

日本プロセス化学会
2011 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

2011年12月9日(金)

東京大学・安田講堂

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

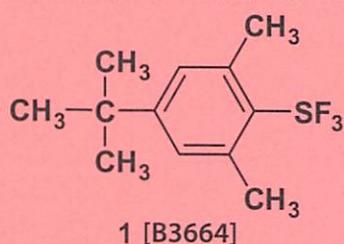
新しいフッ素化剤 — FLUOLEAD™

4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfur Trifluoride (FLUOLEAD™) (1)

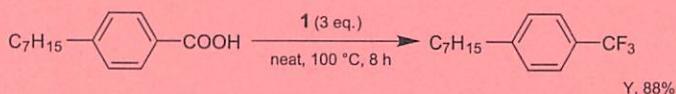
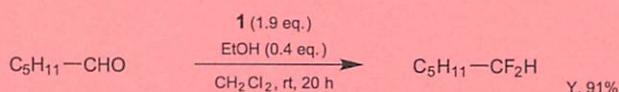
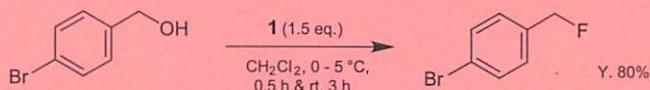
5g 21,900円 [B3664]



4-*tert*-ブチル-2,6-ジメチルフェニルサルファートリフルオリド (FLUOLEAD™) 1は、梅本らによって開発された新規な求核的フッ素化剤です。高い熱安定性を有する結晶で、DASTなどの既存の求核的フッ素化剤よりも安定で、取り扱いが容易です。種々の基質をフッ素化することが可能で、良好な収率で対応するフッ素化合物を与えます。



- 優れた熱安定性
- 比較的湿気に強い
- 取扱いが容易な結晶
- カルボン酸など、幅広い基質をフッ素化



T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 18199.

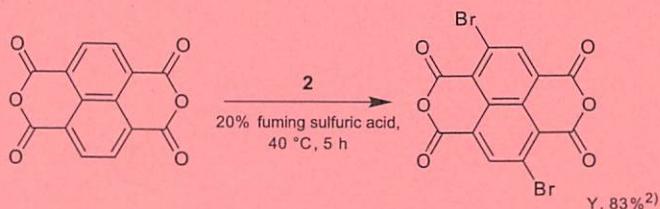
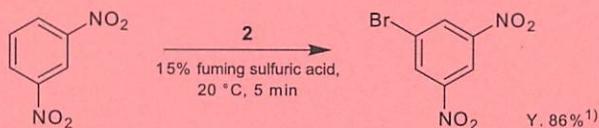
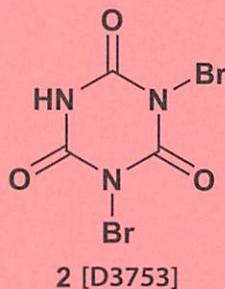
高効率臭素化試薬 — DBI

Dibromoisocyanuric Acid (DBI) (2)

5g 5,500円 / 25g 16,500円 [D3753]



ジプロモイソシアヌル酸 (DBI) 2はGottardiらによって報告された臭素化試薬で、その臭素化能はNBSなどよりも強力です。温和な条件下で、ニトロベンゼンなどのような求電子置換反応に不活性な芳香環に臭素を効率良く導入することが可能です。



1) W. Gottardi, *Monatsch. Chem.* **1968**, 99, 815. 2) J. Chen, M.-M. Shi, X.-L. Hu, M. Wang, H.-Z. Chen, *Polymer* **2010**, 51, 2897.



日本プロセス化学会 2011 ウィンターシンポジウム

■■■■■■■■■■ プログラム ■■■■■■■■■■

- 12:30 ~ 12:35 開会の辞 加藤昌宏 (中外製薬)
- 12:35 ~ 13:20
(招待講演 1) マイクロリアクター装置の開発とプロセス革新の事例
富樫盛典 (日立製作所) 座長：満田勝 (カネカ)
- 13:20 ~ 14:05
(招待講演 2) フロー系反応デバイスによる有機合成：最近の進捗
柳日馨 (大阪府立大) 座長：秋山隆彦 (学習院大学)
- 14:05 ~ 14:15 2011 J S P C 優秀賞授賞式 座長：間瀬俊明 (Meiji Seika ファルマ)
- 14:15 ~ 14:30
(JSPC 優秀賞 1) One-Pot High-Yielding Synthesis of the DPP4-Selective Inhibitor ABT-341 by a Four-Component Coupling Mediated by a Diphenylprolinol Silyl Ether
Hayato Ishikawa, Masakazu Honma, Yujiro Hayashi* (Tokyo University of Science, Japan)
- 14:30 ~ 14:45
(JSPC 優秀賞 2) Development of a practical synthesis for HDAC Inhibitor AS1623879-CL
Ryoki Orii*, Takashi Kikuchi (Astellas Pharma Inc., Japan)
- 14:45 ~ 15:00
(JSPC 優秀賞 3) Development of a Novel Liquid-Phase Peptide Synthesis (LPPS) on Anchors Bearing a Long Aliphatic Chain: AJI-PHASE™
Daisuke Takahashi* (AJINOMOTO Co., Inc. Japan)
- 15:00 ~ 15:15
(JSPC 優秀賞 4) Asymmetric Synthesis of Allyl Esters via Vanadium-Lipase Combo Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution.
Masahiro Egi¹⁾, Koji Sugiyama^{1)*}, Moriaki Saneto¹⁾, Ryosuke Hanada¹⁾, Katsuya Kato²⁾, Shuji Akai¹⁾ [¹⁾University of Shizuoka, Japan, ²⁾National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan]
- 15:15 ~ 15:30 休憩
- 15:30 ~ 16:15
(招待講演 3) イノラートによる精密有機合成
新藤充 (九州大学) 座長：只野金一 (慶應義塾大学)
- 16:15 ~ 17:00
(招待講演 4) マイクロフロー系での Moffat-Swern 酸化反応の工業化検討
—新規デバイス開発と医薬中間体製造への適用—
宮田博之 (宇部興産) 座長：高橋和彦 (大日本住友製薬)
- 17:00 ~ 17:05 閉会の辞 金井求 (東京大学)
- 17:30 ~ 19:30 情報交換会 (於：東京大学山上会館、談話ホール)

講演者プロフィール

招待講演 1 富樫 盛典 (日立製作所)

招待講演 2 柳 日馨 (大阪府立大)

招待講演 3 新藤 充 (九州大学)

招待講演 4 宮田 博之 (宇部興産)

JSPC 優秀賞講演 1 林 雄二郎 (東京理科大)

JSPC 優秀賞講演 2 織井 亮毅 (アステラス製薬)

JSPC 優秀賞講演 3 高橋 大輔 (味の素)

JSPC 優秀賞講演 4 杉山 公二 (静岡県立大学)

富樫 盛典 Shigenori Togashi

(株) 日立製作所 日立研究所
ユニットリーダー 主任研究員



【略歴】

- 1995年 東京大学大学院 工学系研究科 博士課程修了
(博士号取得：工学博士)
- 1995年 (株) 日立製作所 機械研究所 入社
- 2001年 (株) 日立製作所 機械研究所 主任研究員
- 2005年 (株) 日立製作所 機械研究所 ユニットリーダー (研究室長)
- 2011年 (株) 日立製作所 日立研究所 ユニットリーダー (研究室長)

【専門分野】

マイクロ化学プロセス、流体工学、シミュレーション工学

【マイクロリアクタ関連の著書】

- ・「マイクロリアクタテクノロジー」(2005.06)
- ・「各種乳化技術ノウハウ・事例集」(2009.02)
- ・「スケールアップ事例とトラブルシューティング」(2009.09)
- ・「マイクロリアクター合成の最適利用と工業化」(2009.09)
- ・「マイクロリアクタによるプロセス革新と環境負荷低減」(2010.03)

【学協会での活動】

- ・化学工学会 (マイクロ化学プロセス分科会：副代表)
- ・日本機械学会
- ・日本流体力学会
- ・化学とマイクロ・ナノシステム研究会
- ・日本化学会

柳 日馨 Ilhyong Ryu
大阪府立大学 教授



【略歴】

- 1973年 名古屋大学工学部卒業
- 1978年 大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了
(園田 昇 教授) 工学博士の学位取得
- 1978年 日本学術振興会奨励研究員
- 1980年 大阪大学工学部研究生
- 1988年 大阪大学工学部助手 (園田 昇研究室)
- 1991年 カナダ・オタワ大学化学科客員研究員 (Prof. Howard Alper)
- 1995年 大阪大学大学院工学研究科助教授
- 2000年 大阪府立大学総合科学部教授
- 2005年 大阪府立大学大学院理学系研究科教授

【受賞・栄誉など】

- 1989年 有機合成化学協会・研究企画賞
- 1991年 有機合成化学奨励賞
- 2000年 オーストラリア国立大学客員教授
- 2002年 ピエール・マリーキュリー大学客員教授
- 2004年 日本化学会学術賞
- 2005年 イギリス王室化学会フェロー
- 2008年 銅金賞 (近畿化学協会/フロー・マイクロ合成研究会)
- 2009年 IOSFT 09 賞 (国際フルオラス化学会)
- 2009年 オーフス大学客員教授
- 2011年 5th Pacific Symposium on Radical Chemistry, Chairman
- 2011年 ボルドー大学客員教授

【専門：有機合成化学】

主な研究テーマ：ラジカル反応、遷移金属触媒反応、グリーン反応プロセス、マイクロデバイスの合成反応への利用

新藤 充 Mitsuru Shindo

九州大学 教授



【略歴】

- 1986年 東京大学卒業
- 1988年 東京大学院博士前期課程修了
- 1990年 東京大学大学院博士後期課程中退
- 1990年 東京大学教務職員
- 1992年 薬学博士
- 1992年 米国フロリダ州立大学博士研究員 (R. A. Holton 教授)
- 1994年 東京大学 助手
- 1996年 徳島大学 助教授
- 2000年~2003年 科学技術振興事業団さきがけ研究21研究員 (兼任)
- 2005年 九州大学 助教授
- 2007年 九州大学 准教授
- 2010年~ 九州大学 教授

【受賞歴】

- 1998年 有機合成化学協会エーザイ研究企画賞
- 2000年 日本薬学会奨励賞 受賞
- 2011年 有機合成化学協会第一三共創薬有機化学賞

宮田 博之 Hiroyuki Miyata

宇部興産株式会社 有機化学研究所長



【略歴】

1985年 大阪大学工学部卒業

1987年 大阪大学大学院工学研究科博士前期課程修了

1987年 宇部興産（株）入社

1995年 宇部興産（株）主任研究員

2000年 同 主席研究員

2007年 同 有機化学研究所 反応化学研究 G グループリーダー

2009年～同 有機化学研究所 所長

【受賞歴】

特になし。

林 雄二郎 Yujiro Hayashi

東京理科大学 教授



【略歴】

- 1984年 東京大学理学部化学科卒業
1986年 東京大学大学院理学系研究科化学専門課程修士課程修了
1987年 東京大学大学院理学系研究科化学専門課程博士課程中途退学
1987年 東京大学理学部化学科助手
1992年 東京大学より博士（理学）の学位取得
1994年から1996年まで米国ハーバード大学博士研究員（E. J. Corey 教授）
1998年 東京理科大学工学部工業化学科助教授
2006年 東京理科大学工学部工業化学科教授

【受賞歴】

- 1995年 上原記念生命化学財団 リサーチフェローシップ
1998年 有機合成化学協会 奨励賞
2006年 Tetrahedron Letters Most Cited paper 2003-2006 Award
2008年 東京理科大学優秀研究者特別賞（東京理科大学）
2008年 有機合成化学協会 第一三共・創薬有機化学賞
2010年 日本化学会学術賞
2011年 Oppolzer Lectures (University of Geneva)
2011年 Novartis Chemistry Lectureship Award

【Editorial board】

- The Open Organic Chemistry Journal, 2008-present
The Open Natural Products Journal, 2008-present
Advanced Synthesis & Catalysis, 2011-present
European Journal of Organic Chemistry, 2011-present

【Associate editor】

- Chemistry Letters, 2010-present

織井 亮毅 Ryoki Orii

アステラス製薬株式会社
合成技術研究所



【略歴】

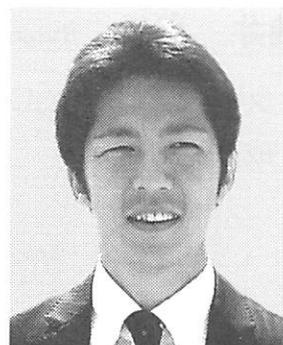
1988年 東京理科大学薬学部卒業
1990年 東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了
1990年 藤沢薬品工業（株）入社（生産技術研究所）
2005年 アステラス製薬（株）に合併（合成技術研究所）
現在に至る

【受賞歴】

2011年 JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞 受賞

高橋 大輔 Daisuke Takahashi

味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所 主任



【略歴】

1990年 味の素株式会社入社

1999年 味の素株式会社アミノサイエンス研究所

2010年 味の素株式会社バイオ・ファイン研究所

【受賞歴】

2011年 JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞 受賞

杉山 公二 Koji Sugiyama

静岡県立大学大学院薬学研究科博士前期課程 1 年



【略歴】

2011 年 3 月 静岡県立大学薬学部 卒業 (赤井周司教授)

2011 年 4 月 静岡県立大学大学院薬学研究科博士前期課程 入学 (赤井周司教授)
現在に至る

【受賞歴】

2010 年 第 14 回生体触媒化学シンポジウム 優秀ポスター賞

2011 年 ISPC 優秀賞

マイクロリアクター装置の開発とプロセス革新の事例

(株) 日立製作所 日立研究所

○富樫盛典

Development of Microreactor System and Successful Cases of Process Innovation

Shigenori Togashi*

Hitachi, Ltd., Hitachi Research Laboratory

832-2, Horiguchi, Hitachinaka, Ibaraki, 312-0034, Japan

shigenori.togashi.gf@hitachi.com

A microreactor is a device that enables chemical reactions to be performed on a microscale. The potential advantages of using a microreactor, rather than a conventional batch reactor, include high-speed mixing, better control of reaction conditions, improved safety, and improved yield. In this paper, microreactor system configuration and process simulation technologies are described. Moreover, the yield improvement of chemical reaction, the uniform generation of emulsified droplets and nanoparticles are introduced as successful cases of process innovation. Finally, development of a plant using the numbering-up of microreactors is described.

1. はじめに

化学反応を行うためのマイクロ流体デバイスであるマイクロリアクターは、 $100\mu\text{m}$ 以下の微小流路の中で、高速でかつ均一に原料を混合する事ができる。従って、従来の攪拌槽バッチ法に比べて飛躍的なプロセス革新（収率向上、品質向上、連続フロー処理、スピードアップ）と環境負荷低減（廃棄物低減や省エネ）を実現する事ができ、工業的な普及が期待されている^{1,2)}。本報では、マイクロリアクター装置の開発、シミュレーション技術の活用、プロセス革新の事例（液相反応プロセス・乳化プロセス・ナノ粒子生成プロセス）、およびマイクロリアクターを複数個ナンバリングアップしたプラントについて述べ、マイクロリアクターの有用性を紹介する。

2. マイクロリアクター装置の開発

図1は各種プロセスに対応可能なマイクロリアクターを搭載したラボ用の装置として開発されたマイクロプロセスサーバー「MPS α -200」^{1,2)}である。この装置は図1(a)に示すように幅460mm×高さ540mm×奥行き500mmでドラフトチャンバーに入る大きさである。標準で4本のシリンジポンプと2個のマイクロリアクターを搭載しており、操作設定はパソコンの画面上でGUI (Graphical User Interface) によりきめ細かく制御できるようになっている。また、マイクロリアクターの大きさは名刺サイズ(50mm×80mm)で、2種類の原料(A液とB液)が幅 $100\mu\text{m}$ の流路を交互に流れる

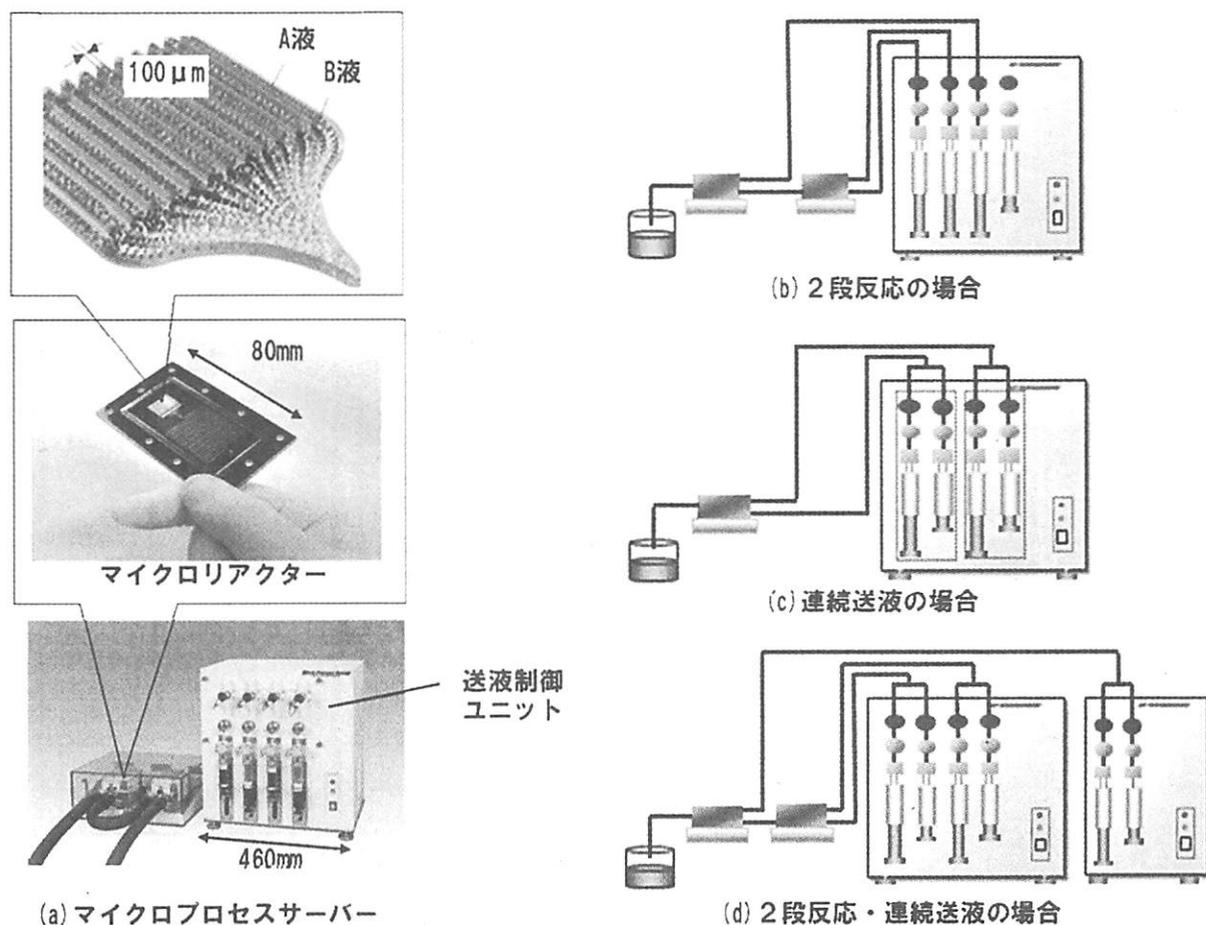


図1 ラボ用のマイクロリアクター装置

多層流を形成し縮流部で高速混合を実現する構造である。マイクロリアクターの材質は金属製（ステンレス、ハステロイ）、樹脂製（ポリカーボネイト）、ガラス製などお客様のニーズおよび用途に応じて選択が可能である。さらに、図1 (b) および (c) に示すように、2段反応やシリンジポンプを2個ペアにした連続送液が可能である。また、オプションユニットを追加することにより、図1 (d) のように2段・連続送液を行うことも可能である。これらの送液速度は1シリンジ当たり最大で30mL/minであり、温度制御範囲は-30~120℃である。本ラボ用の装置では搭載するマイクロリアクターの種類を交換することにより、液相反応、乳化、ナノ粒子生成などの各種プロセスに適用可能となっている。

3. シミュレーション技術の活用

マイクロリアクターを用いてプロセス改善を実現する場合、その条件探索は試行錯誤で行うため、多くの時間を要するという課題があった。そこで、日立では反応・量子化学・流体シミュレーション技術を活用して、マイクロリアクターを用いたプロセス改善の条件探索の効率化を実施している。図2は、シミュレーション技術を活用したプロセス改善の全体像をまとめたものである。次の第4章では、これらのシミュレーション技術を活用したプロセス革新の事例（液相反応プロセス・乳化プロセス・ナノ粒子生成プロセス）を紹介する。

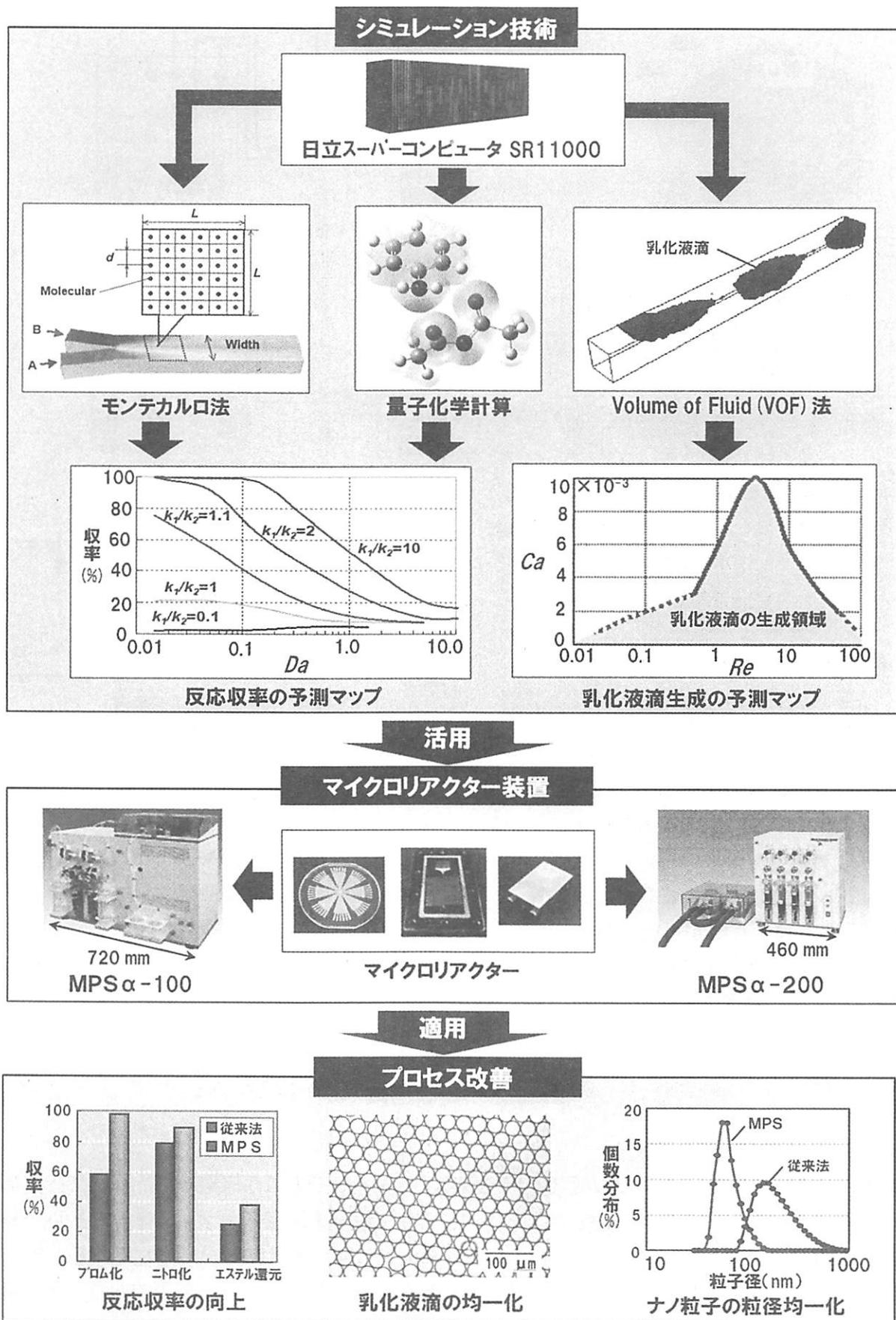


図2 シミュレーション技術を活用したマイクロリアクターによるプロセス改善

4. プロセス革新の事例

図3はマイクロリアクターが適用可能なプロセスとその効果を示したものである。本報では、マイクロリアクターを用いたプロセス改善の事例として、液相反応プロセス、乳化プロセス、ナノ粒子生成プロセスについて以下に紹介する。

4-1. 液相反応プロセスの革新

液相反応プロセスに対しては、中心縮流型のマイクロリアクターを開発し、ブロム化反応では主生成物である1-置換体の反応収率が、従来の攪拌槽バッチ法と比較して20℃の場合には21.1% (56.1%→77.2%)、40℃の場合には40% (58%→98%)となり飛躍的な向上を実現した。また、ニトロ化反応でも主生成物である1-置換体の反応収率が25℃の場合には9.3% (77.0%→86.3%)向上、エステル還元反応でも主生成物である1-置換体の反応収率の-70℃の場合には12.9% (25.2%→38.1%)向上を実現した³⁾。さらに、乱数を用いたモンテカルロ法による混合・反応シミュレーションを行い、分子拡散の特性時間 τ_d と化学反応の特性時間 τ_c の比を表す無次元数であるダムケラー数 Da と逐次反応の反応速度定数比 k_1/k_2 をパラメータとして、反応収率の予測マップを作成した。これにより、反応速度定数比が $k_1/k_2 \geq 1$ の場合はダムケラー数 Da が小さくなる、すなわちマイクロ化するほど反応収率が向上する事を示した⁴⁾。

また、溶媒効果を考慮した密度汎関数法を用いた量子化学計算によるシミュレーションを行い、マイクロリアクターを用いる反応において、溶媒の種類を変更する事で反応速度を増大できる事を予測した。上記のシミュレーション技術をアニリンのアセチル化に適用するとともに、反応実験で反応時間が1/14に短縮できる事を確認し、シミュレーションの妥当性を実証した⁵⁾。

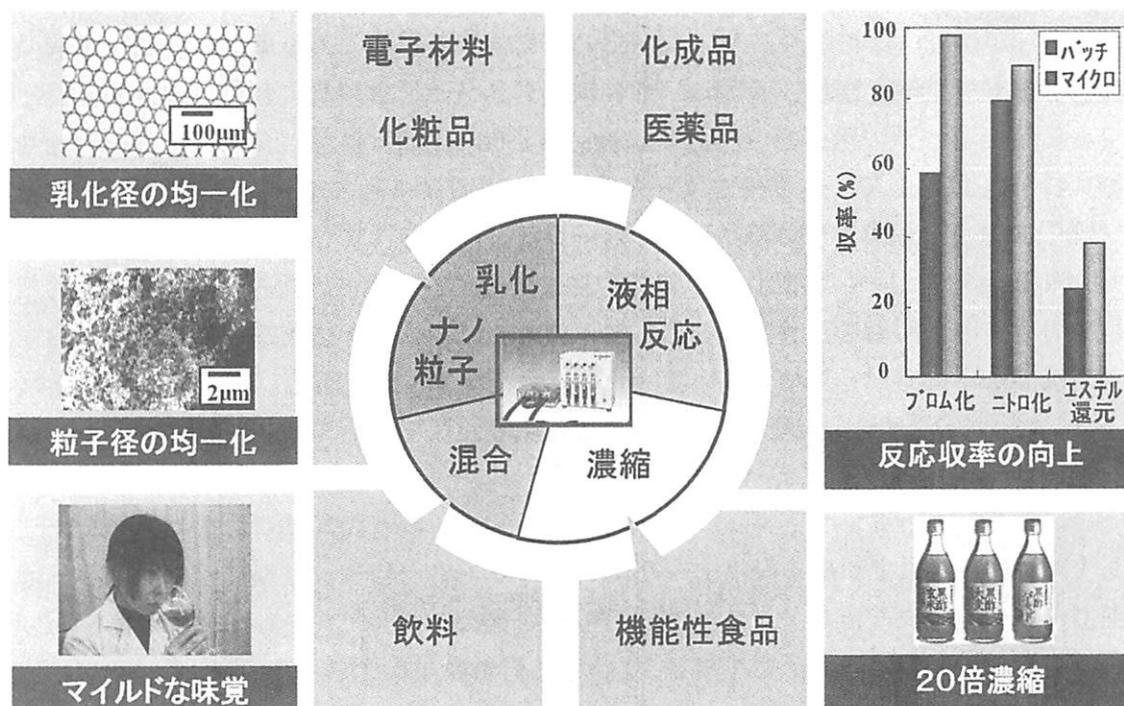


図3 マイクロリアクターが適用可能なプロセスとその効果

4-2. 乳化プロセスの革新

乳化プロセスに対しては、連続相（水）と分散相（油）のように明瞭な界面で分離された相互に混じり合わない自由表面流に適用可能なVOF（Volume of Fluid）法を用いた二相流シミュレーションを行った。その結果、連続相のせん断効果を表す無次元数であるレイノルズ数 Re 、および分散相の界面張力効果を表す無次元数であるキャピラリー数 Ca で整理した乳化液滴生成の予測マップを作成した。このマップから、均一な乳化液滴が生成する領域は、 $Re=3.0\sim 4.0$ 、 $Ca=10.0\times 10^{-3}$ をピークとする山型分布になる事を明らかにした。さらに、この山型分布の範囲にある条件では、乳化液滴のバラツキを表す Cv （Coefficient of Variation）値が5%程度となり、均一な乳化液滴が生成する事をシリコンオイルとアラビアガム水溶液の実験で実証した⁶⁾。

4-3. ナノ粒子生成プロセスの革新

ナノ粒子生成プロセスに対しては、マイクロリアクターを用いる事で生成するAgCl ナノ粒子の Cv 値がバッチ法の55.0%から26.1%に改善した。さらに、マイクロリアクターの混合性能が良くなるほど、生成するAgCl ナノ粒子の平均粒径とその Cv 値が小さくなる事を、Villermaux-Dushman 反応による実験と対比して実証した⁷⁾。

5. マイクロリアクタープラント

従来バッチ法を用いた反応では、実験室レベルで行った化学プロセスを工業的な生産プラントにスケールアップするためには、多くの時間を要し、また反応物の品質を維持する事に労を要していた。これに対して、マイクロリアクターは大きさを変えずに数を増やすことにより生産量を増大させる、いわゆるナンバリングアップ方式のため、図4に示すように実験室での研究開発から生産プラントへの移行が格段に速くなり、かつ反応物の品質維持が容易である点が大きな特徴である。図5は日立グループで作製した2種類のマイクロリアクタープラントである。図5(a)はマイクロ

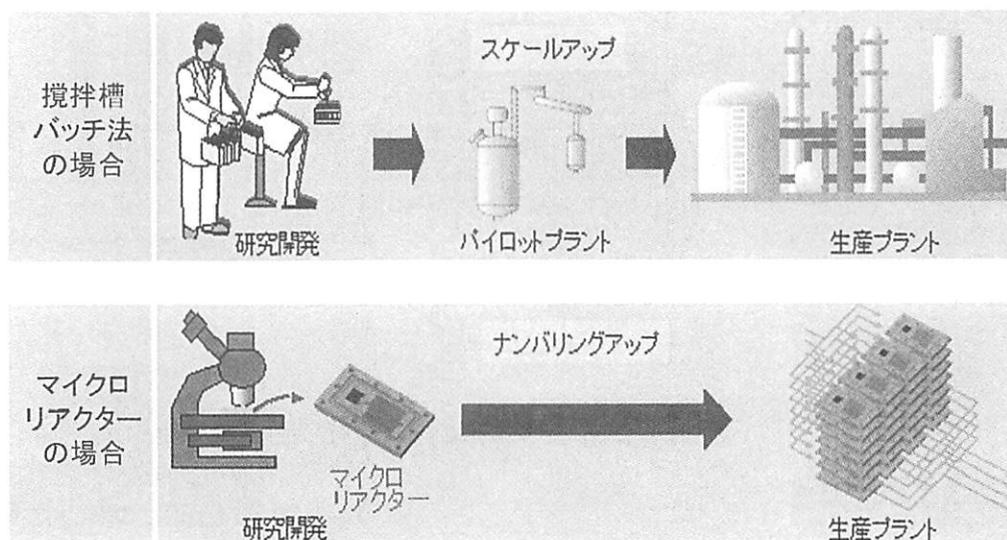


図4 従来の攪拌槽バッチ法とマイクロリアクターのプラント化までの比較

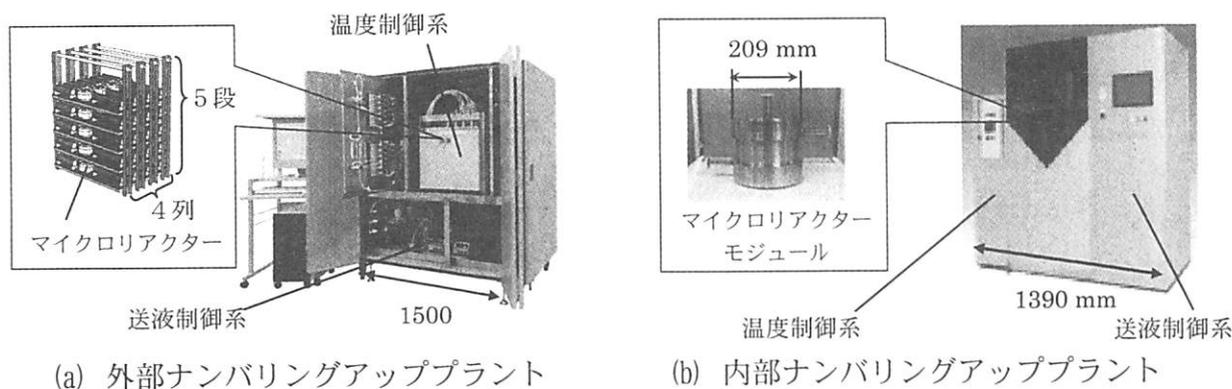


図5 マイクロリアクタープラント

リアクターを20個（垂直方向に5段、水平方向に4列）並列に搭載したプラント（幅1500mm×高さ1500mm×奥行き900mm）である。本プラントの最大の処理量は36 L/hrであり、ニトロ化反応では従来の反応槽を用いた方式に比べて反応収率が約10%（77%→87%）向上し、かつナンバリングアップにより生産量が増加しても収率が低下しない事を実証できている³⁾。一方、図5 (b)はマイクロリアクターを内部に並列化したリアクターモジュール（内径209mm）を搭載したプラント（幅1390mm×高さ1943mm×奥行き861mm）である。本プラントの特徴は、アミノ酸等を含む機能性食品を焦げ付かせる事なく、20倍にまで濃縮でき、最大で10.3 L/hrの処理が可能なところである。

6. おわりに

20世紀には電子デバイスが真空管からトランジスタに置き換わり、集積度を高めてLSI (Large Scale Integration) に進化した。21世紀は化学プロセスの世界にもマイクロ化が進み、従来バッチ法がマイクロリアクターに置き換わるパラダイムシフトが起こるのではないかと考えている。

参考文献

- 1) 富樫盛典、三宅亮、マイクロリアクタテクノロジー、エヌティーエス、pp.41-49 (2005)
- 2) 富樫盛典、遠藤喜重、三宅亮、マイクロリアクタによるプロセス革新と環境負荷低減、情報機構 (2010)
- 3) S. Togashi, T. Miyamoto, Y. Asano and Y. Endo, JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN, Vol. 42 (2009), No. 7, pp.512-519
- 4) S. Togashi, Y. Asano and Y. Endo, 8th International Conference on Nanochannels, Microchannels, and Minichannels, 30532 (2010)
- 5) Y. Asano and S. Togashi, JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN, Vol. 43 (2010), No. 9, pp.798-809
- 6) 片山絵里香、宮本哲郎、富樫盛典、遠藤喜重、日本機械学会論文集、Vol.75、No.760、pp.2396-2402 (2009)
- 7) E. Katayama, S. Togashi and Y. Endo, JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN, Vol. 43 (2010), No. 12, pp.1023-1028

(招待講演 2)

フロー系反応デバイスによる有機合成：最近の進捗

大阪府立大学大学院理学系研究科

柳 日馨

Recent Progress in Organic Synthesis Using Flow Reaction Devices

Ilhyong Ryu

Department of Chemistry, Osaka Prefecture University

In preparing organic molecules, glass-made batch reactors have long been ordinary tools for synthetic organic chemists. However, rapid progress of microreaction technology gives them a nice opportunity to change their way of doing organic synthesis from *batch to flow*. A large surface area-to-volume ratio available for tiny space of microreactors guarantees rapid heat and mass transfer, which influence the reaction time, yield, and even selectivity. I would like to discuss our efforts in this area by showing how flow microreactors are useful in cross-coupling reactions, radical reactions, and photo-reactions.

1. はじめに

近年の医薬品開発や電子材料開発などは多種多様な候補品を必要とし、迅速な合成手法反応そしてデバイスの両面から求められている。通常、これらの開発を行なうにあたり、有機化学者はガラス製フラスコを用いて小スケールの合成からスタートし、機能に優れた化合物を合成することができれば、次にスケールアップを行い、最終的に巨大な反応釜を使って実生産をおこなうという道を歩んで来た。我々の生活は 19 世紀とは比較にならない程変化しているが、こと有機合成の手法に至っては 19 世紀からほとんど変わりがなかったともいえる。しかしながら、マイクロリアクターの出現により、ついに有機合成の手法にも改革の波が押し寄せている。

マイクロリアクターは数十から数百ミクロンの微小空間で化学反応を行なうためのフロー型反応装置であり、その高い比表面積から 1) 高効率混合が可能、2) 精密な温度制御が可能、3) 滞留時間 (反応時間) の精密制御が可能といった様々な特徴を有している。また、内容積が非常に小さいため危険な反応も安全に実施できる。さらに、フロー系を前提とした連続運転による大量生産も可能である。近年、マイクロリアクターの特徴を活かした多くの有機合成反応が報告されているが¹⁻³ 本講演ではマイクロリアクターを用いた連続フロー型有機合成の進捗について当研究室の成果を中心に紹介する。

2. 液相への触媒固定化によるフロー系でのクロスカップリング反応

触媒反応では反応終了後に触媒と生成物を分離する必要がある。不均一系触媒反応は触媒と生成物との分離が容易であるため、マイクロリアクターを用いた触媒反応は不均一系を中心に研究が出発した。マイクロリアクター内に触媒を固定化し、反応基質を流せば生成物が得られる。触媒はリアクター内に固定化されているため触媒と生成物とを分離する手間が省ける。一方、著者らはマイクロリアクターを液・液二相系触媒反応に活用した。イオン液体に触媒を固定し、有機溶媒との二相系反応を行い、反応終了後、生成物と触媒の分離を容易にするため、反応基質と触媒をともに移動相とする連続フロー型システムの構築を行なった。当初は IMM 製マイクロミキサーを用い、菌頭カップリング反応を検討したところ、高収率でカップリング生成物が得られた⁴。Pd 触媒が固定化されたイオン液体相は生成物、副成するアミン塩と分液操作で分離した後に再利用が可能である。また、蛋白質分解酵素阻害剤の前駆体もフロー系で効率良く合成することができた (図 1)。なお、現在ではマイクロミキサーはすべて独自に開発した MiChS 社製のミキサー群を用いて反応を実施している。

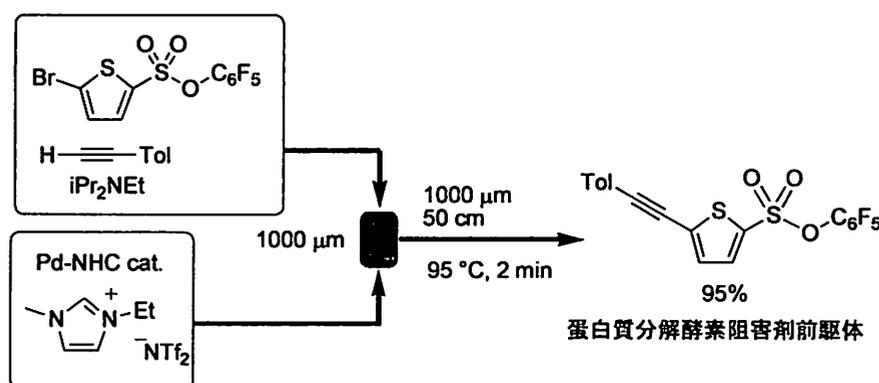


図 1. イオン液体を用いたマイクロフロー系での菌頭カップリング反応

われわれはつづいて溝呂木-ヘック反応をモデル反応とし、イオン液体相の連続再利用システムの構築を行なった。反応終了後、生成物及びアミン塩の抽出をマイクロ抽出ユニットを用いて連続フロー系で行ない、得られた有機/水/イオン液体の 3 相系からイオン液体をポンプにより循環させるシステムを構築した。このシステムを 11.5 時間連続運転することで桂皮酸ブチルを 115g 合成することに成功した (図 2)⁵。さらに、同様の触媒循環型連続フローシステムを菌頭カップリング反応に適用し、上述の蛋白質分解酵素阻害剤前駆体の 100 グラムスケール合成を 5.5 時間の連続運転で達成した⁶。

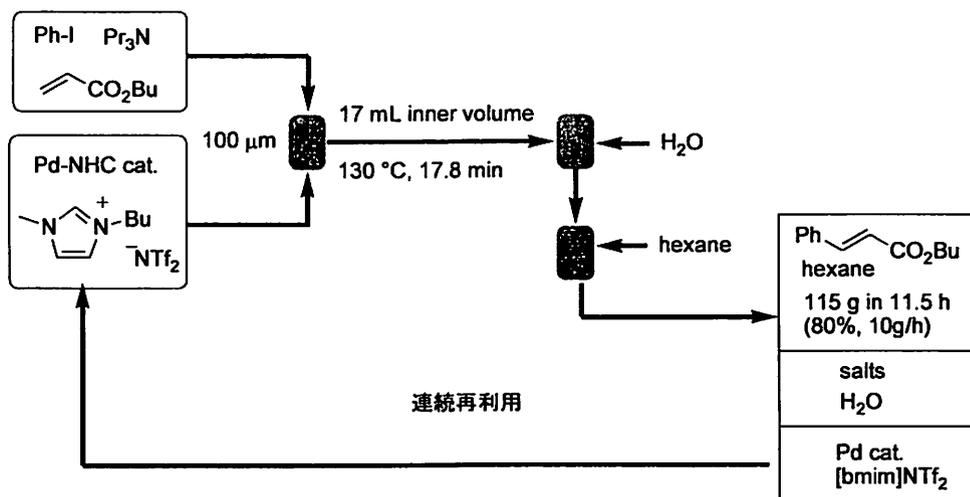


図2. イオン液体を用いた触媒循環型マイクロフローシステム

さらにイオン液体を用いた Pd 触媒による菌頭カルボニル化反応を検討した。芳香族ヨウ素化物と一酸化炭素と末端アセチレンとの反応を、ステンレス製オートクレーブを用い、一酸化炭素圧 5 気圧で行なうと菌頭カップリング生成物が多く副成する。この抑制のためバッチ式オートクレーブでの反応では 20 気圧程度の一酸化炭素圧が必要であった。興味深いことにマイクロフロー系での反応では一酸化炭素圧 5 気圧においても菌頭カップリング生成物の生成は認められず、アセチレンケトンが高選択的に得られることがわかった (図3)⁷。これは流路内で気体と液体が交互に流れるプラグフローが形成され、気液相間の接触面積が飛躍的に向上した結果と考えられる。

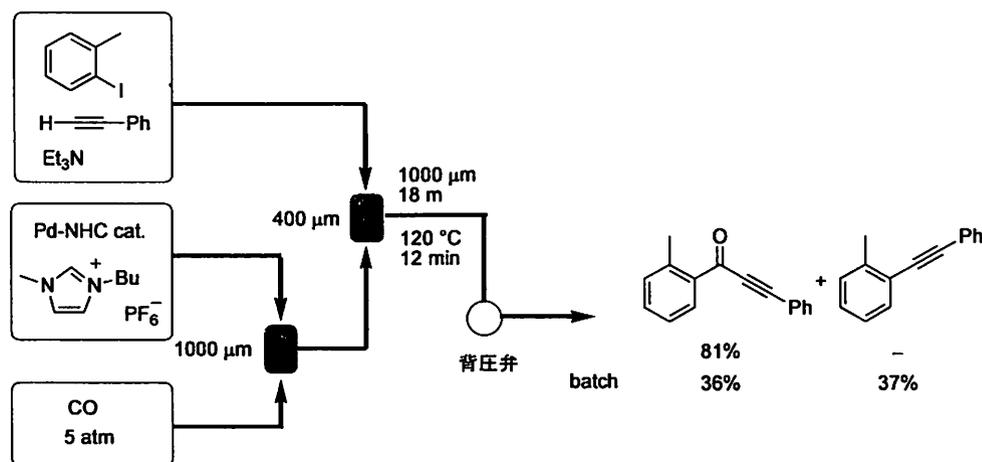


図3. マイクロフロー系での触媒的カルボニル化反応

強酸による常圧の一酸化炭素の発生を基盤とする Koch-Haaf 反応は発熱反応であるため、通常氷浴等を用いた冷却下に試薬を注意深く滴下して行なわれる。一方、われわれはマイクロリアクターを用いると冷却することなく室温で反応が実施可能であることを

確認した⁸。濃硫酸を必要とするため、耐酸性の Hastelloy 製ミキサーと PTFE チューブを用いて 1-アダマンタノールの反応を検討したところ、滞留時間 1.5 分で 1-アダマンタンカルボン酸を高収率で得ることができた。また Hastelloy 製の抽出ユニットを連結させ、反応から後処理までを一貫して行なう堅牢なシステムも構築しグラムスケール合成を達成した (図 4)。

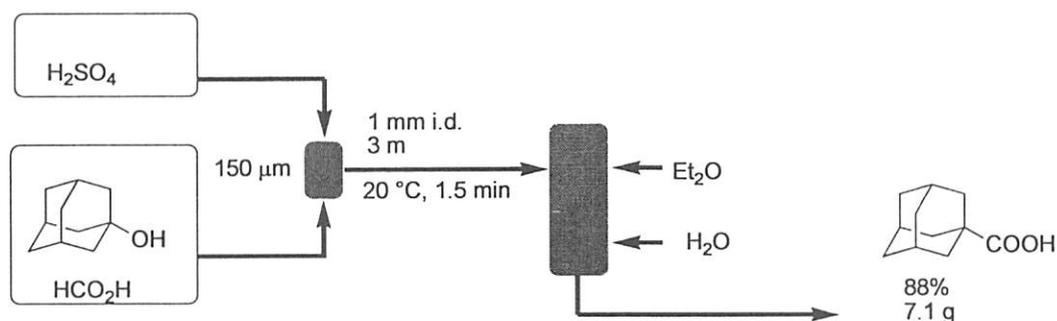


図 4. マイクロフロー系での Koch-Haaf 反応

3. フロー系によるラジカル反応

ラジカル反応は官能基の許容性が高く、禁水条件を必要としない特徴を有しており、有機合成で広く活用されている。脱スズ化法の開発もさかんであるが、トリブチルスズヒドライドやトリス (トリメチルシリル) シラン (TTMSS) をメディエーターとしたラジカル反応が一般的に用いられている。トリブチルスズヒドライドを用いた反応の実験項を調べると通常数十分から数時間を必要とすると記載されているが、われわれはマイクロリアクターを用いることでこれらの反応は滞留時間 1 分以内で進行することを報告した⁹。ラジカル開始剤は、通常、AIBN を用いることが多いが半減期が $80\ ^\circ\text{C}$ で 2 時間と遅い。フロー系では、V-70 のような半減期の短いラジカル開始剤を用いることが効果的であった (図 5)。また、より緩慢ではあるが TTMSS を用いても反応が良好に進行した。さらに著者らはラジカル環化反応を用いた天然物の鍵合成中間体のグラムスケール合成にも成功した。われわれの報告のわずか 2 ヶ月後に Seeberger らにより TTMSS をラジカルメディエーターとしたラジカル還元反応が報告された¹⁰。背圧弁を用いることで、溶媒の沸点以上の温度での反応実施を可能としている。

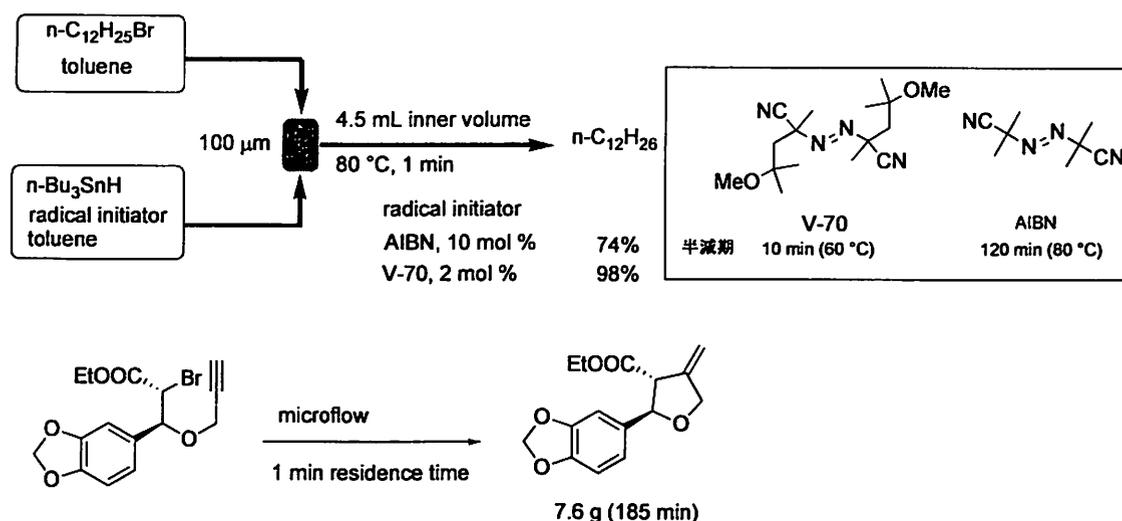


図5. マイクロフロー系での迅速ラジカル反応

TEMPO マロネートのオレフィンへの付加反応は 200 $^\circ\text{C}$ 近い加熱条件下で進行するが、脱炭酸が進行したモノエステルが副生し、収率は低下する¹¹。Studer とわれわれは共同でこの反応をマイクロフロー系で検討した結果、マイクロフロー系での反応では期待したジエステルが高収率で得られた (図6)¹²。バッチ型反応装置とは異なり、マイクロフロー系では加熱後の急速な冷却が可能となり副生成物の生成を効果的に抑制できた。現在、関連する重合反応に取り組んでいる。

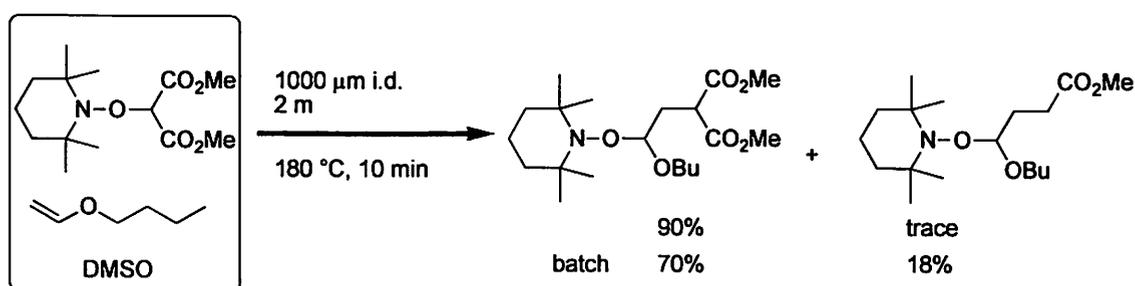


図6. マイクロフロー系での選択的 TEMPO-マロネートの付加

一酸化炭素の加圧条件によるラジカルカルボニル化反応もマイクロフロー系で効率良く進行した (図7)¹³。気体の加圧条件のフロー型装置はやや煩雑であったが、最近、産学共同研究によりその集約化に成功し、反応の実施は格段に楽になった。

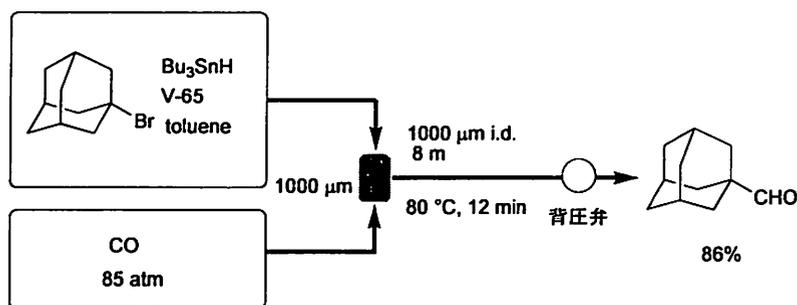


図7. マイクロフロー系でのラジカルカルボニル化反応

4. フロー系による光反応

光は Lambert-Beer 則に従い透過距離が長くなると指数関数的に減衰する。すなわちバッチ型フラスコ内で光反応を行なうと、フラスコの光源に近い部分は効率的に光照射を行なうことができるが遠い部分には光が届きにくく照射むらが生じる。そのために長時間の照射を必要とし常に生成物の二次反応を許す余地があった。一方、マイクロリアクターを用いた場合、数十から百ミクロンの流路への照射のため均一な効率的光照射が可能となり、反応の効率化が期待される。あわせてコンパクトな光源の組み合わせが可能となり、省エネルギー面でのメリットも大きい。2001年に Jensen らが光マイクロリアクターを用いたベンゾフェノンのピナコールカップリング反応¹⁴を先駆的に報告して以来、多くの光反応がマイクロフロー系で実施されている。われわれはシクロヘキセノン類とオレフィンとの光[2+2]環化付加反応がマイクロフロー系で効率良く進行することを初めて報告した¹⁵。Pyrex 製フラスコを用いた反応では反応が遅く、[2+2]環化付加反応におけるマイクロリアクターの有効性を実証した。

さらにわれわれは、マイクロリアクターを用いた光 Barton 反応により、脳血管障害改善作用を持つ Myriceric Acid A の鍵合成中間体の合成を行なった¹⁶。ブラックライトや UV-LED 等の低出力光源によっても効率良く反応が進行する (図8)。300W の高圧水銀灯と 1.7W の UV-LED を用いた反応の収率/消費電力を比較すると UV-LED が 100 倍以上効率が良く、省エネルギー型光反応システムの構築が可能である。マイクロリアクターと低出力光源の組み合わせは前述の [2+2]環化付加にも有効である¹⁷。

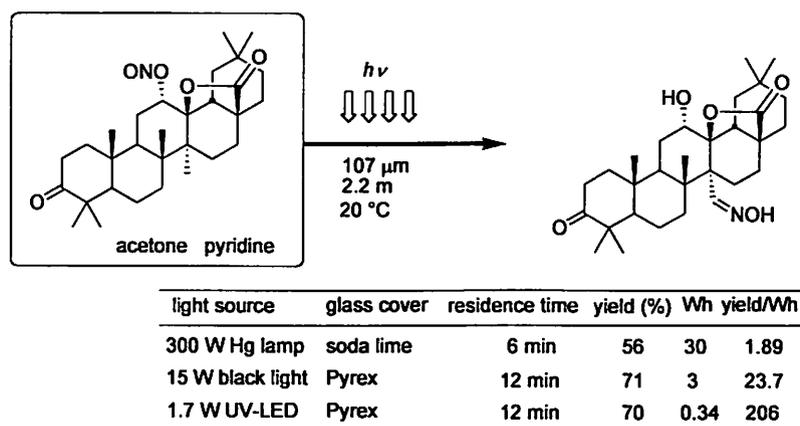


図 8. 光マイクロリアクターと低出力光源を用いた省エネルギー型光 Barton 反応

トリエチルアミン存在下、 ω -ブロモアルキンに光照射するとラジカル環化反応が進行することが以前 Cossy らにより報告されている¹⁸。われわれは、低出力UV光源を備えた光マイクロリアクター (YMC 製 KeyChem-Lumino) を用いてこの反応をフロー系で実施したところ、滞留時間 5 分で反応が良好に進行した (図 9)¹⁹。

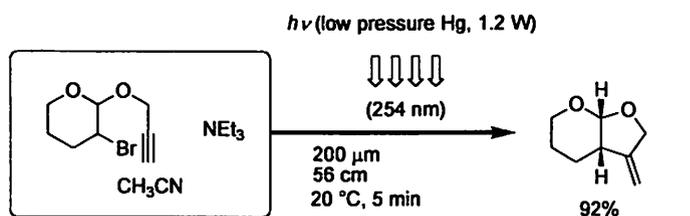


図 9. マイクロフロー系での Cossy 反応

塩素ガスや塩化スルフリルを塩素源としたシクロアルカン類の光塩素化反応が自然光やブラックライト照射下で良好に進行しモノクロロ化生成物が得られる²⁰。またアルカンの臭素化もマイクロフロー系で選択性良く進行した。

5. 終わりに

マイクロリアクターを用いたフロー型有機合成の最近の例を当研究室の成果を中心に紹介したが、それぞれフロー型のマイクロリアクターの特徴を活かした興味ある反応である。コンパクトな反応容器であるがゆえにエネルギー効率も良くかつ安全性も担保され、また独自設計のデバイス開発も大きな予算を必要としない。省エネルギー、省資源、省スペースを実現可能なマイクロリアクターは、低環境負荷型の 21 世紀型物質製造プロセスといえる。この 10 年あまりの研究の進歩は顕著であるが、これらの確かな成果を踏まえフロー型有機合成は急速に一般化していくことになるだろう。

6. 文献

1. 成書 : (a) Wirth, T. *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008. (b) J. Yoshida, *Flash Chemistry. Fast Organic Synthesis in Microsystems*, Wiley, Chichester, 2008. (c) Hessel, V.; Renken, A.; Schouten, J. C. Yoshida, J. *Micro Process Engineering*, Wiley-VCH, Verlag, 2009.
2. 総説 : (a) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* 2007, 107, 2300. (b) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 7450.
3. 著者らによる総説 : Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Sato, M.; Ryu, I. *Synlett* 2008, 151.
4. Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2002, 4, 1691.
5. Liu, S.; Fukuyama, T.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Process Res. Dev.* 2004, 8, 477.
6. Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Mashima, H. Ryu, I. 投稿準備中
7. Rahman, M. T.; Fukuyama, T.; Kamata, N.; Sato, M.; Ryu, I. *Chem. Commun.* 2006, 2236.
8. Fukuyama, T.; Mukai, Y.; Ryu, I. *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 1288.
9. Fukuyama, T.; Kobayashi, M.; Rahman, M. T.; Kamata, N.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2008, 10, 533.
10. Odedra, A.; Geyer, K.; Gustafsson, T.; Gilmour, R.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* 2008, 3025.
11. Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* 2004, 33, 267.
12. Wienhöfer, I. C.; Studer, A.; Rahman, M. T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2009, 11, 2457.
13. Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Kamata, N.; Ryu, I. *Beilstein J. Org. Chem.* 2009, 5, Article No. 34.
14. Lu, H.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Lab. Chip* 2001, 1, 22.
15. Fukuyama, T.; Hino, Y.; Kamata, N.; Ryu, I. *Chem. Lett.* 2004, 33, 1430.
16. (a) Sugimoto, A.; Takagi, M.; Sumino, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6197. (b) Sugimoto, A. Fukuyama, T.; Sumino, Y.; Takagi, M.; Ryu, I. *Tetrahedron* 2009, 65, 1593.
17. Fukuyama, T.; Kajihara, Y.; Hino, Y. Ryu, I. *J. Flow Chem.* 2011, 1, 40.
18. (a) Cossy, J.; Ranaivosta, J.-L.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8161. (b) Cossy, J.; Bellosta, V.; Ranaivosta, J.-L.; Gille, B. *Tetrahedron* 2001, 57, 5173.
19. Fukuyama, T.; Rashid, A.; Fujita, Y.; Ryu, I. 投稿準備中
20. Matsubara, H.; Hino, Y.; Tokizane, M.; Ryu, I. *Chem. Eng. J.* 2011, 167, 567.

DPP4 阻害活性を有する ABT-341 の One-Pot 合成

東京理科大学工学部工業化学科
石川勇人[#]・本間正一○林雄二郎*

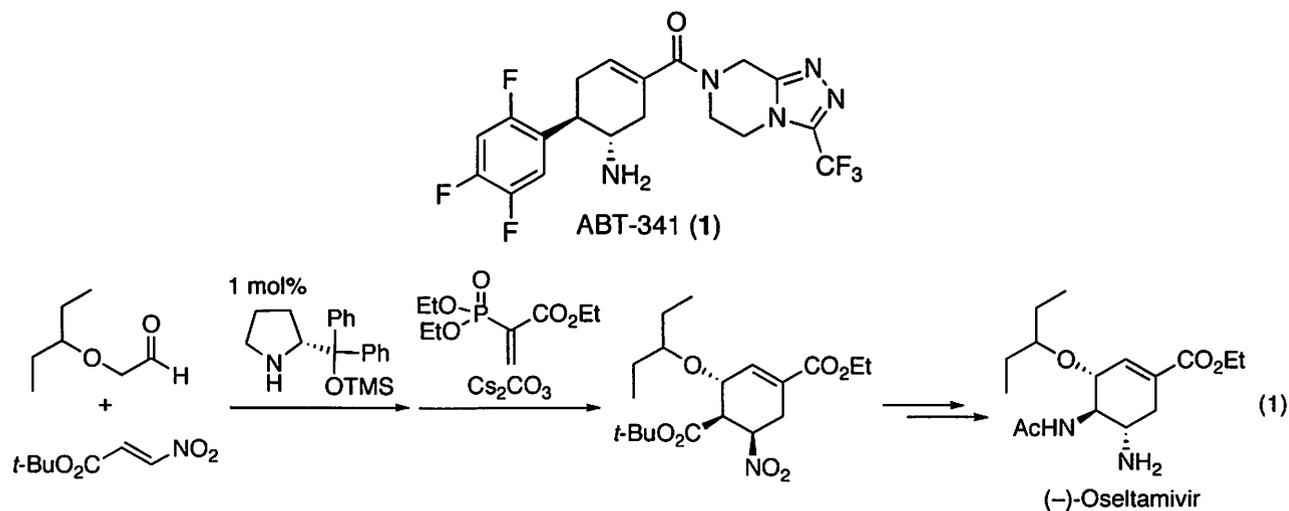
One-Pot High-Yielding Synthesis of the DPP4-Selective Inhibitor ABT-341 by a Four-Component Coupling Mediated by a Diphenylprolinol Silyl

Hayato Ishikawa[#], Masakazu Honma, Yujiro Hayashi*

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science
Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
hayashi@ci.kagu.tus.ac.jp

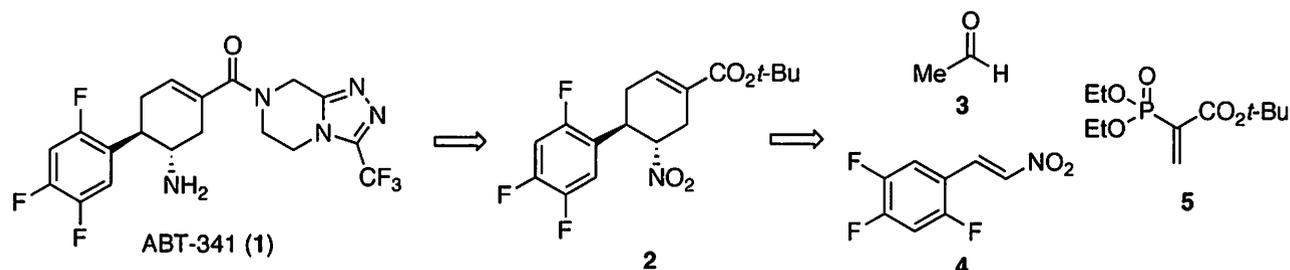
ABT-341, a DPP4 selective inhibitor, was synthesized by an uninterrupted sequence of reactions in excellent yield with excellent diastereoselectivities and enantioselectivities. The reactions carried out in one flask are diphenylprolinol silyl ether-mediated, consisting of an asymmetric Michael reaction, a domino Michael reaction/Horner–Wadsworth–Emmons reaction combined with a retro-aldol reaction, base-catalyzed isomerization, amide bond formation, and reduction of the nitro group to an amine.

ABT-341 (1) はアボット社により見いだされた DPP-4 阻害剤であり、新規糖尿病治療薬として期待されている¹⁾。構造的特徴として、シクロヘキシルアミン骨格上に2つの連続した不斉点を有しており、これをいかにして構築するかが全合成における鍵となる。アボット社は、光学活性な ABT-341 (1) を HPLC による光学分割を含む 11 段階で合成している。我々はすでにタミフルの全合成で多置換シクロヘキセン誘導体の One-Pot 合成法を開発しているが (式 1)²⁾、この手法を用いることにより ABT-341 (1) の効率的な合成法を開発したので報告する³⁾。



逆合成

1の全合成における鍵中間体を2つの連続した不斉中心を有するシクロヘキセン2とし、1は2からトリアゾール基を有する側鎖のアミド形成反応による導入、ニトロ基の還元により達成できるものと考えた(Scheme 1)。鍵中間体2は、ニトリアルケン4とアセトアルデヒド3の不斉マイケル反応に続く、リン酸エステル誘導体5とのドミノマイケル反応/分子内ホーナー・エモンス反応により構築出来るとし、検討を行った。



Scheme 1. Retrosynthetic analysis.

実際の合成

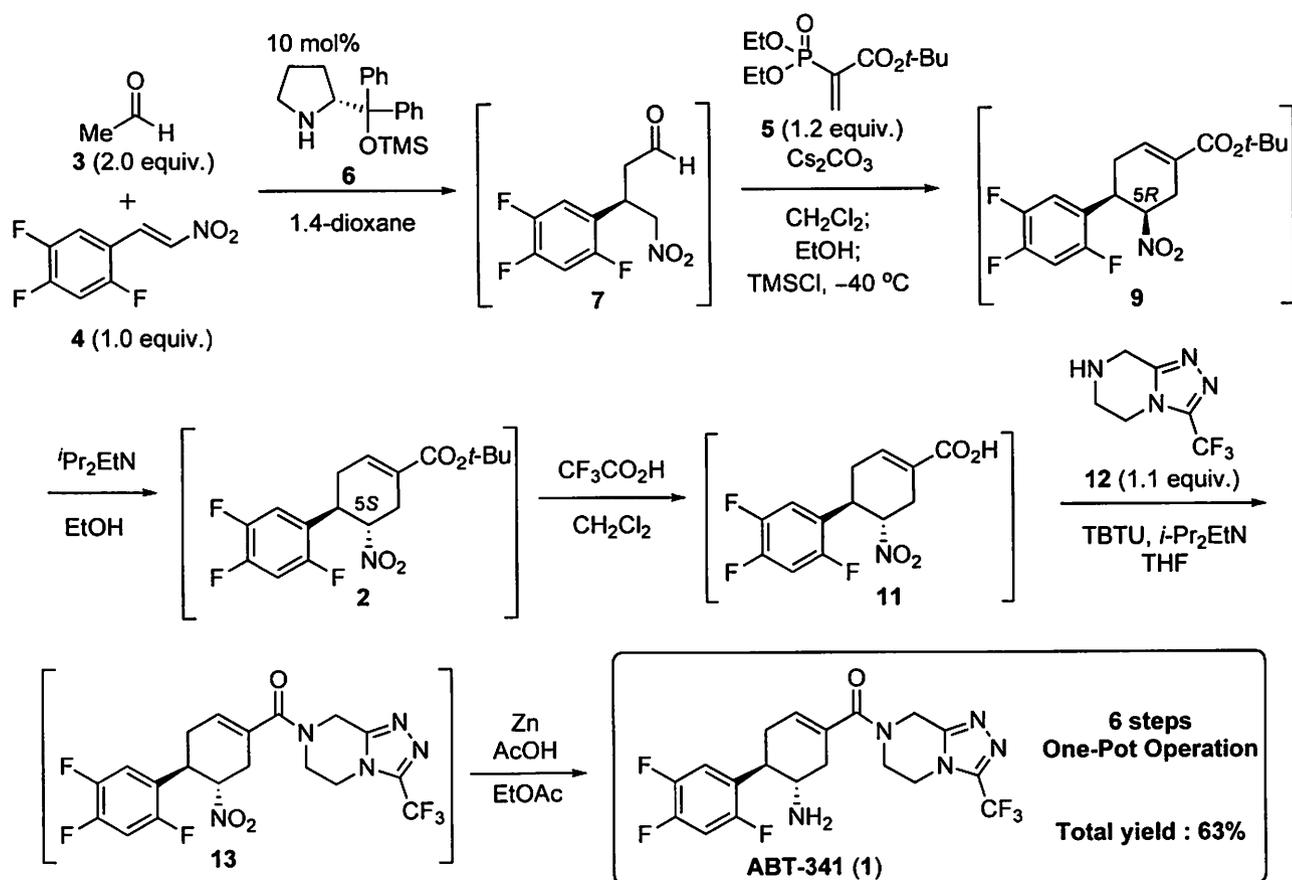
アセトアルデヒド(3)とニトリアルケン4とのマイケル反応は、2008年に我々が独自に開発した反応である¹⁾。本基質に適用したところ収率が74%とone-pot反応の最初の反応としては不十分であった。収率向上のため副反応を詳細に検討した結果、低沸点であるアセトアルデヒドを過剰に用いたため、アセトアルデヒドのセルフアルドール反応/脱水反応によりクロトンアルデヒドが生成し、これが目的生成物と反応するため収率が低下する事が明らかになった。そこで、使用するアセトアルデヒドを2当量に減らしたところ、収率は93%に向上し、不斉収率も97%eeとなった。

次に、シクロヘキセン2を合成するために、リン酸エステル誘導体5とのドミノマイケル反応/分子内ホーナー・エモンス反応の検討を行った。この手法は、インフルエンザ治療薬オセルタミビル²⁾の全合成において、開発したものである²⁾。7に対し、リン酸エステル誘導体5と炭酸セシウムをジクロロメタン中作用させ、分子間マイケル反応及び分子内ホーナー・エモンス反応を進行させる。この際、おそらく水酸基とリン酸残基がアンチの関係にあるために、ホーナー・エモンス反応が進行していない副生成物8が生成する。エタノールを添加することによりレトロアルドール反応に続くホーナー・エモンス反応が進行し8はシクロヘキセン9へ導く事ができた。ここまでOne-Pot反応で9を得る事ができた。

次に5R体9を望みの5S体2に異性化させる検討を行った。ジイソプロピルエチルアミンをエタノール中作用させると、定量的に目的とする5S体2へ異性化できた。一方、単離した2をエタノール中、炭酸セシウムで処理すると定量的に5R体9へと変換された。NMRで炭酸セシウムの反応を解析したところ、反応系内ではセシウム塩10として存在し、反応を処理する際に速度論的なプロトン化が起こり、5R体9が選択的に得られたものと考えられる。従って、この反応を最初からOne-Potで行った場合、炭酸セシウム存在下では異性化が全く進行しない。そこで、炭酸セシウムの活性を落とすために、異性化の前に、反応系内に低温(-40℃)でTMSClを加え、炭酸セシウムを塩化セシウムに変換後、ジイソプロピルエチルアミンを加えたところ、異性化が進行し、望みの

5S体 **2** が One-Pot にて得られた。

トリフルオロ酢酸を加えて、*tert*-ブチルエステルをカルボン酸 **11** に変換した。次にアミド結合の生成を試みた。単離したカルボン酸 **11** とアミン **12** とのアミド化反応は TBTU を縮合剤として用いる事により、収率良く進行した。One-Pot 反応においては、このアミド化反応をそれまでの反応で生じた副生成物や試剤の残骸が混在する状態で行わなければならない。特に、ホーナー・エモンズ反応で副生するリン酸誘導体が反応の進行の妨げになる事が危惧されたが、縮合反応は One-Pot 反応でも良好に進行する事を見いだした。最後に **13** に亜鉛、酢酸を作用させる事により、ニトロ基をアミンに還元することができた。反応終了後、酸-塩基分配に続く、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を経て、ABT-341 (**1**) を One-Pot で合成した。本反応では途中の生成物を単離する事なく、1つの反応容器中だけですべての反応を行う事ができた。



Scheme 2. One-pot synthesis of ABT-341.

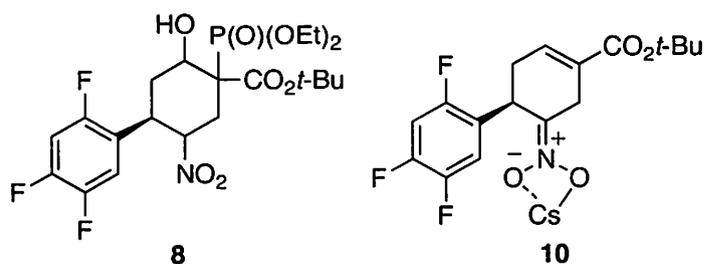


Figure 1. Intermediates **10** and **12**.

まとめ

本反応の特徴は以下の通りである。

- 1) ワンポット反応へと展開する事により、簡便かつ高収率（総収率 63%）で ABT-341 (1) を合成した。
- 2) 1 つのフラスコで 6 段階の合成を行なった。
- 3) 4 つのフラグメントを縮合し ABT-341 へと誘導しており、それぞれの当量はアセトアルデヒド (2 当量) 以外、ほぼ等量である。
- 4) 2 つの不斉点を有する光学活性シクロヘキセン環を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によるアセトアルデヒドとニトロアルケンの不斉マイケル反応、ビニルリン酸エステル誘導体を用いたドミノマイケル反応／分子内ホーナー・エモンズ反応、エタノール添加によるレトロアルドール反応／分子内ホーナー・エモンズ反応、炭酸セシウムの不活性化に続くジイソプロピルエチルアミンを用いたニトロ基の異性化反応により効率的に構築した。
- 5) ワンポット全合成終盤、すなわち、様々な副生成物が混在している中でアミド結合形成反応を行なった。

参考文献

#原所属：熊本大学大学院自然科学研究科

- 1) Z. Pei, X. Li, T. W. von Geldern, D. J. Madar, K. Longenecker, H. Yong, T. H. Lubben, K. D. Stewart, B. A. Zinker, B. J. Backes, A. S. Judd, M. Mulhern, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, A. M. Mika, D. W. A. Beno, G. A. Reinhart, R. M. Fryer, L. C. Preusser, A. J. Kempf-Grote, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6439–6442.
- 2) (a) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307. (b) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616–12626. (c) H. Ishikawa, B. P. Bondzic, Y. Hayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6020.
- 3) H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824–2827.
- 4) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722–4724.

HDAC 阻害剤 AS1623879-CL のプロセス研究

アステラス製薬 (株) 合成技術研究所 技術開発研究室

○織井亮毅・菊地孝

Development of a practical synthesis for HDAC Inhibitor AS1623879-CL

Ryoki Orii*, Takashi Kikuchi

Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.

160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0002, Japan

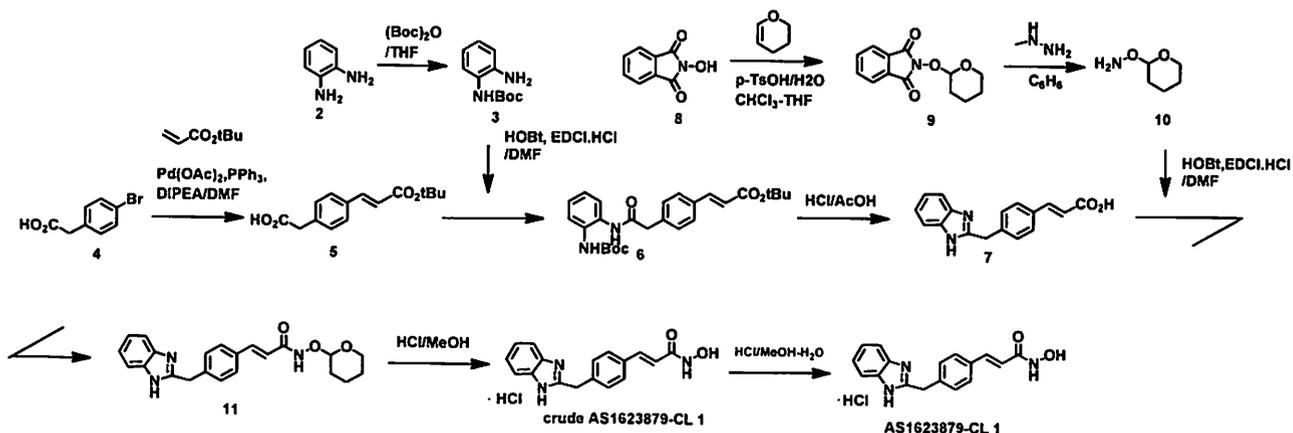
ryoki.orii@jp.astellas.com

A non-protected and direct synthesis of HDAC Inhibitor AS1623879-CL was developed for scale-up. Heck reaction of non-protected imidazole and direct hydroxyamination from methylester were considered as key steps. For robustness and minimizing side reactions, reaction conditions and mechanisms were investigated in detail. An efficient and simple process was developed for removing Pd from a drug substance. The control of the carboxylic acid **17** formation in the hydroxyamination step became another scale-up issue. The process was scaled-up in the pilot plant, which occurred in 4 steps with overall yield of 39.4%.

AS1623879-CL **1** はアステラス製薬にて臓器移植治療薬候補として見出された新規 HDAC (histone deacetylase) 阻害剤であり¹⁾、前臨床～臨床用の大量合成に向けて堅牢で効率的な製造プロセス開発が求められた。

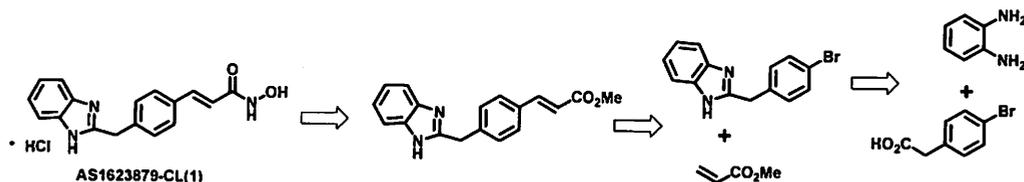
開発初期合成法は実験室スケールでは全 9 工程で通算収率 16.4% であるが、複数の保護・脱保護工程を含んでおり、収率・堅牢性の面からも大量合成には適していなかった。特にヒドロキシアミンについては N/O-保護したヒドロキシルアミンと活性化したカルボン酸から合成しており、文献的に知られている反応²⁾ではあるが収率及び再現性には課題があった。

Scheme 1. Medicinal chemistry synthesis of AS1623879-CL **1**



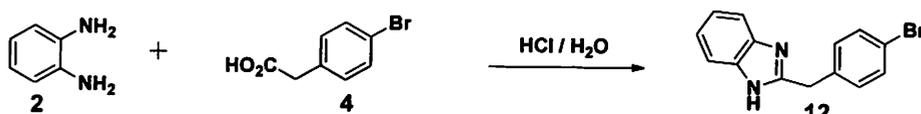
大量合成に向けて入手容易な原料から保護～脱保護を回避した直接合成を目指して、下記 Scheme 2 のような合成ルートを提案した。

Scheme 2. Proposed approach for scale-up synthesis



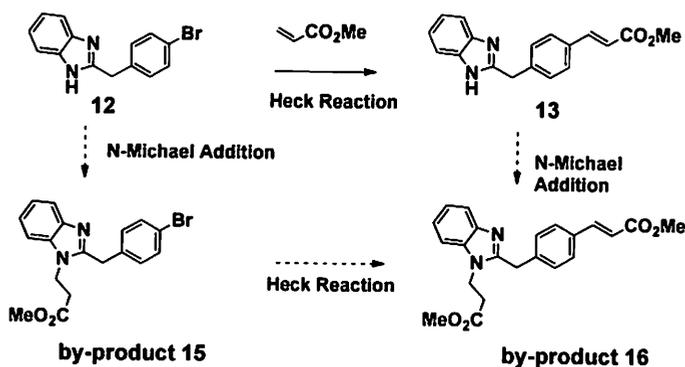
無保護イミダゾール **12** は文献条件³⁾にて好収率かつ再現性よく得ることができた。(Scheme 3)

Scheme 3. Synthesis of nonprotected imidazole



イミダゾール **12** とメチルアクリレートの Heck 反応は、無保護イミダゾールに由来する Scheme 4 に示すような副反応⁴⁾が予想された。窒素原子上の Michael 付加による副生成物 **15**、続く Heck 反応による副生成物 **16** の抑制について種々検討実施した。

Scheme 4. Heck reaction of nonprotected imidazole and side reaction



最適化検討は Workstation 型自動合成装置⁵⁾を用いて実施し、まず反応条件スクリーニングにて最適条件（溶媒 DMF-塩基 DIPEA）を見出した。(Figure 1,2)

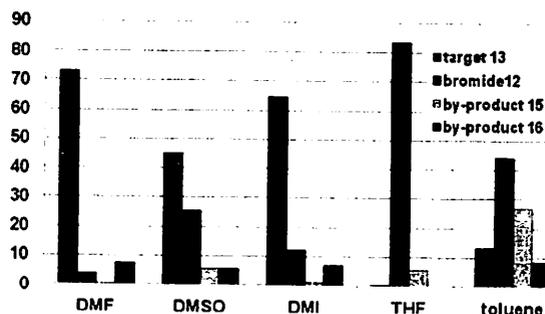


Figure 1. Screening of reaction solvents

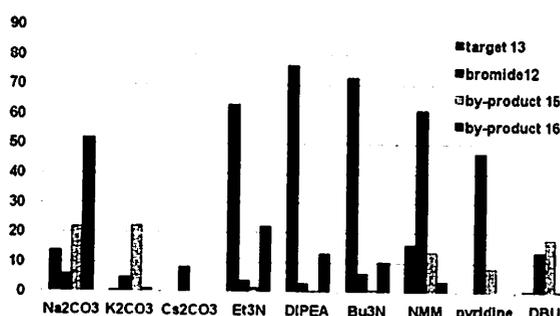


Figure 2. Screening of bases

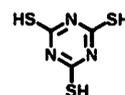
反応条件最適化に加えスケールアップ時の堅牢性も検討実施した。反応因子の不純物生成に与える影響を早期に判断するため Design of Experiment⁵⁾を用いて検討した結果、反応条件の種々因子の影響は反応温度 > DIPEA 等量 > DMF 量 > メチルアクリレート等量の順となった。(Table 1, Figure 3)

は leaching⁷⁾が見られ残存 Pd 低減効果は少なかった。

Table 2. Removal of residual Pd

entry	input	Pd(OAc) ₂ (eq.)	treatment	residual Pd (ppm)	yield (%)
1	20.0 g	0.005	none	2400	71.0
2	10.0g	0.005	charcoal 0.1W	1300	65.4
3	0.7 g	solid-supported Pd		1200	59.2
4	25.0 g	0.002	TMT 0.1W	97	71.6
5	6.2 kg	0.002	TMT 0.1W	30	72.5
6	136.2 kg	0.002	TMT 0.1W	37	75.2

* TMT: 2,4,6-trimercapto-s-triazine



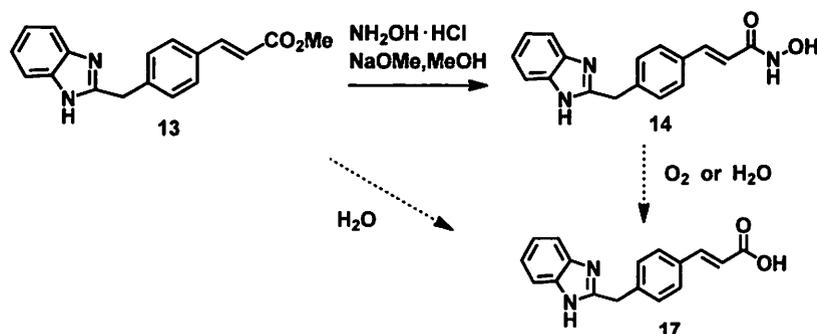
以上の結果を基に Heck 反応工程のスケールアップを実施し、副反応抑制及び残存 Pd 低減についても良好な再現性が得られた。(Table 3)

Table 3. Scale-up results of Heck reaction

entry	input (kg)	acrylate DIPEA (eq.)	Pd(OAc) ₂ PPh ₃ (eq.)	DMF (vol)	temp(°C) time(h)	purity(%) Pd(ppm)	yield (%)
1 1 st scale-up	6.2	1.0	0.002	10	120~125 7.5	98.8	72.5
		3.5	0.004			30	
2 2 nd scale-up	136.2	1.0 3.5	0.002 0.004	10	125~129 6.3	99.0 37	75.2

続くヒドロキサム酸合成もプロセス検討の鍵となった。エステルからのヒドロキサム酸への直接変換は文献⁸⁾⁹⁾では知られているが、実験室スケールでは再現性、特に不純物抑制が課題となった。主な不純物はカルボン酸 17 であり、その生成経路については Scheme 6 のようにエステル 13 からヒドロキサム酸 14 からの 2 通りが考えられる。

Scheme 6. Hydroxyamination and side reactions



初期段階の検討ではエステル 13 からの生成経路に着目しており、系内の水分量を制御することでカルボン酸 17 の制御は可能と考えていた。しかし、最初のスケールアップでは実験室での結果(カルボン酸 17 生成約 1%)に比べて 20%以上のカルボン酸 17 が生成した結果となった(Table 4, entry 3)。スケールアップ操作を確認した結果、設備制約から NaOMe の滴下時の窒素置換が不十分であることが判り、滴下条件詳細(NaOMe 等量, 滴下時間, 窒素置換)について検討した。

その結果等量及び滴下時間の影響は見られず、窒素置換未実施の場合のみスケールアップ同様にカルボン酸 17 が増加した(Table 4, entry 5)。

Table 4. Effects of NaOMe drop condition

entry	starting material	NaOMe drop time	NH ₂ OH	reaction temp/time	N ₂ Purge	CO ₂ H area %	CONHOH area %
1	-CO ₂ Me	5eq. 2.5h	1.5eq.	0-5°C 2.5h	Yes	1	97
2	-CO ₂ Me	10eq. 2.5h	1.5eq.	0-10°C 2h	Yes	2	95
3	-CO ₂ Me	10eq. 3.5h	1.5eq.	0-5°C 3h	partially 1 st scale-up	21 (fast)	75
4	-CO ₂ Me	10eq. 4.5h	1.5eq.	0-10°C 2.5h	Yes	1	96
5	-CO ₂ Me	10eq. 2h	1.5eq.	0-10°C 3h	No	18 (fast)	77

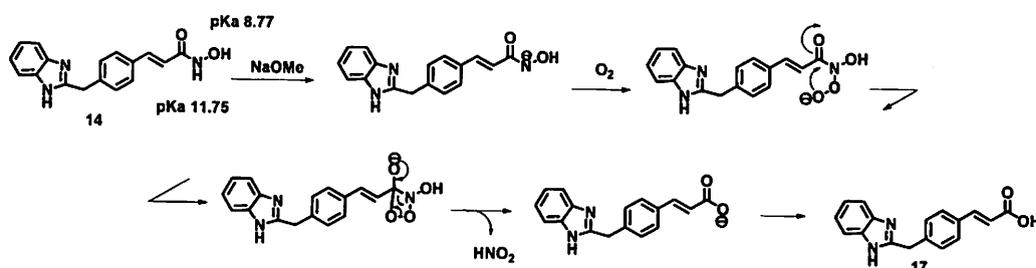
また系内の水分の影響についてエステル **13** 及びヒドロキサム酸 **14** へ水分添加実験を行った。スケールアップ時にカルボン酸 **17** は反応 3 時間時点で 21% 生成しているが、水分添加実験では何れの場合もカルボン酸 **17** の生成速度はパイロット結果に比べて 5 倍以上遅かった (Table 5)。

Table 5. Effects of water-containing

entry	starting material	NaOMe	added water	reaction temp. (°C)	reaction time	N ₂ Purge	CO ₂ H area %
1	-CO ₂ Me	10eq.	+3eq.	0-10	3h 16.5h	Yes	4 23 (slow)
2	-CONHOH	10eq.	+3eq.	0-10	3h 16.5h	Yes	4 5 (slow)

従ってカルボン酸 **17** の生成はエステル **13** の加水分解からというよりも、Scheme 7 のような反応経路にてヒドロキサム酸 **14** と系中の酸素による生成が主原因と考えられる。この際に発生する NO₂ イオンはキャピラリ電気泳動装置にて検出されている。

Scheme 7. Proposed pathway of carboxylic acid



酸素濃度制御がカルボン酸 **17** 抑制の鍵であることが判った為、十分な窒素置換を実施したヒドロキサム酸工程スケールアップではカルボン酸 **17** は 1% 以下に抑制でき良好な再現性が得られた (Table 6)。

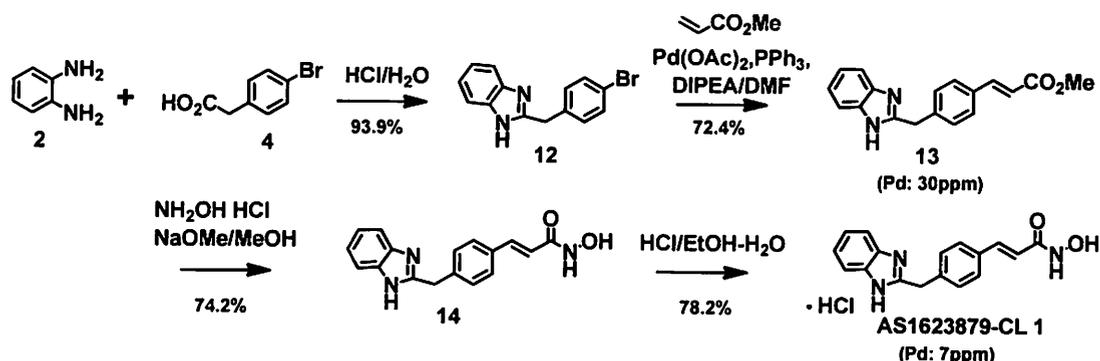
Table 6. Scale-up results of hydroxyamination

entry	input (kg)	NH ₂ OH (eq.)	NaOMe (eq.) MeOH (vol)	temp (°C) time (h)	N ₂ Purge	CO ₂ H (%)	yield (%)
1 1 st scale-up	4.3	1.5	10.0 10	0-5 2	partial	21.1	74.2
2 2 nd scale-up	44.0	1.5	10.0 10	0-10 2	full	0.6	91.3 6.6*
3 3 rd scale-up	44.0	1.5	10.0 10	0-10 2	full	0.2	96.7 1.2*

* loss of crystallization

以上のように、大量合成可能な ASI623879-CL 1 の新規合成法を短期間で確立することができた (Scheme 8: 4 工程通算 39.3%)。無保護イミダゾール 12 の Heck 反応は良好に制御でき、ヒドロキサム酸の直接合成ではカルボン酸副生の原因解明し 44kg スケールで再現性が得られている。

Scheme 8. Scale-up synthesis and the 1st scale-up result



最後に、今回のエステルをヒドロキサム酸への変換の汎用性については、他化合物へも適用できており、その際もスケールアップにて良好な再現性が得られている。

References

- 1) a) Kinugasa, F.; Yamada, T.; *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, 31(9), 1723. b) Kinugasa, F.; Yamada, T.; *Transpl. Immunol.* **2009**, 21(4), 198.
- 2) a) Altenburger, J.M.; Mioskowski, C.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6021. b) Staszak, M.A.; Doecke, C.W.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 33, 6021.
- 3) a) Oeren, I.; Temiz, O.; *Arzneim-Forsch.* **1997**, 47(12), 1393. b) Dubey, P.K.; Kumar, R.; *Synth Commun.* **2001**, 31(22), 3439.
- 4) Horvath, A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4423.
- 5) a) Armitage, M.A.; Smith, G.E.; *Org. Process. Res. Dev.* **1999**, 3, 189. b) Emiabata-Smith, D.F.; Crookes, D.L.; *Org. Process. Res. Dev.* **1999**, 3, 281. c) Kuethe, J.T.; Tellers, D.V.; *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, 13, 471. d) Guercio, G.; Manzo, A.M.; *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, 13, 489.
- 6) a) Rosso, V.W.; Lust, D.A.; *Org. Process. Res. Dev.* **1997**, 1, 311. b) Conlon, D.A.; Pipik, B.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 931.
- 7) Biffis, A.; Zecca M.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131.
- 8) a) Watanabe, Y.; Iida, H.; Felder, C.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4088. b) Reddy, A.S.; Kumar, M.S.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6285.
- 9) Savage, S.A.; Waltermire, R.E.; *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, 13, 510.

(JSPC 優秀賞 3)

AJIPHASE[®] 長鎖脂肪族アンカーを用いた新規ペプチド液相合成方法の開発

味の素 (株) バイオ・ファイン研究所素材工業化研究室

○ 高橋 大輔

Development of a Novel Liquid-Phase Peptide Synthesis (LPPS) on Anchors Bearing a Long Aliphatic Chain: AJIPHASE[®]

Daisuke Takahashi,*

Research Institute for Bioscience products and Fine chemicals, AJINOMOTO Co., Inc.

1730 Hinaga Yokkaichi Mie, 510-0885, Japan

daisuke_takahashi@ajinomoto.com

We have developed AJIPHASE[®], a novel form of liquid phase peptide synthesis. This retains the historical benefits of the technology namely low cost, high quality and ease of scale-up. However the liquid phase technology has traditionally had the disadvantages of being applicable only to short peptides and involving long synthetic timescales. AJIPHASE[®] overcomes these historical disadvantages. Long chain peptides can be made using this technology. The versatility of the system means that the AJIPHASE[®] technology can be used throughout the peptide development process from early research through clinical trials to full market supply with higher quality and lower cost than solid phase synthesis.

近年、ペプチド医薬候補化合物の開発数は増加の一途を辿り、同時にペプチド合成の必要性も増加している。これまで、ペプチド合成は固相法を中心に開発されているのが実状である。一方、液相法は大量合成時に適しており、各段階で単離・精製が可能であるため得られるペプチドも高品質であるという長所を有している。しかしながら、液相法は長鎖ペプチドや親水性・疎水性ペプチドに適用させるのは溶解性や操作性の面から困難であり、また、開発、及び、製造に長時間を要してしまうという欠点があった。これら液相法の問題点を克服する手法も試みられており、これまでもいくつかの報告がある[1-2]。いずれも固相法のコンセプトを応用させたものであり、Tamakiらは長鎖脂肪族ベンジル型の保護基をC末端のアンカーとして用いてペプチド鎖を伸長している[3]。その後、千葉らも同様の手法により糖化合物などでアンカーを報告している[4]。これら先行技術は液相法の短所を克服する有用なものであるが、更に我々は多様なペプチド種への合成が可能であり、かつ、ジケトピペラジン副生など伝統的に知られているペプチド固有の課題も克服させることを狙った。液相合成を広く適用させるべく、長鎖脂肪族を有したアンカーを用いる合成手法を開発した。

先ず、最初の例はジケトピペラジンの副生を抑制し、又、長鎖ペプチドを合成する際に有用な保

保護ペプチド酸を合成できるアンカー9-ブロモ-2-(12-ドコシルドデシル)フルオロフェニルフルオレン **1** である。従来固相法では2-クロロトリチル基をリンカーとした樹脂が知られているが、液相法に適用させるとアミノ酸とアンカー間のエステル結合が不安定であり、ペプチド鎖の合成伸張中にもアンカーが脱落するほどであった。しかし、我々はフルオレン構造にてエステル結合の安定性が確保できることを見出した。本アンカーはジケトピペラジン副生なく収率 83%にて 6 残基の保護ペプチドを伸張させることができた。更には 2%TFA の弱酸性条件で保護基を残したまま選択的にアンカーを除去可能であり保護ペプチド酸を高品質に取得することに成功した。

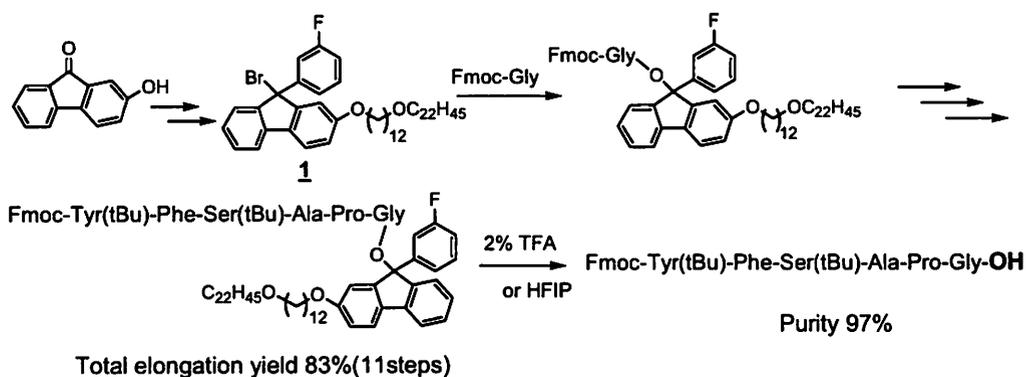


Fig.1 Synthesis of Protected peptide acid using Fluoren anchor

次に 2 つ目の例を紹介する。上市されているペプチド医薬品の大半は C 末端アミド型ペプチドであることが知られており、我々もアミド型ペプチドに本手法で合成できるようにすべく検討を進めた。その結果、ビス[4-(ドコシロキシ)フェニル]メチルアミン **2** の構造のアンカーを開発することに成功している。

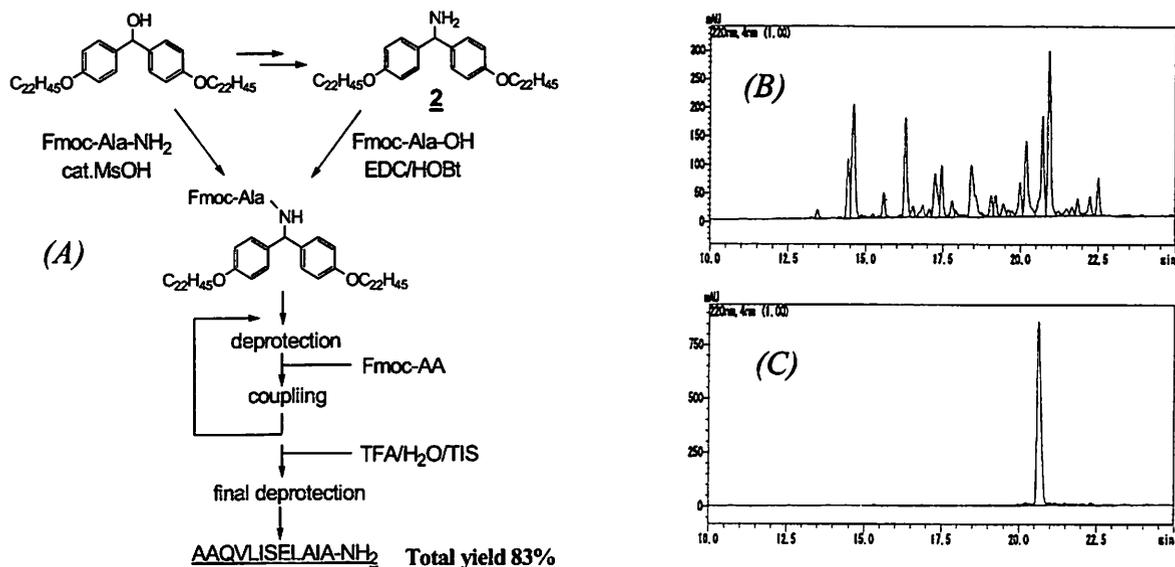


Fig.2 (a) Synthetic scheme for anchors and 12mer peptide by AJI-PHASE, (b) HPLC chart of deprotected 12mer peptide synthesized by SPPS, (c) synthesized by AJI-PHASE method

本アンカーはアミン型でも水酸基型でもそれぞれ、容易に最初のアミノ酸のローディングが可能であり、TFA 条件の最終脱保護にて C 末端をアミド型へ変換可能である。実際にこのアンカーを用いて、固相合成法では極めて難合成な疎水的配列のペプチドを調製したところ、過剰な保護アミノ酸の使用無く、高収率、高品質にて目的のアミド型ペプチドが得られた。

本手法 AJIPHASE®は反応と沈殿化という簡便な操作を繰り返すだけでペプチド鎖を伸張することが可能であり、プロセス開発に要する時間や製造時間を大幅に短縮できる。更に付け加えて、固相法と比較して、コスト、品質、収率に大きな優位性を有してペプチドを調製することが可能である。我々は既に 40 残基を超えるペプチドも工業スケールで製造するなど、これまでに 50 種類を超えるペプチドに本手法を用い汎用性も十分に証明できていることも付け加えておく。

References

1. M. Narita, S. Itsuno, M. Hirata, K. Kusano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1028,(1980).
2. M Mizuno, K Goto, T Miura, D Hosaka and T Inazu., *Chem. Comm.*, 972, (2003)
3. H. Tamiaki, T. Obata, K. Toma., *Peptide Science 1998*, 125-128, (1999)
4. K. Chiba et al., *K. Chem. Commun.* 2010, 8219-8221

バナジウム／リパーゼ複合触媒によるアリルアルコールの動的光学分割

1) 静岡県立大学院薬学研究科 2) 産業技術総合研究所

江木正浩¹・○杉山公二¹・實藤守朗¹・花田良輔¹・加藤且也²・赤井周司¹

Asymmetric Synthesis of Allyl Esters via Vanadium–Lipase Combo Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution

Masahiro Egi,¹ Koji Sugiyama,^{*1} Moriaki Saneto,¹ Ryosuke Hanada,¹ Katsuya Kato,² Shuji Akai¹

1) University of Shizuoka, School of Pharmaceutical Sciences, Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

2) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Anagahora, Shimo-shidami,
Moriyama-ku, Nagoya, Aichi 463-8560, Japan

akai@u-shizuoka-ken.ac.jp

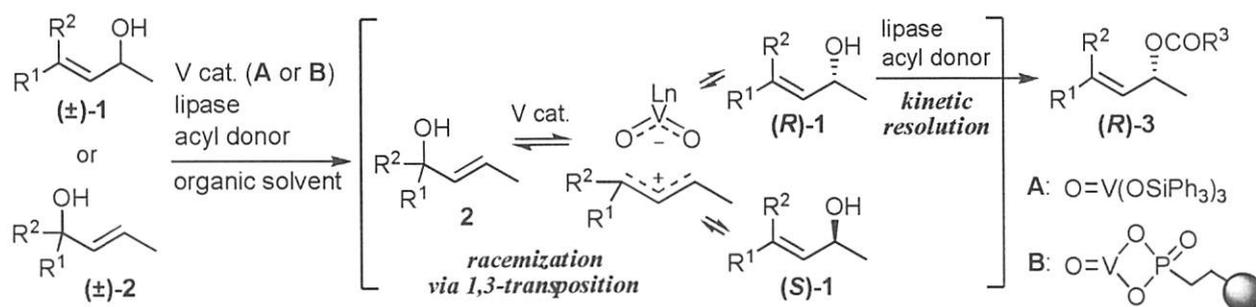
A novel oxovanadium catalyst immobilized in pores of mesoporous silica (MPS-V) was developed. A combined use of MPS-V and lipases produced the dynamic kinetic resolution of racemic allyl alcohols (**1** or **2**). In this system, the oxovanadium-catalyzed 1,3-transposition of the hydroxyl group of **1** or **2** generated a dynamic equilibrium between them with continuous racemization, while the lipase effected the chemo- and enantioselective esterification to give optically active allyl esters (*R*)-**3** in high chemical and optical yields. In addition, the MPS-V/lipase combo catalyst was reused for at least five times while maintaining its catalytic activity.

緒言

複数の触媒を用いて、複数の反応を one-pot で同時進行させることができれば、反応工程を短縮し操作や廃棄物を軽減するだけでなく、それぞれ単独の触媒では成しえなかった高次の変換を可能にする場合があり、合成化学的に様々な利点がある。当研究室では、そのような組み合わせ触媒による反応開発を行ってきた。^{1,2)}

例えば、加水分解酵素を用いる光学分割法は操作の簡便さや高いエナンチオ選択性などの利点を有し、幅広く用いられている。しかし、各エナンチオマーの収率は最大 50% という問題がある。一方、最近当研究室では、リパーゼとオキシバナジウム化合物の組み合わせ触媒によるアリルアルコールの動的光学分割 (DKR) 法を開発した (Scheme 1)。¹⁾ 本法では、リパーゼが光学分割を行うと同時に、オキシバナジウム化合物 (**A** または **B**) が水酸基 1,3-転位を伴いながら未反応の光学活性アリルアルコールをラセミ化することにより、一つのエナンチオマー(*R*)-**3** を高収率かつ高光学純度で与える。また、バナジウム化合物によって **1** と **2** の平衡状態が生じるため、これら 2 つの構造異性体は等価な原料として使用することができる。すなわち、原料の選択肢が増えるという利点もある。しかし、触媒 **A**、**B** のラセミ化能は必ずしも充分でなかったために、ラセミ化の遅い基質で

は生成物の収率は低く、また、反応を長時間行くと、酵素とバナジウム触媒が反応してそれぞれの活性が低下することがあった。その後、高活性なバナジウム触媒を合成し DKR 反応を検討したが、酵素が失活してしまった。このように、反応性と共存性の改善という相反する課題に直面した。



Scheme 1. DKR using a combination of lipase and vanadium catalysts

リパーゼとラセミ化触媒の活性を低下せずに併用する手段として、それぞれの触媒反応を別々の層中に行い、基質を循環させる方法が 1 例報告されているが、特殊な反応装置が必要であった。³⁾ 我々は、オキソバナジウムとリパーゼを併用する本 DKR 法をより簡便に実施するために、メソポーラスシリカ(MPS)の細孔内にバナジウム化合物を固定化した新触媒 MPS-V を考案した。これによって 2 つの触媒反応の作業空間を完全に分離すれば、各触媒は互いに影響することなく機能を 100% 発揮し、また、触媒の回収再採用も可能になる(Fig 1)。

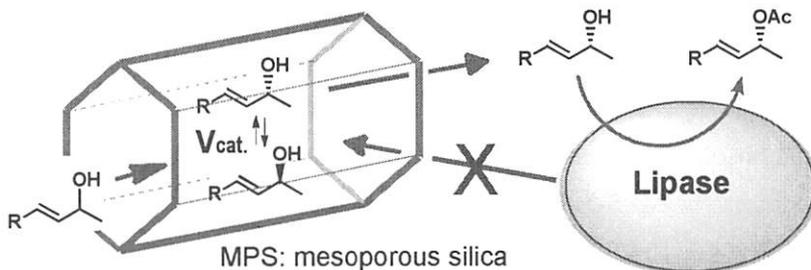
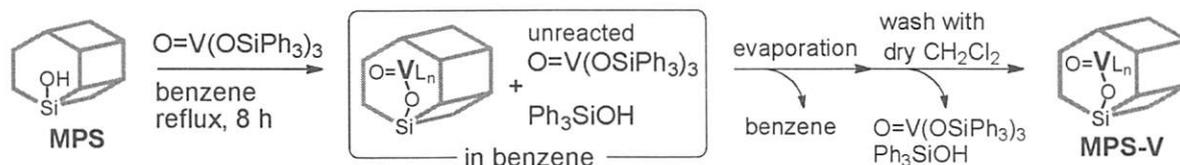


Fig 1. Separation of lipase and vanadium using MPS

MPS-V の合成

分子サイズが大きいリパーゼを排除し、かつ、分子量約 1000 以下の基質は自在に出入り可能な素材として約 3 nm の細孔を持つ MPS を考えた。文献の方法⁴⁾に従い MPS を合成し、これと $O=V(OSiPh_3)_3$ をベンゼン中 8 時間加熱還流することで、MPS 細孔内の表面のシラノールにオキソバナジウム化合物を共有結合させた新規触媒(MPS-V)を調製した (Scheme 2)。得られた MPS-V の BET 測定を行い、細孔内にオキソバナジウムが固定化されたことを確認した。また、バナジウム含量は 0.3–0.5 mmol/g であった。以降、バナジウムのモル数に基づいて実験を行った。



Scheme 2. Preparation of a novel vanadium catalyst supported in pores of MPS

MPS-V の触媒活性と DKR への適用性

合成した MPS-V の触媒活性を調べるため、アセトニトリル中、光学活性な **1a** (>99% ee) のラセミ化反応について経時変化を測定した (Fig. 2)。従来のバナジウム触媒 $O=V(OSiPh_3)_3$ **A** (10 mol %) は 35 °C では活性が低く、ラセミ化の完了までに 8 時間を要した。一方、ポリスチレンに固定化した触媒 **B** (10 mol %) では 1 時間後にラセミ化が完了し、さらに、合成した MPS-V では 2 mol % で同様の結果が得られた。このように、MPS-V は従来の触媒 **B** の 1/5 当量でも非常に高いラセミ化能を有していることが明らかとなった。

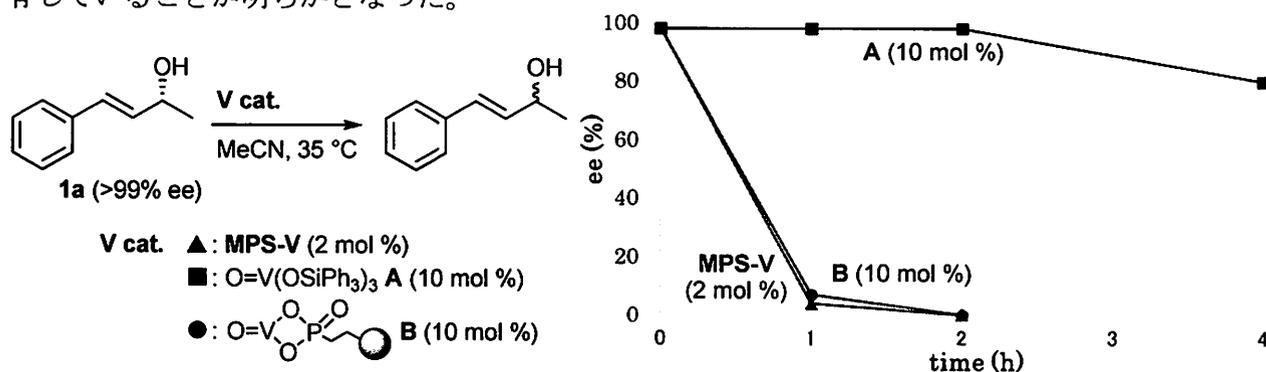


Fig 2. Racemization of optically active allyl alcohol **1a** using three vanadium catalysts

次に、MPS-V とリパーゼ CAL-B の組み合わせによるアリルアルコール(±)-**2a-c** の DKR 反応を行い、両触媒の共存性及びその反応性について調べた。その結果、いずれの場合にも 99% ee のアリルエステル(*R*)-**3a-c** をほぼ定量的に与えた (Table 1)。特筆すべきは、芳香環上に電子吸引基を持つアリルアルコール **2b, c** の DKR 反応である。従来のバナジウム触媒 **A, B** ではラセミ化が遅いため、生成物の収率と光学純度が低かった。一方、MPS-V は高いラセミ化能を有し、かつ、リパーゼとの共存性が良いため、光学分割とラセミ化が高効率的に進行した。

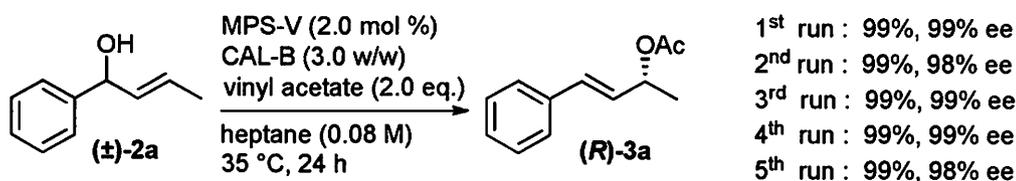
Table 1. Comparison of vanadium catalysts for DKR of (±)-**2a-c**

V cat.			
	3a (X = H)	3b (X = F)	3c (X = Cl)
MPS-V (2 mol %)	99%, 99% ee	98%, 99% ee	95%, 99% ee
A ^{a)} (10 mol %)	71%, 94% ee	64%, 93% ee	52%, 98% ee
B (10 mol %)	79%, 98% ee	64%, 80% ee	74%, 94% ee

a) Conducted in acetone at 50 °C for 72 h.

さらに、MPS-V / リパーゼ複合触媒は回収・再利用が可能である。5 回の繰り返し使用において 98–99% ee の(*R*)-**3a** を収率 ≥ 98% で得ることができた (Scheme 3)。また、ICP 測定より反応溶液への

バナジウム成分の漏出は殆ど無く、MPS-V 触媒の高い安定性も確認された。



Scheme 3. Reuse of the MPS-V/lipase combo catalyst

基質汎用性

開発した MPS-V/リパーゼ複合触媒を様々なアリルアルコール(1, 2)に適用し、アリルエステル 3 を高収率、高光学純度で得た(Table 2)。なお、バナジウム触媒 A を用いる従来の DKR では低収率であった基質でも収率の向上が見られた(entries 4 and 5)。さらに注目すべきことに、これまで適用できなかったベンジルアルコールでも MPS-V を用いると DKR が進行することが分かった(entry 10)。

Table 2. DKR of various alcohols (1, 2) by the MPS-V/lipase combo catalysis.

entry	substrate (1, 2)	lipase, solvent	product 3	yield (%)	ee (%)
1		CAL-B, heptane		97	96
2		CAL-B, heptane		97	99
3		CAL-B, heptane		98	96
4		CAL-B, MeCN		94 (68)	99 (95) ^{a)}
5		CAL-B, MeCN		91 (78)	98 (92) ^{a)}
6 ^{b)}		Amamo PS-D, heptane		85	99
7		Amamo PS-D, heptane		95	97
8		Amamo PS-D, heptane		92	98
9 ^{b)}		Amamo PS-D, heptane		87	99
10		CAL-B, heptane		99 (54)	96 (97) ^{a)}

a) Using 10 mol % of O=V(OSiPh₃)₃ A instead of MPS-V. b) Conducted at 50 °C for 48 h.

結語

以上のように、オキソバナジウム化合物（金属触媒）とリパーゼ（生体触媒）という全くタイプの異なる触媒がひとつのフラスコ内で各々の反応を促進することにより、ラセミ体アルコールを高

効率的にひとつの鏡像体に変換する反応開発に成功した。ここでは、オキソバナジウムがラセミ化を伴いながら複数の構造異性体の平衡状態を生じ（発散）、リパーゼがその混合物のなかで唯一の鏡像体を高選択的に変換する（収束）という相反する反応が同時進行することが特長である。ただし、これら2種の触媒はどちらも高活性であるため、そのままでは反応して互いを失活させるという問題があった。我々はその致命的な課題を、メソポーラスシリカのナノスケールの細孔を利用して2つの触媒を区分するという新しいコンセプトによって解決した。また、固定化バナジウムとリパーゼはいずれも粉末状であるため、混合状態のまま回収・再利用することができた。現在、この複合触媒を利用し、天然化合物の不斉全合成などの応用展開を行っている。

謝辞

リパーゼをご恵与頂いた、天野エンザイム株式会社とロシュ・ダイアグノスティクス株式会社に御礼申し上げます。本研究は、科学技術振興機構 A-STEP 探索タイプ、並びに文部科学省科学研究費の助成を受けて行った。

References

1. a) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592. b) Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4900.
2. Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867.
3. Wuyts, S.; Wahlen, J.; Jacobs, P. A.; De Vos, D. E. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1104.
4. Kato, K.; Suzuki, M.; Tanemura, M.; Sato, T. *J. Ceram. Soc. Japan* **2010**, *118*, 410.

イノラートによる精密有機合成

九州大学先導物質化学研究所

○新藤 充

Fine Organic Synthesis by Using Ynoaltes C

Mitsuru Shindo*

Institutute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

6-1, Kasugako-en, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan

shindo@cm.kyushu-u.ac.jp

Ynolates are the precursors of metalated ketenes acting as ketene precursors, their chemistry showing interesting facets that are impossible to attain with enolates. Cycloaddition of ynolates with ketones provides β -lactone enolates, which were led to multisubstituted carbocycles and heterocycles in one-pot. Furthermore, the lactone enolates were ring-opened to give the tetrasubstituted olefins in good yields. We have developed highly stereoselective olefination of acylsilanes, α -alkoxyketones, alkynylketones and esters to afford functionalized tetrasubstituted olefins. The *E/Z*-selectivity is determined by torquoselectivity in the electrocyclic ring-opening of the β -lactone enolates. The torquoselectivity is mainly controlled by the secondary orbital interactions in the transition states of the ring opening reactions. By using flow microreactors, these reactions were carried out at ambient temperature.

□医薬品、機能性材料、農薬など有機化合物の供給の機軸である現代有機合成化学は高い精密性と厳密性が要求される。炭素反応活性種も有機合成化学で縁の下の力持ちとして活躍の場を失うことはないが、更に機能性や付加価値を付与することで活躍の場を拡大させることも可能である。こういった観点から、我々はイノラートに着目し研究を続けてきた。イノラートはエノラートの三重結合版であるとともに、ケテンアニオン等価体でありケテン前駆体としても機能する。ケテンは強い求電子性炭素反応活性種であることから、図1に示すようにイノラートは分子の極性をスイッチしながら次々と反応活性種に変換させることができる。このような潜在能力の高い反応活性種でありながら、その生成の困難さゆえ研究は立ち遅れていたが、我々はイノラートの簡便な合成法を開発し、これを契機に様々な新規反応を見出しこの化学を開花させた¹。本講演ではイノラートの生成と合成反応およびフローリアクターへの適用について我々の研究成果を紹介する。

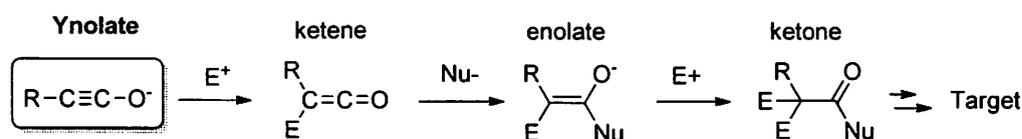


Figure 1

(1) イノラートの生成

合成容易なジブロモエステルに対して THF 中ブチルリチウム (*tert*-もしくは *sec*-が望ましい) もしくはリチウムナフタレニドを作用させて2回のリチオ化を一気に行うことで、エステエルジアニオンを経由してイノラートが90%以上の効率で生成する新規合成法を見出した(図2)²。イノラートは予想外に安定であり THF 中冷所で密封しておけば数日は安定である。

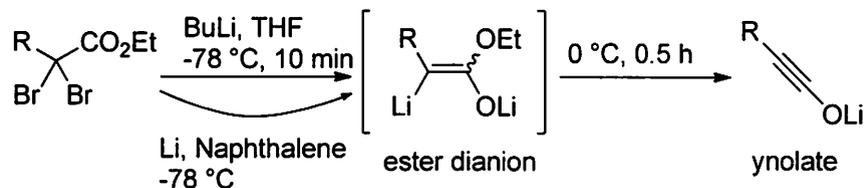


Figure 2

(2) [n + 1]型環化付加反応

イノラートはアルデヒドやケトンに環化付加し、求核性の強いβ-ラクトンエノラートを与える(図3)。この求核性を利用した連続反応の開発を検討し、[2 + 2] 環化付加-Dieckmann 縮合による多置換環状化合物のワンポット合成法を見出した(図3)³。β-ラクトンは不安定なものも多いが、本法ではβ-ラクトンエノラートを直接系内で生成させて反応させている点で特徴的である。

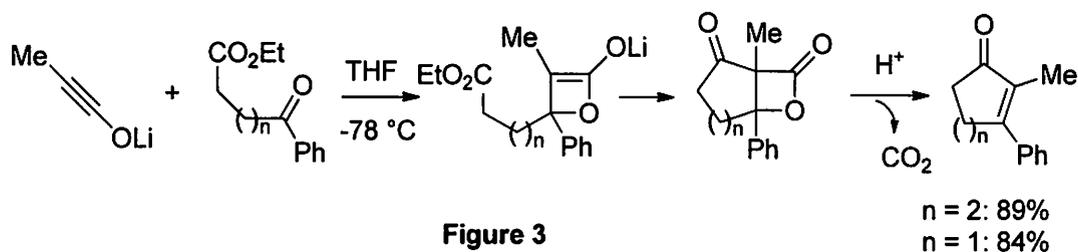


Figure 3

本法の応用として多置換複素環も合成した(図4)⁴。これら一連の環化反応はイノラートユニットを1炭素単位と考えれば[n + 1]型環化付加反応となろう。

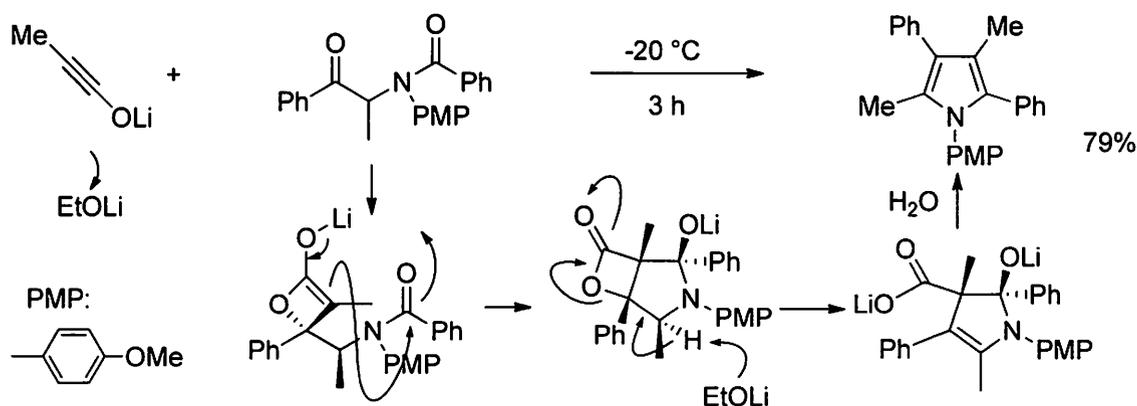


Figure 4

(3) アルデヒド、ケトンのオレフィン化反応

上記β-ラクトンエノラートの生成反応をを室温で行うと、α、β-不飽和カルボン酸が高E選択的に得られた(図5)⁵。β-ラクトンエノラートが電子環状反応によって開環した結果と考えられる。アルデヒドのオレフィン化反応は多くの一般法があるが、生成物としてカルボン酸が直接得ら

作用が、シリル基の inward 回転の遷移状態で大きな安定化効果をもたらすことを明らかにした (図 9) ¹⁰。

(5) α 位ヘテロ原子により誘起される高度オレフィン化反応

α 位にアルコキシ基やアミノ基を導入したケトンのオレフィン化反応で高 *Z* 選択的に 4 置換オレフィンを得ることができた (図 10) ¹¹。当初、リチウムに対するキレーション制御を想定して反応設計を行っていたが、キレーションを否定する実験結果が得られた。そこで理論計算を交えて詳細に解析した結果、制御因子として directing group が関与するいくつかの二次軌道相互作用が重要であることを明らかにした。特に、directing group 上の炭素-酸素結合の反結合性軌道 (σ^*) が「電子受容性」軌道として機能し、アルコキシ基の inward 回転に大きく寄与している。

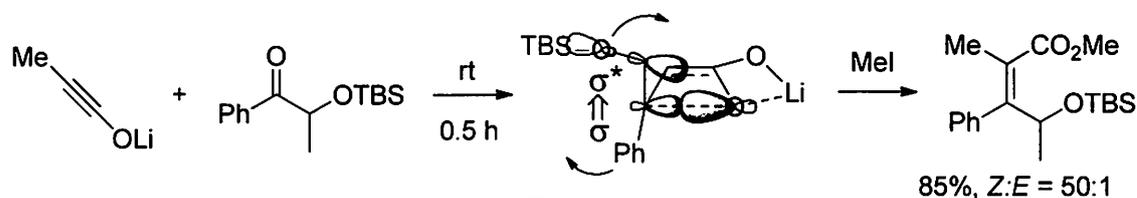


Figure 10

(6) エステルのオレフィン化反応とその応用

エステルカルボニルのオレフィン化反応は、Tebbe 試薬のような金属カルベノイドによる単純メチレン化が限定的に使われているに過ぎず、克服すべき課題の一つである。イノラートはアルキルエステルに対して室

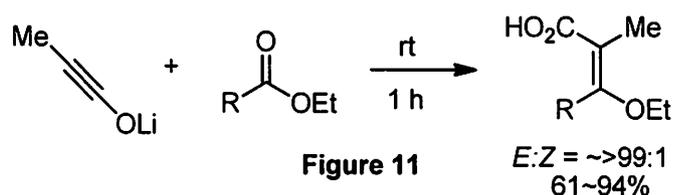


Figure 11

温で容易に反応し多置換エノールエーテルを *E* 選択的に与えた (図 11) ¹²。このときの torquoselectivity はアルコキシ基の強い電子供与性により outward 回転が優先するというので説明ができる。初めてのエステルの高選択的官能基化多置換オレフィン化反応の成功例である。

上記生成物の多置換エノールエーテルを β -アルコキシジビニルケトンへと変換しナザロフ反応に付したところ、極微量の超強酸、もしくはルイス酸存在下で瞬時に反応が進行し、アルコキシ基が α 位に転位したシクロペンテノンが高収率で得られた (図 12) ¹³。 β -位のアルコキシ基と α 位のアルキル基の協同効果により電子環状反応が劇的に加速したと考えられる。キラルルイス酸触媒による不斉反応の開発にも成功した¹⁴。さらに本反応を天然物合成にも適用した¹⁵。

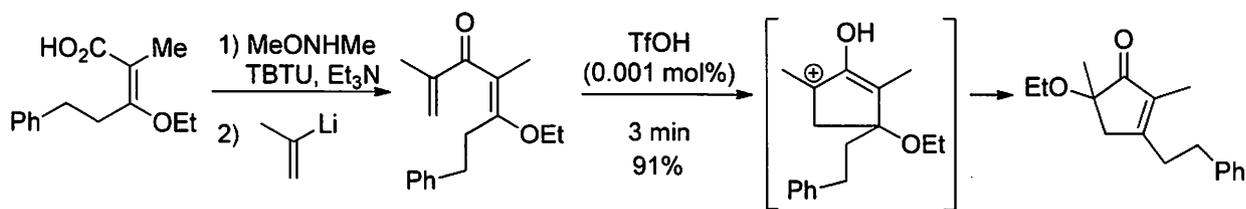


Figure 12

(7) アルキニル基の効果

アルキニルケトンをおレフィン化すると、高 *E* 選択的に四置換ケトンが得られた (図 13) ¹⁶。アルキニル基が電子供与性基として機能し outward 回転するという torquoselectivity を実験的に示し

れる点で本法は特徴的である。

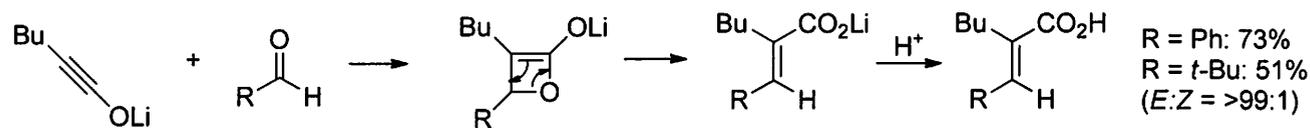


Figure 5

一方、ケトンに対するオレフィン化で4置換オレフィンを合成する場合、Wittig 反応等では反応性が低く収率良く生成物を得ることは難しい。しかしイノラートとアセトフェノンとの反応では、室温 30 分という温和な条件下で4置換オレフィンが高収率で生成した(図6)⁶。反応点が sp 混成の直線状コンパクト求核剤であるイノラートの立体障害に強い反応特性が発揮された事例である。E/Z 選択性に関してはアセトフェノンのフェニル基上のパラ位置置換基において顕著な立体電子効果が現れた⁷。すなわちパラ位が電子供与性基では E 選択性が最高 40:1 までが向上し、一方、電子吸引性基のニトロ基では Z 体が優先した。本反応の立体選択性はオキセテンの電子環状反応時に決定され Houk らが提唱している torquoselectivity (回転選択性) の概念を拡張解釈することで説明することができる(図7)⁸。すなわち、オキセテン中間体の開環時に、電子供与性置換基は outward に回転し、電子受容性基は inward に回転すると考えれば上記結果となる。この現象の発見が次項以降の高度オレフィン化反応の開発の先駆けとなった。

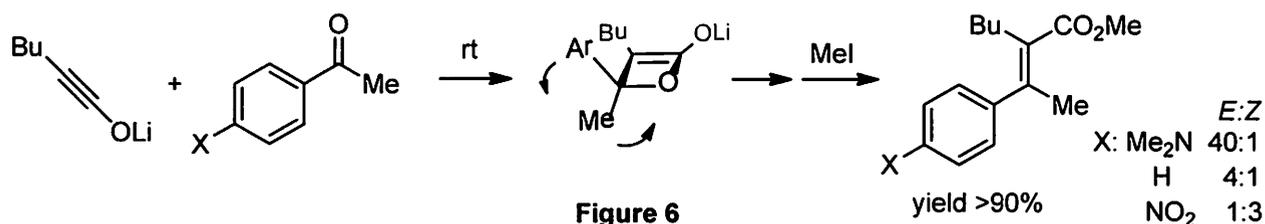


Figure 6

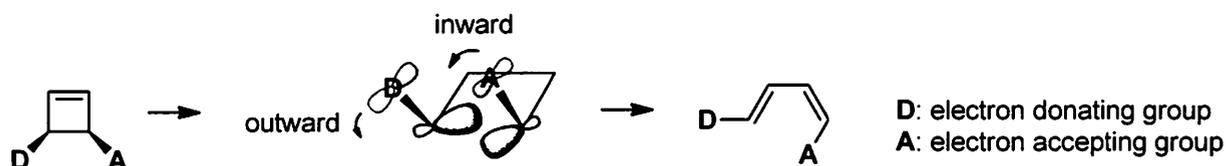


Figure 7. Torquoselectivity

(4) アシルシランのオレフィン化反応

アシルシランはイノラートと反応させると、室温 30 分以内に完璧な Z 選択性で4置換オレフィン(ビニルシラン)を定量的に与えた(図8)。初めての高選択的4置換オレフィン化反応の一般法である⁹。

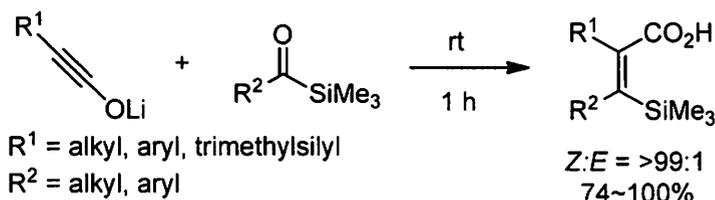


Figure 8

この実験結果は、オキセテン中間体の開環段階で、シリル基が inward に優先的に回転することを示している。理論計算により、Si-C 反結合性軌道(σ*)と切断される C-O σ 結合及び環内酸素の n 軌道とが効果的に重なる二次軌道相互

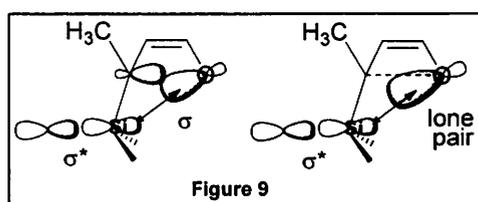
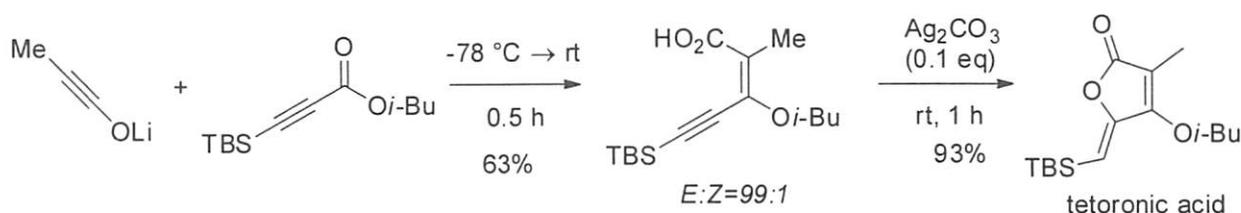
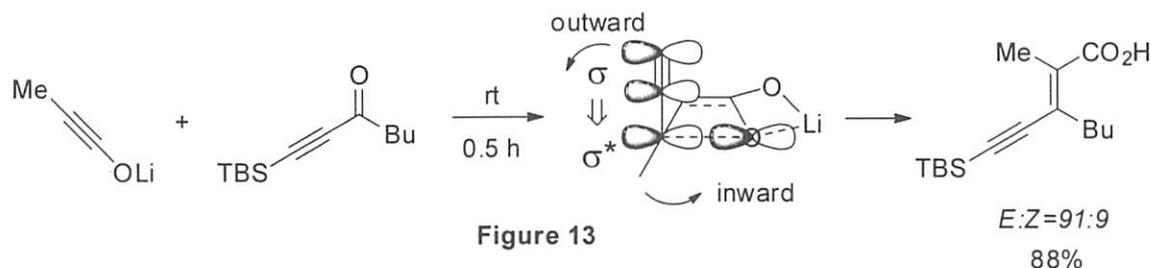


Figure 9

た初めての例である。一方、アルキン酸エステルのオレフィン化を行うと、逆にアルキニル基は inward に優先的に回転して生成物を与えた (図 14)。アルコキシ基がアルキニル基に電子供与性の点で勝った結果である。本反応生成物は銀触媒により容易に 5-exo 環化させることができ、テトロン酸を効率良く合成することができた¹⁷。

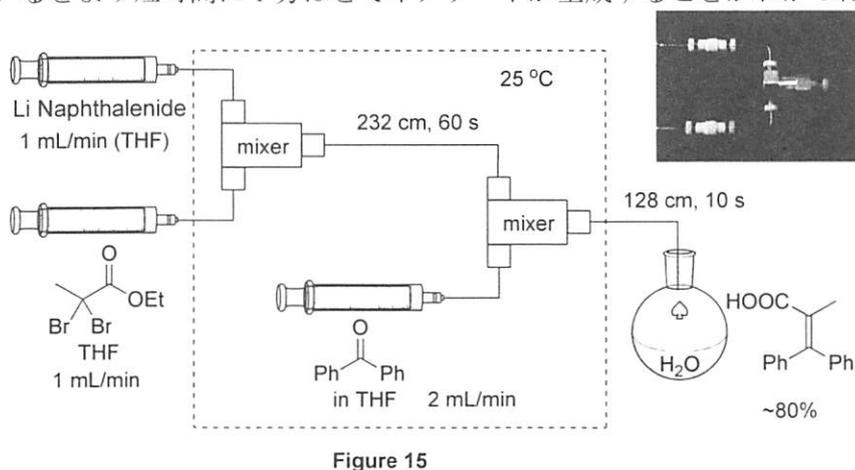


(8) フローリアクターによるイノラートの常温連続反応

イノラートの反応をスケールアップする際に、いくつかの問題に直面する。イノラートの生成反応では反応溶液を-78 度に冷却しないと激しく発熱し全くイノレートは得られない。大学の実験室レベルでは 1 L を超える容器の低温制御は容易ではない。さらに、内温上昇を抑制するためブチルリチウムの滴下を慎重に行わなければならない。しかし滴下時間が長時間に及ぶと滴下初期と滴下終期で反応液組成が大きく異なり予想外の事態が生じることがある。また、有機リチウムの活性化に必要な THF 等エーテル系溶媒は徐々に有機リチウムと反応してしまう。そこでこういった諸問題を解決する切り札としてフローリアクターを検討した。ジブromoエステルの THF 溶液とブチルリチウムのヘキサン溶液とをフローリアクターで反応させるべくリアクターをいくつか試したところ、内径 1 mm のチューブと市販のマイクロミキサーを使うことで、室温条件下数分でイノレートが生成されることを見出した。放熱さえ効率よくできれば低温条件はイノラートの生成に本質的に必要ない。さらにブチルリチウムに代わりリチウムナフタレニドの THF 溶液を用いるとより短時間に 1 分ほどでイノレートが生成することがわかった。現在、フロー系での再現性、大量合成等、プロセス化学の方法論の確立に向けて検討中である。

(9) 結語

以上、我々はイノラートの潜在能力の発掘に成功した。ジアニオン等価体の特性を生かした環化反応では多置換化合物の多



(招待講演 4)

マイクロフロー系での Moffatt-Swern 酸化反応の工業化検討
- 新規デバイス開発と医薬中間体製造への適用 -

宇部興産(株) 研究開発本部 有機化学研究所

○宮田 博之

**Moffatt-Swern Oxidation at Room Temperatures using Continuous Microflow Systems :
A Practical Approach to Manufacturing of Pharmaceutical Intermediate**

Hiroyuki Miyata*

Organic Chemistry Research Laboratory, Corporate Research & Development, UBE industries, LTD.

1978-5, Kogushi, Ube, Yamaguchi, 755-8633, Japan

27869u@ube-ind.co.jp

The Moffatt-Swern oxidation of alcohols was accomplished by microflow systems, which consist of micromixers and microtube reactors, at higher temperatures (-20 to 20 °C) than those for conventional macroscale batch systems. To increase the productivity of the microflow systems, new large throughput microdevices composed of a one lane microchannel and a heat exchanger were developed, and used for pilot-scale production. Application of the microflow Moffatt-Swern oxidation system for manufacturing pharmaceutical intermediates is also introduced.

1. 医薬品製造プロセス開発とマイクロ化学プロセス

近年、医薬品の製造プロセス開発においても更なる効率化が求められている。一方で従来のバッチプロセスの限界域で、高度な反応条件制御(温度、滞留時間)を実現して初めて達成される高い品質制御技術が要求されている。例えば、同分野で重要な不安定中間体を經由する反応は、一般的に超低温反応条件で行われるが、スケールアップに伴いその反応制御は困難になり、結果として精製工程が増加、多量の有機溶媒が必要になる。そこで実用化に課題を有する不安定中間体を經由する反応に対して、マイクロ反応技術の「微小空間を利用した高度反応制御、Numbering-upによる生産量の拡大」という特徴を利用することで、医薬品のプロセス開発における時間的制約、品質的制約、環境的制約を一挙に解決することが可能と考えられる。

本発表では、不安定中間体を經由するMoffatt-Swern酸化反応に関して、従来のバッチプロセスに比べて、精密滞留時間制御により安定的に高収率・高選択率の実現を可能にするマイクロ化学プロセス技術の開発の経緯を述べる。さらに実用化に向けて、高生産性を可能にするマイクロデバイスの開発と、本技術を具体的な医薬品中間体合成に適用した結果についても紹介する。

2. マイクロフローシステムによるMoffatt-Swern酸化反応

Moffatt-Swern酸化反応¹⁾は、穏和な条件でかつ有害な重金属類を使用せず、1級、2級アルコ

ールを対応するカルボニル化合物へと誘導する官能基変換反応で、有機合成上非常に有用な反応として広く用いられている。しかしながら、不安定な中間体 1 を経由するため、 -50°C 以下の超低温反応条件を必要とされる。そのためスケールアップ時の生成物の品質変動等が懸念され、精製工程への負荷も大きくなる等、医薬品製造分野における活用には課題も多い。そこで、同反応にマイクロ反応技術を適用し、これら課題解決に向けた検討を実施した。

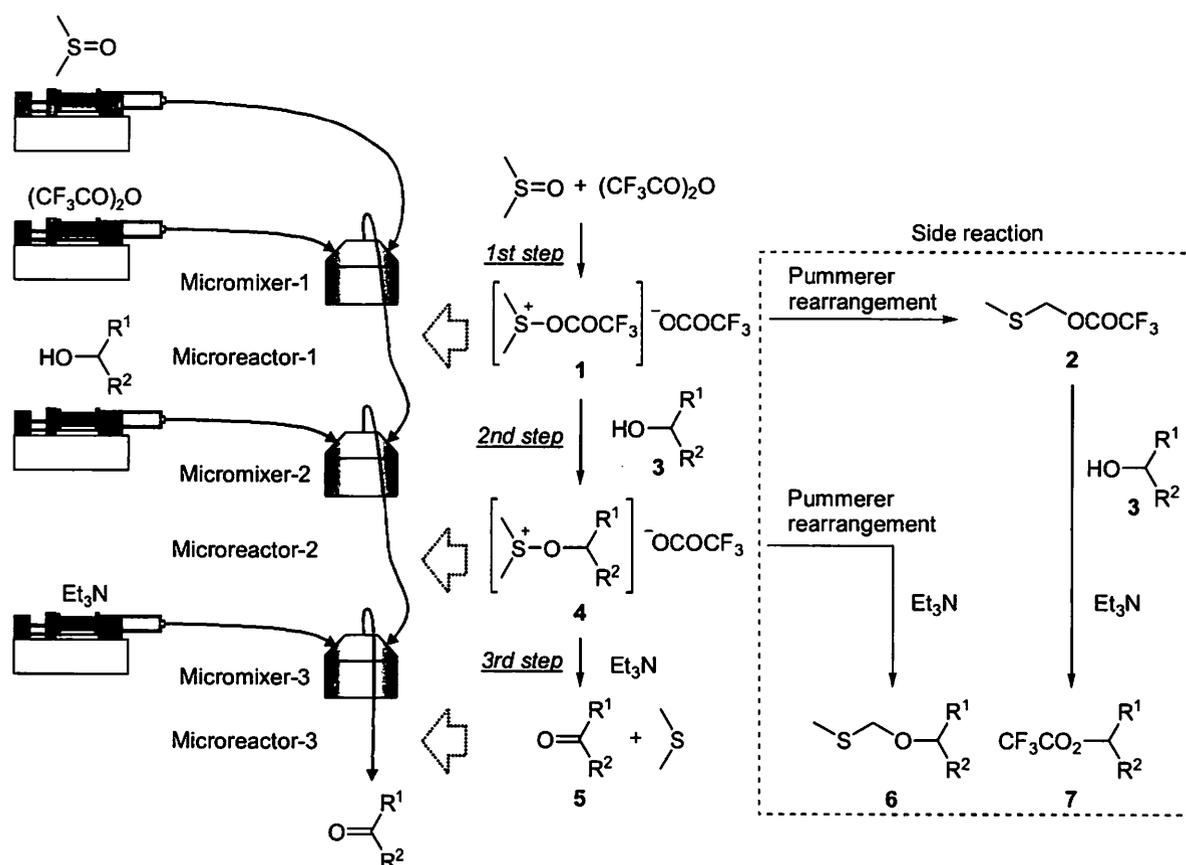
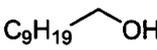
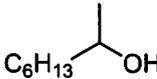
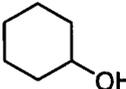
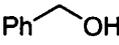


Figure 1 Moffatt-Swern 酸化反応機構とマイクロフロー反応装置

マイクロフロー系の反応装置を Figure 1, 左に示す。3 基のマイクロミキサー²⁾ (IMM 社製 singlemixer) をマイクロチューブにより接続し、装置全体を低温恒温水槽に浸し温度制御を行った。各試薬は、それぞれの入口から所定流量でシリンジポンプを用いて送液し、滞留時間はリアクター部の内径、長さ、送液速度で調整した。生成物、副生成物は GC 分析により、収率及び選択率を算出した。

結果を Table 1 に示すが³⁾、いずれのアルコールの場合も、 -20°C において、高い選択率で反応は進行し、対応するカルボニル化合物が良好な収率で得られた。同温度条件下において、通常のバッチ反応装置では、カルボニル化合物の収率は低く、トリフルオロ酢酸エステルが主生成物として得られたのみであった。さらに 1st step の滞留時間 $R1$ をさらに短く制御した場合 (0.01s) には、 0°C 、 20°C でも、収率の低下はほとんど認められず、通常、バッチ反応装置では困難と考えられる室温付近においても、Moffatt-Swern 酸化反応を収率よく進行させる事に成功した。

Table 1 マイクロフロー系での種々アルコールの Moffatt-Swern 酸化反応

Substrate	Method	Residence time R1 (sec.)	Temperature	Conversion (%)	Yield of carbonyl compound (%)	Yield of MTM ether (%)	Yield of TFA ester (%)
	Micro flow	2.4	-20	95	71	8	18
	Micro flow	0.01	0	94	66	6	21
	Micro flow	0.01	20	96	68	6	21
	Macro batch		-20	73	8	1	66
	Micro flow	2.4	-20	92	87	5	2
	Micro flow	0.01	0	91	78	4	3
	Micro flow	0.01	20	88	78	3	2
	Macro batch		-20	51	10	1	38
	Micro flow	2.4	-20	88	77	5	4
	Micro flow	2.4	0	50	32	3	7
	Micro flow	0.01	0	90	80	6	1
	Micro flow	0.01	20	81	71	4	2
	Macro batch		-20	86	16	2	60
	Macro batch		-70	88	73	9	4
	Micro flow	2.4	-20	97	88	[*]	8
	Micro flow	0.01	0	100	78	[*]	14
	Micro flow	0.01	20	100	75	[*]	16
	Macro batch		-20	80	39	[*]	40

DMSO: 4.0 M (2.0 eq.), TFAA: 2.4 M (1.2 eq.), substrate: 1.0 M, Et₃N: 1.4 M (2.9 eq.)
micro flow

DMSO: 1 mL/min., TFAA: 1 mL/min., substrate: 2 mL/min., Et₃N: 4 mL/min.
 residence time: R2= 1.2 s, R3= 1.2 s

macro batch

R1: The stirring time until the addition of substrate after the addition of TFAA.

DMSO: 1 mL, TFAA: 1 mL, substrate: 2 mL, Et₃N: 4 mL

DMSO: 0.1 mL/min., TFAA: 0.1 mL/min., substrate: 0.2 mL/min., Et₃N: 0.4 mL/min.

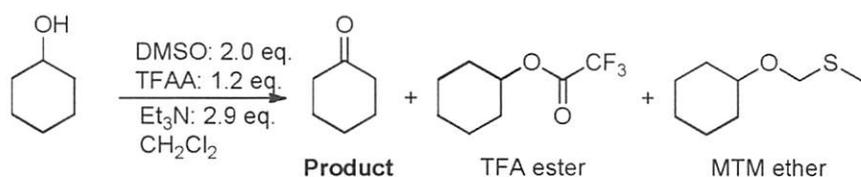
Yields were determined by GC with an internal standard.

[*] Not determined.

3. スケールアップを志向したマイクロデバイスの開発

先の検討で使用した市販のマイクロミキサーは、混合性能は非常に高いが、最大処理量が小さく、圧力損失が高いため、Numbering-up の手法で 10 l/y の生産量を達成するためには、100 系列必要と算出され、生産性の面で実用化に向けた課題も多い。そこで 1 系列で 5~10 l/y の生産が可能なマイクロリアクターを設計し、その性能について確認した。開発したマイクロリアクターを Figure 2 に示す⁴⁾。反応液流路 (W= 10, D= 0.1) に各試薬が微小な穴 (φ0.1 x 25, φ0.15 x 25, φ0.2 x 25) から合流するサブストリーム型のミキサー構造を有し、滞留時間は各試薬混合箇所の距離を変更することで制御が可能である。一方、この 4 液多孔マイクロデバイスの反応流路は混合効率を向上させるため、縮流部を設けている。縮流部での混合性能向上については、流体解析シミュレーション及び可視化可能な透明アクリル製マイクロデバイスで評価し、その有効性を検証している。

Table 2 4液多孔マイクロデバイスを用いたシクロヘキサノールのMoffatt-Swern 酸化反応



Entry	縮流幅 [mm]	Temp. [°C]	Substrate	GC Yield (%)			Sel. (%)
				Product	TFA ester	MTM ether	
1	2	0	10	72	10	5	83
2	0.5	0	8	76	5	5	88

Flow Rate

DMSO, TFAA: 10 mL/min., Sub.: 20 mL/min., Et₃N: 8.1 mL/min.

Table 2 に 4 液多孔デバイスを用いたシクロヘキサノールのMoffatt-Swern 酸化反応の結果を示すが、先に比べてさらに速い流速においても、高い収率・選択性で目的物を得ることができ、大量製造の可能性を示す結果となった。

4. 新規マイクロデバイスを組み込んだフロー型Moffatt-Swern 酸化反応装置の開発

上記で開発した 4 液多孔デバイスを組み込んだ実証プラントを構築し (Figure 4)、同装置を用いる不安定中間体を経由するMoffatt-Swern 酸化反応によるカルボニル化合物の合成について検討を行った。

連続運転を実施した結果、安定的に反応が進行し、目的物を 78%の収率で得ることができた。閉塞等による大きな圧力変動は認められず、長時間運転にも十分に対応可能と考えられる。8000 h 連続運転した場合、約 1 t の生産が可能であり、濃度・送液量をさらに向上させることにより、1 系列で 10 t/y の生産量を達成することは十分に可能と考えている。

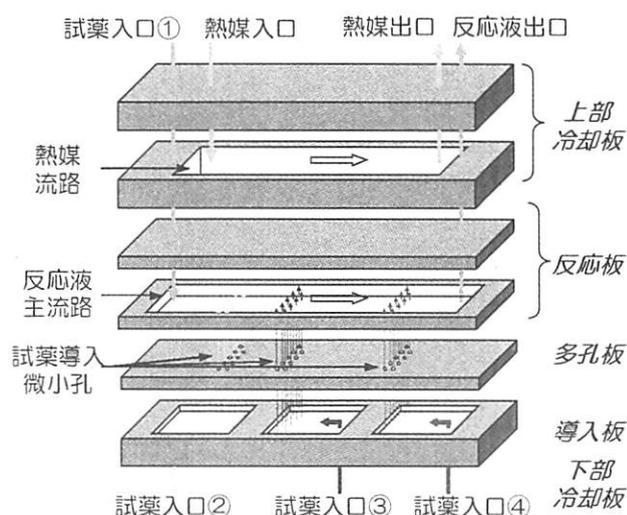


Figure 2 4液多孔デバイス内部構造

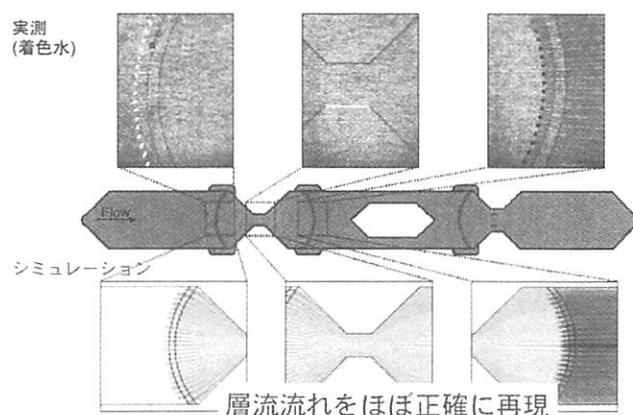


Figure 3
4液多孔デバイスのシミュレーション結果と可視化実験結果

5. マイクロフローシステムによる医薬品中間体の合成法検討

中外製薬(株)が開発したGM-611(モチリン受容体アゴニスト)はエリスロマイシンAを原料として合成されるが⁵⁾、その合成工程において、マクロライド骨格中の1,2-ジオール(2級-3級)を選択的に酸化し、ヒドロキシケトンを合成する必要がある(Figure 5)。同ジオールの酸化反応は、炭素-炭素結合の開裂が懸念されるため、穏和な条件での反応が可能なMoffatt-Swern酸化反応により目的物が合成される。本化合物の場合は、トリフルオロ酢酸エステル化反応の進行が遅いため、DMSOと基質の存在下に、TFAAを徐々に添加する事により、-20℃のバッチ

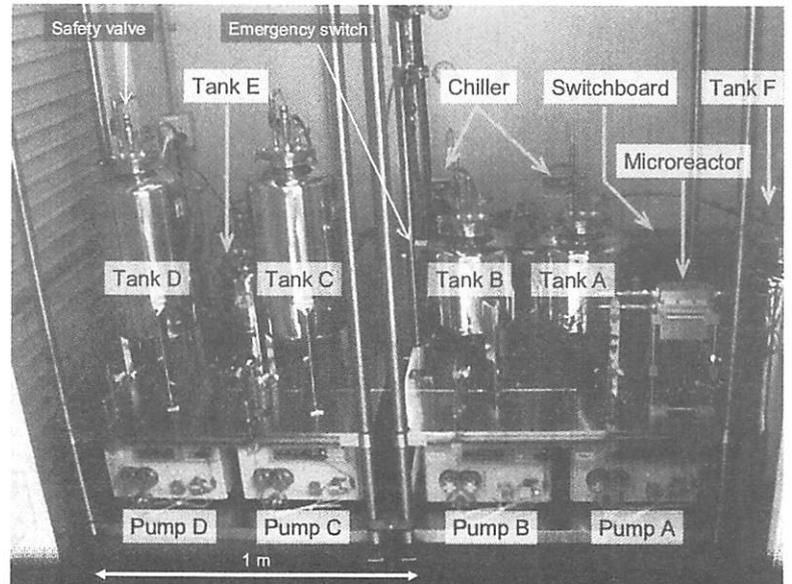


Figure 4 パイロットスケール反応装置

反応器においても、良好な収率で目的物を得ることが可能である⁶⁾。しかし、スケールアップにおける副生成物の変動は大きく、先に述べた精密滞留時間制御が可能なマイクロフロープロセスを本基質に適用した場合の収率や不純物の変動に関する検討を実施した。

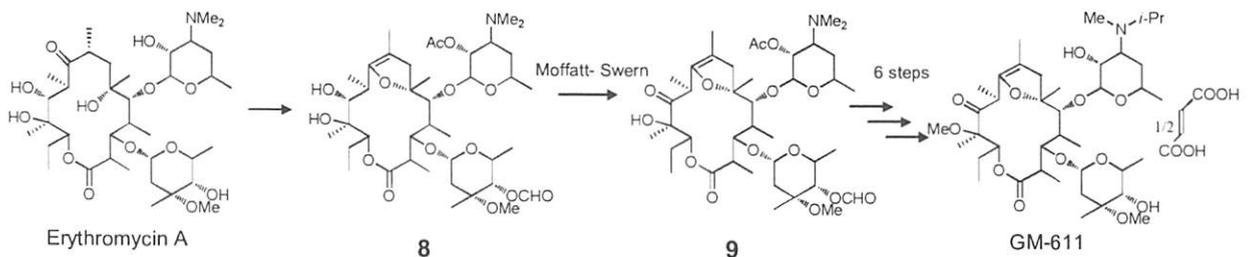


Figure 5 GM-611 合成ルート

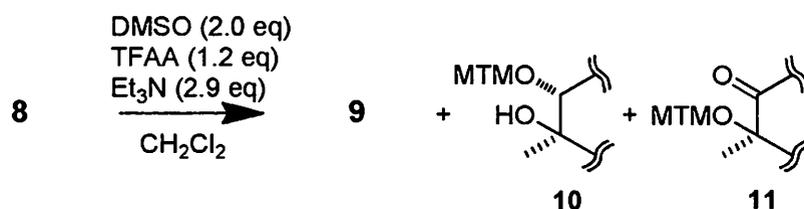
検討結果をTable 3に示す。マイクロフロー系では、0℃付近においてバッチプロセスと比較して収率・選択性は向上し、特に精製工程で除去が困難であったヒドロキシ基がメチルチオメチル化(MTM化)された不純物10および11を、大幅に低減できることを明らかにし、同化合物に対するマイクロフロー系でのMoffatt-Swern酸化反応プロセスの有効性を実証した。

6. まとめ

マイクロフローデバイスを用いた精密滞留時間制御により、不安定中間体を經由するMoffatt-Swern酸化反応をバッチプロセスと比較して、高収率・高選択的に高温域で実施できることを明らかにした。そして、高生産性マイクロデバイスを開発し、このデバイスを組み込んだパイ

ロットプラントにより、1系列で数 t/y の生産性を達成できることを実証した。さらに具体的な医薬品中間体の合成に本技術を適用し、バッチプロセスとの差異化点を明確にする事ができた。マイクロフロー製造プロセスは、従来のバッチプロセスによるスケールアップ上の課題解決策の一つになりうると考えられる。今後、マイクロ化学プロセス技術が、医薬・ファインケミカル製品の重要な製造技術として、さらに発展する事を期待している。

Table 3 エリスロマイシンA誘導体の Moffatt-Swern 酸化反応



Entry	Method	Temp. [°C]	Yield(%)		
			9	10	11
1	Microflow	-20	87	1	5
2	Microflow	0	86	1	3

Comm. scale	Batch (8m ³)	-20	80	3	10

Microflow: R1= 0.5 s, R2= 1.2 s

7. 参考文献

- 1) T. Tidwell, *Org. React.*, 1990, 39, 297-572; K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 957-962; K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1651-1660; A. K. Sharma, D. Swern, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 1503-1506; A. K. Sharma, T. Ku, A. D. Dawson, D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 2758-2764.
- 2) W. Ehrfeld, K. Golbig, V. Hessel, H. Loewe, T. Richter, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1999, 38, 1075-1082.
- 3) T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2413.
- 4) 前一廣, 長谷部伸治, 宮田博之, 川口達也, 末益猛, 特許第 4298671 号.
- 5) 古賀弘, 佐藤勉, 高梨契典, 特許第 3068367. ; 三浦裕, 大石和弘, 川崎安重, 特許第 3978006. ; 清水仁, 津崎要, 栗田光博, 特許第 3944077. ; 小山嘉一郎, 海老原新一, 清水仁, 分離技術, 39, 393 (2009).
- 6) 三浦裕, 大石和弘, 川崎安重, 特許第 3258914 号

次回のお知らせ

日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム

日時：2012年7月19日(木)～20日(金)

会場：京都テルサ（京都市）

■広告索引

表紙 2 広告 東京化成工業株式会社

表紙 3 広告 株式会社 バイオクロマト

表紙 4 広告 サイエンス&テクノロジー株式会社

後付け広告 Shasun Pharmaceuticals Limited.



日本プロセス化学会2011ウィンターシンポジウム（東京）

世話人

加藤 昌宏

中外製薬株式会社

〒115-8543

東京都北区浮間 5-5-1

TEL : 03-3968-8336

FAX : 03-3968-8340

E-mail : katomsh@chugai-pharm.co.jp

金井 求

東京大学大学院薬学系研究科

〒113-0033

東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-5841-4830

FAX : 03-5684-5206

kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Isyindochiral

Shasun Pharmaceuticals Limited のキラル技術 ならびに研究・製造受託のご紹介

基本技術

- * キラルエポキシドの開裂による光学活性体の誘導、合成。
- * キラルグリッド類の製造、キラルエポキシド類の製造。
- * その他、触媒を用いた選択的キラル化合物合成(HKR技術、Hydrolytic Kinetic Resolution, Jacobsen教授/ハーバート大からライセンス。
- * 特殊なフッ素化技術(CF₂カルベン、CF₃SO₂ClによるCF₃基の導入)(UK)
- * ホスゲン、チオホスゲン等をラボ、パイロット設備、実機で使用可能(UK)
- * その他およそ殆どの有機化学反応に対応。
- * 新規反応の安全性/危険性評価と最適化検討(ラボレベル、UK)

C-GMP対応(各工場はFDA、PMDA査察合格・GMP適合)

×

UK工場(ニューキャッスル)、India工場(タミルナドゥ州)

製造設備(UK)

- * 2.5Mtの Hastelloy 反応機(-90°C~180°C)
- * 2.3MtのGL並びにSUS高圧水添反応機
- * 4.5MtのSUS最終結晶釜(4m²の Hastelloy 濾過機・ろ過乾燥機)
- * 4.5Mt×3基のGL反応機
- * 5L, 10L, 20Lのグローブボックス(Pilot対応)
- * 10L, 20Lのc-GMP設備(-90-200°C対応)
- * カリメーター等を用いた危険反応評価

製造設備(India)

- * 研究所での多品目受託合成
- * リード化合物(100品目程度)合成
- * KgレベルのPilot合成(研究所、カタルール)
- * 1MtレベルのPilot合成(カタルール)
- * 10~15MtのGL・SUS反応機多数。
- * 10MtのGL最終晶析釜+ろ過乾燥機
- * 15MtのSUS最終晶析釜+ろ過乾燥機

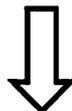
+

原料ソーシング

×

- * 中国事務所(北京)開設、迅速且つ的確なソーシング。
- * 直接購買(現地商社を介在せず)のため安価での購入が実現。
- * 必要に応じて直接査察、品質の確保と安定供給を保証。

★Shasun UK今がチャンス！
史上最大の円高/ポンド安！



★Shasunインドのメリット！
コストパフォーマンス！価格は低めに！
設備(FDA承認)は世界一流レベル

グラムサンプルから年間生産100Mtまで！

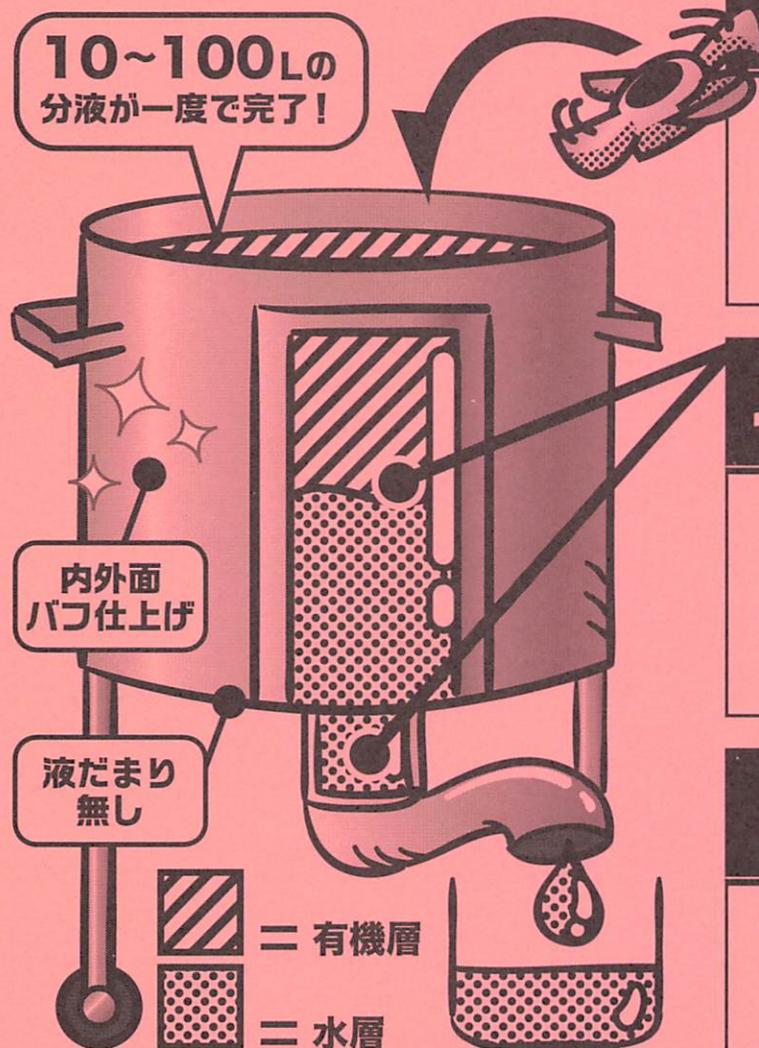
何でもお問合せ下さい！

お問合せは... Shasun Pharmaceuticals 日本事務所まで、
担当者: 大平原 孝(オヒラハル コウ) 携帯: 090-9112-0865
〒532-0004
大阪市淀川区西宮原1丁目8番, 1-701、電話: 06-6842-7361 / Fax: 06-6842-7362
e-mail: baru@shasun.com web: www.shasun.com

ラピッド リキッド セパレーター
Rapid LiQuid Separator

分液作業に革命を!

分液容器 for 有機合成



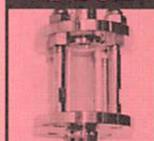
マグネットミキサーで 容易に攪拌が可能!

弊社のマグネットミキサーは攪拌羽を中に入れ外部の操作で攪拌を行うため、密閉系での攪拌が可能に!

界面が見える!

のぞき窓で分液状態が簡単にわかり、取り出し口の配管が透明なため分配作業も簡単!

取り出し口



研究者様の声

- ◎一度に多量の分液ができ作業時間が50%以下になった。
- ◎のぞき窓とサイトグラスでガラス製分液ロートと同感覚で使用できた。

デモ機のご用意もあります。

各種オーダーも受け付けます



PinPoint Solution

bio chromatato

詳しくはバイオクロマト HP をご覧ください。

バイオクロマト 検索 <http://www.bicr.co.jp/>

その他、ご相談はこちらまで **TEL : 0466-23-8382** 分液マイスター：木村
株式会社バイオクロマト本社 / 〒251-0053 神奈川県藤沢市本町 1-12-19 / info@bicr.co.jp

光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術

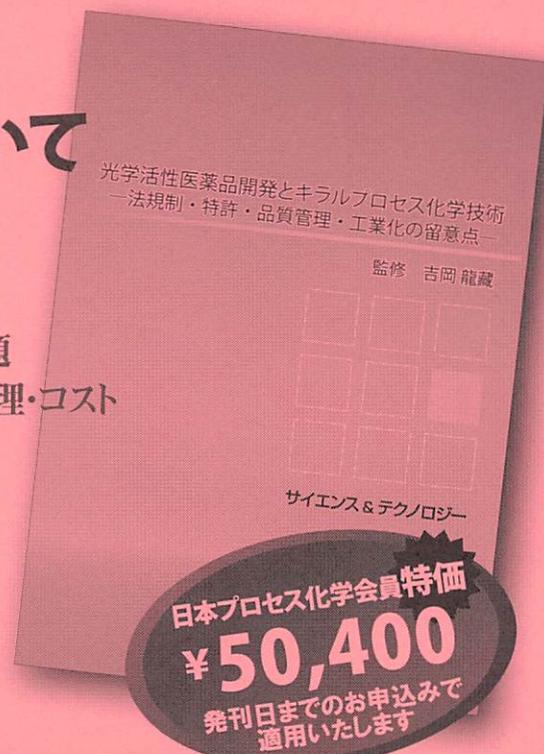
—法規制・特許・品質管理・工業化の留意点—

21世紀のキラルプロセス開発についてすべてが詰まった1冊!

- 新しい光学活性化合物の製造技術
- 新薬開発競争が著しい医薬品業界の現況と課題
- 医薬品づくりに欠かせない法規制・特許・品質管理・コスト
- 医薬品およびプロセス化学の研究開発状況

21世紀に入り、2001年に野依教授がノーベル化学賞(不斉合成)を受賞し、2003年にはヒトゲノムの全配列解読が成され、2005年には改正薬事法の施行にと、化学・医薬品産業を取り巻く環境が目まぐるしく変化してきている。そんな渦中において、今や合成医薬品の約70%を占めるキラル医薬品とそのプロセス化学技術について、21世紀以降のこの10年間の進歩と新しい動きに焦点を当てて本書を企画した。本書の特徴として、新しい光学活性化合物の製造技術(キラルテクノロジー)の紹介のみならず、新薬開発競争著しい医薬品業界の現況と課題、それに医薬品づくりに欠かせない法規制・特許・品質管理・コストなどの重要ポイントや留意点を織り込み、医薬品およびキラルプロセス化学の研究開発状況が本書1冊で把握できるという、過去に類をみないユニークな構成となっている。化学・医薬品・食品関係分野の企業研究者・技術者を対象としたが、これから医薬品会社を目指そうとしている化学・薬学系学生諸君にも大いに役立つであろう。

監修 田辺三菱製薬(株)プロセス化学研究所 吉岡 龍藏



予約受付中

※お申込みの際、通信欄に「日本プロセス化学会員」と必ずご記載ください。※アカデミー価格等、他の割引とは併用できません。

2011年12月22日発行 / B5判上製本約300頁 / 通常価格: ¥63,000(税込)

アカデミー価格は定価の50%OFF!! ※申込者が教員・学生限定 ※弊社に直接お申込みのときのみ適用いたします。 ※生協・書店経由では定価となりますのでご注意ください。

主な内容

1部 光学活性医薬品開発の動向
1章 近代創薬と医薬品産業の動向
2章 光学活性医薬品の開発動向
3章 医薬品開発と構造活性相関
4章 光学活性化合物の化学構造と薬物動態特性
5章 医薬品の許認可規制の動向と光学異性体医薬品の取扱いについて
6章 医薬品製造プロセス開発におけるCMC研究の役割と承認申請
7章 医薬品の特許出願について

2部 キラルテクノロジーの工業化
1章 キラル相間移動触媒の工業化による非天然アミノ酸の製造
2章 キラルプール法と具体例
3章 晶析法による光学分割と実用例
4章 酵素法と実用例
5章 発酵生産技術と実用例

3部 キラル製造プロセス開発への留意点
1章 医薬品のプロセス化学とキラルテクノロジー
2章 均一系不斉触媒を用いたスケールアップ製造について
3章 光学異性体の分析と不純物の工程管理
4章 医薬品化合物の結晶化・晶析技術 —テクニックと留意点—
5章 キラル原薬の製剤化 —イメージング技術の応用—

4部 21世紀のキラルプロセス化学技術
1章 誘電率制御光学分割(DCR)法によるキラリティー制御と戦略的光学分割への応用緒言
2章 CIAT法による光学異性体の分離
3章 進化する触媒的不斉合成
4章 キラルバイオ生産(酵素)
5章 キラルバイオ生産(発酵)
6章 SMB法、SFC法によるキラル生産技術
7章 次世代の糖鎖合成法
8章 光学活性フッ素医薬品の合成に役立つ最新合成法

最新情報、お申込みはインターネットで!

※目次は一部変更する場合があります。

HP <http://www.science-t.com/book/P062.htm>

※お申込みの際、通信欄に「日本プロセス化学会員」と必ずご記載ください

お問い合わせはお電話で **03-5733-4188**



サイエンス & テクノロジー

研究・技術・事業開発のためのセミナー/書籍