

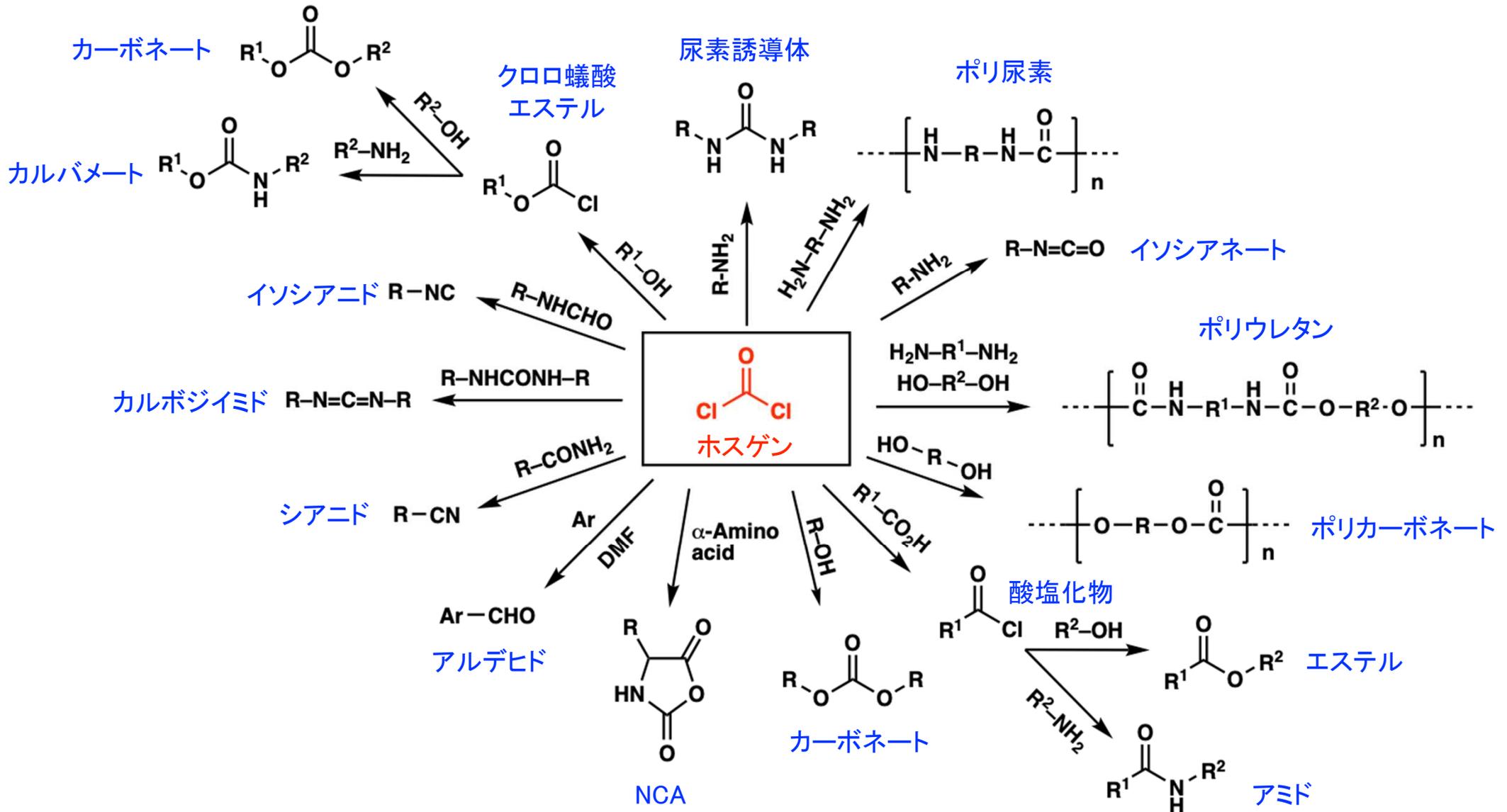
クロロホルムの光分解を用いる アミノ酸保護とNCA合成

神戸大学大学院理学研究科
准教授 津田 明彦

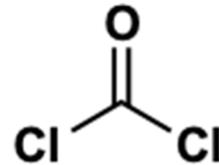
2019年8月1日

ホスゲンを用いる有機合成

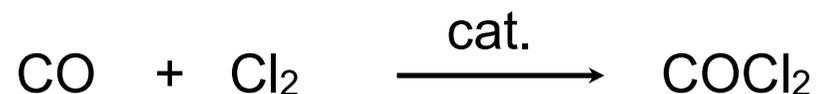
ホスゲンは、医薬品、農薬、ポリマーなどを合成するための最も重要な工業原料の一つ



ホスゲン

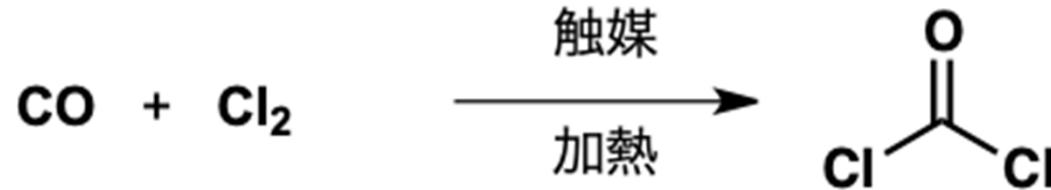


- ファンケミカル業界において優れた試薬および基礎化合物
→世界における年間生産量：500～600万トン
- 第一次世界大戦において毒ガス兵器として使用
→社会において心理的に拒絶される傾向がある
- 輸送や保管に関して、世界中で厳格な規制
→ホスゲン市販企業：N.Y. LockportにあるVan De Mark社のみ
- 必要な時に必要な分だけ、許可された場所で製造する**オン・デマンド**、**オン・サイト**技術で供給
→BUSS ChemTech (スイス) など
- 主として塩素と一酸化炭素から合成されている



従来技術1:ホスゲンのオン・デマンド合成

(1) 大規模な工業生産(ポリカーボネートなど)



長所	短所
大量合成	複雑なシステム
高純度	高価な製造装置
安価な原料	巨大な製造装置
製造量の制御	装置の固定化
	設置場所の規制
	メンテナンス費用
	気相反応(漏洩の危険性)
	毒性の高い原料(Cl ₂ , CO)



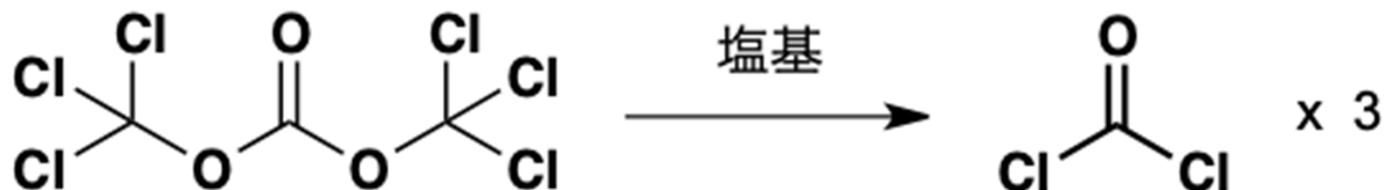
BUSS ChemTech

1920年代から基本的な製造法は変わっていない

従来技術2:ホスゲンのオン・デマンド合成

(2) 小中規模な工業生産および実験室レベルでの合成実験

(医薬品中間体や試薬など)



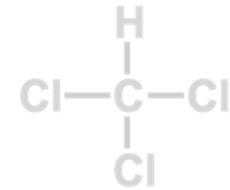
長所	短所
合成実験における安全性	高価な試薬(工業スケール安価)
簡単	有機塩基との混合
小規模から中規模の製造	生成物から有機塩基の除去
In situ 製造	ホスゲンへの分解
固体状態での原料保管	自身も高い毒性
安価な装置	
製造量の定量	



Shanghai Terppon
Chemical Co., Ltd.

ホスゲンと同様に法的な規制が求められている

クロロホルム

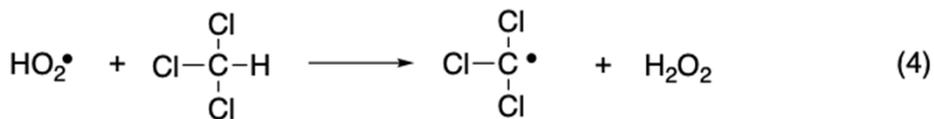
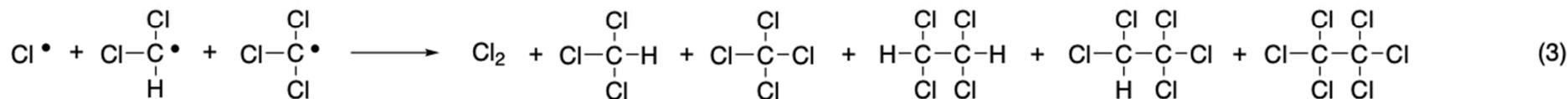
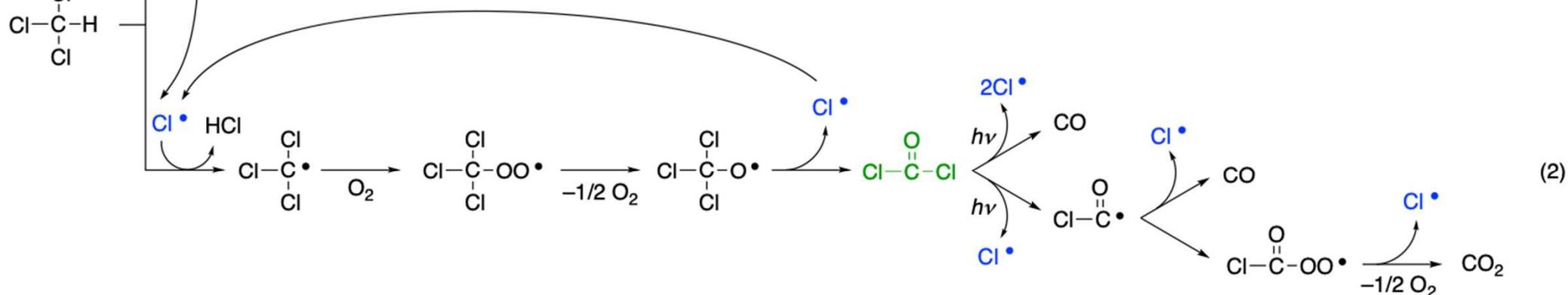
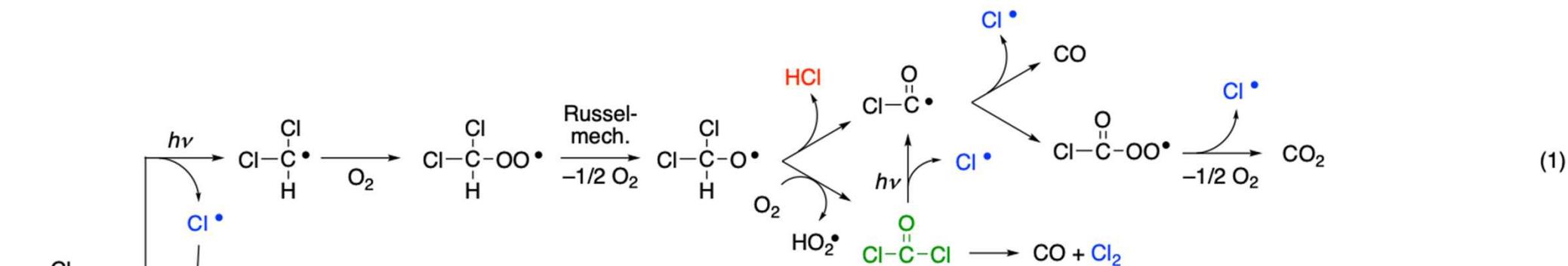


2016年度 国内製造・輸入量 : 83,072 トン (化工日 2018)

- 溶媒, 麻酔
- テフロンや冷媒の前駆体

$$\text{CHCl}_3 + 2\text{HF} \rightarrow \text{CHClF}_2 + 2\text{HCl}$$
- ジクロロカルベン CCl_2 の前駆体
- 健康や生活に対する潜在的な危険性
- 環境汚染物質

クロロホルムの酸化的光分解機構



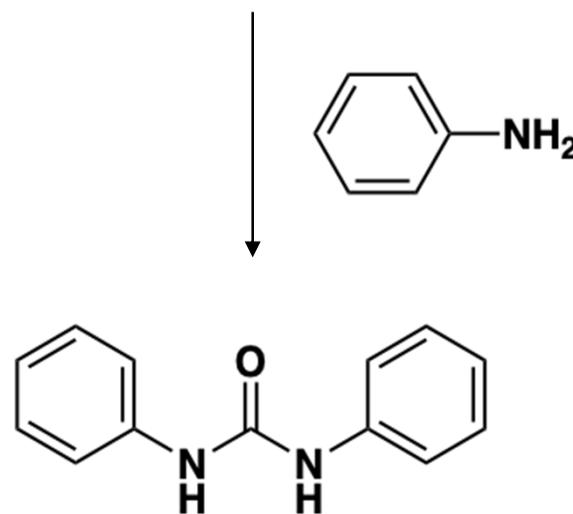
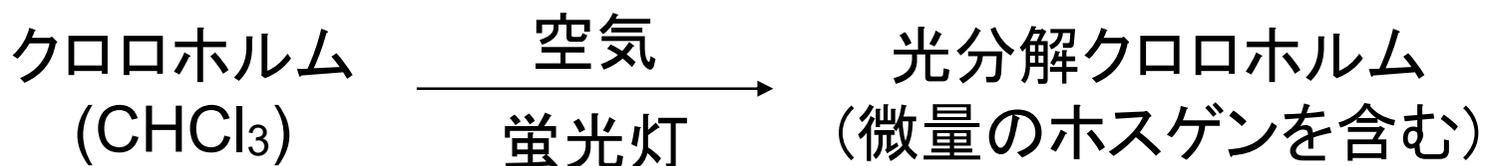
Alan T. Chapman. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 419.

W. S. McGivern, H. Kim, J. S. Francisco, S. W. North, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 7247.

Y. Kuwahara, A. Zhang, H. Soma, A. Tsuda, *Org. Lett.* **2012**, 54, 3376.

クロロホルムの光分解生成物を有機合成 に用いた初めての例

研究目的: 光分解クロロホルムに含まれるホスゲンの検出

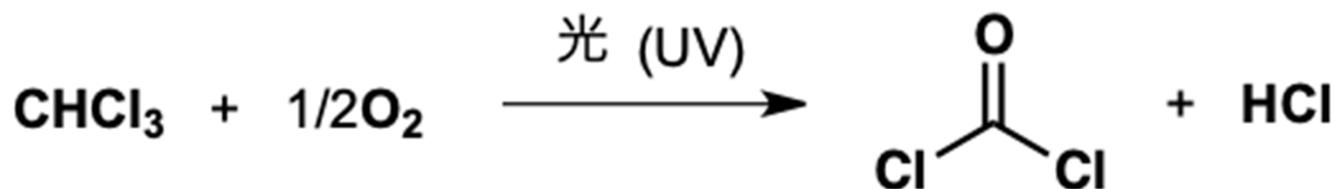


微量 (分析レベル)

河合 聡, 薬学雑誌, 1966, 86, 1125–1132.

新たな技術:ホスゲンのオン・デマンド合成

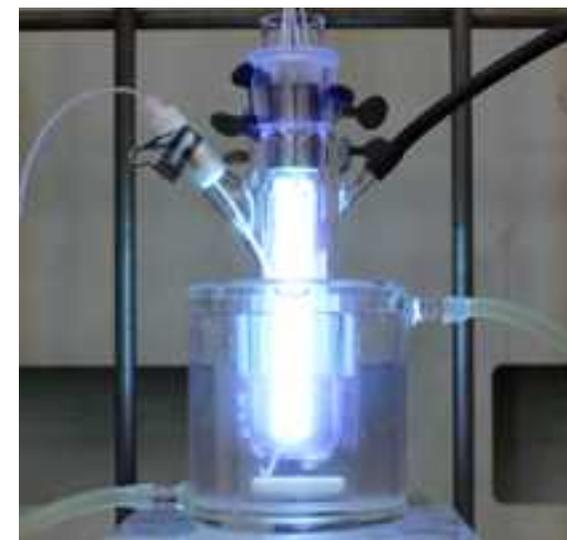
(3) 当グループの開発技術(実験室レベルでの有用性は確認)



Tsuda
Laboratory

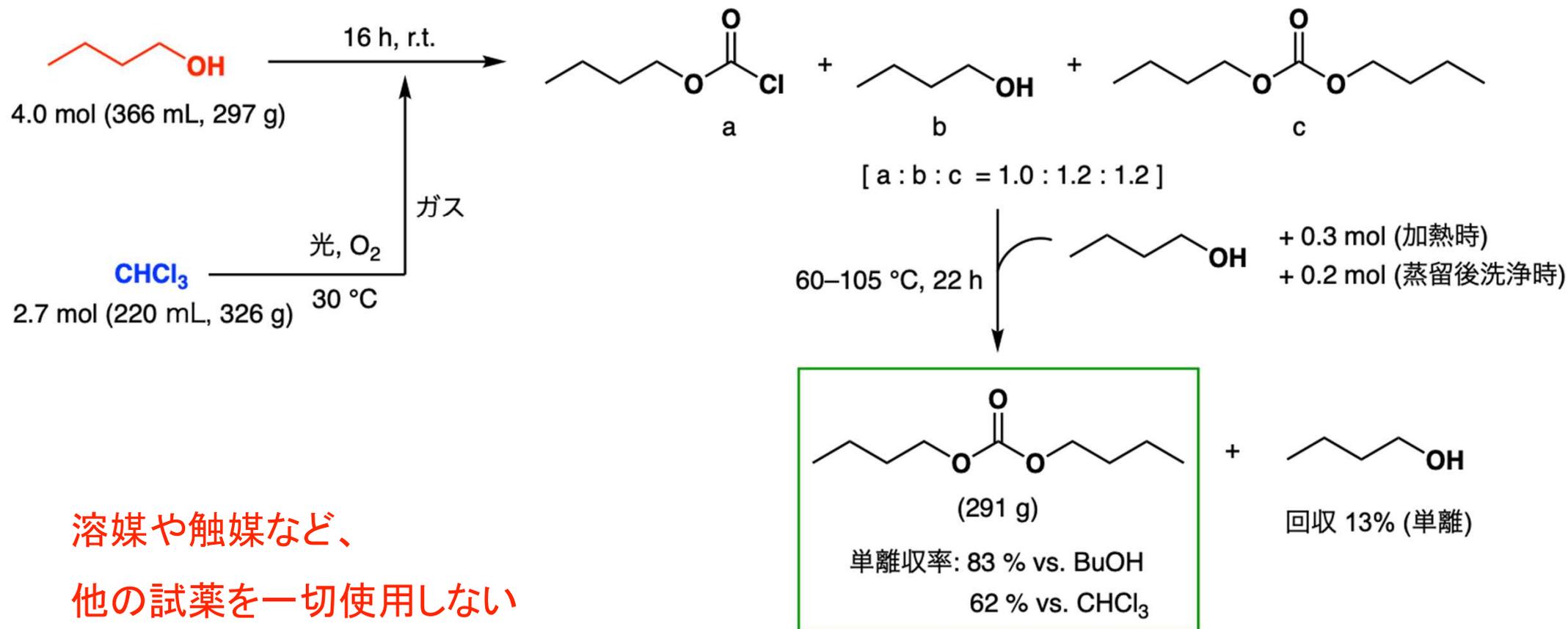
安全・安価・簡単

長所	短所
合成実験における安全性	塩化水素やハロカーボンの生成
試薬の安全性	発生量の定量が難しい
簡単	光分解
小規模から大規模の製造	
In situ 製造	
液体状態での原料保管	
安価な原料と装置	
生成量の光制御	
化学物質を添加しない	
変換率>80%	



クロロホルム分解ガスを原料とする有機合成 - 間接法 -

ジブチルカーボネートのワンポット合成



溶媒や触媒など、

他の試薬を一切使用しない

アルコールを含むクロロホルム溶液 への光照射

アルコール
(R-OH)

これまで

溶媒としてのクロロホルムの安定化



クロロホルムの分解はアルコールによって抑えることができる。

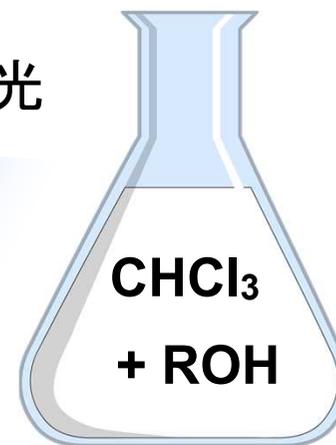
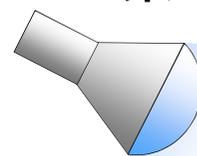
イノベーション

反応基質としてのクロロホルムの分解

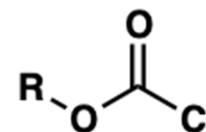
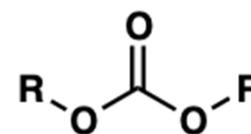
新たな視点



紫外光

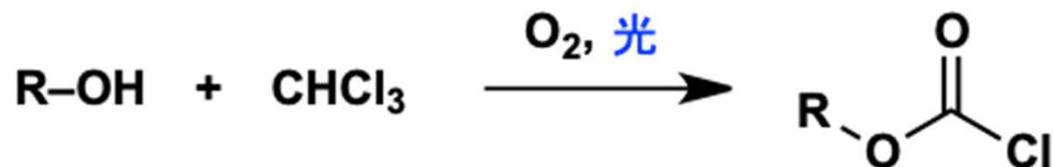


生成物



アルコールを含むクロロホルムは紫外光の照射によって簡単に分解してホスゲンを発生し、カーボネートやクロロ蟻酸エステルを与える。

アルコールを含むクロロホルム溶液 への光照射 - 直接法 -



アルコール 溶媒

クロロ蟻酸エステル
(~99%)

クロロ蟻酸エステル:

医薬品、農薬、ポリマーなどを合成するための
最も重要な化学原料の一つ

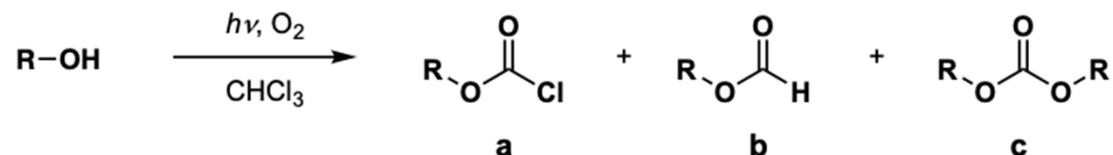
↓
ホスゲン漏洩の可能性が低減し、
高価な付帯設備の設置が必要なくなる。

工業利用への検討

特許6057449

(発明者: 津田明彦, 出願人: 神戸大学)

クロロギ酸エステルの光オン・デマンド合成

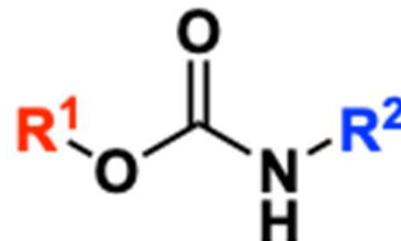
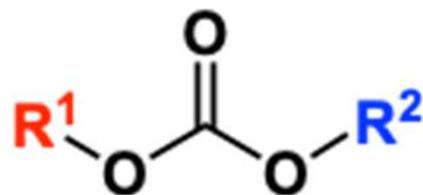


entry	R-OH	amount (mmol)	temp. (°C)	time (h)	yields (%)		
					a	b	c
1	Ethanol	20	30	2.5	51	3	4
2	Methanol	20	30	6.5	7	2	-
3	1-Propanol	20	30	3.0	60	2	1
4	2-Propanol	10	30	2.0	1	2	-
5	1-Butanol	20	30	4.0	73	10	-
6	1-Butanol	40	30	7.0	83	1	-
7	1-Butanol	20	10	6.0	82	0.5	-
8	1-Butanol	20	50	5.0	7	7	-
9	1-Hexanol	20	30	5.0	93	1	-
10	$\text{H}_3\text{C}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$	50	0	3.0	89	9	-

Entries 1–9 and entry 10 were ¹H NMR yields and isolated yield, respectively.

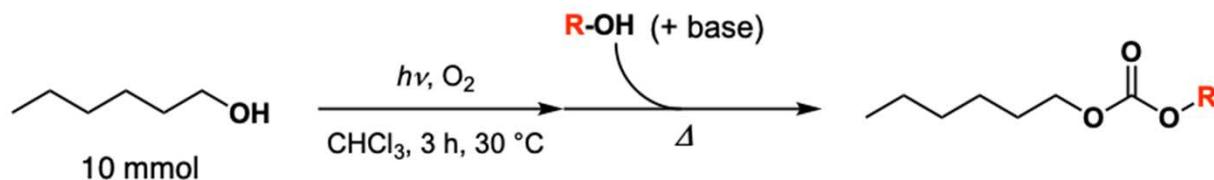
特許6057449(発明者:津田明彦, 出願人:神戸大学)

光オン・デマンド法を用いる カーボネートとカルバメートのワンポット合成



- (1) R^1 や R^2 へ自在に置換基を導入することができる。
- (2) カーボネート系界面活性剤は一般に生分解性を示す。
- (3) 反応基質と溶媒(クロロホルム)以外の添加物なし。
- (4) 安全・安価・簡単・高品質

クロロギ酸エステルの光オン・デマンド合成 から非対称カーボネートのワンポット合成

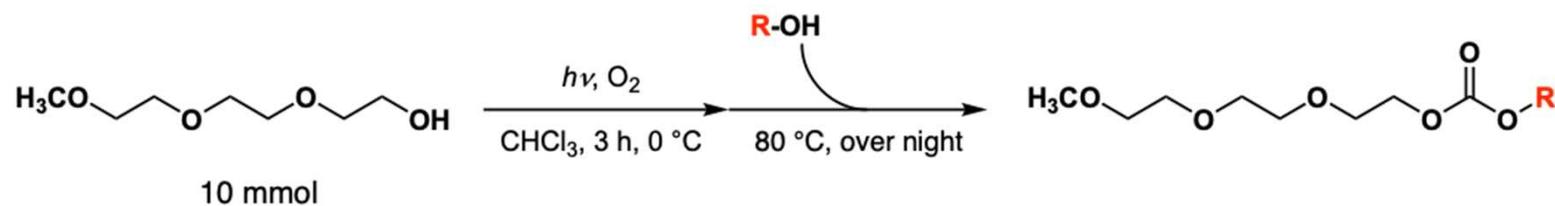


entry	R-OH	amount (eq.)	base (eq.)	temp. ($^\circ\text{C}$)	time (h)	yields (%)
1		1.0	TEA (3.0)	50	0.5	56 ^a
2		1.5	-	90	15	95 ^b
3		1.5	-	90	20	87 ^b
4		3.0	Pyridine (1.0)	70	1	60 ^b
5		2.0	Pyridine (1.0)	70	1	4 ^b
6	$H_3C-(OCH_2CH_2)_3OH$	1.5	-	90	14	50 ^a

^a Isolated yield, ^b ^1H NMR yield.

光オン・デマンド合成によるカーボネート 界面活性剤

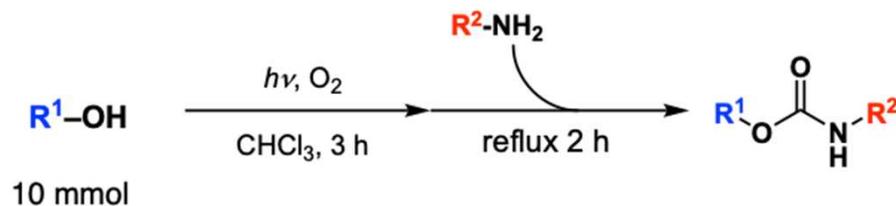
両親媒性非対称性カーボネート



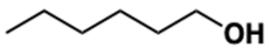
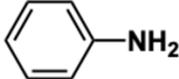
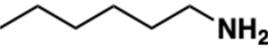
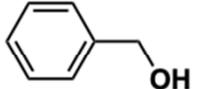
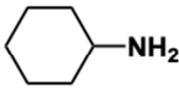
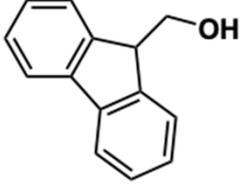
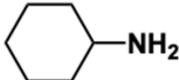
entry	R-OH	amount (eq.)	base (eq.)	temp. (°C)	yields (%) ^a
1		1.2	-	80	85
2		1.2	-	80	90
3		1.2	-	80	69
4		1.2	-	80	70

^a Isolated yield

クロロギ酸エステルの光オン・デマンド合成 からカルバメートのワンポット合成

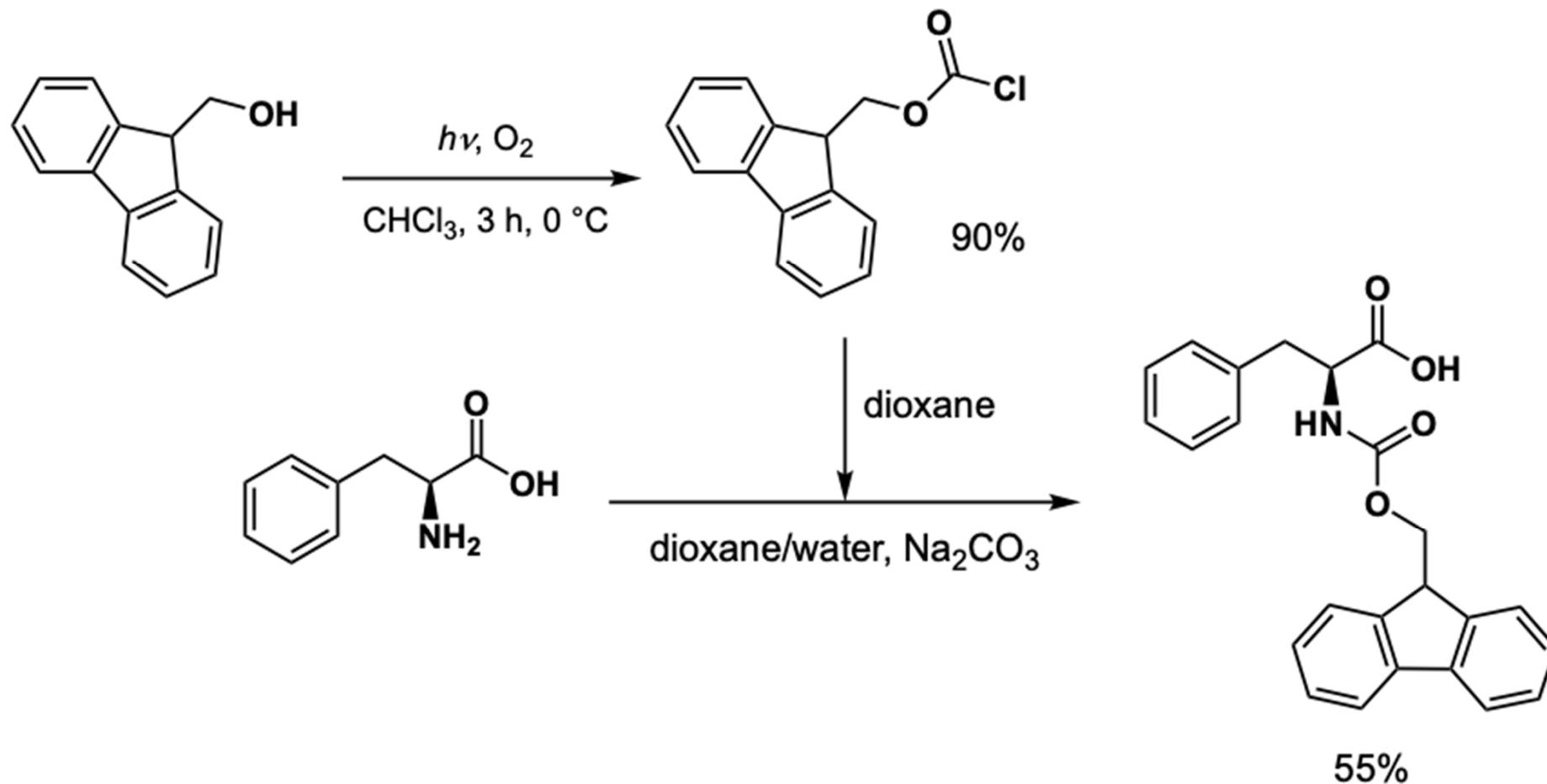


有機塩基などの
添加物なし

entry	R ¹ -OH	temp. (°C)	R ² -NH ₂ (eq.)	yields (%)
1		30	 (1.2)	70 ^a
2		20	 (1.2)	56 ^b
3		20	 (3)	76 ^a
4		20	 (6)	40 ^a

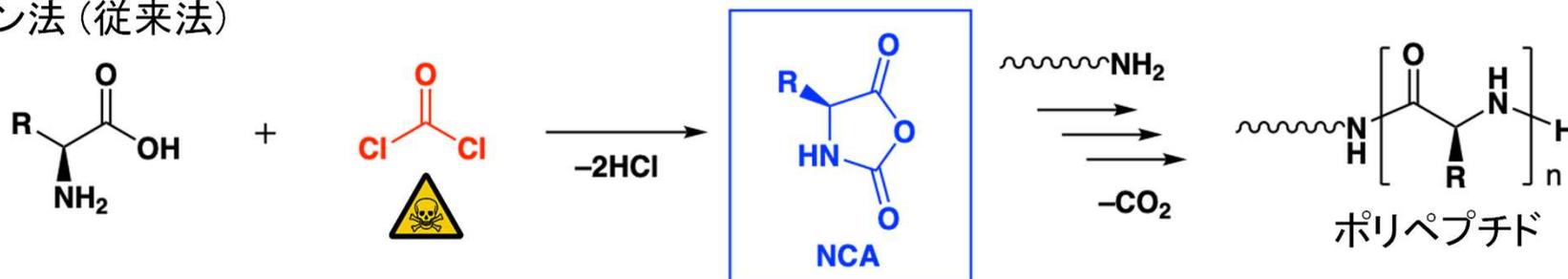
^a Isolated yield, ^b NMR yield

クロロギ酸エステルの光オン・デマンド合成 を用いるアミノ酸のN端保護

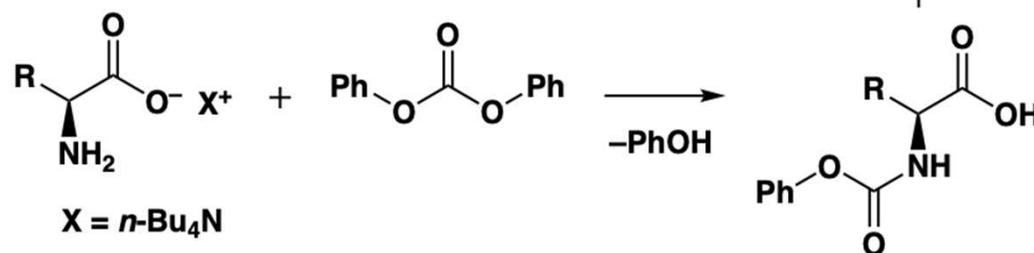


光オン・デマンド in situ ホスゲン化反応： アミノ酸 N-カルボン酸無水物 (NCA) の合成

(1) ホスゲン法 (従来法)



(2) 非ホスゲン法 (従来法)



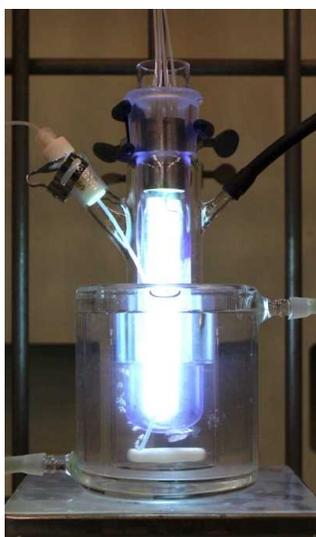
化粧品



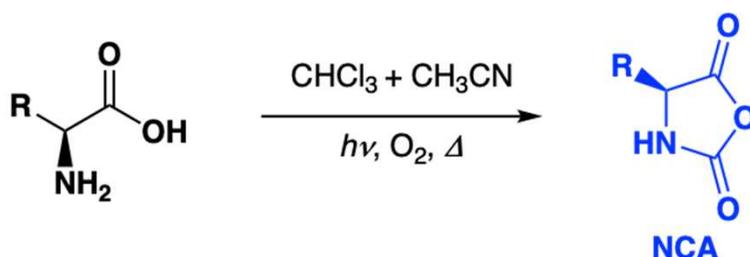
医療材料



食品



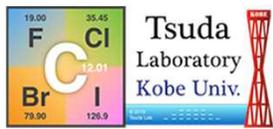
(3) 当グループによる新たな反応



安全・安価・簡単

Amino acid	Yield (%)	Scale (g)
L-Phenylalanine	40	0.4 [2.5 mmol]
Isoleucine	10	0.7 [5.0 mmol]
Leucine	40	0.3 [2.5 mmol]
Methionine	25	0.7 [5.0 mmol]

特願2018-214999 (発明者: 津田明彦, 出願人: 神戸大学)



想定される用途

- ・ 本技術の特徴を生かすためには、アミノ酸の保護や、NCAの合成など、小中規模で製造されている化合物、豊富な品揃えが必要な化合物の製造に利用すれば、安全性、コスト、スピード、オン・サイト製造、オン・デマンド製造などでメリットがある。
- ・ 上記以外に、製造に用いた未反応原料や溶媒は、回収と再利用が可能のため、廃棄物の削減効果も期待できる。
- ・ また、達成されたアミノ酸保護やNCA合成に着目すると、ペプチド合成およびそれに関わる医療材料、化粧品、食品分野や用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた 「特願2018-214999」の課題

- ・ グラムスケールで反応が進行することを確認できている。しかし、アミノ酸の溶解度が低いため、生成物の収率が低い(原料回収)。
- ・ 反応溶液に紫外線を照射することにより、反応基質が光分解するため、それを抑える技術開発が必要。
- ・ 今後、より大きなスケールでの実験を行い、工業生産に適用していく場合の条件設定が必要。
- ・ 実用化に向けて、収率を80%以上に引き上げることができるよう、技術を確立する必要もあり。
- ・ →しかし、上記課題については、現在までに、大スケールでの合成を含めて、ほぼ克服できており、優先権主張出願を予定している。

企業への期待

- ・ 合成できたNCAには光分解生成物が含まれているため、製品とするためには、NCAの精製技術が必要。NCAなどアミノ酸誘導体の製造・販売を行っている企業へのライセンスを希望。
- ・ ユーザー企業で実施する製造に適した反応装置およびプロセスを共同開発することを希望。
- ・ また、機能的ペプチドを開発中の企業、創薬、食品、化粧品分野などへの展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : アミノ酸-N-カルボン酸
無水物の製造方法
- ・ 出願番号 : 特願2018-214999
- ・ 出願人 : 神戸大学
- ・ 発明者 : 津田 明彦

産学連携の経歴

- ・ 2018年-2019年

JSTA-STEPシーズ育成タイプFSに採択

含フッ素カーボネートを鍵中間体とする安全な製造プロセスによる高機能・高付加価値ポリウレタン・ポリカーボネート材料の開発

企業名：AGC株式会社, 研究代表：津田 明彦

お問い合わせ先

神戸大学

学術・産業イノベーション創造本部

担当コーディネータ 井上 健二

TEL 078-803-6647

FAX 078-803-5947

E-mail oacis-sangaku@edu.kobe-u.ac.jp

<http://www.innov.kobe-u.ac.jp/sangaku/>