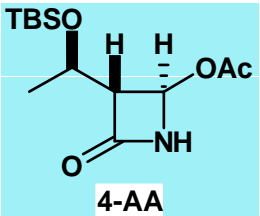


**TAKASAGO**

—从不对称催化合成到  
4-AA工业化的开拓者

高砂香料工业株式会社  
张 小勇  
2011.05.26 上海



4-AA

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

**高砂香料工业株式会社**



东京都莆田 电影「莆田进行曲」的拍摄地

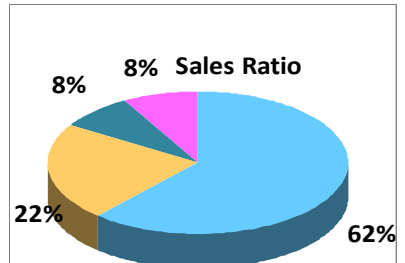
TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

**高砂香料工业株式会社** 亚洲最大的香料公司

- 成立于 1920
- 销售额 US\$14.0 亿 (2011.3)
- 员工 2,752人
- 子公司 32家 (国外22)

4 大类产品

- Flavor
- Fragrance
- Aroma Chemicals
- Fine Chemicals



8% 8% Sales Ratio

62% 22%

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

**高砂催化剂—您的常青树**

—献给原料，能源，人工，环保等压力剧增的时代

**销售配体与催化剂**  
121 are commercially available  
> 433 are in library  
Grams are available from Sigma, Sigma-Aldrich

**提供专利使用权**  
Ligands & Catalysts with License  
> 180 applications are available

**提供委托加工**  
High pressure > 1,000 PSI  
GMP and Non-GMP

**提供委托开发**  
Experts are available  
>20 years commercial experience  
Long-term built up know-how

**让地球常青**  
Less waste  
Efficient load factor  
Gentle to the earth

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### 高砂的不对称催化合成产品拔萃

**4-AA (130吨)**

**l-Menthol (l-薄荷醇) (3,000吨)**

**(R)-Me-3HB (20吨)**

**(R)-1,2-Propanediol (20吨)**

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### 4-AA—碳青霉烯类抗生素的关键中间体

**4-AA**

**Imipenem**  
Carbenin  
Panipenem

**Meropenem**  
Biapenem  
Ertapenem  
Doripenem  
Orapenem

**Faropenem**  
Sulopenem

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### 获得光学活性产品的主要方法

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 人工催化法                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 光学活性来源</li> <li>• 理论收率</li> </ul> </li> <li>● 生物法                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 光学活性来源</li> <li>• 理论收率</li> </ul> </li> <li>● 光学拆分法                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 光学活性来源</li> <li>• 理论收率</li> </ul> </li> </ul>	<p>人工合成催化剂 最大<b>100%</b></p> <p>酶催化剂 最大<b>100%</b></p> <p>当量的光学拆分剂 最大<b>50%</b></p>
---	---

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### 4-AA的不对称催化合成法

1. CH3COCH2COCH3 + C6H5CONHCH2OH -> CH3COCH(OH)COCH3 + NHCOC6H5

2. CH3COCH(OH)COCH3 + HCl -> CH3COCH(OH)COOH + HCl

3. CH3COCH(OH)COOH + PPh3 -> CH3COCH(OH)COCH2NH2

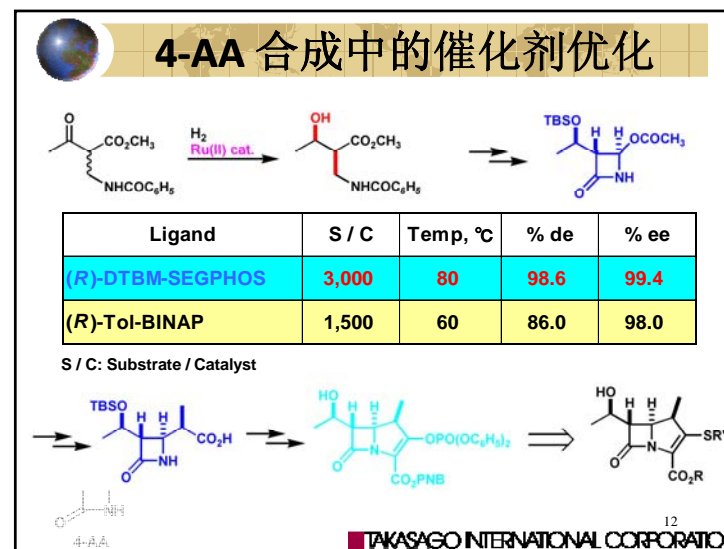
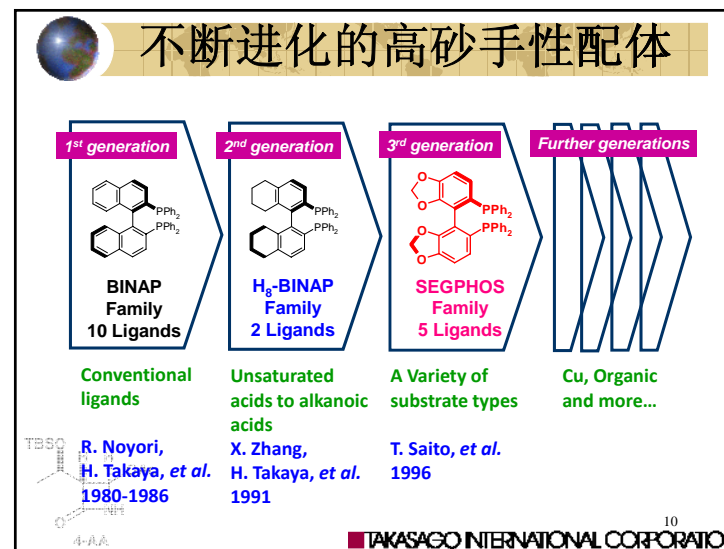
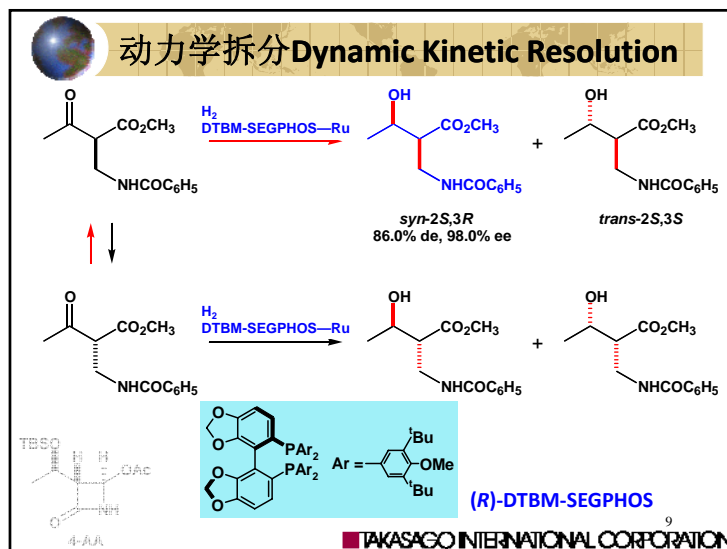
4. CH3COCH(OH)COCH2NH2 + TBSCl -> TBSO-CH(CH3)-CH(OH)-COCH2NH2

5. TBSO-CH(CH3)-CH(OH)-COCH2NH2 + CH3CO3H / RuCl3 -> 4-AA

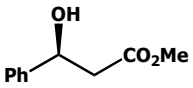
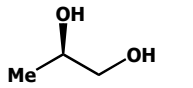
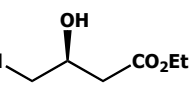

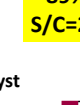
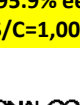
**1992~ 高砂是最主要的日本厂家**

**(R)-DTBM-SEGPHOS**

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION



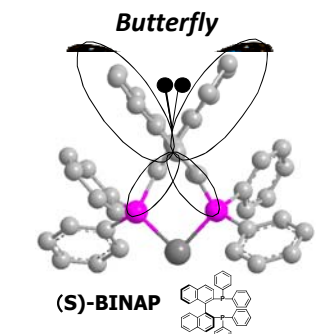
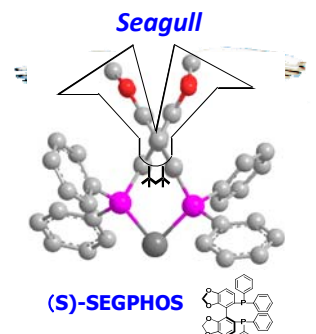


### 催化剂的优化—SEGPHOS vs BINAP

 <b>SEGPHOS</b> 98.0% ee S/C=10,000	 <b>SEGPHOS</b> 98.3% ee S/C=20,000	 <b>SEGPHOS</b> 98.5% ee S/C=20,000
VS	VS	VS
 <b>BINAP</b> 87.0% ee S/C=1,000	 <b>BINAP</b> 89% ee S/C=2,000	 <b>BINAP</b> 95.9% ee S/C=1,000

S/C: Substrate / Catalyst

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### SEGPHOS vs BINAP—海鸥 vs 蝴蝶

 <b>(S)-BINAP</b>	 <b>(S)-SEGPHOS</b>
	

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### 高砂的均相催化技术

商业化生产，销售**120**多种催化剂

- 不对称加氢反应
- 不对称氢转移反应
- 不对称异构化反应
- C-C, C-N偶合反应
- 酯环原反应
- 酯交换反应

广为应用

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

### 高砂的均相催化技术

- 年产光学活性产品 **3,000吨**  
其中医药中间体 **400吨**
- 催化剂的平均用量 **0.02mol%, S/C 5,000**  
(S/C: Substrate / Catalyst)
- 产品的平均光学纯度 **99.2% ee**  
(提纯前)
- **3,000吨**的合计环境因子 **2.16**  
(E-Factor)

高效绿色

环境因子(Environmental Factor):  
E-Factor = 废弃物总量 (kg) / 产品(kg)

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

**高砂催化剂—您的常青树**  
—献给原料，能源，人工，环保等压力剧增的时代

**销售配体与催化剂**  
121 are commercially available  
> 433 are in library  
Grams are available from Sigma, Sigma-Mdrich

**提供专利使用权**  
Ligands & Catalysts with Licenses  
> 180 applications are available

**提供委托加工**  
High pressure > 1,000 PSI  
GMP and Non-GMP

**提供委托开发**  
Experts are available  
>20 years commercial experience  
Long term built up know-how

**让地球常青**  
Less waste  
Efficient load factor  
Gentle to the earth

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

**4-AA—碳青霉烯类抗生素的关键中间体**

**Imipenem**  
**Carbenin**  
**Panipenem**

**Meropenem**  
**Biapenem**  
**Ertapenem**  
**Doripenem**  
**Orapenem**

**Faropenem**  
**Sulopenem**

**4-AA**

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION