日本プロセス化学会 2019 ウインターシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2019年12月6日(金)

京都テルサ

主催:日本プロセス化学会 協賛:有機合成化学協会、分離技術会



http://www.takasago.com/ja/



京都テルサ館内のご案内





日本プロセス化学会

2019 ウインターシンポジウム プログラム

12月6日(金)

第一部(10:00~12:40)

- 日本プロセス化学会特別企画『プロセス化学の最前線:基礎から実践まで』
- 10:00 ~ 10:05 開会の辞 佐治木 弘尚(日本プロセス化学会会長/岐阜薬科大学)
- 10:05 ~ 10:45 座長:蓮 芳文(第一三共)
- (特別講演1) 原薬の製造法開発において見出された課題と、課題克服に向けたチャレンジ 青山 恭規(日本プロセス化学会理事/

塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製薬研究所長)

- 10:45 ~ 11:25 座長:大原 孝文(塩野義製薬)
 - (特別講演2) プロセス化学 一度やったらやめられない田上 克也(日本プロセス化学会理事/

エーザイ株式会社 ファーマシューティカル・サイエンス&

テクノロジー機能ユニット プレジデント)

■ 11:40 ~ 12:40 ランチョン座談会(昼食付)

第二部(13:00~17:20)

- 日本プロセス化学会 2019 ウインターシンポジウム
- 13:00 ~ 13:05 開会の辞 竹本 佳司 (京都大学)
- 13:05 ~ 13:40
 - (招待講演 1) 反応開発を基軸とするタンパク質化学修飾
 金井 求(東京大学) 座長:赤井 周司(大阪大学)
- 13:40 ~ 14:15
 - (招待講演 2) プロセス化学の生存戦略、2030 年連続生産実装へのロードマップ

 齊藤 隆夫(高砂ケミカル) 座長:川崎 昭彦(ナードケミカルズ)

■ 14:15 ~ 14:50

- (招待講演 3) 反応経路自動探索を用いる触媒反応の機構解明と機械学習による効率的解析 畑中 美穂(奈良先端科学技術大学院大学) 座長:竹本 佳司(京都大学)
- 14:50 ~ 15:05 休憩

- 15:05 ~ 15:20 2019 JSPC 優秀賞授賞式
- 15:20 ~ 15:35 2019 JSPC 優秀賞受賞講演 座長: 稲葉 隆之(日本たばこ産業)
 (JSPC 優秀賞 1) DENEB[®] 触媒を用いた不斉水素移動反応を鍵反応とする セラミドの連続フロー製造への取組み
 ○桑名 雅宏^{1,2}, 峠 太一郎¹, 駒月 康浩¹, 田中 茂¹, 奈良 秀樹¹, 松村 和彦¹, 佐用 昇¹, 橿渕 佳靖², 齊藤 隆夫² (¹ 高砂香料工業,
 ² 高砂ケミカル)
- 15:35 ~ 15:50
- (JSPC 優秀賞 2) 迅速な臨床導入に向けた E2212 原薬の効率的製法の開発 ○磯村 峰孝,中村 太樹,田上 克也(エーザイ)
- 15:50 ~ 16:05
 (JSPC 優秀賞 3) 遷移金属フリーでのアセチルアレーン及びアルカンの 脱アセチル型アミノ化反応
 ○兵藤 憲吾¹,長谷川 源和²,内田 欣吾²(¹近畿大学理工学部,
 ²龍谷大学理工学部)
- 16:05 ~ 16:40
 (招待講演 4) 抗インフルエンザ薬 バロキサビル マルボキシルのプロセスの開発
 福井 伸明(塩野義製薬) 座長:村瀬 徳晃(大正製薬)
- 16:40 ~ 17:15
 (招待講演 5) 人工タンパク質創製のためのタンパク質チオエステル調製法の開発 大高 章(徳島大学) 座長:高橋 大輔(味の素)
- 17:15 ~ 17:20 閉会の辞

稲葉 隆之(日本たばこ産業)

■ 18:20 ~ 19:45 情報交換会 ※会場設営準備の間(17:30 ~ 18:20)、レストラン朱雀(東館・1 階) にて飲み物をご用意しております。

講演者プロフィール

- 特別講演1 青山 恭規 (日本プロセス化学会理事/ 塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製薬研究所長)
 特別講演2 田上 克也 (日本プロセス化学会理事/ エーザイ株式会社 ファーマシューティカル・サイエンス &テクノロジー機能ユニット プレジデ ント)
- 招待講演1 金井 求 (東京大学)
- 招待講演2 齊藤 隆夫 (高砂ケミカル)
- 招待講演3 畑中 美穂 (奈良先端科学技術大学院大学)
- 招待講演4 福井 伸明 (塩野義製薬)
- 招待講演5 大髙 章 (徳島大学)
- JSPC優秀賞1 桑名 雅宏 (高砂香料工業、高砂ケミカル)
- JSPC優秀賞2 磯村 峰孝 (エーザイ)
- JSPC優秀賞3 兵藤 憲吾 (近畿大学)

青山 恭規 Yasunori Aoyama

塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製薬研究所長



【略歴】

- 1992年 京都大学工学部合成化学科卒業
- 1995年 京都大学大学院工学系研究科合成·生物化学専攻修士課程修了
- 1995年 塩野義製薬株式会社入社(創薬第一研究所配属)
- 2002年 工学博士取得(京都大学)
- 2002-2003 年 Pittsburgh 大学化学科客員研究員 (Peter Wipf 教授)
- 2004-2007年 製薬研究部 (現在の製薬研究所)
- 2008-2010 年 CMC 開発研究所 (CMC 企画業務)
- 2011-2015 年 製薬研究センター グループ長(現在の製薬研究所)
- 2016-2017年 創薬化学研究所 部門長

2018 年から現職

【受賞歴】

2017年 有機合成化学協会賞(技術的)

田上 克也 Katsuya Tagami

エーザイ(株)ファーマシューティカル・サイエンス &テクノロジー機能ユニット プレジデント



【略歴】

1984年 東北大学工学部応用化学科卒業(橋本春吉教授)

1986年 東北大学大学院工学研究科博士課程前期修了(非水溶液化学研究所 宇田尚教授)

1986年 エーザイ(株) 筑波研究所 探索合成部門(消化器、炎症・アレルギー)

1992年 ハーバード大学化学科(岸義人教授)

1994年 エーザイ(株) 筑波研究所 探索合成部門(免疫、炎症・アレルギー)

1996年 エーザイ(株)プロセスケミストリー研究所 筑波研究室

1999 年 東北大学大学院工学研究科博士課程後期(社会人 Dr コース)修了(反応化学研究 研 加藤紀元教授)

2007年 エーザイ(株)原薬研究所 プロセス化学鹿島研究室 室長

2009 年 エーザイ(株)ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジー機能ユニット 原薬研究部 部長

2017年 現職

【受賞歴】

2013年 日本薬学会 創薬科学賞「新規乳がん治療薬エリブリンの創製」

金井 求 Motomu Kanai

東京大学 大学院薬学系研究科 教授



【略歴】

- 1989 年 東京大学薬学部製薬化学科薬品製造化学教室卒業(古賀憲司教授)
- 1989 年 東京大学大学院薬学系研究科薬品製造化学教室進学(古賀憲司教授)
- 1991 年 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了(古賀憲司教授)
- 1991 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程進学(古賀憲司教授)
- 1992 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退
- 1992 年 大阪大学産業科学研究所助手(富岡清教授)
- 1995 年 博士 (理学) (大阪大学産業科学研究所 (富岡清教授))
- 1996 年 博士研究員 (University of Wisconsin (Professor Laura L. Kiessling))
- 1997 年 東京大学大学院薬学系研究科助手(柴崎正勝教授)
- 2000 年 東京大学大学院薬学系研究科講師(柴崎正勝教授)
- 2001 年 さきがけ「合成と制御」研究代表者(2004年3月まで、村井眞二研究総括)
- 2003 年 東京大学大学院薬学系研究科助教授(柴崎正勝教授)
- 2010 年 東京大学大学院薬学系研究科教授
- 2011 年 ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト研究総括(2017年3月まで)
- 2017 年 新学術領域研究・ハイブリッド触媒 領域代表(2022 年 3 月まで)

【受賞歴】

- 2000 年 ファイザー研究企画賞
- 2001 年 日本薬学会奨励賞
- 2003 年 Thieme Journals Award
- 2005 年 Merck-Banyu Lectureship Award
- 2008 年 Asian Core Program Lectureship Award from Thailand
- 2010 年 Asian Core Program Lectureship Award from China
- 2010 年 Asian Core Program Lectureship Award from Malaysia
- 2011 年 Novartis Lecturer in Organic Chemistry, University of Illinois
- 2016 年 トムソン・ロイター第4回リサーチフロントアワード

齊藤 隆夫 Takao Saito

株式会社高砂ケミカル 会長 高砂香料工業株式会社 フェロー 株式会社 iFactory 代表取締役

【略歴】

- 1985年 明治薬科大学 薬学研究科修士卒(生薬学)、薬剤師
- 1985年 高砂香料工業株式会社入社・総合研究所配属(名大・野依グループと共同研究)
- 1989年~1991年 大阪大学基礎工学部(村橋研究室) 受託研究員
- 1996年 大阪大学より博士(工学)を授与
- 2001年 高砂香料工業株式会社・ファインケミカル研究所・部長
- 2006年 高砂香料工業株式会社・ファインケミカル事業本部長・執行役員
- 2015年 高砂ケミカル・専務取締役 技術開発本部長
- 2015年 高砂ケミカル・代表取締役社長
- 2016年 フロー精密合成コンソーシアム (FlowST) 幹事
- 2017年 連続生産社会実装部会 (FlowST)・代表
- 2017年 高砂香料工業株式会社フェロー (兼任)
- 2018 年 NEDO 戦略的省エネルギー技術革新 PG・技術開発責任者
- 2019 年 NEDO 技術委員
- 2019年 株式会社 iFactory · 代表取締役
- 2019年 (㈱高砂ケミカル・会長

【受賞歴】

2002年 モレキュラーキラリティーアワード受賞

「SEGPHOS 触媒の開発を含めた触媒的不斉合成の革新」

- 2007年 Merck's Suppliers' Award 受賞
- 2007 年 Tetrahedron Most Cited Paper 2004-2007 Award 受賞 "Recent Advances in Biaryl-Type Ligands"
- 2008 年 Tetrahedron Most Cited Paper 2005-2008 Award 受賞
- 2014 年 Eli Lilly's Global Suppliers' Award 受賞



畑中 美穂 Miho Hatanaka

奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 研究推進部門 兼 先端科学技術研究科・

データ駆動型サイエンス創造センター 特任准教授



【略歴】

- 2006年 慶應義塾大学理工学部化学科卒業
- 2006 年 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻 修士課程修了入学
- 2008年 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻 修士課程修了修了
- 2008 年 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻 後期博士課程修了入学
- 2011年 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻後期博士課程修了 博士(理学)取得
- 2011年 京都大学福井謙一記念研究センター フェロー
- 2015 年 近畿大学理工学部理学科化学コース 助教
- 2015 年 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究員(兼務)
- 2017年 奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 研究推進部門 特任准教授

【受賞歴】

2019年 第12回分子科学会奨励賞

2017年 第11回 PCCP Prize

福井 伸明 Nobuaki Fukui

塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製薬研究所



【略歴】

- 2007年 東京理科大学理工学部工業化学科 卒業
- 2009年 東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻 博士前期課程 修了
- 2012 年 東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻 博士後期課程 修了 博士(理学)取得(指導教員:鈴木啓介 教授)
 (2011 年 10~12 月 University of Geneva, Visiting student)
- 2012年塩野義製薬株式会社 入社(生産技術本部 CMC 技術研究所 製薬研究センター)2019年4月より現職(改組)

【受賞歴】

2012年 日本化学会第92春季年会学生講演賞

大髙 章 Akira Otaka

徳島大学大学院医歯薬学研究部(薬学系) 教授



【略歴】

- 1984年 京都大学薬学部卒業(矢島治明教授)
- 1986年 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了(矢島治明教授)
- 1989年 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了(矢島治明教授)
- 1989年 京都大学薬学部助手(藤井信孝教授)
- 1995年 京都大学薬学部助教授(藤井信孝教授)
- 1997年 京都大学大学院薬学研究科助教授(大学院重点化に伴い配置換え)
- 2005年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部教授(現 医歯薬学研究部)
- 2013 年 徳島大学薬学部長 2017 年 3 月まで その間
- 1988年 日本学術振興会特別研究員(1989年5月まで)
- 1992 年 National Cancer Institute, NCI, Visiting Fellow (1994 年 10 月まで)
- 2015 年 日本薬学会副会頭(平成 29 年 3 月まで)

【受賞歴】

- 1996年 日本ペプチド学会奨励賞(第1号)受賞
- 1999年 日本薬学会奨励賞受賞
- 2004年 日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウムポスター賞
- 2007年 日本ケミカルバイオロジー学会 ポスター賞(第1号)
- 2012 年 平成 23 年度有機合成化学協会企業冠賞 アステラス製薬・生命有機化学賞

桑名 雅宏 Masahiro Kuwana

高砂香料工業株式会社 研究開発本部



【略歴】

1994年 宇都宮大学 工学部 応用化学科 卒業 1996年 宇都宮大学大学院 工学研究科 応用化学専攻 博士前期課程修了

1997年 株式会社アナン(現 株式会社高砂ケミカル)入社 技術研究部 配属

2010年 高砂香料工業株式会社 研究開発本部 配属 (現職)

磯村 峰孝 Minetaka Isomura

エーザイ株式会社 メディスン開発センター PST 原薬研究部 プロセス化学筑波研究室 室長



【略歴】

2002年 東京大学薬学部卒業

2007年 東京大学大学院薬学系研究科 博士課程修了(福山 透教授) 2007年 エーザイ株式会社 原薬研究所 プロセス化学鹿島研究室 2012-2014年 米国スクリプス研究所 博士研究員(Phil. S. Baran 教授) 2015年 エーザイ株式会社 PST 原薬研究部 プロセス化学筑波研究室 現在に至る

【受賞歴】

2019年 JSPC (日本プロセス化学会) 優秀賞

兵藤 憲吾 Kengo Hyodo

近畿大学 講師



【略歴】

- 2013年 名古屋工業大学大学院工学研究科博士後期課程修了(中村 修一 教授)
- 2013 年 ドイツ・マックスプランク石炭研究所 博士研究員 (Prof. Benjamin List)
- 2014年 龍谷大学理工学部物質化学科 助教(内田 欣吾 教授)
- 2019年 近畿大学理工学部理学科化学コース 講師

【受賞歴】

- 2011年 愛知県若手研究者奨励事業第5回「わかしゃち奨励賞」優秀賞
- 2012年 日本化学会第92春季年会 学生講演賞
- 2015年 2015年度有機合成化学協会 カネカ研究企画賞
- 2018年 2018年度宇部興産学術振興財団 学術奨励賞



原薬の製造法開発において見出された課題と、課題克服に向けたチャレンジ

塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製薬研究所 ○青山恭規

Take on Difficult Challenges Faced in the Process Development of API

Yasunori Aoyama*

API R&D Laboratory, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan yasunori.aoyama@shionogi.co.jp

Process development of API (active pharmaceutical ingredients) is conducted based on many viewpoints, such as speed, quality, cost, environment, safety and so on. Recent drastic environmental changes surrounding drug development provide process chemists with not only difficulties but also value to challenge to process development. In this presentation, the best part of process chemistry and importance of process understanding are shown through three cases of difficult challenges faced in the process development in Shionogi; i) failure of scale-up manufacturing in heterogeneous Reformatsky reaction, ii) enantiomeric excess of 0% by appearance of pseudopolymorphism in optical resolution process and iii) acceleration of route scouting and process development in early development stage.

原薬の製造法開発は、一般に、スピード(納期)、品質、コスト、環境(廃棄物削減、グリーン ケミストリー)、安全(作業者保護、事故防止)等、多くの視点にもとづいて行われている。この 製造法開発を担うのがプロセスケミストであるが、昨今の医薬品開発を取り巻く著しい環境変化は、 プロセスケミストが実施する業務に対して大きな影響を与えている。

例えば創薬モダリテイーという観点では、低分子医薬品から、高分子である抗体医薬品が売り上 げの上位を占めるようになり、最近では、ペプチド、核酸医薬品等の中分子創薬も盛んに行われて いる。化合物の構造においては、抗体薬物複合体 (antibody drug conjugate : ADC)や、環状構造 を有する特殊ペプチド、さらには特殊アミダイト、糖鎖、脂肪鎖等を含む核酸に見られるように、 一段と複雑化しており、プロセスケミストが取り扱う化合物の幅が広がるだけでなく、合成難易度 も上がっている。

医療経済性という観点では、増加の一途をたどる医薬品開発コストの早期回収が製薬会社として 喫緊の問題となる中で、医療費抑制が世界的な大きな課題となっており、今後ますます医療制度を 維持できる価格での供給が求められる。したがってプロセスケミストによる、より一層の製造コス ト削減への寄与が重要となる。

患者様への安全性の確保に基づく品質管理の観点では、変異原性不純物対応(ICH M7)や原薬出

発物質対応(ICH Q11)に伴う当局への情報提供量が増えている。つまり、より一層のスピード開 発が叫ばれる中で、プロセスケミストが当局申請に向けて準備しなければならないデータ量がより 一層増加しており、開発推進上の大きな課題となっている。

これらの課題を克服するためには、検討プロセス、製造プロセスにおける技術革新は不可欠であり、AI/IoTや連続生産技術等の新しい技術をいかに取り込んでいけるかも重要である。したがって、 プロセスケミストは、今後より一層高いレベルで多岐にわたる要求に応えていかなければならない。

本講演では、上記の多岐にわたるプロセスケミストの業務の中で、根幹となる低分子医薬品開発 におけるプロセスケミストリーの醍醐味と、プロセス理解、つまり各操作において、分子レベルで 何が起こっているのかの理解の重要性について、事例をもとに説明する。具体的には、塩野義製薬 での低分子医薬品開発における合成ルート開発、製造法開発において直面した以下の3件の課題と、 課題克服に向けてどのように対応したか事例をもとに紹介する。

1) 一般的に不均一系反応は撹拌の影響を受けやすく、スケールアップ製造時、フラスコ実験を 再現できないことがある。本講演では Reformatsky 反応で発生したトラブル事例¹⁾を紹介する。プ ロセス理解が不十分であったことがトラブル発生の本質的な要因であり、プロセス理解の重要性を 痛感した事例である。その後の別ルートの探索結果²⁾も紹介する。

2) 開発途中あるいは上市後の原薬、中間体の結晶多形の出現は、開発中止、商用生産中止につ ながる可能性のある大きな問題である。2度の製造実施後に、光学分割工程において擬似結晶多形 が出現し、従来の製造法ではラセミ体しか得られなくなり、光学活性な原薬を得る手段を失ってし まった。その後の新たな晶析条件のスクリーニング検討結果と共に、光学分割の結晶多形のスクリ ーニングの重要性について紹介する

3)通常、開発候補化合物決定直後の開発初期においては、十分な検討時間が無い中で最初のス ケールアップ製造を実施する。限られた時間の中で、どの合成ルートを選定し、いかにスケールア ップするか、毎回この課題に直面するが、プロセスケミストの能力の見せ所でもある。本課題につ いて、抗 HIV 薬での開発事例³⁾⁴⁾をもとに紹介する。また最初のスケールアップ製造での合成ルー ト上の課題(総収率、工程数、環境負荷)を、その後、いかに克服したかについても事例⁵⁾をもと に紹介する。

- Osato, H.; Osaki, M.; Ooyama, T.; Takagi, Y.; Hida, T.; Nishi, K.; Kabaki, M. Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1433-1437.
- 2) Iida, A.; Onodera, N.; Yasukata, T. Chem. Lett. 2012, 41, 1703-1705.
- Fukui, Y.; Oda, S.; Suzuki, H.; Hakogi, T.; Yamada, D.; Takagi, Y.; Aoyama, Y.; Kitamura, H.; Ogawa, M.; Kikuchi, J. Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 1783-1786.
- Aoyama, Y.; Hakogi, T.; Fukui, Y.; Yamada, D.; Ooyama, T.; Nishino, Y.; Shinomoto, S., Nagai, M., Miyake, N., Taoda, Y.; Yoshida, H.; Yasukata, T. Org. Process Res. Dev. 2019, 23, 558-564.
- Yasukata, T.; Masui, M.; Ikarashi, M.; Okamoto, K.; Kurita, T., Nagai, M.; Sugata, Y.; Miyake, N.; Hara, S.; Adachi, Y.; Sumino, Y. Org. Process Res. Dev. 2019, 23, 565-570.

プロセス化学 一度やったらやめられない

エーザイ(株)ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジー機能ユニット 田上 克也

演者は、エーザイ株式会社に入社後、約10年間メディシナルケミストとして創薬研究に関わり、 その後プロセス研究部門に異動となった。当時国内においては、プロセス化学という学域は定着し ておらず、単にスケールアップしてモノを供給する機能、そのために試薬の当量や溶媒種・量、反 応温度・時間など条件を振り、結果のテーブルを埋めていく、そのようなイメージが支配的であっ た。ところが、いざプロセス研究を始めてみると、その奥行きの深さ、難しさに驚き、そしてその 先にある楽しさに夢中になり、有機合成化学者にとって最高のフィールドであることを自覚した。 気が付けば、メディシナルケミストよりもはるかに長い期間プロセスケミストとして身を置くこと となった。

プロセス化学の面白さは、多くの方々が、様々な場面ですでに伝えられていることである。斬新 な合成ルートのデザイン、スケールアップの醍醐味、ものづくり自体の楽しさ、コスト削減による 利益への貢献、などなど。創薬において、メディシナルケミストは、活性を持った新しい化合物を 次々デザインし、合成していく楽しみがあるのに対し、プロセスケミストは対象とする化合物をど う合成していくかを追求していく。その化合物から逃げることは許されず、反面その合成の目的で あればどこまでも有機化学を追求することが許される。その化合物のみに"はまる"、誰も報告し ていないような特別な条件を探し当てることもある。メディシナルケミストであれば見向きもしな いようなマイナーな不純物に着目し、そこから新しい反応の発見に至ることもある。

もちろん、このような楽しみの反面、プレッシャーも大きい。フラスコと同じ現象を巨大な反応 缶で再現させなければならない。その費用を考えるともちろん失敗は許されない。GMP 製造である ので品質のぶれも許されない。一度問題が起これば、有機化学、化学工学、分析化学を総動員して 解決に導かなければならない。神経がすり減る様な日々も経験するが、そこから解放されたときの 達成感、快感がプロセスケミストをやみつきにする要因なのかも知れない。そして何より、自分た ちが苦労の末作り出した医薬品原薬が、何十万、何百万人もの患者様に処方され、その健康に貢献 できるというやりがいを感じられるからである。

"一度やったらやめられない" 鈴木啓介先生(東京工業大学)の許可をいただいてタイトルを つけさせていただいたが、本講演では、いくつかの実例を通して、一人でも多くの人にプロセス化 学の面白さをお伝えできればと思う。 E5564 (図 1) は、Toll like Receptor 4 (TLR-4)のアンタゴ ニストであり、敗血症治療薬として開発が進められていた化合 物である。当初、E5564 の基本骨格の構築は、図 2 の様に保護 基として Troc 基を有したグルコサミン誘導体から合成した Schmidt 型の糖供与体 1 と糖受容体 2 とのグリコシル化、続く 脱保護反応の後、バクセン酸アミドへと誘導するルートで行っ ていた。しかし、このプロセスには多くの課題があった。特に、 以下の 2 点は改善すべき最重要課題であった。

1) グリコシル化:ジクロロメタン、高価で不安定な銀トリフ ラートの使用。低収率、約 96%のβ選択性のためカラム精製が 必要。



2) 脱 Troc 化:再現性に懸念が残る亜鉛を用いる不均一反応。



図2 初期合成ルートと課題

これらの課題に対し、最も直接的かつ合理的な解決策は、図3の様に合成ルートを変更し、先に バクセン酸アミドを導入した糖供与体5のグリコシル化反応を開発することであった。しかし、予 想に違わずこの反応の主生成物は糖供与体のイミデート部がオキサゾリン環を形成した副生成物 6 であった。種々検討を行った結果、メタンスルホン酸触媒、トルエンーヘプタン (1 : 2)の混合溶 媒系において 非常にきれいに進行し、なおかつアノマー位の選択性も 99.5%と向上し、カラム精製 することなく直接 4 が結晶化で得られることがわかった。この反応の溶媒効果は著しく大きく、ト ルエンのみでは満足できる収率は得られなかった。



エリブリンメシル酸塩(図 4)は、海洋天然物ハリコンドリンBをシードとして創製された微小管ダイナミクス阻害剤であり、局所再発性・転移性乳がん、悪性軟部肉腫の治療薬として全世界 60ヵ国以上で承認されている。その構造上特徴的な、トリシクロケタール環を含むマクロケトン環骨格は、図5に示すように Julia 型カップリング反応後の脱スルホニル化と続く分子内 NHK 反応による閉環反応により形成される。







図5 エリブリンのマクロケトン環骨格の構築

我々は、この反応シーケンスの最適化の一環で、脱スルホニル化前に NHK 反応を行うルートを検討 中に、ごくわずかながら脱スルホニル化が一挙に進行した生成物 7 が副生することを発見した(図 6)。 これは、ヨウ化サマリウムによる還元に代わる新しい反応の可能性を示しており、この反応をさらに追 及することとした。



図6 スルホニル体の分子内NHK反応

種々検討を行ったところ、この反応には Cr (II)が関与しており、また反応進行のためにはある種の配 位子の存在が必須であることが分かった。最適条件として、図に示すようなビビリジン配位子の存在下、 より安価な CrCl₃から系中で Mn により発生させた Cr (II)により、ほぼ定量的に反応を進行させること ができた (図 7)。



図7 Cr (II)による脱スルホニル化反応

反応開発を基軸とするタンパク質化学修飾

東京大学・大学院薬学系研究科 〇金井 求

Methodology-Driven Chemical Modifications of Proteins

Motomu Kanai*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

The installation of novel and artificial functions to proteins through modifications of their chemical structure is an emerging research field covering chemistry, biology, and medicine. Because the reactions must proceed with high chemo- and regio-selectivity under mild conditions in aqueous solvents, developing chemical methods for precise protein modifications affording homogenous products is a great challenge in organic synthesis. Here I will present our endeavor to develop a transition metal-free tryptophan-selective bioconjugation of proteins.

タンパク質や核酸といった生体高分子も低分子と同じ有機化合物であり、これらを反応基質とし て化学的に構造変換する触媒概念の創出は、新たな分子・生命機能の創造につながると考えている。 その実現のためには、安定分子の活性化、化学・位置・標的選択性、保護基の問題、穏和な反応条 件、毒性、といった最先端の基礎化学や有機合成化学の課題の克服が必要である。我々は、人工触 媒反応を生体内に組み込むことで、生体の化学秩序に合成的かつ積極的に介入して疾病を治療する

「触媒医療」の実現に向けて研究をおこなっている。この観点から、安定分子を活性化するための エネルギー源として、光や酸素といった地球環境因子を利用することが適当であると考えている。 翻って、触媒医療を実現する化学反応は、複雑な構造を有する医薬品等の多官能基性低分子の効率 的合成法の進歩に必ずや貢献できるものと考えている。今回の講演では、トリプトファン選択的な タンパク質の構造修飾反応の開発 [1] について議論したい。

天然アミノ酸残基を標的とするタンパク質の化学的な構造修飾反応は、生命現象の解析、生体適 合性材料の創製、酵素機能の改変、新たな治療法の開発など、様々な応用領域を開拓し得る有機合 成反応である [2]。タンパク質構造修飾反応の例として、リジン(アミノ基)やシステイン(チオ ール基)などの高反応性側鎖を標的とする反応条件が知られている。しかし、タンパク表面上には 一般的に非常に数多くのリジン残基が存在するため、反応位置や修飾数の制御が困難である。また、 システイン側鎖は多くの場合、高次構造保持に寄与するジスルフィド結合として存在するため、チ オール基を露出させる還元処理により、タンパク質の高次構造に影響を与え得る。タンパク質表面 への露出数が少ない低反応性天然型アミノ酸残基を標的とし得る構造修飾反応は、これらの問題点 を解決し得る。しかし、トリプトファンやチロシンなどを標的としたタンパク質構造修飾反応は限 られていて、多くの場合有毒な重金属触媒や生体に適合し得ない反応条件を必要とする。また、共 に電子豊富な芳香環側鎖を有するトリプトファンとチロシンの間の選択性発現は一般に困難であ る。

我々はセリン選択的酸化的タンパク質切断反応の研究過程 [3,4] において、トリプトファン含有 ペプチドを基質とした時、セリン残基で切断された生成物に加え、ペプチドへの keto-ABNO 3a [5] 付加体が相当量得られることを見出していた。反応が比較的高収率であったこと、keto-ABNO のカ ルボニル部位は試薬誘導化の足がかりとして有効であることなどから、本知見に基づくトリプトフ ァン選択的タンパク質構造修飾反応の開発に着手した。

モデル基質を用いて反応条件の最適化を行った結果、重金属を用いることなく、トリプトファン 残基からヘミアミナール生成物 2 が定量的に得られる条件を確立した。すなわち、1 mM の基質 1 に対して 1 当量の keto-ABNO 3a と 0.6 当量の亜硝酸ナトリウムを、弱酸性水溶液中、室温、空気 中で 30 分間反応させることで、高い収率とトリプトファン選択性で keto-ABNO 複合体 2 が生成し た (Figure 1)。酸化されやすい官能基を有するペプチド 1a-1f や生物活性ペプチド 1g-1k を基質と して、目的物が高収率で得られた。アルツハイマー病に関連したアミロイドペプチドβ誘導体 1k を 基質とした場合、生成物の高い凝集性から正確な収率を求めることができなかったが (entry 11)、 ESI-MS 測定からはほぼ定量的に目的物が得られたことが示唆されている。

~		
	3a (1 equiv) NaNO ₂ (0.6 equiv)	+ dehvdrated
peptide A H 1a-1k	$\begin{array}{c c} & \begin{array}{c} & & \\ & $	B 2a-2k
Entry	Substrate	Yield [%]
1	Fmoc-Gly-Ser-Asn- Trp -Gly-OH (1a)	89
2	Fmoc-Gly-Lys-Asn- Trp -Gly-OH (1b)	85
3	Fmoc-Gly-His-Asn- Trp -Gly-OH (1c)	90
4	Fmoc-Gly-Tyr-Asn- Trp -Gly-OH (1d)	95
5	Fmoc-Gly-Met-Asn- Trp -Gly-OH (1e)	96
6	S—S Fmoc-Cys-Gly- Trp -Arg-Ala-Cys-Gly-OH (1f)	84
7	Neuromedin B: Ala-Asn-Leu- Trp -Ala-Thr-Gly-His-Phe-Met-NH $_2$ (1g)	84
8	LH-RH: Pyr-His- Trp -Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂ (1h)	91
9	DSIP: Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu-OH (1i)	84
10	Kisspeptin-10: Tyr-Asn- Trp -Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH ₂ (1j)	83
11	<i>N</i> -Ac- Trp -(26-O-acyl-isoAβ ₁₋₄₂)-OH (1k)	ND

Figure 1. Trp-Selective Bioconjugation of keto-ABNO with Peptides

このトリプトファン選択的構造修飾の反応機構を、Figure 2 のように想定している。実際の反応 活性種は、酸性条件下で亜硝酸ナトリウムから生成する NO₂が 3a を一電子酸化して生じるオキソ アンモニウムカチオン 4 であると考えられる。高い求電子性を有する 4 に対してトリプトファンの 側鎖インドール 3 位が Friedel-Crafts 反応をおこし、生じるイミンを溶媒の水がトラップすることで 2 が生成する。



Figure 2. Plausible Reaction Mechanism



Figure 3. Trp-Selective Bioconjugation of Proteins

続いて、keto-ABNO/NaNO₂/AcOH 系を種々のタンパク質に適用したところ、トリプトファン側鎖 選択的に keto-ABNO の付加反応が起こり、付加体が位置選択的かつ高収率にて得られることを見 出した (Figure 3)。keto-ABNO のケトン残基をオキシムへと変換することで修飾の足がかりとし、 様々な機能性原子団 (蛍光分子、ビオチン、抗がん剤)を結合させることにも成功した。Concanavalin A (entry 3) や Subtilisin Carlsberg (entry 5) は、通常の反応条件では低収率であったが、0.1 M の希塩 酸水溶液で前処理することでタンパク質を変性させ、トリプトファン側鎖をタンパク質表面に露出 させると反応が進行した(Figure 3, カッコ内の収率)。また、β2-Microglobulin は (entry 6)、有機 溶媒の入った反応溶媒を用いるとヘム鉄の脱離が問題となったが、水-AcOH 溶媒を用いることで この副反応を抑えることができた。

本反応は、基本的にはタンパク質の高次構造に影響を与えることなく実施が可能であった。例え ば、本法で構造修飾したリゾチームのX線結晶構造解析に成功し、タンパク質の三次構造は修飾前 とほぼ変わらないことを確認している。この特徴は、抗体への低分子医薬複合反応への展開を目指 したときに優位に働く。

本研究成果は、遷移金属フリーの温和な条件下、迅速且つ高化学選択的に進行する世界初のトリ プトファン選択的修飾反応であり、タンパク質関連研究及び創薬研究において新たなケミカルバイ オロジーツールとなることが期待される。また、疾患に関わるタンパク質を人工的な化学反応で積 極的に改変し、その機能改変を通じて病態治療につなげることを目指した研究の一歩としても意義 深い。さらに最近の成果では、電気化学的な活性化を用いることで、中性条件でのタンパク質修飾 にも成功している [6]。

参考文献

- Seki, Y.; Ishiyama, T.; Sasaki, D.; Abe, J.; Sohma, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 10798.
- 2. Maruyama, K.; Kanai, M. Chem. Lett. 2019, DOI: 10.1246/cl.190652.
- 3. Seki, Y.; Tanabe, K.; Sasaki, D.; Sohma, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 6501.
- 我々が開発した残基選択的ペプチド切断あるいは変換反応: (a) Tanabe, K.; Taniguchi, A.; Matsumoto, T.; Oisaki, K.; Sohma, Y.; Kanai, M. *Chem. Sci.* 2014, *5*, 2747 (Asn). (b) Ni, J.; Sohma, Y.; Kanai, M. *Chem. Commun.* 2017, *53*, 3311 (Ser). (c) Ni, J.; Oguro, T.; Sawazaki, T.; Sohma, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* 2018, *20*, 7371. (d) 総説: Ni, J.; Kanai, M. *Top. Curr. Chem.* 2016, *372*, 103.
- 5. Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. Chem. Sci. 2012, 3, 3249.
- Toyama, E.; Maruyama, K.; Sugai, T.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Saitoh, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *ChemRxiv*, DOI: 10.26434/chemrxiv.7795484.v1.

プロセス化学の生存戦略、2030年連続生産実装へのロードマップ

(株高砂ケミカル 会長 齊藤 隆夫

Roadmap for Practical Use of Continuous Manufacturing System "iFactory" by 2030

Takao Saito Takasago Chemical Corporation Nissei Aroma Square 17F, 5-37-1 Kamata, Ota-ku, Tokyo 144-8721, Japan takao saito@takasago.com

Japan has some serious problems with the declining birthrate and aging population. Thus the current manufacturing model based on labor population is collapsed already. By 2030, human power saving manufacturing more than 40% is needed. NEDO Program has been started aiming at innovation in the continuous flow manufacturing. Current progress of this business cooperation is introduced in this lecture.

現在の全世界年間消費エネルギーは原油換算で127億トンである。2050年には都市人口は1.8 倍と推定され、それに伴うエネルギーは約200億トン必要と予測されている。一方、日本では少 子高齢化により1時間に51人ずつ人口が減り続けている。2050年には労働人口が3,000万人、 約40%以上減少すると予想されている。いかに楽観視しようとも、従来型の生産モデルは既に崩 壊しているといわざるを得ない。今後10年の内に、持てるリソースを投じて、革新的な省人化、 省エネルギー型経済社会を構築しなければならない。

この課題に一石を投じるべく、最小限の設備で、必要な時に必要な量だけ生産する連続フロー 生産設備の革新を目指し、NEDO・戦略的省エネルギー技術革新プログラム・事業者連携スキーム を 2018 年より始動した。本プログラムの技術開発テーマは、「再構成可能なモジュール型単位操 作の相互接続に基づいた医薬品製造用 iFactory®の開発」である。完成予想図を下記に示す。



Figure 1. Rendering images of iFactory®

- 28 -

現在のバッチ型に替わり、連続合成とバッチ連続を組み合わせたハイブリッド連続生産方式を 採用し、原料投入からパッケージングまでの一貫した連続生産を目指す。反応・洗浄・溶媒交換、 晶析・ろ過・乾燥などの必要な単位操作装置を2.32m(w) x 2.32m(l) x 2.32m(h)サイズの正方形フレ ームに収納したモジュール「iCubeTM」、用役配管をユニット化した「iConnectTM」を開発し、それ らを相互に連結させて製造ラインを構築するコンビニ2つ分サイズの連続生産設備の開発とそ の普及により、省人化と省エネルギー稼動による二酸化炭素の排出量の大幅な削減を達成する。 「iFactory®」はシステムキッチンのような汎用性の高いシステムファクトリーであり、かつ、原 料の変更や生産品目の変更に応じてユニットの種類や配置を変更して製造ラインを再構成し、再 構成時にプラグ&プレイな計装システムを備える。それにより、必要な製品を必要な分量だけ生 産できる柔軟なオンデマンド商用生産を実現する。特に、装置の再構成と配管の繋ぎ変えが容易 にできることに加え、固体と液体の混合物の反応・精製や固体の乾燥など、固体の単位操作の連 続化を可能とすることが優位性の一つである。連携8社+1機関の開発分担図を下記に示す。



Chart 1. Development role assignment of NEDO program

連続生産設備のレディーメード化は、実験室で開発された新たな技術をいち早く実生産へと繋 げ、日本の強み「プロセス化学」を最大化する戦略の一つと考える。また、本事業は複数の異業 種連携により各社の得意技術を企業の壁を越えて集約し、各社利益を尊重しつつも日本における 省エネルギー、持続性社会の構築に公益性を持って貢献することを目的とする。本講演では、プ ログラムの意義や開発状況、スケジュール、連続生産社会実装へ向けた出ロ戦略について述べる。 尚、ここで発表する成果の一部は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)の助成事業の結果得られたものである。

反応経路自動探索を用いる触媒反応の機構解明と機械学習による効率的解析

奈良先端科学技術大学院大学 〇畑中美穂

Mechanism Study by the Global Reaction Route Mapping and Effective Analysis by the Machine Learning

Miho Hatanaka*

Institute for Research Initiatives, Division for Research Strategy, Graduate School of Science and Technology, Data Science Center, Nara Institute of Science and Technology 8916-5, Takayama-cho, Ikoma, Nara, 630-0192, Japan hatanaka@ms.naist.jp

Computational chemistry has contributed to the elucidation of the mechanism of catalytic reactions. One of the advantages of computational chemistry is the ability to calculate transition states, which could determine reactivity and selectivity. However, it is still difficult to compute all the important transition states because it requires the pre-judgement of the reaction coordinates. To overcome this problem, an automated reaction path search method called the global reaction route mapping (GRRM) strategy has been developed. In this talk, I will introduce several case studies on the application of the GRRM strategy for catalytic reactions and discuss how to effectively utilize the GRRM strategy.

化学反応において、生じ得る生成物を予想する ことは比較的容易であるが、主生成物・副生成物 の選択性(生成比)を予想することは困難である。ま た選択性を向上させるための反応系の設計も、依 然として難しい問題である。このような反応の機 構解明や選択性発現機構の解明に対し、計算化学 による反応経路の探索が大きく貢献してきた。従 来の計算化学における反応機構の解析では、図 1 のように反応座標(反応における構造変化)を決め 打ちで求め、その安定性について議論してきた。 しかし近年、柔軟な構造を持つ触媒の反応や、複





数の化合物が協働的に作用する反応などの機構解明が求められており、従来の決め打ちによる計算では、解析が困難になってきている。この問題を解決する方法の一つに反応経路自動探索(Global Reaction Route Mapping: GRRM)¹⁻³⁾がある。

反応経路自動探索(GRRM)とは

GRRM には、独立した2種の方法: 非調和下方歪追跡(Anharmonic Downward Distortion Following: ADDF)法⁴⁾と人工力誘起反応(Artificial Force Induced Reaction: AFIR)法⁵⁾があり、それぞれ異なる特 徴を有する。ADDF 法は、ポテンシャルエネルギー曲面上における局所安定構造に着目し、そこか ら遷移状態に向かう方向を、局所安定構造まわりの非調和下方歪を用いて追跡していく方法である。 この方法は、ある局所安定構造を計算の起点とした追跡は可能だが、解離極限を起点とした追跡は できない。そのため、複数の反応物を含む反応の探索には適用できないという弱点がある。これに 対し、AFIR 法は、分子内または分子間の全原子(反応に関わる原子群が明確な場合は、特定の原子 群のみ)の間に「人工力」を加えることで、局所安定構造、解離極限のいずれからでも生成物に至 る経路を自動的に探索することを可能にした方法である。簡単のため、原子A、Bから成る二原子 分子の例を用いて説明する(図2)。エネルギーを最小化するアルゴリズム(構造最適化等)では、解離 極限(A-B距離 r_{AB}→∞)を起点としてポテンシャルエネルギー曲面上の鞍点(遷移状態)やその先にあ る安定点を自動的に探索することはできない。しかし、ポテンシャルエネルギー曲線 E(rab)に対し、 A-B距離 r_{AB}に比例する項(人工力項αr_{AB})を加えれば、パラメタαをある程度大きくとることで、単 調に減少する曲線 F(r_{AB})(人工力関数)に変換することができる。この人工力関数 F(r_{AB})上におい て、解離極限を起点とした構造最適化法を適用することで、自動的に安定点に至る経路を追跡して いくことが可能だ。追跡終了後に、 $E(r_{AB}) = F(r_{AB}) - \alpha r_{AB}$ として $E(r_{AB})$ を再構築することで、 $E(r_{AB})$ 上のエネルギー極大点や極小点を見つけることができる。エネルギー極大点や極小点における分子 構造が正確な遷移状態・中間体構造と完全に一致するという保証はない。しかし、多くの場合非常 に近い構造をとることから、これらの構造を初期構造とした構造最適化を行うことで、遷移状態や 中間体を比較的簡単に得ることができる。この方法の最大の利点は、反応前の分子構造の情報さえ あれば、遷移状態や中間体の近似的構造を簡単に得ることができることである。本手法は、触媒反 応だけでなく、酵素反応や表面反応、励起状態が関わる反応等、幅広い反応の解析に利用されてい る。



図 2 AFIR 法の概念図 (a)ポテンシャルエネルギー曲線 *E*(*r*_{AB})と (b)人工力項*ar*_{AB}によって作られた単調に減少する人工力関数 *F*(*r*_{AB})

AFIR 法の効率的利用

AFIR 法は、人工力のかけ方で追跡する関数 *F*(**r**)の形状が変わる。つまり得られる反応経路も変わってくる。そのため、目的に応じて適切に人工力をかける必要がある。反応機構がまったく未知の場合は、反応物内の全原子間ペアに対して人工力をかけることが望ましい。また、協奏的な反応等の場合など、複数の人工力を同時にかけなければ *F*(**r**)を単調減少する形に変換できない場合もあるため、同時にかける人工力の数も複数種類検討が必要だ。これらを全て考慮した網羅探索を実在系に適用するには、非常に高い計算コストがかかる。そのため、反応機構がある程度わかっている場合は、その知見を活かして人工力のかけ方を決めていく。例えば、図 3(a)の反応の場合、sp³炭素は反応に関与しないと予想できるため、これらを人工力をかける原子から除外しても問題ないと判断できる。これを踏まえて図 3(a)の反応を探索するために必要な入力情報は(1)反応物 1, 2 の XYZ 座標、(2)人工力をかける原子(緑)、(3)ポテンシャルエネルギー*E*(**r**)を計算するための量子化学計算の方法の3点のみである。注目すべきは、反応後の化合物の情報の入力が不要であるという点だ。GRRM 以外にも「自動探索」と標榜する計算手法は多々あるが、反応後の情報の入力を使わずに探索するのは、GRRM (ADDF・AFIR 両方とも)だけである。そのため、未知の中間体や副生成物が存在する系の解析に非常に強力な手法であると言える。



図3 AFIR 法における(a) 限定的経路探索を行うための人工力項の定義 (b,c) 初期配置と得られる反応経路の関係

さて、AFIR 法がうまく反応経路を探索できる理由の一つは、人工力項の設計にある。多数の原 子間に人工力をかける場合、各原子ペアにかかる人工力の大きさは等価ではなく、式(1)のように原 子間距離 r_{ij} が近いペアに強い人工力がかかる(重み ω_{ij} が大きくなる)ように設計されている。なお、 R_{i} , R_{j} は原子 i, j の共有結合半径で、 ρ は押し付ける人工力の場合は+1、引き離す人工力の場合は-1 をとる定数である。

$$F(\mathbf{r}) = E(\mathbf{r}) + \rho \alpha \frac{\sum_{i,j} \omega_{ij} r_{ij}}{\sum_{i,j} \omega_{ij}} \qquad \text{for } \mathcal{T} \cup \quad \omega_{ij} = \left(\frac{R_i + R_j}{r_{ij}}\right)^6 \qquad \cdots (\text{FC 1})$$

図 3(a)の反応を例に説明すると、まず反応物1と2の初期配置を(プログラム内で)ランダムに決定する。図 3(b)のように初期配置が設定された場合は、赤色の矢印間の原子間距離が比較的短いため、ここが反応して得られる生成物3に至る経路が見つかるし、初期配置が図3(c)のように設定さ

れた場合は、青色の矢印で書かれた原子間の反応が促進されるため、生成物4に至る経路が見つかるというカラクリだ。また、人工力項に含まれる比例定数αもユーザーが決める必要がある。図2から明らかなように、αを大きくすることで、より高い活性化障壁を超えるような反応経路の探索が可能になる。低温条件の反応の解析ではαを小さくし、反応の進行の可否に関わらず存在し得る反応経路を知りたい場合はαを大きくする等、目的に応じて選択すればよい。

また、網羅な反応経路探索を行う場合は、得られる反応経路の数が非常に多く、解析に労力を割 く必要があった。この問題に対して、反応ネットワークの自動描画や粗視化、機械学習による自動 分類など、様々な手法が提案されており、解析・解釈の自動化へ向けた試みもなされている。

このように AFIR 法には、二つの強みがある。一つは、反応前の情報のみから、反応途中・反応 後の情報を自動的に得ることが可能であるという点だ。二つ目は、探索空間を化学的知見に基づい て制限できるという点である。つまり有機化学者の直感に基づいた効率的な探索ができるわけだ。 ここで紹介した AFIR 法の種々のアルゴリズムは全て GRRM プログラムに搭載されている。ポテン シャルエネルギーを計算するソフトウエアと GRRM の二つを使えば、上記の反応探索は簡単に実 行することができる。

事例紹介①

実際にAFIR 法を用いて反応経路を探索し、反応機構の理解を深めた例を紹介する。Scheme 1 に、 反応物5からのプロトン移動によってアレン6を得る反応を示す。この反応は銅触媒の配位子によ って生成物の選択性が大きく依存し、配位子L6を用いた場合は6を選択性に生成するが、配位子 L1を用いた場合は7を生成する。



Scheme 1 銅触媒を用いるアレンの合成反応⁶

この反応のレジオ選択性発現機構を理解するために、生成物6と7に至る反応の遷移状態を調べた。本事例では、6と7に至る反応経路のみに着目するため、予め調べておいた反応前駆体の構造に対して、水分子をランダムに配置し、水の酸素と銅原子の間、及び、水の水素原子と基質5の1位または5位の炭素の間に人工力をかける限定的な探索を行えばよい。このようにAFIR法を適用した結果、L6配位子を含む場合h、6の生成に繋がる遷移状態が7の生成に繋がる遷移状態よりも安定であり、L1配位子を含む場合は逆となった。つまり、計算結果と実験結果が一致することが確認できた(図4)。さて、ここから6を選択的に生成するための配位子を探すためには、様々な配位子について6と7に至る遷移状態を計算すれば良いわけだが、遷移状態の計算のコストは比較的

高い。そこで、L6、L1 配位子を含む系の遷移状態をよく観察し、遷移状態のエネルギー差の原因 となる因子を見つけ出したい。図4に遷移状態の構造とエネルギーを示す。配位子なしの系と比べ ると、配位子を含む系の遷移状態の構造は反応中心が歪んでいることが分かる。この歪みによる不 安定化エネルギーに着目すると、6に至る遷移状態の歪みは配位子よらずほぼ一定である。これに 対し、7に至る遷移状態の歪みエネルギーは配位子に大きく依存し、L1 よりも L6 の方が大きい。 これは、6に至る四員環型の遷移状態よりも7に至る八員環型の遷移状態の方がかさ高いために、 配位子のかさ高さの影響を受けやすい為だと解釈できる。実際に、様々な配位子のかさ高さ(%Vbur 値)と生成物のレジオ選択比の間に相関関係を見出すことができた。つまり、遷移状態を計算せず とも、触媒の最安定構造のかさ高さパラメタを指標とすることで、未検討の配位子のレジオ選択性 を予測することが可能になった。



図4 生成物6、7に至る遷移状態の比較

(a) 配位子を含まない系、(b) 配位子 L1 を含む系、(c) 配位子 L6 を含む系

<u>事例紹介②</u>

フローシステムの設計にも反応経路の情報は有用である。バッチ系において触媒や添加剤が必要 な反応をフロー系に展開する場合、アトムエコノミーの観点から、添加剤フリーの触媒系を設計す ることが望ましい。そこで Scheme 2 の反応⁷⁻⁸⁰に着目し、この反応経路を網羅的に探索することで、 添加剤フリーの触媒系設計の指針を得ることを目指す。事例①とは異なり、この反応では含まれる 化合物の種類が多い。そこで、系中の全化合物間に人工力をかけることで、中間体や遷移状態を網 羅的に探索した。その結果、反応経路の中から、添加剤を加えずに反応前から反応後の構造をつな ぐ経路を発掘することができた。





参考文献

- 1) S. Maeda, K. Ohno, K. Morokuma, Phys. Chem. Chem. Phys. 15, 3683 (2013).
- 2) S. Maeda, Y. Harabuchi, M. Takagi, T. Taketsugu, K. Morokuma, Chem. Rec. 16, 2232 (2016).
- 3) S. Maeda, Y. Harabuchi, M. Takagi, K. Saita, K. Suzuki, T. Ichino, Y. Sumiya, K. Sugiyama, Y. Ono, *J. Comput. Chem.* **39**, 233 (2018).
- 4) K. Ohno, S. Maeda, Chem. Phys. Lett. 384, 277 (2004).
- 5) S. Maeda, K. Morokuma, J. Chem. Phys. 132, 241102 (2010).
- 6) X.-F. Wei, T. Wakaki, T. Itoh, H.-L. Li, T. Yoshimura, A. Miyazaki, K. Oisaki, M. Hatanaka, Y. Shimizu,
- M. Kanai, Chem, 5, 585 (2019).
- 7) T.G. Ostapowicz, W. Leitner et al. Angew. Chem. Int. Ed. 52, 12119 (2013).
- 8) T. Oku, M. Okada, M. Puripat, M. Hatanaka, K. Morokuma, J.-C. Choi, J. CO2 Util. 25, 1 (2018).

抗インフルエンザ薬 バロキサビル マルボキシルのプロセスの開発

塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製薬研究所 ○福井 伸明

Development of Practical Manufacturing Process for Baloxavir Marboxil: A Novel Influenza Antivirus Drug

Nobuaki Fukui*

API R&D Laboratory, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd. 1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan nobuaki.fukui@shionogi.co.jp

Baloxavir marboxil (trade name Xofluza[®]) is an influenza antiviral drug discovered and developed in Shionogi. Herein we report the development of a practical synthetic route for large-scale manufacturing of the API. The key is suitable selection of a protecting group on the intermediate to improve the yield and stereoselectivity at a critical step. The new manufacturing route includes the following highlighted steps; i) magnesium alkoxide-mediated substitution reaction to prepare an intermediate without loss of optical purity, and ii) diastereoselective preparation of an intermediate via the reversible condensation reaction with crystallization-induced dynamic resolution.

バロキサビル マルボキシル (ゾフルーザ[®]) は、塩野義製薬で創製及び開発された抗インフルエ ンザウイルス薬である (Figure 1)。本品は従来の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる作用機序 を有したキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であり、インフルエンザ感染症に対する新たな 治療薬として 2018 年 2 月に日本、2018 年 10 月に米国で承認され販売されている。日本での承認申 請に際しては、先駆け審査指定制度の対象品目として選定され、開発のスピードアップに伴い臨床 試験用及び製剤化検討用原薬の迅速な供給や、短期間での商用製造法の開発が求められた。



創薬段階及びキロラボスケール検討で見出された三環性アミン1及びチエピン2の合成法¹においては、原料の入手性の問題、カラムクロマトグラフィーによる精製、多くのオイル状中間体の経由等、安定的な大量製造の実現に向けて、いくつもの課題を有していた。また、合成ルート後半の 三環性アミン1及びチエピン2とのカップリングにおいては、crystallization-induced dynamic resolutionを伴なう縮合反応が大量製造に際しても有効な合成戦略であったが、ここで得られる中間 体3の収率及びジアステレオ選択性の向上が、効率的な製造に向けた改善点のひとつであると考え 検討した (Figure 2)。

三環性アミン(R)-1-Bn 及びチエピン2について、入手容易な出発原料からの合成ルートを開発し、 各工程の操作条件の最適化により先述の課題を解決した改良合成法²を見出した。また、これらの 中間体をカップリングさせて目的の中間体3を得る工程については、三環性アミン1のケトール部 位の保護基としてベンジル基ではなく*n*-ヘキシル基を有する基質を用いることで、中間体3の収率 及びジアステレオ選択性が向上した (Scheme 1)。新たな保護基を有する所望の基質の調製に際して は、三環性アミン1のケトール部位に対するアルコキシドの付加-脱離反応を利用することが奏功 した。すなわち、これまで用いていたベンジル基を有する基質に対し、過剰量の*n*-ヘキサノール中、 Grignard 反応剤と*n*-ヘキサノールから調製されるマグネシウムヘキソキシド種を作用させることで、 一段階での保護基の置換を達成した。この際、マグネシウムヘキソキシド種を触媒的に用いること で、懸念された三環性アミン1の分解や不斉中心の異性化を抑制しながら目的の変換を達成した。 本講演では、改良合成法における改善点や鍵反応の検討結果について紹介する。



- Kawai, M.; Tomita, K.; Akiyama, T.; Okano, A.; Miyagawa, M. Int. Patent Appl. WO 2016/175224, Nov. 3, 2016.
- 2) Shibahara, S.; Fukui, N.; Maki, T; Anan K.; Int. Patent Appl. WO2017/221869, Dec. 28, 2017.

人工タンパク質創製のためのタンパク質チオエステル調製法の開発

徳島大学大学院医歯薬学研究部 小宮千明・重永 章・〇大高 章

Preparation of peptide/protein thioesters for chemical synthesis of artificial proteins

Chiaki Komiya, Akira Shigenaga, Akira Otaka*

Institute of Biomedical Sciences and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University,

1-78-1 Sho-machi, Tokushima 770-8505, Japan

aotaka@tokushima-u.ac.jp

Proteins possessing various modifications or unnatural amino acids have served as molecular probes in the investigation of the biological significance of proteins. Access to such proteins is achieved mainly by native chemical ligation (NCL) *via* a chemoselective amide forming reaction between a thioester and N-terminal cysteine units. Therefore, peptide/protein thioesters are an indispensable unit for protein chemical synthesis. In this lecture, our efforts for developing methodologies for thioester synthesis will be discussed.

1. はじめに

タンパク質の化学合成を支える基盤技術として Native Chemical Ligation (NCL)法がある。この NCL 法は、タンパク質を構成する区分ペプチド (ペプチドフラグメント)である側鎖無保護のペプ チドチオエステル 1 と N 末システインペプチド 2 を水性緩衝液中にて縮合させるもので、S-アシル イソペプチド中間体 3 の生成を経て、縮合生成物 4 としてペプチド・タンパク質分子を与える(図



図1 NCLの反応機構

1)¹。すなわち、システインのチオール基のチオエステルへの化学選択的反応と続く分子内 S-N アシル基転移反応の二つの素反応から成っている。

さて、ペプチドチオエステ ル1の効率的合成が NCL 法に よるタンパク質合成の成否を 握る鍵の一つである。我々は、 ペプチド合成の主流である Fmoc (9-fluorenylmethyloxycarbonyl) 型固相法によるチオ エステル合成法の確立を目指 し研究を開始した。問題点は Fmoc 基切断時のピペリジン 処理によりチオエステル分解 やC末アミノ酸のエピメリ化 が起こることであった。そこ で、次に示す Intein-Extein 系 に学びその解決を図った。

 タンパク質化学に有用な教 科書、Intein-Extein 系

Pra、Intent=Extent 系 Intein=Extein 系はタンパク 質が自己触媒的に編集される
図2 Inte



図2 Intein-Extein 系によるタンパク質の編集

システムである(図 2)²。 N-Extein と C-Extein に分断されたタンパク質配列 5 から、二つの Extein 配列同士が連結し成熟 Extein 配列 9 が生成するとともに、Intein 配列 8 が切り出されるものである。 この反応は、連続的な N-S、S-S、そして S-N アシル基転移反応からなり、中間に 2 種類の S-アシ ルイソペプチド(6 と 7)を生じる。これら三つのアシル転移の中で、N-S と S-N アシル基転移反 応の化学的模倣を通じて、チオエステル調製に取り組んだ。

3. 非天然構造を利用したチオエステル合成



図3 N-S アシル転移を利用したチオエステル合成

ペプチド鎖伸長時のチオエステル構造の存 在が問題の原因であるので、チオエステル構 造の無い状態で Fmoc 固相合成を行う戦略を 採用した。すなわち、ペプチド鎖伸長時は塩 基処理に安定なアミド型(10 あるいは11)で 存在し、その後、N-S アシル転移を誘起させ チオエステル型12 に変換が可能な構造体の創 製を目指した(図3)。Intein 系の最初の N-S アシル基転移反応では、N-Extein-Intein 間のア ミド結合の平面性が弱められ、活性化される。 次に近傍のチオール基が活性化されたカルボ ニル基を攻撃し、N-S アシル転移を経てチオ エステルが形成される。この環境を再現でき る Chemical device としてオキサゾリジノン型 13³ およびアニリド型ユニット 14⁴ を開発した



図 4 SEAlide Peptide の化学的挙動

(図 3)。構造体 15 に示すように、切断されるアミド結合に sp² 原子が連続して隣接してアミドが 活性されることと近傍にチオール基が存在することが重要となる。実用性の点では、アニリド型 14 が優る。我々は本補助基を含む *N*-sulfanylethylanilide ペプチドを SEAlide ペプチドと命名し、Fmoc 法で容易に合成可能なチオエステル前駆体として、その有用性の検証を行ってきた。

4. SEAlide ペプチドを利用したタンパク質の化学合成

SEAlide ユニットの N-S アシル転移は酸性条件下においてのみ進行するが、ラセミ化を伴うことが当初確認されていた。しかし、化学的挙動は反応水溶液中の添加剤によって変化することが明らかとなった(図4)。すなわち、リン酸塩存在下ではアミド型 SEAlide ペプチド 14 とシステインペ



図 5 One-pot 連続 NCL 反応

プチド2のNCL反応が進行するが、非存在下ではほとんど進行しない⁵。リン酸塩の有無によって SEAlide ペプチドの反応性を制御できる性質を利用し、N端からC端に向かったOne-pot連続NCL 反応を開発した(図5)。鍵となるペプチドは、N末端システインアミド型SEAlide ペプチド17で ある。前述のようにアミド型SEAlide ペプチドはリン酸塩の存在下でNCL反応に関与できる。し たがって、アルキルチオエステルペプチド16とSEAlide ペプチド17をリン酸塩が無い条件でNCL 反応に付すと、チオエステルとして機能するのは16のみで、SEAlide 部分はアミド型として存在す る。その結果、アミド型SEAlide ペプチド18が第一段階目NCL生成物として得られる。得られた 18を続いてリン酸塩存在下でシステインペプチド2とのNCL反応に付すと、リン酸塩の作用によ りアミド型SEAlide 部分がチオエステルとして機能し、第2段階目のNCL生成物19が得られる。 本反応は1段階目の反応終了後、反応溶液にリン酸塩とペプチド2を加えるのみで2段階目の反応 を行えるOne-potの連続的な反応であり、本法を利用し162残基からなるGM2APタンパク質の化 学合成に成功した⁶。

5. 天然アミノ酸配列からの化学的チオエステル合成

さて、発現タンパク質をチオエステルに変換する方法論があれば、NCL 法の有用性はさらに高ま る。例えば、化学合成システインペプチドと発現タンパク質由来チオエステルから、化学合成のみ では取得困難な高分子非天然タンパク質の調製が可能となる。発現タンパク質をチオエステルに変 換する方法論に生化学的手法として Intein⁷, Sortase⁸, Butelase⁹ などの酵素的方法論がある。一方、化 学的方法論は開発途上にあるのが現状である¹⁰。演者らも天然配列タンパク質をチオエステルに変 換可能な化学的方法論の開発を目指して種々検討を重ねてきた。化学的方法論として SQAT 法¹¹ (sequential quadruple acyl transfer の略称で四回の連続したアシル転移反応により天然アミノ酸配列 をチオエステルに変換)、Zn finger を利用した位置選択的 S-シアノ化反応を利用したチオエステル 合成法¹²を開発してきた。前者は Intein システムの N-S アシル基転移、後者は S-N アシル基転移 を模倣したものである。今回の講演では、酵素的手法と化学的手法の融合法であるカルボキシペプ チダーゼ (CPaseY) を利用した方法について紹介する¹³。開発した三種類の手法では、いずれもペ プチド配列をペプチドヒドラジドに変換する過程を含んでいる。ペプチドヒドラジドはペプチドア ジド経由で対応するチオエステル体に変

換されることが明らかにされている¹⁴。

CPaseY はセリンプロテアーゼに分類 されタンパク質の C 末端側からアミノ酸 を1残基ずつ遊離させるエキソペプチダ ーゼである。この酵素反応において酵素 ー基質複合体として CPaseY の活性中心 のセリン側鎖水酸基がアシル化されたア シル酵素 20 が生じ、これが加水分解を 受けアミノ酸が遊離する。この反応機構 に着目し、ヒドラジン存在下でタンパク



図6 CPaseY を利用したチオエステル合成

質の CPaseY による分 解を行えば、チオエス テル前駆体であるタン パク質ヒドラジド21が 取得できると考えた。 モデルペ討したところ、 確ジドは生成するが、時 間解が進行することが 判した。そこで、生 成するペチドヒドラ



図7 C末端アミノ酸の選択性に着目した Pro ヒドラジド体の合成

ジドをヒドラゾンとしてトラップすることを目的にシクロヘキサノン存在下で酵素反応を試みた。 目的ヒドラジドの収率は向上したものの、過剰分解の完全抑制には至らなかった。そこで、基質ペ プチドC末端アミノ酸に対する CPaseY の選択性に着目した(図7)。CPaseY はC末端アミノ酸と して Leu, Ile, Phe, Val のような疎水性アミノ酸を好む。一方、Glu, Lya, Arg 等の親水性アミノ酸およ び Pro を含むペプチドは基質となりにくい。すなわち、C 末端 Pro ペプチド 22 と Leu ペプチド 23 を比較すると、ペプチド 23 がより速やかに CPaseY による加水分解反応を受ける。そこで、C 末端 側に Pro-Leu 配列を導入し基質ペプチド 24 をヒドラジン存在下で CPaseY 処理に付した。予想通り Pro ヒドラジドペプチド 25 が定量的に得られた。さらに、ヒドラジドペプチドのチオエステルへの 変換も常法に従い容易に達成できた。さて、CPaseY の C 末端アミノ酸に対する選択制を利用する 本手法では、調製可能なチオエステルは Pro に限定される。さらに、Pro チオエステルの NCL 反応 における反応性は低く、NCL に利用するには特別な反応条件の設定が必要となる。Pro チオエステ ルを介して、20 種類すべてのアミノ酸チオエステルへの変換を目指すにあたり、相本らにより開発



されたチオエステ ル化学合成法であ る Cysteinyl Prolyl Ester (CPE)法に着 目した¹⁵。CPE 法 は、図 8 の四角内 に示すように C 末 端 Cys-Pro-Oxyester 部分の Cys チ オール基への N 端 側ペプチドのアシ

図8 Cys-Pro-Leu タグ導入ペプチドを利用したチオエステル合成

ル転移とそれに伴う遊離アミノ基の生成、さらに生成したアミノ基の Pro-Oxyester 部位への求核攻 撃により、ジケトピペラジン型チオエステルが生成するものである。これを参考に、Pro チオエス テルでも同様の反応が起こり、20 種類すべてのアミノ酸チオエステルの合成が可能と考えた。すな わち、C 末端にチオエステル調製用の Cys-Pro-Leu-OH タグ配列を導入したモデルペプチド 26 を CPaseY によるヒドラジド化反応、Pro チオエステル化反応と続くジケトピペラジンチオエステル 29 への変換反応に付した。CPaseY によるヒドラジド化反応は定量的に進行し、Pro ヒドラジド体 27 が得られた。これを、Pro チオエステル 28 に変換すると、直ちにジケトピペラジン化に伴うジ ケトピペラジンチオエステル 29 およびチオール交換によりアリールチオエステル体が得られた。 ここにシステインペプチドを作用させると NCL 反応が進行し、基質ペプチドはタグ部分が除去さ れた NCL 縮合体へと変換された。そこで、C 末端に Cys-Pro-Leu-OH タグを導入した glutathione S-transferase (GST)を発現し、これを CPaseY によるチオエステル化反応と続く化学合成ペプチドと の NCL 反応に付したところ 70%の変換効率で修飾 GST タンパク質が得られた。

6 おわりに

Intein が介在したタンパク質自己編集システムに見られる N-S そして S-N アシル転移反応を参考に チオエステル調製法の開発を行ってきた。チオエステル前駆体として機能する SEAlide ペプチドの タンパク質化学合成における有用性の検証を行ってきた。また、天然配列をチオエステルに変換す る三種類の方法論を開発してきたが、その中では最後に紹介した CPaseY を利用する方法論の汎用 性が最も高いと考えている。

文献

- 1. P. Dawson, T. Muir, I. Clark-Lewis, S. Kent, Science, 1994, 266, 776.
- 2. M. Vila-Perello, T. W. Muir, Cell, 2010, 143, 191.
- 3. Y. Ohta, S. Itoh, A. Shigenaga, S. Shintaku, N. Fujii, A. Otaka, Org. Lett., 2006, 8, 467.
- 4. S. Tsuda, A. Shigenaga, K. Bando, A. Otaka, Org. Lett., 2009, 11, 823.
- 5. K. Sato, A. Shigenaga, K. Tsuji, S. Tsuda, Y. Sumikawa, K. Sakamoto, A. Otaka, *ChemBioChem*, 2011, 12, 1840.
- (a) K. Sato, A. Shigenaga, K. Kitakaze, K. Sakamoto, D. Tsuji, K. Itou, A. Otaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 7855. (b) K. Sato, K. Kitakaze, T. Nakamura, N. Naruse, K. Aihara, A. Shigenaga, T. Inokuma, D. Tsuji, K. Itou A. Otaka, *Chem. Commun.*, 2015, 49, 9946. (c) T. Nakamura, K. Sato, N. Naruse, K. Kitakaze, T. Inokuma, T. Hirokawa, A. Shigenaga, K. Itoh, A. Otaka, *ChemBioChem*, 2016, 17, 1986.
- 7. C. Chatterjee, R. K. McGinty, B. Fierz, T. W. Muir, Nat. Chem. Biol., 2010, 6, 267.
- 8. J. J. Ling, R. L. Policarpo, A. E. Rabideau, X. Liao, B. L. Pentelute, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 10749.
- 9. Y. Cao, G. K. T. Nguyen, J. P. Tam, C.-F. Liu, Chem. Commun., 2015, 51, 17289.
- R. Okamoto, K. Morooka, Y. Kajihara, Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51, 191. (b) A. L. Adams, B. Cowper, R. E. Morgan, B. Premdjee, S. Caddick, D. Macmillan, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 13062;
- 11. Y. Tsuda, A. Shiganaga, K. Tsuji, M. Denda, K. Sato, K. Kitakaze, T. Nakamura, T. Inokuma, K. Itoh, A. Otaka, *ChemistryOpen*, 2015, **4**, 448.
- 12. R. Miyajima, Y. Tsuda, T. Inokuma, A. Shiganaga, M. Imanishi, S. Futaki, A. Otaka, Pep. Sci., 2016, 4, 531.
- 13. C. Komiya, A. Shigenaga, J. Tsukimoto, M. Ueda, T. Morisaki, T. Inokuma, K. Itoh, A. Otaka, *Chem. Commun.* 2019, 155, 7029.
- 14. G.-M. Fang, Y.-M. Li, F. Shen, Y.-C. Huang, J.-B. Li, Y. Lin, H.-K. Cui, L. Liu, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50, 7645
- (a) T. Kawakami, S. Aimoto, Chem. Lett., 2007, 36, 76. (b) T. Kawakami, A. Saburo, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2010, 83, 570.

「DENEB®触媒を用いた不斉水素移動反応を鍵反応とする

セラミドの連続フロー製造への取組み」

高砂香料工業㈱ 研究開発本部 ○桑名 雅宏・峠 太一郎・駒月 康浩・田中 茂・奈良 秀樹・松村 和彦・佐用 昇 (㈱高砂ケミカル 技術開発部 橿渕 佳靖・齊藤 隆夫

Establishment of the Continuous Synthesis of Ceramide (D-*erythro*-CER[NDS]) via Oxo-Tethered Ruthenium Complex Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation using Pipe-Flow Reactor

Masahiro Kuwana,^{*,†, ‡} Taichiro Touge,[†] Yasuhiro Komatsuki,[†] Shigeru Tanaka,[†] Hideki Nara,[†] Kazuhiko Matsumura,[†] Noboru Sayo,[†] Yoshinobu Kashibuchi,[‡] Takao Saito[‡] [†]Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation 1-4-11 Nishi-yawata, Hiratsuka City, Kanagawa 254-0073, Japan [‡]Process Development Department, Takasago Chemical Corporation 2746 Kuniyasu, Kakegawa City, Shizuoka 437-1413, Japan masahiro kuwana@takasago.com

The optically active Ceramide compound N-((2*S*,3*R*)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl) stearamide (D-*erythro*-CER [NDS]) plays a critical role for the barrier function of mammalian skin. We achieved the synthesis of this Ceramide compound using asymmetric transfer hydrogenation in a Pipes-in-Series reactor with oxo-tethered ruthenium complex-catalyzed dynamic kinetic resolution as a key process. We also tried the continuous approach on some subsequent reactions. This Ceramide synthesis was accomplished without the isolation of any intermediates, and the continuous synthesis has been successfully run on a production scale.

光学活性セラミド化合物 N-((2S, 3R)-1, 3-dihydroxyoctadecan-2-y1)stearamide (D-*erythro*-CER [NDS])は、例えば保水やバリア機能の回復、アンチエイジングなどの目的で、 ヘアコンディショナーやフェイスクリームなどの保湿剤に使用されている。従来のセラミドの製造プロセスは反応工程数が多いため、より直接的な合成プロセスの開発が望まれていた。我々は、 触媒的な水素移動型不斉還元を鍵反応とするセラミドの効率的な合成プロセスを開発し、さらに 工業スケールでの連続フロー製造法を確立したので報告する¹⁾ (Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis route for the Ceramide compound 6 (D-erythro-CER[NDS])

分子内に酸素架橋構造を持つRu 錯体であるDENEB[®]は優れた水素移動反応の触媒であり、各種 ケトンから高い選択性で対応する光学活性アルコールを合成することができる²⁻⁵⁾。この触媒は、 セラミド化合物(D-*erythro*-CER [NDS])の中間体(化合物1)のDKR(dynamic kinetic resolution) を経る不斉水素移動反応にも適用でき、目的の化合物3((2*R*, 3*R*)体)を従来型触媒の RuCl(Tsdpen)(*p*-cymene)より高効率、かつ *erythro* 選択的に得ることができた¹⁾(Table 1)。

C ₁₅ H ₃ ,	Catalyst (0.2 mol%) HCO ₂ H (3.0 eq.), Et ₃ N (3.0 OMe NHAc 1	O eq.) C ₁₅ H ₃₁ NHA 3 (ta) OMe Ac arget)	⊦ _{C15} H ₃₁	OH O OMe NHAc (diastereomer)
entry	catalyst	conv. (%) ^a	de (%) ^b	ee (%) ^c	
1	RuCl((<i>R</i> , <i>R</i>)-Tsdpen)(<i>p</i> -cymene)	81.3	77	93	
2	(<i>R ,R</i>)-Ts-DENEB	98.1	74	97	
3	(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ms-DENEB	73.8	62	88	Ē Ē
4 ^d	(R,R)-Ts-DENEB	>99.9	74	97	$SO_2R = Ts$ (<i>R</i> , <i>R</i>)-Ts-DENEB Ms (<i>R</i> , <i>R</i>)-Ms-DENEB

Table 1. Asymmetric transfer hydrogenation of compound 1 catalyzed by Ru complexes

^aDetermined by HPLC analysis (ODS-3). ^bDetermined by NMR analysis.

^cDetermined by HPLC analysis (AD-H). ^dThe reaction was 20 h.

さらに生産性の向上を目的として、本反応を Pipes-in-Series フロー反応装置を用いた連続合 成へと展開した。Pipes-in-Series フロー反応装置は十数本のパイプと、より細い径のジャンパ ーを直列に組み合わせた装置であり、水素移動反応で発生する触媒毒となる CO₂ ガスを効率良く 系外に排出することができると考えた。実際、Pipes-in-Series フロー反応装置は、同じ空間容 量のバッチ式オートクレーブを用いた時に比べて反応転化率が向上した(Table 2)。

	$\begin{array}{c} (R,R) \\ (R,R) \\ HCO \\ \downarrow \\ \downarrow \\ \end{pmatrix} \qquad \qquad$	-Ts-DENEB (0.1 mol%) ₂ H (2.0 eq.), Et ₃ N (0.3 eq.) 9.95 MPa)	он о			
	C ₁₅ H ₃₁ OMe THF, NHAc Resid 1 or Re	85 °C dence time (τ = 6 h) eaction time (t = 6 h)	C ₁₅ H ₃₁			
		Head space				
entry	Reactor	of reactor (%)	conv.(%) ^a	de (%) ^a	ee (%) ^b	
1	Pipes-in-Series react	or ^c about 13	96.5	69	97	
2	autoclave in batch	30	95.0	69	97	
3	autoclave in batch	13	82.0	69	97	

Table 2. Comparison of vertical Pipes-in-Series reactor and batch autoclave

^aDetermined by HPLC analysis (ODS-3). ^bDetermined by HPLC analysis (AD-H).

^cThe 400 ml vertical Pipes-in-Series reactor was used.

次に、100 L の Pipes-in-Series フロー反応装置を用いて工業スケールでの試験を実施した (Figure 1)。

Figure 1. Outline of the 100 L vertical Pipes-in-Series reactor



均一に温度を制御した反応器に、基質溶 液と触媒溶液を混合しながら流量を精密に 制御して 36 時間送液した。反応器内が反応 液で満たされた後は、終始一貫して非常に 安定した転化率と選択性で反応が進行する ことを確認した(Figure 2)。

また、反応液を全量タンクに集めて定量 分析し、目的物が高収率、かつ選択性良く 合成できていることを確認した。



原料(化合物 1)からセラミド(化合物 6)への一貫した連続生産を達成するためには、全製造工 程の連続化が必要である。最初に、化合物 1 の水素移動反応で得られた反応液をそのまま用いて エステル基を還元する手法について検討した(化合物 $3 \rightarrow 4$)。反応液に HCO₂H と CH₃OH を添加し、 PTS (Powder Transfer System)で NaBH₄ 粉末を少量ずつ連続的に投入することで、円滑に反応を 進行させることができた (Figure 3)。これにより反応プロセス、装置技術ともに CSTR (Continuous Stirred Tank Reactor)型連続反応の採用に目処をつけることができた。



Figure 3. Outline of PTS for continuous NaBH₄ powder addition and Ester-reduction

さらに、エステル還元で得られた反応液は、けん化反応による脱 N-アセチル工程(化合物 4→ 5)と N-ステアリル化工程(化合物 5→6)を経て目的とするセラミド6の溶液が得られるが、各中 間体での単離を行わずに多段階の反応を経た溶液は複数の不純物を含有するため、セラミド6の 結晶化による精製条件の検討が必要となった。

検討の結果、極性の異なる2つの溶剤の混合使用と、通常の有機化合物の結晶化温度としては 高い温度帯での結晶化を組み合わせることで、不純物が効率良く除去できることを見出した。

結晶の取り出しについても、連続ろ過装置である MITSUBISHI BBF (Blowback Filter)を加圧方式で 使用することで、安全かつ連続的な結晶の分離が可能となった。得られた結晶は白色で純度も高く、 非常に良好な品質であった(Figure 4)。



Figure 4. Outline of BBF for continuous Ceramide crystal filtration

以上のように、セラミドの合成プロセスに DENEB[®]を用いることで工程数を短縮することができ、さらに Pipes-in-Series フロー反応装置を使用することにより反応性が向上することを見出した。開発途上の部分はあるが、反応液を直接または簡単な処理のみで次の反応に用いることにも成功しており、各中間体の単離を行うことなく連続的に生産が可能なプロセスを確立した (Figure 5)。工業スケールでの検証結果から、現在の設備でも年間 10 t 以上のセラミドの連続的な生産が可能と見込んでいる。



Figure 5. Consecutive production of the Ceramide compound 6 (D-erythro-CER[NDS])

References)

1) Touge, T.; Kuwana, M.; Komatsuki, Y.; Tanaka, S.; Nara, H.; Matsumura, K; Sayo, N.; Kashibuchi, Y.; Saito. T. Development of Asymmetric Transfer Hydrogenation with a Bifunctional Oxo-Tethered Ruthenium Catalyst in Flow for the Synthesis of a Ceramide (D*-erythro-CER*[NDS]). *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 452–461.

2) Touge, T.; Hakamata, T.; Nara, H.; Kobayashi, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Oxo-Tethered Ruthenium(II) Complex as a Bifunctional Catalyst for Asymmetric Transfer Hydrogenation and H₂ Hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14960–14963.

3) Touge, T.; Nara, H.; Fujiwhara, M.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Efficient Access to Chiral Benzhydrols via Asymmetric Transfer Hydrogenation of Unsymmetrical Benzophenones with Bifunctional Oxo-Tethered Ruthenium Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10084–10087.

4) Yuki, Y.; Touge, T.; Nara, H.; Matsumura, K.; Fujiwhara, M.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Selective Asymmetric Transfer Hydrogenation of α-Substituted Acetophenones with Bifunctional Oxo-Tethered Ruthenium (II) Catalysts. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 568–574.

5) Touge, T.; Sakaguchi, K.; Tamaki, N.; Nara, H.; Yokozawa, T.; Matsumura, K.; Kayaki, Y. Multiple Absolute Stereocontrol in Cascade Lactone Formation via Dynamic Kinetic Resolution Driven by the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Keto Acids with Oxo-Tethered Ruthenium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16354–16361.

迅速な臨床導入に向けた E2212 原薬の効率的製法の開発

エーザイ(株) PST 原薬研究部 ○磯村峰孝・中村太樹・田上克也

Development of an Efficient Manufacturing Process for E2212 toward Rapid Clinical Introduction

Minetaka Isomura,* Taiju Nakamura, Katsuya Tagami

API Research Japan, Pharmaceutical Science & Technology CFU, Medicine Development Center, Eisai Co.

Ltd.

5-1-3-Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japan

m-isomura@hhc.eisai.co.jp

Process studies of E2212 drug substance (1) toward rapid clinical introduction are presented. Through comprehensive route finding studies and optimization of key condensation and cyclization steps, a racemate-based manufacturing route could be established and successfully scaled-up to hundred kilogram scale. For a rapid delivery of drug substance containing Z-isomer for preclinical safety studies, successful scale-up of photo-isomerization of an olefin under flow system is also presented.

E2212 原薬(1)は、経口投与可能なγ-セクレターゼ・モジュレーターであり、アルツハイマー病の治療薬創出を目指して見出された化合物である。早期臨床導入に向け、臨床試験および各種非臨床試験に必要な原薬をタイムリーに供給すべく、プロセス研究に取り組んだ。本発表では、その概要について発表する。

1. 製造ルート探索と決定

探索合成で用いられた合成ルートを下記に示す。本ルートを用いて初期の非臨床試験用の原薬が 供給されたが、1)ラセミ体(±)-5の分割にキラル HPLCを用いている点、2)シリカゲルカラムを多 用している点、3)通常の設備では困難な高温反応(140℃)を使用している点からスケールアップに は不向きと考えられた。限られた研究期間の中で、今後の開発にベストな製造ルートを確立すべく、 先ず、網羅的な合成ルート探索を行った。



最初にキラル合成ルートの探索を行った。小スケールのラボ実験の結果、下記に示す3つのルート(A-C)が通ることが確認されたが、このうちルートBとCにおいては、最終物(S)-5において顕著な光学純度の低下が観察された(下記の表参照)。おそらく共通の環状アミジン中間体(S)-9がラセミ化しやすいためと推測している。分子間 Heck 反応を利用するルートAにおいては光学純度の低下は見られず、目的物が中程度の収率で得られることが分かった。



キラル合成に加え、ラセミ中間体(±)-5の光学分割を経由するルートの検討も行った。下記に示

す通り、ジピバロイル-D-酒石酸(D-DPTA)を用いることでラセミ中間体(±)-5の効率的な分割が可能な事を別途見出していた。さらに、光学分割で得られた母液中のエナンチオマー(R)-5・D-DPTA を、アルカリ水溶液中でラセミ化・再結晶することで(±)-5を回収・再利用できるという予備的知見も得た。



下記に(±)-5のラセミ合成ルート(D,E)を示す。いずれのルートにおいても、それぞれのカップ リング前駆体から同程度の総収率で(±)-5を得ることができた。



以上、検討したキラル合成およびラセミ合成ルートの比較評価を行った。前述の通り、キラルルート B,Cにおいては中間体(S)-9のラセミ化が問題となる点、ルートAにおいてはカップリング基質(S)-7 の調製に長い工程を要し¹⁾、シリカゲルカラムを多用する点において課題があった。一方、ラセミルー ト(D,E)では、いずれのカップリング基質もシリカゲルカラムを用いることなく短段階で調製可能であ る¹⁾。途中ラセミ中間体(±)-5の光学分割で理論上収率を半分ロスするものの、前述の回収・再利用を 組み込むことで収率面でもカバー可能と考えられた。以上より、以降のプロセス開発にはラセミ合成ル ートを採用することとした。また、ルートDとEを比較した場合、ルートEではヒドラゾン中間体(±)-16 の安定性が悪いことが品質上の懸念となった。TMSOTfのコストが比較的高いこともあり、ルートDを以

2. 縮合・環化工程の最適化検討

鍵となる縮合・環化工程の収率を向上すべく、最適化検討を行った。縮合・環化工程の反応メカ ニズムを下記に示す。反応は縮合フェーズと環化フェーズの二段階からなり、系内のpH(すなわち 塩基の選択)と温度に応じて、オキサジアゾール(±)-22と環化異性体(±)-21が主要副生物とし て生成することが分かった。

Condensation Phase



塩基の選択と反応温度が不純物プロファイルに与える影響を下表に示す。縮合フェーズにおいて は、系中が酸性に傾くとオキサジアゾール(±)-22 が顕著に優先し、中性~塩基性では完全に抑制 される。これは系中の酸性が強くなるほど、付加体(±)-18 中のアミノ基の脱離能が増すためと考

えられる。逆に塩基性が強くなりすぎると縮合フェーズの転換率が極端に悪くなる。環化フェーズ においては、反応温度が高くなると望みでない窒素原子からの分子内アルキル化が進行し、環化異 性体(±)-21 が副生する。縮合フェーズと違い、塩基性が高いほど反応が促進される。

Entry	/ Base / (eq)	Temp. (°C)	Time (hrs)	10	(±)-19	Impurity P (±)-20	rofile (254 nm (±)-22) (±)-9	(±)-5	(±)-21
1	pyridine (6)	rt	27	17	67	8	3	5	1	0
2	imidazole (6)	rt	27	3	61	0	0	24	12	0
3	Et ₃ N (6)	rt	27	91	6	0	0	2	1	0
4	none	60	37	20	13	8	42	12	2	2
5	imidazole (3)	60	37	45	9	0	2	0	29	16
6	Et ₃ N (3)	60	36	82	2	0	1	0	11	4

上記の知見をもとに、縮合フェーズ・環化フェーズそれぞれに対して最適な条件を探索し、最終的に ベストな条件を確立することが出来た(下表)。ポイントは、1)十分な量のイミダゾールや酢酸ナトリ ウムで系中の酸性度を適正に保つこと、2)縮合フェーズは低温・環化フェーズは温度を上げること、3) 環化フェーズからトリエチルアミンを添加し反応を促進させること、4)イミデート(±)-17を小過剰用 いること、などである。

		Imidate (±)-17 (eq)	Condensation Phase		Cyclization Phase				
Entry	Base-1 (eq)		Temp-1 (°C)	Base-2 (eq)	Temp-2 (°C)	254 nm / 271 nm			
							70 /		
	1	1.0	imidazole (6)	30	none	30	/3 /		
	2	1.0	imidazole (12)	30	none	30	85 /		
	3	1.0	imidazole (12)	50	none	35	80 /		
	4	1.0	imidazole (12)	0	none	35	86 / 90		
	5	1.2	NaOAc (12)	rt	Et ₃ N (4)	35	/ 94		
	6	1.2	NaOAc (6)	rt	Et₂N (4)	35	/ 94		

上記の最適化の過程で二度のパイロットプラント製造を行った(Entry 4 に該当する条件で 20 kg ス ケール、Entry 6 に該当する条件で 130 kg スケール)。いずれのスケールアップにおいてもラボ検討結 果を良く再現し、初期の臨床試験に必要な十分量の原薬をタイムリーに供給することが出来た。

3. フロー反応を用いた光異性化による Z 体の調製

迅速な臨床導入には、臨床試験用の原薬のみならず、非臨床安全性試験に必要な原薬をタイムリーに 供給することも非常に重要となる。E2212 原薬の場合、製剤化の過程でオレフィンの異性化が進行し *Z* 体(23)が少量副生することが分かっていた。そのためヒトでの臨床試験を開始する前に、*Z*体(23)を少 量含んだ原薬の安全性を非臨床安全性試験で確認しておく必要があった。そこで、非臨床安全性試験を 実施するのに十分な量の *Z*体(23)を調製すべく、検討を行った。



予備検討の結果、E2212 原薬(1)を 50%アセトニトリル水中で光照射することでオレフィンの異性 化が良好に進行し、E体(1)と Z体(23)の約1:1 混合物が得られることを見出した。また、良好な異 性化のためには高希釈条件下(1000vol)、短時間(<10min)で照射を行う必要があることも分かった。 一方、安全性試験に必要な原薬量および原薬中のターゲット Z体含量(約1%)を考慮すると、185g の E2212 原薬(1)を 185L(1000vol)のアセトニトリル水中で光異性化を行う必要があるが、保有する 高圧水銀ランプを用いてバッチ式で反応を行うには、光照射効率が極端に落ち、必須条件となる短 時間での照射は不可能であった。



以上の課題に対し、フロー条件下での光照射を行うことで解決できると考えた。上図に示すよう なフロー装置を組み、様々な滞留時間のもとでフロー異性化を試みた(下表 Entry 1-3)。その結果、 1分以下の滞留時間でも良好に異性化が進行することを確認した(Entry 1)。処理量を上げるために、 PTFE チューブの長さを伸ばし流速を挙げたところ、反応は同様に進行した(Entry 4)。本条件をも とに、185Lの1の溶液のフロー異性化(照射時間17時間)を行い、安全性試験に必要な十分な量 の2体(23)をタイムリーに調製することができた。

Entry	Tube Length (m)	Diameter (mm)	Flow Rate (mL/min)	Residence Time (sec)	E	(2	Z : Ot 254 ni	her n)	S	
1	1	2.5	9	33	54	_	43		3	
2	1	2.5	5	60	48	-	47	÷	5	
3	1	2.5	0.5	600	42	:	45	:	13	
4	10	3.0	184	22	56	:	39	:	5	

以上、E2212 原薬(1)の臨床導入に向けたタイトなタイムラインのなか、1)網羅的な合成ルート探 索と短期間での選択・キラル制御、2)詳細な反応経路理解に基づく縮合環化工程の最適化、3)回 収・再利用を含めた品質制御、4)光によるフロー異性化を軸として、臨床試験および非臨床安全性 試験に必要となる十分量の原薬をタイムリーに供給することが出来た。

参考文献

1. Org. Process Res. Dev. 2019, 23, 4, 603-613.

遷移金属フリーでのアセチルアレーン及びアルカンの

脱アセチル型アミノ化反応

1近畿大学理工学部理学科,2龍谷大学理工学部物質化学科
 ○兵藤憲吾¹・長谷川源和²・内田欣吾²

Deacetylative Amination of Acetyl Arenes and Alkanes under Transition-Metal-Free Conditions

Kengo Hyodo^{1*}, Genna Hasegawa², Kingo Uchida² ¹Department of Chemistry, School of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka, Osaka, 577-8502, Japan ²Department of Materials Chemistry, Faculty of Science and Technology, Ryukoku University 1-5 Yokotani, Oe-cho, Seta, Otsu, Shiga, 520-2194, Japan hyodo@chem.kindai.ac.jp

The Brønsted acid-catalyzed synthesis of primary amines from acetyl arenes and alkanes with C-C bond cleavage is described. Although the conversion from acetyl group to amine has traditionally required multiple steps, this method described, which uses oxime reagent as an amino-group source, achieves the transformation *via* domino transoximation/Beckmann rearrangement/Pinner reaction directly. The method was also applied to the synthesis of γ -aminobutyric acids, such as baclophen and rolipram.

第一級芳香族アミンは,生理活性物質や染料,有機機能材料などに見受けられ,その需要は非常 に高い.それ故に,遷移金属触媒や有機金属試薬を用いた様々な第一級アミン合成法がこれまでに 開発されている (Figure 1).例えば,ニトロアレーンからは鉄粉やオスミウム触媒による還元¹,ハ ロゲン化アリールからは Pd 触媒による Hartwig-Buchwald カップリング反応²,ボロン酸からは銅触 媒を用いたチャン-ラムカップリング反応³,芳香族エステルからはニッケル触媒による脱カルボニ ル型⁴,有機金属試薬(グリニヤール試薬,亜鉛試薬)から無触媒もしくは銅触媒によって芳香族 アミノ化反応が進行する.⁵特に,近年盛んに研究が行われている C-H 活性化による手法は,原料 である芳香族の事前修飾を必要としないため,優れた方法といえる.しかしながら,これらの方法 にはいくつかの課題があり,使用する遷移金属や配位子が高価なことや,医薬品合成の後期過程に おける遷移金属触媒もしくは有機金属試薬によるアミノ基導入反応では,残留金属が問題となる. ー方で,非遷移金属的なアプローチから芳香族アミノ化反応がこれまでにも開発され,芳香族ボロ ン酸を出発原料とした場合には,PIFA/NBS 存在下シアナミド⁶や超音波もしくはマイクロウェーブ 照射下 HOSA (hydroxylamine-*O*-sulfonic acid), 無触媒存在下 DPH 試薬 (2,4-dinitrophenyl hydroxylamine)を用いる.⁷そして, C-H 結合からは, 吉田らは電気化学的なアプローチから行い, D. A. Nicewicz らはフォトレドックス有機触媒のもと, カルバミン酸アンモニウムを用い, C-H 活性化によって達成している.⁸



Figure 1. Typical starting substances and methods for amination of aromatic compounds

また,非金属触媒による第一級芳香族アミン合成の原料としてアセチルアレーンが知られ,アセ チルアレーンは Friedel-Crafts アセチル化反応によって容易に合成できるため,魅力的な化合物であ る.このケースでは,ヒドロキシルアミンを用いてケトオキシムとし,ベックマン転位によりアミ ドとし,加水分解によりアミンへと変換する方法,ケトンとアジ化ナトリウムから Schmidt 反応に よってアミドとして加水分解してアミンとする,もしくはケトンを酸化してカルボン酸とした後に アジ化ナトリウムによる Schmidt 反応によるアミンへと変換する方法に大別できるが,いずれの方 法も反応ステップを踏む (Figure 2).9

一方で、私たちはヒドロキシルアミンの等価体としてオキシムを見做し、MSH 試薬等価体とし て水酸基上に電子求引性置換基を有するオキシムを用いた触媒的なトランスオキシム化反応を開 発してきた.¹⁰特に、ケトンからの直接的なアミド合成を行う過程で、ベックマン転位後に生じる ニトリリウムイオンに添加した水が付加してアミドが生じることを明らかにした.¹¹今回、得られ た知見の元、ニトリリウムを水で捕捉するのではなく、アルコールによってニトリリウムイオンを 分解することで、ケトンからドミノ式に一気にアミンへと導く事を試みた.さらに、脂肪族第一級 アミンもまた、化学工業製品の中間体や潤滑油添加剤、水処理剤などの用途がある魅力的な製品で あり、Gabriel amine 合成や Delépine 反応によって合成されていることが知られている.我々もまた、 アルキルメチルケトンを原料に脂肪族第一級アミン合成にも試みた.¹²



Figure 2. Transition metal free transformation from acetyl group to amino group.

種々反応条件を検討した結果,メタノール中アセチルアレーン類1に対してトシル酸触媒存在下, オキシム反応剤2aを作用させることによって,目的とする芳香族アミン3が得られた (Table 1). ナフタレンやフェナントレンのような立体的に大きな芳香環に対して収率良く反応が進行した (3a-3d).電子求引性置換基では,供与性置換基に比べ,反応性が劣り,40~60℃の加熱を必要とし た (3g,3j,3k).特筆すべきは,他の方法ではアミノ化の対象となるニトロ基やハロゲン基でも,本 法を用いれば選択的にアセチル基のみをアミノ化できる.ヘテロ環についても反応は進行した (31, 3m).また,アセチル基を有する既存の製品である Celestolide でも対応するアミノ化体へ変換も可 能であることも確認された (3n).

さらに、オキシム試薬 2a を用いたアミノ化反応は、アセチルアレーン類に留まらず、アセチル アルカン類にも展開した (Table 2). この過程では、単離工程を容易化するため、反応後に Boc 保護 して単離した. ベンジルアセトン類からは良好な収率で対応するフェネチルアミンが得られた (5a-5c). 直鎖脂肪族ケトン類からも末端のアセチル基の切断を伴って対応する直鎖脂肪族アミンを 得た (5d). そして、アルツハイマー病治療薬である Memantine (5e)については、対応する原料から アミノ化に合成できることを確認した.



Table 1. Scope of acetyl arenes in present reaction

Table 2. Scope of aliphatic methyl ketones used in the present reaction



a) 4N HCI-CPME was treated instead of Boc-protection after deacetylated amination.

この脱アセチル型アミノ化反応の応用例として, γ-アミノ酪酸構造をもつ二種類の医薬品 Baclofen (9)と Rolipram (10)の合成を試みた (Scheme 1). 両生成物ともにベンジリデンアセトン誘導 体6を出発原料に,マロン酸ジメチルによるマイケル付加によって付加体7を得,次に脱炭酸反応 から本反応の鍵原料となる化合物8を合成した.9については,脱アセチル型アミノ化反応後に, 塩酸処理することで目的物へと誘導した.一方,10ではアミノ化反応後に塩基処理することで環化 反応を起こし,目的物を得た.



Scheme 1. Applications of deacetylated amination; (a) memantine; (b) baclofen and rolipram.

以上より,私たちはアルコール溶媒中,酸触媒存在下アセチルアレーン/アセチルアルカンに対し てオキシム試薬を作用させることによって,オキシム転移/ベックマン転位/ピナー型反応を経る, ドミノ式脱アセチル型アミン合成を行った.反応基質に対しては幅広い適用範囲を示すことが確認 された.本手法によって遷移金属フリーでアセチル基がアミノ基へとワンポットで変換できること が認識され,医薬品合成や有機材料合成において新たな合成ルートの可能性を与えることが期待さ れる.本講演では,その詳細な反応条件の検討結果や反応メカニズムについて議論する予定である.

References

- Jagadeesh, R. V.; Surkus, A.-E.; Junge, H.; Pohl, M.-M.; Rabeah, J.; Huan, H.; Schünenmann, V.; Brückner, A.; Beller, M. *Science*, **2013**, *342*, 1073-1076.
- 2) (a) Lee, D.-Y.; Hartwig, J. F. Org. Lett. 2005, 7, 1169-1172. (b) Shen, Q.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10028-10029. (c) Vo, G. D.; Hartwig, J. F. J. Am. Soc. Chem. 2009, 131, 11049-11061.
- 3) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1114-1116.

- 4) Yue, H.; Guo, L.; Liao, H.-H. Cai, Y.; Zhu, C.; Rueping, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 4282-4285.
- Gao, H.; Zhou, Z.; Kwon, D.-H.; Coombs, J.; Jones, S.; Behnke, N. E.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Nat. Chem.* 2017, 9, 681-688.
- 6) Chatterjee, N.; Arfeen, M.; Bharatam, P. V.; Goswami, A. J. Org. Chem. 2016, 81, 5120-5127.
- 7) (a) Kulk, D.; McCbbin, J. A.; Tranmer, G. K. Synthesis, 2017, 49, 2555-2561; (b) Zhu, C.; Li, G; Ess, D. H.; Falck, J. R.; Kürti, L. J. Am. Soc. Chem. 2012, 134, 18253-18256.
- 8) (a) Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 5000-5003. (b) Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. Science, 2015, 349, 1326-1330.
- 9) (a) Zhang, X.; Clennan, E. L.; Arulsamy, N.; Weber, R.; Weber, J. J. Org. Chem. 2016, 81, 5474-5486;
 (b) Adcock, W.; Dewar, M. J. S. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 386-390; (c) Amano, Y.; Noguchi, M.; Nakagomi, M.; Muratake, H.; Fukasawa, H.; Sudo, K. Design, Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 4342-4350.
- 10) (a) Hyodo, K.; Togashi, K.; Oishi, N.; Hasegawa, G.; Uchida, K. *Green Chem.* 2016, *18*, 5788-5793; (b) Hyodo, K.; Togashi, K.; Oishi, N.; Hasegawa, G.; Uchida, K. *Org. Lett.* 2017, *19*, 3005-3008.
- 11) Hyodo, K.; Hasegawa, G.; Oishi, N.; Kuroda, K.; Uchida, K. J. Org. Chem. 2018, 83, 13080-13087.
- 12) Hyodo, K.; Hasegawa, G.; Maki, H.; Uchida, K. Org. Lett. 2019, 21, 2818-2822.

次回のお知らせ



■ 広告掲載企業

~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
高砂香料工業株式会社	表2広告
日本ビュッヒ株式会社	表3広告
メトラー・トレド株式会社	表4広告
American Chemical Society (アメリカ化学会)	後付広告1
積水メディカル株式会社	後付広告2
~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~



世話人

竹本 佳司 京都大学大学院薬学研究科 稲葉 隆之 日本たばこ産業株式会社

〒606-8304 京都市左京区吉田下阿達町46-29 TEL : 075-753-4528 FAX : 075-753-4569 E-mail : takemoto@pharm.kyoto-u.ac.jp 〒569-1125 大阪府高槻市紫町 1-1 TEL:072-681-9700 FAX:072-681-9725 E-mail:takashi.inaba@jt.com

READ THE SPOTLIGHT ON The Japanese Society for Process Chemistry





http://bit.ly/JSPC0419





幅広い種類のフラッシュカラムを 使用可能 ^{超高速分取を実現する高耐圧 (2.7MPa) カラム等}

閉鎖式分画捕集部 ドラフト要らずで、 作業者の安全を確保します

PDA scan & ELSD

UV検出器とELSDを内蔵し、 双方を同時にトリガーとして 取りこぼしのない分取が可能







凍結乾燥機 Lyovapor™ L-200 ・分取クロマトの前処理に ・冷却能力が高いコンデンサーにより、乾燥スピードアップ



www.buchi.com/jp-ja

Quality in your hands

日本ビュッヒ株式会社 / TEL: 03-3821-4777 / nihon@buchi.com

in situ 有機合成・晶析モニタリングツール メトラー・トレド

in situ ReactIR

- サンプリング不要、リアルタイム反応追跡
- 長時間反応でも安定したモニタリング
- 不安定中間体をモニタリング
- 最適な終点の決定
- キネティクス解析
- 反応条件の最適化

詳細はこちら**▶www.mt.com/ReactIR**



in situ 晶析モニタリングツール

- サンプリング不要、粒子モニタリング
- 過飽和、準安定領域の制御
- in situ マイクロスコープ
- 結晶転移やオイルアウトの可視化
- ろ過性および純度の改善
- データに基づいた晶析最適化

詳細はこちら ▶ www.mt.com/JP-accp

