

日本プロセス化学会
2021 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2021 年 11 月 26 日(金)

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

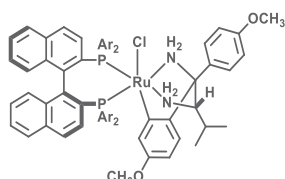
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- 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® (Merck KGaA)、東京化成工業株式会社よりご購入いただけます。

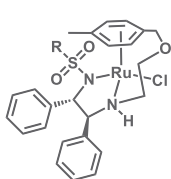
RUCY®

ケトン選択的不斉水素化



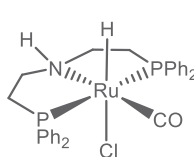
DENEB®

ケトン選択的不斉水素移動



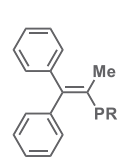
Ru-MACHO®

エステルの水素化還元



BRIDP®

触媒的カップリング



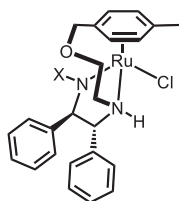
☞ 化合物をクリックしていただくと、技術情報をご確認いただけます。

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▶▶
基質とのマッチングガイド▶▶ 高砂触媒 Decision Tree

高砂触媒

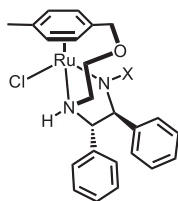


超高活性不斉水素移動触媒 DENEB® シリーズ



(*R,R*)-Ts-DENEB®

(*R,R*)-Ms-DENEB®



(*S,S*)-Ts-DENEB® (X=Ts)

(*S,S*)-Ms-DENEB® (X=Ms)

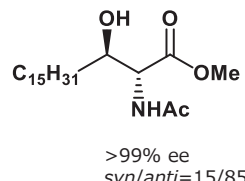
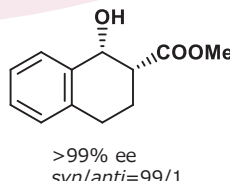
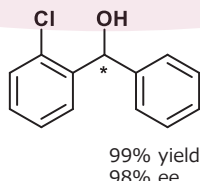
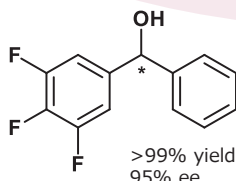
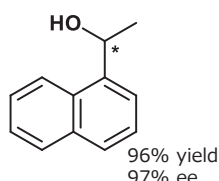
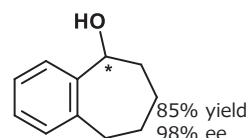
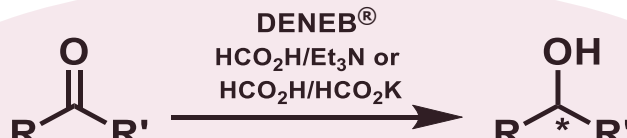
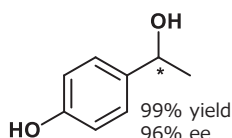
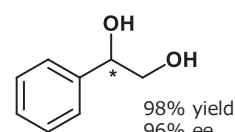
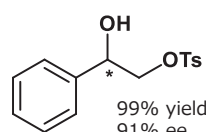
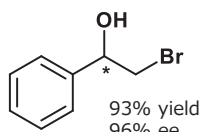
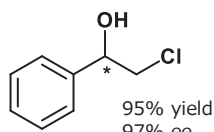
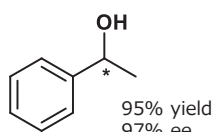
◆ 従来の常識を超える活性の高さ

- ・ 高圧設備不要で不斉水素化並みの触媒活性
- ・ 触媒使用量 0.0033 mol%~ (S/C=30,000~)

◆ 幅広いケトン基質で高収率、高光学収率

アリールアルキルケトン、アリールアリールケトン、α-置換ケトン

◆ DKRで二つの不斉点を制御可能



RUCY, DENEB, Ru-MACHO, BRIDP は高砂香料工業株式会社の登録商標です。

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 ウィンターシンポジウム プログラム

第1部 (10:00 ~ 12:30)

日本プロセス化学会特別企画 『SDGs へ向けたプロセス化学の貢献』

- | | | |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| ■ 10:00 ～ 10:05 | 開会の辞 | 佐治木 弘尚（日本プロセス化学会会長／岐阜薬科大学） |
| ■ 10:05 ～ 10:45
（特別講演 1） | 農業探索・プロセス開発研究と SDGs | 田中 規生（日産化学） 座長：増井 義之（シオノギファーマケミカル） |
| ■ 10:45 ～ 11:25
（特別講演 2） | SDGs とプロセス化学の未来 | 家田 成（アステラス製薬） 座長：佐々木 幹雄（大日本住友製薬） |
| ■ 11:30 ～ 12:30 | ランチ休憩／企業 PR プレゼンテーション | |



第2部 (12:30 ~ 16:30)

日本プロセス化学会 2021 ウィンターシンポジウム

- | | | |
|-----------------------------|--|------------------------------|
| ■ 12:30 ～ 12:35 | 開会の辞 | 林 雄二郎 (東北大学) |
| ■ 12:35 ～ 13:15
(招待講演 1) | 豊富・安定化合物の新しい使い道
浅子 壮美 (理研) | 座長: 吉戒 直彦 (東北大学) |
| ■ 13:15 ～ 13:55
(招待講演 2) | 2 型糖尿病治療薬 Alogliptin の不斉合成プロセスの開発とスケールアップ
山田 雅俊 (スペラファーマ) | 座長: 海老原 新一 (中外製薬) |
| ■ 13:55 ～ 14:30 | 休憩／企業 PR プレゼンテーション | |
| ■ 14:30 ～ 14:50 | 2021 JSPC 優秀賞受賞式
「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)
○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
選考理由説明
武田 俊弘 (カネカ) | |
| ■ 14:50 ～ 15:05 | JSPC 優秀賞受賞関連講演
坪内 源 (神鋼環境ソリューション) | 座長: 津島 正樹 (Meiji Seika ファルマ) |
| ■ 15:05 ～ 15:45
(招待講演 3) | 固体メカノケミストリー ―有機合成の刷新を目指して―
久保田 浩司 (北海道大学) | 座長: 間瀬 暢之 (静岡大学) |
| ■ 15:45 ～ 16:25
(招待講演 4) | 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
滝口 大夢 (日本たばこ産業) | 座長: 浜田 貴之 (味の素) |
| ■ 16:25 ～ 16:30 | 閉会の辞 | 清水 仁 (中外製薬工業) |

※今回の情報交換会は開催しません。

※プログラムは変更する場合がございますので、あらかじめご了承ください。



TCIの受託サービスのご紹介

— 研究開発の迅速化, 支援します —

「欲しい化合物がカタログにない」「海外メーカーで市販されているようだが入手できない」
「CAS登録がない新規化合物が欲しい」など、ぜひご相談ください。



特 長

高難易度の合成, まずはご相談下さい

多段階の合成はもちろん, 不安定な化合物, 製法が不明な化合物など, 難易度の高い合成も実現。お客様固有の用途に適した, 規格のご相談も承ります。

豊富な原材料が揃っています

TCIが持つ3万種類以上の試薬製品は, すべてが原材料です。
様々な化合物を速やかに揃え, 迅速なサービス提供を可能にします。

様々な研究ジャンルに対応可能

低分子合成や化合物ライブラリー作成といった創薬支援をはじめ, 糖鎖合成や抗体作製, 抗体薬物複合体 (ADC) など様々なモダリティに対応可能。
経験豊かなTCIスタッフが, 皆様のミッションを後押しします。

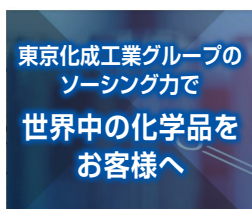
プロセス開発, GMP受託サービスへの相談も可能です

少量合成で得られた結果を活かして, 量産化に向けたプロセス開発や
GMP受託サービスのご相談についても弊社一貫で対応いたします。

合成対象

- 生理活性物質
- 代謝物・分解物
- 糖鎖
- 機能性材料
- 安定同位体標識化合物
- 抗体薬物複合体
- 低分子有機化合物
- 蛍光標識化合物
- バイオコンジュゲート体

“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, 生理活性小分子などの有機化学品
- 輸入元 中国, インド, 韓国, 欧米など

材料の調達は, “ケミトレ”に是非お任せください!



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

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 www.TCIchemicals.com/JP/ja/jutaku

講演者プロフィール

特別講演 1	田中 規生	(日産化学)
特別講演 2	家田 成	(アステラス製薬)
招待講演 1	浅子 壮美	(理研)
招待講演 2	山田 雅俊	(スペラファーマ)
招待講演 3	久保田 浩司	(北海道大学)
招待講演 4	滝口 大夢	(日本たばこ産業)
JSPC 優秀賞 受賞関連講演	坪内 源	(神鋼環境ソリューション)

田中 規生 Norio Tanaka

日産化学株式会社 専務理事
物質科学研究所 所長



【略歴】

1979 年 千葉大学工学部 工業化学科 卒業
1981 年 千葉大学大学院工業化学専攻 修了
1981 年 日産化学工業（株）（現・日産化学（株））入社
中央研究所農薬研究部（新農薬探索研究担当）
1990 年 中央研究所 合成研究部（農薬製造プロセス開発担当）
2005 年 電子材料研究所 合成研究グループリーダー（電子材料プロセス開発担当）
2008 年 電子材料研究所 材料合成研究部 部長
2012 年 理事 物質科学研究所副所長合成研究部長 兼 電子材料研究所合成研究部長
2015 年 理事 プロセス関連研究部統合により 物質科学研究所副所長 合成研究部長
（全事業分野プロセス開発担当）
2017 年 常務理事 物質科学研究所副所長 合成研究部長
2019 年 専務理事 物質科学研究所 所長
現在に至る

【役職等】

2003 年～現在 触媒学会有機金属研究会 世話人
2004・2012 年 東京農工大学工学部 非常勤講師
2009 年～現在 近畿化学協会有機金属部会 常任幹事
2012 年～現在 触媒学会ファインケミカルズ合成触媒研究会 世話人
2014 年～現在 ケイ素化学協会 監事
2014 年～現在 錯体化学会 将来計画委員
2016 年～ 日本プロセス化学会 理事
2017 年～現在 日本プロセス化学会 副会長（シンポジウム担当）
2016 年～現在 京都大学総合医療開発リーダー育成プログラム（LIMS）外部評価委員
2017 年～現在 名古屋大学理学部化学科 Industrial Advisory Board
2017 年～現在 シンポジウム・モレキュラー・キラリティー実行委員
2019 年～現在 JACI（新化学技術推進協会）企画運営委員
2020 年～現在 機能性高分子コンソーシアム（CROSS） 代表

家田 成 Shigeru Ieda

アステラス製薬株式会社
製薬技術本部原薬研究所 次長



【略歴】

1989 年 3 月	名古屋大学理学研究科博士前期課程修了（山田静之教授）
同年 4 月	藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）入社 工業化第 1 研究所配属
2007 年 4 月	技術本部 CMC 開発部
2009 年 8 月	技術本部合成技術研究所生産技術研究室
2011 年 4 月	技術本部合成技術研究所技術開発研究室長
2012 年 10 月	博士（薬学）取得（福山透教授）
2014 年 4 月	アステラスファーマテック㈱高萩技術センター長（出向）
2016 年 4 月	アステラス製薬株式会社製薬技術本部合成技術研究所長
2020 年 4 月	現職

浅子 壮美 Sobi Asako

理化学研究所 上級研究員



【略歴】

- 2009 年 東京大学理学部化学科 卒業（指導教員：中村栄一教授）
2011 年 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 修士課程修了（指導教員：中村栄一教授）
2011 年 日本学術振興会特別研究員 (DC1)
2011 年 Pierre and Marie Curie University 訪問研究生 (Prof. Max Malacria, Prof. Etienne Derat)
2014 年 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 博士課程修了（指導教員：中村栄一教授）
2014 年 岡山大学大学院自然科学研究科 助教（研究室主宰者：高井和彦教授）
2019 年 理化学研究所環境資源科学研究センター 上級研究員（研究室主宰者：イリエシユラウレアン博士）
2020 年 NEDO 先導研究プログラム/エネルギー・環境新技術先導研究プログラム 理化学研究所代表
2021 年 沖縄科学技術大学院大学 客員研究員

【受賞歴】

- 2009 年 平成 20 年度東京大学理学部学修奨励賞
2011 年 平成 22 年度東京大学理学系研究科研究奨励賞
2013 年 日本化学会第 93 春季年会学生講演賞
2018 年 有機合成化学協会田辺三菱製薬研究企画賞
2019 年 日本化学会第 99 春季年会優秀講演賞(学術)
2020 年 令和元年度有機合成化学協会賞(技術的)
2020 年 日本化学会第 34 回若い世代の特別講演会講演証
2021 年 令和 2 年度理研産業連携奨励賞
2021 年 日本プロセス化学会 JSPC 優秀賞

山田 雅俊 Masatoshi Yamada

スペラファーマ株式会社 製薬研究本部
アソシエイトディレクター



【略歴】

1996 年 神戸市立工業高等専門学校（神戸高専） 応用化学科 卒業 （佐藤 啓 教授）
1996 年 武田薬品工業株式会社 製薬本部 光工場 製薬部 入社
2001 年 同社 大阪工場 製薬研究所 転籍
2011 年 同社 主任研究員
2017 年 スペラファーマ株式会社 製薬研究本部 主任研究員 転籍（会社分割）
2020 年 岡山大学大学院自然科学研究科 博士後期課程 入学（菅 誠治 教授）：履修中
2021 年 同社 アソシエイトディレクター
現在に至る

【受賞歴】

2014 年 日本プロセス化学会 優秀賞
2015 年 有機合成化学協会 関西支部賞

久保田 浩司 Koji Kubota

北海道大学大学院 准教授



【略歴】

2012 年 北海道大学工学部応用化学コース 修了
2013 年 北海道大学総合化学院博士前期課程 修了
2016 年 北海道大学総合化学院博士後期課程 修了
2014 年－2016 年 日本学術振興会特別研究員 DC1
2017 年 カリフォルニア大学バークレー校 博士研究員
2018 年 マサチューセッツ工科大学 日本学術振興会海外特別研究員
2019 年 北海道大学大学院工学研究院 特任助教
2020 年 北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 特任助教
2021 年より 北海道大学大学院工学研究院 准教授

【受賞歴】

2012 年 北海道大学 William Wheeler Prize
2012 年 第 59 回有機金属化学討論会ポスター賞
2014 年 北海道大学大塚博先生記念賞
2015 年 第 7 回 HOPE Meeting Fellow
2015 年 第 7 回 HOPE Meeting Best Presentation Award
2015 年 第 6 回大津会議アワードフェロー
2015 年 第 6 回大津会議研究企画賞
2015 年 2015 Pacifichem Student Competition Poster Award
2016 年 Reaxys PhD Prize 2016 Finalist
2016 年 2016 Springer Thesis Award
2017 年 Lindau Nobel Laureate Meeting Fellow
2018 年 第 34 回 井上研究奨励賞
2019 年 47th Naito Conference on C-H Bond Activation and Transformation Best Poster Award
2019 年 2019 ACP Lectureship Award

滝口 大夢 Takiguchi Hiromu

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



【略歴】

2008 年 信州大学繊維学部素材開発化学科 卒業

2010 年 東京工業大学大学院理工学研究科学化学専攻 博士前期課程 修了

2013 年 東京工業大学大学院理工学研究科学化学専攻 博士後期課程 修了
博士（理学）取得（指導教員：鈴木啓介 教授）

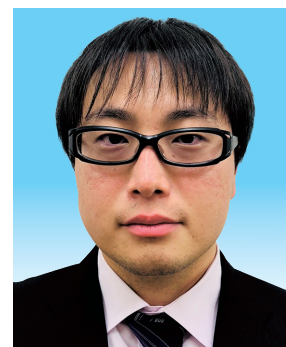
2013 年 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所 配属（現職）

【受賞歴】

2012 年 日本化学会第 92 春季年会学生講演賞

坪内 源 Gen Tsubouchi

株式会社神鋼環境ソリューション



【略歴】

2010 年 東京農工大学工学部生命工学科 卒業

2012 年 東京農工大学大学院工学府生命工学専攻 博士前期課程 卒業

2012 年 WDBエウレカ株式会社 入社

2016 年 株式会社神鋼環境ソリューション 入社

講演要旨

農薬探索・プロセス開発研究と SDGs

日産化学株式会社 物質科学研究所

○田中規生

Research and Process Development of Pesticides, and Relationship with SDGs,

Norio Tanaka*

Chemical Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

2-10-1, Tsuboi-nishi, Funabashi, Chiba, 274-8507, Japan

tanakan@nissanchem.co.jp

Many pesticides containing N-heterocycles have been developed in Nissan Chemical. The heterocycles can be synthesized by various methods different from benzene ring. In this lecture, I will talk about research and development of various synthetic methods of N-heterocycles for Key Intermediates of Pesticides, and their relationship with SDGs.

1. はじめに

近年、世界的に SDGs への取り組みが積極的に行われている。そもそも農薬は「農作物の安定供給・食糧需要に応える」、「森林等の緑を守る」、「農業効率化・成長産業化に寄与する」、「農作物のカビ毒リスクを低減する」、「新農薬・農業関連技術を創出する」などの点から、SDGs 目標の 2、3、8、9、12、15、17 などと深く関連し、SDGs 目標達成に向けた貢献は大きい。

では新たな農薬を発見し、工業化製造プロセス開発を経て、世に送り出す研究開発段階での思想や取り組みと SDGs の関りはどうであろうか？過去に行った研究にはなるが、いくつかの事例を取り上げ、研究過程における SDGs 的考え方について紹介したい。

なお SDGs としての目標設定は 2015 年であり、それ以前はグリーンケミストリー(1990 年代～)という共通項の多い考え方をもとに研究を進めていた。すなわち原料・廃棄物の最小化(アトムエコノミー・触媒反応化・環境負荷低減など)、人体・環境への安全性配慮、高エネルギー効率・省エネプロセス、爆発・暴走など高危険性反応・プロセス回避などである。

2. 日産化学の農薬

日産化学では多くの自社農薬を開発・上市してきたが、その全てが含窒素などヘテロ環部分構造を有している(代表化合物例: 図 1)。ヘテロ環化合物は、ベンゼン環と異なり、主に環構築を伴いながら合成するため新規合成反応開発が必要な場合が多い。それゆえにコスト低減、触媒反応化、プロセス簡素化などの可能性も高い場合が多く魅力的な合成ターゲットである。

本講演では、ピラゾール・インドールなどヘテロ環化合物の合成法開発などを含め、探索～プロ

セス開発の研究事例を SDGs 的視点も含めて、いくつか紹介させて頂くことにしたい。

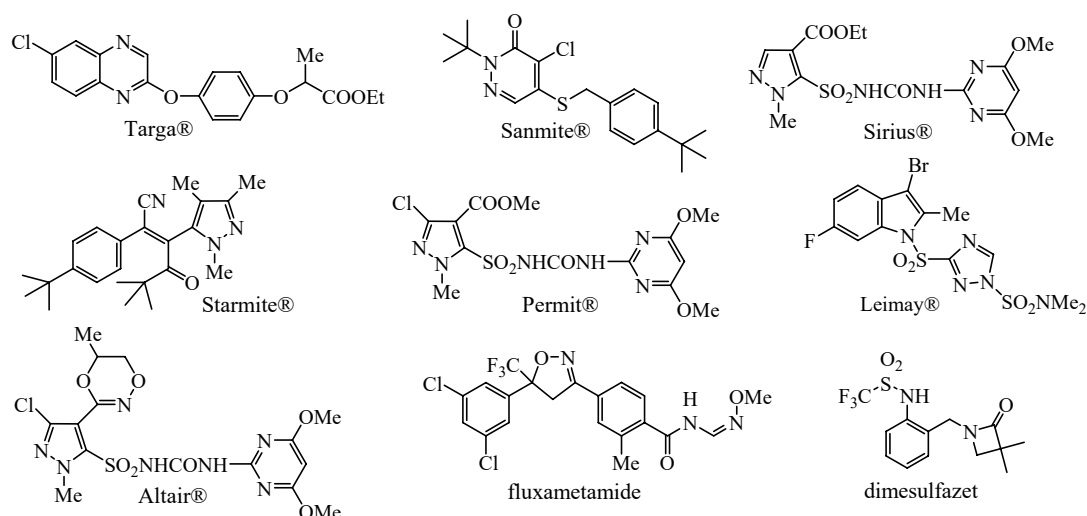
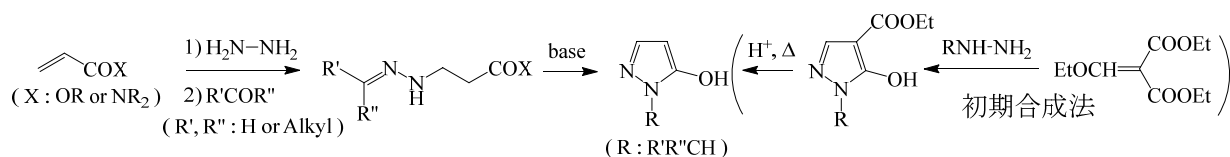


図 1. 日産化学の上市・開発農薬

3. ベンゾイルピラゾール系除草剤の探索研究

ベンゾイルピラゾール系除草剤（HPPD 阻害剤）の合成には 5-ヒドロキシピラゾール（ピラズリン-5-オン）が必須中間体であり、当時はメチルヒドラジンとアセト酢酸エステル類から簡便に得るのがほぼ唯一の方法であった。一方で置換ヒドラジンは入手性が悪く、合成可能な化合物も制約されていた。3 位無置換のピラゾール類の合成を可能にすれば活性向上が期待できたため、当初は効率が悪いながらもマロン酸エステル誘導体から探索用サンプルを調製していた。徹底的な製法検討を重ねた結果、無置換ヒドラジンと種々のカルボニル化合物、アクリル酸誘導体という必要最小限の原料のみから種々の置換基を 1 位に導入した 3 位無置換ピラゾール類を得る、非常に安価、簡便かつアトムエコノミーに優れた新規合成法を見いだすことができた（式 1）。



式 1. アクリル酸を原料とする 5-ヒドロキシピラゾールの合成法

この最も単純な系からなる新規合成反応の開拓により探索合成の幅が格段に広がり、トウモロコシに高い選択性を持つ、先行剤の数十倍の除草活性をもつ化合物を見出すことができた。残念ながら安全性の課題をクリアできずテーマ終了となったが、探索段階から効率の良い、工業化可能な製法を手にすることで、その後の探索研究に勢いをつけることができた好例である。

4. 液相酸化によるピラゾールカルボン酸の合成

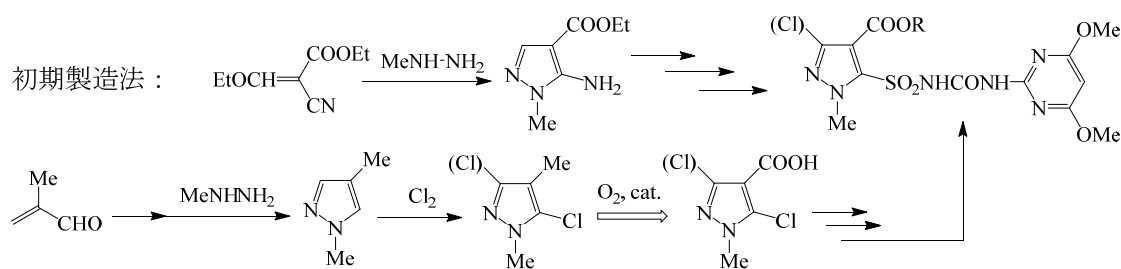
当時、独自の構造としてピラゾールスルホニルウレア系除草剤の開発が進展していた。合成の重

要中間体としてピラゾール-4-カルボン酸の大量供給が必要であった。初期の製造法はシアノ酢酸エステル誘導体を原料とした方法であったが、大量の N_2 が発生するジアゾ化工程を含むなどスケールアップ時の危険性をはじめ決して環境配慮型とはいえない重いプロセスであり、新製造法の開発が急務であった。

そこで4-メチルピラゾールの酸化反応に着目し検討を開始した。様々な酸化系を検討したが、大量の廃棄物を生じる酸化剤を用いる反応は収率も低く、硝酸酸化などは反応暴走の危険性も高いため、最終的に触媒的酸素酸化を選択し、反応条件最適化検討に移行した。

初期検討では Co-Mn-Br 触媒系が良好な結果を与えたが、高収率、高選択的かつ安定した反応系を構築することは想像以上に困難であった。精査の結果、反応器材質から溶出した Fe イオンが反応を著しく失活させることを見出した。最終的には Ti 製オートクレーブを用いることにより、反応が安定し、高収率かつクリーンな触媒反応を完成することができた。

本酸化反応を含む製造法により、現在もピラゾールスルホニルウレア系除草剤の製造を安定して行っている (式2)。



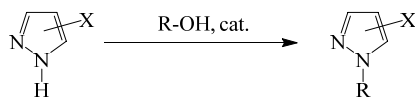
式2．ピラゾールスルホニルウレア系除草剤の製造方法

5. アルコールによるアゾール類の触媒的アルキル化反応

ピラゾール合成にはヒドラジンが必須であるが、置換ヒドラジン類は入手性が乏しく、かつ高価である。そこで無置換ヒドラジンから得たピラゾールの N-アルキル化を検討した。

一般にアルキル化反応はジメチル硫酸やハロゲン化アルキルが用いられるが、これらは毒性や危険性を有し、反応中に当量の塩を生成するなど、人体や環境への負荷が極めて高い。

そこでアルコールを用いた触媒的 N-アルキル化反応に着目し検討した。その結果、Ru、Rh などの遷移金属触媒を用いることで高収率で N-アルキルピラゾールを得るクリーンな反応を見出すに至った (式3)。



式3．ピラゾール類のアルコールによるクリーンなアルキル化反応

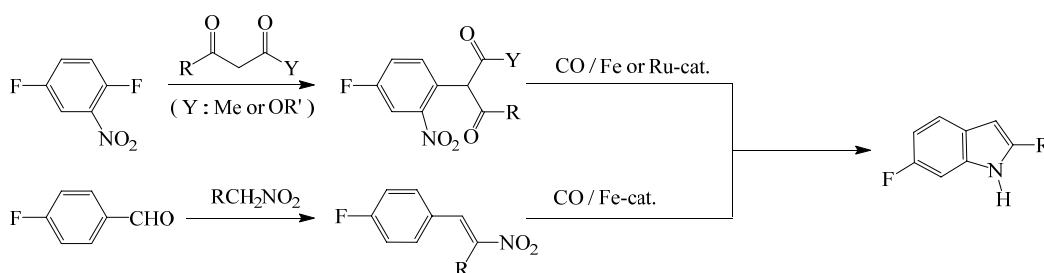
本反応は他のアゾール類にも適用可能であり、応用が期待できる。また類似の系でアセチレンを反応させることで、N-アルケニル化も高収率で進行することを見出した。これらの詳細な反応機構の解明は行わなかったが、現在、多様な含窒素ヘテロ環が配位した遷移金属触媒が開発されている

ことから、比較的電子豊富なアゾール類に特有の遷移金属への配位が強く関わっていると考えられ、この配位を遷移状態とする新規触媒反応開発の可能性はまだ多くあると考えている。

6. 殺菌剤中間体 6-フルオロインドールの触媒的環化反応の開発

殺菌剤 Reimay®に使用される重要中間体 6-フルオロインドールの製造研究を実施した。

原料の入手性・価格や想定される反応の選択性・収率などから、以下の 2 種の原料を用いた反応検討を行うこととした。また構造中に接触水素添加反応に比較的敏感なフッ素原子を有すること、また Zn などの金属還元では大量の廃棄物を生じ環境配慮に欠けることから、異なる還元系での環化反応を種々検討した結果、以下の一酸化炭素を用いる触媒的環化反応を見出すことができた (式 4)。



式 4. 一酸化炭素による触媒的新規インドール環化反応

本反応は比較的安価に入手できる Fe 系触媒を用いるクリーンな反応であり、特に 4-フルオロベンズアルデヒドを原料とする反応は安価かつ環化後の生成物が単一である点が優れており、精製など後工程への負荷が少ない優れた反応である。またハロゲン原子、ベンジルオキシ基など接触水素化に敏感な構造を持つ基質にも全く影響がないため、幅広くインドール合成に適用可能な優れた反応と考えている。

7. おわりに

農薬は高性能・高品質かつ安全性の高い製品を送り出すことで農業生産性向上・食糧安定供給・農業関連技術創出などで SDGs に大きく貢献している。また既に述べてきたように新規農薬の探索からプロセス開発に至るあらゆる段階で、人体や環境に対して安全で、経済性（高原子効率・低プロセス負荷）が高く、廃棄物の少ない、可能であれば触媒反応化を目指すなど、SDGs の目標に沿うことを念頭に R&D を行っている。

ひとつの農薬は、数千～数万から選ばれた開発候補化合物に対して、合成サイドでは安全・高再現性・低コストのプロセス開発を行い、同時に生物評価（効果・薬害など）・安全性（人体・有用生物・環境）評価も徹底的に精査したうえで世に送り出されている。今後も変わることなく新規農薬が創出され続けるであろうし、そこで SDGs 目標達成に向けてプロセス化学が貢献すべき役割も益々大きくなる。責任と自信をもって力強く前進したいと考えている。

本講演がプロセス化学を志す若い研究者の皆さんに少しでも役立つようであれば幸いである。

SDGs とプロセス化学の未来

アステラス製薬 (株) 製薬技術本部原薬研究所
○家田成

SDGs and the Future of Process Chemistry

Shigeru Ieda*

Chemical & Biological Technology Laboratories, Pharmaceutical Technology, Astellas Pharma Inc.
5-2-3, Tokodai Tsukuba-shi, Ibaraki, 300-2698, Japan
shigeru.ieda@astellas.com

“Sustainable Development Goals (SDGs) and targets” is the main part of “Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development” which was adopted by the General Assembly of the United Nations on 25 September 2015. It consists of the 17 Sustainable Development Goals and 169 targets. In this lecture, the brief summary and explanation of background are described. Then, taking them into account, some idea for the future of process chemistry will be discussed and proposed.

Sustainable Development Goals (以下, SDGs, あるいは持続可能開発目標)は, 2015 年 9 月 25 日に国連総会で採択された「我々の世界を変革する: 持続可能な開発のための 2030 アジェンダ」(以下, 2030 アジェンダ)の主要部をなす。この 2030 アジェンダは 2 つの起源を持つとされる。ひとつは 1987 年に国連「環境と開発に関する世界委員会」が提出した報告書「我々の共通の未来」に端を発する「持続可能な開発 (Sustainable Development)」であり, もうひとつは, 2000 年の国連ミレニアムサミットにおける宣言をもとに, 2001 年に策定されたミレニアム開発目標 (MDGs: Millennium Development Goals) である。この 2 つの流れを踏まえて, 2015 年に目標年を迎える MDGs の後継開発目標として策定されたのが 2030 アジェンダである。この 2030 アジェンダは, 序文, 宣言, SDGs 本文, 実施手段, フォローアップとレビューの 5 つのパートから構成され, SDGs 本文自体は, 17 の持続可能開発目標, 169 のターゲット, 232 の指標からなる¹⁾。

17 の持続可能開発目標を以下に示した (Figure 1)。2030 アジェンダにおける世界認識において最も特徴的な点は, 解決すべき課題の普遍性と不可分性であるとされる。これまでの地球規模の課題解決を目指す多国間イニシアチブは「気候変動」「生物多様性」といった課題に対し個別に対処するものであった。2030 アジェンダは, これら個々の課題の重要性だけでなく, それぞれの課題が相互に関連し依存し合っていることを強調し, それらの統合的解決を目指すところに大きな特徴があるとされる¹⁾。



Figure 1

本講演においては、このような 2030 アジェンダ策定に至る背景について「情報化/消費化社会²⁾とその辺縁」という分析的枠組みによって、一見、脈略がないように見える各 Goal について統一的な理解を試みる (Figure 2)。

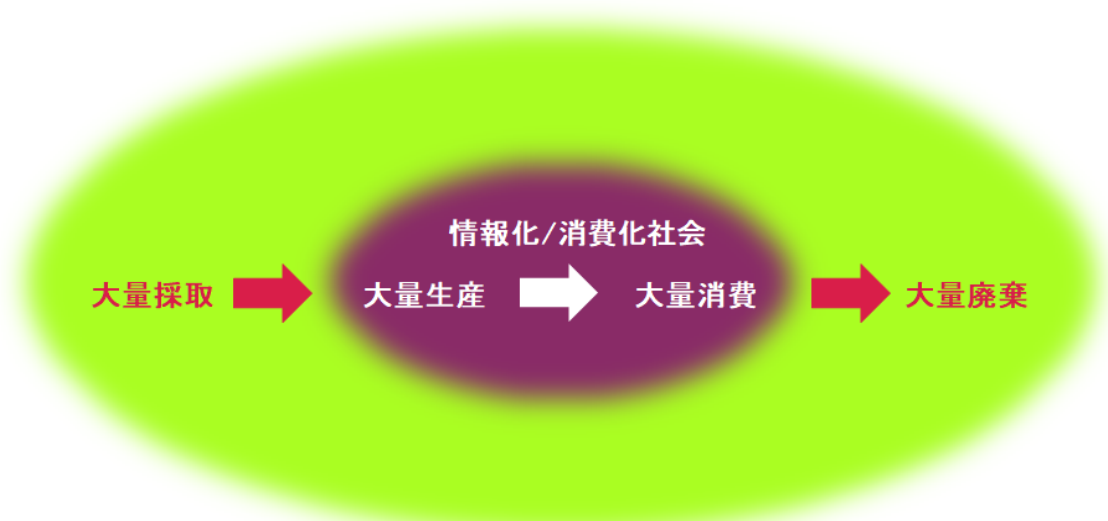


Figure 2

上記のように SDGs の取り組みは極めて広範であり、そのすべてにおいてプロセス化学が直接貢献できるものばかりではないが、上記の背景を踏まえ、課題の統合的な解決を目指す観点から、幅広く可能性を追求したい。

まず始めにプロセス化学に関わる業界のプレイヤーについて整理しておきたい。現在、日本プロセス化学会は「医薬・農薬を核とする機能性物質の製造法」に焦点を当てる、とされているが、実際にプロセス化学に関わるプレイヤーは医薬、農薬業界に限らない。例えば、化石原料から再生可能原料への転換を果たし、これを医薬や農薬の生産に結びつけるためには、原料・中間体メーカーの貢献が不可欠である。これらのプロセス化学に関わる各プレイヤーの SDGs への貢献の可能性について事例を交えつつ考察する。

次に、来るべき循環経済³⁾の社会、バイオマスの利用という観点から予想される小規模分散型社会⁴⁾におけるプロセス化学の在り方について考える。また、地球規模での構造的な課題の解決という視点からは適正技術⁴⁾という考え方も国際協力の実践において鍵となるであろう。

以上の議論を踏まえ、ささやかな「提言」といったかたちにまとめることを目指す。

本講演が、本会会員の皆様方がプロセス化学の SDGs への貢献について考える上での一助となれば幸いである。

- 1) 南博・稲葉雅紀 著「SDGs」－ 危機の時代の羅針盤 岩波新書 2020
- 2) 見田宗介 著「現代社会の理論」 同上 1996
- 3) 環境省編 環境白書 2020/21
- 4) 田中直 著 「適正技術と代替社会」 岩波新書 1998

豊富・安定化合物の新しい使い道

理化学研究所 環境資源科学研究センター
○浅子壮美

New Avenues for Abundant and Stable Compounds

Sobi Asako*

RIKEN Center for Sustainable Resource Science
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan
sobi.asako@riken.jp

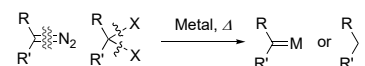
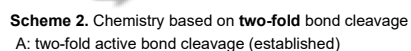
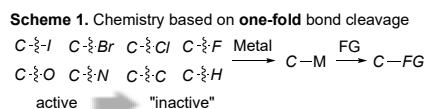
Managing the scarcity of chemical elements is essential for achieving the Sustainable Development Goals. Over the last decade, we have been exploring the sustainable organic synthesis using ubiquitous elements such as Fe, Mo, and Na as catalysts or reagents, and readily available and simple organic compounds. As a part of our continuous search for new chemistry of underexplored elements, our recent studies on the development of the molybdenum-catalyzed generation of metal carbene species from carbonyl compounds and cyclopropanes and the exploration of organosodium chemistry using sodium dispersion will be presented in this talk.

地球上の限りある資源を有効活用する技術の開発は、持続可能な社会の構築に欠かせない。我々は、資源豊富な金属 (Fe, Mo, Na)¹⁾や入手容易な有機化合物を用いたサステイナブル有機合成法の開発に焦点を当て研究を展開してきた。本講演では、[1]モリブデン触媒を用いて安定化合物(カルボニル化合物とシクロプロパン)をカルベン等価体として用いるジアゾフリー合成、ならびに[2]金属ナトリウム分散体を活用する有機ナトリウム化学の新展開について紹介したい。

[1] 不活性結合の二重切断を経る金属カルベン発生法の開拓 (Mo)

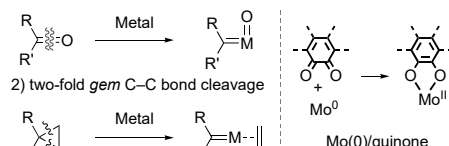
有機合成化学の進歩は、それまで利用できなかった「不活性」な結合を切断して自在変換できるようになる歴史と重なる。クロスカップリング反応に代表される容易に切断可能な C-X 結合の変換反応の確立後には、C-H, C-C 結合等の「不活性」な結合切断を経る合成反応が次々と開発され、我々も鉄やニッケル触媒を用いた C-H および C-F 結合切断反応に従事してきた^{2,3)}。これらは全て、炭素を含む単結合を一回切断することで生成した有機金属種 (C-M) を基盤とする (Scheme 1)。一方、同一炭素上の結合を二本切断するとカルベン種 (C=M) が発生する。しかしながら、後者の結合二重切断に基づく変換反応はジアゾ化合物や *gem*-ジハロ化合物のような高活性結合に限られており (Scheme 2A)、目覚しい発展を遂げる前者の結合一重切断の化学に大きく遅れをとっている。このような背景のもと我々は、不活性結合の二重切断により生成する金属カルベン種を基盤とする

全く新しい物質変換システム構築を目指して研究に着手した (Scheme 2B)。これまでに、カルボニル化合物の C=O 二重結合切断やシクロプロパンの *gem* C–C 単結合二重切断による金属カルベン種発生を鍵とする新規物質変換法を開拓した。興味深いことに、一見異質な二つの反応に対して、Mo(0)/キノンという共通の活性種が触媒作用を示す。カルボニル化合物やシクロプロパンを常識と異なる C1 カルベン源として利用する斬新な合成方法論を提供し、爆発性・毒性をもつジアゾ化合物を入手容易な安定化合物で代替する点で意義深いものであると考えている。

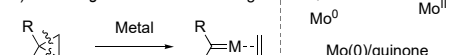


B: two-fold "inactive" bond cleavage (this work)

1) C=O double bond cleavage



2) two-fold *gem* C–C bond cleavage



カルボニル化合物の脱酸素反応

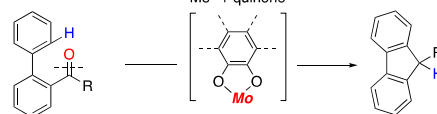
Mo(CO)₆などの0価Mo前駆体にオルトキノンを加え簡単に調製されるMo(II)種が、カルボニル化合物のC=O結合切断を経る脱酸素環化反応を促進することを見出した。例えば、ピペリジニル基をもつ基質からは、カルボニル炭素がC(sp³)-H結合へ形式的に挿入したインドリンが得られた (Scheme 3A)⁴⁾。ジアゾ化合物を基質とする類似反応が報告されているが⁵⁾、安定なカルボニル基をカルベン等価体として直接利用することが可能になった。同様に、C(sp²)-H結合切断やピリジル基の求核攻撃を経る脱酸素環化反応により、フルオレンおよびピリドイソインドール誘導体を合成できる (Scheme 3B, C)⁶⁾。いずれの反応も、R₃Si-SiR₃やPR₃を脱酸素剤として用いると触媒的に進行する。

Scheme 3

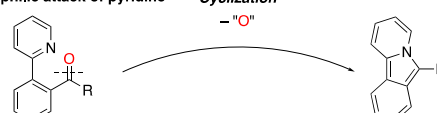
A C(sp³)-H bond cleavage



B C(sp²)-H bond cleavage



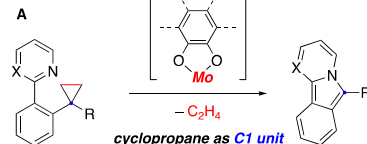
C Nucleophilic attack of pyridine



逆シクロプロパン化

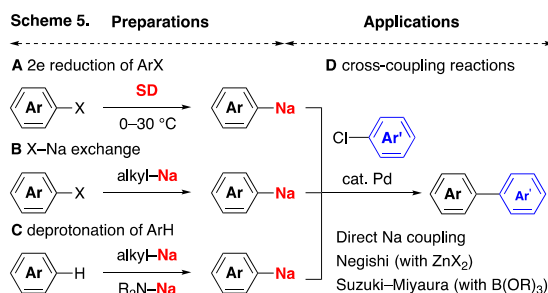
上記と同じMo/キノン触媒を用いることで、ピリジル基を近傍にもつシクロプロパンから*gem* C–C単結合の二重切断と脱エチレンを経て、ピリドイソインドールが得られることを見出した (Scheme 4)⁷⁾。DFT計算により、本反応の過程ではC–C結合が順次切断されカルベン種が生成していることが強く示唆された。有機合成において、シクロプロパンは一般にC–C単結合の一重切断を経てC3源として利用されるが、本反応の開発によりC1カルベン源として利用する新たな合成戦略を提示することができた。

Scheme 4



[2] 有機ナトリウム化学の開拓 (Na)

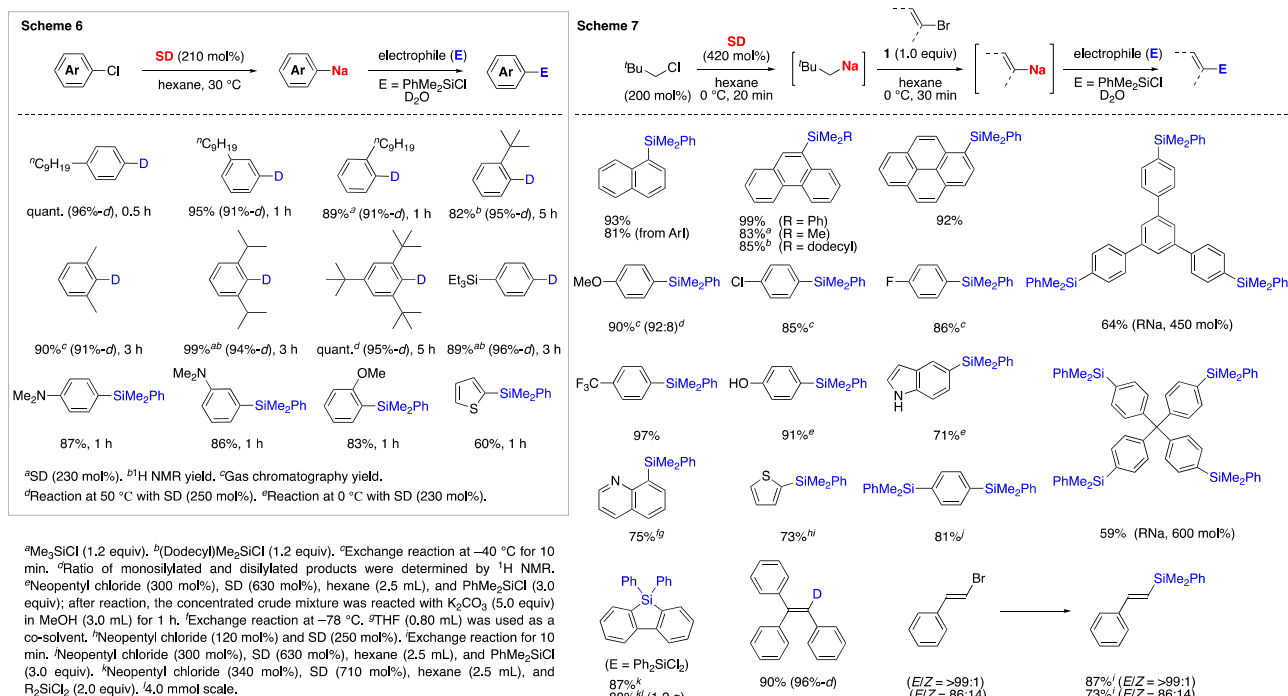
現代有機化学において重要な役割を果たしている有機リチウム化合物は、さまざまな有機物や有機金属化合物を合成するための上流の出発原料として利用されるが、リチウムは希少資源であり資源偏在や価格高騰のリスクを抱える。したがって、1 世紀に渡るリチウムへの依存から脱却し、ナトリウムで代替する社会的意義は大きい。実験室および工業規模で日々消費されるこの身近なリチウム化合物をナトリウム化合物で代替し、ナトリウムを基盤とするサステイナブル有機合成を構築するために研究を開始した。長年リチウムの影に隠れていたナトリウム化学の発展を加速する鍵となるのは、金属ナトリウム分散体 (SD) の利用である^{8,9)}。SD (約 26 wt%) は鉱油中に分散されたナトリウム微粒子 (<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。試薬として市販されており、実験室では空気中で安全にあたかも液体のようにシリンジを用いて精密秤量できる。工業規模でも、指定数量当たりのナトリウム保有可能量が塊状ナトリウムの 40 倍多いといった実用上の利点を有する。2014 年より株式会社神鋼環境ソリューションとの共同研究で、SD を用いた有機ナトリウム化合物の調製法の開発と応用研究を行っている (Scheme 5)。



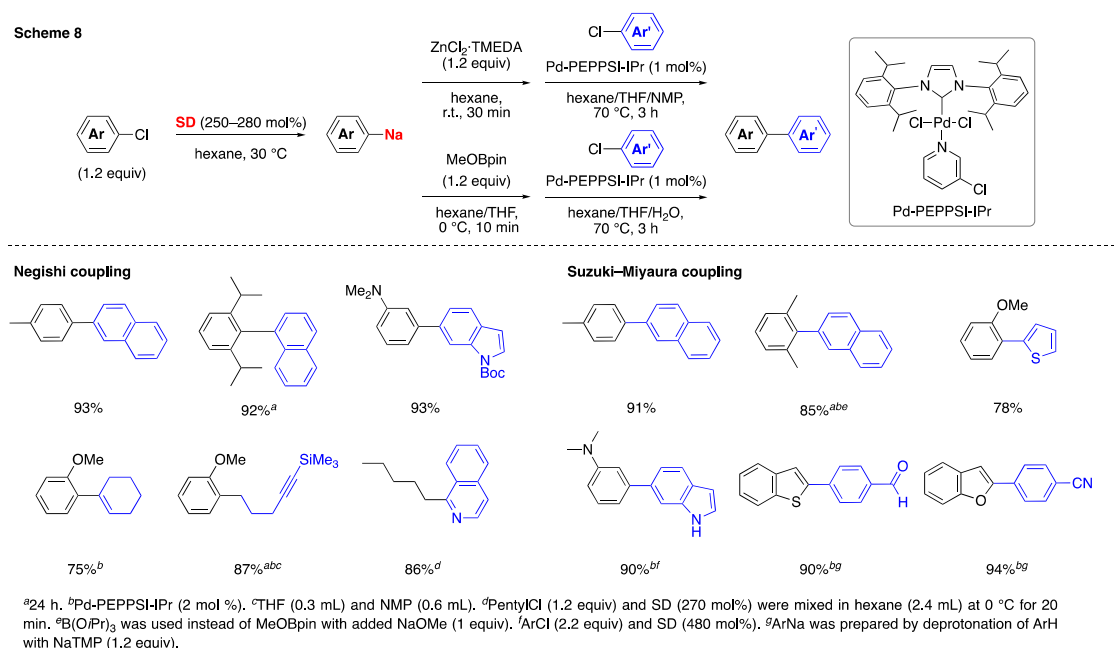
有機ナトリウム化合物の調製^{10, 11, 12)}

有機リチウム化合物の一般的な調製法としては、(A) ArX の金属リチウムによる 2 電子還元、(B) ArX と BuLi によるハロゲン-リチウム交換、(C) リチウム塩基による ArH の脱プロトンがあげられる。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、多種多様な有機ナトリウム化合物を簡便に調製できるようになった (Scheme 5A-C)。調製法 A においては、Nobis、Moormeier らの方法¹³⁾に倣い SD ヘクロロベンゼンを加えると、驚くべきことに、ヘキサン溶媒中室温付近で 5 分も経たないうちにフェニルナトリウムが定量的に生成していることがわかった。この方法の適用範囲を詳しく調べると、他の金属では難しい嵩高い有機金属化合物の調製も、安価であるが一般に低活性な塩化アリールを出発原料にして達成できた (Scheme 6)。一方で、クロロナフタレンや電子不足な塩化アリールに対しては、1 電子還元された中間体が安定過ぎるためか本手法を適用することはできなかった。そこで、調製法 B として臭化アリールを用いたハロゲン-ナトリウム交換反応を検討した。数少ない古い文献では困難とされていたが¹⁴⁾、SD を用いてその場調製した嵩高いネオペンチルナトリウムを用いると副反応を起こさず円滑に進行することを見出し、調製可能なナトリウム化合物のレパートリーを大幅に増やすことができた (Scheme 7)。ジソジオ、トリソジオ、テトラソジオといった複数反応点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対象とする調製法 C では、アルキルナトリウム

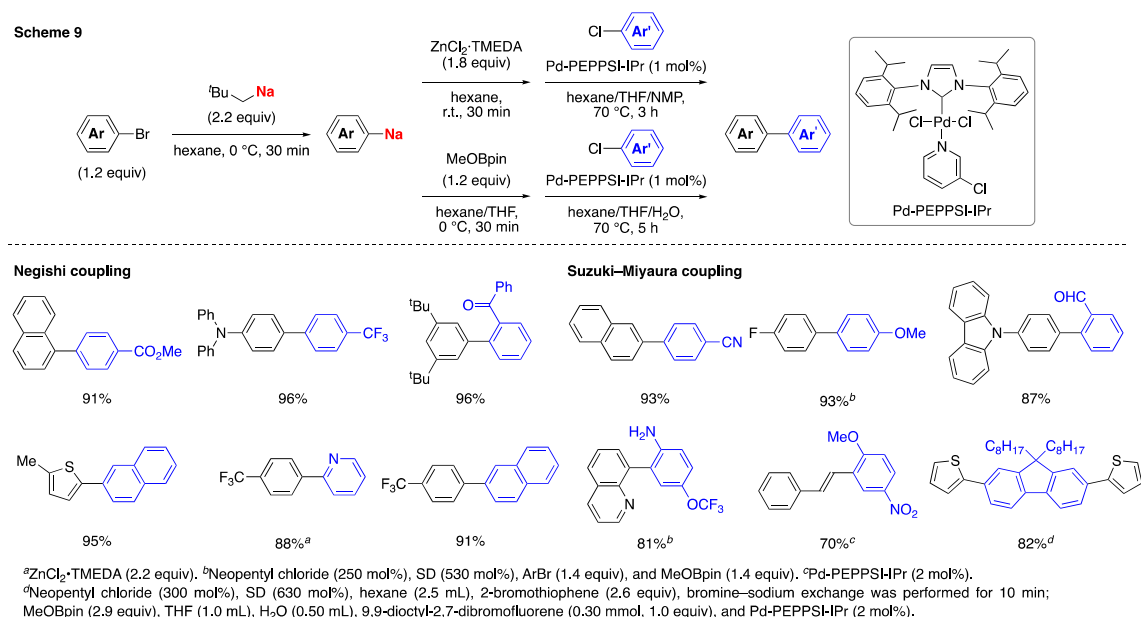
や NaTMP (TMP: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine) を塩基として用いる脱プロトン反応により、対応するナトリウム化合物を調製することができる。



Scheme 8



Scheme 9



本研究を行うにあたりご指導いただいた岡山大学大学院自然科学研究科高井和彦教授、ナトリウム化学へ飛び込むきっかけをいただいた神鋼環境ソリューション村上吉明氏、現所属チーム長である理化学研究所環境資源科学研究センター イリエシュラウレアン博士に深く感謝申し上げます。また、本研究を推進するにあたりお力添えいただいた岡山大学ならびに理化学研究所の学生、研究員の皆様に厚く御礼申し上げます。有機ナトリウム化合物は、魅力的なユビキタス資源であるにもかかわらず、長い間有機リチウム化合物の陰に隠れてほとんど利用されずにきた。この現状を変えるべく、学術的にも重要なナトリウムを基盤とするサステイナブル合成化学の発展、ひいては現センター名でもある環境資源科学の確立へ向けて貢献していきたい。

参考文献

1. a) *Catalysis Without Precious Metals*; Bullock, R. M., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010. b) Bullock, R. M. et al. *Science* **2020**, *369*, eabc3183. c) Vesborg, P. C. K.; Jaramillo, T. F. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 7933.
2. a) Ilies, L.; Asako, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7672. b) Yoshikai, N.; Asako, S.; Yamakawa, T.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 3059. c) Asako, S.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17755. d) Matsubara, T.; Asako, S.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 646. e) Asako, S.; Norinder, J.; Ilies, L.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1481. f) Ilies, L.; Matsubara, T.; Ichikawa, S.; Asako, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13126. g) Shang, R.; Ilies, L.; Asako, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14349. h) Ilies, L.; Ichikawa, S.; Asako, S.; Matsubara, T.; Nakamura, E. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2175.
3. Asako, S.; Ilies, L.; Verma, P.; Ichikawa, S.; Nakamura, E. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 726.
4. Asako, S.; Ishihara, S.; Hirata, K.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9832.
5. a) Krogsgaard-Larsen, N.; Begtrup, M.; Herth, M. M.; Kehler, J. *Synthesis* **2010**, 4287. b) Mahoney, S. J.; Fillion, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 68.
6. Asako, S.; Kobayashi, T.; Ishihara, S.; Takai, K. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 753.
7. Asako, S.; Kobashi, T.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15425.
8. De, P. B.; Asako, S.; Ilies, L. *Synthesis* **2021**, *53*, 3180.
9. SD Super Fine™として東京化成工業、富士フイルム和光純薬、キシダ化学より市販されている。
10. Asako, S.; Nakajima, H.; Takai, K. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 297.
11. Asako, S.; Takahashi, I.; Nakajima, H.; Ilies, L.; Takai, K. *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 76.
12. Asako, S.; Kodera, M.; Nakajima, H.; Takai, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3120.
13. Nobis, J. F.; Moormeier, L. F. *Ind. Eng. Chem.* **1954**, *46*, 539.
14. a) Gilman, H.; Moore, F. W.; Baine, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2479. b) Lidstone, A. G.; Morris, I. A. *Chem. Ind. (London)*, **1958**, 560.
15. Asako, S.; Takahashi, I.; Kurogi, T.; Murakami, Y.; Ilies, L.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2021** doi: 10.1246/cl.210546.

2 型糖尿病治療薬 Alogliptin の不斉合成プロセスの開発とスケールアップ

スペラファーマ (株) 製薬研究本部

○山田雅俊

Development and Scale-Up of an Asymmetric Synthesis Process for Alogliptin

Masatoshi Yamada*

Chemical Research and Development Dept., SPERA PHARMA, Inc.

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-0024, Japan

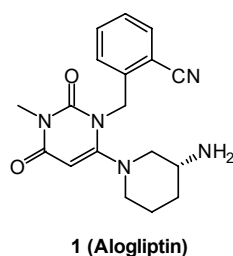
masatoshi.yamada@spera-pharma.co.jp

Alogliptin (**1**) benzoate is a potent, highly selective inhibitor of serine protease dipeptidyl-peptidase IV, approved by US FDA for the treatment of type 2 diabetes. Herein, we report a more cost-effective process that includes ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation followed by Hofmann rearrangement of 2-((6-chloro-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)methyl)benzonitrile (**10**) to introduce a chiral amino moiety at a late stage. Use of an inexpensive and readily available nicotinamide (**6**) for a chiral aminopiperidine core and iodobenzene diacetate (PIDA) under mild and specific conditions allowed us to access **1** with excellent total yield and comparable quality to that manufactured by the original process.

持続可能で多様性と包摂性のある社会を実現するための取り組みとして、様々な持続可能な開発目標 SDGs (Sustainable Development Goals) が設定されている。温室効果ガスの排出量を抑制し、排出された二酸化炭素を回収することで、温室効果ガスの排出量を全体としてゼロにすることを目的とする脱炭素社会の形成やすべての人々に手ごろで信頼でき、持続可能かつ近代的な環境にやさしいエネルギーへのアクセスの確保は、SDGs の取り組みの一つである¹⁾。水素は、二酸化炭素を排出しないクリーンエネルギー源として注目されている。医薬、農薬、香料、有機機能性物質等の人々の豊かで健康な暮らしを支える有機化合物の合成においてもグリーン原料として重要な位置を占めており、極めて魅力的な分子と言える。われわれプロセスケミストにとってもその単純な構造や高い反応性および廃棄物の排出の低さなどから歴史的にも水素ガスを利用する還元反応は多く存在する。中でも、不斉水素化反応はノーベル化学賞の対象となるまでに発展し、現在でも研究者・技術者の英知と探究心により、常に進歩を続けている。

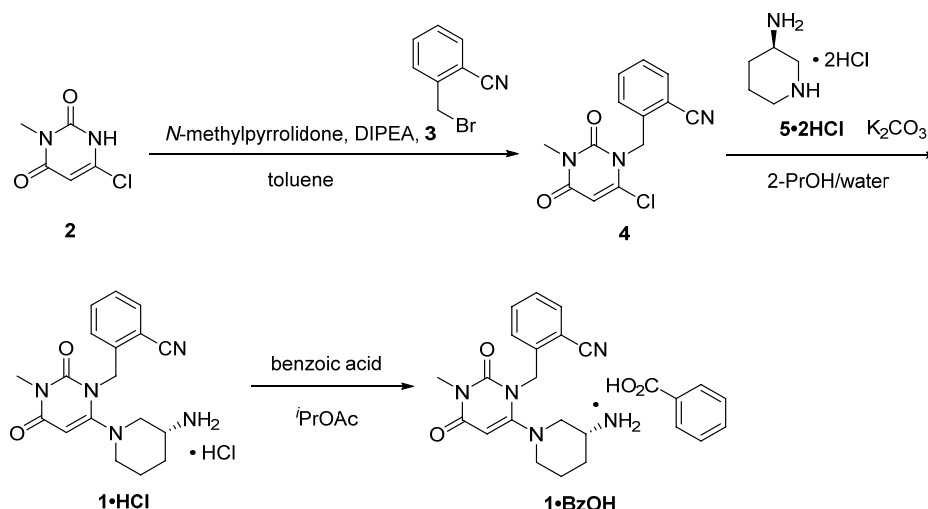
スペラファーマは、武田薬品工業株式会社の CMC 部門を源流とする会社であり、その特徴ある技術のひとつである触媒的不斉水素化反応も武田薬品時代から継続して医薬品のプロセス研究に応用されており、多くの実績を残している²⁾⁻⁶⁾。今回の発表では、2 型糖尿病治療薬として世界で多く処方されている武田薬品創製の dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) 阻害剤 Alogliptin (**1**, Scheme 1) の不斉合成プロセスの開発について解説する⁷⁾。

Scheme 1. Chemical Structure of Alogliptin (1)



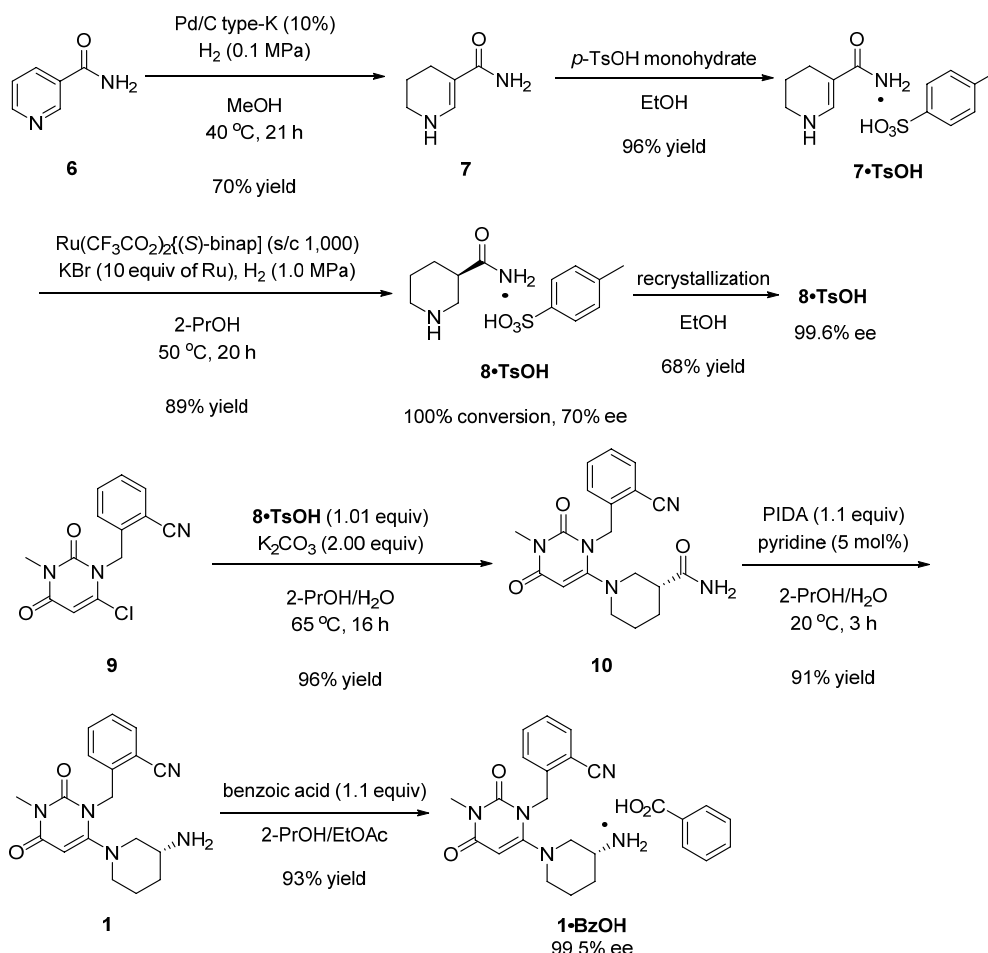
Alogliptin のオリジナル合成プロセスを Scheme 2 に示す。6-chloro-3-methyluracil (**2**)を出発原料として、塩基性条件下、 α -bromotoluoylnitrile (**3**)で *N*-アルキル化し **4** を得て、つづいて光学活性な (*R*)-3-aminopiperidine (**5**)と反応させて **1** の骨格を形成、塩酸塩として単離した後に安息香酸塩に塩交換させて、原薬の **1・BzOH** を取得している⁸⁾。本法は、上市するまでに様々な改良を経て洗練された堅牢性の高い合成法であるものの、原材料構成比の約 70%を占める **5** を用いていることが製造コスト削減の観点から課題であった。

Scheme 2. Original Synthetic Process of Alogliptin (1) Benzoate



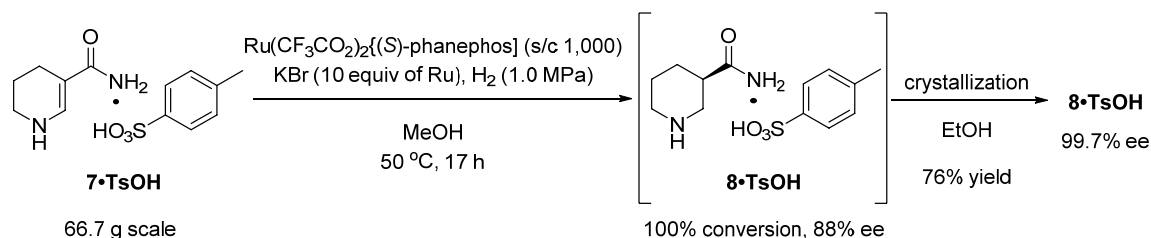
そこで、安価な原料である nicotinamide (**6**)を用いる不斉合成を立案し開発した (Scheme 3)。はじめに、**6** をすでに知られている⁹⁾古典的な方法の Pd 触媒による接触水素化反応に付し部分還元体 **7** を取得した。ラセミの過還元体 (**8**)を抑制し原料 (**6**)を消費させるには、不均一系の気液反応であるため実験装置や製造設備に合わせた攪拌速度、反応時間および水素圧の設定が重要であった。結果的に **6/7/8** の比率が 1/77/22 の反応液を得て純粋な **7** を取得し、乾燥させることなくエタノール中でトシル酸塩化させて収率 67%で **7・TsOH** を単離した。トシル酸塩化している理由は、後述するが次工程の不斉水素化反応の添加剤としてトシル酸が反応促進に有効であったことと **7** の純度を高くすることで夾雑物による触媒の被毒を防ぎ低触媒量を実現させるためであった。

Scheme 3. Overall Scheme of the Developed Synthetic Route to **1·BzOH**



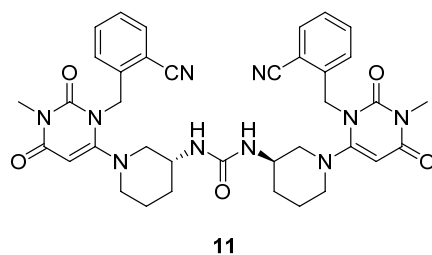
7 の不斉水素化反応の検討において、メタノール中で水素圧 1 MPa、50℃、20 時間の条件において $\text{RuCl}_2\{(R)\text{-binap}\}(\text{dmf})_n$ を触媒とした時に s/c 20 の触媒量で反応変換率が 39%、-59% ee の光学純度であった。添加剤のスクリーニングを実施し 1 当量のスルホン酸系の添加剤が有効で $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の場合、100%変換率、-70% ee の光学純度でありこれを最適とした。さらに不斉配位子のスクリーニングの結果、 $\text{RuCl}_2\{(R)\text{-phanephos}\}(\text{dmf})_n$ が -86% ee の光学純度を達成した。触媒の合成が容易で安定性が高い¹⁰⁾とされる $\text{Ru}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\{(S)\text{-phanephos}\}$ に触媒を変更したところ同等の成績を与え、同触媒に有効とされる¹⁰⁾ハライド源として KBr を添加することでより触媒が活性化し s/c 1,000 を達成した (Scheme 4)。しかしながら、当初の目的であるコスト削減の見地からは、不斉配位子の (S)-PHANEPHOS が高価であったため、約 20%程度のエナンチオ選択性が劣るものの同条件で反応を完結させた比較的安価で入手容易な $\text{Ru}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\{(S)\text{-binap}\}$ を最適な触媒とした。基質の安定性の面から反応溶媒をイソプロピルアルコールに変更し **7·TsOH** 50 kg スケールの不斉水素化に成功した。幸いにも生成物 **8** は、光学活性酸を使用することなく添加剤の TsOH との塩化・晶析のみで光学純度を向上させ、光学的に純粋な **8·TsOH** を取得することが可能で低コスト製造法の確立に大きく貢献した。本現象については、ラセミ体 **8·TsOH** が conglomerate を形成していることで優先晶出が起きているのではないかと考えている。

Scheme 4. Asymmetric Hydrogenation of **7·TsOH** with $\text{Ru}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\{(\text{S})\text{-Phanephos}\}$ at s/c 1000



検討の当初は、方法論として既に存在する¹¹⁾ **8** から **5** に導こうとしたが、保護脱保護が必要であり、工業的なプロセスとして確立することが困難でコストメリットにも直結しないと考え、**5** の代用に **8·TsOH** を用いることとした。**9** との反応は従来の反応条件を踏襲して 96% の高い収率で容易に合成が可能であった。**9** の Hofmann 転位条件検討においては、NaOBr や NaOCl と比較してやや高価な酸化剤となるが iodobenzene diacetate (PIDA) がほぼ定量的に **10** を与え、最適な酸化剤として採用した。唯一、品質設計上の課題として dimer (**11**) (Scheme 5) の制御に工夫が必要であったが、触媒量のピリジンの添加が有効であり、反応系中では 4% 未満に抑制できた。**1** をフリー体として 91% 収率で単離後に安息香酸塩化し、**1·BzOH** を 93% で得た。得られた **1·BzOH** の品質は、所望の目標値を満足し懸念された **11** も 50 g スケールの 3 回の実験において **1·BzOH** 中 0.07 area% 以下に抑えられた。水素化で用いた Pd および Ru の **1·BzOH** 中の含有量もそれぞれ、検出限界未満、3 ppm 以下であり品質を満足した。開発した Alogliptin の不斉合成プロセスは、当時の原材料費基準で約半分のコスト削減効果が見込まれた。

Scheme 5. Chemical Structure of Dimer (**11**)



低分子医薬品市場は、縮小傾向にあるとされているが 2021 年 6 月に REPORT OCEAN が発行した新しいレポート¹²⁾によると、世界の低分子医薬品有効成分 (API) 市場は、疾患の増加、低分子 API を製造する企業の発展、製造分野における技術開発の進展、COVID-19 パンデミックに伴う医療費の急増などにより、2020 年から 2027 年にかけて年率 7.3% で成長し、2027 年には 2662 億ドルに達すると予測されている。プロセス化学 (有機合成化学) を駆使して良薬を安価かつ大量に製造できる合成法を追求することは未だに世界規模で有意義なことであり、その技術に磨きをかけ各製薬企業や研究機関での革新的な医薬品開発の一翼として貢献していきたいと考えている。

謝辞

本発表で紹介した研究は、筆者も所属した当時の武田薬品工業株式会社 製薬研究所の多くの研究者によって成し遂げられたものである。ここに深く感謝いたします。

引用文献

- 1) <https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oda/sdgs/about/index.html> (外務省ホームページ)
- 2) Yamada, M.; Azuma, K.; Yamano, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3364–3367. (Selected by the Editorial Board of Synfacts; *Synfacts*, **2021**, *17*, 0767, *SYNFACT of the month*, Free Access)
- 3) Yamada, M.; Kato, T.; Ikemoto, T.; Yamano, M. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1074–1079.
- 4) Yamada, M.; Usutani, H.; Ito, T.; Yamano, M. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 535–547. (Selected by the Editorial Board of Synfacts; *Synfacts*, **2019**, *15*, 0843)
- 5) Yamada, M.; Goto, M.; Konishi, T.; Yamashita, M.; Kondo, Y.; Yamano, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2017**, *75*, 432–440.
- 6) Goto, M.; Konishi, T.; Kawaguchi, S.; Yamada, M.; Nagata, T.; Yamano, M. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1178–1184.
- 7) Yamada, M.; Hirano, S.; Tsuruoka, R.; Takasuga, M.; Uno, K.; Yamaguchi, K.; Yamano, M. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 327–336. (Selected by the Editorial Board of Synfacts; *Synfacts*, **2021**, *17*, 0598)
- 8) Feng, J.; Gwaltney, S. L.; Stafford, J. A.; Zhang, Z. WO 2005095381 A1.
- 9) Quan, P. M.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *25*, 2487–2490.
- 10) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441–4444.
- 11) Mori, K.; Nishiyama, A.; Nojiri, M.; Taoka, N. WO 2008102720 A1.
- 12) <https://www.atpress.ne.jp/news/261508>

固体メカノケミストリー -有機合成の刷新を目指して-

北海道大学大学院工学研究院
北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)
○久保田浩司

Solid-State Mechanochemistry -Toward Innovation of Organic Synthesis-

Koji Kubota*
Division of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Hokkaido University
Institute for Chemical Reaction Design and Discovery (WPI-ICReDD), Hokkaido University
Kita 13 Nishi 8, Sapporo 060-8628, Japan
kbt@eng.hokudai.ac.jp

In recent years, solid-state organic reactions using ball milling have come to the forefront of organic synthesis as cleaner and sustainable synthetic alternatives to conventional solution-based approaches. In addition to the environmental benefits, solid-state mechanochemistry potentially enables access to novel chemical space that has reactivities and selectivities different from those of conventional solution-based reactions. In this context, our group has focused on the development of conceptually new organic transformations based on solid-state reaction environment from 2018. In this presentation, I'll talk about our recent achievements as well as the great potential of solid-state mechanochemistry for innovation of organic synthetic chemistry.

はじめに

現代社会の豊かで便利な生活は、有機合成化学によって得られる医薬品、高分子材料や有機電子材料などに代表される多様な有機化合物によって支えられている。現代の有機合成化学では、まず反応させたい化合物を、有機溶媒に溶解させて化学反応を行うことが一般的である。溶液中では、化合物が十分に拡散するため基質同士が接近しやすく、反応が適切にコントロールされると「信じられて」いる。しかし、反応総重量の 80%から 90%を占めると言われている溶媒は、そもそも反応の物質収支には含まれない無駄な存在であり、製造コストの上昇、環境負荷や廃棄物増大の大きな要因となっている。また反応体積の大部分を有機溶媒が占めるため、目的物質の生産量に対して反応装置が大きくなる傾向があり、特に大規模な化学合成プロセスにおいて、設備コストや管理コストが大幅に増大する。このような問題に加え、反応に溶媒を用いることが前提となっているために、これまでの有機合成化学が、溶媒に溶けない基質を扱いづらいという問題も大きい。特に、近年求められている高性能有機電子材料では、大きなパイ平面構造に由来した分子間相互作用により溶解

性が低下する場合がよく見られ、溶媒を用いた合成が難しくなる傾向がある。有機溶媒を用いずに基質のみを直接反応させる方法がもしあれば、上述の問題の解決やこうした材料の開発に理想的であると考えられるが、固体の低い混合効率や再現性の懸念から多くの場合避けられている。

近年、ボールミルという粉砕機を用いたメカノケミカル合成が、新しい有機合成手法として注目を集めている。ボールミル自体は古くから無機合成等にご利用されてきたが、有機合成への本格的な応用は最近である。ラボスケールではミキサーミルがよく用いられており、金属製のボール(多くの場合ステンレス製)を反応基質や触媒、量論反応剤とともに直接ジャーに入れ、素早く左右に振動し機械的に強く攪拌することで、溶媒を用いずに高い反応効率を実現している。また、反応スケール

が大きい場合は、遊星ボールミルやドラム式ボールミルもよく用いられる。メカノケミカル合成は幅広い有機反応に応用が検討されており、比較的高度な触媒反応も実施できることが報告され始めている。しかしながら、固体の化合物同士の反応、すなわち固体反応の場合にはしばしば反応効率が低く、溶液反応系の代替になるとは考えられていないのが現状である。

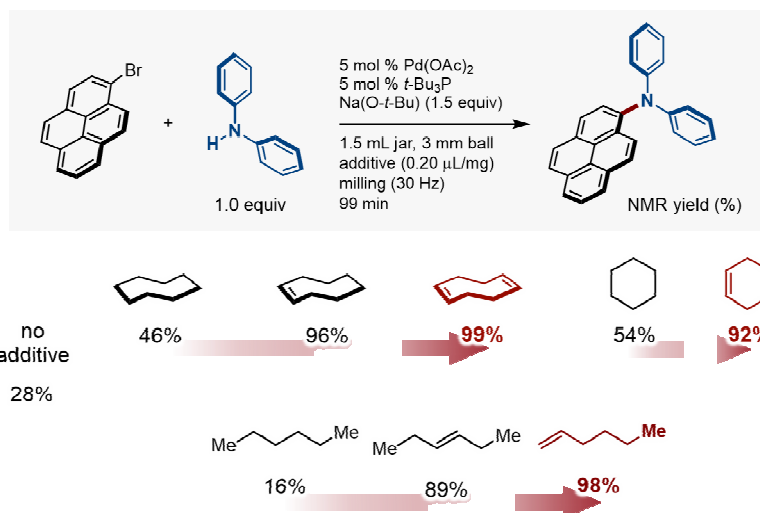


このような背景のもと、我々は触媒系を「有機固体反応向け」にデザインし直し、高効率な固体反応を開発することができれば、従来の溶液反応の様々な課題を解決できる上、新しい反応性や選択性、不溶性化合物の化学変換なども達成できる新たなプラットフォームを創出できるのではないかと考えた。本講演では、我々のメカノケミストリーについて、最新の成果¹⁻⁹⁾について紹介する。

固体クロスカップリング反応の開発^{1,3,5)}

種々のパラジウム触媒によるメカノケミカルクロスカップリング反応はすでに報告例がいくつか知られている。しかし、固体の基質同士を直接混合して反応させる、いわゆる固体クロスカップリング反応の報告は非常に少なく、電子的に活性なハライドを用いた例などに限定されていた。このように、我々がメカノケミストリーの研究に着手した当初、固体クロスカップリング反応は未開拓の研究領域と言える状況であった。様々な芳香族化合物を構築可能なクロスカップリング反応は、医薬品の 20%以上、液晶や有機 EL、高分子材料などの多くの有機機能性材料の合成に利用されており、膨大な経済効果を生んでいる。従来のクロスカップリング反応は、ほぼ全て有機溶媒を用いて実施されているため、無溶媒で固体のままで行えるクロスカップリング反応の開発は、大きな社会的インパクトを与えるものと期待される。さらに、固体という反応場に由来する新しい反応性や選択性、新触媒の探索という学術的興味の観点からも、固体クロスカップリング反応の開発は着手すべき研究テーマであると考えた。

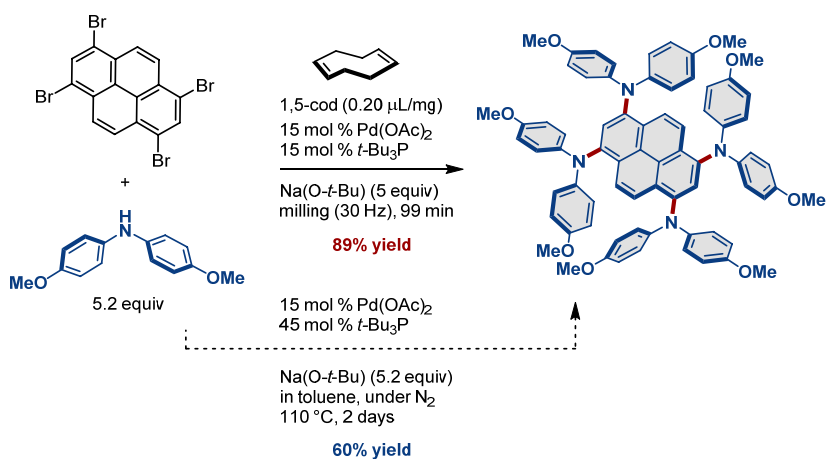
パラジウム触媒によるアリールハライドとアミン求核剤とのクロスカップリング反応、いわゆる **Buchwald-Hartwig** アミノ化反応は、医薬品や機能性材料のコア骨格である芳香族アミン類を合成する上でもっとも重要な反応のひとつである。一般的な **Buchwald-Hartwig** アミノ化反応は溶媒を用いて溶液系で行うことが一般的であるが、固体状態で進行する **Buchwald-Hartwig** クロスカップリング反応は検討さ



れていなかった。まず初めに我々は Pd(OAc)₂/tBu₃P 触媒系を用いて固体 **Buchwald-Hartwig** アミノ化反応を検討したところ、対応する生成物が得られたが、収率は非常に低かった。この固体 **Buchwald-Hartwig** カップリングの効率を向上させるため、種々の添加剤を検討した。その結果、1,5-シクロオクタジエン(1,5-cod)を少量添加することで、劇的に反応が加速されることを見出した。その他のアルケン化合物を添加しても反応性が向上する一方、対応するアルカン化合物を添加しても同様の劇的な加速効果は見られなかったことから、アルケン官能基が重要であることが示唆された。

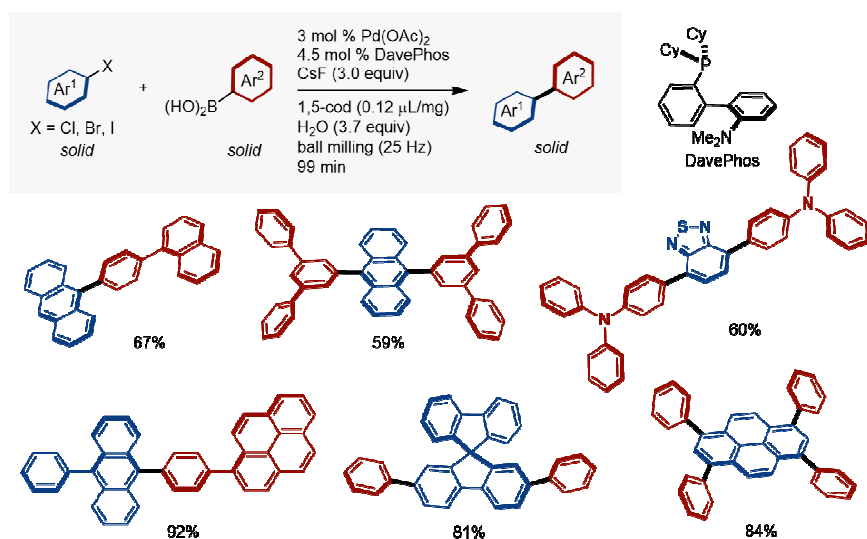
この反応は幅広い固体のアリールハライド、ジアリールアミンに適用可能であり、短時間で簡便に多様なトリアリールアミン骨格の構築が可能である。特に、難溶性の多環芳香族化合物やポリフィリンを用いた場合においても、反応速度は低下せずに対応する生成物を与えた。また、用いるジャーやボールのサイズを大きくすることで、グラムスケールでも問題なく反応が進行した。

この固体クロスカップリング反応の有用性を示すために、ペロブスカイト型太陽電池ホール輸送材料の一つの固相合成を検討した。従来の合成では、難溶性の出発原料を用いているため、溶液系によるクロスカップリング反応の効率は低く、高温・長時間を要する。一方、我々が開発した固体クロスカップリングの条件では、難溶性の基質であっても 99 分間以内に反応が完結し、目的の生成物を高収率で与えた。



1,5-cod を添加したことによる反応加速効果は、固体の基質同士を反応させるメカノケミカル鈴木-宮浦クロスカップリング反応でも確認された。液体のアリールハライドと固体のアリールボロン酸とのメカノケミカル反応は、Pd(OAc)₂/DavePhos 触媒系を用いることで円滑に進行したが、固体のアリールハライドを基質とした場合は反応が遅く、低収率で目的のカップリング生成物を与えた。

ここに少量の 1,5-cod を添加したところ、固体 Buchwald-Hartwig カップリングと同様に反応が劇的に加速し、目的の生成物を定量的に与えることを見出した。この場合も同様に、対応するアルカンを添加しても同様の加速効果は見られなかったことから、アルケン官能基が重要であることが示唆された。開発した固体クロスカップリング反応は、市販



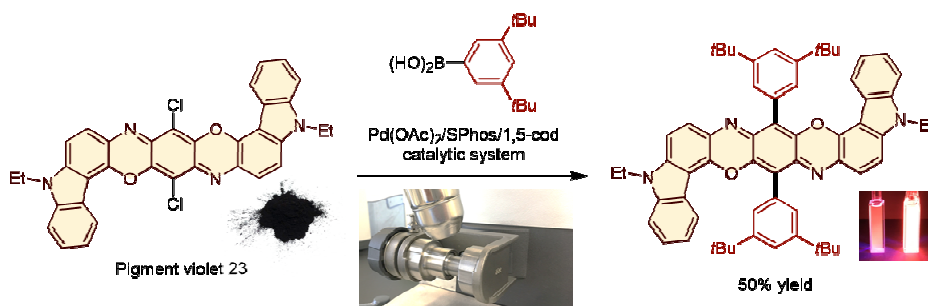
で入手容易なパラジウム触媒系存在下、アリールクロライドを含む多様な固体のアリールハライドと固体のアリールボロン酸を用いることができ、短時間で反応が完結した。また、通常不活性ガス下で実施することが必要な溶液系の反応と比べ、この反応はすべての実験操作を空気下で行うことが可能であることも利点のひとつである。

不溶性化合物を基質とした固体反応の開発⁷⁾

膨大な数の有用な有機合成反応がこれまで開発されてきたが、それらのほとんどは有機溶媒を用いて溶液状態で行われている。したがって、出発原料が有機溶媒に溶けない場合、基本的に化学反応を実施することはできない。この「溶解性問題」は、現代の有機合成化学のボトルネックであり、人類が手にすることのできる分子の構造多様性が大幅に制限されている。この問題に対して、原料の溶解性を向上させるために長いアルキル鎖を基質に導入する方法がよく用いられているが、本質的に不要な置換基の影響により望みの物性が得られない場合がある。また、溶解性の低い出発原料を避けるために、多段階の合成ステップを経て目的物を合成する場合もあるが、コストや廃棄物の観点で無駄が多い。したがって、基質の溶解性に左右されない新しい固体有機合成手法を開発することができれば、100 年近く続いた有機化学における大きなブレークスルーとなり、未踏の分子骨格の構築と新しい機能性有機分子材料の開発が加速することが期待される。

ボールミルを用いた固体メカノケミカル反応では、結晶性の高い固体基質を用いた場合、しばしば目的の反応が進行しないことが知られている。

我々が開発した固体クロスカップリング反応も例外ではなく、結晶性の高い π 共役系化合物や色素・顔料を基質に用いた場合、まったくカップリ



Ball milling at high temperature

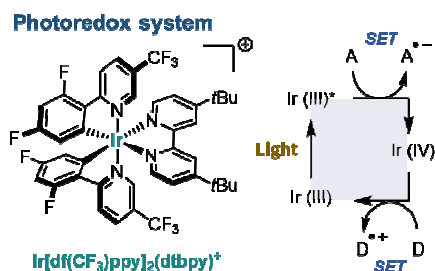
ング反応が進行しなかった。そこで我々は、温度可変ヒートガンを外部からあてながらボールミルを行う「加熱ボールミル法」を独自に確立し、固体鈴木-宮浦カップリング反応の高速化を検討した。その結果、室温ボールミル条件ではまったく基質として利用できない難溶性顔料のアリール化が進行することを見出した。さらに溶液系反応に適用できない不溶性化合物の固体クロスカップリング反応も、加熱ボールミル条件を用いることで進行することがわかった。このアプローチは、有機合成における「溶解性問題」を解決する具体的な手段となることが期待される。

圧電材料を用いたメカノレドックス反応の開発^{4,6)}

圧電材料は、機械的な圧力やひずみを与えられると、その表面に瞬間的に電気が発生する。この場合に発生する電気を、特にピエゾ電気と呼ぶ。この古くから知られている現象は、現在では極めて多様な分野にわたって使用されている。例えば、身近な日常生活の中ではガスコンロやライターの着火の際に圧電効果が利用されている。またマイクやスピーカーなどの生活用品から、AFM のナノ駆動機構など先端的な機器にも活用されている。圧電材料は幅広い応用が知られているが、それらを有機合成反応に応用した例はほとんどなかった。そこで我々は、ボールミル反応に圧電材料を加えることで、系中で発生するピエゾ電気を有機分子の酸化還元反応に使えないかと考えた。このアプローチは、これまで合成化学者がほとんど利用してこなかった機械的な力を駆動力とする新しいカテゴリーの反応であり、開発する意義は大きいものと考えた。

このアプローチと原理上類似したコンセプトとして、すでにフォトレドックス反応が知られている。これは光照射により光触媒を励起し、発生した励起種からの一電子移動を利用することで、有機分子のレドックス反応を行うことができる。フォトレドックス反応は、世界中で研究が盛んになっており、従来の方法では達成困難な分子変換反応が次々と報告されている。この「光エネルギー・光触媒」の組み合わせに

よるフォトレドックス反応をヒントにし、我々は「機械的エネルギー・圧電材料」の組み合わせによるメカノレドックス反応を開発できないかと考え、研究に着手した。



最初のモデル反応としてアリールジアゾニウム塩を用いた C-H アリール化反応に着目した。この反応では、フォトレドックス触媒によってアリールジアゾニウム塩の一電子還元が進行し、窒素の放出を伴ってアリールラジカルが生成する。生成したラジカルが芳香族化合物に付加することで C-H アリール化が進行する。アリールジアゾニウム塩の還元電位は比較的低いため、メカノレドックスで検討する最初の反応としてこれを選択した。様々な検討の結果、圧電材料としてチタン酸バリウム(BaTiO₃)をボールミル反応に用いると、アリールジアゾニウム塩が一電子還元され、アリールラジカルが生成することを見出した。この反応にフランなどのヘテロ芳香族化合物を加えることで、アリールラジカルをトラップし、対応する C-H アリール化体が良好な収率で得られた。

ペースト状グリニャール試薬の調製と固体反応への応用⁹⁾

グリニャール試薬は、1900年に初めてその合成が報告されて以降、有機合成において最も重要な反応剤として幅広く利用されている。一般的にこの試薬の調製は、有機溶媒を用いて有機ハロゲン化合物とマグネシウム片を混合する方法で行われている。これは確立された方法であるものの、実験操作が煩雑であることや、有機溶媒由来の廃棄物や毒性、安全性を懸念する必要があった。

本研究では、有機ハロゲン化合物とマグネシウム片に対し、ごく少量の有機溶媒を添加してボールミルで粉砕すると、短時間で簡便に効率良くグリニャール試薬を合成できることを見出した。この合成法は容器内の水分や酸素の影響を受けにくく、高純度の有機溶媒を用いる必要がない。この方法で合成したグリニャール試薬はペースト状であり、有機溶媒に溶かさずにそのまま様々な有機合成反応に使用できた。これに加えて、有機溶媒に溶けにくく、従来の溶液合成では扱いにくい有機ハロゲン化合物を用いても、目的のグリニャール試薬の合成が可能であった。



おわりに

ボールミルを有機合成に応用することで、固体という反応場、そして機械的な力を活用した新しい反応設計が可能となった。また、溶解性の観点から適用できなかった不溶性化合物の官能基化を達成する上で、ボールミルによる固体反応は具体的な手段を提供するものと考えられる。今後、固体メカノケミカル反応の合理的な設計指針の確立と従来の溶液反応では実現困難な画期的な選択的分子変換反応の開発が期待される。さらに工業スケールでの固体合成へと展開されることで、安全で環境負荷が小さい革新的な物質生産手法として確立されていくことが期待される。

リファレンス

- 1) Kubota, K.; Seo, T.; Koide, K.; Hasegawa, Y.; Ito, H. *Nature Commun.* **2019**, *10*, 111.
- 2) Kubota, K.; Takahashi, R.; Ito, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5837.
- 3) Seo, T.; Ishiyama, T.; Kubota, K.; Ito, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8202.
- 4) Kubota, K.; Pang, Y.; Miura, A.; Ito, H. *Science* **2019**, *366*, 1500.
- 5) Seo, T.; Kubota, K.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9884.
- 6) Pang, Y.; Lee, J. W.; Kubota, K.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 22570.
- 7) Seo, T.; Toyoshima, N.; Kubota, K.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6165.
- 8) Kubota, K.; Toyoshima, N.; Miura, D.; Jiang, J.; Maeda, S.; Jin, M.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16003.
- 9) Takahashi, R.; Hu, A.; Gao, P.; Gao, Y.; Pang, Y.; Seo, T.; Jiang, J.; Maeda, S.; Takaya, H.; Kubota, K.; Ito, H. *Nature Commun.* **2021**, *accepted*.

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。

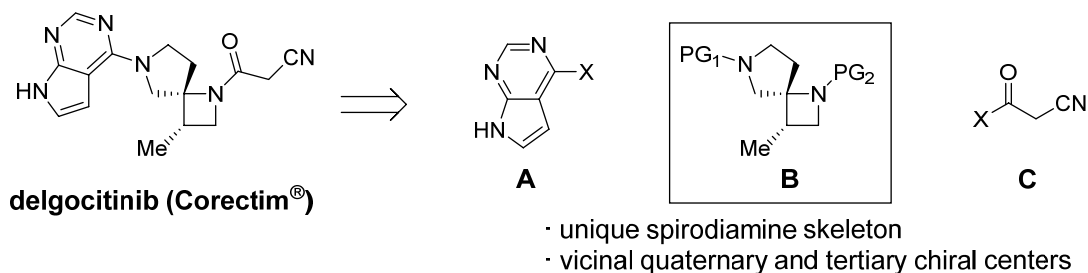
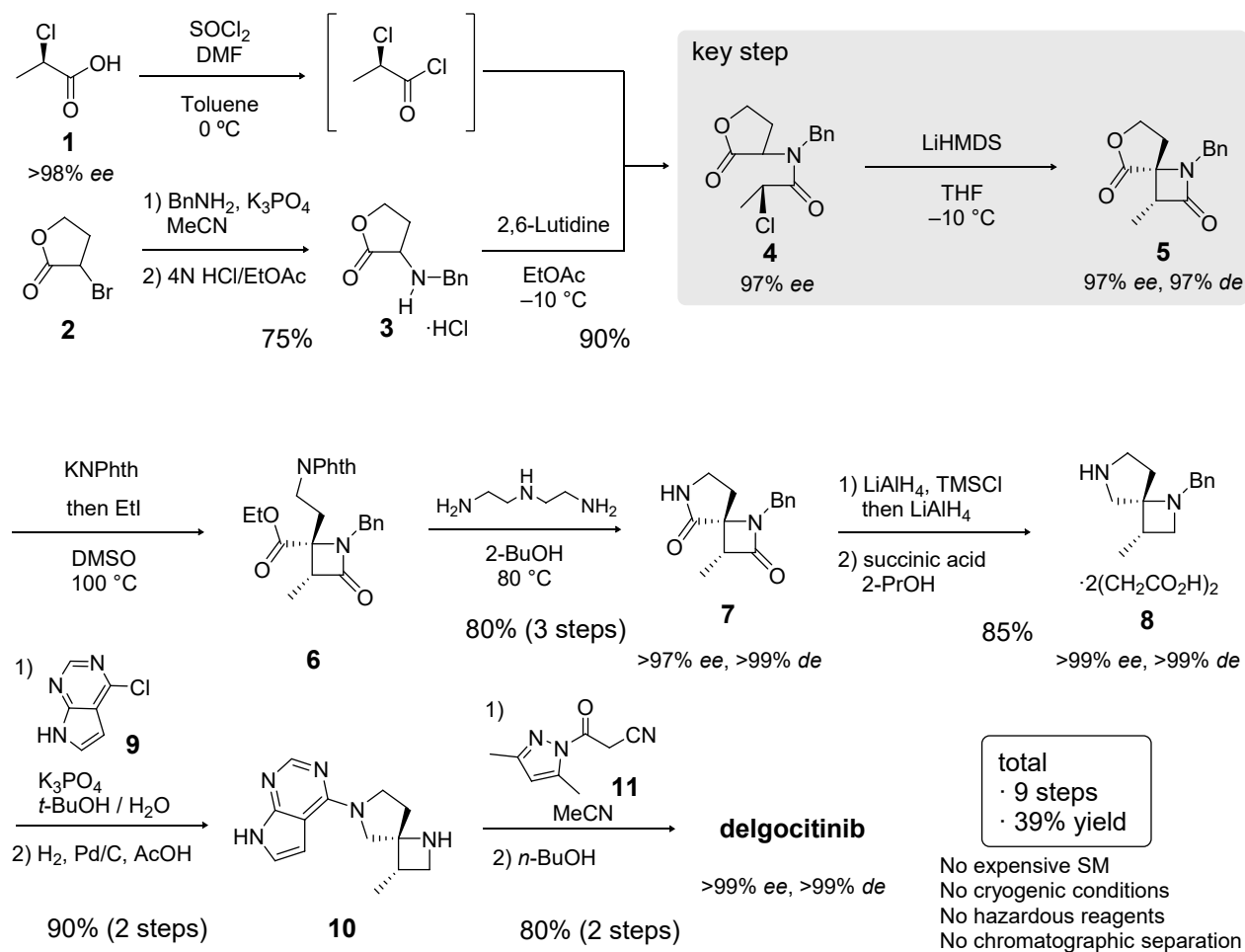


Figure 1

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一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 LiAlH₄ 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.

金属ナトリウム分散体を利用したナトリウム化の反応熱測定

および温和な Birch 還元

¹ (株) 神鋼環境ソリューション 技術開発センター, ² 理研 CSRS, ³ 岡山大学院自然
○坪内源¹・村上吉明¹・高橋一光²・イリエシュ ラウレアン²・浅子壮美^{2,3}・高井和彦³

Heat of reaction measurement for sodiation and mild Birch reduction using sodium dispersion

Gen Tsubouchi,*¹ Yoshiaki Murakami,¹ Ikko Takahashi,² Laurean Ilies,² Sobi Asako,^{2,3} Kazuhiko Takai³
¹Kobelco Eco-Solutions Co.,Ltd., ²RIKEN Center for Sustainable Resource Science, ³Okayama University
¹4-78, 1-chome, Wakinohama-cho, Chuo-ku, Kobe 651-0072, Japan,
²2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan,
³3-1-1 Tsushimanaka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan
murakami.yoshiaki-3@kobelco.com, sobi.asako@riken.jp, ktakai@cc.okayama-u.ac.jp

Organolithium compounds are versatile reagents for organic synthesis and are widely used both in laboratory and industry. In the face of potential risks associated with lithium, which is not abundant and unevenly distributed globally, we have been exploring organosodium chemistry using sodium dispersion (SD) as a sustainable alternative to lithium. We report here the methods for the preparation of organosodium compounds using SD, and mild Birch reduction using an SD/DMI composite.

現代有機合成に欠かすことのできない有機リチウム化合物と比べて、有機ナトリウム化合物はほとんど普及していない。主な理由として次のことが考えられる。まず、容易に入手できる BuLi や PhLi に対応する BuNa や PhNa といった反応剤が市販されていない。広く流通している塊状の金属ナトリウムは空气中で容易に酸化されるため灯油中で保管する必要がある、秤量を正確に行うのは困難である。また、金属塊のままでは反応場である金属表面の面積（比表面積）が小さく、表面も酸化されやすく反応性に乏しい。そのため、必要に応じてナイフで金属ナトリウムを細かく切るなどの操作が必要となり実験が煩雑になる。さらに、上記理由から金属ナトリウムを過剰量使用することが一般的であり、余剰の金属ナトリウムを後処理する危険性を伴う。幸いにして金属ナトリウムの融点が 97.8 °C であるので、工業規模では溶融させて反応槽に投入することが可能であるが、高温条件が必須であるため、副反応と暴走反応に留意する必要がある。

一方、神鋼環境ソリューションでは有害なポリ塩化ビフェニル (PCB) を無害化する薬剤として金属ナトリウム分散体 (SD) を開発した^{1,2)}。SD は数 μm に微粒子化した金属ナトリウムを鉱物油中に分散させたものである。ナトリウムの微粒子が鉱物油でコーティングされているため、空气中

の酸素や水分との反応が穏やかであり、消防法では危険物第四類第三石油類に分類される。また、鉱物油は有機溶媒中に容易に溶解し、反応系中で微粒化したナトリウムは反応系中に素早く分散するため、上述した金属ナトリウムと比較し反応性が高い。常温でシリンジや配管から供給可能であるため操作性にも優れる。今回、この SD を用いて種々の化合物をナトリウム化した際の反応熱を実験的に求める方法の開発を行うとともに、アンモニアフリーで行える温和な Birch 還元反応を見出したのでこれらを報告する。

1. SD を用いたナトリウム化の反応温度測定

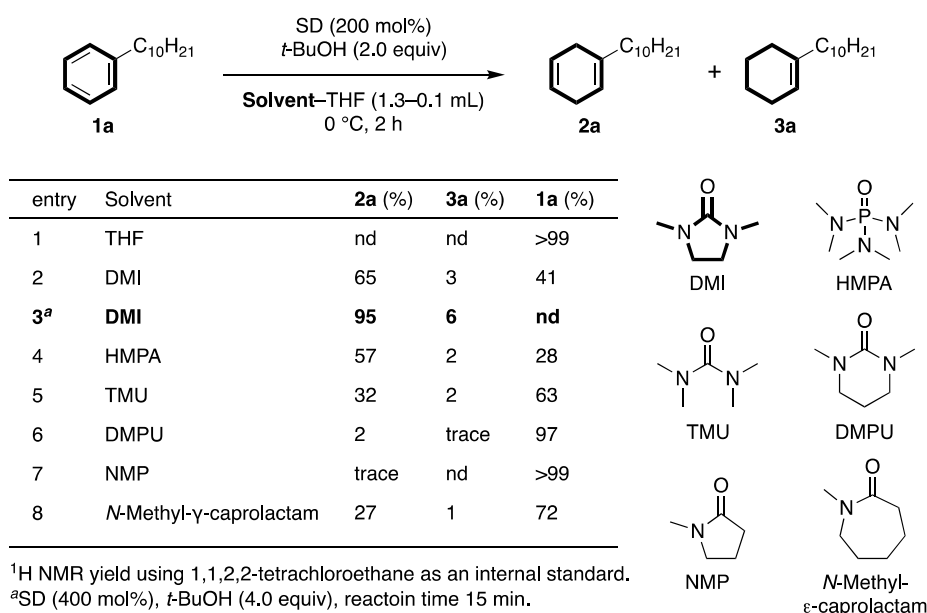
製造プロセスを設計するにあたり反応熱の抜熱条件を把握しておくことは、プロセスの FS やヒートバランスを概算する上で重要である。金属ナトリウムを用いた反応は均一に完結しないことから、その反応熱測定は難しい。一方、SD を用いることにより反応を均一に行うことができるようになる。また、液体のように扱うことができるため、シリンジポンプなどで一定の速度で反応系に投入することができる。このことから、ナトリウム化の反応熱を比較的正確かつ簡便に測定できることが期待される。4-クロロトルエンおよびスチルベンを反応基質として用い、ナトリウム化の反応熱を測定した結果を下表に示す。4-クロロトルエンと SD との反応は 4-トリルナトリウムに加えて NaCl の生成を伴うため、Na あたりの発熱量がスチルベンとの反応より大きかった。

No.	基質	溶媒	Na あたり発熱量(kJ/mol)
1	4-クロロトルエン	ヘプタン	167.8
2	スチルベン	THF	78.0

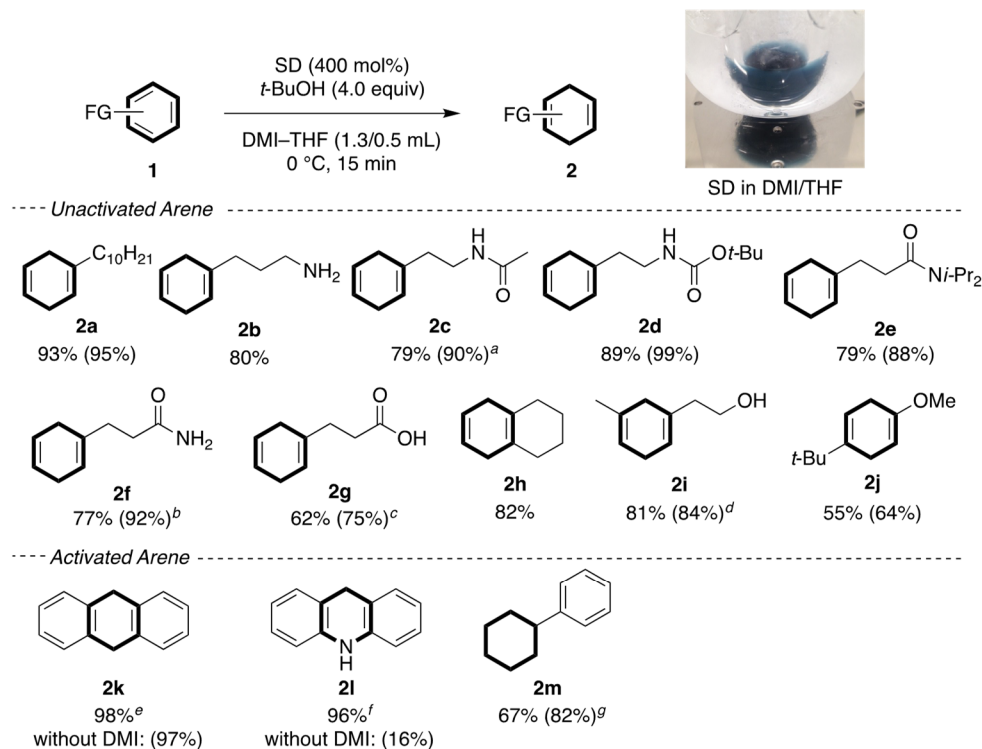
2. アンモニアフリーで行える温和な Birch 還元反応³⁾

1944 年に Birch により報告された Birch 還元反応は、アンモニア溶媒中に溶解させたアルカリ金属を用いて、芳香族化合物の部分水素化生成物である 1,4-シクロヘキサジエン類を与える有用な反応である。しかしながら、有毒なアンモニアを極低温で使用する必要があることが工業化への障害となっている。これまでに様々な改良法が報告されており^{4,5,6,7,8)}、なかでも、SD とクラウンエーテルを用いる方法が、アンモニアを用いず穏和な条件で反応を行えることから注目を集めている⁹⁾。一方、不活性な基質に対して SD や高価なクラウンエーテルを大過剰量用いる必要があり、安全性やコストの面で改善の余地が残されていた。我々は、高活性な SD を使用して簡便に行える Birch 還元反応を探索したところ、SD と低毒性な DMI (1,3-Dimethyl-2-imidazolidinone)を組み合わせることで、温和な条件で Birch 還元を行えることを見出した³⁾。

電子供与基をもつ不活性アレーンであるデシルベンゼン(**1a**)、SD (200 mol%)、および *t*-BuOH (2.0 equiv)を用いたモデル反応において、種々の溶媒を検討した。THF のみを溶媒とした場合には還元反応は全く進行しなかったが (entry 1)、DMI (entry 2)、HMPA (entry 4)、TMU (entry 5)、*N*-methyl- ϵ -caprolactam (entry 8) を共溶媒として用いると目的生成物 **2a** が中程度の収率で得られた。最終的に、利用しやすい DMI を溶媒とした条件において、SD (400 mol%) および *t*-BuOH (4.0 equiv)を用いた場合に原料が完全に消費され、目的生成物 **2a** が収率 95%で得られた (entry 3)。



本条件を最適条件として基質一般性を調査した。一般に Birch 還元において不活性な電子豊富アレーンは、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基をもつ基質でも問題なく反応が進行した。電子供与基が二つ置換した基質でも良好な収率で目的物が得られた。活性な基質と考えられるアントラセンやアクリジンに対しても適用可能であった。実用性が向上した本手法が Birch 還元の新しい標準手法として普及していくことを期待している。



The yields determined by isolation; the yields in parentheses determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^a60 min. ^bSD (500 mol%), *t*-BuOH (5.0 equiv) in HMPA-THF (1.6/0.6 mL). ^cSD (800 mol%), *t*-BuOH (8.0 equiv) in HMPA-DME (2.6/0.9 mL).

^dSD (600 mol%), *t*-BuOH (6.0 equiv) in DMI-THF (1.6/0.5 mL). ^eSD (230 mol%), *t*-BuOH (2.3 equiv).

^fSD (250 mol%), *t*-BuOH (2.5 equiv), 30 min. ^gSD (800 mol%), *t*-BuOH (8.0 equiv) in DMI-THF (2.3/0.8 mL), 60 min.

参考文献

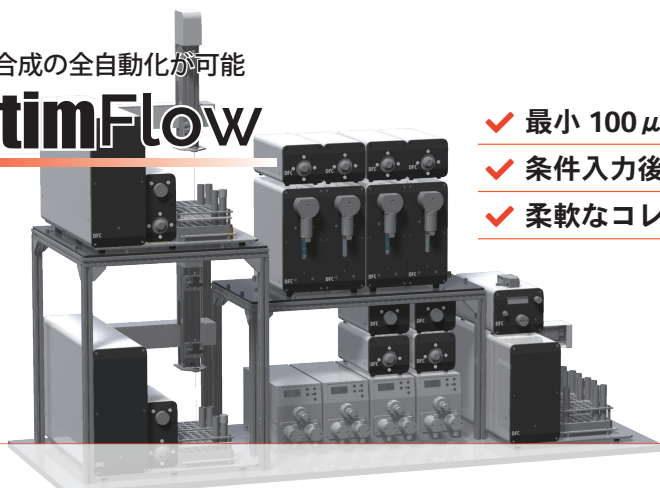
- 1) De, P. B.; Asako, S.; Ilies, L. *Synthesis* **2021**, 53, 3180–3192.
- 2) SD Super Fine™として東京化成工業、富士フイルム和光純薬およびキシダ化学より市販されている。
- 3) Asako, S.; Takahashi, I.; Kurogi, T.; Murakami, Y.; Ilies, L.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2021** doi: 10.1246/cl.210546.
- 4) a) R. A. Benkeser, R. E. Robinson, H. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5699. b) R. A. Benkeser, R. E. Robinson, D. M. Sauve, O. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3230. c) T. J. Donohoe, D. House, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5015.
- 5) M. Carraro, L. Pisano, U. Azzena, *Synthesis* **2017**, 49, 1931.
- 6) a) A. Dahlén, Å. Nilsson, G. Hilmersson, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1576. b) M. Szostak, M. Spain, M. D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2522.
- 7) a) A. Chatterjee, B. König, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 14289. b) J. P. Cole, D.-F. Chen, M. Kudisch, R. M. Pearson, C.-H. Lim, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13573.
- 8) a) M. Ishifune, H. Yamashita, Y. Kera, N. Yamashita, K. Hirata, H. Murase, S. Kashimura, *Electrochim. Acta* **2003**, 48, 2405. b) B. K. Peters, K. X. Rodriguez, S. H. Reisberg, S. B. Beil, D. P. Hickey, Y. Kawamata, M. Collins, J. Starr, L. Chen, S. Udyavara, K. Klunder, T. J. Gorey, S. T. Anderson, M. Neurock, S. D. Minter, P. S. Baran, *Science* **2019**, 363, 838.
- 9) Lei, P.; Ding, Y.; Zhang, X.; Adijiang, A.; Li, H.; Ling, Y.; An, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3439–3442.

はじめまして。" 機械の力で化学に貢献 " する、株式会社 DFC です。

機会と化学双方の技術・経験を併せ持つ強みを発揮し、化学者の「あったらいいな」と思う独自の装置等を開発。
日本の理化学機器業界に新風を吹かせ活気付かせることにより、世界に貢献します。

フロー合成の全自動化が可能

OptimFlow



- ✓ 最小 100 μ L ~ 自動合成可能。
- ✓ 条件入力後、ワンクリックで合成開始。
- ✓ 柔軟なコレクション：創薬研究～プロセス検討まで。

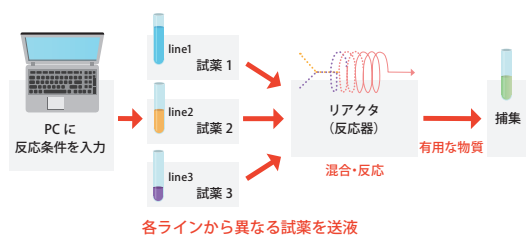
YouTube

弊社 Web サイトにて動画公開中。
Youtube にて「自動合成装置」で検索！

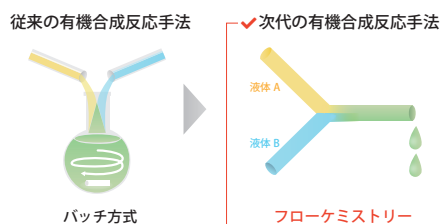
概要

- 計算一切不要で、自動合成が可能です。
- 直感的な合成ソフトが付属します。
- 最大4流路・3リアクタ (3段反応) が可能です。

- 試薬をセットし合成ソフトを開始すれば、必要な前処理・時間調整・洗浄等のすべてを自動で行います。

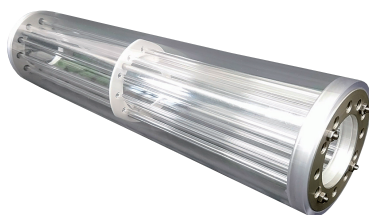


- 試薬濃度、比率、反応時間などの条件を入力するだけで、そのままフロー合成に適用可能です。(計算は一切不要)



光反応リアクタ

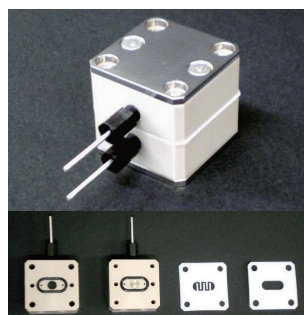
フロー合成中で光化学をお考えの方に



- 簡単に流路長を変更可能。市販のランプがご使用いただけます。
- ジャケット付で、循環水にて温度調整も可能
- 長さや本数を変更することで、スケールアップも簡単

電解リアクタ

フロー合成中で電解反応をお考えの方に



- 電極が容易に交換可能です。
- 少量の試薬で実験が可能です。
- 分解／組立が容易で、内部の洗浄が行えます。

小型背圧弁

背圧弁でお困りの方に



- 接液部は、PTFE のみで構成されています。
- 内部容量が小さいので、低流速時でも素早く背圧を調整いただけます。
- つまみを回すだけで、簡単に背圧を調整可能です。

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

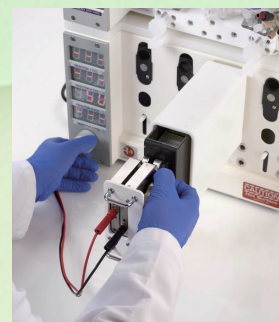
Vapourtec社 フローケミストリー・システム

vapourtec
precision flow chemistry

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

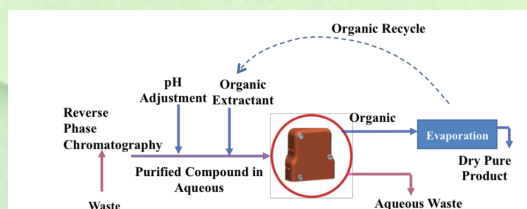
Zaiput社 液-液/液-ガス セパレータ



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200～3000ml/minに対応
- 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
- 連続分離に対応したマルチステージユニット MS-10
- 【新製品】バッチ抽出プラットフォーム Z-FOX



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>

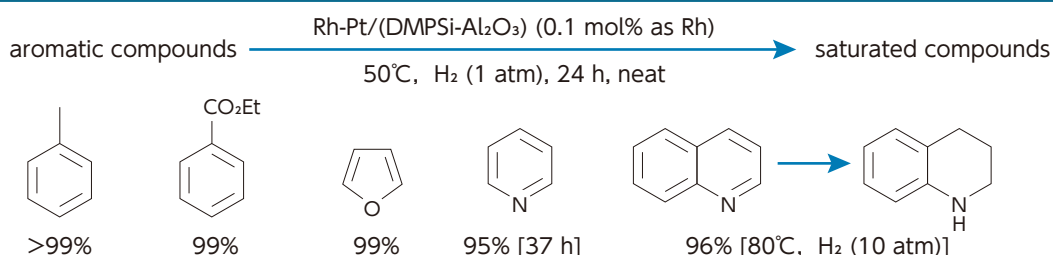
核水添触媒

Rh-Pt/(DMPSi-Al₂O₃)

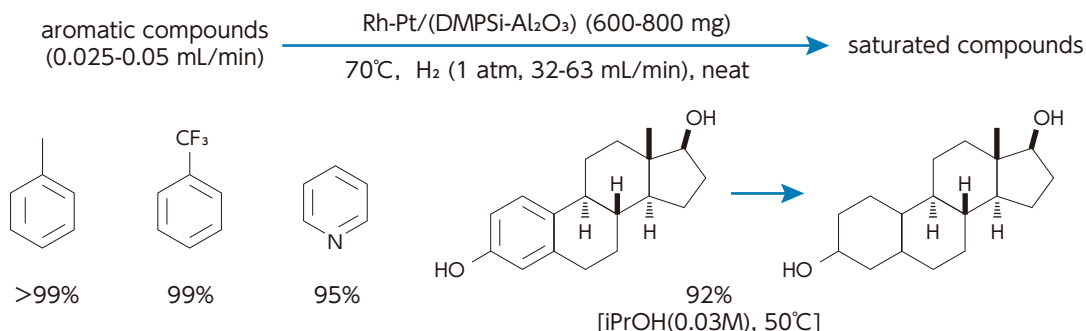
特 長

- ◆ ロジウムと白金が担持された超高活性な固定化触媒
- ◆ 穏やかな条件 (50~80℃、1 atm H₂) で芳香環の水素化が可能
- ◆ バッチ反応、フロー反応いずれも芳香環の水素化が可能

バッチ反応



フロー反応



〈参考文献〉

Miyamura, H., Suzuki, A., Yasukawa, T., Kobayashi, S., : *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 11325 (2018).

製品コード	製品名	容量
186-03451	リニューアル Rh-Pt/(DMPSi-Al ₂ O ₃)	1 g
182-03453		5 g

アプリケーションや参考文献等、製品の詳細は、当社ホームページをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0118-0345.html>



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

VACUU·PURE® 10C

耐薬品性ドライスクリュウ真空ポンプ

NEW

**PURE VACUUM.
NOTHING ELSE.**

10⁻³hPa の真空範囲
+ 100% オイルフリー
+ 耐薬品性
+ 摩耗部品なし

• 凍結乾燥機
• シュレンクライン
• 真空乾燥器
などに



最高到達真空度 : 5 x 10⁻³ hPa (1013hPa において)
最大排気速度 : 150 l/min (9 m³/h)

バキューブランド

検索



水銀を使わないデジタル真空計

安全で学生実験に最適



[DVR2pro]

耐薬品性静電容量式センサーと
電池内蔵のコンパクト真空計！
圧力表示範囲 : 1060 ~ 1 hPa

ワイドレンジ



[VACUU·VIEW extended]

耐薬品性のピラニーセンサーと
静電容量式センサー採用！
圧力表示範囲 : 1100 ~ 0.001 hPa

オートモードで自動濃縮

- 新型タッチスクリーンコントローラー搭載！
- USB メモリ経由でデータ共有が可能！
- 高沸点溶媒の濃縮に最適！



溶媒回収型真空ポンプ PC3001VARIO select

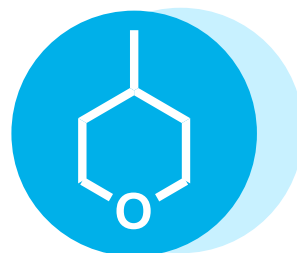
vacuubrand

高い耐久性と耐薬品性のダイヤフラム式真空ポンプ、溶媒回収真空ポンプ
ドイツ VACUUBRAND 社 総輸入元

株式会社 バキューブランド サイエントフィック ジャパン

Tel.03-5836-6217, e-mail: info-vac@vacuubrand.co.jp, HP: <http://www.vacuubrand.co.jp>

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

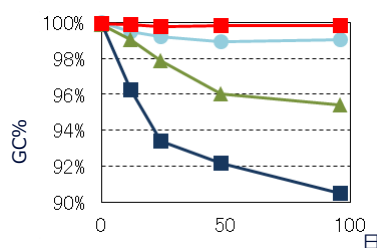
	MTHP	THF	2Me-THF	CPME
沸点 [°C]	105	65	80	106
引火点 [°C]	7	-15	-11	-1
水への溶解度 [wt%]	1.5	∞	14	1.1
共沸点 [°C] /H ₂ O %	85 (19wt%)	64 (6wt%)	88 (15wt%)	84 (16wt%)
SP値 [(cal/cm ³) ^{1/2}]	9.0	9.5	8.9	8.4



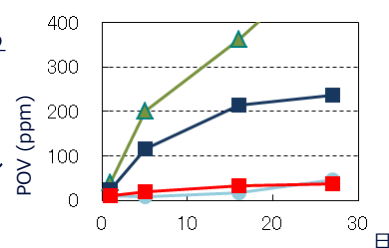
安定性

耐酸性

HCl 10%
H₂O 40%
Solvent 50%
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

ペプチド原薬のGMP受託製造サービス

環境調和型の次世代のペプチド液相合成法

STag-PS™: Silylated Tag-Assisted Peptide Synthesis

高純度

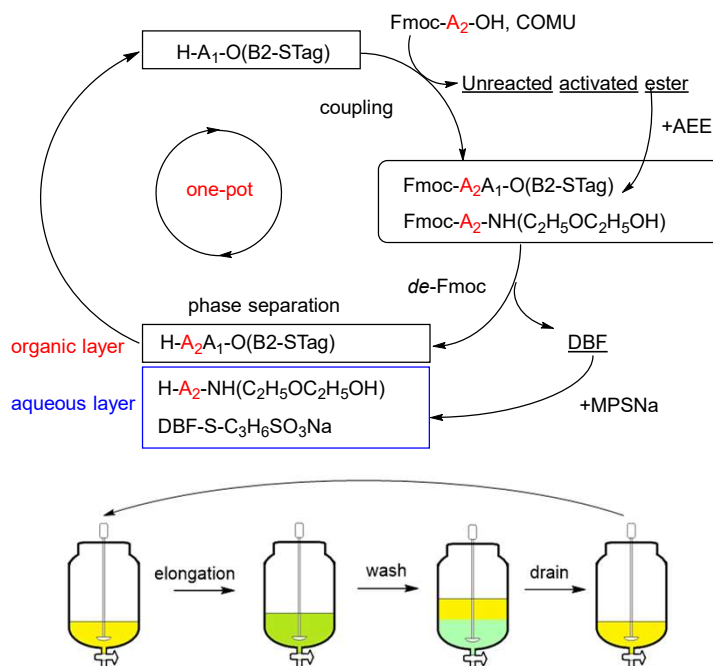
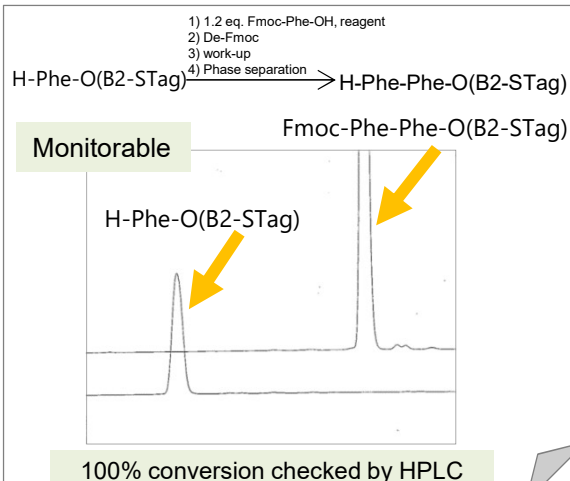
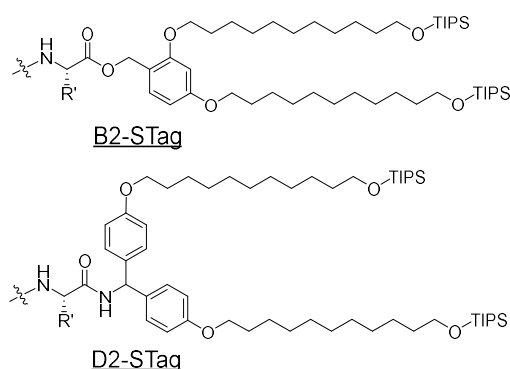
高い可溶性と高反応性
N-Meアミノ酸の縮合や
特殊ペプチド製造にも

実用的

ワンポットで操作が簡便
大量製造も迅速に

Green

環境に優しい混合溶媒系
(CPMEと少量DMF又は
代替溶媒)



Ref) Yano, S.; Mori, T.; Kubota, H. *Molecules* **2021**, 26(12), 3497.
[link]

＜グラム～数キロ/年までの精製設備を保有＞

詳細はこちらまで

<https://www.sekisuimedical.jp/business/pharmaceuticals/product/peptide.html>

SEKISUI
SEKISUI MEDICAL CO.,LTD.

積水メディカル株式会社 医薬営業所
〒103-0027 東京都中央区日本橋2-1-3



TEL : 03-3272-0691

Email : toiwaseiyaku@sekisui.com

お問い合わせはこちらのフォームから

■広告掲載企業

東京化成工業株式会社 表 2 (3 頁目)

株式会社 DFC 表 3 (43 頁目)

高砂香料工業株式会社 表 4 (1 頁目)

株式会社 日本サイエンスコア 後付広告 1 (44 頁目)

富士フイルム和光純薬株式会社 後付広告 2 (45 頁目)

株式会社 バキューブランド サイエンティフィック ジャパン 後付広告 3 (46 頁目)

株式会社 クラレ 後付広告 4 (47 頁目)

積水メディカル株式会社 後付広告 5 (48 頁目)

次回のお知らせ

**日本プロセス化学会
2022 サマーシンポジウム**

日 時：2022 年 6 月 30 日(木)～7 月 1 日(金)の 2 日間

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 ウィンターシンポジウム(オンライン)

世話人

林 雄二郎
東北大学大学院理学研究科

〒980-8578
宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3
TEL : 022-795-3554
FAX : 022-795-6566
e-mail : yujiro.hayashi.b7@tohoku.ac.jp

海老原 新一
中外製薬株式会社

〒115-8543
東京都北区浮間 5-5-1
TEL : 080-8170-3299
FAX : 03-3968-8340
e-mail : ebiharasni@chugai-pharm.co.jp

清水 仁
中外製薬株式会社

〒115-8543
東京都北区浮間 5-5-1
TEL : 080-2054-5170
FAX : 03-3968-3986
e-mail : shimizuhts@chugai-pharm.co.jp