

日本プロセス化学会 2003 サマーシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

会 期	2003年6月30日(月) ~ 7月1日(火)
会 場	江戸川区総合区民ホール (タワーホール船堀)
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・化学工業日報社

日本プロセス化学会 2003 サマーシンポジウム

講演要旨集

表示|定期運賃|*

発 一 船堀 9:37着

会 310円

J. S. P. C.

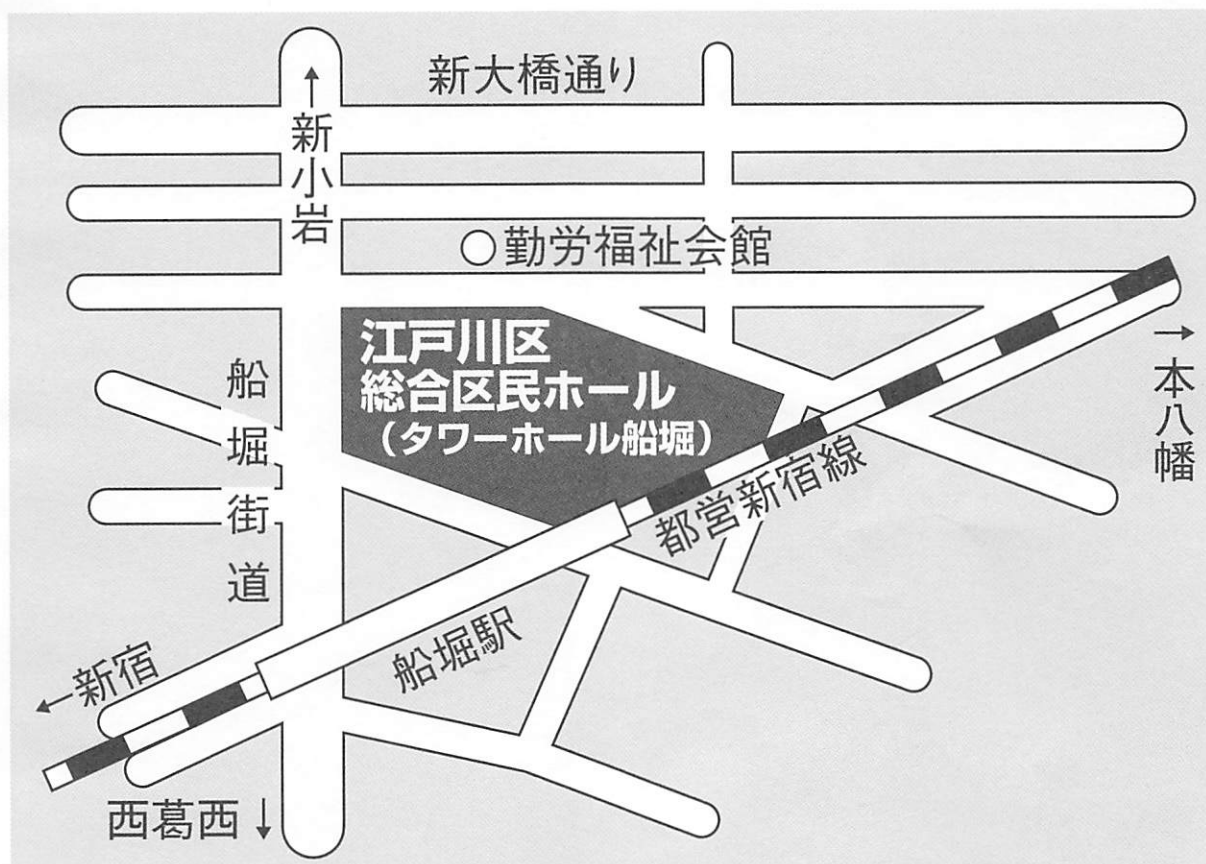
The Japanese Society for Process Chemistry

会 期	2003年6月30日(月) ~ 7月1日(火)
会 場	江戸川区総合区民ホール (タワーホール船堀)
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・化学工業日報社

日本プロセス化学会2003サマーシンポジウム

会場案内

受付及び口頭発表	4階 大ホール
ポスター展示及び付設展示会	1階 展示ホール
情報交換会(懇親会)	2階 イベントホール



交通のご案内

東京駅から

- JR総武線快速「東京駅」(地下ホーム)より約5分で「馬喰町」、都営新宿線「馬喰横山」に乗り換え、約15分で「船堀」

羽田空港から

- 東京モノレール「羽田空港駅」より終点「浜松町」まで約23分、JR京浜東北線「浜松町」に乗り換え約2分で「新橋」、JR横須賀線・総武線快速に乗り換え約9分で「馬喰町」、都営新宿線「馬喰横山」に乗り換え、約15分で「船堀」
- 京浜急行「羽田空港駅」より都営浅草線乗り入れしている特急又は急行で、「東日本橋」まで最短30分、徒歩で都営新宿線「馬喰横山」まで3分、「馬喰横山」より約15分で「船堀」

日本プロセス化学会 2003 サマーシンポジウム プログラム

第 1 日目 [6 月 30 日(月)]

9:55～10:00 開会の辞

10:00～10:50

I-1(招待講演1) 多様な生理活性物質の実践的全合成と開発
早稲田大学理工学部 竜田 邦明

10:50～11:40

I-2(招待講演2) 新規抗生剤 E1010 のプロセス研究
エーザイ株式会社プロセスケミストリー研究所 水野 正則

(11:40～12:40 昼食・休憩)

12:40～13:30

I-3(招待講演3) 真に効率的かつパワフルな有機合成を目指して
東京大学大学院薬学系研究科 小林 修

13:30～14:20

I-4(招待講演4) (1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexanol の酵素分割によるプロセス開発
旭化成株式会社延岡医薬工場 川久保 弘

(14:20～14:35 休憩)

14:35～16:00 ポスタープレゼンテーション

16:00～18:00 ポスターセッション (1階 展示ホール)

18:00～20:00 情報交換会(懇親会) (2階 イベントホール)

第2日目 [7月1日(火)]

9:00～ 9:50

- Ⅱ－1(招待講演5) 合成抗菌剤レボフロキサシンのプロセス研究
第一製薬株式会社製薬技術研究所化学技術センター 佐藤 耕司

9:50～10:40

- Ⅱ－2(招待講演6) Viracept®のプロセス研究
日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所 稲葉 隆之

10:40～11:30

- Ⅱ－3(招待講演7) 産業技術立国再生とファインケミカル産業の課題
経済産業省製造産業局 河本 光明

(11:30～12:30 昼食・休憩)

12:30～13:00 総会・表彰式

13:00～13:30

- Ⅱ－4(JSPC 優秀賞) (糖尿病治療薬AJ-9677の重要中間体(R)-3-(2-amino-propyl)-
7-benzoyloxyindoleの光学分割による合成
長瀬産業株式会社研究開発センター 井上 徹

13:30～14:00

- Ⅱ－5(JSPC 優秀賞) 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―
東邦大学薬学部 横山 祐作

14:00～14:30

- Ⅱ－6(JSPC 優秀賞) リウマチ様関節炎剤中間体キラルアミノフラノンの誘導体の
製造研究
株式会社エーピーアイコーポレーション医薬事業本部 松本 陽一

(14:30～14:45 休憩)

14:45～15:35

- Ⅱ－7(招待講演8) 物質安全と反応安全の考え方
東京大学大学院新領域創成科学研究科 田村 昌三

15:35～16:25

- Ⅱ－8(招待講演9) マイクロ化学プロセッシング ―その成否の鍵は―
京都大学大学院工学研究科 前 一廣

16:25～16:30 閉会の辞

ポスター発表

P1 抗心不全薬FK664の工業化研究

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○五島俊介, 坪井弘行, 山中敦夫,

向井浩二, 加々良耕二

P2 TsCl / イミダゾール縮合剤を用いる効率的エステル化・アミド化・チオエステル化:

その性能・機構・適用範囲

(関学大・理工) 若杉和紀, 御前智則, 森田順一, 西井良典, ○田辺陽

P3 シラザン／ピリジニウムトリフラート触媒系でのアルコールの効率的シリル化

(関学大・理工) ○御前智則, 飯田聖, 田辺陽

P4 シラザン／塩基触媒系: エノールシリルエーテルの温和・強力・官能基選択的合成

(関学大・理工) ○飯田聖, 御前智則, 田辺陽

P5 新規エラストマーゼ阻害剤AE-3763の製法検討

(大日本製薬・化学研究所, *薬物動態研究所, **浜理薬品工業 開発部)

○井上泰尚, 面谷智喜, 白武亮太郎, 岡野耕司, 佐藤文憲, *植田知彦, **福田容三, **林大至郎

P6 タンデム-Wittig-触媒的不斉エポキシ化反応—廃棄物Ph₃P(O)の有効活用

(東大院・薬) ○松永茂樹, 木下智文, 岡田茂満, 柴崎正勝

P7 ストレッカー反応を用いるビオチンの新規合成法

(田辺製薬・製薬研) ○森敬和, 関雅彦

P8 二酸化炭素を原料とするキナゾリン誘導体の効率的な合成

(大阪市立工業研究所) ○水野卓巳

P9 アリピプラゾール原料中の不純物探索

(大塚製薬・徳島第二工場) ○鳥澤保廣, 新浜光一, 藤田展久, 山本光二, 藪内剛, 藤本聖,

西岡佳宏, 岩城秀行, 森田清司, 三浦巖, 福田宣夫, 古田拓也, 西孝夫, 南川純一

P10 糖質誘導体をテンプレートに用いた不斉合成反応の開発

(慶應大・理工) 浅野真吾, 玉伊徹生, 柳澤 徹, 清野由梨, 戸谷希一郎, 高尾賢一, ○只野金一

P11 神経変性疾患治療薬の重要中間体(R)-(+)-6-(1,4-Dimethoxy-3-methyl-2-naphthyl)-

6-(4-hydroxyphenyl)hexanoic Acidに関するプロセス研究

(武田薬品工業・製薬研究所, *化学研究所) ○伊藤達也, 池本朋己, 長田敏明, 河原崎忠雄,

島俊介, 山根太平, 西口敦子, 浦井征, 山野光久, 水野行雄, 富松公典, 脇舛光廣, *山野徹

P12 インジウムが惹起する水中でのN,O-アセタールの求核置換反応

(長崎大院・医歯薬学総合) 松村功啓, ○鈴木秀明, 尾野村治, 真木俊英

- P13 不均化反応を利用した多価カルボン酸無水物の選択的モノアミド化
(三菱ウェルファーマ・製薬研究所) ○桐原伸治, 上森悟, 安本光由, 池部次男
- P14 Reaction optimization in a continuous process
(CPC-Cellular Process Chemistry Systems) ○Shahriyar Taghavi-Moghadam, Ansgar Kursawe
- P15 デザイン型光学活性四級アンモニウムビフルオリドを触媒とする不斉ニトロアルドール反応
(京大院・理) ○堂田佳奈恵, 大井貴史, 丸岡啓二
- P16 光学分割剤 PBA: プロフェン類の工業的製造プロセスの開発
(長瀬産業・研究開発センター) 井上徹, 神山俊治, 豊田和俊, 松本淳, 千種康男,
丸尾晃一, 藤本泰造, 松山恵介, 野本史樹, 吉田和人, 森脇雅史
- P17 無保護アミノ酸の反応: 一芳香族アミノ酸のプロム化
(東邦大・薬) ○横山祐作, 佐藤正憲, 山口智嗣, 村上泰興
- P18 消化性潰瘍治療薬S-0509の製造プロセス開発
(塩野義製薬・生産技術研究所, *日亜薬品工業) ○樺木幹雄, *小池晴夫
- P19 金属Mgを用いる新規多元素環状化合物の高選択的合成
(長岡技科大・化学系) 西口郁三, ○内田哲郎, 酒井伸康, 前川博史
- P20 還流洗浄における洗浄性に影響を与える因子の特定
(中外製薬・技術本部, *国立医薬品食品衛生研究所) ○田野倉武己, 小山嘉一郎, 田村邦雄,
酒井康行, *森川馨
- P21 スピロトリプロスタチン誘導体の合成研究
(九大院・薬) 中澤公一, 山崎健, 田中正一, ○末宗洋
- P22 Real-time Monitoring of Hydrogenation Reactions using Mid-Infrared Spectroscopy and
In-Situ Probes
(Mettler-Toledo AutoChem) Wes Walker, Jeff Sherman, ○Paul Scholl
- P23 ニトリルを用いる新規アルキル化法—芳香族アミン類の環境負荷低減型モノアルキル化
(岐阜薬大・薬品化学) ○井川貴詞, 佐治木弘尚, 廣田耕作
- P24 α -ヒドロキシ酸誘導体に関するプロセス研究
(武田薬品工業・製薬研究所) ○磯上泰志, 入江宏行, 西山廣彦, 山根太平, 田嶋誠司, 石田徹,
春堂卓嗣, 光寺弘幸
- P25 無臭チオール及びスルフィドの開発と有機反応への応用
(京都薬大) 西出喜代治, ○大杉真市, 宮本哲男, Pranab K. Patra, 野出學

P26 無臭硫黄化合物の開発と応用:無臭Corey-Kim 酸化と無臭Swern 酸化

(和光純薬工業・試薬研究所, *京都薬大) 大野桂司, ○奥山和典, *西出喜代治,
*大杉真市, *野出學

P27 アレルギー性疾患治療薬S-5751鍵中間体の工業的製造法の開発

(塩野義製薬・生産技術研究所, *創薬研究所) ○樋田壮真, 柿沼誠, 河田享三, 増井稔昭,
*岡田哲夫, *橋詰浩

P28 塩化ガリウムを用いたアルキルベンゼンの芳香族臭素化・転位反応

(東北大院・薬) 諏訪篤志, 有澤美枝子, ○山口雅彦

P29 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, *米国ブランダイス大) ○石井裕, 村上悟史, 古川喜朗, *Li Deng

P30 リパーゼ触媒不斉非対称化による3位に不斉第四級炭素を有するオキシインドール類の
簡便合成法

(阪大院・薬) ○赤井周司, 辻野俊明, 秋山絵美, 谷本晃一, 北泰行

P31 カルボニル還元酵素による光学活性C3アルコールの製造検討

(三菱化学・科学技術研究センターライフサイエンス研究所) ○川端潤, 生田ミキ, 坂本剛, 上田誠

P32 超臨界流体クロマト法による光学活性体の生産

(ダイセル化学工業 CPI カンパニーライフサイエンス開発センター) ○亦部章弘

招待講演要旨

受賞講演要旨

多様な生理活性物質の実践的全合成と開発

(早稲田大学理工学部) 竜田邦明

Practical Total Synthesis and Developments of Bioactive Compounds

Kuniaki Tatsuta

Faculty of Science and Engineering, Waseda University

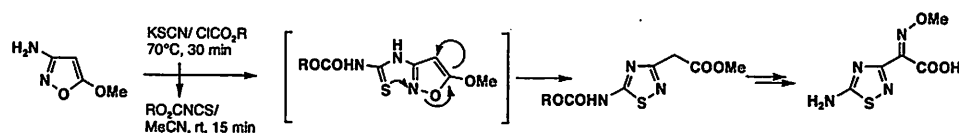
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan

Our conception, "all is from total synthesis", will be illustrated for developments of bioactive compounds.

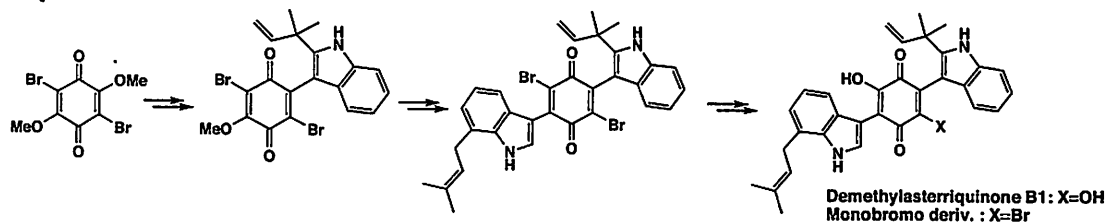
プロセス化学には、標的化合物をいかにして探すかという研究も包含するべきである。その方策の一つとして天然生理活性物質の合成研究が考えられるが、活性発現ユニットを明らかにし利用しようとする意識は一般的に低い。全合成を基盤にすれば、炭素原子1個の増減によるナノレベルでの構造-活性相関研究が可能になる。

ここでは、最近の全合成と開発研究を中心に、『すべては全合成から始まる』を提唱し例証する。

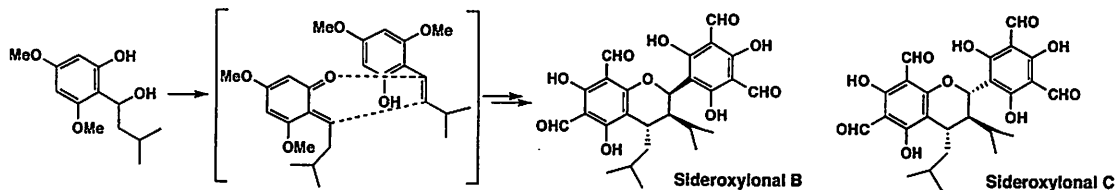
1) 第四世代セフェム系抗生物質側鎖部分



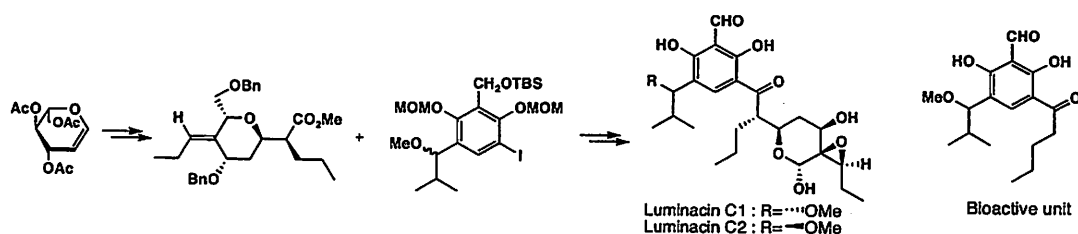
2) Demethylasterriquinones (インスリン受容体活性)

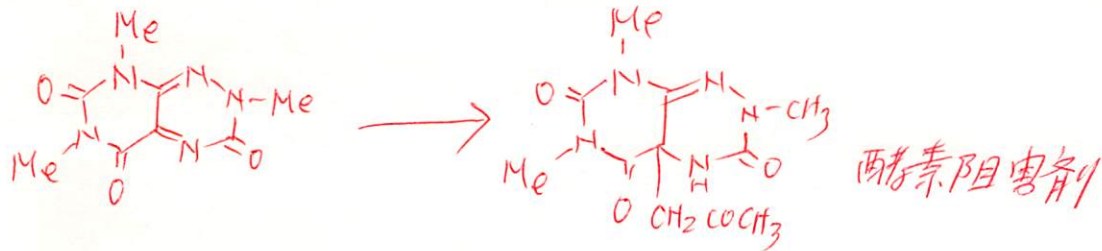


3) Sideroxytonals (抗菌、貝類付着阻害活性)

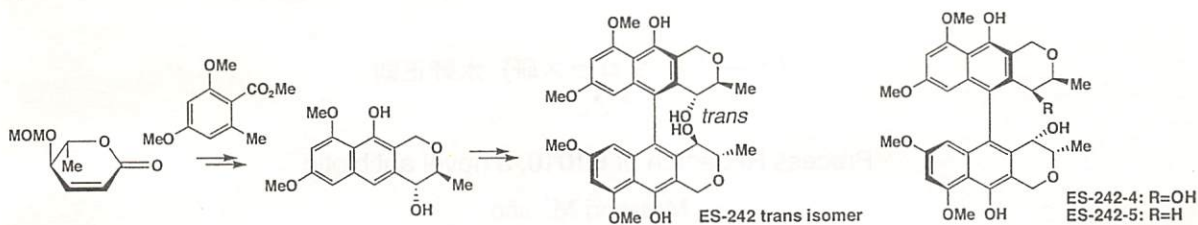


4) Luminacins (抗菌、免疫抑制、骨吸収阻害活性)

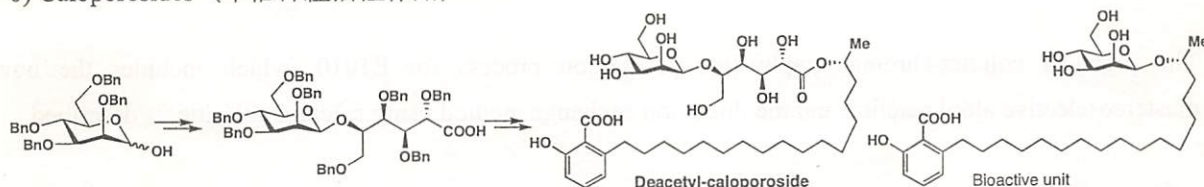




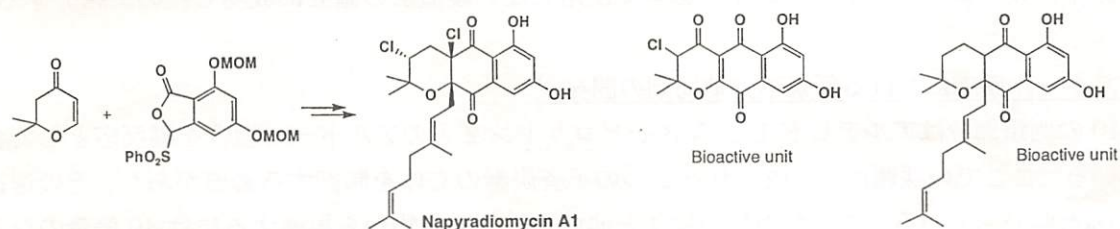
5) ES-242s (NMDA 受容体拮抗作用)



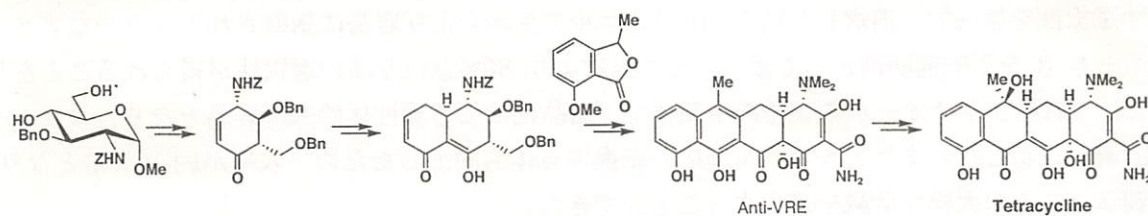
6) Caloporsides (中枢神経活性作用)



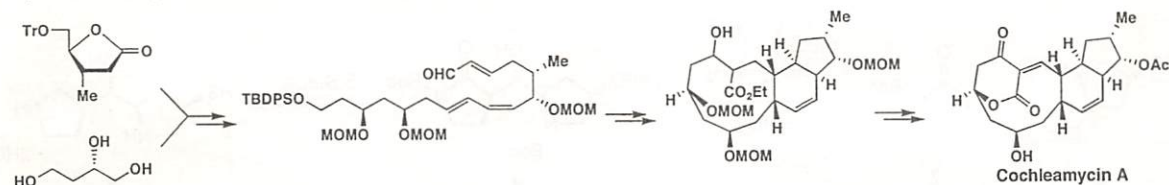
7) Napyradiomycins (抗菌活性、エストロゲン受容体拮抗作用)



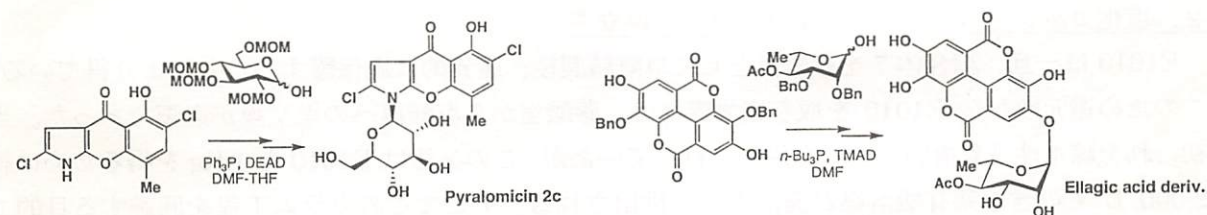
8) Tetracycline (四大抗生物質の一つ)



9) Cochleamycin A (制がん、抗菌活性)



10) Novel Glycosylation (Pyralsomycins & Ellagic acid deriv.) (Dedicated to the late Prof. O. Mitsunobu)



新規抗生剤 E1010 のプロセス研究

(エーザイ プロセス研) 水野正則

Process Research of E1010, a novel antibiotic

Masanori Mizuno

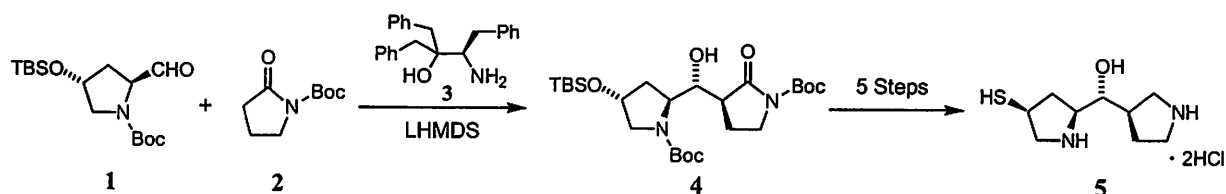
Process Research Laboratories, Eisai Co., Ltd., Sunayama, Hasaki, Kashima-gun, Ibaraki 314-0255, Japan

The practical column-chromatography-free production process for E1010, which includes the novel diastereoselective aldol reaction and the direct ion exchange method using calcium chloride, is described.

E1010 は開発中の新規カルバペネム系抗生剤である。今回、工業化に向けて工程の最適化研究を行った結果、カラムクロマトグラフィーを全く使用しない製造法の確立に成功したので紹介する。

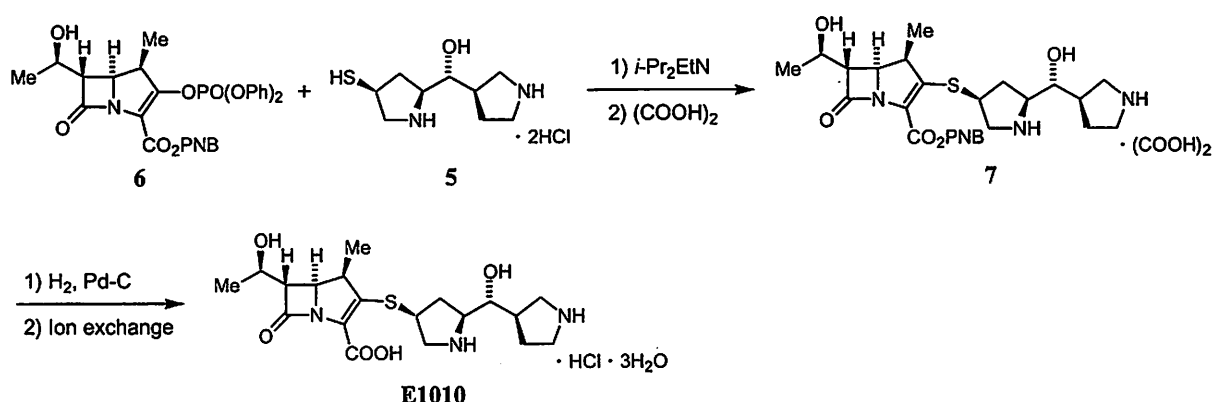
1. アルドール反応における新規不斉補助剤の開発¹⁾

E1010 の側鎖部分はアルデヒド 1 と *N*-Boc-ピロリドン 2 とのアルドール縮合を鍵反応として合成している。ここでの課題は、形成される 2 つの不斉炭素の立体を制御する必要があり、その選択性が 49%と低い点である。このため目的物 4 を他の異性体混合物から単離するには 40 倍量のシリカゲルを用いる精密なカラムクロマトグラフィーが必要であった。そこで我々はこの反応のジアステレオ選択性を徹底的に追求した結果、D-フェニルアラニンより容易に誘導されるキラルなアミノアルコール 3 を不斉補助剤として添加することにより 86%という高い選択性が得られることを見出した。これによりチオール 5 までの中間体で、結晶化による異性体除去が容易となり、カラム工程の回避に成功した。またアルドール反応の転換率自体も向上したため、収率が約 2.4 倍となり、原薬製造コストの大幅な低減を達成することができた。

2. 塩化カルシウムを用いた直接塩交換法の確立²⁾

E1010 は一旦、縮合体 7 を蓚酸塩として単離精製後、還元的に脱保護することにより得ている。このため還元液から E1010 を取り出す際には、蓚酸塩から塩酸塩への塩交換が必要であった。当初これを疎水性吸着樹脂カラムを用いて行っていたが、この方法は E1010 を 1 Kg を得るために約 2,000 L もの含水系有機溶媒が廃液として排出される。そこでこのカラム工程を回避する目的で我々は蓚酸カルシウムが水に不溶性な塩であることに着目し、水溶媒の還元液に塩化カルシウムを

添加する直接的な塩交換を試みた。結果は予想以上に効率良く塩交換が進行し、残留蔭酸が 0.01% 以下にまで劇的に低下することを見出した。更にこの処理液を濃縮し、2-プロパノールで割り出すのみで直接、塩酸塩を結晶として単離することに成功した。一方、カラム工程を省略することにより最終物に着色とパラジウムの残留の問題が生じたが、着色については還元液を 1-ブタノールで洗浄を行うことにより、また残留パラジウムについては pH を制御したチオシアヌール酸処理により 10 ppm 以下までに除去できることが判明し、品質的にも問題がないものが得られた。この直接塩交換法は単に廃溶媒の大幅な削減のみならず、カラム法のように不安定なフリー体を経由しないため操作中での分解が少なく、収率も約 20% 向上させることができた。

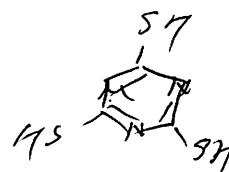


3. DMSO を溶媒としたワンポット反応への挑戦³⁾

最終のカラム工程を回避するもう一つの方法として縮合体 7 の塩酸塩での単離が考えられる。しかし、この塩酸塩はその物性の悪さから取り出しが極めて困難であったため、縮合工程からそのままワンポットで脱保護し、得られる反応液から E1010 の結晶化を試みた。ここで課題となるのは縮合工程の溶媒として使用している DMSO の影響である。ところが意外にも還元的脱保護は触媒が被毒されることなく進行し、また続く結晶化でも DMSO が非常に効率の良い精製溶媒として働き、還元液を直接 2-プロパノールで割り出すのみで E1010 を直接塩交換法に匹敵する収率で結晶として単離できることが明らかとなった。ここでも着色と残留パラジウムの問題が生じたが、前述と同様の手法で解決した。またこのようにして得た E1010 は純度的にもかなり高く、2-プロパノール/水から再結晶を 1 回行うのみで目標とする不純物プロファイルを満たした。このワンポット法の確立により縮合体 7 の単離や還元液の水濃縮を行う必要がなくなり直接塩交換法と比較し、工程の大幅な短縮が可能となった。

Reference

- 1) Tagami, K. *et al.*, PCT Int. Appl. WO03/011825, 2003.
- 2) Ishizuka, H. *et al.*, PCT Int. Appl. WO01/09135, 2001.
- 3) Tsujii, M. *et al.*, PCT Int. Appl. WO03/016312, 2003.



THPT

真に効率的かつパワフルな有機合成を目指して
～高分子 Carcerand 型触媒の開発～

(東大院薬) 小林 修

Toward Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis

Shū Kobayashi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

Abstract: We have been reinvestigating immobilized catalysts from two aspects; keys to environmentally benign chemical processes and high-throughput organic synthesis for combinatorial chemistry. While most of known polymer-supported catalysts are less active than the corresponding original catalysts, a new method named “*the polymer incarcerated (PI) method*” for preparing a heterogeneous palladium catalyst has been developed. The method is operationally simple and the Pd catalyst prepared (PI Pd) is highly active for hydrogenation, carbon-carbon and carbon-oxygen bond-forming reactions. Remarkable points are that the activity of PI Pd is higher than that of homogeneous Pd catalysts, and that PI Pd is recovered by simple filtration and reused several times without loss of activity. The catalyst is expected to replace many heterogeneous palladium catalysts, especially Pd/C, that is often used in academia and industry but recovery of which is difficult.

有機合成において、触媒の果たす役割は極めて大きい。これまで触媒には、高い化学収率、選択収率を穏やかな条件下で実現することが要求されてきた。筆者らはこれらに加えて、地球環境に負荷を加えない、いわゆる環境にやさしいプロセスの実現においても、触媒が鍵を握っていると考えている。本講演では、従来から求められてきた「効率」に加え、「環境」にも配慮した筆者らの触媒開発研究のごく最近の例、特に「高分子 Carcerand 型パラジウム触媒」について述べる。

有機合成化学上最も有用な触媒の一つであるパラジウム触媒は、その固定化に関しても比較的古くから検討がなされ、多くの固定化パラジウム触媒が開発されてきた。しかしながら、これまでに開発されてきた高分子固定化触媒の多くは、高分子と活性中心である金属部分を配位子によって繋げているため、安定性に優れる反面、触媒自体の活性に大きく影響を与え、多くの場合対応するモノマー触媒よりも触媒活性が低下することが問題となってきた。一方、マイクロカプセル化触媒は、最近筆者らが独自に開発した新しい高分子固定化触媒であり、金属を物理的、あるいは静電的相互作用を利用して高分子上に固定化する手法であり、均一系触媒に匹敵する、あるいは上回るような活性が期待できる。すでに筆者らは、マイクロカプセル化ルイス酸触媒、マイクロカプセル化オスミウム触媒およびマイクロカプセル化遷移金属触媒（パラジウム、ルテニウム）を開発し、これらが様々な有機合成反応において有効に機能することを見出している¹⁾。しかしながら、これまで高分子担体として非架橋ポリスチレンを用いていたため、反応溶媒によっては高分子担体が溶解する場合があります、その使用に制限があった。そこで筆者らは新たな担持方法を探索し、“高分子 Carcerand 型触媒”と命名した新しい方法を開発した²⁾。

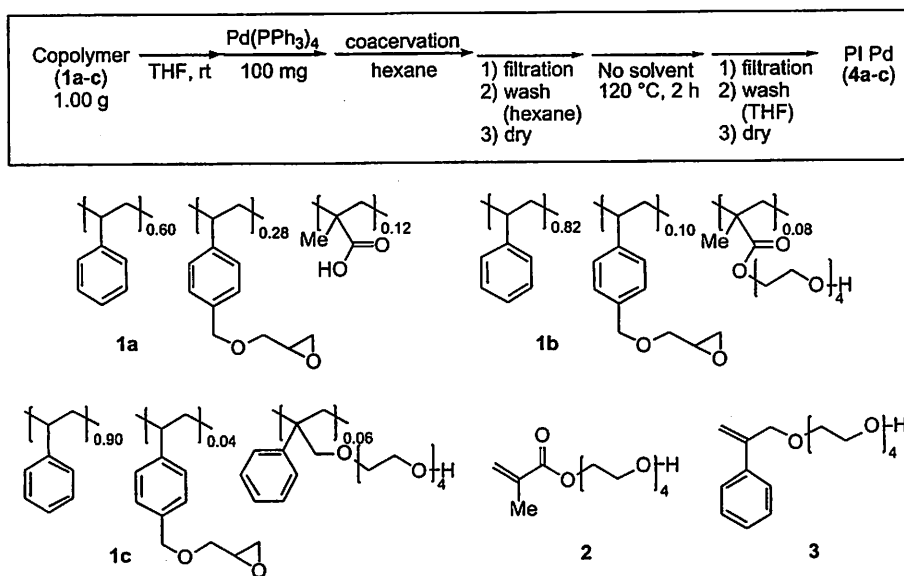
側鎖にエポキシ基および水酸基を有する非架橋高分子 (1a-c) に、マイクロカプセル化法でまずパラジウムを固定した後、無溶媒条件下、加熱することで容易に架橋反応が進行し、通常の溶

媒に不溶の新規“高分子 Carcerand 型パラジウム触媒”(4a-c) が得られることを見出した (Figure 1)。非架橋高分子 (1a-c) は、それぞれスチレン、4-ビニルベンジルグリシジルエーテルとメタクリル酸、あるいはアルコール 2 および 3 よりラジカル重合により調製した。

このようにパラジウムが高分子中に閉じこめられた状態が、Cram らが見出した「Carcerand」と呼ばれるホスト化合物に類似していることから、本触媒を“高分子 Carcerand 型パラジウム触媒、Polymer Incarcerated Palladium (PI Pd)”と命名した。

また興味深いことに、PI Pd の調製中、4 当量のトリフェニルホスフィンがろ液より回収され、また得られた PI Pd のリン原子の固体 NMR (^{31}P SR-MAS NMR) の測定を行ったところ、リン原子のピークは観測されなかった。さらに、光電子分光スペクトル (XPS) による触媒表面の元素分析においてもリン原子は観測されず、これらの結果より、得られた触媒においてパラジウムはホスフィンフリーの 0 価パラジウムとして高分子中に担持されていることが強く示唆された。これは、架橋によって高分子上のベンゼン環の配位がより強固になり、全てのホスフィン配位子が配位子交換を起こした結果であると考えられる。

Figure 1. Preparation of PI Pd (4a-c) from copolymers (1a-c)



本パラジウム触媒は、水素化反応、アリル位置換反応などにおいて、極めて優れた活性を示すことがわかった。講演では、その詳細についても述べる予定である。

参考文献

- 1) (a) Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2985. (b) Nagayama, S.; Endo, M.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6094. (c) Kobayashi, S.; Endo, M.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11229. (d) Kobayashi, S.; Ishida, T.; Akiyama, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2649. (e) Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3469. (f) Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2602. (g) Kobayashi, S.; Akiyama, R. *Chem. Commun.* **2003**, 449.
- 2) Akiyama, R.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3412.

(1*R*, 2*R*)-2-aminocyclohexanol の酵素分割によるプロセス開発

(旭化成株式会社・医薬生産センター) ○川久保 弘、高木 誓二、高田 浩尚

Process Research of Enantiomerically Pure (1*R*, 2*R*)-2-Aminocyclohexanol By Enzymatic Preparation

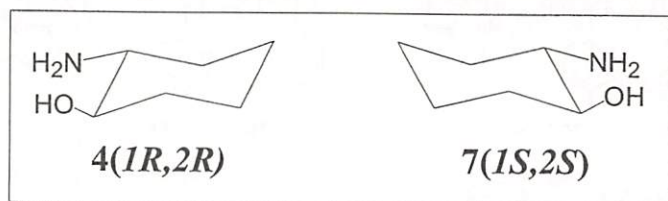
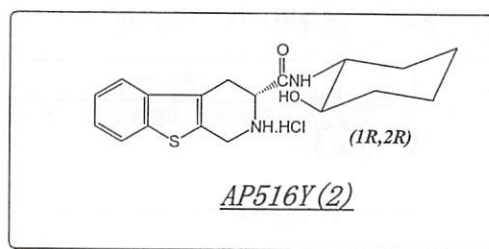
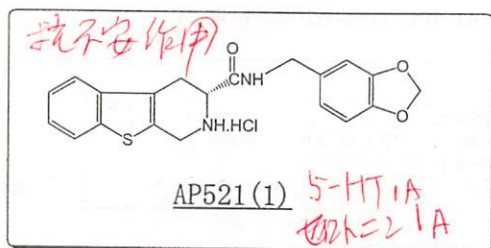
Hiromu Kawakubo*, Seiji Takagi, Hironao Takada

Pharmaceutical Production & Technology Center, ASAHI KASEI CORPORATION

Asahi-machi, 6-chome, Nobeoka-shi, Miyazaki-ken, 882-0847

The *Pseudomonas cepacia* lipase-catalyzed enantioselective hydrolysis of *trans*-2-(*t*-butoxycarbonyl)-aminocyclohexyl acetate was readily accomplished to provide a practical method for the industrial preparation of enantiomerically pure (1*R*, 2*R*)- and (1*S*, 2*S*)-2-Aminocyclohexanol.

AP521 (1)¹⁾ は、旭化成(株)が Phase-II の段階を進行させている抗不安薬である。この開発の前臨床段階でもう一つの候補化合物であった AP516Y (2) (HT_{1A} 受容体結合力 IC₅₀=4.03×10⁻⁸M) は側鎖 {(1*R*, 2*R*)-2-aminocyclohexanol}²⁾ (4) に光学分割体を有する化合物であった。この開発を円滑に進行させる為に、AP 化合物骨格の不斉合成と共に、この側鎖を安価で工業化に適する製造プロセス開発が急務であった。



これまでに (4) 及びその誘導体の光学分割製法は、数多くの人々によって、研究³⁾ されている。その中で、Faber ら⁴⁾ は (1*R*, 2*R*) 及び (1*S*, 2*S*) -2-aminocyclohexanol を酵素光学分割で取得している。しかしながら、この方法では化学純度 (34~35% e.) と低収率であった。そこで演者は酵素分割法を利用して、安価でかつ工業化に適する製造プロセスを検討した。

検討-1 (基質及び酵素の選択)

いくつかの lipase⁵⁾ を使用して Fig. 1 に記載している 1a-e の -OAc 基を酵素により選択的に加水分解する光学分割検討を実施した。その中で 1b-e の化合物は全く反応しなかった。唯一 1a の化合物のみ *Pseudomonas cepacia* lipase と Lipase AMANO A6 によって光学分割できる事を発見したので、この二つの酵素を使用し、1a の光学分割を鋭意検討した。

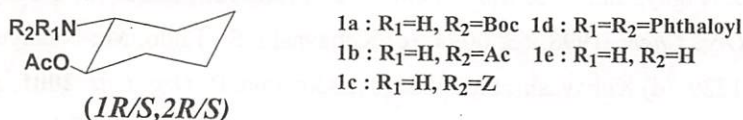


Fig.1

検討-2 (*Pseudomonas cepacia* lipase による 1a の光学分割条件検討)

Table 1 に示す様に、反応時間及び光学純度の観点から、*Pseudomonas cepacia* lipase が他の酵素と比

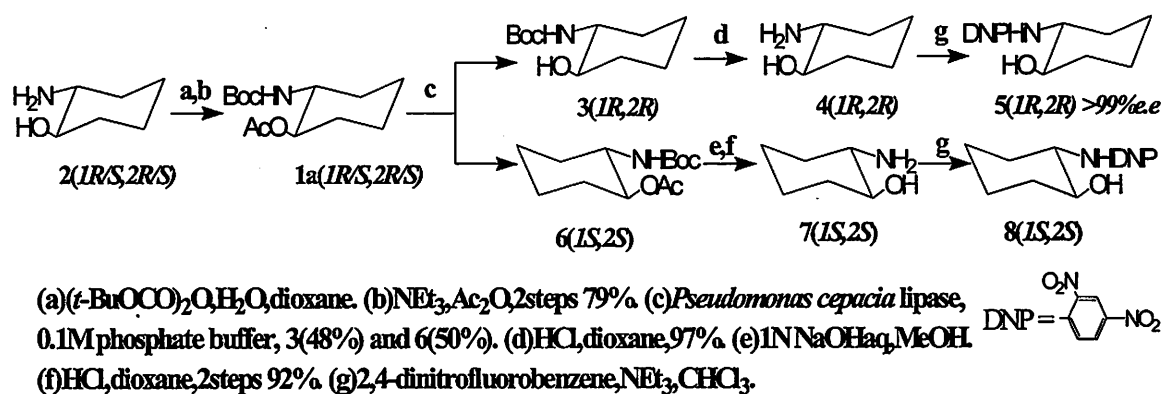
較して、基質に対して光学及び化学純度の活性が非常に良い事が判明した。この酵素を使用して 1a の光学分割検討を行った (Scheme1)。先ず 2 を Boc 化及びアセチル化を容易に実施し、1a を得た (79%)。1a を酵素処理する事により、3 (48%) の -OAc 基を選択的に加水分解し、高光学純度で得る事ができた。一方 6 (50%)^{a)} も容易に取得する事ができた。この両生成物はカラムクロマトグラフィーを必要とせず、抽出操作のみで簡便にできる工業化に適するプロセスであった。目的物 4 は塩酸で処理する事に得られ、この光学純度を測定する為に DNP 化して HPLC で測定した。

尚、このプロセスを用いて、全工程をカラムクロマトグラフィーを必要としない簡便な方法を確立し、50Kg の製造も順調に進行し、前臨床サンプルとして供与する事ができた。このプロセスは安価で工業化に適する合成方法である事が証明された。

Table 1. Lipase-Catalyzed Hydrolyses of 1a

Lipase	Lipase (mg)/Substrate(mg)	Time	Hydrolyzed alcohol 4	5-%ee ^{a)}	8-%ee ^{a)}
		Hr	Conv.(%) ^{a)}		
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipase	0.1	30	48	>99	97
Lipase AMANO A6	0.1	173	33	94	67
Lipase AMANO A6	1.0	28	51	90	96

a) Determined by HPLC.



Scheme 1

References

- 1) a) H. Kawakubo, S. Takagi, Y. Yamaura, S. Katoh, Y. Ishimoto, T. Nagatani, D. Mochizuki, T. Kamata and Y. Sasaki, *J. Med. Chem.*, 36, 3526-3532 (1993).
- 2) a) H. Takada, S. Takagi, and H. Kawakubo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 1196-1197 (1994); b) 川久保弘; 高田浩尚. 特許番号 第 2846770 号
- 3) a) T. Suami, S. Ogawa, and S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 36, 459 (1963); b) H. Yamashita, *Chem. Lett.*, 1987, 525; c) M. Emziane, K. I. Sutowardoyo, and D. Sinou, *J. Organomet. Chem.*, 346, C7 (1988); d) S. Miyano, L. DL. Lu, S. M. Viti, and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 50, 4154 (1985); e) L. E. Overman and S. Sugai, *J. Org. Chem.*, 50, 4154 (1985); f) H. Honig and P. Seuffer-Wasserthal, *Synthesis*, 1990, 1137.
- 4) K. Faber, H. Honig and P. Seuffer-Wasserthal, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1903 (1988).
- 5) *Pseudomonas cepacia* lipase (Lipase AMANO PS), Lipase AMANO A6, Lipase AMANO M, Lipase AMANO F, Lipase AMANO Lipase AMANO PGE.
- 6) Absolute configuration of 3 and 6 was determined based on the specific rotation. 4 (>99% e. e.) $[\alpha]_D -36.8^\circ$ (c 0.4, H_2O), 7 (97% e. e.) $[\alpha]_D +33.1^\circ$ (c 0.4, H_2O), lit^{1a)} for (1R, 2R)-4 $[\alpha]_D -36.8^\circ$ (c 0.4, H_2O), for (1S, 2S)-7 $[\alpha]_D +36.2^\circ$ (c 0.4, H_2O).

合成抗菌剤レボフロキサシンのプロセス研究

(第一製薬・製薬技術研究所) 佐藤 耕司

Process Research for Levofloxacin

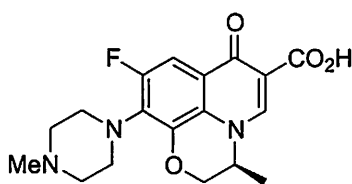
Koji Sato

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

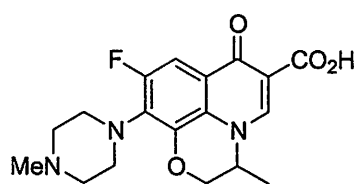
1-16-13 Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630

Levofloxacin (1), a potent antibacterial agent on the market that exhibits potent activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria,^{1,2)} possesses a methyl group at C-3 position with an (S)-configuration of the oxazine ring. In this lecture, the process development for Levofloxacin (1) will be reviewed. The recent approaches for exploring the second generation process also will be discussed.

レボフロキサシン(LVFX, 1)は、1993年に上市された世界初の光学活性なキノロン系合成抗菌剤である。本剤は、1981年に上市されているオフロキサシン(OFLX, 2)の光学活性体であり、約2倍の抗菌活性を有している。



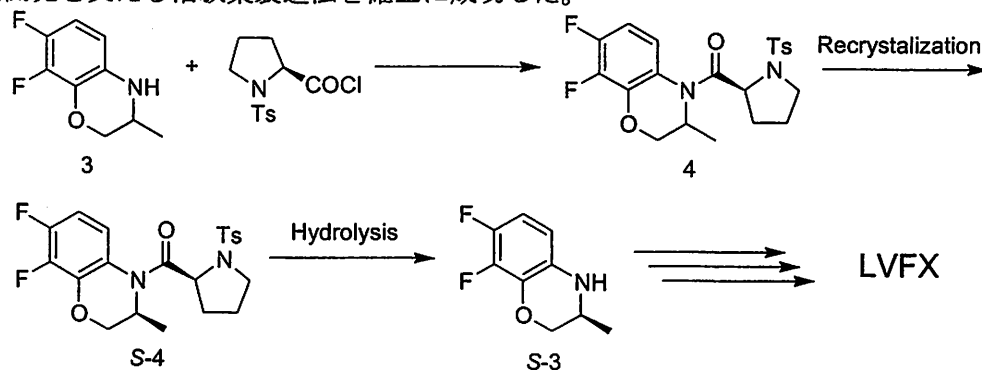
Levofloxacin (1)



Ofloxacin (2)

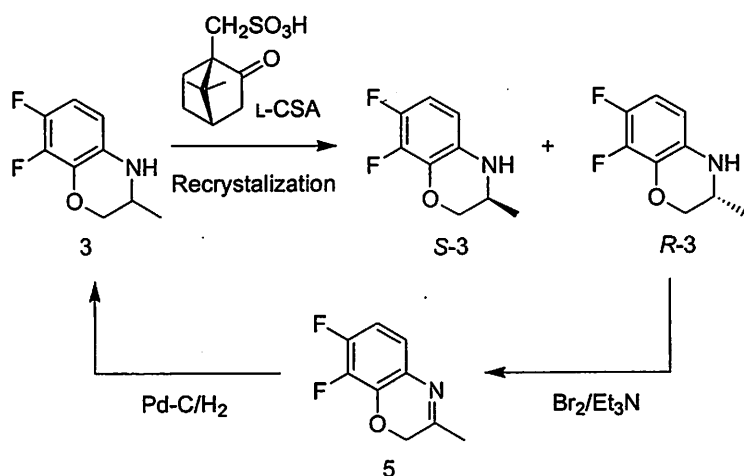
Levofloxacin 治験薬製造法 I (ジアステレオ分割法)³⁾

LVFX の臨床開発は、OFLX で得られている知見やノウハウを活用して期間短縮を図ることとなっていた。これを受け、治験薬の大量合成法として、OFLX 製造中間体として利用されているベンゾオキサジン 3 および D-プロリン誘導体を利用したジアステレオマー分割法を開発した。これにより、初期開発を支える治験薬製造法を確立に成功した。



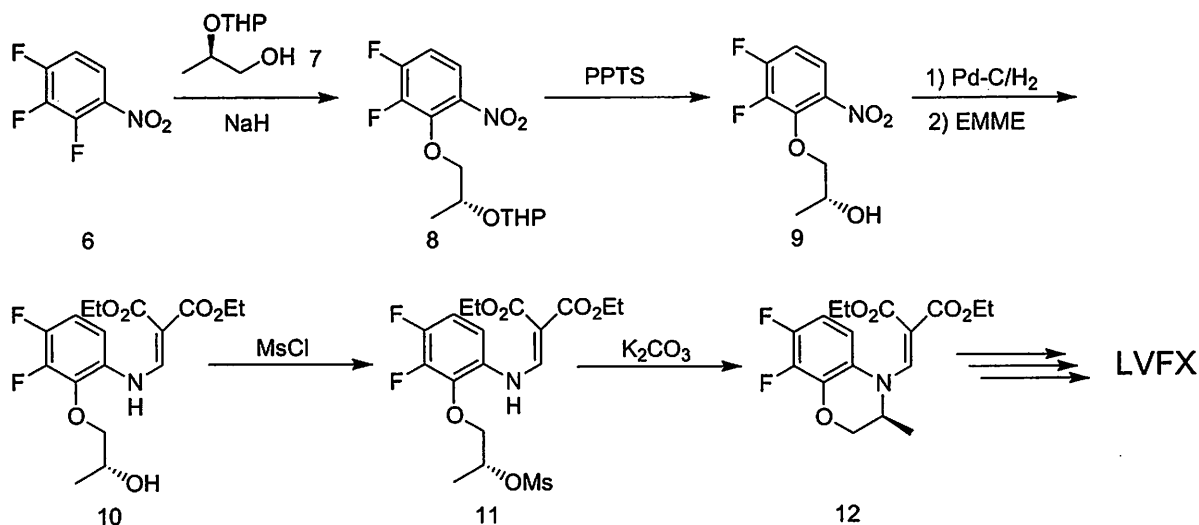
Levofloxacin 治験薬製造法 II (光学分割法)⁴⁾

次いで、工業化ルート開発の一環として、既に OFLX 中間体として生産されているベンゾオキサジン 3 の光学分割-ラセミ化法の検討を実施した。その結果、含水酢酸中、L-カンファースルホン酸によって光学分割可能であることを見出した。また、イミン 5 を経由するラセミ化法を開発した。



Levofloxacin 工業的製造法⁵⁾

先の光学分割法は、簡便に中間体が得られるといった利点を有していたが、低収率(13%)といった欠点も抱えていた。そこで、コストおよびスケールアップの容易さの観点から、工業的製法を探索し、トリフルオロ硝roベンゼン 6 への *R*-1,2-プロパンジオール誘導体 7 の位置選択的導入を利用したキラルプール法を見出し、工業化基本ルートを確立した。



なお、本講演では第二世代プロセスの探索に関しても紹介する。

References

1. Atarashi, S.; Yokohama, S.; Yamazaki, K.; Sakano, K.; Imamura, M.; Hayakawa, I. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1987**, *35*, 1896-1902.
2. Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Yokohama, S.; Imamura, M.; Sakano, K.; Furukawa, M. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1986**, *29*, 163-164.
3. Fujiwara, T.; Yokota, T. *Kokai Tokkyo Koho* **1988**, JP1-175975.
4. Fujiwara, T.; Sato, Y. *Kokai Tokkyo Koho* **1988**, JP1-180867.
5. a) Fujiwara, T.; Ebata, T. *Kokai Tokkyo Koho* **1988**, JP1-250369. b) Fujiwara, T.; Ebata, T. *Kokai Tokkyo Koho* **1989**, JP2-732.

HIV プロテアーゼ阻害薬・Viracept®のプロセス研究

(日本たばこ産業 (株) 医薬総合研究所)

○稲葉隆之、佐川勝一、長秀連、内田逸郎、春田純一

Process Development of Viracept®, a potent HIV protease inhibitor

Takashi Inaba,* Shoichi Sagawa, Hidetsura Cho, Itsuo Uchida, Jun-ichi Haruta

Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco, Inc.

1-1, Murasaki-cho Takatsuki Osaka, 569-1125, Japan

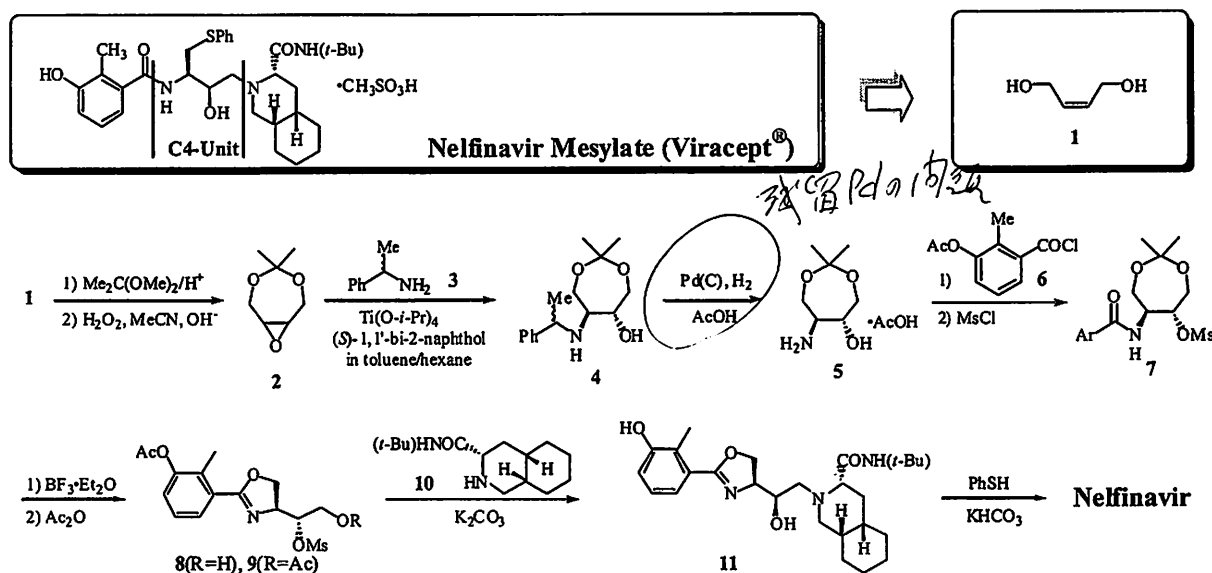
Abstract: Nelfinavir mesylate (Viracept®) was launched as an HIV protease inhibitor in 1997. This medicine has complex structure possessing five asymmetric centers. In this meeting we present a highly efficient process for nelfinavir, which includes usage of newly developed chiral C4 2-aminoalkanol unit (5) derived from asymmetric aminolysis of meso epoxide (2). This process provides nelfinavir in 35-40% yield from cis-2-butene-1,4-diol (1) via 9 steps.

本シンポジウムでは、日本たばこ産業で行われた HIV プロテアーゼ阻害薬・メシル酸ネルフィナビル (商品名: ビラセプト®) のプロセス研究を紹介する。本剤は日本たばこ産業とアグロン社の共同開発によって 1997 年に上市された薬剤であり、現在では欧米を中心とした世界各国の多くのエイズ患者に処方されている。

1. 新規キラル C4 アミノアルコール(5)の合成

ネルフィナビルを合成するに当たり、不斉の制御が必要な部分は分子右側のペルヒドロイソキノリン部分と分子中央のキラルな C4 unit である。ペルヒドロイソキノリン部は L-フェニルアラニンから容易に合成できるが、C4 unit に関しては適当な原料が無く、新たに合成法を構築する必要があった。そこで我々は C4 unit の原料として、シス-2-ブテン-1,4-ジオール (1) を選択した。その理由は、i) 1 が非常に安価で大量入手可能であること、ii) 1 は既に 4 個の官能基化可能な炭素原子を有しており炭素-炭素結合形成の必要がないこと、iii) 1 から得られるメソエポキシド (2) をアミンで開環すれば相対立体化学的に純粋なアミノアルコール(3)が得られること、iv) さらに、2 をキラルな触媒存在下でエナンチオ選択的に開環できれば一挙に 2 つの不斉中心の絶対立体配置を構築できると期待したためであった。

当初、2 のキラルなルイス酸触媒存在下でのアミノリシスは、アミンによる触媒の不活性化が避けられないと思われた。ところが、2 のベンジルアミン類による開環反応を触媒量の $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と (S)-1,1'-bi-2-naphthol の存在下で行ったところ、円滑に開環反応が進行すると同時に高い不斉誘起が観測された。すなわち、2 を 0.5 mol% の $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と (S)-1,1'-bi-2-naphthol の存在下、ラセミ体のフェネチルアミン(3)で開環したところ、4 が 97% のエナンチオ選択性でほぼ定量的収率で得られた。4 は接触還元によって 5 に誘導した^{2,3)}。



2. 5 のネルフィナビルへの誘導¹⁾

5 のアミノ基は保護工程を経ることなくネルフィナビルの構成要素となる 6 とカップリングし、引き続き反転に必要な水酸基をメシル化して 7 に導いた。7 のアセトニドで保護された 2 つの水酸基を区別するには、アミド基と保護された隣接水酸基とのオキサゾリン形成反応が有効であった。すなわち、7 を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で処理することにより、目的の 8 が良好な収率で得られることを見出した (8 は安定性に問題があったため、反応系中に無水酢酸を加えることによってエステル (9) として取り出した)。ここまでのオキサゾリン形成を含む三段階の反応によって、ネルフィナビル左部分アミド側鎖の導入と 5 の三つの水酸基の区別が完了したことになる。次に、9 と 10 をメタノール中で炭酸カリウムを塩基として用いて反応させると系中から結晶が析出し、これを濾取するだけで 11 を 5 から 60~65% の収率で得ることができた。残るはフェニルチオ基の導入であるが、この工程においては先に構築したオキサゾリン環が脱離基としても機能することとなった。つまり、 KHCO_3 存在下、11 をチオフェノールと加熱するだけで、フェニルチオ基の導入とともにアミド基が復活し、約 85% の収率でネルフィナビルが得られた。このオキサゾリンを経由する合成法によって、ネルフィナビルは 1 から 9 工程、35-40% の収率で合成可能となった。最大の問題であった C4-unit の 2 つの不斉は 0.5 mol% の (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol によって制御されており、カラムクロマトグラフィーによる精製や低温反応等の工業的に実施困難な工程を必要としない製法である。

References: 1) T. Inaba, A. G. Birchler, Y. Yamada, S. Sagawa, K. Yokota, K. Ando, I. Uchida, *J. Org. Chem.* **63**, 7582 (1998). 2) S. Sagawa, H. Abe, Y. Hase, T. Inaba, *J. Org. Chem.* **64**, 4962 (1999). 3) T. Inaba, Y. Yamada, H. Abe, S. Sagawa, H. Cho, *J. Org. Chem.* **65**, 1623 (2000).

産業技術立国再生とファインケミカル産業

経済産業省機能性化学品室長 河本光明

Regeneration of innovation-oriented economy and Japanese fine chemical industry

Mitsuaki Komoto

Director, Fine Chemicals Office, Ministry of Economy, Trade and Industry

1-3-1, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan 100-8901

To vitalize Japanese economy, it is necessary to reform its innovation system. Especially, “The valley of death” in the process of Japanese innovation system should be overcome through industry-university co-operation. Also, “Regional innovation cluster” should be developed in view of speeding up of the innovation.

我が国産業は、グローバル化が加速するなかでアジア各国の技術力向上による追い上げもあり、激しい国際競争にさらされている。21世紀の始まりは生き残りをかけた厳しい変革期にあたっていると言えよう。これからは「企業」内レベルのみならず、地域や国家レベルでの効率的な技術革新システムを構築することが、「国際競争」に勝ち残るための努力が浮沈の鍵を握ることになる。

対日戦略を考え再構築された米国の技術革新システム

米国は、70年代後半には対日貿易赤字が急拡大するなど産業の国際競争力喪失という現実直面していた。危機感を強く持った米国は、80年代以降の国益(National Interest)として国防のみならず産業の国際競争力強化を追求し、産業技術政策も大きく変革していった。

その産業技術政策の基本戦略とは「知的所有権保護強化及び産学連携強化による基礎研究成果の商業化促進」であった。「米国は大学を中心に世界最強の基礎研究力を持ちながら何故日本との産業競争に負けるのか」という問題を深く洞察し、その結果生まれてきた基本戦略である。知的所有権保護強化が進むと、平均的に優秀な人材による二番手を輩出する国よりも、独創的な一番手を多く創り出す国の方が断然有利になる。「知的所有権」は米国にとって国際競争に勝ち残るための切り札(財産)としてその保護強化が進められた。もしも、日本でも「知的所有権」を国家戦略に据えるのならば、個人の独創性を育てる教育システムや社会文化からの変革が必要不可欠となる。

技術革新を阻害する「死の谷」の克服

米国では、「発明(Invention)」と「技術革新(Innovation)」の間には「死の谷(The Valley of Death)」があると言われることがある。

これは、いくら連邦政府が膨大な資金を投入して基礎研究の成果(発明)が得られたとしても、それを実際の商業化(技術革新)に結び付けていく初期の段階で資金や人材の確保が困難であるために、多くの技術がこの段階で商業化が断念されている(「死の谷」となっている)ことを表している。

このため、この「死の谷」克服のための様々な工夫が行われることとなった。例えば、設立して何年間も収益の見込みのないまま多額の研究費を支出しなければならない研究開発型ベンチャー企業にとっては、会社設立初期の資金繰りが最大の問題となるため、米国政府は SBIR (Small Business Innovation Research) と呼ばれる研究支援資金を用意した。1982 年に創設されたこの制度は、政府の R&D 予算（外部支出分）の 2.5% をベンチャー企業等の研究支援資金としてあてる制度で、事務スタッフが少ないベンチャー企業の実情に配慮し、10 万ドル以下の提案書は簡易で手続きも容易、成果である知的所有権は実施企業で所有できる等、柔軟で有利な支援制度となっている。

産業技術立国再生への課題

21 世紀我が国産業が生き残るためには、アジア諸国への加速度的な生産拠点の移転を代替できるだけの「技術革新」による新産業を国内で起こす以外に道は無い。

日本は成熟社会となり、人口も横ばいから近い将来減少に向かおうとするなか、社会は物質的にほぼ飽和状態となって来た。その一方で日本の周辺諸国の生産能力は急速に拡大を続けている。日本の産業にとっては、社会に物質のあふれる 21 世紀は非常に厳しい世紀のように思える。

しかし、我々の社会の中を良く見ると、「もっと情報を自由に活用したい」、「長く健康でいたい」、「もっときれいな環境で暮らしたい」といった、IT、健康・医療（バイオ）、環境分野でのニーズは引き続き非常に大きなものがある。これからのビジネスは、益々これらの「ニーズ」を中心に展開する以外の道は無いのではなかろうか。ファインケミカル産業においても、健康・医療、IT、環境分野などでの「ニーズ」をビジネスに取り込むことが必要である。

我が国のこれまでの発展を支えてきたイノベーションは、その多くが大企業内で創り出されたイノベーション（「企業内プロジェクト X」型）であったと言えるだろう。しかし、今後益々高度化・複雑化するであろう新技術開発をグローバルな大競争のなかでトップのスピードで成し遂げるためには、大企業と言えども 1 社の中で開発プロセス全てを完結させることは不可能となりつつある。

特に基礎的な技術シーズと製品開発とを結びつける最も困難な「死の谷」の段階を各大企業の中に全て内部化させて持つことは極めて非効率であり、国家レベルでみた国際競争に勝ち残ることができるとは思われない。日本ではイノベーションに関して、各々の企業内レベルでの「部分最適化」については最大限の努力が行われてきたが、国家社会レベルでみたシステムの「全体最適化」としてみると大きく遅れをとっている。今後は政府資金による「大学」の基礎研究成果を「ベンチャー企業」が育て、さらにそれを「大企業」が大きく国際的に市場展開させる、といったイノベーション・システムをしっかりと構築していく必要がある。

こうした観点から、「死の谷克服」のための産学連携の重要性があらためて認識されるところである。さらに加えて「イノベーションの生産性、スピード」という観点からみると、競争相手（米国等）がイノベーション・クラスターにおいて、地域内（通常的生活圏内）の集積を活用して大学や企業の研究者、さらに事業開拓担当者までが日々接点を持ちながら効率的にイノベーションを創りだしているという事実がある以上、これを上回る我が国独自の効率的なイノベーション・システムを創り上げることが必要不可欠である。

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.,

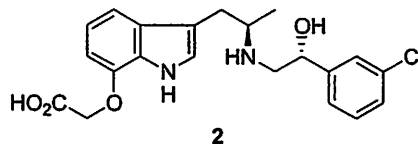
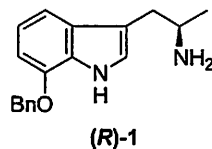
Enoki 33-94, Suita, Osaka 564-0053

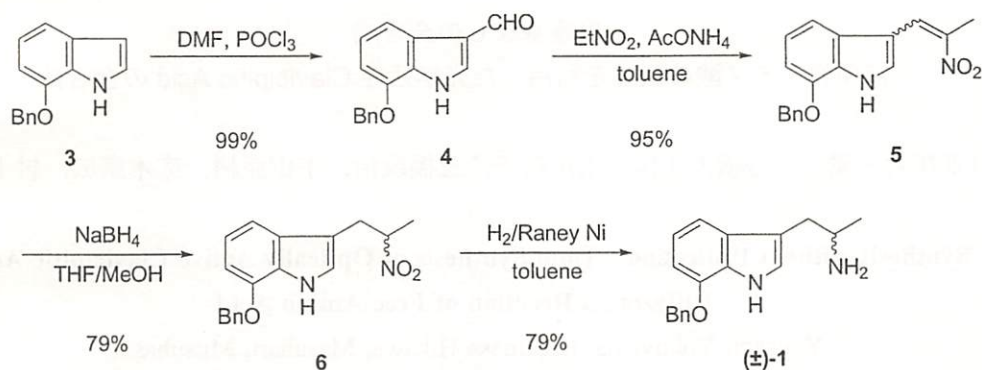
(±)-3-(2-Aminopropyl)-7-benzyloxyindole, prepared from 7-benzyloxyindole in 59% yield, is resolved with *O,O'*-di-*p*-toluoyl L-(2*R*,3*R*)-tartaric acid into its (*R*)-isomer, a key intermediate of AJ-9677, in 99.5% ee and 36% overall yield. The unwanted (*S*)-isomer can be reused in another round of 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 3³⁾ 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。

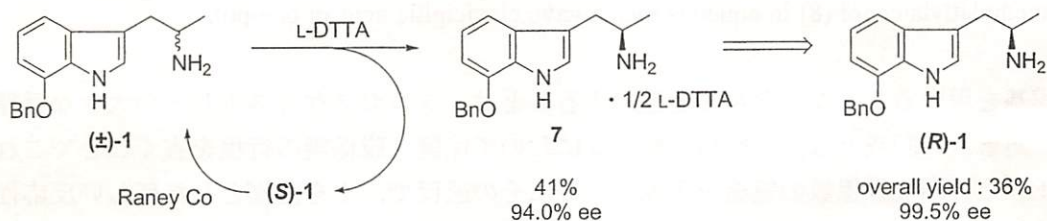
まず、光学分割の基質となる (±)-1 の合成について検討した (Scheme 1)。7-benzyloxyindole 3 の Vilsmeier 反応により 3 位のホルミル化を行った後に、ニトロエタンとのニトロアルドール反応により、ニトロオレフィン 5 を得た。この両反応は、いずれも非常に収率良く進行した。この 5 に対して、まず、NaBH₄ によりオレフィン部位の還元を行い、6 を得た後に、Raney Ni により水添することで、目的とするラセミ体のアミン (±)-1 を収率良く得ることが出来た。





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、複分解し、通算収率 36% で、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

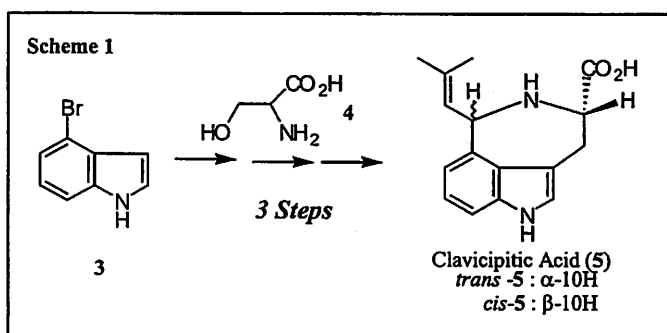
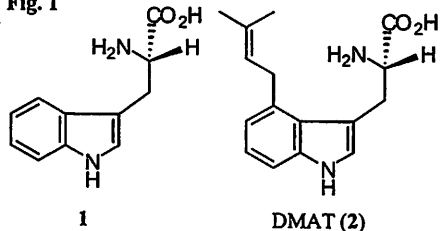
2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba, 274-8510 Japan

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。

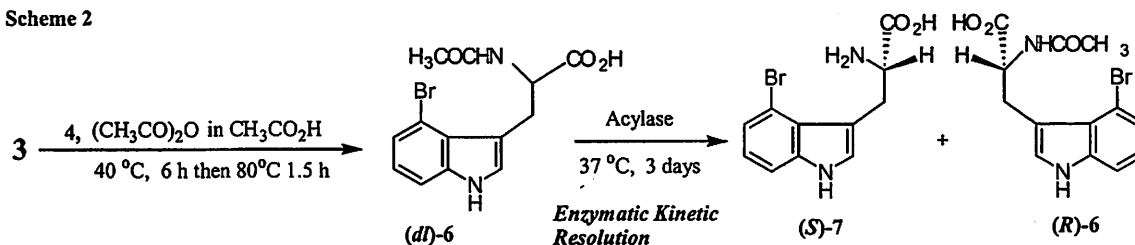
Clavicipitic Acid (5)は、L-Tryptophan (1)およびDMAT (2)を中間体として生合成される麦角アルカロイドであるが、我々は、4-Bromoindole (3)と *dl*-Serine (4)からわずか3行程で光学活性5の全合成に成功した (Scheme 1).^{*1}

Fig. 1



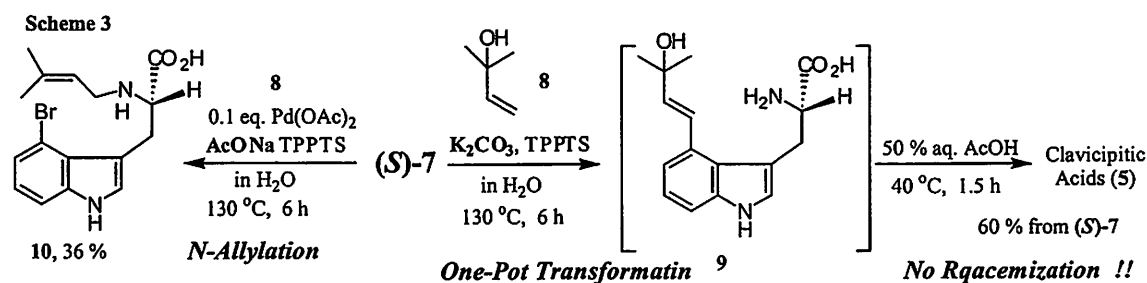
4-Bromoindole (3)と *dl*-Serine (4)を無水酢酸存在下酢酸中加熱すると、最高 72%の収率で直接 N-Acetyl-4-bromotryptophan (*dl*-6)が得られた。この *dl*-6をアシラーゼによる速度論的光学分割によって加水分解したところ、天然型の (*S*)-4-Bromotryptophan [(*S*)-7]と非天然型の (*R*)-N-Acetyl-4-bromotryptophan [(*R*)-6]が光学的に純粋に、しかもそれぞれ 47%、49%の高収率で得られた。従って、3と4からわずか2行程で両方の立体異性体を光学的に純粋に、そ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



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

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

((株)エーピーアイコーポレーション・医薬事業本部・開発部^{*)}、三菱化学・機能化学研究センター・API 研究所^{**)} ○松本陽一^{*)}、邑上 健^{**)}、詫摩勇樹^{**)}

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

Youchi Matsumoto, Takeshi Murakami, Yuki Takuma

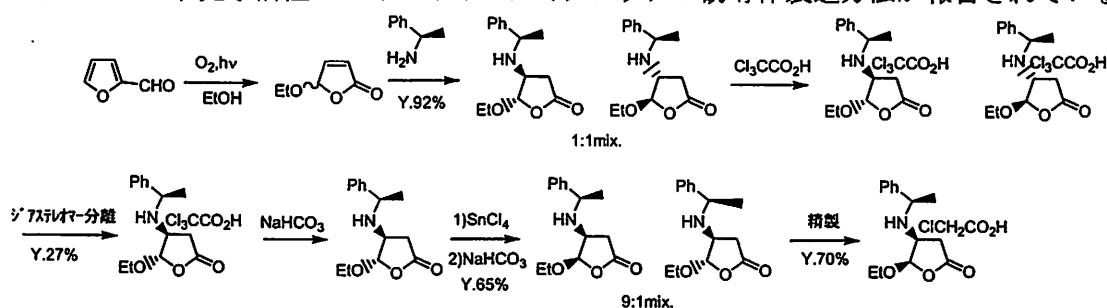
^{*)} Business Development Department, API Business Division, API Corporation,
5-20, Yaesu 1-Choume, Chuo-ku, Tokyo 103-0028

^{**)} API Laboratory Performance Products Research Center, Mitsubishi Chemical Corporation,
1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama 227-8502

Optically active aminofuranone derivatives are intermediates for antirheumatic agents and the reported preparation of chiral aminofuranone derivatives in which inefficient diastereomer-separation and epimerization by heavy metal were used. Our new synthetic route via the selective reduction of a chiral enamine derivative and the direct cyclization of a dialkoxyaminoester derivative to a chiral aminofuranone derivative, can provide the efficient production of 5-ethoxy-4-[(1*R*)-1-phenylethyl]aminodihydrofuran-2-one[(4*S*,5*R*) : (4*S*,5*S*)]=99.9 : 0.1]

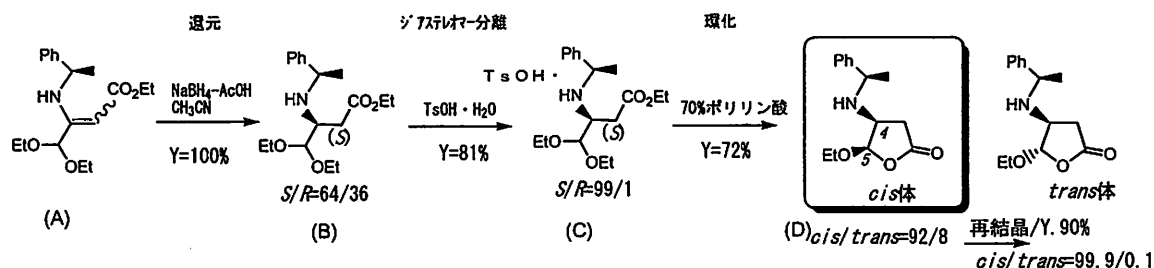
光学活性アルキルオキシアミノフラノン誘導体は、インターロイキン-1-β変換酵素阻害物質の合成原料として有用な化合物であり、このインターロイキン-1-β変換酵素阻害物質は、リウマチ様関節炎剤として薬効が期待されている¹⁾。

既に、式1に示す光学活性アルキルオキシアミノフラノン誘導体製造方法が報告されている¹⁾。



この製造方法は、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一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、ジアステレオマーのラセミ化、再利用が困難であること、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、工業的な製造方法としては、実用的なものではないと考えられる。発表者らは、このような課題を解決するため、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(式2)。



式2 キラルアミノフラノン新規製造ルート

種々検討した結果、(A)の還元反応は NaBH_4 -AcOH 系では、4位の炭素上の立体制御に関しては、 $S/R=64/36$ 、カテコールボランでは $S/R=74/26$ と中程度のジアステレオ面選択性を示した。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p-トルエンスルホン酸を加える事により、目的とするジアステレオマーを酸付加塩として、収率81%、 $S/R=99/1$ で、単離できた。工業的に入手容易な NaBH_4 -AcOH 系で還元し、酸付加塩として、ジアステレオマーを分離することにより、簡便にキラルアミン体(C)を合成できる方法を見いだした^{3a,b,c)}。

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%硫酸などを用いた場合では、目的物(D)は、生成しないか、得られた場合でも、低収率であった。しかし、70%ポリリン酸を用いることで、収率72%、 $cis/trans=92/8$ と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。得られた生成物をトルエンを溶媒として用いた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^{3d)}。

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を実用的かつ効率的に製造できる方法を見いだすことができた。

References

- (1) Bouchet, R.; Brion, F.; Colladant, C.; Lagouardat, J. WO 99/03852 (Hoechst Marion Roussel).
- (2) DeGraw, J. I. *Tetrahedron*, 1972, 28, 967.
- (3) a) 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、特開 2002-138070 (三菱化学); c) 坂泰宏、満田 勝、天野 進、長嶋 伸夫、WO 02/24628 (鐘淵化学工業); d) 詫摩勇樹、春日優三、特開 2002-138085、特開 2002-138086 (三菱化学)。

物質安全と反応安全の考え方

(東京大学大学院新領域創成科学研究科) ○田村昌三

Idea on Material Safety and Reaction Safety

Masamitsu TAMURA

Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

7-3-1 Hong, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

Abstract

Some ideas have been presented for safe handling of chemical substances and chemical reactions in the chemical processes. To carry out the safe handling of chemical processes, it should be important first of all to understand all hazardous factors existing in the chemical processes, second to evaluate their potential energy hazards against the hazardous factors, third to evaluate their energy risks against the hazardous factors under their handling conditions and finally, if necessary, to prepare adequate safety countermeasures. Evaluation methods have also been shown for the potential energy hazards of chemical substances and chemical reactions.

1. はじめに

化学物質は、われわれの豊かな生活のために重要な役割を果たしてきたが、一方、発火・爆発危険、有害危険あるいは環境汚染の潜在危険を有するものもあり、化学プロセス等においてその取扱を誤ると、爆発・火災災害、健康被害あるいは環境汚染等の社会的問題を引き起こす。21世紀の化学関連産業はますます高度化、多様化、複雑化、国際化していくことが予想され、化学プロセス等における設備、操作、管理の潜在危険はいつそう増大するものと思われる。したがって、化学プロセスを安全、かつ、有効に活用するためには、化学プロセスにおける化学物質や化学反応の潜在危険に関する正しい知識を得て、それらを適切に取り扱うことが重要である。

ここでは、化学プロセスの安全化を図る上で、エネルギー危険の観点から物質安全と反応安全の考え方について述べる。

2. 化学プロセスの安全化

1) 化学プロセスにおける危険要因の把握

a) 化学物質取扱環境

温度、圧力、取扱量、雰囲気、容器材質、不純物、熱、打撃・摩擦、衝撃、静電気等

b) 化学反応環境

反応系(反応熱、反応速度定数)、反応量、反応温度、反応圧力、雰囲気、反応組成、混合、滴下、容器材質、不純物、温度制御系等

2) 各危険要因に対する化学プロセスの潜在エネルギー危険性評価

適切な評価法の選択、正しい評価結果、評価結果の正しい解釈

a) 化学物質の潜在エネルギー危険性評価

反応物、中間生成物、反応生成物、副反応生成物等

b) 化学反応の潜在エネルギー危険性評価

主反応、副反応、二次的反応

反応熱、時間－温度、時間－圧力

3) 化学プロセスのエネルギー危険度評価

化学プロセスの危険要因と取扱条件：

各危険要因に対するエネルギー危険度評価

a) 化学物質のエネルギー危険度評価

b) 化学反応のエネルギー危険度評価

4) 化学プロセスの安全化対策

設備、操作および管理面での適切な安全対策

a) 化学物質の安全化対策

b) 化学反応の安全化対策

3. 化学プロセスの潜在エネルギー危険性評価

3. 1. 化学物質

1) 文献情報からの潜在エネルギー危険性推定

危険性物質情報、事故事例情報、MSDS

2) 熱化学計算による潜在エネルギー危険性予測

反応熱：REITP、CHETAH

3) 実験による潜在エネルギー危険性評価

各特性：スクリーニング評価、標準試験

3. 2. 化学反応

1) 文献情報からの潜在エネルギー危険性推定

a) 反応と潜在エネルギー危険性

b) 事故事例

Bretherick の危険物ハンドブック、反応危険－事故事例と解析－

2) 熱化学計算からの潜在エネルギー危険性予測

反応熱：REITP

3) 実験による潜在エネルギー危険性評価

熱特性：DSC、スーパーCRC、C80、ARSST、ARC、RC1等

4. まとめ

1) 物質安全および反応安全の考え方

a) 化学プロセスの安全化

b) 化学プロセスの潜在エネルギー危険性評価

化学物質の潜在エネルギー危険性評価

化学反応の潜在エネルギー危険性評価

2) 化学プロセスの安全化を期待

マイクロ化学プロセッシング—その成否の鍵は—

(京都大学工学研究科化学工学専攻) ○ 前 一 廣

Micro Chemical Engineering—Key Point for Success—

Kazuhiro Mae

Department of Chemical Engineering, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

Recently, micro reactor is paid an attention as a new device having several advantages such as rapid mixing, rapid heat exchange, rapid mass transfer and so on. Various distinct effects for producing chemicals has been reported, but the reason is not made clear. In this paper, a key point for the transport of fluid in micro space was clarified. And then, the possibility of micro-chemical processing was discussed by referring our successful trials for micro mixing and micro methanol reformer.

1. はじめに

マイクロ化学プロセスは、マイクロ加工技術などを用いて作成された幅数 μm から数百 μm のマイクロ流路内で発現する物理現象、化学現象を利用したプロセスである。マイクロ化学プロセスはマイクロ反応器、マイクロ混合器、マイクロ熱交換器、マイクロ分離器、およびマイクロ検出器などの基本機能デバイスによって構成されたシステムにより実現される。このように、マイクロ化学プロセスは、その基本機能デバイスの大きさが従来のものに比べて格段に小さく、体積あたりの表面積が大きい、流路幅が狭い、装置内容積が小さいという特徴に由来して、(1)高速混合 (2)高速熱交換 (3)高速拡散 (4)フロー精密制御といった優れた機能を利用できる可能性が高い。ここでは、これらを利用したマイクロ化学プロセッシングの例として、我々が実施してきたエマルジョン製造、メタノール接触分解に関する紹介しマイクロ化学プロセッシングの可能性を考えてみたい。

2. マイクロ流路でのスケールリング効果

マクロスケールからマイクロスケールにスケールダウンした場合に流体を支配する力のバランスが大きく変わってくる。表1に空間サイズと流体の輸送特性のオーダーを比較した¹⁾。mのオーダーを1としたときの各力のサイズ減少に伴う相対的な大きさの変化を比較すると、マイクロ流路での粘性力、表面張力、伝導伝熱、拡散が支配的になることがわかる。よって、マイクロ単位操作は、これらの点と壁面と流体の相互作用に着目した操作と利点を見出すようなプロセッシングを考えていくことがポイントであることを示している。

3. マイクロ混合操作

混合操作は2成分以上の原料を用いた反応を行う上で不可欠な操作である。特に、不均相系では、如何に効率的に混合するかが重要となる。混合操作は大別して、①分子拡散、②乱流あるいは層流混合に分類される。分子拡散は全ての混合操作の最終段階で、Fickの法則に支配され、 $t \sim d^2/D$ で表されるように、拡散時間が拡散距離 d の2乗に比例する。例えば、1mmの幅で拡散時間が1分かかる物質を100 μm の流路で拡散させると0.6秒で完結する。マイクロ流路での混合操作では、分子拡散によるか、強制的に層流混合を行うという方法によらざるを得ない。その方法として以下のような方式が考えられる。①Mixing Teeによる混合、②メインストリームに別成分を多数のサブストリームから導入、③2成分それぞれを多くのストリームに分割し、それを混合、④流れ方向で径を絞り、拡散距離を小さくする、⑤分割・混合を繰り返す、⑥超音波、電気、熱エネルギーを利用して混合、⑦小流体セグメントを周期的に導入などの方式が考えられる。

我々は、上記⑤の形式に従ったマイクロミキサーを試作し、エマルジョンの製造の可能性を検討している²⁾。図1に示す構造のマイクロミキサー(XM-1; 株式会社武井共同開発)を試作した。2箇所(2箇所)の入口から別々に流入した流体が、それぞれ最下部シートにて11のブロック(400 μm の流入孔2箇所、流出孔2箇所から構成)に分割、供給される。各ブロックでは、それぞれの孔から流入、2分割された二つの流体が混合したのち、ブロック両端の流出孔から上段へと流れていく。第2

表1 各輸送特性のスケール効果

	ナノ	マイクロ	ミリ	メータ	キロ
長さ(L)	10^{-9}	10^{-6}	10^{-3}	1	10^3
表面積(L ²)	10^{-18}	10^{-12}	10^{-6}	1	10^6
体積(L ³)	10^{-27}	10^{-18}	10^{-9}	1	10^9
比表面積(L ⁻¹)	10^9	10^6	10^3	1	10^{-3}
速度($\propto L$)	10^{-9}	10^{-6}	10^{-3}	1	10^3
慣性力($\propto L^4$)	10^{-36}	10^{-24}	10^{-12}	1	10^{12}
粘性力($\propto L^2$)	10^{-18}	10^{-12}	10^{-6}	1	10^6
圧力($\propto L^2$)	10^{-18}	10^{-12}	10^{-6}	1	10^6
重力($\propto L^3$)	10^{-27}	10^{-18}	10^{-9}	1	10^9
界面張力($\propto L$)	10^{-9}	10^{-6}	10^{-3}	1	10^3
粘性力/慣性力($\propto L^{-2}$)	10^{18}	10^{12}	10^6	1	10^{-6}
圧力/慣性力($\propto L^{-2}$)	10^{18}	10^{12}	10^6	1	10^{-6}
重力/慣性力($\propto L^{-1}$)	10^9	10^6	10^3	1	10^{-3}
界面張力/慣性力($\propto L^{-3}$)	10^{27}	10^{18}	10^9	1	10^{-9}
対流伝熱量($\propto L^3$)	10^{-27}	10^{-18}	10^{-9}	1	10^9
伝導伝熱量($\propto L$)	10^{-9}	10^{-6}	10^{-3}	1	10^3
伝導/対流($\propto L^{-2}$)	10^{18}	10^{12}	10^6	1	10^{-6}
対流物質移動量($\propto L^3$)	10^{-27}	10^{-18}	10^{-9}	1	10^9
拡散物質移動量($\propto L$)	10^{-9}	10^{-6}	10^{-3}	1	10^3
拡散/対流($\propto L^{-2}$)	10^{18}	10^{12}	10^6	1	10^{-6}

段目シートでは、ブロック数が1つ少なく下段のブロックの間に配置されている。ここでは、下段の隣接する2つのブロックの右端と左端の孔から流出してくる流体がそれぞれ流入孔2箇所からブロック内に流れ込み、2分割されたのち、混合してそれぞれ2箇所の流出孔から上段へと流れていく。このような方式で、分割混合を繰り返し、最終的に11段目でブロック1つとなり、ミキサーから混合流体が排出される。このミキサーを用いて、界面活性剤を添加せずに蒸留水とサラダ油の混合を試みた。このときのエマルジョンの写真を図1右に示す。図より、高流量条件で高濃度エマルジョンが生成することに成功した。特に、マクロの混合操作では困難な水-油等量混合でもエマルジョンを界面活性剤なしに、0.1秒の混合時間で年数十t程度の生産が可能と考えられる。このとき、製造した液滴径は2 μm 前後であった。エマルジョン生成要因を種々検討した結果、油の線速を上げるほど液滴の電位が増加することを見出し、油流路の管壁との摩擦がエマルジョンの安定化に寄与していることがわかった。このように、異相系のマイクロ混合操作は明らかに効果があることがわかった。

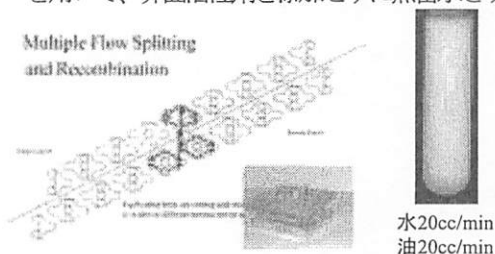


図1 開発したマイクロミキサーとエマルジョン製造

4. マイクロ反応操作

マイクロリアクターはマイクロ化学プロセス中のメインデバイスであり種々期待がかけられている。しかし、ここで注意すべき点は、マイクロの特徴と云われている層流は、反応速度向上の立場から見ると欠点であり長所とはなり得ない。マイクロチャネル内層流に長所を見出すなら、これまでどうしても拡散律速でしか反応操作できなかった系、反応と分離を同時に行う系など限定される。しかし、反応は混合することが最初の関門であることに着目すると、層流にとらわれず、マイクロデバイスを用いて高速で混合することで、短い滞留時間で反応を完結できる点などに長所を見出すことは可能である。また、複合反応において滞留時間分布を制御することで反応率が低下するが選択率を高め得る可能性もある。マイクロ反応操作を行う上で把握しておきたい項目として、①混合と反応速度の関連性、②伝熱特性、③触媒担持機能、④滞留時間分布があげられるが、ここでは、紙面の都合上、1例として新規なマイクロリアクターデザインの提案とメタノール改質器における選択率向上効果を紹介する。

我々は、微細加工を必要としない新しい発想の触媒担持型マイクロリアクターとして、図2に示すように、触媒エレメントと反応器エレメントを別々に考え、それをアセンブルすることでマイクロ空間を創製するという発想のリアクターを提案している。その応用例として、新規に開発したNi高分散担持炭素膜触媒（膜厚300 μm ）をエレメント10段からなるマイクロリアクターでメタノールの分解反応を実施した。メタノールの接触分解は通常、図2中の式(1)～(3)の反応が進行する。マイクロリアクターで280℃にて反応させた結果、図3に示すように、マイクロ流路の減少に伴い転化率が向上するとともに、ほぼ(1)の反応のみが進行していることがわかった。一方、触媒を充填した場合の280℃での反応率0.69、水素収率約1.1mol/mol-CH₃OH (CO₂:0.2mol/mol, CH₄:0.1mol/mol)と比較すると、流路幅が200 μm のマイクロリアクターの方が、少ない触媒量にもかかわらず反応率0.80、水素の収率1.5mol/mol (CO₂, CH₄:ほとんど生成せず)とどちらも高い値が得られ、マイクロ流路での層流が選択率向上、水素収率の向上に寄与していることがわかる。

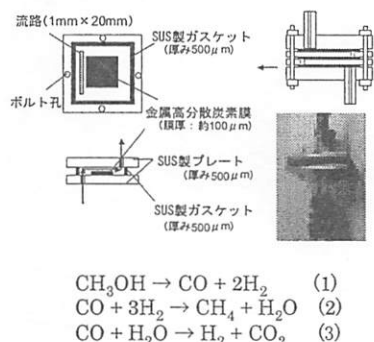


図2 開発した触媒マイクロ反応器

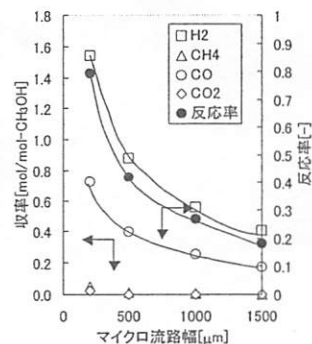


図3 メタノール分解結果

5. まとめ

以上、マイクロ混合操作、反応操作を中心に、その可能性を示してきたが、拘束されたマイクロ空間で界面及び層流などに着目することで、これまでに実現できなかった単位操作を創出できる可能性が大いにある。しかし、マイクロ化学製造プロセスを確立するには、配管のスケーリング、詰まりやメンテナンス、ユニットの結合形態、各種センシング、安定な層流を維持した原料連続供給システム、高粘度物質などでの圧力損失、滞留時間の長い反応系への適用、外乱に強い構造など、検討すべき課題が山積しているのも現状である。今後、各方面の研究者、技術者の横断した開発を期待したい。

[文献] 1) 荻野文丸, 私言

2) 前-広ほか、化学工学会第67年会要旨集、C213 (2002)

3) 前-広ほか、化学工学会第68年会要旨集、C113 (2003)

一般講演要旨

抗心不全薬 F K 6 6 4 の工業化研究

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○五島俊介, 坪井弘行, 山中敦夫, 向井浩二, 加々良耕二

Process Development of FK664: A Potent Cardiotonic Agent

Shunsuke Goto, Hiroyuki Tsuboi, Atsuo Yamanaka, Kouji Mukai, Kooji Kagara

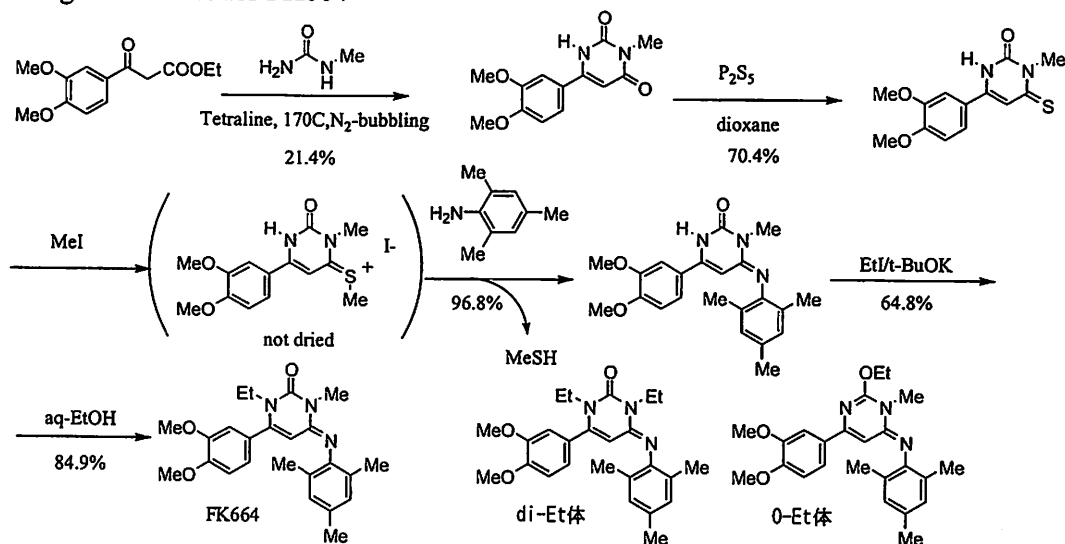
Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

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

Process development of a potent cardiotonic agent FK664 is presented. Original process suffered from low yield, disgusting by-products and tedious procedures. We have developed a new efficient procedure to synthesize 6-substituted uracil skeleton. The complicated process to obtain iminouracil moiety was substituted to simple direct condensation avoiding methylmercaptane. O-Et compound, the major impurity, was transformed into N-Et compound via Hilbert-Johnson reaction.

FK664 は Milrinone に匹敵する抗心不全剤として開発された化合物であるが, ウラシル骨格合成時の高温反応・低収率・不純物混入, イミノ化反応に際してのメチルメルカプタン発生, 除去困難な不純物 (ジエチル体, O-エチル体) の混入など, 大量合成には多くの問題を含んでいた。

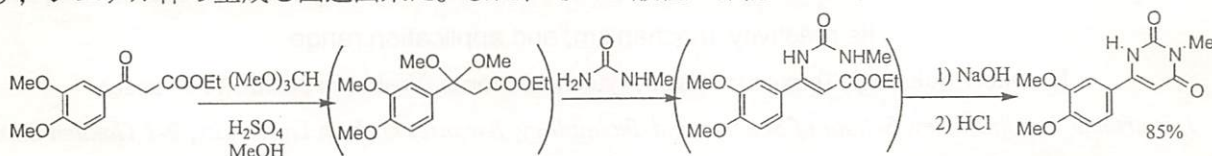
Original Process for FK664



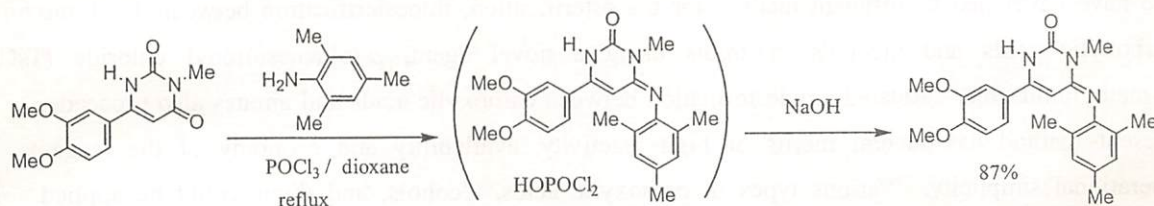
特に, 最初のウラシル合成反応は, 高温条件下メチルウレアの分解により発生するメチルアミンを窒素バブリングで追い出しながら反応するものの, 主生成物はアミド体であり, 目的物収率は 20% 強にとどまった。また, この際脱メチル化された不純物が混入し後の工程で Et 化されることで, 極めて除去困難な不純物であるジエチル体を副生した。イミノ化反応は, 毒物である P_2S_5 を用いてチオカルボニル化した後, 有害なヨウ化メチルにより Me 化して得られるやや不安定なスルホニウム塩を一旦単離した後, 湿結晶を過剰のメシジン中加熱することで実施された。これら一連の反応

は、硫化水素やメチルメルカプタンの発生を伴い、スケールアップ上問題の多い工程であった。

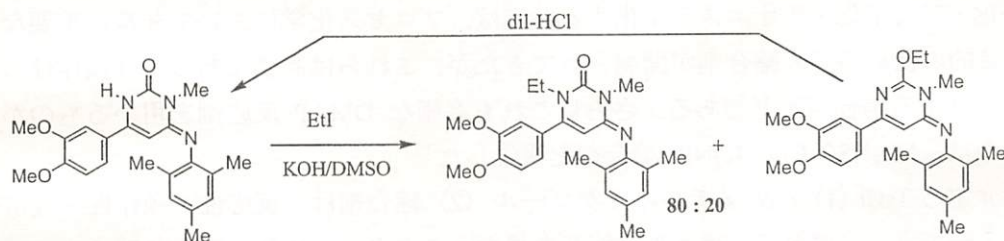
β -ケトエステルとウレアによるウラシルの合成は、古典的な反応にも関わらず効率的・簡便な方法は知られていなかったが、我々は、 β -ケトエステルを一旦アセタールに変換後、ワンポットでウレアと反応させることでウレア付加体を得、これをアルカリ条件で閉環して簡便かつ高収率で6-置換ウラシルを得るという新法を開発した。新法では、操作性・収率の向上を達成したのみならず、ジエチル体の生成も回避出来た。また、その一般性も確認できた。¹



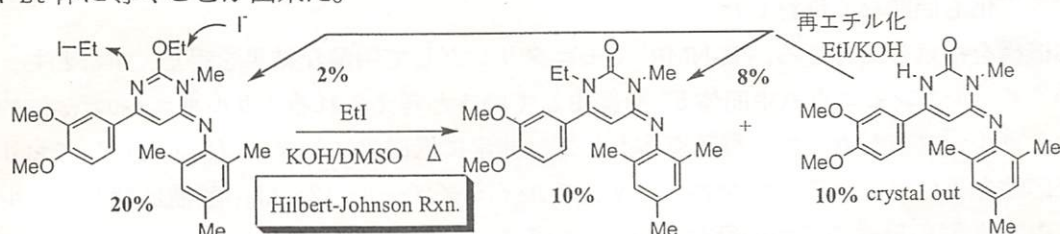
次に我々は、縮合反応に関して検討し、原料ウラシルとメシジン、オキシ塩化磷をジオキサン溶液中加熱するだけで目的の縮合反応が簡便かつ高収率で進行することを見出した。



N-Et 化反応に関しては、オリジナルの EtI/t-BuOK/DMF 系に替えて、より安全な EtI/KOH/DMSO 系を採用したが、N-, O-選択性はほぼ同等 (80:20) であった。副生した OEt 体の除去は極めて困難で、従来法では、希塩酸加水分解によって原料(NH 体)に戻し、溶解性の差で分離していた。



その後、O-Et 体は過剰の EtI 共存下に加熱すると Hilbert-Johnson 反応によって N-Et 体及び原料 (N-H 体) に変換される事を見出した。ここで更に再エチル化反応を行うと 20%の O-Et 体を 18%まで N-Et 体に導くことが出来た。



以上のような改良の結果、従来法での通算 8.4%から、25kg 仕込みで通算 45%まで収率を向上させると共に、操作性・安全性に優れた新規製造法を開発することが出来た。興味ある結晶多形挙動に関しても述べる。

Ref.

1. Goto, S et. al. *Chemistry Express*, 1988, 3, 211-214

TsCl / イミダゾール縮合剤を用いる効率的エステル化・アミド化・チオエステル化：
その性能・機構・適用範囲

(関学大・理工学部) 若杉和紀・御前智則・森田順一・西井良典・○田辺 陽

Simple and efficient esterification, amidation, thioesterification utilizing TsCl / imidazole reagent:
Its reactivity, mechanism, and application range

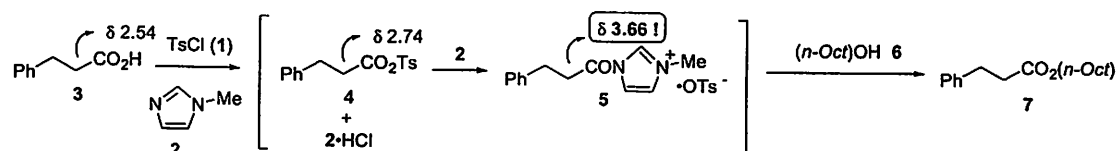
Kazunori Wakasugi, Tomonori Misaki, Jyuichchi Morita, Yoshinori Nishii, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen Sanda,
Hyogo 669-1337, Japan

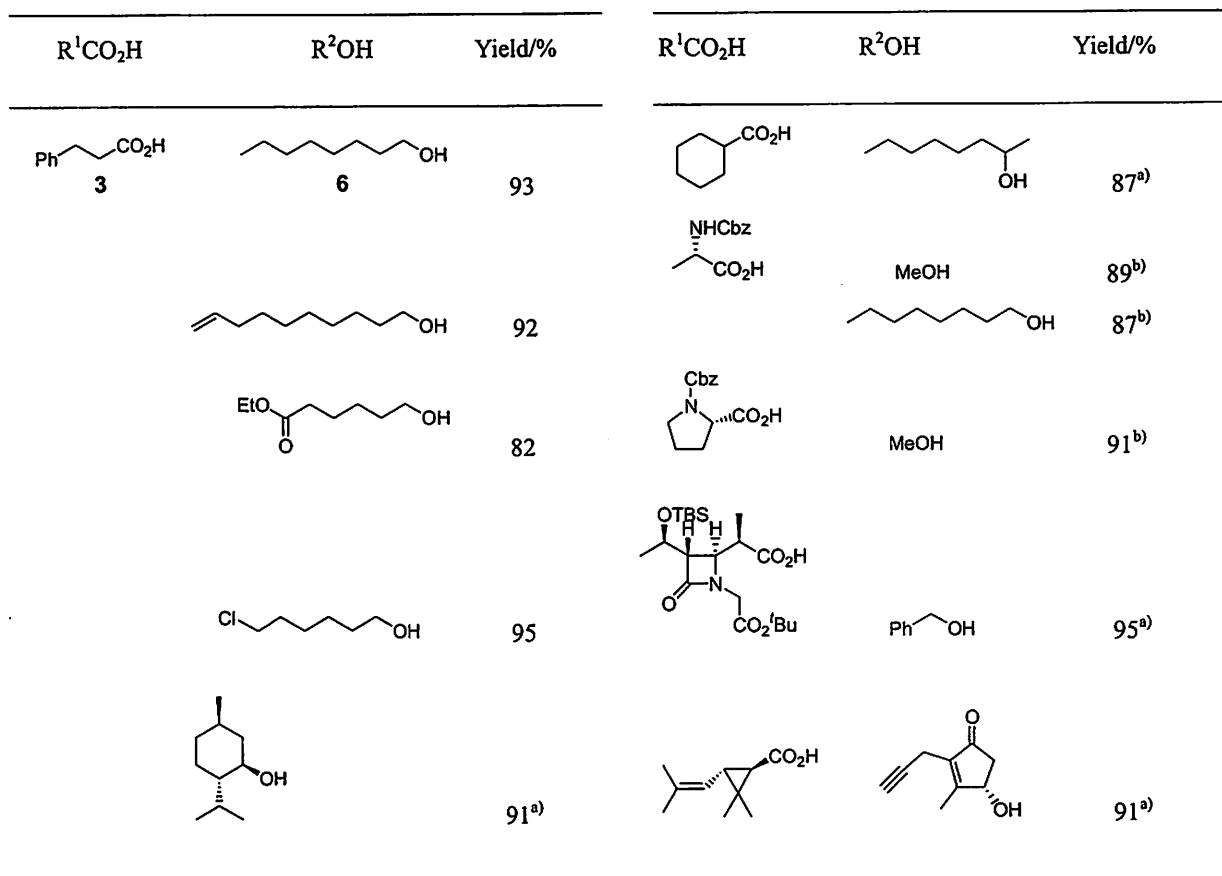
We have developed an efficient method for the esterification, thioesterification between 1 : 1 mixture of carboxylic acids and alcohols or thiols using a novel agent, *p*-toluenesulfonyl chloride (TsCl) / *N*-methylimidazole. Related amide formation between carboxylic acids and amines also proceeded. The present method has several merits of high reactivity, availability and economy of the reagents, and operational simplicity. Various types of carboxylic acids, alcohols, and thiols could be applied. This speculation was rationally supported by a careful ¹H-NMR monitoring study.

当量ずつのカルボン酸とアルコール・アミン・チオールから中性に近い温和な条件下、高収率でエステル化・アミド化・チオエステル化する反応は、プロセス化学において非常に重要な課題である。この目的のため多くの縮合剤が開発されてきたが、これらは高価であったり操作性も小実験室的であったりする場合が殆どである。さらにこれも高価な DMAP 反応剤を用いるものが多い。最近、私たちは、Me₂NSO₂Cl / Me₂NR 縮合剤を報告した¹⁾。

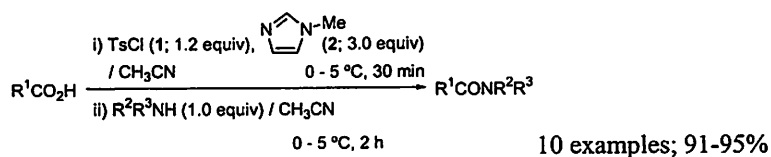
今回紹介する TsCl (1) / *N*-メチルイミダゾール (2) 縮合剤は、反応性・操作性・経済性・アトムエコノミーでさらに優れる。種々の官能基を損なうことなく、*N*-Boc アミノ酸のエステル化においてもラセミ化をまったく伴うことなく進行した。また、1β-メチルカルバペネム重要中間体のエステル化、チオエステル化も可能で、ピレスロイド殺虫剤プラレスリンも高収率で合成できた。類型のアミド化も問題なく進行した。

反応機構を推察したところ、¹H-NMR でモニタリングして明解な結果を得た。すなわち、反応性の高い“アシルアンモニウム中間体 5”を経由していると考えられる。カルボニルの α-位のプロトンのケミカルシフトがカルボン酸誘導体としては非常に低磁場にシフト (δ=3.66) しており、その高い反応性を裏付けている。すなわち、*N*-メチルイミダゾール (2) は、酸補足剤とアシルアンモニウム中間体 5 の形成の二つの役割を担っている。





b) in CH₂Cl₂, i) -40 - -35 °C for 30 min and ii) -40 - -35 °C for 2 h. In all examples, >99% *ee* by HPLC analyses



— 28 —

シラザン／ピリジニウムトリフラート触媒系でのアルコールの効率的シリル化

(関学大理) ○御前智則・飯田 聖・田辺 陽

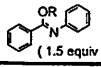
Efficient method for the silylation of alcohols
using silazanes / cat. pyridinium triflate

Tomonori Misaki, Akira Iida, Yoo Tanabe

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

Silylation of alcohols is one of the most reliable protecting method in organic syntheses. In spite of a well established method, there still remain some problems in the silylation against sterically hindered alcohols under mild conditions. Now, we report an efficient and powerful silylation reactions (TMS, TES, TBS, TIPS, TBDPS) using silazanes / cat. pyridinium triflate under very mild conditions. We also researched the structure - reactivity relationship of silazanes during the present silylations. Thus we found that the benzanilide type silazane (*Si*-BEZA) is a very excellent silylation for sterically hindered and functionalized alcohols.

Table 1

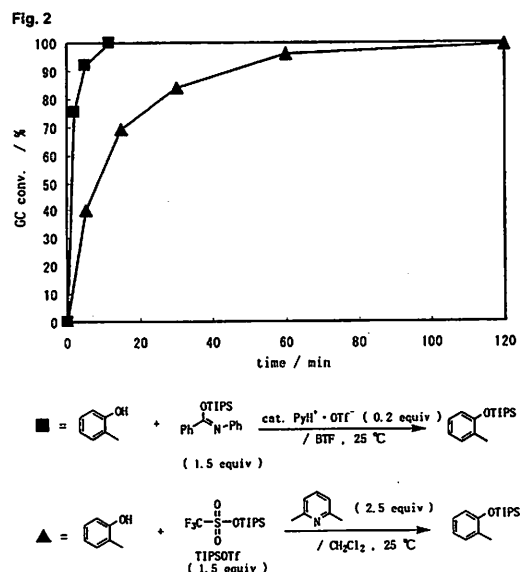
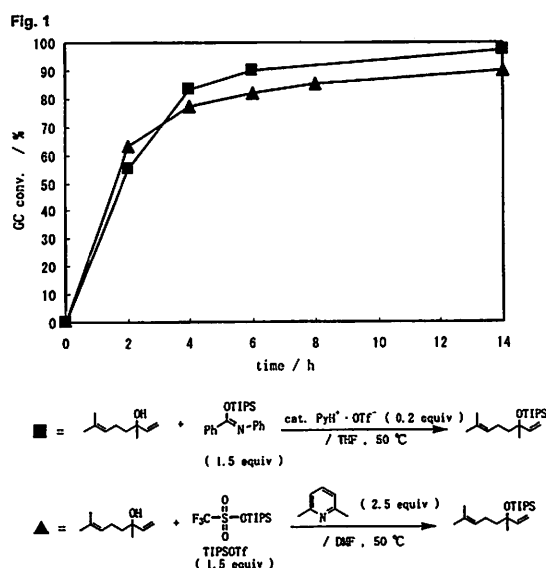
alcohol + 		cat. PyH ⁺ OTf						silyl ether
entry	R	alcohol	cat. (eq.)	solv.	temp./°C	time/min	iso. yield (%)	
1	TMS		0.05	THF	25	5	95	
2	TES		0.1	THF	25	10	99	
3	TBS		0.2	THF	50	150	97	
4	TBS		0.2	BTF	50	60	99	
5	TBDPS		0.1	THF	25	60	97	
6	TBDPS		0.1	THF	25	60	99	
7	TBDPS		0.1	THF	25	60	90	

シリル基は最も信頼できる水酸基の保護基の一つとして汎用されている。かなり確立された方法であるが、未だに込み入った水酸基への嵩高いシリル基の導入が困難であることや、過激な条件が必要な場合があるなどの問題が残されている。こういった問題を解決するため、市販のシラザンと触媒量の PyH⁺・OTf を用いる効率的なシリル化法を見出した。更に、PyH⁺・OTf 触媒を用いて市販の

シラザンで構造と活性の相関を調べた結果、新規シリル化剤 *Si*-BEZA (silyl-benzanilide) を見出した。*Si*-BEZA はそれ自身だけでは活性が低く、PyH⁺・OTf 触媒と共に用いて初めて活性化されるため、比較的安定で取り扱いやすい。しかも合成が容易で精製も簡便に行うことが出来る。*Si*-BEZA と PyH⁺・OTf 触媒を用いたアルコールのシリル化は非常に優れており、官能基を持つアルコールや、第 3 アルコールなどの非常に嵩高いアルコールに対しても、温和な条件で強力に TMS, TES, TBS, TIPS (triisopropylsilyl) 及び、TBDPS (*tert*-butyldiphenylsilyl) 化出来ることを見出した¹⁾ (Table 1)。このシリル化剤の高い反応性の理由としては、*Si*-BEZA が熱力学的に不安定なイミデート型を取っているため、シリル基をアルコールに転移することにより安定なアミド型へ戻ろうとする駆動力が働いているためであると考えている。尚、*Si*-BEZA は、効率的なエノールシリルエーテルの合成にも応用できることを報告している²⁾。また、PyH⁺・OTf 触媒と類型の触媒であるアンモニウム塩 DPAT は当量ずつのカルボン酸とアルコールによるエステル化、及び、ほぼ当量のアルコールを用いたエステル交換反応において実用的な触媒であることも報告している³⁾。

Si-BEZA / cat. PyH⁺・OTf 法のシリル化能力を調べるために、現在、最強のシリル化方法として汎用されて

いるシリルトリフラート/2,6-ルチジン法と比較を行った。比較のために、リナロール及び α -クレゾールの TIPS 化における反応速度を、各反応の経時変化をプロットすることにより示した (Figs. 1 and 2)。尚、シリルトリフラート、2,6-ルチジン法は、オリジナルの文献に記載されているとおり、2,6-ルチジン 2.5 当量で、ジクロロメタン溶媒を用いた。リナロールの TIPS 化の場合は加熱を要したので DMF 溶媒を用いた。シリル化剤の当量は、比較のためどちらも 1.5 当量に揃え、反応温度も同温にした。



リナロールの TIPS 化速度の比較の結果、Si-BEZA/PyH⁺·OTf 触媒系は、シリルトリフラート/2,6-ルチジン法が、比較的早い段階で頭打ちに近い状態になるのに比べ、初速度はやや劣ったが、途中で転化率が上回り、反応開始 14 時間後、ほぼ完全に TIPS 化が進行し目的物を 97% の単離収率で得ることが出来た。一方、シリルトリフラート法は、目的物の単離収率が 90% で、未反応のリナロール 6% が回収された (Fig. 1)。

α -クレゾールの TIPS 化では、Si-BEZA 法は、シリルトリフラート法に比べ経時変化において一貫して勝っていた (Fig. 2)。以上のように、リナロールの TIPS 化及び α -クレゾールの TIPS 化において、シリルトリフラート法に反応速度で勝っていることが分かった。

Si-BEZA/cat. PyH⁺·OTf は、どちらも合成が容易で取り扱いやすい反応剤であるが、温和な条件で非常に強力にアルコールをシリル化出来ることがわかった。

Reference

- 1) Misaki, T.; Kurihara, M.; Tanabe, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2478.
- 2) Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1628.
- 3) Wakasugi, K.; Misaki, T.; Yamada, K.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5249.

シラザン／塩基触媒系：エノールシリルエーテルの温和・強力・官能基選択的合成

(関学大・理工学部) ○飯田 聖・御前智則・田辺 陽

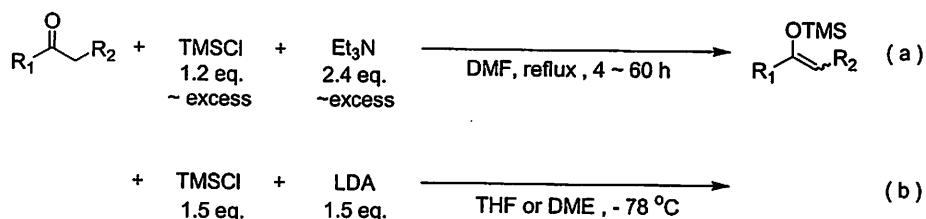
Silazanes / catalytic bases : Mild, powerful and chemoselective agents for the preparation of enol silyl ethers from ketones and aldehydes.

Akira Iida, Tomonori Misaki, and Yoo Tanabe

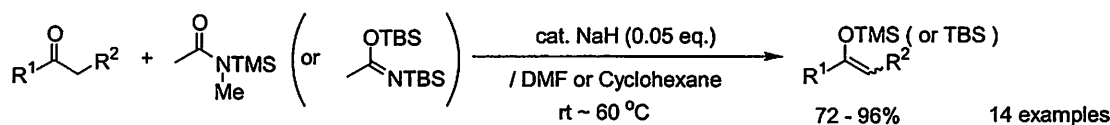
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

Enol silyl ethers are widely employed as reactive precursors for carbonyl compounds in a wide range of organic syntheses. We have developed a new type of mild, practical, chemoselective method for preparing various enol silyl ethers from ketones and aldehydes using neutral silazanes and catalytic bases, wherein, NaH catalyst was used for ketones and DBU catalyst was used for aldehydes. DBU catalyst selectively converted 1-octanal into the desired enol silyl ethers even in the presence of 2-octanone. This is the first protocol using catalytic bases, and has some advantages compared with the conventional ones.

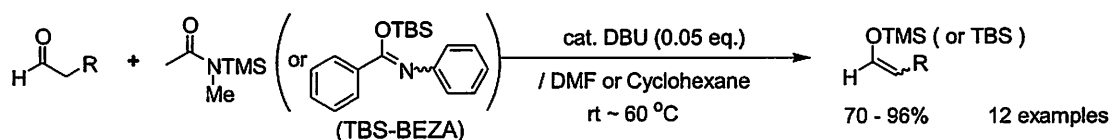
エノールシリルエーテルは Aldol 付加・Diels-Alder 反応などに汎用される非常に重要な合成中間体である。エノールシリルエーテルは一般的にはケトン・アルデヒドに対し塩基反応剤存在下、クロロシランを作用させ合成される。この際、(a) アミン、あるいは (b) LDA などの強塩基を当量以上用いる方法が用いられる。両者ともすでに確立した方法ではあるが、前者ではクロロシランやアミンを過剰量必要とし高温・長時間を要するという問題が、後者では高価な LDA の使用や極低温を要するというもので、いずれも実験室のみならず工業的にも問題が残されており、実用的なエノールシリルエーテルの合成法の確立は意義がある。



今回、市販または容易に合成できるシラザン／塩基触媒でのケトン・アルデヒドからエノールシリルエーテルの非常に温和で強力な効率的合成法を見出した¹⁾。ケトンの場合、DMF またはシクロヘキサン溶媒中、シラザンに *N*-メチルトリメチルシリルアセトアミド (MSA) を用い触媒量の NaH (0.05 eq.) を作用させると高収率で目的物を得られることが分かった。

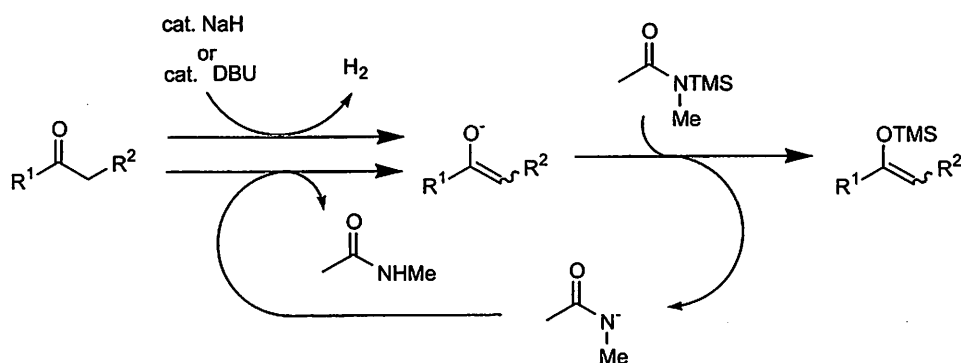


しかし、アルデヒドの場合、塩基として NaH を用いると重合が進行し目的物を得ることができなかった。そこで比較的塩基性度の弱い種々のアミンを検討した結果 DBU を用いると高収率で目的の反応が進行することを見出した。シラザンとしては TMS 化には MSA を TBS 化には TBS-BEZA²⁾ を用いた。

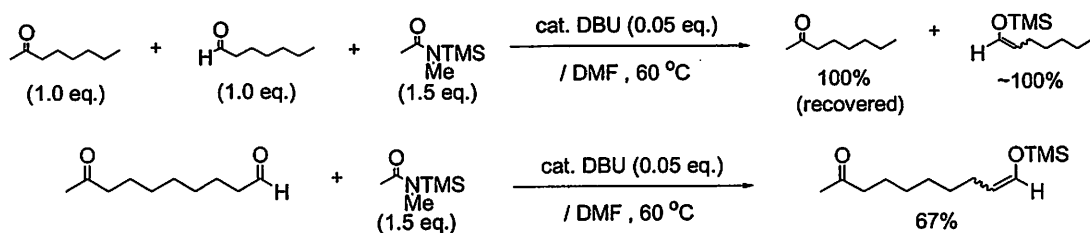


この新規エノールシリルエーテル合成法は従来法に比べてグリーンケミカルと考えられる。すなわち、高価または負荷の大きい塩基を触媒量に削減でき、酸性のクロロシランを用いず短時間、室温に近い温度、中性に近い条件で行うことが可能である。また、反応の後処理はヘキサン抽出、水洗のみと非常に簡便になる。

反応機構としては、触媒量の塩基により生じたケトンあるいはアルデヒドのエノラートが、シラザンからシリル基をトラップし、そこで生じたアミドアニオン種が再びカルボニルのエノラートを発生するという触媒サイクルであると考えられる。



さらに興味あることに、DBU を触媒とした場合、ケトンは反応せずアルデヒドのエノールシリルエーテルのみを得ることができた。これにより、アルデヒドのみを官能基選択的に変換できる。



References

- 1) Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y.; *Chem. Commun.*, **2002**, 1628.
- 2) Misaki, T.; Kurihara, M.; Tanabe, Y.; *Chem. Commun.*, **2001**, 2478.

新規エラスターゼ阻害剤AE-3763の製法検討

(大日本製薬 化学研究所)

○井上 泰尚、面谷 智喜、白武 亮太郎、岡野 耕司、
佐藤 文憲

(大日本製薬 薬物動態研究所)

植田 知彦

(浜理薬品工業 開発部)

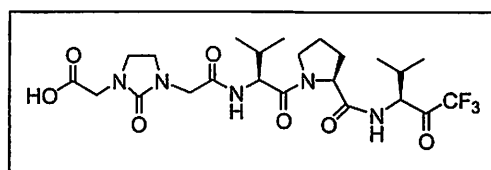
福田 容三、林 大至郎

The Development of a Large-Scale Synthesis of a Novel Elastase Inhibitor, AE-3763

Yasunao Inoue^{*1}, Tomoki Omodani^{*1}, Ryotaro Shiratake^{*1}, Koji Okano^{*1}, Fuminori Sato^{*1},
Tomohiko Ueda^{*2}, Yozo Fukuda^{*3}, Daijiro Hayashi^{*3}^{*1}Chemistry Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Enoki 33-94, Suita, Osaka, 564-0053, Japan, ^{*2}Pharmacokinetics & Physico-Chemical Property Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Enoki 33-94, Suita, Osaka, 564-0053, Japan, ^{*3}Research & Development Department, Hamari Chemicals, Ltd., 4-29 1-Chome, Kunijima, Higashiyodogawa-ku, Osaka, 533-0024, Japan

An efficient nine-step synthesis of AE-3763, a highly water-soluble elastase inhibitor, has been developed with a chromatography-free process for a multikilogram-scale pilot-plant production, which highlights a novel and efficient installation of the requisite chiral trifluoromethyl amino alcohol.

ヒト好中球エラスターゼは非常に多岐に渡る臓器障害に関与していることが知られており、その阻害剤はこの臓器障害の有望な治療薬となり得ると考えられる。我々は、とりわけ急性期の臓器障害時に、高用量投与可能な高水溶性かつ低毒性な注射剤の開発を目的として探索研究を行った結果、それらを十分満足させる開発候補化合物としてAE-3763を見出した。



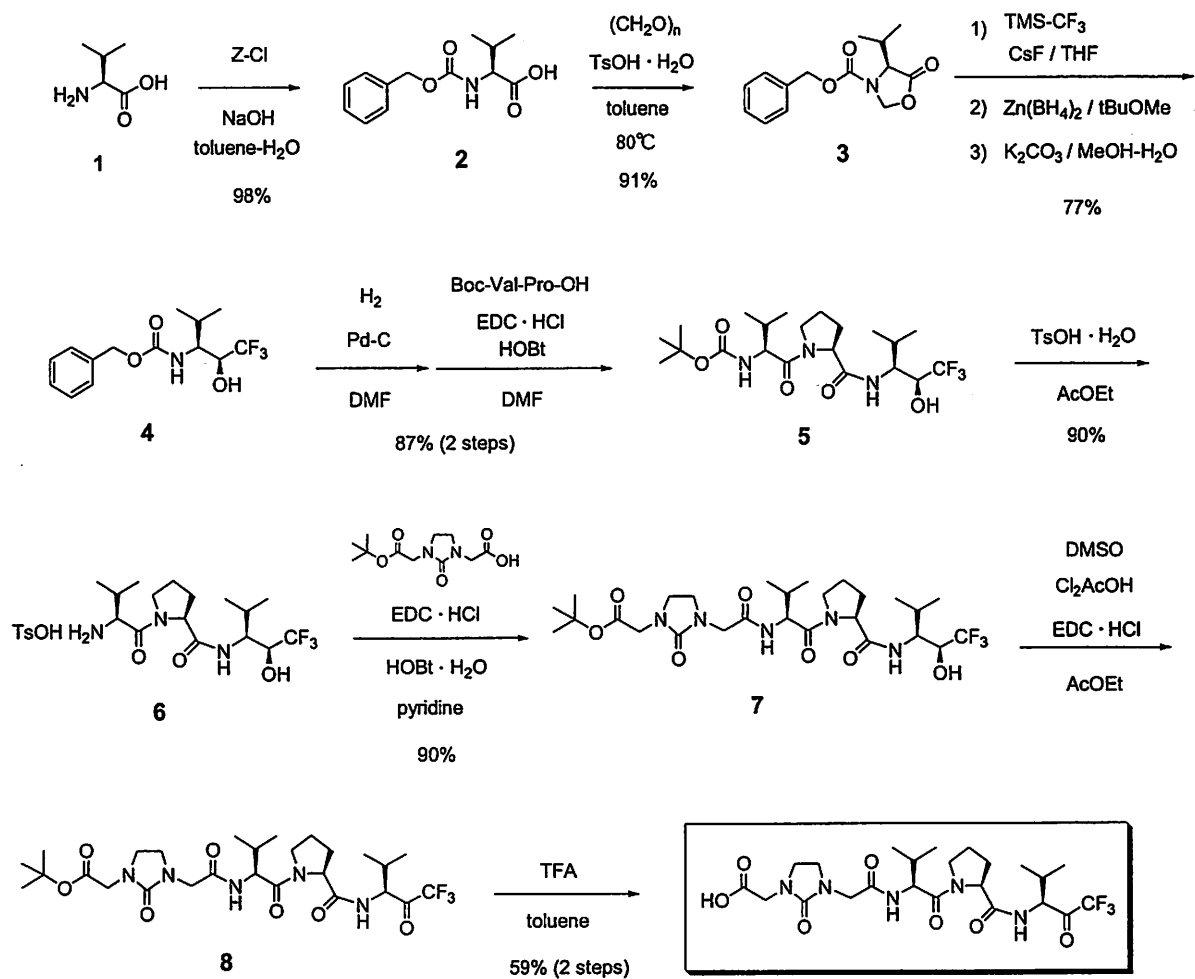
AE-3763

IC₅₀: 24 nMsolubility (H₂O): > 1000mg/mL

本化合物の工業化可能な合成法の検討は、まず工業スケールで実施可能と推察される合成法を実験室レベルで確立し、パイロットスケールでの実証実験を経て、実生産へ移行しようとするものである。この過程で問題の生じた工程について、他の合成法も含め種々検討を行い、再度パイロットスケールでの実証実験を行った。

このサイクルをAE-3763合成の全工程で行う事により、Scheme 1に示す工業的に実施可能な合成法を確立するに至った。本発表ではその詳細について述べる。

Scheme 1



AE-3763

全收率: 28.5%

タンデム-Wittig-触媒的不斉エポキシ化反応—廃棄物 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ の有効活用—

(東大院・薬) ○松永茂樹、木下智文、岡田茂満、柴崎正勝*

Tandem-Wittig-Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction—Reuse Waste $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ as Worth—

○Shigeki Matsunaga, Tomofumi Kinoshita, Shigemitsu Okada, and Masakatsu Shibasaki*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan

Abstract: Tandem-Wittig-catalytic asymmetric epoxidation reaction was performed using $\text{Sm}(\text{S})\text{-H}_8\text{-BINOL}$ complex and pyrrolylmethylenetriphenylphosphorane (ylide **2**). When Wittig and epoxidation were performed stepwisely, epoxide was obtained only in low ee. On the other hand, epoxide was obtained in excellent ees (96→99% ee) when Wittig and the epoxidation reactions were performed sequentially in one vessel. $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$, produced in the first Wittig reaction, had beneficial effects on the reactivity and selectivity of the second catalytic asymmetric epoxidation reaction.

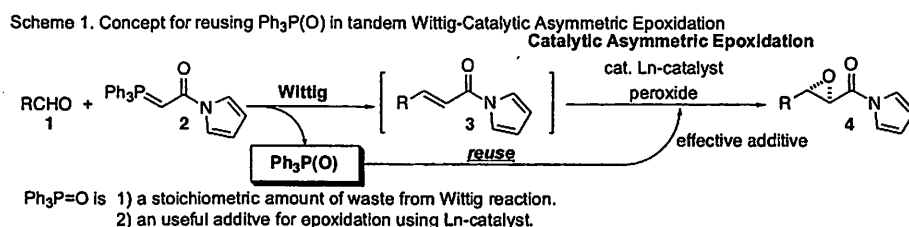
有機合成化学においてある反応を評価する場合、目的物の収率や選択性などだけでなく、目的物を得る際のアトムエコノミーなども考慮にいれて総合的に評価する必要がある。例えば、Wittig 反応はカルボニル基とイリドを反応させ炭素-炭素二重結合を導入できる優れた反応として、現在でも有機合成化学において頻繁に使用されている。しかしながら、Wittig 反応は反応の進行に伴い必然的に量論量の共生成物（廃棄物）としてホスフィンオキシドを生じるため、アトムエコノミーの観点からは極めて大きな問題点を内在した反応でもある。我々は、Wittig 反応の有用性を活かしつつ、かつ同時にアトムエコノミーの問題点を解消する手法として、Wittig 反応と引き続く炭素-炭素二重結合への付加反応を同一容器内にて一挙に行い、共生成物（ホスフィンオキシド）を二番目の付加反応において有効な添加剤として再利用することを計画した。

我々はすでに希土類アルコキシド-ピナフトール錯体を活用した、電子不足炭素-炭素二重結合の触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功している¹。本反応においては、添加剤としてホスフィンオキシドあるいはアルシンオキシドを加えることで錯体の安定性が向上し、反応性、選択性の大幅な改良が達成されている^{1a, 1c, 2}。そこで、Scheme 1 に示すタンデム-Wittig-触媒的不斉エポキシ化反応をワン

ポットで行えば、1 番目の Wittig 反応により生成したホスフィンオキシドは二番目の触媒的不斉エポキシ化反応において

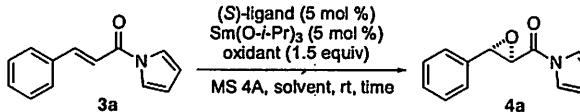
効果的な添加剤として機能するのではないかと考えた。

中間体エノンの反応性、得られるエポキシド体の汎用性、イリドの安定性を考慮に入れ、*N*-アシルピロロール由来のイリド (**2**) を用いることとした。中間体ピロリルエノン **3** の反応性はエノンに比較的近く、生成物中のアシルピロロール部位は各種官能基変換が容易に行えるエステル等価体である。タンデム-Wittig-触媒的不斉エポキシ化の予備的検討として、ピロリルエノン **3a** を用いたエポキシ化反応の最適化を行った。希土類アルコキシドをスクリーニングした結果、 $\text{Sm}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ がもっともよい結果を与え、 $\text{Sm}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ 5 mol %, BINOL 5 mol %, $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ 100 mol % 存在下エポキシ化は速やかに進行した (Table 1, entry 1: y. 93%, 93% ee)。 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ を添加しない場合には、選択性の大幅な低下が認められた (entry 2: 63% ee)。反応溶媒を THF/toluene 混合系に変えた場合でも良好な結果が得られた (entry 3: 96% ee)。この結果はタンデム反応を行う上で、Wittig 反応における溶媒選択の幅を与えるものである。不斉配位子に関して種々検討



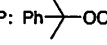
を重ねた結果、H₈-BINOL を用いた場合にもっとも高い選択性と反応性が達成された (entry 4 : 99% ee)。これは Sm-H₈-BINOL 錯体と Sm-BINOL 錯体との配位挟角 (bite angle) の

Table 1. Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction of Pyrrolylenone.



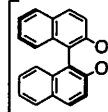
oxidant

TBHP: *tert*-BuOOH

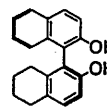
CMHP: Ph  OOH

entry	Ph ₃ P(O) (mol %)	ligand	oxidant	solvent THF/toluene	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	100	BINOL	TBHP	THF only	20	93	93
2	0	BINOL	TBHP	THF only	35	94	63
3	100	BINOL	TBHP	1/1	20	96	96
4	100	H ₈ -BINOL	TBHP	1/1	10	97	99
5	100	H ₈ -BINOL	CMHP	1/1	10	91	>99

ligand



(S)-BINOL

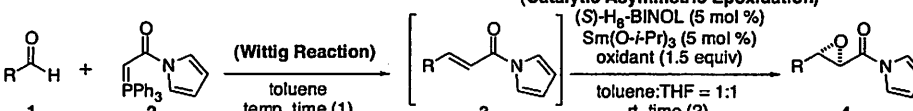


(S)-H₈-BINOL

差に起因していると考えている。酸化剤として *tert*-BuOOH (TBHP) 以外にも爆発性の低い cumene hydroperoxide (CMHP) も使用可能であり、高い選択性にて生成物を与えた (entry 5 : >99% ee)。

以上の予備試験をもとにタンデム-Wittig-触媒的不斉エポキシ化反応を行った。toluene 中 Wittig 反応を行った後、後処理することなく、別途 THF 中にて調製した Sm-H₈-BINOL 錯体を添加することで触媒的不斉エポキシ化反応を行ったところ予想通り反応が円滑に進行した³。Table 2 に示す通り、各種アルデヒドから良好な選択性と化学収率にてエポキシドを得ることに成功した。entry 2 に示すように、ピロリルエノン 3a を単離精製し、共生成物 Ph₃P(O) 非存在下にエポキシ化を行った場合には不斉収率が大きく低下することから (entry 1 : >99% ee vs entry 2 : 75% ee)、本タンデム反応の有用性は明らかである。また、Scheme 2 に示すように、光学活性アルデヒドを基質とした場合にも反応はほぼ完璧な触媒コントロール下で進行し、良好なジアステレオ選択性 (*R*-cat: >99/1, *S*-cat: 1/36) にて生成物を与えた。エポキシド 7 からアシルピロール部の官能基変換を経て抗腫瘍剤ホルボキサゾールのフラグメント合成も達成しておりあわせて報告する。

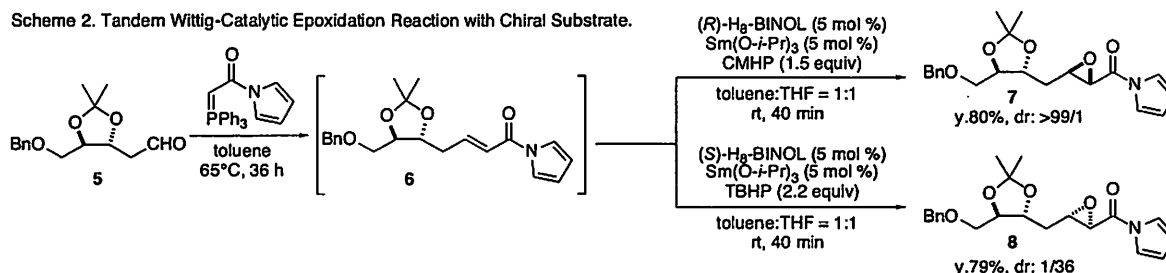
Table 2. Sequential Wittig-Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction.



entry	aldehyde (R)	(Wittig Reaction)		(Epoxidation)			
		temp (°C)	time (1) (h)	oxidant	time (2) (min)	yield (%) ^a	ee (%)
1	C ₆ H ₅ -	100	48	CMHP	30	96	>99
2 ^b	C ₆ H ₅ -	—	—	CMHP	45	87	75
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -	100	48	CMHP	60	82	99
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	100	24	CMHP	30	86	>99
5	2-naphthyl-	100	48	CMHP	60	82	99
6	1-naphthyl-	100	48	CMHP	30	85	99
7	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	100	17	CMHP	20	76	98
8	PMBCH ₂ CH ₂ -	80	24	CMHP	30	91	97
9	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ -	100	25	CMHP	30	82	96
10	<i>trans</i> -CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH-	100	48	CMHP	120	55	99
11	CH ₃ C(O)CH ₂ CH ₂ -	80	36	CMHP	30	93	96

^a Isolated yield (2 steps). ^b 3 was used after purification. Yield for epoxidation alone (1 step) is shown.

Scheme 2. Tandem Wittig-Catalytic Epoxidation Reaction with Chiral Substrate.



【文献】 1a) Review: Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2002**, *60*, 94. b) Bougauchi, M.; Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329. c) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725. 2) Daikai, K.; Kamaura, M.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7321. 3) Kinoshita, T.; Okada, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. submitted for publication.

ストレッカー反応を用いるビオチンの新規合成法

(田辺製薬・製薬研) ○森 敬和、関 雅彦

A Novel Synthesis of Biotin via Strecker Reaction

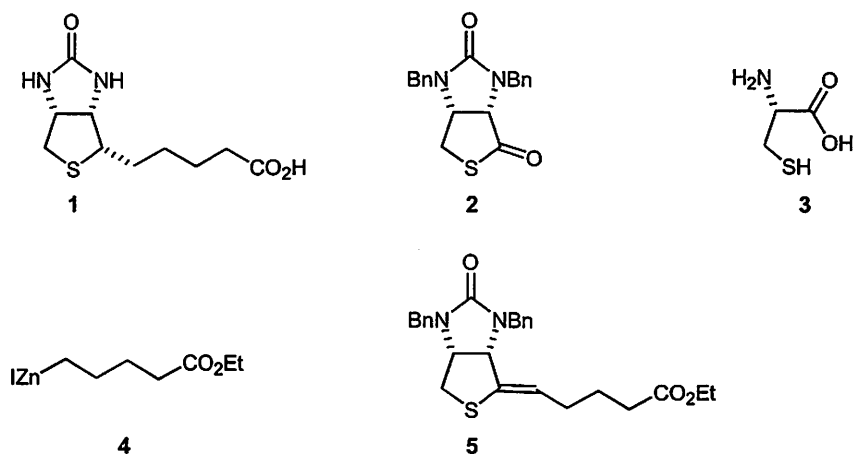
Yoshikazu Mori and Masahiko Seki

Process Chemistry Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

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

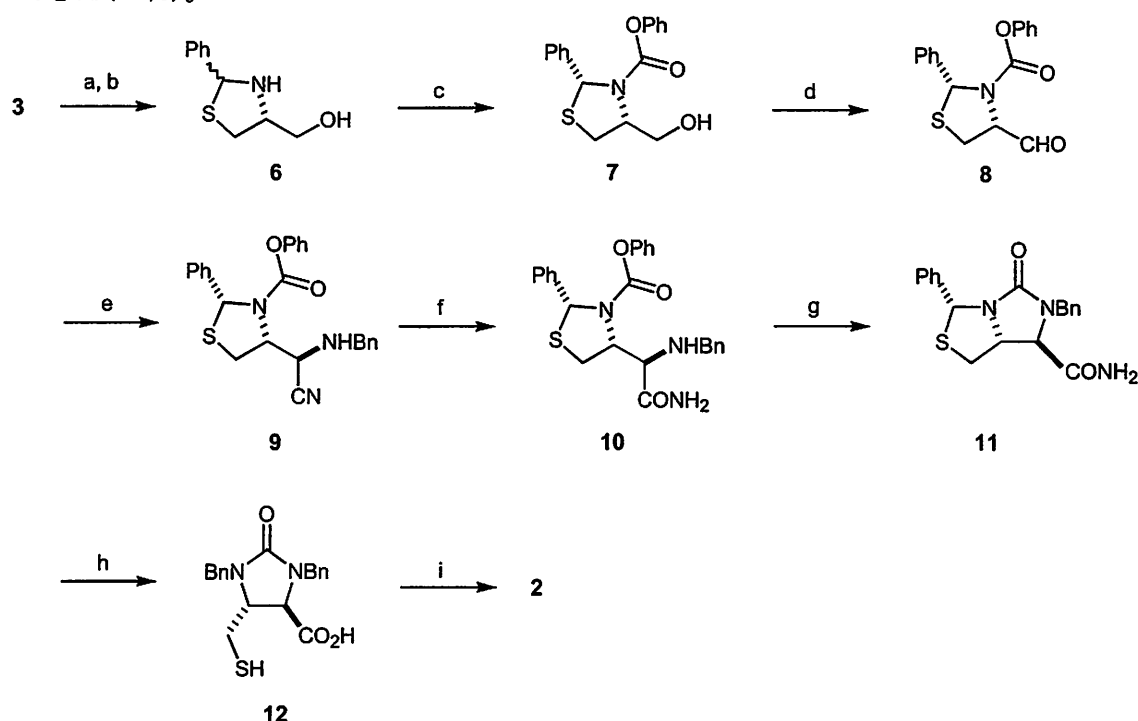
Thiazolidine-4-carbaldehyde derivative **8** obtained from L-cysteine **3** was converted to the corresponding imine and was allowed to react with trimethylsilyl cyanide to give *syn*- α -amino nitrile **9** stereoselectively. The compound **9** was amidated and subsequently cyclized to give imidazo[1,5-c]thiazolidine derivative **11**. Reductive cleavage of the carbon-sulfur bond of **11**, hydrolysis, followed by cyclization provided thiolactone **2**, a key intermediate for biotin (**1**).

ビオチンは動物飼料や総合ビタミン剤の添加物として注目を集め、現在年間約 80 t 工業生産されている。我々は、既にチオラクトン **2** と亜鉛試薬 **4** との福山カップリング反応により 4 位側鎖を導入し中間体 **5** を経て短工程にビオチン (**1**) が合成できることを報告している¹。しかし、チオラクトン **2** の工業的製法として用いられているものは光学分割等非効率的なプロセスを含み、その抜本的製法改良が強く望まれていた。我々は、入手容易な L-システイン **3** を出発物に用いるチオラクトン **2** の効率的な新規合成法を開発できたので報告する²。



まず、**3** を *N,S*-アセタール化後、還元することにより、 β -アミノアルコール体 **6** を得た (96%)。**6** をフェノキシカルボニル化したところ、異性化しながら反応が進行し、立体的に単一なカーバメート体 **7** を得た (86%)。次いで、**7** を $\text{SO}_3\text{-py}$ で酸化することにより、対応する α -アミノアルデヒド体 **8** を安定な結晶として得ることができた (92%)。**8** はモレキュラーシーブス 4 Å 存在下

BnNH₂ と反応させ対応するイミンとした後、TMSCN と反応させることにより、*syn/anti*=2:1 の選択性で α -アミノニトリル体 **9** へと変換することができた (quant.)。 **9** の環化反応は逆 Strecker 反応のため成功しなかった。しかし、Katritzky の H₂O₂, K₂CO₃, DMSO を用いる方法でアミド化後 (60%)、環化反応を行ったところ、双環性化合物 **11** を得ることができた (60%)。 **11** の C-S 結合を亜鉛末を用いて還元的に開裂後、アミドを加水分解することにより、**12** を得ることができた (87%)。 **12** を DCC、p-TsOH、py で処理したところ、異性化を伴いながら閉環が起こり、チオラクトン **2** を得ることができた (75%)。



a: PhCHO, H₂O, EtOH, 96%; b: (i) SOCl₂, EtOH (ii) Ca(BH₄)₂, EtOH, quant.; c: ClCO₂Ph, Na₂CO₃, THF, H₂O, 86%; d: SO₃-py, DMSO, 92%; e: BnNH₂, TMSCN, quant.; f: H₂O₂, K₂CO₃, DMSO, 60%; g: 100°C, 2 h, 60%; h: (i) Zn, AcOH, (ii) HCl, AcOH, 100°C, 87%; i: DCC, p-TsOH, pyridine, 75%.

以上、L-システインから容易に得られる α -アミノアルデヒド体 **8** の Strecker 反応を鍵反応に用い、ピオチンの鍵中間体であるチオラクトン **2** を 9 工程、総収率 18% で得ることができた。

化合物 **11** および **12** を中間体に用いる **2** の合成法は Merck 社により報告されているが³、本法は **11** へと至る工程が異なり、温和な反応条件下入手容易な試薬を用いて実施できる。

References

1. (a) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5099. (b) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 429. (c) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1039. (d) Mori, Y.; Seki, M. *Heterocycles* **2002**, *58*, 125. (e) Mori, Y.; Seki, M. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1571.
2. For the earlier contributions by the authors, see: (a) Seki, M.; Hatsuda, M.; Mori, Y.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3269. (b) Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5527. (c) Seki, M.; Shimizu, T.; Inubushi, K. *Synthesis*, **2002**, 361.
3. Poetsch, E.; Casutt, M. *Chimia* **1987**, *41*, 148.

二酸化炭素を原料とするキナゾリン誘導体の効率的な合成

(大阪市立工業研究所) ○水野卓巳

Efficient Synthesis of Quinazoline Derivatives Using Carbon Dioxide

Takumi Mizuno

Osaka Municipal Technical Research Institute, 1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan

The first example of chemical fixation of carbon dioxide in the presence of catalytic amount of DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) or DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene) was developed. Carbon dioxide easily reacted with 2-aminobenzonitriles under mild conditions (1 atm, 20 °C), assisted by excess amount of DBU or DBN to give corresponding 1*H*-quinazoline-2,4-diones in excellent yields. Also, catalytic amount of DBU or DBN is effective for the synthesis of 1*H*-quinazoline-2,4-diones. Using catalytic amount of DBU (0.05 eq.), 7-chloro-1*H*-quinazoline-2,4-dione which is a key intermediate of medicines (FK366, Zenarestat[®] and KF31327) was synthesized successfully in a 90% yield under the CO₂ pressure of 10 atm at 80 °C.

1. はじめに

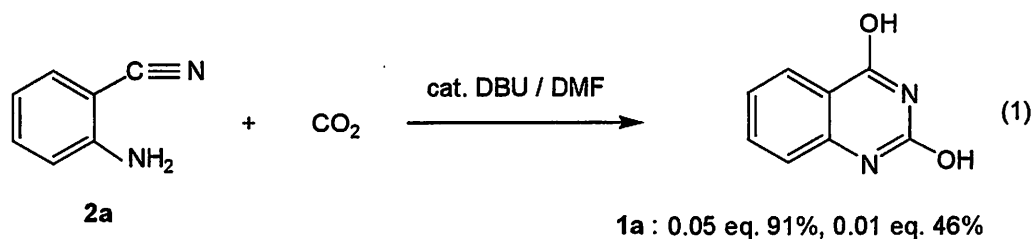
2,4-ジヒドロキシキナゾリン類**1**は、生理活性の点からとても興味を持たれている化合物である。最近、7-クロロ-2,4-ジヒドロキシキナゾリン(**1b**)をキーとなる中間原料として、FK366(Zenarestat[®])が糖尿病の諸障害を改善するアルドース還元酵素阻害剤として、またKF31327が勃起不全症の改善薬として開発された。また、6,7-ジメトキシ-2,4-ジヒドロキシキナゾリン(**1c**)がCardenalin[®], Detantol[®], Mini-press[®]などの高血圧治療薬(α遮断薬)の中間原料として利用されている。

上記の重要な医薬品中間体である2,4-ジヒドロキシキナゾリン**1**については、2-アミノベンゾニトリル類**2**を強塩基DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)存在下、地球温暖化の原因物質として削減が課題となっている二酸化炭素と反応させることによって、常温常圧のマイルドな条件下、高収率で得られることを見いだした。^{1,2} さらに今回、より工業的に使いやすく経済的なプロセスを目指して、触媒量のDBUを用いて反応を試み、収率よく反応が進行することを見いだしたので報告する。^{3,4}

2. 触媒量のDBUを用いた2,4-ジヒドロキシキナゾリン**1**の合成

2-アミノベンゾニトリル(**2a**)、二酸化炭素からの2,4-ジヒドロキシキナゾリン

(1a)合成においては、DBUやDBN(1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene)などの強塩基存在下で反応が進行し高収率で1aを与えたが、より実用化し易く安価な炭酸カリウムなどの無機の塩基では反応は全く進行しなかった。そこで、反応条件を変えて、使用するDBUの量を減らすことを検討した(式1)。



その結果、常温常圧の温和な反応条件下で定量的に反応を進行させるには1当量以上のDBUが必要であった。しかし、10 atm, 80 °Cの条件では、0.05当量のDBUを用いても91%の高収率で2,4-ジヒドロキシキナゾリン(1a)が得られた。また、0.01当量のDBUを使用しても46%の収率で1aが生成した。これは触媒量のDBUを用いた二酸化炭素によるカルボニル化反応の初めての例である。

 1b	DBU, eq.	Yield, %
	0.1	89
	0.05	90

 1c	DBU, eq.	Yield, %
	0.1	99
	0.05	92

0.05当量のDBUを用いて、10 atm, 80 °Cの条件下、2,4-ジヒドロキシキナゾリン類(1b,c)を合成した結果を示す。医薬品中間体である7-クロロ-2,4-ジヒドロキシキナゾリン(1b)、6,7-ジメトキシ-2,4-ジヒドロキシキナゾリン(1c)が、いずれも90%以上の高収率で得られた。

文 献

- 1) Mizuno, T.; Okamoto, N.; Ito, T.; Miyata, T. *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1051-1053.
- 2) Mizuno, T.; Okamoto, N.; Ito, T.; Miyata, T. *Heteroatom Chem.*, 2000, **11**, 428-433.
- 3) Mizuno, T.; Ishino, Y. *Tetrahedron*, 2002, **58**, 3155-3158.
- 4) 水野卓巳, *ECO INDUSTRY* (シーエムシー出版), 2002, **7** (10), 18-27.

なお、本研究はNHK 総合テレビのニュース、読売、産経、日経などの各新聞に取り上げられた。

アリピプラゾール原料中の不純物探索

(大塚製薬徳島第二工場) ○鳥澤保廣、新浜光一、藤田展久、山本光二、藪内 剛、
藤本 聖、西岡佳宏、岩城秀行、森田清司、三浦 巖、福田宣夫、古田拓也、西 孝夫、
南川純一

Study on the Impurities in the Raw Starting Material of Aripiprazole

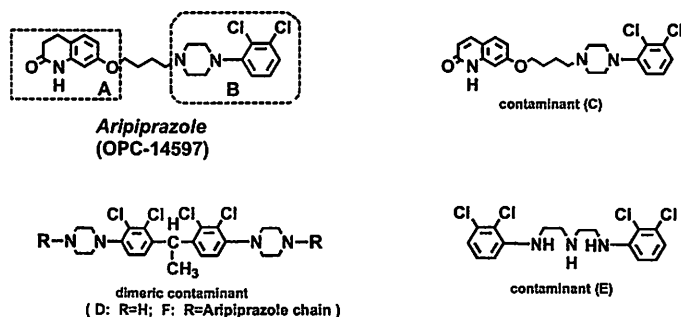
Y. Torisawa, K. Shinhama, N. Fujita, K. Yamamoto, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka,
S. Morita, I. Miura, N. Fukuda, T. Furuta, T. Nishi, J. Minamikawa
(2nd Tokushima Factory, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, 771-0182, Japan)

Abstract. Synthetic study on the dimeric arylpiperazine derivative (D) is presented on the context of control of the impurity accompanied in the raw starting material of Aripiprazole.

I) 研究の背景

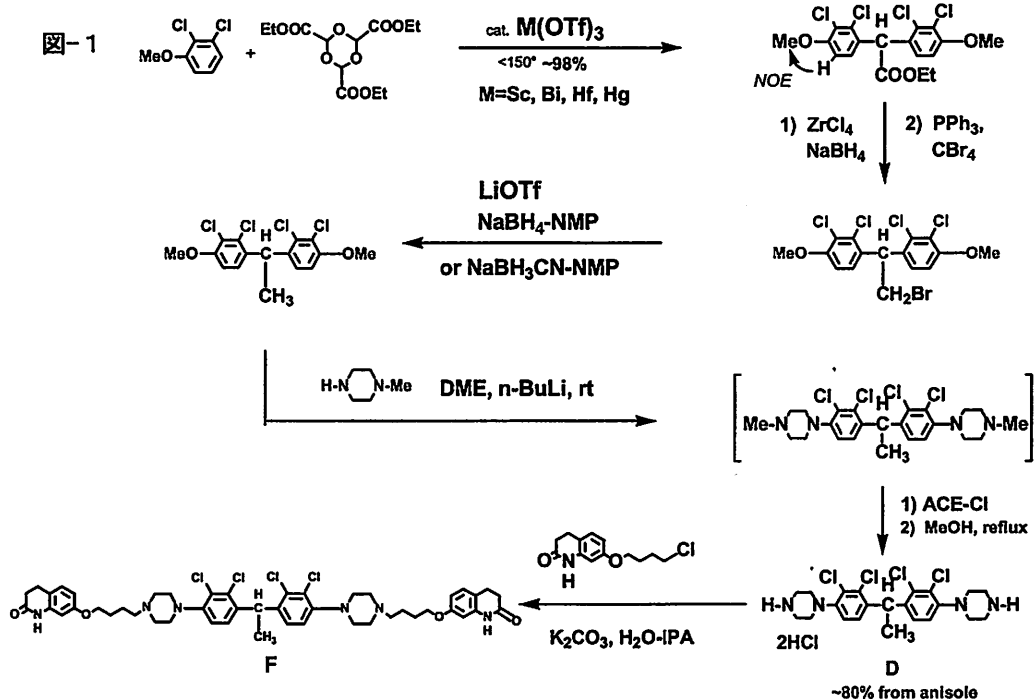
不純物のコントロールは医薬品の製造上最重要視される問題であり、しばしばプロセス研究のテーマとして取り上げられる。今回は、最近 FDA に承認された統合失調症治療薬であるアリピプラゾール (OPC-14597) ¹⁾ の場合を例にとって紹介する。

アリピプラゾール製造ルートは下記の二つ複素環セグメント (カルボスチリル:A アリールピペラジン:B) と C4 ユニットの定法による連結である。



II) 合成検討

主要原料として用いている 2, 3-ジクロロフェニルピペラジン (B) を精密に分析すると 2 種の微量化合物 (D, E) を単離することができた。極微量であるが、D が製造工程でカルボスチリル部分と反応すれば、二量体 F (図-1) が生成、混入する可能性が示唆された。これらが最終原末中まで含まれて来るか否かを確実に解明するために D と E の標品合成を行なった。種々検討の結果、下記ルートによる D の別途合成法を確立し、F の構造確認ができた (図-1)。²⁾



一方、E の合成は 1-ブromo-2,3-ジクロロベンゼンの Pd 触媒アミノ化により達成できた。

III) 挙動追跡と考察

不純物 D と F の標品を用い製造工程でのこれらの挙動を追跡し、D が F の混入原因になることも確認した。微量の混入可能物に対しても厳密な対応をすることで、高品質アリピプラゾールの製造を確実にすることができた。一方不純物 E は製造工程では反応に関与せず、精製段階で除去され、最終製品中には混入しないことも解明された。

今回の不純物検討により、メーカーから供給を受けた原料における（予期せぬ）ダイマー型不純物の混入が確認でき、それが一般的現象になることが示唆された。この結果はアリールピペラジン原料一般に不純物管理が重要であることを示した貴重な指針と考えている。

結論：主原料中の極微量不純物を探索し、高品質アリピプラゾール製造を確実なものとした。

参考文献：

- 1) Oshiro, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Nishi, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 658.
- 2) 鳥澤保廣、西孝夫、南川純一、プロセスケミストリーの新展開、CMC 出版 2003, 3 章など。

糖質誘導体をテンプレートに用いた不斉合成反応の開発

(慶應義塾大学・理工学部・応用化学科)

浅野真吾・玉伊徹生・柳澤 徹・清野由梨・戸谷希一郎・高尾賢一・○只野金一

Recent Development of Asymmetric Synthesis
Achieved on Carbohydrate-Derived Chiral TemplatesShingo Asano, Tetsuo Tamai, Tohru Yanagisawa, Yuri Seino, Kiichiro Totani, Ken-ichi Takao,
and Kin-ichi Tadano

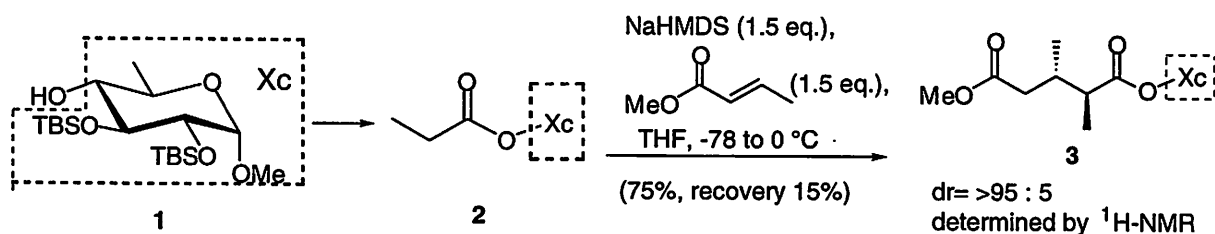
Department of Applied Chemistry, Keio University, 3-14-1, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8522

Abstract: The 1,4-addition of the enolate generated on 4-*O*-propionyl derivative (2) of methyl 6-deoxy-2,3-*O*-di(*tert*-butyldimethylsilyl)- α -D-glucopyranoside (1), to methyl crotonate provided an *anti*-adduct (3) with high relative- (*anti/syn*) and enantio- (*re-face/si-face*) selectivities. From the adduct (3), an insect sex attracting pheromone (-)-lasiol (4) was concisely synthesized. The 1,3-dipolar addition of benzonitrile oxide to the 4-*O*-acryloyl ester (7) proceeded with high diastereoselectivity to provide an isoxazoline derivative (8) as virtually a single product. The Grignard addition or hydride addition to the 4-*O*-pyruvoyl ester (10) proceeded also highly stereoselectively, providing 12 or 14.

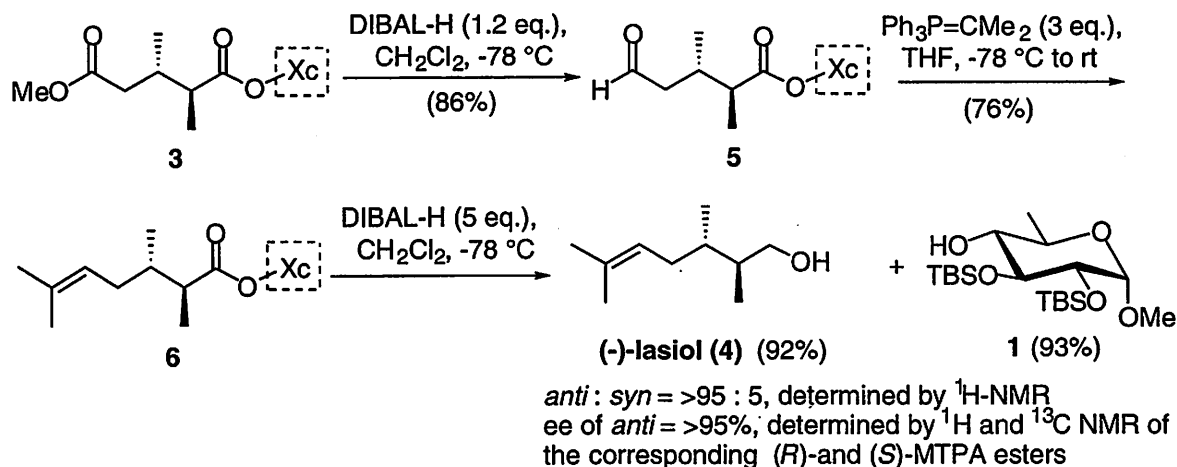
私達は数年来、ヘキソピラノース構造で存在する糖誘導体（糖テンプレート）の特定の水酸基に反応部位を導入した化合物を基質とした、種々のタイプの有機合成反応の立体選択性について研究している。その過程で、高ジアステレオ選択的に種々のタイプの炭素-炭素結合反応が進行する、有用性の高い糖テンプレートをいくつか見いだしている（文献1-6）。例えば methyl 6-deoxy-2,3-di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)- α -D-glucopyranoside (1) が、汎用性の高い糖テンプレートの一つであることが種々の有機合成反応を通して実証されている。本発表では化合物1の新たな有用性について報告する。

1) 糖テンプレート1の4-*O*-プロピオニル体(2)より発生させたエノラートの、クロトン酸メチルへの1,4-付加反応の立体選択性と、付加体を用いた(-)-ラシオール (lasiol) (4)の簡便な合成

塩基として sodium hexamethyldisilazide を用いて基質2をエノラートとし、ついでクロトン酸メチルを加え、反応温度を0℃にまで昇温させる。後処理精製の後、収率75%（15%の2を回収）にて得られた付加体(3)は、¹H-NMR スペクトルにてジアステレオマー比>95:5のほぼ単一生成物であることが確認された。本反応ではキラルな2,3-ジメチル1,5-ジエステル部が構築され、理論上4種類の付加体が可能であるがそのうち1種類のみがほぼ単一に得られたことになる。構築された二連続キラル中心の相対および絶対立体化学の決定は、昆虫の性フェロモン(-)-ラシオール(4)へと誘導して決定した。すなわち、付加体3のメチルエステル部を選択的にヒドリド還元、得られたアルデヒド体(5)への Wittig 反応による増炭、最後に過

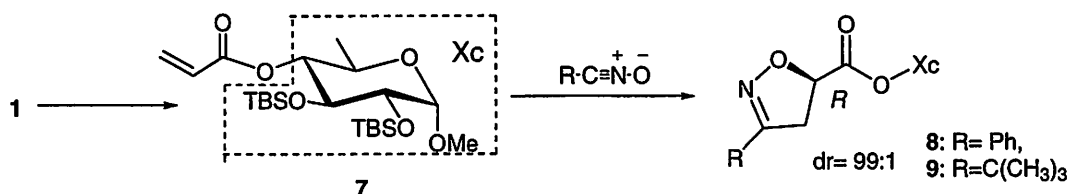


剰のヒドリドを用いた還元による糖テンプレート (1) の除去を経て 4 が合成され、この結果付加体 (3) の二連続不斉中心の立体化学も決定された。



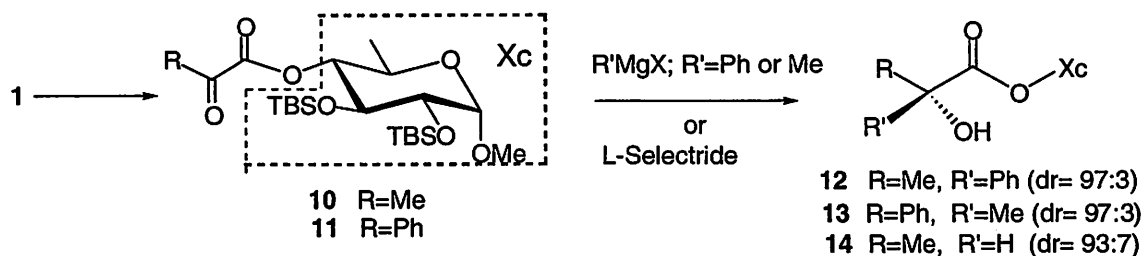
2) 糖テンプレート 1 の 4-O-アクリロイル体 (7) を用いた高立体選択的 1,3-双極子環化付加反応

Benzonitrile oxide または pivalonitrile oxide を 1,3-双極子として用いたアクリロイルエステル体 (7) への環化付加反応は、室温で速やかに進行し高収率にてほぼ単一の付加体 (8 もしくは 9) を与えた。新たに導入されたイソオキサゾリン環部の不斉中心に関しては、既知化合物へと誘導し (*R*) 配置と決定された。以上、糖テンプレート 1 を用いたキラルなイソオキサゾリン誘導体の効率的な不斉合成法を開発した。



3) 糖テンプレート 1 の 4-O-ピルボイル体 (10) および 4-O-フェニルグリオキシロイル体 (11) を用いた立体選択的 Grignard 反応ならびにヒドリド還元

化合物 10 もしくは 11 への PhMgBr もしくは MeMgI による求核攻撃は、専らケトカルボニル基へ起こり、いずれの場合も高い立体選択性で付加体 12 もしくは 13 を与えた。新たに導入された両者の不斉中心の立体化学は相補的關係にある。また、化合物 10 への L-Selectride によるヒドリド還元も、ケトカルボニル基に起こり、この場合も高い立体選択性が発現され 14 が主生成物として得られた。



参考文献

- 1) *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1447.
- 2) *Synlett* **2000**, 979.
- 3) *Synlett* **2001**, 481.
- 4) *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 519.
- 5) *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5965.
- 6) *Synlett* **2001**, 1772.

神経変性疾患治療薬の重要中間体

(R)-(+)-6-(1,4-Dimethoxy-3-methyl-2-naphthyl)-6-(4-hydroxyphenyl)hexanoic Acid に関する7° 研究

(武田薬品工業(株) 製薬研究所) ○伊藤達也、池本朋己、長田敏明、河原崎忠雄、
島俊介、山根太平、西口敦子、浦井征、山野光久、水野行雄、富松公典、脇舂光廣
(武田薬品工業(株) 化学研究所) 山野徹

Practical Synthesis of (R)-(+)-6-(1,4-Dimethoxy-3-methyl-2-naphthyl)-6-(4-hydroxyphenyl)hexanoic Acid: A Key Intermediate for a Therapeutic Drug for Neurodegenerative Diseases

Tatsuya Ito, ^aTomomi Ikemoto, ^aToshiaki Nagata, ^aTadashi Kawarasaki, ^aSyunsuke Shima, ^aTaihei Yamane, ^aAtsuko Nishiguchi, ^aTadashi Urai, ^aMitsuhiro Yamano, ^aYukio Mizuno, ^aKiminori Tomimatsu, ^aMitsuhiro Wakimasu, ^a and Toru Yamano^b

^aChemical Development Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd., 2-17-85 Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

^bMedicinal Chemistry Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd., 2-17-85 Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

A practical method for the preparation of (R)-(+)-6-(1,4-dimethoxy-3-methyl-2-naphthyl)-6-(4-hydroxyphenyl)hexanoic acid ((R)-2), a key intermediate for a therapeutic drug for neurodegenerative diseases, has been developed. *rac*-Methyl 6-(1,4-dimethoxy-3-methyl-2-naphthyl)-6-(4-(propionyloxy)phenyl) hexanoate (*rac*-4) was synthesized from 2-methylnaphthoquinone in seven steps. Optically active ester ((R)-4) was conveniently obtained from the corresponding racemic ester by lipase-catalyzed resolution, followed by sulfation or phosphorylation. Sulfation by sulfur trioxide pyridine complex or phosphorylation by phosphoryl chloride enabled facile isolation of the optically active ester by only extraction. Optical active acid ((R)-2) was synthesized in high enantiomeric excess by hydrolysis of (R)-4 followed by recrystallization. The present synthesis of (R)-2 was accomplished in 10 steps without requiring chromatographic purification.

光学活性な naphthoquinone 誘導体(1)¹⁾ はアルツハイマー病、多発性硬化症などの神経変性疾患の治療・予防薬として期待されている。この 1 を合成するための重要中間体として光学活性酸((R)-2)が挙げられる(Figure 1)。

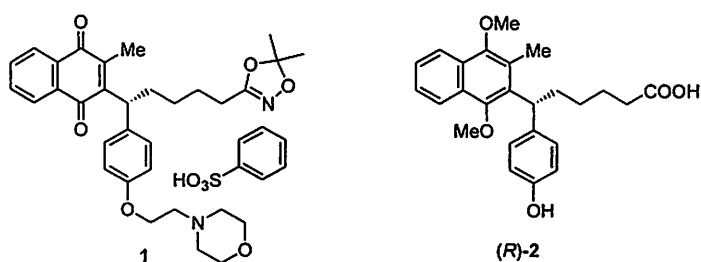
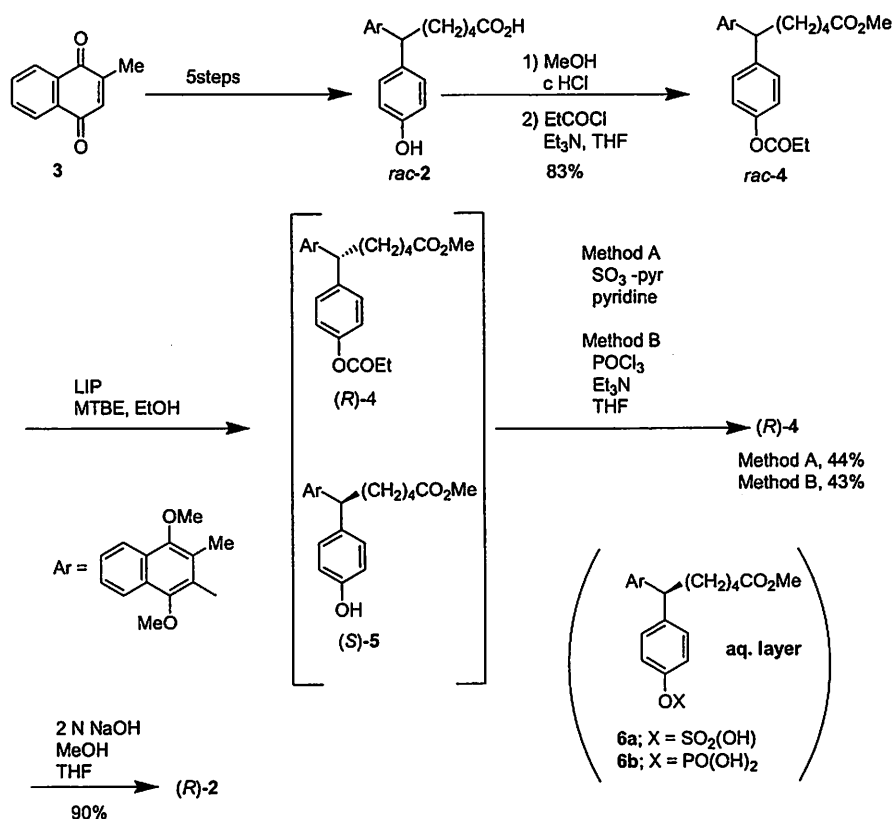


Figure 1.

(*R*)-2 は不斉炭素を一つ持ち、不斉の構築方法が鍵となる。高い光学純度の(*R*)-2 を得るべく種々検討した結果、リパーゼを用いる光学分割が有効であることを見出した(Scheme 1)。



Scheme 1.

2-methylnaphthoquinone (3)を出発物質として使い、7工程で *rac*-4 を得た。*rac*-4 を MTBE 中 EtOH 存在下リパーゼ LIP(東洋紡績株式会社製)で処理することにより効率よく光学分割が進行し、(*R*)-4 と (*S*)-5 の混合物を得た。この混合物をピリジン中 sulfur trioxide pyridine complex²⁾で処理するかまたは THF 中 Et₃N 存在下 POCl₃ で処理することにより(*S*)-5 のみが水溶性の高い6aまたは6bに変換され、分液操作のみで(*R*)-4 の単離が達成された。この得られた(*R*)-4 を加水分解することにより 98% ee の(*R*)-2 が得られた。以上の結果よりカラムクロマトグラフィー精製することなく全 10 工程で光学純度の高い(*R*)-2 が得られる製造法の開発に成功した。

References

- 1) (a) Kato, K.; Terauchi, A.; Takahashi, H.; Naruo, K. JP11199570. (b) Kawada, M.; Yamano, T.; Kikumoto, A.; Kato, K.; JP11056388.
- 2) Yamano, T.; Kikumoto, F.; Yamamoto, S.; Miwa, K.; Kawada, M.; Ito, T.; Ikemoto, T.; Tomimatsu, K.; Mizuno, Y. *Chem. Lett.* **2000**, 448.

インジウムが惹起する水中での *N,O*-アセタールの求核置換反応

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻

松村功啓○鈴木秀明、尾野村治、真木俊英)

Indium-mediated nucleophilic substitution reaction of *N,O*-acetals in water

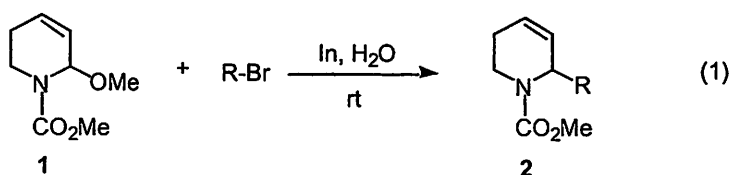
Yoshihiro Matsumura, ○Hideaki Suzuki, Osamu Onomura, Toshihide Maki

Department of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences,

Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

Abstract: Water as a solvent was found to accelerate the indium-mediated Barbier type allylation and benzylation of β,γ -unsaturated iminium ion which was generated from β,γ -unsaturated α -methoxy-*N*-methoxycarbonylpiperidine. Other solvents than water resulted in low yield of the allylated and benzylated products, suggesting that water is essential to generate the piperidinium ion intermediate from β,γ -unsaturated α -methoxy-*N*-methoxycarbonylpiperidine.

水中で C - C 結合を形成する反応はグリーンケミストリーの観点から興味深い。カルボニル化合物やイミノ化合物に対する、水中でのインジウムを用いた Barbier 型アリル化はすでに報告されている。それに対して、ピリジンとフェニルクロロホルメート等から、あるいは EEDQ から発生させた *N*-アシルピリジニウム塩のアリル化が無水溶媒条件下で進行することはすでに報告されていたが、カルボニル化合物やイミノ化合物と等価と考えられる *N*-アシルイミニウムイオンのアリル化は含水条件において効率的に進行していなかった。今回我々は、インジウムを用いた β , γ -不飽和- α -メトキシ-*N*-メトキシカルボニルピペリジン(1)のアリル化及びベンジル化が水中で効率的に進行し、 α 位置換ピペリジン誘導体 2 (式 1) が得られたので報告する。¹⁾



種々の置換基を有するアリルブロマイド 3p-s を用いた 1 のアリル化反応を様々な溶媒中で行い (式 2)、その結果を Table 1 にまとめた。水溶媒においてはアリル化生成物 2p-s が満足のいく収率で得られた(entries 1,6-8)。一方、水以外の溶媒では低収率であった(entry 2-4)。水中に THF を加えた混合溶媒においては水だけを溶媒にした時よりも収率の低下が見られた(entry 5)。

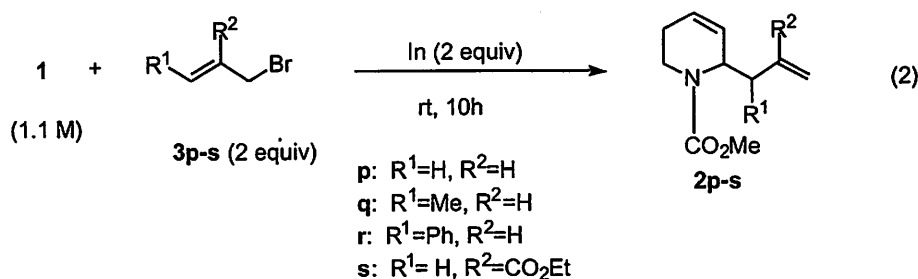
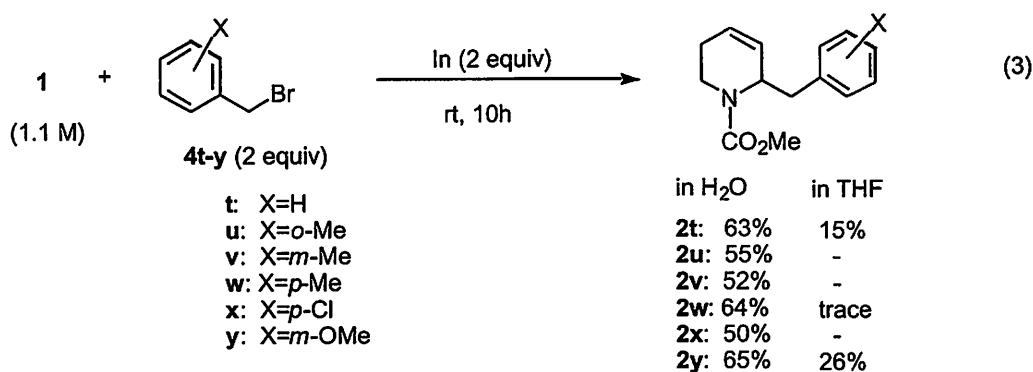


Table 1. Indium mediated allylation of 1 and its solvent effect

entry	allyl bromides 3p-s	solvent	product	yield (%) of 2p-s
1	3p	H ₂ O	2p	80
1	3p	THF	2p	28
1	3p	MeOH	2p	16
1	3p	DMF	2p	25
1	3p	H ₂ O-THF (4:1)	2p	65
1	3r	H ₂ O	2r	67
1	3q	H ₂ O	2q	67
1	3s	H ₂ O	2s	65

同様に 1 に対してベンジル化反応を行い、溶媒効果を検討したところ、THF 中では殆ど反応は進行しなかったが、水中では α 位がベンジル化された 2t-y が中程度の収率で得られることがわかった(式 3)。本反応は、インジウムを用いた水中でのベンジル化の初めての成功例である。



以上述べてきたように、我々はインジウムが惹起する β, γ -不飽和- α -メトキシピペリジンに対する水中でのアリル化並びにベンジル化反応を開発し、有機溶媒を凌駕する水溶媒の効果を見出した。本研究の詳細とその他の基質への応用についても報告する。

1) Y. Matsumura et al., *Tetrahedron Lett.* in press (2003)

不均化反応を利用した多価カルボン酸無水物の選択的モノアミド化

(三菱ウェルファーマ (株)・製薬研究所) ○桐原伸治, 上森悟, 安本光由, 池部次男

Selective synthesis of monoamido compounds from polyvalent acid anhydrides by disproportionate reaction

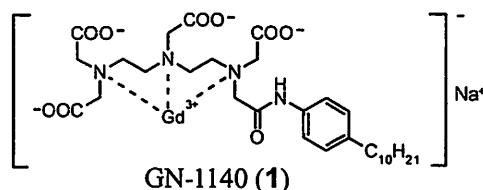
Shinji Kiriara, Satoru Uemori, Mitsuyoshi Yasumoto, Tsuguo Ikebe

Pharmaceutical Development Laboratories, Mitsubishi Pharma Corporation

955 Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikujyo-gun, Fukuoka 871-8550

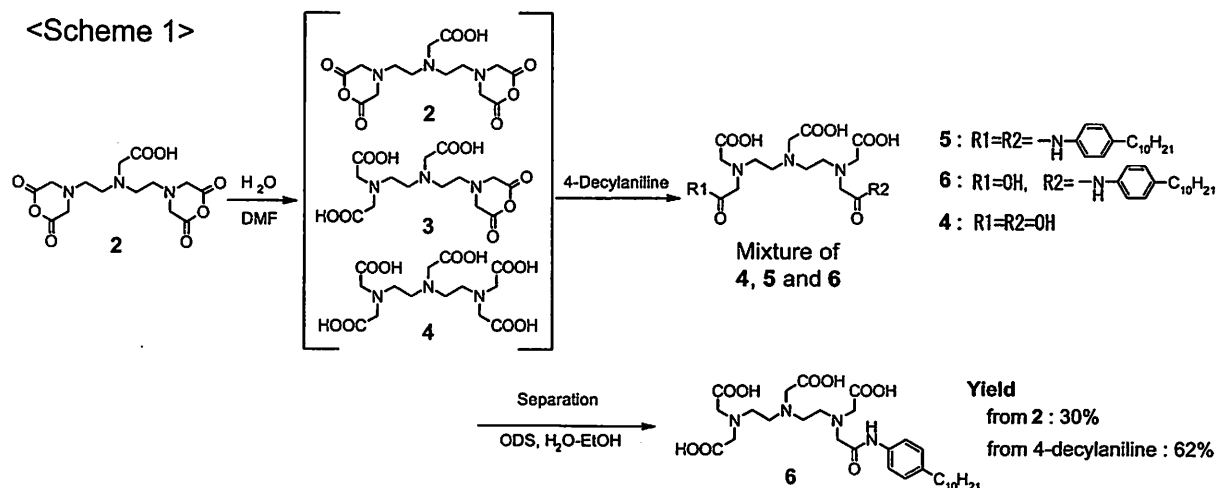
We faced challenges to prepare multi kilograms of GN-1140 (**1**), which was a candidate of MRI contrast medium. In the discovery synthesis of **1**, the partial hydrolysis of **2**, followed by amidation with 4-decylaniline, gave a 3:1 mixture of the desired monoamide (**6**), which is the key intermediate of **1**, and the undesired diamide (**5**). Additionally, **6** was purified by the column chromatography on ODS.

We explored alternative synthetic methods and purification methods of **6** to improve its overall yield from **2**, and succeeded in the application of the disproportionate reaction to the selective synthesis of **6** and its column-free purification by using of the pH adjustment.



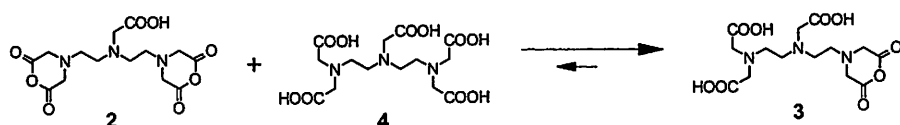
GN-1140 (**1**)はMRI造影剤として有用なキレート化合物で、高い脂溶性を有する *n*-デシルフェニル基と、ジエチレントリアミン五酢酸由来の高い親水性基を併せ持つリガンド (**6**)に、 Gd^{3+} が配位したユニークな構造を有している。

創薬研究段階では、Scheme 1 に示す方法で **6** が合成されていたが、採算性、操作性の観点から主として以下に挙げる課題点が残されていた。



2の部分加水分解による反応中間体3への変換を行った場合、3の生成効率は低く、残存した2は続くアミド化反応で4-decylanilineを消費して副生成物5となる。この時5と6のモル比は約1:3程度であり、2および4-decylanilineが高価であることを考慮すると、部分加水分解を利用して6を製造する方法は非効率的であった。さらに6を精製するために、高価で且つ煩雑な処理を伴うODSカラムクロマトを必要としていた。

演者らはこれらの課題点を解決すべく、まず反応中間体3の合成に、安価に入手可能な4を用いた不均化反応を適用させることを考えた。即ち、以下に示す不均化反応が成立すると仮定した場合、4が多く存在すれば、平衡が右に傾き2に対する3の存在比が向上する。



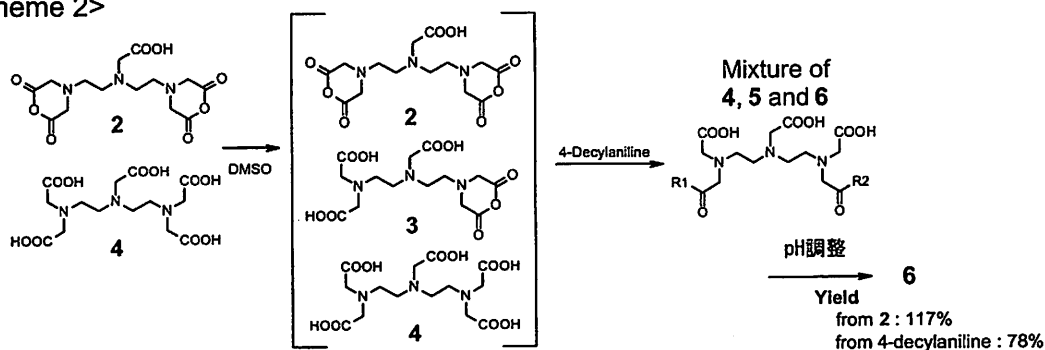
また加水分解反応とは異なり、無水環を開くために消費された4は、目的とする3へと変換されることから、理論上1モルの2より最高で2モルの3が得られることになり、原料2を有効に利用することが可能となる。

そこで種々検討を行った結果、DMSO溶媒中、2と4を1:5のモル比で不均化させると、2, 3, 4のモル比が約1:9:20で平衡状態となり、引き続きアミド化を行うことで、選択的且つ効率的に6が得られることを見出した。

次に6の精製法について種々検討を行った。その結果、4, 5, 6の混合物を、一旦アルカリ水溶液とし、塩酸で至適pHに調製すると、目的とする6が選択的に析出することを見出し、ODSカラムクロマトによる精製を回避した。

今回演者らは、Scheme 2に示す如く、酸無水物の不均化反応を利用した選択的なモノアミド化後、pH調整による精製を行うことで、効率的に6を得る製造方法を構築し、採算性、操作性の大幅な向上を達成した。

<Scheme 2>



Reference

- 1) 桐原伸治, 上森悟, 安本光由, 池部次男, 特開 2003-73365.

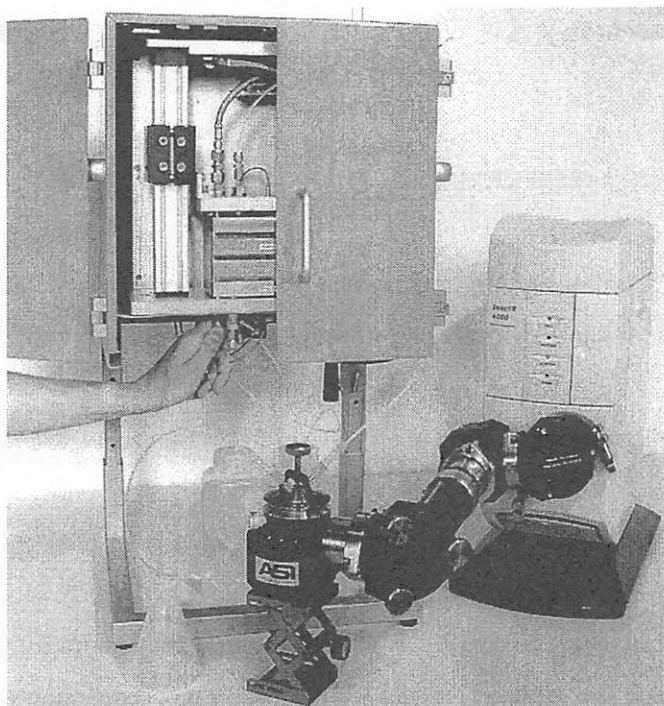
Reaction optimization in a continuous process

Shahriyar Taghavi-Moghadam *, Ansgar Kursawe

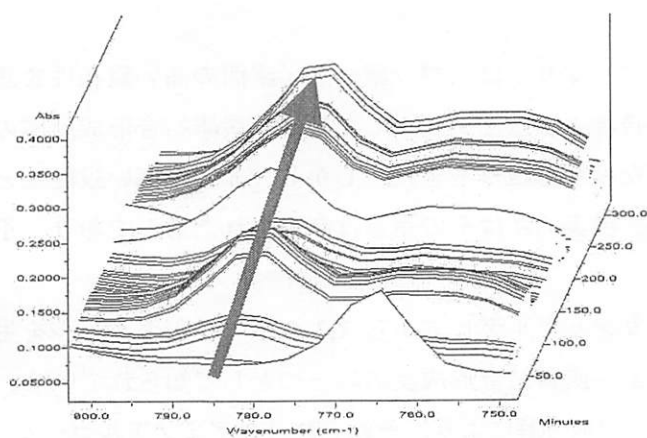
CPC-Cellular Process Chemistry Systems GmbH, www.cpc-net.com
Hechtsheimer Strasse 2/Geb. 51, 55131 Mainz, GERMANY

The importance of process R&D in industrial scale chemistries is widely acknowledged. Detailed and fast investigation of a chemical process is a valuable part for the understanding of the reaction behavior, with respect to reaction rates, reagent consumption and byproduct formation. In addition, accelerating the development time by considering “time to market” is the most important value driver in drug development.

OPTIMOS™ is an integrated system for continuous process R&D using a liquid/liquid reaction system. It offers real time monitoring and analysis of chemical reactions by measuring the chemical and spectroscopic properties of different reaction components. By combining the advantages of microreaction technology with continuous processing, reaction parameters such as temperature, relative reactant concentration and reaction time can be screened in a short time. The especially designed flow cell supports the optimized residence time behavior in OPTIMOS™ and shows a reproducible response to parameter variations. Unlike running many batch reactions which can take weeks, OPTIMOS™ can determine optimal reaction conditions in a matter of hours.



OPTIMOS™



FTIR-Plot of a Grignard reaction.
15% to 90% product yield in 300 Minutes

デザイン型光学活性四級アンモニウムビフルオリドを触媒とする
不斉ニトロアルドール反応

(京都大学大学院理学研究科) ○堂田 佳奈恵、大井 貴史、丸岡 啓二

Designer Chiral Quaternary Ammonium Bifluorides as an Efficient Catalyst for Asymmetric
Nitroaldol (Henry) Reaction of Silyl Nitronates with Aromatic Aldehydes

Kanae Doda, Takashi Ooi, and Keiji Maruoka

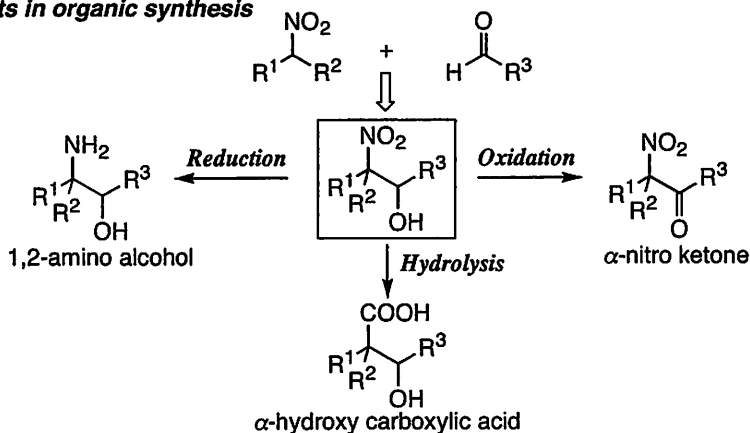
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan

Designer chiral quaternary ammonium bifluoride **1** has been prepared, and both its catalytic and its chiral efficiency have been clearly demonstrated by achieving the first catalytic asymmetric nitroaldol reaction of silyl nitronate with aldehydes. For instance, the reaction of trimethylsilyl nitronate **2** with benzaldehyde in THF in the presence of (*S,S*)-**1** (2 mol%) proceeded smoothly at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, giving the corresponding nitroaldol adduct **3** in 92% isolated yield (*anti/syn* = 92:8) with 95% ee (*anti* isomer) (Scheme 1). The present method was found to be successfully applicable to other aromatic aldehydes and silyl nitronates, and high level of *anti* selectivity and enantiomeric excess were constantly observed. This finding should lead to the further development of fluoride ion-catalyzed asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions.

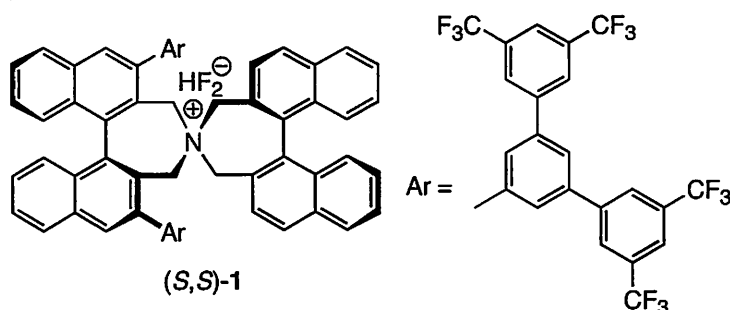
四級アンモニウムフルオリドは、フッ素—ケイ素間の高い親和性を基盤とする諸反応や、アンモニウムフルオリド自身の塩基性を利用した炭素—炭素結合形成反応の触媒として用いられ、有機合成上極めて重要な役割を担ってきた。しかし、非常に高い吸湿性と空気中で容易に潮解する不安定な物性のため、現実的にはその用途は制限されたものであり、不斉化の成功例もごくわずかであった。

一方、ニトロアルカンとアルデヒドから 1,2-ニトロアルカノールを生成するニトロアルドール反応は、古くから炭素—炭素結合形成反応の一つとして知られている。得られるニトロアルカノールは、還元、酸化、加水分解により、それぞれ 1,2-アミノアルコール、 α -ニトロケトン、 α -ニトロカルボン酸へと簡単に誘導できる有用な合成中間体であり、触媒的不斉反応の開発が行われてきた (Fig.1)。しかしその成功例は少なく、これまで光学活性金属反応剤を触媒とした脂肪族アルデヒドのシン選択的反応に限られていた。

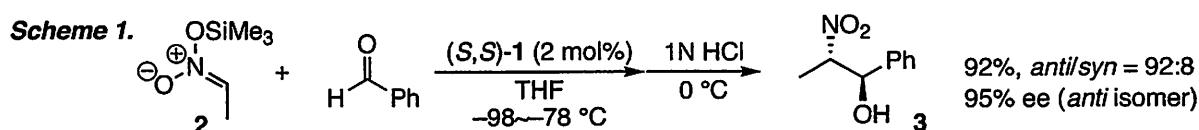
Fig.1 Nitroaldol adducts in organic synthesis



今回我々は、有機金属反応剤にかわり、当研究室で開発された C_2 対称軸を有する光学活性四級アンモニウム塩から調製した光学活性四級アンモニウムビフルオリド(*S,S*)-**1** を触媒として用いることで、シリルニトロナートと芳香族アルデヒドのニトロアルドール反応が高いアンチ選択性およびエナンチオ選択性で進行することを見出した¹⁾。



具体的には、光学活性四級アンモニウムビフルオリド(*S,S*)-**1** (0.006 mmol, 2 mol%)とベンズアルデヒド(0.36 mmol)の THF 溶液(3 mL)を -98°C に冷却し、シリルニトロナート **2** (0.3 mmol)の THF 溶液を加えて1時間攪拌後、 -78°C に昇温しさらに3時間攪拌した。その後1N塩酸で処理することで、相当するニトロアルドール付加体 **3** が収率 92% (アンチ/シン = 92:8)、アンチ体の光学収率 95% ee で得られた。



以上のように、微細な分子修飾が容易な C_2 対称軸を有する *N*-スピロ型光学活性四級アンモニウム塩を本反応に合わせてデザイン・合成し、安定で扱いやすく高い触媒活性を発現するアンモニウムビフルオリドへと導き触媒とすることで、高アンチ選択的および高エナンチオ選択的不斉ニトロアルドール反応が実現した。

1) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054.

光学分割剤 PBA：プロフェン類の工業的製造プロセスの開発

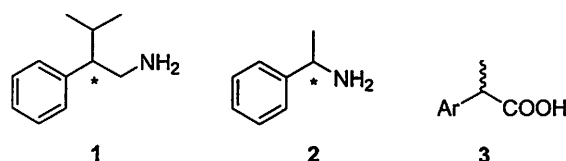
(長瀬産業・研究開発センター) 井上 徹、神山 俊治、豊田 和俊、松本 淳、千種 康男
丸尾 晃一、藤本 泰造、松山 恵介、野本 史樹、吉田 和人、森脇 雅史

Resolving Agent PBA: Development of Scalable Production Process for Chiral Profens

Toru Inoue, Syunji Kamiyama, Kazutoshi Toyoda, Jun Matsumoto, Yasuo Chikusa
Koichi Maruo, Taizo Fujimoto, Keisuke Matsuyama, Fumiki Nomoto, Kazuto Yoshida, Masafumi Moriwaki
The 1st Laboratories, Research & Development Center, Nagase & Co., Ltd.,
2-2-3 Murotani, Nishi-ku, Kobe 651-2241

Profens, such as ibuprofen, ketoprofen, and naproxen, could be efficiently resolved by (*S*)-PBA to give (*S*)-profen and (*S*)-PBA diastereomeric salts. Together with the resolution step, effective racemization process of unwanted (*R*)-enantiomer and recovery of (*S*)-PBA was achieved. Combination of the steps resulted in economical scalable process for (*S*)-profens.

3-phenyl-2-methylbutylamine (PBA) **1** は、野平教授(元埼玉大学・工)により開発された分割剤であり、種々のカルボン酸の光学分割に有用であることが明らかになっている¹⁾。従来から、分割剤としてよく用いられている

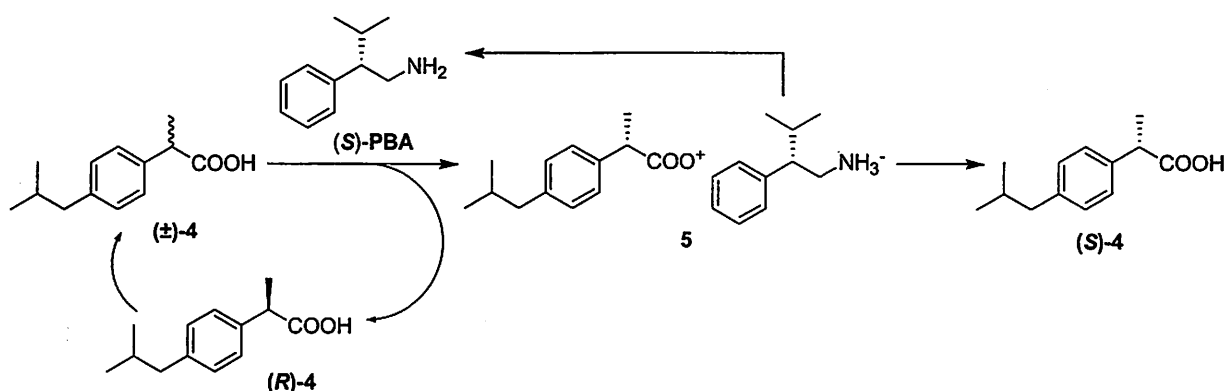


1-phenylethylamine (PEA) **2** と PBA を比較すると、PBA は不斉炭素とアミノ基の間にメチレン鎖があり、PEA とは異なる分割能が期待できる。また、PBA は沸点が高く、化学的にも安定なことから、効率よく回収・再利用することができ、競争力のあるプロセスの開発が可能である。

ところで、2-アリールプロピオン酸類 **3** は、プロフェン類と総称される非ステロイド系の消炎鎮痛剤として、多くの化合物が開発されている。また製造量についても、多くの実績がある医薬品である。大部分のプロフェン類は、元来ラセミ体として用いられていたが、1990 年代初めからのラセミスイッチの流れの中で、より活性の高い *S* 体のみでの開発が試みられ、光学活性体の製法についても、多くの検討がなされている²⁾。われわれも、PBA を用い種々のプロフェン類の光学分割を行うことにより、安価な工業的プロセスを確立できるものと考えて、研究に着手した。

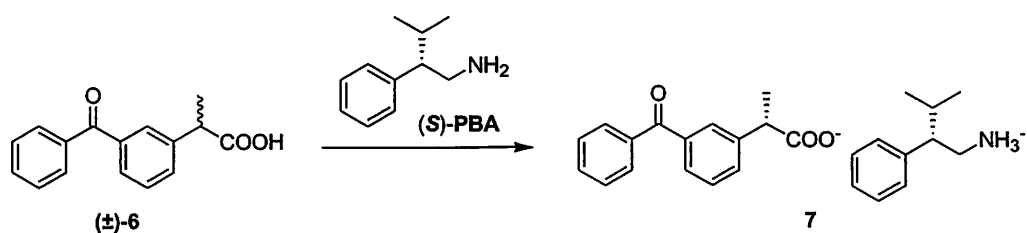
まず、イブプロフェン ($\pm$)-**4** の光学分割を検討した。その結果、イブプロフェンに対し、(*S*)-PBA と KOH を各々 0.5 当量添加したところ、きわめて効率よく *S* 体のイブプロフェンと(*S*)-PBA のジアステレオマー塩 **5** が得られることが明らかになった。特に、溶媒として水を用いたときが、最も効率が高く、収率 47% で光学純度 85% de の **5** を得た。得られたジアステレオマー塩 **5** を、含水メタノールで再結晶した後に、複分解することで、通算収率 40%、光学純度 98.7% ee の(*S*)-イブプロフェン (*S*)-**4** を得ることができた。このようにして合成した、(*S*)-イブプロフェンは、化学純度も、

医薬品として十分な品質であった。一方、使用した(S)-PBA については、ろ液やジアステレオマー塩からの回収を検討し、95%以上の(S)-PBA を回収できることが明らかになった。また、光学分割後の不要な鏡像体 (R)-4 も、ろ液から回収し、トルエン中、無機アルカリを加熱下作用させることによりラセミ化でき、効率よく (±)-4 として回収できる方法を確立した。そしてこれらの回収品を用いて、繰り返し実験を行っても、新品のものを用いた場合と同等の品質の (S)-4 が、再現性よく得られることを明らかにした。さらに、各種使用溶媒の回収などを検討し、きわめて競争力のある、(S)-イブプロフェン (S)-4 の製造プロセスを確立することができた (Scheme 1)。



Scheme 1

また、ケトプロフェン (±)-6 の光学分割についても検討した。この場合にも、S 体の PBA を分割剤として用いることで、目的とする S 体のケトプロフェンが得られた。分割時の溶媒としては、含水 MTBE が最も良く、0.5 当量の(S)-PBA を添加することにより、再結晶することなく、光学純度 99%de 以上のジアステレオマー塩 7 を収率 37.7%で得ることが出来た (Scheme 2)。そして、ケトプロフェンについても、ラセミ化・回収などの工程を検討し、安価な製造プロセスを確立できた。



Scheme 2

References

- 1) a) Nohira, H. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1992**, *50*, 14. b) Chikusa, Y.; Fujimoto, T.; Ikunaka, M.; Inoue, T.; Kamiyama, S.; Maruo, K.; Matsumoto, J.; Matsuyama, K.; Moriwaki, M.; Nohira, H.; Saijo, S.; Yamanishi, M.; Yoshida, K. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 291 and references cited therein.
- 2) Stahly, G. P.; Starrett, R. M. In *Chirality in Industry II*; Collins, A. N., Sheldrake, G. N., Crosby, J., Eds.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 1997; p 19.

無保護アミノ酸の反応
—芳香族アミノ酸のブロム化—

(東邦大・薬) ○横山祐作、佐藤正憲、山口智嗣、村上泰興

Reaction of Unprotected Amino Acids. – Bromination of Aromatic Amino Acids –

○Yuusaku Yokoyama, Masanori Sato, Tomotsugu Yamaguchi, Yasuoki Murakami

Department of Pharmaceutical Sciences, Toho University,

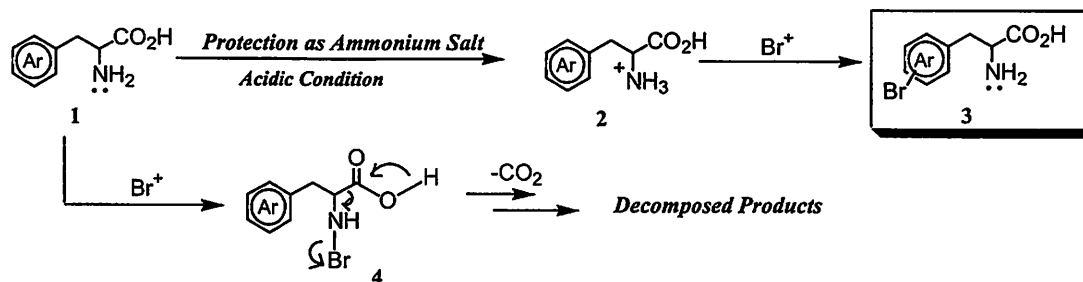
2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba, 274-8510, Japan

Various unprotected amino acids was directly brominated with NaBrO_3 or bromoisocyanuric acid sodium salt under strong acidic conditions. Although a complex mixture was obtained by using NaBrO_3 , bromoisocyanuric acid sodium salt smoothly reacted with phenylalanine or tyrosine in 60% aqueous H_2SO_4 at 0°C to give a mixture of *ortho*- and *para*-bromophenylalanine in 31% and 58%, or 3,5-dibromotyrosine in 71% yield.

【序論】

アミノ酸は有機溶媒に不溶であり、かつ反応性の高い官能基を有していることから、有機合成においては、まず官能基を保護してから反応を行い、その後脱保護をするのが一般的である。しかし官能基を保護することによって行程数が増え、思わぬ副反応が起こることも多い。そこで保護基を用いることなく目的とする反応が可能となれば大幅に行程数を減らすことができると考えられる。今回我々は、無保護芳香族アミノ酸を強酸性中で直接ブロム化することにより、芳香環がブロム化された成績体を収率よく得ることに成功した (Scheme 1)。ブロム化反応は通常、 Br^+ による芳香族親電子置換反応によって進行する。しかし、 Br^+ はアミノ基も攻撃し、この攻撃が引き金となって、脱炭酸等の分解反応が起こる。しかし、アミノ基をアンモニウム塩 (2) として保護することによりこの問題は解決される、つまり強い酸性条件下で用いることのできるブロム化剤ならば、保護基を導入することなく芳香環へのブロム化反応が可能となると考えた。

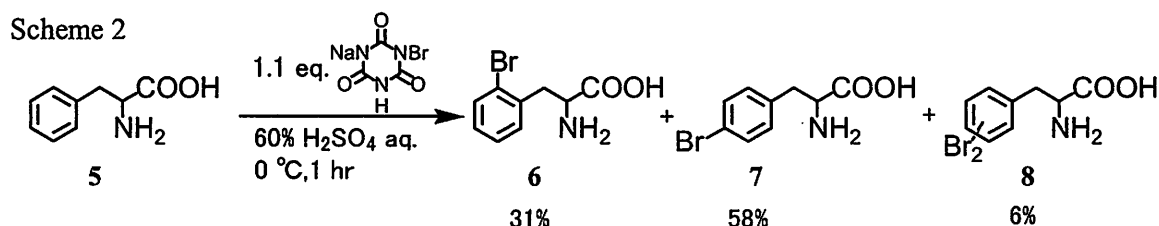
Scheme 1



【実験・結果】

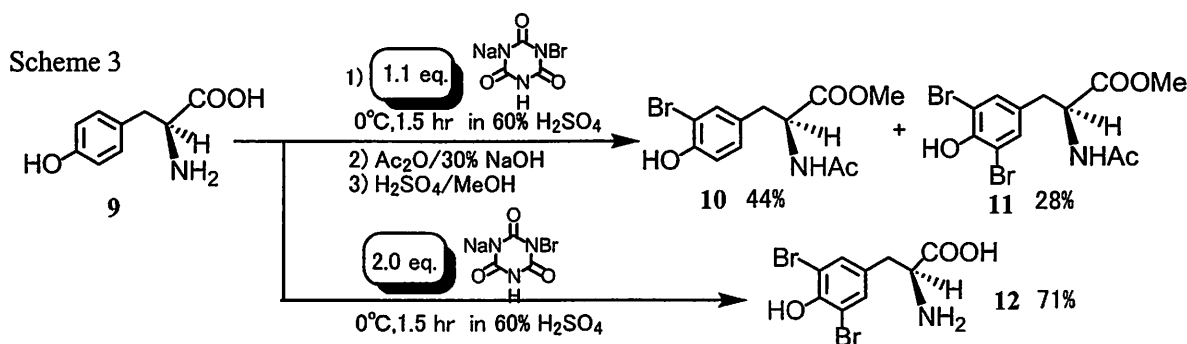
1) フェニルアラニンのブロム化

強酸性条件下で用いることのできるブロム化剤である NaBrO_3 ¹⁾ およびブロモイソシアヌル酸ナトリウム²⁾ を用いて DL-phenylalanine (5) のブロム化反応を行った。反応の進行を HPLC で確かめ ODS カラムクロマトグラフィにて生成物の単離を行ったところ、 NaBrO_3 を用いた場合には、原料回収を含む複雑な混合物を与えた。しかし、1.1 当量のブロモイソシアヌル酸ナトリウムを用い、60% H_2SO_4 中 0 °C で反応を行ったところ、少量の di-Br 体(8)を伴い、*o*-Br 体(6)、*p*-Br 体(7)が収率よく得られた (Scheme 2)。さらに、光学活性体を用いて反応を行っても、全くラセミ化していなかった。



2) チロシン (9) のブロム化

次に、L-チロシン(9)のブロム化を検討したところ、1.1 当量のブロム化剤を用いたときはモノブロム(10)・ジブロム体(11)の混合物が得られた。この際分離が困難であったので、アセチル化、エステル化した後単離した。一方、2.0 当量のブロム化剤を用いた場合には、ジブロム体(12)のみが選択的に 71%の収率で得られた (Scheme 3)。この場合にも生成物のラセミ化は認められなかった。



上記の反応条件の検討の詳細と、芳香族アミノ酸であるトリプトファンとフェニルグリシンのブロム化の検討、また、アニリンや 2-フェネチルアミンなどアミンを有する芳香族化合物のブロム化についても述べる予定である。

【参考文献】

- 1) J. J. Harrison, J. P. Pellegrini, and C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2169-2171
- 2) H. Suzuki, M. Nagai, T. Myojo, I. Hashiba, JPN. Kokai Tokkyo Koho (2001) JP 2001122823
H. Suzuki, I. Hashiba, M. Shimada, Y. Sugiyama, JPN. Kokai Tokkyo Koho (2000) JP2000219681

消化性潰瘍治療薬 S-0509 の製造プロセス開発

(塩野義製薬株式会社 生産技術研究所 製薬研究部、*現 日亜薬品工業)

○樺木 幹雄、*小池 晴夫

Process Development of Gastrointestinal Ulcer Therapeutic Agent S-0509

MIKIO KABAKI, HARUO KOIKE

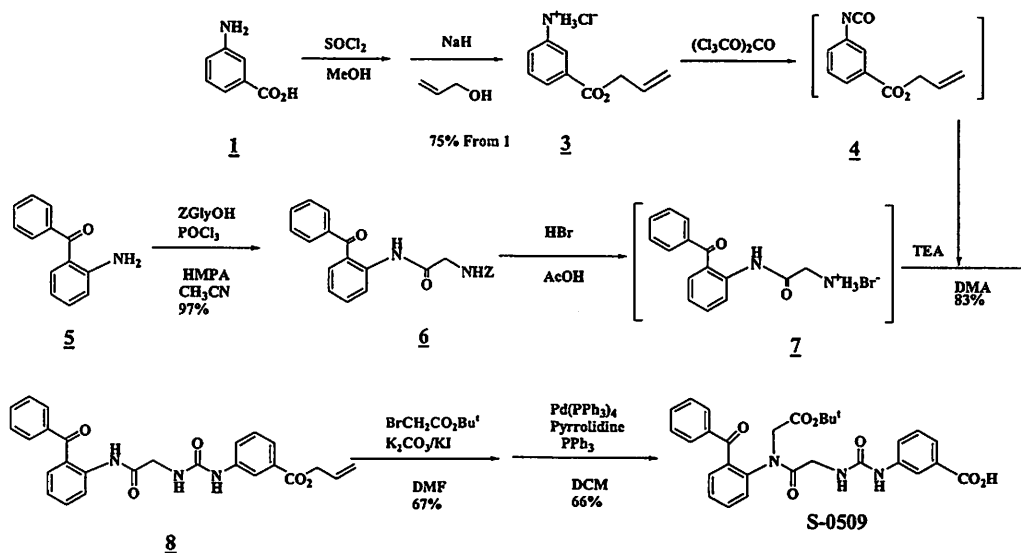
Bulk Chemicals R & D Dept., Manufacturing Technology R & D Laboratories, SHIONOGI & CO., LTD.

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-813

Process development of gastrointestinal ulcer therapeutic agent S-0509 is described. In the medicinal chemistry route, it had some problems, i.e.; the use of highly toxic reagents, expensive reagents and commercially unavailable reagents in large quantities. After process development studies, highly efficient process was conceived. Notable features are mono-alkylation of aminobenzophenone, selective preparation of the amide without any protection, and one pot procedure of the urea part, which generated through phenylcarbamate from aminobenzoic acid. Finally over 50 Kg of S-0509 was prepared in 4 steps resulting in a 44% overall yield.

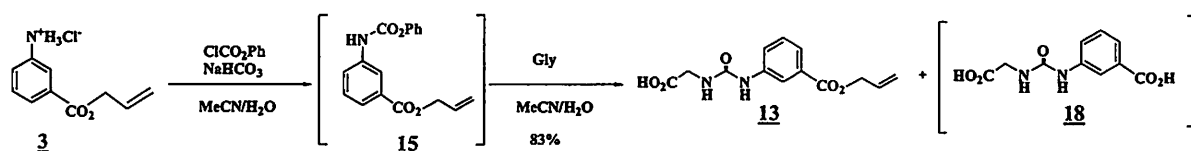
S-0509 は塩野義製薬株式会社研究所で化学合成された Gastrin/CCK-B 受容体拮抗作用を有する消化性潰瘍治療薬である。創薬段階の合成経路においては、保護基の多用、高価あるいは毒性が強く大量入手困難な試薬の使用、選択性の低い反応の存在など大量合成を行う上で解決すべき問題が数多くあった。

Medicinal Chemistry Route



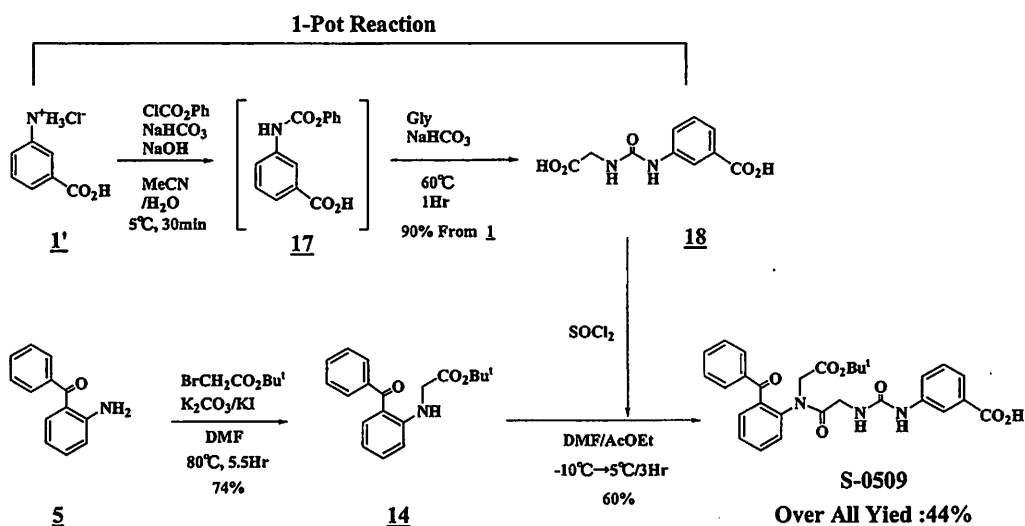
そこで、我々はこれらの問題を解決できる工業的合成法を検討した。まず、ウレア部分(13)の合成法を検討し、フェニルカーバメート(15)を経由する方法を開発した。この反応においては、グリシンのカルボン酸の保護が不要であることを見出した。さらにこの反応は連続的に7ポットでも実施できた。

Preparation of the urea part



この反応は水系で反応を行うため、一部加水分解が起こりアリル基が外れたジカルボン酸(18)が副生成物として認められる。この 18 自身はアリルエステルではなくアミノ安息香酸(1)から同様に合成できた(下図参照)。ここで、18 中の 2 種のカルボン酸の反応性に違いを利用して、18 の選択的アミド化を検討したところ、下のスキームに示すように目的のアリル側のみで選択的に反応が進行することが判明した。以上の検討によりアリル保護、パラジウムによる脱保護無しで選択的に目的物を得る方法を構築できた。

Pilot Production Route



上に示した様に合成経路の変更を含む大幅な製造法の変更をおこなった結果、保護・脱保護反応をまったく含まず、毒性の強い試薬や高価な試薬を使用しない工業的な製造法を構築することができた。また、この改良により反応数が 8 から 4 に半減した。精製においては、加圧分離を用いず、結晶化のみで品質の制御を行うことが可能となった。この新規製造法によって 50 Kg 以上の S-0509 を短期間で容易に合成することができた。

金属 Mg を用いる新規多元素環状化合物の高選択的合成

(長岡技科大・化学系) 西口郁三、○内田哲郎、酒井伸康、前川博史

Mg-Promoted High Selective Synthesis of New Cyclic Compounds with Multi-Elements

Ikuzo Nishiguchi, Tetsuro Uchida, Nobuyasu Sakai, and Hirofumi Maekawa

Department of Chemistry Nagaoka University of Technology,

1603-1 Kamitomioka, Nagaoka, Niigata 940-2188.

We wish to present high selective facile Mg-promoted cyclization of 1,2-diol derivatives with dichlorodialkylsilane derivatives to give the corresponding 7-membered cyclic siloxane compounds and anthracene derivatives with acid chlorides to give the corresponding cyclic dicarbonyl compounds. Both reactions may be initiated by Electron transfer from Mg metal. These reactions are 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.

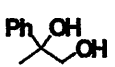
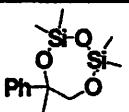
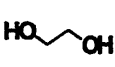
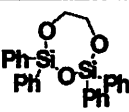
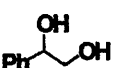
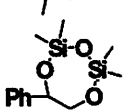
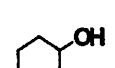
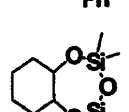
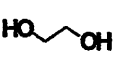
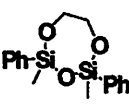
電子移動型反応は電子の授受により有機分子を変換する手法であり、電子というクリーンな試薬を用いて反応を行うことができる。当研究室において、金属 Mg を用いる電子移動型反応により、トリメチルシリルクロリド存在下 DMF 溶媒中で、第三級アルコール類の高選択的な酸素—ケイ素結合形成反応¹⁾が進行することや、酸無水物や酸塩化物存在下で、スチルベン類などの活性オレフィンの高選択的な炭素—アシル化反応²⁾が、好収率にて簡便に進行することを見出している。本研究では、ジクロロジアルキルシラン類存在下での金属 Mg からの電子移動型反応による 1,2-ジオール類の環状シロキサン化合物の合成できることを初めて見出した。また、グルタル酸クロリドのような酸塩化物存在下での金属 Mg からの電子移動型反応によるアントラセン類の環化付加反応を初めて見出した。

1) 金属 Mg からの電子移動型反応によるジオール類及びジクロロジアルキルシラン類の含ケイ素環状化合物への変換反応

本反応は窒素置換したフラスコ内に、金属 Mg (60 mmol) と DMF (50 ml) に溶解させた 1,2-ジオール類 (6.7 mmol) を加え、そこへ DMF (25 ml) に溶解させたジクロロシラン誘導体 ($R^1R^2SiCl_2$) (10 mmol) を室温で滴加し、20 時間攪拌した。反応液を、飽和重曹水中に 30 分かけて滴加し、ジエチルエーテルで抽出し、得られた反応混合物を再結晶及びカラムクロマト法を用いて精製した。

反応の結果、ジオール類 1 分子に対してジクロロジアルキルシラン類が 2 分子反応した環状シロキサン化合物が得られた。塩基を用いたものはジオール類 1 分子に対してジクロロジアルキルシラン類が 1 分子反応した環状シロキサン化合物が得られることは既に報告されている。このことから金属 Mg を用いる反応は特異な反応であることがわかった。生成物はケイ素原子間に後処理で用いた水由来の酸素原子が導入された環状シロキサン化合物が得られた。



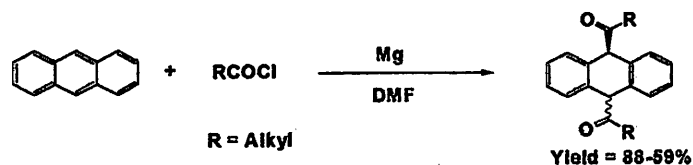
Entry	R ¹	R ²	Diol Derivatives	Products	Yield (%) ^a	Entry	R ¹	R ²	Diol Derivatives	Products	Yield (%) ^a
1	Me	Me			74	4	Ph	Ph			40 ^b
2	Me	Me			67	5	Me	Me			47
3	Me	Ph			84						

^a GC Yield, ^b Isolated Yield

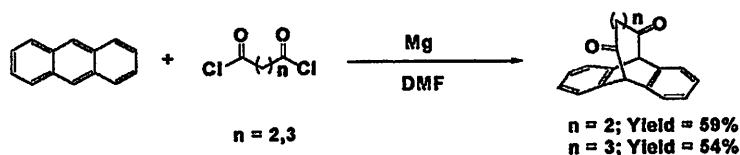
2) 金属Mgを用いる二重炭素-アシル化反応による新規環状化合物の合成

本反応は窒素置換したフラスコ内に、金属Mg (50 mmol) を含む DMF (40 ml) 中にアントラセン (5 mmol) を加え、氷冷下 (0–5℃) にて酸塩化物 (50 mmol) を 10 分かけて滴加し、その後室温にて 15 時間攪拌した後、常法に従って反応混合物を処理した。その後、カラムクロマト法及び再結晶にて精製した。

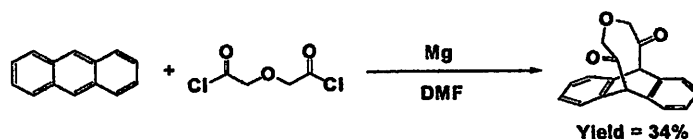
種々の酸塩化物存在下でのアントラセンのアシル化反応の結果、9 位と 10 位への二重炭素-アシル化が進行し、それぞれ対応するジアシル体が良好な収率で得られた。



また、コハク酸クロリド及びグルタル酸クロリドを用いた新規環状化合物の合成検討を行ったところ、第二のアシル化が分子内で進行し対応する環状化合物が得られた。



更に、ヘテロ原子を鎖上に有する酸塩化物を用いることでヘテロ環状化合物が得られることを見出した。



- 1) I. Nishiguchi, *et al. Synlett.* **2000**, 7, 1025-1027.
- 2) I. Nishiguchi, *et al. Synlett.* **2002**, 5, 759-762.

還流洗浄における洗浄性に影響を与える因子の特定

(中外製薬・技術本部) ○田野倉 武己、小山 嘉一朗、田村 邦雄、酒井 康行
(国立医薬品食品衛生研究所) 森川 馨

Determination of the critical factor in the reflux cleaning process of a reactor for drug substance manufacture

Takemi Tanokura^a, Kaichiro Koyama^a, Kunio Tamura^a, Yasuyuki Sakai^a, and Kaoru Morikawa^b

a) Pharmaceutical Technology Div., Chugai Pharmaceutical CO., Ltd.

5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543

b) National Institute of Health Sciences

18-1, Kamiyoga 1-Chome, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501

The critical factor in the reflux cleaning process of a reactor for drug substance manufacture was studied. In order to observe the solvent refluxing behavior, a 0.5-liter glass reactor with surface temperature sensors was utilized in this study. In the reflux cleaning process, it was found that some parts in the reactor were difficult to wash due to the temperature distribution. However, it was observed that the same parts were washed under gradual cooling process after the reflux cleaning process. These results were confirmed in a 50-liter stainless steel reactor in the pilot plant.

1. 研究目的

原薬の品質を恒常的に維持するためには、原薬製造設備の洗浄方法を適切に設定することが必要である。洗浄方法の設定に関しては、設備洗浄に関わる様々な要因について検討しなければならないが、個々の要因については製造する原薬に大きく依存するため、これまで詳細な報告はなされていない。本研究では、反応装置を還流洗浄する際の要因分析から、装置内温度分布と洗浄効果の関係に着目し、その検証により洗浄効果に影響を与える重要因子の特定と効果的な還流洗浄方法を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

0.5L ガラス器具反応装置の反応器壁面、天盤、および Vapor 配管に温度センサーを取り付け、還流洗浄における反応装置の各部位の温度分布を同時測定した。また、この反応装置の全面に洗浄対象としてアルコール系染料を均一に塗布し、アセトンにより還流洗浄することで、温度分布と関連付けて洗浄効果を考察した。また、洗浄後の冷却速度を変えた場合の洗浄効果への影響を調査した。

さらに、原薬製造設備として 50L ステンレス(SUS)製反応装置を用い、医薬品中間体を洗浄対象としたアセトン還流洗浄により、実機における洗浄効果の検証を実施した。

3. 研究成果

0.5L ガラス器具反応装置での温度分布測定の結果、反応器壁面の温度は加熱部に近いほど沸点以上の高温を示し(Figure 1)、熱媒体の温度に依存して高温となった。また、この高温部分において 30 分後においても未洗浄帯が存在し(Figure 2)、温度分布に依存して未洗浄帯が増加した。一方、反応器壁面の未洗浄帯は冷却中に洗浄され、急冷した場合よりも徐冷した方が良好に洗浄された(Figure 3)。

さらに、50L SUS 製反応装置の還流洗浄に関しても同様の未洗浄帯を確認した。急冷後と徐冷後の汚染物残量を比較した結果、徐冷による洗浄効果の向上を確認した(Table 1)。

4. 考察・結論

本研究では反応釜装置のモデルとしてガラス装置を用い、還流洗浄の洗浄性決定因子について可視化検討する手法を示した。還流洗浄時の温度分布測定及び洗浄性評価の結果、溶媒還流時は、加熱温度の上昇に伴い熱源近傍の壁面温度が洗浄溶媒の沸点以上となり、そこでの溶媒凝縮量が減少するため、未洗浄帯が形成された。一方、冷却時には、未洗浄帯の壁面温度が溶媒沸点以下となり、溶媒が凝縮するため未洗浄帯が洗浄されたと考察した。さらに徐冷した方がその洗浄効果は高く、壁面温度を溶媒沸点以下に冷却し、かつ洗浄溶媒蒸気の滞留時間を長く保つことが重要であると結論付けた。

本研究で示した現象は、スケールアップした反応釜においても確認され、原薬製造設備の還流洗浄におけるパラメータ設定根拠として重要である。

(本研究は、創薬等ヒューマンサイエンス研究事業として行ったものである。)

5. Figures and Tables

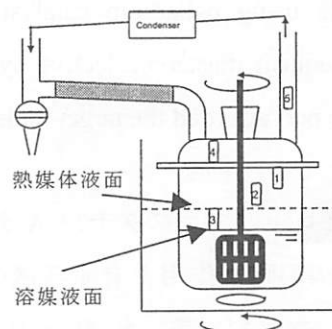
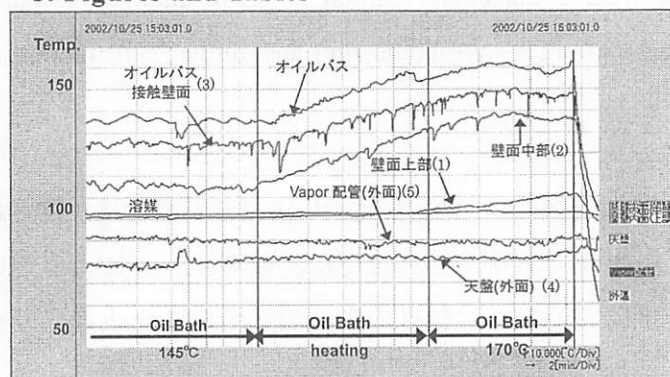


Figure 1 ガラス反応器の温度分布 (右図：装置図および測定ポイント)



Figure 2 ガラス反応器での
還流洗浄後の壁面洗浄残留物

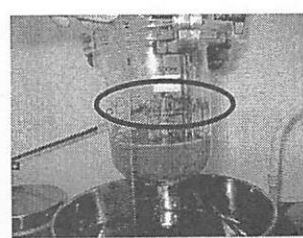
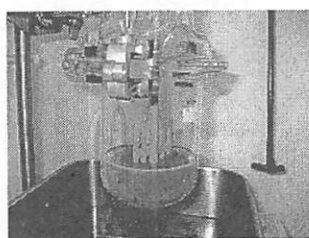
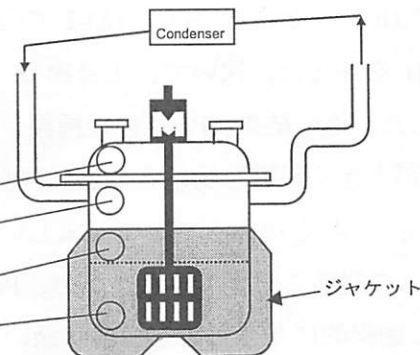


Figure 3 ガラス反応器での冷却速度検討
(左図：徐冷検討結果 右図：急冷検討結果)

Table 1 SUS 反応釜における冷却後の
洗浄残留物量

(右図：装置図および測定ポイント)

スワブ位置	急冷検討 [mg/cm ²]	徐冷検討 [mg/cm ²]
天盤	N.D.	N.D.
壁面上部	0.10	N.D.
壁面下部	0.38	N.D.
底面	0.10	0.11



スピロトリプロスタチン誘導体の合成研究

(九大院・薬) 中澤公一、山崎 健、田中正一、○末宗 洋

Synthetic Study of Spirotryprostatin Derivatives

Koichi Nakazawa, Takeshi Yamasaki, Masakazu Tanaka and Hiroshi Suemune

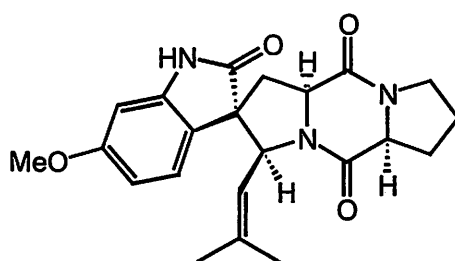
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

Maidashi 3-1-1, Fukuoka 812-8582, Japan

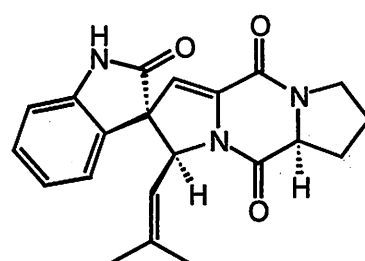
Novel synthetic route to spirotryprostatin derivatives has been studied *via* 1,4-addition of carbon-nucleophile to vinyl epoxide using palladium catalyst to construct a quaternary carbon at C3-position of oxindole skeleton. Subsequent diastereoselective cyclization to form a pyrrolidine ring and further construction of diketopiperazine part afforded the target molecule.

はじめに スピロトリプロスタチン A および B は 1996 年、Osada ら¹⁾により単離構造決定された細胞周期(G2/期)阻害作用を有する微生物代謝産物であり、これまでに、数グループによりその不斉合成が達成されている。²⁾ 我々のグループにおいても、独自の的方法論と合成ルートによりその合成研究を進めてき

た。³⁾ 今回、Pd 触媒によるオキシインドール骨格 3 位での 4 級炭素構築と、それに引き続くスピロ環形成を鍵行程とする標的化合物誘導体の合成に成功したので報告する。

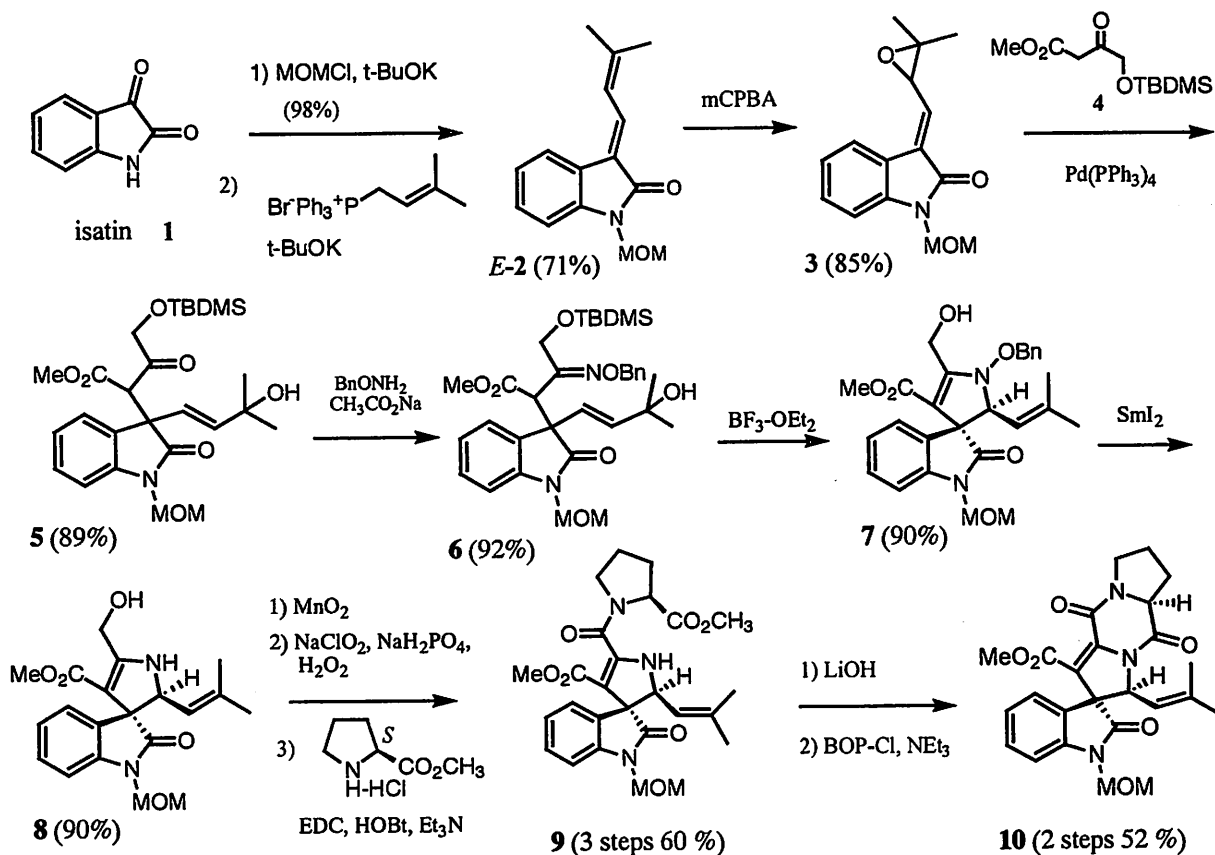


spirotryprostatin A



spirotryprostatin B

実験・結果 イサチンを出発原料として、1 位の MOM 保護に引き続く Wittig 反応によりジエン体 (*E*)-2 を優先的 (*E/Z* = 8/1) に得た。*(E)*-2 の mCPBA 酸化は位置選択的に進行しビニルエポキシド 3 (85% yield) を与えた。次いで、化合物 3 に対する中性条件下での Pd 触媒を用いる allylic alkylation を検討した。その結果、Pd 錯体の種類、量比、additive の有無、求核剤の種類等により、反応の位置選択性が大きく影響を受けることが判明した。最終的に、Pd(PPh₃)₄ (30 mol%), PPh₃ (1.0 equiv.) , 求核剤として 4 を用いることで望ましい 1,4-付加体 5 (89%) のみをジアステレオマー混合物 (1.2 : 1) として得ることができた。一方、Pd(OAc)₂ (50 mol%), dppb (1 equiv.) での反応では 1,2-不付加体のみを選択的に与えたことは興味深いところである。



化合物 **5** をオキシム **6** (92%) に変換後、ルイス酸で処理することにより、5-*Exo-Trig* 型分子内環化が進行し、スピロ体 **7** (90%) とそのジアステレオマー(8%) を得た。**7** の相対配置は X 線結晶構造解析により決定した。次いで、 SmI_2 によるオキシムエーテルの還元的脱保護により **8** (90%) に導いた。さらに、2 段階の酸化により 1 級水酸基をカルボン酸に変換後、(*S*)-プロリンメチルエステルと縮合し、**9** を得た。次いで、メチルエステルの加水分解とそれに引き続く分子内縮合によりジケトピペラジン骨格を構築した。ここで得られた化合物 **9**, **10** はジアステレオマー混合物である。現在、化合物 **5** における 3 位への不斉導入についても検討しており、併せて報告する。

References

1. C. B. Cui and H. Osada, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12651.
2. a) S. J. Danishefsky, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2147; b) R. M. Williams, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 5666; c) S. J. Danishefsky, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 38, 3186; d) H. Wang, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4685; e) L. E. Overman, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 38, 3186; f) K. Fuji, *et al.*, *Organic Lett.*, **2002**, 4, 249.
3. H. Suemune, *et al.*, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2001**, 12, 897.

Real-time Monitoring of Hydrogenation Reactions using Mid-Infrared Spectroscopy and In-Situ Probes

Wes Walker, Jeffrey Sherman, OPaul Scholl

Mettler-Toledo AutoChem, Millersville, Maryland, 21108, USA

In-situ FTIR was used to monitor the catalytic double hydrogenation of phenylpropionate. Chemometric analysis of the data using ConcIRT™ software indicates clearly the presence of the alkene intermediate species. The capability to measure the concentration of the alkene intermediate indicates that it is present in solution and therefore the reaction of the alkene to form the alkane species does not occur on the catalyst surface.

Nearly all organic compounds containing double or triple bonds can be reduced with hydrogen in the presence of a metal catalyst. Therefore, hydrogenations are widely used in the production of a number of industrial and consumer products.

Most of the reaction parameters (catalyst, temperature, pressure, flow rate, concentration of H₂, etc...) can be controlled independently. This allows conditions to be optimized to give high selectivity for a particular product in reactions where several products can be generated. Selection and process modeling then rely on a detailed understanding of the fundamental processes involved.

Hydrogenations are challenging to monitor using traditional off-line sampling techniques. Only *in-situ* analysis using a technique such as mid-infrared FTIR spectroscopy that gives detailed information at the molecular level can provide both reaction mechanism and kinetics information in real-time. *In-situ* analysis using mid-infrared FTIR will measure reaction trends, percent conversion and reaction end-point directly in the reaction vessel with no solvent or catalyst interference, and without the need for calibration.

A Mettler-Toledo ReactIR™ 4000 Reaction Analysis System was coupled to a FiberConduit™ and a DiComp™ Sentinel™ probe. The probe was interfaced through the bottom of a reaction vessel designed for hydrogenations.

In this application the standard double hydrogenation of ethyl phenylpropiolate is described. The reaction is carried out at atmospheric pressure in methanol using a platinum/carbon catalyst. The reaction proceeds through an alkene intermediate producing alkane as the final product. The consumption of the alkyne, the formation and consumption of the intermediate alkene, as well as the production of the alkane was observed in the [1800; 1600 cm^{-1}] and [1400; 1100 cm^{-1}] regions.

ConcIRT software indicated the presence of three components. Mathematically generated isolated pure component spectra of these three different components were compared to off-line measured reference spectra and were confirmed to be the alkyne, alkene and alkane species. The ConcIRT generated concentration profiles clearly show that the alkyne is steadily consumed to first produce the alkene. Since the alkene can be measured with (in the liquid phase), the compound is present in the reaction medium and is therefore not directly hydrogenated on the surface as soon as it is formed. The alkene intermediate subsequently reacts with H_2 to form the alkane.

The concentration profiles of the reaction components and the hydrogen uptake were compared. There is a close correlation of the data showing that the product formation and hydrogen uptake concur with respect to end-point of reaction. Additionally, it is noticeable that consumption of the alkyne follows zero order kinetics. This is probably because the supply of new hydrogen to the surface of the catalyst is the rate-limiting step in the hydrogenation process.

Also, the formation of alkane is almost zero order, but it can be noticed that the rate is increasing at the end of a hydrogenation. Similar trends have been observed before and this may be explained with the theory of Horiuti-Polanyi kinetics where the intermediate binds strongly to the catalyst (Hawkins and Makowski, *Org. Process Res. Dev.* 2001, 5, 328). As the intermediate is consumed catalyst sites where intermediate and hydrogen can combine adjacently free up and the rate increases, even though the amount of intermediate is decreasing (thus inverse order). There is a slight curvature in the hydrogen uptake which could be explained by uptake of hydrogen in the solution and on the catalyst surface.

We would like to acknowledge C. Bazaral, T. Houck and J. Sager, Merck and Co. Rahway NJ, for their collaboration on this work.

ニトリルを用いる新規アルキル化法—芳香族アミン類の環境負荷低減型モノアルキル化

(岐阜薬科大学 薬品化学教室) ○井川貴詞、佐治木弘尚、廣田耕作

Novel Alkylation Method Using Nitrile:
Environmental Friendly *Mono*-Alkylation of Aromatic Amine Derivatives

Takashi Ikawa, Hironao Sajiki, Kosaku, Hirota

Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585

Abstract: We have found an environmental friendly *mono*-alkylation method of aromatic amines under Pd/C-catalyzed hydrogenation conditions using nitriles as alkylation agents.

二級アミンは化学工業製品や医薬品等の合成中間体として使用されており、簡便で選択的な新規合成法の開発は多くの有機化学者に興味を持たれている。二級アミンの合成法としては、アルキルハライドによる直接的アルキル化が従来より知られているが、アミン類の高い求核性のために三級アミンや四級アンモニウム塩が生成するのに加えて、等量の無機塩が副生するといった欠点を有している。また、保護基を利用して二級アミンを選択的に合成する手法も知られているが、保護・脱保護の工程が増えるため、実用性・効率性・環境負荷低減性といった観点から問題がある。

一方、アルデヒド類を用いた一級アミン類の還元的アルキル化は二級アミン類を合成する有力な方法の一つである。Emerson らは芳香族アミンと脂肪族アルデヒドを Raney Ni を用いた接触還元条件下で反応を行なうと三級アミン類の副生が 10%程度に抑えられ、二級アミンが収率良く合成できることを報告している。¹⁾ 本法はアルキルハライドによるアルキル化法に比して環境への負荷が少ないといえる。

しかし、アルデヒド類は一般に高い毒性を有しており²⁾ 突然変異を誘発する可能性も指摘されている。更にその高い反応性のためにアルデヒドを用いた還元的アルキル化では、三級アミンが副生し、収率低下が避けられない場合が多い。³⁾ 従って、新規で選択的かつ効率的な二級アミンの合成法の開発は有機合成において極めて重要である。

今回、演者らは Pd/C を用いた選択的接触還元を検討する過程で芳香族アミンがアセトニトリル中で効率よくモノエチル化されることを見出した。この反応条件を最適化するとともにその適用性を確認することで芳香族アミンの一般性あるモノアルキル化法として確立することに成功した。

反応条件の最適化

アニリンを基質としてアセトニトリル中、10% Pd/C を触媒とした接触還元を行ったところ、アニリンのモノエチル化が効率よく (98%) 進行した。アセトニトリルの等量数及び溶媒の検討を行ったところ、試薬量のアセトニトリル (5 equiv) でも、メタノール (89%)、トルエン (98%)、酢酸エチル (100%)、THF (100%) など検討したすべての溶媒中で効率的にモノエチル化が進行することが明らかとなった。メタノール中では反応効率が高く、2 等量のアセトニトリルを用いれば、モノエチル化は定量的 (100%) に進行した。そこで、反応効率、環境への影響、価格及び汎用性を考慮し、メタノールを溶媒として使

用し、試薬量のニトリルでモノアルキル化を行う反応条件を選択した。

適用性の拡大

次に、種々の芳香族アミンやニトリルを用いて、モノアルキル化の適用を検討した (Table 1)。

Table 1 ニトリルを用いる芳香族アミン類の還元的モノアルキル化

Entry	ArNH ₂	$\xrightarrow[\text{RCN (5 eq), MeOH}]{10\% \text{ Pd/C, H}_2 \text{ (balloon)}}$		Yield (%) ^a
		RCN	Product	
1	PhNH ₂	MeCN ^b	PhNHEt	100
2	PhNH ₂	EtCN ^c	PhNHPr	91
3	PhNH ₂	PrCN	PhNHBu	95
4	PhNH ₂	BuCN	PhNHC ₅ H ₁₁	100
5	PhNH ₂	BnCN	PhNHCH ₂ Bn	100
6	PhNH ₂	ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	11
7	PhNH ₂	ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	50
8	PhNH ₂	HO(CH ₂) ₂ CN	PhNH(CH ₂) ₃ OH	100
9	PhNH ₂	(MeO) ₂ CH(CH ₂) ₂ CN	PhNH(CH ₂) ₃ CH(OMe) ₂	100
10 ^d	4-MeOCOC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-MeOCOC ₆ H ₄ NHEt	100
11	4-FC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-FC ₆ H ₄ NHEt	95
12	2-aminobiphenyl	MeCN ^c	2-ethylaminobiphenyl	98
13	4-MeOC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN ^b	4-MeOC ₆ H ₄ NHEt	92
14	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ NH ₂	MeCN ^b	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ NHEt	100
15	2- ⁱ PrC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	2- ⁱ PrC ₆ H ₄ NHEt	92
16	2,6-Me ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	2,6-Me ₂ C ₆ H ₄ NHEt	28

^aDetermined by ¹H NMR. ^b2 equiv of the nitrile was used. ^c3 equiv of the nitrile was used. ^dUnder 5 atm pressure of H₂.

^eAcetonitrile was used as a solvent.

その結果、直鎖のニトリルについてはアルコールやアセタールが共存しても芳香族アミン類のモノアルキル化が高選択的に進行することが明らかとなった (Entries 1, 2, 3, 4, 5, 8 and 9)。一方、分岐状のニトリルの場合あるいは芳香族アミンにオルト位置換体を用いた場合にはいずれも立体障害のためか満足いく収率は得られなかった (Entries 6, 7 and 16)。又、電子吸引性 (Entries 10-12) 及び電子供与性 (Entries 13-15) の置換基の置換した芳香族アミンのいずれにおいても効率的にモノエチル化を達成することができた。この反応はアルデヒドフリーの還元的モノアルキル化反応として、有機合成化学において有用な方法となると考えられる。

引用文献

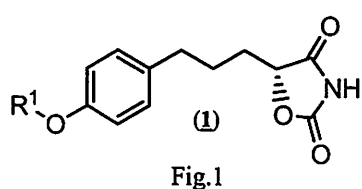
¹⁾Emerson, W. S.; Waters, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2023. ²⁾Skog, E. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1950**, *6*, 229. ³⁾Emerson, W. S.; Robb, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3145.

α -ヒドロキシ酸誘導体に関するプロセス研究

(武田薬品工業(株) 製薬研究所) ○磯上泰志、入江宏行、西山廣彦、山根太平、
田嶋誠司、石田徹、春堂卓嗣、光寺弘幸

Process Development of α -hydroxycarboxylic acid derivatives.
Yasushi Isogami, Hiroyuki Irie, Hirohiko Nishiyama, Taihei Yamane, Seiji Tajima,
Toru Ishida, Takatsugu Shundoh, and Hiroyuki Mitsudera
Chemical Development Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.,
2-17-85, Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

α -Hydroxycarboxylic acid derivatives are one of the useful intermediates for oxazolizine-2,4-diones. We describe that the manufacturing process of these compounds from chiral α -hydroxy acid derivatives and Grignard reagents in the presence of Cu-salts with retention of enantiomeric configuration.

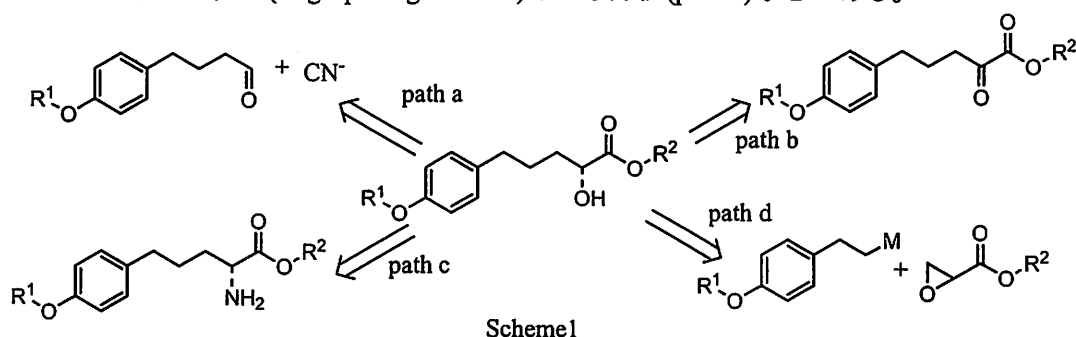


一般式(1)で示される構造を有する化合物群は、循環器系疾患治療薬としての効果が期待されており、その構造的特徴は、オキサゾリジン-2,4-ジオン骨格中に不斉炭素を有することである。(Fig.1)¹⁾

我々は、この骨格が容易に構築できる α -ヒドロキシカルボン酸誘導体を鍵中間体として検討を行なった結果、プロセス的に興味ある

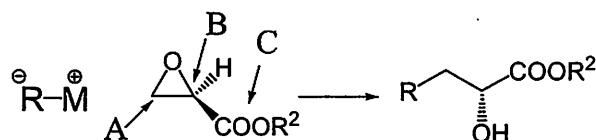
鍵中間体の製造法を見出した。

ターゲットとなる α -ヒドロキシカルボン酸誘導体は、Scheme 1 に示すように、種々のアプローチにより合成することができる。即ち、シアノヒドリンを経由する方法(path a)、 α -ケト酸類を還元する方法(path b)、 α -アミノ酸のアミノ基をヒドロキシ基へ変換する方法(path c)、グリシド酸エステルに対し開環付加反応(ring-opening reaction)させる方法(path d)などがある。²⁾



我々はこの中で、path d のグリシド酸エステルの ring-opening reaction に着目した。ポイントは、光学活性なグリシド酸エステルを用いることで、1 段階で鍵中間体が合成できることである。

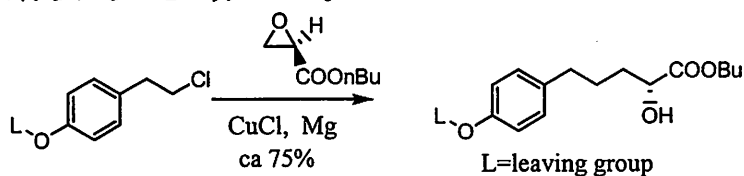
しかしながら、グリシド酸エステルに 3 つの反応点が存在するため、如何に選択的に A 点で反応させるかが問題となった。(Scheme 2)



Scheme 2

選択性を向上させるには一般に、銅-ate 錯体のような metalated species を用いることが知られている³⁾。例えば R'_2CuLi の一般式で示される銅-ate 錯体は実験室レベルでは調製が容易であるが、工業的製法となると取扱い上、スケールアップが困難と考えられる。

そこで、系内で銅-ate 錯体を生成させる目的で Cu(I) 存在下に工業的に調製可能な Grignard 試薬とグリシド酸エステルを反応させたところ目的とする α -ヒドロキシカルボン酸誘導体が原料エステルの立体を保持して得られることが分かった。

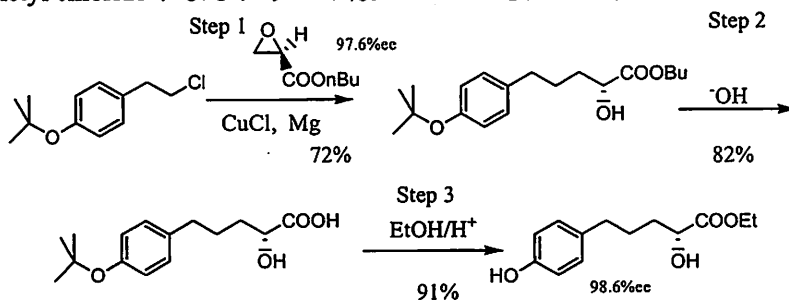


Scheme 3

この反応を製造法として確立すべく種々検討を行ったところ、以下のような知見を得ることができた。

1. 基質と銅塩存在下に Grignard 試薬を滴下する方法が、反応は良好に進行する。
2. 銅触媒の種類は、Cu(I) を用いることが一般的であるが、 $CuCl_2$ 、 $Cu(acac)_2$ などの Cu(II) を用いても反応の選択性はある。
3. 銅塩は触媒量(5~10mol%)でも十分反応が進行する。

これらの知見から、最終的に Scheme 4 に示すように、工業的に入手可能な主原料である 4-tert-Butoxy-phenethyl chloride およびグリシド酸 n-ブチルを用いる製造法を確立した。



Scheme 4

References

- 1) Momose T., Maekawa T., Yamano T., Kawada M., Odaka H., Ikeda H., and Sohda T., *J. Med. Chem.*, **45**, 1518-1534 (2002).
- 2) Junhua Tao and Kevin McGee, *Organic Process Research & Development*, **6**, 520-524 (2002).
- 3) Larcheveque, M., Peti, Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1993 (1987).
Sharpless, K. B., Chong, J. M., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4683 (1985).
- 4) 石田徹、磯上泰志、西山廣彦、田嶋誠司 公開特許公報 (特開 2002-37761)

無臭チオール及びスルフィドの開発と有機反応への応用

(京都薬大) 西出喜代治、○大杉真市、宮本哲男、Pranab K. Patra、野出 學

Development of Odorless Thiols and Sulfides and Their Applications to Organic Reactions

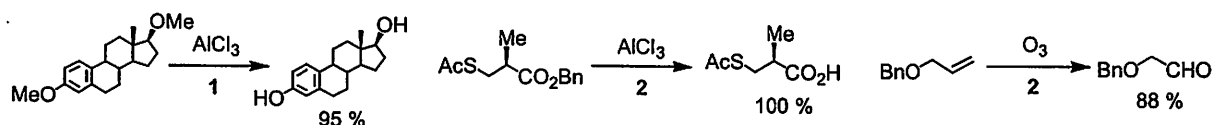
Kiyoharu Nishide, Shin-ichi Ohsugi, Tetsuo Miyamoto, Pranab K. Patra and Manabu Node

Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi, Yamashina, Kyoto, 607-8414

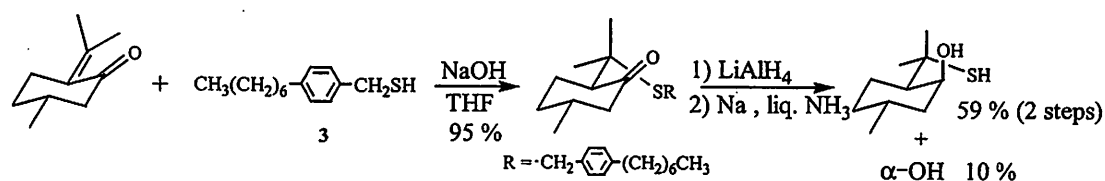
Abstract: Development of odorless substitutes for commonly used foul-smelling thiols and sulfides, and their applications to organic reactions are described. It would greatly improve environmental pollution as well as to the physical stress of the researchers.

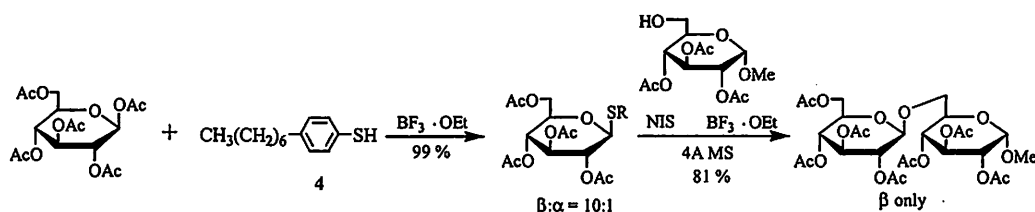
有機硫黄化合物は、有機化学だけでなく、医薬、農薬、電子工学などの幅広い分野において用いられる化合物であるが、強い悪臭をもつために、使用の際に脱臭装置をもった排気装置などが必要である。特に、硫化水素やメタンチオール、ジメチルスルフィド、ジメチルジスルフィドは悪臭防止法により規制されており、環境汚染、公害などの問題を伴う。従って、悪臭有機硫黄化合物の無臭等価体の開発はグリーンケミストリーにおける重要な課題の一つであり、プロセス化学においては特に重要である。

我々の研究室において開発された tandem Michael addition – Meerwein-Ponndorf-Verley reaction¹⁾ の不斉反応剤としてボルナン骨格を持つ 1,3-メルカプトアルコール類が用いられていたが、これらのチオールは悪臭を放たないという知見があった。そこで、直鎖チオール類の炭素数と臭いの関係を調べたところ、炭素数 12 の dodecanethiol (**1**) が無臭であることが分かった。また、**1** をメチル化した dodecyl methyl sulfide (**2**) も無臭であることが分かった。これらの無臭チオール **1** 及び、無臭スルフィド **2** を、通常の有機反応に適用することができれば、環境に優しい有機硫黄試薬として期待できる。そこで、アルキルエーテル類 (Me, Bn, MOM) やアルキルエステル類の脱アルキル化反応²⁾ やオゾンドの還元を上記の無臭試薬 **1** 及び **2** を適用したところ、反応は収率よく進行し、無臭環境下で行えることが分かった。すなわち、エタンチオールやジメチルスルフィドの無臭代替品として **1** 及び、**2** を開発することができた。

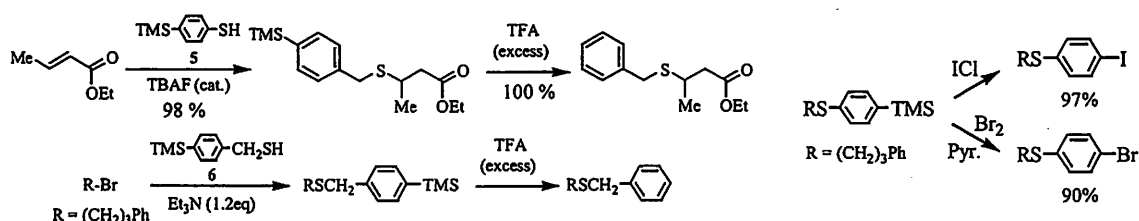


次にベンジルメルカプタンとベンゼンチオールの無臭代替品の開発を試みた。無臭チオール **1** の知見を基にベンゼン環のパラ位に適当な炭素数の側鎖を導入した結果、4-heptylphenylmethanethiol (**3**) と 4-heptylbenzenethiol (**4**) が無臭であることが分かった²⁾。これらの無臭チオール類についてもよく利用されている有機反応への適用を検討したところ、チオール基の導入や、グリコシル化の反応に適用できることが確認され、これらの反応操作を無臭環境下で行うことができた。



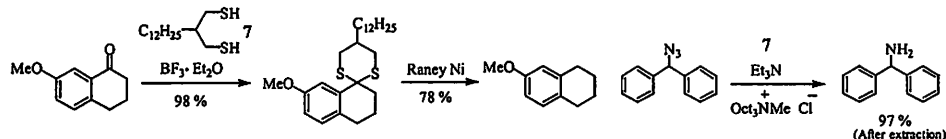


また、パラ位に TMS 基をもつベンゼンチオール 5 や、ベンジルメルカプタン 6 でも臭いが殆どしないことが分かった³⁾。ベンゼン環上のシリル基は、強酸を用いた protodesilylation によってその脱離が可能であり、反応基質にベンジルチオ基やフェニルチオ基を無臭環境で導入する反応に適用できると考えられる。そこで、5 や 6 を Michael 付加や、アルキル化に適用すると、殆んど無臭環境下でベンジルチオ基やフェニルチオ基を導入することができた。すなわち、5 や 6 は悪臭を有するベンジルメルカプタンやベンゼンチオールの微臭代替品として使用できることが分かった。



一方、ベンゼン環上のシリル基はプロトンと交換するだけではなく、ハロゲン原子とも交換できる事が知られている。この事からシリル基を導入したチオール類を用いて得られるスルフィド類のハロゲン交換反応を試みたところ、いずれも高収率で目的物を与えることが確認された。上記反応により導入されたハロゲンを利用して他の官能基へと置換することが可能であり、シリル基を導入したチオール類は悪臭防止以外に合成中間体としての有用性も兼ね備えた試薬であるといえる。

1,3-プロパンジチオールはカルボニル基の保護基などに用いる有用な反応剤であるが、非常に強い悪臭を有している。そこで、1,3-プロパンジチオールの 2-位に炭素数 12 のアルキル鎖を導入したジチオール 7 は無臭であることが分かった。上記のジチオール 7 をカルボニル基やアジドの還元反応に適用したところ、収率良く、無臭環境下で進行することが分かった。



結論として、1 ~ 7 の有機硫黄試薬類は無臭、または微臭であることを明らかにした。これらの試薬類は、悪臭が問題であったエタントチオール、ジメチルスルフィド、ベンゼンチオール、ベンジルメルカプタン、1,3-プロパンジチオールの無臭代替品として開発し、研究者の作業環境を大幅に改善することができた。これらの成果は、プロセス化学の分野においても工場の悪臭問題に大きく貢献すると考えられ、環境に優しい有機硫黄試薬の開発として有用であると考えられる。

References

- 1) a) K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, M. Node, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 13103. b) M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, H. Shiraki, K. Obata, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1927. c) H. Shiraki, K. Nishide, M. Node, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3437. d) K. Nishide, S. Ohsugi, H. Shiraki, H. Tamakita, M. Node, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3121.
- 2) M. Node, K. Kumar, K. Nishide, S. Ohsugi, T. Miyamoto, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9207 and references cited therein.
- 3) K. Nishide, T. Miyamoto, K. Kumar, S. Ohsugi, M. Node, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8569.

無臭硫黄化合物の開発と応用：無臭 Corey-Kim 酸化と無臭 Swern 酸化¹⁾

(和光純薬・試薬研究所) 大野桂二、○奥山和典
(京都薬大) 西出喜代治、大杉真市、野出 學

Development and application of odorless sulfur compound: Odorless Corey-Kim and Swern oxidations

Keiji Oono,^a Kazunori Okuyama,^a Kiyoharu Nishide,^b Shin-ichi Ohsugi,^b and Manabu Node^b

^a Reagent Research Laboratories, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.,
1633 Matoba, Kawagoe, Saitama 350-1101

^b Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi, Yamashina, Kyoto 607-8414

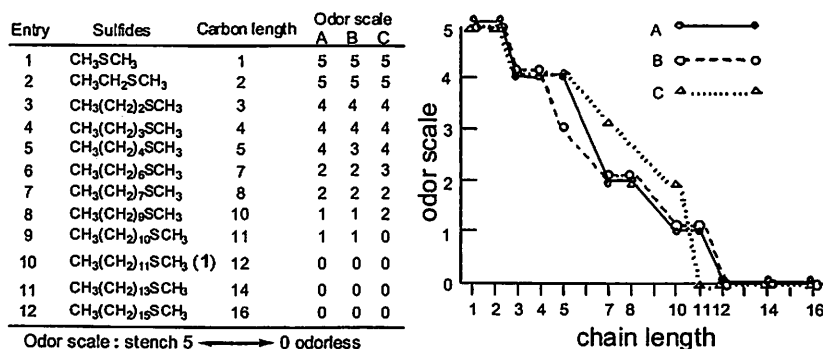
Development of the odorless dodecyl methyl sulfide (1) as an alternative for dimethyl sulfide (DMS) and new odorless methods for the Corey-Kim and Swern oxidations are described. These reactions have been developed with a view toward green sustainable chemistry, utilizing 1 and common solvents instead of dichloromethane.

[1] 序論

ジメチルスルフィドは脱アルキル化²⁾やオゾニドの還元³⁾などの有機反応に汎用されているが、悪臭防止法によって規制されており、その使用は作業環境の悪化や人体への悪影響、環境に負荷が掛かるなどの問題を伴う。特に、医薬品などの生産プロセスにおける使用は困難である。よって、ジメチルスルフィドの無臭等価体の開発はグリーンケミストリーやプロセス化学における重要な課題の一つである。我々はジメチルスルフィドの無臭代替品の開発を検討し、その応用として Corey-Kim 酸化⁴⁾や Swern 酸化⁵⁾に適用すれば、ジメチルスルフィドの悪臭を伴うことなく反応を行えると考えた。

[2] 無臭スルフィドの開発

ジメチルスルフィドの無臭代替品を開発するにあたり、アルキルメチルスルフィドの市販品、または合成品を不純物を含まないように蒸留及び HPLC で精製したものを調製し、それらの臭気を調べた。臭いの試験は3名による嗅覚テストを行い、悪臭の強いものを5とし、臭いがしないものを0とするように、その臭気強度を数字で表記した。スルフィド化合物のアルキル鎖が長くなるにしたがって臭いの強度は減少し、炭素数が12のドデシルメチルスルフィド(1)が無臭であることが分かった。



[3] 無臭 Corey-Kim 酸化と無臭 Swern 酸化の開発

Corey-Kim 酸化⁴⁾は1級、および2級アルコールをアルデヒドやケトンに酸化する有用な手法である。しかし、反応剤であるジメチルスルフィドによる悪臭を伴う欠点がある。そこで、1を用いて Corey-Kim 酸化を検討したところ、-40℃に反応温度を下げると首尾よく、無臭環境下で Corey-Kim 酸化が進行することが分かった。

	$\text{Alcohols} \xrightarrow[2) \text{Et}_3\text{N (5eq)} \text{ } -40^\circ\text{C } 14 \text{ h}]{1) \text{ 1 (3eq)} \text{ } -40^\circ\text{C } 2 \text{ h} \text{ } \text{NCS (3eq)}} \text{Aldehydes or Ketones}$				
Alcohols					
Yield in CH ₂ Cl ₂	99	91	99	95	91
Yield in toluene	95	97	— a)	98	90

a) No reaction

Corey-Kim 酸化の従来の反応溶媒としては、ジクロロメタンやトルエンを用いるが、ジクロロメタンの使用は環境に負荷が掛かる。そこで、環境への負荷が比較的少ない溶媒 (AcOEt, THF, CH₃CN, acetone) を用いて検討したところ、高収率で無臭 Corey-Kim 酸化が進行することが分かった。すなわち本反応が、工業的なスケールにおいても適用可能であると考えられる。

	$\text{Ph-CH(OH)-Ph} \xrightarrow[2) \text{Et}_3\text{N (5eq)} \text{ } -40^\circ\text{C } 2.5 \text{ h}]{1) \text{ 1 (3eq)} \text{ } -40^\circ\text{C } 2 \text{ h} \text{ } \text{NCS (3eq)}} \text{Ph-C(=O)-Ph}$					
Solvent	toluene	CH ₂ Cl ₂	AcOEt	THF	CH ₃ CN	acetone
Yield (%)	83	96	97	99	93	100

また、複素環を持ったアルコールの酸化にも本反応を適用すると、THF を溶媒として用いたときに収率よく無臭 Corey-Kim 酸化が進行することが分かった。

	$\text{Alcohols} \xrightarrow[2) \text{Et}_3\text{N (5eq)} \text{ } -40^\circ\text{C } 2.5 \text{ h}]{1) \text{ 1 (3eq)} \text{ } -40^\circ\text{C } 2 \text{ h} \text{ } \text{NCS (3eq)}} \text{Aldehydes or Ketones}$			
Alcohols				
Yield ^{a)}	77	99	86	92

a) Yield was determined by GC.

Swern 酸化⁵⁾ は、反応剤として用いられる DMSO から悪臭化合物であるジメチルスルフィドが副生する。そこで、DMSO の代わりにドデシルメチルスルホキシド (2) を用いて検討すると、ドデシルメチルスルフィド (1) が生成するので、無臭環境で反応が進行することが分かった。副生する 1 は揮発性が小さいので回収し易く、2 に酸化することで再利用が可能である。

	$\text{Alcohols} \xrightarrow[2) \text{Et}_3\text{N (5 eq)} \text{ } -60^\circ\text{C} \sim -40^\circ\text{C } (2 \sim 5 \text{ h})]{1) (\text{COCl})_2 (1.5 \text{ eq}), \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{S(O)Me (2) (1.5 eq)} \text{ } -60^\circ\text{C } (30 \text{ min})} \text{Aldehydes or Ketones} + \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SMe}$					
Alcohols						
Yield (%) [lit ^{a)}]	95 [98]	91 [95]	93 [98]	93 [95]	93 [99]	91 [95]
Recovery of 1	100	94	93	99	99	91

a) Swern et al. *Synthesis* 1980, 165.

[4] 結論

ドデシルメチルスルフィド (1) は悪臭の強いジメチルスルフィドの無臭代替品として開発でき、Corey-Kim 酸化における悪臭を大幅に軽減することができた。また、反応溶媒についても、環境に負荷の掛からないグリーンケミストリーを指向した反応として開発できた。Swern 酸化では、ドデシルメチルスルホキシド (2) を用いると無臭環境下で反応が行えることが分かった。これらの研究成果は、有機硫黄化合物による悪臭などの公害問題や、研究室や工場などの作業環境の改善などに大きく貢献するものと考えられる。

References

- 1) Nishide, K.; Ohsugi, S.; Fudesaka, M.; Kodama, S.; Node, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5177-5179.
- 2) Node, M.; Nishide, K.; Sai, M.; Ichikawa, K.; Fuji, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1991-1993.
- 3) Pappas, J. J.; Keaveney, W. P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4273-4278.
- 4) Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586-7587.
- 5) a) Mancuso, A. J.; Huang, S. -L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482. b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185. c) Marx, M.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 788-793 and references cited therein.

アレルギー性疾患治療薬 S-5751 鍵中間体の工業的製造法の開発

(塩野義製薬・生産技術研究所) ○樋田壮真・柿沼 誠・河田享三・増井稔昭
(塩野義製薬・創薬研究所) 岡田哲夫・橋詰 浩

Development of Manufacturing Process for Key Intermediate of S-5751

Takemasa Hida^a, Makoto Kakinuma^a, Kyoza Kawata^a, Toshiaki Masui^a

Tetsuo Okada^b, Hiroshi Hashizume^b

a) Manufacturing Technology R & D Laboratories, SHIONOGI & Co., Ltd.

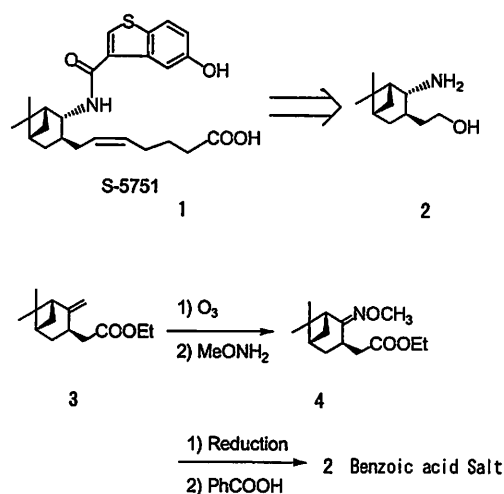
Kuise Terajima, Amagasaki, Hyogo, 660-0813

b) Discovery Research Laboratories, SHIONOGI & Co., Ltd.

Sagisu, Fukushima-ku, Osaka, 553-0002

A practical synthesis of 2-((1R,2R,3R,5S)-2-amino-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-ethanol (2), a key intermediate of S-5751 (1), was achieved by the reduction of {(1R,3R,5S)-2-[(Z)-methoxyimino]-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl}-acetic acid ethyl ester (4) with NaBH₄-Lewis acid. We ensured safety of the reaction by the dropwise addition of NaBH₄/diglyme to the reaction mixture and two-step reaction by changing the reaction temperature.

S-5751(1)は塩野義製薬創薬研究所で見出された PGD₂ 受容体拮抗作用を有するアレルギー性疾患治療薬である¹⁾。メディシナルルートでは、プロパノール中 90℃でオキシムエステル 4 をナトリウムで還元し、鍵中間体であるアミンアルコール 2 を合成していた。しかし、この方法は操作性が悪いだけでなく副反応が多く、ピナンエキソメチレン 3 からの通算収率も 30% 前後と低かった²⁾。また、3 のオゾン酸化でジクロロメタンを使用するなど環境調和型の方法ではなく、プロセスの見直しが必要であった。そこで我々は、これらの問題点を改善した工業的製造法の開発を目的に、4 から 2 のプロセス変更を重点的に検討した。



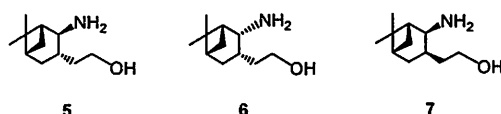
Red-Al 還元では、4 のエステルはアルコールに変換できたが、オキシムはアミンに還元されず、2 を得るためにはナトリウムによる還元が必要だった。収率および品質はいずれも向上したが、製造法としては煩雑であった。還元法についてさらに試薬を検討した結果、NaBH₄-ルイス酸法³⁾によりエステルおよびオキシムを還元できることを見出した。ルイス酸を種々検討した結果、AlCl₃が最も収率が高く、60~70℃で反応が進行した。また、本法ではナトリウム還元で副生していた 2 の立体異性体 5、6、7 がほとんど生じないため、精製工程が不要となった。しかし、①過剰の NaBH₄

を用いるため後処理で大量の水素が発生する、②空気との接触で発火の恐れがあり有毒なジボランガスが発生する、③NaBH₄とルイス酸粉末の接触による爆発事例⁴⁾がある等、安全上の懸念があったので、さらにプロセスの最適化を検討した。

Table 1 各種還元法によるアミンアルコール 2 の収率および純度

Entry	Method	Crude				Yield*	Purified
		5	6	7	2		Yield (Purity)*
1	Na/PrOH	6.2%	3.0%	0.3%	90.0%	38.4%	28.7% (98.7%)
2	①Red-Al ②Na/PrOH	1.3%	0.4%	0.3%	98.0%	63.4%	40.3% (99.8%)
3	NaBH ₄ ·AlCl ₃	0.3%	0.3%	ND	99.4%	75.0%	

*3 から 2 安息香酸塩の通算収率



4 から 2 の反応総発熱量は 695.9kJ/mol と大きく、安全性を確保するためには NaBH₄ とルイス酸粉末の接触を回避するとともに反応熱量の制御が不可欠である。ジエチレングリコールジメチルエーテル(diglyme)は NaBH₄ と AlCl₃ を溶解できるため NaBH₄ とルイス酸粉末の接触を回避できる。30℃で反応を行うとエステルのみが還元され、対応するアルコール体を得られた。エステル還元反応の発熱量は 4 から 2 の反応総発熱量の約 60%であるが、NaBH₄·diglyme 溶液の滴下と同時に反応が進行することから滴下法により反応熱量制御が可能となった。また、NaBH₄·diglyme 溶液の滴下終了後、反応溶液を 65℃に加熱することでオキシムの還元反応が進行し、2 を得ることができた。その発熱量は 278kJ/mol(断熱昇温 43.9℃)であり、diglyme 溶媒の沸点(bp 162℃)を大きく下回った。

NaBH₄ 量を最適化した結果、2.5 モル比で反応可能となった。これにより後処理における水素発生量を抑制できるので、窒素による爆発下限界以下まで希釈が可能となり、パイロットスケールで製造が可能となった。

以上、4 から 2 の還元試薬を変更することで収率を向上させるとともに、安全性を確保したプロセスを構築し、S-5751 鍵中間体 2 の工業的製造法を開発した。

References

- 1) Arimura, A.; Yasui, K.; Kishino, J.; Asanuma, F.; Hasegawa, H.; Kakudo, S.; Ohtani, M.; Arita, H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 298, 411.
- 2) Seno, K.; Hagishita, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1524.
- 3) Brown, H. C.; Rao, B. C. S, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2582.
- 4) De Jongh, H. A. P. *Chem. Eng. News.* **1977**, 55, 31.

塩化ガリウムを用いたアルキルベンゼンの芳香族臭素化・転位反応

(東北大学大学院薬学研究科) 諏訪篤志・有澤美枝子・山口雅彦

One-pot Aromatic Bromination-Rearrangement Catalyzed by GaCl₃

Atsushi Suwa, Mieko Arisawa, and Masahiko Yamaguchi

Department of Organic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

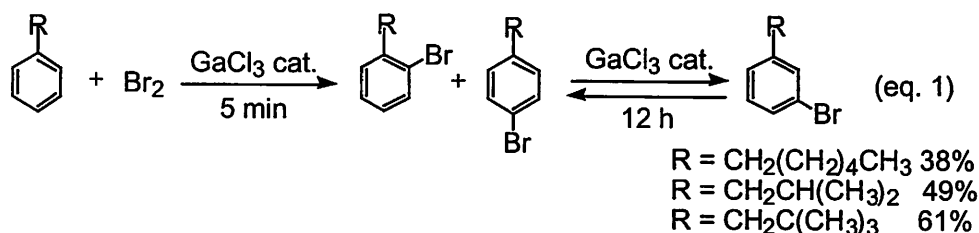
Tohoku University

Aoba, Sendai 980-8578, Japan

Reaction of monoalkylbenzenes with bromine in the presence of a catalytic amount of GaCl₃ initially gives *o/p*-bromination products, which isomerize to mixtures containing considerable amounts of the *m*-brominated products. Notably, the bromination of dimethyl-, trimethyl-, and tetramethylbenzenes gives dibromo- and/or tribromoarenes, which isomerize to monobromoarenes.

塩化鉄を始めとするルイス酸触媒存在下でのアルキルベンゼンの臭素化は、*o/p* 配向性を示し、*m*-ブロモ体はほとんど得られない。従って、アルキルベンゼンから *m*-ブロモ体を合成するためには一般に多段階工程を経る。ところで Olah は、芳香族臭素化物に触媒量の塩化アルミニウムと水を作用させるとブロモ基が転位することを報告している。¹⁾ 私はこの報告をもとにアルキルベンゼンの臭素化とブロモ基の転位を one-pot で行い、結果として *m*-体を優先的に得る反応について検討し、塩化ガリウムが有効であることを見出した。²⁾

塩化ガリウム触媒 (5 mol%) 存在下、アルキルベンゼンに等モル量の臭素を加え、メチルシクロヘキサン中室温で 12 時間作用させると、*m*-ブロモ体を主生成物として与える (eq. 1)。始めに *o*-位もしくは *p*-位臭素化が速やかに進行し、続いて *m*-体に異性化する。本反応には塩化ガリウムが必須でこれを加えないと、ベンジル臭素化が進行する。触媒に塩化鉄を用いると、*o*-ブロモ体と *p*-ブロモ体を主生成物として与える。塩化アルミニウム触媒では再現性があまりよくない。アルキルベンゼンに本反応を適用したところ、アルキル置換基が高高いほど、*m*-ブロモ体の収率が上昇することがわかった。



m-キシレンを反応させると、1 分後にはジブロモ体を主生成物として与え、12 時間作用させるとモノブロモ体が主となった (Table 1)。後者の反応では、ジブロモ体と未反応のキシレンが反応して、モノブロモ体を与えていることになる。塩化アルミニウムでは当初からモノブロモ体を主として与えた。

Table 1. Bromination of *m*-Xylene.

catalyst	time	position ^{b)}	yield (%) ^{a)}					
			2-	1 4-	5-	2,4-	2 2,5-	4,6-
GaCl ₃	1 min		5	15	trace	24	trace	40
	12 h		11	30	19	2	11	18
AlCl ₃	1 min		9	83	trace	nd ^{c)}	nd ^{c)}	trace

a) Based on bromine. b) Bromide positions. Numbering based on the starting *m*-xylene.
c) Not detected by GC-MS.

トリメチルまたはテトラメチルベンゼンの臭素化でも同じ傾向が認められた (Table 2)。本反応によって、従来は多段階合成がなされていた 5-ブロモ-1,2,3-トリメチルベンゼンが 1,2,3-トリアルキルベンゼンから一段階で得られた。

Table 2. Bromination of tri- and tetramethylbenzene.

substrate	catalyst	time	yield (%) ^{a)}		
			monobromide	dibromide	tribromide
	GaCl ₃	1 min	18 (4), 15 (5)	25 (4,6)	42
		12 h	22 (4), 50 (5)	10 (4,6)	-
	AlCl ₃	1 min	42 (4), trace (5)	20 (4,6)	2
	GaCl ₃	1 min	52	41	-
		12 h	71	26	-
	AlCl ₃	1 min	76	22	-

a) Based on bromine. In parentheses is the brominated position. Numbering based on starting trialkylbenzene.

塩化ガリウム触媒を用いるポリメチルベンゼンの臭素化は、速度論支配下ではモノブロモ化よりもジブロモ化の方が速いことがわかった。ブロモ基が見かけ上、活性基として作用していることになる。一方、熱力学支配化では、モノブロモ体の方がジブロモ体もしくはトリブロモ体よりも安定である。

1) Olah G. A.; Tolgyesi, W. S.; Dear, R. E. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3464-3469.

2) Arisawa M.; Suwa A.; Ashikawa, M.; Yamaguchi M. *ARKIVOC*, in press.

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, 村上悟史, 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)

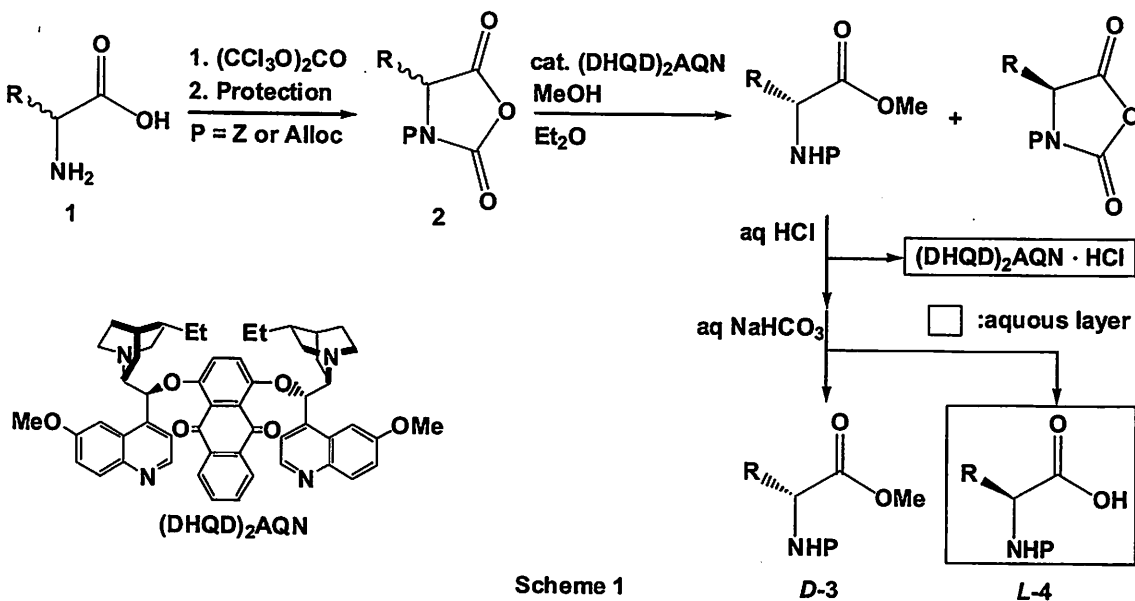
Yutaka Ishii,^a Satoshi Murakami,^a Yoshiro Furukawa,^a Li Deng^b

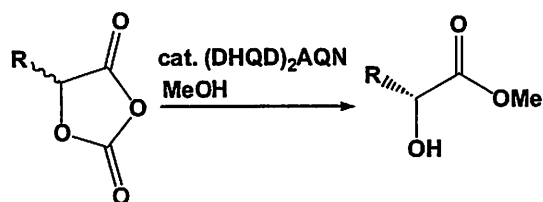
a) Research Laboratories, Daiso Co., Ltd., 9 Otakasu-cho, Amagasaki, Hyogo 660-0842

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

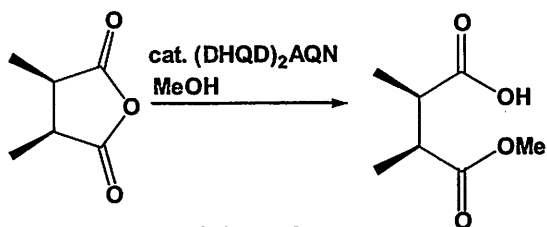
A new cinchona alkaloid catalyst *O*-propargylquinidine (OPQD) was found to be efficient for kinetic resolution of UNCA (2) via asymmetric alcoholysis. It was easy to prepare from quinidine by Williamson synthesis.

最近, Brandeis 大学の Deng らは, 光学活性アルカロイドを触媒としてウレタン保護アミノ酸無水物(UNCA)のアルコールシスによる速度論的光学分割を行い, 光学活性 *N*-保護アミノ酸を効率よく得る方法を報告した(Scheme 1).¹⁾ 本反応は, 目的物の単離精製が酸-塩基抽出操作のみで容易に行えるうえ, 触媒の回収・再利用が可能であるなど, プロセス的に優れた反応である. また本反応は, 対応する酸無水物に誘導することでヒドロキシカルボン酸の分割にも適用でき(Scheme 2),²⁾ さらに一部の基質では Dynamic kinetic resolution を行うことができることに加え,³⁾ メソ酸無水物の非対称化反応にも応用できるなど(Scheme 3),⁴⁾ 技術的に広範な展開も可能である. ダイソーは Brandeis 大学からこの一連の反応のライセンス(世界独占実施権)を受け, 工業化への検討を行っており, 本発表ではその途中経過を報告する.



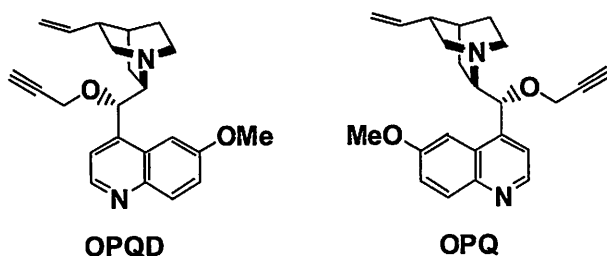


Scheme 2



Scheme 3

UNCA の光学分割において高光学選択性を示した触媒である光学活性アルカロイド (DHQD)₂AQN は, Sharpless らによる Os 触媒不斉ジオール化反応における光学活性配位子として著名であり, すでに物質特許を他社が有していた. さらに, (DHQD)₂AQN は合成が難しく, 価格も極めて高価であるなど, 安定入手性に問題があり, 本反応の工業化には独自の新たな高光学選択性触媒の開発が必要であった. そこで, 母骨格のキニジンに基づいて触媒の改良を行った結果, キニジンのアルコール部分をアルキル基で保護した化合物群が本反応において良好な光学選択性を示すことがわかった. 中でもプロパルギル保護体 *O*-propargylquinidine(OPQD)が高い光学選択性を示した. この触媒はキニジンから Williamson 合成により一段階で容易に安価に合成できる. また, キニジンの擬エナンチオマーであるキニンのプロパルギル保護体 *O*-propargylquinine(OPQ)を触媒として UNCA の光学分割を行った場合にも高光学選択性を示し, 非天然型 (*D* 型) の光学活性 *N*-保護アミノ酸を得ることができた.



以上のように, UNCA の速度論的光学分割における触媒の改良を鋭意検討した結果, 工業化が容易な新規光学活性アルカロイド触媒(OPQD)の開発に成功した.

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.
- 3) Hang, J.; Li, H.; Deng, L. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3321.
- 4) Chen, Y.; Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9542.

リパーゼ触媒不斉非対称化による 3 位に不斉第四級炭素を有する
オキシインドール類の簡便合成法

(阪大院薬) ○赤井周司, 辻野俊明, 秋山絵美, 谷本晃一, 北 泰行

Convenient Preparation of Oxindoles Having a Chiral, Non-Racemic Quaternary Carbon Center
at the C-3 Position through a Lipase-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization Protocol

Shuji Akai, Toshiaki Tsujino, Emi Akiyama, Kouichi Tanimoto and Yasuyuki Kita

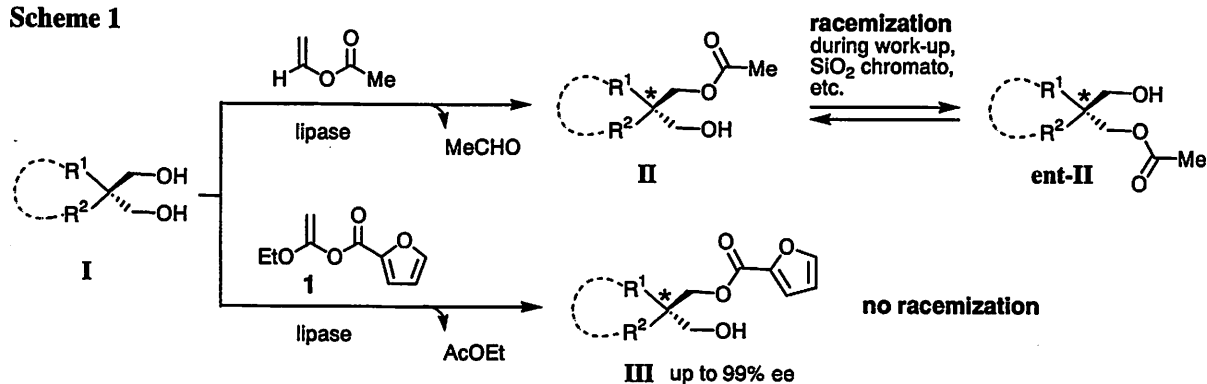
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Abstract: Oxindoles **2a-g** having a chiral, non-racemic quaternary carbon center at the C-3 position were prepared with up to 98% ee through the enantioselective desymmetrization of prochiral 1,3-diols **4a-g** using a *Candida rugosa* lipase (Meito OF) and 1-ethoxyvinyl 2-furoate **1**.

プロキラル 1,3-プロパンジオール **I** の酵素触媒エステル化反応は, 簡単な操作で, 高光学純度, 高収率の不斉第四級炭素を構築できる環境に優しい方法になると期待されるが, 実際には殆ど成功例が無かった. それは, 現在最も汎用されている酢酸ビニルをアシル化剤に用いると, 反応に数日以上を要し, 生成物 **II** の分子内アシル基転位によるラセミ化が起こりやすいためと考えられる (Scheme 1). 我々は最近, この解決法として新アシル化剤 1-エトキシビニル 2-フロアート **1** を開発した. **1** はビニルエステル類よりも反応性が高く, エナンチオ選択性に優れ, かつ, 生成物 **III** はラセミ化に対し安定であるので, 通常数時間で高光学純度の不斉第四級炭素を構築できる (Scheme 1).¹⁾ 本シンポジウムでは, 本非対称化法を応用し, 不斉第四級炭素を有するオキシインドール構造 **2** の短工程, 高収率, 高光学純度の簡便合成法について発表する.²⁾

Scheme 1



スピロトリプロスタチン類やフィゾスチグミンなどの重要な生物活性を示すインドールアルカロイド類には, 3 位に不斉第四級炭素を持つオキシインドールやインドリン環を核構造として有するものが多く, これらの不斉全合成には, その不斉炭素の構築が鍵となる. 従来は, 3 位での炭素-炭素結合形成時に不斉第四級炭素を構築する方法のみで, 非対称化法は化学的手法を含めても全く例が無かった.³⁾ 我々は, 酵素触媒非対称化法で, これらインドールアルカロイドの不斉合成のための有用なキラルシントン **2** の簡便合成法を目指した (Scheme 2).

市販の **3a** や入手容易な **3b, c** から 2 工程で, 種々の置換基を有する **4a-g** を合成した. 最初に,

Scheme 2

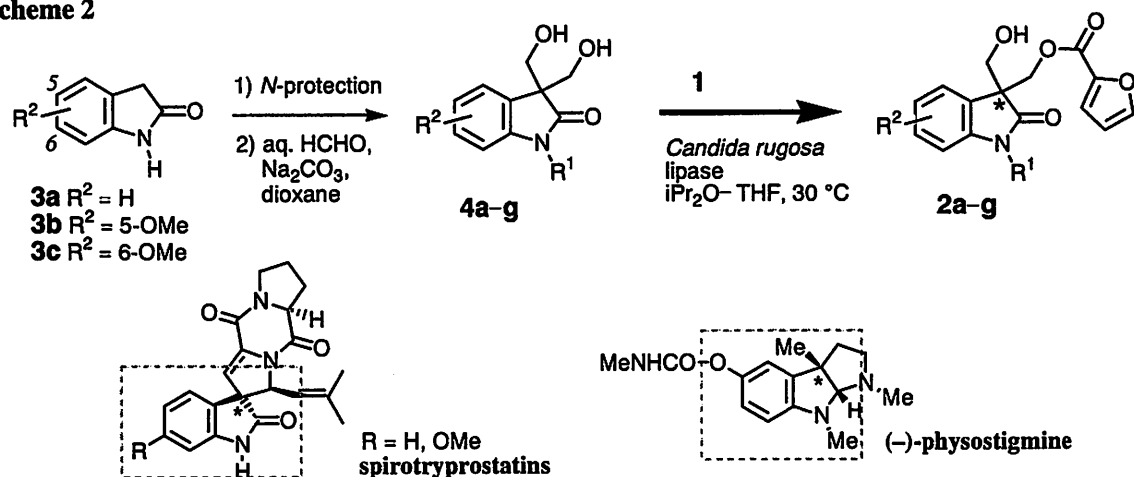


Table 1. Enzymatic desymmetrization of 4a-g using 1.

Entry	4		Ratio of iPr ₂ O-THF	Time, h ^a	2			
	R ¹	R ²				Ee, %	Yield, % ^b	
1	4a	Ac	H	5:1	48	(+)-2a	97	90
2	4b	Cbz	H	5:1	58	(+)-2b	98	71
3	4c	Boc	H	5:1	22	(+)-2c	97	99
4	4d	Boc	5-OMe	iPr ₂ O only	3	(+)-2d	98	77
5	4e	Boc	6-OMe	5:1	19	(+)-2e	91	79
6	4f	Me	H	10:1	7	(+)-2f	87	53
7	4g	MOM	H	5:1	64	(+)-2g	86	34

^aThe reaction was quenched when the starting material was consumed. ^bIsolated yield by flash column chromatography on SiO_2 . The corresponding difuroate was obtained as a single side-product.

酵素反応で汎用される $i\text{Pr}_2\text{O}$ を溶媒に用いると、殆どの基質の場合、溶解性が極めて低く不適当であった。一方、THF, dioxane, MeCN などの高極性溶媒中では反応が進行しなかったが、 $i\text{Pr}_2\text{O}$ に少量の THF を加えた混合溶媒中 *Candida rugosa* lipase (Meito 0F) を用いると、30 °C で首尾よく非対称化が進行し、モノフロアート 2 を与えることを見出した (Table 1)。特に、N 上に Ac, Cbz, Boc のアシル保護基を有する 4a-c の非対称化は、97-98% ee の 2a-c を高収率で与えた (entries 1-3)。インドール環の 5 または 6 位に酸素置換基を有するインドールアルカロイド類が多いが、そのような基質 4d, e も高収率、高光学純度で対応する 2d, e を与えた (entries 4, 5)。また、91% ee の 2e は、1 回の再結晶で 99% ee になった。更に、N 上にアルキル置換基を有する 4f, g の場合、光学純度や収率は幾分低下するが同様に非対称化が進行した (entries 6, 7)。これらの反応では、2 の水酸基が更にエステル化を受けたジエステルが唯一の副生成物として生じるが、これらは定量的にジオール 4 に戻せるので、実質的な損失は無い。

本法は、入手容易な原料 3 から 3 工程で 2 が合成でき、また、2 は種々の官能基変換が可能なので、⁴⁾ インドールアルカロイドの新しい不斉合成アプローチを提供するものである。

References

- 1) S. Akai, Y. Kita, et al., *Chem. Commun.* **2000**, 1461; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 411.
- 2) 本成果の一部を先に速報として発表した: S. Akai, Y. Kita, et al., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7315.
- 3) 我々と同時期に酵素触媒加水分解法での非対称化が 1 例報告された. Suemune, H. et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 897.
- 4) S. Akai, Y. Kita, et al., *Org. Lett.* **2001**, 3, 4015.

カルボニル還元酵素による光学活性C3アルコールの製造検討

(三菱化学 科学技術研究センター ライフサイエンス研究所)

○川端 潤、阪本 剛、生田 ミキ、上田 誠

Application of carbonyl reductases for manufacturing development of optically active C3 alcohols

Hiroshi Kawabata, Takeshi Sakamoto, Miki Ikuta, Makoto Ueda

Mitsubishi Chemical Corporation

MCC-Group Science & Technology Research Center, Life Science Laboratory

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

Optically active C3 alcohols are valuable compounds as intermediates for pharmaceuticals and agrichemicals, and show high demand in various forms such as propanediol derivatives. While there are many reports on the synthesis of optically active C3 alcohols by chemical or biochemical method, few technology are applicable for industrial process.

Mitsubishi Chemical Corporation has been developing manufacturing method for optically active alcohols with use of carbonyl reductases from microorganisms, and a few projects succeeded in being adopted for actual production processes. Then we tried to establish an efficient manufacturing process of (*R*)- or (*S*)-3-acetoxy-1-chloropropanediol (ACPD) from 3-acetoxy-1-chloroacetone (ACA), using rich store of knowledge about enzymatic asymmetric reduction we have accumulated so far.

During initial phases of the investigation, optical purity of ACPD obtained by whole cell reaction was less than 95% *e.e.* However, we exploited the possibility of attaining higher stereoselectivity of the reaction by focusing our perspectives much more on each enzyme than on each strain while we are carrying out the screening.

In conventional screening method, we have screened microorganisms to find the strains that can catalyze the target reaction by assaying each microorganism as whole cell. However all we need is just an enzyme which catalyze the target reaction among the enzymes which each microorganism possesses. Therefore we may miss the desired enzyme by assaying each microorganism as whole cell, because if a microorganism possesses enzymes or substances which interfere with the reaction as well as an enzyme we need, they may mask the desired enzyme. In especial, ACA seems to be catalyzed by more than one enzyme because of its simple structure, and that may be why we could not find the enzymes that can reduce ACA with high stereoselectivity. So we tried to find out the ideal enzyme by screening each enzymes individually instead of microorganisms as whole cells, and we call this "precise enzyme screening".

As a result, we found that *Issatchankia scutulata* var. *scutulata* JCM1828 and *Candida azyma* JCM1691 possess the enzymes which can produce (*R*)- or (*S*)-ACPD respectively with higher stereoselectivity of more than 99% *e.e.* These strains could not exhibit such high stereoselectivity in conventional screening, and this result shows effectiveness of precise enzyme screening.

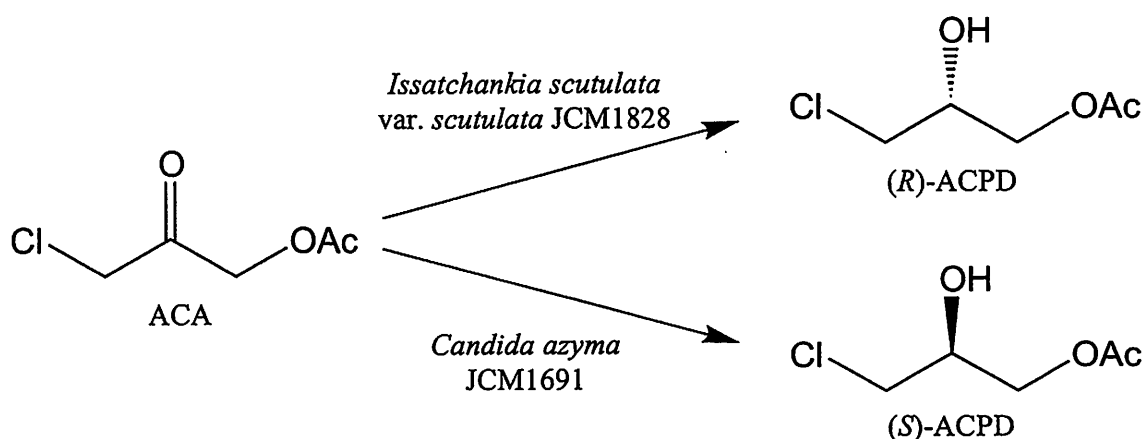
光学活性 C3 アルコールは、医薬品や農薬の合成中間体として有用な化合物であり、プロパンジオール誘導体等、様々な形で幅広く需要のある汎用的なキラルビルディングブロックである。これまでに有機化学的および生物化学的手法での光学活性 C3 アルコールの合成例は多数報告されているが、工業的に応用可能な技術は少ない。

当社では以前より、微生物由来のカルボニル還元反応を利用した光学活性化合物の製法を検討しており、現在、実際の製造プロセスに採用されている成功例もある。そこで、我々がこれまでに蓄積した酵素による不斉還元反応に関する知見を応用し、3-アセトキシ-1-クロロアセトン(ACA)から(R)-または(S)-3-アセトキシ-1-クロロプロパンジオール(ACPD)への製造技術の構築を試みた。

検討当初、微生物菌体(Whole cells)による反応では、生成する ACPD の光学純度は 95% e.e.程度であったが、スクリーニング対象を菌体単位から酵素単位に精密化することにより光学純度の向上の可能性を見出した。

従来のスクリーニングでは目的とする反応を触媒する能力を持つ微生物を、微生物個体単位の評価により探索していたが、本来われわれが必要とするのは各微生物がもつ多種多様な酵素の中のただ1種(まれに複数種)であり、個体単位の評価では他の反応に悪影響を及ぼす酵素や化合物の存在により目的の酵素活性を正しく検出できない可能性がある。特に今回の ACA のような単純な構造の化合物は複数の酵素が作用する可能性が高く、これまでに高立体選択性の酵素を見出せなかったのもこのような理由によるものと思われる。そこでスクリーニングの単位を微生物固体から個々の酵素へと精密化し、目的の酵素を発見することを試みた。

その結果、*Issatchankia scutulata* var. *scutulata* JCM1828 および *Candida azyma* JCM1691 がそれぞれ(R)-および(S)-ACPD を 99% e.e.以上の高い光学純度で生産する酵素を有することを見出すことに成功した。これらの菌株は従来のスクリーニング法ではこれほど高い立体選択性を発揮することは出来ず、スクリーニングの精密化の効果が実証された。



超臨界流体クロマト法による光学活性体の生産

ダイセル化学工業（株）
（CPI カンパニー ライフサイエンス開発センター）
○亦部章弘

Preparative Chiral Chromatography Using Supercritical Fluid

Akihiro Matabe

Daicel Chemical Industries, LTD.

CPI Company Life Science Development Center

1-1 Shinko-cho, Arai, Niigata 944-8550

Chiral Chromatography is the fastest and most effective means to obtain desired pure enantiomers compared to the conventional techniques such as asymmetric synthesis and diastereomeric crystallization. The most widely used chromatographic method is a high-performance liquid chromatography (HPLC), but now supercritical fluid chromatography (SFC) is getting a lot of attention as a powerful tool for drug discovery and production especially in the U.S.. SFC provides significant advantages over the HPLC method due to the characters that supercritical fluid holds. Higher mass transfer and lower viscosity than regular organic solvents that are used in HPLC enable us to process materials much faster.

新薬開発のプロセスで重要視されるファクターの一つに、時間、すなわち開発スピードがある。光学異性体分離用充填剤（キラル充填剤）を用いた液体クロマトグラフィー（HPLC）法は、不斉合成法やジアステレオマー法などと比較して、迅速性、汎用性という点で非常に優れた光学活性体の生産手段である。この HPLC 法は、カラム径を大きくした単塔式カラム法による少量生産の段階を経て、現在では、より生産効率が高い連続式の擬似移動床式液体クロマトグラフィー（SMB）法を用いた商業生産プロセスが医薬中間体、原体の製造において実用化されている状況にある。当社でも、世界のトップを誇る工業用キラル充填剤をコア技術とした SMB 設備を保有しており、数十トンレベルまでの医薬中間体、原体を cGMP 管理下で製造できる体制を整えている。

SMB 法を含めた HPLC 法による医薬品製造が普及する中、近年、特に欧米で注目を集めているのが超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）法である。図 1 に SFC 装置の概略を示す。HPLC 装置と大きく異なる点は、カラムの出口に系内を高圧に保つための背圧弁がある点と、各機器が耐圧仕様になっている点である。カラム内には HPLC で使用されるキラル充填剤と同じものが充填されているが、カラム容器は約 60MPa までの耐圧仕様となっている。

超臨界流体の拡散速度は、HPLC 法で用いられる有機溶媒溶離液に比べて、数倍から数十倍は速いことが知られている。この特性により、クロマトグラフィー法で使用するカラムの効率（理論段数）が向上する。また、粘性が低いことから、溶離液の流速を上げて高速処理が可能となり、結果として、生産性が向上する。

SFC 法で一般的に用いられる流体は、二酸化炭素である。臨界点（31℃、73MPa）が低いので取り扱い易く、化学的に不活性で人体にも無害であることがその理由である。実際はこの二酸化炭素を主溶媒としながら、溶離液の溶解度や極性を上げるため、極性有機溶媒（モディファイア）を添加することが多い。二酸化炭素はどんな有機溶媒とも任意の割合で混合することができる。一般的には、メタノールやエタノールなどのアルコール類がモディファイアとして用いられる。

二酸化炭素は常温常圧で気体である。よって分離後は解圧のみで分離物を回収することができるし、モディファイアを使用する場合においても量的に少量であるため、溶媒除去に必要なエネルギーや時間が HPLC 法と比べて大幅に削減できるという大きな利点を有する。

HPLC 法で分離が可能な溶質は、ほとんどの場合 SFC 法においても分離が可能である。更に、二酸化炭素の存在で系内が弱酸性になっていることから、HPLC 法では溶離液に酸添加が必要とされる酸性化合物の分離も酸無添加で可能となるケースもある。また、同じ充填剤を用いた場合、HPLC 法では分離が見られない溶質について、SFC 法では特異的に良好な分離が得られるものもある。

このように、SFC 法は HPLC 法に比べ、より迅速に、より広範囲の化合物に対応できる可能性を秘めていると言える。これが、欧米の製薬企業が SFC 法に注目する所以であり、特に、米国の大手製薬企業は積極的に SFC 法の光学活性体生産プロセスへの応用開発を進めている。単塔式 SFC 設備として最大のものは、カラム径 20cm のものが知られている。

当社では、1997 年に米国子会社にて本法による光学異性体分離技術の開発に着手し、数多くの実績を挙げ、これをベースとして本年 10 月に国内での SFC 少量分取装置の導入・稼動を予定している。本会においてはこれらの実績をベースに、SFC 法による光学活性体の分取について、技術の特徴、利点などを紹介する。

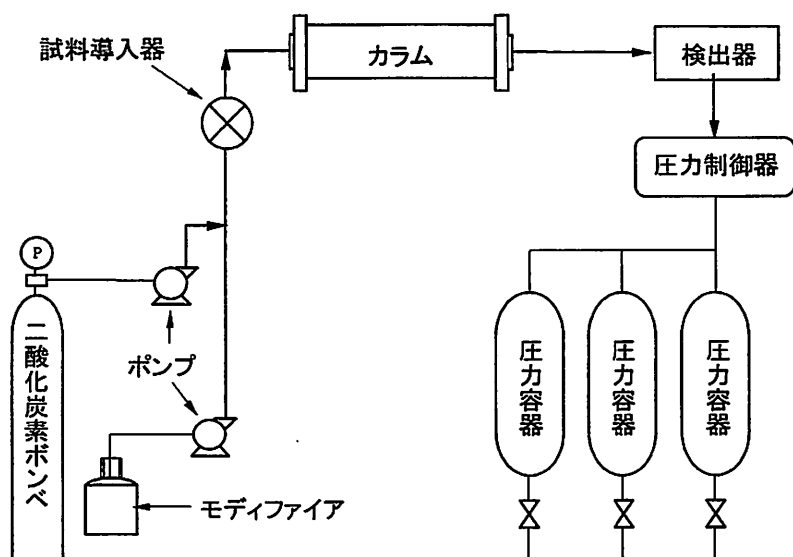


図 1 SFC 装置の概略

著 者 索 引

[あ]	
赤井周司	83
秋山絵美	83
浅野真吾	43
有澤美枝子	79
[い]	
飯田聖	29,31
井川貴詞	69
生田ミキ	85
生中雅也	15
池部次男	49
池本朋己	45
石井裕	81
石田徹	71
磯上泰志	71
伊藤達也	45
稲葉隆之	11
井上徹	15,55
井上泰尚	33
入江宏行	71
岩城秀行	41
[う]	
植田知彦	33
上田誠	85
上森悟	49
内田逸郎	11
内田哲郎	61
宇山亜樹	17
浦井征	45
[お]	
大井貴史	53
大杉真市	73,75
大野桂二	75
岡田茂満	35
岡田哲夫	77
岡野耕司	33
奥山和典	75
尾野村治	47
面谷智喜	33

[か]	
加々良耕二	25
柿沼誠	77
賀登志朗	15
樺木幹雄	59
神山 俊治	55
川久保弘	7
河田享三	77
川端潤	85
河原崎忠雄	45
[き]	
北泰行	83
木下智文	35
桐原伸治	49
[こ]	
小池晴夫	59
河本光明	13
五島俊介	25
小林修	5
小山嘉一郎	63
[さ]	
酒井伸康	61
酒井康行	63
坂本剛	85
佐治木弘尚	69
佐川勝一	11
佐藤耕司	9
佐藤文憲	33
佐藤正憲	57
[し]	
柴崎正勝	35
島俊介	45
春堂卓嗣	71
白武亮太郎	33
新浜光一	41
[す]	
末宗洋	65
鈴木秀明	47
諏訪篤志	79

[せ]		西孝夫	41
清野由梨	43	西出喜代治	73,75
関雅彦	37	西山廣彦	71
[た]		[の]	
高尾賢一	43	野出學	73,75
高木誓次	7	野本史樹	55
高田浩尚	7	[は]	
詫摩勇樹	19	橋詰浩	77
田嶋誠司	71	林大至郎	33
只野金一	43	原田博史	15
竜田邦明	1	春田純一	11
田中正一	65	[ひ]	
田辺陽	27,29,31	氷川英正	17
谷本晃一	83	樋田壮真	77
田野倉武己	63	広木康広,	17
玉伊徹生	43	廣田耕作	69
田村邦雄	63	[ふ]	
田村昌三	21	福田宣夫	41
[ち]		福田容三	33
千種康男	55	藤井昭仁	15
長秀連	11	藤田展久	41
[つ]		藤間義人	15
辻野俊明	83	藤本聖	41
坪井弘行	25	藤本泰造	55
[と]		古川喜朗	81
堂田佳奈恵	53	古田拓也	41
戸谷希一郎	43	[ま]	
富松公典	45	前一廣	23
豊田和俊	55	前川博史	61
鳥澤保廣	41	真木俊英	47
[な]		増井稔昭	77
中澤公一	65	亦部章弘	87
長田敏明	45	松永茂樹	35
[に]		松村功啓	47
西井良典	27	松本淳	55
西岡佳宏	41	松本陽一	19
西口敦子	45	松山恵介	15,55
西口郁三	61	丸尾晃一	55
		丸岡啓二	53

[み]

三浦巖	41
御前智則	27,29,31
水野卓巳	39
水野正則	3
水野行雄	45
光寺弘幸	71
三橋政治	17
南川純一	41
宮本哲男	73

[む]

村上泰興	17, 57
向井浩二	25
村上悟史	81
邑上健	19

[も]

森敬和	37
森川馨	63
森田順一	27
森田清司	41
森脇雅史	55

[や]

安本光由	49
柳澤徹	43
薮内剛	41
山口智嗣	57
山口雅彦	79
山崎健	65
山中敦夫	25
山根太平	45,71
山野徹	45
山野光久	45
山本光二	41

[よ]

横山祐作	17,57
吉田和人	55

[わ]

若杉和紀	27
脇舛光廣	45
Ansgar Kursawa	51
Jeffrey Sherman	67
Li Deng	81
Paul Scholl	67
Pranab K. Patra	73
Shari Taghavi-Maghadam	51
Wes Walker	67

日本プロセス化学会 2003 サマーシンポジウム プログラム委員会

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)
大塚 晏央	(明治製菓 薬品技術研究所 副所長)
小林 榮	(和光純薬工業 試薬化成品事業部研究開発本部 本部長)
塩入 孝之	(名城大学大学院総合学術研究科 教授)
柴崎 正勝	(東京大学大学院薬学研究科 教授)
左右田 茂	(エーザイプロセスケミストリー研究所 所長)
田辺 陽	(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)

併設展示会

1階 展示会場

展示期間

6月31日 12:30~18:00

7月 1日 9:00~17:00

展示会社一覧表

会社名	住所	TEL	FAX
1) アクセルリス (株)	〒104-0033 : 東京都中央区新川 2-8-4	03-3206-3575	03-3206-3580
2) アルゴノートテクノロジー (株)	〒102-0083 : 東京都千代田区麹 町4-2-1MK麹町ビル5 F	03-3234-4321	03-3234-1359
3) イハラケミカル工業 (株)	〒110-0008 : 東京都台東区池之 端1-4-26	03-3822-5262	03-3828-9887
4) インフォトレダー (株)	〒107-0052 : 東京都港区南青山 3-13-18 313南青山ビル	03-5775-1790	03-5775-1790
5) Wavefunction, Inc.	〒105-0003 : 東京都港区西新橋 1-2-9日比谷セントラルビル14F	03-5532-7335	03-5532-7373
6) 宇部興産 (株)	〒105-8449 : 東京都港区芝浦1- 2-1シーバンスN館	03-5419-6178	03-5419-6257
7) (株) エーピーアイコーポ レーション	〒103-0028 : 東京都中央区八重 洲1-5-20石塚八重洲ビル	03-5205-0630	03-5205-0640
8) (株) エス・ティ・ジャパン	〒103-0014 : 東京都中央区日本 橋蠣殻町1-14-107ナリイビル	03-3666-2561	03-3666-2658
9) (株) 化学工業日報社	〒103-8485 : 東京都中央区日本 橋浜町3-16-8	03-3663-7932	03-3663-7275
10) (有) 化学品イー・デー ター開発	〒103-8485 : 東京都中央区日本 橋浜町3-16-8(株)化学工業日報社 内	03-3663-7931	03-3663-2330
11) (株) キロテクノロジー研究 所	〒363-0025 : 埼玉県桶川市下日 出谷1383-1	048-786-3444	048-786-8917
12) ケミカルリンク (株)	〒103-0014 : 東京都中央区日本 橋蠣殻町1-28-7弓削ビル5 F	03-3664-6610	03-3664-6610
13) SAS Institute Japan(株)	〒104-0054 : 東京都中央区勝ど き1-13-1イヌイビル・カチドキ	03-3533-3887	03-3533-1600
14) 三協化学 (株)	〒254-0016 : 神奈川県平塚市東 八幡5-2-3	0463-21-1560	0463-23-9865
15) CPCシステムズGmbH	〒175-0045 : 東京都板橋区西台 3-29-11-D	03-3937-3301	03-3937-3309
16) シグマアルドリッチジャパ ン (株)	〒103-0004 : 東京都中央区東日 本橋1-1-7東日本橋スカイビル	03-5281-3171	03-5641-6279

会社名	住所	TEL	FAX
17) ジョンソン・マッセイ・ ジャパン・インコーポレイテッド	〒101-0011：東京都千代田区内 幸町1-1-1インペリアルタワー	03-5511-8556	03-5511-8561
18) 新日鐵化学（株）	〒143-0031：東京都品川区西五 反田7-21-11	03-5759-2736	03-5759-2788
19) 住金エア・ウォーター・ケ ミカル（株）	〒101-0021：東京都千代田区外 神田2-16-2	03-3258-3173	03-3258-3179
20) 住友精化（株）	〒675-0145：兵庫県加古郡播磨 町宮西346-1	0794-37-2151	0794-37-2635
21) ダイキン工業（株）	〒530-8323：大阪府摂津市西一 津屋1-1	06-6349-5331	06-63494751
22) ダイセル化学工業（株）	〒107-6077：東京都千代田区 霞ヶ関3-2-5霞ヶ関ビル16F	03-3507-3151	03-3507-3193
23) ダイソー（株）	〒550-0002：大阪府大阪市西区 江戸堀1-10-8帝人殖産ビル	06-6443-5996	06-3445-5787
24) 東京化成工業（株）	〒103-0023：東京都中央区日本 橋本町4-10-1	03-5651-5175	03-5640-8021
25) （株）ナード研究所	〒660-0805：尼崎市西長洲町2- 6-1	06-6482-7013	06-6482-8203
26) 日産化学工業（株）	〒101-0054：東京都千代田区神 田錦町3-7-1興和一橋ビル	03-3296-8391	03-3296-8360
27) 日本化成（株）	〒104-0033：東京都中央区新川 1-8-8アクロス新川7F	03-5540-5884	03-5540-5962
28) 日本ゼオン（株）	〒100-8323：神奈川県川崎市川 崎区夜光1-2-1	044-276-3778	044-276-3954
29) 日本MDLインフォメーション システムズ（株）	〒102-0084：東京都千代田区二 番町5-6あいおい損保二番町ビ ル	03-3230-8028	03-3230-2761
30) 日本シイベルヘグナー （株） 科学機器部	〒108-8360：東京都港区三田3- 4-19	03-5730-7610	03-5730-7606
31) 日本シイベルヘグナー（株） 医薬中間体グループ	〒542-0081：大阪市中心区南船 場4-3-11	06-6282-0561	06-6282-1718
32) 日本精化（株）	〒103-0011：東京中央区日本橋 小伝馬町4-9小伝馬町新日本橋 ビル	03-3664-7781	03-3664-7866

会社名	住所	TEL	FAX
33) 日本ノリット (株)	〒101-0036 : 東京都千代田区神田北乗物町11	03-5295-2850	03-5295-2860
34) バイオタージ・ジャパン (株)	〒180-0004 : 東京都武蔵野市吉祥寺本町1-31-11	0422-28-1233	0422-28-1236
35) ヒドラス化学 (株)	〒101-0047 : 東京都千代田区内神田3-2-12	03-3258-6535	03-3258-6535
36) (株) ベストシステムズ	〒110-0016 : 東京台東区台東2-18-8台東K-1ビル	03-5812-1350	03-5812-1351
37) 北興化学工業 (株)	〒103-8341 : 東京都中央区日本橋本石町4-4-20	03-3279-5142	03-3279-3857
38) 三木産業 (株)	〒103-0027 : 東京都中央区日本橋3-15-5	03-3271-4162	033281-5366
39) 武蔵エンジニアリング (株)	〒181-0013 : 東京都三鷹市下連雀8-7-4	0422-76-7111	0422-76-7122
40) メトラー・トレド (株)	〒143-0006 : 東京都大田区平和島6-1-1東京流通センターアネックス5F	03-5762-0602	03-5762-0756
41) (株) モリテックス	〒225-0011 : 神奈川県横浜市青葉区あざみ野1-4-3三橋ビル6F	045-909-4710	045-909-4707
42) (株) 菱化システム	〒279-0012 : 千葉県浦安市入船1-5-2	047-380-1231	047-3801239
43) Row2テクノロジーズ日本	〒156-0045 : 東京都世田谷区桜上水5-1-17	03-3290-2924	03-3290-2924
44) 和光純薬工業 (株)	〒103-0023 : 東京都中央区日本橋本町4-5-13	03-3244-0306	03-5201-7544

日本プロセス化学会 2003 サマーシンポジウム

世話人代表 柴崎 正勝

113-0033 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号

東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室

103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目 5 番 13 号

和光純薬工業株式会社

Tel. 03-3244-0306 / FAX 03-5201-7544

