

日本プロセス化学会創設記念シンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

日時 2002 年 7 月 4 日 (木) ~ 5 日 (金)

会場 早稲田大学国際会議場

主催 日本プロセス化学会

協賛 日本薬学会・日本化学会・日本農芸化学会・

有機合成化学協会・早稲田大学理工学総合研究センター

日本プロセス化学会創設記念シンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

日時 2002 年 7 月 4 日 (木) ~ 5 日 (金)

会場 早稲田大学国際会議場

主催 日本プロセス化学会

協賛 日本薬学会・日本化学会・日本農芸化学会・

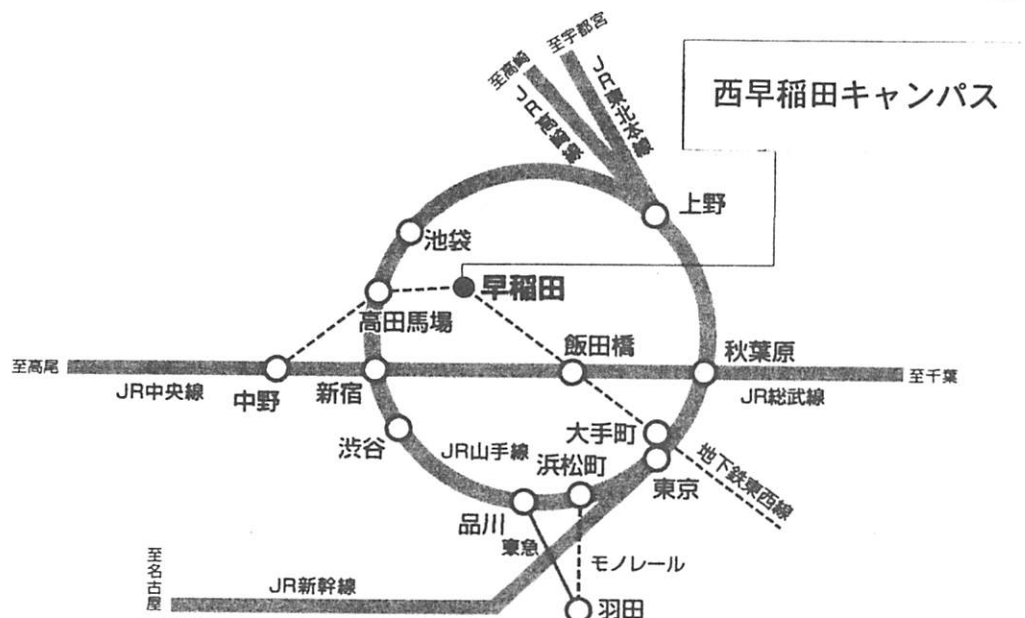
有機合成化学協会・早稲田大学理工学総合研究センター

日本プロセス化学会創設記念シンポジウム

交通案内

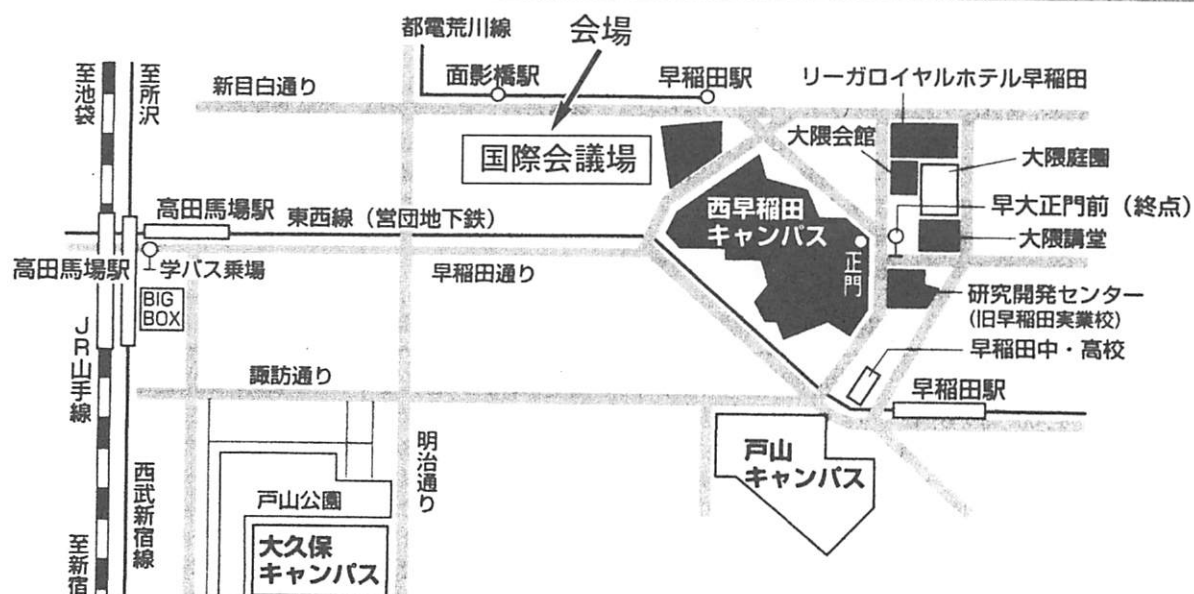
TRANSPORTATION INFORMATION

交通案内図



CAMPUS LOCATION

キャンパス周辺図



- 地下鉄東西線・早稲田駅下車 3a・3b・2番出口（早稲田大学口、徒歩5分）
- JR山手線・高田馬場駅・戸山口下車徒歩15分、または高田馬場駅より都バス
学02のりば JR高田馬場駅ロータリー口前（学バス）早大正門行き（5分）
- 西武新宿線・高田馬場駅下車 徒歩15分

新幹線東京駅より一番早い方法：東京駅北口より地下鉄東西線・大手町駅まで地下道を徒歩5分、
大手町駅で中野方面行きに乗車、10分で早稲田駅下車、電車先頭寄りの早稲田大学口より徒歩5分。

国際会議場は早稲田大学総合学術情報センターの中にあります

日本プロセス化学会創設記念シンポジウム プログラム

第1日（7月4日）

- 10:25~10:30 開会の辞 (名城大院・総合学術) 塩入孝之
- 10:30~11:30 (座長) 間瀬年康 (山之内製薬・合成技術研究所)
(招待講演1) 新薬開発に於けるプロセス化学の役割
(ベーターケム) 新開一朗
- 11:30~12:30 (座長) 左右田茂 (エーザイ・プロセスケミストリー研究所)
(基調講演1) 触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の力量
(東大院・薬) 柴崎正勝
- 12:30~13:30 昼食休憩
- 13:30~14:00 総会
- 14:00~15:00 (座長) 井沢邦輔 (味の素・アミノサイエンス研究所)
(招待講演2) 環境調和型キラル相間移動触媒を用いる実用的不斉合成プロセスの開拓
(京大院・理) 丸岡啓二
- 15:00~16:45 オーラルプレゼンテーション
P-1~P-17 (座長) 大塚晏央 (明治製菓・薬品技術研究所)
P-18~P-34 (座長) 伊関克彦 (東レ・医薬研究所)
- 16:45~18:15 ポスターセッション
- 18:30~20:00 懇親会 早稲田大学大隈ガーデンハウス

第2日（7月5日）

9:00～10:00 （座長）吉田幸吉（武田薬品工業・製薬研究所）

（招待講演3）触媒的炭素-炭素結合形成におけるホウ素化合物の利用

（北大院・工）宮浦憲夫

10:00～11:00 （座長）加々良耕二（藤沢薬品工業・合成技術研究所）

（招待講演4）有名反応のプロセス化学的評価

（大塚製薬・徳島第二工場）○鳥澤保廣，西 孝夫，南川純一

11:00～11:15 休憩

11:15～12:15 （座長）松村功啓（長崎大院・医歯薬総合）

（基調講演2）The Challenge of Chirality in Process Research

（Department of Process Research, Merck）Ulf H. Dolling

12:15～13:15 昼食休憩

13:15～14:15 （座長）沼波憲一（田辺製薬・生産技術研究所）

（招待講演5）API事業のプロセスケミストリーにおける生物変換技術の利用

（三菱化学・ライフサイエンス研究所）上田 誠

14:15～15:15 （座長）小林 栄（和光純薬・東京研究所）

（招待講演6）トリアザアセナフチレン誘導体のプロセス研究

（武田薬品工業・製薬研究所）○富松公典，池本朋己，脇舛光廣

15:15～15:30 休憩

15:30～16:30 （座長）宮寺彰彦（第一製薬・製薬技術研究所）

（招待講演7）有機合成の自動化とそのための新合成手法の開発

（京大院・工）○吉田潤一，菅 誠治，伊丹健一郎

16:30～17:30 （座長）竜田邦明（早稲田大院・理工）

（基調講演3）プロセス化学と戦略的原薬製造

（塩野義・生産技術研究所）鴻池敏郎

17:30～17:35 閉会の辞

（京大院・薬）富岡 清

ポスター発表

- P-1 スルホンの2重脱離反応を利用したワンポットプロセス
(岡山理大・工) ○折田明浩, 叶 方国, 横山泰作, 大寺純蔵
- P-2 ワンポットプロセスを指向した自動合成装置(MEDLEY)
(岡山理大・工) ○折田明浩, 今倉康男, 宮本和彦, 大寺純蔵
- P-3 Ti, Zr-クライゼン縮合の開発
(関西学院大・理工) ○御前智則, 松本薫司, 田辺 陽
- P-4 プロセス化学のためのエステル化及びアミド化反応の開発
(関西学院大・理工) ○若杉和紀, 中村厚司, 田辺 陽
- P-5 電極からの電子移動型反応を用いる高選択的二重炭素-アシル化反応
(長岡技科大・化学系) 西口郁三, ○山本祥正, 境 正浩, 前川博史
- P-6 環境調和型ピロリジン骨格変換プロセスの開拓
(長崎大院・医歯薬学総合) ○池田隆史, 神田泰寿,
古久保茂, 尾野村治, 真木俊英, 松村功啓
- P-7 イノラートアニオンによるケトンの高立体選択的オレフィン化反応
(徳島大・薬・医薬資源教育研究センター, 科技団「さきがけ研究21」)
○新藤充, 吉川 孝, 佐藤祐介, 矢戸宏造
- P-8 アレンのワンポット合成
(京大院・薬) 井上秀樹, 長岡康夫, ○富岡 清
- P-9 ブレンステッド酸触媒を用いた水中でのマンニッヒ型反応
(学習院大・理) 秋山隆彦, ○伊藤淳二, 神子島博隆
- P-10 固体酸触媒を用いた水中でのマンニッヒ型反応及び, aza Diels-Alder 反応
(学習院大・理) 秋山隆彦, ○松田啓一郎, 神子島博隆
- P-11 キラルなルイス酸触媒を用いたイミンのエナンチオ選択的プロパルギル及びアレニル化反応
(学習院大・理) 神子島博隆, ○大道寺一憲, 鶴沢哲丸, 秋山隆彦
- P-12 アルデヒドからトリフルオロメチルアルケン類の簡便合成法
(金沢大・薬) 小林徹也, 江田卓哉, ○田村 修, 石橋弘行
- P-13 ポリマー担持有機セレン試剤の合成とそれを用いた固相合成
(産総研) 藤田賢一, ○橋本 茂, 大石晃広, 田口洋一

P-14 糖鎖合成における迅速化

(理研, *東海大・工) ○眞鍋史乃, 安藤弘宗,

花島慎弥, 伊藤幸成, *中原義昭

P-15 API事業におけるプロセス開発の実際—Best Solution for Customer—

(三菱化学・機能化学品研究センター 工業化第1研究所, *Clear Water Bay Technology)

○松田仁史, *Lionel O'Young

P-16 2-ピリジルピリジン類の新規合成法

(三協化学・合成化学研究所) ○桑原博一, 新藤太一,

池内文昭, 斎藤廣満, 海原 剣, 古郡 靖, 伊藤 勇

P-17 芳香族スルフィニル基を2通りに活用する多様な置換ベンゾフラン類の汎用的合成法

(阪大院・薬) ○赤井周司, 森田延嘉, 中邑由香,

川下理日人, 飯尾清誠, 北 泰行

P-18 不斉水素化を駆使した医薬品中間体製造プロセスの開発

(高砂香料工業・総合研究所) 鷺見賢三, ○村山俊幸,

奈良秀樹, 諸井 隆, 横澤 亨, 齊藤隆夫

P-19 4-トランス置換-シクロヘキシルアミンの工業的製造法

(三菱ウェルファーマ・製薬研, *創薬第1研究所)

○稲越直人, 大島正裕, *臼井義浩

P-20 光学活性アルカロイドを触媒とする保護アミノ酸(UNCA)の速度論的光学分割

(ダイソー, *米国ブランダイス大学)

○石井 裕, 三木康史, 古川 喜朗, *Li Deng

P-21 糖尿病治療薬 AJ-9677 の重要中間体 (R)-3-(2-aminopropyl)-7-benzyloxyindole の光学分割による合成

(長瀬産業・研究開発センター, *大日本製薬・化学研究所) 生中雅也, 藤間義人,

○井上 徹, 松山恵介, *賀登志朗, *原田博史, *藤井昭仁

P-22 保護基なしの全合成-無保護アミノ酸の反応を利用した光学活性 Clavicipitic Acid の全合成-

(東邦大・薬) ○横山祐作, 氷川英正, 三橋政治,

宇山亜樹, 広木康広, 村上泰興

P-23 異常アミノ酸の立体選択的合成法に関する研究

(千葉大院・薬) ○牧野一石, 岡本直樹, 逸見嘉亮,

鈴木竜哉, 原 脩, 濱田康正

P-24 アルツハイマー治療薬ガランタミンの効率的全合成：酸化的フェノールカップリング
反応の収率改善

(京都薬大) ○児玉純明, 濱島好男, 西出喜代治, 野出 學

P-25 光学活性なアミノピロリジン誘導体の実用的合成法の開発

(第一製薬・製薬技術研究所) ○秋葉敏文, 斎藤 立, 中山敬司, 武藤 真

P-26 リウマチ様関節炎剤中間体キラルアミノフラノン誘導体の製造研究

(三菱化学・機能化学品研究センター・API研究所)

○松本陽一, 邑上 健, 詫摩勇樹

P-27 CCR5アンタゴニストTAK-779の鍵中間体に関するプロセス研究

(武田薬品工業・製薬研究所) ○橋本秀雄, 池本朋己, 伊藤達也,

丸山秀明, 花岡正, 脇舩光廣, 光寺弘幸, 富松公典

P-28 Pearlman 触媒を用いる福山反応：(+) -ビオチンの実用的製法

(田辺製薬・生産技術研究所) ○森 敬和, 初田正典, 清水敏晃, 関 雅彦

P-29 TXA2拮抗薬S-1452における光学及び幾何異性体の分離と製造研究

(塩野義製薬・生産技術研究所, *知的財産部, **医薬研究開発本部)

○隅野幸仁, 河田亨三, *松浦孝治, **渡辺文彦, **大谷光昭

P-30 アルドース還元酵素阻害剤FK366の工業化研究(1)

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○五島俊介, 坪井弘行, 加々良耕二

P-31 アルドース還元酵素阻害剤FK366の工業化研究(2)

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○大森浩喜, 坪井弘行,

深川雅保, 五島俊介, 加々良耕二

P-32 アルドース還元酵素阻害剤FK366の工業化研究(3)

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○西脇正憲, 森永泰浩,

川上武司, 坪井弘行, 上松亮一, 棕田隆司, 加々良耕二

P-33 晶析条件検討によるYM905の粒径制御と流動性改善

(山之内製薬・合成技術研究所) ○中川秀一, 黒谷正博, 片野元義, 間瀬年康

P-34 反応データベースCORESに基づく反応検索システムREXQUERYの開発

○松浦育敏

発表時間 基調講演 1 時間 ; 招待講演 40 分, 質問 20 分 ;

オーラルプレゼンテーション 1 題 3 分

基 調 講 演 要 旨

基調講演 1

触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の力量

(東大・院・薬) 柴崎正勝

Capability of Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction

Masakatsu Shibasaki

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

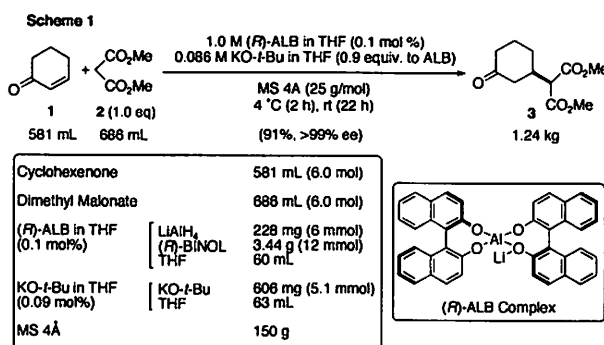
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

Several useful catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions such as Michael addition, direct aldol reaction, Reissert reaction and cyanosilylation of ketones are discussed.

1. はじめに 飛躍的な発展を遂げている触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の現状と将来的展望を考える。本講演では、我々の研究室の成果を示し、問題提起の場としたい。

2. 触媒的不斉マイケル付加反応

Scheme 1 に示すごとく、シクロヘキセノン (1) へのマロン酸ジメチルエステル (2) の触媒的不斉マイケル付加は 0.1 mol % の不斉触媒の存在下極めて効果的に進行し、完全なエナンチオ選択性をもって生成物 (3) を与える。特筆すべきは、1.24kg の 3 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーなしに得ることができる点である。¹⁾

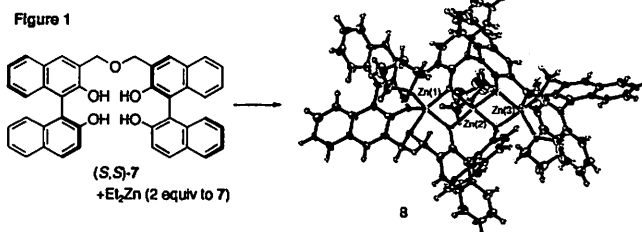


3. 直接的触媒的不斉アルドール反応 エノールシリルエーテルを経由しない触媒的不斉アルドール反応の開発が世界的なトピックスとなりつつある。本講演では 2-ヒドロキシアセトフェノン誘導体 (5) と種々のアルデヒド (4) の反応を詳細に述べる。シン選択的な反応はピナフトール誘導体 (7) と Et₂Zn から調製される不斉触媒を 1 mol % 使用することで効果的に進行する。結果を Table 1 に記す。²⁾ なお、本反応は LLB・KOH 錯体を用いるとアンチ選択的に生成物を与える。³⁾

Table 1

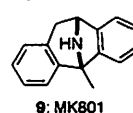
entry	R	product	time (h)	yield (%)	dr (syn/anti)	ee (syn/anti)
1	4a	6a	18	88	88/12	95/91
2	4b	6b	24	94	86/14	87/92
3	4c	6c	24	83	97/3	98/—
4	4d	6d	18	95	97/3	98/—

ピナフトール誘導体 (7) と Et₂Zn から調製される錯体の構造であるが、Figure 1 に示すごとく X 線結晶解析により決定され、8 がプレカタリストであることが、様々な実験データから明らかとなった。⁴⁾



4. 四置換炭素の触媒的不斉構築 本触媒的不斉構築は、触媒的不斉反応の開発研究の中でも最重要課題の一つである。我々のグループでは、触媒的不斉ライセルト型反応を基質として MK801(9)の触媒的不斉合成に成功している。⁵⁾

Figure 2



9: MK801

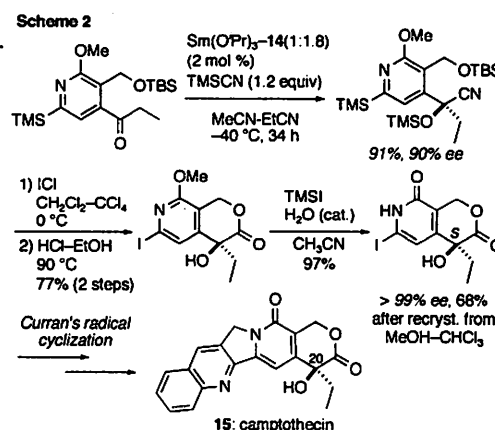
Table 2

Reaction scheme: Ketone (10a-e) + TMSCN $\xrightarrow[\text{ligand 13 or 14 (x mol \%)}]{\text{Gd(O}^i\text{Pr)}_3 \text{ (x mol \%)} \text{ or Ti(O}^i\text{Pr)}_4 \text{ (x mol \%)} \text{ ligand 13 (2x mol \%)} \text{ or Ti(O}^i\text{Pr)}_4 \text{ (x mol \%)} \text{ ligand 13 or 14 (x mol \%)} \text{ TMSO-CN}$ Product (11a-e)

12: Ar = Ph, X, Y = H
13: Ar = Ph, X = COPh, Y = H
14: Ar = p-tol, X, Y = F

entry	ketone	Lewis acid	ligand	loading (x mol %)	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)	absolute configuration
1	R = H 10a	Gd(O ⁱ Pr) ₃	12	5	EtCN	-40	2	89	95	(S)
2	10a	Gd(O ⁱ Pr) ₃	12	1	EtCN	-40	16	93	91	(S)
3	10a	Ti(O ⁱ Pr) ₄	13	1	THF	-20	88	92	94	(R)
4	R = Cl 10b	Gd(O ⁱ Pr) ₃	12	5	THF	-60	55	89	89	(S)
5	10b	Ti(O ⁱ Pr) ₄	12	1	THF	-25	92	72	90	(R)
6	10c	Gd(O ⁱ Pr) ₃	12	5	THF	-60	14	93	97	(S)
7	10c	Ti(O ⁱ Pr) ₄	13	1	THF	-10	92	90	92	(R)
8	10d	Gd(O ⁱ Pr) ₃	12	5	EtCN	-60	19	96	76	(S)
9	10d	Ti(O ⁱ Pr) ₄	13	2.5	THF	-30	92	72	90	(R)
10	10e	Gd(O ⁱ Pr) ₃	12	5	EtCN	-60	1	97	66	(S)
11	10e	Ti(O ⁱ Pr) ₄	12	10	THF	-50	36	92	85	(R)

今回の講演では、これまでほぼ未開拓の状態であったケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応の開発について詳細に述べる。本反応の開発の鍵はルイス酸-ルイス塩基型不斉触媒の創製であった。Table 2 に Ti および Gd を中心金属とする不斉触媒を活用した結果を示す。⁶⁾ 大変興味深いことに、安価な D-糖から調製可能な不斉配位子を用いて、二つの鏡像異性体を作り分けることができる。一方、合成的有用性はカンプトテシン(15)の触媒的不斉全合成への適用で示すことができた。⁷⁾ なお、反応機構についても詳しく議論する予定である。



5. おわりに 触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の力量は、着実に進歩している。素晴らしい研究成果である水素化と酸化の力量に肩を並べられる日もそう遠くはないと信じている。

6. 文献

- 1) Xu, Y.; Ohori, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2585.
- 2) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1539.
- 3) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 2466.
- 4) Kumagai, N.; Harada, S.; Matsunaga, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. submitted.
- 5) Funabashi, K.; Ratni, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10784.
- 6) (a) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7412. (b) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 691.
- 7) Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D.P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9908.

基調講演 2

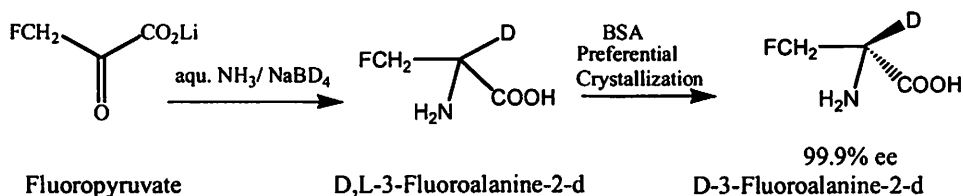
The Challenge of Chirality in Process Research

Ulf H. Dolling

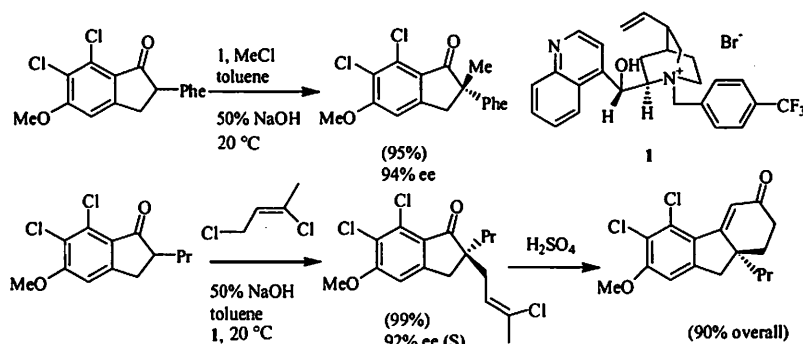
Department of Process Research, Merck Research Laboratories

Merck & Co., P.O. Box 2000, Rahway, New Jersey, USA, 07065

The development of practical and efficient syntheses of four enantiopure pharmaceuticals will be retraced highlighting the design, discovery and development of new and old selective methods. The first synthesis of the broad-spectrum antibiotic 3-fluoro-D-alanine-2-d was achieved by low temperature photofluorination of D-alanine-2-d with CF_3OF in liquid HF^{1a} . A large-scale preparation was developed by ambient temperature reductive amination of lithium fluoropyruvate in aqueous (protio) ammonia with sodium borodeuteride followed by a continuous resolution via preferential crystallization of the benzenesulfonate salt.^{1b}

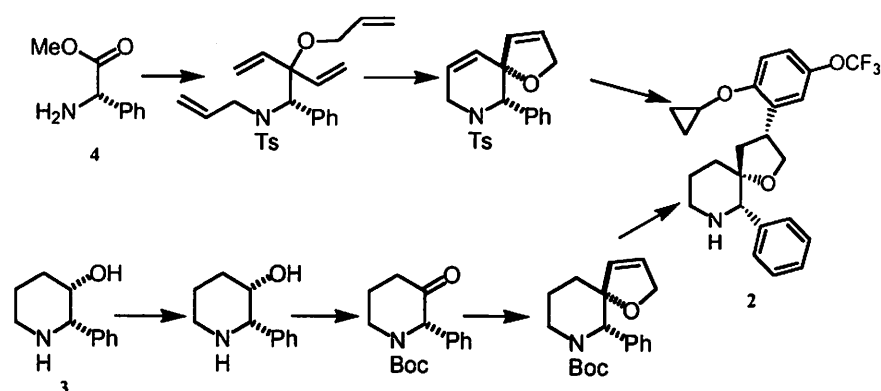


In the initial approach to the new diuretic Indacrinone the quaternary center was established by stereorandom methylation of indanone followed by traditional diastereomeric salt resolution of the racemic product. The second generation process was dramatically improved by the discovery and development of an asymmetric methylation via chiral phase-transfer catalysis using cinchona alkaloid derivatives (**1**).^{2a} This methodology was extended to an asymmetric modification of the Robinson annelation employing 1,3-dichloro-2-butene (Wichterle reagent) as a methyl vinyl ketone surrogate.^{2b}

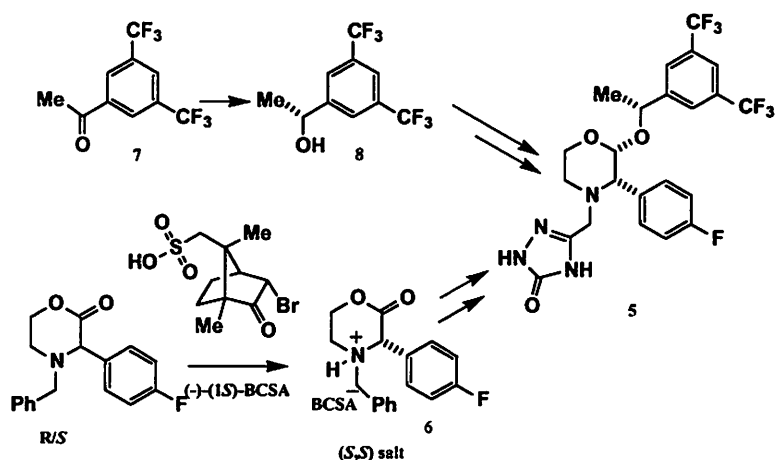


Admixture of an achiral phase transfer co-catalyst derived from poly(ethylene glycol) such as Triton X-405 significantly enhances the efficiency of the chiral catalyst.^{2c}

The asymmetric synthesis of the NK_1 receptor antagonist **2** was based on a diastereomeric salt resolution of intermediate **3**. Substrate control allowed introduction of the other chiral centers in a 21 step linear synthesis. This lengthy synthesis was dramatically improved by a novel diastereoselective double-ring closing metathesis reaction using commercially available methyl phenylglycinate **4**.³



The synthesis of NK₁ receptor antagonist **5**⁴ has undergone a most intensive development effort. Two practical syntheses were developed both using substrate-controlled reactions after the first chiral center is obtained. One sets the chirality in N-benzyl-3-(S)-(4-fluorophenyl)-1,4-oxazinone **6** in a crystallization induced asymmetric transformation of the bromocamphor sulfonic acid salt. The other initiates the synthesis with the asymmetric reduction of ketone **7** to 3,5-(bistrifluoromethyl)-sec-phenethyl alcohol **8**.



References

- 1) a) Kollonitsch, J. et al *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5591; b) Dolling, U.-H., et al *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1634; Yamada, S. et al *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4408.
- 2) a) deSolms, S. J. et al *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 437; Dolling, U.-H. et al *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446; Hughes, D. L. et al *Org. Chem.* **1987**, 52, 4745; b) Bhattacharya, A. et al *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 476; Wichterle, O. et al *J. Coll. Czech. Chem. Commun.* 1948, 13, 300; Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, 32, 3; c) Dolling, U.-H. et al. in *Catalysis of Organic Reactions*, Rylander, P. N., Greenfield, H., Augustine, R. L., editors, Marcel Dekker, Inc., New York, **1988**, pp. 65-86.
- 3) Kulagowski, J. J. et al *Org. Lett.* **2001**, 3, 667; Wallace, D. J. et al, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2027; Wallace, D. J. et al *Org. Lett.* **2001**, 3, 671; Wallace, D. J. *Synlett*, **2001**, 3, 357.
- 4) Kramer, M. S. et al *Science*, **1998**, 281, 1640; Hale, J. J. et al *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4607.

基調講演 3

プロセス化学と戦略的原薬製造

(塩野義製薬) 鴻池敏郎

Process Chemistry and Strategic Manufacturing of Drug Substance

Toshiro Konoike

Manufacturing Technology R & D Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813

In pharmaceutical industries facing global competitions for developing new drugs, process development as well as drug discovery is crucial for new drug development. Process chemistry plays a key role for process development of manufacturing drug substances for clinical trials and a commercial market. The importance of process chemistry is discussed in terms of speed, cost, quality and value for a drug development and manufacturing.

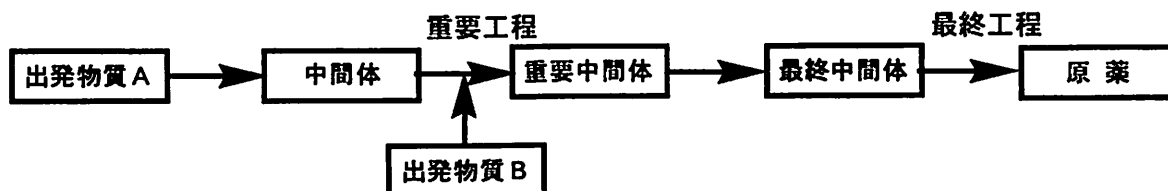
医薬品を取巻く環境変化は新薬発見だけでなく開発と医薬品製造にも大きな影響を与えている。医薬品など有用な化合物の実用的合成法の研究がプロセスリサーチであり、それに関連する有機合成化学をプロセス化学と呼ぶ。またプロセス開発とはエンジニアリングなどの技術も活用し製造技術を確認することである。近年、医薬品の構造の複雑化、開発のスピードアップ、コスト削減の要求、環境・安全への対応、などの理由で“原薬を如何にして造るか？”というプロセス化学の重要性が広く認識されて来ている。

原薬製造の理想はベストの合成法を早期に確立することである。その合成法で開発初期には毒性試験と臨床試験に原薬を供給し、上市時には生産を立ち上げ、販売時には安定的に供給する。開発段階ではスピード、商業製造ではコストを重視する。医薬開発・製造でプロセス化学が果たす意義をスピード・コスト・質に関して述べ、プロセス化学の価値を論じる。また、講演ではプロセス化学の実例を紹介する。

スピード

原薬の合成法開発ではまず多くの合成ルートが考えられ、実際に検討される。しかし原薬供給が急がれるためこれらのルートを検討する時間は十分にはなく、短期間で合成法を開発するために工夫が必要となる。一般的な原薬合成スキームを下図に示した。迅速な合成ルート開発に重要なことは最終工程を早期に確定することである。最終中間体の純度は原薬中の不純物プロフィールに影響を与えるので最終中間体は安定で簡単な精製法で得られる事が望

原薬合成スキーム



ましい。最終工程は反応に微妙なコントロールや特殊な試薬が不要で、最終原薬の収率と純度が一定して高い頑健（Robust）な工程である事が理想的である。頑健な最終工程を確立していれば原薬の品質は一定する。多くの選択肢がある最終中間体の合成法を開発の間に検討すれば最適の合成法を採用できる。

合成ルートとしてはコンバージェント合成が優れている。2種の出発物質AとBから原薬を合成する場合、入手が困難で高価な出発物質Bからの工程数を少なくする。2つの物質が反応して原薬の重要な骨格構造を形成する工程は重要工程、この中間体は重要中間体と言われる。出発物質、重要中間体の選択は効率良く経済的な原薬合成に必須である。このような合成スキームを戦略的に構築することが効率的な原薬製造につながる。

コスト

プロセス化学の優劣は製造原価に決定的な影響を与える。合成ルートが開発され原料・試薬・製造設備・作業員数などが決まれば製造原価は決まる。低原価の原薬合成には想定薬価、年間必要量に基づき望ましい原価を達成する合成法を開発することが必要である。製造原価の三要素は原材料費、労務費と経費である。原材料費は原料価格とその使用量で決まる。労務費は工程数、所要日数、作業能率、設備能力に依存する。経費は設備償却費、ユーティリティ費などで主に新規設備投資に依存している。コスト削減のためには、原料費と労務費に関しては安価で入手できる出発物質と試薬を用いた短工程で高収率の合成法が必要である。経費は既存の汎用生産設備を利用することで低くなる。最近は設備投資を抑えるため原料・中間体のアウトソーシングを利用し原薬を重要中間体から合成する事が一般的となっている。

品質

原薬の品質は医薬品の成功の大きな要素である。原薬に要求される品質の条件は、高純度で安定性、溶解性や吸収性に優れ、製剤化に適していることである。品質に影響する要因は原料・中間体の純度、原薬の合成法、精製法、結晶化法、分離・乾燥法、微細化法などである。最終工程の精製法が品質に与える影響は大きい。結晶化が一般的な精製法であり、結晶多形や粒度分布はバイオアベイラビリティに影響を与える。新薬申請のために規制（GLP, GMP）を遵守して製造するので品質管理QC、品質保証QAが重要である。

プロセス化学の価値について

画期的な新薬を発見し、迅速に開発し、効率的に製造し、販売することにより企業の存在価値が出る。プロセス化学では合成法を効率、品質、経済性などから多面的に評価し最適化する。環境、安全への対応も重要である。そのために技術改良と新規技術の開発を行う。このような合成法と技術の新規開発は医薬品の特許で保護し競合品やジェネリック品の参入を防ぎ、医薬品の商品価値を増大する。

企業にとっての原薬製造の必要性とは別に、プロセス化学はそれ自体で価値がある。合成法をデザインすることは魅力的なテーマであり優れた合成法は美しい。効率良い合成には新反応が必要となることもある。これはプロセス化学にとっては発見のチャンスである。実用的な有機合成は学会、産業界にインパクトを与え、価値の高いものである。プロセスケミストはメディシナルケミスト以上に有機合成の高い能力が必要である。今後、確実にプロセス化学の重要性が高まる。

招待講演要旨

招待講演 1

新薬開発に於けるプロセス化学の役割

(ペーサー ケム) 新開 一朗

The role of process chemistry in drug development

Ichiro Shinkai

Beta-Chem, Inc.

1-2-1 Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

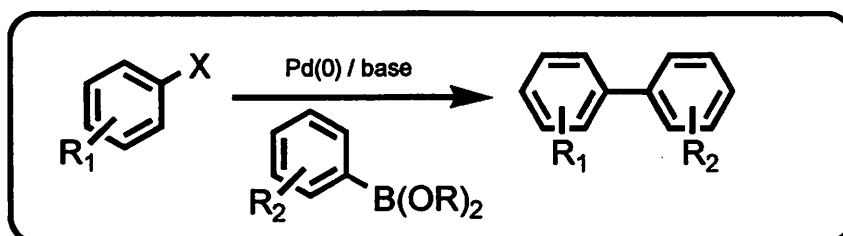
Until recently, most drug firms have been developing racemic forms of chiral drugs. The trend now is shifting as firms attempt to develop many of their chiral drugs as single enantiomers according to the recent guidelines published by the Food and Drug Administration (FDA). The extra steps and chemicals required for making single enantiomeric drugs in bulk quantity clearly result in much higher production costs. The establishment of practical stereoselective syntheses has therefore become an important goal for synthetic organic chemists, especially in the pharmaceutical industry. The role and the importance of process chemistry during a new drug development will be discussed.

最近、新薬の“寿命”が短くなり、内外の製薬企業の新薬開発戦略は極めて厳しい状況となっている。製薬企業の間で、同一疾病領域での同種作用機構の薬剤の開発も極めて多くなり、製薬企業は新薬の開発時間の短縮の為に、総ての分野に於いて開発速度を加速することにより、一日でも速く新薬を世に送り出せるようしのぎを削っているのが現状である。これに伴い、プロセス化学部門、パイロット試作設備さらにQC/QA部門の充実など、新薬開発に於ける開発研究部門の役割の重要性が改めて認識されるようになった。特にプロセス化学部門は、開発候補品の決定と同時に、初期動物試験用原薬合成や製剤検討を含めた、臨床第1相試験用治験薬の合成など、一躍開発部隊の中心組織となる。一方で、最近のFDAの動向からも察知されるように、より厳しい工程管理、規格設定などcGMP管理体制の強化など、開発業務は増加する傾向にあり、プロセス化学部門の実力が新薬開発の律速段階となる場合も多い。複雑な天然物からの誘導体や、いくつかの光学活性点を持つ化合物の場合、特に初期のcGMP治験薬の合成が新薬開発速度のトーンを決める場合もある。

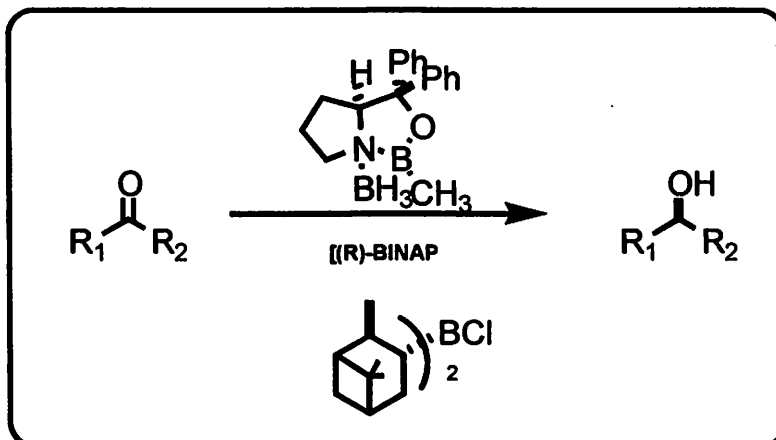
これに対して、Beta-Chemのような受託合成やプロセス開発を検討する会社も多くなり、製薬会社の新薬開発速度を促進できるよう、より進んだ中間体や治験用原薬までもcGMP管理下で受託合成できる機関も多くなってきた。

この講演では、新薬開発に於けるプロセス化学の重要性や新しいプロセス化学の方向性、方法論などについて述べる。

Pd(0) mediated cross-coupling reaction



The enantioselective reduction of prochiral ketones



招待講演 2

環境調和型キラル相間移動触媒を用いる実用的不斉合成プロセスの開拓

(京大院・理) 丸岡 啓二

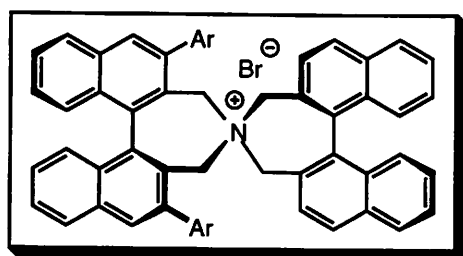
Development of Practical Asymmetric Processes Using Environmentally Benign Chiral Phase Transfer Catalysts

Keiji Maruoka

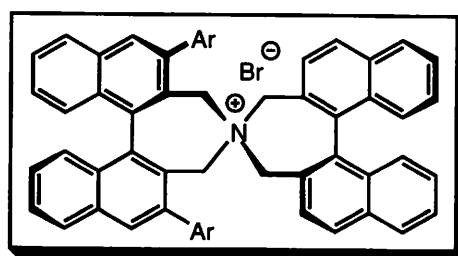
Graduate School of Science, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8502

Structurally rigid, chiral spiro ammonium salts of type 1 derived from commercially available (*R*)- or (*S*)-binaphthol have been designed as a new C_2 -symmetric chiral phase transfer catalyst and successfully applied to the highly efficient, catalytic enantioselective synthesis including asymmetric α -alkyl- α -amino acids and α,α -dialkyl- α -amino acids synthesis, and direct asymmetric aldol synthesis.

近年、地球規模で広がる環境への負荷をできるだけ軽減し、いわゆる環境に優しい分子・反応の設計や化学合成を目指してより良い環境を作るために、グリーンケミストリーへの取り組みが進んでいる。必要な物を望むだけ作ることを目指してきた有機合成化学の分野でも 21 世紀になると、資源を無駄遣いし環境汚染を広げてきた 20 世紀の化学から質の転換が求められるのは致し方ないであろう。例えば、現在、縦横無尽の活躍をみせている有機金属触媒は、その汎用性、多様性の点から極めて優れた価値を有していることは言をまたない。更にほんの 10 年ほど前には見ることもなかったようなレアメタルを使う金属触媒が次々と開発され重要視されるに伴い、それらレアメタルの採取時と廃棄時の環境汚染問題を避けて通る訳にはいかなくなるであろう。こういった観点から、私どもの研究室では金属を使わない環境調和型の不斉有機分子触媒としてキラル相間移動触媒の開発に取り組んでおり、生体内における酵素のアミノ酸合成を凌駕するようなキラル人工触媒の触媒設計と各種アミノ酸合成をはじめとする実用的不斉合成の最近の進展について紹介したい。



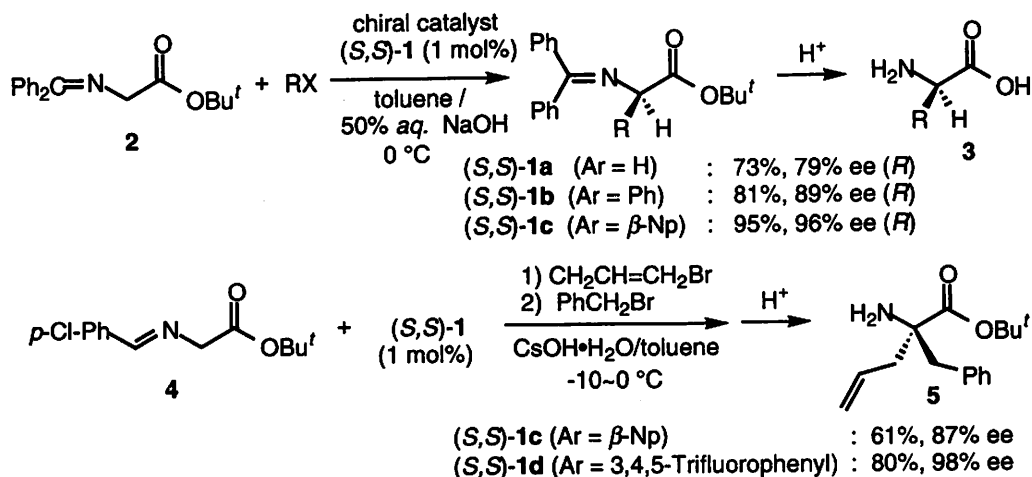
(*S,S*)-1



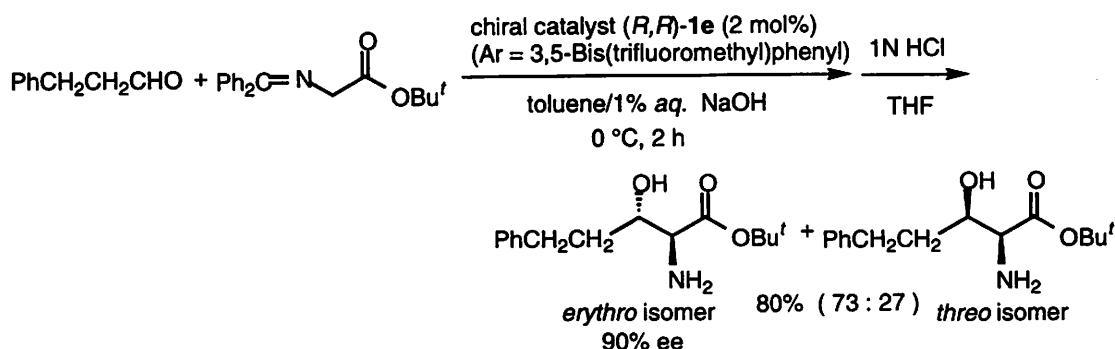
(*R,R*)-1

従来、不斉相間移動反応の分野ではほとんどすべての系においてシンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒が使われていた。しかしながら、こういったアルカロイドから出発すれば触媒設計に限界があることは明白であろう。そこで、市販の光学活性ビナフトールから出発して、ビナフチル環をふたつ有するスピロ型光学活性アンモニウム塩 (*S,S*)-1 及び

(*R,R*)-1 をキラル相間移動触媒として新たにデザインした。この新規なキラル相間移動触媒 **1** はグリシンエステル誘導体 **2** や **4** の触媒的不斉アルキル化、及び不斉ジアルキル化において高い触媒活性、高エナンチオ選択性を発現することが認められ、わずか 1 モル% のキラル相間移動触媒を使い分けることによって、各種の天然型および非天然型 α -アルキルアミノ酸 **3** や、¹⁾ α, α -ジアルキルアミノ酸 **5** の実用的不斉合成プロセスを確立できた。²⁾



グリシンエステルとアルデヒドとのアルドール反応によって生成する β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、生理活性ペプチドの重要なキラルユニットとして、また、不斉合成におけるキラル素子としても有用である。従来、こういった β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、酵素、L-トレオニンアルドラーゼを用いて極微量合成されており、実用的見地からはほど遠いものであった。そこで、本研究室で開発された光学活性ビナフトール由来のスピロ型キラル相間移動触媒 **1e** を 2 モル% 存在下、トルエン / 1 % 水酸化ナトリウム水溶液の二層系でグリシンエステルのシッフ塩基とアルデヒドを直接、混合させることにより、アルドール反応が進行し、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルが高収率で生成した。その際、主生成物であるエリトロ異性体が高エナンチオ選択的に得られることを見いだした。³⁾



References

- 1) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.
- 2) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228.
- 3) Ooi, T.; Taniguchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K., submitted for publication.

招待講演 3

触媒的炭素-炭素結合形成におけるホウ素化合物の利用

(北大院・工) 宮浦 憲夫

Catalyzed C-C Bond Forming Reactions Using Organoboron Compounds

Norio Miyaura

*Division of Molecular Chemistry, Graduate School of Engineering,
Hokkaido University, Sapporo 060-8628, Japan*

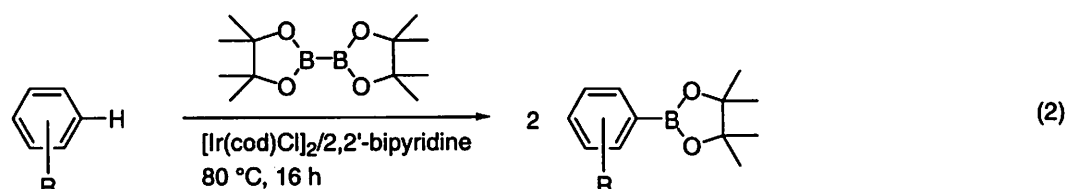
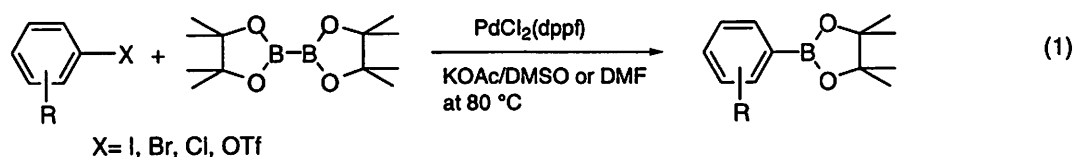
Abstract: Until recently, organoboronic acids had found limited use in organic synthesis due to their low reactivity for ionic reactions. During the past two decades, however, it became increasingly clear that they are a valuable reagent capable of undergoing many catalyzed C-C bond formations in organic syntheses. A review of the metal-catalyzed reactions of organoboron compounds will be presented with particular emphasis on their application in selective organic syntheses.

有機ボロン酸の炭素-ホウ素結合は共有結合性であり、水、酸素に安定であるなど化学的には極めて不活性な分子である。従って、ボロン酸には100年以上の歴史があるにもかかわらず、これらが合成試薬として利用された例は極めて少ない。このように不活性なボロン酸を有機合成反応に用いるには触媒によるホウ素-炭素結合の活性化が有効になる。遷移金属へのトランスメタル化反応を利用して、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応、ロジウム触媒による付加反応、銅触媒による N-H, S-H, O-H 結合のアリール化反応が達成されている。また、ホウ素化合物の合成には Grignard 試薬によるホウ酸エステルのアルキル化法や Brown 教授により見いだされたヒドロホウ素化反応があるが、触媒反応を用いることにより芳香族 C-H 結合の直接ホウ素化が最近可能になった。本シンポジウムでは下記の二つの反応を例として、分子触媒反応を用いるホウ素化合物の合成と有機合成化学における利用について紹介したい。

1. 芳香族化合物の直接ホウ素化によるボロン酸エステルの合成

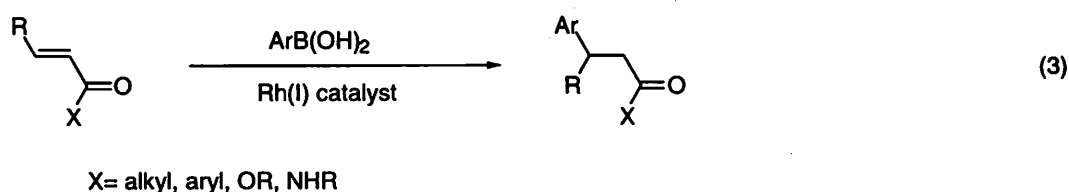
芳香族ボロン酸の合成はリチウム、マグネシウム試薬とホウ酸エステルのトランスメタル化反応により行われているが、官能基に対する制約等の問題を抱えている。これに対して、ジボロンのクロスカップリング反応は官能基に対して穏和であり様々なボロン酸誘導体がハロゲン化物、トリフラートから直接合成できる(式1)^[1]。ハロゲン化物をホウ素原子で置換する方法に対して、触媒による C-H 結合の活性化とホウ素化は最も魅力的手法であり、最近 Hartwig や Smith III 等によりアルカン、芳香族化合物のホウ素化が Ir, Rh 触媒で進行することが報告された。また、我々は最近、空気に安定で入手容易な $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ と 2,2'-ビピリジンから調製した錯体がより高い触媒活性を示すことを見いだした(式2)^[2]。反応にはジボロンの二つのホウ素を使用することができ1当量のジボランから2当量のボロン酸エステルが生成する。またジボロンの代わりに、より安価なピナコールボランを用いることも

できる。



2. ロジウム触媒を用いるボロン酸の付加反応

アリール、ビニルボロン酸はロジウム触媒存在下 α,β -不飽和カルボニル化合物に共役付加反応を行う。^[3] ホスフィン配位子を用いない $\text{RhX}(\text{COD})_2$ ($\text{X}=\text{OH}$, OMe) が高い触媒活性を示し、シクロヘキセノンと *p*-トリルボロン酸との反応では触媒効率約 20,000 TON を達成した。また、ロジウム/BINAP 触媒存在下アリールボロン酸が共役エノンに不斉マイケル型付加反応を行うことを先に報告したが、不飽和エステル、アミドに対する付加反応も同様に高エナンチオ選択的に進行する。また、アルデヒドやイミン等への Grignard 型付加反応も行う。^[4]



References

- 1) For a review, (a) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392. (b) Miyaura, N. *Catalytic Heterofunctionalization*; Togni, A.; Grützmaier, H., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2001; Chapter 1.
- 2) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
- 3) (a) Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5579. (c) Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951. (d) Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2001**, 722. (h) Sakuma, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944.
- 4) (a) M. Sakai, M. Ueda and N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3279. (b) M. Ueda and N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450. (c) M. Ueda, A. Saito and N. Miyaura, *Synlett.* **2000**, 1637.

有名反応のプロセス化学的評価

(大塚製薬) ○鳥澤保廣、西 孝夫、南川純一

Reevaluation of Some Name Reactions in the Process Research

Yasuhiro Torisawa, Takao Nishi, and J. Minamikawa

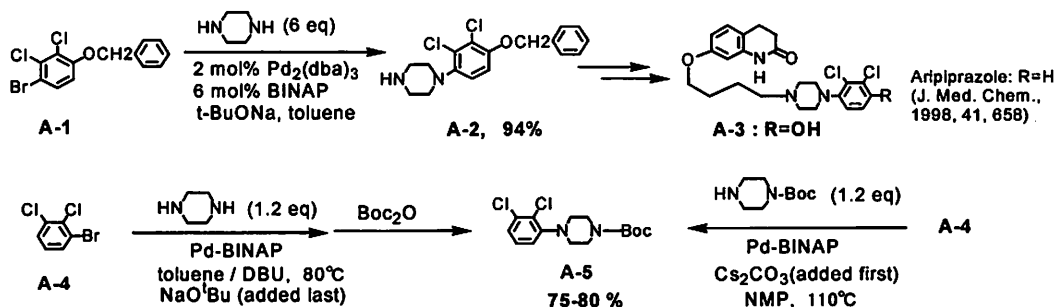
Process Research Laboratory, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Kawauchi-cho, Tokushima. 771-0182

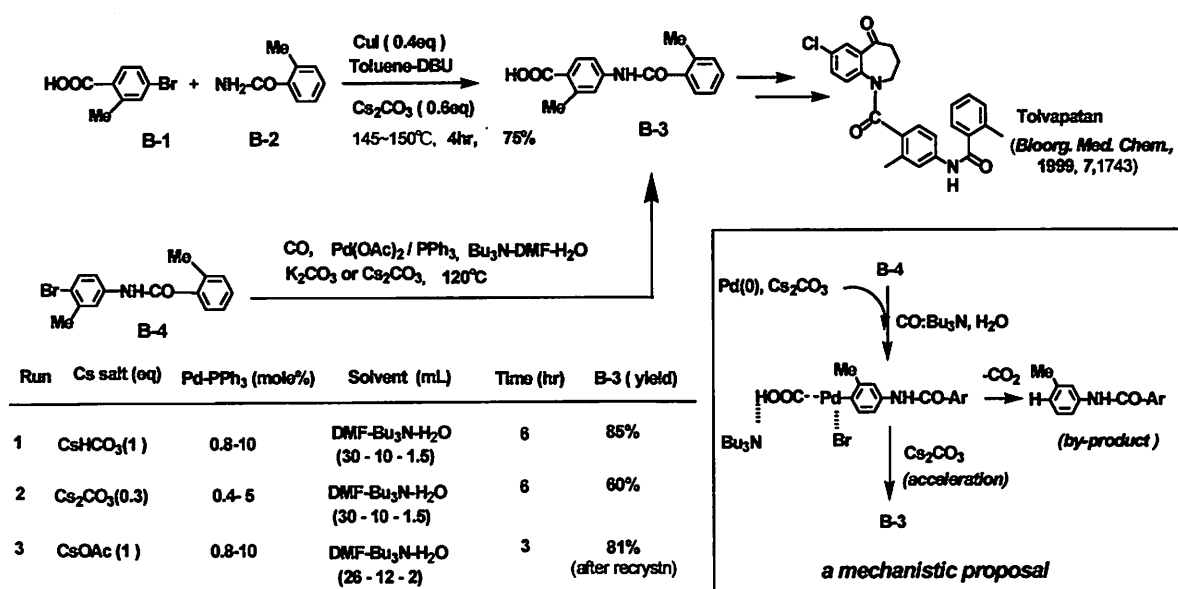
Many synthetic methods in the literature are usually not well cultivated as a tool for large-scale production. We thus started our own survey on the utility of the famous name reactions (**Buchwald amination, Heck carbonylation, Beckmann rearrangement, and Balz-Scheimann reaction**) in our own process research. Presented herein are some evaluations of the established synthetic reactions and development of the modified protocols.

論文誌上の多くの金属触媒反応は大量合成の目的では十分吟味されていないのが現実である。カラム等で容易に分離される副生成物や触媒は問題にされることはないが、現実のプロセス研究では、未反応原料を含めた副生成物の挙動こそが出発点であり、副生成物の生成に影響を与える溶媒や添加物の検討が重要となる。大学と企業の双方で注目を浴びてきた代表的(人名)反応について、プロセス化学の視点から再評価検討した結果を以下に紹介する。

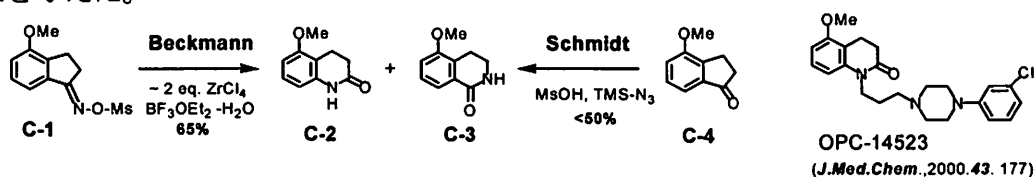
A) Buchwald アミノ化反応：抗精神分裂病薬 **Aripiprazole** の主要代謝物 (**A-3**) 合成において Pd 触媒アミノ化反応を検討した。4 連続置換型のアリールピペラジン(**A-2**) がオリジナル条件下により高収率で合成された。しかし、ブロミド体(**A-4**)の場合はオリジナル系の不均一反応系のためか反応時間が長く副生物も生成した。そこでより効果的な反応条件を探索し、極性溶媒を活用した均一性と反応性に優れた改良条件 (**A-4**→**A-5**) に到達した。



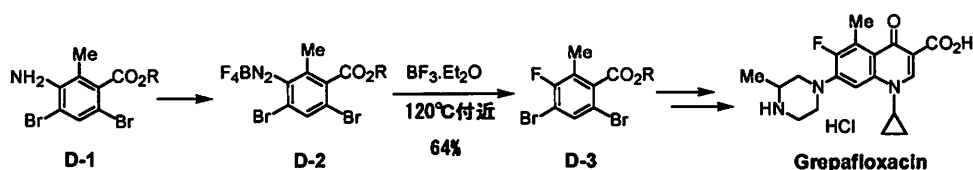
B) Ullmann 型 *N*-アリール化反応と Heck カルボニル化反応：NH基を持つアミド型基質では Pd 触媒反応が困難なことが多い。バソップレッシンV₂受容体拮抗剤Tolvaptan の重要中間体 (**B-3**)の合成法探索では、単純な試薬系からなる改良Ullmann アミド化反応が有効であった。また、**B-4**のCO挿入反応 (Heck カルボニル化) による**B-3**合成では、常法の条件下では脱炭酸生成物が問題となりスケールアップ時の再現性が得られなかったが、脱炭酸生成物を抑える目的で反応液にセシウム塩を添加すると反応が促進し再現性が向上した (次図参照)。



C) Beckmann 転位反応：抗うつ薬候補化合物 **OPC-14523** のカルボスチリル骨格(**C-2**)合成のためにオキシム類の Beckmann 転位反応(BR)を検討した。反応性の低いインダノンオキシム誘導体の場合は極性のある（非プロトン性）溶媒中で配位力のある試薬を用いオキシムの2重結合性を緩めると同時に、生成するカチオン種の安定化を引き起こすことが転位に有利と推測された。オキシムメシラート(**C-1**)を用いる BR 反応で検討を重ねた結果、反応性、イソカボスチリル(**C-3**)との選択性に優れた ZrCl_4 による反応系にたどり着いた。インダノン(**C-4**)の Schmidt 転位反応による方法は、工程数は少ないが選択性が悪く、BR が良好な結果を与えた。



D) Balz-Schiemann 反応：合成抗菌剤 **Grepafloxacin** 合成の鍵中間体(**D-3**)の量産化をめざして芳香環の古典的フッ素化反応である Balz-Schiemann 反応について検討した。アニリン(**D-1**)から誘導したジアゾニウム塩(**D-2**)の熱分解反応は、通常高温を必要とするため安全性の確保、設備的上の制限など多くの問題があった。この反応をルイス酸である BF_3OEt_2 を溶媒とした反応系で行うと実用的な反応温度 (120-125°C) で分解反応が収率よく進行し、安全な大量製造法となった。非プロトン系のため脱 F 体の生成が抑えられた点が特長であり、他の基質を用いた場合にもこの反応の有用性が確認された。



結語：ここに示した例のように、触媒反応の改良には添加物と溶媒の検討が共に重要である。柔軟な発想と地道な実験の繰り返しが有名(人名)反応を実用化へ導く第一歩になると思う。

招待講演 5

API 事業のプロセスケミストリーにおける生物変換技術の利用

(三菱化学科学技術研究センター ライフサイエンス研) ○上田 誠

Application of Biocatalysis in API Process Chemistry.

Makoto Ueda

*Mitsubishi Chemical Co., MCC-Group Science & Technology Research Center,
Life Science Labo.*

1000, Kamoshida-cho, Aobaku-ku, Yokohama 227-8502

Some cases of applying biocatalysis for large scale production of pharmaceutical intermediates are shown as a part of the overall process development strategy for achieving practical and cost effective syntheses of the active pharmaceutical ingredients. L-Ribose synthesis process was developed for the preparation of anti-viral nucleoside analogs through fermentation and microbial transformations. A practical synthetic route for chemo-enzymatic synthesis of (R)- α -hydroxy- γ -butyrolactone was selected in comparison with the results obtained using many enzymatic reactions such as lipase, hydroxylase and lyase. In this presentation, the practical issues of research and development work on biocatalysis such as the screening of new enzyme and handling of microorganisms and fermentation are discussed.

三菱化学では、医薬品のアウトソーシングの進展による医薬原体および中間体製造ビジネスをAPI事業部にて行っている。本講演では、工業生産可能で合理的な医薬中間体製造プロセスの開発における微生物酵素反応の利用について、三菱化学でおこなわれたいくつかの例を紹介する。

ウィルスの感染から複製までに関する研究の進展を基に、近年多くの抗ウィルス剤が上市・臨床開発されている。その多くは、核酸あるいはタンパク関連酵素の阻害を目的にデザインされた化合物であり、ヌクレオシドの糖成分のひとつである D-Ribose の非天然型 L-Ribose は抗ウィルス剤への用途が期待できる。L-Ribose は天然抽出物である L-Arabinose からの合成法が知られているが、L-Arabinose が高価であること、また、反応が低収率で生成物の精製にコストがかかることから非常に高価な化合物であった。何森¹⁾らにより、微生物から L-Ribose isomerase が発見されたことをきっかけに、我々は安価なグルコースからの Ribitol 発酵、L-Ribulose 酸化反応そして L-Ribose isomerase 反応をつなぎ合わせることによる L-Ribose 生産を計画した。幸い、三菱化学はエリスリトール発酵生産の経験により、同様の糖アルコールであるリビトール生産を実現する基盤技術を有しており、安価なグルコースからのリビトールの発酵生産に成功した²⁾。また、3段階のバイオ反応を実用的な条件で一貫プロセスとする工夫と糖精製技術の開発により L-Ribose 生産プロセスの構築に成功した(図1)。

(R)- α -Hydroxy- γ -butyrolactone は医薬合成のパーツとして有用である。本化合物を合成するためいくつかのバイオルートの基本検討を行った。ラセミ体の α -Hydroxy- γ -butyrolactone

は安価な化学品であることから、リパーゼなどの加水分解酵素による分割が容易に考えられるが、高光学純度の製品を作るためには酵素の立体選択性が不十分であった。一方、有機合成研究者との討論により D-Malate から合成展開すれば高光学純度の (R)- α -Hydroxy- γ -butyrolactone が合成できることがわかり、酵素法による D-Malate 合成検討を行った。L-Malate 生成酵素は、生体内に数種存在する一般的な酵素であるため、D 体特異的な酵素のみが基質マレイン酸に作用する微生物の取得³⁾ が本生産ルート成功の鍵であった (図 2)。

References

- 1) Shimonishi, T.; Izumori, K. *J. Ferment. Bioeng.* 1996, 81, 493.
- 2) 川口智子ら, 特開 H10-210994.
- 3) Ueda, M.; Asano, Y.; Yamada, H. *Encyclopedia of Bioprocess Technology: Fermentation, Biocatalysis, and Bioseparation. John Wiley & Sons.* 1999, 1579.

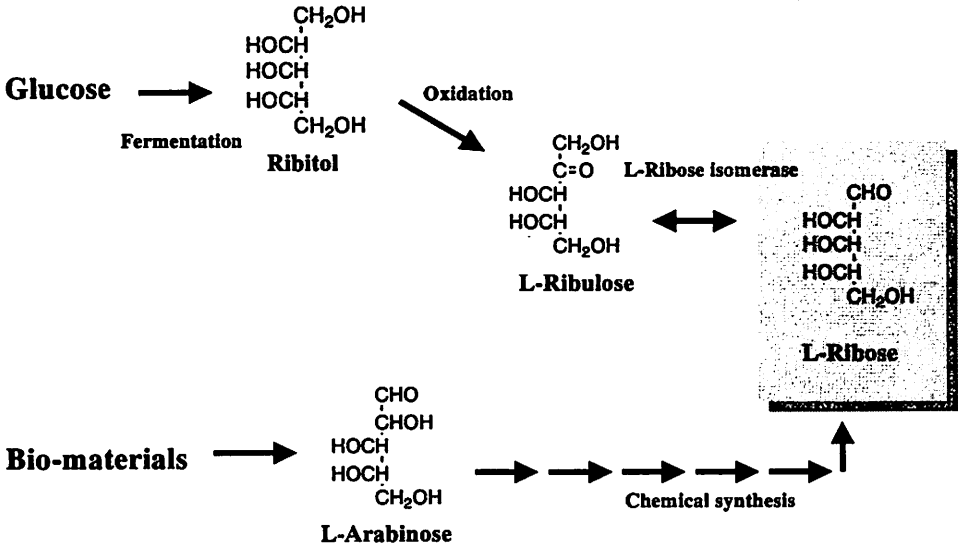


図 1, L-Ribose 生産ルート

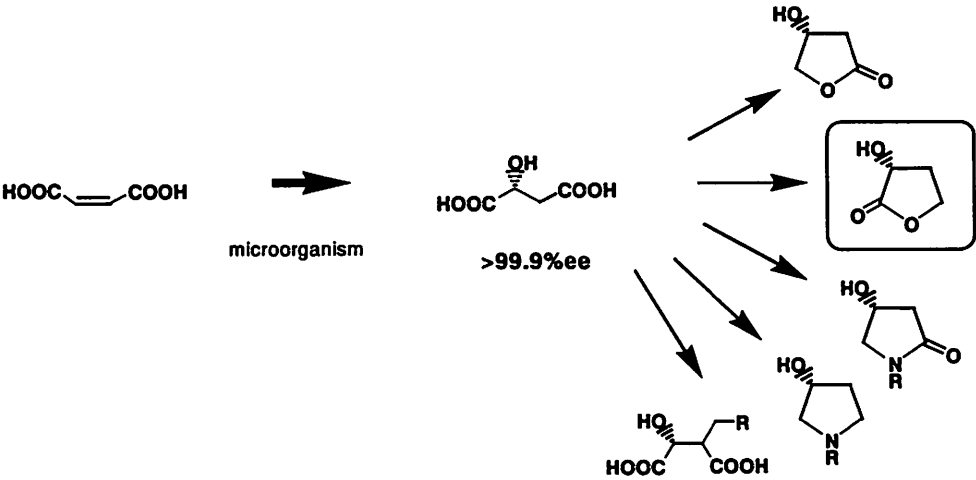


図 2, Maleate からの D-Malate の生産と誘導体化

招待講演 6

トリアザアセナフチレン誘導体のプロセス研究

(武田薬品工業(株) 製薬研究所) ○富松公典、池本朋己、脇舛光廣

Process Research of Triazaacenaphthylene Derivatives

Kiminori Tomimatsu, Tomomi Ikemoto, and Mitsuhiro Wakimasu

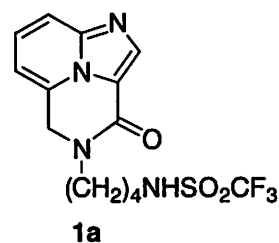
Chemical Development Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.,

2-17-85, Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

A practical preparation of the chronic renal disease agent, trifluoro-*N*-[4-(3-oxo-4,5-dihydro-3*H*-1,4,8*b*-triazacenaphthyl-4-yl)butyl]methanesulfonamide (**1a**), for large scale has been developed via ethyl 5-(chloromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate(**2a**), which was given by the regioselective chlorination of 5-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate(**3**) with *N*-chlorosuccinimide(NCS). The condensation of **2a** and primary amines gave 4,5-dihydro-3*H*-1,4,8*b*-triazacenaphthyl-3-one derivatives (**1**) in good yields. The synthesis of **1a** was accomplished in five steps from 2-amino-6-methylpyridine (**4**) without requiring a chromatographic method.

ヘテロ環化合物が医薬品の重要な源泉であることは疑いようがないが、最近では天然物由来の医薬品を除けば新規骨格の積極的な利用による新薬開発の例はあまり多くないと思われる。イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン骨格は古くから医薬品への応用がなされてきた重要なヘテロ環化合物であるが、3位と5位が架橋したトリアザアセナフチレン骨格は医薬品への応用だけでなく、その合成上の報告例もほとんどないヘテロ環である。当社の高谷や川本らはトリアザアセナフチレンの新規な合成法を見出すことにより種々の誘導体合成を行い、それらの中から血小板由来増殖因子(PDGF)の作用を阻害する化合物としてトリフルオロメタンスルホンアミド基を有する誘導体 **1a** を見出した。¹⁾ **1a** は5/6腎臓摘出ラットにおける尿タンパクの増加を抑制し、慢性腎不全への適応が期待される。初期合成法ではイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環の3位への新規なトリクロロアセチル化とそれに続く分子内閉環反応を鍵反応としてトリアザアセナフチレン骨格を合成した。²⁾ しかしながら、工業的な観点からは工程数の多さ(12工程)やカラムクロマトグラフィーによる精製の必要性などの問題があり、新たな製造法の確立が必要となった。

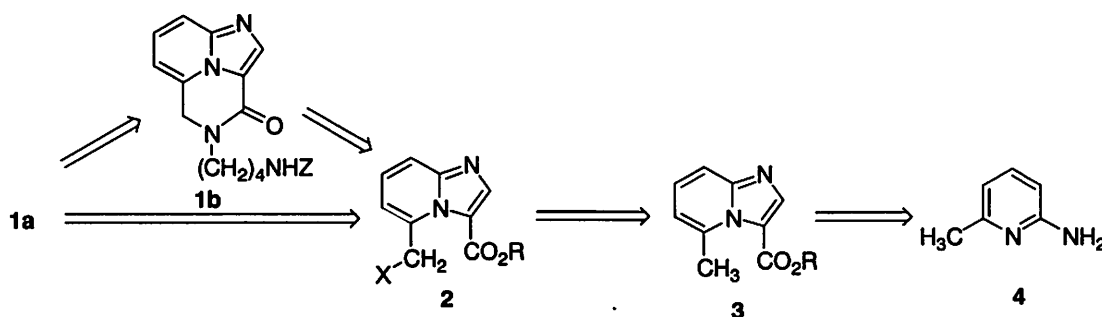
倉田ら³⁾は、2位がメチルチオ基である3-オキソ-4,5-ジヒドロ-3*H*-1,4,8*b*-トリアザアセナフチレン誘導体を、イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環の3位にエステル基、5位にブロモメチル基を有する中間体と1級アミンとの反応により合成している。そこで、我々は、5-ハロゲノメチル-3-アルコキシカルボニルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン (**2**) を鍵中間体とし、これにモノトリフルオロメタンスルホン化した



1,4-ブタンジアミンを反応させて目的物である **1a** を合成するか、あるいは一方を保護した1,4-ブタンジアミンを反応させた後、脱保護、トリフルオロメタンスルホン化して **1a** を得

る合成ルートを計画した。

イミダゾ[1,2-a]ピリジン環は π 欠如系のヘテロ環であるピリジンと π 過剰系のイミダゾールとから構成されている。その反応例の多くは π 過剰系のイミダゾール部分に着目した親電子的な反応であり、ニトロ化反応、Mannich反応やH/D交換反応などが報告されているが、いずれの場合にも置換基の無い3位での反応である。HandとPaudler⁴⁾によって3位がメチル基またはハロゲンで置換されたイミダゾ[1,2-a]ピリジンとNBSの反応が報告されているが、その場合には2位にイミダゾ[1,2-a]ピリジンそれ自身あるいはコハク酸イミドが求核置換反応した化合物が単離されている。我々は、3位に電子吸引基であるエステルを有する化合物では5位メチル基の酸性度が高くなり、位置選択的なハロゲン化が可能ではないかと考えた。



2-アミノ-6-メチルピリジン (4) より合成した5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (3a) とNCSを反応させたところ、予想通り目的とするクロロメチル体 2a が得られた。なお、2a の安定性を考慮した反応条件の精査や溶媒による選択性の違いについても報告する。得られた 2a は安定な硫酸塩として次工程に用いた。計画に従って 2a・硫酸塩と1,4-ブタンジアミンのモノベンジルオキシカルボニル保護体との反応を検討した結果、75%の収率で 1b が得られた。次いでPd-Cを触媒として水素による接触還元により脱保護を行った後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドによりトリフルオロメタンスルホン化して 1b より72%の収率で目的の 1a に導いた。また、2a・硫酸塩と1,4-ブタンジアミンのモノトリフルオロメタンスルホンアミド体との反応では収率77%で 1a が得られた。

以上のように、これまでに報告例の無かった5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体の位置選択的なハロゲン化反応を見出すことにより、安価な原料を用いるトリアザアセナフチレン誘導体 1a の短工程で簡便な大量合成法の設定に成功した。⁵⁾ なお、本講演ではルート設定におけるメディシナルケミストとの連携についても触れる予定である。

References

- 1) Takatani, M.; Tomimatsu, K.; Shibouta, Y.; Kawamoto, T. PCT Int. Appl. WO96/02542, 1996.
- 2) Kawamoto, T.; Tomimatsu, K.; Ikemoto, T.; Abe, H.; Hamamura, K.; Takatani, M., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 3447.
- 3) Kurata, K.; Awaya, H.; Tominaga, Y.; Matsuda, Y.; Kobayashi, G. *Yakugaku Zasshi*, 1978, 98, 631.
- 4) (a)Hand, E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3377 and (b) *ibid.*, 1980, 45, 3738.
- 5) Ikemoto, T.; Kawamoto, T.; Tomimatsu, K.; Takatani, M.; Wakimasu, M. *Tetrahedron*, 2000, 56, 7915.

招待講演 7

有機合成の自動化とそのための新合成手法の開発

(京大工) ○吉田 潤一, 菅 誠治, 伊丹 健一郎

New Methodologies for Automated Synthesis

Jun-ichi Yoshida, Seiji Suga, and Kenichiro Itami

Department of Synthetic Chemistry & Biological Chemistry, Kyoto University

Sakyo-ku, Kyoto 505-8501, Japan

With the advent of high throughput chemistry, the importance of automation has been increasingly recognized in laboratory synthesis. We wish to report here new synthetic methodologies suitable for automation.

1. はじめに

科学技術の様々な分野で必要とされる有機物質をつくりだし供給するという役割を担っている有機合成化学は、今大きな転換期を迎えようとしている。「人間が手で合成する化学」から、「合成ロボットを使って効率的に合成する化学」への転換が迫られているとともに、自動化に耐え得るような新しい合成方法論の開拓が強く求められている。ここでは、有機合成の自動化を実践するための新しい合成手法について、われわれの研究を中心に紹介する。

2. 自動合成を指向した合成法の開拓

自動合成を有効に行うためには、装置を開発・改良するだけではなく、化学からのアプローチも不可欠である。自動化の一番大きな問題点は、分離・精製であり、多種多様な生成物を同じ操作で確実に分離・精製できる一般的な方法がなければ合成全体を自動化することは困難である。この問題に対する化学からのアプローチとして反応のインテグレーションと分離・精製を組み込んだ合成手法の開発がある。

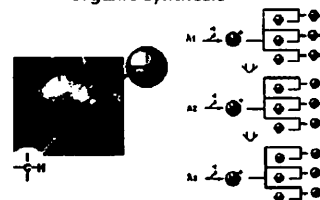
3. 反応のインテグレーション

われわれは反応のインテグレーションとして「カチオンプール法」¹⁾によるワンポット合成とそのパラレル合成への応用について研究を行っている。「カチオンプール法」は、低温電解酸化により発生させた炭素カチオンを低温で蓄え、炭素求核剤と反応させ一挙に炭素-炭素結合形成を可能とする新しい方法である。従来は炭素カチオンを一旦別の求核剤でトラップし、中間生成物を分離・精製したのち、それをルイス酸と反応させ炭素カチオンを再び発生させ炭素求核剤と反応させることが必要であった。「カチオンプール法」はこのような中間生成物の分離・精製することなく、ワンポットで酸化的炭素-炭素結合形成反応を行うことを可能とした。また、自動合成装置を用いてこの「カチオンプール法」に基づくパラレル合成も行っている。

Cation Pool Method



A pool and a flow of carbocations for conventional and combinatorial organic synthesis

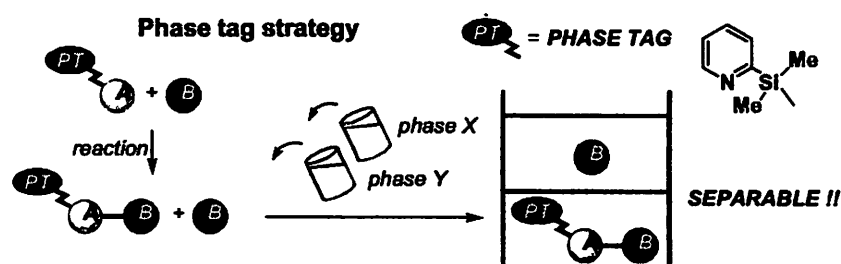


Cation Flow Method

さらに、マイクロフロー型電解システムを用いた「カチオンフロー法」²⁾の開発も行っている。この方法では、カチオンを蓄えるのではなく、フローラインですぐに求核剤と反応させるというものである。システムをマイクロにすることにより効率的な冷却ができ、また滞留時間も短くできることから、原理的により不安定なカチオンに対しても適応できる。さらに、この「カチオンフロー法」を用いるとシリアルなコンビナトリアル合成も可能となる。

4. 分離・精製を含めた新合成手法の開発

自動合成を指向した別のアプローチとして、分離・精製をも含めた新しい液相合成手法の開発を行っている。有機合成の自動化においては、反応そのものよりも反応後の分離・精製の自動化が重要になる。固相合成ではろ過により簡単に分離・精製ができるが、液相合成ではなかなか簡単で一般性の高い分離・精製方法がない。われわれは、新しい液相有機合成に不可欠な汎用分離法として、古典的ではあるが信頼性の高い酸・塩基相互作用に着目し研究を行っている。酸・塩基抽出法のための多機能フェイズタグの設計・開発を行い、2-ピリジルシリル基が有効に働くことを見出した³⁾。ピリジルシリル基を用いる方法の特色は、反応後、酸・塩基抽出のみにより生成物の分離・精製が容易に行えるだけでなく、ピリジル基の配位能力を利用して反応性や選択性の飛躍的な向上などが行えることである⁴⁾。



5. おわりに

これからは、合成化学者一人一人が自動合成装置をつかって研究を行う時代がやってくるだろう。また、マイクロリアクターも強力な道具となるに違いない。そして、このような環境の中から、新しい反応や概念が生まれ学術的研究が進むと同時に、産業への応用をめざした開発研究も飛躍的に進展していくと期待される。このような、合成の自動化を実現するためには、合成化学者自身が積極的にそのための方法論を開拓することが不可欠である。

- 1) (a) J. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinomura, A. Yamamoto, K. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 9546 (1999) (b) S. Suga, M. Okajima, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **42**, 2173 (2001). (c) S. Suga, S. Suzuki, A. Yamamoto, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 10244 (2000). (d) S. Suga, S. Suzuki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 30 (2002).
- 2) S. Suga, M. Okajima, K. Fujiwara, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 7941 (2001)
- 3) (a) J. Yoshida, K. Itami, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **59**, 1086 (2001). (b) J. Yoshida, K. Itami, K. Mitsudo, S. Suga, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3403 (1999).
- 4) (a) K. Itami, K. Mitsudo, T. Kamei, T. Koike, T. Nokami, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 12013 (2000). (b) K. Itami, T. Nokami, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 5600 (2001). (c) K. Itami, K. Mitsudo, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2337 (2001). (d) K. Itami, T. Koike, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 6957 (2001). (e) K. Itami, T. Kamei, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 8773 (2001). (f) K. Itami, T. Nokami, Y. Ishimura, K. Mitsudo, T. Kamei, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 11577 (2001).

一 般 講 演 要 旨

スルホンの2重脱離反応を利用したワンポットプロセス

(岡山理大・工) ○折田明浩, 叶 方国, 横山 泰作, 大寺純蔵

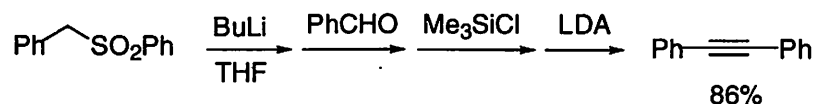
One-pot Process by Use of Double Elimination of Sulfone

Akihiro Orita, Xiro Ye, Taisaku Yokoyama, Junzo Otera

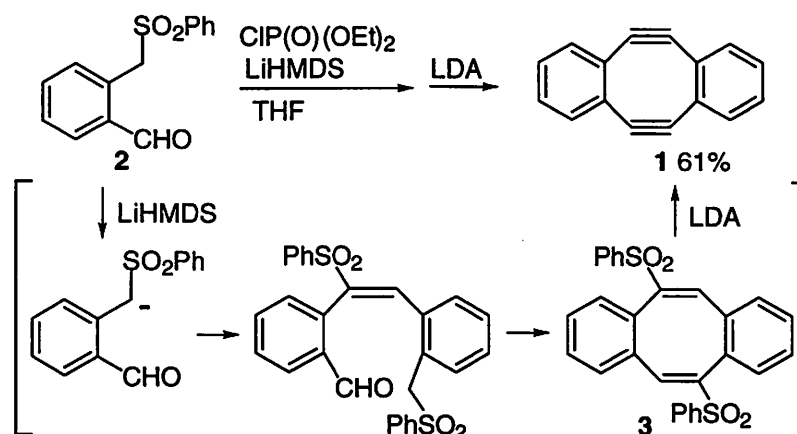
1-1 Ridai-cho Okayama 700-0005

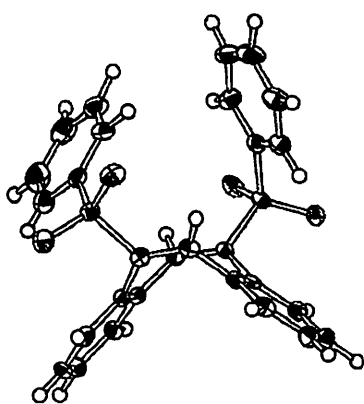
Practical and efficient process for access to acetylenes was realized by use of sulfones and aldehydes as starting compounds. This protocol was carried out in one-pot manner, and a various types of chemical transformation were compacted in this process. Use of this protocol enabled access to cyclophanes constructed by phenylene-ethynylene array.

アセチレン化合物は機能性有機材料として高い注目を集めており, これまでに多種多様なアセチレン化合物が合成されてきた。我々はすでにスルホンとアルデヒドとを出発原料に用いたアセチレンのワンポット合成法を報告している。¹⁾ このプロセスにはアルドール型付加, 保護, 2重脱離反応など数多くの素反応が含まれる。



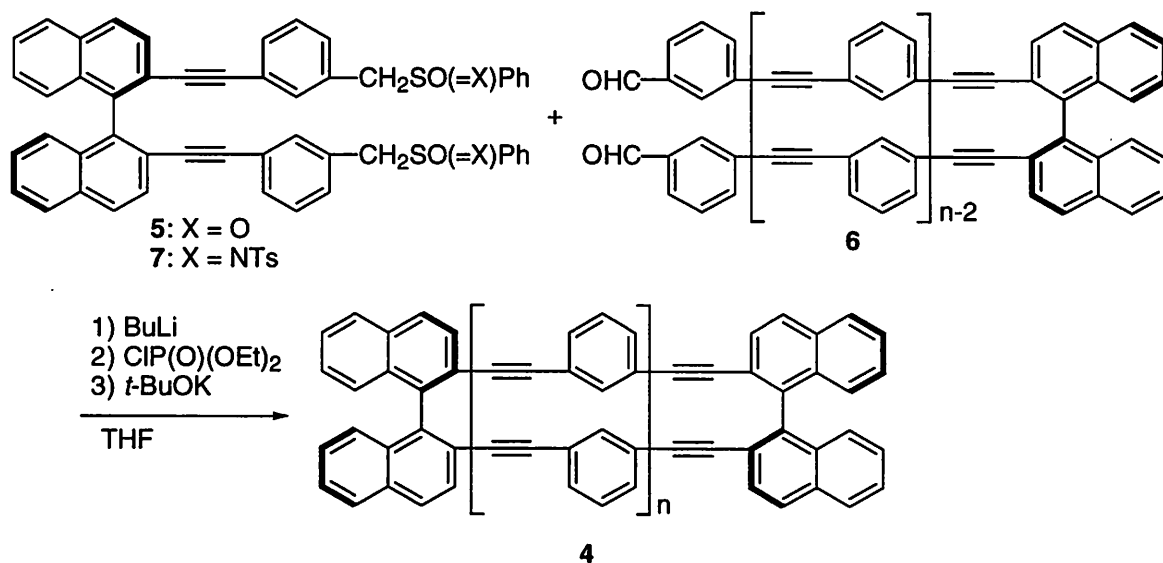
我々はこのプロセスを応用し, シクロファン 1 の合成を検討した。シクロファン 1 は大きな環歪みを持っており, 効率の良い合成法はこれまでに知られていない。トルニトリルより容易に調製できるホルミルベンジルスルホン 2 に塩化リン酸ジエチル存在下で塩基を滴下したところ, 目的とするシクロファン 1 が良好な収率で得られた。²⁾ このプロセスでは, 連続したWittig-Horner型の反応により(E,E)-ジビニルスルホン中間体 3 が生成し, 続くスルフィン酸の脱離によってシクロファン 1 が生成したものと考えられる。(E,E)-ジビニルスルホン中間体 3 の生成はX線結晶解析によって確認した。





ORTEP of divinylsulfone 3.

次に我々はこのプロセスを利用して光学活性シクロファン 4 の合成を検討した。入手が容易な光学活性ピナフトールから誘導したジスルホン 5 およびジアルデヒド 6 を基質に用い、塩基や保護反応剤など必要とされる反応剤を順次滴下することにより、目的とするシクロファン 4 をワンポットで合成することに成功した。³⁾ 一方、ジスルホン 5 の代わりにジスルホキシイミン 7 を用いた場合には、収率の大幅な向上が見られた。いずれの反応でも 5 および 6 のフェニレン-エチニレン鎖の長さを変化させることにより、様々な環サイズのシクロファン 4 を合成することができた。



References

- 1) Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Braier, A.; Beckmann, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355.
- 2) Orita, A.; Hasagawa, D.; Nakano, T.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2000.
- 3) Orita, A.; An, D.L.; Nakano, T.; Yaruva, J.; Ma, N.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2005.

ワンポットプロセスを指向した自動合成装置(MEDLEY)

(岡山理大・工) ○折田明浩, 今倉康男, 宮本和彦, 大寺純蔵

Development of Automated Synthesizer (MEDLEY)

Akihiro Orita, Yasuo Imakura, Kazuhiko Miyamoto, Junzo Otera

1-1 Ridai-cho Okayama 700-0005

A new type of automated synthesizer has been developed on which various types of organic reactions can be carried out. Since this apparatus is sealed, all the synthetic reactions can be executed under inert atmosphere. This synthesizer has realized accurate loading of reagents and precise control of reaction temperature between -78°C and rt .

我々は、ベンチワークで行った有機反応を正確に再現することが可能な自動合成装置(MEDLEY)を開発している。この装置では反応系内が外気と完全に遮断されており、窒素下やアルゴン下で反応を行うことができるため、水分や酸素に対して不安定な反応剤や中間体も容易に取り扱うことが可能である。また、誤差1パーセント以内の正確な反応剤の滴下や、設定温度から 0.1°C の誤差範囲内で反応を実施することが可能である。さらに、複数の滴下ポンプを持ち必要とされる反応剤を次々に滴下することが可能なため、様々なワンポットプロセスを実施することが可能である(図1)。^{1,2)}

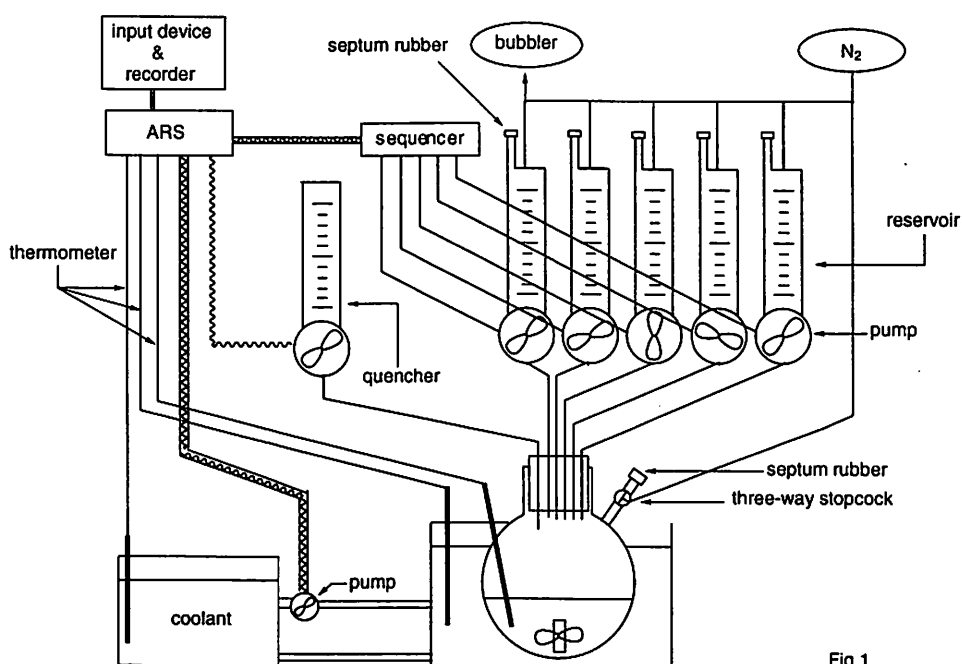


Fig 1.

Figure 1.

MEDLEYでは、反応器の周りに循環する低温メタノールと室温メタノールの流量をPID制御によって変化させることで正確な温度管理を実現している。PID値を適切に設定すれば正確かつ効果的な反応温度制御が可能である（図2）。

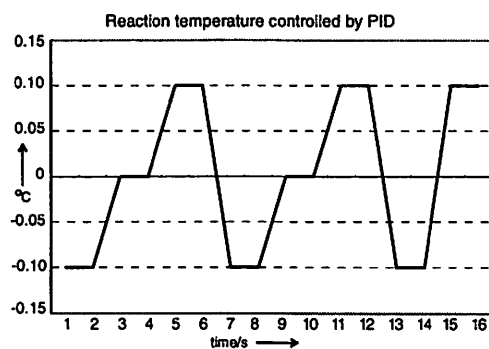
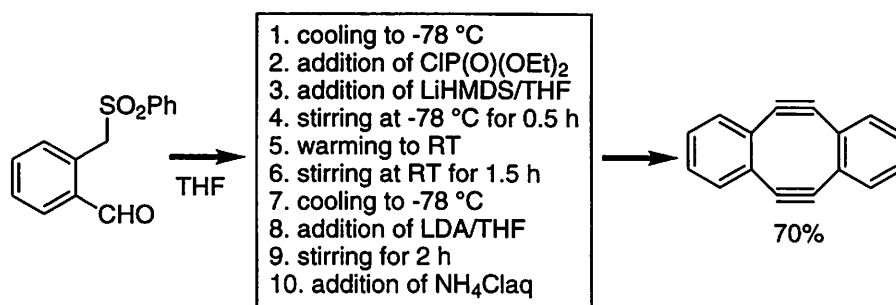


Figure 2.

最適化されたPID制御を用いれば、複雑な温度変化を伴う反応も問題なく実施することができる。例えば、ホルミルベンジルスルホンを出発原料とする高歪みシクロファンの合成プロセスでは反応温度を頻繁に変える必要があるが、数多くの反応が設定した温度プログラム通り、スムーズに進行し目的化合物をベンチワークと同程度の収率で与えた。



References

- 1) Orita, A.; Yasui, Y.; Otera, J. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 333.
- 2) Orita, A.; Yasui, Y.; Otera, J. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 337.

Ti, Zr - クライゼン縮合の開発

(関西学院大・理工) ○御前智則・松本薫司・田辺 陽

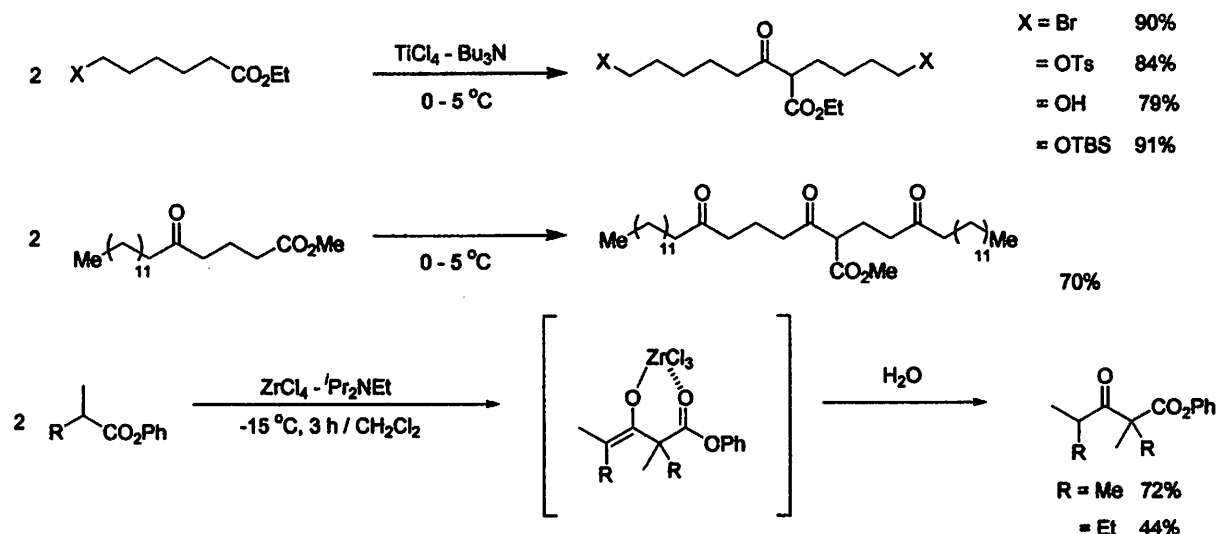
Development of Ti, Zr - Claisen Condensation

Misaki, Tomonori; Matsumoto, Kunshi; Tanabe, Yoo.

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen,
Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

Claisen condensation is recognized as a fundamental and useful C-C bond forming reaction in organic syntheses, and is traditionally carried out under basic conditions. We have continuous interests in Ti- or Zr-Claisen and aldol reactions toward the fine chemical synthesis. Now, we disclose herein a new type of Ti-Claisen condensation between acyl imidazoles and esters with high cross selectivity (90:10~99:1).

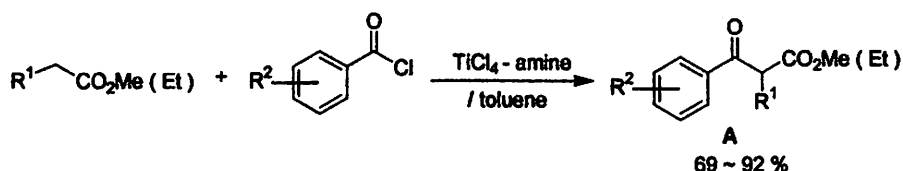
クライゼン縮合は有機合成反応において非常に重要なC-C結合形成反応であり、基本的に重要な反応である。当研究室では、従来塩基法とは異なる強力な経済的なTi(Zr)Cl₄/amine反応剤を用いる、エステル間の直接Ti, Zr-クライゼン縮合を検討している¹⁾。この反応系はプッシュプル機構の中性に近い条件で反応が進行するため、塩基性条件下では進行しにくい官能基を有する基質に対しても有用である。



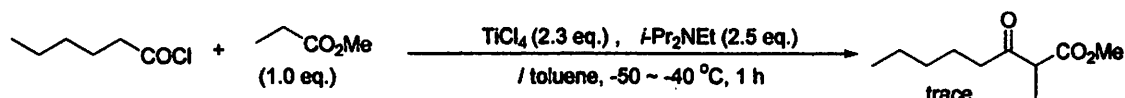
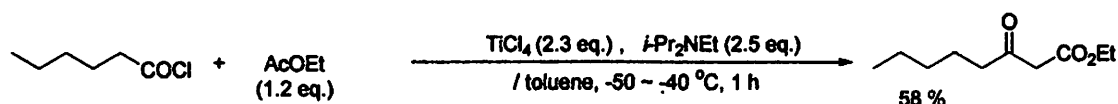
今回、これまで非常に困難であり、しかも要請の高い交差型クライゼン縮合の検討を行った。 α -水素を有する2種類の異なる当量同士のエステル間での交差型クライゼン縮合では原理的に4つの生成物が生成し、選択的に一種の β -ケトエステルのみを合成するのは非常に困難である。すなわち類型のアルドール付加では交差型反応が多く開発されているが、クライゼン縮合では全くないといって良い。これが達成できれば多くの有用化合物の合成中間体として重要である、多様な β -ケトエス

テルの供給が可能となり、非常に有意義であると考えられる。

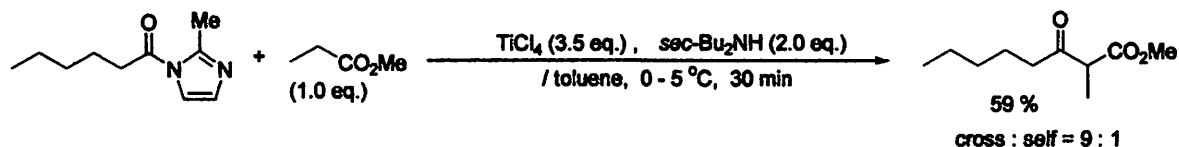
まず、求核体としてカルボン酸エステル、求電子体として α 水素を持たない安息香酸クロリドを用いたところトルエン溶媒中、高収率で目的の β -ケトエステルを得ることが出来た。尚、 β -ケトエステル A は、医薬品などの有用有機化合物の重要な中間体として、工業化に適した効率的合成法の開発が望まれている。



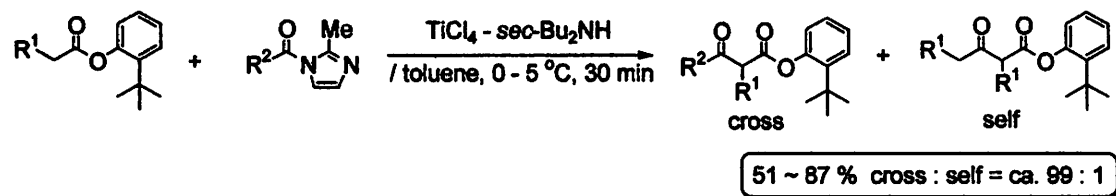
次に、脂肪族の酸誘導体への展開を計画した。まず、求電子剤として脂肪族酸クロリドを用いて、求核剤として酢酸エチルを用いた場合、ある程度反応が進行した。しかし、プロピオン酸メチルを用いると、予期に反してチタン、アミンの当量を変えるなどの操作を行っても殆ど目的物を得ることが出来なかった。



そこで、種々検討の結果、求電子剤としてアシルイミダゾールを用いると、メチルエステルと選択的 (cross : self = ca. 9 : 1) に交差クライゼン縮合が進行することを見出した。



更に、種々検討の結果、求核剤のエステルとして 2-tertブチルフェニルエステルを用いて、自己縮合を抑えることにより高選択的 (cross : self = ca. 99 : 1) に目的の反応が進行することを見出した。



References.

- 1) (a) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917; (b) *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727; (c) *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4227; (d) *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 7423; (e) *Chem. Commun.* **2001**, 1674; (f) *Adv. Synth. Catal.* in press.

プロセス化学のためのエステル化及びアミド化反応の開発

(関西学院大・理工) ○若杉和紀, 中村厚司, 田辺 陽

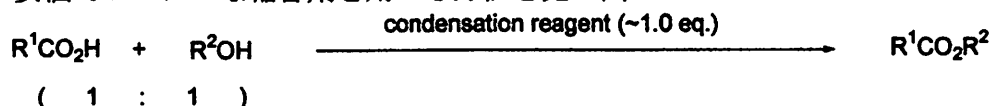
Development of the Esterification or Amidation for the Process Chemistry

Kazunori Wakasugi, Athushi Nakamura, Yoo Tanabe

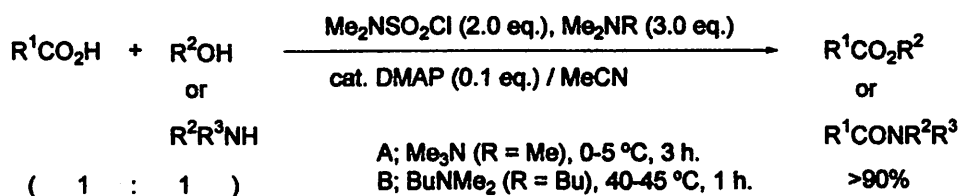
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen,
Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

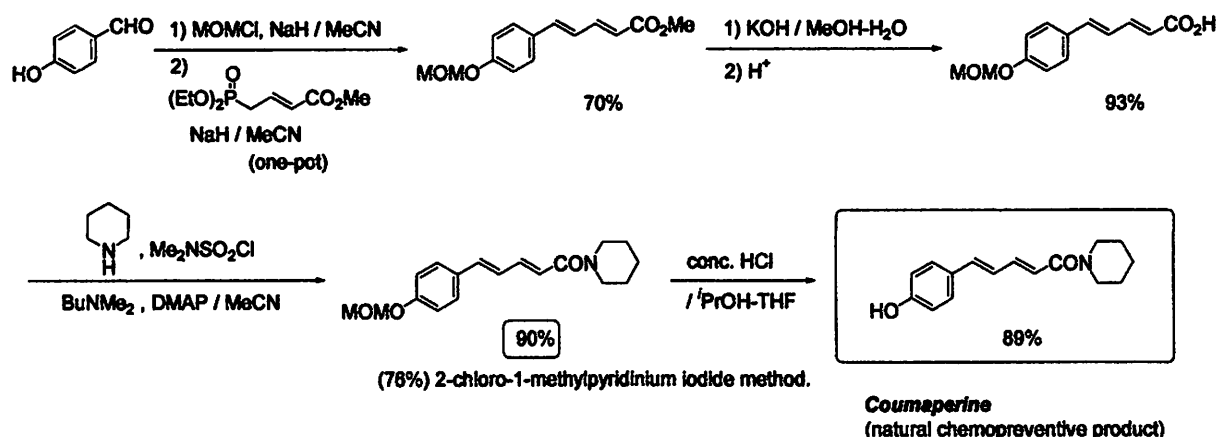
Various carboxylic esters or amides were prepared in good to excellent yields between carboxylic acids and equimolar amounts of alcohols or amines under very mild conditions utilizing novel two condensation agents; 1) $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ combined with RNMe_2 ($\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}$) and 2) TsCl combined with *N*-methylimidazole. These methods have merits of its high reactivity, mildness, operational simplicity, and economy in the use of condensation agents.

カルボン酸とアルコールまたはアミンによる直接エステル化またはアミド化は、有機合成上基本的に重要な反応である。当量づつのカルボン酸とアルコールによる中性に近い条件下のエステル化反応は今日までに、DCC 法・向山法・山口法・BOP-Cl 法など多くの方法が報告されている。いずれも優れた方法であるが、高価な縮合剤を用いる必要があった。今回、2種類の安価でシンプルな縮合剤を用いる方法を見い出した。

1) $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl} / \text{Me}_2\text{NR}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}$) 縮合剤を用いるエステル化・アミド化反応¹⁾

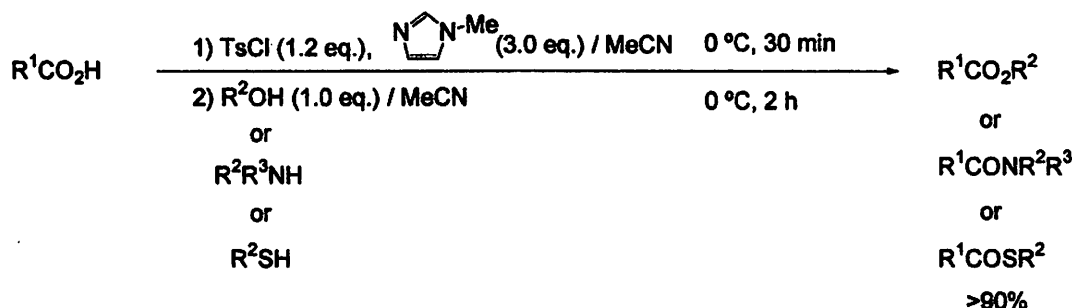
当研究室ではアルコールのスルホニル化の研究において、第三ジメチルアミン (Me_2NR) がスルホニルクロリドを強力に活性化することを見い出している。²⁾ この考えに基づき、スルホニルクロリド / 第三ジメチルアミン (Me_2NR) を用いるエステル化を試みた。その結果、 $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl} / \text{Me}_2\text{NR}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}$) 縮合剤を用いることにより、当量づつのカルボン酸とアルコールから高収率でエステルが得られることを見い出した。この縮合剤はカルボン酸とアルコールが共存していても選択的にカルボン酸と反応し、アルコールはスルファモイル化されない。すなわち、官能基選択的であり、反応性は従来法に匹敵する。また、同様の条件によるアミド化反応も高収率で進行する。この方法を発ガン抑制天然物クマペリンの鍵段階の合成に利用した。これらの方法は高付加価値医薬や天然物の合成に役立つと考えられる。





2) TsCl / *N*-メチルイミダゾール縮合剤を用いるエステル化・アミド化・チオエステル化反応

アシルイミダゾールは強力なアシル化剤として知られている。一方イミダゾールは N 上の電子密度が比較的高く、求核性に優れた反応剤である。この二つの考えに基づき、イミダゾールを用いたワンポットでのエステル化の検討を試みた。その結果、TsCl / *N*-メチルイミダゾール縮合剤を用いることにより、高収率でエステル化反応が進行した。また、この方法ではアミド化、さらにはチオエステル化も同様に進行する。上述の $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl} / \text{Me}_2\text{NR}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}$) 縮合剤法と比較し、反応性は同等である。さらに TsCl と *N*-メチルイミダゾールは共に安価であるため、コストを約十分の一に削減できる利点も有している。



以上2つの方法は従来法に匹敵する反応性を有しており、経済性・操作性・環境面においてプロセス化学に十分適用可能であると考えられる。

References

- 1) Wakasugi, K.; Nakamura, A.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7427.
- 2) a) Tanabe, Y.; Yamamoto, H.; Yoshida, Y.; Miyawaki, T.; Utsumi, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 297. b) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2183. c) Yoshida, Y.; Shimonishi, K.; Sakakura, Y.; Okada, S.; Aso, N.; Y. Tanabe, *Synthesis*, **1999**, 1633.

電極からの電子移動型反応を用いる高選択的二重炭素—アシル化反応

(長岡技科大・化学系) 西口郁三, ○山本祥正, 境正浩, 前川博史

Selective Double Carbon-Acylation by Electron Transfer from Electrode

Ikuzo Nishiguchi, Yoshimasa Yamamoto, Masahiro Sakai, and Hirofumi Maekawa

Department of Chemistry, Nagaoka University of Technology,

1603-1 Kamitomioka, Nagaoka, Niigata 940-2188

Electroreduction of styrenes or methacrylic acid esters in the presence of aliphatic acid anhydrides or *N*-acylimidazoles using zinc plates as the anode and the cathode in an undivided cell brought about unprecedented double C-acylation of their vicinal olefinic carbon atoms to afford the corresponding 1,4-diketones in satisfactory yield. This double C-acylation of vicinal olefinic carbon atoms is characterized by simple procedure, unique reaction pattern, high selectivity, good yield and much usefulness of the products, which may possess high potentiality in process chemistry.

1. 電子移動型反応は電子の授受により有機分子を変換する手法であり、電子というクリーンな試薬を用いて反応を行うことができる。当研究室において、電極還元反応¹⁾又は金属 Mg を用いる電子移動型反応により²⁾、芳香族 α,β -不飽和カルボニル化合物やスチレン類の高選択的な炭素—アシル化反応が、酸無水物や酸塩化物存在下で好収率にて簡便に進行することを既に見出している。本研究では、酸無水物もしくは *N*-アシルイミダゾール存在下での電極還元反応におけるスチレン類やメタクリル酸エステル類の二重炭素—アシル化反応を初めて見出した。

2. 基質にスチレン類またはメタクリル酸エステル類を用い、支持電解質として臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、溶媒を DMF とし、陽陰極に亜鉛板を備え付けた無隔膜のビーカー型セルで、窒素雰囲気下にて定電流電解を行った。電解終了後、常法に従って反応混合物を処理し、減圧蒸留またはカラムクロマトグラフィーによって単離、精製した。

3. 酸無水物存在下におけるスチレン類のアシル化反応を行った結果、オレフィン炭素原子への vicinal 炭素—二重アシル化反応が進行し、対応する 1,4-ジケトン類が良好な収率で得られた。また、アシル化剤として *N*-アシルイミダゾールを用いた場合においても、良好な収率で 1,4-ジケトン類が得られ、特に、酸無水物では困難であったカルボメトキシ基やカルボエトキシ基の導入についても進行した点は非常に意義深い。結果の一部を次の Table に示す。

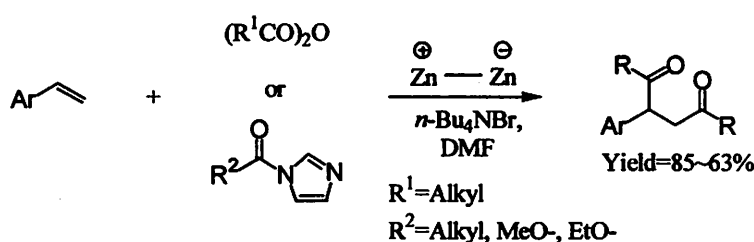
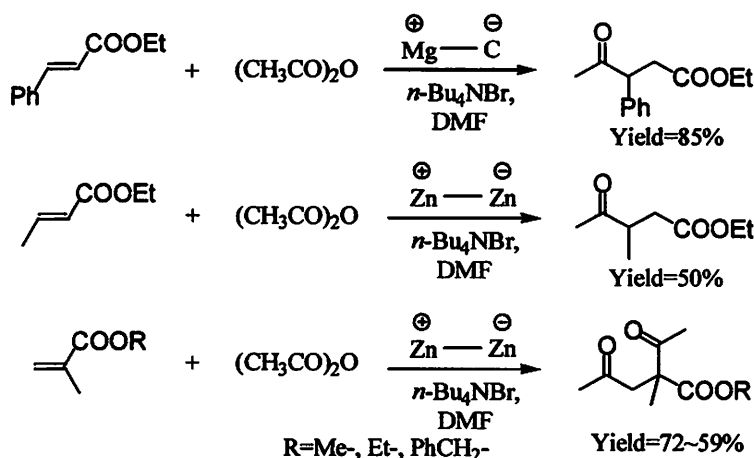


Table. Double C-Acylation of Styrene in the presence of Acid Anhydrides or *N*-Acylimidazoles

Entry	R ¹	Yield (%)	Entry	R ²	Yield (%)
1	CH ₃ -	82	5	CH ₃ -	73
2	C ₂ H ₅ -	81	6	C ₂ H ₅ -	63
3	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	85	7	MeO-	82
4	<i>iso</i> -C ₃ H ₇ -	73	8	EtO-	72

一方、酸無水物存在下におけるクロトン酸エチルの電極還元反応を行った結果、β-位のみがアシル化されてα-位がプロトン化された 3-メチルレブリン酸エチルが優先的に得られた。また、同様な条件下における桂皮酸エステルの電極還元反応からも、モノアシル化生成物が好収率で得られている¹⁾。これに対して、メタクリル酸エステル類の電極還元反応においては、二重炭素-アシル化が進行して対応する 1,4-ジケトン類が得られた。



本電極還元反応は、電極表面からオレフィン部位への電子移動により生成するアニオンラジカルのβ-炭素にアシル化剤が求電子攻撃をして更に一電子移動が起こり、生成するカルバニオンに第二の炭素-アシル化反応が起こることにより進行すると考えられる。また、中間体として生成するカルバニオンの安定性や反応性の相違より、第二の炭素-アシル化が進行するか、プロトン化が優先的に進行するかが決定すると考えられる。

いずれにしても、無隔膜電解法という簡便な操作で、常温常圧下にて vicinal オレフィン炭素への高選択的な二重炭素-アシル化反応が円滑に進行して有用な 1,4-ジケトン類が好収率で生成する事は、プロセス化学への幅広い応用が大いに期待される。

1) Ohno, T.; Aramaki, H.; Nakahiro, H.; Nishiguchi, I., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1943

2) Ohno, T.; Sakai, M.; Ishio, Y.; Shibata, T.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3439
Nishiguchi, I.; Yamamoto, Y.; Sakai, M.; Ohno, T.; Ishino, Y.; Maekawa, H., *Synlett*, in press

環境調和型ピロリジン骨格変換プロセスの開拓

(長崎大・院医歯薬総合) ○池田隆史、神田泰寿、古久保茂、
尾野村治、真木俊英、松村功啓

Exploitation of Environmentally Benign Process for Structural Transformation of Pyrrolidine Ring

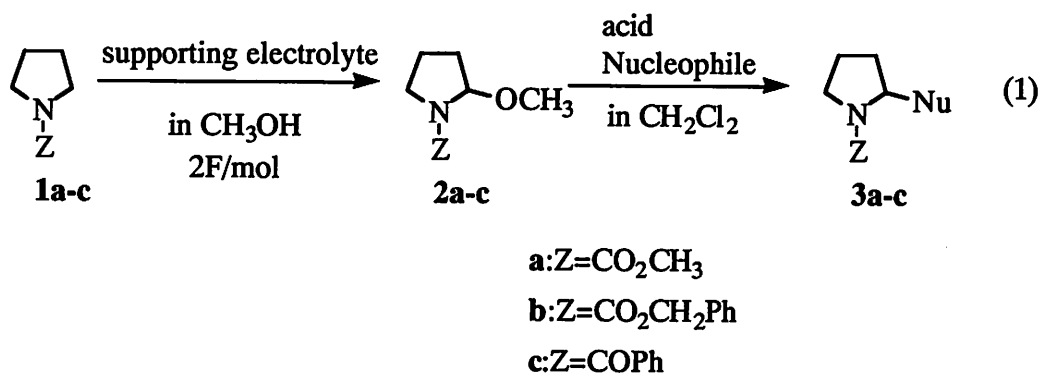
Takashi Ikeda, Yasuhisa Kanda, Shigeru Furukubo,
Osamu Onomura, Toshihide Maki, Yoshihiro Matsumura

Department of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences,
Nagasaki University

1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521

Recently environmentally benign organic reactions become more and more important. We have already reported methoxylation of cyclic amines using electrochemical oxidation and the subsequent introduction of nucleophiles to the methoxylated products. We report herein an improvement of the environmentally benign methoxylation followed by a nucleophilic reaction in halogen-free non-solvent system.

環境問題に関心が高まる中、有機合成においても環境調和型反応がますます求められている。我々はカルバメート1の電極酸化を第一段階とし、この酸化により得られる α -メトキシカルバメート2と炭素求核剤(Nu)との反応を第二段階とする α -置換カルバメート3の合成法を既に開発している(式1)。しかし第二段階における求核剤導入反応の際には塩化メチレンを溶媒に用いるなど、プロセスの観点から改善すべき点が残っていた。



今回、この2段階を経る1から3への合成法を、環境調和型プロセスにするための研究を行った。即ち、第一段階においては太陽エネルギーを用いた電解酸化の効率性について、また第二段階では無溶媒系での炭素-炭素結合形成の可能性について検討した。

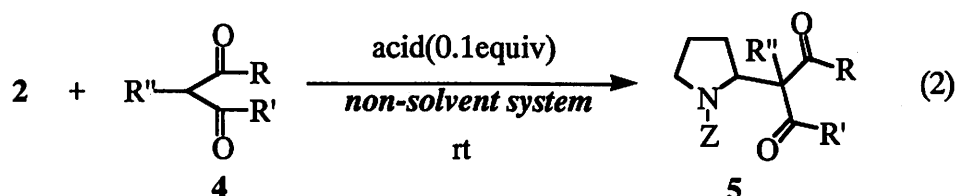
(1) 電極酸化によるカルバメート1の α -メトキシ化プロセス

今回、太陽光による1の電極酸化を検討した。太陽電池は、2.6cm x 11.2 cm の非結晶シリコン11枚を直列につないだパネルを用いた(約3万円)。この太陽電池を反応セル

(200mL) に備えた白金陽陰極(5 x 12 cm) に接続すると、晴天時、最大1.2Aの直流を得ることができ、3時間で合計3.6A.hrの電気量を得た。即ち、1から2への変換は2電子酸化機構であるので、前記条件下、理論上0.134molの1を酸化できることになる。実際には、150mLのメタノールに溶かした1a(100 mmol)から2aを76mmol (76%収率) 得た。1b, 1cでもほとんど同じ効率で2b, 2cを得ることができた。N-メトキシカルボニルピペリジンでも同様の効率で対応するα-メトキシカルバメートを得た。

(2) 無溶媒系におけるα-メトキシカルバメート2への求核剤Nu導入プロセスの改善

以前の報告において我々は塩化メチレン中においてシリルエノールエーテル、活性メチレン化合物、エナミン等の種々の求核剤と2との反応を行っている(式1)。このうち、活性メチレン化合物4との反応を無溶媒系において進行するかを検討した(式2)。



その結果、2、4、触媒量の酸(Brønsted酸あるいはLewis酸)を室温で撹拌するだけで、高収率で炭素間結合形成反応が進行する事を見出した。その詳細は、以下の通りである(Table 1)。

Table 1. Yield(%) of 5 from 2 in CH₂Cl₂ or under a solvent-free condition

$$2 \xrightarrow[\text{acid (0.1 equiv)}]{4 (3 \text{ equiv})} 5$$

Nucleophile \ Acid	<i>p</i> -TsOH		TiCl ₂ (O- <i>i</i> -Pr) ₂	
	in CH ₂ Cl ₂	solvent-free	in CH ₂ Cl ₂	solvent-free
	$\begin{matrix} < \text{COCH}_3 \\ < \text{COCH}_3 \end{matrix}$	67%	⇒ 94%	16%
$\begin{matrix} < \text{CO}_2\text{CH}_3 \\ < \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	trace	⇒ trace	57%	⇒ 61%

求核剤としてアセチルアセトンを用いCH₂Cl₂溶媒中にて反応を行うと、*p*-TsOH、及びTiCl₂(O-*i*-Pr)₂いずれの酸を用いても、収率は中程度～低収率であった。一方、同様の反応を無溶媒系にて行った場合、5の収率は大きく向上した。またマロン酸ジメチルを求核剤とした場合、TiCl₂(O-*i*-Pr)₂を用いる系においては僅かながら5の収率の向上が認められた。

アセチルアセトン、マロン酸ジメチルいずれの求核剤の場合にも、solvent freeの条件が、CH₂Cl₂溶媒よりも勝った結果を与えた。CH₂Cl₂溶媒のときの5の収率の低下は求核剤の低濃度のためと考えられる。事実、CH₂Cl₂溶媒のときには5とともに2の2量体が相当量生成していた。なお、solvent free系においては反応終了後、後処理を必要とせず直接カラムクロマトグラフィーにて生成物を単離することができる利点もある。

Reference

1) Yoshihiro Matsumura, et al *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1172-1176.

イノラートアニオンによるケトンの高立体選択的オレフィン化反応

(徳島大・薬・医薬資源教育研究センター、科技団「さがけ研究21」)

○新藤充、吉川孝、佐藤祐介、矢戸宏造

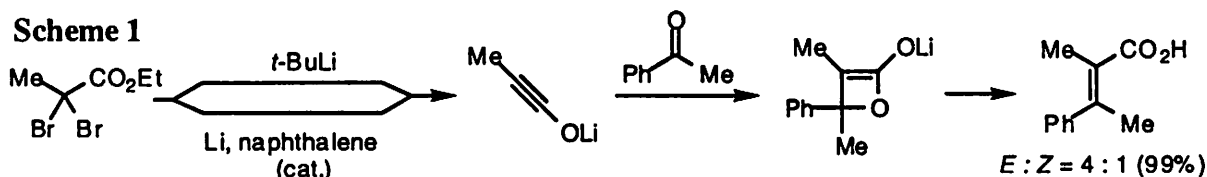
Highly Stereoselective Olefination of Ketones via Ynolate Anions

Mitsuru Shindo,^{a,b} Takashi Yoshikawa,^a Yusuke Sato,^a Kozo Shishido^a*a) Institute for Medicinal Resources, University of Tokushima, Sho-machi 1, Tokushima 770-8505**b) PRESTO, JST*

Ynolate anions react with ketones to give β -lactone enolates, which are immediately cleaved into α,β -unsaturated carboxylate via electrocyclic ring-opening at room temperature. Herein, we accomplished the highly stereoselective olefination controlled by chelation using α -alkoxy- or α -siloxyketones. The resulting α,β -unsaturated carboxylates were easily converted to multisubstituted γ -butenolides in one-pot.

カルボニルのオレフィン化反応は有機合成で汎用される基本的反応であるが、Wittig 反応や Horner-Emmons 反応、Peterson 反応といった従来法では非対称ケトンに対するオレフィン化反応の幾何異性を制御した例はほとんど報告されていない。

我々はイノラートアニオンの新規簡便生成法を開発し、¹これを契機にイノラートアニオンを用いた反応開発を進めてきた。²その過程で、イノラートアニオンをアルデヒドやケトンと室温で反応させると、環化付加に引き続く開環反応が進行し α 、 β -不飽和カルボン酸が生成することを見出した (Scheme 1)。³この反応をカルボニルのオレフィン化反応と捉え更なる種々検討した結果、軌道相互作用により制御されたフェニルケトン⁴及びアシルシラン⁵を基質とする立体選択的オレフィン化反応を見出し報告した。



今回、我々はキレーション制御による高 Z -選択的オレフィン化反応の開発に成功し、更にこれを γ -ブテノリドのワンポット合成に展開したので報告する。

まず、 α 位に MeO、MOMO、MPMO を導入したプロピオフェノン誘導体を基質として反応を試みた (Table 1)。 α 、 α -ジブromoエステルに t -BuLi もしくはリチウムナフタレナイドを作用させて生成したイノラートアニオンに室温でケトンを反応させ生じたカルボキシラートをメチルエステル化したところ、 Z 体のオレフィン (α 、 β -不飽和エステル) のみが得られた。また、TES や TBS で保護された α -ヒドロキシプロピオフェノンでも高い Z 選択性で所望のオレフィンを高収率で合成することができた。entry 1, 2, 8 に示すように α 位にエーテル酸素を有しないケトンでは低い選択性であったことから、エーテル酸素のリチウム

に対するキレーションによって立体が制御されていると考えられる (Figure 1)。

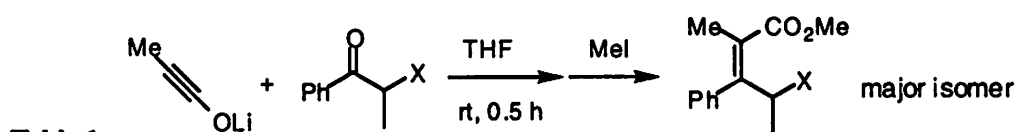
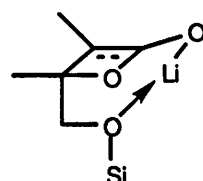


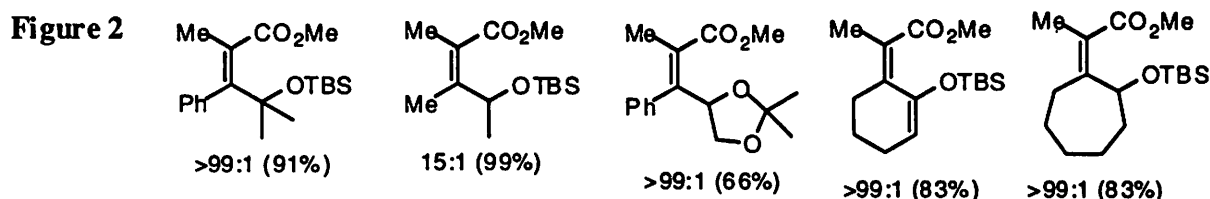
Table 1.

entry	X	Ratio (major : minor)	Yield (%)
1	H	6 : 1	89
2	Me	3 : 1	86
3	OMe	>99 : 1	81
4	OMOM	50 : 1	50
5	OMPM	>99 : 1	76
6	OTES	70 : 1	71
7	OTBS	50 : 1	85
8	OCOTBu	1 : 1	44

Figure 1

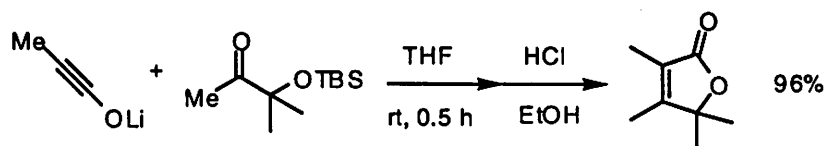


本反応は鎖状、環状の α -シロキシ (アルコキシ) ケトンに広く適用可能でありその一般性は高い (Figure 2)。



これらの生成物は酸処理することで容易に γ -ブテノリドに変換される。イノラートからワンポットで合成することもできる (Scheme 2)。

Scheme 2



以上のように我々は従来法では困難であったケトンのオレフィン化による四置換アルケンの高選択的合成をイノラートを用いたキレーション制御により達成した。更にブテノリドのワンポット合成法も見出した。今後、有機合成上有用なオレフィン化反応へと発展することが期待される。

References:

- 1) Shindo, M. et al. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2411; Shindo, M. et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8357.
- 2) For review: 新藤充、有合化 **2000**, *58*, 1155; 薬学雑誌 **2000**, *120*, 1233. 3) Shindo, M. et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4857. 4) Shindo, M. et al. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5443. 5) Shindo, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* in press.

アレンのワンポット合成

(京大院・薬) 井上秀樹, 長岡康夫, ○富岡 清

One-Pot Synthesis of Allene

Hideki Inoue, Yasuo Nagaoka, and Kiyoshi Tomioka

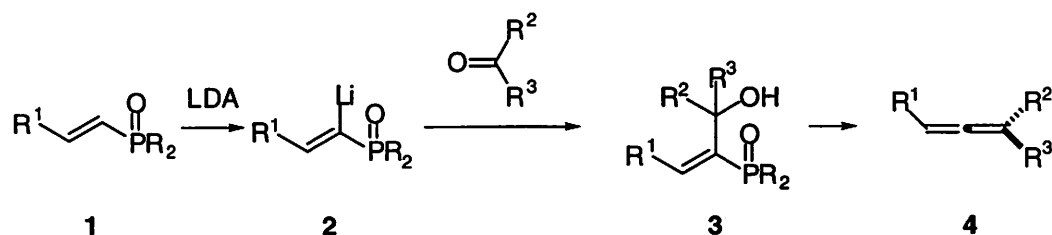
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,

Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501

LDA treatment of alkenylphosphonates, prepared by Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction of methylenebisphosphonate with aldehydes, undergoes regioselective lithiation and following treatment with aldehydes afforded Baylis-Hillman reaction-type products in high yields. Subsequent HWE olefination with KH or KH-18-crown-6 as a base provided allenes in good yields. One-flask procedure was successfully developed starting from methylenebisphosphonate to afford an allene in a reasonably good yield.

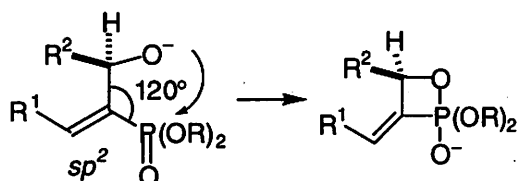
効率の高い炭素-炭素結合形成反応の開発は、有機合成化学の最も魅力的且つ中心的な課題である。この課題への挑戦の1つとして我々は α,β -不飽和ホスホナート、¹⁾ ホスフィンオキシド²⁾を用いた炭素骨格形成反応の開発および応用を検討してきた。その間、 α,β -不飽和ホスホナートの α 位直接脱プロトン化によるビニルアニオンの形成、引き続く炭素求電子剤との反応による炭素-炭素結合形成反応を鍵反応とし、有用な化合物として知られているアレンの新合成を開発することができた。³⁾ 本シンポジウムではアレンの一段階合成に焦点を当ててこの取り組みについて紹介する。

アルケニルホスホナートを基質とするアレン合成法の開発

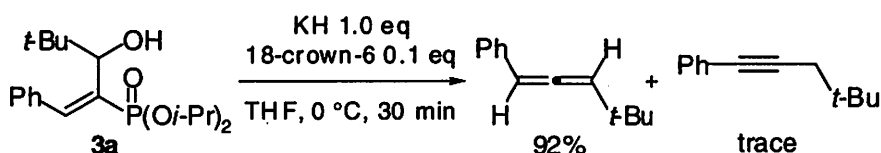


γ 位に 3,4 級炭素を持つアルケニルホスホナート 1 を LDA 処理して 2 とし、アルデヒドを加えるとヒドロキシホスホナート 3 が定量的に得られた。一方 γ 位に 1,2 級炭素を持つアルケニルホスホナート 1 では、異性化が起こる。そこでホスホナート 1 とアルデヒド共存下 LDA を加えると目的のヒドロキシホスホナート 3 が主生成物として得られた。次に、得られたヒドロキシホスホナート 3 のアレン 4 への変換方法と適用範囲について検討した。3 の HWE 型の脱離反応はアルコール性酸素の $P=O$ への求核攻撃により形成するホスホオキセタン中間体を経由して進行する。3 の α 位 sp^2 炭素の結合角は約 120° であり sp^3 炭素 (約 109.5°) に比べて広角である。従って求核部位のアルコール性酸素と求電子部位であるリンとの距離が長くなるため、活性化エネルギーは高くなる。従って、良好な収率でアレンを

得るためには酸素求核部位の求核性を高める必要がある。一方求核性を高めるために用いる強塩基はホスホナート 3 の γ 位の脱プロトン化やアレン 4 の脱プロトン化を起こす恐れがあるため、適切な塩基、反応温度、反応時間等を見つける必要がある。

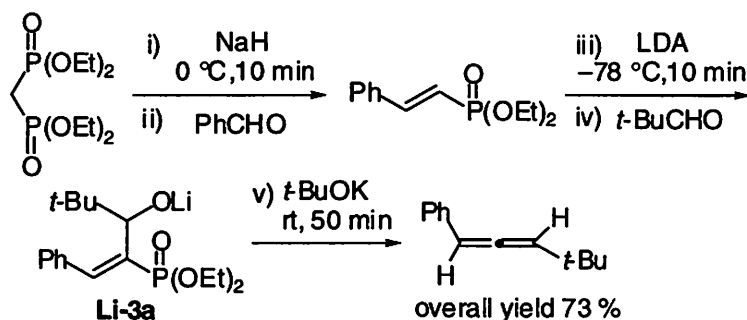


種々の塩基、反応条件を検討した結果、KH, 60℃もしくは KH-18-crown-6, 0℃の条件下で最も効率良くアレンに変換できることを見いだした。またホスホナートの置換基が変わると反応条件は若干変更する必要があるものの良好な収率でアレンを得ることに成功した。

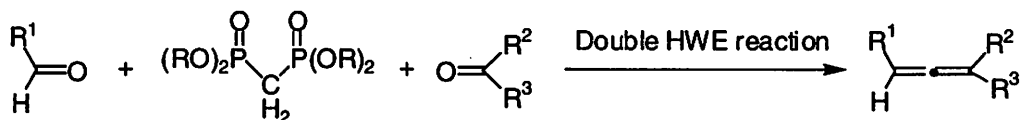


アレンの一挙合成法の開発

我々のアレン合成法は一挙合成への適用が期待できる。条件検討の際、中間体 Li-3a の活性が弱いためにアレンへの変換が起こりにくいことが明らかとなった。そこでこのリチウムアルコキシドに種々の塩基を加えたところ *t*-BuOK を添加したときに高収率でアレンに変換できることを見いだした。リチウムアルコキシドが *t*-BuOK とカチオン交換し、Li-3a が K-3a に置き変わって反応活性が上昇したためである。この手法を用いてメチレンビスホスホナートからアレンまでの3段階反応を一挙合成を行うと途中の中間体を全く単離せずにアレンを 73%収率で得ることができた。



本一挙合成法はアレンの構成炭素源をそれぞれに持ち寄って合成できる点に特色が有る。



References

- 1) Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6428–6429.
- 2) Nagaoka, Y.; Inoue, H.; El-Kossi, N.; Tomioka, K. *Chem. Commun.* **2002**, 122–123.
- 3) Inoue, H.; Tsubouchi, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 83–90.

ブレンスッド酸触媒を用いた水中でのマンニッヒ型反応

(学習院大・理) 秋山隆彦・○伊藤淳二・神子島博隆

Mannich-type Reaction Catalyzed by Brønsted Acid in Water

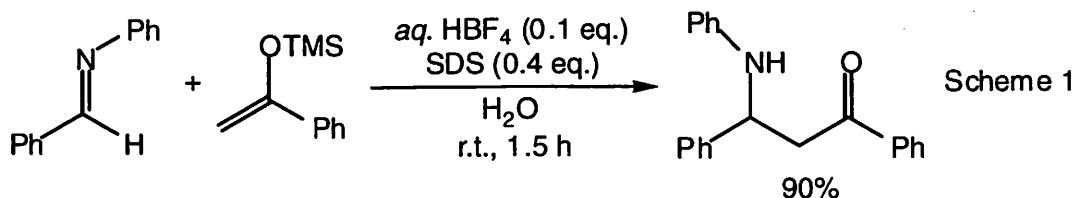
Takahiko Akiyama, Junji Ito, and Hirotaka Kagoshima

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University,

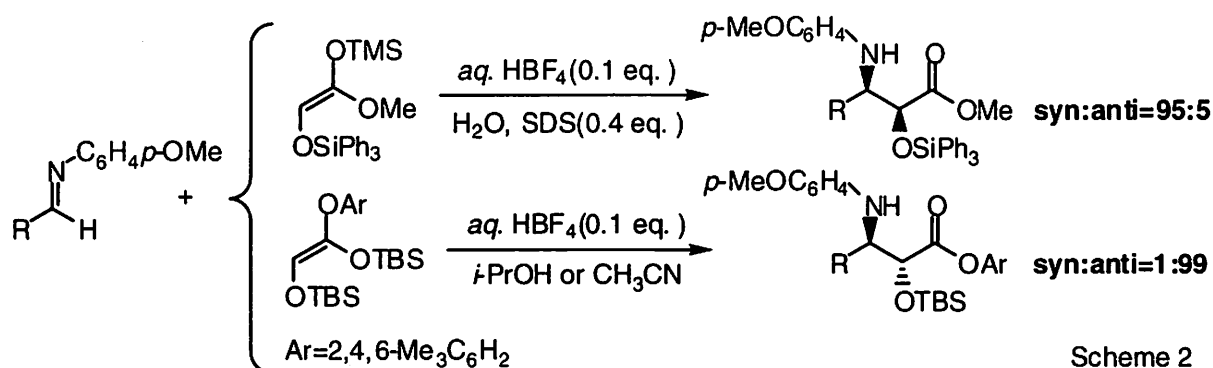
1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8588

We reported that Brønsted acid catalyzed Mannich type reactions of silyl enolate with imine proceeded smoothly in water in the presence of SDS as a surfactant(0.4 eq.) to give β -amino carbonyl compounds in high yields. Both syn and anti isomers were obtained highly diastereoselectively by the proper choice of the solvent and ketene silyl acetal. We have found that loading of SDS could be reduced as low as 1 mol% by use of ketene silyl acetals as nucleophiles. Furthermore, it was found that the Mannich adducts were obtained even in the absence of SDS by increasing the amount of HBF_4 to 0.3 eq.

近年、有機溶媒に代わる新しい媒体として水が注目を集めており、水溶媒中での有機合成反応の開発が活発に行われている。当研究室ではブレンステッド酸がルイス酸に代わるイミンの有用な活性化剤であることを見出した。すなわちSDS(40 mol%)存在下、水中において HBF_4 (10 mol%)を作用させたマンニッヒ型反応が効率良く進行することを見出した(Scheme 1)¹⁾。



また、水溶媒中SDS(40 mol%)存在下、ブレンステッド酸として HBF_4 を用いた三成分縮合反応を行ったところaza Diels-Alder反応²⁾、マンニッヒ型反応のいずれの場合においても速やかに反応が進行し対応するジヒドロピリドン誘導体、 β -アミノエステルが高収率で得られた。さらにジアステレオ選択的なマンニッヒ型反応について検討を行ったところ、イミンに対しさ高い置換基を有するケテンシリルアセタールを用い、溶媒を使い分けると高い選択性でsyn体、anti体の立体制御が可能となった(Scheme 2)。これまでSDSの当量の検討はシリルエノールエーテルを用いて行っていたため、SDSを40 mol%必要としていた。しかしSDSを40 mol%用いると泡立ちが激しく反応後の抽出が困難であった。この問題を解決するために活性の高いケテンシリルアセタールを用いたマンニッヒ型反応においてSDSの当量の再検討を行った。水溶媒中、 HBF_4 (10 mol%)存在下、イミンに反応性の高いケテンシリルアセタールを作用させるとSDSをわずか1 mol%用いただけでも速やかにマンニッヒ型反応が進行し、対



応するマンニッヒ付加体が高収率で得られた。更に HBF_4 を30 mol%用いることにより、SDSを全く用いなくても水溶媒中において効率良く反応が進行した。SDSを1 mol%, HBF_4 を10 mol%用いる条件でイミンに対し種々のシリルエノラートの基質一般性の検討を行った。ケテンシリルアセタールを用いると短時間で反応が終了し高収率で β -アミノエステルが得られた。そこでイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタールを用いて三成分縮合反応を行った (Table 1)。芳香族アルデヒド、複素環アルデヒドのみならず、脂肪族アルデヒドを用いても三成分縮合反応が効率良く進行した。以上の結果からSDSをわずか1 mol%まで減らせることにより通常の操作で反応後の後処理が可能となった。

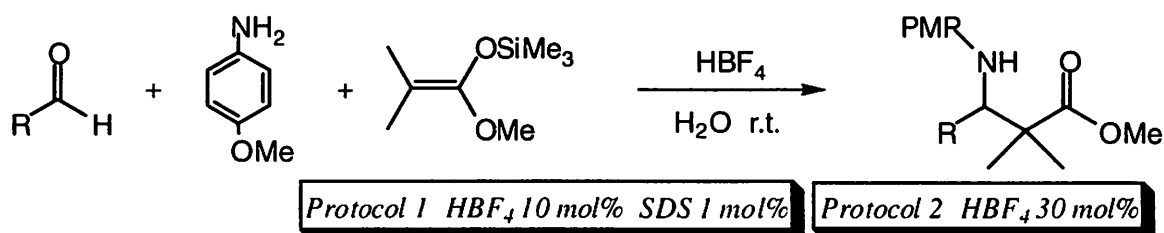


Table 1. 三成分縮合反応

Entry	R	Protocol 1		Protocol 2	
		Time/h	Yield/%	Time/h	Yield/%
1	PhCO	5	86	5	89
2		1	90	5	96
3	PhCH_2CH_2	3	53	5	86
4	BnOCH_2	3	73	5	84

References

- 1) T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4025 (2001). T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Synlett*, **1999**, 1426.
- 2) T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7831 (1999).

固体酸触媒を用いた水中でのマンニッヒ型反応及び, aza Diels-Alder 反応

(学習院大・理) 秋山隆彦・○松田啓一郎・神子島博隆

Solid acid-catalyzed Mannich-type Reaction and aza Diels-Alder Reaction

Takahiko Akiyama, Keiichirou Matsuda, and Hiroataka Kagoshima

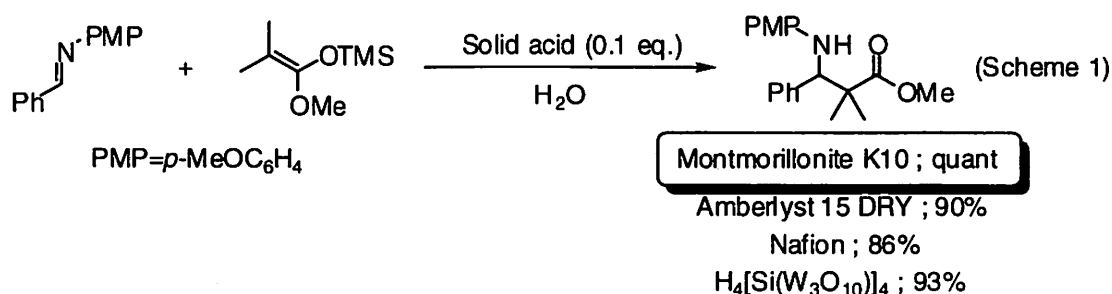
Faculty of Science, Gakushuin University,

1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588

Montmorillonite K10-catalyzed Mannich-type reaction of ketene silyl acetal with a variety of aldimines took place smoothly in water to afford the corresponding Mannich adducts in high yields. Danishefsky's diene underwent aza Diels-Alder reaction to furnish dihydropyridone derivatives in good yields. Three-component condensation reaction of ketene silyl acetal or Danishefsky's diene with aldimines, prepared in situ from aldehyde and amine, proceeded in water.

新しい溶媒, 媒質の開発が活発に行われている中, 水を溶媒に用いた有機合成反応が注目を集めている。当研究室でも, 界面活性剤を添加した水中において, HBF_4 触媒によりイミンに対するマンニッヒ型反応¹⁾及び, aza Diels-Alder 反応²⁾が共に効率よく進行することを報告している。しかしながら, HBF_4 は水に可溶であるために, 反応後に中和操作を必要とし, また回収することができない。そこで, 今回我々は活性化剤として一般に比較的安価・不揮発性・低毒性であり, 取扱いの容易な固体酸に着目した。水系溶媒中でマンニッヒ型反応及び, aza Diels-Alder 反応が, 固体酸により効率良く進行することを見出したので報告する。

固体酸を活性化剤として用いるマンニッヒ型反応について検討を行った(Scheme 1)。モンモリロナイト K10, Amberlyst 15 DRY, Nafion, ヘテロポリ酸の 4 種類の固体酸を用いてイミンとケテンシリルアセタールとのマンニッヒ型反応を試みた。いずれにおいても短時間で対応する β -アミノエステルが得られたが, その中で結晶性粘土鉱物であるモンモリロナイト K10 を用いた時にはほぼ定量的に反応が進行した。



(Scheme 2)

$$\text{RCHO} + \text{PMPNH}_2 + \text{CH}_2=\text{C}(\text{TMSO})\text{CH}=\text{CHOMe} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{Montmorillonite K10 (0.1 eq)}} \text{PMPN} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH} \\ \text{C=O} \end{array} \quad (\text{Scheme 3})$$

R = *c*-Hex (86%)
 R = BnOCH₂ (71%)
 R = BnOC(CH₃)H (82%, *syn* / *anti* = 80:20)
 R = PhC(CH₃)H (74%, *syn* / *anti* = 20:80)

— 40 —

キラルなルイス酸触媒を用いたイミンの
エナンチオ選択的プロパルギル及びアレニル化反応

(学習院大・理) 神子島博隆○大道寺一憲・鶴沢哲丸・秋山隆彦

**Chiral Lewis Acids-Catalyzed, Enantioselective
Propargyl- and Allenylation Reactions of α -Imino Esters**

Hiroataka Kagosima, Kazunori Daidouji, Tetsumaru Uzawa, and Takahiko Akiyama

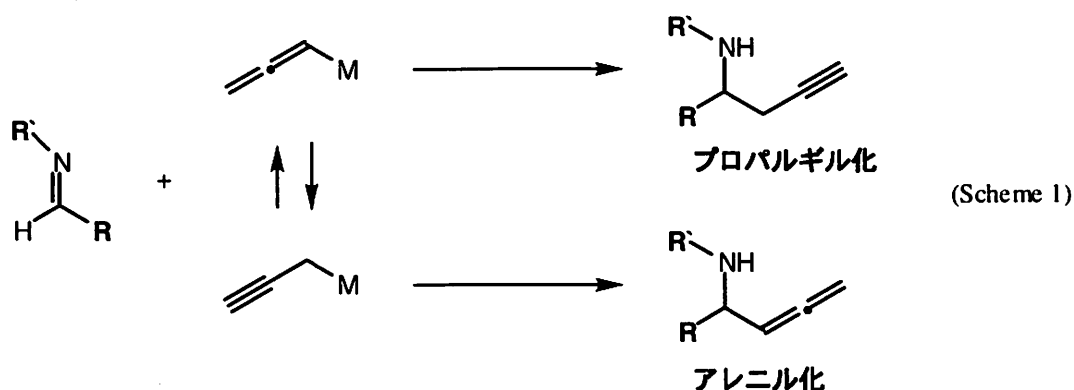
Faculty of Science, Gakushuin University,

1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588

In the presence of a chiral Lewis acid catalyst prepared from a Cu(I) salt and (*R*)-Tol-BINAP, allenyl- and propargyltins reacted with α -imino ester to give the corresponding homopropargyl- and homoallenylamines, respectively, with good enantioselectivities.

<序論> イミン類に対する触媒的不斉求核付加反応は、光学活性含窒素化合物を合成するための重要な方法の一つであり、近年触媒的不斉マンニッヒ型反応、アリル化反応、エン反応等が報告されている。一方、イミン類の触媒的不斉プロパルギル化反応を高い化学収率及びエナンチオ選択性で達成した報告はない。なぜなら、プロパルギル化反応は求核剤であるアレンの異性化により、同時にアレニル化が進行することがあり、プロパルギル化とアレニル化の形式的な位置選択性の制御も問題となるためであると考えられる。

(Scheme 1)



得られるホモプロパルギルアミンは数段階の官能基変換を経て光学活性なヘテロビシクロ環が合成できることが報告されている。また同様にホモアレニルアミンも数段階の官能基変換を経て光学活性なヘテロビシクロ環が合成できることも報告されている。

そこで今回、我々はキラルなルイス酸触媒を用いるアレニルスズのイミンへのエナンチオ選択的付加反応による光学活性ホモプロパルギルアミンの合成を検討した。

<結果> キラルルイス酸触媒存在下、イミンに対してアレニルスズを用いて反応を行った。種々の反応条件の検討の結果、Lectka及びJørgensenによって報告されている、銅(I)塩とキラルジホスフィンから調製したキラルルイス酸触媒存在下、反応を行うと良好な結果が得られた。すなわち、ジエチルエーテル溶媒中、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{ClO}_4$ と(R)-tol-BINAPから調製したキラルルイス酸存在下(1 mol%)、 α -イミノエステル(**1**)にアレニルスズ(**2a**)を作用させたところ、ホモプロパルギルアミン(**3a**)とホモアレニルアミン(**4a**)の混合物を96%の収率で得た(Entry 1)。この反応の主生成物はホモプロパルギルアミン(**3a**)であり、反応は高位置選択的に進行することがわかった。また**3a**の鏡像異性体過剰率は86% eeであった。本触媒的不斉アレニル/プロパルギル化反応の一般性、選択性を詳細に報告する。(Table 1)¹⁾

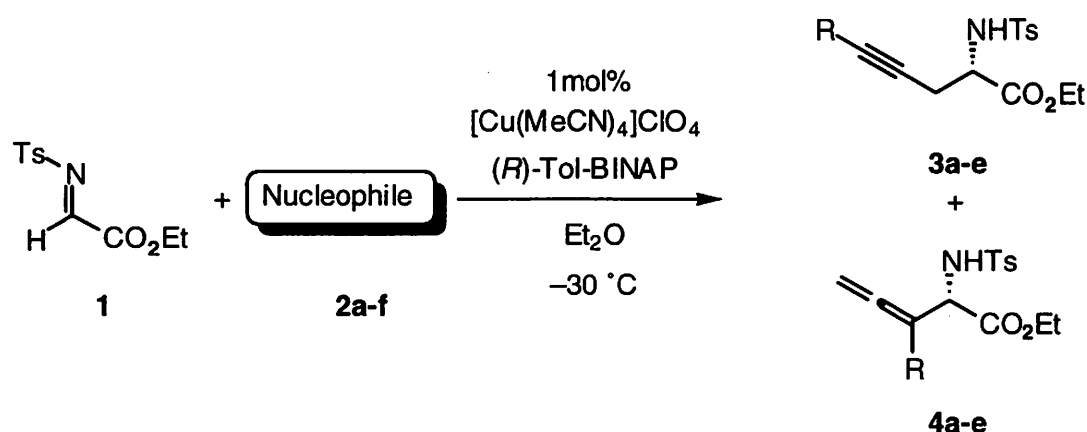


Table 1. α -イミノエステルに対するアレニル/プロパルギル化反応

Entry	Nucleophile (allenyl;propargyl)	Time/h	Product	Yield/%	3:4	ee/%
1	2a (>97:<3)	5	3a, 4a (R=H)	96	97:3	86
2	2b (95:5)	24	3a, 4a (R=H)	38	89:11	77
3	2c (>97:<3)	5	3b, 4b (R=CO ₂ Me)	34	>97:<3	11
4	2d (8:92)	24	3c, 4c (R=Me)	95	5:92	61
5	2e (11:89)	24	3d, 4d (R=Ph)	25	9:91	97
6	2f (<3:>97)	24	3e, 4e (R=TMS)	72	<3:>97	93

(Reference)

1) H. Kagoshima, T. Uzawa, and T. Akiyama, *Chem. Lett.*, 2002, 298.

アルデヒドからトリフルオロメチルアルケン類の簡便合成法

(金沢大・薬) 小林徹也, 江田卓哉, 〇田村 修, 石橋弘行

Convenient Synthesis of Trifluoromethylated Alkenes from Aldehydes

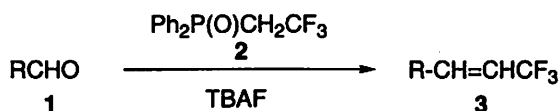
Tetsuya Kobayashi, Takuya Eda, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,

Takara-machi, Kanazawa, 920-0934

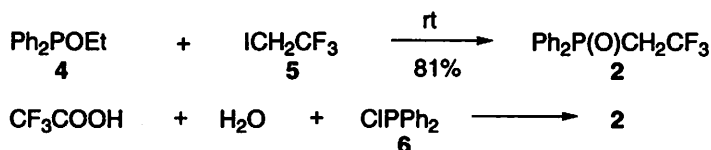
A simple synthesis of trifluoromethylated alkenes by means of TBAF-mediated Horner reaction is described. The reagent, 2,2,2-trifluoroethyldiphenylphosphine oxide (2), was readily prepared either by Michaelis-Arbuzov reaction of ethyl diphenylphosphinite with 2,2,2-trifluoroethyl iodide or by treating chlorodiphenylphosphine with trifluoroacetic acid and water. Treatment of phosphine oxide 2 with aldehydes in the presence of TBAF at room temperature afforded the corresponding trifluoromethylated alkenes in good yields.

フッ素原子を生理活性物質に導入すると生理活性や化合物の安定性がしばしば向上するため、フッ素原子を導入した医薬品や農薬の研究開発がさかんに行われている。¹⁾ これらの研究に関連して、トリフルオロメチルアルケン類の合成法も数多く開発されてきたが、それらは多段階を必要としたり、高価な試薬や揮発性が高く取り扱いにくい試薬を必要とするという欠点を持っていた。今回我々は、TBAF 存在下、アルデヒド 1 と 2,2,2-トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキシド (2) との Horner 反応を用いる簡便なトリフルオロメチルアルケン類 3 の合成法を開発したので報告する。²⁾



1. ホスフィンオキシド 2 の合成

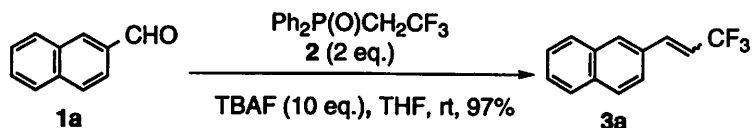
ホスフィンオキシド 2 はエチルジフェニルホスフィナイト (4) とトリフルオロエチルヨード (5) との Michaelis-Arbuzov 反応によって容易に得ることができた。一方, Sartori らはクロロジフェニルホスフィン (6) とトリフルオロ酢酸と水とを 180℃で 80 時間加熱するとホスフィンオキシド 2 が得られることを報告している。³⁾ この反応を詳細に検討したところ, 6 をトリフルオロ酢酸と水の混合物で 0℃から室温で処理した後, 100℃で 2 時間加熱することにより, クロマトグラフィーを用いることなく 2 が 76%の収率で得られることを見いだした。



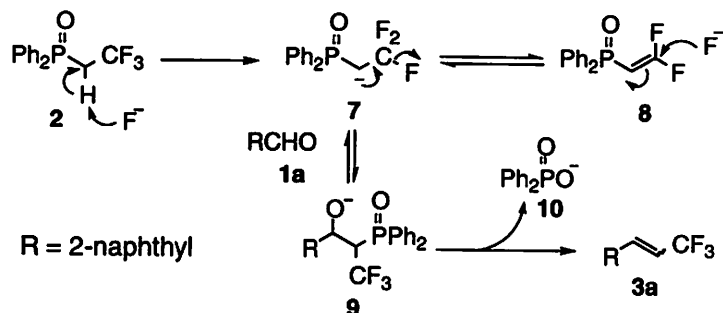
2. ホスフィンオキシド 2 を用いる Horner 反応

Horner 反応に通常用いられているブチリチウムや KHMDS, Triton B 等を塩基として用い, 2 と

2-ナフトアルデヒド (**1a**) との反応を行ったが、目的とする **3a** を得ることはできなかった。しかしながら、大過剰の TBAF を塩基として用いて室温で反応を行ったところ Horner 反応が進行して、**3a** が高収率で得られた。



反応機構に関しては次の様に考察している。TBAF のフルオリドイオンが **2** の活性メチレンのプロトンを引き抜き、アニオン **7** を与える。トリフルオロメチル基の α 位のアニオンは不安定であるため、**7** からフルオリドイオンが脱離してジフルオロビニルホスフィンオキシド **8** を与える。ホスフィンオキシド **8** は、系内に過剰に存在するフルオリドイオンの Michael 付加により、アニオン **7** を再生する。その後、**7** のアルデヒド **1a** への求核付加で生成する **9** から **10** が脱離して生成物 **3a** を与えたものと考えている。



その他のアルデヒドに対して上記の条件で反応を行った結果、ベンズアルデヒド類 **1b-f**、シンナムアルデヒド (**1g**)、複素環アルデヒド **1h,i** の何れもが、良好な収率で目的物を与えた (Table)。

Table. Horner Reaction of **1** with **2**

Aldehyde	3 (% yield)	E/Z	Aldehyde	3 (% yield)	E/Z
1b	63	78 : 22	1f	65	95 : 5
1c	75	95 : 5	1g	83	62 : 38
1d	74	82 : 18	1h	75	100 : 0
1e	64	100 : 0	1i	66	73 : 27

References

- 1) Resnani, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9385 and references cited therein.
- 2) Kobayashi, T.; Eda, T.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3156.
- 3) Sartori, P.; Mosler, G. *Phosphorous Sulfur* **1980**, *8*, 115.

ポリマー担持有機セレン試剤の合成とそれを用いた固相合成

(産総研) 藤田賢一、○橋本茂、大石晃広、田口洋一

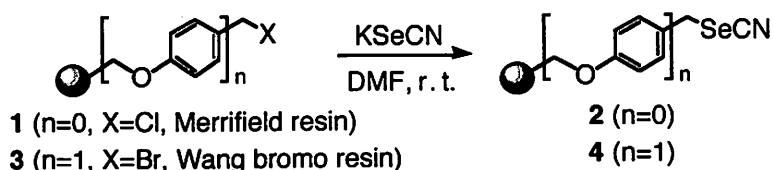
Preparation of Polymer-Supported Organoselenium Reagents and their Application for Solid-Phase Organic Synthesis

Ken-ichi Fujita, Shigeru Hashimoto, Akihiro Oishi, Yoichi Taguchi
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST),
AIST Tsukuba Central 5, 1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565

Polymer-supported organoselenium reagents were readily prepared from substituted-polystyrene resins such as Merrifield resin and aminomethyl-polystyrene resin. Employing these polymer-supported selenoreagents, the corresponding oxyseleenylation-deselenenylation reactions proceeded in the solid-phase. Moreover, the catalytic conversion produced a more than adequate turnover.

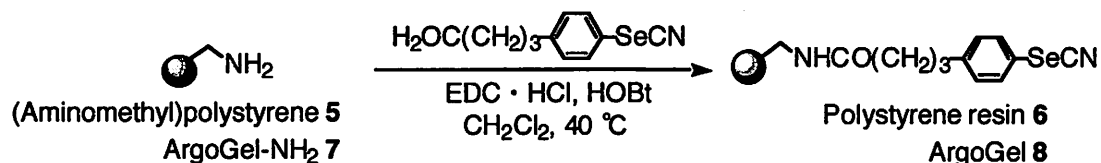
固相上における有機合成の開発は、ライブラリー構築のための方法論を提供する上で極めて重要である。特に本手法は、ポリマー樹脂に担持した有機反応試剤を用い、反応をポリマー上で行うため、反応後の処理、精製が極めて容易であり種々の反応への適用が求められている。一方、有機セレン試剤は穏和な条件下で種々の分子骨格を構築できる有用な反応試剤であり、この中でも特にセレノシアナートは求電子的にも求核的にも作用するため、極めて重宝なセレン試剤として知られている。そこで我々は、ポリマー担持セレノシアナートを種々合成し、これらを用い固相上での有機合成について検討したので以下報告する。

まず初めに、入手容易かつ安価なクロロメチルポリスチレン樹脂 (Merrifield 樹脂) **1** を用い検討を行った。*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中、**1** とセレノシアン酸カリウムを室温にて終夜攪拌することにより、対応するポリマー担持セレノシアナート **2** を1段階で合成することができた。**2** の IR スペクトルよりシアノ基の強い吸収 (2049 cm^{-1}) が確認され、またセレン等の元素分析の結果より、ほぼ定量的に反応が進行したことが分かった。また Wang ブロモ樹脂 **3** を用いた場合も同様に、ほぼ定量的に対応するポリマー担持セレノシアナート **4** を得ることができた。¹⁾

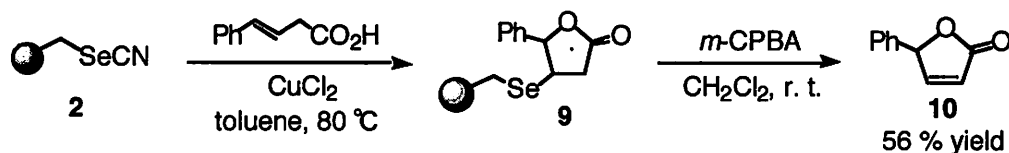


また塩化メチレン中、アミノメチルポリスチレン樹脂 **5** とカルボキシル基を有するアリアルセレノシアナートとの反応により、芳香環に直接セレノシアノ基が結合したポリマー担持セレノシアナート **6** をほぼ定量的に得ることができた。また同様に、末端にアミノ基を有する両親媒性のポリエチレングリコールポリスチレングラフトコポリマー (ArgoGel-NH₂) **7**

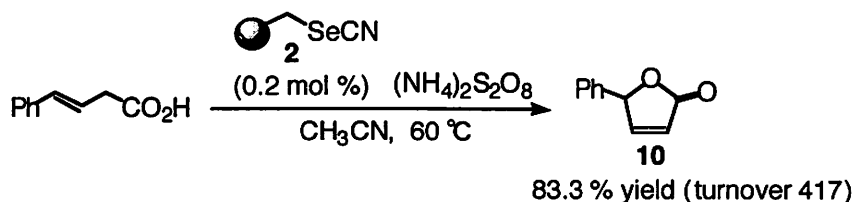
を用いた場合もほぼ定量的に反応は進行し、対応する両親媒性ポリマー担持セレノシアナート **8** を得ることができた。



次に、Merrifield 樹脂由来の **2** を用い、まず、臭素を作用させセレニルブロミドの合成を試みたが、セレンの遊離を伴い分解し目的物は得られなかった。そこでトルエン中塩化銅(II)共存下、(*E*)-4フェニル-3-ブテン酸を用いオキシセレン化(セレノラクトン化)反応を試みたところ、固相上で円滑に反応が進行し、対応するポリマー担持セレノラクトン **9** が得られ、濾別後、塩化メチレン中 *m*-クロロ過安息香酸(*m*-CPBA)を作用させることにより、酸化的脱セレン化反応が進行し、不飽和ラクトン **10** を得ることができた(収率 56 %)。一方、**6** と臭素との反応では、対応するセレニルブロミドが得られ、塩化メチレン中オキシセレン化反応及び脱セレン化反応が進行し、46 %の収率でラクトン **10** が得られた。



脱セレン化反応後、脱セレン体が求電子的にオレフィンに再付加すれば、触媒量のセレン試剤の使用で不飽和ラクトンが得られ、またポリマー担持ゆえセレン試剤は濾別により容易に回収される。そこでアセトニトリル中、触媒量 (0.2 mol%) の **2** と(*E*)-4フェニル-3-ブテン酸、酸化剤としてペルオキシ二硫酸アンモニウムを用いオキシセレン化-脱セレン化反応を行ったところ、収率 83.3% (触媒効率 417) でラクトン **10** が得られ、固相上で触媒的オキシセレン化-脱セレン化反応を初めて行うことができた。²⁾ 有毒と評されるセレン試剤の触媒量化かつポリマー担持化により、本プロセスの環境への負荷は大きく低減されたといえよう。



現在、両親媒性ポリマー担持セレノシアナート **8** の反応性について検討を行っており、これらの結果も併せて報告する。

References

- 1) Fujita, K.; Watanabe, K.; Oishi, A.; Ikeda, Y.; Taguchi, Y. *Synlett* **1999**, 1760.
- 2) Fujita, K.; Taka, H.; Oishi, A.; Ikeda, Y.; Taguchi, Y.; Fujie, K.; Saeki, T.; Sakuma, M. *Synlett* **2000**, 1509.

糖鎖合成における迅速化

(理研) ○眞鍋史乃、安藤弘宗、花島慎弥、伊藤幸成
(東海大・工) 中原義昭

The Novel Methodology for Rapid Oligosaccharide Synthesis

Shino Manabe,^a Hiromune Ando,^a Shinya Hanashima,^a Yukishige Ito,^a Yoshiaki Nakahara^b

a) RIKEN (The Institute of Physical and Chemical Research)

Hirosawa, Wako-shi, Saitama, 351-0198

*b) Department of Applied Biochemistry, Tokai University, Kitakaname 1117, Hiratsuka-shi,
Kanagawa, 259-1292*

We develop the novel methodology for rapid oligosaccharide synthesis. Namely, low molecular weight poly(ethylene glycol) methyl ether was used as a tag to facilitate the purification due to its high polarity. The reactivity of PEG bound compound maintains the high reactivity because it gives homogeneous conditions. The glycosylation reaction is monitored by MALDI-TOF MAS and the deprotection of chloroacetyl group was monitored by color test by use of (*p*-nitrobenzyl)pyridine in real-time manner. Furthermore, the polymer-resin hybrid capture-release strategy is demonstrated for purification of the product without cleavage from polymer.

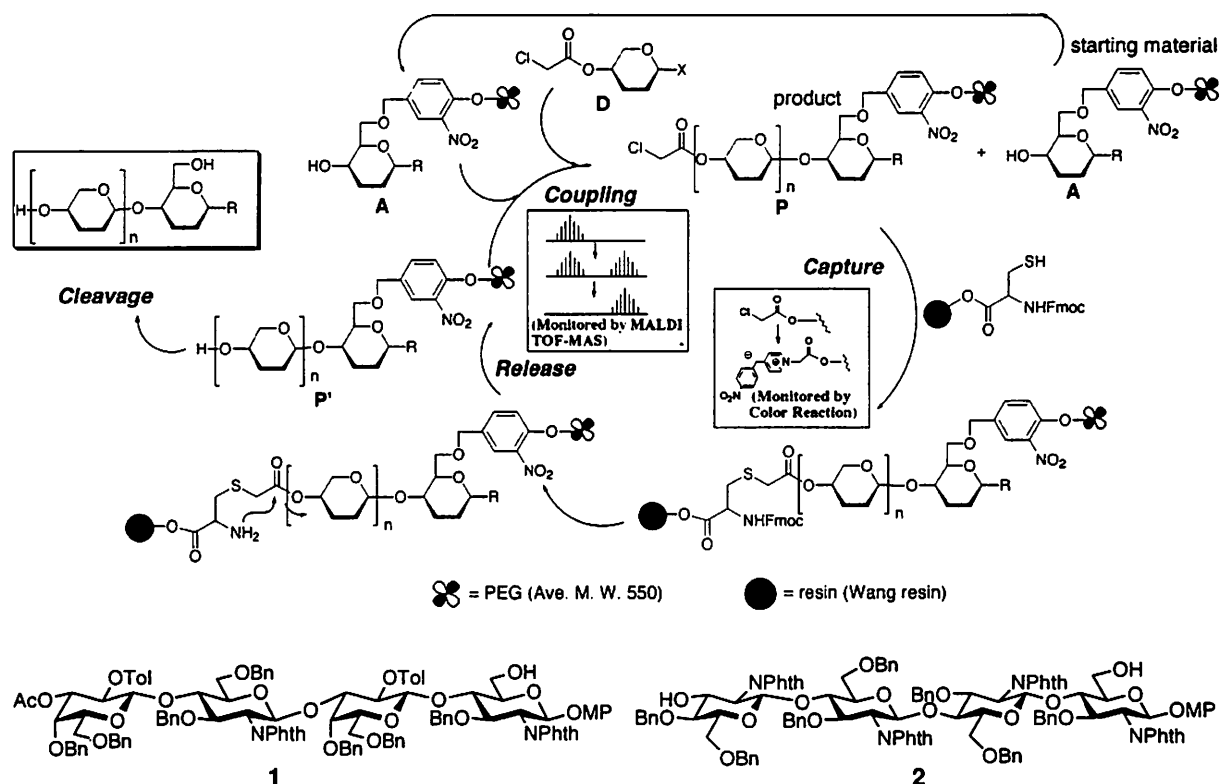
糖鎖は生体内で細胞間認識、免疫反応などに関わっているが、生体内から純粋なかたちで充分量単離することは難しいため、化学合成が望まれる。他の生体内高分子である核酸やペプチドについては固相反応を鍵として自動合成機が開発され、生化学に非常に貢献してきた。糖鎖についても迅速合成の手段として固相合成が注目されているが¹⁾、1)反応系が固-液反応と不均一系になるために反応性が著しく低下する。2)固相上での反応の進行状況を追跡する手法が確立されていないなどの問題点も存在する。我々は低分子量のポリエチレングリコール (PEG, 平均分子量 550 あるいは 750) をタグとして用いることによりこれらの問題点の解決を試みた。

PEG は固相樹脂とは異なり、均一な反応系を与えるために基質の反応性を高いまま保つことができる。また、PEG が非常に高い極性を持つために他の化合物からの精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより簡便に行うことができる。また、通常の ¹H, ¹³C-NMR により生成物の構造や純度の確認も容易に行うことができ、また分子量が小さいので大量合成も可能である。

ところで PEG の炭素鎖長が正規分布していることから PEG に結合している化合物のマススペクトルは山のような特徴的なシグナルを示す。そこでグリコシル化反応はマススペクトルの山の移動により追跡した。一方、一時的な保護基として糖鎖合成で用いられるクロロアセチル基の脱保護反応は(*p*-nitrobenzyl)pyridine を用いるクロロアセチル基の呈色反応で追跡することができた。両方法とも反応の進行状況を反応液から直接リアルタイムで追跡でき、

鋭敏、半定量的である利点を持つ。²⁾

固相あるいは高分子上で複数回の反応を行う場合、各反応の収率が非常に高くない限り、副生成物からの目的物の単離は困難を極めることとなる。そこでクロロアセチル基が固相樹脂に結合したシステインのチオール基と選択的に反応することを利用して目的物のみを効率的に単離する手法を開発した。この高分子担体—固相樹脂ハイブリッド Capture-Release 法はシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどでは精製が難しい化合物から目的物(P)のみを精製する利点がある。³⁾ これらの手法と糖鎖合成を指向して設計したリンカーにより、⁴⁾ 迅速に糖鎖 1, 2 を合成して有用性を示すことができた。



References

- 1) Ito, Y.; Manabe, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1998**, 2, 701. Seeberger, P. H.; Haase, W.-C. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 4349.
- 2) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3848.
- 3) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4725.
- 4) Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *SYNLETT*, **2000**, 1241. Manabe, S.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 49, 1234. Wu, X.; Grathwohl, M.; Schmidt, R. R. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 747.

API 事業におけるプロセス開発の実例 – Best Solution for Customer –

(三菱化学 (株) 機能化学品研究センター 工業化第 1 研究所) ○松田仁史
(Clear Water Bay Technology) Lionel O'Young

The practical process development in the API business –Best Solution for Customer–

Hitoshi Matsuda,^a Lionel O'Young,^b

*a) Process Technology 1 Lab., Specialty Chemicals Research Center,
Mitsubishi Chemical Corporation,*

Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 806-0004

b) Clear Water Bay Technology, 20311 Valley Blvd., Suite C Walnut, CA 91789, USA

The process development methodology in the industrialization stage has changed to our own based upon the broad process technologies. Mitsubishi Chemical Corporation (MCC) has successfully combined the power of mathematical modeling and experimentation, so that we are able to identify the true bottleneck for the industrialization of any given process. As a result, MCC can deliver the best quality API to our clients in the shortest time and lowest cost.

近年、医薬品需要の増大に伴い、国内・欧米を中心に製薬各社が創薬研究に凌ぎを削ると共に、新薬開発までのリードタイム短縮が重要な課題としてクローズアップされている。こうした環境下、我々は、製薬企業のパートナーとして、新規製造プロセスの提案、プロセス開発、各種受託製造に至るまで可能な体制を整えつつ、ベストソリューションが提供出来るよう、製薬企業と共に取り組んでいる。本発表では、工業化ステージにおけるプロセス研究開発に焦点を当て、「より早く、より安く、より高品質」な医薬原体・中間体の製造を実現する上での、弊社の取り組みを紹介する。

(1) 研究開発の効率化—現象の数式モデル化による Virtual な実験—

工業化ステージにおけるプロセス研究開発は、どれが欠けても製造を実現する事が困難になると考えられる品質、安全性、生産性、コスト、設備等の多くの観点から多角的に遂行される為、そのワークフローは単純ではないが、他のステージにおける研究開発と同様、効率化が重要な課題で有る事は言うまでもない。従来の研究開発スタイルでは、科学的根拠に基づいた仮説を立てて、それを実験検証し、データ解析から仮説の妥当性を吟味し、また新たな仮説を立てるというサイクルを高速で回す事が求められてきた。しかしながら、近年、弊社では石油化学の大規模製造で培ったプロセス最適化技術をファインケミカル、特に API に対しても適用する事で、独自の研究開発スタイルを構築しつつある (図 1)。即ち、コンピュータの性能の進歩に伴い自社内外で開発された様々なシミュレーター上で現象を数式モデル化する事で virtual な実験が可能になってきており、条件が最適化された後、研究者がその条件付近の検証実験をする事で、極めて短時間の内に工業化を完遂する事が出来る様になってきた。Virtual Experiment が関与する主要なプロセス技術分野を図 2 に示す。モデルが実験結果を良く説明する事が検証されれば、更に生産設備を想定したモ

モデリングを行う事も可能であり、実機ベースでの Dynamic Simulation や、Process Control Design に至るまで、極めて短期間で行う事ができる。このような研究開発スタイルによる、幾つかの成功例を報告する。医薬原体・中間体の工業化において、現象の理解と数式モデル化に基づくこれらのプロセス技術が、効率的な工業化を可能にすると共に、コスト低減や、品質のコントロールに繋がり、大きな力を発揮している。

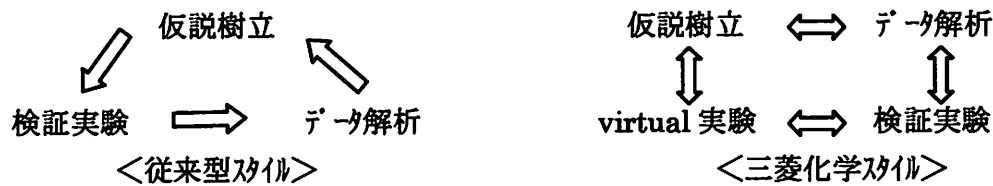


図 1 工業化ステージにおけるプロセス研究開発のスタイル

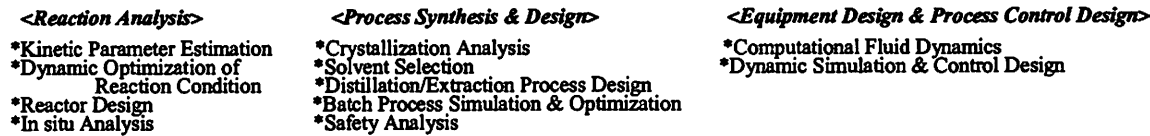


図 2 Virtual Experiment が関与する主要なプロセス技術分野

(2) 物性に基づくプロセス合成 —多形を有するキラル化合物の分離プロセスの事例—

このような研究開発スタイルを実践する上で問題となるのは、如何にして Virtual Experiment を可能にする数式モデルを構築するかという事である。言うまでもなく、化学的な現象は、化学種の持つ物性に基づいており、これら化学種と物性を定量的に測定する事が重要となる。不安定な化学種であると、サンプリングし、ワークアップしている間に変化してしまう事があるが、弊社ではサンプリングを必要とせず、in situ 測定が可能な IR、Raman、NMR 等のツールも駆使して、定量化を指向している。また、物性に関しては、良く知られている化合物の場合、市販のデータベースを日常的に利用しているが、それ以外の化合物の場合には、自社内外で開発された最先端装置による測定や、分子科学計算による推算、実験データに合致する様に推算する試みが行われている。化学種や物性の定量的把握の取り組みと、得られた物性からの Process Synthesis について、多形を有するキラル化合物の分離プロセスを例に報告する。

(3) モデリングが困難な場合の現象解析事例 —晶析解析によるモルフォロジー制御—

一方、現象の数式モデリングが容易ではない場合も当然ながら存在する。例えば晶析におけるモルフォロジー制御等がこれに該当するが、このような場合には現象を出来るだけ正確に把握する事が重要となる。晶析での事例として、化学種間の平衡状態モデルによる最適操作条件の予測と、実験による晶析熱の測定、in situ で測定可能な粒度分布計や、加えを組み合わせた現象解析により、モルフォロジー制御に成功した例を報告する。

以上の様に、弊社では最先端のプロセス技術に基づいて、ポイントを絞り込んでから検証実験を行うと共に、最先端の現象解析手段を工業化の研究開発に適用する事により、従来のトライアル&エラーによる手法に比べて格段の効率化を指向しており、製薬企業のパートナーとして、ベストソリューションを提供する万全の体制を整えている。

2-ピリジルピリジン類の新規合成法

(三協化学株式会社) ○桑原博一, 新藤太一, 池内文昭, 齋藤廣満, 海原剣,
古郡靖, 伊藤勇

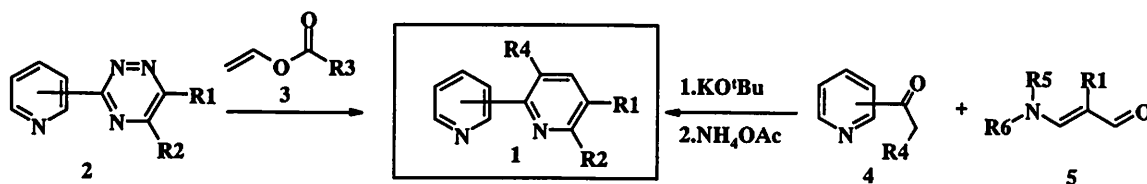
New Synthetic Methods of 2-Pyridylpyridines

Hirokazu Kuwabara, Taichi Shinto, Fumiaki Ikeuchi, Hiromitsu Saitoh, Ken Umihara,
Yasushi Furugori, and Isamu Itoh

Organic Synthesis Research Laboratory, Sankio Chemical Co., Ltd.

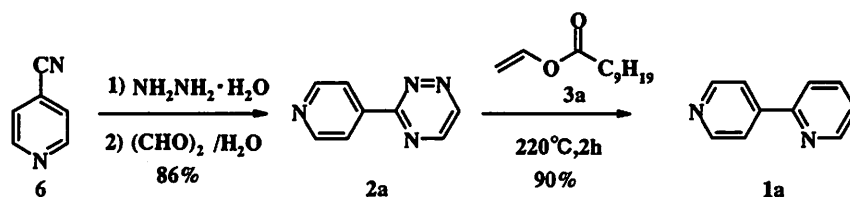
5-2-3 Higashiyahata, Hiratsuka, Kanagawa 254-0016

Pyridine derivatives particularly 2-pyridylpyridines have been studied as fundamental building blocks of some potent drugs.^{1), 2), 3)} Although several synthetic methods such as cross-couplings of Grignard reagents and halopyridines,⁴⁾ Ullmann reactions of halopyridines,⁵⁾ and Suzuki couplings of pyridylboronic acid and halopyridines,⁶⁾ have been reported so far, these methods are rather not suitable for industrial application because of poor yields, high costs or difficulties in handling. Recently, we succeeded to synthesize pyridine derivatives **1** via Diels-Alder reactions between 3-pyridyl-1,2,4-triazines **2** and vinyl esters **3** having long chains,⁷⁾ and from acetyl derivatives **4** and aminoacroleins **5** as an equivalent of malonaldehydes.⁸⁾ These methods have advantages over those of the reported procedures in terms of the selectivity of the reaction and the non-use of such metals as Mg, Cu or Pd.

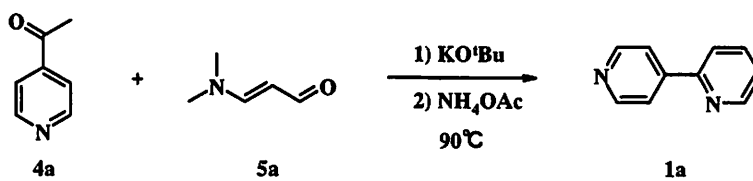


2,4'-ビピリジン (1a) は 医薬品の部分構造構築剤 (Pharmacophore) として有用である。^{1), 2), 3)} 従来 1a は、クロスカップリング反応⁴⁾ やウルマン反応⁵⁾ および、鈴木カップリング反応⁶⁾ により合成されてきた。しかし、これらの方法では、各種の異性体が副生する、あるいは低収率である、など種々の合成上の問題があった。今回、我々はこれらの課題を解決すべく検討し、1a の工業的製造を可能とする二つの合成法の開発に成功した。

第1の方法は、4-シアノピリジン (6) とヒドラジン-水和物を混合し、水溶媒中でグリオキサールとの反応により得たトリアジン **2a** とアセチレン等価体であるデカン酸ビニルエステル (**3a**) の Diels-Alder 反応により合成するものである。⁷⁾ 当初トリアジン **2a** とアセチレン等価体である各種ビニル化合物、例えばアルキルビニルエーテルや N,N-ジメチル-1-エチレンアミン等との反応を試みたが目的とする 1a は得られなかった。そこで **2a** と Diels-Alder 反応で利用された例の少ない **3a** との反応を試みたところその合成に成功した。この合成法は、置換基 R¹, R² が同じであるピリジン環の合成に有用であり、種々のビピリジン誘導体 **1** を高収率で得ることに成功した。



第 2 の方法は、4-アセチルピリジン (4a) と 3-ジメチルアミノアクロレイン (5a) の縮合反応を *t*-BuOK を塩基として行った後、酢酸アンモニウムを添加し約 90℃ まで加熱することにより 1a を合成するものである。⁸⁾ この反応ではマロンアルデヒド等価体として 3-ジメチルアミノアクロレイン (5a) を用いており、アセチル化合物 4 をピリジン誘導体 1 へと 1 ポットで選択的に変換することができる。ピリジン類の合成法としては既存の方法に比べて低温 (100℃ 以下) かつ短時間 (数時間程度) で行うことができるなどマイルドな反応条件設定が可能である。この方法を各種アセチル体 4 とアクロレイン誘導体 5 に適用することにより種々のビピリジン誘導体 1 を容易に得ることが出来た。



これら二つの方法の特徴は、共に重金属を使用することなく特殊な廃液処理なども不要なことである。さらには、反応位置選択性が高く、3-ピリジルや 4-ピリジル体の副生が全くないことがあげられる。今回のポスター発表では、シアノ基やアセチル基を選択的に 2-ピリジル基に変換する新たな置換基変換法あるいはピリジン環構築方法としての適応例やこの反応の特徴について紹介する。

References

- 1) Sidler D. R., Larsen R. D., Chartrain M., Ikemoto N., Roberge C. M., Taylor C. S., Li W., Bills G., WO 9907695 (Merck & Co., Inc.)
- 2) Kamei K., Maeda N., Tatsuoka T., WO 9903847 (Suntory Limited)
- 3) Cui D., Davis M. R., Dunn M., Evans B. E., Kari H. P., Lagu B., Nagarathnam D., Vyas K. P., Zhang K., US 6,274,585 (Synaptic Pharmaceutical Corporation)
- 4) Yamamoto Y., Azuma Y., Mitoh H., *Synthesis* **1986**, 564
- 5) Goshiev M., Otroshchenko O. S., Sadykov A. S., Kuznetsova N., *Izv. Akad. Nauk Turkm. SSR, Ser. Fiz-Tekh., Khim. Geol. Nauk*, **1970**, 114
- 6) Ishikura M., Ohta T., Terashima M., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4755
- 7) Shinto T., Ikeuchi F., WO 2001040186 (Sankio Chemical Co., Ltd.)
Ikeuchi F., Shintou T., Suda H., WO 2000076975 (Sankio Chemical Co., Ltd.)
- 8) Suda H. and Umihara K., JP3032980 (Sankio Chemical Co., Ltd.)

芳香族スルフィニル基を2通りに活用する多様な置換ベンゾフラン類の汎用的合成法

(阪大院薬) ○赤井周司, 森田延嘉, 中邑由香, 川下理日人, 飯尾清誠, 北 泰行

A New Convenient Construction of Functionalized Benzofurans via Dual Use of Aromatic Sulfinyl Groups

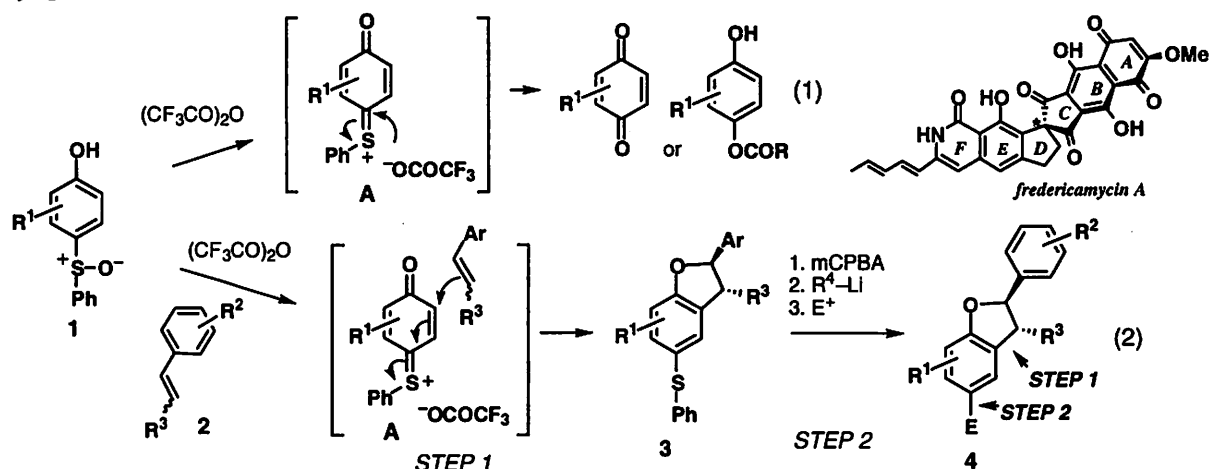
Shuji Akai, Nobuyoshi Morita, Yuka Nakamura, Norihito Kawashita, Kiyosei Iio, and Yasuyuki Kita

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

1-6, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

The Pummerer-type reaction of *p*-sulfinylphenols **1** with cyclic enol ethers **5a–5c** gave three different types of ring-fused benzofuran units (**6a**, **6b**, and **6d**) in good yields. The phenylthio group remaining on the products was in turn employed for the installation of a carbon functional group at its *ipso*-position to provide diverse polycyclic ring-fused benzofurans **7**.

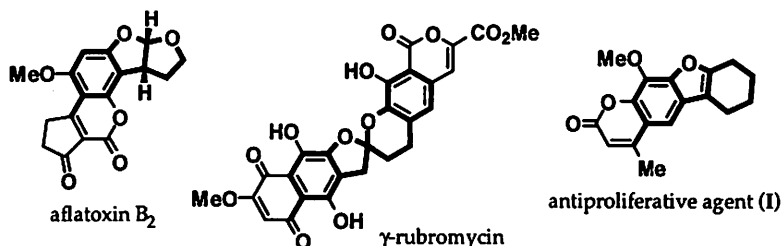
1. 緒言 我々は最近, *p*-スルフィニルフェノール **1** を $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ と反応させると, 芳香族プメラ型反応が進行してキノンスルホニウム中間体 **A** が生じ, 続いてカウンターアニオンが 1,2-付加して, *p*-キノンならびに *p*-ジヒドロキノン類が生成することを見出し(式1),¹⁾ 本法を応用して制がん抗生物質フレデリカマイシン A, およびF環の無いアナログ体の全合成を達成した.²⁾ 一方, 本反応をスチレン類 **2** の存在下に行うと, **2** が **A** に 1,4-付加した後, 分子内閉環してベンゾフラン骨格 **3** が一挙に得られた(式2, STEP 1). 次いで, **3** の硫黄官能基からアリールリチウムを発生させて炭素鎖導入を行い(STEP 2), 種々のベンゾフランネオリグナン類 **4** の新簡易合成法を開発した.³⁾ 本シンポジウムでは, 種々の活性オレフィン類を用いる多置換ベンゾフラン類の新簡易合成法の開発について発表する.



2. 芳香族プメラ型反応によるベンゾフラン骨格の合成 (STEP 1)

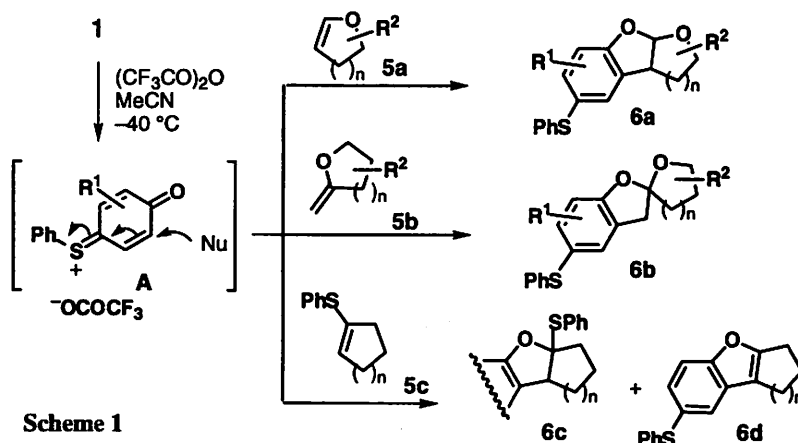
重要な生物活性を示す天然物や医薬品には, 縮環ベンゾフラン構造を基本骨格とする化合

物が多く見られる。例えば、環状エーテルが縮環した aflatoxin 類、スピロアセタール構造の γ -rubromycin、シクロアルカンが縮環した **I** などがある。我々は、式 2 の **A** に反応させる活性オレフィ

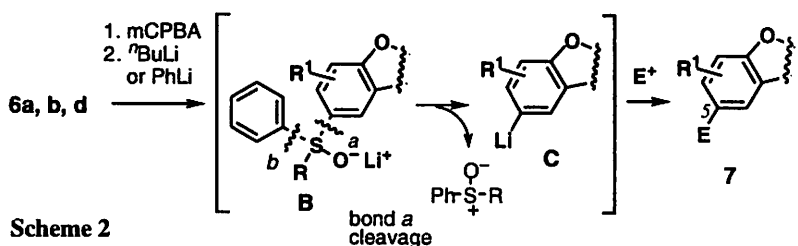


ンを選択することにより、これらの基本構造の一般構築法を開発した。すなわち、**1** と環状エーテル **5a** の MeCN 溶液に $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ を加えると、一挙に縮環アセタール体 **6a** が得られ、また、*exo*-メチレン体

5b からはスピロ体 **6b** のみ が得られた。アルケニルスルフィド **5c** を反応させると、*O,S*-アセタール **6c** と **6d** の混合物が生じ、これを $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ で処理して **6c** からのチオフェノールの脱離を起こし、**6d** が収率良く得られた (Scheme 1)。



3. 硫黄-リチウム交換反応を経る炭素鎖導入反応 (STEP 2) 上記 3 種の環化体 (**6a, b, d**) を酸化して定量的に得られるスルホキシドを *n*-BuLi や PhLi と反応させると、いずれの場合も、スルファン中間体 **B** の bond a の優先的な開裂を伴うリガンド交換反応⁴⁾ が進行してリチオ体 **C** を与え、これを炭素求電子体 (**E**⁺) と反応させて、5 位炭素置換ベンゾフラン体 **7** を得ることが出来た (Scheme 2)。



4. 結語 本法は、3 種の基質 (**1, 5, E**⁺) の組合せで、多種多様な置換ベンゾフラン類縁体 **7** が簡便に合成できる優れた方法となった。

References

- 1) Akai, S.; Kita, Y. et al. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5526. Kita, Y.; Akai, S. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1529.
- 2) Kita, Y.; Akai, S. et al. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3897. Akai, S.; Kita, Y. et al. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4015. 北 泰行, 赤井周司, 藤岡弘道, 現代化学増刊 36, 102 (2000).
- 3) Akai, S.; Kita, Y. et al., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2279.
- 4) 佐藤 毅, ファルマシア, **1999**, 35, 1225.

不斉水素化を駆使した医薬品中間体製造プロセスの開発

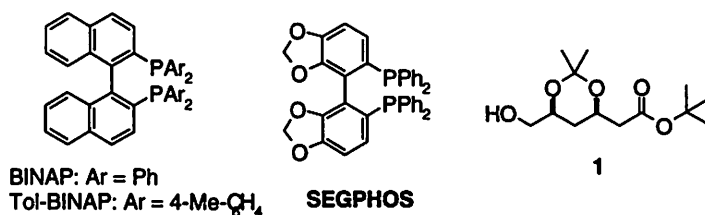
(高砂香料工業・総合研究所) 鷺見賢三, ○村山俊幸, 奈良秀樹, 諸井 隆, 横澤 亨,
齊藤隆夫

Development of Process for Medicinal Intermediate Synthesis by Asymmetric Hydrogenation

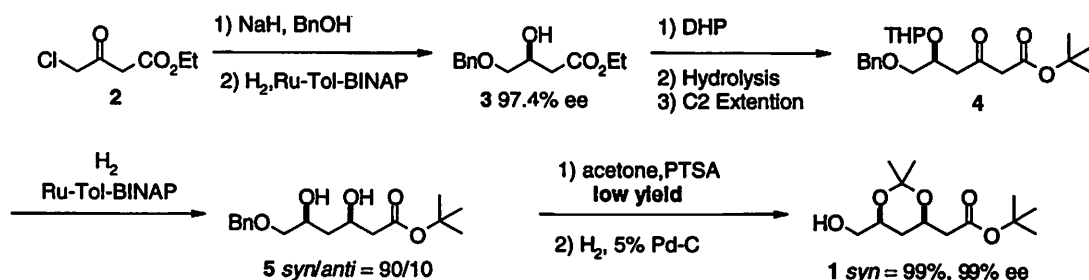
Kenzo Sumi, Toshiyuki Murayama, Hideki Nara, Takashi, Moroi, Tohru Yokozawa, Takao Saito
Takasago International Corporation, Central Research Laboratory, Nishiyawata 1-4-11, Hiratsuka,
Kanagawa, 254-0073

Our strategy for the process development of medicinal intermediates is to make the most of asymmetric catalysis. One of the representative examples of our technologies using chiral catalyst, SEGPHOS-Ru(II) complex, to the asymmetric synthesis of a key intermediate for HMG-CoA reductase inhibitors is described in this poster presentation.

我々は、遷移金属—BINAP 錯体を用いる不斉水素化を鍵反応として、種々の光学活性香料並びに医薬中間体の合成プロセスを開発してきた。また、近年は BINAP 化学の革新に取り組み、新規軸不斉配位子 SEGPHOS の開発に成功している¹⁾。この SEGPHOS—Ru(II)錯体は、各種カルボニル化合物の不斉水素化に極めて有用であり、医薬中間体合成において広範な応用が可能である。今回、SEGPHOS—Ru(II)錯体を触媒に用いる不斉水素化を合成プロセスに組み込むことにより、抗高脂血症薬である HMG-CoA 還元酵素阻害剤のキラルパーツ **1** の高立体選択的製造法を確立できたので報告する。

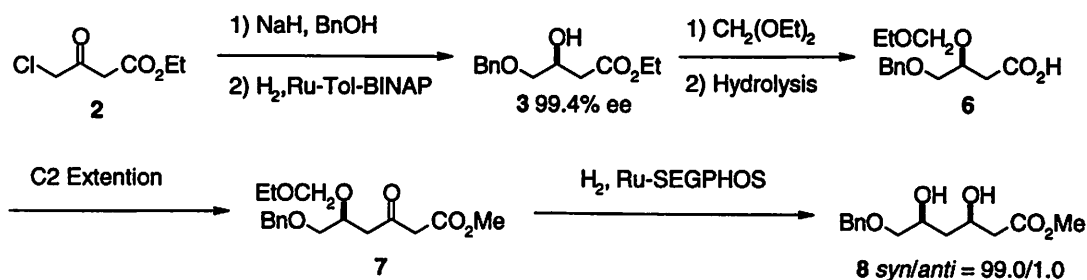


我々は、下記の合成ルートにより **1** を合成したが、不斉水素化の触媒に Tol-BINAP—Ru(II)錯体を用いていた場合、不斉収率が低く、光学純度を上げるために収率低下を余儀なくされた。

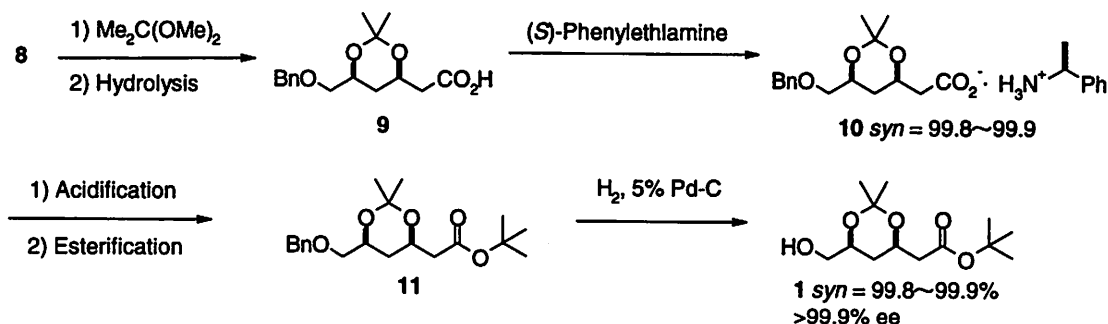


1 は油状化合物であるため 100%に近い光学純度を得るには、結晶中間体を經由し再結晶により光学純度の向上を図るか、または非常に高い光学収率で不斉を導入する必要がある。

新たに開発した SEGPHOS を使い、不斉並びに反応収率の向上を目指し、**1** の合成プロセスの再検討を行った。第 1 不斉水素化の原料は、上記のルートと同様に 4-クロロ-3-オキソブタン酸エチルをベンジルオキシ化した β -ケトエステルとした。配位子を SEGPHOS に変換することで、99.4% ee と非常に高いエナンチオ選択性をもたらし、再結晶により 99.9% ee 以上の光学純度が可能となった。水酸基の保護、加水分解に続き、炭素鎖を伸長することで 3-オキソヘキサン酸誘導体 **7** を合成した。第 2 不斉水素化も SEGPHOS—Ru(II)錯体を用いた結果、*syn* 選択性 99% のジオール体 **8** が得られ、ジアステレオ選択性が飛躍的に向上した。



8 をアセトニド化、加水分解によりカルボン酸とし、さらにエステル化を行えば **1** の前駆体が合成できるわけだが、化合物 **3** 以外すべて油状化合物であり、カラムクロマトグラフィーが唯一の精製手段となる。従って工程は長くなるが、**9** を結晶性アミン塩に誘導し精製するルートを採用した。各種アミン塩を検討した結果、(1*S*)-1-フェニルエチルアミン塩とした場合が収率、光学純度の向上が顕著であることを見出した。再びカルボン酸とした後、エステル化、水素化分解することによりジアステレオ選択性 99.9%、エナンチオ選択性 99.9% ee 以上であるキラルパーツ **1** の合成法が確立できた。また、我々はこのルートによるパイロットスケールで **1** の製造をすでに終了している。



以上、新規軸不斉配位子 SEGPHOS—Ru(II)錯体による不斉水素化を応用した HMG-CoA 還元酵素阻害剤の合成プロセスの開発について紹介した。我々はここに示した SEGPHOS 配位子が不斉水素化以外の反応においても BINAP を凌駕できるものと考えている。

Reference

1) Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264.

4-トランス置換-シクロヘキシルアミンの工業的製造法

(三菱ウェルファーマ・製薬研究所) ○稲越直人, 大島正裕

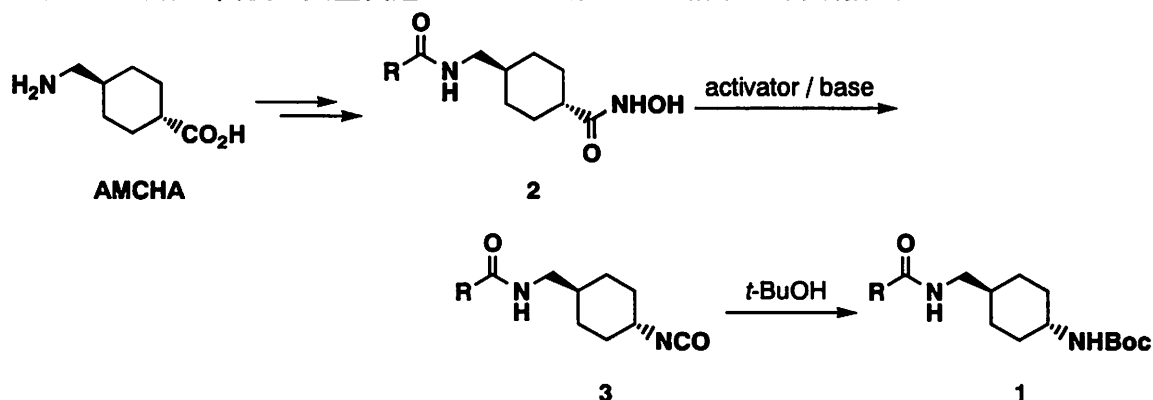
(三菱ウェルファーマ・創薬第1研究所) 白井義浩

An Industrial Synthetic Method of 4-*trans*-Substituted CyclohexylaminesNaoto Inakoshi^a, Masahiro Ohshima^a, and Yoshihiro Usui^b*a) Pharmaceutical Development Laboratories, Mitsubishi Pharma Corporation,**14 Sunayama, Hasaki, Kashima 314-0255**b) Research Laboratory I, Pharmaceuticals Research Division, Mitsubishi Pharma Corporation,**3-7-25 Koyata, Iruma 358-0026*

A synthetic method of 4-*trans*-substituted cyclohexylamine derivatives (**1**) is described. This method consists of rearrangement of cyclohexanecarboxylic acids (Lossen rearrangement) as the key step and following addition of *t*-BuOH with an acid catalyst. The Lossen rearrangement was found to proceed below room temperature and to be more practical and preferable for large-scale synthesis compared to Curtius rearrangement, which includes thermal rearrangement of generally unstable acid azide intermediates. After further process development research, the large-scale synthesis was successfully carried out.

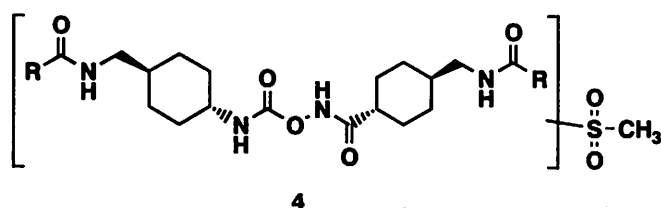
4-トランス置換-シクロヘキシルアミン (**1**) 誘導体の工業的合成法の研究を行った。**1**の合成法としては 対応するカルボン酸を出発物質として Curtius 転位により合成する方法¹⁾が知られている。しかし、この方法では一般的に不安定な酸アジド中間体を加熱する点において、反応操作上の安全性を確保するために詳細なプロセス安全性検討が求められる。さらにこれを工業的製造法として確立するには様々な知見や経験が不可欠である。

そこで我々は **1** の合成法について種々検討したところ、対応するヒドロキサム酸 (**2**) の転位反応 (Lossen 転位) を鍵反応とする方法を見出した。この転位反応は温和な条件下 (-10℃~室温) で進行し、大量製造に適した方法であることがわかった。さらなるプロセス化検討を行い、操作の簡便な大量製造プロセスを確立した結果を今回報告する。²⁾



初めに Lossen 転位反応の活性化剤を検討したところ、メタンスルホニルクロリド (MsCl) を用いた場合に最も良好な結果を得た。また、塩基は *N*-エチルジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミンが好ましく、当量は 3 当量付近がよいことがわかった。

本反応においては試薬の添加順が非常に重要である。 *i*-Pr₂NEt に引き続き MsCl を添加した場合、MsCl の滴下時には発熱が大きいため、大量製造時には製造設備の除熱能力見合いで滴下時間がラボスケールと比べて長くなる可能性がある。その場合には以下に推定構造を示す 2 量体 (4) が大量に副生することがわかった。これは反応で生成したシクロヘキシルイソシアナート (3) に、未反応の原料 2 が系中に存在する塩基の作用により求核付加するためと考えられた。そこで滴下順を MsCl に引き続き *i*-Pr₂NEt の添加に変更したところ、4 の生成は効果的に抑制された。*i*-Pr₂NEt の滴下時には大きな発熱がみられるが、発熱見合いで滴下時間を長くした場合にも 2 量体副生は抑制された。



こうして得られた 3 は反応終了後単離することなく次のカーバメート化に用いることができる。我々は酸性条件下で容易に脱保護できる *N*-Boc 体 (1) を合成する目的で *t*-BuOH との反応を検討した。その結果塩基性条件下では 3 の反応性が低いため 1 の収率は低い、酸性条件下で反応させることにより良好な収率で目的物が得られることを見出した。酸としてはトリメチルシリルクロリド、塩化アルミニウム、塩化水素などが好ましいが、コスト等を勘案して塩化水素／酢酸エチル溶液を選択した。

我々は詳細なプロセス化検討を行って操作の簡便な大量製造プロセスを確立し、さらに本製造法を用いて 1 を数 10 kg 製造した。

References

- 1) Lyle, T. A.; Chen, Z.; Appleby, S. D.; Freidinger, R. M.; Gardell, S. J.; Lewis, S. D.; Li, Y.; Lyle, E. A.; Lynch Jr., J. J.; Mulichak, A. M.; Ng, A. S.; Naylor-Olsen, A. M.; Sanders, W. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 67.
- 2) 稲越直人；臼井義浩；大島正裕．特開平 11-269139.

光学活性アルカロイドを触媒とする保護アミノ酸（UNCA）の速度論的光学分割

（ダイソー・研究所）○石井 裕，三木康史，古川喜朗

（米国ブランダイス大学）Li Deng

**Cinchona Alkaloid-Catalyzed Kinetic Resolution of Urethane-Protected α -Amino Acid
N-Carboxyanhydrides (UNCA)**

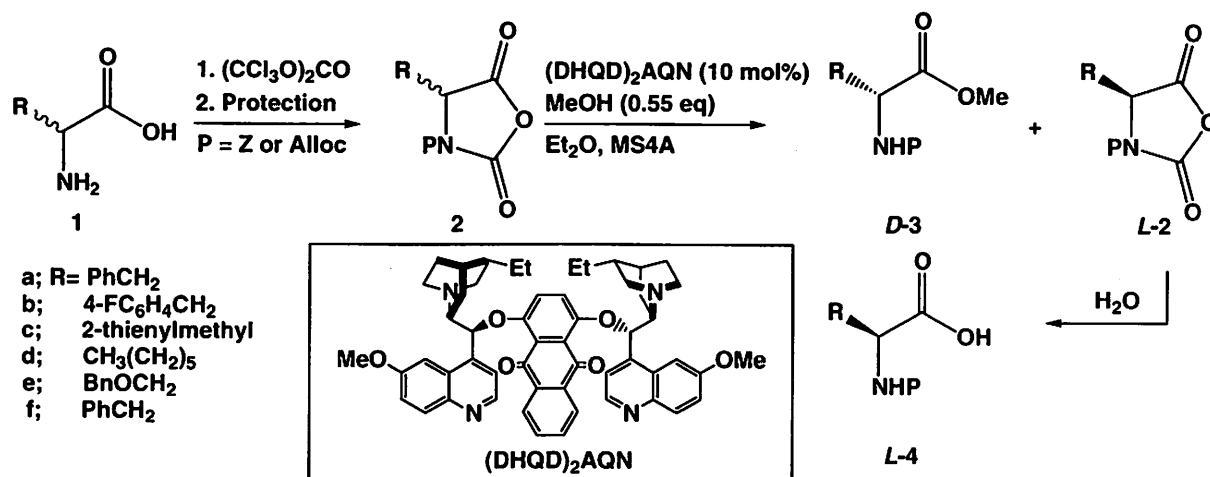
Yutaka Ishii,^a Yasushi Miki,^a Yoshiro Furukawa,^a Li Deng^b

a) Research Laboratories, Daiso Co., Ltd., 9 Otakasu-cho, Amagasaki, Hyogo 660-0842

b) Department of Chemistry, Brandeis University, Waltham, Massachusetts 02454-9110, USA

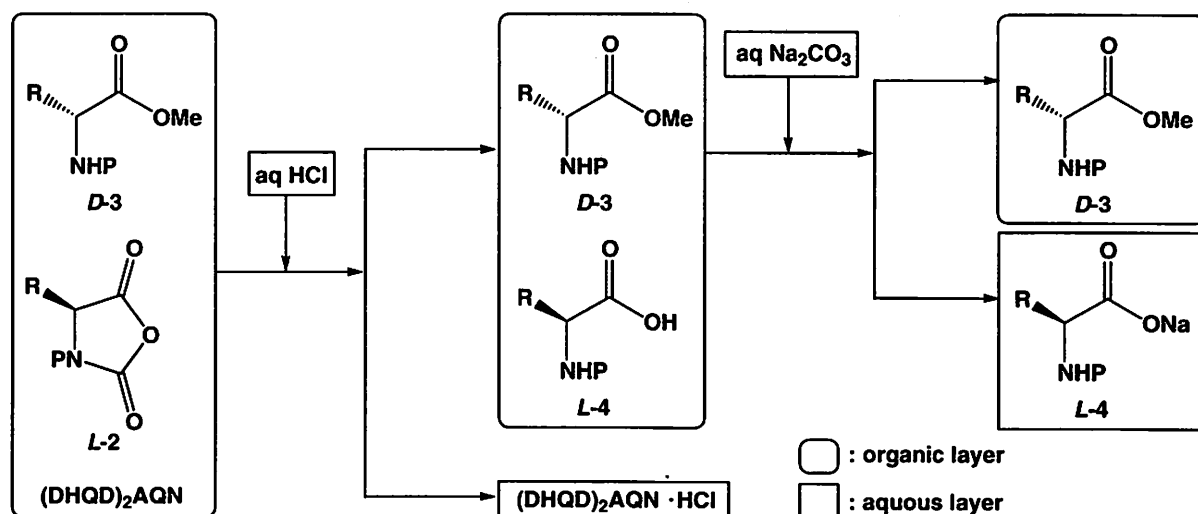
With highly enantioselectivity and generality, the kinetic resolution of UNCA (2) via asymmetric alcoholysis catalyzed by cinchona alkaloids provided optically active α -amino acid derivatives. The resulting mixture of the basic amine catalyst, the acidic amino acid (4) and the neutral amino ester (3), could be separated by using simple extractive procedures to give 3, 4, and the recovered amine catalyst in desired chemical and optical purity. In addition, this reaction could apply for optically active α -hydroxy acid derivatives.

光学活性 α -アミノ酸の合成方法として実用化されたものには、光学活性ロジウム触媒によるアクリル酸誘導体の不斉水素化や、酵素を用いたアミノ酸誘導体の速度論的光学分割などが知られているが、これらの反応では、製造できるアミノ酸の種類に制限があったり、各反応毎に触媒や反応条件の最適化が必要であるなど、反応の一般性に難があった。今回我々は、光学活性 α -アミノ酸の一般性の高い合成方法として、光学活性アルカロイド触媒による保護アミノ酸誘導体（UNCA）の速度論的光学分割を開発したので報告する。^{1, 2)}



D, L-フェニルアラニン（1 a）から二段階で誘導したウレタン保護 α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物（UNCA：2 a）のアルコールシスを，Sharpless AD反応の不斉配位子である光学活性アルカロイド $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ を触媒として行ったところ，

高いエナンチオ選択性 (s 値 = 114) で速度論的光学分割がおり、 D -UNCA だけが優先的に D - N -保護アミノ酸エステル (D -3 a) と CO_2 に分解された。続いて未反応の L -UNCA (L -2 a) を加水分解し、 L - N -保護アミノ酸 (L -4 a) に誘導した。この反応混合物は塩基性の触媒、中性の N -保護アミノ酸エステル (D -3 a) および酸性の N -保護アミノ酸 (L -4 a) からなるため、抽出操作だけでそれぞれを容易に分離精製することができた。



また、回収した触媒を再使用しても、触媒活性やエナンチオ選択性はほとんど低下しなかった。さらに、種々のアミノ酸から誘導したUNCAの光学分割を試みたところ、UNCA上の置換基や N -保護基に関係なく、高いエナンチオ選択性で光学分割がおこった。また、 $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ の擬エナンチオマーである $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ を触媒として光学分割を行うと、エナンチオ選択性は逆転し、対称体 (D -4, L -3) が得られた。

Table 1 Kinetic Resolution of UNCA (2) via Modified Cinchona Alkaloid-Catalyzed Alcoholysis

entry	UNCA (2)		temp/°C	time/h	conv/%	ee (yield)%		
	R	P				L-4	D-3	s
1	a PhCH ₂	Z	-60	17	51	98 (48)	93 (48)	114 ^a
2	b 4-FC ₆ H ₄ CH ₂	Z	-78	31	50	93 (42)	92 (48)	79
3	c 2-thienylmethyl	Z	-78	25	50	95 (47)	94 (49)	115
4	d CH ₃ (CH ₂) ₅	Z	-60	37	51	94 (42)	91 (49)	78 ^b
5	e BnOCH ₂	Z	-78	72	52	96 (44)	89 (49)	69
6	f PhCH ₂	Alloc	-60	15	50	91 (45)	91 (45)	67

^a s was determined to be 104 for kinetic resolution of **2a** with recycled $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$.

^b s was determined to be 33 for kinetic resolution of **2d** with $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$.

さらに本反応は、アミノ酸だけではなく、 α -ヒドロキシカルボン酸の速度論的光学分割にも応用できることがわかった。

References

- 1) Hang, J.; Tian, S.-K.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12696.
- 2) Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2870.

糖尿病治療薬 AJ-9677 の重要中間体

(R)-3-(2-aminopropyl)-7-benzyloxyindole の光学分割による合成

(長瀬産業・研究開発センター) 生中雅也、藤間義人、○井上徹、松山恵介

(大日本製薬・化学研究所) 賀登志朗、原田博史、藤井昭仁

Synthesis of (R)-3-(2-Aminopropyl)-7-benzyloxyindole.

a Key Intermediate of Antidiabetic AJ-9677, via Optical Resolution

Masaya Ikunaka,^a Yoshito Fujima,^a Toru Inoue,^a Keisuke Matsuyama,^a

Shiro Kato,^b Hiroshi Harada,^b and Akihito Fujii^b

a) *The 1st Laboratories, Research & Development Center, Nagase & Co., Ltd.,*

2-2-3 Murotani, Nishi-ku, Kobe 651-2241

b) Chemistry Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.,

Enoki 33-94, Suita, Osaka 564-0053

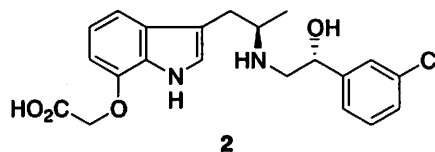
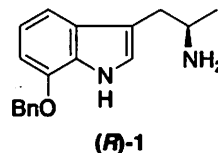
(±)-3-(2-Aminopropyl)-7-benzyloxyindole, prepared from 7-benzyloxyindole in 59% yield, is resolved with *O,O'*-di-*p*-toluoyl L-(2*R*,3*R*)-tartaric acid into its (*R*)-isomer, a key intermediate of AJ-9677, in 99.5% ee and 36% overall yield. The unwanted (*S*)-isomer can be reused in another round of resolution after it is racemized by Raney Co treatment under a hydrogen atmosphere.

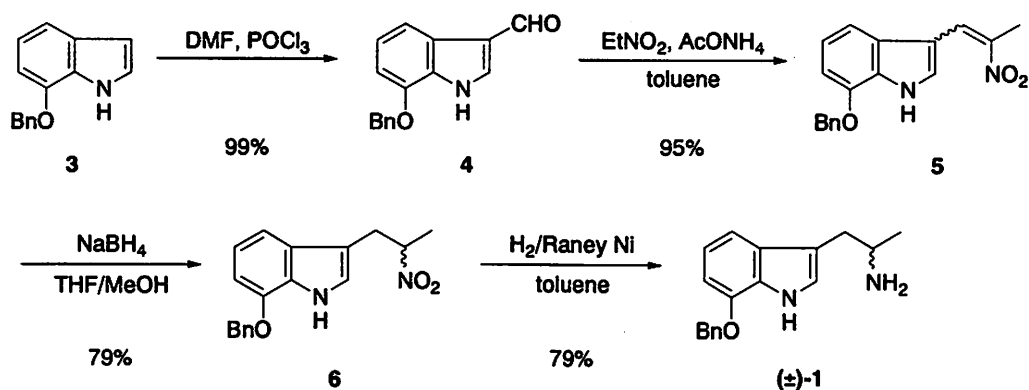
(R)-3-(2-aminopropyl)-7-benzyloxyindole (R)-1 は、臨床開発中の糖尿病治療薬 AJ-9677 2¹⁾ の重要中間体である。現在、本化合物は Grignard 試薬を利用する、キラルプール法により合成している。²⁾ しかしながら、収率向上のためには、Et₂O 中で反応を行う必要があるため、製造上の制約が生じるうえに、反応基質であるアミノ酸誘導体が高価でもある。

そこで、より安価で、工業化が容易な新製法の開発に着手した。具体的には既存法と同じ出発基質で

ある 7-benzyloxyindole **3** ³⁾ からラセミ体のアミン (±)-**1** を合成し、これを光学分割することにより、(*R*)-**1** を得ることを試みた。

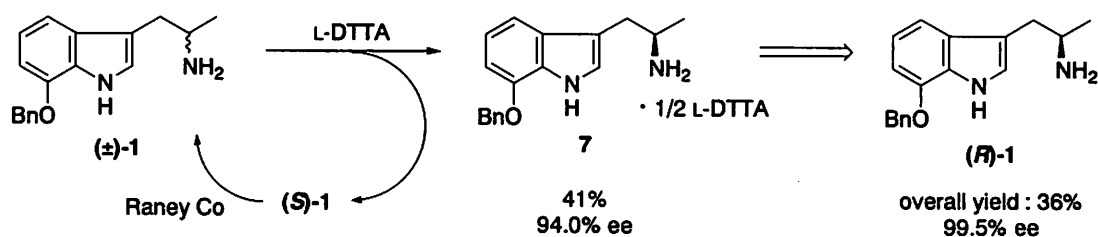
まず、光学分割の基質となる (±)-**1** の合成について検討した (Scheme 1)。7-benzyloxyindole **3** の Vilsmeier 反応により 3 位のホルミル化を行った後に、ニトロエタンとのニトロアルドール反応により、ニトロオレフィン **5** を得た。この両反応は、いずれも非常に収率良く進行した。この **5** に対して、まず、NaBH₄ によりオレフィン部位の還元を行い、**6** を得た後に、Raney Ni により水添することで、目的とするラセミ体のアミン (±)-**1** を収率良く得ることが出来た。





Scheme 1

(±)-1 の光学分割を種々の光学活性なカルボン酸を用い検討したところ、*O,O'*-di-*p*-toluoyl tartaric acid (DTTA) により、効率良く、光学分割ができることが明らかとなり、その L 体を用いたときに、所望の立体配置の光学活性体を得ることが出来た。そして、光学分割により得たジアステレオマー塩 7 を一度再結晶した後に、複分解することにより、通算収率 36% で、99.5% ee の高光学純度の目的物 (*R*)-1 を得た (Scheme 2)。



Scheme 2

工業的に安価な製造法の確立には、光学分割後の不要な鏡像体のラセミ化・再利用が重要である。そこで、(*S*)-1 のラセミ化を検討した。その結果、水素加圧下 Raney Co を作用させると、効率良くラセミ化が進行し、ラセミ体のアミンを回収できることが明らかになった。

以上により、7-benzyloxyindole 3 を出発基質とし、(*R*)-3-(2-aminopropyl)-7-benzyloxyindole (*R*)-1 を安価に合成する、工業化容易なプロセスを確立した。⁴⁾

References

- 1) Kato, S.; Harada, H.; Hirokawa, Y.; Yoshida, N.; Kawashima, H. (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) PCT Int. Appl. WO 9616938 A1, 1996.
- 2) Kato, S.; Harada, H.; Fujii, A.; Odai, O. (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho 255,743, 1999.
- 3) Kato, S.; Harada, H.; Fujii, A. (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho 38,378, 2000.
- 4) Fujii, A.; Fujima, Y.; Harada, H.; Ikunaka, M.; Inoue, T.; Kato, S.; Matsuyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3235.

保護基なしの全合成

-無保護アミノ酸の反応を利用した光学活性 Clavicipitic Acid の全合成-

(東邦大・薬) ○横山祐作, 氷川英正, 三橋政治, 宇山亜樹, 広木康広, 村上泰興

Synthesis without Protection : Total Synthesis of Optically Active Clavicipitic Acids

Utilizing a Reaction of Free Amino Acid

Yuusaku Yokoyama, Hidemasa Hikawa, Masaharu Mitsuhashi,

Yasuhiro Hiroki, and Yasuoki Murakami

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

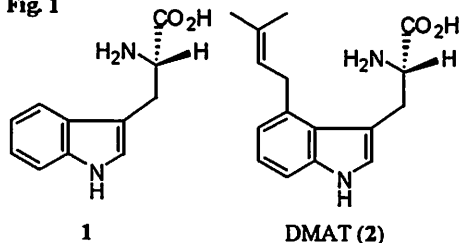
2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba, 274-8510 Japan

The optically active clavicipitic acid, an ergot alkaloid, was synthesized by a three-step sequence from 4-bromoindole (3). The reaction of 3 with *dl*-serine (2) in the presence of Ac_2O followed by enzymatic kinetic resolution gave (*S*)-4-bromotryptophan [(*S*)-7]. The Heck reaction of (*S*)-7 with 1,1-dimethylallyl alcohol (8) in aqueous media gave clavicipitic acid in one-pot.

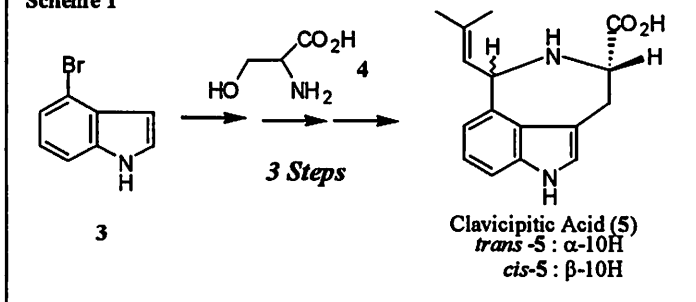
保護基を用いることなく全合成を達成することは、プロセスケミストリーの大きな目標の一つである。今回我々は、天然物の全合成において保護、脱保護の行程を省くことでこれまでと比べた大幅な行程数の短縮を実現し、更にその過程で、水を溶媒とした新しい反応性や選択性を見いだしたので、その詳細について報告する。

Clavicipitic Acid (5) は、L-Tryptophan (1) および DMAT (2) を中間体として生合成される麦角アルカロイドであるが、我々は、4-Bromoindole (3) と *dl*-Serine (4) からわずか 3 行程で光学活性 5 の全合成に成功した (Scheme 1).^{*1}

Fig 1

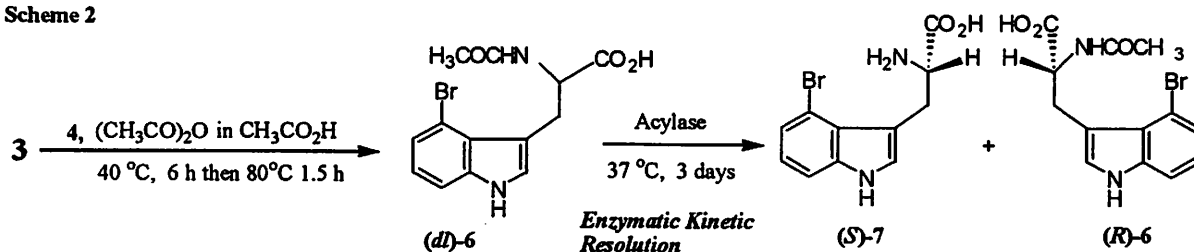


Scheme 1



4-Bromoindole (3) と *dl*-Serine (4) を無水酢酸存在下酢酸中加熱すると、最高 72% の収率で直接 N-Acetyl-4-bromotryptophan (*dl*-6) が得られた。この *dl*-6 をアシラーゼによる速度論的光学分割によって加水分解したところ、天然型の (*S*)-4-Bromotryptophan [(*S*)-7] と非天然型の (*R*)-N-Acetyl-4-bromotryptophan [(*R*)-6] が光学的に純粋に、しかもそれぞれ 47%、49% の高収率で得られた。従って、3 と 4 からわずか 2 行程で両方の立体異性体を光学的に純粋に、それぞれ 30% 以上の収率で得ることに成功したことになる (Scheme 2)。この合成ルートは、

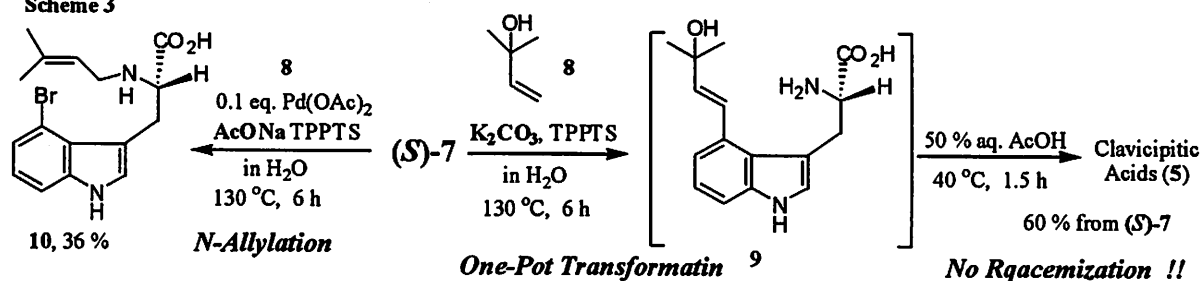
Scheme 2



種々の光学活性 Tryptophan 誘導体の簡便合成法として応用可能なだけでなく, Tryptophan の生合成類似ルートとしては, 合成反応として用いることが出来る極めて優れた方法である。

次いで, 水溶液中 (S)-7 を 1,1-Dimethylallyl alcohol (8) と水溶性ホフィン配位子である TPPTS の存在下, Heck 反応を行い, その後反応液を 50%酢酸によって酸性にした。その結果, 中間体として生じた 4-Vinyl 体 (9) は自発的に閉環し, 60%の収率で Clavicipitic Acid (5) を与えた (Scheme 3)。驚くべきことに, 強い塩基性条件下 (K_2CO_3 , $130\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6h) であるにもかかわらず, 得られた 5 は全くラセミ化していなかった。この実験結果は, 水が有機溶媒に比べてアミノ酸のラセミ化を強く抑制する効果があることを強く暗示している。^{*2} この Heck 反応は DMF のような有機溶媒を用いた場合には進行せず, 水溶液中でのみ進行した。この反応では, 反応性の高いアミノ基とカルボキシル基を保護しなくても Heck 反応が選択的に進行したことに興味を持たれる。しかし, 塩基として AcONa のような弱塩基を用いると, 9 は全く得られず N-Allyl 体 (10) のみが得られた。この様に, 液性を変えるだけで, 反応の選択性を制御できる点にも興味を持たれる。

Scheme 3



以上, 我々は, 無保護アミノ酸の反応を用いた光学活性 Clavicipitic Acids (5) の短行程合成に成功したが, この研究の過程で水を溶媒とした Pd 触媒による官能基選択的な反応を見だし, さらに水溶媒中でのアミノ酸のラセミ化抑制効果についても見いだした。これらの結果は, アミノ酸のような水溶性化合物の反応においては水が特によい溶媒であることを示している。

*1 Yokoyama, Y.; Hikawa, H.; Mitsuhashi, M.; Uyama, A.; Murakami, Y.; *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 7803-7806.

*2 Yokoyama, Y.; Hikawa, H.; Murakami, Y.; *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 2001, 1431-1434

異常アミノ酸の立体選択的合成法に関する研究

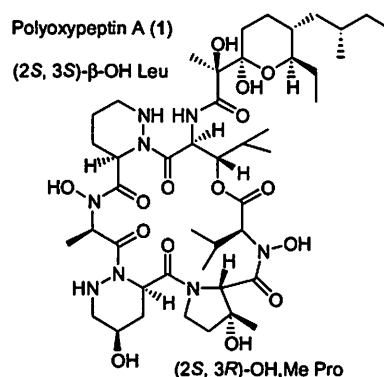
(千葉大・院薬) ○牧野一石, 岡本直樹, 逸見嘉亮, 鈴木竜哉, 原脩, 濱田康正

Studies on the Stereocontrolled Synthesis of the Unusual Amino Acids

Kazuishi Makino, Naoki Okamoto, Yoshiaki Henmi, Tastuya Suzuki, Osamu Hara,
Yasumasa HamadaGraduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,
Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

(2*S*, 3*S*)-3-Hydroxyleucine and (2*S*, 3*R*)-3-hydroxy-2-methylproline, two components of polyoxypeptins, were achieved by use of dynamic kinetic resolution with RuCl₂(binap)-catalyzed hydrogenation and SmI₂-mediated diastereoselective Barbier type 5-exo cyclization, respectively.

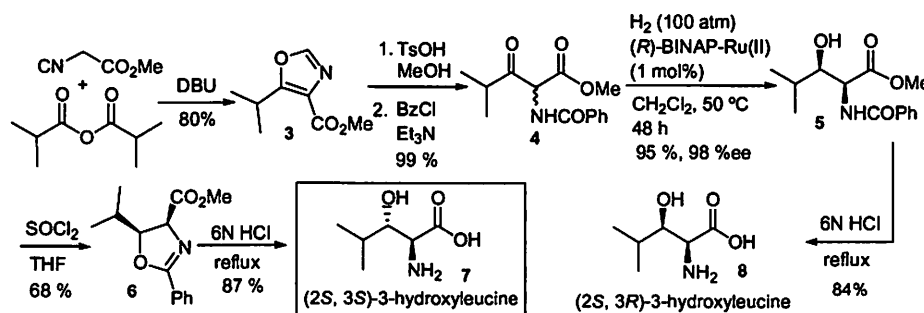
ポリオキシペプチン(1)は 1998 年梅沢らにより放線菌から単離構造決定されたシクロヘキサデペシペプチドであり, 固形がんの一種である AsPC-1 細胞にアポトーシスを誘発することが見出されている。当研究室では特異な構造を有するシクロデシペプチドに注目しその全合成研究を進めている。本化合物は β-ヒドロキシロイシン, 3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンなど異常アミノ酸を含んでおり, これらの合成法について報告する。



[β-ヒドロキシロイシンの合成]

我々は野依らの開発した BINAP-Ru 錯体を用いた動的速度論分割および水酸基の分子内 S_N2 反転を行なうことで, 4 種すべての異性体の合成をおこなった。最初にイソシアノアセテートとイソ酪酸無水物

よりオキサゾール 3 を合成し, 次にメタノール中酸処理することにより加溶媒分解, 続くベンゾイル化により α-アミノ-β-ケトエステル



誘導体 4 を得た。ルテニウム触媒を用いる動的速度論分割は水素 100 気圧下 50℃, 1mol% の(R)-BINAP-Ru 錯体を用い 48 時間攪拌することで 95%, 98%ee でスレオ-5 を得ることができた。これを塩酸で加熱還流することで(2*S*, 3*R*)-3-ヒドロキシロイシン 8 へと導いた。またエリスロ体は 5 を塩化チオニルで処理することにより, オキサゾリン形成とともに水酸基を反転させ, 最後に酸加水分解することで目的の(2*S*, 3*S*)-3-ヒドロキシロイシン 7 を得ることに成

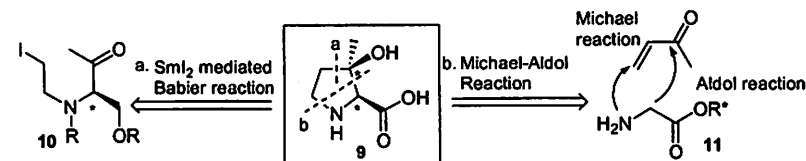
功した。さらに対応するエナンチオマーもそれぞれ合成した。

[3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成]

我々は2つのアプローチで 3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成を行なうことを計画した。ひとつはヨードケトン **10** の SmI_2 を用いたジアステレオ選択的な Barbier 型反応によるものであり、他方はグリシン誘導体のエステル部分に不斉補助基を導入し Michael-Aldol 連続反応により一段階でピロリジン環を構築するというものである。

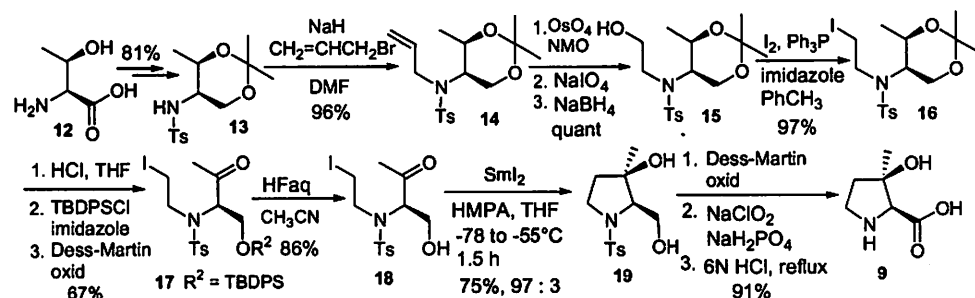
最初に SmI_2 を用いた Barbier

反応によるアプローチについて



Scheme 2 Retrosynthetic analysis of (2S, 3R)-3-hydroxy-3-methylproline

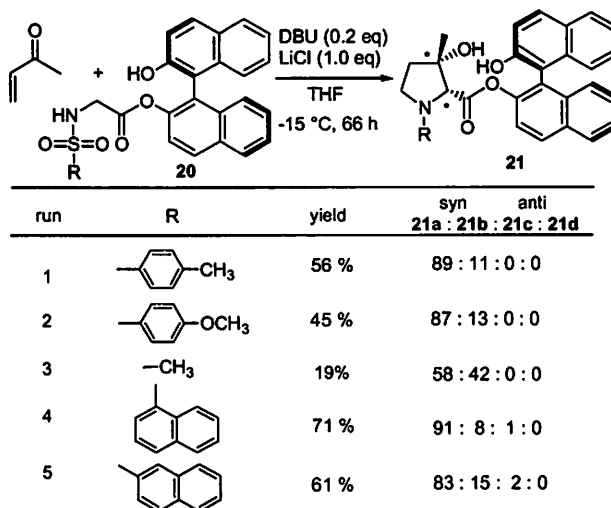
で説明する。L-スレオニンより4工程でイソプロピリデンアセタール **13** へと導き、*N*-アリル化、オレフィンの酸化的開裂および還元を行いアルコール体 **15** とした。水酸基をヨードへと変換後、保護基の変換ならびに2級水酸基のケトンへの酸化を行い環化前駆体 **18** へ導いた。 SmI_2 による閉環反応では1級水酸基が無保護であることが立体選択性発現に重要であり、



Scheme 3 Synthesis of (2S, 3R)-3-hydroxy-3-methylproline using Barbier type cyclization as a key step

収率 75%, 97 : 3 のジアステレオ選択性で望みとする立体化学を有するピロリジン **19** を得た。その後酸化および

脱保護を行い(2*S*, 3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン **9** へと誘導した。目的とするヒドロキシメチルプロリンの立体選択的な合成を達成したものの、環化前駆体までの変換に多段階の工程数を必要とすることから、より効率よい合成をめざし Michael-Aldol 連続反応による検討を行なった。現在のところグリシンのアミノ基を1-ナフチルスルホニル基で保護し(*S*)-ピナフトールエステルとした **20** を用い、THF 中 1 当量の LiCl 存在下 0.2 当量の DBU を塩基として用いることで、収率 71%, 91:8:1:0 の選択性でピロリジン誘導体が得られている(entry 4)。主生成物として得られた **21a** は(2*R*, 3*S*)体であることから、不斉補助基として(*R*)-ピナフトール用いることで目的とする(2*S*, 3*R*)体を得ることができると考えられる。現在さらなる収率ならびに選択性の向上と保護基の脱保護について検討している。



References

- 1) Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757-1762.
- 2) Makino, K.; Kondoh, A.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, in press.

アルツハイマー治療薬ガランタミンの効率的全合成：酸化的フェノールカップリング反応の収率改善

(京都薬大) ○児玉純明、濱島好男、西出喜代治、野出 學

An Efficient Total Synthesis of the Anti-Alzheimer Drug: Improvement in the Yield of Phenolic Oxidative Coupling Reaction

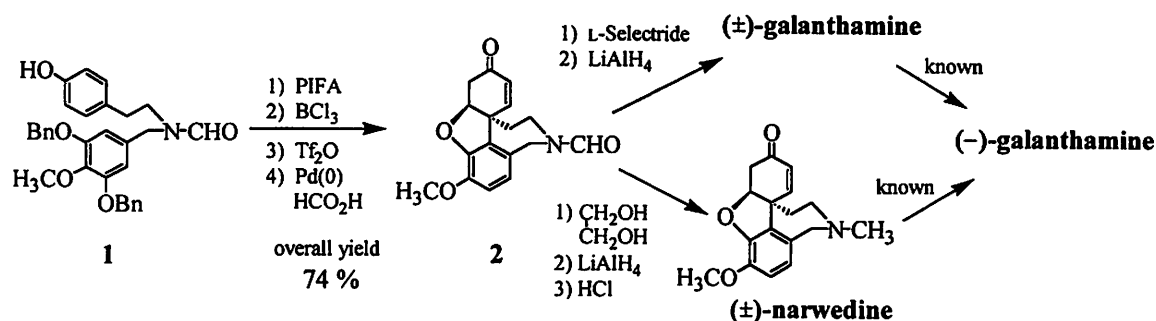
Sumiaki Kodama, Yoshio Hamashima, Kiyoharu Nishide, Manabu Node
Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi, Yamashina, Kyoto 607-8414

(-)-Galanthamine, an alkaloid of the *Amaryllidaceae* family, has been evaluated as a potential agent for the treatment of Alzheimer's disease. We accomplished an efficient total synthesis of (±)-galanthamine by means of intramolecular phenolic oxidative coupling reaction of norbelladine-type compound **1** as a key reaction. Namely, the coupling reaction using PIFA of **1** having symmetric substituents on the phenyl ring in the *N*-benzyl moiety gave the product in the highest yield (85%). The product was converted into galanthamine by deprotection of the hydroxyl group, and the sequential reduction. Next, we planned an asymmetric synthesis of galanthamine using optically active amino acid. The coupling reaction using PIFA of imidazolidinone **3** derived from D-phenylalanine gave the coupling product, which was led to a single diastereomer **4** by debenzylation of the benzyl ether moiety. The product **4** was converted into (-)-galanthamine and (-)-lycoramine.

ヒガンバナ科植物に含まれるガランタミンは、1952年に小林等および Proskurnina 等によって単離され、シャイヤー社とヤンセン社がアルツハイマー病の治療薬として共同開発し近年各国で販売され始めた。しかしながら、天然からの大量供給は不可能であり、効率的な不斉全合成の確立が望まれていることから、本化合物の合成研究に着手した。

ガランタミンの全合成は、現在迄に Barton、亀谷、古賀、北、Carroll、Jordis、Trost 等により報告されており、そのなかでも Barton 等が開発した分子内酸化的フェノールカップリング反応を用いるガランタミン合成法（生合成を模倣した方法）が主流となっている。しかしながら、現在までに報告されているフェノールの酸化的カップリング反応では収率が低く、また再現性に乏しいなどの問題があった。この収率改善のため、ピロガロールを含むノルベラジン誘導体を用いた分子内カップリング反応を試みることにした。

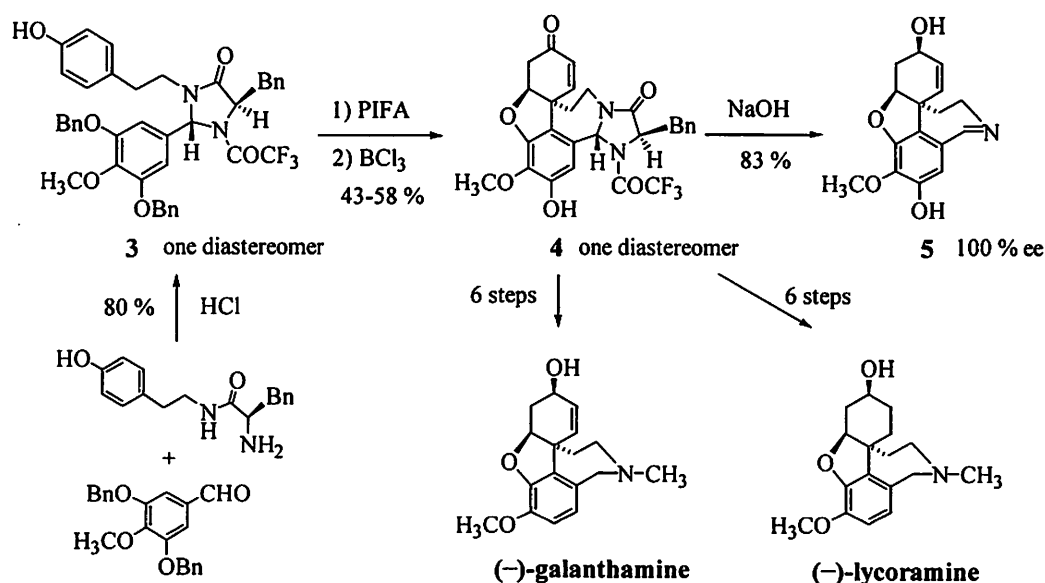
本研究では置換基が対称的に導入されているピロガロール誘導体を反応基質として用い、超原子価ヨウ素反応剤 [PIFA : $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$] によるカップリング反応を検討した。



この結果、反応基質のフェノール性水酸基とアミノ基の保護基としてベンジル基とホルミル基を用いた化合物 1 の反応において従来の収率を大幅に改善 (85%)したカップリング体を得ることに成功した。次いでベンジルエーテルの脱ベンジル化反応とフェノール性水酸基の還元反応を行いナルウェジン誘導体 2 とした後、還元反応によりガラントミンに変換することができた¹⁾。

次に、不斉全合成については、アミノ基の保護基として光学活性なアミノ酸を導入したイミダゾリジン環をもつ化合物を用いる合成経路を計画した。

光学活性な D-フェニルアラニンから導いたイミダゾリジノン誘導体 3 において、PIFA を用いたカップリング反応、続く水酸基の脱保護反応を行い化合物 4 を合成することができた。その後、ケトンの還元反応を行った後、アミノ基の保護基を加水分解することにより化合物 5 が 100% ee で得られた。また、化合物 4 から (-)-ガラントミンおよび (-)-リコラミンへと導くことができた。



前述のラセミ体の合成法は従来法に比べ工程数は増えるが高収率であり、工業的にも有用な合成法を開発することができた。一方、光学活性なアミノ酸を導入した基質のカップリング反応では収率は低下するが、不斉誘導は一方向的に (-)-ガラントミン骨格を形成することが確認された。

1) Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Baba, T.; Hamamichi, N.; Nishide, K.
Angew. Chem. Int. Ed. **2001**, *40*, 3060.

光学活性なアミノピロリジン誘導体の実用的合成法の開発

(第一製薬・製薬技術研究所) ○秋葉敏文, 斎藤 立, 中山敬司, 武藤 真

Practical Synthesis of (*S*)-7-Amino-5-azaspiro[2.4]heptane

~Crystallization-Induced Asymmetric Transformation of Amino Nitriles~

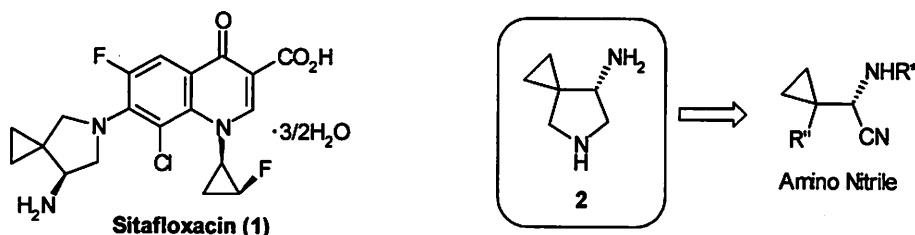
Toshifumi Akiba*, Tatsuru Saito, Keiji Nakayama, Makoto Muto

Chemical Technology Research Laboratories, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,

1-16-13 Kita-Kasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630

Two efficient syntheses of (*S*)-7-Amino-5-azaspiro[2.4]heptane (**2**), a key intermediate of Sitafloxacin (**1**), were achieved by the diastereoselective Strecker reaction (DSR). In particular, the amino nitrile (*S,S*)-**9** was obtained from cyclopropane-1,1-dicarbaldehyde (**7**) by the selective acetalization, DSR and the crystallization-induced asymmetric transformation in excellent yield. It is one of the most practical routes for a large-scale production.

Sitafloxacin (**1**) は、第一製薬(株)が申請中のキノロンカルボン酸系合成抗菌剤である。本薬剤は広範な抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有するが、その構造上の特徴の一つであるキノロン環 7 位置換基が抗菌活性発現と副作用低減に重要である。またこの光学活性アミノピロリジン誘導体 (**2**) の短工程で実用的な製法の開発は、原薬製造上の重要課題である。

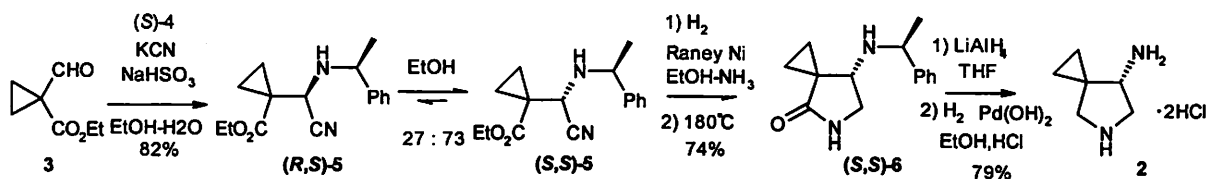


これまでに **2** の製法は、光学分割法¹⁾や生体触媒による不斉合成法²⁾等が報告されているが実用的製法としては未だ検討の余地が残されていた。そこで演者らはジアステレオ選択的ストレッカー反応にて得られるアミノニトリル誘導体を鍵中間体とする実用的製法を検討した。

Route 1 : Ethyl 1-Formylcyclopropanecarboxylate (**3**) を利用する製法

Meyers らにより報告された ethyl 1-formylcyclopropanecarboxylate(**3**)³⁾と(*1S*)-1-phenylethylamine[(*S*)-**4**]とのストレッカー反応は高収率で進行し、2 種のジアステレオマー[(*S,S*)-**5** and (*R,S*)-**5**, 生成比 73 : 27]を与えた。

Scheme 1.



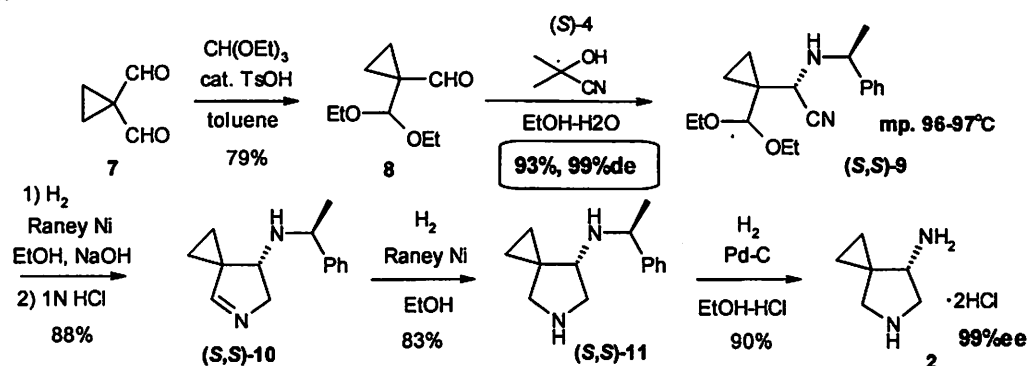
これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離することができ、不要な (*R,S*)-5 はエタノール中加熱することで、定量的に (*S,S*)-5 と (*R,S*)-5 の混合物[生成比 73 : 27] に異性化させることができた。すなわちエピメリ化と分離精製を繰り返すことで、理論的に全てを (*S,S*)-5 とすることが可能であった。(*S,S*)-5 は、ニトリル還元後加熱閉環を行い、光学純度の低下なく (*S,S*)-6 に導いた。その後、還元、脱保護を経て、通算収率 47.8%(>98%ee) で (*S*)-7-amino-5-azaspiro[2.4]heptane (2) を得ることに成功した。

本方法は、安価な (*S*)-4 の不斉を 100%転写できる点が特徴であるが、一方で実用的合成法としては、ジアステレオマーの分離にシリカゲルカラムを用いる点やヒドリド還元剤 (LiAlH_4) を用いる点が解決すべき課題であった。

Route 2 : Cyclopropane-1,1-dicarbaldehyde (7) を利用する製法

(株)クラレにて大量合成可能な cyclopropane-1,1-dicarbaldehyde (7) は、三員環上に反応性の高いアルデヒドを有しているため、様々な機能性物質合成での利用が期待できる化合物である。我々は、先の課題を解決し得る 7 を出発原料とした新規製造法を構築した。

Scheme 2.



7 のモノアセタール化は、高収率および高選択的に進行し 1-(diethoxymethyl)-cyclopropanecarbaldehyde (8) を与えた。8 と (*S*)-4 とのジアステレオ選択的ストレッカー反応は、先と同様に高収率でアミノニトリル誘導体[(*S,S*)-9 and (*R,S*)-9, 生成比 77 : 23] を与え、引き続き反応系をエタノール・水中で晶析を行うことにより、(*S,S*)-9 を 93%(99%de)の収率および品質で得ることに成功した。得られた (*S,S*)-9 は、ニトリル還元の後、酸性条件下アセタールを脱保護すると連続的に閉環し、88%の収率でイミン誘導体[(*S,S*)-10]を与えた。さらに還元、脱保護して短工程かつ高収率で 2 (99%ee)を得る製造法を開発した。

このように光学活性なアミノニトリル誘導体のエピメリ化晶析法は、単一の反応缶の中で単純な晶析操作を行うことにより高純度の光学活性体得られる点で実用性に優れており、設備投資や間接費を加味した工業生産の観点から有力な製造技術であると考えている。

References

- 1) Kamihara, S.; Muto, M.; Shimizu, S.; Sakurai, H.; Ebata, T. *Kokai Tokkyo Koho* **1995**, JP7-224033.
- 2) Imura, A.; Miyadera, A. *Kokai Tokkyo Koho* **1996**, JP8-157454.
- 3) Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Malone, G. R.; Kovelesky, A. C.; Nolen, R. L.; Portnoy, R. C. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 36.

リウマチ様関節炎剤中間体キラルアミノフラノン誘導体の製造研究

(三菱化学・機能化学品研究センター・API 研究所) ○松本陽一、邑上健、訖摩勇樹

Study on the preparation of a chiral aminofuranone derivative for antirheumatic agents

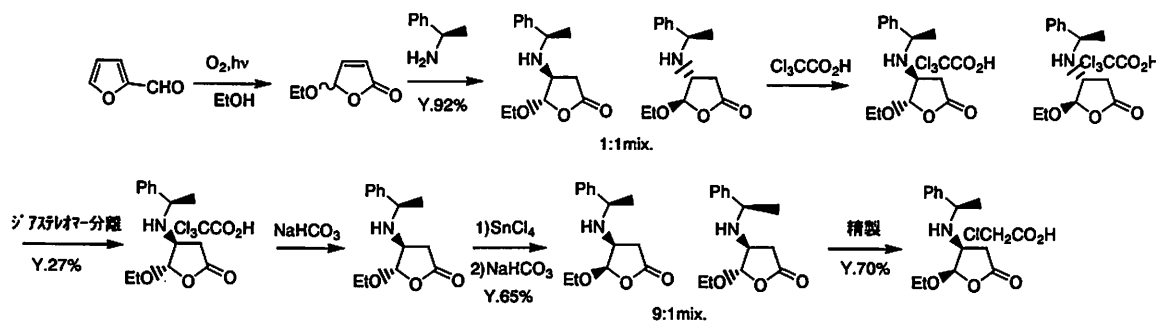
Youichi Matsumoto, Takeshi Murakami, Yuuki Takuma

API Laboratory, Specialty Chemicals Research Center, Mitsubishi Chemical Corporation,
1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama 227-8502

Optically active aminofuranone derivatives are intermediates for antirheumatic agents. They have been prepared by the process using diastereo separation in the ratio of 1 to 1. Our investigations, which are the selective reduction of a chiral enamine derivative and the direct cyclization of a dialkoxyaminoester derivative to a chiral alkoxyaminofuranone derivative, can give 5-ethoxy-4-[(1R)-1-phenylethyl]aminodihydrofuran-2-one[(4S,5R) : (4S,5S)]=99.9 : 0.1]

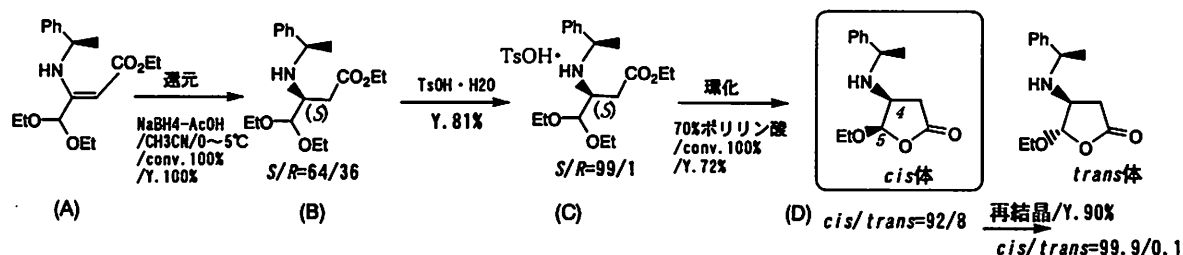
光学活性アルキルオキシアミノフラノン誘導体は、インターロイキン-1-β変換酵素阻害物質の合成原料として有用な化合物であり、このインターロイキン-1-β変換酵素阻害物質は、リウマチ様関節炎剤として薬効が期待されている¹⁾。

この変換酵素阻害物質の合成原料に関する製造方法として下記のような光学活性アルキルオキシアミノフラノン誘導体の製造方法が記載されている¹⁾。



上記記載の製造方法は、出発原料としてエトキシフラノンを用い、(1)マイケル付加反応、(2)ジアステレオマー分離、(3)エピメリ化反応という3つの工程により、光学活性アルキルオキシアミノフラノン誘導体を製造するものであるが、出発原料であるエトキシフラノンは、フルフラールから光-重項酸素酸化によって合成されるため²⁾、高価であり、工業的に大量に製造するのが困難であること、製造ルート中に1 : 1の比率で得られるジアステレオマーの分離工程があるため低収率になること(仮に、不要なジアステレオマーを回収し、ラセミ化して再利用するとしても、特定の部位だけのラセミ化反応が難しく適用が困難である)、エピメリ化にSnCl₄を利用するので重金属残さの除去が問題となることなど実用的なものではなかった。

発表者らは、上記課題を解決するにあたり、下記ルートのように、まず4位の炭素上の立体を構築するために工業的に入手容易で安価であるキラルフェネチルアミンを不斉源とするエナミン誘導体(A)を合成し、不斉誘導法を検討した。種々検討した結果、(A)の還元反応はNaBH₄-AcOH系ではS/R=64/36、カテコールボラン還元ではS/R=74/26と中程度のジアステレ



オ面選択性を示した。ここで、さらにβ-アミノ酸エステル(B)のジアステレオマー混合物を含む溶液にトシル酸を加えると、単一のジアステレオマーの酸付加塩として収率81%、S/R=99/1で単離できた。そこで還元方法としては工業的に入手容易なNaBH₄-AcOH系で還元し酸付加塩にすることにより簡便で高選択的にキラルアミン体(C)を合成できる条件を見いだした^{3a,b)}。5位の炭素上の立体制御についてこのキラルアミン体(C)をジアステレオ選択的に環化する反応条件を検討した。種々検討した結果、化合物(B)ないし(C)の環化反応は、トリフルオロ酢酸、35%塩酸、95%硫酸などによる一段法では目的物(D)を合成できないか、または低収率であった。そのため一旦エステル基をカルボキシル基に加水分解してから環化する必要があったが、70%ポリリン酸を用いることで、収率72%、cis/trans=92/8と直接高ジアステレオ選択的に環化反応が進行することを見いだした。さらにトルエンの再結晶法で精製する事により cis/trans=99.9/0.1 で目的とする化合物(D)の cis 体を収率良く得られることが判明した^{3c)}。

上述のように鋭意検討した結果、工業的に入手可能で安価であるジアルコキシ酢酸エステルを出発原料としてエナミン誘導体(A)を経る新規な合成ルートにより光学活性アルキルオキシアミノフラノン誘導体が実用的かつ効率的に合成された。

References

- 1) Bouchet, R.; Brion, F.; Colladant, C.; Lagouardat, J. WO99/03852(Hoechst Marion Roussel).
- 2) DeGraw, J. I. *Tetrahedron*, **1972**, 28, 967.
- 3a) 詫摩勇樹、桂田学、春日優三、渡辺尚之、邑上健、須藤智子、松本陽一、特開 2002-80472 (三菱化学) ; b) 詫摩勇樹、桂田学、春日優三、邑上健、特願 2000-333047 (三菱化学) ; c) 詫摩勇樹、春日優三、特願 2000-334139 (三菱化学)

CCR5アンタゴニストTAK-779の鍵中間体に関するプロセス研究

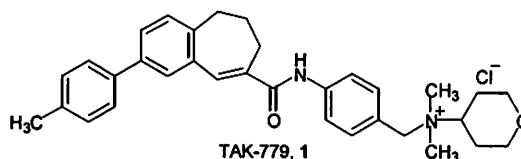
(武田薬品工業(株) 製薬研究所) ○橋本秀雄、池本朋己、伊藤達也、
丸山秀明、花岡正、脇舛光廣、光寺弘幸、富松公典

**Process Development of 4-[*N*-Methyl-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)aminomethyl]-
aniline Dihydrochloride: A Key Intermediate for TAK-779,
a Small-Molecule Nonpeptide CCR5 Antagonist**

Hideo Hashimoto, Tomomi Ikemoto, Tatsuya Itoh, Hideaki Maruyama, Tadashi Hanaoka,
Mitsuhiro Wakimasu, Hiroyuki Mitsudera, and Kiminori Tomimatsu
*Chemical Development Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.,
2-17-85, Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan*

A new and efficient synthesis of 4-[*N*-methyl-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)aminomethyl]aniline dihydrochloride, a key intermediate for the CCR5 antagonist TAK-779, is described. Reductive alkylation of methylamine with tetrahydro-4*H*-pyran-4-one followed by alkylation of *N*-methyl-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)amine with 4-nitrobenzylbromide and reduction of *N*-(4-nitrobenzyl)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)methylamine results in a 78% isolated yield from the starting materials by a scalable method, using only commercially available reagents.

マクロファージ指向性のHIV-1が末梢血単核球細胞に感染する際に、 β -ケモカインレセプターCCR5が主要なコレセプターとして作用していることが最近報告された。この知見は、CCR5アンタゴニストが、従来の治療薬、すなわち逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤とは異なる新しい作用機序を有するHIV-1感染症治療薬となる可能性を示唆しており、世界中で活発な創薬研究が行われている。当社の白石らは、早くから非ペプチド性のCCR5アンタゴニストを探索しており、その結果、アニリド部位を特徴とする化合物群がCCR5拮抗作用を示し、マクロファージ指向性のHIV-1の末梢血単核球細胞への感染を阻害することを見いだした。その中でも、2位にトリル基を有したベンゾシクロヘプテン化合物である *N,N*-dimethyl-*N*-[4-[[[2-(4-methylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzocyclohepten-8-yl]carbonyl]-amino]benzyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-aminium chloride (TAK-779, **1**)が、特に強い活性を有しており、HIV-1感染症治療薬として期待されている。¹⁾

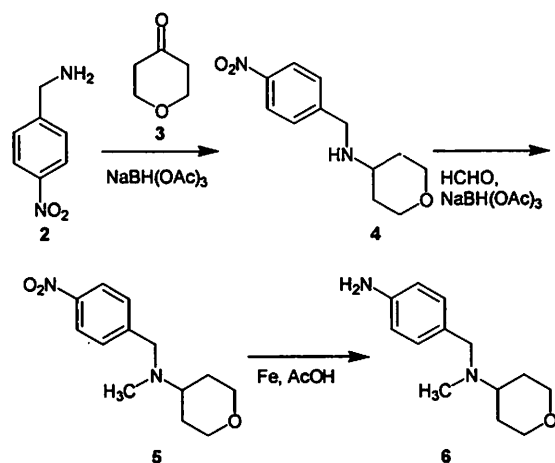


1は二つの鍵中間体、4-[*N*-methyl-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)aminomethyl]aniline (**6**)と2-(4-methylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzocyclohepten-8-carboxylic acidのアミド化反応、ヨウ化メチルによる4級化、ついでアニオン交換によって合成される。²⁾ 初期スクリーニング段階では、gスケールの鍵中間体**6**は4-nitrobenzylamine (**2**)のtetrahydro-4*H*-pyran-4-one (**3**)による還元的アルキル化、ついで*N*-(4-nitrobenzyl)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)amine (**4**)のホルムアルデヒドによる還

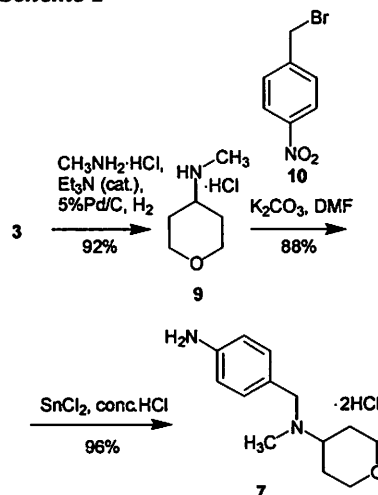
元的メチル化、そして*N*-(4-nitrobenzyl)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)methylamine (5)の還元により合成されていた(Scheme 1)。³⁾ しかしながら、同法には、工業的合成法の観点から次のような欠点——すなわち、出発原料2が大量に入手できない、反応終了後還元剤等の難ろ過性固形廃棄物の大量分離が必須である、環境的に好ましくない溶媒1,2-ジクロロエタンを使用している、等々——がある。特に出発原料の入手困難さは、毒性試験や臨床試験等を実施するための1を製造する上で、最大の問題であった。

我々は、4-nitrobenzylbromide (10)および3が大量入手可能であることに着目し、これらを出発原料とする合成ルート——すなわち、メチルアミンの3による還元的アルキル化、ついで*N*-methyl-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)amine hydrochloride (9)の10によるアルキル化、そして5の還元による4-[*N*-Methyl-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)aminomethyl]aniline dihydrochloride (7)の合成——を開発した(Scheme 2)。⁴⁾ Scheme 2の方法は、全ての原料が大量に入手でき、また、スケールアップ時に障害となるような還元剤等の難ろ過性固形廃棄物の分離や環境的に好ましくない溶媒等の使用がなく、スケールアップに適した製造法となっている。なお、毒性試験等を実施するため、同法により数kgスケールでの製造を実施した結果、高品質（純度99.6%）の7が78%の収率(based on 3)で得られた。

Scheme 1



Scheme 2



References

- 1) Baba, M.; Nishimura, O.; Kanzaki, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Iizawa, Y.; Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Okonogi, K.; Ogawa, Y.; Meguro, K.; Fujino, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 5698.
- 2) Kanzaki, N.; Shiraishi, M.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Nishimura, O.; Fujino, M. *Drugs Future*, **2000**, *25*, 252.
- 3) Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Seto, M.; Imoto, H.; Nishikawa, Y.; Kanzaki, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Nishimura, O.; Baba, M.; Fujino, M. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2049.
- 4) Hashimoto, H.; Ikemoto, T.; Itoh, T.; Maruyama, H.; Hanaoka, T.; Wakimasu, M.; Mitsudera, H.; Tomimatsu, K. *Org. Process Res. & Dev.* **2002**, *6*, 70.

Pearlman 触媒を用いる福山反応：(+)-ビオチンの実用的製法

(田辺製薬・生産技術研) ○森 敬和、初田正典、清水敏晃、関 雅彦

The Fukuyama coupling reaction using Pearlman's catalyst: A Practical Synthesis of (+)-Biotin

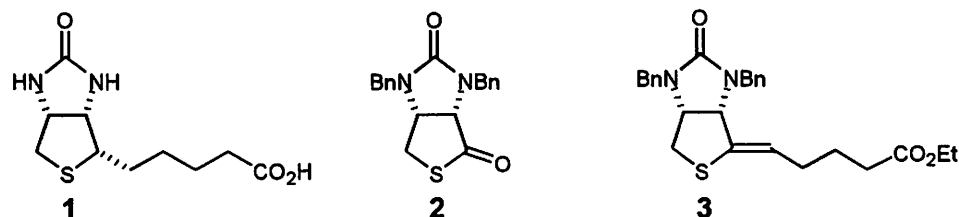
Yoshikazu Mori, Masanori Hatsuda, Toshiaki Shimizu, and Masahiko Seki

CMC Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

3-16-89 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8505

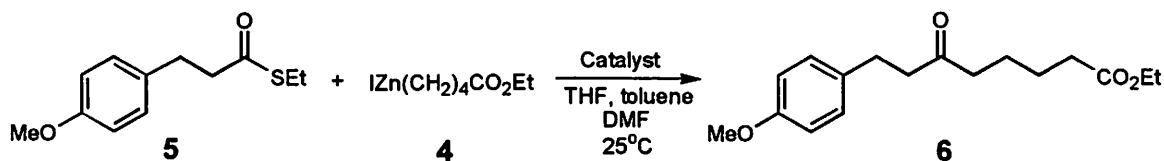
Fukuyama coupling reaction of thiolactone **2** with 5-ethoxy-5-oxopentylzinc iodide **4** in the presence of 0.65 mol% of non pyrophoric palladium hydroxide on charcoal (Pearlman's catalyst) provided vinyl sulfide **3** carrying the C-4 side chain of (+)-biotin (**1**) in 87% yield.

我々は、既に、(+)-ビオチン (**1**) の鍵合成中間体であるチオラクトン **2** と亜鉛試薬 **4** をパラジウム炭素触媒存在下反応させることにより、**1** の4位側鎖が導入された前駆体 **3** が短工程かつ高収率に得られることを報告している¹⁾⁻³⁾。



しかし、この方法は、触媒量が5 mol%と多く、また、可燃性有機溶媒 (THF, トルエン) への触媒の仕込み時の着火の危険性が問題となっていた。Pearlman 触媒⁴⁾は、着火の危険性が少なく、内部発生型触媒であるので高活性も期待できる。我々は Pearlman 触媒を用いる(+)-ビオチンの効率的な4位側鎖導入法を開発できたので報告する。

まず、モデル反応としてチオールエステル **5** と亜鉛試薬 **4** の反応を検討した。その結果、Pearlman 触媒は期待通りパラジウム炭素触媒と比べて極めて高い触媒活性を示し、触媒量



0.15 mol% で50時間反応させることにより、収率84% (変換率91%) でケトン体 **6** を得ることができた (Figure 1)。

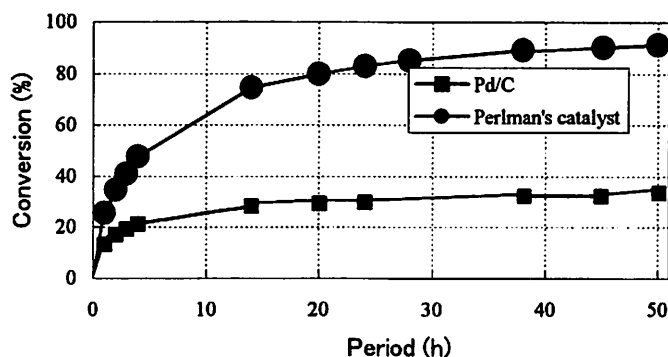


Figure 1

次に、この反応を(+)-ビオチン (1) の側鎖導入に応用した。その結果、0.65 mol%の Pearlman 触媒存在下チオラクトン体 2 と亜鉛試薬 4 を反応させた後脱水反応に付すことによって(+)-ビオチンの前駆体 3 を収率 87%で得ることができた (Table 1, Entry 4)。

Table 1

Entry ^a	Catalyst	mol%	Period (h)	Yield (%) ^b
1	Pd/C	5	1.5	92
2	Pd/C	2	17	79
3	Pd(OH) ₂ /C	2.6	1	90
4	Pd(OH) ₂ /C	0.65	2	87
5	Pd(OH) ₂ /C	0.32	3	78

^aThe reactions were conducted on 31 mmol scale. ^b Isolated yield.

以上のことから、(+)-ビオチンの合成の鍵ステップである側鎖導入反応において、パラジウム炭素触媒を Pearlman 触媒に代えることによって、触媒の仕込み時の着火の危険性を回避するとともに触媒量を約 1/10 に低減することができた。

Reference

- (1) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5099.
- (2) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 429.
- (3) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1039.
- (4) Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1663.

TXA₂ 拮抗薬 S-1452 における光学及び幾何異性体の分離と製造研究

(塩野義製薬・生産技術研究所) ○隅野幸仁、河田亨三

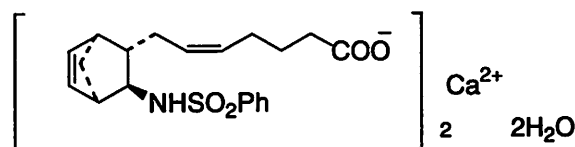
(塩野義製薬・知的財産部) 松浦孝治

(塩野義製薬・医薬研究開発本部) 渡辺文彦、大谷光昭

Development of manufacturing route with separation of optical and geometrical isomer to
S-1452, TXA₂ antagonistYukihito Sumino,^a Kyozo Kawada^aTakaharu Matuura,^b Fumihiko Watanabe,^c Mitsuki Ohtani^c*a) Manufacturing Technology R & D Laboratories, SHIONOGI & Co., Ltd.**Kuise terajima, Amagasaki, Hyogo, 660-0813**b) Intellectual Property Department, SHIONOGI & Co., Ltd.**Fukushima-ku, Osaka, 553-0002**c) Pharmaceutical Research & Development Division, SHIONOGI & Co., Ltd.**Fukushima-ku, Osaka, 553-0002*

The efficient route to S-1452 was established by enzymatic method, characterized by the synthesis of optical active norbornene derivative and crystallization with methoxyphenethylamine. In this method, a desired stereoisomer was easily produced and cost-benefit was performed significantly. This methodology could be a promising large-scale process for the stereoselective manufacturing.

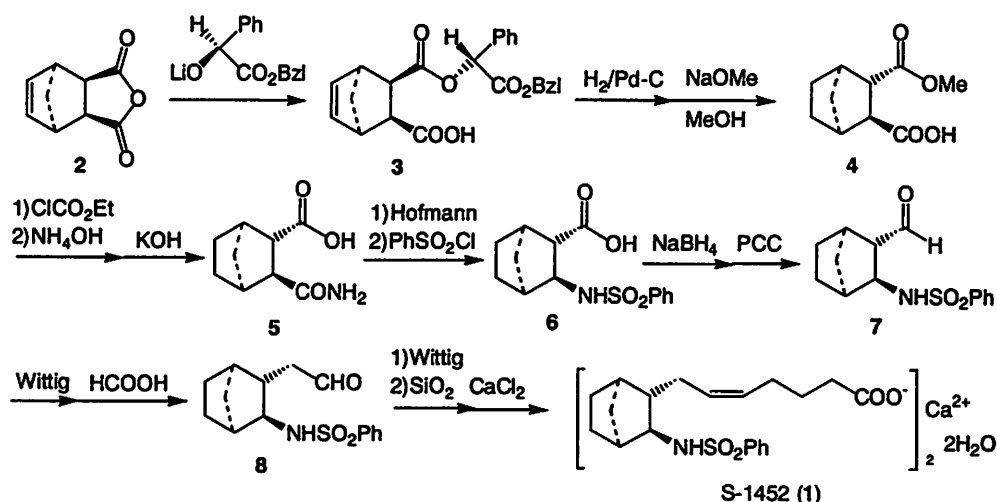
S-1452 (1) は塩野義製薬創薬研究所において合成された強力な TXA₂ 拮抗作用を有する抗喘息、抗血栓症薬である。¹⁾ 新規プロスタグランジン系化合物であり、2つの不斉点を持つカルボン酸カルシウム塩構造を有する。



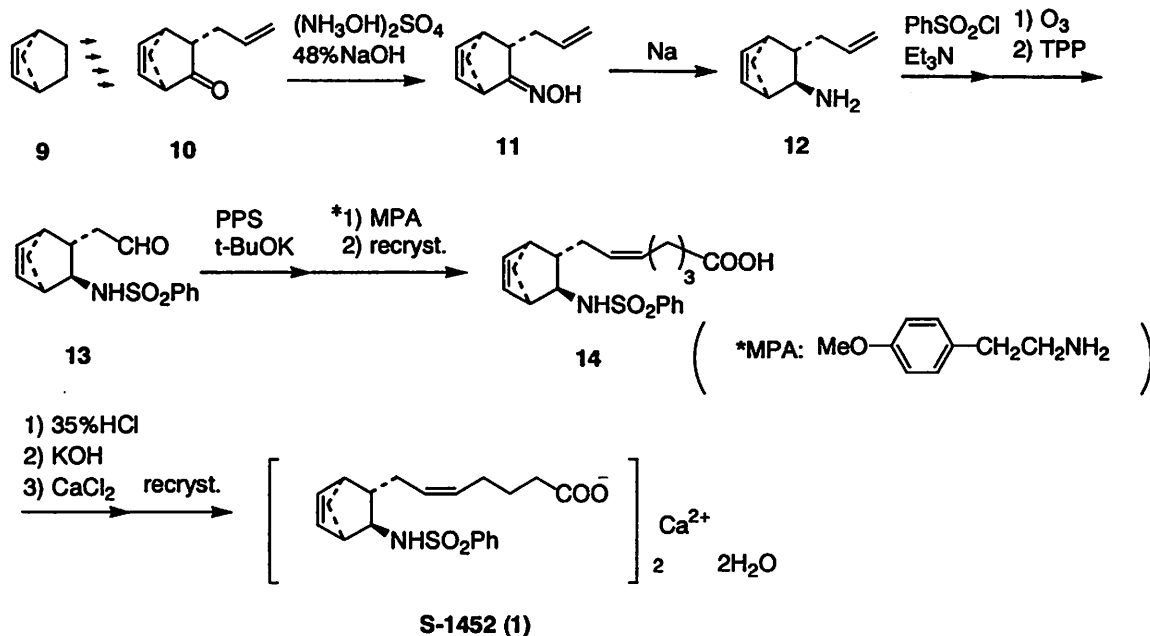
S-1452 (1)

プロセス上のポイントはノルボルネン誘導体の効率良い光学分割法の開発である。

開発初期においては、出発原料にノルボルネン酸無水物 2 を使用し *d*-マンデル酸誘導体で不斉開裂を行い収率 70%、光学純度 99%以上の光学活性体 4 (*d*-体) を得る方法を採用していた。しかしこの方法においては、アミド 5 のホフマン転移、カルボン酸 6 をアルコールに還元した後の PCC 酸化、アルデヒド 7 から二回の Wittig 反応の経由、さらには 8 生成後にシリカゲルクロマトによる幾何異性体分離精製工程がある等プロセス上負荷の大きい工程が多く含まれている。また全 12 工程で通算収率 12%、約 160 万円/kg とコスト的にも多くの改善の余地が残されていた。



改良のポイントは、如何に安価な原料を用い、如何に純度よく光学活性なノルボルネン骨格を構築するかである。そこで全体のプロセスを見直し、以下のような安価なノルボルネン 9 を出発原料とし、酵素法により得られた光学活性 *d*-アシルケトン 10 を経由する効率的 S-1452 の製法を開発した。この合成法の特徴は、4-メトキシフェネチルアミンによる結晶法により幾何、光学異性体を除去できる点にある。



これにより純度 99%以上、通算収率 50%で S-1452 を製造出来、製造原価は約 17 万円/kg と当初の約 10%程度にまで削減できた。本シンポジウムでは、工業化に十分耐え得る光学活性化合物のプロセス改良の一例を紹介する。

References

- Ohtani, M.; Matsuura, T.; Watanabe, F.; Narisada, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2122,
Ohtani, M.; Matsuura, T.; Watanabe, F.; Narisada, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4120

アルドース還元酵素阻害剤FK366の工業化研究(1)

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○五島俊介, 坪井弘行, 加々良耕二

Process Development of FK366: Aldose Reductase Inhibitor (1)

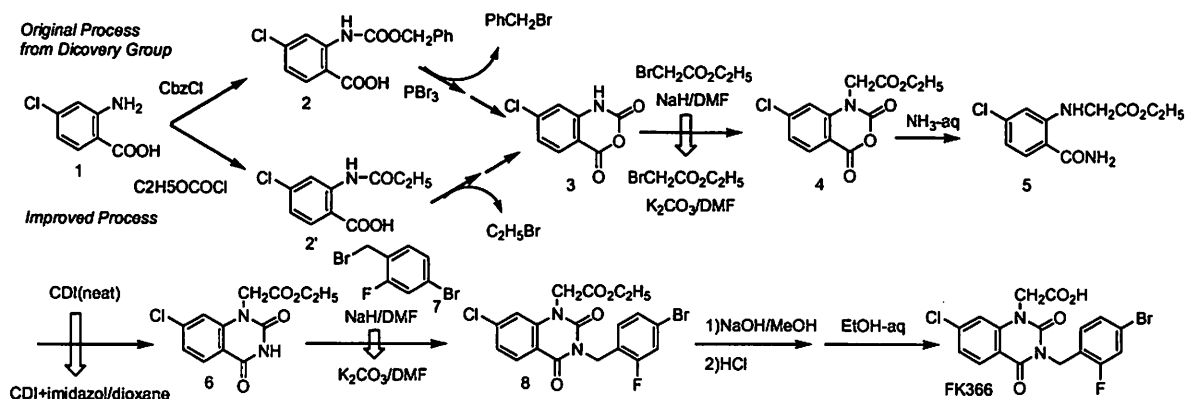
Shunsuke Goto, Hiroyuki Tsuboi, Kooji Kagara

Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

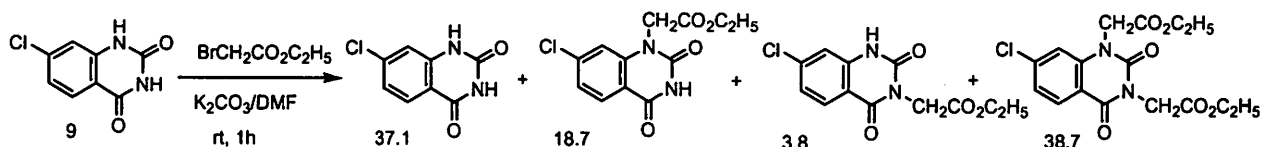
Process development of a novel aldose reductase inhibitor FK366 (Zenarestat, used for the remedy of diabetic complications) is presented. Original process involved hazardous byproducts, a hard to control reaction, and tedious procedures. After the first campaign based on an improved discovery route, a new and more practical process including regioselective alkylation of quinazoline nucleous was developed.

糖尿病に随伴する諸症状の中でも、糖尿病性神経障害、腎症、網膜症、白内障などは極めて大きな問題となっている。これらは、糖尿病による高血糖下、ポリオール代謝経路によって神経組織中のソルビトール蓄積量が昂進する為とされ、この代謝経路に関与するアルドース還元酵素(AR)の阻害剤が世界中で開発された。AR 阻害剤, FK366 のオリジナル合成法は、2-アミノ-4-クロロ安息香酸 1 から無水イサト酸誘導体 3 を経由し全9工程で製造するものであったが、臭化ベンジルの副生、危険な水素化ナトリウム/DMF 系の使用、キナゾリン閉環反応の制御困難等、スケールアップ困難なものであった。スケールアップに向け種々検討した結果、カルバメート基の変更による臭化ベンジル生成回避、炭酸カリウム/DMF系の適用、閉環反応においては従来の neat 反応から、イミダゾールを触媒とする溶液反応への変更等を達成し、スケールアップ製造法を確立、初期評価用原薬 24kg を製造した。

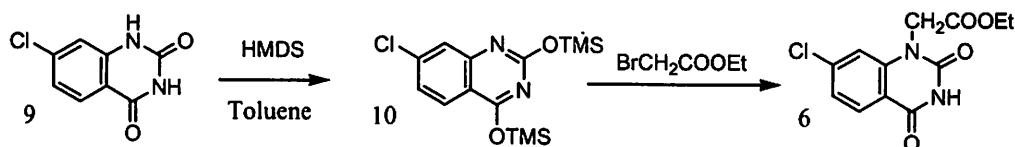
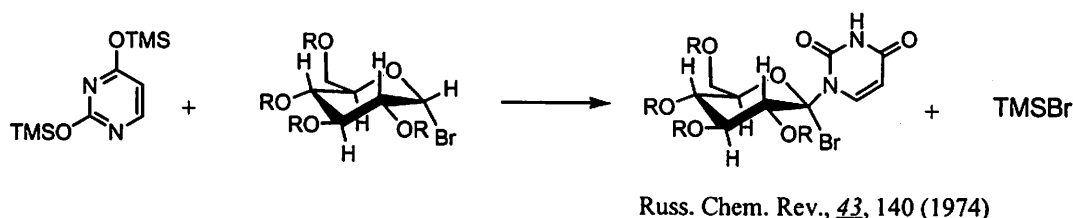


引き続いて、より工業化に適した製造プロセスを目指して、1 より一段階で得られるジオキソキナゾリン9の1-位または3-位窒素原子への選択的なアルキル基の導入を検討した。2窒素原子は、塩基性に差がある為容易に区別出来ると考えられたが、塩基性条件下でのアルキル化では選択性を出す

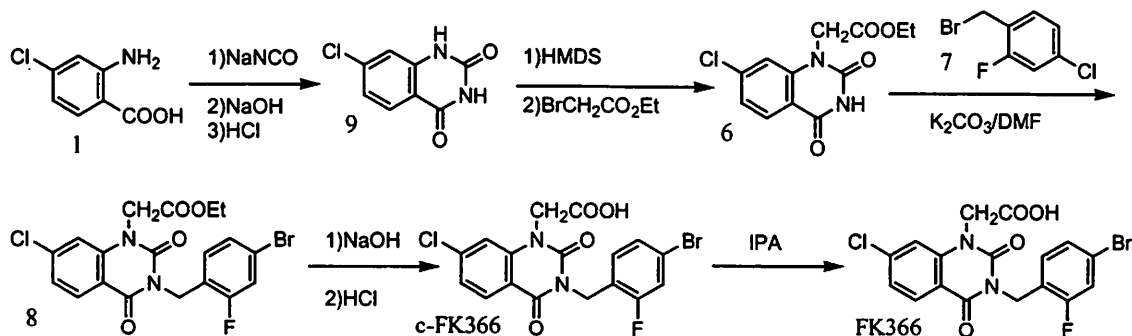
ことは出来なかった。



一方、ヌクレオシドの化学では、ビストリメチルシリル化されたウラシル(ジヒドロキシピリミジン)とハロゲン化糖の反応により1-位窒素原子への選択的なグリコシル化が行われている。そこで、9を、ビストリメチルシリル化した化合物10にブROM酢酸エチルを反応させたところ極めて高収率で1-位アルキル体6が選択的に得られることを見出した。



この様にして得られた6は、3-位窒素へのベンジル基の導入の後、エステル基の加水分解によりFK366へと導くことが出来た。以上の結果より、アルドース還元酵素阻害剤FK366の全5工程よりなる新規製造プロセス(シリルキナゾリン法)を開発することに成功した。



製造法	工程数(含精製工程)	通算収率
Original Process	9	26.6
改良スケールアップ法	8	64.8
新規プロセス	5	80

オリジナルプロセスの改良から新規プロセスの開発に至る検討経緯、新シリルキナゾリン法スケールアップにおけるキナゾリン環閉環条件、シリル化触媒の検討などについて紹介する。

Ref. 五島, 坪井, 加々良, Chemistry Express, 1993, 8, 761-764

アルドース還元酵素阻害剤 FK 366 の工業化研究 (2)

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○大森浩喜, 坪井弘行, 深川雅保,
五島俊介, 加々良耕二

Process Development of FK366: Aldose Reductase Inhibiter (2)

Hiroki Omori, Hiroyuki Tsuboi, Masayasu Fukagawa,

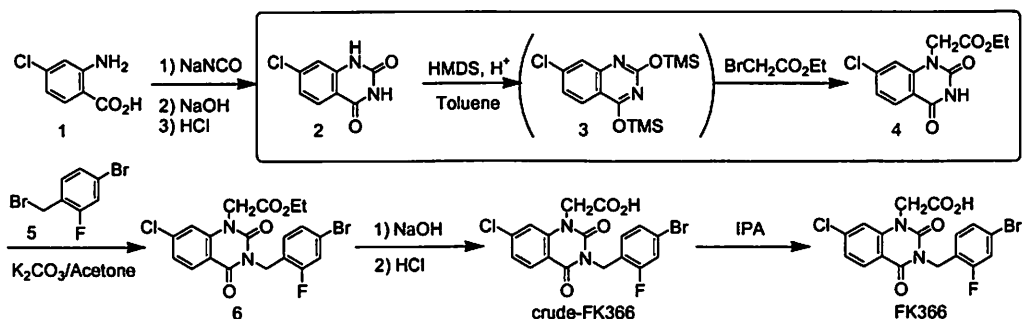
Shunsuke Goto, Kooji Kagara

Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

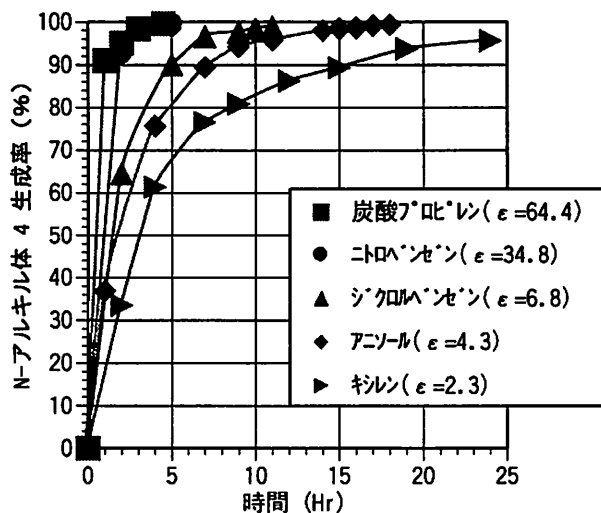
The second-generation process for the synthesis of FK366 (Zenarestat, a novel aldose reductase inhibitor) is presented. Remarkable solvent effects in the alkylation of 3 allowed cost effective preparation of 4 using ethyl chloroacetate. The speculated mechanism involved generation of TMSBr leading to conversion of ethyl chloroacetate to ethyl bromoacetate, followed by the alkylation of silylated quinazoline via charge separated complex in Hilbert-Johnson reaction.

AR 阻害剤 FK366 のより工業化に適した製造プロセスの探索を行った結果, 新規製造プロセス (シリルキナゾリン法) を開発することに成功している。



しかしながら, 新規製造プロセスにおいて, 鍵工程であるシリルキナゾリン中間体 3 のアルキル化反応は, 高価かつ催涙性の強いプロモ酢酸エチルを溶媒兼試薬として大量に使用しており, コスト, 安全衛生両面において問題となっていた。

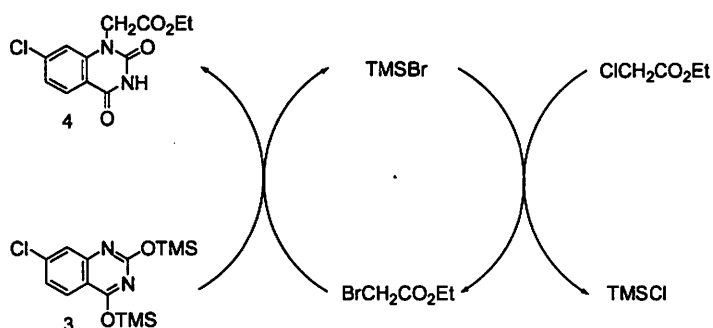
この問題を解決するため, プロモ酢酸エチルの減量を目的に溶媒の検討を行ったところ, 顕著な溶媒効果が観測され, 比誘電率の大きい溶媒ほど反応が速く, 中でも炭酸プロピレンが極めて有効であることが明らかとなった。



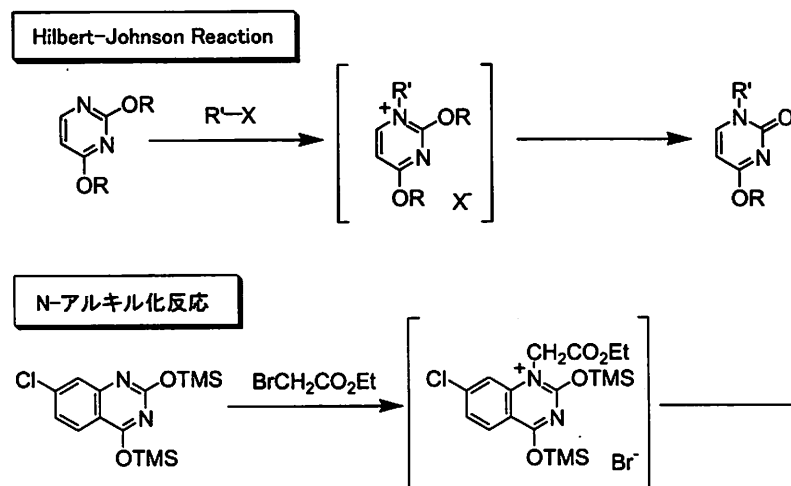
更に、アルキル化剤としてより安価かつ刺激性の低いクロロ酢酸エチルへの代替について検討を行ったが、クロロ酢酸エチルはプロモ酢酸エチルに比べ反応性が低いため反応に長時間を要し作業性が低下する結果となった。そこで、クロロ酢酸エチルの活性化剤の探索を行った結果、プロモ酢酸エチルによるアルキル化反応で生成する **TMSBr** をクロロ酢酸エチルのプロム化剤として利用することにより、触媒量のプロモ酢酸エチルで反応が進行することを見出した。

Table 1. Reaction of silylated quinazoline 3 with ethyl halogenoacetate

run	XCH ₂ CO ₂ Et	additive (eq.)	time (h)	yield (%)
1	X=Br	none	2.5	97.4
2	X=Cl	none	106.5	90.4
3	X=Cl	Nal (0.5)	12	87.6
4	X=Cl	NaBr (0.5)	10	88.7
5	X=Cl	LiBr (0.5)	17	93.6
6	X=Cl	BrCH ₂ CO ₂ Et (0.2)	29	96.0



また、各種溶媒の誘電率と反応速度の解析から、本反応が電荷分離した中間体を経由し、その生成が律速段階となる **Hilbert-Johnson** 型の反応機構であることが明らかになった。



最終的には、炭酸プロピレンの溶媒効果とプロモ酢酸エチルの触媒効果を組み合わせた製造プロセスを確立することにより、安全衛生上問題となったプロモ酢酸エチルの使用量を **3.56 eq** から **0.2 eq** まで減量すると共に、原料原価を約 **40%** 低減することができた。

アルドース還元酵素阻害剤 FK366 の工業化研究 (3)

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○西脇正憲, 森永泰浩, 川上武司, 坪井弘行, 上松亮一,
 椋田隆司, 加々良耕二

Process Development of FK366: Aldose Reductase Inhibitor (3)

Masanori Nisiwaki, Yasuhiro Morinaga, Takeshi Kawakami, Hiroyuki Tsuboi,

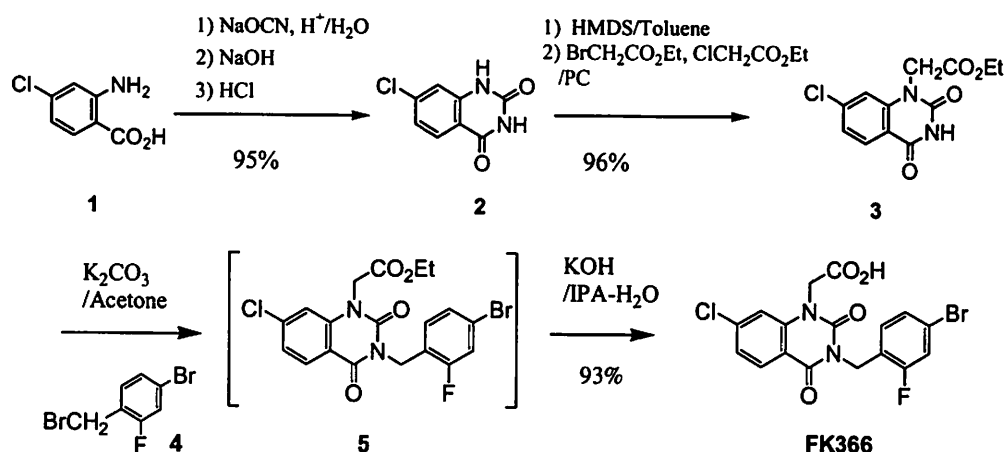
Ryouichi Uematsu, Takashi Mukuta, Kooji Kagara

Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.

1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

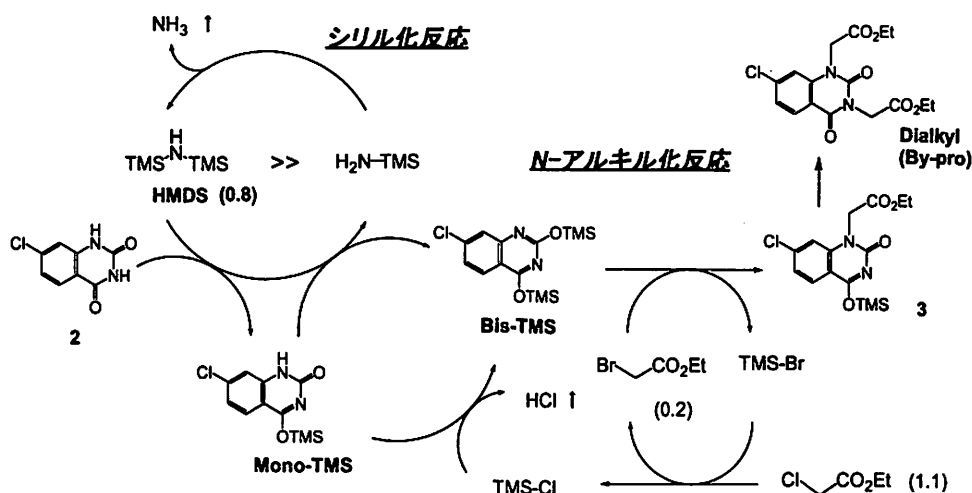
At the final stages of process development of FK366 (Zenarestat), comprehensive reviewing of overall process was executed. Considering the manufacture of FK366 drug substance on a scale of more than 10tons a year, a safe, economically feasible and robust process was explored. To assure the consistency of quality, each existing impurities were elucidated and their mechanism of formation were revealed. The process was transferred to manufacturing site, and 640kg of FK366 was manufactured on 10000L scale demonstrating reproducibility.

AR 阻害剤 FK366 の製品化において、年産 10 トン以上の原薬を効率的に生産可能な工業的製造プロセス構築を目指し、特にスケールアップ時の操作性と原薬の品質保証に重点をおいた工業化研究を実施した。



1) 反応メカニズム解析に基づく最適化 (第2工程)

生産スケールでの操作性向上検討として、まず、反応メカニズム解析とそれに基づく操作法・試薬量の最適化を実施した。反応メカニズムにおいては、シリル化に必要な HMDS (ヘキサメチルジシラザン) が、全原料をジシリル化するために必要な 1 モル当量以下でもよく、続く N-アルキル化反応時に副生する塩化トリメチルシランが触媒的にモノシリル体をジシリル化することが判明した。HMDS の詳細な当量最適化の結果、0.8 モル当量を選択した。



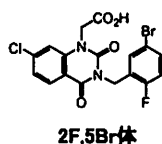
2) 操作条件最適化 (第3工程、エステル体5の濾過)

スケールアップ時のエステル体の晶析液濾過 (遠心分離) において、濾過時間が長い結果となった。原因究明の結果、原料中に含まれる不純物が晶析液の濾過特性に影響を与えることが判明し、原料中の不純物含量の制御により、濾過時間を短縮、安定化させることが可能となった。

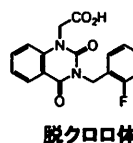
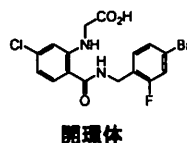
3) 原薬の品質制御 (第3工程)

医薬品原薬としての高度な品質保証として、特に第3工程については原薬品質に影響を与える重要工程として位置付け、原薬の品質 (特に不純物=類縁物質) の制御法を確立した。まず、これまでの原薬の類縁物質の生成原因検討より、①製法変更により抑制されるもの、②原料中不純物に由来するもの、③操作条件に起因するもの、に分類した。原料中不純物に由来するものについては、原料中の不純物含量と原薬中の類縁物質の相関から、原料の品質規格値を設定することにより原薬の品質を保証した。また、操作条件に起因するものについては、品質に影響を与える重要な操作因子 (クリティカルパラメータ) とその管理範囲を設定し、品質を保証することとした。なお、新薬承認の許可要件でもあるプロセスバリデーションにおいては、このクリティカルパラメータに関して、実生産設備において管理範囲内で操作可能であることを検証する必要がある。

原料に由来する不純物 例
(4の不純物に由来)



操作条件に起因する不純物 例
(加水分解反応、晶析)



FK366 の生産に向けた工業化研究において、640kg/ロットのスケールの工業化製造プロセスを構築することができ、実生産設備において問題ないことを検証できた (設定通算収率: 84.8%, 3工程、実績収率 84.8%, n=3)。

晶析条件検討による YM905 の粒径制御と流動性改善

(山之内製薬㈱・合成技術研究所) ○中川秀一, 黒谷正博, 片野元義, 間瀬年康

**Controlling Particle Size and Improving Fluidity of YM905
with Investigation of Crystallized Conditions**

Shuichi Nakagawa, Masahiro Kurotani, Motoyoshi Katano, Toshiyasu Mase

Chemical Technology Lab., Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd

160-2 Akahama, Takahagi, Ibaraki 318-0001

Controlling of particle characteristics of bulk drug substances, as a particle size and distribution, is great important to design the facilities and seriously influences the handling in the manufacturing plants. Because YM905 produced in the pilot plant is aggregative property and poor fluidity, there is a possibility to block the discharge vent of the filtration equipment and dryer. To improve the fluidity of YM905, the optimum conditions of crystallization process were investigated. The result shows that the fluidity was improved with growing the particle size of YM905 and the ripening method, fine particles were dissolved by increasing temperature and keeping it, was very available to grow the particle size.

現在 P-Ⅲ試験が進んでいる YM905 は針状～板状の凝集性を有する結晶であり、流動性が悪く、パイロットプラントにおいて乾燥機からの排出の際に閉塞する現象がみられた。実生産における製造機器の閉塞は、作業性に大きな影響を及ぼす。粉体の流動性を左右する主な因子として圧縮度が挙げられる。粉体は圧縮度が大きくなると流動性が悪くなり、その値が 30～50% となると、重力による自然流出は非常に困難なものとなる。パイロットプラントで製造された YM905 の圧縮度は 33.3% であることから、本研究では、この圧縮度を低減するため、結晶の粉体特性に大きな影響を及ぼす晶析操作の検討を行い、結晶粒径と圧縮度の関係を求め、流動性の良い結晶を得るための最適操作条件を決定した。

YM905 の晶析は冷却晶析であり、パイロットプラントでの冷却条件を以下に示す。冷却の初期では晶析槽の冷媒温度を 40℃ に設定、内温 50℃ で種晶を添加、内温が 42℃ 付近となるまで冷却し、その後、約 10℃ hr⁻¹ の冷却速度で内温 0℃ まで冷却を行った。得られた結晶は 50～100 μm 程度の結晶であり、流動性が悪く、結晶が凝集していることがよく分かる。

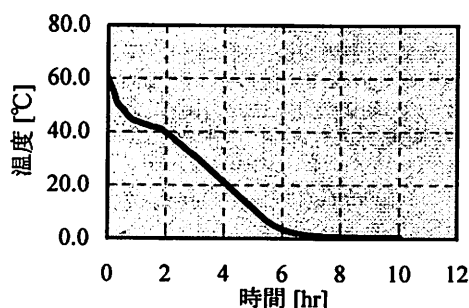


Figure 1-1. 晶析時内温変化



Figure 1-2. YM905 結晶 (pilot plant product)

晶析条件の検討項目として、冷却速度、種晶、攪拌速度、温度制御（昇温、ライブニング）、スケールアップの影響などを挙げ、結晶粒径への影響を比較検討した。また、結晶の流動性は結晶粒径および圧縮度に起因することから、得られた結晶を用いて簡単な振動排出器を製作し、15 mm排出径からの質量流出速度を測し、結晶流動性の評価を行った。実験の結果、種々の粒径の結晶が得られ、結晶粒径と圧縮度の比較をすると以下ようになった。

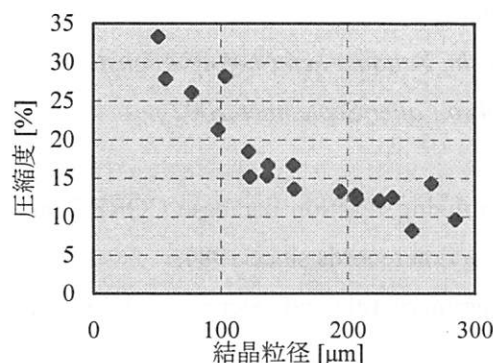


Figure 2-1. 結晶粒径に対する圧縮度

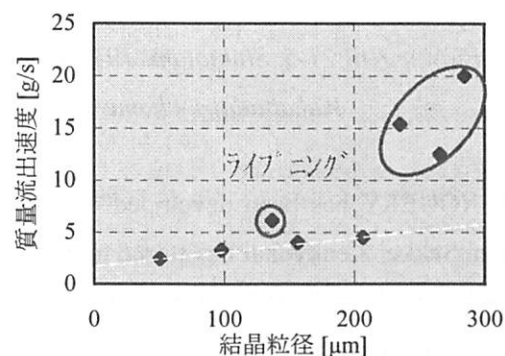


Figure 2-2. 結晶粒径と質量流出速度

結晶粒径と圧縮度には相関があり、結晶粒径が大きいほど圧縮度は小さくなるという関係が得られた。一方、結晶粒径と質量流出速度との関係は図のようになり、結晶粒径が大きくなるにつれて質量流出速度は大きくなっており、結晶粒径が大きい方が流動性は良いことが分かった。このように、結晶粒径に対する圧縮度および質量流出速度の傾向から、流動性の向上には、粒径の大きな結晶を得ることが必要であるといえる。

晶析条件検討の結果、粒径の大きな結晶を得るには、種晶を添加し析出させた後、昇温して微結晶を溶解させて結晶成長を促す、ライブニング法が最も有効であることが分かった。さらにライブニングは結晶の流動性に大きく影響し、得られた結晶は、同程度の結晶粒径でライブニングを行わない結晶よりも、流動性が良くなることが分かった。

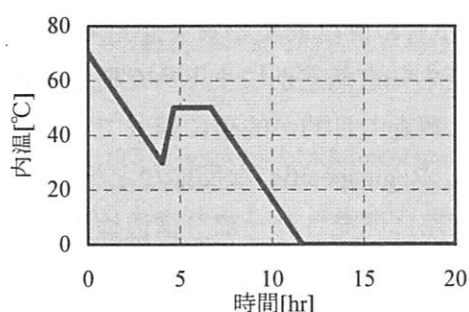


Figure 3-1. 温度制御条件

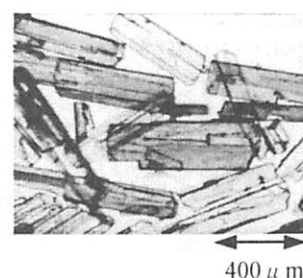


Figure 3-2. YM905 結晶 (experiment product)

ライブニング法が有効であることから、ライブニング条件の検討を行った。ライブニング温度は結晶粒径に大きく影響することが分かり、比較的高温領域でライブニング温度を保持することにより、上記に示すような粒径の大きな結晶が安定的に得られた。パイロットプラントでの結晶と比較すると、ライブニングにより得られた結晶は数百 μm と大きく、圧縮度は 10% 程度と小さいものとなり、流動性の良い結晶であった。この晶析条件を基に、大型汎用設備における実生産に向けての操作パラメータ許容値の検討を行い、冷却速度 10°C hr^{-1} 、接種温度 50°C 、一次冷却温度 30°C 、ライブニング温度 50°C とする最適操作条件を決定した。

反応データベース CORES に基づく反応検索システム REXQUERY の開発

○松浦育敏

Development of Reaction Retrieval System REXQUERY Utilizing Database CORES

Ikutoshi Matsuura

*Flower Hill 21-5, Shimotomi 1043-67, Tokorozawa-shi, Saitama-ken (before August 2002)**Wakabadai 1-chome 47-3, Inagi-shi, Tokyo (after September 2002)*

REXQUERY has been developed on MS-Windows utilizing reaction database CORES, in which Bunshi Sekkei Kenkyukai has stored more than 70,000 reaction records since 1984.

Each record of CORES consists of reaction scheme, summary, title and references. All the atoms in the scheme are mapped between reactant and product.

The digitally coded data of compound, reaction format, functional group, ring and atom assignment of the latter three codes are generated from the scheme file of CORES and classified according to the mapping of atoms.

The retrieval system consists of query draw, search and view modes. The user is requested to draw a reaction scheme just like to enter a CORES record. Retrieval codes are generated from the query like above. The reaction search is achieved by matching codes between the query and the database. The reaction data are shown using the hit list or record number.

有機合成化学に使用される反応は多種多様であり新しい反応の発見も日常である。プロセス化学において要求される合成反応の知識は多面的であり個人の知識と経験を越える事が少なくない。化合物の合成を検討するためには、そのもの或は前駆物質を想定して Chemical Abstracts, ISI-CCR 等のデータベースを検索したり反応や官能基別にまとめた冊子を精査するなどが日常的に行われる。しかしこれらの方法では調査の目的が的確に達成できない場合が多々ある。複数の官能基が絡んだ場合の選択的反応、Regiospecific な反応などその例である。

コンピュータを利用した反応検索は化学構造検索用に開発された部分構造検索を基礎としそれに反応中心の検索を付加したものが現状である。また検索システム上で反応を表現するアルゴリズムが曖昧であったり、官能基や環の生成や変換をサポートしない。

CORES は反応データの網羅的な集積が目的ではなく、多種多様な反応、合成戦略的に有用な反応、反応の Scope and Limitations を知るに有用な事例を集積することを目的とする。

REXQUERY は化合物の同定、反応パターン、官能基・環の検索をサポートする。検索のためのコードは内容を原子種・原子状態(炭素については SP3, SP2, SP)・隣接関係に基づいて数値化した表現である。官能基と環は Reactant と Product に分け、反応への関与度でさらに 3 水準に分類する。反応は原子あるいは原子状態が Reactant と Product 間で変化(隣接原子の付加・消滅・置換)する部分のみを両側をセットにして表現する。コード表現の詳細に付いて

は引用文献^{1,2)}を参照されたい。

本システムと部分構造検索手法に基づく反応検索システム(CS ChemOffice)との違い

1 : 質問の反応式の記述

REXQUERY: 反応式に描くように Reactant を入力した後、それを Product に変化させる(消滅した原子を削除、付加した原子を書き加える、結合を変える)。これにより Reactant と Product 間の原子の対応、反応中心原子ならびに原子状態の変化が指示される。

ChemOffice: Reactant と Product の双方あるいは一方を部分構造検索の規則に合うように描く(検索対象部分の構造を描き、自由にする部分は描かない)。相対位置を任意にした複数の反応部位や構造部分は分離して描く。原子種や結合の一般化と制限を指示する。ついで Reactant と Product の原子の対応を指示する(atom-atom mapping)。さらに反応中心原子と変化する結合を指示する。

2 : 記述した反応式の検索時での一般化と制約化

REXQUERY: 反応式から生成されるコードとデータベースのコードとの一致の程度(Matching Level)を化学の言葉で指示して検索条件の一般化を行う。部分構造検索を行わないので複数の反応部位や官能基・環があってもそれらの位置関係は制約条件にならない。Alkyl(官能基でない)の長さや分岐も制約条件にならない。原系・生成系のいずれかまたは両方を検索対象に選び、反応パターン、官能基、環を自由に組み合わせて検索を行うので一つの質問反応式を多様な局面から検索できる。

ChemOffice: 質問式を描く時点(ChemDraw)で検索条件を設定する。検索対象、部分構造と検索条件は検索のたびに質問式を記述する。

検索の事例

Reactant として Phenylhydrazine の構造式を描き、ついでそれを反応機構にあわせて 3-Methylindole に変換する(末端 N を削除、残りの N から出発して 3-Methylindole にする)。これを質問式として原形・生成系両方、反応パターンのみの検索を実行すれば Fischer-type の各種の合成反応例が検出される。反応検索モードで生成系、環(Level4)と官能基(Level2)を組み合わせた検索で、Fischer 合成に限らないさまざまな Indole 骨格の合成法が検出される。それらの具体例や検索実演はポスター発表の場で行いたい。

データベース並びにシステムの利用

この利用は分子設計研究会³⁾(代表 藤原譲)の反応設計分科会のメンバー(法人、個人)に公開している。今後の活用・普及について皆様のご意見を賜りたい。

References

- 1) Matsuura, I., Molecular Design, vol.7,2,1986
- 2) 松浦育敏、第13回情報化学討論会,17,1990 及び引用文献
- 3) 分子設計研究会事務局: 東京都千代田区三崎町 2-18-5 株式会社 日制内

著 者 索 引

著 者 索 引

[あ]			大寺 純蔵	21, 23
赤井 周司	53		大森 浩喜	81
秋葉 敏文	69		岡本 直樹	65
秋山 隆彦	37,39,41		尾野村 治	31
安藤 弘宗	47		O'Young, Lionel	49
[い]			折田 明浩	21, 23
飯尾 清誠	53		[か]	
叶 方国	21		加々良 耕二	79,81,83
生中 雅也	61		神子島 博隆	37,39,41
池内 文昭	51		片野 元義	85
池田 隆史	31		賀登 志朗	61
池本 朋己	17,73		川上 武司	83
石井 裕	59		川下 理日人	53
石橋 弘行	43		河田 亨三	77
伊丹 健一郎	19		神田 泰寿	31
伊藤 勇	51		[き]	
伊藤 淳二	37		北 泰行	53
伊藤 達也	73		[く]	
伊藤 幸成	47		黒谷 正博	85
稲越 直人	57		桑原 博一	51
井上 徹	61		[こ]	
井上 秀樹	35		鴻池 敏郎	5
今倉 康男	23		児玉 純明	67
[う]			五島 俊介	79,81
上田 誠	15		小林 徹也	43
上松 亮一	83		[さ]	
鷗沢 哲丸	41		齊藤 隆夫	55
臼井 義裕	57		斎藤 立	69
海原 剣	51		齋藤 廣満	51
宇山 亜樹	63		堺 正浩	29
[え]			佐藤 祐介	33
江田 卓哉	43		[し]	
[お]			宍戸 宏造	33
大石 晃広	45		柴崎 正勝	1
大島 正裕	57		清水 敏晃	75
大谷 光昭	77		新開 一朗	7

新藤 太一	51	[の]	
新藤 充	33	野出 學	67
[す]		[は]	
菅 誠治	19	橋本 茂	45
鈴木 竜哉	65	橋本 秀雄	73
鷺見 賢三	55	初田 正典	75
隅野 幸仁	77	花岡 正	73
[せ]		花島 慎弥	47
関 雅彦	75	濱島 好男	67
[た]		濱田 康正	65
大道寺 一憲	41	原 脩	65
田口 洋一	45	原田 博史	61
託摩 勇樹	71	[ひ]	
田辺 陽	25,27	氷川 英正	63
田村 修	43	広木 康広	63
[つ]		[ふ]	
坪井 弘行	79,81,83	深川 雅保	81
[て]		藤井 昭仁	61
Deng, Li	59	藤田 賢一	45
[と]		藤間 義人	61
Dolling, Ulf H.	3	古川 喜朗	59
富岡 清	35	古久保 茂	31
富松 公典	17,73	古郡 靖	51
鳥澤 保廣	13	[へ]	
[な]		逸見 嘉亮	65
長岡 康夫	35	[ま]	
中川 秀一	85	前川 博史	29
中原 義昭	47	真木 俊英	31
中村 厚司	27	牧野 一石	65
中邑 由香	53	間瀬 年康	85
中山 敬司	69	松浦 育敏	87
奈良 秀樹	55	松浦 孝治	77
[に]		松田 啓一郎	39
西 孝夫	13	松田 仁史	49
西口 郁三	29	松村 功啓	31
西出 喜代治	67	松本 薫司	25
西脇 正憲	83	松本 陽一	71
		松山 恵介	61

眞鍋 史乃	47
丸岡 啓二	9
丸山 秀明	73
[み]	
三木 康史	59
御前 智則	25
光寺 弘幸	73
三橋 政治	63
南川 純一	13
宮浦 憲夫	11
宮本 和彦	23
[む]	
棕田 隆司	83
武藤 真	69
邑上 健	71
村上 泰興	63
村山 俊幸	55
[も]	
森 敬和	75
森田 延嘉	53
森永 泰浩	83
諸井 隆	55
[や]	
山本 祥正	29
[よ]	
横澤 亨	55
横山 泰作	21
横山 祐作	63
吉川 孝	33
吉田 潤一	19
[わ]	
若杉 和紀	27
脇舛 光廣	17,73
渡辺 文彦	77

日本プロセス化学会 役員 一覧

会長

塩入 孝之 名城大学大学院総合学術研究科 教授

副会長

富岡 清*1 京都大学大学院薬学研究科 教授

理事

井澤 邦輔 味の素 アミノサイエンス研究所 ファインプロセス研究部長

加々良 耕二 藤沢薬品工業 合成技術研究所 所長

鴻池 敏郎 塩野義製薬 生産技術研究所 所長

小林 栄 和光純薬工業 東京研究所 所長

柴崎 正勝 東京大学大学院薬学研究科 教授

左右田 茂*2 エーザイプロセスケミストリー研究所 所長

竜田 邦明 早稲田大学大学院理工学研究科 教授

田辺 陽*3 関西学院大学理学部 教授

松村 功啓 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

丸山 洋 三共 合成技術研究所 所長

吉田 幸吉*4 武田薬品工業 製薬研究所 所長

*1 広報担当 *2 庶務担当 *3 会計担当 *4 企画担当

監事

大塚 晏央 明治製菓 薬品技術研究所 副所長

吉田 行雄 三井物産 ライフサイエンス事業部ファルマ・メディカル事業室長

顧問

新開 一朗 ベータ・ケム チーフ・サイエンティフィック・オフィサー

日本プロセス化学会創設記念シンポジウム プログラム委員

加々良 耕二 (藤沢薬品工業 合成技術研究所 所長)

近藤 裕郷 (塩野義製薬 生産技術研究所)

左右田 茂 (エーザイプロセスケミストリー研究所 所長)

塩入 孝之 (名城大学大学院総合学術研究科 教授)

竜田 邦明 (早稲田大学大学院理工学研究科 教授)

富岡 清 (京都大学大学院薬学研究科 教授)

吉田 幸吉 (武田薬品工業 製薬研究所 所長)

日本プロセス化学会活動予告

2002年12月12日 第8回研究会 江戸川区総合区民ホール（東京）

担当 丸山 洋 理事（三共）

2003年春 第2回シンポジウム

担当 小林 栄 理事（和光），柴崎正勝 理事（東大薬）

なお

2003年3月27日～29日，日本薬学会第123年会（長崎）においてもプロセス化学シンポジウムを開催する予定です（担当：山口雅彦教授（東北大院・薬），鴻池敏郎 理事（塩野義））。

日本プロセス化学会入会の御案内

日本プロセス化学会は現在会員募集中です。入会御希望の方は，添付の入会申込書に必要事項をお書き込みになり，郵送，Fax，または e-mail 添付文書でお申し込み下さい。振込先を記載した請求書をお送りします。

なおホームページも御参照下さい。

Home page: <http://130.54.101.131/process/index.html>

日本プロセス化学会創設記念シンポジウム

世話人代表 塩入 孝之

〒468-8502 名古屋市天白区塩釜口 1-501

名城大学大学院総合学術研究科内

日本プロセス化学会事務局

Tel & Fax 052-832-1555

E-mail: tetra@ccmfs.meijo-u.ac.jp

Home page: <http://130.54.101.131/process/index.html>

日本プロセス化学会 賛助会員 入会申込書

No. S-001

※会員番号
S

申込年月日 西暦 年 月 日

賛助会員申込書		
加 入 窓 口	申 込 口 数	() 口 数字を御記入下さい: 年額会費 1 口 50,000円
	フリガナ	
	団体名・商号等	
	所在地	〒
	賛助会員代表者 (総会議決権付与)	役職名
	氏 名	
	E-mail address	
	電話番号	()
	FAX	()
事 務 連 絡 先	事務連絡担当者	〒
	所属部課等	
	氏名・役職名	
	E-mail address	
	電話番号	()
	FAX	()
会 費 請 求 先	会費請求先	〒
	所属部課等	
	氏名・役職名	
	E-mail address	
	電話番号	()
	FAX	()

※印は本会で記入します。

※ 入会年月日	※会長印	※係印
※200 年 月 日		

申込書送り先: 〒468-8502 名古屋市天白区塩釜口1-501
名城大学大学院総合学術研究科内 日本プロセス化学会事務局 塩入孝之
TEL/FAX: 052-832-1555 E-mail: tetra@ccmfs.meijo-u.ac.jp

日本プロセス化学会 正・学生会員 入会申込書

No. KG-001

※会員番号	
K	G

申込年月日 西暦 年 月 日

正会員・学生会員申込書		
会員種別	正会員 () 学生会員 () (いずれかに○印を記入)	
	正会員：年額5,000円 学生会員：登録費1,000円	
勤務先または在校名	フリガナ 姓 名	
	勤務先・在校名	
	[工場・支社・研究所名]	
	[学部・研究科名]	
	[部・課・係名][学科・専攻・研究室名]	
	役職名 (または学年)	年/修士 年/博士 研究生・研究員
	E-mail address	
	電話番号	()
	FAX	()
	所在地	〒
現住所	E-mail address	
	電話番号	()
	FAX	()
	所在地	〒
連絡先	勤務先 () 現住所 () (いずれかに○印を記入。)	
卒業見込	西暦 年 月 日 (学生の方のみ記入。)	

※印は本会で記入します。

※ 入会年月日	※会長印	※係印
※ 200 年 月 日		

申込書送り先： 〒468-8502 名古屋市天白区塩釜口1-501

名城大学大学院総合学術研究科内 日本プロセス化学会事務局 塩入孝之

TEL/FAX : 052-832-1555

E-mail : tetra@ccmfs.meijo-u.ac.jp