

## 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題 事後評価報告書

研究開発課題名	有機リチウム反応の高次制御によるクロスカップリング反応プロセスの高度化
代表機関名	国立大学法人京都大学
職名	准教授
研究開発代表者名	永木 愛一郎
全研究開発期間	平成 30 年度～令和 2 年度

### 1. 研究開発成果

本研究は、クロスカップリング反応をプロセス化学の観点から高度化することを目指したものである。フローマイクロリアクターの精密反応制御技術によって、大量供給可能な低環境負荷生産プロセスを構築するものとなる。

医薬品中間体などの高付加価値化合物合成の基幹反応である、カップリング反応の高効率化と環境負荷低減化は、創薬合成の重要な基盤技術となる。一方、当反応を実用的な生産プロセスとするにあたり、現状では多くの課題がある。代表者らが、これまで蓄積したマイクロリアクター技術に関する知見を最大限に活用し、バッチ型プロセスでは解決不可能なクロスカップリング反応の課題の抜本的なブレークスルーを目指した。

具体的な課題として、鈴木カップリングのための有機ホウ素化合物の合成には、極低温条件で行う必要がある。加えて、煩雑な単離精製による収率低下も問題となる。これを、不安定有機リチウム種の発生・反応の高次制御法の開発による有機ホウ素化合物合成の効率化と、反応の集積化で解決した。

一般的に、ハロゲン-リチウム交換反応によって求電子性官能基を有する不安定アリールリチウム種の発生を行う場合、 $-78^{\circ}\text{C}$  などの極低温条件が必要とされる。それに対して、フローマイクロリアクターの特長を利用して滞留時間を 0.055 秒に制御することで $-28^{\circ}\text{C}$  であってもニトロ基やアルコキシカルボニル基を有するアリールリチウム種を発生させることができた。さらにボリル化剤との反応を行うことでアリールボロン酸エステルを合成できることを明らかにし、計画通りの成果を得ることができた(収率:64～85%)。アリールボロン酸は医薬品合成に頻繁に用いられている鈴木-宮浦カップリング反応の中間体であるため、それらを効率的に合成する新たな手法の開発は医療分野の進展に大きく寄与するものである。

さらに、一般的にアルキルリチウム種はアリールリチウム種よりも不安定であるため、バッチ型反応器を用いて発生させることも不可能となる。そこで、フローマイクロリアクターを用いて温度と滞留時間を精密に制御し、さらにハロゲン-リチウム交換反応よりも高速に進行する還元的リチオ化反応を行うことによって瞬間的にアルキルリチウム種を発生させることができた。さらに、求電子剤との反応を効率よく行うことで67～83%の収率で種々の目的生成物を合成することができた。これによ

て、反応に利用できる有機リチウム中間体の種類を拡充することができた。

また、「鈴木-宮浦カップリング反応技術」、「村橋カップリング反応技術」を確立し、クロスカップリング反応プロセスを飛躍的に効率化にも取り組んだ。

フローマイクロリアクター内で鈴木-宮浦クロスカップリング反応を行い、ワンフローでピアリアル化合物を合成する方法を確立した。反応条件の最適化を行った結果、0 °C でリチオ化およびポリアル化を行い、50 °C で鈴木-宮浦クロスカップリング反応を行うことで効率よく反応が進行することが明らかとなった。また、触媒として Pd(OAc)<sub>2</sub>、配位子 P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> を用いた結果、研究計画立案当初の最終ターゲットであったガレノキサシンの鍵中間体となる窒素原子を含んだピアリアル化合物をほぼ定量的に合成することができた。鈴木-宮浦カップリングは医薬品合成において重要な反応であるため、フロー合成へと発展させる本成果は新薬合成の新たなルートを切り開く可能性を有している。

さらに、村橋カップリングはボロン酸エステルを経由しないためにアトムエコノミーやステップエコノミーの観点から環境低負荷なピアリアル化合物合成法であるといえる。そこで、フローマイクロリアクターを用いてリチオ化および村橋カップリング反応をワンフローで行う方法を開発した。最適な触媒の選定を行った結果、PEPPSI-SIPr を用いて 50 °C でカップリング反応を行うことによって 54-93% の収率で種々のピアリアル化合物を合成することができた。利用可能な反応が増えることで目的生成物の構造に合わせて最適な反応を選択できるため、本成果によって様々な化合物を合成ターゲットにすることが期待できる。

さらには、「安定送液手法」、「反応モニタリング手法」、「SRFD 技術」により連続生産システムを構築し、オンデマンド生産という社会ニーズに適した生産システムを開発にも取り組んだ。

企業研究者の方々を中心にダイアフラムポンプ、流量計(MF)、圧力計(PI)、流路洗浄用ラインなどを組み込んだ連続生産システムを構築し、その安定性評価を行った。まず有機リチウム反応を 10 分間行った場合の流量と圧力をモニタリングし、その変動幅が 5%以内であることを確認した。その後、システムの安定性評価のために 4 時間にわたる連続運転を行った。その結果、流量は安定しており、さらに常に均質な状態を維持していた。機器分析と反応の両面から本連続フローシステムの長時間運転における安定性が示された。また、流量や圧力といった操作条件のみならず、FT-IR など原料や生成物の濃度変化をモニタリングすることで反応の観点からも運転の安定性を評価することができる。そのために、流路抵抗を最小限に抑えながら迅速なスペクトル測定が行えるようなマイクロフローセル(マイクロリアクターと FT-IR 装置のプロープを接続するパーツ)を新たに設計し、連続送液を行いながら反応溶液成分をリアルタイム分析するシステムを確立した。また、それらを試運転することで成分濃度の変化に対応してスペクトル強度の変動を観測することができた。

代表者が独自開発したマイクロリアクターの反応制御技術を駆使し、バッチ型では不可能な反応プロセスを開発する本研究課題は、国内外で類似研究はなく独創性が高い。効率的で環境負荷の低く大量生産に対応するクロスカップリングプロセスの開発は、創薬合成に大きく貢献しうる有益な研究となる。

This research is to bring a revolutionary change into pharmaceutical manufacturing process involving cross-coupling reactions by utilizing flow microreactor technology, specifically by controlling organolithium reactions in a highly-precise manner. The goal of this research was to develop an environmentally sustainable manufacturing process which can be used for stable mass industrial production.

The primary applicant has worked on control of extremely fast reactions using flow microreactors, and successfully built unique control methods, for example, "Time-space control" achieved by precise residence-time-control, and "Reaction integration" achieved by spatially connecting multiple reactions, both of which are leading-edge technologies of flow synthetic chemistry. Also, the development of the mass production process of organolithium reactions has demonstrated the huge potential of microreactor as an easily industrialized process technology.

It will be a fundamental technology of pharmaceutical synthesis to develop a cross-coupling reaction, a key reaction of high-value-added compound synthesis such as pharmaceutical intermediates, with higher efficiency and less environmental burden. On the other hand, there already are a number of problems to apply the coupling reaction for industrial production processes.

In this research, such problems in cross-coupling reactions which are not able to be solved by a batch process, was overcome by utilizing our abundant experimental data and know-how on flow microreactor technology.

Extremely low reaction temperatures were required to synthesize organoboron compounds which are used for Suzuki coupling reactions. In addition, complex purification process involved in the use of organoboron compounds led to significant yield loss. These problems were solved by improving organoboron compound synthesis, developing reaction control method for generation of unstable organolithiums and utilization thereof, and integrating multiple reactions into one flow process. The cross-coupling reaction process will be drastically enhanced by developing "Suzuki-Miyaura coupling reaction technology" and "Murahashi coupling reaction technology" in a flow microreactor. Furthermore, manufacturing process more suitable for on-demand production was developed by constructing a continuous production system with "Stable pumping method", and "Reaction monitoring method".

The feasibility of the above-mentioned production system was demonstrated by producing synthetic precursors of garenoxacin in several dozen kilograms.

This research is only possible with original microreactor technologies developed by the primary applicant, hence it is highly unique not only nationally but internationally. Developing cross-coupling reaction process with high efficiency and less environmental burden can largely contribute to pharmaceutical synthesis.

## 2. 総合評価

優れている

### 【評価コメント】

不安定なアリアルリチウム及びアルキルリチウム種を瞬時に発生させ、それを利用したカップリング反応を可能にするフロー合成法を計画どおり開発した。さらに、将来連続生産に必要なモニタリングシステムの導入も行ったことは評価できる。

今後、知財戦略の検討を進めるとともに、企業と連携し、企業ニーズに即したフロー合成基盤を確立し、社会実装化に向けて貢献することを期待する。さらに、日本における医薬品の安定確保を図るための取り組み動向も注視し、社会実装化に向けて貢献されることを期待する。

以上