

日本プロセス化学会
2022 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

2022年12月2日(金)

みやこめっせ

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、
学術変革領域研究A「デジタル有機合成」

nor-AZADO

(9-Azanoradamantane-N-oxyl)

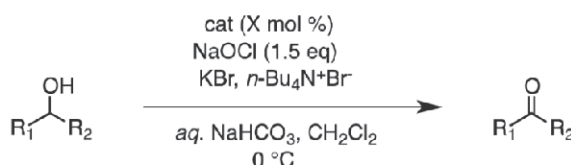


特長

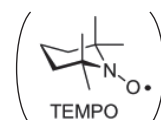
- 超高活性アルコール酸化触媒
- 立体障害の大きな2級アルコールの酸化が可能
- アルコールの空気酸化が可能

バルク供給可能

〈反応例〉



| | Loading amount (mol %) | time (min) | Nor-AZADO | TEMPO |
|--|------------------------|------------|-----------|-------|
| | 1 | 20 | 92 | 89 |
| | 0.01 | 20 | 89 | 19 |
| | 0.003 | 30 | 82 | --- |
| | 1 | 20 | 99 | 97 |
| | 0.01 | 30 | 99 | 28 |
| | 0.005 | 30 | 96 | --- |
| | 1 | 20 | 99 | 5 |
| | 0.01 | 30 | 98 | --- |
| | 0.005 | 30 | 96 | --- |
| | 0.003 | 40 | 92 | --- |



参考文献 Iwabuchi, Y. et al. : *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1570 (2011). Iwabuchi, Y. et al. : *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 1197 (2013).
Iwabuchi, Y. et al. : *Organic Square*, **45**, 2 (2013). Iwabuchi, Y. et al. : *Chem. Asian J.*, **10**, 1004 (2015).

| コード No. | 品名 | 容量 |
|-----------|-----------|-------|
| 016-24984 | nor-AZADO | 1 g |
| 012-24986 | | 5 g |
| 010-24982 | | 100 g |

※バルク対応可能です。ぜひお問い合わせください。



詳細は、当社 HP をご覧ください。

富士フイルム 和光純薬株式会社

本社 〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 TEL : 06-6203-3741 (代表)
東京本店 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町二丁目4番1号 TEL : 03-3270-8571 (代表)

試薬 HP <https://labchem-wako.fujifilm.com>

E-mail : fwk-labchem-tec@fujifilm.com

フリーダイヤル 0120-052-099

営業所 : 九州・中国・東海・横浜・筑波・東北・北海道

日本プロセス化学会
2022 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

2022年12月2日(金)

みやこめっせ

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、
学術変革領域研究A「デジタル有機合成」

会場のご案内

◆シンポジウム 会場

みやこめッセ

アクセス地図



所在地 京都府京都市左京区岡崎成勝寺町 9-1 (〒 606-8343)

交通

京都駅から 京都市営地下鉄

地下鉄烏丸線～「烏丸御池駅」乗換え～地下鉄東西線～

「東山駅 (みやこめッセ前)」下車 (乗車約 15 分, 徒歩約 8 分)

市バス

A-1 のりば 5 系統 「岡崎公園 美術館・平安神宮前」下車

D-2 のりば 206 系統 「東山二条・岡崎公園口」下車

タクシー (約 20 分)

四条河原町から

市バス

H のりば 5 系統 「岡崎公園 美術館・平安神宮前」下車

H のりば 32 系統 「岡崎公園 ロームシアター京都・みやこめッセ前」下車

E のりば 46 系統 「岡崎公園 ロームシアター京都・みやこめッセ前」下車

E のりば 31, 201, 203 系統 「東山二条・岡崎公園口」下車

タクシー (約 10 分)

三条京阪から

市バス

D のりば 5 系統 「岡崎公園 美術館・平安神宮前」下車

タクシー (約 5 分)

徒歩 (約 14 分)



◆情報交換会 会場



ウェスティン都ホテル京都

アクセス地図

所在地 京都市東山区粟田口華頂町 1 (三条けあげ) (〒 605-0052)

交通 蹴上駅 2番出口 徒歩約2分

京都駅からお越しの方

京都駅→地下鉄(烏丸線)約5分→

→烏丸御池駅→地下鉄(東西線)約8分→蹴上駅

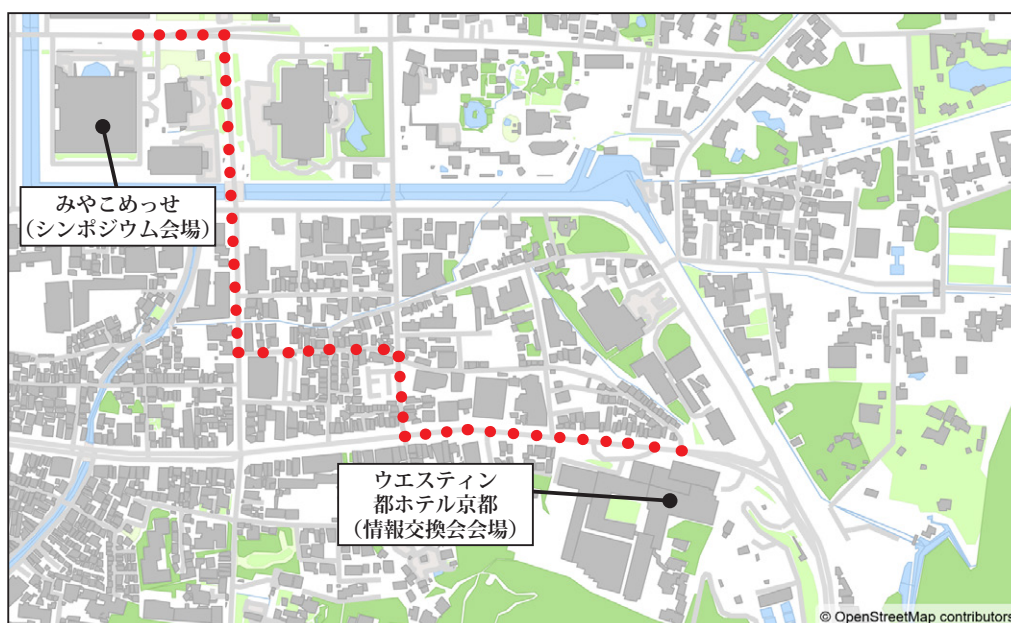
山科駅からお越しの方

山科駅→地下鉄(東西線)約6分→蹴上駅



◆シンポジウム会場から情報交換会会場までのご案内

徒歩約15分／タクシー約5分



日本プロセス化学会

2022 ウィンターシンポジウム プログラム

12月2日(金)

第一部(9:55～12:00)

- 9:55～10:00 開会の辞 佐治木 弘尚(日本プロセス化学会会長/岐阜薬科大学)

- 10:00～10:40
(教育講演1) SHIONOGIにおける医薬品原薬製造法開発事例
尾田 真一(シオノギファーマ) 座長 大森 雅之(エーザイ)

- 10:40～11:20
(教育講演2) データサイエンス・機械学習を活用した分子・材料・プロセスの設計
金子 弘昌(明治大学) 座長 間瀬 暢之(静岡大学)

- 11:20～12:00
(特別講演1) カーボンニュートラルへ向けて合成された製品毎のCO₂排出量の算出と削減
松本 啓(BASF 戸田バッテリーマテリアルズ) 座長 大原 孝文(塩野義製薬)

- 12:00～13:00 昼食休憩

第二部(13:00～17:05)

日本プロセス化学会 2022 ウィンターシンポジウム

- 13:00～13:05 開会の辞 高須 清誠(京都大学)

- 13:05～13:45
(招待講演1) 精密有機合成のデジタル化—反応性の規格化に向けて—
榎山 儀恵(分子研) 座長 古田 巧(京都薬科大学)

- 13:45～14:25
(招待講演2) スタートアップ CDMO としての挑戦
—新会社設立にあたって何を考え、何を感じたか—
藤家 新一郎(ペプチスター) 座長 青山 恭規(塩野義製薬)

- 14:25～14:40 休憩

- 14:40～14:55 2022 JSPC 優秀賞授賞式

- 14:55～15:10 2022 JSPC 優秀賞授賞講演 座長 高須 清誠(京都大学)
(JSPC 優秀賞1) 均一系ロジウム触媒を用いた固体状態での無溶媒不斉1,4-付加反応
○是永 敏伸, 郡 宏翔, 岡本 岳, 平原 英俊, 白井 誠之(岩手大学)

- 15:10 ~ 15:25
(JSPC 優秀賞 2) 植物成分の新機能発見：メソエポキシドの不斉開環反応
○浅野 健裕¹, 津崎 和也¹, 和田 浩一¹, 竹内 祐希¹, 榎 純一²,
浅野 泰久², 加藤 康夫², 日比 慎²
(¹協和ファーマケミカル, ²富山県立大学)
- 15:25 ~ 15:40
(JSPC 優秀賞 3) BACE 1 阻害剤 E2609 のプロセス開発
○大森 雅之, 吉澤 一洋, 千葉 博之, 栢野 明生 (エーザイ)
- 15:40 ~ 16:20
(招待講演 3) ROR γ t 受容体逆作動薬 TAK-828F の立体選択的合成法の開発
○崔岡 亮治, 真島 桂介, 吉川 直樹, 小西 隆博,
山野 光久 (武田薬品工業) 座長 福田 展久 (住友ファーマ)
- 16:20 ~ 17:00
(招待講演 4) プロセス化学の黎明と薬学研究者の矜持
岩渕 好治 (東北大学) 座長 三好 徳和 (徳島大学)
- 17:00 ~ 17:05 閉会の辞 青山 恭規 (塩野義製薬)
- 17:45 ~ 19:15 情報交換会 (ウェスティン都ホテル京都)

※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 | 尾田 真一 | (シオノギファーマ) |
| 教育講演 2 | 金子 弘昌 | (明治大学) |
| 特別講演 1 | 松本 啓 | (BASF 戸田バッテリーマテリアルズ) |
| 招待講演 1 | 榎山 儀恵 | (分子研) |
| 招待講演 2 | 藤家 新一郎 | (ペプチスター) |
| 招待講演 3 | 窪岡 亮治 | (武田薬品工業) |
| 招待講演 4 | 岩渕 好治 | (東北大学) |
| JSPC 優秀賞 1 | 是永 敏伸 | (岩手大学) |
| JSPC 優秀賞 2 | 浅野 健裕 | (協和ファーマケミカル) |
| JSPC 優秀賞 3 | 大森 雅之 | (エーザイ) |

尾田 真一 Shinichi Oda

シオノギファーマ株式会社 生産技術部



【略歴】

2005年 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻修士課程修了（檜山為次郎先生，中尾佳亮先生）

2005年 塩野義製薬株式会社 製薬研究所入社

医薬品原薬製造法開発，生産立ち上げ，工場支援に従事

2022年 シオノギファーマ株式会社 生産技術部

医薬品原薬製造法開発に従事

【関連した外部発表】

第11回プロセス化学ラウンジ「ニューロペプチド Y Y5 受容体アンタゴニスト **velneperit** (S-2367)原薬の効率的製造法開発」など

金子 弘昌 Hiromasa Kaneko

明治大学 准教授



【略歴】

2007年 東京大学工学部 卒業
2009年 東京大学大学院工学系研究科修士課程 修了
2011年 東京大学大学院工学系研究科博士課程 修了
2011年 東京大学大学院工学系研究科 助教
2017年 明治大学理工学部応用化学科 専任講師
2020年 明治大学理工学部応用化学科 准教授

兼任：

広島大学大学院先進理工系科学研究科 客員准教授
大阪大学大学院基礎工学研究科 招聘准教授
理化学研究所 客員主幹研究員
データケミカル株式会社 最高技術責任者/CTO

【受賞歴】

2015年 化学工学会 研究奨励賞【内藤雅喜記念賞】
2018年 Best Lecture Award, International Congress on Pure & Applied Chemistry
等の15件

松本 啓 Akira Matsumoto

BASF 戸田バッテリーマテリアルズ合同会社 製造部門
プロジェクトマネージャー



【略歴】

- 1996年 京都大学工学研究科 合成・生物化学専攻 修士課程修了
Ciba-Geigy Japan Ltd. 入社
会社の合併・分離独立により Ciba Specialty Chemicals に転籍
主に光重合開始剤の研究開発に従事
- 2000年 京都大学工学研究科 合成・生物化学専攻 博士課程修了
- 2003年 Ciba Inc. (スイス バーゼル本社)勤務
研究開発、及び工場でのプロセス開発に従事
- 2005年 Ciba Japan 尼崎研究開発センター勤務
光重合開始剤、光酸発生剤の研究開発に従事
- 2010年 Ciba の BASF への統合に伴い、BASF ジャパンに転籍
- 2011年 BASF Japan ディスパージョン&レジン事業部 営業
- 2014年 BASF SE (ドイツ本社) 研究企画
- 2015年 BASF ジャパン 経営推進本部 Japan Innovation Team シニアマネージャー
- 2019年 BASF ジャパン ディスパージョン&レジン事業部 R&D シニアマネージャー
- 2022年 BASF 戸田バッテリーマテリアルズ合同会社 製造部門 プロジェクトマネージャー

楳山 儀恵 Norie Momiyama

分子科学研究所・総合研究大学院大学 准教授



【略歴】

2000年 名古屋大学工学部 化学・生物工学科 卒業
2002年 名古屋大学大学院 工学研究科 生物機能工学専攻 博士前期課程 修了
2005年 シカゴ大学大学院 化学科 修了 Ph.D. (指導教員 山本 尚 教授)
2005年11月～2006年9月 ハーバード大学 博士研究員 (David R. Liu 教授)
2006年10月～2014年5月 東北大学大学院理学研究科化学専攻
助手、職名変更により助教 (寺田 眞浩 教授)
2014年6月～現在 分子科学研究所・総合研究大学院大学 准教授 (研究室主宰)

【受賞歴】

2014年 第17回守田科学研究奨励賞
2014年 有機合成化学協会 センtral硝子研究企画賞
2008年 Thieme Chemistry Journal Award 2008
2005年～2006年 Damon Runyon Cancer Research Foundation Post Doctoral Research Fellowship
2005年 Abbott Laboratories Graduate Fellowship, 2005
2003年 The Elizabeth R. Norton Prize for Excellence in Research in Chemistry
(The University of Chicago)

藤家 新一郎 Shinichiro Fujiie

ペプチスター株式会社

取締役 執行役員



【略歴】

1994年 九州大学 農学部 入学
1998年 九州大学 農学部 農芸化学科 卒業
1998年 九州大学 農学部 大学院生物資源環境科学府 農業薬剤化学修士課程 入学
2000年 九州大学 農学部 大学院生物資源環境科学府 農業薬剤化学修士課程 修了
2000年 塩野義製薬株式会社 生産技術研究所 製薬研究部 入社
2004年 塩野義製薬株式会社 製造本部（製造企画） 異動
2011年 塩野義製薬株式会社 経営企画部 異動
2017年 ペプチスター株式会社 執行役員 出向
2019年 ペプチスター株式会社 取締役 執行役員 転籍

【受賞歴】

なし

崔岡 亮治 Ryoji Tsuruoka

武田薬品工業株式会社

ファーマシューティカル・サイエンス

プロセスケミストリー・デベロップメント ジャパン

主席研究員



【略歴】

2004年 大阪大学工学部応用自然科学科 卒業

2006年 大阪大学大学院工学研究科 物質化学専攻 博士前期課程修了

2009年 大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻 博士後期課程修了

2009年 自然科学研究機構 分子科学研究所 博士研究員 (IMS フェロー)

2011年 イマジニアリング株式会社 入社

研究開発部

2013年 武田薬品工業株式会社 入社

CMC 研究センター 製薬研究所

2018年 同社 ファーマシューティカル・サイエンス プロセスケミストリー 主任研究員

2022年 同社 ファーマシューティカル・サイエンス プロセスケミストリー・デベロップメント ジャパン 主席研究員 (現職)

【受賞歴】

2009年 大阪大学大学院工学研究科長表彰

2010年 20th International Conference on Physical Organic Chemistry, Best poster award

岩渕 好治 Yoshiharu Iwabuchi

東北大学大学院薬学研究科 教授



【略歴】

- 1986年 東北大学薬学部製薬化学科卒業（高野誠一教授）
- 1991年 東北大学大学院薬学研究科博士後期課程修了（高野誠一教授）
- 1991年 米国 Scripps 研究所博士研究員（K. C. Nicolaou 教授）
- 1992年 蛋白工学研究所研究員（触媒抗体 G・藤井郁雄博士）
- 1995年 生物分子工学研究所研究員（触媒抗体 G・藤井郁雄博士）
- 1997年 長崎大学薬学部助教授（畑山 範教授）
- 2002年 東北大学大学院薬学研究科教授
現在に至る

【受賞歴】

- 2000年 2000年度有機合成化学協会研究企画賞
- 2006年 日本プロセス化学会優秀賞受賞
- 2008年 Asian Core Program Lectureship Award
- 2012年 平成24年度日本薬学会学術振興賞

是永 敏伸 Toshinobu Korenaga

岩手大学 教授



【略歴】

- 2000年 東京工業大学 理工学研究科 化学工学専攻 博士後期課程 修了
- 2000年 日本学術振興会 特別研究員 PD (東京工業大学)
- 2001年 岡山大学 工学部 物質応用化学科 助手
- 2012年 岩手大学 工学部 化学・生命工学科 准教授
- 2019年 岩手大学 理工学部 化学・生命理工学科 教授

【受賞歴】

- 1999年 シンポジウム モレキュラーキラリティ 研究発表賞
- 2003年 岡山工学振興会 科学技術賞 (奨励研究)
- 2006年 有機合成化学協会 三井化学 研究企画賞
- 2009年 有機合成化学協会中国四国支部 奨励賞
- 2010年 岡山工学振興会 科学技術賞 (一般研究)
- 2022年 JSPC 優秀賞

浅野 健裕 Tatsuhiro Asano

協和ファーマケミカル株式会社
技術部 原薬開発研究担当 マネジャー



【略歴】

2009年 岡山大学大学院 自然科学研究科 物質生命工学専攻 修士課程修了

2009年 第一ファインケミカル株式会社（現 協和ファーマケミカル株式会社）入社

～現在 プロスタグランジン誘導体を中心とした原薬のプロセス開発に従事

大森 雅之 Masayuki Omori

エーザイ株式会社

DHBL PPD ファンクション PST ユニット 原薬研究部
主幹研究員



【略歴】

2008年 新潟大学工学部化学システム工学科 卒業

2010年 新潟大学大学院自然科学研究科材料生産システム専攻 博士前期課程修了

2010年 エーザイ株式会社 原薬研究部 入社

2021年 同社 主幹研究員

現在に至る

【受賞歴】

2022年 2022JSPC 優秀賞

講演要旨

SHIONOGI における医薬品原薬製造法開発事例

シオノギファーマ株式会社 生産技術部

尾田真一

Development of manufacturing method for active pharmaceutical ingredients at SHIONOGI

Shinichi Oda

Production technology department, Shionogi Pharma Co., Ltd.

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan

shinichi.oda@shionogi.co.jp

In this presentation, I will outline the work of process chemists from the early stages to the late stages of drug development, using case studies of manufacturing process development for Naldemedine tosylate and S-234462 drug substance. Although the main purpose is to introduce the attractiveness of process chemistry to students and young participants, I would appreciate it if you could give me some advice from each experience and expertise.

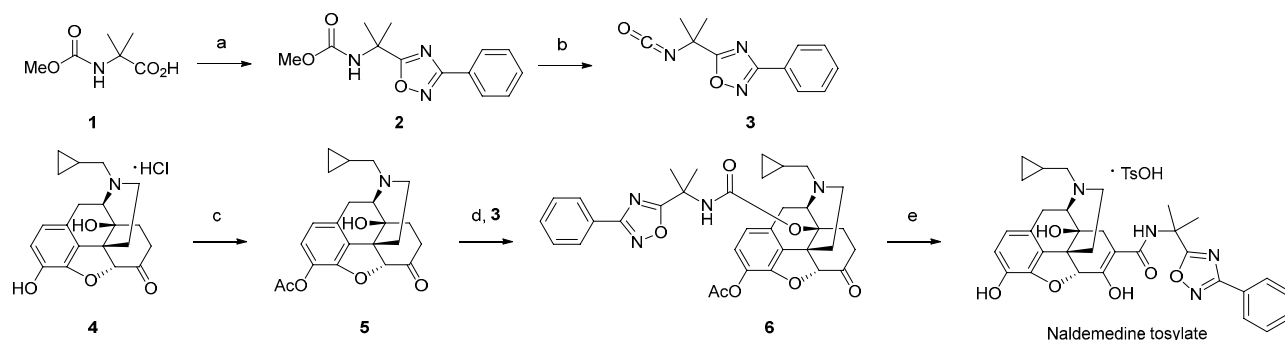
本講演では、ナルデメジントシル酸塩及び S-234462 原薬の製法開発事例を用いて、医薬品開発における開発初期から後期までのプロセス化学者の仕事について概説する。学生や若手の参加されている皆様に、プロセス化学の魅力をご紹介することが主な目的ではあるが、各専門の立場から、我々の検討内容や考察が不十分な部分に対してはご指摘して頂き、議論できれば幸いである。

1. ナルデメジントシル酸塩の製法開発

ナルデメジントシル酸塩は、SHIONOGI で創製した末梢性オピオイド受容体拮抗薬である¹⁾。創薬ルートから開発初期/後期での2段階の製法改良を経て確立した製法を Scheme 1 に示す。メトキシカルボニルアミノイソ酪酸 **1** とベンズアミドオキシムの縮合反応の後、環化反応を行うことで単離中間体 **2** を得た。その後、塩化アルミニウムを作用させることで非単離中間体であるイソシアネート **5** へと誘導した。ナルトレキソン塩酸塩 **4** をアセチル化することでアセチルナルトレキソン **5** を調製した後、銅触媒存在下ヒドロキシ基のイソシアネート **3** への付加反応を行うことで、単離中間体 **6** を得た。さらに、塩基性下、脱アセチル化反応、転位反応を実施した後、トシル酸塩化を行うことでナルデメジントシル酸塩を製造した (Scheme 1)。

講演の中では、創薬段階での合成ルートから開発初期の製造法に至った経緯、初めての実機製造でのトラブル、商用製造に向けた製法改良、原薬の品質制御にも触れ、プロセス化学者の仕事の全体像を紹介する。

Scheme 1. Synthetic Route of Naldemedine Tosylate for Late Clinical Studies

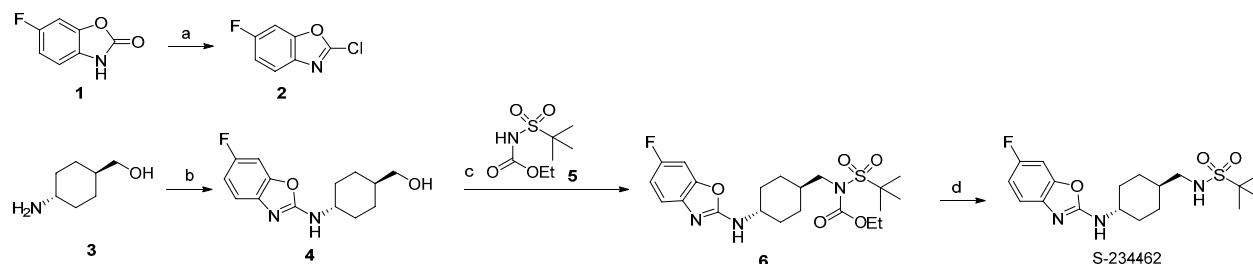


Reagents and conditions: (a) CDI, MeCN then benzamidoxime then K_2CO_3 , Water, 92% (b) $AlCl_3$, Et_3N (c) Ac_2O , Et_3N , $AcOEt$ (d) **3**, $CuCl_2$, $AcOH$, toluene, 90% (2 steps from **2**) (e) KOH , 2-propylalcohol, water then $TsOH$, 63%

2. S-234462 の製法開発

S-234462 は、抗肥満薬候補品 Velneperit (S-2367) の後継品として開発されていた NPY Y5 受容体アンタゴニストである^{2,3}。創薬段階の合成ルートは保護/脱保護を含み、ステップ数が多いことや、毒性/危険性の高い試薬の使用していたことなど、実機での製造に向け改善の余地があった。開発初期/後期での2段階の製法改良を経て構築した製造法を Scheme 2 に示す。本製造法はベンゾオキサゾロン**1**の塩素化、単離中間体**4**とエトキシカルボニルスルホニルアミド**5**の光延反応を特徴とする。合成自体は難しい化合物であるが、コスト削減、堅牢な品質制御を目指し、試行錯誤しながらこの製法に至った経緯について紹介する。

Scheme 2. Synthetic Process of S-234462 for Late Clinical Studies



Reagents and conditions: (a) PCl_5 , polyphosphoric acid, toluene, 94% (b) **2**, $NaOH_{aq}$, THF, 97% (c) **5**, TPP, DIAD, THF (d) KOH_{aq} (2 steps), 86%

3. 参考文献

¹ Oda, S.; Masui, Y.; Omura, S.; Imamura, Y.; Takeuchi, Y.; Hosoya, M. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 2519–2525

² Oda, S.; Manaka, K.; Kakiya, K.; Hozumi, Y.; Fukui, Y.; Omura, S. Kurashita, M.; Takeuchi, Y.; Kitamura, H. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 531–536

³ Oda, S.; Fukui, Y.; Hozumi, Y.; Takeuchi, Y.; Hosoya, M. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 2483–2491

データサイエンス・機械学習を活用した分子・材料・プロセスの設計

明治大学 理工学部 応用化学科

○金子弘昌

Design of Molecules, Materials, and Processes with Data Science and Machine Learning

Hiromasa Kaneko*

Department of Applied Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University

1-1-1 Higashi-Mita, Tama-ku, Kawasaki, Kanagawa 214-8571, Japan

hkaneko@meiji.ac.jp

In researching, developing, and manufacturing highly functional materials, it becomes common to utilize chemical data and chemical engineering data for data science and machine learning to improve the design of molecules, materials, and processes, and process control. It is important to construct mathematical model $y = f(x)$ with high predictive ability between explanatory variables x and objective variables y , and then, y values can be predicted from x values using the constructed model, and x values can be designed to meet target y values. In this article, Datachemical LAB, which is a web service to perform data science and machine learning for the design of molecules, materials, and processes, and process control, is presented.

1. データサイエンス・機械学習を活用した分子・材料・プロセスの設計

高機能性材料を研究・開発・製造する際、化学データや化学工学データを活用して機械学習を行い、分子設計・材料設計・プロセス設計・プロセス管理を効率化することが一般的となっている。分子設計では、化合物の分子構造を数値化した分子記述子 x と活性・物性・特性 y との間で数理モデル $y = f(x)$ を構築する。構築されたモデルに基づいて、新たな分子構造に対する活性・物性の値を予測したり、活性・物性が所望の値となる分子構造を設計したりする。

材料設計では、材料の物性・活性・特性 y と材料の合成条件や製造条件 x との間で数理モデル $y = f(x)$ を構築する。モデルに基づいて、実験前もしくは製造前に材料の合成条件や製造条件から材料の物性・活性・特性を予測したり、目標の材料を達成するための合成条件や製造条件を設計したりする。

プロセス設計では、目標の性能をもつ装置やプラントを設計するため、プロセスシミュレーションもしくは実験を行う際のプロセス条件 x と装置・プラントの性能 y との間で数理モデル $y = f(x)$ を構築することで、装置やプラントの目標の性能を達成するためのプロセス条件を効率的に設計できる。

プロセス管理では、温度や圧力などの簡単に測定可能なプロセス変数 x と製品品質を代表する

濃度・密度などの測定が困難なプロセス変数 y との間で数理モデル $y = f(x)$ を構築する。プラントではこのモデルをソフトセンサーと呼ぶ。ソフトセンサーを用いることで、簡単に測定可能なプロセス変数の値から、測定が困難なプロセス変数の値をリアルタイムに推定できるため、推定値を実測値として使用することで効率的にプロセス制御を達成できる。

分子設計・材料設計における研究・開発はケモインフォマティクスやマテリアルズインフォマティクス、プロセス設計やプロセス管理における研究・開発はプロセスインフォマティクスと呼ばれ、それぞれ活発な議論がなされている。それぞれの分野において、説明変数 x と目的変数 y との間で予測精度の高い数理モデル $y = f(x)$ を構築することが重要である。モデルに関してよくある質問の中に「サンプルはいくつあれば予測性能の高いモデルを構築できるか？」がある。2つ以上サンプルがあれば予測性能の高いモデルは構築できる。ただし補足があり、サンプル数やその内容によって、モデルを適用できるデータ領域が異なる。2つしかサンプルがなければ、その周辺のデータ領域しか的確に予測できないが、サンプル数が増えることでそのようなデータ領域は広がる。このデータ領域をモデルの適用範囲(Applicability Domain, AD)¹⁾ と呼ぶ。

モデルには本来の予測性能を発揮できるデータ領域があり、それを AD としてあらかじめ設定する。説明変数 x から目的変数 y を予測するモデル $y = f(x)$ について、 x のサンプルが AD 内であれば、その y の予測値は信頼できるが、AD 外であれば予測値は信頼できない。特にデータが少数の場合、新たなサンプルの y の値を予測したとき、実際は AD 外のため予測値を信頼できないにもかかわらず、AD を設定していないためそれに気づかず予測値を信頼してしまう危険がある。モデルを構築した後は、その AD を設定する必要がある。

AD の設定方法の一つに、データセットの平均からの距離を用いる方法がある。平均からの距離がいくつまでが AD 内かを設定する。すべての x を同時に考慮して AD を決められるが、中心からの距離はサンプルが中心から同心円状に分布しているときにしか機能しない。そこでデータ密度を使用する。あるサンプルが AD 内かどうか判断したいとき、そのサンプルの周りにどれくらいトレーニングデータのサンプルがあるかを考える。近くに多くのサンプルがあれば、データ密度は高くなり、AD 内といえる。データ密度の指標の一つは、最も距離の近い k 個のサンプルとの間の距離の平均である。あるサンプルについて、トレーニングデータにおけるすべてのサンプルとの間の距離を計算し、それを小さい順に k 個取り出し、その平均値を計算する。その平均値が小さいほどデータ密度は高くなる。近傍サンプルを考慮するため、 k として 1~10 が用いられることが多い。

AD を設定することは、数理モデルの守備範囲を決めることといえる。守りを固めることで、AD 内であればモデルが機能すると判断できるため、その範囲内で分子設計・材料設計・プロセス設計をしたり、ソフトセンサーであれば予測値を信頼したりできる。一方で、守っているだけでは、がちが明かない場合もある。例えば材料の目標値が非常に高く、AD 内では期待した設計ができないこともあるだろう。

この際に活用されるのがベイズ最適化 (Bayesian Optimization, BO)²⁾ である。BO では、特に y の目標値が既存のデータの値から遠いときに、積極的に AD の外側を探索する。AD 外であるため予測値は信頼できないが、機械学習による x の提案と実験・シミュレーションを繰り返し行う適

応的実験計画法においては、実験やシミュレーションごとに AD を拡大する効果がある。さらに、AD 外の広大な空間の中でも適切な領域を探索することで、繰り返しの実験回数やシミュレーション回数を低減できる。エチレンオキシド製造プロセスを対象にして、プロセスシミュレーションとベイズ最適化を組み合わせて効率的なプロセス設計を達成した例もある³⁾。ここでは y が 8 つあるなかで、ベイズ最適化により 83 回のプロセスシミュレーションで 8 つすべてが目標値を満たすプロセス条件の最適化に成功した。

B0 では攻めの分子設計・材料設計・プロセス設計を行える一方で、予測値が実測値から外れる可能性も高い。B0 では適応的実験計画法で用いること、すなわちモデル構築、モデルに基づく次の実験の提案、そして実験を繰り返すことが前提になる。

2. Datachemical LAB による、データサイエンス・機械学習を活用した分子・材料・プロセスの設計の実現

分子設計・材料設計・プロセス設計・プロセス管理において、データに基づいて数理モデルを構築し、モデルに基づいて AD を設定したり B0 を用いたりして新たな分子・材料・プロセスを設計することは上述したとおりであるが、実際に AD や B0 の計算できなければ絵に描いた餅に過ぎない。そこでプログラミングなしでそれらの計算および種々の設計ができるクラウドサービス Datachemical LAB⁴⁾ を紹介する。Datachemical LAB には主に以下の機能が搭載されている。

- ✓ 現状のデータを解析する最適なモデルの構築
- ✓ 構築されたモデルに基づいた、AD を考慮した分子設計・材料設計・プロセス設計
- ✓ B0 による外挿探索および設計
- ✓ 仮想サンプルの生成
- ✓ 分子構造の生成
- ✓ 効果的な機械学習が可能になる実験計画法
- ✓ B0 をはじめとする適応的実験計画法
- ✓ データセットの低次元化・見える化・可視化
- ✓ 特徴量設計・特徴量選択
- ✓ 分子記述子の計算
- ✓ 高分子に対する記述子の計算
- ✓ ソフトセンサーによるリアルタイム予測
- ✓ モデルの予測精度を維持する適応的ソフトセンサー

材料設計やプロセス設計において、まだ実験データがないときには、データ解析・機械学習による材料やプロセスの設計を行う上で最初に実験すべき実験条件・合成条件・製造条件・評価条件 x を、Datachemical LAB を用いることで自動的に提案できる (図 1)。これらの条件で実験を行いデータが得られたら、実験結果である物性・活性・特性などの y と x との間で数理モデル $y=f(x)$ を構築する。多くの数理モデル構築手法が存在する中で、どのようなデータセットにも合うベスト

な手法は存在しないが、Datachemical LAB を用いることで、25 種類（2022 年 10 月現在）の手法の中から、対象のデータセットに最も合う手法を自動的に提案可能である（図 2）。図 2(a) の一般的なモデル構築手法と比較して、Datachemical LAB で提案された図 2(b) の手法は的確に y を予測できている。最良のモデルが構築されたら、 y の値が不明なサンプル（まだ実験していない実験条件・合成条件・製造条件・評価条件）における x の値から y の値を予測したり、次に実験すべき x を提案したりできる。図 3 のように AD の設定や B0 による外挿領域の探索の結果として、 y の目標値を達成する確率が高い x の値が Datachemical LAB で提案される。さらに Datachemical LAB は複数の y が存在する場合にも対応している。

実験計画のためのサンプル選択

データファイル読み込み 登録済みデータ クリア

最適基準 D I

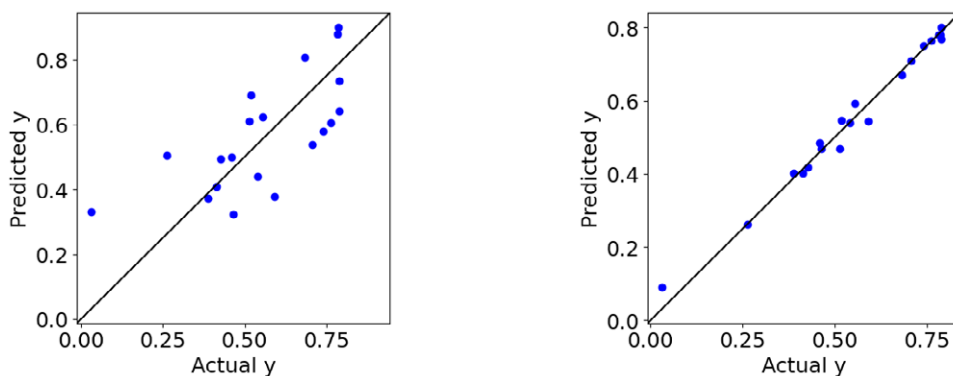
選択するサンプル数 30 作成

選択されたサンプル 残りのサンプル 相関係数 元データ

このデータを登録する

| selected_samples | name | raw material a1 | raw material a2 | raw material a3 | raw material b1 | raw material b2 | raw material b3 | raw material b4 | raw material b5 | additive 1 | additive 2 | additive 3 | additive 4 | additive extra | temperature | time | equipment |
|------------------|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|----------------|-------------|------|-----------|
| | 2 | 56 | 7 | 38 | 0 | 25 | 5 | 0 | 14 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0.3 | 51 | 100 | B |
| | 27 | 20 | 58 | 21 | 0 | 9 | 27 | 28 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0.2 | 56 | 120 | B |
| | 30 | 28 | 2 | 70 | 0 | 14 | 21 | 0 | 20 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0.3 | 50 | 60 | B |
| | 44 | 11 | 31 | 58 | 19 | 9 | 0 | 27 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0.3 | 54 | 10 | B |
| | 48 | 86 | 8 | 6 | 21 | 0 | 0 | 34 | 14 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0.1 | 46 | 50 | B |
| | 58 | 29 | 30 | 41 | 13 | 15 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0.3 | 71 | 60 | A |
| | 66 | 47 | 8 | 50 | 22 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 55 | 120 | B | |

図 1. Datachemical LAB による、データサイエンス・機械学習を実施する上で最初に実験すべき実験条件・合成条件・製造条件・評価条件の自動的な提案



(a) 一般的なモデル構築手法 [r^2 : 0.47] (b) 提案されたモデル構築手法 [r^2 : 0.98]

図 2. Datachemical LAB によるモデル構築手法の提案。(a) の一般的なモデル構築手法と比較して Datachemical LAB で提案された (b) の手法は的確に y を予測できている

dataset_for_prediction_with_results_bo_multiple_y.csv

| name | raw material 1 | raw material 2 | raw material 3 | temperature | time | property a | std of estimated property a | acquisition function for property a | property b | std of estimated property b | acquisition function for property b | sum of log probabilities |
|-------------|----------------|----------------|----------------|-------------|------|--------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| sample_627 | 0 | 1 | 0 | 100 | 10 | 0.3448572823 | 0.431431236 | 0.1577976089 | 0.5316344977 | 0.4536748581 | 0.1339377879 | -3.8568218801 |
| sample_8113 | 0 | 1 | 0 | 100 | 120 | 0.3142599114 | 0.4512963191 | 0.1521689547 | 0.5533248549 | 0.4782646266 | 0.1364618016 | -3.8744743768 |
| sample_1308 | 0 | 1 | 0 | 100 | 20 | 0.3430066679 | 0.4291042687 | 0.1554571437 | 0.5318247156 | 0.4513972876 | 0.1326439043 | -3.8814723415 |
| sample_7433 | 0 | 1 | 0 | 100 | 110 | 0.3173006566 | 0.4459379462 | 0.1508723739 | 0.5500629308 | 0.4724234890 | 0.1350123810 | -3.093709793 |
| sample_1990 | 0 | 1 | 0 | 100 | 30 | 0.3408536392 | 0.4276399996 | 0.1534354771 | 0.5324206433 | 0.4500815634 | 0.1316638529 | -3.9019783182 |
| sample_6752 | 0 | 1 | 0 | 100 | 100 | 0.3204306664 | 0.4411117005 | 0.1498907188 | 0.5469192182 | 0.4670271854 | 0.1337109988 | -3.9099233251 |
| sample_2668 | 0 | 1 | 0 | 100 | 40 | 0.338427287 | 0.4270572728 | 0.1517667209 | 0.5334238684 | 0.4497554269 | 0.1310158159 | -3.9178478986 |
| sample_6070 | 0 | 1 | 0 | 100 | 90 | 0.3236045557 | 0.4368906499 | 0.1492499712 | 0.5439509932 | 0.4621885835 | 0.1325951821 | -3.9225872554 |

図 3. Datachemical LAB による、BO に基づく次に実験すべき実験条件・合成条件・製造条件・評価条件の自動的な提案

分子構造を扱う際は、分子の SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) から分子記述子 x を計算する機能が Datachemical LAB に搭載されている (図 4)。 x を計算した後は、材料設計の場合と同様にして、25 種類の数理モデル構築手法の中から現状のデータセットに対して最適な手法を Datachemical LAB で選択する。Datachemical LAB には、新規な分子構造を自動的に生成する機能もあるため、新たに生成された構造に対して x を計算し、最適化されたモデルで x から y を予測できる。これにより y が良好な値となる分子構造や y の目標値を達成する確率の高い分子構造を設計可能である。

記述子計算

デフォルト読み込み クリア

計算モード 単分子 共重合

分子記述子の種類 RDKit ECFP4 FCFP4 Topological(RDKit) MACCS Key Avalon

記述子 元データ

このデータを監視する

molecular_descriptors

| name | logS | MaxStateIndex | MinStateIndex | MaxAbsStateIndex | MinAbsStateIndex | qed | MuWT | HeavyAtomMuWT | ExactMolWt | NumValenceElectrons | NumRadicalElectrons | MaxPartialChg |
|----------|------|---------------|---------------|------------------|------------------|--------------|--------|---------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------|
| sample_1 | 1.58 | 9.222222222 | -0.333333333 | 9.222222222 | 0.333333333 | 0.4010309228 | 59.058 | 54.028 | 59.03711378 | 24 | 0 | 0.213790179 |
| sample_2 | 1.34 | 4.597222222 | 1.652777778 | 4.597222222 | 1.652777778 | 0.2733150361 | 46.073 | 40.025 | 46.05308192 | 20 | 0 | -0.00172468 |
| sample_3 | 1.22 | 9 | -0.833333333 | 9 | 0.833333333 | 0.4298828832 | 60.052 | 56.02 | 60.021129368 | 24 | 0 | 0.299684553 |
| sample_4 | 1.15 | 3.222222222 | 1.25 | 3.222222222 | 1.25 | 0.4347944578 | 71.123 | 62.051 | 71.073499288 | 30 | 0 | -0.00484470 |
| sample_5 | 1.13 | 0.7501444444 | 0.0508148148 | 0.7501444444 | 0.0508148148 | 0.7644356263 | 76.966 | 73.073 | 76.093737648 | 30 | 0 | 0.93490008 |

図 4. Datachemical LAB による、分子構造からの分子記述子の計算

Datachemical LAB にはソフトセンサーおよびその最適化の機能もあり、Datachemical LAB で最適化されたソフトセンサーを実プロセスで運用するためのデスクトップアプリも付属されている。さらには、デスクトップアプリにより、プロセスで測定されたデータを用いて自動的にソフトセン

サーの予測精度を高く維持することが可能である（適応型ソフトセンサー機能）。（適応型）ソフトセンサーを構築する手法については、プロセスの動特性および適応型ソフトセンサーと合わせて、分子設計や材料設計と同様にして Datachemical LAB で最適化可能である（図 5）。図 5(a) の一般的な適応型ソフトセンサーと比較して、Datachemical LAB で提案された図 5(b)(c)(d) の適応型ソフトセンサーの方が的確に y を予測できている。最適化された適応型ソフトセンサーを搭載したデスクトップアプリをプロセスで使用することで、 x から y の値のリアルタイム推定や、適応型ソフトセンサーの自動メンテナンスが可能となる。

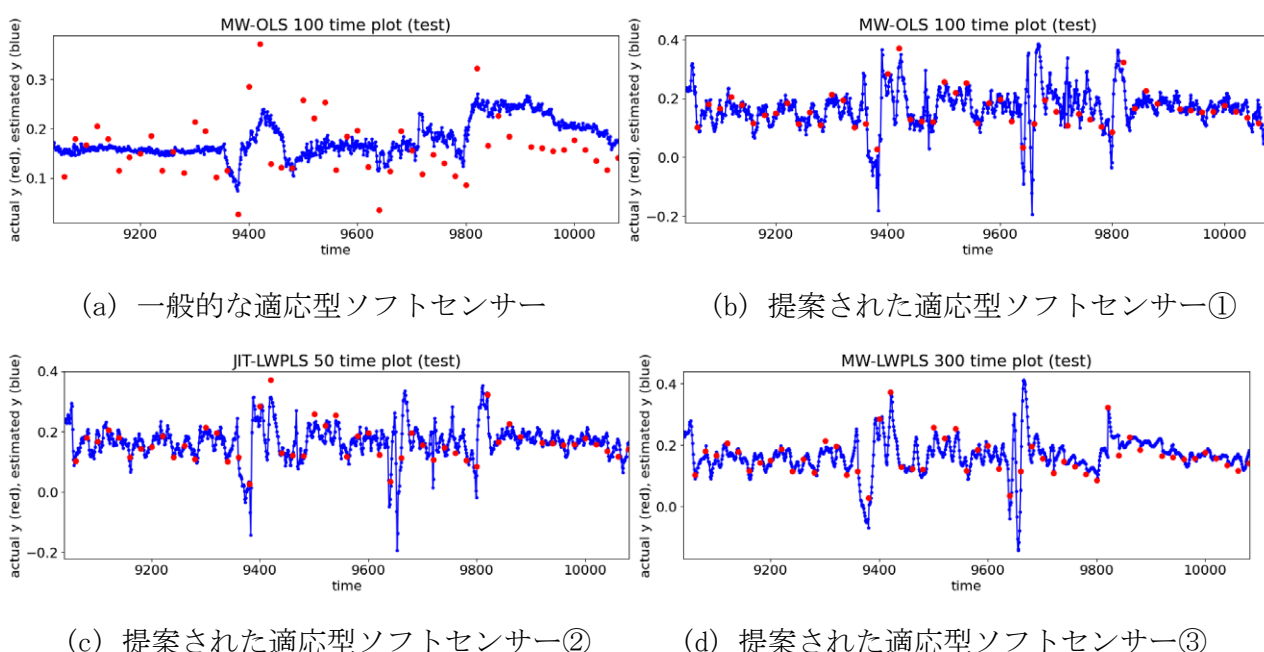


図 5. Datachemical LAB による適応型ソフトセンサーの提案。点が y の実測値、線が y の予測値を表す。(a) の一般的な適応型ソフトセンサーと比較して Datachemical LAB で提案された (b)(c)(d) の適応型ソフトセンサーの方が的確に y を予測できている

本要旨ではデータセットの詳細については示さなかったが、講演では Datachemical LAB のデモンストレーションと合わせて紹介する。

参考文献

- 1) 金子 弘昌, 化学のための Python によるデータ解析・機械学習入門, オーム社, 2019
- 2) 金子 弘昌, Python で学ぶ実験計画法入門 ベイズ最適化によるデータ解析, 講談社, 2021
- 3) R. Iwama, H. Kaneko, Design of Ethylene Oxide Production Process Based on Adaptive Design of Experiments and Bayesian Optimization, J Adv. Man. Proc., 3, e10085, 2021
- 4) <https://www.datachemicallab.com/>

(特別講演 1)

カーボンニュートラルへ向けて合成された製品毎の CO₂ 排出量の算出と削減

BASF 戸田バッテリーマテリアルズ合同会社 製造部門

○松本 啓

Calculation and reduction of CO₂ emission in each chemically synthesized product toward carbon neutral society

Akira Matsumoto*

Production, BASF Toda Battery Materials LLC

1-1-1 Shinoki, Sanyo-Onoda, Yamaguchi, 756-0847, Japan

akira.matsumoto@basf.com

Consumers are often deciding which commercial products they buy based mainly on price and brand impression in case function is similar. In future, indication of product carbon footprint may be one of the main factors for selection. In such future, process chemists can contribute directly more to increase the value of their products by reducing environmental impact including CO₂ emission from their production process. How can process chemists set their targets to reduce their CO₂ emission and evaluate their achievements? Life Cycle Assessment and calculation of product carbon footprint, which will be discussed in the lecture, will help for them.

現代における最大の課題の一つである気候変動の解決に向け、世の中は CO₂ 排出量ネットゼロ (実質ゼロ) へ動いています。この目標を達成するには、生産やエネルギー消費の効率化、再生可能エネルギーの利用拡大、化学品製造時に CO₂ の発生を防ぐ新たなプロセスの開発および導入の促進が求められます。では、プロセス化学者が化学品を合成する各ステップの反応条件を設計・設定するときに、どのように各反応での目標値設定や達成度合いを評価できるでしょうか。

● Life Cycle Assessment

Life Cycle Assessment (LCA) は、ある製品・サービスのライフサイクル全体 (資源採取—原料生産—製品生産—流通・消費—廃棄・リサイクル) 又はその特定段階における環境負荷を定量的に評価する手法で、様々なカテゴリーに基づいて環境への影響を評価します。結果は、図 1 に示されているそれぞれの項目での比較で表されます。化学品の評価の場合、各ステップの合成条件も評価に含まれます。

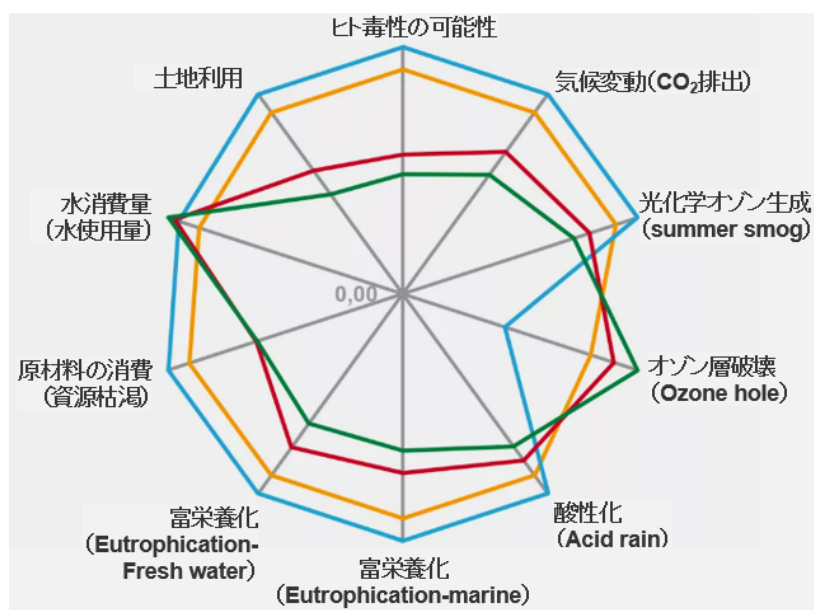


図 1. Life Cycle Assessment (LCA) の例

CO₂排出は、Life Cycle Assessment で評価される環境負荷の項目の一つです。これらの個々のデータを統合することで、製品やプロセスの環境への影響を総合的に把握することができます。講演では、Life Cycle Assessment の具体例からプロセス化学者が合成反応を設計する際に考慮すべき点を考えてみます。

- エコ効率分析 [eco-efficiency analysis]

Life Cycle Assessment で評価された結果と、トータルコストの両面を評価したものが、エコ効率分析(eco-efficiency analysis)です。エコ効率分析の目的は、経済(コスト)と生態系(環境負荷)を調和させることです。

結果は図 2 のように表されます。横軸はコスト、縦軸は環境負荷を示しています。プロセス化学者が合成反応を設計する際には、環境負荷だけでなく、トータルコストも重要です。このグラフにより、他の製品やプロセスと比較した、製品やプロセスのエコ効率が明らかになります。エコ効率分析は戦略的意思決定に活用されるため、将来を見据えることができ、潜在的な生態学および経済的な改善点を検出し、活用するのにも役立ちます。

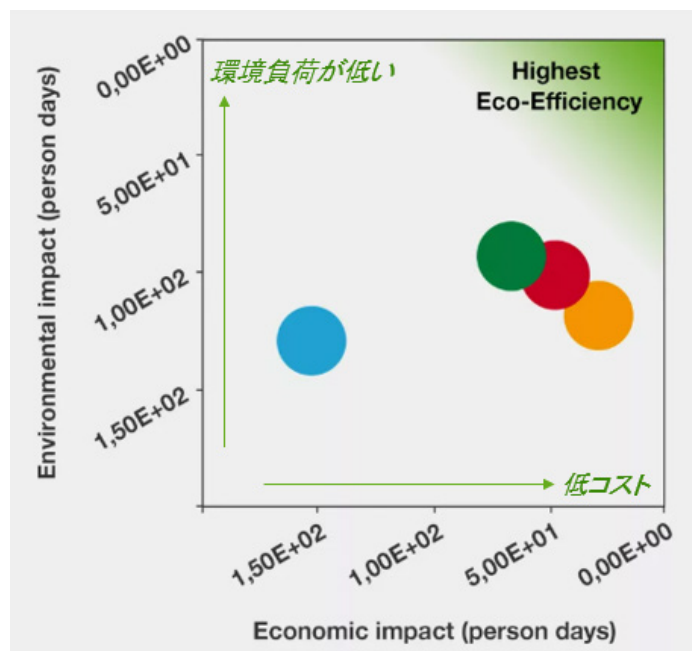


図 2. エコ効率分析 (eco-efficiency analysis) の例

● 製品カーボンフットプリント [Product Carbon Footprint (PCF)]

カーボンニュートラルの達成には、CO₂ 排出量の可視化が必要になります。製品カーボンフットプリント(PCF)は、製品のライフサイクルの様々な段階で発生した温室効果ガスの総排出量を集計したものです。「Cradle-to-gate」(ゆりかごからゲートまで)のPCFでは、資源の採掘から原材料の製造、自社製品の製造から出荷に至るまでの、すべてのプロセスからの温室効果ガス排出量を算出します。また、「Cradle-to-grave」(ゆりかごから墓場まで)のPCFは、製品の使用段階から製品の使用終了(廃棄・リサイクル)までの排出量を含めた製品のライフサイクル全体を対象としています。(図3)

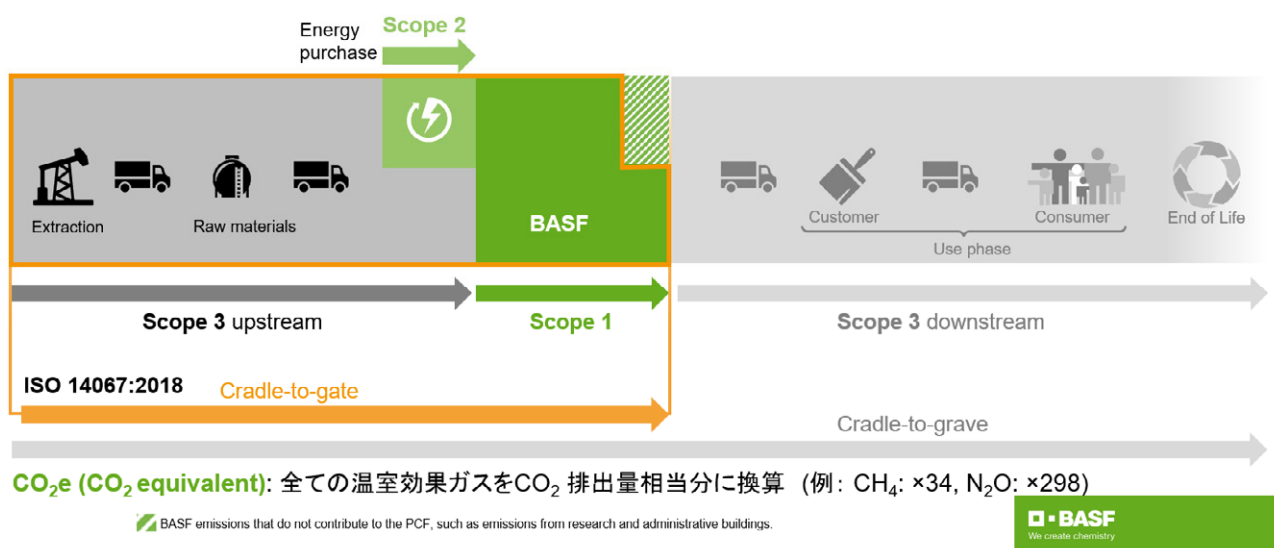


図 3. 製品カーボンフットプリント [Product Carbon Footprint (PCF)]

製品カーボンフットプリント(PCF)は、製品の生産に伴う温室効果ガスの排出量 (Scope1、2、3) を製品 1kg あたりの CO₂ 排出量に換算したもので、CO₂e で表されます。

温室効果ガス排出は、Scope 1、2、3 に分類されます。Scope 1 は、自社内での生産時に発生する排出で、例えば、生産プロセスや自社生産するエネルギーによる排出が含まれます。Scope 2 は、外部から購入したエネルギーに由来する排出量です。Scope 3 は、川上 (upstream) と川下 (downstream) の排出量に分けられます。PCF では、通常「cradle-to-gate」(ゆりかごからゲート) として製品が出荷されるまでに発生する排出量のみが考慮されるため、川上部分が重要になります。Scope 3 の川上部分は、サプライヤーから購入した原材料の自社生産拠点への輸送を含む排出量になります。

各温室効果ガスの排出量を分かりやすく表示するために、すべての温室効果ガスは、CO₂ との相対的な地球温暖化係数に基づいて CO₂ 換算で算出され、CO₂e と表記されます。例えば、メタンは CO₂ の 34 倍、一酸化二窒素は約 300 倍で計算されます。

- 合成プロセスで CO₂ 排出量を削減するには？

まずは、製品の PCF を可視化することから始まります。エネルギー消費が大きい場合には、再生可能エネルギーを用いる、原材料由来が大きい場合には再生可能原料を用いることが削減に有効になります。

トータルコストを抑えながら再生可能原料を採用していく例がマスバランス・アプローチです。化石資源由来のナフサを有機廃棄物や植物油からの再生可能原料 (バイオガス、バイオナフサ、等) に置き換え、その再生可能原料使用分を特定製品に割り当てる場合、バイオマスバランス・アプローチと言います。また、ケミカルリサイクルも、マスバランス方式を適用できます。両アプローチによる製品は、純粋な化石原料由来の製品と同等の特性を有しますが、カーボンフットプリントは軽減されています。

これらの内容を踏まえて、講演ではプロセス化学者が合成反応を設計する際に CO₂ 排出量を軽減できる有効な方法を考えてみます。

- カーボンフットプリントが可視化された社会でのプロセス化学者への期待

カーボンニュートラルは、政府の方針や上場企業の KPI だけではありません。

算出したカーボンフットプリントを前面に打ち出した商品も既に市場に出てきています。同等の商品を消費者が選ぶ基準として、これまでは価格やブランドイメージなどが中心でした。今後は、カーボンフットプリントの表示有無や CO₂e の高低で、消費者が商品を選択することが可能になるかもしれません。そのような社会では、プロセス化学者が製造プロセスにおける CO₂ 排出量を軽減することで、カーボンフットプリントの低い製品の生産が可能になります。プロセス化学者が商品の魅力や企業イメージ向上に貢献できる幅が大きく広がっているでしょう。

精密有機合成のデジタル化 –反応性の規格化に向けて–

分子科学研究所・総合研究大学院大学

○榎山儀恵

Digitalization of Organic Synthesis –Toward Normalization of Reactivity Scale–

Norie Momiyama*

Institute for Molecular Science, SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies)

5-1, Higashiyama, Myodaiji-cho, Okazaki, Aichi, 444-8787, Japan

momiyama@ims.ac.jp

Recently, information science and technology have greatly advanced, which have become essential for organic synthesis. Synthetic chemists can now receive enormous information from physical and experimental data. However, the data published in papers is only a part of the huge number of experiments; many negative data become the legacy of each research organization. Data initially categorized as negative data often become the driving force for the reaction development. The long-term reaction development remains a bottleneck in organic synthesis. To overcome this inherent issue in organic synthesis, we initiate the research program “The Digitalization of Organic Synthesis (Digi-TOS)”. In particular, “all data-driven reaction development system” would be presented.

はじめに

有機化学反応の開発は、新規分子の精密有機合成を実現するうえで重要な鍵となる。文献情報と研究データをもとに分子設計の戦略が立てられ、試行錯誤しながら標的分子の合成が進められる。一連の研究プロセスにおいて、反応条件の探索と最適化は必要不可欠な実験作業である。各組織で培われてきた技術・経験・知見に基づいて、多彩な化学反応が創り出されてきた。

その一方、近年、情報科学技術が著しく進歩し、有機合成を支える存在になっている。デジタル技術により、分子に固有の物性データから化学反応の実験・計算データに至るまで、有機合成化学者が入手できる情報も増え続けている。しかし、とりわけアカデミアにおける研究では、論文に掲載するデータは膨大な検討データの一部にすぎず、多くのネガティブデータが研究組織のレガシーとなっている。当初、主観的な見解によってネガティブデータに分類されたデータが、後々、反応開発のドライビング・フォースになることも多い。新規分子の精密有機合成において、反応開発の長期化がボトルネックであることに変わりなく、反応実験データを正確かつ迅速に収集し、実験・計算データと文献情報を適切かつ客観的に解析して精密有機合成の迅速化に繋げる、反応開発システムの構築が強く望まれる。

本講演では、新規分子の精密有機合成を迅速化する新たな反応開発システムの実現に向け、精密有機合成におけるデジタル化への取り組みを紹介する。特に、当グループで推進している全フッ素ハロゲン化ペリレン PFXPRs の合成研究を題材に、全データ駆動型反応開発システム(図1)について概説しながら、反応性の規格化に関する話題を共有したい。

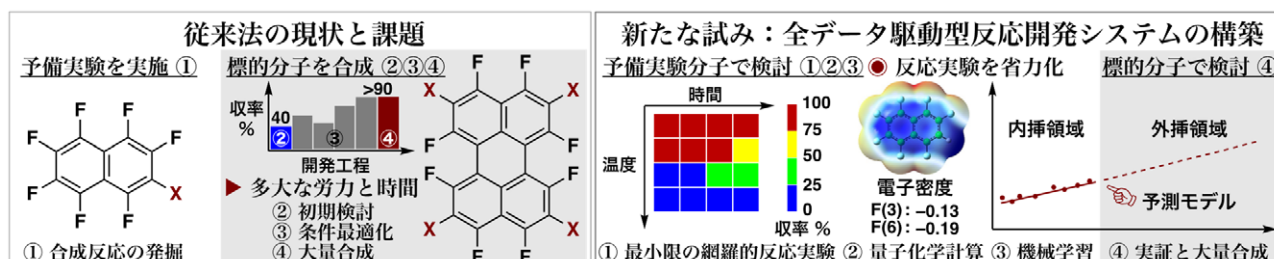


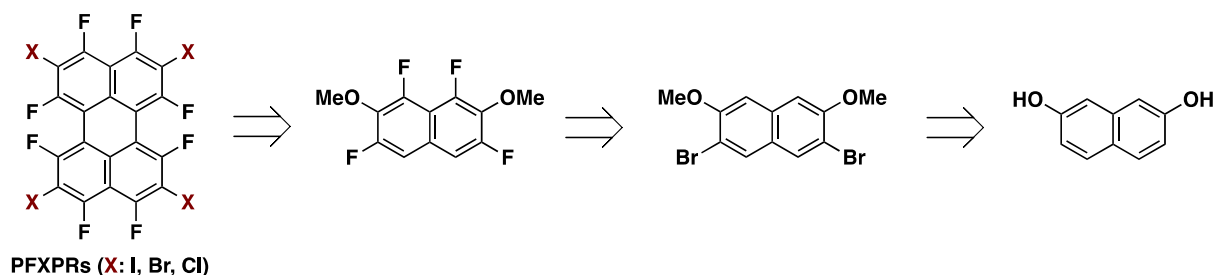
図1 精密有機合成のデジタル化「全データ駆動型反応開発システム」への取り組み

全フッ素ハロゲン化芳香族分子

全フッ素ハロゲン化芳香族分子は、1990年代後半に Metrangolo らが分子素子としての有用性を実証して以来、機能性超分子材料分野での活用が急速に進んでいる有機低分子である¹⁾。演者らはこれまでに、入手容易な全フッ素ハロゲン化ベンゼン類の特性を有機触媒設計に応用することで、含窒素芳香族分子の脱芳香環化反応を開発してきた²⁾。最近は、これら一連の研究で得られた知見をもとに、 π 拡張分子である全フッ素ハロゲン化ペリレン(PFXPRs)に狙いを定め、ベンゼン環では成し得ない機能の創成を目的として合成研究を推進している。

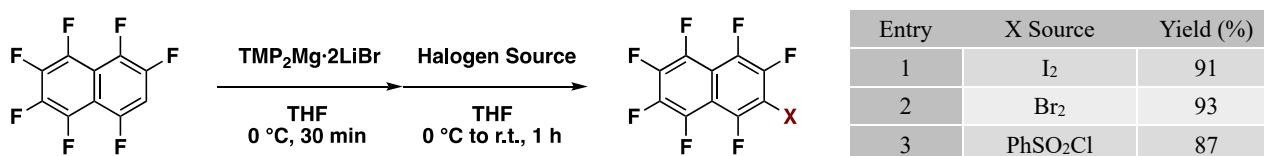
従来法に基づく全フッ素ハロゲン化ペリレン(PFXPRs)の合成研究³⁾

PFXPRsの合成戦略を示す。PFXPRsは、適切にフッ素化された F_8 ペリレンのハロゲン化により、ペリレン環の構築は、部分骨格である F_4 ナフタレン誘導体のカップリング反応により、 F_4 ナフタレン誘導体は、市販で入手可能なジヒドロキシナフタレンのフッ素化により得られると考え、合成経路を立案した(式1)。なかでも、含フッ素ハロゲン化ナフタレン⁴⁾の実用的な合成法が報告されていない現状において、最終工程のハロゲン化は苦戦を強いられるだろうと予想された。そこで、容易に合成できる F_7 ナフタレンのハロゲン化反応で予備実験を行った後、発掘したハロゲン化反応を F_8 ペリレンに適用することにした。



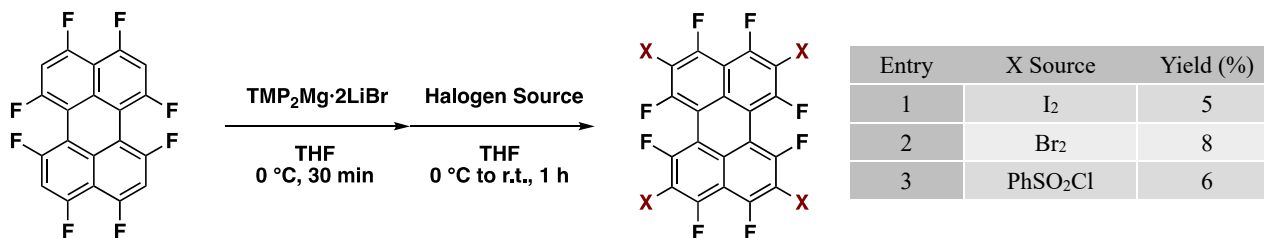
式1 全フッ素ハロゲン化ペリレン(PFXPRs)の合成戦略

はじめに、金属塩基試薬として汎用されているリチウム塩基やマグネシウム塩基を用い、ヨウ素化反応を検討した(式2)。その結果、THF 溶媒中、 $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiBr}$ を用い、 0°C から室温で1時間攪拌すると、目的とするヨウ素化体が良好な収率で得られることがわかった。さらに、 $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiBr}$ を用いたマグネシウム化段階の反応条件は、臭素化反応や塩素化反応にも適用可能であることを見出した。



式2 F_7 ナフタレンのハロゲン化反応

次に、予備実験で得られた知見をもとに、 F_8 ペリレンのハロゲン化反応を行った。検討には、反応点の数に合わせ、 F_7 ナフタレンのハロゲン化において最適化された $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiBr}$ やハロゲン化剤の4倍当量を用いた。その結果、標的とする F_8 ペリレンのハロゲン化体を得られたものの、収率はいずれも収率10%未満に留まった(式3)。



式3 F_8 ペリレンのハロゲン化反応

機械学習と量子化学計算の融合による全データ駆動型反応開発システムの構築

演者の学生時代であれば、「考究」して提案した合成経路にしたがい、「気合」と「根性」で量上げを実施していたと思われる。この3K手法は、有機合成化学分野において最有力の伝統技法であると自負しているが、時代の要請とマンパワーに限りがある弊所では得策ではない。学術変革領域「デジタル有機合成⁵⁾」の旗揚げも相まって、精密合成の経験知に基づく定性的な考察に、機械学習や量子化学計算による定量的な解析を統合した新たな反応開発システムを構築することにした。本研究は、静岡大武田和宏博士と弊所鈴木敏泰博士との異分野融合研究である。当グループが反応実験を、武田氏のグループが機械学習を、鈴木氏が量子化学計算を担当しながら、現在も共同研究を進めている。

はじめに、先に述べた F_7 ナフタレンのハロゲン化反応「全81実験」のデータを解析するため、機械学習手法の選定を行った。線形手法として重回帰(最小二乗法)、Lasso、Partial Least Square、非線形手法として Support Vector Regression、Random Forest、XGboost を試行した。試行した機械学習手法のなかで、Lasso が精度および偏回帰係数ともに許容範囲の値となった。Lasso 回帰の結果、 F_7 ナフタレンのハロゲン化について、未学習データの収率推算(収率予測)は選んだデータに依存す

るが、学習させたデータの収率はある程度推算(再現)できることが分かった(図2左)。実験データが低収率と高収率の場合に偏っていたため、高い精度で予測できる領域が、低収率と高収率の領域に限定された。データ数が少ない20%から60%収率の領域では、実測値と予測値が大きく外れることがわかった。また、特徴量の重要度グラフから、ハロゲン化剤やマグネシウム塩基の当量やハロゲン化の反応温度(灰色枠)よりも、マグネシウム化の反応温度と反応時間(赤色枠)がハロゲン化反応の収率に影響を与える重要因子であることが示された(図2右)。

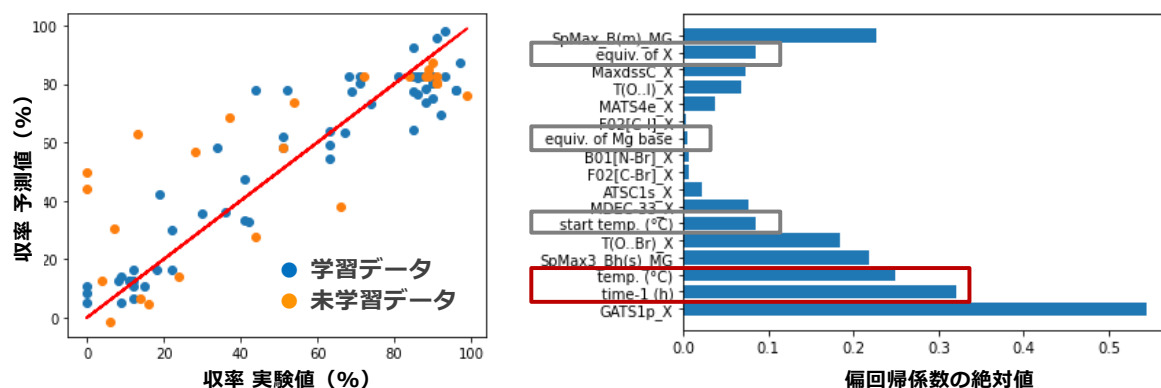


図2 反応実験データの回帰分析(左)と重要度(右)

次に、反応実験データを考察するため、量子化学計算を行った(図3)。反応点のプロトンや隣接位フッ素の電荷分布は、F₈ペリレンとF₇ナフタレンとで大きな違いは認められなかった。一方、芳香環上や反応点から遠隔位にあるフッ素原子上の電荷分布は、F₈ペリレンとF₇ナフタレンとで異なることがわかった。CHelpG電荷を比較すると、F₇ナフタレンは、F₈ペリレンよりも正電荷を帯びておりマグネシウム化されやすいことが示唆された。さらに、芳香環上の反応点と置換位置を考慮し、1,2,4,5,7,8-hexafluoronaphthalene(以下、3,6-H₂F₆ナフタレン)についても、量子化学計算を行った。その結果、3,6-H₂F₆ナフタレンの静電ポテンシャルマップはF₈ペリレンとよい一致を示し、CHelpG電荷はF₇ナフタレンと同等であった。3,6-H₂F₆ナフタレンが、F₈ペリレンやF₇ナフタレンのどちらの特徴も反映する分子であることが示唆された。

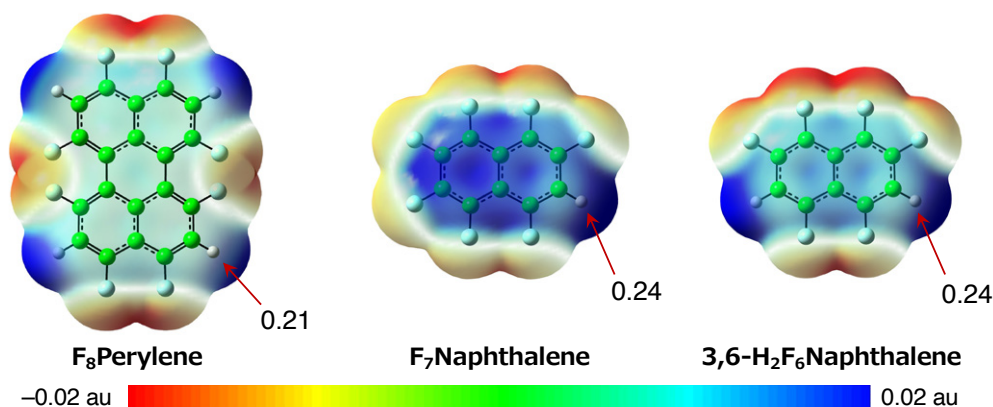


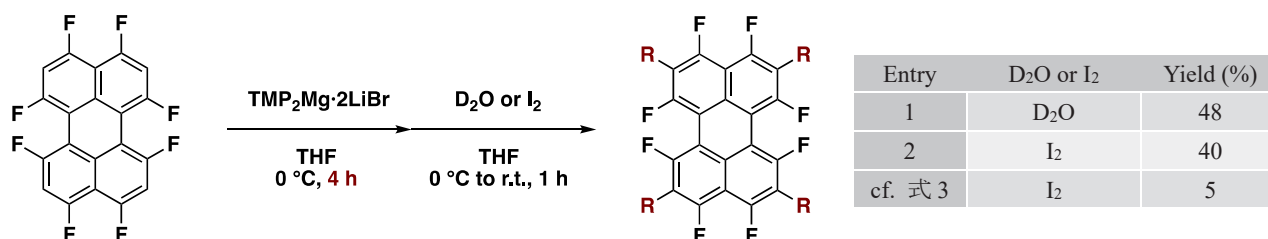
図3 静電ポテンシャルマップとCHelpG電荷(M06-2X-D3/6-311+G(d,p)で実施)

回帰分析により、マグネシウム化の温度と時間がハロゲン化反応の重要因子として提案されたことから、F₇ナフタレンと3,6-H₂F₆ナフタレンを予備実験分子として用い、ハロゲン化剤の代わりにD₂Oを加えマグネシウム化の過程を精査した。実験データの偏りを無くすため、反応温度を-78℃、-40℃、0℃、25℃、反応時間を30分、1時間、2時間、4時間とした。網羅的に全16実験を実施してデータ収集を行った。収率は、内部標準を用い¹⁹Fおよび¹H NMRにより決定した(表1)。

| F ₇ ナフタレン | | | | | F ₆ ナフタレン | | | | | Yield (%) |
|----------------------|-----|-----|-----|--------|----------------------|-----|-----|--|-----|-----------|
| 0.5 h | 1 h | 2 h | 4 h | 0.5 h | 1 h | 2 h | 4 h | | | |
| -78 °C | | | | -78 °C | | | | | 100 | |
| -40 °C | | | | -40 °C | | | | | 80 | |
| 0 °C | | | | 0 °C | | | | | 60 | |
| 25 °C | | | | 25 °C | | | | | 40 | |
| | | | | | | | | | 20 | |
| | | | | | | | | | 0 | |

表1 F₇ナフタレン(左)と3,6-H₂F₆ナフタレン(右)の重水素化実験

最後に、予備実験の結果を踏まえ、F₈ペリレンの重水素化およびヨウ素化を行った(式4)。反応温度と反応時間は、F₇および3,6-H₂F₆ナフタレン両方で良好な結果を与えた反応条件とF₆ナフタレンのみで良好な結果を与えた反応条件から各々3条件を選んだ。その結果、0℃で4時間攪拌した場合に、48%収率で4箇所が重水素化された生成物が得られた。この条件をヨウ素化反応に適用したところ、4箇所全てがヨウ素化されたPFIPRが40%収率で得られた。この反応条件は、F₇ナフタレンのヨウ素化では低収率だった条件である。回帰分析による特徴量の提案と電子状態の考察に基づいて予備実験分子を再考し反応実験を実施したことが収率の飛躍的な向上に繋がった。全データ駆動型反応開発システムの有効性を支持する結果のひとつと考えられる。



式4 F₈ペリレンの重水素化およびヨウ素化反応(R: D, I)

おわりに

機械学習や量子化学計算の定量的な解析結果と有機合成化学者の定性的な考察をもとに、予備検討分子を選定し、網羅的に予備検討の実験データを収集する新たなアプローチを紹介した。今回、最小限の標的反応実験で従来法では5%であったPFIPRの収率を40%収率にまで向上できた。研究進捗の都合上、反応性の規格化に関する内容を要旨から割愛させていただいたが、現在、予備検討分子と標的分子の規格化、さらに、予備検討分子から標的分子合成に向けた反応条件予測手法の開発が着実に進んでいる。「全データ駆動型反応開発システム」の構築が、研究データ収集におけるマインドシフトの第一歩となり、機能性分子創成研究の加速に繋がることを期待する。

参考文献

- 1) Beer, P. D. *et al. Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118–7195; Mentrangolo, P.; Resnati, G. *et al. Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478–2601; Wang, H.; Wang, W.; Jin, W-J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5072–5104.
- 2) Momiyama, N. *et al.* Manuscript is under revision for resubmission. Momiyama, N.; Izumiseki, A.; Ohtsuka, N.; Suzuki, T. *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 913–919 (Special Issue for ISXB-4, invitation only).
- 3) Ohtsuka, N.; Momiyama, N. *et al.* Two manuscripts are in preparation for submission.
- 4) Frontera, A.; Kukushikin, V. Y. *et al. Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 5908–5921.
- 5) 科学研究費助成事業「学術変革領域 A: デジタル化による高度精密有機合成の新展開」

スタートアップ CDMO としての挑戦

- 新会社設立にあたって何を考え、何を感じたか -

ペプチスター株式会社 取締役 執行役員
○藤家新一郎

The Challenge of startup CDMO

- What did I think and feel to the foundation of new company? -

Shinichiro Fujiie*

Director, Executive Officer, PeptiStar, Inc.

2-5-1, Mishima, Settsu, Osaka, Japan 566-0022

s-fujiie@peptistar.co.jp

PeptiStar is the CDMO for peptide, oligonucleotides and PDC and was founded with the mission to garner top level technologies developed in Japan to manufactures various medium molecular weight compounds efficiently and with high quality in a state-of-the-art facility. PeptiStar aspires to enhance patients' QOL, not only in Japan, but around the globe, by garnering high level development and manufacturing technologies developed by top level companies in Japan. This spirit is what drives PeptiStar's ability to continuously deliver novel innovation. Our mission is to deliver highly cost competitive, high-quality peptide and oligonucleotide APIs and to this end, we continuously strive to hone our skills to fulfill the responsibility as the largest class leading CDMO in Asia.

ペプチスター株式会社は、ペプチド原薬の製造ボトルネックを解消すべく 2017 年 9 月 1 日にペプチドリーム株式会社、塩野義製薬株式会社、積水化学工業株式会社の 3 社により設立された合弁会社である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) から 90 億円の環境整備費と 18 社からの出資金約 110 億円を合わせた合計約 200 億円の資金をもとに大阪府摂津市に本社研究棟、2 つの製造棟ならびに周辺設備を完成させ、ペプチド CDMO 業界のリーディングカンパニーになるべくオールジャパン体制で高品質、スピード、リーズナブルなコストの実現を目指している。

ペプチド固相合成には 1963 年に Merrifield が報告し 1970 年代に確立された Fmoc 固相法が現在も広く使われている。ペプチド固相合成法における主な課題は、主要原料であるアミノ酸が反応点を複数有しているため保護アミノ酸を必要することと、反応によっては過剰のアミノ酸やカップリング試薬が必要であること、反応毎に樹脂を洗浄するため特殊反応装置 (反応ろ過機) と大量の洗浄溶媒を使用しなければいけないことである。また結晶化しないペプチドが多く、品質コントロールとしてラセミ体、欠損体、ダブルヒット不純物の管理のためカラム精製による品質の確保ならび

に凍結乾燥による固体化が必要である（図1参照）。

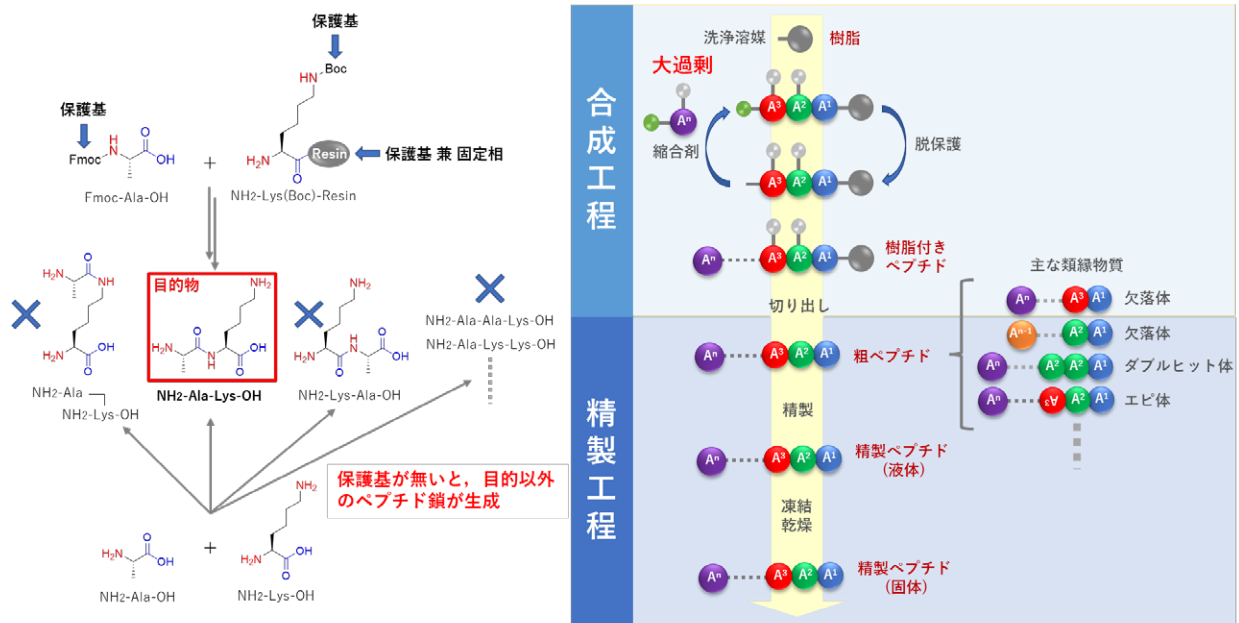


図1. ペプチド製造における課題

ペプチスターではそれぞれのステップにおける課題を細分化し、技術に強みを持ったパートナーとオールジャパン体制で技術革新に取り組んでいる（図2参照）。既に上市されているペプチドや合成難易度の高いモデルペプチドを用いて技術パートナーからは各技術的な視点からの提案をしていただき、ペプチスターからはユーザー視点からのゴール設定と課題のフィードバックをしながら日本が誇れる技術としての確立を目指している。



図2. オールジャパン体制による技術開発

ROR γ t 受容体逆作動薬 TAK-828F の立体選択的合成法の開発

武田薬品工業 (株) ファーマシューティカル・サイエンス
プロセスケミストリー・デベロップメント ジャパン
○ 窪岡亮治・真島桂介・吉川直樹・小西隆博・山野光久

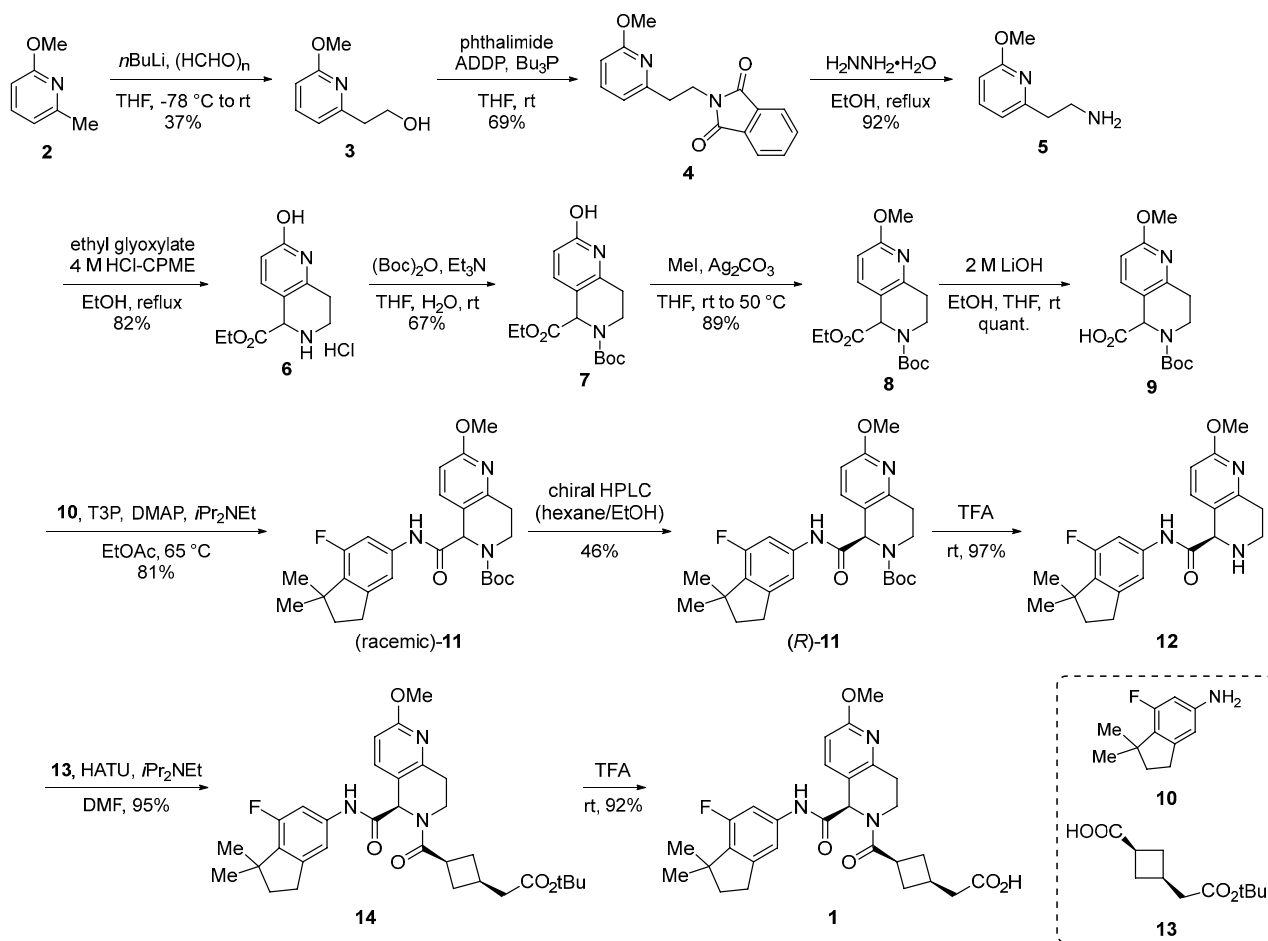
Enantio- and Diastereo-Selective Synthesis of Potent Retinoid-Related Orphan Receptor γ t Inverse Agonist TAK-828F

Ryoji Tsuruoka,* Keisuke Majima, Naoki Yoshikawa, Takahiro Konishi, Mitsuhsa Yamano
Process Chemistry Development Japan, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.
26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-8555, Japan
ryoji.tsuruoka@takeda.com

An asymmetric synthesis of a tetrahydronaphthyridine scaffold of TAK-828F as a ROR γ t inverse agonist has been developed. The synthesis features a newly discovered atom economical protocol for Heck-type vinylation of a chloro-pyridine using ethylene gas, an unprecedented formation of dihydronaphthyridine directly from 2-vinyl-3-acylpyridine mediated by ammonia, and a ruthenium-catalyzed enantioselective transfer hydrogenation as key steps. This represents the first example of the enantioselective synthesis of a 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine compound. In addition, an efficient and scalable synthesis of a *cis*-1,3-disubstituted cyclobutane carboxylic acid scaffold has also been developed featuring diastereoselective reduction of a cyclobutylidene derivative with NaBH₄.

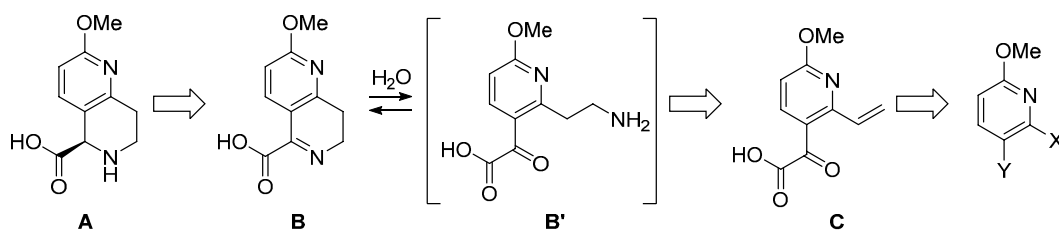
TAK-828F (1) は、武田薬品工業で創薬および開発された Retinoid-Related Orphan Receptor γ t (ROR γ t) 受容体逆作動薬である。本化合物は、光学活性 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン誘導体が、インダン誘導体および *cis* 配置の 1, 3 二置換シクロブタンカルボン酸誘導体とそれぞれアミドを介して結合した化合物であり、Medicinal Chemistry によるオリジナル合成ルートでは、側鎖部位も含めて 30 工程以上を経て合成されていた¹⁾。ここで、直線的に最も長い工程となる化合物 2 から TAK-828F までの合成ルート (Scheme 1) に着目すると、多工程数・低収率 (計 12 工程、総収率<4%)、極低温反応や 1, 1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP)、ヒドラジンといった発熱量の大きな試薬の使用、高価な銀試薬の化学量論量の使用、複数工程でカラム精製が必要、といった数々のスケールアップ上の課題がみられていた。また、光学活性な化合物 (R)-11 を得る工程ではキラル HPLC 分割が採用されており、スケールアップにあたってジアステレオマー塩分割法等を検討する場合には、更なる収率の低下が危惧された。以上の背景から、我々は TAK-828F のスケールアップ可能かつ堅牢な合成法の開発には、より短工程かつ立体選択的な (R)-11 の新規ルート開発が望ましいと考え、別途合成法の研究に取り組むこととした。

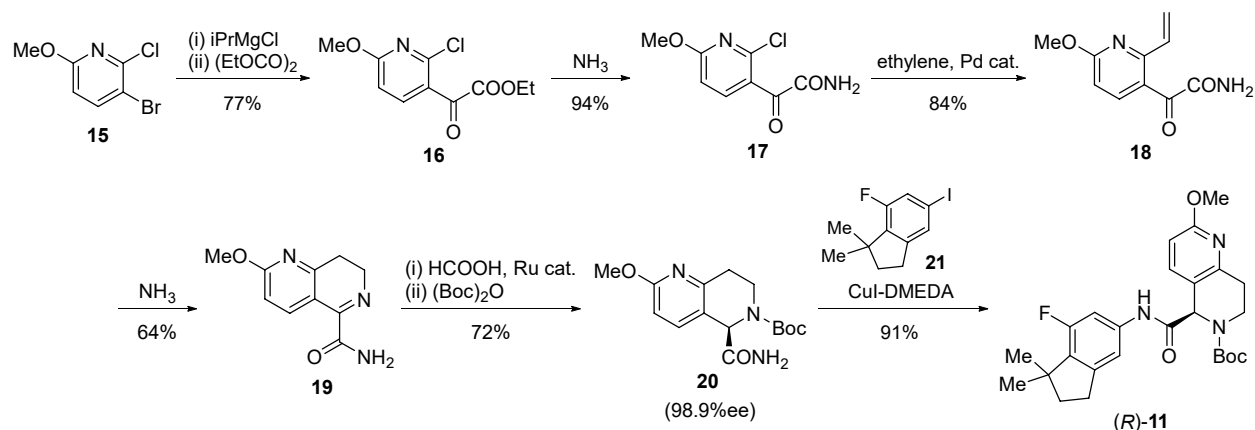
Scheme 1. TAK-828F (1) のオリジナル合成ルート



まず、TAK-828F の中心骨格であるテトラヒドロナフチリジン環の合成法開発について紹介する。研究当時、テトラヒドロナフチリジンの窒素の位置や置換基の有無に関わらず、不斉合成による本骨格合成法は報告例がなかったが、逆合成解析により、Scheme 2 中の **B** のようなジヒドロナフチリジンを不斉還元することにより、光学活性なテトラヒドロナフチリジン **A** が合成可能であると考えた。また、前駆体となるジヒドロナフチリジン **B** についても類似化合物の合成は前例のないものであったが、これは **B'** の環化体であり、**C** のような 2-ビニルピリジンが合成できれば、これをヒドロアミノ化することにより導けると考えた。

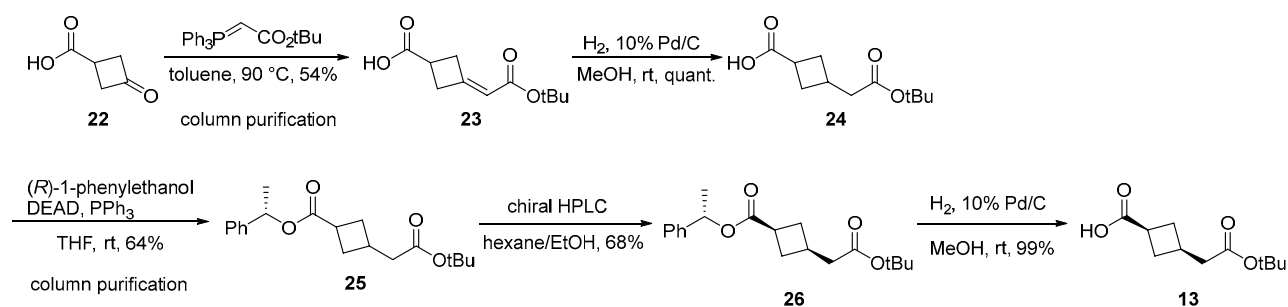
Scheme 2. テトラヒドロナフチリジン骨格の逆合成解析



Scheme 3. (*R*)-11 の新規合成法

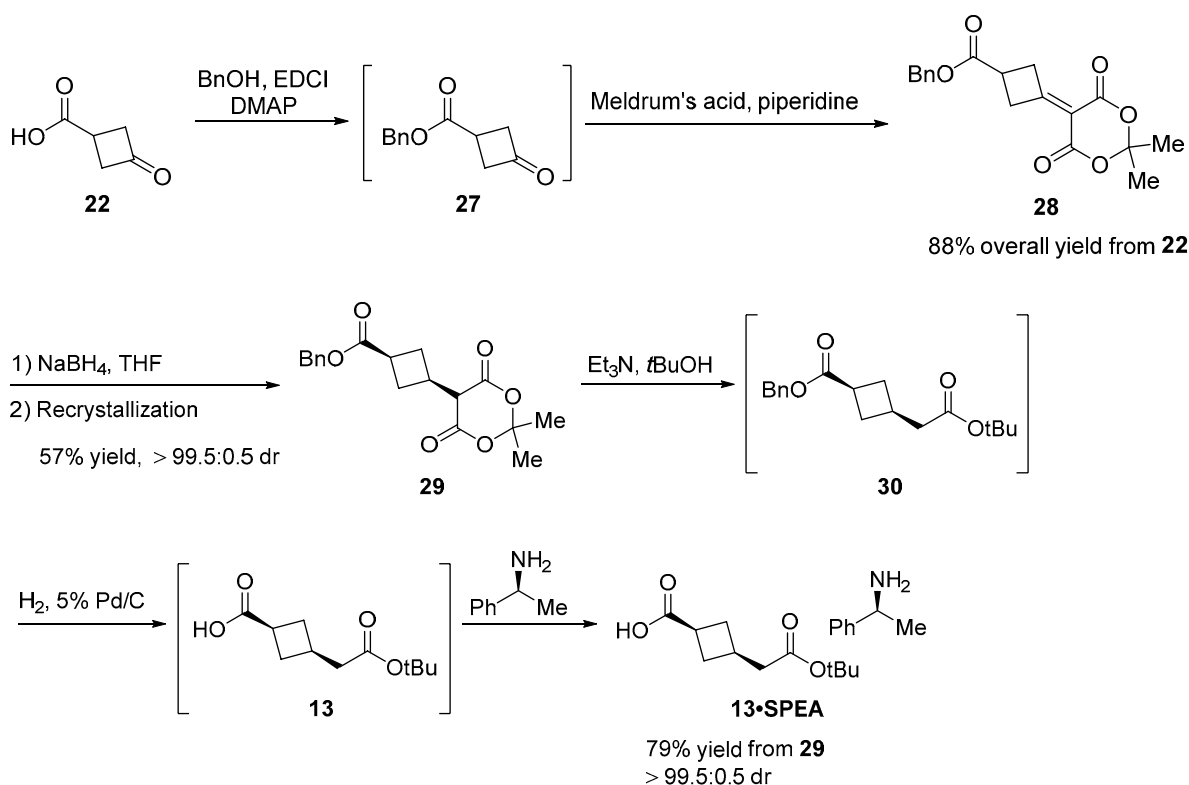
以上のような仮説を基に、3置換ピリジン **15** から、テトラヒドロナフチリジン環を構築していくルートの開発に着手する事とした (Scheme 3)²⁾。化合物 **15** は、Grignard 試薬を経てアシル化し、さらにアンモニア水で処理することにより容易にアミド **17** に変換された。続く 2-クロロピリジン誘導体へのビニル基導入については、環境負荷も考慮し、エチレンガスを用いた Heck 反応を開発した。**18** のヒドロアミノ化については、2-ビニルピリジンの電子不足オレフィンとしての物性に着目し、アンモニアで処理するだけで環化し、ジヒドロナフチリジン **19** を与える新規反応を見出すことができた。このようにして得られた化合物 **19** は、ハイスループットスクリーニングの結果、Ru 触媒存在下での水素移動型不斉還元という最適な系を見つけることに成功し、高いエナンチオ選択性でテトラヒドロナフチリジン **20** へと変換することが可能となった。化合物 **20** は、化合物 **21** と銅存在下カップリングさせることにより、(*R*)-**11** へと導かれた。結果として、市販の原料 **15** から 6 工程、約 25% の総収率でオリジナルの合成ルートとの共通中間体 (*R*)-**11** の合成を達成した。なお、本合成ルートでは、いずれの中間体も結晶として取得可能であり、全体的に極めて安価で入手容易かつ危険性の低い試薬が使用されている。また、骨格に入る原料の原子効率の高さも特筆すべき点である。

次に (*R*)-**11** のカップリングパートナーとなる *cis* 配置を持つ 1,3 二置換シクロブタンカルボン酸誘導体 **13** の製法開発について述べる。オリジナルの合成ルート (Scheme 4) では、オレフィン **23** の還元による *cis/trans* 比は 4/1 程度であり、その精製のために光延反応により不斉補助基を導入した化合物 **25** のキラル HPLC 分割が必要であるなど、こちらもスケールアップには適さない合成法であった。

Scheme 4. シクロブタンカルボン酸誘導体 **13** のオリジナル合成ルート

この化合物についても、従来の基質ではシクロブタン環の cis/trans 比の向上が難しいことが判明したため、よりスケールアップに適した、立体選択的な合成法の開発に着手した。鋭意検討の結果、同じ出発物質 **22** のカルボン酸を Bn 保護し、続く Meldrum 酸との反応により得られるオレフィン **28** を NaBH₄ で還元することにより、cis/trans 比が 12/1 と、高い選択性を示すことを見出した (Scheme 5)³⁾。さらにこの化合物は結晶化によりジアステレオマー比が向上し、再結晶化により純度 99.5% 以上の cis 体を得ることに成功した。化合物 **29** は tBuOH での処理により、tBu エステルを持つ誘導体 **30** へと直接変換可能であり、脱 Bn 化によりオリジナルの合成ルートと共通の中間体 **13** を与えた。本法により、従来法では反応による立体制御および異性体の除去が難しかったシクロブタン環の立体選択的な合成を達成し、総収率はオリジナルの 23% から 39% へと大きく改善した。

Scheme 5. シクロブタンカルボン酸誘導体 **13** の新規合成法



以上の研究成果により、オリジナル合成ルートと共通中間体である (*R*)-**11** と **13** を、よりスケールアップが容易な合成法にて合成することに成功し、TAK-828F の立体選択的な新規合成法の開発を達成した。

- 1) Kono, M. et al. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2973-2988.
- 2) Tsuruoka, R. et al. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10797-10805.
- 3) Majima, K. et al. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11464-11471.

(招待講演 4)

プロセス化学の黎明と薬学研究者の矜持

東北大学大学院薬学研究科

岩渕 好治

Inception of Process Chemistry and the Pride as a Chemist in Pharmaceutical Sciences

Yoshiharu Iwabuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

6-3 Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan

y-iwabuchi@tohoku.ac.jp

Several lessons learned from the discovery of AZADOs, the highly active alcohol oxidation catalysts, and their synthetic applications over the past 20 years will be presented. The twists and turns from organocatalysts to hybrid catalysts will be presented from the perspective of a chemist in pharmaceutical sciences, and the effectiveness of open innovation will be illustrated with research case studies that made significant progress through interaction with process chemists in industry.

1. はじめに

著者がプロセス化学に入門したのは、全力を注いで立案した会心の合成計画案が絵に描いた餅（プロセス化学的に）であったと悟ったときであった。大学の実験室で日常的に使っている試薬や反応が、プロセス化学の現場では忌避されていることを知り¹、己の不勉強を猛省したものの、自分に何が出来るのかには思い至ることが出来なかった。ほどなく、これも肝煎りでデザインした不斉有機ニトロキシラジカル触媒の合成が頓挫したとき、チャンスが到来した。キラルなビルディングブロックとして有用な光学活性 2 級アルコールを得るために設計した不斉アルコール酸化触媒が合成できなかったため、一旦、キラルから離れて、シンプルな 1-Me-AZADO を合成し、そのアルコール酸化触媒としての活性を TEMPO と比較したことが転機となった²。

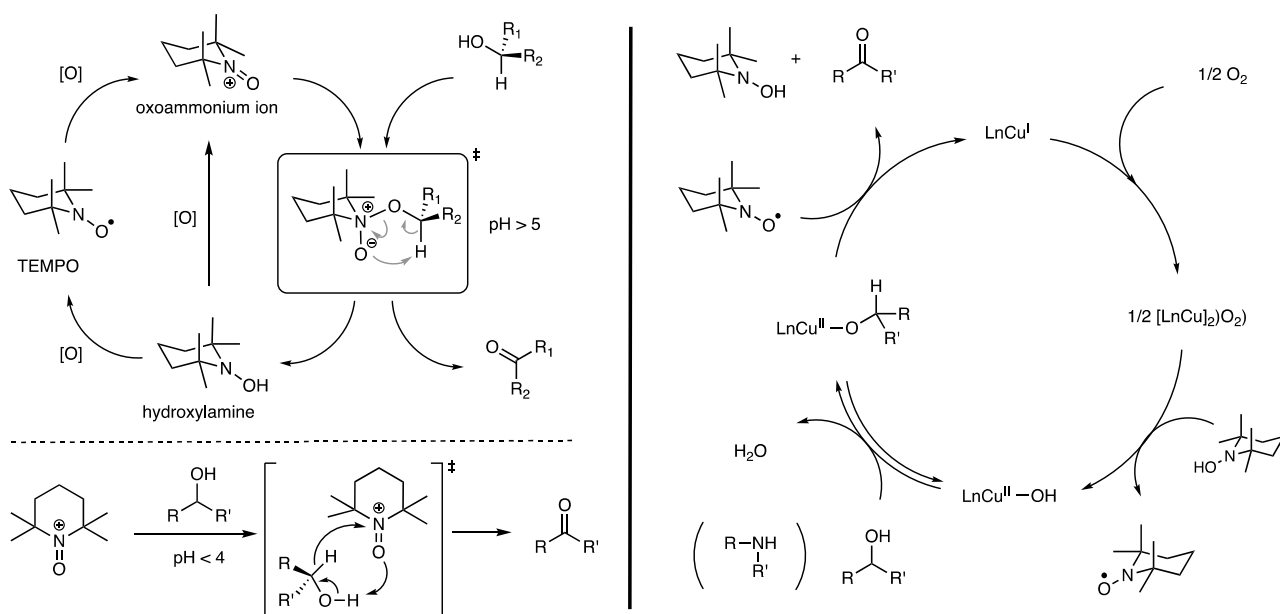
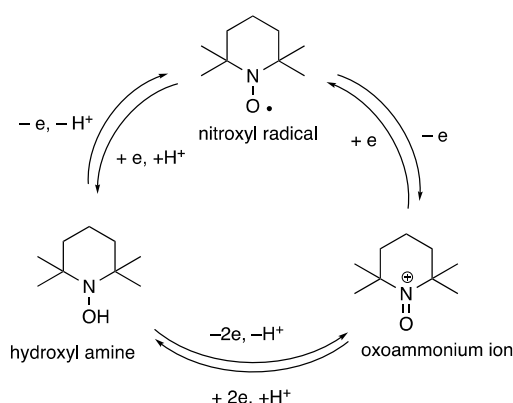
アルコールの酸化反応は、有機合成における戦略的拠点となるカルボニル化合物を得る反応として古くから盛んに研究され、Swern 酸化、超原子価ヨウ素試薬（Dess-Martin 酸化、IBX 酸化）など幾多の優れた手法が開発されてきた。前世紀後半に、物質文明の持続的発展を目指すグリーンケミストリーが勃興してからは、触媒反応に基づく酸化プロセス研究が活発化し、その中でも、有機ニトロキシラジカルを触媒とするアルコール酸化反応は、禁水、低温など厳密な条件設定を必要とせず、1~5 mol%当量の触媒存在下、安価で入手容易な酸化剤を用いて、簡便な操作のもとに常圧、

氷冷から室温程度で速やかなアルコールの酸化を実現することから、天然物合成から医薬プロセス合成まで幅広い領域で応用研究が盛んに行われている³。

本シンポジウムでは、当研究室で着手してから 20 年を迎えようとしている有機ニトロキシラジカル触媒の研究を通じて得た教訓を紹介したい。

2. 有機ニトロキシラジカルを触媒とするアルコール酸化反応

有機ニトロキシラジカルは、第二級アミン由来の酸化物のうち *N,N*-二置換 *N*-O \cdot 原子団 (*N*-oxyl 基) を含む化合物の総称であり、他のラジカル種と同様に、閉殻電子構造を求めて二方向の反応性を示す。すなわち、自身が酸化剤となり 1 電子還元を受ける様式の反応と、自身が 1 電子酸化されオキソアンモニウムイオンとなる反応である。オキソアンモニウムイオンは高い酸化力を有し、二電子酸化型の反応を行った後にヒドロキシルアミンとなる。ヒドロキシルアミンは、比較的穏和な酸化剤によってオキソアンモニウムイオンへと再酸化される⁴。下図に示すように、アルコールの酸化においては 2 種類の機構、すなわち、①オキソアンモニウムイオンを活性種とする機構と、②ニトロキシラジカル-銅イオンを協奏触媒とする機構が存在しており、互いを相補する有用性が開発されている³。



3. オキソアンモニウムイオンを酸化活性種とする触媒システムの開発

著者が本研究に着想した 2002 年は、「有機触媒 (2021 年ノーベル化学賞)」がブレイクした頃と

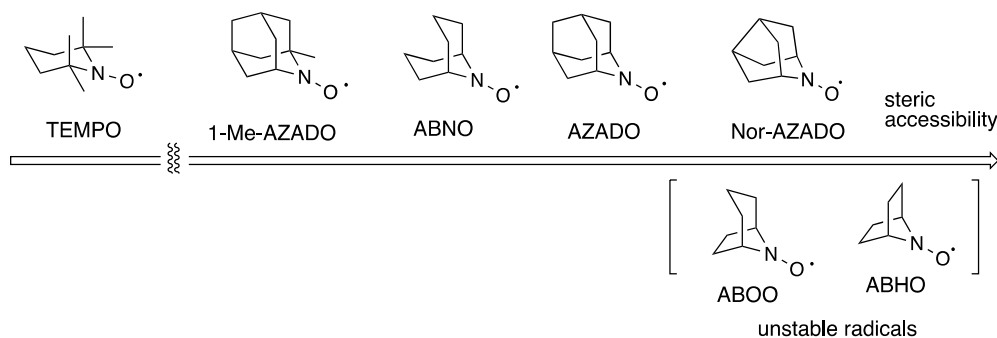
も重なり、遷移金属を必要としないオキソアンモニウムイオンを活性本体とする触媒開発に軸足を置くことは必然でもあった。TEMPO 酸化は複数のアルコール性水酸基が共存する基質において第一級アルコールの選択的酸化を可能とする。この特筆すべき選択性は、1983 年、Semmelhack ら⁵によって指摘されていた。TEMPO および TEMPO⁺の化学的安定性を保障する 4 つのメチル基により触媒活性中心近傍に立体要求性が発現し、嵩高い水酸基の接近を困難にしているためと説明されている。そのため、TEMPO 酸化は、第二級アルコールや立体的に込み入った第一級アルコールの酸化を苦手としていた。TEMPO に比べて触媒活性中心近傍の立体障害が緩和されている 1-Me-AZADO 並びに AZADO は、TEMPO よりも高い触媒活性を示すとは期待していたが、実際の活性は著者らの想定を遙かに上回るものであった⁶。

AZADO の大量合成法の開発

1-Me-AZADO および AZADO の第一世代合成は、それぞれ 1,3-アダマンタンジオールを出発物質として 6 工程と 10 工程を要していた。研究室では 1 回あたり合成で 1 グラム程度は合成できていたこともあり、「是非、この素晴らしい触媒の切れ味を試してもらいたい」との想いで、多段階合成を専門とする友人に 1-Me-AZADO を送りつけていた。和光純薬工業から市販してもらうこともできた。それなりの反響があつて、たびたび追加提供を求められるようになったが、もはや大学の実験室で賄うことは困難となっていた。そこで以前からご縁のあった日産化学工業（株）の瀬戸浄智博士に相談したところ、期待以上のご支援を頂けることになり、共同研究の結果、最も活性の高い AZADO の商業合成を可能とする合成経路を開発することができた。このルートは、今日の日産化学（株）によるキログラムスケールでの AZADOL®製造の礎となっている⁷。

高活性アルコール酸化触媒 Nor-AZADO の開発

AZADO よりもコンパクトで活性中心部を露出させた有機ニトロキシルラジカルは、より優れたアルコール酸化触媒となると期待される。しかし、環サイズを縮小した ABOO [8-azabicyclo[3.2.1]octane *N*-oxyl]や ABHO [7-azabicyclo[2.2.1]heptane *N*-oxyl]は「超安定ラジカル」としての安定性が低下し、徐々に分解することが知られていた。アルコール酸化触媒として活用できる有機ニトロキシルラジカル（オキソアンモニウムイオン）の構造限界はどこにあるのか？この疑問に答えるべく、Nor-AZADO の性能を検証することとした。



第一三共（株）との共同研究により Nor-AZADO を合成し、触媒活性について詳細な比較検討を行った結果、Nor-AZADO は AZADO では解決できない問題を解決するポテンシャルを有することが判明した⁸。Nor-AZADO は現在、和光純薬（株）から試薬として販売されている。

アルコールの空気酸化への挑戦

空気中の酸素を酸化剤とする酸化反応は、グリーンケミストリーの観点から一層の発展が期待されている。かねてより TEMPO を触媒とする空気酸化が活発に研究されてきたが、基質適用性に本質的な問題を残していた。著者らは、初の遷移金属フリーの空気酸化として Liang らによって報告された TEMPO/NaNO₂/Br₂ システムをヒントとして、修飾 AZADO を触媒とする反応条件を精査した。その結果、5-F-AZADO が特に高い活性を示し、[5-F-AZADO (1 mol%) /NaNO₂ (10 mol%)/AcOH/O₂(balloon)/rt] という条件において様々なアルコールを効率的に酸化できることを見出した⁹。触媒の構造活性相関を検討した結果、5-F-AZADO はフッ素原子の電子求引効果によって、ヒドロキシルアミン体およびオキソアンモニウムイオンの本反応で副生する触媒毒 (HNO₃ や H₂O) から保護されて活性を保持していたことが示唆された¹⁰。これらの知見をもとに、日産化学（株）との共同研究を開始し、系中での NO_x 濃度とアルコール酸化で生成する反応熱の制御を鍵として、5-F-AZADO より入手性に優れた AZADOL を触媒として基質 500 g スケールでの空気酸化による Shi 触媒の合成を実現し、本反応の有用性を実証した¹¹。

4. ニトロキシルラジカル-Cu 協奏触媒によるアルコール空気酸化反応

AZADOs の発見を契機として、プロセス化学の現場でも適用可能なアルコール酸化手法を開発することができたが、後述する「アミノアルコール問題」は未解決のままであった。皮肉にも、「遷移金属フリー」という看板を降ろしたことで、積年の問題に答えがもたらされることとなった。

TEMPO-Cu および ABNO-Cu 協奏触媒によるアルコール空気酸化

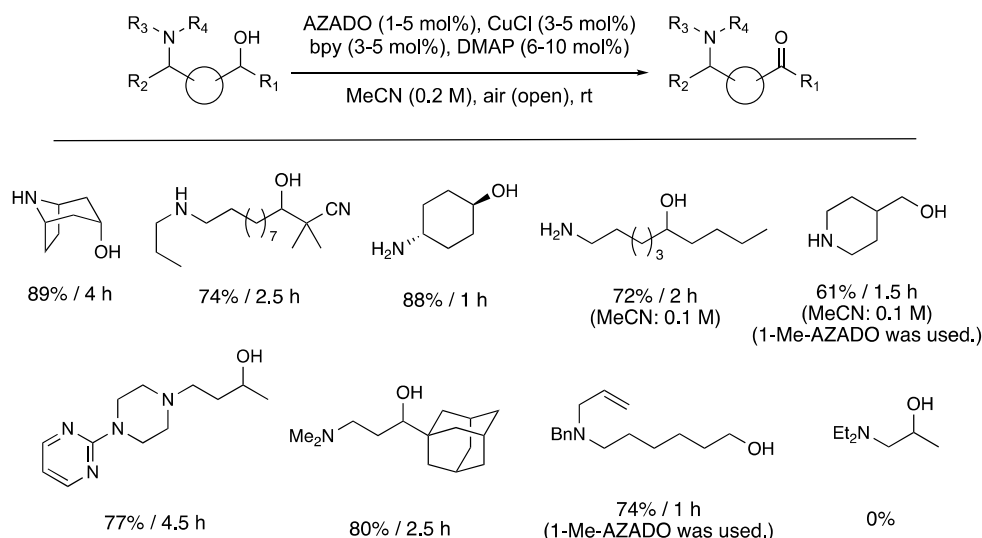
TEMPO/CuCl を用いたアルコール空気酸化反応は、1984 年、Semmelhack らによって初めて報告された¹²。本反応に適用可能なアルコールはベンジルアルコールやアリルアルコールといった酸化されやすい活性アルコールに限られていたが、その後、Sheldon らによる 2,2-bipyridyl リガンドの導入や、Koskinen らによる有機塩基の有用性の発見を通じて、触媒効率と基質適用性に関する改善が図られてきた。2011 年、Hoover と Stahl は、著者らが「遷移金属フリーの常温・常圧の空気下での触媒的アルコール報告した直後に、これまで困難とされてきた脂肪族アルコールを含む多様な第一級アルコールのアルデヒドへの空気酸化を実現する TEMPO/ CuOTf /2,2-bipyridyl/*N*-Me-imidazole から構成される触媒システムを報告した¹³。この Stahl らの触媒システムの再現性を確認する実験の途上に転機が到来した。補足となるが、立体的に嵩高い 2 級アルコールの酸化を苦手としていた上述の触媒システムにおいて、TEMPO の代わりに立体的にコンパクトな ABNO を用いることで問題が解決されている¹⁴。

5. アミノアルコール問題の解決：AZADO-Cu 協奏触媒によるアルコール空気酸化反応

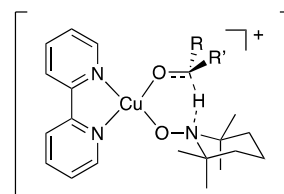
アルカロイドや医薬候補物質を始めとする含窒素化合物の合成では、しばしばアミノアルコールのアルコール選択的酸化が必要となる局面に遭遇する。しかし、酸化剤の多くはアルコールよりも先にアミン部を酸化するか、アミン存在下に失活してしまう。例外的に、三級アミンを含むアルコールにおいて、Swern 酸化や TPAP 酸化(cat. Pr₄NRuO₄/NMO)が奏功した例が知られるが、二級アミンや一級アミンへの適用例は知られていない。

当研究室では予てより、この「アミノアルコール問題」の解決を期して検討を行ってきたが、オキソアンモニウムイオンの生成に基づくアルコール酸化手法では実現できなかった。しかし、Stahl らによって報告された TEMPO-銅触媒系によるアルコール空気酸化反応条件を AZADO に適用したところ、これまで如何なる方法でも実現出来なかったアミノアルコールの酸化が速やかに進行し、高収率で所望の酸化成績体を得ることを見出した¹⁵。

反応条件を精査した結果、AZADO/CuCl/2,2-bipyridyl/DMAP という試薬の組み合わせを用いることで、常温・常圧空気という穏和な条件下に、様々なアミノアルコール基質を、高効率かつ高化学選択的に酸化可能であることが示された。TEMPO では、アミノアルコールの酸化自体が殆ど進行しないことは興味深い。

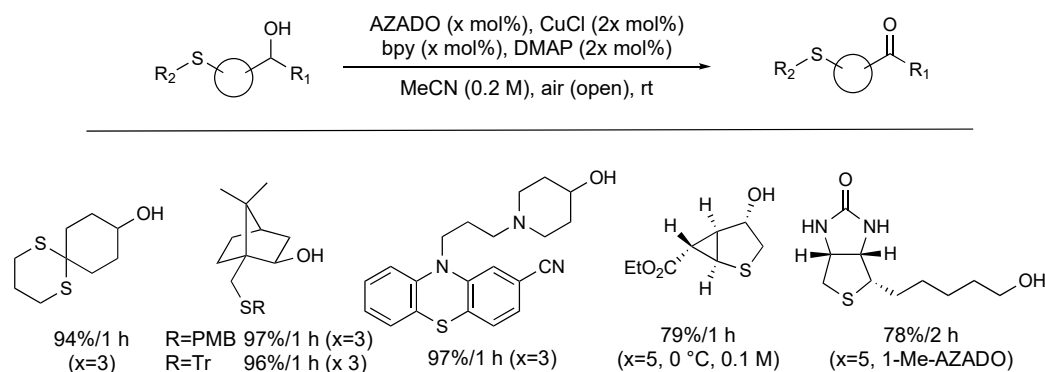


本反応で観測された化学選択性は、中間体として生成する銅アルコキシド種をニトロキシラジカルが酸化することで発現すると考察している。実験および計算化学的研究に基づいて、Stahl らによって提唱された Oppenauer 型の 6 員環遷移状態を経てアルコールの酸化を実現する反応機構¹⁶からも、上述の選択性を説明することができる。



「アミノアルコール問題」の解決に力を得て、含硫黄アルコールの酸化に挑戦した。有機硫黄化合物は、医農薬や有機合成における反応試薬や合成中間体としての用途が広く見出され盛んに活用

されているが、スルフィドやジチアン等、酸化を受けやすい含硫黄官能基を分子内に有するアルコールのカルボニル化合物への酸化に適用可能な、一般性の高い方法は知られていなかった。種々検討の結果、AZADO (3 mol%)/CuCl (6 mol%)/bpy (3 mol%)/DMAP (6 mol%)/MeCN (0.2 M)/air (open)/rt という条件下、速やかに反応が完結し、硫黄原子を酸化的に損なうことなく、高収率にて目的のカルボニル化合物が得られることを確認した¹⁷。



6. おわりに

優れた新薬になる可能性を秘めた候補化合物が見つかったとしても、その後の開発研究に必要とされる量的供給が叶わなければ、絵に描いた餅で終わってしまう。合成できないから、という理由で創薬研究を終わらせたくない。基礎研究の立場からプロセス化学のさらなる発展を願っている。

参考文献

- Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253.
- Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197.
- Iwabuchi, Y. *Green Oxidative Synthesis of Aldehydes and Ketones*, pp 35-78, in *Green Oxidation in Organic Synthesis*, Jiao, N.; Stahl, S. S, Ed., Wiley 2019.
- Bobbitt, J. M.; Christian, B; Merbouh, N. *Org. React.* **2009**, *74*, 103.
- Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortes, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492.
- Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
- Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y. *Synthesis* **2011**, 3418-3425.
- Hayashi, M.; Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570.
- Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.
- Shibuya, M.; Nagasawa, S.; Osada, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10256.
- Sasano, Y.; Sato, H.; Tadokoro, S.; Kozawa, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 571.
- Semmelhack, M. F. S.; Christopher R.; Cortes, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374.
- Hoover, J. M. S.; Shannon S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.
- Steves, J. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742.
- Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 3236.
- Ryland, B. L.; McCann, S. D.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166.
- Sasano, Y.; Kogure, N.; Nagasawa, S.; Kasabata, K.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6104.

均一系ロジウム触媒を用いた固体状態での無溶媒不斉 1,4-付加反応

岩手大学理工学部

○是永敏伸, 郡宏翔, 岡本岳, 平原英俊, 白井誠之

Organic Solvent-free Asymmetric 1,4-Addition in Solid-State using Chiral Rhodium Catalyst Developed as a Homogeneous Catalyst

Toshinobu Korenaga*, Hiroto Kori, Gaku Okamoto, Hidetoshi Hirahara, Masayuki Shirai

Faculty of Science and Engineering, Iwate University

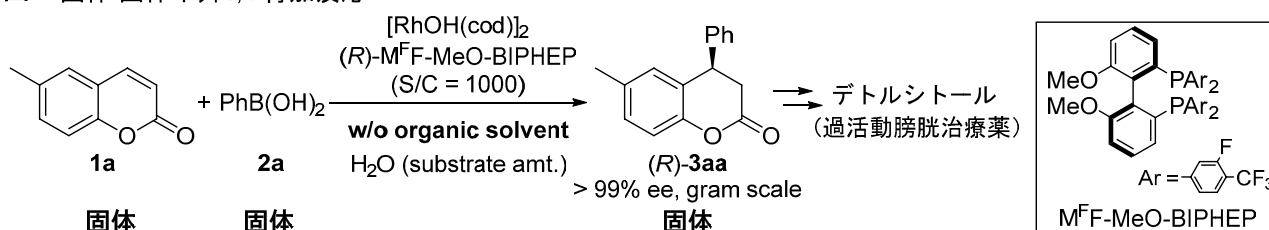
4-3-5 Ueda, Morioka, Iwate, 020-8551, Japan

korenaga@iwate-u.ac.jp

Organic solvent-free asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to coumarin substrates in solid-state gave chiral 1,4-adducts in high yield with high enantioselectivities only by conventional stirring. The used chiral Rh catalyst were developed as a homogeneous catalyst, and the chiral ligand, (*R*)-M^FF-MeO-BIPHEP, of the catalyst was designed by computationally-led molecular design including calculations of transition-states. The organic solvent-free reaction could be applied to gram-scale synthesis of synthetic intermediate for the urological drug, Detrusitol, by performing a greener purification using a minimum necessary organic solvent.

均一系触媒は溶媒に溶けてこそ能力を発揮するが、固体状態では溶解できず、触媒活性や選択性が著しく低下するため利用できない。それに対し、ボールミルなどのメカノケミストリーによる方法も考案されているが、特有の装置を必要とするため大量合成には難がある。今回我々は、反応活性が低いクマリン基質の Rh 触媒 不斉 1,4-付加反応に効果的な均一系触媒 (Rh/M^FF-MeO-BIPHEP) を計算機主導分子設計により開発した。さらにこの触媒を無溶媒・固体状態の不斉 1,4-付加反応に用いたところ、通常の攪拌のみで効果的に反応が進行することを見出し (図 1)、さらに、極力精製の溶媒を使用しない、環境調和型プロセスによる過活動膀胱治療薬合成中間体 (*R*)-3aa のグラムスケール合成に成功したので報告する。

図1 固体-固体不斉1,4-付加反応



【計算機主導による不斉配位子の開発】¹⁾

既知触媒による **1a** と **2a** の不斉 1,4-付加では 3 mol%以上の触媒量を必要とし、比較的高活性な Rh/MeO-F₁₂-BIPHEP 触媒でも、S/C = 1000 で (*R*)-**3aa** は 23%しか得られない (図 2)。実験、DFT 計算による考察の結果、律速段階は Rh-Ph 中間体への **1a** の挿入反応で、中間体の加水分解が競合していることがわかった (図 3)。そこで挿入反応の遷移状態を精査し、M^FF-MeO-BIPHEP (図 1) を考案し、遷移状態を計算したところ、予測通り配位子と **1a** の間に CH-π 相互作用が見られ (図 3)、従来配位子より挿入反応の Δ*G*[‡]が低下した。実際にこの配位子を合成し不斉 1,4-付加反応に用いると、S/C = 3000 の条件でも収率 91%が達成できた (図 2)。

図2 メチルクマリン(**1a**)への不斉1,4-付加

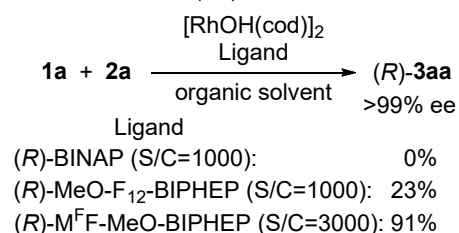
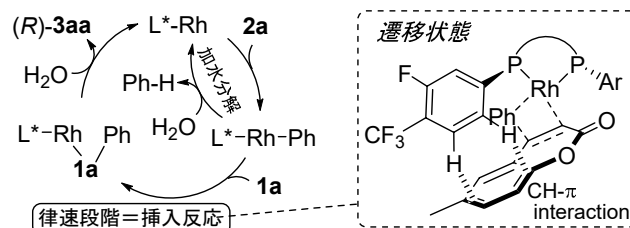


図3 触媒サイクルと律速段階の遷移状態

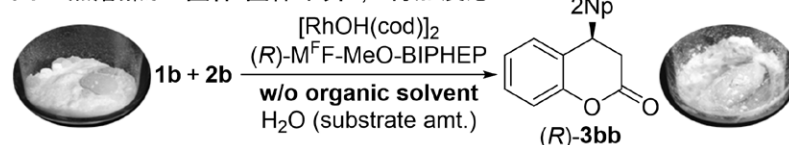


【無溶媒不斉 1,4-付加反応】²⁾

2 mol%の Rh/M^FF-MeO-BIPHEP 触媒を無溶媒条件でクマリン **1b** と **2a** の反応に用いたところ、攪拌子で攪拌するだけで、収率 95%で 99% ee の (*R*)-**3ba** が得られた。この場合、**2a** の分解で発生したベンゼンにより反応混合物が徐々に湿ってきたため、これが溶媒として機能したと考え、液体が発生しない 2-ナフチルボロン酸 **2b** を用いて反応を行ったところ、反応混合物は終始固体状態のままであったが、93%収率、99% ee で

(*R*)-**3bb** が得られた (図 4)。次に、[RhOH(cod)]₂、M^FF-MeO-BIPHEP、**1b**、**2b** を交ぜてから、攪拌せずに静

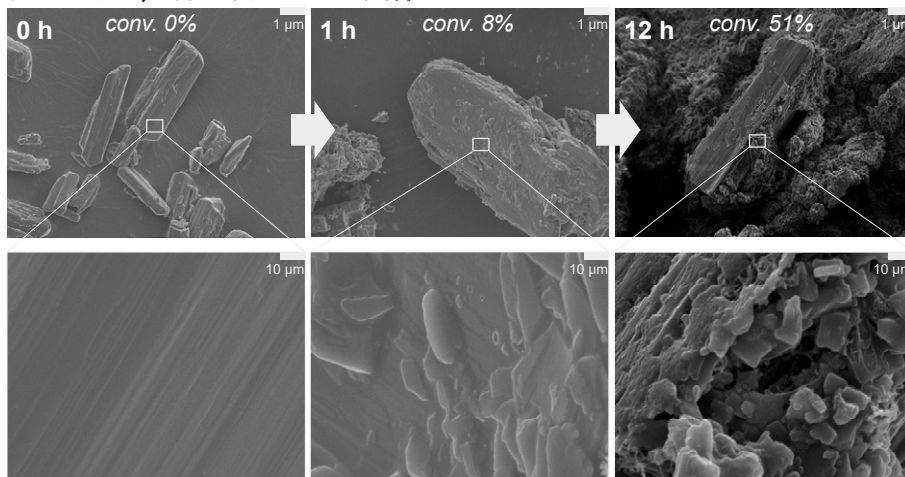
図4 無溶媒かつ固体-固体不斉1,4-付加反応



置したところ、流動性のない固体状態での静置にもかかわらず、70%収率、91% ee で (*R*)-**3bb** が得られた。これは、本来であれば [RhOH(cod)]₂ と M^FF-MeO-BIPHEP が溶媒に溶けることで形成される触媒活性種[RhOH(diphosphine)]が、溶媒がなくとも部分的に生成し、これが極めて高活性であるため、固体状態でも不斉 1,4-付加反応が進行したものと考えられた。

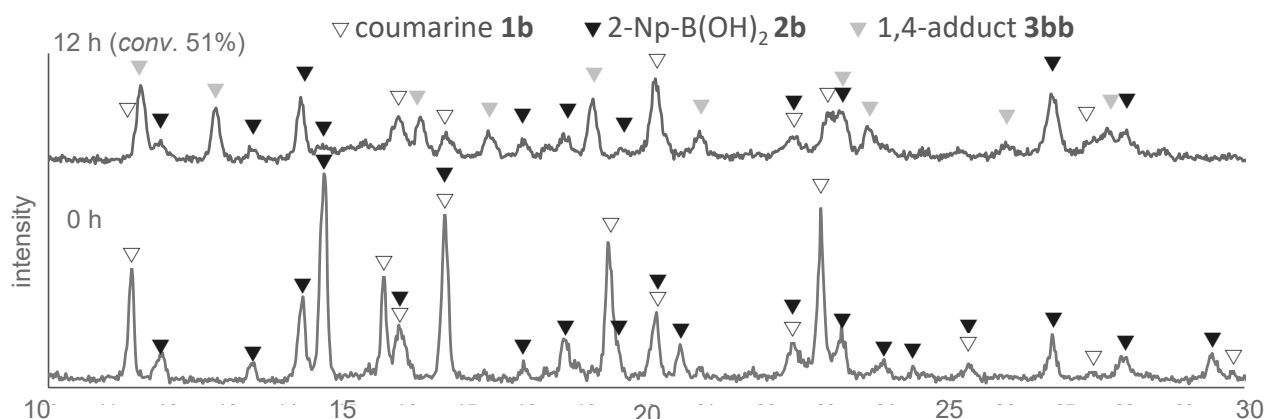
この固体-固体反応を考察するため、いくつかの分析を行ってみた。まずクマリン **1b** と 2-ナフチルボロン酸 **2b** (過剰) の反応前と 12 時間反応後の SEM 画像を比較したところ、**2b** の結

図5 不斉1,4-付加反応のSEM画像



晶上に生成物の 1,4-付加体 (R)-3bb の結晶が載っていることが観測された (図 5)。これは時間とともに増えていくように観測されたので、生成物の固体が融解を伴わずに原料 2b を覆っていくように見えた。次に反応が 51%進行した反応混合物の XRD を測定し、反応開始時のパターンと比べてみたところ、一部クマリンのピークが見えなくなっていたことから、部分的に融解が起こった、もしくは、結晶系が変化したと考えられた (図 6)。一方、触媒を入れずに、クマリン 1b、2-ナフチルボロン酸 2b、1,4-付加体 (R)-3bb を 1:1:1 で混ぜて 12 時間加熱しても XRD パターンに変化は無かったため、有機化合物が混ざり合っただけで融解したのではなく、触媒反応の際に変化が起きたものと考えられた。

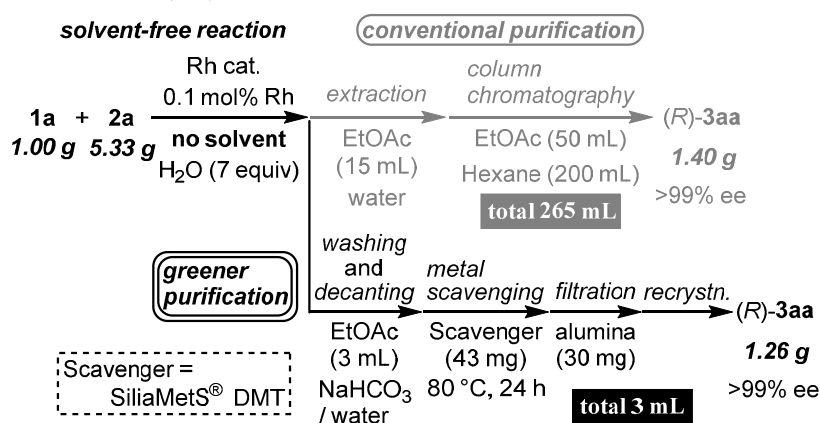
図6 不斉1,4-付加反応のXRD解析



【溶媒を極力用いない精製法】²⁾

無溶媒で触媒反応を行っても、精製で多量の溶媒を使用したのでは効果は薄い。そこで、医薬品合成中間体 (R)-3aa のグラムスケールでの無溶媒合成と、有機溶媒を極力使用しない精製を試みた (図 7)。0.1 mol%の触媒を用い無溶媒不斉 1,4-付加反応を行い、新たな精製法を試した結果、これまでの溶媒使用量の 265 mL から、わずか 3 mL の使用量まで、大幅な溶媒の削減に成功した。(R)-3aa には Rh の残存も観測されず、医薬品合成に利用可能な環境調和型プロセスの可能性を示すことができた。

図7 無溶媒不斉1,4-付加及び極少量の溶媒による精製



References:

- 1) T. Korenaga, R. Sasaki, T. Takemoto, T. Yasuda, M. Watanabe *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 322.
- 2) T. Korenaga, H. Kori, S. Asai, R. Kowata, M. Shirai *ChemCatChem*, **2020**, *12*, 6059.

植物成分の新機能発見：メソエポキシドの不斉開環反応

¹協和ファーマケミカル(株), ²富山県立大学
○浅野 健裕¹, 津崎 和也¹, 和田 浩一¹, 竹内 祐希¹,
榎 純一², 浅野 泰久², 加藤 康夫², 日比 慎²

Discovery of New Functions of Plant-Derived Ingredients : Asymmetric Ring-Opening Reaction of *meso*-Epoxides

Tatsuhiko Asano^{1*}, Kazuya Tsuzaki¹, Koichi Wada¹, Yuki Takeuchi¹
Junichi Enoki², Yasuhisa Asano², Yasuo Kato², Makoto Hibi²

¹Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd., 530, Chokeiji, Takaoka, Toyama, 933-8511, Japan

²Toyama Prefectural University, 5180 Kurokawa, Imizu, Toyama, 939-0398, Japan

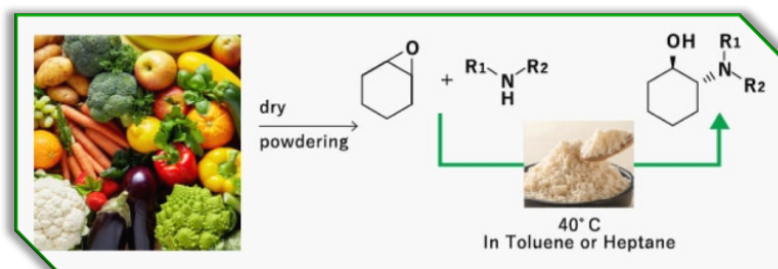
tatsuhiko.asano@kyowa-kirin.co.jp

The asymmetric ring-opening reaction of *meso*-epoxides with amines is an ideal method for obtaining optically active ²-aminoalcohols, which are important constituent units of active pharmaceutical ingredients. Here, we have discovered that plant powder has an asymmetric ring-opening reaction catalytic ability. This catalyst was easily removed by filtration, was heat resistant (> 100 °C) and was easy to reuse.

光学活性トランス-²-アミノシクロヘキサノール誘導体は医薬品の構成ユニットとして重要である。その最も効率的な合成法は、1,2-エポキシシクロヘキサノールとアミンとの触媒的不斉開環反応であるが、これまでに報告されているのは芳香族アミンと有機金属錯体触媒との組み合わせであり、基質適用範囲が狭く、また残留金属の問題があった。これに対し我々は、植物の粉末が、1,2-エポキシシクロヘキサノールと脂肪族を含む多くのアミン、およびチオールとの不斉開環触媒として機能することを見出した。



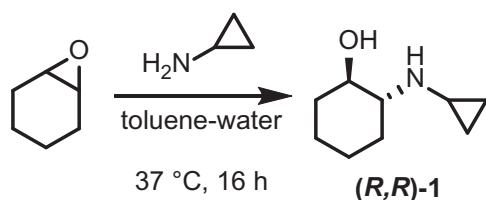
- ・ 脂肪族アミンに適用可能
- ・ >100°Cで処理しても活性維持
- ・ 再利用可能
- ・ 有機溶媒に不溶、ろ過で分離可能
- ・ 触媒は主に糖鎖により構成



- ・ 植物由来物に不斉触媒能を世界で初めて発見！！
- ・ >1000 Lスケールにて>100 kg 超の光学活性医薬中間体製造にも応用可能
- ・ SDGs／グリーンケミストリーの観点からも理想的な触媒

1. 植物成分のスクリーニング

今回、我々は多種多様な植物由来の粉末が不斉触媒機能を有し、特に市販の水溶性大豆多糖類が高い活性を示すことを発見した(図1)。



50種類以上の植物成分で実験
 カボチャ、じゃがいも、ピスタチオ、
 カシューナッツ、小麦胚芽、夏みかん、
 ゆず、茶葉、ニンニク、エンドウ、
 オリーブ、バナナ、トマト、大根、
 レンコンなどでも**選択性発現**

| 植物成分 | 転換率(%) | %ee | 備考 |
|----------|--------|-----|--------------------------|
| 水溶性大豆多糖類 | 67 | 69 | ソヤファイブS-DN ¹⁾ |
| 脱脂大豆粉末 | 32 | 63 | ソヤフラワーF-TN ²⁾ |
| 大豆 | 52 | 62 | きなこ ³⁾ |
| ブント(種子)* | 9 | 54 | |
| ニンジン | 12 | 62 | キャロットパウダー ³⁾ |
| ペクチン | 9 | 42 | 柑橘類由来 ⁴⁾ |
| キウイ(果実)* | 9 | 71 | |
| 赤インゲン豆* | 5 | 27 | |
| ウコン(根) | 11 | -14 | ウコンパウダー ³⁾ |

1) 不二製油(株)製、2) 日清オリオグループ(株)製、3) 市販流通品、4) 関東化学(株)製
 *乾燥後粉碎して油分をヘキサンで除去

図1. 植物成分のスクリーニング

なお、触媒機構については不明であるが、植物に含有される多糖類が有機分子触媒として作用していると推測している(以下、本触媒を POMC (Plant-based Organic Molecular Catalyst)と表記)。この触媒機構を解明できれば、酵素、リボ核酸に続く、糖鎖を主構成物とする新たな生体由来触媒の開発に繋がるものと期待している。

2. 基質適合性の確認

基質適合性について、種々のメソエポキシドと、アミン、およびチオールの組み合わせで実験し、従来の金属触媒では困難であった脂肪族アミン、脂肪族チオールの組み合わせであってもエナンチオ選択的に反応が進行することを確認した(図2)。

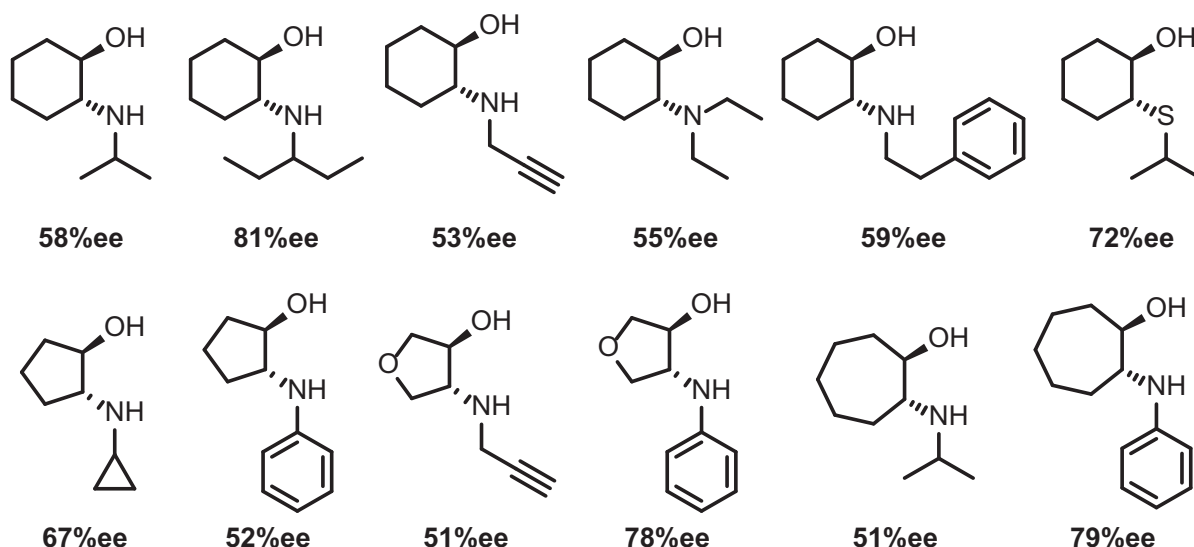


図2. 基質適合性 (>50%ee の例)

エポキシド以外の化合物として、アジリジンの開環反応を試みたところ、反応は進行したもののエナンチオ選択性は低いものであった(図3)。

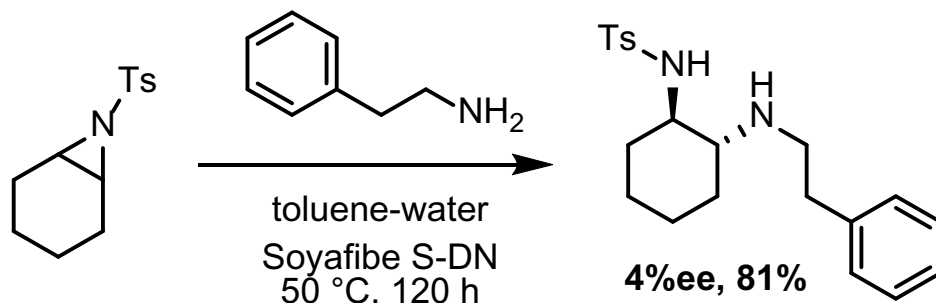


図3. アジリジンの開環反応

3. ホスホジエステラーゼ III 阻害剤合成への応用

POMC を触媒として得られる(1*R*,2*R*)-2-(cyclopropylamino)cyclohexan-1-ol((*R,R*)-1)は、ホスホジエステラーゼ III 阻害剤である 1-cyclopropyl-1-((1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-3-(3-((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)oxy)propyl)urea のキラルビルディングブロックであり、従来は光学分割法を用いてしか得られなかった化合物である(図4)。

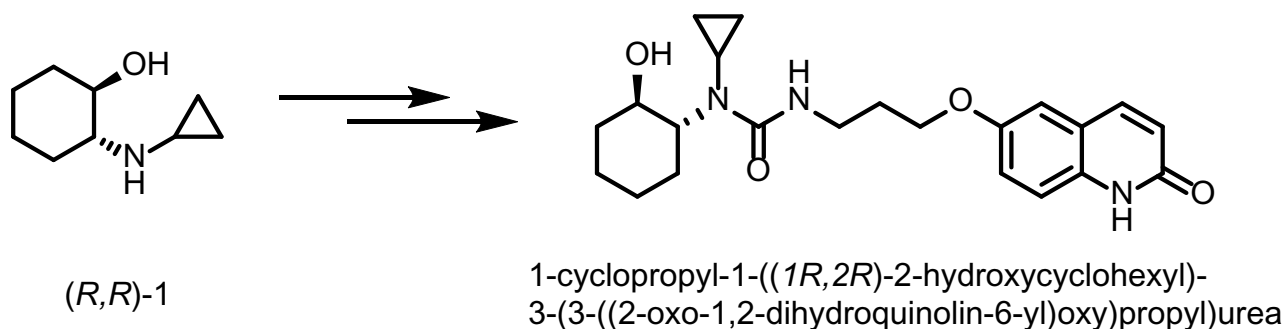


図4. ホスホジエステラーゼ III 阻害剤の合成

反応、精製条件を最適化し、(*R,R*)-1 の 100 g スケールでの合成にも成功している(図3)。反応後のエナンチオ選択性は 64%ee と低いが、フマル酸塩としてラセミ体を除去後、再結晶することで容易に>99%ee まで精製できるため、工業スケールでの実施も容易なプロセスと考えている。また、ろ過回収した触媒を再利用できることも確認している。

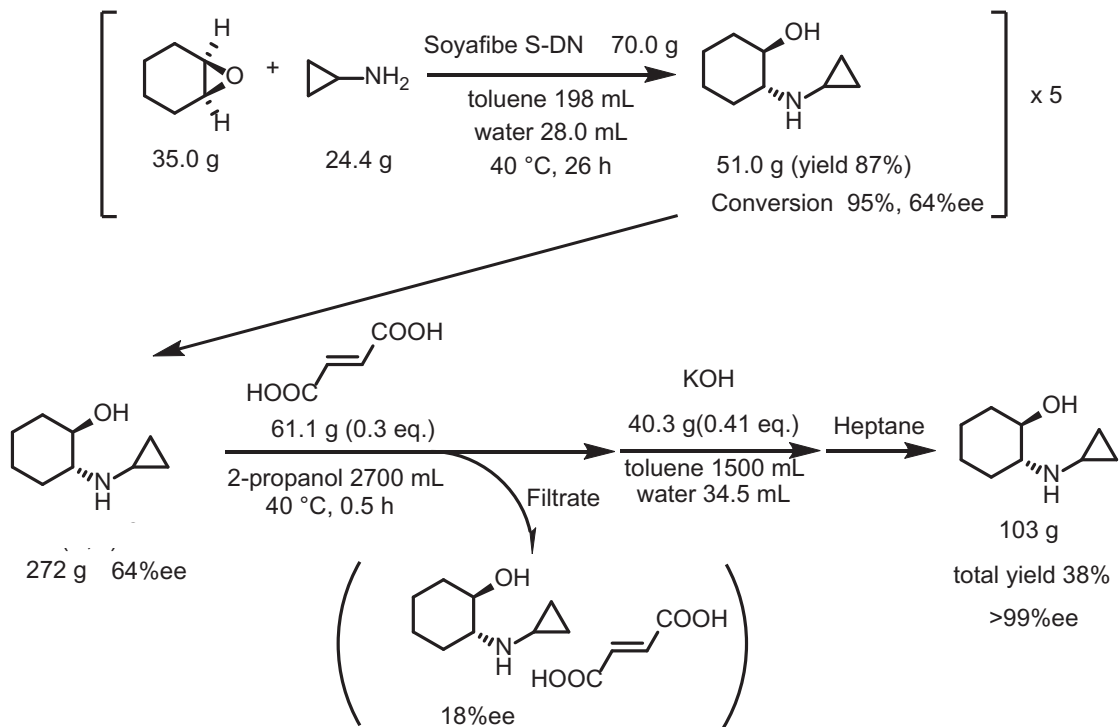


図 3. (R,R)-1 のスケールアップ合成

4. POMC の低分子化と繰返し反応

この水溶性大豆多糖類は医薬中間体を製造する触媒活性を十分に有しており、再生可能な植物由来であるため、SDGs/グリーンケミストリーの観点からも理想的な触媒と考えられた。一方、天然由来高分子化合物がゆえに、アレルゲンなどのタンパク質の混入が懸念された。そこで、触媒機能を発現する構造以外を除去するため、水溶性大豆多糖類をアルカリ条件下で加熱し中分子化 POMC (MW:15~50×10³)、次いで酸性条件で加熱し、低分子化 POMC (MW:3~9×10³) を得た(図 4)。

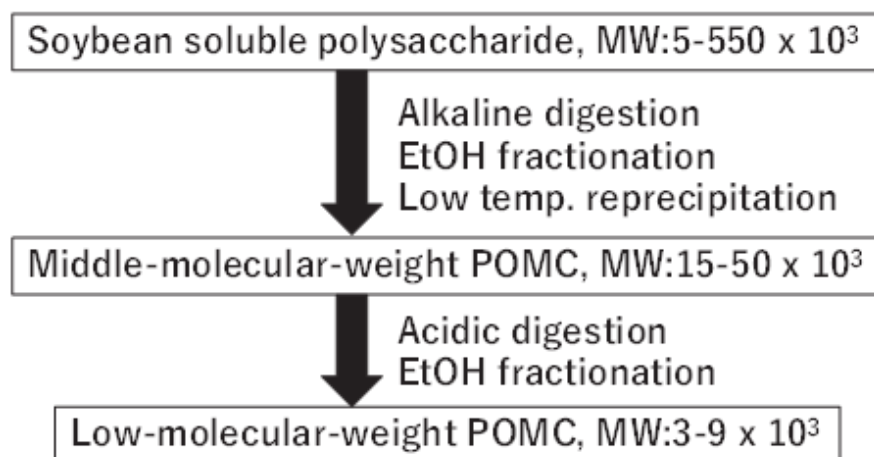


図 4. POMC の低分子化

中分子化 POMC と低分子化 POMC の物性を示す (表 1)。アルカリ/酸分解により、触媒中の大豆アレルギーは低減し、低分子化 POMC では検出されなかった。質量あたりの触媒活性(mU/mg) は、中分子化 POMC で元の水溶性大豆多糖類の 2~3.5 倍、低分子化 POMC で 1.5~3 倍となり、触媒の低分子化に伴い、エナンチオ選択性がわずかに向上した。また、飽和食塩水を溶媒とした場合、水溶性大豆多糖類ではゲル化したが、低分子化 POMC はゲル化せず、分液のみで触媒溶液が回収可能となった。

表 1. 中・低分子化 POMC の諸性質

| | 水溶性大豆多糖類 (POMC) | 中分子化 POMC | 低分子化 POMC |
|-------------------------|-----------------|-----------|-----------|
| 外観 | 粉末 | 繊維状 | 繊維状 |
| 触媒活性(mU/mg) * | 10 | 20~35 | 15~30 |
| 分子量(x 10 ³) | 5~550 | 15~50 | 3~9 |
| 大豆アレルギー (通常の5倍のサンプル量で) | 陽性 | わずかに陽性 | 陰性 |
| エナンチオ選択性の最大値(%ee) | 69.1 | 70.0 | 70.3 |
| 飽和食塩水中でのゲル化 | ゲル化する | ゲル化しない | ゲル化しない |

* 1,2-Epoxy cyclohexane と Cyclopropylamine から 1 分間に 1 μmol の 2-(Cyclopropylamino)cyclohexane-1-ol を生じさせる触媒活性を 1 U とした。

低分子 POMC を溶解した飽和食塩水を用い、(R,R)-1 を生成する二相反応を行い、反応後に分液のみを行って繰り返し反応を行った (図 5)。

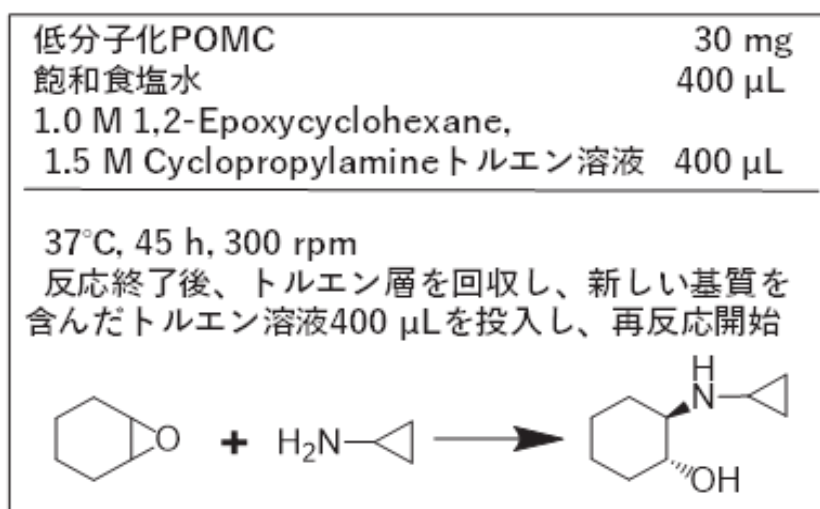


図 5. 二相反応条件

21 回繰返し反応を行ったが(延べ 1000 時間)、反応終了時の変換率は 90%以上を維持し(図 6)、生成物のエナンチオ選択性も全て 60%ee であった(図 7)。

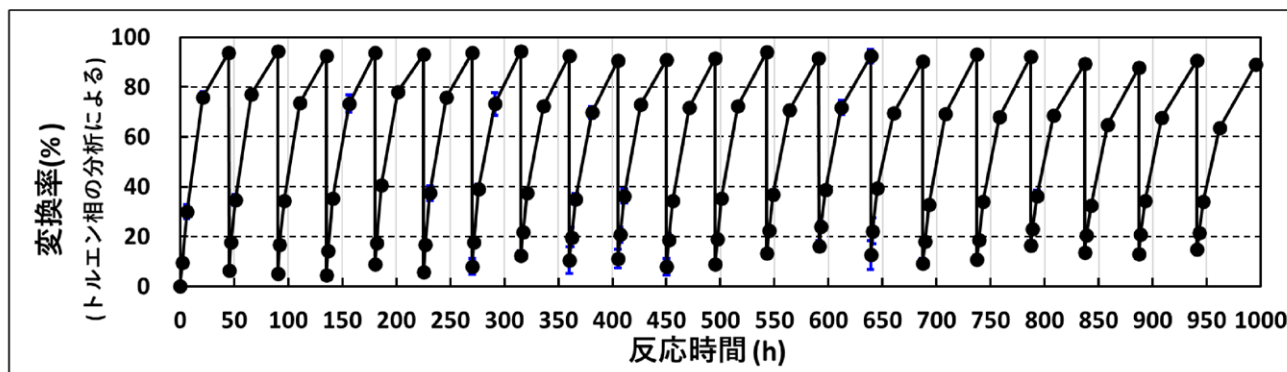


図 6. 繰返し反応時変換率の推移

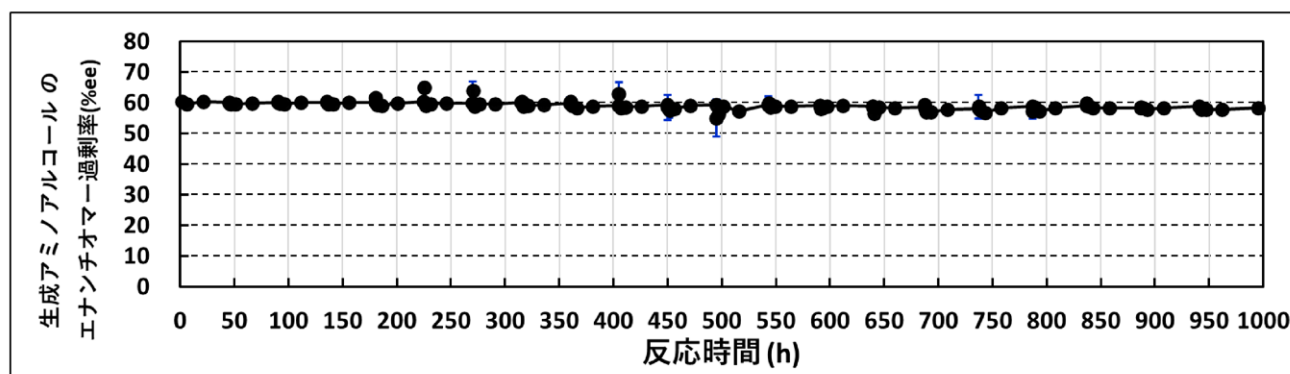


図 7. 繰返し反応時エナンチオマー過剰率の推移

POMC は、長時間の反応において安定した触媒活性を示した。今後、触媒最小単位が明らかとなれば、系統的な触媒のデザインが可能となり、基質や反応の適用範囲が広がるものと期待している。

関連文献

1. 特許 6630667 号
2. 特許 6678442 号
3. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 678–683
4. *Molecules* **2020**, *25*, 3197

BACE 1 阻害剤 E2609 のプロセス開発

エーザイ (株) ディープヒューマンバイオロジーラーニング
ファーマシューティカルプロファイリング&ディベロップメントファンクション
ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジーユニット 原薬研究部
○大森雅之, 吉澤一洋, 千葉博之, 栢野明生

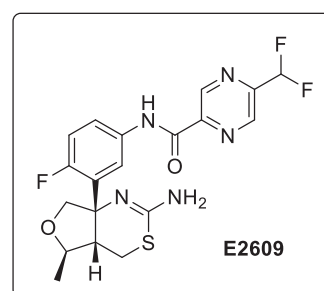
Process development for the synthesis of BACE 1 inhibitor E2609

Masayuki Omori*, Kazuhiro Yoshizawa, Hiroyuki Chiba, Akio Kayano
API Research, Pharmaceutical Science & Technology Unit,
Pharmaceutical Profiling & Development Function,
Deep Human Biology Learning, Eisai Co., Ltd.
22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki 314-0255, Japan
m-omori@hhc.eisai.co.jp

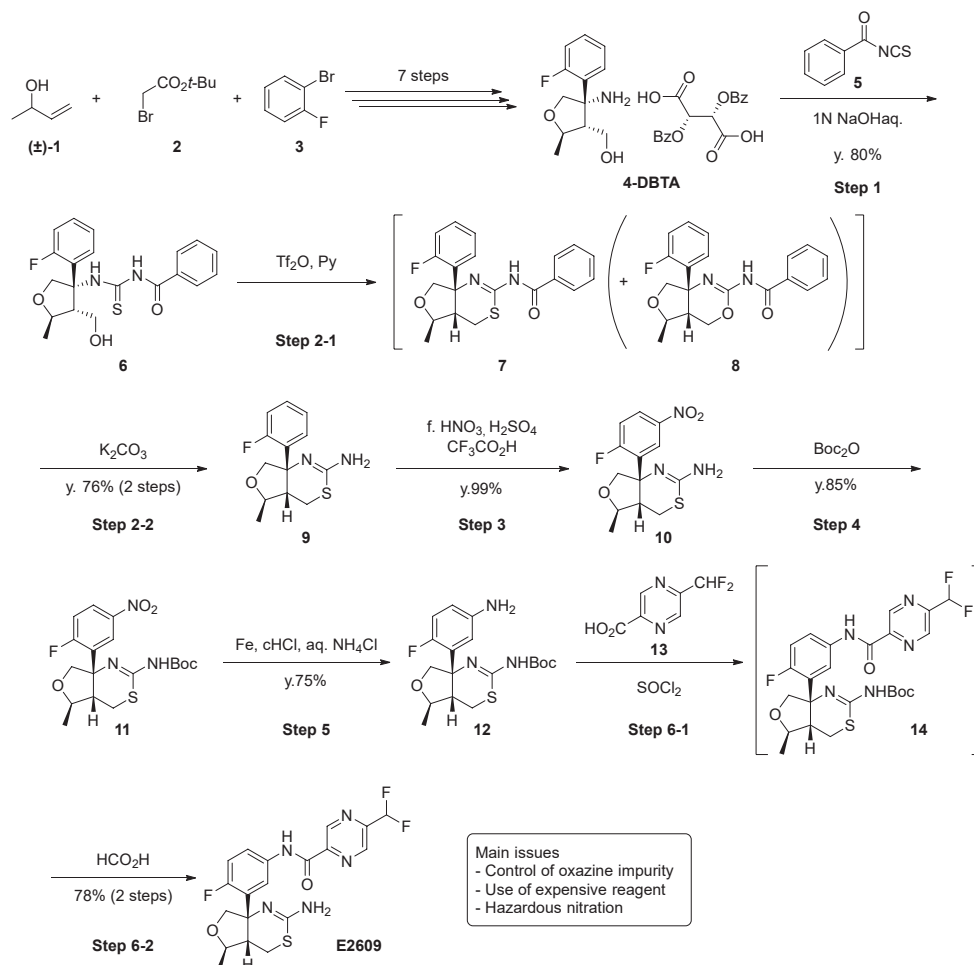
An efficient process of BACE 1 inhibitor E2609 as a potential treatment for early Alzheimer's disease has been developed. The process consists of 10 chemical steps and overall yield is 29% from chiral 3-buten-2-ol. The process features aminothiazine cyclization using diphenyl phosphoryl chloride and nitration by flow reaction. In aminothiazine cyclization, generation of aminooxazine derivative is controllable compared with original process using trifluoromethanesulfonic anhydride. In potentially hazardous nitration, safety manufacturing has been operated under continuous flow technology control. Continuous flow type reactor has been designed and installed as a GMP equipment and pilot-scale manufacturing has been achieved.

E2609 は、エーザイ (株) で創製された早期アルツハイマー型認知症治療薬の開発候補化合物であり、 β -secretase (BACE 1) の阻害によりアルツハイマー病の原因物質と考えられるアミロイド β の産生抑制を作用機序としている。

E2609 の初期治験薬製造プロセスを Scheme 1 に示す。本化合物は、2 環式 Thiazine 骨格を有する THF-core パート **12** とジフルオロメチル基を有する Pyrazine パート **13** から成り、その中でも THF-core パートの合成には厳密な反応温度管理による Oxazine 型副生成物 **8** の制御や高価な無水トリフルオロメタンスルホン酸 (TF_2O) の使用、潜在的に危険性を有するニトロ化反応の適用など数多くの課題があり、将来の安定供給を達成する上で効率性、堅牢性、及び安全性の高い製造法の開発が求められた¹⁾。



Scheme 1: 1st generation route for E2609 synthesis



環化反応による Thiazine **7** の合成では、その選択性により原薬品質に影響を与える Oxazine 型副生成物 **8** が副生する。初期製造では Tf₂O を用いたが、**8** の制御のためには極めて大きな反応熱を厳密な温度幅で反応制御する必要があった。当反応の改良のため種々の代替試薬を検討したところ、汎用で安価なクロロリン酸ジフェニル(DPC)を用いることで **8** を副生させることなく、制御容易な加熱反応によって Thiazine 環を定量的に合成できることを見出した。類似の試薬であるクロロリン酸ジエチル(DEPC)は、DPC 同様 Thiazine 選択的に環化反応が進行するものの、環化における脱離能が DPC より低いことから反応が遅く昇温しても反応は完結しなかった。カルボニルジイミダゾール(CDI)も高い Thiazine 選択性を示したが、原料 **6** は消失するものの DEPC 同様環化による Thiazine 環形成が遅く、推定中間体の残存が収率・品質の低下に繋ることが分かった。この他、Tf₂O と類似の活性化試薬である無水メタンスルホン酸(Ms₂O)や塩化メタンスルホニル(MsCl)、塩化 *p*-トルエンスルホニル(TsCl)では主に反応性が低いことが原因で良い結果は得られなかった。Thiazine 環化に有用な試薬とはならないが、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)にて完全な Oxazine 選択性で環化が進行することは興味深い。

Table 1 : Investigation results of activation reagent for thiazine cyclization

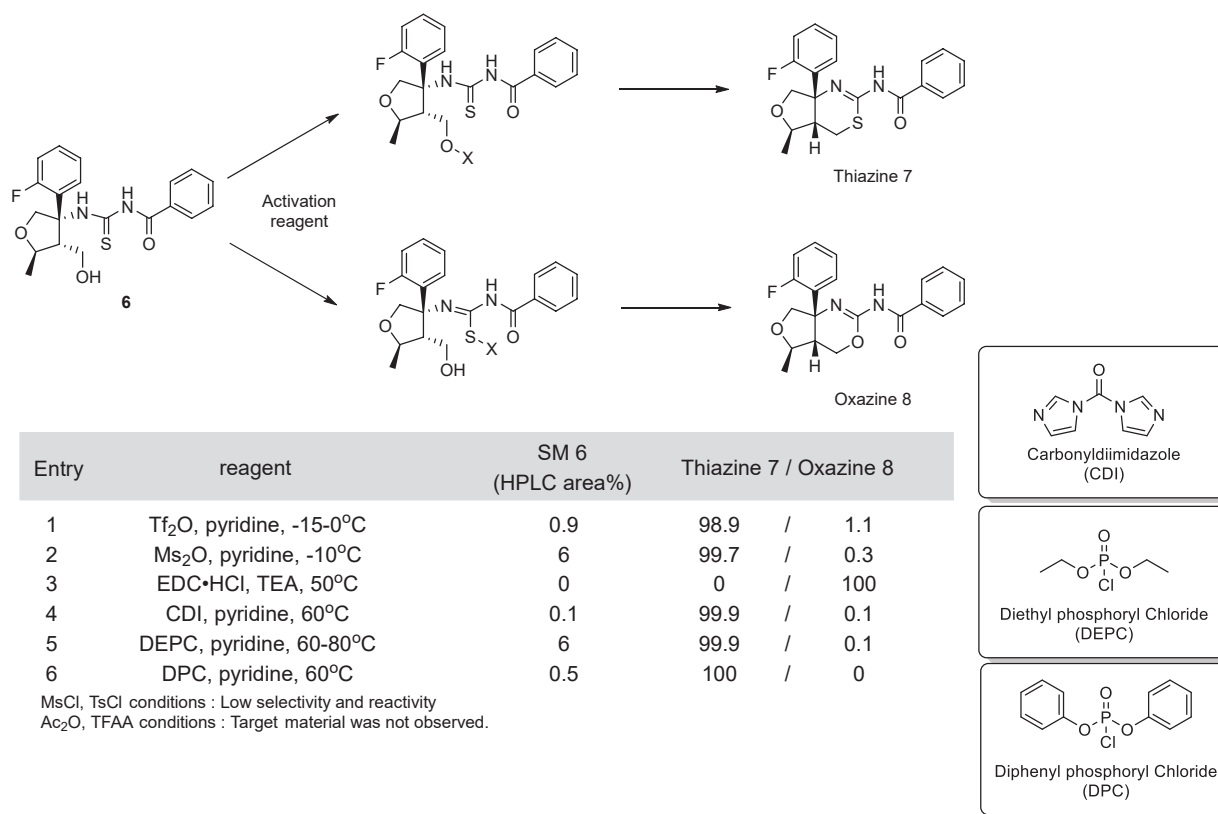
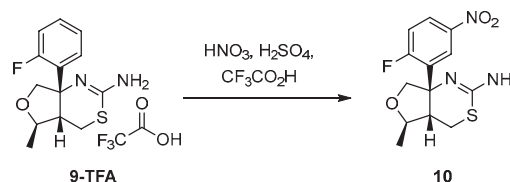


Table 2: Investigation results of flow nitration

ニトロ体 **10** の合成では、ニトロ化の潜在的な爆発危険性を最小限にすべく、フロー反応の適用を試みた。検討の結果、マイクロミキサーによる精密混合を必要とせず、10 秒以内の短時間加熱条件で反応を完結させ、反応液をクエンチ容器へと投入して目的品質のニトロ体 **10** を連続的に中和晶析させる方法を確認した。

本条件を治験用原薬製造に適用するため、東レエンジニアリング(株)の協力の下、GMP 設備としてのフロー式連続反応装置を設計・導入した。原料溶液、反応液共に強酸性であることから流路は全てテフロン製とし、熱交換器には配管に 20 本のチューブを導入した Shell

& Tube 型構造を採用することで熱効率を向上させ、流速 2.4L/min、7 時間弱の連続運転にて、約 170kg の **10** の製造を達成した。



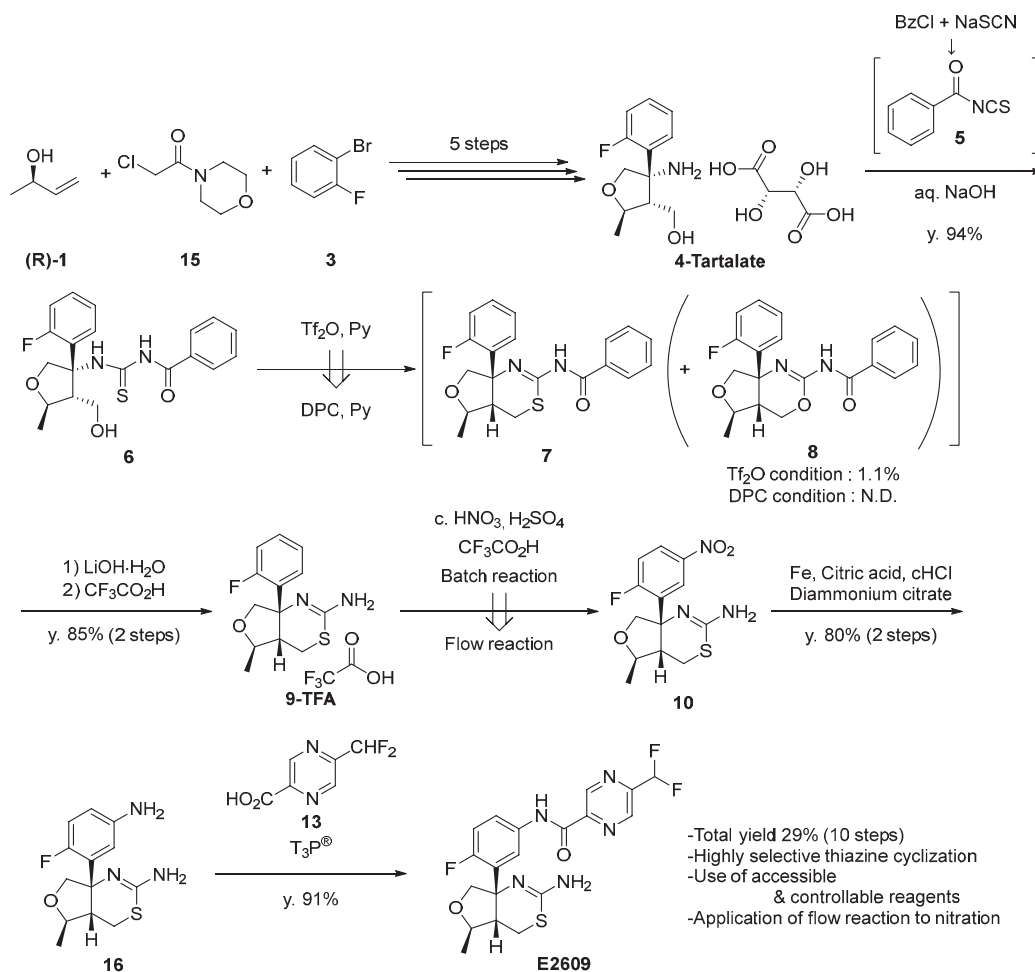
| Entry | RT* | Reaction condition** | HNO ₃ (eq.) | temp. (°C) | SM / TM (HPLC ratio) |
|-------|---------|----------------------|------------------------|------------|----------------------|
| 1 | 1h | Batch | 1.2 | 0 | 0.7 / 99.3 |
| 2 | 1 min | A | 1.2 | 7 | 36.6 / 63.4 |
| 3 | 1 min | A | 1.2 | 50 | 3.2 / 96.8 |
| 4 | 3 min | A | 1.2 | 50 | 0.8 / 99.2 |
| 5 | 3.1 sec | B | 1.35 | 30 | 12.0 / 88.0 |
| 6 | 3.1 sec | B | 1.35 | 50 | 4.5 / 95.6 |
| 7 | 5.4 sec | B | 1.6 | 50 | 0.4 / 99.6 |

* Residence Time

** Reaction condition A : f.HNO₃ + H₂SO₄ (3.47 eq.) + TFA (11.7 eq.)
Reaction condition B : c.HNO₃ + H₂SO₄ (6.84 eq.) + TFA (14.2 eq.)

この他、入手性の悪い BzNCS 5 の内製化法の確立や再現性の低いニトロ基還元条件の改良、Thiazine 部位の Boc 保護・脱保護の省略を可能とした選択的アミド化法の確立など、初期製造法の各課題を解決し、全 10 工程、総収率 29% からなる E2609 の効率的かつ堅牢性・操作安全性の高い製造法を確立した。これらの改良により、アミノアルコール 4 から原薬までの通算収率は 30% から 59% に改善された。

Scheme 2: Improved process for E2609 synthesis



Abbreviations: BzCl = Benzoyl Chloride, Tf₂O = Trifluoromethanesulfonic Anhydride, Py = Pyridine, DPC = Diphenylphosphoryl Chloride, T₃P[®] = Propylphosphonic Anhydride

References:

- 1) (a) Branko, M.; Dae-Shik, K.; Huiming, Z.; Matthew J., S.; Christopher N., F.; Kazuhiro, Y. WO2012/100179, **2012**.; (b) Dae-Shik, K. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 804–816.

次回のお知らせ

**日本プロセス化学会
2023 サマーシンポジウム（東京）**

日 時：2023年8月3日(木)～4日(金)

会 場：タワーホール船堀

世話人：砂塚 敏明（北里大学）

村瀬 徳晃（大正製薬）

**日本プロセス化学会
2023 ウィンターシンポジウム（東京）**

日 時：2023年12月8日(金)

会 場：タワーホール船堀

世話人：田中 健（東工大）

中村 嘉孝（第一三共）

■広告掲載企業

富士フイルム和光純薬株式会社

表 2

ジーエルサイエンス株式会社

表 3

高砂香料工業株式会社

表 4

東京化成工業株式会社

後付広告 1

株式会社日本サイエンスコア

後付広告 2

株式会社 DFC

後付広告 3

ブルカージャパン株式会社

後付広告 4

bitBiome 株式会社

後付広告 5



日本プロセス化学会 2022 ウィンターシンポジウム(京都)

世話人

高須 清誠
京都大学大学院薬学研究科

青山 恭規
塩野義製薬株式会社

プロセス開発受託サービス

量産化に向けた最適なプロセスをご提案します



プロセスの最適化検討

多品種の試薬製造で培った様々な反応実績と経験を活かし、反応条件や操作性を検討。反応選択性向上や工程簡略化を実現します。

精製法のご提案

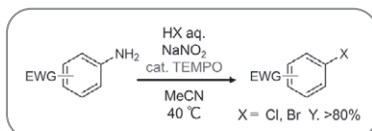
今の品質に満足されていますか？ TCIは精製条件を再検討し、高品質化をご提案します。

安全性や再現性を考慮

プロセス開発で安全性を高める事はもちろん、その後の量産化においても最適な流れを考えます。

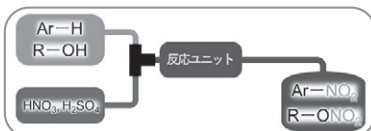
◆実績例◆

銅フリーなSandmeyer反応



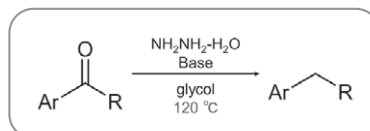
金属使用を回避し、後処理操作も改善。環境への配慮と工程簡略化によるコストダウンを両立。

ニトロ化反応のコントロール



フロー合成で反応を制御。暴走や爆発のリスクを軽減し、安全で効率の良い製法に改善。

低温Wolff-Kishner還元



従来法より低温（200℃未満）での反応を実現。安全性をより高めの量産化も可能に。

- プロセスの開発のみ（情報のご提供まで）、化合物の製造まで、どちらのご依頼も承ります。
- 少量合成からプロセス開発、大量製造まで一貫した対応も可能です。

当サービスの詳細やプロセス開発実績例はウェブサイトでも ▶▶▶ [プロセス開発受託](#)

プロセスでお困りのことがありましたら、ぜひご相談ください。

東京化成工業株式会社

化成品部

Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021
E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com



www.TCIchemicals.com/JP/ja/jutaku

東京化成工業グループの
ソーシング力で
世界中の化学品を
お客様へ

“TCIケミカルトレーディング”は東京化成工業グループに所属する商社です

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

- 取扱品目 医薬品中間体、生理活性小分子などの有機化学品
- 輸入元 中国、インド、韓国、欧米など

材料の調達は、“ケミトレ”に是非お任せください!



TCIケミカルトレーディング株式会社
東京化成工業グループ

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



持続可能な社会を創造する 最先端のフロー合成、分離テクノロジー

Vapourtec社 フローケミストリー・システム



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

Vapourtec フローケミストリー・システムの特徴

- 高圧力範囲に対応(~200bar)
- 最大8個のポンプは強酸・スラリー・高圧・高流速にも対応
- 高温リアクター(~250°C)、低温リアクター(~-70°C)、カラム(触媒)リアクター、マイクロミキサーリアクター、光反応リアクター、電解反応リアクターなど多用途に応用可能なリアクター群
- 分散モデルに対応したソフトウェア



- 光反応リアクター
- 電解反応リアクター

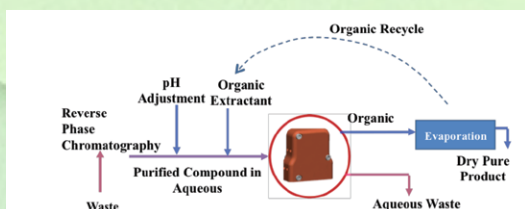
Zaiput社 液-液/液-ガス セパレーター



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

Zaiputセパレーターの特徴

- 連続フロー分離による、多段階合成・多段階分離が可能
- SEP-10(標準型)はTotal Flow rate: 0~12ml/min、SEP-200は20~200ml/min、SEP-3000は200~3000ml/minに対応
- 新製品のラージスケールセパレーター: SEP-40Kが販売開始
流量は~40,000ml/minに対応
- 連続分離に対応したマルチステージユニット MS-10
- **【新製品】** バッチ抽出プラットフォーム Z-FOX



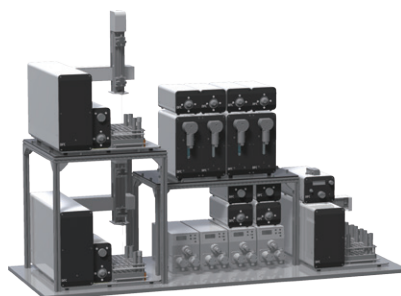
輸入総代理店 株式会社日本サイエンスコア
〒650-0046兵庫県神戸市中央区港島中町4-1-1 ポートアイランドビル2F
【TEL】078-593-5880 【FAX】078-330-1247
【mail】info-sc@science-core.jp 【URL】https://science-core.jp/



“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、自動合成が可能です。
- 最大 4 流路・3 リアクタ（3 段階反応）が可能です。
- 直感的な合成ソフトが付属します。



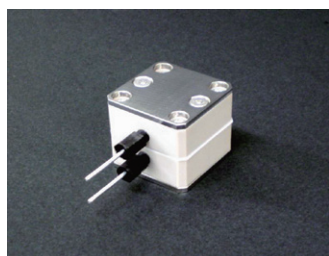
新製品

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です。
- 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

光反応リアクタ

- 簡単に流路長を変更可能。市販のランプもご使用いただけます。
- ジャケット付きなので、循環水による温度調整が可能。
- 長さや本数を変更することで、スケールアップも簡単です。



コイルリアクタ

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



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 <http://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）



FT-NIR による プロセス測定



インダストリー4.0に対応!

今日では、製品の品質はもちろん製造工程の効率化の実現がこれまで以上に重要になっています。FT-NIR近赤外分光計を製造工程に直接組み込むことで、プロセスの理解が深まるとともに、原料の使用、工程の稼働時間、最終製品の品質の最適化を実現します。

ブルカーのプロセス測定用ソフトウェアCMETは、OPC標準規格により、インダストリー4.0への円滑な対応をサポートします。

- 直観的かつモジュールベースの設計
- システム1台で液体、固体、エマルジョンの測定に対応可能
- ウォッチドックと自動再起動
- 業界標準の各種通信プロトコルに対応
- OPCのクライアントおよびサーバー機能
- ログファイルとトレンドチャート

お問い合わせはこちらまで

www.bruker.com/matrix-f • marketing.bopt.jp@bruker.com

ブルカージャパン株式会社オプティクス事業部
〒221-0022神奈川県横浜市神奈川区守屋町3-9
B号ビル6階
Phone: 045-450-1601



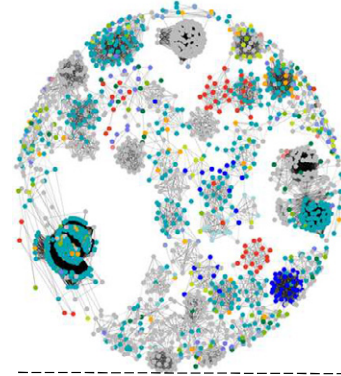
bitBiome

Unlock the Potential of Microbes

bitBiome, Inc.とは？

- 独自のシングルセルゲノム解析とバイオインフォマティクスのプロ集団
- 世界最大規模の微生物遺伝子データベース（2022年10月時点で8億遺伝子超）
- 他にない難培養微生物や極限環境微生物の遺伝子情報も多数収録
- 岸田総理主催の新しい資本主義実現会議にて紹介

DNAポリメラーゼ遺伝子のクラスティング結果

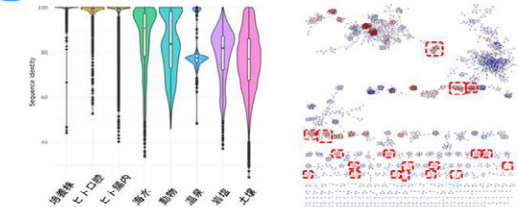


| MMGDB | 酵素探索サービス | 酵素改変支援サービス |
|--|---|---|
| <p>唯一無二のゲノムデータベース</p> <ul style="list-style-type: none"> • 世界最大規模の6億超の遺伝子をbit-MAP®で収集 • 難培養性、極限環境微生物からも遺伝子を豊富に獲得 • 公共DBと相同性が低い遺伝子が多数収録 | <p>バイオインフォマティクスによる絞り込み</p> <ul style="list-style-type: none"> • ホモロジー・ドメインベースでの候補配列の探索 • 3次元構造解析を活用した、活性予測による絞り込みも実装済 • 最短2週間でデータベースからの絞り込み可能 | <p>Dry x Wetでの酵素最適化</p> <ul style="list-style-type: none"> • バイオインフォ・3次元構造解析を活用した、変異箇所特定、予測 • ロボティクスを活用したハイスループットスクリーニング • TAT(Directed evolution)：2週間～ |
| | | <p>Optimized sequence</p> <p>Ligand / Cofactor</p> |

Case Study: Transaminase

| | | |
|----------|---|---|
| MMGDB | Natural transaminase 345,795 | |
| | Search candidates & Clustering 45,571 | ①配列情報から探索 • ホモロジー探索 • モチーフ探索 ②クラスティングで絞り込み |
| 酵素探索サービス | Additional search 92 | 背景情報から絞り込み • サンプル採取原 • 細菌種 • データベースなど |
| | Cheminformatics Ranking | 構造情報で優先順位付け • 基質ポケット予測 • 基質選択性予測 • アミノ酸保存性解析 |
| | Activity test | 発現し機能評価 |

A 公共DBとは異なる配列情報が多く含まれている



B 目的の機能が期待できる酵素を特定

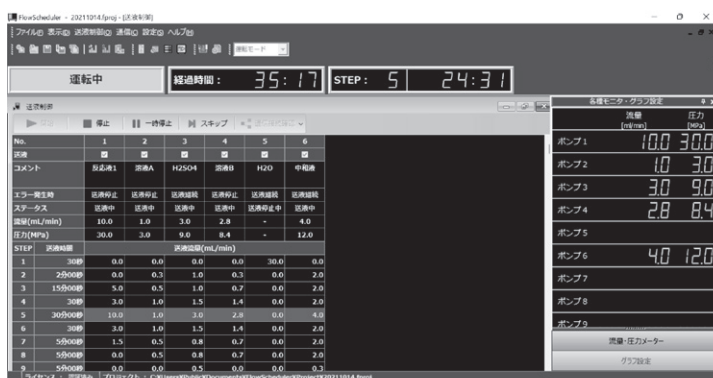


お問合せ先: bitBiome株式会社
E-mail: service@bitbiome.co.jp
Web: <https://www.bitbiome.co.jp/>

Twitter: https://twitter.com/bit_Biome
Facebook: <https://www.facebook.com/bitBiome/>

送液ポンプ制御ソフトウェア FlowScheduler

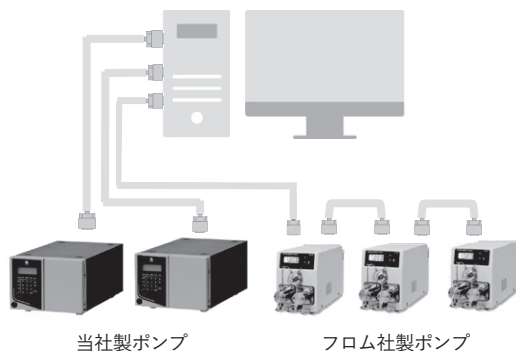
FlowScheduler は、スタンドアロンでの送液ポンプの使いやすさを追求した送液ポンプ専用の制御ソフトウェアです。個々のポンプを制御できるため、フロー合成など様々な用途で使用可能です。



特長

- ・ フロム社製と当社製送液ポンプを最大 10 台まで同時制御が可能
- ・ 最大 50 ステップの流量設定、最長 24 時間までのスケジュールが可能
- ・ ステップ毎に任意の時間・流量の設定が可能
- ・ 圧力値のグラフ化機能及び CSV 保存機能を搭載

接続例



体験版ダウンロード

FlowScheduler

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、無償で1台のポンプを制御できる
体験版を公開しています。



製品サイト



本社 総合企画部
〒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: info@glsc.co.jp

No.S022001

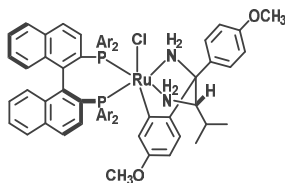
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

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

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

RUCY®

ケトン選択的の不斉水素化



化合物をクリックしていただくと、技術情報をご確認いただけます。

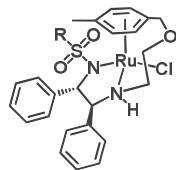
上記以外の配位子・触媒も豊富に取り扱っております。詳細はこちらをクリックしてください▶▶ 高砂触媒 基質とのマッチングガイド▶▶ 高砂触媒 Decision Tree

高砂触媒



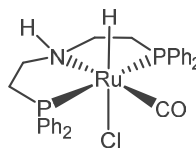
DENEB®

ケトン選択的の不斉水素移動



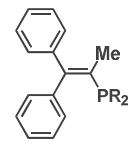
Ru-MACHO®

エステルの水素化還元

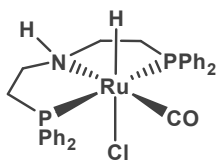


BRIDP®

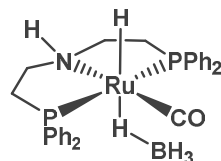
触媒的カップリング



Ru-MACHO® / Ru-MACHO®-BH



Ru-MACHO®



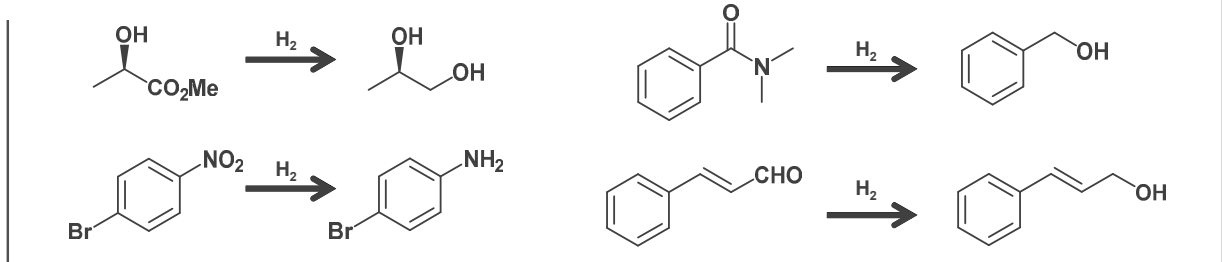
Ru-MACHO®-BH

使い方の例▶▶ 安息香酸メチルの水素化

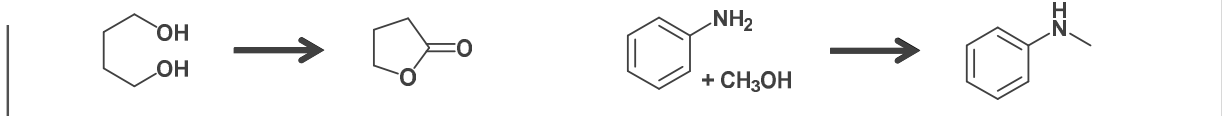
安全、簡便、高効率、環境負荷低減

- LAH、NaBH₄ の代替
- 金属ヒドリドの煩雑な後処理、廃棄物から解放
- 高い触媒活性（触媒使用量 0.1~0.0025 mol%）
- 低圧水素ガスでも使用可（<1MPa）
- 熱安定性が高く、高温条件での使用可（>200℃）

水素化反応（エステル、ニトロ、アミド、アルデヒド、ニトリル）



脱水素反応（アルコールの酸化, N-メチル化）



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

高砂香料工業株式会社

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



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