

課題番号	Q20E-02
課題名 (和文)	非可食バイオマスを基幹材料とする医薬品製造プロセスの開発
課題名 (英文)	Development of synthetic process for some nitrogen-containing drugs using non-edible biomass as a starting materials.
研究代表者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 工学部 応用化学科 氏名 山本 哲也
共同研究者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 工学研究科 物質工学専攻 氏名 梅田 怜
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 工学研究科 物質工学専攻 氏名 北原 雄大
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 工学研究科 物質工学専攻 氏名 小川 勇登
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 工学研究科 物質工学専攻 氏名 奥田 雄太

#### 研究成果の概要 (和文)

現在、ファインケミカルのほとんどは石油等の化石燃料を主原料に生産されているが、石油に依存せずに豊富に存在する未活用の非可食性バイオマスを原料とする供給プロセスの確立が求められている。  
本研究では、非可食バイオマスから容易に供給可能なフルフラールの高度分子変換を経る、薬効成分 (イソインドリノン類等のヘテロ縮環芳香族化合物) の合成法の提供に取り組んだ

#### 研究成果の概要 (英文)

Presently, most fine chemicals are produced mainly from petroleums and its derivatives. Therefore, there is a need to establish a novel process that uses abundant inedible biomass as the raw materials that does not depend on petroleum.  
Herein, we will develop the new synthetic system that enables advanced molecular conversion of furfural, which can be easily supplied from inedible biomass and provide the process for hetero-fused aromatic compounds such as isoindolinones, which are medicinal ingredients, based on furfural.

## 1. 研究開始当初の背景

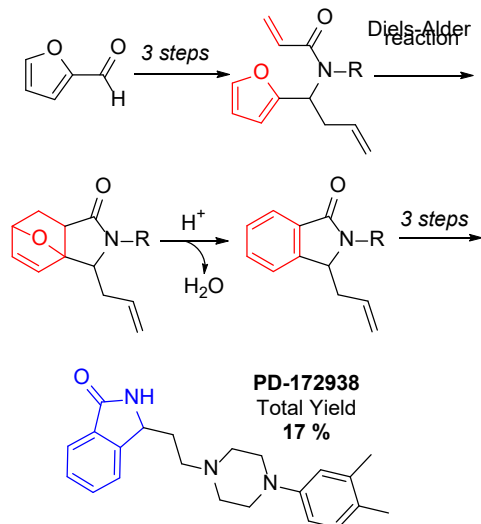
石油は電力や燃料などのエネルギー資源としてだけでなく、基幹化学原料としても広く利用されている。とりわけ、石油成分の一種であるナフサから供給されている芳香族炭化水素化合物は、ペットボトルなどのプラスチックや医農薬品、有機電子材料などのファインケミカルスの原料として欠かすことはできない。しかし将来的な“カーボンニュートラル”の実現のためには、廃棄物を極力出さない・環境に負荷を与えない化学プロセス（グリーンケミストリー）の思想に基づき、石油に依存せずに豊富に存在する未活用の非可食性バイオマス为原料とする芳香族炭化水素化合物の供給プロセスの確立が必須である。

## 2. 研究の目的

本研究は、非可食バイオマスから容易に入手可能なフルフラールに着目し、その誘導体の分子構造の特徴を活かして、薬理活性をもつイソインドリノン類の合成プロセスへと展開することで、非可食バイオマスを由来とする薬理活性分子製造プロセスを開拓することを目的とした。

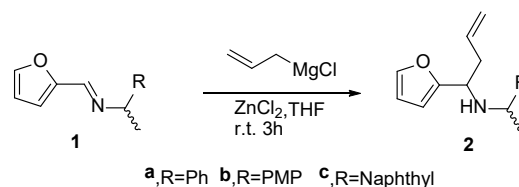
## 3. 研究の方法

フルフラールを出発原料に用いて、8段階で抗うつ剤候補薬である PD-172938 を合成した (Scheme 1)。



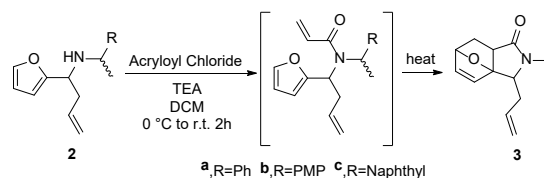
## 4. 研究成果

フルフラールと光学活性アミンの脱水縮合で得られるイミン **1** に対し、アリルグリニア試薬を反応させることで、ホモアリルアミン **2** が収率良く得られた (Scheme 2)。ホモアリルアミン **2** はほぼジアステレオ選択性は見られなかった。



Scheme 2

ついで塩化アクリロイルを反応させ、加熱し、分子内 Diels-Alder 反応させることで環化体 **3** が得られた (Scheme 3)。



Scheme 3

環化体 **3** は再結晶によりジアステレオマーを分割することができた。それぞれのジアステレオマーを芳香化し、アルケンをオゾン酸化してアルデヒドとした後、ピペラジンをを用いて還元的アミノ化、脱保護することで光学活性な PD-172938 および PD-172939 の不斉合成を達成した。得られた PD-172938 および PD-172939 はキラル HPLC によりその光学純度を確認し、どちらも光学的にほぼ純粋であった。

以上、非可食バイオマスから容易に入手可能なフルフラールから薬理活性をもつ光学的に純粋なイソインドリノン類の合成手法の開発を達成した。より環境調和を志向したプロセスを目指し、プロセス中の試薬の自然由来成分比率の向上に取り組む。

## 5. 主な発表論文等

該当なし