日本プロセス化学会 2021 サマーシンポジウム

講 演 要 旨 集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

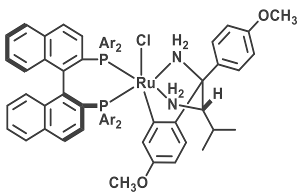
■会 期　2021年６月24日（木）～25日（金）
■会 場　オンライン
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

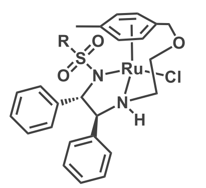
- 高活性・高選択性により「より経済的な」「より環境にやさしい」プロセスが実現可能です。
- 80製品を超える配位子・触媒を試薬スケール※から工業スケールまでご提供いたします。
- 触媒開発40年の実績に基づく技術サポートでスケールアップをお手伝いいたします。

*試薬スケールにつきましては、Strem Chemicals Inc.、Sigma-Aldrich Co. LLC.、東京化成工業株式会社よりご購入いただけます。

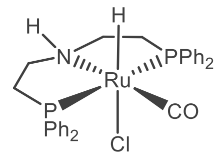
RUCY®
ケトン選択的不斉水素化



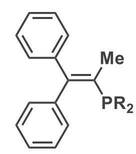
DENEB®
ケトン選択的不斉水素移動



Ru-MACHO®
エステルの水素化還元



BRIDP®
触媒的カップリング

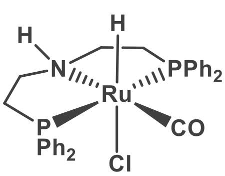


化合物をクリックしていただくと、技術情報をご確認いただけます。

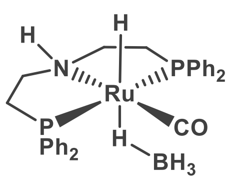
上記以外の配位子・触媒も豊富に取り扱っております。詳細はこちらをクリックしてください▶▶ 高砂触媒

基質とのマッチングガイド▶▶ 高砂触媒 Decision Tree

Ru-MACHO®／Ru-MACHO®-BH



Ru-MACHO®



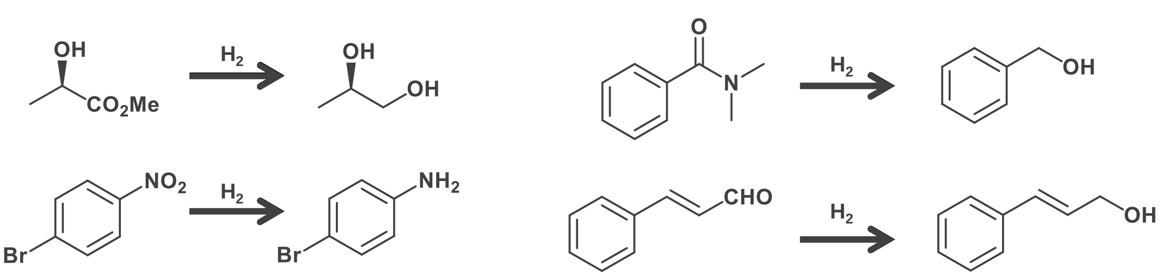
Ru-MACHO®-BH

使い方の例▶▶ 安息香酸メチルの水素化

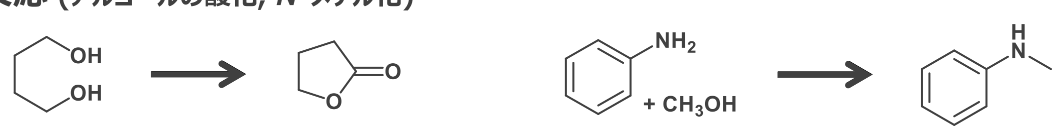
安全、簡便、高効率、環境負荷低減

- LAH、$NaBH_4$ の代替
- 金属ヒドリドの煩雑な後処理、廃棄物から解放
- 高い触媒活性（触媒使用量 0.1～0.0025 mol%）
- 低圧水素ガスでも使用可（<1MPa）
- 熱安定性が高く、高温条件での使用可（>200℃）

水素化反応 (エステル, ニトロ, アミド, アルデヒド, ニトリル)



脱水素反応 (アルコールの酸化, *N*-メチル化)



高砂香料工業株式会社

〒144-8721 東京都大田区蒲田5-37-1 ニッセイアロマスクエア17F
ファインケミカル事業本部　ファインケミカル販売部
TEL：03-5744-0532　FAX：03-5744-0675

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

日本プロセス化学会 2021 サマーシンポジウム

講 演 要 旨 集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

■会 期　2021年６月24日（木）～25日（金）
■会 場　オンライン
■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
■協 力　化学工業日報社

日本プロセス化学会 2021 サマーシンポジウム　プログラム

第 1 日目　6 月 24 日（木）

9：30 ～ 9：35　開会の辞　中島 範行（富山県立大学）

9：35 ～ 10：20　酸化還元系バイオプロセスによるファインケミカルズ合成
（招待講演１）　伊藤 伸哉（富山県立大学）　座長：中島 範行（富山県立大学）

10：25 ～ 11：10　家庭防疫用ピレスロイドの新たな展開
（招待講演２）　森　達哉（住友化学株式会社）　座長：田中規生（日産化学株式会社）

11：15 ～ 12：00　ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化
（招待講演３）　井上 将行（東京大学）　座長：占部 大介（富山県立大学）

12：05 ～ 12：45　企業 PR プレゼンテーション
東京理化器械株式会社、メトラー・トレド株式会社、
エヌ・イー ケムキャット株式会社、キシダ化学株式会社、
エア・ブラウン株式会社

12：45 ～ 13：20　昼食休憩

13：20 ～ 14：50　一般講演（1P-01 ～ 1P-09）

14：55 ～ 15：40　コンセプト実現に向けた製法開発の取り組み
（招待講演４）　山上 高史（田辺三菱製薬株式会社）
座長：水船 秀哉（スペラファーマ株式会社）

15：45 ～ 16：30　トリフルオロメチルピリジン誘導体の合成および
（招待講演５）　生理活性物質開発の潮流
中山 仁志（石原産業株式会社）
座長：大野 桂二（富士フイルム和光純薬株式会社）

16：35 ～ 17：20　グリーンケミストリーを指向した超原子価ヨウ素触媒の開発研究
（招待講演６）　矢倉 隆之（富山大学）　座長：松谷 裕二（富山大学）

第2日目　6月25日（金）

9：00～ 9：45 （招待講演7）	炭素不活性結合の活性化を鍵過程とする複素環合成 茶谷 直人（大阪大学）　座長：秋山 隆彦（学習院大学）
9：50～10：35 （招待講演8）	連続フロー法の農薬原体製造への活用；危険反応プロセスの制御 谷　真樹（クミアイ化学工業株式会社） 座長：津島 正樹（Meiji Seika ファルマ株式会社）
10：40～11：25 （招待講演9）	複数の結合を作る反応の開発とユニークな化合物の合成 袖岡 幹子（理化学研究所）　座長：間瀬 俊明（分子科学研究所）
11：30～12：10	企業 PR プレゼンテーション シオノギファーマ株式会社、株式会社クラレ、エア・ブラウン株式会社、 シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社、 川研ファインケミカル株式会社、株式会社タクミナ
12：10～12：40	総　会
12：40～13：20	昼食休憩
13：20～14：50	一般講演（2P-01～2P-09）
14：55～15：40 （招待講演10）	生体分子に倣う超効率反応：マクロサイクル触媒を用いる 連続反応系の開発 高田 十志和（広島大学）　座長：小山 靖人（富山県立大学）
15：45～16：30 （招待講演11）	原薬の出発物質とプロセスによる不純物の管理戦略 岩橋 美央（中外製薬工業株式会社） 座長：村瀬 徳晃（大正製薬株式会社）
16：35～17：20 （招待講演12）	Metagenomic Enzyme Discovery to Bioprocess Desigh and scale-up Thomas S. Moody (Arran Chemical Company and Almac Sciences) 座長：伊藤 伸哉（富山県立大学）
17：25～17：30	閉会の辞　清都 太郎（富士フイルム富山化学）

一般講演

第1日目　6月24日(木)

○印は演者

1P-01　**コンパクトフローによるリチオ化反応のご紹介**
(JNC石化) ○古里伸一, 川邉俊行

1P-02　**日本薬局方・重金属試験第2法での発火現象の原因究明**
(アステラス製薬)○佐藤喜一, 窪田有克

1P-03　**異性晶析を用いたLacosamideの効率的プロセスの開発**
(エーピーアイ　コーポレーション)○長濱正樹, 齋藤健太

1P-04　**アトピー性皮膚炎治療薬 デルゴシチニブのプロセス開発**
(JT医薬) ○滝口大夢, 東 昭伸, 渡辺 隆, 竹市 翼, 嶋崎尊久, 稲葉隆之

1P-05　**ベイズ最適化を駆使した非対称スルファミドのワンフロー合成法の開発**
([1]名大院創薬科学、[2]金沢大院自然、[3]東工大生命理工、[4]UBC、[5]東工大化生研)
○杉澤直斗[1]、杉澤宏樹[2]、小竹佑磨[3]、Roman. V. Krems[4]、中村浩之[5]、布施新一郎[1]

1P-06　**新規液相ペプチド合成プラットフォーム SYNCSOL™ の開発**
([1]日産化学, [2]ペプチドリーム) ○長屋昭裕[1], 村瀬翔太[1], 三森雄二[1], 涌井和也[1],
吉野円香[1], 竹内久征[1], 小林豊[2], 松田歩[2], 松本正俊[2], 森本弘毅[2], 田栗知憲[2],
倉崎晴彰[2], Douglas R. Cary[2], 舛屋圭一[2], 半田道玄[1], 西澤直城[1]

1P-07　**バッチ合成から連続フロー合成への実用的な変換手法：酸クロライドを経由する**
ジペプチド合成におけるケーススタディ
(塩野義製薬) ○細谷昌弘, 椎野豪, 津野真樹

1P-08　**フッ素化剤フルオリードを使用したデオキソフッ素化反応／**
トリフルオロメチル(CF3)基の合成法と反応副生物の効果的な除去法について
(宇部興産医薬) ○長田理, 齋藤記庸

1P-09　**AIによる合成ペプチドの自動メソッド開発及び自動頑健性試験の実際**
(クロムソードジャパン) ○鈴木政明, 其木茂則, 青木祐子

一般講演

第2日目　6月25日（金）

〇印は演者

2P-01　**BuLiを用いたフロー反応における閉塞挙動の検討**
（カネカ）〇小川祐生，百村舞，大石孝洋

2P-02　**反応危険に関するシナリオ同定支援のためのシナリオ典型例の整備**
（安衛研）〇佐藤嘉彦，島田行恭，板垣晴彦

2P-03　**シアノ基－芳香環同時水素化反応を用いるトラネキサム酸の連続フロー合成**
([1]浜理薬品工業、[2]阪府大）〇大平雅之[1]、柳日馨[2]、福山高英[2]

2P-04　**機械学習による化合物の結晶性予測とプロセス研究への応用可能性**
（エーザイ）〇磯村峰孝，栢野明生

2P-05　**PATツールを使用したアルミニウムアジュバントによる破傷風トキソイド吸着のモニタリング**
([1]メトラー・トレド，[2]Sanofi S.A.）〇栗崎麻衣子[1]，Manjit Haer[2]，Kirsten Strahlendorf[2]，Jessie Payne[2]，Ryan Jung[2]，Emily Xiao[2]，Clementine Mirabel[2]，Nausheen Rahman[2]，Przemek Kowal[2]，Gabriel Gemmiti[2]，James T. Cronin[1]，Tyler Gable[1]，Kevin Park-Lee[1]，Katherine Drolet-Vives[1]，Matthew Balmer[2]，Marina Kirkitadze[2]

2P-06　**新規LpxC阻害剤T-1228のプロセス開発**
（富士フイルム富山化学）〇長遠裕介

2P-07　**活性炭を担体としたピンサー型ルテニウム錯体の固定化及びその反応性**
([1]高砂香料工業、[2]大阪ガスケミカル）〇東田深志[1]，横山直太[1]，奈良秀樹[1]，宮路悠輔[2]，藤本翔[2]，千代健文[2]

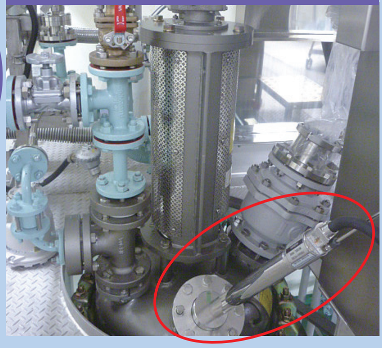
2P-08　**リチウム代替としての金属ナトリウム分散体を活用する有機合成**
([1]理研CSRS，[2]神鋼環境ソリューション，[3]岡山大院自然）〇浅子壮美[1,3]，高橋一光[1]，村上吉明[2]，イリエシュ ラウレアン[1]，高井和彦[3]

2P-09　**ハニカム触媒を用いた多相系フロー合成**
([1]キャタラー，[2]静大院工，[3]静岡大学グリーン科学技術研究所）〇齋藤祐介[1]，水上友人[1]，濱添光一[2]，藤本准子[3]，間瀬暢之[2,3]

高薬理活性
受託サービス

原薬

In-line粒度分布測定器



乾式粉砕機（カウンタージェットミル）

- OEL＞0.1 μg/m³の原薬・中間体製造に対応
- 製造スケール：1～10 kg/Lot
- 晶析釜に付帯した粒子測定装置によりインラインで晶析状態をモニタリング可能

シオノギファーマの高薬理活性化合物製造
One Stop Solution

「製品開発」から
「治験薬/商用製造」まで
フルレンジサポート

固形製剤（2021年9月稼働予定）

- OEL＞0.1 μg/m³の固形製剤製造に対応
- 製造スケール：15～30 kg/Lot
- 30～500 gの製造対応のオールインワンタイプアイソレータを導入

注射剤（グループ会社：ナガセ医薬品）

- OEL＞0.15 μg/m³のバイアル（液・凍乾）に対応
- 充てん能力：凍乾 MAX 4,500本/hr
  液剤 MAX 4,000本/hr
- シングルユースシステムにより残留・交差汚染のリスクを最小化

連続生産への
取り組み

徳島工場にて原薬連続生産の基盤となる光触媒反応のフロー合成装置および湿式粉砕装置が稼働中

光触媒反応のフロー合成技術

バッチ反応では困難な光反応をフロー合成で実施可能

連続湿式粉砕技術

SMT社製 圧力式ホモジナイザー

結晶を含む懸濁液を粉砕し、最適な粒子径を得ることが可能

治験薬から商用生産まで対応した固形製剤の連続生産設備も稼働中　詳細は、こちら

■委託に関するご相談は、下記までお気軽にお問い合わせください。

TEL：**06-6381-7402**（営業担当）
URL：**https://fofa.jp/song/a.p/127/**

■「お役立ち情報」としてNews Letterを配信中
配信登録ページは、こちら

シオノギファーマ株式会社

Graphical Abstract

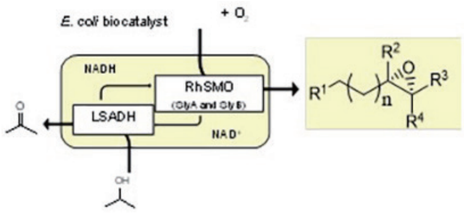
Day 1 〔Jun 24〕

I-01

Syntheses of Fine Chemicals by Oxidation-reduction Biocatalysis

Nobuya Itoh*

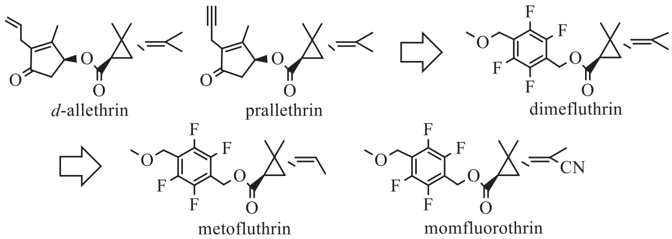
Department of Biotechnology, Toyama Prefectural University



I-02

New Aspects of Household Pyrethroids

Tatsuya Mori

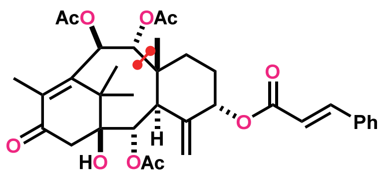


I-03

Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products

Masayuki Inoue

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo



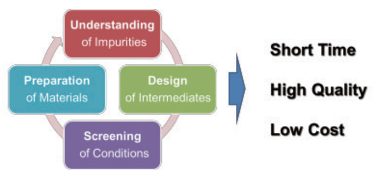
1-hydroxytaxinine

I-04

Our Approach to Design a Manufacturing Method for Commerial Process with Concepts

Takafumi Yamagami *

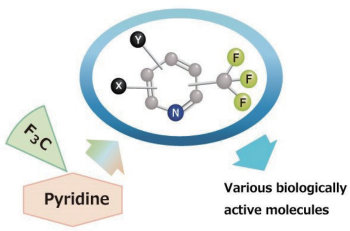
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



I-05

Trends in the synthesis of trifluoromethylpyridine derivatives and the development of related bioactive substances

Hitoshi Nakayama*, Masamitsu Tsukamoto, Takayoshi Ando, Tadashi Nakamura, Hirohiko Kimura *Organic Manufacturing Division., Ishihara Sangyo Kaisha., Ltd.

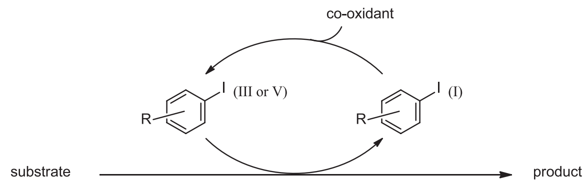


I-06

Development of Novel Hypervalent Iodine Catalysts for Green Chemistry

Takayuki Yakura*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

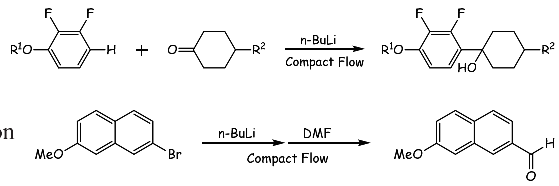


1P-01

Introduction to the Lithiation Reaction by Compact Flow

Shinichi Furusato*, Toshiyuki Kawanabe

Production Technology Dept., Ichihara, JNC petrochemical corporation



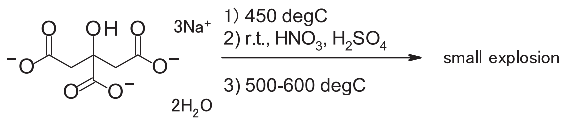
1P-02

The investigation of ignition at limit test 2 for heavy metals in Japanese Pharmacopoeia

Kiichi Sato*, Ariyoshi Kubota

Process Chemistry 2, Chemical & Biological Technology Labs.

Astellas Pharma Inc.



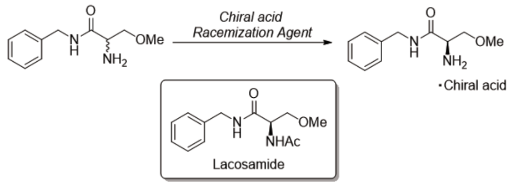
1P-03

Development of an efficient process for Lacosamide using Isomerization-Crystallization Method

Masaki Nagahama*, Kenta Saitou

Process Research & Development Laboratory

API Corporation

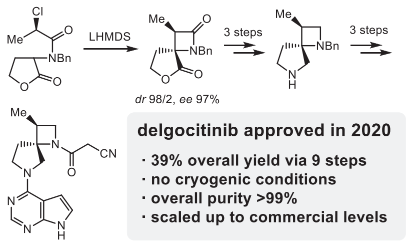


1P-04

Development of Commercial Process for Delgocitinib: A Novel Atopic Dermatitis Drug

Hiromu Takiguchi*, Akinobu Higashi, Takashi Watanabe, Tsubasa Takeichi, Takashi Inaba.

Product Development Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Takatsuki Research Center, JAPAN TOBACCO INC.

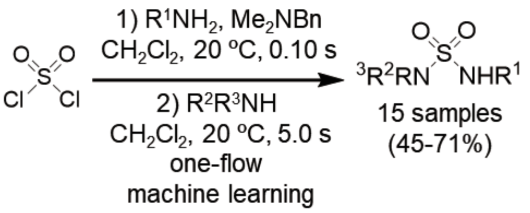


1P-05

Development of a One-Flow Synthetic Approach to the Unsymmetrical Sulfamides Utilizing Bayesian Optimization

Naoto Sugisawa[1]*, Hiroki Sugisawa[2], Yuma Otake[3], Roman V. Krems[4], Hiroyuki Nakamura[3], Shinichiro Fuse[1]

[1]Nagoya University, [2]Kanazawa University,
[3]Tokyo Institute of Technology, [4]The University of British Columbia

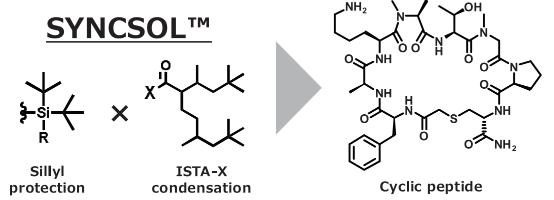


1P-06

The development of SYNCSOL™, the new platform for Liquid-Phase Peptide Synthesis

Nagaya, A. [1]*; Murase, S. [1]; Mimori, Y. [1]; Wakui, K. [1]; Yoshino, M. [1]; Takeuchi, H. [1]; Kobayashi, Y. [2]; Matsuda, A. [2]; Matsumoto, M. [2]; Morimoto, K. [2]; Taguri, T. [2]; Kurasaki, H. [2]; Cary, D. R. [2]; Masuya, K. [2]; Handa, M. [1]; Nishizawa, N. [1]

[1] Nissan Chemical Corporation, [2] PeptiDream, Inc.

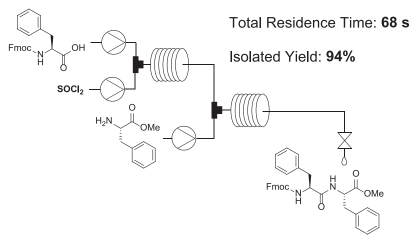


1P-07

A Practical Transferring Method from Batch to Flow Synthesis: Case Study in Dipeptide Synthesis via Acid Chloride

Masahiro Hosoya*, Go Shiino, Naoki Tsuno

API R&D Laboratory, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.

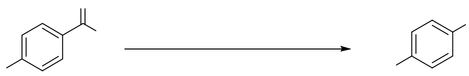


1P-08

Deoxyfluorination of Acyl Fluorides to Trifluoromethyl compounds with FLUOLEAD, and the new work up method to remove its side product effectively

Osamu Nagata*, Norimichi Saito

Pharmaceutical Division, UBE Industries, Ltd.



1P-09

Development of automatic methods for synthetic peptides by AI and practice of automatic robustness testing

Suzuki Masaaki*, Shigenori Sonoki, Yoko Aoki

Sales / Marketing Department ChromSword Japan Co., Ltd.

AI→ Development of HPLC method

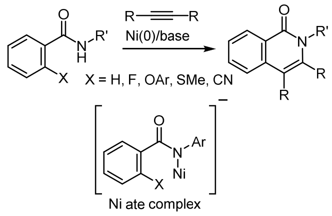
AI→ Chromatogram simulation

I-07

Synthesis of Heterocycles via the Activation of Unreactive Bonds as a Key Step

Naoto Chatani

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka University

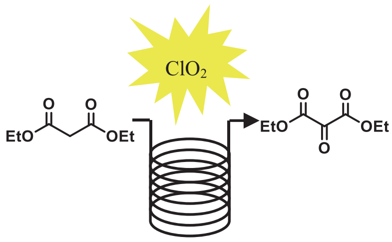


I-08

Utilization of continuous flow method for the production of agrochemical intermediate ; One solution to hazardous reaction processes

Shinki Tani

Process Chemistry Research Center, KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

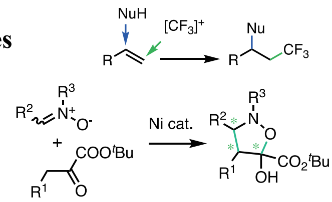


I-09

Reactions Forming More Than One Bond and Synthesis of Unique Molecules

Mikiko Sodeoka*

RIKEN Cluster for Pioneering Research.

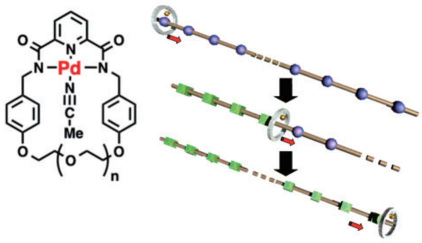


I-10

Processive Polymer Reactions Catalyzed by Metal Macrocycles

Toshikazu Takata

Graduate School of Advance Science and Engineering, Hiroshima Univ.



I-11

Drug substance impurity control approached by manufacturing process and starting material quality

Mio Iwahashi*, Takahiko Yabuzaki, Hiroshi Iwamura, Hitoshi Shimizu

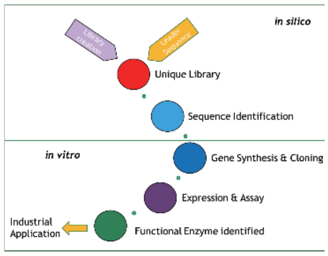
Quality Development Dept., Chugai pharmamanufacturing Co., Ltd.

I-12

Metagenomic Enzyme Discovery to Bioprocess Design and Scale-up

Thomas S. Moody

Almac Sciences Ltd., 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, United Kingdom.

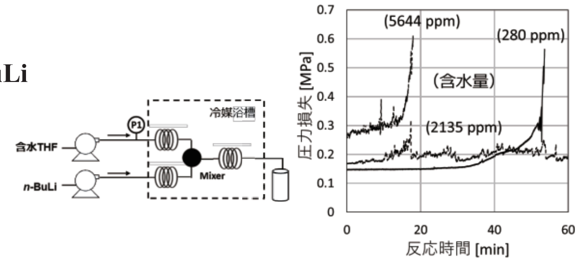


2P-01

Study on clogging behavior in the flow synthesis using BuLi

Yu Ogawa*, Mai Hyakumura, Takahiro Ohishi

KANEKA CORPORATION, Engineering Research Laboratories

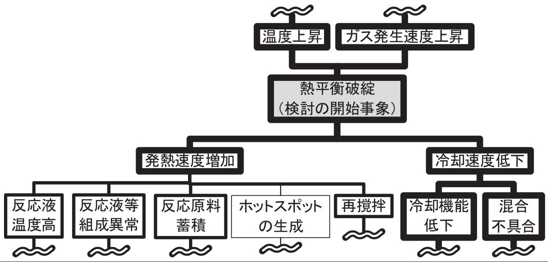


2P-02

Development of a Set of Typical Scenarios to Support Hazard Scenario Specification Regarding Chemical Reactivity Hazards

Yoshihiko Sato*, Yukiyasu Shimada, Haruhiko Itagaki

National Institute of Occupational Safety and Health, Japan



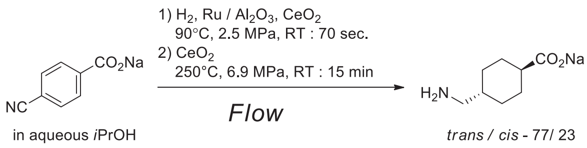
2P-03

Continuous flow synthesis of tranexamic acid using concurrent hydrogenation of cyano and aromatic groups

Masayuki Ohira,*[1] Ilhyong Ryu,[2] Takahide Fukuyama[2]

[1]Research & Development Division, Hamari Chemicals, Ltd.

[2]Osaka Prefecture University

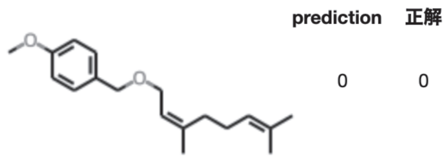


2P-04

Crystallinity-prediction of Compounds Using Machine Learning and Applicability to Process Study

Minetaka Isomura*, Akio Kayano

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



2P-05

PAT Solutions to Monitor Adsorption of Tetanus Toxoid with Aluminum Adjuvants

Maiko Kurisaki*[1], Manjit Haer[2], Kirsten Strahlendorf[2], Jessie Payne[2], Ryan Jung[2], Emily Xiao[2], Clementine Mirabel[2], Nausheen Rahman[2], Przemek Kowal[2], Gabriel Gemmiti[2], James T. Cronin[1], Tyler Gable[1], Kevin Park-Lee[1], Katherine Drolet-Vives[1], Matthew Balmer[2], Marina Kirkitadze[2]

[1]AutoChem Team, Mettler-Toledo K.K., [2]Sanofi Pasteur

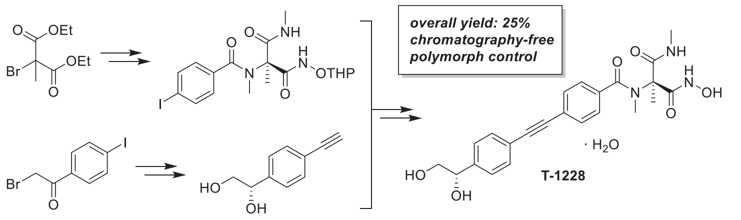
2P-06

Process Development of the Novel LpxC Inhibitor T-1228

Yusuke Nagato*

Toyama Pharmaceutical Research Department

FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.



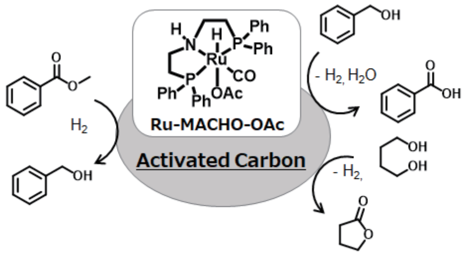
2P-07

Pincer-Type Ruthenium Complex supported on Activated Carbon: Synthesis and Catalytic Properties

Shinji Tsukada[1]*, Naota Yokoyama[1], Hideki Nara[1],

Yusuke Miyaji[2], Sho Fujimoto[2], Takefumi Chishiro[2]

[1]Takasago International Corporation, [2]Osaka Gas Chemicals Co., Ltd.

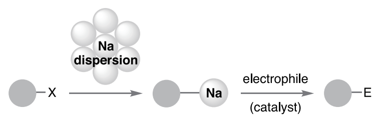


2P-08

Organic Synthesis Using Sodium Dispersion in Place of Lithium

Sobi Asako[1,3]*, Ikko Takahashi[1], Yoshiaki Murakami[2], Laurean Ilies[1], Kazuhiko Takai[3]

[1]RIKEN CSRS, [2]Kobelco Eco-Solutions Co.,Ltd., [3]Okayama University



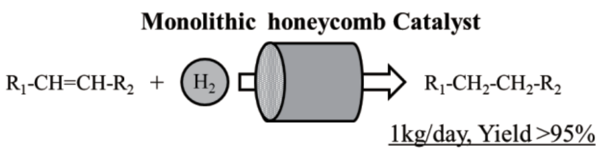
2P-09

Multiphase flow synthesis using monolithic honeycomb catalysts

Yusuke Saito [1]*, Tomohito Mizukami [1],

Koichi Hamazoe [2], Junko Fujimoto [2], Nobuyuki Mase [2]

1) Cataler Corporation, 2) Shizuoka University



招待講演者プロフィール

Ⅰ-1

伊藤　伸哉　Nobuya Itoh

富山県立大学　元教授

【略歴】

1980 年　京都大学大学院工学研究科工業化学専攻修士課程修了

1980-1989 年　天野エンザイム㈱ 研究開発部・同主査/1983-1986 年京都大学農学部農芸化学科受託研究員

1988 年　京都大学農学博士

1989-1997 年　福井大学工学部講師・助教授

1997-2021 年　富山県立大学工学部教授/生物工学研究センター長（2012-2016 年）

【受賞歴】

1995 年　日本農芸化学会奨励賞

2004 年　酵素応用シンポジウム研究奨励賞

2019 年　日本生物工学会生物工学賞

Ⅰ-2

森　達哉　Tatsuya Mori

住友化学（株）健康・農業関連事業研究所 フェロー

【略歴】

1985 年　名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程中退

1985 年　住友化学（株）入社 健康・農業関連事業研究所勤務

2004 年　農学博士

2004 年～2005 年　米国）ルイビル大学博士研究員（G.B.Hammond 教授）

2018 年　健康・農業関連事業研究所 フェロー

現在に至る

【受賞歴】

2008 年　日本農薬学会　業績賞

2010 年　日本化学会　化学技術賞

I-3

井上　将行　Masayuki Inoue

東京大学大学院薬学系研究科 教授

【略歴】

学歴

1989 年 4 月 東京大学理科 I 類入学

1993 年 3 月 東京大学理学部化学科卒業

1998 年 3 月 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了(橘和夫教授) 博士(理学)取得

職歴

1998 年 6 月 Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, 博士研究員 (Samuel J. Danishefsky 教授)

2000 年 3 月　東北大学大学院理学研究科・助手　(平間正博教授)

2003 年 7 月　同研究科・講師

2004 年 4 月　同研究科・助教授

2005 年 10 月~2008 年 3 月 科学技術振興機構・さきがけ研究「構造制御と機能」研究者

2007 年 4 月　東京大学大学院薬学系研究科・教授

【受賞歴】

2001 年　第 1 回天然物談話会奨励賞

2004 年　第 1 回 Merck Banyu Lectureship Award

2004 年　第 54 回日本化学会進歩賞

2004 年　Thieme Journal Award 2005

2007 年　Novartis Chemistry Lectureship 2008/2009

2009 年　第 5 回　日本学術振興会賞

2013 年　Mukaiyama Award

2015 年　Fellow of The Royal Society of Chemistry (英国王立化学会フェロー)

2017 年　Swiss Chemical Society Lectureship Award 2017/2018

2018 年　読売テクノ・フォーラム　ゴールド・メダル賞

2018 年　The Journal of Organic Chemistry Outstanding Publication of the Year Award Lectureship

2019 年　Tarrant Distinguished Visiting Professorship (University of Florida)

2019 年　第 36 回　井上学術賞

I-4

山上　高史　Takafumi Yamagami

田辺三菱製薬株式会社
サプライチェーン本部　製品技術研究所

【略歴】

2005 年 03 月	京都大学理学部卒業
2007 年 03 月	京都大学大学院理学研究科修士課程修了
2007 年 04 月	田辺製薬株式会社　開発本部 CMC 研究所製薬研究部 入社
2007 年 10 月	田辺三菱製薬株式会社　研究本部 CMC 研究所プロセス化学研究部
2008 年 04 月	田辺三菱製薬株式会社　CMC 研究センタープロセス化学研究部
2010 年 04 月	田辺三菱製薬株式会社　CMC 本部プロセス化学研究部
2011 年 04 月	田辺三菱製薬株式会社　CMC 本部プロセス化学研究所
2014 年 04 月	田辺三菱製薬株式会社　CMC 本部プロセス研究所
2018 年 04 月	田辺三菱製薬株式会社　サプライチェーン本部プロセス研究部
2021 年 04 月～	田辺三菱製薬株式会社　サプライチェーン本部製品技術研究所

I−5

中山 仁志　Hitoshi Nakayama

石原産業㈱　四日市工場 有機製造部

主席マネージャー 兼 医薬製品グループリーダー

【略歴】

1988 年　京都工芸繊維大学卒業

1990 年　京都工芸繊維大学大学院博士前期課程修了

1990 年　石原産業（株）入社

1990 年～　石原産業（株）中央研究所にて勤務

2008 年～　石原産業（株）本社にて勤務

2008 年　京都薬科大学社会人博士後期課程入学

2008 年　有機合成化学協会関西支部委員（～2016？）

2012 年　京都薬科大学大学院博士後期課程修了（博士号取得：薬学博士）

2016 年　ライフサイエンス事業本部 部長補佐

2020 年　ヘルスケア事業本部 医薬品営業部 兼 医療機器開発部 部長

2021 年　四日市工場 有機製造部へ異動

【所属学会】

日本薬学会医薬化学部会

日本農薬学会

【受賞歴】

2009 年　日本農薬学会／農薬デザイン研究会ポスター賞　受賞

I-6

矢倉　隆之　Takayuki Yakura

富山大学　教授

【略歴】

1984 年　大阪大学薬学部卒業

1989 年　大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了，薬学博士

1989 年　京都薬科大学助手

1992－1994 年　米国オレゴン州立大学博士研究員

1999 年　京都薬科大学講師

2004 年　富山医科薬科大学助教授　（薬学部）

2005 年　富山大学助教授　（薬学部）（富山県内 3 大学統合による）

2006 年　富山大学助教授　（大学院医学薬学研究部（薬学））

2007 年　富山大学准教授　（大学院医学薬学研究部（薬学））

2011 年　富山大学教授　（大学院医学薬学研究部（薬学））

2020 年　富山大学教授　（学術研究部薬学・和漢系（薬学））

【受賞歴】

2004 年　日本薬学会近畿支部奨励賞

I−7

茶谷　直人　Naoto Chatani

大阪大学　教授

【略歴】

1984 年　大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了（工学博士）

1984 年　大阪大学産業科学研究所助手

1989 年　大阪大学工学部助手

1992 年　大阪大学工学部助教授

2003 年　大阪大学大学院工学研究科教授

【受賞歴】

1991 年　日本化学会進歩賞

2005 年　第 4 回グリーン・サステイナルブルケミストリー賞（GSC 賞）文部科学大臣賞

2013 年　名古屋シルバーメダル

2017 年　日本化学会賞

2017 年　Humboldt Research Award

2018 年　Arthur C. Cope Scholars Award

I-8

谷　真樹　Shinki Tani

クミアイ化学工業株式会社
プロセス化学研究センター
主任研究員

【略歴】

2005 年　神奈川大学工学部応用化学科卒業
2007 年　神奈川大学大学院工学研究科応用化学専攻博士前期課程修了
2007 年　イハラケミカル工業(株)入社
2017 年　クミアイ化学工業(株)との合併に伴い現職に至る

I-9

袖岡　幹子　Mikiko Sodeoka

理化学研究所　開拓研究本部
袖岡有機合成化学研究室　主任研究員
理化学研究所　環境資源科学研究センター
触媒・融合研究グループ　グループディレクター

【略歴】

1983 年：千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了（1989 年千葉大学薬学博士）
1983 年：(財)相模中央化学研究所勤務
1986 年：北海道大学薬学部教務職員／助手（～1992 年）
1990 年：ハーバード大学博士研究員（～1992 年）
1992 年：東京大学薬学部助手
1996 年：(財）相模中央化学研究所グループリーダー
1999 年：東京大学分子細胞生物学研究所助教授
2000 年：東北大学教授（反応化学研究所／多元物質科学研究所）
2006 年–現在：理化学研究所主任研究員
2008 年–2014 年：JST, ERATO 生細胞分子化学プロジェクト研究総括　兼務
2006 年–現在：理化学研究所環境資源科学研究センターグループディレクター　兼務

【受賞歴】

1993 年　日本薬学会奨励賞
1999 年　有機合成化学協会研究企画賞
2004 年　日本化学会学術賞
2007 年　The Nagoya Medal Prize (Silver Medal)
2010 年　科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞
2014 年　Fellow of AAAS (American Association for the Advancement of Science)
2016 年　有機合成化学協会賞
2017 年　Arthur C. Cope Scholar Award (American Chemical Society National Award)
2021 年　日本薬学会賞

Ⅰ-10

高田　十志和　Toshikazu Takata

広島大学　特任教授

【略歴】

昭和56年3月(1981)	筑波大学 大学院化学研究科 化学専攻 博士課程 修了、理学博士
56年4月(1981)	筑波大学 技官（化学系）
60年6月(1985)	東京工業大学 助手（資源化学研究所）
63年1月(1988)	東京工業大学 助教授（資源化学研究所、大学院総合理工学研究科）
平成 6年3月(1994)	北陸先端科学技術大学院大学 教授（新素材センタ、材料科学研究科）
7年2月(1995)	大阪府立大学 教授（工学部、大学院工学研究科）
15年4月(2003)	東京工業大学 教授（大学院理工学研究科、工学部）
31年4月(2019)	東京工業大学 名誉教授、同 特任教授（物質理工学院：R3.03.31迄）
令和 2年4月(2020)	広島大学 大学院先進理工系科学研究科 研究科長、同学副学長 現在に至る

【受賞歴】

2003 年　市村学術賞・功績賞（新技術開発財団）

2005 年　高分子学会賞（高分子学会）

2009 年　日本ゴム協会賞（日本ゴム協会）

2010 年　GSC 賞・環境大臣賞（化学技術戦略推進機構 GSCN）

2010 年　矢崎学術賞・功績賞（矢崎科学技術振興記念財団）

2011 年　文部科学大臣表彰（科学技術賞、文部科学省）

2011 年　化学技術賞（日本化学会）

2012 年　環境賞−環境大臣賞・優秀賞（日立環境財団／日刊工業新聞社）

2013 年　Molecular Chirality Award 2013（Molecular Chirality Research Organization）

2017 年　日本化学会賞（日本化学会）

2018 年　高分子科学功績賞（高分子学会）

2019 年　基礎有機化学会賞（基礎有機化学会）

2020 年　Oenslager 賞（日本ゴム協会）

以上

I-11

岩橋　美央　Mio Iwahashi

中外製薬工業株式会社

【略歴】

1998 年　東京工業大学卒業

2000 年　東京工業大学大学院修士課程修了

2000 年　中外製薬株式会社　入社　合成技術研究所所属

2005 年　同　分析技術研究部所属

2016 年　中外製薬工業株式会社　品質研究部所属

I-12

Thomas Shaw Moody
Vice President of Technology Development & Commercialization,
Almac and Arran Chemical Company
Invited Professor of Chemistry, School of Chemistry,
Queens University of Belfast

[Qualifications and CV]

1998	Queen's University Belfast, Chemistry, BSc (1st)
2001	Queen's University Belfast, Chemistry, Ph.D.
2001-2004	Synthetic Chemist, CSS (Former Almac)
2004-2006	Senior Chemist, Almac Sciences
2006	Queens University Belfast, Management & Business MSSc (Distinction)
2008-2010	Team Leader (Biocatalysis) Almac Sciences
2010-2012	Team Leader (Biocatalysts) Junior Manager, Almac Sciences
2010-2012	Head of Biocatalysis, Almac
2012-	Head of Biocatalysis and Isotope Chemistry
2013-2016	Head of Biocatalysis and Isotope Chemistry – Senior Manager
2013-Present	Invited Professor of Chemistry, School of Chemistry, Queens University of Belfast
2016-Present	Vice President of Technology & Commercialisation, Almac and Arran Chemical Company

[Awards]

1998	Scientific Foundation Award (QUB)
2001	AGB Scientific Award (53rd Irish Universities Research Colloquium (IUCRC),(UCD)
2001	Faculty of Science and Agriculture Best Ph.D. Thesis Award (QUB)
2010	ACE award for innovation (Almac)
2012	BT NI Technology & Innovation award
2013	KTP outstanding award
2013	Irish Lab Awards – Best Lab
2016	Pharma Awards – Innovation in Technology
2017	Irish Institute of Chemistry Industrial Award
2018	Pharma Award – R&D Award

招 待 講 演 要 旨

両日（6 月 24 日、25 日）

I-1（招待講演）

酸化還元系バイオプロセスによるファインケミカルズ合成

富山県立大学工学部生物工学科（生物・医薬品工学研究センター）
○伊藤　伸哉

Syntheses of Fine Chemicals by Oxidation-reduction Biocatalysis

Nobuya Itoh*

Biotechnology and Pharmaceutical Engineering Research Center and Department of Biotechnology,

Toyama Prefectural University, 5180 Kurokawa, Imizu, Toyama 939-0398, Japan

itohnobuya123@gmail.com

There are many reports on the production of fine chemicals using bioprocesses, but only a few cases that use oxidoreductase reaction as an industrial process. Compared to other enzyme systems, oxidoreductase reactions require a coenzyme regeneration system such as NADH/NADPH for the reaction, the substrate specificity of the enzyme is narrow and it is inferior in versatility, and many target substrates and products are insoluble in water. Therefore, a sufficient production level cannot be achieved in these processes. In our laboratory, we have been tackling these issues, developed various useful enzyme catalysts from microorganisms and metagenomes, improved enzyme catalysts by evolutionary molecular engineering techniques, and optimized redox processes in organic solvent-water systems. This lecture will explain specific examples including the productions of chiral alcohols, chiral epoxides, indirubin derivatives, and functional food materials using some oxidation-reduction biocatalysts.

バイオプロセスを用いる有用物質生産には多くの報告例があるが、酸化還元酵素が工業的プロセスとして利用されている例は必ずしも多くない。これは他の酵素系と比較すると、反応に NADH/NADPH などの補酵素再生系を必要とすること、酵素の基質特異性が狭く汎用性に劣ること、目的とする基質や生成物が水難溶性のものが多く生体触媒が有機溶媒系で不安定であり、十分な生成物濃度が得られないこと、などの要因が考えられる。我々の研究室では、これらの問題取り組み、さまざまな有用酵素触媒の微生物やメタゲノムからの探索、進化分子工学的手法による酵素触媒の改良、有機溶媒−水系における酸化還元プロセスの最適化、有機溶媒耐性菌の宿主・ベクター系開発と利用、メタゲノミクスと進化分子工学の融合技術の開発、更にこれらの技術を統合することにより効率的なバイオプロセスの研究開発を行ってきた。今回の講演では、その具体例について解説する。

① 水素移動型不斉還元反応による光学活性アルコールの生産

スチレン資化性菌 *Rhodococcus* sp. 由来のフェニルアセトアルデヒド還元酵素（PAR）及び *Leifsonia* sp. 由来アルコール脱水素酵素（LSADH）を用いる *E. coli* 菌体反応により、各種ケトンから 100%に近い収率で高濃度に(*R*)/(*S*)-体のキラルアルコール（100-350 g/L、96->99% *e.e.*）を生産するバイオプロセスの開発に成功した。LSADH と PAR は、いずれも数十種類のケトンから高い光学純度でキラルアルコールを生産することができる画期的な酵素触媒であり、同時に 2-プロパノールを水素源として補酵素の再生が可能である。また、当該反応で高濃度のキラルアルコールを合成するためには、2-プロパノールのような極性有機溶媒を含有する反応系で高活性な触媒が必要であるが、進化分子工学的手法による改変酵素の開発により、この問題を克服した。また、天然由来シクリトールの一種である(-)-*vibo*-クエルシトールなど各種環状キラルポリオールの実用レベルでの合成にも成功している。

② 不斉酸化反応による光学活性エポキシド、インディルビン誘導体の生産

スチレン資化性菌由来のスチレンモノオキシゲナーゼ（SMO）系（StyA：FAD 依存性モノオキシゲナーゼ，StyB：FAD:NADH 酸化還元酵素）を使用し、$FADH_2$の再生に LSADH を共役することにより、各種スチレン誘導体のみならずn-アルケンからも(*S*)-体のエポキシドを高光学純度で合成できることを世界で初めて報告した。さらに、これら酵素を *Kocuria* などの有機溶媒耐性菌に導入し、有機溶媒-水二相系において、汎用性の高いキラルエポキシドの合成プロセスを創製した。当該反応はエポキシ化のみならずスルフィド類のスルホキシドへの不斉酸化やインディルビンやその誘導体の合成反応にも応用できることを見出している。インディルビンは漢方薬に含まれる天然色素成分であり、最近、抗腫瘍性のみならず潰瘍性大腸炎の治療効果が注目されている。

③酸化酵素の二量体化反応によるエピテアフラガリン類の生産と機能解析

ラッカーゼが没食子酸存在下、緑茶エキスの主要成分であるエピガロカテキンガレート(EGCg)を選択的に酸化し、紅茶の極微量成分であるエピテアフラガリンやエピテアフラガリン 3-O-ガレート（ETFGg）を合成できることを報告した。さらに、ETFGg が、膵臓リパーゼやマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害活性など、肥満や歯周病、癌などを抑制する優れた機能を有する食品素材であることを発見した。我々は、当該反応に適したラッカーゼの探索と同酵素の糸状菌での分泌生産、同酵素による効率的な ETFGg 生産にも成功している。

③ メタゲノムからの効率的な酵素遺伝子の単離とその解析

Screening of Gene-specific Amplicons from Metagenomes(S-GAM)法と命名した PCR を基本技術とするメタゲノムからの効率的な酵素遺伝子のライブラリー構築技術を開発し、工業的に利用できる有用生体触媒を発見し、不斉還元用酵素や新規ラッカーゼの開発において、S-GAM 法の有用性を証明した。

以上、キラル化合物を中心に精密化学品のバイオプロセスによる生産、植物・食品に含まれる微量成分の天然素材からの酵素合成技術など、バイオプロセスに関する幾つかの基盤研究を行ってきたが、これらの技術や成果はグリーンケミストリーやバイオエコノミーのコンセプトに合致するものであり、今後の産学連携の進展による実用化が期待される。

I-2（招待講演）

家庭防疫用ピレスロイドの新たな展開

住友化学株式会社　健康・農業関連事業研究所

森　達哉

New Aspects of Household Pyrethroids

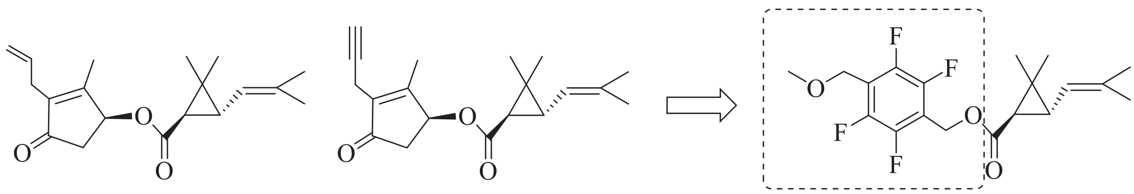
Tatsuya Mori

Health & Crop Sciences Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
4-2-1 Takatsukasa, Takarazuka, Hyogo 665-8555, Japan
morit7@sc.sumitomo-chem.co.jp

Modification of the alcohol moiety of *d*-allethrin and prallethrin originated from pyrethrin I has led the discovery of dimefluthrin. Further modification of the acid moiety of dimefluthrin has led the discovery of metofluthrin and momfluorothrin.

これまで、除虫菊の殺虫成分である天然ピレトリンの構造変換研究が半世紀以上に渡って行われ、様々な特性を有する類縁化合物（ピレスロイド）が数多く上市されてきた。住友化学でも、蚊防除用の代表的なピレスロイドである*d*-アレスリン、プラレトリンなどを開発、上市してきた。

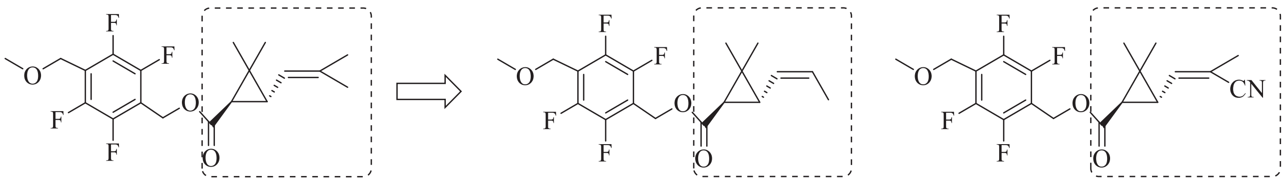
我々は、さらなる高性能化を目指し、酸部分を(1*R*)-trans菊酸に固定して、アルコール部分を種々変換した結果、4-メトキシメチル-2,3,5,6-テトラフルオロベンジル (1*R*)-trans菊酸エステル（ジメフルトリン）が、アカイエカに対して極めて高いノックダウン活性を示し、蚊取り線香、蚊取りマット、液体蚊取り等の加熱蒸散型デバイス全般に適用可能であることを見出した[1]。



d-allethrin　　prallethrin　　dimefluthrin

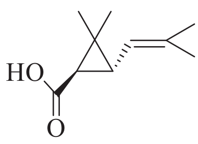
次いで、熱源、電源ともに使用しない全く新しいタイプのデバイスをイメージし、それに適用可能な（常温蒸散性を有する）新たな薬剤の創製を目指した。そして、ジメフルトリンの酸部分を、(1*R*)-transノル菊酸に変換した化合物（メトフルトリン）を合成したところ、所望の性能を有することを見出した[2]。本薬剤は、蒸散性を自在にコントロール（オンオフ）することができる適度な常温蒸散性を有しており、様々な使用場面、用途に向けた商品開発が進められている。

さらに、上記薬剤の基本構造を活かして、エアゾール製剤において“イエバエ、ゴキブリに対して優れたノックダウン活性を有する新たな薬剤”の創製を目指した。そして、ジメフルトリンの酸部分のイソブテニル基のメチル基の1つををシアノ基に変換した化合物（モンフルオロトリン）を合成したところ、所望の性能を有することを見出した[3]。本薬剤は、イエバエおよびチャバネゴキブリに対して、汎用的なエアゾール用ノックダウン剤であるテトラメトリンの約20倍（KT_{50} (min)）の高いノックダウン活性を有するとともに、曝露した供試虫を、ノックダウンした後に速やかに静止させる優れた特性（フリージング効果）を示した。



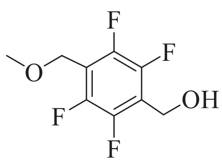
dimefluthrin　　metofluthrin　　momfluorothrin

今回の講演では、*d*-アレスリン、プラレトリンから高性能加熱蒸散剤ジメフルトリンに至る構造改変について、酸成分である(1*R*)-trans菊酸およびアルコール成分の合成例を含めて紹介する。



(1*R*)-trans菊酸

①不斉合成
②天然物からの変換
③光学分割
④不斉水解



さらに、ジメフルトリンのさらなる構造改変により見出された常温蒸散性を有する蚊防除剤メトフルトリンおよび高性能エアゾール用ノックダウン剤モンフルオロトリンの優れた特性について紹介する。

1) T. Mori et al., *Jpn J. Environ. Entomol. Zool.*, 25 (2), 81 (2014).

2) K.Ujihara et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68 (1), 170 (2004).

3) T. Mori et al., *Jpn J. Environ. Entomol. Zool.*, 28 (2), 87 (2017).

I-3（招待講演）

ラジカル反応による複雑分子構築の単純化

東京大学　大学院薬学系研究科
井上　将行

Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products

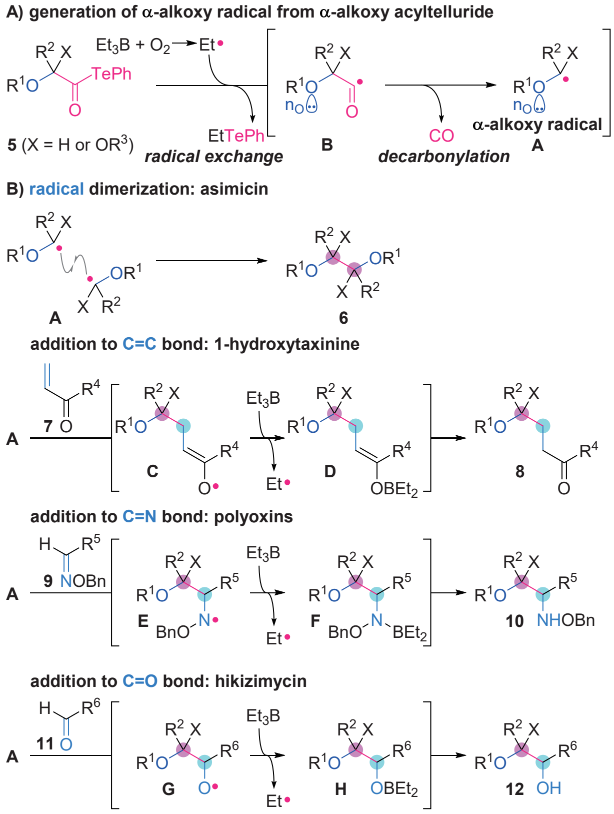
Masayuki Inoue
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
Tokyo 113-0033, Japan
inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Densely oxygenated natural products often exhibit potent bioactivities and are expected to function as selective cellular probes and novel drug leads. Here we describe our efforts to perfect radical-based convergent strategies for generic total syntheses of these exceedingly challenging structures.

天然有機化合物(天然物)は、38 億年にわたる生命の生存競争と進化によって構造最適化された高機能分子であり、標的タンパク質を介して、生命現象をつかさどる様々な信号伝達を制御する。その多種多様な生物活性から、天然物は医薬品として応用され続けている[1]。特に、炭素骨格が高度に酸素官能基化された天然物(高酸化度天然物)の中には、複数の水素結合を介して標的受容体を多点認識することで、強力な生物活性を発現する化合物が数多く存在する。そのため、高酸化度天然物は化学生物学的ツールおよび創薬シード･リード化合物として期待されている。一方、有機合成化学的には、高酸化度天然物の構造は、新戦略および新反応を開発するための理想的なプラットフォームとなる。

このような天然物の全合成には、直線的および収束的合成戦略の双方が適用されてきた[2]。収束的合成は、複数の官能基化された合成中間体(フラグメント)を連結(カップリング)して標的分子を構築する戦略である。標的分子の構造を 1 工程ずつ逐次的に組み上げる直線的合成に比して、一挙に分子の複雑さを増すことができるため、より短い合成経路設計に有利である。さらに、理想的な収束的戦略に基づく全合成の実現は、未知の生物学的機能の評価に対して十分な量の試料を供給できるだけでなく、フラグメントを入れ替えることによって構造類縁体を統一的に合成調達することも可能にする。合成類縁体の構造活性相関(SAR)研究は、分子特有の活性発現に必須な構造部位を特定し、それらの薬物様特性を増強し、新規創薬リード化合物の提供につながる[3]。

しかしながら、官能基化されたフラグメント同士をカップリングする信頼性の高い手法は限られているため、高酸化度天然物の全合成への収束的合成戦略の適用は容易ではない。我々はこれまで、重要な生物活性を持つ高酸化度天然物を標的分子として設定し、収束的合成戦略を基盤とした全合成研究を展開してきた。その際、最も重要となるフラグメントカップリングに、α-アルコキシラジ



Scheme 1. Four Key Reactions of α-Alkoxy Radicals Generated from α-Alkoxyacyl

カルを用いたC–C結合形成反応を適用する新しい方法論を開発し、高酸化度分子の効率的合成を実現してきた。以下に、ラジカル反応を活用した収束的合成戦略の開発と展開について、強力な生物活性と様々な形状の高度に酸素官能基化された炭素骨格を持つ4つの天然物(アシミシン(**1**)、1-ヒドロキシタキシニン(**2**)、ポリオキシン(**3**)、ヒキジマイシン(**4**))を例として紹介する[4,5]。

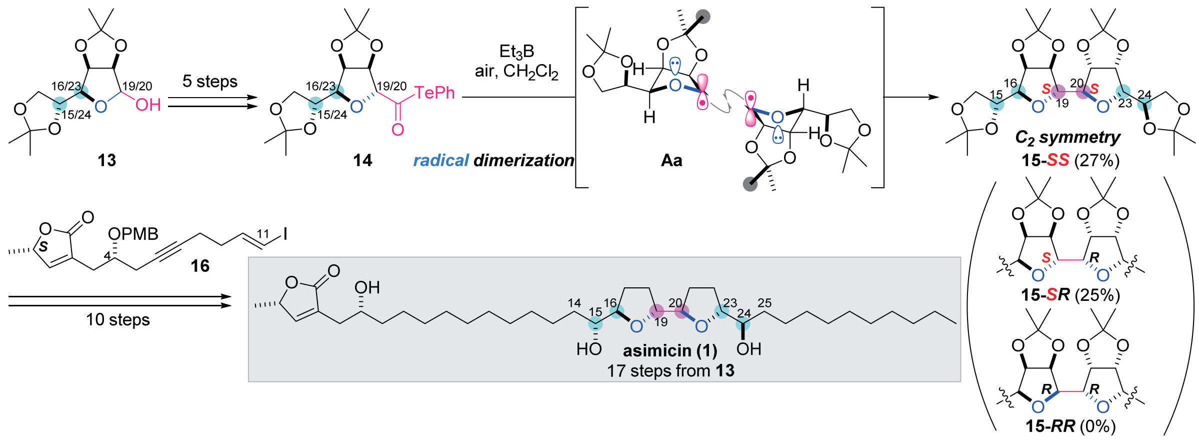
我々は、α-アルコキシアシルテルリド**5**からα-アルコキシラジカル**A**を発生させる新たな方法論を開発した (Scheme 1A)。**5**は空気や光に対して安定である一方、Et_3B/O_2を用いる温和なラジカル交換条件下で弱いC–Te結合が容易に切断され、アシルラジカル**B**へと変換される。さらに、脱一酸化炭素を駆動力として、**A**が生成する。

標的天然物の化学構造**1–4**のさまざまなフラグメントをカップリングするために、4つの異なる方法論を設計･開発した(Scheme 1B)。ラジカル受容体非存在下、ラジカル**A**は二量化し、2倍の官能基を有するラジカル–ラジカルホモカップリング生成物**6**を形成する。本二量化戦略をアシミシン(**1**)の全合成へと応用した。また、求核的なラジカル**A**が電子不足のC=C, C=N, C=O結合に付加し、さらにEt_3Bが生じるラジカル中間体のラジカル補足剤としての機能を果たすことで、それぞれカップリング生成物**8**, **10**, **12**が得られる。まず、エノン**7**に**A**を1,4-付加し、続いてラジカル**C**をEt_3Bで捕捉すると、ホウ素エノラート**D**の生成とプロトン化を経て、**8**が得られる。本戦略を適用し、1-ヒドロキシタキシニン(**2**)の全合成を達成した。次に、ポリオキシン(**3**)とヒキジマイシン(**4**)の全合成のために、オキシム**9**とアルデヒド**11**への**A**の1,2付加を利用した。**A**の付加により生成する不安定なアミジルラジカル中間体**E**とオキシルラジカル中間体**G**は、β-切断による逆反応を経て、容易に**A**へと戻り得る。しかし、この際、Et_3Bは**E**と**G**をより安定な極性中間体**F**と**H**へとそれぞれ直ちに変換する。**F**と**H**の加水分解を経て、それぞれヒドロキシアミン**10**とアルコール**12**を生成物として得る。

アシミシンの全合成[6]

アセトゲニン類はバンレイシ科の植物より単離される500種を超える天然物群であり、幅広い生物活性を有する。アシミシン(**1**、Scheme 2)は、NADH酸化還元酵素に対する強力な阻害活性を有し、がん細胞選択的な抗腫瘍作用を示す。**1**の構造は、中央のC_2対称なビスTHF、2つの脂肪族側鎖および左端の(*S*)-メチル-2(5*H*)-フラノンで構成される。8個の立体中心のうち、6個はビスTHF部分構造に集中している。我々は、高密度に官能基化された**1**のビスTHF部分構造を迅速に構築するために、ラジカル二量化戦略を適用した。

1 に対応する 2 個の立体中心を持つラジカル前駆体 **14** は、市販の d-グルコース誘導体 **13** から 5 工程で容易に導いた。テルリド **14** を空気雰囲気下 Et_3B で処理した。その結果、**14** は C–Te 結合の均等開裂、アシルラジカルからの一酸化炭素の脱離、生じたラジカル **Aa** の二量化を経て、目的の C_2 対称二量体 **15-*SS*** とその立体異性体 **15-*SR*** へと、それぞれ 27%と 25%の収率で変換された。ラジカル形成時に失われる立体化学情報は、二量化反応において、望ましい *SS*-立体選択性(**15-*SS/SR/RR*** = 52 : 48 : 0)を示すように再定義された。**Aa** の嵩高いアセトニド基の反対側から優先的に結合形成が進行したため、立体選択性が発現したと解釈できる。このように、アセトニド基を立体制御因子として用い、**15-*SS*** の立体障害の高い $C(sp^3)$–$C(sp^3)$結合を温和な条件で形成した。続く 10 工程で **15-*SS*** の非対称化と右側アルキル鎖、および(*S*)-メチル-2(5*H*)-フラノン構造を含む左側鎖 **16** の伸長を行い、**1** の全合成を達成した(最長直線工程数：17)。



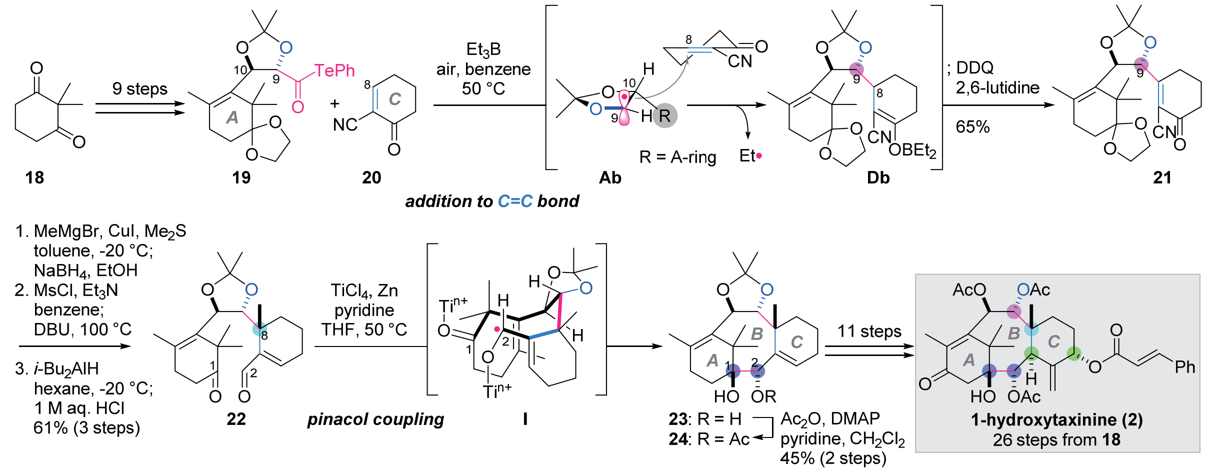
Scheme 2. Total Synthesis of Asimicin

1-ヒドロキシタキシンの全合成[7)]

1-ヒドロキシタキシン(**2**、Scheme 3)は、400 種以上で構成されるタキサンジテルペノイドに属し、マウス白血病 L1210 細胞やヒト表皮がん KB 細胞に対して強力な細胞毒性を示す。**2** は、6 個の酸素官能基で修飾された 6/8/6 縮環炭素骨格(ABC 環)を持つ。**2** の収束的全合成を目指し、分子間および分子内のラジカルカップリング反応を適用した。

アセトニドで保護したトランス-1,2-ジオールを構築するための不斉ジヒドロキシ化を含む 9 工程で、ジケトン **18** を A 環 **19** に誘導した。**19** と **20** を空気雰囲気下 Et_3B で処理すると、立体選択的に所望の sp^3 炭素が構築できた。反応系に DDQ を加えることで C8 位オレフィンを酸化的に再生し、**21** を単一の C9 位立体異性体で得た(65%)。本反応では、α-アルコキシラジカル **Ab** の生成により、C9 位の立体化学情報が一旦消失した **Ab** に対して、エノン **20** が **Ab** の嵩高い置換基の反対側から接近する。次に、生じたオキシルラジカル中間体が Et_3B により補足されホウ素エノラート **Db** を形成した後、DDQ 酸化によってエノン **21** が得られた。続く、**21** への極性 1,4-付加反応による立体選択的な C8 位第四級炭素構築を含む 3 工程の変換でケトアルデヒド **22** を合成した。ここで、C2 位シアノ基は、電子吸引基として 2 つの 1,4-付加受容体 **20** および **21** の反応性を高めるだけでなく、**22** の C2 位アルデヒドの前駆体として有効に機能した。**22** に対して低原子価チタンを作用させると、立体選択的な分子内ピナコールカップリングによる B 環形成が進行し、ジオール **23** が得られた。

本反応では 8 員環を形成しながら 2 個の立体中心(C1,2)を一挙に構築できた。**23** の第 2 級 C2 位ヒドロキシ基を、Ac_2O と DMAP を用いて第 3 級 C1 位ヒドロキシ基存在下、化学選択的にアセチル化し **24** を得た。最後に、位置選択的なシンナモイルエステルの導入を含む 11 工程の C 環部の官能基化を経て、**2** の全合成を総 26 工程で達成した。

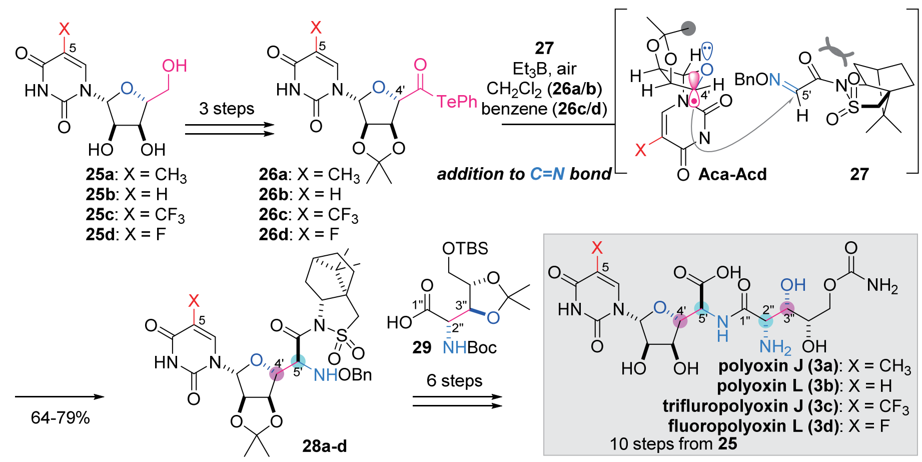


Scheme 3. Total Synthesis of 1-Hydroxytaxinine

Polyoxin J, L およびそのフッ素化アナログの全合成[8)]

ポリオキシン J/L(**3a**/**3b**、Scheme 4)は、ヌクレオシド系の抗生物質であり、植物病原性真菌に対して強力な活性を示す一方で、細菌や哺乳類には無毒である。そのため、ポリオキシン類は全身性真菌感染症の治療薬として有望視されている。これまでに報告されているポリオキシンの SAR 研究では、核酸塩基の C5 位置換基が生物活性に大きく影響することが明らかとなっている。我々は、**3a** および **3b** を合成標的として定めた。また、天然物 **3a**/**3b** の生物学的機能の変調を期待し、C5-CH_3 (**3a**)と C5-H (**3b**)をそれぞれ C5-CF_3 (**3c**)と C5-F (**3d**)に置換した人工類縁体を創製することにした。**3a–3d** は、リボフラノシル α-アミノ酸とカルバモイル化トリヒドロキシ α-アミノ酸が共通しており、ピリミジン核酸塩基のみが異なる。統一的な合成戦略を確立するために、4 種類の非保護ピリミジンを有するリボヌクレオシド **25a–25d** から合成する計画を立てた。

まず、市販のリボヌクレオシド **25a–25d** から、α-アルコキシアシルテルリド **26a–26d** をそれぞれ 3 段階で調製した。鍵となるオキシムへの挑戦的なラジカル付加反応では、カンファースルタム誘導体 **27** を光学活性ラジカル受容体として用いた。**26a–26d** それぞれに対して、**27** と Et_3B を空気雰囲気下、室温で作用させると、C=N 結合へのラジカル付加が



Scheme 4. Total Syntheses of Polyoxins J/L, and Their Fluorinated Analogs

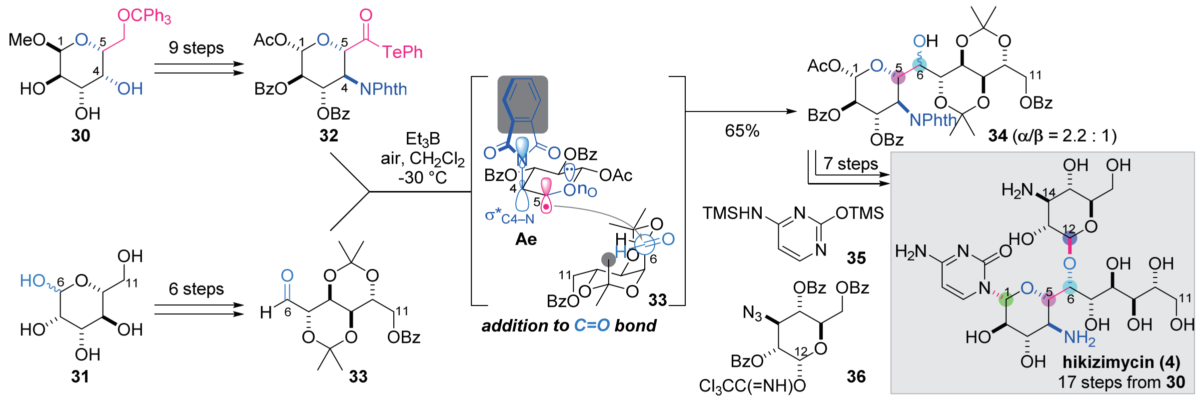
容易に起こり、2 個の不斉中心が立体選択的に導入された付加体 **28a–28d** が 64-79%の収率で生成した。潜在的な反応性のある核酸塩基に影響を与えることなく、目的の立体異性体 **28a–28d** を効率的に形成できたことは、本反応の高い化学選択性および立体選択性を示している。**28a–28d** のラジカル付加時の顕著な立体選択性は、ラジカル中間体 **Aca–Acd** の 3 次元的構造によって説明できる。5/5-シス縮環した **Aca–Acd** のメチル基が、上面を塞いでいるため、反対側の面からオキシム **27** が接近し、C4'位の立体中心を形成する。一方、**27** のスルホンアミド酸素原子は、エネルギー的に最も有利な構造である C=O 結合に垂直に配向し、上面からのラジカル付加を阻害する。その結果、ラジカル種 **Aca–Acd** は、**27** の下面から C=N 結合に付加し、C5'位立体中心が選択的に形成される。

最終的に、共通のアミノ酸構造 **29** と **28a–28d** とのアミド縮合およびカルバモイル化を含む 5 工程で、天然ポリオキシン **3a/3b** と、フッ素化誘導体 **3c/3d** を全合成した(最長直線工程数：10)。生物活性評価の結果、C5-CH_3(**3a**)および C5-H(**3b**)を CF_3(**3c**)および F(**3d**)に構造変化させることで，抗菌スペクトルが大きく変化することを見出した。

ヒキジマイシンの全合成[9)]

ヒキジマイシン(**4**、Scheme 5)は、シトシン塩基、3-アミノ-3-デオキシグルコース(カノサミン)、そして 1 個のアミノ基と 10 個のヒドロキシ基を持つ複雑な 4-アミノ-4-デオキシウンデコース糖(ヒコサミン)からなるヌクレオシド系抗生物質である。これらの特異な構造的特徴のため、**4** はヌクレオシド系抗生物質の中で最も合成困難な化合物である。天然物 **4** は、タンパク質合成におけるペプチド形成反応を阻害し、様々な寄生虫に対して強力な駆虫剤として作用する。我々は、α-アルコキシラジカルとアルデヒドのラジカルカップリング反応により、ヒコサミン構造を収束的に構築する計画を立てた。

D-ガラクトース誘導体(**30**)と D-マンノース(**31**)から，ラジカル前駆体である α-アルコキシアシルテルリド **32** とラジカル受容体であるアルデヒド **33** を、それぞれ 9 工程と 6 工程で調製した。**32**, **33**, Et_3B の混合物に対し-30℃で空気を注入すると、所望のヒコサミン構造 **34-α** とその C6 位異性体 **34-β** が合わせて 65%の収率で得られた(**34-α**/**34-β** = 2.2 : 1)。すなわち、立体障害の高い C(sp^3)–C(sp^3)結合を立体選択的に形成することで、10 連続した立体中心を持つ **34-α** が構築された。本反応においては、Et_3B が化学的に不安定なオキシルラジカルを捕捉することが鍵となっている。



Scheme 5. Total Synthesis of Hikizimycin

本立体選択性は、**Ae** と **33** に戦略的に導入した保護基の 3 次元的構造によって制御されている。ピラン **Ae** は、二次軌道相互作用により安定化するような舟形配座をとる。ゆえに、**Ae** は **33** に対して、嵩高い C4-NPhth が張り出した分子上面ではなく、下面からのみ接近し、C5 位立体化学を規定する。一方 **Ae** は、6/6-シス縮環したアセトニドのメチル基との大きな立体反発を回避する様に **33** に接近し、所望の C6 位立体選択性を発現した。**34-α** の複雑な化学構造にシトシン部位 **35** とカノサミン部位 **36** を段階的に導入し、次いで保護基を除去することで、**4** の全合成を達成した(最長直線工程数：17)。

おわりに

天然物全合成は、新反応と新戦略を開発する原動力である。本要旨では、当研究室での高酸化度天然物の全合成のためのラジカル反応を基盤とした様々な戦略を述べた。ここで開発した官能基許容性が高い収束的合成戦略は、複雑な分子構造を容易に合成可能な多官能基化されたフラグメントから 1 工程で構築できる。用いる反応の広い基質適用範囲、単純な試薬条件および温和な反応条件ゆえに、これらの強力な収束的合成戦略は、新しい逆合成解析を可能とし、高酸化度天然物の迅速な全合成に寄与するはずである。

医薬品の新規ケミカルスペースの探索には、高酸化度天然物やその誘導体の自在な供給が必要となる。しかしながら、構造的に多様かつ複雑な天然物群の全合成は未だルーチンワークには程遠い。したがって、収束性を最大限に高め、カップリング後の官能基変換を最小限に抑えた、より穏やかで、より強力で、より信頼性の高い反応および方法論が引き続き開発されることが不可欠である。本要旨で紹介したような、収束的合成戦略の継続的な進化が、高酸化度天然物を基盤とした医薬品開発プロセスを加速させると我々は信じている。

謝辞

本研究は東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室に所属する学生諸氏、および長友優典講師、藤野遥助教とともに行ったものです。彼らの努力に敬意と謝意を表します。日本学術振興会の支援に感謝いたします。

参考文献

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
2. Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207–9231.
3. Itoh H.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10002–10031.
4. Inoue M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 460–464.
5. Nagatomo, M.; Inoue M. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 595–604.
6. Kawamata, T.; Yamaguchi, A.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18907−18912.
7. Imamura, Y.; Yoshioka, S.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2019**, *58*, 12159−12163.
8. Fujino, H.; Nagatomo, M.; Paudel, A.; Panthee, S.; Hamamoto, H.; Sekimizu, K.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2017**, *56*, 11865− 11869.
9. Fujino, H.; Fukuda, T.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2020**, *142*, 13227−13234.

I-4（招待講演）

コンセプト実現に向けた製法開発の取り組み

田辺三菱製薬（株）サプライチェーン本部　製品技術研究所
○山上高史

Our Approach to Design a Manufacturing Method for Commerial Process with Concepts

Takafumi Yamagami*
CMC Production Technology Laboratories, Production Technology & Supply Chain Management Division,
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8505, Japan
yamagami.takafumi@mk.mt-pharma.co.jp.

Our challenge is to develop a valuable commercial process having concepts to supply drug product with a high quality. Our proposed concepts mean shorter supply times, repeatable high quality, and cost savings. This presentation will provide an example of process development for a PDE10A inhibitor.

医薬品を必要とするすべての人のもとに供給するには，調達，製造，物流，販売のサプライチェーン全体のプロセスを構築する必要があり，我々は上市後のプロセスを理想の状態にするための製法開発に取り組んでいる．「高品質での安定生産」と「低コストでの安定供給」を両立できるプロセスが理想の状態であり，有効性・安全性を示す医薬品を恒常的に生産できること，必要量を低コストで生産できることが上市後の製法に我々が求めるコンセプトである．また，物流面での低コストを考えると，欠品や過剰在庫による廃棄を避けられるような，短期間で調達できる原材料を用い，短期間で高品質の医薬品を生産できる製法も魅力があると思われる．以上のような製法を具体的に設計し，理想のプロセスを実現する製法を開発していくことが我々の目標となる．その一方で，プロセスの状態は製法だけでなく，使用する原材料，生産する設備，並びにサプライチェーンに関わる人にも影響を受けるものであり，治験薬製造等の結果も鑑みた上で製法を評価，改善していくことも重要であると思われる．そこで，我々は上市までに製法を進化させ，3 段階目に設計した製法が上市後の理想のプロセスを実現させることを目標とし，一連の製法開発に取り組んでいる．

我々研究所が最初に開発する製法は，開発期間中の治験薬供給の律速をなくし，開発計画を前倒すことを目的としたものであり，高品質の治験薬（医薬品）を必要期日までに必要量供給できる状態にすることが目標となる．具体的には，第 I 相臨床試験への移行承認が得られた後，第 I 相臨床試験を取り進めるための治験薬を入手することが試験開始の律速とならないように，高品質の医薬品を迅速に供給するための製法を設計し，第 I 相臨床試験向けの GMP 製造開始前までに実験検討を完了させている．高品質の治験薬とは，GLP 毒性試験等で安全性が確認された検体サンプルの品質と同程度，もしくは同等以上の化学純度を示す原薬を用いた簡易製剤が目標の溶出挙動を示す状

態であり，そのために必要となる原薬の生産量はキログラム以上を想定している．創薬で見出された小スケール製法は，原材料のリードタイムが長い，不純物を低減するための精製操作が多い，などキログラム以上の必要量を供給する際に，調達と製造の期間を長期化させる要件が存在している．これらの要件は生産準備を前倒しで取り進めることによって解決できるものの，医薬品開発の成功確率が低いことを考えると，GLP 毒性試験等の結果が全て出揃った後の判断に基づき，生産準備を取り進める施策を選択することが経営的視点からは望まれる．その一方で，臨床計画が最短期間で設定された場合においても，治験薬供給が律速となる開発計画の遅延は避けたいことであり，そのために我々は生産準備が本格的に取り進められる前に，原材料をリードタイムが短い既成化学製品に切り替える，医薬品まで変換する単位操作を削減する，等によって供給までの期間を短縮できる製法を探索している．製法開発のための検討期間は開発の状況，原材料の納期，製造サイトの場所，等にも影響されるが，製法開発に利用できる時間は短いため，最終中間体の不純物量を低減する条件，最終反応での副生成物を抑制する条件，原薬を単離する条件を確立することを優先している．また，労働災害による製造の中止，目標収量未達による再製造，等による遅延トラブルは起こさないように，反応時の発熱挙動や物質の熱安定性を事前に評価し，製造に用いる最終製法で設定された条件が安全かつ確実に必要量以上の治験薬を生産できる範囲内であることを確認している．

2 段階目に開発する製法は，「高品質での安定生産」を実現することを目的としたものであり，1 段階目の製法から取得した医薬品に基づいて「高品質」を定義し，「恒常的に」生産できる状態にすることが目標になる．我々は 1 段階目の製法から得られた原薬の不純物プロファイルから最終中間体の品質目標を設定し，既成化学製品から最終中間体までの変換ルートを再設計することによって，最終中間体以前の上流工程の中間体から品質を制御することを考えている．具体的には，保管・輸送時の安定性があり，規格試験での品質管理が可能な中間体を出発物質として選択し，官能基選択的に反応できる中間体を設計している．また，品質低下を起こさない操作パラメーターの範囲を検証し，品質不適品が発生しない頑健性の高いプロセス条件を設定している．

3 段階目に開発する製法は，「低コストでの安定供給」を実現することを目的としたものであり，医薬品の高品質の恒常性を維持しつつ，供給にかかるコストを目標原価まで下げることが目標となる．例えば，安価な試薬，溶媒への変更，仕込当量の低減，収率の向上，等によって医薬品の生産に必要となる原材料の使用量が低減される条件を追求している．さらに，単位操作の順番を効率的に組み替える，大型設備によって単位操作 1 バッチ当たりの処理量を増加させる，フロー法による連続処理する，など作業効率を高めるための施策を関係者とともに立案しながら，更なる原価低減を可能とするための製法を設計し，生産サイトと共同で開発することにも挑戦している．

以上のように，我々は開発段階の治験薬製造を通じて，3 段階の製法開発に取り組み，上市後のサプライチェーンに「高品質での安定生産」と「低コストでの安定供給」を両立させたプロセスを実装させることに挑戦している．本発表では，本施策で 2 段階目までの製法開発を取り進めた PDE10A 阻害薬のプロセス開発事例について紹介する．

I-5（招待講演）

トリフルオロメチルピリジン（TFMP）誘導体の合成
および生理活性物質開発の潮流

石原産業（株）有機製造部[1)]
バイオサイエンス事業本部[2)]、ヘルスケア事業本部[3)]
○中山仁志[1)]・塚本正満[2)]・安東孝芳[2)]・中村忠司[2)]・木村博彦[3)]

Synthesis of trifluoromethylpyridine derivatives and the developmental trend of active ingredients as key structural motif

Hitoshi Nakayama*, Masamitsu Tsukamoto, Takayoshi Ando, Tadashi Nakamura, Hirohiko Kimura
Organic Manufacturing Devision, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,
1 Ishihara-cho, Yokkaichi, Mie 510-0842, Japan
hi-nakayama@iskweb.co.jp

We will focus on trifluoromethylpyridine(TFMP) compounds among organofluorine compounds, and outline the synthesis of their derivatives and their application as bioactive substances in pesticides, pharmaceuticals and related industries.To date, more than 20 TFMP-containing pesticides have been approved for use worldwide and are being effectively used for the main purpose of crop protection. In recent years, the development and approval of TFMP derivatives as pharmaceuticals and veterinary drugs have made remarkable progress, and many related candidate compounds are in clinical development.

The biological activity of the TFMP derivative is fused with the characteristics of the pyridine ring and the characteristics of the trifluoromethyl group, and has the potential to express various physiological activities. A variety of structural conversions are possible, and it is expected that many new TFMP applications will continue to advance in the future.

農薬、医薬、および機能性材料の分野における近年の進歩は、フッ素含有有機化学物質の開発によって多くが可能となり、その関連化学物質の開発はますます重要な研究トピックになっている。本講演では、有機フッ素化合物のうち、特にトリフルオロメチルピリジン（TFMP）化合物に的を絞り、農薬や医薬および関連業界における、その誘導体の合成および生理活性物質としての応用の概要を説明します。

作物保護の関連業界で過去 20 年間に発売された農薬のうち 50%以上が、その化学構造中にフッ素原子を有しています。さらに、現在市販されているフッ素含有農薬の約 40%にトリフルオロメチル基が含まれているため、TFMP 化合物はフッ素化合物の重要なカテゴリーとなっています。

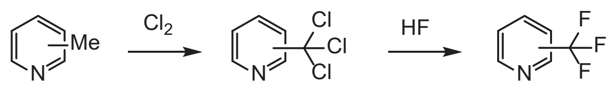
フッ素原子は立体サイズが水素原子に次いで小さく、電気陰性度は全元素中で最も大きい（3.98）

という特徴を有しています。また、炭素−フッ素結合は他の炭素−ハロゲン結合に比べて比較的短く強い共有結合を有するため、フッ素のハメット定数（σp；0.06）は水素（同 0.00）とほぼ同じです。一方、興味深いことに、トリフルオロメチル基の電気陰性度は 3.46 で、そのハメット定数は 0.54 であり、フッ素とは異なりトリフルオロメチル基が強い電子吸引性基であることを示しています。したがって、化合物の開発過程で、トリフルオロメチル基は純粋に脂溶性の高い電子求引性基として扱うことができます。

TFMP 誘導体の生物活性は、トリフルオロメチル基の物理化学的特性のみならずピリジン環の特性とも融合し、生体分子との相互作用において、ミミック（擬似）効果、極性効果、疎水性効果、さらにはブロック効果など、ピリジン環上の結合部位とも関係して、様々な生理活性を発現する可能性を秘めています。

そういった理由から、トリフルオロメチル基を芳香環に導入するための合成方法の開発には、今なお多くの努力が払われています。トリフルオロメチル基を持つ芳香族化合物の最初の合成は、1898 年に Swarts によって報告され、ベンゾトリクロリドを三フッ化アンチモンで処理してベンゾトリフルオリドが得られています。その後、フッ化水素を使用した同じ変換が、1930 年代に液相反応条件下で達成されました。

1947 年には、ベンゾトリフルオリドと同様の合成手法によってピリジン環にトリフルオロメチル基を導入することで、トリフルオロメチルピリジン（TFMP）の合成が最初に報告されました。これには、ピコリンを出発物質とする塩素化とフッ素化の工程が含まれます（スキーム）。



Scheme . Liquid-phase synthesis of TFMP

TFMP とベンゾトリフルオリドの物理化学的特性の比較においては、疎水性定数に大きな差（例えば 3-(トリフルオロメチル)ピリジン 1.7 vs ベンゾトリフルオリド 3.0）があり、TFMP 含有化合物には、新たな生理活性、毒性の低減、優れた体内移行性、また時には望ましい選択性など、多くの利点の創出が期待されます。それ故、TFMP の合成を達成するためにも多くの努力がなされてきました。なかでも、工業生産スケールの原料として十分な TFMP を得るためには、実用的な大規模工業生産プロセスを確立することが重要です。

本講演では、TFMP の工業生産とさまざまな農薬や医薬品、動物薬分野における応用例、およびその製造における利用例を紹介いたします。

以上

参考文献）

M. Tsukamoto, T. Nakamura, H. Kimura and H. Nakayama: Synthesis and application of trifluoromethylpyridines, as a key structural motif in active agrochemical and pharmaceutical ingredients.
J. Pestic. Sci. **46**(2), 125–142 (2021)

I-6（招待講演）

グリーンケミストリーを指向した超原子価ヨウ素触媒の開発研究

富山大学　学術研究部　薬学・和漢系（薬学）
○矢倉隆之

Development of Novel Hypervalent Iodine Catalysts for Green Chemistry

Takayuki Yakura*
Fuculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan
yakura@pha.u-toyama.ac.jp

Catalytic hypervalent iodine oxidation reactions of phenols and alcohols with iodoarene-Oxone system were developed. Oxone ($2KHSO_5$•$KHSO_4$•K_2SO_4) is well known as a safe and inexpensive oxidant. 4-Iodophenoxyacetic acid (IPAA) is efficient for the phenol oxidations. IPAA is commercially available and it is so soluble with a weak alkaline solution, such as saturated sodium bicarbonate solution, that it is easy separable from the product. 2-Iodobenzamide (IBamide) is efficient for the alcohol oxidations. The oxidation reaction using IBamide with Oxone can be carried out at room temperature. The other two unique catalysts were also developed.

最も基本的な有機反応の一つである酸化反応では，これまで有害なクロムや鉛，水銀，マンガンなどの重金属を含む酸化剤が一般的に用いられてきた。そのため，反応後の重金属廃棄物の処理や生成物への混入に細心の注意が払われている。しかし，ごく微量（検出限界以下）といえども，いったん環境下に放出される（生物体内に入る）と，これらは蓄積され，やがては環境（健康）問題にまで拡大する危険性をはらんでいる。超原子価ヨウ素化合物は毒性が低く，取扱いが容易であるため，40 年程前より，重金属酸化剤に代わる酸化剤として注目されてきたが，最近はこれら独自の新反応が次々と開発され，現在の有機合成化学において無くてはならない反応剤となっている。代表的な超原子価ヨウ素化合物として，ヨードベンゼンジアセタート（PIDA），ヨードベンゼンビス（トリフルオロアセタート）（PIFA），Dess-Martin ペルヨージナン（DMP），2-ヨードキシ安息香酸（IBX）などがよく用いられている（Fig. 1)。しかしながら，超原子価ヨウ素化合物使用への転換もグリーンケミストリーの観点からはまだまだ環境調和型とは言えない。なぜなら，これらを用いる反応は化学量論反応であり，基質と当量の有機ヨウ素化合物が副生するため，生成物との分離操作が必要となり，大量の有機ヨウ素化合物が廃棄物となるからである。また，超原子価ヨウ素化合物は高価であるとともに，潜在的な爆発性を持っていることも問題として挙げられる。

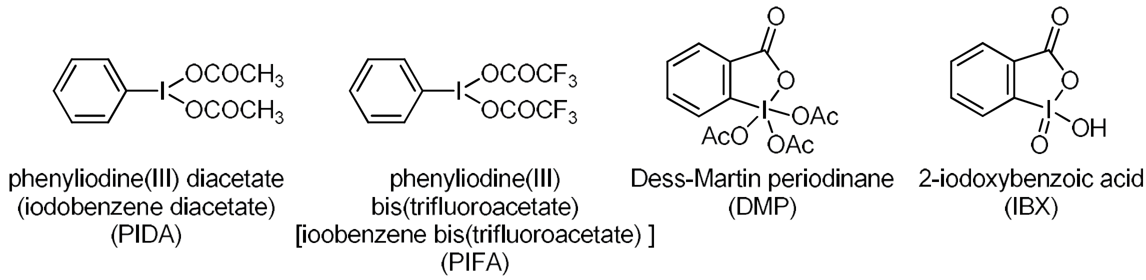


Fig. 1 Representative hypervalent iodine compounds.

これらの問題に対して，超原子価ヨウ素化合物の触媒化が一つの解決策となる（Fig. 2）。[1] この方法は，酸化反応後に副生する有機ヨウ素化合物を他の共存する環境への負荷のより小さな酸化剤により再び超原子価へ酸化して反応に用いられる。触媒反応であるため，用いられるヨウ素化合物は最小量に抑えられ，分離や廃棄が簡便となる。

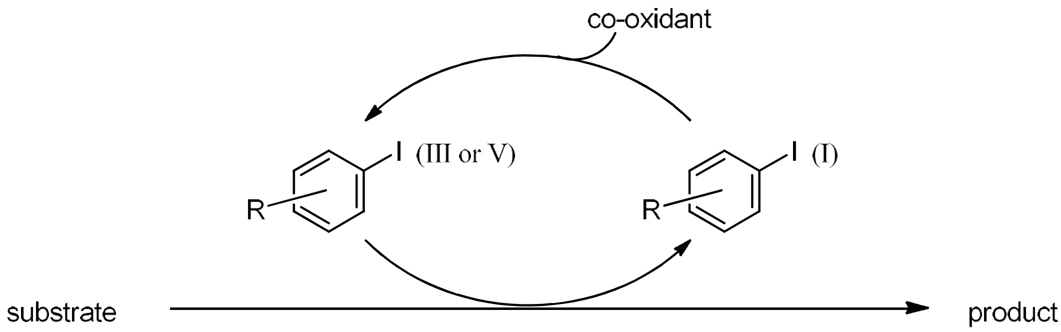


Fig. 2 Catalytic hypervalent iodine system.

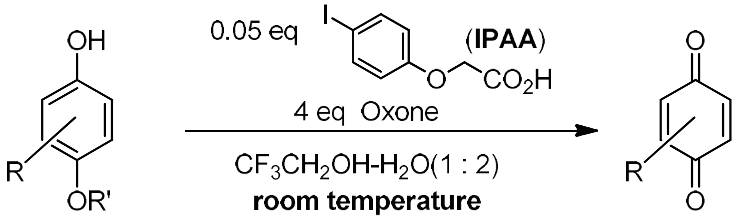
2005，2006 年になって *m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) あるいは無機酸化剤であるオキソン ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) を用いて系内でそれぞれ３価あるいは５価のヨウ素を発生させる触媒的超原子価ヨウ素酸化反応が相次いで報告された（Scheme 2）。しかし，*m*CPBA を用いる方法では，当量の *m*-クロロ安息香酸が有機廃棄物となる。一方，オキソンを用いる方法では，触媒量とはいえ，爆発性のある５価のヨウ素化合物を 70 °C で加熱するという危険性を持っており，まだまだ改良すべき点が残されていた。しかし，これらの報告を契機に多くの触媒反応が開発され，*m*CPBA やオキソンだけでなく過酸化水素や過酢酸など他の共酸化剤の使用も発表されている。

我々の研究室では効率的で安全な超原子価ヨウ素酸化反応の開発を目指し，ヨードアレーン触媒と共酸化剤のオキソンの組み合わせ酸化条件を検討した。なぜなら，オキソンは安価で安定で取り扱いが容易な酸化剤であり，カリウムを用いた無機酸化剤であるため，その廃棄も問題が少ないからである。また，安定な無機酸化剤，超原子価酸化剤といえども，酸化剤はそれ自身が危険物であり，潜在的な爆発性を持っているため，高温条件を避ける方が良い。そのため，室温で反応が進行する反応系の開発にこだわって触媒開発をおこなった。ヨードアレーンとオキソンを用いるフェノール類の酸化およびアルコール類の酸化について検討をおこなった結果，ヨードアレーンの置換基を修飾することにより，室温でこれらの酸化反応が進行することを見出し，以下に示す新規なヨードアレーン触媒を開発した。

１．フェノール類の酸化触媒 IPAA

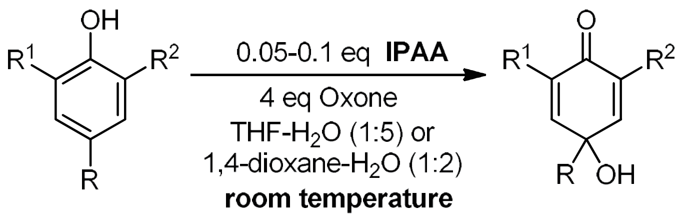
1.1　4-アルコキシフェノールの *p*-キノンへの酸化 [2)]

4-アルコキシフェノール類の超原子価ヨウ素酸化によるキノン類の合成は，30 年前の PIFA をもちいる等量反応の報告以来，類似の反応が数多く報告され，有効なキノン合成法の一つとなっている。我々は，本反応の触媒化を検討した。ヨードアレーンのベンゼン環上の置換基効果がみられ，4 位に電子供与性基が反応を加速することを，見出した。中でも 4-ヨードフェノキシ酢酸（4-iodophenoxyacetic acid, **IPAA**）とオキソンの組み合わせが有効であり，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液による洗浄により，容易に触媒を除去できることを見出した。0.05 当量の **IPAA** と 4 当量のオキソンを用いてトリフルオロエタノールー水中での様々な 4-アルコキシフェノール類の酸化反応が室温で進行し，高収率で対応する *p*-キノン類が得られた。



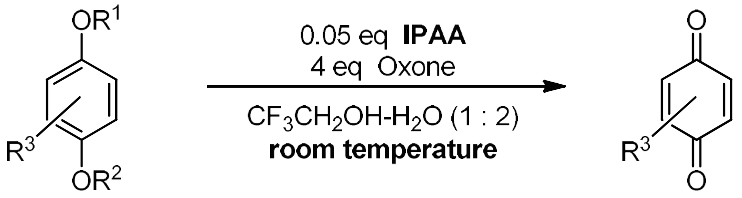
1.2　4-アルキルフェノールの *p*-キノールへの酸化 [3)]

4-アルキルフェノールの *p*-キノールへの酸化反応は 3 価のヨウ素化合物を用いる当量反応においてすでに達成されているが，基質によっては中間体がポリマー化して収率が低下する場合がある。我々は 0.05〜0.1 当量の **IPAA** および 4 当量のオキソンと室温で反応させると，高収率で *p*-キノールが得られることを見出した。興味あることに溶媒として，テトラヒドロフラン（THF）や 1,4-ジオキサンやなどのエーテル系溶媒が適していた。



1.3　*p*-ジアルコキシベンゼンの *p*-キノンへの酸化 [4)]

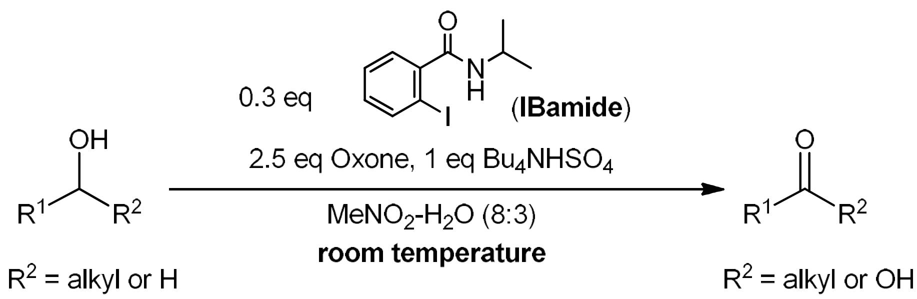
複雑な構造のキノン類合成にはフェノールより反応性の低いジアルコキシベンゼン類を用いる方が有効である。3 価のヨウ素化合物 PIFA を用いる酸化反応がすでに報告されており，単純な *p*-ジメトキシベンゼンの反応の場合，セリウム酸化剤より格段に優れていることが示されている。4-アルコキシフェノール類の酸化の場合と同様に，0.05 当量の **IPAA** と 4 当量のオキソンをトリフルオロエタノールー水 (1:2) 中室温で反応させると高収率で対応する *p*-キノン類が得られた。



２．アルコール類の酸化触媒 **IBamide, IBaAA**

2.1 第一級および第二級アルコールの酸化 [5)]

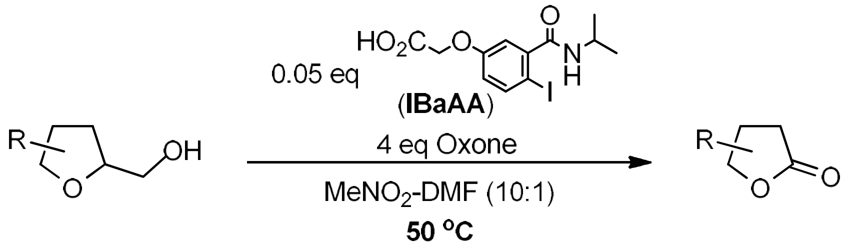
アルコールの酸化反応においては，以前より 2-ヨード安息香酸の触媒的利用が報告されており，アルコール類を触媒量の 2-ヨード安息香酸およびオキソンと 70 ℃で反応させると，対応するカルボニル化合物が得られる。その後もいくつかのグループが新規なヨードアレーン触媒を報告している。そこで，**IPAA**－オキソンを用いてアルコール類の酸化を検討したが，アルコールの酸化反応は進行しなかったため，我々も 2-ヨード安息香酸と同様に 2-位に電子求引性基を導入することとし，他の機能の導入を可能にできるアミド基を用いることにした。その結果，イソプロピル 2-ヨード安息香酸アミド（*N*-isopropyl-2-iodobenzamide, **IBamide**）が有効で，**IBamide**－オキソン系を用いると室温でアルコール類を酸化できることがわかった。**IBamide** と 2-ヨード安息香酸の反応性を比較すると，興味深いことに，70 ℃での反応では 2-ヨード安息香酸の方が反応性が高いが，室温では **IBamide** の方が反応性が高いことがわかった（2-ヨード安息香酸は室温では反応しなかった）。また，4-位にアミド基を持つ場合には酸化反応は起こらず，ヨウ素とアミド基がオルトの関係に配置されていることが高い反応性の発現に極めて重要であることが示唆された。



2.2 テトラヒドロフラン-２-メタノール類の酸化的開裂 [6)]

テトラヒドロフラン-2-メタノールからγ–ラクトンへの変換は生物活性分子の合成にしばしば用いられている。直接的な酸化開裂はこれまでにいくつか報告例があるものの，いずれも過剰量のクロム酸化剤と高温が必要で，ラクトンの収率も良くない場合がある。そのため，段階的にラクトンへと変換する方法がしばしば用いられる。そこで，**IBamide**－オキソン系を検討したところ，0.1 当量の **IBamide** と 5 当量のオキソンを DMF 中室温で反応させると 25 時間で γ–ラクトンが得られた。しかし，反応時間が長く，収率が 70％程度にとどまったこと，さらに生成物と触媒の分離が面倒で

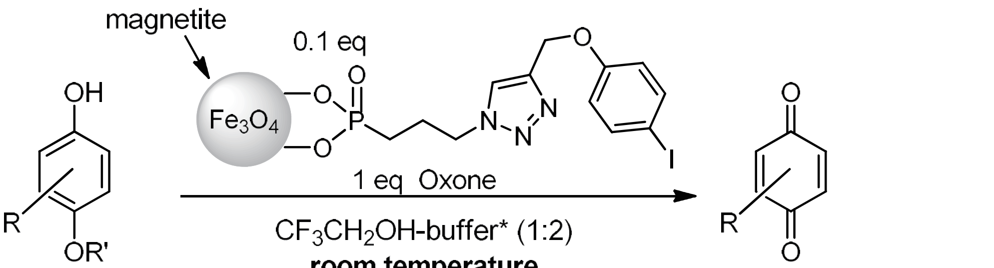
あったことから，さらなる反応の効率化と分離の簡便さの向上を目指し，ヨウ素のパラ位に電子供与性で弱アルカリ性水溶液に可溶なオキシ酢酸基を導入した **IBaAA** を合成した。すると，0.1 当量の **IBaAA** と 4 当量のオキソンをニトロメタン－DMF (10:1) の混合溶媒中, 50 °C で反応させると，高収率で γ–ラクトンが得られた。



３．その他の触媒

3.1 磁性鉄ナノ粒子担持触媒 [7)]

ヨードベンゼン型酸化触媒の回収・再使用をより容易にするために，磁性鉄ナノ粒子への固定化を検討した。磁性鉄ナノ粒子担持型触媒は均一系触媒および不均一系触媒のそれぞれの長所を併せもち擬均一系触媒と呼ばれる。これは反応溶媒に不溶な不均一系触媒であるが，ナノ粒子であるため触媒の表面積が大きく，均一系触媒に匹敵する反応性を有している。また，触媒が磁性を持つため外部からの磁石による吸着が可能であり，上澄み液と容易に分離できるため，ろ過すら不要であるという特長をもっている。そこで，リン酸エステルをリンカーとしてマグネタイト（Fe_3O_4）とフェノール酸化に有効な **IPAA** とを連結させて鉄ナノ粒子担持ヨードアレーン触媒を合成した。触媒は **IPAA** とほぼ同等の触媒活性を示し，オキソン存在下，*p*-アルコキシフェノールを対応する *p*-ベンゾキノンへと高収率で変換した。反応終了後は磁石で触媒を固定し傾瀉するだけで容易に触媒と生成物とを分離できた。徐々に反応時間が延長するものの触媒を 8 回使用することができた。

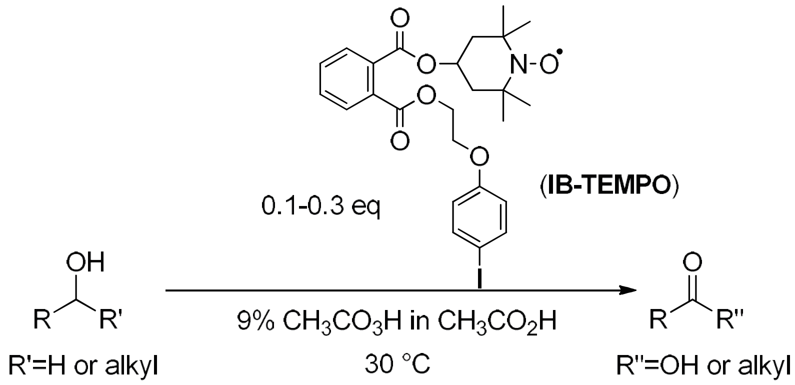


* buffer: 0.1 M phosphate buffer

3.2 ヨードベンゼン・2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) 複合触媒（IB-TEMPO）[8)]

共酸化剤として過酢酸を用い，これがヨードベンゼン部を酸化して超原子価ヨウ素種とし，生成

した超原子価ヨウ素部分が TEMPO のヒドロキシルアミン部をオキソアンモニウムカチオンへと酸化し，これがアルコールを酸化するという新しい触媒（**IB-TEMPO**）を開発した。



おわりに

我々が見出したいくつかのヨードアレーン触媒を紹介した。しかし，触媒効率はまだまだ満足できるものではなく，さらに高活性な触媒へと改良を重ねていく必要がある。ヨードアレーン触媒が複雑な天然物の全合成や工業的プロセスの現場で使われる反応へと発展することを願っている。

References

1) (a) T. Dohi, Y. Kita, *Kagaku (Kyoto, Japan)*, **61**, 68 (2006); (b) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4402 (2006); (c) M. Ochiai, K. Miyamoto, *Eur. J. Org. Chem.*, 4229 (2008); (d) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.*, 2073 (2009); (e) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.*, 2086 (2009); (f) F. V. Singh, T. Wirth, *Chem. Asian J.*, **9**, 950 (2014).
2) (a) T. Yakura, T. Konishi, *Synlett*, 765 (2007); (b) T. Yakura, Y. Tian, Y. Yamauchi, M. Omoto, T. Konishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 252 (2009).
3) T. Yakura, M. Omoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 643 (2009).
4) (a) T. Yakura, M. Omoto, Y. Yamauchi, Y. Tian, A. Ozono, *Tetrahedron*, **66**, 5833 (2010); (b) T. Yakura, Y. Yamauchi, Y. Tian, M. Omoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1632 (2008).
5) (a) T. Yakura, A. Yamada, N. Noda, T. Fujiwara, H. Nambu, *Asian J. Org. Chem.*, **3**, 421 (2014); (b) T. Yakura, T. Fujiwara, A. Yamada, H. Nambu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 971 (2018).
6) (a) T. Yakura, Y. Horiuchi, Y. Nishimura, A. Yamada, H. Nambu, T. Fujiwara, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 869 (2016); (b) T. Yakura, T. Fujiwara, H. Nishi, Y. Nishimura, H. Nambu, *Synlett*, **29**, 2316 (2018).
7) H. Nambu, I. Shimokawa, T. Fujiwara, T. Yakura, *Asian J. Org. Chem.*, **5**, 486 (2016).
8) T. Yakura, A. Ozono, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 855 (2011).

I-7（招待講演）

炭素不活性結合の活性化を鍵過程とする複素環合成

大阪大学大学院工学研究科
○茶谷直人

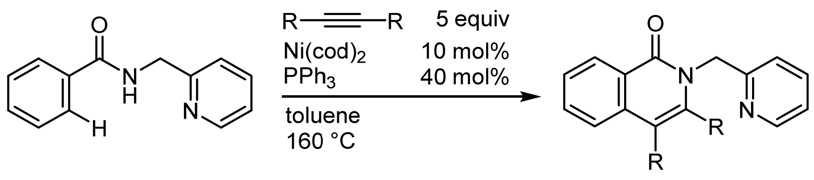
Synthesis of Heterocycles via the Activation of Unreactive Bonds as a Key Step

Naoto Chatani*
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan
chatani@chem.eng.osaka-u.ac.jp

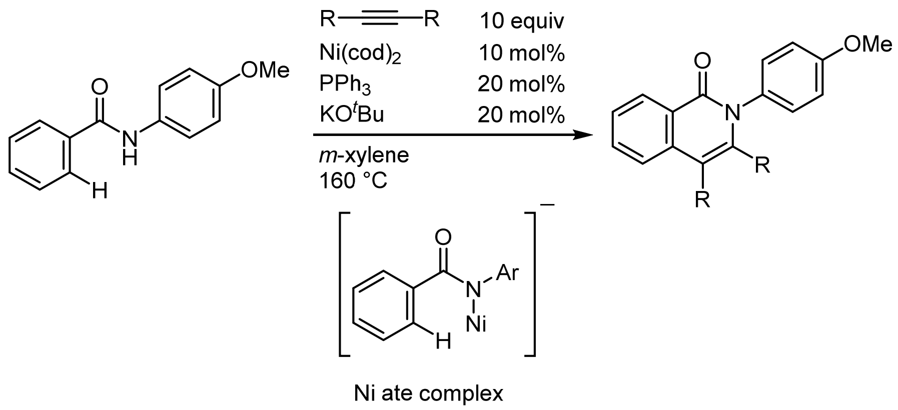
The Ni-catalyzed reaction of *ortho*-fluoro-substituted aromatic amides with alkynes results in C-F/N-H annulation to give 1(2H)-isoquinolinones. A key to the success of the reaction is the use of a base to abstract a proton from amide nitrogen atom. The reaction proceeds even in the absence of a ligand and under mild reaction conditions (40-60 °C). The reaction was also applicable to phenoxy (C-O bond activation), carbamate (C-O bond activation), methylthio (C-S bond activation), and cyano (C-CN bond activation) groups as leaving groups in place of F.

有機化合物は、炭素－水素結合、炭素－炭素結合、炭素－ヘテロ原子結合など様々な結合から成り立っている。われわれは、それらの化学結合を切断し、そして有機基を新たに付与することで様々な機能や活性をもった有機化合物を合成し、世の中に供給することで社会に貢献してきた。しかし、われわれは、すべての結合を有機合成反応に利用してきたわけではない。数ある結合のなかで、使いやすい結合、つまり反応性の高い結合だけを使ってきた。もし、反応性の低い結合が、自由自在に有機合成化学に使うことができれば、有機合成化学の方法論の多様化が可能となる。つまり、有機合成化学には、まだ多くの可能性が残されている。本講演では、不活性な結合の活性化を利用した複素環合成およびその関連反応についてわれわれの最近の成果を紹介する。

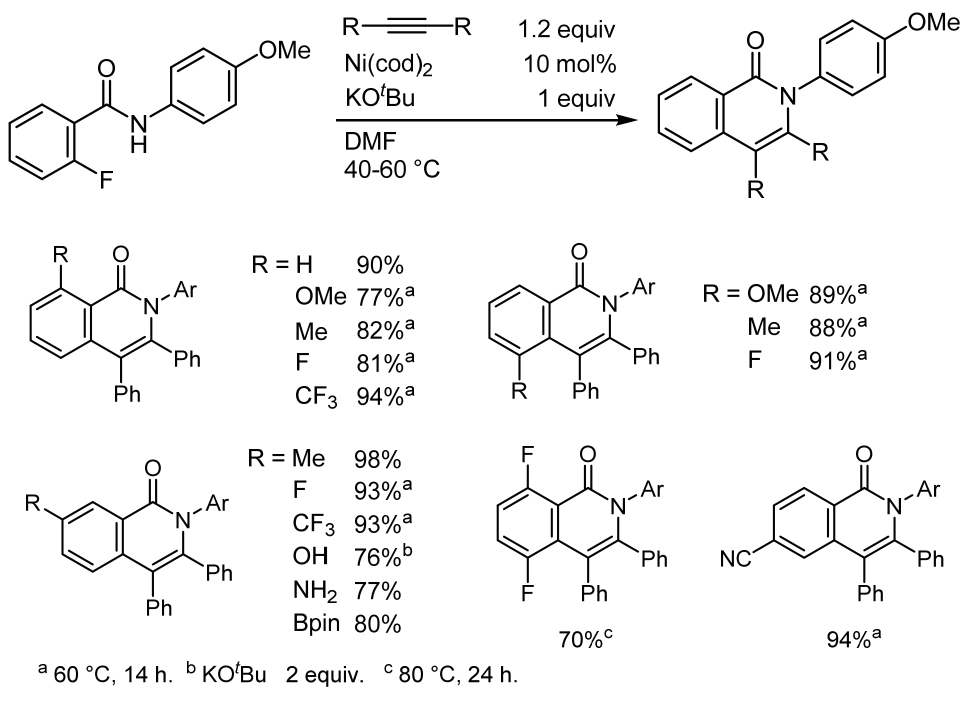
われわれは、2011 年にニッケルを触媒とする芳香族アミド類とアセチレンとの環化反応を報告した [1]。この形式の反応は、ロジウム、ルテニウムなどを中心に多くの研究がなされていたが、ニッケルを用いた例はなかった。この反応が発表される以前、ニッケルを触媒とする炭素－水素結合活性化反応の大部分は、アゾール類やピリジン誘導体のような酸性度の高い基質に限られていた [2)]。この反応の成功の鍵は、ピリジニル基という二座配向基を用いたことである。実際、ピリジン環をベンゼン環にすると全く反応が進行しなかった。



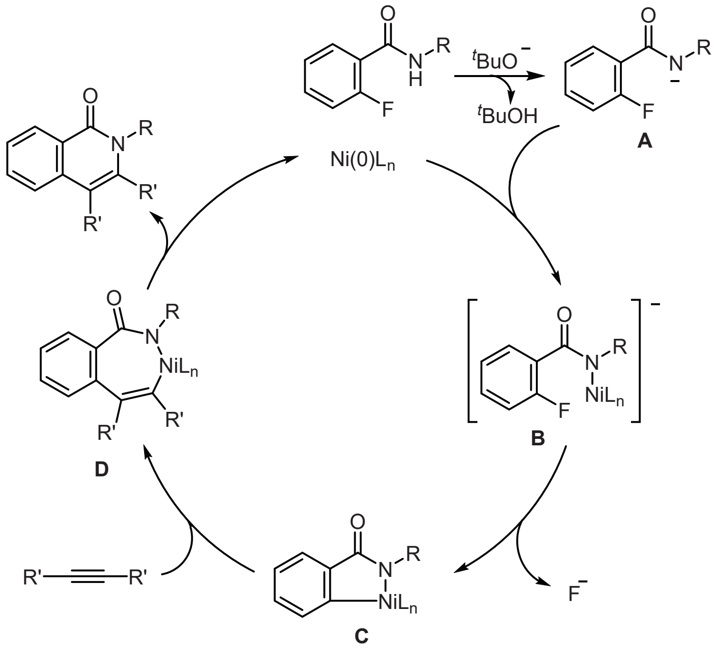
なぜ二座配向基が必要なのかの考察から、二座配向基を必要としない以下の反応を見つけることができた[3]。触媒量のKO^{t}Buを添加することで、アミドの窒素上の水素がプロトンとして脱離する。生成したアミデートアニオンがニッケルと反応し、ニッケルアート錯体が生成する。このニッケルアート錯体の生成が、オルト位炭素－水素結合活性化の鍵である。このことは、DFT計算からも支持されている[4]。しかし、反応には大過剰のアルキンが必要であり、高い反応温度も必要であった。



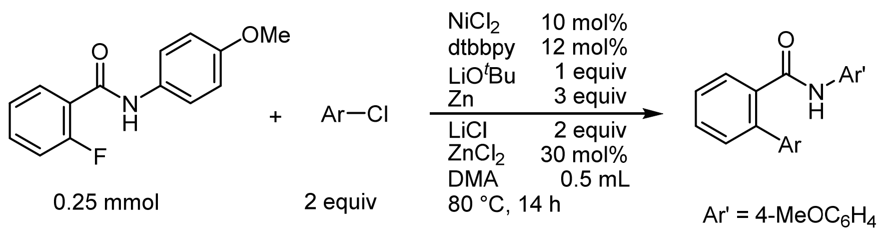
そこで、ニッケルアート錯体の反応性が高いなら炭素－水素結合以外の不活性な結合も活性化できるのではないかと考えた。そこで、オルト位にフッ素をもつ芳香族アミドを合成し、反応させたところ、支持配位子がなくても温和な条件で反応することが分かった[5]。しかし、塩基がない条件では全く反応が進行しない。反応の官能基許容性は高い。また、ニッケルに酸化的付加することが知られている炭素－メトキシ結合、炭素－フッ素結合、炭素－シアノ結合は反応せず、オルト位の炭素－水素結合のみが選択的に反応する。アセチレンも芳香族アセチレンだけでなく、脂肪族アセチレンも適用できる。

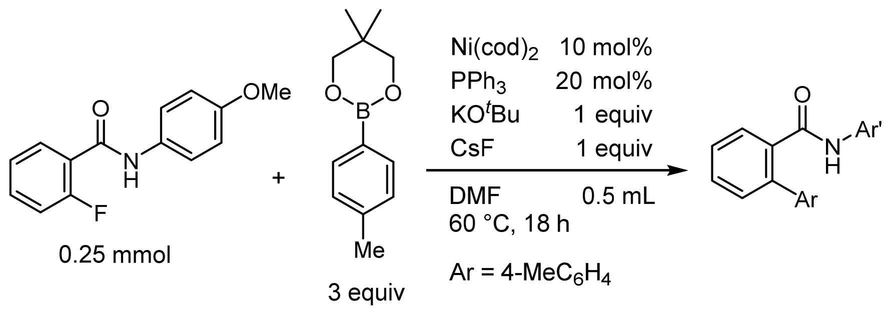


反応機構を下に示した。塩基がアミドからプロトンを引き抜き、アニオン **A** が生成する。1 当量の塩基を用いているので、**A** が実際の反応基質である。**A** とニッケルが反応し、アニオン性のニッケル錯体 **B** が生成する。炭素ーフッ素結合がニッケルに酸化的付加し、メタラサイクル **C** が生成する。アセチレンの挿入、還元的脱離により最終生成物が得られ、ニッケルが再生する。共同研究による DFT 計算も、この機構を支持している。また、DFT 計算によると炭素ーフッ素結合の酸化的付加とアルキンの挿入による **D** の生成過程の活性化エネルギーはほぼ同程度であることがわかった。この結果は、アミド上の置換基やアルキン上の置換基の電子的効果と一致する。

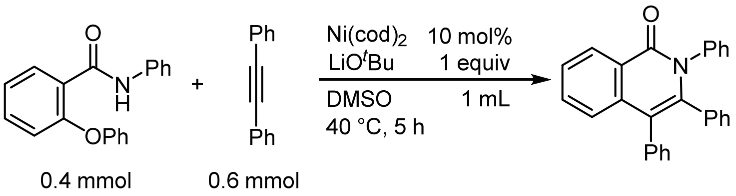


この系は、炭素ーフッ素結合活性化を含む cross-electrophile coupling[6]や Suzuki-Miyaura coupling[7]にも適用できることがわかった。





また、この手法は、炭素－酸素結合活性化にも適用できた[8]。炭素－フッ素結合活性化とほぼ同じ条件で、反応が進行する。脱離するフェノキシ基は塩基として働くので、触媒量の Li^{t}OBu でも反応は進行するが、反応温度は 100 度でないと効率的に反応しない。フェノキシ基以外にもカーバメートも脱離基として働く。さらに、炭素－硫黄結合、炭素－シアノ結合活性化にも展開できることが分かった。



アミデートアニオンを反応基質にすることで、炭素－水素、炭素－フッ素、炭素－酸素、炭素－硫黄、炭素－シアノ結合などの不活性な結合が温和な条件で活性化されることを見いだした。いずれもニッケルアート錯体を経て反応が進行している。その手法を利用した新しい結合活性化反応の開発が期待される。

1) Shiota, H.; Ano, Y.; Aihara, Y.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 14952.
2) 総説：Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 19. Khake, S. M.; Chatani, N. *Chem* **2020**, *6*, 1056.
3) Obata, A.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Sci*. **2017**, *8*, 6650.
4) Yamazaki, K.; Obata, A.; Sasagawa, A.; Ano, Y.; Chatani, N. *Organometallics* **2019**, *38*, 248.
5) Nohira, I.; Lu, S.; Bai, R.; Lan, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc*. **2020**, *142*, 17306.
6) Nohira, I.; Chatani, N. *ACS Catal*. **2021**, *11*, 4644.
7) Zhang, T.; Nohira, I.; Chatani, N. *Org. Chem. Front.* in press.
8) Iyori, Y.; Ueno, R.; Morishige, A.; Chatani, N. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1772.

I-8（招待講演）

連続フロー法の農薬原体製造への活用；危険反応プロセスの制御

クミアイ化学工業（株）プロセス化学研究センター
○谷　真樹

Utilization of continuous flow method for the production of agrochemical intermediate ; One solution to hazardous reaction processes

Shinki Tani*
Process Chemistry Research Center, KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
2256 Nakanogo, Fuji, Shizuoka 421-3306, Japan
shinki.tani@kumiai-chem.co.jp

Diethyl mesoxalate (DEMO), a key synthetic intermediate for new herbicide fenqinotrione (EFEEDA®), was found to be easily prepared from diethylmalonate with sodium chlorite in acetic acid. The oxidation, however, is hazardous reaction due to generate an explosive chlorine dioxide. We have now found the oxidation could be controlled through a continuous flow process, and accomplished a commercial process.

クミアイ化学工業(株)は「創造する科学を通じていのちと自然を守り育てる」ことをテーマとして、農産物の安定供給に資する新農薬の創製と開発に取り組んでいる。また高い安全性を持つ農薬の開発のみならず、医薬品中間体・高分子原料等のファインケミカル製品の研究開発も行っている。

農薬原体製造において、コストダウンはプロセスケミストとしての永遠の課題であり、安価な製造法の発見・確立は大きな喜びである。本発表では 2019 年に上市された農薬原体の製造において、フロー合成によるコストダウン・安定生産を可能にした技術の一部を紹介する。

1. プロセス開発における課題

当社にて開発された fenqinotrione（EFFEEDA®）剤はオキソキノキサリン骨格を特徴とするトリケトン系の新規除草剤で、白化症状を示す 4-HPPD 阻害剤である(Figure 1)。ALS 抵抗性雑草にも高い効果を示しながら、移植水稲に対しては高い安全性を有することを特徴としている。我々は、この剤の工業化検討において重要中間体である DEMO（Scheme 1）を安全安価に製造するプロセスを開発するという課題に取り組んだ。

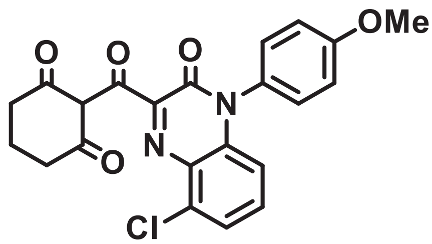


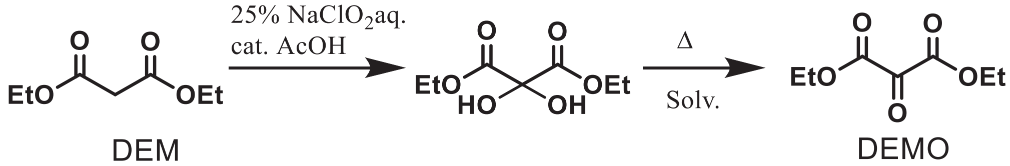
Figure 1 fenqinotrione

ジエチルメソキサレート(DEMO)は一見単純な構造の化合物であるが、fenqinotrione 剤のみならず、三官能性のビルディングブロックとして、複素環合成への利用が報告されている [1)]。 DEMO は試

薬レベルでは入手可能なものの非常に高価で、商業スケールでの入手は極めて困難であった。我々は、まず DEMO の安価な合成法の開発に着手した。

2. DEMO の合成法開発

種々検討した結果、比較的安価なマロン酸ジエチル(DEM)と亜塩素酸ソーダから、高収率で活性メチレン部分を直接酸化する手法を見出した [2]。本反応は後の実験でブレンステッド酸のみならず、ルイス酸でも反応が進行することを報告している [3]。



Scheme 1 Synthesis of DEMO by sodium chlorite

3. 連続フロー法による DEMO の製造法の確立

Scheme 1 の反応で副生する二酸化塩素ガスが極めて爆発性の高い物質でありバッチプロセスでのスケールアップは困難を極めた。そこで、当時アカデミックで研究が活発に行われていたマイクロリアクタによるフロープロセスに活路を見出すべく検討に着手した。当初は思うようにいかない状況が続いたが、「危険な反応である」という先入観から避けていた加熱を行うことで、反応管内で速やかに進行することが明らかとなった [4]。反応を制御しようというバッチ法的なものの考えから、速やかな反応が好ましい連続フロー法的な手法に至った。右に装置の概略図を示す。

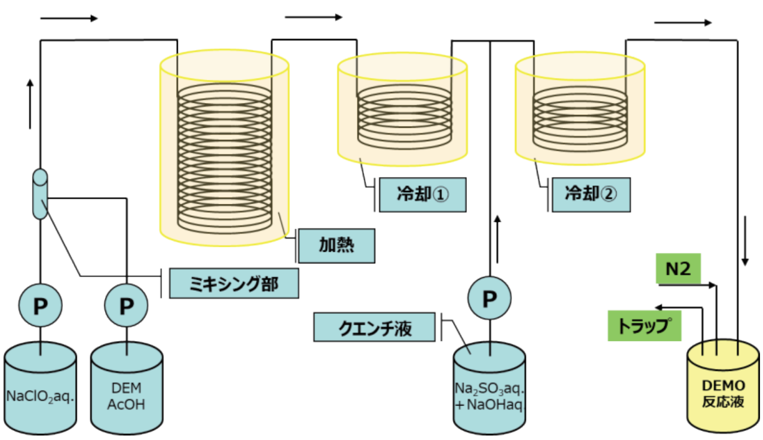


Figure 2 Outline of DEMO reactor

その後も検討を重ね、スケールアップも概ね順調に行き、実機製造までこぎつけることができた。本反応の開発による知見を活かして、他の剤に対しても連続フロー プロセス導入を検討している。

References

1) N. Nishiwaki et al. Bulletin of the Chemical Society of Japan 2018, 91, 1715-1723., N. Nishiwaki et al. Advanced Synthesis & Catalysis 2016, 20, 2817-2828., M. Shimizu et al. Eur. J. Org. Chem. 2015, 3327-3337. 2) WO2010/150548 3) T. Kitanosono, S. Tani, and S. Kobayashi, Asian J. Org. Chem. , 7 , 350-354 (2018). 4) WO2015/122361

I-9（招待講演）

複数の結合を作る反応の開発とユニークな化合物の合成

理化学研究所・開拓研究本部
〇袖岡幹子

Reactions Forming More Than One Bond and Synthesis of Unique Molecules

Mikiko Sodeoka*
RIKEN Cluster for Pioneering Research
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan
sodeoka@riken.jp

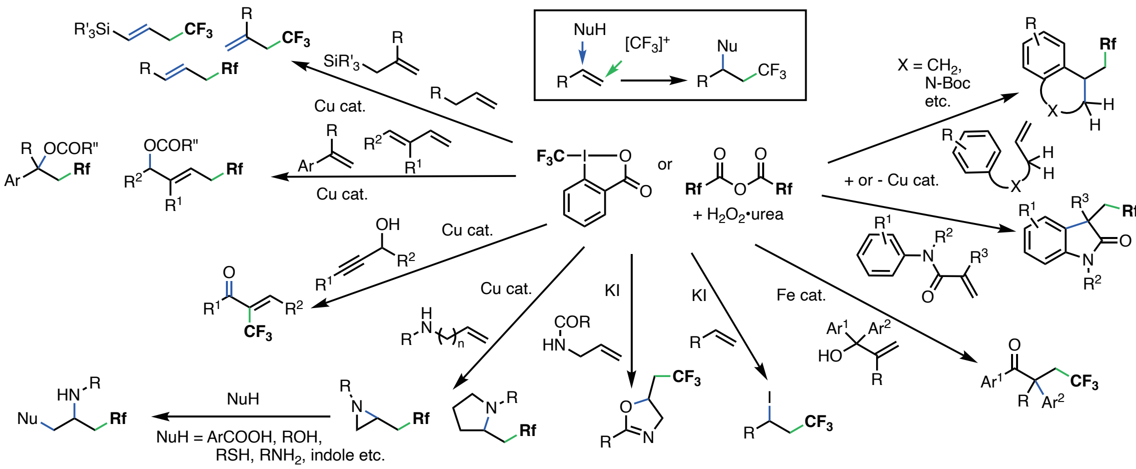
Reactions that can form more than one bond at once, such as reactions that form two or more C-C bonds and C-heteroatom bonds, are very attractive reactions from the viewpoint of efficient synthesis of molecules. In addition, the unique functionalized molecules that can be synthesized by a novel such type of reaction are also useful as a library for searching bioactive molecules. In this talk, I would like to introduce difunctionalization-type fluoroalkylation reactions and catalytic asymmetric (3 + 2) cycloaddition reactions that we recently developed.

複数の炭素–炭素結合や炭素–ヘテロ原子結合を同時に形成できる反応や炭素骨格構築と同時に官能基を導入できる反応など、複数の結合を一気に作ることができる反応は、化合物の効率的な合成という観点からたいへん魅力的な反応だと言える。また、そのような新規反応で合成が可能になる官能基化されたユニークな分子群は、生物活性分子探索のためのライブラリーとしても有用である。本講演では、我々が最近開発した二官能基化型フルオロアルキル化反応と、ニッケルや銅エノラートの生成を鍵とする触媒的不斉（３＋２）付加環化反応について紹介したい。

二官能基化型フルオロアルキル化反応 [1)]

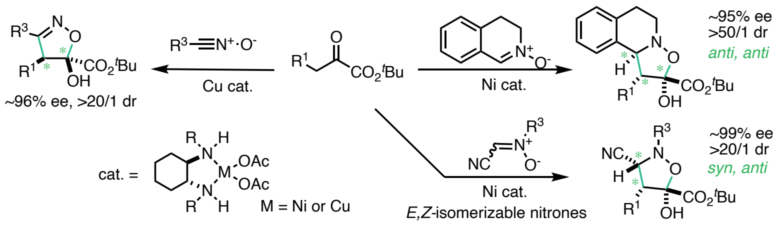
フッ素原子は最も高い電気陰性度をもち、C-F 結合の結合解離エネルギーが高い極めてユニークな原子であり、フッ素原子の導入によって代謝安定性を付与したり化合物の物性を調節したりできることから、市販されている医薬や農薬の多くがフッ素原子を含んでいる。トリフルオロメチル基を導入すると同時に炭素–炭素、もしくは炭素–ヘテロ原子結合の形成を行える反応を開発できれば、ユニークな含フッ素化合物を簡便に合成できるようになると考え、アルケンの求電子的トリフルオロメチル化反応の開発に取り組んだ。その結果、Togni らによって開発された超原子価ヨウ素試薬（Togni 試薬）を求電子的トリフルオロメチル化試薬として、銅塩などを触媒として用いることにより、目的とする二官能基化型トリフルオロメチル化反応が進行することを見出した。さらに入手容易で安全に保存可能なフルオロカルボン酸無水物と尿素・過酸化水素の組み合わせることにより、

トリフルオロメチル化だけでなく、二官能基化型のペルフルオロアルキル化やクロロジフルオロメチル化も実現した。



触媒的不斉(3＋2)付加環化反応[2)]

我々は、キラル遷移金属エノラートの生成を鍵とする不斉触媒反応の開発を行ってきた。最近その新たな展開として、1, 3-双極子と触媒的に生成するニッケルエノラートとの形式的な(3+2)付加環化反応の開発に成功した。環状ニトロンとの反応では、炭素-炭素結合と炭素-酸素結合が生成し、３つの不斉炭素をもつユニークな複素環化合物が高選択的に得られた。容易に *E, Z* の異性化がおこるシアノニトロンを基質として用いた場合には、反応が *Z*-ニトロンからのみ選択的に進行し、生成物が立体収束的に得られた。また、ニトリルオキシドとの反応は、銅触媒を用いることにより高い選択性で進行した。



参考文献

1) (a) Egami, H.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294 (Review). (b) Kawamura, S; Sodeoka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1245 (Account), and references cited therein.

2) (a) Sohtome, Y.; Nakamura, G.; Muranaka, A.; Hashizume, D.; Lectard, S.: Tsuchimoto, T.; Uchiyama,M.; Sodeoka, M. *Nature Commun,* **2017**, *8*, 14875. (b) Bartlett, S. L.; Sohtome,Y.; Hashizume, D.; White, P. S.; Sawamura, M.; Johnson, J. S.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8661. (c) Ezawa, T.; Sohtome, Y.; Hashizume, D.; Adachi, M.; Akakabe, M.; Koshino, H.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* in press. DOI:10.1021/jacs.1c02833.

I-10（招待講演）

生体分子に倣う超効率反応：マクロサイクル触媒を用いる連続反応系の開発

広島大学 大学院先進理工系科学研究科

高田十志和

Effective Reaction Inspired by Biomolecular System: Processive Polymer Reactions

Toshikazu Takata

Graduate School of Science and Engineering, Hiroshima University

Kagamiyama, Higashi-Hiroshima 739-8527, Japan

takatats@hiroshima-u.ac.jp

Abstract: Two successive reactions of polymers proceeding in a processive mode in the artificial molecular systems using macrocycle catalysts are presented. Polymer reactions are a very important method for the synthesis of functionalized polymers, but often suffer from a *negative polymer effect* that causes low conversions, incomplete progression, and/or slow reaction rates. In contrast, polymer reactions in living systems often proceed efficiently in *processive mode*, which usually achieves 100% conversion by overcoming the negative polymer effect. Developing processive polymer reactions in artificial systems thus represent a long-standing objective in this area. Here, we present the first processive polymer reactions with complete conversion, rate-acceleration in the second half of the reaction, independence from the substrate concentration, and an unprecedented dependency on the molecular weight, whereby higher-molecular-weight polymers reach completion faster.

１．はじめに

ロタキサンやカテナンなどのインターロック分子は、化学結合ではなく機械的な結合(空間結合)で連結された複数の構成成分(輪と軸)をもち、それらは緩やかに束縛されていることから、分子素子に始まり様々なデバイスへの応用研究が盛んに行われてきた（Figure 1）[1-5]。我々もまた光電子移動素子や不斉触媒などのロタキサン機能分子を開拓してきた[6-7]。構成成分の運動の自由度は共有結合分子に比べ格段に高い一方、構成成分を切り離すには共有結合を切断するのと同等のエネルギーを要する。すなわち、構成成分がダイナミックに動ける一方でインターロック構造は比較的安定に保たれるとも言える。

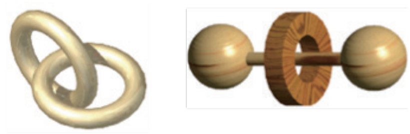


Figure 1. 最も単純な構造のカテナンとロタキサン

我々は長年ロタキサン構造を保持した状態での化学反応について検討してきた。最近その中で、ロタキサン構造という特別な近接効果と移動の自由度を持つ構造に由来する触媒反応系を見いだし[1-5,7-10]、それを高分子に適用すると、生体分子では達成されているが、合成分子では達成されていない連続反応、すなわち Processive Reaction になることを初めて明らかにした[11]。本講演では、この反応に焦点を絞り、その特徴を明らかにするとともに、なぜ生体分子はそのような反応系を採用しているのか、その理由を明らかにできたので、併せて紹介する。

2. ロタキサン構造における分子内ヒドロアミノ化

2つまたは4つのアリルウレタン部位をもつピリジン含有分子（軸）と、内孔にPd(II)をもつピンサー型マクロサイクルを輪成分とするロタキサン（R=4-tris(4-t-butylphenyl)methylphenyl）を適当なアミン塩基で処理すると、すべてのアリルウレタン部位で分子内ヒドロアミノ化が進行し、定量的に2つまたは4つのオキサゾリジノン部位を有するロタキサンが得られた（Fig. 2）[10,12,13]。

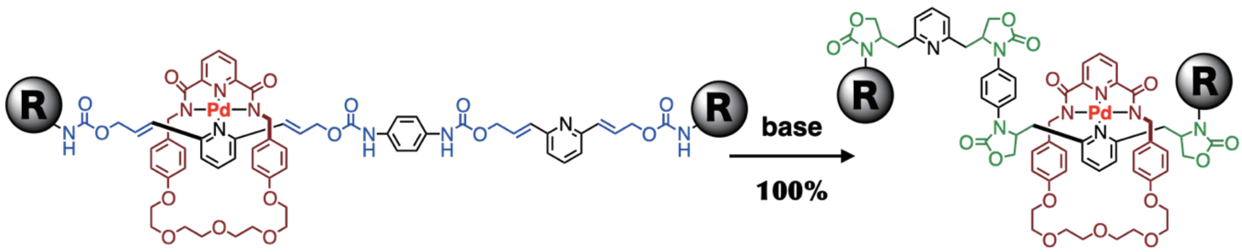


Figure 2. ロタキサン軸上の4つのアリルウレタン基のオキサゾリジノン基への選択的変換反応

一方、Fig. 2 のロタキサンの軸成分に相当する棒状分子（AU）の Pd(II)マクロサイクル触媒（PdMC）による分子間でのヒドロアミノ化反応においても、分子内環化が進行することがわかった（Fig. 3）。しかし、両末端に嵩高い基を持つ分子では反応が進行しなかったことから、このマクロサイクル触媒の内孔を貫通できる分子のみが反応できることが示唆された。

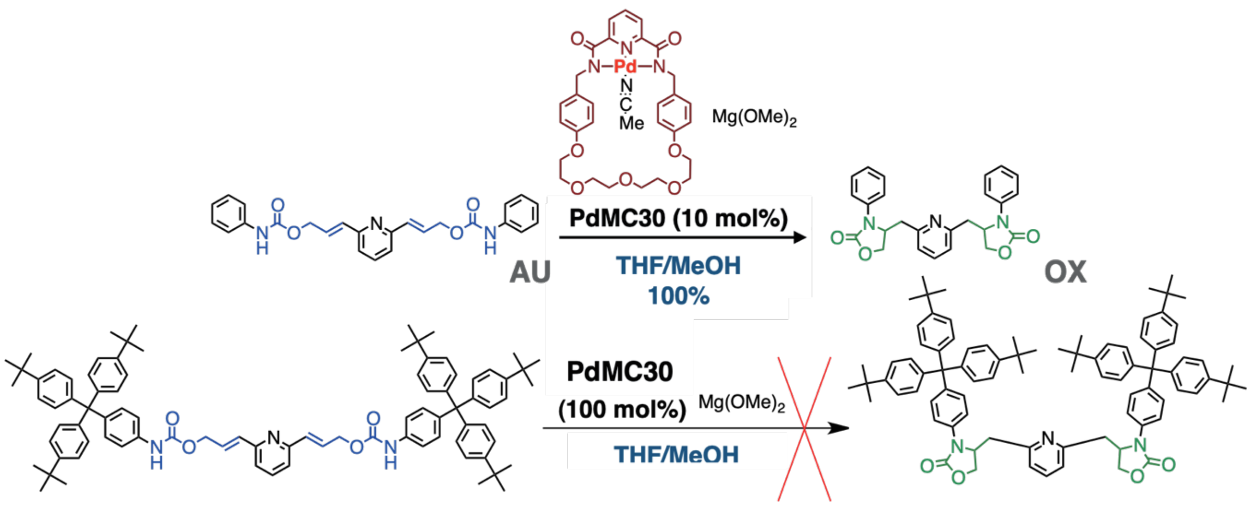


Figure 3. ビスアリルウレタンのPd(II)マクロサイクル触媒による分子内ヒドロアミノ化

3.ポリアリルウレタンの Pd(II)マクロサイクル触媒によるヒドロアミノ化[11)]

そこで、アリルウレタン部位を多数有する高分子を基質とした場合に同様な反応が進行するかどうか検討したところ、Fig.4 に示すように、Pd(II)マクロサイクル触媒(10 mol%)存在下、分子量18000のポリアリルウレタン(**PAU**)が80℃6時間で対応するポリオキサゾリジノン(**POX**)に100%の転化率、収率で変換されることが明らかになった（Fig. 4）。よく知られているように、高分子の反応はしばしば**“負の高分子効果”**により、低反応速度、低反応率(低収率)となるのに反して、この反応では、驚いたことに、100%転化率且つ定量的に **POX** が得られた。

次に、この反応の time-conversion をプロットしたところ（Fig. 5）、興味深いことにモデル分子(**AU**)では 11 時間でも完結しないのに、ポリマー（**PAU**）は 10 時間以内に完結することがわかった。しかも、高分子の方が速く完結するだけでなく、反応の後半において**加速**が見られるという類例のない反応プロファイルを示したことから、高分子の反応は特別な反応機構で進行したことが示唆された。

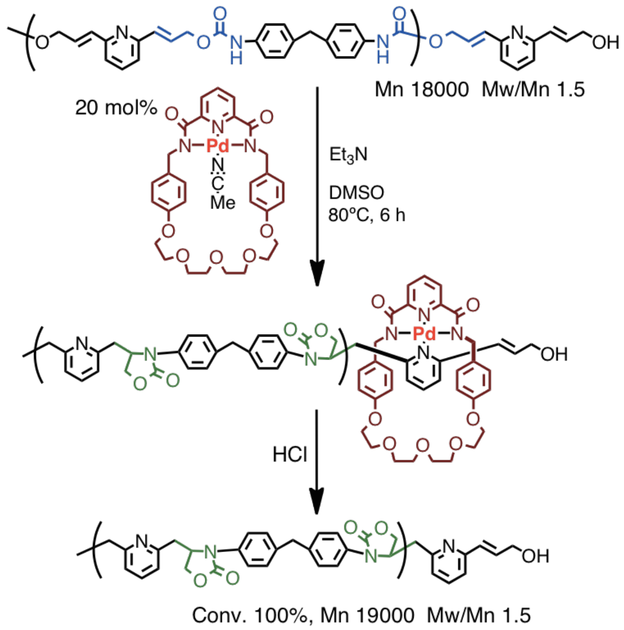


Figure 4. ポリアリルウレタンの分子内ヒドロアミノ化

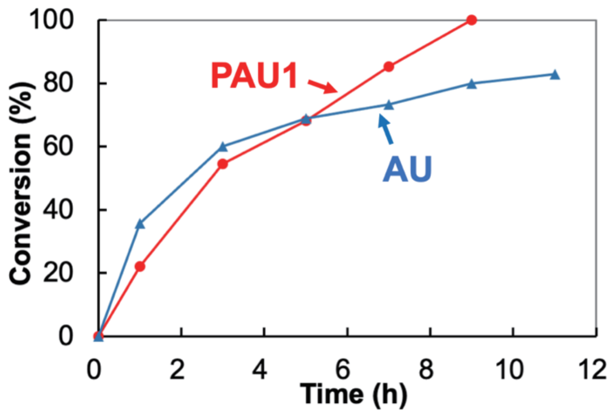


Figure 5. ポリアリルウレタンの分子内ヒドロアミノ化の Time-Conversion 曲線

4. ポリアリルウレタンの 分子内ヒドロアミノ化の特徴 [11)]

これまでの結果から、高分子がマクロサイクル触媒（**PdMC**）の内孔を貫通しながら、次々と連続的に触媒反応が起こっていることが考えられた。この反応のメカニズムを明らかにすべく種々検討を行った結果、
1）ポリマー系においても反応前のピリジン部位の Pd(II)への配位が認められる、2）低分子モデル系（Fig. 3）では、基質 **AU** のピリジン部位は配位するが、生成物 **OX** のピリジン部位は配位できない、3）Pd マクロサイクルの内孔を貫通できるサイズの高分子基質のみが反応できる、4）非環状の Pd(II)触媒（**PdAC**）の触媒反応は通常の反応プロファイルを示す、5）計算結果などから、ヒドロアミノ化は塩基による N-H の引き抜きに続くアミノパラデーションを経て進行する、
などの興味深い情報が得られ、当初の仮説である貫通構造（擬ロタキサン型の中間体）を経て反応が進行することが裏付けられた。

次に、ピリジンの配位の必要性を検討するため、ピリジン部位が 50%含まれる高分子を基質に用いて同様の反応を行った（Fig. 6）。

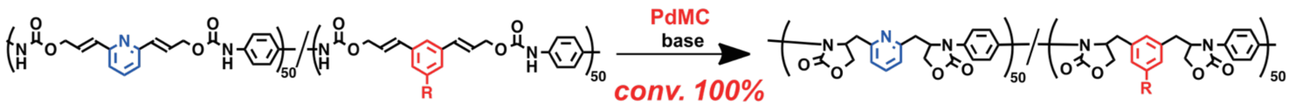


Figure 6. 50%のピリジン部位を有するポリアリルウレタンの分子内ヒドロアミノ化

その結果、マクロサイクル触媒（**PdMC**）を用いた場合には反応が完結するのに対し、非環状の触媒 **PdAC** では 40%程度の転化率で反応が停止した。この結果は、反応がマクロサイクル触媒内孔を貫通しながら進行することと一致している。すなわち、一方向に移動しながら反応することを意

味しており、反応は基質濃度に依存しない０次反応となることがわかった。

また、たいへん興味深いことに、分子量の異なる基質を用いて分子量の効果を検討した結果、Fig. 7 の Time-Conversion 曲線に示すように、最も大きな分子量をもつ基質は反応初期では速度は遅いものの反応後期から加速度的に反応が進行し、最も早く完了することがわかった。これまで報告のないこの結果も０次反応の特徴の一つと見做される。

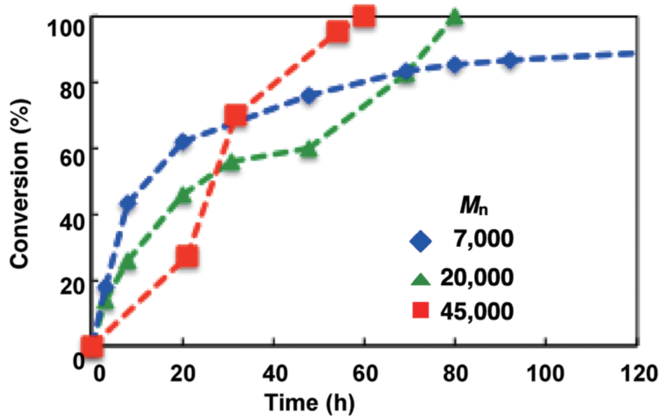


Figure 7. ポリアリルウレタンの分子内ヒドロアミノ化における分子量の効

5. 分子間反応：Pt(II)マクロサイクル触媒を用いるアセチレン含有ポリマーのヒドロシリル化 [11]

分子間反応においても類似の挙動が認められるかどうか、普遍性を明らかにする目的で、ジフェニルアセチレン構造を分子中に持つポリマーについて、トリエチルシランと白金マクロサイクル触媒（**PtMC**）を用いて分子間ヒドロシリル化を検討した（Fig. 8)。

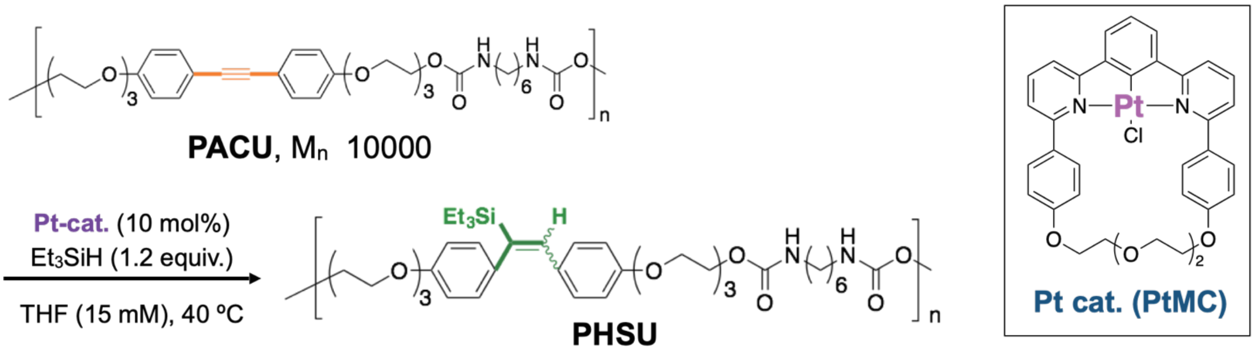


Figure 8. PtMC によるジフェニルアセチレン構造を含むポリマーの分子間ヒドロシリル化

その結果、ヒドロシリル化体が定量的に得られるとともに、Fig. 9 の Time-Conversion 曲線から明らかなように、分子内ヒドロアミノ化と同様の触媒構造の効果、マクロサイクルの環サイズ効果が明らかとなった。用いる Et_3SiH を 10 倍モルにすると反応剤の濃度依存性がなくなり、その結果、速度はポリマー濃度に対して０次となることがわかり、分子内ヒドロアミノ化と同様、特に反応後期において基質濃度依存性が低くなることが確認された。さらに、分子量の異なるポリマーを用いた場合には、ヒドロアミノ化よりもさらに大きな

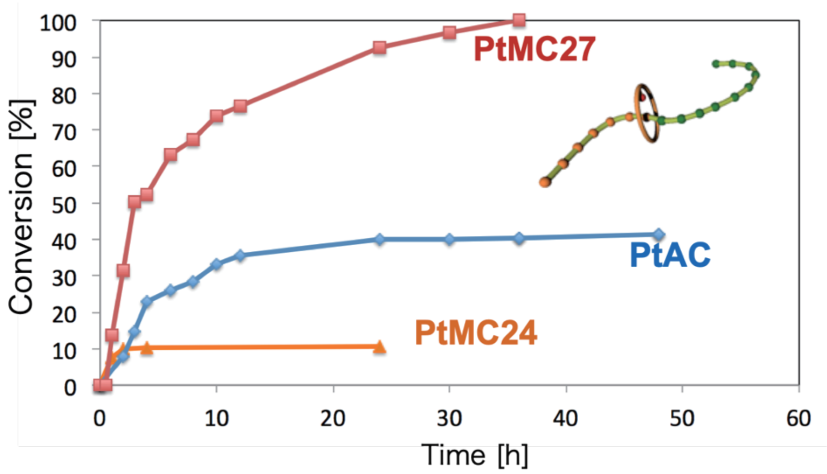


Figure 9. アセチレン含有ポリマーの Pt 触媒によるヒドロシリル化

分子量依存性を示し、高分子量体ほど反応が早く完結することがわかった。

ヒドロシリル化のメカニズムはすでに報告されており、この場合も Pt(II)-Pt(IV)の間で Et_3SiH の Pt(II)への付加、アセチレンの Pt(IV)への配位、Pt-Si 結合のアセチレンへの付加、還元的脱離を経て反応が進行していると考えられる。また、Et_3Si の嵩高さのために、この系でも触媒は未反応のアセチレン側へ一方向移動しながら反応を触媒していると考えられる[14]。

6. おわりに

以上述べてきたように、PdまたはPtを金属とし、ピンサー型配位子構造を持つマクロサイクルから合成される錯体は、内孔に金属触媒サイトを有し、マクロサイクル内孔が触媒反応場となる興味深い構造を持つ。マクロサイクル構造をとることで、金属の酸化数の変化を伴う反応に際してもかなり安定に錯体構造を維持することができるため、触媒そのものとしても有用である。今回見いだすことができたのは、基質を高分子にすることで連続的な反応を、低分子を基質とするより遙かに効率的に触媒することができることである。結果として、基質と触媒の衝突を必要としない、いわゆる基質濃度依存性がなくなった貫通状態で反応が進行し、これまでに生体分子で認められていたProcessive Reactionを初めて合成分子で達成することができた。また、高分子主鎖の分子内反応だけでなく、分子間反応でも類似の系を示すことができた。これらの結果から、いくつかの特徴的な挙動が明らかになった。

1. 反応後期の加速効果は、マクロサイクル触媒内孔に基質が取り込まれることに依る、基質濃度依存性のない0次反応となることに起因すること、
2. 分子量が大きい基質ほど0次反応の時間が長く、結果として反応後期の加速効果がより顕著になり、高分子量高分子ほど反応が早く完結するという報告例のない分子量効果となること、
3. ピリジンの金属への配位能は反応後は著しく低くなり、その結果多くの場合、マクロサイクル触媒が一方向移動しつつ軸分子上の反応を連続的に触媒すること、

などである。すなわち、反応は下のFig. 10のように連続的に進行していると考えられる。

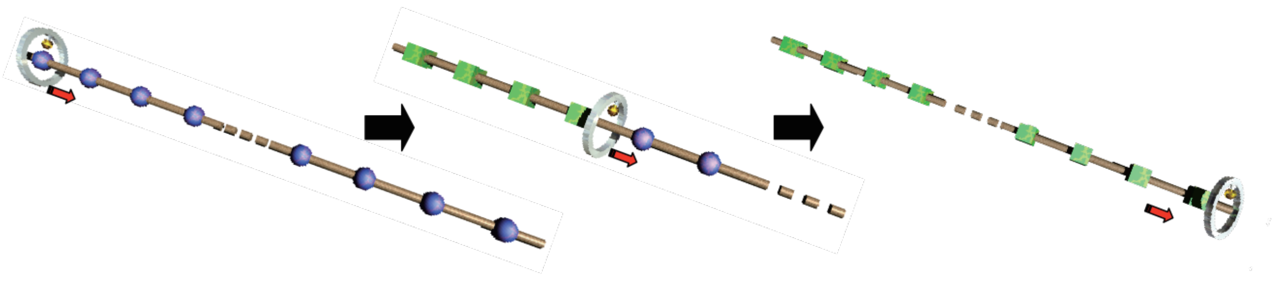


Figure 10. 環内孔に遷移金属錯体構造を有するマクロサイクルによる高分子の連続反応

このような反応は生体分子ではすでにDNA合成酵素やλ-エキソヌクレアーゼのようなDNA分解酵素を初めかなりいろいろな系で認められているが、これらの酵素はどれも反応場を分子内孔に持っており、本研究と同様の“擬ロタキサン型中間体”を経ることを鍵としている。前述の通り、高分子反応は「負の高分子効果」のために常に低転化率、低速度、低収率などに悩まされてきたが、生体分子を眺めれば、Processive Reactionという形で、高分子をつかんではなさず、基質濃度依存性をなくすことで非常に高い効率と反応ミスのない完璧な反応系を構築していることがわかる。今回人工系で初めてこのようなProcessive Reactionが達成され、生体分枝系の優れた反応系の特徴が明らかになったことはたいへん意義深く、今後の高分子反応の発展に非常に大きな期待が寄せられる。

本稿で述べた上述の触媒系だけでなく、ロタキサン構造を活かした様々な分子デバイスや刺激応答高分子の開発も進んでおり、ロタキサン構造のもつ意義と価値が今後さらに明らかにされるであろう[14,15]。

文献

1. Takata, T. *Polym. J.*, **38**, 1 (2006).
2. Aoki, D.; Takata, T. *Polymer*, **128**, 276 (2017).
3. Takata, T.; Aoki, D. *Polym. J.*, **50**, 127 (2018).
4. Takata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **92**, 409 (2019).
5. Takata, T. *ACS Central Science* **6**, 129 (2020).
6. Watanabe, N.; Furusho, Y.; Kihara, N.; Takata, T.; Araki, A.; Ito, O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 681 (2003).
7. Tachibana, Y.; Kihara, N.; Takata, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3438 (2004).
8. Nakazono, K.; Takata, T. *Chem-Eur. J.*, **10**, 13783 (2010).
9. Xu, K.; Kazuko Nakazono, K.; Takata, T. *Chem. Lett.,* **45**, 1274 (2016).
10. Miyagawa, N.; Watanabe, M.; Matsuyama, T.; Koyama, Y.; Moriuchi, T.; Hirao, T.; Furusho, Y.; Takata, T. *Chem. Commun.,* **46**, 1920 (2010).
11. Takata, T.; Kawasaki, A.; Higuchi, K.; Mizuno, S.; Iwasaki, H.; Nagashima, M.; Ogawa, M.; Koyama, Y.; Sogawa, H.; Yamamoto, K.; Kuwata, S.; Nakazono, K. s*ubmitted for publication.*
12. Furusho, Y.; Matsuyama, T.; Takata, T.; Moriuchi, T.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **45**, 9593 (2004).
13. Ogawa, M.; Sogawa, H.; Mizuno, S.; Aoki, D.; Takata, T.; *ChemstrySelect* **3**, 446 (2018).
14. Aoki, D.; Aibara, G.; Uchida, S.; Takata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 6791 (2017).
15. Akae, Y.; ogawa, H.; Takata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**, 11742 (2018).

I-11（招待講演）

原薬の出発物質とプロセスによる不純物の管理戦略

中外製薬工業（株）品質研究部化学 1G
○岩橋美央・薮崎敬彦・岩村寛・清水仁

Drug substance impurity control approached by manufacturing process and starting material quality.

Mio Iwahashi*, Takahiko Yabuzaki, Hiroshi Iwamura, Hitoshi Shimizu
Chemistry group, Quality Development Dept., Chugai pharmamanufacturing Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan
iwahashi.mio82@chugai-pharm.co.jp

Starting material and manufacturing process is a key factor to control drug substance quality, as described in ICH guideline Q11. Questions and answers document have been effective in 2018 for more clarification on the selection and justification of starting materials. In this presentation, general principles of starting materials are introduced and practical approaches are demonstrated referring actual achievement from the latest pharmaceutical development.

原薬を製造する際の材料として、溶媒や試薬など一般的に市販されるものを調達する一般原材料と区別する形で出発物質はカテゴライズされる。出発物質は原薬骨格を構成する重要な化合物として識別され、出発物質の構造選定の要件は ICH Q11 に記載されている。

既承認原薬の製造に対する改良を目的として、以下に例示するような出発物質に関わる取り組みを実践している。今回、出発物質に関わる取り組みの具体例を報告することで、出発物質の品質管理が原薬の品質管理戦略に寄与することの幅広い理解に繋がるものと考えている。

出発物質の変更実務例	目的
サプライヤ追加	供給面の安定化
製法変更	- 製造効率の向上 - SDGｓ・環境に配慮

出発物質の品質、特に出発物質における不純物の原薬製造プロセスでの挙動確認は、変更の妥当性を評価するうえで重要な因子となる。ICH Q11 要件の中では、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす不純物が生成される反応工程を出発物質の選定に含めることが定められており、出発物質の品質は常に原薬の不純物コントロールと関連付けて評価する必要がある。

また、例示した変更実務を通して既承認原薬の高品質で安定した供給を達成するには、既承認原

薬の品質を維持向上することを必要条件としつつ、各国に対する既承認内容からの変更をミニマムにして薬事変更の即効性を出す必要がある。具体的な実務例を紹介しながら、出発物質の品質管理と原薬の不純物コントロールへの影響評価や、原薬の不純物コントロールに関与するレベルに応じた出発物質の品質担保などを報告する。

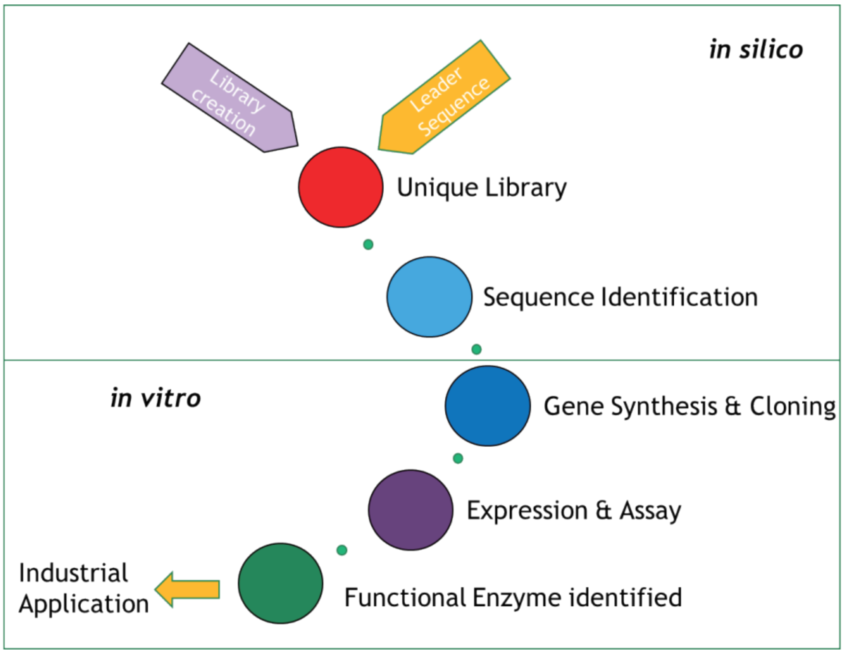
I-12（招待講演）

Metagenomic Enzyme Discovery to Bioprocess Design and Scale-up

Thomas S. Moody
Almac Sciences Ltd., 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, United Kingdom and Arran Chemical Company, Unit 1 Monksland Industrial Estate, Athlone, Co. Roscommon, Ireland
tom.moody@almacgroup.com

The speed at which metagenomes can be annotated is changing the way we access DNA code and its transformation into functional enzymes for bioprocessing. Enzyme technology and its applications are evolving at a significant pace and are becoming prevalent in many areas of chemical processing. Functional metagenomics and enzyme application for chemical processing will be presented from discovery through to bioprocess design and scale-up and subsequent manufacture. The presentation will highlight:

1) Introduction to metagenomic enzyme discovery,
2) Key considerations for enzyme engineering & process development,
3) Bioprocess design and scale-up examples,
4) Quality Control requirements for enzyme processes including testing for enzyme residue, testing for intermediates or API and cleaning.

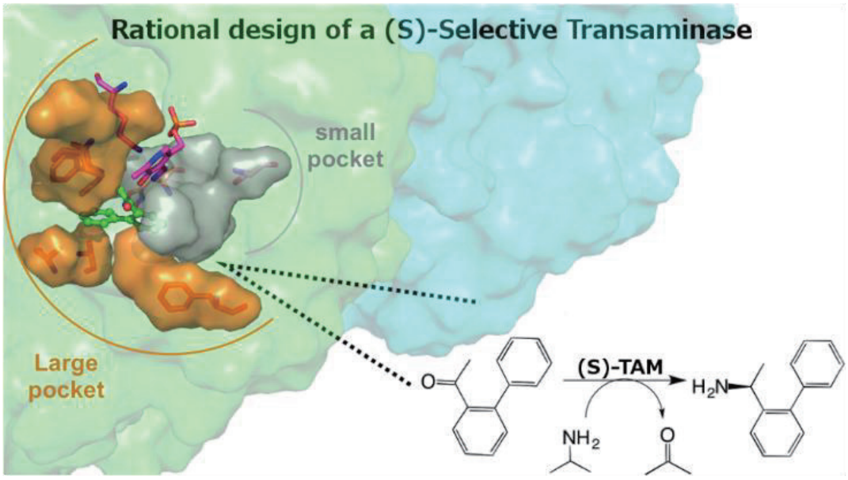


Our approach to metagenomic enzyme discovery is shown in the diagram to the right and involves the use of a leader gene sequence of known enzyme activity to aid in the refinement of a unique library of genes from a given metagenome that has certain enzyme activity characteristics. This information is retrieved and refined using computational power to deliver a small focused library of genes that have the potential for certain enzyme activities. The identified genes are then gene synthesized, cloned and expressed (typically in *E coli*) and then assayed for the given chemical transformation required. The focused screen then identifies the best lead enzyme(s) and a functional enzyme is then identified for subsequent industrial application. At this stage the process can be repeated using this newly identified Lead Sequence to continue a further round of identification. [1,2,3]

---

[1] Sophie A. Newgas, Jack W. E. Jeffries, Thomas S. Moody, John M. Ward and Helen C. Hailes; Advanced Synthesis & Catalysis (**2021**), Ahead of Print; "Discovery of new carbonyl reductases using functional metagenomics and applications in Biocatalysis".
[2] Hailes, Helen; Leipold, Leona; Dobrjevic, Dragana; Jeffries, Jack; Bawn, Maria; Moody, Tom; Ward, John M.; Green Chemistry (**2019**), 21(1), 75-86. "The identification and use of robust transaminases from a domestic drain metagenome".
[3] Jeffries, Jack W. E.; Dawson, Natalie; Orengo, Christine; Moody, Thomas S.; Quinn, Derek J.; Hailes, Helen C.; Ward, John M.; ChemistrySelect (**2016**), 1(10), 2217-2220. "Metagenome Mining: A Sequence Directed Strategy for the Retrieval of Enzymes for Biocatalysis"

Following on from identification of the Lead Sequence, direct movement to process development can be undertaken or alternatively enzyme engineering can be conducted. Our approach to enzyme engineering begins with *in silico* modeling of the active site and docking studies of the substrate, product and intermediate(s). From this modelling, critical interactions can be identified to start an iterative process to make mutant libraries of enzymes to increase performance of the enzyme and make it process ready.[4,5,6]



Having identified an active and stable enzyme, the next stage is to begin chemical process development to deliver a process that can be scaled in multi-purpose chemical reactors. Key to success involves consideration into the following:

- Development effort and time in relation to an off-the-shelf *vs* a bespoke biocatalyst
- Catalyst cost contribution in relation to the choice of enzyme formulation
- Space-time-yield and requirement of CAPEX *vs* manufacturing cost and process design
- Biotransformation productivity limitations including:
    - Mass transfer in heterogeneous systems
    - Enzyme stability and deactivation
    - Substrate/product inhibition
    - Thermodynamics
- Investigation into the choice of starting material, route and enzyme class &
- Product isolation, purification, and reduction of bioburden. Deliver of the desired quality of product.[7],[8],[9]

[4] Dourado, Daniel ; Pohle, Stefan; Carvalho, Alexandra; Dheeman , Dharmendra; Caswell , Jill ; Skvortsov, Timofey ; Miskelly, Iain; Brown, Rodney; Quinn, Derek; Allen, Christopher; Kulakov , Leonid ; Huang, Meilan; Moody, Thomas S., ACS Catalysis (**2016**), 6(11), 7749-7759.. "Rational design of a (S)-selective-Transaminase for asymmetric synthesis of (1S)-1-(1,1'-biphenyl 2-yl)ethanamine".

[5] Beatriz C. Almeida, Pedro R. Figueiredo, Daniel F.A.R. Dourado, Stephanie Paul, Derek Quinn, Thomas S. Moody, Andreia F. Sousa, Armando J. D. Silvestre and Alexandra T. P. Carvalho; ChemRxiv (**2021**), 1-32.; "Rational engineering of a carboxylesterase for the synthesis of polyesters for biomedical applications".

[6] Carvalho, Alexandra T. P.; Dourado, Daniel F. A. R.; Skvortsov, Timofey; de Abreu, Miguel; Ferguson, Lyndsey J.; Quinn, Derek J.; Moody, Thomas S.; Huang, Meilan, Physical Chemistry Chemical Physics (**2017**), 19(39), 26851-26861. "Catalytic mechanism of phenylacetone monooxygenases for non-native linear substrates".

[7] Wells, Andrew S.; Wong, John W.; Michels, Peter C.; Entwistle, David A.; Fandrick, Keith; Finch, Gregory L.; Goswami, Animesh; Lee, Heewon; Mix, Stefan; Moody, Thomas S., Organic Process Research & Development (**2016**), 20(3), 594-601, "Case Studies Illustrating a Science and Risk-Based Approach to Ensuring Drug Quality When Using Enzymes in the Manufacture of Active Pharmaceuticals Ingredients for Oral Dosage Form"

[8] Stefan Mix, Thomas S. Moody and Stephen J Taylor; Chemical Knowledge Hub, 16th August **2020**, https://www.chemicalsknowledgehub.com/article/14595/ "Biocatalysis – How secret should it be?".

[9] Moody, Tom; Mix, Stefan, Specialty Chemicals Magazine (**2019**), Feb 2019, 22-25, "Managing and redesigning chemical processes with enzymes".

一 般 講 演 要 旨

第 1 日目（6 月 24 日）

1P－01

コンパクトフローによるリチオ化反応のご紹介

ＪＮＣ石油化学（株）市原製造所 生産技術室
○古里伸一，川邉俊行

Introduction to the Lithiation Reaction by Compact Flow

Shinichi Furusato*, Toshiyuki Kawanabe
Production Technology Dept., Ichihara, JNC petrochemical corporation
5-1, Goi Kaigan, Ichihara, Chiba, 290-8551, Japan
s.furusato@jnc-corp.co.jp

Compact flow is a technique to increase manufacturing efficiency by utilizing technical features of micro flow reactor and making equipment and processes compact. Low-temperature lithiation reactions have been reported as examples of utilization of high mixing efficiency, high heat transfer efficiency, and precise residence time control, which are characteristics of microflow reactors. On the other hand, there was also a demerit of being easy to block the flow channel, and as a countermeasure, it was found that the operation time can be extended by a technique using a high-precision double-tube nozzle mixer.

コンパクトフローとは、マイクロフローリアクターの技術的特徴と、装置・プロセスをコンパクト化してコスト的優位性を併せ持つ製造手法である。本技術の代表的な活用事例として、低温リチオ化反応が数多く報告されており、ＪＮＣグループにおいても、機能性材料の製法検討として実用化段階まで検討を重ねてきた。フロー技術による低温リチオ化反応の効果としては、低温反応の反応温度緩和や、不安定反応中間体の反応への活用などが挙げられる。

一方で、デメリットとしてフロー反応装置内にて流路閉塞が起こりやすいことが挙げられる。この流路閉塞の主要因としては、溶媒や原料液中に含まれる水分が、リチオ化剤である BuLi に作用した際に難溶の LiOH を副生することで、流路内壁に塩が付着・堆積し、閉塞に至ることが確認されている（図１）。

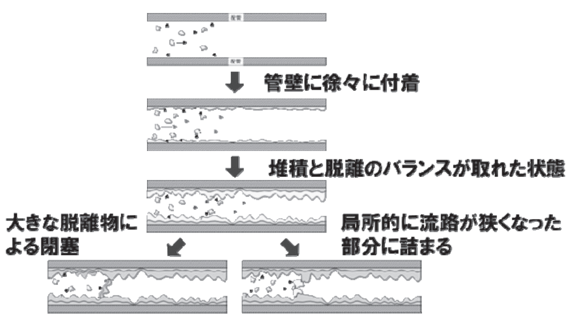


図１　リチオ化反応における流路閉塞に至るまでのイメージ

根本的な解決方法として、原料系から水を除くことで対応可能であり、脱水溶媒などを使用することで解決できる。しかしながら、脱水溶媒は一般の溶媒に比べると高価であるため、製品の価格帯次第では適用困難である。そこで、通常の溶媒を使用しても十分に安定運転可能な製造手法を開発するために、高精度二重管ノズルミキサーを利用した

手法を検討したところ、通常溶媒使用下においても安定運転時間を延長させることが可能なことを見出した。

本フロー技術の実用化検討を行う上で、装置の製造能力を高める必要がある。その方法として、ナンバリングアップにより容易に能力を上げられることが知られているが、設備投資の面では厳しい点があり、現実的には 2-3 系列が妥当と思われる。そこで、まずは 1 系列での最大限の製造能力の確認が必要であり、フロー技術の迅速熱交換が損なわれない程度まで能力を上げることになる。

リチオ化反応試薬として n-BuLi を使用し、フローリチオ化反応で 1 系列の能力を高めていくと、主反応とは異なる反応熱が顕在化することを確認した（図２）。この反応熱は n-BuLi の会合状態の変化によるものと思われ、安定な 6 量体、8 量体から、THF などの溶媒が配位した 4 量体、2 量体に変化する速度が速く、除熱が間に合わずに顕在化すると推測される。実際に溶媒のみを前処理的に作用させると、この顕在化した発熱をシフトできることを確認している。

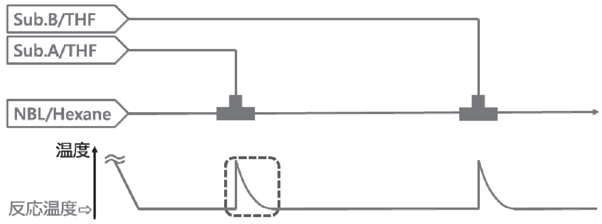


図２　リチオ化反応時の温度イメージ

装置・プロセスをコンパクト化する方法として、連続プロセスの検討事例については、2018 年に本会で報告しており、リチオ化反応に続く液-液抽出、付加体形成工程を一貫してフローで行う事例を開発した（図３）。

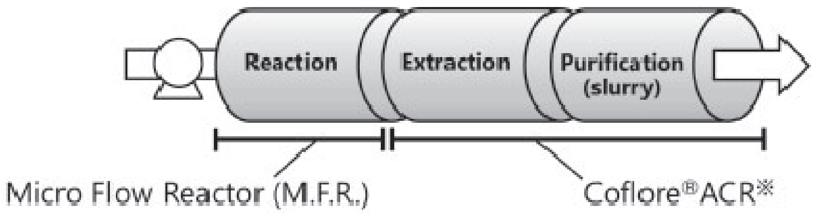


図３　連続プロセスの事例

また、装置をコンパクト化する方法としてはコンテナプラントが挙げられる（図４）。コンテナプラントのメリットとしては、設備スペースの削減の他、コンテナプラントを現場以外の場所で制作することで、現場工期の短縮にもなる。

本発表では、これらの概要と最近のトピックスについて報告する。

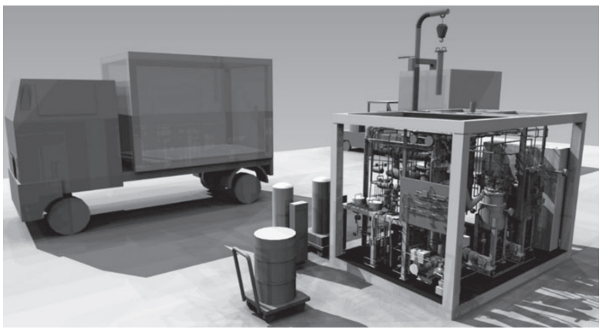


図４　コンテナプラントのイメージ

1P-02

日本薬局方・重金属試験第2法での発火現象の原因究明

アステラス製薬（株）原薬研究所合成技術第2研究室
○佐藤喜一, 窪田有克

The investigation of ignition at limit test 2 for heavy metals in Japanese Pharmacopoeia

Kiichi Sato*, Ariyoshi Kubota
Process Chemistry 2, Chemical & Biological Technology Labs., Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi city, Ibaraki, 318-0001, Japan
kiichi.sato@astellas.com

It is described in Japanese Pharmacopoeia that the limit test 2 for heavy metals should be used for measuring the heavy metals amount in trisodium citrate dihydrate. But there was a case of causing the ignition even when the operation was done in the right way, so the research for investigating the reason of the ignition was needed from the safety point of view. As a result of the investigation by using IR etc., it turned out that the lack of time for the carbonization cause the ignition in the operation of the incineration.
According to the additional study, it is assumed that the violent redox reaction between remained organic compounds and sodium nitrate cause the ignition.
Today, we would like to introduce the details of the investigation for the ignition.

日本薬局方の重金属試験には，第1法から第4法の4つの試験法があり，クエン酸三ナトリウム二水和物は，第2法で試験を実施する旨が記載されている。重金属試験第2法では，「試料を石英製又は磁製のるつぼに量り，緩く蓋をし，弱く加熱して炭化する。冷後，硝酸2 mL及び硫酸5滴を加え，白煙が生じなくなるまで注意して加熱した後，500～600℃で強熱し，灰化する。」と記載されており，クエン酸三ナトリウム二水和物の重金属試験では本品を2.5 g使用する。これまで，本記載方法に従って操作を実施していたが，突然，灰化操作中に火が噴き上がる（以降，発火と称す。）事故が発生した(Figure 1)。今後の安全を確保するため原因究明が必要であると考えられたことから，検討に着手した。検討では発火する危険性があり安全に配慮する必要があるため，ヒーターについては実機ではなく遠隔操作が可能な炉底昇降式電気炉(SUV-1515D,（株)モトヤマ製)を使用した。一方，炭化物の分析については IR(IdentifyIR™, Smiths Detection Group Ltd.製)を使用した。

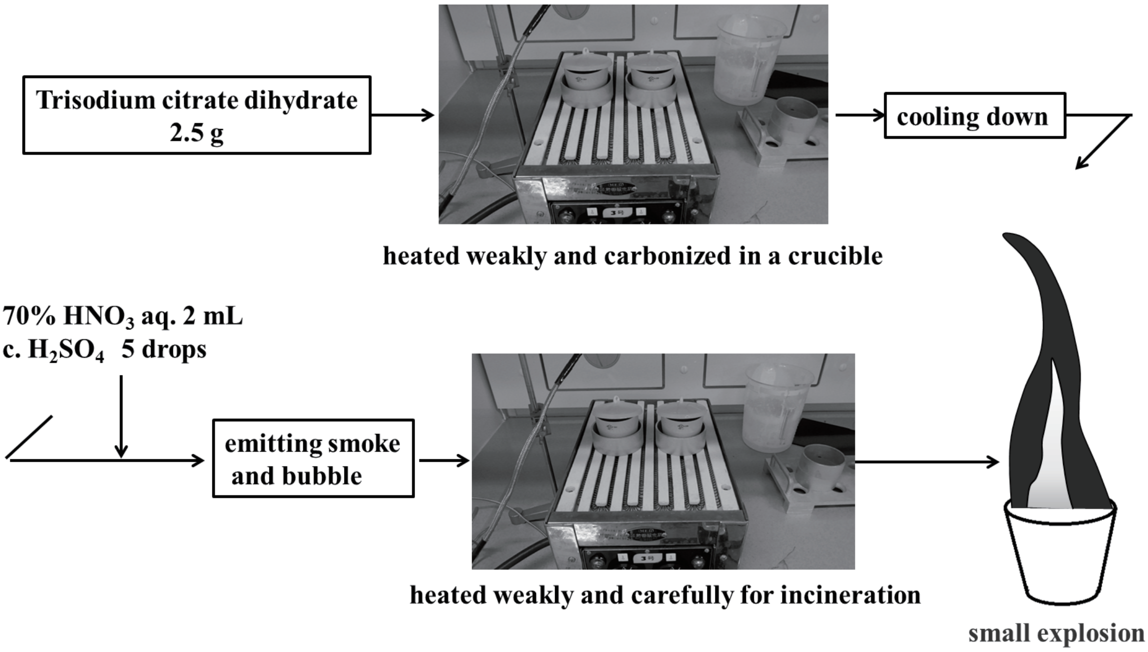
まず，本手法を記載している通りに再現実験を実施したが，発火現象は認められなかった。しかし，炭化工程を実施せずに硝酸および硫酸を添加して灰化工程を実施すると発火する現象が認められたため，クエン酸三ナトリウム二水和物の炭化が不十分であった可能性が高いと推測された。そこで，電気炉での炭化時間，発火の有無，炭化物の IR スペクトルそして炭化物の重量の相関性を

調査した。炭化時間が長いと灰化中に発火が生じない傾向であり，炭化時間の延長により最終的に炭化物の総重量に大きな減少は認められなくなった。また，発火と IR スペクトルの関係性については，1550 cm^{-1}付近の吸収が発火と強い相関性があることが示唆され，炭化後に IR スペクトルを測定することにより，灰化時に発火の有無を予測可能であることが判明した。続いて，実際に発火事故が発生したヒーターを使用し，当時の操作条件を再現した結果，炭化後の IR スペクトルでは 1550 cm^{-1}付近に吸収が認められ，事故発生時には昇温速度が常時より速かったことにより炭化不足が発生し，灰化工程で発火したと最終的に結論付けた。

さらに，発火が発生するメカニズムを解明するために，発火に関与している化合物を調査した結果，クエン酸三ナトリウム二水和物と硝酸に絞られた。炭化が不足した場合には，ナトリウムイオンと硝酸の酸塩基反応により硝酸ナトリウムが生じ，炭化工程で残存している有機化合物との間で急激な酸化還元反応が起こっていると推察している。

本発表において、発火に至った原因および発火のメカニズムについて詳細を報告する。

Figure 1. The operation when the incident was caused



1P-03

異性化晶析を用いたLacosamideの効率的プロセスの開発

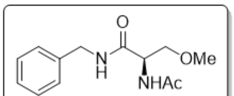
株式会社エーピーアイ コーポレーション　技術センター　ヘルスケア研究所
○長濱 正樹，齋藤 健太

Development of an efficient process for Lacosamide using Isomerization-Crystallization Method

Masaki Nagahama*, Kenta Saitou
Process Research & Development Laboratory, Technology Division, API Corporation
955, Oaza-Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikujo-gun, Fukuoka, Japan
nagahama.masaki@mb.api-corp.co.jp

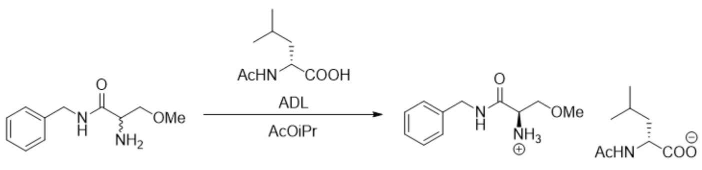
The Isomerization-crystallization that combines optical resolution and asymmetric synthesis is an ideal process and a highly desirable method for industrial production. This method was applied to a synthetic route of Lacosamide, an API for epilepsy treatment, and a new efficient process of it was successfully developed. At first, resolving agents and racemization conditions for an amine intermediate were investigated and it was found that some conditions worked very well. Finally, Isomerization-crystallization method based on the above results was able to convert the racemic amine intermediate to its desired diastereomeric salt, with both over 99% diastereomeric purity and over 80% yield.

異性化晶析は異性化剤と光学分割剤を用いて、系内で連続的に光学分割する手法であり、所望の立体を含むジアステレオマー塩として理論上100%回収可能な晶析技術である。これはGMP管理が必要な医薬品の製造において望ましい製造法と言える。我々はこの技術の活用を種々検討する中で、抗てんかん薬であるLacosamideのプロセスへの適用に成功したので報告する。



Lacosamide

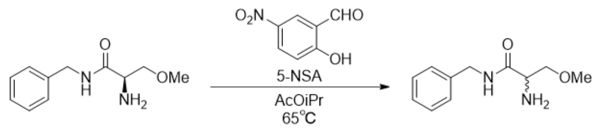
初めに、ラセミのアミン中間体(AMBA)を光学分割可能なキラル酸のスクリーニングを実施した。酒石酸やマンデル酸およびアミノ酸誘導体など工業的に入手が容易な分割剤を中心に検討した結果、N-アセチルアミノ酸が比較的分割性能が高く、特にN-Ac-D-Leu(ADL)を使用することで60-80%de程度の選択性で分割可能であることを見出した。



rac-AMBA　　R-AMBA-ADL

分割剤	当量(eq)	温度(℃)	選択性(%de)
(+)-ジベンゾイル酒石酸	0.5	60	44
2-CL-L-マンデル酸	1.0	5	×
N-Ac-D-Leu	1.0	50	10
	0.5	80	82
	0.5	50	62

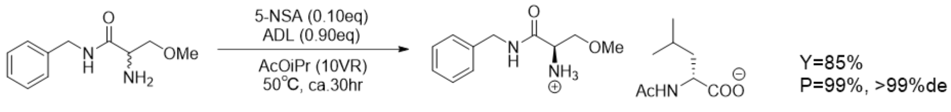
次に光学純度を有するR-AMBAを用いてラセミ化条件の検討を行った。ラセミ化の方法としては、酸や塩基を使用した方法などが考えられるが、光学分割に影響を与えないイミン - エナミン平衡を利用したラセミ化方法を検討することとした。すなわち、R-AMBAに対しアルデヒドを作用させラセミ化させる条件である。脂肪族アルデヒドまたは芳香族アルデヒドを種々スクリーニングした結果、5-ニトロサリチルアルデヒド(5-NSA)を触媒量作用させることで、経時的にR-AMBAの光学純度が低下することを確認した。



R-AMBA　rac-AMBA

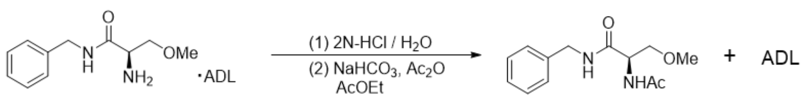
Aldehyde (0.05eq)	%ee / Aging time (hr)			
	0	1	2	4
5-ニトロサリチルアルデヒド	57.7	43.7	36.6	25.1
サリチルアルデヒド	57.7	51.3	51.5	49.3
バレルアルデヒド	57.7	57.8	55.3	57.2

以上の結果より、光学分割剤とラセミ化条件を見出すことに成功した。これらの結果を基に、目的である異性化晶析の系を構築するため、パラメーターの最適化を実施した。R-AMBA-ADLの溶解度データから溶媒はAcOiPrが適していると考えた。晶析の回収率を向上するためには使用する溶媒量は少ない方が好ましいが、スラリーの撹拌性を考慮し溶媒量は10VRが最適と考えた。また熟成温度は高い方が異性化速度の向上に寄与するため好ましいが、65℃以上ではAMBAとAcOiPrとの反応が確認されたことから50℃が最適と判断した。一方で、異性化速度を向上させるため5-NSAの触媒量を0.10eqとした。これらの最適化した条件で異性化晶析を実施した結果、所望の立体を有するジアステレオマー塩を収率85%の高収率かつHPLC純度99%、光学純度>99%deという高品質で得ることに成功した。



rac-AMBA　R-AMBA-ADL

異性化晶析により得られたR-AMBA-ADLを酸性条件下でADLを外してフリー化し、無水酢酸でアセチル化した。その後、AcOEtから結晶化することで目的のLacosamideを化学純度100%、光学純度100%ee(enantiomer=N.D.)で合成することができた。



R-AMBA-ADL　Lacosamide

上記の通り、異性化晶析を駆使したLacosamideの効率的新規製造プロセスの開発を達成した。本プロセスはLacosamideの品質制御が容易なだけではなく、生産性が高くかつロバストな製造法であると考える。

1P-04

アトピー性皮膚炎治療薬 デルゴシチニブのプロセス開発

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所
○滝口大夢, 東 昭伸, 渡辺 隆, 竹市 翼, 嶋崎尊久, 稲葉隆之

Development of Commercial Process for Delgocitinib: A Novel Atopic Dermatitis Drug

Hiromu Takiguchi*, Akinobu Higashi, Takashi Watanabe, Tsubasa Takeichi, Takashi Inaba.
Product Development Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Takatsuki Research Center,
JAPAN TOBACCO INC.
1-1, Murasaki-cho, Takatsuki, Osaka, 569-1125, Japan
hiromu.takiguchi@jt.com

Delgocitinib (Corectim®) is a novel atopic dermatitis drug launched by JT in Jan. 2020. Delgocitinib possesses a unique spirodiamine skeleton with vicinal tertiary and quaternary chiral centers posing a great synthetic challenge especially in commercial production. We successfully constructed this unique structure in optically pure form via the highly diastereoselective cyclization of the suitably designed substrate **4** to the azetidinone **5** and the subsequent efficient transformation to spirodiamine **8**.

デルゴシチニブ軟膏（コレクチム®軟膏）は日本たばこ産業（株）にて創製された世界初の外用 JAK 阻害剤であり、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療薬として 2020 年 1 月に日本で製造販売承認された新薬である。

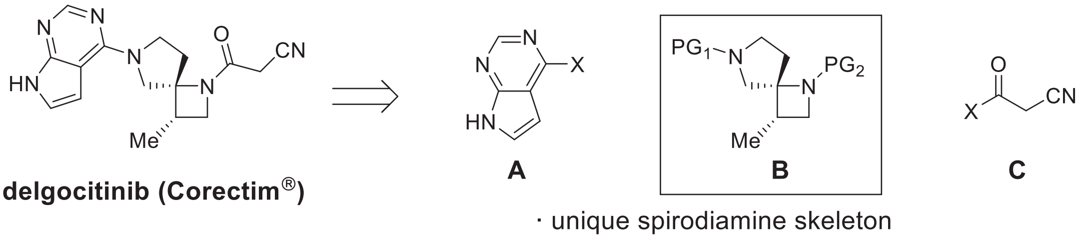
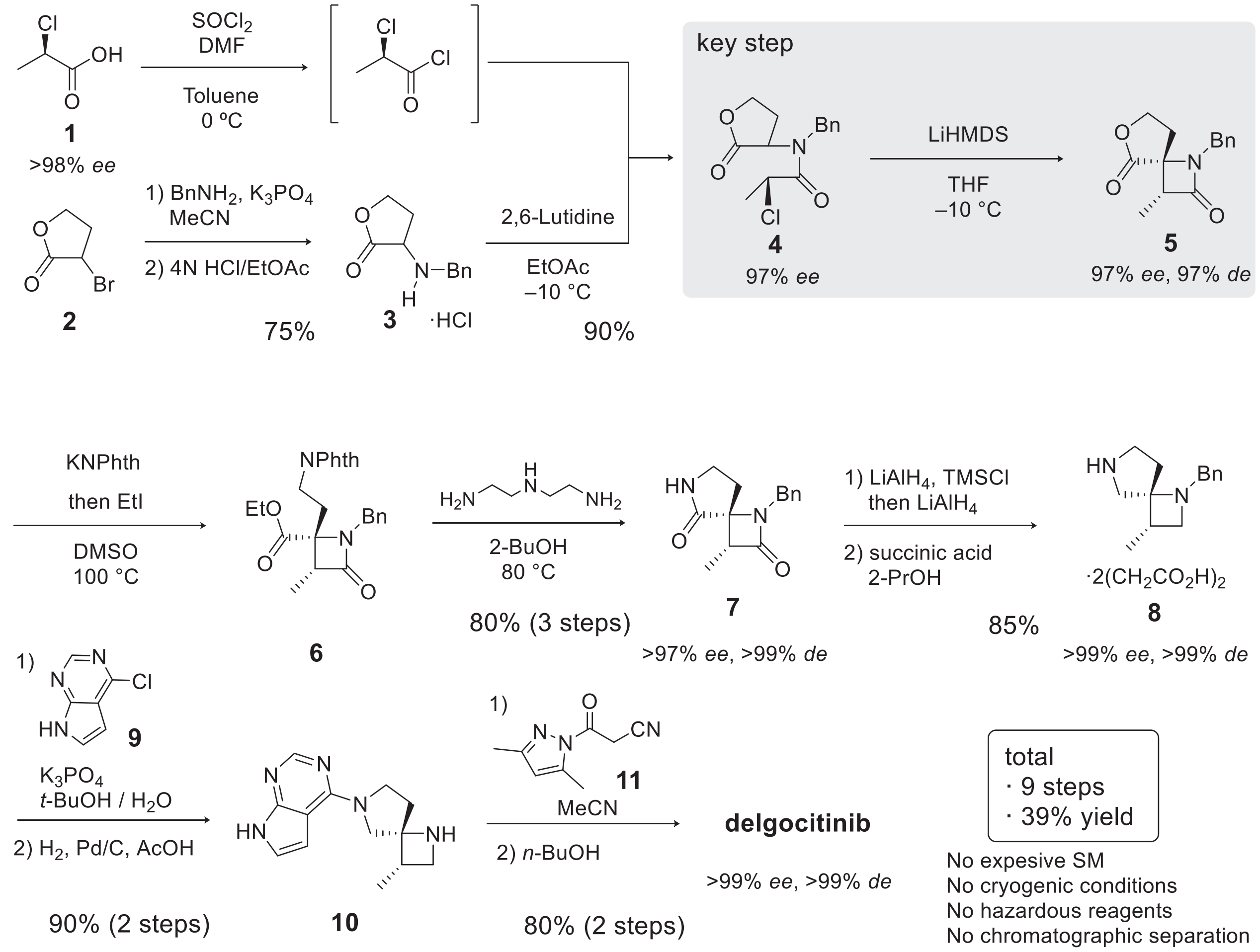


Figure 1

デルゴシチニブはピロロピリミジンユニット **A**、シアノ酢酸ユニット **C**、そしてスピロジアミンユニット **B** の３ユニットから成る（Figure 1）。その中でも特異なスピロ構造と連続不斉中心を有する **B** の合成には、その構造的特徴から「原料コスト」や「極低温反応の使用」、「多段階の合成」等の多くの課題があった [1]。今回、これらすべての課題を解決した効率的合成法 [2]を見出し商用製造法として確立することに成功したので、その概要を報告する（Scheme 1）。

上述の様に **B** の合成の鍵はスピロ元素を含む連続不斉中心の構築にある。様々な基質を検討した結果、アミノラクトン誘導体 **4** を用い分子内 S_N2 反応を行うことにより、超低温条件を用いずとも高い立体選択性と収率で目的物 **5** が得られることを見出し、本課題を克服した。ラクトンを基質として用いる

ことにより、はじめて選択性と収率を所望のレベルまで向上させることが可能となった。なお、**4** は安価で容易に入手可能な(*R*)-クロロプロピオン酸 **1** とブロモラクトン **2** から合成できる。**5** への二つ目の窒素原子の導入も、ラクトンに特徴的な反応性を利用した。すなわち、**5** をフタルイミドカリウム（PhthNK）で開環し、生じたカルボキシレートをワンポットでヨウ化エチルにてエステル化し **6** とした。次にジエチレントリアミンを用いた Phth 基の除去を行うことにより、脱 Phth 基と連続的にラクタム環形成反応が進行し高収率でビスラクタム **7** を得ることに成功した。また、**7** のスピロジアミン **8** への還元は TMSCl と $LiAlH_4$ の組み合わせが極めて有効であることを見出した。この様に合成した **8** をピロロピリミジンユニット **9**、シアノ酢酸ユニット **11** と順次結合させることにより、全 9 工程（全収率 39%）よりなるデルゴシチニブの製造法を完成した。



Scheme 1

1) Noji, S.; Shiozaki, M.; Miura, T.; Hara, Y.; Yamanaka, H.; Maeda, K.; Hori, A.; Inoue, M.; Hase, Y.; Int. Patent Appl. WO2011/013785, Feb. 03, **2011**.

2) Takiguchi, H.; Higashi, A.; Inaba, T.; Watanabe, T.; Takeichi, T.; Petersen, Anders K.; Vedsoe, P.; Jensen, Kim L.; Bornholdt, J.; Ebdrup, S.; Int. Patent Appl. WO2018/117152, Jun. 28, **2018**.

Takiguchi, H.; Higashi, A.; Watanabe, T.; Takeichi, T.; Shimazaki, T; Inaba, T. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 342−348.

1P-05

ベイズ最適化を駆使した非対称スルファミドのワンフロー合成法の開発

([1]名大院創薬科学、[2]金沢大院自然、[3]東工大生命理工、
[4]ブリティッシュコロンビア大、[5]東工大化生研)
○杉澤直斗[1]、杉澤宏樹[2]、小竹佑磨[3]、Roman. V. Krems[4]、中村浩之[5]、布施新一郎[1]

Development of a One-Flow Synthetic Approach to the Unsymmetrical Sulfamides Utilizing Bayesian Optimization

Naoto Sugisawa*, Hiroki Sugisawa, Yuma Otake,
Roman. V. Krems, Hiroyuki Nakamura, Shinichiro Fuse

Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Nagoya University, Nagoya, 464-8601, Japan
sugisawa.naoto@f.mbox.nagoya-u.ac.jp

A one-flow synthesis of unsymmetrical sulfamides was achieved. The reaction conditions producing ≥75% yield were identified by a machine learning approach using Bayesian optimization (BO). It was demonstrated that BO produced the desired reaction parameters with a small number of experiments (< 100) and yields Gaussian process (GP) models describing the relationships between combinations of reaction parameters and reaction outcomes. These models can be used for gaining valuable insights into synthetic reactions. We demonstrated that, for the title reactions, GP models produced by BO identify the critical role of viscosity as determined by temperature and concentration.

反応開発において多くの場合、最適反応条件の探索は、不可欠なプロセスの 1 つである。一度の条件検討で一つの反応パラメーターのみを変更する古典的な単一要因試験法は、最適条件を見つけられない場合がある[1)]。また、代替法として知られる実験計画法は一般的に最適条件を見つけるために多くの実験数が必要である。近年、ベイズ最適化が少数の実験数で最適反応条件に効率的に到達できる手法として注目を集めている。

非対称スルファミド **5** は医薬品として重要である。**5** の合成法として、アミン **2**（またはアミン塩酸塩）に対して塩化スルフリル(**1**)を高温条件下で長時間作用させる手法[2)]、**2** とクロロスルホン酸を反応させてスルファミン酸を合成し、五塩化リンを作用させて[3)]スルファモイルクロリド **4** へ誘導し、続いて 2 つ目のアミン **3** を導入する手法が報告されている。しかし、これらの手法では酸性条件下で不安定な官能基を含む **5** の合成が困難である。他にも様々な代替手法が報告されているが、いずれも複数工程を要する。もしも塩基性条件下で 2 つの異なるアミンを連続的に、安価かつ取り扱い容易な **1** と反応させられれば、**4** を精製することなく、**5** を迅速に合成できると期待され

る。しかし、塩基性条件で **1** に対して **2** が 2 分子導入される過剰反応や、中間体 **4** のスルホニルイミンを経由する二量化や自己重合反応などが競合することが知られている。マイクロフロー合成法は高速混合により、精密な反応時間制御が可能である。そこで、この特徴を活かし、上述の副反応を抑制してワンフローで **5** を合成しようと着想した（Figure 1）。通常、検討パラメーターの多いマイクロフロー合成法による最適反応条件探索においては多くの実験数が必要となる。本研究では、ベイズ最適化を用いることで、最適条件探索の効率化を目指した。以下にベイズ最適化の手順①-④を示す。

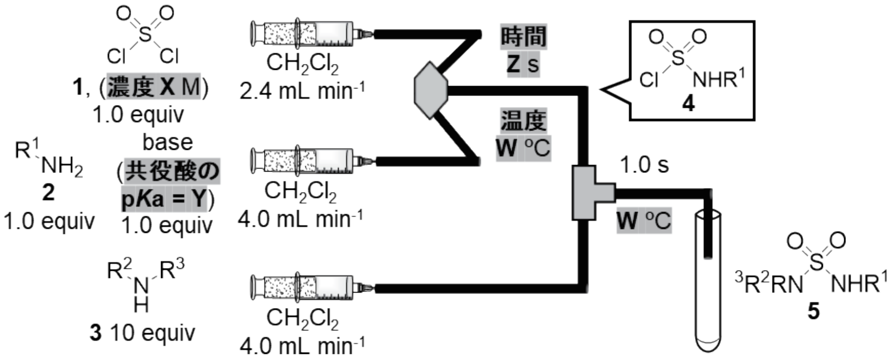


Figure 1. 非対称スルファミドのマイクロフロー合成法

①検討する反応パラメーターを塩化スルフリルの反応溶液の濃度（**X** M）、塩基（共役酸の p*K*a = **Y**）、反応時間（**Z** s）、反応温度（**W** ℃）の 4 つに決定し、その範囲と幅を決定した（Figure 1）。理論上、合計 10500 通りの実験条件が考えられた。

②ラテン超方格法によって初期反応条件を 5 点生成し、実験により **5** の収率を算出した。

③目標収率を 75%以上に設定し、②の取得データを基に目標収率に到達するまでベイズ最適化を実施した。

④取得したデータに基づき、ガウス過程回帰モデルを構築し、反応パラメーターと収率の相関関係を予測した。

2 度の検討の結果、19 点または 10 点で **5** の目標収率を達成する反応条件（**X** = 0.3 M, **Y** = 8.9, **Z** = 0.1 s, **W** = 20 ℃、収率 77%）を同定した（Figure 2）。また、Figure 2a の取得データを基に構築したガウス過程回帰モデルは各反応パラメーターと収率の相関の概要把握に有効であった。さらに、ベイズ最適化によって導かれた反応条件に基づき、従来の酸性条件での合成法では合成困難な [2,3]、酸性条件下で不安定な官能基を含む計 15 種類の **5** の合成に成功した（45-71%）。

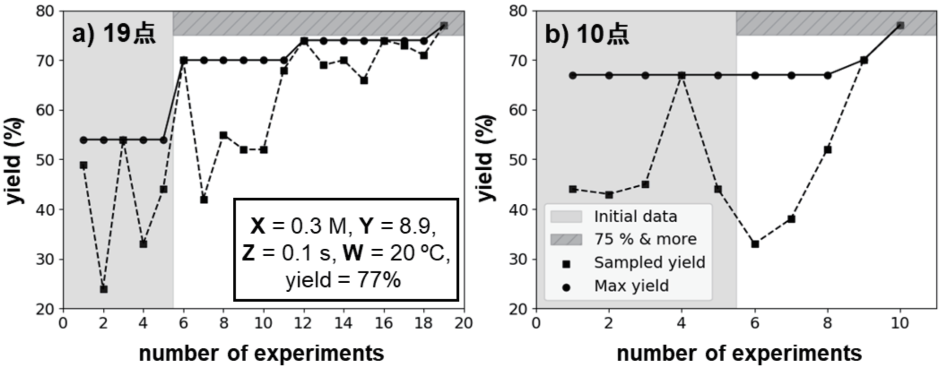


Figure 2. ベイズ最適化の結果

References

1) P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D. K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373; 2) N. C. Hansen, I. Palenius, B. Jerslev, A. Hatanaka, J. Munch-Petersen, *Acta Chem. Scand.*, **1963**, *17*, 2141; 3) J. A. Kloek, K. L. Leschinsky, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 4028; 4) N. Sugisawa, H. Sugisawa, Y. Otake, R. V. Krems, H. Nakamura, S. Fuse, *submitted*.

1P-06

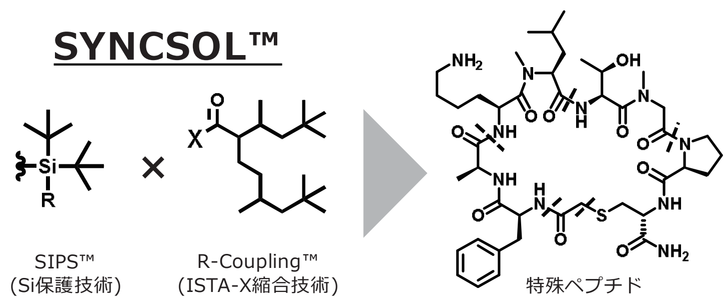
新規液相ペプチド合成プラットフォーム SYNCSOL™ の開発

[1]日産化学株式会社，[2]ペプチドリーム株式会社
○長屋昭裕[1]，村瀬翔太[1]，三森雄二[1]，涌井和也[1]，吉野円香[1]，竹内久征[1]，
小林豊[2]，松田歩[2]，松本正俊[2]，森本弘毅[2]，田栗知憲[2]，
倉崎晴彰[2]，Douglas R. Cary[2]，舛屋圭一[2]，半田道玄[1]，西澤直城[1]

The development of SYNCSOL™, the new platform for Liquid-Phase Peptide Synthesis

Akihiro Nagaya [1]*, Shota Murase [1], Yuji Mimori [1], Kazuya Wakui [1], Madoka Yoshino [1], Hisayuki Takeuchi [1],
Yutaka Kobayashi [2], Ayumu Matsuda [2], Masatoshi Matsumoto [2], Koki Morimoto [2], Tomonori Taguri [2],
Haruaki Kurasaki [2], Douglas R. Cary [2], Keiichi Masuya [2], Michiharu Handa [1], Naoki Nishizawa [1],
[1] Chemical Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation, 2-10-1, Tsuboi-Nishi, Funabashi, Chiba 274-8507, Japan
[2] PeptiDream, Inc., 3-25-23 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-0821, Japan
nagayaa@nissanchem.co.jp

The peptides containing unnatural amino acids are one of the key elements of the next-generation drug modality. We developed a new and efficient convergent liquid-phase synthetic strategy for manufacturing the peptides containing *N*-methyl amino acids. The model cyclic peptide containing several *N*-methyl amino acids was synthesized with the newly developed isostearyl mixed anhydride coupling method (R-Coupling) and a novel silyl ester protecting group (SIPS).

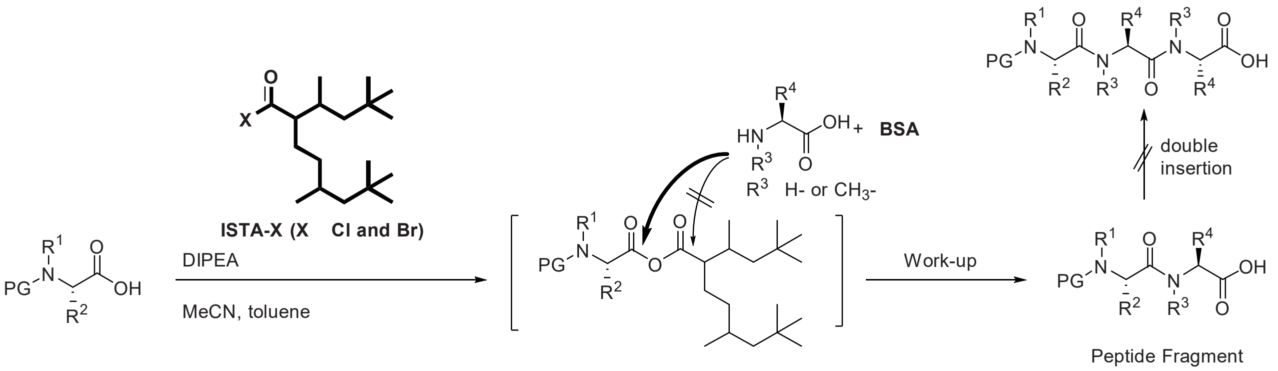


非天然アミノ酸を含む特殊ペプチドは、低分子及び抗体医薬品の利点を併せ持つ次世代創薬モダリティとして期待されている。しかしながら、*N*-メチルアミノ酸などの非天然アミノ酸構造に起因する縮合不全､副反応により特殊ペプチドの合成難易度は高く､大量供給には課題があるとされている。日産化学とペプチドリームは、特殊ペプチドの研究加速と製品上市後の安定生産の実現を目指して共同研究を行い､イソステアリン酸ハライドを用いたペプチド合成技術 R-Coupling™、並びにシリル保護基を用いたペプチド合成技術 SIPS™ からなる新規液相ペプチド合成プラットフォーム SYNCSOL™ を開発した。

1) *Organic Letters* **2020**, *22* (20), 8039-8043. (Highlighted in *SYNFACTS* **2021**, *17*(1), 103.)
2) *Organic Process Research & Development*, in submission.

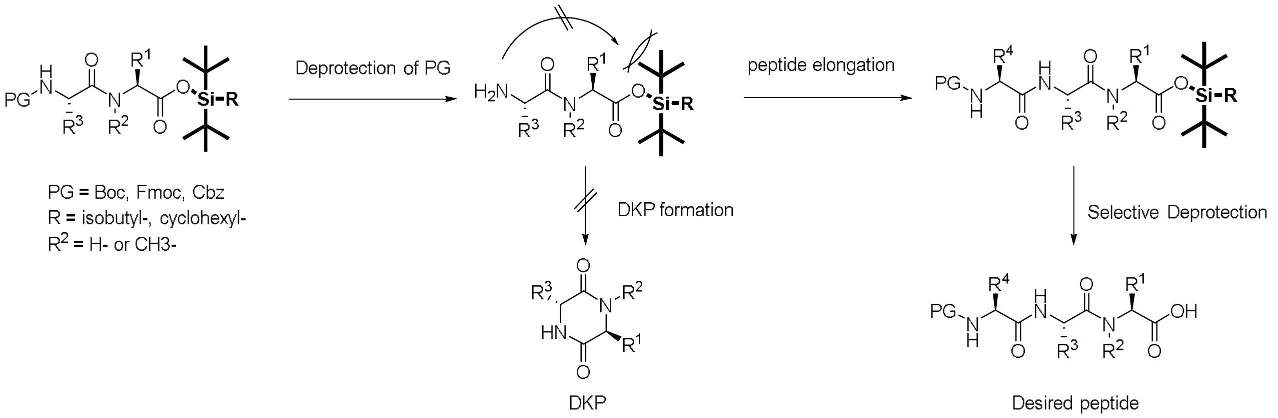
新規液相ペプチド合成プラットフォーム SYNCSOL™

１）R-Coupling™：イソステアリン酸ハライドを用いたペプチド合成技術



N-メチルアミノ酸などの嵩高いアミノ酸は、混合酸無水物法における縮合時の選択性が悪く低収率である。また、安価な C 末端無保護アミノ酸を使用する場合、逐次反応の抑制が必要である。我々は、活性化剤にイソステアリン酸ハライド (ISTA-X) を使用することで、*N*-メチルアミノ酸での高収率な縮合に成功した。更に、C 末端無保護アミノ酸と *N,O*-ビストリメチルシリルアセトアミド (BSA) を組み合わせることで、逐次反応を抑制した安価且つ短工程でのペプチドフラグメントの合成を達成した。[1)]

２）SIPS™：シリル保護基を用いたペプチド合成技術



ペプチド伸長におけるジケトピペラジンジ (DKP) の副生は、目的物の収率及び品質を大幅に低下させる。中でも、C 末端が *N*–メチルアミノ酸の場合、DKP の副生が顕著に起こる。我々は、C 末端保護基に嵩高いシリル保護基を使用することで、DKP の副生を制御したペプチド伸長に成功した。本保護基は、ペプチド伸長後に温和且つ選択的に脱保護することができ、上記 R-coupling™ と組みあわせることで、高純度のペプチド合成を達成した。[2)]

本技術を用いることで、従来のペプチド合成より効率的に収束的な液相合成戦略をとることが可能となり、合成難易度の高い特殊ペプチドにおいても特殊設備を用いずに短工程且つ安価で高品質な合成を達成することができた。本発表では、開発した技術の概要とそれを用いた特殊ペプチド合成について紹介する。

1P- 07

バッチ合成から連続フロー合成への実用的な変換手法：酸クロライドを経由するジペプチド合成におけるケーススタディ

塩野義製薬（株）CMC 研究本部 製薬研究所
○細谷昌弘, 椎野豪, 津野真樹

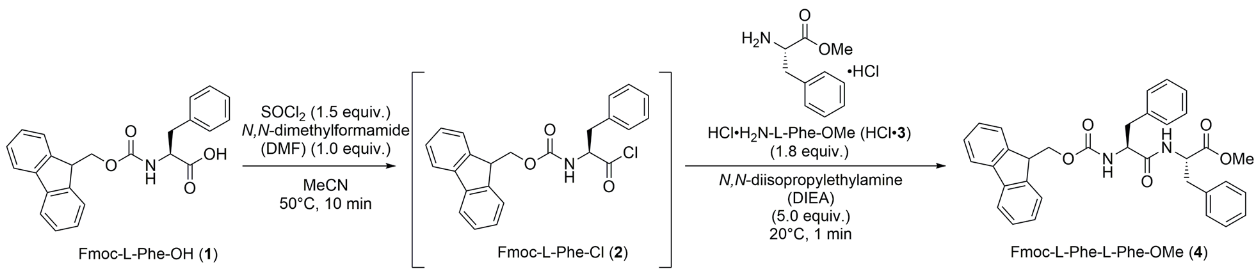
A Practical Transferring Method from Batch to Flow Synthesis: Case Study in Dipeptide Synthesis via Acid Chloride

Masahiro Hosoya*, Go Shiino, Naoki Tsuno
API R&D Laboratory, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 660-0813, Japan
masahiro.hosoya@shionogi.co.jp

This work proposes a technical approach for seamlessly setting the conditions of continuous flow synthesis from batch data. We directly detected the acid chloride formation from Fmoc-L-Phe-OH in batch using the in-line monitoring technology ReactIR and logically calculated the residence time under continuous flow conditions based on kinetic study. Assisted by this simulation method, the sequential flow operations, which consist of acid chloride formation from Fmoc-L-Phe-OH, cooling and coupling with Fmoc-L-Phe-Cl and H_2N-L-Phe-OMe, were completed in approximately 1 min.

近年，少量多品種の原薬を供給するという社会的要請により，より柔軟に製造量を調整できる連続フロー合成技術が注目されるようになってきた．連続フロー合成を推進していくに当たって，従来のバッチ合成において最適化した条件から効率的にフロー条件を定めることができれば，連続フロー合成技術の普及が加速し，その技術力の向上に繋がることが期待される．そこで我々は，酸クロライドを経由するジペプチド合成を題材に，バッチ条件から連続フロー条件への変換を検討した．

Fmoc-L-Phe-OH を Fmoc-L-Phe-Cl に変換し，H_2N-L-Phe-OMe とカップリングさせることで Fmoc-L-Phe-L-Phe-OMe を得る反応について，バッチ合成における最適化検討により下記 Scheme に示すような最適化条件を得た．



フロー化に当たって,「品質を保ちながら反応時間を如何に短くするか」が 1 つポイントとなる．カップリング反応は非常に早く 1 min 以内で十分完結するが，酸クロライド化には 50℃，10 min 程度を要することが分かっていた．そこで，バッチ合成における ReactIR を用いた In-line IR 測定により，酸クロライド化の反応速度論解析を行い，アレニウスプロットにより高温領域における反応速度定数を外挿し，シミュレーションを実施した．

本反応は溶媒として MeCN を用いており, 原薬製造において沸点を超える領域でバッチ合成を行うことは困難であるが，フロー合成においては背圧を掛けることで高温・高圧条件を容易に実現できる．残存した原料は晶析操作により約 98%除去できることが分かっているため，基準として 2%原料残を設定した．その結果，90℃, 50 秒で原料残が 2%以下になることが算出された（図 1 左）．

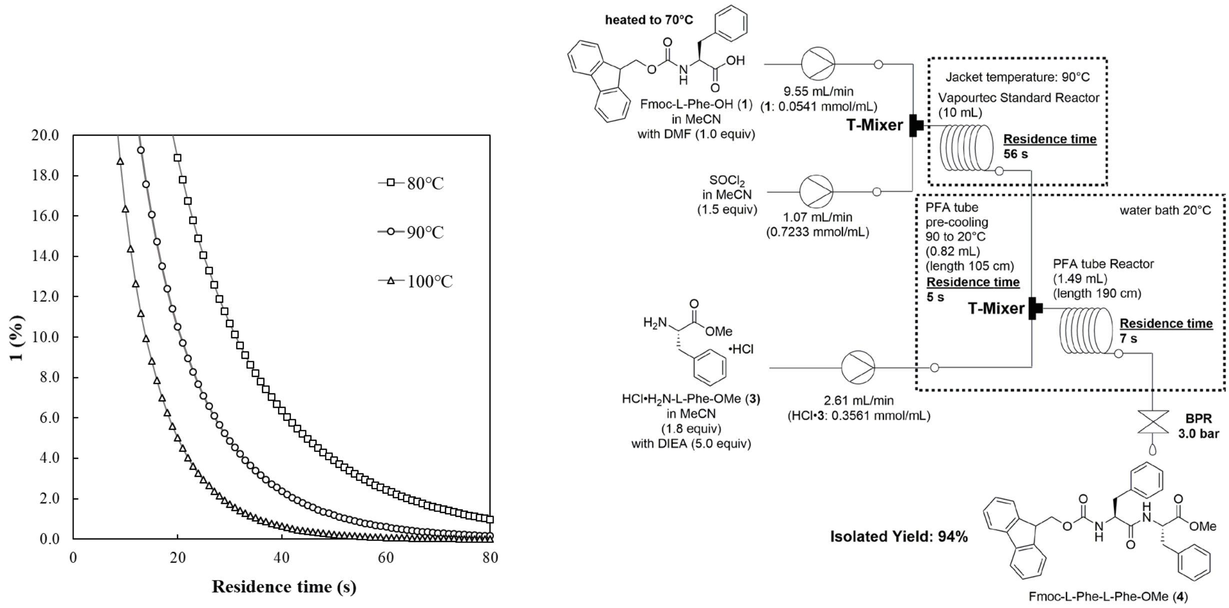


図 1 酸クロライド化反応シミュレーション（左），フロー装置設定条件（右）

シミュレーション結果に基づきフロー条件を設定し，実際にフロー実験を行ったところ，シミュレーション通りの反応変換率（原料残 1.5 area%），バッチと同等の品質プロファイル（96.4 area%）を安定的に達成することができた（図 1 右）．

フラッシュケミストリーなど 1 秒以下で反応が完結し高い混合効率を必要とする超高速反応や，フロー系の混合効率が直接影響するようなヘテロな反応系においては，その評価のためにフロー合成を用いたデータ取得および条件設定が必要であると考えられる．しかし本反応系のように均一系の溶液反応かつ高度な混合効率を要求しない系において，バッチ条件で取得したデータから温度・滞留時間・当量などを設定し，フロー条件でわずか 1 実験確認を行うのみで理想的にはフロー条件を設定することが出来る．未だバッチ製造が主流である医薬品原薬製造において，本アプローチがフロー合成適応へのハードルを下げ，連続フロー合成技術の普及に貢献できるものと考えている．

Reference

M. Hosoya, G. Shiino, N. Tsuno, *Chem. Lett.* **2021**, *in press* (DOI: 10.1246/cl.210103).

1P－08

フッ素化剤フルオリードを使用したデオキソフッ素化反応／トリフルオロメチル（CF3）基の合成法と反応副生物の効果的な除去法について

宇部興産(株)医薬事業部
○長田理,齋藤記庸

Deoxyfluorination of Acyl Fluorides to Trifluoromethyl compounds with FLUOLEAD, and the new work up method to remove its side product effectively

Osamu Nagata*, Norimichi Saito
Pharmaceutical Division, UBE Industries, Ltd.
1-2-1, Shibaura, Minato-ku, Tokyo, 105-8449, Japan
33058u@ube-ind.co.jp

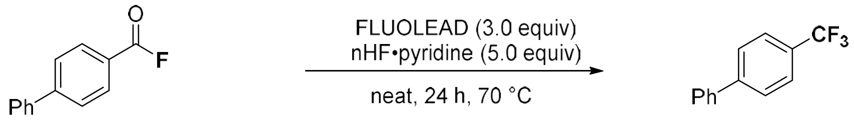
A new protocol has been developed, enabling the formation of trifluoromethyl compounds from acyl fluorides. A combination of Fluolead (4-tert-butyl-2,6-dimethylphenylsulfur trifluoride) and Olah's reagent (a mixture of 70% hydrogen fluoride and 30% pyridine) in solvent-free conditions at 70°C initiated significant deoxyfluorination of the acyl fluorides and resulted in the corresponding trifluoromethyl products with high yields (up to 99%). Moreover, we developed a new successful work-up method based on the use of amino alcohol which can completely remove the side product of Fluolead, Aryl-sulfinyl fluoride (Ar-SOF), by converting it to a water soluble salt.

1950年代よりはじまった医薬品へのフッ素の導入は、過去30年間の新薬においてはその22%がフッ素を含む医薬品であり、更に2015年からの5年間においてはその割合は35%にまで高まっている[1)]。その導入形態の多くは、一つのフッ素原子あるいはCF3基といったフッ素を有する官能基として導入される。この点において、創薬の研究開発の最終工程で位置選択的にフッ素原子あるいはフッ素含有官能基の形成を可能とするフッ素化剤は非常に有用である。

米国IMT R社と当社が共同で開発したデオキソフッ素化剤フルオリードは、170℃までの高い熱安定性を有することから、この用途の代表的フッ素化剤であるDASTでは対応できない高温でのフッ素化に適用でき、カルボン酸（-CO2H）から対応するCF3基への変換を可能にしている[2)]。この変換反応は、アシルフルオライド（R-COF）を経由した2段階のフッ素化反応から成り、反応条件の最適化を図る目的で、R-COFを出発とした詳細検討を行った。

R-COFとして[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル フルオライド（1a）を原料とし、CF3化合物(2a)を得るための条件検討を行った（下表）。反応添加剤であるオラー試薬（nHF・pyridine）の有無（entry 1）と他の添加剤の検討（同2）、溶媒（同3）、反応時間（同4）、反応温度（同5）を検討した。結

果、反応添加剤としてオラー試薬を必要とし、下表のスキームに示す使用量にて、無溶媒、70℃、24 時間の撹拌で目的とする CF3 化合物(2a)を 99%の高収率で取得する結果を得た。また、このスキームにおいて、フルオリードに代えて、種々のデオキソフッ素化剤を適用したところ、DAST で収率は 25%、その他のフッ素化剤では目的物を得ることができなかった（同 6）[3]。



1a (0.3 mmol) **2a** (Yield:>99%)

Entry	Deviation from the standard condition	Yield (%)
1	No nHF·pyridine	0
2	Using $NEt_3 \cdot (HF)_3$ instead of nHF·pyridine	37
3	Using MeCN, DMF, THF, toluene, DCM, instead of neat	0, 0, 0, 65,26
4	Reaction time: 17 h, 3 h or 1 h instead of 24 h	55, 22, 9
5	Reaction temperature: 40 °C, 50 °C, 100 °C instead of 70 °C	9, 68, 85
6	Using DAST, DeoxoFluor, Xtalfluor-E, TBAT instead of FLUOLEAD	25, 0, 0, 0

得られた反応条件の基質の拡張性について検討した。ベンゼン環だけでなく、チオフェンを有する複素環や脂肪族のアシルフルオライドにおいても適用可能であることを確認した。また、原料のアシルフルオライドは、対応するハライドに比べて加水分解耐性が高いため工業規模でのハンドリングに優れること、更には、カルボン酸だけでなくアルコールやアルデヒドからも対応するアシルフルオライドに変換する方法が報告されるなど、その汎用性が広がりつつある[4]。

フルオリード（Ar-SF3）によるフッ素化反応後の副生物であるスルフィニルフルオライド（Ar-SOF）の除去法について述べる。Ar-SOF の強アルカリによる加水分解物は、目的とするスルフィン酸（Ar-SO2H）を与えない。これは、加水分解過程で複数の不均化反応を受けるためで、最終的には複雑な S-ジアリル-スルホノチオアート [Ar-S(O_2)-S-Ar]を与える。この不均化反応を避け、簡便な除去法として、アミノアルコールを使用した分離法を開発した。使用するアミノアルコールはアミノ基と Ar-SOF との反応を避けるために 3 級アミノ基を有するものが望ましい。氷浴中にて、アミノアルコールを反応後の反応液に直接添加する（発熱反応）。反応は定量的に進行し、スルフィン酸エステルが形成される。このエステルに酢酸を添加すると、水溶性の酢酸塩が形成され、その後の水洗工程により完全に除去が可能である。一方で、酢酸に代えて塩酸を使用した場合は、水に不溶の塩が形成され、濾過による除去が有効である。

References

1) M. Inoue, Y. Sumii, and N. Shibata, *ACS Omega* **2020** *5* (19), 10633-10640

2) T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, and N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010** *132* (51), 18199-18205

3) Y. Liang, A.Taya, Z. Zhao, N. Saito, and N. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020** *16,* 3052–3058

4) Y. Liang, Z. Zhao, A.Taya, and N. Shibata, *Organic Letters*, **2021** *23*(3), 847-852

1P-09

AIによる合成ペプチドの自動メソッド開発及び自動頑健性試験の実際

クロムソードジャパン株式会社（株）セールス/マーケティング部
○鈴木政明, 其木茂則, 青木祐子

Practice of Automated Method Development and Automated Robustness Test of Synthetic Peptides by AI

Suzuki Masaaki*, Shigenori Sonoki, Yoko Aoki
Sales / Marketing Department ChromSword Japan Co., Ltd.
1-10-10, Nihonbashimuromachi, Tyuou-ku, Tokyo, 103-0022, Japan
suzuki-m@chromsword.co.jp

In recent years, biopharmaceuticals have been studied by many researchers as molecular target drugs. In particular, peptide medicines are attracting attention as a medium molecular medicine. Peptide drugs, unlike antibody drugs, can be synthesized and are useful in production as are low molecular weight drugs. However, a great deal of labor is required for the separation from by-products and reagent-derived substances generated in the synthesis process. In this report, we have developed an automated method for synthetic peptides using AI, and reported its usefulness.

ペプチド医薬は、抗体医薬と同様に、癌や遺伝性疾患に対し、その効果が期待されている。特に免疫原性が少なく、環状ペプチドなど膜透過性に優れたものがあり、さらには経口投与が可能であり、合成が可能であるなどのメリットにより、近年盛んに研究開発がされている。しかしながら、合成時に発生する副産物、試薬との分離精製が必須である。その精製方法は、一般にHPLC法が利用され、分離する為のメソッド開発には多くの時間を要する。当社は、HPLCのためのAIによる自動メソッド開発ソフトウェアを手掛けて26年以上の歴史を持ち、すでに多くのユーザーに使用されている。今回 *1)合成ペプチドの自動メソッド開発*、*2)クロマトグラムのシミュレーションによる分離の改善*、*3)自動頑健性試験*を行い、その有効性を確認出来たので、ここに発表する。また、今回サンプルをご提供いただいた、JITSUBO株式会社様に対し、深く感謝申し上げます。

1)合成ペプチドの自動メソッド開発
今回、当社が開発した自動メソッド開発ソフトウェア（ChromSword Auto）を使用した。ChromSword AutoとはHPLCをコントロールし､第二世代AIを用いて自動メソッド作成を可能にするソフトウェアで、各種メーカーのHPLCをダイレクトコントロールし、分析モード（①迅速最適化、②高分子化合物の迅速最適化、③Rapid Extended optimization for large molecule r (5-6run)、④サン

プルプロファイリング・アイソクラティック最適化、⑤サンプルプロファイリング・アイソクラティック及びグラジェントの最適化、⑥最大ピーク、⑦Retention optimization for the largest peak）を選択し、シーケンス設定することで分析が開始され自動で HPLC のメソッドが作成される。

図1.自動メソッド開発のワークフロー

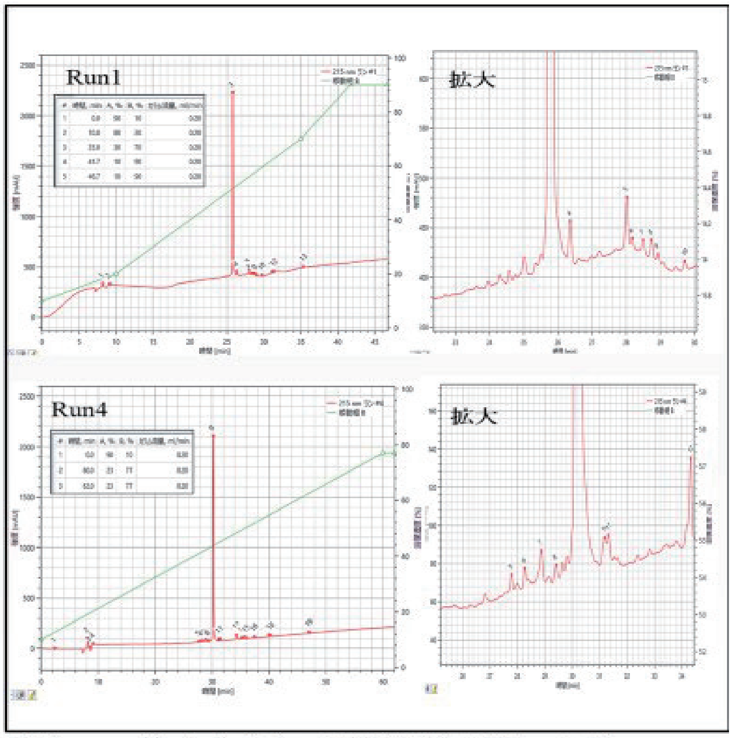


図2.Leuprorelin Crude体 (Lot:IS180205-1) スクリーニング（高分子化合物の迅速最適化モード）測定　4回

2)クロマトグラムシミュレーションによる分離の改善 1）の迅速最適化モードで得られたデータを利用してシミュレーションにより分離の改善を行った。

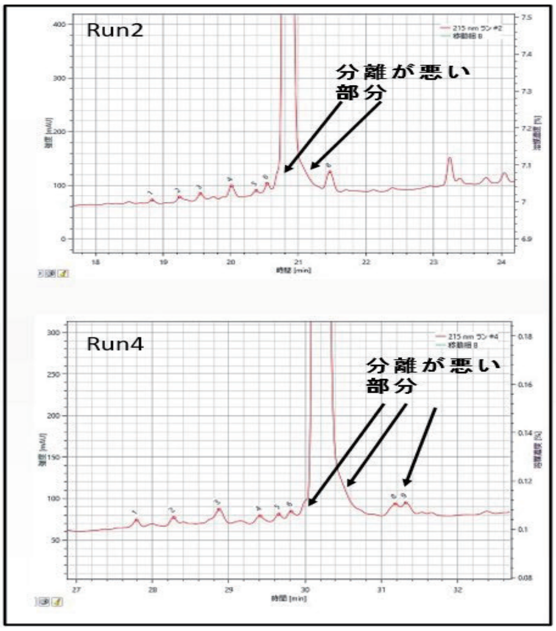


図3.高分子化合物の迅速最適化化モードにより分析した2回目と4回目のクロマトグラム

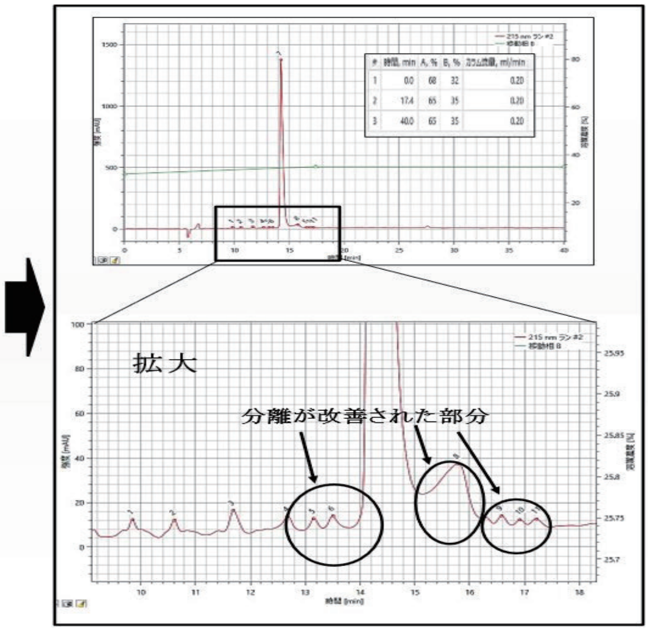


図4.シミュレーション結果を利用した実測クロマトグラム

一 般 講 演 要 旨

第２日目（6 月 25 日）

2P－01

BuLi を用いたフロー反応における閉塞挙動の検討

（株）カネカ　生産技術研究所
○小川祐生, 百村舞, 大石孝洋

Study on clogging behavior in the flow synthesis using BuLi

Yu Ogawa*, Mai Hyakumura, Takahiro Ohishi
KANEKA CORPORATION, Engineering Research Laboratories
1-8, Miyamae-cho, Takasago-cho, Takasago, Hyogo, 676-8688, Japan
Yu.Ogawa@kaneka.co.jp

The flow synthesis has various advantages over the conventional batch process. However, in the case of the reaction solution containing solid substance, such as a synthesis using *n*-BuLi, clogging is a big issue to solve. In this study, we investigated the clogging behavior by monitoring the pressure drop in the reactor. To study the effects of operating conditions and water contents on the clogging behavior, THF with various water contents and *n*-BuLi in hexane are mixed in a flow reactor. The mechanism of clogging is also discussed based on the differences in pressure behavior and solid particle size.

有機リチウム試薬である *n*-BuLi は有機合成において塩基・求核剤・リチオ化剤などの反応試薬として非常に有用である。しかしながら、フローリアクターで *n*-BuLi を使用する場合、反応系中に水が存在すると、溶剤に不溶な LiOH が析出し、流路に堆積することによる系内の圧力上昇、管の閉塞が懸念される。長時間の連続運転や実機へのスケールアップを行う際にはこの閉塞が大きな課題となる。そこで本研究では、管内圧力モニタリングによる閉塞挙動の詳細な検討を行った。種々の含水量の THF と *n*-BuLi のヘキサン溶液をフローリアクターにて混合するモデル実験を用い、運転条件や含水量が閉塞挙動に与える影響について検討したのでその結果について報告する。また、圧力挙動や固形物の粒径の差異から閉塞のメカニズムについても考察する。

既往の研究において系内の圧力損失をモニタリングすることでリアクターの閉塞挙動が把握できることが報告されており、本研究においてもこの手法を用いた [1)]。Fig.1 に示す実験装置を使用し、種々の含水量の THF と *n*-BuLi のヘキサン溶液をフローリアクターにて混合し、圧力計（P1）において測定される系内の圧力損失により各種運転条件が閉塞挙動に与える影響について評価した。ミキサーとしてはT字ミキサーを使用した。運転条件として、ジャケット温度、リアクター管内径、反応液の送液線速度、THF 中の含水量の 4 条件について評価を行った。

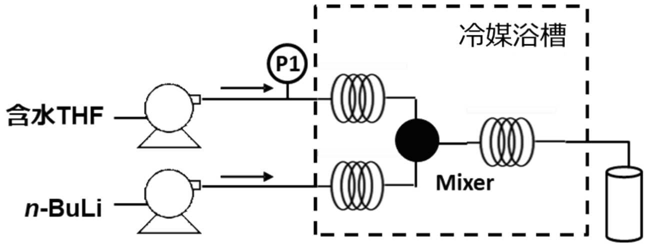


Fig.1 モデル実験装置図

結果、ジャケット温度については低温ほど、線速度、管内径については大きいほど閉塞が抑制されることが明らかとなった。以上の結果は容易に想定できるものであったが、THF 含水量については興味深い実験結果が得られた。Fig.2 に管内径 1.0 mm の条件において、種々の含水量の THF を用いたモデル実験の結果を示す。グラフ中、縦軸の閉塞速度は取得した圧力損失の経時変化データを指数関数でフィッテイングしたものである。グラフより、含水量を低下させることで閉塞速度は小さくなっていくが、2000 ppm 以下の低水分量領域においては、閉塞速度が大きくなる結果が得られた。またその領域においては特異的な圧力挙動の経時変化が見られた。この閉塞挙動を理解するため、THF 中水分量 432 ppm と 3162 ppm で生じた固形分の粒径測定を行った。

Fig.3 に、低水分量条件（423 ppm）と高水分量条件（3162 ppm）の各モデル実験において、生成された固形分の粒径測定の結果を示す。グラフより、低水分量条件（423 ppm）と高水分量条件（3162 ppm）では生成される固形分粒子径が大きく異なっており、高水分量条件では大きな粒径の固形分が生成されていることが明らかとなった。

発表では、モデル実験で得られた結果から、閉塞メカニズムの考察および、THF 含水量を変化させた際に低含水量領域において見られた特異的な圧力挙動について詳細を報告する。

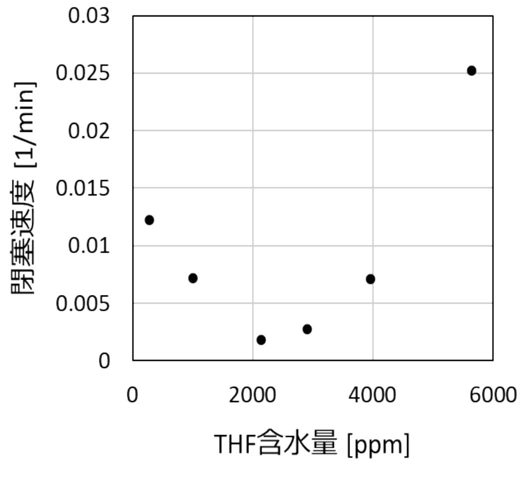


Fig.2　THF 中含水量と閉塞速度の関係

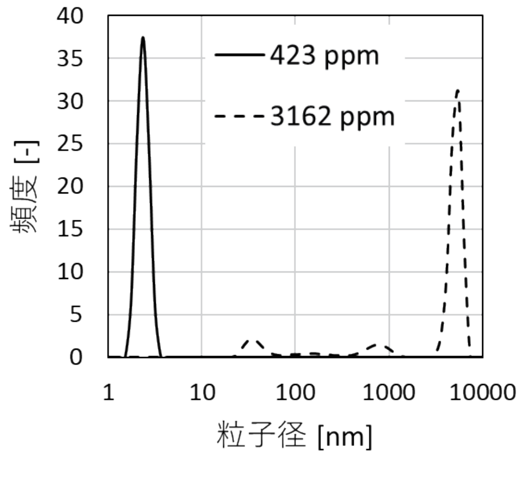


Fig.3　生成固形分の粒径比較の結果

参考文献

1. Ryan L. et al., *Org. Process Res. Dev.*, **14,** 1347-1357 (2010)

2P- 02

反応危険に関するシナリオ同定支援のためのシナリオ典型例の整備

労働安全衛生総合研究所
○佐藤嘉彦, 島田行恭, 板垣晴彦

Development of a Set of Typical Scenarios to Support Hazard Scenario Specification Regarding Chemical Reactivity Hazards

Yoshihiko Sato*, Yukiyasu Shimada, Haruhiko Itagaki
National Institute of Occupational Safety and Health, Japan
1-4-6, Umezono, Kiyose, Tokyo, 204-0024, Japan
sato-yoshihiko@s.jniosh.johas.go.jp

In order to prevent fire and explosion incidents due to chemical reactivity hazards, it is necessary to specify fault propagation scenarios from hazards (regarding plant facilities and equipments, and plant operations) to possible incidents, but it is often difficult to comprehensively specify scenarios. In order to support the specification of scenarios, we have summarized typical scenarios related to runaway reactions and chemical incompatibility that can occur in and around reactors of batch/semi-batch process.

火災・爆発事故防止のためには，リスクアセスメントやその結果に基づくリスク低減措置の検討・実施（以下，RA 等）が必要であるが，取り扱う物質の化学反応に関する基礎知識や，設備・プロセス条件の変更等の情報の更新と共有が的確な RA 等への課題となっていることが指摘されている[1]．そのため，RA 等を的確に実施するために，災害につながるような反応危険を理解した上で，設備・装置の不具合や不適切な作業・操作を考慮して災害に至るシナリオを同定し，各シナリオについてリスク低減措置を検討・決定することが望まれる．そこで，的確な RA 等の実施を支援するために，反応危険の中から暴走反応と混合危険を取り上げ，バッチ／セミバッチプロセスの反応器等を対象に，暴走反応については，暴走反応の原因から災害に至る過程を示す一連の典型的なシナリオ及びリスク低減措置の例をまとめた．また混合危険については，混合危険に関するシナリオを検討する際の着眼点やリスク低減措置の例をリストとしてまとめた．

暴走反応については，セミバッチプロセスにおける暴走反応に関するシナリオ解析事例などを参考にして，典型的なシナリオをシナリオモデルとして構築した．また，シナリオモデルに過去の暴走反応による火災・爆発事例を当てはめ，可能性の高いシナリオを抽出した．シナリオモデルから，撹拌機の不具合に関係する部分を抜粋したものを図 1 に示す．図 1 の線の太さは，過去の火災・爆発事例でのシナリオの件数の多さを示す．撹拌機に不具合が生じる原因として，「撹拌機故障」，「撹拌機誤作動」，「撹拌機誤操作」がある（図 1 の一番下の部分）．それらの事象発生をきっかけとして，反応器内の物質の混合に不具合が生じる（「混合不具合」）．その「混合不具合」が，「発熱速度

増加」と「冷却速度低下」の原因となる可能性がある．図 1 の線の太さを確認すると,「撹拌機誤操作」による「冷却速度低下」で熱平衡が破綻するシナリオが過去の事例で多く見られたものであることが分かる．一方,「撹拌機誤作動」でも同様のシナリオが生じる可能性があるが，過去の事例は少なく, RA 等の際に見落とされる可能性があるため，注意が必要である．

混合危険については，化学物質混合時の異常反応のシナリオを検討する際の着眼点を，以下の観点毎にリストとして整理した ; (a) 反応器・貯槽等，(b) 機器構成・レイアウト，(c) ベントライン・ドレン，(d) 移送機器・充てん機器，(e) 計装・制御系，(f) 運転作業（監視を含む），(g) その他の観点．例として，(a) 反応器・貯槽等に関する着眼点及び(e) 計装･制御系に関する着眼点のリストを表 1 に示す．シナリオを検討する際，(a)～(d)の着眼点については，記載された着眼点から,「その現象はどのような不具合により起こるか」,「その現象によりどのような影響が生じ得るか」を検討する．一方，(e)及び(f)の着眼点は，記載された着眼点から「設備・装置に関する不具合」,「不適切な作業・操作」を想定し，その後，想定した不具合による事象進展を検討する．

上記の情報の他に，労働安全衛生総合研究所でまとめた化学物質による火災・爆発事故を防止するための RA 等の進め方 [2]に沿って，想定する反応によって災害が生じ得るかを把握する際の参考情報，同定したシナリオに対するリスクの見積り及びリスク評価を行う際の参考情報を整備した．これらの情報は，技術資料としてまとめるとともに，熱量計測定データや反応熱推定支援ツールと併せて労働安全衛生総合研究所ホームページにて公開する予定である．

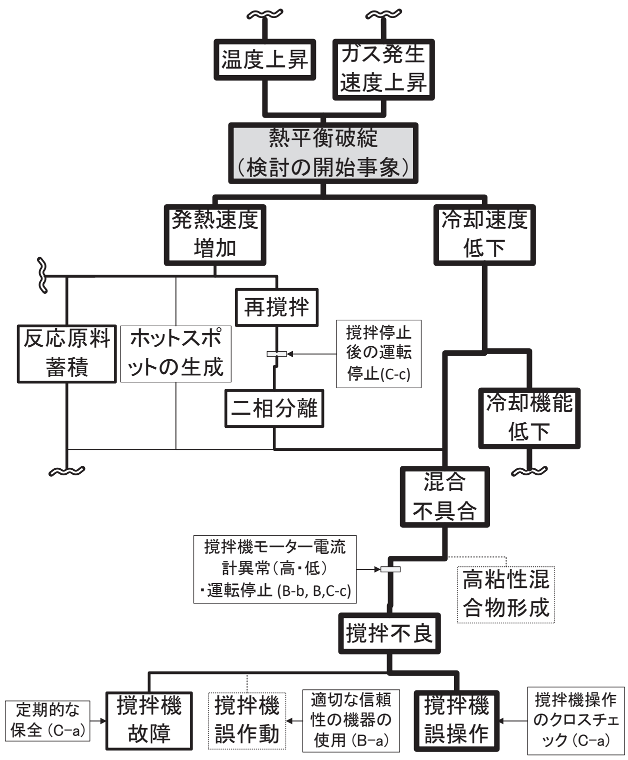


図 1　暴走反応の原因から災害に至る過程を示すシナリオモデル及びリスク低減措置の例（抜粋）

表 1　混合反応の原因についての着眼点の例

(a) 反応器・貯槽等について

自然発火性物質が存在するところに空気が侵入する
禁水性物質が存在するところに水が侵入する
不適切な物質を反応器に供給する
前の運転から適切に洗浄／ドレン抜きしていない機器を使用する
熱媒／冷媒の漏えいにより反応液等と接触する．腐食生成物等の異物が混入し，反応液等と接触する
混合直後には異常がなくても，生成物が蓄積すると異常反応の原因となる

(e) 計装・制御系について

計装系に異物が混入し，誤作動を起こす
検出器（流量計等）の洗浄が不十分となり，混合危険物質同士が接触する
検出器（流量計等）からの漏えいや検出器の破損により，混合危険物質同士が接触する
制御ソフトウェアの不具合により，装置が誤作動する
電源が喪失し，計装・制御系が動作しなくなる
電気的干渉，電磁干渉，電波障害により制御システムが誤動作する

参考文献

1) 中村，安全工学，60(2), 121-130 (2021).

2) 労働安全衛生総合研究所技術資料，JNIOSH-TD-No.5 (2016).

2P-03

シアノ基-芳香環同時水素化反応を用いるトラネキサム酸の連続フロー合成

[1]浜理薬品工業株式会社　研究開発本部
[2]大阪府立大学
○大平雅之,[1]　柳日馨,[2]　福山高英[2]

Continuous flow synthesis of tranexamic acid using concurrent hydrogenation of cyano and aromatic groups

Masayuki Ohira,*[1] Ilhyong Ryu,[2] Takahide Fukuyama[2]
[1]Research & Development Division, Hamari Chemicals, Ltd.,
1-19-40, Nankokita Suminoe-ku, Osaka 559-0034, Japan,
masayuki-ohira@hamari.co.jp
[2]Osaka Prefecture University,
1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan

Continuous hydrogenation reaction of both cyano and aromatic groups of sodium 4-cyanobenzoate has successfully been achieved over Ru/Al_2O_3-CeO_2 catalyst in a packed-bed reactor, affording a mixture of sodium salts of 4-*trans* and *cis*-4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acids (89%, trans/cis = 32/68). The following continuous treatment of the resulting solution over CeO_2 catalyst in a packed-bed reactor at 250 ℃ brought about an isomerization to increase the ratio of the trans isomer (tranexamic acid) (trans/cis = 74/26). The present continuous flow synthesis method would give rise to a convenient and practical synthesis of tranexamic acid used popularly as anti-inflammatory, anti-allergic, and hemostatic drugs.

トラネキサム酸(**trans-4**)は抗炎症・抗アレルギー作用や止血作用を持ち、医薬品として広く使用されている。柳らは4-シアノ安息香酸メチルから、①シアノ基の水素化、②エステル基の加水分解、③芳香環の水素化、④異性化の全ての工程をIn-lineで連続的に行う「トラネキサム酸のワンフロー合成」[1)]を報告している。今回、より簡便かつ効率的なトラネキサム酸の連続フロー合成法を見出したので報告する。

出発物質としてアルカリ性条件下で 4-シアノ安息香酸メチルよりも含水溶媒への溶解度が高い4-シアノ安息香酸**1**を用い、**1**の溶液（0.5 M in *i*PrOH/NaOH aq.）と水素ガスとを Pd/C 触媒を充填したカラムリアクターで室温、1.8 MPa で処理したところ、シアノ基が水素化された**2**と共に過還元体**3**が多量に生成した(Table 1, Entry 1)。次に**1**の溶液(0.20 M)をRu/Al_2O_3触媒を充填したカラムリアクターで90 ℃、2.5 MPaで処理したところ滞留時間約90秒でシアノ基と芳香環が同時に還元された**4·Na**が収率 90%で異性体の混合物（trans/cis = 27/73）として得られることを見出した(Entry 2)。さらに Ru/Al_2O_3 と CeO_2 の触媒を充填したカラムリアクターを用いた場合には、**1**の溶液(0.35 M)が滞留時間約70秒で効率良く**4·Na**に連続的に変換できることが判明した(Entry 3)。

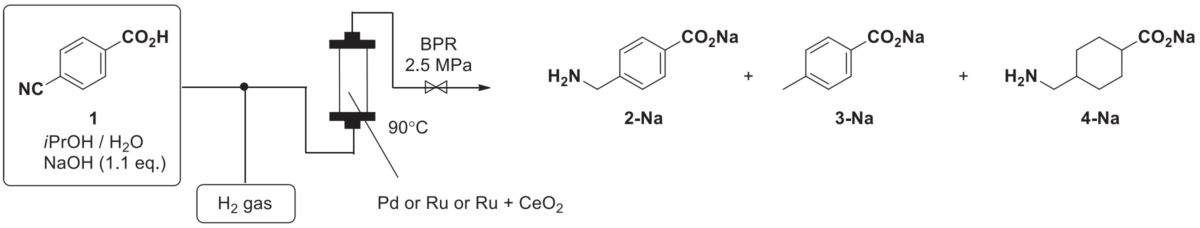


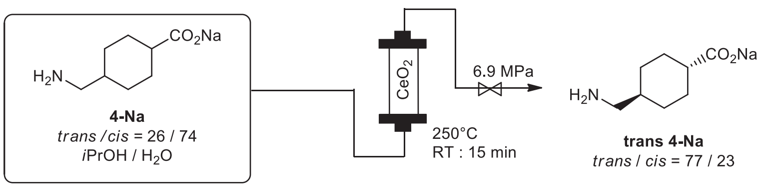
Table 1. Continuous hydrogenation reactions of **1** using a packed-bed reactor containing catalyst

Entry	Cat.	Conc. (M)	T (°C)	P (MPa)	RT (sec.)	Flow rate (mL/min) Solution	Flow rate (mL/min) H_2 gas	mol %[a] 1	mol %[a] 2-Na	mol %[a] 3-Na	mol %[a] 4-Na	*trans / cis*[a]
1	Pd / C	0.50	rt	1.8	34	0.07	10	6	44	49	0	-
2	Ru / Al_2O_3	0.20	90	2.5	90	0.2	20	0	0	0	90[b]	27 / 73
3	Ru / Al_2O_3 + CeO_2	0.35	90	2.5	90	0.2	30	0	0	4	93	26 / 74

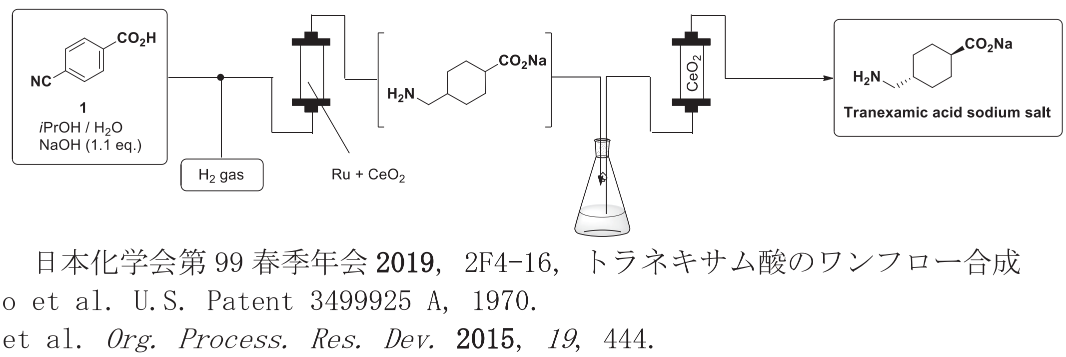
[a] Determined by ^{1}H-NMR, [b] unknown aliphatic impurities 10%

トラネキサム酸のシス異性体を主成分とする混合物 **4-Na** は、過剰の NaOH、$Ca(OH)_2$、$Ba(OH)_2$ 等の強アルカリ存在下で加熱すると異性化が起こり、目的とするトランス体の割合が増加することが報告されている。[2,3] しかしながらトラネキサム酸と過剰の無機塩との分離にはイオン交換樹脂[2]や炭酸ガスによる無機塩の沈殿法[3]などが必要であり、精製効率の向上や廃棄物削減などの観点から実生産において改善する余地が残されている。

そこで、過剰の強アルカリ試薬などを使用しないトラネキサム酸への異性化の方法について種々検討したところ、強塩基性を示す固体触媒である CeO_2[4] を充填した 250 ℃のカラムリアクターに上記に得られた混合物 4-Na の溶液を直接通液するのみで異性化が進行し、トラネキサム酸を主成分とする混合物(trans/cis = 77/23)に簡便に変換できることを見出した。



両者を組み併せた新規なトラネキサム酸の連続フロー合成法では、従来法と比較して工程数が短縮、試薬使用量も低減でき、生成物の単離、精製も容易となった。また従来法よりも高濃度の原料溶液を使用でき、生産性も向上したことから、実生産への適用が期待できると思われる。



1) 柳ら　日本化学会第 99 春季年会 **2019**, 2F4-16, トラネキサム酸のワンフロー合成
2) Naito et al. U.S. Patent 3499925 A, 1970.
3) Xie et al. *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 444.
4) Tamura et al. *Nat. Commun,* **2015**, *6*, 8580.

2P-04

機械学習による化合物の結晶性予測とプロセス研究への応用可能性

エーザイ（株）PST 原薬研究部
○磯村峰孝, 栢野明生

Crystallinity-prediction of Compounds Using Machine Learning and Applicability to Process Study

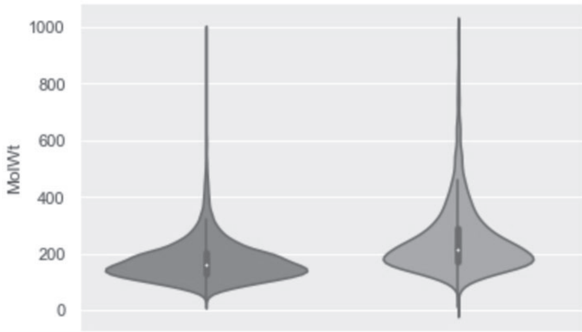
Minetaka Isomura*, Akio Kayano
API Research Japan, Pharmaceutical Science & Technology, Core Function Units
Medicine Development Center, Eisai Co., Ltd.
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 300-2635, Japan
m-isomura@hhc.eisai.co.jp

Crystalline intermediates play critical roles in process development in terms of efficient manufacturing process and quality control. Therefore, prediction of crystallinity would enable prioritization of investigational efforts in advance of initiating synthesis efforts. While referencing previous research, predictive model was established using an available chemical database. Using the predictive model established, crystallinity of various in-house' molecules were retrospectively evaluated and many of them could be predicted with good precision. On the other hand, unsatisfactory results were also observed for certain types of molecules and further expansion of training set as well as close investigation of evaluation method seemed necessary in the future. In this presentation, our preliminary results will be explained.

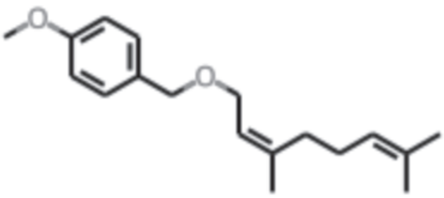
プロセス研究において、結晶性の中間体を確保することは、製造ルートを選択する上で一つの重要な指標となる。シリカゲルクロマトグラフィー精製と比較して、結晶化は効率的でスケーラブルであり、不純物プロファイルや固体物性などの品質コントロール、さらには保管や輸送などサプライチェーンの点からも好ましい。したがって、合成ルート探索に着手する前に化合物の結晶性を予測することが出来れば、1)複数の候補ルートの優先順位付け、2)結晶化検討に注力すべき中間体の特定、3)誘導化による結晶性中間体探索、の観点において実際の研究指針を得る事ができる。

先行研究として、2015 年に Oxford 大学の Cooper らによって、機械学習を用いた化合物の結晶性予測に関する報告がされている[1)]。Public な化合物の物性データベースを学習データとして用いることで、化合物の結晶性を予測する分類モデルを作成し、評価対象化合物の結晶性を良好な精度で予測している。そこで、この手法を参考にプロセス研究における結晶性中間体の予測に活用出来るのではないかと考え、予備的な評価を行った。

最初に学習データの作成を行った。東京化成工業株式会社より市販されている約2万の化合物の物性データを提供頂き、学習データとした。Cooper らの方法を参考に、ケモインフォマティクスの分野で汎用されている RDKit を用いて[2)]、各化合物の分子記述子を各種計算して説明変数とし、化合物の結晶性を目的変数とした学習データを作成した。学習データに含まれる化合物の分子量分布をバイオリンプロットに示すが（右図)、結晶・非結晶いずれも分子量 50-500 の間に分布しており、特に分子量100-400 の化合物が多く含まれる学習データとなった。



作成した学習データに基づき機械学習（分類）モデルの構築を行った。Python の機械学習用ライブラリである Scikit-learn を用いて、代表的なアルゴリズムを用いてモデルを構築し、良好な適合率・AUC (Area Under the ROC Curve)にて各種モデルを構築した。下図に例を示すが、予測対象の化合物に対して、同様に RDkit を用いて各種記述子を計算し、構築したモデルに当てはめることで、結晶性の予測（0：非結晶、1：結晶）が可能となった。



prediction	正解
0	0

構築したモデルの予測能を評価すべく、社内のいくつかの中間体に対して回顧的な検証を行った。詳細な結果はシンポジウムで発表するが、様々な化合物に対して良好な予測能を持つことが分かり、中でも学習データ数の多い分子量分布(100-400)に含まれる化合物に対しては高い予測能を持つ傾向が見られた。一方で、分子量の大きい複雑な化合物や、一部の官能基・骨格を持つ化合物に対しては満足できる予測能を示さなかった。そのため、適用範囲を広げるには 1)更なる学習データセットの拡充とデザイン、2)モデルや評価法の精査、などが必要と考えられた。今後、プロセス研究の実現場における予測的適用を目指していく。

謝辞
学習データの作成にあたり、物性および化合物データをご提供いただきました東京化成工業株式会社に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1) Jerome G. P. Wicker and Richard I. Cooper, *CrystEngComm*, **2015**, *17*, 1927-1934.
2) RDKit: Open-Source Cheminformatics Software, http://www.rdkit.org/.

2P-05

PAT ツールを使用したアルミニウムアジュバントによる破傷風トキソイド吸着のモニタリング

[1]メトラー・トレド（株）オートケムチーム, [2]Sanofi S.A.
○栗崎麻衣子[1], Manjit Haer[2], Kirsten Strahlendorf[2], Jessie Payne[2], Ryan Jung[2], Emily Xiao[2], Clementine Mirabel[2], Nausheen Rahman[2], Przemek Kowal[2], Gabriel Gemmiti[2], James T. Cronin[1], Tyler Gable[1], Kevin Park-Lee[1], Katherine Drolet-Vives[1], Matthew Balmer[2], Marina Kirkitadze[2]

PAT Solutions to Monitor Adsorption of Tetanus Toxoid with Aluminum Adjuvants

Maiko Kurisaki*[1], Manjit Haer[2], Kirsten Strahlendorf[2], Jessie Payne[2], Ryan Jung[2], Emily Xiao[2], Clementine Mirabel[2], Nausheen Rahman[2], Przemek Kowal[2], Gabriel Gemmiti[2], James T. Cronin[1], Tyler Gable[1], Kevin Park-Lee[1], Katherine Drolet-Vives[1], Matthew Balmer[2], Marina Kirkitadze[2]
[1]AutoChem Team, Mettler-Toledo K.K.
6F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku. Tokyo, 110-0008, Japan
Maiko.Kurisaki@mt.com
[2]Sanofi Pasteur

Aluminum-based adjuvants, including AlPO4and AlOOH, are frequently used in vaccines to augment immunogenicity. The biochemical interaction between vaccine adjuvants and antigen, including the adsorption of antigen to adjuvant, plays a role in the adjuvant’s ability to enhance immune response. Characterizing the antigen-adjuvant complexes is a key attribute (a physicochemical characteristic that should be within an appropriate range to ensure the desired product quality) and lot-to-lot consistency during manufacturing. Furthermore, understanding the adsorption process, described as a formation of a film of the protein antigen on the surface of the aluminum adjuvant, and the associated biophysical changes in the antigen-adjuvant complex becomes critical in optimizing adsorption processes. This also becomes critical in understanding the implication of the precise mechanism of adsorption and how this mechanism impacts the ability to elicit an immune response.

The mechanism by which immune response is enhanced by aluminum adjuvants is not well understood. Until now, there has been no way to monitor these reactions and, by extension, trend changes in adjuvant and antigen chemical character, in real time. Technological advancements in PAT that utilizes biochemical and biophysical analyses make it possible to monitor processes in-line and in real time. The implementation of PAT to monitor antigen adsorption may facilitate new product development and life cycle management, further process understanding, and reduce lost batches by allowing for continuous monitoring and decision-making in real time. It will also accelerate and streamline testing processes by reducing downtime of waiting for test results to release a batch, and providing robust, continuous data collection. During development of formulations, it can be used in scaled-down models and then used to verify characteristics at full scale, simplifying and accelerating process definition.

Particle size is a quality attribute of adjuvanted vaccines that requires monitoring during processing as large adjuvanted particles can potentially decrease potency of a vaccine. In this study it was shown that ParticleTrack and EasyViewer probes with iCFBRM and iCVision software, respectively, detect differences between a normal adjuvanted formulation and one that contains aggregates. They are also able to detect subtle particle size distribution changes during the antigen adjuvant adsorption processes. Measurements were made using both the real-time probes and with off-line benchtop laser diffraction instrument as an orthogonal testing assay to understand similarities.

The use of real-time measurements for the exploration and manufacturing of new vaccines enables new efficient ways to gain initial understanding on the association of adjuvant with an antigen of interest. Currently, the utility of an adjuvant to a given vaccine anti-gen is determined on a case-by-case basis. By characterizing and trending the adsorption process in real time, PAT has the potential to dramatically reduce precious investigation time required for next generation vaccine manufacturing by providing a mechanism of visualizing antigen-adjuvant complex chemical structure changes. This technology may also assist in selecting the most suitable adjuvant for the antigens being adsorbed. The regulatory regulatory support of PAT implementation stands to facilitate the next generation of vaccine manufacturing that employs these technologies.

The results of this study provided insight on future business and technological advances that Sanofi Pasteur foresees. In-lineprocess analytical probes such as the EasyViewer and ParticleTrack provide a simplified way to obtain real-time data and the potential use for process control. Improving efficiencies in both process development and manufacturing operations remain paramount, yet operational conditions continue to evolve. Limitations on laboratory and manufacturing operations imposed by capacity, schedule or even infrastructure are partially remediated by in-line process analysis, including the laborious logistics behind sample acquisition, analysis, and reporting. The benefits of in-line analysis are not limited to obtaining data for product knowledge and lot-to-lot consistency. In-line analysis is also capable of tracking endpoints of many reactions that occur in a manufacturing process, thus, increasing efficiency and productivity to meet vaccine production demands. The digitization can be further applied to gain better knowledge of the process which will lead to optimization and cost reduction. Hence, in-line technologies such as those described here have the potential to streamline the development of new adjuvanted vaccines, as well as facilitate efficient life cycle management of marketed products.

2P- 06

新規 LpxC 阻害剤 T-1228 のプロセス開発

富士フイルム富山化学株式会社　富山医薬品研究部
○長遠 裕介

Process Development of the Novel LpxC Inhibitor T-1228

Yusuke Nagato*
Toyama Pharmaceutical Research Department, FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.
4-1, Shimookui 2-chome, Toyama, 930-8508, Japan
yusuke.nagato@fujifilm.com

A scalable manufacturing process of T-1228, a LpxC inhibitor for the treatment of infectious diseases caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, was developed. The two chiral center were established *via* an enzymatic desymmetrization of diester intermediate and a CBS reduction of phenylethanone intermediate. The newly developed process involved mitigating safety hazards and eliminating the column chromatography purification. The developed process route enables multikilogram scale manufacturing of T-1228 with high purity and desired polymorph.

T-1228 は当社が見出した多剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の開発候補化合物である（Figure 1）[1]。T-1228 はグラム陰性菌の生存に必須な外膜構成成分リポ多糖（LPS）の生合成律速酵素である UDP-3-O-acyl-N-acetylglucosaminedeacetylase（LpxC）を阻害して抗菌活性を示す。LpxC 阻害剤は従来薬剤と異なる作用機序を有することから多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する治療薬になり得ると期待されている。

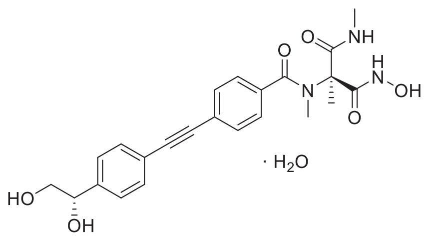


Figure 1. Structure of T-1228

T-1228 のメディシナルケミストリールートでは，マロンアミド骨格中間体 **4** はキラル超臨界流体クロマトグラフィー（Chiral SFC）によるラセミ体 **2** の光学分割を経て合成された。また，ジオール側鎖中間体 **8** の合成では，不斉点導入にシャープレス不斉ジヒドロキシル化が用いられた。メディシナルケミストリールートの問題点として，①毒性の高い試薬の使用，②安定性及び供給性に懸念のある原料／試薬の使用，③安全性に懸念のある反応条件の適用，④不純物除去のためのカラムクロマトグラフィーの使用，⑤原薬の品質及び結晶多形の制御ができていない点，及び⑥総収率が低い点等が挙げられる (Figure 2)。そのため，非臨床試験及び臨床試験用原薬に供給するためには，上記問題を解決し，スケールアップ適性があり，かつ堅牢性の高い製造法の開発が求められた。

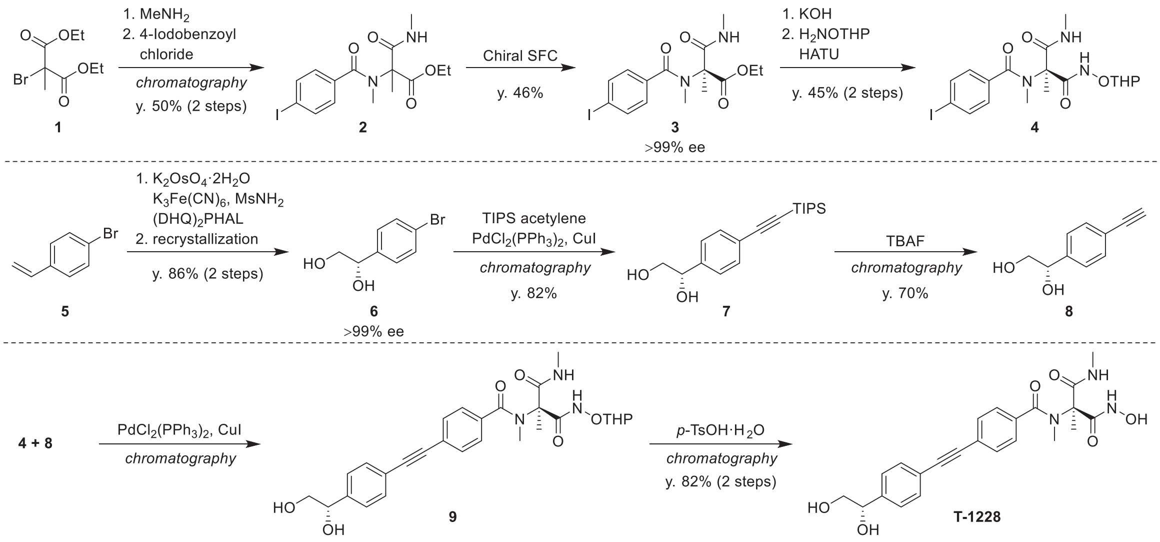


Figure 2. Medicinal chemistry route to T-1228

プロセス検討の結果，**4** の合成においては，**10** に対するブタ肝臓エステラーゼ（PLE）を用いた不斉非対称化反応を新たに開発し，生産性の高い新規製造法を確立した [2)]。**8** の合成においては，不斉点の導入において CBS 還元を適用し，スケールアップ適性の高い新規製造法を確立した [3)]。母核と側鎖のカップリング工程においては，選択的脱 THP 基反応を新たに開発し，最終中間体を **15** に変更する事でカラムクロマトグラフィーを回避した新規製造法を確立した。最終工程においては，実験計画法を用いた反応条件の最適化を検証し，不純物の抑制と高い反応率を同時に満たすデザインスペースを確立した。また，晶析工程においては，Process Analytical Technology（PAT）を用いて望みの結晶形のみで制御可能な晶析条件を確立した [4)]。以上，すべての工程でカラムクロマトグラフィーを回避し，かつ kg レベルで製造可能な T-1228 原薬の新規製造法を開発した（Figure 3）。

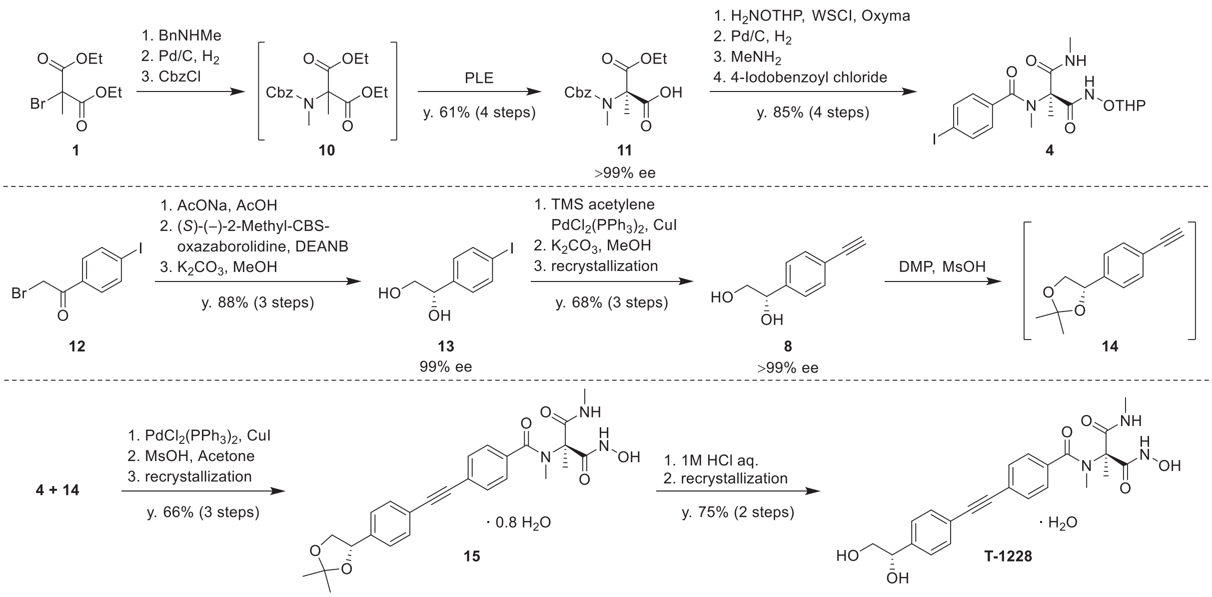


Figure 3. Process chemistry route to T-1228

References: 1) Shoji, M.; Sugaya, N.; Yasobu, N. WO2014/142298A1, **2014**. 2) 馬場 康隆，古関 優，長遠 裕介 特開 2017-14199, **2017**. 3) Nagato, Y.; Baba, Y. WO2017/170884A1, **2017**. 4) Baba, Y.; Nagato, Y.; Koseki, Y. WO2017/170885A1, **2017**.

2P-07

活性炭を担体としたピンサー型ルテニウム錯体の固定化及びその反応性

高砂香料工業株式会社[1], 大阪ガスケミカル株式会社[2]
○東田深志[1], 横山直太[1], 奈良秀樹[1], 宮路悠輔[2], 藤本翔[2], 千代健文[2]

Pincer-Type Ruthenium Complex supported on Activated Carbon: Synthesis and Catalytic Properties

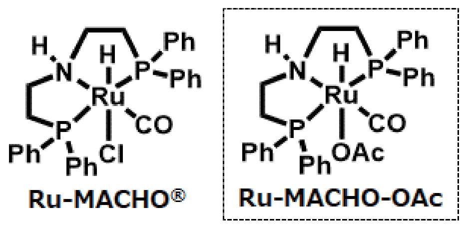
Shinji Tsukada[1]*, Naota Yokoyama[1], Hideki Nara[1], Yusuke Miyaji[2], Sho Fujimoto[2], Takefumi Chishiro[2]
[1]Takasago International Corporation
1-4-11, Nishiyawata, Hiratsuka City, Kanagawa, 254-0073, Japan
[2]Osaka Gas Chemicals Co., Ltd.
5-11-61, Torishima, Konohana-ku, Osaka, 554-0051, Japan
shinji_tsukada@takasago.com

Immobilization of homogeneous catalysts is an important approach from the viewpoint of green chemistry because it facilitates separating of catalyst from products and consequently reduces metal contamination. In this study, we immobilized pincer-type ruthenium complexes on activated carbon via adsorption. This immobilization enables facile recovery of the catalyst in hydrogenation of esters and dehydrogenation of alcohols, thereby reducing the amount of residual ruthenium impurities and providing multiple reuse in the reaction.

【緒言】

均一系錯体触媒を用いる触媒変換では、反応後の触媒回収が困難であり、製品への金属の残存が課題として挙げられる。均一系錯体を固相担体上に固定化し、触媒の回収操作を簡便化するといった試みは、このような金属の残存リスクを低減できるだけでなく、触媒の再利用性を向上させることから、経済性およびグリーンケミストリーの観点から意義深い取り組みである。本研究では、天然由来である活性炭を固相担体に使用し[1)]、吸着によるピンサー型ルテニウム錯体 Ru-MACHO®の固定化を試みた。結果、本触媒は、エステルの水素化およびアルコールの脱水素化反応後において簡便に触媒成分を除去することが可能となり、生成物への残存金属混入が抑制されることが確認された。さらに、回収された触媒成分は繰り返し利用可能であることが判明した。

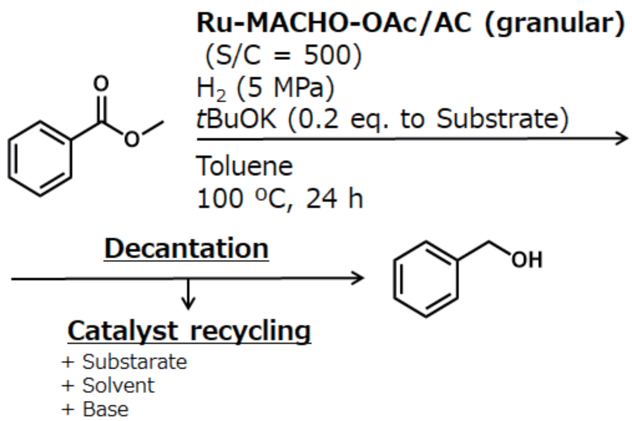
【結果】



活性炭への担持には、Ru-MACHO®錯体の誘導体である Ru-MACHO-OAc 錯体を使用した。Ru-MACHO-OAc のトルエン/エタノール溶液中、活性炭（大阪ガスケミカル社製）を添

加し、室温下にて吸着操作を実施した。その後、洗浄・乾燥を経て活性炭担持 Ru-MACHO-OAc 錯体を調製した（以下、Ru-MACHO-OAc/AC）。本触媒存在下、安息香酸メチルの水素化によるベンジルアルコール生成が進行することが確認された（Table）。また、反応後の液相成分をデカンテーションにて除去したのち、触媒を含む固相成分に基質・溶媒および塩基を追加することで触媒の再利用が可能であった。さらに、固相成分から液相成分へのルテニウム溶出量はごくわずかであり、再利用を繰り返す毎にその溶出量が減少した。

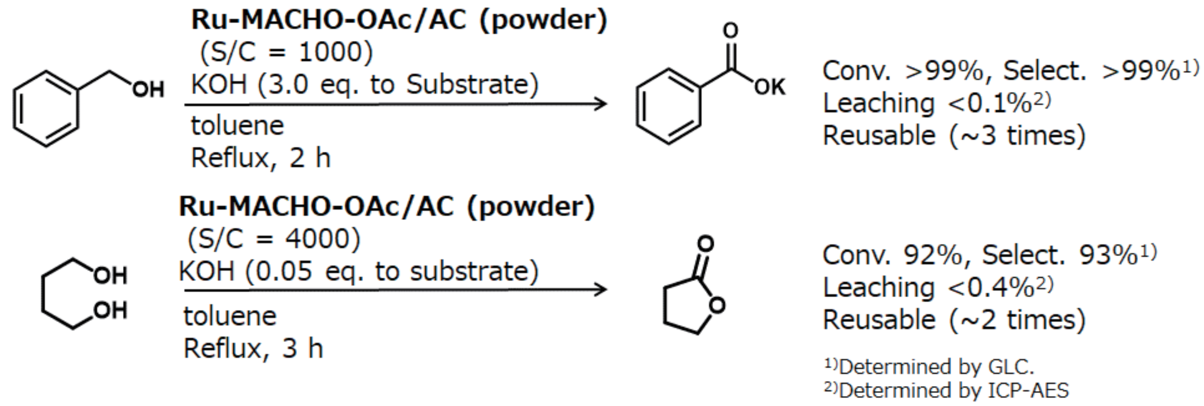
Table. Catalytic activity and reusability of Ru-MACHO-OAc/AC for ester hydrogenation.



Run	Conv.[1) /%	Select.[1) /%	Leaching of Ru species[2) /%
1st	97	96	1.0
2nd	97	97	0.70
3rd	98	94	1.4
4th	95	94	0.14
5th	94	89	0.05
6th	91	90	0.04

[1)]Determined by GLC. [2)]Determined by ICP-AES

また、本触媒は、アルコールを原料としたカルボン酸合成や、ジオールを原料としたラクトン合成といった種々脱水素化反応に対しても有効であった(Scheme)。これらの反応においても、反応後のルテニウムの溶出量はごく僅かであり、ろ過やデカンテーションといった簡便な手法により触媒の再利用が可能であった。



Scheme. Catalytic activity and reusability of Ru-MACHO-OAc/AC for dehydrogenation.

References :

1. Eiichiro Takezawa, Satoshi Sakaguchi, Yasutaka Ishii. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 713‐ 715

2. Eunjung Choi, Chongmok Lee, Youngim Na, Sukbok Chang. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2369‐ 2371

2P－08

リチウム代替としての金属ナトリウム分散体を活用する有機合成

[1]理研 CSRS，[2]神鋼環境ソリューション(株)，[3]岡山大院自然
○浅子壮美[1,3]，高橋一光[1]，村上吉明[2]，イリエシュ ラウレアン[1]，高井和彦[3]

Organic Synthesis Using Sodium Dispersion in Place of Lithium

Sobi Asako[1,3]*，Ikko Takahashi[1]，Yoshiaki Murakami[2]，Laurean Ilies[1]，Kazuhiko Takai[3]
[1]RIKEN Center for Sustainable Resource Science，[2]Kobelco Eco-Solutions Co.,Ltd., [3]Okayama University
[1]2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan, [2]4-78, 1-chome, Wakinohama-cho, Chuo-ku,
Kobe 651-0072, Japan, [3]3-1-1 Tsushimanaka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan
sobi.asako@riken.jp, murakami.yoshiaki-3@kobelco.com, ktakai@cc.okayama-u.ac.jp

During the last century, organolithium chemistry has played a dominant role in organic synthesis, both for laboratory and industry. However, lithium is not abundant, unevenly distributed globally, and its price is increasing because the competing consumption of lithium is expected for the production of lithium-ion batteries. To find sustainable alternatives to lithium, we have been reexploring organosodium chemistry using sodium dispersion (SD), and we report here the methods for the preparation of organosodium compounds using SD and their applications to organic synthesis.

有機化学において必要不可欠な有機リチウム化合物は、様々な有機物や有機金属化合物を合成するための上流出発原料として利用される。実験室、工業規模で日々消費されるこの身近なリチウム化合物をナトリウム化合物で代替し、ナトリウムを基盤とするサステイナブル合成を確立すべく研究に取組んでいる。長年リチウムの影に隠れていたナトリウム化学の発展を加速するにあたり鍵となるのは、金属ナトリウム分散体 (SD) の利用である [1,2]。我々の用いるナトリウム分散体 (約 26 wt%) は鉱油中に分散された微粒子 (<10 μm) で、塊状ナトリウムよりも比表面積が大きく反応性が高いにも関わらず、この濃度において水との反応が穏やかなため、消防法で BuLi や塊状ナトリウムよりも危険性の低い第 4 類第 3 石油類に分類される。実験室では空気中で安全にシリンジを用いて精密秤量できる、工業規模でもより多くのナトリウムを保管できるといった実用上の利点を有する。

[1] 有機ナトリウム化合物の調製

有機リチウム化合物の代表的な調製法としては、(A) ArX の単体 Li による 2 電子還元 [3]、(B) ArX と BuLi による X–Li 交換 [4]、(C) Li 塩基による ArH の脱プロトン [5]があげられる。これら全ての調製法においてリチウムをナトリウムに置換えることに成功し、多様な有機ナトリウム化合物を簡便調製できるようになった (図 1A–C)。調製法 A では、入手容易・安価であるが低活性な有機塩化物

が 0–30 °C という温和な条件でも SD と反応し、対応するナトリウム化合物を与えた。嵩高いナトリウム化合物の調製も可能である。有機臭化物を出発原料とする調製法 B では、ネオペンチルクロリドと SD から系中でその場調製したネオペンチルナトリウムを用いることで、合成可能な有機ナトリウム化合物のレパートリーが大きく広がった。ジソジオ、トリソジオ、テトラソジオといった複数箇所がナトリウム化された化合物の効率的な合成も可能になった。比較的酸性度の高いプロトンをもつ基質を用いる調製法 C では、アルキルナトリウムや NaTMP (TMP: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine) を塩基として用いる脱プロトン反応により、対応するナトリウム化合物を調製することができる。

[2] 有機ナトリウム化合物を基盤とするクロスカップリング反応

上記の方法で調製した有機ナトリウム化合物は、求電子剤との直接反応に利用できるほか、亜鉛やホウ素化合物へ系中変換するとパラジウム触媒存在下、根岸または鈴木ー宮浦反応が円滑に進行し、様々なカップリング生成物をワンポットで得られた。さらに、有機ナトリウム化合物をそのまま用いた直接 Na カップリング反応も進行した (図 1D) [3,4]。本反応はマンガン、鉄、コバルト、ニッケル等の第一列遷移金属触媒反応へも展開できるため、サステイナブル合成の基幹技術になり得ると考えている。

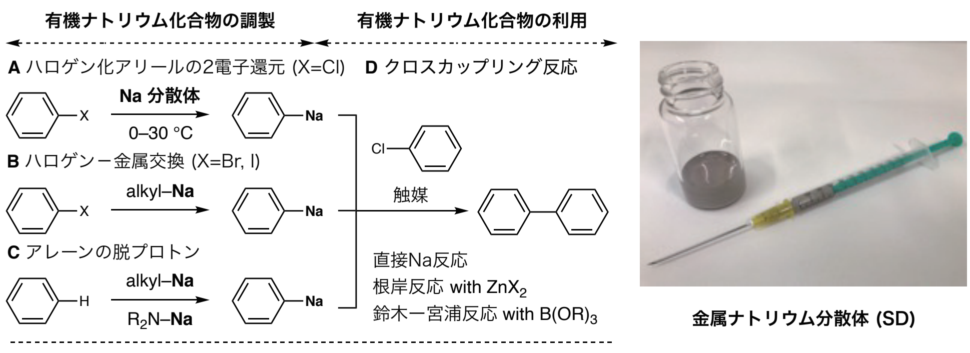


図 1.

1) De, P. B.; Asako, S.; Ilies, L. *Synthesis* **2021**, doi: 10.1055/a-1478-7061.
2) SD Super Fine™として東京化成工業および富士フイルム和光純薬より市販されている。
3) Asako, S.; Nakajima, H.; Takai, K. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 297.
4) Asako, S.; Takahashi, I.; Nakajima, H.; Ilies, L.; Takai, K. *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 76.
5) Asako, S.; Kodera, M.; Nakajima, H.; Takai, K. *Adv. Synth. Catal*. **2019**, *361*, 3120.

2P- 09

ハニカム触媒を用いた多相系フロー合成

（株）キャタラー[1]，静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻[2]，
静岡大学　グリーン科学技術研究所[3]
○齋藤祐介[1]，水上友人[1]，濱添光一[2]，藤本准子[3]，間瀬暢之[2,3]

Multiphase flow synthesis using monolithic honeycomb catalysts

Yusuke Saito,[*,1] Tomohito Mizukami,[1] Koichi Hamazoe,[2] Junko Fujimoto,[3] Nobuyuki Mase[2,3]
1) Cataler Corporation, 1905-10, Shimonobe, Iwata, Shizuoka 438-0112, Japan
2) Shizuoka University, 3-5-1, Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8011, Japan
3) Research Institute of Green Science and Technology, Shizuoka University, 3-5-1, Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8011, Japan
yusuke-saitoh@cataler.co.jp

Monolithic honeycomb catalysts are used to purify automobile exhaust gases. The honeycomb structure brings together lower pressure loss and improved structural durability. Therefore, honeycomb catalysts are more suitable for scale-up and continuous operation compared to pellet or powder packed catalysts in flow synthesis. The hydrogenation of cinnamyl alcohol to 3-phenyl-1-propanol was demonstrated in a single reactor or CSTR (continuous stirred tank reactor) using Pd monolithic honeycomb catalysts. High yields (>95%) and high productivity (>1 kg/day) were achieved. Furthermore, the pressure loss in the flow method was maintained at the low level.

フロー合成はバッチ合成に比べて安全性向上、工程数削減のメリットがあり、SDGs やグリーンサスティナブルケミストリーの観点から注目されている。ton スケールの石油化学プラントにおいてフロー手法は主流となっているが、kg スケール、例えばファインケミカルでの実用例は限られている。特に不均一触媒を用いる反応では、実験室サイズからのスケールアップにおいて背圧の課題がある。すなわち一般に用いられる粉末触媒やペレット触媒は、送液とともに摩耗し、生じた微細粒子の目詰まりによって圧力損失の増大、送液不良を起こすことが多い。また反応管を多数並列使用するナンバリングアップでは装置コストの上昇や、運転管理条件の複雑化などの課題がある。

これらの課題を解決するために、我々は自動車排ガス浄化触媒を用いて kg スケールの合成を試みた。自動車排ガス浄化触媒は、自動車のエンジンから排出されるガス中の有害物質を無害化するためのモノリシックな固体触媒である。多数の反応流路を束ねたハニカム構造をしており、エンジン出力を損なわないために圧力損失が低く、車両に搭載されての長期使用に耐えるために高い構造耐久性を備えている。また、ハニカム構造の大きさは kg スケール合成に適したオーダーであり、流路数や触媒成分は適宜変更可能である。(Figure 1)。

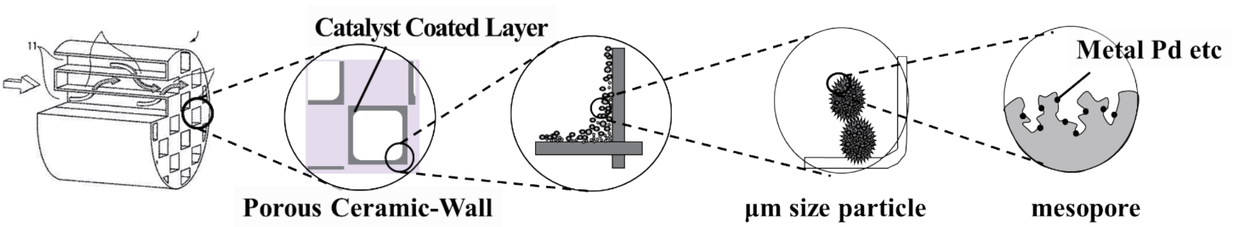


Figure 1. 自動車排気ガス浄化触媒の構造

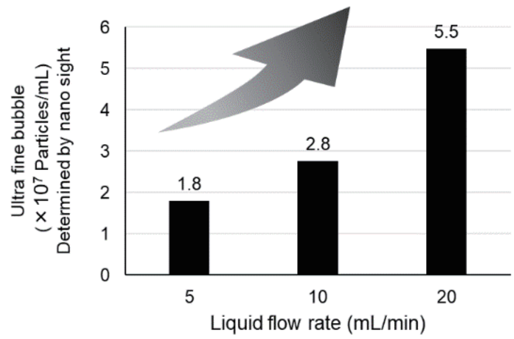
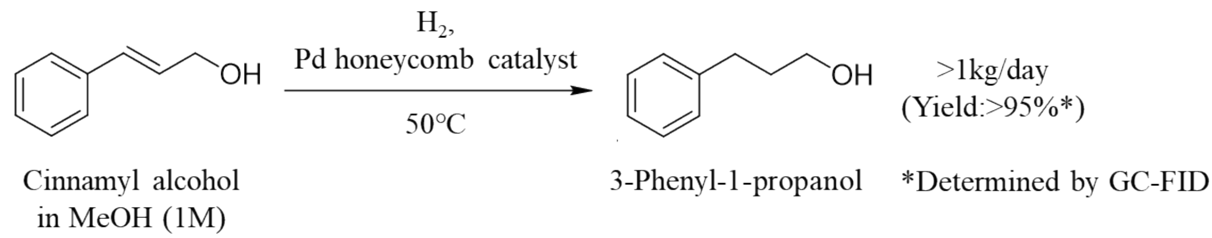


Figure 2. ハニカム通過時の液流量による
ファインバブル発生数

開発したハニカム構造触媒はファインバブル[1)]を用いた気液反応との相性が良く、ハニカム構造に気液混合流体を通過させる際にファインバブルを発生する[2)]。ファインバブルの発生数は通過させる液流量が高いほど多くなり、反応場に効果的にファインバブルを供給できる（Figure 2）。

本報告において、ハニカム構造触媒の圧力損失が低いこととファインバブル発生能力が高い利点を活用し、循環型バッチ、ならびに CSTR（continuous stirred tank reactor）型の反応システム開発に取り組んだ。具体的には、Pd 担持ハニカム構造触媒、過剰還元の制御が必要となる(*E*)-シンナミルアルコールを基質として用い、オレフィン選択的水素添加反応を検討した。その結果、メタノール中、原料濃度 1 M、反応温度 50°Cにて、オレフィンの選択的還元を達成した。目的生成物である 3-フェニル-1-プロパノールを生産性 1 kg/day で定量的（>95%）に合成した。ファインバブルの生成を促すために、本システムでは高液流量（>100 mL/min）で反応溶液をハニカム触媒へと送液しているにもかかわらず、このシステムにおける圧力損失は 0.1MPa 程度に抑えられており、kg スケール合成を実現できるシステムとして期待される。



Scheme 1. シンナミルアルコールの還元反応

参考文献

1) (a) Iio, T.; Nagai, K.; Kozuka, T.; Sammi, A. M.; Sato, K.; Narumi, T.; Mase, N., *Synlett* 2020, *31* (19), 1919-1924; (b) Mase, N.; Nishina, Y.; Isomura, S.; Sato, K.; Narumi, T.; Watanabe, N., *Synlett* 2017, *28* (16), 2184-2188; (c) Mase, N.; Isomura, S.; Toda, M.; Watanabe, N., *Synlett* 2013, *24* (17), 2225-2228; (d) Mase, N.; Mizumori, T.; Tatemoto, Y., *Chem. Commun.* 2011, *47* (7), 2086-2088.

2) 出願人：（株）キャタラー・静岡大学、発明者：水上友人・齋藤祐介・間瀬暢之、「ファインバブルを用いた反応装置及び反応方法」特許 6712732（特願 2018-169969）

著　者　索　引

著者索引 （○は演者を示す）

	Matthew Balmer	2P-05
	Nausheen　Rahman	2P-05
	Przemek　Kowal	2P-05
	Roman. V. Krems	1P-05
	Ryan　Jung	2P-05
○	Thomas S. Moody	I-12
	Tyler　Gable	2P-05

次回のお知らせ

日本プロセス化学会
2021ウインターシンポジウム（仙台）

日　時：2021年11月26日（金）

会　場：東北大学　萩ホール

世話人：林　雄二郎（東北大学）

清水　　仁（中外製薬）

日本プロセス化学会
2022サマーシンポジウム（富山）

日　時：2022年6月30日(木)～7月1日(金)

会　場：富山県民会館

世話人：中島　範行（富山県立大学）

清都　太郎（富士フイルム富山化学）

日本プロセス化学会 2021 サマーシンポジウム（オンライン）

世話人

中島　範行

富山県立大学 工学部
〒 939-0398 富山県射水市黒河 5180
TEL：0766-56-7500
FAX：0766-56-6182
e-mail：nori@pu-toyama.ac.jp

清都　太郎

富士フイルム富山化学株式会社
〒 930-8508 富山県富山市下奥井 2-4-1
TEL：076-432-3136
FAX：076-431-8203
e-mail：taro.kiyoto@fujifilm.com

発行日　2021 年 6 月 17 日

■広告掲載企業

シオノギファーマ株式会社	表２広告
メトラー・トレド株式会社	表３広告
高砂香料工業株式会社	表４広告

（表紙広告の掲載場所は異なります）

富士シリシア化学株式会社	後付広告１
柴田科学株式会社	後付広告２
東京化成工業株式会社	後付広告３
株式会社 クラレ	後付広告４
富士フイルム和光純薬株式会社	後付広告５
スペラファーマ株式会社	後付広告６
株式会社 日本サイエンスコア	後付広告７

■企業 PR プレゼンテーション

（初日／ 6 月 24 日）

東京理化器械株式会社
メトラー・トレド株式会社
エヌ・イー ケムキャット株式会社
キシダ化学株式会社
エア・ブラウン株式会社

（2 日目／ 6 月 25 日）

シオノギファーマ株式会社
株式会社 クラレ
エア・ブラウン株式会社
シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
川研ファインケミカル株式会社
株式会社 タクミナ

SIBATA

合成反応装置ケミストプラザ CP-400型

セパラブル反応容器

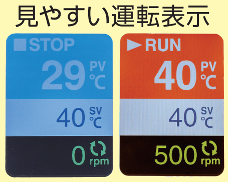
底面が生産ライン用の反応釜と同じ鏡形です

液体熱媒を使わず、アルミブロックで容器を加熱する合成反応装置・ケミストプラザシリーズ。最新モデルのCP-400型は、プロセス分野に最適な**100～200mLスケール**で、**4検体個別**に温度と回転数のデータを効率良く収集できます。**標準仕様の専用ソフトでPC通信による制御**も可能です。

分離可能なクーリングカートリッジ

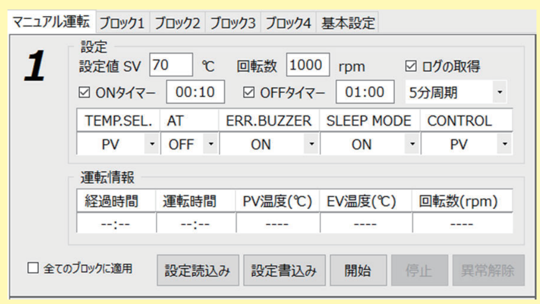
製品詳細ページ↓

見やすい運転表示



停止中　運転中

専用ソフト



専用の通信ソフトをインストールしたパソコンに装置本体を接続すると、プログラムの設定や、運転の開始・停止、各種データのCSV保存ができます

リピーター続出!!

ケミストプラザ CP-300型

- 1Lまでの大容量と多彩な加熱ブロックで様々なニーズにお応えしています
- 1L以上のスケールアップも、特注で対応しています！
- 300℃まで加熱できます！
- フライドポテトは・・・作れますがおやめください

※本装置はあくまで理化学機器です。食品の調理にご使用するのはお控えください。

製品詳細ページ↓

特注事例カタログ↓

柴田科学株式会社

本 社　〒110-0008 東京都台東区池之端2-6-6
URL：https://www.sibata.co.jp/　Eメール：csc@sibata.co.jp
カスタマーサポートセンター（製品の技術的サポート専用）：0120-228-766 FAX：048-933-1590
マーケティング課：048-933-1574　FAX：048-933-1587

営業所　東京：☎03-3822-2111　仙台：☎022-207-3750　名古屋：☎052-263-9310　大阪：☎06-6362-7321　福岡：☎092-433-1207

東京化成工業のプロセス開発・生産サービス

研究から実製造までをつなぐスケールアップ開発，TCI にお任せください。

研究開発
戸田事業所
王子事業所

プロセス開発
深谷技術研究所

生産
深谷工場製造部
熊谷工場製造部

深谷技術研究所の研究員が製造部門と連携し，スケールアップ可能な製法を開発。
反応釜での実製造につなげます。

- **安定供給を目指し，反応条件や合成ルートの最適化，精製法の検討を行います。**
- **安全性やコストを考慮し，フロー合成も含め様々な製法をご提案します。**

高い技術と豊富な経験に裏打ちされた合成力で様々な反応に対応

▷ グリニャール反応　▷ 酸化・還元反応　▷ リチオ化反応
▷ ニトロ化反応　▷ ジアゾ化反応　▷ アジド化反応
▷ ハロゲン化反応　▷ フリーデル・クラフツ反応　等

上記以外にも多くの反応に対応可能です。ぜひ，ご相談ください。

高純度化にも対応

試薬事業で培った精製技術・分析技術で様々なご要望にお応えします

低金属化
ppm ～ ppbレベル

低水分化
ppmレベル

各種精製
99.5% 以上の高純度化
着色性不純物の除去など

多種多様な精製設備
蒸留装置，遠心式薄膜蒸留装置，
昇華精製装置，分取カラム 等

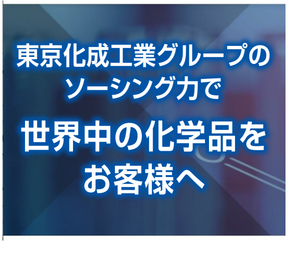
品質管理
3万種を超える試薬製品の
分析実績に基づき，
確実で最適な試験を実施

プロセス開発でお困りのことがありましたら,ぜひご相談ください。

お気軽に
ご連絡ください

東京化成工業株式会社　化成品部
Tel: 03-5651-5171　Fax: 03-5640-8021
E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

詳細はTCIのウェブサイトで　**www.TCIchemicals.com/JP/ja/jutaku**



“TCIケミカルトレーディング” は 東京化成工業グループに所属する商社です

東京化成工業が有する国内外の幅広いサプライチェーンを活用し，
多種多様な化学品を調達します。

■ 取扱品目　医薬品中間体，電子材料中間体，ポリマーなどの有機化学品
■ 輸入元　中国，インド，韓国，欧米など

お気軽にご相談ください。

TCIケミカルトレーディング株式会社
東京化成工業グループ

Tel: 03-5651-5173
E-mail: sales@tci-chemical-trading.com
www.tci-chemical-trading.com

kuraray

グリーン溶媒
MTHP

プロセス改良

水との分離が良好なため
溶媒置換が回避できます

溶媒量削減

高い溶解力とリサイクル性で
溶媒使用量を削減できます

安定

種々条件下で安定
幅広い条件で使用できます

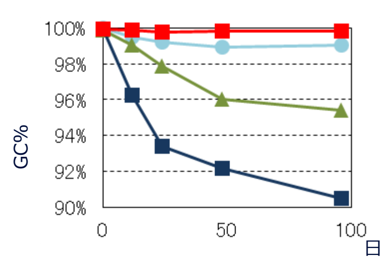
物性値

	MTHP	THF	2Me-THF	CPME
沸点 [°C]	**105**	65	80	106
引火点 [°C]	**7**	-15	-11	-1
水への溶解度 [wt%]	**1.5**	∞	14	1.1
共沸点 [°C] /H_2O %)	**85 (19wt%)**	64 (6wt%)	88 (15wt%)	84 (16wt%)
SP値 [(cal/cm³)$^{1/2}$]	**9.0**	9.5	8.9	8.4

安定性

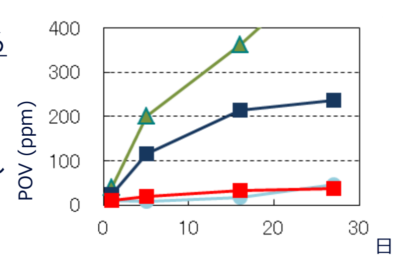
耐酸性

HCl 10%
H_2O 40%
Solvent50%
50°C



空気に対する安定性

25°C
酸化防止剤無し



お問合せ

株式会社クラレ
担当；荒谷
電話: 03-6701-1765
ichihiro.aratani@kuraray.com

詳細資料はこちら

FUJIFILM
Value from Innovation

Wako

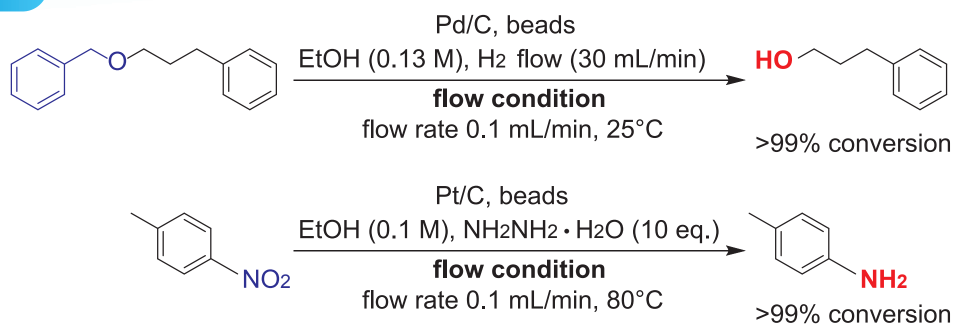
フロー反応触媒 球状 Pd/C, 球状 Pt/C

特長

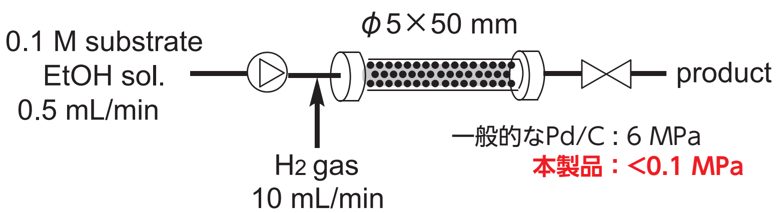
- 粒子径約 200 μm の球状の Pd/C, Pt/C
- 固体触媒フロー反応で送液が容易
- 球状のため、発火性が少なく安全・取り扱いが容易

詳しくは弊社HPをご覧ください。

反応の一例



背圧の比較



コード No.	品名	容量
169-28861	Pd/C, Beads (Pd 5%)	5 g
167-28862		25 g
162-28851	Pt/C, Beads (Pt 5%)	5 g
160-28852		25 g

※両製品とも量産化対応可能です

富士フイルム 和光純薬株式会社
本　社　〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目１番２号 TEL : 06-6203-3741 (代表)
東京本店 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町二丁目４番１号 TEL : 03-3270-8571 (代表)
フリーダイヤル 0120-052-099
試薬 URL : https://labchem-wako.fujifilm.com
E-mail : ffwk-labchem-tec@fujifilm.com
営業所 : 九州・中国・東海・横浜・筑波・東北・北海道

持続可能な社会を創造する
最先端のフロー合成、分離テクノロジー

Vapourtec社 フローケミストリー・システム

豊富な拡張性と圧倒的な文献数,システムの納入実績を誇る高性能フローケミストリー合成装置です。
従来製品をさらにアップグレード。強酸、スラリー、高圧、高流速対応のポンプシステムがリリースされました。
全自動化によりライブラリー合成を容易・高精度に行うことも可能です。

Vapourtec フローケミストリー・システムの特徴

●高圧力範囲に対応(～200bar)

●最大8個のポンプは強酸・スラリー・高圧・高流速にも対応

●高温リアクター(～250℃)、低温リアクター(～-70℃)、カラム(触媒)リアクター、マイクロミキサーリアクター、光反応リアクター、電解反応リアクターなど多用途に応用可能なリアクター群

●分散モデルに対応したソフトウェア

●光反応リアクター　●電解反応リアクター

Zaiput社 液-液/液-ガス　セパレータ

Zaiput社のセパレータはバッチ/フロー反応において困難であった液-液/ガス抽出を小型デバイスだけで行うことが可能です。各種フロー合成装置、HPLCやRaman・IRなどインライン分析装置にも接続可能です。
溶媒のフロー・リサイクルも可能です。

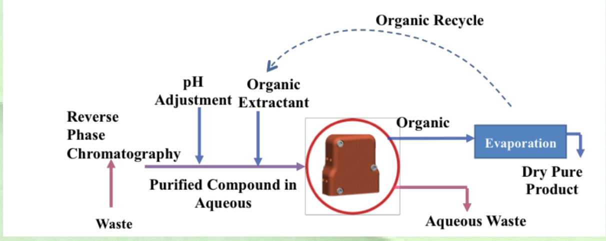
Zaiputセパレータの特徴

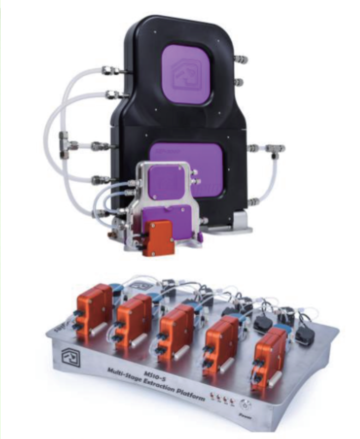
●連続フロー分離による、多段階合成・多段階分離が可能

●SEP-10(標準型)はTotal Flow rate: 0～12ml/min、SEP-200は20～200ml/min、SEP-3000は200～3,000ml/minに対応

●<u>新製品のラージスケールセパレーター：SEP-40Kが販売開始
流量は～40,000ml/minに対応</u>

●連続分離に対応したマルチステージユニット





●マルチステージユニット：MS10-5

NIPPON SCIENCE CORE CO.

輸入総代理店　株式会社日本サイエンスコア
〒651-0046兵庫県神戸市中央区港島中町4-1-1 ポートアイランドビル2F
【TEL】078-593-5880【FAX】078-330-1247
【Mail】info-sc@science-core.jp【URL】http://science-core.jp

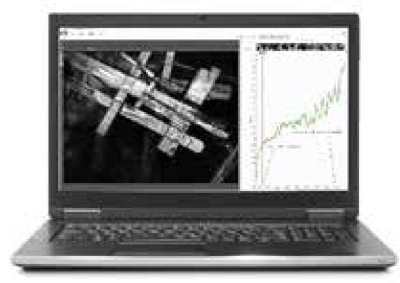
Mettler Toledo Products

ダイナミック粒子画像解析装置

EasyViewer

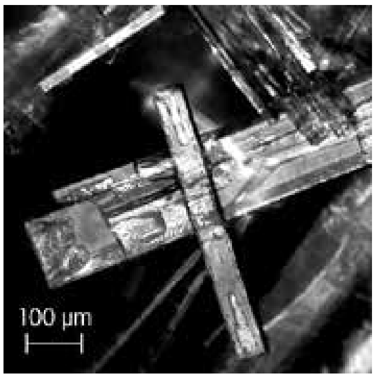
EasyViewer 100

- 粒子、結晶、液滴のリアルタイム画像取得
- 最小限のユーティリティで、誰でも簡単にデータ取得
- 100mL未満スケールにも対応
- 画像解析機能
- 複雑な現象を深く理解、迅速なプロセス開発をサポート



EasyViewer 400

- クラス最高の解像度
- 透明な液滴、粒子の測定
- ラボからパイロット、パイプラインまで、多様な取り付けが可能
- スケールアップ時の比較評価によって、後期開発をサポート



詳細はこちら ▶ www.mt.com/EasyViewer

メトラー・トレド株式会社　ラボインスツルメンツ事業部
オートケムチーム
お問い合せ先: www.mt.com/contacts

METTLER TOLEDO