日本プロセス化学会 2023 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　2023年８月３日（木）～８月４日（金）
■会 場　タワーホール船堀
■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

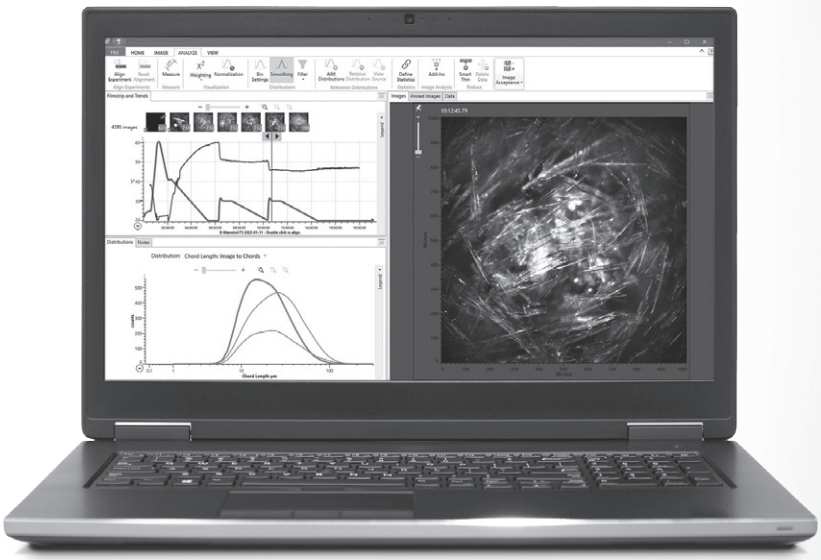


Image2Chords™ 粒子画像解析

結晶画像を高精度なコード長分布（CLD）に自動変換

Image2Chords™モジュールは画像から高精度なコード長分布（CLD）をリアルタイムに生成し、晶析検討に必要な粒子メカニズム（核発生、結晶成長、溶解、破砕、凝集）を自信を持って判断する事ができます。研究者は1本の in situ プローブを差し込むだけで晶析実験からリアルタイムにプロセス情報を得ることができ、これまで以上に迅速かつ容易に正しい意思決定を行うことができます。

インライン粒度分析装置

EasyViewer 100/400 システム

これまで実現しえなかったレベルの細部まで、粒子が本来の場所に存在するとおりに高分解能の画像をキャプチャして、プロセスに対する新しい洞察を顕在化させます。iC Vision のオプションである Image2Chords™モジュールが EasyViewer を強力なツールへとアップグレードさせます。

EasyViewer100
スリムな EasyViewer プローブにはフィールドユニットがなく、ユーティリティー不要で、最低 10ml からのあらゆるサイズの容器にこれまでになく簡単に取り付けることができます。

メトラー・トレド株式会社
〒110-0008 東京都台東区池之端 2-9-7 池之端日殖ビル 6F

詳しくはこちらへ
▶**www.mt.com/particlesize**

METTLER TOLEDO

日本プロセス化学会 2023 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　2023年８月３日（木）～８月４日（金）
■会 場　タワーホール船堀
■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

＜参加者の皆様へ＞

◇事前参加登録済みの方は、受付の必要ございません。 事務局から送付した「参加証」をご着用のうえ、ご入場してください。なお、「参加証ホルダー」が入場口にございますので、ご自由にお取りください。

◇クロークは 5F：総合受付前ロビーにございますので、ご利用ください。受付時間は下記の通りです。

※終夜のお預かりはできません。

8 月 3 日（木） 8：30 ～ 18：30　　8 月 4 日（金） 8：30 ～ 18：50

◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影・録音は禁止といたします。

◇当日は、クールビズ（軽装）でのご参加をお願いいたします。

＜一般発表の皆様へ＞

◇ご自身の発表開始 10 分前に、会場舞台に向かい左側前列にお集まりください。

◇オーラルプレゼンテーションは 1 分 30 秒（終鈴一回 1 分 30 秒）です。 1 分 30 秒以内で終了するようお願いいたします。

◇ポスター討論会場は、1F：展示ホール、2F：桃源です。

◇ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（15：00）までには貼付を終え、二日間通して掲示をお願いいたします。

◇ポスターの撤収は二日目のポスター討論終了後（16：40）に開始し、17：00 には撤収を終了していただくようお願いいたします。

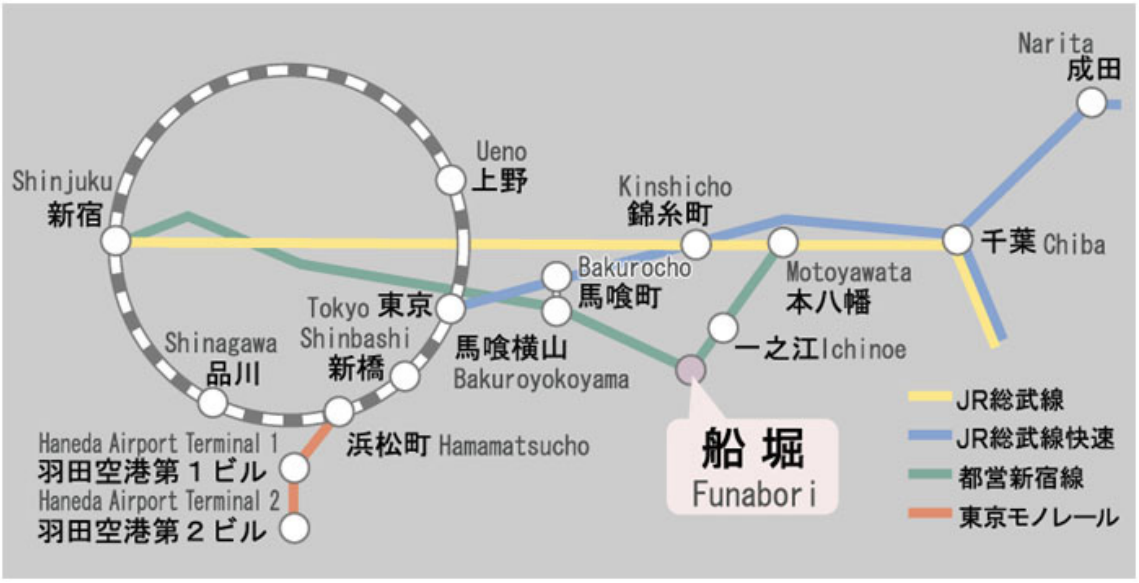
◇ポスター討論時間　　第一日目／8 月 3 日（木）15：00～16：40
　　第二日目／8 月 4 日（金）15：00～16：40

＜事務局からのお願い＞

37.5℃以上の熱がある場合や体調不良の方は、ご参加を控えていただきますよう、ご協力をお願いいたします。参加時はマスクの着用を推奨いたします。また、会期中、体調が悪くなった場合には、無理をせずに事務局スタッフにお申し出ください。

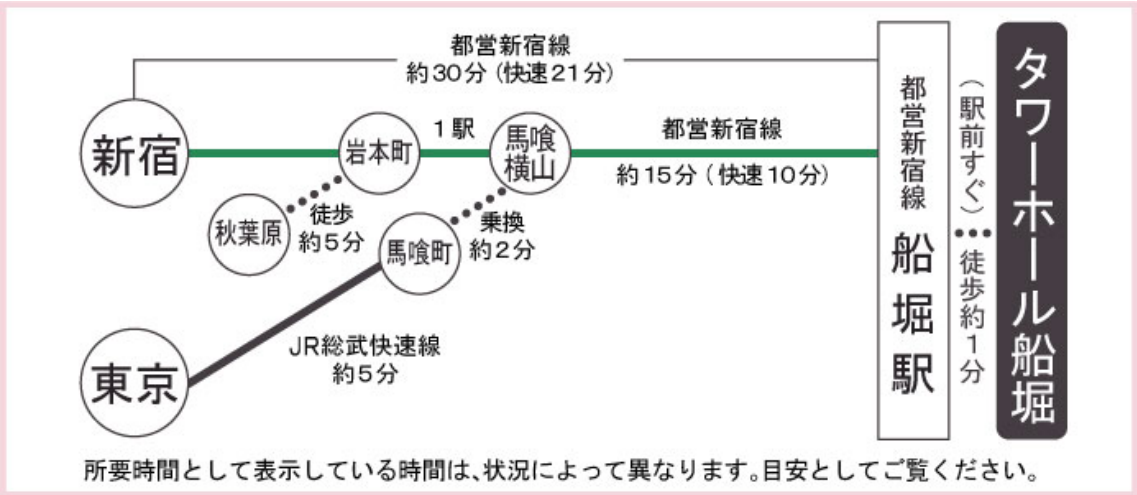
タワーホール船堀までのご案内

アクセス図



・新宿駅より「都営新宿線」にて本八幡方面へ約30分。
船堀駅下車、徒歩約１分。

・東京駅より「ＪＲ総武快速線」馬喰町駅にて乗換。
馬喰横山駅から「都営新宿線」で船堀駅下車、徒歩約１分。



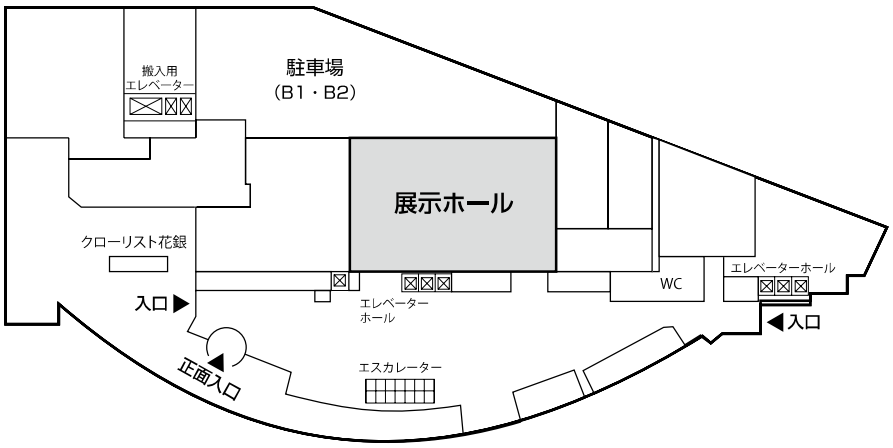
タワーホール船堀

東京都江戸川区船堀4-1-1
電話：03-5676-2211　FAX：03-5676-2501
https://www.towerhall.jp

■会場案内

1階

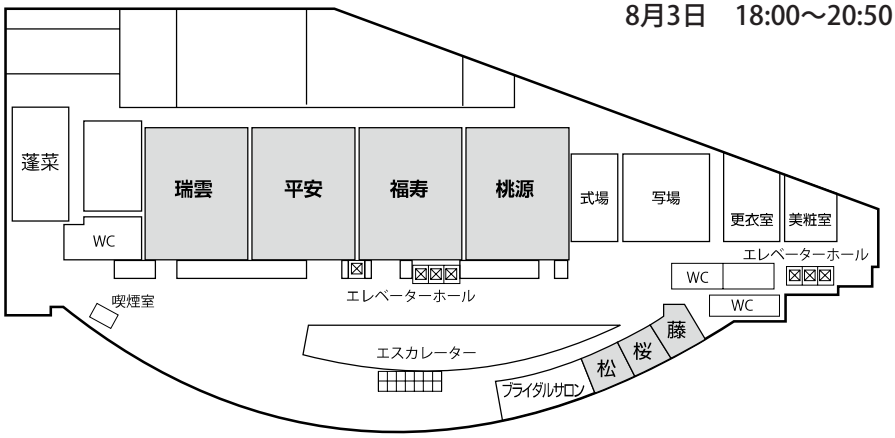
【展示ホール】・ポスター討論 A 会場
・企業展示会 A 会場



2階

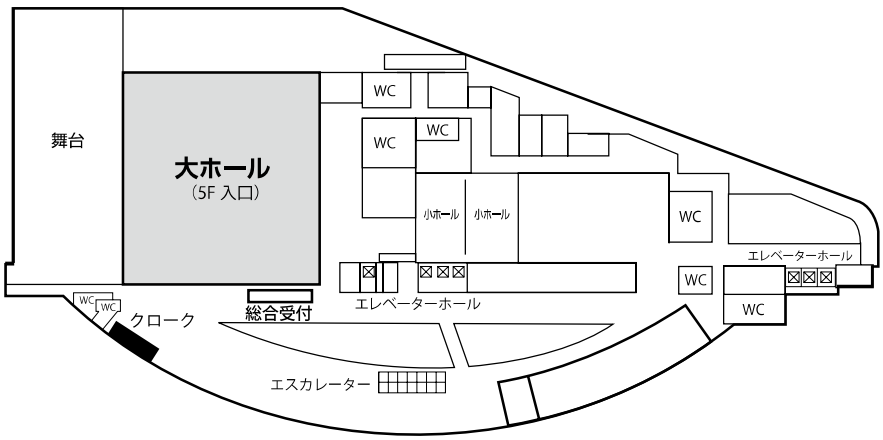
【桃源】・ポスター討論 B 会場
・企業展示会 B 会場

【瑞雲・平安・福寿】・情報交換会会場
情報交換会クローク（松、桜、藤）
8月3日　18:00～20:50



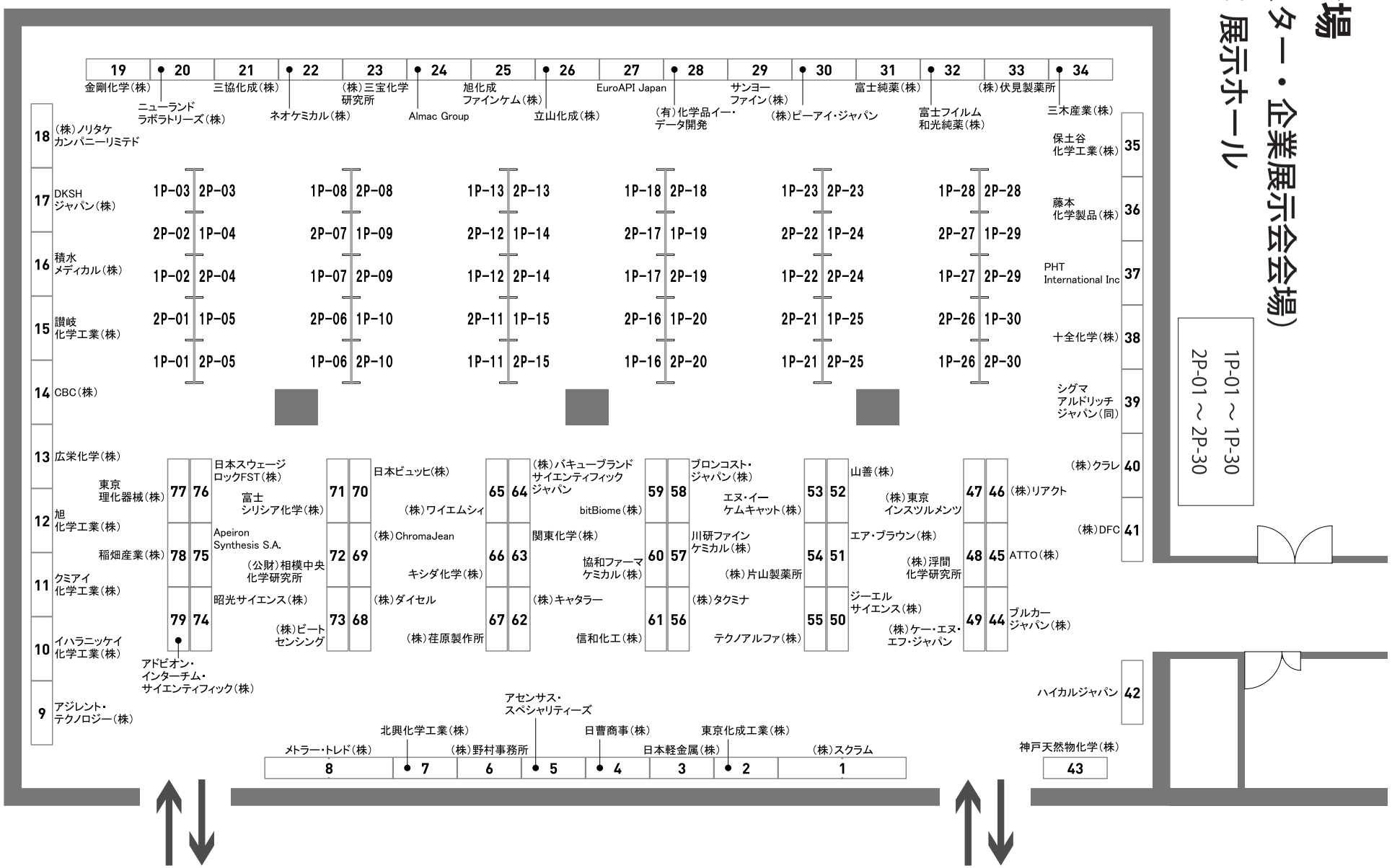
5階

【大ホール】シンポジウム会場・総合受付
【クローク】シンポジウム専用
8月3日 8:30～18:30、8月4日 8:30～18:50



A会場
（ポスター・企業展示会会場）
1階：展示ホール

1P-01 ～ 1P-30
2P-01 ～ 2P-30

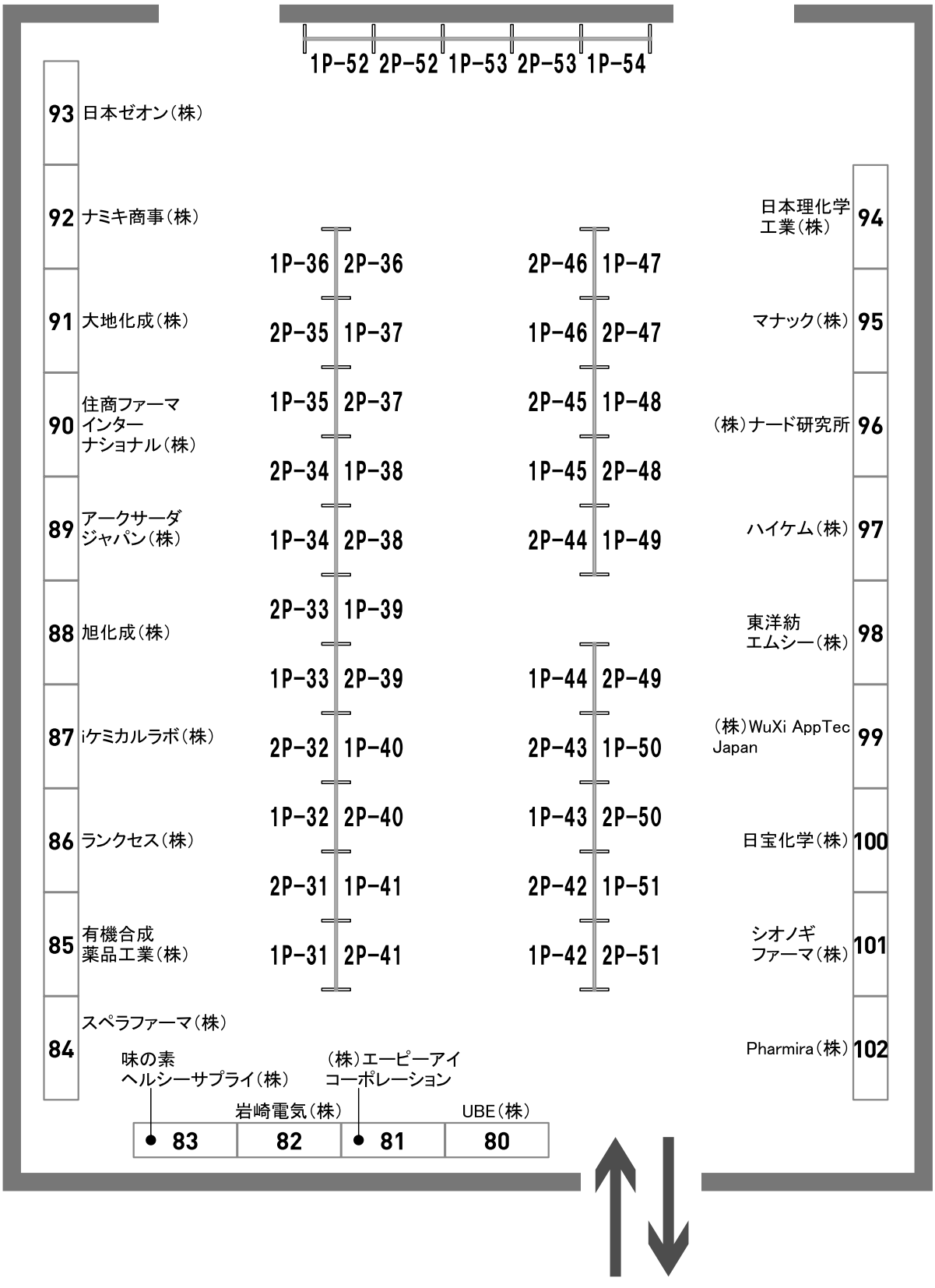


B会場

（ポスター・企業展示会会場）

2階：桃源

1P-31 ～ 1P-54
2P-31 ～ 2P-53



日本プロセス化学会 2023 サマーシンポジウム　プログラム

第 1 日目　8 月 3 日(木)

9：30 ～ 9：35　開会の辞　砂塚　敏明（北里大学）

9：35 ～ 10：15　イオン対を鍵とする合成化学
（I － 1 招待講演）　大井　貴史（名古屋大学）　座長：秋山　隆彦（学習院大学）

10：15 ～ 10：55　統計的手法を活用した Futibatinib の製法開発
（I － 2 招待講演）　阿部　康則（大鵬薬品工業株式会社）
座長：舟橋　誠（株式会社カネカ）

10：55 ～ 11：10　コーヒーブレイク

11：10 ～ 11：50　化学資源変革を目指した有機合成：鐵と森林で明るい未来を！
（I － 3 招待講演）　中村　正治（京都大学）
座長：佐治木　弘尚（岐阜薬科大学/日本プロセス化学会名誉会長）

11：50 ～ 12：30　シミュレーション・計算化学を用いたフロー反応の設計及び検証
（I － 4 招待講演）　馬島　翔平（シオノギファーマ株式会社）／
岡本　和也（ファーミラ株式会社）
座長：稲越　直人（株式会社 MICIN）

12：30 ～ 13：30　昼食休憩

13：30 ～ 15：00　オーラルプレゼンテーション（1P-01 ～ 1P-54）
座長：平井　邦博（味の素株式会社）

15：00 ～ 16：40　ポスター会場討論①

16：40 ～ 17：20　バイオ医薬品の生産性向上に向けた技術革新と中外製薬の挑戦
（I － 5 招待講演）　渡邊　洋介（中外製薬株式会社）
座長：青山　恭規（塩野義製薬株式会社）

17：20 ～ 18：00　酸化反応を基軸とした多環性アルカロイドの全合成
（I － 6 招待講演）　徳山　英利（東北大学）　座長：砂塚　敏明（北里大学）

18：20 ～ 20：20　情報交換会（2階　瑞雲・平安・福寿）

※企業展示会開催時間　＜8月3日＞　10:00 ～ 17:00

第２日目　８月４日(金)

9：00 ～ 10：20　特別企画：「失敗から得るもの」
座長：左右田　茂（元エーザイ株式会社
プロセスケミストリー研究所長 理事/
日本プロセス化学会名誉顧問）
村瀬　徳晃（大正製薬株式会社）

9：00 ～ 9：20　挑戦→失敗→反省、いつか成功：研究も人生も一緒
間瀬　暢之（静岡大学）

9：20 ～ 9：40　失敗から学ぶ“思い込みが根本原因を捉え損ねるリスク”
大東　篤（アステラス製薬株式会社）

9：40 ～ 10：00　農薬原体プロセス研究　－結晶多形の制御－
齋藤　紘久（日産化学株式会社）

10：00 ～ 10：20　失敗から得る教訓を如何に原薬プロセス研究の高質化につなげるか
－エーザイでの事例を交えて－
栢野　明生（エーザイ株式会社）

10：20 ～ 10：35　コーヒーブレイク

10：35 ～ 11：15　ラジカルが拓く新触媒・新反応・新機能
（I － 7 招待講演）　大宮　寛久（京都大学）　座長：大嶋　孝志（九州大学）

11：15 ～ 11：55　プロセス強化（Process Intensification）を実現する
（I － 8 招待講演）　フロー合成技術への期待　～住友ファーマの取り組み紹介～
臼谷　弘次（住友ファーマ株式会社）
座長：嶋田　泰宏（富士フイルム和光純薬株式会社）

11：55 ～ 12：25　総　会

12：25 ～ 13：25　昼食休憩

13：25 ～ 13：30　次回のお知らせ

13：30 ～ 15：00　オーラルプレゼンテーション（2P-01 ～ 2P-53）
座長：江島　佑紀（スペラファーマ株式会社）

15：00 ～ 16：40　　ポスター会場討論②

16：40 ～ 17：20　　不斉有機触媒を用いるミロガバリンの高効率的合成法の開発
（I － 9 招待講演）　　中村　嘉孝（第一三共株式会社）
座長：小野木　照二（日本たばこ産業株式会社）

17：20 ～ 18：00　　中分子合成の事業化に向けた大学発スタートアップの挑戦
（I － 10 招待講演）　　千葉　一裕（東京農工大学）
座長：富岡　清（京都大学 名誉教授/
関西大学 客員教授/
日本プロセス化学会名誉会長）

18：00 ～ 18：10　　2023JSPC 優秀賞発表

18：10 ～ 18：15　　閉会の辞　　村瀬　徳晃（大正製薬株式会社）

※企業展示会開催時間　＜８月４日＞　10:00 ～ 17:00

一般講演・ポスター発表

第１日目　８月３日(木)

○印は演者

1P-01　ハニカムリアクターを用いた連続フロー条件下における酸素酸化反応の開発
([1] 塩野義製薬, [2] キャタラー）○細谷昌弘[1], 齋藤祐介[2], 堀内洋輔[2]

1P-02　アトムエコノミーに優れたトルエン類の可視光臭素酸化反応
([1] イハラニッケイ化学, [2] 静岡理工大院理工）○木村芳一[1], 森音菜[1], 山原翔[2], 北島淳人[2], 桐原正之[2]

1P-03　Pickering エマルションを反応場とする動的速度論的光学分割プロセスの開発
（阪大院薬）○鹿又喬平, 文志勲, 金澤昇, 水野花鈴, 赤井周司

1P-04　KI/$AgSCF_3$ を用いるフッ化アシル合成法の開発とアミドおよびペプチド合成への応用
（京大院薬）○長野秀嗣, 丸岡啓二

1P-05　バロキサビル マルボキシル中間体の実用的製造プロセスの開発
: 三環性トリアジナノン骨格の構築に関する研究
（塩野義製薬）○福井伸明, 牧利克, 釣谷孝之

1P-06　新規なホスホロアミダイトの開発とリガンド結合型オリゴヌクレオチドの効率的合成及び品質管理における利用
([1] 塩野義製薬 研究本部 製薬研究所, [2] 塩野義製薬 バイオ医薬研究本部 バイオモダリティ研究所）○福井伸明[1], 関口光明[2], 越智俊輔[1], 黒田典一[2], 樋口貴史[1], 釘宮啓[2]

1P-07　アミノ酸ペンタフルオロフェニルエステルへのフロー式連続ペプチド結合反応
（中部大）○服部倫弘, 山本尚

1P-08　光学活性イリジウム触媒を用いた非天然無保護α-アミノ酸の効率的合成法の開発
([1] 関東化学, [2] 東工大物質理工, [3] 立命館大生命科学）○矢島隆明[1], 片山彰人[1], 伊藤翼[1], 藪下絢矢[1], 川田拓馬[1], 安田俊尚[1], 太田岳[1], 片山武昭[1], 内海典之[1], 樫木啓人[2], 桑田繁樹[3]

1P-09　空気酸化と還元的アミノ化によるカチオン性脂質 SST-01 の連続フロー合成
([1] 協和キリン, [2] 東大院理 GSC 社会連携講座, [3] 東大院理化学専攻）○藤原克昭[1], 星川雅浩[1], 友田寛[1], 石谷暖郎[2], 小林修[2,3]

1P-10　ファインバブルによる常圧水素化反応－パイロットプラントへの導入に向けて－
([1] アステラス製薬, [2] 静大院）○角居雄太[1], 花田祥吾[1], 太田泰雅[1], 山本博国[1], 櫻井大斗[2], 間瀬暢之[2], 大東篤[1]

1P-11　深層学習を用いた化合物の結晶性予測とプロセス研究への応用
（エーザイ）○磯村峰孝, 中宏行, 栢野明生

1P-12　ジボロン酸無水物による含水溶媒系での脱水縮合アミド化反応
（日大文理）○嶋田修之, 高橋那央也, 岩澤太陽

1P-13　アゾカップリング/分子内環化反応による 5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールの
ワンポット合成
（茨大院理工）○宮崎優，伊藤翔太郎，近藤健

1P-14　ピリドン類を触媒とする水を用いた有機ヨードニウム塩のヒドロキシ化反応
（長崎大院医歯薬）○片桐琴音，栗山正巳，山本耕介，尾野村治

1P-15　HFC-125 を用いた高密度フルオロアルキル化合物の合成
（[1] 名工大院工，[2] 東ソー・ファインケム）○服部雅史 [1]，岩﨑皓斗 [1]，足立浩明 [2]，
香川巧 [2]，柴田哲男 [1]

1P-16　トリクロロイソシアヌル酸と光を組み合わせたアルコールから
N-保護アミンへのワンポット変換
（[1] 阪工大院工，[2] 阪工大工，[3] リンカーン大）○山口凌 [1]，山本郁哉 [2]，小森純 [2]，
坂元穂高 [2]，Louis Adriaenssens [3]，Martin J. Lear [3]，小林正治 [2,3]

1P-17　これまでになかったキラル分離の“仕組み”が
これまでのキラル医薬研究の壁を乗り越える
（ChromaJean）○三輪勝彦，櫛部千絵

1P-18　水中における Pd 触媒を用いた多成分連結反応によるキナゾリノン合成
（東邦大薬）○氷川英正，中山拓，高橋牧子，吉川晶子，東屋功

1P-19　ピンサー型ニッケル錯体における配位子骨格の修飾と
ビアリールクロスカップリング反応
（[1] 横浜国大院理工，[2] 横浜国大院工）沼里征樹 [1]，栗原庸次 [2]，竹歳絢子 [2]，
○山口佳隆 [2]

1P-20　酸化セリウムを触媒としたアミドからニトリルへの連続的変換法の開発
（産総研）○小林貴範，馮飛，増田光一郎，甲村長利

1P-21　フローマイクロ合成を用いた半導体レジスト向けポリシロキサンの
連続製造プロセス開発
（東レ・ファインケミカル）○加藤秀利，小川龍治，村野治男，石野陽介，青木智之，
石川学哉

1P-22　リサイクルフォトリアクターの開発
（[1] 東理大薬，[2] 武蔵野大薬，[3] ワイエムシィ，[4] 岩崎電気）須賀真悠子 [1]，斗沢紅美 [1]，
松田陸 [1]，福島咲季 [1]，中村佳代 [1]，牧野宏章 [2]，黒田典孝 [3]，金丸国夫 [4]，小田祐司 [4]，
○高橋秀依 [1]

1P-23　2,2'-ビフェノール由来のリン酸触媒を用いるカルボン酸とアルコールの
エステル縮合反応
（[1] 神戸薬大薬，[2] 東邦大薬）○山田健 [1]，西岡千晃 [1]，三村彩華 [1]，記村璃咲 [1]，
奥田祐己 [1]，坂田健 [2]，波多野学 [1]

1P-24　塩化亜鉛触媒と Grignard 反応剤を用いる芳香族ニトリルへのアルキル付加反応
（[1] 神戸薬大薬，[2] 東邦大薬）○平田翼 [1]，桑野葵咲 [1]，飛鳥居里穂 [1]，永吉絢子 [1]，
星原遥花 [1]，山田健 [1]，梅澤美帆 [2]，椿紗穂里 [2]，吉川武司 [2]，坂田健 [2]，波多野学 [1]

1P-25　ジアゾ化合物を用いない触媒的カルベン発生法の開発
（[1] 理研 CSRS, [2] 岡山大院自然）○浅子壮美 [1,2]，バナジー ソンスブラ [1]，石原聖奈 [2]，平田佳也 [2]，小橋空明 [2]，小林嵩史 [1,2]，髙井和彦 [2]，イリエシュ ラウレアン [1]

1P-26　マイクロフローリアクターを用いたテトラヒドロピラン誘導体の鍵中間体の大量合成
（九大院理）○梅野圭太郎，山口寛史，勅使川原樹弥，保野陽子，大石徹

1P-27　キラルリン酸を用いたトリフルオロメチル基を有するケトイミンに対する複素環化合物のエナンチオ選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応
（学習院大理）○成田千裕，須田悠介，内倉達裕，秋山隆彦

1P-28　キラルリン酸を用いた芳香族求電子置換反応による軸不斉 *N*-アリールピロールの合成
（学習院大理）○大作宇宙，内倉達裕，秋山隆彦

1P-29　自動化フロー反応装置とインライン近赤外分光を用いたアミド化の速度解析
（産総研）○竹林良浩，片岡祥，陶究

1P-30　過渡流量法を用いたフロー反応の効率的速度解析
（産総研）○竹林良浩，片岡祥，陶究

1P-31　Bayesian Optimization-assisted Multi-parameter Screening: Towards Hundred-gram Scale Process
（[1] SANKEN, Osaka Univ., [2] Ibaraki Univ., [3] Asahi Chemical, [4] Osaka Univ.）
○ Shinobu Takizawa [1], Masaru Kondo [1,2], H. D. P. Wathsala [3], Mohamed S. H. Salem [1], Daisuke Yamashita [3], Takeshi Miyazaki [3], Yoji Ohno [3], Hiroaki Sasai [1,4], Takashi Washio [1]

1P-32　有機触媒を用いた(−)-キニーネの 5 ポット合成
（東北大院理）照沼敬洋，○表光太郎，林雄二郎

1P-33　フロー晶析を利用した結晶多形及び粒子径の制御法開発
（UBE）○宮坂充，飯尾慶，佐戸辰典，山本康仁，横田尚之

1P-34　フロー技術を適用した医薬品類の製造検討
（エーピーアイコーポレーション）○谷池裕次，辻駿介，長濱正樹，古場百合恵

1P-35　天然物(−)-エメチンのスケールアップを指向した不斉合成法の開発
（[1] スペラファーマ, [2] 東北大院循環器内科学, [3] 東北大院薬）○山田雅俊 [1]，東和樹 [1]，瀧澤伊織 [1]，江島佑紀 [1]，山野光久 [1]，佐藤公雄 [2]，土井隆行 [3]，植田浩史 [3]，徳山英利 [3]

1P-36　長時間連続フロー反応を志向したコージェライト担持型 Pd 触媒の開発
（[1] 岐阜薬科大, [2] 産総研, [3] 日本ガイシ）○櫻田直也 [1]，安部佑香 [1]，小林貴範 [1,2]，丹羽孝介 [3]，横山貴士 [3]，井川貴詞 [1]，山田強 [1]，佐治木弘尚 [1]

1P-37　オルト 4 置換ビアリール合成のための高活性鈴木-宮浦反応用触媒の開発
（岩手大理工）○是永敏伸，小畑洸琉，森谷咲月

1P-38　対称ジエステルの実用的な高選択的モノ加水分解反応と開環メタセシス重合を利用した高分子ライブラリーの合成研究
（[1] 室蘭工大院工, [2] Hainan Normal Univ.）Xiaoxue Lin [1,2], Jianjun Shi [1,2], ○庭山聡美 [1]

1P-39　酸素酸化反応を利用した芳香族アミン類の酸化的 C-H 環化反応の開発
（[1] 鹿児島大院理工，[2] 徳島文理大薬，[3] 徳大院薬）○松本健司 [1]，中野李菜 [2]，山田健一 [3]，廣兼司 [2]，吉田昌裕 [2]

1P-40　安定化高分子パラジウム触媒を用いた連続フロー式鈴木-宮浦反応の開発
（[1] 理研 CSRS，[2] 帝京科学大）○張振中 [1]，大野綾 [1]，高谷光 [2]，山田陽一 [1]

1P-41　Recent Examples of the Extended Application of Simulation Tools in the Pharmaceutical Industry to Aid Process Development and Scale-up
（メトラー・トレド）○浜田久義，Steve Cropper

1P-42　ボールミルを利用したアシルフロリド及びアミド迅速合成
（[1] 名工大院工，[2] 東ソー・ファインケム）○井川創太 [1]，趙正宇 [1]，森聡一朗 [1]，住井裕司 [1]，足立浩明 [2]，香川巧 [2]，柴田哲男 [1]

1P-43　*N*-担持型疎水性タグの開発：固相-液相リレー合成による calpinactam の全合成
（北里大院　感染制御科学府）○中原大生，千成恒，野口吉彦，廣瀬友靖，砂塚敏明

1P-44　可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤のプロセス開発
（アステラス製薬）○田島孝祐，田中貴将，窪田有克，髙村義徳

1P-45　高度に酸素官能基化された芳香族化合物の合成
（慶應義塾大薬）○須貝威，Qi Ziyu，小林俊文，本田桂子，橋本理一，花屋賢悟，東林修平

1P-46　アンモニウム塩とアリルアルコールからの穏和かつ簡便な触媒的第一級アリルアミン合成法の開発
（[1] 九大院薬，[2] 九工大院工）○片岡駿介 [1]，森本浩之 [2]，大嶋孝志 [1]

1P-47　高分子複合制癌剤 P-THP（TXB-001）の純度評価法および高純度合成法の開発
（東レ）○岡野翼，氏家識史

1P-48　海産天然物アプリシアトキシン類の網羅的合成
（名大院生命農学研）○波田航平，新木悠介，野倉吉彦，西川俊夫

1P-49　イミダゾール環の位置選択的な重水素化
（スペラファーマ）○加賀敦志，山野光久

1P-50　Accelerate Particle Process Development with Inline Particle Size Analysis Tools
（メトラー・トレド）○中務真結，Cong Shuxin，Rabinowitz Charlie，Graham Matt

1P-51　中分子医薬品製造に適応可能な溶媒組成を任意に調整できる非加熱・非加圧の新規膜濃縮システム
（[1] 旭化成，[2] ペプチスター）○須賀友規 [1]，藤田充 [1]，美河正人 [1]，森元貴之 [2]，國谷亮介 [2]，根本圭崇 [2]

1P-52　無保護ケチミンを用いた脱保護フリーなキラルアミノホスフィン類の不斉合成研究
（名工大院工）○小倉和樹，五十住一輝，中村修一

1P-53　重医薬品創薬に資する重アルキル基導入試薬の開発と利用
（阪大院薬）○澤間善成，阪一穂，小山珠希，徳永仁，今井啓介，赤井周司

1P-54　PATによる連続フロー合成のリアルタイムモニタリング

（メトラー・トレド）○山下敦史，原祐樹

一般講演・ポスター発表

第２日目　８月４日(金)

○印は演者

2P-01　^{19}F-qNMR を利用した有機フッ素化合物ボリコナゾールの絶対純度の検討
（[1] 国立衛研，[2] 日本電子，[3] 武田薬品，[4] 第一三共，[5] 大塚製薬，[6] 中外製薬，[7] エーザイ，[8] 塩野義製薬，[9] 十全化学，[10] 富士フイルム和光純薬，[11] RS 財団，[12] 日本新薬，[13] 住友ファーマ）○内山奈穂子[1]，細江潤子[1]，小松功典[2]，杉本直樹[1]，石附京子[1]，小出達夫[1]，村林美香[3]，篠崎妙子[4]，藤峰慶徳[5]，大藤克也[6]，清水仁[6]，長谷部隆[7]，浅井由美[7]，江奈英里[7]，清田浩平[8]，藤田和弘[8]，牧野吉伸[9]，三浦亨[10]，武藤康弘[10]，朝倉克夫[2]，末松孝子[2]，武藤仁美[2]，小浜亜以[11]，五島隆志[12]，安田万寿[12]，植田知彦[13]，合田幸広[1]

2P-02　Data rich experimentation: Catalytic Hydrogenation reduction of Nitro groups under pressure
（Mettler Toledo）○ Yoshifumi Fujisawa，Fabio Visentin

2P-03　堅牢な新規ボロン酸誘導体の開発
（[1] 岐阜薬大，[2] 阪大院薬）○佐橋潤哉[1]，岡直輝[2]，山田強[1]，佐治木弘尚[1]，井川貴詞[1]

2P-04　白金触媒を用いた芳香族化合物の簡便な環水素化法
（豊田工大）○渋谷勇斗，大西健太，本山幸弘

2P-05　酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた酸化的 C-H アミノ化による
ジベンゾオキサゼピノン類の効率的合成
（[1] 立命館大院薬，[2] 立命館大院生命）○濱谷将太郎[1]，佐々裕隆[1]，平島繭[2]，花崎知則[2]，土肥寿文[1]

2P-06　アミノ酸の位置・立体選択的連続フロー式重水素標識反応
（[1] 岐阜薬大薬，[2] 産総研）○市原脩太[1]，小林貴範[1,2]，井川貴詞[1]，山田強[1]，佐治木弘尚[1]

2P-07　ベンジル・アリル位のシリルエーテル選択的酸化法の開発
（京都薬科大）○浜田翔平，阪本圭織，宮崎瑛梨，Elghareeb E. Elboray，小林祐輔，古田巧

2P-08　フロー合成システムによる液相ペプチド合成
（[1] 横河電機，[2] ペプチスター）○岩永なつみ[1]，小竹佑磨[1]，足立恭平[1]，山下義明[1]，小川潤一[1]，社本泰樹[1]，潮崎正一[1]，國谷亮介[2]，森元貴之[2]，高橋伸明[2]，根本圭崇[2]，久保大輔[1]

2P-09　分子内環化を伴う金触媒的なアセタール系保護基転位反応
（[1] 岐阜薬科大，[2] 産総研）○藤井明子[1]，小林貴範[1,2]，井川貴詞[1]，佐治木弘尚[1]，山田強[1]

2P-10　フロー法による有機リチウム反応を活用した医薬中間体の効率的な合成方法の開発
（[1] カネカ，[2] 大阪合成有機化学研究所）○矢野玄馬 [1]，百村舞 [1]，中野公裕 [2]，
安河内宏昭 [1]，舟橋誠 [1]，西山章 [1]

2P-11　銅触媒的 C-N カップリング反応による軸不斉分子合成法の開発
（[1] 岐阜薬大，[2] 阪大院薬，[3] Baruch S. Blumberg Institute）○石田萌華 [1]，足立莉奈 [2]，
小林和樹 [2]，山本裕希子 [1]，山田強 [1]，青山浩 [2]，鹿又喬平 [2]，赤井周司 [2]，
Patrick Y. S. Lam [3]，佐治木弘尚 [1]，井川貴詞 [1]

2P-12　効率的な Serratinine 類の合成に向けたカスケード反応の開発
（名城大薬）○文本裕登，森裕二，坂井健男

2P-13　塩化アリールによるヘテロアレーン類の直接的アリール化：
高効率混合配位子触媒の開発
（[1] 相模中研，[2] 北里大，[3] JSR）○脇岡正幸 [1]，畠山啓介 [1,2]，関健仁 [1]，仲里巧 [3]，
丸山洋一郎 [3]，綾部真嗣 [3]

2P-14　DSC を用いた DTBP および TBHP の金属塩混合時における発熱挙動観察
（日大院生研）○板橋佑和，吉野悟

2P-15　重回帰分析によるオボムコイド化学結合アミノシリカカラムのキラル認識機構の解析
（信和化工）○大槻秀幸，大田雪姫

2P-16　β-ジケトンを用いたγ位選択的アルドール縮合
（富山大院理工）○杉原匡祐，田中亜希，阿部仁

2P-17　ジアリールヨードニウム塩の試薬制御による非環状アミド類への化学選択的
O－アリール化反応
（[1] 立命館大薬，[2] 立命館大総研）○ Bae Taeho [1]，Elghareeb E. Elboray [1]，
菊嶌孝太郎 [1]，北泰行 [2]，土肥寿文 [1,2]

2P-18　無人で代表的なサンプリング－反応理解のための新たな知見－
（メトラー・トレド）○福田尚美，Jan Breitenfeld

2P-19　ピラゾリノン誘導体の創製研究
（[1] 相模中研，[2] 科研製薬）○小林修 [1]，新倉直子 [1]，井上朋子 [1]，水田賢志 [1]，
荒木怜子 [1]，立元智子 [1]，中村慎司 [1]，平井憲次 [1]，白水健太郎 [2]，河内真一郎 [2]，
川西直樹 [2]，山田修 [2]，小幡三代男 [2]

2P-20　中分子医薬品原薬製造における凍結乾燥工程の大幅短縮
（[1] 神鋼環境ソリューション，[2] ペプチスター）○岸勇佑 [1]，小川智宏 [1]，前背戸智晴 [1]，
越智俊輔 [2]，國谷亮介 [2]，根本圭崇 [2]

2P-21　高効率バッチリアクターシステムの伝熱・省エネ性能検証
（神鋼環境ソリューション）○岸勇佑，小川智宏，前背戸智晴

2P-22　原薬のプロセス開発におけるベイズ最適化の活用
－最適条件自動探索システムの開発－
（アステラス製薬）○森下敏治，角居雄太，花田祥吾，清水貴士

2P-23　AI 支援による核酸の HPLC メソッド開発と頑健性試験の効率化
（クロムソードジャパン）○小西一豪，青木祐子，其木茂則，Sergey Galushko
2P-24　スチレン類のマルコフニコフ選択的ヒドロホウ素化反応のための
担持酸化ニッケル触媒の開発
([1] 横浜国大院工，[2] 横浜国大理工，[3] 都立大院都市環科研，[4] 煙台大）
○竹歳絢子[1]，平野英司[2]，木村友星[2]，村山徹[3,4]，山口佳隆[1]
2P-25　SMCR® を用いたバッチプロセス改善の提案
（神鋼環境ソリューション）○諸山哲平，鳥生眞吾
2P-26　ピロメリット酸ジイミド刺激応答型発光性液体材料の開発に関する研究
（相模中研）○磯田恭佑，大村拓実，相原秀典
2P-27　MOM 保護メルカプト基を利用した含硫黄複素環合成法の開発
－Hemithioindigo 類および BTBT の合成－
（近畿大薬）○中村光，大平慎一郎，饒非，本若恭詩，柏木美緒，松岡純平，前川智弘
2P-28　2,2-ジフルオロ-3-ヨードプロピオンアルデヒド誘導体の合成化学的利用
（東農工大院）○髙須賀(川崎)智子，茂内佳奈，川村昂市，後藤敏仁，山崎孝
2P-29　グラフト重合技術を用いたパラジウム（Pd）担持不織布の開発と
水素化フロー反応への応用
([1] 荏原製作所，[2] イー・シー・イー）○原川裕章[1]，小松誠[1]，青木昭二[2]，菅野淳一[2]
2P-30　新規キラルチオ尿素 Lewis 塩基触媒を用いるスチルベンカルボン酸の
5-*exo* 選択的不斉ブロモラクトン化反応
（徳島大院薬）○菅野正幸，猪熊翼，山田健一
2P-31　医薬品製造プロセスにおける濃縮・溶媒交換への膜分離技術の適用
([1] 神戸大先端膜工研セ，[2] 住友ファーマ，[3] 田辺三菱製薬，[4] 塩野義製薬，[5] 小野薬品工業）
○熊谷和夫[1]，Ralph Rolly Gonzales[1]，黒田貴一[2]，森田悠司[3]，間中敦史[4]，
村瀬辰史[5]，田中洋明[2]，田中雅巳[4]，勝川幹基[5]，松山秀人[1]
2P-32　液晶性化合物合成を志向したトランス-2,5-二置換-1,3-ジオキサンの
立体選択的合成法
([1] 相模中研，[2] JNC）○井上宗宣[1]，前林春城[1]，渕上従道[2]，後藤泰行[2]
2P-33　連続晶析技術を活用した高効率な製造プロセスの開発
（カネカ）○岡本麻衣，町田康士，河内秀夫
2P-34　インライン分析を可能とするグラスライニング製測定システムの開発
（神鋼環境ソリューション）岡井光信，○小川智宏，前背戸智晴
2P-35　ハリコンドリン全合成由来 E7130 の迅速プロセス開発と治験用原薬供給
([1] エーザイ，[2] ハーバード大）○大橋功[1]，八幡健三[2]，鏑木洋介[1]，吉良和信[1]，
磯健太郎[1]，佐藤勇気[1]，松浦史義[1]，松本泰信[1]，磯村峰孝[1]，佐々木健雄[1]，
福山尚[1]，宮下祐輔[1]，東宏[1]，飯田大介[1]，石田祐[1]，板野航[1]，松田将明[1]，
村井則夫[1]，永尾聰[1]，関雅史[1]，山本暁彦[1]，山本祐二[1]，米田直樹[1]，松倉正幸[1]，
渡部雄造[1]，鎌田厚[1]，浅野修[1]，栢野明生[1]，田上克也[1]，大和隆志[1]，岸義人[2]

2P-36　インドリンの3位にフェニル基とメチル基を導入した新規スクアリリウム色素の合成
（[1]相模中研，[2]東ソー，[3]北里大）○山縣拓也[1]，浅野祥生[2]，堂下和也[1,3]，
岩永宏平[2]

2P-37　フルオラス鉄(III)サレン錯体による三置換オレフィンの位置選択的空気酸化
（名城大院農学研）○加藤大和，塩入孝之，松儀真人

2P-38　シリカ粉末系金属スカベンジャーの開発
（エヌ・イーケムキャット）○桑田頌子，今仲庸介，水﨑智照，上野晋司，吉村昌寿

2P-39　フェノール類へのメタルフリー・可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発と
含フッ素アミノ酸への展開
（お茶女大院理）○佐藤千花子，柴田桜子，矢島知子

2P-40　山椒に含まれる辛味成分サンショオール類の効率的合成
（静岡県立大院薬食生命科学総合学府）○稲葉有治，倉澤弘江，江木正浩

2P-41　有機合成，晶析プロセス開発ラボのデジタル化
（メトラー・トレド）○原祐樹

2P-42　Polymorph and pseudo-polymorph transition of Carbamazepine
- In-process monitoring of habit change
（メトラー・トレド）○梶原健寛，Rabinowitz Charlie，Wittkamp Brian，
Graham Matt，Cong Shuxin

2P-43　連続反応・抽出分離プロセスによるバニリンのフロー合成法の開発
（産総研）○市塚知宏，牧野貴至，石坂孝之

2P-44　マイクロフロー合成法を用いたケトンカルボニルα位に対する
可視光ペルフルオロアルキル化反応
（お茶女大院理）○菅野日菜，柘植亮子，矢島知子

2P-45　オリゴ核酸製造における連続クロマトグラフィー（MCSGP）のケーススタディ
（[1]ワイェムシイ，[2]甲南大，[3]国立衛研，[4]阪大）○毛利真裕子[1]，瀧本清貴[1]，
武藤英吾[1]，川上純司[2]，井上貴雄[3]，小比賀聡[4]

2P-46　ホスファゼン塩基触媒によるアルケンの分子内ヒドロアミド化反応
（[1]同志社女大薬，[2]近畿大薬）松岡純平[2]，藤本有美桂[1]，宮脇あかり[1]，○山本康友

2P-47　化学品製造プロセスのコストとCO_2排出量から考える反応溶媒の選択
（産総研）○山木雄大，Nguyen Thuy，原伸生，谷口智，片岡祥

2P-48　Kinetic Estimation and Optimization of Pharmaceutical Reactions
（[1]Optience，[2]Neuland Laboratories）○ Subash Balakrishna[1]，Yasukazu Ogino[2]

2P-49　Synthesis and optimization of Voxelotor and its co-crystal
（Neuland Laboratories）○ Uday Kumar Neelam，Vekariya Nagaji Ambabhai，
Mahender Rao Siripragada

2P-50　耐溶剤型多糖系キラルカラムを用いた有効キラル配位子の
迅速スクリーニング手法の開発
（[1] ダイセル，[2] 徳島大院理工）○元田秀樹[1]，政岡翔[2]，小笠原正道[2]，大西敦[1]

2P-51　オクタン中でブレンステッド酸を用いた触媒的オキサゾール誘導体の合成
（東邦大薬）○中山拓，藤木沙也佳，吉川晶子，東屋功，氷川英正

2P-52　酵素反応によるL-ペニシラミン製造プロセス開発
（カネカ）○岩本裕一，岩崎晃

2P-53　ラニチジン塩酸塩の結晶形の構造解析
（[1] 国立衛研，[2] 日本電子，[3] リガク）○横尾英知[1]，田中誠司[1]，山本栄一[1]，
辻厳一郎[1]，青山佳敬[2]，魚返祐太朗[2]，松本崇[3]，内山奈穂子[1]，出水庸介[1]

Graphical Abstract

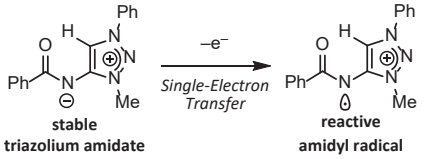
Day 1〔August 3〕

I-1

Exploiting Ion Pairs in Organic Synthesis

Takashi Ooi*

Institute of Transformative Bio-Molecules and Department of Molecular and Macromolecular Chemistry, Graduate School of Engineering, Nagoya University

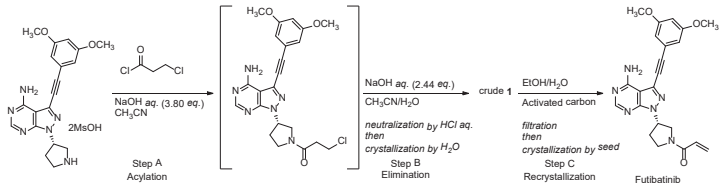


I-2

Development of futibatinib manufacturing Process using statistical methods

Yasunori Abe

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

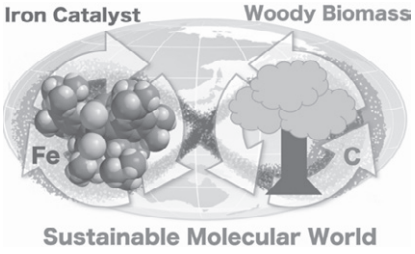


I-3

Renovation of Chemical Resources in Organic Synthesis: Iron and wood will make the world happy!

Masaharu Nakamura

Institute for Chemical Research, Kyoto University



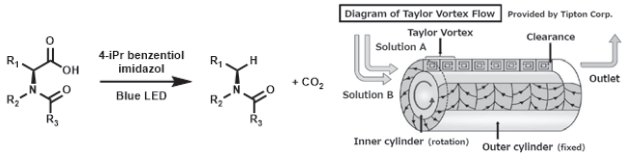
I-4

Design and verification of flow reactions using simulation and computational chemistry

Shohei Majima[1*], Kazuya Okamoto[2*]

[1*] Core Technology Department, Shionogi Pharma Co., Ltd.

[2*] Technology Development Department, Pharmira Co., Ltd.

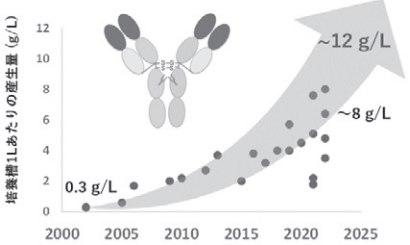


I-5

Technology Innovation for Productivity Improvement of Biopharmaceuticals and Challenges in Chugai

Yousuke Watanabe*

API Process Development Dept., Pharmaceutical Technology Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.



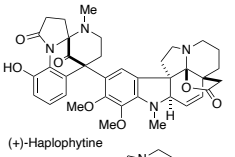
I-6

Total Synthesis of Polycyclic Alkaloids based on Oxidative Transformations

Hidetoshi Tokuyama*

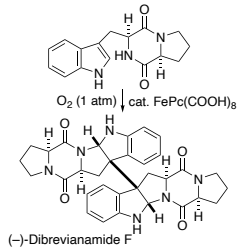
Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

Tohoku University

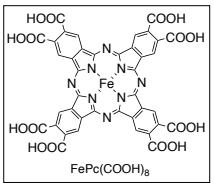


(+)-Haplophytine

(–)-Deoxoapodine



(–)-Dibrevianamide F

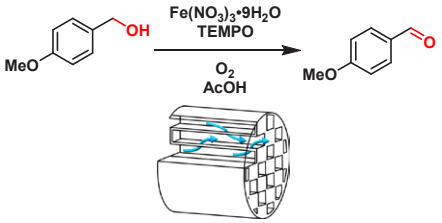


1P-01

Development of aerobic oxidation under continuous flow conditions using a honeycomb reactor

Masahiro Hosoya[1]*, Yusuke Saito[2], Yousuke Horiuchi[2]

[1] Shionogi & Co., Ltd., [2] Cataler Corporation

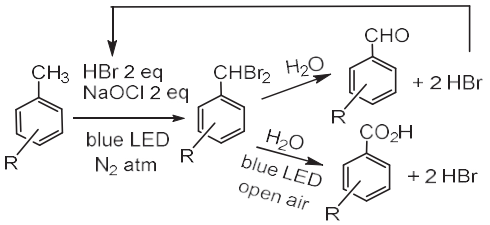


1P-02

Visible-light oxidation of toluene derivatives *via* bromination with excellent atom economy

Yoshikazu Kimura [1]*, Nena Mori [1], Sho Yamahara [2],
Atsuhito Kitajima[2], Masayuki Kirihara [2]

[1] Iharanikkei Chem. [2] Shizuoka Institute of Science and Technology

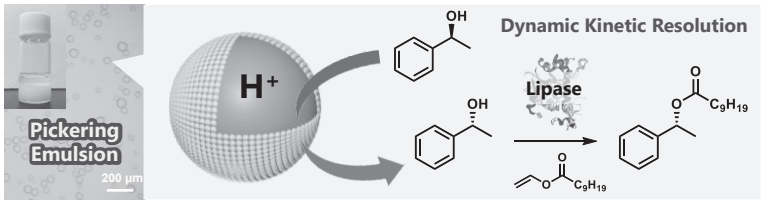


1P-03

Pickering emulsion as a reaction media for chemoenzymatic dynamic kinetic resolution

Kyohei Kanomata*, Jihoon Moon,
Takusho Kin, Karin Mizuno, Shuji Akai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Osaka University

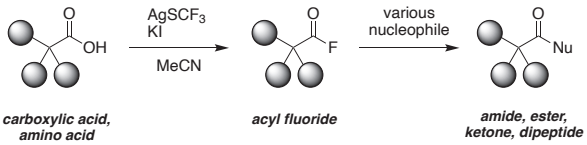


1P-04

Synthesis of Acyl Fluorides with KI/$AgSCF_3$ for Efficient Amide and Peptide Synthesis

Shuji Nagano*, Keiji Maruoka

Kyoto Univ., Dept. of Pharmaceutical Science

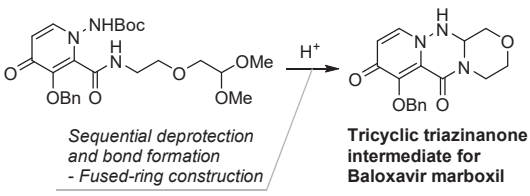


1P-05

Development of Practical Manufacturing Process for Key Intermediate of Baloxavir Marboxil : Study for Construction of Tricyclic Triazinanone Scaffold

Nobuaki Fukui*, Toshikatsu Maki, Takayuki Tsuritani

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

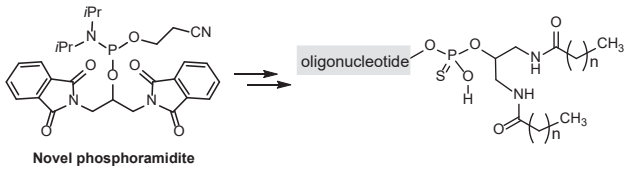


1P-06

Development of Novel Phosphoramidite and Application in Efficient Synthesis and Quality Control of Ligand Conjugated Oligonucleotides

Nobuaki Fukui*[1], Mitsuaki Sekiguchi[2], Shunsuke Ochi[1], Norikazu Kuroda[2], Takafumi Higuchi[1], Akira Kugimiya[2]

[1]API R&D Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.; [2]Laboratory for Bio-Modality Research, Shionogi & Co., Ltd.

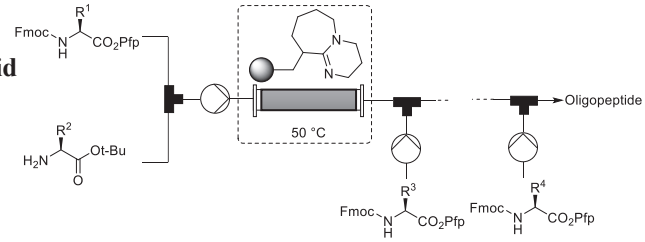


1P-07

Sequence Peptide Bond Formation from Amino Acid Pentafluoropenyl Ester by Using Flow System

Tomohiro Hattori*, Hisashi Yamamoto

Chubu University

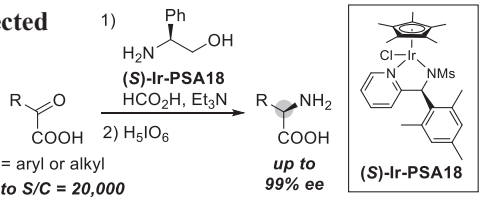


1P-08

Development of an Efficient Method for the Synthesis of Unprotected Unnatural α-Amino Acids by Using Chiral Iridium Catalyst

1 Kanto Chemical Co., Inc. 2 Tokyo Institute of Technology 3 Ritsumeikan University

Takaaki Yajima 1*, Akito Katayama 1, Tsubasa Ito 1, Kenya Yabushita 1, Takuma Kawada, 1,Toshihisa Yasuda 1, Takeshi Ohta 1, Takeaki Katayama 1, Noriyuki Utsumi 1, Yoshihito Kayaki 2, Shigeki Kuwata 3

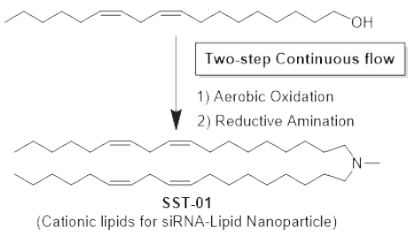


1P-09

Continuous-Flow Synthesis of Cationic Lipid SST-01 via Aerobic Oxidation and Reductive Amination

Katsuaki Fujiwara[1]*, Masahiro Hoshikawa[1], Yutaka Tomoda[1], Haruro Ishitani[2], Shū Kobayashi[2]

[1]CMC R&D Center, Manufacturing Division, Kyowa Kirin, Co., Ltd., [2]Graduate School of Science, The University of Tokyo

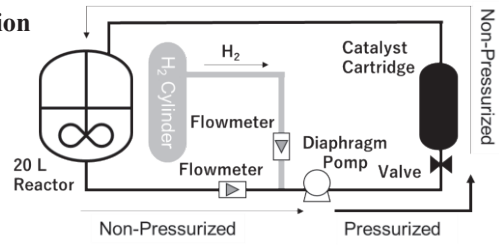


1P-10

Fine Bubble-Assisted Hydrogenation Reaction for Implementation to Pilot Plants under Atmospheric Pressure

Yuta Sumii [1*], Shogo Hanada [1], Taiga Ota [1], Hirokuni Yamamoto [1], Hiroto Sakurai [2], Nobuyuki Mase [2], Atsushi Ohigashi [1]

[1]Astellas Pharma Inc., [2]Shizuoka University



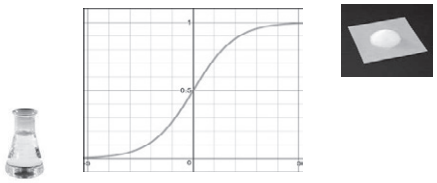
1P-11

Deep Learning-Based Crystallinity Prediction of Compounds and Application to Process Study

Minetaka Isomura*, Hiroyuki Naka, Akio Kayano

API Research, PST Unit, PPD Function, Deep Human Biology Learning

Eisai Co., Ltd.

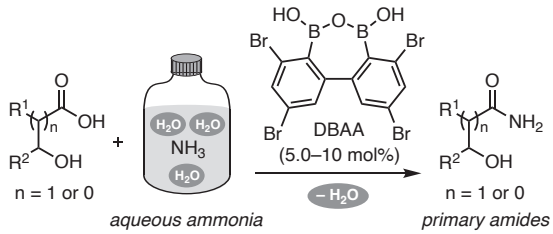


1P-12

Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Dehydrative Amide Condensation Under Hydrous Conditions

Naoyuki Shimada*, Naoya Takahashi, Hinata Iwasawa

Department of Chemistry and the Institute of Natural Sciences, Nihon University

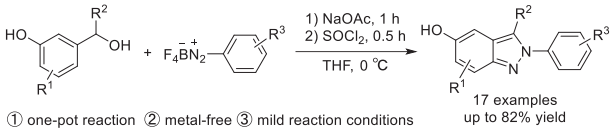


1P-13

Efficient Synthesis of 5-Hydroxy-2*H*-indazoles via Azo Coupling Cyclization Sequence

Yu Miyazaki*, Shotaroh Itoh, Masaru Kondo

Department of Materials Science and Engineering, Ibaraki University



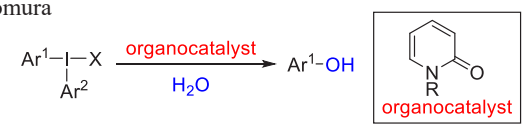
① one-pot reaction ② metal-free ③ mild reaction conditions

1P-14

Pyridone-catalyzed hydroxylation of diaryliodonium salts with water

Kotone Katagiri*, Masami Kuriyama, Kosuke Yamamoto, Osamu Onomura

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University



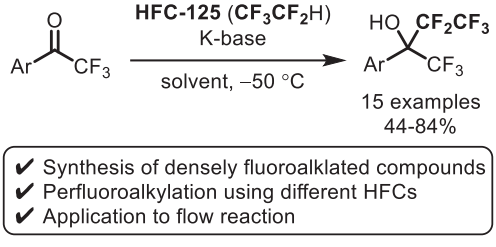
1P-15

Synthesis of Densely Fluoroalklated Compounds by HFC-125

Hattori Masashi*,[1], Iwasaki Hiroto[1], Adachi Hiroaki[2],

Kagawa Takumi[2], Shibata Norio[1]

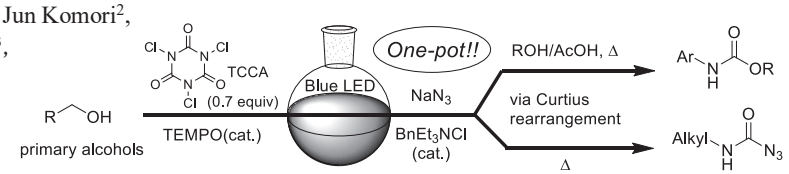
[1]Nagoya Institute of Technology, [2] Tosoh Finechem Corporation.



1P-16

One-Pot Conversion of Alcohols to *N*-Protected Amines Using Environmentally Benign Trichloroisocyanuric Acid (TCCA) under Photooxidative Conditions

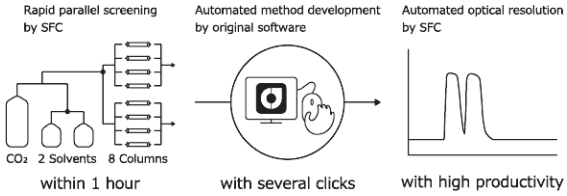
Ryo Yamaguchi[1]*, Fumiya Yamamoto[2], Jun Komori[2],
Hotaka Sakamoto[2], Louis Adriaenssens[3],
Martin J. Lear[3], Shoji Kobayashi[2,3]
[1,2]Osaka Institute of Technology,
[3]University of Lincoln



1P-17

A Brand-New Chiral Separation "Scheme" to Overcome the "Barrier" to Chiral Drug Discovery with Significant Time and Labor-Saving.

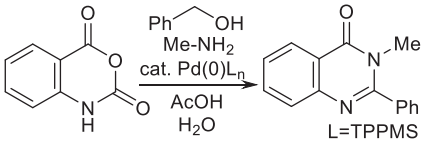
Katsuhiko Miwa *, Chie Kushibe ChromaJean Co.



1P-18

Pd-Catalyzed Multicomponent Synthesis of 2-Aryl Quinazolinones in Water

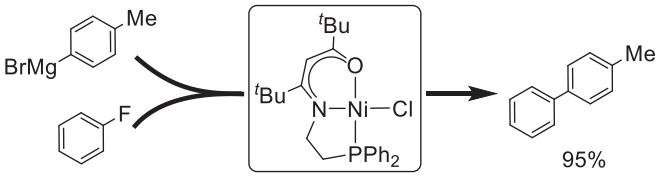
Hidemasa Hikawa*, Taku Nakayama, Makiko Takahashi,
Shoko Kikkawa, Isao Azumaya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University



1P-19

Modification of Ligand Framework in Pincer-Type Nickel Complexes and Biaryl Cross-Coupling Reactions

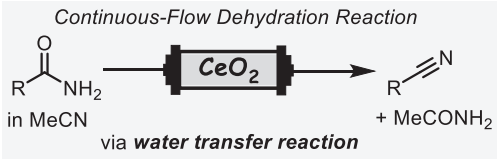
Masaki Numasato, Youji Kurihara, Ayako Taketoshi,
Yoshitaka Yamaguchi*
Yokohama National University



1P-20

Continuous-Transformation of Amides to Nitriles Catalyzed by Cerium Oxide

Kwihwan Kobayashi*, Fei Feng, Koichiro Masuda, Nagatoshi Koumura
Interdisciplinary Research Center for Catalytic Chemistry,
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology.

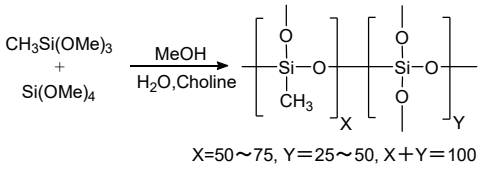


1P-21

Development of a Continuous Manufacturing Process for Polysiloxanes for Semiconductor Resists Using Flow Microreactor Synthesis.

Hidetoshi Kato*, Ryuji Ogawa, Haruo Murano, Yosuke Ishino, Tomoyuki Aoki, Michiya Ishikawa

Toray Fine Chemicals Co., Ltd.

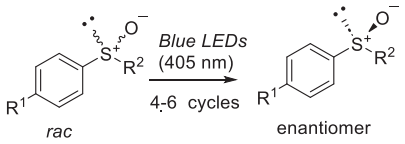


1P-22

Development of a recycle photoreactor

Mayuko Suga, Kumi Tozawa, Riku Matsuda, Saki Fukushima, Kayo Nakamura, Kosho Makino, Noritaka Kuroda, Kunio Kanemaru, Yuji Oda, Hideyo Takahashi*

Tokyo University of Science, Musashino University, YMC Co., Ltd., IWASAKI ELECTRIC CO., LTD.

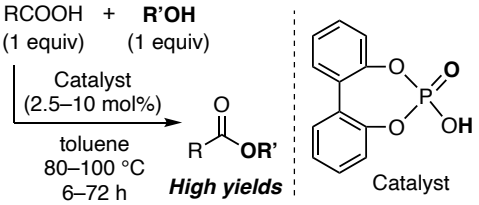


1P-23

2,2'-Biphenol-Derived Phosphoric Acid Catalyst for Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols

Takeshi Yamada[1]*, Chiaki Nishioka[1], Ayaka Mimura[1], Risa Kimura[1], Yuki Okuda[1], Ken Sakata[2], Manabu Hatano[1]

[1]Kobe Pharmaceutical University, [2]Toho University

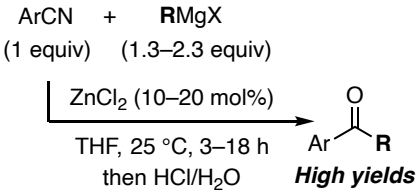


1P-24

$ZnCl_2$-Catalyzed Grignard Addition Reaction of Aromatic Nitriles

Tsubasa Hirata[1]*, Kisara Kuwano[1], Riho Asukai[1], Ayako Nagayoshi[1], Haruka Hoshihara[1], Takeshi Yamada[1], Miho Umezawa[2], Sahori Tsubaki[2], Takeshi Yoshikawa[2], Ken Sakata[2], Manabu Hatano[1]

[1]Kobe Pharmaceutical University, [2]Toho University

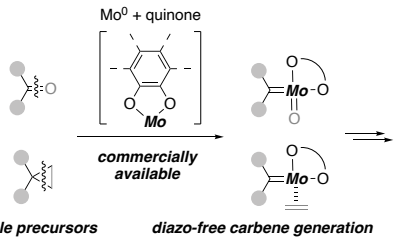


1P-25

Diazo-Free Catalytic Generation of Carbenes

Sobi Asako[1,2*], Somsuvra Banerjee[1], Seina Ishihara[2], Keiya Hirata[2], Takaaki Kobashi[2], Takafumi Kobayashi[1,2], Kazuhiko Takai[2], Laurean Ilies[1]

[1]RIKEN Center for Sustainable Resource Science, [2]Okayama University

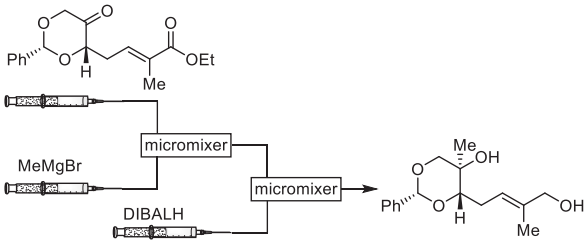


1P-26

Large Scale Synthesis of Key Intermediates of Tetrahydropyran Derivaties under Flow Conditions

Keitaro Umeno*, Hiroshi Yamaguchi, Tatsuya Teshigawara, Yoko Yasuno, Tohru Oishi

Faculty and Graduate School of Science, Kyushu University

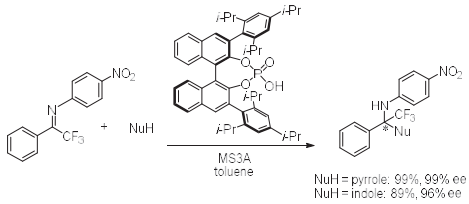


1P-27

Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Heterocyclic Compounds and Trifluoromethyl Ketimines Using Chiral Phosphoric Acid

Chihiro Narita*, Yusuke Suda, Tatsuhiro Uchikura, Takahiko Akiyama

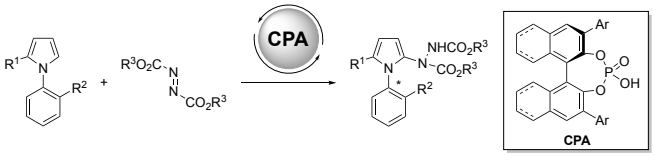
Department of chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



1P-28

Synthesis of Axially Chiral *N*-Arylpyrroles by Electrophilic Aromatic Substitution Reaction using Chiral Phosphoric Acid

Sora Osaku*, Tatsuhiro Uchikura, Takahiko Akiyama
Gakushuin University

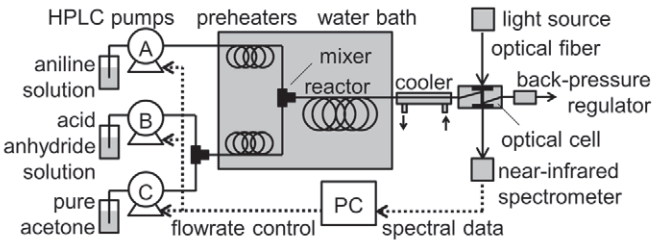


1P-29

Kinetic Analysis of Amidation Using Automated Flow Reactor and Inline Near-Infrared Spectroscopy

Yoshihiro Takebayashi*, Sho Kataoka, Kiwamu Sue

AIST

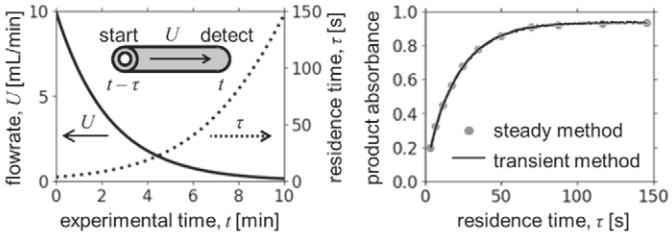


1P-30

Efficient Kinetic Analysis of Flow Reaction Using Transient Flowrate Method

Yoshihiro Takebayashi*, Sho Kataoka, Kiwamu Sue

AIST



1P-31

Bayesian Optimization-assisted Multi-parameter Screening: Towards Hundred-gram Scale Process

S. Takizawa[1*], M. Kondo[2], H. D. P. Wathsala[3], M S. H. Salem[1], D. Yamashita[3], T. Miyazaki[3], Y. Ohno[3], H. Sasai[1], T. Washio[1]

[1]Osaka Univ., [2]Ibaraki Univ., [3]Asahi Chemical Co., Ltd.

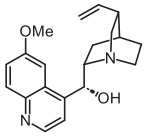
Machine Learning (Bayesian Optimization)

1P-32

5 Pots Synthesis of (–)-Quinine Using Organocatalyst

Takahiro Terunuma, Kotaro Omote*, Yujiro Hayashi

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University



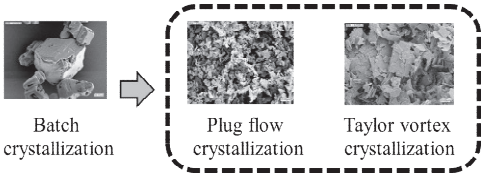
(–)-quinine

Total 14% yield
5 pots

1P-33

Development of Control Method for Crystal Polymorphism and Particle Size Using Flow Crystallization

Mitsuru Miyasaka*, Kei Iio, Tatsunori Sado, Yasuhito Yamamoto, Naoyuki Yokota. UBE Corporation



Batch crystallization

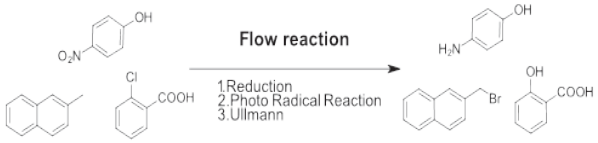
Plug flow crystallization

Taylor vortex crystallization

1P-34

Investigation of production of pharmaceuticals using flow technology

Hirotsugu Taniike* , Shunsuke Tsuji ,
Masaki Nagahama , Yurie Koba
Process Research & Development Laboratory,
Technology Division API Corporation.



1P-35

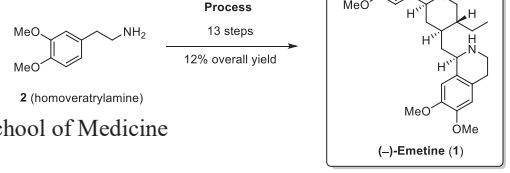
Development of the Asymmetric Total Synthesis of (−)-Emetine for Scale-up Manufacturing

Masatoshi Yamada[1]*, Kazuki Azuma[1], Iori Takizawa[1], Yuki Ejima[1], Kimio Sato[2], Takayuki Doi[3], Hirofumi Ueda[3], Hidetoshi Tokuyama[3]

[1] CMC R&D Division, SPERA PHARMA, Inc.

[2] Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

[3] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

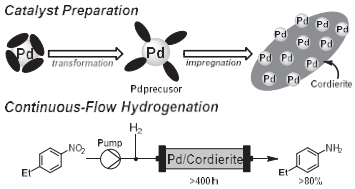


1P-36

Development of Cordierite-supported Pd Catalyst for Long-time Continuous Flow Reaction

Naoya Sakurada[1]*, Yuka Abe[1], Kwihwan Kobayashi[1,2], Kosuke Niwa[3], Takashi Yokoyama[3], Takashi Ikawa[1], Tsuyoshi Yamada[1], Hironao Sajiki[1]

[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, [2]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology , [3]NGK INSULATORS, LTD.

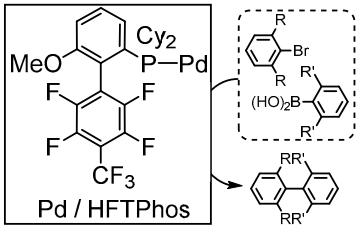


1P-37

Development of a highly active catalyst for Suzuki-Miyaura coupling giving ortho-tetrasubstituted biaryls

Toshinobu Korenaga*, Hikaru Obata, Satsuki Moriya

Faculty of Science and Engineering, Iwate University



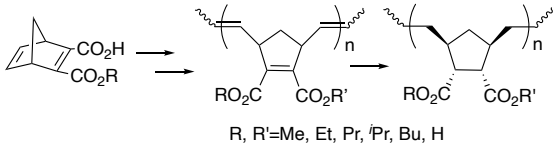
1P-38

Synthetic studies of polymer libraries by applying the practical selective monohydrolysis reactions of symmetric dieters and the ring-opening metathesis polymerization

Xiaoxue Lin,[1,2] Jiannjun Shi, [1,2] Satomi Niwayama[1]*

1 Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology, Japan

2 College of Chemistry and Chemical Engineeirng, Hainan Normal University, China



R, R'=Me, Et, Pr, ^{i}Pr, Bu, H

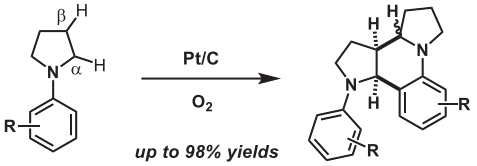
1P-39

Aerobic and catalytic oxidative C−H annulation reaction of aryl amines

Kenji Matsumoto*[1], Rina Nakano[2], Ken-ichi Yamada[3], Tsukasa Hirokane[2], Masahiro Yoshida[2]

[1] Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University,

[2] Tokushima Bunri University, [3] Tokushima University

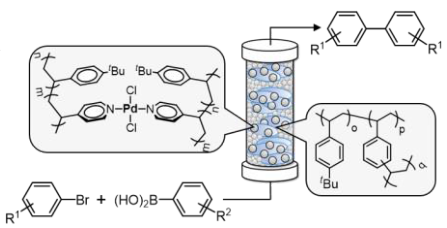


1P-40

Development of stabilized polymeric Pd catalyst for continuous-flow Suzuki-Miyaura coupling

Zhenzhong Zhang[1]*, Aya Ohno[1], Hikaru Takaya[2], Yoichi M. A. Yamada[1]

[1]RIKEN CSRS, [2]Teikyo University of Science

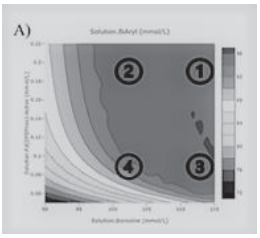


1P-41

Recent Examples of the Extended Application of Simulation Tools in the Pharmaceutical Industry to Aid Process Development and Scale-up

Hisayoshi Hamada*, Steve Cropper

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

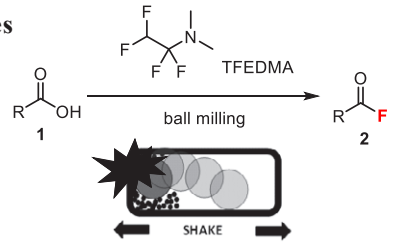


1P-42

Mechanochemical deoxyfluorination of carboxylic acids to acyl fluorides and successive mechanochemical amide bond formation

Sota Ikawa*, Zhengyu Zhao, Soichiro Mori, Yuji Sumii, Hiroaki Adachi, Takumi Kagawa, Norio Shibata

Nagoya Institute of Technology & Tosoh Finechem Corp.

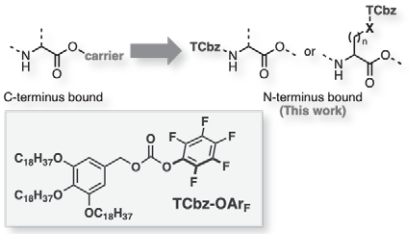


1P-43

Development of a nitrogen-bound hydrophobic auxiliary: application to solid/hydrophobic-tag relay synthesis of calpinactam

Hiroki Nakahara*, Goh Sennari, Yoshihiko Noguchi, Tomoyasu Hirose and Toshiaki Sunazuka

Ōmura Satoshi Memorial Institute and Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University.

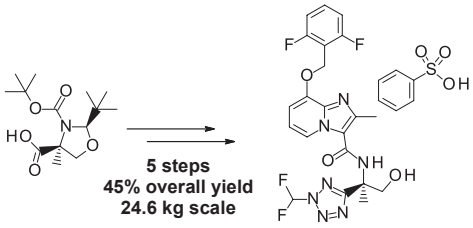


1P-44

Process Development of a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator

Takayoshi Tajima*, Takamasa Tanaka, Ariyoshi Kubota, Yoshinori Kohmura

Chemical & Biological Technology Labs., Astellas Pharma Inc.

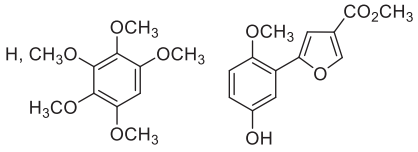


1P-45

Synthesis of Highly Oxygen-functionalized Aromatic Compounds

Takeshi Sugai*, Ziyu Qi, Toshifumi Kobayashi, Keiko Honda, Riichi Hashimoto, Kengo Hanaya, Shuhei Higashibayashi

Faculty of Pharmacy, Keio University



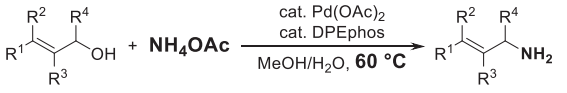
1P-46

Pd-Catalyzed Convenient Direct Amination of Allylic Alcohols with Ammonium Salt

Shunsuke Kataoka [1*], Hiroyuki Morimoto [2], Takashi Ohshima [1]

[1] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

[2] Graduate School of Engineering, Kyushu Institute of Technology



• *Mild Condition* • *Easily Available Reagents*

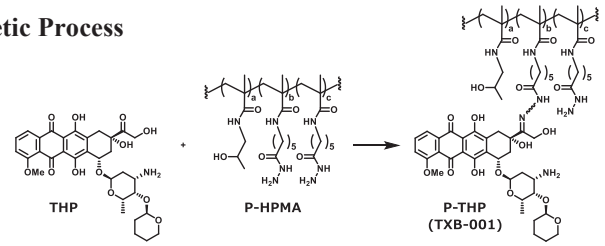
• *Gram-Scale Synthesis (up to **50 mmol** Scale)*

1P-47

Development of Purity Evaluation Method and Synthetic Process for High-purity P-THP (TXB-001)

Tsubasa Okano*, Satoshi Uziie

Pharmaceutical Research Laboratories, Chemistry Research Laboratory, Toray Industries, Inc.

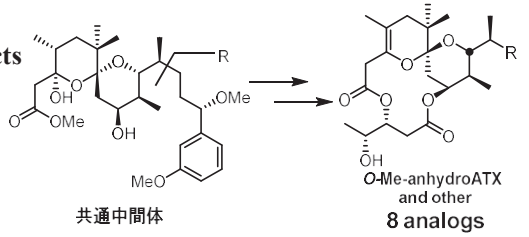


1P-48

Collective Synthesis of Aplysiatoxins, Marine Natural Products

Kohei Hada,* Yusuke Araki, Yoshihiko Nokura, Toshio Nishikawa

Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

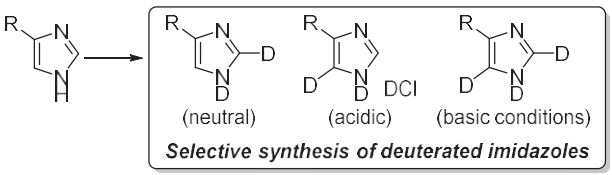


1P-49

Regioselective deuteration of imidazoles

Atsushi Kaga*, Mitsuhisa Yamano

CMC R&D Division, Chemical R&D, Spera Pharma, Inc.

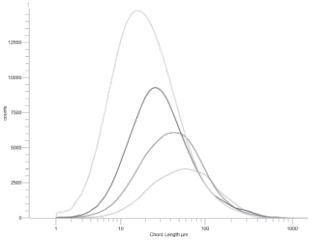


1P-50

Accelerate Particle Process Development with Inline Particle Size Analysis Tools

Mayu Nakatsukasa*, Cong Shuxin, Rabinowitz Charlie, Graham Matt

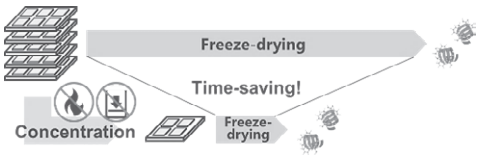
Mettler-Toledo Ltd.



1P-51

Novel Unheated and Non-pressurized Membrane Concentration Systems applicable to Peptide Manufacturing Process that Enable to Adjust Solvent Composition

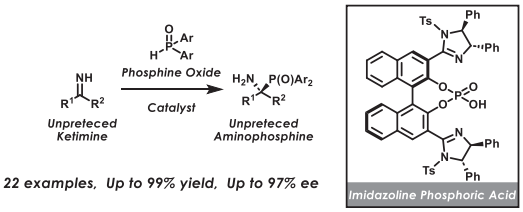
Yuki Suga 1*, Mitsuru Fujita 1, Masato Mikawa 1,
Takayuki Morimoto 2, Ryosuke Kunitani 2, Yoshitaka Nemoto 2
1 Asahi Kasei Corporation, 2 PeptiStar Inc.



1P-52

Direct Asymmetric Synthesis of Chiral Aminophosphines with N-Unprotected Ketimines

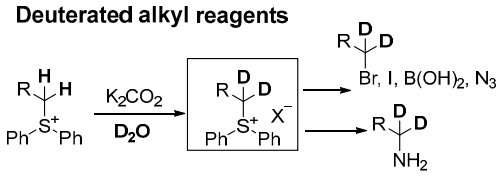
Kazuki Ogura*, Itsuki Isozumi, Shuichi Nakamura
Nagoya Institute of Technology



1P-53

Development of reagents to introduce deuterated alkyl groups for heavy drug discovery

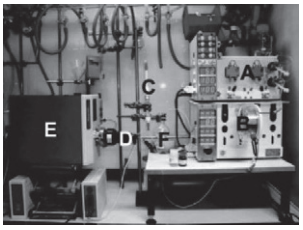
Y. Sawama*, K. Ban, S. Oyama, J. Tokunaga, K. Imai, S. Akai
Osaka University



1P-54

The Significance of In-Situ PAT Technologies in High Value Chemical Development

Atsushi Yamashita*, Yuki Hara
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo



Day 2〔August 4〕

特別企画１

Blocks into Stepping-Stones: Not Merely to Survive But to Thrive

Nobuyuki MASE*

Research Institute of Green Science and Technology

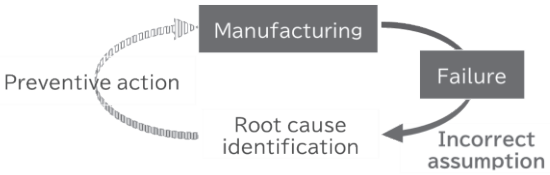
Shizuoka University

特別企画２

Learning from Failure: Avoid eliminating root causes due to incorrect assumptions

Atsushi Ohigashi*

Chemical & Biological Technology Labs., Astellas Pharma Inc.



特別企画３

Process Research of Agricultural Chemicals　－Control of Crystalline Polymorph－

Hirohisa Saito

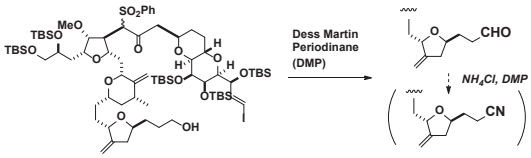
Chemical Research Laboratories, Synthesis Research Dept., Nissan Chemical Corp.

特別企画４

How Can Lessons Learned from Failures be Applied to enhance the Quality of API Process Research?

Akio Kayano*

Pharmaceutical Science & Technology Unit, PPD Function, DHBL, Eisai Co., Ltd.

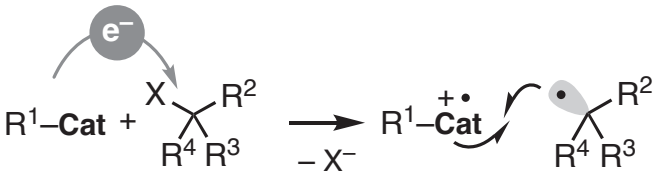


I-7

Radical-Based Organic Synthesis

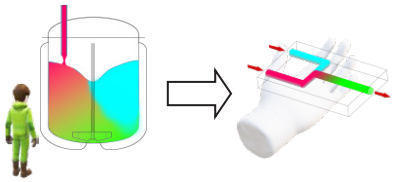
Hirohisa Ohmiya*

Institute for Chemical Research, Kyoto University



I-8

Expectations for Flow Synthesis Technology as a means to achieve Process Intensification: Sumitomo Pharma's Efforts to Utilize Flow



Hirotsugu Usutani

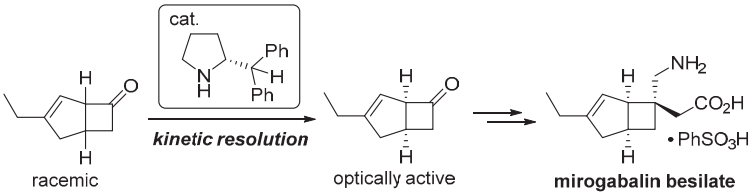
Process Research & Development Laboratories, Technology Research & Development Division, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

I-9

Development of Efficient Process of Mirogabalin Using Chiral Organocatalyst

Yoshitaka Nakamura*, Kazutoshi Ukai

Process Technology Research Laboratories,
Pharmaceutical Technology Division,
Technology Supervisory Division
Daiichi Sankyo Co., Ltd.

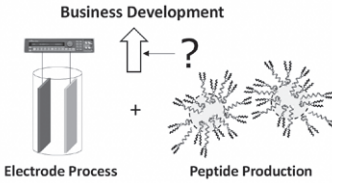


I-10

Challenges of a University Startup for Commercialization of Medium-Sized Molecular Synthesis

Kazuhiro Chiba*

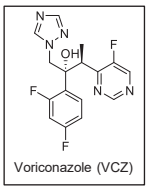
Tokyo University of Agriculture and Technology



2P-01

Absolute purity determination of an organic fluorine compound, voriconazole, by quantitative ^{19}F-NMR

Nahoko Uchiyama[1]*, Junko Hosoe[1], Takanori Komatsu[2], Naoki Sugimoto[1], Kyoko Ishizuki[1], Tatsuo Koide[1], Mika Murabayashi[3], Taeko Shinozaki[4], Yoshinori Fujimine[5], Katsuya Ofuji[6], Hitoshi Shimizu[6], Takashi Hasebe[7], Yumi Asai[7], Eri Ena[7], Kohei Kiyota[8], Kazuhiro Fujita[8], Yoshinobu Makino[9], Toru Miura[10], Yasuhiro Muto[10], Katsuo Asakura[2], Takako Suematsu[2], Hitomi Muto[2], Ai Kohama[11], Takashi Goto[12], Masu Yasuda[12], Tomohiko Ueda[13], Yukihiro Goda[1] ([1]National Institute of Health Sciences (NIHS), [2]JEOL Ltd., [3]Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., [4]Daiichi Sankyo Co., Ltd., [5]Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., [6]Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., [7]Eisai Co., Ltd., [8]SHIONOGI & Co., Ltd., [9]Juzen Chemical Corp., [10]FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, [11]Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan (PMRJ), [12]Nippon Shinyaku Co., Ltd., [13]Sumitomo Pharma Co., Ltd.)

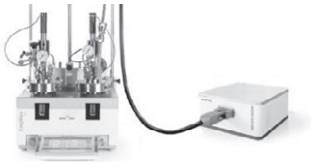


2P-02

Data rich experimentation: Catalytic Hydrogenation reduction of Nitro groups under pressure

Yoshifumi Fujisawa*, Fabio Visentin

AutoChem team, BU LAB Instruments, Mettler Toledo K.K.



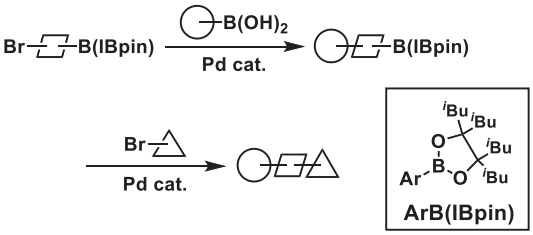
2P-03

Development of robust aromatic boronic acid

Junya Sahashi[1*], Naoki Oka[2], Tsuyoshi Yamada[1],

Hironao Sajiki[1], Takashi Ikawa[1]

(Gifu Pharmaceutical University[1], Osaka University[2])

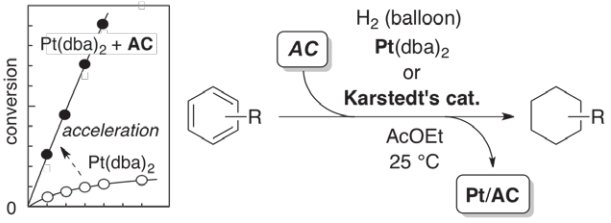


2P-04

Platinum-Catalyzed Facile Arene Hydrogenation of Aromatic Compounds

Hayato Shibuya*, Kenta Ohnishi, Yukihiro Motoyama

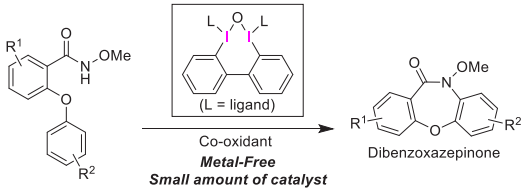
Toyota Technological Institute



2P-05

Efficient Synthesis of Dibenzoxazepinones by Oxidative C–H Amination with μ-Oxo-Hypervalent Iodine Catalyst

Shotaro Hamatani[1]*, Hirotaka Sasa[1], Mayu Hirashima[2],
Tomonori Hanasaki[2], Toshifumi Dohi[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
[2]Graduate School of Life Sciences, Ritsumeikan University

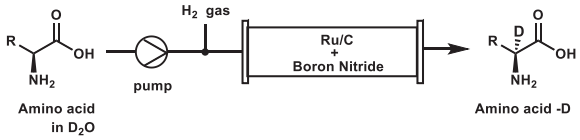


2P-06

Regio- and Stereo-Selective Continuous-Flow H–D Exchange Reaction of Amino Acids

Shuta Ichihara[1]*, Kwihwan Kobayashi[1,2], Takashi Ikawa[1], Tsuyoshi Yamada[1], Hironao Sajiki[1]

[1]Gifu Pharmaceutical University, [2]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

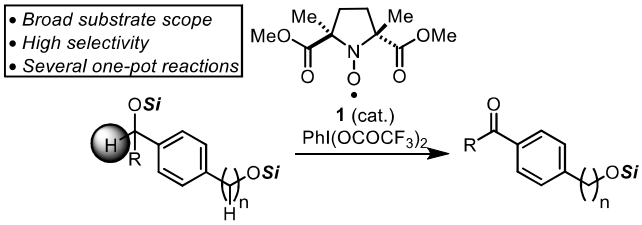


2P-07

Development of Site-Selective Oxidation of Bezylic and Allylic Silyl Ethers

Shohei Hamada*, Kaori Sakamoto, Eri Miyazaki, Elghareeb E. Elboray, Yusuke Kobayashi, Takumi Furuta

Kyoto Pharmaceutical University

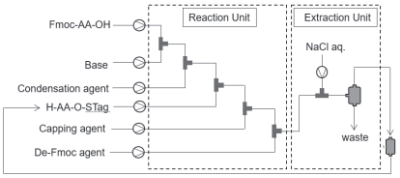


2P-08

An automated system for continuous-flow liquid-phase peptide sysntesis

Natsumi Iwanaga [1]*, Yuma Otake [1], Kyohei Adachi [1], Yoshiaki Yamashita [1], Jun-ichi Ogawa [1], Taiki Shamoto [1], Shoichi Shiosaki [1], Ryosuke Kunitani [2], Takayuki Morimoto [2], Nobuaki Takahashi [2], Yoshitaka Nemoto [2], Daisuke Kubo [1]

[1] Yokogawa Electric Corp., [2] PeptiStar Inc.

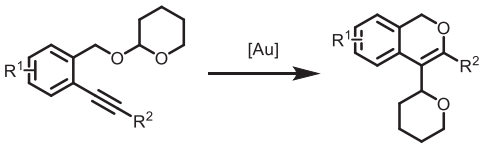


2P-09

Gold-catalyzed rearrangement of acetal-protecting groups with intramolecular cyclization

Akiko Fujii*, Kwihwan Kobayashi, Takashi Ikawa, Hironao Sajiki, Tsuyoshi Yamada

Gifu Pharmaceutical University, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

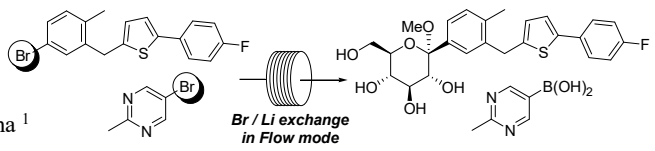


2P-10

Development of Efficient Synthetic Method for Pharmaceutical Intermediates Using Organolithiums-Mediated Flow Reaction

Gemba Yano [1]*, Mai Hyakumura [1], Kimihiro Nakano [2], Hiroaki Yasukouchi [1], Makoto Funabashi [1], Akira Nishiyama [1]

[1] KANEKA CORPORATION, [2] OSAKA SYNTHETIC CHEMICAL LABORATORIES, INC.



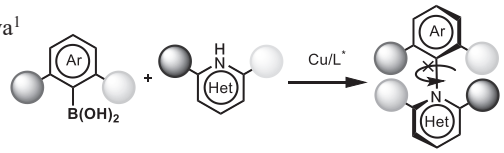
2P-11

Synthesis of axially chiral compounds through copper catalyzed C–N coupling

Moeka Ishida[1]*, Rina Adachi[2], Kazuki Kobayashi[2], Yukiko Yamamoto[1], Tsuyoshi Yamada[1], Hiroshi Aoyama[2], Kyohei Kanomata[2], Shuji Akai[2], Patrick Y. S. Lam[3], Hironao Sajiki[1], Takashi Ikawa[1]

Gifu Pharm. Univ.[1], Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ.[2]

Baruch S. Blumberg Institute[3]

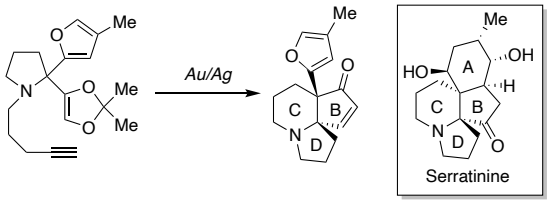


2P-12

Synthetic study of serratinines using a cascade reaction

Yuto Fumimoto*, Yuji Mori, Takeo Sakai

Faculty of Pharmacy, Meijo University

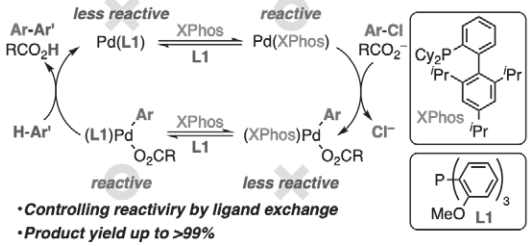


2P-13

Direct Arylation of Heteroarenes with Aryl Chlorides: Development of Highly Efficient Mixed Ligand Catalysts

Masayuki Wakioka,[1,*] Keisuke Hatakeyama,[1,2] Takehito Seki,[1] Takumi Nakazato,[3] Yooichiroh Maruyama,[3] and Masatsugu Ayabe[3]

[1]Sagami Chemical Research Institute, [2]Kitasato Univ., [3]JSR

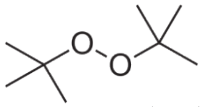


2P-14

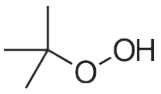
Observation of Exothermic Behavior in Metal Salt Mixtures of DTBP and TBHP using DSC

Yuto Itabashi*, Satoru Yoshino

Nihon University, Graduate school of Industrial Engineering, Department of Applied Molecular Chemistry



Di-*tert*-butyl peroxide (DTBP)



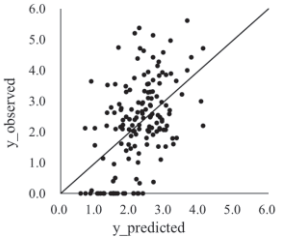
Tert-butyl hydroperoxide (TBHP)

2P-15

Evaluation of the chiral recognition mechanism of ovomucoid chemically bonded amino silica columns by multiple regression analysis

Hideyuki Otsuki*, Yuki Ohta

Shinwa Chemical Industries Ltd.



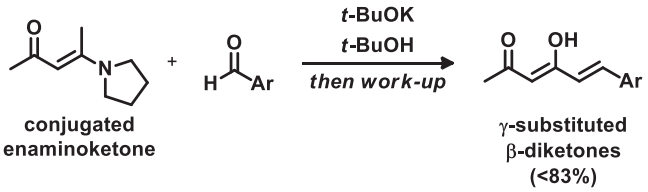
2P-16

γ-Selective aldol condensation using β-diketones

Kyosuke Sugihara*, Aki Tanaka, Hitoshi Abe

Graduate School of Science and Engineering,

University of Toyama.



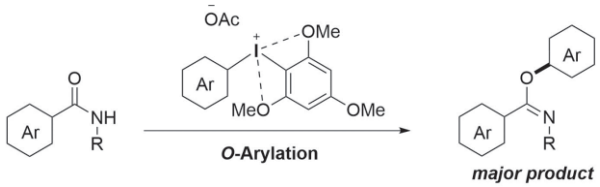
2P-17

Chemoselective *O*-Arylation of Acyclic Amide by Reagent Control of Diaryliodonium Salts

Bae Taeho [1*], Elghareeb E. Elboray [1], Kotaro Kikushima [1], Yasuyuki Kita [2], Tosifumi Dohi [1, 2]

[1] College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

[2] Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University



2P-18

Unattended, Representative Sampling New Insights into the Understanding of Reactions

Naomi Fukuda[1)]*,Jan Breitenfeld[2)]

1) Mettler Toledo.K.K, 2) Mettler Toledo GmbH)

2P-19

Synthetic studies on pyrazolinone derivatives

Osamu Kobayashi[1*], Naoko Niikura[1], Tomoko Inoue[1], Satoshi Mizuta[1], Reiko Araki[1], Tomoko Tachimoto[1], Shinji Nakamura[1], Kenji Hirai[1], Kentaro Shirouzu[2], Shinichiro Kochi[2], Naoki Kawanishi[2], Osamu Yamada[2] and Miyoo Obata[2]. [1]Sagami Chemical Research Institute, [2]Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

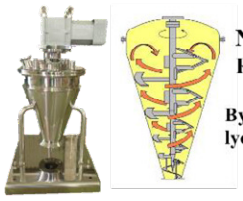
2P-20

Significantly shortening the lyophilization process in the manufacturing of middle-molecule APIs.

Yusuke Kishi 1*, Tomohiro Ogawa 1, Tomoharu Meseto 1,

Syunsuke Ochi 2, Ryousuke Kunitani 2, Yoshitaka Nemoto 2

(1 Kobelco Eco-Solutions Co.Ltd., 2 PeptiStar Inc.)



New type lyophilization RHEOFREED®

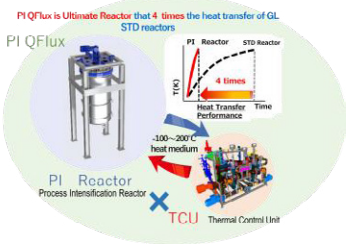
By mixing 80% shorten lyophilization time

2P-21

Heat Transfer and Energy-saving Performance Verification Results of High Performance Batch Reactor System

Yusuke Kishi *, Tomohiro Ogawa Tomoharu Meseto

Kobelco Eco-Solutions Co.Ltd.,

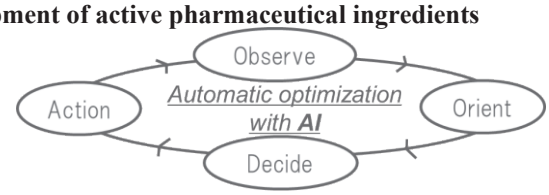


2P-22

Utilization of Bayesian optimization in the process development of active pharmaceutical ingredients

Toshiharu Morishita*, Yuta Sumii, Shogo Hanada, Takashi Shimizu

CMC Development, Astellas Pharma Inc.



2P-23

AI assisted automated HPLC method development and robustness study for oligonucleotides

Kazuhide Konishi*, Yuko Aoki, Shigenori Sonoki, Sergey Galushko

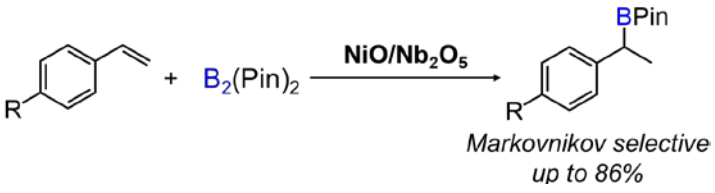
ChromSword Japan Co. Ltd.

2P-24

Development of supported nickel oxide catalysts for Markovnikov-selective hydroboration of styrenes

Ayako Taketoshi[1]*, Eiji Hirano, Yusei Kimura,
Toru Murayama, Yoshitaka Yamaguchi

Yokohama National University,
Tokyo Metropolitan University, Yantai University,

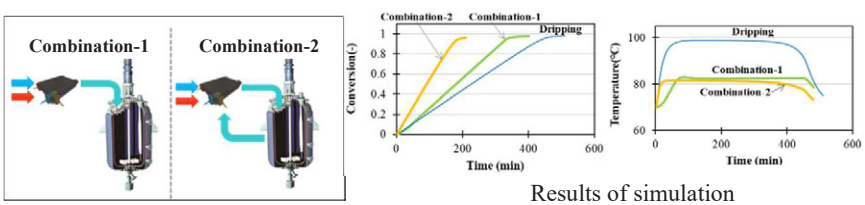


2P-25

Proposal for improvement of batch process by SMCR

Teppei Moroyama*, Shingo Toriu

(Kobelco Eco-Solutions Co.Ltd)



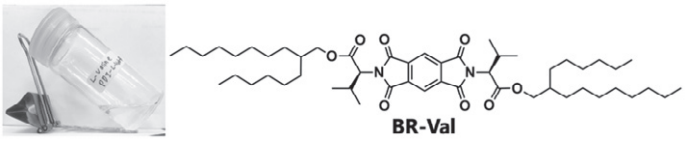
Results of simulation

2P-26

Development of stimuli-respoinsve photoluminescent liquid materials based on pyrromellitic diimide derivatives

Kyosuke Isoda*, Takumi Ohmura, Hidenori Aihara

Sagami Chemical Research Institute (SCRI)

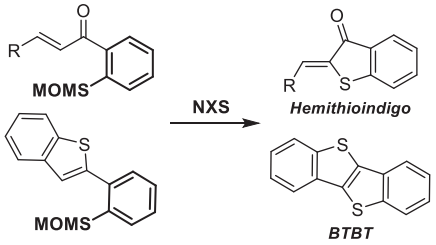


2P-27

Development of sulfur-containing heterocyclic synthesis using MOM-protected mercapto groups -Synthesis of Hemithioindigos and BTBT-

Akira Nakamura*, Shin-ichiro Ohira, Fei Rao, Chikashi Motowaka, Mio Kashiwagi, Junpei Matsuoka, Tomohiro Maegawa

School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University



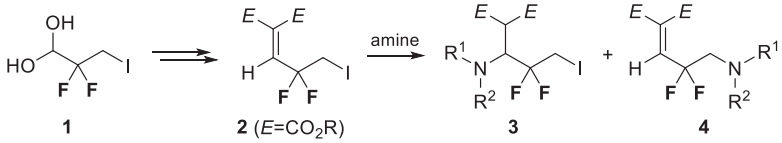
2P-28

Synthetic application of 2,2-difluoro-3-iodopropionaldehyde derivatives

Tomoko Kawasaki-Takasuka*, Kana Shigenai, Kouichi Kawamura, Toshihito Goto, Takashi Yamazaki

Graduate School of Engineering,

Tokyo Univ. Agri. Tech.

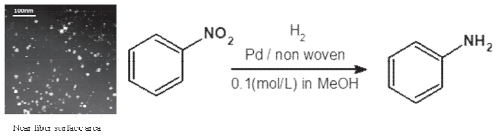


2P-29

Development of Pd-supported Nonwoven Fabric Using Graft Polymerization Technology and Application to Hydrogenation Flow Reaction

Hiroaki Harakawa [1]*, Makoto Komatsu [1], Shoji Aoki [2], Junichi Kanno [2]

[1]EBARA CORPORATION, [2] ECE CO., LTD.



HAADF-STEM image

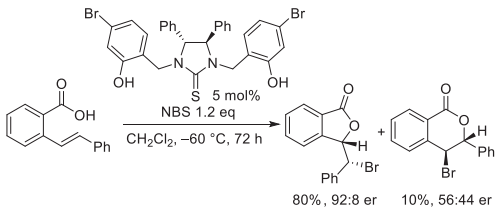
2P-30

5-*exo*-Selective Asymmetric Bromolactonization of Stilbenecarboxylic Acids Using a Novel Chiral Thiourea as a Lewis Basic Catalyst

Masayuki Sugano*, Tsubasa Inokuma, Ken-ichi Yamada

Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

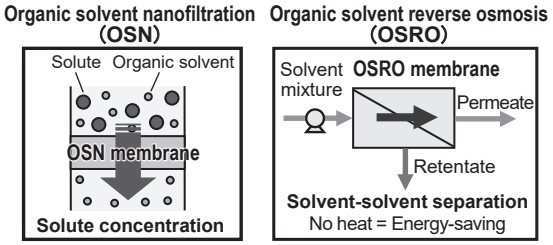
Tokushima University.



2P-31

Application of Membrane Separation Technology to Concentration and Organic Solvent Exchange in Pharmaceutical Manufacturing Processes

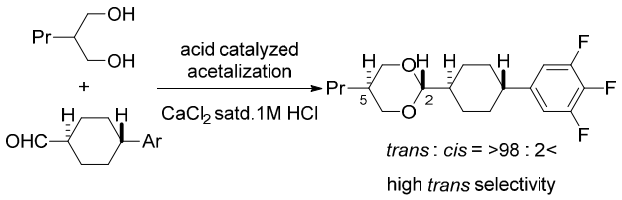
K. Kumagai[1]*, R.R. Gonzales[1], K. Kuroda[2], Y. Morita[3], A. Manaka[4], T. Murase[5], H. Tanaka[2], M. Tanaka[4], M. Katsukawa[5], H. Matsuyama[1]
[1]Kobe University, [2]Sumitomo Pharma Co., Ltd., [3]Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., [4]Shionogi & Co., Ltd., [5]Ono Pharmaceutical Co., Ltd.



2P-32

Stereoselective Synthesis of Liquid-Crystal Compounds Possessing a *trans*-2,5-Disubstituted 1,3-Dioxane Ring

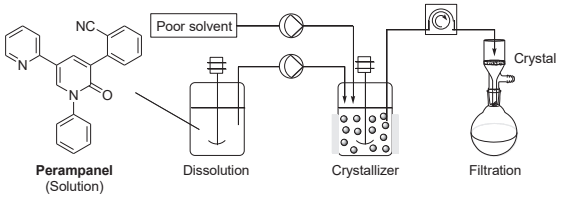
Munenori Inoue[1*], Haruki Maebayashi[1],
Tsugumichi Fuchigami[2], Yasuyuki Gotoh[2]
[1]Sagami Chemical Research Institute, [2]JNC Corporation



2P-33

Development of highly efficient manufacturing processes using continuous crystallization technology

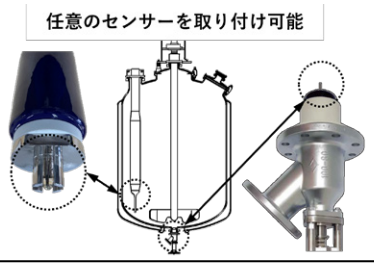
Mai Okamoto*, Koji Machida, Hideo Kawachi
KANEKA CORPORATION



2P-34

Development of glass-lined measuring systems for in-line analysis

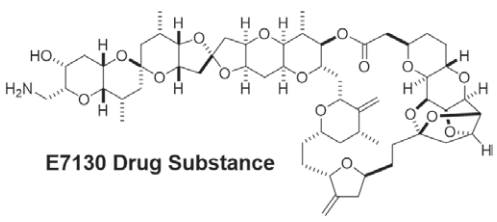
Mitsunobu Okai, Tomohiro Ogawa *, Tomoharu Maeseto
Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.



2P-35

Rapid Process Development of E7130 Drug Substance to Supply Clinical Trials

Ohashi, I.[1*], Yahata, K.[2], Kaburagi, Y.[1], Kira, K.[1], Iso, K.[1], Sato, Y.[1], Matsuura, F.[1], Matsumoto, Y.[1], Isomura, M.[1], Sasaki, T.[1], Fukuyama, T.[1], Miyashita, Y.[1], Azuma, H.[1], Iida, D.[1], Ishida, T.[1], Itano, W.[1], Matsuda, M.[1], Murai, N.[1], Nagao, S.[1], Seki, M.[1], Yamamoto, A.[1], Yamamoto, Y.[1], Yoneda, N.[1], Matsukura, M.[1], Watanabe, Y.[1], Kamada, A.[1], Asano, O[1], Kayano, A.[1], Tagami, K.[1], Owa, T.[1], Kishi, Y.[2]
[1]Eisai. Co., Ltd., [2]Harvard University

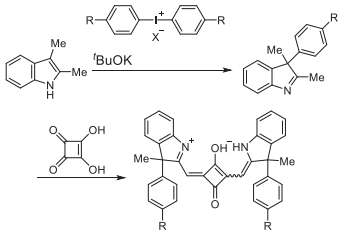


2P-36

Synthesis of novel squarylium dyes by introducing phenyl and methyl groups at the 3-position of indoline

Takuya Yamagata[1]*, Sachio Asano[2], Kazuya Doshita[1,3], Kohei Iwanaga[2]

[1]SCRI, [2]Tosoh, [3]Kitasato Univ.

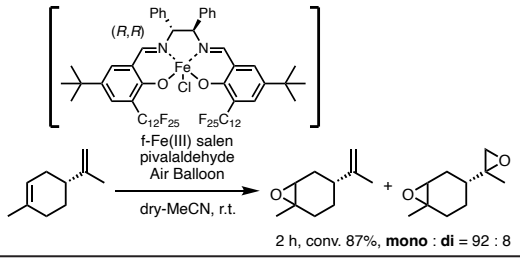


2P-37

Regioselective Air-oxidation of Trisubstituted Olefins Using Fluorous Iron(III) Salen Complex

Yamato Kato*, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University



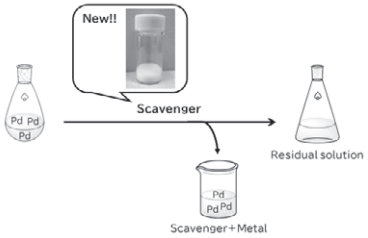
2P-38

Silica-based Scavengers for the Effiient Removal of Precious Metals

Shoko Kuwata*, Yosuke Imanaka, Tomoteru Mizusaki,

Shinji Ueno, Masatoshi Yoshimura

Catalyst R&D Dept. 2, R&D Center, N.E. CHEMCAT Corporation

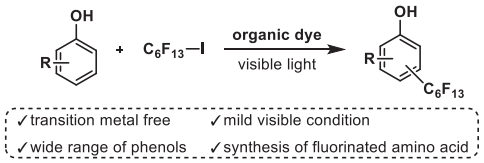


2P-39

Development of Metal-Free Visible-Light-Induced Perfluoroalkylation of Phenols and Application to Fluorinated Amino Acid

Chikako Sato*, Haruko Shibata, Tomoko Yajima

Department of Chemistry, Ochanomizu University

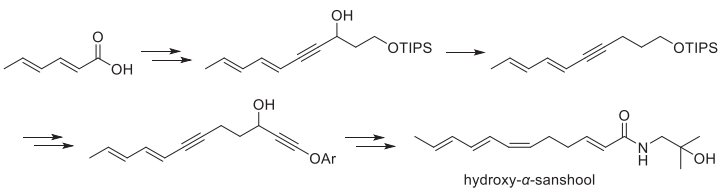


2P-40

Efficient synthesis of Sanshools, pungent components in *Zanthoxylum* species

Yuji Inaba*, Hiroe Kurasawa, Masahiro Egi

University of Shizuoka

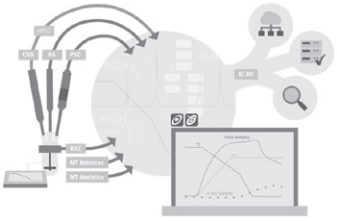


2P-41

What is Digitalization in the Laboratory?

Yuki Hara*

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

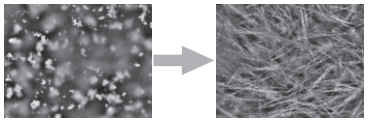


2P-42

Polymorph and pseudo-polymorph transition of Carbamazepine - In-process monitoring of habit change

Takehiro Kajiwara*, Rabinowitz Charlie, Wittkamp Brian, Graham Matt, Cong Shuxin

Mettler-Toledo Ltd.

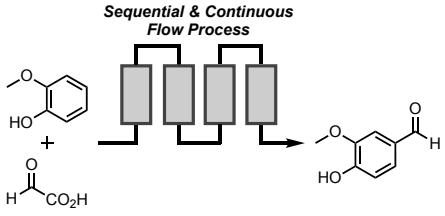


2P-43

Development of the continuous-flow process for vanillin synthesis utilizing sequential flow reactions and in-line extractions

Tomohiro Ichitsuka*, Takashi Makino, Takayuki Ishizaka

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

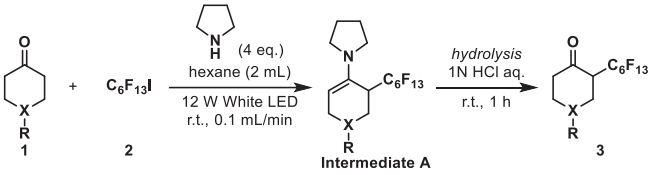


2P-44

Visible Light-Induced Perfluoroalkylation of Ketone Carbonyl α-position Using the Microflow Method

Haruna Kanno*, Ryohko Tsuge, Tomoko Yajima

Graduate School of Humanities and Science, Advanced Sciences, Ochanomizu University



2P-45

Case study of continuous chromatography (MCSGP) on production for oligonucleotide

Mayuko Mouri [1]*, Kiyotaka Takimoto [1], Eigo Muto [1], Junji Kawakami [2], Takao Inoue [3], Satoshi Obika [4]

[1] YMC CO., LTD., [2] Konan University, [3] National Institute of Health Sciences, [4] Osaka University

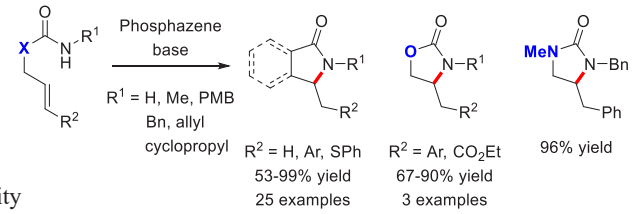
2P-46

Phosphazene Base-Catalyzed Intramolecular Hydroamidation of Alkenes with Amides

Junpei Matsuoka [2], Yumika Fujimoto [1],

Akari Miyawaki [1], Yasutomo Yamamoto [1]*

[1]Doshisha Women's College of Liberal Arts, [2]Kindai university

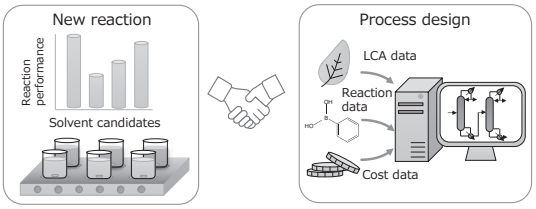


2P-47

Reaction Solvent Selection based on Cost and CO_2 Emissions in Chemical Process

Takehiro Yamaki*, Nguyen Thuy, Nobuo Hara, Satoshi Taniguchi, Sho Kataoka

Research Institute for Chemical Process Technology, AIST

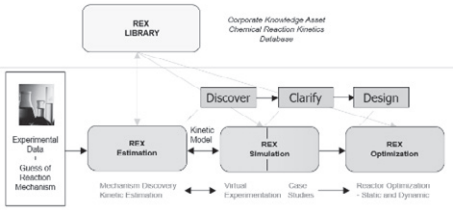


2P-48

Kinetic Estimation and Optimization of Pharmaceutical Reactions

Subash Balakrishna[(1)]*, Yasukazu Ogino[(2)]

[(1)]Optience, USA [(2)]Neuland Laboratories K.K., Japan



2P-49

Synthesis and optimization of Voxelotor and its co-crystal

Uday Kumar Neelam*, Vekariya Nagaji Ambabhai, Mahender Rao Siripragada.

Research & Development Dept., Neuland laboratories., Ltd.

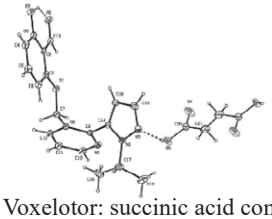


Fig. Voxelotor: succinic acid complex

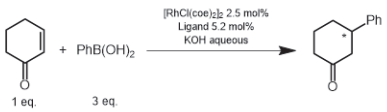
2P-50

Development of a rapid screening method for effective chiral ligands using immobilized chiral columns based on polysaccharide derivatives

Hideki Motoda[*1], Kakeru Masaoka[2], Masamichi Ogasawara[2], Atsushi Ohnishi[1]

Life Sciences R&D Center, Life Sciences SBU, Daicel Corporation[1]

Graduate School of Science and Technology, Tokushima Univ.[2]



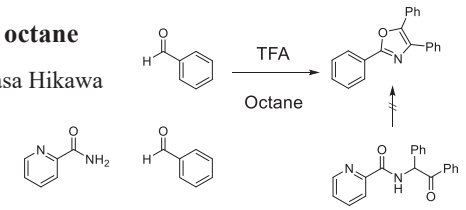
2P-51

Synthesis of oxazole derivatives catalyzed by Brønsted acids in octane

Taku Nakayama*, Sayaka Fujiki, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya, Hidemasa Hikawa

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan.

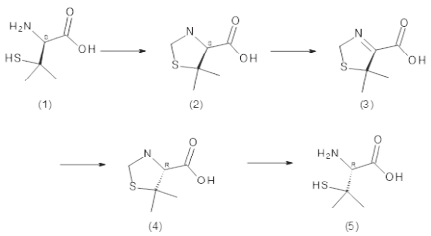


2P-52

Development of enzymatic process for L-penicillamine

Yuichi Iwamoto*, Akira Iwasaki

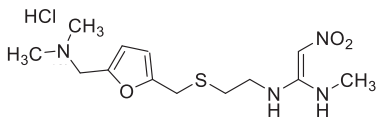
Pharma & Supplemental Nutrition SV, Pharma Dept., Kaneka & Co., Ltd.



2P-53

Structural Analysis of Crystal Forms of Ranitidine Hydrochloride

Hidetomo Yokoo*[1], Seiji Tanaka[1], Eiichi Yamamoto[1], Genichiro Tsuji[1], Yoshitaka Aoyama[2], Yutaro Ogaeri[2], Takashi Matsumoto[3], Nahoko Uchiyama[1], and Yosuke Demizu[1], NIHS[1], JEOL Ltd.[2], Rigaku Corp.[3]



- Solid-State NMR (^{1}H-^{14}N D-HMQC etc.)
- MicroED

招待講演者・特別企画講演者
プロフィール

I-1

大井　貴史　Takashi Ooi

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）
大学院工学研究科有機・高分子化学専攻　教授

【略歴】

1989 年　名古屋大学工学部応用化学及び合成化学科卒業
1991 年　名古屋大学大学院工学研究科応用化学専攻博士前期課程修了
1994 年　名古屋大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了　博士（工学）
（山本　尚教授）
1992-1994 年　日本学術振興会特別研究員（DC）
1994-1995 年　日本学術振興会特別研究員（PD）（野依良治教授・丸岡啓二教授）
米国マサチューセッツ工科大学化学科へ博士研究員として留学
（Prof. Julius Rebek, Jr.）
1995 年　北海道大学大学院理学研究科化学専攻に助手として着任
1998 年　北海道大学大学院理学研究科化学専攻講師に昇任
2001 年　京都大学大学院理学研究科化学専攻助教授に昇任
2006 年　名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻教授に昇任
2013 年　名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）教授
（大学院工学研究科化学・生物工学専攻教授を兼務）
2017 年　改組により、大学院工学研究科有機・高分子化学専攻教授を兼務

【受賞歴】

1997 年　有機合成化学協会　中外製薬研究企画賞
1999 年　日本化学会　進歩賞
2006 年　Thieme Journal Award
2010 年　日本学術振興会賞
2011 年　日本 IBM 科学賞
2013 年　井上学術賞
2014 年　Fellow of the Royal Society of Chemistry (FRSC)
2017 年　有機合成化学協会企業冠賞　第一三共・創薬有機化学賞
2019 年　Swiss Chemical Society Lectureship
2020 年　日本化学会賞

I-2

阿部　康則　Yasunori Abe

大鵬薬品工業株式会社
製薬技術本部　合成技術研究部　プロセス開発課
課長補佐

【略歴】

2007 年　東京薬科大学薬学部　卒業
2009 年　東京薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程　修了
2009 年　杏林製薬株式会社　入社，創薬研究所にて創薬合成研究に従事
2011 年　杏林製薬株式会社　開発研究所にてプロセス化学研究に従事
2017 年　大鵬薬品工業株式会社　入社，合成技術研究所（現合成技術研究部）に所属
　　プロセス化学研究に従事
2023 年　博士（薬学）を取得（岐阜薬科大学）

I-3

中村　正治　Masaharu Nakamura

京都大学　化学研究所　教授

【略歴】

1986 年　東京都立西高等学校水泳部　卒 業
1991 年　東京理科大学理学部応用化学科　卒 業
1996 年　東京工業大学大学院理工学研究科　博士課程 修 了　博士(理学)
1996 年　東京大学大学院理学系研究科化学専攻助手
2002 年　同　講師
2004 年　同　助教授
2006 年　京都大学 化学研究所 附属元素科学国際研究センター 教授

現在に至る

【受賞歴】

2001 年　日本化学会進歩賞
2005 年　有機合成化学協会研究企画賞(藤沢薬品)
2017 年　日本化学会学術賞
2019 年　有機合成化学協会企業冠賞(日産化学・有機合成新反応／手法賞)

I-4

馬島　翔平　Shohei Majima

シオノギファーマ株式会社
基幹技術部　製薬部門
サブグループリーダー

【略歴】

2010 年　慶應義塾大学 理工学部応用科学科 卒業
2012 年　東京大学大学院 薬学系研究科 修士課程修了（指導教員：金井 求教授）
2012 年　塩野義製薬株式会社 CMC 研究センター
2019 年　シオノギファーマ株式会社 生産技術部
2023 年　シオノギファーマ株式会社 基幹技術部（組織名変更による）

I-4

岡本　和也　Kazuya Okamoto

Pharmira 株式会社
技術開発部
課長補佐

【略歴】

1999 年　京都薬科大学 薬学部薬学科 卒業
2001 年　京都大学大学院 薬学系研究科 修士課程修了（指導教員：竹本 佳司 教授）
2001 年　塩野義製薬株式会社 創薬研究所
2008 年　塩野義製薬株式会社 CMC 研究センター
2011 年　北海道大学大学院 生命科学院 博士課程修了（指導教員：松田 彰 教授）
2021 年　シオノギファーマ株式会社 生産技術部
2022 年　Pharmira 株式会社 技術開発部

I-5

渡邊　洋介　Yousuke Watanabe

中外製薬株式会社
製薬技術本部
製薬研究部（生物技術担当）統括マネジャー

【略歴】

2004 年　筑波大学大学院　生命環境科学研究科　修士課程 修了

同年　　中外製薬株式会社　入社
生物技術研究部（現製薬研究部）にて、バイオ医薬品の培養プロセス開発に従事し、トシリズマブやエミシズマブのプロセス開発や工場への技術移管などを担当

2019 年　製薬研究部バイオ 3G（培養プロセス開発）のグループマネジャーに着任

2022 年　現職、製薬研究部（生物技術担当）統括マネジャーに着任し、バイオ医薬品の製造プロセス開発に関連する業務を統括

I-6

徳山　英利　Hidetoshi Tokuyama

東北大学大学院薬学研究科　教授

【略歴】

1990 年　東京工業大学理学部化学科　卒業
1994 年　東京工業大学大学院理工学研究科　博士課程修了（中村栄一　教授）
1994 年　ペンシルバニア大学化学科　博士研究員（A. B. Smith, III 教授）
1995 年　東京大学薬学部　助手
2001 年　東京大学大学院薬学系研究科　講師
2003 年　東京大学大学院薬学系研究科　助教授
2006 年　東北大学大学院薬学研究科　教授
2002-2006 年　科学技術振興事業団「さきがけ研究 21」「合成と制御」領域　研究者　兼任

【受賞歴】

1999 年　天然有機化合物討論会奨励賞
2003 年　日本薬学会奨励賞
2005 年　Banyu Young Chemist Award 2005
2007 年　科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞 若手科学者賞
2009 年　アジア最先端有機化学国際会議 Lectureship Award 賞(China and Thailand)
2014 年　有機合成化学協会企業冠賞 第一三共・創薬有機化学賞
2015 年　日本薬学会学術振興賞
2015 年　国際複素環化学会賞 Alan. R. Katritzky Junior Award in Heterocyclic Chemistry
2018 年　Symposium Award, International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi

I–7

大宮　寛久　Hirohisa Ohmiya

京都大学　教授

【略歴】

2002 年　京都薬科大学 薬学部薬学科 卒業
2004 年　京都薬科大学 大学院薬学研究科 修士課程 修了
2007 年　京都大学 大学院工学研究科 博士後期課程 修了　博士（工学）取得
2007 年　米国マサチューセッツ工科大学 博士研究員
2008 年　北海道大学 大学院理学研究院 助教
2010 年　北海道大学 大学院理学研究院 准教授
2017 年　金沢大学 医薬保健研究域薬学系 教授
2019 年　JST さきがけ研究員（兼任，2023 年 3 月まで）
2022 年　京都大学 化学研究所　教授

【受賞歴】

2011 年　日本化学会若い世代の特別講演会
2012 年　日本化学会北海道支部奨励賞
2012 年　北海道大学研究総長賞
2014 年　日本化学会進歩賞
2014 年　Banyu Chemist Award
2014 年　北海道大学エクセレント・ティーチャーズ
2015 年　Thieme Chemistry Journal Award
2015 年　有機合成化学協会中外製薬研究企画賞
2015 年　北海道大学教育総長賞　奨励賞
2015 年　北海道大学研究総長賞　奨励賞
2015 年　科学技術分野の文部科学大臣表彰　若手科学者賞
2018 年　Asian Core Program Lectureship Award（China）
2018 年　Asian Core Program Lectureship Award（Korea）
2019 年　Asian Core Program Lectureship Award（Singapore）
2021 年　Mukaiyama Award 2021

I-8

臼谷　弘次　Hirotsugu Usutani

住友ファーマ株式会社
技術研究本部　プロセス研究所
プロセス研究第１グループ　主席研究員

【略歴】

2000 年　大阪教育大学教育学部附属高等学校天王寺校舎卒業
2005 年　京都大学 工学部 工業化学科 卒業（吉田潤一教授、伊丹健一郎助手）
2007 年　京都大学大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻 卒業(吉田潤一教授、野上敏材助手、永木愛一郎助手)
2007 年　武田薬品工業株式会社入社　（製薬本部　製薬研究所）
2017 年　同社 主任研究員
2018 年　京大オリジナル株式会社設立＋入社（コンサルティング事業部）
2020 年　岡山大学大学院 自然科学研究科 応用化学専攻 博士後期課程修了（菅誠治教授）
　　京大オリジナル株式会社 コンサルティング事業部長
　　（京都大学 産官学連携本部 研究員兼務）
同年 10 月　大日本住友製薬株式会社（現・住友ファーマ株式会社）入社
　　プロセス研究所　プロセス研究第１グループ　主席研究員

2016 年～2018 年および 2020 年～
近畿化学協会 フロー・マイクロ合成研究会 常任幹事

2023 年より
アメリカ化学会誌「OPR&D」Editorial Advisory Board member

【受賞歴】

2017 年　6th Conferences on Frontiers in Organic Synthesis Technology (FROST6)
　　ポスター賞（ハンガリー・ブダペスト、10/18-20）

I-9

中村　嘉孝　Yoshitaka Nakamura

第一三共株式会社
テクノロジー統括本部　製薬技術本部
プロセス技術研究所長

【略歴】

1991 年　東京工業大学工学部化学工学科応用化学コース　卒業
1993 年　東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻 修士課程修了（中井 武 教授）

1993 年　三共株式会社　第二生産研究所　入社
2007 年　第一三共株式会社　プロセス技術研究所（第一製薬と三共の会社統合）
（1993 年～2016 年は医薬品のプロセス化学研究に従事。途中、下記の留学機会あり）

2001～03 年　　東京大学大学院薬学系研究科　受託研究員（小林 修　教授）
2004 年　　博士（薬学）取得（東京大学）
2006～08 年　　カリフォルニア大学アーバイン校（米国）　博士研究員
（Scott D. Rechnovsky 教授）

2016 年　第一三共 Inc.（米国支社）　Global Supply Chain, Technology Function
2019 年　第一三共株式会社　CMC 推進部
2021 年　第一三共株式会社　プロセス技術研究所長（現職）

（その他活動）
2015～18 年　ICH Q11 IWG メンバー（原薬出発物質選定に関する Q&A 文書を作成）

【受賞歴】

2022 年度　有機合成化学協会賞（技術的なもの）

I-10

千葉　一裕　Kazuhiro Chiba

東京農工大学　学長

【略歴】

1983 年　東京農工大学大学院農学研究科農芸化学専攻 修了
1983 年　キユーピー(株)研究所
1990 年　東京農工大学（助手、講師、助教授）
1999 年　文部省在外研究員（Washington Univ. in St. Louis, USA：Prof. K. D. Moeller）
2004 年　東京農工大学　教授
2017 年　同　農学研究院長・農学府長・農学部長
2020 年　同　学長
　　内閣府ムーンショット目標 5 プログラムディレクター
　　文部科学省 科学技術・学術審議会大学研究力強化委員会主査

【受賞歴】

2006 年　電気化学会論文賞
2011 年　MIT-Enterprise Forum Japan 最優秀賞
2016 年　日本農芸化学会　トピックス賞
2022 年　Manuel M. Baizer 賞（Electrochemical Society, USA）

特別企画１

間瀬　暢之　Nobuyuki MASE

静岡大学　グリーン科学技術研究所　所長・教授

【略歴】

学歴

1994 年　名古屋工業大学　工学部　応用化学科　卒業

1996 年　名古屋工業大学大学院　工学研究科　物質工学専攻　博士前期課程　修了

1999 年　名古屋工業大学大学院　工学研究科　物質工学専攻　博士後期課程　修了

1999 年　博士（工学）＠名古屋工業大学

「立体選択的ラジカル反応の研究」（指導教員：融健教授）

職歴

1999 年　静岡大学　工学部　物質工学科・助手

（高部圀彦研究室　生体触媒、香料、着臭剤の研究に従事）

2003 年　文部科学省　在外研究員　The Scripps Research Institute

（Carlos F. Barbas, III 研究室有機分子触媒、蛍光センサーの研究に従事）

2007 年　静岡大学　工学部物質工学科・准教授

2011 年　静岡大学　若手重点研究者

2014 年　静岡大学大学院　工学研究科　化学バイオ工学専攻・教授

2016 年　静岡大学　研究フェロー

2022 年　静岡大学　グリーン科学技術研究所・所長

【受賞歴】

1999 年　有機合成化学協会　エーザイ研究企画賞

2006 年　有機合成化学協会　東海支部奨励賞

2009 年　東海化学工業会　学術賞

最近取り組んでいる研究テーマ

1. ファインバブル（FB）を用いた新規有機合成手法の開発
2. 連続フロー合成によるファインケミカルズ合成（実験計画法と機械学習）
3. 超臨界二酸化炭素と有機分子触媒を利用したポリ乳酸の高純度合成技術
4. バイオインスパイアード有機分子触媒による環境調和型物質合成
5. OFF-ON 型蛍光センサーによる新規触媒探索法の開発

専門分野：グリーン有機化学・プロセス化学・有機分子触媒化学

趣味：音楽鑑賞（HM & HR）、プロレス鑑賞、里山保全、子供いじり

研究室 HP

特別企画２

大東　篤　Atsushi Ohigashi

アステラス製薬株式会社 原薬研究所

【略歴】

1991 年　関西学院大学理学部化学科卒業
1993 年　関西学院大学大学院理学研究科化学専攻博士前期課程修了
1993 年　藤沢薬品工業(株)入社，工業化第一研究所配属
2005 年　山之内製薬(株)との合併により，アステラス製薬(株)合成技術研究所配属
2006 年　米国プリンストン大学化学科客員研究員（David W. C. Macmillan 教授）
2007 年　アステラス製薬(株)合成技術研究所帰任
2011 年　博士号（理学）取得
2014 年　アステラス製薬(株)合成技術研究所 室長
2020 年　アステラス製薬(株)原薬研究所 室長
　　現在に至る

【受賞歴】

2006 年　2005 年度有機合成化学協会賞（技術的）

特別企画３

齋藤　紘久　Hirohisa Saito

日産化学株式会社　物質科学研究所
合成研究部　農薬プロセスグループリーダー

【略歴】
2003 年　千葉大学大学院自然科学研究科修士課程修了
2003 年　日産化学工業株式会社　入社　物質科学研究所農薬研究部所属
2012 年　日産化学工業株式会社　物質科学研究所合成研究部所属
2021 年　日産化学株式会社　物質科学研究所合成研究部　農薬プロセスグループリーダー

特別企画４

栢野　明生　Akio Kayano

エーザイ株式会社
Deep Human Biology Learning, PPD ファンクション,
ファーマシューティカルサイエンス&テクノロジーユニット
デピュティユニットヘッド（兼）原薬研究部長

【略歴】

1987 年　千葉大学 工学部 合成化学科　卒業
1993 年　千葉大学大学院　工学研究科　修士課程修了
1996 年　千葉大学大学院　自然科学研究科　後期博士課程（工学）修了
1996 年　エーザイ化学株式会社　入社
1998 年　エーザイ株式会社　プロセスケミストリー研究所　二室　研究員
2002 年~2004 年　カリフォルニア工科大学　客員研究員（MacMillan 教授）
2006 年　同社　原薬研究所　プロセス化学鹿島研究室　主幹研究員
2007 年　同社　原薬研究所　プロセス化学筑波研究室　主幹研究員
2009 年　10 月　同社　メディスン開発センター　ファーマシューティカルサイエンス&テクノロジー機能ユニット　原薬研究部　プロセス化学鹿島研究室　室長
2018 年　同社　原薬研究部　プロセス化学筑波研究室　室長
2019 年　10 月　同社　原薬研究部　部長
2022 年　10 月　同社　Deep Human Biology Learning, PPD ファンクション,
ファーマシューティカルサイエンス&テクノロジーユニット
デピュティユニットヘッド（兼）原薬研究部長（現職）

招待講演・特別企画講演
要旨

両日（8 月 3 日、4 日）

I-1（招待講演）

イオン対を鍵とする合成化学

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）・大学院工学研究科
○大井　貴史

Exploiting Ion Pairs in Organic Synthesis

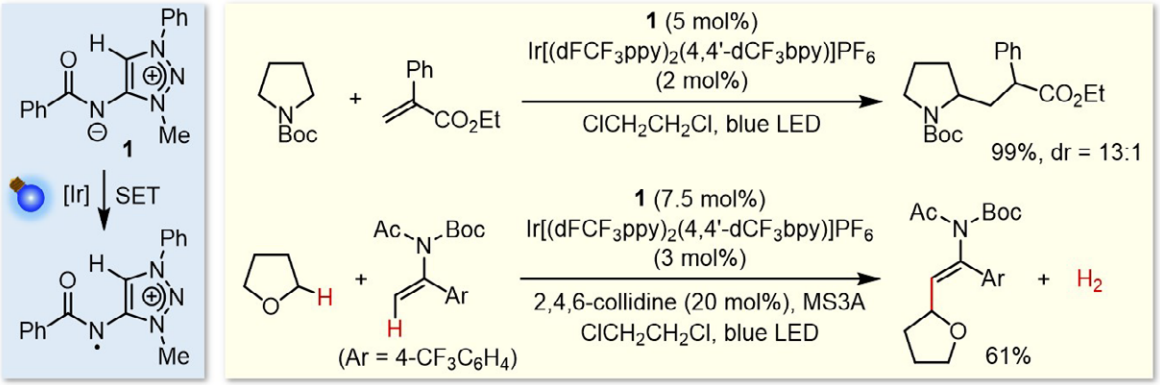
Takashi Ooi*
Institute of Transformative Bio-Molecules (ITbM) and Department of Molecular and Macromolecular Chemistry, Graduate School of Engineering, Nagoya University
Chikusa, Nagoya, 464-8601 Japan
tooi@chembio.nagoya-u.ac.jp

A bench-stable zwitterion, 1,2,3-triazolium amidate, has been developed, which undergoes intermolecular single-electron transfer (SET) with a photoredox catalyst to generate the corresponding amidyl radical, thereby enabling catalytic hydrogen-atom-transfer (HAT) reactions. Furthermore, the discovery that the conjugate acid of the triazolium amidate, triazolium amide, behaves as a one-electron acceptor and oxidatively regenerates photoredox catalysts with dehydrogenation has led to the development of acceptorless dehydrogenative cross-coupling (ADC) reactions. Recent advancement of the catalyst and reaction development by harnessing characteristic features of organic ion pairs, particularly organic zwitterions, will be discussed.

望みの分子を組み立てる上で、カチオン及びアニオンは最も基本的な活性種であり、結合形成に欠かせない。この認識に立って我々は、有機イオンに適切な形を与えて対イオンの反応を制御するという戦略で分子性の触媒を設計し、機能を引き出してきた。このアプローチを、ラジカルを活性種とする結合形成反応の開発と制御に拡張できないかという試行錯誤の中で、双性イオンの特徴と可能性に改めて興味をもった。同一分子内に正電荷と負電荷を併せもつ双性イオンは、発生が容易で扱いやすく、有機化学において汎用されている。単純なアニオン種と比較すると、双性イオンはカチオン部位の誘起効果や共鳴効果によりアニオン部位が安定化されているため、多くの場合単離可能なイオン種として存在する。もう一つ重要なのは、アニオン部位の求核性・塩基性とカチオン部位の求電子性を活用することで、様々な分子変換が可能になるという点である。近年、有機光反応が盛んに研究されており、一電子移動を起点とした多様な触媒反応が開発されているが、我々は双性イオンと一電子移動を組み合わせることにより、求核的な性質をもつ安定な双性イオンから電子欠損なラジカルカチオン種を発生させ、その反応性を活かした触媒機能の創出や新しい触媒反応の開発に取り組んできた。

有機分子に遍在する炭素－水素（C–H）結合を変換する上で水素原子移動（HAT）反応は有力な手法であり、非プロトン性の水素原子を引き抜いて反応性に富む炭素ラジカルを発生させ、新たな結合形成に利用できるという魅力を持っている。しかし、これを担う触媒は構造の多様性に乏しく、特に可視光のエネルギーを駆動力として働き、HAT 反応の遷移状態を左右する結合解離エンタルピー（BDE）、極性、立体効果などを考慮した構造修飾の可能性を備えた分子触媒の創製は、未だ発展途上にある。第二級アミドの N–H 結合の BDE は 100 kcal/mol を上回るため、相当するアミジルラジカルは HAT 反応に対して高い反応性を示すが、大きな BDE ゆえにアミジルラジカルを発生させること自体が困難であり、構造の自由度を活かして触媒としての機能を与えようというアプローチは限られている [1]。我々は最近、アミドの共役塩基であるアミデートイオンとして単離可能な双性イオン型トリアゾリウムアミデート **1** を創製し、光レドックス触媒との分子間一電子移動（SET）によるアミジルラジカルの発生を基軸とする触媒的な HAT 反応を実現している（下図）[2]。さらに、**1** の共役酸であるトリアゾリウムアミドが一電子受容体として振る舞い、脱水素を伴いながら光レドックス触媒を酸化的に再生できるという発見から、アクセプターレス脱水素型クロスカップリング（ADC）反応の開発へと研究を展開させてきた [3]。しかし、分子間 SET で生成するアミジルラジカルの実効濃度が極めて低く、本来的な反応性を引き出せていないと感じていた。

この問題を解決するために、光励起による一電子酸化還元と HAT 触媒としての二つの機能を単一の有機分子に賦与することができないかと考え、分子のデザインに基づいたいくつかの試みを続けてきた。本講演では、シンプルな考え方で新しい双性イオンを設計し、不活性な C(sp^3)–H 結合からの HAT 反応を促進する触媒としての機能を引き出すという研究の流れを共有したい。さらに、双性イオンと一電子移動を組み合わせるというアプローチの反応開発への展開を含め、最近の成果を中心に紹介し、議論できればと考えている。



参考文献

1) H. Tanaka, K. Sakai, A. Kawamura, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3215.

2) K. Ohmatsu, R. Suzuki, Y. Furukawa, M. Sato, T. Ooi, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2627.

3) K. Minami, K. Ohmatsu, T. Ooi, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 1971.

I-2（招待講演）

統計的手法を活用した futibatinib の製法開発

大鵬薬品工業株式会社　製薬技術本部　合成技術研究部
○阿部康則

Development of futibatinib manufacturing process using statistical methods

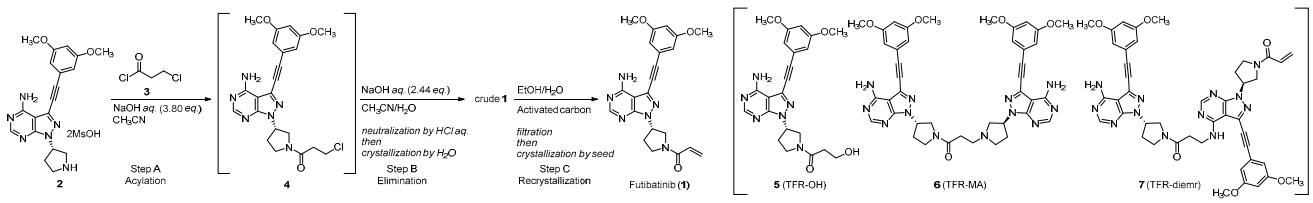
Yasunori Abe
Chemical Technology, Pharmaceutical Technology Division, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
200-22 Motohara, Kamikawa-machi, Kodama-gun, Saitama 367-0241, Japan
ya-abe@taiho.co.jp

This study aims to construct a design space of impurities and particle size of futibatinib for risk assessment based on the quality-by-design concept through focusing on the design of experiment and statistical analysis. This study proves that the commercial manufacturing method is a robust process and futibatinib can be stably produced.

医薬品の品質は出荷毎の試験による Quality by Testing の考え方で管理されてきたが，高品質医薬品を安定流通させるため，製法を深く理解した Quality by Design（QbD）に基づいた製法開発が期待されている．QbD の考え方に基づいた開発として，実験計画法や回帰分析等の統計学的手法が知られている．

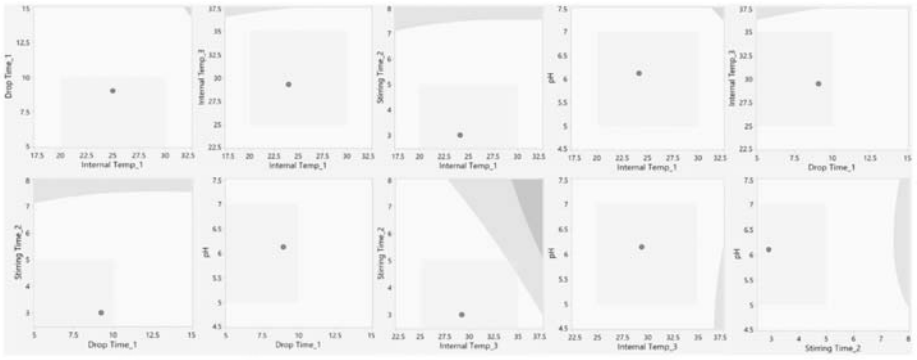
Futibatinib（**1**）は US FDA から胆管癌の画期的治療薬として指定されており，早急な開発が期待されていた．暫定的な製造方法は見出されていたが，頑健性は確認されていなかった．高品質な **1** が安定生産可能であることの検証を目的として，不純物と粒子径の重要工程パラメータ（CPP）及び立証された許容範囲（PAR）を明らかにすることとした．

1. Futibatinib 不純物の CPP 及び PAR の特定 [1),2)]



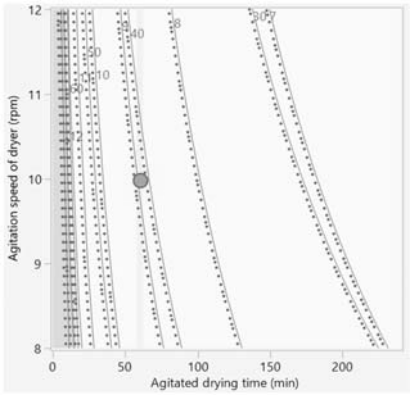
はじめに不純物変動に影響を与える可能性のある 11 の潜在的重要工程パラメータ（p-CPP）を FMEA により特定した．p-CPP 変動による不純物の影響を詳細に評価するため，Plackett-Burman の L_{12} 直交実験を計画した．実験の結果，0.10%を超える不純物は **5**，**6**，**7** であった．不純物データを

統計解析して **5** の CPP は Step B の脱離反応時の内温と撹拌時間，**6** の CPP は Step A の **3** の滴下時間とアシル化反応時の内温，そして Step B の中和時の pH，**7** の CPP は Step B の脱離反応時の内温と撹拌時間であることを明らかにした．続いて PAR 解明のための面中心複合計画により得られた実験データを統計解析し，それぞれの不純物変動の重回帰モデルを解明した．本結果から，**5**，**6**，**7** は製造工程のパラメータ管理により規格値内で十分に制御でき，頑健な製法であることを明らかにした．


Red Point ◎ : Control target value

2. Futibatinib 粒子径の CPP 及び PAR の特定 [3)]

FMEA により粒子径変動に影響を与える可能性のある 13 の p-CPP を特定した後，晶析工程のパラメータ影響を L_{12} 直交実験計画で実験して D50 と D90 を測定した．その結果，結晶化時の撹拌速度が粒子径変動にやや寄与することが判明したが，パイロットプラントスケール製造と商用生産の試作製造の結果から晶析工程の撹拌速度は CPP ではなく，撹拌乾燥工程に CPP が存在することを明らかにした．続いて，商用生産スケールの 2 回の試作製造から撹拌速度と撹拌乾燥時間を説明変数として重回帰分析し，撹拌乾燥時間が CPP であることが判明した．D50 と D90 の重回帰モデルから PAR を特定し，製造工程のパラメータ制御により粒子径は規格値内で管理可能であることを明らかにした．しかし **1** は針状結晶であり粒度分布測定の誤差が大きいため，製造方法と試験法の両方のばらつきを考慮する必要がある．そこで，製造と出荷試験のばらつきを合わせて,安定した規格適合の可能性をモンテカルロ法で評価した．その結果，規格不適合となる確率は 0.00%以下と判明し，安定した粒子径で製造し，出荷試験にも適合することを明らかにした．



以上,QbD の考え方に基づいた統計的手法を駆使し,**1** を高い品質で安定生産できる頑健な製法であることが証明された．

1) Yasunori Abe, Kosuke Emori., Application of a Statistical Approach to Process Development of Futibatinib by Employing Quality-by-Design Principles. Part 1: Identification of Critical Process Parameters for Impurities *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, *1*, 43-55.

2) Yasunori Abe, Kosuke Emori., Application of a Statistical Approach to Process Development of Futibatinib by Employing Quality-by-Design Principles. Part 2: Development of Design Space for Impurities Using the Response Surface Methodology *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, *1*, 56-71.

3) Yasunori Abe, Kosuke Emori., Application of a Statistical Approach to Process Development of Futibatinib by Employing Quality-by-Design Principles. Part 3: Development of Design Space for Control of Particle Size Distribution *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, *1*, 72-81.

I-3（招待講演）

化学資源変革を目指した有機合成：鐵と森林で明るい未来を！

京都大学　化学研究所　元素科学国際研究センター
中村正治

Renovation of Chemical Resources in Organic Synthesis: Iron and wood will make the world happy!

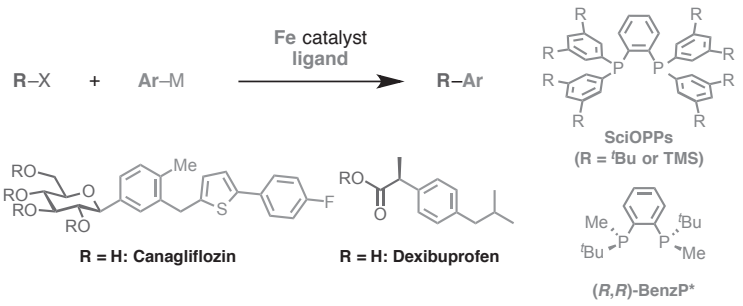
Masaharu Nakamura
International Research Center of Elements Science, Institute for Chemical Research, Kyoto University
Gokasho, Uji, Kyoto, 611-0011, Japan
masaharu@scl.kyoto-u.ac.jp

This presentation describes a few synthetic elaborations to utilize chemical resources underused in the current chemical industry. The development of new iron catalysts for selective carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formations will be presented to illustrate their potential to replace precious metal catalysts in producing functional organic molecules. Our recent endeavors to develop new catalysts for directly converting woody biomass (e.g., lignin, cellulose, etc.) to functional compounds will also be presented.

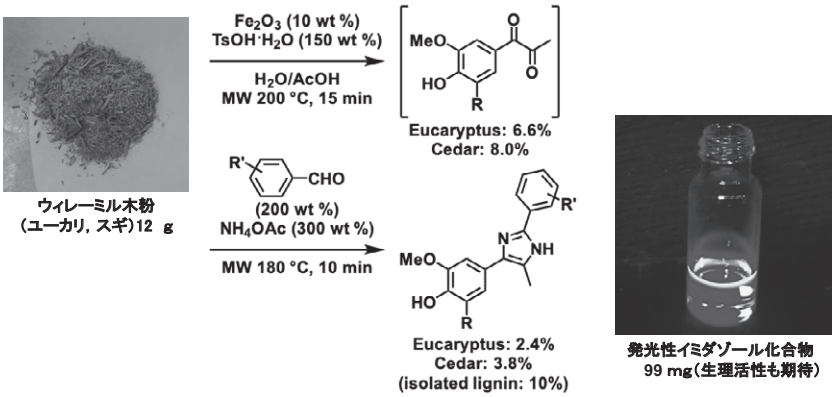
我々は、「何を、何から、どう作る」という合成化学の根本に立ち返りつつ、炭素と鐵という二つの元素に注目し、化学資源を、延いては社会を革新するような触媒をうみ出すべく研究を進めています。特に、精密有機合成用の鐵触媒の開発と木質資源の有用分子への直接変換を志向した分子触媒の開発に注力しています。本講演では、鐵触媒を活用したクロスカップリング型の炭素―炭素結合や炭素―窒素結合生成反応の開発と、医薬品や有機電子材料などの合成への応用、ならびに、森林バイオマス資源（スギのような難分解性の針葉樹）の直接変換反応による新規のナノセルロースや機能性分子の合成について、最近の研究成果を紹介させていただきます。

【鉄触媒精密クロスカップリング反応】[1] 有機ホウ素あるいは Grignard 反応剤とαハロエステル類との不斉収束型クロスカップリング反応が、触媒量の鉄塩と今本らの P キラルビスホスフィン配位子 QuinoxP*および BenzP*とを組み合わせることで可能となることを見出だした。本反応を用いると、多様な非ステロイド性抗炎鎮痛剤(NSAIDs)を光学活性体として合成することが可能である。Grignard 反応剤の場合、どちらの配位子を用いた場合でも不斉誘起が観測される。一方、有機ホウ素反応剤の場合、QuinoxP*では光学活性体が得られるが BenzP*ではラセミ体となる。求核剤の金属交換能力の違いが選択性発現に critical な影響を与える。また、鉄と嵩高いビスホスフィン配位

子(SciOPP)からなる触媒を用いると、アセチル保護グリコシルハライドと種々のアリール亜鉛反応剤とが効率良くカップリングし、多様なアリール *C*-グリコシドが得られる。糖尿病治療薬として用いられているカナグリフロジンを合成してみた。鉄触媒カップリングを利用した医薬品中間体の製造を、100kg 超スケールで実施した。Gemilukast (ONO-6950、小野薬品工業) の合成において、TMEDA を添加剤としたアリール Grignard 反応剤と 1-bromo-4-chlorobutane との鉄触媒カップリング反応を用いている。



【森林バイオマス分子変換】[2,3] 現行の有機合成化学では化石資源から得られる小分子を出発原料とし、農薬や医薬品、電子材料など我々の生活に欠くことの出来ない機能性分子を合成している。未来の化学産業には、新たな炭素資源を基盤とするケミカルサプライチェーンの構築が必要であろう。再生可能炭素資源である樹木を主とする森林バイオマスから直接有用化合物を合成する手法の開発を我々は進めている。一例として、スギおよびユーカリ木粉からワンポットで機能性イミダゾール化合物を合成する反応を右図に示した。



また、(株) ダイセルとの共同研究では有機酸触媒と過酸化水素水というシンプルな反応系で、約 60℃という穏和な条件下, 木粉から様々なナノセルロース類を効率良く合成する手法を開発した。

日本固有で、かつ、その有効利用法の開発が焦眉の急を要するスギ材を木質バイオマス原料とした木質分子変換反応の開発が、放置人工林問題という国土の荒廃の解決と山林から河川、海へと繋がる生態系 (うみやまあひだ)[4] の健全な繋がりを取り戻すための解決策となると期待している。

【参考文献など】

1. (a) “Iron-Catalyzed Cross-Coupling of Alkyl Electrophiles” Adak, L.; Sahoo, S.; Aoki, S.; Kawanaka, Y.; Nakamura, M. *Science of Synthesis, Base-Metal Catalysis* Yoshikai, N. Ed. Thieme *in press.* (b) “Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Tuned by Bulky *o*-Phenylene Bisphosphine Ligands” Adal, L.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021,** *94,* 1125- 1141.

2. 「イミダゾール誘導体の製造方法」特許第 7072778 号　出願人：大陽日酸・京都大学

3. (a) 「リグニンと多糖類の製造方法」PCT/JP2020/048615　出願人：ダイセル・京都大学 (b) 「多糖類ナノシート及びその製造方法」PCT/JP2022/008399 出願人：ダイセル・京都大学

4. 「うみやまあひだ：伊勢神宮の森から響くメッセージ」監督 宮澤正明　https://umiyamaaida.jp

I-4（招待講演）

シミュレーション・計算化学を用いたフロー反応の設計及び検証

シオノギファーマ株式会社[1] ファーミラ株式会社[2]
○馬島翔平[1], ○岡本和也[2]

Design and verification of flow reactions using simulation and computational chemistry

Shohei Majima[1]*, Kazuya Okamoto[2]*
[1] Chemical Development, Core Technology Department, Shionogi Pharma Co., Ltd.
[2] Technology Development Department, Pharmira Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
[1] shohei.majima@shionogi.co.jp
[2] kazuya.okamoto@pharmira.co.jp

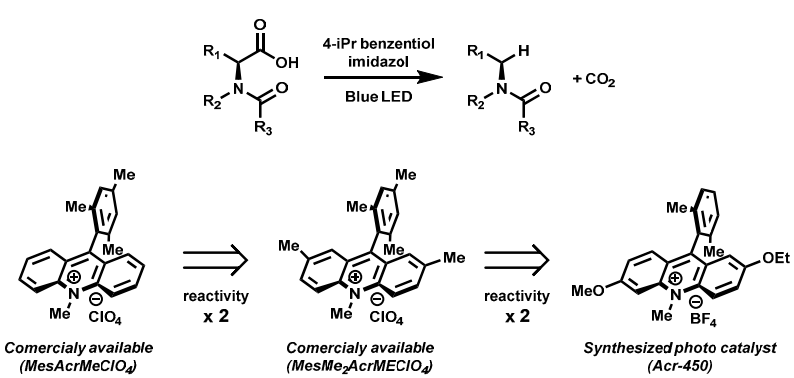
For the last few decades, a variety of “new technologies” including flow reaction and photo reaction have been reported. But it is also challenging to utilize these reactions for the manufacturing because there are few knowledge for scaling up. Since simulation technology is capable of assessing various conditions in silico, it has the potential to solve the problems. In this presentation, we will talk about our development of photo/flow reaction and the prospects for acceleration of development using simulation.

この 10 年あまり，連続生産や光反応のような，「フラスコ+撹拌子」とは異なる装置を用いる反応が盛んに報告されている．これら，いわゆる新規技術は蓄積された知見が少なく，スケールアップに耐えうる条件の最適化や設備設計を行うにあたって，多大な労力を必要とする．そのため，論文で有用な反応が日々報告されているにも関わらず，製造プロセスにおいて旧来の手法が優先的に用いられているのが実情である．シミュレーション技術はコンピュータ上で多様な条件を検討することができるため，本課題に対する打ち手となる可能性を秘めている．本講演では，シオノギファーマ株式会社および Pharmira 株式会社での新規技術開発の取り組みと，シミュレーションを用いて技術開発を効率化する展望について，光反応とテイラー渦流装置を例にしてお伝えする．

可視光 LED を用いる反応

光反応は，その特異な反応性から従来法と一線を画す合成法を提供できる可能性が注目され，盛んに研究がなされている．その中でも光による脱炭酸を鍵とする反応は，アミノ酸に代表される入手容易なカルボン酸から多様な化合物を得ることができるため有用であるが，工業化を考えた場合には反応効率の面で課題があった．今回我々は工業化を目的とした光触媒の開発を行い，触媒の置換基を調整することで反応速度の向上を達成するとともに，シミュレーションによって光触媒の物性予想を行う手法を見出した[1)]．また，工業スケールの光反応装置について，CFD（Computational

Fluid Dynamics）を用いて循環フロー反応系を構築し，光脱炭酸反応の mg スケールから kg スケールへのスケールアップを達成したのでこちらも合わせて報告する．



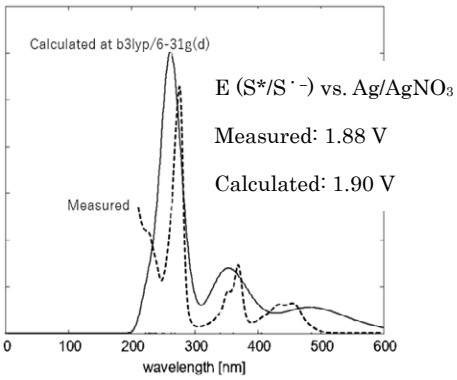


Fig 1 (left). Development of acridinium photo catayst.
Fig2 (right). UV-visivle spectrum and electrochemical potentials of Acr-450.

テイラー渦流装置を用いた技術開発

連続生産に関しては，近年，製薬業界においても精力的に導入が検討されている．連続生産は，バッチ生産に比べ，自動化による省人化，リアクターの縮小による省スペース化，スケールアップ検討の短縮による開発スピード加速，需要量に応じた柔軟な生産量コントロールによる医薬品ロスの低減などのメリットがあり，現在，製薬業界で顕在化している課題解決に資するものと考えられる．我々も連続生産技術開発を進めており，特にテイラー渦流を用いた反応・晶析技術開発に注力している．テイラー渦流とは，外側の円筒を固定し、内側の円筒を回転させることで、両者の空間に１組の環状渦流（リングペア配列）を規則的に生成する流体の流れであり，我々は，この流れを晶析時の粒径制御に利用する検討を実施している．

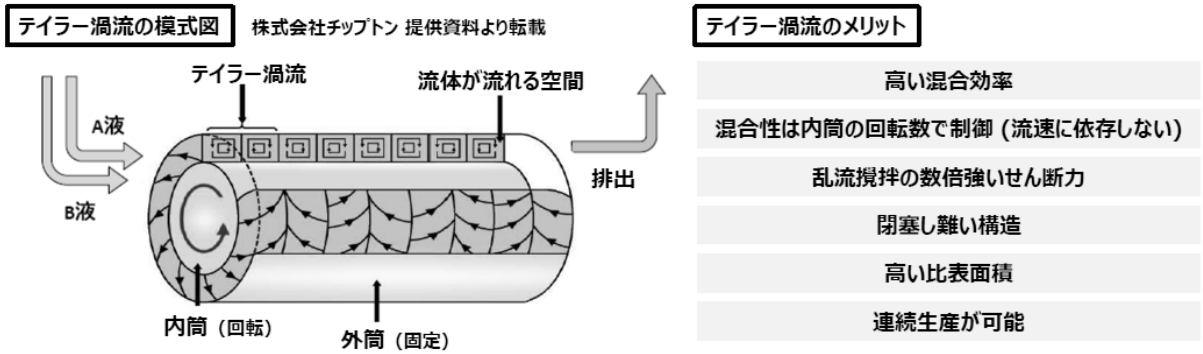


Fig 3. Diagram of Taylor Vortex Flow and the Feature.

一方で，反応に適用すれば，テイラー渦流の高い剪断力を利用して，液-液 2 相系反応だけでなく，通常のチューブリアクターでは実施困難な固-液相系反応も効率的に実施することが可能となる．本発表では，テイラー渦流を活用した晶析，反応の結果を示す共に， CFD を用いたスケールアップ検討について報告する．

Reference:1) Shionogi & Co., Ltd., Shionogi Pharma Co., Ltd., WO2022/107755

I-5（招待講演）

バイオ医薬品の生産性向上に向けた技術革新と中外製薬の挑戦

中外製薬株式会社　製薬技術本部　製薬研究部
○渡邊洋介

Technology Innovation for Productivity Improvement of Biopharmaceuticals and Challenges in Chugai

Yousuke Watanabe*
API Process Development Dept., Pharmaceutical Technology Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan
watanabeyus@chugai-pharm.co.jp

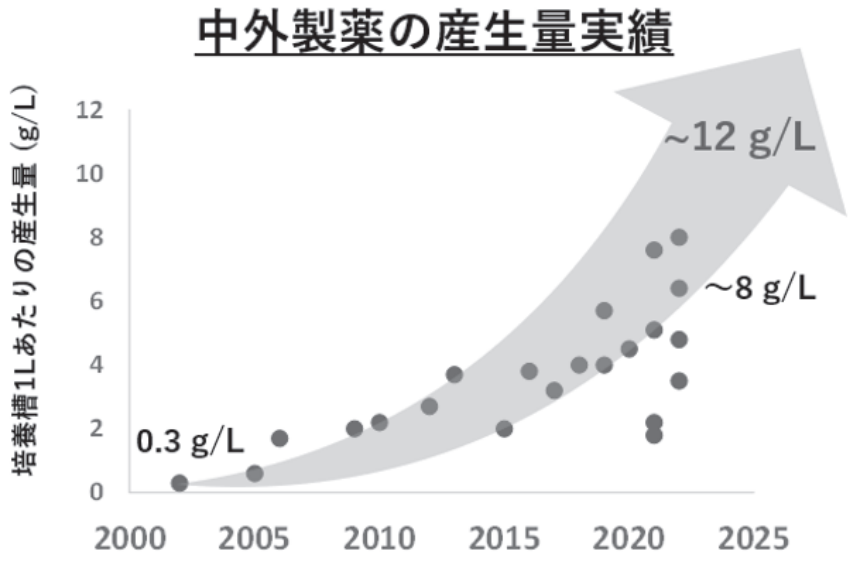
While the development of therapeutic monoclonal antibodies is getting more difficult and competitive, the average R&D cost of developing a new drug is increasing. On the other hand, reduction of medical expenses is strongly required in major countries of the market. Over the last two decades, significant improvements have been made in productivity of recombinant monoclonal antibodies. There is no doubt that the increase in cell productivity largely contributes to reduce the overall manufacturing cost, but it is also important to consider how to intensify the productivity of overall facility. In the presentation, we introduce how both productivities can be intensified by innovations including the challenges in Chugai.

近年、遺伝子組換えや細胞培養などのバイオテクノロジーを用いて生産されるバイオ医薬品の市場が拡大している。その中でも抗体医薬品は高い特異性と有効性を併せ持つ有望なバイオ医薬品として注目を集めており、1986 年に米国食品医薬品局（FDA）が承認したマウスハイブリドーマ由来の抗 CD3 抗体をはじめとして、現在では 100 品目を超える抗体医薬品が日米欧で承認されている。その生産には複雑な構造形成や糖鎖などの翻訳後修飾が可能な動物細胞が生産宿主として主に用いられているが、その中でもチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞（CHO 細胞）が広く用いられている。当社は、1980 年代に、いち早くバイオ医薬品の開発に注力し、その後、国産初の抗体医薬品の創製に成功した。近年では、独自の革新的な抗体エンジニアリンク技術により、高機能な次世代抗体の創製が可能となり、従来の低分子創薬技術、さらには中分子創薬技術の確立により、最適な創薬技術を選択する事で、様々な疾患ターゲットへのアプローチが可能となっている。

抗体医薬品の開発が激化する中で、新薬開発の難度上昇も伴い、新薬を１つ創出するためにかかる研究開発費は高騰している。一方で、医薬品市場の主要国である日米欧各国では高齢化による医療費増加を受けて薬剤費削減の動きが強まっており、医療財政の再建と革新的な医薬品を創出するための投資を両立できる持続可能なイノベーション環境が求められる。

細胞を用いる抗体医薬品の製造では、培地などの高額な原材料や複雑なプロセス制御が可能な大型設備が必要となり、化学合成で製造される低分子医薬品よりも製造コストが高い傾向にある。抗体医薬品のプロセス生産性に着目すると、CHO 細胞の生産性はこの 20 年で飛躍的に進歩しており、2000 年代初頭には目的とする抗体の培養槽１Ｌあたりの産生量が１ｇに届かなかったのに対して、細胞株の改良や培地及び培養法の改良の継続により現在では培養槽１Ｌあたり 10 ｇを超える産生量が多数報告されている。抗体医薬品の生産性を考えるにあたって、実際の物質生産に関わる細胞の生産性が重要であることは間違いないが、精製工程も含めたプロセス全体の生産性、更にはスケールや稼働率を含めた設備全体の生産性を考えることが重要である。

本講演では、細胞の生産性と設備全体の生産性の両面を技術革新によりどのように高めていくことができるのか、中外製薬の事例を交えて紹介する。



I-6（招待講演）

酸化反応を基軸とした多環性アルカロイドの全合成

東北大学大学院薬学研究科
○徳山英利

Total Synthesis of Polycyclic Alkaloids based on Oxidative Transformations

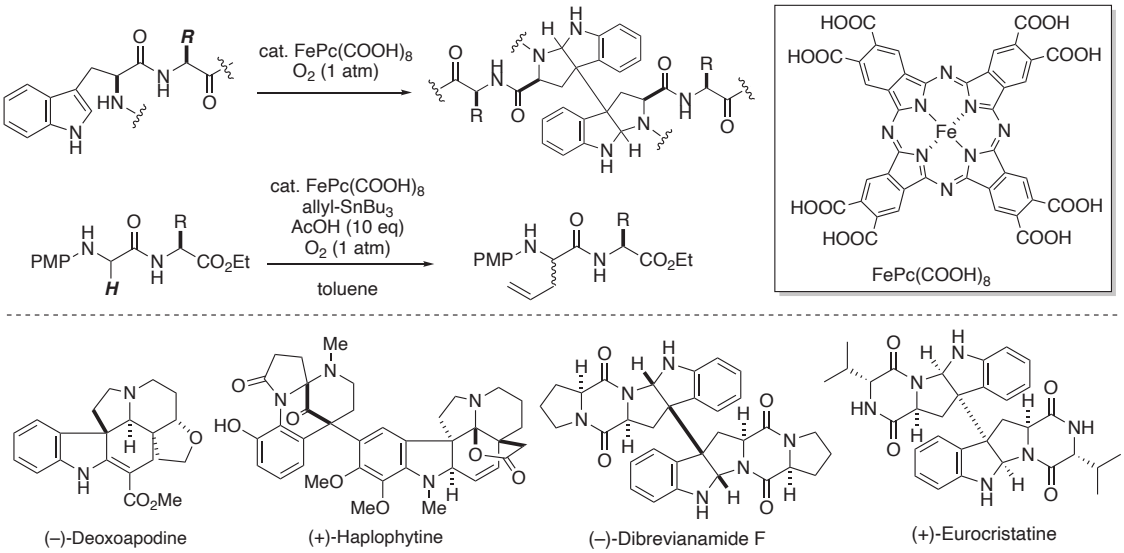
Hidetoshi Tokuyama*
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8578, Japan
tokuyama@mail.pharm.tohoku.ac.jp

Amino group is contained in natural products, pharmaceuticals, and functional materials, and therefore the development of derivatization of amines is an important topic in synthetic organic chemistry. In particular, oxidative derivatization of amine moiety in the presence of other oxidant labile functional groups are highly challenging. We have developed oxidative transformations using molecular oxygen as a bulk oxidant, and applied them to chemical modification of variety of amines. I will discuss total syntheses of polycyclic alkaloids such as haplophytine and deoxoapodine featuring a late-stage oxidative transformation and oxidative transformation of unprotected glycine- or tryptophane-containing oligopeptide using the iron-phthalocyanine complex.

アミノ基は、多くの天然有機化合物や生物活性化合物、医薬品や機能性材料に含まれる構造単位であり、その合成法や誘導化法の開発は合成上重要な課題である。特に多官能基性の化合物に含まれるアミノ基のみの酸化を経る誘導化は、アミノ基の酸化剤に対する高い反応性のためしばしば様々な酸化段階の混合物を与えることから制御が難しく、また、他の官能基共存下アミノ基のみを酸化するのは至難の技である。これまで我々は、分子状酸素をバルク酸化剤とする酸化反応を開発し、それらを基盤として、テトラヒドロ-β-カルボリン 1 位の化学修飾 [1]、Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスと脱水素反応の連続反応による含窒素複素環構築 [2]と第一級アミンからニトリルへの変換 [3]、などの様々な変換反応を開発してきた。さらに、酸化反応を合成終盤に用いる戦略により、いくつかの多環性アルカロイドの全合成 [4,5]を達成し、アミン類の酸化反応の多官能基性化合物合成における有用性を示してきた。本講演では、合成終盤での酸化反応を鍵工程とした多環性アルカロイドの全合成の例として haplophytine[6]と deoxoapodine[7]の紹介する。また最近我々は、生体酵素模倣型触媒として鉄フタロシアニン錯体を用いた酸化反応の開発に取り組んでおり、これまで確立した無保護のペチドのアミノ酸残基選択的な酸化的変換反応として、トリプタミン含有オリゴペプチドの触媒的環化二量化反応 [8]、および、*N*-末端にグリシン残基を有するオリゴペプチドのグリシン選択的な酸化的修飾反応 [9]について紹介する。

二量体型インドールアルカロイドである haplophytine について、我々は酸化を伴う骨格転位反応により左部ユニットを構築することで、初の全合成を達成している。最近、左右２つユニットの結合と左部ユニットの合成終盤での酸化を伴う骨格構築の２つの反応を鍵工程としたより収束性により優れた第二世代全合成を達成した。合成終盤での酸化を伴う骨格構築に関しては、チオールをメディエーターとした左部 1,2-ジアミノエテン部位の酸化に続く Semi-pinacol 型の骨格転位反応により実現することができた。Deoxoapodine は、アスピドスペルマ型五環性骨格にテトラヒドロフラン環が縮環した化合物である。本化合物については、インドール 2 位の C-H アルキル化反応を含む高歪み９員環の構築と合成終盤での酸化的アスピドスペルマ骨格構築の有用性を最大限に活用し、市販の化合物から 10 工程で全合成を達成した。

生体内酸化酵素であるチトクロム P450 を模倣した酸化触媒とみなすことができる、オクタカルボキシ鉄フタロシアニン錯体は、酸素をバルク酸化剤として様々な化合物の酸化を触媒する。今回、トリプトファン残基を有する無保護のペプチドのトリプトファン選択的な酸化的二量化に有用であることがわかり、生物活性ペプチドを含む様々なトリプトファン含有ペプチドの酸化的二量化によりその有用性を示した。さらに、本反応を用いて dibrevianamide F や eurocristatine 等の二量体型ピロロインドールアルカロイド類の簡便合成を達成した。また、本酸化触媒系は無保護のペプチドの N 末端に置換したグリシン残基選択的な酸化的修飾にも有用である。講演では、導入可能な置換基やオリゴペプチドの化学修飾への応用についても紹介する。



References

1) H. Ueda, K. Yoshida, H. Tokuyama, *Org. Lett*., **16**, 4194 (2014).
2) D. Kawauchi, K. Noda, Y. Komatsu, K. Yoshida, H. Ueda, H. Tokuyama, *Chem. Eur. J*., 26, 15793 (2020).
3) T. Utsumi, K. Noda, D. Kawauchi, H. Ueda, H. Tokuyama, *Adv. Synth. Catal*., **362**, 3583 (2020).
4) Y. Iwama, K. Okano, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Chem. Eur. J.*, **19**, 9325 (2013).
5) A. Takada, H. Fujiwara, K. Sugimoto, H. Ueda, H. Tokuyama, *Chem. Eur. J*., **21**, 16400 (2015).
6) H. Satoh, K. Ojima, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 15157 (2016).
7) K. Yoshida, K. Okada, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**, 23089 (2020).
8) H. Ueda, S. Sato, K. Noda, H. Hakamata, E. Kwon, N. Kobayashi, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, e20230240 (DOI: 10.1002/anie.202302404
9) Submitted for publication.

I-7（招待講演）

ラジカルが拓く新触媒・新反応・新機能

京都大学 化学研究所
○大宮寛久

Radical-Based Organic Synthesis

Hirohisa Ohmiya*
Institute for Chemical Research, Kyoto University
Gokasho, Uji, Kyoto 611-0011, Japan
ohmiya@scl.kyoto-u.ac.jp

Our group has been carrying out research on radical-based organic synthesis by designing catalysis, reactions, and molecules. Our group is working on three research topics, that is a radical reaction based on NHC catalysis and light-driven organosulfur catalysis, chemical modification of nucleic acids, and molecular imaging based on organoboron chemistry.

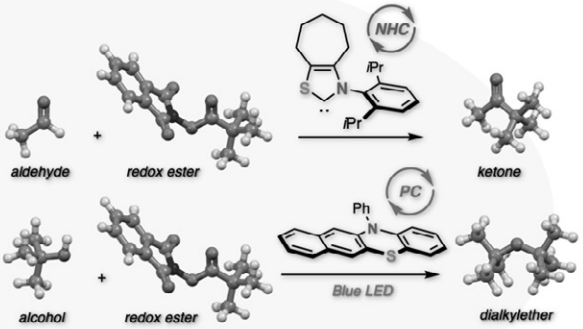
我々の研究室は、新触媒・新反応・新機能を有機化学的な研究手法で創りだし、創薬・生命科学研究の未来を切り拓くことを目標に研究を行っている。その中でも、2017 年以来、着実に研究成果を積み上げてきた「ラジカルが拓く新触媒・新反応・新機能の開拓」をフラッグシッププロジェクトとして掲げ、研究を展開している。本研究を戦略的かつ系統的に行うことは、有機合成化学における新しい学理や技術の構築に繋がると考えている。

具体的には、N-ヘテロ環カルベン触媒や有機硫黄光触媒のような有機触媒を独自の手法でデザインし、これらを用いることで、一電子移動を伴うラジカル反応を能動的に制御し、分子変換反応を開発した。また、ラジカル反応を核酸誘導体の化学修飾に応用することで、創薬・生命科学研究における新たなケミカルスペースの開拓に繋げた。さらに、ラジカルが生じる有機ホウ素化合物を独自にデザインすることで、これまで実現困難であったアセチルコリンのケージド化法を開発し、ケミカルバイオロジー分野に貢献した。

Since 2017

分子性触媒反応の革新
ラジカルの発生と
結合形成反応を制御する

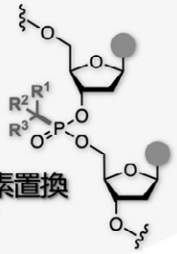
“イオン反応と一線を画す”



OHMIYA LAB

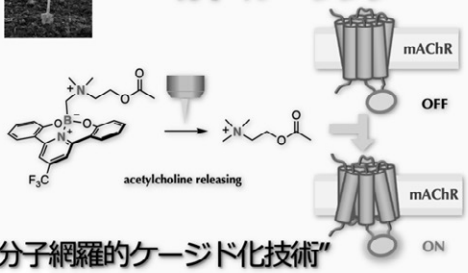
ラジカルが拓く
新触媒・新反応・新機能

創薬研究に貢献
生物機能分子の
多様性・複雑性の拡張



“高高いsp³炭素置換
の核酸”

生命科学研究に挑戦
分子イメージング



“分子網羅的ケージド化技術”

I-8（招待講演）

プロセス強化(Process Intensification)を実現するフロー合成技術への期待

～住友ファーマの取り組み紹介～

住友ファーマ（株）技術研究本部プロセス研究所
○臼谷弘次

Expectations for Flow Synthesis Technology as a means to achieve Process Intensification: Sumitomo Pharma's Efforts to Utilize Flow

Hirotsugu Usutani*
Process Research & Development Laboratories, Technology Research & Development Division,
Sumitomo Pharma Co., Ltd.
3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka, 554-0022, Japan
hirotsugu.usutani@sumitomo-pharma.co.jp

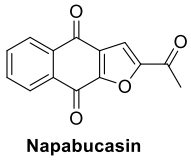
Flow chemistry is one of the newest and most efficient technologies used today for the safe and effective production of medicines. In conventional “batch-type” reactor systems, the generation of side products can be controlled with traditional techniques such as reagent reverse-addition and temperature control. However, there is a limitation to which the yield and purity can be improved by these methods, as both are constrained by the efficiency of heat/mass transfer. Applying flow chemistry technology alters the parameters of the constraint through the use of precise mixing in a microchannel, which offers increased possibility for improving yields and process intensification of the API process. In this presentation, we show the use of this technology in the development of manufacturing methods for various APIs and intermediates.

今日までの人類の発展は優れた医薬品を発見、さらに大量生産化し、医薬品供給体制を構築することにより支えられた歴史であると言っても過言ではない。古くは、抗生物質であるストレプトマイシンやペニシリンから始まり、血圧降下剤としてのカンデサルタン、そして PD-1 抗体のニボルマブ…など大量生産を可能とすることで患者さんに医薬品を供給してきた。しかし一方で医薬品開発の歴史は、薬害に代表される社会問題との戦いであったとも言える。例えば、サリドマイド問題や、スモンで知られるキノホルム、また薬害肝炎や薬害エイズなどは我々医薬品産業が引き起こした不幸な歴史として、決して忘れてはならないものである。尚これらの主たる原因は、サリドマイドであればキラル合成技術の欠如による催奇形性の誘発、キノホルムは不十分なレギュレーションによる副作用、そして薬害肝炎や薬害エイズは非加熱製剤によることが原因であることは記憶に新しい。このような医薬品産業における諸課題を克服するためにプロセス化学は極めて重要な役割を果たし、我々は発展させてきた。

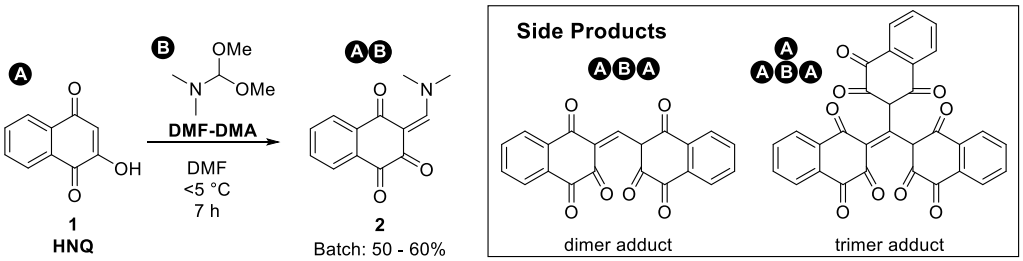
現在、多くの医薬品製造法はバッチ生産が主流であり、効率よく高品質の医薬品を大量に製造するために数多くの優れた技術革新が日々なされてきている。その中で現在、フロー合成技術が注目されている。我々はこの技術の優位性は以下 3 点にあると考えている。

① 精密混合
② 精密温度制御
③ 精密滞留時間制御

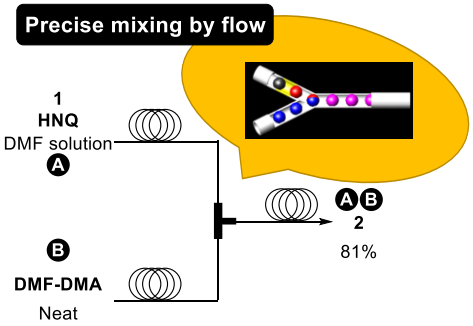
これらの特長を最大限活用したものが Flash Chemistry[1), 2)]であり、既存のバッチ型反応器では実現できないプロセスを可能にする技術として化学/科学分野で広く受け入れられている。この内、我々は精密混合（①）の特長に着目し、当社の医薬開発品候補の一つであったナパブカシンの製造法開発にフロー合成を適用した。[3)]



ナバプカシン製造法における中間体（2）は HNQ（1）と DMF-DMA を用いて合成するが、生成物である 2 がさらに HNQ と過剰反応し、二分子付加体や三分子付加体が多く生成してしまうことが製法上の問題となっていた。



始めに上記副生成物を抑制するためバッチプロセスでは試薬の反応順序を工夫し逆滴下法を採用する等したが収率は 50～60%程度の中程度の収率にとどまった。さらに様々な反応条件を試みたが、バッチ型プロセス改良によるこれ以上の収率、品質向上は期待できなかった。そこでフロー合成の特長である精密混合技術に着目し、試薬の当量バランスを制御でき過反応が起きにくい反応系を構築した。その結果、本反応工程は劇的に改善し 80%以上の収率で目的生成物 2 が取得できるようになった。本結果はバッチ型反応器では実現できなかった次元での収率・品質改善がフロー合成によって可能となった技術革新の一例である。



当日の講演では、弊社の他の GMP 製造におけるフロー合成プロセスの活用事例も交えながら本手法が不純物の生成を抑制する手法として強力なツールとなりうりことを紹介するだけでなく、さらなるプロセス強化（Process Intensification）に果たす役割・期待についても示す。

1) Yoshida, J. *Flash Chemistry Fast Organic Synthesis in Microsystems* (Wiley, **2008**)
2) Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046-3047.
3) Usutani, H.; Yamamoto, K.; Hashimoto, K. *ACS Omega* **2023**, *8* (11), 10373-10382.

I-9（招待講演）

不斉有機触媒を用いるミロガバリンの高効率的合成法の開発

第一三共（株）テクノロジー統括本部　製薬技術本部　プロセス技術研究所
○中村嘉孝, 鵜飼和利

Development of Efficient Process of Mirogabalin Using Chiral Organocatalyst

Yoshitaka Nakamura*, Kazutoshi Ukai
Process Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Technology Supervisory Division
Daiichi Sankyo Co., Ltd.
1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan
yoshitaka.nakamura.ne@daiichisankyo.co.jp

An efficient manufacturing process of mirogabalin besilate is developed using a chiral organocatalyst. In this process, an optically active bicyclic ketone, a key intermediate, is efficiently synthesized by a unique kinetic resolution of the racemic ketone by organocatalytic aldol reaction. This reaction is designed so that the desired enantiomer can be easily purified from the crude product by simple liquid-liquid separation and distillation. The racemic ketone is synthesized via Claisen rearrangement and Intramolecular [2+2] cycloaddition. An efficient process from the optically active ketone to mirogabalin besilate is also developed via highly diastereoselective cyanation to construct the quaternary asymmetric center.

ミロガバリンベシル酸塩（**1**）は、$\alpha_2\delta$ リガンドとして作用する神経障害性疼痛薬である。本化合物は 3 連続不斉中心を含む独特な二環式骨格（ビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格）を有し、小さな分子にも関わらず、その合成プロセスの開発は容易ではなかった。演者らは本化合物の高効率的な工業生産の実現に向けて鋭意検討を行った結果、不斉有機触媒を用いる速度論的光学分割を鍵反応とする実用的な合成プロセスの確立に成功した。

1. 不斉有機触媒を用いるケトンの速度論的光学分割法の開発

本プロセス開発における最大の課題は、鍵中間体である光学活性な二環式ケトン（**(−)-2**）の合成であった。その課題解決の為に種々検討した結果、ラセミ体のケトン（**(±)-2**）とベンズアルデヒド誘導体の触媒的不斉アルドール反応を行うと速度論的光学分割が効率的に進行することを見出した。本手法は、安価なプロリンから容易に合成できる 2−ジフェニルメチルピロリジン（**3**）を触媒として用いており、経済性に優れている。また、反応後の分液操作で副生成物を簡便に除去するための工夫として、求電子剤として用いているベンズアルデヒド誘導体（**4**）にカルボキシル基を導入することでアルドール反応生成物の水溶性を向上させ、精製の効率化を実現した（Scheme-1）。

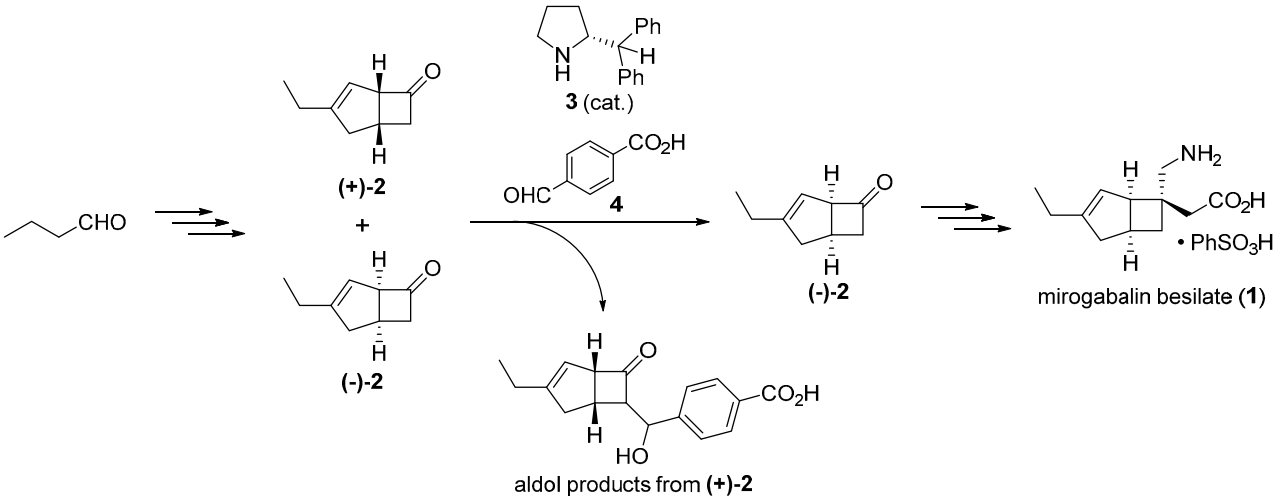
本法の適用により、光学活性な二環式ケトンの工業的スケールでの製造に成功した。

2. 高効率的な二環式ケトン中間体合成法の開発

上記の光学分割の基質となるラセミ体の二環式ケトン（**(±)-2**）の合成は、従来、製造コストや収率の面で課題があった。その解決の為、安価で汎用的な原料と反応剤のみを使用する合成経路を探索した結果、非常に安価な *n*-ブチルアルデヒドを出発原料として、Claisen 転位反応と分子内[2+2]付加環化反応を経由する効率的な合成法の開発に成功した。Claisen 転位反応に関しては、過剰反応を効果的に抑制できる反応条件を見出すことに成功し、それにより収率の大幅な向上を達成し、経済性のみならず生産効率の向上を実現した。

3. 光学活性ケトンからミロガバリンベシル酸塩までの合成法の開発

光学活性な二環式ケトン中間体（**(−)-2**）からミロガバリンベシル酸塩（**1**）への変換は、四級不斉炭素構築時のジアステレオ選択性の改善が課題であった。種々検討した結果、マロン酸ジエステルと**(−)-2** の Knoevenagel 縮合反応により得られる α,β-不飽和ジエステルに対してシアン化物イオンを 1,4-付加させることにより、非常に高いジアステレオ選択性で四級不斉炭素を構築できることを見出した。本反応を経由する新たな合成経路を開発し、高純度のミロガバリンベシル酸塩（**1**）を高収率で製造可能な合成法を確立した。



Scheme-1: Synthesis of Mirogabalin via Kinetic Resolution Using Chiral Organocatalyst

I-10（招待講演）

中分子合成の事業化に向けた大学発スタートアップの挑戦

東京農工大学　学長
○千葉一裕

Challenges of a University Startup for Commercialization of Medium-Sized Molecular Synthesis

Kazuhiro Chiba*
Tokyo University of Agriculture and Technology
3-8-1 Harumi-cho, Fuchu, Tokyo 183-8538, Japan
chiba@cc.tuat.ac.jp

In recent years, research and development for the production of peptide and nucleic acid-based medium-sized molecules as raw materials for pharmaceuticals and other products has been growing rapidly along with the expansion of the market scale. However, the realization of the production by chemical synthesis at a practical level is fraught with numerous challenges, such as improving the efficiency of the reaction, separation, and purification processes, expanding the scale of production, reducing the amount of materials consumed, and improving the purity of the final product. In this talk, the speaker will introduce the learnings from the business development of a university start-up related to medium-sized molecular synthesis, in which involved as a founding member.

近年，ペプチド，核酸系中分子を医薬品等の原料として製造するための研究開発は，市場規模の拡大と共に急速に発展している．しかし，化学合成法により有用な中分子を実用レベルで製造するためには，反応，分離，精製プロセスの効率化，製造スケールの拡大，消費する資材の削減や制限，最終生産物に求められる純度など多くの課題を抱え，その実現には想像を超える大きな困難を伴う．本講演では，自らが創業者として関わった，中分子合成に関する大学発スタートアップの事業開発経験からの学びについて紹介する．

演者は元々電極電子移動を基盤とした新たな化学反応開発や天然物の合成を中心に，基礎的な研究に没頭する毎日を過ごしてきた[1)]．新しい反応が見つかる度に，その反応機構の解析や反応利用の範囲を広げることに大きな喜びを感じてきたことは，学問を志すものにとって誰もが共有できる重要な要素であろう．電解反応では反応溶液に塩類を一定レベルで溶解した電解質溶液を用いるため，反応完了後にこの中から生成物を取り出す時に，その溶液そのものの再利用が困難な場合が多い．この問題を解決したいという試みから，反応プロセス開発全般にも興味が湧いた．そして，その中の一つの例として液相ペプチド合成を簡便な操作で実現する研究を進め[2)]，当該技術を基盤にした起業にも踏み切ることになった．あくまでも結果論ではあるが，提案した方法はやがては学術

的にも徐々に関心が高まり，自らもペプチドに限らず，核酸系中分子や非天然型の核酸ユニット合成法の開発と連動することにより，電極を用いた基礎研究から国内外における事業化に至る発展的な変遷を経験することができたことは幸であった．

大学は，研究環境の整備や人材育成によって最先端の研究を推進できる機会に恵まれ，その成果を社会に還元することも重要な役割であると期待される．その一つの形がスタートアップによる事業開発，社会実装であり，有用な研究シーズの活用・発展は学術活動が実社会での応用に繋がる重要な接点として位置づけられる．しかし，数多くの科学技術領域の中でも化学反応プロセス開発は，一般にそれなりに規模の大きな施設や設備，大量の物質消費を必要とする．このリアルな世界が勝負となる分野でスタートアップを起業し，成長させ，社会的な評価を得るためには乗り越えなければならない課題が山積する．例えば研究成果としての「新たな化学反応プロセス」と言っても，それは誰にとってメリットがあり，いつ，どれくらいの価値として認められ，どう波及するものなのか，それまでの期間の人件費を含む研究開発コストは誰によって支えられるのか，資金提供者に対するリターンはどのレベルで見込まれるものなのか．このような視点は，日々新たな化学反応開発に没頭する研究者には，身近なようでほど遠い観点であることが多い．逆に言えば，スタートアップが成功の路線を歩むために必要となる要素については，起業そのものより先にしっかりと認識し，具体的な構想を描き，関係者との協議を積み重ねれば，大きな道が広がる可能性は格段に高くなるものであると考えている．

研究成果が事業として経済的に価値ある姿に変容する過程は全く予測不能な部分も多い．重要事項を見抜き，何があっても必ずそこに到達するという大きな展望を持ち，その実現に至るまでに必要なことに挑戦し学びながら，科学的な探求を深掘りすることも怠らない態度こそが何よりも大事である．言葉を換えれば，覚悟と責任をもって挑戦し続ける人こそが成否を分ける究極的な部分である．大学の存在意義である「教育と研究」の意味するところの大きさを改めて感じている．

参考文献

1. a) Chiba, K.; Tada, M. ***Chem. Comm*.., 1994**, 2485–2486. b) Chiba, K.; Miura, T.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M.; ***J. Am. Chem. Soc.,* 2001**, *123*, 11314–11315. c) Miura, T.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, T.; Chiba, K. ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 2006**, *45(9)*, 1461–1463. d) Okada, Y.; Nishimoto, A.; Akaba, R.; Chiba, K. ***J. Org. Chem*.**, **2011**, *74*, 3470–3476. e) Shoji, T.; Kim, S.; Chiba, K. ***Angew. Chem. Int. Ed.* 2017**, *56(14)*, 4011–4014. f) Okada, Y.; Chiba, K., ***Chem. Rev.*, 2018**, *118(9)*, 4592—4630. g) Imada, Y.; Wiebe, A.; Gieshoff, T.; Chiba, K. Franke, R.; Waldvogel, S. ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 2018***, 57(37),*** 12136–12140. h) Shida, N.; Imada, Y.; Nagahara, S.; Okada, Y.; Chiba, K. ***Commun. Chem.* 2**, Article number: 24 (**2019**). i) Okamoto, K.; Shida, N.; Morizumi, H.; Kitano, Y.; Chiba, K. ***Angew. Chem. Int. Ed.* 2022**, *61(30)*, e202206064.
2. a) Chiba, K.; Kono, Y.; Kim, S.; Nishimoto, K.; Kitano, Y.; Tada, M. ***Chem. Comm.,* 2002,** 1766–1767. b) Tana, G.; Kitada, S.; Fujita, S.; Okada, Y.; Kim, S.; Chiba, K. ***Chem. Comm.*, 2010**, *46,* 8219–8221. c) Okada, Y.; Suzuki, H.; Nakae, T.; Fujita, Shuji; Abe, H.; Nagano, K.; Yamada, T.; Ebata, N.; Kim, S.; Chiba, K., ***J. Org. Chem.* 2013**, *78 (2)*, 320–327. d) Okada, Y.; Takasawa, R.; Kubo, D.; Iwanaga, N.; Fujita, S.; Suzuki, K.; Suzuki, H.; Kamiya, H.; Chiba, K. ***Org. Process Res. Dev.* 2019,** *23(11)*, 2576–2581. e) Yamagami, S.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K. ***Eur. J. Org. Chem.* 2021**, *22*, 3133–3138. f) Nagahara, S.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K. ***Chem. Sci.*, 2021**, *12*, 12911–12917.

挑戦→失敗→反省、いつか成功：研究も人生も一緒

講演資料

静岡大学　グリーン科学技術研究所
○間瀬暢之

Stumbling Blocks into Stepping-Stones: Not Merely to Survive But to Thrive

Nobuyuki MASE*
Research Institute of Green Science and Technology, Shizuoka University
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

This presentation will underscore the significance of persistently challenging ourselves by discussing our experiences with obstacles, setbacks, and reflections in research and life. Keeping a positive outlook toward failure enables us to attempt new endeavors without fear. Learning from our mistakes, identifying areas for improvement, and consistently trying will ultimately pave the way to success. Over the past 25 years, I have employed a trial-and-error approach to attain research outcomes. I hope this talk will motivate you to attempt new ventures, learn from your errors, and achieve success more effectively.

この特別企画での講演依頼を受けたとき、実は躊躇しました。なぜなら、私自身がこれまで失敗しかしていないと思っていたからです。しかし、企画された先生からの熱意と、失敗を振り返ることで、自分や周りがどれだけ成長してきたかを俯瞰する良い機会だと考えるようになり、引き受けることとしました。しかし、要旨を書こうとしたときに、また躊躇しました。なぜなら、詳細を書けば書くほど、ネタバレになってしまうからです（苦笑）。本講演では、研究と人生における挑戦と失敗、反省を繰り返したのち、成功へと繋げる方法について、私自身の経験をもとに概観し、失敗を恐れずに挑戦し続ける重要性を強調したいと思います。

goo 辞書によると、「失敗」とは「物事をやりそこなうこと。方法や目的を誤って良い結果が得られないこと。しくじること。」となっています。極めてネガティブな気持ちになる表現が並んでいます…。しかし、視点を変えたり、発想を転換したりするのは研究者として大事なマインドであることから、失敗についても、以下のように考えてみてはどうでしょうか？例えば、

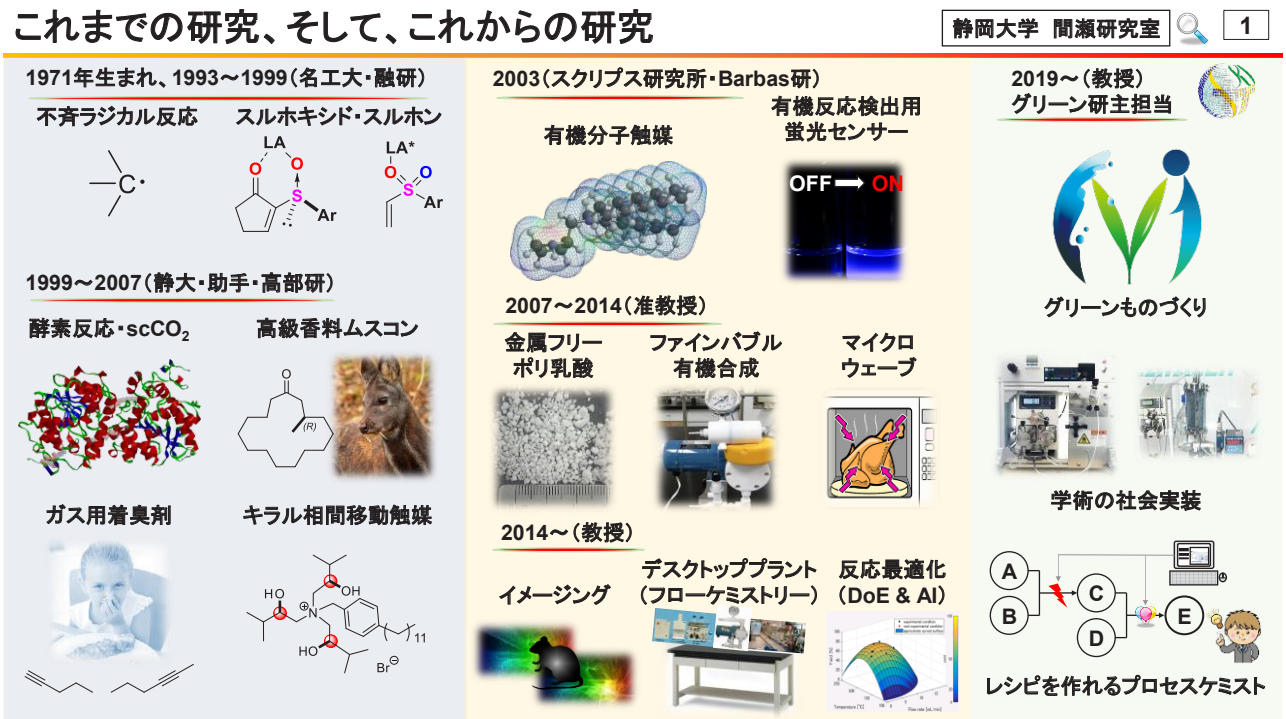
- １００回失敗したということは、成功しない条件を１００個明らかにしました。
- 挑戦したから失敗を経験できました（成功の反対は挑戦しないこと）。
- 誰かが失敗したから、誰かが豊かになりました。

このように、失敗をポジティブに捉えることができれば、挑戦を恐れずに取り組むことができます。子沢山の私は多くの失敗を通じて、家族関係だけでなく、人間関係の大切さを学んできました。「家族」や「人間」を「原子」や「分子」に置き換えれば、人生と研究の共通点が見つかると思います。

さて、失敗をただ重ねるだけでは意味がありません。「謝罪」と「反省」の違いを解さない方々は、謝罪はするけど反省をしないため、失敗を繰り返します。失敗から反省し、改善策を見つけ、再度挑戦することが重要であり、その繰り返しの中で、成功に繋がることが（時々）あります。挑戦し続けることで、自分自身や周りの人たちが成長し、成功へと近づいていくことができるのだと信じています。

では、研究における失敗例を少し紹介します。例えば、動物性高級香料麝香ムスコンの合成研究において、シンプルな光学分割でキラルムスコンを合成できるようになり、特許出願もしたのですが、ジャコウジカの養殖が中国で始まり、億万長者の夢ははかなく消えていきました（苦笑）。また、ファインバブルの研究において、装置開発をしている際、SUS だと酸・塩基への耐性が低いため、PTFE や PEEK 配管に変更しました。しかし、ある冬の日、学生さんが「バチバチ静電気がすごいんです」と報告してきました。私は、その学生さんがフリースを着ていたのかなと思ったのですが、安全に厳しい研究室なので、そうではありませんでした。よく観察すると、背圧弁前のポンプ出口で静電気が発生しており、ポンプのアースが十分に取れていないことが推測されました。すぐポンプメーカーに連絡して、アース対策の強化をしてもらい、安全性の高いファインバブル発生装置の開発につながりました。それにしても、メタノール中に水素ファインバブルを発生させていたにも関わらず、引火しなかったのは不幸中の幸いであり、異常を感じた学生さんがすぐに報告してくれたからこそ事なきを得ました。

紹介した失敗例はごく一部であり、挑戦→失敗→反省を繰り返して、下図のような研究成果を約２５年かけて得てきました。本講演が、皆様の研究開発の一助となり、より短期間で成功に導かれることを願っております。



図．挑戦→失敗→反省を繰り返して得られた研究成果

特別企画２

失敗から学ぶ“思い込みが根本原因を捉え損ねるリスク”

アステラス製薬株式会社 原薬研究所
大東篤

Learning from Failure: Avoid eliminating root causes due to incorrect assumptions

Atsushi Ohigashi
Chemical & Biological Technology Labs., Astellas Pharma Inc.
21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8585, Japan
atsushi.oohigashi@astellas.com

Failure means a desired product cannot be obtained with the expected quality and yield in scale-up synthesis using manufacturing method established in our laboratory. Instead of recognizing failures to be avoided, correctly identifying the root causes allows us to use the failures as opportunities to learn, and it can help us to develop more robust manufacturing method. However, root causes due to incorrect assumptions lead us down the wrong path and result in failure. In this presentation, I will introduce a few examples of failures due to incorrect assumptions and efforts to overcome problems.

我々にとって「失敗」とは？

アステラス製薬の使命は先端・信頼の医薬で世界の人々の健康に貢献することである。この使命を達成するため、新薬の開発段階においては、非臨床・臨床試験や製剤化研究等に用いるための新薬候補化合物が大量に必要となる。我々、原薬研究所は、新薬候補化合物の供給をその大量製法の開発と主に委託製造により実現している。その一方で、新薬候補化合物の供給が上記の試験や研究の起点になっており、これらの必要量と納期を満たさないと新薬候補化合物の開発スケジュールに大きな影響を及ぼしかねない。したがって、我々にとって「失敗」とは、実験室で確立した製法を大量製造で再現できず、期待した品質や収率で目的物が得られないことを意味する。

「失敗」から学ぶために根本原因を特定する

我々は「失敗」しないために、主に以下の３つの取り組みを実践している。

１）実験室で堅牢性の高い製法を開発する
２）製造現場へ正確に技術移管を行う
３）製造現場で発生した「失敗」の原因解明と対策を行い、製法を改善する

１）実験室で堅牢性の高い製法を開発するためには、第一に実験機器と製造実機との違いを十分に把握することである。製造実機の最大攪拌数、設定温度への加熱・冷却や、所定容量までの濃

縮に要する時間、操作方法等をイメージしながら実験室で操作条件を設定していく。したがって、製法開発を担う我々自身の現場感覚を高めることが重要であり、我々の研究所では、製造現場への研修派遣や立ち合いなどを行っている。

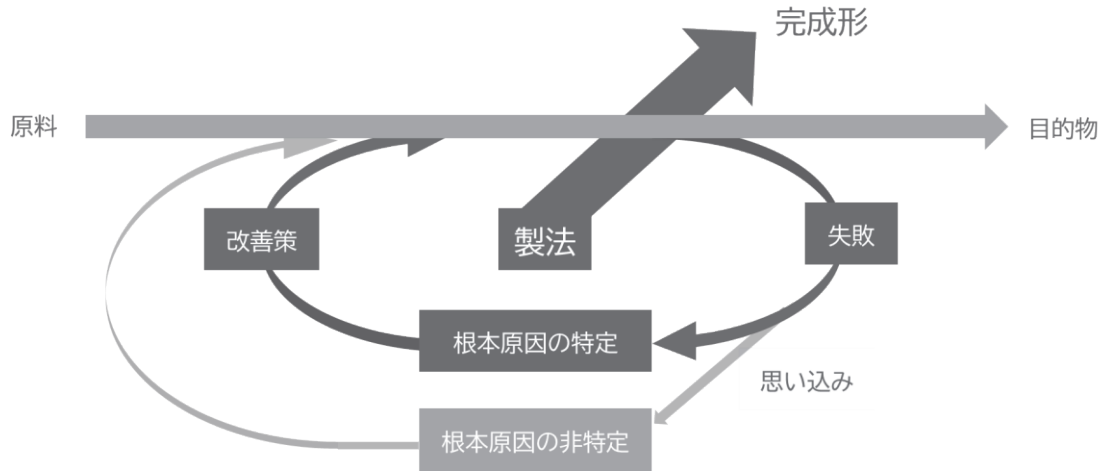
2）我々が開発した製法を製造現場へ正確に移管するために、相互に密なコミュニケーションを図ることに加えて、操作の意図（know-why）まで伝えることで技術移管の高質化に取り組んでいる。操作の「なぜ」の部分まで移管することにより、現場で適さない方法を、指示に従って盲目的に実施してしまうリスクを低減している。

3）このようにして堅牢性の高い製法を開発し、製造現場へ高質な技術移管を行ったつもりでも、「失敗」が発生してしまう。例えば、所定の反応率を達成しない、反応中に想定以上の不純物が生成する、晶析率が設定値を満たさない等である。一方、「失敗」は製法に存在する課題をあぶり出す絶好のチャンスであり、カイゼンの宝の山である。その根本原因を解明し、同じミスを繰り返さないように対策を講じることで製法は磨き上げられ、完成形に近づく。つまり、「失敗」を決して無駄にはせず、その根本原因を解析することで、次回の成功のために「失敗」から学びを得ているのである。

思い込みが「失敗」の根本原因を捉え損ねる

「失敗」から学ぶためには、その根本原因を、製法、製造（操作、設備）、原材料等の要因から多面的に正しく解析することが鍵となる。ところが、これまでに育んできた知識や培った経験等に基づく思い込みにより、根本原因を捉え損ねた「失敗」が発生している。時には，開発スケジュールに余裕がなく早く根本原因に辿り着きたい，自身の開発した製法自体に問題があるはずがない等の心理的バイアスが加わり、これらの「失敗」を助長しているのであろう。

本講演では、思い込みが引き起こした「失敗」について実例を挙げて紹介する。



特別企画３

農薬原体プロセス研究　－結晶多形の制御－

日産化学株式会社　物質科学研究所合成研究部
齋藤紘久

Process Research of Agricultural Chemicals　－Control of Crystalline Polymorph－

Hirohisa Saito
Chemical Research Laboratories, Synthesis Research Dept., Nissan Chemical Corp.
10-1, Tsuboi-Nishi 2-chome, Funabashi, Chiba, 274-8507, Japan
saitouhir@nissanchem.co.jp

Nissan Chemical was founded in 1887 as Japan's first chemical fertilizer manufacturer.　After withdrawal from petrochemicals, we could launch many agricultural chemicals from 1980s.
Control of crystalline polymorph of active ingredients is an important factor of agricultural formulations. Synthesis Research Dept.'s mission is development of manufacturing process, and production of samples for biological test.　Although we sufficiently prepared for production, we obtained an undesired crystalline form.

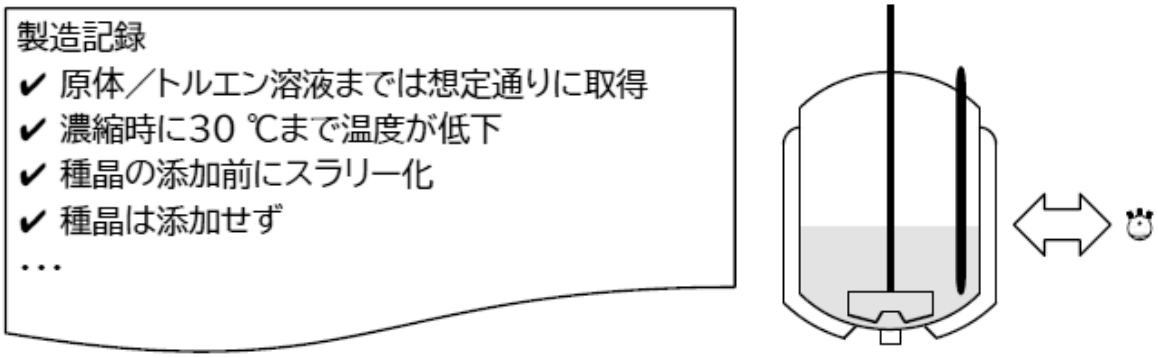
日産化学は、1887 年に日本初の化学肥料製造会社として誕生した化学メーカーである。1960 年代には石油化学事業に進出するも、2 度にわたるオイルショックの影響を受け石油化学事業から撤退している。しかし、この事業を手掛けたことがファインケミカルなどの新技術や新事業の誕生と発展につながり、農業化学品事業においては 1980 年代から多数の農薬を上市するに至っている。

合成研究部農薬プロセスグループでは農薬研究部が見出した農薬原体の初期製法研究と併せて、生物試験用のサンプル製造のミッションも担っており必要量に応じた原体製造を行っている。開発段階におけるサンプル製造では下記の失敗（トラブル）が起こりやすいと考えており、これらを起こさないためラボでデータを取得している。

収率低下 ・・・ 不安定中間体の分解、反応が終わらない
品質異常 ・・・ 不純物が除去できない、結晶多形
操作困難 ・・・ ろ過、分液、蒸留ができない

しかし、過去の開発候補テーマにて、結晶多形スクリーニングなど事前準備を実施していたにも関わらず、50 kg のサンプル製造にて望まない結晶形が得られた。農薬原体において結晶多形の制御は製剤化後の製品に関わる重要な要素であり、目的とする結晶形でサンプルを確保するために転移検討を実施した。

得られた結晶は準安定形だったため、溶媒媒介転移により目的とする結晶形にて 50 kg のサンプルを取得し、生物試験に供試することができた。一方で、準安定形が得られた理由は明らかになっておらず、製造記録等を基にラボにて準安定形の析出を再現できるか検証を行った。



検証の結果、50 kg サンプル製造時の製法では準安定形の析出リスクが高いことが発覚し、将来開発に向けて晶析方法の見直しを行った。この事例から『実機の製造トラブル → ラボのスケールダウンによる再現』がいかにプロセス開発において重要であるかをグループ内で再認識することができた。

特別企画４

失敗から得る教訓を如何に原薬プロセス研究の高質化につなげるか

―エーザイでの事例を交えて－

エーザイ（株）ファーマシューティカルサイエンス&テクノロジーユニット
ＰＰＤファンクション，ＤＨＢＬ
○栢野　明生

How Can Lessons Learned from Failures be Applied to enhance the Quality of API Process Research?

Akio Kayano*
Pharmaceutical Science & Technology Unit, PPD Function, DHBL, Eisai Co., Ltd.
22, Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
a-kayano@hhc.eisai.co.jp

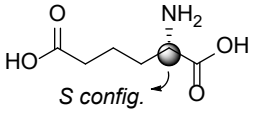
For process chemists, it is inherent in research to face a wide variety of issues and unexpected troubles at the development stage of process research, and to investigate and solve causes while fully demonstrating the knowledge, experience, and skills they have to solve them. Although the factors of failures are various, process parameters that influence the reaction and impurity control often have not been fully guaranteed and lack of supporting data leading to low yield and/or quality issue. The author would like to discuss how “Lessons Learned” from failures should be applied to enhance API Research via sharing their past cases.

プロセス研究では、多種多様な課題や予期せぬ失敗に遭遇することが多々あるが、それは商業生産プロセス確立に向けて避けては通れぬ道でもある。失敗やミスの要因は様々だが、特に、開発段階では、臨床計画に沿った治験用原薬供給とプロセス改良の両立という制約もあり、プロセス・パラメータの評価やリスクアセスメントが不十分な場合が多く、想定外のトラブル、例えば、異なる試薬ロットによる品質の違い、温度、酸素、水分に起因する反応不良、不純物増加や新規不純物による規格不適合、単位操作でも分液不良や不溶物の析出、規格外の原薬粒度や結晶多形の出現などに直面する。これらのトラブルの対応には人的リソースや費用面、状況によっては開発計画に影響する場合もあり、極力未然に防止したい。一方で、「失敗は成功の母」との言われるように、詳細な調査と解析、鋭い観察力と洞察力をもって原因を究明し、検証実験から解決方法を導き出して改良プロセスに反映できれば、より頑健性の高い製法の確立につながる。同時に、新技術やより効率的かつ信頼性の高いデータ取得方法の開発や、ケミスト自身と組織の成長も促される。特に、他者との協働と、失敗から得た教訓を形式知とした”Lesson Learned”を仲間や関連組織に共有し、”定着・伝承“することが、プロセス研究の質的向上につながると考える。

本セッションでは、以下に挙げる弊社の過去事例を交えながら、ざっくばらんな意見交換とアドバイスを頂けたら幸いである。

事例１：逆の光学異性体の出発原料

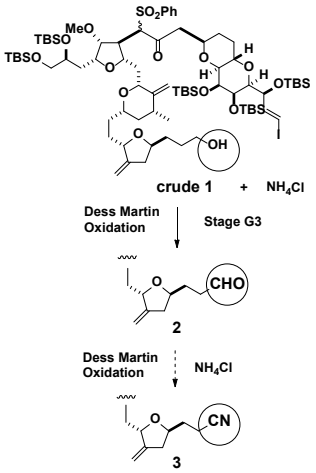
臨床導入に向けて初期製造プロセスの設定が佳境を迎えた中、プラントでの前臨床用原薬製造の進行と並行して異性体標品のキラル HPLC 分析で現場製造使用の出発物質の L-(+)-2-アミノアジピン酸を比較で測定していたところ、逆の異性体である D 体である疑いが生じ、実際に比旋光度を測定すると試験成績書の記載と異なり、入荷されたのは逆の異性体であることが判明した。サプライヤーでの立体の混同が主原因であるが、試験成績書の結果を鵜呑みにしたこと、確認自体を怠ったミスであり、この失敗の反省より、受入試験とユーステストで光学純度を必ず確認することとした。



L-(+)-2-Aminoadipic Acid

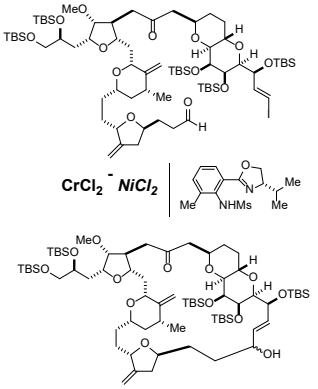
事例２：制御出来ていたはずの不純物の増加

ハラヴェン®中間体製造の Stage G3 酸化工程で新規不純物が検出され、構造解析により、シアノ体 **3** と判明した。原因は、前工程のクエンチに使用した塩化アンモニアが粗体 **1** に残留したためで、実際、Stage G3 中間体 **2** と塩化アンモニウム存在下、デスマーチン試薬で反応させると **3** が生成した。予防措置として、前工程の後処理に水洗を追加したが、その後の製造キャンペーンの３バッチ目で再び規格値を超える **3** が残留する逸脱に見舞われた。粗体中のアンモニウムイオン量を測定すると、当該ロットのみアンモニウムイオンが僅か数モル%程度検出された。これは、前工程で塩化アンモニア水によるクエンチの際、反応缶壁の上部などに付着した塩化アンモニウムが水洗後も残留してしまい、次工程に持ち越された可能性が高い。今後も残留するリスクは避けられないため、**3** の fate study とスパイクテストより、後工程の中間体の精製で容易に除去可能と判明し、そこで 3 の誘導体を規格不純物として管理することとした。



事例３：商業生産で突如として起きた反応停止

ハラヴェン®の商業生産製造中に、野崎―檜山―岸（NHK）反応の進行が突如停止するトラブルが発生した。出発中間の品質、水分、酸素濃度、撹拌の影響などは該当せず、原因究明は極めて難航した。その最中、反応後の黒色のニッケルろ過残渣が通常の粉末状でなく粒状であり、切り出すと中はまだ未反応の塩化ニッケルであったことが判明した。これより、過去使用した塩化ニッケルの外観を調査すると当初の粉末状から不均一な塊となるにつれ、反応が遅延、停止する傾向があることが判った。NHK 反応の特性（酸素や水分の影響）、プロセスバリデーションも完了済みなど、様々なバイアスから迅速な課題解決を阻む状況に陥ったが、この事象から、不均一反応の試薬の固体物性をリスク要因として捉え、開発研究段階で評価する重要性を教訓として学んだ。



一 般 講 演 要 旨

第 1 日目（8 月 3 日）

1P-01

ハニカムリアクターを用いた連続フロー条件下における酸素酸化反応の開発

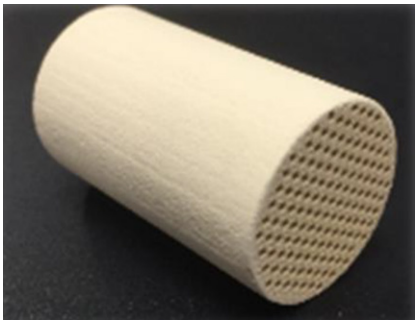
[1] 塩野義製薬株式会社，[2] 株式会社キャタラー
○細谷昌弘[1]，齋藤祐介[2]，堀内洋輔[2]

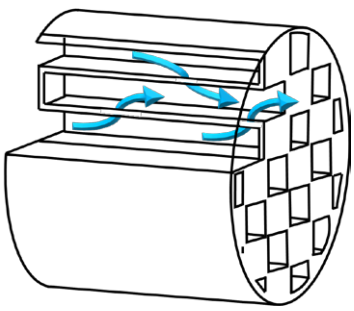
Development of aerobic oxidation under continuous flow conditions using a honeycomb reactor

Masahiro Hosoya*[1], Yusuke Saito[2], Yousuke Horiuchi[2]
[1] Shionogi & Co., Ltd., 1-1, Futaba-cho 3-Chome, Toyonaka, Osaka 561-0825, Japan
[2] Cataler Corporation, 1905-10 Shimonobe, Iwata, Shizuoka 438-0112, Japan
masahiro.hosoya@shionogi.co.jp

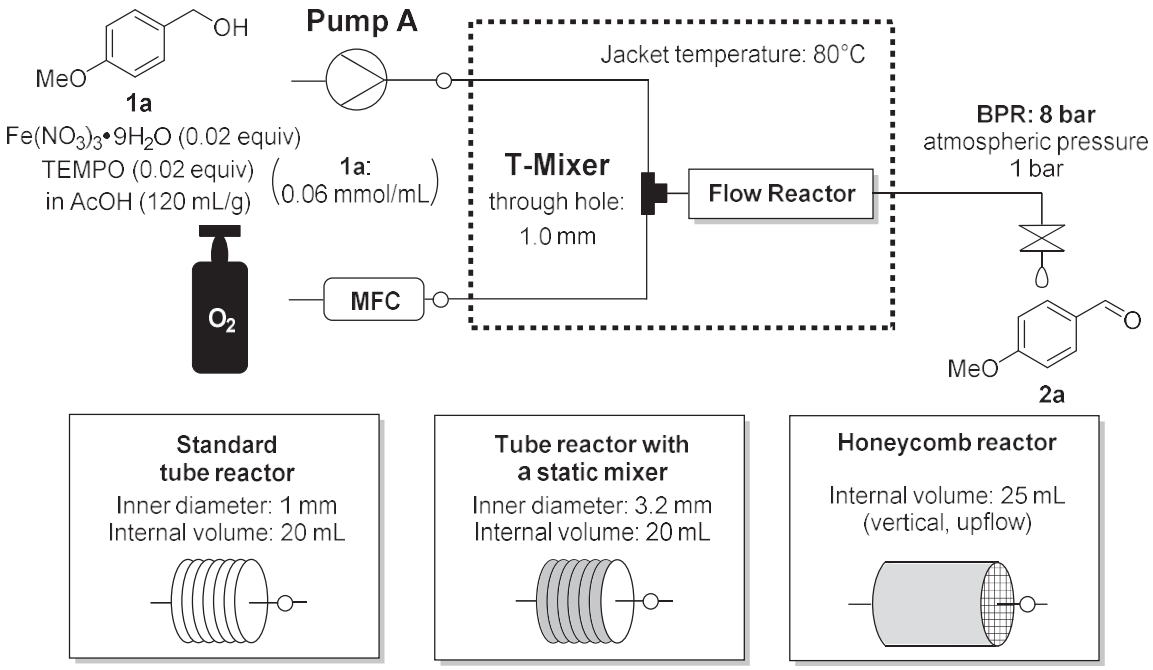
We report on the high potential of a honeycomb reactor for the use in aerobic oxidation under continuous flow conditions. The honeycomb reactor is made of porous material with narrow channels separated by porous walls allowing for high density accumulation in the reactor. This structure raised the mixing efficiency of a gas-liquid reaction system, and it effectively accelerated aerobic oxidation of benzyl alcohols to benzaldehydes under continuous flow conditions. This reactor is a promising device for streamlining aerobic oxidation with high process safety because it is a closed system.

大気中に存在する酸素を酸化剤とする酸素酸化反応は、副生成物が理論上水だけであるため、低コストかつグリーンな合成手法である。しかし、酸素ガスを用いる反応は爆発の危険性があるため、特にバッチ反応において製造スケールで使用される事例は極めて限られている。近年、この爆発リスクを低減し、酸素酸化反応の活用を促進するために、フロー反応の適応について盛んに研究されている。フロー反応は、リアクター自体がコンパクトであり、瞬間的に存在する反応液の容量を大幅に低減できるだけでなく、完全な閉鎖系で反応を実施することができる。これにより、プロセス安全性を担保しながら酸素酸化反応の利用が可能となる。一方、気-液 2 相系反応である酸素酸化反応をフロー条件下で効率的に行うためには、混合効率を高めることで気−液接触効率を高く保つ必要がある。そこで(株)キャタラーは、自動車の排気ガス処理に使用する多孔質素材に着目し、気-液接触効率を高めるために、右図のように微細な流路を集積させたハニカムリアクターを開発した。本報告では、このハニカムリアクターを酸素酸化反応に適応し、爆発リスクを低減させながら反応の効率化に成功したことを報告する。





4-メトキシベンジルアルコールをモデル基質として、各種フローリアクター（チューブリアクター・スタティックミキサー内蔵チューブリアクター・ハニカムリアクター）を使用した際の反応速度を比較した。各リアクター容量と流量の比率を一定として、リアクターに反応液を 3 回通液させることでその反応変換率を比較した。その結果、ハニカムリアクターを使用した際に最も高い反応変換率を示すことを実証した [1), 2)]。



Pump A / MFC (mL/min)	Reactor	Internal Volume (mL)	HPLC (area%)		Conv (%)[a]
			1a	**2a**	
1.50 / 24.0	standard tube	20 (3 cycles: 60)	3.4	96.3	67
1.50 / 24.0	static mixer	20 (3 cycles: 60)	1.2	98.1	85
1.88 / 30.0	honeycomb	25 (3 cycles: 75)	0.4	98.3	95

[a] Conv (%) = **2a** (area%)/(**2a** (area%) + **1a** (area%)×14.083)×100. 14.083: relative sensitivity coefficient on HPLC (factor).

今回有用性を実証したハニカムリアクターは、他の気-液 2 相系反応にも応用可能な技術であり、リアクター内に触媒を担持させることでさらなる有用性の向上も期待できる。本発表においては、上記の反応変換率の比較の詳細、基質一般性および製造スケールへの適応に向けた検証結果について報告する。

1) Hosoya, M.; Saito, Y.; Horiuchi, Y. *ChemRxiv* DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-g0j05.

2) Hosoya, M.; Saito, Y.; Horiuchi, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

1P-02

アトムエコノミーに優れたトルエン類の可視光臭素酸化反応

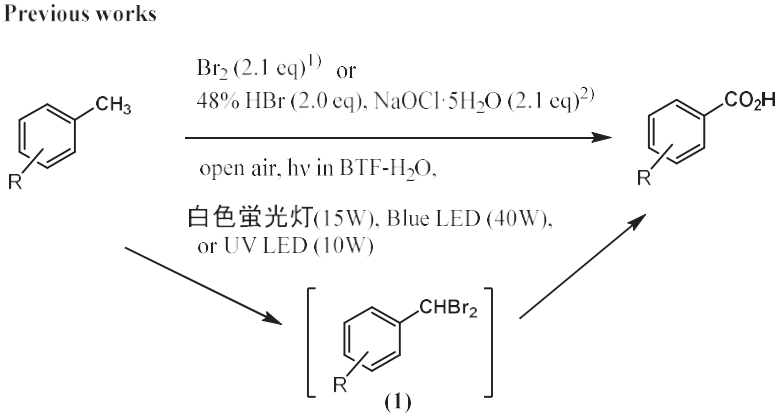
[1]イハラニッケイ化学、 [2]静岡理工大院理工
○木村芳一[1]、森　音菜[1]、山原　翔[2]、北島淳人[2]，桐原正之[2]

Visible-light oxidation of toluene derivatives *via* bromination with excellent atom economy

Yoshikazu Kimura[1]*, Nena Mori[1], Sho Yamahara[2], Atsuhito Kitajima[2], Masayuki Kirihara[2]
[1] Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd., [2] Shizuoka Institute of Science and Technology
[1] 5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan
[2] 2200-2 Toyosawa, Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan
kimura.yoshikazu@iharanikkkei.co.jp

Photo-oxidation of toluene derivatives with a blue LED under a nitrogen atmosphere in the presence of 2 equiv. of aqueous HBr and 2 equiv. of aqueous NaOCl afforded the dibromomethylbenzene derivatives, which were hydrolyzed to give benzaldehydes and 2 equiv. of aq. HBr. The dibromomethylbenzenes were further irradiated with a blue LED under open-air in the presence of water gave the benzoic acids and 2 equiv. of aq. HBr. The recovered aqueous HBr could be reused, and the waste of the whole reaction was only NaCl.

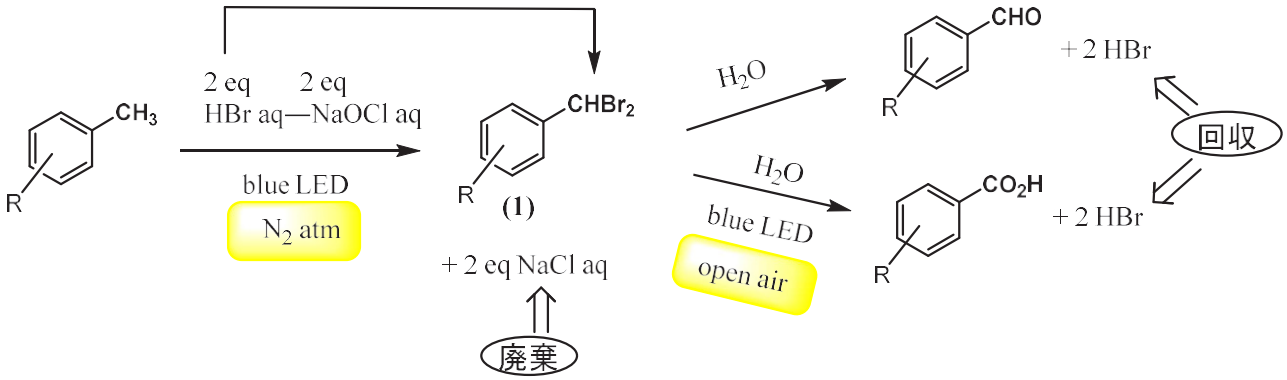
我々は、トルエン類に２当量の臭素（Br_2）と水、空気の存在下、紫外光または可視光を照射すると相当する安息香酸類が高収率で得られることを報告した[1)]。その改良法として、２当量の HBr と２当量の次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶を用い、同様の条件に付すと相当する安息香酸類が生成することを昨年のサマーシンポジウムで報告した[2)]。



反応過程を詳細に検討すると、ジブロモメチル体 **(1)** を経由して酸素ラジカル酸化により安息香酸類になることが判明した。

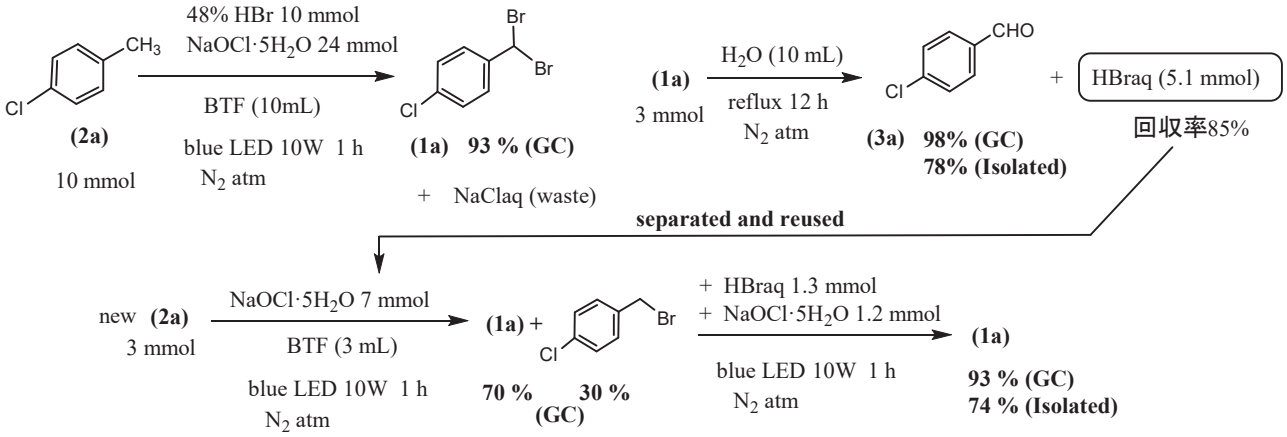
そこで、臭素化反応を酸素を遮断した条件下で行うと **(1)** が高収率で得られ、これを加水分解すると相当するアルデヒド類となり、水と空気の存在下でさらに光照射すると相当する安息香酸類に酸化されることを見出した。

This work



(1) の生成には使用した２当量の臭素源が組み込まれ、単離操作で NaCl 水が廃棄物として除去される。アルデヒドまたはカルボン酸の生成では、２当量の HBr 水が回収される。この HBr 水は臭素化反応の原料として再使用できる。

アルデヒド合成反応の一例を示すと、４－クロロトルエン**(2a)**からジブロモメチル－４－クロロベンゼン **(1a)** が 93 %生成し、カラム精製した **(1a)** 3 mmol に 10 重量倍の水を加え加水分解し４－クロロベンズアルデヒド **(3a)** を単一物質として得た。 回収した HBr 水を再使用すると、**(1a)** が 70 %と４－クロロベンジルブロミド 30 %が生成した。不足分の HBr 1.3 mmol と $NaOCl{\cdot}5H_2O$ 1.2mmol を補い、光臭素化反応を繰り返すと（**1a)** が 93 %生成した。



本反応は、アルデヒド類と安息香酸類を作り分けることができ、HBr を繰り返し使用でき、臭素の高い原子効率と全体の廃棄物は食塩水だけのクリーンな反応と言える。

References

1) Kirihara, M.; Sakamoto, Y.; Yamahara, S.; Kitajima, A., Kugisaki, N.; Kimura, Y. *Synlett*., **2022**, *33*, 1670-1674.

2) 北嶋淳人, 田中匠、髙村侑矢、山原翔、辻本夏月、木村芳一、桐原正之、日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム、2022.6.30、1P-21, 富山

1P-03

Pickering エマルションを反応場とする 動的速度論的光学分割プロセスの開発

大阪大学大学院薬学研究科
○鹿又喬平，文志勲，金澤昇，水野花鈴，赤井周司

Pickering emulsion as a reaction media for chemoenzymatic dynamic kinetic resolution

Kyohei Kanomata*, Jihoon Moon, Takusho Kin, Karin Mizuno, Shuji Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
kanomata@phs.osaka-u.ac.jp

A chemoenzymatic dynamic kinetic resolution (DKR) of *sec*-alcohols by simultaneous use of lipase and aqueous sulfuric acid as catalysts is reported. The combination of these inherently incompatible catalysts was realized by phase separation by a Pickering emulsion. The racemization reaction in an aqueous sulfuric acid solution dramatically suppressed the dehydrative side reactions, which were often encountered in the racemization using acids or oxovanadium compounds in organic solvents. The catalytic performance dropped significantly without emulsification, clearly suggesting the efficacy of the Pickering emulsion formation. This method achieved high yields and high optical purity with a wide range of *sec*-alcohols.

【緒言】Pickering エマルションは、液液界面に固体粒子が吸着して安定化したエマルションである[1]。Pickering エマルションを化学反応の反応場として用いる場合、次のような利点がある：（1）エマルションの液滴を固体粒子の層が覆っているため、液滴の外と内で、互いに反応してしまう触媒や反応剤を安定に分離（区画化）できる[2]、（2）比表面積が非常に大きいために高い反応効率を実現できる、（3）反応後は遠心分離によって解乳化できるため後処理が容易である。今回演者らはこれらの特徴を活かし、酵素リパーゼと硫酸水溶液を同一系内で触媒として用いる、アルコール類の動的速度論的光学分割（DKR）に成功したので報告する。

本研究の作業仮設を図 1 に示す。酸性水溶液の液滴が有機溶媒中に分散した water-in-oil 型の Pickering エマルションを用い、エマルション外側の有機相で、リパーゼによるアルコールのエナンチオ選択的なエステル化（速度論的光学分割：KR）が進行する。一方で液滴内部の水相では、未反応のエナンチオマーが酸触媒の作用でラセミ化し、DKR が進行すると考えた。従来の Lewis 酸や Brønsted 酸、$VOSO_4$ などのオキソバナジウム化合物をラセミ

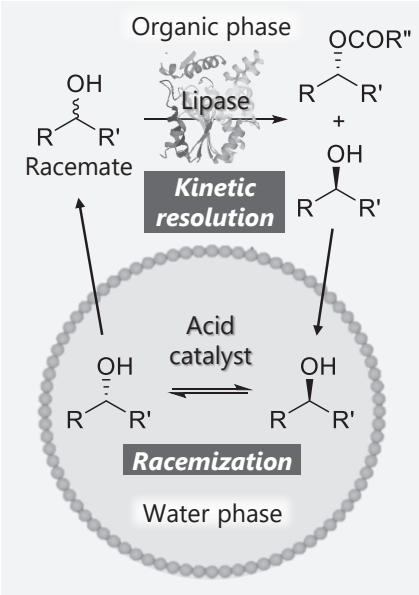
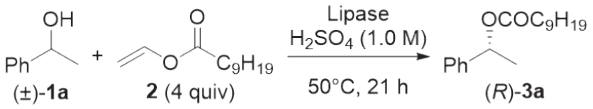


Fig. 1 Chemoenzymatic DKR in a Pickering emulsion

化触媒とする DKR では、（１）カルボカチオン中間体を経るラセミ化で副反応が併発してしまう、（２）リパーゼと酸が共存できないため、隔膜を用いるなど特殊な反応装置が必要になる、などの問題があった。これに対し Pickering エマルションを反応場とする本手法は、（１）ラセミ化反応が水中で進行し、カチオン中間体が速やかに水と反応してアルコールを再生するため副反応を抑制でき、（２）分子サイズの大きなリパーゼは固体粒子層を通過できず、水相の酸から隔離されて両者の共存も可能である。

【結果・考察】上記の作業仮設の Proof-of-concept として、フェニルエタノール(**1a**)の DKR を検討した。初めにエマルションの水相に酸性水溶液を用いて(*R*)-**1a** のラセミ化を検討した。H_2SO_4 (1.0 M) を用いた時にラセミ化が速やかに進行し、8 時間以上経過しても副生物はまったく観測されなかった。続いて、リパーゼ CAL-B とデカン酸ビニル(**2**)を用いて、Pickering エマルション中で(±)-**1a** のエステル化による KR を検討した。エマルション中の有機相は水の飽和状態となっているため逆反応の加水分解が進行し、エステル化の転化率は 40%に満たなかったが、有機相に脱水剤として硫酸マグネシウムを加えたところ、転化率が 50%に到達した。

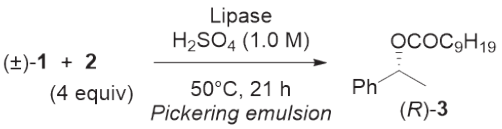
上記の検討を組み合わせ、リパーゼと H_2SO_4 を触媒として(±)-**1a** の DKR を実施した（図２）。Pickering エマルション中で未固定のリパーゼを用いたところ、収率 78%で (*R*)-**3b** が得られた。一方、乳化しない単純な二相系では反応は全く進行せず、Pickering エマルション形成による顕著な収率向上が見られた。エマルション中で固定化リパーゼを用いることで収率はさらに向上し、光学純粋な(*R*)-**3b** が収率 91%で得られた。



Lipase	Pickering Emulsion	Biphasic mixture
Non-immobilized	78%	<5%
Immobilized	91% (>99%ee)	64%

Fig. 2 Lipase/H_2SO_4-catalyzed DKR of alcohol

本手法では、種々のアルコールについて、ラセミ化の反応性に応じて酸の濃度を調整することで、高収率で光学活性体が得られた（図３）。ラセミ化の速い基質（**1b**: X=OMe）では希硫酸（0.002 M）を、遅い基質（**1c**: X=Br）では高濃度の硫酸（5.0 M）を用いることで円滑に DKR が進行し、対応するエステル **3b**（68%）および **3c**（90%）を得た。これに対し、演者らのグループで過去に報告した固定化オキソバナジウムのラセミ化触媒 V-MPS4[3]では、**1b** でしかラセミ化が進行せず、**1a**, **1c** の反応は収率 50%に留まった。また、$VOSO_4$ をラセミ化触媒とした場合、リパーゼが反応途中で失活し、いずれの基質でも収率は 50%程度となった。その他にも様々な第二級アルコールについて、Pickering エマルション中で硫酸をラセミ化触媒とすることで、良好な収率かつ高い光学純度で目的生成物を得ることに成功した。



	3a (X = H)	3b (X = OMe)	3c (X = Br)
Pickering emulsion (octane/H_2SO_4)	**91% (1.0 M)**	**68% (0.002 M)**	**90% (5.0 M)**
V-MPS4* (in MeCN)	50%	**>99%**	50%
$VOSO_4$ (in octane)	55%	50%	51%

Fig. 3 Comparison of catalysis in DKR of alcohols

1) L. Ni, C. Yu, Q. Wei, D. Liu, J. Qiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115885.

2) H. Yang, L. Fu, L. Wei, J. Liang, B. P. Binks, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1362–1371.

3) K. Sugiyama, S. Akai et al., *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5023.

1P- 04

KI/$AgSCF_3$ を用いるフッ化アシル合成法の開発とアミドおよびペプチド合成への応用

京大院薬
○長野秀嗣，丸岡啓二

Synthesis of Acyl Fluorides with KI/$AgSCF_3$ for Efficient Amide and Peptide Synthesis

Shuji Nagano*, Keiji, Maruoka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
46-29 Shimoadachi-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501, Japan
nagano.shuji.5f@kyoto-u.ac.jp
maruoka.keiji.4w@kyoto-u.ac.jp

Acyl fluorides, which are an intriguing class of carboxylic acid derivatives bearing a fluorocarbonyl group, have played an increasingly important role in organic synthesis. In this work, a facile synthesis of acyl fluorides from carboxylic acids in a practical and byproduct-free manner was effected with commercially available KI/$AgSCF_3$ reagents under conditions of high functional group tolerance, and the acyl fluoride intermediates were easily transformed to the corresponding esters, amides, and several carbon-carbon bond forming products. This approach can be successfully applied to straightforward peptide synthesis from amino acids including sterically hindered amino acids.

フッ化アシルはフルオロカルボニル基を有するカルボン酸誘導体である。フッ化アシルは相当する塩化、臭化アシルや酸無水物よりも安定であり、カラムクロマトグラフィーによる精製も可能である一方、求核剤に対して十分な反応性を示すことが知られている。また、ペプチド合成において、中間体として塩化、臭化アシルを用いると容易にラセミ化すること、縮合剤を用いた合成法では立体的な制約があることが知られているが、フッ化アシルではこれらの問題を解決できることがわかっている[1]。しかし、カルボン酸から直接フッ化アシルを合成する手法は限られており、調製を要する試薬や有毒な試薬を用いる必要がある[2]。そこで我々は、市販で入手容易かつ比較的安価な$AgSCF_3$を試薬として用いる、新規フッ化アシル合成法の確立を目指し、研究に着手した（図１）[3]。

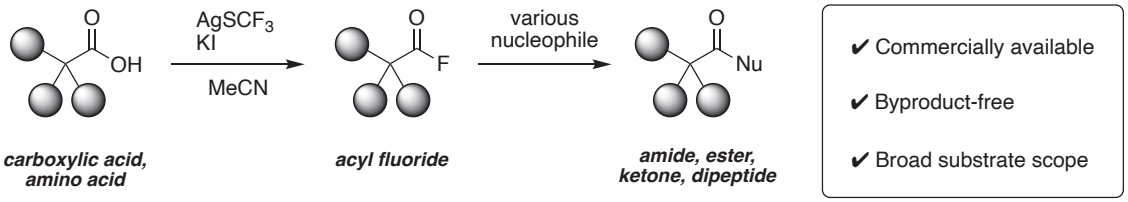


図１．概要

3-フェニルプロピオン酸（**1**）を基質として用いて、脱酸素的フッ素化の反応条件の最適化を行なった（図２）。その結果、1.5 当量の KI/ $AgSCF_3$ を MeCN 中、6 時間反応させたのち、シリカパッドにより金属塩を除去することで、所望のフッ化アシル **2** を高収率かつ高純度で得ることに成功した。得られた **2** に対し、塩基存在下 $BnNH_2$ または BnOH を反応させることで、相当するベンジルアミド **3** およびベンジルエステル **4** を高い収率で得た。また、Lewis 酸として TMSOTf を用いてチオフェンと反応させることで、Friedel–Crafts アシル化生成物であるケトン **5** が、さらに $PhB(OH)_2$ との Suzuki–Miyaura クロスカップリングにより、ケトン **6** がそれぞれ良好な収率で得られた。以上

の結果から、KI/ $AgSCF_3$ 系により合成したフッ化アシルが、多様な化合物への合成中間体として有用であることを示すことができた。

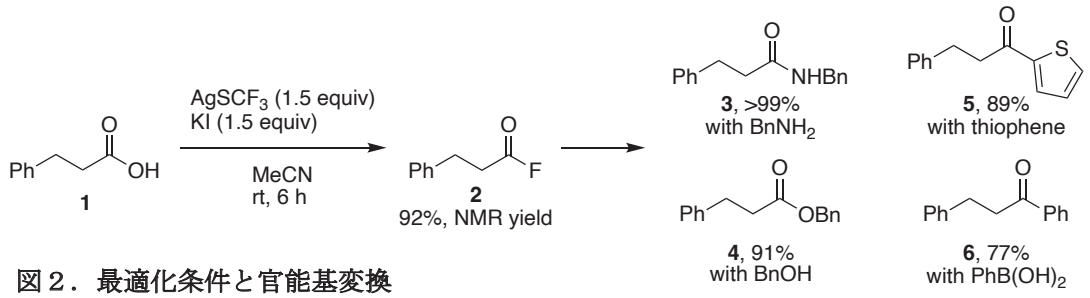


図２．最適化条件と官能基変換

最適条件を確立したので、種々のカルボン酸やアミンを用いて、フッ化アシルを経由したアミドへの変換反応を試みた。嵩高いカルボン酸やアミンをはじめ、エステルやニトリル、ニトロ基などを持つカルボン酸も適用可能であり、いずれの基質でも高い収率で所望のアミドを合成することに成功した。また、アミノ基を保護したアミノ酸にも適用可能であることを見出した（図３）。得られたフッ化アシルはアミノ酸エステルと反応させることで光学純度を損なうことなく、良好な収率でジペプチドへと導いた。

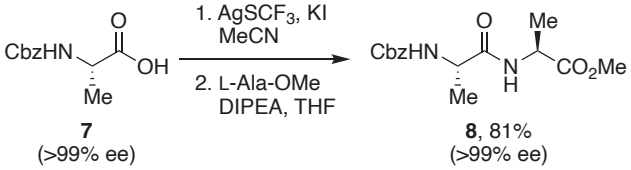


図３．ペプチド合成への応用

以上のように、我々は KI/$AgSCF_3$ を用いてカルボン酸やアミノ酸を相当するフッ化アシルに変換する新たな手法を開発した。本反応は官能基許容性が高く、簡単な精製操作のみでフッ化アシルを高収率かつ高純度で得ることができる。得られたフッ化アシルは種々の反応に利用することができ、アミド、エステル、ケトンの合成に応用できることを示した。また、アミノ基を保護したアミノ酸を基質として用いると、光学純度を損なうことなくフッ化アシルに導くことができ、次いでアミノ酸エステルと反応させることでジペプチドを合成できた。反応機構に関する研究も行っており、その詳細についても併せて報告する。

引用文献

1 For reviews, see: (a) Prabhu G., Narendra N., Basavaprabhu, Panduranga V., Sureshbabu V. V., *RSC. Adv.*, **5**, 48331 (2015). (b) Muramatsu W., Hattori T., Yamamoto H., *Chem. Commun.*, **57**, 6346 (2021).

2 For recent examples, see: (a) Scattolin T., Deckers K., Schoenebeck F., *Org. Lett.*, **19**, 5740 (2017). (b) Munoz S. B., Dang H., Ispizua-Rodriguez X., Mathew T., Prakash G. S. K., *Org. Lett.*, **21**, 1659 (2019). (c) Song H.-X., Tian Z.-Y., Xiao J.-C., Zhang C.-P., *Chem. Eur. J.*, **26**, 16261 (2020).

3 Nagano, S., Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **365**, 295 (2023).

1P-05

バロキサビル マルボキシル中間体の実用的製造プロセスの開発
：三環性トリアジナノン骨格の構築に関する研究

塩野義製薬株式会社 研究本部 製薬研究所
○福井伸明, 牧利克, 釣谷孝之

Development of Practical Manufacturing Process for Key Intermediate of Baloxavir Marboxil : Study for Construction of Tricyclic Triazinanone Scaffold

Nobuaki Fukui*, Toshikatsu Maki, Takayuki Tsuritani
API R&D Laboratory, R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
nobuaki.fukui@shionogi.co.jp

Baloxavir marboxil (Xofluza®) is an influenza antiviral drug which was discovered by SHIONOGI to be currently distributed in global market in partnership with Roche. Herein we report the development of a practical synthetic route for large-scale manufacturing of the important triazinanone intermediate of the API. The tricyclic scaffold was constructed from the newly designed precursors with which the selected strategy contains the sequential bond formation step. Coupled with the easily available raw materials and practical operations, it paved the way for a stable supply at larger quantity of the key intermediate and the API with a well-controlled quality to dissolve the issues found in the medicinal/kilo-lab synthetic route.

バロキサビル マルボキシル **1** は，塩野義製薬で創製されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する抗インフルエンザ治療薬 (ゾフルーザ®) であり，2018 年の国内製造販売承認を起点に Roche 社との提携のもとグローバルに販売されている．国内での承認取得に際しては，先駆け審査指定制度のはじめての対象品目のひとつとして選定され，開発期間の短縮に伴い原薬のスケールアップ製造法の迅速な確立が求められた．

この背景の下，創薬ステージからのシームレスな CMC 開発を短期間で推進すべく，創薬合成及びキロラボスケール合成で見出されておりスケールアップに際しても合理的と考えられた合成戦略[1]を原薬のスケールアップ製造ルートに応用した[2, 3]．すなわち，それぞれ別に調製した主要な 2 つの三環性ユニットである光学活性なトリアジナノン **2** 及びベンゾチエピン **3** を，合成の最終段階でカップリングする手法である (Figure 1)．しかしながら，トリアジナノン **2** の合成について創薬合成法では，安定的な大量製造の実現に向けて，(i) 極低温下での反応が必要，(ii) 不安定で分析法の確立も困難な油状中間体を経由，(iii) カラムクロマトグラフィー精製が必要，(iv) 化学量論量のスズ反応剤を使用，(v) 原料の入手性が悪いといった課題があった．我々は，これらの課題の解決

に向けたトリアジナノン **2** の実用的な改良合成法を検討した[4].

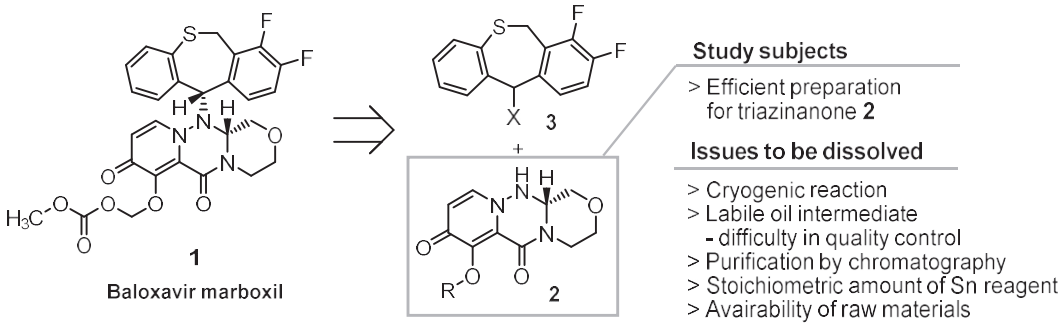


Figure 1

創薬合成法と比較し酸化度が高いモルホリンユニットを用いて短工程で誘導した三環性中間体**I**の還元による合成ルート (Route A) や，アミノアセタール側鎖を有した中間体を経る合成ルート (Route B) を開発した (Figure 2)．これらのうち，各工程での品質制御の容易さや収率を比較し，Route B を実際のスケールアップ製造法とすることで，創薬合成法における種々の課題を解決した中間体 ***rac*-Bn-2** 及び**(*R*)-Bn-2** の効率的な供給を可能にした．本手法では，入手が容易な原料から出発し不安定な中間体を経ることなく，官能基を適切に配置して設計した環化前駆体から，複数の保護基の除去と続く連続的な結合形成を一挙に進行させることにより短工程で三環性骨格を構築することが特徴である．本発表では Route A 及び Route B の詳細な検討結果について発表する．

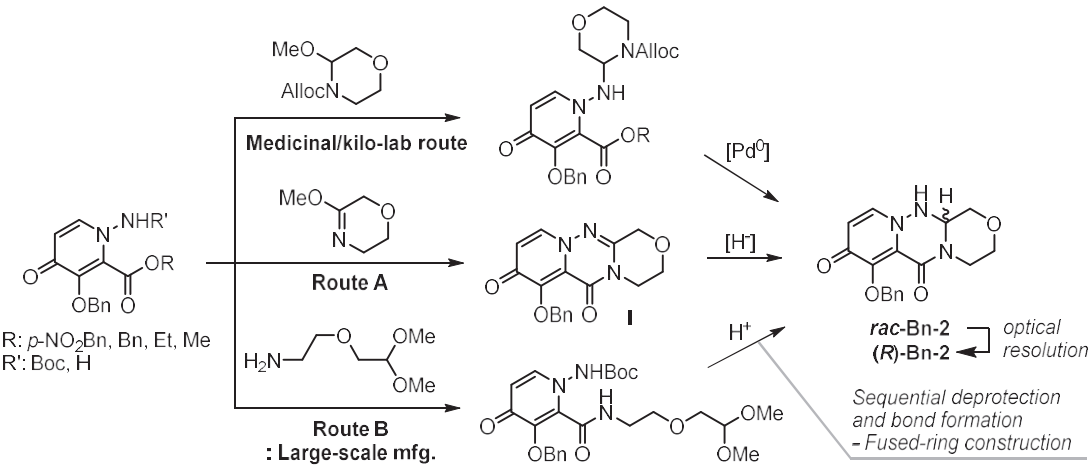


Figure 2

1) Kawai, M.; Tomita, K.; Akiyama, T.; Okano, A.; Miyagawa, M. WO Patent WO2016175224A12016.
2) Shibahara, S.; Fukui, N.; Maki, T; Anan K. WO Patent WO2017221869A12017.
3) (i) 福井 伸明，日本プロセス化学会 2019 ウインターシンポジウム，招待講演 4，京都，2019 年 12 月 6 日．(ii) Fukui, N.; Shibahara, S.; Maki, T.; Fukuda, T.; Anan, K. Presented at the 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC2019], 2P-09, Kyoto, July 26, 2019.
4) 他グループによる改良合成法の報告; (i) Okamoto, K.; Ueno, T.; Hato, Y.; Hakogi, T.; Majima, S. WO Patent WO2019070059A12019. (ii) Wang, Z.; Zhou, Z.; Kou, J.; Wu, S.; Xu, Y.; Zeng, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2021** *25*, 2081.

1P-06

新規なホスホロアミダイトの開発と
リガンド結合型オリゴヌクレオチドの効率的合成及び品質管理における利用

[1] 塩野義製薬株式会社 研究本部 製薬研究所,
[2] 塩野義製薬株式会社 バイオ医薬研究本部 バイオモダリティ研究所
○福井 伸明[1], 関口 光明[2], 越智 俊輔[1], 黒田 典一[2], 樋口 貴史[1], 釘宮 啓[2]

Development of Novel Phosphoramidite and Application in Efficient Synthesis and Quality Control of Ligand Conjugated Oligonucleotides

Nobuaki Fukui*[1], Mitsuaki Sekiguchi[2], Shunsuke Ochi[1], Norikazu Kuroda[2], Takafumi Higuchi[1], Akira Kugimiya[2]
[1] API R&D Laboratory, R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.
[2] Laboratory for Bio-Modality Research, Biopharmaceutical Research Division, Shionogi & Co., Ltd.
nobuaki.fukui@shionogi.co.jp

We report a novel phosphoramidite **I** that is leveraged as a linker donor for the bifurcated lipid-linked oligonucleotide and an efficient synthetic protocol of the oligonucleotide controlled the quality. **I** has the favorable physical characters to specify and regulate the quality attributes on a small molecular-based material for the linker precursor, which is a key to control process-related impurities as well as product-related impurities in oligonucleotide drug substances. The introduction of **I** onto an oligonucleotide strand was performed by the conventional phosphoramidite method in the solid-phase oligonucleotide elongation. The cleavage and deprotection followed by conversion to the amide with a lipid acid afforded the 5'-lipid conjugated oligonucleotide.

オリゴヌクレオチド医薬品の体内薬物動態を改善するために，そのオリゴヌクレオチド鎖にリンカー素子を介して低分子化合物をリガンドとしてコンジュゲートさせる手法が知られている．特に脂質構造は、オリゴヌクレオチドの効果的な体内分布及び細胞内取り込みを促進する魅力的な要素として研究されてきた。オリゴヌクレオチド鎖の 3'-位または 5'-位の水酸基を起点として，種々の共有結合形式によりリンカー素子を通じてリガンドを導入させる様式が一般的に知られているが、新規なリンカー素子に対応する合成中間体を開発することにより，医薬品候補化合物の構造的な多様性を拡充したり合成法の効率性及び頑健性を向上したりできると期待される．

オリゴヌクレオチド医薬品の品質管理の観点では、オリゴヌクレオチド関連物質及びその合成プロセスに伴うリガンドに関連した低分子不純物は、毒性試験の結果や ICH ガイドラインを含む適切な規制に従って製造工程で制御し管理する必要がある。また、リンカー供与体となる低分子原料及

び合成中間体の品質を設計・管理することが、オリゴヌクレオチド原薬中の製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物を制御するために重要である[1].

これらの背景の下，本研究では，リガンド共役型オリゴヌクレオチドの合成の効率性と品質管理の簡便さを指向し，リンカー素子として応用できる新規なホスホロアミダイト**I**を開発して，二分岐脂質結合オリゴヌクレオチド誘導体の合成に適用した[2] (Figure 1). ホスホロアミダイト**I**は, (i) 結晶性固体，(ii) 常温で安定，(iii) UV-HPLC で品質管理が可能，(iv) 市販原料から簡便に調製可能，といった特徴を有した．一般的なホスホロアミダイト法を用いた固相合成において，オリゴヌクレオチド伸長の最終段階でホスホロアミダイト**I**を作用させることで対応するリンカー素子を導入できた．続いて，*n*-ブチルアミンまたはベンジルアミンで処理すると、固相担体からの切断及び核酸塩基の脱保護とともにフタロイル基が除去されて、ジアミノリンカーを有するオリゴヌクレオチド中間体が得られた。このアミノ基を脂肪酸により選択的にアミド化することで，5'-二分岐脂質結合オリゴヌクレオチドを得た.

本発表では，ホスホロアミダイト**I**の開発，及び，脂質結合オリゴヌクレオチドの合成における収率と品質管理の既存合成法からの改善について詳細を示す.

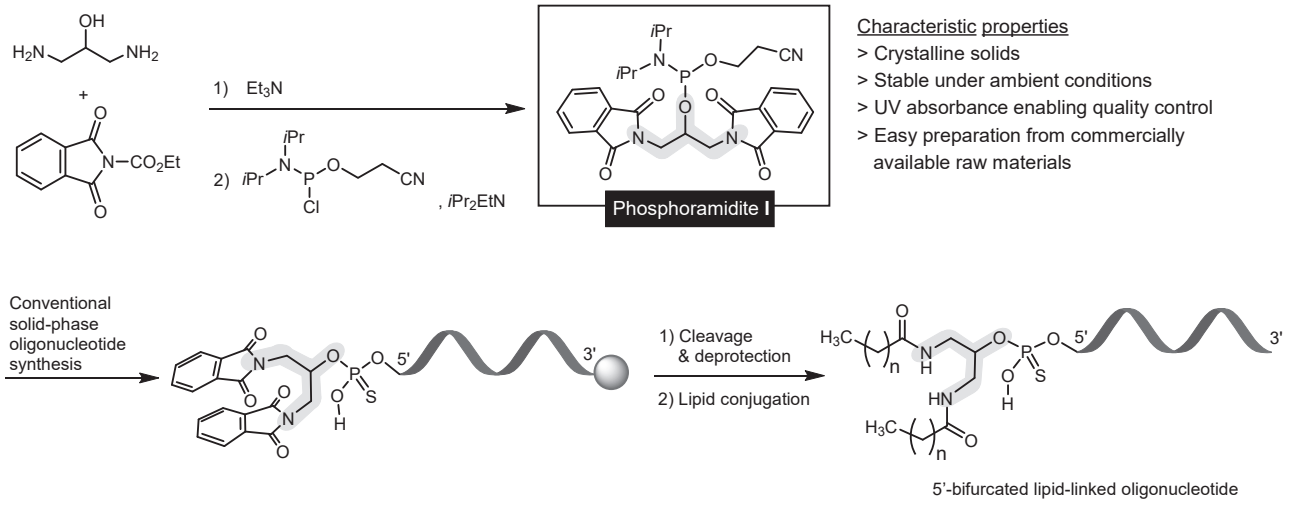


Figure 1

1) Sekiguchi, M.; Ito, K., Saito, J.; Takiguchi, N.; JPMA Oligonucleotide Quality Task Force, Yoshida, T.; Obika, S.; Inoue, T. *Pharm. Med. Device Regul. Sci.*, **2020**, *51*, 145.

2) Tanino, T.; Sekiguchi, M.; Ochi, S; Fukui N. Int. Patent Appl. WO2020/246443, Jun. 02, 2020.

1P-07

アミノ酸ペンタフルオロフェニルエステルへの
フロー式連続ペプチド結合反応

中部大学
○服部倫弘, 山本尚

Sequence Peptide Bond Formation from Amino Acid Pentafluoropenyl Ester by Using Flow System

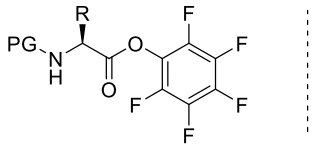
Tomohiro Hattori*, Hisashi Yamamoto
Chubu university
1200, Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi, 487-8501, Japan
thattori@isc.chubu.ac.jp

Development of efficient and economical method to form peptide bond is highly desirable because peptide-based drugs are predicted to be an attractive research area for industry and academia for decades to come. We have accomplished sequence peptide elongation using a continuous flow system. We focused on peptide bond formation using Fmoc-amino acid pentafluorophenyl (Pfp) esters as electrophile. The reaction could be completed in a short time without addition of excess amount of reagent. Furthermore, since DBU-polymer was found to be an effective reagent to deprotect Fmoc-group, sequence peptide synthesis was smoothly undergone by constructing the route to perform condensation and deprotection alternately.

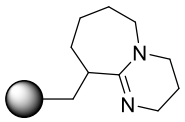
ペプチドはアミノ酸同士がペプチド結合により連結された化合物群であり、構成するアミノ酸の種類と個数による多様性から汎用性の高い中分子医薬品の代表例として注目されている。そのため、所望のペプチドを高い純度で速やかに合成する手法を開発することは有機化学者の重要な使命であり、ペプチド化学合成が報告されて以降半世紀の間、多くの方法論が開発され続けている。これまでの報告例の多くは、N 末端が保護されたアミノ酸と C 末端が保護されたアミノ酸エステルとの縮合反応を実施後、保護基を除去して次反応の基質とするという戦略を軸にしており、特にペプチド結合を円滑に形成するための活性エステル化剤の開発に焦点が当てられていた。これら縮合剤を使用したペプチド結合形成反応効率は高く、今でも改良を重ねた縮合剤が多く実用化されている。一方で、これらの試薬を使用した場合、反応を完結するために過剰量の反応試薬および基質の添加が必須であった。過剰量の試薬の使用は、廃棄物産出の原因となるだけでなく、各々の反応後に余剰の試薬を除去する工程を必要とする。精製操作導入による工程数の増加は膨大な溶媒の使用に直結し、加えて連続合成反応の大きな障壁となる。そのため、現行の手法はプロセス化学的な改善の余地が多く残されていた。

我々は短工程で高い純度の目的物を生成するために、活性エステルを使用したフロー式連続ペプチド伸長反応に着目した。フロー式ペプチド合成はペプチド化学合成が報告された当初から検討され続けている広く認知された技術である。フロー反応の特筆した特徴として、反応場が密な閉鎖空間のためスケールアップ反応も安全に実施可能で、効率が高いことから反応時間を短縮できるという点が挙げられる。ペプチドフロー合成法では、本流にアミノ酸溶液を逐次的に合流することで連続ペプチド合成が可能となるため、プロセス化学を考慮した手法として積極的に取り入れるべき戦略であるが、以下のような克服すべき課題が残されている。1）連続ペプチド合成を実施するには経路内に脱保護ユニットを導入する必要があるが、一般的にペプチド合成に使用する保護基の除去を中性条件で達成することは困難であるため、本流の液性を変化させる恐れがありペプチド結合形成反応への悪影響が懸念される。また、2）ペプチド合成が完結しない、もしくは基質パートナーを過剰量添加した場合、未反応の基質が下流で合流する基質と反応し、欠損ペプチドなどの副生成物が産出される。

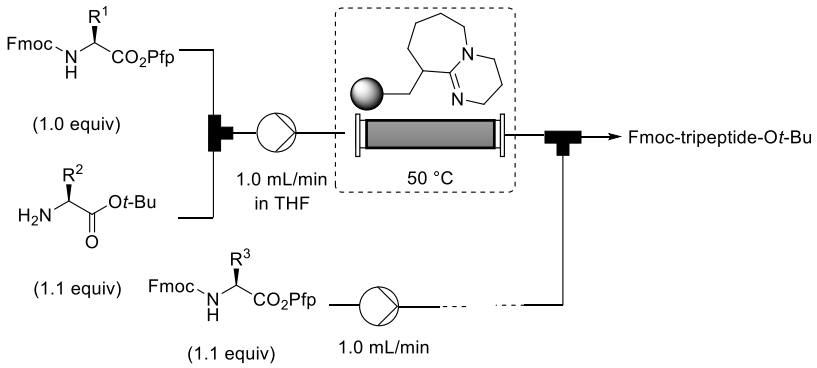
我々はこれまでに、N 末端が保護されたアミノ酸アリールエステルがペプチド結合形成反応の有効な求電子的基質として働き、ルイス酸触媒存在下アミノ酸エステルと効率よく反応する事を報告している[1), 2)]。この背景からあらゆるアリールエステルによるペプチド合成を検討した結果、アミノ酸のペンタフルオロフェニルエステルを使用すると求核性アミノ酸エステルとの縮合反応がわずか五分以内に完結することを明らかにした。また、この反応ではあらゆる添加剤を必要とせず、それぞれの基質の添加比を 1 対 1 としても反応性の低下は認められなかった。近年フロー反応では、固体触媒をカートリッジに充填し、基質溶液を通過させるとカートリッジ内で反応が完結し、下流への触媒の影響を防ぐことができるという技術が報告されている。そこで、N 末端の保護基に使用している Fmoc 基の脱保護が可能なアミノ含有ポリマーをカートリッジに充填し、脱保護効率を検証した。その結果、DBU-ポリマーが充填されたカートリッジに基質溶液を一度送液するのみで Fmoc 基の脱保護反応が完結することが明らかとなった。これらの条件を基にジペプチド合成、脱保護反応、トリペプチド合成を連続して実施することに成功した。これらの反応は基質一般性が高く、かさ高い官能基を側鎖に有するアミノ酸を使用しても高収率で対応するトリペプチドを得ることができる。また、あらゆる活性官能基を有するアミノ酸も適用可能であり、いずれの場合も高い純度で対応するペプチドを得ることができた。加えて、本手法はルート増設によるテトラペプチド合成にも対応可能であり、汎用性の高い手法として確立することができたため、本シンポジウムで詳細を発表する。



アミノ酸ペンタフルオロフェニルエステル



DBU-ポリマー



1) E. Nakashima, H. Yamamoto, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103989. 2) W. An, H. Ikeda, H. Yamamoto, *Precis. Chem.* **2023**, *1*, 100-106.

1P-08

光学活性イリジウム触媒を用いた

非天然無保護 α-アミノ酸の効率的合成法の開発

1 関東化学（株）、2 東工大物質理工、3 立命館大生命科学
○矢島隆明 1、片山彰人 1、伊藤翼 1、藪下絢矢 1、川田拓馬 1、安田俊尚 1、太田岳 1、
片山武昭 1、内海典之 1、樋木啓人 2、桑田繁樹 3

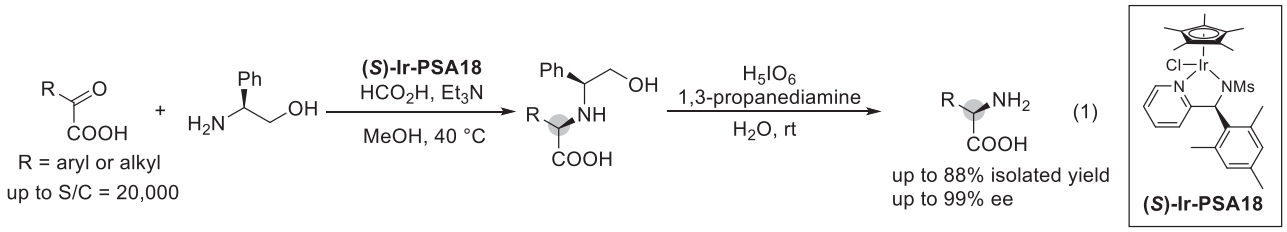
Development of an Efficient Method for the Synthesis of Unprotected Unnatural α-Amino Acids by Using Chiral Iridium Catalyst

Takaaki Yajima 1*, Akito Katayama 1, Tsubasa Ito 1, Kenya Yabushita 1, Takuma Kawada 1, Toshihisa Yasuda 1, Takeshi Ohta 1, Takeaki Katayama 1, Noriyuki Utsumi 1, Yoshihito Kayaki 2, Shigeki Kuwata 3
1 Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc. 7-1, Inari 1-chome, Soka, Saitama, 340-0003, Japan
2 Department of Chemical Science and Engineering, School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1-E4-1 O-okayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552, Japan
3 Department of Applied Chemistry, College of Life Sciences, Ritsumeikan University, 1-1-1 Noji-higashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan
yajima-takaaki@kanto.co.jp

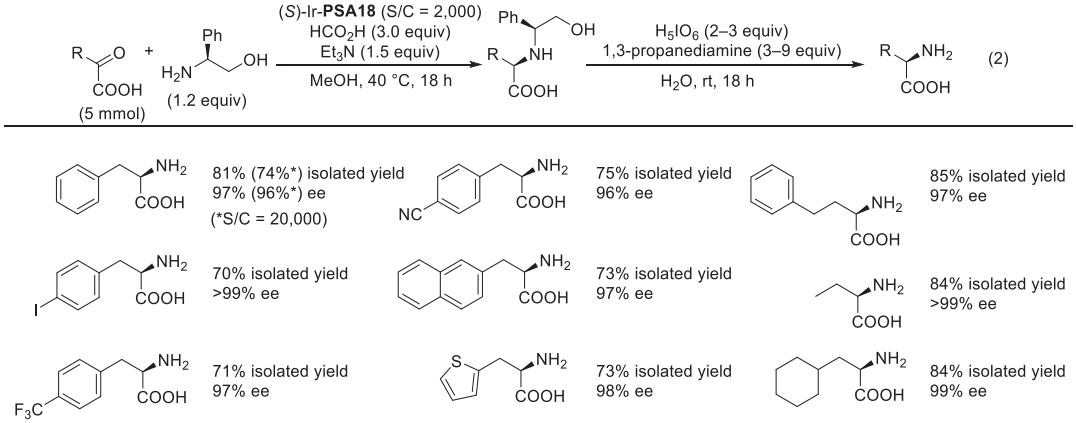
Unnatural α-amino acids are commonly found in the structures of useful compounds including peptide drugs. Although many efforts have been made to develop asymmetric processes so far, synthetic methods for underivatized free α-amino acids with high enantiomeric purity are extremely limited. In this paper, we achieved highly efficient and stereoselective synthesis of unprotected unnatural α-amino acids by utilizing chiral Ir-based transfer hydrogenation catalysts for the asymmetric reductive amination of α-keto acids (up to 99% ee). In addition to the details of the reaction conditions and the substrate scope, the versatility of this asymmetric catalytic process will be discussed.

中分子医薬に注目が集まる昨今、ペプチド医薬品をはじめとした様々な医薬品の構造に多く見られる重要な化合物群である非天然 α-アミノ酸の高立体選択的な合成法が数多く研究されてきた。中でも最も一般的な合成法である不斉 Strecker 反応は現在までに広く利用されているものの、シアン化合物の使用による潜在的な毒性への懸念や触媒効率の低さが課題である [1]。プロキラルな α-ケト酸の光学活性なアミノ酸への直接変換が可能な不斉還元的アミノ化は特に有用であるが、そのような化学合成の例は極めて少ない [2]。一方、アミノトランスフェラーゼを用いると、α-ケト酸から高効率で目的の α-アミノ酸を得られるものの、概して基質特異的な反応であるが故に汎用性に乏しいという難点がある [3]。今回、光学活性 Ir 触媒（(*S*)-Ir-**PSA18**）を用いた、(*S*)-2-フェニルグリシノー

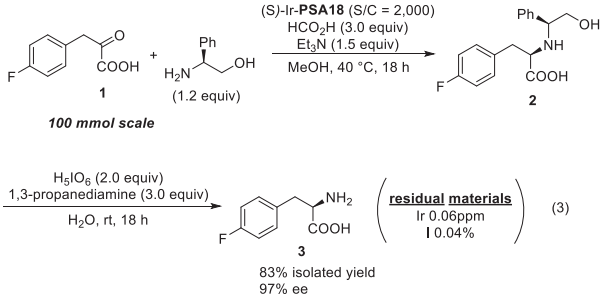
ルを不斉補助剤とする α-ケト酸のジアステレオ選択的還元的アミノ化反応と、続く補助基の酸化的除去反応による高効率な非天然無保護 α-アミノ酸の合成法を開発した（式 1）。



例えば(*S*)-Ir-PSA18 存在下(S/C = 2,000)、フェニルピルビン酸と(*S*)-2-フェニルグリシノールを混合し、ギ酸を還元剤とする水素移動型反応をメタノール中 40 °C で行うと、アミン中間体が高立体選択的に得られた。これを 1,3-プロパンジアミン水溶液中、オルト過ヨウ素酸と反応させた後、イオン交換樹脂で精製することにより、光学純度 97% ee の D-フェニルアラニンを収率 81%で単離した。触媒活性は非常に高く、触媒量を S/C = 20,000 まで低減しても反応は完結した。また、本手法は官能基許容性にも優れており、ハロゲンやシアノ基を有する基質も、官能基を損なうことなく対応する α-アミノ酸へと変換できた。5 mmol スケールでの α-ケト酸の反応結果を式 2 に示す。



本反応の実用性を示すため、4-フルオロフェニルピルビン酸の不斉還元的アミノ化反応を 100 mmol スケールで実施した（式 3）。小スケール時と同様に 18 時間で反応が完結し、続くオルト過ヨウ素酸による補助基の除去を経て、光学純度 97% ee の 4-フルオロ-D-フェニルアラニン（**3**）を収率 83%で得た。残留イリジウムは 0.06 ppm、残留ヨウ素は 0.04%であった。本手法はスケールアップ製造にも利用可能であり、実用性の高い手法といえる。本発表では反応条件最適化の詳細や、他の基質への応用例を報告する。



参考文献

1) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947.

2) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Tararov, V. I.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067.

3) Xie, Y.; Pan, H. J.; Liu, M.; Xiao, X.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1740.

1P-09

空気酸化と還元的アミノ化によるカチオン性脂質 SST-01 の連続フロー合成

[1] 協和キリン(株) 生産本部 CMC 研究センター, [2] 東大院理 GSC 社会連携講座, [3] 東大院理 化学専攻
○藤原克昭 [1], 星川雅浩 [1], 友田寛 [1], 石谷暖郎 [2], 小林修 [2,3]

Continuous-Flow Synthesis of Cationic Lipid SST-01 via Aerobic Oxidation and Reductive Amination

Katsuaki Fujiwara[1]*, Masahiro Hoshikawa[1], Yutaka Tomoda[1], Haruro Ishitani[2], Shū Kobayashi[2,3]
[1]CMC R&D Center, Manufacturing Division, Kyowa Kirin, Co., Ltd.,
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8731, Japan
katsuaki.fujiwara.wj@kyowakirin.com
[2] Green & Sustainable Chemistry Social Cooperation Laboratory, and [3]Department of Chemistry,
School of Science, Graduate School of Science, The University of Tokyo,
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan
shu_kobayashi@chem.s.u-tokyo.ac.jp

The synthesis of a cationic lipid **SST-01**, a key component of Kyowa Kirin's siRNA-lipid nanoparticle (LNP), through a two-step homogeneous continuous-flow process is described. Safe and scalable aerobic oxidation with a catalytic Cu^{I}/TEMPO system and a diluted oxygen (5% O_2 in N_2) was utilized in the first step to provide a lipid aldehyde. Subsequent reductive amination of the first step eluent with methylamine using tetramethylammonium triacetoxyborohydride provided the target **SST-01** with an overall yield of 95%.

脂質ナノ粒子 (Lipid nano particle, LNP) は、siRNA（small interfering RNA）の輸送に関して最も成功したシステムの 1 つであり、siRNA-LNP の重要な構成要素であるカチオン性脂質は、siRNA-LNP の性能に影響を与えることが知られている。協和キリンでのこれまでの研究において、カチオン性脂質 **SST-01 (1)** は 固形腫瘍に対して顕著な siRNA 送達活性を発揮することが見出された [1)]。**1** の合成法は、高価な原料 **2** の使用や 4 級アンモニウム塩 **3** の副生に起因する低収率により、製造コストに課題を有していた（Scheme 1）[2)]。そこで近年注目を集めている連続フロー合成の適用による製造コスト低減を目指し、原料の変更も含んだ網羅的な検討を実施した。その結果、安価な原料 **4** を使用し、アルデヒド **5** への酸化、続くメチルアミンとの還元的アミノ化により、4 級アンモニウム塩 **3** が副生しない新合成ルートを見出した（Scheme 2）。

しかしながら、新合成ルートは工程数増加、低収率、不均一な反応系といった課題があったため、バッチ法での改良を行うことで、5% 酸素を使用した安全でスケールアップ可能な Cu^{I}/TEMPO 触媒システムによる酸化 [3)]と、溶解性の高いテトラメチルアンモニウムトリアセトキシボロハイドライドを用いた均一系での還元的アミノ化の条件を構築した。

その後、各工程をバッチ法からフロー法へ変更し、さらには、アルデヒド **5** を単離しない 2 工程連続フロー合成を検討し、溶媒、試薬、および混合順序の最適化により、目的のカチオン性脂質 **1** を HPLC 収率 95%、単離収率 76%、2.2 g/h の生産性で合成することができた（Figure 1）[4]。

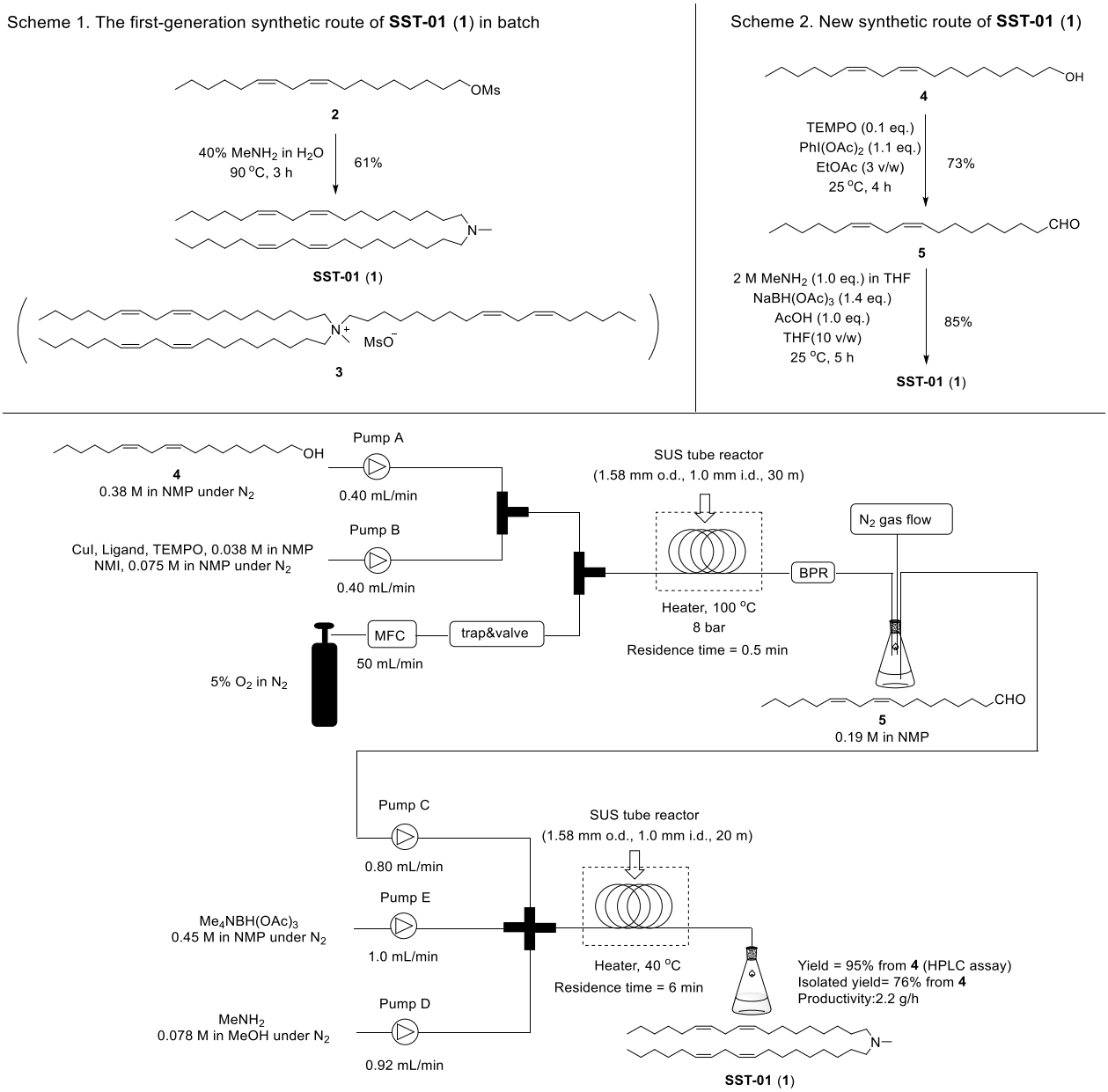


Figure 1. Final set-up of the continuous-flow oxidation and reductive amination steps

References

1. Kuboyama, T.; Yagi, K.; Naoi, T.; Era, T.; Yagi, N.; Nakasato, Y.; Yabuuchi, H.; Takahashi, S.; Shinohara, F.; Iwai, H.; et al. *ACS Med. Chem. Lett*. **2019**, 10, 749−753
2. Atago, T. WO 2018074568 A1, 2018
3. Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, 133, 16901−16910
4. Fujiwara, K.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1988–1995

1P-10

ファインバブルによる常圧水素化反応

ーパイロットプラントへの導入に向けてー

[1] アステラス製薬（株），[2] 静岡大学大学院
○角居雄太 [1], 花田祥吾 [1], 太田泰雅 [1], 山本博国 [1], 櫻井大斗 [2], 間瀬暢之 [2], 大東篤 [1]

Fine Bubble-Assisted Hydrogenation Reaction for Implementation to Pilot Plants under Atmospheric Pressure

Yuta Sumii [1]*, Shogo Hanada [1], Taiga Ota [1], Hirokuni Yamamoto [1], Hiroto Sakurai [2], Nobuyuki Mase [2], Atsushi Ohigashi [1]
[1]Astellas Pharma Inc., Miyukigaoka 21, Tsukuba, Ibaraki, 305-8585, Japan
[2]Shizuoka University, 3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka, 432-8561, Japan
yuta.sumii@astellas.com

Hydrogenation reactions play a crucial role in the synthesis of small molecule drugs. A recent development has been reported regarding the efficient dispersion and dissolution of gases like hydrogen in gas-liquid-solid reactions under atmospheric pressure using fine bubbles. However, scaling up this system has been challenging. We have now developed the manufacturing equipment that conducts hydrogenation reactions efficiently at atmospheric pressure using a diaphragm pump and valve. By employing heterogeneous powder catalysts, they achieved a significant increase in productivity and gas efficiency. This innovative system shows promise for pharmaceutical manufacturing, eliminating the need for an autoclave reactor.

【概要】接触水素化は合成医薬品の製造において欠かすことのできない化学反応の 1 つである。従来法では，耐圧反応器を使用した加圧条件にて反応を進行させるためスケールアップにおける安全性や設備コストに課題がある。一方，ファインバブル（FB）は水素などの難溶性の気体を液中に分散，溶解させることで気–液（–固）相反応を常圧下で効率化することが最近報告されているが [1)]，スケールアップを指向した実用例は極めて少ない。そこで常圧下で水素化反応を効率的に実施可能，かつ汎用的な設備のみで構成された FB 発生装置を開発した。さらに，不均一系触媒や反応パラメータを最適化することで生産性を大幅に向上できる条件を見出した。

【装置構成】汎用性の高いダイアフラムポンプとダイアフラムバルブにより構築された加圧環境にて水素を溶解させ，バルブ先にて一気に常圧まで開放することで FB を発生させる，加圧溶解式による水素化反応システムを開発した（Figure 1）。触媒は操作性を考慮しフロー系に使用される球状不均一系触媒を選択し，カートリッジに充填する装置構成とした。本システムでは，反応液と水素ガスはダイアフラムポンプで循環され，触媒を充填したカートリッジにて反応が進行する。上記の

装置構成の稼働性評価として水中にて空気 FB を発生させたところ, 25°C における溶存酸素濃度が 8.26 mg/L に対し最大で 11.5 mg/L へ上昇し, FB の発生を確認した。

【フロー用触媒反応】シンナミルアルコールを検証用モデル化合物として選択し，反応性を評価した（Table 1）。シンナミルアルコール 5.0 kg，メタノール 15 L に対し, 触媒として川研ファインケミカルの球状活性炭触媒 160 g（3%Pd/C，直径 0.3 mm）をカートリッジに充填し，反応液をダイアフラムポンプにて一定流量で送液した。その結果，FB を発生させず水素を導入する方法でも反応の進行が確認された（Table 1, Entries 1, 4, 7）。一方，配管に圧力をかける FB 発生条件では FB 非発生条件と比較し，低流量の 1 L/min で 1.6 倍, 4 L/min で 1.3 倍に生産性が向上した（Table 1, Entries 2, 5, 8）。しかし，いずれの実験においてもガス効率は低くガス流速を増加させた際に生産性が頭打ちした。原因として触媒の処理限界に達していたためと推定し，触媒処理量を増加させることで FB の分散による反応加速効果を十分に発揮できると考えた。

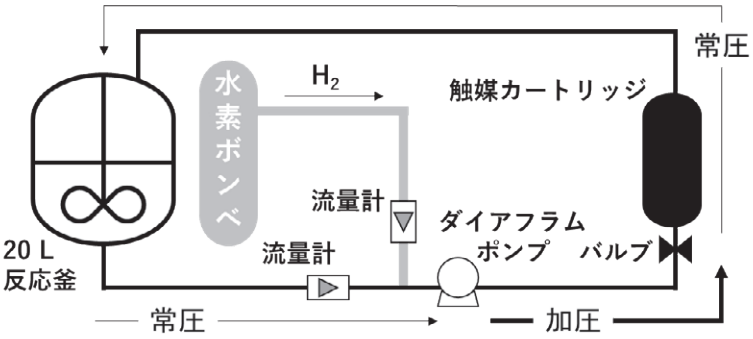
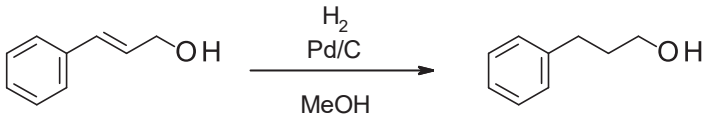


Figure 1 水素 FB による水素化反応システムの装置図

Table 1 水素化反応システムの反応性評価結果



Entry	ガス流速 (L/min)	触媒	FB発生	生産性[1] (g/h)	ガス効率[2]
1	1	フロー[3]	×	16	21%
2	1	フロー[3]	○[5]	25	34%
3	1	粉末[4]	○[5]	210	58%
4	4	フロー[3]	×	81	27%
5	4	フロー[3]	○[5]	102	34%
6	4	粉末[4]	○[5]	1009	70%
7	10	フロー[3]	×	111	15%
8	10	フロー[3]	○[5]	104	14%
9	10	粉末[4]	○[5]	898	25%

反応条件：シンナミルアルコール5 kg, メタノール15 L, 液流速10 L/min
[1]: Pd 1 gに対する1時間あたりに生成する生成物量
[2]: 総水素導入量に対する消費された水素量, [3]: 3%球状Pd/C 160 g, [4]: 5%粉末Pd/C 20 g
[5]: FB発生のためダイアフラムポンプからバルブまでに0.2~0.5MPaの配管圧力が発生

【循環粉末触媒反応】触媒処理量を向上させるため表面積の大きい粉末の不均一系触媒として川研ファインケミカルの 5%粉末 Pd/C（M）を使用し，触媒カートリッジに充填せず粉末触媒ごと循環する方式にて反応を実施した（Table 1, Entries 3, 6, 9）。その結果，フロー用触媒を使用した時と比較し，FB 発生条件にて生産性は 9〜10 倍に，ガス効率は 1.7〜2.1 倍に向上した。生産性だけでなくガス効率も向上していることから，粉末触媒による表面積増大と FB の分散による高水素濃度保持効果が反応速度に寄与していると考察した。また，実生産設備への適用を指向し，耐圧反応器を使用して生産されている医薬品中間体の芳香族ニトロ化合物へ循環粉末触媒反応の適用を試みたところ，良好な生産性にて目的物が得られることを確認した。本研究結果は，パイロットプラントで耐圧反応器を不要とし，汎用反応器にて常圧水素化反応が実現できる可能性を示唆する。

1) Mase, N. *et al., Chem. Commun.* (2011), *Synlett* (2013, 2017, 2020).

1P- 11

深層学習を用いた化合物の結晶性予測とプロセス研究への応用

エーザイ（株）PST 原薬研究部
○磯村峰孝，中宏行，栢野明生

Deep Learning-Based Crystallinity Prediction of Compounds and Application to Process Study

Minetaka Isomura*, Hiroyuki Naka, Akio Kayano
API Research, PST Unit, PPD Function,
Deep Human Biology Learning, 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 of unknown compounds would enable prioritization of investigational efforts in advance of initiating actual synthesis. Deep learning-based predictive model was established using an available chemical dataset and the established model was deployed as an in-house web application for routine prediction. In this presentation, overview of establishing predictive model and application to actual process studies, especially prioritization of synthetic routes scouting and crystallization study efforts, 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、製造ルートを構築する上で重要である。カラムクロマトグラフィー精製と比較して、結晶化はオペレーションが効率的でスケールアップが容易であることに加え、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、環境負荷の観点からも好ましい。したがって、合成実験に着手する前に、未知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効率化につながると考えられる。2021 年プロセス化学会サマーシンポジウムにて、機械学習を用いた化合物の結晶性予測とプロセス研究への応用についての予備的な評価結果を報告したが、今回はその後のアップデートについて報告する。

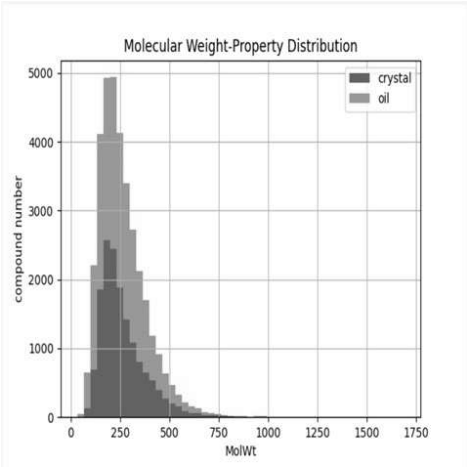


図 1　結晶・非結晶の分子量分布

学習データは、東京化成工業株式会社様より提供頂いた市販化合物の物性データおよび自社のオリジナル化合物の物性データなどを組み合わせて用いた。データセットに含まれる化合物の物性ごとの分子量分布を図１に示すが、結晶・非結晶いずれも分子量 50-750 の間に分布している。

予測モデルは、GCN(Graph Convolutional Network)をベースにした深層学習モデルを用いた。各化合物の構造をグラフ表現として入力データとし、各化合物の物性（0：非結晶、1：結晶）を目的変数とした。データセットを訓練データとテストデータに分割し、訓練データを用いて分類モデルの構築を行い、テストデータを用いて予測性能（正解率・適合率）の評価を行った。構築した予測モデルを web アプリケーションとして実装し、研究員がルーチン予測に使用できるようにするとともに、継続的にデータセットを拡充・予測モデルをアップデートしていくための基盤を構築した。予測結果画面を図２に示す。

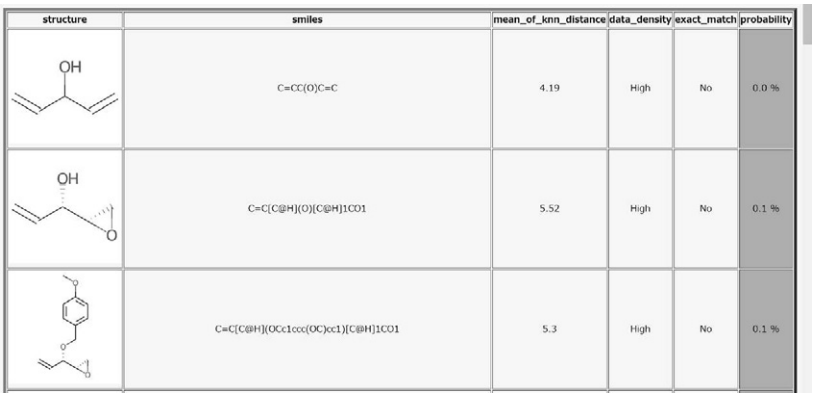


図２　予測結果画面

実際のプロセス検討への応用として、合成ルート探索における検討ルートの優先順位付けに利用した。研究員のアイデアおよび逆合成解析ソフトウェアから提案される複数の合成ルートに対して、各中間体の結晶性を評価・比較することで、工程数や反応性といった従来の評価指標に加え、結晶化しやすさの観点に基づき、検討すべき合成ルートの優先順位を考察することが出来るようになった。また、検討着手時点で結晶化していない中間体のうち、最も結晶化の見込みが高いものを特定して、検討の注力ポイントを設定することが出来た。

今後、さらに様々なプロジェクトで活用するとともに、継続的な学習データの拡充・予測モデルの堅牢化を行っていく予定である。また、塩結晶化・共結晶化・光学分割といった複数成分系への展開の他、学習データを効率的に取得するための検討環境の整備も行っていく。

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様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.

1P- 12

ジボロン酸無水物による含水溶媒系での脱水縮合アミド化反応

日本大学文理学部化学科
○嶋田修之，高橋那央也，岩澤太陽

Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Dehydrative Amide Condensation Under Hydrous Conditions

Naoyuki Shimada*, Naoya Takahashi, Hinata Iwasawa
Department of Chemistry and the Institute of Natural Sciences, Nihon University
3-25-40, Sakurajosui, Setagaya-ku, Tokyo, 156-8550, Japan
shimada.naoyuki@nihon-u.ac.jp

Amide bonds are important chemical linkages constituting many natural products and pharmaceuticals. Consequently, the development of efficient and environment-friendly methodology to construct amide bonds is one of the most important task in current organic synthesis. We have developed a diboronic acid anhydride (DBAA) with a B–O–B skeleton, showing high catalytic performance for the hydroxy-directed amidations of carboxylic acids without any dehydrative operations. Herein, we report a successful development of the first catalytic dehydrative amidations using aqueous ammonia solution as amine source.

アミド結合は多くの医薬品や農薬の化学構造中に含まれる重要な化学結合様式であることから，その効率的な合成手法の開発が強く求められている。入手容易なカルボン酸とアミンを出発原料とする脱水縮合型アミド化反応は，アミドを合成するための最も直截的な合成手法の一つであるものの，従来汎用される縮合剤を用いた方法論は低い原子効率が課題となることから，効率性と環境調和性を兼ね揃えた触媒反応への転換が望まれている。

当研究室ではこれまで独自に，B–O–B 結合を有するジボロン酸無水物 DBAA を開発し，α-またはβ-ヒドロキシカルボン酸の脱水縮合型アミド化反応[1a]や Weinreb アミド合成[1b,d]，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸を基質とするペプチド結合形成[1c]およびジケトピペラジン合成[1e]において有効な触媒として機能することを報告している (Figure 1)。

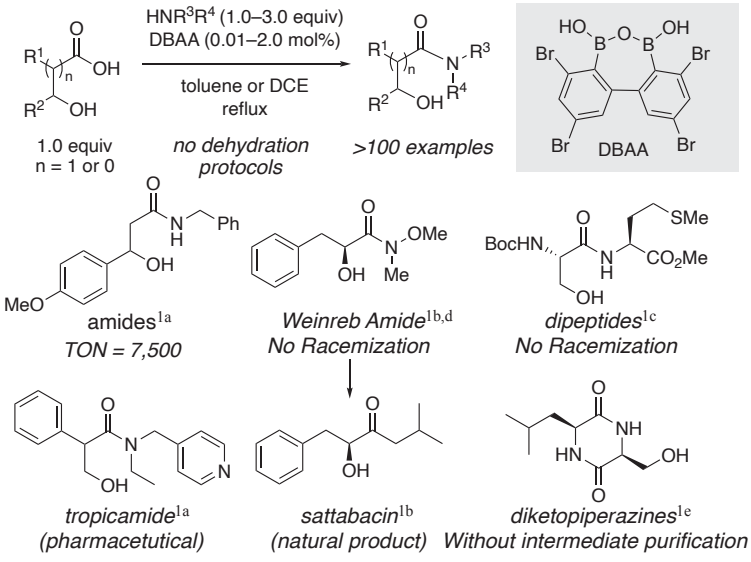


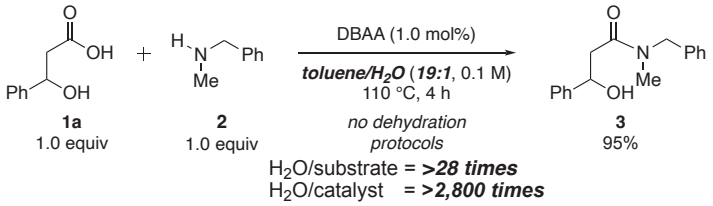
Figure 1. DBAA-Catalyzed Dehydrative Amidations (Our Previous Work)[1a-e]

DBAA 触媒反応は，従来の有機ホウ素触媒を用いた脱水縮合型アミド化反応と比較して，厳密な脱水条件を必要としない利点を有する。事実，含水溶媒系においても脱水縮合が円滑に進行することが明らかになっている(Scheme 1)[1a]。そこで今回我々は，DBAA 触媒反応の特長を活かし，前例のないアンモニア水溶液をアミン基質として用いる第一級アミドの触媒的合成法の開発を目指した。

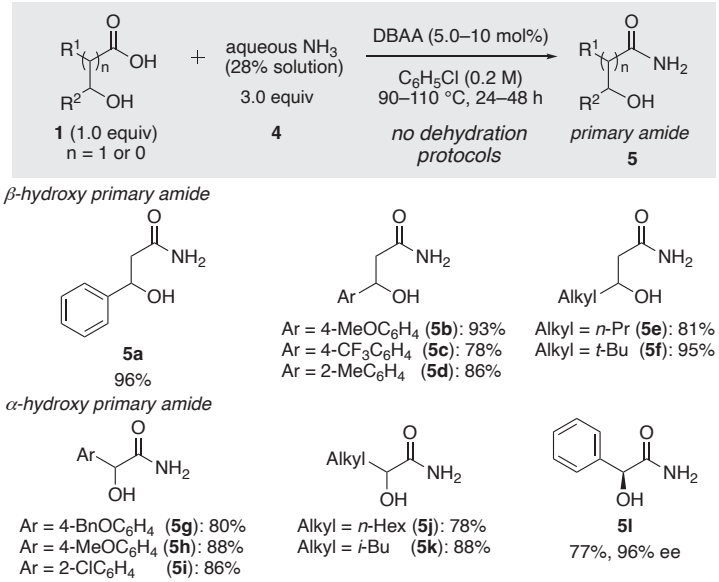
はじめに 5.0 mol%の DBAA 存在下，β-ヒドロキシカルボン酸 **(1a)**と 3 当量のアンモニア水 **(2)**との反応を行った。その結果，クロロベンゼン溶媒中，加温条件にて反応は円滑に進行し，96%の高収率で対応するヒドロキシアミド **5a** が得られた (Scheme 2)[2]。その他の基質として，β位芳香環上の電子的要因や立体的要因の異なるカルボン酸基質の他，β位にアルキル基を有するカルボン酸基質が適用可能であった **(5b–5f)**。また，本触媒反応は，β-ヒドロキシカルボン酸のみならず，α-ヒドロキシカルボン酸にも適用可能であり，対応するアミドが高収率で得られた **(5g–5k)**。さらには，ラセミ化が懸念されるキラルなマンデル酸をカルボン酸基質として用いた場合にも，ラセミ化を最小限に抑制し，良好な収率で対応するアミド **5l** を得ることに成功した。

次に，α-ヒドロキシアミドから生理活性物質への変換を行った (Scheme 3)[2]。アミド **5g** の還元に続く加水素分解によってオクトパミンを，アミド **5h** の還元に続く *N*-アシル化によってテンバミドをそれぞれ合成することができた。

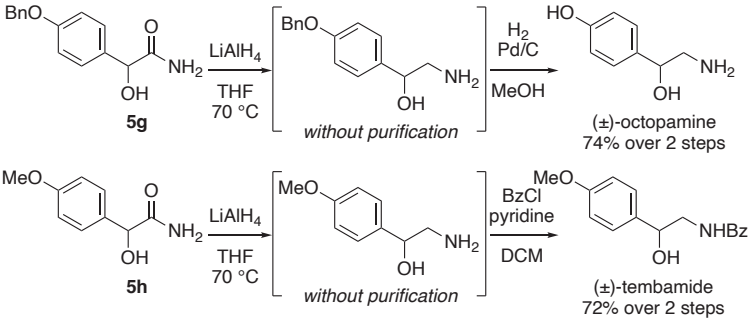
Scheme 1. DBAA-Catalyzed Dehydrative Amidations Under Hydrous Condtions[1a]



Scheme 2. DBAA-Catalyzed Dehydrative Amidations Using Aqueous Ammonia[2]



Scheme 3. Synthetic Applications[2]



以上，我々は，アンモニア水溶液を用いた脱水縮合による第一級アミドの触媒的合成に成功した。

【参考文献】

1) (a) Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. *Org Lett*. **2019**, *21*, 4303–4308. (b) Shimada, N.; Takahashi, N.; Ohse, N.; Koshizuka, M.; Makino, K. *Chem*. *Commun*. **2020**, *56*, 13145–13148. (c) Koshizuka, M.; Makino, K.; Shimada, N. *Org*. *Lett*. **2020**, *22*, 8658–8664. (d) Shimada, N.; Ohse, N.; Takahashi, N.; Urata, S.; Koshizuka, M.; Makino, K. *Synlett* **2021**, *32*, 1024–1028. (e) Koshizuka, M.; Shinoda, K. Makino, K.; Shimada, N. *J*. *Org*. *Chem*. **2023**, *88*, 6911–6917.

2) Takahashi, N.; Iwasawa, H.; Kinashi, T.; Makino, K.; Shimada, N. *Chem*. *Commun*. *Advanced Article*.

1P－13

アゾカップリング/分子内環化反応による 5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールのワンポット合成

茨城大学大学院 理工学研究科
○宮崎優, 伊藤翔太郎, 近藤健

Efficient Synthesis of 5-Hydroxy-2*H*-indazoles via Azo Coupling and Cyclization Sequence

Yu Miyazaki*, Shotaroh Itoh, Masaru Kondo
Department of Materials Science and Engineering,
Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University
4-12-1, Naka-narusawa, Hitachi-shi, Ibaraki, 316-8511, Japan
masaru.kondo.fg74@vc.ibaraki.ac.jp

5-Hydroxy-2-aryl indazoles are useful scaffold and building blocks of biologically active compounds. However, to construct 2*H*-indazole skeleton, transition-metal catalysts and elevated temperature are often required. In addition, protection/deprotection of highly reactive hydroxy group is necessary. Therefore, efficient synthesis of 5-hydroxy-2-aryl indazoles is still challenging. Herein, we develop efficient and rapid synthesis of 5-hydroxy 2*H*-indazole via azo coupling and cyclization sequence. This process does not require transition-metal catalysts, harsh conditions, and protection of hydroxyl groups. This procedure is also applicable to the synthesis of 6-hydroxy cinnoline-3(2*H*)-ones, which are also useful as building blocks of biologically active compounds.

2*H*-インダゾールは、生物活性物質や蛍光分子の母核に含まれる含窒素芳香族化合物である。その中でも、5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールは、ERβ selective ligand 等の生物活性物質に利用されるだけでなく[1]、OH 基を起点とする様々な誘導化が可能である（Figure 1）。しかしながら、2*H*-インダゾール骨格の構築には高温条件や金属試薬を使用する場合が多く、高い反応性を示す水酸基の保護・脱保護が必要となるため[1]、5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールの効率的合成は困難である。

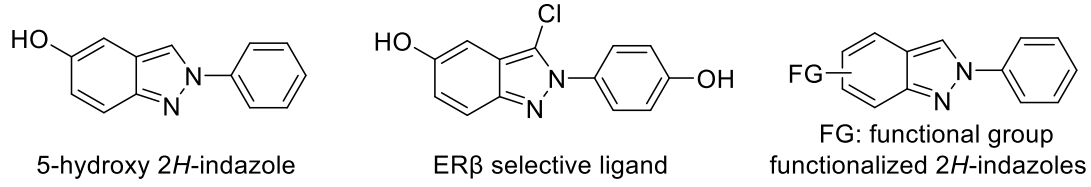
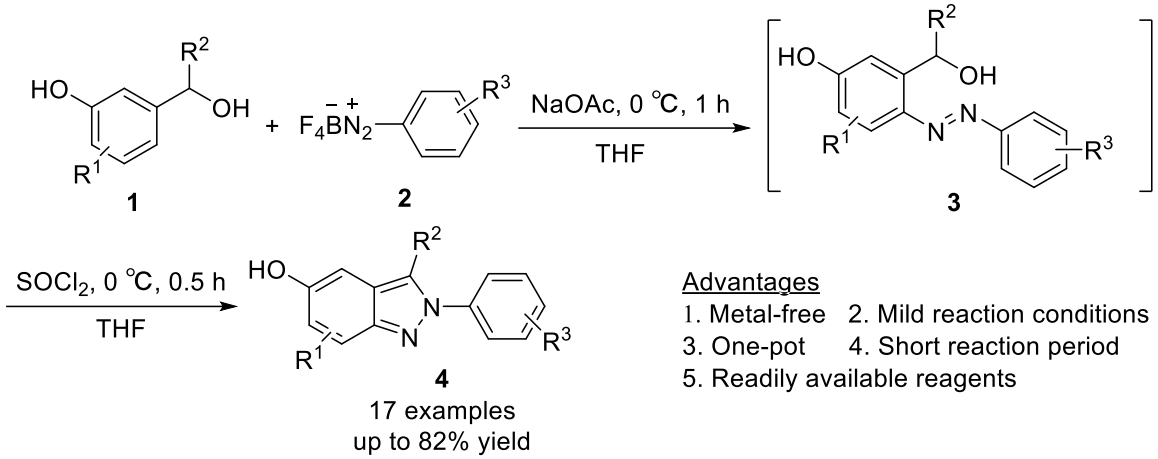


Figure 1. 5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールとその有用性

そこで本研究では、我々が開発した 2*H*-インダゾールのワンポット合成反応から着想を得て[2]、

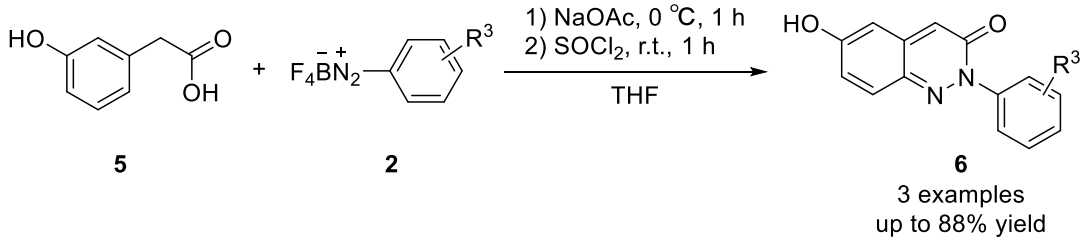
入手容易な3-ヒドロキシベンジルアルコール**1**とアリールジアゾニウム塩**2**のアゾカップリングと、続くハロゲン化剤を用いる分子内環化反応により、温和な反応条件下、5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールのワンポット合成反応の開発を行った。

THF中、酢酸ナトリウム存在下、**1**と**2**を用いてアゾカップリングを行い、アゾベンゼン中間体**3**を形成した後、塩化チオニルを用いる分子内環化反応によって様々な置換基を有する5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾール**4**が得られた[3](17例、最高82%収率)(Scheme 1)。また、グラムスケール合成においても良好な収率を示した。



Scheme 1. アゾカップリング/分子内環化反応による
5-ヒドロキシ-2*H*-インダゾールのワンポット合成

また、本手法を応用することで、3-ヒドロキシフェニル酢酸**5**から3種類の6-ヒドロキシシンノリン-3(2*H*)-オン**6**の合成にも成功した(Scheme 2)。



Scheme 2. 6-ヒドロキシシンノリン-3(2*H*)-オンのワンポット合成

参考文献

1) De Angelis, M.; Stossi, F.; Carlson, K. A.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1132.
2) Kondo, M.; Takizawa, S.; Jiang, Y.; Sasai, H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9866.
3) Kondo, M.; Miyazaki, Y.; Itoh, S. *submitted*.

1P- 14

ピリドン類を触媒とする水を用いた有機ヨードニウム塩のヒドロキシ化反応

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○片桐琴音，栗山正巳，山本耕介，尾野村治

Pyridone-catalyzed hydroxylation of diaryliodonium salts with water

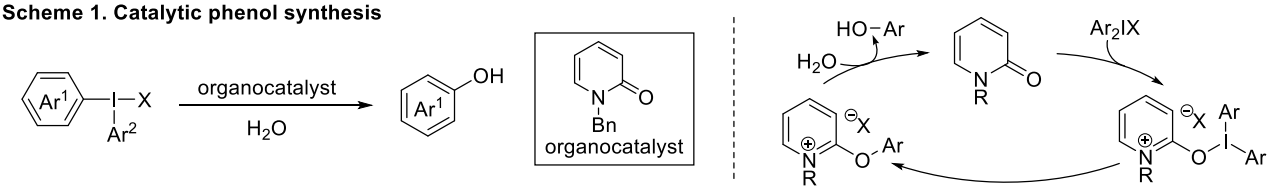
Kotone Katagiri*, Masami Kuriyama, Kosuke Yamamoto, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan
onomura@nagasaki-u.ac.jp

Phenols and their derivatives are important constituents in pharmaceutical agents. Therefore, many coupling methods for phenol synthesis have been reported, but they require strongly basic or acidic conditions, which can cause problems with functional group compatibility. Some attempts have been made to improve this kind of processes by using water as a hydroxy source, but expensive and toxic transition-metal catalysts are necessary. In this study, we achieved metal-free synthesis of phenols from diaryliodonium salts with water by using *N*-benzylpyridin-2-one as an organocatalyst.

フェノール類は、医薬品に含まれる重要な部分構造であり、ビルディングブロックとしても用いられる。古典的なフェノール合成法としてジアゾニウム塩の加水分解による手法が報告されているが、強酸性条件下の反応であり、ジアゾニウム塩は大スケールにおいて取り扱いに注意が必要である。続いて、入手容易で安定なハロゲン化アリールを原料とする手法が報告された[1)]。利便性に優れる手法であるが、その多くが遷移金属触媒や強塩基を必要とするために金属残留や基質一般性に問題が生じうる。水を用いることにより穏和な反応条件を実現した例も報告されているが[2)]、遷移金属触媒を必要とする。

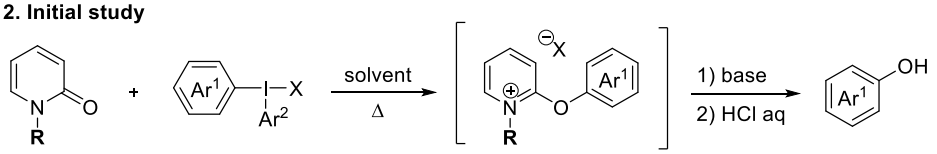
メタルフリー条件下で利用可能なアリール化剤として、ジアリールヨードニウム塩が注目されている。当研究室においても、本アリール化剤を用いた 2-ピリドン類の化学選択的アリール化法を報告している[3)]。我々は、この手法を基盤として *N*-置換 2-ピリドンとジアリールヨードニウム塩のカップリングによりピリジニウム塩を形成し、これを加水分解することによりフェノール類を得るとともに系中にて *N*-置換 2-ピリドンが再生できると期待した。このような背景から、メタルフリー条件において水をヒドロキシ源として用いるフェノール類合成法の開発に着手した（Scheme 1）[4)]。

Scheme 1. Catalytic phenol synthesis



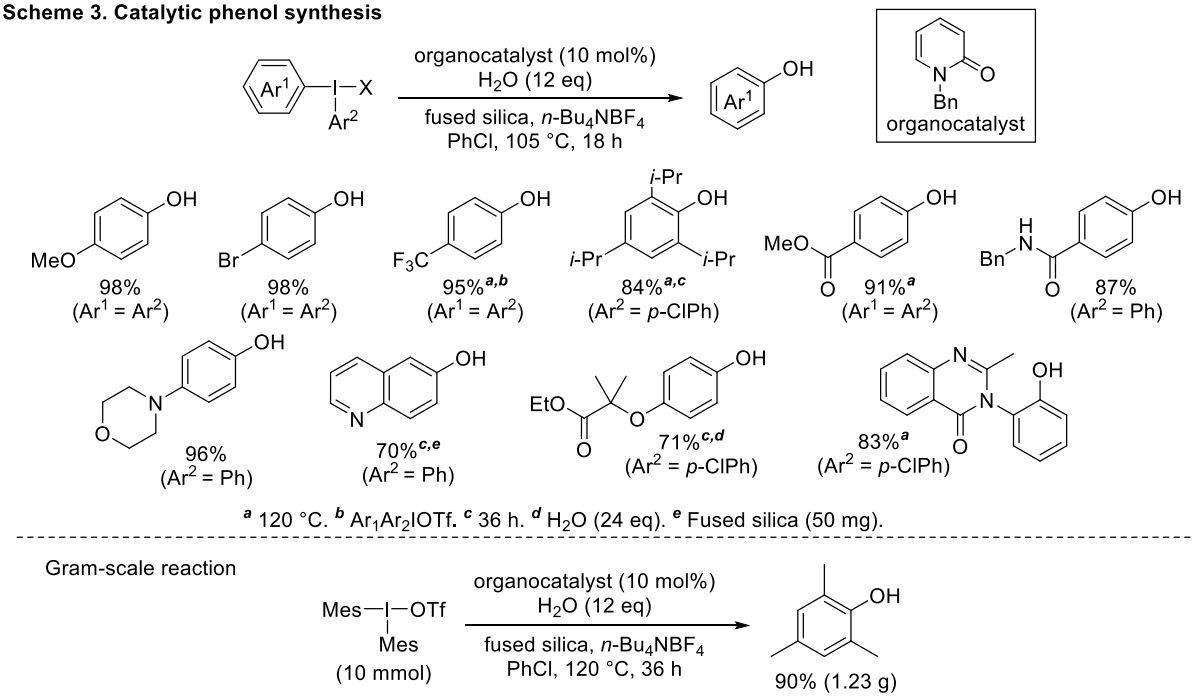
まず、*N*-置換 2-ピリドンとジアリールヨードニウム塩のカップリングによるピリジニウム塩形成について調査を行うべく、*N*-置換 2-ピリドンを 1 当量用いて初期検討を実施した（Scheme 2）。*N*-置換 2-ピリドンの窒素上置換基について検討を行ったところ、*N*-benzyl-2-pyridone を用いた場合に最高収率を与えた。基質一般性について調査を行ったところ、電子的特性や構造的特性が異なる様々な基質に適用可能であった。以上の結果から、*N*-置換 2-ピリドンは優れた有機触媒として機能し得ることが明らかとなった。

Scheme 2. Initial study



続いて、*N*-置換 2-ピリドンの当量を低減し、水をヒドロキシ源として用いる触媒的合成法の検討を行った（Scheme 3）。反応条件について種々検討を行ったところ、溶融シリカを共存させることにより *N*-置換 2-ピリドンを 10 mol%まで低減してもフェノール類を高収率で得ることに成功した。基質適用範囲について調べたところ、立体的に嵩高い基質、電子供与性基や電子求引性基を有する基質のいずれの場合でも高収率でフェノールを得た。ヘテロ環を有する基質の場合も適用可能であり、さらに、医薬分子の clofibrate や mecloqualone 誘導体も合成可能であった。グラムスケール合成においても収率の低下を招くことなく良好な収率で目的物を与えた。

Scheme 3. Catalytic phenol synthesis



[a] 120 °C. [b] Ar_1Ar_2IOTf. [c] 36 h. [d] H_2O (24 eq). [e] Fused silica (50 mg).

Gram-scale reaction

1) Cohen, T.; Dietz, A. G., Jr.; Miser, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2053. 2) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694. 3) Yang, L.; Huang, Z.; Li, G.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1968. 4) Kuriyama, M.; Hanazawa, N.; Abe. Y.; Katagiri, K.; Ono. S.; Yamamoto, K.; Onomura, O. *Chem. Sci*. **2020**, *11*, 8295. 5) Katagiri, K.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5149.

1P- 15

HFC-125 を用いた高密度フルオロアルキル化合物の合成

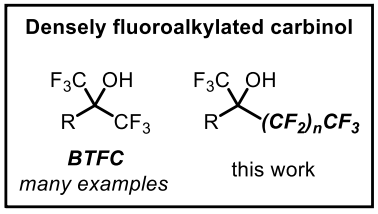
[1]名古屋工業大学大学院工学研究科
[2]東ソー・ファインケム
○服部雅史[1], 岩﨑皓斗[1], 足立 浩明[2], 香川巧[2], 柴田 哲男[1]

Synthesis of densely fluoroalklated compounds by HFC-125

Hattori Masashi*,[1], Iwasaki Hiroto[1], Adachi Hiroaki[2], Kagawa Takumi[2], Shibata Norio[1]
[1]Graduate School of Engineering, Department of Engineering
Nagoya Institute of Technology, Gokiso, Showa-ku, Nagoya, 466-8555, Japan
[2]Tosoh Finechem Corporation, Shunan 746-0006, Japan,
nozshibata@nitech.ac.jp

Densely fluoroalkylated carbinols (DFCs) are tertiary alcohols containing two fluoroalkyl groups that exhibit high electron-withdrawing properties, lipophilicity, bulkiness, and hydrogen bonding properties. While the synthesis of α,α-bis(trifluoromethyl) carbinol (BTFC) is well-established, there are only a few examples of α-trifluoromethyl-α-perfluoroalkyl carbinol synthesis. Our group has engaged in the development of perfluoroalkylations using hydrofluorocarbons (HFCs), and we recently reported the pentafluoroalkylation of carbonyl compounds using HFC-125 (pentafluoroethane, CF_3CF_2H). By extending our previous methods, we present the efficient synthesis of DFCs by pentafluoroethylation of trifluoromethyl ketones using HFC-125.

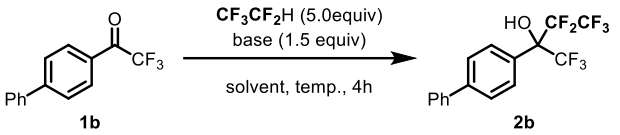
フルオロアルキル基が 2 つ結合した高密度フルオロアルキルカルビノール（densely fluoroalkylated carbinols, DFCs）は，多数のフッ素に起因する高い電子求引性や脂溶性，嵩高さ，水酸基の水素結合性を示すことから医農薬品や機能性材料への利用が期待されている。2 つのトリフルオロメチル基（CF_3 基）をもつ α,α-bis(trifluoromethyl) carbinol (BTFC) はこれまでに数多く合成されており，MRI の造影剤や生物活性作用を持つ化合物が報告されている。ところが，CF_3 基と一方がペルフルオロアルキル基である DFC の合成例はわずか数例であり，基質の拡大が望まれている。



ハイドロフルオロカーボン（HFC）は塩素原子を含まない代替フロンであり，オゾン層破壊係数が 0 であるが，高い温暖化効果を有するため，HFC は厳しく管理され，ほとんどは産業廃棄物として処理されている。一方，当研究室では代替フロンをフッ素源として再利用する手法の開発に取り組んでおり，HFC-125（CF_3CF_2H，ペンタフルオロエタン）を用いた求核的ペンタフルオロエチル化を報告している [1]。今回私たちは，本手法を応用して，トリフルオロメチル基（CF_3 基）

とペンタフルオロエチル基（C_2F_5 基）をもつ DFC の合成を行った。

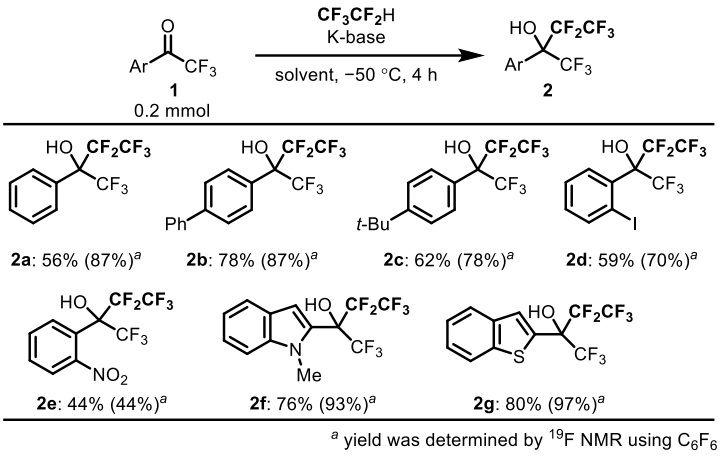
以前の報告を参考に，4'-フェニル-2,2,2-トリフルオロアセトフェノン **(1b)** をモデル基質に用いて，ペンタフルオロエチル化の反応条件を検討した。その結果，溶媒に triglyme を用いた際はオクタフルオロカルビノール **(2b)** が 7%と低収率であったが，THF や toluene を用いると収率が大きく向上することが明らかになった。続いて塩基を検討した結果，カリウム塩基が良い結果を与え，KHMDS を用いた際に高収率で **2b** が得られた。



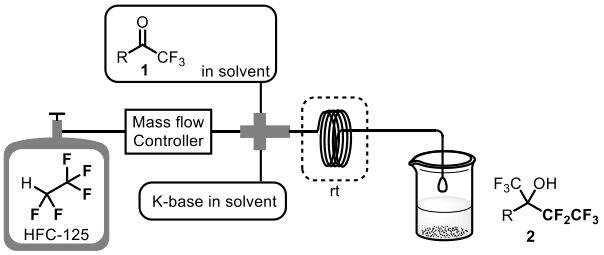
solvent	temp. (°C)	base	yield (%)[a]
triglyme	–40	KHMDS	7
THF	–40	KHMDS	61
toluene	–40	KHMDS	74
toluene	–40	LiHMDS	0
toluene	–50	KHMDS	87(78)[b]

[a]Yield was determined by ^{19}F NMR using $PhCF_3$ as the internal standard. [b]Isolated yield.

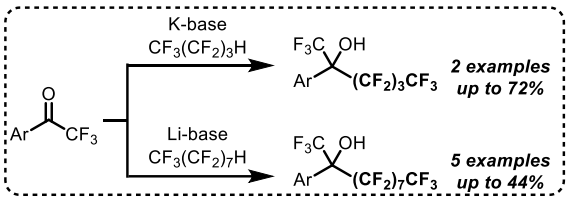
最適条件の下，基質一般性の検討を行った結果，無置換，芳香環上に電子供与性基 **(1a-c)** , ハロゲンを含む基質 **(1d)** の場合，良好な収率で **2** を合成することに成功した。電子求引基を有する基質 **(1e)** の場合は，中程度の収率であった。また複素環を有する基質 **(1f,1g)**の場合は，高収率で **2** を得ることができた。



次に，本反応の工業化を目指してフロー反応への応用したところ，3 成分混合ミキサーを用いた手法により，バッチ反応と同様に高収率で **2** を得ることに成功した。



また長鎖の HFC 類を用いて，ペルフルオロアルキル化を検討した結果，反応条件の最適化が必要であったものの，それぞれ対応する DFC を良好な収率で合成することに成功した。



1. Shibata, N. *et. al., J. Org. Chem*. **2022**, *87,*-15806–15819*; Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2022**, *95*, 1396-1406*; J. Org. Chem.,* **2021**, *86*, 5883−5893; *J. Org. Chem*. **2021**, *86,* 14044−14053

1P- 16

トリクロロイソシアヌル酸と光を組み合わせたアルコールから N-保護アミンへのワンポット変換

阪工大院工[1]・阪工大工[2]・リンカーン大[3]

○山口凌[1]・山本郁哉[2]・小森純[2]・坂元穂高[2]・Louis Adriaenssens[3]・Martin J. Lear[3]・小林正治[2,3]

One-Pot Conversion of Alcohols to *N*-Protected Amines Using Environmentally Benign Trichloroisocyanuric Acid (TCCA) under Photooxidative Conditions

Ryo Yamaguchi[1]*, Fumiya Yamamoto[2], Jun Komori[2], Hotaka Sakamoto[2], Louis Adriaenssens[3], Martin J. Lear[3], Shoji Kobayashi[2,3]

[1]Graduate School of Engineering, Osaka Institute of Technology, 5-16-1 Ohmiya, Asahi-ku, Osaka, 535-8585, Japan.

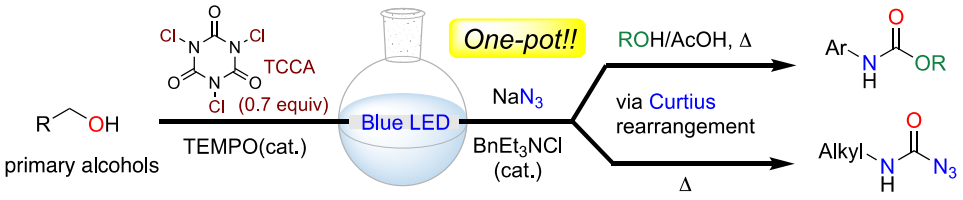
[2]Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology, 5-16-1 Ohmiya, Asahi-ku, Osaka, 535-8585, Japan.

[3]School of Chemistry, University of Lincoln, Brayford Pool, Lincoln LN6 7TS, United Kingdom.

m1m22525@st.oit.ac.jp

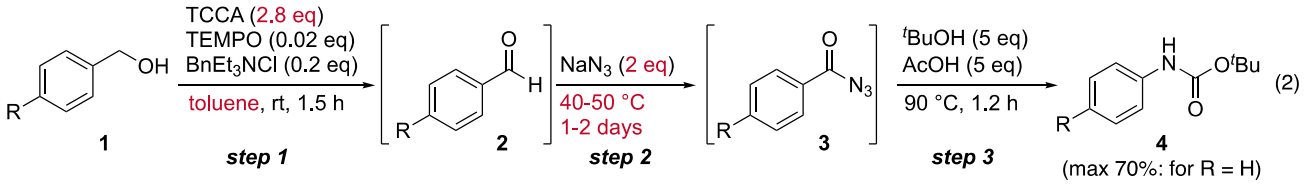
Efficient one-pot reactions from primary alcohols to *N*-(alkoxycarbonyl)-protected anilines or aliphatic carbamoyl azides were developed with TCCA as a cheap and easy-handling oxidizing and chlorinating reagent. A combination of TCCA and light irradiation effected rapid conversion of aldehydes to acid chlorides. Subsequent in-situ azidation and Curtius rearrangement afforded a variety of *N*-protected amines. With this procedure in hand, memantine hydrochloride, a widely used antidementia drug, was synthesized in two purification steps from the corresponding primary alcohol.

トリクロロイソシアヌル酸(TCCA)は，安価で取り扱いが容易な酸化剤および塩素化剤として知られており，有機合成における活用例も報告されている．De Luca らは，TCCA を用いるアルコールからアルデヒドへの酸化，アルデヒドから酸クロリドを経由するエステルへの直接変換などを報告しているが[1]，特にアルデヒドから酸クロリドの変換において，反応が遅いこと，有害なジクロロメタンを使用すること，過剰量の TCCA が必要であることなどの課題があった．我々はこれらの課題を解決しつつ，医薬や生物活性天然物またはそのビルディングブロックとして有用なアミン類をアルコールから直接的に誘導する効率的ワンポット反応を開発した（式１）．

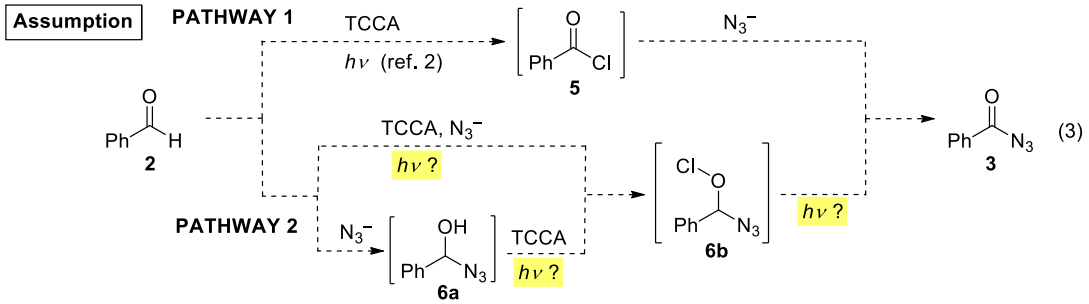


(1)

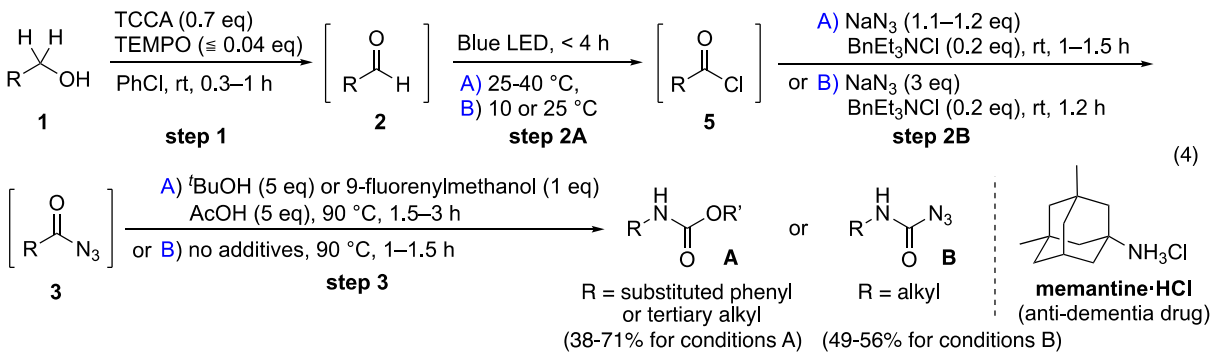
まず，無置換またはパラ置換ベンジルアルコール **1** を基質として，アニリンの *N*-Boc 保護体 **4** の直接合成を検討した．各工程の反応条件を精査した後，ワンポット化を詳細に検討した結果，式２の条件で目的物 **4** を得ることに成功した．総じて **1** からアルデヒド **2** の酸化は速やかに進行したが，**2** からアシルアジド **3** の変換効率は置換基によって異なり，過剰の TCCA と長時間が必要であった．生成物 **4** の収率は，無置換体では 70%，パラ置換基 R が Me，Ph，Br，MeOCO の場合は 40%，電子求引性の NO_2 置換体では 6%となった．



式 2 の条件では，過剰量の TCCA が必要，**2** から **3** の変換が遅い，基質適用性が低いなどの課題が残った．我々の検討と同時期に，TCCA の光による活性化と酸クロリドの生成促進が報告されたため[2]，本反応でも光照射を適用することにした(式 3)．すなわち，報告されている酸クロリド **5** への光促進効果 (PATHWAY 1)とともに，アジドアルコール **6a** や次亜塩素酸塩 **6b** を経由する経路(PATHWAY 2)に光が関与すると仮定し，アジド **3** の生成を促進することを考えた．



結果的に，アジ化物イオン(N_3^-)存在下では光による反応促進は見られず，PATHWAY 1 が **3** の主な生成経路であることが判明した．この結果を基に反応条件を精査した結果，理論量 (0.7 当量)の TCCA，青色光，アンモニウム添加剤などを組み合わせて，*N*-保護アニリン **A** をワンポット，6-10 時間の操作で得ることに成功した (式 4，条件 A)．また，条件 A では低収率であった脂肪族アルコールについては，カルバミルアジド **B** に誘導する方法を見出した (条件 B)．反応条件 B で合成したカルバミルアジドから，抗認知症薬であるメマンチン塩酸塩も合成した．



1) De Luca, L. et al. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3666. 2) De Luca, L. et al. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10711.

1P－17

これまでになかったキラル分離の“仕組み”が

これまでのキラル医薬研究の壁を乗り越える

株式会社 ChromaJean
○三輪勝彦, 櫛部千絵

A brand-new chiral separation “Scheme” to overcome the “Barrier” to chiral drug discovery with significant time and labor-saving.

Katsuhiko Miwa *, Chie Kushibe
ChromaJean Co.
26-1 Muraoka higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012, Japan
contact@chromajean.com

A fully automated supercritical fluid chromatography (SFC) system to purify various racemic compounds in an extremely short time is described.
Users can automatically accomplish both setting of appropriate preparative conditions and obtaining each isomers in high enantiomeric purity without depending on their skills and experience by using our system.
This system has been developed based on the following three points:

1) SFC system compatible with automated parallel screening,
2) software capable of decision-making instead of users to determine appropriate conditions for chiral separation,
3) algorithm automatically setting preparative conditions in consideration of the result of parallel screening.

Our brand-new chiral separation system has been expected to strongly contribute to chiral drug discovery as a powerful tool to realize significant time and labor-saving.

光学分割に要する労力と時間を劇的に削減できる、全自動SFCシステムを開発した。
この革新的システムは、利用者の知識と経験を問わずに手順に従うだけで、様々なラセミ体の分離条件探索から分取までを一気通貫して行うことができる。

我々は次の３つの観点から、キラル分離の“仕組み化”を実現した。
1) 自動パラレルスクリーニングを可能にするSFCシステムの構築
2) スクリーニング結果から自動的に良好な分離条件を選出するソフトウェアの開発

3) 選出した条件から最適分取条件へ導くアルゴリズムの開発

劇的な時間と労力削減を可能にする本システムは、キラル医薬開発に力強く貢献できるものとして注目を集めている。

1P- 18

水中における Pd 触媒を用いた多成分連結反応によるキナゾリノン合成

東邦大薬　○氷川英正，中山拓，高橋牧子，吉川晶子，東屋功

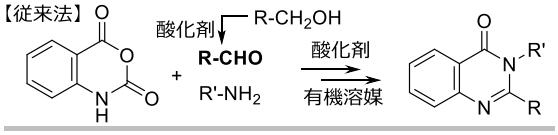
Pd-Catalyzed Multicomponent Synthesis of 2-Aryl Quinazolinones in Water

Hidemasa Hikawa*, Taku Nakayama, Makiko Takahashi, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan
hidemasa.hikawa@phar.toho-u.ac.jp

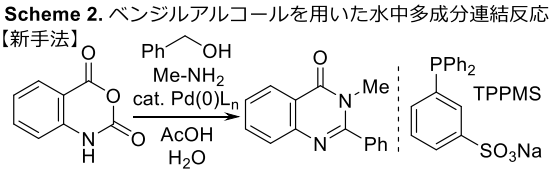
We have developed the direct use of benzylic alcohols for a palladium-catalyzed three-component reaction of readily available isatoic anhydrides with amines in water, which is a synthetic route for the direct construction of a series of 2-aryl quinazolinones. This multicomponent synthesis involves the dehydrative N-benzylation of in situ generated anthranilamides followed by an amide-directed benzylic C-H amination process utilizing the π-benzyl Pd(II) system. Notably, the water-tolerant our catalytic system that enables the selective functionalization of benzylic C-H bonds provides a powerful means of rapid conversion to such motifs in water.

多成分連結反応は、３種類以上の成分を１つのフラスコの中で反応させて単一の生成物を与える反応であり、医薬品の探索研究などで繁用されている。例えば、生理活性を有するキナゾリノン誘導体は、有機溶媒中「イサト酸無水物、ベンズアルデヒドおよびアミン」の３成分に酸化剤を添加することによって合成することができる（Scheme 1）。しかし、基質であるアルデヒドをアルコールから予め調製しておく必要があり、そのため、有機溶媒中で毒性の高い酸化剤の使用が必要である。

Scheme 1. アルデヒドを用いた多成分連結反応



Scheme 2. ベンジルアルコールを用いた水中多成分連結反応



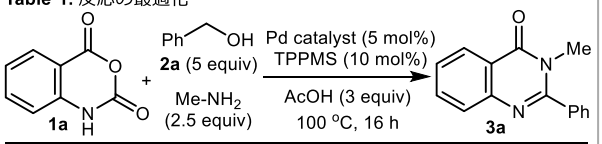
Hikawa, H. and Azumaya, I. *et al. Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4075.

今回、「イサト酸無水物、ベンジルアルコールおよびアミン」を基質とする Pd(0)/TPPMS 触媒を用いた水中多成分連結反応を確立し、キナゾリノン誘導体を環境に優しい条件で効率的に合成する新たな方法を開発した（Scheme 2）。

はじめに、イサト酸無水物 **1a**、ベンジルアルコール **2a**（5 当量）、メチルアミン（2.5 当量）、酢酸（3 当量）、$Pd(OAc)_2$（5 mol%）および水溶性配位子 $PPh_2(m\text{-}C_6H_4SO_3Na)$(TPPMS)（10 mol%）を水中で 100 ℃、16 時間加熱したところ、目的とするキナゾリノン体 **3a** を NMR 収率 90%（単離収率 89%）で得ることに成功した（Table 1, entry 1）。一方、水溶性配位子 TPPMS を用いずに２価の Pd 触媒のみを用いて反応を行った場合、反応は進行しなかった（7%, entry 2）。Pd 触媒として

$Pd(TFA)_2$、$PdCl_2$ あるいは $PdBr_2$ を用いた場合、収率の低下が認められ、0 価 Pd である $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$ を用いた場合、entry 1 と同様に反応が進行した（84%, entry 3）。溶媒として、水の代わりに有機溶媒を用いた場合、収率が大きく低下した（entries 4-6）。そこで、H_2O および D_2O 中、それぞれの反応速度を比較したところ、溶媒同位体効果（kH_2O / kD_2O = 1.6）が認められた。この結果から、溶媒である水が反応の促進に関与していると考えられる。

Table 1. 反応の最適化

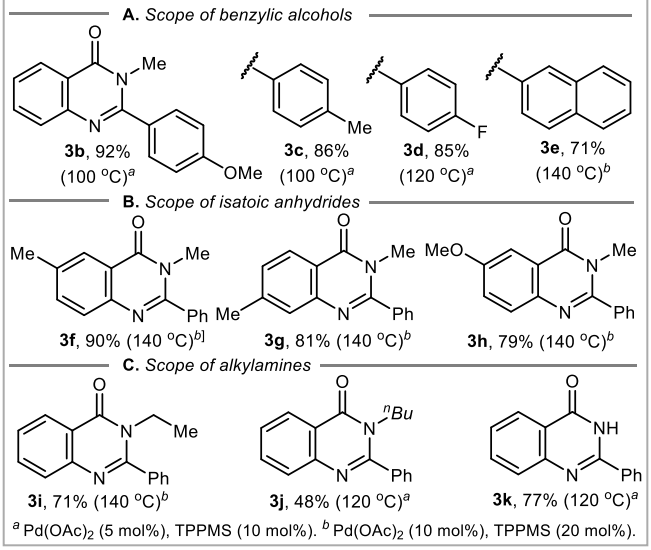


Entry	Pd Catalyst	Ligand	Solvent	yield (%)
1	$Pd(OAc)_2$	TPPMS	H_2O	90
2	$Pd(OAc)_2$	none	H_2O	7
3	$Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$	TPPMS	H_2O	84
4	$Pd(OAc)_2$	TPPMS	toluene	17
5	$Pd(OAc)_2$	TPPMS	1,4-dioxane	16
6	$Pd(OAc)_2$	TPPMS	DMSO	19

Optimal conditions: isatoic anhydride **1a** (1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), TPPMS (10 mol%), benzyl alcohol **2a** (5 equiv.), 40%$MeNH_2$aq. (2.5 mmol), AcOH (3 mmol), H_2O (4 mL), 100 °C, 16 h in a sealed tube under air.

続いて、基質適用範囲の検討を試みた（Figure 1）。アルコール **2** のベンゼン環上に電子供与基および電子求引基のいずれを導入しても、収率良く反応が進行した（71－92%）。さらに、疎水性の高い 2－ナフタレンメタノール **2e** を基質とした場合、目的物 **3e** が収率 71%で得られた。メチル基やメトキシ基が置換したイサト酸無水物 **1** を用いた反応は、目的物を収率良く与え（79－90%）、アルキルアミンとしてエチルアミンを用いた場合も、収率よく目的物を得ることができた（71%）。しかし、ブチルアミンを用いた反応の収率は、中程度であった（48%）。アルキルアミンの代わりにアンモニアを用いた場合、目的とするキナゾリノン **3k** が収率 77%で得られた。

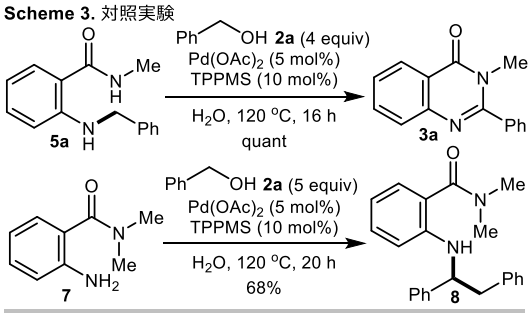
Figure 1. 基質適用拡大



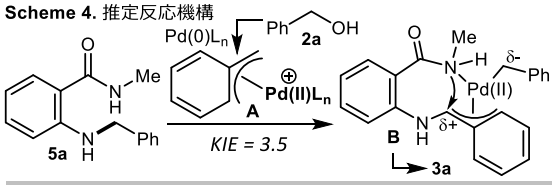
a $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), TPPMS (10 mol%). b $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), TPPMS (20 mol%).

本反応の中間体と考えられる *N*－ベンジル体 **5a** を基質として用いた対照実験を行い、キナゾリノン体 **3a** が生成することを確認した（Scheme 3）。さらに、2-amino-*N,N*-dimethylbenzamide (**7**) を基質とした場合、Tsuji-Trost 型 N－ベンジル化／ベンジル位 C－H ベンジル化連続反応が進行し、ジベンジル体 **8** が生成した。以上の結果から、反応系内で形成する π－ベンジル Pd 錯体 **A** による中間体 **5a** のベンジル位 C－H 結合活性化、続く Pd 中間体 **B** の分子内環化および脱水素化が one-pot で連続したと考えている（Scheme 4）。さらに、D 化したベンジルアルコールを用いて速度論的同位体効果を調べたところ、KIE = 3.5 が観測されたことから、ベンジル位 C－H 結合の切断（Pd 錯体 **B** の形成）過程が律速段階であることが明らかになった。

Scheme 3. 対照実験



Scheme 4. 推定反応機構



以上、本手法は水中において水溶性 Pd 触媒を用いることにより、アルデヒドの代わりにその前駆体であるベンジルアルコールをそのまま基質として利用することができる環境調和型の効率的な芳香族複素環構築法である。

1P- 19

ピンサー型ニッケル錯体における配位子骨格の修飾と ビアリールクロスカップリング反応

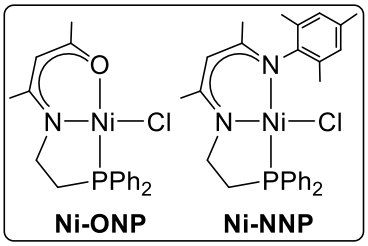
横浜国立大学　[1]大学院理工学府，[2]大学院工学研究院
沼里 征樹[1]，栗原 庸次[2]，竹歳 絢子[2]，○山口 佳隆[2]

Modification of Ligand Framework in Pincer-Type Nickel Complexes and Biaryl Cross-Coupling Reactions

Masaki Numasato[1], Youji Kurihara[2], Ayako Taketoshi[2], Yoshitaka Yamaguchi[2]*
[1]Department of Chemistry and Life Science, Graduate School of Engineering Science,
[2]Department of Advanced Materials Chemistry, Graduate School of Engineering,
Yokohama National University
79-5 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, 240-8501, Japan
yamaguchi-yoshitaka-hw@ynu.ac.jp

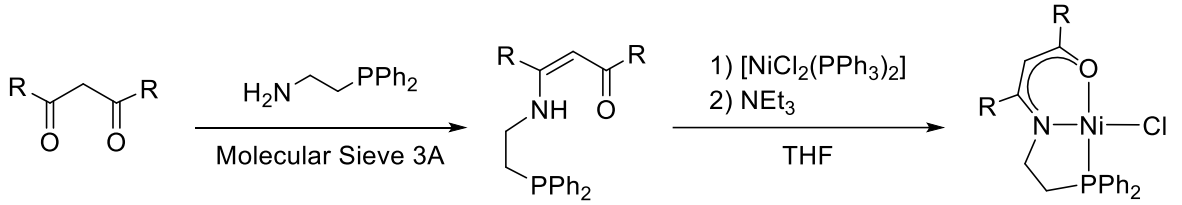
The C-F bond is one of the strongest single bonds present in organic compounds. Therefore, C-F bond cleavage and subsequent C-C bond formation are some of the most attractive and challenging subjects in synthetic chemistry. We have recently reported four different types of acetylacetonato-based pincer-type nickel(II) complexes and their catalytic performances. Complex **Ni-NNP**, which has the β-diketiminato framework tethering the phosphorus donor, acts as an effective catalyst for the cross-coupling of aryl fluorides with aryl Grignard reagents. On the other hand, **Ni-NNP** possesses the bulky substituent on the β-diketiminato nitrogen atom, and thus the interaction of organic substrates with the nickel center might be hampered. In this work, we investigated the preparation of modified β-aminoketonato-based ONP nickel(II) complexes and their catalytic performance in the biaryl cross-coupling reactions.

3 座ピンサー型配位子は，三つの配位原子が中心金属に対して平面状（meridional 位）にキレート配位することから金属錯体の熱安定性の向上に寄与する。これらの配位子を有するニッケル 2 価錯体は配位不飽和な平面 4 配位 16 電子錯体を形成し，ピンサー配位子平面に直交する配位座が反応場として機能する。そのため，安定性と反応性の相反する性質を高い次元で両立させた錯体触媒の開発が精力的に行われている。当研究室では，アセチルアセトンとリン配位部位を有する第 1 級アミンから合成される ONP 型配位子を有するニッケル 2 価錯体 **Ni-ONP** および ONP 配位子の酸素原子を有機窒素基に置換した NNP 型ニッケル 2 価錯体 **Ni-NNP** を開発した[1, 2]。これらのニッケル錯体は C-Cl 結合のみならず C-F 結合の切断を伴うビアリールクロスカップリング反応において高い触媒活性を示した。これまでの研究で，ONP 型配位子に比べ，NNP 型配位子は電子豊富な金属中心を構築できる一方で，窒素上のかさ高い置換基により



基質との反応性が低下することがわかっている[3]。本研究では，ONP 型錯体における配位子骨格上の置換基を修飾することにより高活性な 3 座ピンサー型 ONP ニッケル錯体の開発を検討した。

アセチルアセトンの代わりに，1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオン（**1a**）および 2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン（**1b**）を用いて配位子前駆体 **2** の合成を行った。**1a** と 2-(ジフェニルホスフィノ)エチルアミンをトルエン溶媒中，モレキュラーシーブ 3A 存在下，還流条件で反応を行うことで **2a** を合成した。配位子前駆体 **2b** は **1b** と 2-(ジフェニルホスフィノ)エチルアミンをモレキュラーシーブ 3A 存在下，無溶媒高温条件下で合成した。ニッケル錯体（**3a**，**3b**）は配位子前駆体（**2**）と[$NiCl_2(PPh_3)_2$]を THF 中 NEt_3 存在下，室温で反応させることにより合成した。得られたニッケル錯体は各種分光法により同定した。

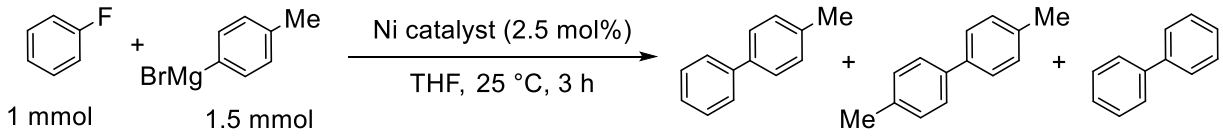


1a: R = Ph
1b: R = ^{t}Bu

2a: yellow solid, 66%
2b: white solid, 53%

3a: red solid, 88%
3b: red solid, 86%

一連のニッケル錯体の触媒活性を比較するため，芳香族フッ化物と芳香族 Grignard 反応剤を用いたビアリールクロスカップリング反応を行った。ニッケル錯体（2.5 mol%）存在下，フルオロベンゼンに対して 1.5 当量の *p*-トリルマグネシウムブロミドを加え，THF 溶媒中，25 °C で 3 時間反応させた。錯体 **3a** を用いた場合，**Ni-ONP** や **Ni-NNP** と同程度の収率でカップリング体を与えた。一方，錯体 **3b** を用いた場合，クロスカップリング体の収率が大幅に向上した。



Ni catalyst	yield (%)	yield (%)	yield (%)
Ni-ONP	71	19	5
Ni-NNP	68	11	5
3a	68	17	3
3b	95	16	1

The yield was determined by GLC analysis using undecane as an internal standard.

異なる置換基を有するジカルボニル化合物を出発原料として用いることで，配位子骨格上の置換基を修飾した 3 座ピンサー型 ONP ニッケル錯体 **3** の合成に成功した。これらの錯体を用いた芳香族フッ化物と芳香族 Grignard 反応剤のクロスカップリング反応の結果から，配位子骨格上の置換基修飾は触媒能に大きな影響を与えることがわかった。

References: 1) Yamaguchi, Y. et al, *Dalton Trans*. **2018**, *47*, 8003. 2) Yamaguchi, Y. et al, *Eur. J. Inorg. Chem*. **2019**, 126. 3) Yamaguchi, Y. et al, *Molecules* **2019,** *24*, 2296.

1P- 20

酸化セリウムを触媒としたアミドからニトリルへの連続的変換法の開発

産業技術総合研究所　触媒化学融合研究センター
○小林貴範、馮飛、増田光一郎、甲村長利

Continous-Transformation of Amides to Nitriles Catalyzed by Cerium Oxide

Kwihwan Kobayashi*, Fei Feng, Koichiro Masuda, Nagatoshi Koumura
Interdisciplinary Research Center for Catalytic Chemistry, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology.
Central 5, Higashi 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan.
kobayashi-kwihwan@aist.go.jp

A CeO_2-catalyzed method for the transformation from amides to nitriles was developed using acetonitrile as the solvent and dehydrating reagent. The transformation proceeded via a water transfer reaction between the amides and acetonitrile. We propose that the presence of oxygen defect sites in CeO_2 is important in the mechanism of this transformation. Various nitriles could be continuously synthesized from amides in excellent yields via flow operation using a catalyst column packed with CeO_2.

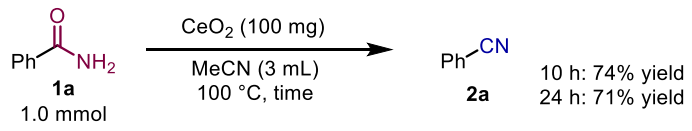
[背景]

ニトリルは、機能性化学品に含まれる重要な骨格であるだけでなく、官能基変換性に優れているため、簡便で効率的な合成法の開発が望まれている。その合成法として注目を集めているのが、安定で入手容易なアミドの脱水反応による方法である。古くから Burgess 試薬や Vilsmeier 試薬による脱水法が知られているが、不安定な脱水剤を当量以上用いる必要がある。また、バナジウムやレニウム、モリブデンを触媒とした方法もあるが、副生する水分子を反応系外に取り除くため、160℃以上の高温条件が必要となる場合が多く、温和な条件で進行する効率的な方法が望まれている。最近、パラジウムを触媒とした方法が報告され、これらの方法では溶媒兼脱水剤としてアセトニトリル(MeCN)を用い、アミドと MeCN 間で水の交換反応が進行している。しかしパラジウムは高価であるだけでなく、生成物中への残留金属が問題となる。そこで我々は安定な固体触媒で進行するアミドと MeCN の水交換を介したニトリル合成法の開発を目指した。

[結果]

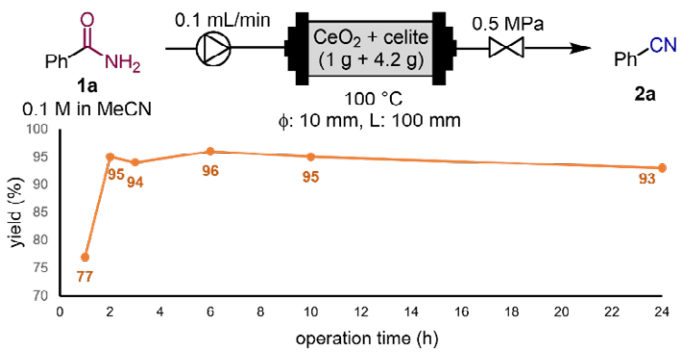
様々な条件検討の結果、酸化セリウム(CeO_2)を触媒とすることで、ベンズアミド(**1a**)と MeCN との間で水の交換反応が進行し、バッチ法で 70%程度 ベンゾニトリル(**2a**)が得られた(Scheme 1)。しかし、反応時

Scheme 1



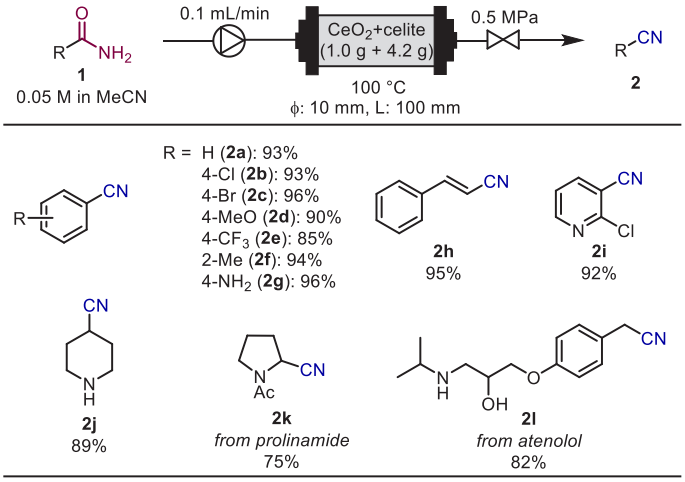
間を延長しても収率は向上しなかったため、合成手法をバッチ法から連続フロー法に変更することとした。その結果、0.1M の **1a** の MeCN 溶液を 24 時間連続して送液しても **2b** は 90%以上の収率で得られることが分かった(Figure 1)。

Figure 1



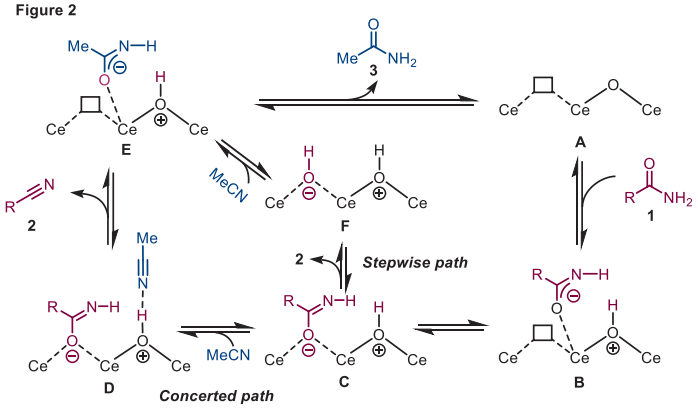
次に連続フロー法を用いたアミドの脱水反応の基質一般性を確認した(Table 1)。ベンズアミドの芳香環上に様々な置換基を導入した化合物に対しても効率良く反応は進行する(**2a–2g**)。けい皮酸アミド(**1h**)やピリジン環を持つアミド(**1i**)でも適用することができ、フリーのアミノ基を有する脂肪族アミド(**1j**)も効率良く対応するニトリル(**2h–2j**)に変換できる。さらに、プロリンアミド誘導体(**1k**)やアテノロール(**1l**)のアミド部位選択的に反応させて対応するニトリル(**2k** and **2l**)に変換できる。

Table 1



詳細は割愛するが、メカニズム検討や先行研究から、以下の反応機構を提唱している(Figure 2)。一部酸素原子が欠落している格子欠陥部位を持つ CeO_2(**A**)に、アミド(**1**)が接近し、**1** のプロトンが解離した中間体 **B** を経由して、**1** が吸着した中間体 **C** となる。**C** のブレンステッド酸部位に MeCN が配位し(**D**)、**1** と MeCN 間で水の交換反応が進行して、ニトリル(**2**)を排出しながら、中間体 **E** を経て、アセトアミド(**3**)を排出することで、**A** が再生する(Concerted path)。また、中間体 **C** から先に **1** の脱水が進行して、水が吸着した中間体 **F** を経た後に MeCN の水和反応が進行する経路(Stepwise path)もあり得るが、こちらはマイナーな経路であると考察している。

Figure 2



以上我々は、CeO_2 を触媒としたアミドからニトリルへの変換反応を開発した。従来のアミドの脱水反応に必要であった、不安定な脱水剤や、高温条件を必要とせず、MeCN を脱水剤兼溶媒とすることで温和で効率良く進行する。さらに、本法はバッチ法と比較して、フロー法で効率良く反応が進行するため、ニトリルの連続生産法としての利用が期待される。

Ref) *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1618–1622.

1P－21

フローマイクロ合成を用いた

半導体レジスト向けポリシロキサンの連続製造プロセス開発

東レ・ファインケミカル（株）機能ケミカル技術開発室
○加藤秀利, 小川龍治, 村野治男, 石野陽介, 青木智之, 石川学哉

Development of a Continuous Manufacturing Process for Polysiloxanes for Semiconductor Resists Using Flow Microreactor Synthesis.

Hidetoshi Kato*, Ryuji Ogawa, Haruo Murano, Yosuke Ishino, Tomoyuki Aoki, Michiya Ishikawa
Specialty Chemicals Technology Development Dept. Toray Fine Chemicals Co., Ltd.
1-1, Katsube 6-chome, Moriyama, Shiga, 524-0041, Japan
hidetoshi.kato.p5@mail.toray

A continuous manufacturing process for polysiloxane for use in semiconductor resists has been developed using flow microreactor synthesis. The polymerization of polysiloxane was performed in a microreactor. The resulting polymerization solution was continuously processed in a semi-automatic manner by contacting it with ion exchange resin filled in a column to remove the catalyst from the polymerization solution and replace the solvent in an evaporator. We installed this developed manufacturing process in a clean environment and obtained a resin solution of 9kg containing polysiloxane by operating it. Quantitative analysis of 24 elements revealed that all metals included as impurities in the resin solution were below 1 ppb.

スペシャリティーケミカルの製造に、フローマイクロ合成の適用が進められている。フローマイクロ合成では、運転時間の延長や並列化によって生産量を増大できるので、スケールアップに伴う収率の低下や生成物の品質の低下といった問題が起こりにくいと考えられている[1、2)]。Kesselerらは、アルコキシシランの重合をマイクロリアクターで実施することで、短時間で分子量が増大し、分散度が低いポリシロキサンが得られることを報告している[3)]。一方で、半導体向けのスペシャリティーケミカル製品は、厳しい品質管理が求められている。特に、不純物として含まれる金属は、２０元素以上について１ｐｐｂ以下であることが求められるため、生産設備の変更やスケールアップの検証に、多大な労力を必要としていた。そこで我々は、スケールアップが容易なフローマイクロ合成の特長に着目し、半導体レジスト向けポリシロキサンの連続製造プロセスを開発した。更に、ベンチスケールまでスケールアップしたので報告する。

本研究で開発したプロセスの模式図を図１に示す。アルコキシシランの重合には、一般的に酸や塩基が触媒として用いられる。本研究では、塩基触媒としてコリンを用いた[4]（図２）。触媒の除去には、イオン交換樹脂を用いた。従来バッチ法では、触媒は中和し、塩を抽出することで除去することが一般的だが、触媒をイオン交換樹脂で除去することで、連続的に製造することが可能となった。

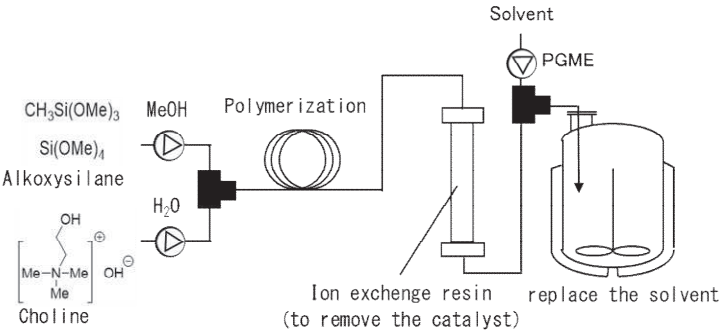


図１　開発したプロセスの模式図

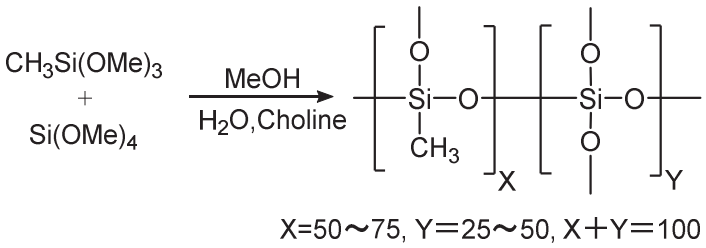


図２　反応式

すなわち、ポリシロキサンの重合は、マイクロリアクターで行った。アルコキシシランを含む溶液と触媒を含む溶液をスタティックミキサーで混合し、マイクロリアクターで重合した。マイクロリアクターを用いることで、従来数時間を要していた重合が、極めて短時間で、同等の分子量となった。得られた重合液を、カラムに充填されたイオン交換樹脂に接触させることで、重合液から触媒を除去し、プロピレングリコールモノメチルエーテル等の高沸点溶媒を加えた後、エバポレーターでメタノールなど低沸点溶媒を除去することで溶媒置換した。原料供給に用いるポンプと、エバポレーターの運転をＰＣで制御することで、連続的に、半自動運転でポリシロキサンを製造することが可能である。

表１　イオン交換樹脂再生回数と分子量

イオン交換樹脂再生回数	分子量		
	Mn	Mw	Mn/Mw
イニシャル	1160	1580	1.37
1 回目	1140	1540	1.35
2 回目	1130	1520	1.33

本研究の製造プロセスを、ベンチスケール（～ｋｇ）にスケールアップし、クリーン環境に設置した。装置を運転することでポリシロキサンを含む樹脂溶液９ｋｇを取得した。イオン交換樹脂は、触媒除去後再生し、繰り返し使用した。再生したイオン交換樹脂を用いて樹脂溶液を製造しても、分子量等品質は同等であった（表１）。更に、樹脂溶液に不純物として含まれる金属を、２４元素について定量分析したところ、すべて１ｐｐｂ以下であった。

発表では製造に用いた具体的な装置についても報告する。

参考文献

1)吉田潤一編,“フロー・マイクロ合成”, 288p. (2014) 化学同人.
2)小林修, 小野澤俊也 監訳・編著,“有機合成のためのフロー化学”, 266p.(2020)東京化学同人.
3)D.Kesseler et.al.,Macromol.Chem.Phys.210,807-813(2009).
4)特許 6256775 号.

1P- 22

リサイクルフォトリアクターの開発

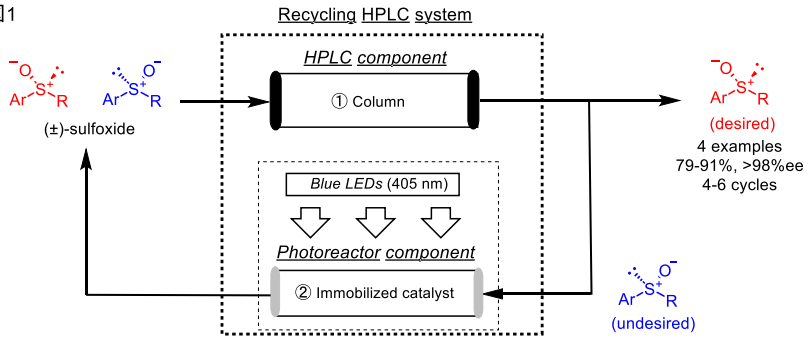
[1] 東京理科大学薬学部，[2] 武蔵野大学薬学部，[3]（株）ワイエムシィ，[4] 岩崎電気（株）
須賀真悠子[1]，斗沢紅美[1]，松田陸[1]，福島咲季[1]，中村佳代[1]，牧野宏章[2]，
黒田典孝[3]，金丸国夫[4]，小田祐司[4]，○高橋秀依[1]

Development of a recycle photoreactor

Mayuko Suga[1], Kumi Tozawa[1], Riku Matsuda[1], Saki Fukushima[1], Kayo Nakamura[1], Kosho Makino[2], Noritaka Kuroda[3], Kunio Kanemaru[4], Yuji Oda[4], Hideyo Takahashi[1]*
[1]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, [2]Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University, [3]YMC Co., Ltd., [4]IWASAKI ELECTRIC CO., LTD.
hide-tak@rs.tus.ac.jp

A recycle photoreactor utilizing the concept of deracemization, where a racemate is converted to a pure enantiomer, is developed and successfully applied in the syntheses of chiral alkyl aryl sulfoxides. The recycling system consists of rapid photoracemization using an immobilized photosensitizer and separation of the enantiomers via chiral high-performance liquid chromatography, and the desired pure chiral sulfoxides are obtained after 4–6 cycles. Similarly, the desired pure *Z*-alkene derivatives are obtained in high yields using recycle photoreactor.

図1



リサイクル HPLC の流路内に光反応装置を組み込んだリサイクルフォトリアクターを開発した。光反応装置内には光異性化反応を触媒する固相光増感剤を充填したガラスカラムが設置され、流路を基質が通過する極めて短時間に光照射を受けて高速の光異性化反応が進行する。脱ラセミ化によるキラルなスルホキシドは以下の工程によって得られる。①ラセミ体のスルホキシドをキラルカラムによって分離し、所望のエナンチオマーを得る ②所望しないエナンチオマーを流路に戻し、光照射して高速光ラセミ化する。４種のスルホキシドについて①②の工程を４～６回繰り返し、キラルなスルホキシドを収率 79～91%、光学純度 98%ee 以上で得た[1)2)]（図１）。同様に、入手容易な *E*-アルケンから、高い収率及び立体選択性で *Z*-アルケンを得ることができた。

1 Makino K., Tozawa K., Tanaka Y., Inagaki A., Tabata H., Oshitari T., Natsugari H., Takahashi H., *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 17249–17256.
2 Tozawa K., Makino K., Tanaka Y., Nakamura K., Inagaki A., Tabata H., Oshitari T., Natsugari H., Kuroda N., Kanemaru K., Oda Y., Takahashi H., *J. Org. Chem.*, **2023**, *accepted*. doi:10.1021/acs.joc.3c00265.

1P- 23

2, 2’-ビフェノール由来のリン酸触媒を用いる カルボン酸とアルコールのエステル縮合反応

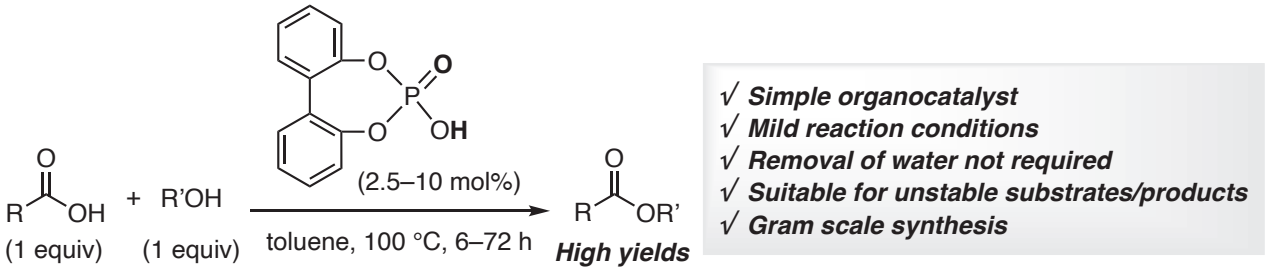
神戸薬科大学 薬学部[1]，東邦大学 薬学部[2]
○山田 健[1]，西岡 千晃[1]，三村 彩華[1]，記村 璃咲[1]，奥田 祐己[1]，坂田 健[2]，波多野 学[1]

2,2’-Biphenol-Derived Phosphoric Acid Catalyst for Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols

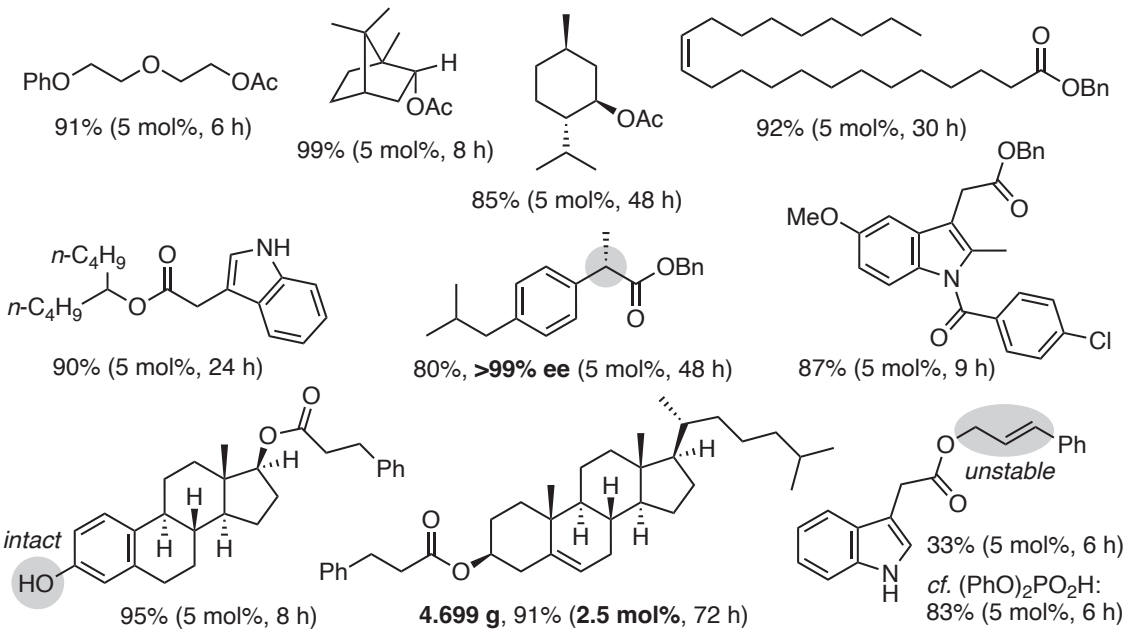
Takeshi Yamada[1]*, Chiaki Nishioka[1], Ayaka Mimura[1], Risa Kimura[1], Yuki Okuda[1], Ken Sakata[2], Manabu Hatano[1]
[1]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada, Kobe 658-8558, Japan
e-mail: tyamada@kobepharma-u.ac.jp; mhatano@kobepharma-u.ac.jp
[2]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

A dehydrative esterification from an equimolar mixture of carboxylic acids and primary and secondary alcohols in toluene at 100 °C was promoted without the removal of water by using a simple 2,2’-biphenol-derived phosphoric acid catalyst (2.5–10 mol%). A gram-scale reaction was performed successfully. To demonstrate the synthetic utility of this catalysis, pharmaceutically useful substrates and acid-sensitive substrates were successfully applied using these acid–base cooperative phosphoric acid catalysts despite their relatively weak Brønsted acidity.

カルボン酸とアルコールの脱水縮合反応は、副生成物が水のみであるため、最も単純でクリーンなエステル合成法である。特にグリーンケミストリーの観点から、化学量論量の縮合剤を使用しないエステルの触媒的合成法が好ましいが、依然としてしばしばカルボン酸かアルコールのどちらか一方を過剰量用いる必要がある。産学界ではこの問題を克服するために、エステル縮合反応に有効な様々な実用的な Lewis 酸および Brønsted 酸触媒が絶えず開発されている。こうした背景のもと、我々は汎用性が高く、弱酸性を有するリン酸 H_3PO_4 およびそのモノエステル、ジエステルの触媒としての利用に着目した。リン酸系触媒は、P-OH 部位および P=O 部位を介して酸塩基協奏触媒として機能することが知られており、関連する研究として酸無水物によるアルコールの H_3PO_4 触媒によるアシル化反応を報告済みである[1]。今回の研究では、単純な 2,2’-ビフェノール由来のリン酸ジエステル触媒が、穏やかな反応条件下で水を除去することなく等モル量のカルボン酸とアルコールによるエステル縮合に効果的であることを見出した。



触媒探索の結果、各種無機リン酸触媒は溶解性などの問題があり、引き続き改善の余地を残した一方で、フェノール由来のリン酸ジエステル$(PhO)_2P(=O)OH$は比較的高い触媒活性を示した。さらに、表記の 2,2'-ビフェノール由来のリン酸ジエステルはより効果的だった。もちろん *p*-トルエンスルホン酸などの強酸触媒はエステル縮合反応を促進するが、基質や生成物が分解し、収率が低下することがある。一方、本触媒はリン酸基に酸塩基協奏機能を有することから、比較的低い酸性度であるにも関わらず 100 ℃程度の加熱条件下で十分な触媒活性を発揮することがわかった。5 mol%の本触媒存在下、モル比 1:1 の原料を用いて様々なエステル合成を検討した。その結果、反応で生じる水を特に除去することなく対応するエステル生成物が高収率で得られた。触媒活性が穏やかであるため、第３級アルコールへの適用は難しいものの、フェノール部位は全くエステル化されず、第１級および第２級アルコール部位の選択的エステル化が可能である。また弱酸触媒ゆえ、光学純度を損なわずにイブプロフェンエステルを合成できた(>99% ee)。触媒量を低減しつつグラムスケールでの反応も達成できたほか、高熱や強酸に不安定なエステル合成も実現した。発表では各種触媒の酸性度(pK_a)の理論計算化学(DFT)による検証を行い、触媒活性の相関について考察する [2]。



参考文献

(1) Hayashi, H.; Yasukochi, S.; Sakamoto, T.; Hatano, M.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5197.

(2) Manuscript to be submitted.

1P- 24

塩化亜鉛触媒と Grignard 反応剤を用いる 芳香族ニトリルへのアルキル付加反応

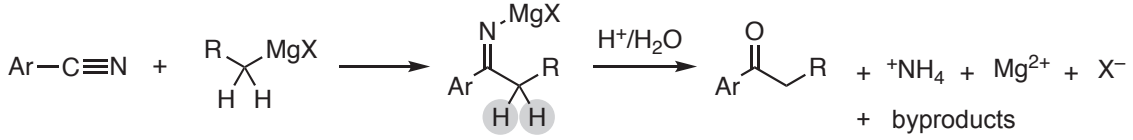
神戸薬科大学 薬学部[1]，東邦大学 薬学部[2]
○平田 翼[1]，桑野 葵咲[1]，飛鳥居 里穂[1]，永吉 絢子[1]，星原 遥花[1]，山田 健[1]，
梅澤 美帆[2]，椿 紗穂里[2]，吉川 武司[2]，坂田 健[2]，波多野 学[1]

$ZnCl_2$-Catalyzed Grignard Addition Reaction of Aromatic Nitriles

Tsubasa Hirata[1]*, Kisara Kuwano[1], Riho Asukai[1], Ayako Nagayoshi[1], Haruka Hoshihara[1], Miho Umezawa[2], Sahori Tsubaki[2], Takeshi Yoshikawa[2], Ken Sakata[2], Takeshi Yamada[1], Manabu Hatano[1]
[1]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada, Kobe 658-8558, Japan
e-mail: thirata@kobepharma-u.ac.jp; mhatano@kobepharma-u.ac.jp
[2]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

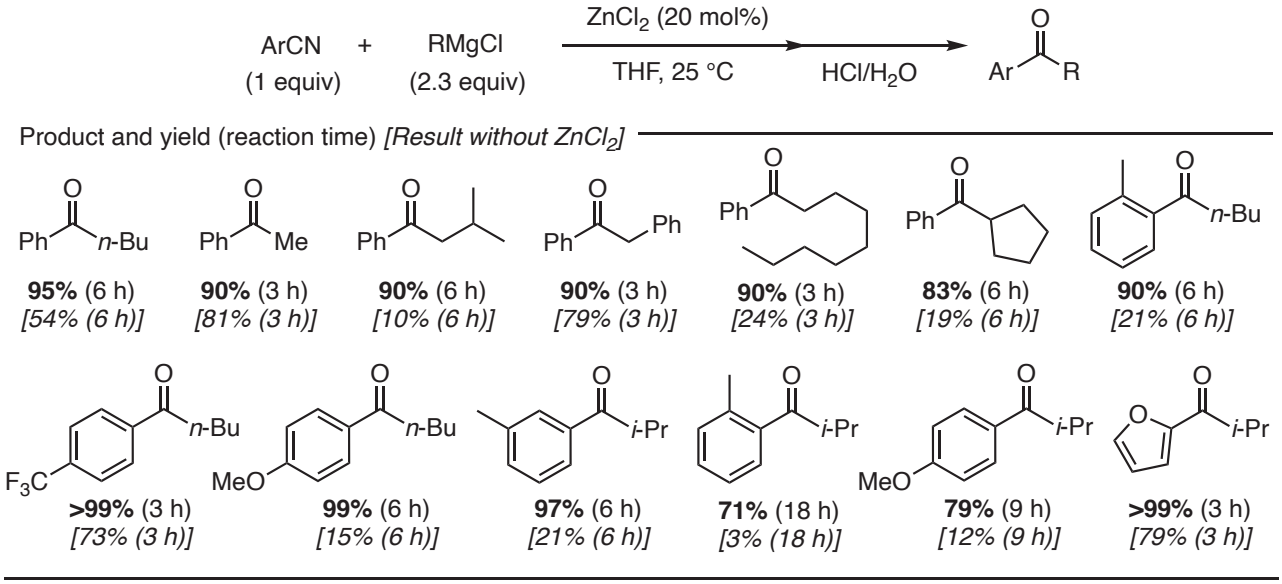
In the alkyl addition reaction of aromatic nitriles using Grignard reagents, ketones are generated. However, the addition reaction often does not proceed efficiently. In this study, we improved the reaction by using zinc(II)ates, which were derived from Grignard reagents and zinc(II) chloride catalyst. As a result, we could obtain the corresponding products in good yields under the mild reaction conditions. In the presentation, the reaction mechanism using computational calculations will also be considered.

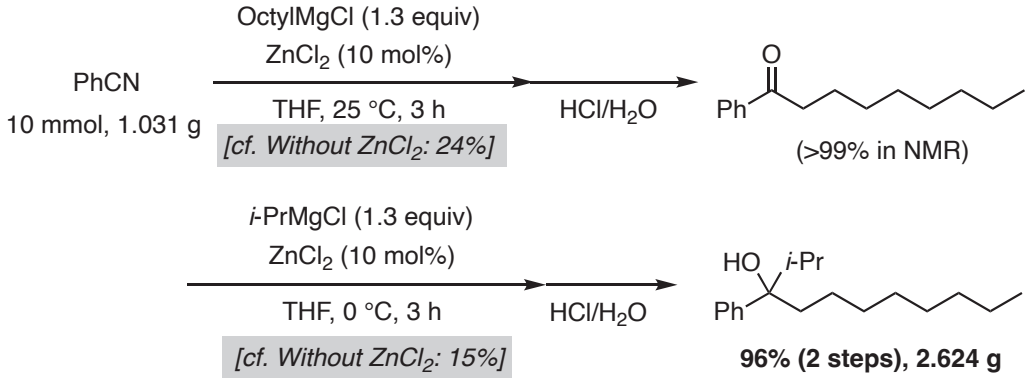
Grignard 反応剤を用いる芳香族ニトリルへのアルキル付加反応は、塩酸等で処理することによりケトン(アルキルフェノン類)が生成する。しかし実際には Grignard 反応剤の求核性が低いため、芳香族ニトリルへの付加反応そのものが効率良く進行せず、未反応の原料が多く回収される。一方で、反応時間を延ばしても、Grignard 反応剤の塩基性が比較的強いため、アルキル付加した部位に由来するα水素を有するイミン中間体が、残存する Grignard 反応剤による脱プロトン化などを受け、予期せぬ複数の副生成物を生じて収率が低下する。こうした問題を防ぐ一つの手段は、対応するアルキルリチウムを極低温で作用させ、副生成物を生じる間もなく短時間で反応を完結させる方法である。しかし、Grignard 反応剤に比べるとアルキルリチウム反応剤は調製に危険を伴うほか、生じるアルキルリチウム種が化学的に不安定であることが多い。こうした理由から、Grignard 反応剤は百



種を優に超える市販品があるのに対し、アルキルリチウム反応剤はわずか数種類に限られている。種類が豊富なアルキル源となりうる Grignard 反応剤を用いる芳香族ニトリルへのアルキル付加反応を促進させるには、塩基性をなるべく増大させずに求核性を増大させる必要がある。こうした背景のもと、塩化亜鉛($ZnCl_2$)と Grignard 反応剤(RMgX)に由来する亜鉛アート錯体 $[R_3Zn]^-[MgX]^+$ を用いて[1]、本反応を改善することを目的とした。

検討の結果、亜鉛アート錯体を用いると様々な芳香族ニトリルに対して温和な反応条件(THF 溶媒、室温)で対応する生成物を収率良く得ることに成功した。興味深いことに、化学量論量の亜鉛アート錯体を用いた場合よりも、触媒量の塩化亜鉛を用いた場合の方が反応が円滑に進行した。また、1 グラムスケールのベンゾニトリルに対して本法にてオクチル付加を行った後、引き続き得られたケトンに対して塩化亜鉛触媒存在下でイソプロピル付加を行うことで、対応する第３級アルコールを 96%収率で得ることができた。発表では、理論計算化学(DFT)を用いた反応機構も考察する。





参考文献

(1) (a) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998. (b) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *Synlett* **2010**, *2010*, 321. (c) Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008.

1P- 25

ジアゾ化合物を用いない触媒的カルベン発生法の開発

[1] 理研 CSRS, [2] 岡山大院自然
○浅子壮美 [1,2]，バナジー ソンスブラ [1]，石原聖奈 [2]，平田佳也 [2]，小橋空明 [2]，小林嵩史 [1,2]，
髙井和彦 [2]，イリエシュ ラウレアン [1]

Diazo-Free Catalytic Generation of Carbenes

Sobi Asako[1,2]*, Somsuvra Banerjee[1], Seina Ishihara[2], Keiya Hirata[2], Takaaki Kobashi[2],
Takafumi Kobayashi[1,2], Kazuhiko Takai[2], Laurean Ilies[1]
[1]RIKEN Center for Sustainable Resource Science, [2]Okayama University
[1]2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan, [2]3-1-1 Tsushimanaka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan
sobi.asako@riken.jp, ktakai@cc.okayama-u.ac.jp, laurean.ilies@riken.jp

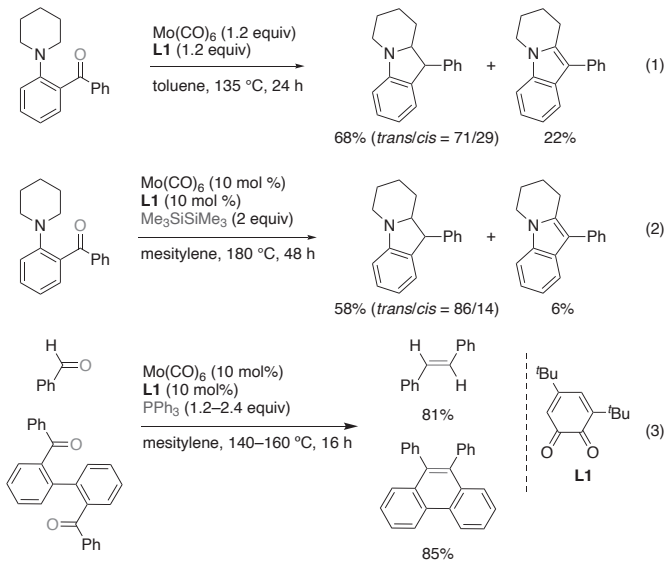
Despite the widespread use of diazo compounds as convenient precursors of carbene species in organic synthesis, their inherent explosive and toxic nature often limits synthetic applications resulting in much attention to the identification of stable and safe surrogates. We found that the molybdenum species easily prepared from commercially available and easy-to-handle Mo(0) complex and quinone enables the use of carbonyl compounds and cyclopropanes as unconventional stable carbene precursors through deoxygenation and retro-cyclopropanation, respectively.

ジアゾ化合物は、光、熱、金属との相互作用により容易に窒素分子を放出することから、有機合成における有用なカルベン前駆体の一つである。しかしながら、ジアゾ化合物のもつ潜在的な爆発性や毒性に対する懸念から安定な化合物をジアゾ代替とする反応の開発が望まれている。そのような反応は、必然的に結合エネルギーの大きい安定な結合の二重切断を経由する必要があるため困難であり、報告例はあまりない。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新しい物質変換システム構築を目指している。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しい物質変換法を開発した。興味深いことに、一見して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。

1. カルボニル化合物の脱酸素反応 [1–4)]

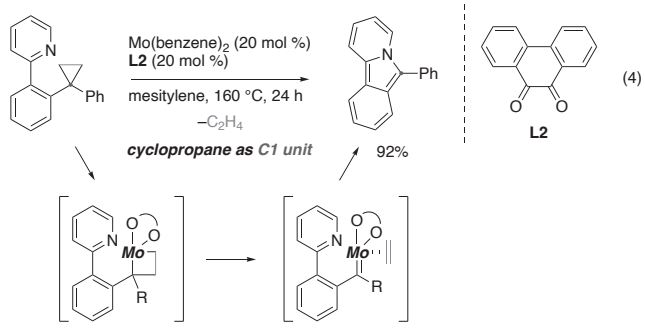
空気中でも安定で扱いやすい市販の $Mo(CO)_6$ などの 0 価モリブデン前駆体とオルトキノンから調製される Mo(II)活性種を用いると、近傍に反応点をもつカルボニル化合物の C=O 二重結合切断を経る脱酸素環化反応が進行することを見出した。例えば、2-ピペリジニルベンゾフェノンに対して $Mo(CO)_6$ と 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone (**L1**)からなら活性種を作用させると、カルボニル炭素が

C(sp^3)–H 結合へ形式的に挿入したインドリンが得られる(式 1)。グラムスケール反応も可能である。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(sp^2)–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。いずれの反応も、R_3SiSiR_3 や PR_3 などを脱酸素還元剤として用いると触媒的に進行する(式 2)。さらに、同触媒をカルボニル化合物の脱酸素を経る分子間オレフィン合成および分子内芳香環構築反応(Tyrlik–Mukaiyama–McMurry 反応)へ展開できることを見出した(式 3)。我々の初報を受け、Mo(0)/キノン触媒系は脱酸素シクロプロパン化やヘテロサイクル合成へも展開されており [6]、カルボニル化合物をジアゾ代替として利用する合成手法の今後のさらなる発展が期待される。



2. 逆シクロプロパン化反応 [7]

同じ Mo(0)/キノン触媒を用いると、ピリジル基を近傍にもつシクロプロパンから脱エチレンを伴う逆シクロプロパン化が進行し、ピリドイソインドールが得られることを見出した(式 4)。DFT 計算により、C–C 結合が順次切断され、カルベン種が生成する機構が示唆された。合成化学においてシクロプロパンは一般に 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が可能となる。



参考文献

1) Asako, S.; Ishihara, S.; Hirata, K.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9832.

2) Asako, S.; Kobayashi, T.; Ishihara, S.; Takai, K. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 753.

3) Banerjee, S.; Kobayashi, T.; Takai, K.; Asako, S.; Ilies, L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7242.

4) Asako, S.; Ilies, L. *Chem. Lett*. **2020**, *49*, 1386.

5) Krogsgaard-Larsen, N.; Begtrup, M.; Herth, M. M.; Kehler, J. *Synthesis* **2010**, 4287; Mahoney, S. J.; Fillion, E. *Chem. Eur. J*. **2012**, *18*, 68.

6) Cao, L.-Y.; Luo, J.-N.; Yao, J.-S.; Wang, D.-K.; Dong, Y.-Q.; Zheng, C.; Zhuo, C.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15254.; Dong, Y.-Q.; Wang, K.; Zhuo, C.-X. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11428.

7) Asako, S.; Kobashi, T.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15425.

1P- 26

マイクロフローリアクターを用いた テトラヒドロピラン誘導体の鍵中間体の大量合成

九大院理
○梅野圭太郎，山口寛史，勅使川原樹弥，保野陽子，大石 徹

Large Scale Synthesis of Key Intermediates of Tetrahydropyran Derivatives under Flow Conditions

Keitaro Umeno*, Hiroshi Yamaguchi, Tatsuya Teshigawara, Yoko Yasuno, Tohru Oishi
Faculty and Graduate School of Science, Kyushu University
744, Motooka, Nishi-ku, Fukuoka, 819-0395, Japan
oishi@chem.kyushu-univ.jp

Tetrahydropyran (THP) derivatives are important building blocks for synthesizing ladder-shaped polyethers such as maitotoxin (MTX). In general, multi-step synthesis requires the supply of starting materials in large quantity. However, it was difficult to carry out the large scale synthesis in the laboratory under batch conditions due to the limitations of equipment. In recent years, the problems have overcome by using microflow reactors. In this study, the microflow conditions was applied to the synthesis of key intermediates of THP derivatives.

マイトトキシン（MTX，図 1）は渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離された天然物であり，これまでに報告されている梯子状ポリエーテルの中で最大の分子量（MW 3422）を有する。当研究室では，部分構造の化学合成に基づいた構造活性相関研究を行っており，2022 年に MTX の約 1/3 の分子量に相当する WXYZA'B'C'D'E'F'環部（MW 1140）の合成を最長直線工程数 53 段階，総工程数 104 段階で達成した[1]。このように工程数が 100 段階を超えるような多段階合成において，合成初期段階の合成中間体を大量に供給することは重要な課題である。2-デオキシ-D-リボースから合成できるテトラヒドロピラン（THP）誘導体 **1a, 1b, 1c**（図 2）は[2,3]，それぞれ MTX の W 環と Z 環と E'環，U 環，および I 環と F 環に相当するため，これらのビルディングブロックを大量に供給する必要がある。一般的な実験室では，使用できる反応容器や冷却器の大きさに制限があることから，一度に大量スケールで合成を行うことに困難を伴う場合がある。また，反応性の高い有機金属試薬を大量に用いた場合，クエンチの際に大量の反応熱が発生する危険性もある。これらの問題を解決する手法として近年マイクロフローリアクターが注目されている。

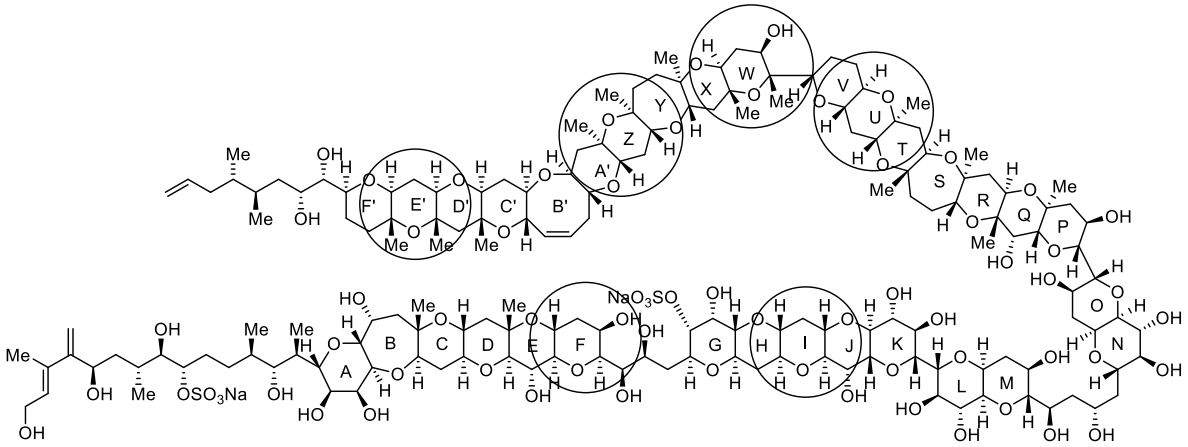


図 1. マイトトキシン（MTX）の構造

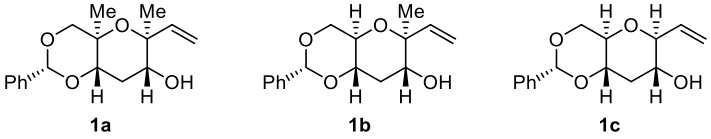
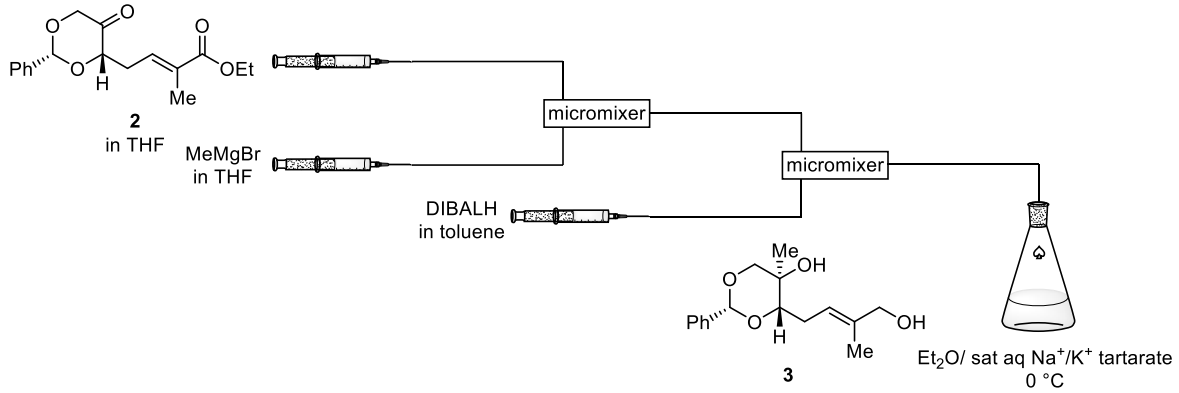


図 2. テトラヒドロピラン（THP）誘導体

本研究では，THP 誘導体の鍵中間体の合成においてマイクロフローリアクターを用いる大量合成法を確立した（スキーム 1)。すなわちケトン **2** の THF 溶液と MeMgBr の THF 溶液を，シリンジポンプを用いて 1 段目のマイクロミキサーに送液することでジアステレオ選択的なメチル化を行い，さらに流出液と DIBALH のトルエン溶液を 2 段目のマイクロミキサーに送液することでエステル部分の還元を連続的に行い，**1a** の鍵中間体 **3** を合成した。本研究で開発した手法により 80 g スケールでの合成が可能となった。さらに **1b** および **1c** の鍵中間体のフロー合成を行った。



スキーム 1. 連続フロー反応による鍵中間体の大量合成

参考文献

1. K. Umeno, H. Onoue, K. Konoki, K. Torikai, Y. Yasuno, M. Satake, T. Oishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 325.
2. K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C.-K Hwang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4517.
3. T. Nakashima, T. Baba, H. Onoue, W. Yamashita, K. Torikai, *Synthesis* **2013**, *45*, 2417.

1P- 27

キラルリン酸を用いたトリフルオロメチル基を有するケトイミンに対する複素環化合物のエナンチオ選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応

学習院大理
○成田千裕, 須田悠介, 内倉達裕, 秋山隆彦

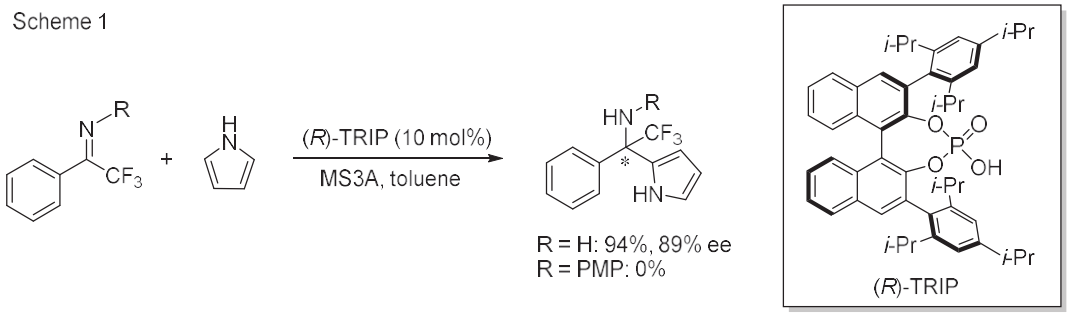
Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Heterocyclic Compounds and Trifluoromethyl Ketimines Using Chiral Phosphoric Acid

Chihiro Narita*, Yusuke Suda, Tatsuhiro Uchikura, Takahiko Akiyama
Department of chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
5-1, Mejiro 1-chome, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

Because optically active α-trifluoromethylated amines are found in biologically active compounds, development of efficient method for the synthesis of α-trifluoromethylated amines is desired. We already reported highly enantioselective Friedel-Crafts alkylation reaction of pyrrole with *N*-H trifluoromethyl ketimines catalyzed by chiral phosphoric acid. We studied Friedel-Crafts alkylation reactions of *N*-aryl trifluoromethyl ketimines with pyrrole and have found that electronic effect of *N*-substituent played an important role on the reactivity.

アミンのα位に不斉炭素を有する光学活性アミン類は、多くの医薬品や農薬などの有機化合物に含まれており、特にα位にトリフルオロメチル基が置換した光学活性アミン類の中には高い生理活性をもつものが存在することから、その合成法の開発は有機合成化学において重要な課題の一つである。当研究室では、窒素上無置換のトリフルオロメチルケトイミンに対するピロールのFriedel-Craftsアルキル化反応がキラルリン酸(*R*)-TRIPにより効率よく進行し、対応する付加体が良好な収率かつ高い光学純度で得られることが見出されている(Scheme 1)[1]。また、窒素上が *p*-メトキシフェニル基で置換されたケトイミンとの反応では反応が進行しないことが明らかとなっている。本研究では、トリフルオロメチルケトイミンの窒素上のアリール基の置換基効果について詳細な検討を行った。

Scheme 1



(*R*)-TRIP 存在下、窒素上に種々の置換基を有するケトイミン **1**、およびピロール **2** の反応を検討した。その結果、窒素上が *p*-ニトロフェニル基や 3,5-ビストリフルオロメチル基のような電子求引性基が置換したケトイミンでは定量的かつ高い光学純度で目的の付加体が得られ、フェニル基や *p*-メトキシフェニル基が置換したケトイミンに対する反応はほとんど進行しなかった(Table 1)。

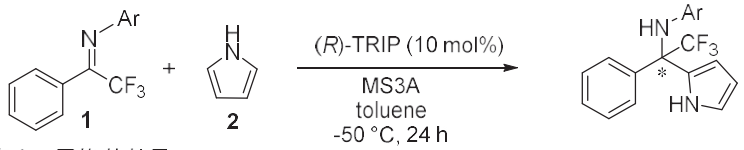
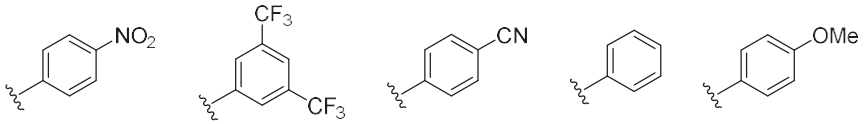


Table 1. 窒素上の置換基効果



quant, 99% ee　94%, 97% ee　88%, 99% ee　<5%　0%

p-ニトロフェニル基の置換したトリフルオロメチルケトイミンは高い反応性を示したことから、種々のアリール置換基を有するトリフルオロメチルケトイミンとピロール及びインドールとの反応を検討した結果、幅広い基質において高い光学純度で対応する付加体が得られた(Table 2)。

Table 2. 窒素上に*p*-ニトロフェニル基が置換したケトイミンとの反応

3a: quant, 99% ee　**3b**: 71%, 98% ee　**3c**: 98%, >99% ee　**3d**: 71%, >99% ee
4a: 89%, 96% ee　**4b**: 96%, 94% ee　**4c**: 70%, 96% ee　**4d**: 71%, 95% ee

本反応で得られた付加体の絶対立体配置を決定するため既知化合物から誘導化を行ったところ、ピロール付加体は *R* 体、インドール付加体は *S* 体であることが明らかとなった。また、ピロールとケトイミンの反応において、*N*-H イミンと *N*-Ar イミンで面選択性が逆転した(Table 3)。

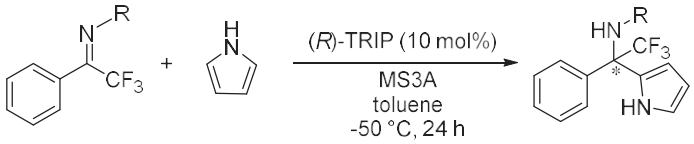
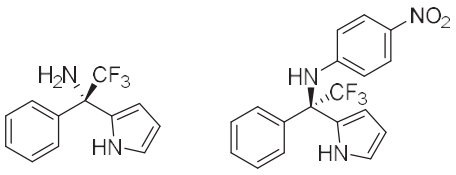


Table 3. 本反応で得られる付加体の絶対立体配置の比較



94%, 89% ee
*S*体[1)]

quant, 99% ee
*R*体

1) a) Miyagawa, M.; Yoshida, M.; Kiyota, Y.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5677-5681. b) Uchikura, T.; Suzuki, R.; Suda, Y; Akiyama, T. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 4784-4787. c) Uchikura, T.; Aruga, K.; Suzuki, R.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2022**, *24,* 4699-4703.

1P- 28

キラルリン酸を用いた芳香族求電子置換反応による軸不斉 *N*-アリールピロールの合成

学習院大理
○大作宇宙, 内倉達裕, 秋山隆彦

Synthesis of Axially Chiral *N*-Arylpyrroles by Electrophilic Aromatic Substitution Reaction Using Chiral Phosphoric Acid

Sora Osaku*, Tatsuhiro Uchikura, Takahiko Akiyama
Department Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

Axially chiral *N*-arylpyrroles are often found in biologically active substances, chiral catalysts, and chiral ligands. Therefore, their synthesis has become one of the most important research fields in synthetic organic chemistry, and has been actively investigated in recent years. In this study, we have developed an enantioselective synthesis of axially chiral *N*-arylpyrroles by electrophilic aromatic substitution reaction for achiral *N*-arylpyrroles using chiral phosphoric acid. Upon treatment of achiral *N*-arylpyrroles with diisopropyl azodicarboxylate as an electrophile in the presence of chiral phosphoric acid, the desired axially chiral *N*-arylpyrroles were obtained in up to 97% yield with 95% ee.

軸不斉ビアリール化合物は不斉触媒や不斉配位子等に多く存在し、その合成法の開発は有機合成化学において最も重要な研究分野の一つである。特にビフェニル骨格の軸不斉化合物は数多くの報告例があり、キラルリン酸や BINAP などがある(**Figure 1**)。しかし、軸不斉 *N*-アリールピロールは合成例が限られており、その合成法の開発は、活発に研究が進められている。

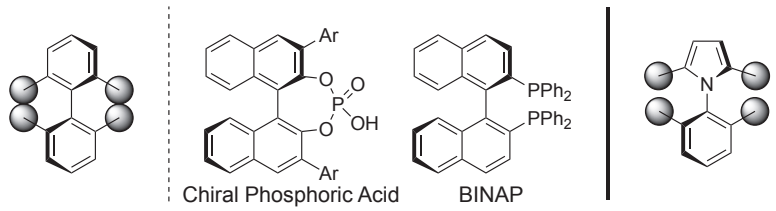


Figure 1: Axially chiral biaryl compounds

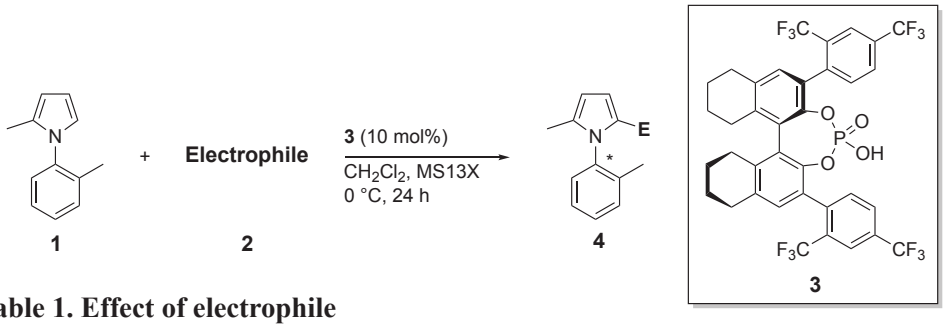
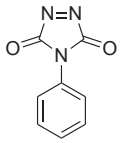
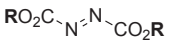


Table 1. Effect of electrophile



58%, 10% ee



R=Et: 75%, 74% ee
R=^{i}Pr: 98%, 91% ee
R=^{t}Bu: 33%, 81% ee
R=Bn: 46%, 25% ee

求電子剤の検討をした(**Table 1**)。4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンを求電子剤とした際は、中程度の収率で目的の置換体は得られたが、低い不斉収率であった。続いて、アゾジエステル誘導体を種々検討したところ、アゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いた際に良好な収率、光学純度で軸不斉 *N*-アリールピロールが得られた。

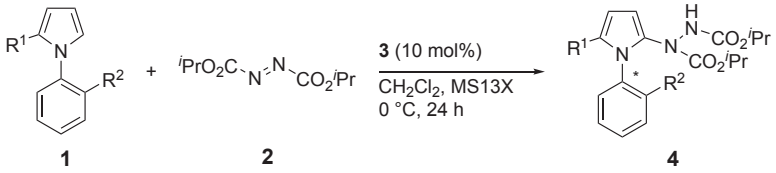
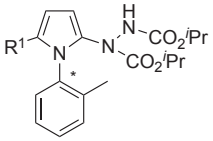
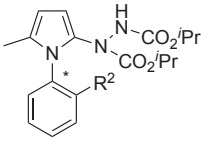


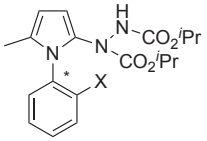
Table 2. Substrate scope



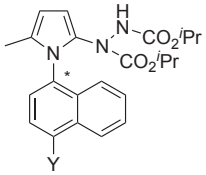
4a: R^1=Et, 61%, 79% ee
4b: R^1=Ph, 51%, 91% ee



4c: R^2=Me, 98%, 91% ee
4d: R^2=^{i}Pr, 67%, 89% ee
4e: R^2=CF_3, 69%, 89% ee



4f: X=Cl, 83%, 87% ee
4g: X=Br, 75%, 85% ee
4g: X=I, 55%, 95% ee



4h: Y=H, 82%, 85% ee
4i: Y=Br, 76%, 89% ee

ピロール上 2 位の置換基やベンゼン環、ナフタレン上の置換基を検討し、基質一般性を調べた(**Table 2**)。R^1 がアルキル基やアリール基の基質において中程度から良好な光学純度で軸不斉 *N*-アリールピロール **4** が得られた。また、R^2 はアルキル基などの電子供与基、トリフルオロメチル基やハロゲンなどの電子求引基が置換した基質において良好な光学純度で軸不斉 *N*-アリールピロールが得られ、本反応における電子的影響が小さいことがわかった。さらにナフタレン誘導体においても良好な光学純度で軸不斉 *N*-アリールピロールが得られた。

このように我々は、キラルリン酸を用いた軸不斉 *N*-アリールピロールのエナンチオ選択的合成を達成した。ポスター発表ではその他の条件検討などについてより詳しく説明する。

< Reference >

1. Lassaletta, J. et al. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104442.

1P- 29

自動化フロー反応装置とインライン近赤外分光を用いたアミド化の速度解析

産業技術総合研究所
○竹林良浩, 片岡祥, 陶究

Kinetic Analysis of Amidation Using Automated Flow Reactor and Inline Near-Infrared Spectroscopy

Yoshihiro Takebayashi*, Sho Kataoka, Kiwamu Sue
AIST, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan
y-takebayashi@aist.go.jp

An automated flow reactor combined with an in-line near-infrared spectroscopy was constructed and was applied to the kinetic analysis of amidation of aniline with acetic, propionic, and butyric anhydrides in acetone. Monitoring of the N-H and O-H stretching overtone bands in the absorption spectra showed that the reactions completed in 150 s at 50°C and that the reaction rate decreased in the order of acetic >> propionic > butyric anhydride.

フロー型の反応装置は、バッチ型の反応装置と比べて、溶液の高速混合や反応時間・反応温度の精密制御が可能である。また、ポンプの流量などを PC からプログラム制御することにより自動化が容易である。さらに、反応条件を変えつつインライン分析により多数のデータを収集することで、反応速度解析や条件最適化を効率的に進められる。我々はこれまで、上記の特性を利用した自動化フロー反応装置を作成し、紫外可視吸収法によるインライン分光分析と組み合わせることにより、酢酸 *p*-ニトロフェニルの加水分解の速度解析に適用してきた[1]。しかし、紫外可視領域に特徴的な吸収を持たない反応系の解析は困難であった。本研究では、より一般的な反応系に適用するために近赤外分光法を導入し、アミド化反応の速度解析を試みた。

図 1a に示すアニリンと酸無水物(R = Me, Et, Pr)からのアミド合成を対象とした。フロー反応装置の構成を図 1b に示す。アニリンのアセトン溶液(濃度 1.0 M)と酸無水物のアセトン溶液(2.0 M)を、それぞれ HPLC ポンプ(Jasco PU-2080i) A, B を用いて所定の流量で送液した。また、ポンプ C からは純アセトンを送液して洗浄や希釈ができるようにした。各溶液を予熱管で昇温した後に、内径 0.33 mm の T 字ミキサー(Swagelok SS-1F0-3GC)を用いて流量比 1:1 で混合して反応を開始させた。予熱管と反応管には、内径 0.5 mm のステンレス管を用いた。反応管の長さは 5.5 m で、内容積は 1.09 mL であった。反応温度は恒温水槽(ASONE TR-1α)で 50°C に制御した。反応管の直後に二重管式の冷却管を設置し、溶液を 20°C まで急冷して反応を停止させた。冷却後の溶液を光路長 10 mm の流通式光学セルに導入し、小型近赤外分光器(Spectral Engines NIRONE S1.7)で吸収スペクトルを測定した。流路の出口には背圧弁(IDEX P-786; 5.2 bar)を設置して加圧し、溶媒の気化を防止した。

自作の LabVIEW プログラムを用いて、図 1c のように各ポンプの流量を自動スケジュール制御することで反応時間（＝反応管内の滞留時間）を変化させつつスペクトルを収集した。

無水酪酸(R= Pr)との反応における近赤外スペクトルの時間変化を図 2a に示す。近赤外領域には分子内振動の倍音や結合音に由来する吸収が現れる。1380 nm の C-H 伸縮・変角の結合音バンドの強度は反応時間に依存しないのに対し、1500 nm のアニリンの N-H 伸縮倍音バンドの強度が減少し、代わって 1535 nm の等吸収点より長波長側では生成するカルボン酸に由来する O-H 伸縮倍音バンドの強度が増加した。このスペクトル変化を主成分分析すると、第 1 主成分のみ(寄与率 99.4%)でほぼ説明できた。対応する主成分のスコアを 0〜1 になるように規格化して得られるアニリンの残存率の時間変化を図 2b に示す。R = Pr では 150 s 以内で反応が完了し、R を変えると Pr < Et << Me の順に反応速度が大きくなることが示された。

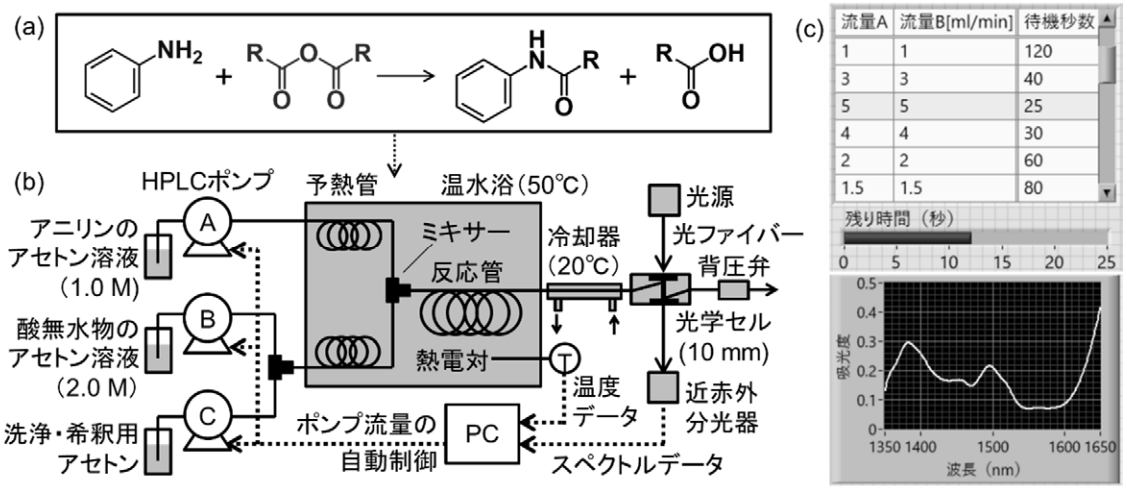


図 1 (a) アニリンと酸無水物からのアミド合成 (R = Me, Et, Pr), (b) 自動化フロー反応装置の構成、(c) ポンプ流量のスケジュール制御とスペクトル表示のフロントパネル

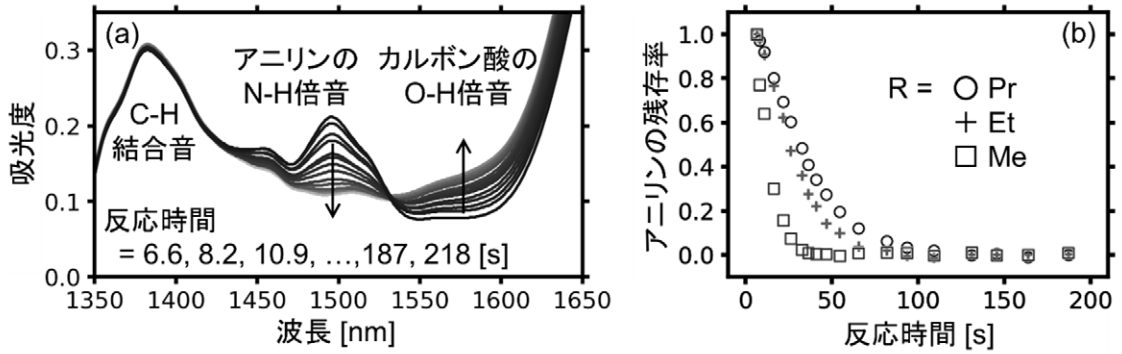


図 2 (a) 近赤外スペクトルの時間変化（R = Pr）、(b) アニリンの残存率の時間変化に対するアルキル基の違いの影響

謝辞：この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務(JPNP19004)の結果得られたものです。

[1] 竹林, 陶, 君島, 船造, 日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム, 1P-02 (2022).

1P- 30

過渡流量法を用いたフロー反応の効率的速度解析

産業技術総合研究所
○竹林 良浩，片岡 祥，陶 究

Efficient Kinetic Analysis of Flow Reaction Using Transient Flowrate Method

Yoshihiro Takebayashi*, Sho Kataoka, Kiwamu Sue
AIST, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan
y-takebayashi@aist.go.jp

Transient flowrate method was applied to the kinetic analysis of the base-catalyzed hydrolysis of *p*-nitrophenyl acetate in water using an automated flow reactor. An exponential decrease in the flowrate with time and an in-line and real-time UV-visible spectroscopic measurement of the product absorbance provided continuous kinetic data in much shorter experimental time than that by a traditional steady flowrate method.

フロー反応装置における反応時間（＝反応部の滞留時間）τ [min]は、反応部の内容積をV [mL]、溶液の流量をU [mL/min]とすると、$\tau = V/U$で求められる。そのため、反応速度を解析する場合は通常、流量Uを数通り～数十通りに変えて滞留時間τを変化させ、流出液を分析して各滞留時間での収率を測定する。しかしこの方法では、滞留時間が離散的にしか得られない。また、流量を変えてから流出液が定常状態になるまでに、十分な待ち時間（通常は滞留時間の 3 倍）が必要である。

上記の方法（定常流量法）がもつ問題を解決するため、流量をある関数$U(t)$にしたがって連続的に時間変化させることを考える。すると、流出液の滞留時間$\tau(t)$も対応して連続的に時間変化するため、その流出液をリアルタイムで分析できれば、連続的な速度解析データが得られる。こうした手法を過渡流量法という。本研究では、流量を指数関数的に減少させつつ、流出液を紫外可視分光法でインライン分析することにより、効率的に速度解析データが得られることを検証した。

モデル反応として、図 1a に示す酢酸 *p*-ニトロフェニルエステルのアルカリ触媒による加水分解を対象とした。生成するニトロフェノールイオンが 400 nm 付近に光吸収ピークを持つことを利用して、反応を追跡した。フロー反応装置の構成を図 1b に示す。エステル水溶液と NaOH 水溶液を、HPLC ポンプ(Jasco PU-2080i)を用いて 1:1 の流量比で送液し、予熱管を通した後に内径 0.33 mm の T 字ミキサー(Swagelok SS-1F0-3GC)で混合して反応を開始させた。混合後のエステルの濃度は 0.05 mM、NaOH の濃度は 5.0 mM となるようにした。予熱管と反応管には、外径 1/16 インチ、内径 0.5 mm のステンレス管を使用し、恒温水槽(ASONE TR-1α)に入れ 25°C に制御した。反応部の内容積Vは 0.58 mL であった。反応管を出た溶液を光路長 10 mm の流通式光学セルに導入し、光ファイバー式のマルチチャンネル分光器(Ocean Insight FLAME)で吸収スペクトルを 1 秒間隔で測定した。流路出口には背圧弁(IDEX P-761; 2.8 bar)を設置して系内を加圧した。

自作の LabVIEW プログラムを用いて、図 2a のように、溶液の流量Uを時刻tに対して指数関数的に減少させた。このとき、滞留時間τは図 2b のように徐々に長くなると計算できる。その間の吸収スペクトルの変化を図 2c に示す。反応物に由来する 270 nm のピークの吸光度が減少し、代わって生成物に由来する 400 nm のピークの吸光度が増加した。生成物ピークの吸光度の時間変化を図 2d に示す。図 2b と 2d を組み合わせると、滞留時間と生成物ピークの吸光度の関係が図 2e 中の実線のように得られる。比較として、定常流量法を用いて流量を 11 通り(10.0, 5.0, 3.0, 2.0, 1.4, 1.0, 0.7, 0.5, 0.4, 0.3, 0.24 mL/min)に変化させたときの結果もプロットした。定常流量法では 11 点のデータを得るのに待ち時間を含めて 30 分を要したのに対し、過渡流量法では 10 分間で 600 点のデータを連続的に得ることができ、擬一次速度定数を $k = 0.0488 \pm 0.0001\ \mathrm{s^{-1}}$ と求めることができた。当日は、他の関数を用いた場合との比較も紹介する。

謝辞：この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務(JPNP19004)の結果得られたものです。

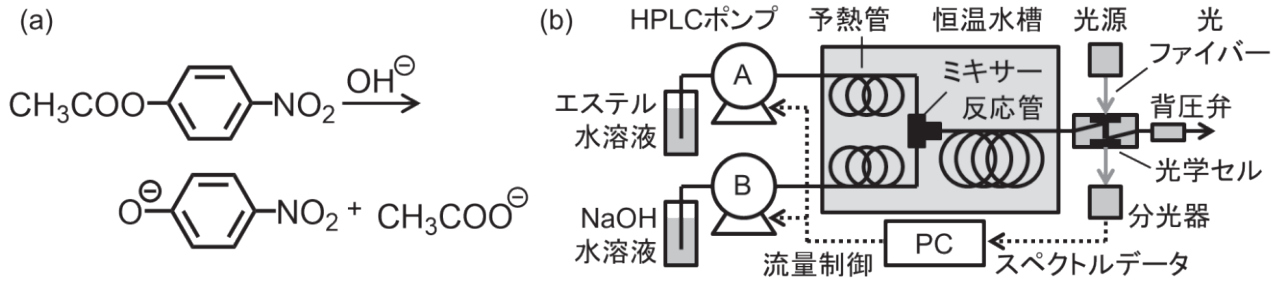


図 1　(a) 酢酸 *p*-ニトロフェニルエステルのアルカリ加水分解、(b) 自動化フロー反応装置の構成

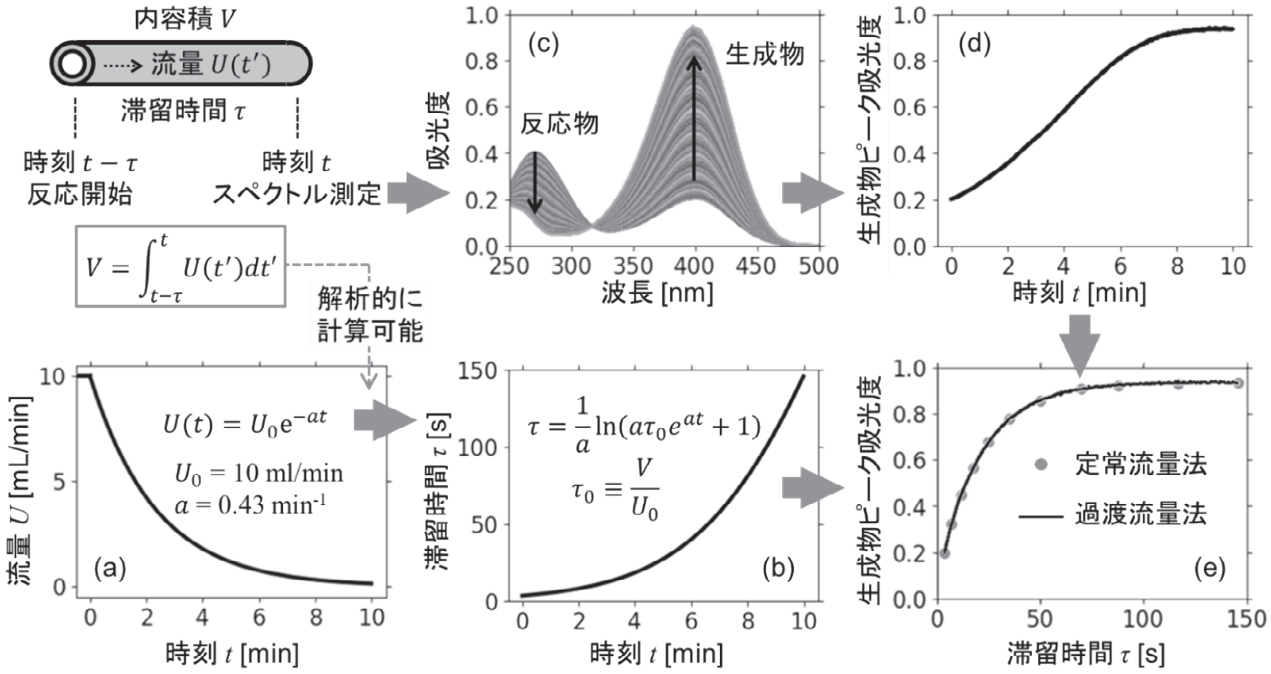


図 2 過渡流量法における(a) 流量の時間変化、(b) 滞留時間の時間変化、(c) 吸収スペクトルの時間変化、(d) 生成物のピーク吸光度の時間変化、(e) 滞留時間と生成物のピーク吸光度の関係

1P－31

Bayesian Optimization-assisted Multi-parameter Screening: Towards Hundred-gram Scale Process

○Shinobu Takizawa[1], Masaru Kondo[1,2], H. D. P. Wathsala[3], Mohamed S. H. Salem[1], Daisuke Yamashita[3], Takeshi Miyazaki[3], Yoji Ohno[3], Hiroaki Sasai[1,4], Takashi Washio[1]

[1]SANKEN, Osaka University, Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0046, Japan

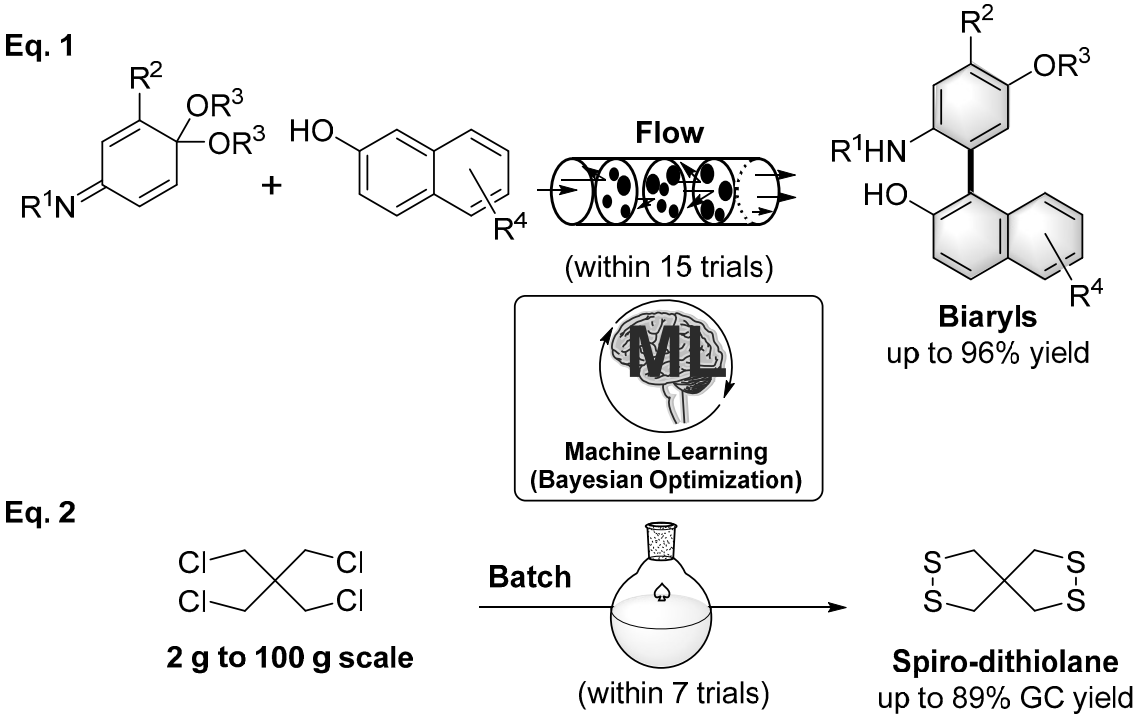
[2]Department of Materials Science and Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University, Nakanarusawa-cho, Hitachi-shi, Ibaraki 316-8511, Japan

[3]Asahi Chemical Co. Ltd., Mitsuya-Minami, Yodogawa-ward, Osaka-shi, Osaka 532-0035, Japan

[4]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Yamada-oka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

taki@sanken.osaka-u.ac.jp

Screening and optimization of reaction conditions are inevitable processes in the field of organic synthesis. Although these processes are important for saving cost, energy, and chemicals to synthesize products with higher yield and selectivity, the conventional trial and error methodology is limiting in the optimization of many parameters in a small number of experiments, especially, for manufacturing chemical processes such as large-scale synthesis. Efficient screening and optimization in a small number of trials are highly demanded in organic synthesis. In this presentation, we will present Machine Learning (ML) assisted multi-parameter screening by utilizing Bayesian Optimization (BO)[1] with a minimum number of experimental studies towards a hundred-gram scale synthesis.



1. BO-assisted multi-parameter screening for an organocatalytic flow synthesis of highly functionalized biaryls (Eq. 1)

The BO and experimental assessment with positive and negative results were successfully combined to accomplish the simultaneous multi-parameter screening of numerical and categorical parameters on highly functionalized biaryl synthesis. The BO with the experimental data (up to 15 experiments) could rapidly predict the six suitable parameters (concentration, amount of reagent, flow rate, catalyst loading, temperature, and type of flow reactor), resulting in the desired products with up to 96% yield.[2]

2. Exploration of batch reaction conditions with BO: Towards hundred-gram scale synthesis of spiro-dithiolane (Eq. 2)

After preparation of randomly defined Initial Data Set (IDS: 5 experiments with combinations of reaction conditions) with Latin Hypercube Sampling (LHS),[3] the BO was applied to multi-parameter reaction screening for spiro-dithiolane synthesis. The ML with the experimental data (up to 7 experiments involving IDS) could rapidly predict the appropriate conditions (equivalency of reagents and concentration of mix solvents). The reproducible yield accessed to 89% (69% with the conventional methods) on the commercial scale process.[4]

References:

1) Kondo M., Sugizaki A., Khalid Md. I., Wathsala H. D. P., Ishikawa K., Hara S., Takaai T., Washio T., Takizawa S., Sasai H. *Green Chem*. **2021**, *23*, 5825.
2) Kondo M., Wathsala H. D. P., Salem M. S. H., Ishikawa H., Hara S., Takaai T., Washio T., Sasai H., Takizawa S., *Commun. Chem*. **2022**, *5*, 148.
3) Sugisawa N., Sugisawa H., Otake Y., Krems R. V., Nakamura H., Fuse S., *Chem. Methods* **2021**, *1*, 484.
4) Kondo M., Wathsala H. D. P., Ishikawa K., Yamashita D., Miyazaki T., Ohno Y., Sasai H., Washio T., Takizawa S., *submitted.*

1P-32

有機触媒を用いた(−)-キニーネの5ポット合成

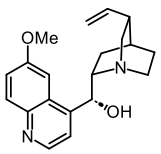
東北大学大学院理学研究科化学専攻
照沼敬洋, ○表光太郎, 林雄二郎

5 Pots Synthesis of (–)-Quinine Using Organocatalyst

Takahiro Terunuma, Kotaro Omote*, Yujiro Hayashi
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University
6-3, Aza-aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, 980-8578, Japan
yujiro.hayashi.b7@tohoku.ac.jp

The enantioselective total synthesis of (–)-quinine has been accomplished in a pot-economical manner using five reaction vessels. A key optically active piperidine skeleton was constructed in the first pot reaction, which involves the diphenylprolinol silyl ether-mediated Michael reaction, aza-Henry reaction, hemiaminalization, and elimination of HNO_2 (five reactions).

(−)-キニーネ(**1**)はマラリアの特効薬として利用されているだけでなく、近年では不斉配位子や有機触媒としても注目を集めている。このため、(−)-キニーネ(**1**)は医療分野および有機合成化学分野で重要な化合物である。しかし、現在までに報告されている(−)-キニーネ(**1**)の合成法は多くの工程数を要する上に、類縁体の合成が容易でない。そのため、効率的かつ類縁体合成可能な合成法の開発が望まれている。一方、複数の反応を抽出操作や精製をせずに同じ反応容器内で連続的に行うワンポット反応は廃棄物の削減や短時間での合成が可能であるため、効率的な合成法である。この観点から当研究室ではポットエコノミーの概念を提唱している[1]。また、有機触媒は、安価で毒性が低く、水や酸素に安定であるため取り扱いが容易である。当研究室では、有機触媒を用いた不斉反応の開発を精力的に行っており、独自に開発したジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒**4**を用いた不斉マイケル反応[2]続く、アザヘンリー/ヘミアミナール化/脱離反応による光学活性ピペリジン骨格構築法を報告している[3]。今回、この光学活性ピペリジン骨格の構築を鍵反応とし、ポットエコノミーを志向した(−)-キニーネ(**1**)の不斉全合成を達成したので報告する[4]。

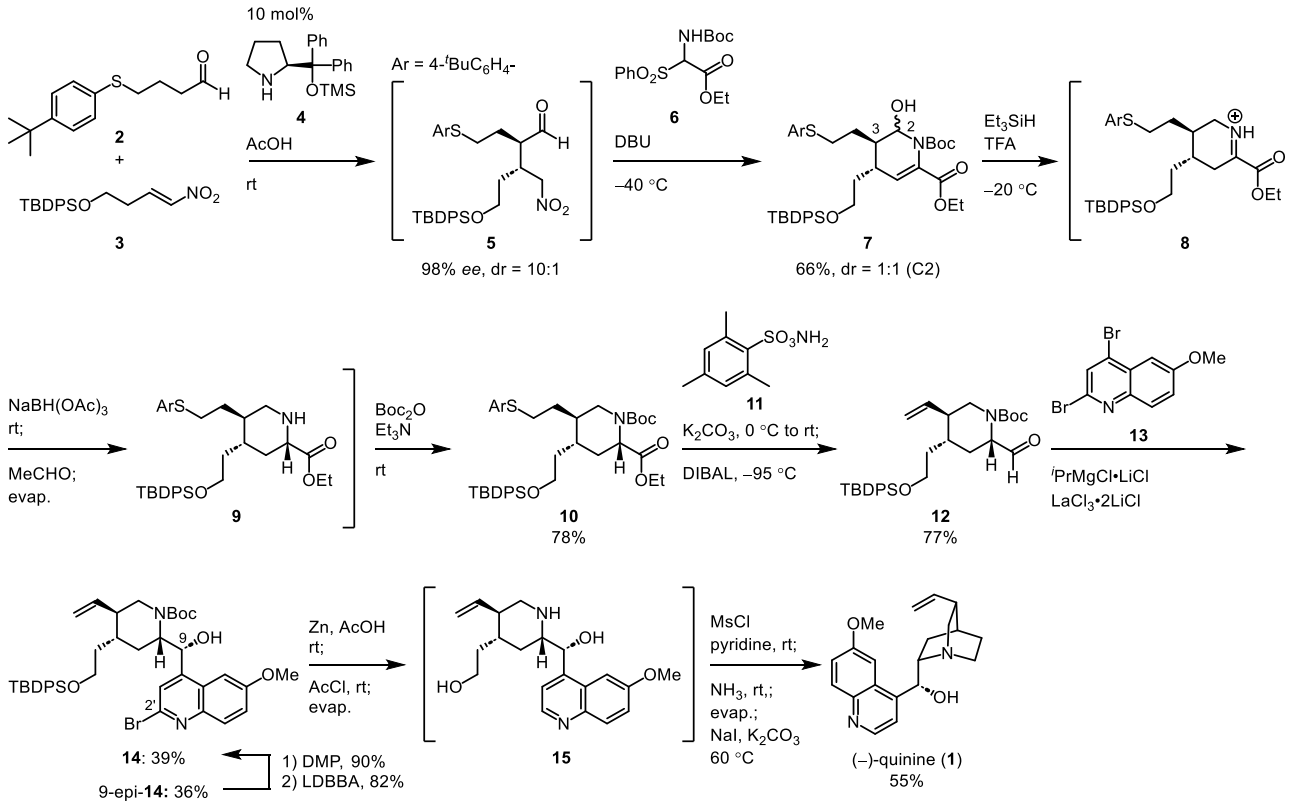


(–)-quinine (**1**)

有機触媒**4**存在下、アルデヒド**2**とニトロオレフィン**3**との不斉マイケル反応によって**5**を高エナンチオ・ジアステレオ選択的に得た。**5**とイミン前駆体**6**とのアザヘンリー/ヘミアミナール化/脱離反応は高収率で進行し、**7**をワンポットで与えた。酸性条件下、-20℃でトリエチルシランを作用させ、ヘミアミナールを還元し、昇温することで、Boc基の脱保護及びプロトン化が進行し、イミニウムイオン**8**が生成した。$NaBH(OAc)_3$による立体選択的な還元を行った後、減圧留去により溶媒と酸を除去し、その後、Boc 保護することで、ピペリジン**10**をワンポットで得た。**11**によるオ

レフィン形成[5]及びエステルの還元をワンポットで行い、アルデヒド **12** を得た。ジブロモキノリン **13** を用いてキノリン環を位置選択的に導入し、**14** 及び 9-epi-**14** をそれぞれ 39%, 36%で得た。9-epi-**14**は酸化還元反応による水酸基の立体反転により望みの立体異性体 **14** に導いた。ブロモ基の還元、Boc 基及び TBDPS 基の脱保護、水酸基のメシル化、分子内 S_N2 反応をワンポットで行い、キニーネの全合成を達成した。

本手法はジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒 **4** を用いた不斉マイケル反応と続く、アザヘンリー/ヘミアミナール化/脱離反応による光化学活性ピペリジン合成を鍵反応としてアルデヒド **2** とニトロアルケン **3** から 5 ポット総収率 14%と、これまでで最も少ないポット数での(−)-キニーネ(**1**)の合成法である。また、**14** におけるキノリン環上のブロモ基を利用することにより、類縁体合成に応用が可能である。



Reference

1) (a) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866. (b) Y. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1385.

2) Y. Hayashi *et al., Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

3) Y. Hayashi *et al., Org. Lett.* **2010**, *12*, 4588.

4) Y. Hayashi *et al., Nat. Commun.* **2022**, *13*, 7503.

5) J. Matsuo *et al., Org. Lett.* **2006**, *8*, 6095.

1P- 33

フロー晶析を利用した結晶多形及び粒子径の制御法開発

ＵＢＥ株式会社　医薬事業部
○宮坂充，飯尾慶，佐戸辰典，山本康仁，横田尚之

Development of Control Method for Crystal Polymorphism and Particle Size Using Flow Crystallization

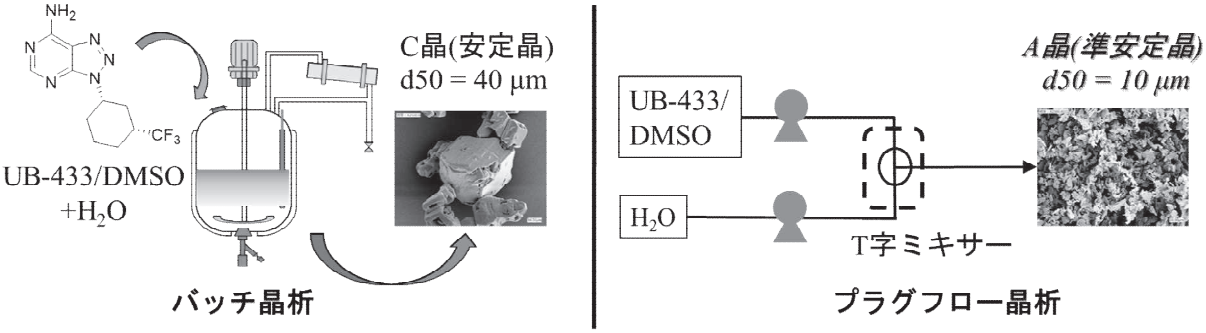
Mitsuru Miyasaka*, Kei Iio, Tatsunori Sado, Yasuhito Yamamoto, Naoyuki Yokota
Pharmaceutical Division, UBE Corporation
Seavans North Bldg., 1-2-1, Shibaura, Minato-ku, Tokyo 105-8449, Japan
mitsuru.miyasaka@ube.com

The crystal polymorphism and particle size distribution of drug substances are important physical properties because they affect the stability and bioavailability of drug products. We investigated the crystal polymorphism and particle size control of UB-433, the drug substance of our own drug discovery, using continuous flow crystallization. As a result, metastable crystals could be obtained by plug flow crystallization, and the particle size could be controlled by crystallization conditions. On the other hand, it was possible to control the polymorphism of crystals of less than 10 microns by performing Taylor vortex crystallization.

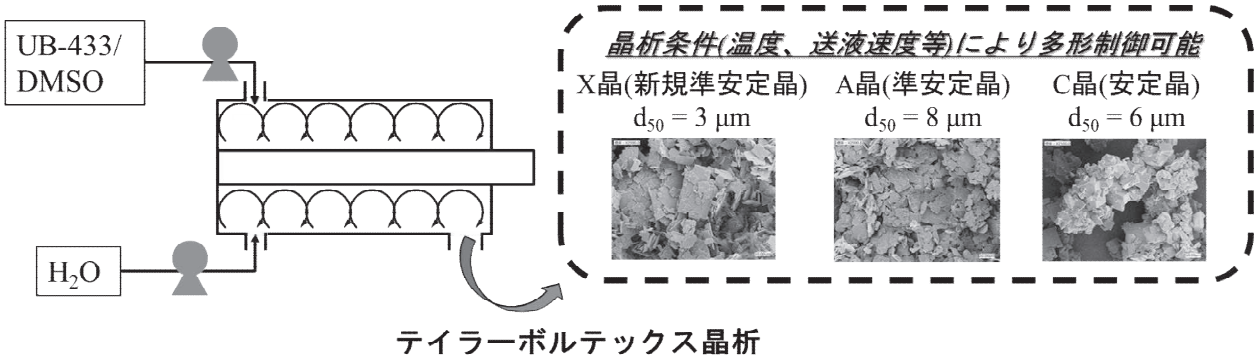
ＵＢＥでは、低コストおよび省エネ、低環境負荷の観点より、フロー合成に着目し研究開発を行ってきた。医薬品原薬の結晶多形や粒度分布は、製剤の安定性やバイオアベイラビリティに影響を及ぼすため重要な物性である。しかしながら、工業的な製造スケールにおいて、これらの物性を精密に制御する事は難しい。特に熱力学的に不安定な準安定晶や微細な結晶を再現性良く工業的に得る事は非常に難易度が高い。弊社にて創製された医薬品原薬である UB-433[1)]においても、製剤時のバイオアベイラビリティの改善を目的として、バッチ晶析で得られた未粉砕原薬をジェットミルにて乾式粉砕を行っているが、粉砕時のロスや粒径制御、スケールアップ製造時のトラブル回避が課題となっている。そこで、ジェットミル粉砕工程を回避可能なバイオアベイラビリティの高い結晶多形や微細な結晶の取得法開発を目的として、UB-433 のフロー晶析法について検討を行った。

まずは、プラグフロー晶析を利用した晶析法の検討を行った。ラボ用プランジャーポンプを用いて、UB-433/DMSO 溶液と貧溶媒である水をそれぞれ流通させ、T 字ミキサーで混合した結果、ミキサー内や流路内が閉塞することなく UB-433 の結晶を得る事ができた。さらに、バッチ晶析では粒径 40 μm 程度の安定晶(C 晶)が得られるのに対して、プラグフロー晶析では 10 μm に微細化された準安定晶(A 晶)が得られた。T 字ミキサーを用いる事で高過飽和度状態から一気に結晶化させる事が可能となったため、微細化された準安定晶が得られたものと推測する。また、取得結晶の精密な粒度分布制御を目的として、晶析時の温度や流速、滞留時間等の条件について検討を行った結果、

過飽和度の大きな条件から晶析した方が、より微細化された結晶が得られる傾向が認められた。



プラグフロー晶析では微細準安定晶の粒子径制御は達成できたものの、結晶多形の精密制御には至らなかった。そこで次に多形制御を目的としてテイラーボルテックスを利用したフロー晶析について検討を行った。プラグフロー晶析と同様にラボ用プランジャーポンプを用いて、UB-433/DMSO溶液と水をそれぞれ流通させ、テイラーボルテックスが発生する管内で混合して晶析を行った。得られた結晶のキャラクタリゼイションを行った結果、バッチ晶析で確認された安定晶やプラグフロー晶析で得られた準安定晶とは異なる新規準安定晶が得られる事が明らかとなった。また晶析時の温度や流速、溶媒組成について検討を行った結果、≦10 μm の安定晶や 2 種類の準安定晶を精密に制御できることが分かった。さらに、多形間の相対的な安定性について検証した結果、テイラーボルテックス晶析では、熱力学的な要因によって多形が制御されているのではなく、速度論的な制御である可能性が示唆された。



以上、これらの検討により、プラグフロー晶析を利用して UB-433 を結晶化させることにより微細化された準安定晶が取得可能であり、晶析条件を変える事で取得結晶の粒子径制御が可能であった。さらに、テイラーボルテックスを利用した晶析を行う事で≦10 μm サイズの微細結晶の取得及び多形制御が可能であり、これらの晶析法を利用する事で従来のバッチ晶析では取得困難であった物性の結晶が得られる事が明らかとなった。

Reference

1) Y. Tsuzaki, *et al.*, WO2018/038265.

1P- 34

フロー技術を適用した医薬品類の製造検討

（株）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
○谷池裕次，辻駿介，　長濱正樹，　古場百合恵

Investigation of production of pharmaceuticals using flow technology

Hirotsugu Taniike* , Shunsuke Tsuji , Masaki Nagahama , Yurie Koba

Process Research & Development Laboratory, Technology Division API Corporation.
955, Koiwai, Yoshitomi-machi, Chikujo-gun, Fukuoka, 871-0801, Japan
taniike.hirotsugu@mb.api-corp.co.jp

Flow synthesis is suitable for multiple reactions due to high-speed mixing, precise time and temperature control.

We, API Corporation have already achieved high yields and high productivity in several projects. One of examples is a hydrogenation reaction using a fixed bed column with Pd catalyst. Another one is a benzyl position-selective photo-bromination.

In addition, we have also succeeded the Ullmann reaction with high yield and high selectivity, which converts 2-chlorobenzoic acid to salicylic acid under high-temperature and high-pressure condition.

Based on our experience so far, we can provide best solution for flow chemistry to customer's needs.

フロー合成は、高速混合、精密時間制御、温度制御が容易であり、近年では医薬品を合成する技術として注目を浴びている。（株）エーピーアイコーポレーションでは、いわゆる基幹５反応を中心として医薬品の原薬・中間体をターゲットとして製造技術を開発している。特に以下に示す３つの反応については、重点的に検討を進めてきた。

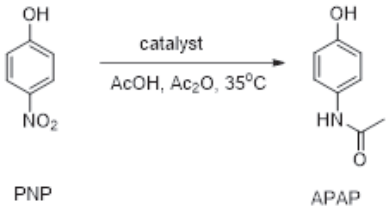
① 還元反応（Pd 触媒接触還元）[1)]
② 光反応（臭素化反応）[2)]
③ Ullmann 反応（高温高圧反応）[3)]

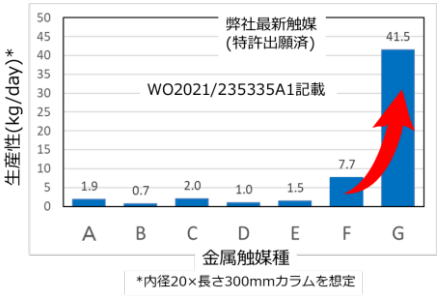
本ポスターでは、弊社が特に力を入れて開発を進めている技術について紹介を行う。

① 還元反応（Pd 触媒接触還元）

アセトアミノフェン(APAP)は NSAIDS 系解熱鎮痛剤の原薬として広く流通している化合物である。我々はパラニトロフェノール(PNP)を原料にして、ニトロ基を還元してアセトアミノフェンへ変換するフロー反応による合成計画を立てた。金属を担持したビーズ型触媒をカラムに充填し、水素､無水酢酸をともに混合/流通させることで効率的にアセトアミノフェンへ変換することができた。

市販の触媒だと入口圧力の上昇などにより生産性を向上させることができなかったが、共同研究により開発した触媒を使用することにより生産性は 20 倍以上に向上させることができた。

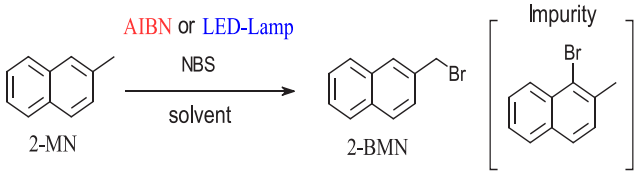




② 光反応（臭素化反応）

医薬品の中間体として有用なブロモメチルナフタレンの合成を 2-メチルナフタレンの光臭素化により合成する検討を行った。

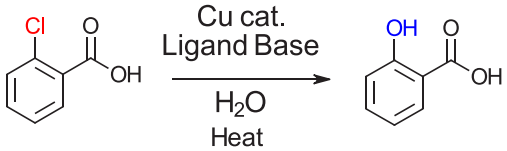
一般的な条件で臭素化を行うと、ナフチル環の 1 位に臭素が導入された 1-ブロモ-2-メチルナフタレンが副生し、選択率、転化率共に低い結果となった。一方、LED ランプを用いたフロー合成では、短時間で転化率、選択率ともに 90%以上まで向上することができた。

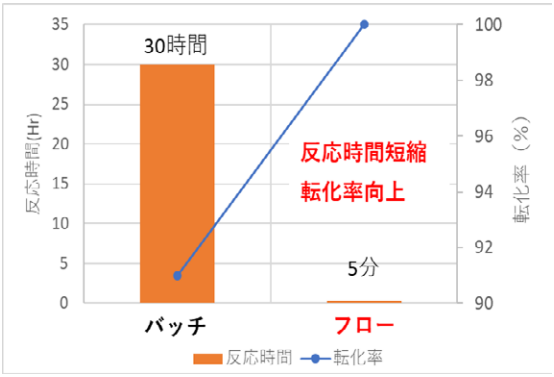


	溶媒	添加剤	反応時間	転換率	選択率
フロー	AcOMe	— (光照射)	**5min**	**92%**	**94%**
バッチ	c-Hex	AIBN (0.003eq.)	120 min	69%	85%

③ Ullmann 反応（高温高圧反応）

サリチル酸は、アスピリンなどの様々な医薬品の原料となっている化合物である。我々はフロー技術の特徴を最大限に生かすべく 2－クロロ安息香酸を原料とした Ullmann 型反応を高温・高圧下でサリチル酸を合成する計画を立てた。種々条件検討を行うことにより、使用する銅触媒の最小化並びに短時間での条件を見出し、純度９９．５％以上のサリチル酸取得に成功した。本反応で使用しているのは水のみであり、ＳＤＧｓにもかなったプロセスと言える。





上記反応以外にも多数の反応・単離精製工程への適用をした経験があり、フロー技術のベストソリューションを提供可能ですので、ポスター展示にお立ち寄りください。

参考文献

1) WO2021/235335A1
2) WO2022/045304A1
3) WO2023/027168A1

1P-35

天然物(–)-エメチンのスケールアップを指向した不斉合成法の開発

1 スペラファーマ株式会社　CMC 研究本部
2 東北大学大学院　循環器内科学
3 東北大学大学院　薬学研究科
○山田雅俊[1]，東和樹[1]，瀧澤伊織[1]，江島佑紀[1]，山野光久[1]，佐藤公雄[2]，土井隆行[3]，植田浩史[3]，徳山英利[3]

Development of the Asymmetric Total Synthesis of (–)-Emetine for Scale-up Manufacturing

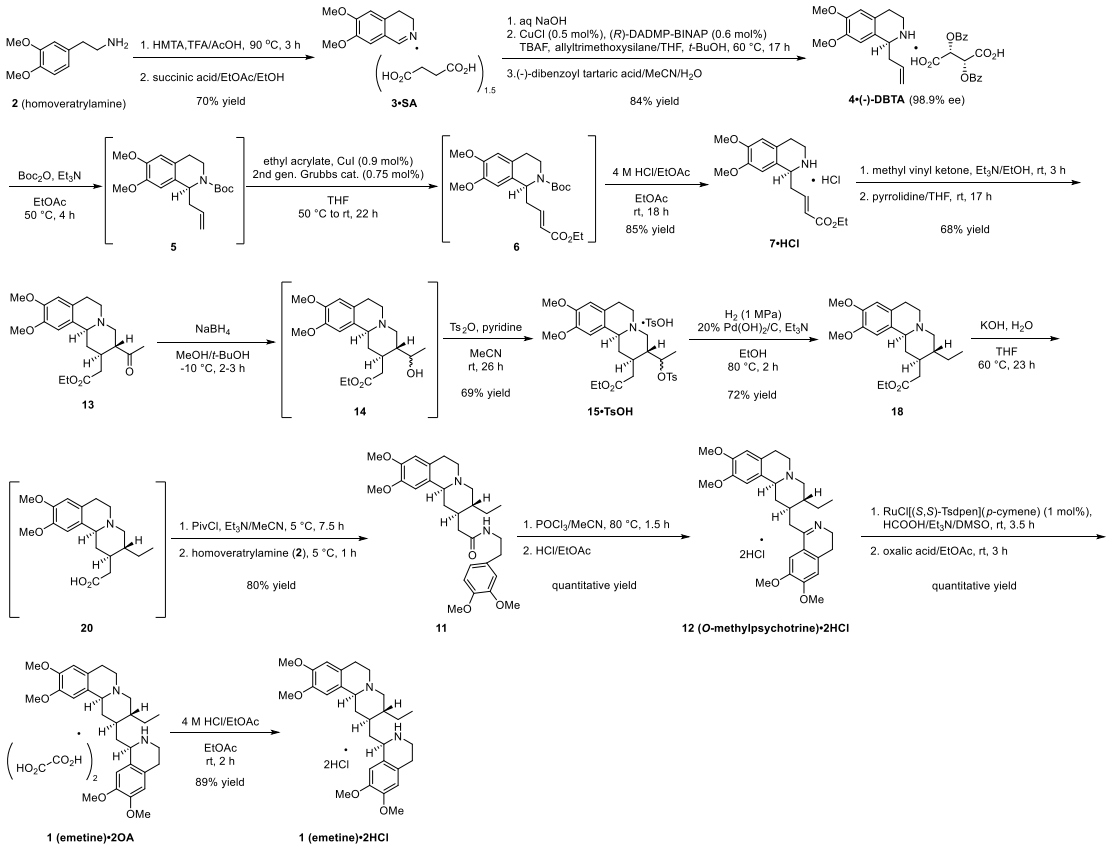
Masatoshi Yamada[1]*, Kazuki Azuma[1], Iori Takizawa[1], Yuki Ejima[1], Kimio Sato[2], Takayuki Doi[3], Hirofumi Ueda[3], Hidetoshi Tokuyama[3]
[1] CMC R&D Division, SPERA PHARMA, Inc., Osaka 532-0024, Japan
[2] Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-0872, Japan
[3] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai 980-8578, Japan
masatoshi.yamada@spera-pharma.co.jp

A scalable asymmetric total synthesis of (–)-emetine, a natural product alkaloid from ipecac species and one of the main active ingredients in ipecac syrup used in emetics, has been accomplished. The synthetic route featured a total of 13 steps of highly efficient chemical reactions, including catalytic asymmetric allylation and an industrial deoxygenation of an aliphatic compound, which obviated the need for any chromatographic purification. (–)-Emetine・2HCl was obtained in 12% overall yield and over 93.2% HPLC purity. The synthesis was easily scaled up to 237.1 g and should be amenable to the production of larger quantities for ongoing drug development, while the compound is currently provided as natural ipecac syrup for a clinical use.

共著者である東北大学 佐藤の研究グループは 2019 年に催吐剤トコンシロップの主成分(–)-エメチンが国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症に対して治療効果を示すことを世界に先駆けて発見したことを発表している[1)]。そこで我々は、肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療薬の開発を目指して GMP 製造を指向した(–)-エメチンのプロセス開発に取り組んでいる[2)]。(–)-エメチンは天然物として知られており、4 つの不斉点を有し化学合成する上で難度の高い化学構造を有している。古典的な化合物であり今までに多くの合成法研究がなされているものの工業化できるような実用的な製造法は存在しなかった。三環性化合物から不斉水素移動型反応を利用する(–)-エメチンを得る方法は Tietze らにより開発されており最も利用されている[3)]。ルートセレクションの中で、その三環性化合物の立体選択的合成を達成している昭和大学の伊藤らの方法は、毒性の強い試薬の使用や

全工程カラムクロマトグラフィー精製が必要であり、結晶性化合物でない中間体が多いなど工業的な課題が多かったもののブラッシュアップすることで製造法へと変換できるのではないかと着目した[4]。

安価で入手容易なホモベラトリルアミン **2** を出発原料とし、Pictet- Spengler 反応でジヒドロイソキノリン **3** へ誘導し、これをコハク酸塩として晶析させて単離した。不斉配位子スクリーニングの結果から弊社オリジナルの(*R*)-DADMP-BINAP（84 %ee）を選択し銅触媒的不斉アリル化反応で **4** へと導き、(–)-ベンゾイル酒石酸とのジアステレオマー塩にてエナンチオピュアな **4** とした。続く Boc 化、オレフィンメタセシス及び脱 Boc 化反応はテレスコーピングを駆使して単離工程を短縮し **7** の塩酸塩を高純度で取得した。二段階のマイケル付加反応で三環性化合物 **13** へ変換した後、直接的な脱酸素化が困難であったため、トシレート体 **15** に対し水酸化パラジウムを利用する接触水素化反応を行うことで **18** を得た。続いてエステルの加水分解にて得られたカルボン酸体 **20** を混合酸無水物法にてアミド体 **11** へ変換し、これを晶析にて取得した。Tietze らの方法に従い(–)-エメチンへと誘導した後、二塩酸塩として晶析させた。本法は、(–)-エメチン二塩酸塩約 240 g 合成にも適用し、製造法としての堅牢性を確認した。



References:

1) Siddique, M. A.*et al*., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2019**, *39*, 2367-2385.
2) Yamada, M. *et al*., *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 343-357.
3) Tietze, L. F. *et al*., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4254-4257.
4) Itoh, T. *et al*., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1295-1297.

1P- 36

長時間連続フロー反応を志向したコージェライト担持型 Pd 触媒の開発

岐阜薬科大学薬品化学研究室 [1]、産業技術総合研究所 [2]、日本ガイシ株式会社 [3]
○櫻田直也 [1], 安部佑香 [1], 小林貴範 [1,2], 丹羽孝介 [3], 横山貴士 [3], 井川貴詞 [1], 山田強 [1], 佐治木弘尚 [1]

Development of Cordierite-Supported Pd Catalyst for Long-Time Continuous Flow Reaction

Naoya Sakurada[1]*, Yuka Abe[1], Kwihwan Kobayashi[1,2], Kosuke Niwa[3], Takashi Yokoyama[3], Takashi Ikawa[1], Tsuyoshi Yamada[1], Hironao Sajiki[1]
1. Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, Gifu 501-1196, Japan
2. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Central 5, Higashi 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
3. NGK INSULATORS, LTD., 2-56 Suda-cho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi 467-8530, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

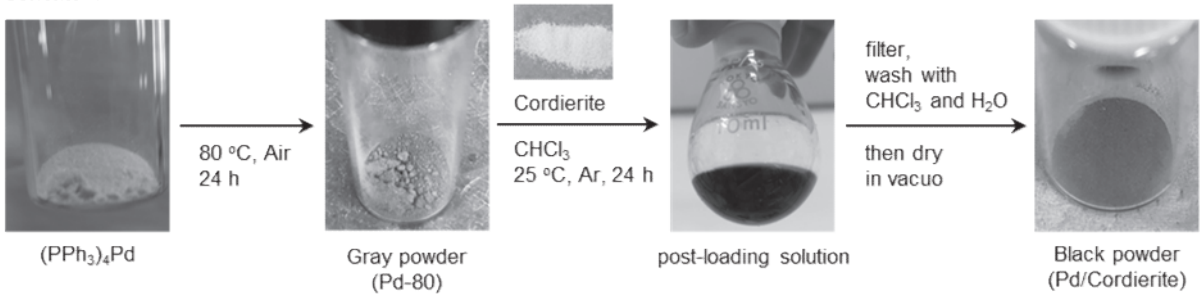
A new method for the preparation of catalyst metal precursors for heterogeneous Pd catalysts has been developed. The Pd precursors were prepared by aerobic oxidation of tetrakistriphenylphosphine palladium under heating conditions. A cordierite-supported Pd catalyst (Pd/cordierite) was prepared by stirring a chloroform solution of Pd precursor (Pd-80) and cordierite powder and evaluated the catalyst activity was evaluated under continuous-flow hydrogenation conditions. Pd/cordierite indicated high catalytic activity for various reducible functional groups such as nitro, aromatic benzyl ether and *N*-Cbz groups. Long-term continuous-flow hydrogenation of 4-ethylnitrobenzene was achieved without a significant catalyst activity degradation after more than 400 h. The catalyst turnover number reached over 10,000.

不均一系金属触媒は反応液に溶解せずに目的の反応を促進し反応後は単純なろ過で分離・回収できるため、反応工程の簡略化や金属の回収・再利用などの観点で利便性が認められる。また、固体触媒を利用した連続フロー反応は、狭小な流路を介して触媒カートリッジに送液された少量の反応剤が、相対的に大過剰量の触媒と効率良く接触するため反応効率の向上が期待される。不均一系触媒による連続フロー式反応の合成プロセスへの導入が盛んに検討されており、金属漏出がなく高活性で堅牢な不均一系触媒の開発が望まれている。

当研究室では、酢酸パラジウム[$Pd(OAc)_2$]を Pd 源、メタノールを溶媒兼金属還元剤とした含浸式 Pd 担持法を確立しており、様々な不均一系 Pd 触媒を開発してきた[1)]。粉末状コージェライト(cordierite)への Pd の担持にあたり、同様の含侵法で Pd/cordierite の調製を試みたが、Pd ブラックの析出と共にフラスコ内壁に銀鏡が形成された。しかし、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム[$(PPh_3)_4Pd$]を空気中で加熱酸化処理して灰色粉末[Pd 担持前駆体; Pd-80]を調製し、cordierite を

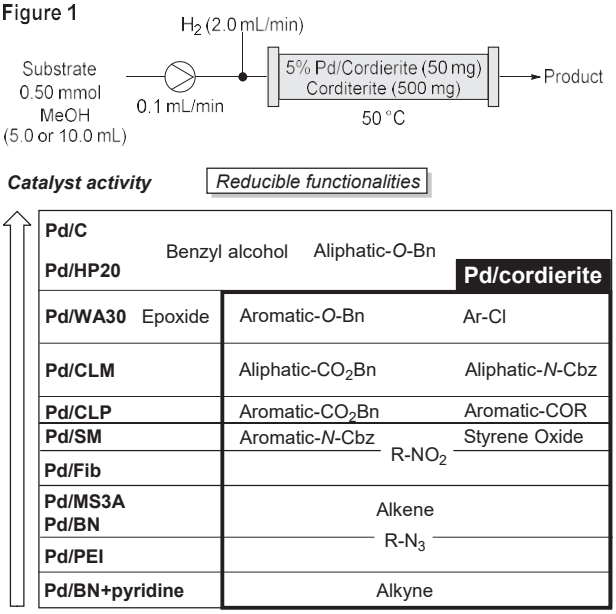
クロロホルム中で撹拌したところ Pd/cordierite(黒色粉末)を得ることができた(Scheme 1)。

Scheme 1



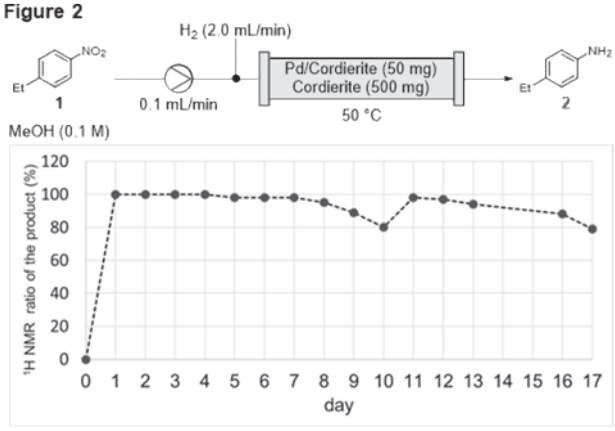
Pd/cordierite を 10 倍量の cordierite 粉末で希釈して触媒カートリッジに充填し、接触水素化触媒活性を確認した(Figure 1)。基質メタノール溶液と水素ガスを触媒カートリッジに移送すると、アルキン、アルケン、アジド、ニトロ基、ベンジルエステル、芳香族ケトン、*N*-Cbz 基、スチレンオキシド、芳香族塩素、芳香族ベンジルエーテルの接触水素化が効率良く進行した(Figure 1 太枠内：還元される官能基)。しかし、エポキシド、脂肪族ベンジルエーテル、ベンジルアルコールは水素化を受けなかった(Figure 1 太枠外)。パラジウム炭素(Pd/C)や当研究室で開発した官能基選択的不均一系 Pd 触媒の接触還元活性と比較すると、Pd/cordierite はユニークな選択性を示すことが明らかとなった(Figure 1)。

Figure 1



Pd/cordierite の連続フロー反応触媒としての堅牢性を評価するために、4-ethylnitrobenzene (**1**)を基質として連続接触還元反応を経時的に追跡した結果、400 時間以上連続運転しても Pd/cordierite の触媒活性はほとんど低下することなく、4-ethylaniline (**2**)が総収率 94%で得られた(Figure 2)。触媒活性の指標である触媒回転数(TON)、触媒回転頻度(TOF)、空時収量(STY)はそれぞれ 10,480、25.7 h^{-1}、7.24 mol/Lcat/h であった。

Figure 2



今回「Pd 担持前駆体(Pd-80)」を新たに開発し堅牢な Pd/cordierite 触媒の創生に成功した。フロー式接触還元条件で特徴ある官能基選択性を示し、Pd の漏出もなく 17 日間以上連続フロー反応にも利用できる。電子顕微鏡や X 線光電子分光法を利用した Pd-80 と Pd/cordierite の構造解析や触媒担持状態、Pd の酸化状態についても報告する。

1) Y. Monguchi, T. Ichikawa, H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull*. (review) **2017**, 65, 2.

1P－37

オルト４置換ビアリール合成のための高活性鈴木−宮浦反応用触媒の開発

岩手大学理工学部
○是永敏伸，小畑洸琉，森谷咲月

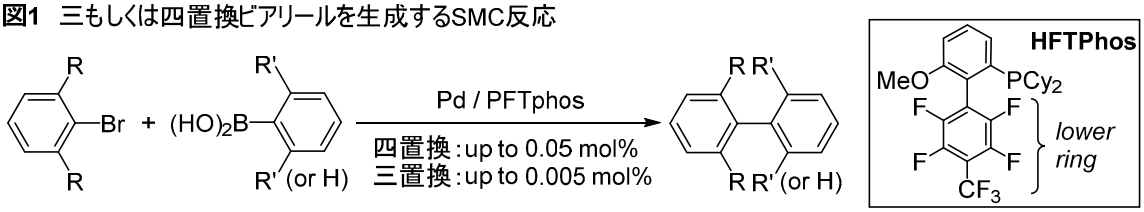
Development of a highly active catalyst for Suzuki-Miyaura coupling giving *ortho*-tetrasubstituted biaryls

Toshinobu Korenaga*, Hikaru Obata, Satsuki Moriya
Faculty of Science and Engineering, Iwate University
4-3-5 Ueda, Morioka, Iwate, 020-8551, Japan
korenaga@iwate-u.ac.jp

Ortho-tri or tetrasubsitituted biaryls structures occasionally found in pharmaceutical compounds. Although Buchwald's ligand is effective for the Suzuki-Miyaura coupling giving such biaryls, a few mol% of catalyst loading was required. To respond to it, we develped novel Buchwald-type ligand bearing perfluorotryl group at the lower aromatic ring, HFTPhos. The ligand was effective for the Suzuki-Miyaura coupling giving *ortho*-tri or tetrasubstituted biaryls. In the case of the reaction giving 2,2',6,6'-tetramethoxy-1,1'-biphenyl, the reaction using 0.05 mol% of Pd-HFTPhos catalyst gave the product in 89%.

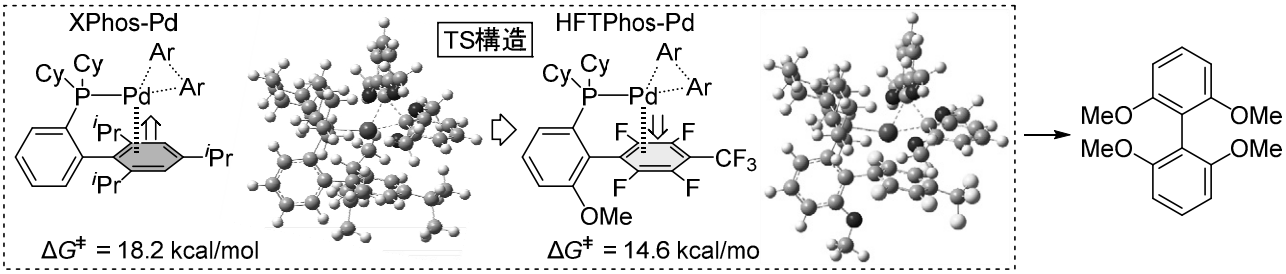
ノーベル賞反応である鈴木-宮浦カップリング（SMC）反応は医薬品合成にもよく用いられている。不斉を有するビアリール骨格を有する生理活性物質を合成する場合、アトロプ異性を固定するためにオルト三置換もしくは四置換ビアリールを構築する必要があるが、SMC 反応によるこれらのビアリール合成ではオルト置換基同士の立体障害により還元的脱離のエネルギー障壁が高くなってしまうため、反応生成物の収率は著しく低下する。それに対し、Buchwald 型ビアリールモノホスフィン配位子は三置換もしくは四置換ビアリールを生成する SMC 反応に効果的であり、高収率で生成物が得られるものの、四置換ビアリール合成では数 mol%程度というプロセス合成に対しては多量の触媒量が必要であった。今回我々は、Buchwald 型配位子の電子的効果に着目し、配位子の下部芳香環（lower ring）にパーフルオロ芳香環を導入した新規配位子（HFTPhos）を設計し、これが三置換もしくは四置換ビアリールを生成する SMC 反応に効果的に働くことを見出したので報告する（図 1）。

図1 三もしくは四置換ビアリールを生成するSMC反応



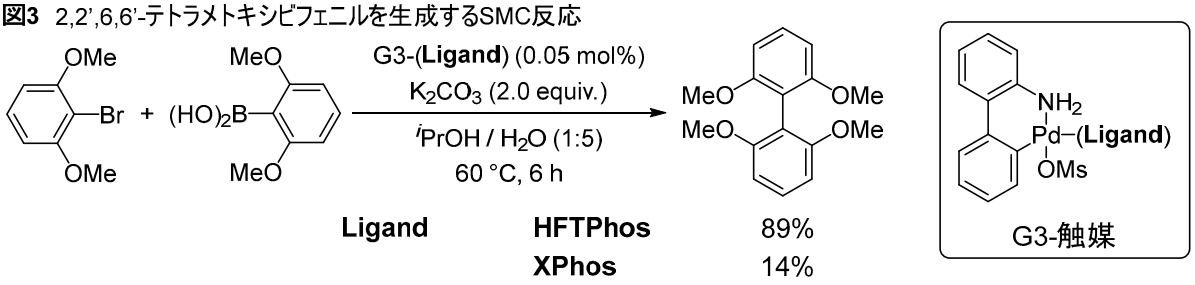
【配位子設計と計算による評価】　Buchwald 型配位子はリンと Pd が錯形成した際に、ビアリール部の下部芳香環（リン原子がついていない環）とパラジウムが二次相互作用により安定化するのが特徴である（図 2 左）。これまでに報告されている多数の Buchwald 型配位子の下部芳香環のほとんどは電子供与的な芳香環であり、Pd に電子を供与していると考えられている。それに対し、この下部芳香環に高度に電子不足な芳香環を導入すれば、二次相互作用により Pd の電子密度を低下させ、還元的脱離が加速されるのではないかと考え、下部芳香環にパーフルオロトリル基を導入した PFTPhos を設計した（図 2 右）。この配位子を有する Pd 錯体からの還元的脱離による 2,2',6,6'-テトラメトキシビフェニルが生成する遷移状態を計算し、遷移状態前の中間体からの活性化自由エネルギー（$\Delta G^{\ddagger}$）を評価してみた所 14.6 kcal/mol であり、代表的な Buchwald 型配位子である XPhos の場合の 18.2 kcal/mol よりも大きく低下しており、還元的脱離による四置換ビアリールの生成が加速されることが期待できた。

図2　還元的脱離の遷移状態に対するHFTPhos配位子の効果



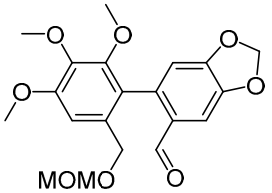
【新規配位子を用いた SMC 反応】　そこで実際に HFTPhos を合成し、1-ブロモ-2,6-ジメトキシベンゼンと 2,6-ジメトキシフェニルボロン酸の SMC 反応に用いた。HFTPhos を G3 触媒化し 0.05 mol%の触媒量で、2-プロパノール/水溶媒中、K_2CO_3 存在下、60℃、6 時間の条件で反応を行ったところ、89%の収率で 2,2',6,6'-テトラメトキシビフェニルが得られた（図 3）。同じ反応を G3 触媒化した XPhos を用いて行った場合にはわずか 14%しかビアリール生成物が得られなかったため、HFTPhos 配位子は四置換ビアリールを生成する SMC 反応に適していることが分かった。

図3　2,2',6,6'-テトラメトキシビフェニルを生成するSMC反応



さらに三置換ビアリールを生成する SMC 反応に G3-HFTPhos 触媒を使用したところ、最も低触媒量の場合、0.005 mol%まで触媒量を減らしても 90%以上の収率でカップリング生成物が得られることが分かった。生物活性化合物 Steganone の合成中間体である三置換ビアリール（図 4）の合成にこの触媒を用いた場合には、0.05 mol%の触媒量でも 95%の収率で目的化合物を得ることができた。以上のように、この新規触媒は三置換もしくは四置換ビアリールを生成する SMC 反応に有効であることが分かった。

図4　Steganone合成中間体



1P- 38

対称ジエステルの実用的な高選択的モノ加水分解反応と開環メタセシス重合を利用した高分子ライブラリーの合成研究

室蘭工業大学大学院工学研究科, [1]　Hainan Normal University[2]
Xiaoxue Lin,[1,2] Jianjun Shi,[1,2]　○庭山聡美 [1]

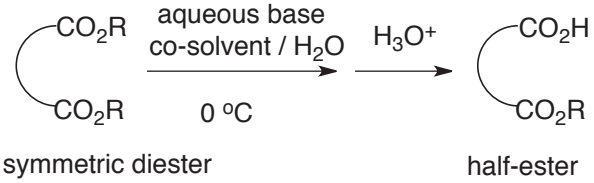
Synthetic studies of polymer libraries by applying the practical selective monohydrolysis reactions of symmetric dieters and the ring-opening metathesis polymerization

Xiaoxue Lin,[1,2] Jianjun Shi,[1,2] Satomi Niwayama*
[1]Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology
27-1, Mizumoto-cho, Muroran, Hokkaido, 050-8585, Japan
[2]College of Chemistry and Chemical Engineering, Hainan Normal University
Haikou, Hainan 571158, P. R. China.
niwayama@mmm.muroran-it.ac.jp

Polymer libraries consisting of various symmetric and non-symmetric polynorbornadienes having a variety of ester groups and carboxyl groups were synthesized by ring-opening metathesis polymerization (ROMP) with Grubbs' third generation catalyst in a living manner in high yields from the half-esters prepared by the selective monohydrolysis of symmetric diesters we previously reported. These polymers exhibited highly controlled strutures with narrow polydispersity indexes. Half-esters obtained by the above selective monohydrolysis can also be submitted directly to the ROMP with the G3 catalyst without protection of the carboxyl group. The hydrogenation reactions of the obtained polymers yielded those having saturated structures in high yields with similarly narrow polydispersity indexes. Our selective monohydrolysis reactions combined with ROMP have proven to be an efficient tool for the production of a variety of homopolymers with well-controlled structures.

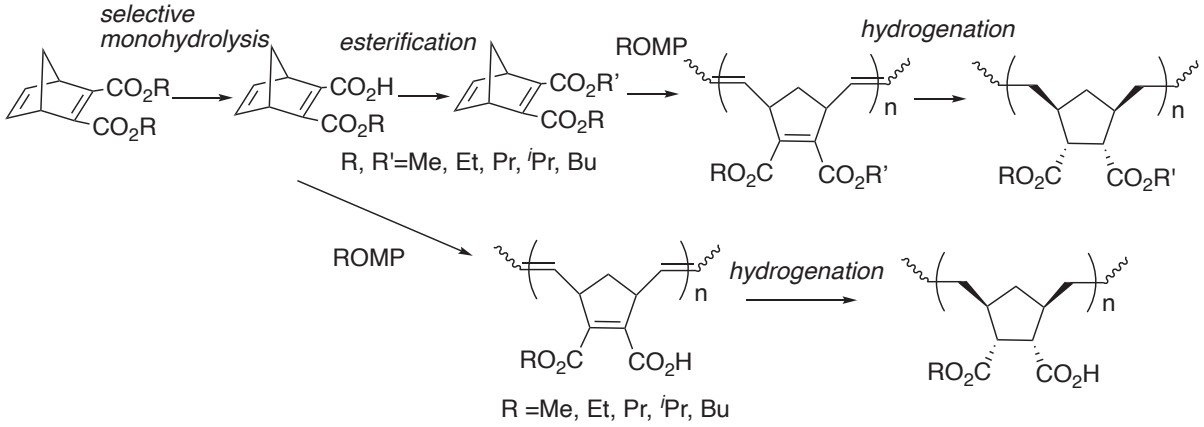
ハーフエステルは典型的には対称ジエステルの片方のエステル基のみを選択的にモノ加水分解することによって得られ、種々の医薬品、生理活性化合物や高分子の合成などに用いられている非常に重要なビルディングブロックである。原料の対称ジエステルにおける二つの等価なエステル基を区別するのが困難であるため、この選択的モノ加水分解は、メカニズムが未知である酵素を用いたランダムスクリーニング以外に系統だった研究報告例はなかった。しかし我々は非常に簡単で実用的な条件で、様々な対称ジエステルから高収率で高選択的にモノ加水分解が進行してハーフエステルを与えることを以前報告した（スキーム１）。[1]

Scheme 1



我々はこの反応の生成物のハーフエステルから、構造が高度に制御された高分子のライブラリーを効率よく構築する事に成功した（スキーム２）。[2,3] ノルボルネン骨格やノルボルナジエン骨格を持つアルケンはそのひずんだ構造のため、Grubbs 触媒を用いた開環メタセシス重合（ROMP）により高分子を効率的に合成する事が知られている。そこでまずノルボルネン骨格やノルボルナジエン骨格を有する対称ジエステルに対してこの選択的モノ加水分解反応を施して対応するハーフエステルとし、生成したカルボキシル基に種々の置換基を導入した後、Grubbs 第３世代触媒を用いた開環メタセシス重合により、多様な置換基を持った高分子のライブラリーを高収率で構築した。水素添加により熱的により安定な完全飽和高分子の合成も容易である。

Scheme 2



これらの高分子は分子量分布も狭い範囲で収まり立体も高度に制御されていた。カルボキシル基とエステル基の両方を持つ両親媒性高分子の合成も容易である。Grubbs 第２世代触媒を用いた開環メタセシス重合ではハーフエステル自体は重合できず、一旦 tert-Bu エステルに保護してから重合後に脱保護する必要があったが、Grubbs 第３世代触媒を用いた場合は保護せずにハーフエステルそのものに開環メタセシス重合を施すことも可能であった。

構造が少しずつ異なった高分子ライブラリーは企業等での応用に有用であるが、報告例は限られている。しかし、本モノ加水分解反応はそのような高分子ライブラリー構築のためには強力なツールとなる。

参考文献

1. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.

2. Shi, J.; Hayashishita, Y.; Takata, T.; Nishihara, Y.; Niwayama, S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6634-6642.

3. Lin, X.; Shi, J. Niwayama, S. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 3494-3504.

1P- 39

酸素酸化反応を利用した芳香族アミン類の酸化的 C-H 環化反応の開発

[1]鹿児島大院理工、[2]徳島文理大薬、[3]徳大院薬
○松本健司[1]、中野李菜[2]、山田健一[3]、廣兼司[2]、吉田昌裕[2]

Aerobic and catalytic oxidative C−H annulation reaction of aryl amines

Kenji Matsumoto*, Rina Nakano, Ken-ichi Yamada, Tsukasa Hirokane, Masahiro Yoshida
[1]Department of Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University, 1-21-40 Korimoto, Kagoshima, 890-0065, Japan, [2]Faculty of `Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, [3]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University
kmatsumoto@cb.kagoshima-u.ac.jp

We have achieved the development of a heterogeneous platinum-catalyzed oxidative C-H annulation reaction of saturated cyclic amines. Various *N*-aryl pyrrolidines can be converted to the corresponding dipyrroloquinoline analogs in good yields. Additionally, the synthesis of natural products incargranine B aglycone and seneciobipyrrolidine was achieved in one step. This method provides efficient and rapid access to nitrogen-containing tetracyclic compounds in a highly atom-economical fashion.

環状アミン類は、医農薬や機能性分子に普遍的に存在する基本的構造であり、その効率的合成法の開発は極めて重要である。炭素−水素結合の直接変換反応は、アトムエコノミー・ステップエコノミーに優れた環境調和型分子変換手法として近年注目を集めている。その中でも、アミノ基に隣接する α 位 sp^3 C−H 結合の酸化的切断を利用したアミノ基 α 位の直接官能基反応が数多く開発されてきた。この反応では、アミノ基 α 位 C−H 結合の酸化的切断により生成した α−アミノカチオン中間体に対し様々な求核剤を付加させ、アミノ基 α 位を位置選択的に官能基化できる（図 1、式 1)。これに対し、エナミン異性体を経由するアミノ基 β 位選択的官能基化反応や、アミノ基 α 位および β 位を同時に官能基化する反応は、反応制御が難しく複雑化し易いなどの理由から報告例が限られ

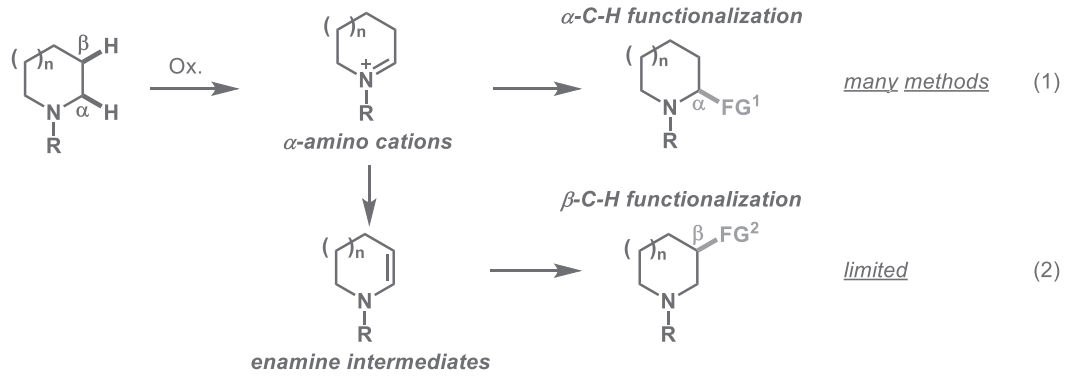


図 1　環状アミン類の α 位および β 位の C-H 官能基化反応

ている（図 1、式 2)。そこで今回、アミノ基 α 及び β 位 C–H 同時官能基化反応の一例として環状アミン類の酸化的 C–H 環化反応を検討したので報告する。

我々は、これまで芳香族アミン類の酸化的ビアリールカップリング反応の開発に取り組んできた。芳香族アミンを不均一系 Rh/C 触媒と酸素雰囲気下で作用させると、酸化カップリング反応が温和な条件下で触媒的に進行し、含窒素ビアリール化合物を高収率で得ることができる [1]。そこで、環状のアミノ置換基を有する芳香族アミンを基質に用いたところ、イミニウムカチオン中間体とエナミン中間体との[4+2]型環化付加反応が触媒的に進行し、含窒素多環縮合骨格が収率 97%で得られることを見出した（図 2)。4-メトキシ体だけでなく、4-アルキル置換体や 4-フェニル置換体、3,4-メチレンジオキシ体などの酸化的環化反応も収率良く進行した。さらに、グラムスケールの反応も小スケールの反応と同様に円滑に進行した。本結果は、芳香族アミン類の脱水素環化反応が不均一系触媒を用いて酸素酸化条件下で触媒的に進行することを初めて明らかにした。さらに、本手法によりジピロロキノリン型天然物 Incargranine B アグリコンおよび Seneciobipyrrolidine のワンポット合成を達成した。

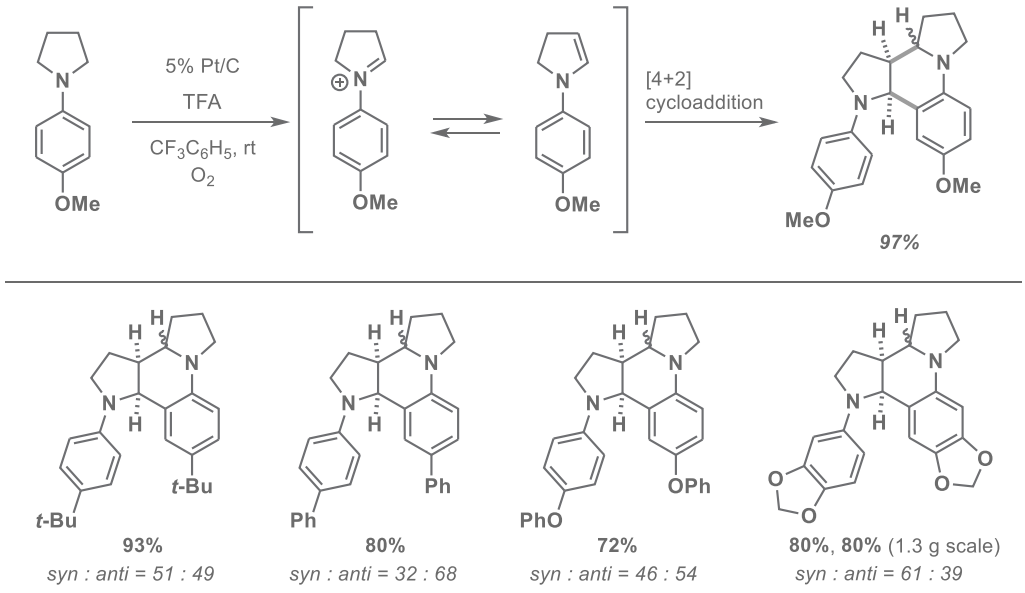


図 2　不均一系触媒による環状アミン類の酸化的 C–H 環化反応

今回、酸素雰囲気下で不均一系白金触媒を用いることにより環状アミン類の酸化的二量化反応が触媒的に進行し、含窒素多環集積分子を一挙に構築する新規手法を開発した [2]。本反応は、炭素－水素結合を直截官能基化する原子効率に優れた分子変換法であり、従来法では多段階が必要で合成困難であった分子群の簡便合成法となることが期待される。

Reference

1. a) K. Matsumoto, K. Dougomori, S. Tachikawa, T. Ishii, M. Shindo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4754; b) K. Matsumoto, M. Yoshida, M. Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5272; c) K. Matsumoto, S. Takeda, T. Hirokane, M. Yoshida, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7279.
2. K. Matsumoto, R. Nakano, T. Hirokane, K. Yamada, M. Yoshida, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 323.

1P-40

安定化高分子パラジウム触媒を用いた連続フロー式鈴木-宮浦反応の開発

[1]理研 CSRS, [2]帝京科学大
○張　振中[1], 大野　綾[1], 高谷　光[2], 山田陽一[1]

Development of stabilized polymeric Pd catalyst for continuous-flow Suzuki-Miyaura coupling

Zhenzhong Zhang[1]*, Aya Ohno[1], Hikaru Takaya[2], Yoichi M. A. Yamada[1]
[1]RIKEN Center for Sustainable Resource Science
Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan
[2]Department of Life Science, Faculty of Life & Environmental Sciences, Teikyo University of Science
Senjusakuragi, Adachi, Tokyo 120-0045, Japan
ymayamada@riken.jp

Heterogeneous palladium-catalyzed C–C bond formation reactions under continuous-flow conditions are considered as an efficient and safe method for the synthesis of pharmaceuticals and functional materials. In this work, the functional copolymers, which were prepared from 4-vinylpyridine and 4-*tert*-butylstyrene, was used to synthesize polymeric palladium catalysts via our previously established molecular convolution methodology. In addition, by blending the palladium catalyst and the cross-linked polymeric auxiliary materials (prepared from 4-*tert*-butylstyrene and divinylbenzene) into a column packed-bed reactor, high catalytic activity and durability for Suzuki-Miyaura coupling under continuous-flow conditions were achieved. The catalytic system has facilitated the continuous synthesis of a number of biaryl products, including organic functional materials and pharmaceuticals, with a turnover frequency of up to 238 h^{-1}. In particular, two pharmaceuticals (felbinac and fenbufen) were synthesized in water as the sole solvent.

鈴木-宮浦クロスカップリング反応はパラジウム触媒を用い、有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物を反応させてビフェニル誘導体を得る反応のことであり、現在医農薬品合成、機能性材料製造等分野で幅広く利用されている。近年、従来のバッチ型反応から連続フロー型反応に切り替えることで、反応効率の上昇や安全性および環境適合性の向上が期待されている。特に、固定化パラジウム触媒を用いた連続フロー反応システムでは、目的の生成物を出口から連続的に回収できるため、不溶性の高価な不均一系金属触媒を生成物から完全に分離し、生成物への金属汚染を抑制することが可能である。しかし、フロー型反応では、滞留時間内に触媒サイクルを完成させるために、高活性な不均一系触媒が求められている。また、長時間の連続反応や塩基性物質の存在下では、固定されたパラジウムの流出・凝集などによる触媒の失活を抑制する必要がある。そのため、現在、不均一系触媒を用いた実用的なフロー型の鈴木-宮浦クロスカップリング反応は発展途上にある。

本研究では、鈴木–宮浦クロスカップリング反応に適用できる、高分子固定化パラジウム触媒を用いた高活性・高安定性の不均一系フロー反応システムを開発した。まず、高分子パラジウム触媒の高分子部位を精密に調整するために、独自の高分子金属触媒調製法（分子もつれ法）を用いて検討した結果、嵩高い高分子が有効であることを見いだした。そこで、4–ビニルピリジンと 4–*t*–ブチルスチレンとの共重合高分子を合成し、高分子パラジウム触媒を作製した（図 1a）。しかし、この高分子パラジウム触媒と安価な充填剤である海砂との混合物を充填したフロー反応システムでは、始めは高い収率で生成物が得られたものの、数時間の連続運転で生成物の収率が低下した。収率低下の問題を解決するためには、不溶性の 4–*t*–ブチルスチレン高分子を補助樹脂として合成した（図 1b）。この高分子補助樹脂、海砂、高分子パラジウム触媒の三つをフローカラムカートリッジに充填して、反応溶媒として有機溶媒のテトラヒドロフランとエタノールの混合水溶液を用い、反応原料に鈴木–宮浦クロスカップリング反応を起こさせたところ、触媒活性の低下は見られず、対応する生成物を安定的に得ることができた。また、液晶や有機 EL 材料などの機能性分子を安定的に合成できることを確認した（図 1c）。さらに、水溶性の医薬品原料を反応基質としたフロー型鈴木–宮浦クロスカップリング反応が水中で効率的に進行し、生成物である医薬品（非ステロイド性抗炎症薬であるフェンブフェンやフェルビナク）が得られた。生成物内のパラジウムの混入も 1 ppm 未満であることも確認した。反応後に回収した触媒を X 線吸収微細構造法及び透過電子顕微鏡法で分析したところ、直径約 3 nm のパラジウム粒子が確認され、パラジウムが共重合体上に安定化されたことを証明した。

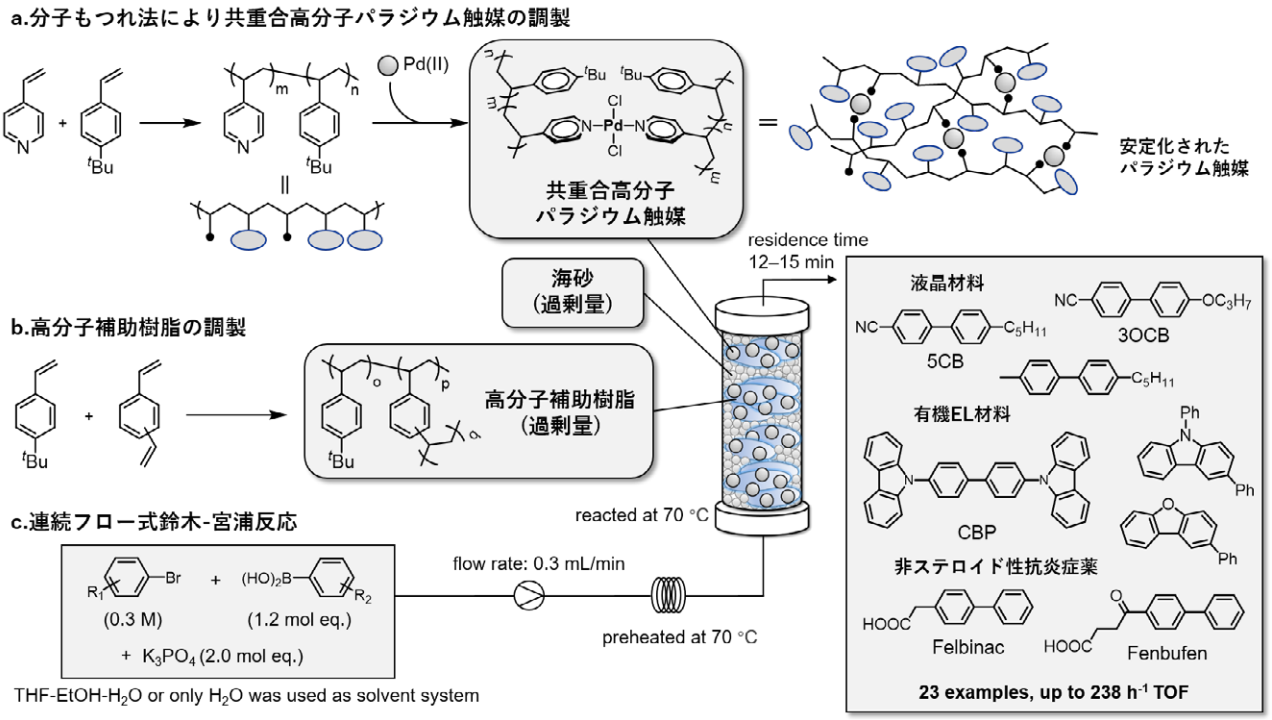


図 1 . 共重合高分子パラジウム触媒を用いた連続フロー式鈴木–宮浦クロスカップリング反応.

Reference: Z. Zhang, A. Ohno, H. Takaya, Y. Yamada, *Chem. Eur. J.*, **2023**, 10.1002/chem.202300494.

1P－41

Recent Examples of the Extended Application of Simulation Tools in the Pharmaceutical Industry to Aid Process Development and Scale-up

メトラー・トレド株式会社
○浜田久義，Steve Cropper

Hisayoshi Hamada*, Steve Cropper
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
6F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
hisayoshi.hamada@mt.com

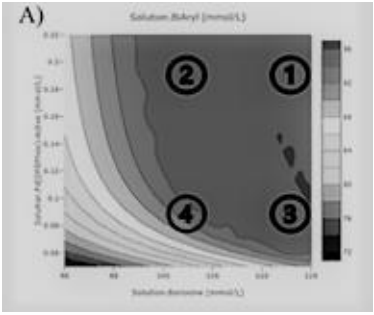
In this presentation we should some examples of how the use of simulation tools in the pharmaceutical industry are growing to support initiatives around efficiency in process development, digitalization and sustainability. We also show how the pharmaceutical industry is working together in pre-competitive collaborations to verify the most accurate modelling approaches available.

Modelling has long been recognized as an approach that to accelerate research and development, and has been successfully applied in many industries.
Specific challenges in the pharmaceutical industry have impeded the uptake of modelling as a tool in process development, such as:
· Relatively low number of engineers with a strong mathematical background for writing models
· Complex nature of chemistry, especially in multi-phase systems incorporating a catalyst cycle
· High attrition rate of projects that pass all clinical trials and result in product production.

Recent developments are encouraging the pharmaceutical industry to rise to these challenges and incorporate modeling and simulation in process development and scale-up workflows. These include:
· Quality-by-Design and regulatory initiatives to show a mechanistic understanding of drugs
· Continuous processing and the requirement to improve control in drug manufacture
· Sustainability initiatives to reduce the amount of waste material in development & manufacturing

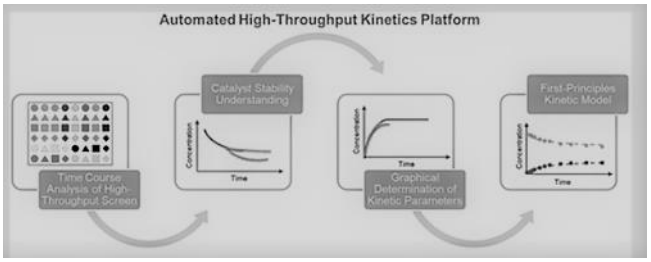
Here we highlight 3 recent cases that highlight the widening application of simulation in the pharmaceutical industry.

Traditionally, modelling would be applied to study and improve the operation and control of equipment. This case1 demonstrates the use of simulation to augment laboratory work. The study is on a key step in the manufacture of sotorasib (AMG 510) and shows that mechanistic understanding of the transformation can provide significant process improvements and reductions in catalyst loading.



In this example2, we see similar mechanistic modelling work on organic synthesis reactions, but extended back to high-throughput experimentation, where hundreds of reactions can be tested in parallel.

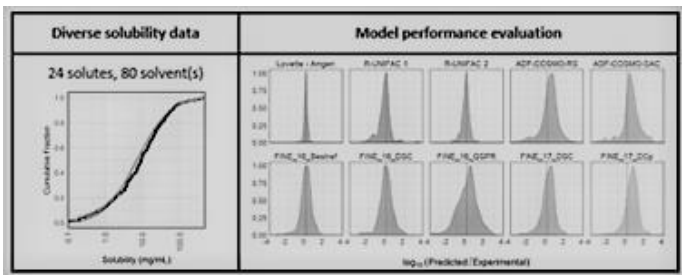
The workflow is extended from the traditional single sample collection (e.g. after 18 hours) to obtain time-courses for each well. The modification enables a kinetic model containing scale-dependent parameters to be constructed in less than a week and from simulation studies virtual reaction optimization on yield and quality to be carried out in a matter of seconds based factors such as input concentrations, catalyst loading and temperature.



This example3 demonstrates how pharmaceutical companies coming together pre-competitively to determine the most accurate models to use in process development.

This benchmarking study supports the application of solubility modeling as a tool to augment experimentation in process development.

By using simulations with experimentation significant savings in solvent usage are possible, together with the ability to design robust, scalable processes and reduce development timelines.



References: 1. Organic Process Research & Development 2023, 27, 1, 198–205
2. Organic Process Research & Development 2022, 26, 3, 795–803
3. Crystal Growth & Design 2022, 22, 9, 5239–5263

1P－42

ボールミルを利用したアシルフロリド及びアミド迅速合成

[1]名工大院工，[2]東ソー・ファインケム
○井川創太[1]，趙正宇[1]，森聡一朗[1]，住井裕司[1]，足立浩明[2]，香川巧[2]，柴田哲男[1]

Mechanochemical deoxyfluorination of carboxylic acids to acyl fluorides and successive mechanochemical amide bond formation

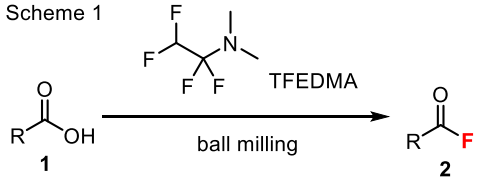
Sota Ikawa*, Zhengyu Zhao, Soichiro Mori, Yuji Sumii, Hiroaki Adachi, Takumi Kagawa, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Syouwa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Diverse methods for the synthesis of acyl fluorides have been reported; however, an environmentally benign synthesis method for acyl fluorides remains underdeveloped. In this study, we developed a solvent-free mechanochemical deoxyfluorination of carboxylic acids to acyl fluorides mediated by 1,1,2,2-tetrafluoroethyl-*N,N*-dimethylamine (TFEDMA) using a ball milling. Acylfluoride was successfully obtained in high yield by the ball mill method with a shorter reaction time compared to the batch method, and the yield of sterically substrates was also improved. The base-free coupling of acyl fluorides and amines was also achieved using ball milling. In addition, we succeeded in the mechanochemical one-pot TFEDMA-mediated deoxyfluorination/ base-free amidation reaction.

ボールミルとは固体同士を内部に入れたボールにより力学的に粉砕・攪拌する装置であり，主に硬い試料を扱うセラミックス分野を中心に用いられてきた。一方，近年では，有機合成においてボールミルを利用した合成法が盛んに研究されている。ボールミルを用いた有機合成反応の場合，無溶媒や超高濃度下で反応を行えるため，反応性や反応時間の改善，溶解性の問題を克服できるといった特色があり，環境に配慮した新手法としても注目されている。ボールミルを用いた有機合成反応は，Grinard 反応や金属触媒反応を中心に適用範囲が拡大されているが，医薬品開発や材料開発の分野で重要な位置を占めるフッ素化やフッ素官能基化反応をボールミルで行った例は数少ない。そこで我々は，ボールミルを用いたアシルフロリド(R-COF)の合成法の開発に着手した。

アシルフロリドはカップリング反応をはじめとした様々な化学変換反応に利用されているカルボン酸誘導体であり，一般にカルボン酸に対する脱酸素的フッ素化により合成される。しかし，多くの脱酸素的フッ素化試薬は，高価，爆発性や禁水性，反応後の副生成物の分離が必要などの問題を抱えており，安全性の面からこれらの試薬をボールミルへ利用することは難しい。そこで今

Scheme 1

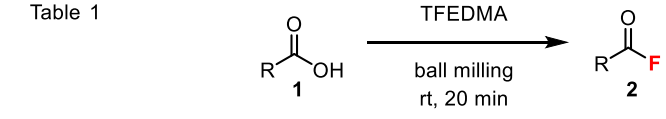


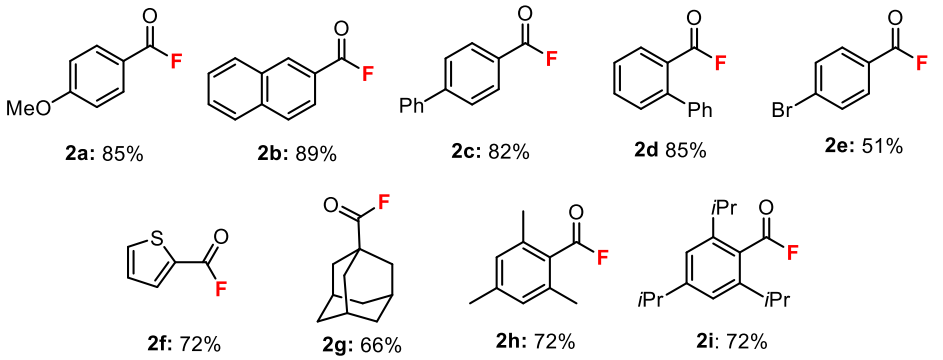
回我々は，熱的に安定な脱酸素的フッ素化剤である 1,1,2,2-tetrafluoroethyl-*N*,*N*-dimethylamine (TFEDMA)[1] を脱酸素的フッ素化剤に用いて，ボールミルによるアシルフロリド迅速合成の開発を行うこととした（scheme 1）。TFEDMA はテトラフルオロエチレンから合成できる安価で大量入手可能な試薬であり，空気中で用いることが可能であることから， ボールミルに適用できることが期待される。

まずバッチ反応で TFEDMA を用いたカルボン酸の脱酸素的フッ素化の反応性を評価した結果，種々のカルボン酸からアシルフロリドを良好な収率で得られた。しかし，カルボン酸近傍が立体的に混みあっている場合に収率の低下や反応時間の延長が見られることが明らかになった。

次にボールミル装置を用いて反応条件を最適化した。その結果，わずか 20 分の撹拌で，アシルフロリドを高収率で得られることがわかった。最適条件のもと基質一般性を評価したところ，種々のカルボン酸から良好な収率でアシルフロリドが得られた (Table 1)。また，バッチ反応では低収率で基質の場合も，良好な収率でアシルフロリド（**2h, 2i**）を得ることができた。

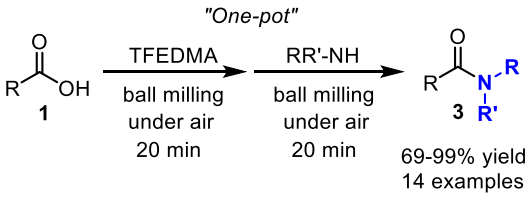
Table 1





また、ボールミルを用いて，アシルフロリドとアミンのカップリングを検討したところ，塩基を必要することなく，アミド体を高収率で得られた。さらにアシルフロリド合成とアミド化をワンポットで行ったところ，カルボン酸からアミド体を短時間かつ高収率で得ることに成功した。

Scheme 2



発表では条件検討，基質一般性，ワンポット反応などの詳細について報告する。

1) V. A. Petrov, et al., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25.

1P-43

N-担持型疎水性タグの開発：固相-液相リレー合成による calpinactam の全合成

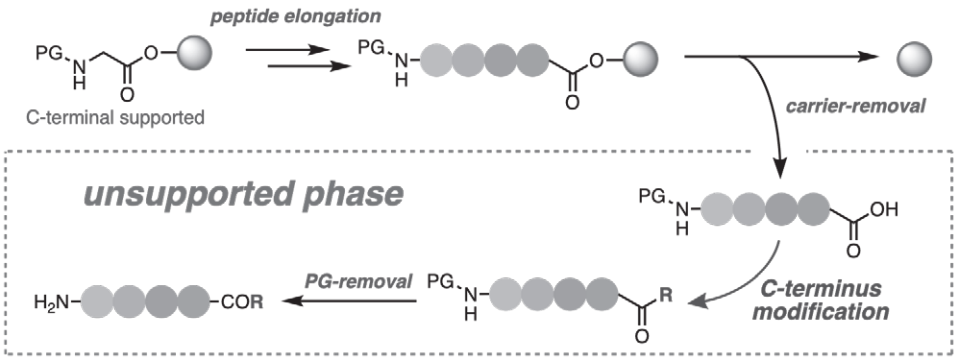
北里大学大学院 感染制御科学府 大村智記念研究所
○中原大生，千成恒，野口吉彦，廣瀬友靖，砂塚敏明

Development of a nitrogen-bound hydrophobic auxiliary: application to solid/hydrophobic-tag relay synthesis of calpinactam

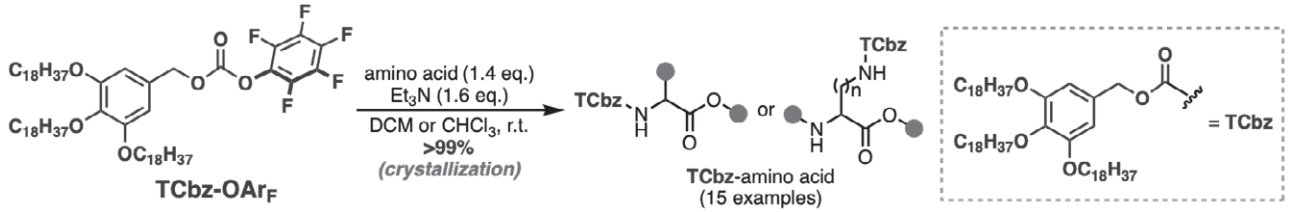
Hiroki Nakahara*, Goh Sennari, Yoshihiko Noguchi, Tomoyasu Hirose and Toshiaki Sunazuka
Ōmura Satoshi Memorial Institute and Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University,
5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan
nakahara.hiroki@st.kitasato-u.ac.jp

In the last couple of decades, technologies and strategies for peptide synthesis have advanced rapidly. Although solid-phase peptide synthesis (SPPS) and liquid-phase peptide synthesis (LPPS) have contributed significantly to the development of the field, there have been remaining challenges for C-terminal modifications of peptide compounds in SPPS and LPPS. Orthogonal to the current standard approach that relies on installation of a carrier molecule at the C-terminus of amino acids, we developed a new carbonate type hydrophobic-tag which facilitated robust preparation of nitrogen-tag-supported peptide compounds. This auxiliary was easily installed in perfect conversion on a variety of amino acids including oligopeptides that have a broad range of noncanonical residues, allowing simple purification of the products by crystallization and filtration. We demonstrated a de novo solid/hydrophobic-tag relay synthesis (STRS) strategy using the nitrogen-bound auxiliary for total synthesis of calpinactam.

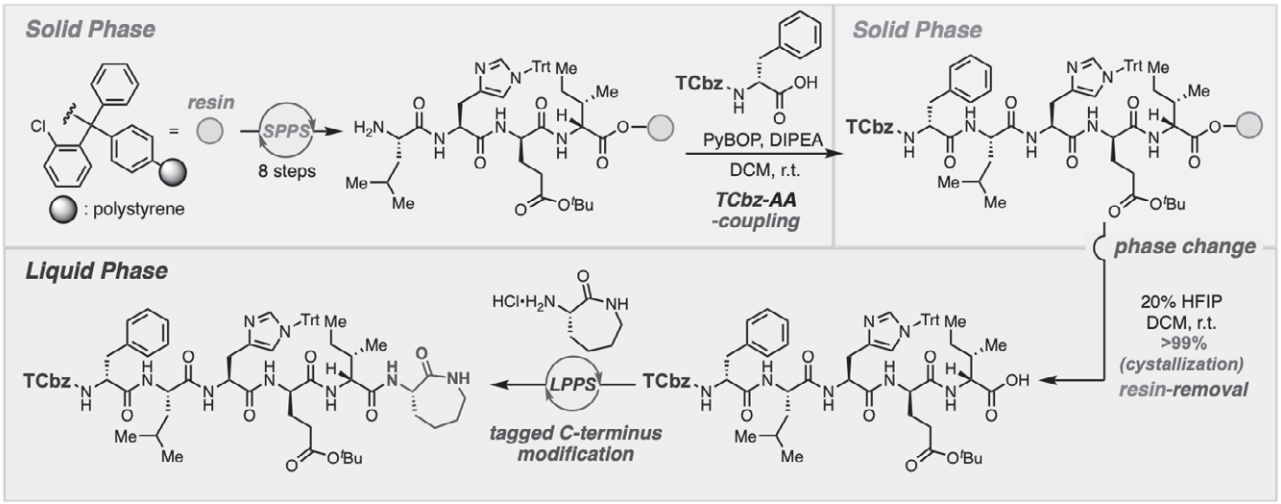
ペプチド化合物の合成では、化合物の取り扱い及び精製効率の観点から担体を用いた合成法[1,2]が報告されているが、合成プロセスにおいて C 末端修飾という課題がある。通常、ペプチド伸長の際は光学活性の損失を避けるため担体をアミノ酸の C 末端に担持し、C 末端から N 末端方向への伸長を行う。そのため、目的のペプチド鎖の C 末端が修飾されていた場合は一度担体から切り出し操作を行い、単離→修飾→(N 末端の保護基の除去)→精製という工程を踏むため、担持されていないペプチドを取り扱う技術と精製する技術が求められる。



従って、担体に担持させたままペプチド鎖の C 末端修飾が行えれば、最後は切り出し操作を行うのみで目的のペプチド鎖が得られるため、精製工程の簡略化に繋がりプロセス化学的に有用な方法となることが期待される。そこで我々は担体の担持箇所に着目し、C 末端ではなく N 末端に担持可能な液相担体を開発することとした。これまでに N 末端に液相担体を導入した報告例として、千葉ら [3] による還元的アミノ化による *N*-alkyl 型導入法、山本ら [4]のトリホスゲンを用いたカーバメート型導入法があるが、N 末端への TAG の導入を行う際は、TAG 側の活性化を要するために厳密な反応制御を実現しなければ純度の低下が起こる。固相担体上への *N*-担持型液相担体導入を見据え、固相条件へ適用可能なより温和かつ完全な変換率で反応が進行し得るカーボネート型 TAG 試薬の検討を行った。その結果、ペンタフルオロフェノールを脱離基とした *N*-担持型液相担体 ”**TCbz-OAr$_F$**” を開発した [5]。本試薬は Et_3N 存在化、室温で撹拌するのみで簡便かつ定量的にアミノ酸の主鎖/側鎖の N 末端に導入することが出来た。



TCbz 基のアミノ酸の一般性及び、N/C 末端保護基との直交性を検討後、固相上への TCbz 基の導入検討を行った。その結果、バッチ反応と同様に Et_3N 存在化、室温で振盪するのみで定量的に固相上のペプチド鎖の N 末端に導入できることを確認した。また、固相からの切り出し条件と TCbz 基からの切り出し条件では 20% HFIP を用いることで、固相からの選択的な切り出しが行なえることを確認した。その後の C 末端修飾においては液相条件下、反応は円滑に進行し、試薬の残渣等はろ過のみで除去が行えた。最後に TFA を用いて TCbz 基からの切り出しを行い Et_2O によるデカンテーションを行うことで、HPLC を用いずに高純度のペプチド天然物 calpinactam の全合成を達成した。本発表ではこの新たに開発した *N*-担持型液相担体”**TCbz-OAr$_F$**”による<u>固相-液相リレー合成法</u>の詳細について発表する。



1）*J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149-2154. 2) *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13516−13546. 3) *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1155-1157. 4) *Org. Biomol. Chem*., **2022**, *20*, 8685-8692. 5) **<u>Nakahara, H.</u>** et al. : *Chem. Sci*., **2023**. (doi: 10.1039/d3sc01432k)

可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤のプロセス開発

アステラス製薬（株）原薬研究所
○田島孝祐，田中貴将，窪田有克，髙村義徳

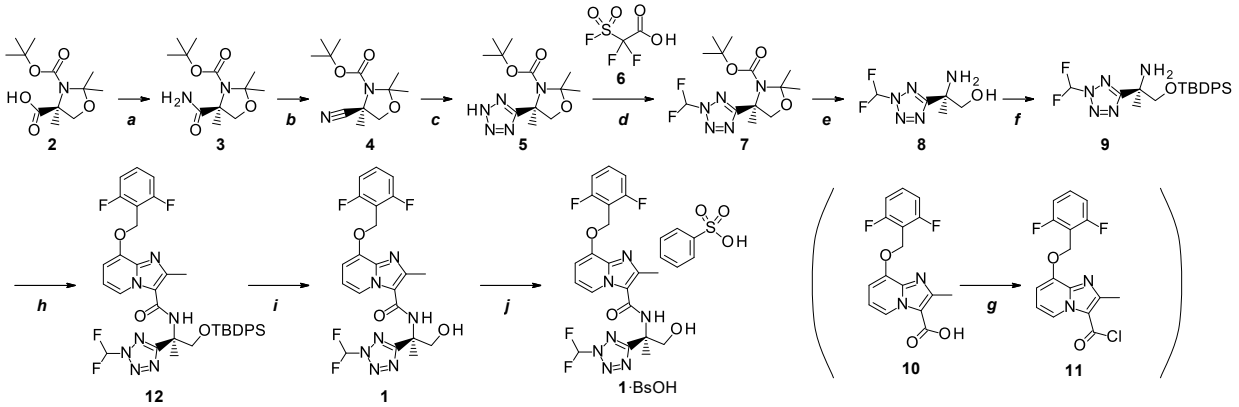
Process Development of a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator

Takayoshi Tajima*, Takamasa Tanaka, Ariyoshi Kubota, Yoshinori Kohmura
Chemical & Biological Technology Labs., Astellas Pharma Inc.
21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8585, Japan
takayoshi.tajima@astellas.com

The practical process for manufacturing a soluble guanylate cyclase stimulator, **1**·BsOH, has been developed. This process includes an efficient telescoping process consisting of four continuous reactions: tetrazole formation, difluoromethylation, acetal deprotection and TBDPS protection. Furthermore, safety issues related to thermally unstable tetrazole compounds were addressed. The newly developed process provided 24.6 kg of **1**·BsOH with a high quality in 45% overall yield.

1·BsOH は可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤であり，末梢動脈疾患に伴う間欠性跛行を適応症とする。分子内にジフルオロメチル化されたテトラゾール環と 4 級不斉炭素中心を有する。創薬部門にて開発された初期合成ルートを Scheme 1 に示す。オキサゾリジン **2** から 9 工程を経て，通算収率 36%で **1**·BsOH を合成している。[1)]

Scheme 1. Medicinal Chemistry Route [a]

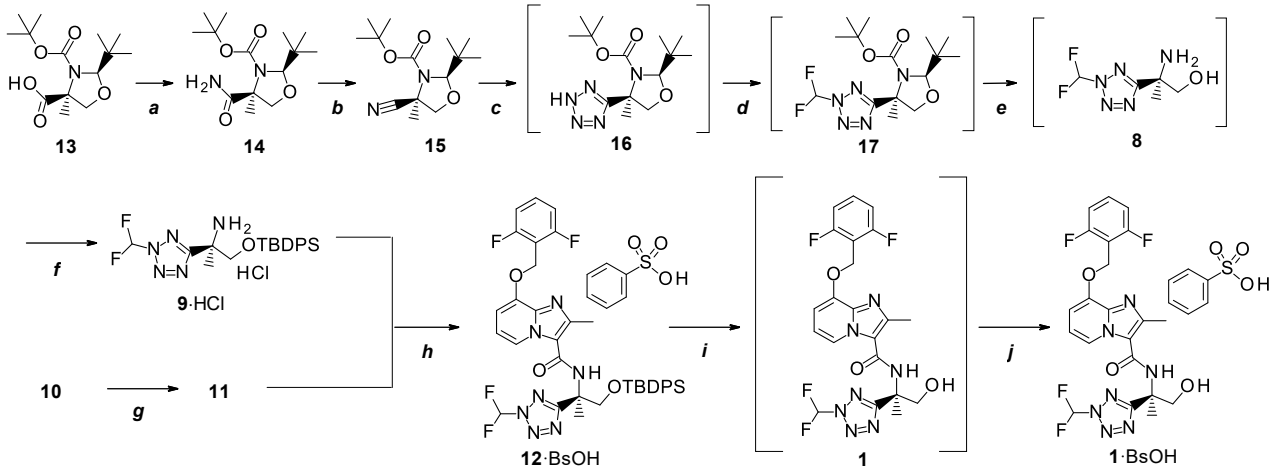


[a] Reagents and conditions: (a) aq. NH_3, EDC·HCl, HOBt·H_2O, MeCN, 20 °C, 1.3 h, 85%; (b) TFAA, Et_3N, THF, 6 °C, 2.5 h; column chromatography, 98%; (c) NaN_3, piperidine·HCl, toluene, 100 °C, 2.5 h; column chromatography, 97%; (d) **6**, K_2CO_3, MeCN, 29 °C, 1.7 h; column chromatography, 58%; (e) 4 M HCl in 1,4-dioxane, 30 °C , 2 h; then H_2O, 19 °C, 18.5 h, 99%; (f) TBDPSCl, imidazole, $CHCl_3$, 20 °C, 16 h; column chromatography, 89%; (g) $SOCl_2$, DMF, EtOAc, 70 °C, 5 h, 98%; (h) **11**, Et_3N, 1,4-dioxane, 50 °C, 6 h; column chromatography, quant.; (i) $n$$Bu_4NF$ (TBAF), THF, 20 °C, 2 h; column chromatography, 86%; and (j) BsOH·H_2O, acetone, 98%.

開発初期においては上記合成ルートを採用していたが，治験薬の供給に向けたスケールアップ製造に向けて，いくつかの課題があった。まず，6 つの工程におけるカラムクロマトグラフィー精製操作が挙げられる。本操作を実機生産にて行うと生産性が大幅に低下するため，該当工程においてはテレスコーピング化もしくは晶析による単離検討を実施することとした。また，テトラゾール環のジフルオロメチル化反応における位置異性体不純物の管理やスケールアップでの使用を回避すべき溶媒($CHCl_3$，TBAF)の代替検討が課題であった。また，テトラゾール環を有する化合物については熱的危険性を考慮した安全なプロセスを構築する必要があった。

上記課題を解決すべく検討を行い，Scheme 2 に示す製法を開発した。まず，出発原料は入手性及び品質の観点から **13** を使用することとした。また，**15** から **9**·HCl を得るまでの 4 反応をテレスコーピング化し，効率的なプロセスを構築することができた。ジフルオロメチル化においては約 5:1 の比率で目的とする 2 位置換体 **17** を取得することができたが，位置異性体である 1 位置換体の除去が課題となった。検討の結果，アミノアルコール **8** の TBDPS 保護の際に，塩基として DIPEA を用いることで目的の 2 位置換体の TBDPS 保護を選択的に行うことに成功し，位置異性体を大幅に低減することができた。プロセスの安全性については，各化合物の熱分析を実施し，それぞれ安全性が担保できる操作条件でのプロセスを構築した。また，テトラゾール化反応では反応中に生じるアジ化水素の対策及び残留アジ化物イオンの処理も実施した。いずれの単離工程も晶析のみで原薬まで導き，カラムクロマトグラフィーによる精製は全て回避することができた。本製法にてスケールアップ製造を行い，24.6 kg の **1**·BsOH の合成に成功した。[2)]

Scheme 2. Scale-up Manufacturing Process of **1**·BsOH[a]



[a] Reagents and conditions: (a) aq. NH_3, EDC·HCl, HOBt·H_2O, DMF, 25 °C, 2 h, 95%; (b) TFAA, Et_3N, 5 °C, 2 h, 97%; (c) NaN_3, piperidine hydrochloride, toluene, 95 °C, 13 h; (d) diethyl bromodifluoromethylphosphonate, 5 N aq. KOH, MeCN, 5 °C, 2 h; (e) 4 M HCl in CPME, H_2O, 40 °C, 10 h; (f) TBDPSCl, DIPEA, THF, 20 °C, 25 h, 56% from **15**; (g) $SOCl_2$, DMF, DME, 50 °C, 5 h; (h) DIPEA, DME, 40 °C, 6 h, 91%; (i) aq. NaOH, THF, DMSO, 40 °C, 3 h; and (j) BsOH·H_2O, MEK, 96% from **12**·BsOH.

References: (1) Kurosaki, T.; Watanabe, T.; Ohne, K.; Ishioka, H.; Nozawa, E.; Hanazawa, T.; Hachiya, S.; Shibata, H.; Koga, Y.; Mizoguchi, R. WO 2014/084312 A1. (2) Tajima, T.; Tanaka, T; Kubota, A; Kohmura, Y. To be submitted

Notes: This research was funded by Astellas.

1P－45

高度に酸素官能基化された芳香族化合物の合成

慶應義塾大学薬学部
○須貝威, Qi Ziyu, 小林俊文, 本田桂子, 橋本理一, 花屋賢悟, 東林修平

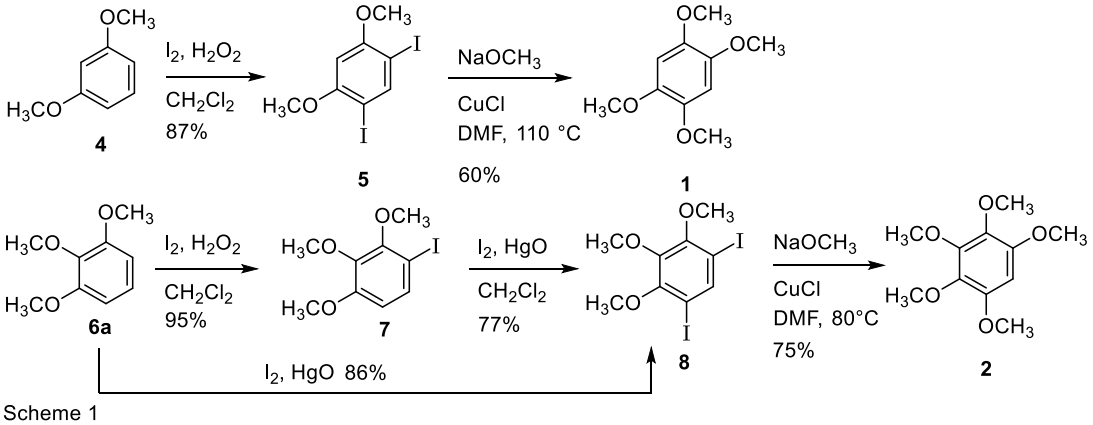
Synthesis of Highly Oxygen-functionalized Aromatic Compounds

Takeshi Sugai*, Ziyu Qi, Toshifumi Kobayashi, Keiko Honda, Riichi Hashimoto,
Kengo Hanaya, Shuhei Higashibayashi
Faculty of Pharmacy, Keio University
5-30, Shibakoen 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 105-8512, Japan
sugai@keio.jp

Methylated forms of polyphenolic compounds have importance as synthetic starting materials of bioactive flavonoids and their derivatives. We report here our approaches involving halogenation and the subsequent copper-catalyzed methoxylation of readily available lower homologs. Depending upon the substitution patterns, alternative route which consists of Dakin oxidation of aromatic aldehyde and following methylation was advantageous. Other important protocols are site-selective transformation and deprotection of polyphenolic substrates under mild conditions. As the clue to such tasks, we show the deacetylation mediated by commercially available lipase-catalyzed transesterification.

芳香族生物活性物質や合成前駆体調製には、容易かつ大量に得られる原料から出発し、正しい位置で官能基を導入する手法が求められる。中間化合物の反応性や安定性にとって大切な「酸化段階や芳香環の電子密度」の設計と制御、それを実現する保護基の導入や反応条件が重要である。

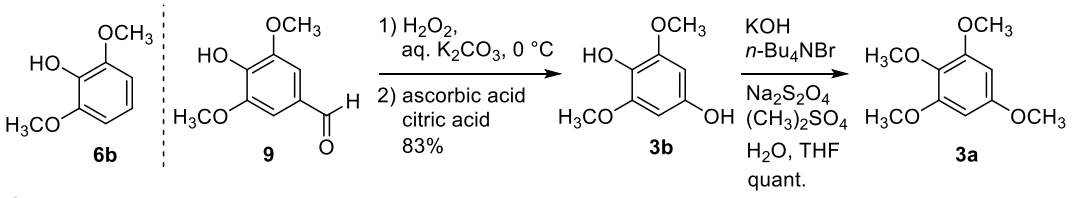
本発表ではまず、ポリメトキシベンゼン類(**1**, **2**, **3a**)の合成を紹介する。1,3-ジメトキシベンゼン(**4**)を I_2-H_2O_2 の条件で2ヨウ化物 **5** とし、銅触媒存在下メトキシル化によりアレルギー炎症抑制作用を持つ 1,2,4,5-テトラメトキシ体 **1** を合成した。



Scheme 1

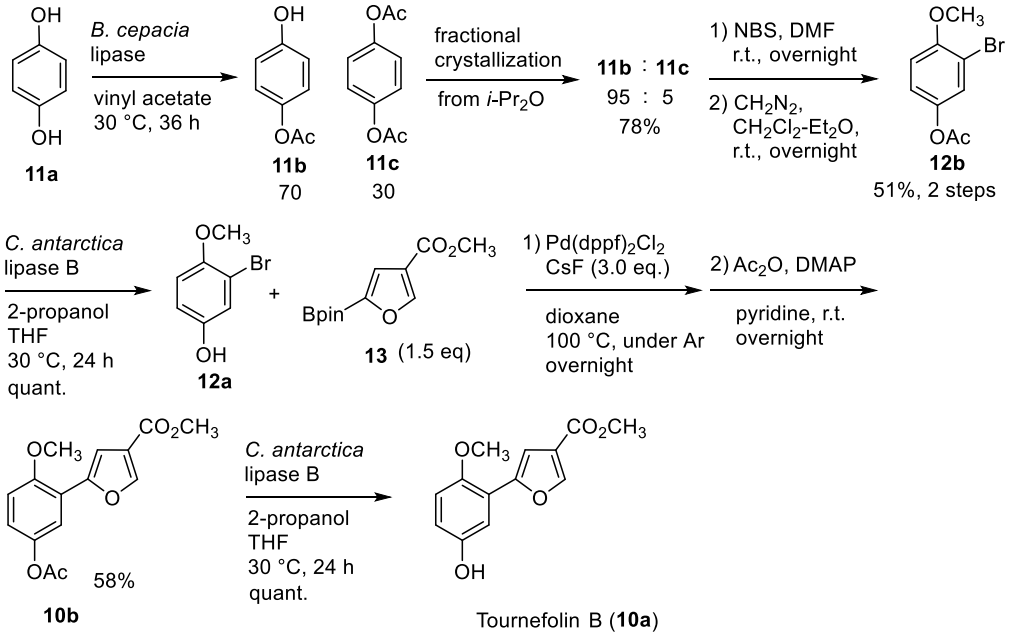
同様の手法は、ノビレチンの合成前駆体であるペンタメトキシ体 **2** の合成にも有用であった。1,3-トリメトキシ体 **6a** から出発し、メトキシル化の前駆体となる 2 ヨウ化物 **8** の調製には、折戸らの HgO-I_2 が最も有効であった(Scheme 1)。

一方 1,2,3,5-テトラメトキシ体 **3a** を上記の手法で合成しようとすると、前駆体として求められる 5 位ハロゲン化物は、**6a** の直接ハロゲン化では合成できない。そこで、**6a** を位置選択的に脱メチル化して得られる **6b** から調製可能なアルデヒド **9** を中間化合物とし、このものを Dakin 酸化してジメトキシヒドロキノン **3b** を得た。塩基性水溶液中における Dakin 酸化は、Baeyer-Villiger 反応に比べ試薬由来の副生成物除去が容易である。還元的後処理により **3b** を効率よく得、生成物は二か所をメチル化して **3a** を合成した(Scheme 2)。メチル化には相間移動触媒条件が好適であり、水層中に還元剤を共存させ、ジメトキシキノンへの酸化を抑制した。



Scheme 2

植物由来で、高度に酸化されたプレニルフェノール構造を持つ tournefolin B (**10a**) の合成においては、芳香環を有する前駆体 **12a** を、ヒドロキノン (**11a**) を *Burkholderia cepacia* リパーゼで選択的にモノアセチル化(**11b**)、モノ臭素化の後メチル化するルートで合成した。リパーゼを用いたモノアセチル化においては、過剰に反応が進行したジアセチル体 **11c** との混合物になった。分別結晶法により **11c** を沈殿として除去し、上清中の **11b** の純度を 95%にまで高め、クロマトグラフィーによる精製を回避できた。**12b** の酢酸エステル保護基は *Candida antarctica* リパーゼ B を触媒として脱アセチル化した。



Scheme 3

次にフラン環を有する既知前駆体 **13** と、ジオキサン中 CsF を塩基として $Pd(dppf)_2Cl_2$ を用い 100 ℃で鈴木ー宮浦カップリングした。粗生成物をアセチル化したところ、シリカゲルショートカラムで高極性不純物を除くのみで、tournefolin B の純粋なアセチル体(**10b**)を 58%の収率で得ることができた。最後にリパーゼを触媒とする脱アセチル化で **10a** の合成を達成した。

1P-46

アンモニウム塩とアリルアルコールからの
穏和かつ簡便な触媒的第一級アリルアミン合成法の開発

九大院薬[1],九工大院工[2]
○片岡駿介[1], 森本浩之[2], 大嶋孝志[1]

Pd-Catalyzed Convenient Direct Amination of Allylic Alcohols with Ammonium Salt

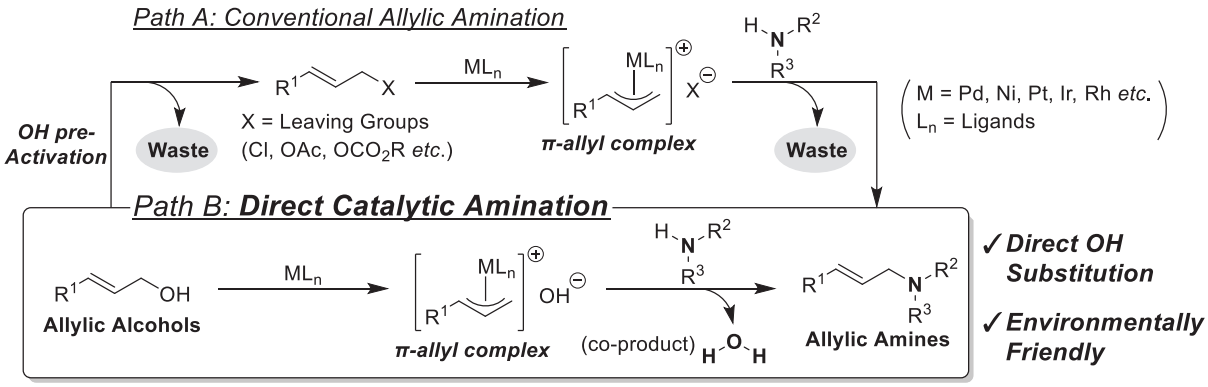
Shunsuke Kataoka[1]*, Hiroyuki Morimoto[2], Takashi Ohshima[1]
[1] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan
[2] Graduate School of Engineering, Kyushu Institute of Technology
1-1 Sensui-cho, Tobata-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 804-8550, Japan
ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

We achieved the direct amination of allylic alcohols with ammonium acetate catalyzed by a Pd/DPEphos complex to synthesize the corresponding primary allylic amines under mild conditions. In this method, primary allylic amines were obtained with high mono-allylation selectivity using readily available reagents. Primary allylic amines were also successfully synthesized on a multi-gram scale. Brønsted acid in ammonium acetate was indicated to function as an activator of hydroxyl groups and an inhibitor of overreaction.

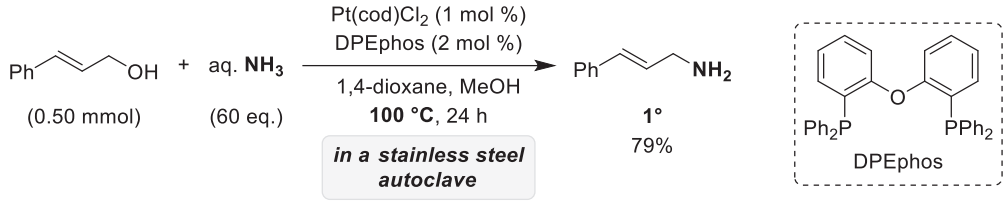
アリルアミン類は、医薬品や生物活性物質中に含まれる重要な構造単位であり、医薬化学の分野で広く用いられている[1]。アリルアミンを合成するための強力な方法の 1 つとして、π-allyl 金属中間体を介したアリル化合物のアミノ化反応があるが、本手法では一般にアリルアセテート等の事前に活性化されたアリル化合物を基質として用いる必要があり、反応工程数の増加や廃棄物の生成に課題がある(Scheme 1, *Path A*)。一方、アリルアルコールを直接アミノ化反応に適用できれば、共生成物は水のみであり、反応工程も短縮可能であることから、より環境調和性に優れた理想的なアリルアミン合成法を実現できる(Scheme 1, *Path B*)。

先に当研究室では、白金触媒によって水系溶媒中で反応性の低い水酸基を直接活性化し、アンモニアを求核剤として用いることで、アリルアルコールから第一級アリルアミンを直接合成することに成功していた(Scheme 2)[2]。しかし、本手法は 100 ℃という高い反応温度を必要とし、アンモニア水加熱のために耐圧密閉容器を用いることから大量合成への適用が困難であったため、実用性の面で改善の余地を残していた。そこで、より実用的な第一級アリルアミン合成法の開発を目指し、穏和かつ簡便な条件での反応を達成するべく検討を行った。

Scheme 1. The Utility of Direct Amination of Allylic Alcohols



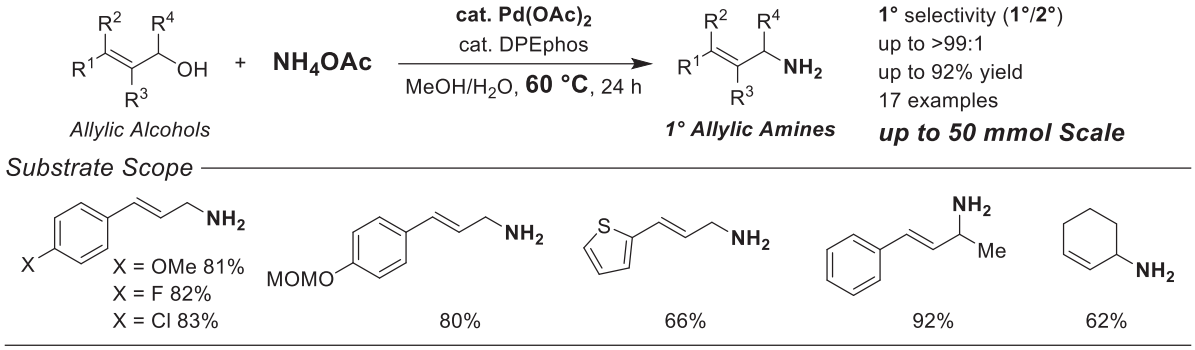
Scheme 2. Our Previous Work



× High Reaction Temp. ***× Small Scale Only***

アリルアルコールを直接アミノ化反応に適用する場合には、脱離能が低い水酸基の活性化が重要な鍵となる [3]。本研究では窒素源としてのアンモニアと、水酸基活性化剤としてのブレンステッド酸の両方を含むアンモニウム塩を用いることで、酸が水素結合を形成することにより水酸基を活性化し、穏和な条件でも反応が進行すると企図した。反応条件の最適化を行った結果、窒素源として酢酸アンモニウム、遷移金属触媒として酢酸パラジウムを用いることで従来法よりも穏和な条件下、アリルアルコールから第一級アリルアミンを高収率で得ることに成功した(Scheme 3)。さらに、従来法では高い反応温度や大過剰量のアンモニア溶液が必須なため困難であった、ラージスケール合成にも成功した。本発表では、反応条件最適化や基質一般性、対照実験の詳細について報告する。

Scheme 3. This Work



[References]

(1) Diéguez, M. et al. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4373–4505. (2) Ohshima, T.; Mashima, K. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 150–154. (3) (a) Kleij, A. W. et al. *ChemSusChem*. **2019**, *12* , 3152–3158. (b) Beller, M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13049–13053.

1P－47

高分子複合制癌剤 P-THP (TXB-001)の純度評価法および高純度合成法の開発

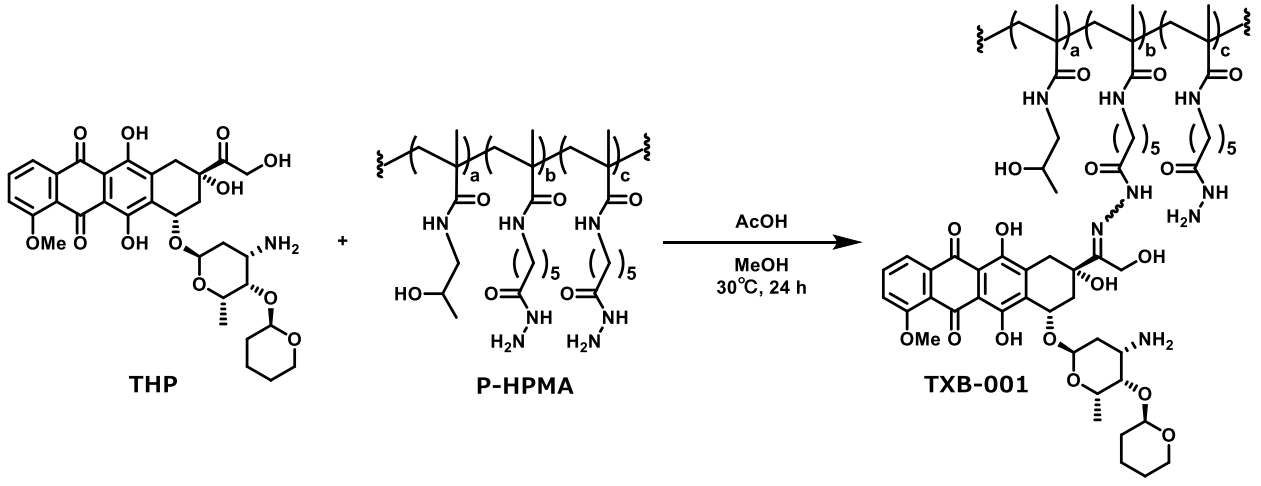
東レ株式会社 医薬研究所 創薬化学研究室
○岡野翼、氏家識史

Development of Purity Evaluation Method and Synthetic Process for High-purity P-THP (TXB-001)

Tsubasa Okano*, Satoshi Uziie
Pharmaceutical Research Laboratories, Chemistry Research Laboratory, Toray Industries, Inc.
10-1, Tebiro 6-chome, Kamakura, kanagawa, 248-8555, Japan
tsubasa.okano.r7@mail.toray

P-THP (TXB-001) is a complex of the anthracycline drug and the biocompatible polymer. By reacting hydroxylamine with this complex, we found that anthracyclines can be converted into stable oxime form with high efficiency. Using this method, we developed a purity evaluation method for the active pharmaceutical ingredient in this complex by HPLC analysis. We also developed a method for the synthesis of high purity TXB-001.

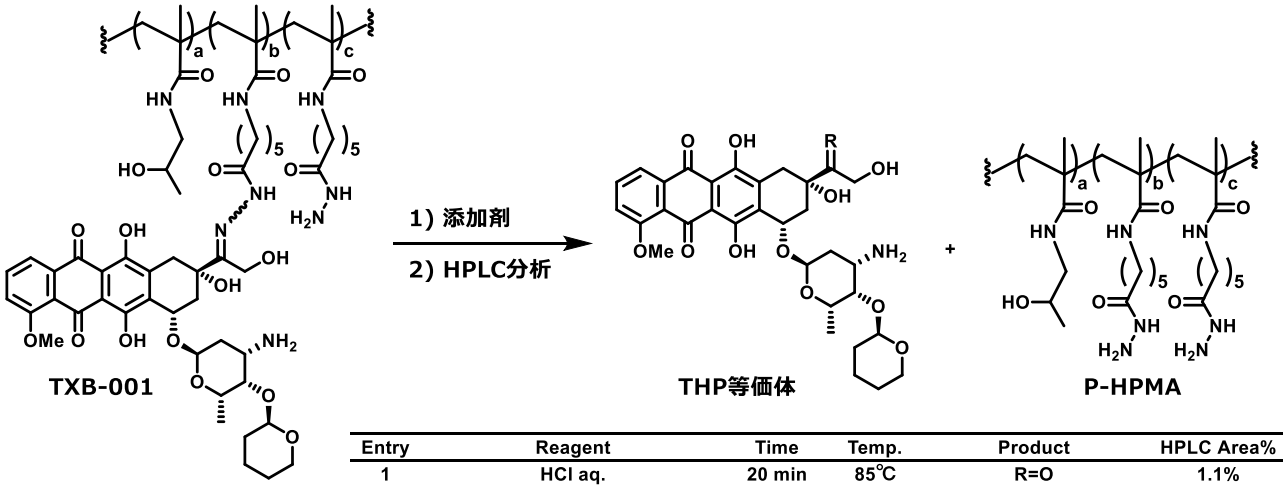
P-THP（TXB-001）は、アントラサイクリン系薬物の 1 つであるピラルビシン（THP）と生体親和性高分子化合物の 1 つである *N*-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド重合体（P-HPMA）がヒドラゾン結合を介して結合した複合体であり、故前田浩先生（元熊本大学名誉教授）により創出され、当社が事業化を進めている高分子複合制癌剤である。TXB-001 の製造方法としては、THP と P-HPMA を酢酸存在下で反応させる方法が報告されている（Scheme 1）[1, 2)]。



Scheme 1. TXB-001 の既存製法

一般に医薬品では品質確認を目的に厳密に純度評価を実施するが、TXB-001 をはじめとする複合体では、活性薬物本体（THP）が高分子化合物（P-HPMA）に結合しているため、複合体を用いた直接的な活性薬物本体の純度評価は技術的に困難である。そのため、活性薬物本体の純度評価を行うには複合体から活性薬物本体を遊離させる必要がある。しかしながら、TXB-001 を加水分解した場合には、遊離とともに THP が分解するため、複合体に含まれる活性薬物本体の純度を正確に評価することは極めて困難であった[3]。そこで本研究では、複合体に含まれる活性薬物本体の純度評価法の創出を目的に鋭意研究を重ねた結果、ヒドラゾン結合を有する複合体に、所定の含窒素求核剤を酢酸酸存在下で反応させることで、高効率でアントラサイクリン系薬物を安定な薬物等価体に変換可能であることを見出だし、HPLC 分析による活性薬物本体の純度評価を可能とした[4]。

Table1. TXB-001 純度評価法の開発



Entry	Reagent	Time	Temp.	Product	HPLC Area%
1	HCl aq.	20 min	85℃	R=O	1.1%
2	HCl aq.	1 h	0℃	R=O	0.2%
3	AcOH aq.	2 h	0℃	R=O	83.3%
4	Butyrohydrazide, AcOH, MeOH	20 h	0℃	R=NNHCOCH$_2$CH$_2$CH$_3$	96.8%
5	NH$_2$OH, AcOH, MeOH	25 h	0℃	R=NOH	98.9%

さらに既存製法で合成された TXB-001 について、上記の純度評価法を用いて活性薬物本体の純度を評価した結果、日本薬局方記載の THP 純度規格：95.0%以上を満たさず、既存製法で合成された TXB-001 は活性薬物本体の純度に課題があることを新たに見出した。続いて、TXB-001 の純度向上に向けて製法改良を行い、課題であった反応転化率と分解抑制を両立する手法を見出し、TXB-001 の高純度合成法を確立した。また、確立した高純度合成法を用いて、幅広い薬物担持量の TXB-001 を合成し、重量平均分子量や短期苛酷試験での保存安定性についても評価したので、その詳細についても報告する。

1) WO2013/035750.
2) WO2017/191843.
3) *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, **1995**, 13, 625-633.
4) WO2022/025228.

1P-48

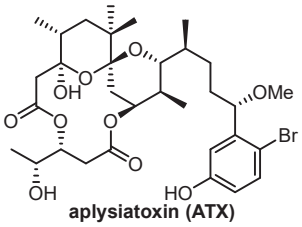
海産天然物アプリシアトキシン類の網羅的合成

名古屋大学大学院生命農学研究科 応用生命科学専攻
○波田航平、新木悠介、野倉吉彦、西川俊夫

Collective Synthesis of Aplysiatoxins, Marine Natural Products

Kohei Hada, * Yusuke Araki, Yoshihiko Nokura, Toshio Nishikawa
Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464-8601, Japan.
hada.kohei.f0@s.mail.nagoya-u.ac.jp

Collective synthesis of analogs of natural products from a common intermediate should be a powerful tool not only for the supply of rare natural products themselves, but also for extensive structure-activity relationship studies in drug discovery research. Aplysiatoxin (ATX), a polyketide natural product isolated from marine cyanobacteria, is a potent activator of protein kinase C. On the other hand, the biological activities of most of the many other analogs have not been evaluated due to the trace amount obtained from nature. We have succeeded in constructing the skeletons of nine ATX analogs from common intermediate **3**.



aplysiatoxin (ATX)

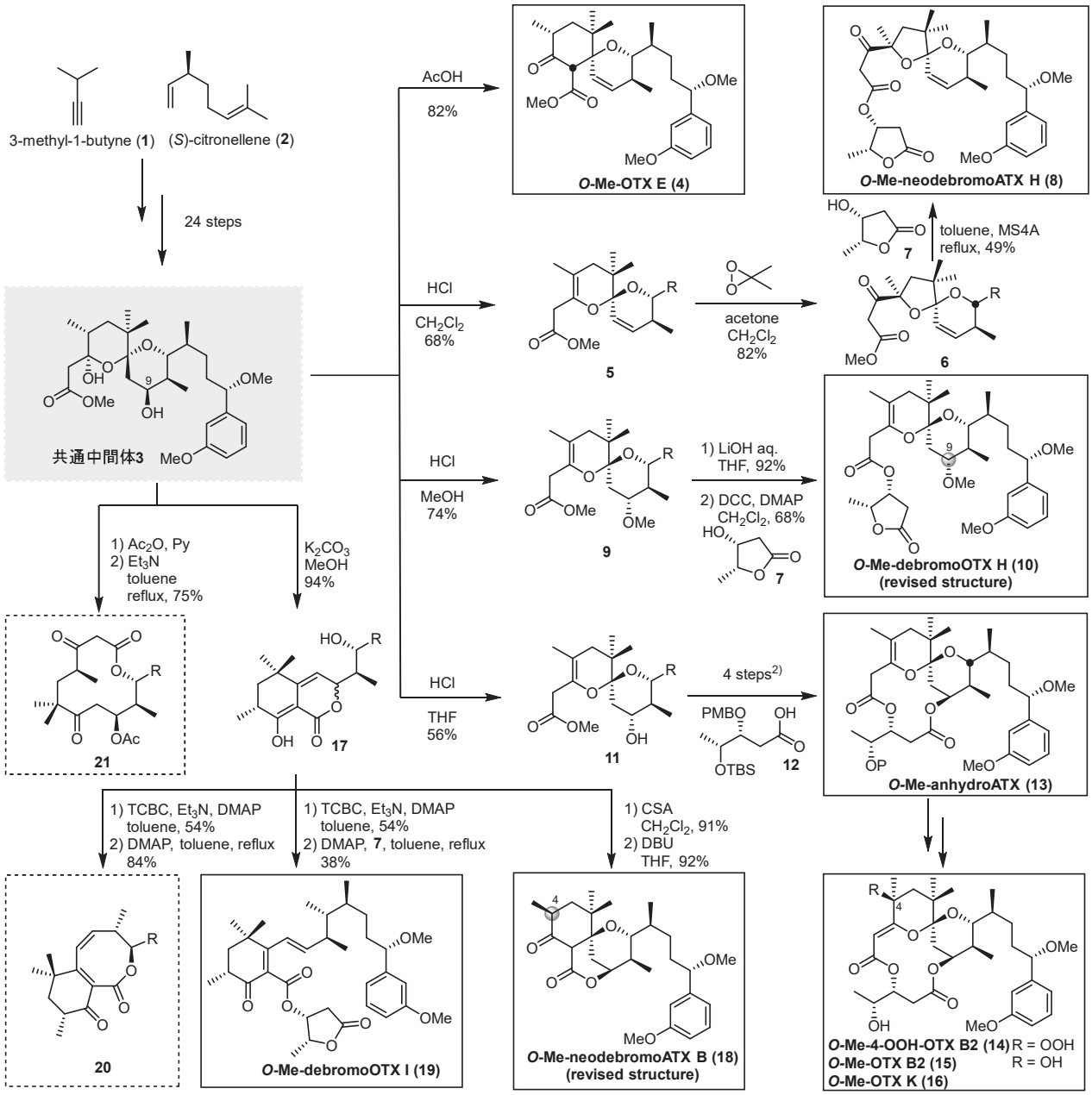
共通の中間体から天然物のアナログ群を網羅的に合成する手法は、微量天然物の量的供給や創薬研究、広範な構造活性相関研究における強力なツールである。アプリシアトキシン（ATX）はプロテインキナーゼ C の強力な活性化剤であり、構造を単純化した合成アナログが抗がん剤や抗 HIV 薬のシード化合物として研究されている。最近多様な骨格を有する ATX アナログの単離・構造決定が多数報告されているが、天然からわずかにしか得られないため細胞毒性すらほとんど調べられていない。我々は ATX のスピロアセタールを含む化合物 **3** を共通中間体として 9 つの ATX アナログと 2 つの非天然型アナログの合成に成功したので報告する[1]。

まず共通中間体 **3** を 3-メチル-1-ブチンと(*S*)-シトロネレンから総工程 24 段階で合成した。この分子は、わずかな酸性条件の違いによって 4 つの化合物に変換できることを見出した。酢酸を作用させるだけでオシラトキシン E（OTX-E）(**4**)に変換され、CH_2Cl_2 中塩酸と反応させると **5** が、MeOH 中では **9**、THF を溶媒として使うと **11** がそれぞれ得られた。化合物 **5** と **9** はそれぞれ 2 段階でネオデブロモ ATX-H (**8**)とデブロモ OTX-H (**10**)へ変換することに成功した。化合物 **11** はヒドロキシカルボン酸 **12** との 2 回のエステル化でマクロジオリドを持つアンヒドロ ATX (**13**)へ変換でき、アルケニルエーテルを酸化することでさらに 3 つのアナログ(**14**, **15**, **16**)の合成に成功した[2]。

一方、スピロアセタール **3** に MeOH 中 K_2CO_3 を作用させることで二環性化合物 **17** が得られ、9 位水酸基をアセチル化し Et_3N を作用させると非天然型 12 員環マクロリド **21** が得られることを見

出した。化合物 **17** に CSA を作用させることで oxy-マイケル付加反応が進行し、ネオデブロモ ATX-B (**18**)の三環性骨格を構築した。また **17** に山口エステル化条件でヒドロキシラクトン **7** を導入しデブロモ OTX-I (**19**)の合成に成功した。このとき **7** を添加しないと非天然型 8 員環ラクトン **20** が生成することが分かった。なおデブロモ OTX-H (**10**) とネオデブロモ ATX-B (**18**)の合成過程で 9 位、4 位の立体配置に誤りがあることに気がつき、それぞれ修正した。

以上のように共通中間体 **3** からわずかな工程で 9 つの ATX アナログと 2 つの非天然型アナログを網羅的に合成することに成功した。なお OTX-E (**4**)以外の 8 つのアナログは初めての合成である。現在、合成したアナログの生物活性を調査中である。



[1] Hada, K. *et al. J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 15618–15633. [2] Hada, K. *et al.* in preparation.

1P-49

イミダゾール環の位置選択的な重水素化

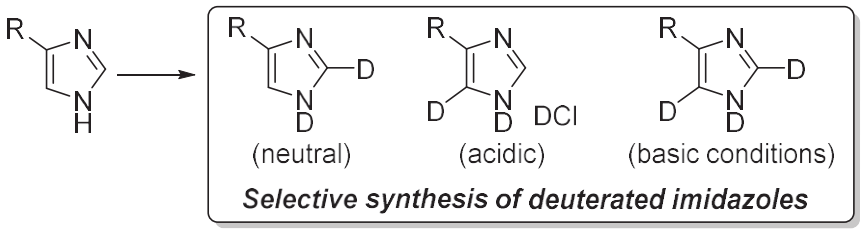
スペラファーマ（株）CMC 研究本部（原薬）
○加賀敦志, 山野光久

Regioselective deuteration of imidazoles

Atsushi Kaga*, Mitsuhisa Yamano
CMC R&D Division, Chemical R&D, Spera Pharma, Inc.
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-0024, Japan
atsushi.kaga@spera-pharma.co.jp

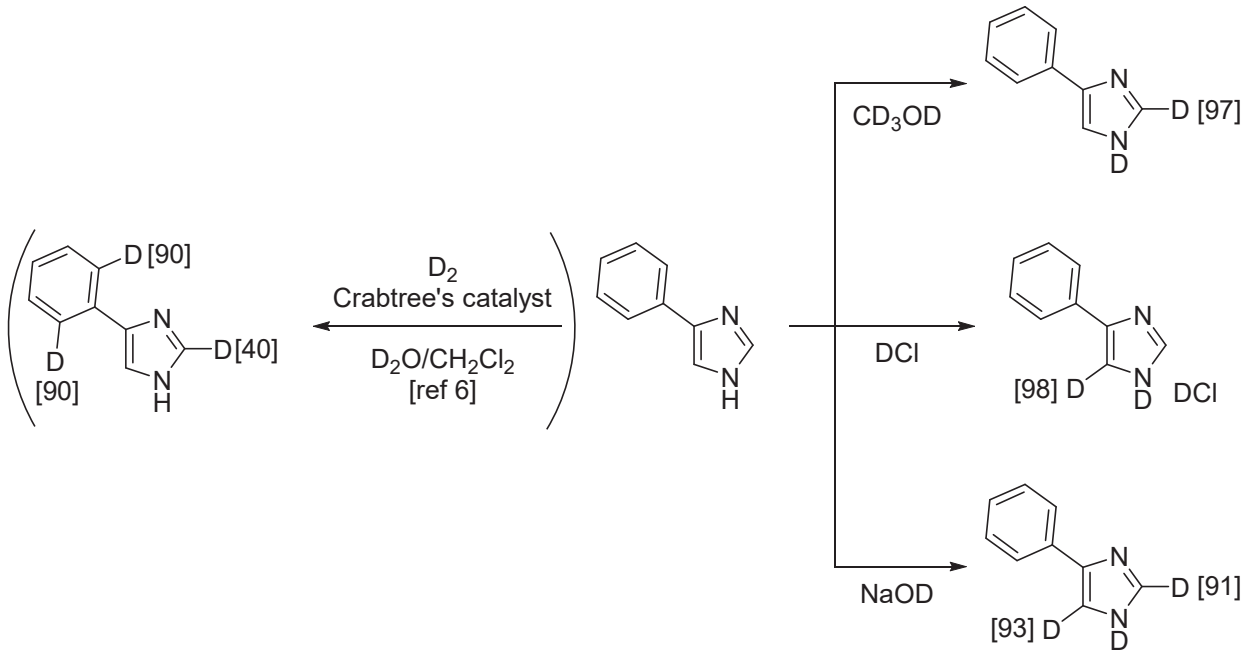
Hydrogen-deuterium exchange of the target molecule typically results in non-specific labeling, affording the mixture of different isotopomers and isotopologues. For the synthesis of the compound having narrow isotopologue distribution, the development of regio- and chemo-selective deuteration is required. In spite of several deuterium-labeling protocols of imidazoles, the regioselective deuteration of imidazole rings is still underexplored. In this method, we established the regioselective deuteration of 4-substituted imidazoles by means of the precise acid-base control of the reaction media. Our method can be regarded as the complementary approach of the transition metal-catalyzed strategy.

重水素化合物は、薬物の体内動態追跡、微量定量分析における内部標準物質、近年では重水素医薬品など、広範な用途で利用されている。重水素化合物を合成する上で、目的化合物の水素-重水素 (H-D)交換反応はコストや簡便性に優れた手法である[1]。しかしながら、H-D 交換反応では非選択的な重水素化が進行することで、様々なアイソトポマーやアイソトポログの混合物を与えることが課題であった[2]。よって、狭いアイソトポログ分布の重水素化合物を合成できる、位置・官能基選択的な H-D 交換反応の開発が望ましい。イミダゾール環は、医薬品でよく使用されている鍵骨格の一つである[3]。イミダゾール環の H-D 交換反応も数例報告されているが、その位置選択的な方法は未開拓であった[4]。今回、酸塩基条件を適切に制御することで、イミダゾール環の位置選択的な H-D 交換反応を実現した (**Scheme 1**)。



Scheme 1. Regioselective deuteration of imidazoles.

4-フェニルイミダゾール[5]の重水素化として、Crabtree 触媒を用いた手法が報告されている[6]。ただし、イミダゾール環が配向基として機能し、芳香環選択的な重水素化が優先していた。そこで、イミダゾール環選択的な重水素化を目指し、検討を開始した (**Scheme 2**)。まず、4-フェニルイミダゾールを中性条件に付したところ、イミダゾール 2 位選択的な重水素化が進行した。次に、酸性条件下での反応を検討した結果、5 位選択的な重水素化が進行することを見いだした。さらに、塩基性条件下では、イミダゾール環の 2 位・5 位を網羅的に重水素化できた。今回のイミダゾール環選択的な重水素化法は、既存の遷移金属触媒を用いた方法に対して相補的な合成とみなすことができる。本手法は、4-アルキルイミダゾール類にも適用できた。



Scheme 2. Regioselective deuteration of 4-phenyl imidazole.

1) Selected reviews: (a) Kopf, S.; Bourriquen, F.; Li, W.; Neumann, H.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 6634. (b) Sawama, Y.; Park, K.; Yamada, T.; Sajiki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 21.

2) Derdau, V.; Atzrodt, J.; Zimmermann, J.; Kroll, C.; Brückner, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10397.

3) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

4) Selected examples: (a) Tachrim, Z. P.; Kurokawa, N.; Tokoro, Y.; Hashimoto, M. *Heterocycles* **2020**, *101*, 357. (b) Šamonina-Kosicka, J.; Kańska, M. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, 317. (c) Bradbury, J. H.; Chapman, B. E.; Pellegrino, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6139.

5) 4-phenyl imidazole as an indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitor: Kumar, S.; Jaller, D.; Patel, B.; LaLonde, J. M.; DuHadaway, J. B.; Malachowski, W. P.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4968.

6) Ellames, G. J.; Gibson, J. S.; Herbert, J. M.; McNeill, A. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9487.

1P-50

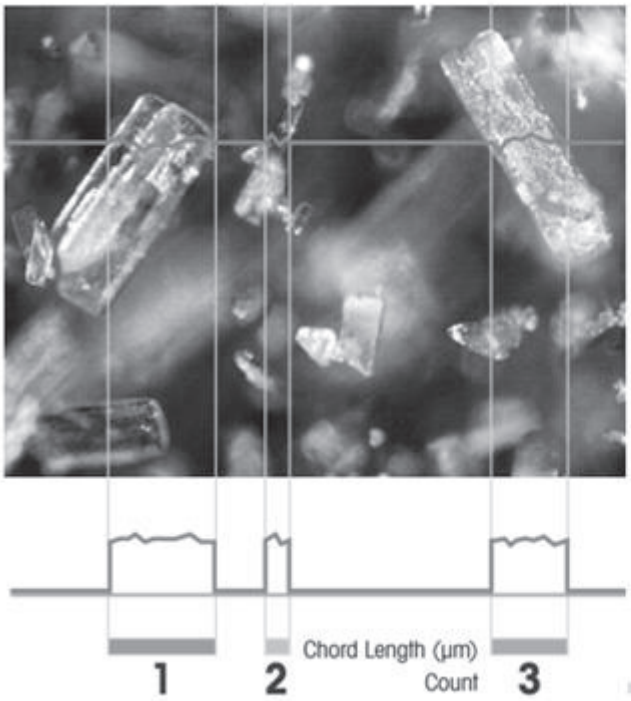
Accelerate Particle Process Development with Inline Particle Size Analysis Tools

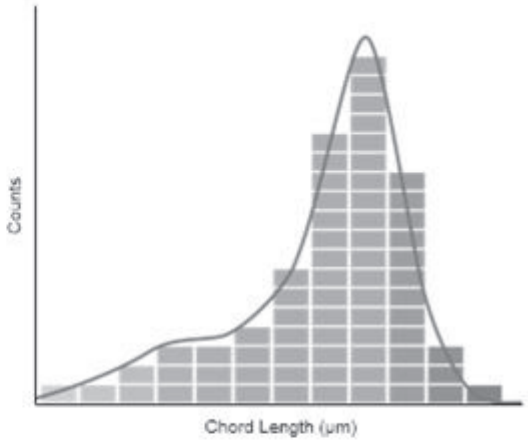
メトラー・トレド株式会社
○中務真結，Cong Shuxin, Rabinowitz Charlie, Graham Matt

In today's fast-paced and demanding high value Chemical environment, there is a significant gap between where scientists currently stand and where they need to be in terms of information gathering and process understanding. To address this, new technology needs to be incorporated into the research workflow. Inline particle size analysis tools could help scientists to obtain the answers needed faster than that has ever been previously possible.

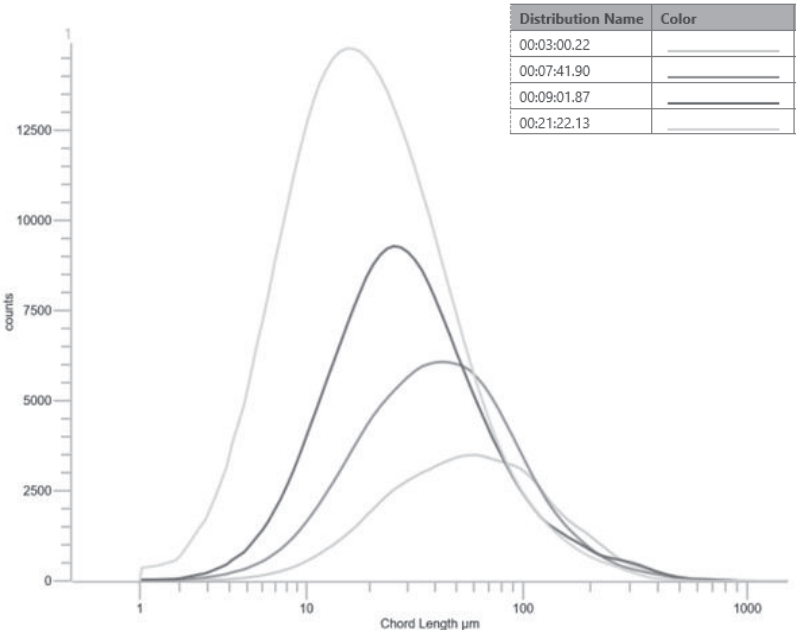
In order to provide scientists with the tools necessary to bridge the gap between their current capabilities and the increasing demands, Mettler-Toledo build upon three key pillars, EasyViewer™, iC Vision software, and advanced Image Analysis Module Image2Chords. Together, these three pillars form a comprehensive solution that empowers scientists to take control of particles and tackle the challenges of their industry.

EasyViewer™ from Mettler-Toledo is an inline particle size analysis tool based on high-resolution microscope images and verifiable image analysis. Together with iC Vision, the image analysis-based particle size measurements software, EasyViewer provides a rapid and early understanding of how particles and droplets change. This can be leveraged to improve yield, purity, filtration, and quality in smaller volumes and faster than ever before. Without sampling or diluting, researchers can visualize crystals, particles, and droplets in an outstanding level of detail. EasyViewer, iC Vision 8.1and Image2Chords provide a powerful combination for comprehensive early-stage particle process development. By providing Immediate Understanding of complex particle systems, such tool could uncover unexpected process events, providing insights into areas for optimization and improvement; reduce measurement errors, ensuring reliable and accurate data. By simplifying process development with imaging and chord length distribution capture in one probe, iC Vision 8.1 empowers scientists to deliver robust, transferable processes and products faster than ever before. With these advanced tools, users can enhance their research capabilities, make more informed decisions, and ultimately, achieve better results in their projects.





Thousands of Chord Lengths are measured each second to produce the EasyViewer™ Chord Length Distribution (CLD)



Distribution Name	Color	Units
00:03:00.22		counts
00:07:41.90		counts
00:09:01.87		counts
00:21:22.13		counts

1P－51

中分子医薬品製造に適応可能な溶媒組成を任意に調整できる非加熱・非加圧の新規膜濃縮システム

1 旭化成（株）研究・開発本部　先端材料・システム研究所，2 ペプチスター（株）研究開発部
○須賀友規[1]，藤田充[1]，美河正人[1]，森元貴之[2]，國谷亮介[2]，根本圭崇[2]

Novel Unheated and Non-pressurized Membrane Concentration Systems applicable to Peptide Manufacturing Process that Enable to Adjust Solvent Composition

Yuki Suga [1]*, Mitsuru Fujita [1], Masato Mikawa [1], Takayuki Morimoto [2], Ryosuke Kunitani [2], Yoshitaka Nemoto [2]
1 Asahi Kasei Corporation, Chiyoda-ku Tokyo, 100-0006, Japan
2 PeptiStar Inc., Settsu, Osaka, 566-0022, Japan
nonheatconcentration@om.asahi-kasei.co.jp

We have developed the novel membrane system by the combination of forward osmosis (FO) and membrane distillation (MD) for unheated and non-pressurized concentration. It is for efficient production of valuable substances such as active pharmaceutical ingredients (APIs). In this system, small molecules such as water permeate the membrane driven by the difference of osmotic pressure in the FO membrane, simultaneously solvent vapor with low boiling point permeates driven by the difference of vapor pressure in the MD membrane. We achieved to concentrate the peptide solution controlling their solvent compositions by incorporating two different membranes in one system. We will discuss the results at the presentation.

ペプチドやオリゴ核酸に代表される中分子の医薬品原薬 (API) は，一般的に熱に弱い物質が多く、乾燥工程において凍結乾燥が頻繁に用いられている。凍結乾燥工程は製造プロセス全体の 3 割を占めるとも言われており、工程短縮を目的として凍結乾燥前に濃縮プロセスの導入が検討されている。濃縮プロセスでは一般的には減圧蒸留が用いられるが、加熱に伴う品質劣化に加え、濃縮中に溶媒組成が変化し化合物が析出するリスクがある。また、限外濾過膜やナノ濾過膜を用いた膜ろ過も用いられるが、対象化合物のロスやファウリングによる濃縮効率の低下が問題となっている。旭化成ではこれらの問題を解決し得る新しい膜濃縮技術として、正浸透膜 (FO) と膜蒸留 (MD) を

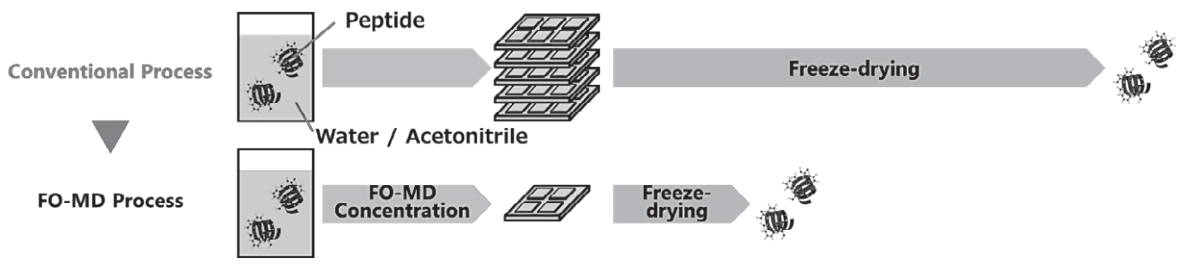


Figure 1. FO-MD 濃縮システム導入による凍結乾燥時間の短縮

組合せた、非加熱・非加圧であり、組成をコントロールして濃縮可能な膜濃縮技術の開発をペプチスター社と共同で行ってきた [1,2] (Figure 1)。

FO は緻密な膜の片側に濃縮対象液 (FS) を、反対側に高い浸透圧を有する誘導溶液 (DS) を配置し、主には浸透圧差を駆動力として水等の分子サイズの小さな成分を FS から DS へ膜透過させる技術である。一方、MD は疎水性多孔質膜の片側に FS を、反対側に冷却水 (CW) を配置し、各種溶媒の蒸気圧差を駆動力として蒸気のみを膜透過させる技術である。熱や圧力に寄らない駆動力を利用した 2 種類の膜技術を組合せることにより、FS 中の溶媒濃度を調節しながら非加熱・非加圧で濃縮することが可能になる (Figure 2)。

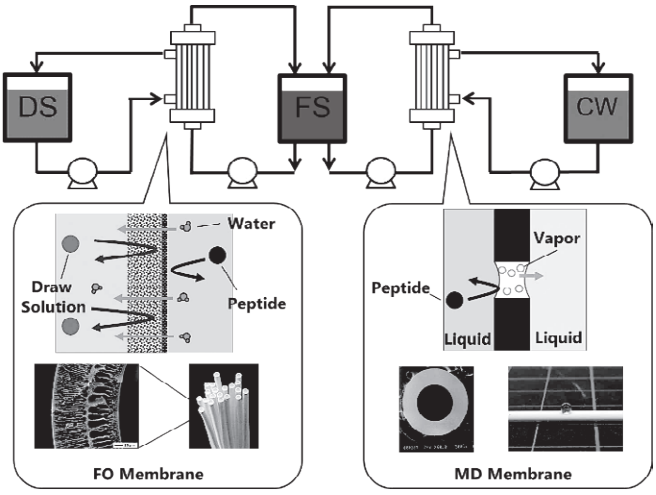


Figure 2. FO/MD の原理と FO-MD 濃縮システム

上記 FO-MD 濃縮システムによる濃縮試験結果を示す (Figure 3)。FS としてアセトニトリル (MeCN) / 酢酸 (AcOH) / ペプチド原薬 (15 / 1 / 0.1 wt%) の水溶液 49.8 kg を用い、FO 膜及び MD 膜として 2 インチサイズ (60 mmΦ x 600 mm) の膜モジュールを各 1 本ずつ用いた。非加熱 (室温) 、非加圧で 5.1 h 運転した後、FS タンク内で濃縮された膜濃縮液を 5.6 kg 回収した (Figure 3-b)。濃縮後の溶液組成としては、MeCN 濃度が 6.4 wt%、DS として用いた IPA の濃度が 0.5 wt%、AcOH 濃度が 3.4 wt%となった(Figure 3-c)。膜濃縮液からのペプチド回収率は洗浄液込みで 100 %であった。HPLC により、濃縮運転後の DS や CW 中にペプチドが混入していないことを確認し、ペプチドが膜を透過せず FS 中に留まったまま濃縮されていることを実証した。最後に、膜濃縮液を凍結乾燥して得られたペプチド原薬の品質を濃縮前と比較した結果、HPLC のピーク形状の変化や新規不純物ピークは認められず，同等であることを確認した。

本発表では、濃縮システムや試験結果について、より詳細に説明する。

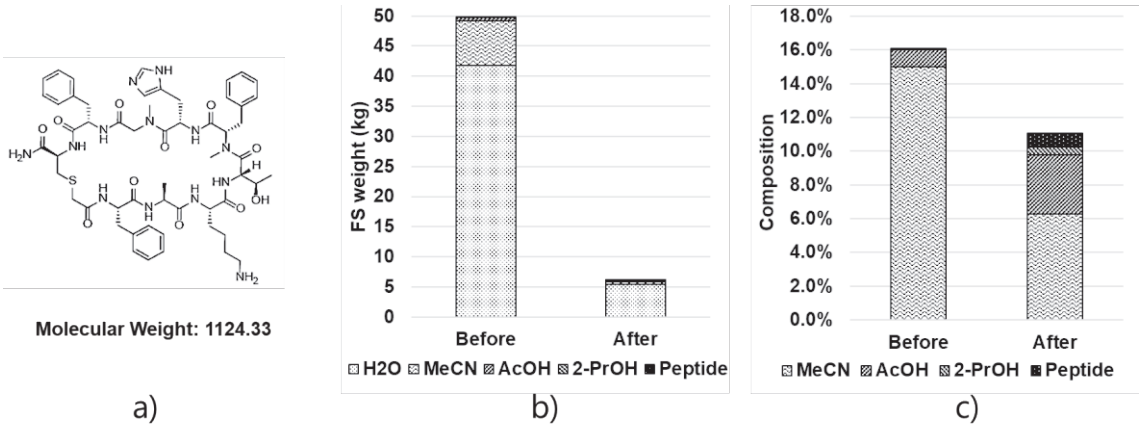


Figure 3. a) ペプチド原薬構造式, b) 濃縮前後の FS 重量変化, C) 濃縮前後の FS 中液組成変化

References.

1) Available online: https://peptistar.com/technology/membrane/ (accessed on 11 May 2023).

2) T. Hashimoto, Y. Suga, M. Mikawa, R. Takada, JP7249427B2, 30 March 2023.

1P- 52

無保護ケチミンを用いた
脱保護フリーなキラルアミノホスフィン類の不斉合成研究

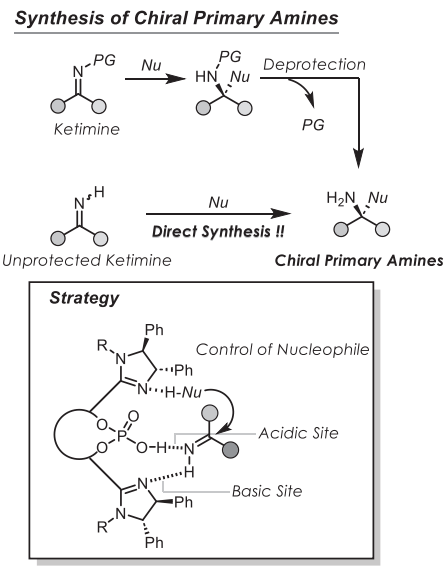
名工大院工
○小倉和樹, 五十住一輝, 中村修一

Direct Asymmetric Synthesis of Chiral Aminophosphines with *N*-Unprotected Ketimines

Kazuki Ogura*, Itsuki Isozumi, Shuichi Nakamura
Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Nagoya, Aichi, 466-8555, Japan
snakamur@nitech.ac. jp

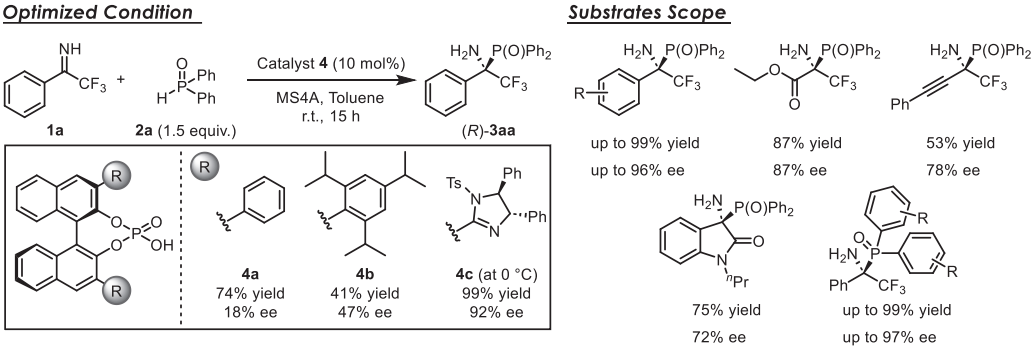
Asymmetric reactions with *N*-unprotected ketimines are an atom-economical and cost-effective method to afford chiral primary amines without a deprotection steps. However, the asymmetric reaction of *N*-unprotected ketimines remains challenging because of their low reactivity and stereoselectivity. Herein, we developed enantioselective hydrophosphonylation of *N*-unprotected ketimines with phosphine oxides using a bis-(imidazoline)-phosphoric acid catalyst in excellent yields and enantioselectivities. Based on experimental results and DFT calculation, transition states were proposed to explain the stereoselectivity of the reaction.

窒素原子上が無保護のケチミンを用いた反応は、キラル第一級アミン類を直接的に合成できる手法であり、反応後の脱保護が不要になる点で環境調和性に優れている。しかしながら、無保護ケチミンを用いる反応は、一般的な保護基によるケチミンの活性化、立体制御が行えず、その不斉反応への適用は未だに限定的である[1]。一方で、我々はブレンステッド酸・塩基複合型触媒として、イミダゾリン含有リン酸触媒を開発し、イミダゾリンの塩基性窒素や構造修飾によって詳細に反応場をコントロールできることを見出している[2]。今回我々は、本触媒に注目し、リン酸のプロトンとイミダゾリンの持つ塩基性窒素の2点で無保護イミンの反応面を制御すると同時に、もう一方のイミダゾリンにより求核剤を活性化することで、高度な不斉場が構築できると考え、反応開発に着手した[3]。

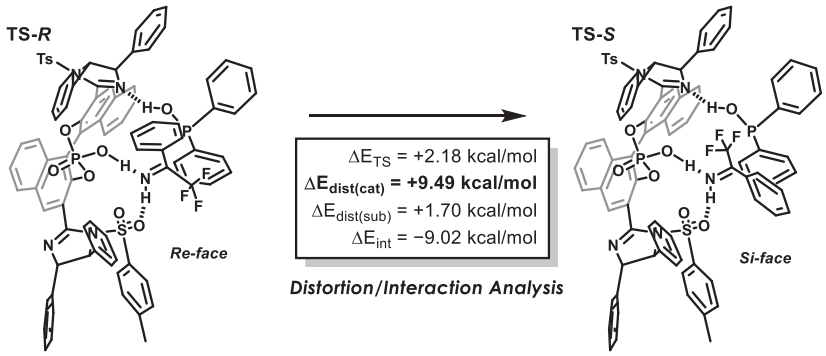


トリフルオロアセトフェノン由来の無保護ケチミン **1a** に対し、ホスフィンオキシド **2a** を求核剤

とし、触媒 **4** の構造を精査した。まず、汎用のキラルリン酸触媒 **4a**, **4b** を検討した結果、反応は進行するものの、立体選択性は低い結果であった。一方で、キラルイミダゾリン-リン酸触媒 **4c** を用いたところ、良好な収率、良好な立体選択性で目的化合物が得られることを見出した。更に最適条件下で、その他の基質への適用を試みたところ、幅広い基質適用範囲を示した。



続いて、本反応の推定反応機構と立体選択性の発現要因を調査した。分子軌道計算によって遷移状態について解析を行った結果、リン酸プロトンと触媒 Ts 基のスルホニル酸素との水素結合により、無保護ケチミンが活性化・固定化され、反対側のイミダゾリンによってホスフィンオキシドが捕捉されていることが明らかとなった。分子軌道計算により得られた両遷移状態のエネルギー差は 2.18 kcal/mol であり、実験値(1.72 kcal/mol)とおおよそ良い一致を示した。また、Distortion/Interaction 解析を行った結果、マイナー体を与える TS-(*S*)の触媒構造はメジャー体を与える TS-(*R*)の触媒構造よりも 9.49 kcal/mol 不安定であり、遷移状態のエネルギー差の要因となっていることを見出した。本発表では、詳細な最適化、基質適用範囲、反応機構解析について議論する。



参考文献

[1] (a) S. Nakamura, K. Hyodo, M. Nakamura, D. Nakane, H. Masuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1662−1665. (b) T. Kadota, M. Sawa, Y Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4553–4558. (c) T. Uchikura, K. Aruga, R. Suzuki, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4699–4703.

[2] (a) S. Nakamura, M. Ohara, M. Koyari, M. Hayashi, K. Hyodo, N. R. Nabisaheb, Y. Funahashi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4452–4455. (b) S. Nakamura, T. Furukawa, T. Hatanaka, Y. Funahashi *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3811–3814. (c) S. Nakamura, Y. Matsuda, T. Takehara, T. Suzuki *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1072–1076.

[3] K. Ogura, I. Isozumi, T. Takehara, T. Suzuki, S. Nakamura, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8088−8092.

1P- 53

重医薬品創薬に資する重アルキル基導入試薬の開発と利用

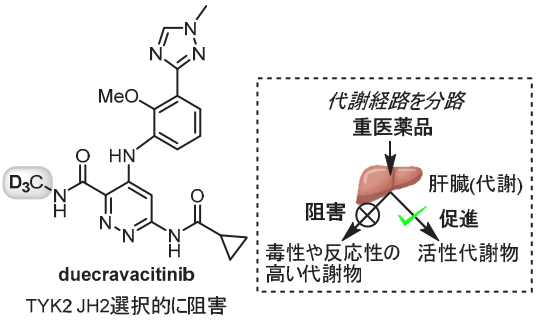
阪大院薬
○澤間善成、阪一穂、小山珠希、徳永仁、今井啓介、赤井周司

Development of reagents to introduce deuterated alkyl groups for heavy drug discovery

Yoshinari Sawama*, Kazuho Ban, Shuki Oyama, Jin Tokunaga, Keisuke Imai, Shuji Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
E-mail: sawama@phs.osaka-u.ac.jp

Heavy drugs, the deuterium-incorporated drug, have received a great deal of attention in recent years. For the heavy drug discovery, the incorporation technique of deuterium atom at the metabolic site with excellent site-selectivity and D contents is very important. However, the applicable chemical reagents are too limited. We have newly prepared the reagents to introduce the deuterated alkyl groups into various complicated compounds including drugs. The deuterated alkyl sulfonium salt, prepared from the corresponding alkyl sulfonium salt by using inorganic base and D_2O, worked as the good electrophiles. Furthermore, the deuterated alkyl sulfonium salt was effectively transformed to the deuterated alkyl halides, alkyl borane and alkyl amine derivatives as coupling partners.

近年、CYP 代謝部位の炭素-水素(C-H)結合を安定な炭素-重水素(C-D)結合に置換した重水素化医薬品(重医薬品)が注目されている。[1] 一般に酸素原子やアミド窒素原子などの隣接位（ヘテロ原子α位）は CYP 代謝を受けやすい。そこで、元医薬品のヘテロ原子α位に重水素を導入すると、代謝遅延が起こり、AUC の増加や半減期の延長がもたらされ、薬効持続時間が延長されることが注目されている(deuterium-switch 重医薬品)。また、チロシンキナーゼ 2 偽キナーゼドメイン(TYK2 JH2)選択的阻害剤である deucravacitinib (ソーティクツ®; 2022 年に日本で承認)は、アミド窒素に重メチル基(-CD_3 基)を持ち、代謝経路を分路することで毒性を有する代謝物の生成が抑制され、副作用の軽減へと繋がっている。この重医薬品において、水素体は医薬品として存在せず、近代創薬研究において初期段階から重水素を組み込むことが重要となってきている(de novo 重医薬品)。

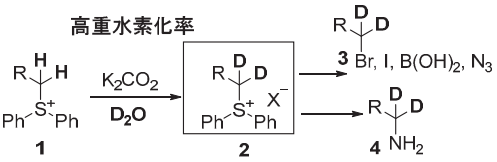


そのため、重水素化反応の開発が激化しているが、目的にあった部位へ選択的に高重水素化率で重水素を導入できる手法は少ない。現状、重ヨードメタンや重メチルアミン、重メタノールなど市

販の重水素化試薬が用いられているが、高価でかつ種類が限定的である。今回我々は、最も安価な重水素源である D_2O を用いて、ヘテロ原子 α 位のみに効率よく重水素原子を導入できる「重アルキル基導入試薬」を開発した。

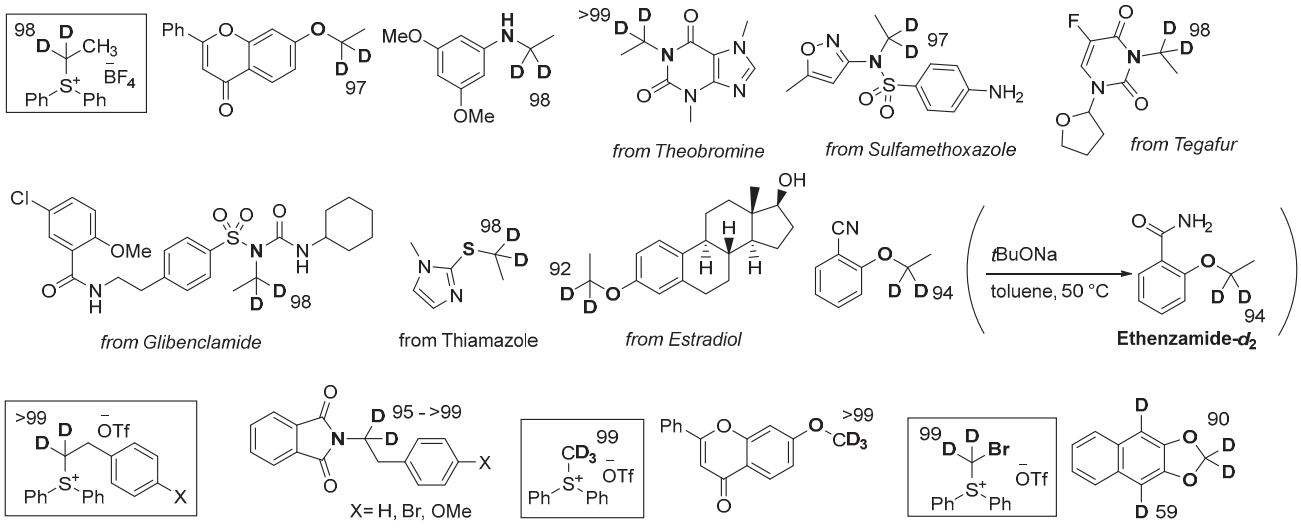
容易に調製可能なアルキルスルホニウム塩(**1**)に D_2O 中 K_2CO_3 させると、**1** のアルキル部の硫黄 α 位のみがほぼ定量的に重水素化され、対応する重アルキル化体(**2**)が生成した（図１）。**2** は「**求電子的重アルキル基導入試薬**」として機能する。また、**1** はハロゲン化体やボリル化体、アジド化体などの「**重アルキルカップリングパートナー(3)**」へと変換できた。さらに、**1** を基質とした Gabriel アミン合成により、「**求核的重アルキルアミン試薬(4)**」を調製した。

図1; 重アルキル化導入試薬の合成



調製した重アルキル化基導入試薬を用いることで、重水素化された複雑骨格を簡便に合成できる。例えば、求電子的重アルキル基導入試薬(**2**)を用いることで、図２に示す医薬品を始めとする多様な重水素化分子が合成可能となった。直接的な導入では、重水素化率が少し低下するものがある。本シンポジウムでは改善法とともに、重アルキル基を導入した化合物の代謝安定性の評価なども紹介する。

図2; 求電子的重アルキル化剤を用いた反応例



今回我々は、多様な重アルキル基導入試薬を開発することに成功した。現状、承認された重医薬品は全て CD_3 基を有している。しかし、臨床段階に進んでいる重医薬品候補品は、多様な重水素化構造を持つ。今回開発した新たな重アルキル基導入試薬を用いることで、近未来の創薬研究に貢献できることを期待している。

1) 澤間善成「重水素置換低分子化合物の創薬利用と効率的合成」月刊「細胞」 **2022**, *54*, 43.

1P-54

PATによる連続フロー合成のリアルタイムモニタリング

メトラー・トレド（株）オートケムチーム
○山下敦史，原祐樹

The Significance of In-Situ PAT Technologies in High Value Chemical Development

Atsushi Yamashita*, Yuki Hara
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
6F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
Atsushi.yamashita@mt.com

Inline analytics offer great advantage to continuous flow chemistry for improving manual or automated control and optimization via the wealth of reaction information that can be obtained with tools like in-situ ReactIR™ such as kinetics, mechanism, reaction progression, transient intermediates, and so on. In this poster presentation there are 3 applications highlighting the use of in-situ ReactIR to understand and optimize continuous flow chemistry conditions and processes for larger scale production. In-situ ReactIR has been implemented in many different chemistries across many different industries that are utilizing flow chemistry more and more.

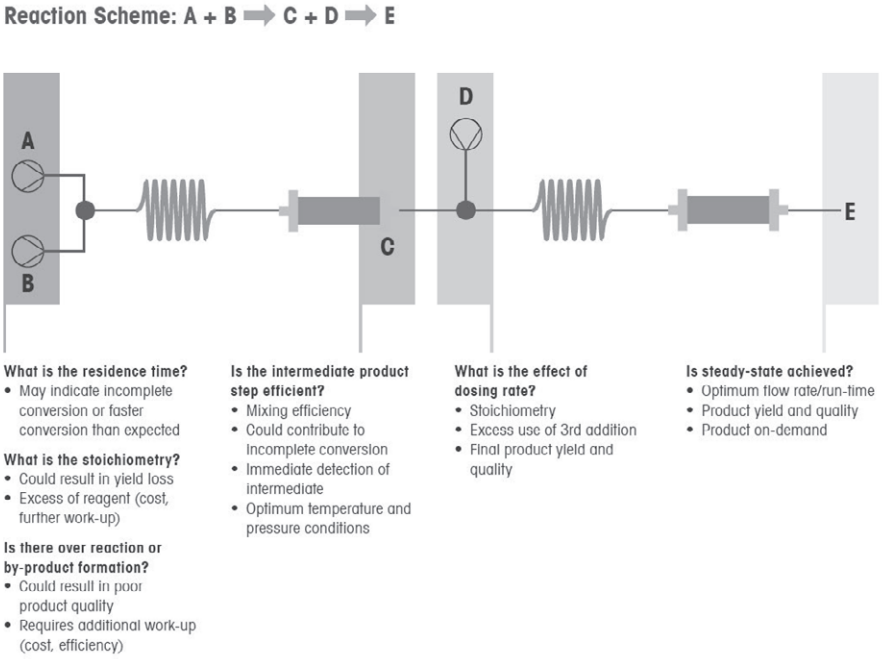


Figure 1. What information is comprehensive reaction/process understanding?

Application 1, Sans, V. et. al discuss the value of in-situ ReactIR as a way forward to realizing truly integrated platforms by being able to effectively monitor transient intermediates, synchronization of complex multistep synthetic processes and even control of pumps to adapt to undesired chemical and/or environmental changes that may occur. Application 2, Strotman, N. et. al detail their use of in-situ FTIR in continuous flow as a safe and robust method for the production of 4-(2-Hydroxyethyl)thiomorpholine 1,1-Dioxide. The key here is knowing that reaction progresses as expected and without in-situ ReactIR this is nearly impossible accomplish. Finally, Application 3, Dunn, A. et. al share their work on the development of a key pharmaceutical compound using continuous flow chemistry and in-situ ReactIR. In this work, the most critical step of the process was the C-H metalation step. ReactIR was fundamental in providing them direct measurements of the critical reaction intermediates and the data necessary to understand the reaction kinetics. In-situ ReactIR has been implemented in many different chemistries across many different industries that are utilizing flow chemistry more and more. The direct, immediate chemical information provided by in-situ ReactIR allows scientists and engineers to more quickly understand their process, the Critical Quality Attributes (CQAs) and control parameters for making a safer and robust method to produce these high value compounds.

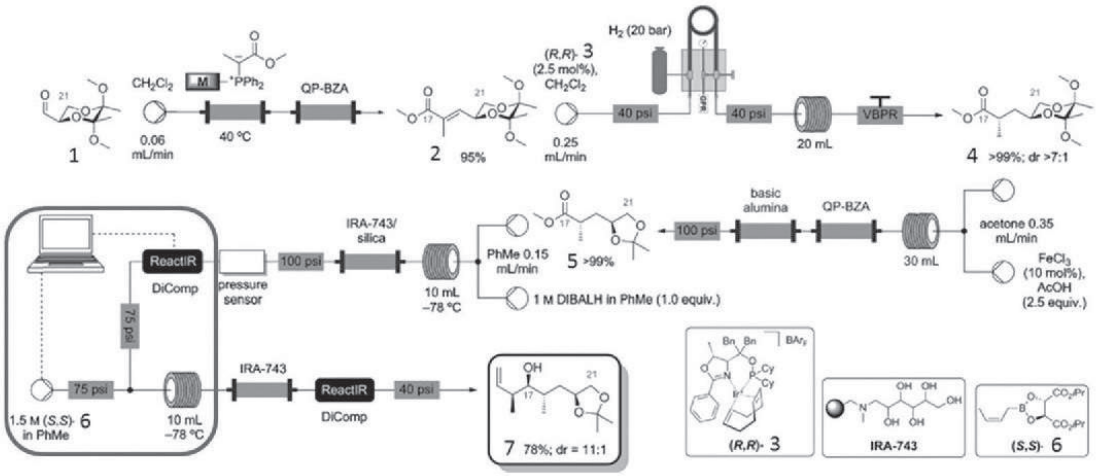


Figure 1. In this flow synthesis, in line FTIR ReactIR data aids in correcting the effect of dispersion and aid in optimizing the mixing profile

References

1. Chem. Soc. Rev. 2016, 45, 2032-2043. Sans, V., Cronin, L., "Towards dial-a-molecule by Integrating Continuous Flow, Analytics and Selfoptimisation."
2. Org. Process Res. Dev. 2018, 22, 721−727. Strotman, N., et al. “Development of a Safe and High-Throughput Continuous Manufacturing Approach to 4 (2-Hydroxyethyl)thiomorpholine 1,1-Dioxide”
3. Organometallics, 2019, 38 (1), pp 129–137. Dunn, A., et al. “Selective Continuous Flow Iodination Guided by Direct Spectroscopic Observation of Equilibrating Aryl Lithium Regioisomers”,

一 般 講 演 要 旨

第 2 日目（8 月 4 日）

2P-01

^{19}F-qNMR を利用した有機フッ素化合物ボリコナゾールの絶対純度の検討

[1] 国立衛研, [2] 日本電子, [3] 武田薬品, [4] 第一三共, [5] 大塚製薬, [6] 中外製薬, [7] エーザイ, [8] 塩野義製薬, [9] 十全化学, [10] 富士フイルム和光純薬, [11] RS 財団, [12] 日本新薬, [13] 住友ファーマ
○内山奈穂子 [1]，細江潤子 [1]，小松功典 [2]，杉本直樹 [1]，石附京子 [1]，小出達夫 [1]，村林美香 [3]，篠崎妙子 [4]，藤峰慶徳 [5]，大藤克也 [6]，清水仁 [6]，長谷部隆 [7]，浅井由美 [7]，江奈英里 [7]，清田浩平 [8]，藤田和弘 [8]，牧野吉伸 [9]，三浦亨 [10]，武藤康弘 [10]，朝倉克夫 [2]，末松孝子 [2]，武藤仁美 [2]，小浜亜以 [11]，五島隆志 [12]，安田万寿 [12]，植田知彦 [13]，合田幸広 [1]

Absolute purity determination of an organic fluorine compound, voriconazole, by quantitative ^{19}F-NMR

Nahoko Uchiyama [1]*, Junko Hosoe [1], Takanori Komatsu [2], Naoki Sugimoto [1], Kyoko Ishizuki [1], Tatsuo Koide [1], Mika Murabayashi [3], Taeko Shinozaki [4], Yoshinori Fujimine [5], Katsuya Ofuji [6], Hitoshi Shimizu [6], Takashi Hasebe [7], Yumi Asai [7], Eri Ena [7], Kohei Kiyota [8], Kazuhiro Fujita [8], Yoshinobu Makino [9], Toru Miura [10], Yasuhiro Muto [10], Katsuo Asakura [2], Takako Suematsu [2], Hitomi Muto [2], Ai Kohama [11], Takashi Goto [12], Masu Yasuda [12], Tomohiko Ueda [13], Yukihiro Goda [1]
([1] National Institute of Health Sciences (NIHS), [2] JEOL Ltd., [3] Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., [4] Daiichi Sankyo Co., Ltd., [5] Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., [6] Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., [7] Eisai Co., Ltd., [8] SHIONOGI & Co., Ltd., [9] Juzen Chemical Corp., [10] FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, [11] Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan (PMRJ), [12] Nippon Shinyaku Co., Ltd., [13] Sumitomo Pharma Co., Ltd.)

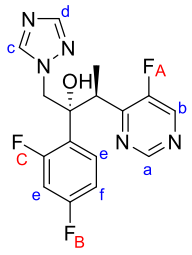
Quantitative NMR (qNMR), particularly, ^{1}H-NMR, is useful for determining the absolute purity of organic molecules; however, it is sometimes difficult to identify the target signal(s) for quantitation because of their overlap and complexity. To overcome this problem, we previously established an optimized and reproducible ^{31}P-qNMR method using organophosphorus drugs. As next study, we investigated the ^{19}F-qNMR method with organic fluorine drug, voriconazole (VCZ). It was revealed that the purity values of VCZ determined by ^{19}F-qNMR agreed well with the values determined by the established ^{1}H-NMR method in a validation study in multiple laboratories.

【緒言】定量 NMR（quantitative NMR: qNMR），特に ^{1}H-qNMR は，医薬品等の試験法の絶対定量法として適用が広がっており，第 18 改正日本薬局方では ^{1}H-qNMR で純度規定された 22 試薬が収載されている．しかし，^{1}H-qNMR において，化合物によってはシグナルの重なりや複雑さから定量シグナルの選択が難しい場合がある．そこでこれまでに我々は，^{1}H 核以外の核種として，^{31}P-qNMR による絶対定量が可能であることを有機リン化合物（シクロホスファミド水和物，ソホスブビル，

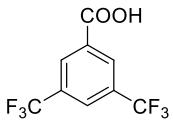
ブリガチニブ）について報告した [1,2]．今回，新たな核種として，感度的に優位であり，医薬品での存在確率が高い ^{19}F 核を選択し，有機フッ素化合物ボリコナゾール（voriconazole: VCZ）について，^{19}F-qNMR による最適な測定条件の設定及び複数機関での絶対定量の検討を行った．

【方法】VCZ の溶解性，VCZ と基準物質とのケミカルシフト値の差が大きすぎない点などを考慮して，以下の条件で検討した（Table 1）．重溶媒：DMSO-d_6，^{1}H-qNMR 用及び ^{19}F-qNMR 用基準物質：3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoic acid（3,5-BTFMBA），調製法及び測定：VCZ 及び 3,5-BTFMBA 混合試料溶液につき ^{1}H-qNMR 及び ^{19}F-qNMR 測定，測定機関：7 及び 9 機関．

【結果・考察】VCZ は 3 つのフッ素（FA, FB, FC）を含有することから，^{19}F-qNMR 測定において，VCZ の各シグナル（FA（–134.8 ppm），FB（–111.9 ppm），FC（–107.0 ppm））と基準物質 3,5-BTFMBA（–61.4 ppm）のシグナルの中心を各観測中心（オフセット）としてそれぞれ測定し（条件 1，2，3），各シグナルでの定量値を算出した．FA，FB 及び FC を定量シグナルとした各定量値は，それぞれ FA：99.40±0.48%（条件 1），FB：99.66±0.56%（条件 2）及び FC：99.49±0.99%（条件 3）であり，ほぼ同じ値であった．一方，条件 1，2，3 において，対象とした定量シグナル以外の 2 つのシグナルの定量値とは，最大 8.8%の差が生じた．これは，^{19}F-qNMR では測定周波数範囲が広いため，観測中心から遠いシグナルは，オフレゾナンス効果により励起効率が低下し，シグナル面積が小さくなるため，各定量値に差が生じたと考えられた．最終的に，上記の FA, FB, FC における平均値を純度（%）とした．その結果，^{1}H-及び ^{19}F-qNMR による VCZ の純度は，それぞれ 99.65±0.29%及び 99.52±0.44%であり，両者はほぼ一致した（Table 1）．以上，^{19}F-qNMR による VCZ の絶対定量は可能であることが示された．引き続き，別の有機フッ素化合物についても検討する予定である．



Voriconazole (VCZ)



^{1}H- and ^{19}F-qNMR reference standard:
3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoic acid
(3,5-BTFMBA)

Table 1 Purity (%) of voriconazole (VCZ) determined by ^{1}H- and ^{19}F-qNMR in 7 to 9 laboratories

	Reference standard for qNMR	Solvent	Quantitative signals of VCZ	Labs	Purity±S.D. (%)
^{1}H-qNMR	3,5-BTFMBA	DMSO-d_6	Signals Ha-Hf	9	99.65±0.29
^{19}F-qNMR	3,5-BTFMBA	DMSO-d_6	Signals FA-FC	7	99.52±0.44

* Purity of 3,5-BTFMBA: 99.96% (CRM); S.D.: Standard deviation

[1] Uchiyama N., Goda Y., *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 69(7), 630–638 (2021), [2] Uchiyama N., Goda Y., *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 70(12), 892-900 (2022).

2P-02

Data rich experimentation: Catalytic Hydrogenation reduction of Nitro groups under pressure

Yoshifumi Fujisawa*, Fabio Visentin
AutoChem team, BU LAB Instruments, Mettler Toledo K.K.
6F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku, Tokyo, 110-0008, Japan
yoshifumi.fujisawa@mt.com

Identification of optimal operating conditions of a chemical process, by combining knowledge of kinetic and thermodynamic parameters is shown in this poster through a Catalytic hydrogenation of aromatic nitro compounds. This reduction is an industrially important process for the introduction of amino functionality into pharmaceutical and agrochemical intermediates and in the polyurethane chemistry. Hydrogenation of nitro-compounds was studied at lab scale with EasyMax and RC1mx pressure reactor from METTLER TOLEDO to have perfect reaction conditions including calorimetry studies and in combination with ReactIR 702 from METTLER TOLEDO and bpc2 from Büchi AG to understand the process mechanism and to access the role of mass transfer limitation. The goal was to define the necessary rules to run the hydrogenation experiments in the chemical reaction regime and characterize the influence of gas-liquid mass transfer to support kinetic modelling. The modelling part was handled by Reaction Lab and Dynochem from METTLER TOLEDO. One key benefit of data-rich experimentation is that it allows the scientist to carefully control the variables being tested and to accurately measure the impact of those variables on the outcome of the experiment. This can lead to more reliable and accurate results, as well as a deeper understanding of the underlying processes being studied.

The important parameters to be considered to perform a "perfect" calorimetric experiment under pressure are:

- Temperature: precise and accurate temperature control is fundaments for calorimetry results
- Pressure: constant pressure maintained during the experiment would decrease the complexity of the kinetic model
- Kinetic: essential knowledge for safety and scale up
- Intermediate mechanism: avoid dangerous accumulation
- Gas consumption: to help kinetic evaluation and for total amount of gas consumed
- Heat of reaction: scalable parameter
- Heat capacity: scalable parameter
- DeltaT adiabatic: first most important safety parameter

It is typically applied to increase reaction rate 1. Pressure diminishes the volatility of chemical reagents, so temperatures higher then boiling points can be reached. 2. Pressure brings about a greater concentration of gaseous reagents, thus facilitating their interactions. Chemical processes conducted under pressure are usually accelerated by rising the temperature, but by employing a catalyst it is often possible to avoid unduly

high temperatures.

Reaction calorimetry is used to identify thermodynamic and kinetic parameters, which are crucial for design and optimization of chemical processes and safety evaluations. Calorimetry measurements under pressure conditions need special reactors and reaction conditions. The reactors can be pressurized in function of the design. For safety analysis always better to be at the conditions of the production reactors.

Study of calorimetry at difficult conditions as under pressure can be used when safety assessments must be done in presence of gaseous reagents. Not all the reactors in the market can do calorimetry and even less under pressure therefore the use of the RC1mx with a pressure reactor is a unique feature for users. The poster shows how to set up and perform a pressure experiment and perform calorimetry measurements using and RC1mx with calibrated pressure reactors. RC1mx software algorithm have dedicated Ta model with a specific time constant to adjust the heat flow through the reactor walls to be able to high accuracy results. Reduction of nitro groups under heterogeneous catalytic conditions are very strong exothermic reactions therefore, high accuracy safety assessment in laboratory scale pressure reactors is a must to be able to scale up the reaction safely. Bad calorimetry results therefore would lead to:

- Inaccurate results
- Risk of personnel injuries
- No trust in data -> Plant cannot be run in an optimal way
- Risk of accidents
- Environmental consequences
- Monetary and reputation loss
- Lack of understanding of high accurate thermochemistry data increase the potential risk for accidents

2P-03

堅牢な新規ボロン酸誘導体の開発

（岐阜薬大[1]，阪大院薬[2]）
○佐橋潤哉[1]，岡　直輝[2]，山田　強[1]，佐治木弘尚[1]，井川貴詞[1]

Development of robust aromatic boronic acid

Junya Sahashi[1*], Naoki Oka[2], Tsuyoshi Yamada[1], Hironao Sajiki[1], Takashi Ikawa[1]
(Gifu Pharmaceutical University[1], Osaka University[2])
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
ikawa-ta@gifu-pu.ac.jp

Arylboronic acid derivatives have been used for Suzuki–Miyaura coupling, however, they are often unstable under basic coupling conditions and decompose during silica gel column chromatography. Recently, we developed stable and reactive arylboronic acid 1,1,2,2-tetraethylethylene glycol esters, ArB(Epin) although selective Suzuki couplings of arylboronic acids, $ArB(OH)_2$ in the presence of the (Epin)B group could not be achieved. In this study, we have developed even more stable aryl boronic acid 1,1,2,2-tetraisobutylethylene glycol esters, ArB(IBpin), which enabled sequential Suzuki couplings for the synthesis of teraryl derivatives.

芳香族ボロン酸誘導体は、鈴木ー宮浦カップリングを始めとするカップリング反応の基質として利用されている。しかし塩基性条件下不安定でカップリング反応中に分解が併発する場合が多い。我々は、芳香族ボロン酸ピナコールエステル ArB(pin) **1** の 4 つのメチル基をエチル基に変更して、反応性を保持しつつ安定性を向上させた ArB(Epin) **2** を開発している(Figure 1) [1]。しかし、(Epin)B 基をカップリングさせることなく、ボロン酸のみを選択的にカップリングすることは困難であった(Scheme 1)。

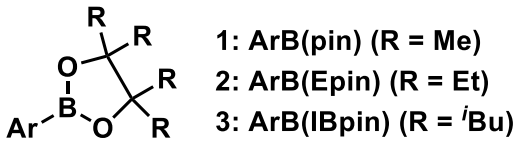
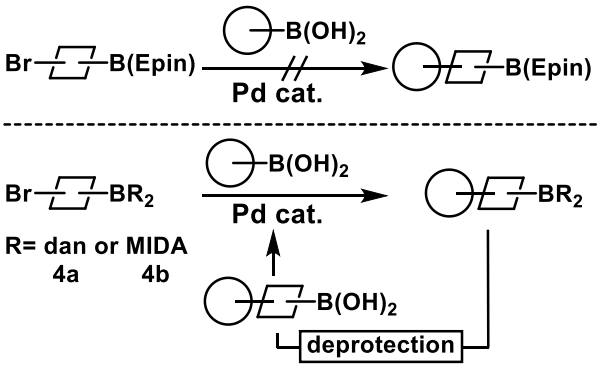


Figure 1

ところでジアミノナフチルアミド ArB(dan)[2] **4a** や *N*-メチルイミド二酢酸エステル ArB(mida)[3] **4b** は、通常の鈴木ー宮浦カップリング条件下で安定なため、これらの官能基(BR_2)を残したままボロン酸部位で鈴木ー宮浦カップリングを進行させることができる。反応後脱保護してボロン酸に変換すれば、連続した異種の鈴木ー宮浦カップリング反応を進行させることができる(Scheme 1)。しかし、**4a**や**4b**のホウ素官能基 (BR_2)

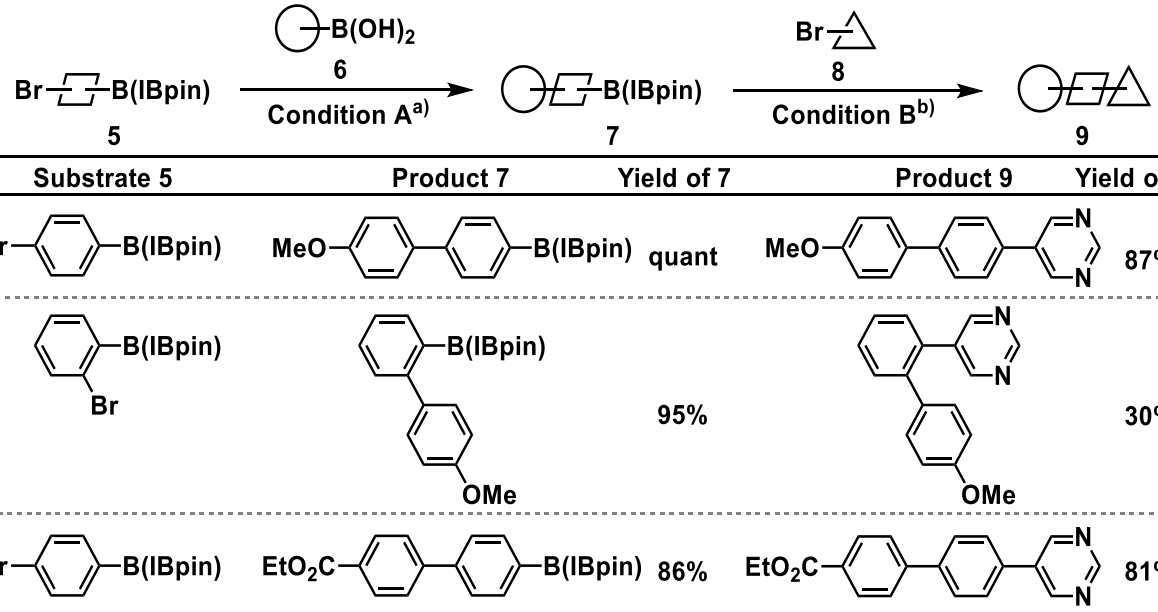


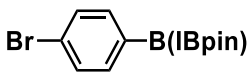
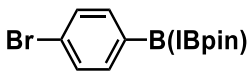
Scheme 1. Background of this work.

をカップリングのための官能基として使用するには脱保護工程が必要であり、ステップエコノミーの観点から問題が残っていた。今回、**1** の 4 つのメチル基をイソブチル基に変更した ArB(IBpin) **3** を新たに開発して、化学的な安定性と鈴木ー宮浦カップリング反応に対する反応性を適度に調節した、連続した鈴木ー宮浦カップリング反応を反応条件の制御により脱保護工程無しで達成することに成功したので報告する。

テトライソブチルエチレングリコール (IBpin) をジイソブチルケトンのピナコールカップリングで合成し、アルコール系溶媒中芳香族ボロン酸と加熱撹拌して芳香族ボロン酸エステル誘導体 **3** を合成した。**3** を基質とした鈴木ー宮浦カップリング反応は室温付近では全く進行しないが、温度を上げれば進行するので、反応制御が容易である。同一分子内に (IBpin)B 基と臭素を導入した芳香族ボロン酸エステル **5** を合成して反応を検討したところ、60 °C で芳香族ボロン酸誘導体 **6** とのカップリングが選択的に進行して (IBpin)B 基を保持したビアリール **7** が生成した。続いて反応温度を 120 °C に上げれば (IBpin)B 基が反応するようになり、ターフェニル誘導体 **9** を合成することができる(Table 1)。

Table 1. Sequential Suzuki–Miyaura coupling.



Substrate 5	Product 7	Yield of 7	Product 9	Yield of 9
		quant		87%[c)]
		95%		30%[c)]
		86%		81%[c)]

a) Condition A: 5 (1.0 mmol), 6 (1.1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.0 mol%), SPhos (2.0 mol%), K_3PO_4 (2.0 mmol) in toluene/H_2O (10/1, 0.45 M) under N_2 at 60 °C for 4 h. b) Condition B: 7 (0.15 mmol), 8 (0.10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.0 mol%), SPhos (2.0 mol%), K_3PO_4 (0.20 mmol) in toluene/H_2O (10/1, 0.45 M) under N_2 at 120 °C for 24 h. c) ^1H NMR yield.

以上、鈴木ー宮浦カップリングの On-Off を反応温度で制御するボロン酸テトライソブチルエチレングリコールエステル ArB(IBpin) を開発し、脱保護工程無しで連続する鈴木ー宮浦カップリング反応を達成した。

【引用文献】 1) Ikawa, T. *et al, Org. Lett*., **24**, 3510–3514 (2022). 2) Suginome, M. *et al, J. Am. Chem. Soc.,* **129**, 758–759 (2007). 3) Burke, M. D. *et al, J. Am. Chem. Soc.,* **129**, 6716 (2007).

2P-04

白金触媒を用いた芳香族化合物の簡便な環水素化法

豊田工大
○渋谷勇斗, 大西健太, 本山幸弘

Platinum-Catalyzed Facile Arene Hydrogenation of Aromatic Compounds

Hayato Shibuya*, Kenta Ohnishi, Yukihiro Motoyama
Toyota Technological Institute
Tempaku, Nagoya, 468-8511, Japan
motoyama@toyota-ti.ac.jp

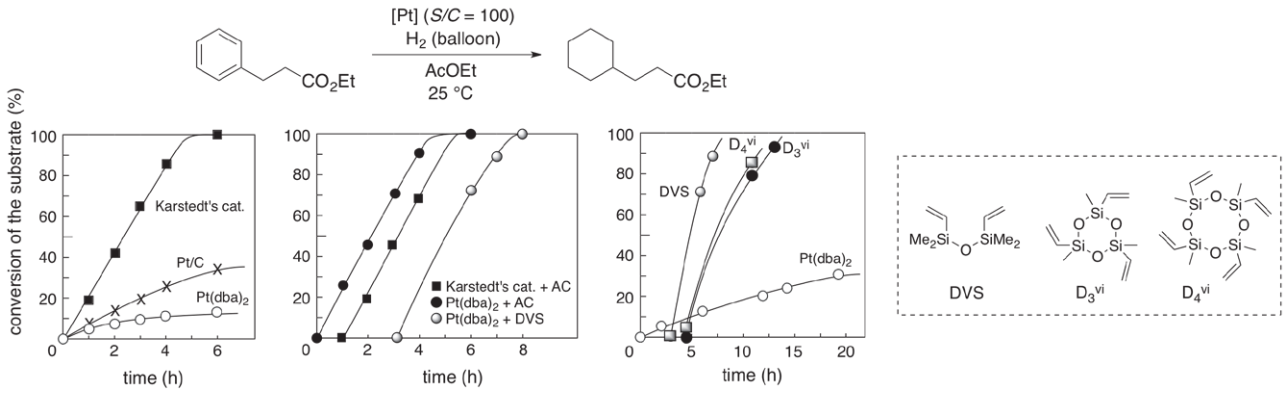
The combination of Karstedt's catalyst or $Pt(dba)_2$ [dba: dibenzylideneacetone] with activated carbon was found to be an efficient catalyst system for the arene hydrogenation of functionalized aromatic compounds. The reaction proceeds at ambient temperature under atmospheric hydrogen pressure to afford the corresponding carbo- and heterocyclic compounds in high yields without contamination of the metallic species. The addition of activated carbon in the reaction mixture was proved to be crucial for not only sustaining the catalytic activity but also trapping the platinum species effectively after the reaction. Similar sustaining effect was observed by the addition of vinyl siloxane derivatives.

□芳香族化合物の環水素化反応は，燃料中に含まれる芳香族成分の除去やシクロヘキサン誘導体の合成が簡便にできることから，工業的にも実験室レベルにおいても重要な反応の1つに挙げられる．一般に芳香族化合物の環水素化反応では，金属種を固体担体に担持した不均一系触媒が用いられる．工業的にはルテニウム触媒が多く用いられているが高温・高圧条件を必要とし，さらに水素化分解などの副反応がしばしば併発する．

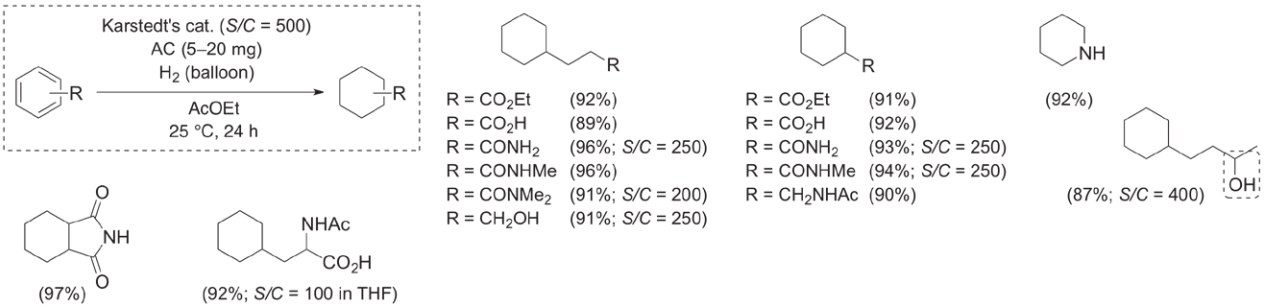
これまでに当研究室では，表面微細構造が制御された炭素ナノ繊維(CNF)に担持したRuやRhナノクラスター(M/CNF)が，芳香環の水素化反応において高活性かつ高耐久性を示すことを報告している.[1] しかしCNFが高価であること，Ru触媒では水素圧が30気圧必要なこと，Rh触媒は常温・常圧で反応するものの基質汎用性に欠けていた．今回我々は，活性炭(AC)等の添加剤の存在下，0価の白金錯体の溶液を1気圧の水素で処理することで，芳香環の水素化に高活性な触媒種が発生することを見出したので報告する.[2]

まず種々の白金種を用い，3-フェニルプロピオン酸エチルの水素化における添加剤の効果について検討した．その結果，Kaestedt's触媒では速やかに反応が進行すること，$Pt(dba)_2$錯体では白金ブラックが生成して反応が停止すること，しかし活性炭(AC)や1,3-ジビニルテトラメチルシロキサン(DVS)存在下では，$Pt(dba)_2$錯体を用いても反応が完結することが明らかとなった．さらに環状のビニルシロキサン類(D_3^{vi}やD_4^{vi})でも活性炭やDVSと同様の効果が確認された．なお，シロキサン

類を添加した系では生成物中に微量の白金種が含まれることから，添加剤として活性炭を用いる方が有効である．

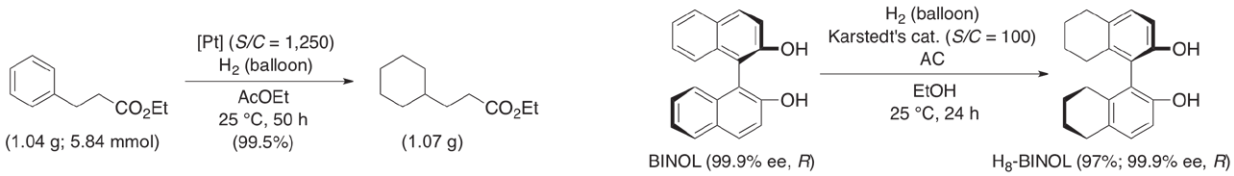


本白金触媒系は，常温・常圧の水素雰囲気下でアルコールやカルボン酸，エステル，アミド等の官能基を有する広範な芳香族化合物に適応可能である．一方，アミノ基(-NH_2)が分子内に存在すると反応は全く進行しないが，対応するアミド化合物に変換することで収率良く脂環式化合物が得られる．また，ピリジンの反応も速やかに進行するが，ビピリジンは全く反応しない．なお，本反応条件下ではカルボニル基も還元されるため，ケト基を有する芳香族化合物は対応するアルコール体として得られる．



本反応系はグラムスケールの反応にも適応可能であり，さらに光学活性なビナフトール(BINOL)の還元では光学純度を損なうことなく H_8-BINOL が高収率で得られる．

詳細は講演時に述べる．



1) a) Y. Moytoyama, S.-H. Yoon, H. Nagashima, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2009**, *67*, 724-734.
b) Y. Moytoyama, S. Hosokawa, *TANSO* **2015**, *266*, 35-40.
2) Y. Motoyama, K. Ohnishi, H. Shibuya, P. Joshi, M. Yoshimura, *Asian J. Org. Chem*. **2023**, e202200666.

2P-05

酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた酸化的 C–H アミノ化による ジベンゾオキサゼピノン類の効率的合成

[1] 立命館大院薬・[2] 立命館大院生命
○濱谷将太郎 [1], 佐々裕隆 [1], 平島 繭 [2], 花崎知則 [2], 土肥寿文 [1]

Efficient Synthesis of Dibenzoxazepinones by Oxidative C–H Amination with *μ*-Oxo-Hypervalent Iodine Catalyst

Shotaro Hamatani[1]*, Hirotaka Sasa[1], Mayu Hirashima[2], Tomonori Hanasaki[2], Toshifumi Dohi[1]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University,
1-1-1, Noji-higashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, JAPAN
[2]Graduate School of Life Sciences, Ritsumeikan University,
1-1-1, Noji-higashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, JAPAN
ph0161pf@ed.ritsumei.ac.jp

Dibenzoxazepinones have many types of biological activities and are important heterocyclic motifs in modern pharmaceuticals and synthetic chemistry. Therefore, efficient methods for synthetizing dibenzoxazepinones are required in recent years. C–H amination can introduce new C–N bonds directly into aromatic rings. Hypervalent iodine catalysis is a promising strategy for achieving oxidative C-H amination, and dibenzoxazepinones can be effectively synthesized under mild conditions by this approach. We herein present an efficient synthesis of dibenzoxazepinones via oxidative C–H amination with *μ*-oxo-hypervalent iodine catalyst.

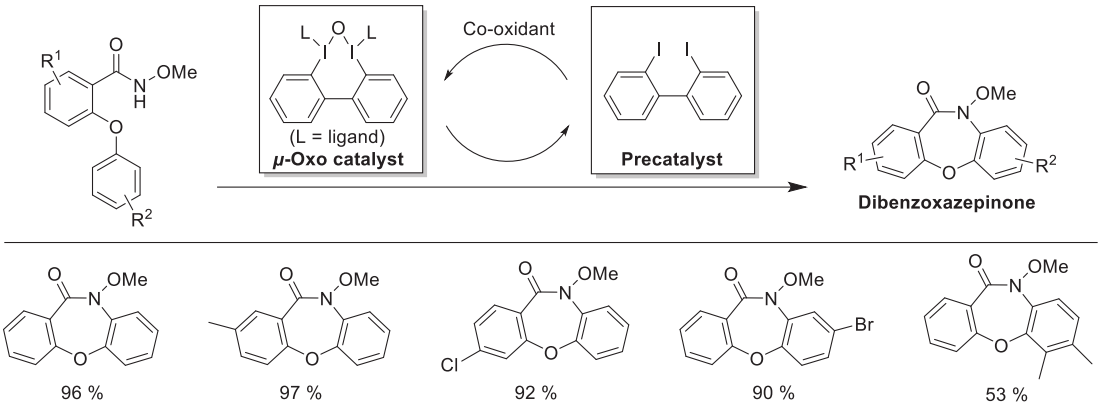
ジベンゾオキサゼピノン骨格は、抗腫瘍 [1] や抗 HIV[2] などの多様な生物活性を有する化合物に含まれており、医薬品や合成化学における重要な複素環モチーフである。そのため、本骨格の効率的な合成法の開発が望まれている。これまでに、縮合反応 [3] や S_NAr 反応 [4] によるジベンゾオキサゼピノンの合成法が報告されているが、出発物質の事前の官能基化や遷移金属触媒、過酷な条件を必要とする課題があった。

超原子価ヨウ素触媒は重金属酸化剤に代わる優れた酸化剤である。近年、超原子価ヨウ素反応剤を用いた酸化的 C-H アミノ化によるジベンゾオキサゼピノンの合成が報告されている。[5,6] 本法は芳香環に C-N 結合を直接導入することで、出発物質を事前に官能基化することなく温和な条件下でジベンゾオキサゼピノン類が合成可能である。しかし、量論反応においては大量のヨードアレーンの副生による環境面・実用性

の問題が、触媒反応においては基質適用範囲の狭さと触媒量に改善の余地があった。

我々は、高い触媒活性を示す酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた C-N 結合形成反応の開発を展開しており、近年では本触媒を用いた酸化的 C-H アミノ化によるベンゾラクタム類の合成を報告している。[7] 本法を応用し、酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた酸化的 C-H アミノ化によるジベンゾオキサゼピノン類の合成に取り組んだ。

メタクロロ過安息香酸（*m*CPBA）や過酢酸などの適切な酸化剤を用い、酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒存在下、2－（アリールオキシ）ベンズアミドを反応させたところ、2 mol%以下の少ない触媒量で酸化的 C-H アミノ化が進行し、所望のジベンゾオキサゼピノンが効果的に得られた。さらに反応条件を検討したところ、HFIP 溶媒中、トリフルオロ酢酸（TFA）と *m*CPBA を用い、極めて少ない触媒量（最小 0.1 mol%）でのジベンゾオキサゼピノン合成を実現した。



ベンズアミド側に置換基を有する基質を本反応に適用したところ、置換基の電子求引性、電子供与性に関係なく対応するジベンゾオキサゼピノンを高収率で得られた。フェノール側に置換基を有する基質においては、置換基がハロゲンの基質で対応するジベンゾオキサゼピノンを高収率で得られた。また、メチル基を有する基質では中程度の収率で生成物が得られた。本反応により、温和な条件下、且つ高い触媒回転数でジベンゾオキサゼピノン類を効率的に合成することが可能となった。

参考文献

1) M. Binaschi *et al*. *ACS Med*. *Chem*. *Lett*. **2010**, *1*, 411. 2) J. M. Klunder *et al*. *J*. *Med*. *Chem*. **1992**, *35*, 1887. 3) R. A. Bunce, J. E. Schammerhorn, *J*. *Heterocyclic Chem*. **2006**, *43*, 1031. 4) Y. Liu *et al*. *ACS Comb*. *Sci*. **2011**, *13*, 547. 5) X. Guo *et al*. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 94732. 6) D. Liang *et al*. *J*. *Org*. *Chem*. **2017**, *82*, 3589. 7) H. Sasa, T. Dohi *et al*. *Chem*. *Pharm*. *Bull*. **2022**, *70*. 106.

2P-06

アミノ酸の位置・立体選択的連続フロー式重水素標識反応

岐阜薬科大学薬品化学研究室[1]、 産業技術総合研究所[2]
○市原脩太[1]， 小林貴範[1,2]， 井川貴詞[1]， 山田強[1]， 佐治木弘尚[1]

Regio- and Stereo-Selective Continuous-Flow H–D Exchange Reaction of Amino Acids

Shuta Ichihara[1]*, Kwihwan Kobayashi[1,2], Takashi Ikawa[1], Tsuyoshi Yamada[1], Hironao Sajiki[1]
[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Gifu, Japan
[2]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
1-1-1 Higashi, Tsukuba, 305-8565, Ibaraki, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

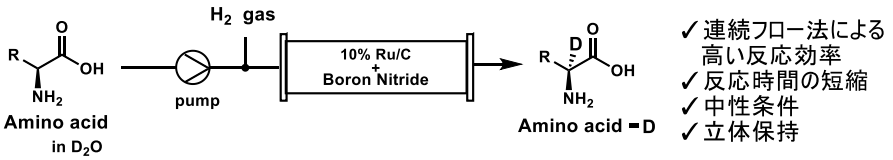
Amino acids are attracting attention as peptide drugs, and deuterium-labeled amino acids have the potential for the development of deuterium-labeled peptide drugs that can improve drug efficacy due to delaying their metabolisms. Therefore, the development of an efficient synthetic method for deuterated amino acids is important. After various studies, we have found that ruthenium on carbon (Ru/C) catalyzed the highly α-position-selective H–D exchange reaction of amino acids under continuous-flow conditions using deuterium oxide as a deuterium source and hydrogen gas as an activator of Ru catalyst. The continuous-flow H–D exchange reaction stereoselectively proceeded without racemization under neutral conditions.

C–H を C–D に置き換えた重水素標識化合物は、速度論的同位体効果により化学的な安定性が向上することから、医薬品の薬効持続性向上などへの適用研究が盛んに進められている。ところでペプチド医薬品は、ペプチド結合の繰り返しで連結されているため、生体内酵素による分解やラセミ化が比較的容易に進行するなどの問題がある。α 位を位置・立体選択的に重水素標識したアミノ酸を原料として重水素標識ペプチドを合成すれば、強化された C–D 結合の効果でラセミ化の抑制や分解の遅延など、ペプチド医薬品としての可能性を大きく向上させることができる。

当研究室では、水素(H_2)を炭素担持型白金族触媒の活性化剤とした、重水(D_2O)中で進行する H–D 交換反応を確立してきた[1)]。我々の手法を利用して Michelotti らは、H_2 雰囲気下塩基性(NaOH) D_2O 中でアミノ酸 α 位にルテニウム炭素(Ru/C)触媒的に重水素を導入する反応を報告した[2)]。しかし長時間の加熱撹拌や、ラセミ化を抑制するために当量以上の NaOH の添加が必須であり、同一分子内に芳香環が共存すると核還元が併発するなど、実用的な方法論として提供するためには改善の余地が残されていた。

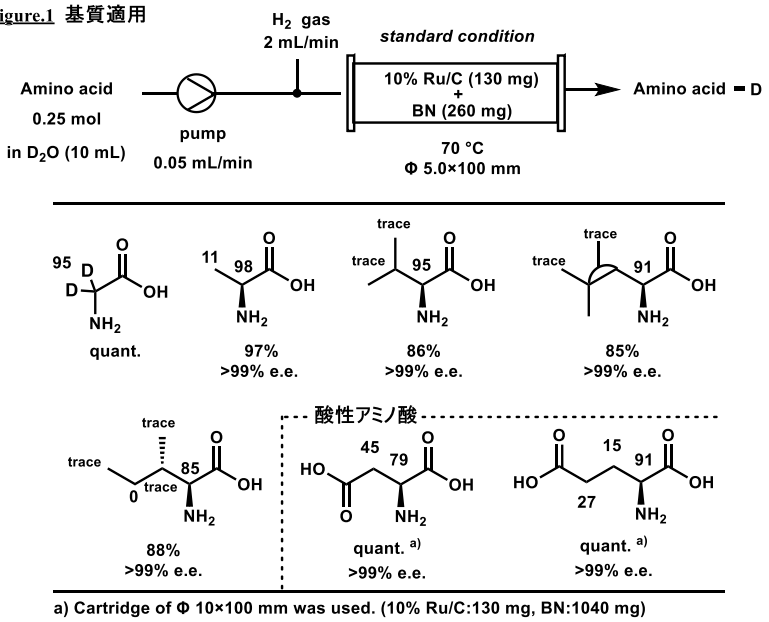
不均一系触媒を充填した触媒カートリッジに反応液を移送して、カートリッジ内部で目的の反応を進行させる連続フロー法は、カートリッジ内部で基質と大過剰量の触媒が効率良く接触するため、高い反応効率が期待される。反応後は流れに乗って迅速に加熱触媒層から離れるため、副反応抑制の可能性も向上する。したがって、バッチ式 H–D 交換反応を連続フロー法へと展開すれば、アミノ酸の位置・立体選択的連続合成法の開発に近づくことができると考えた。(Scheme 1)。

Scheme 1. アミノ酸の連続フロー式重水素標識法の開発



窒化ホウ素（BN, 260 mg）で希釈した 10% Ru/C (130 mg)を充填した内径 5 mm の触媒カートリッジ（長さ 100 mm）を 70 ℃に加熱して、D_2O に溶解したアミノ酸と H_2 ガスを単回送液すると、脂肪族アミノ酸の α 位が高選択的に重水素標識された（Table 1）。なお、分子内に二つのカルボキシ基を持つ酸性アミノ酸 α 位の重水素化率は中程度であったため、割り材である BN を 1040 mg に増量の上、内径 10 mm、長さ 100 mm のカートリッジに充填して送液したところ、重水素化率は顕著に向上した。いずれもラセミ化することなく（HPLC 解析）、立体保持で重水素標識されることがわかった。

Figure.1 基質適用



a) Cartridge of Φ 10×100 mm was used. (10% Ru/C:130 mg, BN:1040 mg)

芳香族アミノ酸である L-フェニルアラニンの重水素化では、核還元が併発したため、核還元を抑制しながら重水素化する反応条件を探索している。

以上アミノ酸を溶解した D_2O を、BN で割った Ru/充填カートリッジに H_2 と共に送液するのみで、アミノ酸 α 位を選択的に重水素標識する方法を開発した。フロー法の利点を活用して触媒接触時間（頻度）を最小限にすることで、効率良く立体反転を回避して H–D 交換反応が進行する。芳香族アミノ酸への適用と共に、ジペプチドやトリペプチドの重水素化にも適用性を拡大して、一般性・再現性ある方法論として確立する予定である。

Reference:

1) a) Yoshinari Sawama, Kwihwan Park, Tsuyoshi Yamada, Hironao Sajiki, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 21. b) Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, *Synlett* **2012**, *23*, 959.

2) Alessia Michelotti, Fabien Rodrigues, Maxime Roche, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1741.

2P-07

ベンジル・アリル位のシリルエーテル選択的酸化法の開発

京都薬科大学
○浜田翔平, 阪本圭織, 宮崎瑛梨, Elghareeb E. Elboray, 小林祐輔, 古田 巧

Development of Site-Selective Oxidation of Benzylic and Allylic Silyl Ethers

Shohei Hamada*, Kaori Sakamoto, Eri Miyazaki, Yusuke Kobayashi, Takumi Furuta
Kyoto Pharmaceutical University, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan
hamada@kyoto-phu.ac.jp

We achieved the highly selective oxidation of benzylic and allylic silyl ethers using electronically tuned nitroxyl-radical catalyst **1**. In addition, a subsequent one-pot reduction accomplishes the formal deprotection to the corresponding benzylic and allylic alcohols, despite steric factors. This catalytic system can be applied to direct oxidative desymmetrization of bis-benzylic and bis-allylic silyl ethers to access synthetically useful mono-protected conjugated aldehydes, which can be applied to one-pot enantioselective transformations toward natural-product synthesis.

tert-ブチルジメチルシリル (TBS) 基等のシリル系保護基は、最も汎用されるアルコールの保護基の一つである。したがって、複数のシリル系保護基存在下、一つのシリル基のみ選択的に脱保護する手法が多く開発されてきた。しかし、ベンジル位やアリル位のシリルエーテルのみを高収率かつ選択的に変換できる一般的手法はほとんど無い。

TEMPO を代表とするニトロキシルラジカルはアルコールの酸化触媒として広く知られ、プロセス化学の現場でも使用される。TEMPO 酸化は基質適用範囲が広くかつ化学選択的なアルコールの酸化法であるが、アルコールの付加を起点として反応が進行するため (**A**, Figure 1)、アルコール以外の基質の酸化には不向きである。これまでに我々は、活性中心の α 位に電子求引基を持つ触媒 **1** (Figure 1) を開発している。本触媒は、TEMPO 等の他のニトロキシル型触媒と異なり、ヒドリド移動を経由した酸化を引き起こす(**B**, Figure 1)。そのため、ベンジルエーテルの酸化にも有用であるとともに、基質の立体障害に依存した選択性を示す TEMPO と異なり、基質の電子的な環境に依存したベンジル・アリルアルコール選択的酸化を引き起こすことも明らかにしてきた。[1,2] 今回我々は、本酸化反応をシリルエーテルの酸化へと展開し、ベンジル・アリル位のシロキシ基選択的な酸化反応、および本酸化を起点としたワンポット反応を開発した。[3]

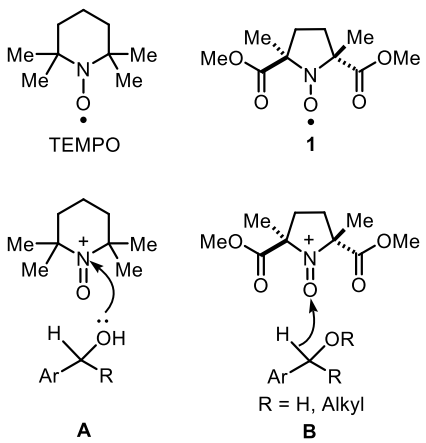
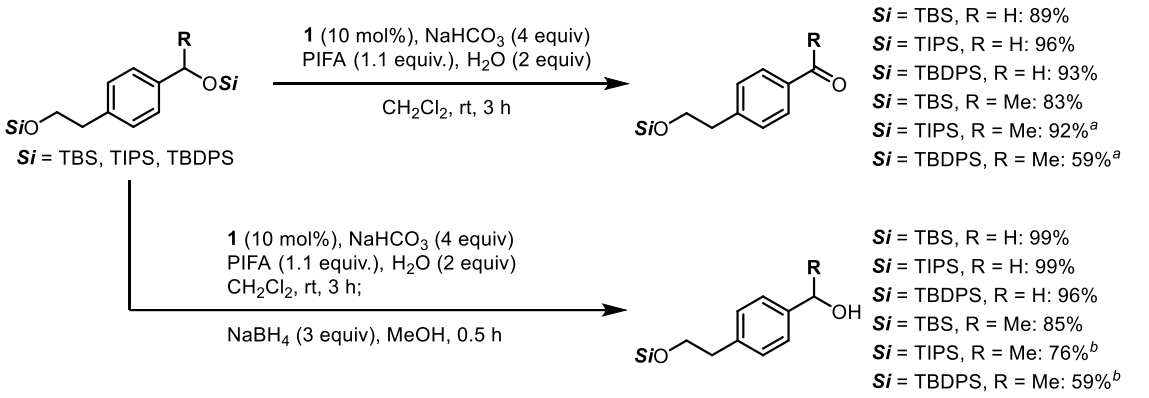


Figure 1. 触媒 **1** の構造と酸化機構

触媒 **1** (10 mol%)を用い、$PhI(OCOCF_3)_2$ (PIFA、1.1 equiv)を共酸化剤とし、複数のシロキシ基を持つ基質を酸化した結果、ベンジル位のシロキシ基が高選択的に酸化された。さらに、酸化反応の完結後、ヒドリド還元をおこなうことで、ワンポットでの形式的脱保護も可能であった (Scheme 1)。

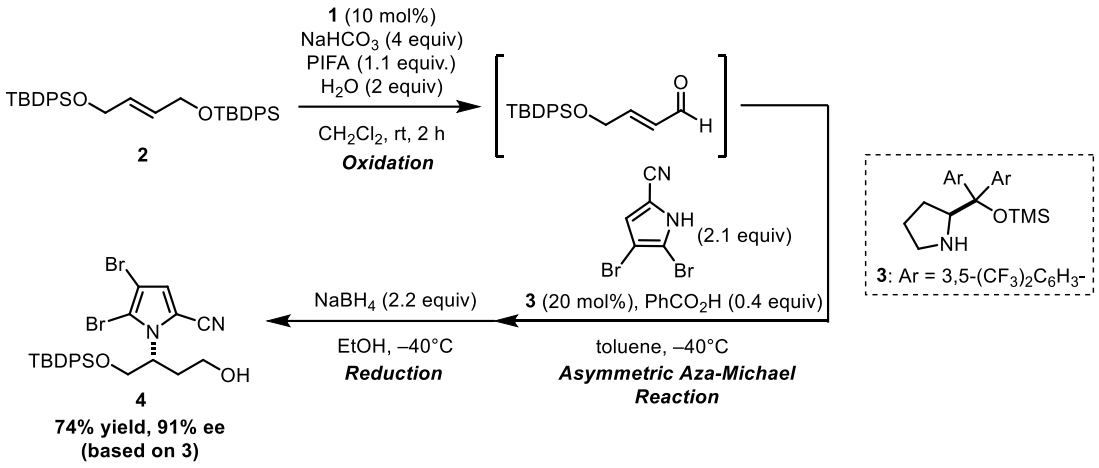
Scheme 1. ベンジル位のシリルエーテル選択的酸化



[a]$NaHCO_3$ was not used. [b]$NaHCO_3$ was not used in the oxidation step, and K_2CO_3 (4 equiv) was added in the reduction step.

また、本酸化反応の有用性を示すべく、Hanishin、Longamide B 等のブロモピロールアルカロイドの中間体 **4**[4] の効率合成を行った。対称のジシリルエーテル **2** の一方のみを高選択的に酸化後、ワンポットで不斉アザマイケル反応およびヒドリド還元を行い、高収率、高エナンチオ選択的に **4** を得た (Scheme 2)。なお発表においては、本酸化反応の基質一般性に加え、反応機構解析についても報告する。

Scheme 2. ブロモピロールアルカロイド中間体 **4** のワンポット合成



References

1) Hamada, S., Furuta, T., Wada, Y., Kawabata, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8093. 2) Hamada, S., Sugimoto, K., Elboray, E. E., Kawabata, T., Furuta, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5486. 3) Hamada, S., Sakamoto, K., Miyazaki, E., Elboray, E. E., Kobayashi, Y., Furuta, T. *ACS. Catal.* **2023**, *13*, 8031. 4) Lee, S-J., Youn, S-H., Cho, C-W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7734.

2P-08

フロー合成システムによる液相ペプチド合成

[1] 横河電機株式会社，[2] ペプチスター株式会社
○岩永なつみ [1]，小竹佑磨 [1]，足立恭平 [1]，山下義明 [1]，小川潤一 [1]，社本泰樹 [1]，
潮崎正一 [1]，國谷亮介 [2]，森元貴之 [2]，高橋伸明 [2]，根本圭崇 [2]，久保大輔 [1]

An automated system for continuous-flow liquid-phase peptide sysnthesis

Natsumi Iwanaga [1]*, Yuma Otake [1], Kyohei Adachi [1], Yoshiaki Yamashita [1], Jun-ichi Ogawa [1],
Taiki Shamoto [1], Shoichi Shiosaki [1], Ryosuke Kunitani [2], Takayuki Morimoto [2], Nobuaki Takahashi [2],
Yoshitaka Nemoto [2], Daisuke Kubo [1]
[1] Yokogawa Electric Corp., [1] 2-9-32, Nakacho, Musashino-city, Tokyo, 180-8750, Japan,
[2] PeptiStar Inc., 2-5-1, Mishima, Settsu, Osaka, 566-0022, Japan
Natsumi.Iwanaga@yokogawa.com

Recently, there are increasing demands for chemical process safety and sustainability for the manufacturing of pharmaceutical and specialty chemicals. Continuous manufacturing has attracted interest as one of the solutions to the demands. Developing greener synthesis processes is also needed for peptide synthesis because solid-phase peptide synthesis (SPPS), which is the most widely used, consumes large excess of reagents and solvents in each synthetic step. In addition, the heterogeneous chemistry of SPPS can cause a poor coupling rate. In this presentation, we show an automated system for continuous-flow liquid-phase peptide synthesis (LPPS). We employed STag-PS^{TM} method for LPPS and synthesized a 10-mer peptide. The system was operated by the control unit developed in-house.

近年、あらゆる分野において環境負荷の低減が求められるようになり、これは医薬品や機能性化学品の製造についても例外ではない。このような社会的要求の高まりに対して連続生産技術が注目されている。連続生産技術は従来のバッチ製造と比べ、製造量を柔軟に調整することが可能であり、また製造設備の省スペース化も実現できると期待されている。本研究では、低分子医薬品、抗体医薬品に次ぐ医薬品として期待されているペプチドの連続生産を可能にするため、ペプチドの液相フロー合成システムの開発を行い 10 残基のペプチドを合成した。

ペプチド合成には大きく分けて固相合成と液相合成の二つがあり、ペプチド原薬の製造などは固相合成で行われることが一般的である。しかし、固相合成は試薬や溶媒の使用量が多く、スケールアップや反応性にも課題がある。この課題を解決する手段の一つとして疎水性タグを利用したペプチド合成法(以下、タグ法)が開発されている。タグ法は、反応を均一な液相で行うことができ，反応を定性的・定量的にモニタリングしながら固液分離が不要でワンポット合成可能な方法である。また、固相合成で使用される反応ろ過機などの特別な装置を必要とせず、一般的な反応釜を使用で

きることから、スケールアップに対する制限が無い点もメリットといえる。本研究では STag-PS^{TM} 法*[1]というタグ法をフロー合成に適用した。

図 1 に本研究におけるフロー合成システムの概略図を示す。各試薬と原料の溶液はポンプで送液され、アミド化反応、脱 Fmoc 反応が順に行われた後、反応溶液は抽出部にそのまま送液され抽出、分液を経て生成物を含む溶液を回収する。回収された生成物はそのまま次のアミド化反応の原料として利用され、前述と同様の工程を行う。この一連の工程を繰り返すことでペプチドを合成することが可能である。本フロー合成システムの一連の動作は自社で開発した制御装置でコントロールしており、運転状態は温度、圧力、流量などでモニタリングしている。

ポスター発表では、本フロー合成システムの開発と、フロー合成システムによる液相ペプチド合成についてより詳細な内容を発表する。

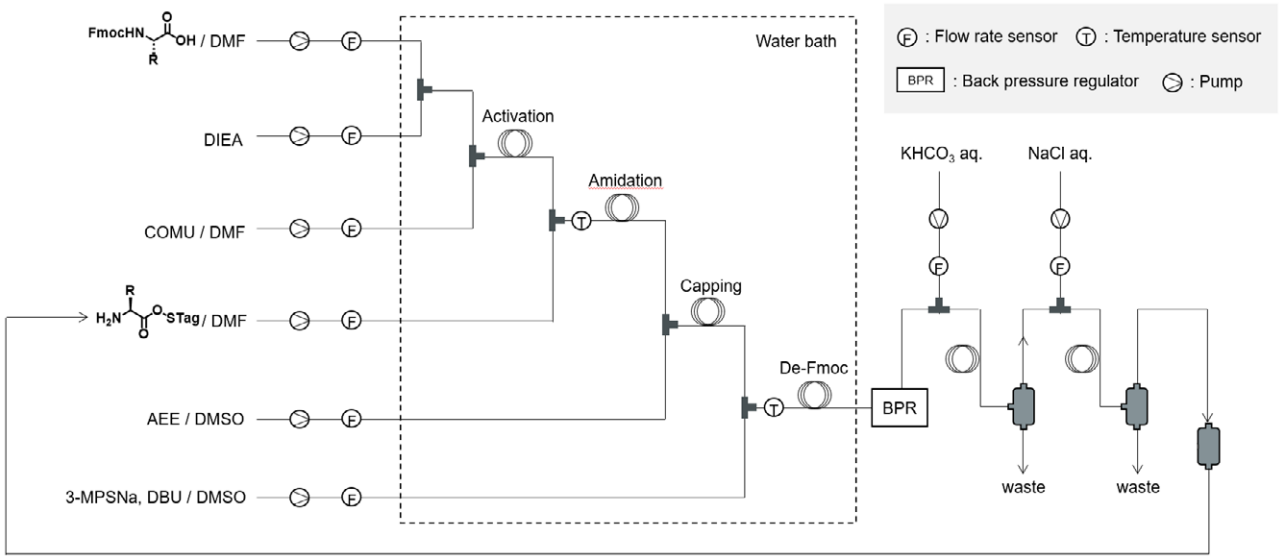


図 1. フロー合成システム概略図

*STag-PS^{TM} 法：積水メディカル(株)により開発された次世代液相ペプチド合成法。

Reference)
1) S. Yano, T. Mori, H. Kubota, *Molecules,* **2021,** *26*, 3497

2P-09

分子内環化を伴う金触媒的なアセタール系保護基転位反応

[1] 岐阜薬科大学, [2] 産総研
○藤井明子 [1], 小林貴範 [1,2], 井川貴詞 [1], 佐治木弘尚 [1], 山田強 [1]

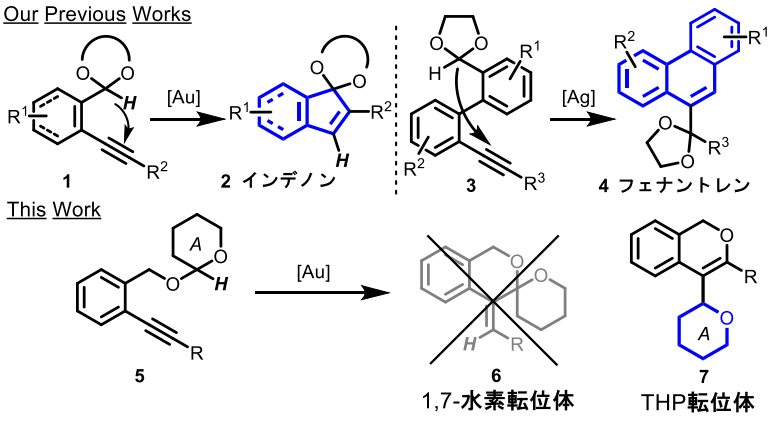
Gold-catalyzed rearrangement of acetal-protecting groups with intramolecular cyclization

Akiko Fujii[1]*, Kwihwan Kobayashi[1,2], Takashi Ikawa[1], Hironao Sajiki[1], Tsuyoshi Yamada[1]
[1]Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, Gifu 501-1196, Japan
[2]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) 1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
yamada@gifu-pu.ac.jp

Acetal, a carbonyl protecting group, has been widely used in the synthesis of biologically active compounds and functional materials. We have previously developed π-Lewis acid-catalyzed intramolecular cyclization reactions using a cyclic acetal group as a hydride migration accelerating functionality. Based on these studies, the gold-catalyzed rearrangement reaction of tetrahydropyranyl (THP)-protected *o*-alkynylbenzyl alcohol derivative was newly developed. Elimination of the THP protecting group via selective C–O bond cleavage following gold-catalyzed intramolecular cyclization and subsequent C–C bond formation with the eliminated THP could proceed to obtain benzopyran derivatives.

アセタールは保護・脱保護が比較的容易なカルボニル保護基として広く利用されている。当研究室ではアセタールの反応性に着目して、環状アセタールを「水素転位の促進」に利用した環化反応の開発研究を進めてきた (Scheme 1)[1,2]。適当な位置に環状アセタールとアルキンを配置した基質(**1**, **3**)をπルイス酸触媒で処理すると、環状アセタール 2 位の水素がアルキンに転位し、連続する分子内環化反応によってインデノン誘導体(**2**)やフェナントレン(**4**)が効率良く生成する。今回、テトラヒドロピラニル(THP)保護したアルキン誘導体(**5**)を出発原料とすれば、1,7-水素転位と環化反応が進行してスピロ化合物(**6**)が生成するものと考えた。しかし、実際に **5** を 1 価金(Au)錯体で処理したところ、THP 基(*A*)がアルキン部位に転位して、テトラヒドロピラニル 1*H*-2-ベンゾピラン誘導体(**7**)が生成した(Scheme 1)。今回、この興味深い分子内環化を伴

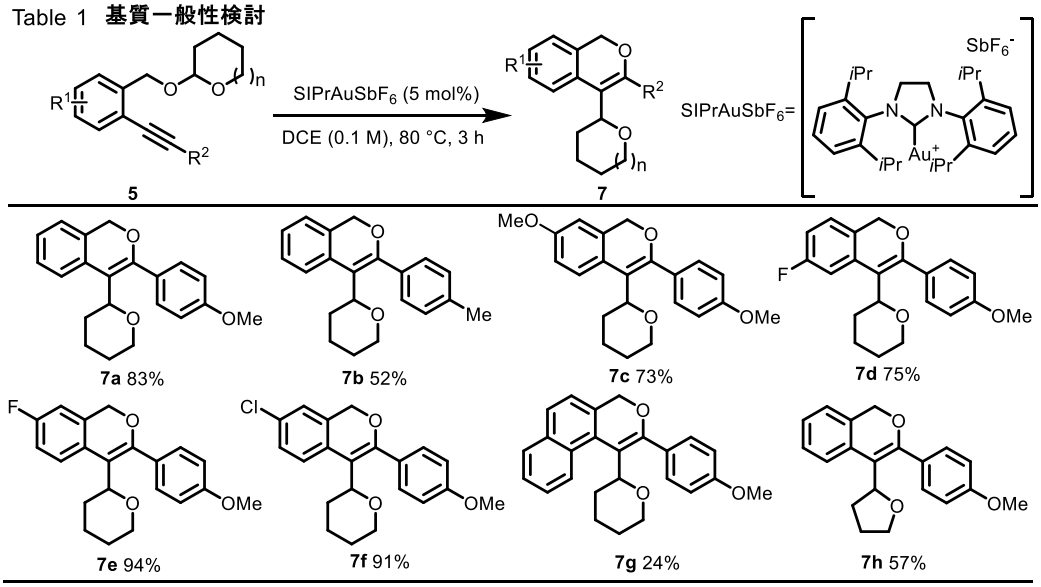
Scheme 1　転位反応を利用した新規骨格構築法の開発



う環状エーテル転位反応を一般法として確立すべく研究に取り組んだ。

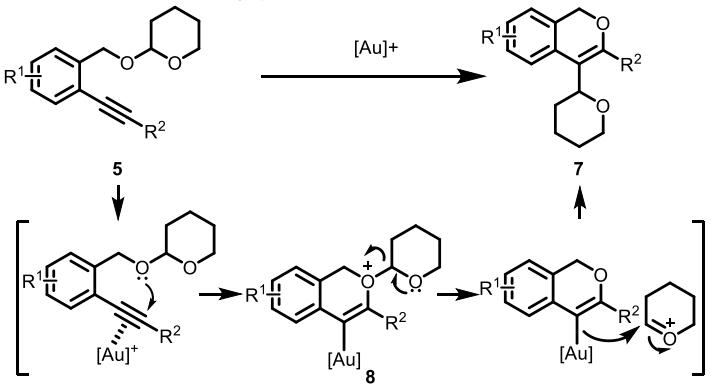
アルキン末端（R^2）に 4-メトキシフェニル基を導入した化合物(**5a**)を基質として、触媒、溶媒、温度を検討した結果、$SIPrAuSbF_6$ (5 mol%)存在下、ジクロロエタン(DCE)中、80 ℃で加熱撹拌すると高収率(83%)で THP 転位体(**7a**)が得られた。R^2 を 4-メチルフェニル基に変更しても反応は良好に進行した(**7b**)。R^2 を 4-メトキシフェニル基に固定して、基質ベンゼン環の置換基による反応性を調査したところ、メトキシ基(**5c**)、フッ素(**5d, 5e**)、塩素(**5f**)の場合は、いずれも置換基の位置や電子的性質による影響がほとんどなく THP 転位体(**7c-7f**)が生成した。基質の 1*H*-2-ベンゾピラン環のベンゼンをナフタレンに変更すると **7g** が得られ、基質の THP 環をテトラヒドロフラン(THF)環に変更しても THF は転位して、中程度の収率で **7h** が生成した。

Table 1 **基質一般性検討**



本反応では、まずアルキンが金触媒の配位を受けて活性化され、ベンジル位酸素の求核的 6-endo 環化によりベンゾピラン中間体(**8**)が生成する。続いて **8** のカチオンを解消するように THP が脱離し、中間体の炭素(C)–Au 結合が、開裂しながら THP オニウムカチオンに求核付加することで THP 転位体 **7** が生成すると考えている (Scheme 3)。触媒によるアルキンの活性化を起点として、分子内環化、アセタール C–O 結合の切断、C–C 結合の形成が一挙に進行する、新しい分子変換反応であり、脱離基や塩基を使用しない C–C 結合形成反応としてアトムエコノミーにも優れている。反応条件の最適化、基質一般性とメカニズムの解明の詳細を報告する。

Scheme 3 **推定反応機構**



1) T. Yamada, K. Park, T. Tachikawa, A. Fujii, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, H. Sajiki *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1883–1888. 2) T. Yamada, A. Fujii, K. Park, C. Furugen, A. Takagi, T. Ikawa, H. Sajiki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 735–742.

2P- 10

フロー法による有機リチウム反応を活用した

医薬中間体の効率的な合成方法の開発

（株）カネカ[1]，（株）大阪合成有機化学研究所[2]
○矢野玄馬[1], 百村舞[1], 中野公裕[2], 安河内宏昭[1], 舟橋誠[1], 西山章[1]

Development of Efficient Synthetic Method for Pharmaceutical Intermediates Using Organolithiums-Mediated Flow Reaction

Gemba Yano [1]*, Mai Hyakumura [1], Kimihiro Nakano [2], Hiroaki Yasukouchi [1], Makoto Funabashi [1], Akira Nishiyama [1]
[1] KANEKA CORPORATION　1-8, Miyamae-cho, Takasago-cho, Takasago, Hyogo, 676-8688, Japan
[2] OSAKA SYNTHETIC CHEMICAL LABORATORIES, INC.　1-1-2, Nishinomiyahama, Nishinomiya, Hyogo, 662-0934, Japan
Gemba.Yano@kaneka.co.jp

Organolithium reactions are one of the most important class of transformation in organic synthesis. Organolithium chemistry in batch is typically implemented under cryogenic and low-concentration conditions to mitigate the impurity generation arising from the unstable lithiated species. This provides, however, yield and quality issues on large-scale productions due to prolonged operation time and insufficient heat transfer. Flow chemistry overcomes many of the limitations associated with batch chemistry owing to the excellent heat removal efficiency and precise reaction time control, resulting in the avoidance of the use of cryogenic and low-concentration conditions. Here, we established an efficient and robust flow reactor system for organolithiums-mediated reactions for the preparation of pharmaceutical intermediates, allowing convenient temperatures and elevated concentrations. Furthermore, we demonstrated this system can be readily scaled-up using scaling-out and scaling-up methodologies, while achieving excellent reaction yield and quality.

有機リチウム化合物を用いた反応は、C-C 結合形成を含む様々な骨格を容易に合成できることから、有機合成上、非常に重要な反応の１つである。しかしながら、当該化合物は非常に不安定であるため、分解制御を目的に超低温や低濃度条件が必要となり、従来のバッチ方式ではスケールアップ時にはこれらがしばしば問題となる。一方、フロー方式では、精密な滞留時間・温度制御が可能といった特徴を有することから、不安定物質が分解する前に温調や反応剤と混合することができ、超低温を回避したスケーラブルな処方確立が可能となる。そこで我々は上記特徴に着目し、フロー法による有機リチウム反応を用いた、医薬中間体の効率的な合成法の開発に着手した。

まずは、補体 D 因子阻害薬 Danicopan 及び Vemircopan の共通中間体であるボロン酸 **3** の合成へ適用すべく検討を開始した。その結果、生じた反応中間体 **2** は極めて不安定であり、超低温(-78℃)条件でも多量の分解が進行することと、有機溶媒に難溶であることが、フロー反応条件確立に向けた課題として認められた。種々検討した結果、基質 **1** とホウ酸トリイソプロピルの混合液と BuLi 溶液をフローリアクター内で高速混合し、瞬時に目的の反応を進行させることで、**2** の分解やライン閉塞といった課題解決を達成した(Figure-1)。確立したフロー反応処方では、超低温(-78℃)条件を回避しつつ、80%以上の収率で目的物を取得出来ることを見出した。また、プロセスの堅牢性の確認と量産化を実施すべく、同装置で約 60 分の連続運転を行った結果（スケールアウト法)、ライン閉塞等のトラブルは無く、初期検討時と同等以上の収率で約 80g の目的物を得ることに成功した(Table-1, Run3)。

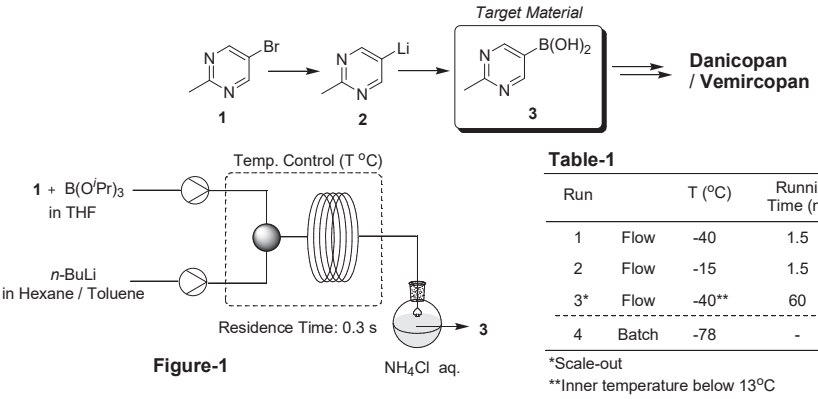


Figure-1

Table-1

Run		T (°C)	Running Time (min)	Yield (%)
1	Flow	-40	1.5	84
2	Flow	-15	1.5	82
3*	Flow	-40**	60	89
4	Batch	-78	-	8

*Scale-out
**Inner temperature below 13°C

次に、SGLT2 阻害剤 Canaglifrozin の中間体 **6** の合成に適用すべく検討を実施した。まずは、小スケールにて種々検討を行い、超低温を回避したフロー反応処方を確立した(Table-2, Run 1)。続いて生産性の向上を目指し、管内径の拡大と流速の増加による量産化プロセスの構築を行った（スケーリングアップ法)。混合性能や徐熱性能を調査し、これらをベンチ設備の設計に反映することで小スケール実験と比べて生産性を約 40 倍にすることに成功した(3.4kg/hr、Table-2, Run 2)。

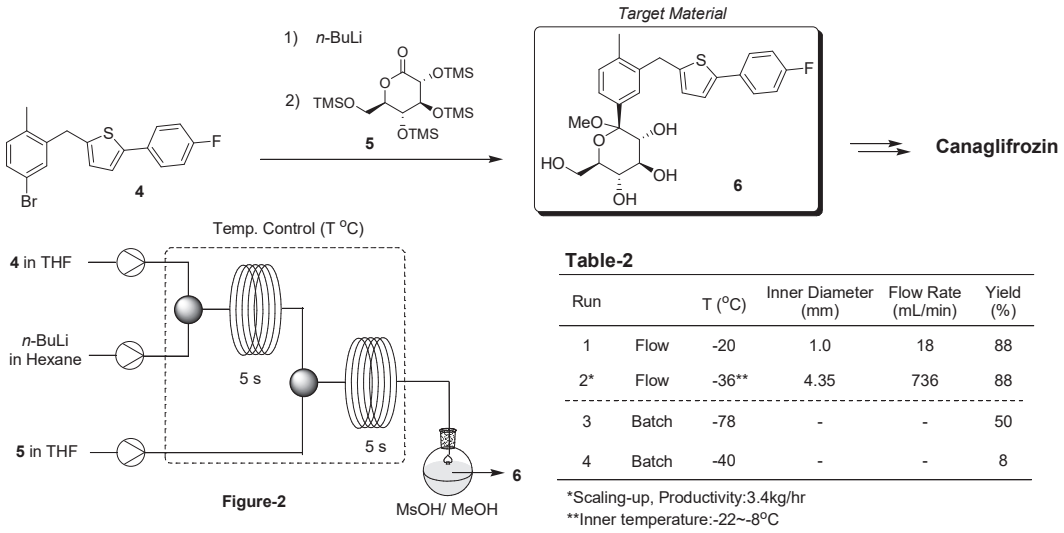


Figure-2

Table-2

Run		T (°C)	Inner Diameter (mm)	Flow Rate (mL/min)	Yield (%)
1	Flow	-20	1.0	18	88
2*	Flow	-36**	4.35	736	88
3	Batch	-78	-	-	50
4	Batch	-40	-	-	8

*Scaling-up, Productivity:3.4kg/hr
**Inner temperature:-22~-8°C

本ポスターセッションでは、超低温を回避したフロー反応条件の確立に加え、スケールアップの戦略とその実証について詳細に報告する。

2P- 11

銅触媒的 C–N カップリング反応による軸不斉分子合成法の開発

（岐阜薬大 [1]，阪大院薬 [2]，Baruch S. Blumberg Institute[3]）
○石田萌華 [1]，足立莉奈 [2]，小林和樹 [2]，山本裕希子 [1]，山田強 [1]，青山浩 [2]，鹿又喬平 [2]，
赤井周司 [2]，Patrick Y. S. Lam[3]，佐治木弘尚 [1]，井川貴詞 [1]

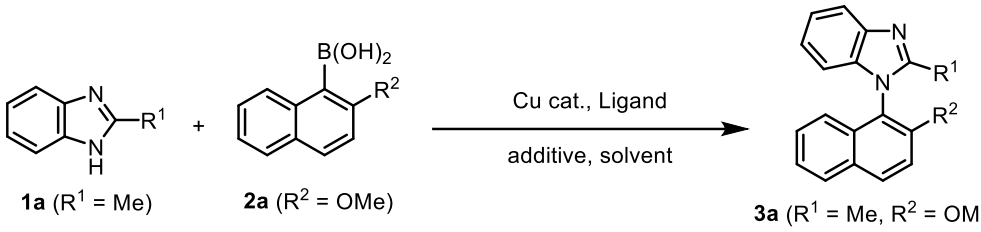
Synthesis of axially chiral compounds through copper catalyzed C–N coupling

Moeka Ishida[1]*, Rina Adachi[2], Kazuki Kobayashi[2], Yukiko Yamamoto[1], Tsuyoshi Yamada[1], Hiroshi Aoyama[2], Kyohei Kanomata[2], Shuji Akai[2], Patrick Y. S. Lam[3], Hironao Sajiki[1], Takashi Ikawa[1]
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan[1]; Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan[2]; Baruch S. Blumberg Institute, Doylestown, Pennsylvania, 18902, USA[3]
ikawa-ta@gifu-pu.ac.jp

Axially chiral biaryls are important as the backbone of bioactive and functional materials. When a drug candidate has an axially chiral biaryl as a substructure within the molecule, it is necessary to synthesize both enantiomers to compare their biological activities. However, the enantioselective synthesis of C–N axially chiral biaryls is extremely difficult. C–N coupling reactions are usually performed under high-temperature conditions although those are not suitable for the construction of axially chiral molecules that racemize upon heating. We have developed the first enantioselective C–N coupling reaction using copper catalysts for the synthesis of C–N axially chiral biaryls.

軸不斉ビアリールは、生物活性物質や機能性分子を構成する鍵構造として重要である。医薬品の候補化合物が軸不斉ビアリール骨格を含む場合には、それぞれの鏡像異性体を分離あるいは合成して生物活性や毒性を比較・確認しなくてはならないが、工業的にはラセミ体を光学分割して調製する以外の選択肢はほとんどなかった。特に、C–N 軸不斉ビアリール類の立体選択的な合成は困難で、一般性ある立体選択的合成法は存在しない [1]。報告されている C–N 結合形成反応ほとんどが高温条件下で進行するため、熱的にラセミ化し易い軸不斉分子の合成法としては適当でない。我々は、温和な室温条件下で進行する Chan–Lam カップリング反応に着目して、C–N 軸不斉ビアリールの合成法としての適用を検討した。しかし銅触媒的カップリング反応は立体的な影響を強く受けるため、ボロン酸のトランスメタル化を効果的に促進させつつ不斉を誘起する必要がある。反応条件を詳細に検討した結果、二酸化マンガン存在下、ビスオキサゾリン配位子と銅触媒を組み合わせた、世界で初めてのエナンチオ選択的 Chan–Lam カップリングに成功した。

2-メチルベンズイミダゾール **1a** と 2-メトキシナフタレンボロン酸 **2a** を基質として Chan–Lam カップリングの反応条件を検討した(eq 1)。銅触媒、配位子、添加剤や溶媒を変更してもカップリング生成物 **3a** の収率は最大 5%程度であったため、酸化剤の添加を検討した。酸素雰囲気下、触媒量の硝酸銅とテトラメチルエチレンジアミン、10 当量の二酸化マンガンを組み合わせたところ、**3a** の収率は 28%に改善された。アルゴン雰囲気下では、収率は 18%に低下したが、二酸化マンガンの添加量を 100 当量としたところ収率は 62%まで改善された。そこで、二酸化マンガン存在下、基質を **1a** から **1b** (R^1 = Cl) に変更して光学活性リガンドを種々検討した。



(1)

1b と **2a** のカップリング反応は、ビスオキサゾリン配位子 **L1** 共存下、高エナンチオ選択的に進行し、対応する C–N 軸不斉ビアリール化合物 **3b** が収率 90%、75% *ee* で得られた(Figure 1)。ベンズイミダゾール 2 位に Cl や Br などのハロゲンを導入するとエナンチオ選択性が向上したが、無置換のベンズイミダゾール **1d** (R^1 = H)では殆ど立体選択性が発現しなかった(4% *ee*)。二酸化マンガンの有無はエナンチオ選択性に殆ど影響が無かったが、律速段階であるトランスメタル化の効率向上に重要な役割を果たしていると考えている。なお、本カップリング反応によって合成した光学活性な **3c** の臭素原子はエナンチオ選択性の低下無く官能基変換できた。

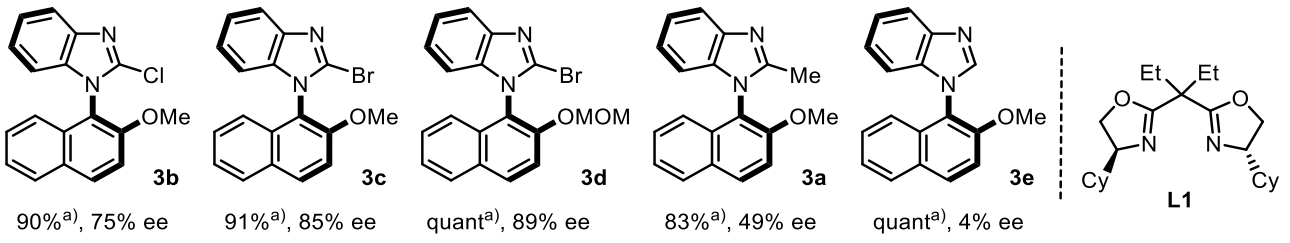


Figure 1. Scope and limitation. Conditions: Imidazole **1** (0.2 mmol), boronic acid **2** (2.0 equiv), $Cu(NO_3)_2{\cdot}2H_2O$ (25 mol%), **L1** (50 mol%), MnO_2 (10 equiv) in MeOH undre O_2 atmosphere at 25 °C for 22 h. a)Determined by GC analysis.

以上、世界初のエナンチオ選択的 Chan–Lam カップリングに成功し、C–N 軸不斉ビアリール合成の一般法として確立することができた。本発表では、反応条件の検討や基質一般性の詳細とともに、推定反応機構など最新の研究成果を報告する。

【引用文献】1) G.-J. Mei, Y. Lu *et al*. *Chem*, **2022**, *8*, 1855−1893.

2P- 12

効率的な Serratinine 類の合成に向けたカスケード反応の開発

名城大薬
○文本裕登、森　裕二、坂井健男

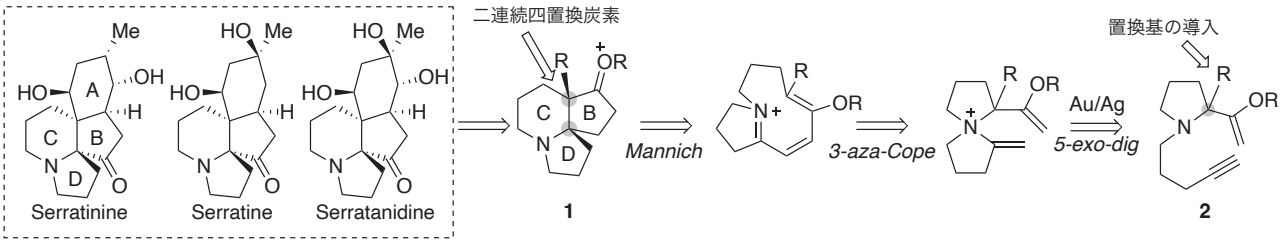
Synthetic study of serratinine using a cascade reaction

Yuto Fumimoto*, Yuji Mori, Takeo Sakai
Faculty of Pharmacy, Meijo University
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8503, Japan
sakait@meijo-u.ac.jp

Serratinine is a tetracyclic lycopodium alkaloid rich in sp^3 carbons isolated from *Lycopodium serratum*. It is characterized by the presence of various analogues with differing oxidation states in the A-ring moiety. To address this, we employed a strategic approach where the construction of the A-ring followed the initial construction of the BCD ring. In this study, we present our findings on the construction of the BCD ring skeleton and consecutive tetrasubstituted carbons of serratinines, using our originally developed cyclization-3-aza-Cope-Mannich cascade.

Serratinine は 1968 年にヒカゲノカズラ科トウゲシバ *Lycopodium serratum* から単離された sp^3 炭素に富んだ三次元的広がりのある構造をもつ四環性リコポジウムアルカロイドである。1974 年に原山、犬伏らが初の全合成に成功して以来、多くの合成研究が行われているが、それらの多くは生合成経路を意識しており、最終段階で CD 環をトランスアニュラー環化させる戦略を採用している。しかし、serratinine の類縁体である serratine や serratanidine は、A 環の酸化度が異なるものであり、これらも含めたダイバージェントな合成を志向した場合、BCD 環を先に構築し、次いで A 環を形成しながら修飾するのが合理的である。

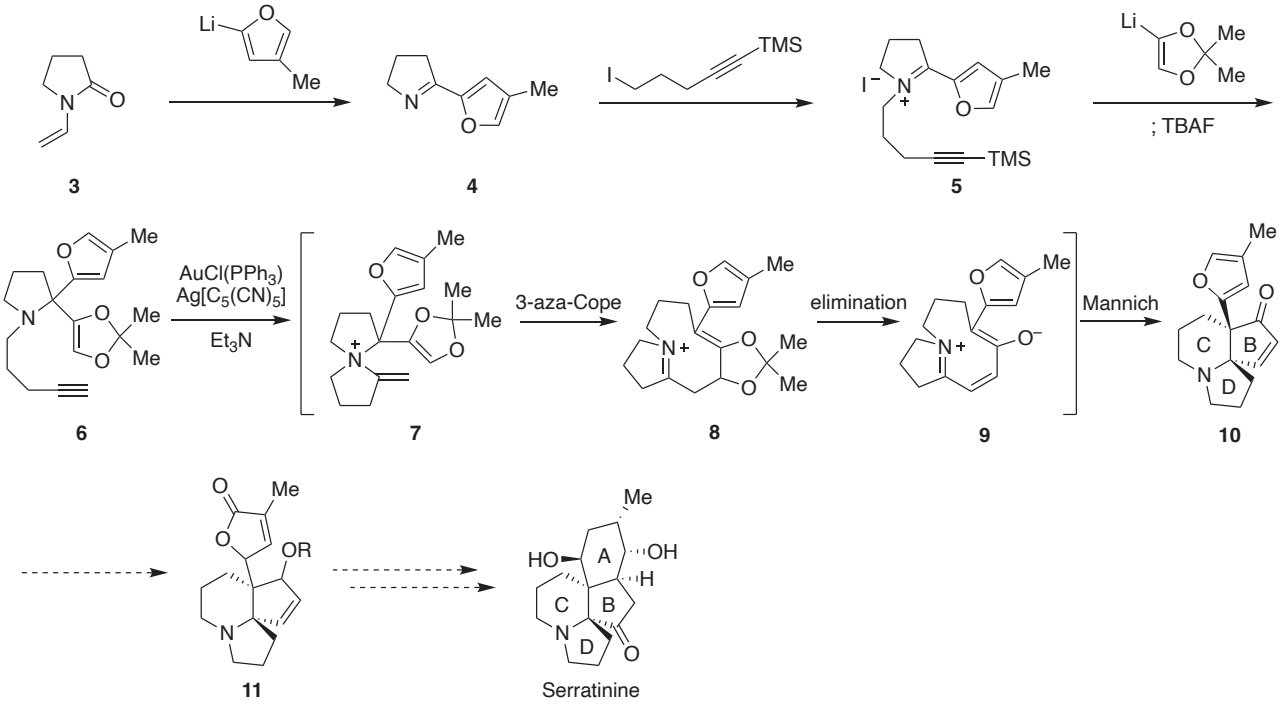
カスケード反応による骨格構築は、本来必要とされる複数の変換反応を一度の実験操作で行うことを可能にするため、合成効率の向上に大きく寄与する。我々は、最近、金触媒と銀塩の共触媒系を用いて、第三級アミンのアルキンへの環化、3-aza-Cope 転位、分子内 Mannich 環化によって含窒素縮環骨格を構築する縮環アミン合成法を開発している [1]。今回、serratinine 類の効率的全合成に向



Scheme 1. カスケード反応を応用した serratinine 類の逆合成解析

けて、BCD 環部位の一挙構築に、このカスケード反応を応用することにした。すなわち、A 環を最終段階で **1** から構築することとし、ここから、Mannich 環化、3-aza-Cope 転位、5-exo-dig 環化とカスケードを逆にたどっていけば、四置換炭素を持つ第三級アミン **2** にたどり着く(Scheme 1)。今回、この基質 **2** の合成と、続くカスケード反応の検討を行い、serratinine 類の BCD 環骨格を一挙に構築する手法を確立したので報告する。

N-vinylpyrrolidone(**3**)を出発原料とし、3-methylfuran の求核付加(**4**)、N-アルキル化(**5**)、2,2-dimethyl-1,3-dioxolene の求核付加、脱保護の 4 工程で、カスケードの出発原料である四置換炭素を有する環化前駆体 **6** を合成した。これを Et_3N 存在下、$AuCl(PPh_3)$と $Ag[C_5(CN)_5]$で処理すると、5-*exo*-dig 環化によるビニルアンモニウム **7** の生成、3-aza-Cope 転位によるイミニウム **8** の形成、塩基による脱離反応、生じたエノラート **9** の分子内 Mannich 環化からなる多段階連続反応が反応し、serratinine の二連続四置換炭素を持つ縮環アミン **10** を 81%という高収率かつ単一生成物で得ることに成功した(Scheme 2)。この環化体 **10** は serratinine の BCD 環システムに加え、全ての炭素原子を備えていることも特筆すべき点であり、また、数 mmol 程度のスケールでも問題なく進行する。現在、furan 部位の酸化によるブテノリド **11** への変換と、A 環の構築による serratinine 類への誘導を検討している。



Scheme 2. 環化–3-aza-Cope–Mannich カスケードによる BCD 環骨格の一挙構築

1) Sakai. T.; Okumura, C.; Futamura, M.; Noda, N.; Nagae, A.; Kitamoto, C.; Kamiya, M.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2021,** *23,* 4391–4395.

2P- 13

塩化アリールによるヘテロアレーン類の直接的アリール化：高効率混合配位子触媒の開発

（公財）相模中央化学研究所 [1], 北里大学 [2], JSR（株）[3]
○脇岡正幸 [1], 畠山啓介 [1,2], 関健仁 [1], 仲里巧 [3], 丸山洋一郎 [3], 綾部真嗣 [3]

Direct Arylation of Heteroarenes with Aryl Chlorides: Development of Highly Efficient Mixed Ligand Catalysts

Masayuki Wakioka,[1,*] Keisuke Hatakeyama,[1,2] Takehito Seki,[1] Takumi Nakazato,[3] Yooichiroh Maruyama,[3] and Masatsugu Ayabe[3]
[1]Sagami Chemical Research Institute, 2743-1 Hayakawa, Ayase, Kanagawa 252-1193, Japan
[2]Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0373, Japan
[3]JSR Corporation, 100 Kawajiricho, Yokkaichi, Mie, 510-8552, Japan
m-wakioka@sagami.or.jp

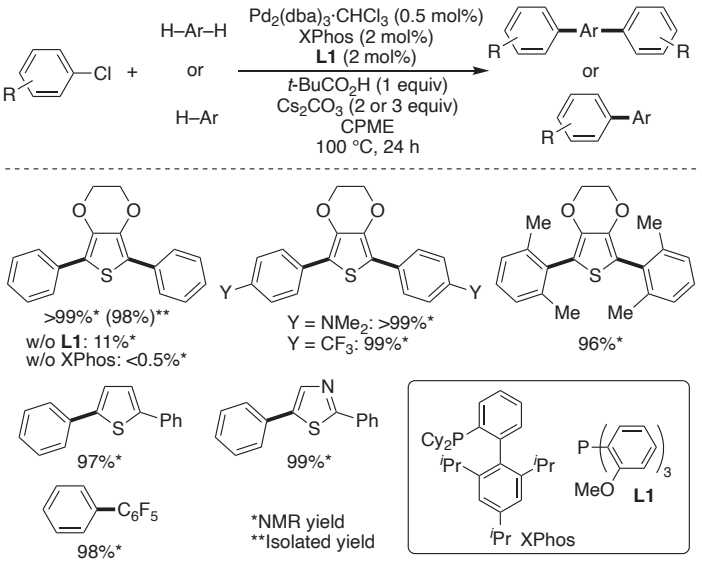
Palladium-catalyzed direct arylation of heteroarenes with aryl halides is an alternative to traditional cross-coupling reactions. Readily accessible aryl chlorides, however, often exhibit limited reactivity, making it challenging to obtain coupling products in high yields. Herein, we introduce a highly efficient catalyst for direct arylation with aryl chlorides, attributing its exceptional performance to the concurrent use of XPhos and $P(2\text{-}MeOC_6H_4)_3$ (**L1**) as supporting ligands. This mixed-ligand catalyst enabled direct arylation polymerization (DArP) with dichloroarenes using only palladium catalysts for the first time. Mechanistic studies revealed that XPhos and **L1** contribute to activating the C–Cl bond in aryl chlorides and the C–H bonds in heteroarenes, respectively.

パラジウム触媒によるヘテロアレーン類とハロゲン化アリールの直接的アリール化は、従来のクロスカップリング反応に代わる反応として近年注目を集めている [1]。一般に、ハロゲン化アリールとして臭化アリールやヨウ化アリールを直接的アリール化は速やかに進行し、カップリング生成物が高い収率で得られる。一方、安価で入手容易な塩化アリールは、直接的アリール化に対する反応性が低く、高収率でカップリング生成物を得ることが困難であった。

本発表では、塩化アリールによる直接的アリール化のための高効率触媒について報告する（Scheme 1）。高効率化の鍵は、支持配位子として XPhos と $P(2\text{-}MeOC_6H_4)_3$（**L1**）を同時に用いることである。XPhos は電子豊富であるため、塩化アリールの求核的な C–Cl 結合活性化に対して有利に作用するが [2]、ヘテロアレーン類の求電子的な C–H 結合活性化に対しては不利に作用する。一方、配位子 **L1** は C–H 結合活性化を促進することが知られているが [3,4]、電子豊富ではないため C–Cl 結合活性化は促進できない。我々は XPhos と **L1** を同時に使用することにより、それぞれの配位子が得意とする C–Cl 結合活性化と C–H 結合活性化が促進され、反応効率が高まることを期待した。

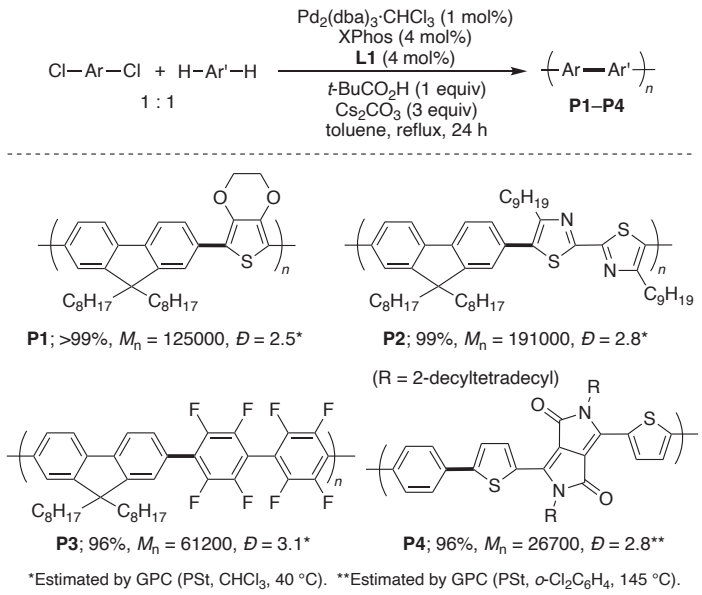
Scheme 1 には、混合配位子触媒の存在下、塩化アリールによるヘテロアレーン類の直接的アリール化を行った結果を示す。いずれの場合も反応は速やかに進行し、最大 99%以上の高収率でカップリング生成物が得られた。3,4-エチレンジオキシチオフェン(EDOT)とクロロベンゼンの反応において、XPhos または **L1** を単独の支持配位子として用いた場合、生成物の収率は著しく低下した。このように、高い効率が発現するためには、XPhos と **L1** を同時に使用することが不可欠であることがわかった。また、この混合配位子触媒を用いると、塩化アリールの立体的および電子的性質に関係なくに高効率に進行することがわかった。この混合配位子触媒は、EDOT 以外にもチオフェン類やチアゾール類、ペンタフルオロベンゼンなど様々なヘテロアレーン類の反応に適用でき、高収率で生成物が得られた(最大 98%)。

Scheme 1



また、この混合配位子触媒は、ジクロロフルオレンや *p*-ジクロロベンゼンなどのジクロロアレーンをモノマーとする直接アリール化重合(DArP)にも有効である(Scheme 2)。いずれの場合も反応は円滑に進行し、高い分子量(M_n; 最大で 191000)と制御された構造を有するπ共役ポリマー**P1**–**P4** が得られた。これまで、ジクロロアレーンを用いた DArP は 1 例のみ報告されているが[5]、その場合、ポリマーを得るためには銅錯体を共触媒として用いることが不可欠であった。それに対し、混合配位子触媒を用いると、金属共触媒を添加することなく所望とするポリマーが得られた。このように我々は、パラジウム触媒のみを用いた塩化物の DArP に初めて成功した。発表では、量論反応を用いて配位子の役割を調べた結果についても併せて報告する。

Scheme 2



*Estimated by GPC (PSt, $CHCl_3$, 40 °C). **Estimated by GPC (PSt, *o*-$Cl_2C_6H_4$, 145 °C).

(1) Miura, M.; Satoh, T.; Hirano, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 751. (2) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (3) Wakioka, M.; Nakamura, Y.; Montgomery, M.; Ozawa, F. *Organometallics* **2015**, *34*, 198. (4) Wakioka, M.; Ozawa, F. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1206. (5) Kuwabara, J.; Tsuchida, W.; Guo, S.; Hu, Z.; Yasuda, T.; Kanbara, T. *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 2298.

2P- 14

DSC を用いた DTBP および TBHP の金属塩混合時における発熱挙動観察

日本大学大学院 生産工学研究科 応用分子化学専攻
○板橋佑和, 吉野悟

Observation of Exothermic Behavior in Metal Salt Mixtures of DTBP and TBHP using DSC

Yuto Itabashi*, Satoru Yoshino
Nihon University, Graduate school of Industrial Engineering, Department of Applied Molecular Chemistry
1-2-1 Izumicho, Narashino, Chiba, 274-0072, Japan
ciyu23004@g.nihon-u.ac.jp

It is important to understand the reactivity of organic peroxides and metal salts mixtures for safe storage and disposal processes. In this study, di-tert-butyl peroxide (DTBP) and tert-butyl hydroperoxide (TBHP) were mixed with iron powder, iron oxide III and iron hydroxide. The exothermic behavior of each mixture was observed by differential scanning calorimetry (DSC). The results of DSC on the mixtures of TBHP indicate that metal salts interact with the decomposition products of TBHP. Therefore, the effect of TBHP on exothermic behavior is considered to be related to the chemical properties of mixed metal salts.

はじめに

有機過酸化物は不純物と混合時に発熱分解する性質を有し、実際に錆の混合による事故が発生している [1]。貯蔵・運搬・製造・廃棄の各プロセスの安全性向上のため、有機過酸化物と金属塩の反応性を把握する必要がある。

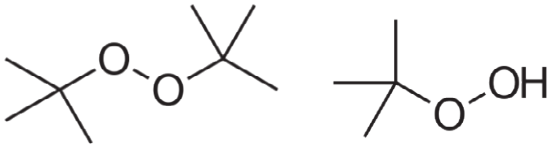


Fig. 1 Chemical structures of
(L)Di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) and
(R)*Tert*-butyl hydroperoxide (TBHP)

モデル物質として、Fig. 1 に示すペルオキシ基の両末端に有するアルキル基が 2 つの Di-*tert*-butyl peroxide(DTBP)と 1 つの *Tert*-butyl hydroperoxide(TBHP)を用いた。本研究では、DTBP および TBHP の発熱挙動に金属塩(Fe および FeO(Ⅲ)、FeOH(Ⅲ))が与える影響の検討を目的とし、DTBP/金属塩および TBHP/金属塩の熱分析を示差走査熱量測定(DSC)により行った。

実験

試料は DTBP(純度 98% ,東京化成工業製)および TBHP(純度 70%水溶液,和光純薬工業製)を用いた。鉄粉および酸化鉄Ⅲ、酸化水酸化鉄Ⅲ(全て関東化学製)は粒径を 125 μm-150 μm に揃えた。示差走査熱量計はパーキンエルマー社製 DSC 4000 を用いた。試料 1 mg に対し金属塩をそれぞれ 0.1 mg 秤量して混合した。DSC は測定範囲 30℃-300℃、昇温速度 5 K min^{-1} の条件で測定した。

結果および考察

DTBP および DTBP/Fe、DTBP/FeO(Ⅲ)、DTBP/FeOH(Ⅲ)、DSC 曲線を Fig. 2 に示す。DTBP は 120℃付近から発熱し、186℃付近で最大熱流束を示した。DTBP/金属塩混合系の DSC 曲線は、いずれも単体との変化が観察されなかった。したがって、DTBP の熱分解に金属塩が与える影響はわずかであると考えられる。

TBHP および TBHP/Fe、TBHP/FeO(Ⅲ)、TBHP/FeOH(Ⅲ)の DSC 曲線を Fig. 3 に示す。TBHP は、82℃付近から発熱し 140℃付近で最大熱流束を示す第 1 発熱ピークと、282℃付近から発熱し 335℃で最大熱流束を示す第 2 発熱ピークを示した。第 1 発熱ピークは TBHP の分解に由来する発熱、第 2 発熱ピークは TBHP の分解生成物の分解に由来する発熱であると考えられる。TBHP/金属塩混合系の第 1 発熱ピークは、単体の第 1 発熱ピークと大きな変化は観察されなかった。一方で、第 2 発熱ピークは、単体よりも TBHP/金属塩混合系の発熱開始温度と最大熱流束温度が 10-15℃、10-30℃にそれぞれ低温側にシフトした。すなわち、TBHP の分解生成物が金属塩と相互作用していることが示唆された。加えて、TBHP に混合する金属塩によって最大熱流束温度に大きな変化が生じたことから、金属塩の電気陰性度などの化学的性質が TBHP の発熱挙動へ与える影響に深く関係すると考えられる。

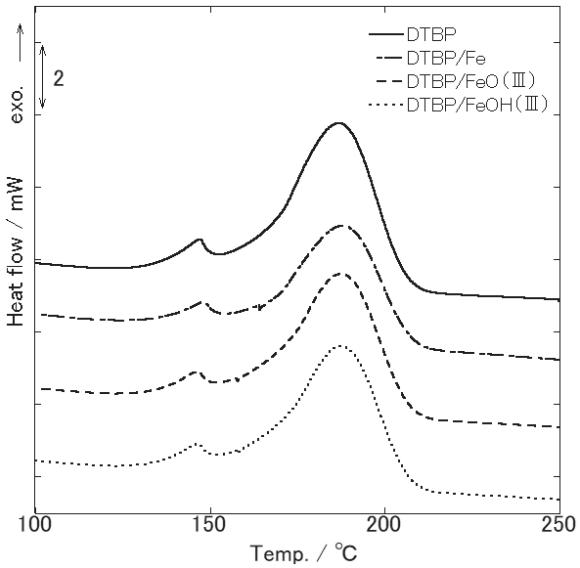


Fig. 2 DSC curves of DTBP and DTBP/Fe, DTBP/FeO(Ⅲ), DTBP/FeOH(Ⅲ)

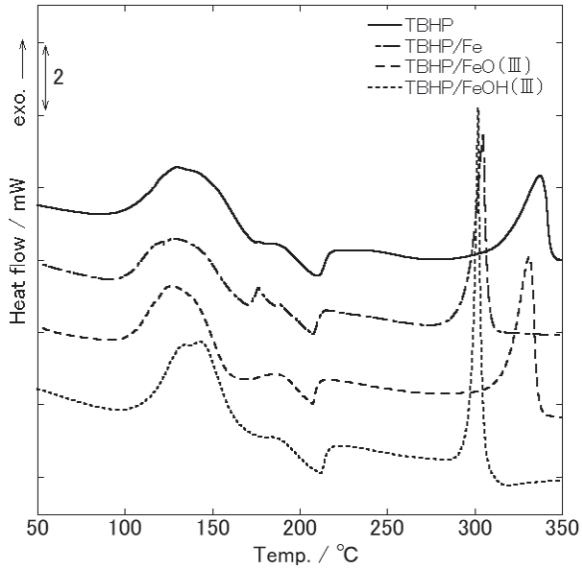


Fig. 3 DSC curves of TBHP and TBHP/Fe, TBHP/FeO(Ⅲ), TBHP/FeOH(Ⅲ)

まとめ

有機過酸化物である DTBP および TBHP と金属塩として Fe および FeO(Ⅲ)、FeOH(Ⅲ)をそれぞれ混合し、混合系について DSC を行った。その結果、DTBP の発熱挙動には変化が観察されなかった。TBHP の発熱挙動は金属塩の混合により顕著な変化を示し、金属塩は TBHP の分解生成物と相互作用することがわかった。今後、TBHP と金属塩の反応性の把握に向けて、詳細な発熱挙動および発熱挙動に寄与する金属塩の化学的性質、反応機構の解明を進めていく。

参考文献

1) 幅道雄，有機過酸化物の火災事故例の推移と分析，安全工学，vol. 41，No. 3，pp. 190-198，2002

2P－15

重回帰分析によるオボムコイド化学結合アミノシリカカラムのキラル認識機構の解析

信和化工（株）LC グループ
○大槻秀幸，大田雪姫

Evaluation of the chiral recognition mechanism of ovomucoid chemically bonded amino silica columns by multiple regression analysis

Hideyuki Otsuki*, Yuki Ohta
Shinwa Chemical Industries Ltd., 50-2 Kagekatsu-cho, Fushimi-ku, Kyoto City, Kyoto Prefecture, Japan, 612-8307
h-otsuki@shinwa-cpc.co.jp

ULTRON ES-OVM is an ovomucoid chemically bonded amino silica column. Because optical resolution requires at least three points of interaction between stationary phase and optical isomer, it has been difficult to understand the separation mechanism of ovomucoid-immobilized columns. In this study, we attempted to analyze chiral recognition mechanism by performing multiple regression analysis based on a case study of separation using ULTRON ES-OVM. Multiple regression analysis indicated that the number of halogens ($t=3.010$, $P<0.01$), number of cyclic compounds with double bonds ($t=3.393$, $P<0.01$), S+logP ($t=2.335$, $P<0.05$), and number of N(H) contributed to increasing enantioselectivity, while the number of OH, molecular weight ($t=-2.065$, $P<0.05$), diffusion coefficient, bond distance from the chiral center to the benzene ring, and the number of heterocyclic rings contributed to decreasing enantioselectivity. The results of this analysis revealed that electrostatic interactions (hydrogen bonds), π-π interactions, and hydrophobic interactions significantly work for the enantioseparation.

1. はじめに

オボムコイド化学結合アミノシリカカラムである ULTRON ES-OVM は、これまでに 200 以上の医薬品を光学分割（分離度 1.5 以上）した実績があり、汎用性の高い逆相モードのキラルカラムである。だが、光学分割には固定相と光学異性体間で少なくとも 3 点の相互作用が必要であることから、オボムコイド固定化カラムの分離メカニズムが理解しにくいのが課題であった。

本報では、オボムコイド固定化カラムの分離メカニズム（キラル認識機構）の可視化により、効率的な光学分割を達成する一助になることを目的として、ULTRON ES-OVM の分析事例を基にキラル認識に影響を与える光学異性体の構造関連情報の要因を抽出し、重回帰分析により各要因が光学分割にどのように影響するのか解析を行うとともに、分離予測を試みたので、その一部を報告する。

2. 実験と解析

ULTRON ES-OVM, 5um 4.6 ϕ x150mmL の分析事例（n=154）のデータに基づき、光学異性体の構造要因を抽出し、重回帰分析により各要因が光学分割にどのように影響するのか解析を試みた。目的変数は分離度、説明変数は分離に寄与すると考えられる構成要因（官能基など）として、OH 数（X_1）、N（H）数（X_2）、ハロゲンの数（X_3）、二重結合をもつ環式体の数（X_4）、拡散係数（X_5）、S+logP（X_6）、分子量（X_7）、不斉中心からベンゼン環までの結合距離（X_8）、複素環の数（X_9）を選定した。拡散係数（X_5）、S+logP（X_6）、分子量（X_7）は MedChem Designer™の計算値を適用した。

3. 結果と考察

重回帰分析による解析の結果、ハロゲンの数、二重結合をもつ環式体の数、N（H）数および S+logP の増加はエナンチオ選択性（分離度）の向上に寄与し、不斉中心からベンゼン環までの結合距離、複素環の数、OH 数、分子量および拡散係数の増加はエナンチオ選択性の低下に寄与することが示唆された（表 1）。

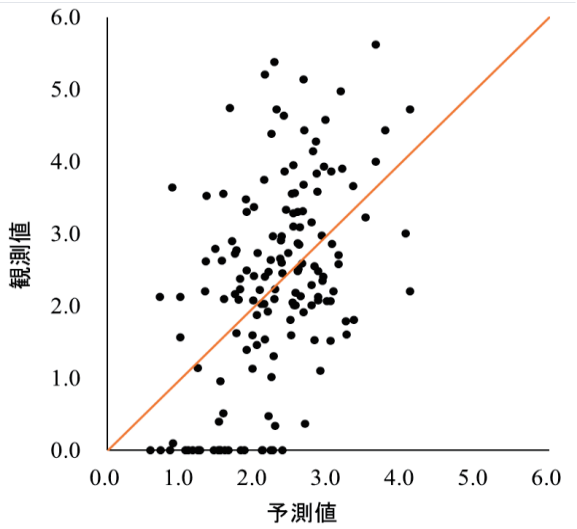


図 1. エナンチオ選択性の予測値-観測値プロット

オボムコイド（タンパク質）は 3 次構造を形成するため多種多様の空隙（キャビティー）が存在しており①キャビティー内への光学異性体の侵入を可能とする要因として、分子量および拡散係数が関与し、②キャビティー内に侵入した光学異性体は、異性体の構造に基づく 3 点相互作用として、静電的相互作用（水素結合）、π-π 相互作用、疎水性相互作用が働き、光学異性体の分割に関係しているものと推察された。エナンチオ選択性の予測値－観測値プロットから、予測値で分離度 1.5 以上を確保できれば、実際の分析に適用できる可能性が示唆された（図 1）。

表 1. 重回帰分析による各パラメーターの寄与について

	係数	標準誤差	t	P 値
切片	4.533	2.044	2.218	0.028
水酸基（OH）の数	-0.189	0.165	-1.142	0.255
N（H）の数	0.023	0.097	0.239	0.811
ハロゲンの数	0.280	0.093	3.010	0.003
二重結合持つ環式体の数	0.683	0.201	3.393	0.001
拡散係数	-2.143	1.751	-1.224	0.223
S+logP	0.185	0.079	2.335	0.021
MWt	-0.005	0.002	-2.065	0.041
不斉中心からベンゼン環までの結合距離	-0.119	0.083	-1.433	0.154
複素環の数	-0.273	0.158	-1.729	0.086

2P- 16

β-ジケトンを用いた γ 位選択的アルドール縮合

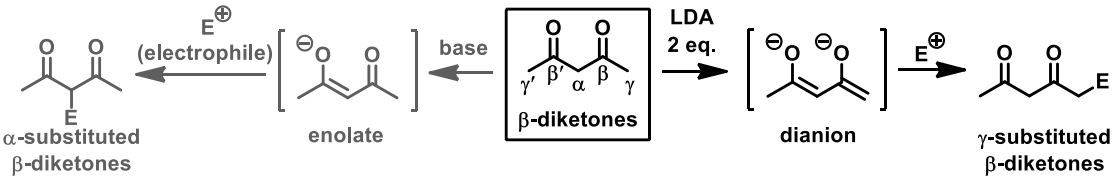
富山大学大学院理工学研究科
○杉原匡祐, 田中亜希, 阿部仁

γ-Selective aldol condensation using β-diketones

Kyosuke Sugihara*, Aki Tanaka, Hitoshi Abe
Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama
3190, Gofuku, Toyama 930-8555, Japan
abeh@eng.u-toyama.ac.jp

β-Diketones possess two reaction points which are their α- and γ-positions when they react with electrophiles. Introduction of the electrophile into the α-position proceed easily while we need to employ 2 equivalents of a strong base such as LDA to introduce only at the γ-position, which is not suitable for industrial use. In this study, we attempted the aldol condensation to introduce the substituent only at the γ-position under milder conditions by a functional group manipulation of the β-diketone moiety. The product was smoothly converted into β-diketone by a simple hydrolysis condition, which finally succeeded in the aldol reaction at the γ-position of β-diketone.

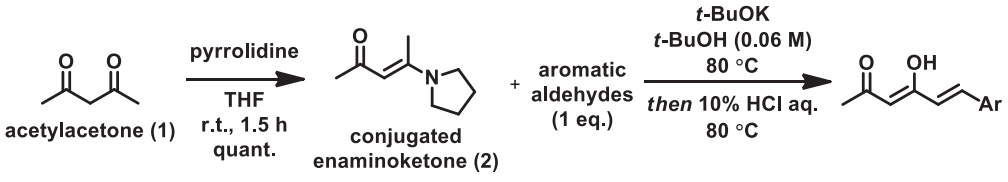
β-ジケトン化合物の α 位プロトンは酸性度が高いことから比較的弱い塩基を用いて α 位の脱プロトン化を行うことができ、生じたエノラートが求電子剤と反応することで α 位へ置換基導入が行える (Scheme 1)。一方で LDA などの強塩基を 2 等量用いるとジアニオンが形成し、反応性の高い γ 位が求電子剤と反応することで β-ジケトン化合物の γ 位への置換基導入を行うことができる[1]。しかし、強塩基を用いることからこの方法は工業利用や大量合成には適していない。そこで本研究では、強塩基を用いない条件下で γ 位に置換基が導入された β-ジケトン化合物の合成を試みた。我々は、β-ジケトンを有するアセチルアセトン (**1**) を共役エナミノケトン体 **2** へと官能基変換することで、強塩基を用いず γ 位選択的にアルドール縮合が行えるのではないかと考えた。



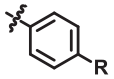
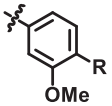
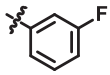
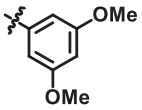
Scheme 1. β-ジケトン化合物の反応例

まず、アセチルアセトン（**1**）から共役エナミノケトン体 **2** を合成し、このエナミノケトン体 **2** を用いてアルドール縮合の条件検討を行った。LDA よりも弱い塩基の *t*-BuOK を作用させること

で γ 位でアルドール縮合が進行し、目的の β-ジケトン化合物を合成することができた。そこで、アルデヒドの基質検討を行い、様々な芳香族アルデヒドで目的の β-ジケトン化合物を中程度以上の収率で合成することができた (Fig. 1)。



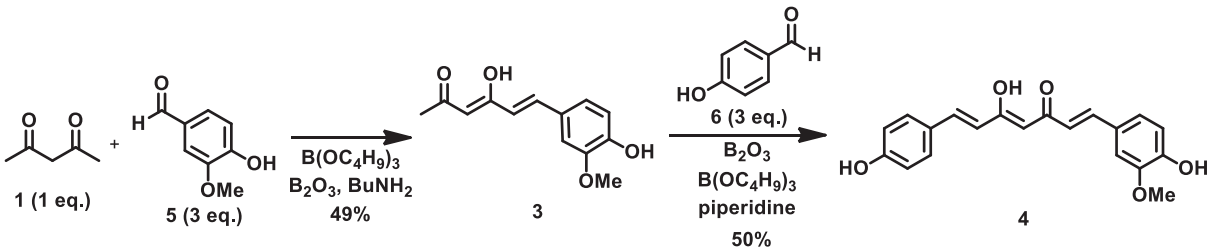
condition A; enaminoketone (3 eq.), *t*-BuOK (6 eq.)
condition B; enaminoketone (1.2 eq.), *t*-BuOK (1.2 eq.)

entry	Ar	isolated yield (%) *condition A*	*condition B*	entry	Ar	isolated yield (%) *condition A*	*condition B*
							
1	R = OMe	78	67	7	R = OMe	78	53
2	R = Br	69	64				
3	R = CN	12	14	8	(R = OMOM	77	56[c])[b]
4	R = NO_2	decomp.	9[a]		R = OH	75	36
5		61	53	9		83	47[c]
6		57	61	10		56[c]	49[c]

(a) up to 26% yield in other conditions, (b) 10% HCl, r.t., (c) ^{1}H-NMR yield

Fig. 1. *t*-BuOK を用いたアルドール縮合およびアルデヒドの基質検討の結果

また、entry 8 で得られた化合物 **3** は天然物のデメトキシクルクミン (**4**) の前駆体として知られている。**4** の合成例として、アセチルアセトン (**1**) とベンズアルデヒド誘導体 **5**, **6** を順にアルドール縮合を行う方法が報告されている (Scheme 2)[2]。従来の合成例では前駆体 **3** を 49% の収率で合成しているが、本研究では同様の化合物 **3** を 75% の収率で得ることができ、本研究の方法は天然物合成への応用にも期待できる。



Scheme 2. 従来のデメトキシクルクミン (**4**) の合成例 [2]

[1] Kel'in, A. V.; Mioli, A. *Curr. Chem. Org.* **2003**, *7*, 1855-1886.

[2] Lee, K. H.; Lin, L.; Su, C. Y.; Ishida, J.; Ohtsu, H.; Wang, H. K.; Itokawa, H.; Chang, C. **2008**, US735081, B2

2P－17

ジアリールヨードニウム塩の試薬制御による非環状アミド類への化学選択的 *O*－アリール化反応

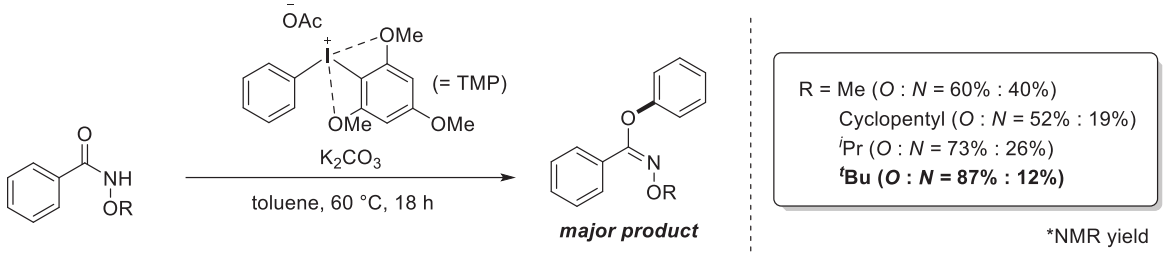
[1] 立命館大薬、[2] 立命館大学総合科学技術研究機構
○Bae Taeho [1]、Elghareeb E. Elboray[1]、菊嶌 孝太郎 [1]、北 泰行 [2]、土肥 寿文 [1,2]

Chemoselective *O*-Arylation of Acyclic Amides by Reagent Control of Diaryliodonium Salts

Bae Taeho [1*], Elghareeb E. Elboray [1], Kotaro Kikushima [1], Yasuyuki Kita [2], Tosifumi Dohi [1,2]
[1] College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, Japan.
1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, Japan.
[2] Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University, Japan
1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, Japan.
ph0142hf@ed.ritsumei.ac.jp

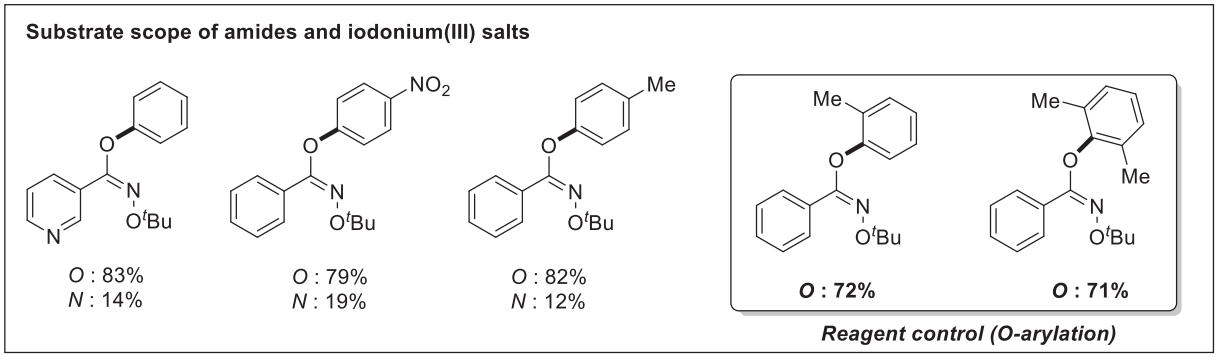
O-Arylated amides (*O*-aryl imino ethers) are useful compounds found in pesticides and biologically active substances. Thus, their efficient synthetic methods have been surveyed in modern organic chemistry. Conventional approach via activation of amide group followed by treating with phenol requires harsh conditions. Recently, direct *O*-arylation of amides was performed using arylboronic acid under copper catalysis, and high reaction temperature and metal catalysts are required. Therefore, metal-free protocols for chemoselective *O*-arylation of amides under mild conditions would attract significant attention. Our group has developed efficient arylation of various nucleophiles using diaryliodonium(III) acetate salts under metal-free conditions. In this study, we demonstrated direct *O*-arylation of acyclic amides under mild conditions in the absence of metal catalysts based on the reagent control with diaryliodonium(III) salts.

O－アリール化されたアミド類（*O*－アリールイミノエーテル）は生物活性物質に見られる構造であり、その効率的な合成法の開発が望まれる。古典的な合成法として、強酸を用いたアミドの活性化法が報告されている [1]。しかしながら、強酸条件であることや活性中間体が不安定であるため、合成における基質適用範囲に制限があった。アミドの活性化による不安定中間体の発生を避ける方法として、*O*－アリール選択的 Chan-Lam-Evans 型の反応が報告されているが [2]、かさ高い置換基を持つ基質では反応がうまく進行せず、基質範囲の拡大に改善を要する。また、遷移金属触媒や高温条件を用いる必要があり、プロセス化学の観点から、より温和な条件での *O*－アリールイミノエーテルの合成が求められていた。最近、環状アミドであるピリドンに対して、ジアリールヨードニウム（III）塩を用いることで、遷移金属触媒を用いず、塩基と溶媒の選択により *N*－及び *O*－アリール化の選択性の制御に成功した興味深い例が報告された [3]。今回我々は、ベンズアミドに対し高反応性ジアリールヨードニウム（III）塩を用いることで、非環状アミド類に対するメタル触媒フリー選択的 *O*－アリール化を始めて見出した。



Scheme 1. Optimization of amide alkoxy group

当研究室では、以前、TMP（トリメトキシフェニル）ーヨードニウム（III）アセタートがアリール化において高い反応性を示すことを報告している[4, 5]。ここで、*N*ーメトキシベンズアミドに対し、高反応性 TMPーヨードニウム（III）アセタートを用いると、アミドの *O*ーアリール化の進行が確認された。選択性向上のため、更なる最適化を行ったところ、アルコキシ基のかさ高さが大きくなると *O*ーアリールの選択性が向上する傾向が見られた。結果として *tert*-buthoxy 基を導入した検討において、良好な選択性が見られた。アミドの基質範囲においては、酸性条件では適用の難しいヘテロ環の導入が可能であり、電子的環境に関係なく様々な芳香環が許容された。興味深いことに、芳香環のオルト位に置換基を導入したヨードニウム塩を用いた検討において、*O*ーアリール化のみが進行した。これは、ヨードニウム塩とアミドのアルコキシ基との立体的な込み合いが *O*ーアリール化影響を与えていると考えられる。本発表では、更なる基質展開と反応機構及び TMP 基の作用について紹介する。



Scheme 2. Substrate scope of amides and iodonium(III) salts

参考文献

[1] (a) P. Mulder *et al*. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3112; (b) M. Ghandi *et al. Monatsh Chem.* **2012**, *143*, 455.

[2] K. Liu, J. Li, J. Liu *et al*. *Catalysts* **2022**, *12*, 1278.

[3] M. Kuriyama, O. Onomura *et al*. *Chem*. *Sci*. **2020**, *11*, 8295.

[4] K. Kikushima, Y. Kita, T. Dohi *et al*. *Org. Lett*. **2022**, *24*, 1924 (Top 0.1% Altmetric Score in *OL* articles).

[5] K. Kikushima, T. Bae, Y. Kita, T. Dohi *et al*. *Synthesis* **2022**, *54*, 5192 (Feature Article).

2P－18

無人で代表的なサンプリング －反応理解のための新たな知見－

メトラー・トレド（株）ラボインスツルメンツ事業部オートケムチーム
○福田尚美 [1)]，Jan Breitenfeld[2)]

Unattended, Representative Sampling -New Insights into the Understanding of Reactions-

Naomi Fukuda[1)]*, Jan Breitenfeld[2)]
1) Mettler Toledo.K.K, 2) Mettler Toledo GmbH)
6F Ikenohat Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku Tokyo 110-0008, Japan
naomi.fukuda@mt.com

Although sampling chemical reactions for offline analysis is standard practice, it is not always a precise and reproducible operation and can be challenging with reactions at sub-ambient or elevated temperatures, or when sampling slurries and other heterogeneous reactions. Delays in quenching can lead to variable results and inaccurate analytical information. EasySampler was designed to eliminate these challenges by providing an automated and robust inline method of taking representative samples from reactions, even under difficult conditions. At Pfizer, scientists have been applying EasySampler for several months in their synthetic chemistry and process development laboratories. Unattended sampling was applied in long-term stability studies over several days and to reactions which require immediate quench-in-place operations at reaction temperatures.

Though the palladium catalyzed C-H activation reaction is a thin slurry, and apparently easy to sample, the reaction is oxygen sensitive. If oxygen is introduced to the headspace of the reactor, the reaction stalls, and oxygen levels of 5000 ppm will result in a 50 % increase in reaction time. The goal was to understand the kinetics profile, mechanism of impurity formation, and assign a reasonable endpoint.

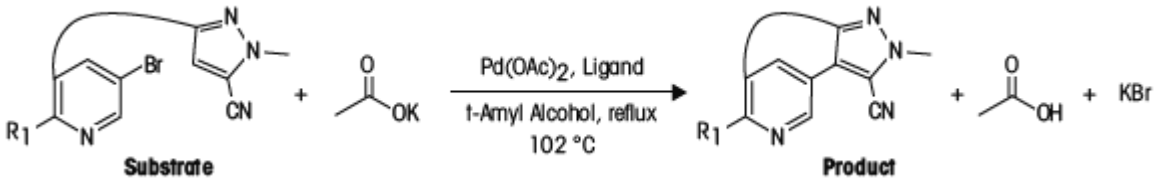


Fig.1 The palladium catalyzed C-H activation reaction

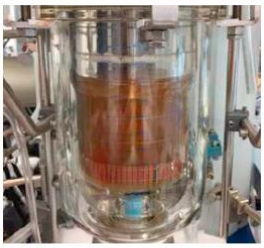


Figure 2. The palladium catalyzed C-H Activation Reaction in 500 mL RTCal reactor

The C-H activation reaction with a palladium catalyst was run in the presence of palladiumacetate in an RC1 reactor (Figure 2). The reaction was run at a concentration of 33 mg/mL in t-amyl alcohol at 102 ° C. EasySampler was used to sample the reaction in an automated manner in order to avoid the introduction of oxygen to the (headspace of the) reaction. Twelve samples were acquired over a 24 hour period, and analyzed by UPLC.

The reaction profile gained by sampling over 24 hours (Figure 3) gave insight into interconnectivities of the impurities observed in the mixture, and especially highlights the need for a tight reaction cycle time. Based on this information, researchers were able to quickly set in-process controls to relate reaction time with primary conversion and impurity levels. When the product reaches a maximum conversion at approximately 7 to 8 hours, the reaction system must be cooled immediately to 20 °C to avoid the cyano impurity formation. If the mixture continues stirring too long, the Des- CN by-product forms suddenly and cannot be removed easily in subsequent workup and reaction steps.

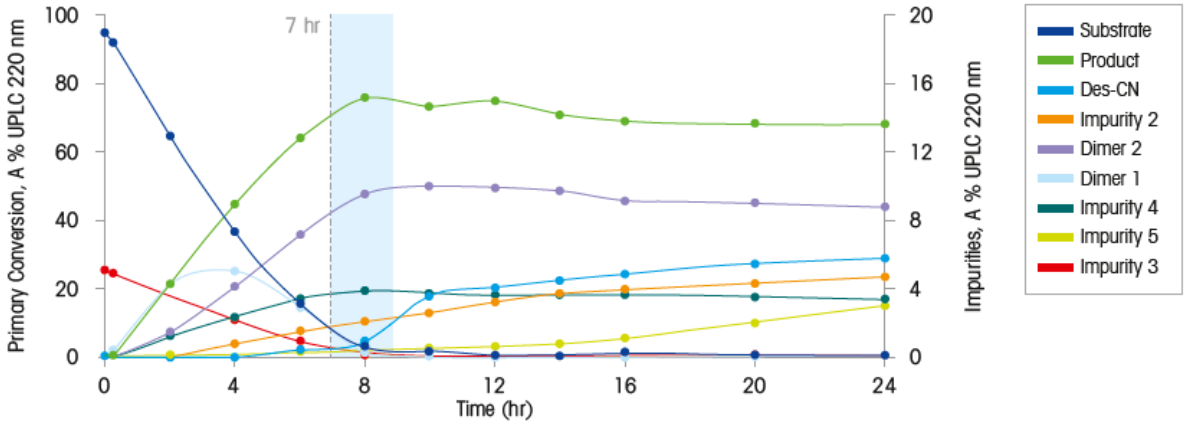


Figure 3. UPLC results of the Ullman Reaction. Samples were obtained by EasySampler, including sampling during overnight hours. The product formation stalls after 18 hours, yet impurity formation continues through the course of the reaction.

In all cases, EasySampler demonstrated reliability in sampling a wide range of chemical reactions. In particular, with reactions that were challenging to sample by hand, EasySampler provided accurate and precise reaction data for increased reaction understanding. The unattended 24 hour sampling provided information throughout the course of the reaction, enabling chemists to make sound process decisions to improve yield and reduce the level of undesired impurities.

The combination of automated reactor systems and EasySampler allows chemists to improve the way they work in the laboratory by freeing up some of the time and focus required to do a time-dependent study. While EasySampler continues to complete the tedious task of sampling reactions, scientists can devote more time and resource to planning and starting the next study. Overall, EasySampler enables multi-tasking for a more productive time in the lab, and facilitates meetings and other interruptions that require the researcher’s attention away from the lab.

2P- 19

ピラゾリノン誘導体の創製研究

（公財）相模中央化学研究所，科研製薬（株）
○小林修[1]，新倉直子[1]，井上朋子[1]，水田賢志[1]，荒木怜子[1]，立元智子[1]，中村慎司[1]，平井憲次[1]，
白水健太郎[2]，河内真一郎[2]，川西直樹[2]，山田修[2]，小幡三代男[2]

Synthetic studies on pyrazolinone derivatives

Osamu Kobayashi[1*], Naoko Niikura[1], Tomoko Inoue[1], Satoshi Mizuta[1], Reiko Araki[1], Tomoko Tachimoto[1], Shinji Nakamura[1], Kenji Hirai[1], Kentaro Shirouzu[2], Shinichiro Kochi[2], Naoki Kawanishi[2], Osamu Yamada[2] and Miyoo Obata[2]

[1]Sagami Chemical Research Institute, [2]Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

[1]2743-1, Hayakawa, Ayase-shi, Kanagawa, 252-1193, Japan

[2]28-8, Honkomagome 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8650, Japan

okobayashi@sagami.or.jp

Protoporphyrinogen IX oxidase (PPO, EC 1.3.3.4) is a promising target for herbicide discovery. Search for new compounds with novel chemotypes is a key objective for agrochemists. Here, we describe the discovery and structure optimization of a lead toward agrochemical discovery of novel pyrazolinones as PPO inhibitors. Pyrazolinone derivatives have various substituted phenyl group, a benzoxazinone ring and a benzoligue ring. The synthesis of pyrazolinone derivatives can be achieved from cyclization reactions with dihaloacrylic esters and substituted hydrazines and conversion of benzene rings.

光合成色素（クロロフィル）の生合成過程におけるプロトポルフィリノーゲンIXからプロトポルフィリンIXへの変換酵素であるプロトポルフィリノーゲンIXオキシターゼ(PPO)を標的酵素とした新しい複素環系PPO阻害剤の創製を目的として、ピラゾリノン環4位に様々な置換フェニル基、ベンゾオキサジノン環、及び複素環と縮環したベンゾローグ環を有するピラゾリノン誘導体の合成展開を実施した。

ベンゼン環上に所望の置換基を有するブロモベンゼン（*1*）から Grignard 試薬を調製した後、シュウ酸エステルと反応させることにより、置換ベンゾイルギ酸エチル（*2*）を得た。そのα位カルボニル基を Wittig 反応によりハロメチレン化（*3*）した後、別途調製した *N,N'*-置換ヒドラジン類（*4*）と環化反応させることにより、目的とする 4-（置換フェニル）ピラゾリノン誘導体（*5*）を得ることができた。ベンゼン環5位（X^3）にメトキシ基を有する化合物から、脱メチル化の後にアルキル化することにより、ベンゼン環5位に様々なアルコキシ基を有する 4-（置換フェニル）ピラゾリノン誘導体（*5'*）へと展開した。

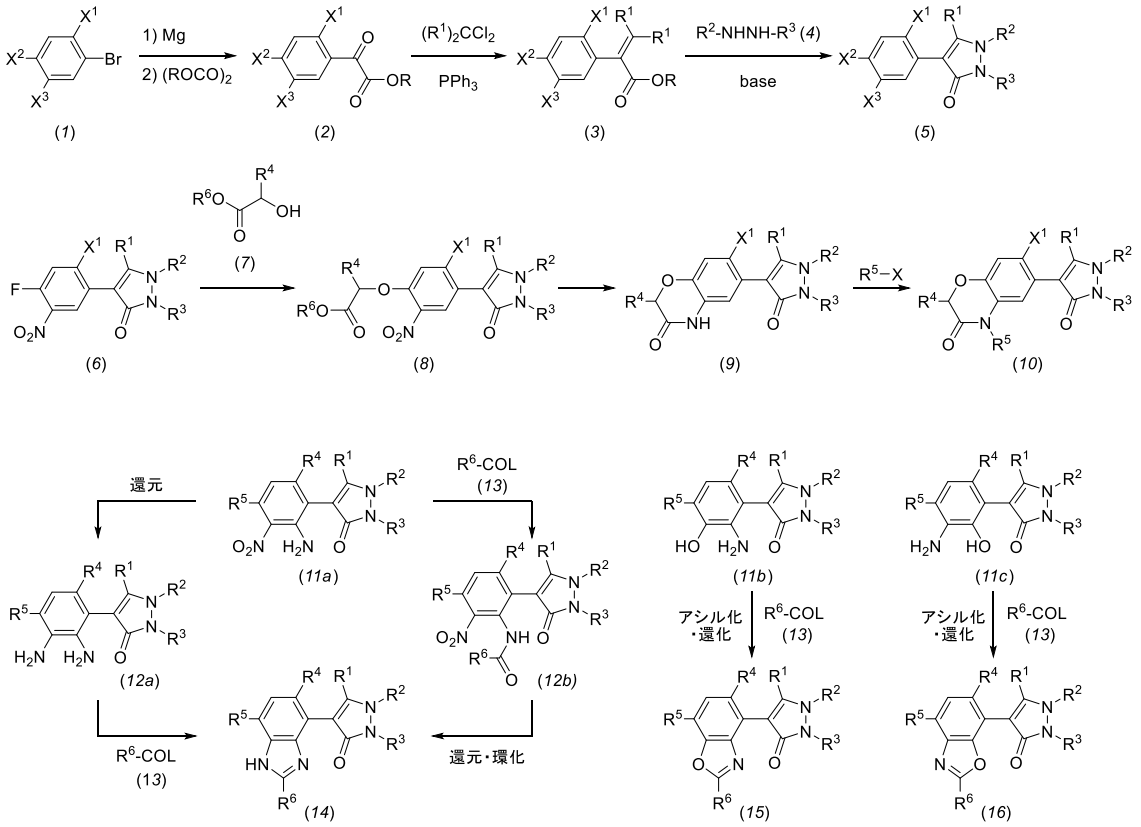


図1. ピラゾリノン誘導体の合成ルート

また、4-(置換フェニル)ピラゾリノン誘導体(*6*)において、ニトロ基により活性化されたベンゼン環4位フッ素原子を、グリコール酸エステル類(*7*)の水酸基で求核置換させた。次いで、ニトロ基をアミノ基へと還元することにより、分子内エステルと環化させてベンゾオキサジノン環を構築した。次いで、ベンゾオキサジノン環4位の窒素原子上に種々の置換基を導入し、目的とするピラゾリノン誘導体(*10*)を合成した。

さらに、4-(置換フェニル)ピラゾリノン誘導体(*11a*)のニトロ基をアミノ基へと還元した後、アシル化剤(*13*)を反応させ、同時に分子内環化させることにより、目的とするベンゾイミダゾール環を有するピラゾリノン誘導体(*14*)を合成した。一方、ピラゾリノン誘導体(*11a*)のアミノ基をアシル化した後、ニトロ基を還元しながら環化させることによっても目的物(*14*)を得ることができる。同様の手法によって、ピラゾリノン誘導体(*11b*)や(*11c*)からベンゾオキサゾール環を有するピラゾリノン誘導体(*15,16*)を合成した。

合成した各種誘導体の除草活性試験の結果、多くの化合物に強い除草活性が認められた。本発表では、4-(置換フェニル)ピラゾリノン誘導体の合成、ベンゾオキサジノン環等を有するピラゾリノン誘導体の合成について紹介する。

2P- 20

中分子医薬品原薬製造における凍結乾燥工程の大幅短縮

1 神鋼環境ソリューション,2 ペプチスター
○岸 勇佑 1, 小川 智宏 1, 前背戸 智晴 1,
越智 俊輔 2, 國谷 亮介 2, 根本 圭崇 2

Significantly shortening the lyophilization process in the manufacturing of middle-molecule APIs.

Yusuke Kishi 1*, Tomohiro Ogawa 1, Tomoharu Meseto 1,
Syunsuke Ochi 2, Ryousuke Kunitani 2, Yoshitaka Nemoto 2
(1 Kobelco Eco-Solutions Co.Ltd., 2 PeptiStar Inc.)
1 Engineering Department Process Equipment Division., Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.
19, Niijima, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo Prefecture, 675-0155, Japan
2 R&D Department., PeptiStar Inc.
2-5-1, Mishima, Settsu, Osaka, Japan 566-0022
kishi.yusuke@kobelco.com

Kobelco has a mixer-type freeze-dryers under the RHEOFREED brand. Seeing how freeze-drying is an indispensable step in the production of injectable solutions and biopharmaceuticals, we decided to develop specifications for pharmaceutical manufacturing with the objectives of completely freezing and drying product inside the dryer and ensuring GMP, based on our PV type of RHEOFREED freeze-dryer, which offers advantageously short drying times and small installation footprints of the brand. It is currently being tested in cooperation with PeptiStar Inc. and has shown to greatly shorten drying time and reduce residual amounts of organic solvents compared to shelf-type freeze-dryers, while also simplifying processing by obtaining a directly dried powder.

1. 緒言 近年、乾燥製品の熱劣化防止策として低温乾燥を検討するケースが増加し、製品の多様化あるいは高品質化ニーズが増えてきている。品質保持面において凍結乾燥は優れているが、乾燥時間が「日」単位となる、製品ハンドリング性、洗浄性等の問題がある。これらの問題を解決するために、当社は粉体混合乾燥機である PV ミキサー(以下 PV)をベースとした、撹拌式凍結乾燥機「RHEOFREED®-レオフリード-PV Type」をラインナップしている。これを医薬品製造用として GMP 準拠できるように中分子原薬製造の CDMO であるペプチスター社と「実生産における凍結乾燥工程時間を 50%以上短縮」を目標に「医薬品向 RHEOFREED」の共同開発を行っている。本発表はペプチド溶液を用いた RHEOFREED PV Type 小型機と棚式凍結乾燥との比較試験の結果による RHEOFREED の優れた乾燥性能と乾燥粉の品質について報告する。

2. 試験装置 RHEOFREED は凍結粉を混合・撹拌しながら乾燥することで、1)粒子表面からの乾燥、

2)伝熱面更新による伝熱促進、3)昇華蒸気の拡散抵抗低減を図っている。伝熱面は混合・撹拌によって常に更新され、昇華蒸気が拡散しやすくなることで乾燥が促進される。 今回の試験で使用した RHEOFREED PV Type の小型機の外観を図 1 に示す。内部は不連続なパドル翼で構成され凍結粉は缶内壁面に沿って掻きあげられ、軸中心部に吸い込まれる流れを形成する。

また、RHEOFREED PV Type のプロセスフローを図 2 に示す。基本的なフローは棚式と同様であるが、減圧の状態で液を送液することで凍結粉を製作可能なノズルを有する。乾燥後の製品は機器排出口から回収可能である。

図 1 RHEOFREED（左:外観、中央:内部、右:混合図）

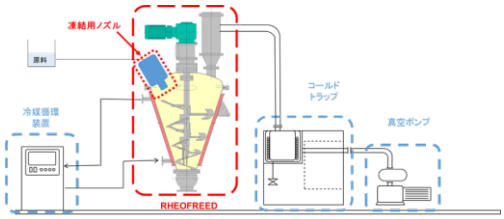


図 2 RHEOFREED プロセスフロー

3.比較試験及び結果 有機溶媒を 10%含んだ含水率 99%のペプチド溶液 600g を原料とし、RHEOFREED PV Type と、棚式凍結乾燥の比較試験を実施した。各機器の運転条件を表 1 に示す。

表 1　各機器運転条件

機器	凍結工程	1次乾燥	2次乾燥
棚式凍結乾燥	-40℃	0℃	25℃
RHEOFREED	減圧下で噴霧	0℃	20℃

棚式凍結乾燥と RHEOFREED PV Type の乾燥時間を比較した結果を表 2 に示す。棚式凍結乾燥では凍結 9 時間、1 次乾燥 86 時間、2 次乾燥 1 時間の計 96 時間を要した。それに対し RHEOFREED では凍結 1 時間、1 次乾燥 4 時間、2 次乾燥 14 時間の計 19 時間で乾燥が終了した。撹拌翼による高効率な撹拌によって粒子の伝熱面が常に更新されることで 77 時間の大幅な乾燥時間短縮を確認した。

表 2 棚式凍結乾燥 RHEOFREED 乾燥試験結果

機器	凍結工程（時間）	1次乾燥（時間）	2次乾燥（時間）	計（時間）
棚式凍結乾燥	9	86	1	**96**
RHEOFREED	1	4	14	**19**

また、RHEOFREED の乾燥粉について HPLC 分析を行った結果、凍結乾燥前後で、品質劣化は認められなかった。また、棚式凍結乾燥と比較して①かさ密度増によるハンドリング性向上、②乾燥製品の残留有機溶媒量が大幅に低下することによる品質の向上を確認した。更には、③得られた粉体の均一性の担保も容易である。以上のことから、本装置を中分子医薬品原薬の GMP 製造に適用することで、製造期間の短縮、製造費用の削減、品質向上に大きく貢献できることが期待される。乾燥時間および品質の比較の詳細は、ポスターにて報告する。

2P- 21

高効率バッチリアクターシステムの伝熱・省エネ性能検証

(株)神鋼環境ソリューション
○岸 勇佑, 小川 智宏, 前背戸 智晴

Heat Transfer and Energy-saving Performance Verification Results of High Performance Batch Reactor Systems

Yusuke Kishi*, Tomohiro Ogawa , Tomoharu Maeseto,
Engineering Department Process Equipment Division., Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.
19, Niijima, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo Prefecture, 675-0155, Japan
kishi.yusuke@kobelco.com

The PI QFlux® is a high-performance batch reactor system developed by Process Technology Strategic Consultancy Ltd (PTSC) of the UK, in which a “PI reactor” is controlled by a high accuracy single heat transfer fluid thermal control unit (TCU). The performance verification test of the PI QFlux® was jointly completed by PTSC and Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd., and confirmed that the system delivers more than four times the heat transfer performance and can reduce the boiler fuel consumption of earlier glass-lined reactors by more than 50%

1. 緒言

近年、連続生産が注目され、医薬原薬・中間体製造において国内外でフローリアクターの実用化が始まっている。一方で、化学分野の大部分は従来のバッチリアクターを用いたプロセスが使用されており、今後、更なるバッチリアクターの性能向上も課題である。そこでバッチリアクターを高効率化することで、リアクターの更新時に小型化可能、もしくは生産性向上による増産が可能なことから、PTSC 社（Process Technology Strategic Consultancy Ltd）開発の高効率バッチリアクターシステム（以下、PI QFlux®)に着目し、共同で性能実証試験を実施した。伝熱性能と検証結果について紹介する。

2. 試験装置

PI QFlux は高効率バッチリアクターである PI リアクター（PI: Process Intensity）を高精度単一熱媒供給ユニット TCU(Thermal Control Unit)で制御するシステムである（図1)。 TCU は極低温から高温にわたる広い温度範囲の制御において数多くの実績を有す

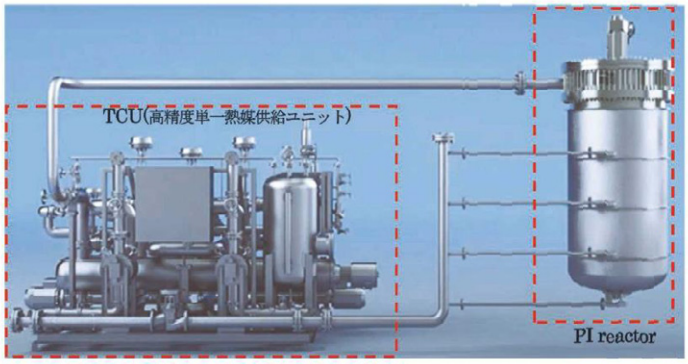


図 1 PI QFlux システム

る PTSC 社の子会社が販売している製品である。図２に PI QFlux 実証試験設備外観写真を示す。

PI リアクターは TCU から供給される単一熱媒油で加熱冷却される。PI リアクターは外套以外にリアクター内部に加熱可能なバッフルを有しており、外套とバッフルの双方で加熱冷却が行われている。TCU は単一熱媒油を加熱冷却するためのユーティリティとして、蒸気、冷却水、ブラインを使用し、各々熱交換器を用いて熱媒を加熱冷却している。

図 2 PI QFlux 実証試験設備

3. 実証試験

容量 1m^3 の GL(グラスライニング)製の PI リアクターと従来型の標準 GL 反応機(当社製品 WS-R)を使用した。内容液は水を使用し、5℃から 95℃への加熱における所要時間で伝熱性能を比較した。両反応機本体が GL 製のため、熱衝撃による GL 破損を防止するために ΔT=100～120℃の制限を設けて制御を行った。

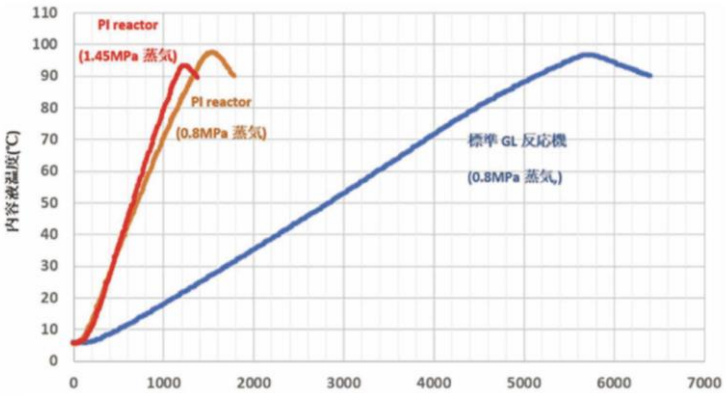


図 3 PI リアクター 標準ＧＬ反応機加熱時間比較結果

4. 結果

加熱時の比較結果を図３に示す。

TCU の熱交換器に使用する加熱蒸気圧力が 0.8MPa の場合、標準 GL 反応機と比較して PI リアクターの昇温時間は約 1/4、さらに PI リアクターの加熱蒸気圧力を 1.45MPa に上げることで約 1/5 に短縮されることを確認した。PI リアクター内部にある加熱可能なバッフルは特殊金属製で、GL 施工された本体側と異なり ΔT の制限がないため、加熱蒸気圧力を上げることで供給する熱媒温度の昇温速度を上げる事が可能で加熱時間短縮を実現している。TCU については、単一熱媒を使用しているが内部制御により、PI リアクターの外套側は ΔT 制御した熱媒を、内部の加熱可能なバッフルは ΔT 制御なしの、より高温の熱媒を各々供給可能となっている。加熱時にボイラーが消費した燃料を実測して PI リアクターの省エネ性能を確認した結果、50～60％標準 GL 反応機に比べて少ない燃料消費量であることを確認した。PI QFlux の加熱冷却時間短縮による生産性向上と省エネ(CO_2 削減)効果があり本システムを開発することで国内および海外の多様な産業の発展に貢献していきたい。

2P- 22

原薬のプロセス開発におけるベイズ最適化の活用

-最適条件自動探索システムの開発-

アステラス製薬株式会社 CMC ディベロップメント 原薬研究所
○森下 敏治，角居 雄太，花田 祥吾，清水 貴士

Utilization of Bayesian optimization in the process development of active pharmaceutical ingredients - Development of automatic optimal condition search system –

Toshiharu Morishita*, Yuta Sumii, Shogo Hanada, Takashi Shimizu
Chemical & biological Technology Labs., CMC Development, Astellas Pharma Inc.
21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8585, Japan
toshiharu.morishita@astellas.com

We present examples of the development of an automated optimal condition search system using Bayesian optimization, which has been widely utilized in various fields, and its application to the optimization of synthetic reaction conditions. In the examples of multi-objective optimization of coupling reaction conditions and condensation reaction conditions, it was possible to reach optimal condition with only a few tens of experiments out of millions of possible combinations.

近年，様々な分野で活用されているベイズ最適化[1]を利用した最適条件自動探索システムの開発およびシステムを合成反応条件最適化に適用した事例を紹介する。密度汎関数法(DFT)などを用いて化合物分子の立体構造を求め，分子構造の違いを記述子として表現し，ガウス過程回帰(GPR)モデルを構築した。構築されたモデルを用いて，ターゲットとなる項目(収率，収率など)の更新幅の期待値(EI)が最大となる条件を次の実験条件として選択した。複数の実験条件を提案するために，ベイズ最適化の提案結果を実測値としてみなして繰り返し条件提案を行った。これらのシステムはすべて Python で構築し，Web アプリ化することで利便性を向上させた。

システムから提案された条件で実験を行い，得られた実験結果でモデルを更新し，再度実験条件を提案するという流れを繰り返すことにより，実験空間上から最適な実験条件を探索することができる(Fig.1)。例えば遷移金属触媒反応条件や縮合反応条件の多目的最適化の事例(Table1)で

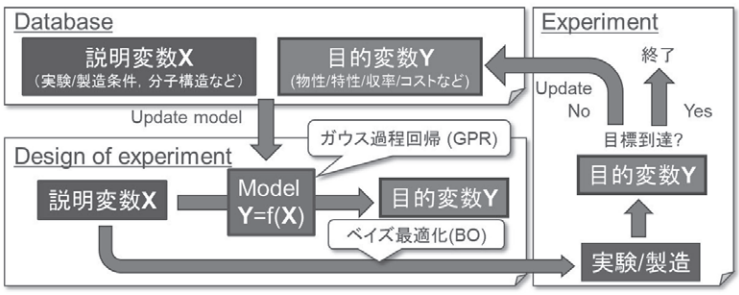


Fig.1 Adaptive design of experiments using GPR and BO

は，数万から数百万通りの組み合わせの中から数十回の実験で良い組み合わせの条件に到達することができた(Fig. 2)。

本取り組みにより，反応条件最適化にベイズ最適化を活用できる可能性が示された。一方で，ベイズ最適化のアルゴリズムは過去の実験情報を学習して予測モデルを構築し，そのモデルの予測結果をもとに次の実験条件を提案するというものである。モデルを構築するためにはある程度の数の実験数が必要となる。また，モデルを効率よくアップデートするためには，研究者が見ると一見不要と思われるような実験も行わなければならない。人間の主観を排除しつつ大量の実験を行うためには，各種作業の自動化が必要である。加えて，ベイズ最適化は与えられた情報の中で最適な実験を提案するため，意味のある情報を適切に与える必要がある。例えば反応基質，触媒，配位子，その他添加剤の種類や当量，原料を投入するスピード，原料を事前に乾燥させるか，酸素のケアはどうするか，などといった様々な実験条件に加え，最適化をしたいパラメータ（収率や品質，コストなど）をどのように設定するかといった総合的な実験空間定義が重要となる。研究者が実験空間定義に注力できるように環境を整備すべきである。現在，ベイズ最適化を最大限活用できる実験環境を構築するために，各種実験や分析，解析作業の自動化や各種装置とベイズ最適化アルゴリズムを連携させた総合的なシステムの構築を継続して実施している(Fig. 3)。ベイズ最適化は実験，分析，解析，判断を繰り返す対象であれば適用が可能な汎用性が高い技術である。例えば分液や晶析，濾過乾燥などの後処理条件，分析条件の最適化などにも活用できる。今後，本システムの適用対象を広げ，様々な問題の最適化に活用していく。

Table1 Application Examples

適用対象例	説明変数	目的変数	組み合せ数
遷移金属触媒反応A	7	1	3万
遷移金属触媒反応B	6	1	1万
縮合反応A	5	3	3.5万
縮合反応B	12	2	150万

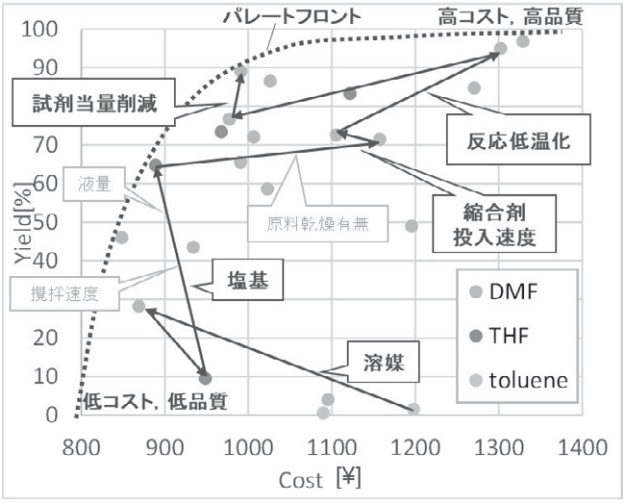


Fig.2 Cost vs. yield plot of experimental results in condensation reaction B

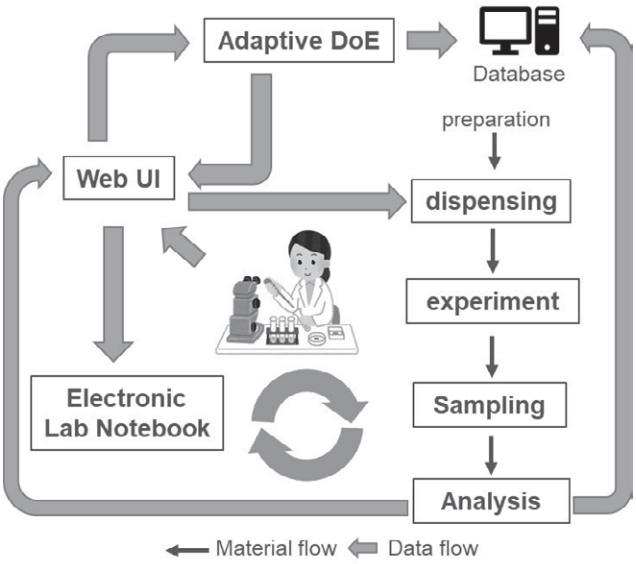


Fig.3 Ideal experimental flow (Our goal)

1. DOI: 10.1109/ACCESS.2020.2966228

2P- 23

AI 支援による核酸の HPLC メソッド開発と頑健性試験の効率化

クロムソードジャパン株式会社
○小西一豪, 青木祐子, 其木茂則, Sergey Galushko

AI assisted automated HPLC method development and robustness study for oligonucleotides

Kazuhide Konishi*, Yuko Aoki, Shigenori Sonoki, Sergey Galushko
ChromSword Japan Co. Ltd.
1-10-10, Nihonbashi Muromachi, Chuo-ku, Tokyo, 330-0064, Japan
info@chromsword.co.jp

Recently, Analytical Quality by Design (AQbD) is recognized to develop more robust HPLC condition in the manufacturing process in pharmaceutical industry. Furthermore, multivariate analysis using various parameters should be performed in the future ICHQ14 guideline in regulated data integrity (DI) environments. However, the AQbD in the HPLC method development is required cumbersome process such as DOE experiments with various HPLC parameters, statistical analysis and design space development. In this presentation, AI assisted automated HPLC method development and robustness study based on AQbD by ChromSword® Auto and AutoRobust will be performed using synthetic oligonucleotides for the future ICHQ14 guideline in DI environments.

近年、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)および LC/MS（液体クロマトグラフィー/質量分析器）は、分野を問わずそれらの応用範囲は幅広い。ここ 10 年以上、低分子に代わり抗体医薬品の売り上げが急速に伸びてきており、さらに次世代の創薬研究のターゲット分子としての中分子である核酸が創薬の新モダリティとして期待されている。核酸を医薬品として研究開発する際には低分子化合物と異なり、HPLC や LC/MS は必要不可欠な分析機器であり、合成から精製までの過程で、それらの分析や分取精製、品質管理といった場面で主に活用されている。核酸は低分子化合物と比較し、異なる極性、分子の類似性や、立体的な要因高さなどと少し異なる特徴もつため、HPLC の分析メソッドの開発も困難である。したがって、核酸の医薬品研究開発において、HPLC や LC/MS をより有効に活用するには、溶媒、カラム、流速、カラム温度、グラジエントといったパラメーターが最適化された分析条件の容易かつ迅速的な確立法が求められている。

また、最近、医薬品の製造プロセス確立において QbD アプローチを活用した分析法の開発(AQbD)を活用した手法を用いることで、より高い頑健性をもつ HPLC の分析メソッドを開発することが注目されてきている。例えば HPLC のメソッド移管では、各 HPLC の機種間差あるいは頑健性が低いために、時間とコストをかけて開発した HPLC のメソッドが、他社あるいは他部署の所有する HPLC で再現できず、HPLC メソッド開発をやり直すことも少なくない。そこでよりスムーズな HPLC のメソッド移管の実現を目差すためには、QbD アプローチを活用し、より頑健性の高い HPLC の分析メソ

ッドを開発することが望まれる。

しかし AQbD アプローチでは、HPLC の分析メソッドをある程度最適化し確立した後に、頑健性試験を行うことが一連の流れとしているケースがある。この頑健性試験を行うためには、多数の可変パラメーター（流速、カラム温度、溶媒条件、グラジエントポイント、注入量、平衡化時間など）を変化させた実験計画法の策定、HPLC を用いたそれらの分析、分析結果の統計的解析、デザインスペースの構築など一連の複雑な作業が必要である。しかもこれら作業はかなりの時間がかかるだけでなく、データの統計的解析などの知識・テクニックなどがある程度必要なこと、HPLC の条件設定をマニュアルで行うことによるヒューマンエラーの発生をなくさなければならないことなど、ルーチン作業に落とし込むには煩雑でしばしば実験者を悩ましているのが現状である。さらには近々ガイドライン化が予定されている ICHQ14 では、”より進んだ分析法の開発“の一つでは、多変量解析を行い、デザインスペース等を用いて頑健性を評価していくことを計画している[1), 2)]。またこれと合わせて、規制環境下の中で求められているデータインテグリティ(DI)にも対応する必要がある。

そういった背景の中、より頑健性の高い HPLC の分析メソッド開発の重要性は高まりつつあり、我々は以前よりメソッド開発をより迅速かつ簡便に行うことを目的とし、ChromSword Auto をはじめ、ReportViewer、AutoRobust といった自動メソッド開発のトータルソリューションソフトウェアを開発・提供してきた。ChromSword Auto は複雑なプロセスを経ることなく、独自の AI アルゴリズムで誰でも簡単に HPLC の分析メソッド開発を自動で行うことが可能で、迅速最適化モードでは約 1-2 日間で HPLC の分離・分析条件を確立することができる。また、AutoRobust は煩わしかった頑健性試験の設定から、HPLC での様々なパラメーターを変化させての測定、測定後の頑健性試験からデザインスペースの構築までを一気通貫で、かつ自動で行うことが可能である。さらに FDA 21 CFR Part 11 対応、DI バージョンである ChromSword 5.5 PowerStation を提供しており、これを用いることで、ICHQ14 のガイドライン化後を見越して取得した多変量解析データやデザインスペースといった頑健性試験のデータをそのまま今後申請に使えるようなると考えている。

本発表では、合成核酸を用いた効率的な分析法開発を、AQbD ベースで行うことを目的として、AI アルゴリズムにより自動で開発した。開発した HPLC の分析メソッドの頑健性試験とデザインスペースの構築を、自動頑健性評価テストソフトウェア、AutoRobust で行った。さらに構築されたデザインスペースを活用することにより、より頑健性の高い分析メソッドの開発例を報告するとともに、DI バージョンの ChromSword 5.5 PowerStation の機能も紹介する。

1) PDA journal of GMP and validation in Japan, Vol.22, No.2, 15-22,2020
2) PDA journal of GMP and validation in Japan, Vol.23, No.2, 45-52,2021

2P- 24

スチレン類のマルコフニコフ選択的ヒドロホウ素化反応のための担持酸化ニッケル触媒の開発

横浜国立大学 [1] 大学院工学研究院, [2] 理工学部, [3] 東京都立大学大学院都市環境科学研究科, [4] 煙台大学
○竹歳絢子 [1], 平野英司 [2], 木村友星 [2], 村山徹 [3,4], 山口佳隆 [1]

Development of supported nickel oxide catalysts for Markovnikov-selective hydroboration of styrenes

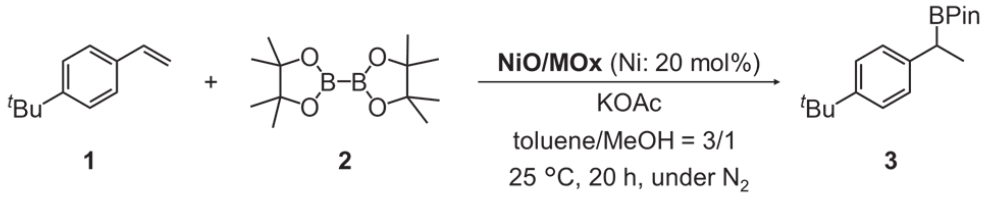
Ayako Taketoshi[1,*], Eiji Hirano[2], Yusei Kimura[2], Toru Murayama[3,4], Yoshitaka Yamaguchi[1]
[1]Department of Advanced Materials Chemistry, Graduate School of Engineering,
[2]Department of Chemistry, Chemical Engineering and Life Science, College of Engineering Science,
Yokohama National University, 79-5 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, 240-8501, Japan
[3]Department of Applied Chemistry for Environment, Graduate School of Urban Environmental Sciences,
Tokyo Metropolitan University, 1-1 Minami-osawa, Hachioji, Tokyo 192-0397, Japan
[4]School of Chemistry & Chemical Engineering, Yantai University, 30 Qingquan Road, Yantai 264005, China
taketoshi-ayako-gh@ynu.ac.jp

Hydroboration of styrenes catalyzed by nickel oxide supported on various metal oxides was investigated. All reactions afforded the corresponding Markovnikov-selective hydroboration products. Among them, nickel oxide supported on niobium oxide showed the highest catalytic activity and selectivity. On the other hand, when the catalyst physically mixed with nickel oxide and niobium oxide was employed, the catalytic activity decreased sharply. This result indicates that the supported structure is crucial. The NH_3-TPD and XPS analyses suggest that acid sites of niobium oxide as a support and the oxidation state of the nickel of the catalyst are important in this reaction.

ヒドロホウ素化は、様々な有機ホウ素化合物を合成できる有用な反応であり、種々の遷移金属錯体触媒が開発されてきた。これまでに、我々もニッケル錯体によるスチレン類のマルコフニコフ選択的なヒドロホウ素化反応を報告している[1, 2]。一方、触媒の回収、再利用が容易な固体触媒を用いる例は限られており、$Cu(OH)_x$-Fe_3O_4[3]やCu_2O[4]、CoO/Pd-Fe_3O_4[5]、Cu_5Ni_1/Al_2O_3[6]を用いた逆マルコフニコフ型のヒドロホウ素化反応が報告されている。本研究では、酸化ニッケルを種々の金属酸化物に担持させたNiO/MOxを触媒とするスチレン類のヒドロホウ素化反応を検討した。

触媒存在下、4-*tert*-ブチルスチレン(**1**)とビス(ピナコラート)ジボロン(**2**)との反応を、塩基として酢酸カリウムを用いてトルエン/メタノール混合溶媒中25 ℃で20時間行った。酸化ニッケルを触媒とすると既報の固体触媒とは異なり、マルコフニコフ付加体が収率40%で得られた(Table 1, entry 1)。種々の金属酸化物に含浸法でNiOを10wt%担持した触媒を調製し、反応に用いたところ、いずれもマルコフニコフ選択的に反応が進行し、ヒドロホウ素化体**3**が主生成物として得られた。なかでも、酸性酸化物である酸化ニオブを担体とするNiO/Nb_2O_5を用いると収率78%、選択率98%で**3**が得られ

Table 1. Hydroboration of 4-*tert*-butylstyrene (**1**) by a variety of supported nickel oxide catalysts[a]



1 **2** **3**

Entry	Catalyst	Conv. of **1** / %[b]	Yield of **3** / %[c]
1	NiO	48	40
2	NiO/ZnO	73	63
3	NiO/CeO_2	58	46
4	NiO/TiO_2	56	52
5	NiO/SiO_2	11	8
6	NiO/Nb_2O_5	80	78
7	$NiO+Nb_2O_5$	35	26

[a] Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), KOAc (0.75 mmol), catalyst (20 mol% Ni), toluene (3 mL), methanol (1 mL), 25 °C, 20 h, under N_2. [b]Determined by GC using undecane as an internal standard. [c]Determined by ^1H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

た(Entry 6)。一方、NiOとNb_2O_5を物理混合して添加した場合には促進効果が見られなかったことから、担持構造が有効であることがわかった(Entry 7)。

次に触媒の酸点を評価するために、塩基性ガスであるNH_3を触媒に吸着させ、昇温により脱離するNH_3の量と温度から、酸点の量と強度を見積もることができるNH_3-TPDを測定した。その結果、NiO/ZnOを除いて、NH_3が吸着できる酸点の量が多い程、触媒活性が高い傾向が見られたことから、反応機構には触媒の酸点が関与していると考えられる(Fig. 1a)。

またX線電子分光法(XPS)測定から、触媒表面にはNi^{3+}とNi^{2+}が存在し、担体の種類によりその割合が異なっていることがわかった(Fig. 1b)。Ni^{3+}が多いほど触媒活性が高かったことから、Ni^{3+}種が反応に寄与していることが示唆された。

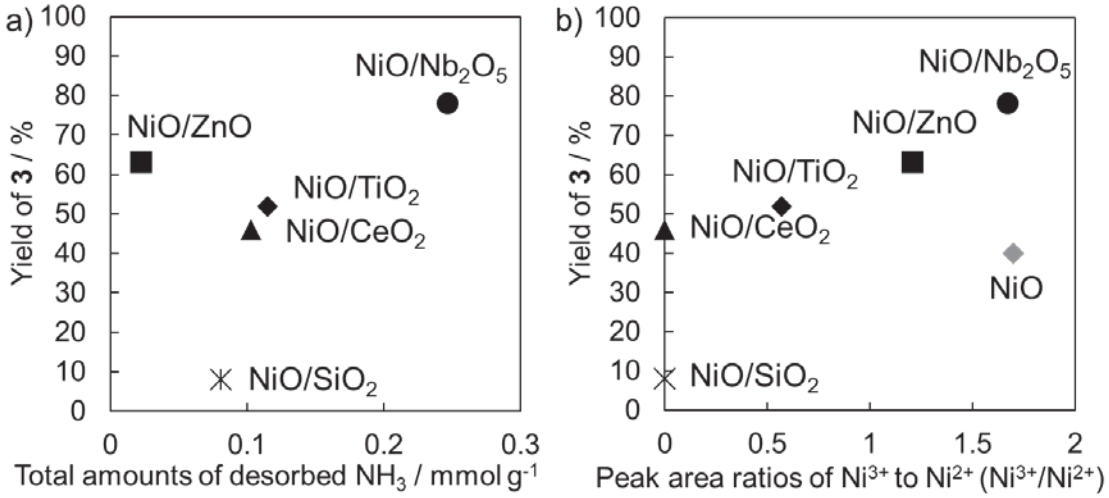


Fig.1 Effect of acid sites amounts and Ni valence on hydroboration of **1** using NiO/MOx.

References: 1) Yamaguchi, Y. et al, *Org. Lett*. **2020**, *22*, 4033. 2) Yamaguchi, Y. et al, *Chem. Commun*. **2020**, *56*, 11701. 3) Yus M. et al, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3548. 4) Deng W. et al, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2297. 5) Park, K. H. et al, *Catal. Commun.* **2017**, *100*, 52. 6) Furukawa, S. et al, *ACS Catal*. **2019**, *9*, 5096.

2P- 25

SMCR®を用いたバッチプロセス改善の提案

神鋼環境ソリューション
○諸山 哲平，鳥生 眞吾

Proposal for improvement of Batch process by SMCR

Teppei Moroyama*, Shingo Toriu
(Kobelco Eco-Solutions Co.Ltd)
Engineering Department Process Equipment Division., Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.
19, Niijima, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo Prefecture, 675-0155, Japan
moroyama.tepeei@kobelco.com

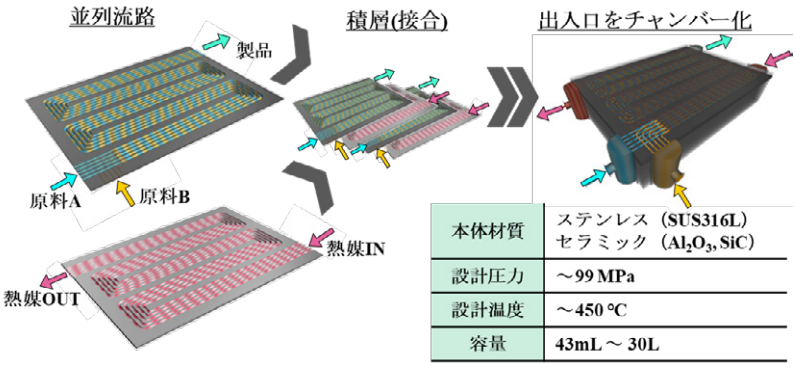
In recent years, there has been a shift from batch production to continuous flow production, and microflow synthesis methods using flow paths with diameters on the order of several millimeters have been attracting attention. Although the microflow synthesis method is expected to become more widely used in the future, existing microflow reactors have a small reactor capacity, making them applicable only for laboratory testing and small-volume production.

The SMCR (Stacked Multi-Channel Reactor) is a reactor that has large volumes of processing by parallel arrangement of fine flow channels. In this poster, we propose the enhancement of batch production by utilizing the heat transfer efficiency of the SMCR.

1. 緒言

近年、バッチ生産から連続フロー生産への移行が進んでおり、直径数ミリオーダーの流路を用いたマイクロフロー合成法が注目されている。 今後、マイクロフロー合成法の普及が望まれるが、既存のマイクロフローリアクターでは反応器容量が小さいため、ラボ試験や少量生産しか適用できないことが課題となっていた。

SMCR(Stacked Multi-Channel Reactor)®は微細な流路を並列することで大容量の処理にも対応可能な反応器である。熱移動および物質移動を迅速かつ精緻に制御することにより、各種単位操作の高効率化によるプロセス強化が可能である。本ポスターではSMCRの伝熱効率を生かしたバッチ生産の強化について提案する。



本体材質	ステンレス（SUS316L） セラミック（Al_2O_3, SiC）
設計圧力	～99 MPa
設計温度	～450 ℃
容量	43mL～30L

図 1　SMCR®の仕様および構造

2. シミュレーション

A+B → C の二次反応を想定し、活性化エネルギー:15 kJ/mol、頻度因子:4×10^8、発熱量:300 kJ/mol とし、液物性について密度:950 kg・m^3、比熱:2 kJ/(kg・K)を仮定しシミュレーションを行った。その他の各反応器の条件は表 1 に記載する。

表 1　撹拌槽と SMCR®の条件

	撹拌槽	SMCR
内容積	2000 L	4.8 L
伝熱面積	3.4 m^2/m^3	3000 m^2/m^3
総括伝熱係数	400 W/(m^2・K)	600 W/(m^2・K)

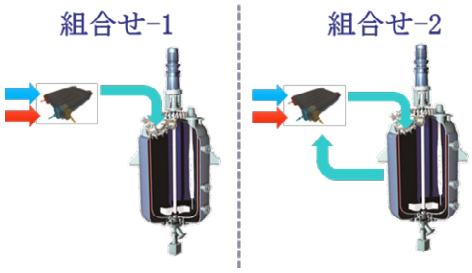


図 2　SMCR®-撹拌槽の組合せパターン

撹拌槽に直接滴下する場合と SMCR®と撹拌槽を組合せた場合の時間経過に対する転化率、温度を計算し、比較を行った。なお、SMCR®と撹拌槽の組合せ方式として図 2 および以下の 2 通りを仮定した。

組合せ-1）SMCR®を反応初期の高発熱域で使用し後半の反応を撹拌槽で行う

組合せ-2）SMCR®を反応初期の高発熱域で使用し後半の反応を SMCR®と撹拌槽で循環させる

3. シミュレーション結果

シミュレーション結果を図 3、図 4 に示す。

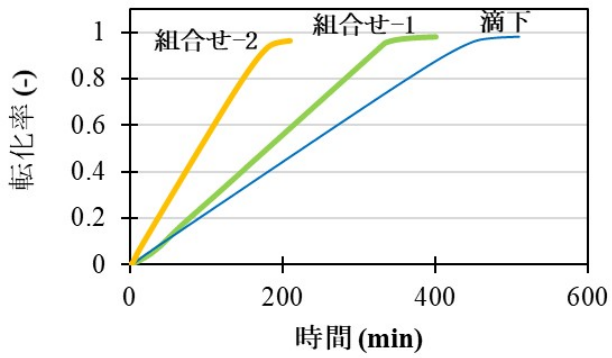


図 3　時間経過に対する転化率

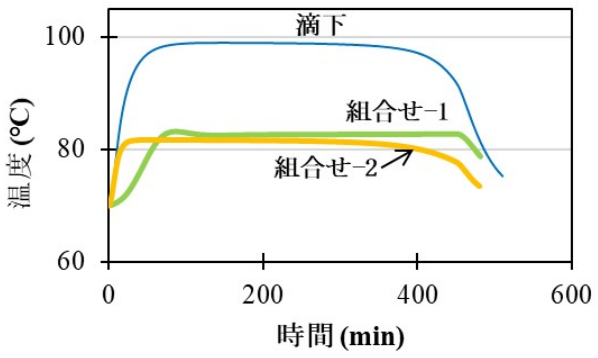


図 4　時間経過に対する温度

撹拌槽に滴下する場合と比較して SMCR®と撹拌槽を組合せることで、より短時間でより高い転化率を実現することを確認した。また、本反応系において組合せ条件では滴下よりも約 20℃温度を抑えられることが確認された。以上のように SMCR®と撹拌槽を組合せることで撹拌槽では制御が困難な反応系での実生産を実現できる可能性がある。

2P- 26

ピロメリット酸ジイミド刺激応答型発光性液体材料の開発に関する研究

（公財）相模中研
○磯田恭佑, 大村拓実, 相原秀典

Development of stimuli-respoinsve photoluminescent liquid materials based on pyrromellitic diimide derivatives

Kyosuke Isoda*, Takumi Ohmura, Hidenori Aihara
Sagami Chemical Research Institute (SCRI)
2743-1 Hayakawa, Ayase, Kanagawa 252-1193, Japan
k-isoda@sagami.or.jp

Herein, we report on synthesis and characterization of room-temperature liquid materials based on pyromellitic diimide framework, of which liquid materials can be prepared via two steps in gram scale. POM observations, DSC, and XRD measurements revealed that these liquid materials are liquid state at room temperature. Also, these liquid materials can dissolve polyaromatic hydrocarbon (PAH) such as naphthalene, anthracene, pyrene, and so on. Obtained solutions including PAHs show various photoluminescent colors as well as dramatic changes in emission colors in response to external stimulus.

ピロメリット酸イミド骨格は、高い平面性、熱安定性および化学安定性を有し、さらに安価であることから、エンジニアリングプラスチックであるポリイミドの単位ユニットとして工業的に広く使用されている。その他にも近年では、電子求引性のイミド部位により骨格自体が電子アクセプター性として機能すること、さらには固体中で電子輸送材料として機能することが報告されている。また、ピロメリット酸イミド骨格の外側に嵩高い置換基を導入することで分子間相互作用を抑制した結果、発光特性を発現することが見出されるなど、さらなる機能性材料への応用が期待される。そこで本研究では、ピロメリット酸イミド骨格を用いた新たな材料として、液体材料への応用に着目した。

液体材料は、液晶、ゲル、ポリマー、界面活性剤などの有機機能性ソフトマテリアルに属する新たな材料である。液体材料は、「いつでも どこでも だれでも」使用可能であり、有機溶媒等に溶解せずに使用できるため、有機溶媒フリーな環境低負荷型材料である。さらに、様々な基板や材料に構造欠陥などを生じることなく塗布可能である利点を有する。また、代表的な液体材料といえばイオン性液体であるが、近年π共役骨格を基幹骨格としたπ共役液体が報告され始めている。特にπ共役液体では発光特性などが注目を集めている。これまで我々は、高い融点を有するピロメリット酸イミド骨格に対して化学修飾を行うことで、室温付近で過冷却液体状態を達成してきたが、使用時に凝固するなどの問題点があった。[1] また、合成時の収率が低いため、グラムスケールでの合

成が困難であった。そこで本研究では、新たに分子設計を行うことで室温液体状態を達成した。また、様々な PAH を溶解することが可能であること、特に PAH としてピレンを溶解した場合は外部刺激による発光色を制御できることを見出した。近年、外部刺激応答型の発光性固体材料の開発は、世界中で大きなトレンド研究となっていることから、刺激応答型発光性液体材料の開発も非常に重要であると考えている。

新たに設計および合成したピロメリット酸イミド骨格を有する室温液体は、ピロメリット酸無水物と各種アミノ酸を酢酸中で反応することで前駆体のイミド体を得た後、分岐鎖アルコールとの縮合反応により得ることに成功した (Figure 1) 。

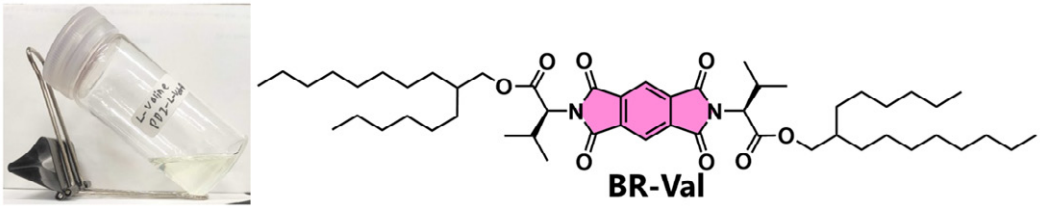


Figure 1. 合成したピロメリット酸イミド骨格を有する室温液体 **BR-Val**

これらの液体材料が室温で液体状態であるかを確認するために、偏光顕微鏡 (POM) 観察、示差走査熱 (DSC) 測定および X 線回折 (XRD) 測定を行った。室温での POM 観察より固体状態に由来する複屈折等が確認されなかったこと、XRD 測定より秩序構造に由来するピーク等が観測されなかったこと。さらに、DSC 測定より室温を含む広い温度範囲にて融解および凝固に由来するピーク等が確認されなかったこと、さらには冷却過程において-50 ºC 付近にガラス転移点が確認されたことから、得られたピロメリット酸イミド誘導体は室温液体であることが明らかとなった。

次に、PAH を得られた室温液体に溶解した溶液を調製したところ、PAH 骨格に依存して様々な発光色を有することが明らかとなった。中でも pyrene を溶解した溶液は橙色発光を示し、pyrene (水色発光) および液体 (発光しなし) 単独とは異なる発光色を示す。この橙色発光溶液はインクとして紙に塗布することが可能である。また、紙またはガラス基板に塗布した本液体材料は、スパチュラでなぞった部位の発光色が橙色発光から水色発光へと変化することが明らかとなった (Figure 2) 。すなわち、本液体材料が外部刺激を感受することを示唆する結果である。本メカニズム等に関しては、当日報告する。

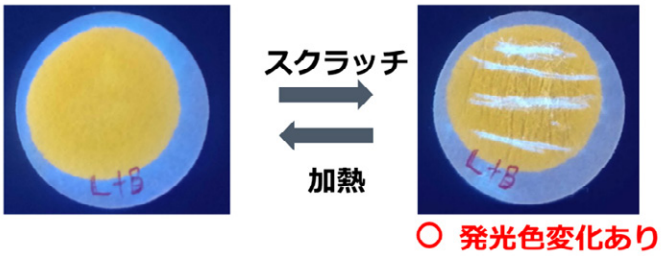


Figure 2. ピレン溶液の外部刺激応答挙動

参考文献 1：Y. Tanabe, H. Tsutsui, K. Isoda et al., *ChemPhotoChem*, **2023**, e202200287. (Highlighted as a Cover Feature)

2P-27

MOM保護メルカプト基を利用した含硫黄複素環合成法の開発

－Hemithioindigo類およびBTBTの合成－

近畿大学　薬学部
○中村光, 大平慎一郎, 饒非, 本若恭詩, 柏木美緒, 松岡純平, 前川智弘

Development of sulfur-containing heterocyclic synthesis using MOM-protected mercapto groups -Synthesis of Hemithioindigos and BTBT-

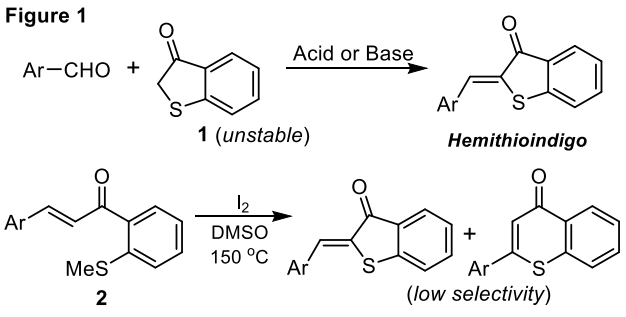
Akira Nakamura*, Shin-ichiro Ohira, Fei Rao, Chikashi Motowaka, Mio Kashiwagi, Junpei Matsuoka, Tomohiro Maegawa
School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University
3-4-1 Kowakae Higashi-osaka, Osaka, 577-8502, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

Sulfur-containing aromatics are an important group of compounds present in natural products, pharmaceuticals, and many organic materials. We developed a mild and concise approach for the synthesis of hemithioindigos via NBS-induced cyclization of methoxymethyl (MOM) protected mercaptochalcones. This method is functional group tolerant and provides straightforward access to hemithioindigos in good to high yields. We also found that benzothienobenzothiophene (BTBT), which has potential applications in organic semiconductors, is efficiently synthesized by cyclization of benzothiophenes bearing a MOM-protected mercapto group.

含硫黄芳香族化合物は、天然有機化合物や医薬品などに加えて、有機材料などにも数多くみられる重要な化合物群である。我々はカルコン類を原料とした複素環の合成研究を行っており、その一環としてメルカプトカルコンを利用した、簡便なヘミチオインディゴ合成法を開発した。さらに、その応用としてベンゾチエノベンゾチオフェン（BTBT）の合成研究を行った。

１．ヘミチオインディゴは、一般的に*Z*体が熱力学的に安定な構造で、特定の波長により*E*体に光異性化を起こすフォトスイッチ化合物として知られており、光学センサー開発の分野などで着目されている。ヘミチオインディゴの既知合成法として、不安定な**1**を用時調製しアルドール反応を行う手法が最も多く使用されている（Figure 1）。一方、硫黄官能基をもつカルコンからの合成法として、チオメチル基をもつカ

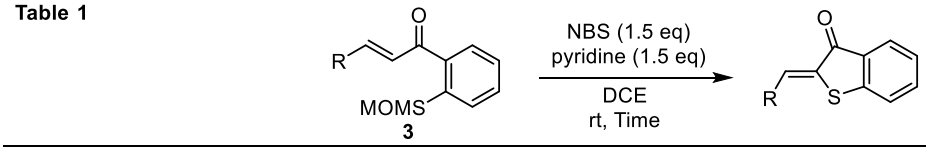
Figure 1

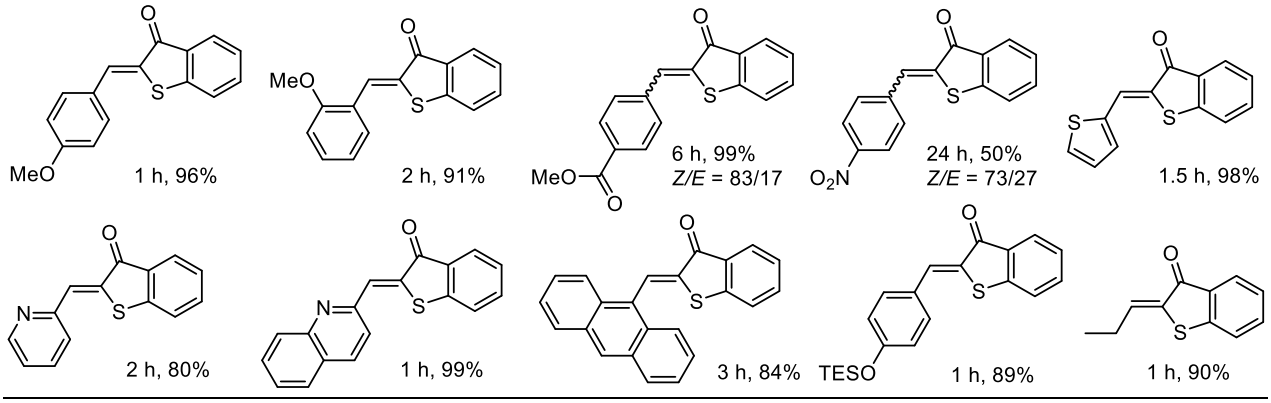


ルコン **2** を利用した手法が報告されているが高温条件を必要とし、また異性体の 6 員環複素環が副生する問題が挙げられる。[1]

我々はカルコンを用いた複素環合成の検討の中で、メルカプトカルコンのメルカプト基の保護基として MOM 基を用いたカルコン **3** に NBS を用いて反応を行うと、室温条件でヘミチオインディゴのみを選択的に形成することを見出した。さらにピリジンの添加により収率が向上したため、これを最適条件とし基質一般性を検討した（Table 1）。その結果、芳香環にニトロ基をもつ基質を除き、数時間で収率よくヘミチオインディゴを与えた。[2]

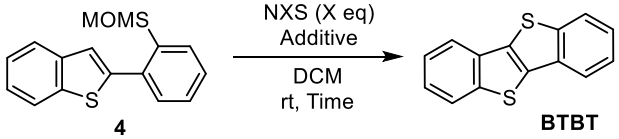
Table 1





２．四環縮環構造をもつ BTBT は有機半導体材料として近年注目を集めており、蛍光マーカーとしての応用も最近報告されている。我々は SMOM 基を利用した環化反応による BTBT の合成検討として、まず前駆体となる SMOM 基をもつベンゾチオフェン **4** に NBS を用いて反応を行った（Table 2）。TLC 上では反応の進行が確認できたが実際に目的物が単離できなかったので、silica gel を加えて反応を行ったところ、室温下で BTBT に変換できることが分かった。本条件ではジスルフィド体が副生したため条件を最適化した結果、NBS を NCS に代えることで BTBT を高収率で得ることに成功した。

Table 2



Entry	NXS	X	Additive	Time	Yield
1	NBS	1.5	pyridine[a)]	2 h	trace
2	NBS	1.1	silica gel[b)]	3 h	70%
3	NCS	1.1	silica gel[b)]	3 h	98%
4	NCS	1.1	–	24 h	5%

a) 1.5 eq. b) 300 wt%

Reference

1. G. Zheng, X. Ma, B. Liu, Y. Dong, M. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 743-748.

2. A. Nakamura, F. Rao, K. Ukiya, R. Matsunaga, S. Ohira, T. Maegawa, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1134-1137.

2P- 28

2,2-ジフルオロ-3-ヨードプロピオンアルデヒド誘導体の合成化学的利用

東京農工大学 大学院工学府 応用化学専攻
○髙須賀(川崎)智子, 茂内佳奈, 川村昂市, 後藤敏仁, 山崎　孝

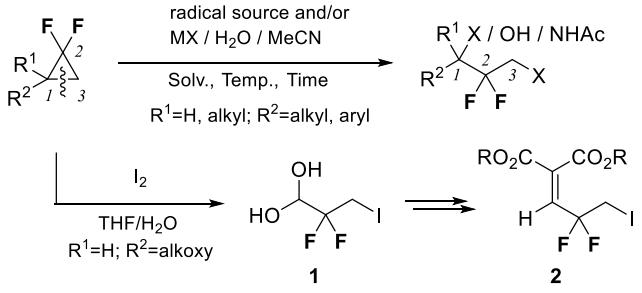
Synthetic application of 2,2-difluoro-3-iodopropionaldehyde derivatives

Tomoko Kawasaki-Takasuka*, Kana Shigenai, Kouichi Kawamura, Toshihito Goto, Takashi Yamazaki
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering,
Tokyo University of Agriculture and Technology
2-24-16 Nakamachi, Koganei, Tokyo, 184-8588, Japan
takasuka@cc.tuat.ac.jp

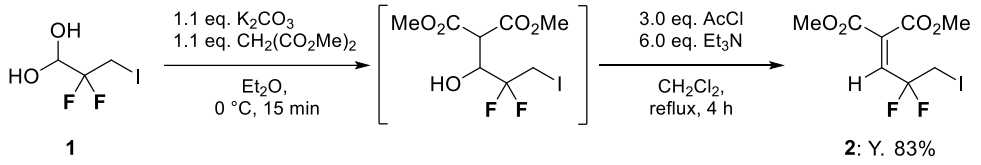
Difluoromethylene compounds have been paid much attention due to their unique biological activity and the ring-opening of *gem*-difluorocyclopropanes is one of the major methods for their syntheses. We have developed a new route to get access to 2,2-difluoro-3-iodopropionaldehyde derivatives by 1,3-hydroxyiodination of 1-butoxy-2,2-difluorocyclopropane whose Knoevenagel reaction allowed the transformation to γ,γ-F_2-α,β-unsaturated diesters. The reaction of these diesters and amines afforded conjugate addition products in good yields, and their amine transposition in an intramolecular fashion was also occurred.

ジフルオロメチレン(CF_2)基の適当な有機分子への導入は、脂溶性や代謝安定性の改善に資することから、CF_2 基は医農薬品に散見される重要な部分骨格である[1]。近年当研究室では CF_2 化合物の重要性に鑑み、特別な官能基などを持たない単純な *gem*-ジフルオロシクロプロパン類の開環的 1,3-二官能基化反応を開発し、この反応を 1-アルコキシ-2,2-ジフルオロシクロプロパンに適用することにより、2,2-ジフルオロ-3-ヨードプロピオンアルデヒド水和物 **1** へと変換できることを見出した[2]。この水和物 **1** から調製されるα,β-不飽和ジエステル **2** は、電子求引性である 2 つのアルコキシカルボニル基と CF_2 基が二重結合に直結しているため、良好な Michael アクセプターとなることが期待される(Scheme 1)。現時点でジエステル **2** は新規化合物であり、詳細な反応性が十分に調査されていないことから、まず各種アミンを求核剤とした共役付加反応を通して、**2** の新規ビルディング・ブロックとしての有用性を明らかにすることを目的とした。

Scheme 1

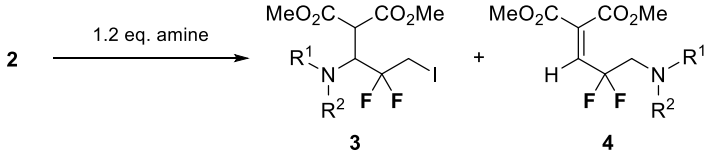


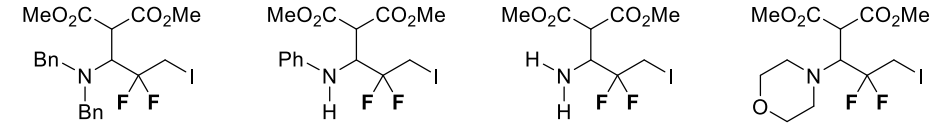
Scheme 2

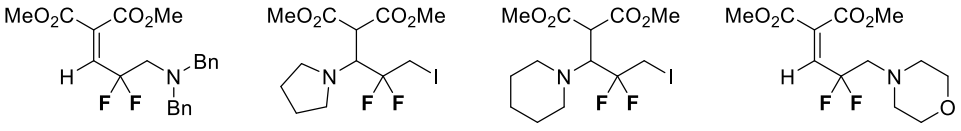


既報[3]を参考に、水和物 **1** とマロン酸ジメチルの Knoevenagel 縮合により化合物 **2** を良好な収率で合成した(Scheme 2)。この **2** とジベンジルアミンやアニリン、アンモニア、また環状のモルホリン、ピロリジンやピペリジンを 25 ˚C、1 時間で反応させたところ、1,4-付加体 **3** のみが単離されたが、モルホリンの場合に 18 時間に撹拌時間を延長したところ、置換体 **4** が主生成物として得られた(Scheme 3)。アミンによる反応性の違いは、pK_a に由来する求核性の差や立体因子に起因するものと考えられる。また、**2** とジベンジルアミンとの反応で得られた 1,4-付加体 **3** を DMF 中で 80 ˚C、18 時間の条件に供することで、置換体 **4** へと変換されることを確認した。一般的に CF_2 部位の隣接炭素上での分子間 S_N2 反応は速度が非常に遅いことが知られているため[4]、置換体 **4** は、1,4-付加体 **3** が生成後の分子内 S_N2 で得られる中間体の最終的な開環反応によって生成したものと考えている。

Scheme 3







謝辞　TMSCF$_3$ をご恵与いただきました東ソー・ファインケム株式会社に御礼申し上げます。
本研究は JSPS 科研費 22K05108 の助成を受けたものです。

Reference

[1] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem*. **2018**, *61*, 5822-5880.
[2] a) Goto, T.; Kawasaki-Takasuka, T.; Yamazaki, T. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9509-9518. b) Yamazaki, T.; Takasuka, T.; Goto, T.; Shirai, T. JP2022-11265.
[3] Aoki, S.; Kawasaki-Takasuka, T.; Yamazaki, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4845-4851.
[4] Hine, J.; Ghirardelli, R. G. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1550-1552.

2P- 29

グラフト重合技術を用いたパラジウム(Pd)担持不織布の開発と水素化フロー反応への応用

株式会社荏原製作所[1]、株式会社イー・シー・イー[2]
○原川裕章[1]、小松誠[1]、青木昭二[2]、菅野淳一[2]

Development of Pd-supported Nonwoven Fabric Using Graft Polymerization Technology and Application to Hydrogenation Flow Reaction

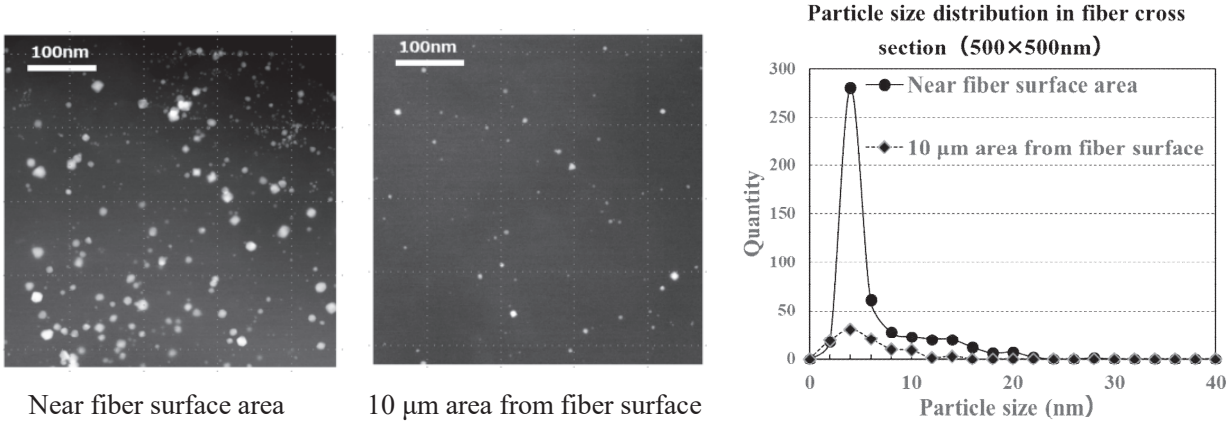
Hiroaki Harakawa[1]*, Makoto Komatsu[1], Shoji Aoki[2], Junichi Kanno[2]
[1] Strategic Technologies Research Department, EBARA CORPORATION,
4-2-1, Honfujisawa, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8502, Japan
[2] ECE CO., LTD. 4-2-1, Honfujisawa, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8502, Japan
harakawa.hiroaki@ebara.com

In flow reaction processes using heterogeneous catalysts, scale-up is difficult because of the large pressure drop in the powder form of the catalyst, which makes it difficult for the liquid to flow. Therefore, it is necessary to be creative in the catalyst support and in the packing. We are developing a catalyst material by grafting polyvinylpyrrolidone (PVP) onto nonwoven fabrics and supporting Pd. Pd could be loaded via PVP with a particle size of about 20 nm or less. The hydrogenation flow reaction of nitrobenzene with this Pd-supported nonwoven fabric showed quantitative production of aniline.

不均一系触媒を用いたフロー反応プロセスでは、粉末状の触媒は圧力損失が大きく液体が流れ難くなり、スケールアップが困難となる。従って触媒の担持体や充填方法に工夫が必要となる。我々は担持体として低圧損で比較的表面積の大きな不織布を選択し[1, 2]これに放射線グラフト重合技術を用いて *N*-ビニル-2-ピロリドンをグラフト重合させた後、パラジウム（Pd）ナノ粒子を担持させた触媒材料を開発した。金属ナノ粒子を生成する際にポリビニルピロリドン（PVP）はナノ粒子に弱く配位することでナノ粒子同士の凝集を抑制する保護剤として知られている[3]。本報告ではこのPd 担持不織布の合成および分析、ならびにこの触媒材料を用いた水素化フロー反応の評価結果について示す。

本研究ではポリエチレン製不織布（日本バイリーン製）に加速電圧 245keV、吸収線量 150kGy で電子線を照射し、*N*-ビニル-2-ピロリドン（日本触媒製）モノマー溶液に含浸し、60℃、60 分の重合反応で PVP を不織布にグラフトした。モノマー溶液はグラフトさせる PVP 量（グラフト率 : *dg*）が約 60%となるよう調製した。この PVP グラフト不織布をテトラクロロパラジウム（Ⅱ）酸ナトリウム（Na_2PdCl_4）の水溶液に浸漬し、これをエタノールで還元することで Pd 金属を担持した。

この Pd 担持不織布の Pd 粒子粒径分布を HAADF-STEM により確認した（Fig.1）。Pd 粒子は全体として 20nm 以下のナノ粒子として存在しており、繊維表面近傍では、2～6nm のナノ粒子が最も多く分布していた。また、繊維表面から 10μm の深さでも Pd 粒子は確認されている。

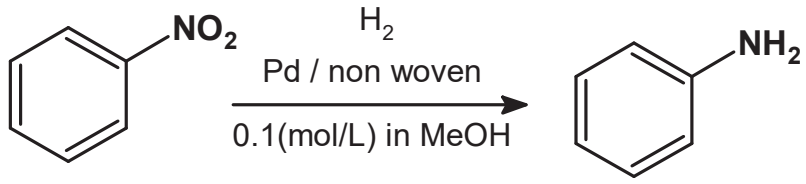


Near fiber surface area　　10 μm area from fiber surface

Fig. 1. HAADF-STEM images and particle size distribution in fiber cross section

上記条件で調製した Pd 担持不織布を用いてニトロベンゼンの水素化フロー反応を実施した。Pd 担持不織布を直径 5mm の円形に切出し(320 枚, 総重量 556mg)ガラスカラム(内径 5mm, 長さ 100mm)に充填した。なお不織布中の Pd 担持量は 0.21%(重量比)なので、カラム内の正味の Pd 量は約 1.2mg となる。不織布充填後のカラムにメタノールを通液した後、ニトロベンゼンのメタノール溶液(0.1 mol/L)と水素を混合して 30℃でカラムに通し水素化フロー反応を実施した。その結果、ニトロベンゼンを定量的に水素化出来ることが明らかになった。反応結果をまとめたものを Table 1. に示す。

Table 1. Hydrogenation flow reaction of nitrobenzene using Pd-supported nonwoven fabric



Flow rate (mL/min)	H_2 Flow rate (mL/min)	H_2 (eq.)	Yield (%) 1h	3h	5h
0.1	3.0	12.2	>99	99	97
0.5	10.0	8.1	79	87	93
1.0	20.0	8.1	77	68	70

References:

1) M. Komatsu, M. Kaneko, K. Fujiwara, K. Takeda, *J. Ion Exchange*, 2003, *14*, 41-44

2) H. Harakawa, J. Kanno, M. Komatsu, *Bull. Soc. Sea Water Sci., Jpn.,* 2009, *63*, 63-67

3) T. Yonezawa, *Kobunshi Ronbunshu*, 2013, *70*(12), 684-692

2P- 30

新規キラルチオ尿素 Lewis 塩基触媒を用いるスチルベンカルボン酸の 5-*exo* 選択的不斉ブロモラクトン化反応

徳島大学大学院薬学研究科
○菅野正幸, 猪熊翼, 山田健一

5-*exo*-Selective Asymmetric Bromolactonization of Stilbenecarboxylic Acids Using a Novel Chiral Thiourea as a Lewis Basic Catalyst

Masayuki Sugano*, Tsubasa Inokuma, Ken-ichi Yamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima University, Shomachi, Tokushima 770-8505, Japan.

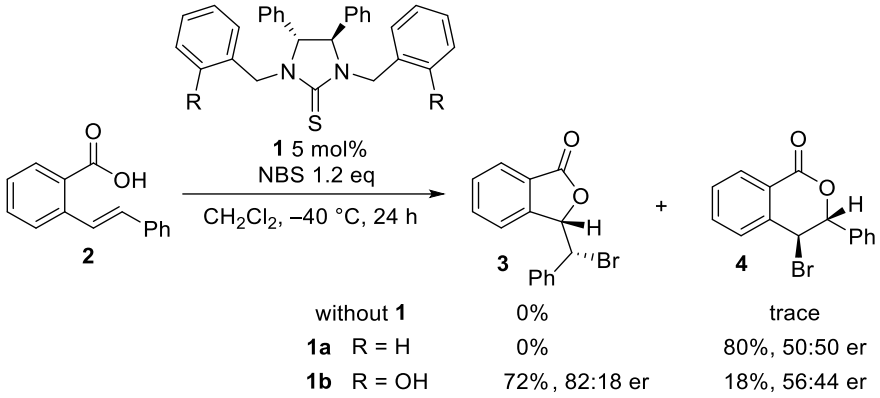
We developed a novel chiral thiourea bearing phenolic hydroxy groups as a catalyst for the enantioselective bromolactonization. In the presence of the catalyst, the reaction of stilbenecarboxylic acids and *N*-bromosuccinimide proceeded in dichloromethane at –60 °C with high 5-*exo*-selectivity and enantioselectively gave chiral 3-substituted phthalides. The observed regioselectivity contrasts with the previous reports, where the 6-*endo*-cyclization was predominant to mainly give 3-substituted dihydroisocoumarines. The phenol moiety of the catalyst is crucial for the regio- and enantioselectivity; the racemic 6-*endo*-product is predominantly produced without the phenolic hydroxy groups.

フタリドは生物活性物質に広く見られる基本骨格である。光学活性フタリド誘導体はキラルビルディングブロックとして医薬品・天然物などの合成に幅広く利用され、その立体選択的な合成法の開発は重要な研究課題である。2-アルケニル安息香酸類のハロラクトン化反応は光学活性フタリドを得る有用な合成法である。しかし、スチルベン-2 -カルボン酸（**2**）の触媒的不斉ハロラクトン化は 6-*endo* 環化が優先し、ベンゾピラノン **4** が主生成物として得られることが報告されている [1]。今回、**2** の不斉ブロモラクトン化反応を 5-*exo* 選択的に促進するキラルチオ尿素触媒を新たに開発したので報告する。

N-bromosuccinimide（NBS，1.2 当量）を用いる **2** のブロモラクトン化はジクロロメタン溶液中–40 °C では 24 時間反応させてもほとんど進行しなかった。キラルチオ尿素触媒 **1a**（5 mol%）を添加すると反応は促進され、6-*endo* 環化体である **4** が 80%収率で得られた（Scheme 1）。しかしながらエナンチオ選択性は発現せず、得られた **4** のエナンチオマー比（er）は 50:50 であった。他方、フェノール性水酸基を有するキラルチオ尿素触媒 **1b**（5 mol%）を用いるとエナンチオ選択的に 5-*exo* 環化が優先して進行し、ベンゾフラノン **3** が主生成物として 72%収率 82:18 er で生成した。

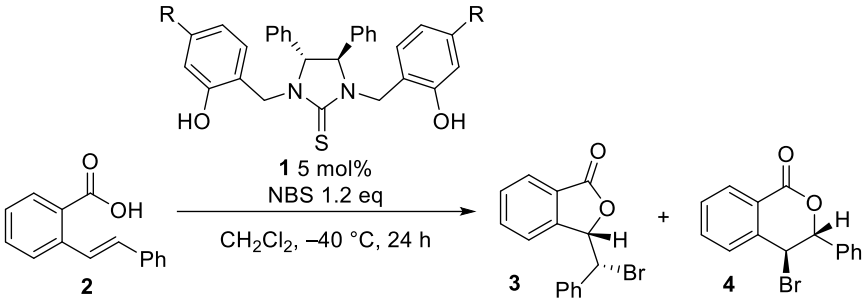
選択性の向上を目指して触媒のチューニングを行った（Table 1）。触媒のヒドロキシベンジル基の 4 位に電子供与基であるメチル基を導入した **1c** を用いて反応を行なうとエナンチオ選択性は 76:24 er に低下した（entry 2）。一方で電子求引基であるフッ素原子を導入した **1d** では 86:14 er にエナンチオ選択性が向上した（entry 3）。電子求引基の導入はフェノール性水酸基の酸性度向上をもたらす。したがって、触媒のフェノール性水酸基と基質との水素結合が遷移状態安定化やエナンチオ選択性の発現に重要な

Scheme 1 Bromolactonization of **2** catalysed by chiral thiourea **1**



役割を果たしていることが推察される。さらに電子求引基として塩素原子（**1e**）、臭素原子原子（**1f**）、ヨウ素原子原子（**1g**）、トリフルオロメチル基（**1h**）を導入した触媒を検討した結果、臭素原子を導入した **1f** を用いると最も高いエナンチオ選択性 92:8 er で **3** が得られた（entries 4–7）。–60 ℃ に冷却し、反応時間を 72 時間まで延長して反応を行なうと位置選択性が 8:1 まで向上して **3** が 80%、92:8 er で得られた（entry 8）。

Table 1. Catalyst optimization



entry	catalyst	R	yield [%]	**3:4**	er of **3**
1	**1b**	H	90	4:1	82:18
2	**1c**	Me	99	3:1	76:24
3	**1d**	F	77	3:1	86:14
4	**1e**	Cl	78	7:2	84:16
5	**1f**	Br	79	2:1	92: 8
6	**1g**	I	78	2:1	87:13
7	**1h**	CF_3	78	5:1	87:13
8[a]	**1f**	Br	90	8:1	92: 8

[a] Reaction was peformed at –60 °C for 72 h.

【引用文献】

1) (a) Nishiyori, R.; Tsuchihashi, A.; Mochizuki, A.; Kaneko, K.; Yamanaka, M.; Shirakawa, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16747.

(b) Chen, J.; Zhou, L.; Tan, C. K.; Yeung, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 999.

2P－31

医薬品製造プロセスにおける濃縮・溶媒交換への膜分離技術の適用

[1] 神戸大学先端膜工学研究センター, [2] 住友ファーマ（株）プロセス研究所, [3] 田辺三菱製薬（株）製品技術研究所, [4] 塩野義製薬（株）製薬研究所, [5] 小野薬品工業（株）CMC・生産本部合成研究部
○熊谷和夫 [1], Ralph Rolly Gonzales[1], 黒田貴一 [2], 森田悠司 [3], 間中敦史 [4], 村瀬辰史 [5], 田中洋明 [2], 田中雅巳 [4], 勝川幹基 [5], 松山秀人 [1]

Application of Membrane Separation Technology to Concentration and Organic Solvent Exchange in Pharmaceutical Manufacturing Processes

Kazuo Kumagai*[1], Ralph Rolly Gonzales[1], Kiichi Kuroda[2], Yuji Morita[3], Atsushi Manaka[4], Tatsushi Murase[5], Hiroaki Tanaka[2], Masashi Tanaka[4], Mikimoto Katsukawa[5], Hideto Matsuyama[1]
[1]Research Center for Membrane and Film Technology, Kobe University, Kobe, 657-8501, Japan
[2]Process Research & Development Laboratory, Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, 554-0022, Japan
[3] CMC Production Technology Laboratories, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Sanyo-Onoda, 756-0054, Japan
[4]API R&D Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., Amagasaki, 660-0813, Japan
[5]Chemical Process R&D, CMC & Production, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 618-8585, Japan
k.kumagai@port.kobe-u.ac.jp

Compared with distillation, membrane separation process is simple and requires very little energy to separate solvents. However, there has been no systematic study on what type of membranes should be used in separating a wide variety of organic solvents. In this study, we evaluated membrane separation in various organic solvent solutions or solvent mixtures using commercial and Kobe University-developed membranes with the aim of applying membrane separation technology to concentration and solvent exchange in the small molecule pharmaceutical manufacturing process.

有機溶媒分離で現在広く用いられる蒸留・蒸発法は、操作が簡便で、揮発性のほぼ全ての有機溶媒に適用できるが、消費エネルギーが大きいという根本的な問題がある。一方、膜分離法は常温での分離が可能なため、省エネルギーかつ熱に不安定な物質の分離にも適用でき、また、溶液を連続的に処理するため、フロー合成への適用によりプロセス全体の効率化も期待される（図１）。しかし、水系での分離と比べ有機溶媒系での膜分離は、多種多様な有機溶媒に対しどの膜が適するのか、どのように分離を行うのが良いかなど、基礎的な情報が未だ乏しいのが現状である。近年、耐溶剤性ポリマーを用いて分離膜を製膜する方法やそのための膜材料が開発されており、これらの膜は有機溶媒ナノろ過（Organic Solvent Nanofiltration; OSN）膜や有機溶媒逆浸透（Organic Solvent Reverse Osmosis; OSRO）膜と呼ばれている。OSRO 膜を用いると、これまで極めて困難とされた有機溶媒同士の分離も可能になる。本研究では、低分子医薬品製造プロセスにおける濃縮・溶媒交換への膜分離技術の適用を目的として、既存膜（市販膜）および神戸大学開発膜を用いて、有機溶媒系での膜分離特性の評価を行ったので報告する。

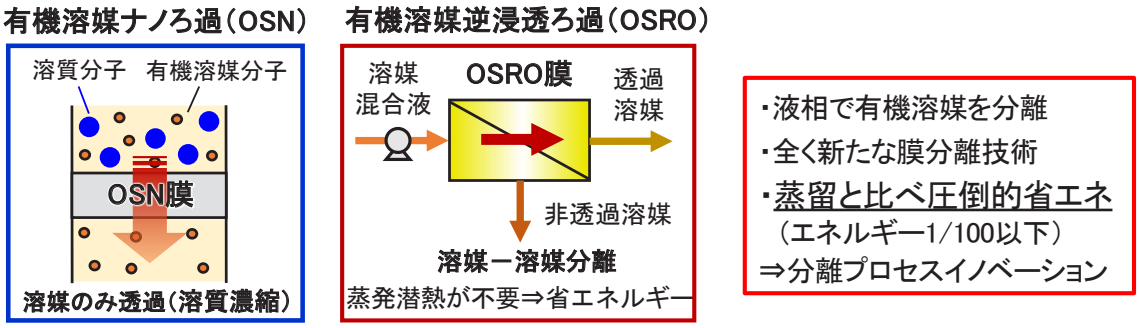


図 1　OSN 膜、OSRO 膜を用いた有機溶媒分離の概念と特長

(1) 市販 OSN 膜を用いた有機溶媒溶液からの化合物と溶媒の分離（濃縮）

市販膜を 23 種類（ドイツ Evonik 社膜、オランダ SolSep BV 社膜、イスラエル AMS Technologies 社膜)、有機溶媒を 5 種類（MeOH、THF、NMP、EtOAc、toluene)、溶質として 4 種類の有機化合物（分子量 330～400 の色素）を用い、網羅的に膜分離特性（化合物阻止率と溶媒透過性）を調べた。その結果、比較的多種類の溶媒を使用でき、かつ阻止性も高い膜として Evonik 社と SolSep 社の OSN 膜各 1 種類が選抜された(詳細はポスター報告)。一方、NMP に耐性のある市販膜は見出せなかった。

(2) 神戸大開発膜を用いた有機溶媒溶液からの化合物と溶媒の分離（濃縮）

ナイロン 6 中空糸膜（ユニチカ(株)製）を基材とし、中空糸内側に界面重合ポリアミドを分離活性層としてコートした界面重合複合中空糸膜を作製し、NMP 溶液中における分離を検討した。分子量 350 の中性化合物（sudan blue II）に対し阻止率 99%以上、NMP 中安定性 1 年以上という高い性能結果を得た。現時点で、NMP 中で低分子化合物を安定に分離可能な唯一の膜と考えられる。

(3) 市販膜および神戸大開発膜を用いた溶媒混合液からの溶媒ー溶媒分離（溶媒交換）

2 種類の溶媒の混合液を用い、溶媒ー溶媒分離を検討した。市販 OSN 膜では選択阻止率 60%を超えるものは見出せなかった。一方、神戸大で開発した耐溶剤性ポリアミド複合膜（図 2）や、架橋ポリアミドイミドポリマーを用いた有機膜(いずれも親水性膜)が、MeOH-toluene 混合液（濃度比 90:10 など）等において toluene 阻止率 80%以上を示した。一方、フッ素ポリマーコーティング膜(疎水化膜)は、hexane-EtOH 混合液（濃度比 60:40 など）等において、EtOH 阻止率 80%以上を示した。以上より、膜表面の親疎水性が制御された親水性 OSRO 膜および疎水性 OSRO 膜を使い分けることで、溶媒混合液から溶媒の極性の差を利用して溶媒ー溶媒分離ができることが確認され、医薬合成プロセスにおける溶媒交換への応用可能性が示された。

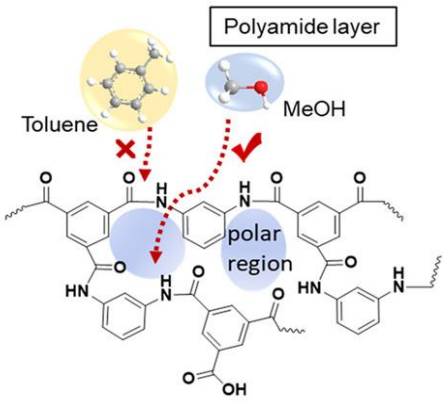


図 2　耐溶剤性ポリアミド複合膜における MeOH-toluene 混合液からの MeOH 選択透過 (toluene 阻止)

謝辞　ナイロン 6 中空糸膜を提供いただいたユニチカ株式会社に深謝します。

2P-32

液晶性化合物合成を志向したトランス-2,5-二置換-1,3-ジオキサンの立体選択的合成法

[1](公財)相模中央化学研究所, [2]JNC（株）
○井上宗宣[1], 前林春城[1], 渕上従道[2], 後藤泰行[2]

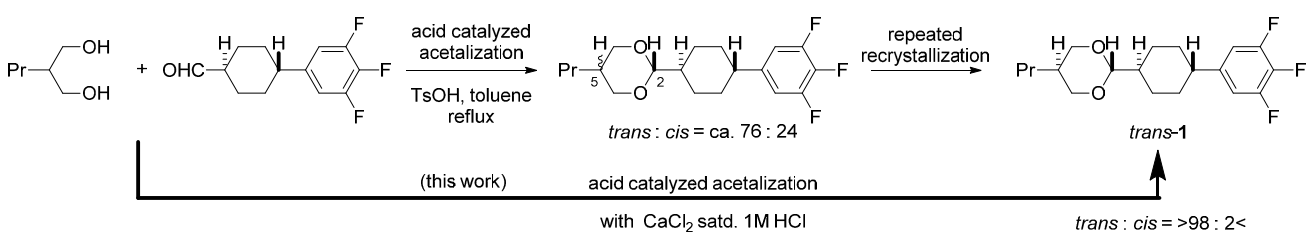
Stereoselective Synthesis of Liquid-Crystal Compounds Possessing a *trans*-2,5-Disubstituted 1,3-Dioxane Ring

Munenori Inoue[1*], Haruki Maebayashi[1], Tsugumichi Fuchigami[2], Yasuyuki Gotoh[2]
[1]Sagami Chemical Research Institute, 2743-1 Hayakawa, Ayase, Kanagawa 252-1193, Japan
[2]JNC Corporation, 1-1 Noguchi-Cho, Minamata, Kumamoto 867-8501, Japan
inoue@sagami.or.jp

Stereoselective synthetic method of *trans*-2,5-disubstituted 1,3-dioxanes, which are important liquid-crystal compounds, has been developed. The acid catalyzed acetalization between aldehydes and 2-substituted 1,3-propandiols gave the corresponding 2,5-disubstituted 1,3-dioxane derivatives with high *trans* selectivity (*trans* : *cis* = >98 : <2) when the reaction was performed with $CaCl_2$-saturated 1M HCl.

液晶分子の構造や物性（特に、誘電率異方性 Δε）は、液晶ディスプレイの性能を左右する重要な因子である。液晶分子の長軸方向に誘電率を増大させる官能基として 1,3-ジオキサン環が有効であり、例えば、液晶性化合物 **1**（Δε ＝ 23.7）が利用されている。また、液晶分子を規則的に配列させるため、その 2,5 位の置換基がトランス配置である必要がある。この 2,5-二置換-1,3-ジオキサン構造は、アルデヒドと 1,3-プロパンジオール誘導体との酸触媒によるアセタール化で合成されているが、立体選択性が低く（*trans* : *cis* = 76 : 24）、繰り返し生成物を再結晶することにより、目的の *trans* 体を得ている（Scheme 1）。今回、我々はアセタール化条件を精査することにより、高選択的にトランス-2,5-二置換-1,3-ジオキサン誘導体（**1**）を得る条件を見出したので報告する[1]。

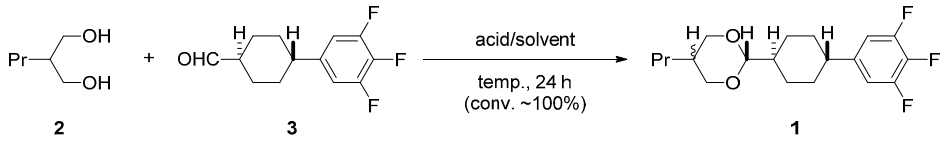
Scheme 1.



まず、アセタール化反応の溶媒効果を見るために、種々の溶媒を使用してアセタール化を試みた（Figure 1）。アセタール化はいずれも定量的に進行し、非極性溶媒中では中程度の選択性（*trans* : *cis* = 76~83 : 24~17, entries 1~5）、極性溶媒中では選択性が低下する結果（*trans* : *cis* = 58~62 : 42~38, entries 6~8）を与えた。一方、イオン性液体（[Bmim]X）を用いた場合、高 *trans* 選択的にアセタール化が進行することが判明した（*trans* : *cis* = 98 : 2, entries 9~10）。

次に、スケールアップを行うことを考慮して、イオン液体類似の溶媒を使用して検討を行った。すなわち、無機塩を溶解させた塩酸を反応溶媒に用いてみた。水に対する溶解度の高い塩化リチウム（溶解度：83.5 g/100 g H_2O）や塩化カルシウム（溶解度：74.5 g/100 g H_2O）の飽和溶液を用いた場合、同じく高 *trans* 選択的にアセタール体 **1** を得ることに成功した（*trans* : *cis* = 98.7 : 1.3, entries 11, 16~18）。反応に用いる無機塩水溶液は飽和である必要があり、濃度を低下させた場合には選択性が低下した（entries 19~20）。1M 塩酸に塩化カルシウムを飽和させた水溶液を最適反応溶媒として、同反応を 100g スケールで行ったところ、問題なく目的のトランス体が得られた。また、その他種々のジオキサン構造を有する液晶性化合物の合成においても同条件で高選択的に反応が進行した。より詳細な条件・基質検討及び選択性発現機構についても発表を行う。

Figure 1.



entry	acid/solvent	temp.	*trans*-**1** : *cis*-**1**	entry	acid/solvent	temp.	*trans*-**1** : *cis*-**1**
1[a]	1 mol% TsOH/toluene	rt	83.0 : 17.0	11	LiCl sat. 1 M HCl	30 ºC	97.3 : 2.7
2[a]	1 mol% TsOH/toluene	reflux	76.0 : 24.0	12	NaCl sat. 1 M HCl	30 ºC	68.6 : 31.4
3[a]	1 mol% TsOH/hexane	rt	82.1 : 17.9	13	KCl sat. 1 M HCl	30 ºC	59.5 : 40.5
4[a]	1 mol% TsOH/$CHCl_3$	rt	81.1 : 18.9	14	$MgCl_2$ sat. 1 M HCl	30 ºC	90.0 : 10.0
5[a]	1 mol% TsOH/THF	rt	78.6 : 21.4	15	$BaCl_2$ sat. 1 M HCl	30 ºC	59.9 : 40.1
6[a]	1 mol% TsOH/DMSO	rt	60.2 : 39.8	16	$CaCl_2$ sat. 1 M HCl	30 ºC	97.8 : 2.2
7[a]	1 mol% TsOH/DMF	rt	62.0 : 38.0	17[b]	$CaCl_2$ sat. 1 M HCl	30 ºC	98.4 : 1.6
8[a]	1 mol% TsOH/NMP	rt	58.1 : 41.9	18[c]	$CaCl_2$ sat. 1 M HCl	50 ºC	98.7 : 1.3
9[a]	1 mol% TsOH/[Bmim]BF_4	rt	98.5 : 1.5	19	80% $CaCl_2$ sat. 1 M HCl	30 ºC	78.6 : 21.3
10[a]	1 mol% TsOH/[Bmim]PF_6	rt	98.2 : 1.8	20	86% $CaCl_2$ sat. 1 M HCl	30 ºC	84.5 : 15.5

[a] The corresponding acetonide of **2** was used in place of **2**, [b] The reaction time was 72h, [c] The reaction time was 9 h.

Reference

1) Maebayashi, H.; Fuchigami, T.; Gotoh, Y.; Inoue, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2019**, *23*, 477-483.

2P- 33

連続晶析技術を活用した高効率な製造プロセスの開発

（株）カネカ Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle Pharma 部 研究グループ
○岡本麻衣, 町田康士, 河内秀夫

Development of highly efficient manufacturing processes using continuous crystallization technology

Mai Okamoto*, Koji Machida, Hideo Kawachi
Research Group, Pharma Business Division, Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle,
KANEKA CORPORATION
1-8, Miyamae-cho, Takasago-cho, Takasago, Hyogo 676-8688, Japan
Mai.Hamada@kaneka.co.jp

Crystallization is an important process that determines the crystal properties of APIs and is also a key unit operation in continuous processing. In continuous crystallization, a high level of quality assurance can be achieved by incorporating PAT into Quality by Design. In addition, increased productivity and flexibility of production volumes are expected. Here, we report on the control of crystal forms and the improvement of productivity in continuous crystallization. While monitoring the process with various PAT tools (turbidimeter, FT-IR, and FT-Raman), the operation was performed for 4 hrs without any problems, including clogging. The space-time yield was improved by 30 times compared to the batch mode, and the crystal forms were successfully controlled by changing the crystallization conditions and operating procedures.

晶析工程は、医薬品原薬の結晶特性を決める重要な工程であり、連続生産においても鍵となる単位操作である。この連続晶析に PAT ツールを組み合わせることで、Quality by Design によるプロセス開発が容易となり、高度な品質保証が可能になる。加えて、生産性の向上や生産量の柔軟な調整といった、連続生産に特有の効果も期待できる。我々は、高度な品質保証（特に結晶多形制御）と生産性の向上に注目し、ペランパネルをモデル化合物に用い、連続晶析の優位性について評価することにした（Figure-1）。ペランパネルの結晶多形としては、無水物I型及びV型、水和物等が知られているため、まずは晶析溶媒に THF / Hexane を用いて、無水物I型の取得を試みた（Table-1）。

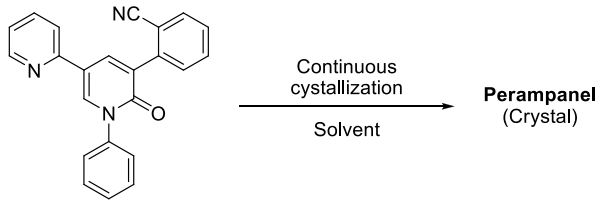


Figure-1

Table-1

Solvent	Crystal form
THF / Hexane	Anhydrate type Ⅰ
Acetone / H_2O	Anhydrate type V or Hydrate

連続晶析装置としては、シンプル且つスケールアップも含めた実用例が豊富な MSMPR 晶析装置を採用した（Figure-2）。PAT ツールの活用について、Crystallizer 1 に濁度計、Crystallizer 2 に FT-IR を設置し、プロセスの状態をリアルタイムで連続的にモニタリングした。本システムを用いて 4 時間連続で晶析操作を実施したところ、ライン閉塞等の不具合は見られず、プロセスを安定的に稼働させることができた。各晶析缶における滞留時間は 30 min まで短縮可能であり、バッチ晶析と連続晶析で収率及び品質に大きな違いは見られなかった（Table-2）。また、連続晶析では操作効率が向上したため、バッチ晶析と比較してスペースタイムイールド（単位体積及び時間当たりの生産量）は約 30 倍と算出された。

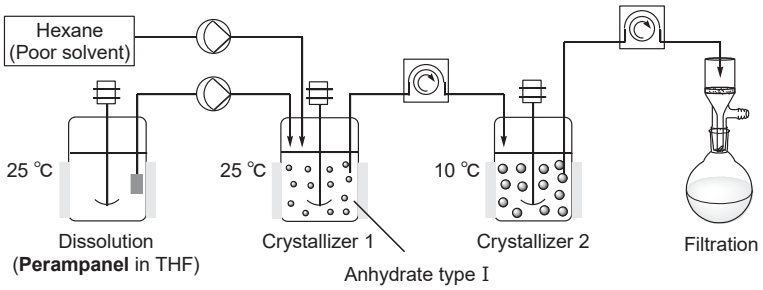


Figure-2

Table-2

Run	System	Solvent	Crystal form	Yield (%)	Chemical purity (area%)	Space-time yield (g / L / hr)*
1	Batch	THF / Hexane (50 / 50)	Anhydrate type Ⅰ	80	99.8	0.4
2	MSMPR			82	99.8	12

* Crystal amount (g) / Crystallizer volume (L) / Operating time (hr)

次に、晶析溶媒に Acetone / H_2O を用いて、無水物V型及び水和物の取得を試みた。事前に各結晶多形の溶解度を確認したところ、晶析条件の液組成（Acetone / H_2O = 55 / 45）では、無水物 V 型が安定型となることが分かった（Figure-3）。FT-Raman で結晶多形を確認しながら、連続晶析を実施したところ、Crystallizer に無水物 V 型のスラリー液を仕込んだ状態から送液を開始すると、最終的に得られる結晶多形は無水物 V 型となった。一方、同液組成で Crystallizer に水和物のスラリー液を仕込んだ状態から送液を開始すると、得られる結晶多形は水和物となることが分かり、連続晶析で安定型（無水物Ｖ型）と準安定型（水和物）を作り分けることに成功した（Table-3）。

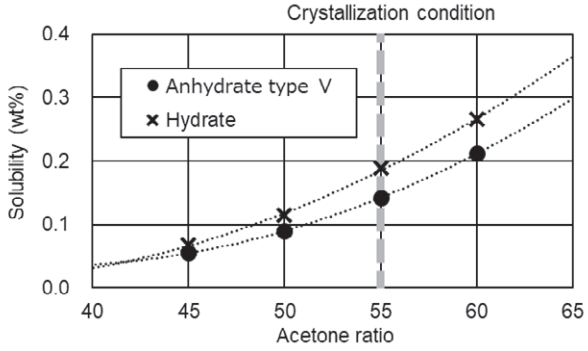


Figure-3

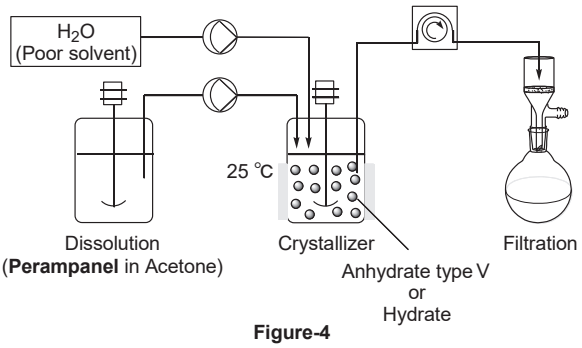


Figure-4

Table-3

Run	System	Solvent	Crystal form		Yield (%)
			Slurry (before operation)	Crystal (after operation)	
1	MSMPR	Acetone / H_2O (55 / 45)	Anhydrate type V	Anhydrate type V	63
2			Hydrate	Hydrate	72

本ポスターセッションでは、連続晶析の検討結果に加え、新たに導入した濾過乾燥機の評価結果についても報告する。

2P－34

インライン分析を可能とするグラスライニング製測定システムの開発

株式会社神鋼環境ソリューション　プロセス機器事業部
岡井 光信，○小川 智宏，前背戸 智晴

Development of glass-lined measuring systems for in-line analysis

Mitsunobu Okai, Tomohiro Ogawa *, Tomoharu Maeseto
Engineering Department, Process Equipment Division, Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.
19, Niijima, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo Prefecture, 675-0155, Japan
ogawa.tomohiro@kobelco.com

Glass-lined reactors are widely used because of their corrosion resistance, low elution, and low adhesion. Recently, demands for more advanced process analysis are increasing. However, sensors that can be used inside these reactors are limited. We have developed glass-lined measurement systems for in-line analysis consisting of a baffle or a valve to which various sensors can be attached.

近年、センシング技術・IT 技術の発展に伴い、より高度なプロセスの分析・監視の需要が高まっている。特に医薬品分野ではプロセス分析技術（PAT）を活用した品質保証への取り組みが推進され、これはプロセスへの深い理解・プロセス時間の短縮・充実したバリデーション・安全性の向上等に大きく寄与している。グラスライニング（GL）製反応機は耐食性や低溶出性、低付着性から医薬品分野、化学工業分野において広く利用されており、プロセス分析技術の活用が求められている。しかしながら、GL 製反応機内部で使用できるセンサーは温度計・pH 計に限られており、オフライン分析のためプロセス液をサンプリングする際は人が介在する手法や、雰囲気・温度の変化を伴う手法が取られるケースもあり、目的に応じたセンサーでインライン分析を行うことは困難であった（図 1. 左）。今回、任意のセンサーを取り付けられる構造を有し、インライン分析を可能とする GL 製測定システムであるバッフルおよびバルブについて報告する（図 1. 右）。

【バッフル】

金属製部品により円筒型のセンサーを先端に取り付けられる構造を有した GL 製バッフルであり、接液部の材質は耐食性に優れた GL・PTFE・耐食金属である。各部品間は O リングによりシールされており、緩み止めの構造を備えることで安全に使用することができる。

【バルブ】

バッフルと同様に、金属製部品により円筒型のセンサーを弁棒の先端に取り付けられる構造を有した GL 製バルブであり、接液部の材質は耐食性に優れた GL・PTFE・耐食金属である。なお、本開発品は SchuF Chemieventile Vertriebs GmbH & Co. KG、株式会社守谷商会、当社による共同開発品である。

【展望】

本測定システムは目的に応じた多種多様なセンサーの利用を想定している。具体的にはラマン分光センサー、近赤外分光センサー、赤外分光センサー、超音波式濃度センサー、pH センサー等を想定しており、金属製部品や弁棒はセンサー種類・サイズ毎に適した形状に加工する必要がある。それぞれの測定システムごとに製作可能なサイズ・利用可能なセンサー径が異なる。詳細は当日報告する。

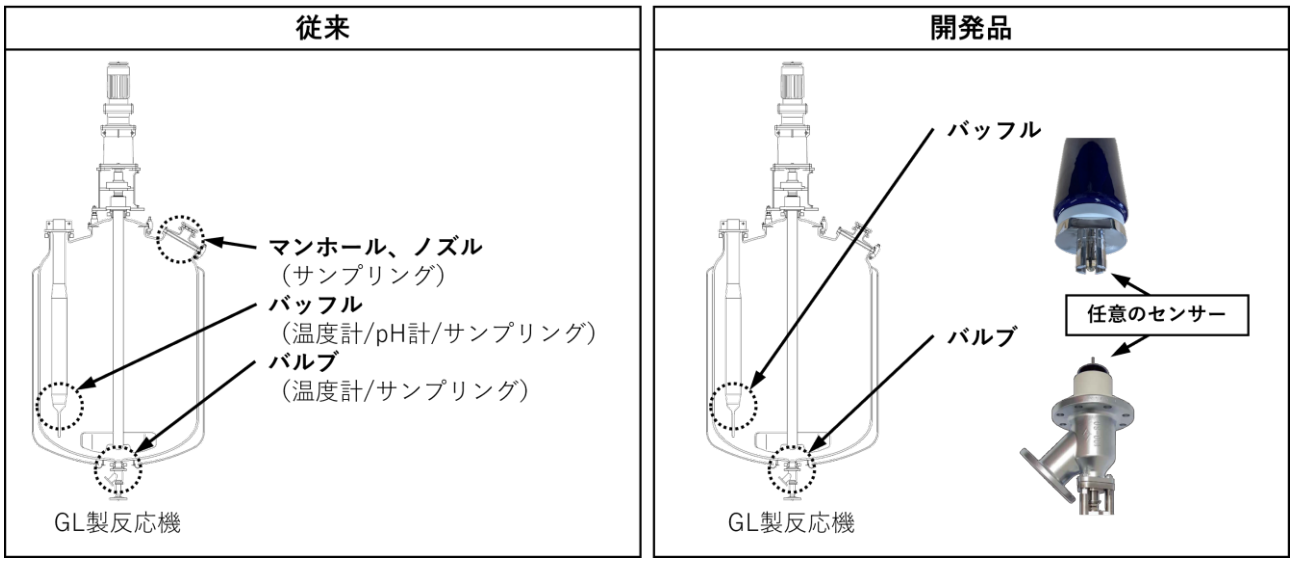


図 1. 概念図（左：従来のプロセス管理に活用できる場所、
右：任意のセンサーを取り付け可能なバッフル・バルブ）

2P-35

ハリコンドリン全合成由来 E7130 の迅速プロセス開発と治験用原薬供給

[1]エーザイ(株)，[2]ハーバード大

○大橋功[1]，八幡健三[2]，鏑木洋介[1]，吉良和信[1]，磯健太郎[1]，佐藤勇気[1]，松浦史義[1]，松本泰信[1]，磯村峰孝[1]，佐々木健雄[1]，福山尚[1]，宮下祐輔[1]，東宏[1]，飯田大介[1]，石田祐[1]，板野航[1]，松田将明[1]，村井則夫[1]，永尾聰[1]，関雅史[1]，山本暁彦[1]，山本祐二[1]，米田直樹[1]，松倉正幸[1]，渡部雄造[1]，鎌田厚[1]，浅野修[1]，栢野明生[1]，田上克也[1]，大和隆志[1]，岸義人[2]

Rapid Process Development of E7130 Drug Substance to Supply Clinical Trials

Isao Ohashi[1]*, Kenzo Yahata[2], Yosuke Kaburagi[1], Kazunobu Kira[1], Kentaro Iso[1], Yuki Sato[1], Fumiyoshi Matsuura[1], Yasunobu Matsumoto[1], Minetaka Isomura[1], Takeo Sasaki[1], Takashi Fukuyama[1], Yusuke Miyashita[1], Hiroshi Azuma[1], Daisuke Iida[1], Tasuku Ishida[1], Wataru Itano[1], Masaaki Matsuda[1], Norio Murai[1], Satoshi Nagao[1], Masashi Seki[1], Akihiko Yamamoto[1], Yuji Yamamoto[1], Naoki Yoneda[1], Masayuki Matsukura[1], Yuzo Watanabe[1], Atsushi Kamada[1], Osamu Asano[1], Akio Kayano[1], Katsuya Tagami[1], Takashi Owa[1], Yoshito Kishi[2]

[1]Eisai Co., Ltd., Tsukuba Research Laboratories, 5-1-3 Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 300-2635, Japan

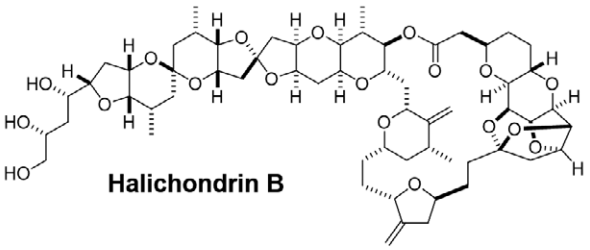
[2]Harvard University

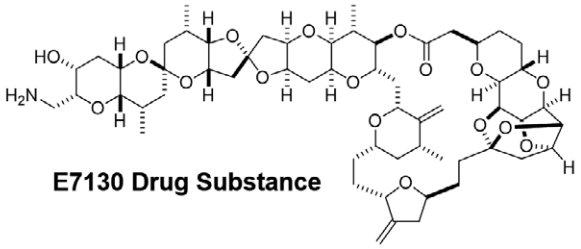
i-ohashi@hhc.eisai.co.jp

Halichondrins are marine polyether macrolides with complex and unique structures. With the recent progress in total synthesis of halichondrins led by Harvard University, we have started drug discovery and development from intact halichondrins and discovered E7130, an anti-cancer drug candidate, by total synthesis. Through close collaboration, timely information sharing, and intensive process research between Harvard University and Eisai, GMP manufacturing of E7130 was achieved on multi-gram scale about 1.5 years after its total synthesis on a milligram scale in the early stages of drug discovery. In this manufacturing, 11.5 g of highly pure (99.8%) E7130 drug substance was successfully synthesized without any HPLC purification, which was used in a Phase 1 clinical trial.

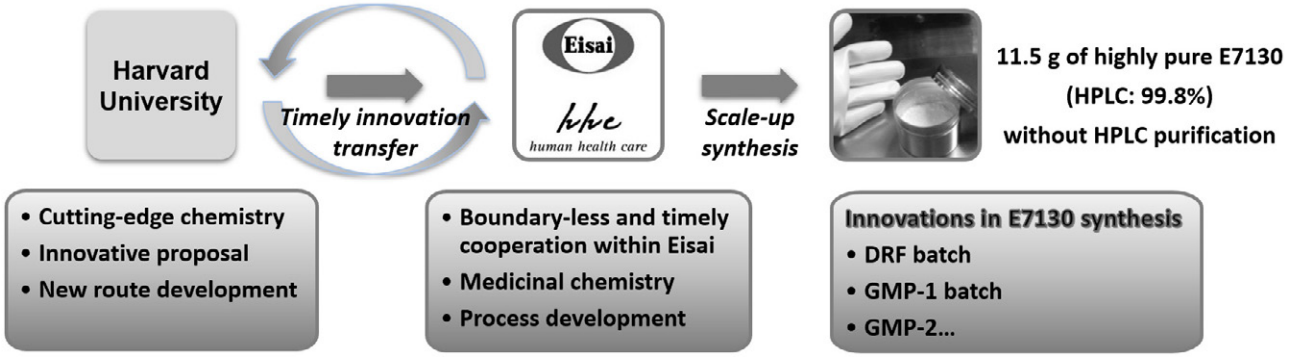
ハリコンドリン類は 1985 年に平田・上村らによって日本の太平洋沿岸の海綿動物クロイソカイメンから単離された、複雑かつユニークな構造を有するポリエーテルマクロライドである[1)]。これらは *in vitro* で強力な細胞毒性を示し、その中でも *in vivo* で最も強い活性を示したハリコンドリン B は新規抗がん剤として期待された。しかし 1990 年代当時は化学合成、天然からの採取、海綿の養殖のいずれによっても、医薬品開発に必要な化合物量を確保することが困難であったため、開発は頓挫していた。近年ハーバード大学が主導するハリコンドリン類の全合成研究の進展[2)]を受けて、我々はハリコンドリン類からの創薬研究に再挑戦し、全合成を通じて新規抗がん剤候補化合

物 E7130 を見出した[3]。





E7130 の最初の全合成は、1992 年に岸らが報告したハリコンドリン類の初の全合成法[4]を一部変更して達成されたが、合成終盤の低収率工程や、純度を高めるために最終化合物の HPLC 精製が必須である点など課題があった。スケールアップ・安定供給・品質コントロールが求められる治験用原薬製造・商業生産に向けて、さらに高効率かつ堅牢な合成法が望まれ、ハーバード大学とエーザイの共同研究が開始された。両者の緊密なコラボレーション、タイムリーな情報共有、総力をかけたプロセス研究により、触媒的不斉 NHK 反応[5]と Zr と Ni を用いたケトンカップリング反応[6]を鍵とするハリコンドリン類の新規骨格構築法[2]をベースとした全合成法を開発した。本製法を用いることで、創薬研究初期のミリグラムスケールの E7130 全合成から約 1 年半で、HPLC 精製を一切行うことなく高純度(99.8%)の E7130 原薬を 11.5 g 得ることに成功した。本原薬は GMP 管理下で製造されたものであり、現在実施中の第一相臨床試験に使用されている。本発表では E7130 プロセス開発を概説するとともに、成功のカギである、アカデミアとインダストリー双方の強みを生かした協働について紹介する。



1) (a) Uemura, D.; Takahashi, K.; Yamamoto, T.; Katayama, C.; Tanaka, J.; Okumura, Y.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796. (b) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701.
2) (a) Yahata, K.; Ye, N.; Ai, Y.; Iso, K.; Kishi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10796. (b) Yahata, K.; Ye, N.; Iso, K.; Naini, S. R.; Yamashita, S.; Ai, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8792. (c) Yahata, K.; Ye, N.; Iso, K.; Ai, Y.; Lee, J.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8808.
3) Kawano, S.; Ito, K.; Yahata, K.; Kira, K.; Abe, T.; Akagi, T.; Asano, M.; Iso, K.; Sato, Y.; Matsuura, F.; Ohashi, I.; Matsumoto, Y.; Isomura, M.; Sasaki, T.; Fukuyama, T.; Miyashita, Y.; Kaburagi, Y.; Yokoi, A.; Asano, O.; Owa, T.; Kishi, Y. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 8656.
4) (a) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162. (b) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Scola, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1549. (c) Fang, F. G.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1557.
5) (a) Guo, H.; Dong, C.-G.; Kim, D.-S.; Urabe, D.; Wang, J.; Kim, J. T.; Liu, X.; Sasaki, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15387. (b) Liu, X.; Li, X.; Chen, Y.; Hu, Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6136. (c) Yan, W.; Li, Z.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6219.
6) Ai, Y.; Ye, N.; Wang, Q.; Yahata, K.; Kishi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10791.

2P- 36

インドリンの３位にフェニル基とメチル基を導入した新規スクアリリウム色素の合成

1 相模中研，2 東ソー，3 北里大
○山縣拓也[1], 浅野祥生[2], 堂下和也[1,3], 岩永宏平[2]

Synthesis of novel squarylium dyes by introducing phenyl and methyl groups at the 3-position of indoline

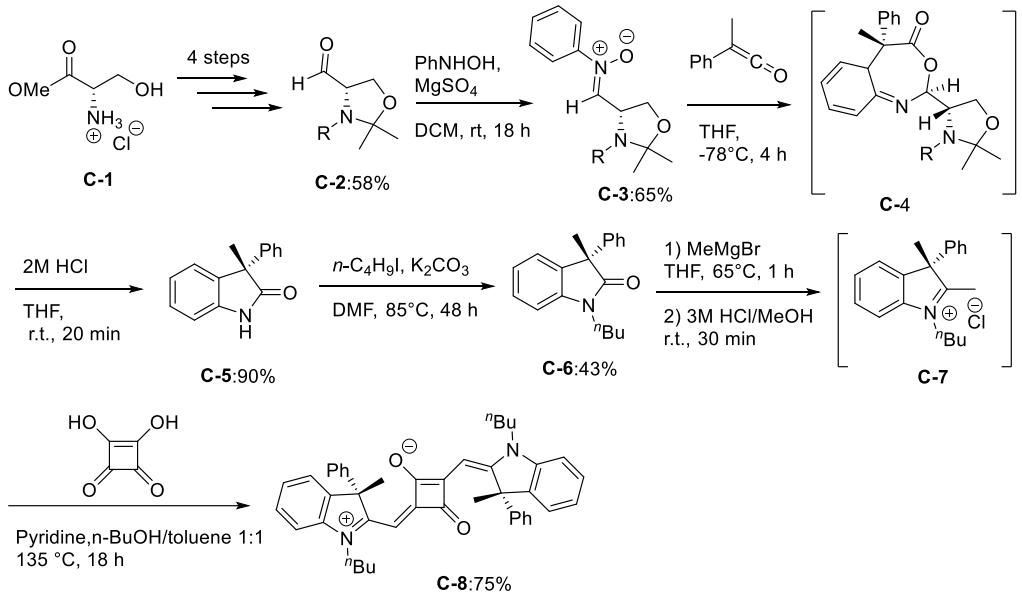
Takuya Yamagata[1]*, Sachio Asano[2], Kazuya Doshita[1,3], Kohei Iwanaga[2]
[1]SCRI, [2]Tosoh, [3]Kitasato Univ.
2743-1, Hayakawa, Ayase, Kanagawa, 252-1193, Japan
t-yamagata@sagami.or.jp

The synthesis of squarylium in which a phenyl group and a methyl group are introduced at the 3-position of indoline has been difficult so far through a multi-step process. Therefore, 2,3-dimethyl-3-phenyl-3H-indoline (1) was directly arylated with a diaryliodonium salt, followed by reaction with 3,4-dihydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione. By this synthesis method, squarylium having a phenyl group and a methyl group introduced at the 3-position was synthesized in two steps from a commercially available product.

□スクアリリウムは電子供与性を持つ芳香環または複素環と電子受容性を持つ四角酸残基からなり、ドナー・アクセプター・ドナー構造を成しているため、シアニン色素と同様に長波長領域に半値幅の狭い非常に強い吸収を示す。その極大吸収波長は置換された芳香環や複素環の構造に依存しており、置換基の選択によってスクアリリウム色素の吸収帯を幅広く設定することが可能であり、様々な誘導体が開発されている。その中で 3 位がジメチル基で置換されたインドリンをドナーとするスクアリリウムは、バイオイメージングや抗がん光増感剤[1]など様々な用途での応用が期待されている。一方でインドリンの 3 位にフェニル基とメチル基を導入したスクアリリウムの合成法は、2020 年に Lambert らによって 1 例報告されたのみだった[2]。しかも報告された合成法は、10 段階反応と非常に手間のかかる合成であり、プロセス化学的な観点からは、非常に問題があるといえる。一方で我々は、それ以前より研究を進め、市販のインドリンから 2 段階反応で、インドリンの 3 位にフェニル基とメチル基を導入したスクアリリウムの合成法の開発に成功したので報告する。

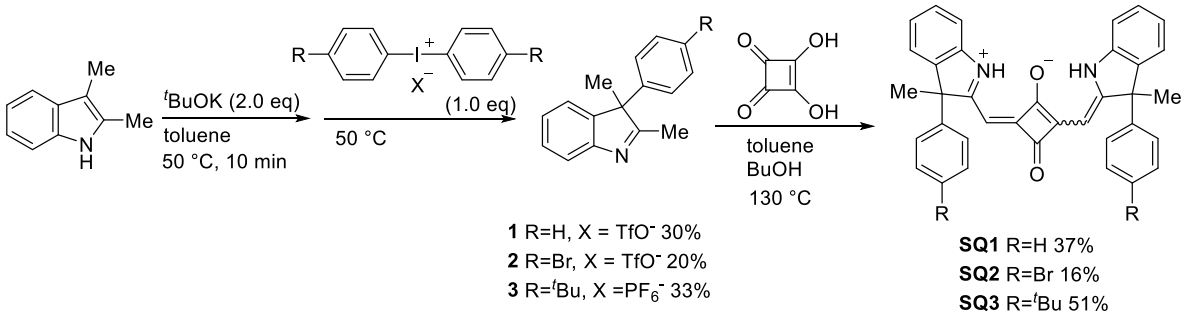
Lambert らが報告した合成法では、Smith らによって開発されたオキシインドール(**C-5**)の合成[3]を経由し、ヨウ化 *n*-ブチルを使用した求核置換によって、*N*-アルキル化を行い、Grignard 試薬による求核付加及び酸による脱離を経て、スクアリン酸と反応させることでスクアリリウム(**C-8**)を

得ている[2](Scheme 1)。



Scheme 1

この反応法は、インドールの合成が多段階という問題があった。一方で、Ackermann らによって、ジアリールヨードニウム塩によるインドールの直接官能基化が報告された[4]。そこで我々はこの方法を用いて 3-メチル-3-フェニル-3*H*-インドールを合成し、スクアリン酸と反応させることでインドリンの 3 位にフェニル基とメチル基を導入したスクアリリウムを得ることができた(Scheme 2)。



Scheme 2

References

1) G. Barcenas, A. Biaggne, Q. A. Mass, C. K. Wilson, O. M. Obukhova, O. S. Kolosova, A. L. Tataarets, E. Terpetschnig, R. D. Pensack, J. Lee, W. B. Knowlton, B. Yurke, L. Li, *RSC Adv*., **2021**, *11*, 19029-19040.
2) J. Selby, M. Holzapfel, B. K. Lombe, D. Schmidt, A.-M. Krause, F. Würthner, G. Bringmann, C. Lambert, *J. Org. Chem*. **2020**, *85*, 12227–12242.
3) E. Richmond, K. B. Ling, N. Duguet, L. B. Manton, N. Çelebi-Ölçüm, Y.-H. Lam, S. Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1807-1817.
4) L. Ackermann, M. Dell'Acqua, S. Fenner, R. Vicente, R. Sandmann, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2358-2360.

2P－37

フルオラス鉄(III) サレン錯体による三置換オレフィンの位置選択的空気酸化

名城大学大学院　農学研究科
○加藤大和, 塩入孝之, 松儀真人

Regioselective Air-oxidation of Trisubstituted Olefins Using Fluorous Iron(III) Salen Complex

Yamato Kato*, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku, Nagoya 468-8502, Japan
233561503@ccmailg.meijo-u.ac.jp

From the viewpoint of environmental conservation, "air" is an ideal oxidant for oxidation reactions such as epoxidation. We have found that the combination of "air", fluorous iron(III) salen complex, and pivalaldehyde allows regioselective epoxidation of trisubstituted olefins for substrates with intramolecular disubstituted and trisubstituted olefin moieties. We also confirmed that various other substrates can be regioselectively epoxidized at the trisubstituted olefin moiety. This method is a safe reaction system that uses "air" as an oxidant and has an extremely low environmental impact because it doesn't use rare metals.

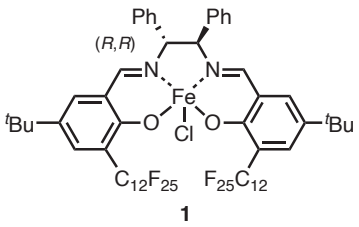
有機合成分野では様々なオレフィンのエポキシ化法が開発されているが、従来の汎用酸化法では、過酸化物試薬や金属試薬をはじめとする有毒で不安定な反応剤が使用されており、取り扱いに伴う危険性や環境への負荷は一般に大きい。安全な空気を酸化剤としたオレフィンの不斉エポキシ化として、マンガン(III) 錯体及び pivalaldehyde を組み合わせる手法が報告されているが、[1] マンガンなどのレアメタルは、将来的に安定した供給が難しいことや製造時の環境汚染も問題とされている。

これまでに当研究室では、サレンリガンドの 3,3’ 位にフルオラスタグを導入したフルオラス鉄(III) サレン錯体 **1** (**Figure 1**)[2] を触媒として用いれば、空気でオレフィンのエポキシ化が達成できることを見出している。また、分子内に一置換及び三置換オレフィン部位を有する基質では、三置換オレフィンのみを位置選択的にエポキシ化できることも見出している。今回演者は、この鉄サレン錯体 **1** による温和な空気酸化条件を利用し、二置換及び三置換オレフィン部位を有する基質において、三置換オレフィンを位置選択的にエポキシ化できることを明らかにしたので報告する。

試薬使用量、溶媒効果、反応温度、基質濃度を変え、三置換オレフィンのみを選択的にエポキシ化する条件について検討した。(*R*)-Limonene **2** を基質とした同反応では、**1** (0.5 mol%) 及び

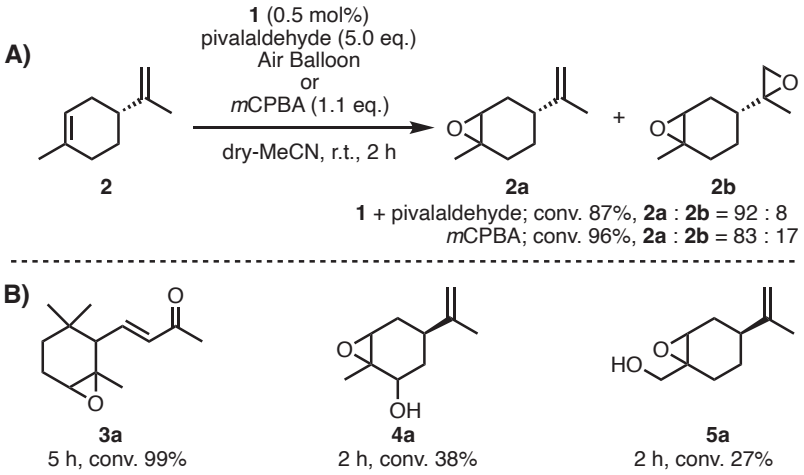
pivalaldehyde (5.0 eq.) 存在下、MeCN 中、空気雰囲気下での室温撹拌により、92 : 8 (モノエポキシド : ジエポキシド) の生成比でモノエポキシ化体 **2a** を優先的に得た **(Scheme 1A)**。なお、同条件下にて汎用酸化剤である *m*CPBA を用いると、**2a** 及び **2b** の生成比は 83 : 17 であった。

続いて、上述条件下、その他の基質についても、三置換オレフィンの位置選択的な空気エポキシ化が可能か調べた。α-Ionone を基質とした場合には、反応速度の低下が観測されたが、反応時間を 5 時間に延長することで、目的とするモノエポキシド **3a** のみを定量的に得ることができた **(Scheme 1B; 3a)**。アリルアルコール構造を有する基質では、反応時間を延長させるとジエポキシ化体の生成が認められたが、2 時間で反応を停止させることで完璧な位置選択性でモノエポキシ化体を得ることができた **(Scheme 1B; 4a, 5a)**。



1

Figure 1



Scheme 1

参考文献: 1) Mukaiyama, T. *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1455.

2) Matsugi, M. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2401.

2P- 38

シリカ粉末系金属スカベンジャーの開発

エヌ・イーケムキャット（株）研究開発センター　触媒開発２部
○桑田頌子, 今仲庸介, 水﨑智照, 上野晋司, 吉村昌寿

Silica-based Scavengers for the Effiient Removal of Precious Metals

Shoko Kuwata*, Yosuke Imanaka, Tomoteru Mizusaki, Shinji Ueno, Masatoshi Yoshimura
Catalysts R&D Dept. 2, R&D Center,
N.E.CHEMCAT Corporation
678, Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka, 410-0314, Japan
Shoko.kuwata@ne-chemcat.co.jp

Precious metal catalyst is widely used for organic synthesis, and metal contamination comes from the catalyst is a severe problem. In the field of fine chemicals, regulation for impurities in compounds is rigid. Therefore, reduction of metal contamination, especially palladium, is very important. The development of metal scavengers which eliminate metal from reaction products is desired. For these backgrounds, we developed a state-of-the-art silica-based scavenger and examined its adsorption ability toward palladium complexes in solutions. This scavenger exhibits effective adsorption ability for both $PdCl_2$(dppf) and $[Pd_2(dba)_3]$・xdba in CH_2Cl_2. In this presentation, we will show you an adsorption ability of the metal scavengers in detail.

貴金属触媒を用いた有機合成反応が多くの研究者により開発され、ファインケミカルの分野において実用化されている。例えば、錯体触媒を用いた溝呂木ヘック反応や鈴木宮浦カップリング反応のようなクロスカップリング反応、不均一系触媒を用いた水素化反応は、その有用性から医薬品中間体をはじめとした幅広い化合物の製造に使用されている。貴金属触媒を用いた反応は有用である一方、反応後の生成物に対する金属残留が課題となる場合がある。近年、ファインケミカルの製造では不純物に関する規制が政府機関等により定められており、例えば医薬品製造では、ICH-Q3 といった不純物に関するガイドラインにより金属残留が厳しく制限されている。特に、貴金属の中でも頻用されるパラジウムの残留低減は重要な課題である。そのため、貴金属触媒により得られた化合物からの効率的な金属除去法の開発が望まれている。その手法の１つとして金属を吸着するスカベンジャーの利用が挙げられ、シリカゲルや樹脂に対して配位官能基であるチオール基やアミノ基、チオ尿素基を固定化したスカベンジャーが各社から市販されている。上記の背景に加えて、近年の貴金属価格高騰により使用済み貴金属の回収・再利用が注目されており、その手段としてスカベンジャーによる貴金属の吸着はさらに重要性を増している。

当社ではシリカ粉末にチオール基を固定化した**SiO_2-Thiol**、アミノ基を固定化した**SiO_2-Diamine**の 2 種類をラインナップしてきた。**SiO_2-Thiol** は Pd(0)などの低原子価、**SiO_2-Diamine** は Pd(Ⅱ)といった比較的高原子価の金属種に対して高い吸着能を有する傾向を示すため、処理対象物の性状に合わせた使い分けがなされてきた。

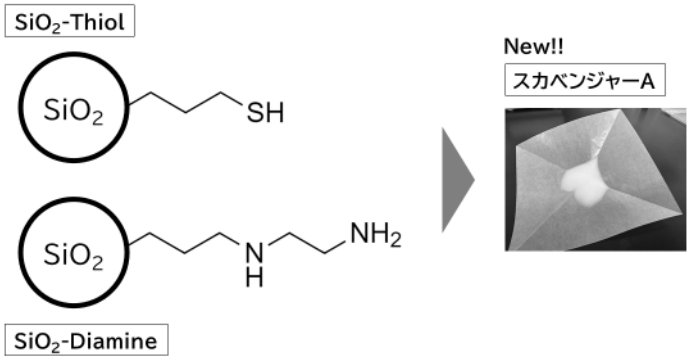


Figure 1. Structures of silica-based scavengers

今回我々は、**SiO_2-Thiol** と **SiO_2-Diamine** の特徴を併せ持つシリカ粉末状の金属スカベンジャー**A**を新たに開発した。**SiO_2-Thiol**、**SiO_2-Diamine** と比較し、様々な金属溶液に対して同等以上の吸着能を示すことを見出したので報告する。

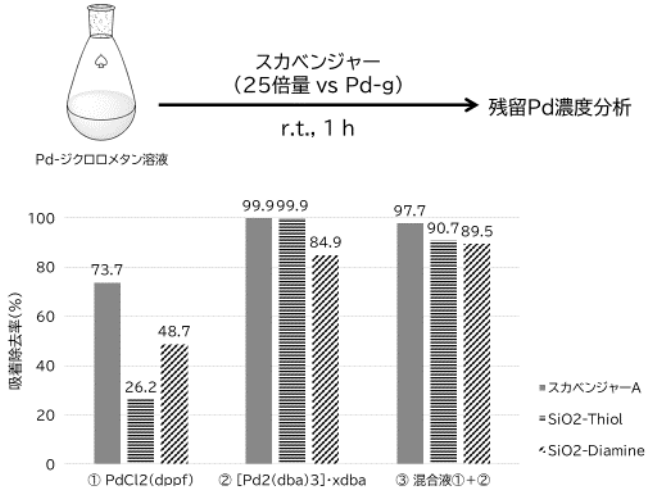


Figure 2. Scavenging efficiency of the scavengers from Pd solutions

３種類のスカベンジャーに対し、パラジウム溶液を用いた吸着除去試験を実施した。$PdCl_2$(dppf)溶液（溶液①）に対するスカベンジャー**A** の吸着除去率は 73.7%であり、**SiO_2-Thiol**、**SiO_2-Diamine** と比較して高い吸着能を持つことが明らかとなった。さらに[Pd_2(dba)$_3$]・xdba 溶液（溶液②）、①と②の混合溶液（溶液③）に対してもスカベンジャー**A** は高い吸着能を示した。これらの結果より、新たに開発したスカベンジャー**A** は 0 価と 2 価のいずれのパラジウム溶液に対しても有効であり、従来品と比較して高い吸着能を有することが明らかとなった。

本発表では様々な溶媒系への適用や、その他の金属種に対する吸着能について詳細に発表する。

2P- 39

フェノール類へのメタルフリー・可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発と含フッ素アミノ酸への展開

お茶女大院理
○佐藤 千花子, 柴田 桜子, 矢島 知子

Development of Metal-Free Visible-Light-Induced Perfluoroalkylation of Phenols and Application to Fluorinated Amino Acids

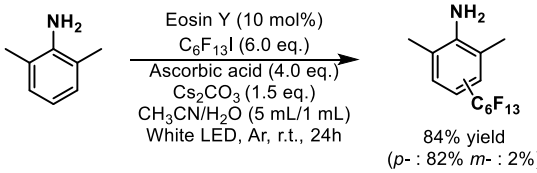
Chikako Sato*, Haruko Shibata, Tomoko Yajima
Department of Chemistry, Ochanomizu University
2-1-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 122-8610, Japan
yajima.tomoko@ocha.ac.jp

Since phenols are widely used as bioactive substances and functional materials, the development of perfluoroalkylation of these compounds is expected. However, there are few reports on perfluoroalkylation of phenols, and substrate scope has been limited. Here, we report metal-free visible-light-induced perfluoroalkylation of phenols using phloxine B as a catalyst. Furthermore, the reaction was applied tyrosine to introduce perfluoroalkyl groups into an amino acid. The reaction does not require toxic transition metals and is applicable to a wide range of substrates.

フェノール骨格を有する化合物は、チロシンなどの生体分子や医薬品、ビスフェノールなどの高分子材料として幅広い分野で利用されている。また、有機化合物にフルオロアルキル鎖を導入することで、化合物の生理活性や、化学・物理的性質を変化させることが可能である。そのため、フルオロアルキル化されたフェノール類は、新たな機能の発現が期待でき、その合成法の開発には意義がある。しかしながら、フェノール類へのペルフルオロアルキル化反応の報告例はわずかであり、基質適用範囲がエステル基などの電子吸引基を有するフェノール類に限られてきた[a]。

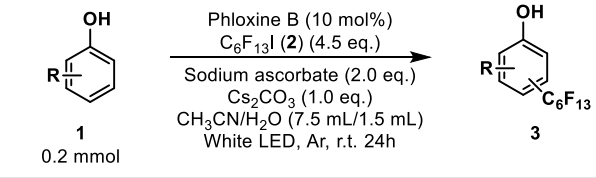
当研究室では、有機色素触媒を用いた光反応よる、含フッ素有機化合物の合成法に関する一連の研究を行ってきた[b]。その中で、アニリン類に対する反応が、エオシン Y を触媒とすることで、良好な収率で進行することを見出している（Scheme 1）。そこで今回、この知見を基に、フェノール類へのペルフルオロアルキル化反応の開発を行った。さらに、開発した本反応を、フェノール骨格を有するアミノ酸であるチロシンに適用し、アミノ酸へのペルフルオロアルキル基の導入を試みたので、その詳細について報告する。

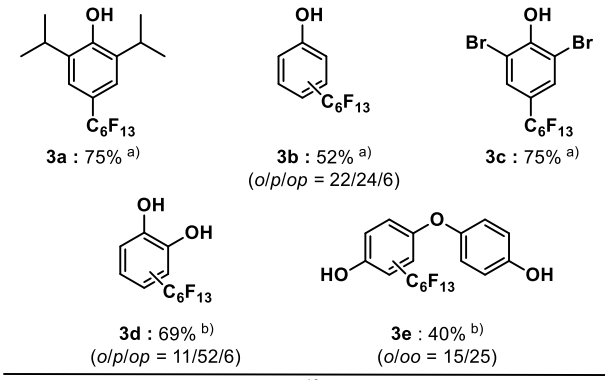
Scheme 1.



初めに、2, 6-ジイソプロピルフェノール（**1a**）を基質として用い、反応条件の検討を行った(Table 1)。Ar 雰囲気下、2, 6-ジイソプロピルフェノール（**1a**）の CH_3CN/H_2O の混合溶液に対し、フロキシン B を 10 mol%、ヨウ化ペルフルオロヘキシル (**2**) を 4.5 当量、アスコルビン酸ナトリウムを 2 当量、炭酸セシウムを 1.0 当量添加し、白色 LED による光照射を 24 時間行ったところ、75%の収率で目的のペルフルオロアルキル化体 **3a** を得た。続いて、最適条件下、種々のフェノール類に対して反応を行い、基質適用範囲を調べた。無置換 (**1b**) および電子吸引基 (**1c**) を有するフェノール類に対し、反応を行ったところ、中程度から良好な収率で目的化合物 **3b**, **3c** を得た。さらに、天然物であるカテコール (**1d**)、高分子材料の原料であるビスフェノール (**1e**) に対しても、反応は進行し、本反応は様々なフェノール類に対して適用可能であった。

Table 1.

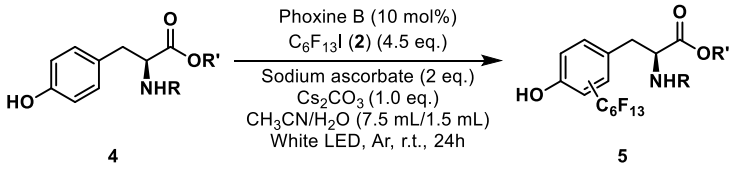




a) Isolated yield. b) Determined by ^{19}F NMR using BTF as an internal standard after purification.

次に、本反応を種々の保護基を有するチロシンに適用し、アミノ酸へのペルフルオロアルキル基の導入を試みた (Table 2)。N 末端に Boc 基、C 末端に OMe 基を有するチロシン（**4a**）を用いたところ、反応は進行し、55%の収率で目的化合物 **5a** を得た (entry 1)。次に、N 末端に Boc 基を有するチロシン（**4b**）を用いたところ、49%の収率で目的化合物 **5b** を得た (entry 2)。一方、C 末端に OMe 基を有するチロシン（**4c**）を用いたところ、収率は大幅に低下した (entry 3)。さらに、無保護のチロシン（**4d**）を用いたところ、目的化合物 **5d** は得られなかった (entry 4)。N 末端または、N 末端および C 末端が無保護のチロシン（**4c, 4d**）で収率の大幅な低下が見られた原因として、基質の溶解性が低いことが考えられる。

Table 2.



Entry	Substrate	Yield a)
1	**4a : R = Boc, R' = OMe**	55%
2	**4b : R = Boc, R' = H**	49%
3	**4c : R = H, R' = OMe**	8%
4 b)	**4d : R = H, R' = H**	n.d.

a) Determined by crude ^{19}F NMR using BTF as an internal standard.
b) CH_3CN/0.2 M NH_4CO_2H aquous (2 mL/1 mL) as solvent.

発表時には、反応条件の詳細検討や基質検討、他の芳香族アミノ酸に本反応を適用した結果についても併せて述べる。

1) G. Filippini, M. Nappi, P. Melchiorre, *Tetrahedron.,* **2015**, *71,* 4535-4542. 2) (a) T. Yajima, et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *15*, 2126-2129. (b) T. Yajima, et al., *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 138-141. (c) T. Yajima, et al., *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 14923-14929. d) 中村 珠子, 伊藤 ゆり子, 神原 將, 石毛 亮平, 安藤 慎治, 矢島 知子, 第 71 回高分子討論会, **2022**, 3D14.

2P－40

山椒に含まれる辛味成分サンショオール類の効率的合成

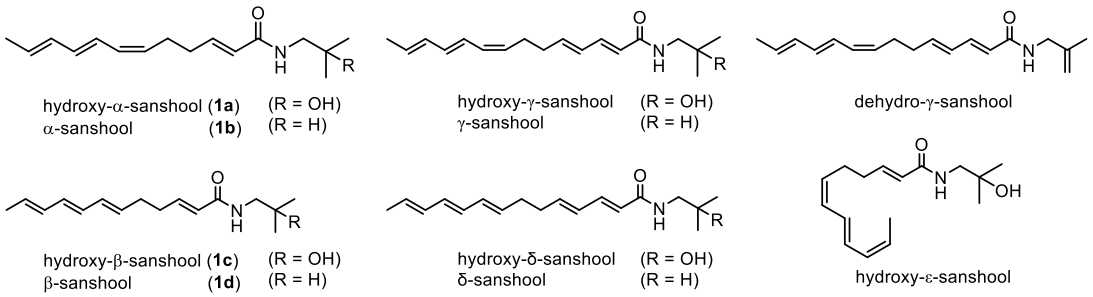
静岡県立大学大学院　薬食生命科学総合学府
○稲葉有治，倉澤弘江，江木正浩

Efficient synthesis of Sanshools, pungent components in *Zanthoxylum* species

Yuji Inaba*, Hiroe Kurasawa, Masahiro Egi
Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan
egi@u-shizuoka-ken.ac.jp

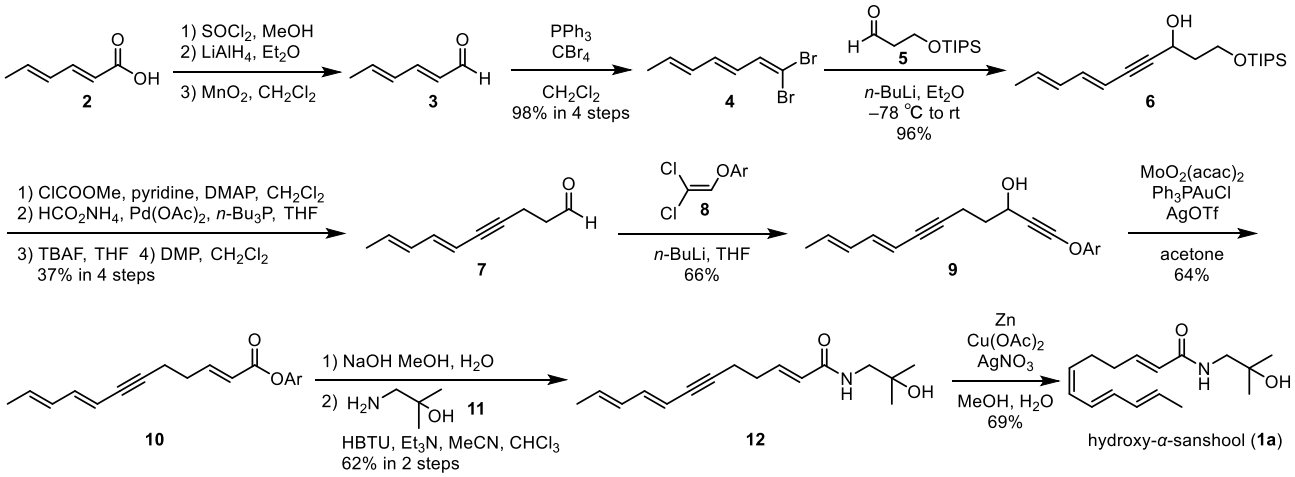
Sanshools, isolated from the fruit of *Zanthoxylum* species, exhibit a pungent taste and affect salt sensitivity and colonic motility. We have developed an efficient synthesis of sanshools using propargyl alcohols as key intermediates. The conjugated triene was constructed by deoxgenation of **6** and selective reduction. And the unsaturated carbonyl moiety was formed by rearrangement of **9**. Recent our study on the direct construction of unsaturated amide has revealed that the rearrangement of propargyl alcohol proceeds under basic conditions.

山椒はミカン科サンショウ属の植物であり、香辛料や生薬として利用されている。辛味成分であるサンショオール類はフレーバーとしてだけでなく、塩味の増強作用や消化管の運動改善を示すことが近年知られ、生活習慣病の予防に注目を集めている。サンショオール類を様々な用途で利用していくには、大量供給法が必要である。また、Scheme 1 に示すように多数の類縁体が知られており、共通の原料からそれぞれ作り分けることができる全合成ルートが望ましい。サンショオール類の構造的特徴である共役トリエン及び不飽和カルボニル構造を如何にして合成するのかが問題となる。本研究では、サンショオール類の基本骨格をプロパルギルアルコールを介してそれぞれ形成した後、アミンと縮合することにより hydroxy-α-sanshool (**1a**) を合成することに成功した（Scheme 2）。



Scheme 1 山椒に含まれるサンショオール類

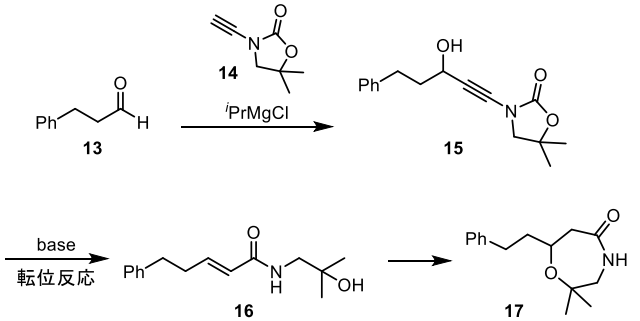
ソルビン酸 (**2**) を出発原料とし、3 工程でアルデヒド **3** に変換した。次に Corey−Fuchs アルキン合成法[1]により **3** をジブロモ化合物 **4** に変換し *n*-BuLi で処理した後、アルデヒド **5** との反応により、プロパルギルアルコール **6** とした。**6** を脱酸素化、TIPS 基の脱保護、酸化を経てアルデヒド **7** へ誘導した。ジクロロ化合物 **8** からリチウムアセチリドを形成後、**7** とのカップリング反応によりプロパルギルアルコール **9** とした。当研究室で独自開発した Mo-Au^{+} 触媒によるプロパルギルアルコールの転位反応[2]を用いて、不飽和エステル **10** を合成した。**10** の加水分解、続くアミン **11** との縮合により不飽和アミド **12** を構築した。最後に五十嵐らが報告した方法[3]で三重結合の還元を行うことで hydroxy-α-sanshool (**1a**) の全合成を達成した。この合成ルートでは、**11** をヒドロキシ基のないアミンユニットに変更することで α-sanshool (**1b**) を合成でき、また三重結合を *Z* 体選択的還元すれば hydroxy-β-sanshool (**1c**) や β-sanshool (**1d**) を作り分けることが可能である。



Scheme 2 hydroxy-*α*-sanshool の全合成

現在、収率向上や工程短縮を目指して、不飽和アミドの直接構築法を開発している（Scheme 3）。

モデル化合物としてプロパルギルアルコール **15** を、**13** と **14** から合成した。**15** のヒドロキシ基が転位する条件を検討したところ、塩基を用いるとカルバメート部分が加水分解された後、転位反応が起こり、さらに Michael 付加した **17** を与えることが分かった。プロパルギルアルコールの転位反応は通常、酸触媒や遷移金属触媒を用いるため、この結果は大変興味深い。**16** を合成する条件を開発し、**1a** の全合成に適用する予定である。



Scheme 3 不飽和アミドの直接構築法の検討

参考文献

1) Eade, S. *et al. J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4830–4839. 2) Egi, M. *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1870.

3) Igarashi, Y. *et al. Chem. Pharm. Bull*. **2012**, *60*, 1088–1091.

2P－41

有機合成、晶析プロセス開発ラボのデジタル化

メトラー・トレド（株）オートケムチーム
○原 祐樹

What is Digitalization in the Laboratory?

Yuki Hara*
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
6F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
yuki.hara@mt.com

Digitization is a complex concept used across industries and includes subtopics such as providing data in digital form, automating data transfer to a central repository, managing data, contextualizing and structuring data, turning data into information, creating data for experiments. For over a decade, METTLER TOLEDO has been supporting the Pharmaceutical and Chemical companies on their digital journey, creating a toolkit to help customers move forward according to their internal roadmap. Our range of products and services enables clients to access, manage and analyze their data quickly and efficiently, leading to improved decision-making and better outcomes for their organizations. The availability of data in digital form and the automatic transfer of data to a central repository eliminates human intervention and reduces the risk of error. Data governance is critical to ensuring that the data collected is accurate, relevant and secure. Contextualizing and structuring data, turning data into information, creating predictive models for experiments, and standardizing reporting processes can improve data analysis and interpretation and facilitate informed decision-making.

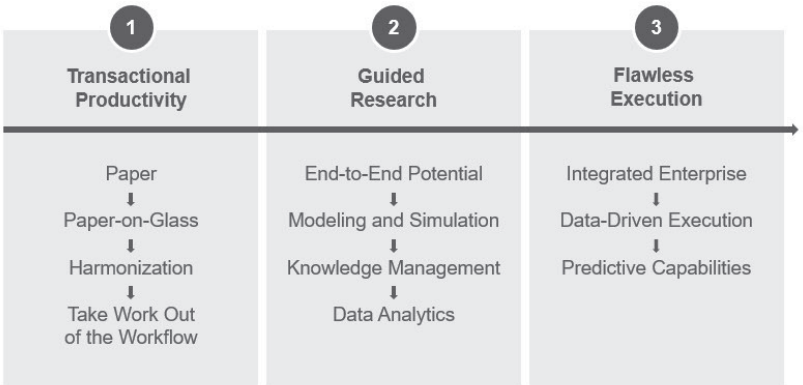


Figure 1. The Digitalization is long Journey. Digitalization goes further by collecting and using data for advanced insights unlocking the benefits of true transformation.

All in all, METTLER TOLEDO's experience in supporting its partners' digital journeys has allowed us to create toolkits to help customers advance their internal digital roadmaps. Our range of products and services enables clients to access, manage and analyze their data efficiently and in real-time for improved decision-making. Digitization is an important aspect of modern business, and METTLER TOLEDO is committed to helping our customers get the most out of it.

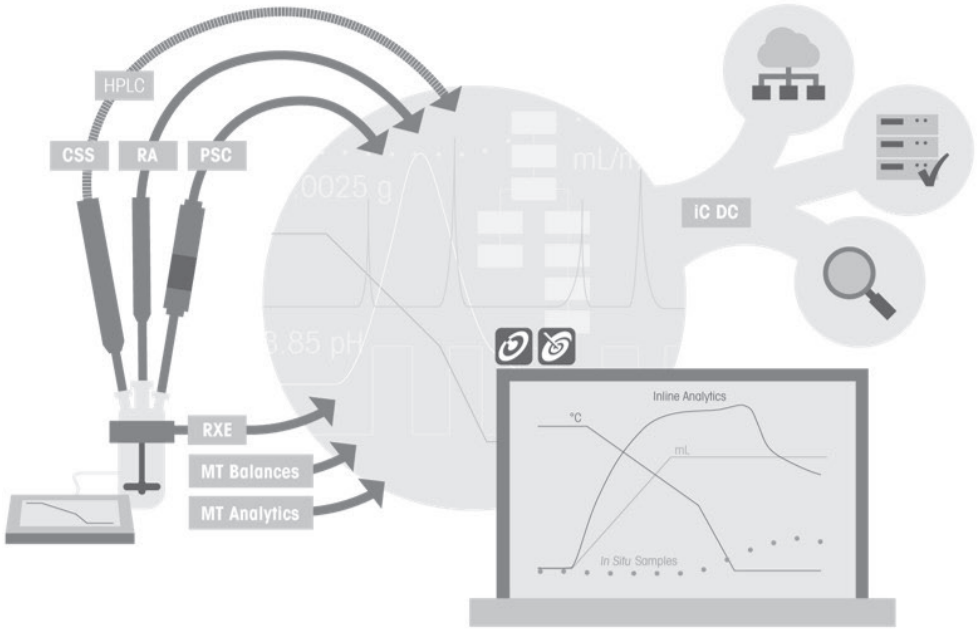


Figure 2. Image of Digitalization in the Laboratory. Chemists execute Data rich experimentation. The experiments data is captured 100%. The data is shared and consumed effectively.

2P－42

Polymorph and pseudo-polymorph transition of Carbamazepine - In-process monitoring of habit change

メトラー・トレド株式会社
○梶原健寛， Rabinowitz Charlie, Wittkamp Brian, Graham Matt, Cong Shuxin

Particle size and count are important because they can have a big impact on process and product performance. However, controlling particle morphology is equally important in order to meet product specifications.

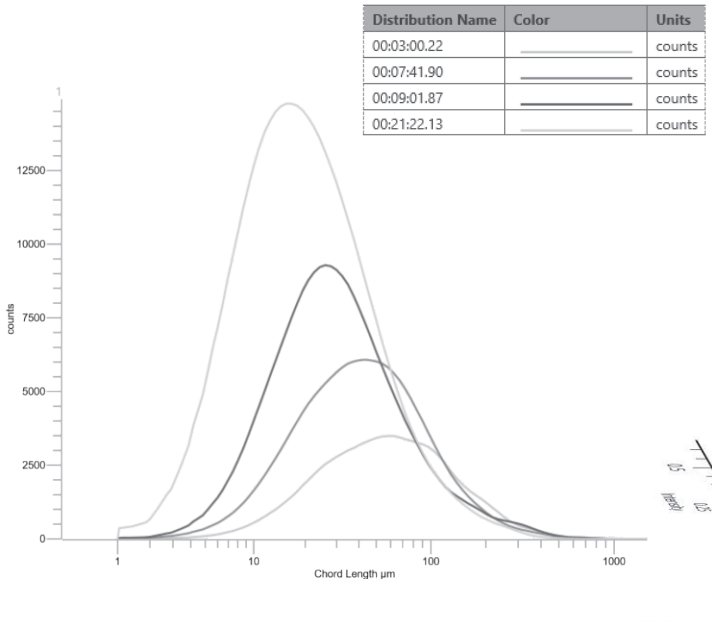
One such example of this is Carbamazepine (CBZ), an antiseizure drug (trade name Tegretol), used to prevent and control seizures. Carbamazepine has historically been problematic in terms of irregular drug performance. Having multiple polymorphs, with different dissolution rates, control of the desired form is important for proper drug efficacy.

Inherently, offline analyses are highly undesirable. CBZ has served as a model compound for decades in the study of crystal polymorphism. Understanding the mechanics that drive a particular polymorph transformation over another provides significant information to the overall bioavailability and effectiveness of the compound.

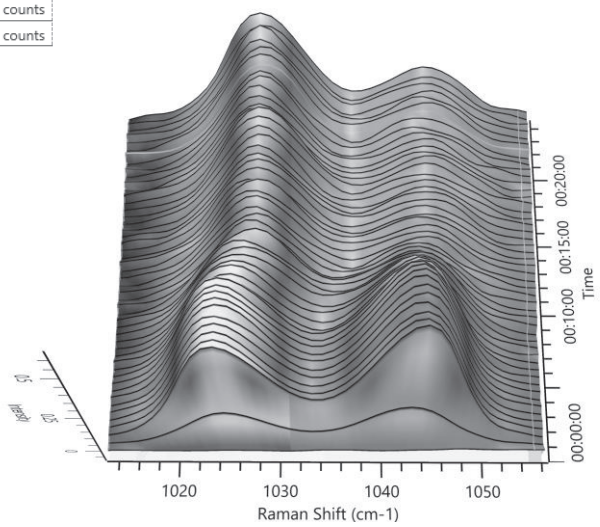
ReactRaman™ and EasyViewer™ with Image2Chords enable scientist to discriminate anhydrous and dihydrate forms of CBZ, transformation time and kinetics of the polymorph transition were obtained in a single experiment. Combination of Raman and Image based particle size analysis enable further characterize different polymorphic modifications and their impact on drug behavior.

ReactRaman™ 802L

EasyViewer™ 100



Distribution of CBZ polymorph transition.



Raman shift of CBZ polymorph transition.

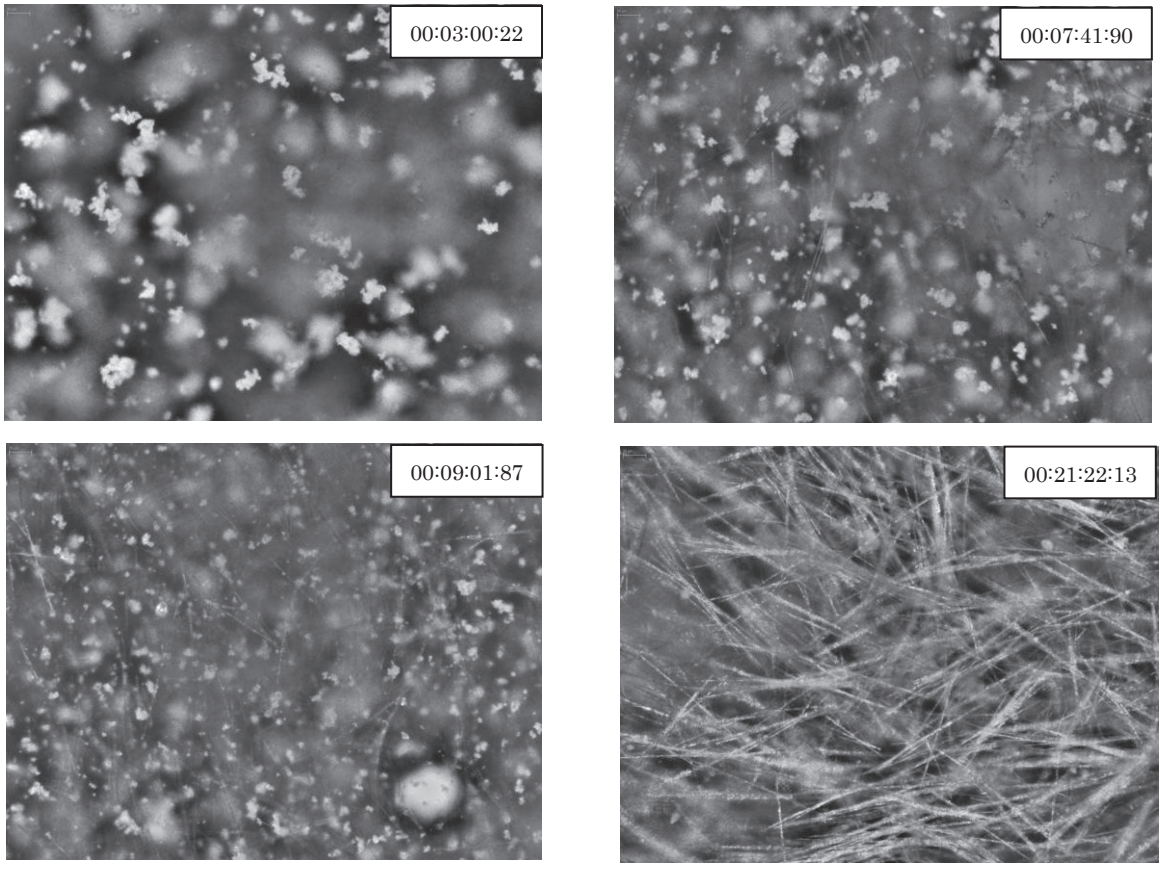


Image of CBZ polymorph transition.

2P-43

連続反応・抽出分離プロセスによるバニリンのフロー合成法の開発

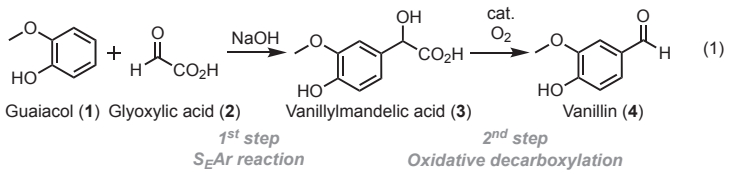
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 化学プロセス研究部門
○市塚知宏, 牧野貴至, 石坂孝之

Development of the continuous-flow process for vanillin synthesis utilizing sequential flow reactions and in-line extractions

Tomohiro Ichitsuka*, Takashi Makino, Takayuki Ishizaka
Research Institute for Chemical Process Technology, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
Nigatake 4–2-1, Sendai, Miyagi, 983-8551, Japan
ichitsuka-t@aist.go.jp

We have developed a novel sequential flow process for vanillin synthesis consisting of seamlessly integrated two flow reactors, three in-line LLE systems, and an in-line gas-liquid separator. The highly efficient flow reaction process achieves a space-time yield of at least 24 times higher than conventional batch process. The optimized in-line LLE process allows recycling of a raw material and solvent and reduce solvent usage, resulting in a 50% reduction of the process mass intensity. Utilizing this highly efficient and green process, we demonstrated the continuous synthesis of vanillin with a yield of 71% and a throughput of 2.3 g h^{-1}.

近年、フロー反応を基盤技術とする連続フロープロセスが、機能性化学品製造における低環境負荷かつ高効率な連続生産技術として大きな注目を集めている。複数の反応工程を連結した連続フロープロセスを用いることで、医薬品などの複雑な有機化合物の連続合成が可能となってきた。一方、有機合成では、反応後に分離精製操作（抽出など）を行うことが一般的である。したがって、より多様な化学品生産へ対応するためには、フロー反応と連続的な分離精製技術を統合した連結型フロープロセスを構築する必要がある。ただし、連続分離精製技術が未発達なこともあり、このような連結型プロセスの報告は限られている。今回我々は、機能性化学品の一つであるバニリンをターゲット化合物に、複数の反応工程と抽出分離工程から成る連結型フロープロセスを開発した。

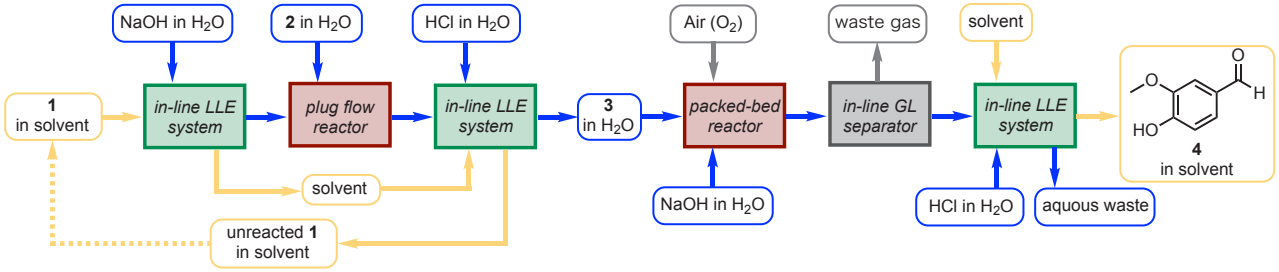


(1)

バニリンは、様々な用途の香料として広く使われており、その年間生産量は 3.7 万トンにも達する。その大半が化学合成により生産されているが、既存のバッチプロセスによる方法は、低い生産効率と高い環境負荷が問題となっていた。バニリンの合成工程を式 1 に示す。塩基性条件下でのグ

アヤコールとグリオキシル酸の芳香族求電子置換反応によりバニリルマンデル酸中間体を合成する第 1 工程と、この中間体の触媒的な酸化脱炭酸反応により目的のバニリンを合成する第 2 工程である。第 1 工程では、①副反応(グリオキシル酸の Cannizzaro 反応)による収率低下を防ぐために低温・長時間をかけて反応を実施すること、②中間体水溶液から未反応のグアヤコールを除去するために大量の有機溶媒を用いた抽出分離工程が必要になること、により空間時間収率(STY)の低下とプロセス質量強度(PMI)の上昇を招いていた。第 2 工程でもバニリンの過剰酸化による収率の低下や、抽出分離工程での溶媒使用量が問題となっていた。上記の合成ルートを基に、連結型フロープロセスを設計・開発した (図 1)。

図 1



(a) 1st Stage module: S_EAr reaction *(b) 2nd Stage module: oxidative decarboxylation*

第 1 工程では、マイクロミキサーとプラグフローリアクターから成るフロー反応装置を用いることで、副反応を抑制しつつ処理速度を向上させることに成功した。マイクロミキサーを用いた高速混合により反応液中の濃度勾配が解消され、グリオキシル酸が強塩基と直接接触する機会を最小化できたことが副反応の抑制に繋がったと考えている。さらに、フロー反応装置の前後にインライン抽出装置を配置することで、抽出溶媒を循環させながら未反応原料の回収・再利用を連続的に行えるシステムを構築した。後段のインライン抽出では、少ない溶媒量で高い抽出効率を得るために向流多段式の連続抽出分離を採用した。この高効率な連続反応・抽出分離プロセスにより、第 1 工程の STY は、従来プロセスの 24 倍以上に達した (24 g $h^{-1}L^{-1}$)。また、原料と溶媒の再利用が可能になったことで、PMI を約半分に低減させることができた。

第 2 工程は、不均一系 Mn 触媒が充填されたカラム型リアクターとインライン気液分離器を備えたフロー反応装置を用いて実施した。触媒カラムへ中間体水溶液と酸化剤となる空気を連続供給することで、30 秒以内に反応が完結し、収率 90%以上でバニリンが得られた。フロー反応に特徴的な高い接触効率や触媒/基質比により、反応効率が向上したと考えている。バニリンを含む反応水溶液は、インライン気液分離器でガス成分を除かれた後、後段のインライン抽出装置へと連続供給された。ここでも向流多段式の連続抽出分離を採用することにより、反応水溶液に対して 1/3 以下の流量の抽出溶媒を用いても、98%以上の抽出率を得ることができた。第 2 工程では、従来プロセスと比較して、その STY が 268 倍以上(99 g $h^{-1}L^{-1}$)、PMI の削減率が 50%にも達した。

以上の工程を連結したフロープロセスを用いることで、総収率 71%、生産量 2.3 g h^{-1} でのバニリンの連続合成を実証した。

謝辞：本研究成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の委託業務 (JPNP19004) の結果得られたものです。

2P－44

マイクロフロー合成法を用いたケトンカルボニルα位に対する可視光ペルフルオロアルキル化反応

お茶女大院理
○ 菅野日菜，柘植亮子，矢島知子

Visible Light-Induced Perfluoroalkylation of Ketone Carbonyl α-position Using the Microflow Method

Haruna Kanno*, Ryohko Tsuge, Tomoko Yajima

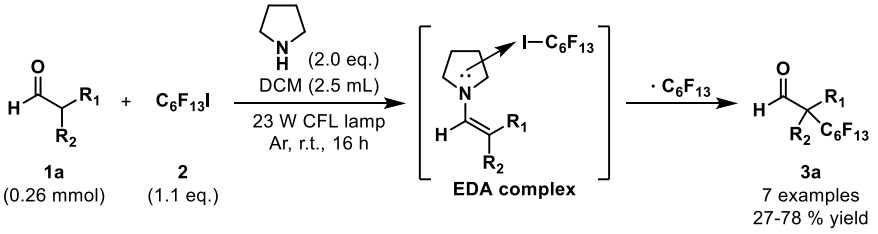
Department of Chemistry, Ochanomizu University
2-1-1, Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8610, Japan
yajima.tomoko@ocha.ac.jp

Fluorine-containing organic compounds play an essential role in the fields of pharmaceuticals, agrochemicals, and functional materials. Therefore, there is a high demand for the development of effective synthetic methods for fluorinated compounds.

In this study, we report the metal-free visible-light-induced perfluoroalkylation of the α-position of ketones using the microflow synthesis method. This reaction proceeds by the formation of electron-donor-accepter (EDA) complexes between *in situ* generated enamines and perfluoroalkyl iodide, and it only requires the addition of amines with low toxicity. This simple and eco-friendly protocol yields α-perfluoroalkylated ketones with good yields.

含フッ素有機化合物は、フッ素原子の性質に由来した、代謝安定性や撥水・撥油性といった特性を有することから、医・農薬品や機能性材料として必要不可欠な化合物である。従って、その新規化合物の合成および有用な合成法の開発は重要であり、現在盛んに研究が行われている。その一例として、ケトンを基質として用いた、カルボニルα位に対するペルフルオロアルキル化反応が報告されているが、事前にケトンをシリルエノールエーテルへと変換する必要やラジカル発生のために環境負荷の高い遷移金属触媒を使用する必要があった[1]。

Scheme 1. α-Perfluoroalkylation of aldehyde. (Our previous work)



一方、当研究室は、アルデヒドとアミンによるエナミン形成を利用したアルデヒドのカルボニルα位に対する可視

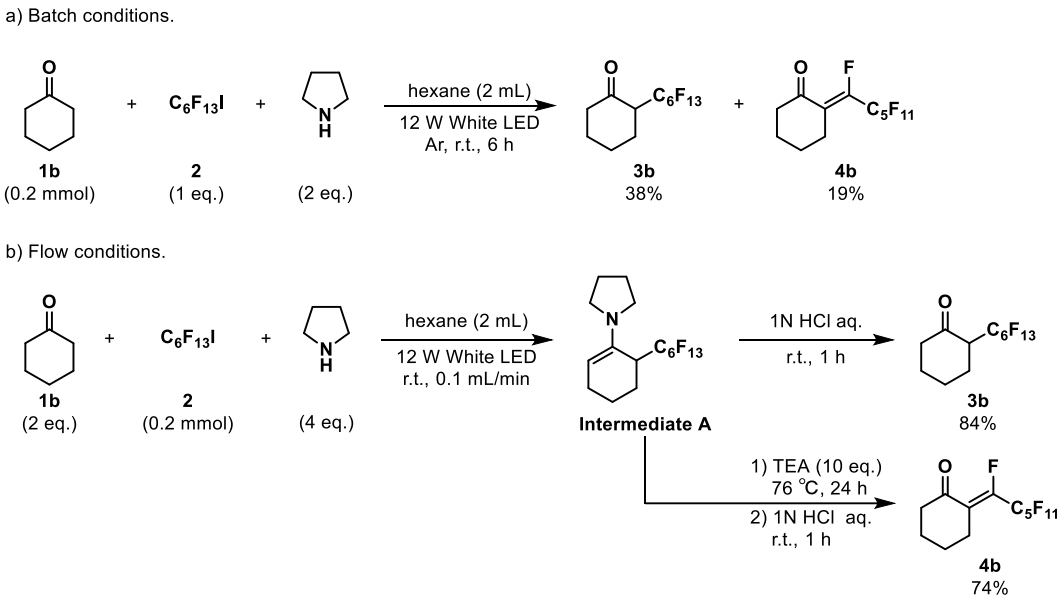
光ペルフルオロアルキル化反応を見出している (Scheme 1)[2)]。本反応では、まず系中で基質とアミンから生成したエナミン中間体がヨウ化ペルフルオロアルキルと電荷移動 (EDA) 錯体を形成する。続いて、可視光照射により一電子移動が起こり、生じたペルフルオロアルキルラジカルがエナミン中間体へ付加することで目的化合物を得る。このように、本反応は、毒性の高い試薬や過酷な反応条件を必要とせず、可視光照射下、毒性の低いアミンの添加のみで進行する、環境適応型の 1 ポット合成法である。

今回、上記反応をシクロヘキサノン (**1b**) に適用したところ、カルボニル α 位がペルフルオロアルキル化された目的化合物 **3b** を 38%に加え、HF が脱離した化合物であるフルオロオレフィン **4b** が 19%副生した (Scheme 2a)。そこで、副反応の抑制および収率の向上を目的として、合成手法を従来のバッチ法からマイクロフロー合成法に変更し、検討を行った。

ヨウ化ペルフルオロヘキシル (**2**, 0.2 mmol) に対し、シクロヘキサノン (**1b**) およびピロリジンを添加したヘキサン溶液 (2 mL) を流速 0.1 mL/min でマイクロフローリアクターへ送液し、12 W 白色 LED による光照射を行ったところ、光フロー反応後にエナミン型の反応中間体 A を得ることが明らかとなり、これに対し塩酸溶液での後処理を行うことで、ペルフルオロアルキル化された目的化合物 **3b** を良好な収率で得られることを見出した (Scheme 2b 上段)。次に、反応中間体 A に対しトリエチルアミン (TEA) を 10 当量添加し、76℃で 24 時間加熱後、1 規定塩酸での処理を行ったところ、フルオロオレフィン **4b** を 74%の単離収率で選択的に得た (Scheme 2b 下段)。

当日は、基質検討および、スケールアップ、後修飾反応を試みた結果についても述べる。

Scheme 2. Perfluoroalkylation of cyclohexanone via enamine.



参考文献

1) P. V. Pham, D. A. Nagib, and David W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6119 –6122.

2) H. Matsui, M. Murase, T. Yajima, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 7120-7123.

2P－45

オリゴ核酸製造における連続クロマトグラフィー（MCSGP）のケーススタディ

1 株式会社ワイエムシィ，2 甲南大学，3 国立医薬品食品衛生研究所，4 大阪大学
○毛利真裕子 1，瀧本清貴 1，武藤英吾 1，川上純司 2，井上貴雄 3，小比賀聡 4

Case study of continuous chromatography (MCSGP) on production for oligonucleotide

Mayuko Mouri 1*, Kiyotaka Takimoto 1, Eigo Muto 1, Junji Kawakami 2, Takao Inoue 3, Satoshi Obika 4
1 YMC CO., LTD. Ecotopia14, Miwa-cho, Miwa, Fukuchiyama City, Kyoto, 620-1445, Japan
2 Konan University, 7-1-20 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan
3 National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa, 210-9501, JAPAN
4 Osaka University, 1-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 Japan
mouri@ymc.co.jp

The case study for a manufacturing facility using MCSGP (Muti-column Counter-current Solvent Gradient Purification) was conducted based on the purification study for oligo-DNA having a similar chemical structure of nusinersen (5’-TCACTTTCATAATGCTGG-3’) where high purity and high yield were achieved. The equipment and facility resulting from the case study and the comparison with traditional facilities using single-column chromatography are presented.

核酸医薬品の製造では、合成工程で目的物質と物理化学的性質が類似した不純物が生じるため、これらの不純物を効率的に除去できる技術が必要である。一般的なシングルカラム精製では、純度と回収率はトレードオフの関係になるが、連続クロマトグラフィーMCSGP（Multi-column Counter-current Solvent Gradient Purification）では、不純物を含むフラクションをリサイクルして連続的に精製することで高純度、高回収率を達成できる。また、精製工程の高収率化により、合成工程のスケールダウンが可能となり、製造時間の短縮や材料コスト削減が期待できる。

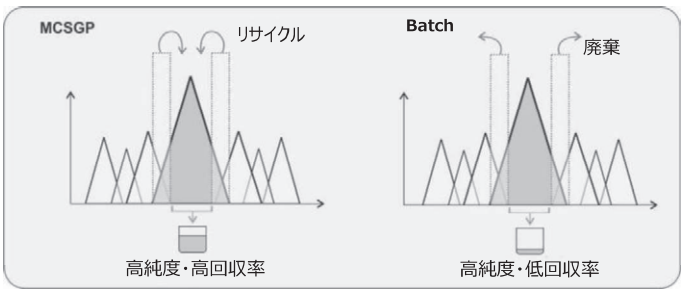


Figure.1　MCSGP 概要

ヌシネルセンと同様の化学構造を有するオリゴマー (5’-TCACTTTCATAATGCTGG-3’) の IEX モードでの精製に MCSGP を適用した例では、粗体純度に関わらず、高回収率で精製品が得られ、純度、回収率のトレードオフが解消された。本ポスターでは、当該適用例をもとに、生産設備のシミュレーションを実施し、従来のシングルカラム精製を用いた生産設備との優位性を比較した結果を報告する。

	Batch	MCSGP#1	MCSGP#2
Purity (%) Crude	75.6	75.6	70.2
Product	94.0	93.2	93.5
Yield (%)	66	86	83
Productivity (mg/hr)	33.5	52.4	52.0

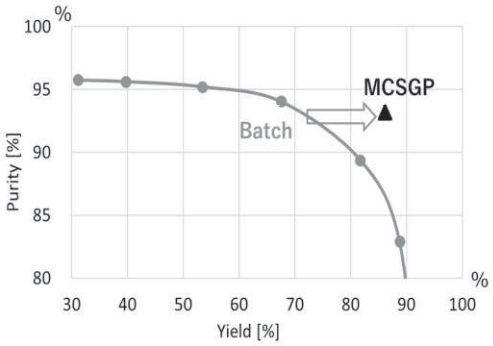


Figure 2. ヌシネルセンの MCSGP 適用例

本研究は AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発」プロジェクト（代表：小比賀聡）による支援の成果である。

2P- 46

ホスファゼン塩基触媒によるアルケンの分子内ヒドロアミド化反応

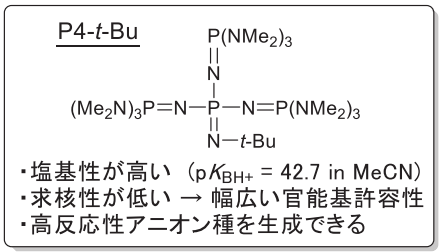
[1] 同志社女子大学薬学部，[2] 近畿大学薬学部
松岡純平 [2]，藤本有美桂 [1]，宮脇あかり [1]，○山本康友 [1]

Phosphazene Base-Catalyzed Intramolecular Hydroamidation of Alkenes with Amides

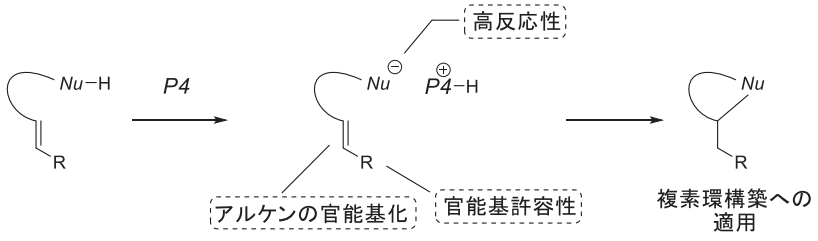
Junpei Matsuoka [2], Yumika Fujimoto [1], Akari Miyawaki [1], Yasutomo Yamamoto [1]*
[1]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Kodo, Kyotanabe, Kyoto, 610-0395, Japan; [2] School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka, Osaka, 577-8502, Japan
yayamamo@dwc.doshisha.ac.jp

A method for the synthesis of cyclic amides via phosphazene base-catalyzed intramolecular hydroamidation of amide al-kenes was developed. The reaction using a catalytic amount of P4-base had a good functional group tolerance and a broad substrate scope, and could also be used to synthesize lactam, cyclic urea, and oxazolidinone compounds. This catalytic system was expanded to a one-pot intramolecular hydroamidation and intermolecular hydroalkylation. Deuterium-labeling and radical trapping experiments provided mechanistic insights into the catalytic cycle of the hydroamidation reaction.

ホスファゼンはトリアミノイミノホスホランを基本ユニットとする有機強塩基であり、中でもイミノホスホランが4つ連結したP4-t-Buは有機金属にも匹敵する塩基性を示す [1]。また、ホスファゼン塩基は立体的にかさ高いため求核性が低く、幅広い官能基許容性を示す。加えて、ホスファゼン塩基による脱プロトン化で生成したアニオン種は高い求核性を示すことが報告されており、これは対カチオンであるホスファゼニウムが正電荷を広範囲に非局在化するためだと説明されている [2]。



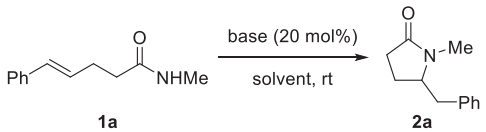
我々はホスファゼン塩基の特性に着目した複素環構築法に取り組んでいる。P4 塩基の脱プロトン化で生じた高反応性アニオン種は、特段活性化されていないアルケンに対しても求核付加を起こし、



種々のアルケンを官能基化できる。この際、ホスファゼンの特性により、高い官能基許容性を示すことも期待できる。この作業仮説に基づき、アミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応によるイソインドリン合成法を報告した[3]。

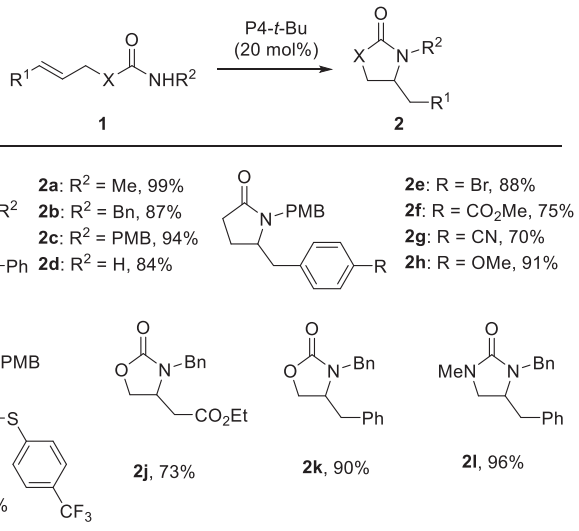
今回我々は、求核剤としては反応性に劣るアミド基を求核剤として用い、アルケンの分子内ヒドロアミド化によるラクタム骨格構築に取り組んだ。はじめに、*N*-メチルアミド **1a** の分子内アルケンへの付加反応について、種々の塩基触媒を検討した。THF 中 P4-*t*-Bu を用いたところ室温で期待通り反応が進行し、環化体 **2a** が定量的に得られた (entries 1, 2)。DBU, TBD, P2-Et といった有機塩基や K_2CO_3, *n*-BuLi では反応は全く進行せず、原料 **1a** が回収された (entries 3-7)。KHMDS, *t*-BuOK では反応は進行するものの収率は低かった （entries 8,9)。触媒に P4-*t*-Bu を用いて反応溶媒を検討したところ、アセトニトリル、トルエン、DMF では高収率で環化体 **2a** が得られたが、ジクロロメタンではほとんど反応が進行しなかった（entries 11-14)。以上より、entry 1 を最適条件に設定した。

次に、基質一般性を検討した。窒素上の置換基 R^2 がメチル、ベンジル、PMB のいずれの場合でも環化体 **2a**-**2c** が収率良く得られた。また、一級アミドも適用可能であり、環化体 **2d** が 84%収率で得られた。アルケン側の置換基 R^1 としては、ベンゼン環上にハロゲン、エステル、シアノ基を有する場合でも、これらの官能基を損なうことなく環化体 **2e**-**2g** が得られた。ビニルスルフィドや不飽和エステルに対しても環化反応は進行し、対応する **2i**, **2j** が高収率で得られた。また、オキサゾリジノン **2k** や環状ウレア **2l** 合成にも適用可能であった[4]。



1a **2a**

entry	base	solvent	time	yield
1	P4-*t*-Bu	THF	20 min	99%
2	P4-*t*-Bu (10 mol%)	THF	2 h	99%
3	DBU	THF	1 h	no reaction
4	TBD	THF	1 h	no reaction
5	P2-Et	THF	1 h	no reaction
6	K_2CO_3	THF	1 h	no reaction
7	*n*-BuLi	THF	1 h	no reaction
8	KHMDS	THF	1 h	27%
9	*t*-BuOK	THF	1 h	trace
10	none	THF	1 h	no reaction
11	P4-*t*-Bu	MeCN	1 h	99%
12	P4-*t*-Bu	Toluene	20 min	97%
13	P4-*t*-Bu	DMF	20 min	95%
14	P4-*t*-Bu	CH_2Cl_2	1 h	<5%



参考文献

1) (a) Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1167. (b) Saame, J.; Rodima, T.; Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Kaljurand, I.; Haljasorg, T.; Koppel, I. A.; Leito, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7349. 2) (a) Luo, C.; Bandar, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3547. (b) Luo, C.; Alegre-Requena, J. V.; Sujansky, S. J.; Pajk, S. P.; Gallegos, L. C.; Paton, R. S.; Bandar, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 9586. 3) Matsuoka, J.; Terashita, M.; Miyawaki, A.; Tomioka, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *89*, 153599. 4) Matsuoka, J.; Fujimoto, Y.; Miyawaki, A.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9447.

2P－47

化学品製造プロセスのコストと CO_2 排出量から考える反応溶媒の選択

産業技術総合研究所 化学プロセス研究部門
○山木雄大, Nguyen Thuy, 原伸生, 谷口智, 片岡祥

Reaction Solvent Selection based on Cost and CO_2 Emissions in Chemical Process

Takehiro Yamaki *, Nguyen Thuy, Nobuo Hara, Satoshi Taniguchi, Sho Kataoka
Research Institute for Chemical Process Technology, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
Central 5, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
takehiro-yamaki@aist.go.jp

Solvents are used in large quantities in the chemical production as reactants, reaction solvents, and separation agent. This implies that the solvent has a significant impact on the performance in chemical production. If a large amount of solvent is discharged after the use of chemical production, it makes a negative impact on both environmental economic aspects. In this study, we evaluated the costs and CO_2 emissions for each reaction solvent based on the conceptual process design including synthetic and waste solvent treatment to select the optimal reaction solvents.

機能性化学品製造において、溶媒は反応物、反応溶媒、分離溶媒など様々な用途で大量に用いられている。そのため、溶媒は化学品製造のプロセス性能に強く影響を及ぼすことになる。多くの場合、反応性能に着目した溶媒選定の検討がなされており、反応性能の最大化が図られている。しかしながら、反応で使用した溶媒の処理まで範囲を広げて考えると、処理の負荷が大きい溶媒が使われている場合、化学品製造プロセス全体での環境性や経済性の観点で最適とは限らない。目的物の分離や使用した溶媒の処理に関するプロセス検討は反応開発が完了した後に行われることが多く、プロセスの最適化等により効率化は図れるものの、それにも限度がある。つまり、反応開発における溶媒選択の段階で、プロセス全体のコストや CO_2 排出量を考慮することができれば、化学品製造プロセスの効率化を図れる可能性がある（図 1)。

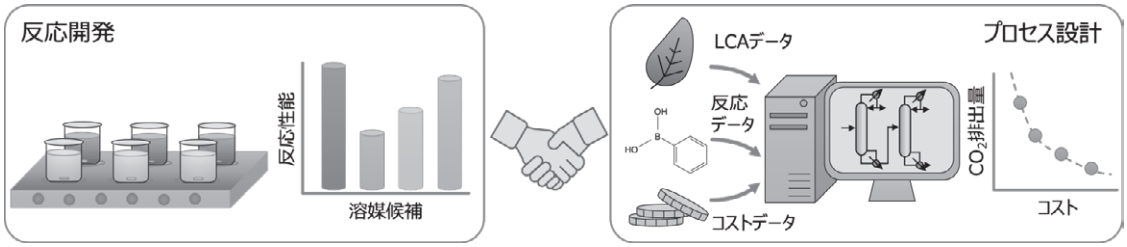
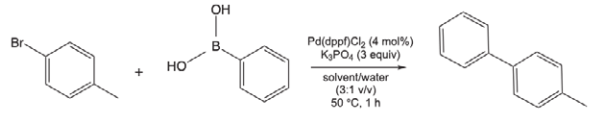


図 1　化学品製造プロセスのコストと CO_2 排出量を考慮した溶媒選択

溶媒選択の方法として、たとえば、ライフサイクルアセスメント（LCA）に基づく溶媒選択のフレームワーク [1]を利用することで、環境性に優れた溶媒を選択することは可能である。しかしながら、複数の溶媒を混合して利用する場合には、溶媒の組み合わせごとに熱力学的物性が変わるため、それぞれに適したプロセス設計とその評価が必要となる。本研究では、反応溶媒ごとにプロセスの概念設計を行い、設計したプロセスのコストと CO_2 排出量を評価し比較することで、反応溶媒の選択が化学品製造のコストや CO_2 排出量に及ぼす影響について検討した。

鈴木-宮浦カップリング反応を対象に、反応溶媒が化学品製造のコストと CO_2 排出量に及ぼす影響を評価した。実験方法と反応性能の情報は、Sherwood の文献から引用した [2]。このなかで、反応溶媒として N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)、Toluene、Methyl ethyl ketone (MEK)、Isopropyl alcohol (IPA)、Ethyl acetate (EtAc)の 5 種類について検討した。さらに、目的物を抽出するために Diethyl ether (DEE)が、夾雑物等を洗浄するために水が用いられた。実験方法に基づき合成プロセスの設計を行い、さらに、使用した溶媒を処理するために蒸留プロセスも設計した。回収する反応溶媒の純度は試薬と同等とし、回収率は 90% 以上とした。プロセスシミュレータを用いて評価モデルを作成し、コストと CO_2 排出量を評価した。

コストと CO_2 排出量の評価結果を図 2 に示す。今回の計算範囲内では、反応溶媒として Toluene を用いた場合に、コストと CO_2 排出量の両方が最小となった。一方で、反応溶媒として NMP を用いた場合、コストと CO_2 排出量の両方が最大となった。反応性能は Toluene (0.94)と NMP (0.85)を用いた場合でどちらも高いが、NMP の評価結果と比較すると、Toluene を用いることでコストは 65%、CO_2 排出量は 58% も少なくなった。Toluene を用いた場合、Toluene と DEE は蒸留プロセスで比較的容易に高い回収率でリサイクルできた。これに対して、NMP を用いた場合、蒸留プロセスでの NMP の分離の負荷が大きく、また DEE の回収率が低くなり、メイクアップ用の抽出溶媒の購入コストが高くなった。これらの結果は、反応開発の段階の溶媒選択においてプロセス全体のコストや CO_2 排出量を考慮することで、効率的な化学品製造プロセスの開発に寄与できることを示唆している。



Reaction solvent	Conversion[2)]
N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)	0.85
Toluene	0.94
Methyl ethyl ketone (MEK)	0.92
Isopropyl alcohol (IPA)	0.81
Ethyl acetate (EtAc)	0.76

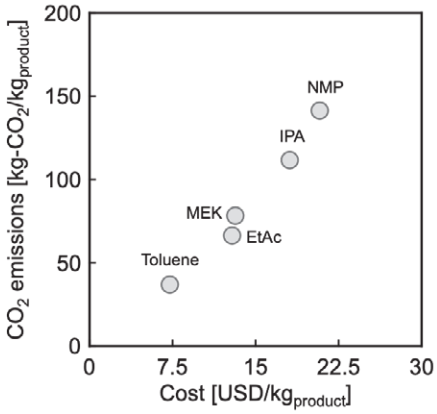


図 2　反応溶媒を変えた場合の化学品製造プロセスのコストと CO_2 排出量の評価結果

参考文献

1) C. Cappello, *et al*., *Green Chem*., 2007, **9**, 927–934.

2) J. Sherwood, *Beilstein J. Org. Chem*., 2020, **16**, 1001–1005.

Kinetic Estimation and Optimization of Pharmaceutical Reactions

Subash Balakrishna[(1)]*, Yasukazu Ogino[(2)]
[(1)]Optience, 1999 S. Bascom Ave #510, Campbell, CA 95008, USA.
subash@optience.com
[(2)]Neuland Laboratories K.K., 2F Maruishi bldg Annex,
1-10-1 Kaji-cho,Chiyoda-ku, Tokyo 101-0044, Japan
yogino@neulandlabs.com

We describe our method for solving kinetic estimation and reactor optimization problems with a software toolkit (REX) that we have developed. This software contains both the knowledge management and project execution components. A reaction library stores the reactions and the associated kinetics. For project execution, the reaction engineer starts with the hypothesis of the reaction mechanism and the available experimental data to develop the most likely kinetic model. Once the kinetic model is developed, simulation and optimization studies can be performed to find the maximum reaction performance. A pharmaceutical synthesis example is used to illustrate our method.

The first step after the chemist conceptualizes a new reaction route is experimentation. In the process of reducing byproducts and improving reaction performance, the questions that arise are:

- What is the most probable reaction mechanism and kinetics?
- How should the next experiments be designed?
- What is the best performance that can be achieved for this reaction route?

The objective of our work is to develop a systematic approach to answer the questions above by developing the REX software to facilitate the journey from kinetic model discovery to optimization. A schematic of the REX software is shown below.

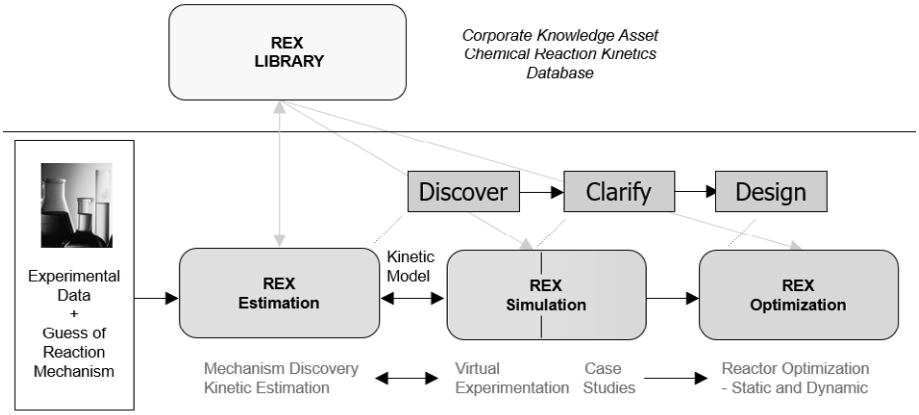


Figure 1: Workflow in the REX Software

We illustrate the approach with a pharmaceutical ingredient synthesis example. This is a low temperature condensation reaction between compounds HK2 and AX leading to the main product PHK2AX. However, several undesired by-products are observed. The observed yield from experiments is around 56% and we would like to maximize this yield. To do this, we first need to understand the kinetics of all the reactions. With the kinetic estimation feature in REX, we can quickly establish the kinetic model and then use this model to see what techniques can be used to maximize the yield. The schematic of the reaction network with estimated Activation energies is shown below.

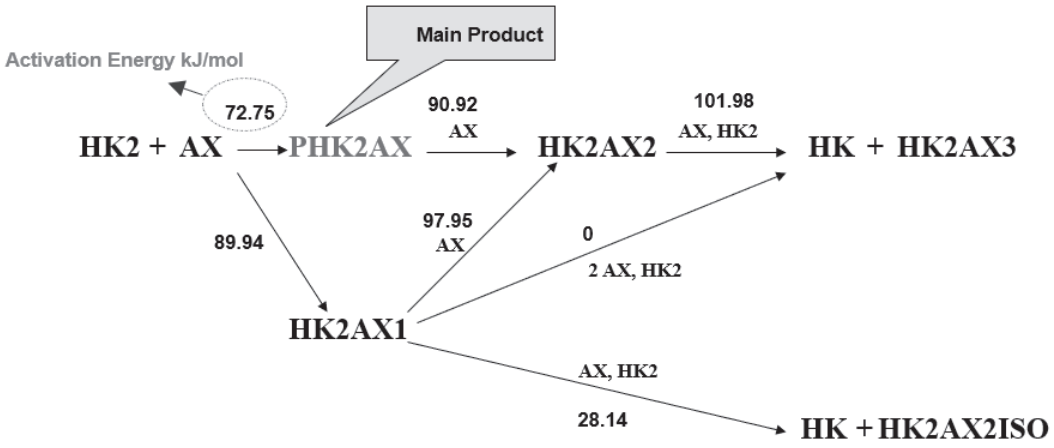


Figure 2: Reaction Network with Estimated Activation Energies

Given these kinetics, we can now use the optimization feature in REX to maximize PHK2AX Yield. From the REX optimization, we can achieve a yield as high as 67.5% by using a dynamic temperature profile as shown below.

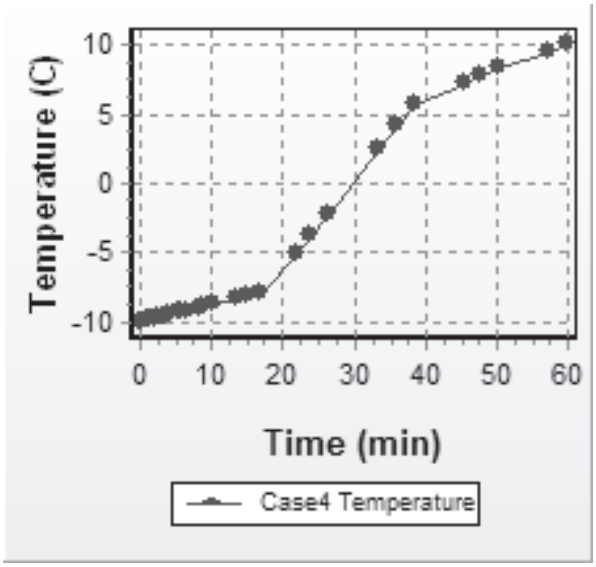


Figure 3: Optimum Temperature Profile

A quick review of the Activation Energy values in Figure 2 shows the reasons for the optimum temperature profile. The first byproduct HK2AX1 is from a high activation energy reaction(89.94 kJ/mol) compared to PHK2AX. So when HK2 and AX concentration is high, the temperature is kept low to reduce this byproduct. As HK2 and AX concentrations reduce, we can start increasing the temperature to increase both conversion and yield without excessive loss to HK2AX1.

Besides yield optimization, the REX software can also be used to devise strategies to reduce byproduct formation as well as generalized profit maximization. REX essentially serves as a thinking partner in the journey from kinetic estimation to reactor optimization.

Synthesis and optimization of Voxelotor and its co-crystal

Uday Kumar Neelam*, Vekariya Nagaji Ambabhai, Mahender Rao Siripragada
R&D Centre, Neuland Laboratories (P) Ltd., Survey No: 488G & 489A, Veerabhadraswamy Temple Road, Bonthapally Village, Gummadidala Mandal, Sangareddy District, Telangana 502313, India.
udaykumarn@neulandlabs.com.

Voxelotor (VOX) is a BCS (Biopharmaceutical classification system) Class II drug (poor solubility and high permeability) and is issued for the treatment of sickle cell disease.[1&2] Efforts toward synthesis and process optimization of Voxelotor Co-crystal[3] by employing quality by design (QbD) methodologies and comparative studies of co-crystal with its free base and HCl salt are described. Voxelotor synthesis was accomplished using 2,6-dihydroxybenzoic acid as key starting material. The Voxelotor free base (VOX), Voxelotor-HCl salt (VOX-HCl) and succinic acid (VOX-SC) cocrystals were crystallized and their crystal structures were determined by the Single Crystal X-ray diffraction technique (SCXRD).

The process was optimized, and a telescopic strategy was executed for the two steps in a total six-step sequence. Optimization of the acetonide reaction followed by MOM protection of phenolic hydroxy group, aldehyde formation, coupling of chloro derivative, deprotection of MOM group, and succinic acid co-crystal formation was performed to develop a robust process. These steps were found to be critical; therefore, critical process parameters (CPPs) were identified by employing design of experiment (DoE) methodology. In addition, control strategies for dealing with impurities are described.

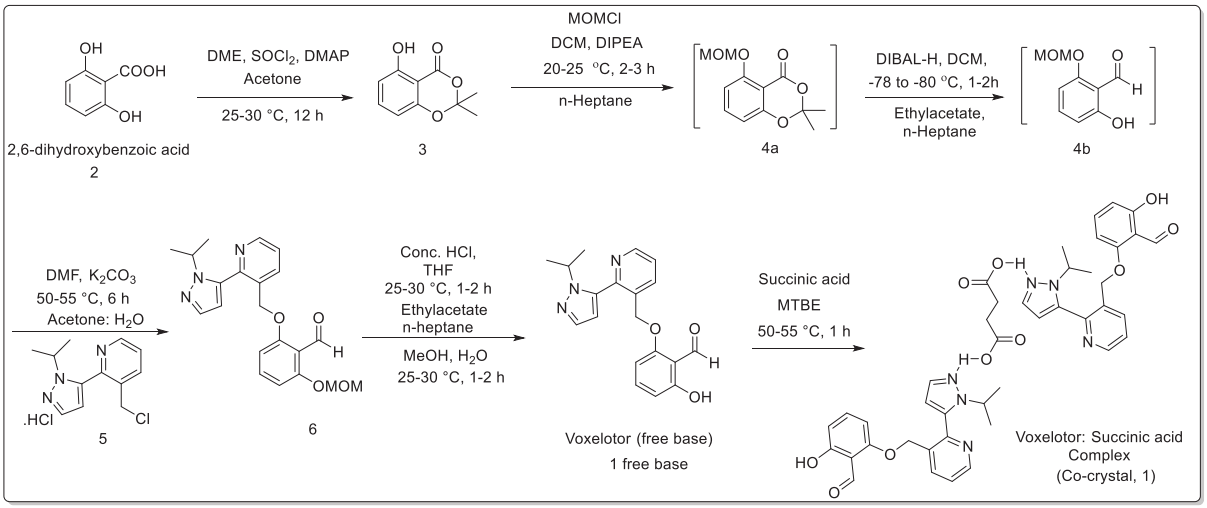


Figure 1. synthetic scheme of Voxelotor.

Along with crystal structures the solid-state characterization techniques such as Nuclear magnetic resonance (NMR) and Fourier transform Infra-red spectroscopy (FT-IR) were carried out. Thermal analysis of VOX-SC cocrystal resulted in melting points intermediate to that of API and coformer, while VOX-HCl salt yielded a higher melting point than the parent VOX. Both VOX-HCl and VOX-SC cocrystal showed better solubility compared to VOX free base. The stress analysis revealed that in VOX-SC cocrystal, no physical transformations of solid-phase was observed. Enhancement in solubility and stability was observed for VOX-SC cocrystal in comparison to the free base.

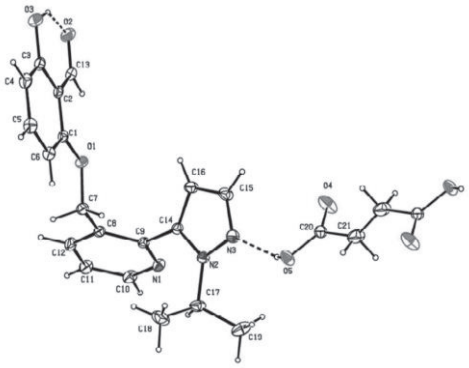


Figure 2. ORTEP Diagram - Single Crystal X-Ray diffraction data confirm as co-crystal of Voxelotor & succinic acid.

The process optimized using QbD approach to ensure the control of potential process impurities, potential genotoxic and carcinogenic impurities along with establishment of CPPs of each stage. This process proceeds through a novel intermediate which eliminates a column chromatography for achieving desired API purity.

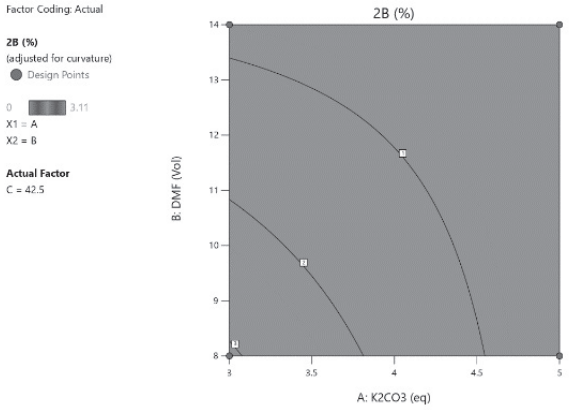


Figure 3. Contour plot – Role of equivalent of base & solvent volume on starting material (Stage-4b).

References:

1. https://www.fda.gov/news- events/press- announcements/fda-approves-novel-treatment-target-abnormality-sickle-cell-disease. “FDA approves novel treatment to target abnormality in sickle cell disease.” November 25, **2019**.
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda _ docs/nda/2019/213137Orig1s0 0 0TOC.cfm. “Drug Approval Package: OXBRYTA.”Application Number: 213137, Approval Date: November 25, **2019**.
3. Journal of Molecular Structure, **2023**, *1271*, 134024.

2P- 50

耐溶剤型多糖系キラルカラムを用いた有効キラル配位子の迅速スクリーニング手法の開発

(株)ダイセル ライフサイエンス研究開発センター[1]、徳島大学　大学院理工学研究科[2]
○元田秀樹[1]，政岡翔[2]，小笠原正道[2]，大西敦[1]

Development of a rapid screening method for effective chiral ligands using immobilized chiral columns based on polysaccharide derivatives

Hideki Motoda[*1], Kakeru Masaoka[2], Masamichi Ogasawara[2], Atsushi Ohnishi[1]
1-1, Shinkocho, Myoko Niigata, 944-8550, Japan
Life Sciences R&D Center, Life Sciences SBU, Daicel Corporation[1]
Graduate School of Science and Technology, Tokushima Univ.[2]
2-1, Minamijosanjima-cho, Tokushima, 770-8506, Japan
at_ohnishi@jp.daicel.com

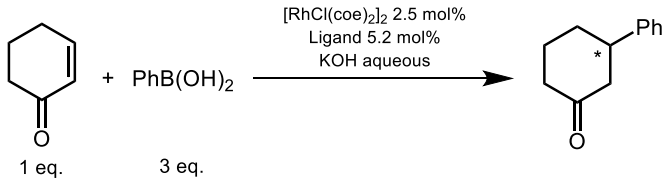
In the development of metal-catalyzed asymmetric reactions, proper choices of effective chiral ligands are key issues. Since many trial-and-error experiments are required to achieve high enantioselectivity in the asymmetric reactions, analytical methods to determine the enantioselectivity rapidly are vital. In this presentation, we have performed the ligand screening operations without cumbersome and time-consuming reaction work-up and product purification thanks to the excellent robustness of the chiral HPLC columns with the immobilized polysaccharide-based receptors. Two metal-catalyzed asymmetric reactions were tested and the ligands showing >99% ee could be determined in a few days. Our screening procedures are introduced in detail.

一般に遷移金属触媒による不斉合成の開発において有効なキラル配位子構造を予測することは困難であることから、通常は目的の反応を実施し反応の進行と生成物の光学純度測定を行うことでキラル配位子の有効性を確認している。しかし光学純度測定までには複数の工程があり、効率的作業による迅速化が求められている。ラボ検討において、開発プロセスの効率化を考えた場合、反応仕込み、反応時短縮に対して大幅な簡略化は難しいと考えられるが、反応後のワークアップ、単離精製は、溶剤耐性を有したキラルカラムを適用することで大幅に簡略できる可能性がある。

今回、Rh 触媒による不斉 1,4-付加反応と Pd 触媒による不斉アリル化反応をモデル反応として、この二つの触媒的不斉合成反応系に対して、合計 10 種のキラルホスフィン配位子のスクリーニングを実施した。

光学純度評価は、現在、世の中で最も幅広い化合物のキラル認識を可能とする多糖誘導体をキラルセレクターとする耐溶剤型キラルカラムを使用した[1]。式 1 に 2 種の反応スキームを、図 1 は検討に用いたキラルホスフィン配位子の構造を示した。

式 1



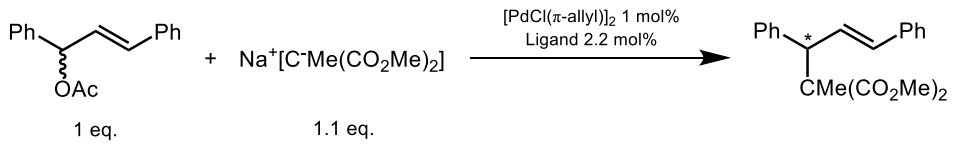
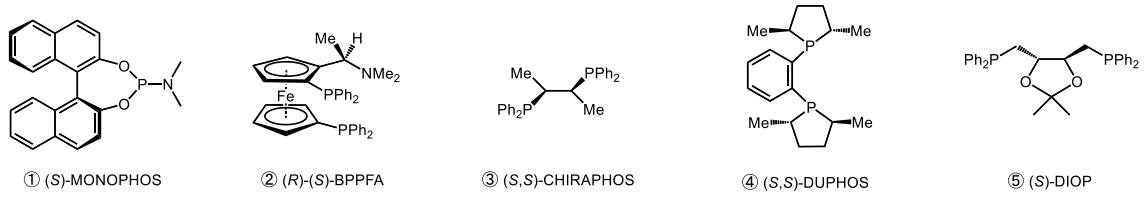


図 1



反応仕込み 20 時間後、空気下で反応溶液をヘキサンで希釈し、約 1 時間攪拌した。得られた懸濁液をメンブレンフィルターにより濾過し、この濾液を直接、耐溶剤型多糖系キラルカラムにインジェクション／分析することで、簡便に短時間の後処理工程のみで不斉反応生成物の光学純度が得られた。これらの結果から不斉触媒配位子の有効性を評価した。

1,4-付加反応では、①~⑧までの 8 種の不斉配位子のスクリーニング結果から、軸不斉ビアリール骨格を有した 2 種の配位子（⑦及び⑧）が効果的であることがわかった。一方、不斉π-アリル化反応では、①~⑩までの 10 種のキラル配位子 1 種のみ⑩が最も有効であることがわかり、さらに条件変更によって高い光学純度を達成できた。

またヘキサン希釈／濾過のみで未精製の反応溶液の直接インジェクションが、キラルカラムへ及ぼす影響についても調査を行った。ガードカートリッジによりカラム本体を保護した場合、150 回打ち込みの前後で性能にはほとんど影響がないことが確認できた。本発表では、配位子スクリーニングの手順と有効な配位子構造の選定までの一連の流れを、得られたスクリーニング結果（クロマトグラム）を交えながら紹介する。

2P-51

オクタン中でブレンステッド酸を用いた触媒的オキサゾール誘導体の合成

東邦大学薬学部
○中山　拓、藤木　沙也佳、吉川　晶子、東屋　功、氷川　英正

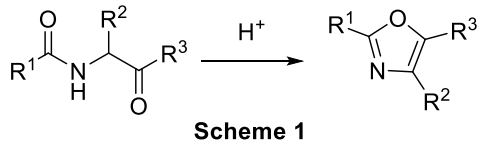
Synthesis of oxazole derivatives catalyzed by Brønsted acids in octane

Taku Nakayama*, Sayaka Fujiki, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya, Hidemasa Hikawa
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan.

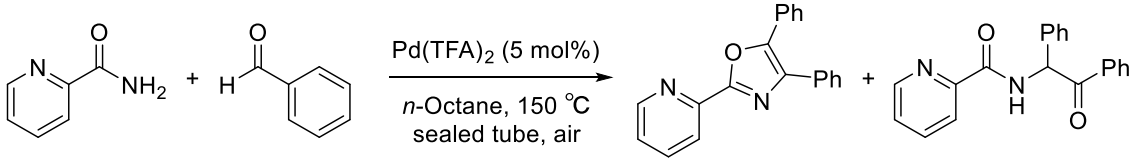
We report here a trifluoroacetic acid-catalyzed condensation reaction of picolinamide with two aromatic aldehydes to form triaryloxazoles in octane. This reaction proceeded by a different reaction mechanism from the Robinson-Gabriel synthesis to give the desired oxazoles. In addition, the acid used was successfully reduced to a catalytic amount, and the use of a non-polar solvent with a high boiling point made the reaction relatively safer than with conventional methods.

【背景】

オキサゾール骨格は環内に酸素と窒素を 1 つずつ含む 5 員環の芳香族複素環であり、医薬品、抗菌ペプチドなどの生理活性物質や、有機 LED のような機能性材料など幅広い分野で用いられる化合物に見られる構造である。一般的なオキサゾール骨格の構築方法としては、α-アシルアミノケトンから酸触媒により反応が進行する Robinson-Gabriel 合成 (**Scheme 1**) やα-ハロケトンとアミドから反応が進行する Bredereck 合成など、これまでに多くの手法が報告されてきた。しかし、報告例の多くが基質を合成する必要があり、直接利用できる基質からの one-pot 反応によるオキサゾール骨格の構築例は少ない。当研究室ではこれまでに、無極性溶媒中で 0 価 Pd を触媒とする benzyl alcohol を用いた高極性化合物の修飾反応についての報告を行っている。[1] 今回、無極性溶媒中において、触媒量のブレンステッド酸を用いることにより、直接利用可能なアミドやアルデヒドを基質として、簡便にオキサゾール骨格を構築できることを見出した (**Scheme 2**)。



Scheme 1



1 **2a** **3a** **4a**

Scheme 2

【結果・考察】

はじめに、picolinamide（**1**） (1 mmol)と benzaldehyde（**2a**）(2.2 mmol)を基質として、反応の条件検討を行った。
反応溶媒の検討を行った結果、プロトン性及び非プロトン性の極性溶媒やハロゲン系の溶媒を用いた場合、反応が全く進行しなかったのに対して、無極性溶媒である *n*-octane や *o*-xylene を溶媒として用いた場合は反応が進行した (**Table 1**)。触媒について検討を行った結果、2 価 Pd 触媒である $Pd(TFA)_2$ を触媒として用いた場合、最も高い収率で目的物（**3a**）を与えた (**Table 2**)。一方、trifluoroacetic acid (TFA) を触媒量用いた場合にも同様に反応が進行したことから、本反応はブレンステッド酸触媒によっても進行することが示唆された。

Table 1

solvent	**3a** (%)[a]
n-Octane	62
o-Xylene	50
DMF	0
Pentan-1-ol	0
$(CHCl_2)_2$	0

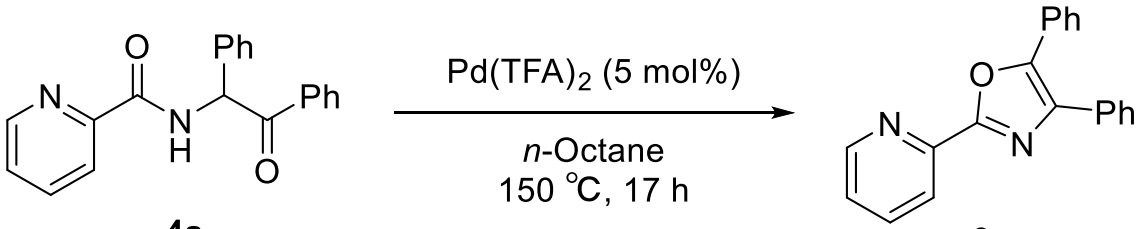
[a] NMR yield

次に、picolinamide（**1**）(1 mmol)と様々な置換基を持つ benzaldehyde 類 (5 mmol) に対し、*n*-octane 中、$Pd(TFA)_2$ (5 mol%) を用いた反応条件において基質一般性を検討したところ、本反応は **2a** の他、ベンゼン環上の *o*, *m*, *p* 位にハロゲンや種々の電子求引基、電子供与基が置換した基質に対して目的のオキサゾール誘導体を与えた。一方、塩基性置換基であるジメチルアミノ基を持つ 4-dimethylaminobenzaldehyde を基質に用いた場合、反応は進行しなかった。

Table 2

catalyst	**3a** (%)[a]
$Pd(TFA)_2$	62
$Pd(OAc)_2$	2
TFA	54
AcOH	0
TfOH	22

[a] NMR yield



4a
Reactant in the Robinson-Gabriel synthesis

Scheme 3

3a
not obtained
(Recover of **4a**, 93%)

続いて、副生成物 **4a** を出発物として反応を行った (**Scheme 3**)。**4a** は古典的なオキサゾール骨格の構築法の 1 つである Robinson-Gabriel 合成の基質となる構造を持つため、本法においても反応中間体である可能性が考えられたが、反応は進行しなかった。このことから、本法の反応機構は古典的な反応機構とは異なるものであることが示唆された。

【References】

1) Nakayama, T.; Hikawa, H.; Kikkawa, S.; Azumaya, I. Water-promoted dehydrative coupling of 2-aminopyridines in heptane via a borrowing hydrogen strategy. *RSC Adv*. **2021**, *11*, 23144.
2) Meng, H.; Zi, Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Metal-free one-pot domino reaction: chemoselective synthesis of polyarylated oxazoles. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 3819.

2P-52

酵素反応によるL-ペニシラミン製造プロセス開発

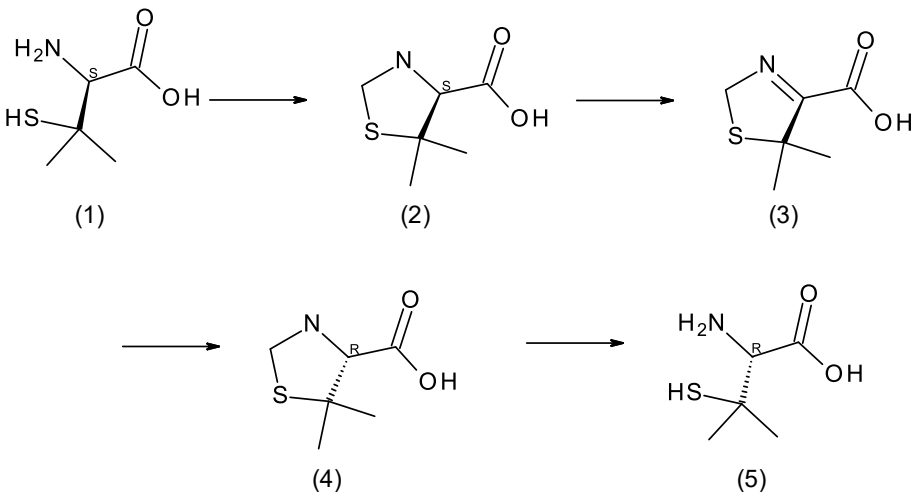
（株）カネカ　Pharma & Supplemental Nutrition SV Pharma 部研究グループ
○岩本裕一, 岩崎晃

Development of enzymatic process for L-penicillamine

Yuichi Iwamoto*, Akira Iwasaki
Pharma & Supplemental Nutrition SV, Pharma Dept., KANEKA & Co., Ltd.
2-3-18, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka, 530-8288, Japan
Yuichi.Iwamoto@kaneka.co.jp

We have developed a process for the synthesis of L-penicillamine by enzymatic stereo inversion from D-penicillamine. In this process, D-penicillamine is converted to D-thiazolidine derivative by formaldehyde. And D-thiazolidine derivatives are converted to L-thiazolidine by a combination of enzymatic oxidation and enzymatic L-selective ketimine reduction using engineered D-amino acid oxidase. L-penicillamine is then obtained after a ring-opening reaction. By this process, L-penicillamine (100% e.e.) was obtained from D-penicillamine in a total yield of 70%.

L-ペニシラミンはペプチド医薬又は低分子医薬における重要なビルディングブロックである。しかし、一般的にはＤL-ペニシラミンからの光学分割によって製造されており、高コスト・低収率な製造方法となっている。この課題を解決するため、酵素反応プロセスを含む以下のようなD-ペニシラミンを原料とした立体反転合成法を開発した。



Scheme 1

本法ではD-ペニシラミン（１）を出発原料とし、ホルムアルデヒドによってチアゾリジン体（２）とし、これを改変したD-アミノ酸酸化酵素（*Xenopus laevis*）により酸化物（３）を得た後、ケチミンレダクターゼによって立体選択的に還元し（４）を得る。その後、塩基によって開環することでL-ペニシラミン（５）を得る。本プロセスによりモル収率約７０％でＤ－ペニシラミンからＬ－ペニシラミン（100%e. e.）を得ることが出来ており、従来の光学分割法と比べ高効率なL-ペニシラミン製造プロセスの確立に成功した。

また、今回使用したD-アミノ酸酸化酵素は、自然界に存在する天然型酵素のままでは化合物（３）に対する活性が不十分であり効率的な反応ではなかった。そのため半合理的指向性進化法による酵素改変により酵素の高活性化を試みた。まず、基質結合に関係しているアミノ酸部位を基質―酵素のドッキングモデルの作成によって特定し、次にそれぞれのアミノ酸部位につき１カ所ずつ部位特異的にランダム変異体の作成を行い、これらの中から最も活性が高かった１カ所変異体を見出した。これを鋳型として更に変異を重ねることを合計３回行った。その結果、１カ所変異で天然型酵素の２５倍、２か所変異で６４倍、３か所変異で１４２倍の活性を持つ変異型酵素を発現する大腸菌培養液を取得でき、この培養液を用いた反応により効率的に化合物（３）を得ることができた（Fig. 2）。

Fig.1

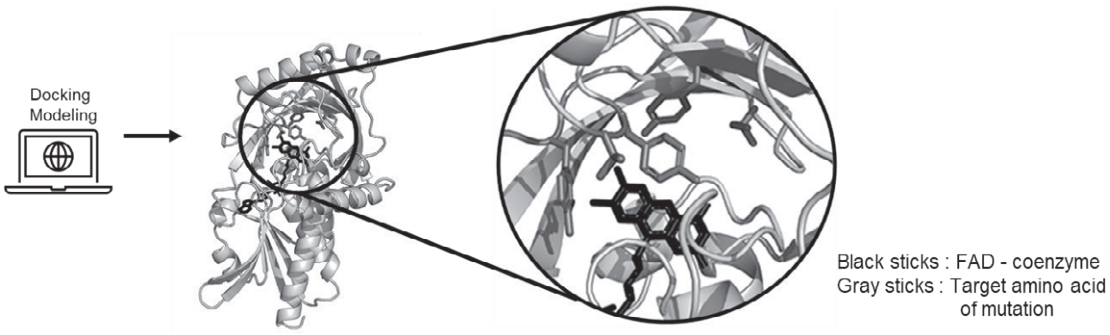
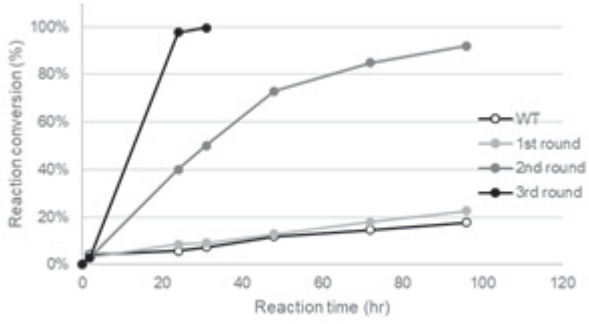


Table 1

Round	Mutation point	Relative activity
Wild type	-	1
1st round	Y242F	25
2nd round	Y242F+I230V	64
3rd round	Y242F+I230V+V223P	142

Fig.2



続いて上記で得られた化合物（３）をケチミンレダクターゼによって立体選択的に還元することにより、ほぼ定量的に化合物（４）を得ることに成功した。更にアニリン存在下、塩酸酸性条件で加熱することで開環しＬ－ペニシラミン（５）を得た。最終的にＤ－ペニシラミン（１）よりＬ-ペニシラミン（５）がモル収率約７０％（100%e. e.）で得ることが出来た。

2P- 53

ラニチジン塩酸塩の結晶形の構造解析

国立医薬品食品衛生研究所 [1]，日本電子株式会社 [2]，株式会社リガク [3]
○横尾英知 [1]，田中誠司 [1]，山本栄一 [1]，辻厳一郎 [1]，青山佳敬 [2]，魚返祐太朗 [2]，松本崇 [3]，
内山奈穂子 [1]，出水庸介 [1]

Structural Analysis of Crystal Forms of Ranitidine Hydrochloride

Hidetomo Yokoo*[1], Seiji Tanaka[1], Eiichi Yamamoto[1], Genichiro Tsuji[1], Yoshitaka Aoyama[2], Yutaro Ogaeri[2], Takashi Matsumoto[3], Nahoko Uchiyama[1], and Yosuke Demizu[1],
[1]National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa, 210-9501, Japan, [2] JEOL Ltd. 3-1-2 Musashino, Akishima-shi, Tokyo-to 196-8558, Japan, [3] Rigaku Corporation, 3-9-12 Matsubaracho, Akishima-shi, Tokyo 196-8666, Japan
yokoo@nihs.go.jp

Understanding the characteristics of crystal polymorphism of active pharmaceutical ingredients with high sensitivity is important for quality of drug products. However, there are few methods for measuring intra- and intermolecular correlations in crystals other than X-ray crystallography, and it can be difficult to obtain suitable single crystals for X-ray crystallography. Recently, solid-state NMR and Microcrystal electron diffraction (MicroED) have become recognized as methods for structural analysis at the molecular level. In this study, those methods were conducted using ranitidine hydrochloride, which is known to exist in two crystal forms (Form 1 and Form 2), as a model drug. ^{1}H–^{14}N D-HMQC analysis revealed the intermolecular interactions of ranitidine hydrochloride and MicroED did the complete chemical structure in each Form.

医薬品原薬の結晶多形を高感度に解析できる手法を開発することは、医薬品の品質確保だけでなく、特性評価法の開発や医薬品の網羅的解析のために重要である。医薬品候補化合物の原薬の品質管理においては、結晶形の恒常性を担保する必要がある。固体の溶解性や安定性等の物理化学的特性に加え、結晶多形、塩形成、溶媒和物などの固体特性を比較して、医薬品候補化合物の固体状態が選択される。また、こうした特性に関する情報を基に医薬品候補化合物が薬剤となる可能性を評価できるため、結晶多形の高感度解析法は医薬品開発に有用となる。

化合物の結晶中の立体構造、分子内・分子間相互作用や配置を測定する手法として主に X 線結晶構造解析が用いられているものの、高解像度の解析には高質の単結晶を得ることが必要とされる。特に、測定可能な結晶の形状やサイズに制限が存在する。一方で、簡便に結晶中の分子配置や分子間相互作用を測定、推測する方法として、近年、固体 NMR や微結晶電子回折法（MicroED）が着目されている。こうした手法は、結晶の物理特性に左右されにくい利点を有する。本研究では、ラニチジン塩酸塩（Rani）の 2 つの結晶形 Form 1 と Form 2 に着目し、Rani をモデル薬剤とした固体

NMR （600 MHz、試料管:内径 1 mm、MAS:70 kHz）および MicroED による結晶多形の解析を行った。

Rani の Form 1 及び Form 2 の粉末を作製し、粉末 X 線回析測定により Form の確認を行い、それぞれ分析用試料とした。まず、Rani の Form1, 2 について固体 ^{1}H-^{14}N D-HMQC 測定を行い、Rani の結晶中における空間的に近い ^{1}H と ^{14}N の相関を観測した。その結果、Form 1 におけるニトロ基の窒素原子（N5）とフラン部位の水素原子（H3'）の相関を見出した。報告されている Form 1 の X 線結晶構造解析結果と比較したところ [1]、観測された N5 と H3'の原子間距離は、分子内よりも分子間において近く、観測された N5-H3'の相関は分子間の相関であることが明らかとなった。Form 2 においては、N5-H3'の相関は観測されなかったことから、Rani の Form 1 と Form 2 では結晶内の分子パッキング状態が異なる可能性が考えられた。本結果より、^{1}H-^{14}N D-HMQC 測定は、Rani 等の医薬品における結晶多形の評価や結晶中の分子間相互作用の特性評価に有用となることが示唆された [2]。しかし、固体 NMR からは網羅的に原子の配置を測定することはできない。そこで、迅速かつ結晶中の原子配置を測定できる MicroED に着目した。

MicroED は電子回折法の一種であり、非常に小さな結晶サンプルを使用して構造解析を行うことができる。そのため、MicroED は結晶化の困難さやサンプル量の不足などによる制約を受けずに、粉末試料から直接、分子レベルの構造情報を得ることができる。また、純度が要求されないため、混合物の構造解析にも利用でき、粉末中の異なる化合物の構造を決定できる。本研究では、Rani の Form 1 および Form 2 からなる粉末を MicroED により測定した。その結果、Form 1 からは cis 体、Form 2 からニトロ基の向きが異なる cis、trans 体の存在が明らかとし、粉末状 Rani のそれぞれの結晶形に含まれる原子の配置を決定することに成功した。MicroED は、従来の X 線結晶構造解析法に比べて数時間で構造を解析できる迅速さや、これまで X 線結晶構造解析では測定が難しい、結晶化が困難な原薬や粉末状の医薬品に対しても構造解析できる利点を有する。さらに、固体 NMR と比べて結晶中の原子配置を決定できる MicroED は、新たな構造決定法として期待される。

1) A. Hempel, N. Camerman, D. Mastropaolo, A. Camerman, *Acta Crystallogr C*, **2000**, *56*, 1048–1049.
2) H. Yokoo, S. Tanaka, E. Yamamoto, G. Tsuji, Y. Demizu, N. Uchiyama, *Chem. Pharm. Bull*, **2023**, *71*, 58–63.

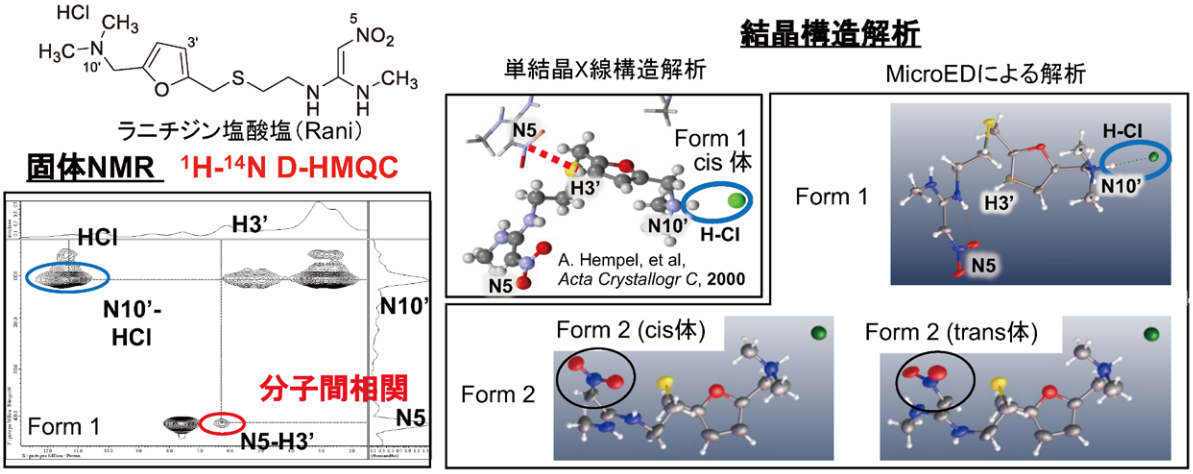


図. ラニチジン塩酸塩の ^{1}H-^{14}N D-HMQC および MicroED による構造解析

著　者　索　引

著者索引　（○は演者を示す）

【あ】

	相原　秀典	2P-26
	青木　昭二	2P-29
	青木　智之	1P-21
	青木　祐子	2P-23
	青山　浩	2P-11
	青山　佳敬	2P-53
	赤井　周司	1P-03
	赤井　周司	1P-53
	赤井　周司	2P-11
	秋山　隆彦	1P-27
	秋山　隆彦	1P-28
○	浅子　壮美	1P-25
	浅野　祥生	2P-36
	飛鳥居　里穂	1P-24
	東　和樹	1P-35
	東屋　功	1P-18
	東屋　功	2P-51
	足立　恭平	2P-08
	足立　浩明	1P-15
	足立　浩明	1P-42
	足立　莉奈	2P-11
	阿部　仁	2P-16
○	阿部　康則	I-2
	安部　佑香	1P-36
	綾部　真嗣	2P-13
	新木　悠介	1P-48
	荒木　怜子	2P-19

【い】

	飯尾　慶	1P-33
○	井川　創太	1P-42
	井川　貴詞	1P-36
	井川　貴詞	2P-03
	井川　貴詞	2P-06
	井川　貴詞	2P-09
	石川　学哉	1P-21
	石坂　孝之	2P-43
	石谷　暖郎	1P-09
○	石田　萌華	2P-11
	石附　京子	2P-01
	石野　陽介	1P-21
	石原　聖奈	1P-25
	磯　健太郎	2P-35
	五十住　一輝	1P-52
○	磯田　恭佑	2P-26
○	磯村　峰孝	1P-11
	磯村　峰孝	2P-35
○	板橋　佑和	2P-14
○	市塚　知宏	2P-43
○	市原　脩太	2P-06
	伊藤　翔太朗	1P-13
	伊藤　翼	1P-08
○	稲葉　有治	2P-40
	井上　貴雄	2P-45
	井上　朋子	2P-19
○	井上　宗宣	2P-32
	猪熊　翼	2P-30
	今井　啓介	1P-53
	今仲　庸介	2P-38
	イリエシュ　ラウレアン	1P-25
	岩崎　晃	2P-52
	岩﨑　皓斗	1P-15
	岩澤　太陽	1P-12
○	岩永　なつみ	2P-08
○	岩本　裕一	2P-52

【う】

	植田　浩史	1P-35
	上野　晋司	2P-38
	氏家　識史	1P-47
○	臼谷　弘次	I-8
	内倉　達裕	1P-27
	内倉　達裕	1P-28
○	内山　奈穂子	2P-01
	内山　奈穂子	2P-53
	内海　典之	1P-08
	梅澤　美帆	1P-24
○	梅野　圭太郎	1P-26

【え】

	江木　正浩	2P-40
	江島　佑紀	1P-35

【お】

	大石　徹	1P-26
○	大井　貴史	I-1
○	大作　宇宙	1P-28
	大嶋　孝志	1P-46
	太田　泰雅	1P-10
	太田　岳	1P-08
	大田　雪姫	2P-15
○	大槻　秀幸	2P-15
	大西　敦	2P-50
	大西　健太	2P-04
	大野　綾	1P-40
○	大橋　功	2P-35
	大東　篤	1P-10
○	大東　篤	特別企画 2
	大平　慎一郎	2P-27
	大藤　克也	2P-01
○	大宮　寛久	I-7
	大村　拓実	2P-26
	岡井　光信	2P-34
	魚返祐　太朗	2P-53
	小笠原　正道	2P-50
	岡　直輝	2P-03
○	岡野　翼	1P-47
○	岡本　和也	I-4
○	岡本　麻衣	2P-33
	小川　潤一	2P-08
	小川　智宏	2P-20
	小川　智宏	2P-21
○	小川　智宏	2P-34
	小川　龍治	1P-21
	荻野　康和	2P-48
	奥田　祐己	1P-23
○	小倉　和樹	1P-52
	小竹　佑磨	2P-08
	小田　裕司	1P-22
	越智　俊輔	1P-06
	越智　俊輔	2P-20
	尾野村　治	1P-14
	小畑　洸琉	1P-37

	小比賀　聡	2P-45
○	表　光太郎	1P-32
	小山　珠希	1P-53

【か】

○	加賀　敦志	1P-49
	香川　巧	1P-15
	香川　巧	1P-42
	柏木　美緒	2P-27
○	梶原　健寛	2P-42
○	片岡　駿介	1P-46
	片岡　祥	1P-29
	片岡　祥	1P-30
	片岡　祥	2P-47
○	片桐　琴音	1P-14
	片山　彰人	1P-08
	片山　武昭	1P-08
	勝川　幹基	2P-31
○	加藤　秀利	1P-21
○	加藤　大和	2P-37
	金丸　国夫	1P-22
○	鹿又　喬平	1P-03
	鹿又　喬平	2P-11
	鏑木　洋介	2P-35
	樫木　啓人	1P-08
	栢野　明生	1P-11
○	栢野　明生	特別企画 4
	川上　純司	2P-45
	川田　拓馬	1P-08
	河内　秀夫	2P-33
	川村　昂市	2P-28
	菅野　淳一	2P-29
○	菅野　日菜	2P-44

【き】

	菊嶌　孝太郎	2P-17
○	岸　勇佑	2P-20
○	岸　勇佑	2P-21
	北嶋　淳人	1P-02
	北　将樹	1P-48
	北　康行	2P-17
	吉川　晶子	1P-18
	吉川　晶子	2P-51
	木村　友星	2P-24
○	木村　芳一	1P-02
	記村　璃咲	1P-23
	吉良　和信	2P-35
	桐原　正之	1P-02
	金　澤昇	1P-03

【く】

	釘宮　啓	1P-06
	櫛部　千絵	1P-17
	國谷　亮介	1P-51
	國谷　亮介	2P-08
	國谷　亮介	2P-20
	窪田　有克	1P-44
	久保　大輔	2P-08
○	熊谷　和夫	2P-31
	倉澤　弘江	2P-40
	栗原　庸次	1P-19
	栗山　正巳	1P-14
	黒田　貴一	2P-31
	黒田　典一	1P-06
	黒田　典孝	1P-22
○	桑田　頌子	2P-38
	桑野　葵咲	1P-24

【こ】

	小出　達夫	2P-01
	河内　真一郎	2P-19
	岩永　宏平	2P-36
	甲村　長利	1P-20
	髙村　義徳	1P-44
	後藤　敏仁	2P-28
	後藤　泰行	2P-32
○	小西　一豪	2P-23
	小橋　空明	1P-25
○	小林　修	2P-19
	小林　和樹	2P-11
○	小林　貴範	1P-20
	小林　貴範	1P-36
	小林　貴範	2P-06
	小林　貴範	2P-09
	小林　修	1P-09
	小林　正治	1P-16
	小林　嵩史	1P-25
	小林　俊文	1P-45
	小林　祐輔	2P-07
	古場　百合恵	1P-34
	小松　功典	2P-01
	小松　誠	2P-29
	小森　純	1P-16
○	是永　敏伸	1P-37
	近藤　健	1P-13

【さ】

○	齋藤　紘久	特別企画 3
	齋藤　祐介	1P-01
	坂井　健男	2P-12
	坂田　健	1P-23
	坂田　健	1P-24
	阪本　圭織	2P-07
	坂元　穂高	1P-16
	櫻井　大斗	1P-10
○	櫻田　直也	1P-36
	佐々木　健雄	2P-35
	佐々　裕隆	2P-05
	佐治木　弘尚	1P-36
	佐治木　弘尚	2P-03
	佐治木　弘尚	2P-06
	佐治木　弘尚	2P-09
	佐治木　弘尚	2P-11
	佐藤　公雄	1P-35
○	佐藤　千花子	2P-39
	佐藤　勇気	2P-35
	佐戸　辰典	1P-33
○	佐橋　潤哉	2P-03
○	澤間　善成	1P-53

【し】

	塩入　孝之	2P-37
	潮崎　正一	2P-08
	茂内　佳奈	2P-28
	篠崎　妙子	2P-01
	柴田　哲男	1P-15

	柴田　哲男	1P-42
	柴田　桜子	2P-39
	渋谷　勇斗	2P-04
○	嶋田　修之	1P-12
	清水　貴士	2P-22
	社本　泰樹	2P-08
	饒　非	2P-27
	白水　健太郎	2P-19

【す】

	陶　究	1P-29
	陶　究	1P-30
○	須貝　威	1P-45
○	菅野　正幸	2P-30
	須賀　真悠子	1P-22
○	須賀　友規	1P-51
○	杉原　匡祐	2P-16
	杉本　直樹	2P-01
	須田　悠介	1P-27
	砂塚　敏明	1P-43
	住井　裕司	1P-42
○	角居　雄太	1P-10
	角居　雄太	2P-22

【せ】

	関口　光明	1P-06
	関　健仁	2P-13
	千成　恒	1P-43

【そ】

	其木　茂則	2P-23

【た】

	髙井　和彦	1P-25
○	髙須賀　智子	2P-28
	高橋　那央也	1P-12
○	高橋　秀依	1P-22
	高橋　牧子	1P-18
	高谷　光	1P-40
	瀧澤　伊織	1P-35
	瀧本　清貴	2P-45
	竹歳　絢子	1P-19
	竹歳　絢子	2P-24
○	竹林　良浩	1P-29
○	竹林　良浩	1P-30
○	田島　孝祐	1P-44
	立元　智子	2P-19
	田中　亜希	2P-16
	田中　誠司	2P-53
	田中　貴将	1P-44
	田中　洋明	2P-31
	田中　雅巳	2P-31
○	谷池　裕次	1P-34
	谷口　智	2P-47

【ち】

○	千葉　一裕	I-10
○	張　振中	1P-40
	趙　正宇	1P-42

【つ】

	柘植　亮子	2P-44
	辻　厳一郎	2P-53
	辻　駿介	1P-34
	椿　紗穂里	1P-24
	釣谷　孝之	1P-05

【て】

	勅使川原　樹弥	1P-26
	出水　庸介	2P-53
	照沼　敬洋	1P-32

【と】

	土井　隆行	1P-35
	堂下　和也	2P-36
	徳永　仁	1P-53
	徳山　英利	1P-35
○	徳山　英利	I-6
	斗沢　紅美	1P-22
	土肥　寿文	2P-05
	土肥　寿文	2P-17
	鳥生　眞吾	2P-25

【な】

	仲里　巧	2P-13
○	中務　真結	1P-50
○	長野　秀嗣	1P-04
	中野　公裕	2P-10
	中野　李菜	1P-39
	長濱　正樹	1P-34
○	中原　大生	1P-43
	中　宏行	1P-11
○	中村　光	2P-27
	中村　佳代	1P-22
	中村　修一	1P-52
	中村　慎司	2P-19
○	中村　正治	I-3
○	中村　嘉孝	I-9
	中山　拓	1P-18
○	中山　拓	2P-51
	永吉　絢子	1P-24
○	成田　千裕	1P-27

【に】

	新倉　直子	2P-19
	西岡　千晃	1P-23
	西川　俊夫	1P-48
	西山　章	2P-10
	丹羽　孝介	1P-36
○	庭山　聡美	1P-38

【ぬ】

	沼里　征樹	1P-19

【ね】

	根本　圭崇	1P-51
	根本　圭崇	2P-20

【の】

	野口　吉彦	1P-43
	野倉　吉彦	1P-48

【は】

	橋本　理一	1P-45
	畠山　啓介	2P-13
○	波田　航平	1P-48
	波多野　学	1P-23
○	服部　倫弘	1P-07
○	服部　雅史	1P-15
	花崎　知則	2P-05
	バナジー　ソンスブラ	1P-25
	花田　祥吾	1P-10
	花田　祥吾	2P-22
	花屋　賢悟	1P-45

○	濱谷　将太郎	2P-05
○	浜田　翔平	2P-07
○	浜田　久義	1P-41
	林　雄二郎	1P-32
○	原川　裕章	2P-29
	原　伸生	2P-47
	原　祐樹	1P-54
○	原　祐樹	2P-41
	阪　一穂	1P-53

【ひ】

	東林　修平	1P-45
○	氷川　英正	1P-18
	氷川　英正	2P-51
	樋口　貴史	1P-06
	百村　舞	2P-10
	平井　憲次	2P-19
	平島　繭	2P-05
	平田　佳也	1P-25
	平田　翼	1P-24
	平野　英司	2P-24
	廣兼　司	1P-39
	廣瀬　友靖	1P-43

【ふ】

	馮　飛	1P-20
○	福井　伸明	1P-05
○	福井　伸明	1P-06
	福島　咲季	1P-22
○	福田　尚美	2P-18
○	藤井　明子	2P-09
	藤木　沙也佳	2P-51
○	藤澤　吉文	2P-02
	藤田　充	1P-51
	藤峰　慶徳	2P-01
	藤本　有美桂	2P-46
○	藤原　克昭	1P-09
	渕上　従道	2P-32
	舟橋　誠	2P-10
○	文本　裕登	2P-12
	古田　巧	2P-07

【ほ】

	星原　遥花	1P-24
	細江　潤子	2P-01
○	細谷　昌弘	1P-01
	堀内　洋輔	1P-01
	本田　桂子	1P-45

【ま】

	前川　智弘	2P-27
	前背戸　智晴	2P-20
	前背戸　智晴	2P-21
	前背戸　智晴	2P-34
	前林　春城	2P-32
	牧　利克	1P-05
	牧野　宏章	1P-22
	牧野　貴至	2P-43
	政岡　翔	2P-50
○	馬島　翔平	I-4
	増田　光一郎	1P-20
	間瀬　暢之	1P-10
○	間瀬　暢之	特別企画 1
	町田　康士	2P-33
	松浦　史義	2P-35
	松岡　純平	2P-27
	松岡　純平	2P-46
	松儀　真人	2P-37
	松田　陸	1P-22
○	松本　健司	1P-39
	松本　崇	2P-53
	松本　泰信	2P-35
	松山　秀人	2P-31
	間中　敦史	2P-31
	丸岡　啓二	1P-04
	丸山　洋一郎	2P-13

【み】

	美河　正人	1P-51
	水﨑　智照	2P-38
	水田　賢志	2P-19
	水野　花鈴	1P-03
	三村　彩華	1P-23
○	宮坂　充	1P-33
	宮崎　瑛梨	2P-07
○	宮崎　優	1P-13
	宮脇　あかり	2P-46
○	三輪　勝彦	1P-17

【む】

	武藤　英吾	2P-45
	村瀬　辰史	2P-31
	村野　治男	1P-21
	村林　美香	2P-01
	村山　徹	2P-24
	文　志勲	1P-03

【も】

○	毛利　真裕子	2P-45
	元田　秀樹	2P-50
	本山　幸弘	2P-04
	本若　恭詩	2P-27
○	森下　敏治	2P-22
	森　聡一朗	1P-42
	森田　悠司	2P-31
	森　音菜	1P-02
	森元　貴之	1P-51
	森元　貴之	2P-08
	森本　浩之	1P-46
	森谷　咲月	1P-37
	森　裕二	2P-12
○	諸山　哲平	2P-25

【や】

○	矢島　隆明	1P-08
	矢島　知子	2P-39
	矢島　知子	2P-44
	安河内　宏昭	2P-10
	安田　俊尚	1P-08
	保野　陽子	1P-26
○	矢野　玄馬	2P-10
	八幡　健三	2P-35
	藪下　絢矢	1P-08
○	山縣　拓也	2P-36
○	山木　雄大	2P-47
	山口　寛史	1P-26
○	山口　佳隆	1P-19
	山口　佳隆	2P-24

○	山口　凌	1P-16
	山崎　孝	2P-28
○	山下　敦史	1P-54
	山下　義明	2P-08
	山田　健一	1P-39
	山田　健一	2P-30
○	山田　健	1P-23
	山田　健	1P-24
	山田　強	1P-36
	山田　強	2P-03
	山田　強	2P-06
	山田　強	2P-09
	山田　強	2P-11
○	山田　雅俊	1P-35
	山田　陽一	1P-40
	山野　光久	1P-35
	山野　光久	1P-49
	山原　翔	1P-02
	山本　栄一	2P-53
	山本　耕介	1P-14
	山本　尚	1P-07
	山本　博国	1P-10
	山本　郁哉	1P-16
○	山本　康友	2P-46
	山本　康仁	1P-33
	山本　裕希子	2P-11

【よ】

○	横尾　英知	2P-53
	横田　尚之	1P-33
	横山　貴士	1P-36
	吉川　武司	1P-24
	吉田　昌裕	1P-39
	吉野　悟	2P-14
	吉村　昌寿	2P-38

【わ】

○	脇岡　正幸	2P-13
○	渡邊　洋介	I-5

【英文】

○	Bae Taeho	2P-17
	Cong Shuxin	1P-50
	Cong Shuxin	2P-42
	Daisuke Yamashita	1P-31
	Elghareeb E. Elboray	2P-07
	Elghareeb E. Elboray	2P-17
	Fabio Visentin	2P-02
	Galushko Sergey	2P-23
	Graham Matt	1P-50
	Graham Matt	2P-42
	H.D.P. Wathsala	1P-31
	Hiroaki Sasai	1P-31
	Jan Breitenfeld	2P-18
	Jianjun Shi	1P-38
	Louis Adriaenssens	1P-16
	Mahender Rao Siripragada	2P-49
	Martin J. Lear	1P-16
	Masaru Kondo	1P-31
	Mohamed S.H. Salem	1P-31
	Nguyen Thuy	2P-47
	Patrick Y. S. Lam	2P-11
	Qi Ziyu	1P-45
	Rabinowitz Charlie	1P-50
	Rabinowitz Charlie	2P-42
	Ralph Rolly Gonzales	2P-31
○	Shinobu Takizawa	1P-31
	Steve Cropper	1P-41
○	Subash Balakrishna	2P-48
	Takashi Washio	1P-31
	Takeshi Miyazaki	1P-31
○	Uday Kumar Neelam	2P-49
	Vekariya Nagaji Ambabhai	2P-49
	Wittkamp Brian	2P-42
	Xiaoxue Lin	1P-38
	Yoji Ohno	1P-31

企 業 展 示 会

展示時間：8 月 3 日　10：00 ～ 17：00
8 月 4 日　10：00 ～ 17：00

企業展示会出展社一覧

【ア行】
㈱アイビック・リサーチ
アークサーダジャパン㈱
i ケミカルラボ㈱
旭化学工業㈱
旭化成㈱
㈱朝日ラボ交易
旭化成ファインケム㈱
味の素ヘルシーサプライ㈱
アジレント・テクノロジー㈱
アセンサス・スペシャリティーズ
アドビオン・インターチム・
サイエンティフィック㈱
Apeiron Synthesis S.A.
Almac Group
稲畑産業㈱
イハラニッケイ化学工業㈱
岩崎電気㈱
㈱ WuXi AppTec Japan
㈱浮間化学研究所
エア・ブラウン㈱
ATTO ㈱
㈱エーピーアイコーポレーション
エヌ・イー　ケムキャット㈱
㈱荏原製作所
【カ行】
㈱化学工業日報社
㈲化学品イー・データ開発
㈱片山製薬所
川研ファインケミカル㈱
関東化学㈱
キシダ化学㈱
㈱キャタラー
協和ファーマケミカル㈱
クミアイ化学工業㈱
㈱クラレ
㈱ ChromaJean
㈱ケー・エヌ・エフ・ジャパン
広栄化学㈱
神戸天然物化学㈱
金剛化学㈱
【サ行】
公益財団法人相模中央化学研究所
讃岐化学工業㈱
三協化成㈱
㈱三宝化学研究所
サンヨーファイン㈱
ジーエルサイエンス㈱
CBC ㈱
シオノギファーマ㈱
シグマ アルドリッチ
ジャパン合同会社
十全化学㈱
昭光サイエンス㈱
信和化工㈱
㈱スクラム
スペラファーマ㈱
住商ファーマインターナショナル㈱
積水メディカル㈱
【タ行】
㈱ダイセル
大地化成㈱
㈱タクミナ
立山化成㈱
㈱ DFC
DKSH ジャパン㈱
テクノアルファ㈱
㈱東京インスツルメンツ
東京化成工業㈱
東京理化器械㈱
東洋紡エムシー㈱
【ナ行】
㈱ナード研究所
ナミキ商事㈱
日曹商事㈱
日宝化学㈱
日本軽金属㈱
日本ゼオン㈱
日本スウェージロック FST ㈱
日本ビュッヒ㈱
日本理化学工業㈱
ニューランド ラボラトリーズ㈱
ネオケミカル㈱
㈱野村事務所
㈱ノリタケカンパニーリミテド
【ハ行】
ハイカルジャパン
ハイケム㈱
㈱バキュームブランド
サイエンティフィック　ジャパン
㈱ピーアイ・ジャパン
PHT International Inc.
㈱ビートセンシング
bitBiome ㈱
Pharmira ㈱
富士純薬㈱
富士シリシア化学㈱
富士フイルム和光純薬㈱
㈱伏見製薬所
藤本化学製品㈱
ブルカージャパン㈱
ブロンコスト・ジャパン㈱
北興化学工業㈱
保土谷化学工業㈱
【マ行】
マナック㈱
三木産業㈱
メトラー・トレド㈱
【ヤ行・ラ行・ワ行】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
UBE ㈱
EuroAPI Japan
ランクセス㈱
㈱リアクト
㈱ワイエムシィ

次回のお知らせ

日本プロセス化学会
2023 ウインターシンポジウム（東京）

日　時：2023 年 12 月 8 日(金)
会　場：タワーホール船堀
世話人：田中　　健（東京工業大学）
　　中村　嘉孝（第一三共）

日本プロセス化学会
2024 サマーシンポジウム（長崎）

日　時：2024 年 7 月 4 日(木)～5 日(金)
会　場：長崎ブリックホール＆長崎新聞文化ホール
世話人：尾野村　治（長崎大学）
　　稲越　直人（MICIN）

日本プロセス化学会 2023 サマーシンポジウム（東京）

世話人

砂塚　敏明

北里大学 大村智記念研究所

村瀬　徳晃

大正製薬株式会社

発行日　2023 年 7 月 19 日

■広告掲載企業

メトラー・トレド株式会社	表２広告
神戸天然物化学株式会社	後付広告１
北興化学工業株式会社	後付広告２
ハイカルジャパン	後付広告３
東京化成工業株式会社	後付広告４
株式会社ビートセンシング	表３広告
高砂香料工業株式会社	表４広告

プロセス開発の知識と経験を基に

研究開発段階から工業化・生産段階まで幅広く対応します

KNC Laboratories Co., Ltd.

事業紹介

■機能材料分野

・電子分野での機能性有機材料（液晶・半導体・レジスト等）の合成・各種化成品の合成

■医薬品分野

・原薬・医薬中間体・治験用原薬の生産
・代謝物・対照薬・ペプチド・核酸・糖の合成
・ドラッグデザイン・リード創出・最適化研究

■バイオ分野

・遺伝子組み換え体（微生物）による有用物質生産
・微生物を利用したバイオコンバージョン
・代謝産物や天然物からの有効成分の抽出・分離精製

製造設備

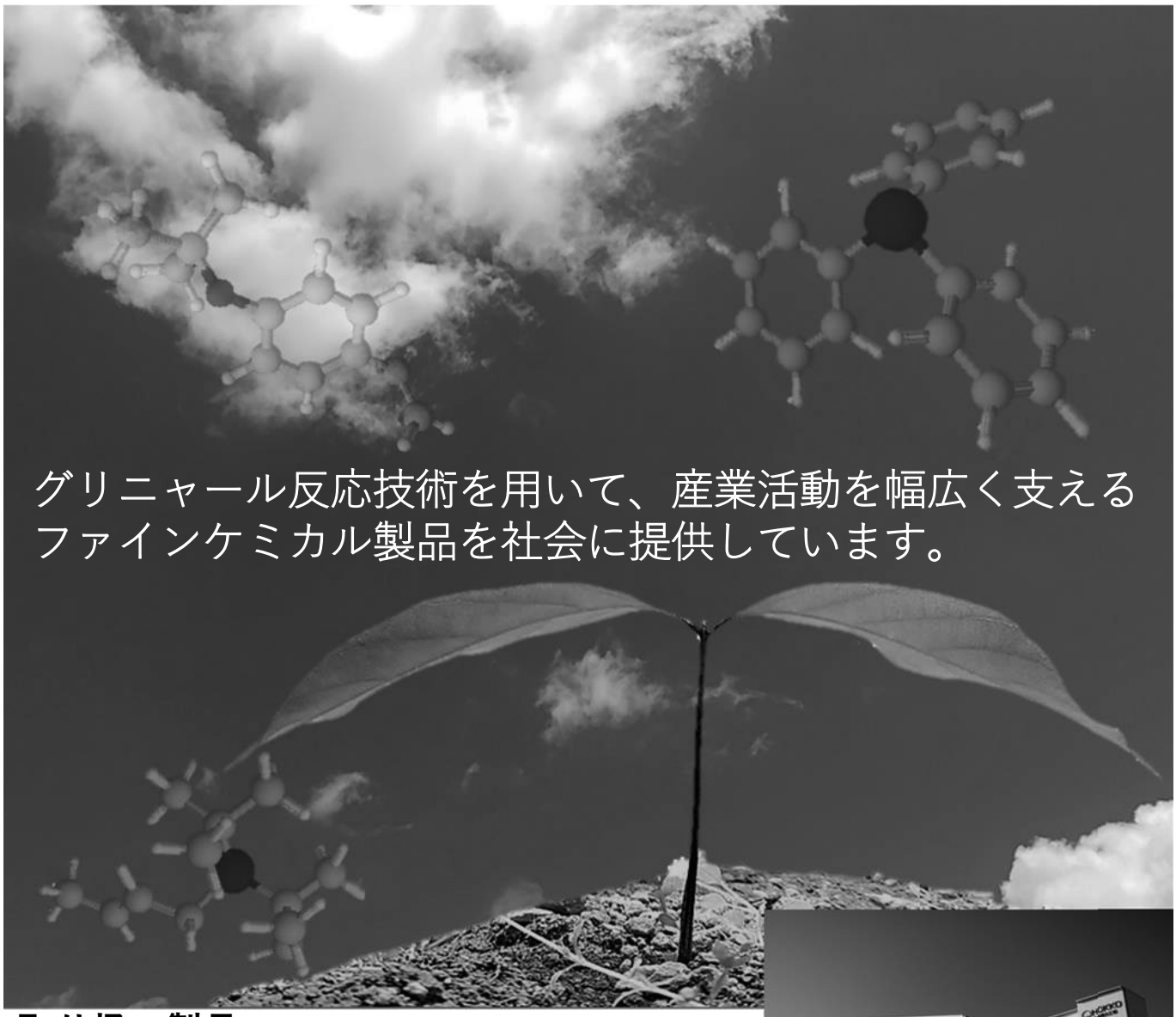
反応釜（～ 6,000L、-20 ～ 120℃、GL・SUS）
加圧反応釜（～ 0.9MPa、～ 1,000L、SUS）
超低温反応釜（-70℃～、～ 1,200L、GL・SUS）
培養釜（～ 5,000L）
粉砕機、薄膜蒸留装置、昇華精製装置、大型分取装置、各種分析装置

https://www.kncweb.co.jp/

神戸天然物化学株式会社

神戸営業所 650-0047 神戸市中央区港島南町 7-1-19 TEL.078-955-9898 / FAX.078-955-9899

東京営業所 101-0035 東京都千代田区神田紺屋町 6 大矢ビル 5F TEL.03-3251-1861 / FAX.03-3251-1862



グリニャール反応技術を用いて、産業活動を幅広く支える
ファインケミカル製品を社会に提供しています。

取り扱い製品

- 有機ホスフィン化合物
  （触媒配位子類/４級塩/エポキシ樹脂硬化促進剤）
- 機能性スチレンモノマー
- グリニャール試薬
- 有機ホウ素化合物
  （アリールボレート類/アリールボラン類/アリールボロン酸）
- 金属アルコキシド
- コアシェル型セリアナノ粒子

北興化学工業株式会社

〒103-8341
東京都日本橋本町一丁目５番４号
TEL：03-3279-5142
FAX：03-3279-3857
ホームページはこちらから⇒

ハイカルの受託提案が更に充実しました

数字でみる HIKAL

1 R&T センター	2850 従業員数
3 開発・上梓プラント	41 原体製品数
5 製造サイト	49 登録DMF
22 製造ブロック	1,200 重要中間体製造量(MT)
330 研究開発要員	6,500 原体製造量(MT)
90億円 本年度設備投資額	4,100 m^3 生産能力

ルート検索　プロセス開発　分析法開発　技術開発

プロセスエンジニアリング

スケールアップ

小スケール合成

プロセス研究室	15
分析研究室	4
プロセス intensification Lab	1
高圧ラボ	1
晶析ラボ	1
個体物性ラボ	1
ミニプラント（Scale up & Pilot）	1
PhD（including 18 Post-Doc）	26
Post Graduates	～300

・Contract Research
・Contract Manufacturing
・Intermediates & APIs

Experience the right chemistry at Hikal

HIKAL
E-mail: Toshiaki_hasihimoto@hikal.com
www.hikal.com

プロセス開発受託サービス

量産化に向けた最適なプロセスをご提案します

プロセスの最適化検討

多品種の試薬製造で培った様々な反応実績と経験を活かし、反応条件や操作性を検討。反応選択性向上や工程簡略化を実現します。

精製法のご提案

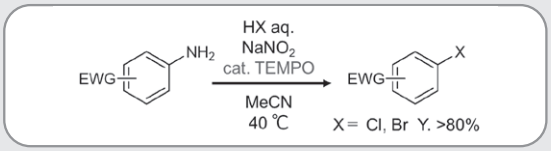
今の品質に満足されていますか? TCIは精製条件を再検討し、高品質化をご提案します。

安全性や再現性を考慮

プロセス開発で安全性を高める事はもちろん、その後の量産化においても最適な流れを考えます。

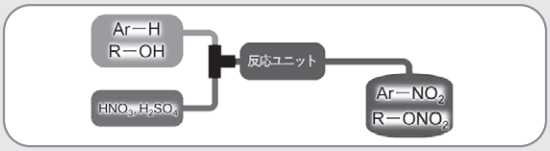
◆実績例◆

銅フリーなSandmeyer反応



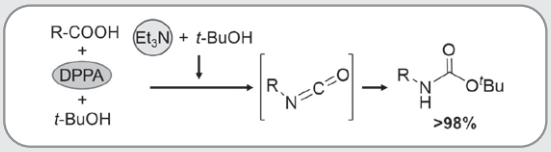
金属使用を回避し、後処理操作も改善。環境への配慮と工程簡略化によるコストダウンを両立。

ニトロ化反応のコントロール



フロー合成で反応を制御。暴走や爆発のリスクを軽減し、安全で効率の良い製法に改善。

Curtius転移における副精製物の抑制



DPPAを先に仕込み、塩基を滴下する手法に改良。副生成物を抑え、その後の精製を容易に。

各種精製による高純度化

難溶解性の場合は昇華精製、熱に不安定な化合物は薄膜蒸留を用いるなど、臨機応変に対応。

●プロセスの開発のみ（情報のご提供まで）、 化合物の製造まで、どちらのご依頼も承ります。

●少量合成からプロセス開発、大量製造まで一貫した対応も可能です。

少量合成受託サービス

試薬レベル（mg，mL）からオーダーメイドで合成します。CAS番号のない・製法が不明な化合物もご相談ください。

大量製造受託サービス

ご希望の製品をキロレベルでご提供。お客様ご指定の製造条件での対応も可能です。

弊社ブースでは、より具体的な実績例を紹介しています。
GMPなど各種サービスのご相談も可能です。お気軽にお立ち寄りください。

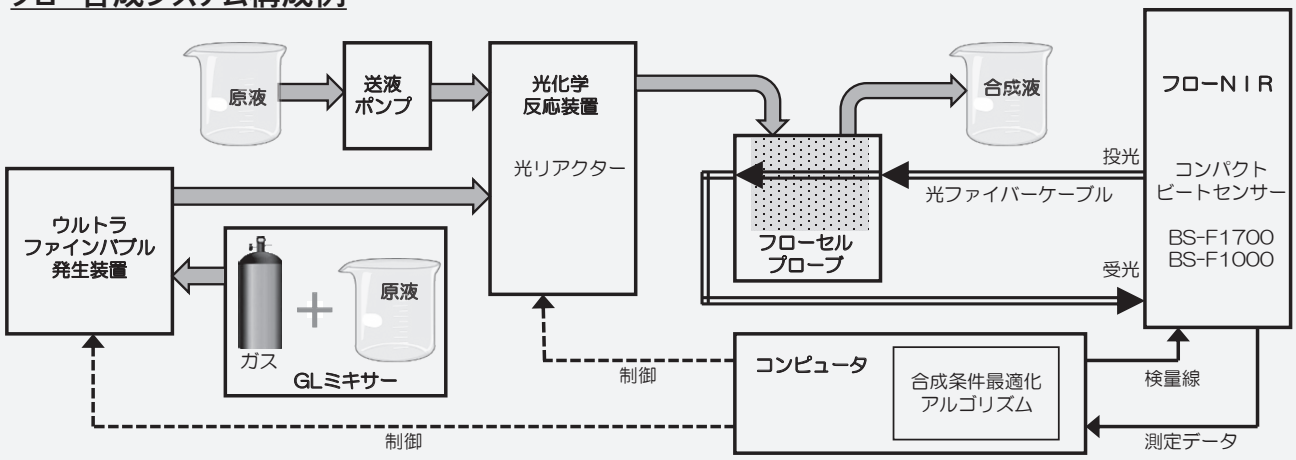
東京化成工業株式会社 化成品部 Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021
E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

「インラインＮＩＲ分析計」
成分・濃度を連続モニタリング

（株）ビートセンシングの第３世代ＮＩＲセンサー。
ＢＳシリーズが組み込まれた連続生産システムを採用した医薬品が
国内製造販売承認を得るなど日本の連続生産に貢献しています。

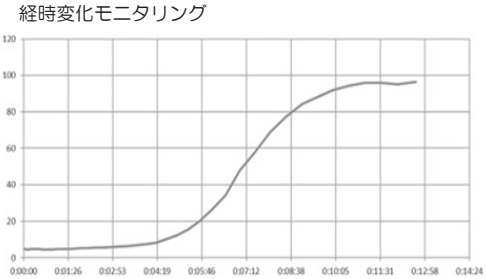
コンパクトビートセンサー
ＢＳ-Ｆ１７００

フロー合成システム構成例

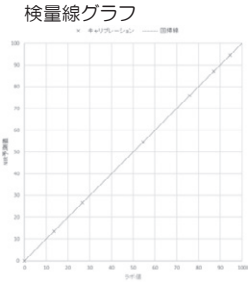


◆フロー合成　アセチル化

経時変化モニタリング



検量線グラフ



開発・設計・製造・販売
株式会社 ビートセンシング
〒411-0917　静岡県駿東郡清水町徳倉1072-1
TEL : 055-933-0007　http://www.beatsensing.com
FAX : 055-933-0010　sales@beatsensing.com

Beat Sensing co.,ltd.

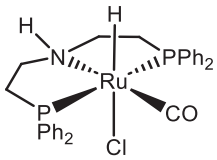
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- **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**試薬レベル※から工業スケールまで**ご提供いたします。
- 触媒開発30年以上の実績に基づく**技術サポートでスケールアップをお手伝い**いたします。

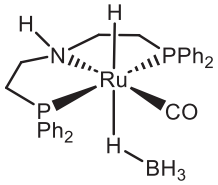
*試薬スケールにつきましては、 STREM®、Sigma-Aldrich®、TCI®よりご購入いただけます。

エステルの水素化還元触媒

Ru-MACHO® / Ru-MACHO®-BH

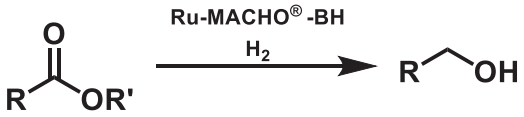


Ru-MACHO®



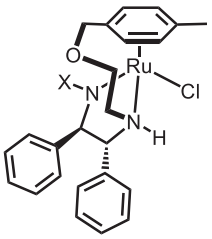
Ru-MACHO®-BH

- **環境にやさしい還元剤**
  ヒドリド還元の代替（安全性向上、後処理簡略化、廃棄物低減）
- **高い触媒活性（触媒使用量 0.1～0.0025 mol%）**
- **高温条件下でも使用可能（~200℃）**

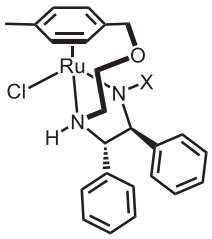


ケトン選択的-超活性不斉水素移動触媒

DENEB®



(*R,R*)-Ts-DENEB®

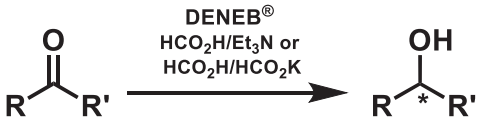


(*S,S*)-Ts-DENEB® (X=Ts)

(*R,R*)-Ms-DENEB®

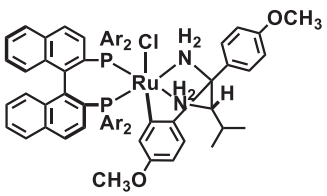
(*S,S*)-Ms-DENEB® (X=Ms)

- **高い触媒活性**
  - 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
- **空気中で安定、取扱が容易**



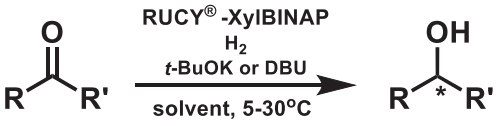
ケトン選択的-超高速不斉水素化触媒

RUCY®-XylBINAP



(*R*)-RUCY®-XylBINAP
(*S*)-RUCY®-XylBINAP

- **少量で極めて高い触媒活性**
  - 触媒使用量 0.001~0.01 mol% (S/C=100,000~)
  - 1分当たり35,000回の触媒回転数
- **高圧設備がなくても不斉水素化が可能**
- **幅広いケトン基質で高収率、高光学収率**
  環状芳香族ケトン、脂肪族ケトン、塩基に不安定なケトン



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/