

# 博士論文

## 連続フロー反応を用いた医薬品中間体の 革新的なプロセス開発に関する研究

### Study on innovative process development of pharmaceutical intermediates under continuous flow reactions

安河内 宏昭

奈良先端科学技術大学院大学

先端科学技術研究科

物質理工学プログラム

主指導教員：垣内 喜代三 教授

反応制御科学研究室（物質創成科学領域）

令和 2 年 3 月 9 日提出

# 目次

## 略語集

### 第 1 章 緒言

1-1	フローリアクターを用いた有機合成化学反応について	1
1-2	フロー反応の医薬品プロセスへの適用について	8
1-3	本研究の目的	15
1-4	参考文献	16

### 第 2 章 フローリアクターシステムを用いたホスゲン反応

2-1	ホスゲンを用いた有機合成反応について	19
2-2	アミン塩酸の溶解性試験	24
2-3	フローリアクターを用いたクロロフォーマート化反応	27
2-4	ホスゲンフロー反応システムを用いた医薬品中間体の合成	31
2-5	PAT tool を利用した効率的な最適滞留時間の決定	39
2-6	フロー反応のスケールアップ検討	46
2-7	実験項	50
2-8	参考文献	59

### 第 3 章 Packed-Bed-Reactor を用いた脱アシル化プロセス

3-1	脱アシル化プロセス	61
3-2	モデル基質を用いた Feasibility Study	66
3-3	Packed-Bed Reactor システムを利用した医薬品中間体の合成	70
3-4	樹脂の Stability と Regenerability に関する調査	81
3-5	実験項	87
3-6	参考文献	93

### 第 4 章 総括

謝辞	97
----	----

研究業績	98
------	----

## 略語集

Ac	acetyl
AcO <sup>i</sup> Pr	isopropyl acetate
ACE	angiotensin-converting enzyme
API	active pharmaceutical ingredient
Bn	benzyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
BPR	back pressure regulator
<sup>n</sup> Bu	n-butyl
<sup>t</sup> Bu	tert-butyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
CSTR	continuous stirred tank reactor
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
Et	ethyl
FDA	food and drug administration
(c) GMP	(current) good manufacturing practice
HPLC	high performance liquid chromatography
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-coenzyme a
I.D.	inner diameter
IR	infrared spectroscopy
LC <sub>50</sub>	50% lethal concentration
Me	methyl
MeOH	methanol
Mt	metric ton
NaOMe	sodium methoxide
NCA	<i>N</i> -carboxyanhydride
NMR	nuclear magnetic resonance
PG	protecting group
Piv	pivaloyl group
Pr	propyl
<sup>i</sup> Pr	isopropyl

RRT	relative retention time
PAT	process analytical technology
<i>Re</i> number	Reynolds number
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxy benzyl
PTFE	polytetrafluoroethylene
SV	space velocity
TBA	tributylamine
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
WHO	World Helth Organization

# 第1章 緒言

## 1-1 フローリアクターを用いた有機合成化学反応について

フロー合成反応とは、ポンプ等を用いて原料の溶液（または気体）を狭小な流路に送りこみ、溶液や気体を流しながら連続的に化学合成を行う方法であり、この際に用いる微小な反応流路（空間）を有する反応器のことをフロー（・マイクロ）リアクターと呼んでいる。有機合成化学という学問は100年以上の歴史があり、現在までの数多くの研究がなされ、新規機能性材料や新しい医薬・農薬の開発等、社会の発展に多大な貢献をしてきた。これらの研究はフラスコ等を用いたバッチリアクターで実施されるのが殆どであり、フローリアクターを用いた有機合成反応の研究も進められていたものの、複雑な化学構造を有する医薬品やファインケミカル化合物への活用が注目されだしたのは比較的最近のことである<sup>1</sup>。ここで、バッチ式とフロー式リアクターを用いた反応の特徴について以下に述べる。

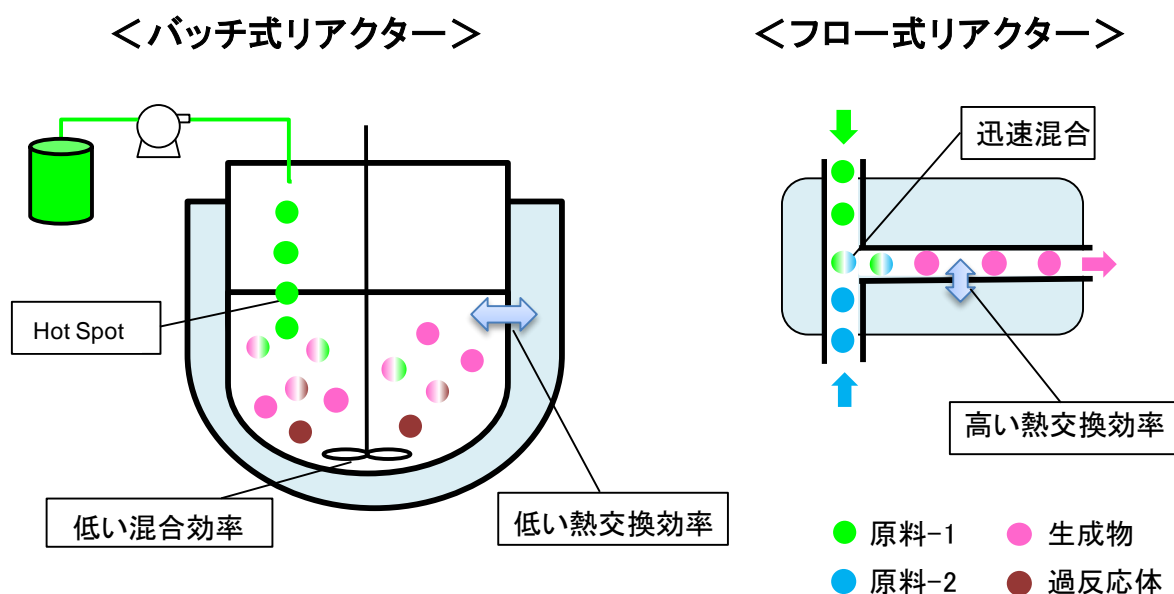


Figure 1-1 Comparison of Batch and Flow Reaction.

バッチ反応は、Figure 1-1（左側）に示す様に原料をリアクター内に入れた溶液中に添加し、攪拌しながら目的の反応を進行させる反応方式のことである。バッチ式では固体・液体・気体など、多くの種類の原料を取り扱え、液-液、固-液、気-液等、様々な種類の反応系に対応できる汎用性の高い方式と言える。また、これまで有機合成反応の多くは本方式を利用してきこ

ともあり、スケールアップの方法論も経験上良く知られている。しかしながら、バッチ式反応には以下のデメリットがある。

① 物質を混ぜ合わせる際に迅速な混合を達成することが困難な点

バッチ式では拡散距離が長いため、いくら強くかき混ぜても均一な溶液となるには少なくとも秒オーダーの時間が必要となる。原料を添加しながら反応を行う本方式では、添加時に発熱が生じる場合 Hot spot が生じ、温度むらの発生や熱分解による品質低下といった問題が生じるケースも散見される。

② 熱交換効率が悪い点

バッチ反応ではジャケット（温調部）と反応器との伝熱面積が小さいため、加温や冷却による迅速な温度コントロールは困難である。発熱反応の場合、除熱が不十分となるために原料や生成物の分解や副反応の進行による品質・収率の低下が見られるケースがある。本件は大スケールでの反応実施時には特に問題となるため、スケールアップ時のトラブル事例としてしばしば見受けられる。

③ 精密な反応時間制御が困難な点

反応完結に長時間を必要とする反応の場合は特に問題にはならないが、人の手によって試剤の仕込みや温調を実施する本方式では、秒単位の反応時間を再現よくコントロールすることは不可能であり、不安定中間体の分解・過反応の進行による収率・品質の低下やロット間のばらつき等の不具合を招く。

④ 設備や反応場が大きくなる点

例えば毒性や爆発性の高い化合物を用いる場合、バッチ式ではこれらを多量に反応系中で取り扱うために、安全面に課題があり、有用な反応であってもその実施が難しいケースがある。また、工業的に実施する際は設備が大きいため、設備投資費の増大、品種切り替えに多くの時間を要するために労務費の増加等、コスト面での問題も生じる。

ここで挙げたデメリットは工業化に向けたスケールアップ時に特に大きな課題となることが多く、課題解決に向けて多大な時間と労力を費やす必要がある。一方、フロー反応は、Figure 1-1（右側）に示す様に、原料を微小な流路内に送液して反応を行い、目的物を流路の出口から連続的に取り出す

方法であり、以下のメリットがある。

#### ① 物質の迅速混合が可能になる点

フローリアクターは狭小な空間で物質を混ぜ合わせるために拡散距離が短く、短時間（条件によってはミリ秒以内）で完全混合が達成される。また、混合効率が向上することで反応液中の温度むらも改善され、速度論に基づく理想的な反応結果を得ることが可能となり、バッチ式のマクロな反応場では発見し得なかった現象や反応機構の解明が期待できる。有機合成反応を精密に制御するためには混合は非常に重要なファクターであり、ミキサーの構造を工夫することで混合効率をより向上させる研究も盛んに行われている<sup>2</sup>。

#### ② 高い熱交換効率を有する点

フロー反応では、バッチ式と比べて反応場が非常に狭小となるために反応液の単位体積に対する比表面積が大きくなるため、ジャケット（温調部）との熱交換を効率的に実施でき、その結果、精密な反応温度制御が可能となる。例えば、発熱反応においてバッチ式では達成困難であった除熱コントロールが容易になることで、超低温条件の回避や熱分解による品質・収率低下の抑制に寄与することができる。

#### ③ 精密な反応時間制御が可能となる点

フロー反応では、リアクターの容量と流速を調節することによって反応時間（滞留時間）を秒単位のオーダーで精密にコントロールすることが可能となる。したがって、バッチ式でしばしば問題となった不安定中間体の分解や過反応の抑制に繋がり、高品質、且つ高収率で目的の生成物を取得できる。

#### ④ 設備や反応場がコンパクトとなる点

反応部が小さいため、リアクター内の反応液量は常に少量でよく、そのため、毒性や爆発性の高い化合物を安全に取り扱うことができる。また、実生産設備を考えた場合、設備が小さいためスタートアップやシャットダウンが容易となり、設備洗浄期間を短縮できるため、労務費の削減にも寄与できる。更には、コンパクト装置のため、設備のカスタマイズもバッチ式と比べて実施しやすい。

ここで挙げたフロー反応方式の利点は、バッチ反応方式で見られるデメリ

ットを補完するものであり、フローリアクターは従来の有機合成反応の常識では達成し得なかった化学変換や高選択的反応を実現できる新しい Tool として脚光を浴びている。また、フロー反応ではリアクターの並列化や送液時間の延長等により量産化が可能となり、従来のバッチ式では多大な労力を割いたスケールアップ検討期間の短縮・削減が期待できる。この様に、フロー反応(Flow Chemistry)はバッチ反応では解決し得なかった数々の課題を解決できる革新的なアプローチ法となる可能性を秘めているため、アカデミアだけではなく産業界においても、盛んに研究が行われてきた<sup>3</sup>。次に、フローリアクターに適した反応例とその適用例について纏める。

### ① Flash Chemistry (高速/発熱反応)

活性の高い反応中間体を経由して目的物を得る反応は非常に反応速度が早く、(ミリ)秒単位の反応時間となることも多い。また、このような反応では、反応時にしばしば大きな発熱が見られる。フロー式リアクターは、精密な滞留時間制御が可能で、且つ高い除熱性能があることから、バッチ式で問題となる反応中間体の分解を抑制でき、高速/発熱反応への相性がよい。例えば、Grignard 反応<sup>4</sup>や DIBAL 還元反応<sup>5</sup>などへの適用例が報告されている。また、有機リチウム反応への適用も報告されており、吉田らはフローリアクターを用いて精密な滞留時間と温度制御を行い、基質であるジブロモベンゼンから得られる不安定中間体(アリアルブロモリチウム化合物)の分解を抑制することで収率よく目的物を得ることに成功している(Figure 1-2)<sup>6</sup>。

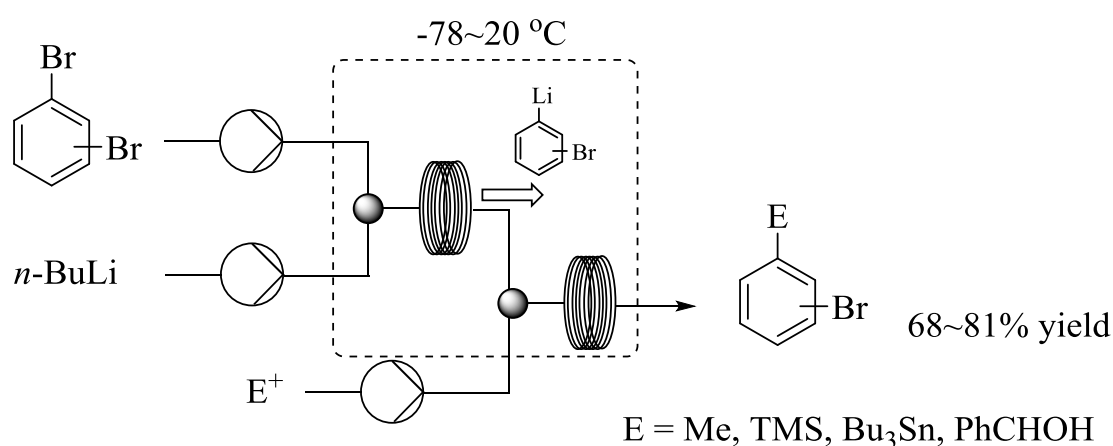


Figure 1-2 Application Examples of Lithiation in Flow.



## ② 危険物質を取り扱う反応

爆発性や毒性の高い化合物を取り扱う反応をバッチ式で行う場合、安全面で課題があることはすでに述べたが、フロー式では反応部の容量を極小化できることや、コンパクト設備なためリアクターの隔離が容易となることから、これらの反応の安全性を劇的に向上できる。フロー法への適用例としては、ニトロ化反応<sup>7</sup>、ジアゾ化反応<sup>8</sup>などが報告されている。また、Jamisonらはアジ化ナトリウムを用いて爆発性のあるアジド化合物をフローリアクター内で合成し、すぐに原料のアミド化合物と連続的に反応させることで、1,2,3-トリアゾール骨格を持つ医薬品原薬である **Rufinamide** を安全で効率的に合成することに成功している(Figure 1-3)<sup>9</sup>。

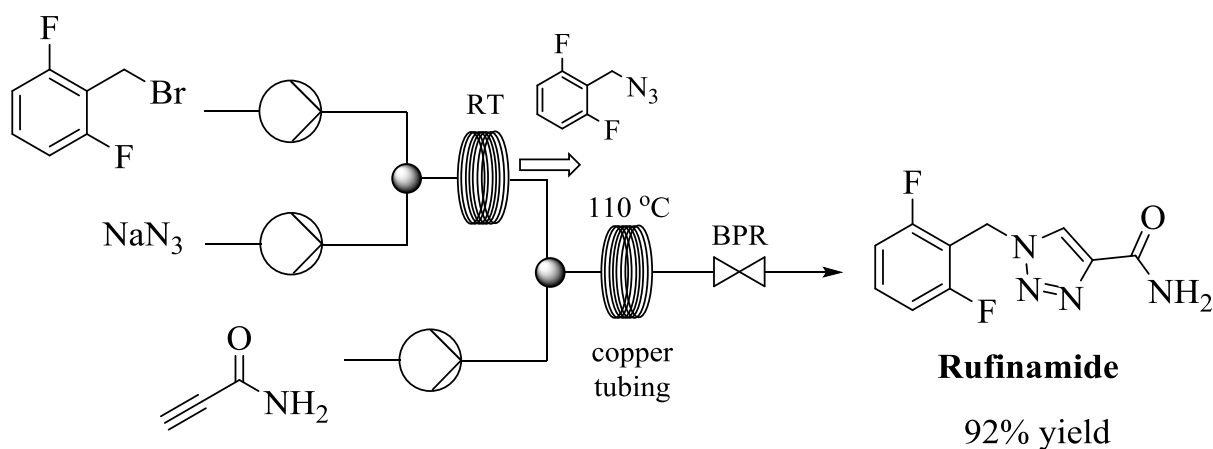


Figure 1-3 Continuous Flow Synthesis of Rufinamide by in situ Azide Formation and Utilization.

## ③ 高温・高圧反応

高温や高圧を必要とする反応はバッチ式でも実施可能であるが、工業規模での生産を考えた場合、大型の特殊設備が必要となり、製造プロセスを構築する際、生産サイトや使用設備に制約が出る等の不具合が生じる。一方、フロー式では、設備がコンパクトなためカスタマイズ容易で、オンデマンド・オンサイトでの製造も可能になることからフレキシビリティが高く、併せて安全性の向上も期待できる。また、ライン中に背圧弁(Back Pressure Regulator)を設置することで使用する溶媒の沸点以上の温度で反応が実施でき、更なる反応促進が期待できる。これらの反応へのフロー法の適用例としては、水素化反応<sup>10</sup>やエステル化・エステル交換反応<sup>11</sup>などが報告されており、Bogdamらは、300°C・100barの条件下で脱 Boc 反応を実施し、高収率で

目的のアミンを容易に合成できることを実証している(Figure 1-4)<sup>12</sup>。本フロー反応では酸等のその他の反応試剤は不要であり、反応後に溶媒（アセトニトリル）を濃縮で留去するだけで高純度の目的のアミン化合物を簡便に取得できることも特徴である。

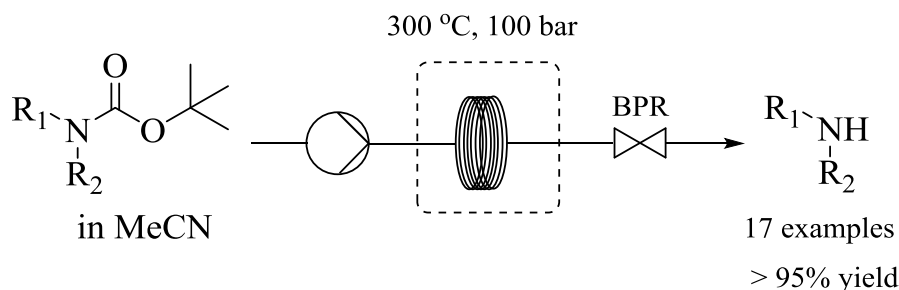


Figure 1-4 High-Temperature Boc-Deprotection in Flow.

#### ④ 光反応

光反応は Lambert-Beer の法則に従って進行するため、溶液中の光路長が長くなると透過光強度が下がり反応性が低下する。したがって、光路長の長いバッチ式では容器全体を効率よく照射することができない。特に工業化を考えた場合、反応容器が大きくなるために光が奥まで十分に透過できず、ラボスケールの検討結果を再現することが極めて難しく、工業レベルでの実用化例は少ない。光反応はクリーンでユニークな基質変換が可能であるにも関わらず、このようなスケールアップ上の課題を有していることから、医薬品等の産業界においても、初期のプロセス設計時から光反応の採用を避ける傾向があり、いわゆる”Forbidden chemistry”の 1 つとなっていた。一方、フロー式では反応場が薄く、溶液中の光路長が短いために光の減衰を抑制でき、光エネルギーを効率的に反応へ利用できる。また、スケラブルなフローリアクターを用いることで大量生産も容易に達成し得るため、医薬品などの産業界においても光反応は再び注目され始めている。近年、”Photochemistry”と”Flow chemistry”とを融合した研究例は多く報告されており、それらの研究はいくつかの Review にて纏められている<sup>13</sup>。当研究室においても、1-メントールを不斉補助基として光フロー反応を用いたジアステレオ選択的なオキセタンの合成例を報告している。本フロー反応では、バッチ式と比べて約 7 倍の反応速度となることや、液-液や気-液等の 2 層系（スラグ流）とすることで更に反応が加速することを報告している<sup>14</sup>。

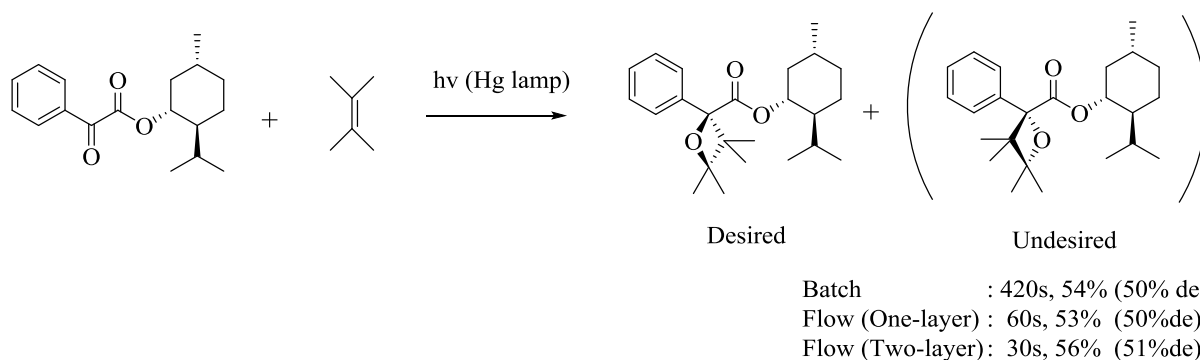


Figure 1-5 Diastereo-selective Formation of Oxetanes under Photoreaction in Flow.

フローリアクターに適した反応例と適用例について述べたが、言うまでも無く、これらは全てを網羅したわけではない。例えば最近では、酵素反応<sup>15</sup>や電気反応<sup>16</sup>へフローリアクターを適用した研究も活発に行われており、今後、Flow Chemistry はラボスケールでの研究にとどまらず工業的にもどんどん実用化され、フローリアクターがプロセス構築には欠かせない合成 Tool となる日もそう遠くないであろう。

## 1-2 フロー反応の医薬品プロセスへの適用について

まずは医薬品業界、とりわけ低分子医薬品業界の現状について考えてみる。今から 20 年以上前の 1990 年代には、1 剤で年間 10 億ドル以上の売り上げを達成する新薬、いわゆるブロックバスターが数多く上市された。高血圧治療薬や高脂血症治療薬を始めとするブロックバスターは年間需要量も大きく、それによって大きな利益が生み出され、アメリカを中心とする医薬品市場は黄金期を迎えた。しかしながら、現在では、これまでに多くの医薬品が上市されてきたため、新たな薬効を出す新規の薬剤自体が減少していること、また、FDA（Food and Drug Administration、アメリカ食品医薬品局）を始めとする当局の承認要件が厳しくなっていること、等の要因から承認される新薬数が当時と比べ減少している<sup>17</sup>。このような背景もあり、ブロックバスター時代は終焉したとの見方も強く、世界中の製薬メーカーは癌やアルツハイマーといったこれまで有効な治療薬の無い分野や治療満足度の低い分野に対する新薬開発に注力している。これらの薬剤は一般に患者への投与量（ドーズ）が小さいものが多く、年間の需要量も小さい。例えば、アメリカのメガファーマである Eli Lilly 社にて開発中の Phase 2 以降の薬剤候補のうち約 6 割以上の薬剤は年間需要量がわずか 2 トン以下であり、この傾向は同社だけでなく、世界中の製薬会社でも同様のことが言える<sup>18</sup>。したがって、低分子医薬品の業界は、ブロックバスター時代から少量・多品種時代へパラダイムシフトしており、このトレンドに合わせた生産方式が求められてきている。また、2010 年以降、ブロックバスターとなった薬剤のジェネリック化、安価国（中国・インド）の台頭等により、コスト競争が一段と激しい領域となっており、医薬品の安価製法確立は、医薬品製造メーカーにとって急務となっている<sup>19</sup>。

これまで、医薬品原薬の生産はバッチ方式で実施されることが殆どであったが、本方式は多くの問題点を有している。大型の反応缶を用いて製造するバッチ方式は、フレキシビリティが低く、一般に少量・多品種の生産には不向きで、生産量の調整も容易でないため、高価な薬剤の在庫を大量に抱えたり、あるいは、供給不足になったりするケースも知られており、医薬品の安定供給に課題がある。また、現行のバッチ方式では、原料・中間体や原薬の製造サイトが別々であるため、これらの輸送期間が発生したり、出荷前の製品分析・検査に時間を要したりすることもあり、薬剤調達までのリードタイムが非常に長いことも問題であった。さらには、バッチ式の場合、前節で述べたデメリットから、特に工業スケールでは再現性が乏しい場合があり、

生産ロット間での品質のばらつきが見られるといった課題も指摘されている<sup>17</sup>。このような背景もあり、医薬品業界でもフロー反応を含む「連続フロー生産」に注目が集まっている。フロー反応の一般的なアドバンテージは前節にて述べたが、医薬品製造という観点で考えた場合、連続フロー生産の実施にはこれらに加えて以下のメリットがあると考えられる。

#### ① フレキシブルな生産方式

連続フロー生産では稼働時間を変更することで生産量を容易にコントロールできるため、「必要なものを必要な時に必要な分だけ」製造でき（オンデマンド、ジャストインタイム）、医薬品の不良在庫や在庫切れのリスクを低減できる。また、コンパクトな設備であることから製造サイトを集約して、原料から原薬までを同サイトで一貫生産することも容易になるため、短リードタイムにて医薬品を調達できる。この柔軟な生産方式は、少量・多品種の生産に適した形態であると言える。

#### ② 高度な品質保証体制

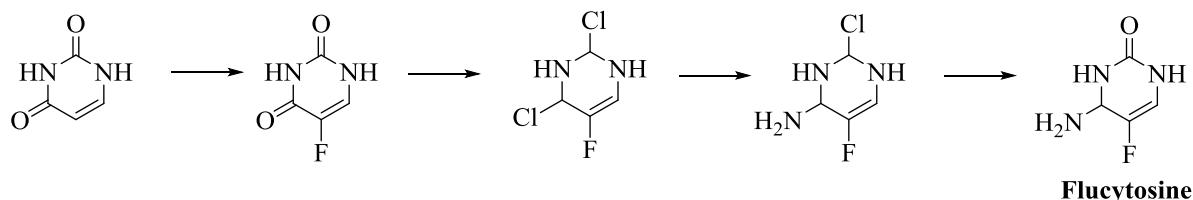
連続フローシステムでは、in-line や on-line 分析を用いた厳密な工程管理・反応モニタリングが可能となるため、高度な品質保証体制を構築できる。また、連続的に送液しながら工程を進めるため、製品品質の一貫性も向上する。このような品質管理面での優位性も連続フロー生産の特徴と言える。

#### ③ 製造コスト削減

バッチ式とは違いスケールアップが容易であることから、量産化に向けた検討を簡略化、または割愛でき、研究開発期間を大幅に短縮できる（RD 費用の削減）。また、オートメーションによる生産が容易なため省人化が可能であり、小型設備であることから品種切り替え時の設備洗浄の簡略化も達成できる（人件費の削減）。さらには、バッチ式では工業化困難とされてきた反応にアクセス可能となるため、医薬品の革新的な安価製造ルートを構築することも可能となる（製造コストの削減）。例えば、フランスの製薬大手の Sanofi Aventis 社の研究者らは、フロー反応方式を用いることで WHO(World Health Organization)が必須医薬品と定めた Flucytosine（抗菌薬）の革新的製法を確立したことを報告している<sup>20</sup>。従来の製法は原料のウラシルから4段階を経て目的の Flucytosine を合成していたが、アフリカ等の発展途上国向けの薬剤としては薬価が高く、製造コストの削減が求められていた。そこで、彼

らは安価な原料を出発物質とし、連続フロー法によるフッ素化反応を用いることで、わずか1工程で目的の原薬を取得する安価製造ルートの構築に成功している (Figure 1-6)。

<Previous Route>



<New Route>

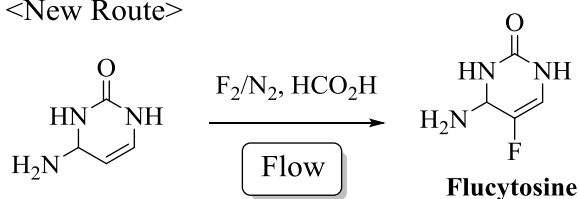


Figure 1-6 Synthesis of Flucytosine.

この様に、医薬品製造への連続フロー生産導入には多くのメリットがあることから、2011年には、FDAが今後25年で医薬品の製造は従来のバッチ式から連続生産方式に置き換わっていく可能性を示唆しており<sup>21</sup>、以後、当該方式の導入を推奨している<sup>22</sup>。2018年末の段階で5品目 (Verzenio <Eli Lilly社>、Prezista錠 <Janssen Pharmaceuticals社>、Orkambi, Symdeko <共に Vertex Pharmaceuticals社>、Daurismo <Pfizer社>)がFDAから承認を受けて、連続生産にて製造されている<sup>20</sup>。これらはいずれも製剤プロセスが対象であるが、原薬の製造プロセスにも連続フロー生産を適用すべく、世界中の医薬品メーカーはその研究開発を進めている。例えば、Merck社では、有機金属反応をフロー式で実施し、アルツハイマー薬である Verubecestat の中間体をパイロットスケールにて合成した例を発表している<sup>23</sup>。この反応では原料のケチミンと活性化体である有機リチウム化合物をスタティックミキサー内で混合・反応させて目的の原薬中間体を連続的に合成しており、約3時間の送液で100kg以上の目的物を高収率で取得することに成功している (Figure 1-7)。本ケースは、フロー反応を用いた Flash Chemistry を100kg以上のスケールで実施した最初の報告例とされており、本技術を用いた商業化例も近い将来実施されるのではないかと予想される。

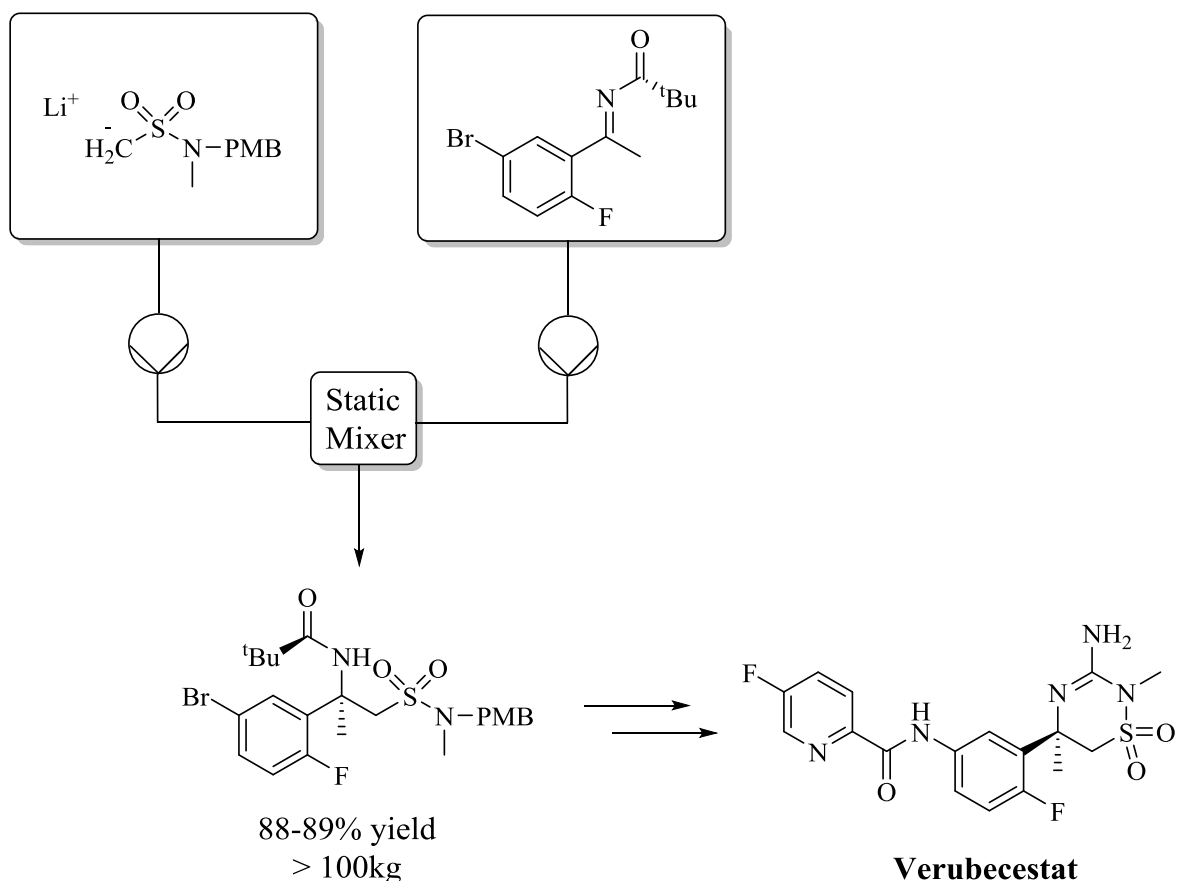
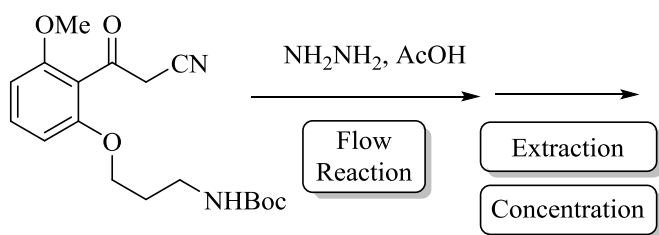


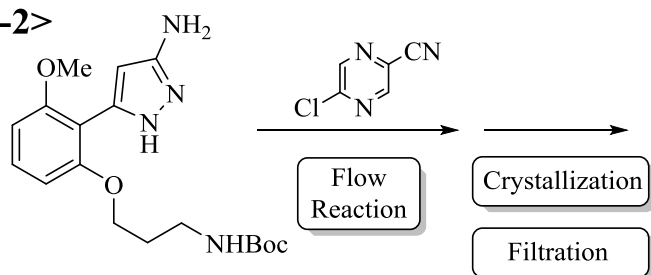
Figure 1-7 Organolithium Addition to Ketamine at Large Scale Using Flow Chemistry.

また、Eli Lilly 社では 4 工程を連続化し、高薬理活性の API である prexasertib の生産に成功したことを報告している<sup>24</sup>。本生産では、合計 8 つの連続生産ユニットを用いて反応だけでなく、抽出・濃縮・晶析といった後処理も連続化しており、目的の原薬を 24kg 程度製造している(Figure 1-8)。また、本設備は実験室のドラフトに入るくらいの非常にコンパクトな設計であることから、高薬理活性化合物の封じ込めが容易になったこと、ヒドラジンを使う危険反応の安全性を飛躍的に向上できたこと、等が、特に大きなアドバンテージと言える。本件は原薬の連続生産を cGMP 下で完遂した世界的に見ても数少ない例と言える。

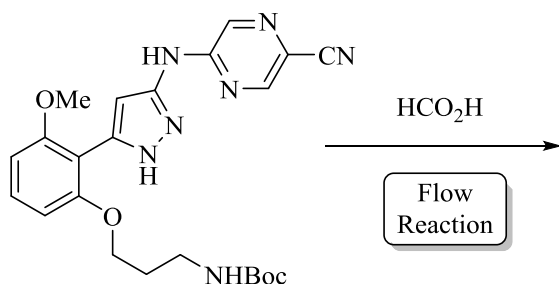
<Step-1>



<Step-2>



<Step-3>



<Step-4>

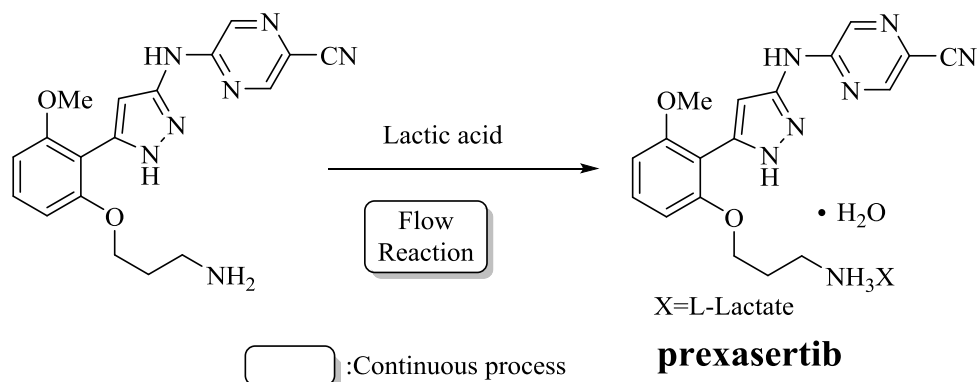


Figure 1-8 Kilogram-Scale API Production under Continuous-Flow GMP Condition.

さらには、Novartis 社は MIT (Massachusetts Institute of Technology) と協働し、パイロットスケールでの原薬製造～製剤化までの連続一貫生産プロセスの構築に成功した (Figure 1-9)<sup>25</sup>。本研究では、高血薬治療薬である askikiren hemifumarate をターゲットとし、原薬の原料をシステムに投入すると約 48



時間後には製剤化されたタブレットが連続的に排出される画期的なプロセスの構築に成功している。現行のバッチ式での医薬品製造では、薬剤の生産期間が半年から1年程度必要とされることを考えると、本システムはリードタイムを大幅に削減でき、オンデマンド生産の究極の形と言える。本件はまだ試験段階であるが、今後、このようなアプローチによる商業生産事例が増加していくものと思われる。

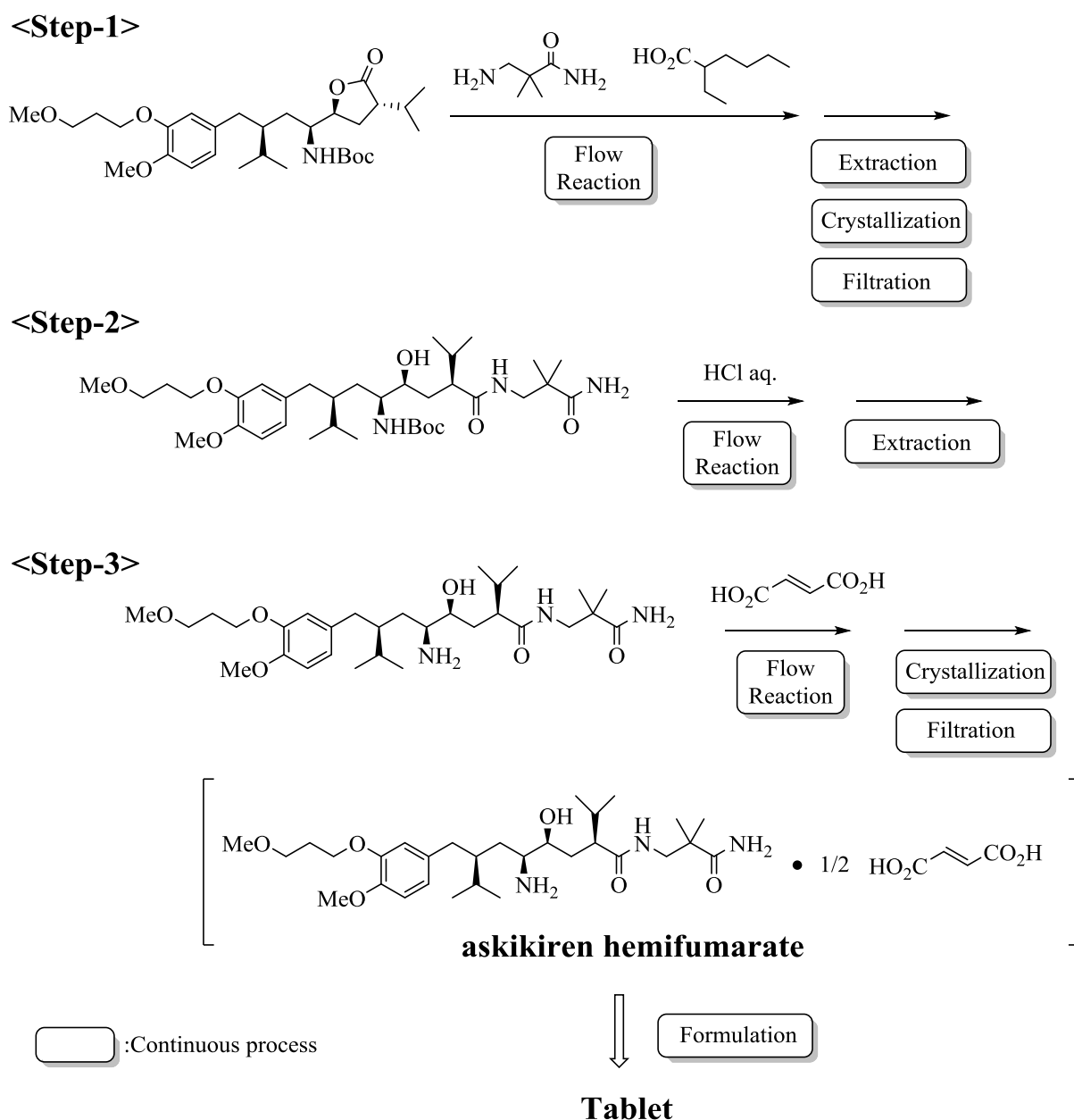


Figure 1-9 Synthesis of Aliskiren Hemifumarate under Continuous Flow Mode.

これらの例だけでなく、医薬品原薬の生産に連続フロープロセスを適用するための研究は殆どのメガファーマで行われている<sup>26</sup>。今後、連続フロープロセスは医薬品製造には必要不可欠な生産形態となることが予想され、そう遠くない未来に、連続フロー技術を用いた原薬製造プロセスが FDA に承認される事例も出てくるであろう。

### 1-3 本研究の目的

本研究は、連続フロー反応を用いた医薬品中間体の革新的なプロセス開発に関する。

本研究では、フローリアクターシステムを利用して、①従来のバッチ法と比べて安全、高効率、スケーラブルな製造技術を確立すること、②当該技術を医薬品中間体の合成プロセスに適用できるレベルまで実用性を高めること、を達成し、医薬品原薬中間体の製造プロセスに新たなソリューションを提供することを目的とした。

第2章では、有機合成上有用でありながら、毒性が高いためその使用を避けられてきた各種ホスゲン反応に着目した。本章ではライン閉塞問題の根本解決法の立案やフロー反応の最適条件・スケールアップ処方検討を行い、安全で安定なホスゲンフロー反応処方確立したことを述べる。第3章では、後処理を含めた生産性の向上が求められてきた脱アシル化プロセスに着目した。本章では **Packed-Bed Reactor** を用いた触媒反応システムの考案、触媒樹脂のスクリーニングを含むプロセス構築とスケールアップの検証を実施し、シンプル、高効率で実用的な脱アシル化プロセスを確立したことを述べる。第4章では、これらの結果を総括し、今後の展望について述べる。

#### 1-4 参考文献

- (1) Nagaki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 423-434.
- (2) (a) Lévesque, F.; Rogus, N. J.; Spencer, G.; Grigorov, P.; McMullen, J. P.; Thaisrivongs, D. A.; Davies, I. W.; Naber, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1015-1021. (b) Reckamp, J. M.; Bindels, A.; Duffield, S.; Liu, Y. C.; Bradford, E.; Ricci, E.; Susanne, F.; Rutter, A. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 816-820.
- (3) 最近の総説 : (a) Bogdan, A. R.; Dombrowski, A. W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (14), 6422-6468. (b) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796-11893. (c) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688-6728.
- (4) (a) Deng, Q.; Shen, R.; Zhao, Z.; Yan, M.; Zhang, L. *Chem. Eng. J.* **2015**, *262*, 1168-1174. (b) Brodmann, T.; Koos, P.; Metzger, A.; Knochel, P.; Ley, S. V. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1102-1113. (c) Tricotet, T.; O'Shea, D. F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6678-6686.
- (5) (a) Fukuyama, T.; Chiba, H.; Kuroda, H.; Takigawa, T.; Kayano, A.; Tagami, K. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 503-509. (b) Yoshida, M.; Otaka, H.; Doi, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6010-6016. (c) Webb, D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2465-2467.
- (6) Nagaki, A.; Tomida, Y.; Usutani, H.; Kim, H.; Takabayashi, N.; Nokami, T.; Okamoto, H.; Yoshida, J. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1513-1523.
- (7) (a) Hutchings, M.; Wirth, T. *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 202-205. (b) Brocklehurst, C. E.; Lehmann, H.; Vecchia, L. L. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1447-1453.
- (8) (a) Rulliere, P.; Benoit, G.; Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5777-5782. (b) Li, B.; Widlicka, D.; Boucher, S.; Hayward, C.; Lucas, J.; Murray, J. C.; O'Neil, B. T.; Pfisterer, D.; Samp, L.; VanAlsten, J.; Xiang, Y.; Young, J. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 2031-2035.
- (9) Zhang, P.; Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567-1570.
- (10) Miyamura, H.; Suzuki, A.; Yasukawa, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11325-11334.
- (11) Adeyemi, A.; Bergman, J.; Brånalt, J.; Sävmarker, J.; Larhed, M. *Org.*

- Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 947-955.
- (12) Bogdan, A. R.; Charaschanya, M.; Dombrowski, A. W.; Wang, Y.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2016**, *18* (8), 1732-1735.
- (13) (a) Mizuno, K.; Nishiyama, Y.; Ogaki, T.; Terao, K.; Ileda, H.; Kakiuchi, K. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews.* **2016**, *28*, 107-147. (b) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276-10341.
- (14) Terao, K.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *J. Flow Chem.* **2010**, *4*, 35-39.
- (15) (a) Britton, J.; Majumbar, S.; Weiss, G. A. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5891-5918. (b) Tamborini, L.; Fernandes, P.; Paradisi, F.; Molinari, F. *Trend in Biotechnology* **2018**, *36*, 73-88.
- (16) (a) Folgueiras-Amador, A. A.; Philipps, K.; Guilbaud, S.; Poelakker, J.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15446-15450. (b) Green, R. A.; Brown, R. C. D.; Pletcher, D. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1424-1427. (c) Kabeshov, M. A.; Musio, B.; Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4618-4621.
- (17) 大内卓, 古田雅士, 医薬品原薬・中間体製造の開発と市場 株式会社シーエムシー出版, **2017**, 31-45.
- (18) May, S. A. *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 137-145.
- (19) 戸邊雅則, RESEARCH PAPER SERIES 創薬化学の側面から見た低分子医薬品の将来像 -低分子から中分子への広がり-, **2018**, No.72.
- (20) Harsanyi, A.; Conte, A.; Pichon, L.; Rabion, A.; Grenier, S.; Sandford, G. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 273-276.
- (21) 2019 年度版 医薬品における連続生産の現状と将来展望、株式会社シード・プランニング
- (22) (a) 1<sup>st</sup> International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals May 20, 2014 Janet Woodcock, M. D. Center for Drug Evaluation and Research, FDA 発表スライド (b) 2<sup>nd</sup> International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals September 26-27, 2016 Regulatory White Paper
- (23) Thaisrivong, D. A.; Naber, J. R.; Rogus, N. J.; Spencer G. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 403-408.
- (24) Cole, K. P.; Groh, J. M.; Johnson, M. D.; Burcham, C. L.; Campbell, B. M.; Diserod, W. D.; Heller, M. R.; Howell, J. R.; Kallman, N. J.; Koenig, T.

- M.; May, S. A.; Miller, R. D.; Mittchel, D.; Myers, D. P.; Myers, S. S.; Phillips, J. L.; Polster, C. S.; White, T. D.; Cashman, J.; Hurley, D.; Moylan, R.; Sheehan, P.; Spencer, R. D.; Desmond, K.; Desmond, P.; Gowran, O. *Science* **2017**, *356*, 1144-1150.
- (25) (a) Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Wolfe, A.; Testa, C. J.; Ogden, S.; Hersey, D. R.; Mascia, S.; Evans, J. M. B.; Braatz, R. D.; Barton, P. I. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1088-1100. (b) Heider, P. L.; Born, S. C.; Basak, S.; Benyahia, B.; Lakerveld, R.; Zhang, H.; Hogan, R.; Buchbinder, L.; Wolfe, A.; Mascia, S. Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 402-409. (c) Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen. K. F.; Myerson, A. S.; Trout, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *62*, 12359-12363.
- (26) (a) Pfizer Inc: Li, H.; Sheeran, J. W.; Clausen, A. M.; Fang, Y. Q.; Bio, M. M.; Bader, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9425-9429. (b) Takeda Pharmaceutical Company Ltd.: Usutani, H.; Nihei, T.; Papageorgiou, C. D.; Cork, D. G. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 669-673. (c) Amgen Inc.: Baucom, K. D.; Jones, S. C.; Roberts, S. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 560-563. (d) GlaxoSmithKline: Broom, T.; Hughes, M.; Szczepankiewicz, B. G.; Ace, K.; Hagger, B.; Lacking, G.; Chima, R.; Marchbank, G.; Alford, G.; Evans, P.; Cunningham, C.; Roberts, J. C.; Perni, R. B.; Berry, M.; Rutter, A.; Watson, S. A. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1354-1359. (e) AstraZeneca: Gustafsson, T.; Soerensen, H.; Ponten, F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 925-929.

## 第2章 フローリアクターシステムを用いたホスゲン反応

### 2-1 ホスゲンを用いた有機合成反応について

安価で反応性が高いホスゲンは、様々なビルディングブロックを簡便に合成できることから有機合成上、非常に有用な試剤として知られており、世界中で年間約 2000 万トン以上使用されている<sup>1,2</sup>。ホスゲンを用いて合成できるビルディングブロックとしては、イソシアネート<sup>3</sup>、ウレア<sup>4</sup>、クロロフォーマート<sup>5</sup>、*N*-カルボン酸無水物(NCA)<sup>6</sup>、塩化カルバモイル<sup>7</sup>、カーボネート<sup>8</sup>、塩化アシル<sup>9</sup>等が挙げられる(Figure 2-1)。ホスゲンは医薬・農薬等の高付加価値な化合物合成にも使用されており、安価で効率的な合成ルートを構築する上でも、必要不可欠な存在と言っても過言ではない。

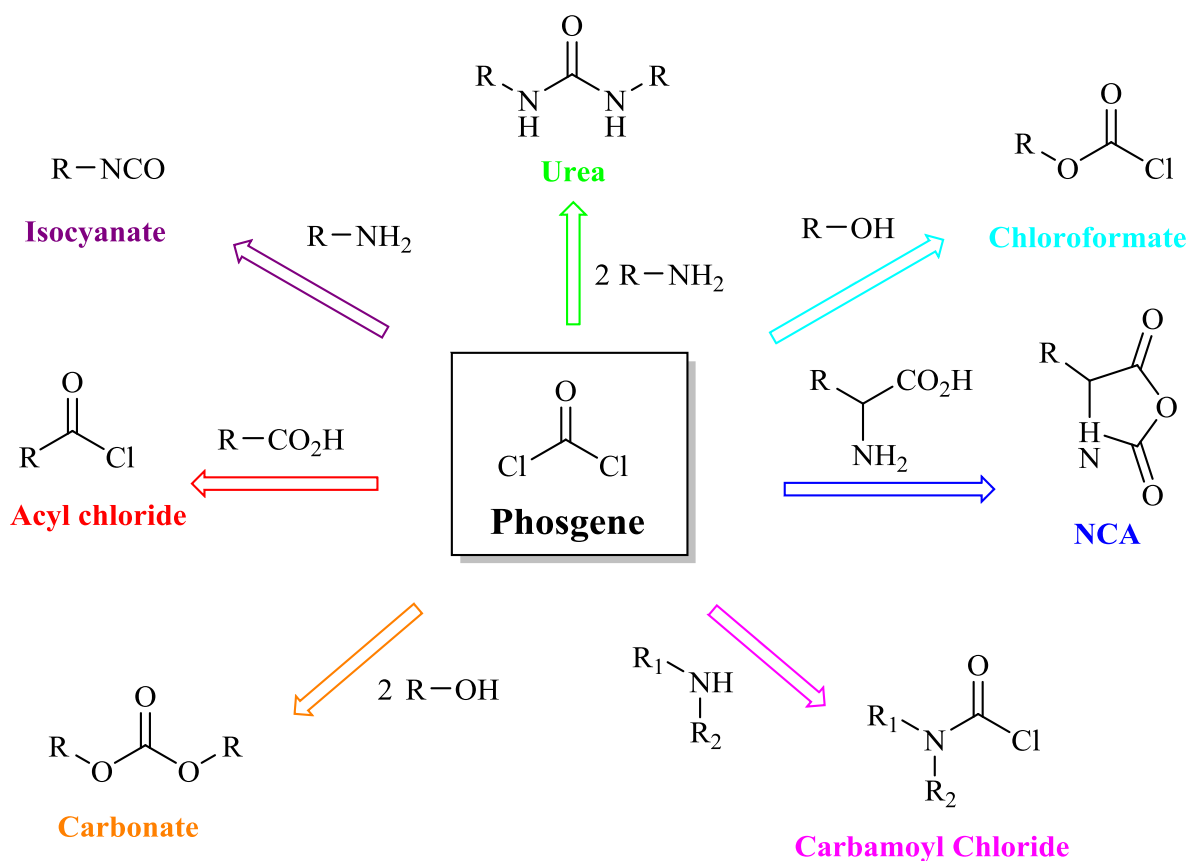


Figure 2-1 The Examples of Phosgenation Reactions.

しかしながら、ホスゲンは非常に強い毒性を有するといった大きなデメリットがある。化学物質の急性毒性の強さは、一般に、 $\text{LC}_{50}$ （半数致死濃度、50% Lethal Concentration）で評価され、これはその濃度で暴露された半数が

死に至ることを表す。ホスゲンの  $LC_{50}$  は  $7 \text{ mg/m}^3$  と極めて小さく<sup>2</sup>、非常に毒性が強いことは数値的に見ても明らかであり、第一次大戦中に毒ガス兵器としてホスゲンが使用された歴史があることは有名な話である。また、ホスゲンの沸点は  $8^\circ\text{C}$  であるため常温では気体であり、非常に揮発性が高く、その取り扱いには十分な安全対策が必要となる。特に工業スケールでのホスゲン反応の実施を考えた場合、従来のバッチ式リアクターでは、容量の大きい反応缶内に多量のホスゲンを発生させることとなるため、その漏洩を回避すべく、大型の特殊専用設備が必要となる。また、ホスゲン反応は大きな発熱を伴う場合が多く、除熱コントロールは安全面だけでなく、製品の品質管理の面でも重要となる。しかしながら、バッチ式リアクターを用いた大スケールの反応は除熱性能が悪く、反応熱の制御が困難になることが多い。この様に、ホスゲン反応は安全面での課題が多く、スケールアップを必要とする合成ルート構築の際には、合成化学的に有用であるにも関わらず、避けるべき反応の1つであった。

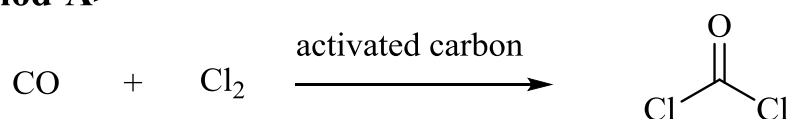
一方、前章で述べたように、フローリアクターシステムを用いると従来のバッチリアクターシステムと比べてはるかに狭小な空間で反応が実施できることから、反応管内の危険物の保持量を極小化することができる。また、プラントスケールでの実施であっても、フローリアクター設備は非常にコンパクトに設計可能であるため、反応部の隔離も容易である。さらには、細い管の中で溶液を混合させて反応を実施するフローシステムでは、除熱性能が非常に優れているため、反応熱のコントロールも問題なく実施できる。したがって、フローリアクターシステムを用いることで、従来のバッチリアクターシステムと比べてホスゲン反応の安全性が飛躍的に高まり、これまでプロセス構築時に採用しにくかったホスゲン反応をプラントスケールにて積極的に実施できるようになる。そこで著者は、フローシステムの安全面での優位性に着目し、ホスゲン反応への適用検討を実施することとした。

ホスゲン反応は基質の含まれた溶液中にホスゲンガスを吹き込むことで、目的物を合成することもできるが、毒ガスであるホスゲンを原料として用いることは非常に危険であるため、その代替品を原料としてフラスコ内 (*in situ*) でホスゲンを発生させた後、反応基質を加える方法が多く採用されてきた。ホスゲンを *in situ* で合成させる方法としては、例えば Scheme 2-1 に示す方法が挙げられる。Method-A は、一酸化炭素ガスと塩素ガスを活性炭等の触媒存在下で反応させる方法で、このアプローチは古くから知られており、工業スケールでも対応可能な信頼性の高い製法として知られている<sup>10</sup>。フラ

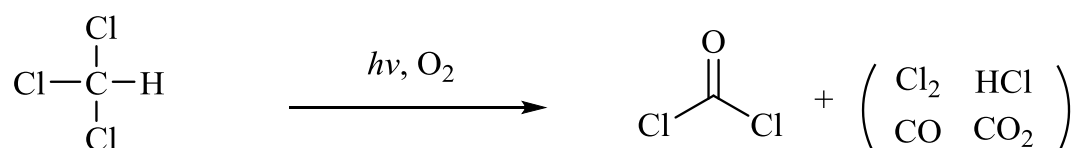


ンスの化学メーカーである La Mesta 社では、自社で開発した連続反応装置を用いて、一酸化炭素と塩素によるホスゲン反応を実施し、化成品や医薬品を商業スケールで生産している<sup>11</sup>。Method-B は、クロロホルムに酸素通気下、光照射することで起こるラジカル的な分解を利用することでホスゲンを調製する方法である<sup>12</sup>。当該方法では、ホスゲン以外に塩素、塩酸、一酸化炭素及び二酸化炭素も同時に発生するので、反応制御が困難なためか、まだ実験室スケールでの研究にとどまっているようである。Method-C は、トリホスゲンに触媒量のアミンを加えることでホスゲンを発生させる方法である<sup>13</sup>。トリホスゲンはホスゲンや一酸化炭素と比べて毒性ははるかに低いことが特徴の1つであり、また、常温では固体であるので、小スケール実験時の計量が容易となる<sup>2</sup>。さらには、比較的安定な化合物であるため大きなスケールとなっても、その輸送や保管がしやすいといったメリットがある。したがって、ホスゲンフロー反応の検討を開始するにあたり、in situ でのホスゲン発生方法として、Method-C のトリホスゲンを用いる方法を採用することとした。

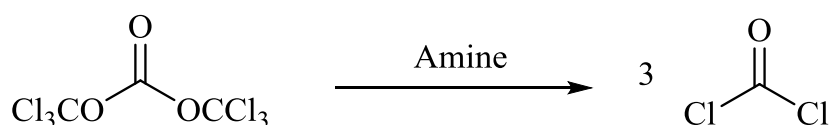
<Method-A>



<Method-B>



<Method-C>



Scheme 2-1 Methods for the Preparation of Phosgene from Its Surrogate.

トリホスゲンを用いたホスゲンフロー反応は、Figure 2-2 の様なシステムを用いることで安全、且つ効率的に実施できるのではないかと考えた。すなわち、トリホスゲンが溶解した溶液(Solution-A)とアミンと基質が溶解した溶液(Solution-B)をポンプにて送液し、ウォーターバスに浸けたミキサーと反応

管で混合・反応を行い、その後、反応液を連続的にクエンチするシステムである。この方法では、①危険物質であるホスゲンは小さな反応場で発生させた後、すぐに基質と反応させることができるため、保持されるホスゲン量が最小限でよいこと、②残存したホスゲンは連続的にクエンチされ、すぐに無毒化できること、③仮に反応管の接続部から反応液がリークしたとしても、ウォーターバス中の水との接触によりホスゲンは塩酸に分解されること、から、ホスゲンが漏洩して実験者やプラントオペレーターへ暴露されるリスクを大きく低減することができる。

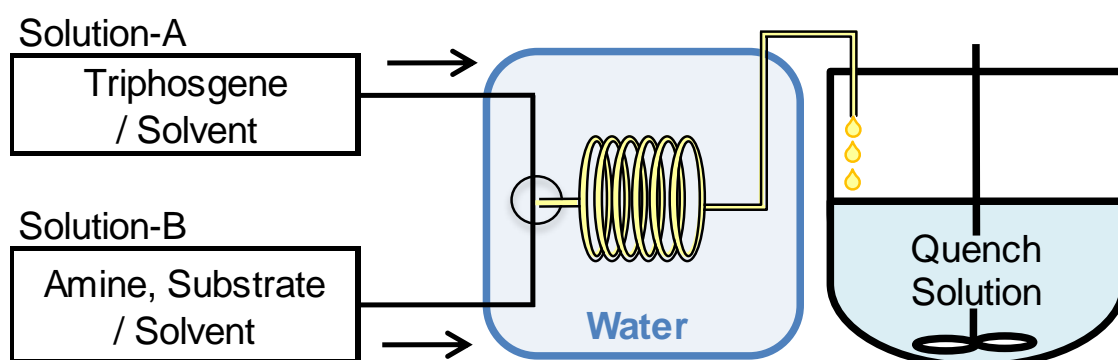


Figure 2-2 Illustration of the Flow Reactor System for Phosgene Reaction.

トリホスゲンを用いたホスゲンフローの反応例としては、種々のカルボン酸とアミンを基質としたペプチド合成が布施らによって報告されている<sup>14</sup>。この方法ではマイクロリアクター内で発生させたホスゲンによりカルボン酸が活性化し（酸クロリド合成）、ここに基質のアミンを混合することで目的物を効率的に取得できる。また、ホスゲンを安全に取り扱えるだけでなく、滞留時間を秒単位にコントロールすることで、ペプチド合成でしばしば問題となるラセミ化の抑制にも成功している(Figure 2-3)。このように、フローリアクターをホスゲン反応に活用することは有用であり、この方法論を応用することで、酸クロリドの合成だけではなく多くのホスゲン反応を安全に実施可能になると考えた。また、溶液の混合や発熱が制御できれば、使用する流路もマイクロメートルではなくミリメートルで実施可能になり、キログラムオーダーの生産に対応できる実用的、且つ汎用的なシステムになることも期待できる。そこで著者は、①フローリアクターシステムを用いて多くのホスゲン反応を安全・安定的に大スケールで実施できる製造技術を確立すること、②当該技術を高付加価値化合物である医薬品中間体の合成に適用できるようにすること、を目標に研究を開始することとした。

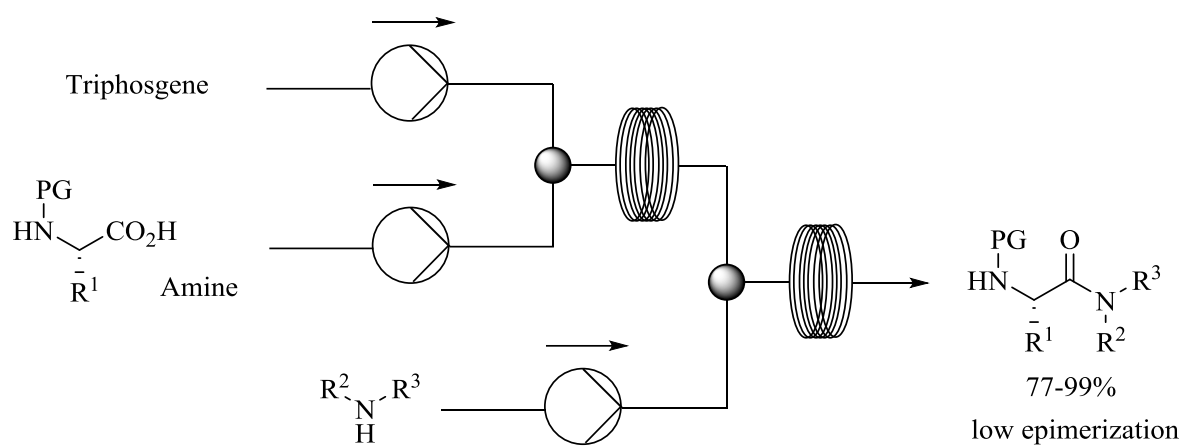
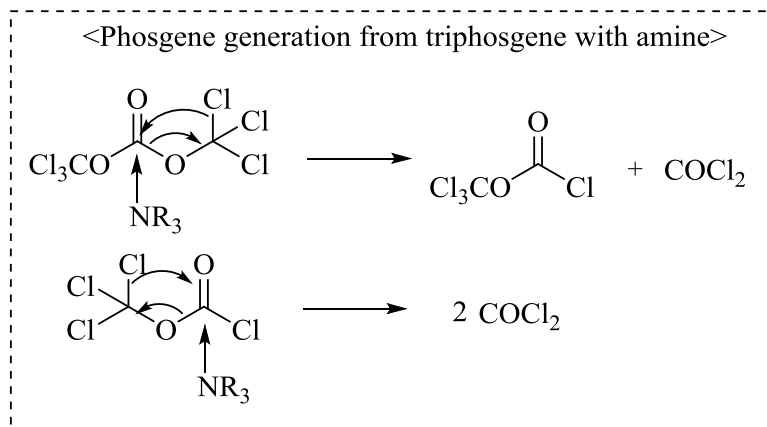
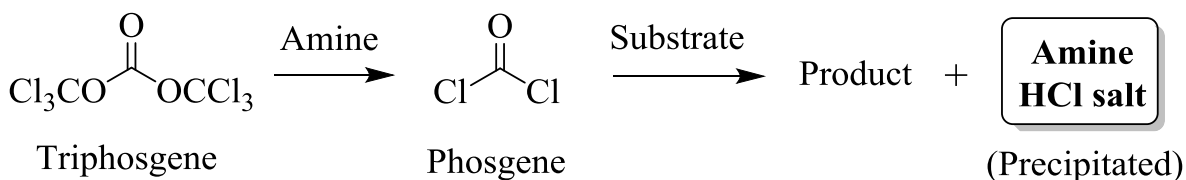


Figure 2-3 Triphosgene-Mediated Peptide Synthesis in Micro Reactor.

## 2-2 アミン塩酸の溶解性試験

トリホスゲンとアミンを用いたホスゲン反応では、反応後にアミン塩酸塩を副生成物として与えるが(Scheme 2-2)、当該塩酸塩は溶媒等の条件によっては析出し、反応液がスラリーとなる可能性がある。この現象は、バッチ式リアクターであれば特に問題とはならないが、フロー式リアクターで実施する場合には、送液中のライン閉塞等、操作面での不具合が大きな課題となる。結晶が析出する系にて連続フロー反応を実施するには、CSTR機能を有する特殊な反応器である Coflore ACR<sup>15</sup> または ATR<sup>16</sup> (AM Technology 社製) や Spinning Disk Reactor である SpinPro R10 (FLOWID 社製)<sup>17</sup> を用いる方法が知られている。しかしながら、いずれも高価で入手が容易ではなく、設備仕様にフレキシビリティが無いため、材質の選定や滞留時間の設定に制限があること、反応部の容量が比較的大きいため多量の原料を用いる必要があること、等の欠点を有しており、初期のフロー検討で使用するには不向きである。また、フロー式リアクターの反応管に超音波を当てることでライン閉塞を回避する方法も報告されているが<sup>18</sup>、スラリー濃度が高い場合には閉塞回避が困難になることや、長時間での安定送液に不安があることから、超音波を利用するアプローチも十分な解決策とは言い切れない。したがって、フロー式リアクターにて安全・安定的に反応液を送液してホスゲン反応を実施するためには、副生するアミン塩酸塩が溶解し、反応液が常に均一な溶液となる条件の確立が必須と考えた。目標達成に向けては、反応で使用するアミンと溶媒の組み合わせが重要であることから、各種アミン塩酸塩の溶媒への溶解性試験を実施することとした。布施らは、高極性溶媒(例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>3</sub>CN 等)を用いることでホスゲン反応時にアミン塩酸塩の析出を抑制できることを報告しているが<sup>14</sup>、著者は汎用的でグリーンな溶媒についても併せて調査することとした。



Scheme 2-2. Phosgene Reaction Employing Triphosgene and Amine.

Table 2-1 中に記載の 8 種のアミンを選択してアミン塩酸塩を調製し、種々の溶媒中に溶解するか確認した。Table 中の C は「Clear solution (完全溶解)」、O は「Oiling out (オイルアウト、塩酸塩が油状化)」、S は「Slurry (結晶析出)」を示す。また、それぞれの溶液状態は Figure 2-4 の写真を参照されたい。種々検討した結果、トリブチルアミン(TBA)を用いた場合、試験した全ての溶媒中でその塩酸塩は完全溶解し、クリアーな溶液となることが分かった。また、高極性溶媒を用いた場合、調製したアミン塩酸塩が析出しないケースも多く、特に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  では結晶の析出を認めなかった。しかしながら、ピリジン等の一部のアミンを用いた場合、塩酸塩が油状化したオイルアウト状態となり、これは、温度や濃度条件等が異なれば結晶が析出する可能性があることを示唆しているため、万全とは言い難い。従って、本検討結果から、ホスゲン反応のアミンとしてトリブチルアミンを選択し、フロー反応の検討を進めることとした。

Table 2-1. Solubility Studies of Amine HCl Salts in Several Solvents.<sup>a</sup>

		Solvent							
		Toluene	THF	Acetone	AcO <sup>i</sup> Pr	MTBE	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	CH <sub>3</sub> CN
Counter amine	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	O	S	C	S	S	C	C	C
	TEA	S	S	S	S	S	C	S	S
	TBA	C	C	C	C	C	C	C	C
	DBU	O	S	C	S	S	C	C	C
	N-methyl morpholine	S	S	S	S	S	O	S	S
	N-methyl imidazole	O	O	O	O	O	O	C	C
	pyridine	O	O	O	O	O	O	C	C
	2,6- lutidine	S	S	S	S	S	C	S	S

<sup>a</sup> "C" indicates a clear solution, "O" indicates oiling out, and "S" indicates a slurry.

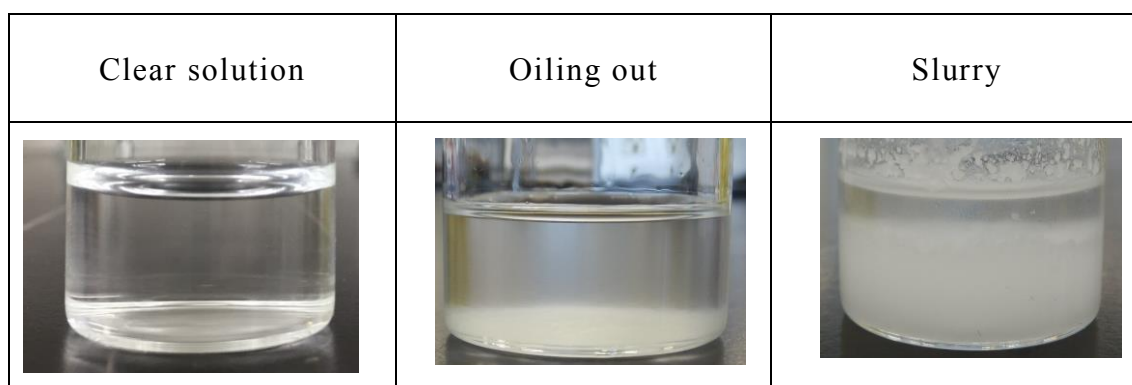


Figure 2-4 The Photos of Different Solubility Status.

### 2-3 フローリアクターを用いたクロロフォーマート化反応

トリホスゲン／トリブチルアミン系でのホスゲン反応をフローリアクターで実施するにあたり、モデル反応としてクロロフォーマート化を選択し、フロー反応が問題なく進行するか、ライン閉塞等の操作面での不具合は無いかなどを確認すべく、Feasibility Study を実施した。反応基質としては安価で入手容易な 9-フルオレニルメタノール(1a)及び(-)-メントール(2a)を選択した。

まずは、Figure 2-5 に示すラボ装置を組み立てた。送液ポンプとしては、YMC 社製のシリンジポンプを用い、混合部には T 字ミキサー (PTFE 製)、反応部には PTFE チューブを使用し、チューブの長さを変更することで滞留時間をコントロールした。また、混合部及び反応部はウォーターバス中に浸し、反応時の内温を制御した。

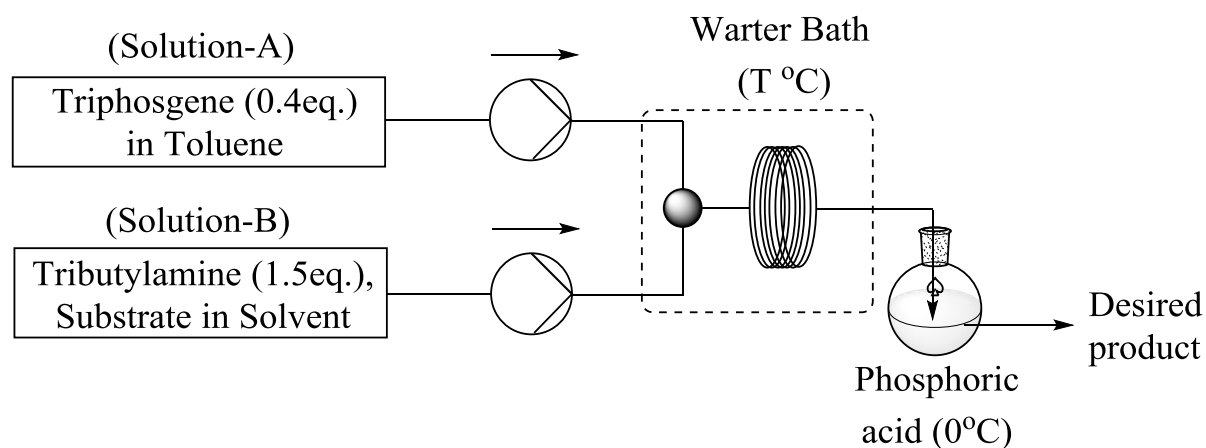
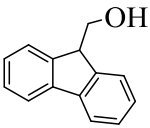
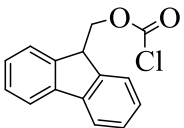
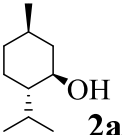
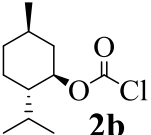


Figure 2-5 Laboratory Equipment of Chloroformate Reaction in Flow.

トリホスゲンの溶液 (Solution-A) とトリブチルアミン／基質の溶液 (Solution-B) をポンプにて混合部へ送液し、コイル構造のチューブ内で後反応を行った。その後、リン酸溶液中に 0°C 下で連続的に反応液をクエンチすることで、目的のクロロフォーマート体を取得した。検討結果を Table 2-2 に示す。

Table 2-2. Chloroformate Reactions in Flow Conditions Using the Triphosgene / Tributylamine System.<sup>a</sup>

Run	System	Substrate	Desired Product	T(°C)	Residence time	Solvent	Yield <sup>d</sup> (%)
1	Flow			0	1 min	Toluene	90
2	Flow			0	4 min	Toluene	98
3 <sup>b</sup>	Flow			30	2 min	THF	96
4	Batch	<b>1a</b>	<b>1b</b>	-5	1 hr <sup>c</sup>	Toluene	89
5	Batch			-5	3 hr <sup>c</sup>	Toluene	60
6	Flow			30	1 min	Toluene	99
7	Batch	<b>2a</b>	<b>2b</b>	-5	3 hr <sup>c</sup>	Toluene	94

<sup>a</sup> Flow rate: 2 ml/min (for each stream), I.D.: 2mm <sup>b</sup> 0.6 eq. of triphosgene was utilized.

<sup>c</sup> Reaction time (from substrate addition to post reaction) <sup>d</sup> Determined by HPLC analysis.

まずは、反応基質として 9-フルオレニルメタノール(**1a**)を用い、フロー反応を実施した。Run 1 にて滞留時間を 1 分、ウォーターバスの温度を 0°C に設定して検討したところ、反応は首尾よく進行し、収率 90% で目的のクロロフォーマート体(**1b**)を取得することに成功した。また、フロー反応時に副生したアミン塩酸塩の析出は認めず、反応液は終始均一溶液であり、ライン閉塞等の操作面での不具合が無いことを確認した。本検討では反応後に原料 **1a** の残存を認めており、滞留時間をさらに延長することで収率を向上できるのではないかと考えた。そこで、Run 2 において滞留時間を 4 分に延ばして検討した結果、収率は 98% に向上することが分かった。また、Run 3 では、工業的に汎用な溶媒の 1 つである THF を使用しても問題なくフロー反応が実施できることを確認した。

次に Run 4 及び 5 において当該反応をバッチ式で実施し、フロー式との比較をすることにした。フラスコ内のトリホスゲン/トルエン溶液中にトリブチルアミンを -5°C 下にて添加し、ホスゲンを調製後、**1a** のトルエン溶液を同温度にて加えてクロロフォーマート化反応を行い、リン酸水でクエンチ後に収率を確認した。その結果、フロー式の Run 2 と比べて反応収率の低下を認



め、さらには、反応時間 (**1a** の添加～後反応までの時間) が延長するに伴って収率が低下していくことも分かった。

ここで、バッチ式での収率低下原因について考察する。バッチ反応後の HPLC チャートでは、フロー反応時には殆ど認めなかった複数の不純物ピークが検出されており、これらの不純物の副生が収率低下の原因となっていると考えられた。単離・同定は行っていないものの、副生した不純物としては以下を推測している。クロロフォーマート化合物は基質によっては安定性が悪く、系中のクロロイオンの影響で対応するハライドに変換していくことが知られている<sup>5</sup>。今回のバッチ反応では **1a** の添加時に大きな発熱が見られるため、内温を維持するために当該添加に時間がかかってしまうこと、また、**1a** 添加後、当該反応の conversion を確認する HPLC 分析中に反応液の待機が発生すること、から、時間単位の反応・待機時間が発生しており、この間に目的物 **1b** が徐々に分解し、対応するクロロ体に変換されたのではないかと推測している (Figure 2-6, Decomposition Path-A)。尚、ホスゲンとトリアルキルアミンは Figure 2-6 中に記載の塩を形成することが報告されており<sup>5</sup>、**1b** の分解機構に寄与するクロロイオンは、当該錯体からも由来したのではないかと考えている。また、原料であるアルコール体 **1a** と **1b** との反応が逐次反応として起こり、それによって起こる Dimer Impurity の副生も収率低下に寄与したと考えている (Figure 2-6, Decomposition Path-B)。Run 4 と 5 において反応時間を延長することで、収率が大きく低下した結果を与えたことを鑑みても、**1b** は反応液中で不安定であると言え、上記分解が進行したものと考えている。尚、フロー式では短滞留時間にて反応を実施できることから、バッチ式で見られた様な生成物の分解を抑制できたため、好成績に繋がったと考察している。

最後に、基質に(-)-メントール(**2a**)を用いて検討を実施した。Run 6 において滞留時間を 1 分、ウォーターバスの温度を 30°C に設定してフロー反応を実施した結果、高収率で目的の **2b** を取得でき、こちらもライン閉塞等の不具合は認めなかった。また、Run 7 において **2a** を用いたクロロフォーマート化を Run 4 と 5 と同様の手順を用いてバッチ式で実施したところ、反応時間が 3 hr であっても収率は 94% と比較的高位を維持することが分かった。このことから、クロロフォーマート体の反応液中の安定性は、基質の構造にも依存することが示唆された。

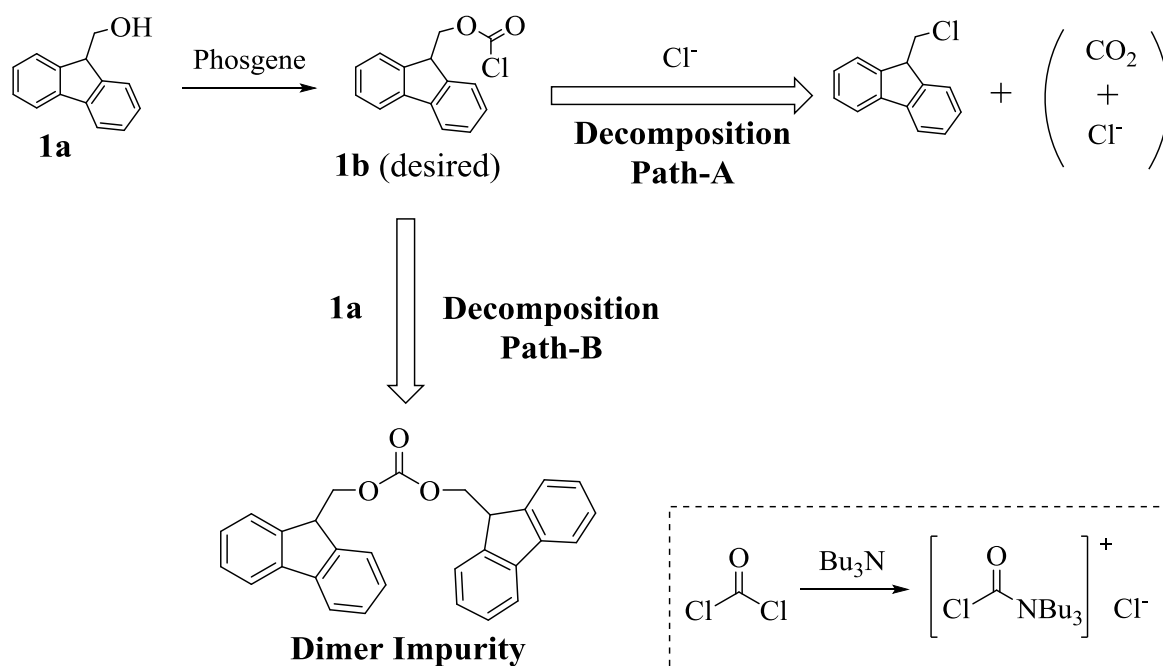


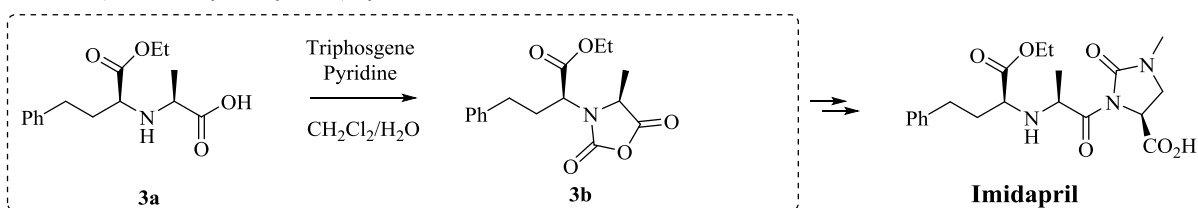
Figure 2-6 Proposed Decomposition Path of **1b**.

以上、本 Feasibility Study の結果より、トリホスゲン／アミン系のフロー反応は、危険反応であるホスゲン反応（クロロフォーマート化）に適応可能であり、高収率で目的物を取得できることが分かった。また、トリブチルアミンを用いることで狙い通りアミン塩酸塩の析出が抑制でき、フロー反応で最もシリアスな問題の1つであるライン閉塞の現象を回避できることも分かった。更には、「短滞留時間での反応制御が可能」といったフローリアクターの特徴を活かして生成物の分解を抑制し、バッチ式と比べて反応収率を高位安定化できることも実証した。

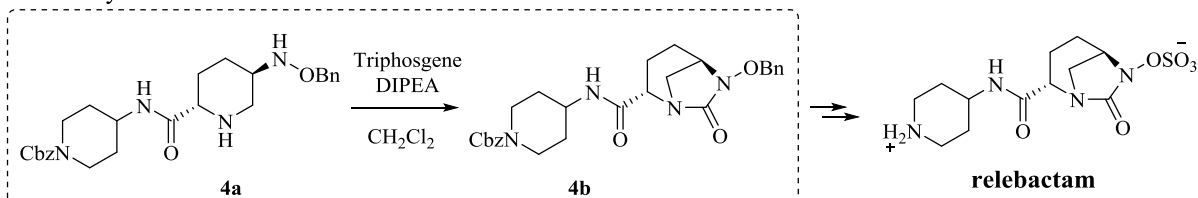
## 2-4 ホスゲンフロー反応システムを用いた医薬品中間体の合成

2-3 節において、トリホスゲン／トリブチルアミンを用いたフローリアクターシステムにてクロロフォーマート化反応が問題なく進行することを述べたが、次の展開として、同様のシステムを用いて他のホスゲン反応が実施可能か調査することにした。当該調査に際しては、複雑で高付加価値な化合物である医薬品中間体をターゲットの目的物とした。Figure 2-7 中の光学活性化合物である *N*-カルボキシ無水物(NCA, **3b**)、ウレア(**4b**)及び塩化カルバモイル(**5b**)は、医薬品原薬 (API) である Imidapril (ACE 阻害剤、薬効：高血圧)<sup>19</sup>、relebactam ( $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤、薬効：感染症)<sup>20</sup> 及び Solifenacin (ムスカリン受容体拮抗薬、薬効：尿失禁)<sup>21</sup> の鍵中間体として知られている。これらの API を用いた薬剤はすでに臨床開発後期～上市済みであり、その中間体である **3b**～**5b** も非常に付加価値の高い化合物群であることから、これらをターゲット化合物とすることとした。**3b**～**5b** はトリホスゲンとアミンを用いることで **3a**～**5a** からバッチ式にて合成できることがすでに報告されている<sup>20-22</sup>。例えば、NCA 化ではアミンにピリジンを用い、ジクロロメタン／水の 2 層系溶媒中で目的の **3b** を合成、ウレア化はアミンに DIPEA を用いてジクロロメタン溶媒中で実施、塩化カルバモイル化はトルエン／ピリジン系にて目的物を取得しているが、いずれの反応もトリブチルアミンを用いた例はこれまで報告されていない。そこで著者は、**3a**～**5a** を原料基質とし、トリホスゲン／トリブチルアミンを用いたホスゲンフロー反応を用いて、目的の **3b**～**5b** を取得できるか検討することにした。

### 1. NCA (N-Carboxy Anhydride) synthesis



### 2. Urea synthesis



### 3. Carbamoyl chloride synthesis

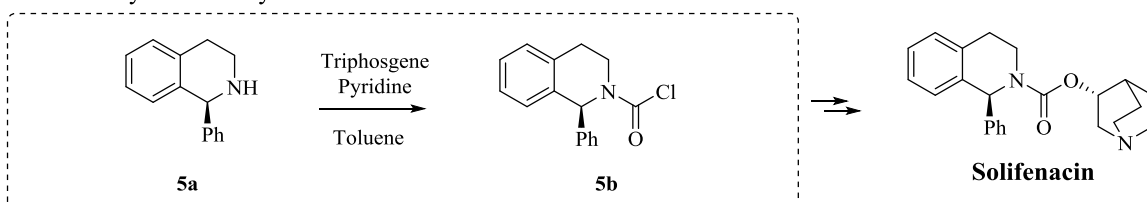


Figure 2-7 Synthesis of Pharmaceutical Intermediates Using Phosgene Reactions.

Figure 2-8 に本検討で使用したラボ装置の概略を示す。2-3 節の Feasibility Study 時と同様に、送液ポンプはシリンジポンプ (YMC 社製)、混合部には T 字ミキサー (PTFE)、反応部には PTFE チューブを使用した。滞留時間はチューブの長さを変更することでコントロールし、混合部及び反応部はウォーターバス中に浸すことで反応時の内温を制御した。

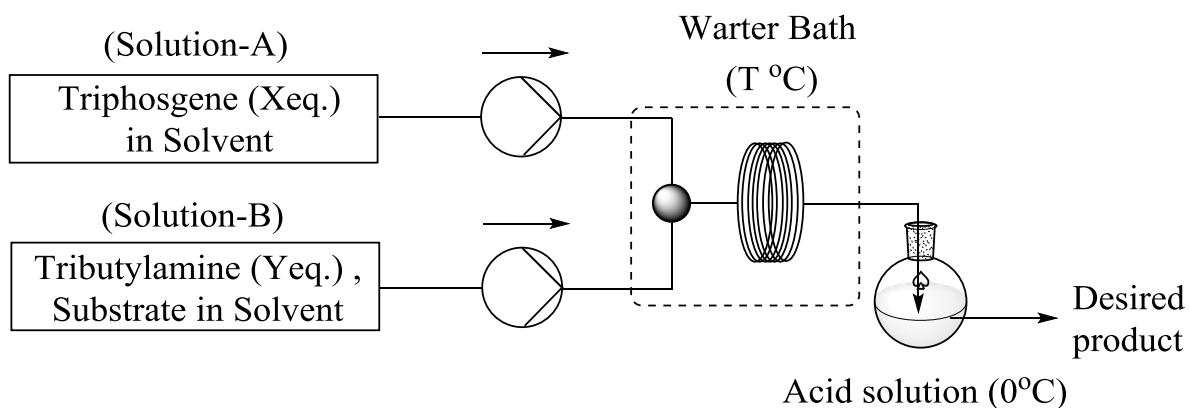
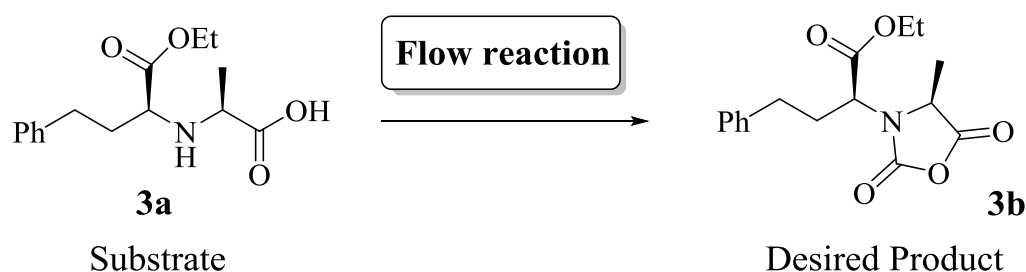


Figure 2-8 Laboratory Equipment of Phosgenation Reactions in Flow.

トリホスゲンのトルエン溶液(Solution-A)とトリブチルアミン/基質の溶液 (Solution-B)をポンプにて混合部へ送液し、コイル構造のチューブ内で反応を行った。その後、氷冷した酸性溶液中（リン酸水又は塩酸水）に連続的に反応液をクエンチすることで、目的物を取得した。Solution-A 及び B を送液後にトルエンを加えて抽出後有機層中の目的物含量を HPLC にて分析して収率を算出した。

まずは、フローリアクターを用いて NCA 合成を実施することとした。トリホスゲン及びアミンの使用量を **3a** に対してそれぞれ 0.4eq.及び 1.1eq.と設定し、溶媒はトルエン/THF 系を選択した。検討した結果を Table 2-3 に示す。

Table 2-3. Synthesis of **3b** Using Flow Reactor System. <sup>a</sup>



Run	X (eq.)	Y (eq.)	T(°C)	Residence time (min)	Conv.	Yield <sup>b</sup> (%)
1	0.4	1.1	35	4	100	69
2	0.4	1.1	60	3	100	76
3	0.4	1.1	60	4	100	76

<sup>a</sup> Flow rate: 2 ml/min (for each stream), I.D.: 2 mm, X:triphosgene, Y:tributylamine, T:jacket temperature, Triphosgene was dissolved in toluene. Tributylamine and **3a** were dissolved in THF. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

Run 1 において反応温度を 35°C、滞留時間を 4 分として検討した結果、変換率 100%で反応は進行し、収率 69%で目的の **3b** を取得できることが分かった。次に反応温度や滞留時間が反応収率に与える影響を把握すべく、まずは Run 2 において反応温度を 60°C に上げて検討したところ、ますます良好な

収率(76%)で反応が進行することが分かった。次に、Run 3にて反応温度を60°Cのまま、滞留時間を延長した結果、収率の改善は見られなかった。収率が100%に達しない原因としては、Figure 2-9中に示す不純物類の副生を疑っている。すなわち、3aとホスゲンが反応した未環化体(中間体)3cとNCA開環体3dの副生である。NCAは酸性・加熱条件下で塩酸と反応して開環し、対応する酸クロリドを与えることが報告されており<sup>23</sup>、本反応系も同条件となることから、同様の開環反応が進行したものと推測される。

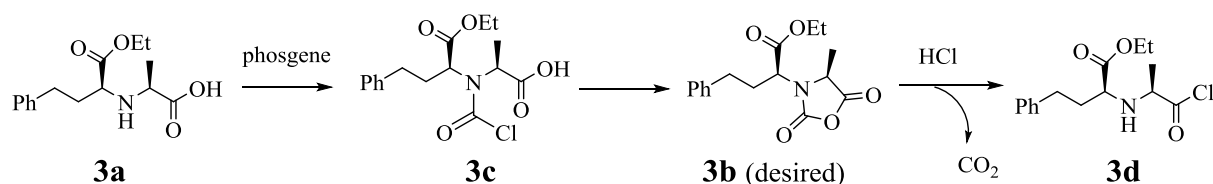
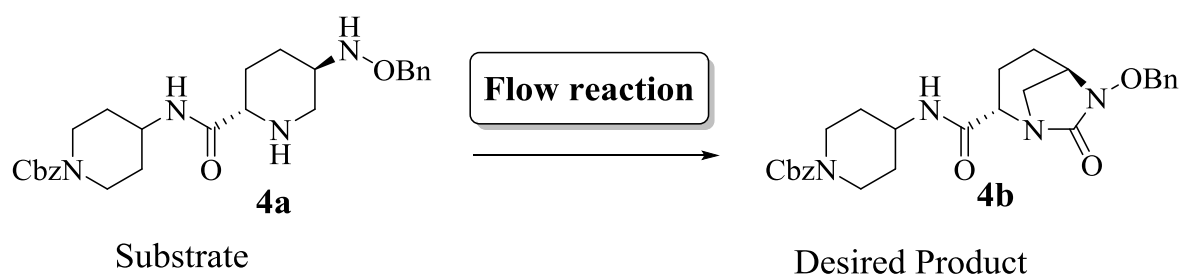


Figure 2-9 Proposed Mechanism of Potential Impurities Generation.

次に、同フローシステムを用いてウレア体の合成を試みることにした。トリホスゲン及びアミンの使用量を4aに対してそれぞれ0.8eq.及び3.2eq.と設定し、溶媒はTHFを用いることにした。検討した結果をTable 2-4に示す。

Table 2-4. Synthesis of 4b Using Flow Reactor System. <sup>a</sup>



Run	X (eq.)	Y (eq.)	T(°C)	Residence time (min)	Conv.	Yield <sup>b</sup> (%)	Purity <sup>b</sup> (area%)
1	0.8	3.2	25	2	100	80	79
2	0.8	3.2	0	2	100	85	82
3	0.8	3.2	25	8	100	72	72

<sup>a</sup> Flow rate: 2 ml/min (for each stream), I.D.: 2 mm, X: triphosgene, Y: tributylamine, T: jacket temperature, THF was used as solvent. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

Run 1にて反応温度を25℃、滞留時間を2分に設定してフロー反応を実施した結果、80%と良好な収率にてウレア体**4b**を合成できることが分かった。収率を改善させるべく、Run 2において反応温度を0℃へ下げて検討した結果、収率は85%まで向上することが判明した。次にRun 3において滞留時間を延長してフロー反応を実施した結果、期待に反して収率は72%に低下した。Run 1~3において、取得したクエンチ後有機層のHPLCチャート上では複数の不純物ピークを認めており、HPLC純度(area%)が向上するにつれて収率も改善されていることが分かった。したがって、収率減の主原因は不純物の副生であると考えられる。副生不純物の構造は不明であるものの、Run 3において、滞留時間を延長することで収率が低下したことから、ウレア体**4b**の分解が進行したものと推測しており、温度を最も低温としたRun 2では該分解反応が抑制でき、比較的好成績に繋がったのではないかと考察している。尚、**4b**の分解物としては、例えばFigure 2-10中に記載の**4c**や**4d**の副生を疑っている。**4b**の様にα位にプロトンをもつ一置換アミドはホスゲンと反応して不飽和の塩化カルバモイルを与えることがすでに報告されており<sup>1</sup>、本反応でも同様の反応が進行している可能性がある。すなわち、目的物**4b**とホスゲンとのVilsmeier-Haack型の反応によりイミドリクロリド**4c**を与え、その後、さらにホスゲンと反応することで塩化カルバモイル**4d**が副生するルートである。今後の収率の更なる改善に向けては、このような生成物の分解パスをいかに抑制するかがポイントになると考えている。

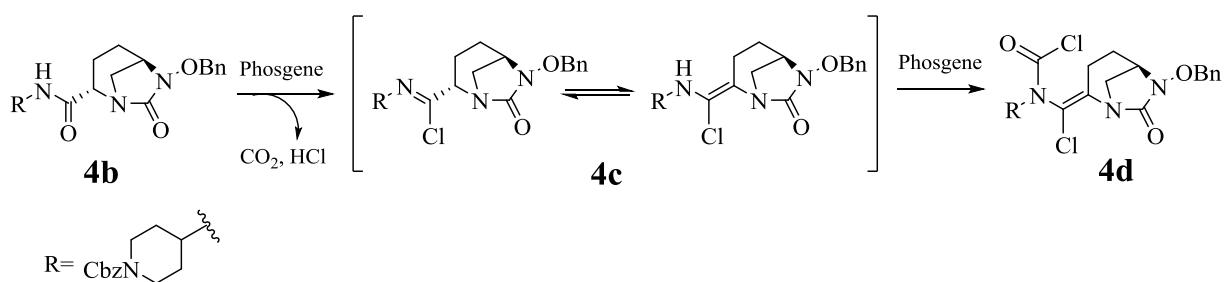
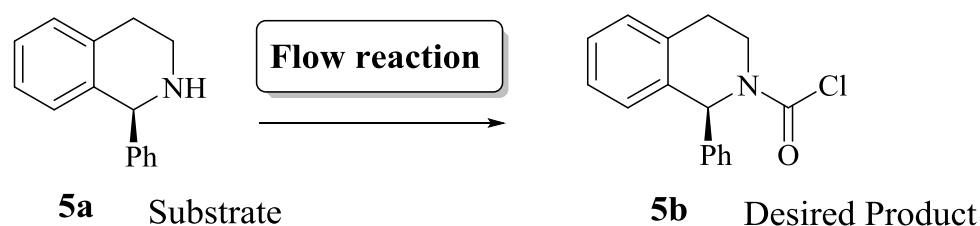


Figure 2-10 Proposed Mechanism of Potential Impurities Generation.

最後に塩化カルバモイル体のフロー合成を実施した（溶媒はトルエンを選択）。検討した結果をTable 2-5に示す。

Table 2-5. Synthesis of **5b** Using Flow Reactor System.<sup>a</sup>

Run	X (eq.)	Y (eq.)	T (°C)	Residence time (min)	Conv. (%)	Yield <sup>b</sup> (%)	RRT0.8 impurity <sup>b</sup> (area% vs <b>5b</b> )
1	0.4	1.2	10	2	100	45	77
2	0.4	1.2	0	2	100	43	82
3	0.4	1.2	25	2	100	44	82
4	0.4	1.2	10	3	100	46	73
5	0.8	1.2	10	2	100	55	69
6	0.8	3.0	10	2	100	63	54

<sup>a</sup> Flow rate: 2 ml/min (for each stream), I.D.: 2 mm, X:triphosgene, Y:tributylamine, T:jacket temperature, RRT:Relative Retention Time, Toluene was used as solvent.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

Run 1において、トリホスゲン及びアミンの使用量を **5a** に対してそれぞれ 0.4eq.及び 1.2eq.と設定し、反応温度を 10°Cにて検討した結果、原料 **5a** は完全に消費されたものの、収率は 45%と非常に低位となることが分かった。HPLCにて取得したクエンチ後有機層の品質を確認した結果、相対保持時間 (Relative Retention Time, 以後 RRT と記す) 0.8 付近に単一の不純物ピークを認めた。また目的の **5b** の area 値と比較して 77 area%の不純物が副生しており、NCA 化やウレア化では、これほどまで多くの不純物ピークが検出されることは無く、本反応にて初めて見られた現象であった。低収率の原因は、RRT0.8 不純物の副生が関与していることが強く疑われたため、当該不純物が低減する条件を探索することとした。Run 2~4において反応温度や滞留時間を変えて検討したところ、注目不純物の低減にはほとんど効果が無く、収率の改善は認めなかった。次にトリホスゲンとアミンの使用量を変えて検討



した結果、Run 6 の条件においてやや不純物量はやや低減したものの、十分な収率を与えるには至らなかった。

そこで、収率・品質問題解決の糸口とすべく、RRT0.8 不純物の単離・同定を実施した。シリカゲルカラムを用いて当該不純物の単離し、NMR にて構造同定した結果、不純物の構造はトリクロロメトキシカルバメート体(5c)であると推定された(Figure 2-11)。構造同定を実施する前は、RRT0.8 不純物はウレア体(5d)ではないかと疑っており、また、仮に副生してもすぐに目的の5bへ変換すると考えていた5cが反応液中で安定に存在できることは予想外であった。問題不純物5cの構造から考えると、この不純物はトリホスゲンと反応基質5aが直接反応して副生したものと考えられるため、課題解決に向けては、トリホスゲンからホスゲンへの変換を十分に実施した後に、反応基質5aを混合させるプロセスが好ましいと考えられた。

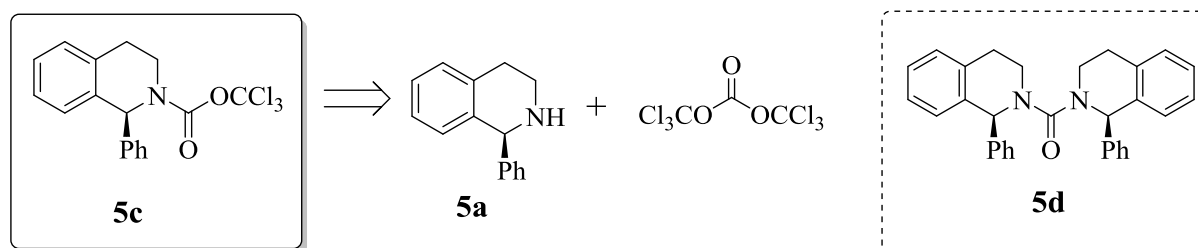


Figure 2-11 Generation of RRT0.8 Impurity (5c).

このコンセプトを具現化すべく、Figure 2-12 に示すフロー装置を新たに組み立てた。この装置は2つの反応部で構成される。1つ目の反応部でトリホスゲンとトリブチルアミンを混合させて十分量のホスゲンを発生させた後、2つ目の反応部で基質5aを混合させることで、問題不純物5cの副生を抑制しつつ、目的の塩化カルバモイル体5bを得ることが狙いである。まずは、滞留時間をそれぞれ4分(t-1)及び2分(t-2)に設定し、反応温度を10℃としてフロー反応を実施した結果、5bの収率は90%と大きく向上し、注目していた5cも不検出となり、狙い通り抑制できることが判明した。また、本混合法を用いても、反応中に固体が析出することはなく、操作面でも異常は認めなかった。今回の塩化カルバモイル体5bのフロー合成では、品質・収率面で大きな問題に直面したが、問題不純物の構造を特定し、試剤の混合方法を工夫することで課題を解決するに至った。

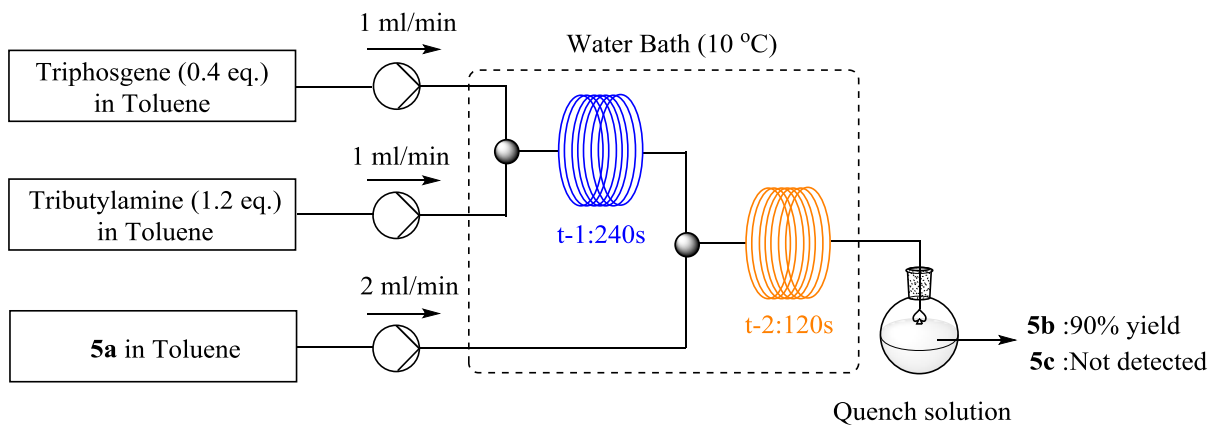


Figure 2-12 Preparation of **5b** Using Newly Assembled Flow Reactor System.

## 2-5 PAT tool を利用した効率的な最適滞留時間の決定

次に、本フロー反応系において、 $t-1$  及び  $t-2$  の最適滞留時間を調査した。本検討実施に際しては、特に 1 つ目の反応（トリホスゲン⇒ホスゲン）で生成する不安定なホスゲンをいかにモニタリングするかがポイントとなると考えた。トリホスゲンからホスゲンへの変換反応は、インライン分析系である React IR™ 15（Mettler Toledo 社製, Figure 2-13）を用いて追跡できた例が報告されており<sup>24</sup>、本検討においても当該 PAT (Process Analytical Technology) tool が効率的に利用できるのではないかと考えた。



Figure 2-13 The Photos of React IR™ 15.

検討開始に先立ち、1 つ目の反応で使用する各原料（トリホスゲン、トリブチルアミン）、生成物（ホスゲン）と溶媒（トルエン）の IR スペクトルを React IR™ 15 を用いて測定し、トリホスゲンとホスゲンが他のスペクトルと重ならない特徴的なピークを有しているか調査することとした。尚、トリホスゲンとトリブチルアミンはトルエンに希釈した溶液をフラスコで調製後、これらの溶液を React IR™ 15 に直接注入することで各 IR スペクトルを測定したが、ホスゲンに関しては安全面の観点から、Figure 2-17 に記載のフロー装置を組み、React IR™ 15 にホスゲン反応液を注入することで IR スペクトルを測定した。取得した各 IR スペクトルは Figure 2-14 の様になり、ホスゲンとトリホスゲンは、それぞれ  $1809\text{cm}^{-1}$  と  $1836\text{cm}^{-1}$  に比較的強度が大きく、且つ、他と重複しない C=O の伸縮振動と考えられるピークを確認し、これらは反応中に追跡可能と考えられた。従って、第 1 反応であるトリホスゲンからホスゲンへの反応変換率は、これらのピークをモニタリングすることで評価可能と判断した。

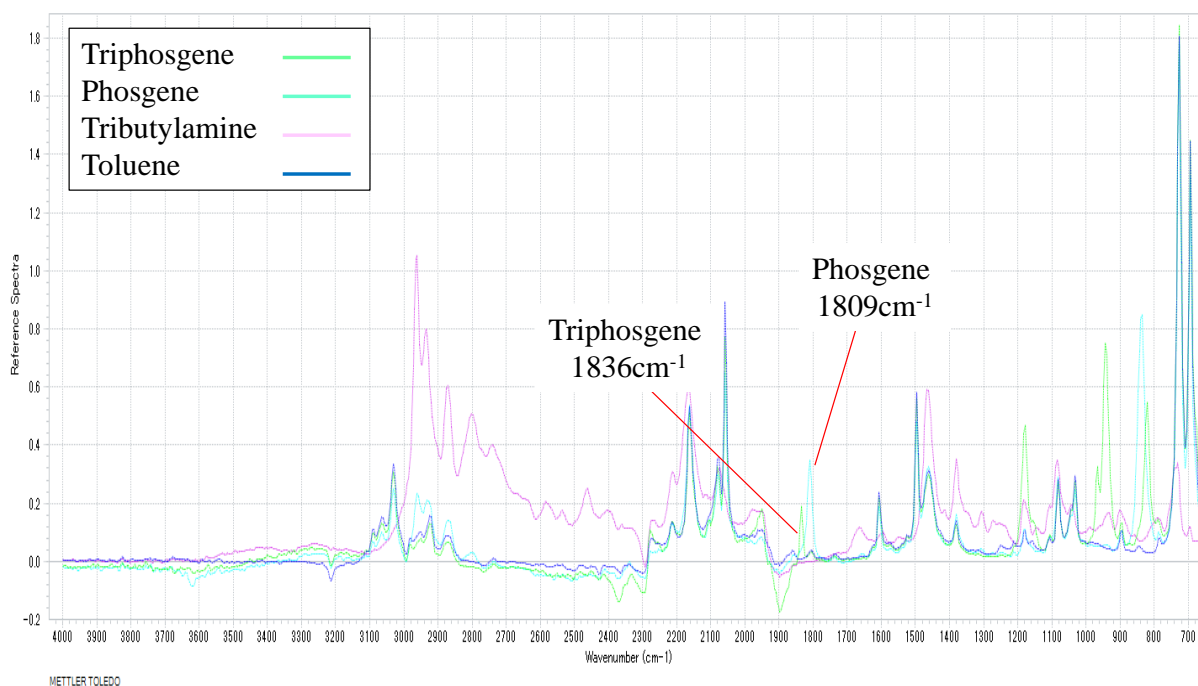


Figure 2-14 IR Spectrum of Triphosgene, Phosgene, Tributylamine and Toluene.

次に、2つ目の反応で使用する原料 **5a**、生成物 **5b** についても IR スペクトルを React IR™ 15 を用いて測定し、各スペクトルが他のスペクトルと重ならない特徴的なピークを有しているか調査した。取得した各 IR スペクトルは Figure 2-15 の様になり、**5b** については、 $1737\text{cm}^{-1}$  に比較的強度が大きく、且つ、他と重複しない C=O 若しくは C=C の伸縮振動と考えられるピークを確認でき、反応中に追跡可能と考えられた。一方、基質である **5a** に関しては、その他原料、又は溶媒のスペクトルと完全に重複することが分かった。従って第2反応である **5a** から **5b** への変換率は、当該システムにてモニタリング出来ないことが判明した。しかしながら、生成物 **5b** の特徴的な IR ピーク ( $1737\text{cm}^{-1}$ ) は比較的強度が強いことから、当該ピークの area 値を利用した生成物 **5b** のラフな定量分析が可能ではないかと考えた。そこで、当該ピークの area 値と **5b** 含量の相関を調査して定量性があるか調査することとした。すなわち、既知濃度である **5b** のトルエン溶液 (0.1~9.4wt%) を React IR にて測定し、各濃度における  $1737\text{cm}^{-1}$  ピークの area 値を基に検量線を作成した (Figure 2-16)。その結果、両者には一定の相関が見られ、当該 area 値を基に目的物 **5b** の定量が可能であると考えられ、**5a** から **5b** への反応収率は React IR システムを用いてラフではあるが算出可能であることが示唆された。

以上の結果から、t-1 については第1反応の変換率を、t-2 については第2

反応の収率を React IR にてモニタリングすることで、最適滞留時間を決定すべく、検討を進めることとした。

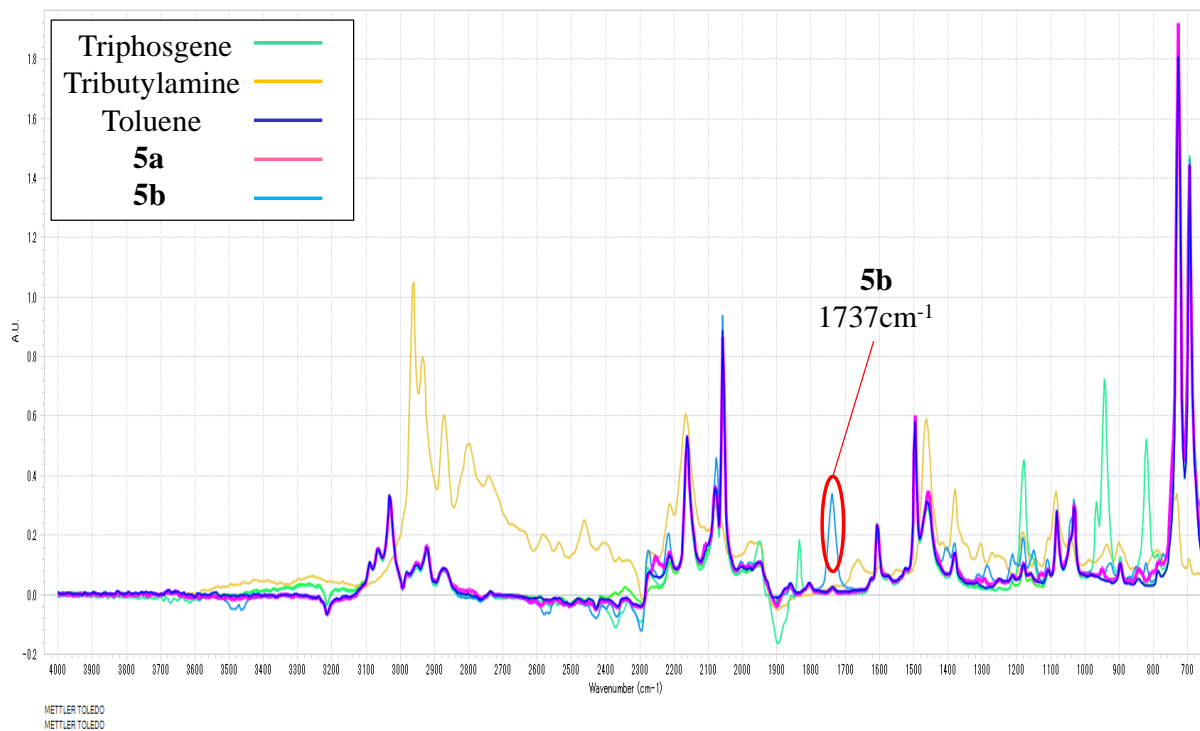


Figure 2-15 IR Spectrum of Triphosgene, Tributylamine, Toluene, **5a** and **5b**.

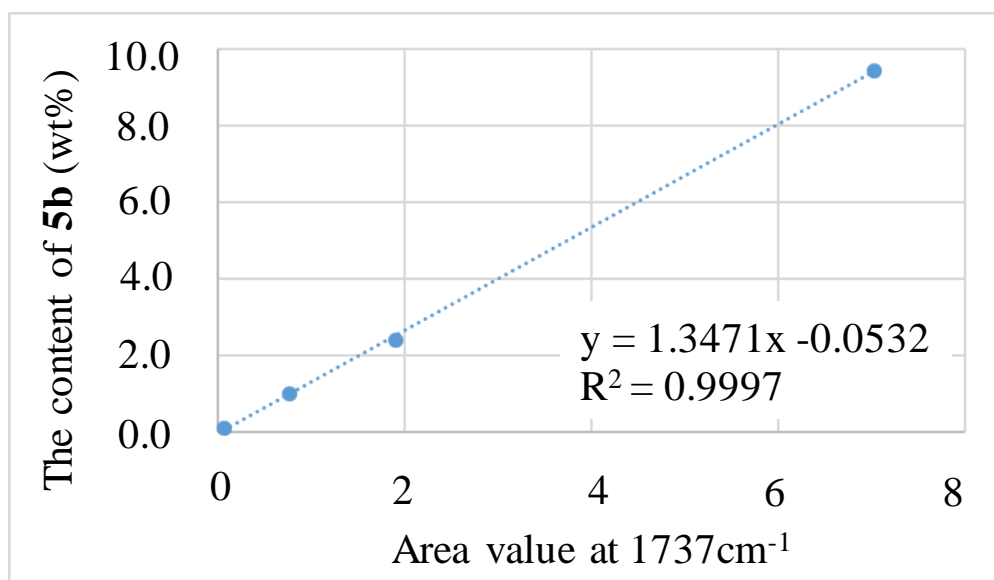


Figure 2-16 The Relation of Area Value at 1737cm<sup>-1</sup> and The Content of **5b**.

まずは、第1反応の最適滞留時間(t-1)について調査すべく、Figure 2-17に示すラボ装置を組み立てた。トリホスゲンのトルエン溶液とトリブチルアミンの溶液をシリンジポンプ（YMC社製）にて送液し、滞留ライン中でホスゲンを発生させ、当該反応の変換率を React IR にてモニタリングした。また、混合部分のT字ミキサー及び滞留ライン（共にPTFE製）は10℃に温調されたウォーターバス中に沈め、反応溶液は React IR による測定後、塩酸水溶液中にクエンチすることで有毒なホスゲンを分解させた。

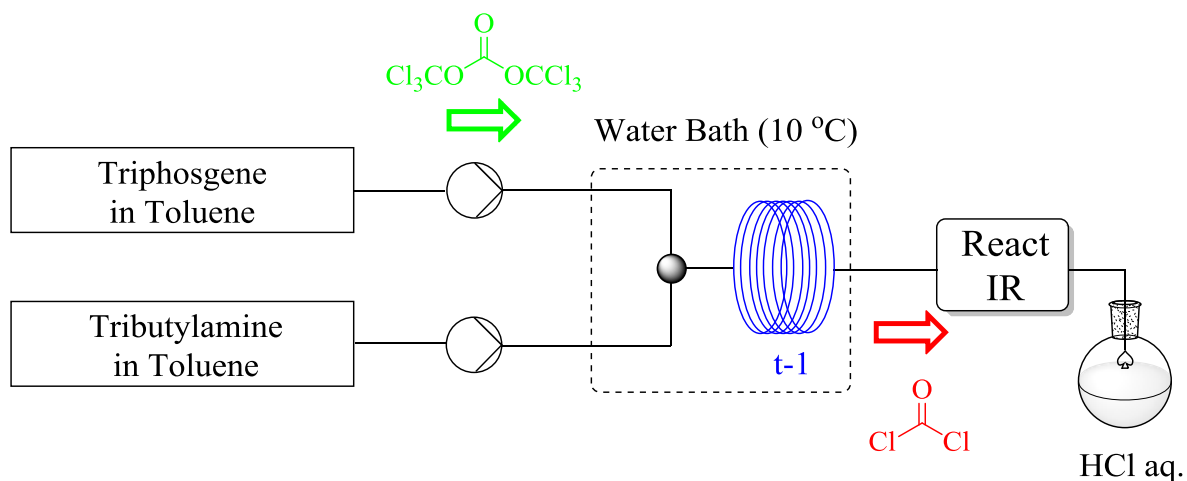


Figure 2-17 Laboratory Equipment Integrated React IR System for The Preparation of Phosgene from Triphosgene in Flow.

ポンプの流速を変化させることで（各ポンプの流速：1.0～9.0 ml/min）、滞留時間(t-1)を0.5～4.9秒にコントロールし、各滞留時間におけるトリホスゲン(1836 $\text{cm}^{-1}$ )及びホスゲン(1809 $\text{cm}^{-1}$ )のピーク area 値から、反応変換率をモニタリングした。その結果、第1反応が full conversion を達成するために必要な滞留時間(t-1)は、わずか1.6秒であることが判明した(Figure 2-18)。

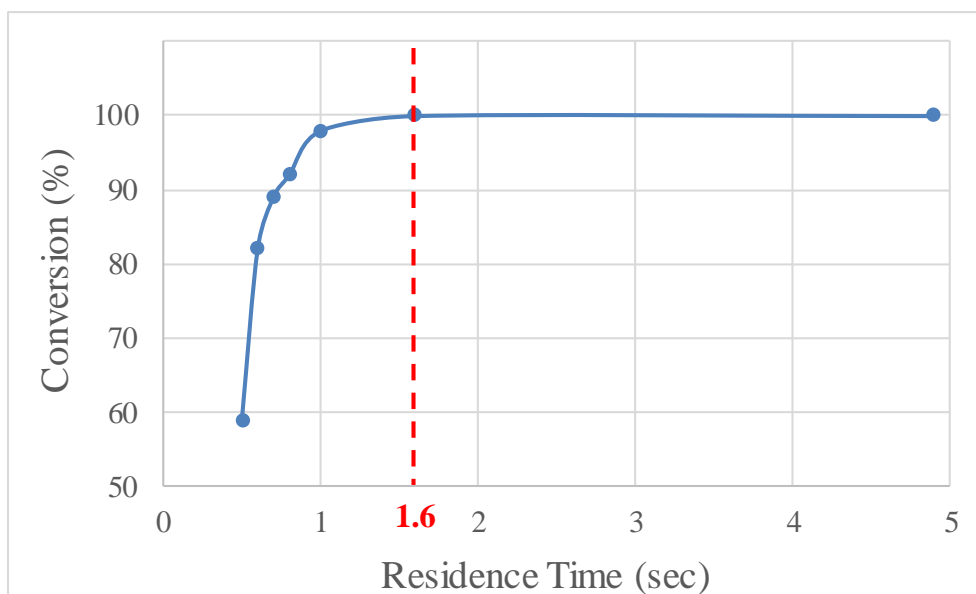


Figure 2-18 The Relation of Reaction Conversion and Residence Time for Preparation of Phosgene from Triphosgene in Flow.

次に、第2反応の滞留時間( $t-2$ )について調査すべく、Figure 2-19 に示すラボ装置を新たに組み立てた。第1反応で発生させたホスゲンと基質 **5a** を2つ目の滞留ライン中で反応させて **5b** を調製し、反応液中の **5b** の濃度を React IR にてモニタリングすることで、反応収率を算出した。尚、本検討では、第1反応で十分量のホスゲンを発生させるべく、先述の検討結果も踏まえて、 $t-1$  は5秒に固定した。また、本検討でも先程と同様に混合部分のT字ミキサー及び滞留ライン(共にPTFE製)は10°Cに温調されたウォーターバス中に沈めてフロー反応を実施した。

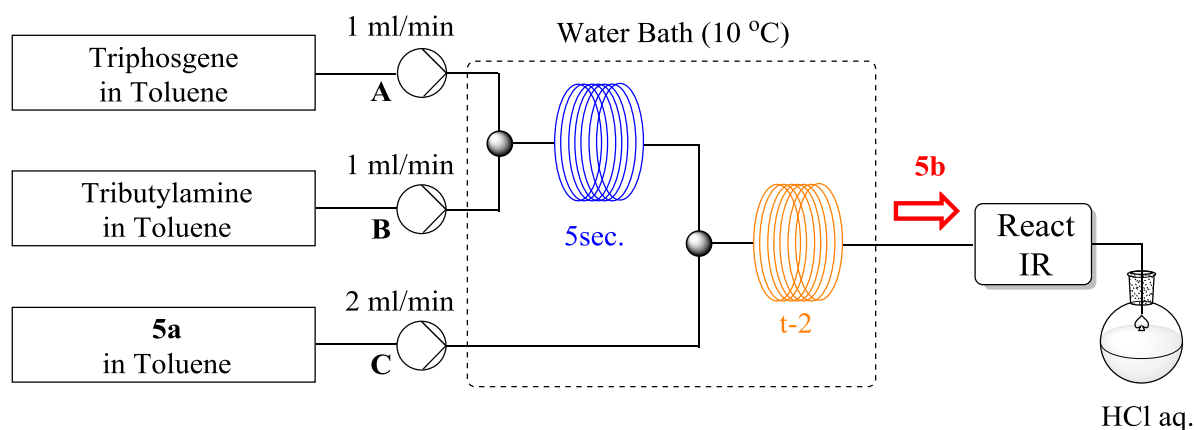


Figure 2-19 Laboratory Equipment Integrated React IR System for Preparation of **5b** from **5a** in Flow.

今回はポンプの流量を一定速度に固定し(A=1.0 ml/min, B=1.0 ml/min, C=2.0 ml/min)、2つ目の滞留ラインの長さを19~380cmに変化させることで滞留時間(t-2)を0.6~12秒にコントロールし、各滞留時間における**5b**(1737cm<sup>-1</sup>)のピーク area 値を基に、反応収率をモニタリングした。その結果、第2反応で高収率を達成するための必要滞留時間(t-2)は、わずか1.2秒であることが分かった。また、滞留時間を12秒まで延長しても反応収率の低下は認めなかった(Figure 2-20)。

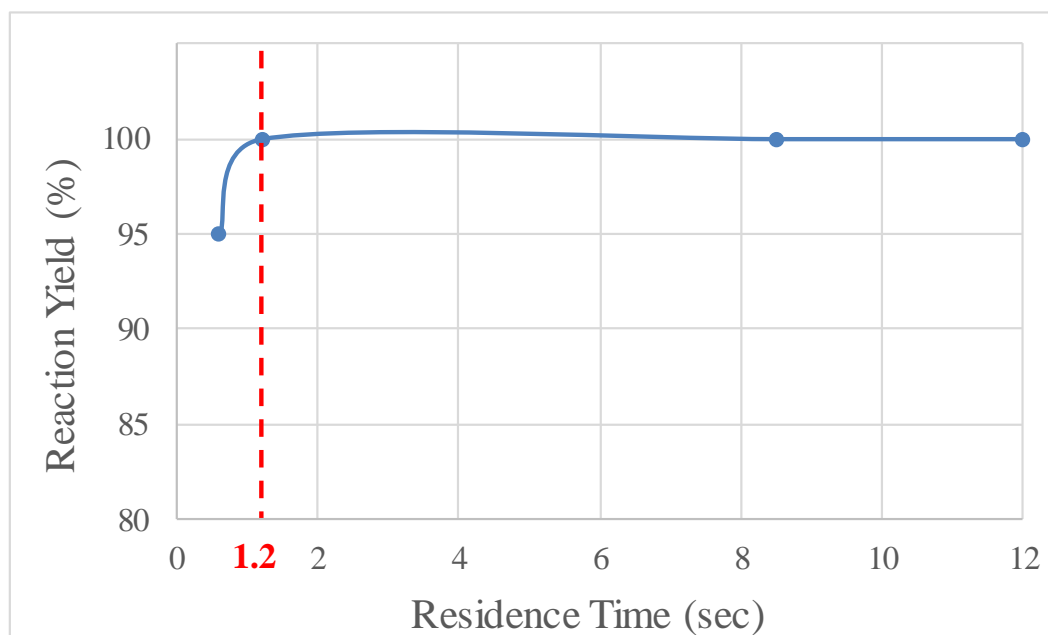


Figure 2-20 The Relation of Reaction Yield and Residence Time for Preparation of **5b** from **5a** in Flow.

以上、React IR システムを用いて各反応における必要滞留時間を検討した結果、t-1 は 1.6 秒、t-2 は 1.2 秒であることが分かった。今回得られた知見に基づき、両フロー反応における滞留時間は少し余裕をみて、t-1=5 秒、t-2=10 秒に設定した。次に、t-1=5 秒、t-2=10 秒でのフロー反応における **5b** の収率を正確に求めるべく、Figure 2-21 のラボ装置を組み立てて検討を実施した。その結果、94~96%の収率で目的の **5b** を取得できることを確認した。



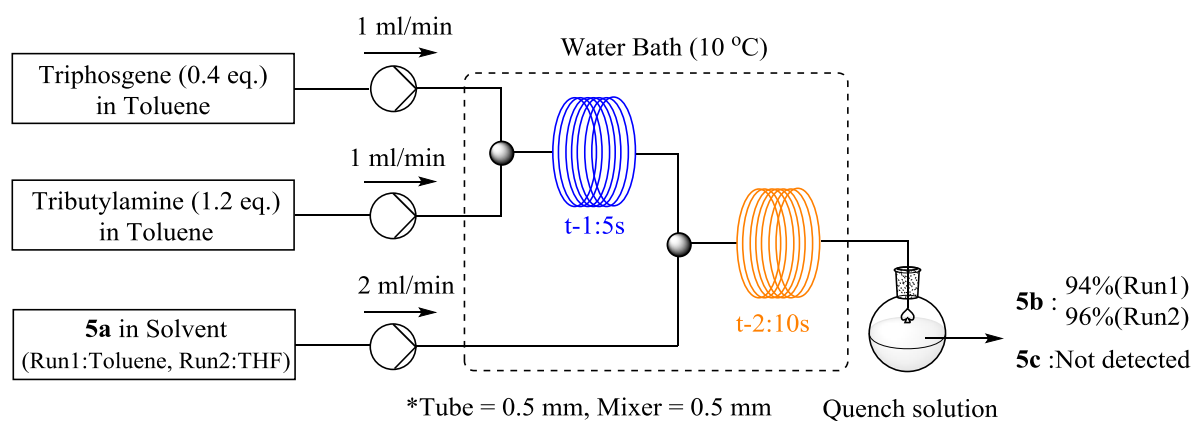


Figure 2-21 Preparation of **5b** Using Flow Reactor System with 5-10 sec of Residence Times.

今回実施したインライン分析システムによるフロー反応条件検討では、従来のオフライン分析法（サンプリング後、HPLC等で分析評価）と比べて分析時間を大幅に短縮でき、短時間で多くのデータを取得するに至った。また、リアルタイムでのモニタリングが可能のため、パラメーター変更時のアウトプットの変化を迅速に評価でき、検討の高効率化に繋がることを確認した。フロー合成とインラインシステムは非常に相性がよく、Optimization studyの自動化や短時間化にも貢献できると思われるため、今後、PAT toolを用いた検討事例がますます発展するのではないかと考えている。

## 2-6 フロー反応のスケールアップ検討

最後に本フロー反応系を用いて、スケールアップの検討を実施することとした。ここで、フローリアクターを用いた量産化（スケールアップ）方法について考察してみたい。一般にフロー技術を用いた量産化方法としては①～③の3つが挙げられる<sup>25</sup>。

### ① Method-1（ナンバリングアップ法、Figure 2-22）

この方法は、ラボにて使用したフロー反応装置を複数並列化させることで生産量を向上させる方法である。本手法では、ラボにて確立した小スケール時の反応パラメーターを全く変更せず実施可能であるためにスケールアップ検討が不要となり、理論的には早期の量産化が可能となる。したがって、このナンバリングアップ法こそがスケールアップの最もよいアプローチとの考え方が主流となり、これまで多くの研究者は当該方法を推奨してきた。この考え方は誤りでは無いが、フロー装置の並列化数があまりに増えると、多数のポンプ・計器類による費用増大や省スペース化に寄与しない等の不具合が生じる。また、フロー装置ではなく流路の並列化によるナンバリングアップ法も提唱されているが、送液時に高度な分配技術が必要であり、その十分な解決技術はまだ開発されていない。したがって、並列化の数としては数系列くらいまでが現実的と考えられ、mg スケールから数 10g スケール位までの量産化であれば許容可能な手法と考えられるが、それ以上のスケールとなると適用は難しいと思われる。

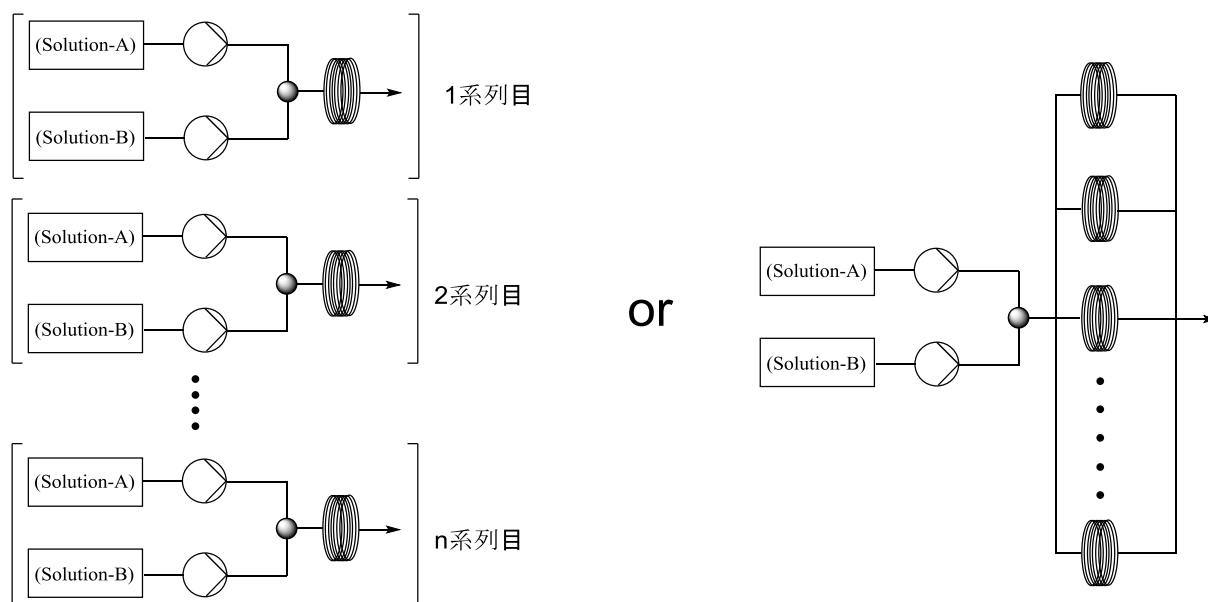
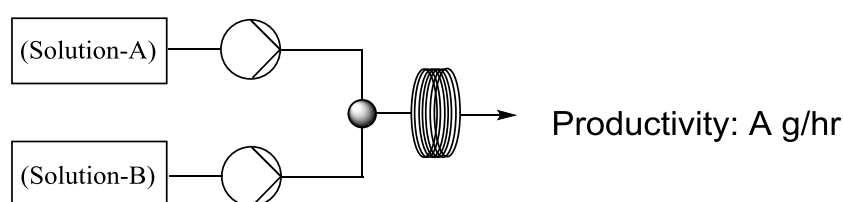


Figure 2-22 Image of Method-1.

## ② Method-2 (スケールアウト法、Figure 2-23)

この方法は、小スケール検討時と同じ装置・条件で反応を実施し、その操作時間を延長し、連続運転することで量産化を図る手法である。スケールアウト法では反応装置は1系列でよく、ナンバリングアップ法と異なり、シンプルな設計が可能となる。また、スケールアップに向けては原料溶液の安定性やポンプの堅牢性等の追加検討は必要になるものの、量産化検討に必要な期間もバッチ生産時と比べて大幅に削減できると考えられる。一方で、連続運転時間については現実的には限界があり、数日程度までが許容範囲と著者は考える。したがって、本手法は、数十 kg スケール程度までの量産化であれば有効なスケールアップ法と言えるであろう。



Operation time (hr)	1	10	50	100
Product amount (g)	A	10A	50A	100A

Figure 2-23 Image of Method-2.

## ③ Method-3 (スケールアップ法、Figure 2-24)

この方法は、小スケール検討時に実施したフロー条件から、反応管の内径を広げ流速を上げることで量産化する方法である。このアプローチを用いれば、小スケール検討時から throughput を劇的に向上でき、g スケールから Mt スケールまでの量産化も十分に視野に入れることができ、有効なスケールアップ法と言える。一方、反応管の内径や流速が小スケール検討時とあまりに異なると、除熱性能や混合効率が大きく変化することによるリスクを十分に評価する必要がある。本評価に際しては化学工学を用いたアプローチが必須であり（反応速度解析、混合性能評価、シミュレーション等）、ケミストとケミカルエンジニアとの学際的な研究開発が求められる。本手法は、スケールアップ時に多少の追加検討が必要となるものの、バッチ式での量産化検討と比べるとその労力やリスクは小さいと考えている。しかしながら、ス

ケーリングアップ法では、高流量に対応可能な高価なポンプや多量の原料が必要になるため、実験室でのデモンストレーションの実施が容易でないことが課題として挙げられる。

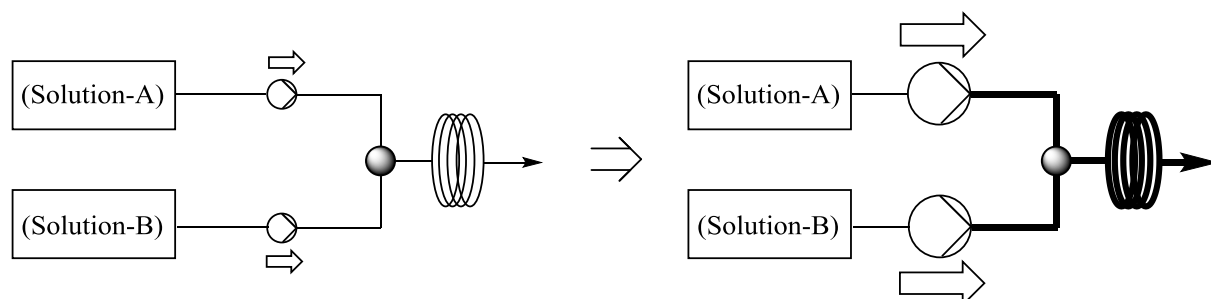
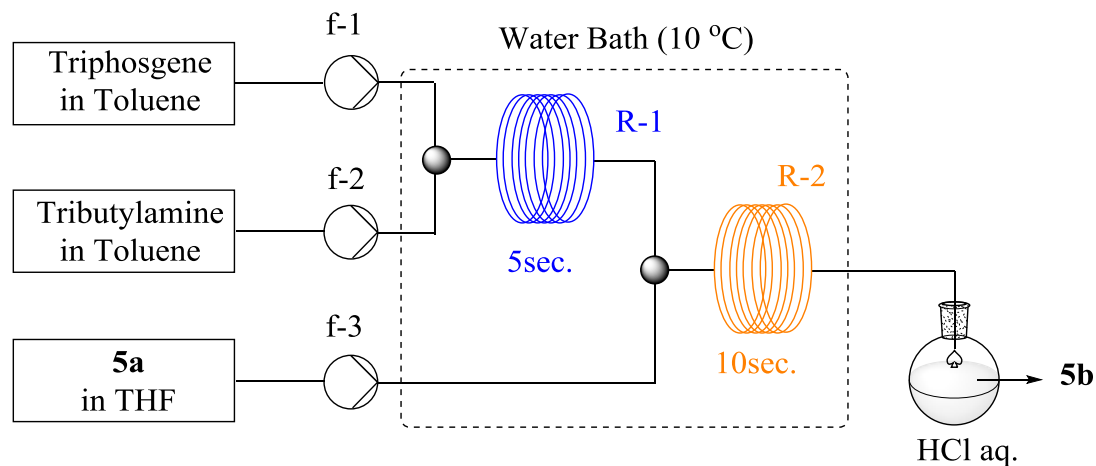


Figure 2-24 Image of Method-3.

この様に、フロー反応のスケールアップ方法はそれぞれにメリット、デメリットがあり、目標とする生産量や反応の特徴を鑑みて、どの Method が好適か選定する必要があると考える。今回、フロー反応による **5b** 合成のスケールアップ検討を実施するに際し、「目的の **5b** を 50 kg 程度生産可能なプロセスの構築」を目標とした。目標達成に向けては、②スケールアウト法と③スケールアップ法の組み合わせが今回は最も効率的と考えた。すなわち、③スケールアップ法にて、反応管の内径を僅かに拡大し、流速をラボのポンプで対応可能な速度にまで上げて生産性を向上させた後、②スケールアウト法を用いて数日間連続運転することで、目標の生産量を確保する狙いである。そこで、ミキサー及び反応管の内径を小スケール検討時から拡大させた装置を組み立て(ミキサー:0.5→2.4 mm、反応管:0.5→3.0 mm)、滞留時間は一定のまま、流速を約 40 倍に向上させて検討を実施した(3 流路合計:4→158 ml/min)。スケールアップ法では、「混合性能」「除熱性能」「圧力損失」等の要因に配慮しながら条件設定を実施していく必要があるが、本反応では「混合状態」の変化が最もインパクトのあるファクターと考えた。従って、内径および流速の向上に際しては、混合性能の一般的な判断基準の 1 つであるレイノルズ数 ( $Re$  数)<sup>26</sup>に着目し、スケールアップ後も層流領域 ( $Re$  数 < 2000) を維持する様に設定することで、混合による反応への影響は最小限となるように工夫した。検討した結果、フロー反応は小スケール実験時と同等の収率を与え、約 850 g/hr (約 20.5 kg/day) の生産性で目的の **5b** を取得することに成功した(Table 2-6)。したがって、本フロー反応処方を 2.4 日間連続運転することで目標とした 50 kg の目的物を取得できる方法論が確

立できることとなる。この様にスケールアップ法とスケールアウト法を巧みに組み合わせることで、フロー反応の現実的なスケールアッププロセスを構築するに至った。

Table 2-6. Scale-Up Study of Synthesis of **5b** Using Flow Reactor System.



Scale	Flow rate (ml/min)			I.D. (mm)		Re number		<b>5b</b> (%)	<b>5c</b>
	f-1	f-2	f-3	Tube	Mixer	R-1	R-2		
Small	1.0	1.0	2.0	0.5	0.5	110	220	96	Not detected
Large	39.5	39.5	79	3.0	2.4	579	1158	98	Not detected

以上、一連の検討結果から、本検討開始時に目標としていた①ホスゲン反応を安全・安定的に大スケールで実施できるフロー製造技術の確立、②当該技術の医薬品中間体合成への適用、の両者を達成するに至った。

## 2-7 実験項

3a~5a については、著者が在籍する（株）カネカにて製造されたサンプルを用い、その他の試薬・溶媒類については市販品をそのまま使用した。

### ▶ 核磁気共鳴スペクトル

JNM-ECA500 (JEOL  $^1\text{H}$  NMR:500MHz,  $^{13}\text{C}$  NMR:125MHz)

内部標準物質には tetramethylsilane を使用。

測定溶媒として特に指定が無い限りは  $\text{CDCl}_3$  を使用した。

### ▶ React IR

Mettler Toledo 社製 React IR<sup>TM</sup> 15

### ▶ 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

送液ポンプ : 島津製作所製 LC20AB

検出器 : 島津製作所製 SPD-20A

カラムオーブン : 島津製作所製 CTO-10ASvp

オートサンプラー : 島津製作所製 SIL-10A

## HPLC 分析条件

### <A 法>

カラム : ダイセル CHIRALPAC IA (250 x 4.6 mm)

移動相 : ヘキサン/エタノール = 85/15(v/v)

流速 : 1.0 ml/min

検出波長 : UV254 nm

カラム温度 : 30°C

### <B 法>

カラム : ナカライ COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-AR-II (250 x 4.6 mm)

移動相 A : 0.1%リン酸水

移動相 B : アセトニトリル

流速 : 1.0 ml/min

検出波長 : UV210 nm

カラム温度 : 30°C

グラジエント条件

時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0	90	10
10	40	60
22	20	80
27	20	80
30	10	90

<C 法>

カラム : ダイセル CHIRALPAC IA (250 x 4.6 mm)  
 移動相 : ヘキサン/エタノール = 85/15(v/v)  
 流速 : 0.8 ml/min  
 検出波長 : UV254 nm  
 カラム温度 : 30°C

<D 法>

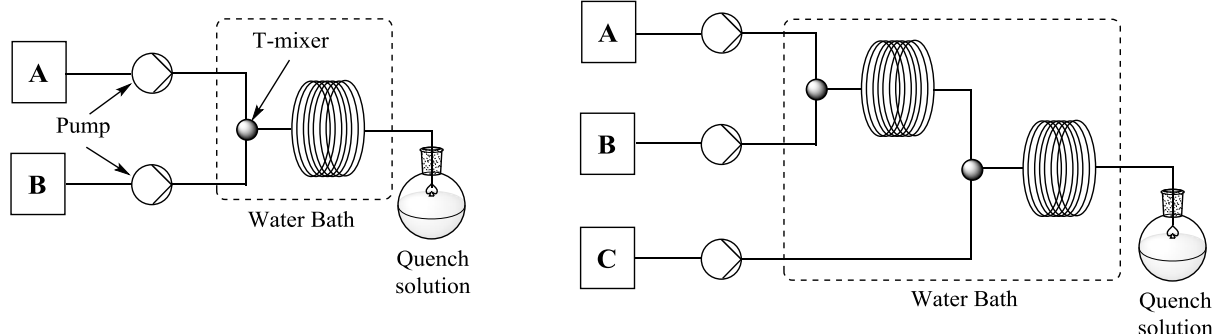
カラム : Zorbax Eclipse Plus C18 (50 x 4.6 mm)  
 移動相 A : 0.1% リン酸水  
 移動相 B : アセトニトリル  
 流速 : 1.0 ml/min  
 検出波長 : UV210 nm  
 カラム温度 : 40°C  
 グラジエント条件

時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0	95	5
15	5	95

<E 法>

カラム : CHIRALCEL OD (250 x 4.6 mm)  
 移動相 : ヘキサン/イソプロピルアルコール = 98/2(v/v)  
 流速 : 0.7 ml/min  
 検出波長 : UV220 nm  
 カラム温度 : 35°C

## フロー装置の説明



### <小スケール実験>

送液ポンプ : YMC 社製のシリンジポンプ(YSP-101)

T 字ミキサー : EYELA 社製の 3 方ジョイント(JFT-305, 310 及び 320)

滞留ライン : PTFE チューブ(内径:2.0 mm x 外径:3.0 mm)

### <大スケール実験>

送液ポンプ : KNF 社製のダイアフラムポンプ(SIMDOS 10)

T 字ミキサー : Swagelok 社製の 3 方ジョイント(SS4MO-3)

滞留ライン : PTFE チューブ(内径:3.0 mm x 外径:4.0 mm)

## 実験操作

### (1) アミン塩酸の溶解性試験 (Table 2-1)

溶媒約 10 ml とアミン 1 g をスクリー管に入れ、攪拌して均一溶液とした。この溶液に、塩酸の n-プロパノール溶液（塩酸濃度 34 wt%）をアミンに対して 1.1 eq.相当量添加し、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、固体の析出の有無を目視で確認した。

### (2) バッチ法による **1b** の合成例 (Table 2-2, Run 5)

200 ml の 4 つ口フラスコにスターラーバーを入れて N<sub>2</sub> 置換を実施後、温度計と N<sub>2</sub> 入りのバルーンを装着した。ここにトリブチルアミン 4.26 g (1.5 eq. vs **1a**)とトルエン 35.03 g を加えて-5°Cへ冷却した。次に、トリホスゲン 1.83 g (0.4eq. vs **1a**)をトルエン 5.50 g に溶解させた溶液を調製し、当該トリホスゲン溶液を内温-5°Cを保つ速度で 4 つ口フラスコ内に添加した。その後、**1a** (3.0 g)をトルエン 105 g に溶解させた溶液を調製し、当該溶液を攪拌下、内温-5°Cを保つ速度で 4 つ口フラスコ内に添加し、3 時間攪拌した。その後、13%のリン酸水(105 g)中に上記反応液を送液して分液を行い、**1b**



を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(A 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 2.37g, 60% yield)。

### (3) フロー反応(2 流路法)による **1b** の合成例 (Table 2-2, Run 2)

トリホスゲン 0.61 g (0.4eq. vs **1a**)にトルエン 25.5 g を入れて均一溶液を調製した(A 液)。また、トリブチルアミン 1.42 g (1.5eq. vs **1a**)と **1a** (1.0 g)にトルエン 22.8 g を入れて均一溶液を調製した(B 液)。T 字ミキサー(内径:2 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:2 mm、材質:PTFE)を 0°C に温調したウォーターバスに入れた後、A 液及び B 液をそれぞれ 2 ml/min の速度で送液し、ミキサー内で混合後、滞留ライン内で 4 分間反応させた。反応液はフラスコに入った 13% のリン酸水(35 g)中に攪拌下、0°C にて、連続的に送液・クエンチした。分液後に **1b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(A 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 1.29 g, 98% yield)。

### (4) バッチ法による **2b** の合成例 (Table 2-2, Run 7)

200 ml の 4 つ口フラスコにスターラーバーを入れて N<sub>2</sub> 置換を実施後、温度計と N<sub>2</sub> 入りのバルーンを装着した。ここにトリブチルアミン 5.34 g (1.5 eq. vs **2a**)とトルエン 35.03 g を加えて -5°C へ冷却した。次に、トリホスゲン 2.28 g (0.4 eq. vs **2a**)をトルエン 5.50 g に溶解させた溶液を調製し、該トリホスゲン溶液を内温 -5°C を保つ速度で 4 つ口フラスコ内に添加した。その後、**2a**(3.0 g)をトルエン 50 g に溶解させた溶液を調製し、当該溶液を攪拌下、内温 -5°C を保つ速度で 4 つ口フラスコ内に添加し、3 時間攪拌した。その後、13% のリン酸水(105 g)中に上記反応液を送液して分液を行い、**2b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(B 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 3.95 g, 94% yield)。

### (5) フロー反応(2 流路法)による **2b** の合成例 (Table 2-2, Run 6)

トリホスゲン 2.28 g (0.4eq. vs **2a**)にトルエン 20.3 g を入れて均一溶液を調製した(A 液)。また、トリブチルアミン 5.34 g (1.5eq. vs **2a**)と **2a** (3.0 g)にトルエン 12.0 g を入れて均一溶液を調製した(B 液)。T 字ミキサー(内径:2 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:2 mm、材質:PTFE)を 30°C に温調したウォーターバスに入れた後、A 液及び B 液をそれぞれ 2 ml/min の速度で送液し、ミキサー内で混合後、滞留ライン内で 1 分間反応させた。反応液はフラスコに入った 13% のリン酸水(75 g)中に攪拌下、0°C にて、連続的に送

液・クエンチした。分液後に **2b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(B法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 4.16 g, 99% yield)。

#### (6) フロー反応(2流路法)による **3b** の合成例 (Table 2-3, Run 2)

トリホスゲン 0.64 g (0.4eq. vs **3a**)にトルエン 15.5 g を入れて均一溶液を調製した(A液)。また、トリブチルアミン 1.09 g (1.1eq. vs **2a**)と **2a** (1.5 g)に THF 13.5 g を入れて均一溶液を調製した(B液)。T字ミキサー(内径:2 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:2 mm、材質:PTFE)を 60°C に温調したウォーターバスに入れた後、A液及びB液をそれぞれ 2 ml/min の速度で送液し、ミキサー内で混合後、滞留ライン内で 3 分間反応させた。反応液はフラスコに入った 18% のリン酸水(75 g)中に攪拌下、0°C にて、連続的に送液・クエンチした。分液後に **3b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(C法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 1.25 g, 76% yield)。

**3b**<sup>27</sup> : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, Rotamers)  $\delta$  1.28–1.31 (m, 3H), 1.43 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2.25H), 1.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, 0.75H), 1.90–2.47 (m, 2H), 2.66–2.82 (m, 2H), 3.18 (q,  $J = 4.0$  Hz, 0.75H), 3.26–3.29 (m, 0.75H), 4.18–4.25 (m, 2H), 4.35–4.38 (m, 0.25H), 4.41 (q,  $J = 4.0$  Hz, 0.25H), 7.17–7.20 (m, 2H), 7.22–7.23 (m, 1H), 7.29–7.34 (m, 2H).

**3b**<sup>27</sup> : <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, Rotamers)  $\delta$  14.12 & 14.18, 16.84 & 18.15, 31.53 & 31.57, 32.46 & 33.93, 56.03 & 56.17, 57.02 & 60.13, 61.81 & 62.29, 126.28, 126.67, 128.31, 128.52, 128.80, 139.63 & 140.32, 151.92, 169.40, 171.92 & 174.84.

#### (7) フロー反応(2流路法)による **4b** の合成例 (Table 2-4, Run 2)

トリホスゲン 127.2 mg (0.8eq. vs **4a**)に THF 2.97 g を入れて均一溶液を調製した(A液)。また、トリブチルアミン 317.9 mg (3.2eq. vs **2a**)と **2a** (250 mg)に THF 2.53 g を入れて均一溶液を調製した(B液)。T字ミキサー(内径:2 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:2 mm、材質:PTFE)を所定の温度温調したウォーターバスに入れた後、A液及びB液をそれぞれ 2 ml/min の速度で送液し、ミキサー内で混合後、滞留ライン内で 2 分間反応させた。反応液はフラスコに入った 13% のリン酸水(1.56 g)とトルエン(4.00 g)の混合溶液中

に攪拌下、0℃にて、連続的に送液・クエンチした。分液後に **4b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(D 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 224.0 mg, 85% yield)。

**4b**<sup>20</sup> :<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1.33 (s, 2H), 1.55–1.60 (m, 1H), 1.88–1.96 (m, 3H), 1.98–2.02 (m, 1H), 2.35–2.39 (m, 1H), 2.64 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.99 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.91–3.98 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.91 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.31–7.40 (m, 8H), 7.41–7.44 (m, 2H).

**4b**<sup>20</sup> :<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  17.20 (2C), 20.79 (2C), 42.74, 42.82, 46.62, 47.51, 57.78 (2C), 60.41, 67.21, 127.92, 128.06, 128.51 (2C), 128.58 (2C), 128.84 (2C), 129.26 (2C), 135.54, 136.61, 155.12, 167.54, 168.87.

#### (8) フロー反応(2 流路法)による **5b** の合成例 (Table 2-5, Run 1)

トリホスゲン 1.13 g (0.4eq. vs **5a**)にトルエン 17.0 g を入れて均一溶液を調製した(A 液)。また、トリブチルアミン 2.13 g (1.2eq. vs **5a**)と **5a** (2.0 g)にトルエン 13.4 g を入れて均一溶液を調製した(B 液)。T 字ミキサー(内径:2 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:2 mm、材質:PTFE)を 10℃に温調したウォーターバスに入れた後、A 液及び B 液をそれぞれ 2 ml/min の速度で送液し、ミキサー内で混合後、滞留ライン内で所定時間反応させた。反応液はフラスコに入った 2N の塩酸水(40 g)中に攪拌下、0℃にて、連続的に送液・クエンチした。分液後に **5b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(E 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 1.17 g, 45% yield)。

#### (9) フロー反応(3 流路法)による **5b** の合成例 <小スケール> (Figure 2-12)

トリホスゲン 1.70 g (0.4eq. vs **5a**)にトルエン 13.0 g を入れて均一溶液を調製した(A 液)。また、トリブチルアミン 3.20 g (1.2eq. vs **5a**) にトルエン 10.2 g を入れて均一溶液を調製した(B 液)。さらに、**5a** (3.0 g)にトルエン 23.8 g を入れて均一溶液を調製した(C 液)。T 字ミキサー(内径:0.5 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:2 mm、材質:PTFE)を 10℃に温調したウォーターバスに入れた後、A 液及び B 液をそれぞれ 1 ml/min の速度で送液し、1 つ目のミキサー内で混合後、滞留ライン内で 4 分間反応させた。次に、C 液を 2

ml/min の速度で送液し、連続的に流れてくる該ホスゲンのトルエン溶液(2 ml/min)と、2つ目のミキサー内で混合し、続く滞留ライン内で 2 分間反応させた。反応液はフラスコに入った 2N の塩酸水(40 g)中に攪拌下、0°Cにて、連続的に送液・クエンチした。分液後に **5b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(E 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 3.51 g, 90% yield)。

#### (10) フロー反応(3 流路法)による **5b** の合成例 <大スケール> (Table 2-6)

トリホスゲン 28.4 g (0.4eq. vs **5a**)にトルエン 78.0 g を入れて均一溶液を調製した(A 液)。また、トリブチルアミン 53.1 g (1.2eq. vs **5a**) にトルエン 32.5 g を入れて均一溶液を調製した(B 液)。さらに、**5a** (50.0 g)に THF 150.0g を入れて均一溶液を調製した(C 液)。T 字ミキサー(内径:2.4 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:3 mm、材質:PTFE)を 10°Cに温調したウォーターバスに入れた後、A 液及び B 液をそれぞれ 39.5 ml/min の速度で送液し、1つ目のミキサー内で混合後、滞留ライン内で 5 秒間反応させた。次に、C 液を 79.0 ml/min の速度で送液し、連続的に流れてくる該ホスゲンのトルエン溶液(79.0 ml/min)と、2つ目のミキサー内で混合し、続く滞留ライン内で 10 秒間反応させた。反応液はフラスコに入った 2N の塩酸水(250 g)中に攪拌下、0°Cにて、連続的に送液・クエンチした。分液後に **5b** を含有する有機層を取得し、HPLC 分析(E 法)を行うことで定量を行い、収率を算出した(net 63.6 g, 98% yield)。

**5b**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, Rotamers)  $\delta$  2.79–2.88 (m, 1H), 3.05–3.12 (m, 1H), 3.34–3.40 (m, 0.3H), 3.47–3.52 (m, 0.7H), 4.19–4.23 (m, 1H), 6.56 (s, 0.3H), 6.60 (s, 0.7H), 7.05 (d,  $J = 4.5$  Hz, 0.7H), 7.12 (d,  $J = 4.5$  Hz, 0.3H), 7.20–7.24 (m, 4H), 7.28–7.32 (m, 4H).

**5b**:  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, Rotamers)  $\delta$  27.80 & 28.52, 41.24 & 42.95, 59.99 & 62.38, 126.51 & 126.59, 127.57, 127.80, 127.92, 128.11, 128.28, 128.49, 128.54 & 128.60, 128.89, 129.02, 133.90 & 134.12, 140.67, 149.11.

#### (11) トリクロロメトキシカルバメート体 **5c** の精製例

(8)の方法で取得した **5b** 及び **5c** を含有する有機層を濃縮完固して油状物を取得した。次にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて分離精製し

(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル= 9/1 (v/v))、目的の **5c** を取得した。

**5c**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2.83-2.89 (m, 1H), 3.02-3.13 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 0.5H), 4.16-4.20 (m, 0.5H), 6.20 (s, 0.5H), 6.45 (s, 0.5H), 7.03 (d,  $J=7.5$  Hz, 0.5H), 7.08 (d,  $J=7.5$  Hz, 0.5H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 4H).

**5c**:  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  28.06 & 28.48, 38.51 & 39.35, 58.17 & 58.81, 126.54 & 126.50, 127.47, 127.96 & 128.08, 128.28 & 128.42 (2C), 128.47 & 128.52 (2C), 128.57 & 128.63 (2C), 128.84 & 129.02, 133.98 & 134.09, 134.09 & 134.21, 141.11 & 141.19, 147.66 & 148.24.

#### (12) React IR<sup>TM</sup> 15 を用いた最適滞留時間の決定(Figure 2-17, 18)

トリブチルアミン 13.81 g にトルエン 42.9 g を入れて均一溶液を調製した(A液)。次に、トリホスゲン 7.37 g にトルエン 49.4 g を入れて均一溶液を調製した(B液)。T字ミキサー(内径:0.5 mm、材質:PTFE)及び滞留ライン(内径:0.5 mm、材質:PTFE)を10°Cに温調したウォーターバスに入れた後、反応変換率をインライン分析にてモニタリングすべく、滞留ラインの出口と React IR<sup>TM</sup> 15 とを接続した。A液およびB液をシリンジポンプにて送液し、トリホスゲンからホスゲンへの変換反応を実施した。また、各流路の流速を1.0~9.0 ml/min で変化させることで滞留時間を0.5~5秒に調整した。

#### (13) React IR<sup>TM</sup> 15 を用いた最適滞留時間の決定(Figure 2-19, 20)

トリホスゲン7.37 g にトルエン49.4 g を入れて均一溶液を調製した(A液)。また、トリブチルアミン 13.81 g にトルエン 42.9 g を入れて均一溶液を調製した(B液)。さらに、**5a** (13.0 g)にトルエン 101.4 g を入れて均一溶液を調製した(C液)。T字ミキサー(内径:0.5 mm、材質:PTFE)及び各滞留ライン(内径:0.5 mm、材質:PTFE)を10°Cに温調したウォーターバスに入れた後、反応収率をインライン分析にてモニタリングすべく、2つ目の滞留ラインの出口と React IR<sup>TM</sup> 15 とを接続した。A液及びB液をシリンジポンプにてそれぞれ1 ml/min の速度で送液し、1つ目のミキサー内で混合後、滞留ライン内

で 5 秒間反応させた。次に、C 液を 2 ml/min の速度でシリンジポンプを用いて送液し、連続的に流れてくる該ホスゲンのトルエン溶液(2 ml/min)と、2 つ目のミキサー内で混合し、**5b** の合成反応を実施した。2 つ目の滞留ラインを 19~289 cm に変化させることで滞留時間を 0.6~8.5 秒に調整した。

## 2-8 参考文献

- (1) Babad, H.; Zeiler, A. G. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 75-91.
- (2) Eckert, H. *Chimica Oggi-Chemistry Today* **2011**, *29*, 1-6.
- (3) Dąbrowa, D.; Niedbała, P.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3576-3584.
- (4) Brindisi, M.; Maramai, S.; Gemma, S.; Brogi, S.; Grillo, A.; Mannelli, L. D. C.; Lamponi, E. G. S.; Saponara, S.; Gorelli, B.; Tedesco, D.; Bonfiglio, T.; Landry, C.; Jung, K. M.; Armirotti, A.; Luongo, L.; Ligresti, A.; Piscitelli, F.; Bertucci, C.; Dehouck, M. P.; Campiani, G.; Maione, S.; Ghelardini, G.; Pittaluga, A.; Piomelli, D.; Marzo, V. D.; Butini, S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2612-2632.
- (5) Matzner, M.; Kurkjy, R. P.; Cotter, R. J. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 645-687.
- (6) Kramer, J. R.; Deming, T. J. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 1719-1723.
- (7) Brady, R. M.; Vom, A.; Roy, M. J.; Toovey, N.; Smith, B. J.; Moss, R. M.; Hatzis, E.; Huang, D. C. S.; Parisot, J. P.; Yang, H.; Street, I. P.; Colman, P. M.; Czabotar, P. E.; Baell, J. B. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1323-1343.
- (8) Kim, E. J.; Bhuniya, S.; Lee, H.; Kim, H. M.; Cheong, C.; Maiti, S.; Hong, K. S.; Kim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13888-13894.
- (9) Iwakura, Y.; Uno, K.; Kang, S. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 142-146.
- (10) Gupta, N. K.; Pashigreva, A.; Pidko, E. A.; Hensen, E. J. M.; Mleczko, L.; Roggan, S.; Ember, E. E.; Lercher, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1728-1732.
- (11) (a) <http://la-mesta.com> (accessed April 30, 2019) (b) 10<sup>th</sup> Continuous Flow Reactor Technology for Industrial Application. Mr. Massimo Bertoldi's presentation. "Flow Chemistry: the future is today!" (Milano, November 15, 2018)
- (12) Kuwahara, Y.; Zhang, A.; Soma, H.; Tsuda, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3376-3379.
- (13) (a) Pasquato, L.; Modena, G.; Cotarca, L.; Delogu, P.; Mantovani, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8224-8228. (b) Kavala, V.; Naik, S.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4267-4271.
- (14) (a) Fuse, S.; Tanabe, N.; Takahashi, T.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12661-12663. (b) Fuse, S.; Mifune, Y.; Takahashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 851-855. (c) Fuse, S.; Mifune, Y.; Tanabe, N.; Takahashi, T. *Synlett* **2014**, *25*, 2087-2092. (d) Mifune, Y.; Nakamura, H.; Fuse, S. *Org. Biomol.*

- Chem.* **2016**, *14*, 11244-11249.
- (15) Browne, D. L.; Deadman, B. J.; Ashe, R.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 693-697.
- (16) Filipponi, P.; Gioiello, A.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 371-375.
- (17) <http://www.flowid.nl/> (accessed April 30, 2019)
- (18) Horie, T.; Sumino, M.; Tanaka, T.; Matsushita, Y.; Ichimura, T.; Yoshida, J. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *4*, 35-39.
- (19) Ohishi, T.; Hirai, Y. (Kaneka Corporation). Jpn. Tokkyo Koho JP 4799085 B2 20111019, 2011
- (20) Mangion, I. K.; Ruck, R. T.; Rivera, N.; Huffman, N. A.; Shevlin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5480-5483.
- (21) Zegrockastendel, O.; Zagrodzka, J. WO2009/142522 A1 20091126, 2009.
- (22) Kankan, R. N.; Rao, D. R. WO2007/003947 A2 20071101, 2007.
- (23) Smeets, N. M. B.; van der Weide, P. L. J.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9* (6), 757-763.
- (24) Sosa, A. C. B.; Conway, R.; Williamson, R. T.; Suchy, J. P.; Edwards, W.; Cleary, T. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1458-1463.
- (25) (a) Lévesque, F.; Rogus, N. J.; Spencer, G.; Grigorov, P.; McMullen, J. P.; Thaisrivongs, D. A.; Davies, I. W.; Naber, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1015-1021. (b) 吉田潤一、佐藤忠久、フロー・マイクロ合成基礎から実際の合成・製造まで **2014**, 259-270.
- (26) 化学工学便覧、財団法人 化学工学会、**1999**, 122-123.
- (27) Paris, A.; Lebon, M. FR2846326 A1, 2002



## 第3章 Packed-Bed Reactor を用いた脱アシル化プロセス

### 3-1 脱アシル化プロセス

化成品や医農薬等の製造過程において、その原料や中間体にアルコール化合物は多く用いられ、最終生成物がアルコール化合物となるケースもしばしば見受けられる。多くの化学変換反応を経て目的物を製造する場合、高い反応性を有する水酸基は、不要な副反応の進行を避けるべく、様々な保護基を用いて保護され、後工程にて脱保護されることが多い。水酸基の保護基としては、一般に弱酸・弱塩基条件や酸化・還元条件に強いアシル基がよく用いられるため<sup>1</sup>、簡便な反応・後処理が可能な脱アシル化プロセスの開発には大きな意義がある。水酸基がアシル保護されたエステル化合物から対応するアルコール化合物を得る方法としては、酸、塩基や酵素等を触媒として用いた加水分解や加アルコール分解が多く用いられている<sup>2</sup>。脱アシル化プロセスを従来のバッチ式で実施する場合、Figure 3-1 (左側) で示す方法で実施することが一般的である。すなわち、触媒等が溶解した溶液を基質溶液中に添加して反応する方法 (液-液反応系) 及び不溶性の固体触媒と基質溶液とを攪拌して反応する方法である (固-液反応系)。しかしながら、これらバッチ式では反応後の触媒除去を目的に抽出やろ過等の操作が必要となる。また、目的のアルコール化合物は水溶性が高い場合もあり、水層からの再抽出が必要になることもしばしば見受けられる<sup>3</sup>。したがって、特に大スケール時には煩雑な後処理による低い生産性が問題となることがあり、脱アシル化プロセスの改善が求められていた。

これらの問題を解決すべく、Figure 3-1 (右側) に示す Packed-Bed Reactor システムの脱アシル化プロセスの適用が有効ではないかと考えた。すなわち、固体触媒を充填したカラムに基質溶液を通液し、カラム出口から排出される反応液を回収する方法である。本プロセスでは、バッチ式で必要となった抽出・再抽出や濾過といった後処理は不要で、濃縮操作のみで目的のアルコール化合物を取得できる。また、Packed-Bed Reactor では、反応基質と触媒の接触効率が良好なため、バッチ式と比べ反応効率の大幅な向上や触媒の再利用性も期待でき、その有用性を多くの研究グループがすでに報告している<sup>4</sup>。したがって、本アプローチは従来のバッチ法と比べ簡便、且つ実用的な脱アシル化プロセスとなることが期待できる。

<バッチ式>

<フロー式>

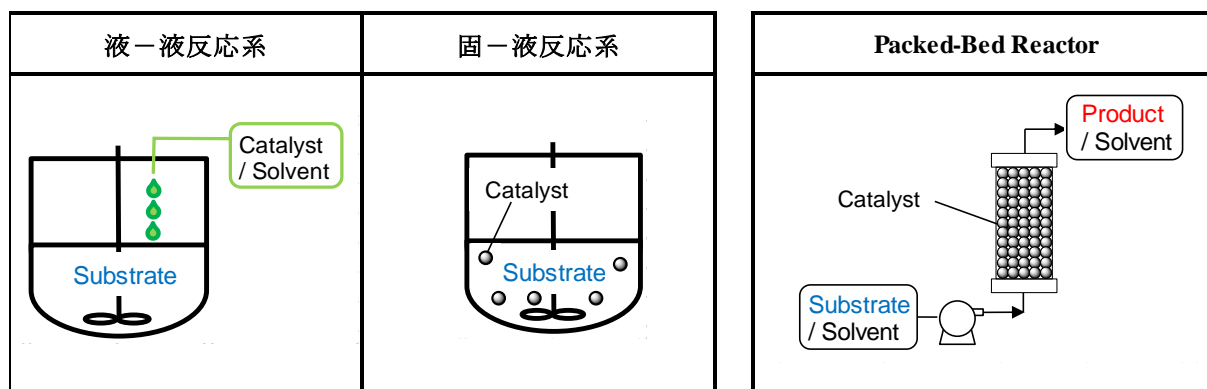
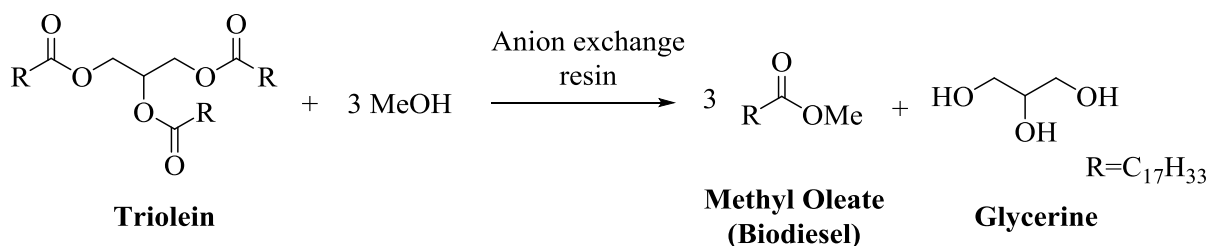


Figure 3-1 Deacylation System under Batch and Flow Mode.

Packed-Bed Reactor を用いた脱アシル化検討を実施するにあたり、固体触媒としては、安価で入手容易な強塩基性イオン交換樹脂を用いることとした。イオン交換樹脂を用いた有機合成反応はこれまでに多く報告されており<sup>5</sup>、例えば、北川らや平野らは強塩基性のイオン交換樹脂を充填した Packed-Bed または Fixed-Bed Reactor を用いてエステル交換反応を行い、脂肪酸エステル（バイオディーゼル）の調製を実施している (Scheme 3-1)<sup>6,7</sup>。この場合は、アルコール化合物であるグリセリンは不要物となるが、本手法を応用すれば、目的のアルコール化合物を効率的に取得できる脱アシル化プロセスが実現可能ではないかと考えた。

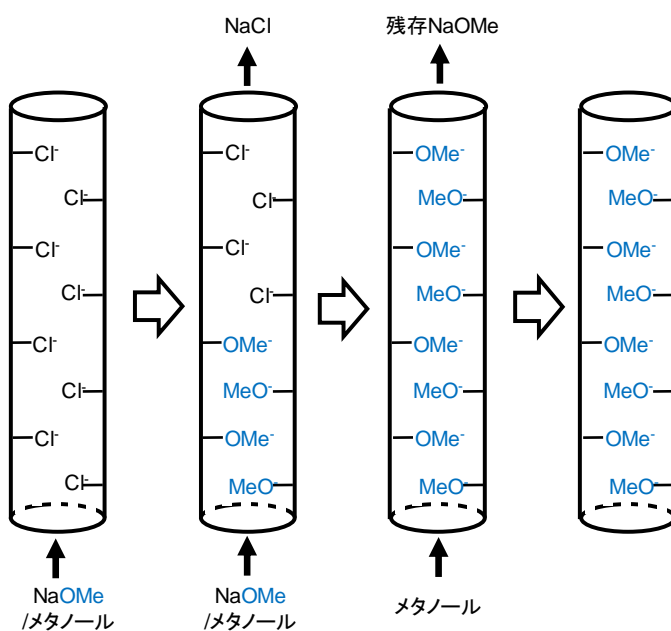


Scheme 3-1 Biodiesel Production by Using Ion-Exchange Resin.

市販の強塩基性イオン交換樹脂の多くは、カウンターのアニオンが不活性な Cl<sup>-</sup>型であるため、脱アセチル化反応を進行させるべく、当該イオンを OMe<sup>-</sup>へ変換して樹脂触媒を活性化させる必要がある。Figure 3-2 に樹脂の活性化方法について示す。まず、Method-A としては、カラムにメタノールを入れた後に市販の樹脂を充填し、その後 NaOMe のメタノール溶液を通液してカウンターイオンを OMe<sup>-</sup>へ変換する。最後にメタノールを通液してカラム内に

残存した NaOMe を除去する方法である。次に、Method-B としては、カラムに蒸留水を入れた後に市販の樹脂を充填し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて OH 型のイオンへ変換した後、蒸留水を通液してカラム内の水酸化ナトリウムを除去する。その後メタノールを通液して OH を OMe へ交換する方法である。Method-A または-B の方法で樹脂触媒を活性化した後、基質であるエステルのメタノール溶液を通液することで目的のアルコール化合物を取得することができる。

<Method-A>



<Method-B>

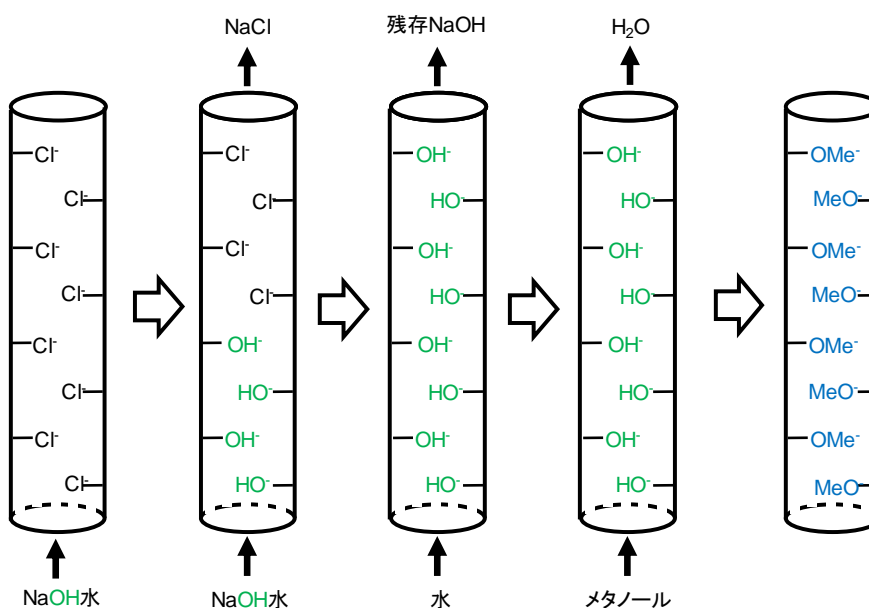


Figure 3-2 The Activation of the Anion-Exchange Resin.

Figure 3-3 にイオン交換樹脂を触媒としたフロー系での脱アシル化反応システムについて示す。OMe 型のイオン交換樹脂が充填されたカラムをカラムオープン等にセットして一定温度に温調し、ここに基質(6)のメタノール溶液を送液することで、目的のアルコール化合物(7)を含む溶液を取得できる。ここで副生したメチルエステル(8)は、低沸点化合物の場合(例えば  $R^2=Me, 'Bu$ )、溶媒のメタノールと共に濃縮操作のみで簡単に留去でき、目的の 7 を煩雑な後処理操作を経ずとも高純度で取得できることが期待される。尚、この反応の反応機構は Figure 3-4 の様に推定している。すなわち、樹脂内の  $OMe^-$  と基質(6)が反応して、メチルエステル(8)が副生しながらアルコキシドを与える。次に、このアルコキシドが溶媒のメタノールによるプロトン化により目的物(7)へ変換されると同時に、 $OMe^-$  が再生するメカニズムである。したがって、目的物を取得するためには、理論的には強塩基性イオン交換樹脂は触媒量で十分となる。

この様に、イオン交換樹脂を用いた Packed-Bed Reactor システムでは脱アシル化プロセスによるアルコールの生産性をバッチ式と比べて大きく改善できることが期待される。そこで著者は、①Packed-Bed Reactor システムによる高効率的でスケラブルな脱アシル化処方確立すること、②当該システムを医薬品中間体の合成プロセスに適用できるようにすること、を目標に本研究を開始した。

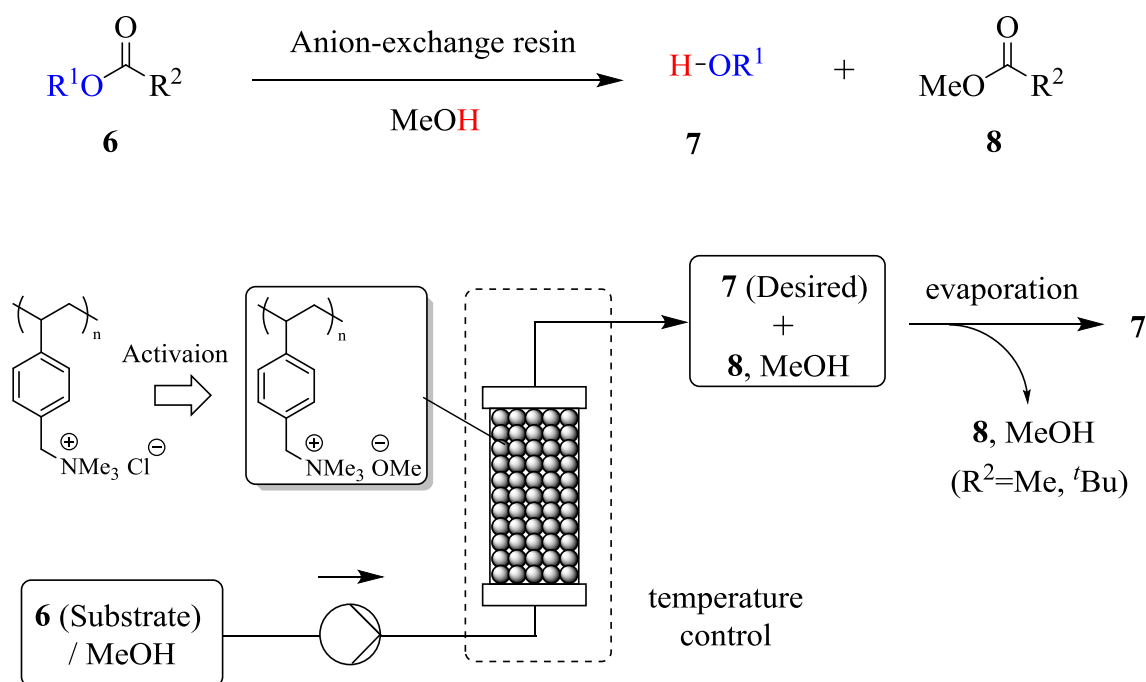


Figure 3-3 Illustration of the Packed-Bed Flow Reactor System for Deacylation Process.

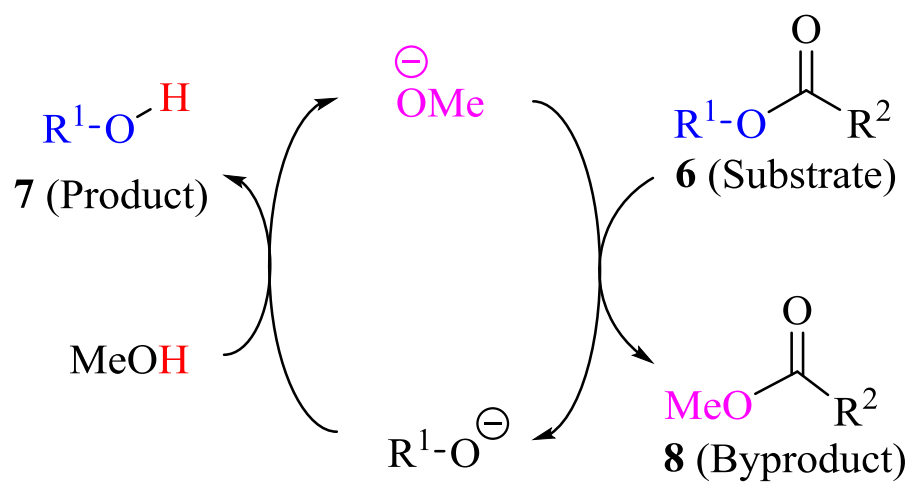


Figure 3-4 Proposed Reaction Mechanism for Deacylation Process.

### 3-2 モデル基質を用いた Feasibility Study

3-1 節にて述べたイオン交換樹脂を用いた脱アシル化反応システムが有効に機能するかを確かめるべく、まずは市販のエステルを基質に用いて Feasibility Study を実施することにした。基質としては酢酸ベンジル(9)、イソ酪酸ベンジル(10)及び酪酸ベンジル(11)を選択し、触媒としては強塩基性イオン交換樹脂である DIAION PA308 (Cl 型、三菱化学製) を用いて検討した。Figure 3-5 の様なラボ装置を組み立て、当該イオン交換樹脂をカラム (Omnifit 製、内径 1.0mm) に詰め、調製した基質のメタノール溶液はシリンジポンプ (YMC 社製) を用いて送液した。また、カラムは HPLC 用のカラムオープンに入れることで反応温度を制御することとした。尚、基質溶液の送液速度は SV 値 (空間速度、Space Velocity) で表すこととした。例えば  $SV=1h^{-1}$  は、カラムに充填した触媒の 1 倍量の基質溶液を 1 時間かけて処理できる速度を表しており、SV 値が大きくなるにつれて基質と触媒の接触時間 (即ち、滞留時間) が短くなることを意味する。本 Feasibility Study では SV 値を  $4 h^{-1}$  に統一して検討を実施した(本検討では、4.7 ml の樹脂を充填したカラムに基質溶液を 18.8 ml/h の速度で通液したので、 $SV=流速/樹脂量=18.8 ml/h / 4.7 ml =4 h^{-1}$  と算出できる)。

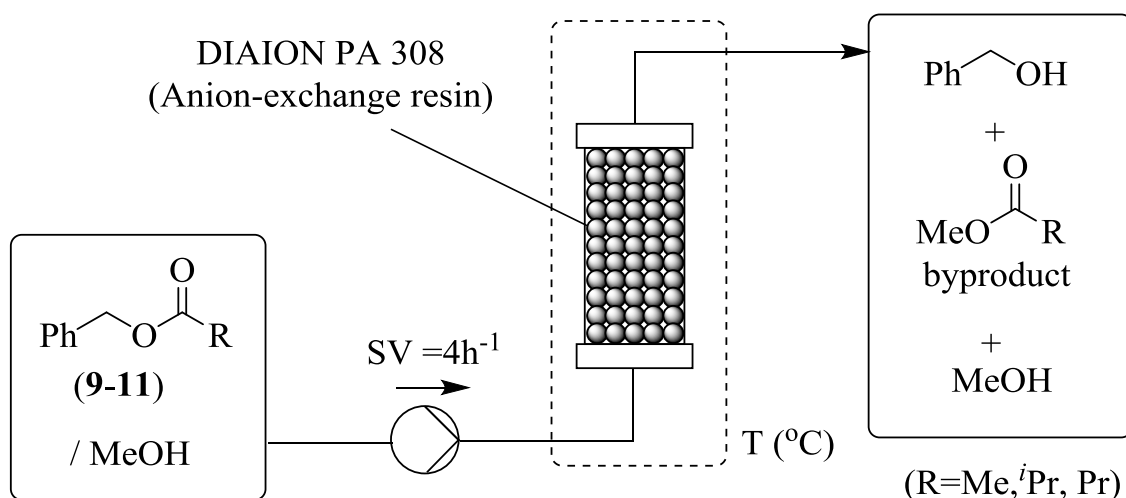


Figure 3-5 Laboratory Equipment of Packed-Bed Reactor System.

まずは、酢酸ベンジル(9)を基質に用いて検討を実施することにした。ナトリウムメトキシドのメタノール溶液を用いて触媒を活性化させた後 (Figure 3-2 中の Method-A)、9 のメタノール溶液を反応温度  $25^{\circ}C$  に温調されたカラム内に送液し、カラム出口から流出された溶液を集めて収率及び変換率を調

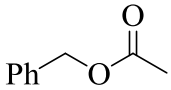
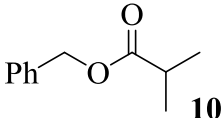
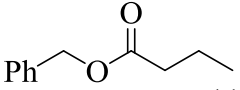
査した。その結果、目的のフロー反応は問題なく進行し（変換率 98%）、目的のベンジルアルコールを高収率で取得することに成功した（収率 98%、Table 3-1, Run 1）。本フロー反応の滞留時間は触媒の充填率によって変化するため一定値に定めることが難しいが、使用したカラムの空間容量とポンプの送液速度から算出することで、少なくとも 15 分以内の滞留時間で反応が完結していることが分かった。次に、触媒の活性化方法の違いによる反応の影響を調査すべく、触媒の前処理を水酸化ナトリウム水溶液にて行った後（Figure 3-2 中の Method-B）、同様のフロー反応を実施した。その結果、変換率・収率共に Run 1 と同等の成績となり、活性化方法が異なっても反応結果に影響が無いことが分かった（Table 3-1, Run 2）。続いて、当該反応をバッチ式で行い、フロー式との違いを調査した。本検討では基質溶液の濃度及び、触媒と基質の比率を Run 1 と全く同じにしてバッチ反応を行った。その結果、反応時間が 15 分の時には変換率が 65%と低く、高変換率を達成するには 2 時間程度の反応時間が必要であり、Run 1 のフロー式と比べて明らかに反応効率が悪いことが分かった。このことは、バッチ式では触媒と基質の接触効率がフロー式と比べて不十分であることが要因と考えられたため、それを裏付けるべく、基質溶液の濃度は一定にして、基質に対する触媒の使用量を変えてバッチ反応を行い、その反応速度に差が出るか調査した。Figure 3-6 中の Case-1 は Table 3-1 中の Run 3 検討時の変換率の経時変化を示しており、Case-2,3 では触媒量を 1/3 及び 1/8 とした場合の結果を示した。いずれの Case においても 98%の変換率まで到達するものの、予想通り、触媒量を減らすにつれて反応速度が低下することが分かった。本検討結果からも触媒と基質の接触効率は当該脱アシル化反応を促進させる上でも重要なファクターであることが裏づけられた。尚、本脱アシル化反応は平衡反応であるため、反応時間を延長しても 100%の変換率を達成することは無かった。Run 3 のバッチ検討において特筆すべき点として、後処理時の触媒のろ過性が極めて悪かったことである。使用したイオン交換樹脂は粒径が大きく、ろ過性に悪影響を及ぼすレベルではないが、反応時の攪拌により樹脂が物理的に砕けて細かい粒子を与えたことが難ろ過性に繋がったと考察している。これらの検討結果より、脱アシル化反応の効率は Packed-Bed Reactor システムを用いることで、大幅に向上することが判明した。また、本システムはろ過性が不要であるため、従来のバッチ式と比べて、操作性も改善されることが分かった。

次に、イソ酪酸ベンジル(10)を用いてフロー反応を実施した。まずは Run 1

と同様の条件でフロー反応を実施した結果、より嵩高い基質であったためか変換率 76%、収率 75%と不十分な結果となった(Table 3-1, Run 4)。そこで、反応を進行させるべく温度を 25°C から 50°C に上げて検討した結果、変換率・収率ともに改善することが分かった(Table 3-1, Run 5)。また、酪酸ベンジル(11)を基質として 50°C にて反応を実施した結果、高変換率及び高収率を達成した(Table 3-1, Run 6)。尚、これらの一連フロー反応で得られた溶液を濃縮した結果、溶媒(メタノール)と副生成物である酢酸メチル、イソ酪酸メチル及びプロピオン酸メチルは容易に留去可能であることも併せて確認した。

以上、モデル基質を用いた Feasibility Study を実施した結果、イオン交換樹脂を塩基触媒に用いた Packed-Bed Reactor システムは、様々なエステルの脱アシル化反応に適用可能であることが分かった。また溶媒であるメタノールと副生するメチルエステルは、濃縮によって容易に除去可能であり、複雑な後処理操作を経ずとも高純度の目的物が取得できることを実証した。

Table 3-1 Deacylation Reaction with an Anion-Exchange Resin in a Packed-Bed Reactor.

Run	Substrate	Pretreatment for resin <sup>a</sup>	Residence time (min)	Reaction temperature (°C)	Conversion (%) <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	 9	Method-A	< 15 <sup>c</sup>	25	98	98
2		Method-B	< 15 <sup>c</sup>	25	97	97
3 <sup>d</sup>		Method-A	120 <sup>e</sup>	25	98 (65) <sup>f</sup>	98
4	 10	Method-A	< 15 <sup>c</sup>	25	76	75
5		Method-A	< 15 <sup>c</sup>	50	88	90
6	 11	Method-A	< 15 <sup>c</sup>	50	95	93

<sup>a</sup> Method-A: NaOMe was used. Method-B: NaOH was used. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

<sup>c</sup> Residence time was determined as following; Resin volume in the column (ml) / Flow rate (ml/h)

<sup>d</sup> The result of batch condition. <sup>e</sup> Reaction time in batch. <sup>f</sup> The result at a reaction time of 15 min was indicated in parenthesis.



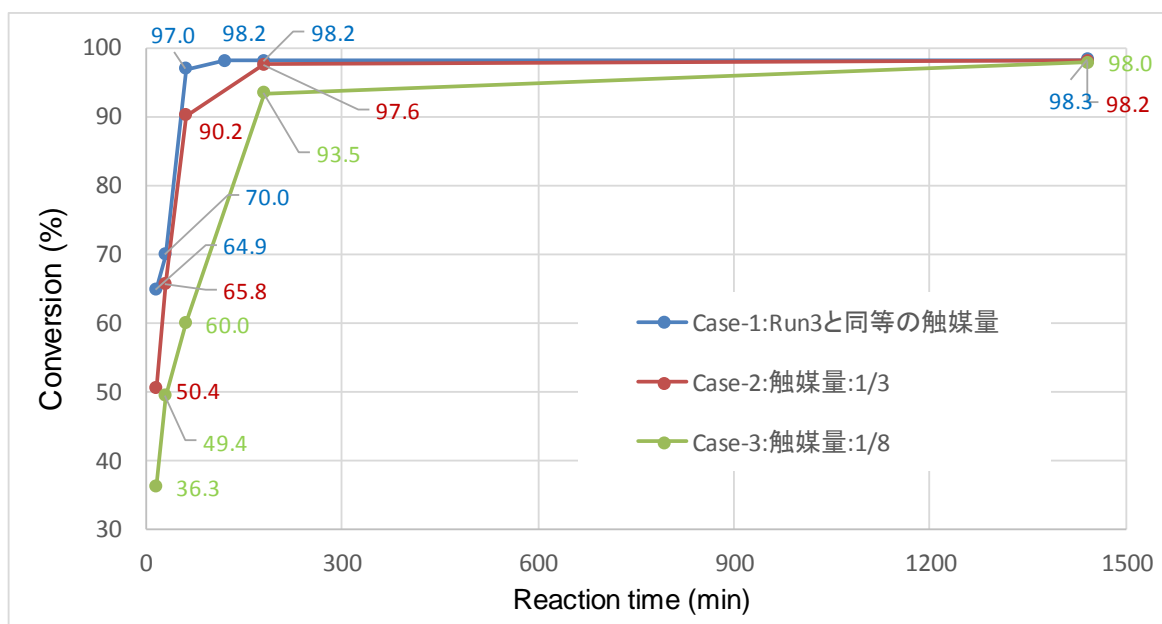
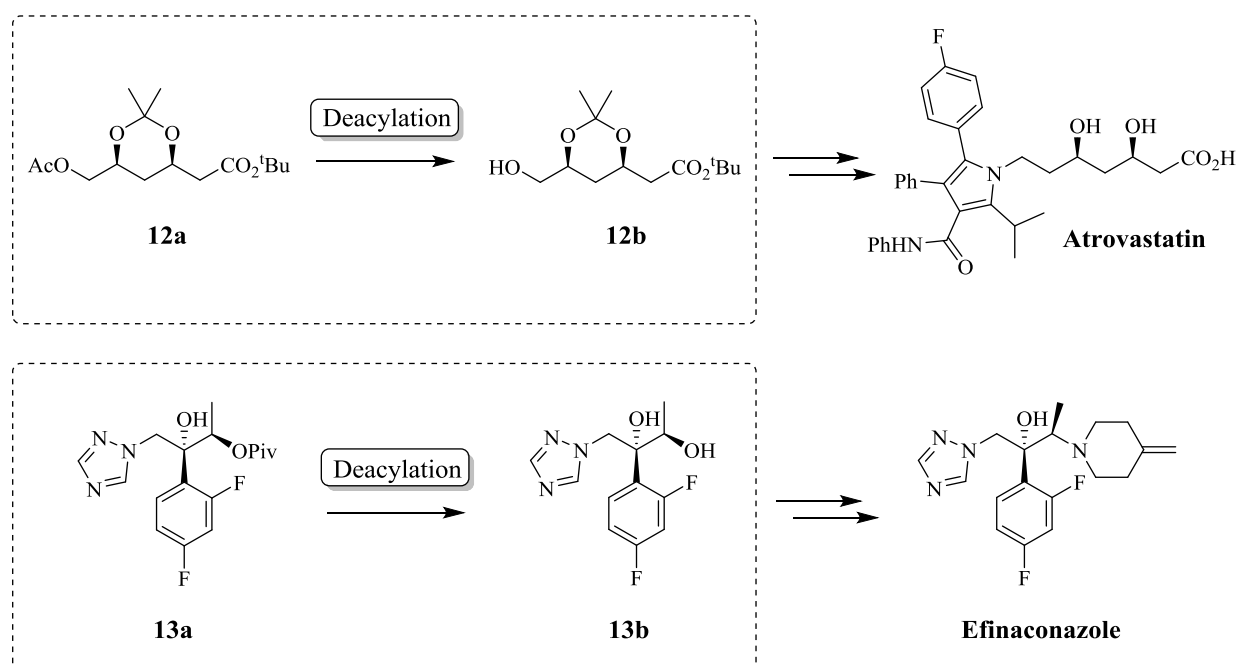


Figure 3-6 The Results of Deacylation Reaction Conversion of 9 in Batch Mode.

### 3-3 Packed-Bed Reactor システムを利用した医薬品中間体の合成

前節において、イオン交換樹脂を塩基触媒に用いた Packed-Bed Reactor システムが、様々なエステルの脱アシル化反応に適応可能であることを述べた。そこで、次の展開として当該システムを用いて医薬品中間体を合成すべく、検討を開始することとした。Scheme 3-2 中に記載の光学活性アルコール **12b** 及び **13b** はすでに上市済みの API である Atrovastatin (HMG-CoA 還元酵素阻害剤、薬効：高コレステロール血症)<sup>8</sup> 及び Efinaconazole (14 $\alpha$ -デメチラーゼ阻害剤、薬効：爪白癬)<sup>9</sup> の鍵中間体である。尚、**12b** 及び **13b** はその前駆体であるアセチル体(**12a**)およびピバロイル体(**13a**)の脱アシル化反応によって得ることができる。そこで、本フロー反応方式を用いてこれら2つのアルコール化合物を効率的に合成すべく、検討を開始することとした。



Scheme 3-2 Synthesis of Pharmaceutical Intermediates by Deacylation Reaction.

検討開始に先立ち、まずは、触媒として使用する強塩基性イオン交換樹脂のスクリーニングを実施することとした。ここで、強塩基性イオン交換樹脂の特徴について詳細に述べる<sup>10</sup>。

強塩基性イオン交換樹脂は架橋した三次元の高分子母体に官能基として四級アンモニウム基を導入した化学構造を有する合成樹脂である。高分子母体はスチレンとジビニルベンゼンの共重合体が多く見られる(Figure 3-7)。

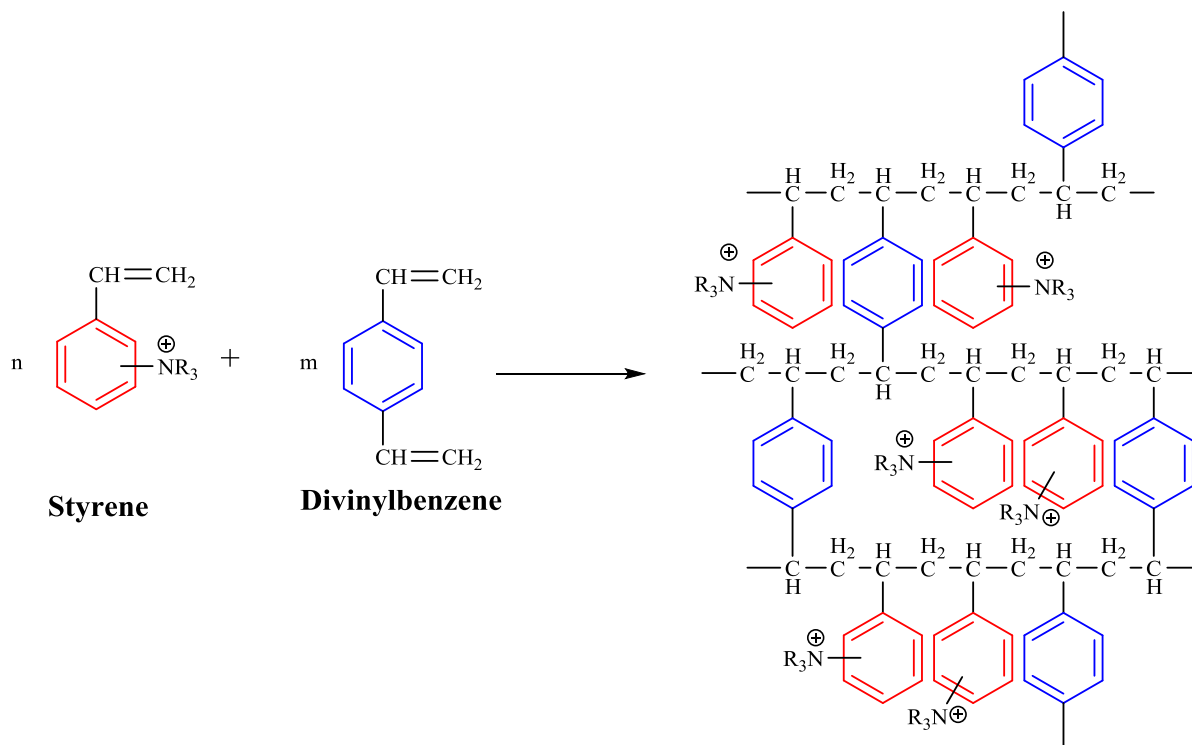


Figure 3-7 The Structure of Styrene-Divinylbenzene Copolymer.

強塩基性イオン交換樹脂は交換基の種類によって2つに分類され、トリメチルアンモニウム基を交換基とする I 型樹脂と、ジメチルエタノールアンモニウムを交換基とする II 型樹脂が存在する(Figure 3-8)。両者の違いとしては、II 型の方がやや塩基性度が低く、高い再生効率を有すること、化学的安定性は II 型より I 型の方が高いこと、が挙げられる。

	I 型樹脂	II 型樹脂
交換基	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N}^+ - \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
塩基性	強塩基性	I 型樹脂よりやや劣る
再生効率	II 型樹脂より劣る	高い
化学安定性	高い	I 型樹脂よりやや劣る

Figure 3-8 The Comparison of Anion-Exchange Resin between Type I and II.

Figure-3-9 に強塩基性イオン交換樹脂の構造模型図を示す。図中に示す様

に当該樹脂は伸縮性のあるポリスチレン鎖が架橋しながら絡まった複雑な立体構造を有するものと考えられている。樹脂の母体を作る重合反応時にジビニルベンゼンの添加量を増やすと架橋部分（Figure-3-9 中のジビニルベンゼン架橋部）が多く、網目が密な構造となる。この網目構造の粗密を表す尺度として「架橋度」という考え方が用いられ、架橋度は全仕込みモノマー中のジビニルベンゼンの割合によって算出されている。すなわち、重合反応時にジビニルベンゼンを多く使用した場合、架橋度の大きな樹脂が得られこととなる。架橋度の大きい樹脂は、母体の鎖が伸縮しにくく、物理的強度も高くなる傾向がある。

イオン交換樹脂では Figure-3-9 中の水色部分にマイクロポアと呼ばれる細孔が存在し、強塩基性イオン交換樹脂の場合、そこでカウンターの陰イオンが拡散してイオン交換（すなわち化学反応）が行われる。架橋度が高い樹脂ではマイクロポアは小さくなるため、イオンの拡散は難しくなり、反応性の低下を招く原因となる。尚、イオン交換樹脂の粒子内部に保有できる水分量を「水分保有能力\*」と呼び<sup>11</sup>、当該値が大きいほど Figure-3-9 中の水色部分が大きいことを表す。すなわち、樹脂の水分保有能力が大きい場合、その架橋度は小さくなる傾向があると言える。

\*今回は反応溶液が Figure-3-9 中の水色部分を占めるため、「反応溶液保有能力」と同義と言える。

また、イオン交換樹脂内の交換基（Figure-3-9 中の固定陽イオン交換基部）の総量は「交換容量」と呼び、湿潤樹脂体積当りの当量(eq/L-R)で表現される。交換容量の値が大きいほど反応性が高い樹脂となる傾向がある。

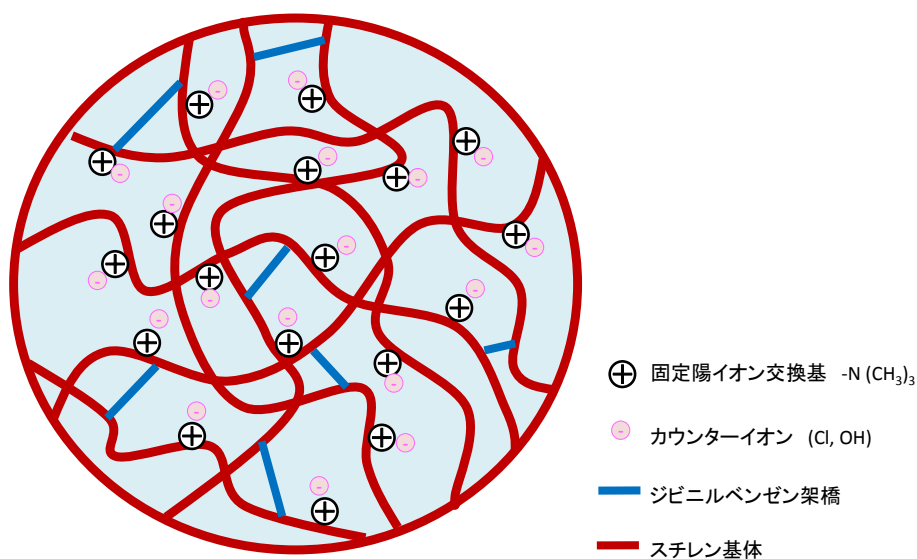


Figure 3-9 The Structural Drawing of Anion-Exchange Resin.

スチレンとジビニルベンゼンを単純に重合して得られたイオン交換樹脂は「ゲル型」と呼ばれる。一方、特殊な重合方法を採用することで多孔性の樹脂を調製することが可能となる。これらの樹脂としては「ポーラス型」と、より多孔性の「ハイポーラス型（又は MR(macro-reticular)型）」との2種類が存在する。これらの樹脂母体にはマクロポアー(数十～数千 Å)と呼ばれる細孔が存在するため、活性表面が従来のゲル型樹脂よりも大きく、イオン交換を効率よく実施することができ、反応性の向上が期待できる(Figure 3-10)。しかしながら、多孔性の樹脂ではマクロポアーが存在するため、交換容量はゲル型と比べて小さくなる傾向がある。


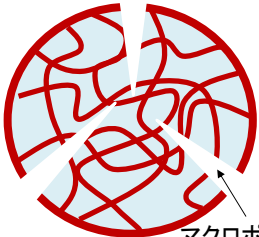

	A.ゲル型	B.ポーラス型	C.ハイポーラス型 (MR型)
模型図			
マクロポアー	無し	有り (～数百 Å)	有り (数十～数千 Å)
交換容量		一般にゲル型より小さい	

Figure 3-10 The Structural Drawing of Gel or (High) Porous Type Resin.

以上、強塩基性イオン交換樹脂の特徴について述べたが、反応に影響を及ぼすと予想される項目としては、「交換基の種類 (I型・II型)」、「架橋度 (水分保有能力)」、「交換容量」「樹脂タイプ (ゲル型・ハイポーラス型・ハイポーラス型 (又は MR型))」があると考えられた。したがって、脱アシル化反応で使用する強塩基性イオン交換樹脂のスクリーニングに際しては、これらの項目に着目して検討を進めていくこととした。

Table 3-2 に記載した市販の強塩基性イオン交換樹脂 (Cl型) を選択して樹脂のスクリーニングを実施することとした。対象の反応としてはまずは、**12a** から **12b** への脱アセチル化反応を用いた。各種イオン交換樹脂をカラム

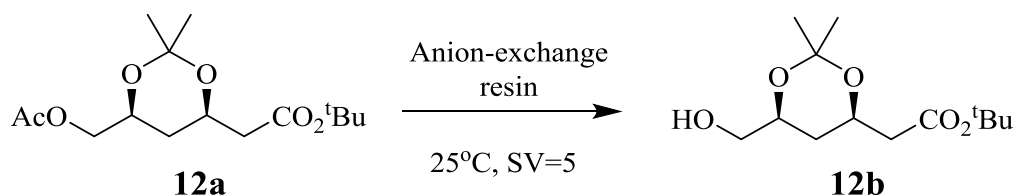
に詰めた後、NaOMe を用いた Method-A の方法で触媒樹脂を活性化させた。その後、**12a** のメタノール溶液を 25℃下、SV=5 の速度で送液し、カラムから排出された反応液の反応変換率を調査することで樹脂の性能を評価した。

まずは、オルガノ社製の各種 Amberlite 樹脂を調査することとした。Run 1,2 において、Amberlite IRA904 及び 900J を用いたところ、交換容量の大きい Run 2 の方が良好な変換率を与えることが分かった(Run 1:39%, Run 2:68%)。これは Run 2 の方が単位体積あたりの交換基 (OMe 基) の数が多いため、反応性が向上したためと考えられる。次に Run 3 においてより交換容量の大きい Amberlite IRA400J を用いた結果、変換率は 49%と低下することが分かった。これは、ゲル型で水分保有能力が小さい樹脂を用いたため、OMe<sup>-</sup>と基質との反応場が小さくなり、交換容量が増えたアドバンテージを相殺してしまった結果、脱アシル化の反応性が低下したものと考えている。また、Run 4,5 において、官能基 (I 型→II 型) が異なる樹脂 (Amberlite IRA 410J 及び 910CT) を用いたところ、反応変換率は 28~46%と低位となることが分かった。本検討結果より、官能基の変化は本脱アシル化の反応性向上には寄与しないと考え、今後は I 型の樹脂に絞ってスクリーニングを進めることとした。

続いて、Run 6,7 において Dow 社製 DOWEX 1x8 及び 1x2 を用いて検討した。その結果、Run 6 では、総交換容量が大きい樹脂を用いたにも関わらず、Run 3 と同様にゲル型で水分保有能力が小さい樹脂を用いたためか、変換率は 27%と非常に低位となった。一方、Run 7 では、ゲル型で低交換容量値であるにも関わらず、100%変換率 (収率:98%) を達成した。これは本樹脂の水分保有能力が高い (即ち架橋度が小さい) ため、OMe<sup>-</sup>と基質 **12a** との反応場が非常に大きくなり、結果として脱アシル化反応が促進されたためと考察している。

最後に、三菱化学社製の DIAION 樹脂を評価した。その結果、水分保有能力の高い DIAION 306s(Run 8)が良好で、Run 7 の DOWEX 1x2 と同等の結果を与えることが分かった。Run 9,10 において、樹脂の分類や交換容量の異なる DIAION 308 及び HPA25L 樹脂を用いて検討した結果、変換率は 83-84%程度となり不十分な結果であった。以上、一連の検討結果から、水分保有能力値が当該脱アシル化の反応性に大きく影響しており、Run 7,8 で良好な成績を与えることが分かった。

Table 3-2 Screening of Anion-Exchange Resin (Cl type) for Dacylation Reaction of **12a**.



Run	樹脂名	分類*	官能基	水分保有能力(%)	交換容量 (eq/L-R)	変換率 (%)
1	Amberlite IRA904	C	I 型	57-63	≥0.65	39
2	Amberlite IRA900J	C	I 型	56-65	≥1.0	68
3	Amberlite IRA400J	A	I 型	43-49	≥1.4	49
4	Amberlite IRA410J	A	II 型	45-51	≥1.3	28
5	Amberlite IRA910CT	C	II 型	54-61	≥1.0	46
6	DOWEX 1x8	A	I 型	43-48	1.2	27
7	DOWEX 1x2	A	I 型	70-80	0.6	100
8	DIAION 306s	B	I 型	66-76	≥0.8	99
9	DIAION 308	B	I 型	57-67	≥1.0	84
10	DIAION HPA25L	C	I 型	58-68	≥0.5	83

\* A:ゲル型、B:ポラス型、C:ハイポラス型(MR型)

強塩基性イオン交換樹脂は、カウンターのアニオンとして Cl 型が多く流通しているが、中には OH 型として市販されているものもいくつか存在する。仮に OH 型のイオン交換樹脂が使用できれば触媒活性化時に NaOMe 又は NaOH での処理が不要となり、操作の簡便化が期待できる(Figure 3-11)。そこで、各メーカー（オルガノ社・DOW 社・三菱化学社）が製造している各種 OH 型樹脂についてもスクリーニングを実施することとした(Table 3-3)。

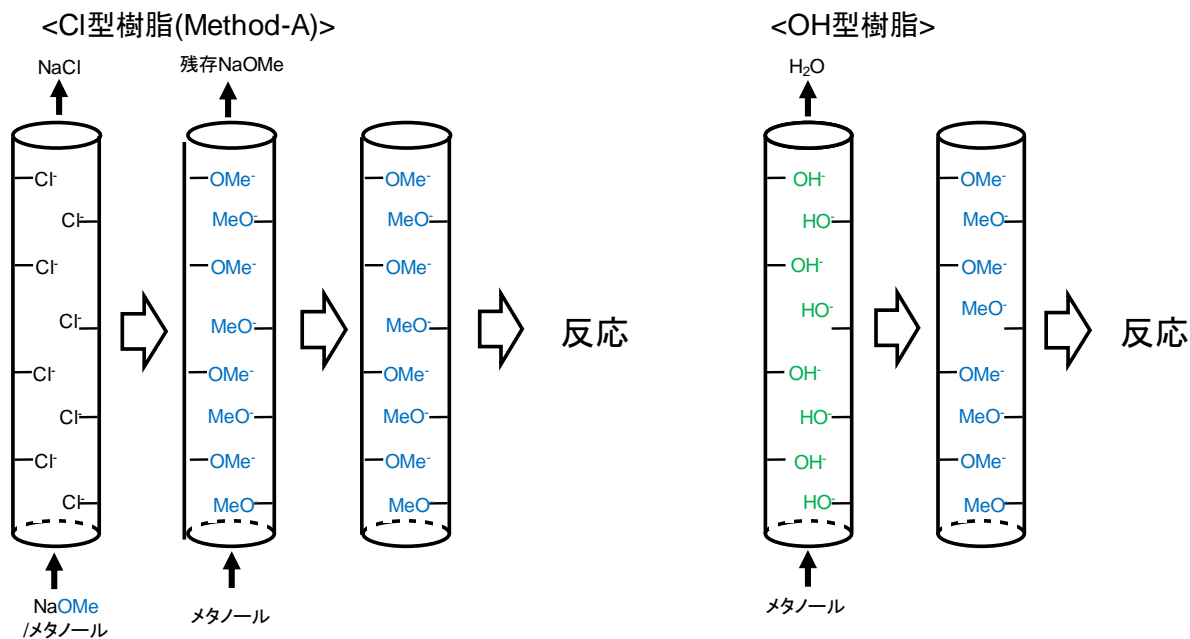
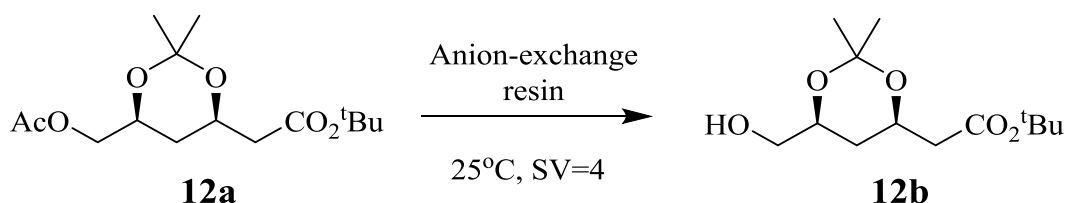


Figure 3-11 The Activation of the Anion-Exchange Resin (Cl type vs OH type).

Table 3-3 の Run 2～6 に記載した市販の強塩基性イオン交換樹脂 (OH 型) 選択し、Figure 3-11 に記載している様にメタノールを通液して活性化させた後、12a の脱アセチル化反応を実施した(25℃、SV=4)。尚、対象実験として先ほどの樹脂のスクリーニング検討時に成績の良かった DOWEX 1x2(Cl 型) も同条件でフロー反応に用いた (当該樹脂の活性化は Figure 3-2 中の Method-A で実施)。検討した結果、水分保有能力が約 75%と比較的高かった Amberlite IRA900(OH)-HG において最も高い変換率を与えることが分かった (Run 3, 86%)。しかしながら、当該樹脂での検討は、対象として行った Run 1 と比べて変換率が低位であり、入手性もあまり良好でなかったことから OH 型樹脂の採用は見送ることとした。



Table 3-3 Screening of Anion-Exchange Resin (OH type) for Dacylation Reaction of **12a**.



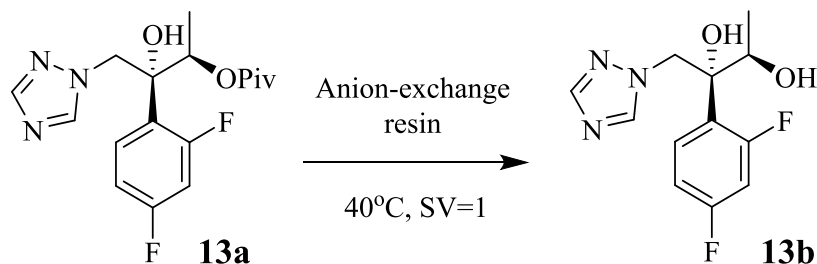
Run	樹脂名	分類*	水分保有 能力(%)	交換容量 (eq/L-R)	変換率 (%)
1 (対象)	DOWEX 1x2	A	70-80	0.6	100
2	DOWEX MONOSPHERE 550A	不明	56-65	1.1	66
3	Amberlite IRA900(OH)-HG	C	ca.75	0.8	86
4	ORLITE DS-5	C	不明	≥1.0	77
5	DIAION PA312L OH	B	49-55	≥1.2	66
6	DIAION SA 10 OH	C	43-47	≥1.3	26

\* A:ゲル型、B:ポラス型、C:ハイポラス型(MR型)

以上の検討結果から、**12a** の脱アセチル化反応では、水分保有能力の高い DOWEX 1x2(Table 3-2, Run 7)及び DIAION 306s(Table 3-2, Run 8)を用いた場合に反応性が高くなり、良好な触媒樹脂となることが分かった。

次に、**13a** の脱ピバロイル化反応を対象にフロー反応を行い、最適樹脂を最終決定することとした。Table 3-2 の結果を踏まえ、脱アセチル化反応成績が比較的良好であった 5 つの樹脂を選択し (DOWEX 1x2, DIAION 306s, 308, HPA25L 及び Amberlite IRA900J)、スクリーニングを実施した。各触媒樹脂を活性化後(Method-A)、**13a** のメタノール溶液を送液し、カラムから排出された反応液の変換率を調査した(Table 3-4)。尚、**13a** (ピバロイル基) は **12a** (アセチル基) よりも嵩高く反応速度が遅くなると予想されたため、より高温で低流速の条件 (40°C、SV=1) を採用した。

Table 3-4 Screening of Anion-Exchange Resin (Cl type) for Dacylation Reaction of **13a**.



Run	樹脂名	分類 <sup>*1</sup>	水分保有能力(%) <sup>*2</sup>	交換容量 (eq/L-R)	収率 (%)	コスト
1	DOWEX 1x2	A	70-80 <2>	0.6	92	High
2	DIAION 306s	B	66-76 <3>	≥0.8	87	Low
3	DIAION 308	B	57-67 <4>	≥1.0	74	Low
4	DIAION HPA25L	C	58-68 <25>	≥0.5	58	N.A.
5	Amberlite IRA900J	C	56-65 <No data>	≥1.0	49	N.A.

\*1 \* A:ゲル型、B:ポラス型、C:ハイポラス型(MR型)

\*2 <>は架橋度

検討した結果、脱アセチル化反応時と同様、水分保有能力の最も高い DOWEX 1x2 が最も良い反応性を示すことが分かった (Run 1, 92%)。しかしながら、バルクスケールでの樹脂単価を調査した結果、DOWEX 1x2 は他の樹脂と比べて非常に高価でやや入手性が悪いことが分かったため、将来、工業規模での生産実施を考えた場合、本樹脂を採用することは好ましくないと判断した。一方、Run 2 で使用した DIAION 306s では、反応性は Run 1 よりもやや劣るものの許容範囲であり (収率:87%)、バルクスケールでの樹脂単価も非常に安価であることが分かった。したがって、樹脂の反応性だけでなく、経済性や入手性の観点も勘案し、本検討の最適樹脂は DIAION 306s と決定した。尚、今回は流速一定条件において樹脂の性能評価を実施したが、樹脂の最大能力を発揮するのに適した流速が存在する可能性もあり、実用化の際には流速を変えた条件でのスクリーニング検討も実施した上で、選定樹脂を最

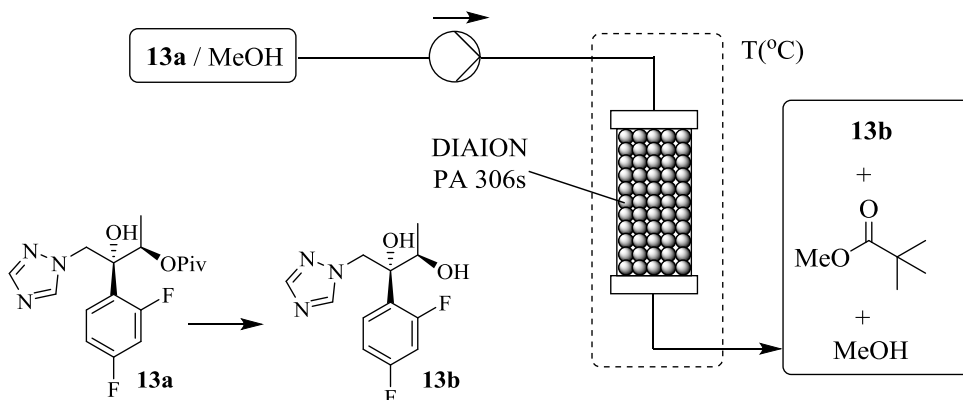
終決定することがより望ましいと考えている。

次に、**13b** の収率を向上させるべく、DIAION PA306s を用いてフロー反応条件を詳細に検討することにした(Table 3-5)。まずは、Run 1 において原料溶液を 25℃下、SV=5h<sup>-1</sup> の速度で樹脂を充填したカラムに送液した結果、ピバロイル基が嵩高いためか殆ど反応は進行しないことが分かった (収率:8%)。次に、Run 2 において、反応を進行させるべく反応温度を 40℃まで上げて SV 値を 4 に下げて検討した結果、収率は 76%まで向上したものの、まだ不十分な結果となった。そこで、Run 4 において温度を更に上げ、SV 値も下げてフロー反応を実施した結果、収率は 98%まで向上することが分かった。

続いて、当該フロー反応を大スケールにて検討し、反応成績にどのような影響が出るか調査することとした。Run 5 において、小スケール実験である Run 4 と比べて、カラム内径を 2.4 倍(0.9→2.2 mm)、throughput を 51 倍(3.9→198 ml)に設定して検討を実施した。触媒を活性化後、原料(**13a**)のメタノール溶液を 50℃に温調したカラム内に SV=1h<sup>-1</sup> にて送液した結果、Run 4 の小スケール実験時と同等成績で目的の **13b** を取得できることが分かった (生産性 : 72 mmol/hr, 19.4 g/hr)。また、送液ライン中に圧力計を用いて内圧上昇についてモニタリングした結果、圧力は 0.03MPa までしか上昇せず、操作面でも特に不具合は認めなかった。

以上、一連の検討により、本 Packed-Bed Reactor システムを利用した脱アシル化反応を用いることで、高付加価値品である医薬品中間体 **12b** 及び **13b** が合成可能で、また、容易にスケールアップできることを実証した。

Table 3-5 Preparation of Pharmaceutical Intermediate **13b** Using a Packed-Bed Reactor System with DIAION PA 306s Resin.



Run	Scale	Column Diameter (mm)	Resin (ml)	Flow Rate (ml/h)	T (°C)	SV (h <sup>-1</sup> )	Yield <sup>b</sup> (%)
1	Small	0.9	3.9	19.5	25	5	8
2	Small	0.9	3.9	15.6	40	4	76
3 <sup>a</sup>	Small	0.9	4.2	4.2	40	1	87
4	Small	0.9	3.9	3.9	50	1	98
5	Large	2.2	198	198	50	1	99

<sup>a</sup> The result of Run 2 in Table 3-4. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

### 3-4 樹脂の Stability と Regenerability に関する調査

前節において、脱アシル化反応の触媒として、DIAION PA306s が最適であること、この樹脂を用いた Packed-Bed Reactor システムはスケールアップ容易なプロセスであること、を述べた。本システムの実生産での実用化を考えた場合、前節までの検討結果に加え、反応系中で樹脂は高い安定性を示すこと、また、仮に失活しても容易に再生可能であること、が重要な要件となる。そこで、本節では脱アシル化反応中での DIAION PA306s の安定性を評価すると共に、再生可能かどうかについても併せて調査することとした。

まずは、基質として酢酸ベンジル(9)を選択し、DIAION PA306s の安定性について評価した。当該樹脂をカラムに充填し、NaOH 水溶液で活性化後 (Figure 3-2, Method-B)、9 のメタノール溶液を 25°C 下、SV=4h<sup>-1</sup> の速度で 12 日間連続送液した。カラムより排出された反応液を適宜サンプリングし、反応変換率を分析することで触媒活性を評価した。検討した結果、230hr 程度 (約 9.5 日間) は 98% と高変換率が維持され、当該樹脂は反応系中において比較的高い触媒活性を有することが分かった。しかしながら、触媒が失活したためか、その後、変換率は一気に低下することが分かった (Figure 3-12, First trial)。尚、長期間の送液中に樹脂が顕著に発熱するなどの不具合は認めなかった。

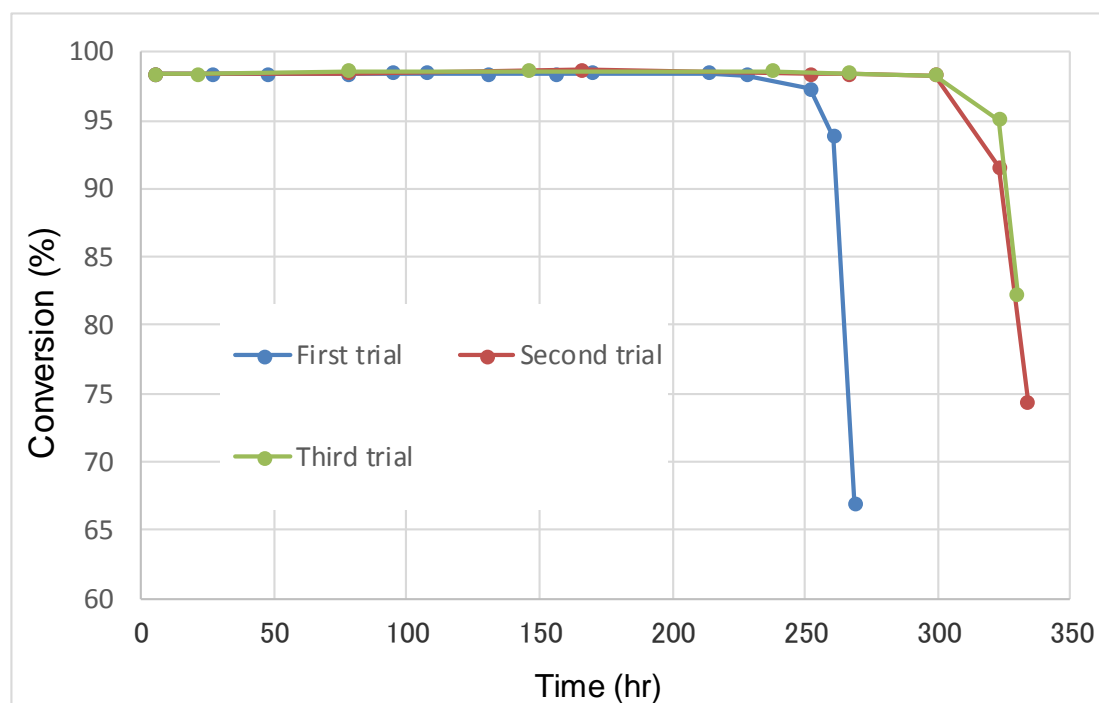
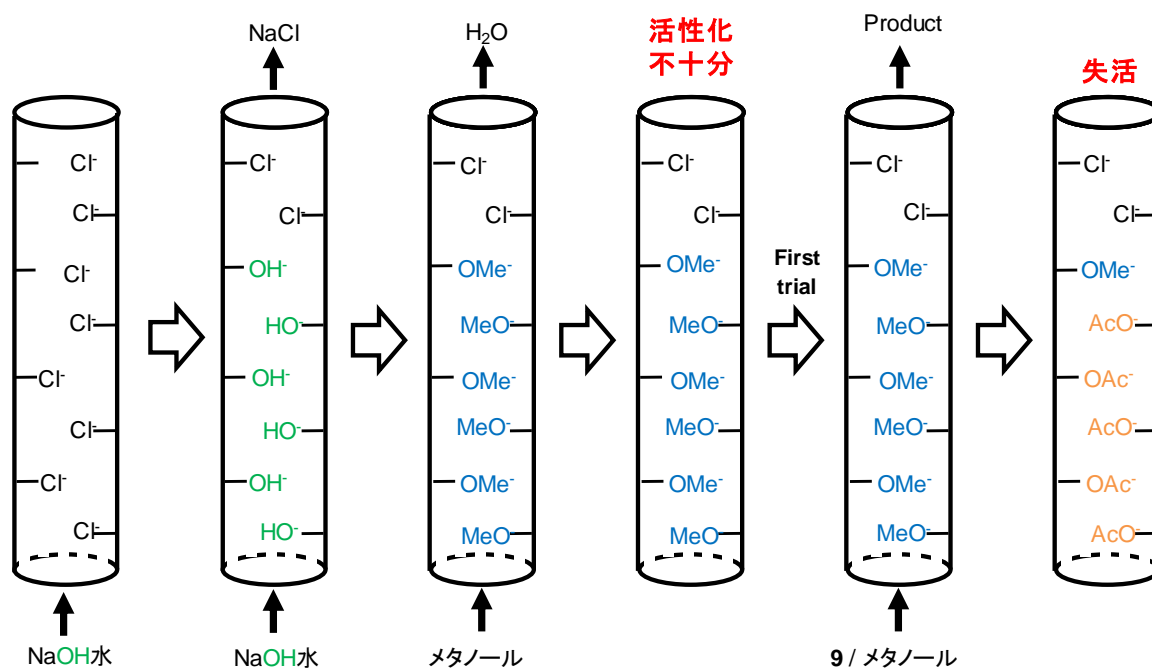


Figure 3-12 Durability Study of DIAION PA306s in Continuous Flow Mode (Substrate:9).

次に、触媒の再生が可能であるか調査すべく、本検討で失活した樹脂に NaOH 水溶液を通液し、さらに蒸留水でカラムを洗浄後、再び 9 のメタノール溶液を同条件で送液した。その結果、反応変換率は 98% に改善することが分かった。引き続き、再生後の樹脂の安定性について評価した結果、First trial よりも長い 300hr 程度（約 12.5 日間）は高変換率が維持され、その後、変換率が低下することが分かった (Figure 3-12, Second trial)。また、Second trial で失活した樹脂を再度、同手法で再生後、再び安定性を評価した結果、本試験は Second trial と概ね同等の挙動を示すことが分かった (Figure 3-12, Third trial)。

First trial と Second / Third trial で触媒活性が維持される時間が異なる理由については以下の様に考察している。Figure 3-13 で示す様に、First trial 実施前の触媒の活性化作業において、現行プロセスでは  $\text{Cl}^-$  から  $\text{OH}^-$  への変換工程が不十分となっており、一部  $\text{Cl}^-$  体が残存した状態でフロー反応を実施したため、First trial では触媒の能力を十分に発揮できなかった可能性を疑っている。Second trial 以降は、樹脂中の  $\text{Cl}^-$  体がすべて活性化された状態で使われるため、本来の触媒能力が発揮され、高変換率が維持される期間が延長したと考えている。したがって、本来の触媒活性を達成するためには、活性化プロセスの更なる最適化が必要であることが、本検討より示唆される結果となった。

<活性化～First trial>



<再活性化～Second / Third trial>

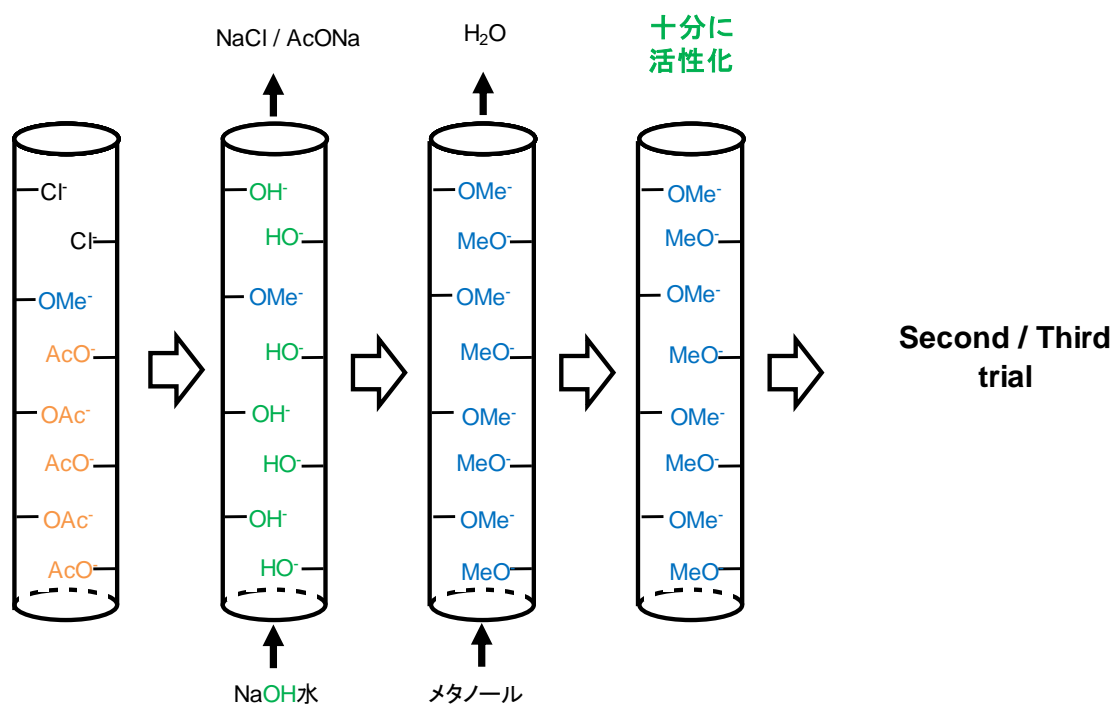


Figure 3-13 The Activation and Regeneration of the Anion-Exchange Resin.

次に、基質として医薬品中間体原料の **13a** を選択し、同様の試験を実施した。反応温度を 50℃、SV 値を 1 として検討した結果、First trial では 94hr 程度（約 4 日間）、Second trial では 130hr 程度（約 5.4 日間）高変換率が維

持され、**9** を基質とした先述の検討と同様の傾向が見られることが分かった (Figure 3-14)。

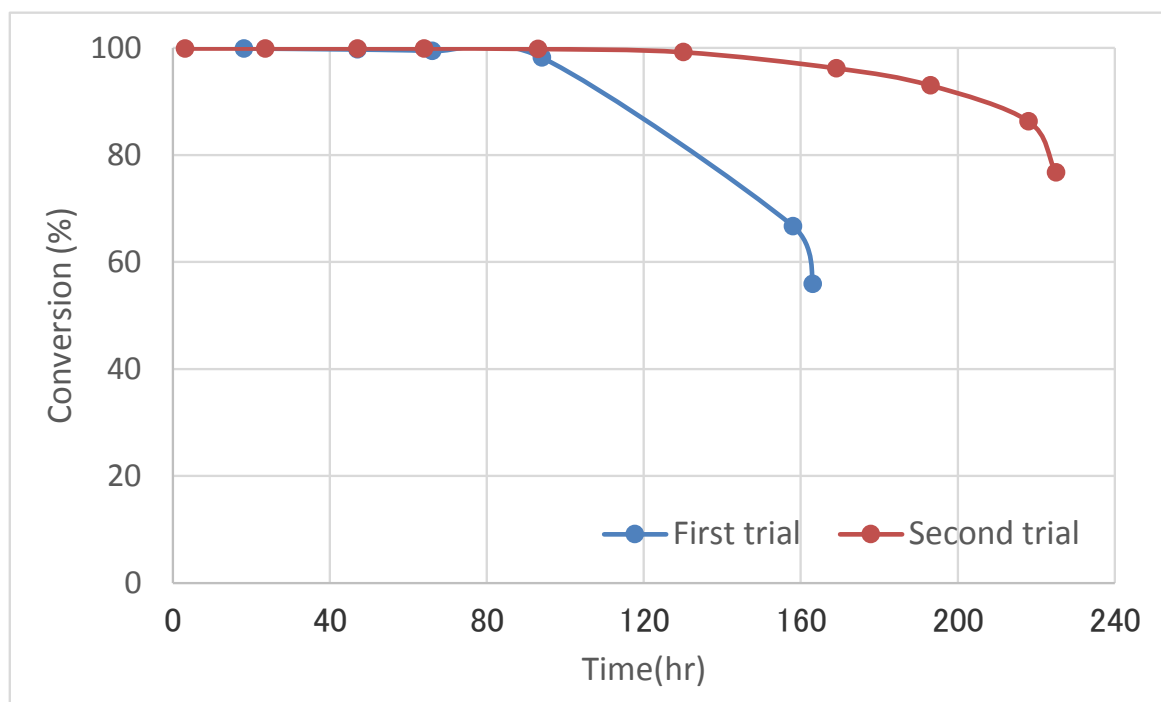


Figure 3-14 Durability Study of DIAION PA306s in Continuous Flow Mode (Substrate:**13a**).

最後に、触媒の失活原因について考察する。触媒の失活メカニズムは Figure 3-15 の様に考えている。すなわち、溶媒中に微量に存在する水分の影響で、樹脂中のカウンターイオンが OMe 体から OH 体へ変換され、このヒドロキシルイオンと主反応中で副生するメチルエステル(Byproduct)との加水分解によって発生するカルボキシレートがイオン交換樹脂に吸着して不活性体となることで、触媒が失活すると考えている。



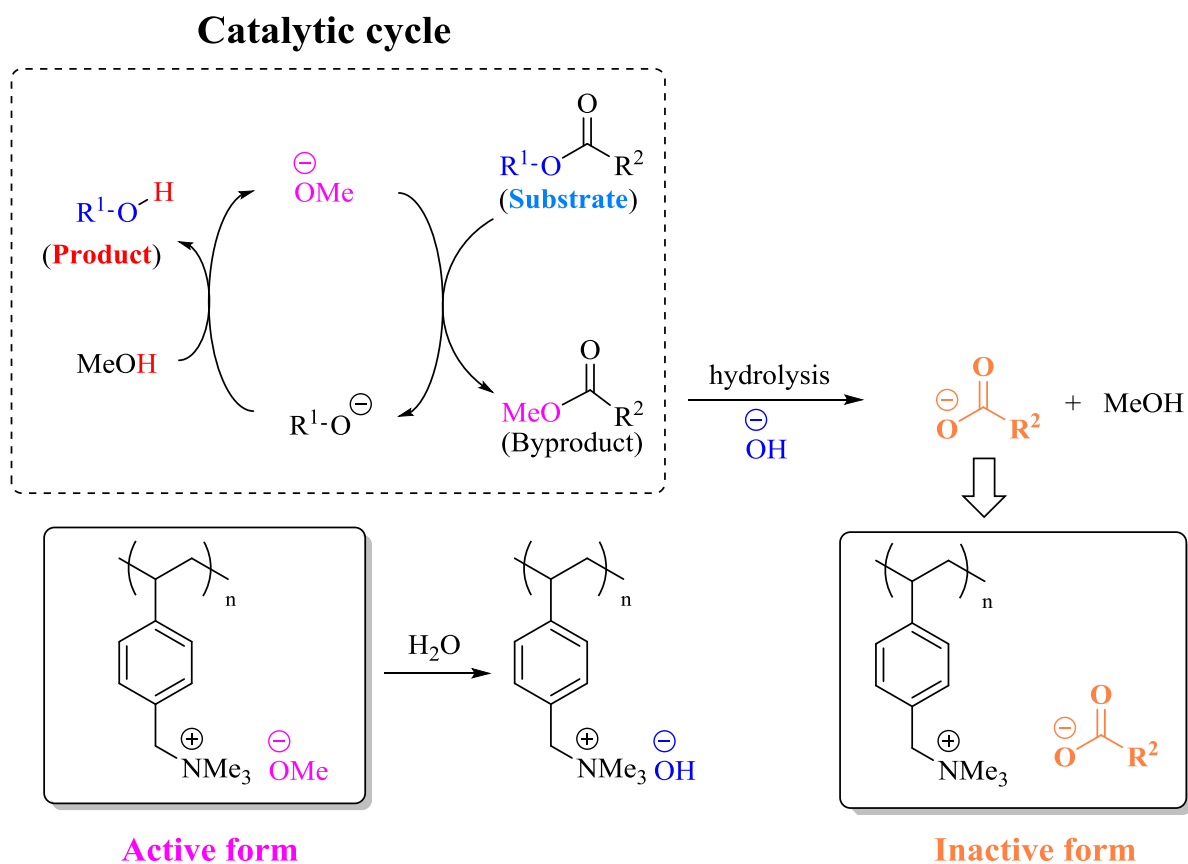


Figure 3-15 Proposed Deactivation Mechanism of Anion-Exchange Resin.

本仮説を裏づけるべく、Figure 3-14 の検討で失活した樹脂に NaOH 水を通液した後の溶液を HPLC にて分析した結果、ピバル酸ナトリウムのピークを確認することに成功した(Figure 3-16)。本結果からも、失活はカルボキシレート（ピバレート）の樹脂への吸着のため起こっており、本失活メカニズムの仮説を支持できる情報と考えている。尚、脱アセチル化(Figure 3-12)と脱ピバロイル化(Figure 3-14)では樹脂の安定性や劣化速度に違いが見られるが、本件は、カーボキシレート体の違いにより ( $\text{AcO}^-$  vs  $\text{PivO}^-$ )、樹脂への吸着速度が異なっていることが一因ではないかと考えている。

以上の検討結果から、DIAION PA306s は脱アシル化反応中で高い耐久性を有すること、また、再生が非常に容易であることを実証するに至った。

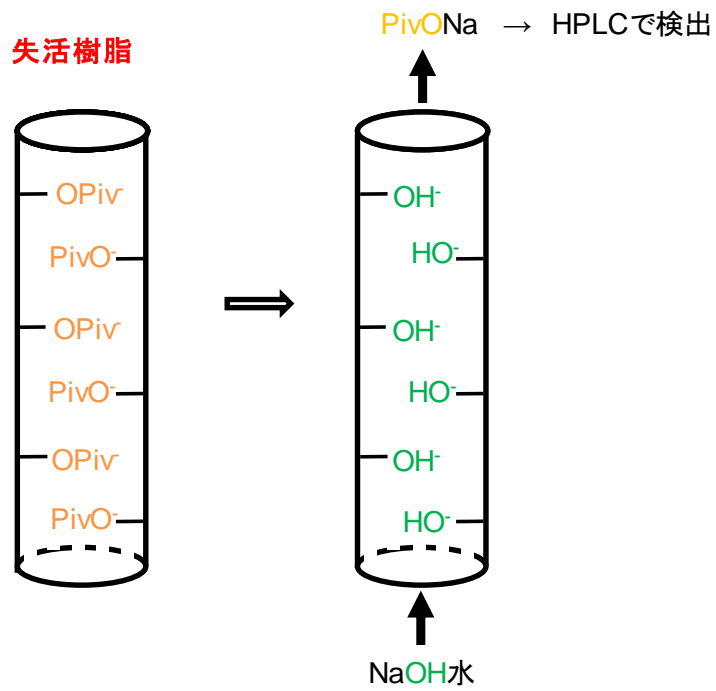


Figure 3-16 Detection of PivONa from Deactivated Anion-Exchange Resin.

以上、本章で述べた一連の検討結果から、本検討開始時に目標としていた①Packed-Bed Reactor システムによる高効率的でスケラブルな脱アシル化処方確立すること、②当該システムを医薬品中間体の合成プロセスに適用できるようにすること、の両者を達成するに至った。

### 3-5 実験項

12a、13a については、著者が在籍する（株）カネカにて製造されたサンプルを用い、その他の試薬・溶媒類については市販品をそのまま使用した。

#### ▶核磁気共鳴スペクトル

JNM-ECA500 (JEOL  $^1\text{H}$  NMR:500MHz,  $^{13}\text{C}$  NMR:125MHz)

内部標準物質には tetrametylsilane を使用。

測定溶媒として特に指定が無い限りは  $\text{CDCl}_3$  を使用した。

#### ▶高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

送液ポンプ : 島津製作所製 LC20AB

検出器 : 島津製作所製 SPD-20A

カラムオーブン : 島津製作所製 CTO-10ASvp

オートサンプラー : 島津製作所製 SIL-10A

### HPLC 分析条件

#### <A 法>

カラム : Shiseido Capcell Pack C18 type MG (250 x 4.6 mm)

移動相 A : 0.1%リン酸水

移動相 B : アセトニトリル

流速 : 1.0 ml/min

検出波長 : UV220 nm

カラム温度 : 30°C

#### グラジエント条件

時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0	25	75
25	95	5
28	95	5

#### <B 法>

カラム : Shiseido Capcell Pack C18 type MG (250 x 4.6 mm)

移動相 A : 0.1%リン酸水

移動相 B : アセトニトリル

流速 : 1.0 ml/min

検出波長 : UV210 nm

カラム温度 : 30°C

グラジエント条件

時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0	70	30
15	70	30
25	40	60
45	40	60
50	10	90
60	10	90

<C 法>

カラム : YMC-Pack ODS-A A-303 (250 x 4.6mm)

移動相 : アセトニトリル/水 = 40/60 (v/v)

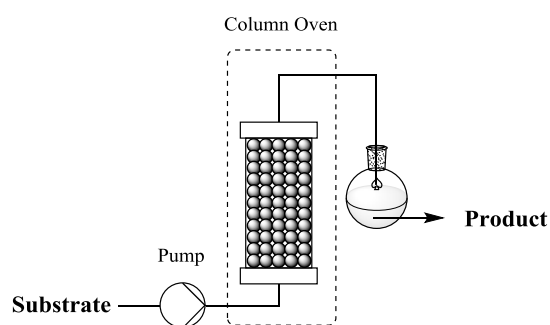
流速 : 1.0 ml/min

検出波長 : UV210 nm

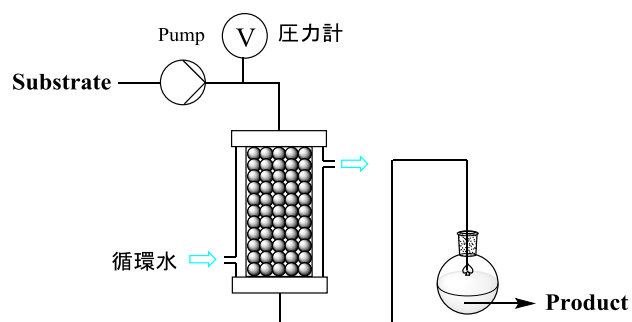
カラム温度 : 30°C

フロー装置の説明

<Small scale experiment>



<Large scale experiment>



<小スケール実験>

送液ポンプ : YMC 社製のシリンジポンプ(YSP-101)

カラム : ガラスカラム(Omnifit EZ 標準カラム, 内径 10 mm)

滞留ライン : PTFE チューブ(内径:2.0 mm x 外径:3.0 mm)

カラムオーブン : HPLC 用 (島津製 CTO-10AS vp 相当品)

### <大スケール実験>

送液ポンプ : KNF 社製のダイヤフラムポンプ(SIMDOS 10)  
カラム : ガラスカラム(桐山製ジャケット付,内径 22 mm)  
滞留ライン : PTFE チューブ(内径:2.0 mm x 外径:3.0 mm)  
圧力計 : Swagelok 圧力計相当品

## 実験操作

### (1) 触媒樹脂(CI 型)の活性化 <Method-A> (Figure 3-2)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に少量のメタノールを入れた後、イオン交換樹脂(例えば DIAION 306s)を 4.7 ml 充填し、当該カラムを 25°C に温調したカラムオープンにセットした。次に、別途調製した 1N のナトリウムメトキシド/メタノール溶液(11.8 ml)を 18.8 ml/h (SV= 4 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液した。最後に、14.1 ml のメタノールを 47.0 ml/h (SV= 10 h<sup>-1</sup>)の速度でカラムに送液し、カラム内に残存したナトリウムメトキシドを除去して、触媒樹脂の活性化を完了した。

### (2) 触媒樹脂(CI 型)の活性化 <Method-B> (Figure 3-2)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に少量の蒸留水を入れた後、イオン交換樹脂(例えば DIAION 306s)を 3.9 ml 充填し、当該カラムを 25°C に温調したカラムオープンにセットした。次に、別途調製した 1N の水酸化ナトリウム水溶液(9.8 ml)を 15.6 ml/h (SV= 4 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液した。次に 17.7 ml の水を 15.6 ml/h (SV= 4 h<sup>-1</sup>)の速度でカラムに送液し、カラム内に残存した水酸化ナトリウムを除去した。最後に、17.7 ml のメタノールを 39.3 ml/h (SV= 10 h<sup>-1</sup>)の速度でカラムに送液し、カラム内に残存した水を除去後、触媒樹脂の活性化を完了した。

### (3) 触媒樹脂(OH 型)の活性化例 (Figure 3-11)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に少量のメタノールを入れた後、イオン交換樹脂(例えば Amberlite IRA900(OH)-HG)を 4.7 ml 充填し、当該カラムを 25°C に温調したカラムオープンにセットした。次に、14.1 ml のメタノールを 47.0 ml/h (SV= 10 h<sup>-1</sup>)の速度でカラムに送液し、触媒樹脂の活性化を完了した。

(4) 9 を原料としたベンジルアルコールの合成例 <フロー法> (Table 3-1, Run 1)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に DIAION PA 308 を 4.7 ml 充填し、「(1) 触媒樹脂(C1 型)の活性化 <Method-A>」の方法を用いて触媒樹脂を活性化した。当該カラムを 25℃に温調したカラムオープンにセットした後、9 (3 g) とメタノール(17 g)の混合溶液を 18.8 ml/h (SV= 4 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液し、カラムの出口から目的のベンジルアルコールを有する反応液を回収した。取得した反応液を濃縮後、HPLC (A 法)にて分析することで定量を行い、収率を算出した(net 2.11 g, 98 % yield)。尚、本分析の結果、副生した酢酸メチルは完全に除去できていることを確認した。

(5) 10 を原料としたベンジルアルコールの合成例 <フロー法> (Table 3-1, Run 5)

原料に 10 (2.5 g) とメタノール(14.2 g)の混合溶液を使った以外は、(4)と同様の手順で検討を実施して収率を算出した(net 1.36 g, 90 % yield)。尚、HPLC (A 法)分析の結果、副生したイソ酪酸メチルは完全に除去できていることを確認した。

(6) 11 を原料としたベンジルアルコールの合成例 <フロー法> (Table 3-1, Run 6)

原料に 11 (2.5 g) とメタノール(14.2 g)の混合溶液を使った以外は、(4)と同様の手順で検討を実施して収率を算出した(net 1.42 g, 93 % yield)。尚、HPLC (A 法)分析の結果、副生した酪酸メチルは完全に除去できていることを確認した。

(7) 9 を原料としたベンジルアルコールの合成例 <バッチ法> (Figure 3-6, Case-1)

スターラーバー入りの 50ml の丸底フラスコに 9 (3 g)、メタノール(17 g) 及び活性化した DIAION PA 308 (4.7 ml、「(1) 触媒樹脂(C1 型)の活性化 <Method-A>」方法にて活性化)を入れた。この混合物を 25℃に温調しながら 24 時間攪拌して反応を実施した。反応中、適宜サンプリングを行い、HPLC 分析(A 法)により反応変換率を追跡した。

(8) 9 を原料としたベンジルアルコールの合成例 <バッチ法> (Figure 3-6, Case-2)

活性化した DIAION PA 308 を 1.6 ml 使用する以外は(7)と同様の方法で検討した。

(9) 9 を原料としたベンジルアルコールの合成例 <バッチ法> (Figure 3-6, Case-3)

活性化した DIAION PA 308 を 0.66 ml 使用する以外は(7)と同様の方法で検討した。

(10) フロー法による 12b の合成例 <小スケール> (Table 3-2, Run 8)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に DIAION 306s を 2.4 ml 充填し、「(1) 触媒樹脂(CI 型)の活性化 <Method-A>」の方法を用いて触媒樹脂を活性化した。当該カラムを 25°C に温調したカラムオープンにセットした後、12a(3 g) とメタノール(17 g)の混合溶液を 12 ml/h (SV= 5 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液し、カラムの出口から目的の 12b を有する反応液を回収した。取得した反応液を濃縮後、HPLC(C 法)にて分析することで定量を行い、収率を算出した(net 2.53 g, 98% yield)。尚、本分析の結果、副生した酢酸メチルは完全に除去できていることを確認した。

**12b**<sup>8(b)</sup>: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 1.29–1.52 (m, 17H), 2.15 (s, 1H), 2.30–2.34 (m, 1H), 2.43–2.47 (m, 1H), 3.49–3.52 (m, 1H), 3.56–3.62 (m, 1H), 3.99–4.04 (m, 1H), 4.27–4.32 (m, 1H).

**12b**<sup>8(b)</sup>: <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 19.86, 27.98 (3C), 29.83, 31.77, 42.55, 65.68, 65.78, 69.50, 89.59, 98.81, 170.09.

(11) フロー法による 13b の合成例 <小スケール> (Table 3-5, Run 4)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に DIAION 306s を 3.9 ml 充填し、「(2) 触媒樹脂(CI 型)の活性化 <Method-B>」の方法を用いて触媒樹脂を活性化した。当該カラムを 50°C に温調したカラムオープンにセットした後、13a(2 g) とメタノール(14.8 g)の混合溶液を 3.9 ml/h (SV= 1 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液し、カラムの出口から目的の 13b を有する反応液を回収した。取得した反

応液を濃縮後、HPLC(B法)にて分析することで定量を行い、収率を算出した (net 1.50 g, 98% yield)。尚、本分析の結果、副生した酢酸メチルは完全に除去できていることを確認した。

**12b**<sup>9</sup>: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.45 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.78–4.85 (m, 3H), 6.73–6.80 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

**12b**<sup>9</sup>: <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 18.03, 55.42 (d, *J* = 4.8 Hz), 70.05 (d, *J* = 3.6 Hz), 78.25 (d, *J* = 6.0 Hz), 103.00 (dd, *J* = 27.4, 21.3 Hz), 111.74 (d, *J* = 20.3 Hz), 123.17 (dd, *J* = 14.4, 3.5 Hz), 129.94 (dd, *J* = 8.4, 7.8 Hz), 144.14, 151.92, 158.24 (dd, *J* = 243.3, 10.8 Hz), 162.66 (dd, *J* = 249.3, 12.0 Hz).

#### (12) フロー法による **13b** の合成例 <大スケール> (Table 3-5, Run 5)

桐山製のジャケット付きガラスカラム(内径:22 mm)に DIAION 306s を 198 ml 充填し、「(2) 触媒樹脂(CI型)の活性化 <Method-B>」の方法を用いて触媒樹脂を活性化した。ジャケットに 50°C に温調した温水を通液しながら、**13a**(42.4 g)とメタノール(235 g)の混合溶液を 198 ml/h (SV= 1 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液し、カラムの出口から目的の **13b** を有する反応液を回収した。取得した反応液を濃縮後、HPLC(B法)にて分析することで定量を行い、収率を算出した(net 32.0 g, 99% yield)。

#### (13) 触媒樹脂の安定性試験 (Figure 3-14)

Omnifit EZ 標準カラム(内径:10 mm)に DIAION 306s を 3.9 ml 充填し、「(2) 触媒樹脂(CI型)の活性化 <Method-B>」の方法を用いて触媒樹脂を活性化した。当該カラムを 50°C に温調したカラムオープンにセットした後、**13a**(145 g)とメタノール(841 g)の混合溶液を 3.9 ml/h (SV= 1 h<sup>-1</sup>)の速度でカラム内に送液し、カラムの出口から目的の **13b** を有する反応液を適宜サンプリングし、HPLC(B法)にて分析することで反応変換率を追跡した。



### 3-6 参考文献

- (1) (a) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791-3793. (b) Spivey, A. C.; Arseniyadis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436-5441. (c) Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J. M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317-1322.
- (2) (a) Peter, G. M. W.; Theodora, W. G. *Green's Protective Groups in Organic Synthesis (4<sup>th</sup> Edition)*, **2007**, 230-232. (b) Matos, M. C.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1803-1806. (c) Yokoyama, H.; Oyata, K.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2427-2429. (d) Xu, D.; Edgar, K. J. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 299-303. (e) Suhara, Y.; Nihei, K.; Kurihara, M.; Kittaka, A.; Yamaguchi, K.; Fujishima, T.; Konno, K.; Miyata, N.; Takayama, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8760-8771. (f) Yang, X.; Reinhold, A. R.; Rosati, R. L.; Liu, K. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4025-4027. (g) Singh, S. K.; Sharma, V. K.; Bohra, K.; Olsen, C. E.; Prasad, A. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7556-7562.
- (3) Machida, K.; Yasukouchi, H.; Nishiyama, A. WO2018124172 A1, Dec 28, 2016.
- (4) (a) Tsubogo, T.; Ishiwata, T.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6590-6604. (b) Zaborenko, N.; Linder, R. J.; Braden, T. M.; Campbell, B. M.; Hansen, M. M.; Johnson, M. D. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1231-1243. (c) Constantinou, A.; Wu, G.; Corredera, A.; Ellis, P.; Bethell, D.; Hutchings, G. J.; Kuhn, S.; Gavriilidis, A. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1973-1979. (d) Seayad, A. M.; Ramalingam, B.; Chai, C. L. L.; Li, C.; Garland, M. V.; Yoshinaga, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5693-5700. (e) Andrade, L. H.; Kroutil, W.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6092-6095. (f) Andrade, L. H.; Sousa, B. A.; Jamison, T. F. *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 67-72. (g) Denčić, I.; de Vaan, S.; Noël, T.; Meuldijk, J.; de Croon, M.; Hessel, V. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 10951-10960. (h) Meunier, S. M.; Rajabzadeh, A. R.; Williams, T. G.; Legge, R. L. *Energy Fuels* **2015**, *29*, 3168-3175.
- (5) (a) Talukder, M. M. R.; Wu, J. C.; Lau, S. K.; Cui, L. C.; Shimin, G.; Lim, A. *Energy Fuel* **2009**, *23*, 1-4. (b) Pappu, V. K. S.; Yanez, A. J.; Peereboom, L.; Muller, E.; Lira, C. T.; Miller, D. J. *Bioresource Technology* **2011**, *102*, 4270-4272.

- (6) (a) Shibasaki-Kitakawa, N.; Honda, H.; Kuribayashi, H.; Toda, T.; Fukumura, T.; Yonemoto, T. *Bioresour. Technol.* **2007**, *98*, 416-421. (b) Shibasaki-Kitakawa, N.; Kanagawa, K.; Nakashima, K.; Yonemoto, T. *Bioresour. Technol.* **2013**, *142*, 732-736. (c) Yamazaki, K.; Shibasaki-Kitakawa, N.; Nakashima, K.; Yonemoto, T. *J. Chem. Eng. Jpn.* **2016**, *49*, 668-672.
- (7) Ito, T.; Kakuta, Y.; Hirano, K.; Kojima, T. *Energy Environ. Res.* **2014**, *4*, 47-54.
- (8) (a) Cheng, W.; Li, Y.; Xue, J.; Zhang, T.; Zhang, X. CN101805279, August 18, 2010. (b) Beck, G.; Jendralla, H.; Kessler, K. *Synthesis* **1995**, 1014-1018. (c) Fan, W.; Li, W.; Ma, X.; Tao, X.; Li, X.; Yao, Y.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9444-9451.
- (9) Tamura, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3272-3278.
- (10) 三菱化学株式会社 イオン交換樹脂事業部、ダイアイオン<sup>TM</sup> イオン交換樹脂・合成吸着マニュアル1、**2007**, 1-73.
- (11) <http://ier.organo.co.jp/tech/dictionary.html> (accessed April 30, 2019)

## 第4章 総括

第1章では、フロー反応方式の特徴を考察し、従来のバッチ式と比べてどのような利点があるか、どのような種類の反応が連続フロー反応に適しているかについて具体例を交えて論じた。また、医薬品原薬の生産において、連続フロー生産方式がいかに有効であるかを論じ、世界中の医薬品原薬メーカーの取り組みについても具体的に紹介しながら、医薬品業界において連続フロー生産に関する研究が非常に活況であることを述べた。

第2章では、フローリアクターシステムのホスゲン反応への適応を実現すべく検討を実施した。フロー反応では大きな問題となるライン閉塞に関しては、種々スクリーニングした結果、トリブチルアミンの採用が好適であることを見出し、当該問題を根本解決した。また、このフロー反応システムは医薬品中間体合成を含む多くのホスゲン反応に適用できる汎用性の高い方法論であることを実証した。さらには、キログラムスケールのサンプル調製が実現可能なスケラブルなフロープロセスの構築にも成功した。

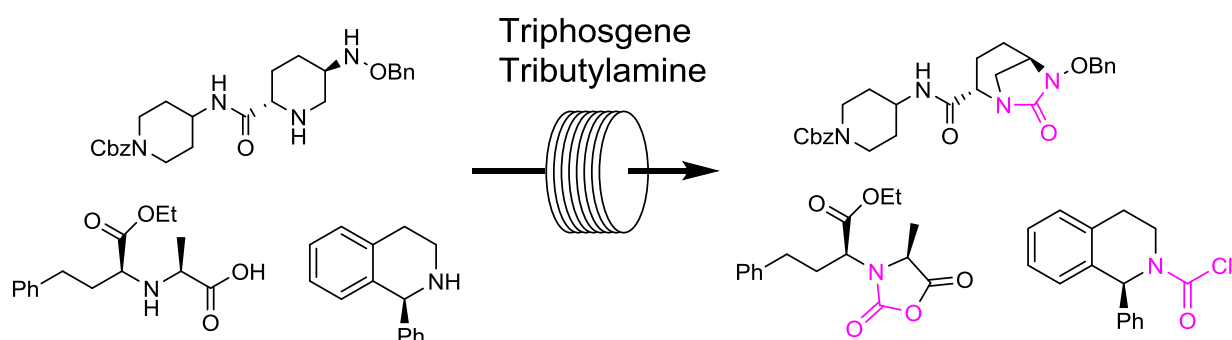


Figure 4-1 Phosgenation Reactions under Continuous Flow System.

第3章では安価なイオン交換樹脂を触媒とした Packed-Bed Reactor システムを用い、効率的、且つ実用的な脱アシル化プロセスを構築すべく検討を実施した。モデル基質を用いた Feasibility Study では、様々なエステルの脱アシル化が首尾よく進行し、溶媒や副生成物は濃縮操作で容易に留去できることを確認し、実用的なアプローチであることを実証した。樹脂のスクリーニングでは、樹脂の特性に着目し、反応性だけでなく経済性や入手容易性等、総合的に評価することで、DIAION PA306s が最適樹脂であると結論付けた。

また、本システムは医薬品中間体の合成プロセスにも適用できることやスケールアップが容易に達成し得ることも実証し、実用的な脱アシル化のフロープロセスを構築するに至った。

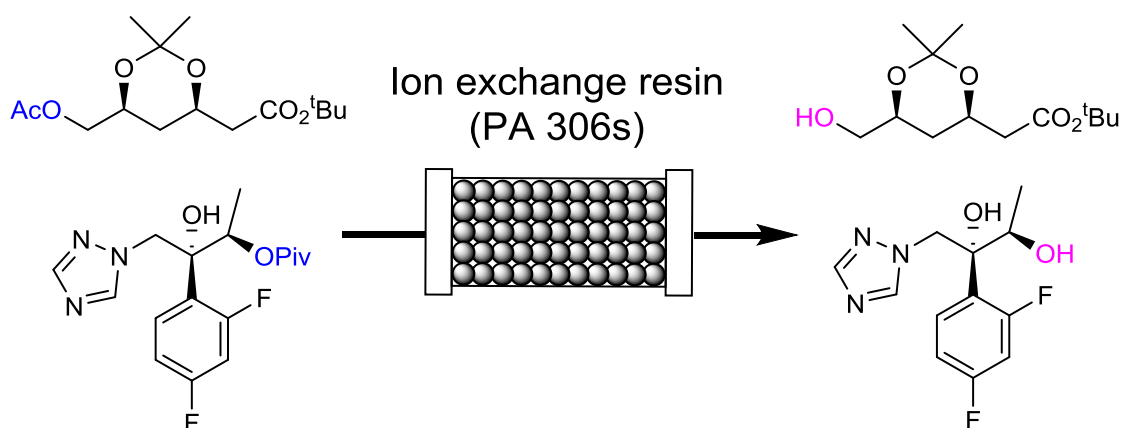


Figure 4-2 Deacylation Reaction under Packed-Bed Reactor System.

これらの連続フロー反応技術を商用的に実用化すべく、著者が在籍する株式会社カネカでは、医薬品の原薬・中間体製造用のフローリアクター設備をグループ会社内に導入している。当該設備は反応部の仕様（内径、流路長、材質等）をカスタマイズできるユニークな設計となっており、多くの種類の反応に対応可能なマルチパーパス設備となっている。当該設備の設計や導入に関する取り組みについては本論文中では割愛したが、連続フロー技術の実用化には、化学工学やエンジニアリング分野との学際的な取り組みが必須であることを学んだ。2018年の6月からは、導入したフローリアクター設備を用いた医薬品中間体の連続フロー生産をGMP条件下で開始するに至っている。

医薬品の連続フロー技術に関する本研究は、フロー反応の初期検討からスケールアップ、そしてGMP生産に至るまでの道筋を示した数少ない事例であり、医薬品の製造プロセス研究にパラダイムシフトをもたらすきっかけとなった先駆的な成果を創出したと考えている。今後、更に実用化例を増やし、フローケミストリーの発展に大きく貢献していきたいと考えている。

## 謝辞

著者の学位取得に関し、本学入学前から非常に親身なご相談させて頂き、本研究を学位論文に纏めるにあたり、多くのご指導、ご鞭撻を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 垣内喜代三教授に深く御礼申し、心から敬意を表します。

本研究の審査をお引き受け頂き、多くのご指導、ご助言を頂きました奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 森本積准教授、上久保裕生教授、工藤一弘准教授、並びに榎本裕志客員教授に深く御礼申し上げます。

著者の学位取得を強く推薦してくださり、奈良先端科学技術大学院大学の博士課程に進学することを快くお許しくくださった株式会社カネカ Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle バイオテクノロジー研究所 所長 満田勝博士、同 pharma 統括部 研究企画チームリーダー西山章氏に深く感謝致します。また、Flow Chemistry の研究を共に励ましあいながら精力的に進めた、同 pharma 統括部 研究企画チームの町田康士氏、田中未来博士と山田（旧姓 山科）祐華氏をはじめ、上司、先輩、同僚の皆様に感謝申し上げます。

最後に社会人として大学へ入学して学位を取得することについて、寛大な理解をくれた妻と2人の子供に最大の感謝の意を表します。

## 研究業績

### I. 学位論文の主たる部分を公表した論文

1. "Safe and Efficient Phosgenation Reaction in a Continuous Flow Reactor"  
**Hiroaki Yasukouchi**, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda  
*Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 247-251.
2. "Efficient and Practical Deacylation Reaction System in a Continuous Packed-Bed Reactor"  
**Hiroaki Yasukouchi**, Koji Machida, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda  
*Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 654-659.

### II. 参考論文

1. "Practical, general, and systematic method for optical resolution of gem-dihalo- and monohalocyclopropanecarboxylic acids utilizing chiral 1,1-binaphtholmonomethyl ethers: Application to the synthesis of three chiral pesticides"  
**Hiroaki Yasukouchi**, Takayuki Atago, Akihiro Tanaka, Hidefumi Nakatsuji, Eri Yoshida, Akikazu Kakehi, Yoshinori Nishii and Yoo Tanabe  
*Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 540-547.
2. 「フローリアクターを用いた重合反応および合成反応の検討事例」  
大石孝洋、豊田俱透、小笹詩織、**安河内宏昭**  
ケミカルエンジニアリング, **2018**, Vol.63, No.2, 105-111.

### III. 国際学会発表

1. "Flow Reactor System for Phosgene Reaction" (Oral Presentation)  
**Hiroaki Yasukouchi**, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda  
"26<sup>th</sup> French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry"  
(Sep. 20<sup>th</sup>, 2017 in Strasbourg)
2. "Flow Reactor System for Phosgene Reaction" (Invited lecture, Oral Presentation)  
**Hiroaki Yasukouchi**, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda

“The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1)” (Jan. 18<sup>th</sup>, 2018 in Osaka)

3. “Flow Reactor System for Phosgene Reaction” (Poster Presentation)

**Hiroaki Yasukouchi**, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda

“9<sup>th</sup> Symposium on Continuous Flow Reactor Technology for Industrial Applications” (Nov. 14<sup>th</sup>-16<sup>th</sup>, 2017 in Barcelona)

4. “Continuous Flow Synthesis for Pharmaceutical Intermediates” (Oral Presentation)

**Hiroaki Yasukouchi**

“10<sup>th</sup> Symposium on Continuous Flow Reactor Technology for Industrial Applications” (Nov. 14<sup>th</sup>, 2018 in Mirano)

5. “Continuous Flow Synthesis for Pharmaceutical Intermediates” (Invited lecture, Oral Presentation)

**Hiroaki Yasukouchi**

“Flow Chemistry and Continuous Processing Conference” (Apr. 8<sup>th</sup>, 2019 in Boston)

#### IV. 国内学会発表

1. 「ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用」(ポスター発表)

**安河内宏昭**、西山章、満田勝

日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム  
(2017年8月3日大阪)

2. 「ホスゲン反応へのフローシステム適用と GMP・マルチパーパス設備の導入」(口頭発表)

**安河内宏昭**

フロー・マイクロ合成研究会(第76回研究会)  
(2017年10月20日 和歌山)

3. 「ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用」(口頭発表、JSPC 優秀賞 受賞講演)  
安河内宏昭、西山章、満田勝  
日本プロセス化学会 2017 ウィンターシンポジウム  
(2017 年 12 月 8 日 長崎)
  
4. 「ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用と GMP・マルチ  
パーパス設備の導入」(口頭発表)  
安河内宏昭  
第 7 回 FlowST ワークショップ  
(2018 年 3 月 2 日 茨城)
  
5. 「ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用と GMP・マルチ  
パーパス設備の導入」(口頭発表、招待講演)  
安河内宏昭  
セミナー“化学千一夜”「明日の化学への夢を語ろう」  
(2018 年 6 月 9 日 大阪)
  
6. 「連続フロー反応による医薬品の革新的プロセスの開発」(口頭発表、  
招待講演)  
安河内宏昭  
平成 30 年度 後期(秋季) 有機合成化学講習会  
(2018 年 11 月 21 日 東京)
  
7. 「連続フロー反応による医薬品の革新的プロセスの開発」(口頭発表)  
安河内宏昭  
日本 RXE フォーラム 2019  
(2019 年 6 月 7 日 東京)
  
8. 「連続フロー反応による医薬品の革新的プロセスの開発」(口頭発表)  
安河内宏昭  
化学工学会関西支部 工業化技術研究会  
(2019 年 10 月 4 日 兵庫)



9. 「連続フロー反応による医薬品の革新的プロセスの開発」(口頭発表、有機合成化学協会賞受賞講演)

安河内宏昭

第116回有機合成シンポジウム2019年【秋】

(2019年11月1日 東京)

## V. 出願特許

1. 「 $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシ酸アミド誘導体の製造法」  
岸本成己、安河内宏昭、武田俊弘、登録番号：特許第05260062号
2. 「シクロプロパンカルボン酸の光学分割方法」  
松尾憲忠、田辺陽、愛宕孝之、安河内宏昭、公開番号：2008-195657.
3. 「N-シクロプロピル-3-アミノ-2-ヒドロキシヘキサン酸アミド塩酸塩の製造法」  
岸本成己、上北健、安河内宏昭、武田俊弘、公開番号：2011-051896.
4. 「1,3位-2置換ピロリジン化合物またはその塩の改良された製造法」  
安河内宏昭、武田俊弘、登録番号：CN102372699.
5. 「フロー式リアクター」  
小笹詩織、大石孝洋、安河内宏昭、公開番号：2017-148083.
6. 「有機化合物の製造法」  
安河内宏昭、満田勝、西山章、舟橋誠、公開番号：WO2018/016376.
7. 「アルコール化合物の製造法」  
町田康士、安河内宏昭、西山章、満田勝、武田俊弘、舟橋誠、公開番号：WO2018/124172.
8. 「クロロフォーマート化合物の製造法」  
安河内宏昭、西山章、満田勝、武田俊弘、舟橋誠、公開番号：WO2018/016377.

9. 「フロー式リアクター及びこれを有する製造設備」

小笹詩織、大石孝洋、安河内宏昭、公開番号：WO2019/026425.

VI. 賞罰

1. 2017年 JSPC(日本プロセス化学会)優秀賞

「ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用」

安河内宏昭、西山章、満田勝

2. 平成30年度 有機合成化学協会賞(技術的なもの)

「連続フロー反応による医薬品の革新的プロセス開発」

安河内宏昭、西山章、満田勝

以上