

日本プロセス化学会
2024 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2024年12月6日(金)

アクトシティ浜松

主催：日本プロセス化学会

共催：静岡大学・グリーン科学技術研究所

協賛：有機合成化学協会、分離技術会、

Chem-Station

送液ポンプ制御ソフトウェア

FlowScheduler

FlowScheduler は、送液ポンプや切換バルブをコントロールすることで、精密な流体制御が可能なソフトウェアです。

フロー合成 や 連続精製 などの用途にお薦めです。

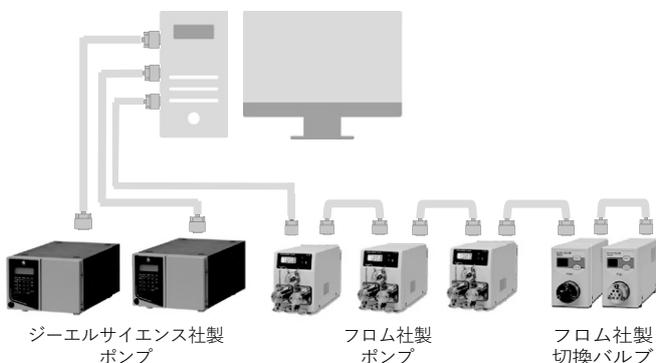


英語版も新登場！

特長

- ・ フロム社製と当社製送液ポンプを **最大 10 台** まで同時制御（英語版は最大 3 台まで）
- ・ フロム社製切換バルブ VA-21 シリーズを **最大 10 台** まで同時制御（英語版は **1 台** まで）
- ・ ステップ毎に任意の時間・流量・バルブポジションの設定が可能
- ・ FlowScheduler Viewer はライセンスなしで過去データの閲覧が可能

接続例



注) 英語版はフロム社製ポンプ・バルブのみ対応

体験版ダウンロード

製品サイトには、仕様などの詳細を掲載しています。
また、サイトでは **1 台のポンプを制御できる体験版** を **無期限・無償** で公開しています。

FlowScheduler



日本語



English

 **GL Sciences**

本社 営業企画課

〒163-1130 東京都新宿区西新宿6丁目22番1号 新宿スクエアタワー30F

電話 03 (5323)6617 FAX 03 (5323)6622

webページ : <https://www.gls.co.jp/> E-mail: kikaku@gls.co.jp

No.LC24002

日本プロセス化学会
2024 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2024年12月6日(金)

アクトシティ浜松

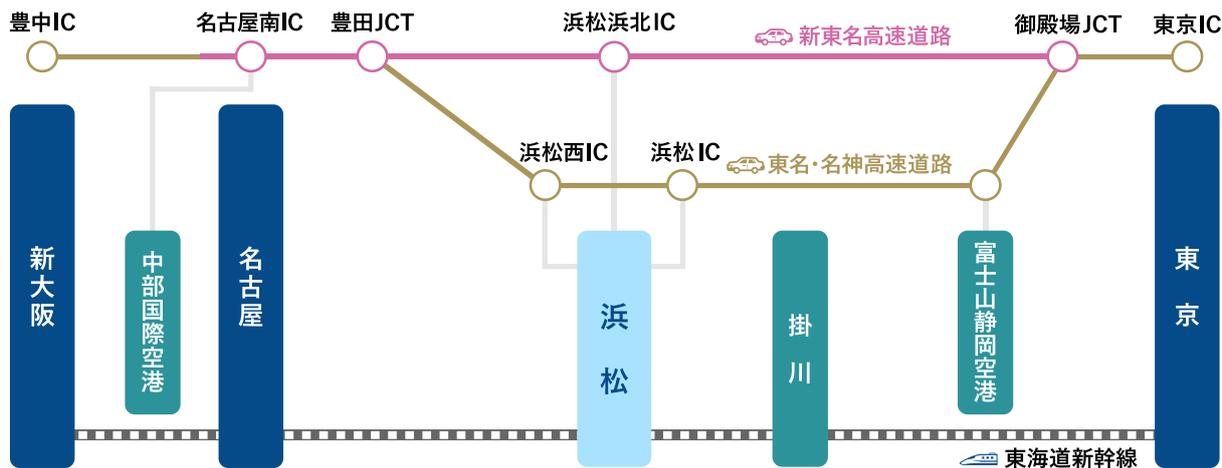
主催：日本プロセス化学会

共催：静岡大学・グリーン科学技術研究所

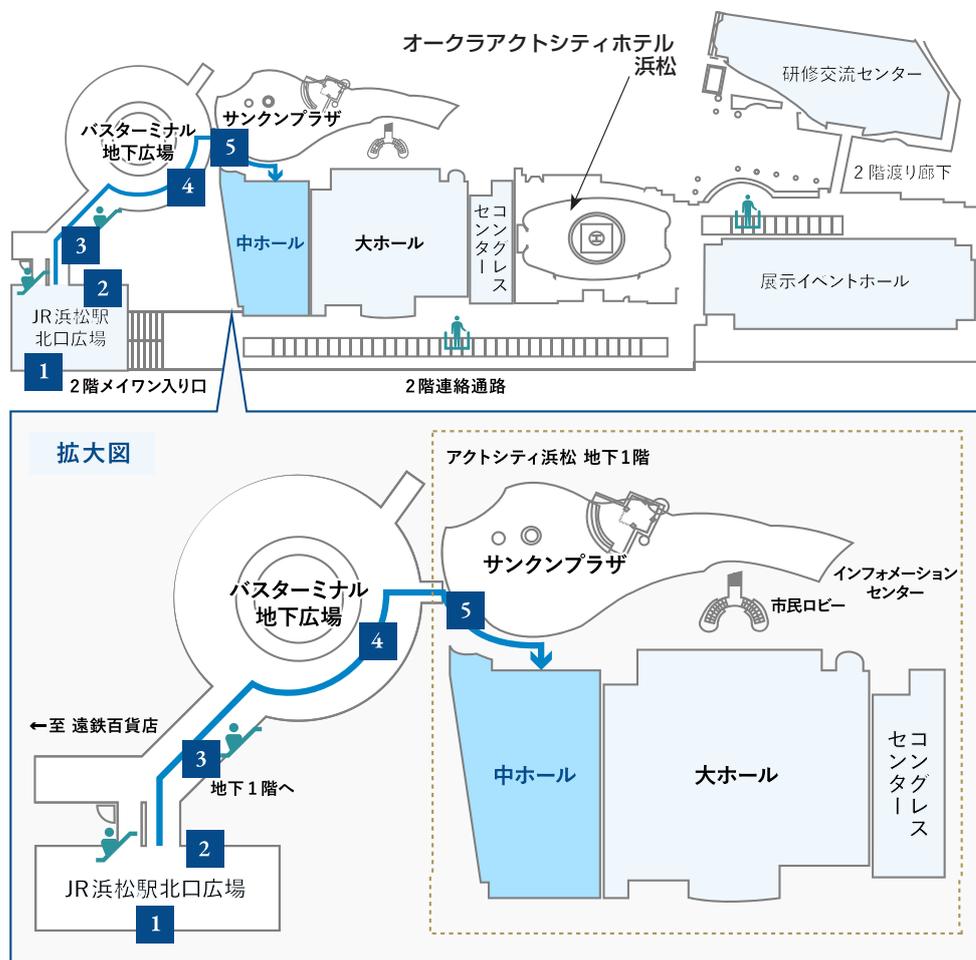
協賛：有機合成化学協会、分離技術会、

Chem-Station

++++ 交通案内 +++++



道案内の
動画は
こちら



《シンポジウム会場》

アクトシティ浜松 中ホール
〒430-7790 静岡県浜松市中央区板屋町 111-1
J R 浜松駅北口から徒歩 5 分

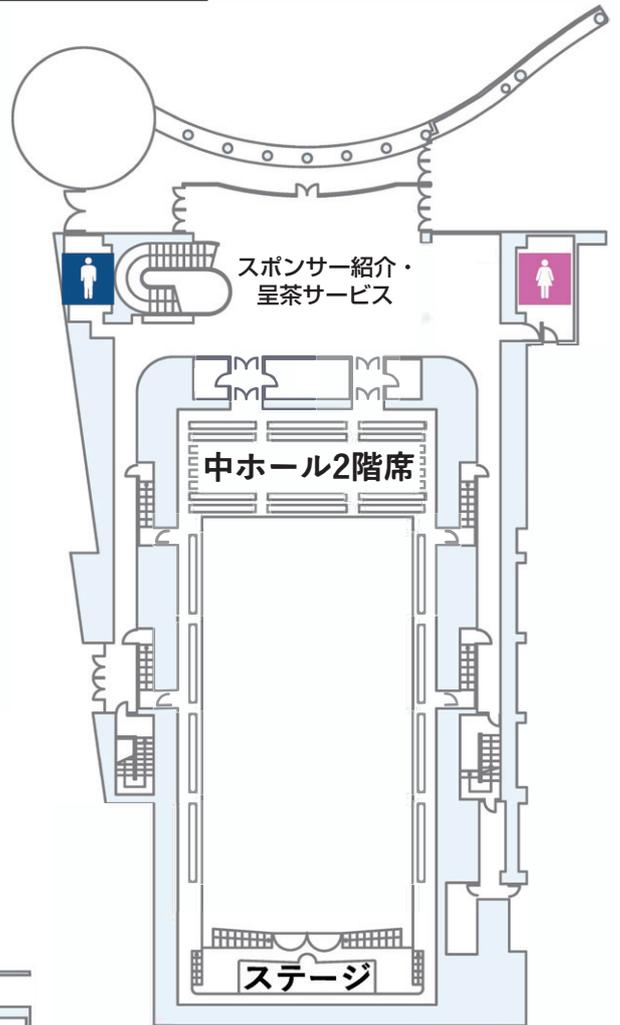
《情報交換会会場》

オークラアクトシティホテル浜松 4 階 「平安」
〒430-7733 静岡県浜松市中央区板屋町 111-2
J R 浜松駅北口から徒歩 5 分、中ホールから徒歩 3 分

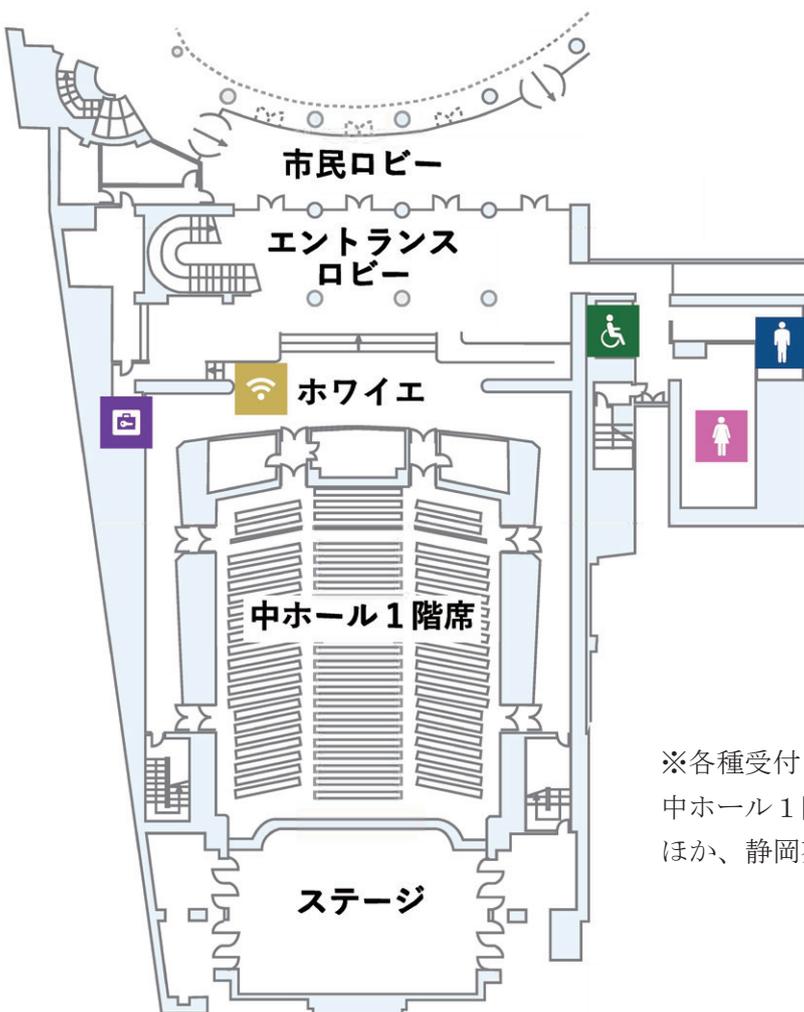
※ J R 浜松駅北口を出た後、地下 1 階に降り、バスターミナル地下広場を右壁沿いに進み、「B アクトシティ連絡地下道」を直進すると、右手にアクトシティへの入口（自動ドア）があります。中に入るとすぐ右手に中ホール（地下 1 階）への入口があります。

++++ 会場案内 +++++

中ホール1階



中ホール地下1階



※各種受付・クロークは、中ホール地下1階にあります。
中ホール1階には、スポンサー紹介ブースが出展している
ほか、静岡茶の呈茶サービス（無料）も実施しています。

日本プロセス化学会

2024 ウィンターシンポジウム プログラム

12月6日(金)

第一部(10:15～11:40)

日本プロセス化学会特別企画『教育講演：次世代のプロセス化学に求められる先端技術』

■ 10:15～10:20 開会の辞 秋山 隆彦(日本プロセス化学会会長/学習院大学)

■ 10:20～11:00

(教育講演1)

マイクロ波がもたらすプロセス革新とその取り組みについて

木谷 径治(マイクロ波化学)

座長 平井 邦博(味の素)

■ 11:00～11:40

(教育講演2)

フロー電解技術に基づく持続可能な化学合成プロセスの開拓と展望

信田 尚毅(横浜国立大学)

座長 浅子 壮美(理研)

■ 11:40～13:00 昼食休憩・呈茶会

第二部(13:00～17:30)

日本プロセス化学会2024 ウィンターシンポジウム

■ 13:00～13:05 開会の辞 水船 秀哉(スペラファーマ)

■ 13:05～13:45

(招待講演1)

グリーンケミストリーを指向する生体触媒反応の開発

—酵素の固定化と二酸化炭素の有効利用

松田 知子(東京科学大学)

座長 笹野 裕介(東北大学)

■ 13:45～14:25

(招待講演2)

2'-O,4'-C-エチレン架橋核酸(ENA)ホスホロアミダイトの

効率的な分岐型合成ルートの開発

阿部 祐三(第一三共)

座長 清水 仁(中外製薬)

■ 14:25～14:50 休憩・呈茶会

■ 14:50～15:05 2024 JSPC 優秀賞授賞式

■ 15:05～15:25 2024 JSPC 優秀賞受賞講演 座長 水船 秀哉(スペラファーマ)

(JSPC 優秀賞1)

イオン化脂質 DOP-DEDA の連続生産プロセスの開発

○手島 裕貴, 高下 朋之, 石山 大展, 黒崎 寿夫, 松本 正樹(日本精化)

■ 15:25～15:45

(JSPC 優秀賞2)

動的結晶化による Keramaphidin B と Ingenamine の全合成

○栗原 悠熙¹, 八木 みのり¹, 野口 嵩史¹, 吉村 晶¹, 安福 悠¹,

沖田 采音¹, 大石 毅², 千田 憲孝¹, 岡村 俊孝¹, 佐藤 隆章¹

(¹慶大理工, ²慶大医)

- 15:45 ~ 16:05
(JSPC 優秀賞 3) 卵黄由来糖鎖の供給技術開発
○中根 智志, 飯田 孝樹, 櫻井 智仁, 蓮 芳文
(第一三共 プロセス技術研究所)
- 16:05 ~ 16:45
(招待講演 3) ペプチド医薬品イノベーションに向けた大学発ベンチャーの挑戦
満田 勝 (ペップイノーバ) 座長 舟橋 誠 (カネカ)
- 16:45 ~ 17:25
(招待講演 4) フェアリー化合物の科学とその応用展開
河岸 洋和 (静岡大学) 座長 間瀬 暢之 (静岡大学)
- 17:25 ~ 17:30 閉会の辞 間瀬 暢之 (静岡大学)
- 18:00 ~ 20:00 情報交換会 (オークラアクトシティホテル浜松)

※プログラムは変更する場合がございますので、あらかじめご了承ください。

講演者プロフィール

教育講演 1	木谷 径治	(マイクロ波化学)
教育講演 2	信田 尚毅	(横浜国立大学)
招待講演 1	松田 知子	(東京科学大学)
招待講演 2	阿部 祐三	(第一三共)
招待講演 3	満田 勝	(ペップイノーバ)
招待講演 4	河岸 洋和	(静岡大学)
JSPC 優秀賞 1	手島 裕貴	(日本精化)
JSPC 優秀賞 2	栗原 悠熙	(慶応大学)
JSPC 優秀賞 3	中根 智志	(第一三共)

木谷 径治 Keiji Kidani

マイクロ波化学株式会社
研究開発部 グループリーダー



【略歴】

2011年 金沢大学大学院 自然科学研究科 博士後期課程 修了

2011年 マイクロ波化学株式会社 入社

信田 尚毅 Naoki Shida

横浜国立大学 准教授



【略歴】

2011年3月 横浜国立大学 工学部 物質工学科 卒業
2013年3月 東京工業大学 大学院総合理工学研究科 物質電子化学専攻 修士課程 修了
2016年3月 東京工業大学 大学院総合理工学研究科 物質電子化学専攻 博士課程 修了
博士(工学)取得 (稲木 信介教授)
2013年4月～2016年3月 日本学術振興会特別研究員(DC1)
2016年4月～2018年10月 日本学術振興会特別研究員(PD)
東京農工大学 博士研究員 (千葉 一裕教授)
米国 Caltech 博士研究員(Prof. Theodor Agapie)
2018年11月～2020年9月 東京工業大学物質理工学院 特任助教
2020年10月～2024年2月 横浜国立大学 大学院工学研究院 助教
2023年10月～現在 JST さきがけ研究者 (兼任)
2024年2月～現在 横浜国立大学 大学院工学研究院 准教授

【受賞歴】

2020年 第47回リバネス研究費 味の素ファインテクノ 機能性材料賞
2021年 有機電子移動化学奨励賞
2022年 電気化学会 論文賞
2022年 電気化学会進歩賞 佐野賞
2022年 有機合成化学協会 DIC 研究企画賞
2023年 一般財団法人エヌエフ基金 第一二回 (2023年度) 研究開発奨励賞
2023年 日本化学会進歩賞
2024年 令和5年度 横浜国立大学優秀研究者表彰 奨励賞

松田 知子 Tomoko Matsuda

東京科学大学 准教授



【略歴】

- 1994年 Trenton State College 卒業
- 1997年 京都大学 大学院理学研究科修士課程 修了
- 1999年 京都大学 大学院理学研究科博士後期課程 中途退学
- 2000年 博士 (理学)
- 1999年 龍谷大学 理工学部 物質化学科 助手
- 2004年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 講師
- 2015年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 准教授
- 2016年 東京工業大学 生命理工学院 准教授 (改組)
- 2024年 東京科学大学 生命理工学院 准教授 (大学統合) 現在に至る

【受賞歴】

- 1994年 Achievement Award (Trenton Section of the American Chemical Society)
- 2001年 大正製薬研究企画賞 (有機合成協会)
- 2006年 守田科学研究奨励賞 (大学婦人協会)
- 2007年 東工大挑戦的研究賞 (東京工業大学)
- 2018年 竹田国際貢献賞 (竹田理化工業株式会社)
- 2024年 第25回酵素応用シンポジウム 研究奨励賞 (天野エンザイム科学技術振興財団)

阿部 祐三 Yuzo Abe

第一三共株式会社
副主任研究員



【略歴】

2011年 東京大学大学院薬学系研究科 博士後期課程 修了

2011年 第一三共株式会社 入社

同社プロセス技術研究所に配属

2021年 現職

満田 勝 Masaru Mitsuda

株式会社ペップイノーバ 代表取締役社長



【略歴】

- 1987年 関西学院大学 理学部化学科卒業
1989年 大阪市立大学 大学院理学研究科化学専攻 前期博士課程修了
2008年 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 後期博士課程修了
- 1989年 鐘淵化学工業株式会社（現・株式会社カネカ） 入社
2012年 株式会社カネカ 上席幹部昇進・高度専門研究者認定
2016年 独立行政法人理化学研究所 客員研究員（併任～2017年）
2016年 ジーンフロンティア株式会社 代表取締役社長（併任～2018年）
2018年 株式会社カネカ バイオテクノロジー研究所長
2022年 株式会社カネカ 退社
同年 中部大学 先端研究センター特任教授
同年 株式会社ペップイノーバ 代表取締役社長（併任）

【受賞歴】

- 2010年 日本プロセス化学会優秀賞
2017年 日本プロセス化学会優秀賞
2019年 有機合成化学協会賞

河岸 洋和 Hirokazu Kawagishi

静岡大学 特別荣誉教授



【略歴】

- 1985年 北海道大学大学院農学研究科博士課程修了（農学博士）
- 1985年 静岡大学農学部助手
- 1989年 静岡大学農学部助教授
- 1998年～1999年 文部省在外研究員（ハーバード大学化学・化学生物学科岸義人研究室）
- 1999年 静岡大学農学部教授
- 2006年 静岡大学創造科学技術大学院教授
- 2013年 静岡大学グリーン科学技術研究所教授
- 2022年 静岡大学特別荣誉教授（現在に至る）

【受賞・受章歴】

- 1994年 日本農芸化学会奨励賞
- 2000年 森喜作賞
- 2010年 日本果汁協会賞
- 2016年 日本農学賞
- 2016年 読売農学賞
- 2017年 日本きのこ学会賞
- 2017年 第16回グリーンサステイナブルケミストリー賞 文部科学大臣賞
- 2020年 日本農芸化学会賞
- 2021年 紫綬褒章

手島 裕貴 Yuki Teshima

日本精化株式会社
リピッド事業本部 リピッド研究開発部
主事



【略歴】

2013年 九州大学大学院 総合理工学府 物質理工学専攻 修士課程 修了
2013年 株式会社ダイセル 入社
2022年 日本精化株式会社 入社
現在に至る

【受賞歴】

2024年 日本プロセス化学会（JSPC）優秀賞

栗原 悠熙 Yuki Kurihara

慶應義塾大学 博士課程 3年



【略歴】

- 1997年 埼玉県川越市生まれ
- 2016年 慶應義塾志木高等学校卒業
- 2020年 慶應義塾大学 理工学部 応用化学科卒業
- 2022年 慶應義塾大学 理工学研究科 基礎理工学専攻 前期博士課程修了
(指導教員: 千田憲孝教授)
- 2022年 Keio-SPRING (JST 後期博士課程学生支援プロジェクト)
- 2025年 慶應義塾大学 理工学研究科 基礎理工学専攻 後期博士課程修了予定
(指導教員: 佐藤隆章准教授)

【受賞歴】

- 2024年 日本化学会第104春季年会 学生講演賞
- 2024年 日本化学協会 笹川科学研究助成
- 2024年 日本プロセス化学会 2024 サマーシンポジウム JSPC 優秀賞

中根 智志 Satoshi Nakane

第一三共株式会社 テクノロジー本部
テクノロジー開発統括部 プロセス技術研究所



【略歴】

2015年 名古屋大学理学部化学科 卒業

2017年 名古屋大学大学院創薬科学研究科 博士前期課程修了（北村 雅人教授）

2020年 名古屋大学大学院創薬科学研究科 博士後期課程修了（北村 雅人教授）

2018年～2020年 日本学術振興会特別研究員

2020年～現在 第一三共株式会社 プロセス技術研究所

【受賞歴】

2024年 2024 JSPC 優秀賞

講演要旨

マイクロ波がもたらすプロセス革新とその取り組みについて

マイクロ波化学株式会社研究開発部

○木谷 径治

Process Innovation Microwaves Bring

Keiji Kidani *

R&D Department, Microwave Chemical Co., Ltd.

Photonics center 5F, 2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

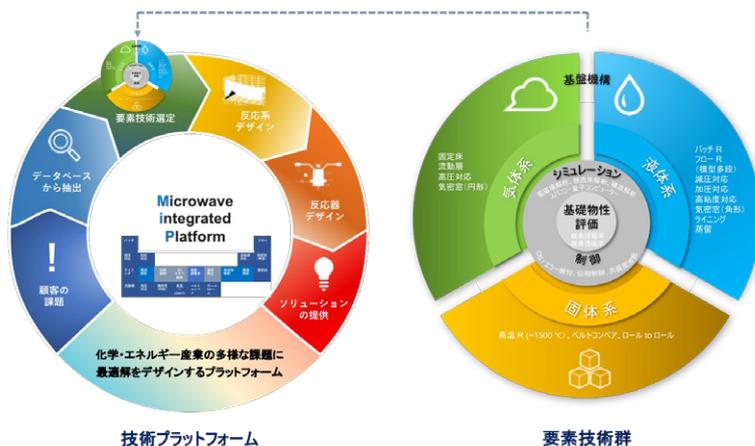
kkidani@mwcc.jp

For more than 100 years since its emergence in the late 19th century, the chemical industry has not changed. It still uses heat and pressure derived from fossil fuel. If we could change the way we produce fuel and chemicals, we could change the world. Our goal is to make a significant contribution to achieving carbon neutrality through innovative microwave heating technology. We are already advancing multiple projects simultaneously based on the advantages of microwaves, and we are working across a wide range of fields, as shown in the diagram. In our presentation, we introduce several practical examples that have been pursued with a view toward social implementation.

100年以上大きな変化がない化学産業であるが、既存技術とは異なるエネルギー伝達手段であるマイクロ波プロセスが、大きなイノベーションをもたらす可能性がある。我々は、マイクロ波プロセスを活用して化学産業にイノベーションを起こすことをミッションとし、様々なプロセスに対して開発を進めている。

マイクロ波は約1 mm~1 m(周波数 300 MHz~300 GHz)の波長を持つ電磁波であり、現在では電子レンジをはじめレーダー、携帯電話等に広く利用されている。1960年代には国内初の業務用電子レンジが販売され、食品、木材乾燥用として工業用加熱装置の開発が始まった。1980年代には、対象物に直接・選択的にエネルギーを与えることができるというマイクロ波の特徴を生かして、実験室スケールでの化学プロセスへの応用が報告され始め、種々化学合成において短時間化・高収率等の成果が得られている。また、対象物の内部に直接エネルギーを供給するマイクロ波プロセスは、熱源との接触による高温部が原理的に発生しないため、通常の加熱プロセスと比較して、過加熱の影響、焦げ、凝集等の課題を本質的に解決できる可能性を持っている。一方で、マイクロ波の産業利用へのスケールアップには多くの課題があり、長く実現されてこなかった。

このような背景がある中で、当社はマイクロ波プロセスをグローバルスタンダード化するために、化成品工場の実証、多分野への応用、バルクへの展開という戦略をとってきた。そして2014年3月、世界で初めてマイクロ波化学プロセスを用いた化成品製造プラントを大阪市の湾岸地区に立ち上げた。本プラントは、消防法、建築基準法、電波法等の法令をクリアした危険物製造所であり、工業廃油から化成品（脂肪酸エステル）を約3000t/年スケールにて製造することを可能にした。本プラントでは、既存化学プロセスとの比較において、マイクロ波プロセスが、省エネ、高効率、コンパクトといった優位性を持つことと、長期の安定生産が可能であることを証明した。これ以降、様々な用途、形態の大型化を実現してきている。



これらの実績を支えるのが、これまで多様な課題に最適なソリューションを提供することで蓄積されたデータに基づく、「要素技術群×デザイン力」で構築される技術プラットフォームである。「要素技術群」は、「基礎物性評価」、「シミュレーション」、「制御」、「基盤機構」からなり、すべてのプロセス領域に必要な共通要素技術と、適用領域で異なる個別要素技術に分けられる。

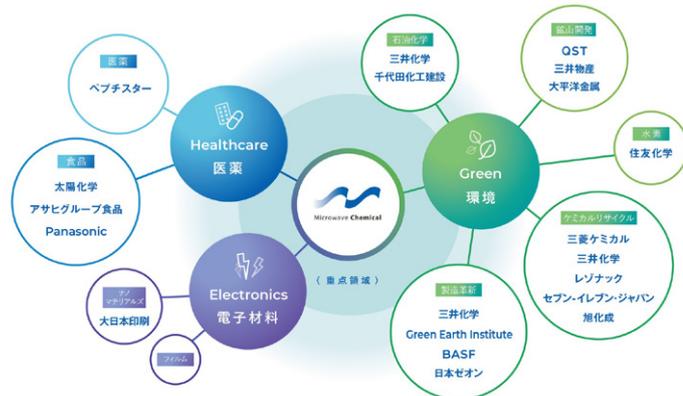
「デザイン力」は、「マイクロ波反応系デザイン」と「マイクロ波反応器デザイン」からなる。「マイクロ波反応系デザイン」とは、何にマイクロ波を伝達させるかの設計である。物質のマイクロ波の吸収特性はそれぞれ異なるため、特定の物質にエネルギーを伝達できるマイクロ波の特徴を活かすには、プロセスを構成する物質のマイクロ波吸収能を把握することが重要となる。したがって、マイクロ波を伝達・吸収させたい物質のマイクロ波吸収能を踏まえて周波数を選定し、反応条件を最適化することが重要になるのである。

「マイクロ波反応器デザイン」とは、反応系を具現化するために、どのようにマイクロ波を伝達・分布させるかの設計である。

当社は、このような技術プラットフォームをもとに様々な企業と提携することで事業を拡大してきた。昨今さらにこのマイクロ波プロセスの展開への追い風となっているのが、カーボンニュートラルに対する取り組みである。2020年10月、日本政府は「2050年カーボンニュートラル」を宣言し、グリーン成長戦略を打ち出した。これを推進する上で、産業部門3億t/年のCO2

削減を推進する上で、産業部門3億t/年のCO2

削減を推進する上で、産業部門3億t/年のCO2



排出削減が重要課題の一つとされており、これへの対応策として、大量の CO₂ が発生する化石燃料燃焼によるエネルギー供給を再生可能エネルギー由来の電気エネルギー供給に切り替えることで、製造プロセスの電化を進めることが模索されている。一方で、電化プロセスは大型化や効率の観点から課題が多く、現段階では具体的なソリューションが確立されていない。

産業部門の大型製造プロセスに適用可能な電化プロセスの候補は、IH 加熱、電気ヒーター加熱、マイクロ波加熱の 3 つあるが、マイクロ波加熱とその他ではエネルギー伝達方法が大きく異なる。

IH、電気ヒーターは従来加熱と同じ伝熱を用いた間接加熱技術であり、前述した熱源との接触に伴う課題やエネルギー変換効率が低いプロセスも存在する。一方、マイクロ波は、エネルギーを物質に直接伝達し、電磁波エネルギーが物質内で熱に転換するため、対象物質を直接加熱することが可能となる。そのため、熱伝導による 2 つのプロセスに比べ、エネルギー効率、大型化の観点にて優位と考えている。

加えて、マイクロ波を吸収する材料であれば、適用温度領域が広いこともマイクロ波加熱特有のメリットであり、例えば当社では 1000 °C 近くまで一気に昇温するという実績も有している。

化学産業の多種多様な課題を解決する可能性があるマイクロ波プロセスは、昨今の技術転換期においてグローバルスタンダードになりうる技術であると確信している。本講演では、当社の重点領域の中から有機合成、固体加熱・乾燥、ケミカルリサイクル、金属製錬分野における取り組み事例を紹介する。

フロー電解技術に基づく持続可能な化学合成プロセスの開拓と展望

横浜国立大学 大学院工学研究院

○信田尚毅

Exploration and Prospects of Sustainable Chemical Synthesis Processes Based on Flow Electrosynthesis Technology

Naoki Shida*

Department of Chemistry and Life Science, Yokohama National University

79-5 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa, 240-8501, Japan

shida-naoki-gz@ynu.ac.jp

This presentation introduces flow electrolysis as a sustainable method for organic synthesis, offering energy efficiency and environmental benefits. By utilizing solid polymer electrolyte (SPE) electrolysis, we overcome challenges such as scaling and low productivity in conventional electrochemical synthesis. SPE enables efficient, three-dimensional reactions, supporting diverse substrates and renewable energy integration. Our recent studies demonstrate successful applications of SPE in flow systems, providing insights into future chemical manufacturing technologies aimed at reducing greenhouse gas emissions and enhancing on-demand production capabilities.

1. 有機電解合成の特徴と課題

現在、地球温暖化対策として温室効果ガスの削減が全世界的に急務となっている。2015年のパリ協定以降、産業全般でエネルギー消費の削減と効率化が求められており、化学産業においても例外ではない。特に、化学品製造における高温高压プロセスは、エネルギー多消費型であり、持続可能なプロセス開発が重要な課題となっている。このような背景から、有機電解合成法が注目されている。有機電解合成は、電気エネルギーを用いて有機分子を変換する手法であり、エネルギー効率が高く、環境に優しい合成プロセスを提供する可能性がある¹⁾。

電解合成の最大の特長は、反応に電子を直接利用する点にある。従来の有機化学反応では、触媒を用いることで活性化エネルギーを低減し、高温環境下で反応を進行させる必要があった。しかし、電解反応では、電子移動を通じてエネルギーを供給できるため、高温を必要としない。また、電極と反応基質の間で直接電子授受を行うことで、反応の選択性が高くなり、副生成物の抑制が可能である。このため、電解合成は、従来の化学合成法と比較して環境負荷が少なく、効率的な合成が可能となる。

さらに、電解反応では、重金属を含む酸化還元剤を使用しないため、環境に優しい合成プロセスが実現できる。特に、ファインケミカルズや医薬品のような高付加価値化合物の合成において、電

解合成は非常に有望な技術である。しかしながら、従来の有機電解合成法にはいくつかの課題が存在している。最も大きな課題の一つは、電極表面でのみ反応が進行するため、スケールアップ時に生産効率が低下する点である。この制約を克服するためには、新たな技術革新が求められている。

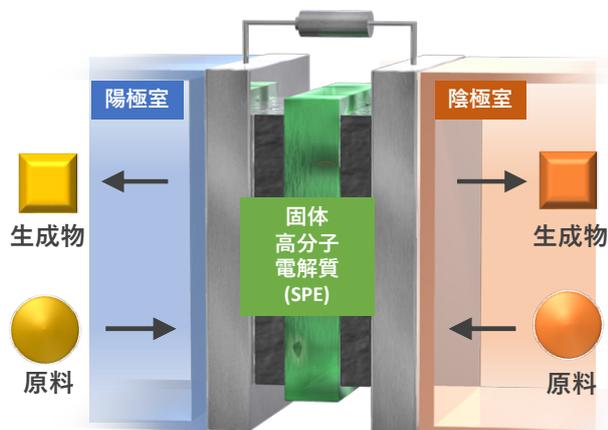
2. 固体高分子電解質 (SPE) 電解合成

有機電解合成の上記課題の解決策として注目されているのが、固体高分子電解質 (solid-polymer electrolyte, SPE) 電解技術である (図 1)。SPE 電解技術は、燃料電池技術を応用したもので、イオン交換膜を隔膜として使用し、カソードおよびアノードそれぞれで反応を進行させる。電極に多孔質炭素電極を用いることで、従来の二次元的な電極表面での反応に対して、三次元的な反応場を提供することができ、スケールアップ時の生産性を大幅に向上させることができる。また、フロー方式を導入することで、連続的な反応プロセスを実現し、生産量の増加を図ることが可能となる。

SPE 電解のもう一つの重要な特長は、支持電解質の追加が不要であり、無極性溶媒やガス状反応物をも適用できる点である。これにより、反応物の種類が大幅に拡充され、従来の有機電解合成法では対応できなかった反応にも対応可能となる。また、ゼロギャップ電解方式を採用することで、溶液抵抗を最小限に抑え、エネルギー効率の高い反応を実現することができる。これにより、エネルギーコストの削減が期待されるだけでなく、再生可能エネルギーとの親和性も高く、風力や太陽光発電と組み合わせたオンデマンドでの化学品製造が可能となる。

SPE 電解技術の歴史は比較的長く、1980 年代にオレフィンの還元反応などに応用されたが²⁾⁻⁴⁾、当時は技術的な制約により、商業化には至らなかった。しかし、近年の燃料電池技術の進展により、イオン交換膜や触媒の性能が大幅に向上し、再び有機電解合成技術が注目を集めている。特に、プロトン交換膜 (PEM) を使用した PEM 型リアクターでは、トルエンの電解水素化によって有機ハイドライドが高効率で生成されるなど⁵⁾⁶⁾、実用化に向けた成果が出ている。

発表者らは、SPE 電解技術を利用した有機電解合成に先駆的に取り組んできており⁷⁾、芳香族化合物の核還元⁸⁾、アルキンの部分水素化⁹⁾、アルコールの選択的酸化¹⁰⁾、アリル位酸化¹¹⁾などの工業的に重要な酸化還元反応を SPE 電解により実現してきた。これらの反応は、全て常温常圧下で行われており、SPE 電解の省エネルギーな合成法としての強みが遺憾無く発揮されている。以下には、特に最近の 2 例を紹介する。



- ✓ 3次元電極が実現する広大な電極面積
- ✓ ゼロギャップ構成に基づく小さな電気抵抗
- ✓ 溶液中の支持電解質が不要 (非極性溶媒であっても利用可能)
- ✓ 電極触媒の設計に基づく多彩な反応性

図 1. SPE 電解合成の特徴

3. 環状ケトン類のジアステレオ選択的水素化

環状アルコールは香料や医薬品の重要な中間体として利用される重要な中間体であり、その立体制御の重要性は高い。例えば、4-*tert*-ブチルシクロヘキサノールのシス体は、トランス体よりも香料として優れており、そのため、シス選択的な還元が求められている。このような環状アルコールは環状ケトンの水素化によって合成されており、均一系触媒を用いる手法により高い立体選択性での合成が報告されている。一方、工業プロセスに親和性が高く耐久性の高い不均一系触媒では立体選択性を向上することは難しかった。また、反応には高温高压が必要であることも多く、エネルギー過剰なプロセスとなっている。

発表者らは、PEM型リアクターとロジウム触媒を組み合わせたグリーンな電極触媒水素化法を開発した(図2)¹²⁾。本研究では、ロジウム触媒を使用したPEM型電解リアクターを用いることで、4-*tert*-ブチルシクロヘキサノンの98%のシス選択性を達成した。この際、電流効率も高く、流した電流の大部分が所望の反応に利用されたことが確認された。さらに、本研究では、オペランド赤外分光解析を用いて、ロジウム触媒が環状ケトン分子をどのように吸着し、立体選択的な還元を進行させるかを明らかにした。この解析により、ロジウム触媒が環状ケトン分子を立体選択的に吸着させやすいモードを提供し、目的とするシス体アルコールを優先的に生成するメカニズムが明らかになった。さらに、本手法を用いることで、グラムスケールでの反応にも成功しており、5gの原料から高い選択性でシス体アルコールを合成することが可能であることを示した(図3、4)。特にグラムスケールでの反応においては、アノード反応に水を用いており、これが電解水素化の水素源となっている。すなわち、本反応においては水が還元剤として作用しており、水を試薬として電気エネルギーで駆動する、極めてクリーンな反応系を構築することができた。

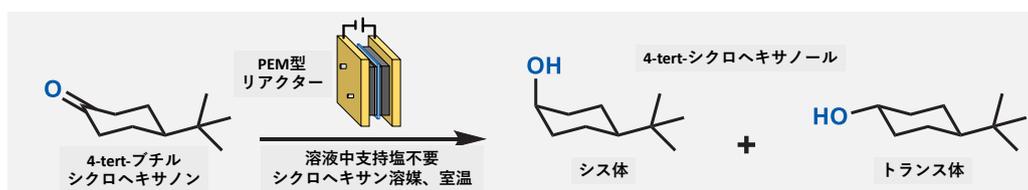


図2. PEM型リアクターを用いた環状ケトンの電気化学的還元反応

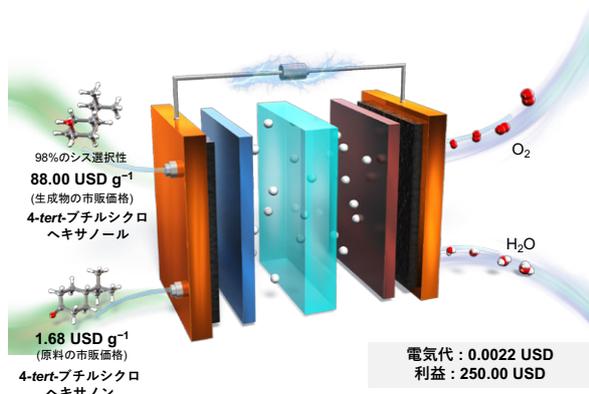


図3. 水と電気エネルギーを利用した環状ケトンの立体選択的還元反応



図4. 本反応に用いた原料と実際に合成した環状アルコール(シス体選択性98%)

4. ピリジン類の核水素化

ピペリジンは多くの医薬品に含まれる重要骨格であり、その最も直線的な合成法はピリジン類の核水素化である。従来の熱化学的水素化プロセスにおいては、ピリジンの核水素化には酸の添加や高温・高圧条件が必須であり、エネルギー消費が大きく、環境負荷が高いという課題があった。このような背景のもと、ピリジン類の電解水素化は長らく研究対象とされてきたが、古典的なバッチセルでの電解水素化においては、ピリジンの $6\text{H}^+/6\text{e}^-$ 還元過程に生じるラジカルアニオン中間体の高い反応性から、副反応が多発し目的の反応が進行しないことが知られていた。

これに対し、発表者らはアニオン交換膜 (AEM) 型電解リアクターを用いたピリジン類の電解水素化法を開発した (図 5、6)¹³⁾。本手法は極めてエネルギー効率がが高く、 5 F mol^{-1} の通電を行っても 99% の電流効率で目的物が得られることが確認された。また、ピリジン類に限らず、キノリンやピラジン、ピロールなど、他の窒素含有芳香族化合物にも適用可能であり、それらの化合物の水素化にも優れた効率と選択性を示した。ピリジン類、ピラジン、ピロールを電気化学的に完全核水素化した例はこれが初めてであり、本手法の有用性の高さが示された。さらに、in-situ X 線吸収分光法により Rh(0) が反応活性種であることを特定し、第一原理計算により律速段階であるピペリジンの脱離ステップにおいて、Rh(0) が比較的小さなエネルギーを必要とすることが高い触媒活性の要因となっていることが明らかとなった。また、グラムスケールでの電解実験も実施し、300 時間以上にわたる連続運転が成功した。連続的な水素化プロセスにおいても、セル電圧やカソード電位の変化は比較的小さく、長時間の安定運転が可能であることが示された。

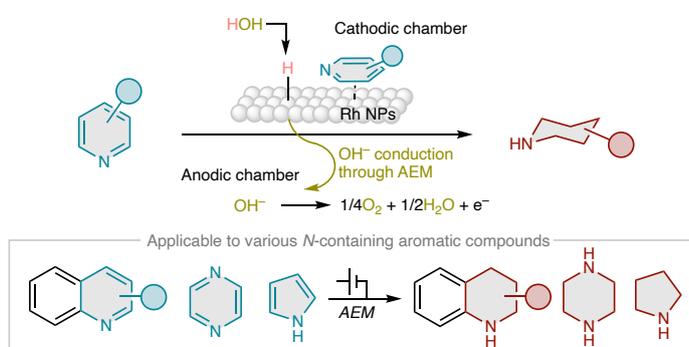


図 5. ピリジン類の電解水素化

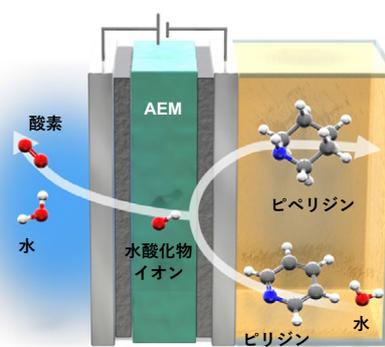


図 6. AEM 型リアクターの構成

4. おわりに

以上のように、講演者は熱化学的な酸化還元反応プロセスの電化を目指して、SPE 電解技術を利用した様々な反応系を開拓してきた。講演では、有機電解合成の概論に触れ、我々の SPE 電解技術を基盤とした有機電解合成の最新の研究成果について紹介するとともに、有機電解合成の将来的な技術展開について議論する。

5. 参考文献

[1] T. Fuchigami, M. Atobe, S. Inagi (Eds.), Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry Wiley-VCH (2015)

- [2] Z. Ogumi, K. Nishio, S. Yoshizawa, *Electrochim. Acta.*, **1981**, *26*, 1779.
- [3] K. Otsuka, I. Yamanaka, *Appl. Catal.*, **1986**, *26*, 401.
- [4] E. Raoult, J. Sarrazin, A. Tallec, *J. Appl. Electrochem.*, **1984**, *14*, 639.
- [5] K. Nagasawa, Y. Sawaguchi, A. Kato, Y. Nishiki, S. Mitsushima, *Electrochemistry*, **2016**, *86*, 339.
- [6] K. Takano, H. Tateno, Y. Matsumura, A. Fukazawa, T. Kashiwagi, K. Nakabayashi, K Nagasawa, S. Mitsushima and M. Atobe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2016, *89*, 1178.
- [7] M. Atobe, N. Shida, *Curr. Opin. Electrochem.* **2024**, *44*, 101440.
- [8] A. Fukazawa, Y. Shimizu, N. Shida, M. Atobe, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7363.
- [9] S. Nogami, N. Shida, S. Iguchi, K. Nagasawa, H. Inoue, I. Yamanaka, S. Mitsushima, M. Atobe, *ACS Catalysis*, **2022**, *12*, *9*, 5430.
- [10] Y. Ido, A. Fukazawa, Y. Furutani, Y. Sato, N. Shida, M. Atobe, *ChemSusChem*, **2021**, *14*, 5405.
- [11] Y. Ido, Y. Shimizu, N. Shida, M. Atobe, *Synthesis*, **2023**, *55*, 2979.
- [12] Y. Shimizu, J. Harada, A. Fukazawa, T. Suzuki, J. N. Kondo, N. Shida, M. Atobe, *ACS Energy Lett.* **2023**, *8*, 1010
- [13] N. Shida, Y. Shimizu, A. Yonezawa, J. Harada, Y. Furutani, Y. Muto, R. Kurihara, J. N. Kondo, E. Sato, K. Mitsudo, S. Suga, S. Iguchi, K. Kamiya, M. Atobe, *J. Am. Chem. Soc.* *in press* (DOI: 10.1021/jacs.4c09107))

グリーンケミストリーを指向する生体触媒反応の開発

- 酵素の固定化と二酸化炭素の有効利用

東京科学大学 生命理工学院

○松田知子

Biocatalysis for Green Chemistry -Enzyme Immobilization and CO₂ Utilization

Tomoko Matsuda*

Department of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo

4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, 226-8501, Japan

tmatsuda@bio.titech.ac.jp

Organic synthesis using enzymes represents a promising approach to green chemistry, as biocatalysis offers excellent chemo-, regio-, and enantioselectivity while operating under mild conditions without the use of toxic or depleting materials. However, effective process engineering of biocatalytic reactions is essential. Here, enzyme immobilization is discussed as it is a crucial first step in establishing efficient flow processes. Specifically, the immobilization of alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and Baeyer-Villiger monooxygenase through inorganic hybrid nanocrystal formation and by the method to bind enzymes on the surface of 3D-printed reactors is focused on. Additionally, as it is important to utilize abundant CO₂ to replace conventional organic solvents derived from fossil fuel and to convert CO₂ into valuable chemicals, transesterification by lipase using CO₂ as solvent and biocatalytic reductive carboxylation by malic enzyme and isocitrate dehydrogenase using CO₂ as substrate are explored.

酵素は、選択性、持続可能生、安全性の観点から有機合成の触媒として優れており、その利用が年々広がってきている。酵素は、高い選択性を持つため、医農薬合成において保護や脱保護のステップを短縮できる場合がある(Figure 1)。また、酵素反応では副生成物や不要なエナンチオマーが生成しにくいいため、それらの分離のプロセスが容易になる。さらに、安全性や持続可能性も高い。しかし、生体触媒反応を実用化するためには、プロセス工学が不可欠である。そのためには、酵素の安定性を向上させて、効率的なフロープロセスを確立する必要がある。そこで、ここでは、最初に、酵素の固定化について述べる^{1,2)}。具体的には、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素、および、Baeyer-Villiger 酸化酵素の固定化の例を説明する。次に、近年大気中の

CO₂濃度の増加が問題となっており、豊富なCO₂を有効利用することやCO₂を高価値な物質に変換することが重要であるため、CO₂を溶媒や基質として使用する生体触媒反応についても紹介する。

1. 酵素の固定化

酵素の固定化とは、酵素を担体の表面や内部に物理的もしくは共有結合により結合し、水溶液中に溶けない状態にすることである。固定化により、酵素の安定性が向

上し、反応後に酵素を回収して再利用でき、フロー系で使用する反応管に酵素を充填することもできる。酵素の固定化法には様々な種類があり、ここでは、簡単で利便性が高いナノクリスタル法および、3Dプリンターで製造した反応容器の表面に固定化する方法について述べる。

1.1 ナノクリスタル法

酵素を固定化すると、通常は固定化時に使用する試薬などにより、酵素活性はやや低下する。しかし、2012年にGeらにより開発されたナノクリスタル法³⁾により固定化すると、活性が向上する場合がある。この方法は、Figure 2に示すように、酵素水溶液と金属イオン水溶液を混ぜると沈殿(固定化酵素)が形成されることを利用している。そのため、担体を事前に準備する必要がなく、酵素を失活させる化学物質を用いないため、利便性が高い。しかし、この方法により固定化された酵素の種類は当時、限られていた。そこで、私たちは、ナノクリスタル法によりketoneを不斉還元できる*Geotrichum candidum*由来のalcohol dehydrogenase⁴⁾、aldehydeをcarboxylic acidに変換する*G. candidum*由来のaldehyde dehydrogenase⁵⁾、および、ketoneのesterへの立体選択的な酸化やsulfideのsulfoxideへの立体選択的な酸化を触媒する*Fusarium sp.*由来のBaeyer-Villiger monooxygenase⁶⁾を固定化した。Aldehyde dehydrogenaseとMn²⁺を用いる場合には、固定化により活性が261%に向上し、熱安定性が向上し、5回目の利用においても活性は低下しなかった。

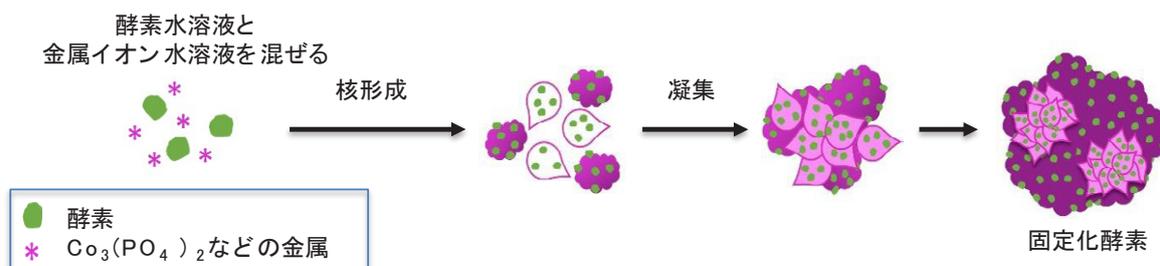


Figure 2 ナノクリスタル法による固定化酵素の調製方法³⁾⁻⁶⁾

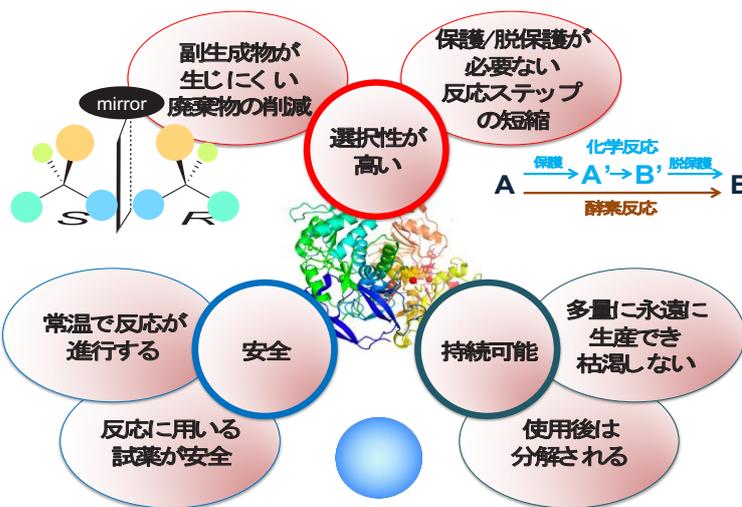


Figure 1 酵素を有機合成に用いるメリット

1.2 3D プリンターを用いて制作した反応容器表面への酵素の固定化

酵素の固定化法として、担体表面に存在する微細空間や、担体の表面に酵素を化学的や物理的に固定化する方法は広く用いられている。例えば、部分的に還元した Graphene oxide の表面には効率的に酵素を固定化できる⁷⁾。一方、近年、3D プリンター技術は、急発展し、非常に便利である。そこで、私たちは、3D プリンターを用いて制作した反応容器表面への酵素の固定化を試みた^{8,9)}。3D

プリンター材料としては、安定性が高く、安価な polypropylene を選んだ。最初に、反応容器を CAD により設計し、3D プリンターを用いて制作した。Polypropylene 表面に酵素を直接固定化することはできないため、表面を Dopamine により処理することにより Polydopamine を形成させ、その後、Glutaraldehyde や Polyethylenimine により処理すると、酵素を固定化できた (Figure 3)。ここでも、立体選択性が高い *G. candidum* 由来の alcohol dehydrogenase⁸⁾ や、*G. candidum* 由来の aldehyde dehydrogenase⁹⁾ を固定化した。その結果、aldehyde dehydrogenase の熱安定性を向上できた。さらに、alcohol dehydrogenase による反応に関しては、フロー系の構築にも成功した。

2. 二酸化炭素を有効利用する酵素反応

大気中の CO₂ 濃度が増加し、多量に存在して安価で無害な CO₂ の有効利用や CO₂ の高価値な物質への変換は、重要である。CO₂ の安定性が高いため、高圧 CO₂ は疎水性の機能性溶媒としては非常に優れている。しかし、高い安定性のために、反応物として利用することは困難であり、化学触媒や酵素の研究が、近年、盛に行われている。ここでは、CO₂ を利用する酵素反応を紹介する。

2.1 二酸化炭素を溶媒として用いる酵素反応

生体触媒反応の実用化のためのプロセス工学において、溶媒の検討は重要である。酵素反応は自然界では水中で進行するが、水中の反応のみでは、酵素の有機合成の触媒としての潜在能力は十分には引き出せない。そこで、これまでに、酵素反応の溶媒として有機溶媒を用いる研究により、加水分解酵素の逆反応が達成された。しかし、枯渇する恐れがある有機溶媒の代わりに CO₂ を溶媒とする研究はほとんど行われていない。高圧 CO₂ は、拡散性が高いため拡散律速の反応を加速でき、さらに、反応の後処理を容易にする優れた機能性溶媒であるため、私たちは、CO₂ を溶媒として有

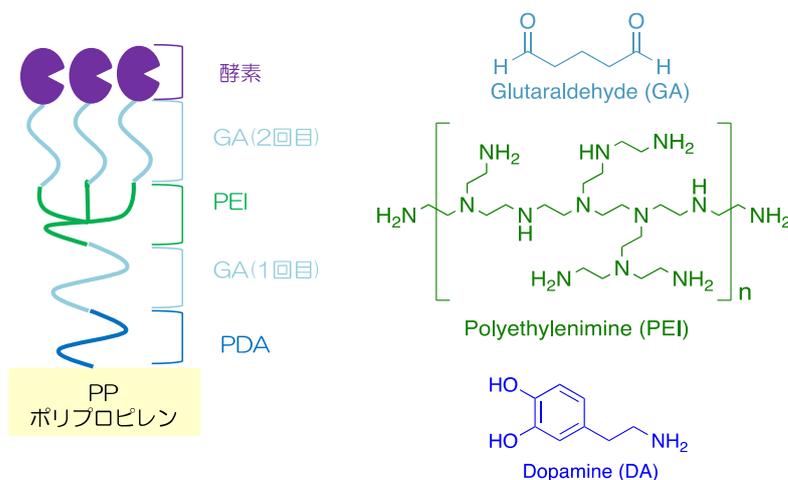


Figure 3 3D プリンターを用いて制作したポリプロピレン製の反応容器の表面への酵素の固定化

効利用する酵素反応の研究を行ってきた (Figure 4)。超臨界 CO₂、液体 CO₂ 素、CO₂ と有機溶媒の混合物である CO₂ 膨張溶媒中での酵素反応の研究を行い、CO₂ が溶媒として優れていることのみならず、CO₂ は酵素の柔軟性を向上させることにより酵素反応を効率化できることを見出した。例えば、固定化リパーゼを用いるラセミ体のアルコールの光学分割反応を超臨界 CO₂ フロー系で用い、E-factor (生成物に対する廃棄物の割合) が非常に低い、効率的な合成プロセスを確立した。また、CO₂ 膨張溶媒中でのリパーゼの反応を検討した結果、バイオマス由来の溶媒である MeTHF 中では、1-アダマンチルエタノールのような嵩高い基質の反応はほとんど進行しない場合もあるが、CO₂ を溶かした MeTHF の中 (CO₂ 膨張溶媒中) では、効率良く進行することを見出した (Figure 5)。

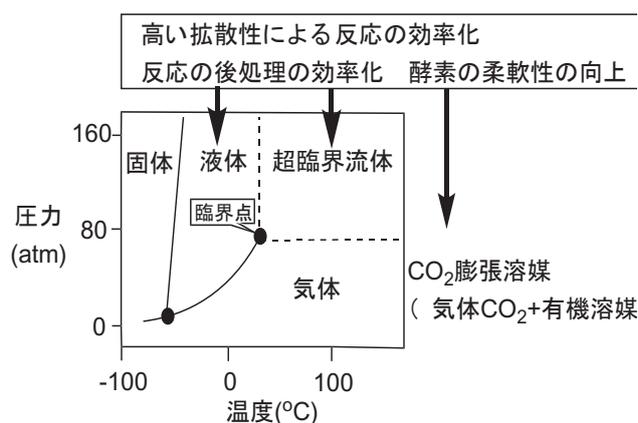


Figure 4 酵素反応の溶媒となる高圧 CO₂

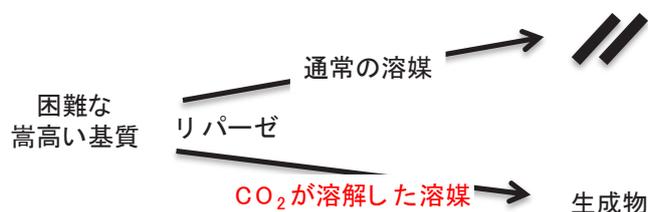


Figure 5 CO₂ 膨張溶媒中でのリパーゼの反応

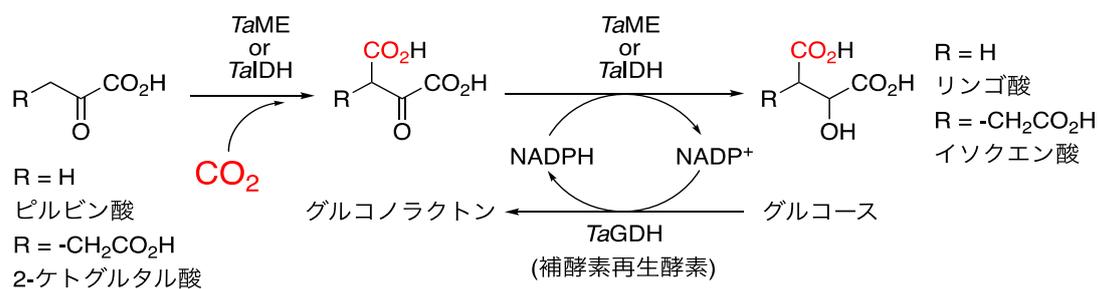
2.2 二酸化炭素を反応物として用いる酵素反応

CO₂ を有効利用する方法の一つとして、CO₂ を原料とするカルボキシル化反応の開発が待ち望まれている。CO₂ は化学的安定性が高く、反応しにくい分子であるが、生体触媒を用いれば、穏やかな条件下で反応が進行する。例えば、リンゴ酸酵素は、ピルビン酸と CO₂ からリンゴ酸への還元的カルボキシル化活性を持つことが知られている。また、イソクエン酸脱水素酵素は、2-ケトグルタル酸の還元的カルボキシル化活性を持つ。しかし、酵素を触媒とするカルボキシル化反応の研究は非常に限られており、リンゴ酸酵素を触媒とする研究では、天然の基質であるピルビン酸のみが用いられている。そこで私たちは、安定性が高いと期待される好熱菌 *Thermoplasma acidophilum* 由来のリンゴ酸酵素 (TaME) を用い、常圧の気体の CO₂ を用いる還元的カルボキシル化反応の開発を行った (Figure 6)¹¹⁾。その結果、天然の基質であるリンゴ酸のみならず、2-ケトグルタル酸からイソクエン酸を合成することもできた。また、リンゴ酸酵素とは逆の立体選択性を持つイソクエン酸脱水素酵素を触媒とした場合、高圧 CO₂ 存在下で還元的カルボキシル化反応によりイソクエン酸を合成できた¹²⁾。これらの反応では、*T. acidophilum* 由来のグルコース脱水素酵素 (TaGDH) とグルコースによる還元型補酵素 (NADPH) 再生反応により、反応の平衡を生成物側に傾けている。また、ケト酸への CO₂ の付加後に、2 位のカルボニル基がアルコールへと還元されるため、CO₂ が脱離しなくなる。さらに、ナノクリスタル法によりイソクエン酸脱水素酵素の固定化を行うと、遊離酵素に比べて活性が 211%に向上した。また、イソクエン酸脱水素酵素と補酵素再生酵素であるグルコー

ス脱水素酵素を同時に共固定化すると、カルボキシル化反応の収率が向上した¹³⁾。

3. おわりに

これまでに、酵素は、有機合成の触媒として、選択性、持続可能生、安全性の観点から優れていることは十分に示されてきたが、今後、固定化や固定化酵素を用いる効率的なフロー系の開発が待ち望まれている。ここでは、酵素の固定化の例や、酵素反応の基質としてCO₂を利用する還元的カルボキシル化反応を紹介した。CO₂を原料として利用する酵素反応の例は、近年、着実に増えており、今後、このような研究が進めば、生体触媒プロセスは持続的社会的構築に貢献できると期待できる。



TaME: *Thermoplasma acidophilum* 由来のMalic enzyme

TaIDH: *T. acidophilum*由来のIsocitrate dehydrogenase

TaGDH: *T. acidophilum*由来のGlucose dehydrogenase

Figure 6 好熱菌 *Thermoplasma acidophilum* 由来のリンゴ酸酵素(TaMe)やイソクエン酸脱水素酵素(TaIDH)を触媒とする還元的カルボキシル化反応¹⁰⁻¹²⁾

Reference

- 1) Z. Tang, Y. Oku, T. Matsuda, *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 1308-1326.
- 2) K. T.sriwong, T. Matsuda, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1857-1877.
- 3) J. Ge, J. Lei, R. N. Zare, *Nature Nanotechnol.* **2012**, *7*, 428-432.
- 4) K. T.sriwong, A. A. Koesoema, T. Matsuda, *RSC Advances*, **2020**, *10*, 30953-30960.
- 5) K. T.sriwong, K. Ogura, M. A. Hawari, T. Matsuda, *Enzyme Microb. Technol.* **2021**, *150*, 109866.
- 6) M. Takagi, K. T.sriwong, A. Masuda, N. Kawaguchi, S. Fukui, H. L. L. Viet, D. Kato, T. Kitayama, M. Fujii, A. A. Koesoema, T. Matsuda, *Biotech. Lett.* **2022**, *44*, 461-471.
- 7) K. T.sriwong, R. Kamogawa, C. S. C. Issasi, M. Sasaki, T. Matsuda, *Biochem. Eng. J.* **2022**, *177*, 108263.
- 8) K. T.sriwong, T. Matsuda, *React. Chem. Eng.* **2022**, *7*, 1053-1060.
- 9) K. Nakahara, K. T.sriwong, M. A. Hawari, A. Tanaka, T. Matsuda, *React. Chem. Eng.* **2023**, *8*, 543-547.
- 10) T. Matsuda, H. N. Hoang, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2024**, in press.
- 11) Y. Oku, T. Matsuda, *JACS Au*, **2024**, *4*, 1758-1762.
- 12) K. R. A. Are, S. Ohshima, Y. Koike, Y. Asanuma, S. Kashikura, M. Tamura, T. Matsuda, *Biochem. Eng. J.* **2021**, *171*, 108004.
- 13) S. Oshima, Y. Oku, K. T.sriwong, Y. Kimura, T. Matsuda, *Curr. Microbiol.* **2024**, *81*, 67.

2'-O,4'-C-エチレン架橋核酸 (ENA) ホスホロアミダイトの

効率的な分岐型合成ルートの開発

第一三共株式会社 プロセス技術研究所

○阿部祐三・鶴飼和利・道田誠

Development of Highly Efficient Divergent Synthesis for 2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acid (ENA) phosphoramidites

Yuzo Abe*, Kazutoshi Ukai and Makoto Michida

Process Technology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan

Nucleic acid therapeutics based on chemically synthesized oligonucleotides such as antisense oligonucleotide (ASO) or siRNA, are attracting attention as a new drug modality. In recent years, modification of nucleic acid structure by several approaches have been developed for improvement of stability in *in vivo*. Especially, 2'-O,4'-C-ethylene-bridged nucleic acid (ENA) is highly promising modified nucleic acid which was discovered at Daiichi Sankyo. We have developed a highly efficient manufacturing method of ENA phosphoramidites for synthesis of ENA containing oligonucleotides to increase the productivity and to reduce the manufacturing cost and the lead time. Direct glycosylation reactions with a new common intermediate, development of efficient synthetic routes and telescoping multiple reaction steps which enable to improve the productivity of ENA's manufacturing significantly will be presented in this lecture.

アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、siRNA に代表される、オリゴ核酸を基本骨格とする核酸医薬は、新しい創薬モダリティとして注目を集めている。

従来の核酸医薬の開発においては、生体内における安定性や細胞膜に対する透過性に課題があったが、近年、修飾核酸技術の進展により、高い薬理効果を発揮する医薬候補品が次々と見出されている。このような修飾核酸技術としては、以下の二つが良く知られている。一つは、リン酸ジエステル結合の非架橋酸素原子 (P=O) を硫黄原子 (P=S) に置き換えたホスホロチオエート型オリゴヌクレオチドである。これは核酸分解酵素 (ヌクレアーゼ) に対して耐性を示し、生体内での安定性を大幅に向上させた。

二つ目は、糖部の修飾である。上述のホスホロチオエート型オリゴヌクレオチドには、標的 RNA との親和性が低い問題が残されていた。この問題は糖部の修飾、具体的には 2' 位アルコール部位を 2-メトキシエチル基で修飾したヌクレオシド、あるいは 2' 位酸素原子と 4' 位炭素原子をメチレン架橋した 2 環性のヌクレオシド¹⁾ (2',4'-BNA/LNA : Bridged Nucleic Acid / Locked Nucleic Acid) を有するオリゴヌクレオチドなどを用いることによって改善され、相補鎖核酸に対して優れた親和性を示すことが明らかとなった。

近年、弊社にて開発された 6 員環を含む 2 環性の 2'-O,4'-C-エチレンヌクレオシド²⁾

(Ethylene-bridged Nucleic Acid: ENA) を有するオリゴヌクレオチドは、メチレン架橋型と同じ相補鎖核酸への高い親和性を保ちつつ、ヌクレアーゼ抵抗性をさらに向上させた次世代型の修飾核酸である (図 1)。

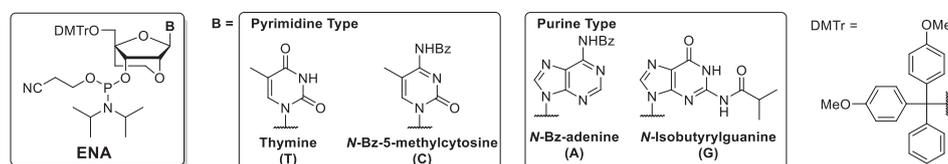


図 1. エチレン架橋型核酸 (ENA)

初期製法では 4 種類 (A, C, G, T) の ENA 製造コストは高く、製造に長期間必要であったため、より生産性の高い製法の開発が求められた。ENA の構造的な特徴から、初期製法では、隣接基関与を利用した立体選択的グリコシル化反応により塩基部位を導入していたが、グリコシル化後に多くの工程数が必要であり 4 種類の ENA を作り分けるには非効率であった。そこで我々の研究戦略としては、既にエチレン架橋構造が導入された新規共通中間体を設定し、直接的なグリコシル化反応、続く脱保護、DMTr 化、ホスホロアミダイト化により、最短 4 工程で 4 種類の ENA を作り分けることができる高効率な製法開発に挑戦した (図 2)。

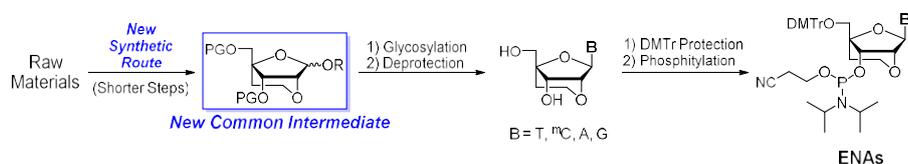


図 2. 効率的な製法開発に向けた研究戦略

本講演では、架橋型修飾核酸モノマーである ENA の大量合成プロセスの開発に向けた新規中間体の抜本的なルート探索、直接的グリコシル化反応の開発、スケールアップに向けた反応連続化の活用等、上述の研究戦略実現のために鍵となった検討結果³⁾について述べる。

参考文献

- 1) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, K. Morio, Y. In, T. Ishida, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **38**, 8735 (1997)
- 2) K. Morita, C. Hasegawa, M. Kaneko, S. Tsutsumi, J. Sone, T. Ishikawa, T. Imanishi, M. Koizumi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 73 (2002)
- 3) Y. Abe, K. Ukai, M. Michida, *Org. Process Res. Dev.*, **26**, 1289 (2022)

ペプチド医薬品イノベーションに向けた大学発ベンチャーの挑戦

株式会社ペップイノーバ

○満田 勝

University Venture Challenges for Peptide Drug Innovation

Masaru Mitsuda*

PepInnova Co., Ltd.

Central Nagoya No.1101, 34-17, Meieki 2-chome, Nishi-ku, Nagoya-shi, Aichi 451-0045, Japan

mitsuda@pepinnova.com

PepInnova is a university venture established in order to implement novel peptide synthesis technologies “HiSURE® System” developed at Chubu University. HiSURE® System consists of elemental technologies that enable the design of a convergent process for liquid-phase peptide synthesis. By realizing the practical application of HiSURE® System, we aim to solve various issues in the production of peptide pharmaceuticals and contribute to driving the innovations that next-generation peptide drugs will bring.

10年と少し前あたりから特に日本の創薬業界で中分子というカテゴリーの化合物群が革新的な医薬品の候補として注目されるようになった。中分子医薬品は、その名のごとく分子の大きさが低分子医薬品と抗体医薬品等バイオ医薬品との中間に位置する領域であり、過去に医薬品としてあまり探索されてこなかった未開のケミカルスペースとして期待が集まっている。

中分子医薬品の代表格と言えるペプチド医薬品は、抗体医薬品のような高度な分子標的への特異性を保ちながら、低分子医薬品のように化学合成が可能で、さらには細胞内に侵入して従来は標的化できなかった蛋白質 (undruggable target) を標的化したり、注射剤だけでなく経口医薬品への展開を可能にするなど、既存の医薬品による治療が困難なアンメット医療ニーズに応えられる次世代新薬の創製を狙うことができると考えられている。

そのようなペプチド医薬品を創出する手法として、近年、メッセンジャーRNAなどでコード化した数百億から1兆種類を超える巨大なディスプレイライブラリを用いて、効率よく標的親和性の高いペプチドを選別し、さらに進化分子工学的手法を用いた選別を繰り返し、親和性が高められたペプチド取得するためのプラットフォーム技術が確立されている。

こうして中分子医薬品としてのペプチド化合物への期待が高まり、その期待に応えられる創薬プラットフォーム技術が普及し、ペプチド医薬品の創薬研究が世界中で活発化するに至ったが、ペプチドに関するプロセス研究分野の技術開発には大きな関心が払われていないように思われる。

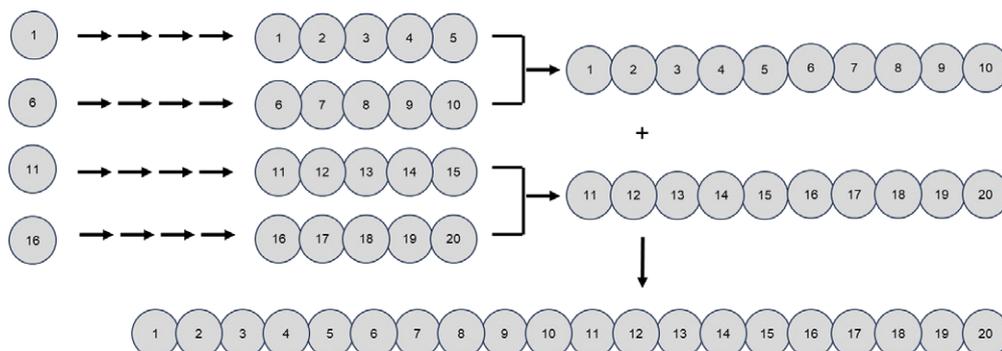
そもそも、ペプチド化合物の製造技術は数十年前からあまり変化していない。現在、ペプチド医薬品の多くはいわゆるペプチド固相合成法で作られている。固相合成法は1963年に Merrifield に

よってはじめて報告されて以来、長年にわたって固相担体、保護基、縮合剤、合成装置、反応条件等に多くの改善・改良が重ねられてきた。非常に信頼度が高くほぼ完成された技術に仕上がっている。

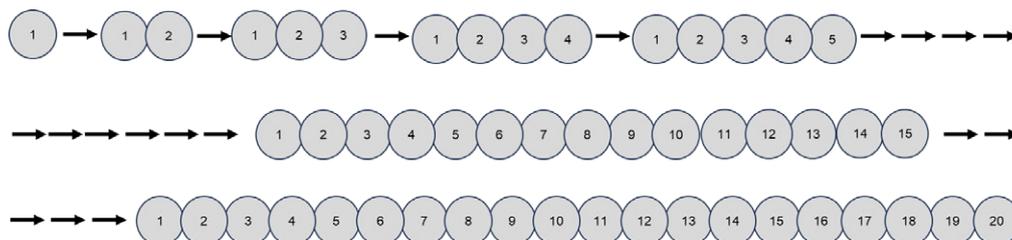
しかしながら次世代のペプチド医薬品に求められるものづくり、とりわけペプチド経口医薬品の開発を進めるための原薬生産スケーラビリティやコスト要件を現状の固相合成法で満たすことは極めて困難であるといわざるを得ない。ものづくり技術の限界が次世代ペプチド医薬品によるイノベーションのボトルネックになる可能性がある。

株式会社ペップイノーバは、中部大学ペプチド研究センター（山本尚研究室）で開発された革新的ペプチド合成技術群(HiSURE®システム)の社会実装を目的に設立された大学発ベンチャーである。HiSURE®システムは現在主流の固相合成法ではなく、液相合成法をベースにした収束型製造プロセスを構築するための様々な要素技術で構成されている。収束型製造プロセスは、目的ペプチドをいくつかのフラグメントに分けて合成し最終的にそれらを連結して完成させる手法であり、従来の直線型プロセスよりコスト、スケール、スピード面で多くの利点を有している。

<収束型プロセス>



<直線型プロセス>



上述したコストやスケールの問題以外にもペプチド医薬品の製造にはプロセス化学で解決すべき数多くの問題が残されている。例えば、ペプチド化合物の体内動態を改善する目的でアミド窒素のアルキル化修飾が多用されているが、このようなN-アルキル置換ペプチドの合成は一般に低収率となることが知られている。またペプチド化合物の精製は困難であることから合成工程をシンプルにできるだけ綺麗に実施する必要がある。次世代ペプチド医薬品の普及によるイノベーションを実現するために様々な製造上の課題が存在しており、プロセス研究が担っている役割が実は極めて大きい。その中で大学発ベンチャーが果たすべき使命についても議論したい。

フェアリー化合物の科学とその応用展開

静岡大学農学部・静岡大学キノコ科学研究所
河岸洋和

Science of Fairy Chemicals and Their Application Development

Hirokazu Kawagishi

Faculty of Agriculture, Shizuoka University, 836 Ohya, Suruga-ku, Shizuoka 422-8529, Japan
Research Institute Mushroom Science, Shizuoka University, 836 Ohya, Suruga-ku, Shizuoka 422-8529,
Japan

For centuries, people over the world have been mystified by the formation of rings of accelerated or suppressed plant growth in woodlands and grassy fields. The rings sometimes erupt with mushrooms, adding to the intrigue. Myth led these geometric patterns of plant growth to be called “fairy rings”. In 2010, we discovered the “fairies”, a plant-growth regulator, 2-azahypoxanthine (AHX) and a plant growth inhibitor, imidazole-4-carboxamide (ICA), from the fairy-ring fungus *Lepista sordida*. Furthermore, a common metabolite of AHX in plants, 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH) was found. The three compounds were named fairy chemicals (FCs). Afterward, it was found that FCs endogenously exist in plants and are biosynthesized via a new purine metabolic pathway. Based on these findings, I formulated a hypothesis that FCs are a new family of plant hormone. FCs increased the yield of rice, wheat, and other crops in the greenhouse and/or field experiments. We are now trying to develop FCs into agrochemicals. In addition, AOH launched as a cosmetic ingredient in last year.

芝が輪状に周囲より色濃く繁茂し時には輪状に成長が抑制され、後にキノコが発生する現象は、フェアリーリング (fairy rings、妖精の輪) と呼ばれ、西洋の伝説では、妖精が輪を作りその中で踊るとされている (図 1)。1675 年のフェアリーリングに関する最初の科学的論文が 1884 年の Nature 誌に紹介されて以来、その妖精の正体 (芝の繁茂・枯死の原因) は謎のままであった。

我々はその妖精の正体を明らかにした。フェアリーリングを起こすコムラサキシメジ (*Lepista sordida*) からシバ成長促進物質 2-azahypoxanthine (AHX) と成長抑制物質 imidazole-4-carboxamide (ICA) を得た (図 2)。さらに、AHX の植物中の代謝産物 2-aza8-oxohypoxanthine (AOH) を発見した (図 2)。これら 3 つの化合物 (フェアリー化合物、fairy chemicals と総称、FCs と略称) はあらゆる植物の成長を制御し、植物に普遍的に内生している。私は、これまでの実験結果から「FCs は新しい植物ホルモンである」と考え、それを証明するための種々の検討を行っている。また、FCs は、農作物の収量を大幅に増加させ、農業への実用化研究を行っている。さらに、AOH が化粧品原料として 2022 年に上市された。

本講演では、FCs の発見からその後の基礎的研究から実用化に向けた取り組みまで、20 年にわたる我々の研究を紹介する。



図1 フェアリーリング
左, 関西学院大学キャンパス, 池内和忠博士(星薬科大学)撮影: 右, 静岡県立大学キャンパス, 稲井誠博士(静岡県立大学薬学部)撮影

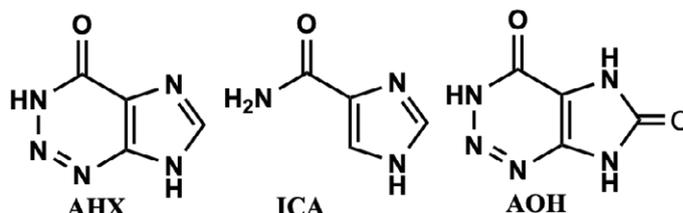


図2 FCsの化学構造

参考文献

- 1) Choi, J-H. et al., Disclosure of the “fairy” of fairy-ring forming fungus *Lepista sordida*, *ChemBioChem*, 11, 1373-1377 (2010)
- 2) Choi, J-H. et al., Plant-growth regulator, imidazole-4-carboxamide produced by fairy-ring forming fungus *Lepista sordida*. *J. Agric. Food Chem.*, 58, 9956-9959 (2010)
- 164) Choi, J-H., et al., the source of "fairy rings": 2-azahypoxanthine and its metabolite found in a novel purine metabolic pathway in plants, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 1552-1555 (2014)
- 4) Tobina, H. et al., 2-Azahypoxanthine and Imidazole-4-carboxamide produced by the fairy-ring-forming fungus increase yields of wheat, *Field Crop Res.*, 162, 6-11 (2014)
- 5) Asai, T. et al., Effect of 2-azahypoxanthine (AHX) produced by the fairy-ring-forming fungus on the growth and the grain yield of rice, *Jpn. Agric. Res. Quart.*, 49, 45-49(2015)
- 6) 河岸洋和, “フェアリーリング”の化学と“フェアリー化合物”の植物成長調節剤としての可能性, *化学と生物*, 52(10), 665-670 (2014)
- 7) 河岸洋和, フェアリーリングの妖精の正体解明とその後の展開, *現代化学*, No. 531, 6 月号, 31(2015)
- 8) 河岸洋和, フェアリー化合物を追って —新たな植物成長促進物質の発見と応用への期待, *化学*, 71(6),12-15 (2016)
- 9) 河岸洋和, フェアリー化合物は植物ホルモンか?, *植物の生長調節*, 52, 78-84 (2017)
- 10) Kawagishi, H., Fairy chemicals – a candidate for a new family of plant hormones and possibility of practical use in agriculture –, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 82, 752–758 (2018)
- 11) Kawagishi, H., Are fairy chemicals a new family of plant hormones?, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 95 29-38 (2019). DOI: 10.2183/pjab.95.003 (ダウンロード無料)

イオン化脂質 DOP-DEDA の連続生産プロセスの開発

日本精化株式会社

○手島裕貴, 高下朋之, 石山大展, 黒崎寿夫, 松本正樹

Development of a Continuous Production Process for Ionizable Lipid DOP-DEDA

Yuki Teshima*, Tomoyuki Koge, Hironobu Ishiyama, Toshio Kurosaki, Masaki Matsumoto
Lipid Research & Development Department, Lipid Division, Nippon Fine Chemical Co., Ltd.

1-1, 5-chome, Umei, Takasago-City, Hyogo, 676-0074, Japan

teshima@nipponseika.com

DOP-DEDA (CAS RN: 2247753-10-0) is an ionizable lipid suitable for lipid nanoparticles which are used as delivery systems for nucleic acid. Conventionally, DOP-DEDA has been produced by a batch process. However, it has been difficult to scale up in batch process. We have developed a continuous production process for DOP-DEDA that can solve the scale up problems.

近年、新たな創薬モダリティとして核酸医薬品が大きな注目を集めている。送達キャリアとして脂質ナノ粒子 (Lipid Nano Particle : LNP) が既に実用化されている。一般的に LNP には核酸の保持や細胞内移行、エンドソーム脱出に欠かせない pH 応答性のイオン化脂質が含まれており、本研究の対象である DOP-DEDA^{1,2)} はその一つである。

多くのイオン化脂質が多段階合成を要する一方、DOP-DEDA・HCl (3) は Phosphatidylcholine (1) から 2 段階で合成可能である (図 1)。

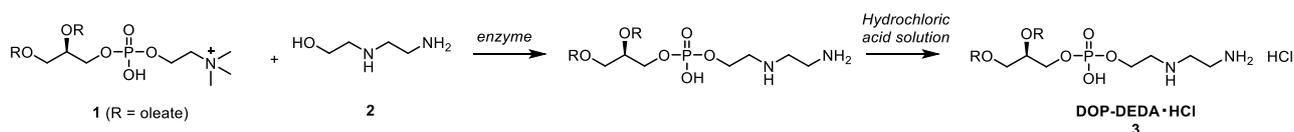


図 1. DOP-DEDA・HCl (3) の合成スキーム

DOP-DEDA の製造工程は主に 5 工程 (①反応、②抽出・水洗、③濃縮、④塩酸塩化、⑤再沈殿) で構成される (図 2)。当初、バッチ製法でスケールアップ検討を進めていたが、図 2 に示す課題に直面し、1 バッチあたり数 g 以上の製造が困難であった。

そこで近年、医薬品原薬の製造で注目されている連続生産技術に着目し、適用可否を検討した。プロセスシミュレーターの一つである Aspen Plus[®]や、インライン分析装置を利用し検討を進めたところ、バッチ製法のスケールアップの課題は、連続生産技術を適用することで全て解決できることを見出した (表 1)。結果、製造量 10 g/h の連続生産プロセスを確立するに至った (図 3)。

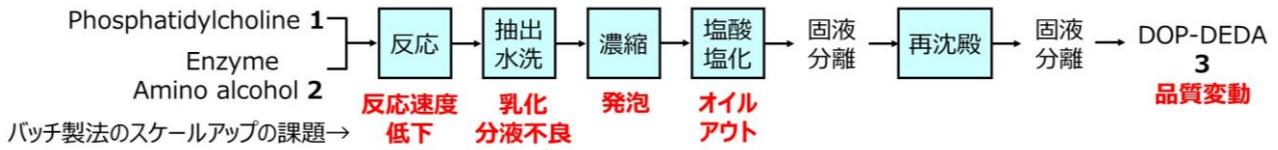


図 2. DOP-DEDA・HCl (3) の製造フローと、バッチ製法のスケールアップの課題

表 1. スケールアップ課題に対する連続生産化の検討結果

工程	バッチ製法におけるスケールアップ検討時の課題	連続生産化の検討結果		
		適用技術	効果	利用ツール
反応	<ul style="list-style-type: none"> ✓伝熱・攪拌効率の低下により、反応速度が低下し、原料消費に24時間掛かる ✓長時間反応の為、DOP-DEDAの加水分解物が生じる 	スタティックミキサー(混合促進)、コイルリアクター(迅速昇温)、CSTR(Continuous Stirred Tank Reactor、滞留部)を組み合わせたフローリアクター	<ul style="list-style-type: none"> ✓反応速度が上昇し、原料消失の必要時間が1/24に短縮 ✓反応時間短縮によりDOP-DEDAの加水分解を回避 	<ul style="list-style-type: none"> Aspen Plus® ✓Aspen Plus® ✓ParticleTrack™ ✓EasyViewer™
抽出・水洗	<ul style="list-style-type: none"> ✓抽剤や水洗水とのミキシング時に乳化し、分液不良が発生する 	ミキサー(スラグ流)、セトラ(分液槽)を組み合わせたミキサセトラ	<ul style="list-style-type: none"> ✓乳化回避に成功 ✓排水量削減(1/3倍)を達成 	
濃縮	<ul style="list-style-type: none"> ✓濃縮後半において発泡が発生する ✓完全濃縮のためエネルギーを要する 	連続濃縮が可能な薄膜式蒸発器	<ul style="list-style-type: none"> ✓発泡の回避に成功 ✓エネルギー削減率43%を達成 	
塩酸塩化	<ul style="list-style-type: none"> ✓過飽和の推移変化によりオイルアウトが発生する 	CSTR	オイルアウトの回避に成功	
再沈殿	無し	CSTR	オイルアウトの予防に成功	

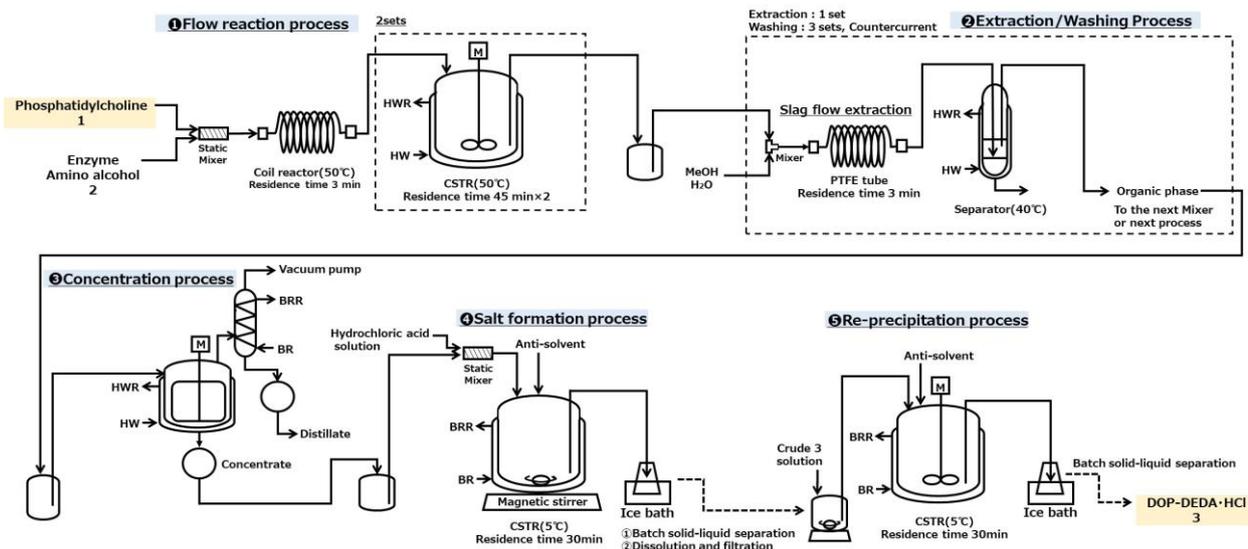


図 3. DOP-DEDA・HCl (3) の連続生産プロセスフロー

以降、各工程における連続生産技術の適用結果を報告する。

1. 反応工程の連続化

DOP-DEDA は、Phosphatidylcholine (1) を含む有機相と、酵素および Amino alcohol (2) を含む水相の 2 相系の酵素反応により得られる。従来のバッチ反応では原料消費に 24 時間を要しており連続化するうえで反応時間の短縮は大きな課題であった。さらに副反応として DOP-DEDA や Phosphatidylcholine (1) の加水分解が生じ、特に DOP-DEDA の加水分解物は後工程の塩酸塩化工程や再沈殿工程で除去できないため、発生源である反応工程で抑制する必要がある。

反応速度解析の結果、攪拌動力の上昇に応じて DOP-DEDA の生成速度と、Phosphatidylcholine (1) の加水分解速度が上昇し、DOP-DEDA の加水分解速度は低下することが判明した。フロー反応の特長（伝熱・攪拌効率が低い）を活かせば、反応時間の短縮と、DOP-DEDA の加水分解の抑制の両方を実現できると考えた。そこで、混合促進のためのスタティックミキサーと、2 次側にはプレヒーターとしてコイルリアクター、反応時間を調整するための CSTR (Continuous Stirred Tank Reactor) を組み合わせたフローリアクターを設計し、効果を検証した。図 4 にバッチ反応およびフロー反応の反応液組成の経時変化を示す。Phosphatidylcholine (1) の消費（図 4A）と、DOP-DEDA の生成（図 4B）は、反応温度 30℃、40℃、50℃においてバッチ反応（点線）よりもフロー反応（実線）の方が速い結果となった。フロー反応 50℃では反応時間 60 分で Phosphatidylcholine (1) の消失を確認できた（図 4A）。Phosphatidylcholine (1) の加水分解物の生成もフロー反応の方がバッチ反応よりも速くなった（図 4C）。DOP-DEDA の加水分解物は長時間反応であるバッチ反応のみ生成した（図 4D）。

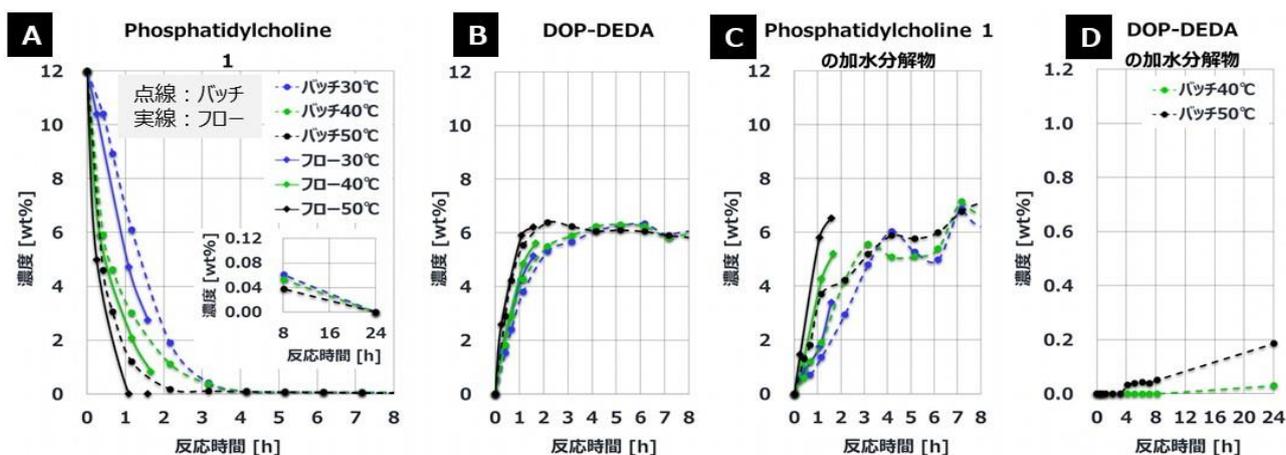


図 4. バッチ反応・フロー反応における反応液組成の経時変化

図 4 の組成変化を解析し、DOP-DEDA の生成反応と、Phosphatidylcholine (1) の加水分解反応における頻度因子と活性化エネルギーを算出した（表 2）。結果、バッチ反応とフロー反応とで活性化エネルギーに有意差は無く、頻度因子はフロー反応の方がバッチ反応よりもおよそ 2 倍大きいことが明らかになった。

以上より、フロー反応の条件は反応温度 50℃、滞留時間 90 分（必要時間 60 分×安全率 1.5）に設定した。その結果、原料消失に必要な反応時間を 24 時間から大幅に短縮することに成功し DOP-DEDA の加水分解物の生成も回避できた。酵素メーカーが開示するバッチ反応の至適温度は 40℃付近だが、本系では反応速度と不純物副生の観点から 50℃を選択することになった。

表 2. DOP-DEDA の生成反応、Phosphatidylcholine (1) の加水分解反応における頻度因子と活性化エネルギー

	頻度因子 [mol ⁻¹ L min ⁻¹]		活性化エネルギー [kcal/mol]	
	バッチ反応	フロー反応	バッチ反応	フロー反応
DOP-DEDAの生成反応	9.5×10 ⁵	2.0×10 ⁶ 2倍	10.7	10.7
Phosphatidylcholine 1 の加水分解反応	5.7×10 ²	1.4×10 ³ 2倍	8.3	8.0

2. 抽出・水洗工程の連続化

抽出・水洗工程では反応後に残存した酵素と Amino alcohol (2) を水層へ除去する。脂質の抽出・水洗時の一般的な乳化防止策の一つとしてメタノール添加が挙げられるが、DOP-DEDA のバッチ製法では乳化を改善できなかった。

抽出・水洗の連続技術としてスラグ流が知られている。スラグ流とは互いに混ざり合わない二種類の流体が管内を交互に流れる流動様式であり、物質移動を促進させることができる。そこでメタノール添加に加えて、スラグ流の利用を考案した。反応工程の反応液と、抽剤をマイクロミキサー（スラグ流発生装置）に連続的に仕込んでスラグ流を発生させ、PTFE 内で所定時間滞留後、1 段セトラ（分液槽）で分液し、向流 3 段ミキサセトラ（同じくスラグ流とセトラを利用）で水洗処理するプロセスを設計した。Aspen Plus[®] でシミュレーションモデルを構築し（図 5A）、Amino alcohol (2) を除去するうえで最適な流量バランスや、セトラ設定温度等の条件を検討した。実験の結果概ねシミュレーション通りの除去結果が得られた（図 5B）。さらに向流 3 段ミキサセトラとしたことで、バッチ製法に対して水の使用量（排水量）を 1/3 に削減できた。

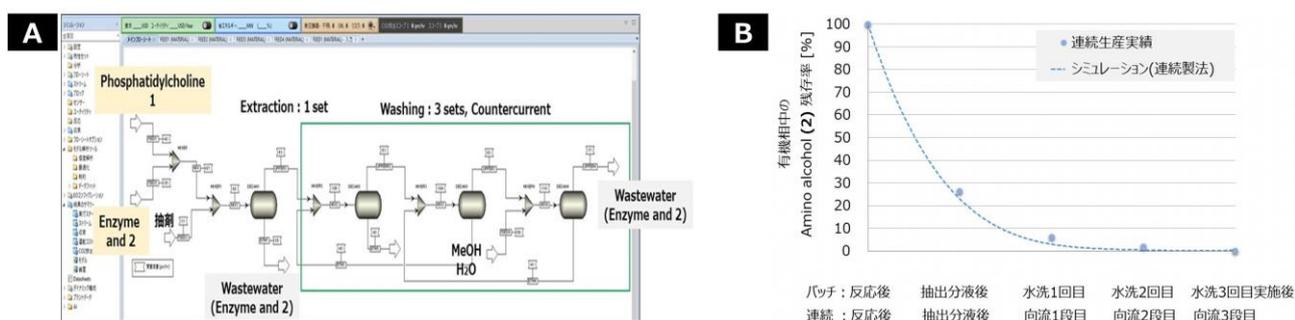


図 5. Aspen Plus[®] による抽出・水洗工程のシミュレーション結果と、連続生産実績

※利用した活量係数モデル: NRTL (Non-Random Two Liquid) または UNIQUAC (Universal Quasi Chemical)

3. 濃縮工程

バッチ製法の濃縮工程では、完全に液を留去する方法（完全濃縮）を採用していたが、濃縮後半で発泡が発生し、留去に時間を要していた。そこで発泡性の強い液の濃縮にも対応可能な iFactory

製の薄膜式蒸発器を採用した。濃縮倍率は、次工程の塩酸塩化工程における必要溶質濃度から計算し、3倍濃縮とした。Aspen Plus[®] で検討した蒸発条件で実験をおこない、連続的に3倍濃縮液（薄い褐色）を得ることができた。また完全濃縮を回避したことで、消費エネルギーの削減（43%）も実現できた。

4. 塩酸塩化工程

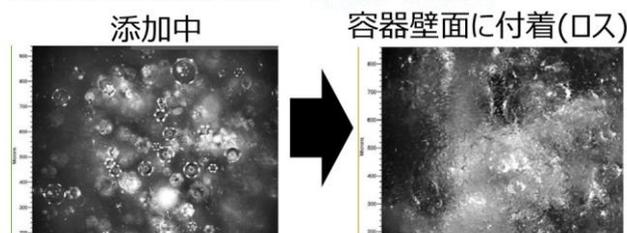
塩酸塩化工程は、塩酸塩化反応と貧溶媒晶析の組み合わせである。従来のバッチ製法では、スケールアップ時に過飽和の推移が変化し、オイルアウトが生じやすい傾向にあった。バッチ製法での検討の結果、良溶媒に貧溶媒を添加する方法（従来採用していた方法）ではオイルアウトが生じ再沈殿（逆添加）では固体が得られることが判明した。そこで当該工程を連続化するにあたり、晶析槽はCSTRを採用し、貧溶媒リッチな状態から晶析を開始して、以降は連続的に良溶媒および貧溶媒をCSTRに仕込み、連続的にスラリーを得ることとした。濃縮工程の濃縮液と塩酸溶液をスタティックミキサーで混合し、PTFEチューブ内で塩酸塩化反応（室温）を実施後、CSTRにて貧溶媒晶析（5℃、滞留時間30分）を連続的におこなった。尚、CSTRの晶析条件は、次の再沈殿工程の条件と同様の根拠に基づき設定した。結果、連続的にスラリーを得ることに成功した。スラリーを手動で減圧ろ過し、白色の固体を得た。

5. 再沈殿工程

塩酸塩化工程と同じく、再沈殿工程についても良溶媒に貧溶媒を添加する方法ではオイルアウトが生じ、再沈殿（逆添加）では固体が得られることが判明した（図6）。そのため、塩酸塩化工程と同じくCSTRを使用して貧溶媒リッチな状態からスタートアップさせることとした。連続再沈殿の条件検討ではAspen Plus[®]を利用した。インライン測定装置で取得した核発生速度・結晶成長速度パラメータと固液平衡定数（溶解度データ）をAspen Plus[®]に入力して、目標の粒度分布・収率を実現し得る再沈殿条件（CSTRの設定温度設定や滞留時間、良溶媒と貧溶媒の流量比率等）を検討し、最適条件（5℃、滞留時間30分）を得た。実験の結果、目標の粒度分布のスラリーを連続的に得ることに成功した（図7）。得られたスラリーを手動で減圧ろ過し、白色の固体のDOP-DEDA・HCl(3)を収率40%で得た。収率および品質はバッチ製法と同等であった。

バッチ実験結果

良溶媒に、貧溶媒を添加 ⇒ オイルアウト発生



貧溶媒に、良溶媒を添加(再沈殿) ⇒ 白色固体が析出

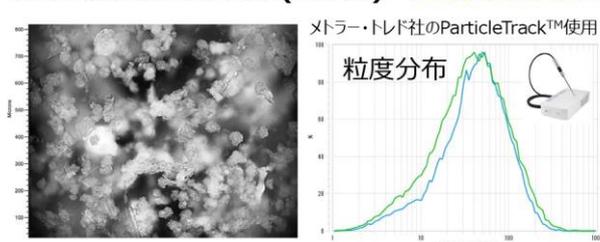


図6. バッチ実験結果（EasyViewer[™]、ParticleTrack[™] 使用）

Aspen Plus[®]による感度解析

⇒温度、滞留時間、流量バランス等を最適化

連続再沈殿の様子

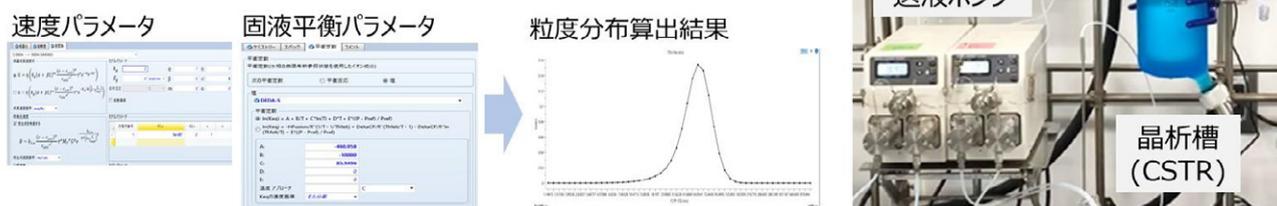


図 7. Aspen Plus[®]を利用した再沈殿工程の条件検討と、実験の様子

まとめ

イオン化脂質 DOP-DEDA はバッチ製法での数 g 以上のスケールアップが困難であり、商業生産対応が困難な状況であった。本研究では、連続生産化による課題解決に取り組み、製造量 10 g/h の連続生産プロセスを確立した。プロセス検討においては Aspen Plus[®] やインライン装置を活用し各工程、条件を最適化した。今後はプロセスのさらなる自動化や、DOP-DEDA 以外のイオン化脂質の連続生産化に取り組む。

謝辞

連続生産プロセスの開発にあたり、支援いただきました皆様に厚く御礼申し上げます。

- ・ 東レエンジニアリング株式会社の皆様
- ・ 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 甲村 長利 様・増田 光一郎 様
- ・ 株式会社 iFactory 宇野 達朗 様、中泉 徹洋 様
- ・ ノリタケ株式会社 熊谷 和晃 様
- ・ メトラー・トレド株式会社 中務 真結 様
- ・ 株式会社アスペンテックジャパン 古藤田 輝昭 様

参考文献

- 1) Y. Hirai, R. Saeki, F. Song, H. Koide, N. Fukata, K. Tomita, N. Maeda, N. Oku, T. Asai, *Int. J. Pharm.* **2020**, 585, 119479.
- 2) 浅井知浩, 奥直人, 前田典之, 深田尚文, 富田康治, 特許第 7016084 号.

動的結晶化による Keramaphidin B と Ingenamine の全合成

慶大理工,¹ 慶大医²

○栗原悠熙,¹ 八木みのり,¹ 野口嵩史,¹ 吉村晶,¹ 安福悠,¹ 沖田采音¹
大石毅,² 千田憲孝,¹ 岡村俊孝,¹ 佐藤隆章¹

Total Synthesis of Keramaphidin B and Ingenamine Using Dynamic Crystallization

Yuki Kurihara,^{1*} Minori Yagi,¹ Takashi Noguchi,¹ Sho Yoshimura,¹ Haruka Yasufuku,¹ Ayane Okita¹

Takeshi Oishi,² Noritaka Chida,¹ Toshitaka Okamura,¹ Takaaki Sato¹

Faculty of Science and Technology Keio University,¹ School of Medicine Keio University²

yuki0925kurihara@keio.jp, takaakis@apple.keio.ac.jp

The control of the selectivity is a central issue in organic synthesis. In this presentation, we report the DMAP-catalyzed Diels-Alder reaction of the hydroxypyridone. Although the regioselectivity is not controlled under both kinetic and thermodynamic conditions in solution. We solved this challenging selectivity by the dynamic crystallization. Dynamic crystallization has required two conditions; 1) the reaction is reversible and 2) the desired product is the least soluble crystals. Thus, as the reaction proceeds, crystals of the desired product can be selectively precipitated. Selectivity by dynamic crystallization is independent of the stability of transition states and products in solution, relying instead on the solubility of the crystals. Thus, the total synthesis of (±)-keramaphidin B (**1**) and (±)-ingenamine (**2**) is achieved from the resulting tricyclic intermediate.

【はじめに】

有機合成化学において選択性の制御は、収率や精製の簡便さに直結するため、重要な課題である。主な選択性の制御方法としては、速度論支配と熱力学支配の2つがある。原料 **A** と **B** から、遷移状態 **C** および **D** を経由して、それぞれ **E** と **F** を与える反応について考える (図 1)。速度論支配では、非平衡系の反応において、より安定な遷移状態を経由する生成物が得られる。すなわち、遷

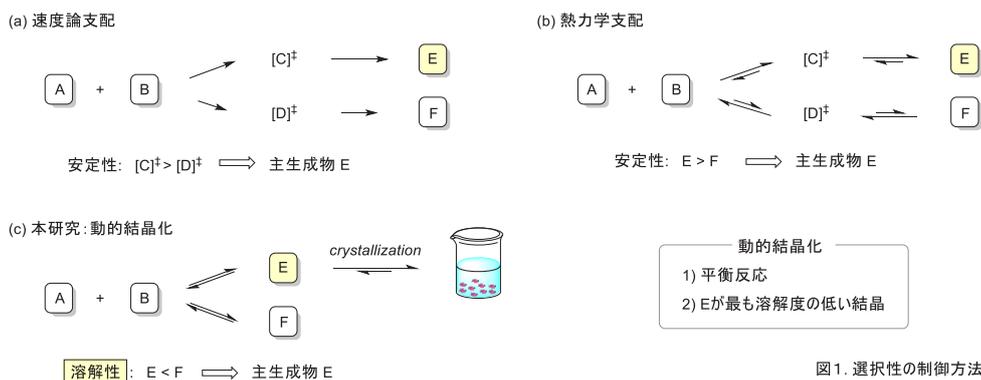
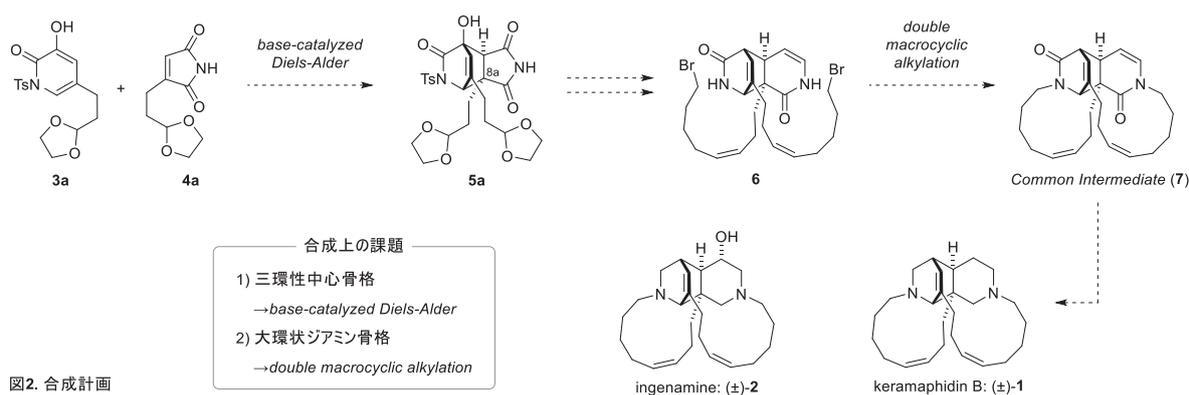


図 1. 選択性の制御方法

移状態 **D** よりも **C** の方が安定である場合、**E** が主生成物となる (図 1a)。一方、熱力学支配では、平衡反応において、より安定な化合物が生成する。生成物 **F** よりも **E** の方が安定であれば、主生成物は **E** である (図 1b)。しかし、これらの手法では、期待した選択性が発現しないことが、しばしば生じる。このような状況に対して、私たちは動的結晶化に着目した (図 1c)。動的結晶化では、平衡反応であることが必要条件となる。その中で、望む生成物 **E** が最も溶解度の低い結晶であった場合、反応の進行に伴い、**E** が選択的に析出する。本反応の選択性は、溶液中における遷移状態や生成物の安定性ではなく、結晶の溶解性に依存するため、均一系では生じ得ないような選択性の発現が期待できる。さらに、生成物の結晶性を利用すれば、濾別のみという簡便な手法での精製が可能であり、選択性制御・精製手法の 2 点で優れた方法論といえる。本発表では、動的結晶化を利用した位置選択的 Diels-Alder 反応を基盤としたケラマフィジン類の全合成を報告する¹⁾。

【合成計画】

海綿の二次代謝産物として産生される **keramaphidin B (1)** および **ingenamine (2)** は、マンザミン類に分類される五環性アルカロイドであり²⁾、これまでに 2 つのグループによって全合成が報告されている³⁾。合成上の課題は、1) 四級炭素 (C8a 位) を含む三環性中心骨格と、2) 大環状ジアミン構造の構築である。これら天然物を迅速に合成するため、ビスラクタム **7** を共通中間体として設計した (図 2)。**7** では、天然物の不安定なアミン部位を、安定なアミド基に置き換え、合成を容易にしている。さらにエナミド基を利用すれば、**ingenamine (2)** に見られるヒドロキシ基が容易に導入できる。三環性中心骨格の構築には、Diels-Alder 反応 (**3a+4a**→**5a**) を計画した。本反応では、C8a 位の四級炭素を構築しつつ、位置選択性を制御しなければならない。また、大環状ジアミン構造は、ジブロミド **6** のダブルアルキル化により一挙に構築し、天然物の迅速合成を目指す計画を立てた。



【動的結晶化による三環性骨格の効率的構築】

初めに、Diels-Alder 反応の基質となるヒドロキシピリドン **3a** と、マレイミド **4a** を合成した (図 3)。購入可能な **8** のジオールを TIPS エーテルとして保護して **9** とした。続いて、有機亜鉛試薬 **10** との根岸カップリングにて 3 炭素を伸長した後、精製時のシリカゲルにより一方の TIPS 基を除去し、ピリジノール **11** とした。**11** の窒素原子への Ts 基の導入後、TBAF にてもう一方の TIPS 基を除去し、ヒドロキシピリドン **3a** へ変換した。一方、ジエノフィルであるマレイミド **4a** は、ブromo

ピロール **12** を出発原料とした。ブロモピロール **12** をリチオ化した後、**13** とのアルキル化にて、3 炭素を伸長した。続くワンポット反応によりシリル基を除去し、ピロール **14** を得た。最後に、**14** のピロール部位を、PDC を用いて酸化し、マレイミド **4a** を合成した。

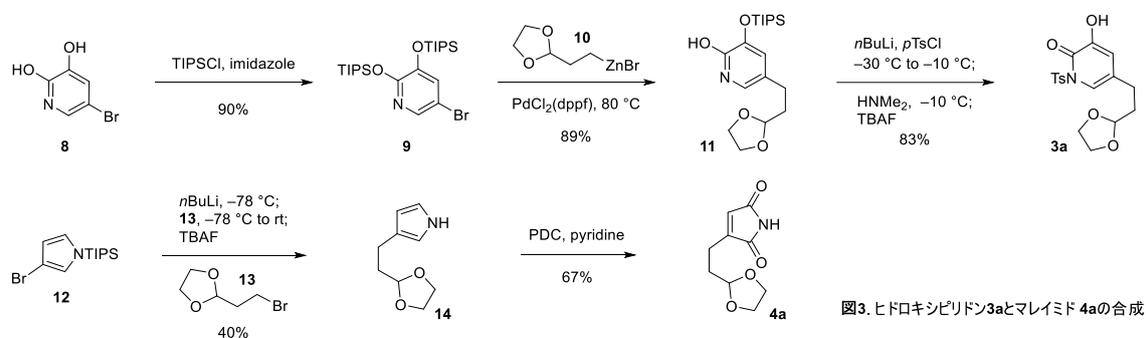
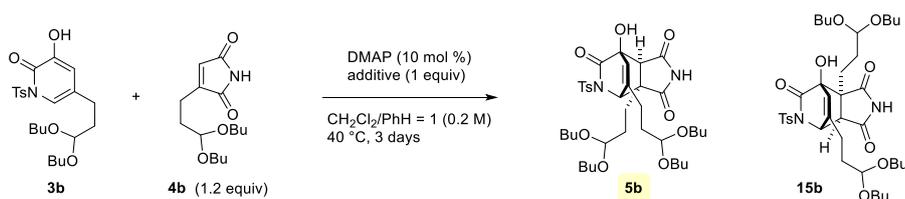


図3. ヒドロキシピリドン**3a**とマレイミド**4a**の合成

ジエン **3a** とジエノフィル **4a** が合成できたので、Diels-Alder 反応による三環性骨格 **5a** の構築を検討した。本反応の開発にあたり、溶液中での反応機構を明らかにする目的で、溶解性の高いジブチルアセタールを有するヒドロキシピリドン **3b** とマレイミド **4b** を用いて反応条件を精査した (表 1)。**3b** と **4b** を DMAP (10 mol %) 存在下で 40 °C に加熱すると、望みの三環性化合物 **5b** が収率 5%、位置異性体 **15b** が 14% で得られた (entry 1)。添加剤を検討した結果、LiCl により反応性が大幅に向上した (entry 2)。また、以下の対照実験から、本反応は LiCl の添加により平衡反応になることがわかった。まず、合成した環化体 **5b** および **15b** を LiCl 非存在下で DMAP (10 mol %) と共に加熱すると、それぞれ原料とした **5b**, **15b** が回収された (entry 3, 4)。一方、**5b** および **15b** に対し、LiCl を添加して加熱すると、関連する 4 つの化合物 (**3b-5b**, **15b**) の生成が確認できた (entry 5, 6)。すなわち、LiCl の添加により、本反応は速度論支配から熱力学支配へと変化した。しかし、本反応の位置選択性は、どちらの反応条件を用いても解決には至らなかった。



entry	SM	additive	yields			
			5b	15b	3b	4b
1	3b+4b	none	5%	14%	55%	68%
2	3b+4b	LiCl	39%	20%	8%	22%
3	5b	none	98%	0%	0%	0%
4	15b	none	0%	97%	0%	0%
5	5b	LiCl	38%	15%	12%	24%
6	15b	LiCl	27%	11%	11%	22%

The yields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard.

表1. Diels-Alder反応の検討

位置選択性の改善を目指し、様々な反応条件を検討していた際、環状アセタールをもつ基質 **3a-5a**, **15a** では、化合物の結晶性が高いことがわかった (表 2)。室温において反応溶媒 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PhH} = 1$) に対する溶解度を測定したところ、望む環化体 **5a** が 0.3 mg/mL と最も低く、他の化合物に比べて 50 倍以上も溶け難いことがわかった。この結果は、動的結晶化の実現可能性を示唆した。実際に、LiCl を添加する平衡条件下で、**3a** と **4a** を加熱すると、反応の進行に伴い、目的物 **5a** の白色結晶が析出した (図 4)。8 日間の加熱後、濾別のみで純粋な **5a** が収率 77% で得られ、位置選択的な三環性骨格の構築に成功した。

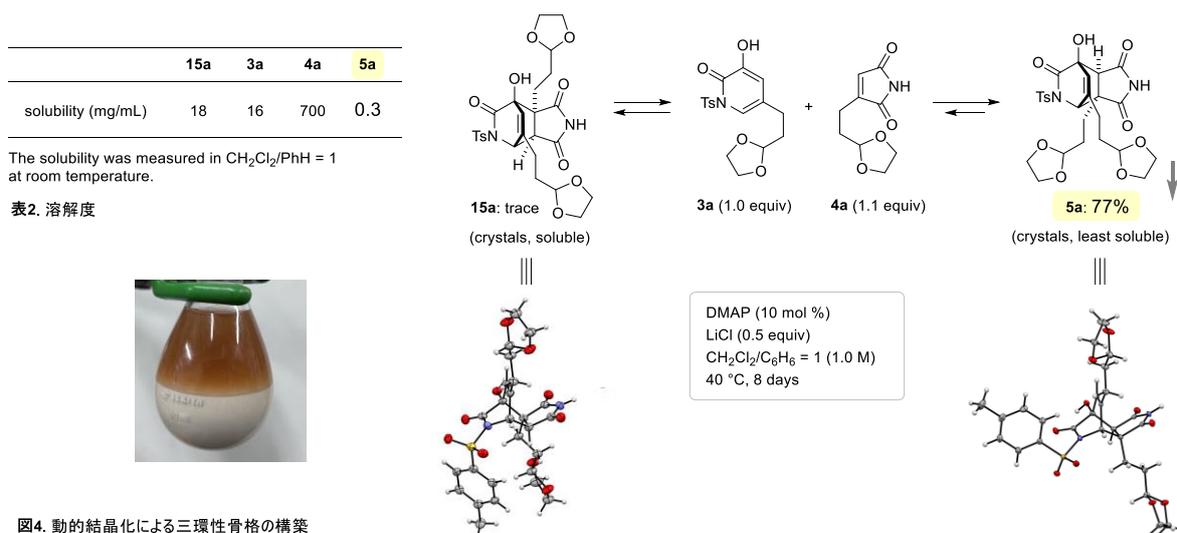


図 4. 動的結晶化による三環性骨格の構築

【大環状ジアミン骨格の構築】

続いて、ダブル大環状アルキル化の基質となるジブロミド **6** を合成した (図 5)。**6** の 2 つの側鎖が同一の炭素鎖を有している点に着目し、環状アセタール **5a** から 2 方向同時に側鎖を延長し、短工程での合成を目指した。まず、Diels-Alder 環化体 **5a** の三級アルコールをトルエート基とした後、

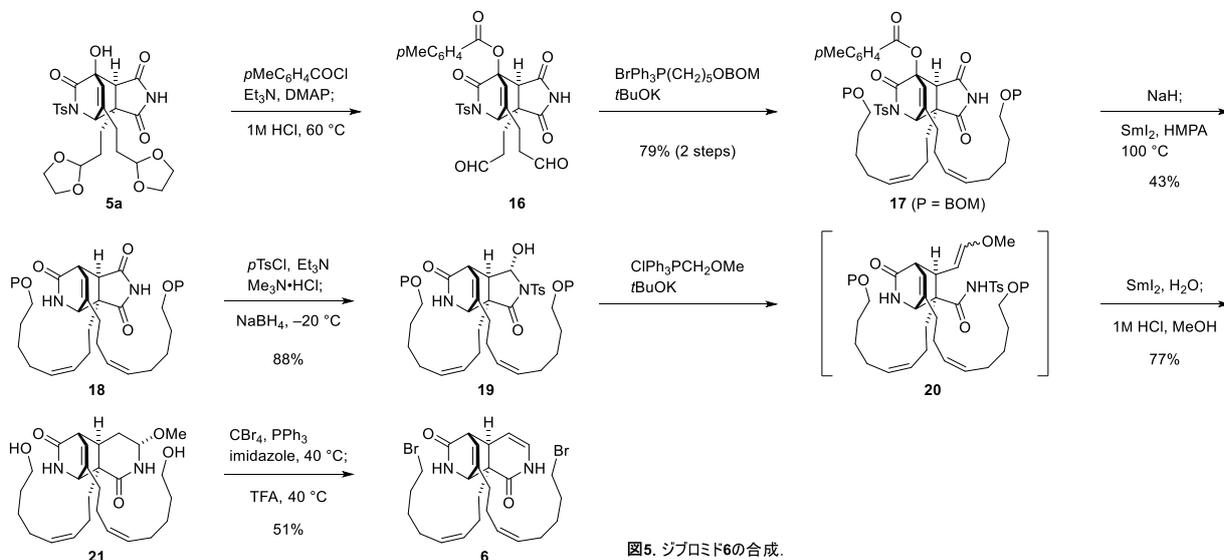


図 5. ジブロミド **6** の合成.

加水分解にてアセタールをジアルデヒド **16** へと変換した。続いて、Wittig 反応にて *Z* 体選択的にオレフィンを構築しながら、2つの側鎖を伸長して **17** とした。**17** を NaH で処理した後、Marko らが開発した SmI₂ による一電子還元を用いると⁴⁾、Ts 基の除去と橋頭位の三級アルコールの脱酸素化が進行し、**18** が得られた。続いて、イミド基に Ts 基を導入した後、NaBH₄ で還元し、ヘミアミンール **19** とした。**19** の Wittig 反応では、環状ヘミアミンールの開環で生じたアルデヒドから1炭素伸長したエノールエーテル **20** が得られた。次いで、ワンポット反応で SmI₂ と HCl を順次加えると、すべての保護基の除去と6員環ラクタムの形成が一挙に進行し、**21** を与えた。最後に、Appel 反応による臭素化と、酸での脱離によるエナミド化にて、ジブロミド **6** が合成できた。

ジブロミド **6** が得られたので、2つ目の鍵反応であるダブル大環状アルキル化を検討した(図6)。本反応では、1度目のアルキル化により **22-25** の4つの異性体が生成する可能性がある。続いて、2度目のアルキル化にて、**22, 23** からは望みの共通中間体であるビスラクタム **7** が、**24, 25** からは位置異性体 **26** が生じる。ここで、**22-25** のうち、ビスラクタム中間体 **7** へ変換できる **22** のみが13員環ラクタムを有していることに注目した。一般的に、アルキル化による環化反応の速度は、形成する環員数に依存することが知られており、11員環に比べて13員環の方が速い⁵⁾。これにより、13員環ラクタム **22** が優先的に生じ、**7** が合成可能だと考えた。実際、ジブロミド **6** を Cs₂CO₃ とともに MeCN 中で 60 °C に加熱すると、原料が一部回収されたものの、13員環ラクタム **22** が選択的に得られた (condition A)。反応性の向上を期待し、より高極性である DMSO を溶媒として用い、室温から 60 °C へと段階的に加熱すると、目的のビスラクタム **7** が収率 46%、位置異性体 **26** が 7% で合成できた (condition B)。最後に、共通中間体 **7** を DIBAL-H で一挙に還元し、keramaphidin B ((±)-**1**) の全合成を達成した。また、*m*CPBA で **7** のエナミド基をエポキシ化した後、DIBAL-H 還元により ingenamine ((±)-**2**) の全合成を達成した。

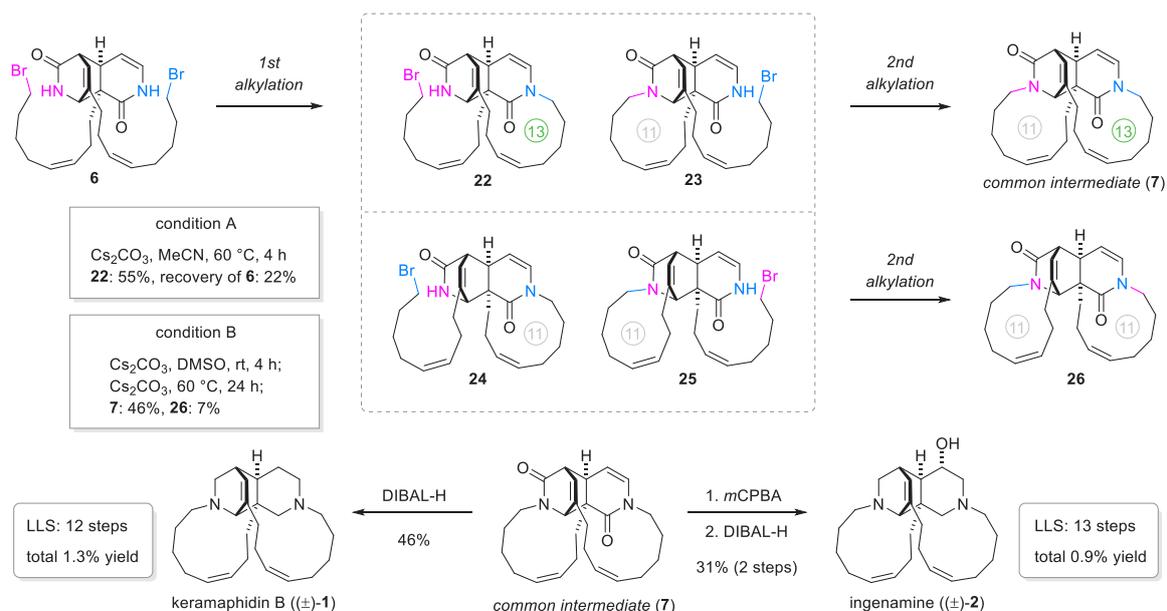


図6. ダブル大環状アルキル化と全合成

【結論】

以上、私たちは keramaphidin B ((±)-1) と ingenamine ((±)-2) の全合成を、購入可能な出発原料より 12 工程および 13 工程にて達成した。三環性の中心骨格を構築する Diels-Alder 反応では、均一系において速度論的・熱力学的手法のいずれを用いても、位置選択性の制御は困難であった。そこで、生成物の結晶性と、LiCl による反応の可逆性を利用した動的結晶化により、望む位置選択性を実現した。さらに、濾別による簡便な精製操作で純粋な目的物が得られ、効率的な三環性骨格の構築に成功した。また、マンザミン類に見られる特徴的な大環状ジアミン骨格は、ダブル大環状アルキル化にて一挙に構築し、ケラマフィジン類の網羅的全合成を達成した。

【参考文献】

- 1) Kurihara, Y.; Yagi, M.; Noguchi, T.; Yasufuku, H.; Okita, A.; Yoshimura, S.; Oishi, T.; Chida, N.; Okamura, T.; Sato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 11054.
- 2) (a) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, K.; Adachi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383.
(b) Tsuda, M.; Inaba, K.; Kawasaki, N.; Honma, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2319.
(c) Kobayashi, J.; Kawasaki, N.; Tsuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8203.
(d) Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1643.
(e) Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895.
- 3) (a) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661.
(b) Meng, Z.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11703.
(c) Meng, Z.; Spohr, S. M.; Tobegen, S.; Farès C.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14402.
- 4) Lam, K.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2773.
- 5) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

卵黄由来糖鎖の供給技術開発

第一三共株式会社 プロセス技術研究所

○中根智志, 飯田孝樹, 櫻井智仁, 蓮芳文

Development of Technology for Supplying *N*-Glycan from Hen Egg Yolk

Satoshi Nakane*, Kouki Iida, Tomohito Sakurai, Yoshifumi Hachisu

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

1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan

satoshi.nakane@daiichisankyo.com

Pharmaceuticals encompass various types of drug molecules, including small molecules and antibodies, collectively referred to as "modalities." Expanding the modalities is expected to provide a means for the drug discovery targets that were difficult to approach with conventional small molecule drugs. Glycans are considered one of such modalities for a drug discovery platform technology since they are known to play a key role in various biological processes. Glycans are widely distributed in the human body, but do not exist as homogeneous structures. In order to achieve a stable supply of homogeneous glycans, we have developed a method to supply sialylglycopeptide (SGP) by extraction and purification from egg yolk. We report on the manufacturing method of obtaining SGP in this presentation.

医薬品には低分子や抗体などそれぞれ薬物分子の種類があり、総称して「モダリティ」と呼ばれている。モダリティの拡充は、従来の低分子医薬ではアプローチ困難であった創薬ターゲットに対する手段として期待されている。そのようなモダリティ創薬基盤技術の一つとして糖鎖があげられる。糖鎖は、タンパク質や脂質と結合する形でヒトの体全体に広く存在しており、多様な生命現象に関与し、特に細胞間のコミュニケーションや識別プロセスに重要な役割を果たしている。そのため糖鎖は、ヌクレオチド (RNA/DNA) とペプチド (タンパク質) に続く「第三の生命鎖」とも呼ばれており、近年、創薬のターゲットとして注目されてきている。一方で、生体内で生合成される糖鎖の構造は不均一であり、これを均一な構

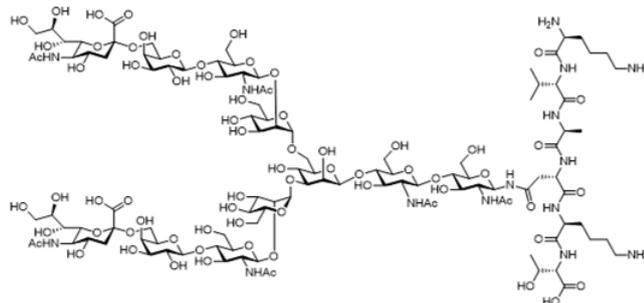


図1. SGPの構造.

ノールを用いた場合、50%程度の割合で加えてもSGPは沈殿しないことがわかった。このことから、脱脂卵黄粉の抽出水溶液に対して1:1の割合になるようにメタノールを加えたところ、想定通り変性したタンパク質と見られる沈殿が生じた一方で、SGPは液中に存在し続けた。さらに詳細な条件検討を行った結果、含水メタノール溶液を60℃、3時間攪拌し、冷却したのちろ過することでSGPの回収率 $\geq 97\%$ とロスすることなく、一定の高分子成分を除去する条件を獲得した。こうして得た溶液は、半年以上冷蔵保管したサンプルで次工程移行を実施した際にも品質に影響がなく、安定性の面で優れていた。加えて、長期冷蔵保管後も顕著な沈殿や微粒子の発生は見られず、物性面でも良好であった。

2. SP207SS 樹脂精製工程

前項のメタノール沈殿工程では、一定量の高分子成分の除去ができるものの、一部は残存することがSize Exclusion Chromatography (SEC) 分析で確認されていた。検討を進めた結果、合成吸着剤SP207SSを用いることで、高分子成分と、SGP類縁不純物であるシアル酸・ガラクトース欠損体の両方に明確な精製効果があることを発見した(図3)。本工程は取得するSGPの品質に最も重要な工程であると考え、堅牢な工程とするために、製造設備から逆算したスケールダウンモデルを作成し、パラメータスタディを実施した。また、樹脂の再利用についても検討し、6バッチ連続で樹脂を使用可能であることを確認し、生産性の向上を達成した。これらの検討により、懸案の不純物除去を達成すると同時に、SGPを90%程度の高い回収率で再現よく取得する手法を開発した。

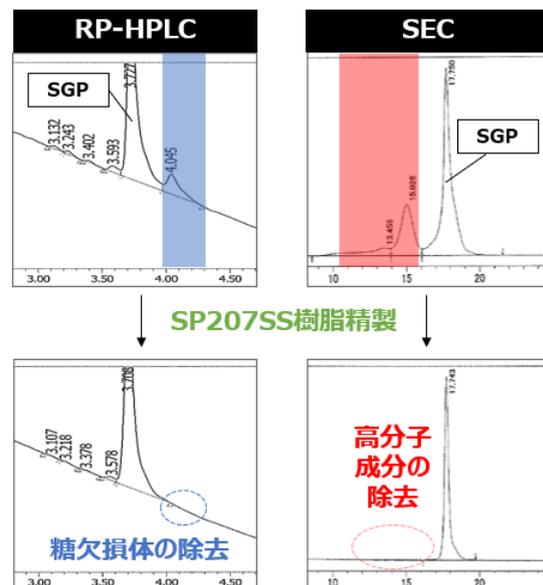


図3. SP207SS樹脂精製前後の各クロマトグラム。

3. 取得SGPの品質評価のための多角的分析法の確立

タンパク質などの高分子成分の不純物は、逆相HPLCにて溶出しないものを含んでいることが推察された。そのため、取得したSGPの品質は、糖鎖の類縁不純物をHPLC、高分子成分の不純物はSECとCation Exchange Chromatography (CEX)にて多角的に分析する方針とした。図4には抽出水溶液と最終的に取得したSGP(最終体)のSEC分析(図4-a, b)、CEX分析(図4-c, d)および最終体の逆相HPLC分析(図4-e)を示す。これら分析法の設定により、カラムの操作パラメーターに対する精製効果をより詳細に把握することができるようになり、効率的な製法開発に寄与した。

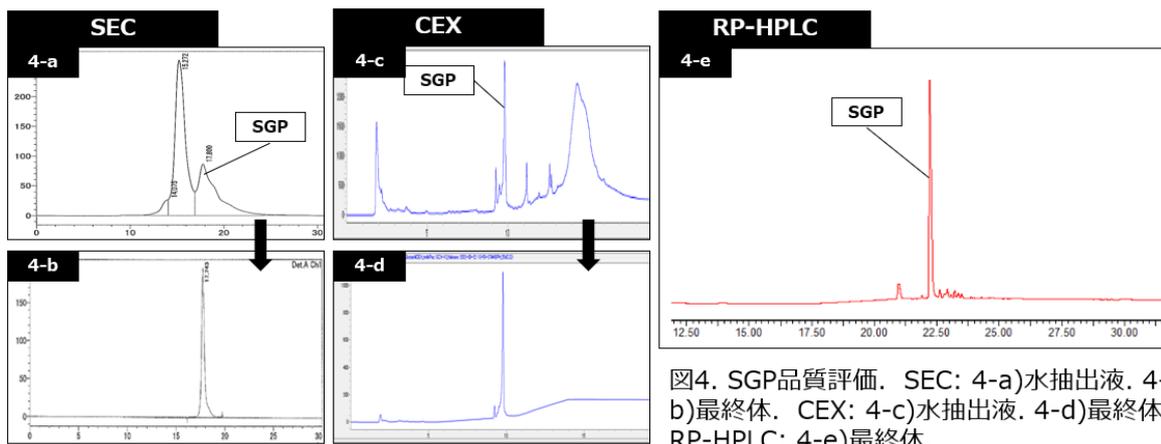


図4. SGP品質評価. SEC: 4-a)水抽出液, 4-b)最終体. CEX: 4-c)水抽出液, 4-d)最終体. RP-HPLC: 4-e)最終体.

4. SGP と同じ質量をもつ主要不純物の構造解析

取得したSGPには、類縁不純物分析のための逆相HPLCにて、SGP溶出直後に約3-4%の同質量をもつ不純物が再現良く残存する。本同質量の不純物は非還元末端のシアル酸とガラクトースの1つが α 2,3結合様式をとる結合異性体であることが示唆された(図5)¹。そこで、構造解析技術の獲得とともに本不純物構造を明らかにすることとした。この構造解析は、同質量不純物を含むSGPを化学変換した糖鎖を用いて実施した。まず、MSMS解析を実施することで構成している単糖の順序を確認したところ、SGPと同じ配列を有していることがわかった。次にNMRを用いた結合位置の帰属を行った。詳細は省略するが、SGPの有する α 2,6結合と同質量不純物の有する α 2,3結合は¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC, TOCSYを用いることで、区別することが可能であった。以上により、本同質量不純物が α 2,3結合様式をとる結合異性体であると同定した(図6)。

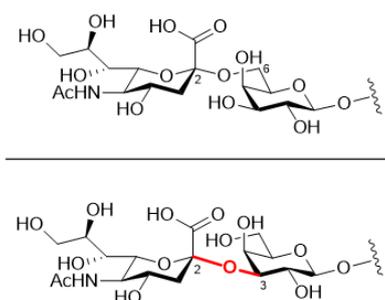


図5. α 2,6結合と α 2,3結合のシアル酸-ガラクトース.

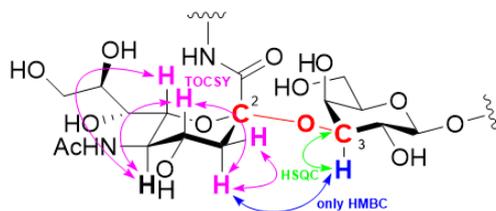


図6. α 2,3結合のシアル酸-ガラクトースにおける2次元相関.

本プロセスにより、卵黄由来の抽出水溶液から75%–85%収率で望む品質のSGPを取得するプロセスを確立し、既にキログラムスケールでの供給を達成している。

参考文献

1) Spencer, D. I. R.; et al. *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 4905–4914.

次回のお知らせ

**日本プロセス化学会
2025 サマーシンポジウム（東京）**

日 時：2025年7月24日(木)～25日(金)

会 場：タワーホール船堀

世話人：庄司 満（横浜薬科大学）

関 和貴（富士フイルム和光純薬）

**日本プロセス化学会
2025 ウィンターシンポジウム（京都）**

日 時：2025年12月5日(金)

会 場：京都テルサ

世話人：大野 浩章（京都大学）

川崎 昭彦（ナードケミカルズ）

■広告掲載企業

ジーエルサイエンス株式会社	表 2
株式会社ビートセンシング	表 3
高砂香料工業株式会社	表 4
株式会社 DFC	後付 1
神戸天然物化学株式会社	後付 2
マックエンジニアリング株式会社	後付 3
メトラー・トレド株式会社	後付 4
浜松・浜名湖ツーリズムビューロー	後付 5
Apeiron Synthesis S. A.	後付 6
スペラファーマ株式会社	後付 7

■マッチングポイント（簡易展示）出展企業

50 音順

株式会社 iFactory
アドビオン・インターチム・サイエンティフィック株式会社
Almac Sciences
川研ファインケミカル株式会社
株式会社キャタラー
神戸天然物化学株式会社
日垂化学工業株式会社
株式会社野村事務所
株式会社ビートセンシング
株式会社ワイエムシィ



日本プロセス化学会 2024 ウィンターシンポジウム（静岡）

世話人

間瀬 暢之

静岡大学

水船 秀哉

スペラファーマ株式会社

発行日 2024年11月20日



“機械の力で化学に貢献”する、株式会社 DFC です。

すべての化学者に「あったらいいな」と思える装置を開発しております。

自動合成装置「**OptimFlow**」

- 計算一切不要で、自動合成が可能
- 最大 4 流路・3 リアクタ（3 段階反応）が可能
- HPLC との連動が可能
- 機械学習 (AI) が生成した実験条件の自動実行機能



プロセス検討用合成装置「**AltaFlow**」

- ユーザーニーズに合わせた温調、計測機器を接続可能
- 1Line につき、3～4 本の試薬ボトルを自動切換
- 専用ソフトを使用した大容量の合成が可能

ペプチド固相合成装置「**CYCROSS**」

- 最大 8 種類までのペプチドを並列で合成可能。
- 8 機のシリンジポンプにより高速での反応・洗浄サイクルを実現
- 反応容器の温度調節（室温～80℃）が可能



電解リアクタ

- 電極が容易に交換可能
- 少量の試薬で実験が可能
- 分解洗浄が可能



光反応リアクタ

- 流路長の変更が簡単
- 循環水による温調に対応
- 特注のスケールアップも対応可能



株式会社 DFC / Device for Flow Chemistry

〒611-0033

京都府宇治市大久保町西ノ端 1-25

宇治ベンチャー企業育成工場 2 号棟

MAIL info@dfc-kyoto.co.jp URL <https://dfc-kyoto.co.jp/>

事業内容

理化学機器の製品開発と販売

分野

フローケミストリー

HPLC（液体クロマトグラフィー）

その他（理化学機器）

神戸天然物化学は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



事業のご紹介

■ 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)

粉碎機、薄膜蒸留装置、昇華精製装置、大型分取装置、各種分析装置

 神戸天然物化学株式会社

KNC Laboratories Co., Ltd.



<https://www.kncweb.co.jp/>

神戸営業所 〒650-0047 神戸市中央区港島南町7-1-19
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 078(955)9898 FAX 078(955)9899
TEL 03(3251)1861 FAX 03(3251)1862

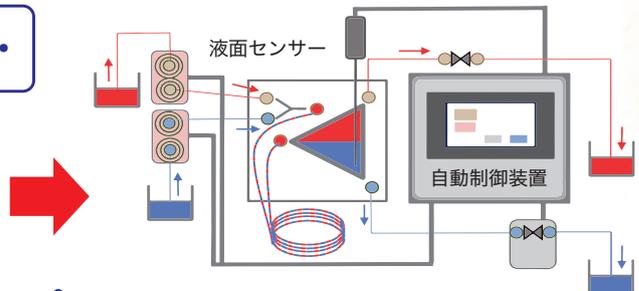
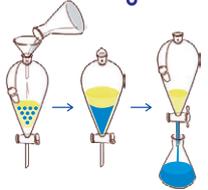
新発売

連続自動化ミキサーセトラー

抽出・分離の
フロー化・省人化

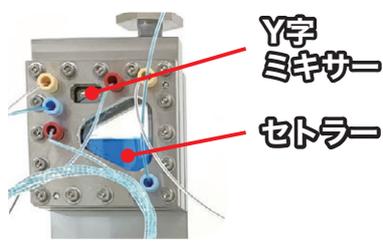
1週間ノンストップ運転実証済!

分液漏斗を...



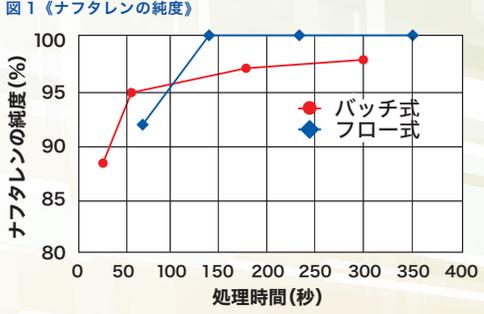
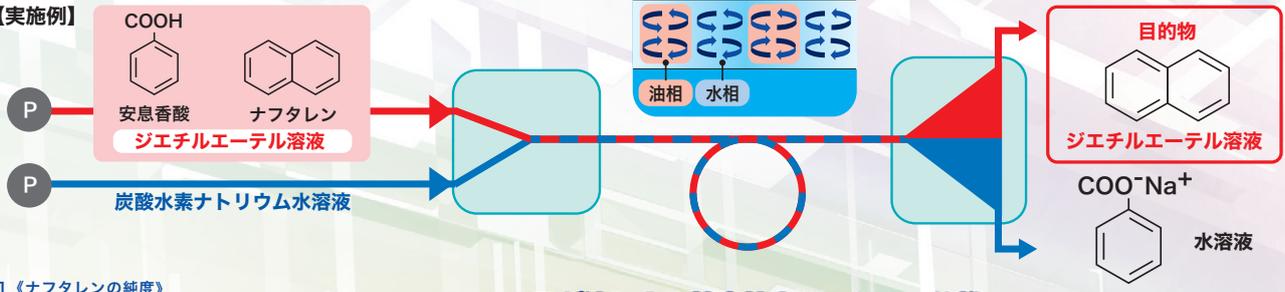
フロー化・自動化

多段階抽出・分離で
ラボオートメーション



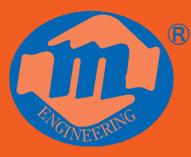
- 界面コントロールで1週間ノンストップ運転実証済み
- タッチパネルで簡単操作
- 実験操作をそのまま自動化
- 安全機能で長時間運転

【実施例】



スラグ流による精密抽出&スムーズ分離

ナフタレンと安息香酸の混合物から安息香酸を酸-塩基抽出で除去し、ナフタレンのみを取り出して精製することを試みました。
得られたナフタレンのジエチルエーテル溶液をガスクロマトグラフィーで分析した結果が図1になります。ナフタレンの純度はバッチ法と同等、あるいはそれ以上となり、ミキサーセトラーの優れた性能が発揮されました。更にナフタレンの回収率は99%以上でした。



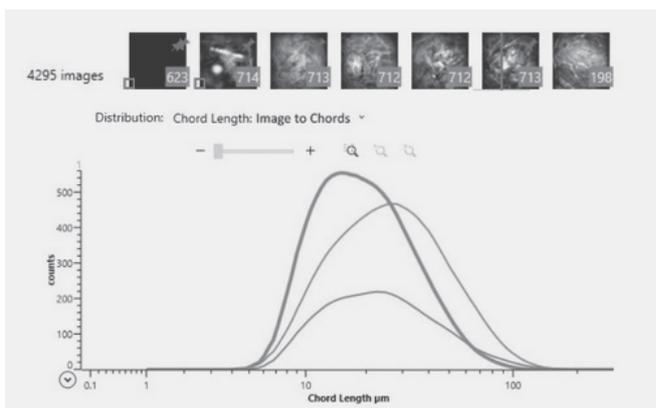
マッケンエンジニアリング株式会社

■ フローリアクター開発センター 岡山県浅口市鴨方町六条院中1353 TEL 0865-54-0311
 ■ 本 社 岡山県倉敷市玉島乙島8252-35 TEL 086-552-5276
<https://www.mr.makeng.co.jp> Email: frc.kotani@makeng.co.jp

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、粒子プロセスの開発を簡素化する使いやすいプラットフォームを提供します。イメージングとコード長分布 (CLD) を同時に実行し、高品質の CLD、トレンド、統計情報に変換します。これにより、研究者は単一の in situ プローブでリアルタイムのプロセス情報を得て、迅速かつ容易に意思決定が可能になります。

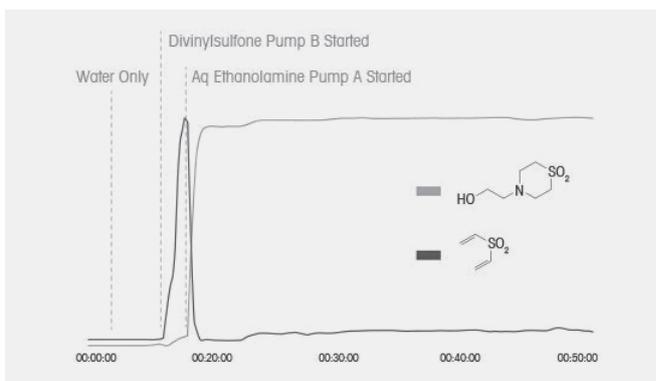


▶ www.mt.com/easyviewer

ReactIR 702L 連続フロー合成

安全性の向上、サイクルタイムの短縮、品質と収率の向上

新しい固体状態検出テクノロジーは、Comp プローブの最適化された光学インターフェイスを使用し、液体窒素なしで最高のパフォーマンスを発揮します。小型で軽量なユニットは、ドラフトチャンバーやラボなどで簡単に使用でき、リアルタイムであらゆる反応を分析可能です。バッチおよびフロー反応に対応します。



▶ www.mt.com/continuous

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

METTLER TOLEDO

MICE
Meeting, Incentive, Convention, Exhibition

グルメ



どうまん蟹

浜名湖うなぎ

もちがっお

浜松茶

浜松餃子

大本山方広寺(湖北五山)

龍潭寺(湖北五山)

歴史

ようこそ

日本の真ん中

浜松

— MICE開催は浜松で —

東京と大阪の中間地点に位置する浜松市。
浜名湖などの自然景観をはじめ、
歴史・産業遺産やグルメなど
魅力的な観光地が
いっぱいです!

自然

浜松城

This is Hamamatsu

中田島砂丘

浜名湖館山寺

詳しい観光情報は、ここで調べよう!

<https://hamamatsu-daisuki.net/>

浜松だいすき

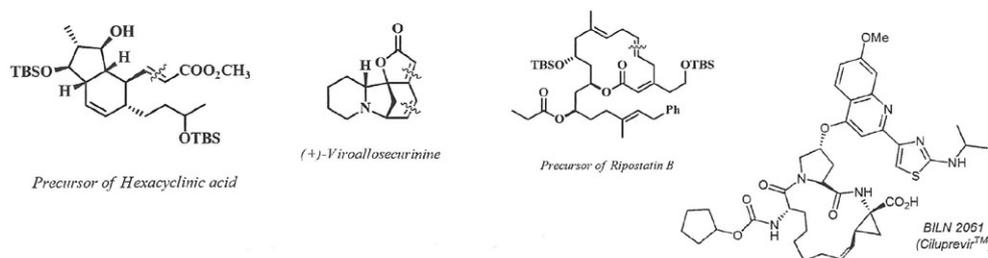
検索

Ru-Olefin-Metathesis in Drug Discovery and Manufacturing

Yoshihiko Hirose, Ph.D.
www.apeiron-synthesis.com
yohirose@octn.jp, +81-(0)90-8866-9184

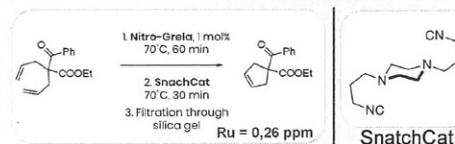
Ruthenium-based Metathesis Reactions in Drug Discovery

Apeiron Synthesis has developed a growing portfolio of over twenty exceptional metathesis catalysts designed to accommodate a wide range of applications in drug discovery and large-scale production. The product scope enables various metathesis reactions offering large functional group and structural tolerances:

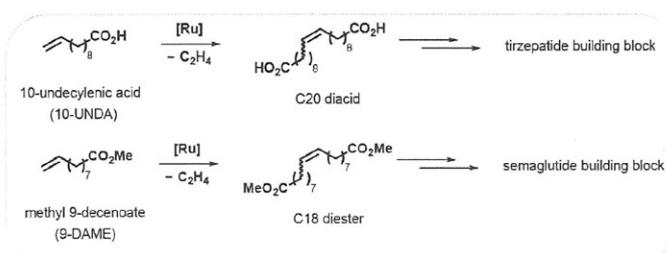


Precious metal Scavenger Solutions

Metal salts and metal complexes used in many reactions leave traces that affect product quality and can falsify biological screening. Metal scavengers developed at Apeiron are a universal solution for metal removal. SnatchCat is a powerful scavenger leading to ppm level of metal residues.



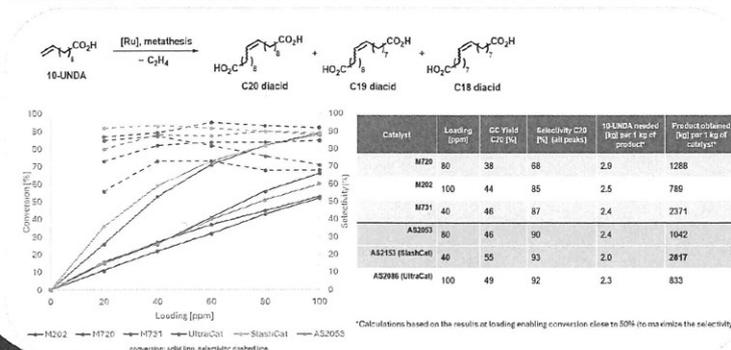
C18 and C20 Synthesis for Fatty Di-Acids in GLP-1 like Peptides



• **Ethylene evolution:** Efficient removal problematic, some catalysts not resistant to ethylene (= low catalyst efficiency, decomposition to give ruthenium hydrides which promotes unwanted isomerization reactions).

• **Reaction Selectivity:** Substrate isomerization (terminal double bond to internal double bond) which leads to by-products. Problem rises with increasing loading of catalyst used and increasing reaction conversion.

Efficient and Selective Catalysts from Apeiron Synthesis



- 1 kg of catalyst yields 2,817 kg of C20 di-acid!
- Apeiron Synthesis catalyst superior vs benchmark catalysts
- SlashCat and AS2053 display best results for the homo metathesis.
- AS2053 is currently being used in the commercial production of C20 di-acid.

医薬品研究開発支援サービス

私たちスペラファーマは
医薬品開発の初期段階から
承認申請・上市に至るCMC業務を
One Stopで受託するCDMOです

卓越した技術と情熱で
優れた医薬品・画期的な医薬品の創出のため
開発初期のR&Dから治験薬製造までをサポートします

原薬プロセス化学 関連サービス

- 合成プロセスの研究開発
(FTEベースでの受託が可能)
- サンプル・中間体合成
- MicroED/3D結晶構造解析
(極微細結晶の構造解析が可能)
- 結晶スクリーニング
- 不斉合成 (不斉水素化)
- スケールアップ製造、GMP製造
- 技術移転支援
- 申請対応



スペラファーマ株式会社

<本社> (武田薬品工業 大阪工場内)
〒532-0024 大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号

<湘南オフィス> (湘南ヘルスイノベーションパーク内)
〒251-8555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地1

プロセス化学 / 製剤研究開発 / 分析試験開発
お気軽にご相談ください

URL: <https://www.spera-pharma.co.jp/>
E-mail: contact@spera-pharma.co.jp



反応状態をリアルタイムモニタリング 成分・濃度計測 進捗管理用センサー



近赤外線式インライン分析計
コンパクトビートセンサー

BS-F1000
BS-F1700

【特徴】

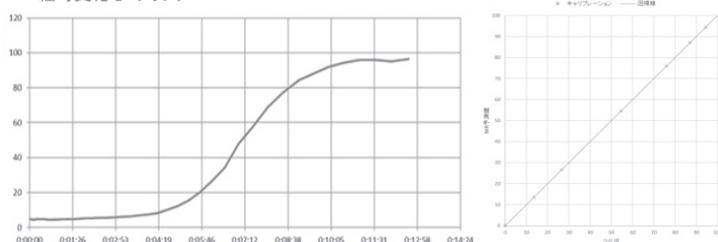
- ・水分濃度の高い液でも安定した測定が可能な近赤外線光方式
- ・同時に3成分のモニタリングが可能
- ・トレンド記憶や通信出力でフィードバック制御にも対応
- ・製薬会社等への多くの導入実績
- ・国内開発、生産のため迅速で安心できる対応
- ・用途に合わせて選択可能な多くのオプション測定プローブ
- ・多機能で高度なPLS検量線作成ソフトを標準付属

フローセルプローブ

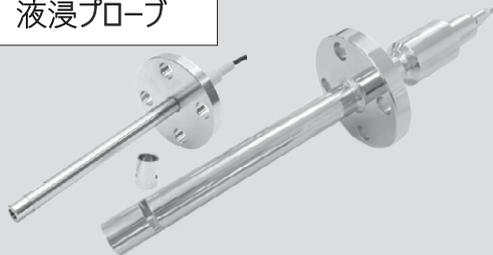


チューブ送液経路でリアルタイムモニタリング

◆フロー合成 アセチル化 事例 経時変化モニタリング

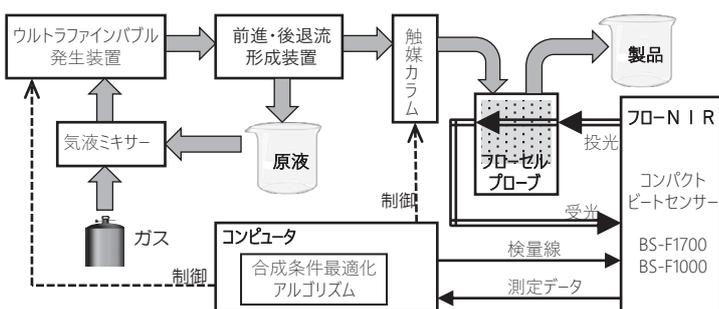


液浸プローブ



タンク・配管内でリアルタイムモニタリング

フロー合成システムの構成例



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

B Beat Sensing co.,ltd.



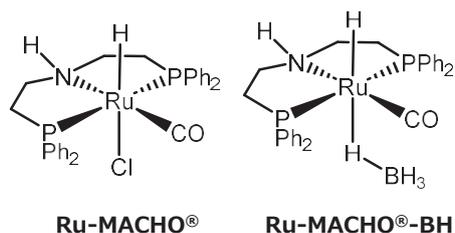
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- ・ 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40年の実績に基づく技術サポートでスケールアップをお手伝いいたします。

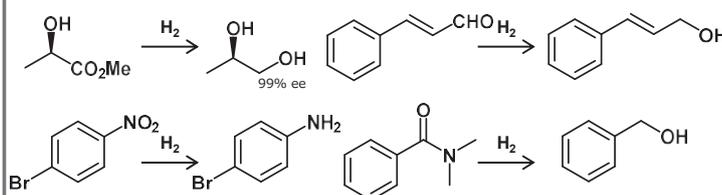
※試薬スケールにつきましては、Strem Chemicals社、Sigma-Aldrich 社、東京化成工業(株) (TCI) よりご購入いただけます。

エステルの水素化触媒

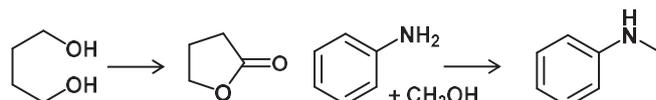
Ru-MACHO[®] / Ru-MACHO[®]-BH



水素化反応 (エステル、ニトロ、アミド、アルデヒド、ニトリル)



脱水素反応 (アルコールの酸化、N-モノメチル化)



・ 環境にやさしい還元剤

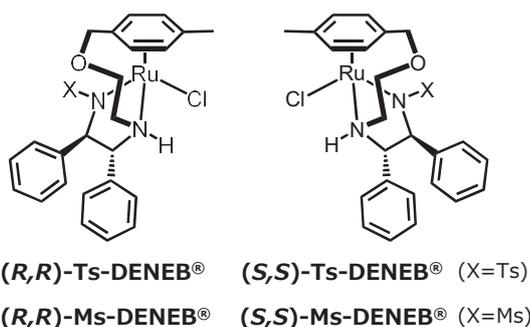
ヒドリド還元代替 (安全性向上、後処理簡略化、廃棄物低減)

・ 高い触媒活性 (触媒使用量 0.0025 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

DENE[®]



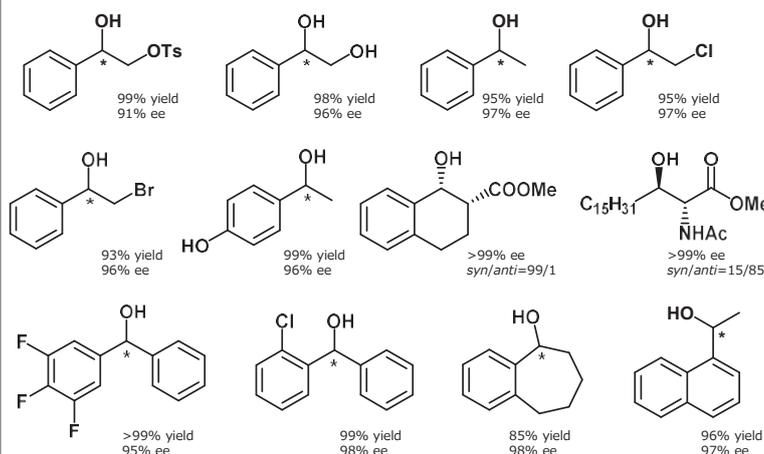
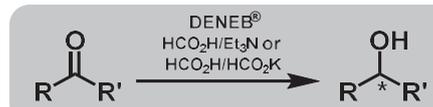
・ 高い触媒活性

- ・ 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



Ru-MACHO, DENE[®] は高砂香料工業株式会社の登録商標です。

高砂香料工業株式会社

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

企業ホームページ →
 (触媒・配位子)



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