

悅華科技股份有限公司

BINAP之合成

●計畫執行目標

- 製造此標的物所需之成本及品質，皆具有競爭力。
- 應用面在於keto，imine...等類之還原，生成具旋光性之不對稱化合物。
- 積極主動與製藥及化工產業接觸，以期達到技轉之目標。

●新產品簡介

由兩個分子與兩分子的二酚基磷所組成爲一具旋光性之催化劑。此旋光性之催化劑，可用於各類之還原，並可與過渡金屬螯合成複合離子化合物，再催化各類之還原反應。

開發標的物 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)

自從1980年代開始引用以BINAP為催化劑來製備對掌性化合物，已經有近30年之歷史，且已成為廣泛應用於不對稱催化反應最成功之對掌性配位基之一。諸如維他命A, E, 多種氨基酸及許多藥物(DOPA)皆可利用對掌性催化劑BINAP來合成標的產物。高品質的BINAP才能確保產品產能的提升。由於無法大量供應昂貴的催化劑，導致無法廣泛地應用，至今高品質的BINAP持續供不應求 (J.Org. Chem, 1994, 59, 7180~7181)。且持續成長，所占市值相當高。又此技術專利部份已過期，早期技術產率太低。我們期許藉由本計畫，找尋新技術及方法，使BINAP儘快開發完成，打入市場。

●計畫創新重點

1978. Cai et al 報導BINAP之合成步驟，含高溫且低產率之溴化反應，並釋放出強酸(溴酸)；自1980s起，BINAP已逐漸被引用於對掌性化學之催化反應。由於無法大量供應昂貴的催化劑，導致無法廣泛地應用。以合成技術如途徑一(Scheme-1)來說，反應條件不佳，如溫度控制，反應副產物(HBr)被釋放出來，及步驟較不利外，反應總產率也低(僅14%)，是較大原因。放大製程產生困難和危險。因

此，我們尋求另一有效且簡易的途徑，根據諾貝爾獎得主Noyori的2001年研究成果，目前最好的製造BINAP方式如Scheme-2：第一步是利用triflic anhydride與1,1'-binaphthol (BINOL)反應成1,1'-binaphthol的ditriflate。第二步則是先與diphenylphosphine 在NiCl₂-dppe存在下，再加入 DABCO與BINOL之ditriflate生成BINAP。但是這兩個步驟中之反應物或是催化劑，都需經過嚴格之條件下製備，才能得到較高的純度和產率(75%)的單一對掌性BINAP。分離出的BINAP，以HPLC分析得積分面積計算純度達95-97%。約含3%以下的BINAP之氧化物。但不含另一對掌性BINAP之異構物。此方法的優點，暨可以得到較高單一對掌性BINAP之產率，同時又簡化純化的過程。

●公司研究發展能量及研究發展制度之效益說明

藉由計畫的執行，已有兩位新進人員加入此計畫的研發團隊，加以訓練並不定期參加各個相關的研討會，可建立研發及獎勵制度。

●人才培訓及運用效益

不定期參加各個相關的研討會，並作簡報與未參與之同仁分享討論。其中包括HPLC，LC/MS，NMR，安全議題，實驗設計等，都能概括。此團隊已有能力執行另一新的計畫，包括文件記錄，文獻查詢，專利思路及內容之架構等。皆有莫大之助益。

●新產品創造之技術效益及市場效益說明

應用範圍：BINAP 通常與幾種常用的過渡金屬形成錯合物如 Ru，Rh，Pd，Ir之後才使在一些不對稱氫化還原反應(如C=C，C=N和C=O)，不對稱氫化反應(asymmetric allylic amination) 及不對稱1,4加成反應(asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids)等。另在異構物之轉換(isomerization)，矽氫化反應(hydrosilylation)，硼氫化反應(hydroboration)，丙烯基烷化反應(allylic alkylation)及不對稱Heck Reaction (G.M. Aspinall and G.F. Docherty)。

在STINSON的chiral chemistry的文章報導，根據市場研究公司--- Frost & Sullivan，London，有關對掌性化合

物之市場產值指出，在2000年，單一對掌性異構物為市值 \$6.63 billion USD，每年以13.2%成長率提升，至2007年，市值約\$16.0 billion美元 (STEPHEN C. STINSON, C&EN, “Chiral Chemistry”, May 14, 2001, Vol 79, No 20, pp.45-57)。Aspinall 等研究人員報導，對掌性化學物的工業量將呈現幾年具5%的成長驅勢，至2008年市場值約8.5 billion 歐元(約\$11 billion USD，折合新台幣3,610億)。在國際競爭下，除日本之高砂香料公司外，其他皆為產量小之小廠。在需求量逐年成長之情況下，除了本身之技術該達到要求水準，也應在成本售價上要有競爭力。另外，策略上可與通路或代理廠商做策略聯盟並合作開發市場。而在國內市場，目前尚未得知任何廠商生產BINAP。將以國內應用行銷為基礎，估計本公司第一年可生產50~100Kg，第二年可達200~500Kg之量產。本公司將利用此優勢，積極開發應用面，如superstatin…等諸多標的物(或藥物)之合成，以降低成本，提升產率及方便性，並提供技術服務，希望能藉由相關單位之輔導以提昇國內產業技術。

● 計畫完成後對提升我國產業水準及競爭優勢說明

對國內產業發展之關聯性：可供產品給位於國內下游藥廠，化學品製造商及光電產業，可替代進口值並增加出口值，帶動較多的研發能量。也就是說可以降低成本，提升研究能力並多元性的開發及應用。

● 專案執行重要心得

主要技術在成本的降低，品質提升，操作簡化，可行的量產製程。研發團隊的努力，每個人都能發揮專長，並訓練及學習以求精益求精，對於此皆有不錯的認知。我們應該要非常清楚計劃的目的，目標或是標的物是什麼，再把所需經費編列。成為較有實質意義的補助。而計劃執行，可帶動整個人力行政、財務的運作，研發制度及水準，使整個公司有具體的目標，互動更為流暢。但一次可能還不夠，需藉多次、連續的計劃執行後，更可以訓練出符合水準之上的團隊。

