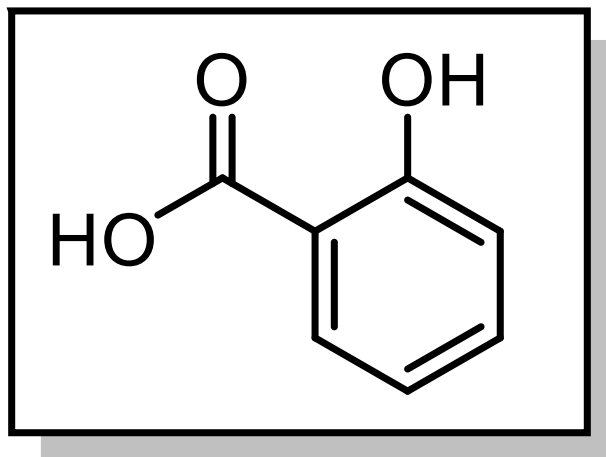


# コスト削減と安全性向上を実現する 新しいサリチル酸の製造方法

神戸大学大学院 農学研究科  
生命機能科学専攻  
助教 姜 法雄

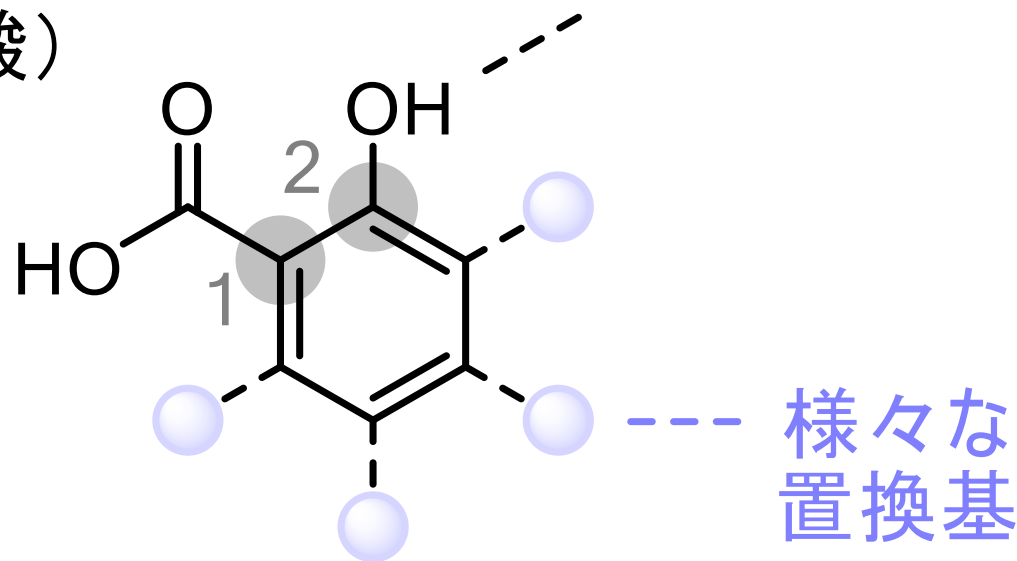
2024年10月17日

# サリチル酸



カルボキシ基  
(カルボン酸)

ヒドロキシ基

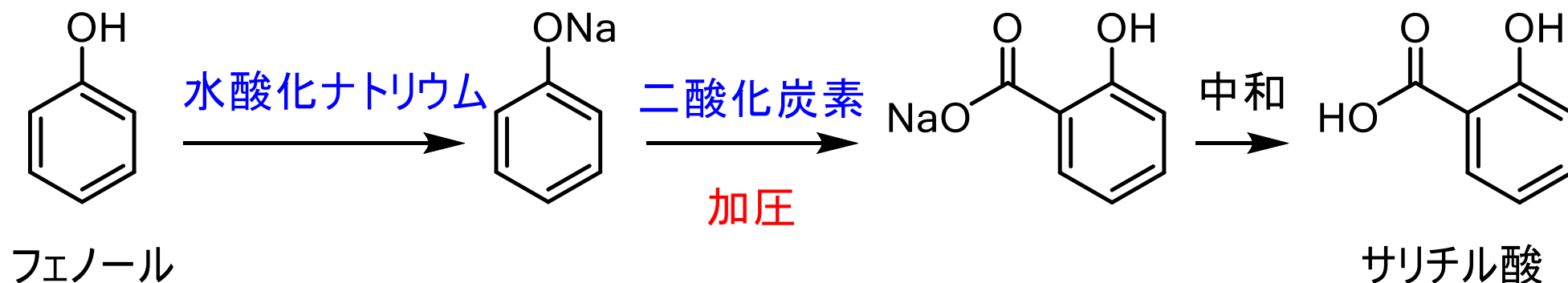


様々な有用物質に広く見られる部分構造  
(医薬品、農薬、化粧品、機能性食品成分及びそれらの候補物質)

サリチル酸類の実用的な製造技術は産業において重要

# サリチル酸の製造方法

## ■ コルベ・シュミット反応（フェノールをカルボキシル化する反応）



**利点** 試薬が低コスト、大規模実施が可能（工業的生産）

**欠点** 加圧が必須

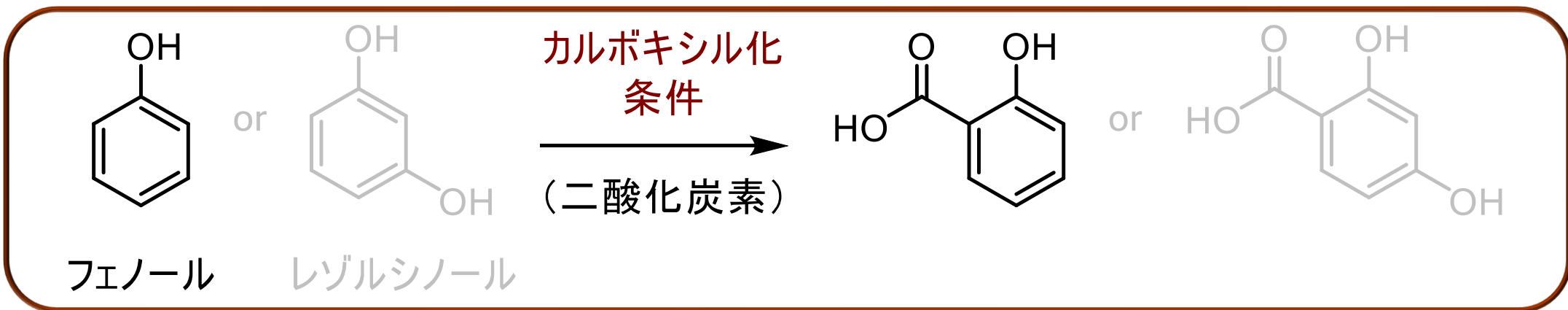


**危険、高コスト**

爆発事故リスク、人件費  
特殊設備の導入・運用・維持コスト

加圧を必要としない  
代替法はサリチル酸類の  
製造コストを削減する

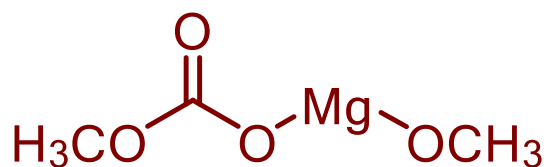
# 加圧不要の代替法



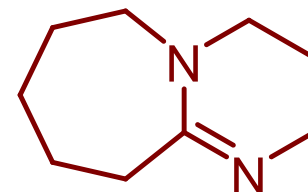
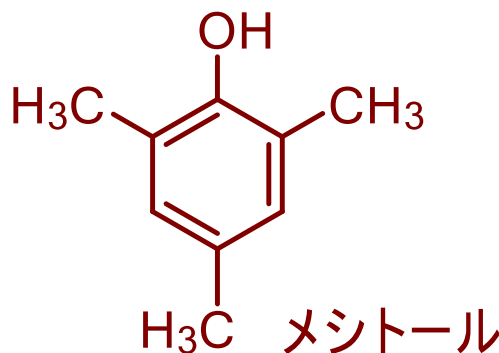
■ ミシュラム法 (1969年)

■ ラローサ法 (2016年)

■ 山田法 (2019年)



スタイルズ試薬



ジアザビシクロウンデセン (DBU)

利点 適用範囲○

利点 適用範囲◎

利点 コスト○ (5千円/モル)

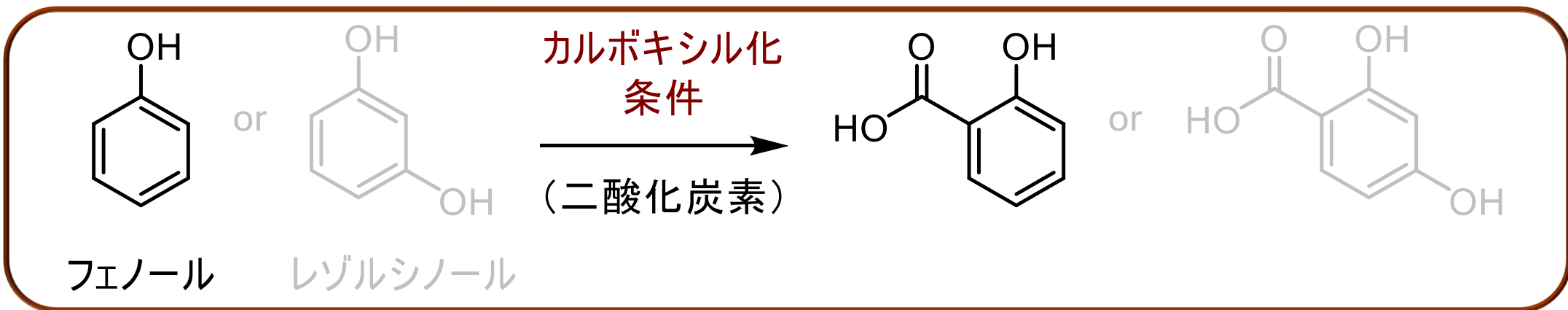
課題 コスト× (9万円/モル)  
レゾルシノール以外は収率△

課題 コスト× (4万円/モル)

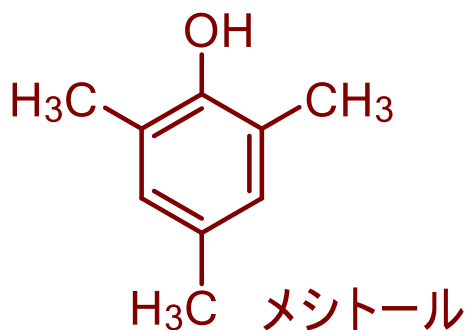
課題 適用範囲△  
レゾルシノール以外は収率×

※価格はシグマ・アルドリッチ社で最大容量のものから計算したもの (2024年9月30日時点のもの)

# 加圧不要の代替法



## ■ ラローサ法 (2016年)



利点 適用範囲◎

課題 コスト× (4万円/モル)

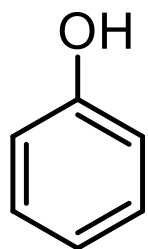
【問い】

試薬コストが高いなら回収して再利用  
できれば理想的な製造プロセス  
になるのではないか？

【答え】 難しい、、、

※価格はシグマ・アルドリッチ社で最大容量のものから計算したもの (2024年9月30日時点のもの)

# ラローサ法の手順と欠点



【反応1】メシトール  
水素化ナトリウム

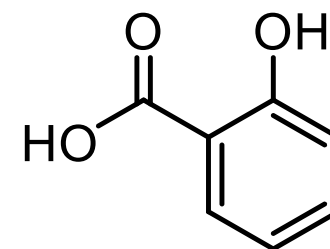
【反応2】  
二酸化炭素

【精製】

【粉碎】

【中和】

メシトールを回収



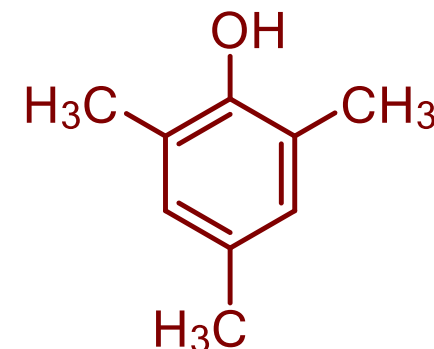
Larrosa, I. *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 6798–6802.

欠点1 【精製】にはカラムクロマトグラフィーが必須（確認済み）

欠点2 【粉碎】には、不活性ガス環境が必要

欠点3 【粉碎】精度の担保に、労力がかかる（確認済み）

欠点4 【反応】熱によりメシトールが昇華・固化し、目詰まりによる内圧上昇に伴う事故リスクの増大

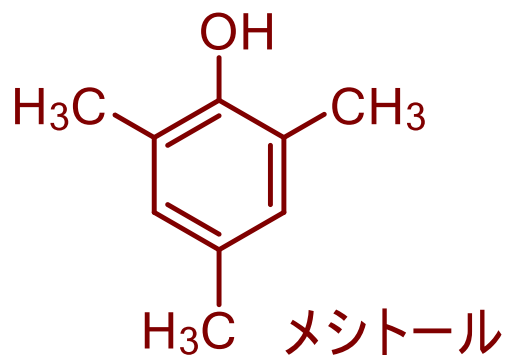
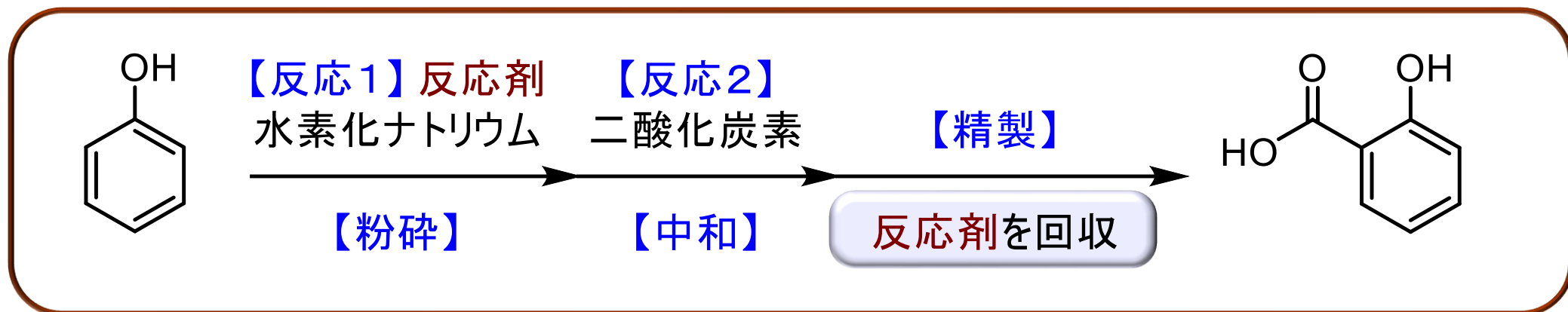


メシトール

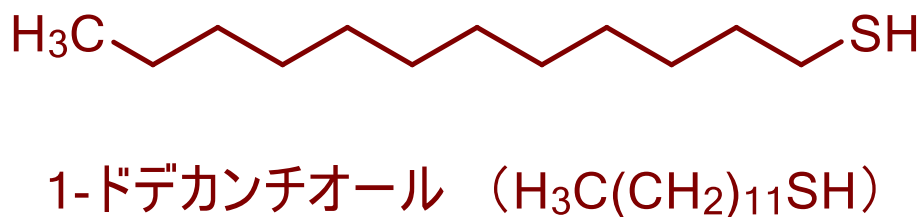
欠点5 コスト×

欠点1～5はメシトールを用いることに起因している。代替反応剤？

# 1-ドデカンチオール



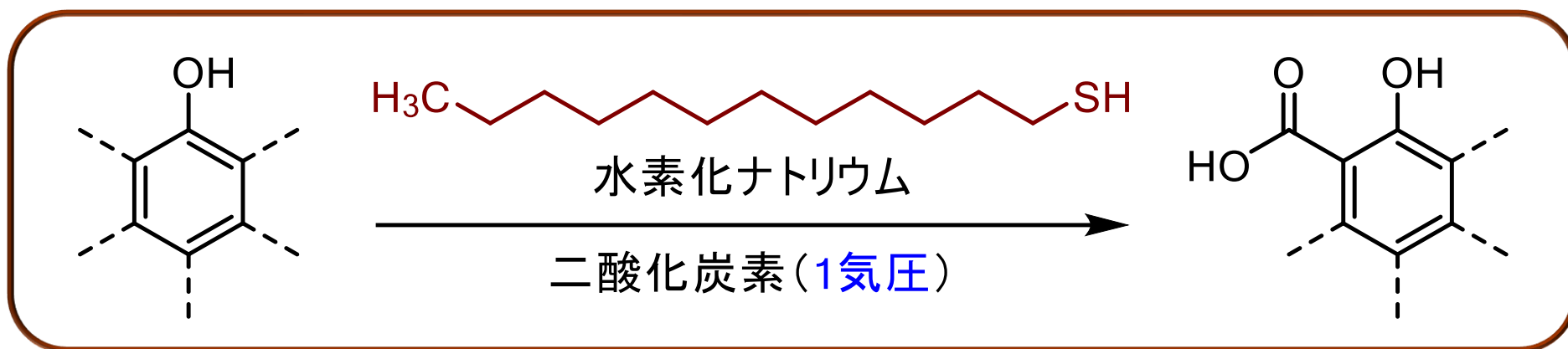
4万円/モル  
結晶性の高い  
固体  
昇華点 221 °C



1千円/モル  
脂溶性が高い  
液体  
高沸点 (266-283 °C)

期待：ドデカンチオールによりサリチル酸の実用的生産技術を開発可能

# 新技術の特徴

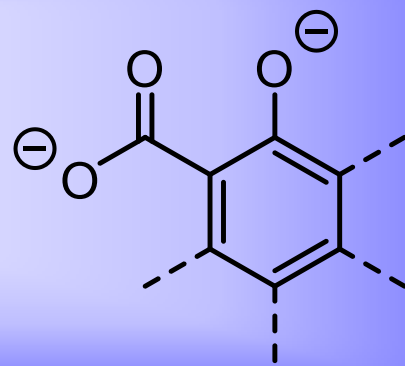


- 試薬が安価、かつ回収容易
- 大規模での実施が容易
- 加圧不要
- 様々なサリチル酸の合成が可能
- 内圧が急上昇する危険がない
- 酸・塩基抽出→カラムフリー合成

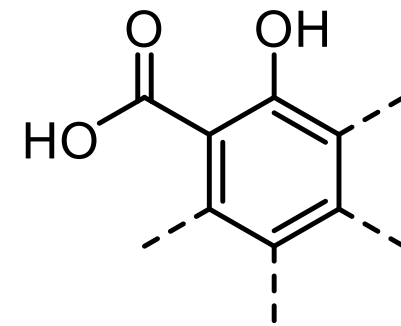
塩基性水溶液中



高い脂溶性 (除去容易)



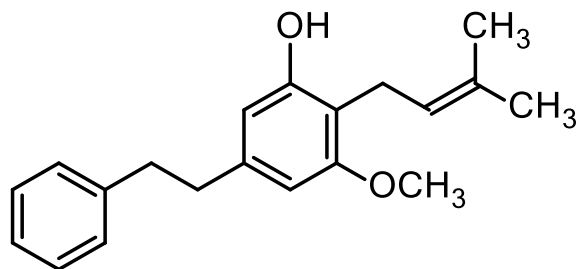
中和



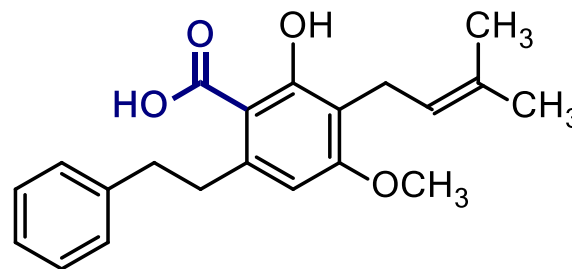
カラムフリー合成



# 甘草由来希少成分の合成



新技術

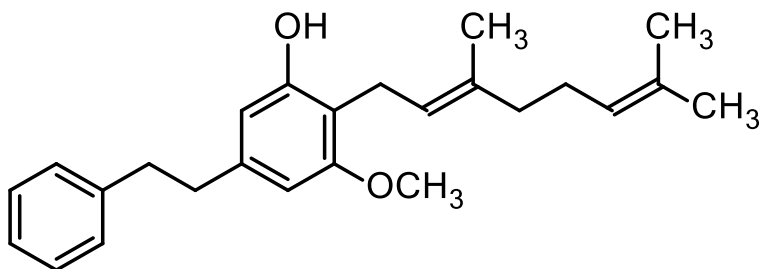


アモルフルチンA

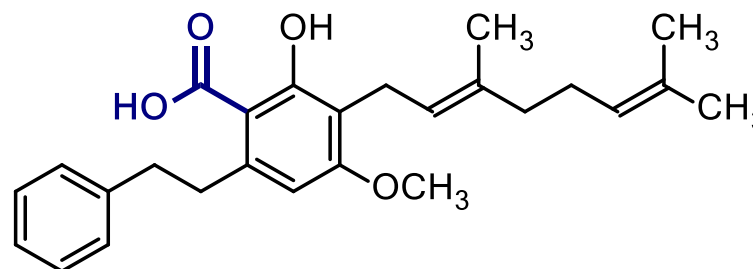
13 g (4段階収率38%)

既存薬よりも副作用の少ない  
II型糖尿病治療薬シーズ  
機能性食品成分シーズ

市販原料から  
3反応で合成



新技術



アモルフルチンB

12 g (4段階収率29%)

■ 最短工程 (4工程) ■ 初となるカラムフリー合成

■ 最大規模 (デカグラムスケール) 合成 (ミシュラム法だと0%、ラローサ法だと爆発の危険があり断念)

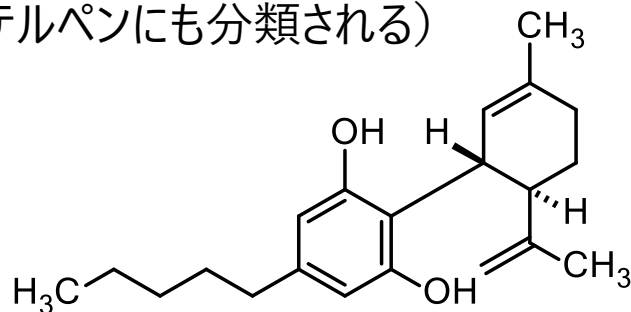
【参考】 それぞれの末端価格 (2024年10月1日現在)

62,900円/mg、58,100円/mg (シグマ・アルドリッチ社) (単純な掛け算だと、8億円、7億円相当)

# アサ由来カンナビノイドの合成

■ カンナビノイド (メロテルペンにも分類される)

例えば  
カンナビジオール  
(CBD)



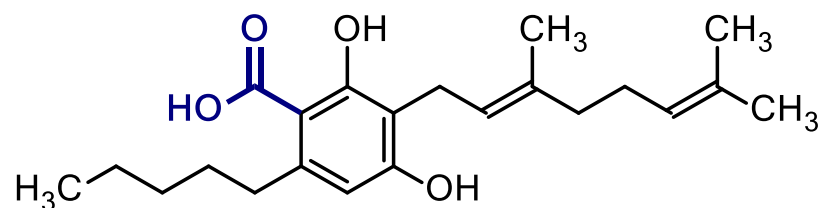
■ 抗がん性疼痛、抗てんかん等さまざま

■ 医薬品 (大塚製薬など)

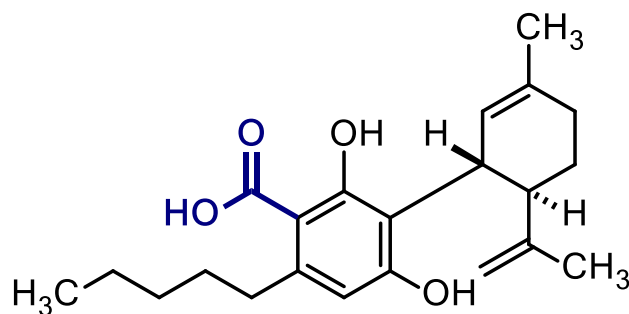
■ 飲料、化粧品成分、嗜好品

■ CBDオイルの市場規模 (2022年時点)

5.6兆USドル (SDKI Analytics社)

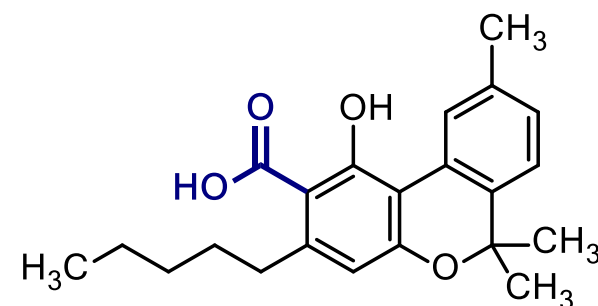


カンナビゲロール酸 (CBGa)



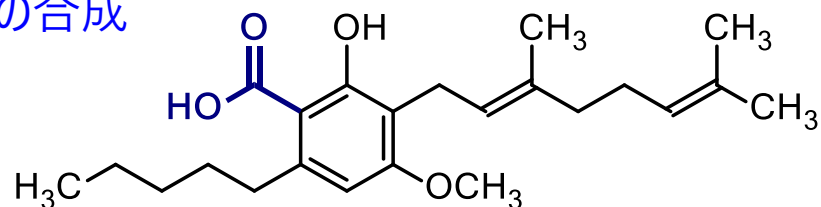
カンナビジオール酸 (CBDa)

山田法に基づく公知の方法よりも良好な収率



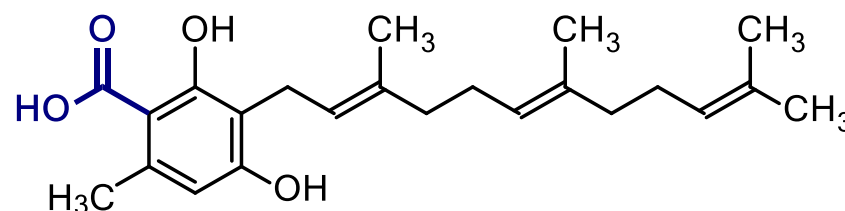
カンナビノール酸 (CBNa)

初の合成



CBGa モノメチルエーテル 0.86 g

初の合成



キノコ由来メロテルペン 530 mg  
末端価格：16万3千円 / 5 mg (ターゲットモル社)

# 想定される用途

- サリチル酸類の製造  
医薬品・農薬・化粧品・機能性食品等の成分あるいはそれらの候補物質の大規模製造
- カンナビジオール酸（CBDa）をはじめとする世界的価値の高い酸性カンナビノイドの大量生産

# 実用化に向けた課題

- 未実施の事項
  - ① より大きなスケールでの反応
  - ② ドデカンチオール回収・再利用
  - ③ NaHの代わりにNaOHを用いた反応
- ドデカンチオールの代替反応剤の開発

## 企業への期待

- 応用を志向したサリチル酸類を用いた基礎研究を目的とした共同研究
  - とくに製薬企業・農薬メーカー・化学メーカー・化粧品メーカーとの親和性が高いと思われます
- 商用あるいは研究のために「フェノールのカルボキシル化」を委託・受託される企業との共同研究（製造方法について）

# 本技術に関する知的財産権

出願準備中

出願人 : 国立大学法人神戸大学

発明者 : 姜 法雄、山本彩加、山田朱莉

# お問い合わせ先

神戸大学 産官学連携本部

TEL 078 - 803 - 5945

e-mail [oacis-sodan@office.kobe-u.ac.jp](mailto:oacis-sodan@office.kobe-u.ac.jp)