, (2012). doi:10.3762/bjoc.9.268
(表紙)

[学会発表](計 6 件)

1. 自動・マイクロフロー合成法を駆使する高効率天然物合成
布施新一郎、メトラ・トレード日本 RXE Forum 2013、日本科学未来館(招待講演)、2013.6.13
2. マイクロフロー合成法を駆使する高効率天然物合成
布施新一郎、日本農芸化学会 2013 年度大会、東北大学川内北キャンパス (招待講演)、2013.3.27
3. フローマイクロリアクターを用いたビタミン D₃ 類、ペプチドの効率合成
布施新一郎、近畿科学協会フロー・マイクロ合成研究会第 57 回研究会、かんぼの宿福井(招待講演)、2013.2.26
4. マイクロフロー合成法を駆使する天

然物合成

布施新一郎、第二回コンビナトリアル科学研究推進体セミナー：マイクロフロー合成ワークショップ、東京工業大学大岡山キャンパス、2012.12.7

5. 光、熱反応の空間的集積化を基盤とするビタミンD₃類の効率的マイクロフロー合成法の開発

布施新一郎、フロー・マイクロ合成研究会第53回研究会、大阪科学技術センター（招待講演）、2012.3.16

6. 多段階連続マイクロフロー合成装置によるビタミンD類縁体の合成

布施新一郎、御舩悠人、高橋孝志、日本化学会第92春季年会、慶応義塾大学矢上キャンパス、2012.3.27

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

田中研究室ホームページ

<http://www.apc.titech.ac.jp/~htanaka/research-j.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

東京工業大学・大学院理工学研究科・
応用化学専攻

布施 新一郎 (Fuse Shinichiro)

研究者番号：00505844

(2)研究分担者

(なし)

研究者番号：なし

(3)連携研究者

(なし)

研究者番号：なし