日本プロセス化学会 2005 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　2005年7月28日(木)～7月29日(金)

■会 場　江戸川総合区民ホール『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 2005 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　2005年7月28日(木)～7月29日(金)
■会 場　江戸川総合区民ホール『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

＜一般講演の皆様へ＞

ポスターは初日のポスター討論開始時刻（13：50）までに貼付し、2日間を通して掲示をお願いします。

2日目のポスター討論終了後（16：10）撤収していただきますが、閉会式終了後、18時頃までを目途に作業していただく事が出来ます。

＜参加者の皆様へ＞

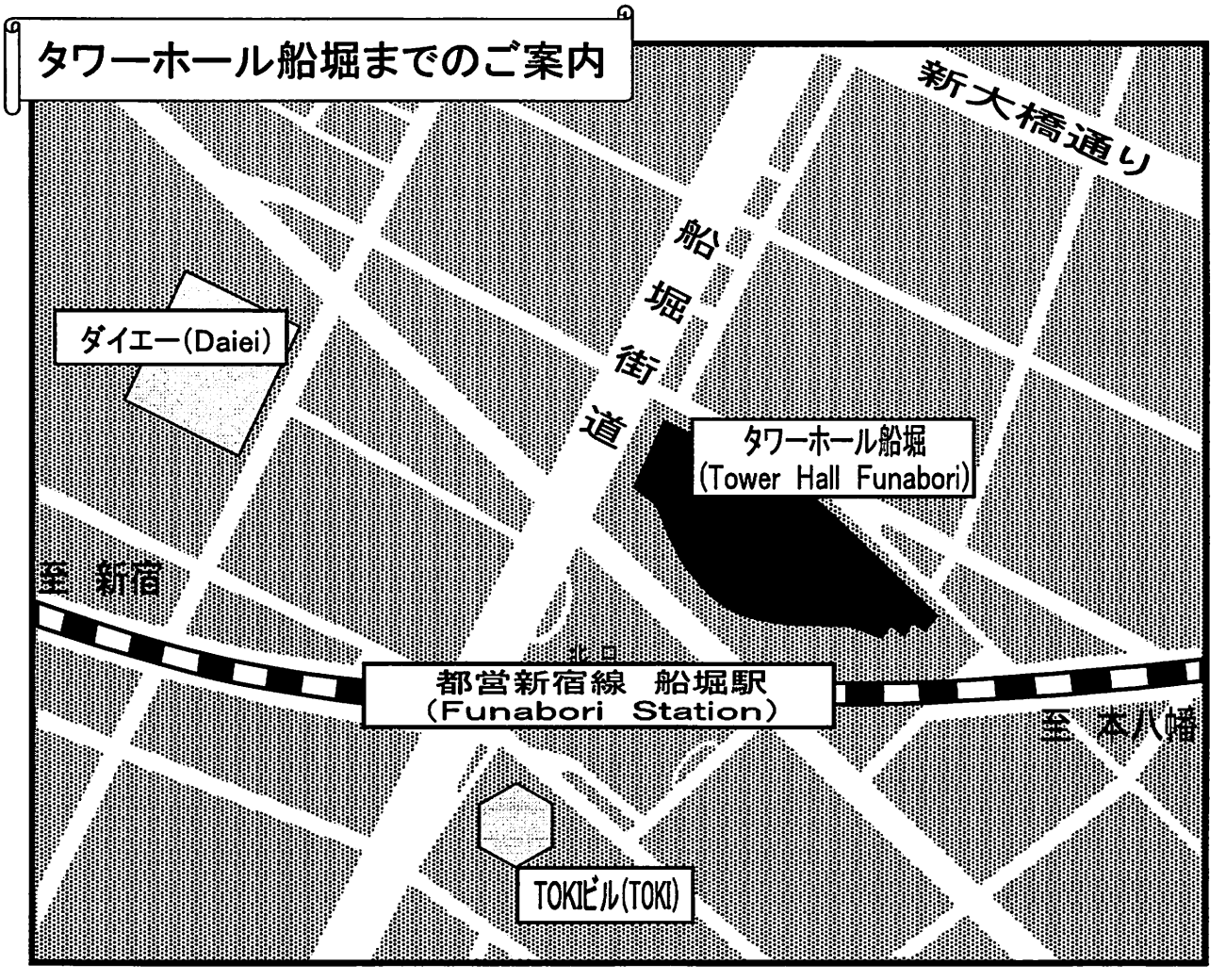
５Ｆ会場前で受付をお済ませになり、参加証ホルダーをお受け取りください。シンポジウム終了後ホルダーは回収いたします。

＜無許可での撮影はご遠慮ください＞

シンポジウムの口頭ならびにポスター発表の写真･ビデオ撮影とその転用は、複製権、著作権の侵害にあたる可能性があります。

撮影に際しては、演者の諾否をご確認の上、他の皆様のご迷惑にならないよう行ってください。撮影が許可された場合でも、口頭発表会場でのフラッシュ撮影は禁止します。

撮影した内容のお取り扱いもご自身の責任で行ってください。



【交通】

電　車：都営新宿線　船堀駅下車(北口　徒歩1分)

- 新宿 →(都営新宿線(30分))→ 船堀
- 本八幡 →(都営新宿線(11分))→ 船堀
- 東京 →(JR総武快速線(5分))→ 馬喰町 →(連絡通路・徒歩(3分))→ 馬喰横山 →(都営新宿線(15分))→ 船堀

都バス：船堀駅下車

- 新小21系統［新小岩⇔西葛西間］
- 錦25系統［錦糸町⇔葛西間］
- 船28系統［船堀⇔篠崎間］
- 葛西24系統［葛西⇔船堀間］

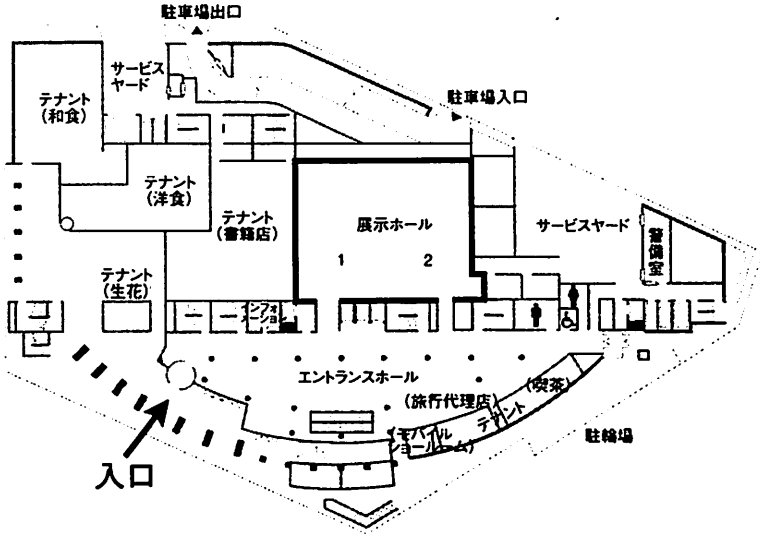
タワーホール船堀　　住所：東京都江戸川区船堀4丁目1番1号
電話：03－5676－2211　　FAX：03－5676－2501
http://www.city.edogawa.tokyo.jp/shisetsu/bunka/bunka1.html

タワーホール船堀館内のご案内

1階 （展示ホール）

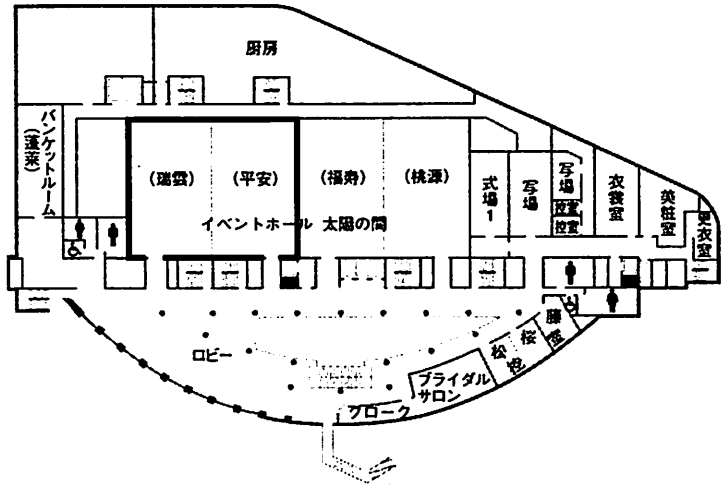
●ポスター会場

●企業展示会会場



2階 （瑞雲）（平安）

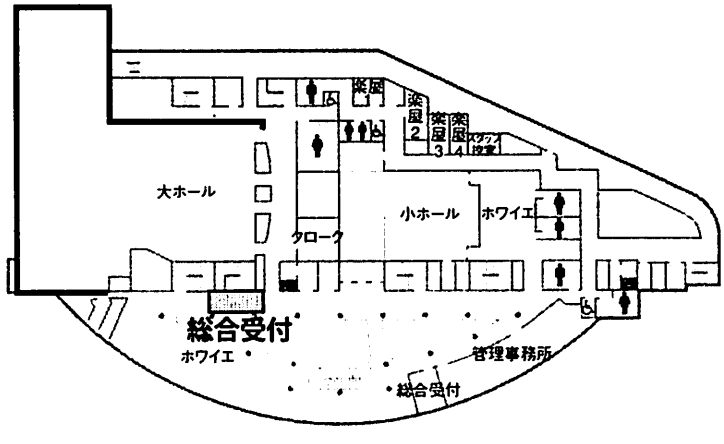
●情報交換会（懇親会）会場



5階 （大ホール）

●シンポジウム会場

●総合受付



日本プロセス化学会 2005 サマーシンポジウム プログラム

第１日目【７月２８日（木)】

9:20 － 9:30　開会の辞　　左右田 茂（エーザイ）

9:30 － 10:05
I-01（招待講演１）Angiotensin Ⅱ受容体拮抗薬のプロセス研究
中條 巌（協和発酵工業）　〈座長〉田辺 陽（関学大・理工）

10:05 － 10:40
I-02（招待講演２）α－アミノ酸含有天然物の効率的な不斉全合成を目指した新規触媒的不斉反応の開発
○大嶋 孝志（阪大院・基礎工、東大院・薬）
渋口 朋之　三原 久史　岡田 章宏　福田 悠平　柴﨑 正勝（東大院・薬）
〈座長〉小林 榮（和光純薬工業）

10:40 － 10:55　Coffee Break

10:55 － 11:30
I-03（招待講演３）抗パーキンソン病治療薬 L-DOPA のプロセス開発
橋本 光紀（三共化成工業）　〈座長〉井澤 邦輔（味の素）

11:30 － 12:15　オーラルプレゼンテーション（15 演題）
〈座長〉水野 正則（エーザイ）

12:15 － 13:05　昼食休憩

13:05 － 13:50　オーラルプレゼンテーション（15 演題）
〈座長〉坂本 修一（アステラス製薬）

13:50 － 15:40　ポスター討論

15:50 － 16:25
I-04（招待講演４）スケールアップ・エンジニアリング
○川上　円　細野 恭生（千代田化工建設）
〈座長〉加々良耕二（大原薬品）

16:25 － 17:00
I-05（招待講演５）全合成アントラサイクリン系抗癌剤塩酸アムルビシンの工業的製法の開発
高橋 和彦（住友化学）　〈座長〉竹林 絜矩（三共）

17:00 － 17:50
I-06（招待講演６）マイクロリアクターを用いた選択的化学合成
吉田 潤一（京大院・工）　〈座長〉富岡 清（京大院・薬）

18:00 － 20:00　情報交換会

〈企業の付設展示会は両日とも 10:00 － 17:00〉

第２日目【７月２９日（金）】

9:00 － 9:20　2004JSPC 優秀賞
I-07（受賞講演１）交差型 Ti-Claisen 縮合の開発と１β－メチルカルバペネム合成への応用
○永瀬 良平　御前 智則　萬田 尚紀　岡崎 宏紀　砂川 洵[1]　佐々木 章[1]
田辺 陽（関学大・理工、住友製薬[1]）
〈座長〉松村 功啓（長崎大院・医歯薬）

9:20 － 9:40　2004JSPC 優秀賞
I-08（受賞講演２）抽出蒸留による光学異性体の工業的分割技術の確立
○加藤 雄一　佐野 正　菅原 勉　名倉 豊二（日本化成）
〈座長〉松村 功啓（長崎大院・医歯薬）

9:40 － 10:00　2004JSPC 優秀賞
I-09（受賞講演３）スチレン誘導体の実用的なカルボニルーエン反応：BF3・モレキュラーシーブス混合触媒系の開発
○岡地 隆弘　藤本 克彦（三共）〈座長〉松村 功啓（長崎大院・医歯薬）

10:00 － 10:35
I-10（招待講演７）N-ヒドロキシイミド触媒によるε－カプロラクタム前駆体の新規合成法の開発
坂口 聡（関西大・工）　〈座長〉浮田 辰三（田辺製薬）

10:35 － 10:50　Coffee Break

10:50 － 11:35　オーラルプレゼンテーション（15 演題）
〈座長〉冨松 公典（武田薬品工業）

11:35 － 12:25
I-11（招待講演８）Synthetic Studies on the Halichondrin B Analog, E7389
Francis Gerard Fang (Eisai Research Institute)
〈座長〉竜田 邦明（早大・理工）

12:25 － 13:15　昼食休憩

13:15 － 13:35　総会

13:35 － 14:20　オーラルプレゼンテーション（15 演題）
〈座長〉間瀬 俊明（万有製薬）

14:20 － 16:10　ポスター討論

16:20 － 17:10
I-12（招待講演９）医薬品開発における管理規制ー最近の動向
新開 一朗（ベータ・ケム）　〈座長〉鴻池 敏郎（塩野義製薬）

17:10 － 17:20　2005JSPC 優秀賞発表と閉会の辞　塩入 孝之（JSPC 会長）

一般講演・ポスター発表

第１日目〔７月２８日〕（○印は演者）

(11:30～12:15)

P-01　**ピコリンボランを用いるメタノール、水又は無溶媒での還元的アミノ化反応**
（城西大学薬学部）　○菊川靖雄、佐藤晋也、坂本武史

P-03　**Improved Routes to 4-Pyridin-4-yl-Benzoic acid using Microencapsulated Precious Metal Catalysts**
(Reaxa／Avecia) David A. Pears, Kevin E. Treacher, Richard Follows, Nisar Mohammed, ○David J. Evans

P-05　**糖尿病治療薬中間体オキサゾリルエタノールの効率的合成プロセスの開発**
（タマ化学工業（株）開発部）　延嶋浩文、　○五十嵐喜雄

P-07　**カリクリンＡにおけるスピロケタールフラグメントの対称性を利用した合成ルートの検討**
（コンフレックス（株）、興和（株）、東北大多元研、豊橋技科大、名城大総合）
○森下栄一、大田一男、壁谷源嗣、松本高利、後藤仁志、塩入孝之

P-09　**Reaction Calorimeter を用いた有機合成反応の Kinetics 解析**
（三菱ウェルファーマ（株）製薬研、ImperialColegeLondon）
○岩村寛、Donna G. Blackmond

P-11　**前処理用カートリッジカラムの充填剤物性と分離性能**
（富士シリシア化学（株））　○芦高圭史、 信原一敬

P-13　**金属除去用シリカの合成と吸着性能**
（富士シリシア化学（株））　○信原一敬、芦高圭史、

P-15　**1,3-ジメチルウレアを利用する 2-ピリジル誘導体の合成**
（三協化学（株）合成化学研究所）　○齋藤廣満、園田隆之、張長山、伊藤 勇

P-17　**1,2-ジブロモ-4,5-ジエトキシ-3-フルオロベンゼンの新規製造法**
（エーザイ（株）プロセス研）　○吉川誠二

P-19　**酵母の還元酵素の立体選択性の多様性及び光学活性物質合成への応用**
（慶大・理工）　○松田将明、平岡千尋、藤枝茂男、鈴木裕也、
冨宿賢一、西山繁、須貝 威

P-21　**陽極酸化法を活用した新規固相合成法の開発**
（慶大・理工）　○田邊 貴將、宇野 加奈子、小神野 孝尚、須貝 威、西山 繁

P-23　**無保護芳香族アミノ酸のブロム化 Ⅱ**
（東邦大・薬）　○横山祐作、山口智嗣、佐藤正憲、奥野洋明

P-25　**尿失禁治療薬 KRP-103 の実用的なプロセス開発**
（杏林製薬（株）研究センター）　○金澤信太郎、荒谷一郎

P-27　**$TiCl_4$-ルイス塩基錯体を用いる TBS エーテルの効率的・選択的脱保護法と 1β-メチルカルバペネムの合成への応用**
（関学大理工）　○岡崎宏紀、飯田聖、永瀬良平、田辺陽

P-29　**HWE 反応剤の aldol 型付加体を用いる Z-オレフィンの選択的合成**
（関学大理工）　○片山真由美、永瀬良平、御手洗久美、田辺陽

(13:05～13:50)

P-31　キラルブレンステッド酸触媒を用いた光学活性含チッ素化合物の不斉合成
（学習院大理）　○伊藤淳二、田村幸男、渕辺耕平、秋山隆彦

P-33　ホスホニウムボレート誘導体の合成と反応
（北興化学工業（株）化成研）　○正岡伸、岩崎秀行、保原智、早川良樹

P-35　フェニルアラニン誘導体の効率的同位体ラベル化法
（岐阜薬大）　○前川智弘、明石央、佐治木弘尚
廣田耕作、立松憲次郎、森幸雄

P-37　Atazanavir の合成中間体のプロセス開発
（味の素（株）アミノサイエンス研）　大竹康之、廣瀬直子、○大西智之
浜田貴之、井澤邦輔

P-39　インドール誘導体の実用的合成法の開発
（万有製薬（株）プロセス研）　○赤尾淳史、水野裕夫、野々山順郎
佐藤公彦、間瀬俊明、

P-41　ゼオライト膜を用いたプロセス強化研究
（(独) 産総研　コンパクト化プロ研）　○井上朋也、長谷川泰久、長瀬多加子
清住嘉道、濱川聡、水上富士夫

P-43　BO-653 の工業的製法開発
（中外製薬（株）合成技術研究部）　田村邦雄、加藤好章、栗田光博
清水元貴、田野倉武己、○永瀬正弘　清水裕仁　加藤昌宏

P-45　新規抗うつ剤 Duloxetine の鍵中間体
3-(メチルアミノ)-1-(2-チエニル)プロパン-1-オールの光学分割：
光学分割条件選定における Space Filler 作業仮説の試み
（山川薬品研究開発・東大院工）
○櫻井ルミ子、湯沢　睦、村上尚道、小林由佳、西郷和彦、酒井健一

P-47　RuCl3-トリクロロイソシアヌル酸を用いたアルコールの実用的酸化方法の開発
（ナガセケムテックス（株））　○山岡英徳、守屋成真、生中雅也

P-49　懸濁アルカリ金属水酸化物を用いる酸化反応
（ｴｱ･ｳｵｰﾀｰ･ｹﾐｶﾙ（株）開発研）　○藤林良一、小沼文夫

P-51　不斉相間移動触媒（丸岡触媒）の実用的合成法の開発
（長瀬産業（株））　○山本憲一郎、井上徹、生中雅也

P-53　マイクロリアクタにおけるモジュールから生産プラントへの展開
（CPC システムズ GmbH、MRSP，Inc.）　○小林　孝、Dr.Thomas Schwalbe

P-55　新規キラルカラムの開発及び HPLC による光学異性体分離への応用
（東ソー（株）南陽研）　○宮田卓也、河畑光時、柳瀬学、香川巧

P-57　水溶媒中での第一級アルコールの効率的スルホニル化・ベンゾイル化
（関学大理工）　○仲辻秀文、森田順一、田辺陽

P-59　FK-175 中間体の新規合成法開発と製造研究
（日産化学工業（株）物質科学研）　○大塚義和、的場一隆、村山拓万、鈴木謙二

一般講演・ポスター発表

第２日目〔７月２９日〕（○印は演者）

(10:50～11:35)

P-02　アルデヒドからジヒドロイミダゾールの One-Pot 合成法
（阪大院薬）　藤岡弘道、○村井健一、大場雄介、廣瀬英喜、北泰行

P-04　新溶剤シクロペンチルメチルエーテル（CPME）の開発
（日本ゼオン（株）化学品事業部）　○渡辺澄、小越直人、三木英了、後藤邦明

P-06　対称ジエステルの実用的モノ加水分解反応
（Texas Tech University, U.S.A.）　○庭山聡美

P-08　光学活性・高水溶性医薬開発候補品 FR189419 のプロセス研究
（アステラス製薬（株）合成技術研）　及川栄輝、古賀敬一、藤井洋介
○織井亮毅、五島俊介

P-10　Pd 触媒ベンズアヌレーションによるアリールナフタレン類の新規骨格合成法
（武田薬品工業（株）製薬研究所）　○水船秀哉、中村実、光寺弘幸

P-12　固定化メチオニン試薬を用いた Corey-Kim 酸化反応
（塩野義製薬（株）製薬研究部）　○隅野幸仁、大山貴生、若林忍、近藤裕郷

P-14　ﾍﾞﾝｿﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙとｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸類との Cu を触媒とした N-ｱﾘｰﾙ化：至適量の水による促進
（エーザイ（株）鹿島事業所）　○西浦克智、浦和世志雄、左右田茂

P-16　層状粘土鉱物の特性を活かした高機能不均一系触媒を用いる one-pot 反応系の開発
（阪大院基礎工）　○本倉健、藤田紀輝、森浩亮、水垣共雄、海老谷幸喜、金田清臣

P-18　光学活性 2-ピペリジニル酢酸の効率的合成法
（長崎大院医歯薬）　○湊大志郎、尾野村治、松村功啓

P-20　インドール誘導体を対応する α,β-不飽和エステルに変換する実用的な合成方法
（住友化学（株）精密化学品研究所）　○王維奇、池本哲哉

P-22　動的速度論的分割を伴う不斉水素化反応による
アンチ型 β-ヒドロキシ-α-アミノ酸の合成法の開発
（千葉大院薬）　○牧野一石、広木康洋、後藤崇之、岩崎正路、濱田康正

P-24　アミンからケトンへの直接変換反応
（産総研分子触媒 G）　○宮沢哲、田中幹、坂倉俊康、田代昌士

P-26　抗アレルギー剤（塩酸オロパタジン）の合成研究
（協和発酵工業（株）医薬研究センター堺研究所）　○西村晃一郎、衣川雅彦

P-28　ケテンシリルアセタールの実用的合成法とそれを用いる交差型クライゼン縮合
（関学大理工）　○岡林智仁、飯田聖、高井健太、田辺陽

P-30　CPME を鍵溶媒とするヘテロ環変換反応
（大塚製薬（株）徳島第二工場）　○鳥澤保廣、藤田展久、安芸晋治
古田拓也、南川純一

(13:35～14:20)

P-32　**キラル銅（I）触媒を用いたアレニルシランとイミンのエナンチオ選択的付加環化反応**
（学習院大理）　○大道寺一憲、渕辺耕平、秋山隆彦

P-34　**環状エナミノン 3-amino-2-cyclohexen-1-one の触媒的簡便合成法**
（岐阜薬大）　○佐治木弘尚、井川貴詞、水崎智照、藤田有希、前川智弘、廣田耕作

P-36　**不均一系 Pd/C 触媒を用いた Buchwald-Hartwig 反応の開発**
（岐阜薬大）　○北元克典、井川貴詞、明石央、前川智弘、佐治木弘尚、廣田耕作

P-38　**酵素を用いたβ－置換エステルの速度論的光学分割反応**
（宇部興産（株）宇部研）　○山本康仁、古根川唯泰、坂田一馬、宮田博之

P-40　**リパーゼ触媒ドミノ型不斉分子構築法：**
光学活性多置換イソキサゾリジン類の一段階合成
（阪大院薬）　○赤井周司、谷本晃一、金尾由木子、大村倉平、北泰行

P-42　**β-アミノ酸類の触媒的不斉合成**
（高砂香料工業（株）ファイン&アロマケミカル研）　○松村和彦、堀清人、垣澤勉
齊藤隆夫

P-44　**結晶化阻害を利用したグリシッド酸エステルの工業的酵素分割**
（田辺製薬（株）製薬研）　中川修吾、古谷敏行、○吉岡龍藏

P-46　**デラセミ化法を用いる 5-ヒドロキシ-3-ピペリデン型キラル素子の合成**
（東北薬大薬）　○高畑廣紀、須藤有美子、大内秀一

P-48　**プラント設計支援システム及び方法**
（原薬製造におけるエンジニアリングからの新アプローチ）
（千代田化工建設（株）医薬品Ｐ部）　○石浦聡、藤森幹夫、木村信夫
藤田裕二、西田尚子

P-50　**高効率的手法を活用した医薬中間体スケールアップの実際**
（(株) ｴｰﾋﾟｰｱｲｺｰﾎﾟﾚｰｼｮﾝ医薬研究所）　○岡本謙

P-52　**白金族触媒を用いた H-D 交換反応の開発と**
重水素標識化ビルディングブロック合成への応用
（和光純薬･化成品研*、岐阜薬大）　○伊藤伸浩*、綿引勉*、前沢典明*
江嵜啓祥、佐治木弘尚、廣田耕作

P-54　**ルテニウムクラスター触媒とポリメチルヒドロシロキサンを用いる生成物の**
分離が容易なアミド化合物の還元反応の開発
（九大・先導研）　○本山幸弘、三井郁、石田俊樹、永島英夫

P-56　**2-オキシインドール類の製造プロセス開発**
（コニカミノルタケミカル（株）開発部第一開発グループ）
高橋康弘、鈴木良信、浪江賢一、坪井順一、○半杭正彦

P-58　**鈴木-宮浦反応を利用したアリールピリジン類の合成**
（広栄化学工業（株））　西田まゆみ、田形剛、○上畠康嗣

P-60　**β-3 アゴニスト FK175 のプロセス研究**
（アステラス製薬（株）合成技術研）　○家田成、渡辺勝、大川一男
三宅直樹、石橋信康、西脇正憲

Graphical Abstract

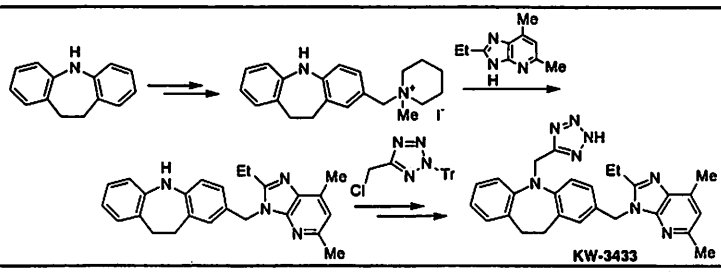
The first day 〔July 28th〕

I-1

Process Development of an Angiotensin II Receptor Antagonist

Iwao Chujo

Sakai Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

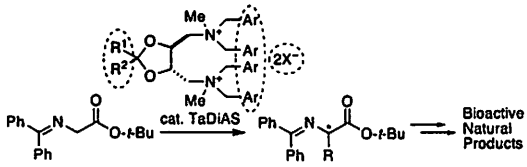


I-02

Development of New Asymmetric Catalyses for the Efficient Syntheses of α-Amino Acid Containing Natural Products

T. Ohshima,[a,b]* T. Shibuguchi,[b] H. Mihara,[b] A. Okada,[b] Y. Fukuta,[b] M. Shibasaki[b]

[a]Department of Chimistry, Graduate School of Engineering Science, Osaka University [b]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

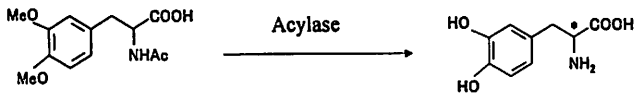


I-03

Process Development of L-DOPA as Anti-Parkinson Drug

M. Hashimoto

Sankyo Chemical Industries, Ltd.



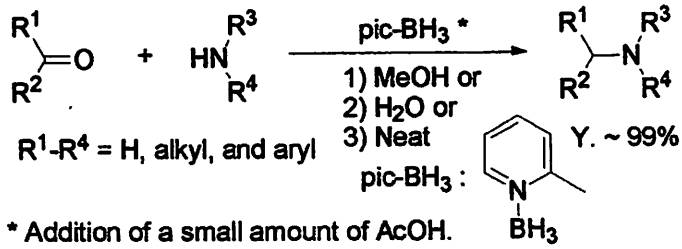
L-DOPA

P-01

Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with α-Picoline-borane in Methanol, in Water, and in Neat Condition

Yasuo Kikugawa,* Shinya Sato, Takeshi Sakamoto

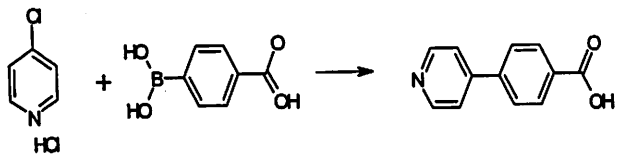
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University



P-03

Improved Routes to 4-Pyridin-4-yl-Benzoic acid using Microencapsulated Precious Metal Catalysts

David A. Pears, Kevin E. Treacher, Richard Follows, Nisar Mohammed, David J. Evans*, Reaxa Ltd.

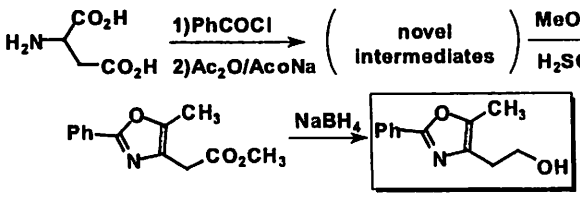


P-05

Process Development of Efficient Synthesis for Oxazolylethanol, Intermediate of Diabetic Medicines

H. Nobeshima, Y. Igarashi

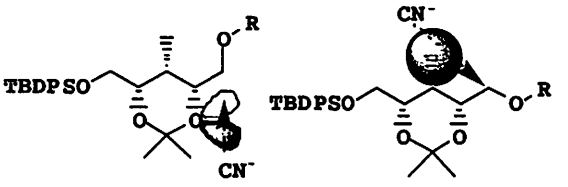
Tama Kagaku Kogyo Co., Ltd.



P-07

Synthetic Route Using Symmetry for the Spiroketal Fragment in Calyculin A

E. Morishita,* K. Ohta, M. Kabeya, H. Gotoh, T. Shioiri, T. Matsumoto : CONFLEX Co., Ltd., Kowa Co. Ltd., Toyohashi Univ., Meijo Univ., Tohoku Univ.



P-9

Reaction Calorimeter : A Powerful Tool for Kinetic Studies of Organic Reactions

Hiroshi Iwamura and Donna G. Blackmond
Mitsubishi Pharma Corporation and Imperial College London

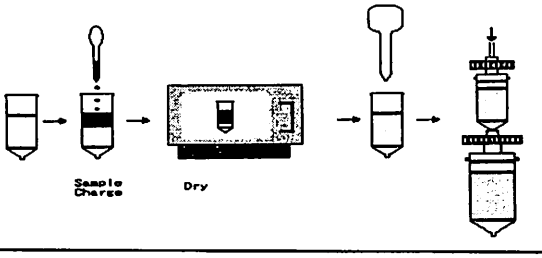
$q = \Delta H \cdot V \cdot rate$

heat flow is directly proportional to *reaction rate*

P-11

Physical Properties And SeparationAbilities of Silica Gel for Pre-Cartridge Column

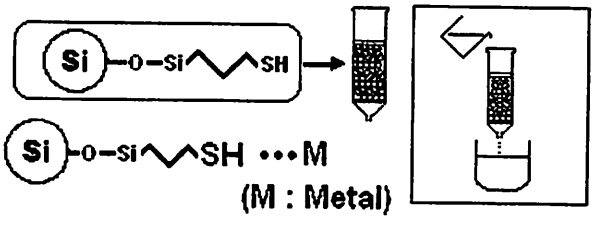
Keiji Ashitaka,* Kazunori Nobuhara
New Product Development Division, Fuji Silysia Chemical Ltd.



P-13

Synthesis of Silica Gel For Metal Scavengers And abilities Of Adsorption

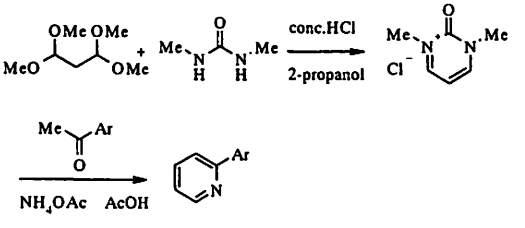
Kazunori Nobuhara*,Keiji Ashitaka
New Product Development Division, Fuji Silysia Chemical Ltd.



P-15

Facile Synthesis of 2-Pyridyl Derivatives Using 1,3-Dimethylurea

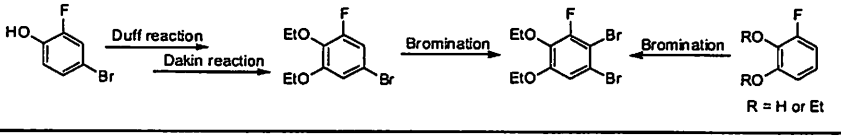
Hiromitsu Saitoh, Takayuki Sonoda, Chang-Shan Zhang, and Isamu Itoh
Synthetic Chemistry Research Laboratory, Sankio Chemical Co., Ltd.



P-17

A Novel Synthetic Method of 1,2-Dibromo-4,5-diethoxy-3-fluorobenzene

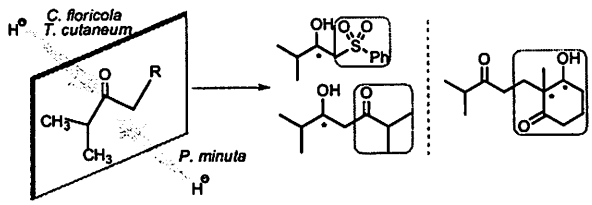
S. Yoshikawa*; Process Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.



P-19

Diversity on Stereoselectivity of Carbonyl Reductases of Yeasts and Its Application

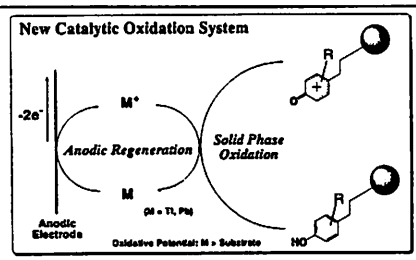
Masaaki Matsuda,* Chihiro Hiraoka, Shigeo Fujieda, Yuuya Suzuki, Ken-ichi Fuhshuku, Shigeru Nishiyama, Takeshi Sugai
Department of Chemistry, Keio University



P-21

New solid supported oxidation system by electro-regeneration

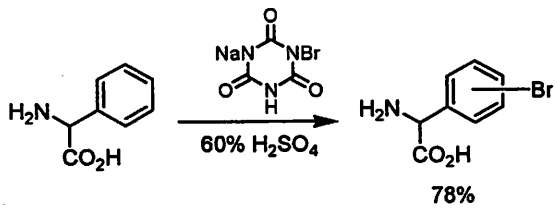
T. Tanabe,* K. Uno, T. Ogamino, T. Sugai, and S. Nishiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University



P-23

Bromination of Unprotected Aromatic Amino Acids, Part 2.

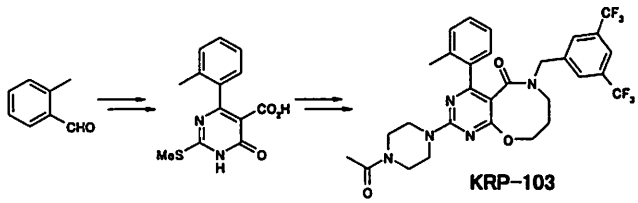
Yuusaku Yokoyama,* Tomotsugu Yamaguchi, Masanori Sato, Hiroaki Okuno
Department of Pharmaceutical Sciences, Toho University



P-25

Practical process developments of KRP-103 for treatment of urinary incontinence

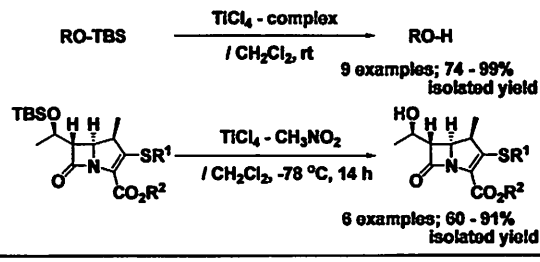
S. Kanazawa, * I. Araya
Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.



P-27

Efficient selective deprotection method of *t*-butyldimethylsilyl ethers using $TiCl_4$ – Lewis base complexes ; Application to the synthesis of 1β-Methylcarbapenem.

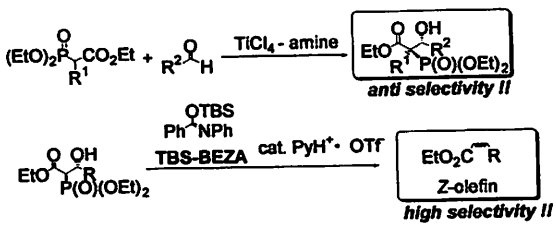
Hiroki Okazaki,* Akira Iida, Ryohei Nagase, Yoo Tanabe,
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.



P-29

Stereoselective synthesis of *Z*-olefins *via* aldol type adducts of the HWE reagent utilizing direct Ti-aldol addition

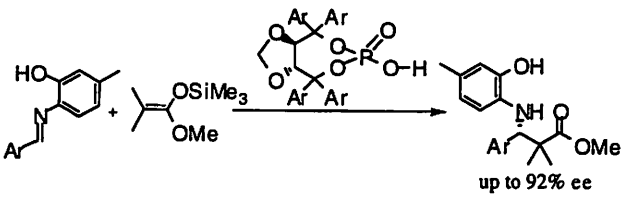
Mayumi Katayama,* Ryohei Nagase, Kumi Mitarai, Yoo Tanabe.
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.



P-31

Enantioselective Synthesis of Optically Active Nitrogen-Containing Compounds Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid

Junji Itoh,* Yukio Tamura, Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



P-33

Synthesis and Reaction of Phosphonium Borate Derivatives

S. Masaoka,* H. Iwazaki, S. Hobara, Y. Hayakawa
Fine Chemicals Research Laboratories,
Hokko Chemical Industry Co., Ltd.

($tert$-Bu)$_3$PH·BPh$_4$ or ($tert$-Bu)$_2$MePH·BPh$_4$ + Pd

Air stable precursors of phosphine ligands

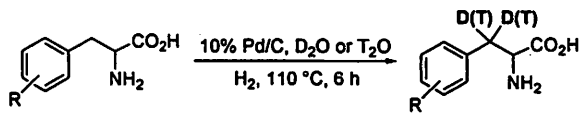
⇩

Suzuki-Miyaura coupling. Sonogashira coupling.
Grignard coupling. Arylation of carbonyl compounds.
Buchwald-Hartwig amination. etc.

P-35

Facile and efficient isotope labeling method for phenylalanine derivatives catalyzed by Pd/C

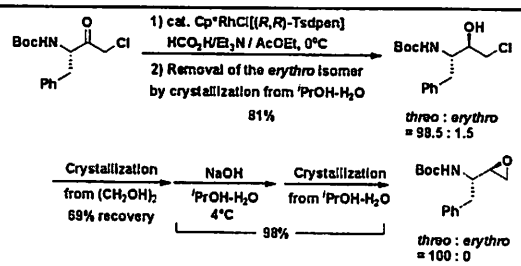
Tomohiro Maegawa[a],* Akira Akashi[a], Hironao Sajiki[a], Kosaku Hirota[a], Kenjiro Tatematsu[b], Yukio Mori[b]
[a]Laboratory of Medicinal Chemistry, [a]Laboratory of Radiochemstry, Gifu Pharmaceutical University



P-37

Process Development of a Synthetic Intermediate for Atazanavir

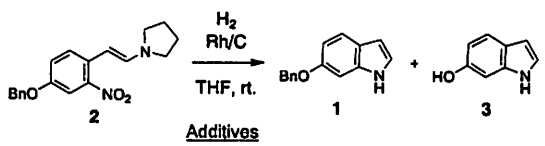
Y. Otake, N. Hirose, T. Onishi,* T. Hamada, K. Izawa
AminoScience Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.



P-39

Development of Practical and Scalable Synthesis of Indole Derivatives

Atsushi Akao,* Hiroo Mizuno, Nobuaki Nonoyama, Kimihiko Sato, Toshiaki Mase
Process Research, Banyu Parmaceutical Co., Ltd.

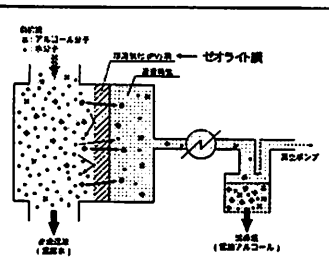


Additives	1	3
no additives	55%	34%
$Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	90%	1%
$Fe(OAc)_2$	96%	1%
$Co(acac)_3$	94%	3%

P-41

Zeolite Membrane Technology for the Process Intensification

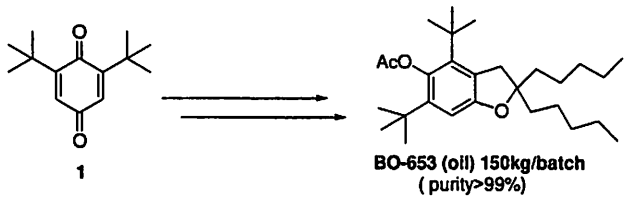
Tomoya Inoue*, Yasuhisa Hasegawa, Takako Nagase, Yoshimichi Kiyozumi, Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami
Research Center for Compact Chemical Process, AIST



P-43

Process Development of BO-653 for large scale production

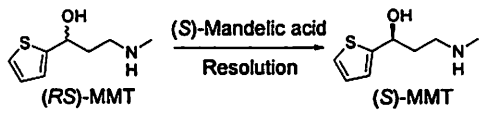
M. Nagase,* M. Kurita, T. Tanokura, M. Shimizu, Y. Kato, K. Tamura, H. Shimizu, M. Kato. Synthetic Technology Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd



P-45

Resolution of 3-(methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol, a New Key Intermediate for Antidepressant, Duloxetine -Application of Space Filler Working Hypothesis for Optimization of Resolution Conditions-

R. Sakurai, A. Yuzawa, H. Murakami, Y. Kobayashi, K. Saigo and K. Sakai R&D Division, Yamakawa Chemical Industry Co., Ltd. Department of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo.



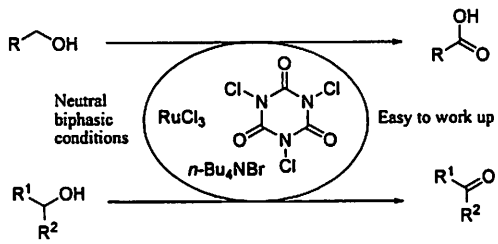
P-47

A Practical Method For Oxidation of Alcohols Using $RuCl_3$-Trichloroisocyanuric Acid

Hidenori Yamaoka*†, Narimasa Moriya†, and Masaya Ikunaka‡

Nagase ChemteX Corporation

Nagase & Co., Ltd.



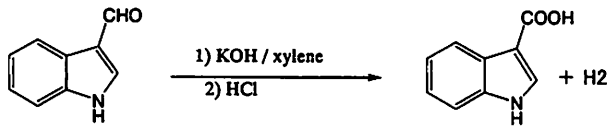
P-49

Oxidation by Suspended Alkaline Metals Hydroxide in Solvent

Ryoichi Fujibayashi,* Fumio Onuma

Research & Development Department,

Air Water Chemical Inc.

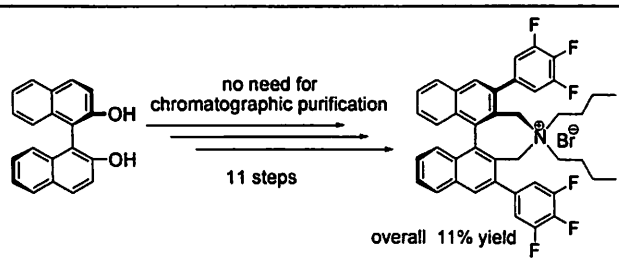


P-51

A Scalable Synthesis of a Simplified Maruoka's Asymmetric Phase-Transfer Catalyst

K. Yamamoto,* T. Inoue, M. Ikunaka

Research & Development Center, Nagase & Co., Ltd.



P-53

From Module to Plant in Microreactors

Thomas Schwalbe,

MRSP – Microreactor Systems Provider, Inc.

84 Browne St., Brookline, Ma 02446, USA.

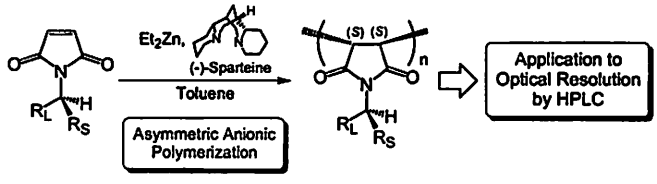
Takashi Kobayashi, CPC Systems GmbH

Discovery		Chemical Development		Process Development		Phase
Lead Finding	Lead Optim.	Dvlpmnt	Trial	Pilot	Manuf.	Purpose
SEQUOS	SEQUOS	SEQUOS OPTIMOS CYTOS Lab System	CYTOS Lab system	CYTOS Pilot System	CYTOS Pilot & Production System	Configuration
CYTOS-S	CYTOS-M	CYTOS-M	CYTOS	CYTOS	CYTOS & Toolbox	CYTOS Reactor

P-55

Development of Novel Chiral Columns and Their Application to Optical Resolution by HPLC

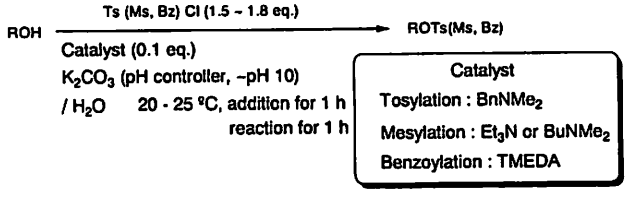
T. Miyata,* M. Yanase, K. Kawabata, T. Kagawa
Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation



P-57

Efficient method for the sulfonylation and benzoylation of primary alcohols in water solvent

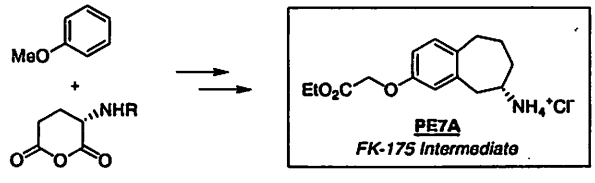
Hidefumi Nakatsuji,* Jun-ichi Morita, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University



P-59

Development of Synthesis Route and Process for the FK-175 Intermediates

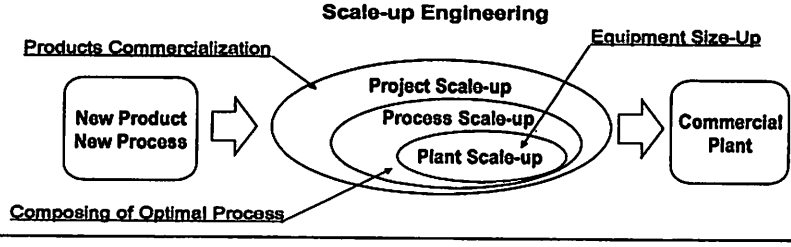
Y. Ootsuka,* K. Matoba, T. Murayama, K. Suzuki
Synthesis Research Dept., Chemical Research Laboratories, Nissan Chemical Industries, Ltd.



I-04

Scale-Up Engineering

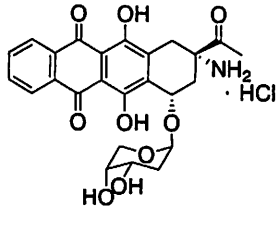
*M.Kawakami, Y.Hosono
Chiyoda Corporation.



I-05

Process Development of Amrubicin Hydrochloride (Anthracycline Anticancer Drug)

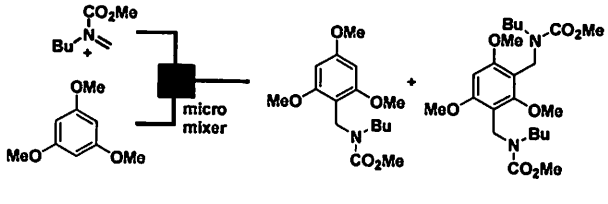
Kazuhiko Takahashi
Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Organic Synthesis Research Laboratory



I-06

Selective Chemical Synthesis Using Microreactors

Jun-ichi Yoshida
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University

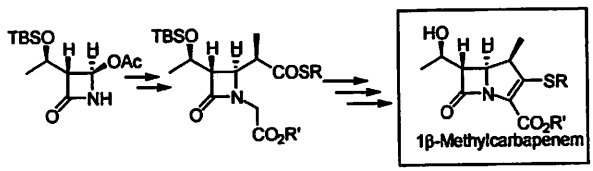


The second day 〔July 29th〕

I-07

Development of Ti-*Crossed*-Claisen Condensation and Application to the Synthesis of 1β-Methylcarbapenem

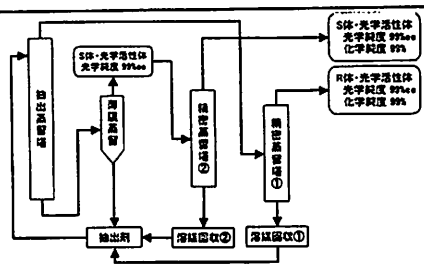
R. Nagase,* T. Misaki, N. Manta, H. Okazaki, M. Sunagawa,[1] A. Sasaki,[1] Y. Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
[1] Development Research Laboratories II, Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd.



I-08

Resolution Technology of Racemic Mixtures Using Distillation Technique in Industrial Scale

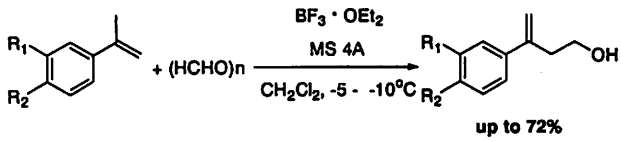
Yuuichi Katou,* Tadashi Sano, Tsutomu Sugawara, Toyoji Nakura
Research and Technology Development Center, Nippon Kasei Chemical Co., Ltd.
34-Aza Takayama, Onahama,Iwaki-city,Fukushima,971-8101,Japan



I-09

Development of Practical Carbonyl-Ene Reactions of Styrenes – Combined System of Boron Trifluoride and Molecular Sieves

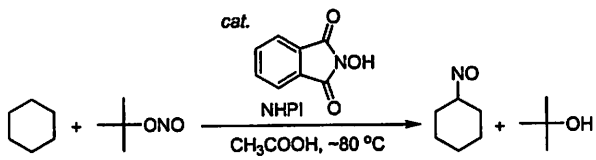
Okachi, T.* Fujimoto, K.
Process Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.



I-10

Development of a New Route to ε-Caprolactam Precursor Using *N*-Hydroxyimide as a Key Catalyst

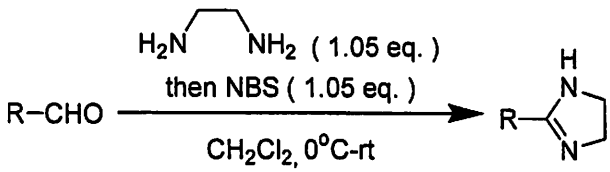
Satoshi Sakaguchi*
Kansai University



P-02

One-pot Synthesis of Dihydroimidazoles from Aldehydes.

H. Fujioka, K. Murai,* Y. Ohba, H. Hideki, Y. Kita
Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University.

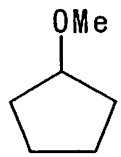


P-04

Development of A New Solvent Cyclopentyl Methyl Ether(CPME)

Kiyoshi Watanabe* ,Naoto Kogosi, Hideaki Miki, Kuniaki Goto
*Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION

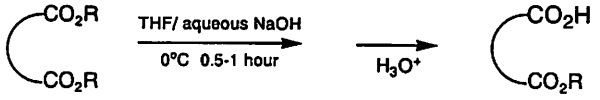
Main Features:
Low solubility in water
High boiling point
Moderate porality
Low formation of peroxide



P-06

Practical Monohydrolysis of Symmetric Diesters

S. Niwayama
Department of Chemistry and Biochemistry,
Texas Tech University,
Lubbock, TX 79409-1061, U. S. A.

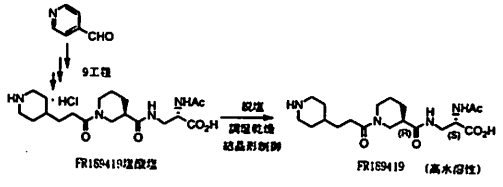


Highly efficient non-enzymatic selective monohydrolysis of symmetric diesters will be presented.

P-08

Process Research of a chiral and highly water-soluble drug candidate FR189419

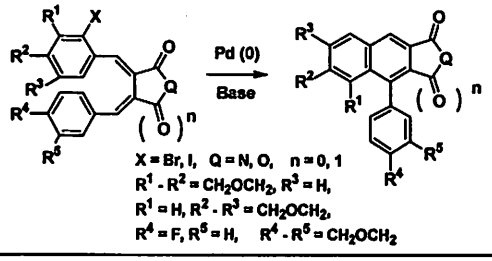
R.Orii,* E.Oikawa, K.Koga, Y. Fujii, S.Goto
Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.



P-10

New Syntheses of Arylnaphthalene lignans via Pd-catalyzed Benzannulations

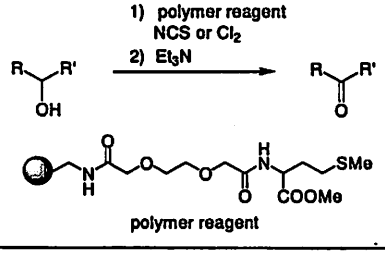
Hideya Mizufune,* Minoru Nakamura, Hiroyuki Mitsudera
Chemical Development Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited



P-12

Corey-Kim Oxidation by Using Immobilized Methionine Reagents

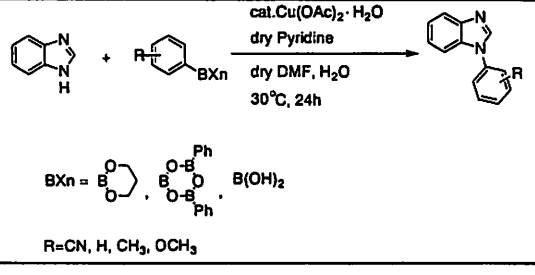
Yukihito Sumino,* Takao Ooyama, Shinobu Wakabayashi, Hirosato Kondo
Chemical Development Dept., Shionogi & Co., Ltd.



P-14

Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Benzimidazole with Arylboronic Acids and its Derivatives: Acceleration with an Optimal Amount of Water

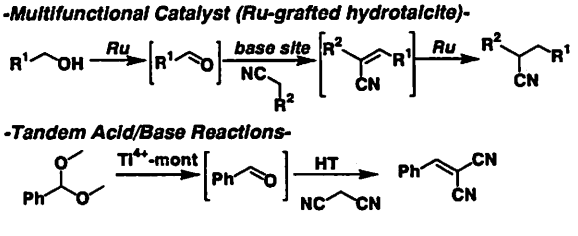
Katsutoshi Nishiura,* Yoshio Urawa, Shigeru Soda
Kashima Plant, Eisai Co., Ltd.
Process Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.



P-16

One-Pot Reactions Using Heterogeneous Catalysts Based on Layered Clay Minerals

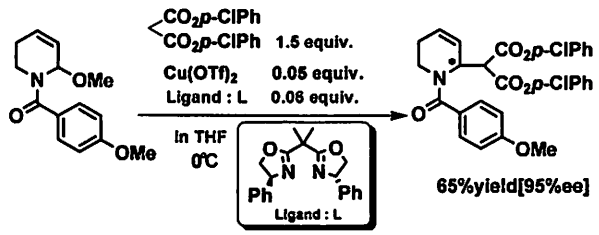
Ken Motokura,* Noriaki Fujita, Kohsuke Mori, Tomoo Mizugaki, Kohki Ebitani, and Kiyotomi Kaneda
Department of Materials Engineering Science, Graduate School of Engineering Science, Osaka University



P-18

Efficient Method for Preparation of Optically Active 2-Piperidinylacetic acid

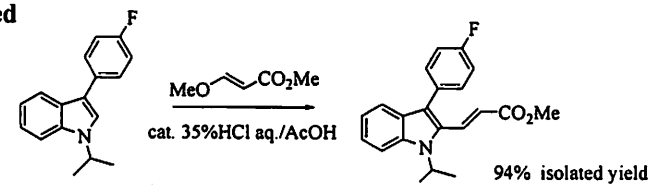
Yoshihiro Matsumura, Daishirou Minato*, Osamu Onomura. Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University.



P-20

A Practical Synthesis of 3-Indolyl α, β-Unsaturated Esters

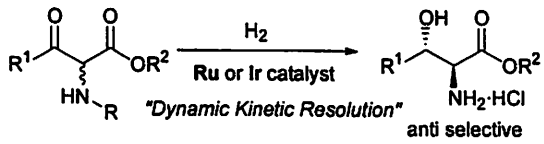
W. Wang,* T.Ikemoto
Fine Chemicals Research Laboratories,
Sumitomo Chemical Co., Ltd.



P-22

Enantioselective Synthesis of Anti β-Hydroxy-α-amino Acids by Catalytic Asymmetric Hydrogenation via Dynamic Kinetic Resolution

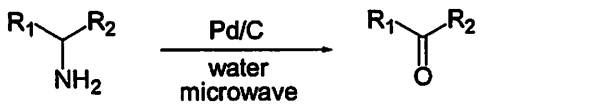
K. Makino,* Y. Hiroki, T. Goto, M. Iwasaki, Y. Hamada
Graduate School of Pharmaceutical Scienes, Chiba University



P-24

Microwave-assisted direct transformation of amines to ketones using water as an oxygen source.

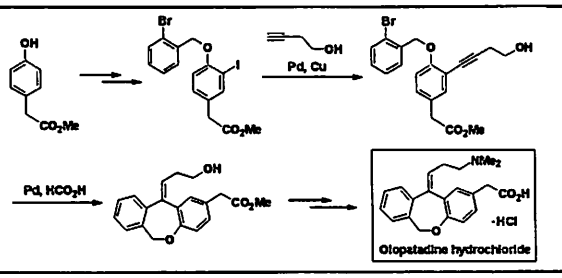
A. Miyazawa,* K. Tanaka, T. Sakakura, M. Tashiro
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)



P-26

Process Research of an Antiallergic Agent "Olopatadine Hydrochloride"

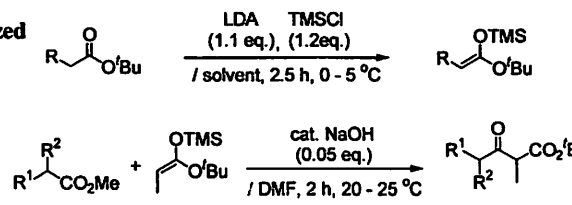
*Koichiro Nishimura, Masahiko Kinugawa
Sakai Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
1-1-53, Takasu-cho, Sakai-city, Osaka, 590-8554, Japan



P-28

Practical preparetion of Ketene Silyl Acetals and NaOH-catalyzed Crossed Claisen Condensation Utilizing Ketene Silyl Acetals

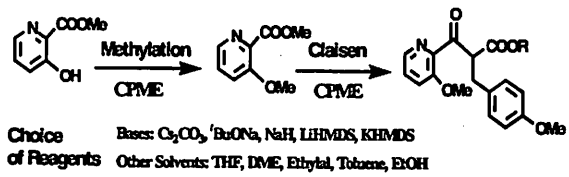
T. Okabayashi,* A. Iida, K. Tkakai, Y. Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.



P-30

Transformations of Some Heterocyclic Intermediate in the Solvent CPME

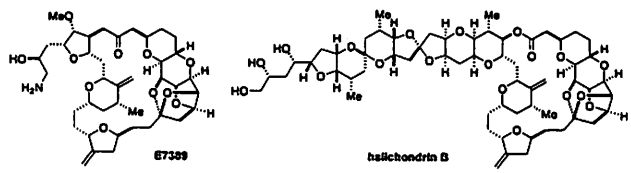
Y. Torisawa,* N. Fujita, S. Aki, T. Furuta, J. Minamikawa
Process Research Lab, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.



I-11

Synthetic Studies on the Halichondrin B Analog E7389

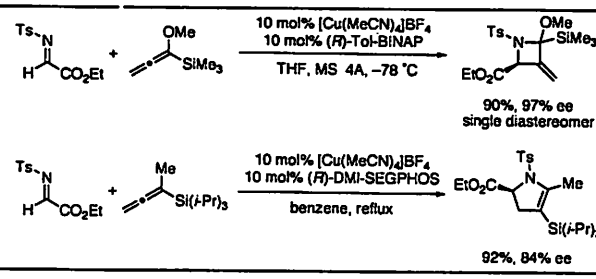
F. G. Fang
Process Research, Eisai Research Institute



P-32

Cu(I)-Catalyzed Enantioselective Cycloaddition Reaction of Allenylsilane with Imine

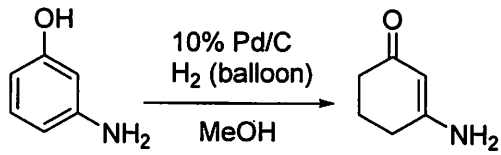
Kazunori Daidouji,* Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



P-34

A Practical and One-pot Procedure for the Synthesis of 3-Amino-2-cyclohexen-1-one from 3-Aminophenol

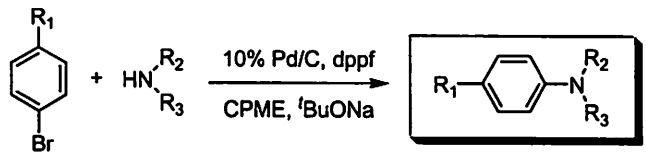
Hironao Sajiki*, Takashi Ikawa, Tomoteru Mizusaki, Yuki Fujita, Tomohiro Maegawa, K. Hirota



P-36

Development of Buchwald-Hartwig amination with heterogeneous Pd/C catalyst

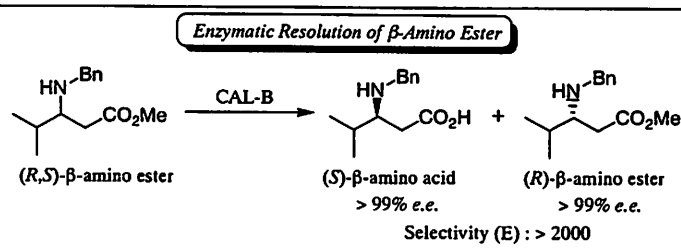
Katsunori Kitamoto*, Takashi Ikawa, Akira Akashi, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki, Kosaku Hirota
Gifu Pharmaceutical University



P-38

Enzyme-catalyzed Kinetic Resolution of β-Substituted Esters

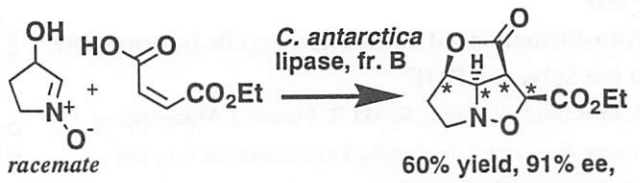
Y. Yamamoto,* T. Konegawa, K. Sakata, and H. Miyata
Ube Research Laboratory, Ube Industries, Ltd.



P-40

Lipase-catalyzed Domino-type Asymmetric Construction of Carbon Frameworks: One-step Synthesis of Optically Active Polysubstituted Isoxazolidines

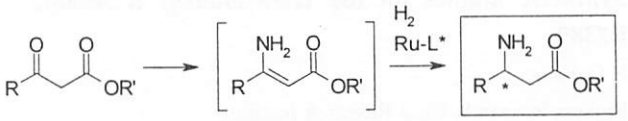
Shuji Akai,* Kouichi Tanimoto, Yukiko Kanao, Sohei Omura, and Yasuyuki Kita
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



P-42

Catalytic Asymmetric Synthesis of β-Amino acid derivatives

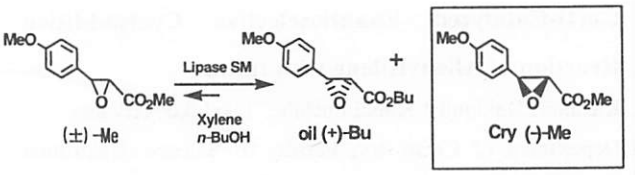
K. Matsumura,* K. Hori, T. Kakizawa, T. Saito
Fine & Aroma Chemical Laboratory,
Takasago International Corporation.



P-44

Industrial Production of Chiral Methyl Phenylglycidate by a Combination of Enzymatic Resolution and Crystallization-Inhibition

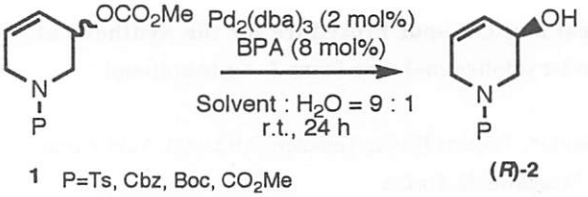
S. Nakagawa, T. Furutani, R. Yoshioka * , Process Chemistry Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.



P-46

Synthesis of 5-Hydroxy-3-piperidenes as Chiral Building Blocks using Deracemization

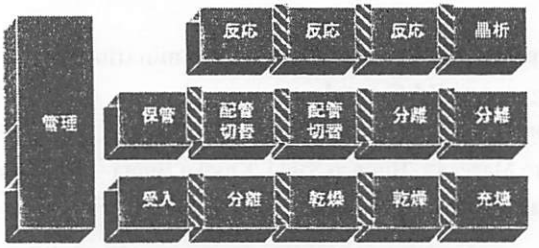
H. Takahata,* Y. Suto, H. Ouchi
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku Pharmaceutical University



P-48

Plant Design Support System and Method

Satoshi Ishiura,* Mikio Fujimori, Nobuo Kimura, Yuji Fujita,Naoko Nishida
Chiyoda Corporation



P-50

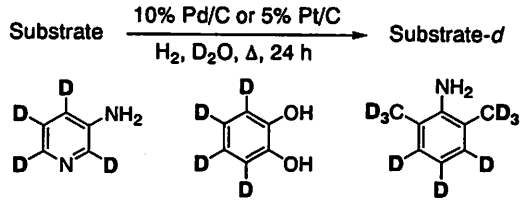
The scale-up studies of the process for the APIs applying various efficient techniques

*Ken Okamoto
API Research Laboratories, API Corporation

P-52

Development of H-D Exchange Reaction Using Metals of Platinum Family as a Catalyst and Application to Synthesis of Deuterium Labeled Building Blocks

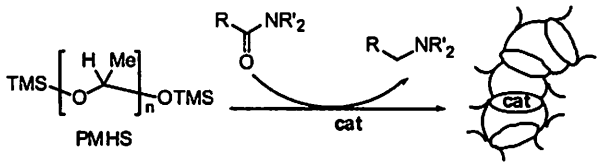
N. Ito,* T. Watahiki, T. Maesawa, H. Esaki, H. Sajiki, K. Hirota



P-54

Ruthenium Catalyzed Reduction of Carboxamides with Polymeric Hydrosiloxanes: Facile and Efficient Separation System of Both Siloxane and Metal Residues from the Desired Amine Product

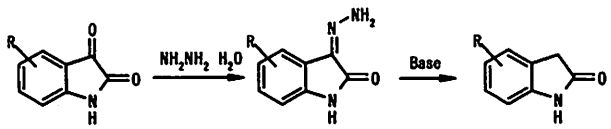
Y. Motoyama,* K. Mitsui, T. Ishida, H. Nagashima
Institute for Materials Chemistry and Engineering, Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University



P-56

Manufacturing process developments of 2-Oxindoles

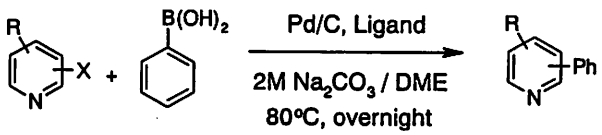
M.Hangui,* Y.Takahashi, Y.Suzuki, K.Namie, J.Tsuboi
R&D Department No.1, Konica Minolta Chemical Co., Ltd.



P-58

The Synthesis of Arylpyridines Using Suzuki-Miyaura Coupling

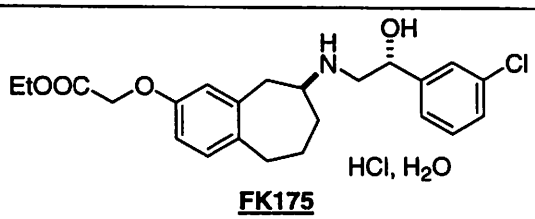
K. Uehata*, T. Tagata, M. Nishida
Functional Products Development Project, Koei Chemical Co., Ltd.



P-60

Process Development of the β-3 Adrenergic receptor Agonist FK175

S. Ieda,* M. Watanabe, K. Ohkawa, N. Miyake, N. Ishibashi, M. Nishiwaki.
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.



I-12

Drug Development & Regulations---Recent Trends

I. Shinkai
Beta-Chem, Inc.

This lecture presents recent changes on the regulations for the new drug development.

メ モ

招待講演要旨

両日（7月28日、29日）

I-01（招待講演1）

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のプロセス研究

協和発酵工業（株）医薬研究センター 堺研究所
中條巌

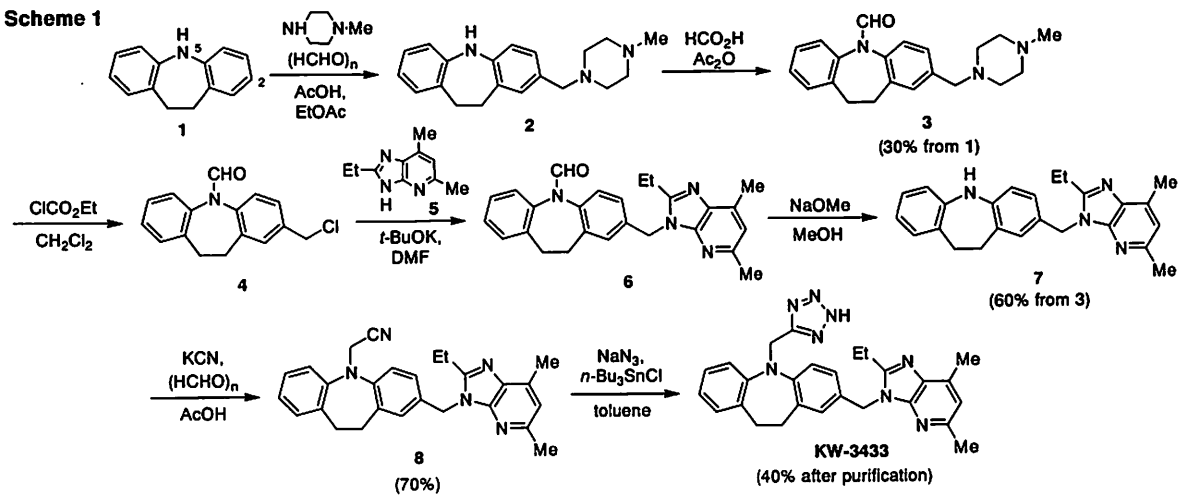
Process Development of an Angiotensin II Receptor Antagonist

Iwao Chujo
Sakai Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
1-1-53, Takasu-cho, Sakai-city, Osaka, 590-8554, Japan

Process development of an angiotensin II receptor antagonist KW-3433 is presented. We have developed a new method to introduce substituents at the 2-position of dibenzazepine via a substitution reaction of the quaternary ammonium salt, and achieved the direct introduction of tetrazolylmethyl group at the 5-position. This method enabled the large scale production of KW-3433.

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 KW-3433[1] のプロセス研究結果について述べる。探索ステージで用いられた KW-3433 の合成法（メディシナルルート）を Scheme 1 に示すが、5 位保護基の付け外しが必要でルートが長くなる点、KCN、NaN_3、n-Bu_3SnCl などの強毒性、危険試薬を使用する点、中間体 2、3、4 および 6 が油状物質で精製が困難な点など大量合成には多くの問題を含んでいた。

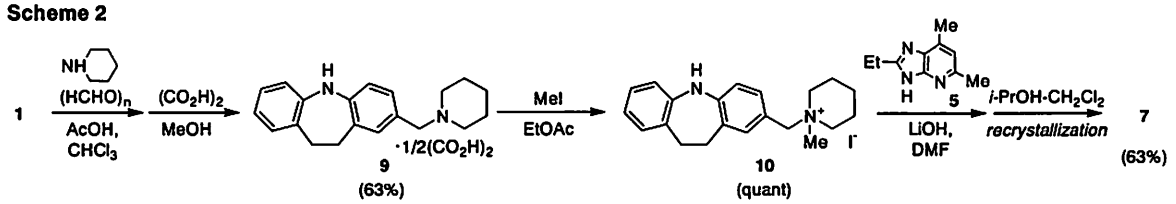
Scheme 1



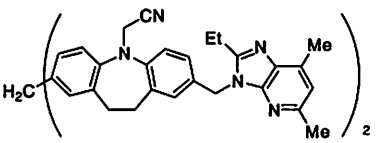
大量合成ルート設計のポイントは、安価に入手可能なイミノジベンジル 1 の反応性を利用して、いかに効率的に 2 位と 5 位に側鎖を導入するかという点であった。メディシナルルートで 5 位の保護が必要なのは、無保護では 5 位窒素原子の電子供与性によりクロロメチル体が不安定なためである。そこで、塩素より反応性の低い脱離基として四級アンモニウム塩に着目し、結晶として安定に単離可能な 10 を経由するルートを見出した[2]（Scheme 2）。

スケールアップで鍵となったのは、最初のマンニッヒ反応工程であった。この工程では、1 の高い反応性のため様々な副生物を生じるが、それら副生物を除去せずに工程を進めると、目的物の収率が低下するばかりでなく結晶化も困難となった。反応条件の最適化に加えてシュウ酸塩 9 として単離精製するプロセスを確立し、パイロットスケールでの製造に成功した。

Scheme 2



中間体 7 への 5 位側鎖導入は当初、シアノ化やテトラゾール環化の技術を有するメーカーへの委託製造を前提に、メディシナルルートを踏襲して反応条件の最適化を検討した。しかし、シアノメチル化で数%副生する 11 の除去が困難であり、11 に由来する不純物が原薬中に残存して品質に大きく影響することが明らかとなった。



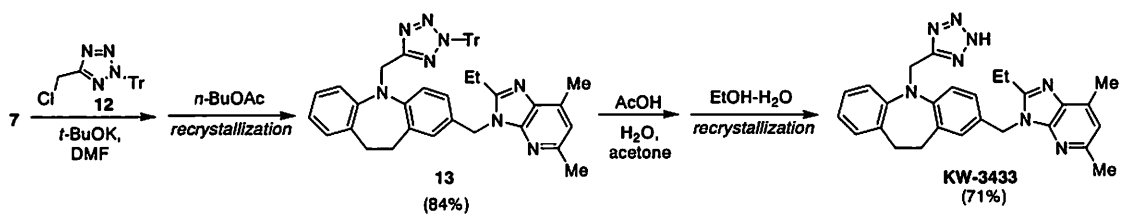
11

一方、12 のようなテトラゾリルメチルユニットが入手できれば、KCN や NaN_3 を用いなくても 5 位側鎖を導入可能と考えられた。プロセス検討開始時より打診していたテトラゾールの専門メーカーより 12 の供給が可能となり、テトラゾリルメチルユニットを直接導入可能となった。得られたトリチル保護体 13 を脱保護することで KW-3433 へと誘導することができ、毒性、危険試薬を回避する合成ルートを見出すことができた[2] (Scheme 3)。

テトラゾリルメチル化反応では当初溶媒や塩基、反応温度等を検討したが、13 の生成率は約 60% で頭打ちであった。この反応は塩基存在下で行うが、詳細に調べたところ、原料の 7、12 および生成物の 13 が塩基存在下で不安定であることがわかった。そこで、少量の 12 と塩基を交互に添加する方法の採用により反応はほぼ定量的に進行し、パイロットスケールに耐えうるプロセスを確立した。また、13 の脱保護では副生するトリチルアルコールを反応系から析出させて除去する簡便なプロセスを見出した。

本プロセスにより、6 回のパイロットスケール製造を行い、高品質の KW-3433 原薬 55kg を取得することができた。また、自社でテトラゾリルメチルユニットの導入が可能となったことから、迅速かつスケジュールに柔軟に対応できる原薬供給体制をとることができた。

Scheme 3



References

1) 特許公報, 特許第 2526005 号.

2) 毛利慎一郎, 有機合成化学協会誌, 2001, *59*, 108.

I-02（招待講演2）

α-アミノ酸含有天然物の効率的な不斉全合成を目指した新規触媒的不斉反応の開発

[a]大阪大学大学院基礎工学研究科、[b]東京大学大学院薬学系研究科
○大嶋孝志[a,b]、渋口朋之[b]、三原久史[b]、岡田章宏[b]、福田悠平[b]、柴﨑正勝[b]

Development of New Asymmetric Catalyses for the Efficient Syntheses of α-Amino Acid Containing Natural Products

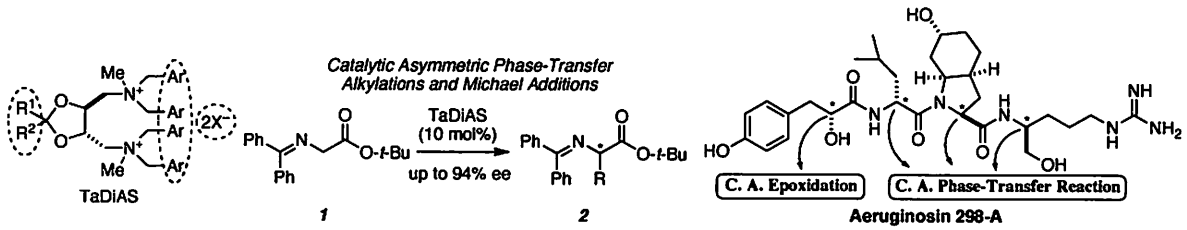
Takashi Ohshima,[a,b]* Tomoyuki Shibuguchi,[b] Hisashi Mihara,[b] Akihiro Okada,[b] Yuhei Fukuta,[b] and Masakatsu Shibasaki[b]
[a]Department of Chimistry, Graduate School of Engineering Science, Osaka University
1-3 Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan
[b]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan

In this symposium, we present a design and synthesis of new chiral phase-transfer catalyst named TaDiAS (Tartrate derived Di-Ammonium Salts) for the catalytic asymmetric alkylation, Michael reaction, and Mannich-type reaction to provide optically active α-amino acid. Moreover, the efficiency of the present asymmetric catalyses were demonstrated by the asymmetric syntheses of several bioactive natural products.

生体の主要な構成成分であるα-アミノ酸は、様々な有用生物活性化合物の構成成分あるいは合成原料としても非常に重要である。天然α-アミノ酸のいくつかは、安価かつ大量に天然から供給可能であるが、光学異性体を含む非天然α-アミノ酸は依然その供給に大きな問題を抱えている。天然および非天然光学活性 α-アミノ酸を効率的に合成すべく、様々な不斉合成法が開発されているが、我々は、環境負荷が少なく容易に大量合成へと展開できる手法として不斉相間移動触媒反応に着目し、新規不斉相間移動触媒 TaDiAS の設計と合成、そして不斉相間移動アルキル化反応、Michael 付加反応、Mannich 型反応への応用、更に種々の有用生物活性化合物の不斉合成への展開を行った。今回のシンポジウムでは、それらの結果と共に、天然物の超効率的合成法の開発を指向した反応開発など、最近の結果を合わせて発表する予定である。

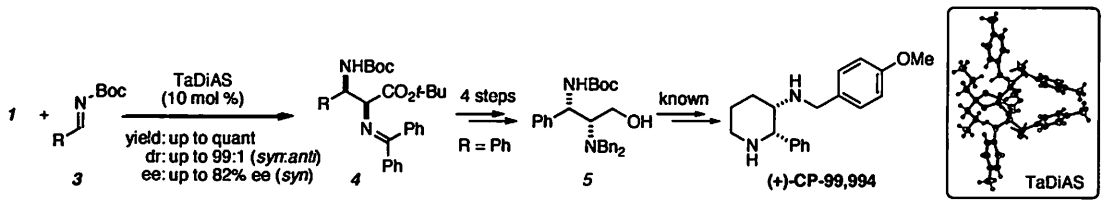
1. 新規不斉相間移動触媒 TaDiAS の設計と合成[1]、Aeruginosin 298-A の不斉全合成への応用[2,3]

O'Donnell らによってグリシン Schiff 塩基誘導体 *1* の不斉相間移動触媒反応による光学活性α-アミノ酸の合成法が開発されて以降、様々な優れた不斉相間移動触媒が報告されているが、これらの触媒は触媒の不安定さ、触媒合成のコストの高さと困難さ、それに伴う触媒の多様性の低さなどの問題点が残されていた。そこで(1)安価にそして大量に触媒(両鏡像体)を合成できる事、(2)多様な触媒ライブラリーを構築できる事、(3)分子内に導入した二つの基質認識部位で基質を不斉空間内に位置固定する事を基本コンセプトとし、計算化学を用いたシミュレーションの結果および様々な初期検討の結果から、酒石酸由来の TaDiAS をデザインし、実際に酒石酸から 4 工程のプロセスで多様な触媒ライブラリー(>100 種)を構築する事ができた（4 種が和光純薬工業より市販)。まず、不斉アルキル化反応、Michael 付加反応における触媒のスクリーニングおよび反応の最適化を行い、それぞれに適した触媒系を見いだす事に成功した。また、これらの反応を用いる事で、セリンプロテアーゼ阻害活性を有する Aeruginosin 298-A および種々の誘導体を不斉合成する事ができた。



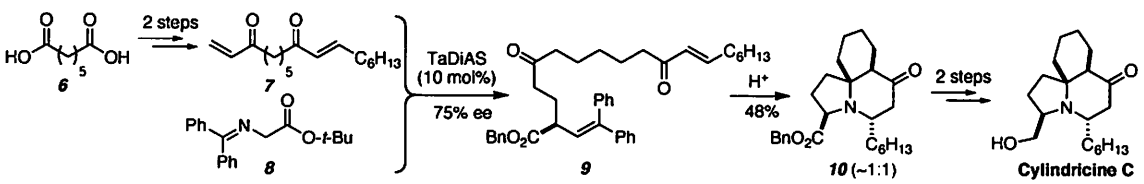
2. α,β-ジアミノ酸のエナンチオおよびジアステレオ選択的合成[4]

基質 *1* から生じるエノレートをイミンと反応させれば、α,β-ジアミノ酸を効率的に合成できると考えられる。後の変換を考慮し Boc イミン *3* を基質として用いて検討を行った結果、非常に高いジアステレオ選択性(最高 99:1)で反応が進行する事が分かった。当初、エナンチオ選択性は中程度にとどまっていたが、触媒のX線結晶構造解析の結果（立体配座およびカウンターアニオンの位置）を基に更なる触媒構造の最適化を行い、最高 82% ee まで選択性を向上させる事に成功した。得られてくる光学活性 α,β-ジアミノ酸誘導体は、結晶性が良く再結晶によって光学的に純粋にする事ができる。また、二つのアミノ基の保護基を穏和な条件で選択的に脱保護できるため合成化学的有用性も高く、(+)-CP-99,994 の重要合成中間体に 4 工程で効率的に変換する事ができた。



3. Cylindricine C の超効率的不斉全合成の検討

目的とする化合物をできうる限り短工程で効率的に合成しようと考えるとき、反応系中で複数の反応が連続して進行するドミノ型の反応は極めて有効である。例えば *9* の様な基質を合成し、酸触媒による連続反応が進行し、三環性の化合物 *10* を一挙に合成する事ができれば、Cylindricine C を非常に効率的に合成する事ができる。そのためには、*7* の様な多官能基化された基質で触媒的不斉反応が選択的に進行しなければならない。現在までの検討の結果、本不斉相間移動触媒反応は 75% ee の選択性で収率良く進行する事が分かっており、また、酸触媒によるドミノ型反応は、約 1:1 のジアステレオ混合物として得られるものの、48%の収率で一挙に *10* を合成する事ができ、全 6 工程で Cylindricine C の不斉全合成に成功している。今後、更なる one-pot 連続反応化と、収率および選択性の向上を検討する予定である。



今後、不斉相間移動触媒を用いた α-アミノ酸の不斉合成法をプロセス化にも耐えうる反応とするためには、グリシン Schiff 塩基 *1* に代わるより合成容易な基質を用いる反応の開発が重要であると考えている。現在、様々な手法を視野に検討を行っている。

(1) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima T.; Shibasaki, M. *Tetrahedoron Lett.* **2002**, *43*, 9539. (2) Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11206. (3) Fukuta, Y.; Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Nemoto, T.; Kisugi, T.; Okino, T.; Shibasaki, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5433. (4) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* in press.

I-03（招待講演3）

抗パーキンソン病治療薬 L-DOPA のプロセス開発

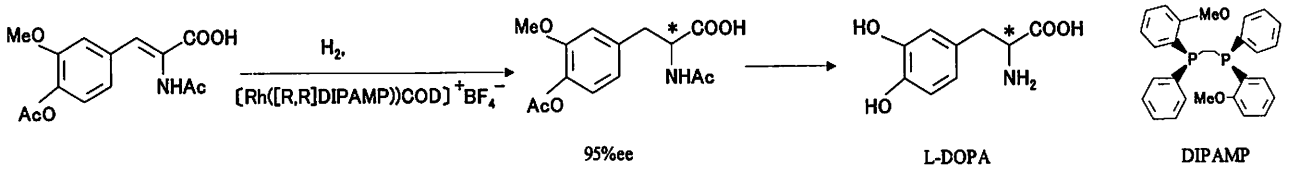
三共化成工業株式会社
○橋本　光紀

Process Development of L-DOPA as Anti-Parkinson Drug

Mitsunori Hashimoto
Sankyo Chemical Industries , Ltd.
4-8 Nishi-yawata 4-Chome, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0073, Japan
E-mail:hashimoto@sankyo-chem-ind.co.jp

In this symposium, we present a process development of L-DOPA as anti-Parkinson drug which has been used in the medical fields about 40 years. The usage of Acylase which is convenient in a production scale seemed suitable for the asymmetric hydrolysis of N-acetyl-DL-veratrylglycine. L-Veratrylglycine was obtained as crystal. D-isomer in the filtrate was recycled after racemization reaction. Water was only solvent used in the synthesis of L-DOPA.

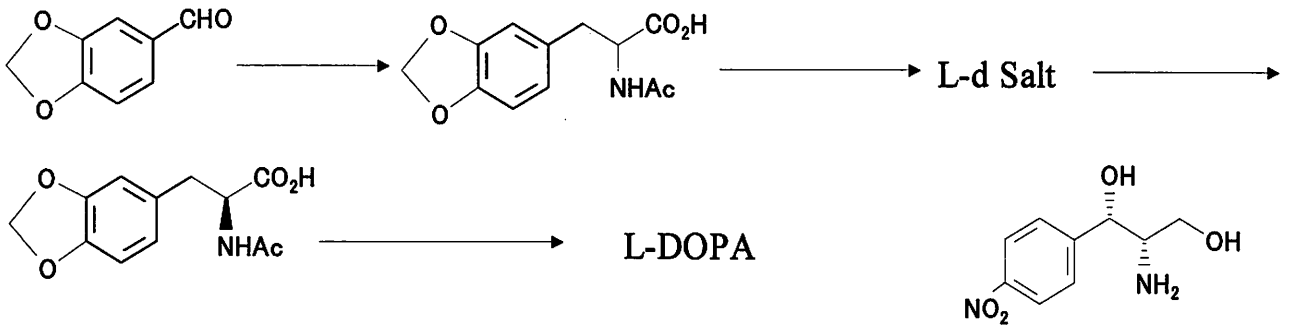
１９世紀後半にパーキンソン精神科医により提唱された特異的な身体の震えを伴う症状は半世紀後に神経学者ジャンマルタン　ジャルコーによりパーキンソン氏病と名づけられた。　中脳の黒質と呼ばれる部位の神経細胞が変性し大脳基底核の線条体に投射するドパミンニューロンが脱落することにより種々の特異的な症状を起こす。　1967 年 Cotzias 等により L-DOPA の大量投与が有効であるとの報告がされて合成研究が注目されるようになった。　山田、塩入ら[1)]はこれより早い 1962 年に既に L-DOPA 合成法の報告をしており、光学分割法を提示した。　不斉合成法による研究は触媒の開発が律速となり、Prof. Kagan らによる均一系ホスフィン触媒の開発が大きなインパクトとなり、Monsanto 社 Dr. Knowels ら[2)]による新しい触媒の開発により飛躍的に改良された高純度の L-DOPA 合成が可能となり、2001 年のノーベル化学賞へと繋がった。



当社での L-DPOA 合成研究は 1963 年に開始され 1967 年より製造が開始された。　原薬製造へ向けてのプロセス開発の流れについて述べる。

1.　<u>初期ステージにおける原薬製造法</u>

L-DOPA は当初 Scheme　1 の方法で合成されていた。

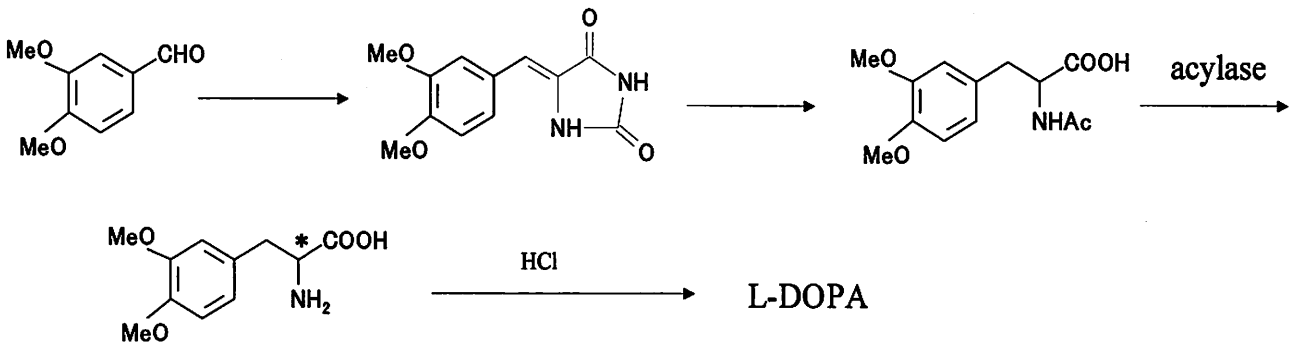


L-アセチル体　　D-ベース

光学分割にDベースを使用していたのは時代の流れを感じます。

2．改良法の確立

改良法としてVanillinを出発原料とし Glycine、Ac_2O と反応させてAzlactone体とし、C=C の還元後アシラーゼによる分割法でL体を選択的に得る方法に改善された。 しかしながら更なる改良検討が続けられVeratralhydantoinを中間体として単離する方法を開発出来たことによりアシラーゼ分割が極めて高収率で進行し、含量99%以上のL-DOPAが得られ、工業的製造方法として確立された。 D体はラセミ化する事によりリサイクルされ、有効利用されている。



脱メチル化反応で副生する CH_3Cl は、自社での焼却炉で処理する事により大気に放出する事なく環境に配慮した製法としている。

パーキンソン病治療薬としては、ドパミン受容体刺激薬やcatecol-O-methyl transferase (COMT)などの新薬の開発は続けられており、これからも種々の新薬が市場に出てくると思われるが、ドーパミン不足が主原因である事より L-DOPA が治療の現場から消えることはないと考えられる。 高齢化社会とともに患者数は増加傾向にあり副作用低減に向けた新薬との併用が多用される時代となっていくと思われる。 水溶媒で全工程製造出来るという利点が今日まで変わらぬ製法として耐えてこられた最大の理由であろう。

Reference

1) S. Yamada, T. Fujii, T. Shioiri, Chem. Pharm. Bull. **10**, 680 (1962).

2) W. S. Knowles, Accounts of Chemical Research, **1983**, 16, 106.

I-04（招待講演4）

スケールアップ・エンジニアリング

－ビーカースケールから商業装置まで－

千代田化工建設（株）
○川上　円、細野恭生

Scale-Up Engineering

*Madoka Kawakami, Yasuo Hosono
Chiyoda Corporation
2-12-1,Tsurumichuo, Tsurumi-ku,Yokohama 230-8601, Japan

"Scale-Up Engineering" is the total techniques for the process development from laboratory scale experiment to the commercial plant. The quality of the methods applied to the process development seriously affects not only the time and cost of the development but also the quality of the commercial plant. We present "Scale-Up Engineering" as the efficient way to the commercial plant based on our experience. The feature of the way is the execution of the process development engineering and of the conceptual commercial plant design at the early stage of the development.

ビーカースケールの実験からスタートした化学品製造方法を商業化しようとする場合、その過程の如何によって、開発の期間やコスト、商業装置の良否が大きく左右される。本報告では、弊社が提唱する効率的な商業化手法を紹介する。

1. スケールアップ・エンジニアリングとは

スケールアップという言葉からは、一つの単位操作装置をサイズアップする技術を連想しがちである。しかし実際の商業化においては、図-1に示した通り、製品のマーケティングなどのプロジェクトフェーズの検討、合理的な装置構成を目指したプロセスフェーズの検討、個々の装置をサイズアップする検討など、実に多様な活動が必要になる。スケールアップとは、ビーカーの実験から採算の取れる商業装置に至るまでの一連の総合的な技術活動であり、弊社はこれをスケールアップ・エンジニアリングと称している。

2. 商業化へのアプローチ

従来の開発手法は、ビーカースケールやベンチスケールの実験を繰り返して解析／評価し、次にパイロット試験へと移行する。この段階で初めてプロセス全体

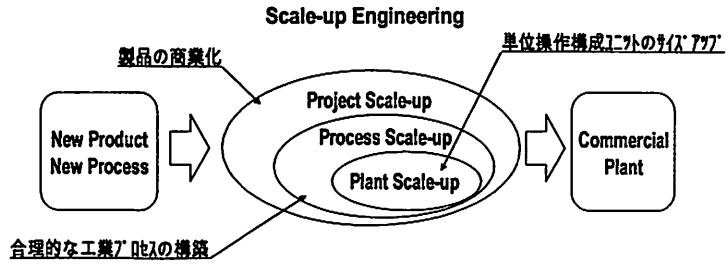


図-1　スケールアップ・エンジニアリング

の装置構成に目を向け、パイロット試験を終えた段階で商業装置をイメージしていくものであった。この手法は大きな手戻りが生じるリスクを有しており、結果として長い開発期間と多くのコストが必要になる。これに対して、弊社が提唱する効率的な開発手法を図-2に示す。この手法の特徴は、以下の通りである。

① 基礎研究の段階からプロセスエンジニアが参画して開発エンジニアリングをを実施し、基本設計データの早期の確立を目指す。

② 初期の段階から商業装置をイメージし、パイロット試験以前の段階で商業装置の概念設計／評価を実施する。

③ これら開発エンジニアリングは、基礎研究と密接な連携を保って実施する。

④ パイロット装置は概念設計のスケールダウンで設計し、設計手法の確認や予期せぬ問題点の抽出／解決のために使用する。

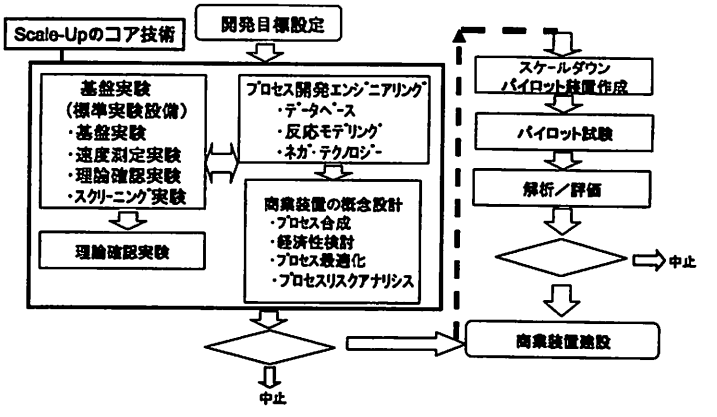


図-2　商業化へのアプローチ

上記の手法を有効に活用することにより、効率的な商業化が可能となる。

3. スケールアップのコア技術とツール

基礎研究、これに並行して実施する開発エンジニアリング、及び商業化装置の概念設計がスケールアップ・エンジニアリングのコアとなる。このコア技術とツールを図-3に示す。

開発エンジニアリングでは、反応などのプロセスのコアとなる現象をモデル化／数式化して解析し、装置設計のベースとなる定量的な法則性を見出す。

商業化装置の概念設計では、開発エンジニアリングで得られた知見を活用し、プロセスの最適な装置構成を検討すると共に、各装置のスケールアップ検討／概念設計を実施する。さらにこの結果をベースとして経済性の検討や技術的なリスク評価を実施し、商業化のためには更に何が必要かを見出していく。

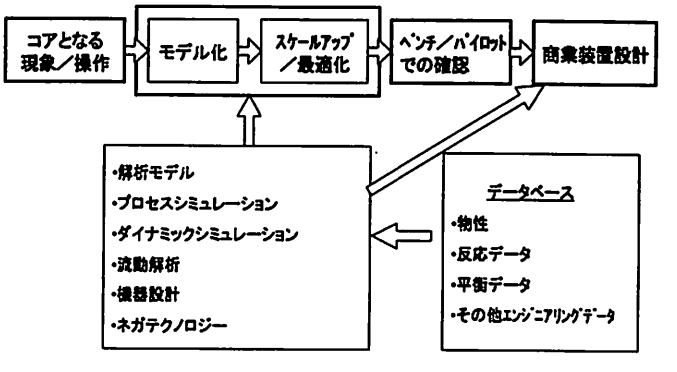


図-3　スケールアップ技術とツール

これらのスケールアップ・エンジニアリングは、プロセス構成最適化や概念設計などに使用する定常プロセスシミュレーター、現象のモデル解析やプロセスの安定性の検討などに必要なダイナミックシミュレーター、装置のスケールアップ検討などに重要な役割を果たす流動解析ツールなどを駆使して遂行していく。

以上に述べた手法により、弊社は自社、及び顧客殿発案の様々な新規化学品製造方法について、商業化の実現を達成して来た。効率的な手法を工夫し、総合的なスケールアップ技術とツールを駆使していくことが、商業化のための重要なキーポイントになる。

全合成アントラサイクリン系抗癌剤塩酸アムルビシンの工業的製法の開発

住友化学株式会社　有機合成研究所
高橋　和彦

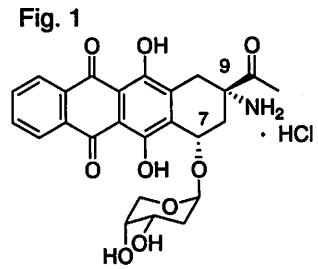
Process Development of Amrubicin Hydrochloride (Anthracycline Anticancer Drug)

Kazuhiko Takahashi
Sumitomo Chemical Co., Ltd. Organic Synthesis Research Laboratory
1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohanak-ku, Osaka 554-8558, Japan
takahashik23@sc.sumitomo-chem.co.jp

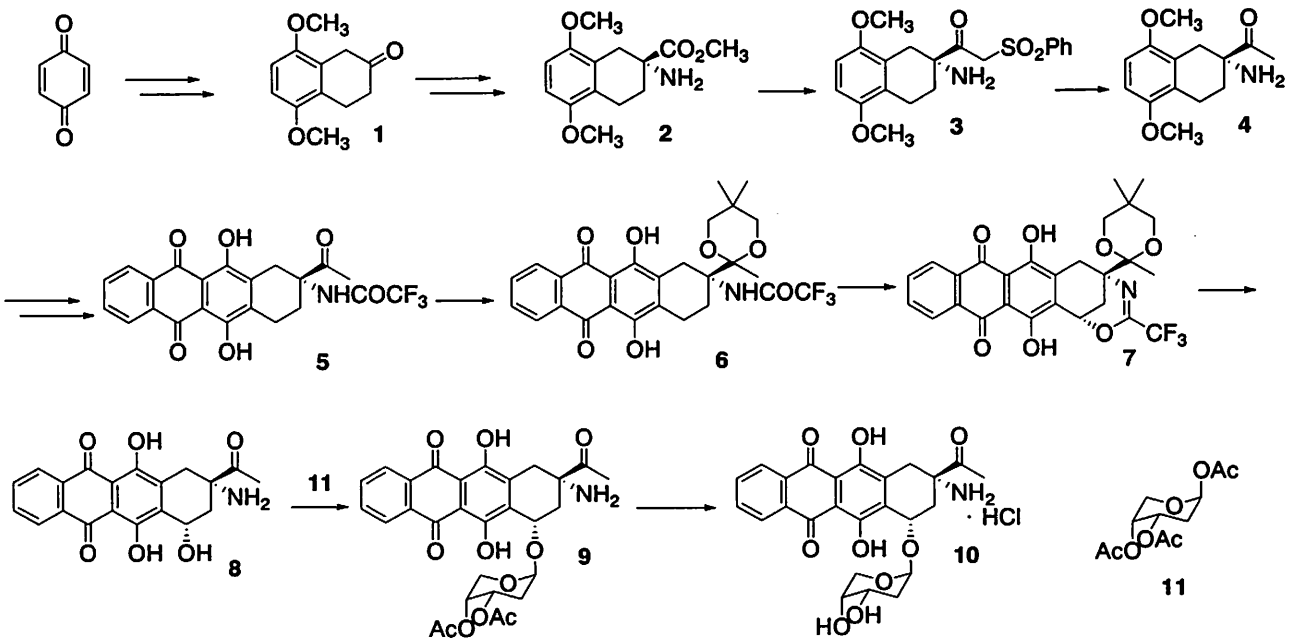
Abstract: We have established manufacturing method of unique anthracycline anticancer drug, amrubicin hydrochloride. In this symposium, we focus on the following topics, 1) safety synthetic method of 9-aminoketone, 2) stereoselective 7-hydroxy group introduction, and 3) quality control in drying of amrubicin hydrochloride.

塩酸アムルビシン（商品名カルセドR）は住友製薬から2002年12月に非小細胞／小細胞肺癌の治療薬として販売開始されたアントラサイクリン系抗癌剤であり、ドキソルビシン等の既存の剤と比較して、in vivo 試験においてよりすぐれた抗腫瘍活性を示す一方で、心毒性は低いという特徴を有する。その構造は、既存のアントラサイクリン系抗癌剤とは異なり、9 位にアミノ基を有し、7 位には非アミノ糖骨格を有するため（Fig. 1）、既存剤は発酵法もしくは発酵法と合成を組み合わせた半合成法によって製造されているのに対し、本化合物は全合成によってのみ製造可能である。

Fig. 1



Scheme 1

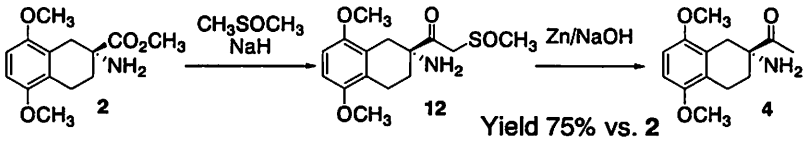


Scheme 1 に全合成スキームを示す。文献 1)の製造方法をベースとした方法であり、入手容易なテトラロン(1)から 10 数工程を経て合成される。4 環を形成する(5)以降の中間体・製品はいずれも難溶解性・難濾過性となり、使用可能な溶媒が制限され、結晶化条件にも工夫が必要であった。また、特異なアミノケトン構造を有するため化学的に不安定であり、操作条件の厳密な管理（pH、温度等）が必要であった。さらに、製品、中間体のいくつかが変異原性物質であり、開発にあたってはケミカルハザード対策やクロスコンタミに対する注意が必要であった。

1. 9-アミノケトン(4)の安全な合成法[2)]

9-アミノケトン(4)の初期合成法（Scheme 2）では、事故例が多く報告されている DMSO-NaH 法を用いていた。検討の結果、フェニルメチルスルホン-$LiNH_2$によって代替可能であることを見出し、防災安全面で問題のない製造方法を確立した。安全工学試験の比較検討結果を合わせて紹介する。

Scheme 2



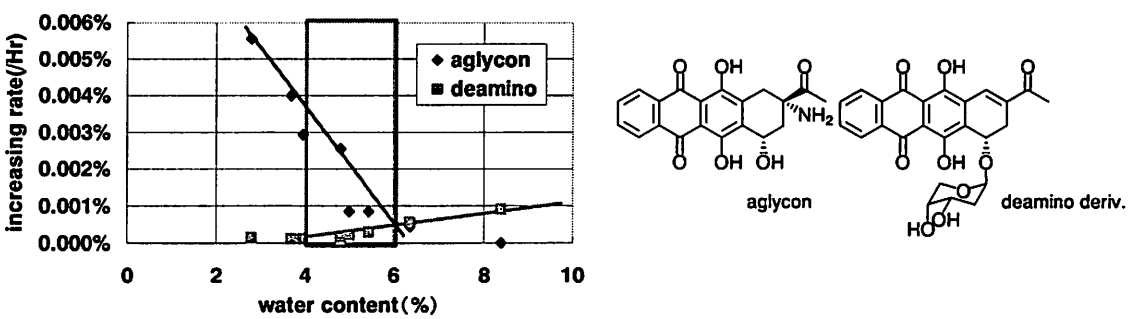
2. 水酸基導入工程（(5)→(8)）の最適化[3)]

工業化検討開始時は、ケタール化反応は p-TsOH を酸触媒とする方法であっが、スケールアップ時には反応遅延と脱アセチル化が顕著であった。副生アミン体は、次工程のラジカル反応を阻害するため、シリカゲル精製による除去が必要であった。種々検討した結果、酸触媒として Amberlyst 15 を用いる手法を確立した。あわせて、オキサジン環(7)の開環・脱保護条件も改良し、水酸基導入工程を最適化した。

3. 塩酸アムルビシンの水分に対する安定性[4)]

パイロットスケールでの製造の際、最終原薬の取り出し時に、塩化・濾過して取得したウェットケーキの乾燥後に、不純物の 1 つである脱糖体（aglycon）が多く生成するという事態が発生した。原因の究明を行ったところ、塩酸アムルビシン中の水分含量が原薬の安定性に大きく影響を及ぼすことを確認し、水分に対する安定性について詳細な検討を行った。それらの知見をもとに、高品質の原薬を取得する乾燥方法を確立するに至った。

Fig.2



References:

1) a) K. Ishizumi, N. Ohashi, N. Tanno, J. Org. Chem., 52, 4477 (1987) ; b) 丹野紀彦、石墨紀久夫、第 5 回日仏医薬精密化学会 (1986) ; c) 寺島孜郎、木村芳一、石墨紀久夫、丹野紀彦、特公平 2-4239

2) 鬼頭真、國亮人、島児孝三、砂川洵、特開 2000-63336

3) 河野秀樹、島児孝三、特開 2002-161078 ; 山本賢治、島児孝三、特開 2003-12620

4) 高橋和彦、藤本幸司、山内靖子、岡橋良徳、WO03/35660

I-06（招待講演6）

マイクロリアクターを用いた選択的化学合成

京都大学大学院工学研究科
吉田潤一

Selective Chemical Synthesis Using Microreactors

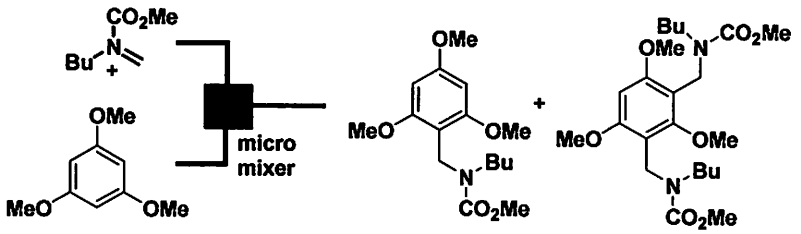
Jun-ichi Yoshida
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry,
Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto 615-8510, Japan
yoshida@sbchem.kyoto-u.ac.jp

This presentation provides a brief outline of the state of the art of reactions using microreactors with the special emphasis on the enhancement of product selectivity. The efficient micromixing by taking advantage of short diffusion path increases the product selectivity of competitive consecutive reactions such as Friedel-Crafts reactions. This concept has been expanded to the molecular weight and molecular weight distribution control in cationic polymerization. The precise residence time control in microreactors is also effective for reactions involving highly reactive intermediates such as Swern oxidation.

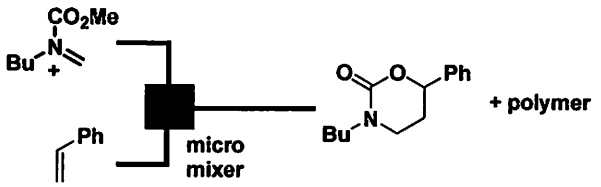
化学反応を行うためのマイクロデバイスをマイクロリアクターと呼んでいる。マイクロリアクターは、マイクロメートルオーダー（多くは数十ミクロンから数百ミクロン）の微細構造をもつ反応器である。しかし、反応器全体の大きさについては、必ずしも微少である必要はなく、微細構造を内部にもっていれば、かなり大きなものでもよい。また、形状についても、チップのような平面的な形に限定されることもなく、むしろ大量合成のためには３次元的で多数のマイクロ流路をもったものが適している。実際、近年、多数のマイクロ流路をもつマイクロリアクターが開発されるようになり、年間トンオーダーの化合物の合成も可能となっている。

本講演では、マイクロリアクターがどのような特長をもち、どのような合成反応に有効に用いることができるかについて議論したい。高速均一系反応においては、高速混合、精密温度制御、精密滞留時間制御といったマイクロリアクターの特長が選択性に重要な影響を与えることが明らかになってきている。これらの特長に焦点をあて、以下のような実例を紹介しながら議論を進めていく予定である。

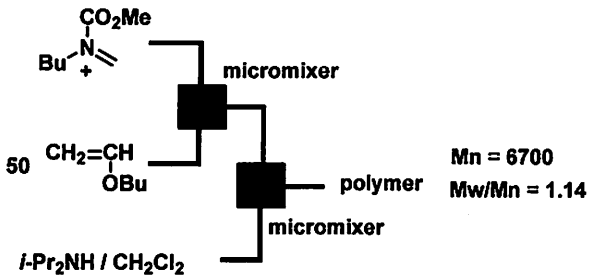
Friedel-Crafts アルキル化反応　マイクロリアクターの利用による選択的モノアルキル化[1]



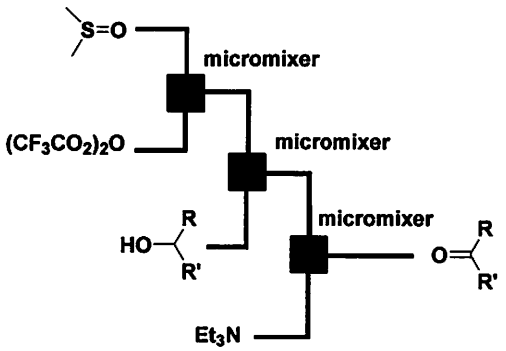
[4＋2]付加環化反応　マイクロリアクターによる付加環化体の収率向上[2]



リビングカチオン重合反応　重合速度の低下を伴わない分子量分布の制御[3]



Swern 酸化　マイクロリアクター利用による室温での反応実施[4]



(1) S. Suga, A. Nagaki, J. Yoshida, *Chem. Commun.*, 2003, 354.

(2) S. Suga, A. Nagaki, Y. Tsutsui, J. Yoshida, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 945

(3) A. Nagaki, K. Kawamura, S. Suga, T. Ando, M. Sawamoto, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 14702.

(4) T. Kawaguchi, H.Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 2413.

I-10（招待講演7）

N-ヒドロキシイミド触媒による*ε*-カプロラクタム前駆体の新規合成法の開発

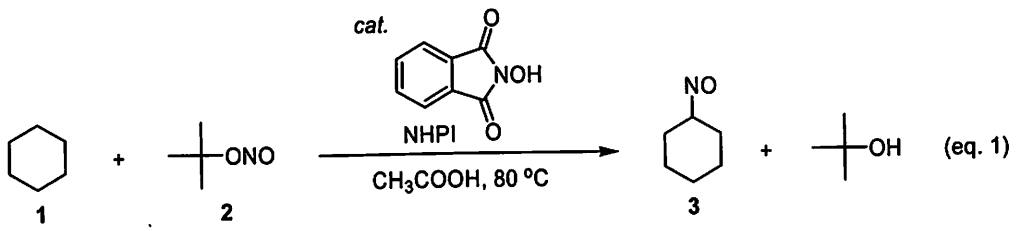
関西大工
坂口　聡

Development of a New Route to ε-Caprolactam Precursor Using *N*-Hydroxyimide as a Key Catalyst

Satoshi Sakaguchi*
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Kansai University
Suita, Osaka, 564-8680, Japan. satoshi@ipcku.kansai-u.ac.jp

ε-Caprolactam is one of the most important monomer for nylon 6 production. The current technologies have serious drawbacks. The consumption of energy and the co-production of a large amount of waste could not be avoidable. Now, we have developed a new synthetic route to ε-caprolactam precursor such as nitrosocyclohexane by the reaction of cyclohexane with *tert*-butyl nitrite in the presence of a catalytic amount of *N*-hydroxyphthalimide.

シクロヘキサノンオキシムはナイロン6の原料であるε－カプロラクタムの合成前駆体であり、極めて重要な化合物である。工業的には主にシクロヘキサノンとヒドロキシルアミンとの反応、もしくはシクロヘキサンと塩化ニトロシルとの光反応により合成されている。しかしながら、これらの手法では、比較的需要の少ない硫酸アンモニウムの副生などの問題がある。このような観点から、最近、硫安を副生しない方法として、シクロヘキサノンのアンモキシメーション、それに続く気相ベックマン反応が工業化されている。[1] 当研究室では*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)が常圧酸素下、種々の有機基質の酸化反応に極めて高い触媒活性を示すことを報告してきた。[2] 本研究では、NHPI触媒存在下、シクロヘキサン(**1**)と亜硝酸*tert*-ブチル(**2**)の反応を酢酸中行ったところ、80 °C程度の比較的温和な条件のもと反応が進行し、シクロヘキサノンオキシムの合成前駆体であるニトロソシクロヘキサン(**3**)が得られることを見出した(eq. 1)。[3]



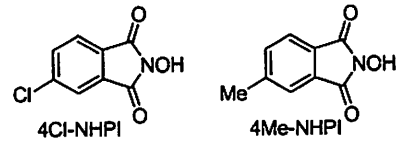
(eq. 1)

反応は以下のように行った。シュレンク反応管中で、NHPI(0.1 mmol)を酢酸(1 mL)に溶解させた後、**1** (1 mL)と **2** (1 mmol)を順次加える。続いて酸素を除くため、反応管を液体窒素で冷却した後、真空ポンプを用いて脱気し、アルゴンガスを注入する。その後、反応管を 80 °C のオイルバスにつけ、2 時間攪拌した。反応後、反応液を濃縮して溶媒および未反応のシクロヘキサンを除去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ, *n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製すると、**3** が **2** を基準として 51%の収率で得られた(Table 1, Run 1)。また本反応における生成物についてより詳細に調べる目的で、反応を重酢酸中で同様に行った後、反応液の NMR を測定した。その結果、**1** と **2** の反応に由来する生成物として、ほぼ **3** のみが生成していることが明らかになり、ニトロメタンを内部基準として NMR にて **3** の収率を求めたところ 58%であった(Run 2)。NHPI 触媒を用いた場合には、反応時間を 1 時間にすると **3** の収率は 33%にとどまったが、*N*-ヒドロキシ-4-クロロフタルイミド(4Cl-NHPI)触媒存在下反応を行うと、わずか 1 時間で 51%に達した(Runs 3 and 4)。一方、*N*-ヒドロキシ-4-メチルフタルイミド(4Me-NHPI)は本反応にはほとんど触媒活性を示さなかった(Run 5)。**2** の代わりに亜硝酸 *n*-ブチルを用いた場合には、**1** の転化はほとんど起こらなかった(Run 6)。

Table 1 Reaction of **1** with **2** to **3** under selected reaction conditions [a]

Run	Catalyst	Time (h)	Yield (%)
1	NHPI	2	51[b]
2	NHPI	2	58
3	NHPI	1	33
4	4Cl-NHPI	1	51
5	4Me-NHPI	2	19
6[c]	NHPI	2	1

[a] **1** (4 mmol, 0.5 mL) was allowed to react with **2** (0.5 mmol) in the presence of NHPI (0.05 mmol) in CD_3COOD (0.5 mL) at 80 °C for 2 h under argon. The yield of **3** based on **2** used was determined by ^{1}H-nmr using a known amount of nitromethane as an internal standard. [b] Isolated yield. See text. [c] *n*-Butyl nitrite (0.5 mmol) instead of **2** was used.



さらに、**3** の収率向上を目指し種々検討した結果、反応仕込み時に、反応系を減圧状態のままにして、**2** による **1** のニトロソ化反応を行うことで、ニトロソ体が効率よく得られることを見出した。すなわち、上述のように反応管を凍結脱気したのち、アルゴンガスを注入することなく、減圧のまま、**1** と **2** を反応させると、目的とする **3** の収率が 88%に達することが明らかになった。

以上のように、NHPI を鍵触媒とするシクロヘキサンの直接的なニトロソ化反応に成功した。ニトロソシクロヘキサンは容易にシクロヘキサノンオキシムへと異性化できることから、本手法は、触媒的な ε－カプロラクタム前駆体の合成法として有用であると思われる。

本研究は、平成 15 年度産業技術研究助成事業の支援を受けて行われた。

[1] K. Weissermel, H.-J. Arpe, "*工業有機化学 第5版*", 向山光昭 監訳, 東京化学同人, pp. 271-285 (2004).

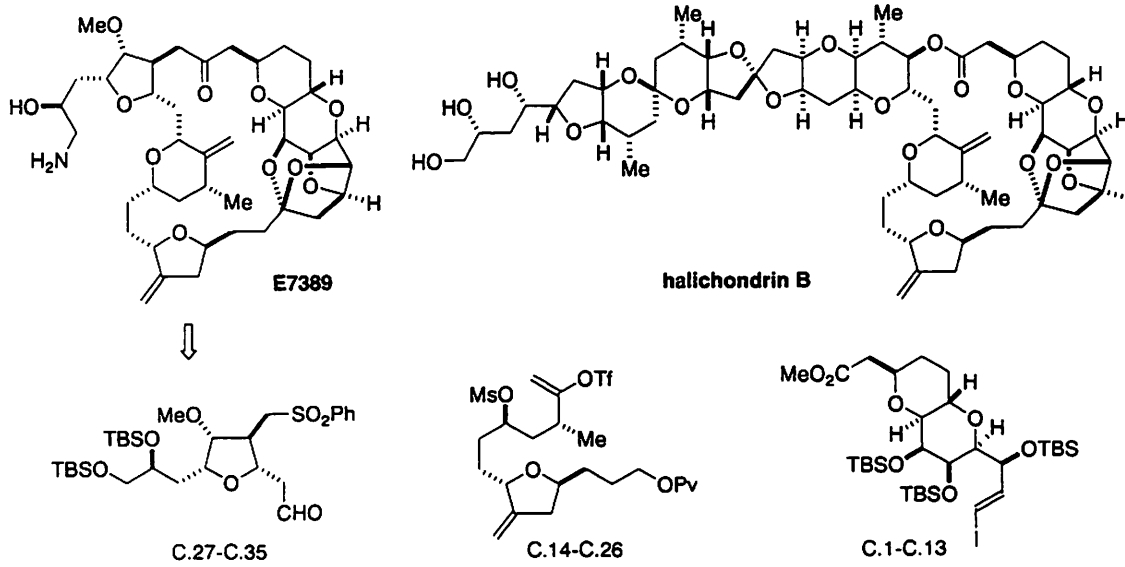
[2] (a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2004**, *61*, 1056-1064. (b) Y. Ishii, S. Sakaguchi, "*Modern Oxidation Method*", J.-E. Bäckvall ed., Wiley-VCH, pp. 118-163 (2004).

[3] T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1120-1123.

Synthetic Studies on the Halichondrin B Analog, E7389

Francis G. Fang
Eisai Research Institute
Andover MA

E7389, a fully synthetic macrocyclic ketone analog of the marine natural product halichondrin B, was recently discovered at Eisai Research Institute and is now undergoing Phase II clinical evaluation as a new anti-cancer drug candidate. Although the structure of E7389 is substantially simplified relative to the natural product (E7389 contains 19 vs. 32 stereogenic centers and a 35 vs. 54 carbon backbone respectively as compared to halichondrin B), the discovery and development of this halichondrin B analog by total synthesis still represents a significant challenge. The foundation for starting these R&D efforts was provided by the first and to date only total synthesis of halichondrin B by Kishi and co-workers at Harvard University. Amongst the synthetic issues to be addressed in order to provide the necessary quantities of E7389 for full clinical evaluation are: 1) large-scale procurement of the three fragments, representing C.1-C.13, C.14-C.26, and C.27-C.35, 2) practical stereo- and chemo-selective coupling of these three fragments, 3) large-scale C-C bond formation to generate a 27 membered macrocycle and 4) controlled establishment of the polycyclic ketal and aminoalcohol functionalities. This talk will present the current status of synthetic studies at Eisai which address these issues and have enabled the total synthesis of E7389 on a multi-gram scale.



"Norhalichondrin A: An Antitumor Polyether Macrolide From a Marine Sponge," D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura, Y. Hirata, J. Am. Chem. Soc., 107, 4796 (1985)

"Halichondrins: Antitumor Polyether Macrolides From a Marine Sponge," Y. Hirata and D. Uemura, Pure Appl. Chem., 58, 701-710 (1986)

"In Vitro and In Vivo Anticancer Activities of Synthetic Macrocyclic Ketone Analogues of Halichondrin B," M.J. Towle, K.A. Salvato, J. Budrow, B.F. Wels, G. Kuznetsov, K.K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B.M. Seletsky, M.H. Palme, G.J. Habgood, L.A. Singer, L.V. DiPietro, Y. Wang, J.J. Chen, D.A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M.J. Yu, and B.A. Littlefield, Cancer Res., February 1, 2001; 61(3): 1013-1021

"Total Synthesis of Halichondrin B and Norhalichondrin B." T.D. Aicher, K.R. Buszek, F.G. Fang, C.J. Forsyth, S.H. Jung, Y. Kishi, M.C. Matelich, P.M. Scola, D.M. Spero, and S.K. Yoon, J. Am. Chem. Soc., 114, 3162-3163 (1992)

I-12（招待講演9）

医薬品開発における管理規制—最近の動向

ベータ・ケム
新開　一朗

Drug Development & Regulations---Recent Trends

Ichiro Shinkai
Beta-Chem, Inc.
2-11-1 Nagata-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-6126 Japan
shinkai.ichiro@beta-chem.com

This lecture presents recent changes on the regulations for the new drug developments.

2004 年度の世界医薬品の売上総額は 5,500 億ドル（58 兆円）に達し、前年に比べ 7.2%の伸びを示した。市場の拡大は薬剤費抑制政策、ジェネリック薬の増加、安全性問題、更に厳しい薬事規制といった係数に妨害されているが、生活習慣病治療薬、胃潰瘍治療・予防薬、抗がん剤、中枢神経障害治療薬などが根強い伸びを示している。売上高ランクでは、高脂血症治療薬（300 億ドル）、抗潰瘍薬（250 億ドル）に続いて抗ガン剤が第三位に上がってきている（240 億ドル）。2004 年度は 5 年ぶりに新薬の承認数も急増し、バイオ系新薬と併せると FDA 承認済新薬は総勢 36 にまで達した。しかしながら、世界最大手製薬企業からの申請は少なく、新薬の性質も 90 年代と比べると、典型的なプロファイルを持たないものも多く見られるようになった。

一方で、FDA は ICH などによって提示されているガイドラインなどの取り入れにも非常に積極的で、より高品質の製品が継続的にマーケットで流通できるよう、今までのガイドラインの見直しはもとより、製薬企業や関連化学企業からより幅広い意見を聞くことなどに注力している。この講演では、最近の FDA や ICH の規制やガイドラインの解釈と、それに関する製薬企業や化学企業の最近の動向について議論する。

ICH によって提唱された原薬に関する c-GMP のガイドライン(Q7A) を受けて、FDA は 2001 年 8 月に、Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients を発行した。このガイダンスは、化学的合成、抽出、細胞培養などによって生産される原薬を対象とし、広い視野で原薬の c-GMP 適用範囲などを細かく規制している。なかでも、品質マネジメント、製造工程内管理、文書化、バリデーション、変更管理、逸脱処理などについての詳細な指示が与えられている。この、ガイダンスを受けて、更に第二段の活動として、2004 年 1 月には、Guidance for Industry, Drug Substance, Chemistry, Manufacturing, and Controls

Information (CMC) が、ドラフトガイダンス(nonbinding recommendations) として発行された。このガイダンスに関する企業側の反応はまちまちで、いまだに種々のコメントが CDER, CBER や CVM に寄せられており、このガイダンスの最終制定には、FDAも実際に頭を痛めているのが現状である。なかでも、化学合成に用いる多くの試薬類の管理規制のなか、Starting Material の規定が微妙に複雑で、cGMP の適用範囲に直接影響するため、この部分については、かなりの議論がなされている。いずれも、case by case の判断が必要で、一概に一つのルールとして表現出来ないものもあり、問題を更に複雑化している。 また、原薬についてのガイダンスは、1987 年に設定されて以来、今回の ICHQ7A が発行されるまで、FDA との折衝マターとして取り扱われていた。空想的化学合成スキームの検証や、更には、Propinquity Selection Principle などの言葉が飛び交い、英語圏の外側にいる我々はますますその理解に苦しんでいる。 いかにして starting material の高品質を保証し、常に高品質の原薬を患者様に供給出来るかがボトムラインとなるように思われる。また 2004 年 9 月には、cGMP に関する Guidance for Industry, Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations のドラフト版が 1987 年に発行されて以来、初めて改訂された。 このガイドラインでは、Six-system Inspection Approach の導入や、品質管理のシステム創り、マネジメントの責任範囲など総括的な品質管理システムの構築を謳っている。

製剤に関する規制は比較的少ないが、原薬の統制規制が進むに連れて、製剤へも其の目が向けられている。2004 年 11 月には、ICH Steering Committee より、ドラフト として、Pharmaceutical Development (Q8) が提出されている。このガイドラインは、ICH M4 Common Technical Document (CTD) の書式に則った、製剤に関する科学的な開発経緯やプロセスの制御などに関するもので、やはり、高品質と再現性のある製剤プロセスの確立や、プロセス分析などの管理によるリスク回避の目的が伺える。現在まで、比較的経験則をもとに行って来た製剤技術の開発にも、新しい観点を取り入れ、物理化学的性質の解明のみならず、製剤プロセスの科学的理解と開発経緯の検証にも力を入れている。また、FDA は提出準備中の Q9 (Quality Risk management) や Q10(Company Quality System)の様なガイドラインの成立を目前にして、CDER 内に,すでに幾つかの Study Group を設置している。FDA はプロセスの科学的理解を基盤にして、CMC や cGMP の regulatory oversight や Process Analytical Technologies (PAT)などのシステムを駆使することによって、リスクの少ない、一貫した原薬(Drug Substance)や製剤(Drug Product)の製法確立に乗り出している。FDA は PAT ガイダンスの応用によって、新しい製剤プロセス技術の初期導入や効率の良い製造プロセスの確立に役立つと結んでいる。

FDA は 2004 年 9 月には、Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk-Based Approach の最終報告書を二年がかりで完成した。これによれば、新規技術の早期導入、最新の品質管理、リスク基盤のアプローチ、科学的根拠に基づく、法規制、法準拠、査察などの実施について FDA の見識を述べ、新しい Council on Pharmaceutical Quality グループの結成にまで至っている。

メ モ

受賞講演要旨

第2日目（7月29日）

交差型 Ti-Claisen 縮合の開発と 1β-メチルカルバペネム合成への応用

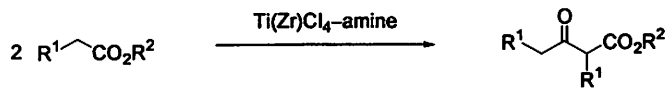
（関学大・理工，住友製薬[1]）
○永瀬良平・御前智則・萬田尚紀・岡崎宏紀・砂川　洵[1]・佐々木　章[1]・田辺　陽

Development of Ti-*Crossed*-Claisen Condensation and Application to the Synthesis of 1β-Methylcarbapenem

Ryohei Nagase,* Tomonori Misaki, Naoki Manta, Hiroki Okazaki, Makoto Sunagawa,[1] Akira Sasaki,[1] Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
[1] Development Research Laboratories II, Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd., 3-1-98, Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan

The Claisen condensation is recognized as a fundamental and useful C-C bond forming reaction in organic syntheses. In general, strong basic reagents are used to conduct this reaction. The Ti- (*or* Zr-) *self*-Claisen condensation possesses powerful reactivity compared with those of the conventional methods using strong bases. Recently, we have developed a Ti-*crossed*-Claisen condensation between a 1 : 1 mixture of carboxylic esters and acid chlorides promoted by $TiCl_4$-Bu_3N-*N*-methylimidazole. In addition, an efficient, practical, and stereocontrolled synthesis of 1β-methylcarbapenems has been performed utilizing a new dehydration type of Ti-Dieckmann (intramolecular Ti-Claisen) condensation.

Claisen 縮合は，有機合成において基本的かつ重要な C-C 結合形成反応であり，一般に MOR (M = Na, K), LDA, MHMDS (M = Li, Na, K), MH (M = Na, K) などの強塩基性反応剤を用いて行なわれてきた [1]．当研究室では，$Ti(Zr)Cl_4$-amine 反応剤を用いる強力 Ti,Zr-Claisen 縮合の開発を行なっている [2]．



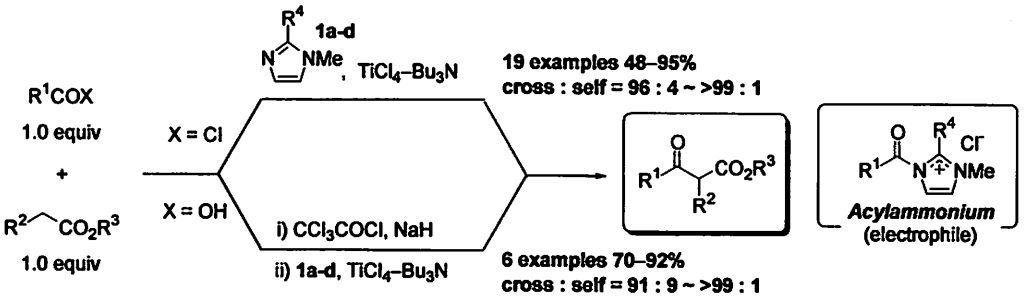
これまでの Claisen 縮合の最大の問題は，基質一般性の高い交差型反応が確立されていない点である．特に反応が単純エステルに限られ，類型の交差型 aldol 付加と比較しても，交差型縮合の制御が困難な場合が多い．この非常に困難で要請の高い反応において，$TiCl_4$-amine 反応剤を利用する方法を開発した．さらに，この $TiCl_4$-amine 反応剤を用いることで，β-ラクタム系抗生物質である 1β-メチルカルバペネムの短段階・実用的合成に成功した．

1．当量同士の酸クロリドまたはカルボン酸およびエステル間での交差型 Ti-Claisen 縮合の開発 [3]

酸クロリドと *N*-メチルイミダゾール **1a-d** を混合し，アシルアンモニウム活性中間体を発生させ，これを求電子剤とし，当量のエステルを求核剤とする交差型 Ti-Claisen 縮合を見い出した．種々の基質で高収率，高交差選択的に反応が進行する．すなわち，立体的に嵩高い基質や種々の酸素官能基，特にケトンカルボニルを有する基質に対しても保護することなく適応が可能であった．これは塩基法とは明瞭に異なる Ti-Claisen 縮合の特徴である．

更なる展開として，求電子剤として酸クロリドより汎用性の高いカルボン酸を用いる方法を開発した．すなわち，カルボン酸を活性な混合酸無水物へと導き，そこに *N*-メチルイミダゾールを添

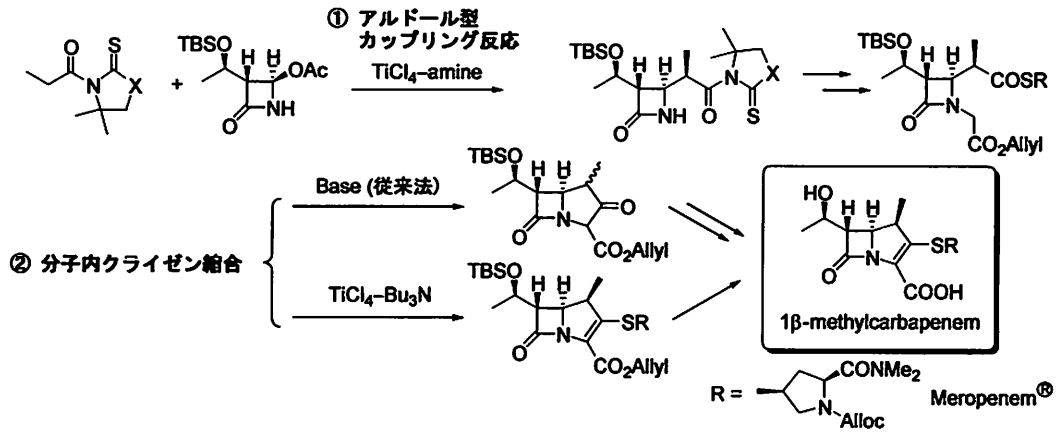
加することでアシルアンモニウム活性中間体へ導き，続く交差型 Ti-Claisen 縮合を one-pot で行なう方法である．さらに，この交差型 Ti-Claisen 縮合を用いて，天然物香料である *cis*-jasmone および (*R*)-muscone の効率的短段階合成を行い，実用性を示すことができた．



このアシルアンモニウム活性化法は，エステルの α-位での *C*-アシル化といえるが，アルコールの *O*-アシル化である「エステル化・アミド化」も可能で [4]，この方法は最近実用化されつつある．なお，最近，交差型 Ti-Claisen 縮合とは別の展開として，ケテンシリルアセタールを用いる塩基触媒による交差型 Claisen 縮合も見い出している [5]．

2．脱水型 Ti-Dieckmann 環化を用いる 1β-メチルカルバペネムの短段階・実用合成 [6]

最も進化した β-ラクタム系抗生物質である 1β-メチルカルバペネムの実用的合成法の確立ならびに合理化は重要な課題である．その合成に関して，2 つの炭素骨格形成段階があるが，当研究室で開発した $TiCl_4$-amine 反応剤をそれぞれの鍵反応に適応することができた．特に，炭素 5 員環形成 (Ti-Dieckmann 環化) に関しては，従来の塩基法とは異なりこれまでに例のない新規脱水型 Ti-Dieckmann 環化であり，従来法より短段階で実用的な 1β-メチルカルバペネムの合成法である．



また，得られた 1β-メチルカルバペネムの脱 TBS 化において，最近当研究室で見い出された $TiCl_4$-CH_3NO_2 錯体を用いる温和な条件下での効率的 TBS 基の脱保護法を用いることによって高収率で脱 TBS 化できることが分かった [7]．この詳細についても述べる．

References: 1) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, 2001; p 569. 2) (a) Tanabe, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *62*, 1917. (b) Tanabe, Y.; Hamasaki, R.; Funakoshi, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1674. 3) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. 4) Wakasugi, K.; Iida, A; Misaki, T.; Nishii, Y.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1209. 5) Iida, A.; Takai, K.; Okabayashi, T.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Chem. Commun.* in press. 6) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 967. 7) Iida, A.; Okazaki, H.; Misaki, T.; Tanabe, Y. in preparation.

I-08（受賞講演2）

抽出蒸留による光学異性体の工業的分割技術の確立

（日本化成（株）　技術開発センター）　○加藤雄一、佐野正、菅原勉
（小名浜蒸溜(株)）　名倉豊二

Resolution Technology of Racemic Mixtures Using Distillation Technique in Industrial Scale

Yuuichi Katou,* Tadashi Sano, Tsutomu Sugawara, Toyoji Nakura
Research and Technology Development Center, Nippon Kasei Chemical Co., Ltd.
34-Aza Takayama, Onahama,Iwaki-city,Fukushima,971-8101,Japan

Abstracts; We have established the new industrialized isolation technique of the enantiomers by the distillation of the racemic mixtures, which were utilized by the faculty of chiral discrimination of clathrate compound. We succeeded to obtain (S)-Epichlorohydrin and Methyl (R)-2-Chloropropionate of >99%ee optical purity and of >99% chemical purity from racemic mixtures of Epichlorohydrin and Methyl 2-Chloropropionate. And, using process parameters gotten by our distillation experiments, we developed the process simulation program of the optical resolution by this distillation technique. Now we can estimate the cost and properties of the optical resolution by industrial scale distillation plant, easily and rapidly.

1．はじめに

キラルテクノロジーには、光学分割法、バイオ法、合成法、クロマト法など優れた技術があり、年々市場が拡大している光学活性化合物の製造に適用されている。しかし、多種類の光学活性化合物に万能に適応できるキラルテクノロジーはなく、特に工業規模で製造する段階では品質面、コスト面、安全面、スケールアップなど解決すべき課題を多くかかえている。我々は、今までにないキラルテクノロジーとして、「蒸留による光学異性体の分離」を工業規模で実証することに成功した。

2．プロセスの概要

本技術は一般的な抽出蒸留を利用しており、抽出剤に分子認識能力のある化合物を用いることに特徴がある。抽出剤は２，６－ジオクチル－３－トリフルオロアセチル－β－シクロデキストリン（ＣＤ））を用いた。プロセスは連続で、抽出蒸留（光学分割）、薄膜蒸留（ＣＤから光学活性体の脱着）、精密蒸留塔①（Ｒ体の精製）、精密蒸留塔②（Ｓ体の精製）の４工程からなる。抽出蒸留工程では、蒸留塔塔頂にＣＤ溶液をフィードし、分割する光学異性体を蒸留塔中段にフィードすることで、蒸留塔内でＣＤと光学異性体の間で包接作用を起させる。種々の光学異性体において、Ｒ体とＳ体の包接力には差があることを確認しており、包接の起きた気液平衡状態では、見かけ上、Ｒ体とＳ体に沸点差が生じさせることができるため光学分割が可能となる方法である。

3．抽出蒸留による光学分割の実証

実証設備（蒸留塔径 250mm、60 段）でエピクロロヒドリンを分割した結果、抽出蒸留ボトム液にＣＤに包接された S-エピクロロヒドリンを 99. 5％ee で得ることに成功した。次に薄膜蒸留により包接された S-エピクロロヒドリンを脱着し、精密蒸留することで化学純度 99. 7%、光学純度 99. 5%ee の光学活性体を得ることに成功した。また、2－クロロプロピオン酸メチルでは抽出蒸留塔塔頂よりＲ体を光学純度 99%ee 以上で分離することにも成功している。これらを実証したプロセスフローを図１に示す。

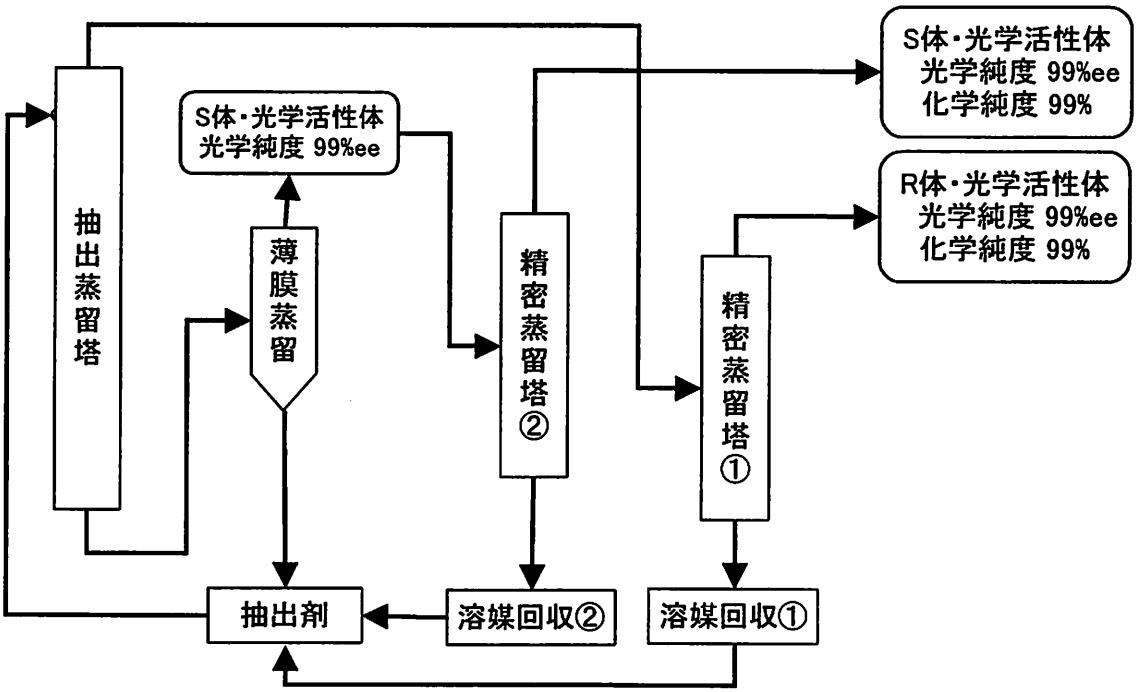


図１　抽出蒸留による光学分割フロー

4．シミュレーションプログラムの開発

本検討では分割プロセスの条件検討のため、対象とする光学異性体の性状と装置の条件等から設備の分割能力が計算できる蒸留シミュレーションプログラムも同時に開発した。対象とする光学異性体の比揮発度を測定し、操業条件をインプットすれば、対象とするラセミ体からの分割の状態、コスト等が計算で簡単に予測できる。

5．まとめ

以上、分離技術として優れた特徴を多く持つ蒸留技術により光学分割できることが実証できた。本技術は、今までにない分離原理を用いた新しい光学分割技術であるため、次の点が期待される。

1）　蒸留の特徴を生かした品質やコスト面での優位性

2）　合成法でも分離法でも製造が困難と判断された光学活性化合物への適用

スチレン誘導体の実用的なカルボニル－エン反応：

BF_3・モレキュラーシーブス混合触媒系の開発

三共株式会社　製薬技術研究所
○岡地　隆弘、藤本　克彦

Development of Practical Carbonyl-Ene Reactions of Styrenes – Combined System of Boron Trifluoride and Molecular Sieves

Takahiro Okachi,* Katsuhiko Fujimoto
Process Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
1-12-1, Shinomiya Hiratsuka Kanagawa, 254-0014, Japan
E-mail:okachi@sankyo.co.jp

We have developed a practical method to promote efficiently the carbonyl-ene reaction of α-methylstyrene derivatives with paraform-aldehyde. The key to our success was the combined use of homogeneous Lewis acid, BF_3•OEt_2 and solid base, MS 4A which activates paraformaldehyde and traps acidic protons from labile intermediates, respectively. In addition, the function of molecular sieves as solid base was evaluated in more detail based on powder X-ray analysis of the solids.

ルイス酸（LA）を用いるカルボニル－エン反応はホモアリルアルコールの合成手法として有用であるが、α-メチルスチレン誘導体を基質とするカルボニル－エン反応は一般に困難である。この原因は、生成物であるアリルアルコールとルイス酸から反応系中で生成する活性なプロトンが副反応を促進するからである（Fig. 1）[1]。

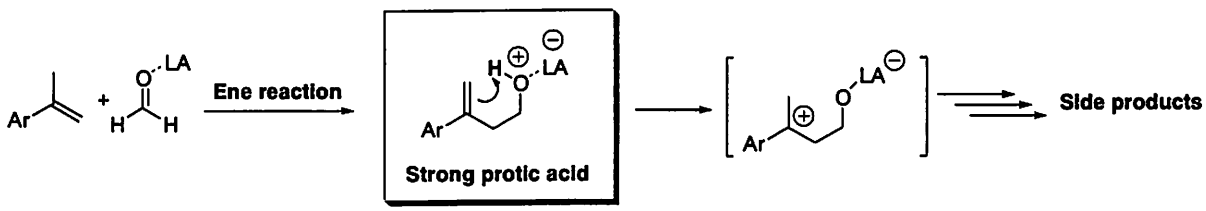


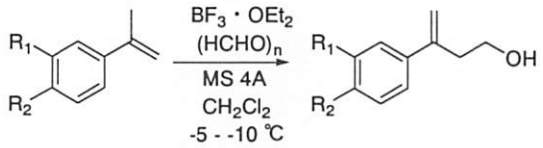
Figure 1.　The Formation of Side Products

このプロトンを捕捉する目的でモレキュラーシーブス（MS）を反応促進剤である BF_3・OEt_2 と共に用いたところ、α-メチルスチレン誘導体とパラホルムアルデヒド[$(HCHO)_n$]とのカルボニル－エン反応が円滑に進行することを見出し、ホモアリルアルコールの簡便な合成法を確立した[2]。

本反応の適用範囲を明らかにするために、種々のα-メチルスチレン誘導体を用いてカルボニル－エン反応を試みた（Table 1）。その結果、電子供与性の置換基をベンゼン環上に有する基質を用

いた場合、反応が複雑となるが、無置換または電子吸引性置換基を有する基質では比較的良好に反応が進行した。

Table 1. BF_3-Promoted Carbonyl-Ene Reactions in the Presence of Molecular Sieves



Entry	R_1	R_2	Conditions[a)]	Yield (%)[b)]
1	F	F	A	72
2	H	F	A	59
3	Cl	Cl	A	72
4	H	H	B	41
5	H	Me	B	trace[c)]

a) A: MS 4A 1 weight equivalent with respect to the starting material (weight equiv.), $BF_3 \cdot OEt_2$ 1.2 eq, $(HCHO)_n$ 1.0 eq; B: MS 4A 3 weight equiv., $BF_3 \cdot OEt_2$ 1.0 eq, $(HCHO)_n$ 1.0 eq. b) Determined by ^1H NMR using chloroacetone as the internal standard. c) Polymeric products were formed as by-products.

本反応には反応促進剤である $BF_3 \cdot OEt_2$ と MS が必須であり、$BF_3 \cdot OEt_2$ を単独で用いると反応は複雑になる。また、MS 単独では反応は進行しない。MS の役割を明らかにするため、塩基点量の異なる MS（X-MS, Y-MS）を用いて本反応を検討したところ、反応は MS の塩基点量に大きく影響を受けることが判明した。この結果は MS が活性プロトンの捕捉剤（固体塩基）として機能していることを強く示唆している（Fig. 2）。さらに、塩基点量の異なる MS と酸との相互作用を粉末 X 線回折により解析することで MS の固体塩基能を検証した。その結果は MS が固体塩基として機能しているというメカニズムを強く支持した。

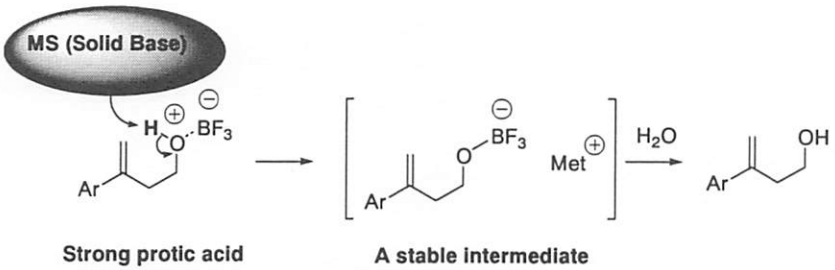


Figure 2. A Proposed Role of Molecular Sieves

さらに、得られた基質を用いて、従来困難であったホモアリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応を新たに開発し[ジルコニウム（Ⅳ）－酒石酸エステル（アミド）錯体][3)]、喘息や慢性閉塞性肺疾患等の治療薬として期待されているタキキニン拮抗剤の重要中間体への合成に適用した結果についても併せて述べる。

References: 1) Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p 527. 2) Okachi, T. et al. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1667. 2) Okachi, T. et al. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 85.

メ モ

一般講演要旨

第1日目（7月28日）

P-01

ピコリンボランを用いるメタノール、水又は無溶媒での還元的アミノ化反応

城西大・薬　○菊川靖雄、佐藤晋也、坂本武史

Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with α-Picoline-borane in Methanol, in Water, and in Neat Condition

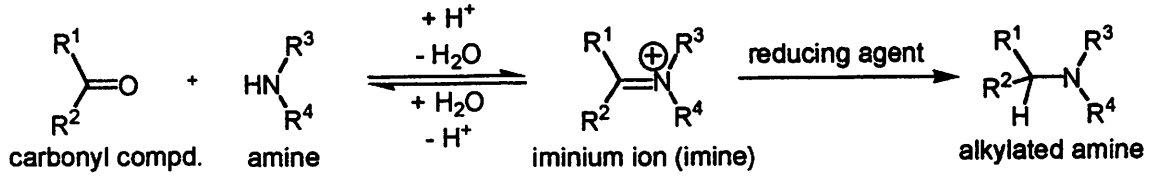
Yasuo Kikugawa,* Shinya Sato, Takeshi Sakamoto

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan

A one pot reductive amination of aldehydes and ketones with amines using readily accessible α-picoline-borane as a reducing agent is described. The reaction has been carried out in MeOH, in H_2O, and in neat conditions in the presence of small amounts of AcOH. This is a highly efficient and mild procedure that is applicable for a wide variety of substrates. In particular, this is the first successful demonstration that this type of reaction can be carried out in water and in neat conditions.

I. はじめに　カルボニル化合物の還元的アミノ化は簡単な操作でC-N結合が形成されるので安全に低コストで効率よく行われれば企業の生産性は大きく向上する。詳しくは、安価で安全な還元剤、公害の少ない溶媒を用い、簡単な設備と操作で、収率よく目的物を得ることが肝要である。本研究はそのような観点から行われた。[1)]

II. α-ピコリンボラン(Pic-BH_3)　還元的アミノ化に用いられる還元剤はいろいろあるが、



$NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$, pyridine-borane (pyr-BH_3)などが良く知られている。[2)] しかし、毒性や使用する溶媒など問題がある。特に pyr-BH_3 は液体で、加熱による爆発性があるので、蒸留による精製は危険である。長期保存は困難で、shelf-life は6ヶ月と言われている。[3)] そこで、これらの欠点を克服した試薬の開発は重要である。我々はアミンボランの研究中、pic-BH_3 が熱ばかりでなく長期の保存に安定な白色結晶(mp 45-47 °C)で、酸に対しても pyr-BH_3 より若干安定な、本目的のために適した試薬であることを発見した。

III. Pic-BH_3を用いるメタノール溶媒での還元的アミノ化反応　等モルのアミン、カルボニル化合物及び pic-BH_3 を用い、少量の酢酸を添加したメタノール溶媒中室温で反応させた。Hexanal の場合は酸を加えない方が良い結果を得た。

Table I. Reductive Amination Using Pic-BH_3 in MeOH-AcOH (10 : 1)[a]

run	carbonyl compd.	amine	time (h)	product	yield (%)
1	benzaldehyde	H_2N	1	Ph N H	72
2	O	aniline	1[b]	PhNH	82[c]
3	cycohexanone	indoline	1	*N*-cyclohexylindoline	98

a) Equimolar equiv of carbonyl compounds, amines, and pic-BH_3 was used. b) Minute. c) Without AcOH.

IV. Pic-BH_3 を用いる水溶媒での還元的アミノ化反応　一般に反応を円滑に行う為に反応系に脱水剤を加え、中間のイミン形成を有利にさせることが行われている。[4] しかし、本反応を水中で行ったところ、水に易溶のアミン以外では収率よく反応が進行する興味ある結果を得た。

Table 2. Reductive Amination Using Pic-BH_3 in H_2O-AcOH (10 : 1)

run	carbonyl compd.	amine	time (h)	product	yield (%)
1	benzaldehyde	indoline	1	*N*-benzylindoline	88
2	benzaldehyde	pyrrolidine	3	*N*-benzylpyrrolodine	30[a]
3	cyclohexanone	*p*-methoxyaniline	1	*N*-cyclohexyl-*p*-methoxyaniline	97
4	cyclohexanone	*p*-methoxyaniline	4.5	*N*-cyclohexyl-*p*-methoxyaniline	74

a) 3 Equiv of amine was used.

V. Pic-BH_3を用いる無溶媒での還元的アミノ化反応　Green chemistry の見地からは無溶媒系で反応が好ましいので、少量の酢酸を添加しただけの無溶媒での反応を試みた。Pic-BH_3 は低融点で他の化合物と良く混和する試薬なので、水溶性のアミンの場合でも、又一般に反応性の低いと思われる芳香族ケトンの場合でも良好な結果を与えた。

Table 3. Solvent-Free Reductive Amination Using Pic-BH_3

run	carbonyl compd.	amine	time (h)	product	yield (%)
1	benzaldehyde	pyrrolidine	10	*N*-benzylpyrrolodine	76[a]
2	O	aniline	1	PhNH	77[b]
3	cycohexanone	aniline	3.5	*N*-cyclohexylaniline	94
4	acetophenone	benzylamine	72	$PhCH(CH_3)NHCH_2Ph$	87

a) 3 Equiv of amine was used. b) Without addition of AcOH.

VI. 文献 1) Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.: Kikugawa, Y. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7899. 2) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.* **2002**, *59*, 1. 3) *Amine Borane*; Callery Chemical Technical Bulletin, **2002**, p 9. 4). (a) Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 553. (b) Rompaey, K. V.; Van den Eynde, I.; Kimpe, N. D.; Tourwé, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4421. (c) Beshore, D. C.; Dinsmore, C. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1201. (d) Dinsmore, C. J.; Zartman, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6309.

P-03

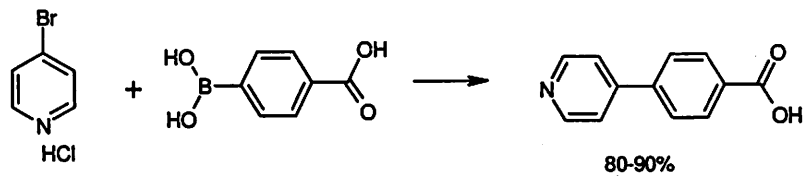
Improved Routes to 4-Pyridin-4-yl-Benzoic acid using Microencapsulated Precious Metal Catalysts

David A. Pears, Kevin E. Treacher, Richard Follows, Nisar Mohammed, David J. Evans*
Reaxa / Avecia Ltd., Pharmaceuticals Division, P.O. Box 42
Hexagon Tower, Blackley, Manchester, M9 8ZS United Kingdom
david.pears@reaxa.com

Cross-coupling reactions are an important aspect in creating diversity within the pharmaceutical, speciality and agrochemical markets. The formation of unsymmetrical biaryls via Pd-catalysed cross-coupling of aryl halides with aryl boronic acids facilitates a powerful and popular methodology to these advanced intermediates. The Suzuki reaction is advantageously mild and versatile demonstrating compatibility with numerous functional groups present in the starting materials. However, there is a concerted need for practical and economical translation of these techniques to large scale, environmentally acceptable manufacturing processes. Herein, we demonstrate the versatility and practical benefits of utilising microencapsulated homogeneous palladium catalysts (Pd EnCat™) within a range of manufacturing examples.

AstraZeneca Process Case Study[1] – Improved route to 4-Pyridin-4-yl-Benzoic acid

Scheme 1.



Original homogeneous catalyst conditions : EtOH/Water, K_2CO_3, 0.4-1 mole% Pd $(PPh_3)_4$

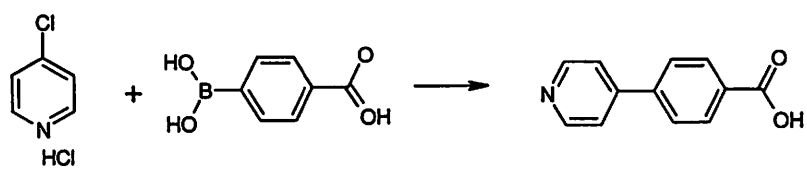
- Issues: 600ppm Pd in crude product , high level Pd in waste stream and product, no reuse of catalyst

Pd EnCat Conditions: 0.75 mole % Pd EnCat™ 40 with 2.5 mole % TPP (triphenyl phosphine)

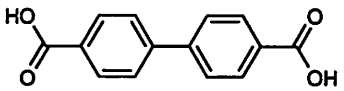
- 75-85 % yield, no reaction without addition of TPP, reuse catalyst >3x without loss of activity
- only 20ppm Pd in waste stream

- Issues: high cost of bromo pyridine, therefore switched to much cheaper chloro pyridine:

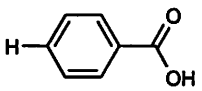
Scheme 2.



- No product under previous conditions Pd EnCat™ 40 / TPP
- Therefore, carried out extensive phosphine ligand screen – monitoring yields and impurity profiles:

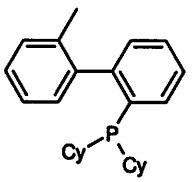


minor



major

- Biphenyl phosphines found to be best ligands:

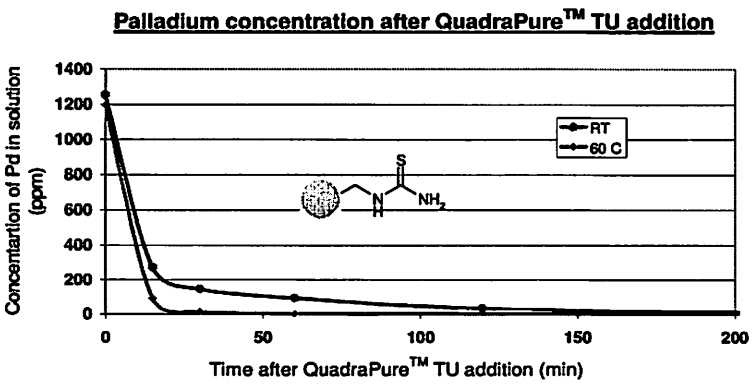


- Highly active catalyst, optimisation reduced both Pd and ligand charge versus bromopyridine reaction:

  Optimised conditions: 0.3 mole% biphenyl ligand, 0.13 mole% Pd EnCat™ 40

- Rate x3 faster than for bromopyridine
- 85% product yield
- Successful scale up
- Rate acceleration for Pd EnCat™ x30 that of $Pd(OAc)_2$
- Catalyst recycle
- Remove catalyst and reaction stops, implies reaction occurs within EnCat™ matrix

- Issue: 90 ppm Pd in crude product – can be solved with QuadraPure TU scavenger if necessary



P-05

糖尿病治療薬中間体オキサゾリルエタノールの効率的合成プロセスの開発

（タマ化学工業株式会社）延嶋浩文、○五十嵐喜雄

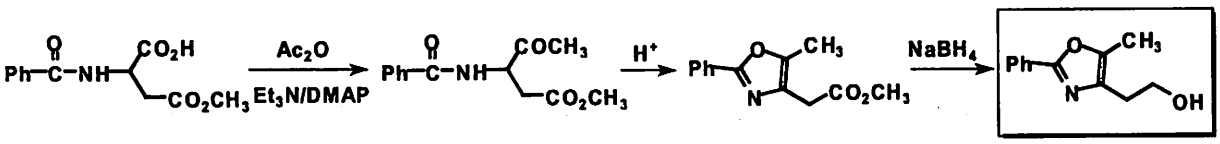
Process Development of Efficient Synthesis for Oxazolylethanol, Intermediate of Diabetic Medicines

Hirobumi Nobeshima, Yoshio Igarashi
Tama Kagaku Kogyo Co., Ltd.
29-Shin-machi, Yashio-shi, Saitama, 340-0807, Japan

Abstract: Process development of efficient synthesis for 2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethanol, intermediates of diabetic medicine was examined. Through considering the Dakin-West reaction in detail, the existence of novel intermediates was confirmed in our system. Furthermore, we found out that the oxazolylethanol is prepared by treating these intermediates in the presence of sulfuric acid in methanol, and as a result, the efficient synthesis procedure was developed.

2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール（**1**）は、種々の糖尿病治療薬用の中間体として注目されている。[1] （**1**）の合成については既に報告されていることから[2]（Scheme 1）、我々はN-ベンゾイルアスパラギン酸-β-モノエステル（**2**）を出発原料として、追試をおこなった。

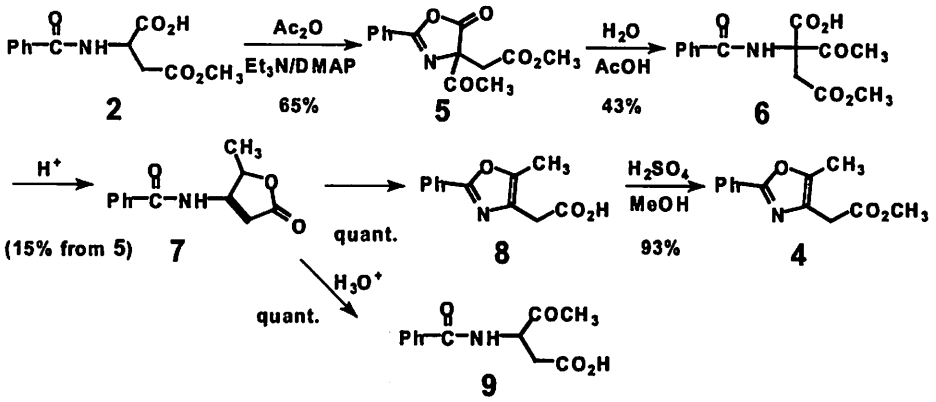
Scheme 1



しかしながら、Dakin-West 反応[3]の生成物は報告されているケトカルボン酸エステル（**3**）ではなく、アズラクトン環のα-位がアセチル化された化合物（**5**）であった（Scheme 2）。アセチルアズラクトン（**5**）は安定であるため、報告されている条件下では脱炭酸が進行しにくく、所望の（**3**）を得ることは困難であった。そこで、（**5**）を加水分解することで N-ベンゾイルアスパラギン酸モノエステル（**6**）を得た。ついで、（**6**）の脱炭酸を試行したところ、得られた生成物は（**3**）ではなく、新規なラクトン化合物（**7**）であった。さらに（**7**）を硫酸で処理することで、環開裂とオキサゾール環への再環化によりオキサゾリル酢酸（**8**）へと変換できること、及び（**8**）をエステル化することによりオキサゾリル酢酸エステル（**4**）が得られることを見出した。[4]

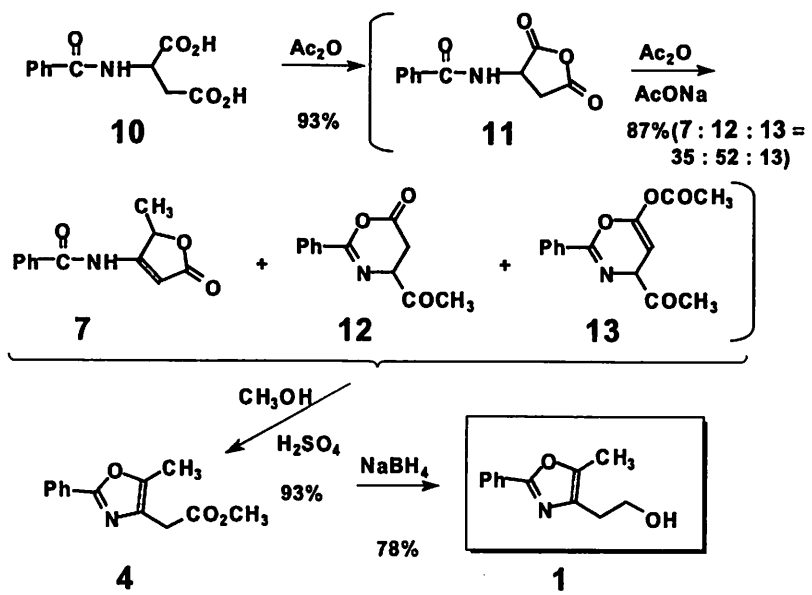
さらに、（**2**）から Dakin-West 反応をおこなって得られる（**7**）は（**6**）の脱炭酸、及び脱アルコール体であり、ケトカルボン酸化合物（**9**）は（**6**）のα-位が脱炭酸した化合物であることに注目した。すなわち、N-ベンゾイルアスパラギン酸（**10**）のようなα,β-ジカルボン酸を Dakin-West 反応条件下で処理した場合、α-位のアシル化の後にα-位のカルボキシル基の位置選択的な脱炭酸が可能であれば、（**9**）が生成することが期待できる。

Scheme 2



そこで、出発原料を入手容易な（**10**）に変更して Dakin-West 反応を試みた（Scheme 3）。（**10**）を塩基の非存在下で無水酢酸と反応させることにより、N-ベンゾイルアスパラギン酸無水物（**11**）を得た。ついで、（**11**）を単離することなく塩基存在下において無水酢酸で処理した。生成物を詳細に検討したところ、新規な三種の（**7**）、（**12**）及び（**13**）が生成していることを見出した。（**7**）は既に述べたラクトン化合物であり、（**12**）はアセチルアズラクトン化合物、（**13**）はジアセチルアズラクトン化合物であることが判明した。中間体（**7**）、（**12**）及び（**13**）は、α-位のアセチル化、α-位のカルボキシル基の脱炭酸、及び脱水反応が既に終了しており、（**8**）の等価体として利用できるのではないかと考えた。そこで、メタノール中、硫酸存在下で処理したところ、環の再構成が進行し、所望の（**4**）が得られることを見出した。ついで（**4**）を $NaBH_4$ で還元して目的物質の（**1**）を得た。[4] 以上述べたように、種々の検討を通して、（**1**）の簡便かつ効率的な合成プロセスを完成することができた。

Scheme 3



References

1) a) P. V. Devesthale et al. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2248. b) Y. Momose, T. Maekawa, H. Odaka, H. Ikeda and T. Sohda, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 100.

2) T. Sohda, K. Mizuno, Y. Momose, H. Ikeda, T. Fujita and K. Meguro, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2617.

3) H.D. Daikin, R. West, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 757.

4) 五十嵐喜雄、延嶋浩文　特開 2003-246781

P-07

カリクリンAにおけるスピロケタールフラグメントの対称性を利用した合成ルートの検討

コンフレックス（株）[1]，興和（株）東京研究所[2]，豊橋技科大[3]，名城大院総合[4]，東北大多元研[5]
○森下栄一[1]，大田一男[1]，壁谷源嗣[2]，後藤仁志[3]，塩入孝之[4]，松本高利[5]

Synthetic Route Using Symmetry for the Spiroketal Fragment in Calyculin A

Eiichi Morishita*, Kazuo Ohta, Mototsugu Kabeya, Hitoshi Gotoh, Takayuki Shioiri, Takatoshi Matsumoto
[1]CONFLEX Co., Ltd., 2nd Teikei Building 2F, 4-30, Yotsuya, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-0004, Japan
[2]Tokyo Research Laboratories, Kowa Co. Ltd., Noguchi-cho, Higashimurayama, 189-0022, Japan
[3]Toyohasi University of Technology, Hibarigaoka, Tempaku-cho, Toyohasi, 441-8580, Japan
[4]Meijo University,1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
[5]IMRAM, Tohoku University, 2-1-1, Katahira, Aoba, Sendai, 980-8577, Japan
E-mail : matsu@tagen.tohoku.ac.jp

For the preparation of the spiroketal fragment in Calyculin A, addition of a C1 unit to the highly symmetrical triol was tried, but this additional reaction failed. Therefore we did the conformational analysis of the highly symmetrical triol in order to investigate factors of this failure. As results of this analysis, it became clear that the cause was the steric hindrance from the symmetrical structure.

セリン／スレオニン・ホスファターゼ 1 及び 2A を特異的に阻害する新しいクラスの発ガンプロモーター作用を持つカリクリン A(1)は，数々の研究グループにより全合成が達成された[1]．特に塩入等の研究グループは，図 1 に示すようにスピロケタール部分 2 である C20-C25 ユニット部分の効率的な合成方法として，対称構造を有するトリオール 4 への C1 ユニットの追加が検討された[2]．C1 ユニットの追加方法として，CN イオンによる S_N2 反応が利用された．種々の検討結果，CN イオンによる C1 ユニットの導入できなかったため，Wittig 反応による C1 ユニットの追加が行われた．本研究においては，CN イオンによる S_N2 反応が進行しなかった理由だけではなく，モデル化合物による対称構造の立体因子の影響を検討した．そこで，対称構造を利用したエナンチオマーの作り分けができなかった理由と他の化合物への展開を図るための多様性を明らかにするために CONFLEX 5 による詳細な解析を行った．この合成ルートの問題点，そして対称構造を用いた合成方法の潜在的な可能性について新たな知見が得られたので報告する．

詳細な反応前駆体の配座解析の結果から，4 等価体に対する CN イオンによる S_N2 反応が進行しなかった理由として，図 2 に示すように(1)メチル基の反応経路の阻害，(2)保護基の酸素原子からの影響，(3)エポキサイドを用いた場合には相対的な電荷分布の逆転であることが判明した．更にモデル化合物の立体因子の影響を調べた結果，メチル基による反応経路の阻害は受けるが，保護基の酸素原子からの影響を受けない場合が

存在することを突き止めた．この配座解析結果から，反応前駆体の立体的因子の影響と配座異性体の重要性が明らかとなった．

結論として，対称構造を使用した合成ルートの可能性について検証を行った結果，目的化合物が得られない原因は，対称構造を有するトリオール化合物の立体的要因が強く影響していることが明らかになった．更にモデル化合物からは，反応が起きるための条件として立体の影響を無視できないことが明らかとなった．今回の結果から，事前に天然物合成における最適合成ルートの探索を行うだけではなく，プロセス研究における合成ルートの最適化及び短工程化に関わる立体制御に関わる配座探索にも応用できるものと考えられる．

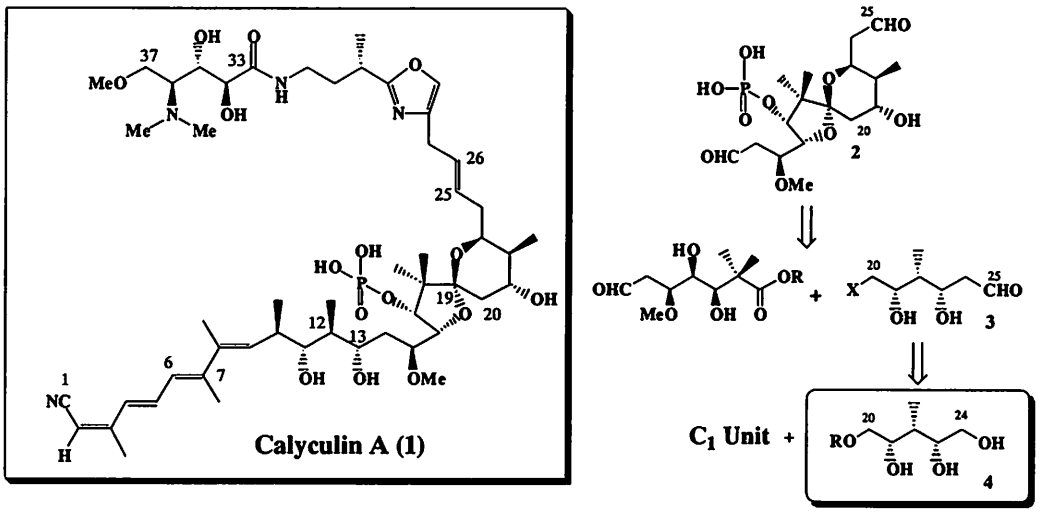


Figure 1 The structures of Calyculin A(1), spiroketal fragment(2) and its C20-C25 building units 3 and 4.

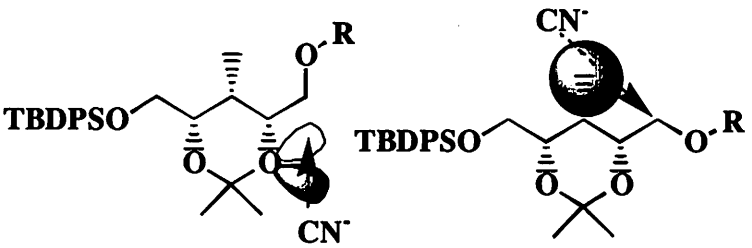


Figure 2 The reason why the CN ion can not react with the reaction precursor

[1]. (a)Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9434, (b) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T.; *Chem.Commun.*, **1996**, 871, (c) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Salvatore, B. A.; Spoors, P. G.; Duan, J. J.-W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10468, (d) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J.-W.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Spoors, P. G.; Salvatore, B. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10478, (e) Anderson, O. P.; Barrett, A. G. M.; Edmunds, J. J.; Hachiya, S.; Hendrix, J. A.; Horita, K.; Malecha, J. W.; Parkinson, C. J.; VanSickle, A.; *Can. J. Chem,*. **2001**, *79*, 1562, (f) Tanimoto, N., Gerritz, S.W., Sawabe, A., Noda, T., Filla, S.A., Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33*, 673.

[2]. Kabeya, M.; Hamada, Y.; Shioiri, T.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9777.

P-09

Reaction Calorimeter を用いた有機合成反応の Kinetics 解析

三菱ウェルファーマ(株)製薬研究所
○岩村寛
Imperial College London, Department of Chemistry
Donna G. Blackmond

Reaction Calorimeter : A Powerful Tool for Kinetic Studies of Organic Reactions

Hiroshi Iwamura
Pharmaceutical Development Laboratories, Mitsubishi Pharma Corporation
14-Sunayama, Hasaki-machi, Kashima-gun, Ibaraki, 314-0255, Japan
Iwamura.Hiroshi@ma.m-pharma.co.jp
Donna G. Blackmond
Department of Chemistry, Imperial College London
London SW7 2AZ, United Kingdom

The use of reaction calorimeter to obtain a kinetic picture of organic reactions is presented. Reaction calorimeter provides reaction rate data directly as well as thermodynamic properties of chemical process. Monitoring the time evolution of the reaction during the course of the reaction can yield significant information about the issues such as induction period and catalyst deactivation, which can be difficult to study in conventional kinetics protocol. Simple manipulation to construct a various normalized rate equation helps to describe the driving force of the catalytic reactions. Kinetic analysis alone or combination with another analytical method would provide idea to improve a chemical process.

医薬原薬の製造プロセスを開発していく上で、反応機構を理解することは重要な課題の一つである。Kinetics は反応機構を反映しているため、その挙動を把握することが反応機構を検討する上で必要である。

反応熱量計は、反応熱の測定や断熱温度上昇の把握など thermodynamic な挙動を確認する目的で主に使用されてきたが、反応熱量計より取得できる heat flow は下記式 (1) に示すエネルギーバランスから示されるとおり反応速度を反映するものであるため、In-situ 反応熱量計を使用することにより kinetics について数多くのデータを取得できる。

$q = \Delta H \cdot V \cdot rate$ (1)

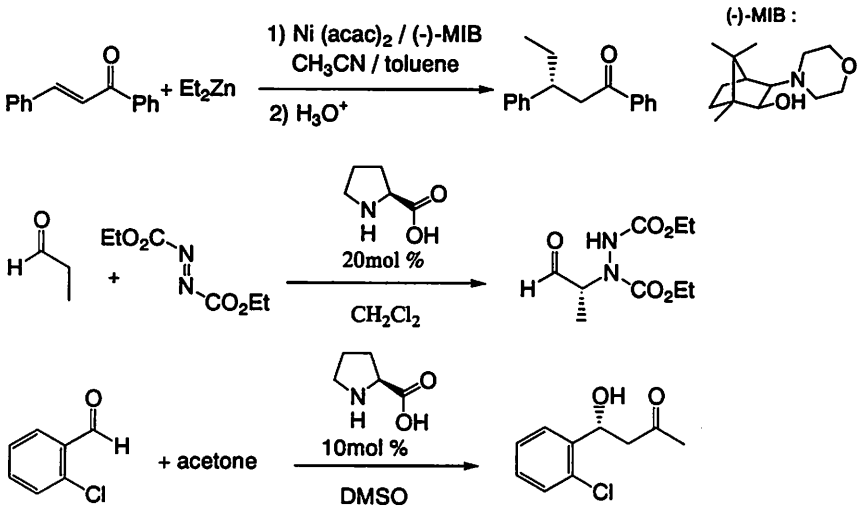
q : Heat flow　ΔH : Heat of reaction　V : volume　rate : reaction rate

発表者は主に Omnical 社製の reaction microcalorimetr である Super CRC 90 および Insight を用いて検討を行ってきた。本システムにおいては、3 秒毎にデータを取得することが出来るため、一つの実験において数多くのデータを取得することが可能である。なお、4 mL から 16 mL の反応容器を使用するため、使用した化合物の量は数 10 から数 100 mg 程度であった。このようにして取得した反応熱のデータから、反応転化率および limiting agent (最少の使用した原料)の濃度を式 (2) および (3) より算出することが出来る。

$$\text{Fraction conversion } x \text{ at time } t = \frac{\int_0^t q \cdot dt}{\int_0^{tf} q \cdot dt} \qquad (2) \qquad tf\text{: final time of the reaction}$$

$$[A] = [A]_0 \cdot (1-x) \qquad (3) \qquad [A]_0\text{: initial concentration of limiting agent A}$$

本手法によれば、サンプリングした反応液を分析する方法および反応の初速度を算出する方法といった従来用いられてきた手法では検討することが困難であると考えられた、触媒反応初期における induction period や反応後期の product inhibition、さらに catalyst deactivation に関する知見を簡便に入手することが出来る。さらに、経時的な反応速度を reactant の濃度で割ることにより得られる "normalized rate" を検証することにより、触媒反応における反応次数や resting state などに関する情報を得ることが出来る。本発表においては、下記に示すような、chalcone の有機亜鉛を用いた Ni 触媒による不斉共役付加反応 [1]、プロリン触媒を用いたアミノ化反応 [2] および分子間アルドール縮合反応 [3] について、上述した反応熱量計を用いた kinetics 解析の実例を報告する。なお、本研究は英国・University of Hull および Imperial College London にて実施されたものである。



1) First report : Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, K.; Ebihara, K. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4149.

2) (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656. (b) Bogevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.

3) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J.* Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 2395.

P-11

前処理用カートリッジカラムの充填剤物性と分離性能

ーより良いクロマト分離のためにー

富士シリシア化学(株)新種製品開発室
○芦高圭史、信原一敬

Physical Properties And Separation Abilities of Silica Gel for Pre-Cartridge Column

Keiji Ashitaka*, Kazunori Nobuhara
New Product Development Division, Fuji Silysia Chemical Ltd.
1846,2-Chome,Kozoji-cho,Kasugai-shi,Aichi-ken,Japan,487-0013

In this symposium, we developed the pre-cartridge column for sample preparation to remove the charge solvent to eliminate the effect of charge solvent. The most suitable filling silica gel is selected, by checking various properties of silica and the height of the separation ability of the pre-cartridge column is shown.

□最近クロマト分離で多用されているカートリッジカラムにおいて、より良い分離能力を発揮させる前処理用カートリッジカラムの充填剤物性と分離性能について述べる。

1．前処理用カートリッジカラム開発の背景

一般的にカートリッジカラムを使用する上で、試料は展開溶媒またはそれよりも極性の低い溶媒に溶解してチャージすることが望まれる。しかし、試料によっては極性の高い溶媒にしか溶解しないケースが多くある。このように使用した試料チャージ溶媒が展開溶媒よりも極性が高い場合に、試料がチャージ溶媒と共に溶出する、いわゆる「すっぽ抜け」現象が生じて良好な分離が行われない。本件ではそのような問題を解決し、良好な試料チャージを目的として開発した前処理用カートリッジカラムについて紹介する。

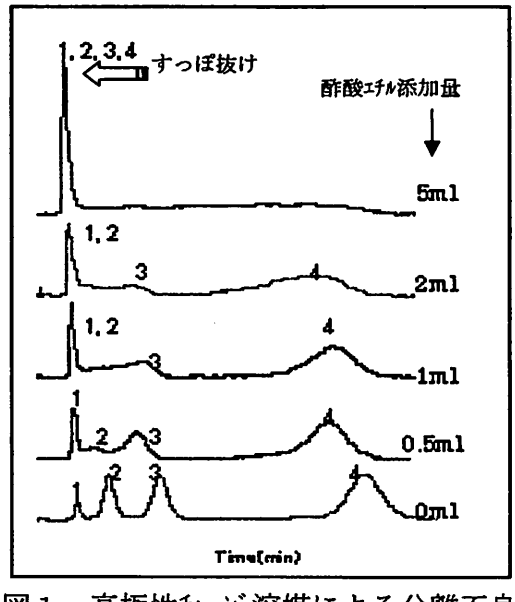


図１　高極性ﾁｬｰｼﾞ溶媒による分離不良

2．高極性溶媒の影響

通常のカートリッジカラムにチャージする試料を展開溶媒より高極性のチャージ溶媒に溶解させて試料の溶出挙動の確認を行った。本実験では４種の試料

（1. ベンゼン, 2. フタル酸ジオクチル, 3. フタル酸ジブチル, 4. フタル酸ジメチル）の一定量を、それぞれヘキサン1ml、また高極性溶媒の酢酸エチル0.5, 1.0, 2.0, 5.0mlに溶解させそのクロマトグラムにおける分離変化について探った。展開溶媒には10%酢酸エチル/ヘキサンを使用した。結果としてヘキサンのみで行った時のみ良好な分離が見られ、その他酢酸エチル添加条件では良好な分離が見られず酢酸エチル添加量が増加するにつれて分離もさらに悪くなった（図1参照）。

3．前処理用カートリッジカラムの充填剤の選定

試料ﾁｬｰｼﾞ用充填剤として種々の細孔径、粒子径のシリカゲルを試作して性能試験を行い、特定の球状シリカゲル充填剤を選択しチャージカラムを作製した。

4．チャージカラムの使用方法

まず、チャージカラムに試料溶液をチャージさせる。（この際、高極性のメタノール溶液等でも可）
その後減圧乾燥機で乾燥させ、展開溶媒をカラム先から出てこない程度まで満たす。そしてあらかじめ展開溶媒で置換されているメインカラムの上部にチャージカラムを連結させた後、展開溶媒を図2右上のように流してクロマト分離を行う。

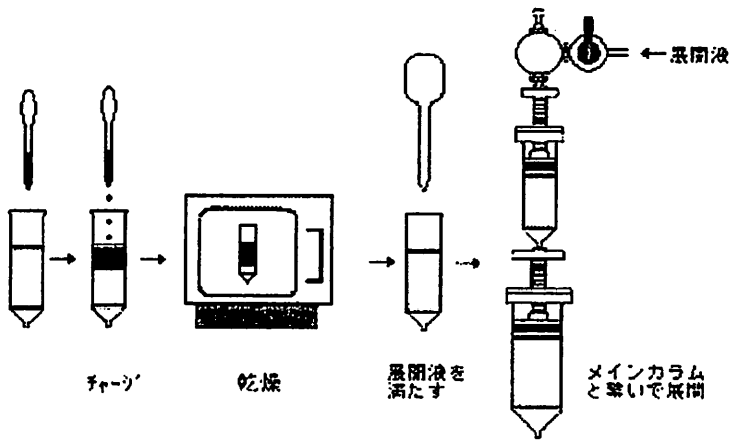


図2　チャージカラムの使用方法

5．標準試料と実サンプル（Taxol）による分離性能比較

A:「チャージカラムを使用して分離」とB:「メインカラムのみで分離」したときの性能について比較した。

・図3　各種標準試料

A:低極性のヘキサンに溶解させ1ｍｌチャージ

B:高極性の酢酸エチルに溶解させ5ｍｌチャージ

Bについては乾燥時に揮発性のベンゼンが留去されたもののその他試料については良好な分離を得た。

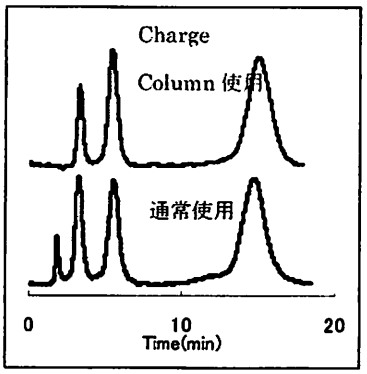


図3　各種標準試料の分離

・図4　実サンプルTaxol

A,Bともに粗Taxolをメタノールに溶解させ1mlチャージ

メインカラムでは高極性チャージ溶媒によって試料が分離されずにすっぽ抜けた。チャージカラム使用により、Taxol＊のピークを確認することができた。

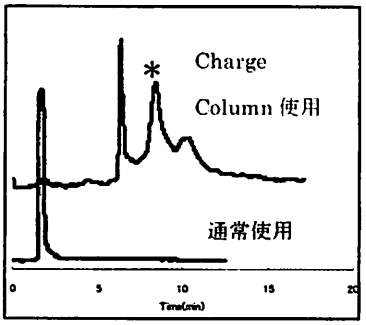


図4　粗Taxolの分離
（＊タキソール）

6．まとめ

チャージカラムを使用することですっぽ抜けを解消でき、再現性よく高分離を得ることが可能になった。

金属除去用シリカの合成と吸着性能

ーより簡便な重金属除去のためにー

富士シリシア化学(株)新種製品開発室
○信原一敬、芦高圭史

Synthesis of Silica Gel for Metal Scavengers And Abilities of Adsorption

Kazunori Nobuhara,* Keiji Ashitaka
New Product Development Division, Fuji Silysia Chemical Ltd.
1846,2-Chome,Kozoji-cho,Kasugai-shi,Aichi-ken,Japan,487-0013

Three types (SH, Diamine and EDTA type) of metal scavengers are prepared by surface modification of silica gel. Pd and Ni adsorption test showed that SH type showed good adsorption capability for Pd and diamin and EDTA are suitable for Ni adsorption

近年遷移金属触媒を用いた有機合成法は鈴木ー宮浦反応など多くの応用が行われているが合成法の検討と同時に反応系からの使用した金属の除去も大きな課題である。除去方法の１つとして固体表面に金属を特異的に結合する官能基を導入してスカベンジャーとして利用する方法が行われている。われわれは多孔材料として高い表面積を有し、高い強度と耐溶剤性のあるシリカゲルにシランカップリング剤を導入して種々の官能基を有する金属スカベンジャーを作製し、金属（Pd, Ni）の吸着特性について試験を行ったので報告する。

1.　シリカゲル金属スカベンジャーの調製

基材として細孔径 10nm の球状シリカゲル（富士シリシア化学製)を使用し、各シランカップリング剤と反応させ３種の官能基を有する試料（１）SH タイプ（２）Diamine タイプ（３）EDTA タイプを得た。各試料の元素分析値から官能基密度を求めた。

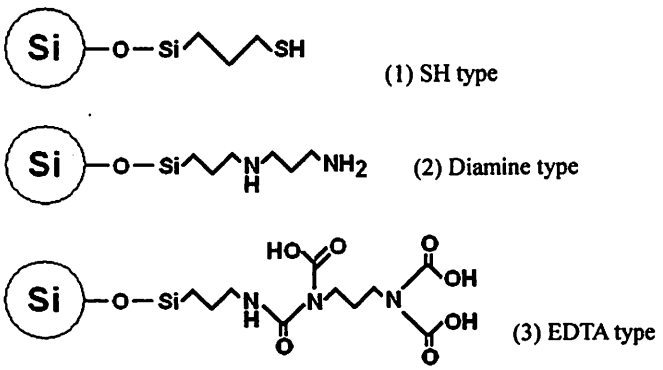


図１ 各シリカの表面組成

表１　基材シリカゲルの物性値

項目	単位	測定値
比表面積	m2/g	310
細孔容積	ml/g	0.84
粒子径	μm	75－200

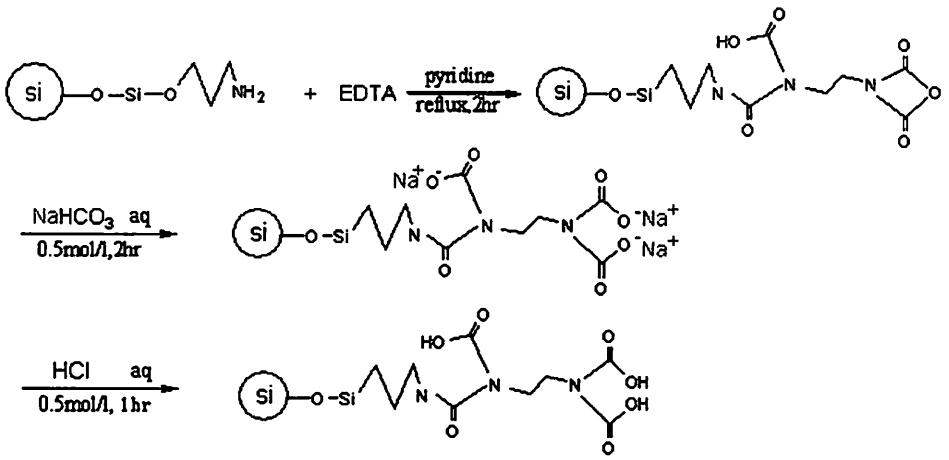


図 2　EDTA type の製造方法(特許第 2949145 号)

2.　シリカゲル金属スカベンジャーの性質

各試料 0.25g を 0.01M 酢酸パラジウムクロロホルム溶液 25ml に加え 5 時間攪拌後ろ過、減圧乾固した後 25ml 1 M 塩酸水溶液とした。ICP 法でパラジウム濃度を測定し、吸着容量を求めた。また同様に 0.001M 酢酸パラジウムクロロホルム溶液における処理後の濃度を求めた。また各試料 0.25g を 0.01M 酢酸ニッケル四水和物水溶液 25ml に加え 5 時間攪拌後ろ過して ICP 法によりニッケル濃度を測定し、吸着容量を求めた。また同様に 0.001M 酢酸ニッケル四水和物水溶液における処理後の濃度を求めた。

表 2 に示すように Pd の交換容量は各試料の官能基量とほぼ 1 ： 1 の関係にあったが Ni の交換容量は各官能基との親和性の違いによる差が見られた。

表 2　官能基修飾量と交換容量

種類	C%	修飾量 (mmol/g)	Pd 交換容量 (mmol/g)	Ni 交換容量 (mmol/g)
SH type	2.81	0.714	0.816	0.143
Diamine type	6.19	1.01	0.948	0.313
EDTA type	7.39	0.473	0.497	0.356

0.001M における各試料の吸着能について図 2、図 3 に示したが低濃度においての吸着能は以下となった。　　Pd:　SH, Diamine>　EDTA　　Ni:　Diamine、EDTA>　SH

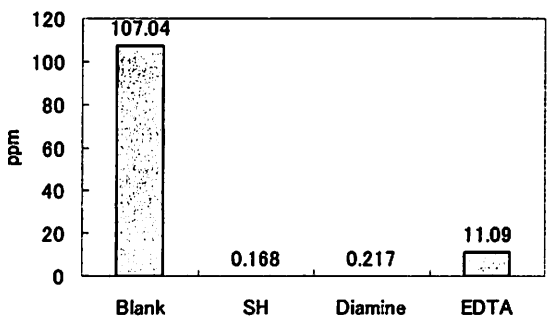


図 3　0.001M Pd 除去試験

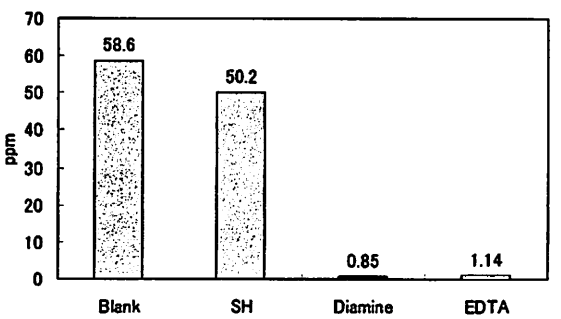


図 4　0.001M Ni 除去試験

結果から Pd^{2+}吸着には SH および diamine タイプが、Ni^{2+}吸着には diamine および, EDTA タイプが推奨された。

1,3-ジメチルウレアを利用する2-ピリジル誘導体の合成

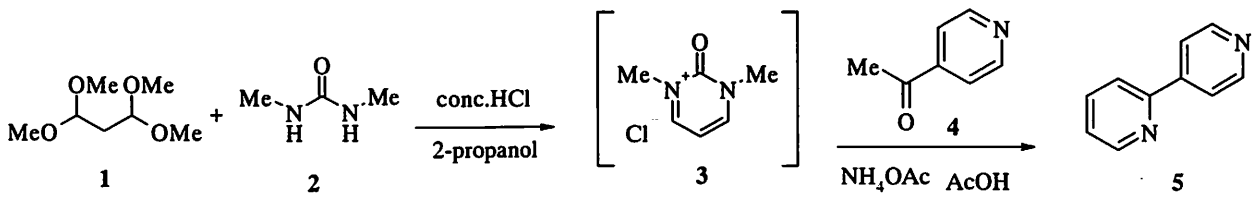
（三協化学株式会社） ○齋藤廣満，園田隆之，張長山，伊藤勇

Facile Synthesis of 2-Pyridyl Derivatives Using 1,3-Dimethylurea

Hiromitsu Saitoh, Takayuki Sonoda, Chang-Shan Zhang, and Isamu Itoh

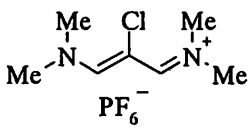
Synthetic Chemistry Research Laboratory, Sankio Chemical Co., Ltd.
5-2-3 Higashiyahata, Hiratsuka, Kanagawa 254-0016

2-Pyridyl derivatives have been known as fundamental building blocks of some potent drugs[1], electronic highly functional materials, and others. Although several synthetic methods of target compounds, cross couplings[2] or Suzuki couplings[3] for instance, have been reported so far, these methods are rather not suitable for industrial scale production because of poor yields, low regioselectivity, or high costs. Recently, we have succeeded in the synthesis of 2-pyridyl derivatives by using C3 unit such as 1,2-dihydro-1,3-dimethyl-2-oxopyrimidinium chloride **3**, which is easily prepared from 1,1,3,3-tetramethoxypropane **1** and 1,3-dimethylurea **2**. The advantages of this method are no use of any bases and low cost based on one-pot process [7].

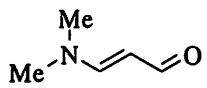


2-ピリジル誘導体は医薬、農薬、電子材料等に多く利用されており、例えば2，4'-ビピリジン5は医薬品の部分構造構築剤（Pharmacophore）として有用である[1]。これらの2-ピリジル誘導体の合成法としてパラジウム或いはニッケル触媒を利用するクロスカップリング反応[2]、鈴木－宮浦カップリング反応[3]及びビアミジニウム PF_6 塩[4]6 を用いた反応が知られている。しかし、これらの方法では位置選択性、有害な廃棄物、設備の腐食等の問題から何れも工業的な方法としては好ましくない。

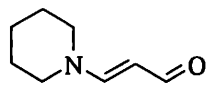
前回、我々は4-アセチルピリジン4 とC3ユニットである3-ジメチルアミノアクロレイン7を用い、アセチル化合物のピリジル誘導体への変換について報告した[5]。この方法によって工業的な生産が可能となったが、アクロレイン7を用いてピリジル化を行った場合、満足な収率は得られなかった。そこで新たに2-ピリジル誘導体の製造に有用なC3ユニットの開発に着手し、その結果、3-ピペリジノアクロレイン8 及び、ガラス腐食性のないビナミジニウム BF_4 塩 9 を見出し、何れも収率良く2-ピリジル誘導体を与えた。しかしながら、アクロレイン 8 を得るために有害金属である酸化マンガン（IV）を用いること、また BF_4 塩 9 はフッ素廃液を排出する点でC3ユニットの工業的な方法として問題があった。



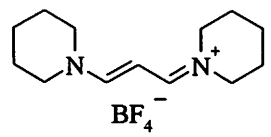
6



7

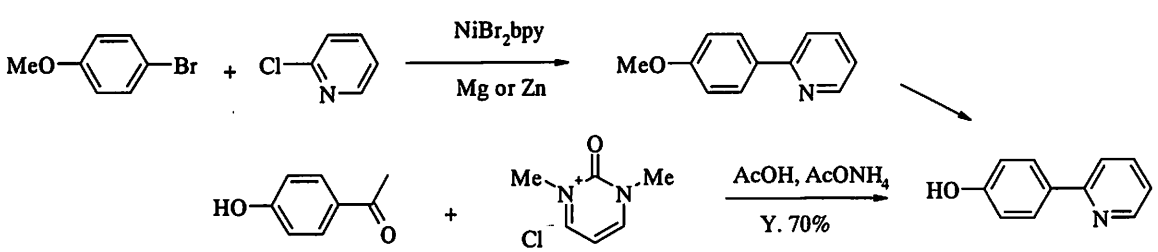


8



9

更にC3ユニットとして、塩酸の存在下、1，1，3，3ーテトラメトキシプロパン1と1，3ージメチル尿素2から容易にピリミジン四級塩(1,2-Dihydro-1,3-dimethyl-2-oxopyrimidinum chloride)[6] 3を得た。これと4-アセチルピリジン4を用いて、ピリジル化をおこなったところ、反応は円滑に進行し、2,4'ービピリジン 5 が良好な収率で得られた [7]。アクロレイン類とビナミジニウム塩のような C3 ユニットを用いた場合は塩基が必要であったが、この反応は塩基を必要とせずに進行した。これはピリミジン四級塩 3 が従来の C3 ユニットと比べ高活性であることを示している。また、ヒドロキシフェニルピリジン 10 のような水酸基を有する場合、従来法では水酸基の保護ー脱保護工程 [8] が必要であったが、この方法ではフリーのまま反応させることができた。更に反応系でピリミジン四級塩3を発生させ、そのままピリジル化を行うワンポットプロセスが可能であった。



3　　10

以上のように、高活性なピリミジン四級塩 3 を用いることにより、容易に2ーピリジル誘導体を製造することが可能となった。これは重金属やフッ素廃液等の有害廃棄物の出ない工業的に有用な方法である。

References

1) D. R. Sidler, R. D. Larsen, M. Chartrain, N. Ikemoto, C. M. Roberge, C. S. Taylor, W. Li, and G. Bills *WO 9907695* (Merck & Co., Inc.); K. Kamei, N. Maeda, and T. Tatsuoka, *WO 9903847* (Suntory Limited)

2) Y. Yamamoto, Y. Azuma, and H. Mitoh, *Synthesis* **1986**, 564.

3) M. Ishikura, T. Ohta, and M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4755.

4) J.-F. Marcoux, F.-A. Marcotte, J. Wu, P. G. Dormer, I. W. Davies, D. Hughes, and P. J. Reider *J. Org. Chem*, **66**, 4194 (2001).

5) H. Kuwabara, K. Umihara, Y. Furugori, and I. Itoh、Chemistry Letters, **2005**, 834; 桑原博一、新藤太一、池内文昭、齋藤廣満、海原剣、古郡靖、伊藤勇. 日本プロセス化学会創設記念シンポジウム 講演要旨集 (平成14年7月4ー5日 早稲田大学) ポスター P－16

6) A. R. Katritzky, M. Kingsland, and O .S. Tee, *J. Chem. Soc.,* (B), 1968, 1226.

7) H. Kuwabara., C.-S. Zhang, H. Saitoh., and T. Sonoda. *P2004-025806* (Sankio Limited).

8) C. Gosmini , S. Lasry, J.-Y. Nedelec, and J. Perichon *Tetrahedron* **54**, 1289 (1998)

1, 2-ジブロモ-4, 5-ジエトキシ-3-フルオロベンゼンの新規製造法

(エーザイ・プロセスケミストリー研究所) ○吉川誠二

A Novel Synthetic Method of 1,2-Dibromo-4,5-diethoxy-3-fluorobenzene

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

During the course of our work on a thrombin receptor antagonist, we sought a scalable method for 1,2-dibromo-4,5-diethoxy-3-fluorobenzene (**1**). The synthesis of **1** from commercial 4-bromo-2-fluorophenol (**10**) can be accomplished with high regioselectivity and high overall yields. The novel developed routes, which will be presented, need no low reaction temperature and complicated purification. The key steps are Duff's formylation and Dakin's oxidation of *para*-brominated phenol **10**.

現在開発中であるトロンビンレセプター阻害剤の工業化に向けた工程の最適化研究において、合成中間体である 1,2-dibromo-4,5-diethoxy-3-fluorobenzene (**1**) の高位置選択的な新規製造法の確立に成功したので紹介する (Figure 1)。

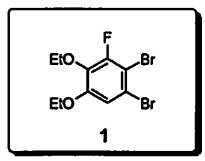
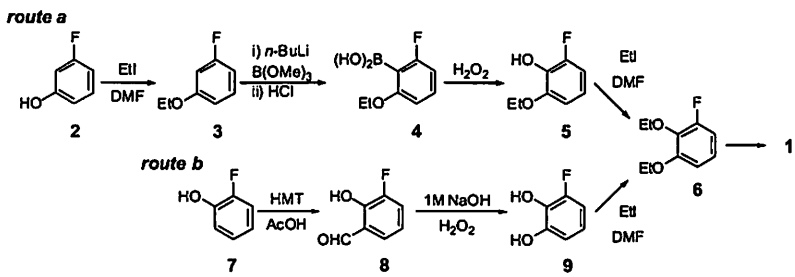


Figure 1. 1,2-dibromo-4,5-diethoxy-3-fluorobenzene (**1**).

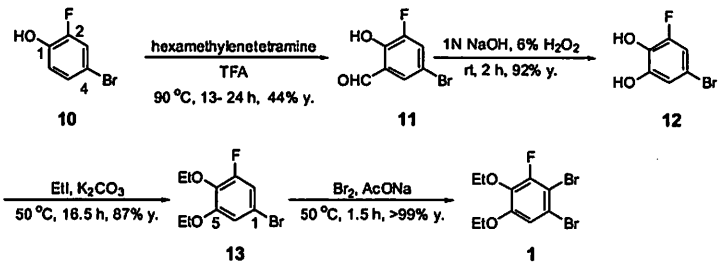
これまでジブロモ体 **1** は、出発原料である 3-fluorophenol (**2**) から 5 工程で誘導する route a[1] あるいは 2-fluorophenol (**7**) から 4 工程で誘導する route b[2] により製造していた (Scheme 1)。



Scheme 1. The synthetic routes of **1** from 3-fluorophenol (**2**) and 2-fluorophenol (**7**).

従来法 (route a and b) では、要求する品質のジブロモ体 **1** を得ることができるものの、より大規模スケールでの製造を考えた際には、オルトリチウム化、アルキル化、そしてブロモ化の各工程において目的物 **1** の純度および収率低下の原因となる副反応の進行が確認されており、各工程での操作性の観点からも、改善の余地が残されていた。

そこで新規ルートによる合成法の検討に着手した。その結果、市販の 4-bromo-2-fluorophenol (**10**) を出発原料として Duff 反応および Dakin 反応を鍵反応に用い、各工程で低温反応を必要とせず高位置選択性を有するジブロモ体 **1** の新規製造法を見出すことができた[3] (Scheme 2)。



Scheme 2. Novel synthetic routes of dibromide **1** from 4-bromo-2-fluorophenol (**10**).

新規製造法における 4 つの主な特徴を以下に述べる。

1. ホルミル化：Duff 反応を用いることで、低温反応による **3** のオルトリチウム化を経由しないためベンザイン生成の可能性がなく、低温反応条件を必要としない高位置選択的なホルミル基の導入が可能となった。
2. アルキル化：ブロモ基を持たないカテコール誘導体 **9** と比較して、酸化的安定性が向上したモノブロモ体 **12** を用いたアルキル化反応では、塩基性反応条件化、高収率で **13** が得られる。
3. ブロモ化：従来法においてブロモ化の反応速度が低い **6** の 5 位にあらかじめブロモ基を有するモノブロモ体 **13** を基質としたブロモ化反応により、高位置選択的かつ高収率でジブロモ体 **1** へと変換できる。
4. アルキル化以外の工程では結晶化により精製が可能である。また、アルキル化工程では、精製することなく次工程（ブロモ化）を行うことができる。

上述したように、Duff 反応および Dakin 反応を鍵反応として用いることで工業化に適したジブロモ体 **1** の新規製造法の開発に成功した。

Reference

1) Ladd, D. L.; Gaitanopoulos, D.; Weinstock, J. *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 61.

2) a) Duff, J. C., Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987. b) Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Sugiura, F. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5001. c) Dakin, H. D. *Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 477.

3) a) Yoshikawa, S., JP 2004-237181. b) Micklatcher, M. L.; Cushman, M. *Synthesis* **1999**, 1878. c) Lindoy, L. F.; Meehan, G. V.; Svenstrup, N. *Synthesis* **1998**, 1029.

P-19

酵母の還元酵素の立体選択性の多様性

及び光学活性物質合成への応用

慶應義塾大学理工学部化学科
○松田将明、平岡千尋、藤枝茂男、鈴木裕也、冨宿賢一、西山 繁、須貝 威

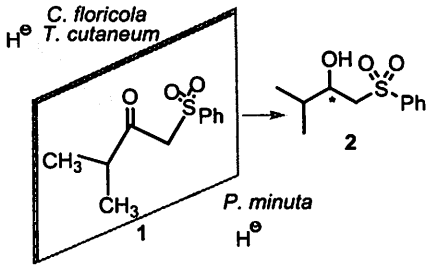
Diversity on Stereoselectivity of Carbonyl Reductases of Yeasts and Its Application

Masaaki Matsuda,* Chihiro Hiraoka, Shigeo Fujieda, Yuuya Suzuki, Ken-ichi Fuhshuku,
Shigeru Nishiyama, Takeshi Sugai
Department of Chemistry, Keio University
3-14-1 Hiyoshi, Yokohama 223-8522, Japan, sugai@chem.keio.ac.jp

Towards the synthesis of optically active secondary alcohols, on which sterically hindered isopropyl group was directly attached to chiral center in enantiomerically enriched forms, yeast strains were screened with isopropyl phenylsulfonylmethyl ketone as the substrate. The substrate was designed to enhance the reactivity by the introduction of electron-withdrawing phenylsulfonyl group, and to facilitate the fast screening by HPLC measurements. *Pichia minuta* was obtained as the strains with the preferential attack of hydride from *re*-face, while *Candida floricola* and *Trichosporon cutaneum* showed opposite enantiofacial selectivity. The substrate specificity, scope and limitations of these newly found strains are shown in detail.

パン酵母によるカルボニル基の不斉還元は、光学活性物質を簡便に作る方法として古くから利用されてきたが、反応性や選択性が基質の構造に大きく依存する。例えばイソプロピルケトンのような立体障害の大きい化合物は良好な基質ではなく、対応する光学活性アルコールの調製は困難である。この問題点の解決法として、新しい酵母菌株の探索が大切なことは言うまでもないが、基質特異性の範囲を明らかにすることが、一般的な「不斉還元剤」として要求される。

1) 酵母菌株の探索：光学活性アルコール調製に向け、イソプロピル基を導入したケトン **1** を基質とし、微生物のスクリーニングを行った。立体障害に伴い予想される反応速度低下を補うため電子求引性のフェニルスルホニル基を導入したが、これにより反応の転換率、生成物の鏡像体過剰率を **1** と **2** の混合物のままHPLC分析することにより一挙に観察することができる。

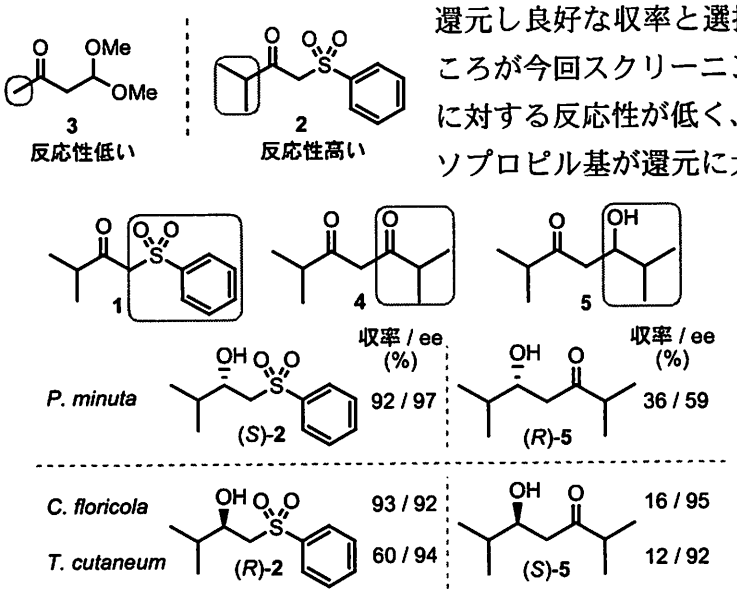


約30株の酵母から選抜した株について培養・反応条件を検討した。還元型補酵素(NADH、NADPH)再生系を考慮し、酵素は単離せず全菌体のまま反応を行った。*P. minuta* は静止菌体を用いて還元したところ(*S*)-**2** を与えた。一方、*C. floricola* を用いる

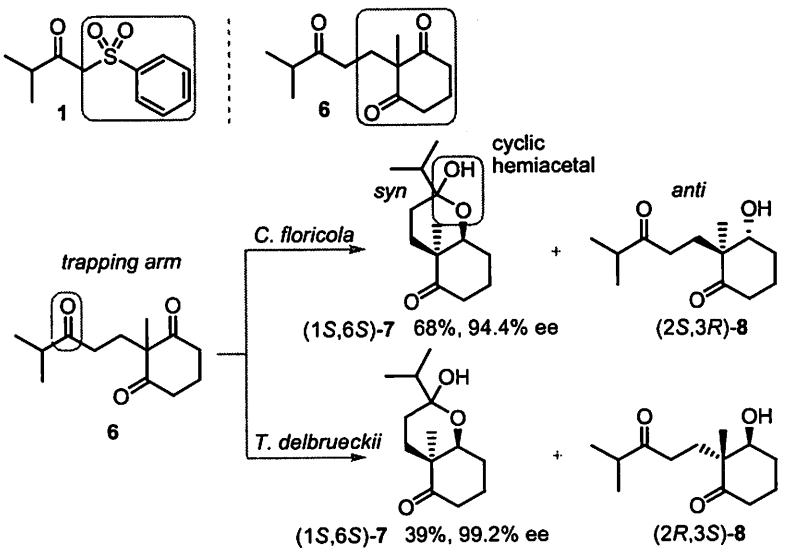
と(*R*)-**2** が得られた。還元反応時、消泡剤添加により十分に酸素を供給、pH 6.0 に調整するという条件で収率は大幅に向上した。同じく(*R*)-**2** を与える株、*T. cutaneum* は対数増殖期の終末(24 h)、培地にそのまま基質を添加(0.2%)するという条件で、良好な鏡像体選択性で反応が進行した。

2) 基質特異性の検討：スクリーニング基質のイソプロピル基、フェニルスルホニル基をさまざまな置換基で置き換えた基質に対し、反応性・選択性の違いを検討した。

一般にメチルケトン類は、酵母により比較的容易に還元され、例えば、*Y. farinosa* はケトン **3** を還元し良好な収率と選択性を伴って(*R*)-アルコールを与える。ところが今回スクリーニングして得た菌は、いずれもメチルケトンに対する反応性が低く、このことからカルボニル基に直結したイソプロピル基が還元に大きな影響を持つと考えられる。



これに対し、フェニルスルホニル基を類似の立体障害の大きいイソプロピルカルボニル基に置き換えた基質 **4** では、同じ傾向の立体選択性が観察された。ジケトンの一方が還元されたヒドロキシケトンのみが生成し、さらに還元が進行したジオールの生成は確認されなったことから、ヒドロキシケトン **5** 自体は還元に適した基質ではない。



フェニルスルホニル基を図示のジケトンを有する六員環で置き換えた基質 **6** では、もはや側鎖上のカルボニル基は還元されず、*C. floricola* では逆に環上のカルボニル基の一方が還元された化合物が生成した。この際、同一のカルボニル基に対し、異なる面選択性を示す 2 種類の酵素が働き、生成物は **7** と **8** のジアステレオマー混合物になった。ここで、"*syn*"立体異性体が優先して側鎖のカルボニル基と分子内ヘミアセタールを形成することにより、*anti* 体との分離が可能であった。側鎖のカルボニル基はむしろ"trapping arm"として機能している。別種の酵母 *T. delbrueckii* を用いた同じケトンの還元では異なるペアの立体異性体が得られるなど、ここでも微生物還元酵素の反応性・立体選択性の多様さが示された。

陽極酸化法を活用した新規固相合成法の開発

慶應義塾大学 理工学部化学科
○田邊貴將、宇野加奈子、小神野孝尚、須貝　威、西山　繁

New solid supported oxidation system by electro-regeneration

Takamasa Tanabe,* Kanako Uno, Takahisa Ogamino, Takeshi Sugai, and Shigeru Nishiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University
Hiyoshi 3-14-1, Kohoku-ku, Yokohama 223-8522, Japan
E-mail: nisiyama@chem.keio.ac.jp

Based on successful results of direct-anodic oxidations of polymer-supported substrates, a new solid-supported synthetic method by the electro-regeneration system, was investigated. Mediators, instead of direct-oxidation, would provide efficient and selective oxidation reactions, leading to desired products. We examined such mediators as, Br, Tl, and Pb under neutral electrolytic conditions to avoid unexpected side-reactions. After several examinations of anodic oxidation conditions, we devised an electrolytic reaction apparatus, which enabled an oxidation with the regeneration system of mediators under neutral and mild conditions.

中性条件における電極酸化活性化法の紹介および、固相合成への電極酸化反応の応用について述べる。

1. 電極酸化による中性条件下のカチオン活性種の発生および金属酸化剤の創製

電極酸化法は、中性条件かつ室温の温和な条件で反応が行えるため、次世代のグリーンケミストリーとして注目されている。また、TEMPO や DDQ 等のような酸化剤を電極酸化法により再酸化することで触媒反応化を可能とする興味深い研究も行われている[1]。

これまでに固体（シリカゲル・固相ポリマー）は電極酸化条件下において不活性であり、それらに担持される化合物は酸化されないことが知られている。すなわち、酸化条件に高活性な基質であったとしても、固相によって保護されているため電極酸化が起こらない状態であることを意味する。

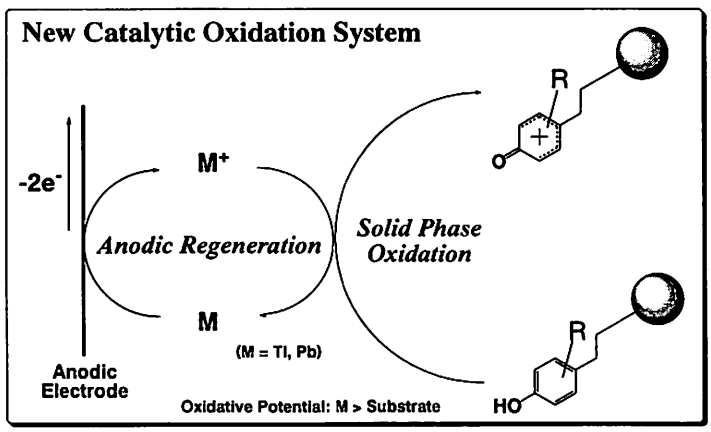


Fig. 1　電極触媒酸化概略図

現在までに開発されている酸化剤の電極再酸化法(Electro-regeneration 法:ER 法)は、再酸化される酸化剤の電位が基質よりも

低いことが条件であった。この固相を用いることで、より広範囲な酸化剤に対して ER 法が適用できるものと考えた。この固-液-固 3 相系の反応概略を Fig. 1 に示す。

2. 固相電解ハロゲン化

LiBr や tetarbutylammonium bromide などのハロゲン化物を陽極酸化反応に付すとカチオン活性種を発生する [2]。これに固相に担持したフェノールを反応させ、固相電解反応の最適条件を検討した(Fig. 2)。Trityl レジンや Wang レジンは、ニトロメタン条件下、良好な収率でジブロモフェノールを得ることに成功した。しかし、DMF や NMP 等のアミド系溶媒では、溶媒自身の酸化が反応に関与するためハロゲンカチオンが消費され、目的のハロゲン化フェノールの収率は中程度に留まった。一方、PEG・Merrifield レジンでは良好な結果を得ることはできなかった。通電性が高く、ポリマーが膨潤する溶媒としてアセトニトリルおよびニトロメタンが良好な結果を与え、また固相として Trityl および Wang レジンが良いことがわかった。続いて、酸化剤の再酸化検討を行った。

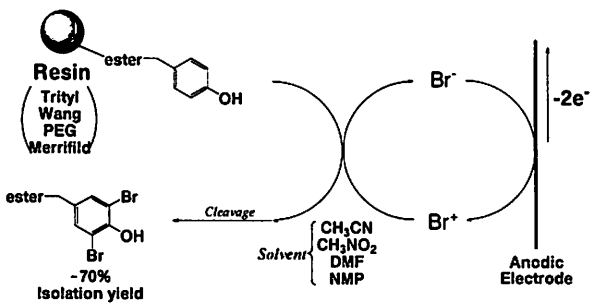
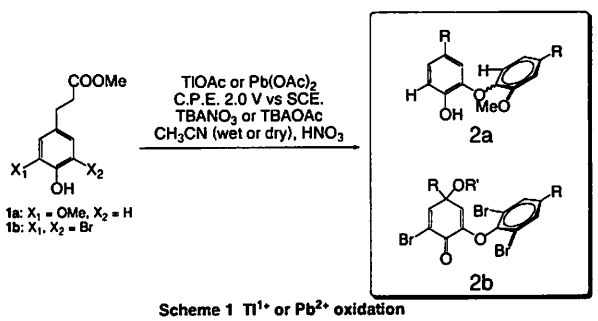


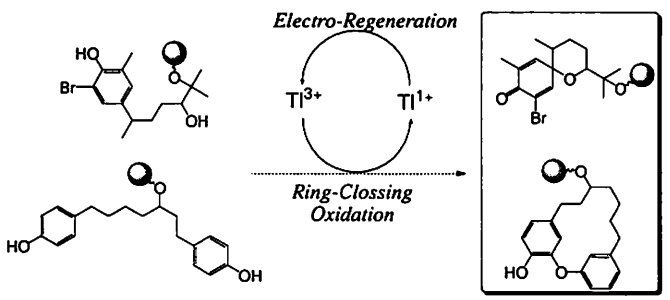
Fig. 2　固相電解臭素化反応

3.Tl および Pb の中性条件再酸化

一般に、酸化剤は酸性溶液中にて調整する [3]。しかしながら、本再酸化システムでは酸性溶液中では担持ポリマーから基質が切断・溶出されてしまうため中性条件で行う必要がある。そこで、酸化還元反応を考察した結果、電解装置に工夫を加えることにより中性条件で目的とする再酸化が可能であることを見出した(Scheme 1)。しかしながら、含水溶媒では酸化タリウムおよび酸化鉛が電極表面に付着し、均一系での反応が行うことができなかった。この結果を基に種々検討をした結果、溶媒としてアセトニトリル・エチレングリコールを用いることでこの問題を解決した。これによって、均一系・中性条件での電解再酸化を達成した。さらに固相を用いた触媒反応を検討した。上記研究について電極再酸化システムの詳細、ならびに反応収率・検討について報告する。



Scheme 1 Tl^{1+} or Pb^{2+} oxidation



Scheme 2 Soild-supported oxidation

Ref. (1)K. Chiba *et al. J. chem.. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1998**, 2939-2942.; H. J. Schafer *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 351-358. (2)R. Breinbauer *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2004**, *43*, 2297-2299.; S. Nishiyama *et al. Electrochimica Acta*, **2004**, *49*, 4865-4869. (3)F. Goodridge *et al. J. Appl. Chem. Biotechnol.*, **1971**, *21*, 208-212.

無保護芳香族アミノ酸のブロム化 II

東邦大・薬　○横山祐作、山口智嗣、佐藤正憲、奥野洋明

Bromination of Unprotected Aromatic Amino Acids, Part 2

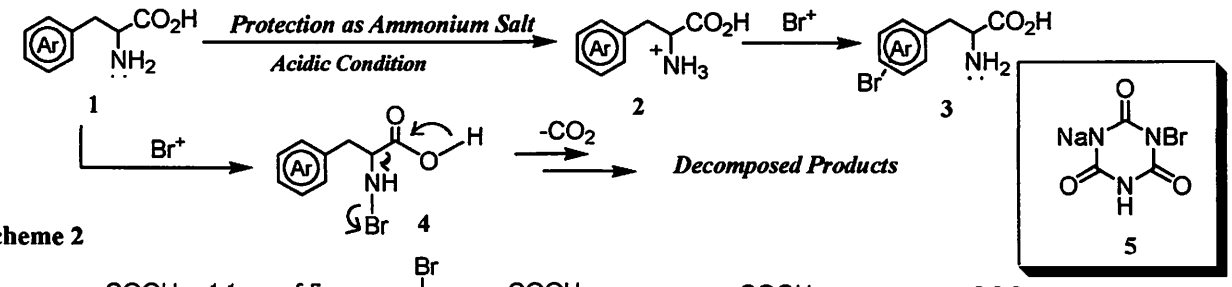
Yuusaku Yokoyama,* Tomotsugu Yamaguchi, Masanori Sato, Hiroaki Okuno
Department of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba, 274-8510, Japan
yokoyama@phar.toho-u.ac.jp

Bromoisocyanuric acid sodium salt (**5**) was the best reagent for the bromination of unprotected aromatic amino acid in 60% H_2SO_4 among the attempted brominating reagents such as 3,3-dibromo-1,1-dimethylhydantoin, N-bromosaccarine, NBS, and $NaBrO_3$. Bromination of phenylglycine with **5** gave meta brominated product as a main product, unexaectedly. Aromatic amine, benzylamine, phenethylamine, and aniline were also attempted the direct amination using **5** in 60% H_2SO_4.

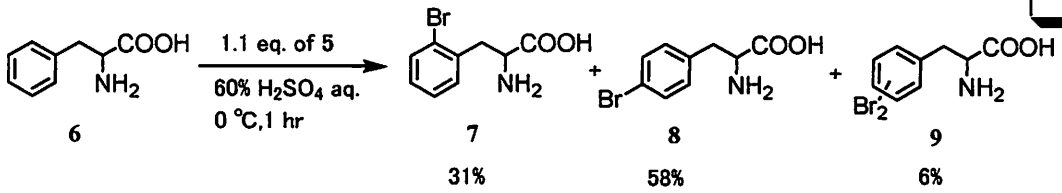
【序論】

中性あるいは塩基性条件下での無保護芳香族アミノ酸(**1**)のブロム化反応では、アミノ基がブロモニウムイオンの攻撃を受けた **4** を生じた後、脱炭酸を起こした複雑な分解生成物を与えることが知られている。しかし、強酸性条件下で反応を行えば、アミノ基がプロトン化された **2** となって、芳香環のブロム化が進行すると考えられる(Scheme 1)。我々は、すでに 60 % H_2SO_4 中 Phenylalanine(**6**)を Bromoisocyanurica acid sodiumu salt (**5**)と反応させることにより、直接ブロム体を収率よく得ることに成功した[1](Scheme 2)。今回は、Phenylglycine のブロム化をはじめ、ブロム化剤の種類およびアミノ酸以外の芳香族アミン類のブロム化について検討し、この反応の適用限界と特徴についての知見を得たので報告したい。

Scheme 1

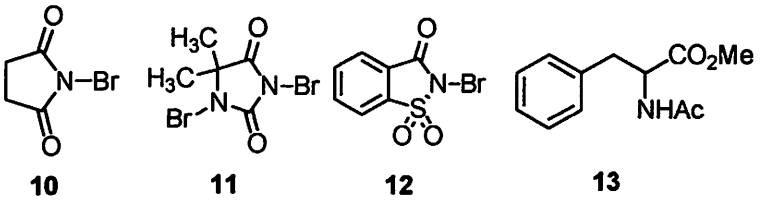


Scheme 2



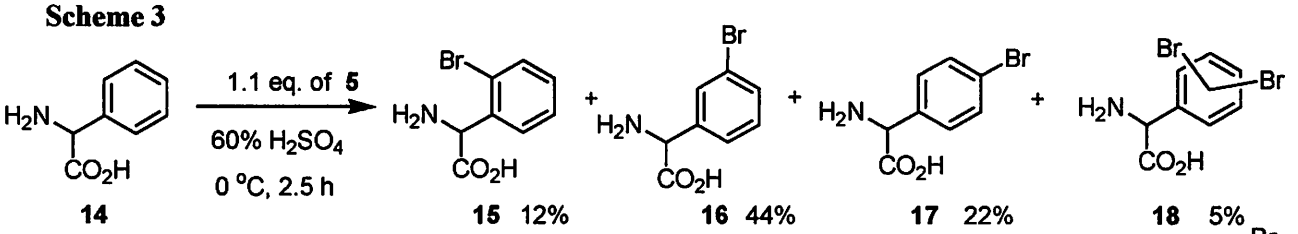
【結果と考察】

Phenylalanine(**6**)のブロム化を **5** 以外のブロム化剤、NBS (**10**), Dibromo-hydantoin (**11**), N-Bromosaccarine (**12**), $NaBrO_3$を用いて反応を行ったが、反応は進行するものの、モノブロム体の合計収率は最高でも 34 %であり低収率であった。また、N-Acetylphenylalnine Methyl Ester (**13**)のブロム化を DMF, $CHCl_3$ 等の有機溶媒中、種々のブロム化剤(**5**, **10** - **12**)を用いてで行ったが全く反応は進行せず、原料回収のみであった。以上の結果は、アミノ酸のブロム化は水溶液中でのみ進行することを示しており、アミノ酸が水溶液中では特別な安定性と反応性を有していることを示している。また、強酸性条件下でのブロム化には、**5** が最も適していることも明らかである。

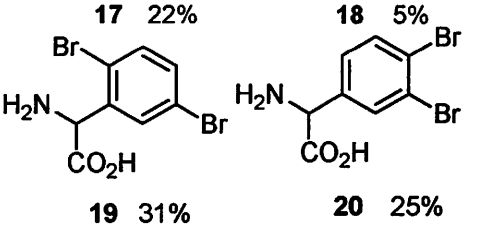


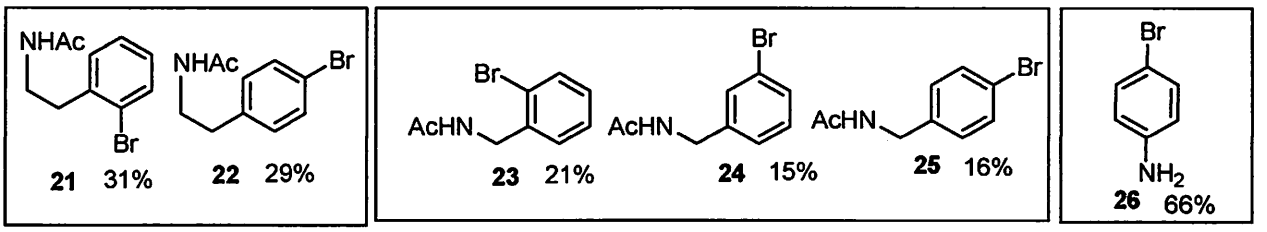
次いで、Phenylglycine (**14**)のブロム化を検討した。反応は、スムーズに進行し、1.1 当量の **5** を用いた場合にはモノブロム体(**15**, **16**, **17**)を収率よく与えた(合計 78 %)。しかし、意外にもメタ体(**16**)を主生成物として与え、Phenylalanine(**6**)とは全く異なる結果となった(Scheme 3)。さらに 2.2eq.の **5** を用いた場合には、ジブロム体(**19**, **20**)のみが得られた。

Scheme 3



芳香族アミノ酸だけでなく、芳香族アミンも直接ブロム化が可能だと考えられる。そこでアミノ酸との反応性および位置選択性を比較する目的で、Phenethylamine、Benzylamine のブロム化を検討した。生成物はアセチル化した後、単離精製を行った。アミノ酸と同様、Phenethylamine では、オルト体 (**21**)、パラ体(**22**)のみが得られたが、Benzylamine ではメタ体 (**24**)も得られた。しかし、その生成比は Phenylglycine(**14**)の場合と比べて小さくなった。さらに、アニリンのブロム化も検討した。不思議なことに、60 % H_2SO_4 中では全く反応は進行せず、96 %硫酸中でのみ反応は進行した。さらに、パラ体(**26**)のみが得られ、メタ体は全く得られなかった。アニリンのニトロ化では、メタ体が得られるのとは対照的であり興味が持たれる。





1. 横山祐作、佐藤正憲、山口智嗣、村上泰興. 日本プロセス化学会 2003 サマーシンポジウム講演要旨集 p. 57 -58、東京、(2003. 6).

尿失禁治療薬 KRP-103 の実用的なプロセス開発

杏林製薬（株）研究センター
○金澤信太郎、荒谷一郎

Practical process developments of KRP-103 for treatment of urinary incontinence.

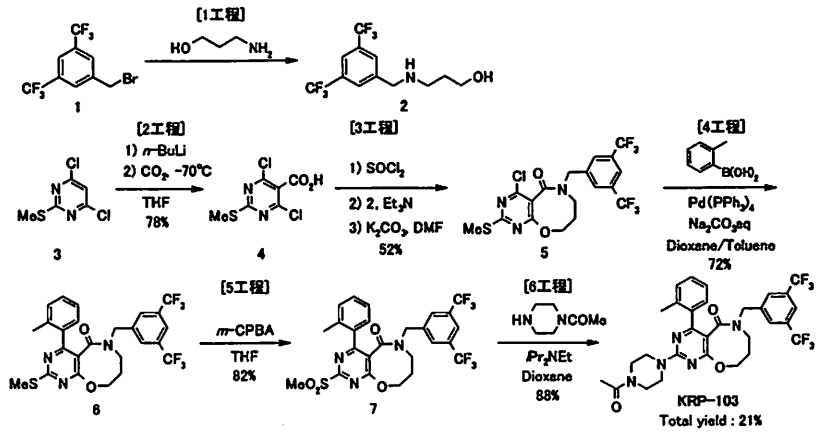
Shintaro Kanazawa,* Ichiro Araya
Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
1848, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken, 329-0114, Japan

Abstract: KRP-103 is a centrally acting NK_1-receptor antagonist developed for treatment of urinary incontinence. Although the initial synthetic method has some aspects remain to be improved for scale-up of the production such as operational performance, production facilities and production cost. An alternattive method was developed to overcome these problems. The key intermediate 4-arlylpyrimidine derivative was obtained through four steps from *o*-tolualdehyde. Then, the subsequent condensation with aminopropanol derivative and cyclization to an eight-membered ring compound succeeded in manufacturing of KRP-103 on multikilogram scale.

KRP-103 は杏林製薬株式会社創薬研究所で開発された、中枢性タキキニン受容体拮抗作用を有する尿失禁治療薬である。この創薬段階における合成ルートではコスト及び操作の面で問題があるため、その改善を目的としたプロセス研究を行い、量産化可能な新規製造法の開発に成功した。

1. 創薬段階における原薬製造法

KRP-103 は初期段階では Scheme 1 の通り合成されていた[1]。



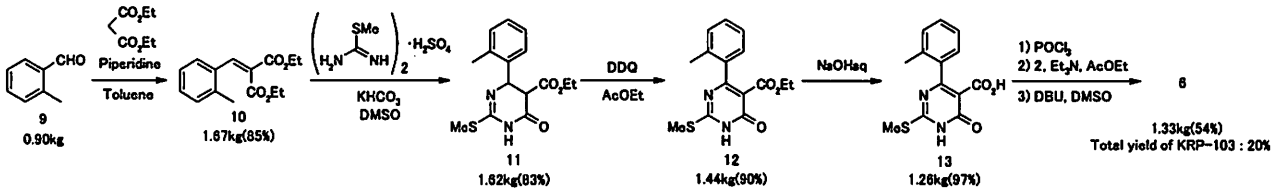
Scheme 1

この合成法は 6 工程で総収率 21%と優れた合成法である。しかし、2 工程(3→4)の超低温反応や、シリカゲルカラムクロマト精製を 3 回行うなど量産化する上で問題がある。また、4 工程(5→6)に

おいては原価率の高いカップリング試薬を使用するため、更なるコストダウンの面から見直す必要がある。そこで、コスト削減と共に、より温和な反応条件で操作性に優れたプロセスの開発を目指して検討を開始した。

2. 新規な原薬製造法

問題となる超低温反応及び鈴木カップリング反応を回避した中間体 6 へのアプローチとして、*o*-トリル基を有するピリミジンカルボン酸体 13 からピリミドオキサゾシン環を構築するルートの検討を行った。

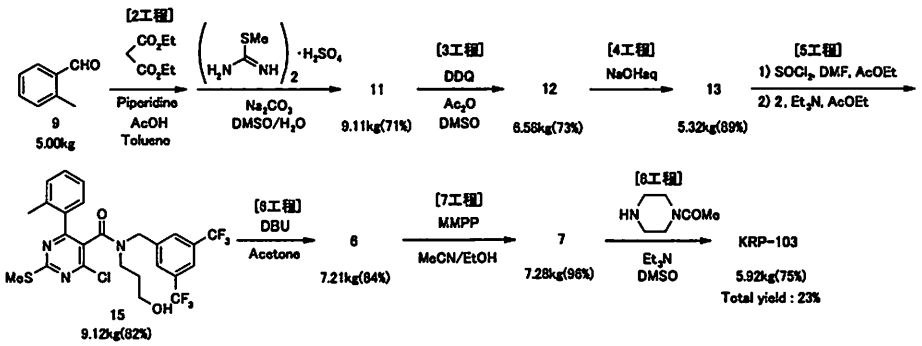


Scheme 2

その結果、出発原料として安価に購入可能な *o*-トルアルデヒド 9 を選択し、そこから誘導される中間体 10 と *S*-メチルチオ尿素との環化反応の後、DDQ 酸化及び加水分解し、*o*-トリル基を有するピリミジンカルボン酸体 13 へと導いた。この中間体 13 をジクロロ化後、鍵反応となるオキサゾシン環の構築をアミノアルコール体 2 との縮合及び環化により行い、中間体 6 の新たな合成法の確立に成功した(Scheme 2)。本ルートを経由することで超低温反応及び鈴木カップリング反応を回避し、且つ、カラム精製の無い製法へと導いた。

3. 量産化に向けた製造法の改良

新たに開発した製造法で量産化に向けスケールアップを試みたが、ピリミジン環構築反応(10→11)の再現性と、その他の工程で操作面における課題が生じた。また、毒物のオキシ塩化リンは使用を避けたい。そこで、全工程において再度検討を行い、スケールアップ可能な改良製造法を確立した(Scheme 3)[2]。



Scheme 3

2 工程(9→11)はワンポットで連続的に反応を行い、2 ステップ目の反応においては含水溶媒を使用することで、再現性良く中間体 11 を得る事に成功した。3 工程(11→12)では比較的高価な試薬である DDQ を触媒的に利用する系を見出しコスト削減に成功した。また、オキシ塩化リンは、代替試薬として塩化チオニル/DMF を用いる事で問題を解決した。以上、KRP-103 の新規製造法の開発により、低コストで操作も簡便且つキログラムスケールの製造に成功した。

References: 1)瀬戸茂樹ら 公開特許公報 2003-277384. 2)荒谷一郎、金澤信太郎 WO2005/019225.

$TiCl_4$ - ルイス塩基錯体を用いる TBS エーテルの効率的・選択的脱保護法と 1β-メチルカルバペネムの合成への応用

(関学大理工)
○岡崎宏紀，飯田　聖，永瀬良平，田辺　陽

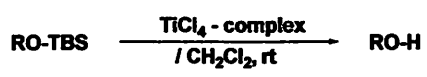
Efficient selective deprotection method of *t*-butyldimethylsilyl ethers using $TiCl_4$ – Lewis base complexes ; Application to the synthesis of 1β-methylcarbapenem

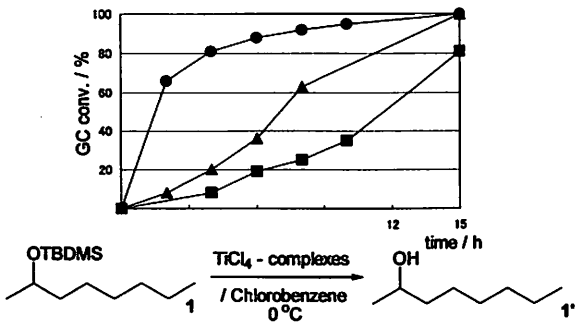
Hiroki Okazaki,* Akira Iida, Ryohei Nagase, Yoo Tanabe.
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

The TBS (*tert*-butyldimethylsilyl) group is one of the most popular and reliable silyl protective group in organic syntheses. We have developed an efficient, practical, and chemoselective method for the deprotection of TBS groups using economical and available $TiCl_4$ - Lewis base complexes. The method using AcOEt or CH_3NO_2 as Lewis base involves smooth deprotections not only of aliphatic TBS ethers but also of relatively less reactive phenolic TBS ethers, in short periods under mild conditions. As an extension, we demonstrated the present desilylation method for the synthesis of 1β-methylcarbapenems, that is, $TiCl_4$ - CH_3NO_2 complex successfully applied to the final stage of its synthesis.

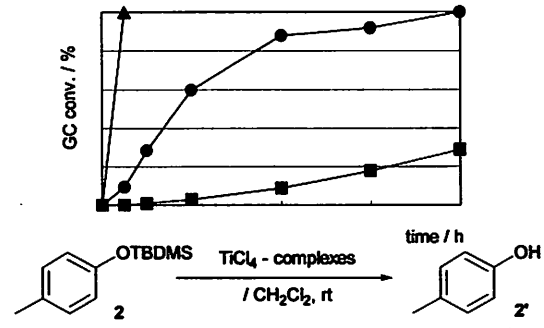
TBS (*tert*- butyldimethylsilyl) 基は，Corey がプロスタグランジン類の全合成に利用して以来，有機合成上最も代表的なアルコールのシリル保護基である．当研究室は，アルコールやケトン，アルデヒドの温和で強力な触媒的シリル化法を開発している[1]．TBS エーテルの脱保護には TBAF が最も一般的に用いられているが，それ自身が塩基性であり塩基に弱い基質の脱保護には不向きである．今回汎用的で経済的な $TiCl_4$ - ルイス塩基を用いた温和な条件下での TBS エーテルの脱保護法を見出した (**Scheme 1**)． $TiCl_4$ 単独で用いる場合，副生成物としてクロル体が生成するが，ルイス塩基の添加によりそれを完全に抑制することができる．さらに $TiCl_4$ 単独の場合に比べ反応速度が格段に向上することがわかった (**Graph 1, 2**)．また，CH_3NO_2 法は 1β-メチルカルバペネムの合成法として有用である（後述）．

Scheme 1





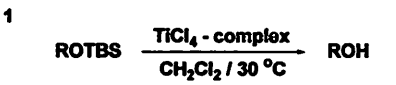
Graph 1 Comparable experiments of desilylation of 1 conversion (GC%). ●: $TiCl_4$ - AcOEt complex. ▲: $TiCl_4$ - CH_3NO_2 complex. ■: $TiCl_4$ only.



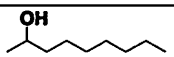
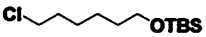
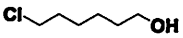
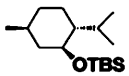
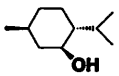
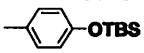
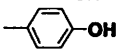
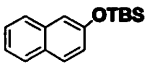
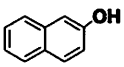
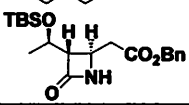
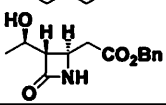
Graph 2 Comparable experiments of desilylation of 2 conversion (GC%). ●: $TiCl_4$ - AcOEt complex. ▲: $TiCl_4$ - CH_3NO_2 complex. ■: $TiCl_4$ only.

種々の第一級および第二級 TBS エーテルの脱 TBS 化反応を行った結果を以下に示す (**Table 1**). 試みた全ての反応は高収率で進行した. なお, この方法は第三級, アリル位, ベンジル位など炭素陽イオンを容易に発生する基質には適用できない限界もある.

Table 1



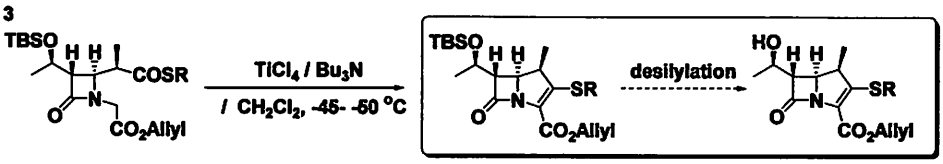
Method { A : $TiCl_4$ - AcOEt complex; B : $TiCl_4$ - CH_3NO_2 complex

Entry	Substrate	Product	Method	Equiv $TiCl_4$ complex	Time / min.	Yield / % [a]
1			A B	1.2	10 10	97 94 [b]
2			A B	1.2	10 10	94 91 [b]
3			A B	1.2	30 10	94 85 [b]
4			A B	2.5	240 10	97 99
5			A B	2.5	360 15	97 99
6			A B	2.4	240 120	97 [b] 95 [c]

a) isolated yield. b) 0 °C c) -45 °C

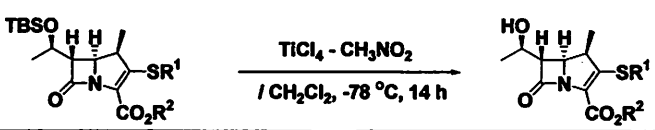
最近, 当研究室では, 脱水型 Ti-Dieckmann 縮合を用いる 1β-メチルカルバペネムの実用的合成法を開発しており[2], その最終段階における脱 TBS 化反応への応用展開を試みた.

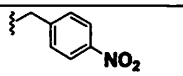
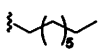
Scheme 3

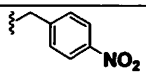
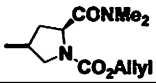


AcOEt 法では目的の反応は進行しなかったが, CH_3NO_2 法で目的物を得ることができた (**Table 2**). さらに, 種々の 1β -メチルカルバペネムの脱 TBS 化反応への適用することができた. すなわちこの方法は, 不安定な 1β-メチルカルバペネムの実用的合成法として適用できる.

Table 2



Entry	R^1	R^2	Yield/ %[1]
1			91
2			80
3	Ph		89

Entry	R^1	R^2	Yield/ %[a]
4	Bn		79[b]
5		Allyl	82
6			60

a) isolated yield. b) Reaction time is 11 h.

1) (a) Tanabe, Y.; Murakami, M.; Kitaichi, K.; Yoshida, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8409. (b) Tanabe Y.; Okumura, H.; Maeda, A.; Murakami, M. *ibid.* **1994**, *35*, 8413. (c) Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2478. (d) Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y. *Chem Commun.* **2002**, 1628. 2) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 967.

HWE 反応剤の aldol 型付加体を用いる *Z*- オレフィンの選択的合成

(関学大理工)
○片山真由美，永瀬良平，御手洗久美，田辺　陽

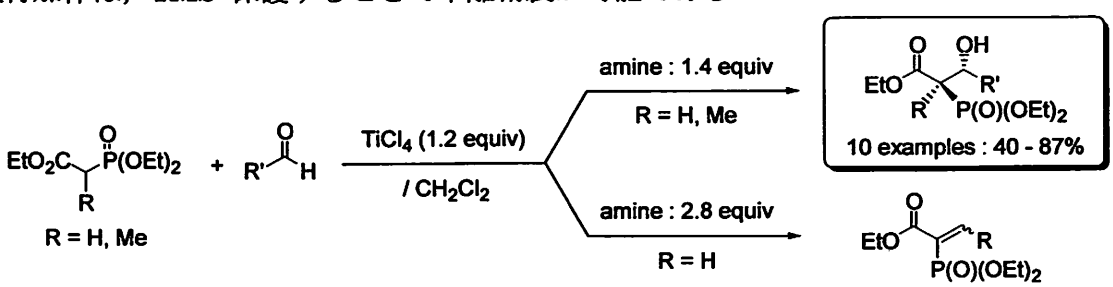
Stereoselective synthesis of *Z*-olefins *via* aldol type adducts of the HWE reagent utilizing direct Ti-aldol addition

Mayumi Katayama,* Ryohei Nagase, Kumi Mitarai, Yoo Tanabe.
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

The Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) modification of the Wittig reaction is a widely employed method in organic synthesis for the preparation of α,β-unsaturated esters. Recently, we succeeded in capturing the aldol-adduct intermediate of the HWE reaction for the first time, utilizing the direct Ti-aldol addition. The present reaction proceeded with excellent *anti* stereoselectivity, in clear contrast to the conventional method using basic reagent to proceed through *syn* pathway. The LiBr-mediated-monodealkylation of phosphate esters moiety of the aldol-type adduct proceeded in good yields and subsequent elimination using condensing agents afforded *Z*-olefin with good to excellent selectivity via a *cis*-oxaphosphetane pathway.

高立体選択的な炭素-炭素二重結合形成反応の開発は有機合成上非常に重要である．中でも，Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応は α,β-不飽和エステルの合成法として幅広く用いられている．通常 HWE 反応では，中間体の aldol 型付加体の形成段階が立体の決定に重要とされているため，この中間体を単離できれば反応機構の解明だけでなく，新しい HWE 反応の立体選択性発現が期待される．この重要性にもかかわらず，aldol 型付加中間体が捕捉された例はまだない．そこで，当研究室で鋭意開発中の Ti-直接 aldol 型反応[1)]を利用すれば aldol 型付加中間体を捕捉できないかと考えた．

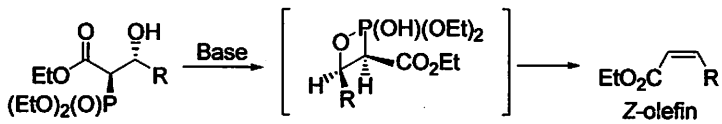
今回，トリエチルホスホノアセタートとアルデヒドとの反応に Ti-amine 反応剤を作用させたところ，用いる amine の当量を変えることにより 2 種類の生成物が得られることを見い出した．すなわち amine を 1.4 当量用いた場合には目的とする aldol 型付加体が主生成物として得られ，2.8 当量用いた場合には aldol 縮合体が主生成物として得られることを見い出した (**Scheme 1**)．この aldol 型付加体は，TMS 保護することで単離精製が可能である．



Scheme 1

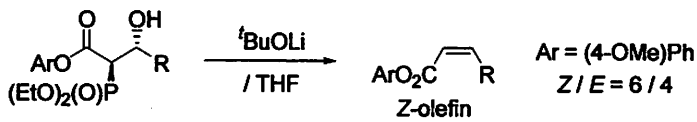
HWE 反応は従来塩基性条件下で行われるが，$TiCl_4$-amine 反応剤を用いる方法では，従来法とは逆に相当する高 *anti* 選択的に反応が進行した点が大きな特徴である．

ところで，通常の HWE 反応では *E*-オレフィンが選択的に得られるため，*Z*-オレフィンを選択的に得る立体補完的合成が重要であり，最近，Ando らの方法等いくつかの方法が報告がされている[2]が，今回，Ti-直接 aldol 型反応が *anti* 選択的に進行したことから，これに続き *cis*-オキサホスフェタイン経由で脱離反応を進行させることができれば，*Z*-オレフィンを選択的に得る合成法となると考えた **(Scheme 2)**.



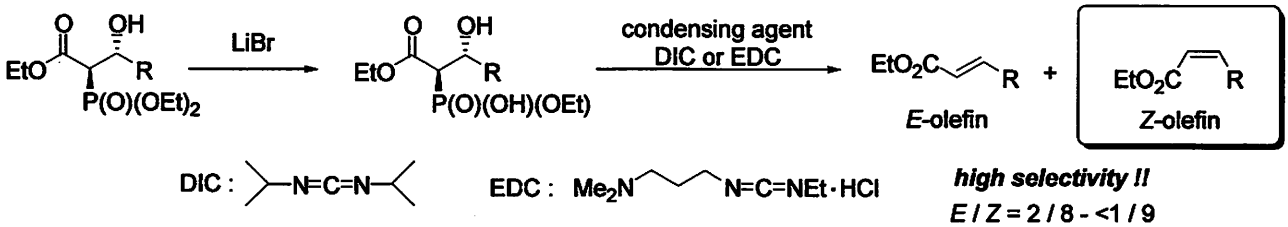
Scheme 2

得られた aldol 型付加中間体に種々の塩基を作用させた結果，エチルエステルでは retro-aldol 反応が併発し収率が劣った．そこで，HWE 反応剤のエステル部位の変換を行い，Ar が (4-OMe)Ph の場合 *Z* 選択性がかなりは向上したが，やはり retro-aldol 反応が抑制できなかった **(Scheme 3)**.



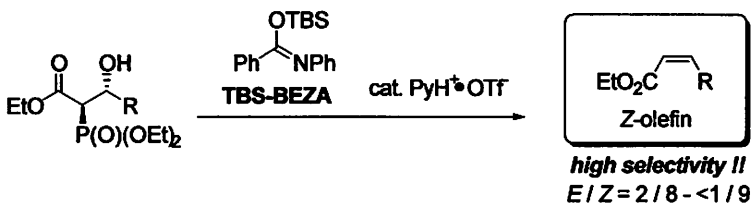
Scheme 3

そこで，塩基を使用せず，中性条件での反応系を考案した．すなわち，aldol 型付加中間体のリン酸エステル部位を脱モノアルキル化し，中性縮合剤 (DIC, EDC) を作用させた結果，aldol 型付加体から 2 steps で *Z*-オレフィンを高選択的に得ることに成功した **(Scheme 4)**.



Scheme 4

さらに最近，当研究室で開発したアルコールの強力なシリル化剤 TBS-BEZA[3] を aldol 型付加体に作用させることで，直接 1 段階で *Z*-オレフィンを高立体選択的に得ることに成功した **(Sheme 5)**.



Scheme 5

1) Tanabe, Y.; Maumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Nishii, Y. *Tetrahedron* (Symposium) **2002**, *58*, 8269.

2) a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105. b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934. c) Ando, K. *ibid.* **1998**, *63*, 8411. d) Ando, K. *ibid.* **2000**, *65*, 4745. e) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405. f) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873. g) Sano, S.; Teranishi, R.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9183.

3) Misaki, T.; Kurihara, M.; Tanabe, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2478.

キラルブレンステッド酸触媒を用いた光学活性含チッ素化合物の不斉合成

学習院大理

○伊藤淳二、田村幸男、渕辺耕平、秋山隆彦

Enantioselective Synthesis of Optically Active Nitrogen-Containing Compounds Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid

Junji Itoh,* Yukio Tamura, Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8858, Japan
E-mail: takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

The development of highly efficient chiral catalyst continues to be an important goal of synthetic organic chemistry. Considerable attention has recently been paid on the development of chiral organocatalyst. We have designed chiral phosphates, which are readily prepared from (*R*)-BINOL, as novel chiral Brønsted acid. We synthesized novel chiral cyclic phosphate derived from (+)-diethyl tartrate. Treatment of imine and ketene silyl acetal, derived from methyl isobutyrate, with a chiral Brønsted acid(5 mol%) **2** in toluene at −78 °C gave β-amino ester with high enantioselectivity. It was found that **2** showed higher catalytic activity in the Mannich-type reaction.

[序論]新しい不斉触媒の開発は有機合成化学における重要な課題の一つである。これまで様々なキラル金属ルイス酸触媒が開発され、それを用いた高エナンチオ選択的な不斉合成反応が報告されている。近年、低分子量の光学活性な有機化合物が不斉触媒として機能することが見い出され、「有機触媒を用いた不斉合成反応」として大きな注目を集めている。当研究室ではこれまでに、(*R*)-ビナフトールより誘導したリン酸エステル1がキラルブレンステッド酸触媒として機能し、不斉マンニッヒ型反応[1]、α-アミノホスホン酸エステルの不斉合成反応[2]が高いエナンチオ選択性で進行することを見い出した。今回、より触媒活性の高いキラルブレンステッド酸触媒の開発を目的とし、酒石酸より誘導した新規の環状リン酸ジエステル**2**を合成した。**2**は不斉マンニッヒ型反応においてキラルブレンステッド酸触媒として高い触媒活性を示すことを見い出したので報告する。

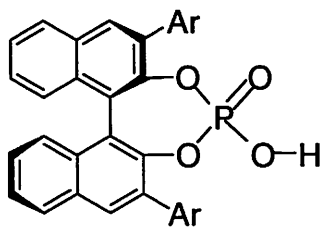
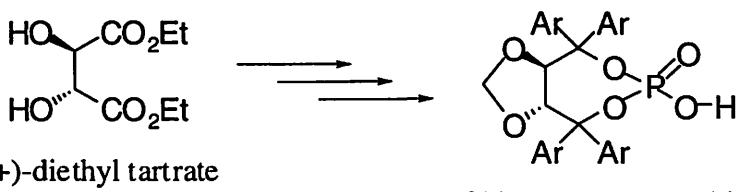


Figure 1

Chiral Brønsted Acid 1

[結果]入手が容易かつ安価な酒石酸ジエステルから4工程を経て、新規環状リン酸ジエステル**2**を合成した(Scheme 1)。



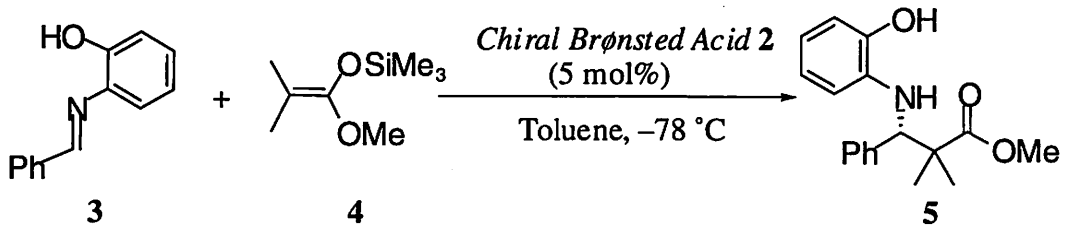
(+)-diethyl tartrate

Chiral Brønsted Acid **2**

Scheme 1

2a: Ar=Ph
2b: Ar=4-$CF_3C_6H_4$

2をキラルブレンステッド酸触媒として用いてイミン3とケテンシリルアセタール4の不斉マンニッヒ型反応を行った。2の芳香族置換基の検討を行った結果、フェニル基の置換した2aを用いると反応は進行しなかったが、4-トリフルオロメチルフェニル基を導入した2bを用いると速やかにマンニッヒ型反応は進行し、対応するβ-アミノエステル5が73% eeで得られた(Scheme 2)。

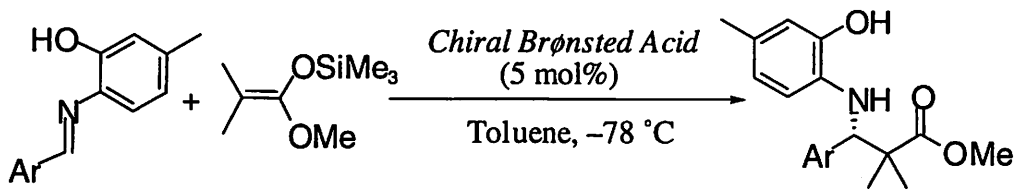


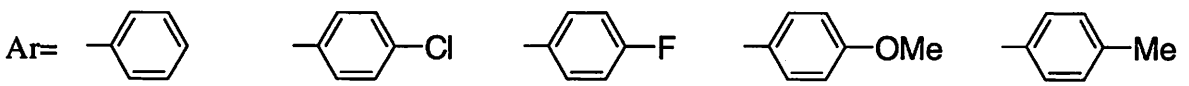
Scheme 2

2a: No reaction
2b: 97%, 73% ee

本反応は様々なイミンに適用することが可能である。すなわち電子求引性基の置換したアルデヒド由来のイミンや電子供与性基の置換したアルデヒド由来のイミンに対し高いエナンチオ選択性で対応するβ-アミノエステルが得られた(Table 1)。

Table 1





quant., 89% ee　81%, 85% ee　95%, 92% ee　85%, 89% ee　96%, 92% ee

さらにイミンの窒素上の置換基検討を行った結果、オルト位にヒドロキシ基を有するフェニル基を用いた場合に高い不斉誘起が発現することがわかった。この結果より、オルト位のヒドロキシ基がリン酸のホスホリル基の酸素原子と水素結合を形成した、9員環の遷移状態を経由し、イミンの*Re*面を選択的に攻撃することで高いエナンチオ選択性が発現していると考えられる(Figure 2)。

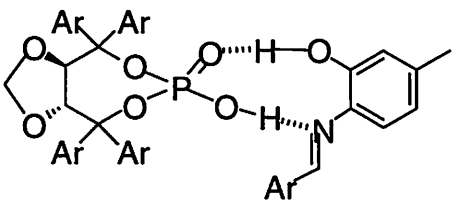


Figure 2

[結語]酒石酸より合成した環状リン酸がキラルブレンステッド酸として高い触媒活性を示すことを見い出した。本リン酸触媒は二官能性のブレンステッド酸として作用しているものと考えられる。

[文献]

1) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, and K. Fuchibe, *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566.

2) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, and K. Fuchibe, *Org. Lett*, **2005**, in press.

ホスホニウムボレート誘導体の合成と反応

北興化学工業（株）化成品研究所
○正岡伸、岩崎秀行、保原智、早川良樹

Synthesis and Reaction of Phosphonium Borate Derivatives

Shin Masaoka,* Hideyuki Iwazaki, Satoshi Hobara, Yoshiki Hayakawa
Fine Chemicals Research Laboratories, Hokko Chemical Industry Co., Ltd.
2165, Toda, Atsugi-shi, Kanagawa, 243-0023, Japan

Phosphonium borates are easily synthesized from phosphonium chlorides or phosphonium sulfates and sodium tetraphenylborate in high yield. Trialkylphosphines are very sensitive to oxygen, but phosphonium borates are stable. So, we tried to use them for some reactions as phosphine-ligand precursors instead of alkylphosphines. Then it was appeared that additions of phosphonium borates were effective for many transition-metal-catalyzed useful reactions.

空気中での取り扱いが容易なトリアルキルホスホニウムボレート誘導体を開発し、各種反応においてホスフィン配位子そのものと同等の効果を有することを見出した。

1. ホスホニウムボレート誘導体の合成

トリアルキルホスフィンを配位子とする遷移金属錯体は炭素－炭素、炭素－窒素、炭素－酸素結合形成反応の触媒として極めて有用な化合物であり、これらを利用した特異的な反応が報告されてきている。しかしながら、トリアルキルホスフィンは極めて酸化を受け易く、取り扱いが困難であるという問題点を抱えている。

そこで、我々はホスフィンをホスホニウムボレートの形にすると酸化を受け難いことに着目し、各種反応への応用を検討するため、ホスホニウムボレート誘導体の合成を行った。

$$(tert\text{-Bu})_3P \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} [(tert\text{-Bu})_3PH]_2\cdot SO_4 \xrightarrow[H_2O]{Ph_4BNa} (tert\text{-Bu})_3PH\cdot BPh_4 \quad 93\%$$

TTBuP-K®

$$(tert\text{-Bu})_2MeP \xrightarrow[H_2O]{HCl} (tert\text{-Bu})_2MePH\cdot Cl \xrightarrow[H_2O]{Ph_4BNa} (tert\text{-Bu})_2MePH\cdot BPh_4 \quad 89\%$$

DTBMP-K®

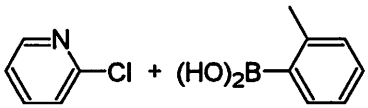
化合物	商品名	CAS No.	分子量	$R_1R_2R_3P$ 含量
$(tert\text{-Bu})_3PH\cdot BPh_4$	TTBuP-K®	131322-08-2	522.6	37.6～39.9%
$(tert\text{-Bu})_2MePH\cdot BPh_4$	DTBMP-K®	無	480.5	32.4～34.4%

空気中で安定。
無臭の白色粉末。
⇩
取り扱いが容易。

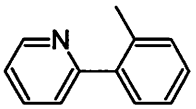
2. ホスホニウムボレート誘導体を使用した反応

ホスフィンを配位子とする遷移金属錯体が触媒効果を発揮する反応は多数知られている。これらの反応において、ホスホニウムボレートはホスフィンと同等の効果を発揮した。使用方法は極めて簡単であり、反応系中にホスホニウムボレートと遷移金属を添加すると、系中でホスフィン－遷移金属錯体が生成し、反応が進行する。以下に代表例を挙げる。

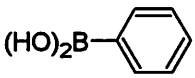
<Suzuki-Miyaura coupling> [ref1,2]



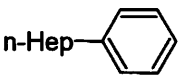
TTBuP-K, $Pd(OAc)_2$ → KF, THF, rt, 24H



84% Yield

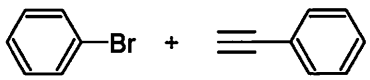
n-Hep-Br + 

DTBMP-K, $Pd(OAc)_2$ → *tert*-BuOK, *tert*-AmOH, rt, 24H

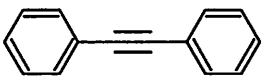


89% Yield

<Sonogashira coupling> [ref3]

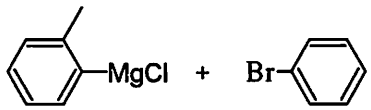


TTBuP-K, $Pd(OAc)_2$ → *cyclo*-Hex_2NH, THF, rt, 17H

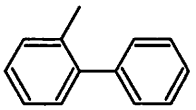


99% Yield

<Grignard coupling>

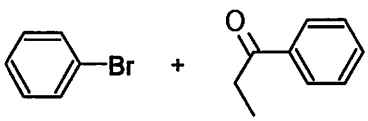


TTBuP-K, $Pd(OAc)_2$ → THF, rt, 2H

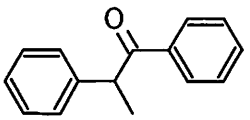


87% Yield

<Arylation of carbonyl compounds> [ref4]

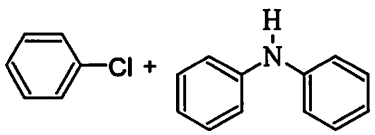


TTBuP-K, $Pd(OAc)_2$ → *tert*-BuONa, THF, rt, 17H

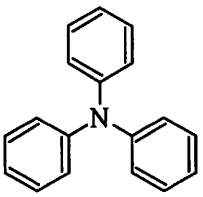


98% Yield

<Buchwald-Hartwig amination> [ref5]



TTBuP-K, $Pd(OAc)_2$ → *tert*-BuONa, Xylene, reflux, 10H



92% Yield

1) J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 4020-4028
2) J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 13662-13663
3) Org. Lett., 2000, 2, 1729-1731
4) J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 1473-1478
5) 特開平 3-161360 号公報

P-35

フェニルアラニン誘導体の効率的同位体ラベル化法

岐阜薬科大学 [a]薬品化学教室、[b]放射化学研究室
○前川智弘[a]、明石央[a]、佐治木弘尚[a]、廣田耕作[a]、立松憲次郎[b]、森幸雄[b]

Facile and efficient isotope labeling method for phenylalanine derivatives catalyzed by Pd/C

Tomohiro Maegawa[a],* Akira Akashi[a], Hironao Sajiki[a], Kosaku Hirota[a], Kenjiro Tatematsu[b], Yukio Mori[b]
[a]Laboratory of Medicinal Chemistry, [b]Laboratory of Radiochemistry, Gifu Pharmaceutical University, 6-1, Mitahora-higashi 5-chome, Gifu, 502-8585, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

Amino acids labeled with deuterium or tritium are applied to wide range of studies such as metabolism, structural analysis and dynamics of peptides and proteins. Although a number of methods for the preparation of labeled amino acids are reported, appropriately labeled amino acids are still extremely expensive and rarely commercially available. Recently, we found that efficient and regioselective deuterium incorporation into the benzylic position and/or α-position of L-phenylalanine derivatives was achieved by thermal control using heterogeneous Pd/C-H_2-D_2O system. And we also developed simple and facile tritium labeling methods of phenylalanine derivatives.

水素の同位体である重水素(D)やトリチウム(T)で標識化されたアミノ酸は、薬物動態、タンパク質や酵素の高次構造解析、酵素メカニズムの解明など様々な研究分野に利用されている。また、多重D標識化されたペプチド類は薬物動態のみならず、同位体効果によるペプチド結合の加水分解の遅延などを期待した医薬品化学的な分野への応用が期待される。しかし、同位体標識化されたアミノ酸は極めて高価であり、入手可能な標識体の種類も限定されている。

D標識アミノ酸に関してはこれまでに数多くの合成法が報告されており、入手容易な小分子量のD標識シントンから多段階を経て合成する全合成的手法、または触媒的H-D交換反応により目的化合物にDを導入する直接的な手法がある。しかし、直接的な位置選択的D化反応の報告例は少なく、特に芳香族アミノ酸のβ位選択的なD化反応の例はほとんどない。

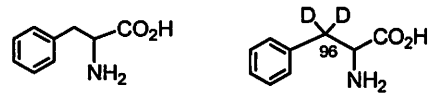
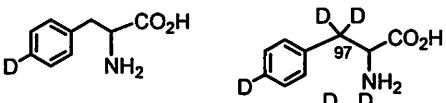
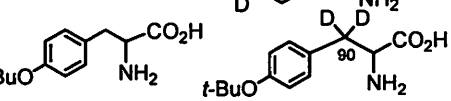
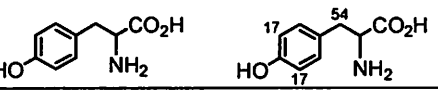
当研究室ではPd/Cを用いた効率的なD導入反応の開発研究を行っており、Pd/C-D_2O-H_2の組み合わせによる室温下でのベンジル位選択的なD化反応[1]並びに加熱条件下での不活性炭素上へのD導入反応[2]の開発に成功し、さらにその応用としてPd/C触媒存在下、重水をD源としたH_2-D_2交換反応による簡便D_2ガス発生法を見出している[3]。

今回、フェニルアラニン誘導体の位置選択的D化法及びT化法の開発を目指し、検討を行ったので詳細について報告する。

【フェニルアラニン誘導体の位置選択的 D 化反応の開発】[4]

フェニルアラニンを基質として室温下、Pd/C-D_2O-H_2の組み合わせにより 72 時間反応を行ったが、D は全く導入されなかった。そこで反応温度を検討したところ、110℃で反応を行うと 6 時間でほぼ定量的にβ位選択的 D 化反応が進行することを見出した。また、フェニルアラニン以外の誘導体でも同様に反応が進行し、β位選択的に D を導入することができた (Table 1)。なお本反応条件下ではラセミ化は進行しないことを確認している。

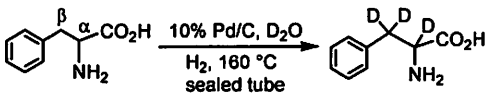
Table 1

Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1			100
2			97
3			100
4			96

Reaction condition: Substrate (0.5 mmol), 10% Pd/C (10 wt%), D_2O (2mL), H_2 atmosphere, 110°C, 6h.

さらに温度を上昇するとα位での D 化も同時に進行することを見出した。詳細な検討の結果、用いる Pd/C の販売元によって活性が異なり、Merck 社製の Pd/C を用いた場合に Aldrich 社製より高い D 化率を与え、α位、β位共に高 D 化率で反応が進行することが分かった (Table 2)。すでに当研究室では Pd/C の製造元の違いで触媒の酸性度が異なることを明らかとしている。[5] 従ってこの反応性の差異は中性の Aldrich 社製に比べ酸性を示す Merck 社製の Pd/C がより高い D 化率を与えたものと考えれば合理的である。

Table 2

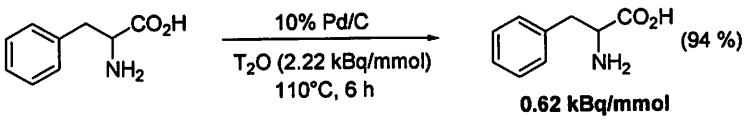


Entry	D content (%)		Time	Yield
	α	β	(h)	(%)
1[a]	97	65	24	85
2[b]	97	38	24	94
3[a]	97	87	48	70

a) Merck's Pd/C was used. b) Aldrich's Pd/C was used.

【T 標識フェニルアラニン誘導体の合成】

T 標識化合物は D 標識化合物に比べ、検出感度が約 10 万倍高いことから極微量物質の検出などにおける有用なツールとして利用されている。そこで前項で述べたベンジル位選択的 D 化反応の条件下、重水に代えてトリチウム水を用いて T 化反応への応用を検討した。予想通り反応は進行し、T が導入されたフェニルアラニンを得ることができた。D 化反応に比べ若干効率が低下したが、用いたトリチウム水が純粋なトリチウム水の約 10 億分の 1 という高希釈条件のためであると考えている。本法は得られる生成物の純度が高く、精製の必要がないことから、放射性同位体合成において問題となる放射性廃棄物の減量が可能である。



1) Sajiki, H.; Hattori, K.; Aoki, F.; Yasunaga, K.; Hirota, K. *Synlett* **2002**, 1149.
2) Sajiki, H.; Aoki, F.; Esaki, H.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1485; Sajiki, H.; Esaki, H.; Aoki, F.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Synlett* **2005**, 1385.
3) Sajiki, H.; Kurita, T.; Esaki, H.; Aoki, F.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3521.
4) Maegawa, T.; Akashi, A.; Esaki, H.; Aoki, F.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Synlett* **2005**, 845.
5) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6189.

Atazanavir の合成中間体のプロセス開発

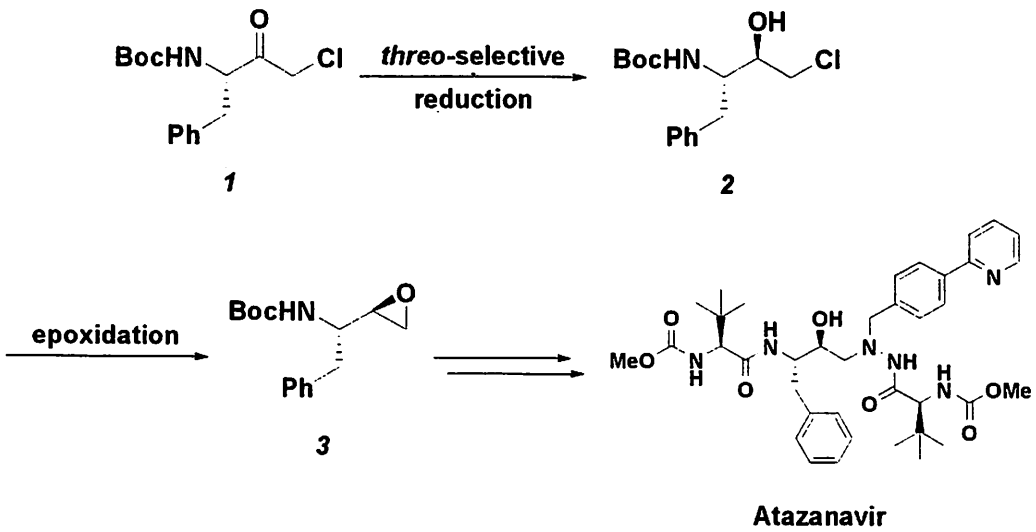
味の素（株）アミノサイエンス研究所
大竹康之、廣瀬直子、○大西智之、浜田貴之、井澤邦輔

Process Development of a Synthetic Intermediate for Atazanavir

Yasuyuki Otake, Naoko Hirose, Tomoyuki Onishi,*
Takayuki Hamada, Kunisuke Izawa
AminoScience Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.
1-1, Suzuki-Cho, Kawasaki-Ku, Kawasaki-Shi, Kanagawa, 210-8681, Japan
e-mail: tomoyuki_onishi@ajinomoto.com

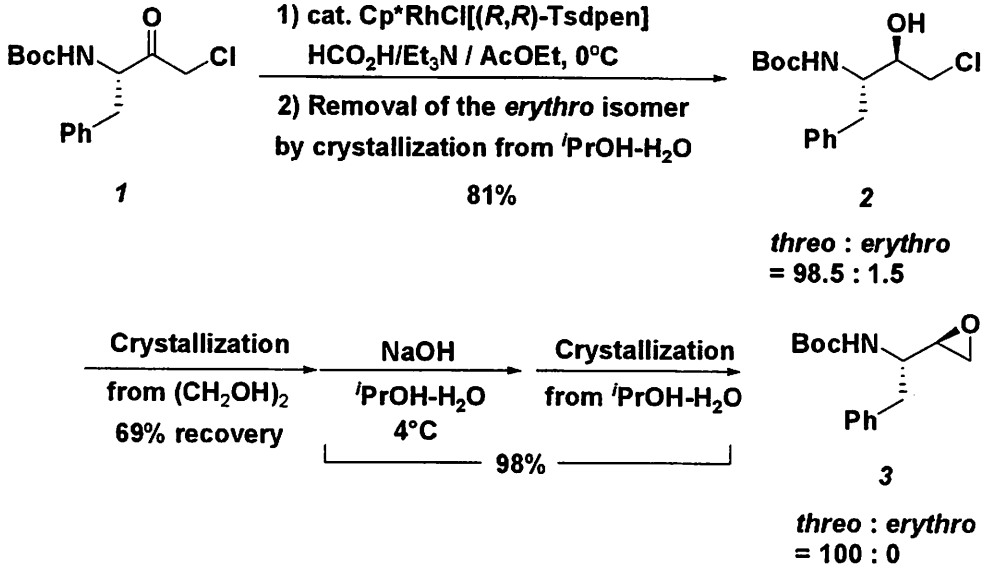
Threo N-(*tert*-butoxycarbonyl)aminoepoxide (*3*) is a key intermediate for the synthesis of HIV protease inhibitor Atazanavir. In this symposium, we present a process development of *3* by *threo*-selective reduction of α-amino α'-chloroketone followed by epoxidation.

threo N-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノエポキシド(*3*)は、HIV プロテアーゼ阻害剤 Atazanavir の重要合成中間体である。さて、筆者らは既に、*N*-ベンジリデン保護アミノ酸エステルのクロロメチル化を鍵反応とするα-アミノα'-クロロケトン類や *erythro N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノエポキシドの合成に関して報告している。[1]今回筆者らは、α-アミノα'-クロロケトン(*1*)を *threo* 選択的に還元して *threo* 型アミノアルコール(*2*)にした後、それをエポキシ化するルートを想定して、*threo N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノエポキシド(*3*)の工業的合成法の開発を検討した。



工業的合成法を開発するにあたり、経済性の点からクロマトグラフィーを用いずに精製を行う事が要求される。*threo* *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノエポキシド(*3*)の製造においては、いかに合成反応の過程でジアステレオ異性体の生成を抑え、高価なクロマトグラフィー操作を用いずに分離・精製するかがポイントになる。

α-アミノα'-クロロケトン(*1*)の *threo* 選択的還元について、我々は既に、Cp*RhCl[(*R*, *R*)-Tsdpen]とギ酸／トリエチルアミン混合物存在下での *1* の不斉水素化反応により、ジアステレオマー比90:10程度の程度の選択性で *threo*型アミノアルコール(*2*)が得られる事を報告している。[2]不純物である *erythro* 型アミノアルコールは目的物(*2*)に比べて各種溶媒への溶解度が低く、結晶性が良好である。X線回折により *threo*型アミノアルコール及び *erythro* 型アミノアルコールの構造解析を行ったところ、これらのジアステレオマーでは分子間水素結合の様式が全く異なることが明らかとなっており、[3]溶解度の差はこのことに起因するものと思われる。そこでこの知見を活用し、不純物である *erythro*型アミノアルコールを2-プロパノール-水系から結晶化させて除去することを試みたところ、*1* から81%の収率でジアステレオマー比98.5:1.5の高純度の *threo* 型アミノアルコール(*2*)を得ることに成功した。次いでジアステレオマーの淘汰を目的に、*threo*型アミノアルコールの晶析溶媒を検討したところ、不純物である *erythro*型アミノアルコールの起晶がエチレングリコール中では起こりにくく、同溶媒からの晶析が有用であることが明らかとなった。さらに *2* をエポキシ化後、2-プロパノール／水系で結晶化することにより、高純度の目的とする *threo* *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノエポキシド(*3*)を、98%の高収率(*1* からの通し収率55%)で得ることができた。本発表ではこれらの検討結果について概説する。



References: 1) T. Onishi, T. Nakano, N. Hirose, M. Nakazawa, K. Izawa *Tetreahedron Lett.* 2001, *42*, 5887. 2) T. Hamada, T. Torii, T. Onishi, K. Izawa, T. Ikariya *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 7391. 3) T. Onishi, N. Hirose, Y. Otake, K. Ishikawa, T. Kashiwagi, K. Izawa *Anal. Sci. X-ray Structure Analysis Online* 2004, *20*, x95.

インドール誘導体の実用的合成法の開発

万有製薬　プロセス化学研究室
○赤尾淳史，水野裕夫，野々山順朗，佐藤公彦，間瀬俊明

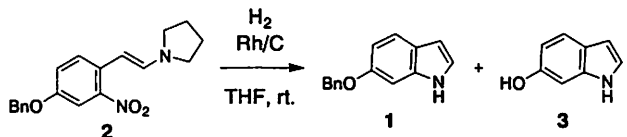
Development of Practical and Scalable Synthesis of Indole Derivatives

Atsushi Akao,* Hiroo Mizuno, Nobuaki Nonoyama, Kimihiko Sato, Toshiaki Mase
Process Research, Banyu Parmaceutical Co., Ltd.
9-1, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki, Aichi, 444-0858, Japan
atsushi_akao@merck.com

It was described that hydrogenations in the presence of the rhodium catalyst doped by additives, such as $Ni(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$ or $Fe(OAc)_2$ or $Co(acac)_3$, were high-yielding and chemoselective methods for the preparation of subtituted indoles through the reductive cyclization reaction from (*E*)-2-nitropyrrolidino-styrene. In these hydrogenation conditions, aromatic nitro componds and olefin can be cleanly reduced differentiate from aromatic benzylethers, aromatic halides and aromatic aldehydes. The *in situ* IR studies revealed that the hydrogenolysis of benzylether was decelerated, simultaneously, the deoxygenation of *N*-hydroxyindole was accelerated by doping additives.

酸素官能基を備えたインドールは、天然物や医薬品の部分構造としてしばしば見出される。我々の抗がん剤開発プログラムにおいても、DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤の部分構造にこの酸素官能基化されたインドールを含んでおり、この構造を如何に効率的、且つ実用的な方法で構築するかが鍵となっている。[1] インドール誘導体の最も一般的な合成法は、(*E*)-2-ニトロピロリジノスチレンを還元的環化する方法である。[2] この還元的環化反応にはラネーニッケル、金属鉄、金属亜鉛が用いられるが、様々な問題から大量合成に向かない。接触還元は他の官能基との区別がしばしば問題となるが、検討の結果、ロジウム－炭素触媒にニッケル、鉄、コバルトなどの金属塩を添加して接触還元を行うと、他の官能基と区別してニトロ基を還元し、望むインドール 1 が収率良く得られることが判明した（図１）。

図１　6-ベンジロキシインドールへの還元環化反応



Additives	1	3
no additives	55%	34%
$Ni(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$	90%	1%
$Fe(OAc)_2$	96%	1%
$Co(acac)_3$	94%	3%

この新規接触還元反応の、反応機構および速度論に関し、*in situ* 赤外吸収スペクトルを用いて検討したので、ポスターセッションにて詳細に議論する。

図２　*In situ*赤外吸収スペクトル

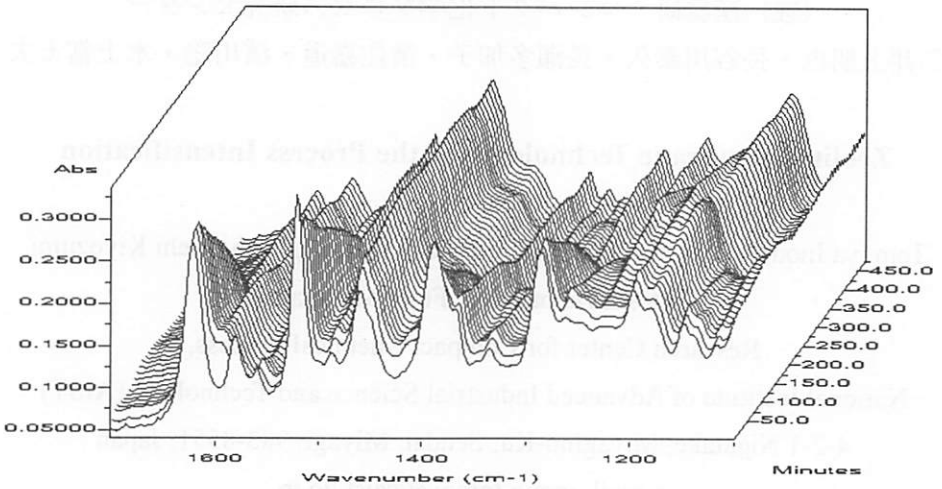
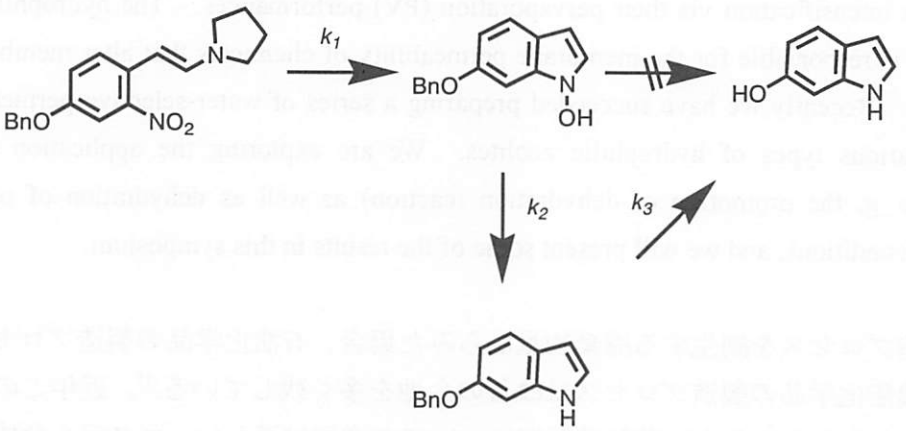


図３　反応機構と反応速度



	k_1	k_2	k_3	
No additives condition	>> 1	0.07	0.05	$k_1 >> k_2$
Nickel condition	>> 1	0.3	< 0.01	$k_1 > k_2$
Iron condition	>> 1	>> 1	< 0.01	$k_1 << k_2$
Cobalt condition	>> 1	>> 1	< 0.01	$k_1 >> k_2$

1) A. Akao, S. Hiraga, T. Iida, A. Kamatani, M. Kawasaki, T. Mase, T. Nemoto, N. Satake, S. A. Weissman, D. M. Tschaen, K. Rossen, D. Petrillo, R. A. Reamer and R. P. Volante *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8917.

2) Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth. Collective Vol. 7*, 34.

P-41

ゼオライト膜を用いたプロセス強化研究

(独) 産総研　コンパクト化学プロセス研究センター
○井上朋也・長谷川泰久・長瀬多加子・清住嘉道・濱川聡・水上富士夫

Zeolite Membrane Technology for the Process Intensification

Tomoya Inoue*, Yasuhisa Hasegawa, Takako Nagase, Yoshimichi Kiyozumi,
Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami
Research Center for Compact Chemical Process,
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
4-2-1 Nigatake, Miyagino-Ku, Sendai, Miyagi, 983-8551, Japan
e-mail: inoue-tomoya@aist.go.jp

We are developing various kinds of zeolite membranes and looking for the application extensively, including chemical process intensification via their pervaporation (PV) performances. The hydrophilic/hydrophobic nature of zeolite is responsible for the membrane permeability of chemicals that alter membrane selectivity in PV processes. Recently we have succeeded preparing a series of water-selective permeable membrane composed by various types of hydrophilic zeolites. We are exploring the application of the process intensification (e. g. the promotion of dehydration reaction) as well as dehydration of organic solvents including acidic conditions, and we will present some of the results in this symposium.

化学品の製造プロセスを副生する廃棄物量からみた場合、石油化学品の製造プロセスに較べ、医薬品を含めた機能化学品の製造プロセスは改善の余地を多く残している[1)]。近年この点に着目して触媒開発が行われており、とくに酸触媒反応についての進展は著しい。エステル合成はその典型的な例であるが、水の副生を伴う可逆反応を室温付近の温和な条件で量論的に進行させることはいまだに課題となっている[2)]。また、エステル化に限らず溶媒中に共存する水が反応プロセスを妨害することは少なくない。プロセス中で安価に、かつ環境負荷の少ないかたちで脱水できる技術は、機能化学品のためのプロセスにおいても有用であろう。

一方、われわれのグループは、ゼオライトの持つ分子ふるい特性・あるいはゼオライト結晶の親溶媒性を活かし、分離膜・反応膜としてのゼオライト膜の開発をおこなってきた[3)]。ゼオライト膜を用いた分離プロセスでは近年、三井造船（株）よりA型ゼオライト膜によるアルコールからの脱水プロセスが企業化に成功しており、一日当たり３万リットルのアルコールの脱水が可能なプラントが完成している[4)]。これはA型ゼオライトの親水性を活かした技術である。（図１）しかし、A型ゼオライトは酸に弱いことから、本技術をそのまま機能化学品のためのプロセスに用いることに

は限界があるだろう。

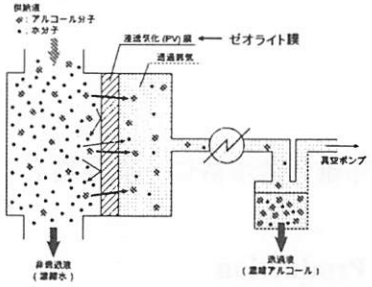


図１：ゼオライト膜を用いた脱水の原理

われわれは既存のものからまったく新しい新規構造のものまで、さまざまなゼオライトの膜化に成功しており、それらの応用を検討している。最近、いくつかの親水性ゼオライトの膜化に成功し、それらが酸共存下において高い選択性で脱水を行うことを見出した（図２）。X 線回折からは、これら親水性ゼオライトは酸に対しても強度を持つことを確認している。

現在、本ゼオライト膜による液の処理量（膜を透過する流束）を向上する検討を継続している。また、この親水性ゼオライト膜支援による、室温下での量論的エステル化反応を現在検討している。当日はそれらの結果をあわせて報告したい。

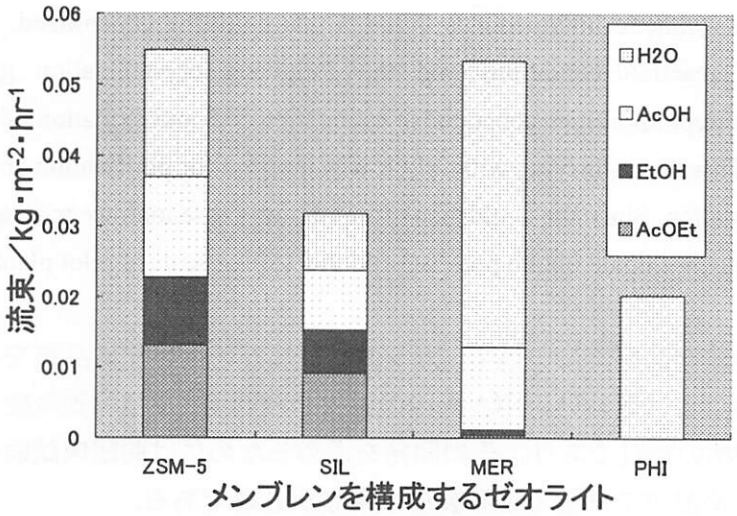


図２：当研究グループで合成されたゼオライト膜による pervaporation（35℃）

参考文献：

1) A. Cybulski, J. A. Moulijn, M. M. Sharma, R. A. Sheldon, in *"Fine Chemicals Manufacture - Technology and Engineering"*, Chapter 2, Elsevier, Amsterdam (2001).

2) K. Ishihara, M. Nakayama, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 58, 8179 (2002).

3) F. Mizukami, Studies in *Surface Science and Catalysis* 125(Porous Materials in Environmentally Friendly Processes), 1-12, Elsevier, Amsterdam (1999).

4) 三井造船株式会社ホームページ：http://www.mes.co.jp/business/plant/plant_04.html
http://www.mes.co.jp/press/2004/20040914.html（プレスリリース）

BO-653 の工業的製法開発

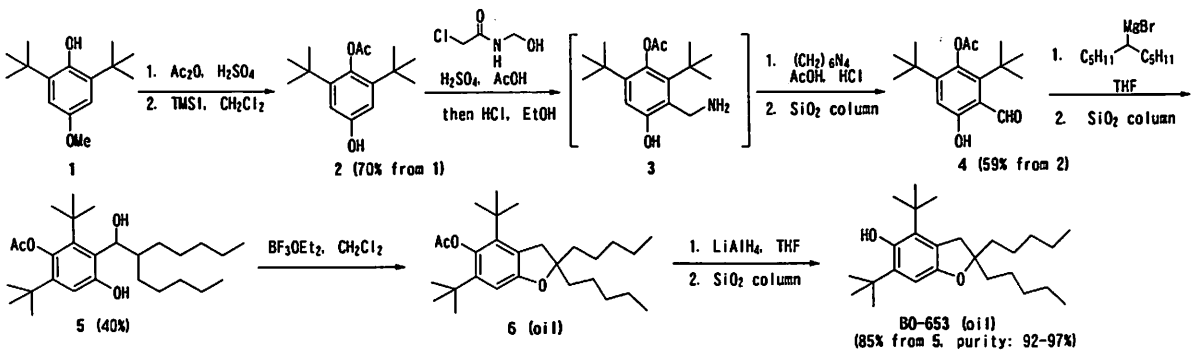
中外製薬（株）合成技術研究部
○永瀬正弘、栗田光博、田野倉武己、清水元貴、加藤好章、田村邦雄、清水裕仁、加藤昌宏

Process Development of BO-653 for Large Scale Production

Masahiro Nagase,* Mitsuhiro Kurita, Takemi Tanokura, Motoki Shimizu, Yoshiaki Kato, Kunio Tamura, Hirohito Shimizu, and Masahiro Kato
Synthetic Technology Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome, Kita-Ku, Tokyo, 115-8543, Japan, shimizumsh@chugai-pharmaceutical.co.jp

In this study, we have developed a scalable manufacturing process of BO-653, a potent antiatherogenic antioxidant, which is an oily substance at ambient temperature. To avoid column chromatography for its purification, we focused on the synthetic intermediates **4** and **5** that could be crystallized. As a result of investigation, optimization of reaction conditions and the following crystallization gave the pure intermediates 4 and 5. After this step, impurities generated at cyclization of **5** and oxidation of BO-653 lower the purity of the final product. Therefore slurrying with Al_2O_3 was inserted for purification and BO-653 was handled carefully to prevent oxidation. Since the avoidance of $LiAlH_4$ was essential, we tried and found out a new deacetylation condition. Thus, we could obtain pure BO-653 for 150 kg scale at pilot plant.

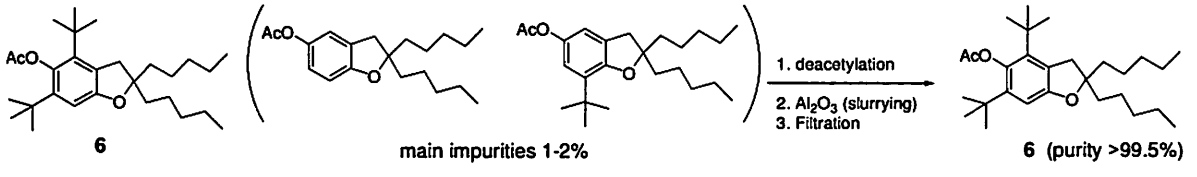
一般に常温で結晶性の悪い医薬品原薬について、カラム精製などを用いずに品質をコントロールできる大量合成法を確立することは難しい。PTCA 術後の再狭窄抑制剤、及び抗動脈硬化薬として期待される BO-653 は常温で油状の物質であり、その開発を進めるためには前臨床試験や臨床試験で使用する原薬を大量に、かつ高品質で供給できる製法の確立が必要である。
初期の薬効試験用原薬を供給するための合成ルートを以下に示す。この合成ルートではカラム精製を有する工程が 3 工程あり、また最終工程で発火の危険性が高い水素化リチウムアルミニウムを用いるなど、大量合成を行うには問題点が多い。そこで、本研究では BO-653 の工業的製法の確立を



目的として検討を行った。

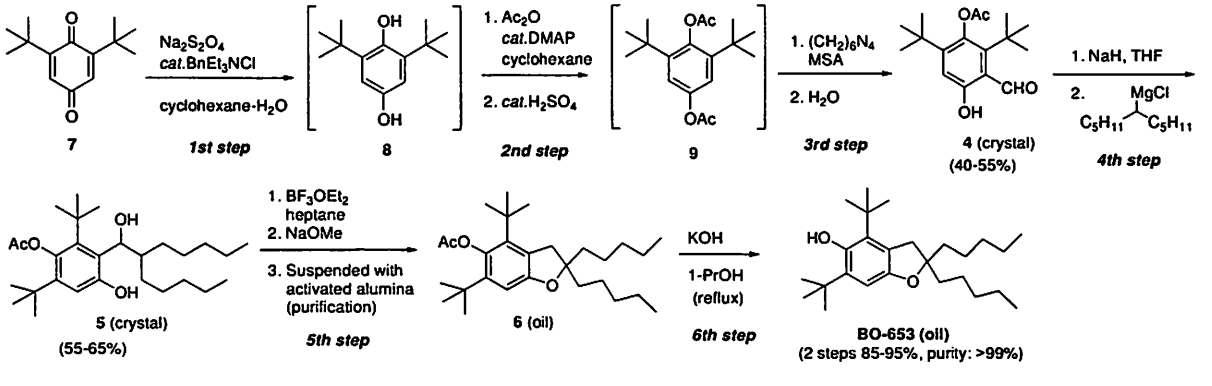
まず我々はこれまでカラム精製が必要であった中間体（*4*, *5*）が精製後に結晶化することに着目し、合成条件の改良によりそれぞれを結晶化で単離・精製することを検討した。その結果、中間体（*4*）については、Duff 反応による直接ホルミル化により反応粗生成物から直接結晶化することに成功した。また中間体（*5*）については、1) グリニャール試薬の塩種の変更（Br→Cl）による収率向上、2) 中間体（*4*）のフェノール基を水素化ナトリウムで処理し、グリニャール試薬使用量の削減によるグリニャール試薬残渣の減量、及び 3) 後処理時の液々抽出による水溶性反応副成物の除去などが寄与した結果、反応粗生成物からの中間体（*5*）の直接結晶化が可能となった。

次に、結晶化して得た中間体（*5*）から BO-653 を得るまでの工程について検討した。BO-653 に対してカラム精製が必要である原因が、油状の前駆体（*6*）に含まれる不純物が BO-653 に残存すること、BO-653 自身が酸素による酸化を受け、酸化不純物が生成することにあった。そこで、前駆体（*6*）中の不純物が、脱 *tert*-butyl 化されアセトキシ基周辺の立体障害が低減された構造であることに着目し、これらを選択的に脱アセチル化した後、活性アルミナに吸着させることにより不純物を除去可能とするプロセスを確立した。



加えて、反応系内（ヘッドスペース、溶媒など）の酸素を適切に管理することによって BO-653 の酸化を抑制し、後処理後の有機層を濃縮するのみで高純度（99%以上）の BO-653 原薬を取得可能とした。

最終工程については、立体障害のために通常の条件では脱アセチル化が進行せず、水素化リチウムアルミニウムによる反応を実施してきた。しかし、種々の反応条件を検討した結果、1－プロパノール中、水酸化カリウムを用いて還流することにより脱アセチル化が進行し、原料残存率 0.10% 以下まで反応が進行することを見出した。この反応条件により、発火の危険性を有する試薬の使用を回避し、安全な脱アセチル化プロセスを構築することができた。



以上の結果、本研究において大量かつ高品質の BO-653 原薬を供給できる工業的製法を確立した。本製法により、約 150kg の BO-653 原薬を 99%以上の純度で得ることが可能である。

新規抗うつ剤 Duloxetine の鍵中間体 3-(メチルアミノ)-1-(2-チエニル)プロパン-1-オールの光学分割

ー光学分割条件選定における Space Filler 作業仮説の試みー

山川薬品研究開発、東大院工
○櫻井ルミ子、湯澤　睦、村上尚道、小林由佳、西郷和彦、酒井健一

Resolution of 3-(methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol, a New Key Intermediate for Antidepressant, Duloxetine

-Application of Space Filler Working Hypothesis for Optimization of Resolution Conditions-

Rumiko Sakurai,* Atsushi Yuzawa, Hisamichi Murakami, Yuka Kobayashi, Kazuhiko Saigo and Kenichi Sakai
R & D Division, Yamakawa Chemical Industry Co., Ltd, Kitaibaraki 319-1541, Japan
Department of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo 113-8656, Japan
sakai@yamakawa-chemical.co.jp

Resolution of racemic 3-(methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol (MMT: *sec*-amine), a new key intermediate for duloxetine, was investigated. MMT could not be resolved with (*S*)-mandelic acid (MA) and no salt crystal was obtained from the solvents applied for the resolution of structurally similar molecule (*tert*-amine) with (*S*)-MA. To realize crystallization of the salt, our working hypothesis called "Space Filler" devised based on differential compensation of molecular lengths betweem racemic substrate and resolving agent with a protic additive was applied. (*RS*)-*sec*-amine was successfully resolved with (*S*)-MA from aqueous alcoholic solvent and obtained monohydrated salt crystals: an X-ray crystal structure analysis of the salt revealed that a water molecule plays a role of a space filler in the closest packing crystal.

光学活性体を得る技術の中で、ジアステレオマー塩形成法（ジアステレオマー法）は、操作が簡単で、実験室のデータをそのまま生産規模で再現でき、検討開始から工業化まで最も早く対応可能であること、結晶化操作によって不純物が分離し易いなどの特徴があり、これまで数多くの有用な医薬品やそれらの鍵中間体を世に送り出してきた。しかしながら、ジアステレオマー法のメカニズムに関する報告例は少なく、最適分割条件の検討は未だ試行錯誤によって行われている。

1. Space Filler 法

光学分割剤の探索は煩雑な Trial and Error と職人的勘によって行われることが多い。また、数多くの研究者が分割剤と被分割基質間の分子構造相関や相互作用、あるいはジアステレオマー塩の物

性などを焦点に、適正分割剤の選択条件を調べているが、未だ決定的な理論の確立には至っていない。演者等は難溶性ジアステレオマー塩の結晶構造解析や光学分割の成否結果などを通して、最適分割剤の選択について“Space Filler”という考え方を提案している。すなわち、Fig. 1 に示したように、NH_2 や COOH などの官能基の付いた α-炭素から遠い方向へ重原子を数え、最末端についた番号をその分子の分子長とする。分割剤と被分割基質の分子長が等しいときには分割の成功率が最も高い。もし分子長に差がある場合、その差に相当する重原子数の水素結合能を有する溶媒分子、例えば水（分子長＝1）やメタノール（分子長＝2）などを必要量添加するか、分割溶媒として用いることで、その分子長差を補填して所望の難溶性塩を結晶化させる。

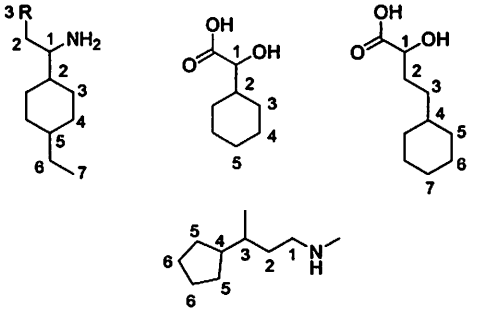


Fig. 1　Space Filler 法：分子長の数え方

2. MMT の光学分割

新規抗うつ剤 Duloxetine のキラル鍵中間体である 3-(Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol（MMT）のジアステレオマー法光学分割を検討した。3-(Dimethylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol（DMT）の (*S*)-mandelic acid（MA）による分割は知られていたが、MMT は同条件では全く分割できなかった。そこで、“Space Filler 法”に基づき(*S*)-MA による分割条件を設計した。二級アミン MMT の場合、分割剤 MA との分子長差は 1（6(MMT)－5(MA)＝1）であり、水が添加物として選択された。このようにして MMT の分割は、分割反応系へ水を添加することで (*S*)-MMT・(*S*)-MA・H_2O のジアステレオマー塩を結晶化させることに成功した。

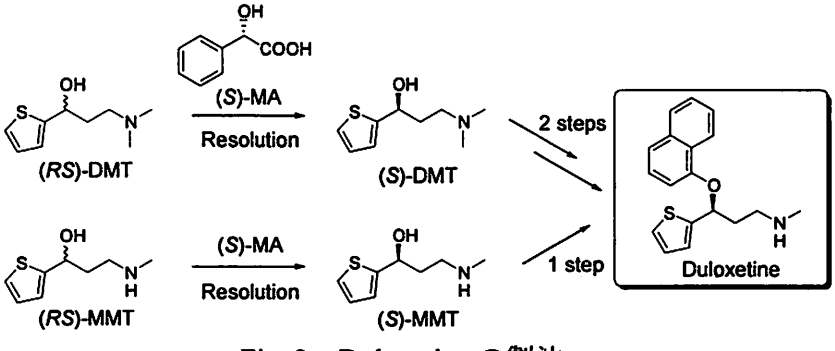


Fig. 2　Duloxetine の製法

3. 工業規模生産に適した分割条件の確立

工業規模生産に適した分割条件を確立するにあたり、分割溶媒と添加する水の当量を検討した。種々アルコールを用いて、水を MMT に対して 1 当量から 4 当量加えて分割検討を行った結果、2-ブタノールを用いて 2 当量の水を加えたとき、分割収率 42%、光学純度 75% de、分割効率 63%の高成績で水 1 当量を含む(*S*)-MMT・(*S*)-MA の難溶性塩が得られた。難溶性塩は再結晶し（95% de）、塩を複分解して結晶化によって>99.5% ee の製品を得ることができた。一方、不要のエナンチオマー (*R*)-MMT は、分割母液から回収・ラセミ化することによってリサイクルが可能となり、工業規模生産に適した製法を確立した。

Ref. 1) K. Sakai, R. Sakurai, A. Yuzawa, Y. kobayashi, K. Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry* **14**, 1631 (2003).　2) H. Nohira, K. Sakai, *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*, p 165, Toda Fumio Ed., Kluwer Academic Publishers (2005).

$RuCl_3$-トリクロロイソシアヌル酸を用いた アルコールの実用的酸化方法の開発

ナガセケムテックス（株）、長瀬産業（株）
○山岡英徳、守屋成真、生中雅也

A Practical Method For Alcohol Oxidation Using $RuCl_3$-Trichloroisocyanuric Acid

Hidenori Yamaoka*†, Narimasa Moriya†, and Masaya Ikunaka‡
Product Development Section 2, Bio/Fine Chemicals Division, Nagase ChemteX Corporation
2-2-3 Murotani, Nishi-ku, Kobe, Hyogo 651-2241, Japan.
Research and Development Center, Nagase & Co., Ltd.
2-2-3 Murotani, Nishi-ku, Kobe, Hyogo 651-2241, Japan.
hidenori.yamaoka@ncx.nagase.co.jp

The combined use of catalytic $RuCl_3$ (1.0 mol %) and stoichiometric trichloroisocyanuric acid (1.0 equiv) in the presence of *n*-Bu_4NBr (2.0 mol %) and K_2CO_3 (3.0 equiv) in 1:1 $MeCN/H_2O$ at 25–45 °C allows smooth oxidation of primary alcohols to carboxylic acids. Secondary alcohols can be oxidized to ketones when using the same set of the reagents in 1:1 $MeCN/H_2O$ or 1:1 $AcOEt/H_2O$. Proceeding under the nonacidic biphasic conditions dispensing with hazardous regents, the oxidation reactions are applicable to structurally diverse alcohols, easy to work up, environmentally benign, and basically high-yielding.

天然物の全合成や有機化合物の工業生産では、アルコールの酸化は重要な官能基変換の１つである。そのため、複数の官能基をもつアルコール化合物を、他の官能基に影響を与えることなく、カルボニル化合物に酸化的に変換する方法が、盛んに開発されている。ことに工業的に使用可能な酸化プロセスを開発する場合には、1）幅広い化合物に適用できるだけの強い酸化力を有すること、2）安価な試薬を使用すること、3）共存する官能基に影響の少ない温和な条件下に酸化が進行すること、4）ヒトや環境への配慮から有害金属やハロゲン系溶媒を使用しないことなどが求められる。

そこで、我々は強い酸化力をもつ塩化ルテニウム（$RuCl_3$）触媒と、安価な共酸化剤のトリクロロイソシアヌル酸（TCCA）を用いた酸化方法を確立した[1]。本法の特徴は、溶媒に $MeCN/H_2O$ (1:1) もしくは $AcOEt/H_2O$ (1:1)の不均一２層系を使用することである。そして、酸化の進行に伴って副生する塩酸を中和するために、K_2CO_3 などの無機塩基を使用する。さらに、比較的高価な $RuCl_3$ の使用量を必要最小限とし、反応時間も短縮するために、臭素化テトラ n-ブチルアンモニウム（TBAB）を相間移動触媒として添加する（Scheme 1）。

第１級アルコールの 1-オクタノール（**1a**）は、$MeCN/H_2O$ (1:1) 中、TBAB (2.0 mol%) と K_2CO_3 (3.0 equiv) の存在下、25～45 ℃で $RuCl_3$ (1.0 mol%) と TCCA (1.0 equiv) を作用させると、1-オク

タン酸（**2a**）を収率 94.9 % で与えた。第 2 級アルコールの 2-オクタノール（**3a**）は、同条件で酸化すると、2-オクタノン（**4a**）を収率 98.4 % で与えた。またソルケタール（**1b**）からはアセタール保護基が外れることなく対応するカルボン酸（**2b**）を収率 96.0 %で与えた。さらに、α-ヒドロキシカルボニル化合物であるパントラクトン（**3b**）からも、副反応を伴うことなく、ケトパントラクトン（**4b**）を収率 97.7 %で与えた（Table 1）。

このように、我々が開発した酸化プロセスは、本質的に中性条件下に酸化が進行し、高収率で酸化生成物を与えるので、酸やアルカリに敏感な官能基を有するアルコールにも幅広く適用可能である。さらに、反応溶媒に DMF や DMSO などの高極性、高沸点溶媒を使用しないことから、酸化生成物、ことにカルボン酸の単離が容易である。

Scheme 1.

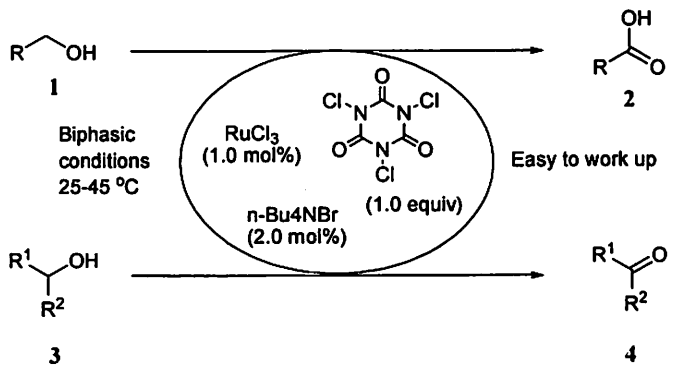
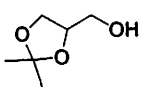
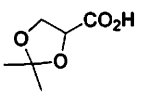
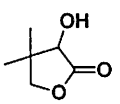
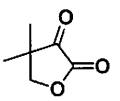


Table 1. The $RuCl_3$/TCCA-mediated oxidation of diverse alcohols to carboxylic acids or ketones[a]

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Base (equiv)
1	1-octanol **1a**	1-octanoic acid **2a**	94.9[b]	K_3CO_3 (3.0)
2	2-octanol **3a**	2-octanone **4a**	98.4[b]	K_3CO_3 (3.0)
3	 **1b**	 **2b**	96.0[c]	K_3CO_3 (3.0)
4	 **3b**	 **4b**	97.7[d]	AcONa (5.0)

[a] Unless otherwise specified, a 1.0 M MeCN solution of TCCA (1.0 equiv) was added dropwise to a stirred 0.5 M mixture of an alcohol substrate and 1:1 MeCN/H_2O in the presence of $RuCl_3$ (1.0 mol%), TBAB (2.0 mol%), and K_2CO_3 (3.0 equiv) at 25–45 °C and the mixture was stirred at the same temperature range for 3 h. [b] Determined by GLC using *n*-tridecane as an internal standard. [c] Determined by GLC using *n*-tridecane as an internal standard after the generated **2b** was converted to the corresponding methyl ester with Me_3SiCHN_2. [c] An isolated yield.

1) H. Yamaoka, N. Moriya, M. Ikunaka, *Org. Process Res. & Dev.*, **2004**, *8*, 931–938

懸濁アルカリ金属水酸化物を用いる酸化反応

エア・ウォーター・ケミカル（株）　開発研究所
○藤林良一、小沼文夫

Oxidation by Suspended Alkaline Metals Hydroxide in Solvent

Ryoichi Fujibayashi,* Fumio Onuma
Research & Development Department, Air Water Chemical Inc.
3-Hikari, Kashima-shi, Ibaraki, 314-0014, Japan
E-mail:rfujibayashi@aw-chem.co.jp

Abstract: Oxidations of aldehydes by caustic alkali fusion are known . But, this method is not suitable for manufacturing, because of the severe condition and using a large quantity of caustic alkali. We present here a new method for oxidations by suspended alkaline metals hydroxide in solvents under mild condition. This new method for oxidations is applicable to various aldehydes .

溶融状態のアルカリ金属水酸化物を用いるアルデヒドの酸化反応、エーテルの開裂酸化は、古くより知られている。[1)2)] しかし、その反応温度が180～360℃といった過酷な条件であること、又多量のアルカリ金属水酸化物を使用することから、工業的には有用な方法とは言えず、実用例は少なかった。

我々は、本反応が、アルカリ金属水酸化物を有機溶媒中に分散させることにより、穏和な条件下で反応が進行することを見出し、実用的な反応として確立したので、その適用例を中心に報告する。

1.　芳香族アルデヒド（アルコール）の酸化

Indole-3-carboxylic acid **2** は Indole-3-carboxaldehyde **1** の酸化により得ることができるが、その酸化剤としては従来、$KMnO_4$ や Ag_2O が必要とされており [3)4)]、環境面、経済面で問題が有った。それに対し、懸濁アルカリ金属水酸化物法では、**1** の xylene 溶液に KOH を分散させ 100℃に加熱攪拌すれば、すみやかに H_2 を放出しながら **2** の K 塩が収率良く生成する。この反応はかなり広範囲の芳香族アルデヒドに適用可能であり(**Table1**)、 又、反応温度が穏和であることから、脱炭酸等の副反応が少なく高収率が得られる。本反応条件下では cannizzaro 反応が起こり得る為、cannizzaro 反応により生成したアルコールがアルデヒドに酸化されて更に cannizzaro 反応を繰り返すことによりカルボン酸まで酸化されると考えられるが、**1** は cannizzaro 反応が起きない化合物として知られており、反応中にもアルコール体の生成は確認されないので、基質によりアルデヒドから直接カルボン酸へ酸化されるケースも有ると考えている。

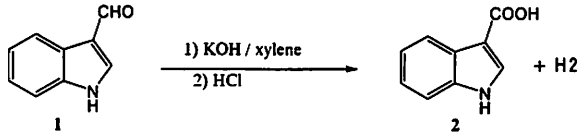


Table 1 Oxidation of Aldehydes and Alcohol

Entry	substrate	temp.(℃)	yield(%)[a] carboxylic acid	aldehyde	alcohol
1	indole-3-aldehyde	100	93(92)	0.5	0
2	1-methylindole-3-aldehyde	100	90(89)	2	0
3	2-pyridinealdehyde	100	97	2	0
4	2-thiophenealdehyde	100	48	0	45
5	benzaldehyde	100	86	8	4
6	benzylalcohol	100	47	20	28
7	4-hydroxybenzaldehyde	100	98	2	0
8	2-hydroxybenzaldehyde	100	28	72	0
9	4-chlorobenzaldehyde	100	81	11	0
10	2-nitrobenzaldehyde	100	5	0	0
11	*o* -tolualdehyde	100	94	3	0
12	1-naphthaldehyde	100	48	10	30
13	2-naphthaldehyde	100	95	2	3
14	9-anthrasenecarbaldehyde	50	45(42)	1	42

[a] LC yields. Isolated yields are given in parentheses

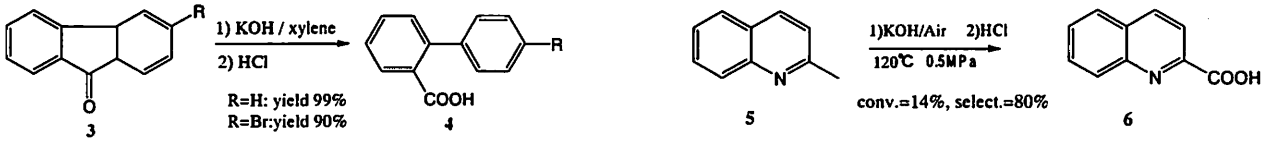
[b] Reaction conditions : solvent(xylene) , KOH(5eq) , reaction time(3h)

2．フルオレノンの開裂によるビフェニルカルボン酸合成

9-fluolenone **3** を溶融状態のアルカリ金属水酸化物で処理すると biphenyl-2-carboxylic acid **4** が得られる [5]が、この反応においても懸濁アルカリ金属水酸化物法へ代替可能である。上記酸化条件を **3** に適用すると定量的に **4** が得られる。

3．塩基触媒液相空気酸化

複素環側鎖メチル基の酸化には塩基触媒空気酸化が有用である。通常 *t*-BuOK 等の強塩基と DMSO、HMPA 等の組み合わせが取られるが、懸濁アルカリ金属水酸化物法の適用が可能である。例えば、quinaldine **5** は KOH 懸濁条件下、無溶媒で空気酸化が可能であり、下記の転化率、選択率で quinaldic acid **6** が得られる。



本法は汎用性の高い安価な薬品を使用し、かつ、操作条件も穏和であることから、今後適用範囲の拡大が期待できる。

Reference

1) Irwin A. Pearl, J. Am. Chem. Soc., 68, 2180 (1946)　2) M.F.Ansell,J.Chem.Soc.,C,1840(1971)

3) G.L.,Arm.Khim.Zh.,29,1062(1976)　4) 特開平 1-96168　5) Chem.Ber.,39,801(1906)

不斉相間移動触媒（丸岡触媒）の実用的合成法の開発

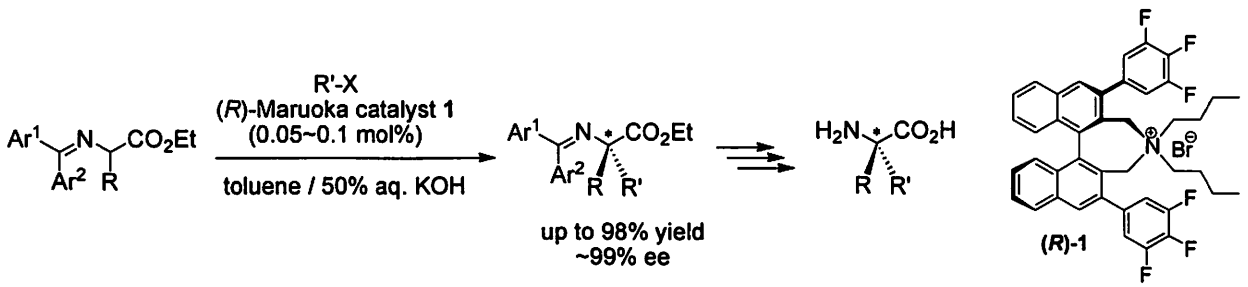
長瀬産業（株）研究開発センター
○山本憲一郎、井上徹、生中雅也

A Scalable Synthesis of a Simplified Maruoka's Asymmetric Phase-Transfer Catalyst

K. Yamamoto,* T. Inoue, M. Ikunaka
Research & Development Center, Nagase & Co., Ltd.
2-2-3, Murotani, Nishi-Ku, Kobe 651-2241, Japan
kenichiro.yamamoto@nagase.co.jp

A simplified Maruoka's asymmetric phase transfer catalyst **1** is effective in the synthesis of various α-alkyl and α,α-dialkyl α-amino acids via enantioselective alkylation. Thus, the scalable processes to produce (*R*)-**1** from (*R*)-binaphthol **2** in 11 steps have been established by addressing the following practical issues that had kept the original procedures from being industrially viable: chromatographic purification after each reaction; use of environmentally demanding or hazardous solvents, such as CH_2Cl_2, benzene, and dioxane; four reactions conducted under the cryogenic conditions (-78 °C). The processes thus improved have allowed quality (*R*)-**1** to be secured in quantity.

光学活性４級アンモニウム塩 **1** は[1]、京都大学の丸岡教授が開発した一連の不斉相間移動触媒の一つであるが[2]、その簡略化された構造にもかかわらず、0.1 mol% 以下の極めて少ない使用量で、グリシン誘導体の高立体選択的アルキル化を触媒する。特に、一置換グリシン誘導体を基質とするα,α - 二置換アミノ酸の合成において、高い触媒活性と立体選択性を示す（Scheme 1）。そこで現在我々は、丸岡触媒 **1** のこの高い触媒活性に着目し、**1** の工業化研究を行っている。



Scheme 1

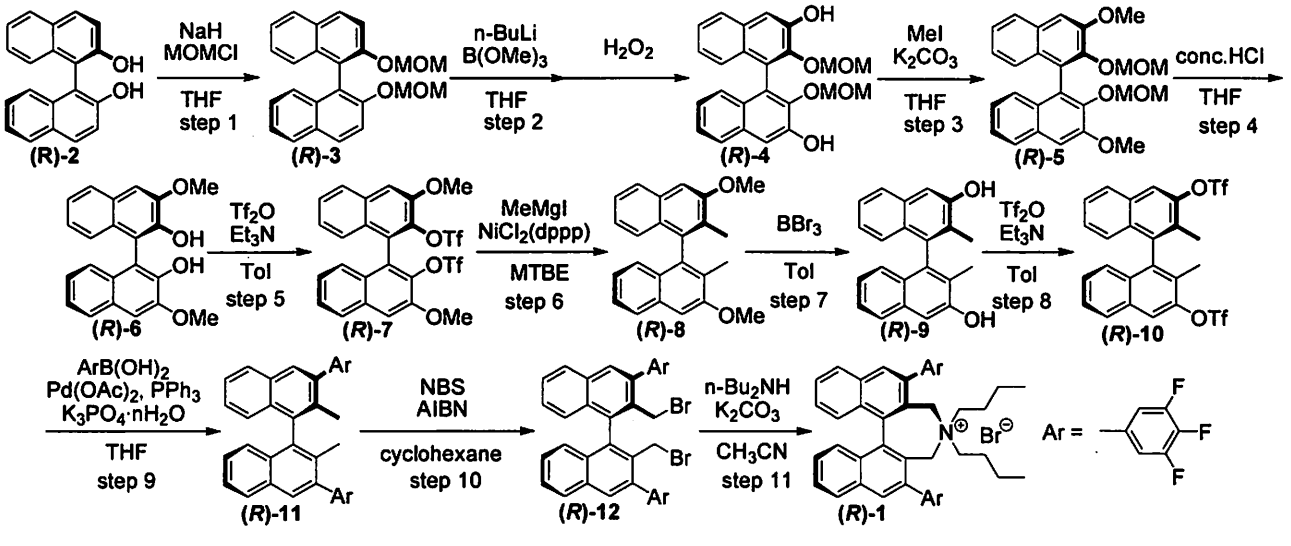
丸岡触媒 **1** は、ビナフトール **2** [3] やビナフチルジカルボン酸 [1a] から合成できることが、すでに報告されている。このうち工業的に入手容易なビナフトール **2** から出発する製法では [3]、ジクロロメタン、ベンゼン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど工業的使用の困難な溶媒が使用されていた。

さらに全 11 工程中、10 工程でカラム精製を要する上、4 工程で-78 ℃ の極低温が必要なことも、工業化を困難にしていた。そこで我々は、ビナフトール **2** から丸岡触媒 **1** に至る既報のルートをもとに[3]、工業的に実施可能な製法を確立したので、その成果を報告する（Scheme 2）。

環境負荷ならびに安全性の観点から工業的使用に不向きな溶媒については、ベンゼン（第 2 工程）とジオキサン（第 4 工程）を、ともに THF に変更できた。その結果、初めの 4 工程はすべての反応溶媒に THF を使用することが可能になった。さらに、ジエチルエーテル（第 6 工程）を MTBE に、ジクロロメタン（第 5、7、8 工程）をトルエンに、ベンゼン（第 10 工程）をシクロヘキサンに、それぞれ変更することができた。

他方、鍵中間体 **3**、**6**、**8**、**11**、**12** が、晶析・洗浄により効率よく精製できることを見出し、全工程からクロマト精製を省くことに成功した。特に化合物 **11** のスラリー洗浄によって、高純度の触媒 **1** が、再現性よく合成できるようになった。さらに-78 ℃ という極低温を必要とした反応（第 2、5、7、8 工程）については、副反応の温度依存性を詳細に検討した。その結果、どの工程も-5 ℃から-10 ℃という工業的達成が容易な温度で、問題なく実施できることを確認した。

このように改良した製法は、各工程とも高い再現性を示した。そして、今回の実用的処方で得られた触媒 **1** は、これまでカラム精製を多用し mg スケールでしか得られなかったサンプルと同等の触媒活性を示した。



Scheme 2

References

1a) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005,** *44,* 1549.

b) 丸岡啓二、PCT/JP2005/00623.

2) 大井貴史、丸岡啓二　有機合成化学協会誌 **2003,** *61,* 1195.

3) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003,** *125,* 5139.

P-53

マイクロリアクタにおけるモジュールから生産プラントへの展開

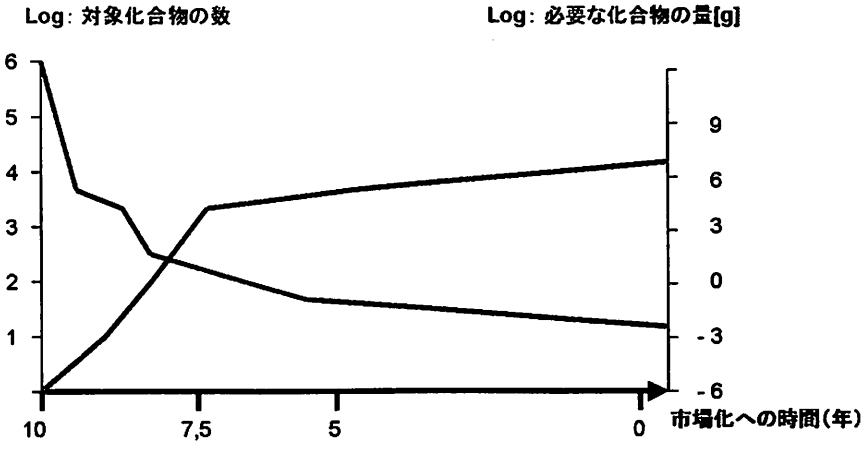
CPC システムズ GmbH　○小林　孝、MRSP, Inc. ﾄｰﾏｽ･ｼｭﾜﾙﾍﾞ

From Module to Plant in Microreactors

Thomas Schwalbe, MRSP – Microreactor Systems Provider, Inc., 84 Browne St., Brookline, Ma 02446, USA　schwalbe@mrsp.net
Takashi Kobayashi, CPC Systems GmbH

CPC Systems GmbH developed the microreactor CYTOS® for using the advantages of microreaction thechnology. The CYTOS® family of products cover the drug development pipeline space, they are well suited to take an optimised continuous process route from 20 mg to 20 tons with the same technology without trabsfer risk.

1990 年代後半から、マイクロリアクタによる連続合成の概念に基づく精密化学品の生産への多くの取組みが行われてきた。
CPC システムズ GmbH のマイクロリアクタ CYTOS シリーズは薬剤合成のための系中空間の広い領域を有している(図 1)。したがって mg の Lab 合成から数 10 トンの合成生産までを同じ流体方式で可能としている。



探索研究		創薬化学		プロセス化学		段階
リード探索	リード最適化	開発	試験	パイロットプラント	生産プラント	目的
SEQUOS	SEQUOS	SEQUOS OPTIMOS CYTOS Lab System	CYTOS Lab system	CYTOS Pilot System	CYTOS Pilot & Production System	CYTOSリアクタによる適応システム
CYTOS – S	CYTOS – M	CYTOS - M	CYTOS	CYTOS	CYTOS & Toolbox	CYTOSリアクタの種類

図 1： CYTOS リアクタによる医薬品開発と生産

グリニャール反応の事例（図 2）は逐次実験がいかに早くプロセス感受性を示しているかを検証し、連続合成プラントへの条件決定を促進することを示している。我々は CYTOS Pilot System において、探索段階での Lab 合成から同じマイクロリアクタの化学工学的特性を維持･展開することで 10 倍のナンバリングアップまでの生産ユニットを組み上げた。

グリニャール反応の実験において、CYTOS リアクタにおける合成の連続反応の最大許容濃度が 0.7 mol/l であることが分かった。反応の最適収率は 93%であり、文献より 18%上回っている。そして今回の方法での比較実験から 10%を上回る良い結果を得た。それは収率 88%である時間/空間最適条件からも異なっている。

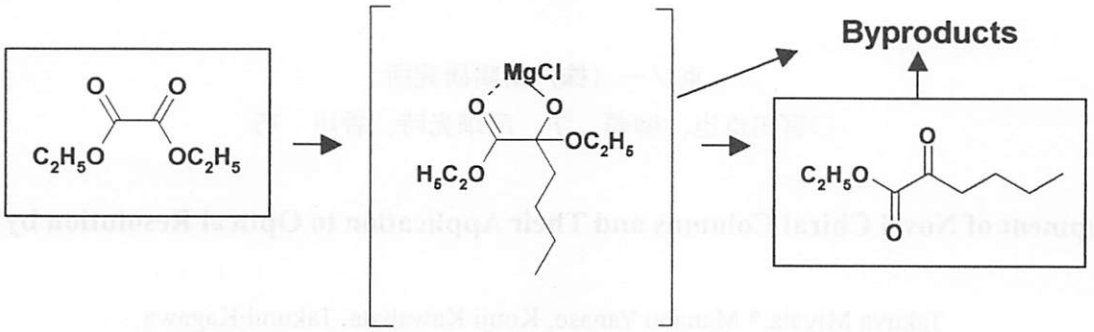
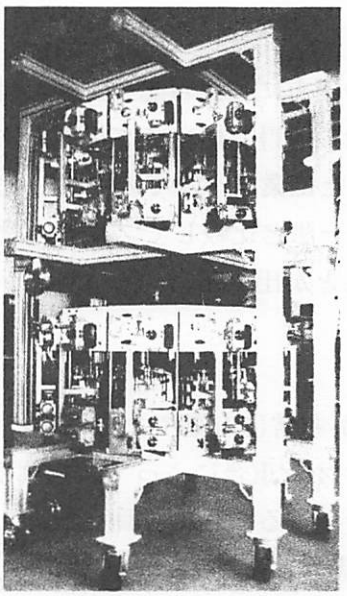


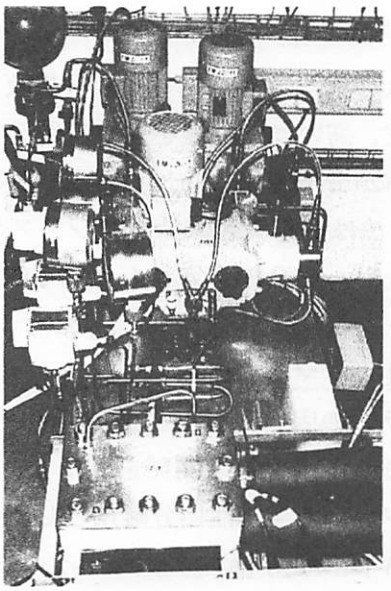
図 2：グリニャール反応（事例研究）

時間/空間最適条件のもと CYTOS リアクタ 1 台当たりの生産容量は 1.2 トン/年である。そして同じ化学工学的条件のもとで CYTOS Pilot System の場合、1 段合成においては 12 トン/年が生産できる。特にこのシステムの 30 KW/lK もの熱交換性能はバッチ容器の攪拌方式より 2 桁以上の高い特性を有している。

並列配置された CYTOS リアクタが 2 段上下に構成されたシステム(図 3　左)は事例として、第 1 段階では基質のメタル化を、第 2 段階では求電子反応を行う。このシステムは 3 段まで拡張できる。他方、反応が特定目的化できる場合には、生産コスト性に優れた標準システムとして CYTOS Production System(図 3　右)がある。



CYTOS Pilot System
熱交換性：30 kW/lK
(攪拌容器の場合：0.05-0.5 kW/lK)



CYTOS Production System
熱交換性：5 kW/lK

図 3: CYTOS 生産システムの 2 方式

P-55

新規キラルカラムの開発及びHPLCによる光学異性体分離への応用

東ソー（株）南陽研究所
○宮田卓也、柳瀬　学、河畑光時、香川　巧

Development of Novel Chiral Columns and Their Application to Optical Resolution by HPLC

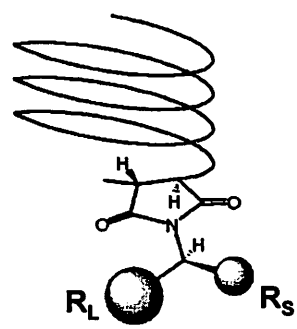
Takuya Miyata,* Manabu Yanase, Kouji Kawabata, Takumi Kagawa
Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation
4560, Kaisei-cho, Shunan, Yamaguchi 746-8501, Japan
t_miyata@tosoh.co.jp

Abstract: In this symposium, we present novel chiral columns and their application to optical resolution by HPLC with optically active polymaleimide derivatives as stationary phases. These polymers were synthesized via asymmetric anionic polymerization, which induced chirality in polymer main chains. The polymaleimide-coated silica gels were able to separate various racemates, especially compounds including carbonyl group, such as ketones, esters and carboxylic acid derivatives. These new chiral columns could be very useful for construction of optical resolution process.

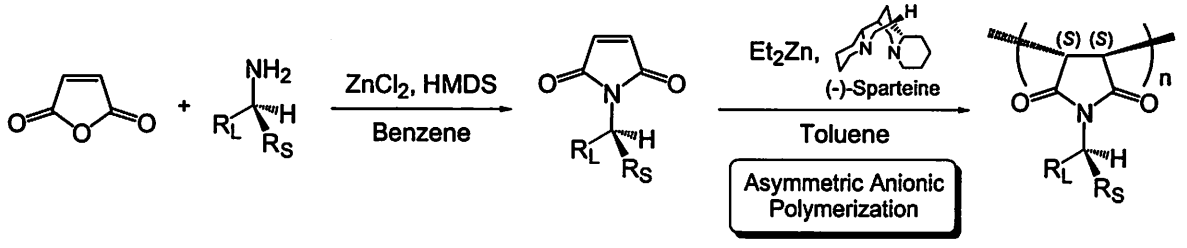
HPLCによる光学異性体分離は、分析及び分取の両方に利用可能であり、例えば様々な化合物の光学純度測定、高い光学純度を有するキラル化合物の取得に極めて有用な方法である。分析カラムで光学異性体が分離可能ならば、SMB 法を利用した工業レベルでのキラル化合物の製造が可能となる。SMB 法は、不斉合成法及びジアステレオマー法と比較してプロセス設計が簡単であり、高光学純度のキラル化合物を容易かつ効率的に得ることが出来る。

新規光学活性ポリマーの設計

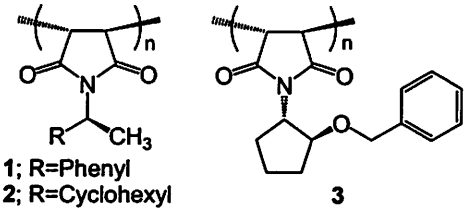
キラルカラムの固定相として光学活性ポリマーが非常に有効であることは良く知られている。我々は新規キラルカラムの開発を目指し、不斉アニオン重合によって得られる *N*-置換光学活性ポリマレイミドが、光学異性体分離剤としての機能を有することに着目した[1]。従来の *N*-置換光学活性ポリマレイミドは置換基がアキラルで、また、BINOL 等の軸不斉化合物に対して高い不斉識別能を示す。ポリマーの形成する三次元空間をより精密に制御することで、高性能かつ汎用性の高いカラムの開発が期待される。本研究では、側鎖にキラルな置換基を導入した *N*-置換光学活性ポリマレイミドを分子設計し、種々の光学活性ポリマレイミドの合成及び得られたポリマーの不斉識別能の検証を実施した。



新規ポリマーの合成及びそれらの光学分離能一次評価



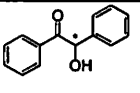
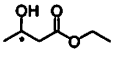
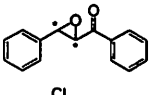
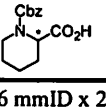
無水マレイン酸と種々の光学活性アミン類から光学活性マレイミドを合成した。次に重合開始剤にジエチル亜鉛、不斉配位子に(-)-スパルテインを用いた不斉アニオン重合によって光学活性ポリマレイミドへ誘導した。得られた光学活性ポリマレイミドは非常に高い比旋光度を示し、CD スペクトル解析からその主鎖に不斉が誘起されたことが示唆された。得られたポリマーをシリカゲルに担持後、カラムに充填し、HPLC カラムを調製した。そのカラムを用いてラセミ化合物数種の分離検討を行い、優れた光学分離能を有するポリマレイミド(**1-3**)を見出した。それらのポリマーについては、より詳細に分離性能を検証した。



光学活性ポリマレイミド誘導体(1-3)の光学分離能詳細評価

光学活性ポリマレイミド担持カラムは、種々のラセミ化合物に対して高い不斉識別能を発現し、特にケトン類、エステル類、カルボン酸類等の含カルボニル化合物群について優れた光学分離能を示した（Table 1）。通常、カルボン酸の光学分離においては、測定試料の吸着あるいはピークのブロード化によって光学異性体の分離が困難になるので、溶離液（*n*-Hexane/2-Propanol）にトリフルオロ酢酸（TFA）等の酸を少量添加する必要がある。しかし我々が今回開発したカラムは、添加剤無しでも、ピペリジン、フェニルアラニン等の医薬・農薬原料として有用なカルボン酸類を溶出、分離可能であり、かつ高い光学分離能を示した（Table 1, entry 5）。また、逆相条件下でも種々の光学異性体を分離可能であった。

Table 1. Optical resolution on polymaleimide-coated silica gel [a]

entry	sample	polymer 1		polymer 2		polymer 3	
		k_1'	α	k_1'	α	k_1'	α
1		0.58	2.13	0.26	1.55	0.39	2.09
2		0.83	1.64	0.34	1.50	0.30	1.62
3		5.13	6.74	1.22	6.06	2.37	8.90
4		0.61	1.18	0.31	1.13	0.19	1.31
5		0.65	3.57	0.33	2.35	0.34	2.56

[a] Column: 4.6 mmID x 250 mm. Flow rate: 1.0 ml/min. Eluent: *n*-hexane/2-propanol = 9/1.

まとめ

今回開発した新規キラルカラムは、様々なラセミ化合物に対して不斉識別能を発現した。このカラムは容易かつ効率的な光学分離プロセスの構築に非常に高いポテンシャルを有している。

文献

1) Y. Isobe, K. Onimura, H. Tsutsumi, T. Oishi, *Polym. J.*, 34, 18 (2002)

水溶媒中での第一級アルコールの効率的スルホニル化・ベンゾイル化

(関学大理工)
○仲辻秀文，森田順一，田辺　陽

Efficient method for the sulfonylation and benzoylation of primary alcohols in water solvent

Hidefumi Nakatsuji,* Jun-ichi Morita, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan

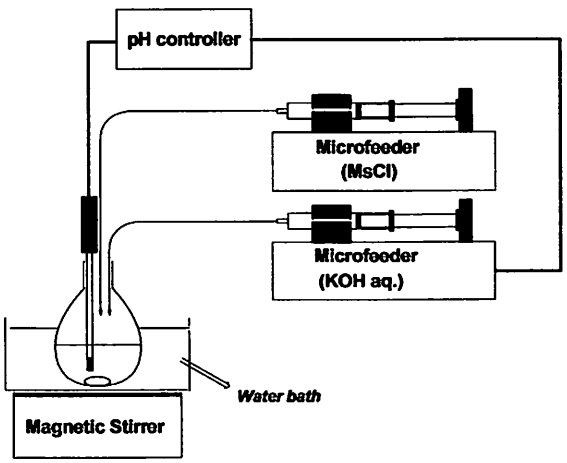
We developed an efficient water-solvent method for p-toluenesulfonylation (tosylation) and methanesulfonylation (mesylation) of primary alcohols using p-toluenesulfonyl chloride and methanesulfonyl chloride, respectively, promoted by KOH and catalytic amines. The reaction was performed by maintaining the pH at around 10 using a pH controller to prevent the undesirable decomposition of sulfonyl chlorides. Several primary alcohols were smoothly sulfonylated in excellent yield. The choice of the amine catalyst (0.1 equiv) was important: N,N-dimethylbenzylamine, a sterically unhindered and lipophilic tertiary amine, was effective for the tosylation, whereas N,N-dimethylbutylamine and triethylamine were effective for the mesylation. The present Schotten-Baumman-type method is the first example of catalytic sulfonylation using sulfonyl chlorides, and is a green chemical process due to the use of water as the solvent. In addition, this protocol was applied to the benzoylation of primary alcohols.

近年，経済性と環境面から有機溶媒の使用を避け，いわゆるグリーンケミストリーを考慮した水溶媒中での有機反応の開発が注目されている．そこで今回、水溶媒中での第一級アルコールの効率的スルホニル化・ベンゾイル化を報告する．

1. 水溶媒中での第一級アルコールの効率的スルホニル化 [1)]

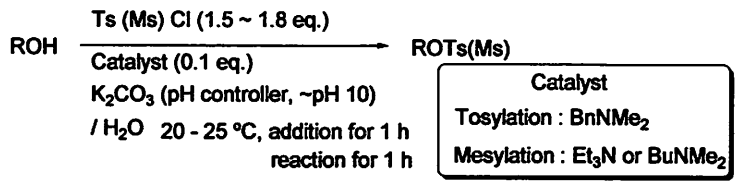
アルコールのスルホニル化は基本的に重要な反応である．当研究室では，汎用反応の実用的合理化の一環として，ピリジン・フリー法を開発してきた [2)]．ここでは，立体的に嵩高さの小さい第三級アミン ($Me_3N{\cdot}HCl$, $Me_2N(CH_2)_nNMe_2$ など) 用いるとスルホニル化の反応性が格段に向上することを見出している．

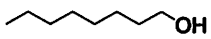
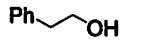
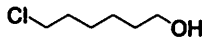
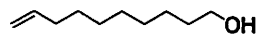
今回，pH コントロール条件下，アミンを触媒量に削減する水溶媒中でのアルコールの Schotten-Baumann 型スルホニル化を見出した．トシル化においては $PhCH_2NMe_2$, メシル化においては $BuNMe_2$ または Et_3N を



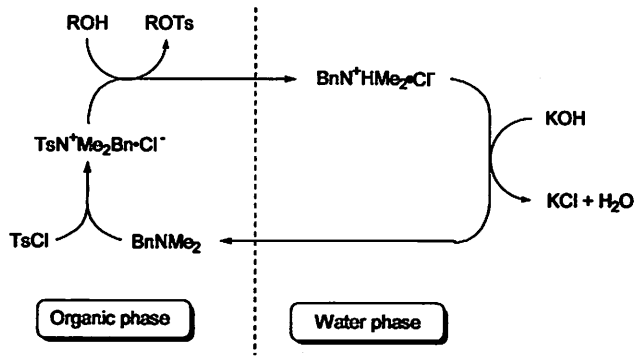
メシル化装置図

0.1 当量用いることで，第一級アルコールのスルホニル化が高収率で進行する．



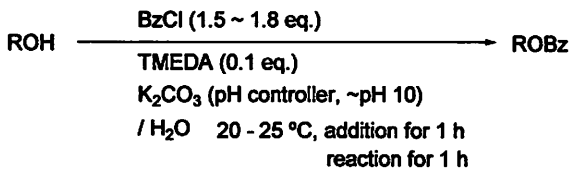
ROH	Sulfonyl Group	Yield / %	ROH	Sulfonyl Group	Yield / %
	Ts	93		Ts	92
	Ms	98[a)](98)[b)]		Ms	97[a)](94)[b)]
	Ts	96		Ts	95
	Ms	94[a)](94)[b)]		Ms	97[a)](97)[b)]

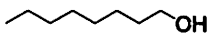
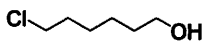
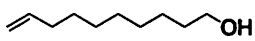
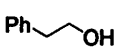
a) Et_3N was used. b) $BuNMe_2$ was used.



2. 水溶媒中での第一級アルコールの効率的ベンゾイル化

次の展開として，有機合成上重要なベンゾイル化を検討した．その結果，TMEDA を用いることで，第一級アルコールのベンゾイル化が高収率で進行することを見出した．



ROH	BzCl / eq.	Yield / %	ROH	BzCl / eq.	Yield / %
	1.5	92		1.5	89
		92	PhOH		99
		96		1.8	94

これらの方法は，触媒量のアミンを使用し経済的であり，また水溶媒の反応であるため操作性・環境面において優れ，工業レベルの実用化が期待される．

1) Morita, J.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Green Chem.*, submitted.

2) 「エステル化・スルホニル化・アミド化・シリル化：汎用反応の実用的合理化」田辺　陽，御前智則，飯田　聖，西井良典 有機合成化学協会誌, **2004**, *62*, 1249-1259 .

FK-175 中間体の新規合成法開発と製造研究

日産化学工業（株）物質科学研究所合成研究部
○大塚義和、的場一隆、村山拓万、鈴木謙二

Development of Synthesis Route and Process for the FK-175 Intermediates

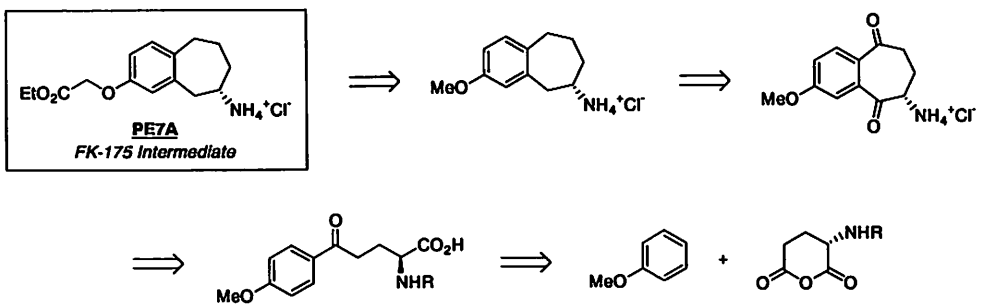
Yoshikazu Ootsuka,* Kazutaka Matoba, Takuma Murayama, Kenji Suzuki,
Synthesis Research Dept., Chemical Research Laboratories, Nissam Chemical Industries, Ltd.
722-1, Tsuboi-cho, Funabasi-shi, Chiba, 274-8507, Japan
(ootsukay@nissanchem.co.jp)

A novel synthesis route for the important intermediate of the FK-175 was investigated. This route was containing inter- and intra-molecular Friedel-Crafts reaction aiming to construct the unique seven-member ring, starting from L-glutamic acid. An improvement during the process development is also described.

FK-175[1)]中間体 PE7A は、ベンゼン環に隣接した７員環構造と不斉アミノ基を有することを特徴とする化合物である。本化合物の新規合成ルート開発と製造研究結果について報告する。

1. 新規合成ルートの開発

我々は PE7A の安価で簡便な新規合成ルートをめざし種々検討した結果、グルタミン酸を出発原料として２段階の Friedel-Crafts 反応を経て合成するキラルプール法を考案した（Scheme 1）。



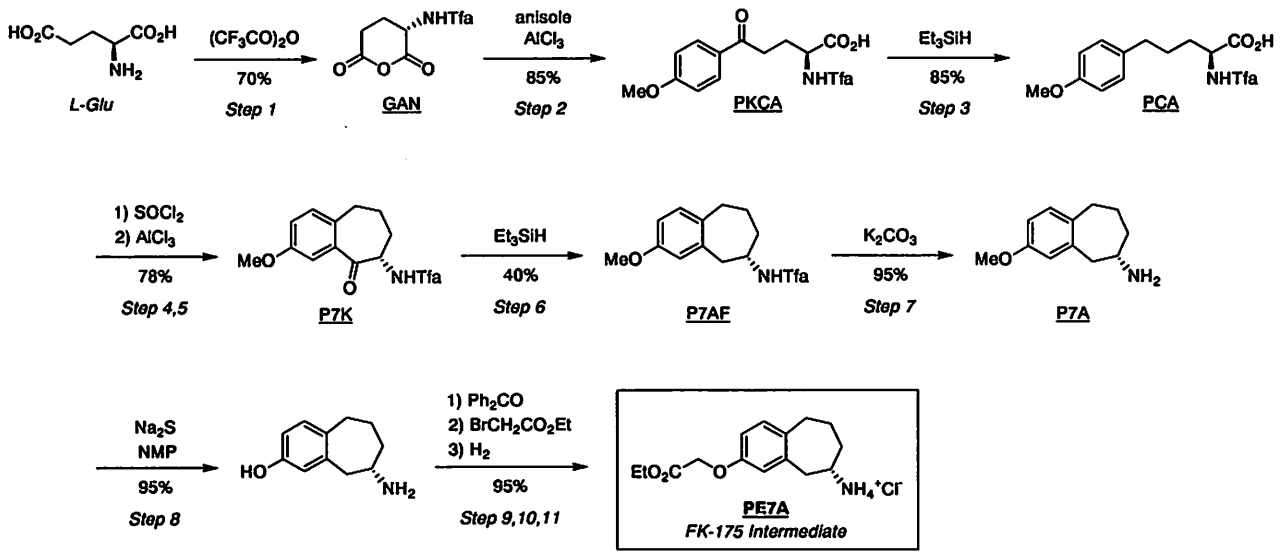
Scheme 1

本合成ルートに沿ってルート開発研究を行い、11 工程 13%収率で PE7A を合成することができた（Scheme 2, R=$COCF_3$）。しかしながらこの段階ではまだ高価な試薬（ﾄﾘﾌﾙｵﾛ酢酸無水物、ﾄﾘｴﾁﾙｼﾗﾝ等）の使用、低収率、反応制御の困難な工程を有するなどスケールアップの点で多くの問題点があった。

2. 製造研究

我々は数十 kg 程度の製造を目指した製造研究を開始し、これら問題点を克服して実製造のめど

を立てられるまでに改良を行った。



Scheme 2

第一工程では当初、トリフルオロ酢酸無水物を用いてN-保護グルタミン酸無水物GANを合成する既知反応[2]を採用していたが、反応を詳細に解析するとこの反応はスケールアップ時に制御が困難なことがわかった。そこで改良法としてトリフルオロ酢酸エステルを使用する方法を開発した。

第二工程はベンゼン環上のメトキシ基の位置異性体（ｵﾙﾄ/ﾊﾟﾗ=1/7）の生成が問題となった。ここでは反応試剤としてアニソールの代わりに2-クロロアニソールを使用し、第三工程の還元反応で同時にクロル基を除去する方法で位置異性体生成を完全に抑えることができた。また第三工程と第六工程の還元反応は、接触水素添加により行う条件を見出した。

第四、第五工程は分子内Friedel-Crafts反応により7員環を構築する工程である。ここでは生成物P7Kが、反応条件下において経時的にラセミ化を起こすことが判明した。詳細検討の結果、反応溶媒と副生している塩化水素ガスが影響していることがわかり、溶媒選択等の工夫によりP7Kのラセミ化を回避することができた。

さらに各工程の後処理、精製にも検討を加え、トータルで3回の逆抽出精製、3回の再結晶精製を組み合わせることで、シリカゲルカラムクロマトグラフィを排除した製造方法を確立することができた。

弊社では本案件のように、合成ルート提案～ルート開発研究～製造研究～サンプル製造と、開発初期から製造に至るまで効率的な医薬品開発支援を行う受託研究・製造ビジネスに取り組んでいる。

1) PCT Int. Appl. 2003035600 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan)
2) Chemische Berichte, 88, p.26, 1955.

メ モ

一般講演要旨

第2日目（7月29日）

P-02

アルデヒドからジヒドロイミダゾールの One-Pot 合成法

大阪大学大学院薬学研究科

藤岡弘道、○村井健一、大場雄介、廣瀬英喜、北　泰行

One-pot Synthesis of Dihydroimidazoles from Aldehydes

Hiromichi Fujioka, Kenichi Murai,* Yusuke Ohba, Hideki Hirose, Yasuyuki Kita

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

murai@phs.osaka-u.ac.jp

In this symposium, we present one-pot synthesis of dihydroimidazoles from aldehydes. In our method, the reaction of various aldehydes and 1,2-diamines followed by NBS treatment proceed at 0℃-rt to give the corresponding dihydroimidazoles in high yields. The reaction is mild and many functional groups such as halogens, nitriles, and esters can exist.

Figure 1に示したようなジヒドロイミダゾール類は、その生物活性から興味深い化合物であり、合成化学的にも合成中間体や、リガンドとして利用される重要な化合物群である。

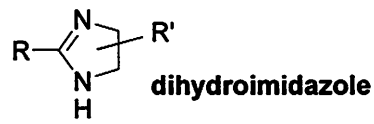
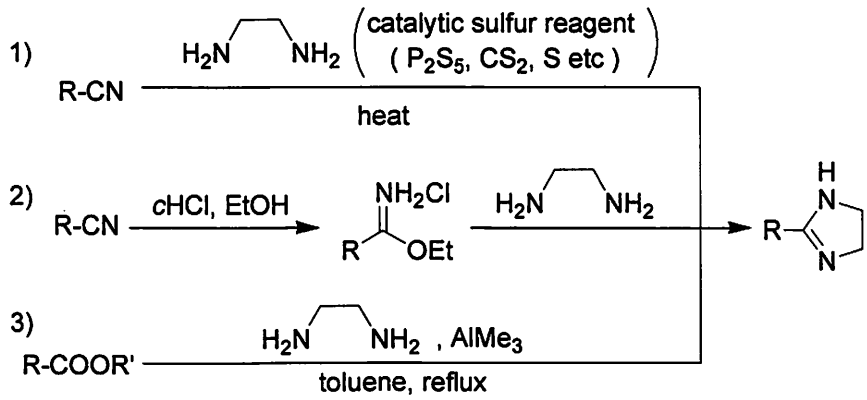


Figure 1

Scheme 1にはその主な従来合成法を示した。



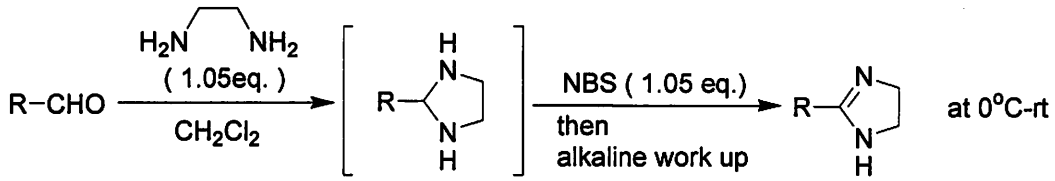
Scheme 1

すなわち、1）ニトリル類とエチレンジアミンを直接あるいはスルファー剤とともに

加熱する方法。2）ニトリル類を塩酸、EtOHにより一旦活性なイミノエステル（Pinner salt）へと変換後、エチレンジアミンと反応させる方法。3）エステル類を、エチレンジアミン、$AlMe_3$とともに還流する方法等が知られている。

しかし、これらの方法には過酷な加熱条件や強酸の使用、活性なイミノエステルの調整、またニトリル化合物の合成に毒性の強いNaCNなどを用いる必用がある点など、いくつかの制約があった。

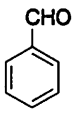
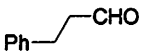
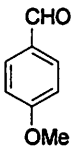
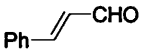
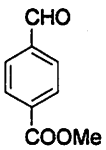
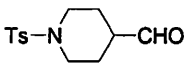
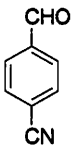
一方、今回のシンポジウムで報告するジヒドロイミダゾール類の合成法は、穏和な条件で行える非常に簡便な方法である。すなわち、種々のアルデヒドをエチレンジアミンと反応させ反応系中で生じるN,Nアセタールを NBS と反応させることで0℃から室温で対応するジヒドロイミダゾールを得ることができる(Scheme 2)。



Scheme 2

種々の芳香族、脂肪族アルデヒドに対する本法の結果の一部をTable 1に示した。いずれも良好な収率で反応が進行する。特に、反応が官能基選択的に進行するため、従来は原料となっていたニトリルやエステルのような官能基が存在しても適用可能である。

Table 1

entry	Ar-CHO	yield (%)	entry	Ar-CHO	yield (%)
1		99	5		96
2		94	6		87
3		94	7		85
4		95	8	$BzO(CH_2)_8CHO$	98

reference

1) *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2197-2199. and references therein

P-04

新溶剤シクロペンチルメチルエーテル(ＣＰＭＥ)の開発

－エーテル系代替溶剤の開発－

日本ゼオン（株）化学品事業部
○渡辺澄、小越直人、三木英了、後藤邦明

Development of A New Solvent Cyclopentyl Methyl Ether(CPME)

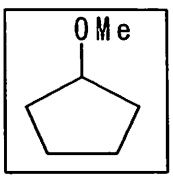
Kiyoshi Watanabe*, Naoto Kogosi, Hideaki Miki, Kuniaki Goto
*Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION
1-6-2 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8246, Japan
kw@zeon.co.jp

Cyclopentyl methyl ether (CPME) developed by ZEON CORPORATION is a new ether which can replace other ethers such as THF and t-butyl methyl ether (MTBE). Especially, the use with the features of good solubility and of efficient oil／water separation is now being developed.

日本ゼオン㈱では、自社原料を活かしたＣ４・Ｃ５化合物の新用途展開を従来から進めており、この度、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)、ジエチルエーテル(エーテル)、ｔ-ブチルメチルエーテル(ＭＴＢＥ)等の既存エーテル溶剤にない特長を有するシクロペンチルメチルエーテル(ＣＰＭＥ)を開発した[1]。本講演では、その物性や溶剤としての特長について報告する。

1. 物性[2]

他のエーテル系溶剤と比較し、ＣＰＭＥは、高沸点、低融点、低蒸発潜熱、水への低溶解性や爆発範囲が狭いという物性を有しているので、反応温度を広範囲に設定できる、回収エネルギーが少なくて済む、水からの回収が容易、更には酸に対して安定である等が主な特長である。一方、エーテル類共通である、水より軽く、適度な極性と言う物性は有している。



	ＣＰＭＥ	ＴＨＦ	エーテル	ＭＴＢＥ	
沸点	106	65	34.6	55	℃
融点	< −140	−108.5	−116.3	−108.7	℃
蒸発潜熱（沸点）	69.2	98.1	86.1	81.7	kcal/kg
水への溶解度	1.1	∞	6.5	4.8	g/100g
爆発範囲	1.1 - 9.9	1.84-11.8	1.85-48.0	1.6-15.1	vol%
比重 (20℃)	0.86	0.89	0.71	0.74	
誘電率 (25℃)	4.76	7.58	4.2	不明	

2．特長[2]

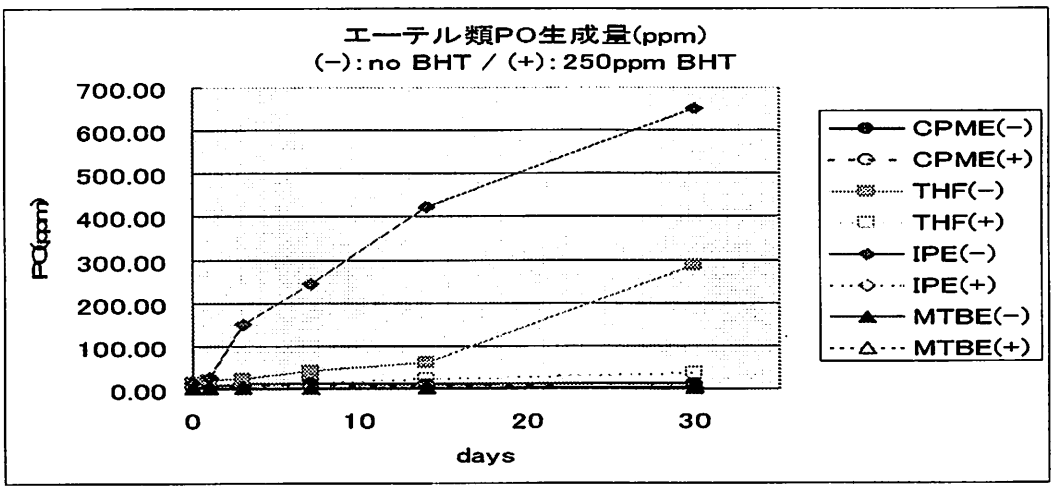
他のエーテル類に無い特長について述べたい。

２－１．脱水が極めて容易である。

1000ppm 含水したＴＨＦ及びＣＰＭＥを調整し、それぞれに、室温下、モレキュラーシーブ４Ａを 10wt％添加した。ＴＨＦは、18 時間以上経過しても水分は 200ppm 以下に減少しなかったのに対し、ＣＰＭＥでは２時間で 100ppm 以下、18 時間で 25ppm 以下まで水分を減少できた（カールフィッシャー水分測定計）。又、水と共沸するので、共沸脱水が可能である。

２－２．過酸化物（ＰＯ）が生成し難い。

空気存在下、室温、遮光条件で、ＣＰＭＥ、ＴＨＦ、イソプロピルエーテル（ＩＰＥ）及びＭＴＢＥについて、経時的にＰＯ生成量（ヨードメトリー）を比較した。酸化防止剤の存在の有無にかかわ



らず、ＣＰＭＥはＭＴＢＥ並に、そのＰＯが殆ど増加しない事がわかった。それに対し、ＴＨＦやＩＰＥは、ＢＨＴが存在しない場合、急速にＰＯが生成する。尚、酸化防止剤ＢＨＴ(2,6-di-*t*-butyl-*p*-cresol)添加の有無を、＋／－と表記した。最近、ＰＯ生成し難い点に関し、理論的な解明がなされた[3]。

その他、ＣＰＭＥはグリニャー反応やエステルのＬｉＡｌＨ４還元の反応溶剤のほか、抽出溶剤や結晶化溶剤等の使用も可能である。更には、反応・抽出・晶析の三工程に使用でき溶剤統一化及びワンポット化、廃水含めた廃液の削減も可能であり、ユーザーのコストダウンに寄与できる。

３．まとめ

以上、既存エーテル系溶剤の代替化合物と考えられる新溶剤ＣＰＭＥについて概説した。本溶剤の使用により、プロセスの簡便化や短縮化につながる例が増加しており、ＣＰＭＥはプロセスケミストリー上有用と考える。本研究開発の一部は、(独)新エネルギー・産業技術開発機構から委託を受けた「次世代化学プロセス技術開発」により実施されたものである。

引用文献：

１）金、太田、寺石、渡辺，WO03002500.
２）渡辺、後藤，有機合成化学協会誌，61(8)，806(2003).
３）榊原ら，日本化学会春季年会講演予稿集 85(2)，1287 (2005).

P-06

対称ジエステルの実用的モノ加水分解反応

テキサス工科大学化学科
庭山聡美

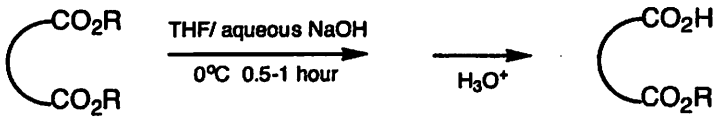
Practical Monohydrolysis of Symmetric Diesters

Satomi Niwayama*
Department of Chemistry and Biochemistry,
Texas Tech University, Lubbock, TX 70409-1061, U. S. A.
E-mail: satomi.niwayama@ttu.edu

Half-esters are very versatile building blocks in organic synthesis. They are primarily obtained by monohydrolysis of symmetric diesters, which is usually accomplished efficiently by enzymatic hydrolysis of symmetric diesters. However, enzyme reactions do not provide any basis for prediction of reactivity. Here, a simple, mild, and efficient non-enzymatic reaction for selective monohydrolysis of symmetric diesters will be presented. Hydrolysis of several symmetric diesters with the use of THF and ten times the volume of water and diluted aqueous NaOH solution at 0°C afforded the corresponding half-esters in moderate to near-quantitative yields. The reaction mixtures were quite clean; therefore, isolation and purification was quite straightforward. This procedure represents a practical approach for ester monohydrolysis.

エステルの加水分解を対称ジエステルの片方のエステル基のみを選択的に加水分解することによって得られるハーフエステルは有機合成化学には非常に重要なシントンである。この選択的モノ加水分解は酵素に頼る以外に系統だった研究報告例はなかった。しかし酵素加水分解法はそのメカニズムがまだ解明されていないため、結果の予測が全くできず、ランダムにスクリーンする以外に方法がない。しかし、我々はTHF—水系による二相反応を用いることによって、様々な対称ジエステルが高収率で選択的にモノ加水分解することを見いだした。[1]

Scheme 1

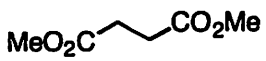
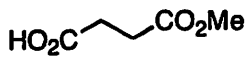
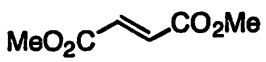
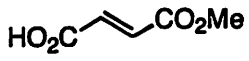
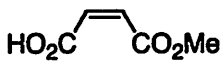
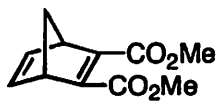
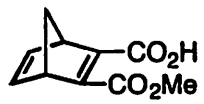
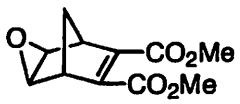
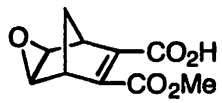
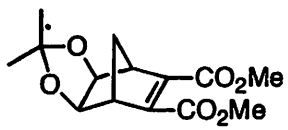
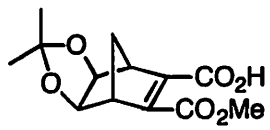
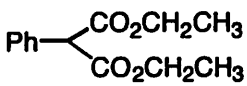
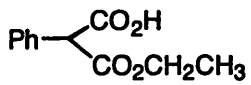
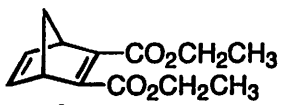
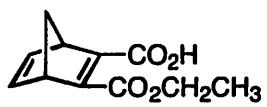
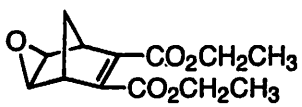
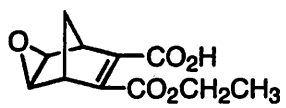


この反応は従来の古典的なエステル加水分解反応に比べ、有機溶媒を水溶性の高いアルコールから水溶性のやや劣るTHFに変えて、二相で０°Cという低温で行うという非常に簡単なものであるが、下の表１に示すように種々の対称ジエステルにおいて、高収率で対応するハーフエステルを得ることに成功しており、極めて実用的でプロセス化学を含めて有機合成化学上の有用性が期待される。

この反応はアメリカ化学会のChemical and Engineering News (2001年1月２２日) の Chemical Process Development の特集にも報道された。[2]

本発表ではこの反応の詳細を、溶媒効果、立体効果[3,4]などを含めて報告する。

Table 1 Mononydrolysis of Symmetric Diesters

entry	diester	product	yield (%)[a]
1	 **1a**	 **1b**	70%
2	 **2a**	 **2b**	79%
3	 **3a**	 **3b**	95%[b]
4	 **4a**	 **4b**	>99%
5	 **5a**	 **5b**	>99%
6	 **6a**	 **6b**	>99%
7	 **7a**	 **7b**	87%[c]
8	 **8a**	 **8b**	>99%
9	 **9a**	 **9b**	>99%

[a] Yields are isolated yields from silica gel column chromatography based on the amounts of the diesters submitted to the reaction.
[b] The yield was diminished due to the slight volatility of **3b**.
[c] Approximately 11 % of **7a** was recovered.

参考文献

1. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.
2. Chemical and Engineering News, January 22nd issue, 2001, 92-94
3. Niwayama, S.; Hiraga, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8567-8570.
4. Niwayama, S.; Rimkus, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 498-500.

P-08

－光学活性・高水溶性医薬開発候補品 FR189419 のプロセス研究－

アステラス製薬（株）合成技術研究所
○織井亮毅、及川栄輝、古賀敬一、藤井洋介、五島俊介

Process Research of a chiral and highly water-soluble drug candidate FR189419

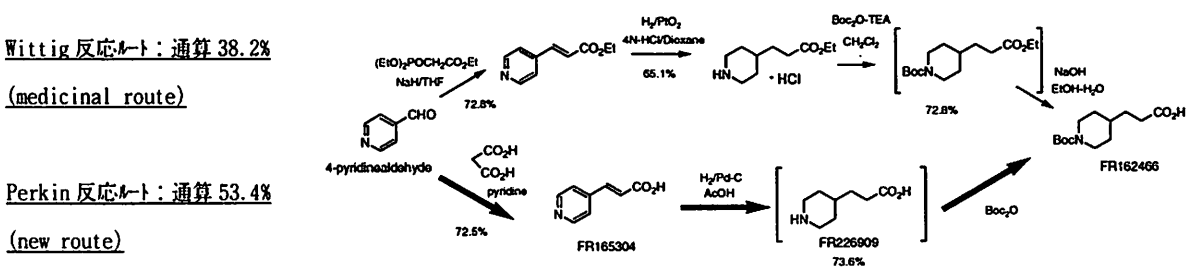
Ryoki Orii,* Eiki Oikawa, Keiichi Koga, Yosuke Fujii, Syunsuke Goto
Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.
1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8514, Japan
ryoki.orii@jp.astellas.com

We present a process research of new orally-active GpⅡb/Ⅲa antagonist FR189419 to prepare a drug substance for clinical trials. Original process involved concentrating a large amount of water and freeze-drying, which became a bottleneck of the scale-up operation. The present method provides a practical process of the desalination, crystallization and drying of a highly water-soluble compound in order to prepare a desired polymorph.

脳梗塞治療薬候補品である GpⅡb/Ⅲa 拮抗剤 FR189419 は、化学構造的には２ヶ所の不斉中心と２ヶ所のペプチド結合を有している。また物理化学的性質としては極めて高い水溶性を有しており、微量の水分でも結晶化が阻害される。さらに結晶多形も有しており、これらがプロセス開発上の大きな問題となった。今回所望の結晶形（3 水和物）を安定的に得る為の製造プロセスの確立に成功し、治験用原末のスケールアップ製造を実施したので報告する。

1. Boc-ピペリジンカルボン酸（FR162466 合成）

Medicinal route で用いられていた Wittig 反応を経由するルートは生成物の単離が困難であり収率も低く、さらに還元工程では高価な PtO_2 が必要となる。新たに開発した Perkin 反応を用いるルートでは結晶単離も容易であり、好収率である。また還元工程についても比較的安価で回収容易な Pd-C によるプロセスを開発した。



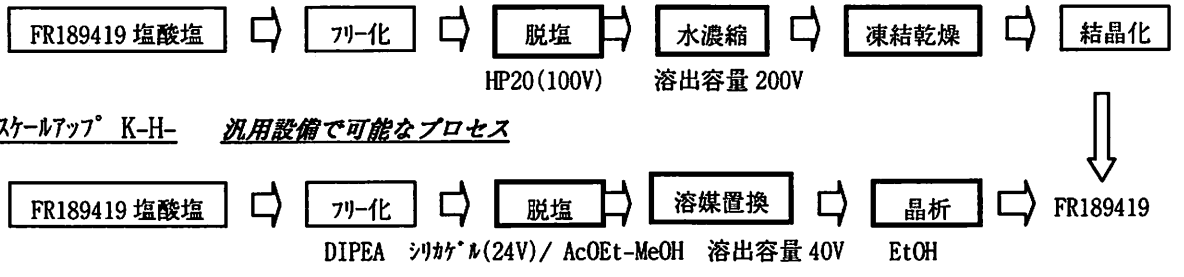
2．ニペコチン酸エチルの光学分割（FR166209 合成）

Medicinal route で用いられている EtOH 溶媒では再現性が得られず、また晶析時間の延長により光学純度低下が見られた。晶析時に溶液媒介転移が起こっていると考え、新たに含水 IPA 系による晶析方法を検討した。その結果長時間の晶析でも光学純度低下が見られず、1 回の再結晶により光学純度 100%の L-酒石酸塩を得るプロセスを開発できた。

3．FR189419 脱塩～晶析検討

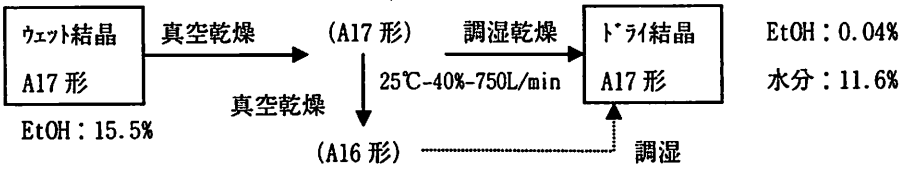
FR189419 が高い水溶性を有している為、塩酸塩の脱塩法として吸着樹脂（HP20：100 倍容量）を用いている。この時、溶出容量が 200 倍量となる為大量の水濃縮～凍結乾燥が必要であり、設備的制約が極めて大きい。そこで設備的制約が少なくスケールアップ容易な脱塩方法を検討し、有機溶媒中、塩酸塩を有機塩基 DIPEA で中和後、シリカゲルカラムを通液することで脱塩するという画期的な方法を開発した。その結果、FR189419 の直接結晶化も可能となり、汎用設備でスケールアップ可能な脱塩プロセスを開発できた。

-Medicinal K-H -　*設備的に極めて大きな制約*

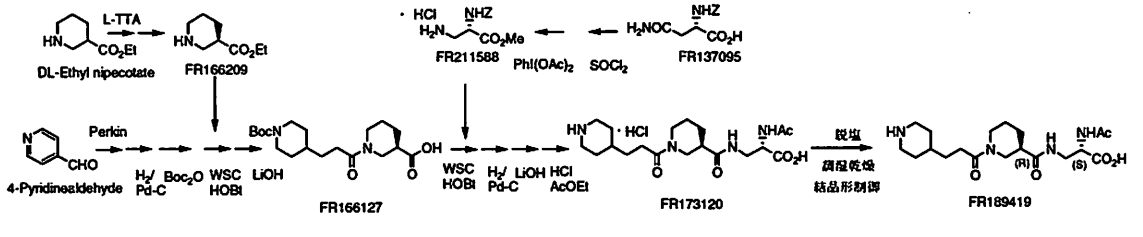


4．振動流動層乾燥機による FR189419 の結晶形制御（A16 形の安定的製法）

FR189419 は結晶形として無水物の A16 形と 3 水和物の A17 形という 2 種類の結晶多形が存在し、所望の結晶形は A17 形（3 水和物）である。結晶乾燥時に通常の真空乾燥では A16 形となるため、長時間の調湿操作が必要となる（7.7kg 製造時 43h）。A17 形の安定的かつスピーディな製造プロセスとして振動流動層乾燥機による結晶形制御検討を実施した。その結果、振動流動層乾燥機を用いて真空乾燥と 25℃-40%-750L/min の通風乾燥により直接 A17 形結晶を短時間（5.5h）かつ安定的に得るプロセスを開発できた。



このようにして確立した製造プロセスを用いて FR189419 の P_1 治験用原末 4.1kg を製造した。



Ｐｄ触媒ベンズアヌレーションによるアリールナフタレン類の新規骨格合成法

武田薬品工業（株）製薬研究所
○水船秀哉、中村実、光寺弘幸

New Syntheses of Arylnaphthalene lignans via Pd-catalyzed Benzannulations

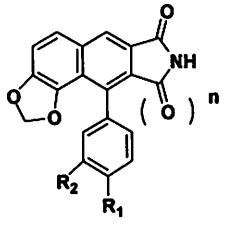
Hideya Mizufune,* Minoru Nakamura, Hiroyuki Mitsudera
Chemical Development Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited,
2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
Mizufune_Hideya@takeda.co.jp

New syntheses of arylnaphthalenes via Pd-catalyzed benzannulations of α,β-bisbenzylidenesuccinic acid derivatives have been developed during process research on a new drug candidate based on natural arylnaphthalene lignans.

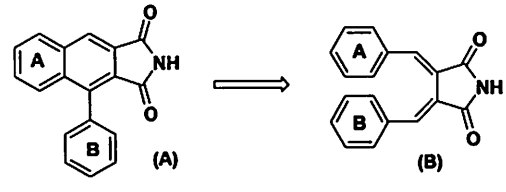
プロセス化学の第一目的が「効率的合成法の開発によって有用化合物を社会に提供する」ことであることは言を待たないが、「プロセス化学研究の課程にて得られる知見によって有機合成化学に貢献する」ことも重要であると考えられる。本発表では、アリールナフタレンリグナン系天然物をリード化合物とする医薬品候補化合物[1]（代表化合物(1a-c)）のプロセス化学研究の中で、見出された表題の興味深い反応について述べる。

1.　合成戦略および新規閉環反応発見の経緯

アリールナフタレンリグナン骨格の合成法としてはこれまで各種手法[2]が報告されているが、化合物(1a)の鍵中間体(1b)を合成するにあたり、我々は以下に示すビスベンジリデン化合物の閉環反応[3](B→A)を検討する合成戦略を立案した。

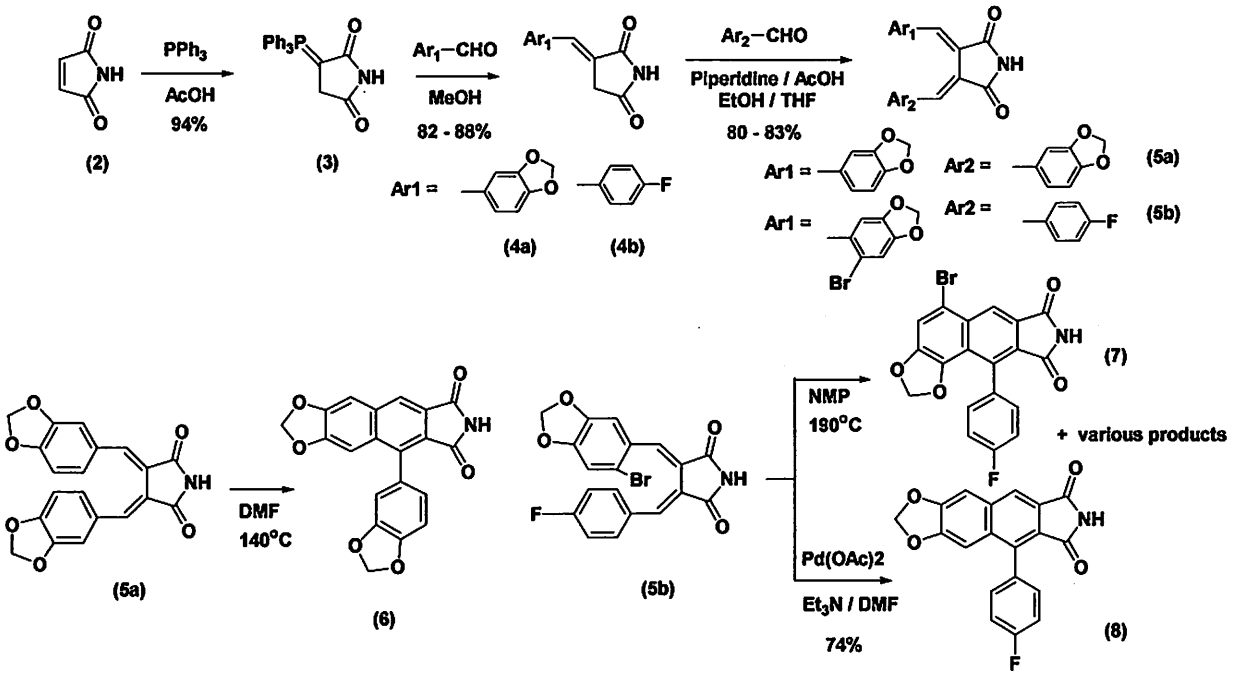


R1 = F, R2 = H, n = 0 : (1a)
R1 = F, R2 = H, n = 1 : (1b)
R1 - R2 = CH_2OCH_2, n = 0 : (1c)



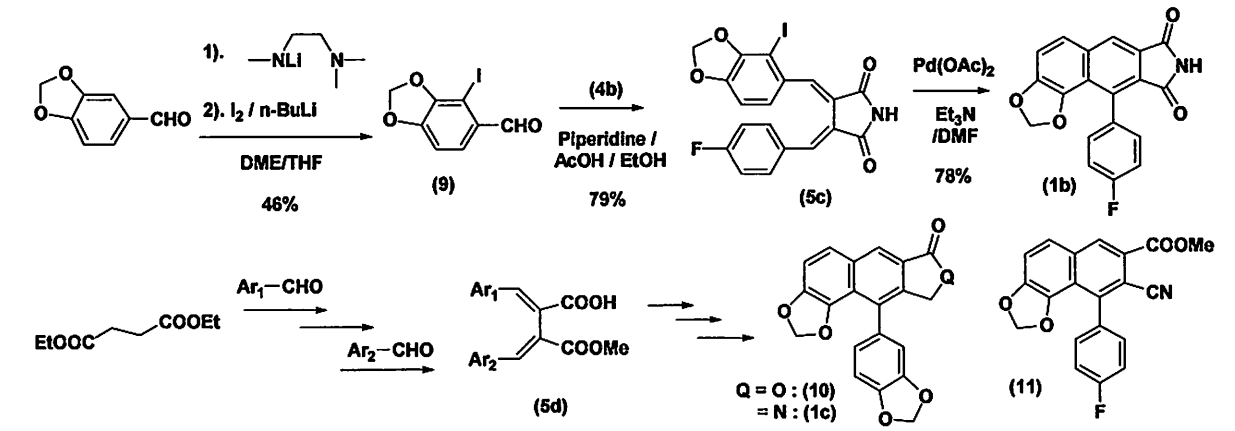
基質となるビスベンジリデン化合物は下記の scheme にて簡便に合成した。すなわち、安定型ホスホラン(3)とベンズアルデヒド類との Wittig 反応[4]成績体(4a-b)をさらにベンズアルデヒド類との Knoevenagel 反応に付すことにより(5a-b)を得た。まず、(5a)の DMF 溶液を空気中 140℃で反応させると、3,4-ジメトキシフェニル基の 6 位が反応したアリールナフタレン体(6)が収率 49%で得られた。次に、3,4-ジメトキシフェニル基の 6 位に保護基として臭素を有する基質(5b)の NMP 溶液を

190℃で反応させると、脱水素化されたナフタレン体(7)を含む複雑な生成物を与えた。一方、(5b)を古典的なHeck反応の条件($Pd(OAc)_2/Et_3N/DMF$)に付すと、脱HBr化したナフタレン体(8)を与えることが判明した。



2．有用化合物合成への応用[5)]

以上の知見を基に、2-ヨードピペロナール(9)から誘導されるビスベンジリデン体(5c)のPd触媒閉環反応により前述の鍵中間体(1b)が簡便かつ位置選択的に合成できた。各中間体はいずれも結晶化による精製が容易であった。また、古典的なStobbe縮合を利用して得られるビスベンジリデンハーフエステル体(5d)を活用して、天然物のHelioxanthin(10)、ラクタムアナログ体(1c)[1)]、シアノナフタレン化合物(11)の位置選択的合成を達成した。



References: (1) Marui, S.; Hazama, M.; Notoya, K.; Ogino, M. **WO98-007705**, (2) Nishi, Y.; Yoshida, T.; Asano, H.; Wakasugi, K; Morita, J; Aso, Y; Yoshida, E.; Motoyoshiya, J.; Aoyama, H.; Tanabe, Y. *J. Org. Chem*, **2004**, 2157 and references cited therein, (3)（ビスベンジリデンコハク酸無水物の熱・光閉環反応）Anjaneyulu, A.S.R.; Umasundri, P.; Sastry, C.V.M.; Satyanarayana, P., *Indian J. Chem.*, **1986**, 25B, 214, (4) Hedaya, E.; Theodoropulos, S.,*Tetrahedron Lett.*, **1966**, 22, 2561, (5): (a)水船、中村、特開 **2000-72696**、(b)（Helioxanthinの全合成）Mizufune, H.; Nakamura, M.; Mitsudera, H., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 437.

固定化メチオニン試薬を用いたCorey-Kim酸化反応

塩野義製薬（株）生産技術研究所製薬研究部
○隅野幸仁・大山貴生・若林忍・近藤裕郷

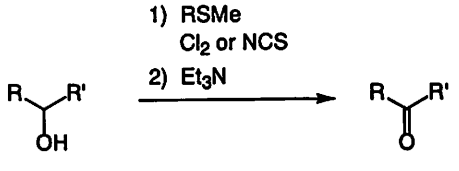
Corey-Kim Oxidation by Using Immobilized Methionine Reagents

Yukihito Sumino,* Takao Ooyama, Shinobu Wakabayashi, Hirosato Kondo
Manufacturing Technology Research Laboratories, Chemical Development Dept., Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553-0002, Japan
yukihito.sumino@shionogi.co.jp

Corey-Kim oxidation by using immobilized methionine reagents is promising methodology at the point of process chemical view. Because it does not require any metal reagents, harsh conditions and complicated procedure of separation. Moreover, it is odorless and could be easily prepared from inexpensive materials. In this method, various alcohols such as primary, secondary, benzyl and allyl alcohols can be oxidized to corresponding carbonyl compounds exclusively and any by-products such as chlorinated compounds or carboxylic acids are not observed.

アルコールからカルボニル化合物への酸化反応は数多く報告されているが、有害物質、金属を使用した反応や廃棄物の多い反応等、プロセス化学的な観点からは実用面で問題がある場合が多い。これらを克服する例として、超原子価ヨウ素試薬[1]やスルフィンイミドイルクロライド[2]などの酸化試薬を固定化した反応などが報告されている。これに対し我々は更に入手・調製が容易な固定化酸化試薬として、天然アミノ酸であるメチオニンを利用した Corey-Kim 酸化反応を開発し、様々なアルコール類で酸化反応が効率良く進行することを見出したので報告する。

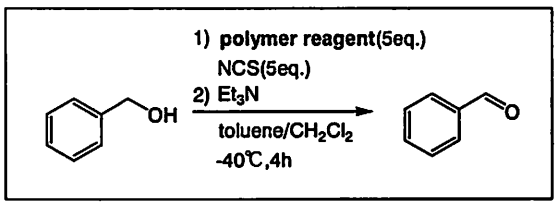
Corey-Kim 酸化反応はメチルスルフィド(MeS)体を塩素または NCS で活性化して酸化試薬を調製し、アルコールを酸化させる反応である。

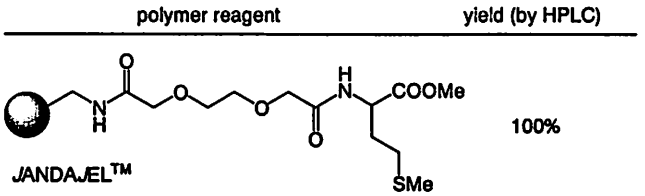


MeS 体を使用するため臭気対策が必要であるものの、類似した Swern 酸化は$(COCl)_2$や TFAA を用いることから有害性が強く、一酸化炭素の副生等安全面から大量合成は困難であることと比較するとスケールアップへの適用はより可能性がある。従って MeS 体を固定化して臭気の問題を克服出来れば、基質との分離精製も容易になりプロセス化学的に有用な方法となることが期待される。これまでにチオアニソールを固定化した例が報告されているが[3]、試薬調製が煩雑であり副反応の

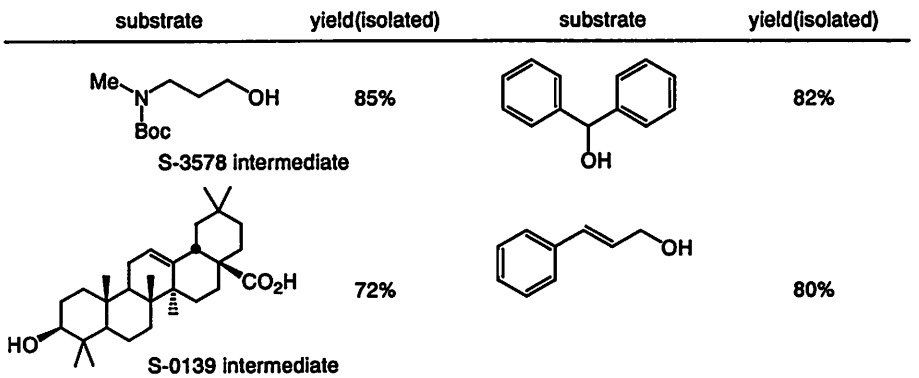
制御が困難な場合がある。そこで我々は簡便に固定化酸化試薬を調製することを目的として、分子内にMeS基を有するメチオニンに着目し、ポリマーに固定化させて酸化反応を試みた。

ベンジルアルコールの酸化を初期検討として行った結果、ポリマーに付随する官能基とMeS基の間のリンカー構造が反応性に影響を与えたことから、種々のポリマー試薬、リンカーを用いて更に検討を進めたところ、ベンジルアミノ基を有するポリスチレン（JANDAJEL™)に、トリエチレングリコール由来のジカルボン酸を介してメチオニンを結合させた場合にほぼ定量的に反応が進行することが明らかとなった[4]。





この反応系を弊社開発候補品であるセフェム系抗生剤S-3578の中間体アルコールや、エンドセリンアンタゴニスト薬S-0139中間体のオレアノール酸の酸化へ適用したところ、各々85%、72%の収率で目的の酸化反応が進行した。反応後は抽出操作のみで比較的高い純度でカルボニル化合物を得ることが可能である。また他の一般的なアルコールやクロロ化反応など副反応の抑制が困難なベンズヒドロール、シンナミルアルコールにおいても酸化反応は高収率で進行し、種々の基質へ展開することが出来た。回収、再利用した場合でも酸化反応は進行するが、MeS基が一部$ClCH_2S$基に変換されることが原因で収率が低下するため、今後検討する余地がある。



以上、今回開発した固定化メチオニン試薬を用いた酸化反応は、基質と試薬の分離が容易であること、また臭気がなくメタルフリーであり環境負荷を低減できること、ポリスチレン、エチレングリコール、メチオニンといった入手容易で安価な試薬からアミド化反応を用いることで簡便に調製出来ることがメリットとして挙げられ、種々のアルコールに幅広く適用することが出来、プロセス化学的にも有用な反応系となり得ると考えられる。

1) H. Tohma, S. Takizawa, T. Maegawa, Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1306

2) J. Matsuo, A. Kawana, K. Pudhom, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **2002**, *31*, 250

3) G. Crosy, N. Weinshenker, H-S. Uh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2232

4) 隅野幸仁、公開特許広報　特開2002－105329

ﾍﾞﾝｿﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙとｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸類とのCuを触媒とした*N*-ｱﾘｰﾙ化：至適量の水による促進

エーザイ（株）鹿島事業所
エーザイ（株）プロセスケミストリー研究所
○西浦克智、浦和世志雄、左右田茂

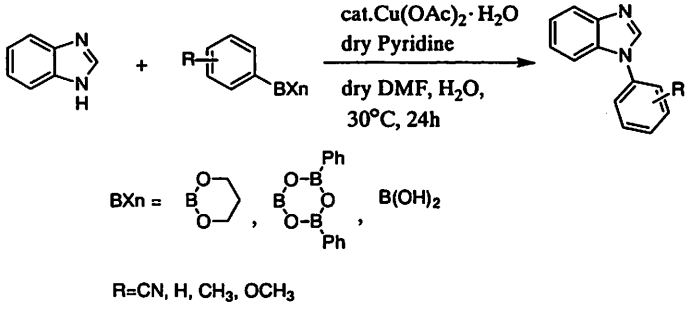
Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Benzimidazole with Arylboronic Acids and its Derivatives: Acceleration with an Optimal Amount of Water

Katsutoshi Nishiura,* Yoshio Urawa, Shigeru Soda
Kashima Plant, Eisai Co., Ltd.
22-Sunayama, Hasaki-machi, Kashima-gun, Ibaraki, 314-0255, Japan
k-nishiura@hhc.eisai.co.jp
Process Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.
22-Sunayama, Hasaki-machi, Kashima-gun, Ibaraki, 314-0255, Japan

The coupling of benzimidazole 1 with arylboronate, boroxine, and boronic acids is accelerated efficiently by the addition of an optimal amount of water. This coupling reaction proceeds in nearly quantitative yield at 30°C under an atmosphere of air within 24 hours. Under these conditions, the reaction tolerates both electron-donating and electron-withdrawing substituents at the ortho, meta, or para positions of the phenylboronic acid.

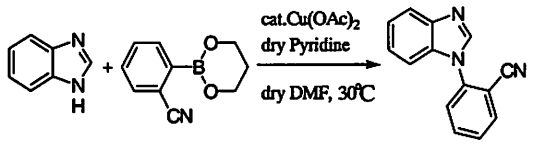
一般的にCu触媒を用いたﾍﾞﾝｽﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙとｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸類との*N*-ｱﾘｰﾙ化反応は無水条件下で行なわれるが、この反応に至適量の水を存在させることにより、反応効率が向上し、目的物を24h以内に高収率で得られる新知見を見いだした。また、用いる試薬も安価な無機銅塩と極性溶媒であるためコスト、環境面からも工業的に応用出来る反応条件を開発したので報告する。

Sheme 1



Cu 試薬を用いた有機窒素化合物とｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸類との *N*-ｱﾘｰﾙ化反応は、ｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸のﾎﾞﾛｷｼﾝへの平衡反応の際に生じる水に起因するﾌｪﾉｰﾙ類への酸化反応や脱ﾎﾞﾛﾈｰｼｮﾝ反応などの副反応が、収率低下に繋がると考えられているため、無水条件下で行なわれている。そこで、*o*-CNPh 基を導入した *N*-ｱﾘｰﾙ誘導体 3a を得るため、ﾍﾞﾝｽﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙと平衡反応による水を生成しないﾎﾞﾛﾝ酸ｴｽﾃﾙ 2 を用い、ﾓﾚｷｭﾗｼｰﾌﾞｽ共存の無水条件下で反応を行なってみたが 48h 後での反応転換率は低かった。一方、ﾓﾚｷｷｭﾗｼｰﾌﾞｽ無しで行なった反応は、ほぼ定量的に反応が進行した。この結果から、本反応における水分の影響に関して調べた結果、ﾓﾚｷｭﾗｼｰﾌﾞｽを使用せず、触媒として用いた酢酸銅（Ⅱ）も無水物より水和物を用いた方が反応速度が速く、収率もよいことがわかった。

Scheme 2

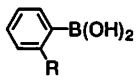
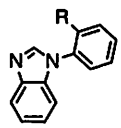
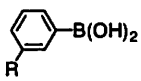
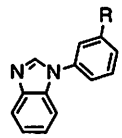
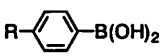
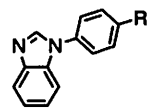


1　　2　　3a

そこで、水による反応促進効果について種々の量の水を添加して検討を行なった結果、反応を促進する至適域があることがわかった。この反応の場合、ﾍﾞﾝｽﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙに対して 0.5-2.0eq の添加が至適域で、24h 以内にほぼ定量的に目的物が得られた。一方、添加量が少ない場合は、反応促進効果は十分に得られず、逆に多い場合は、先述の副反応が起こり反応収率を低下させたが、副生成物の *o*-ｼｱﾉﾌｪﾉｰﾙの生成量に関しては、興味深いことに水の量に関係していなかった。

次いで、水による反応促進効果の汎用性についてﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸、ﾄﾘﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛｷｼﾝを用いて行ない、同様の結果が得られた。これらの結果をもとに水共存条件下で、*o*-、*m*-、*p*-位に電子吸引基及び電子供与基を持つﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸を用いて反応を行い *o*-位に電子吸引基に持つ 5b を除いて、定量的に目的物が得られることを確認した(Table 1)。

Table1. 種々のﾌｪﾆﾙﾎﾞﾛﾝ酸との反応

Entry	Ar(OH)$_2$	Product	Yield (%)[a]
			
1	5b : R = CN	3a	48
2	5c : R = CH_3	3c	82
			
3	5d : R = CN	3d	99
4	5e : R = CH_3	3e	98
			
5	5f : R = CN	3f	96
6	5g : R = CH_3	3g	96
7	5h : R = OMe	3h	97

以上、Cu 触媒を用いたｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙ誘導体とｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸との *N*-ｱﾘｰﾙ化反応は、これまで無水条件が志向されていたのに対し、逆に至適量の水を添加することで反応を効果的に行なえる事を見出した。

また、本条件は、種々のｱﾘｰﾙﾎﾞﾛﾝ酸やその誘導体にも対応でき、安価な無機銅、極性溶媒を用い、30℃下で 24h 以内に目的物を高収率で得られるため、工業的にも応用できる条件である。

Reference

Katsutoshi Nishiura, Yoshio Urawa, Shigeru Soda, *Adv. Synth. Catal.* 2004, *346*, 1679-1684

P-16

層状粘土鉱物の特性を活かした高機能不均一系触媒を用いる one-pot 反応系の開発

大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻
○本倉健、藤田紀輝、森浩亮、水垣共雄、海老谷幸喜、金田清臣*

One-Pot Reactions Using Heterogeneous Catalysts Based on Layered Clay Minerals

Ken Motokura,* Noriaki Fujita, Kohsuke Mori, Tomoo Mizugaki, Kohki Ebitani, and Kiyotomi Kaneda
Department of Materials Engineering Science, Graduate School of Engineering Science, Osaka University, 1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan.
E-mail: kaneda@cheng.es.osaka-u.ac.jp

One-pot synthesis serves as a desirable protocol for chemical processes because of being operationally simple. Here, we present a novel Ru-grafted hydrotalcite catalyst for the one-pot synthesis of α-alkylated nitriles with primary alcohols and quinoline derivatives through the cooperative catalysis between the Ru species and the surface base sites. Coexisting catalytically active acid and base sites in a Ti^{4+}-exchanged montmorillonite and a hydrotalcite are also reported for tandem acid and base reactions in a single reactor.

one-pot 合成は従来の他段階を経る合成法と比べて、中間体の単離操作を省き、反応に要する時間、エネルギー、試剤などを最小化できるといった利点をもつため、近年、環境調和型の合成法として注目を集めている。one-pot 合成は複数の反応を同一反応器内で行うため、一般的に複数の触媒活性種が必要であるが、各反応における溶媒・温度など最適条件の違いや、活性種同士の反応による失活から、現行の化学プロセスでの実現例は少なく、これらの問題を解決する高機能および多機能を有する触媒の開発が望まれている。

天然に存在する層状粘土鉱物であるモンモリロナイト(mont)やハイドロタルサイト(HT)は、特異な酸・塩基性、イオン交換・表面吸着による金属の固定化能に基づき、様々なタイプの不均一系触媒を設計できる。当研究室においても、これまでに金属交換モンモリロナイト(M^{n+}-mont)や高機能化 HT を用い、種々の環境調和型有機合成反応を報告してきた。[1)]

本研究では、これら層状粘土鉱物の特徴を生かして同一固体表面に複数の活性点を有する多機能触媒を用いる one-pot 反応、および別々の固体内部に性質の相反する活性種を固定化した触媒を用いる連続反応系を開発した。具体的には、(i) HT 表面に Ru 種を固定した HT 表面固定化 Ru 触媒(Ru/HT)が、複数の触媒活性点をもつ多機能触媒として種々の one-pot 合成に適応できること、[2)]および (ii) Ti^{4+}-mont と HT が互いに中和することなく同一反応器内でそれぞれ固体酸および固体塩基触媒として機能することを見出した。[3)]

Ru/HT は $RuCl_3 \cdot xH_2O$ 水溶液中に HT を加え攪拌することで得られる。表面 Ru 種は XAFS による構造解析から単核 4 価の水酸化物として存在していることが明らかになった(Figure 1)。本 Ru/HT 触媒は HT 特有の表面塩基性もあわせもっており、Ru 種による酸化作用と塩基点による炭素－炭素結合形成反応を組み合わせることで、α-アルキル化ニトリル化合物(Scheme 1, A)およびキノリン誘導体(Scheme 1, B)をそれぞれ one-pot で合成することができた。従来、α-アルキル化ニトリル化合物の合成にはハロゲン化アルキルと両論量の強塩基を必要とするが、水のみを副生成物とする本合成法は非常に原子効率が高く、Green Chemistry の観点から有用である。

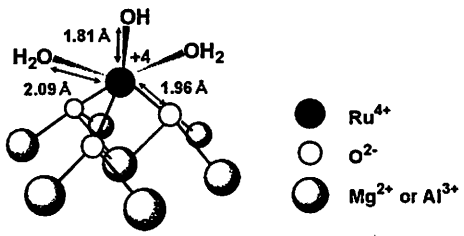
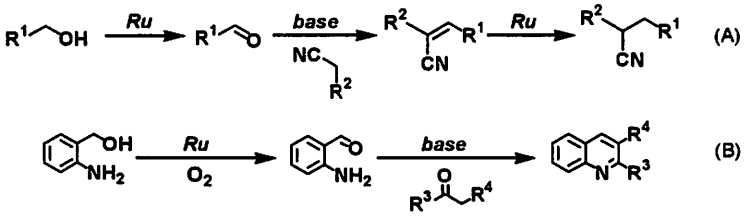


Figure 1. Surface structure of the Ru/HT

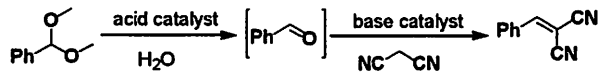
Scheme 1



固体酸触媒である Ti^{4+}-mont と固体塩基 HT は同一反応器内で機能し、連続的に脱保護反応－アルドール反応を進行させ、目的生成物を one-pot で与える(Table 1, entry 1)。これは、Ti^{4+}-mont の層間に存在する Bronsted 酸点(H^+)と、マイクロメートルスケールの HT 粒子表面の Bronsted 塩基点(OH^-)が接触しないためである。一方、固体触媒の代わりに、それぞれ均一系の酸・塩基触媒を用いた場合、反応はほとんど進行しない(Table 1, entries 4 and 5)。二つの触媒はろ過によって容易に回収でき、活性・選択性の低下なく 5 回の再使用が可能である。さらに、Ti^{4+}-mont と HT を用いる反応系は、種々の酸・塩基連続反応に適応でき、例えばアセタール化反応、マイケル反応、エステル化反応、エポキシ化反応なども one-pot で進行させることができる。

以上、層状粘土鉱物の特徴を利用して種々の不均一系触媒を開発し、効率的な one-pot 反応系の構築を可能とした。

Table 1. Tandem deprotection-aldol reaction with acids and bases[a]



entry	acid	base	convn. of 1 (%)[b]	yield of 3 (%)[b]
1	Ti^{4+}-mont	HT	>99	93
2	Ti^{4+}-mont	-	30	trace
3	-	HT	trace	trace
4[c]	Ti^{4+}-mont	piperidine	10	trace
5[d]	*p*-TsOH·H_2O	HT	trace	trace

[a]1 (1 mmol), 2 (1 mmol), Ti^{4+}-mont (0.02 g; Ti: 0.013 mmol), HT (0.15 g), toluene (3 mL), 1 h, 80 °C. [b]Determined by GC. [c]Piperidine (0.15 mmol). [d]*p*-Toluenesulfonic acid (0.1 mmol).

References

1) Kaneda, K. *et al. J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6897; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10487.

2) Kaneda, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6029.

3) Kaneda, K. *et al.* submitted.

光学活性２－ピペリジニル酢酸の効率的合成法

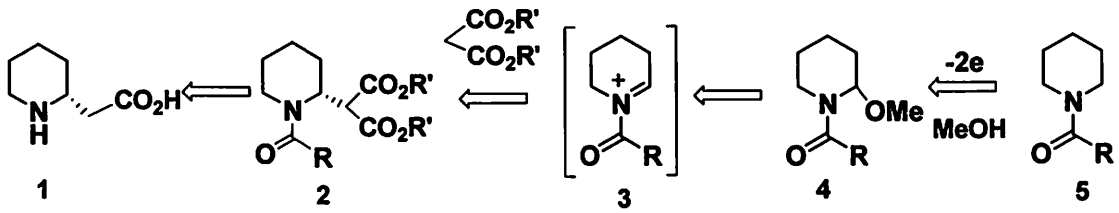
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
松村功啓、○湊大志郎、尾野村治

Efficient Method for Preparation of Optically Active 2-Piperidinylacetic acid

Yoshihiro Matsumura, Daishirou Minato,* Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan. matumura@net.nagasaki-u.ac.jp

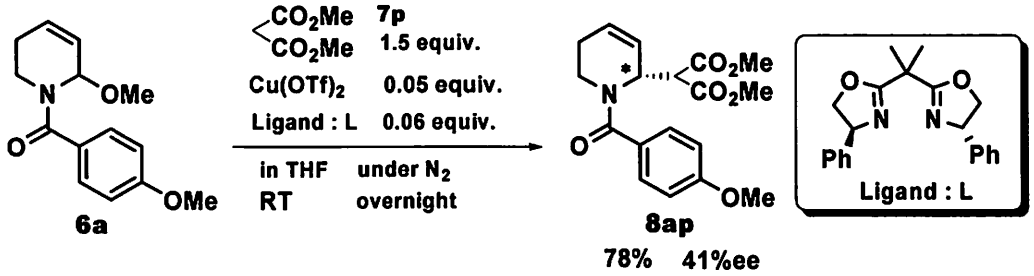
A chiral copper ion-catalyzed asymmetric carbon-carbon bond forming reaction between *N-p*-methoxybenzoyl-β,γ-unsaturated iminium ions generated from β,γ-unsaturated α-methoxypiperidine derivatives and di-p-chlorophenyl malonate afforded 2-substituted piperidine derivatives with high enantioselectivities (up to 95%ee).

医薬品中間体として有用な２－ピペリジニル酢酸１の合成法として、式１に記すように、N-保護ピペリジン５の電極酸化により発生させたピペリジニウムイオン３を利用するルートがプロセス化学の立場から魅力的である。[1] しかし、このルートによる光学活性１の合成には成功していなかった。その鍵となるのは酸化生成物４から生じる３への求核剤導入不斉反応である。



(1)

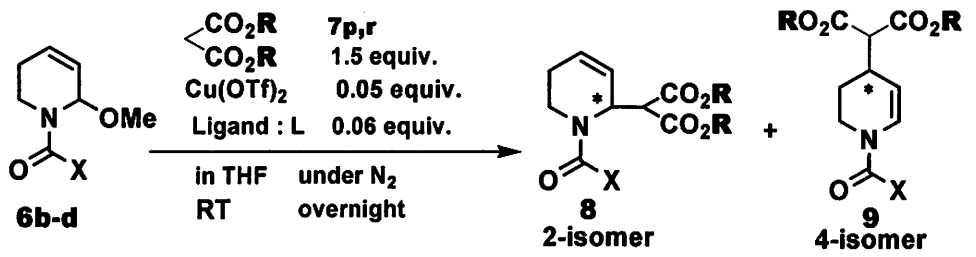
最近、4と類似の3, 4-不飽和-2-メトキシピペリジン 6a[2]へのマロン酸ジメチル 7p の導入反応が、銅触媒とキラルリガンド L を用いれば不斉で起こり、6a の２位がアルキル化された光学活性体ピペリジン 8ap が中程度(41%ee)のエナンチオ選択性(ee)で得られることを見出した(式２)。[3]



(2)

今回、このタイプの反応における ee の向上を目的に、保護基および求核剤の構造、温度効果を系統的に検討した。まず、6a の N 保護基の ee に及ぼす効果を検討した。その結果のいくつかを示す。

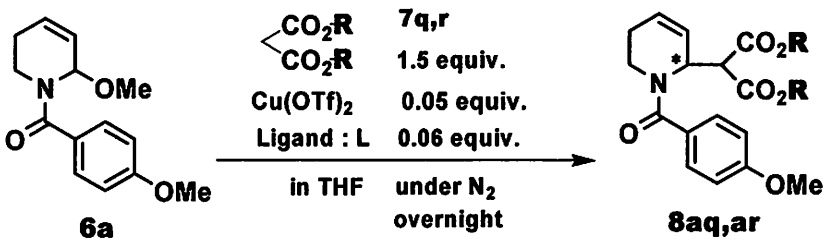
基質 6 の X を p-MeOPh から Ph に変えた 6b に対する求核剤 7p の反応では、ee の若干の改善はみられたもののγ置換体 9 が生成した(entry 1)。また X=OMe の基質 6c では低い ee であった(entry 2)。一方、求核剤を 7p から 7q,r に変えると ee の大幅な改善が観られた (entries 3-5)。



(3)

entry	Substrate X		R	malonic acid ester	2-isomer yield(%) [%ee]		4-isomer yield(%) [%ee]	
1	Ph	6b	Me	7p	8bp	36[46]	9bp	10[17]
2	OMe	6c	Me	7p	8cp	64[21]	9cp	36[13]
3	OMe	6c	Ph	7q	8cq	48[59]	9cq	0[-]
4	OMe	6c	*p*-ClPh	7r	8cr	86[68]	9cr	0[-]
5	OPh	6d	*p*-ClPh	7r	8dr	73[77]	9dr	0[-]

次いで、6a と 7q,r の反応を行った。即ち、7q を用いると光学純度が大きく向上し、さらに 7r を用いると最も高い光学純度 93%ee の結果を得た。この反応を 0℃で行うと光学純度は 95%ee にまで向上した (式 3) 。



(4)

7q	R=Ph	RT	8aq	50%yield[89%ee]
7r	R=*p*-ClPh	RT	8ar	61%yield[93%ee]
7r	R=*p*-ClPh	0℃	8ar	65%yield[95%ee]

反応機構は以下のように考えられる。先ず、求核剤 7、Lewis 酸、リガンドの三者からキラル銅錯体が形成され、この錯体によって 2-メトキシピペリジン誘導体 6 からイミニウムイオンが生成し、次いで、このイミニウムイオンに対してキラル銅錯体の求核剤部分が不斉に攻撃するのであろう。7r が 7p より高い ee の結果を与えたのは、7r が 7p より安定な錯体を形成するためと考えられる。

これら詳細や 2-ピペリジニル酢酸への誘導についても報告する。

1) Shono, T.; Matsumura, Y; Tsubata, K. *J.Am.Chem. Soc.* **1981**, *103*. 1172-1176.

2) Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073-4074.

3) Kanda, Y.: Onomura, O.: Maki, T.: Matsumura, Y. *Chirality* . **2003**, *15*. 89-94.

インドール誘導体を対応するα，β-不飽和エステルに変換する実用的な合成方法

住友化学（株）精密化学品研究所
○王維奇、　池本哲哉

A Practical Synthesis of 3-Indolyl α, β-Unsaturated Esters

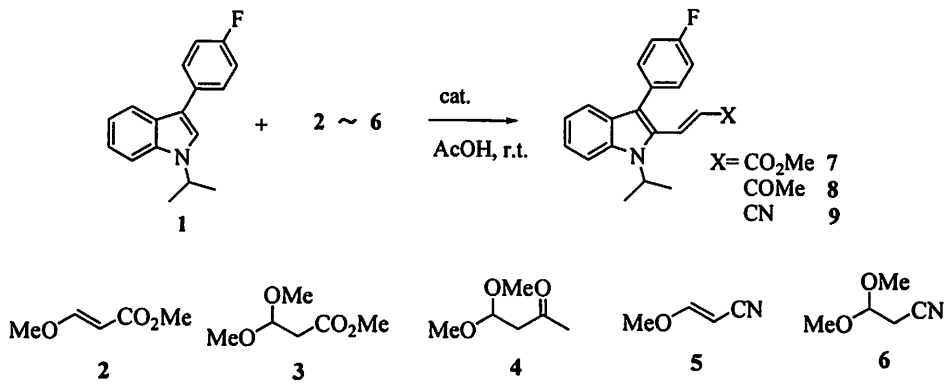
Weiqi Wang,* Tetsuya Ikemoto

Fine Chemicals Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
3-1-21, Utajima, Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0021, Japan
ikemotot2@sc.sumitomo-chem.co.jp

An acid-catalyzed practical synthesis of 3-indolyl α, β-unsaturated carbonyl compounds using methyl 3-methoxyacrylate, methyl 3,3-dimethoxypropionate or 1,1-dimethoxy-3-butanone is reported. 35%HCl aqueous solution catalyzes this reaction efficiently in acetic acid. One of the most favorable substrates is 3-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-1*H*-indole, which reacts nearly quantitatively to give the corresponding α, β-unsaturated ester, and the scope of the reaction can be extended to some electron-rich benzene derivatives.

インドールアクリル酸誘導体は、医薬、農薬中間体として有用な化合物であり、例えば、化合物7は高脂血症治療薬Fluvastatinの中間体として有用である。

化合物7の製法としては、1）ハロゲン化、続くMizoroki-Heck反応、あるいは、2）Vilsmeierホルミル化、続く酢酸誘導体との縮合反応　など２段階を要する方法が一般的なものであった。近年、貴金属を触媒としてアクリル酸エステル類を酸化的に付加して合成する例も報告されているが、再酸化剤を等量以上用いるなど、工業的な観点から改善の余地があった。



我々は、さらに簡便に収率よく化合物7を得る方法を探索した結果、工業的にも安価に入手容易な3-メトキシアクリル酸メチル2、または3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル3を酢酸溶媒中、塩酸などの安価なプロトン酸存在下で化合物1と反応させる方法を見出した。当初、本反応を検討するにあたって、2を基質として、無水条件下、アセトニトリル等を溶媒として反応を試みていたが、反応はほとんど進行しなかった。種々検討した結果、酢酸を溶媒とし、さらに水を等量以上加えることで、初めて収率よく反応が進行することがわかったものである。

また、本条件下、工業的に安価に入手可能な1,1-ジメトキシ-3-ブタノン4、3-メトキシアクリロニトリル5を用いることにより、収率は必ずしも満足いくものではないが、それぞれ対応するα,β-不飽和ケトン、α,β-不飽和ニトリルを与えることがわかった。

Table 1 Acid catalyzed preparation in AcOH.[a)]

Entry	Reagent		Catalyst		Water	Time	Yield
1	**2**	2 eq.	$POCl_3$	40mol%	1 eq.	9h	95%
2	**2**	2 eq.	HCl	65mol%	2.5 eq.[b)]	15h	94%
3	**4**	2 eq.	HCl	65mol%	2.5 eq.[b)]	18h	39%
4	**5**	2 eq.	$POCl_3$	50mol%	1 eq.	15h	36%
5	**6**	2 eq.	HCl	65mol%	2.5 eq.[b)]	18h	25%

a) Compound 1 (2.45mmol), AcOH (6ml), 25℃. b) 35% HCl aqueous solution was used.

Table 2 The role of water.[a)]

Entry	Reagent		Catalyst		Water	Time	Yield
1	**2**	2 eq.	HBr[b)]	65mol%	none	5h	13%
2	**2**	2 eq.	HBr[b,c)]	65mol%	none	5h	5%
3	**2**	2 eq.	HBr	65mol%	3.3 eq.[d)]	5h	90%
4	**3**	2 eq.	HBr[b)]	65mol%	none	5h	90%
5	**3**	2 eq.	HBr[b,c)]	65mol%	none	5h	95%

a) Compound 1 (2.45mmol), AcOH (6ml), 25℃. b) Anhydrous 30% HBr/AcOH was used.

c) Ac_2O (0.2eq.) was added to the reaction mixture in order to strictly suppress the influence of water.

d) 48% HBr aqueous solution was used.

水の必要性について詳細に調べた結果、2を基質とした場合は、確かに水が必須であるが、3を基質とした場合は、必ずしも水が必要ではないことがわかった。これらのことより、本反応は単純なオキソカルベニウムイオンへのFriedel-Crafts型反応やMichael型の反応によるものではなく、SN2型の反応を経由しているのではないかと推察している。反応機構については、当日議論する。

なお、本反応を、他の基質に応用した結果、インドール誘導体の他、例えば1,3,5-トリメトキシベンゼンのような電子供与性芳香族に対しても、収率良く対応するα,β-不飽和カルボニル化合物を与えることがわかったので、あわせて紹介する。

P-22

動的速度論的分割を伴う不斉水素化反応による アンチ型β-ヒドロキシ-α-アミノ酸の合成法の開発

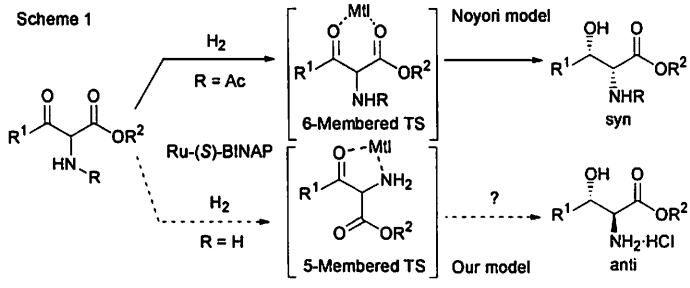
千葉大学大学院薬学研究院
○牧野一石、広木康洋、後藤崇之、岩崎正路、濱田康正

Enantioselective Synthesis of Anti β-Hydroxy-α-amino Acids by Catalytic Asymmeric Hydrogenation via Dynamic Kinetic Resolution

Kazuishi Makino,* Yasuhiro Hiroki, Takayuki Goto, Masamichi. Iwasaki, Yasumasa Hamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University.
Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
hamada@p.chiba-u.ac.jp

We have developed an efficient enantioselective synthesis of anti β-hydroxy-α-amino acid derivatives by catalytic asymmetric hydrogenation using Ru-BINAP or Ir-MeOBIPHEP-I complex. This is the first example of direct anti selective hydrogenation through dynamic kinetic resolution catalyzed by Ir axially chiral phosphine complex.

我々の研究室では多数の構造異常アミノ酸を含有するパプアミドやポリオキシペプチンといった環状デプシペプチド類の全合成に取り組んでいるが，とりわけアミノ酸の３位が酸化をうけたアンチ型β－ヒドロキシ－α－アミノ酸をいかに光学的に純粋な形で供給するかということが全合成を行なう上で大きな問題となった。今回我々はRuおよびIr錯体を用いた動的速度論的分割を伴うアンチ選択的触媒的不斉水素化反応による合成法の開発に成功したので報告する。



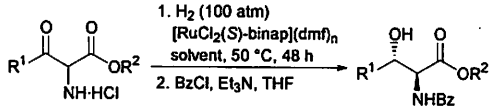
α-アミノ-β-ケトエステル誘導体の動的速度論的分割を伴う不斉水素化反応は，1989年野依らにより行われたRu-BINAP触媒を用いた先駆的な研究がよく知られており，鎖状化合物に対して高いシン選択性でキラルなβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体を与えることが報告されている(Scheme 1)。しかしながらその後，同様な反応をアンチ選択的に行うという試みは行われてこなかった。野依らはシン体を優先して与える理由として，Ruがエステルとケトンの２つのカルボニル基に配位した６員環遷移状態を経て反応が進行するためであると提唱している。そこで我々は，金属触媒が２位アミノ基と３位カルボニル基間で配位した５員環遷

移状態を経て反応が進行するならば，アンチ選択的な不斉水素化反応が可能ではないかと考え，2位アミノ基を保護することなく不斉水素化反応を行うこととした。

Ru-BINAP 錯体を用いた動的速度論的分割を伴うアンチ選択的不斉水素化反応

様々な条件検討の結果，アンチ選択的な不斉水素化を行うためには反応基質として C2 位アミノ基が塩酸塩のものを用いることが重要であることが判明した。触媒量の Ru-BINAP 存在下，溶媒として CH_2Cl_2 または ^nPrOH を用い，50℃，水素加圧下で反応を行うことで高い光学純度でアンチ型のβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体を直接得ることに成功した。本反応は C4 位がアルキル基のものに対して有効であり，とりわけ C4 位が2置換であるシクロヘキシル基をもつα-アミノ-β-ケトエステルに対しては，水素 30 気圧下，Ru-BINAP 触媒を 0.4mol%に低減しても，6時間で反応がほぼ完結することを見出している。

Table 1. Asymmetric Anti-selective Hydrogenation Using Ru-BINAP Complex[a]



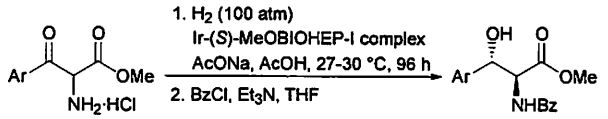
entry	R^1	R^2	solvent	yield (%)	anti : syn	ee (%)
1	^{i}Pr	Bn	CH_2Cl_2	87	> 99 : 1	96
2	cyclopentyl	Bn	^{n}PrOH	85	98 : 2	95
3	cyclohexyl	Me	CH_2Cl_2	85	98 : 2	96
4	cycloheptyl	Bn	^{n}PrOH	86	97 : 3	97
5[b]	^{n}Pr	Bn	CH_2Cl_2	76	97 : 3	91
6[c]	cyclohexyl	Me	CH_2Cl_2	92	98 : 2	95

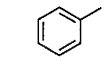
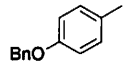
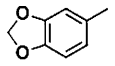
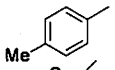
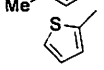
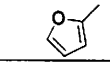
[a] The reaction was carried out by using Ru-(*S*)-BINAP (3.8-4.6 mol%) under 100 atm of hydrogent at 50 °C for 48 h. [b] The reaction was carried out at 23 °C using (*R*)-MeOBIPHEP. [c] The reaction was carried out by using 0.4 mol% of the catalyst under 30 atm of hydrogen for 6 h.

Ir-MeOBIPEP-I 錯体を用いた動的速度論的分割を伴うアンチ選択的不斉水素化反応

反応基質に関する検討を行う過程において，Ru-BINAP 錯体を用いた不斉水素化は C4 位が芳香環をもつ化合物に対して，高いアンチ選択性は示すものの，ほとんど光学純度が得られないということが判明した。そこで中心金属に関する検討を行ったところ，Ir 錯体が動的速度論的分割を伴う不斉水素化反応を起こすことを見出した。配位子ならびに添加物，反応溶媒，反応条件の検討を加えた結果，水素加圧下，酢酸溶媒中，塩基として 1 当量の NaOAc を用い，$[IrCl(cod)]_2$，(*S*)-MeOBIOHEP，NaI (Ir: (*S*)-MeOBIPHEP : NaI = 3 : 4 : 6)からなる錯体を用いることで極めて高いアンチ選択性とエナンチオ選択性を獲得することに成功した。本錯体は様々な C4 位が芳香環をもつ反応基質に有効であり，ナフタレン環や S や O を含む複素環化合物にも適用可能であることが見出されている。

Table 2. Asymmetric Anti-selective Hydrogenation Using Ir-(*S*)-MeOBIPHEP-I Complex[a]



entry	Ar	yield (%)	anti : syn	ee (%)
1		82	>99 : 1	90
2[b]		88[c]	>99 : 1	95[d]
3		80	98 : 2	93
4		81	>99 : 1	94
5		75	>99 : 1	92
6		74[c]	>99 : 1	88

[a] The reaction was carried out by using Ir-(S)-MeOBIPHEP-I (prepared from $[IrCl(cod)]_2$ (0.015 eq), (S)-MeOBIPHEP (0.04 eq) and NaI (0.06 eq) prior to the hydrogenation) and NaOAc (1 eq) in AcOH. [b] (*R*)-MeOBIPHEP was used instead of (*S*)-MeOBIPHEP. [c] As the *N*-Boc protected derivative. [d] (2*R*,3*R*)-Isomer was obtained.

References

1) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882-884.

2) Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784-5785.

アミンからケトンへの直接変換反応

(独) 産業技術総合研究所　分子触媒グループ
○宮沢　哲、田中　幹、坂倉　俊康、田代　昌士

Microwave-assisted Direct Transformation of Amines to Keotnes Using Water as an Oxygen Source

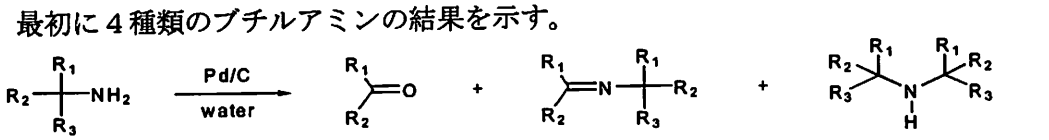
Akira Miyazawa,* Kan Tanaka, Toshiyasu Sakakura, Masashi Tashiro
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
Molecular Catalysis Group
AIST Central5, Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
a.miyazawa@aist.go.jp

Utilization of water as a chemical resources and an alternative to organic solvents is essential aspect of *Green Chemistry*. We have found that some amines can be directly and rapidly converted to the corresponding ketones in good yields. This process is the first example of an efficient *retro*-reductive amination reaction.

1．アミノ化合物から直接カルボニル化合物への酸化は、生体内においては酵素の作用により温和な条件下進行することが知られているが、合成化学的には僅か数例が報告されているのみである。我々は、２級のアルキル基を有するアミノ化合物が金属触媒存在下、水中、マイクロ波照射により逆還元的アミノ化反応(*retro*-reductive amination)が進行し対応するカルボニル化合物へと変換されることを明らかにしたので報告する。

2．実験は、耐圧ガラスアンプルを用いてアミノ化合物(100mg)、パラジウム炭素(50mg)、水(2ml)の混合物へのマイクロ波照射 (50W、CEM Discover, 2.45GHz CEM corporation)と通常のオイルバス加熱により行った。生成物の同定および定量は反応終了後混合物の GC, GCMS 分析により行った。

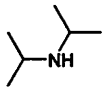
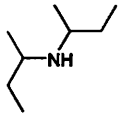
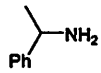
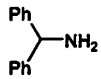
3．最初に４種類のブチルアミンの結果を示す。



entry	R_1	R_2	R_3	method	time (h)	convesion[b] (%)	relative yield[b] (%) 2	3	4
1	*n*-Pr	H	H	MW [c]	1	16	0	53	47
2	*i*-Pr	H	H	MW [c]	1	20	20	80	0
3	*i*-Pr	H	H	MW [c]	5	32	trace	50	50
4	Me	Et	H	MW [c]	1	100	quant.	0	0
5	Me	Et	H	170 °C[d]	1	29	quant.	0	0
6	Me	Et	H	170 °C[d]	9	76	59	trace	41
7	Me	Et	H	Reflux[e]	2.5	13	quant.	0	0
8	Me	Me	Me	MW [c]	1	0	0	0	0

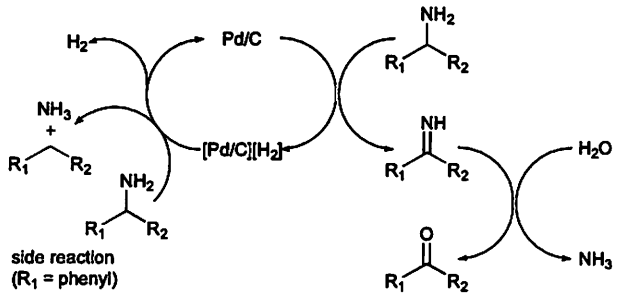
sec-ブチルアミンの反応溶液に１時間のマイクロ波照射行ったところ。（温度は１７０℃に上昇）ほぼ定量的にメチルエチルケトンへと変換されることがわかった。オイルバスによる加熱（１時間）ではメチルエチルケトンが選択的に得られるものの転化率は 29%であり、さらに加熱を続けたところジブチルアミンが副生した。加熱還流下での反応ではメチルエチルケトンは生成するものの反応は遅いものであった。他のブチルアミンでは、iso-ブチルアミンの場合には反応初期には対応するイソブチルアルデヒドの生成が見られるものの反応の進行とともにイミンが主生成物となり、*n*-ブチルアミンの場合にはブチルアルデヒドの生成は確認できなかった。また、*tert*-ブチルアミンの場合には反応が進行せず原料を回収するのみであった。

次に、種々の２級アルキル基を有するアミン類の反応を検討した。結果を下表に示す。

entry	compounds	time (min)	convesion[b] (%)	products[b] (relative yield ,%)
1		60	100	 (quant.)
2		60	100	 (quant.)
3		60	100	 (quant.)
4		5	100	 (69%), Ph—Et (31%)
5		10	100	 (56%),  (44%)

上に示したいずれのアミンにおいても反応は進行し対応するケトン類が得られた。芳香環を有する場合には反応は極めて早く完結するものの目的物と共に水素化分解により生成したと思われるエチルベンゼン、ジフェニルメタン副生した。

以上の結果から、本反応の機構を以下のように推定した。まずパラジウムによるアミンからの脱水素によりイミンが生成しこのイミンからの加水分解によるケトンの生成及び[Pd/C][H_2]による水素化分解（芳香環を有する場合）と水素解離による[Pd/C]の再生によるものと考えられる。



本反応は窒素上のアルキル基の構造に依存するもののアミンからケトンへの変換反応として有効であると考えられる。

抗アレルギー剤（塩酸オロパタジン）の合成研究

－パラジウム触媒による環化反応を利用した新規合成法の開発－

協和発酵工業（株）医薬研究センター　堺研究所
○西村晃一郎、衣川雅彦

Process Research of an Antiallergic Agent "Olopatadine Hydrochloride"

*Koichiro Nishimura, Masahiko Kinugawa
Sakai Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
1-1-53, Takasu-cho, Sakai-city, Osaka, 590-8554, Japan

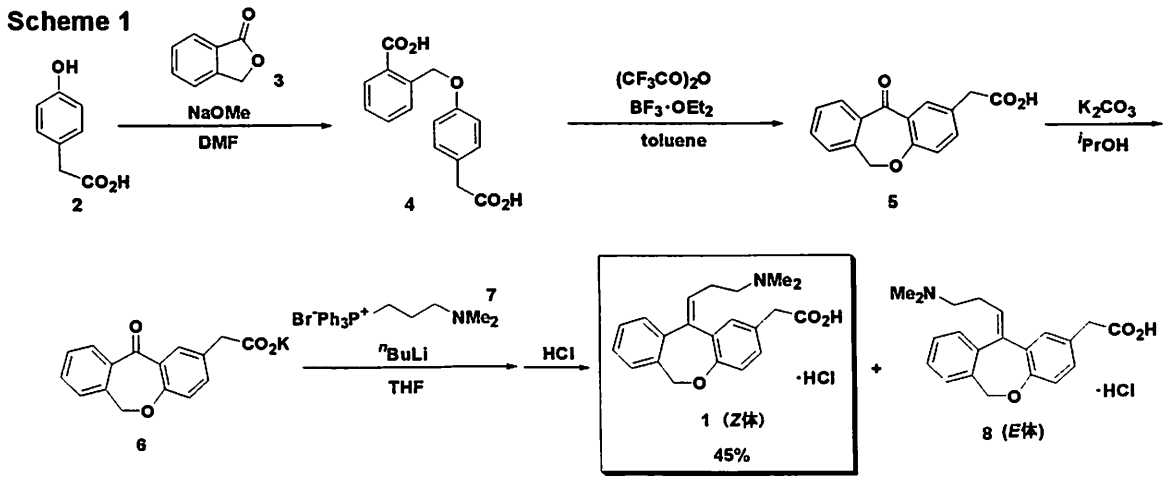
We studied on a new synthesis route of an antiallergic agent "Olopatadine hydrochloride **1**". As a result, the new synthesis route via the cyclization of the alkyne compound **14** using a palladium catalyst was found. This new synthesis method provided a higher total yield than the conventional synthesis.

当社で開発し、製造・販売している抗アレルギー剤（塩酸オロパタジン 1）の新規合成法の研究結果について述べる。

1. 既存合成法

現在、塩酸オロパタジン **1** は Scheme 1 に示す合成法[1)]にて、年間 1,000～2,000 kg 商業生産している。

Scheme 1



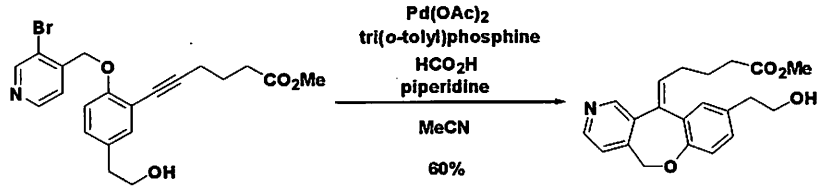
本合成法は工程数が少なく効率的であるが、ケトン **6** とホスホニウム塩 **7** との Wittig 反応の *E/Z* 選択性が低い（*E/Z*=60/40）という難点を抱えている。塩酸オロパタジン **1** の幾何異性体である *E*

体 **8** については、精製工程により除去でき、高品質の *Z* 体 **1** を単離しているが、コスト面で不利益な工程といえる。

2. 新規合成法

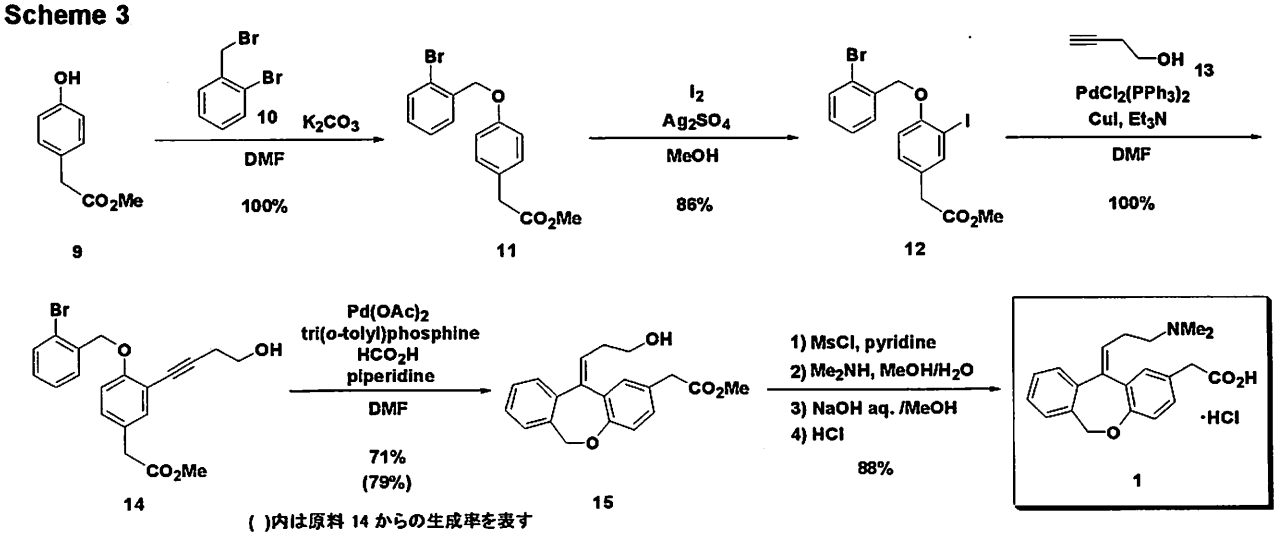
より高選択的な合成法の確立を目指し、新規合成法を検討することにした。新規合成法の鍵反応としては、Scheme 2 に示す Finch らのパラジウム触媒を用いる七員環合成法[2)]に着目した。

Scheme 2



研究の結果、Scheme 3 の合成法を見出した。本合成法では、パラジウム触媒による環化反応だけでなく、その原料となる中間体 **14** の合成も大きな課題であったが、市販化合物 **9** を出発原料とし、*O*-ベンジル化した後、ベンジルオキシ基のオルト位に対するモノヨウ素化[3)]、ヨウ素置換位置での選択的な薗頭カップリング反応により、中間体 **14** を高収率で合成することができた。一方、鍵となる環化反応については収率の向上が課題であったが、触媒・溶媒のスクリーニングや、実験計画法を駆使した効率的な最適化研究により、生成率 79%を達成した。文献[2)]の情報通り、本環化反応では *E* 異性体は全く生成しなかった。尚、環化体 **15** から **1** については、常法に従い誘導した。

Scheme 3



参考文献

1) 佐野隆宏, *ファルマシア*, **2002**, *38*, 224.

2) H. Finch, N. A. Pegg, B. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8353.

3) W. Sy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6223.

ケテンシリルアセタールの実用的合成法と それを用いる交差型クライゼン縮合

(関学大理工)
○岡林智仁，飯田　聖，高井健太，田辺　陽

Practical Preparetion of Ketene Silyl Acetals and NaOH-catalyzed Crossed Claisen Condensation Utilizing Ketene Silyl Acetals

Tomohito Okabayashi,* Akira Iida, Kenta Takai, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

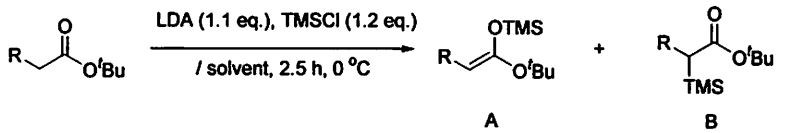
Ketene silyl acetals (KSAs) are well recognized as an important activated ester derivative. KSAs have been utilized for wide field of organic synthesis, however, there remains its practical preparation for process chemistry. We have developed an efficient practical synthesis of KSAs of *tert*-butyl esters utilizing cyclopentyl methyl ether (CPME) solvent, which was launched by Zeon corporation.
The Claisen condensation is well recognized as a fundamental and useful C-C bond forming reaction to obtain β-keto esters. We have developed a practical crossed Claisen condensation between ketene silyl acetals and methyl esters using catalytic NaOH to obtain α-monoalkylated β-keto esters and inaccessible α,α-dialkylated β-keto esters.

ケテンシリルアセタール (KSA) はエステルの活性化体であり，重要な合成中間体として幅広く用いられている．この KSA を用いる最も代表的な反応は，ルイス酸存在下，アルデヒドやケトンとの向山アルドール反応[1)]があり，最近ではキラルなジルコニウム触媒を用いる不斉アルドール型反応[2)]も開発されている．このように KSA は，有機合成上，非常に重要な役割を果たしている．しかし，KSA の合成は，一般に極低温の反応条件が必要なため，実験室のみならずプロセス化学的にもいまだ問題が残されている．そのため温和で実用的な KSA の合成は大きな意義がある．今回，その実用的合成法について検討を行った．

1．ケテンシリルアセタール (KSA) の実用的合成法の開発

従来の KSA の合成法は，エステル間のクライゼン縮合の併発を防ぐため，極低温中（-78 ℃）でエステルエノラートを発生させる必要があり，実用的温度（-20～+20

°C）での大量合成は非常に困難である．そこで，その問題を防ぐために *tert*-ブチルエステルを基質とした結果，汎用される THF や *tert*-ブチルメチルエーテル溶媒とは異なり，日本ゼオンで開発された水分液可能なエーテル系溶媒 CPME（シクロペンチルメチルエーテル）を用いたところ *O*-TMS 体（KSA）を高位置・立体選択的に得る事ができた．この方法は，実用的温度（0-5 °C）での大量合成法として期待できる．

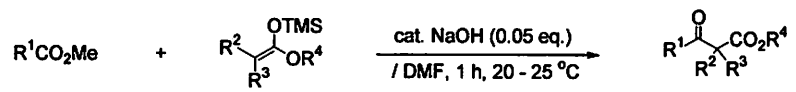


entry	R	solvent	yield of A / %[a)]	A : B	E : Z
1	CH_3	THF	49	69 : 31	96 : 4
2		^{t}BuOMe	43[b)]	89 : 11	98 : 2
3		CPME	69	97 : 3	>99 : 1
4	$CH_3(CH_2)_3$-	THF	63	81 : 19	95 : 5
5		^{t}BuOMe	63[b)]	90 : 10	99 : 1
6		CPME	80	98 : 2	>99 : 1
7	$CH_3(CH_2)_7$-	THF	64	83 : 17	95 : 5
8		^{t}BuOMe	76[b)]	89 : 11	99 : 1
9		CPME	76	97 : 3	>99 : 1

a) Isolated yield. b) Determined by ^{1}H NMR.

2．ケテンシリルアセタールを用いる触媒的交差型クライゼン縮合[3)]

この方法で得られた KSA を用いてクライゼン縮合への展開を図った．クライゼン縮合は有機合成上，基本的かつ重要な C-C 結合形成反応であるが，２種類の異なるエステル間では，計４種類の β-ケトエステルが原理的に生成するため選択的な合成は非常に困難である．そこで実用的 KSA 合成法とリンクさせる目的で，求核剤としてプロピオン酸 *tert*-ブチルから誘導した KSA を用いて，塩基触媒的交差型クライゼン縮合を開発した．さらに，この方法は α, α-ジアルキル置換エステルから誘導した KSA にも適用でき，従来，非常に困難であった α, α-ジアルキル置換エステルのクライゼン縮合も可能になった．



entry	R^1CO_2Me	R^2	R^3	R^4	yield / %[a)]
1		H	Me	^{t}Bu	64
		Me	Me	Me	99
		Me	Et	Me	98
2		H	Me	^{t}Bu	58
		Me	Me	Me	88
		Me	Et	Me	87
3	$PhCO_2Me$	H	Me	^{t}Bu	61
		Me	Me	Me	85
		Me	Et	Me	94
4		H	Me	^{t}Bu	57[b)]
		Me	Me	Me	88[b)]
		Me	Et	Me	91[b)]
5		Me	Me	Me	83
		Me	Et	Me	82
6		Me	Me	Me	85
		Me	Et	Me	80
7		Me	Me	Me	85[c)]

a) Isolated yield. b) Reaction time is 3 h. c) 97% ee by HPLC analysis.

1) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1975**, 989.
2) Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3292.
3) A. Iida, K. Takai, T. Okabayashi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Commun.*, in press.

CPME を鍵溶媒とするヘテロ環変換反応

大塚製薬（株）徳島第二工場・合成研究室
○鳥澤保廣、藤田展久、安芸晋治、古田拓也、南川純一

Transformations of Some Heterocyclic Intermediate in the Solvent CPME

Yasuhiro Torisawa,* Nobuhisa Fujita, Shinji Aki, Takuya Furuta, Junichi Minamikawa
Process Research Laboratories, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
224-18 Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima, 771-0182, Japan

Presented herein are our recent synthetic efforts on the conversion of important heterocyclic intermediates such as pyridine derivatives utilizing **CPME** as a key solvent. Scalable protocols for **Claisen-Shumidt** condensation, **Grignard** addition, ***O*-methylation** of pyridinols and other basic transformations are developed during the research directed to the PDE4 inhibitor and related compounds.

含窒素系ヘテロ環化合物を扱う医薬プロセス研究に於いては適切な極性溶媒の選択が鍵となることが多い。現在望まれる（極性）溶媒の特性としては：[1]安価で安全な反応を実現すると共に[2]反応及び取出しの双方でプラスの効果を持つものが切望される[1]。

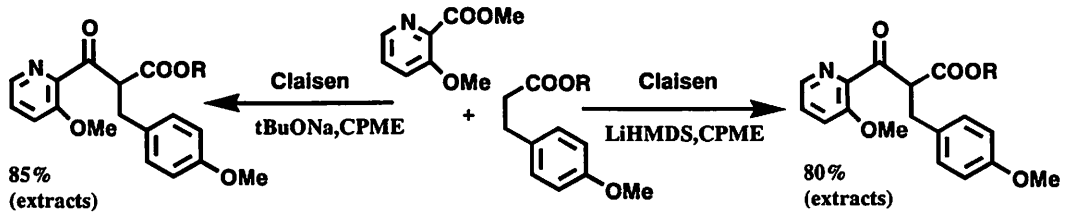
現在弊社で検討中のピリジン系化合物の変換過程で、新しい有効な溶媒系を見出すことを目的として、CPME（シクロペンチルメチルエーテル；日本ゼオン製）を組み込んだ反応を検討したので、若干の知見を以下にまとめる。

1. 塩基性 Claisen 縮合の検討

ピコリン酸エステルは対応するニトリル体より反応性が高いので、塩基性 Claisen 縮合に適した基質である。通常 Claisen 縮合に有効な塩基としては、アルコキシド、NaH, シラザン、LDA 等が知られているが、特に大量系への適用が可能な、^{t}BuONa と LiHMDS の反応を精査した。

反応例（モデル系）を以下に示したが、CPME 中での縮合が容易に進行し、加えて後処理に於いて、高極性ピリジンパート（原料）を抽出により除去できるメリットがあることが分かった。他の溶媒としては DME, THF, トルエン等が利用可能であるが、抽出の簡便性で CPME が優れていた。

図 1. Claisen Condensation

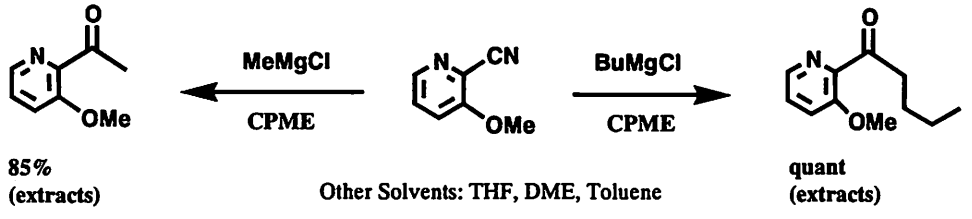


Other Bases: NaH, KHMDS
Other Solvents: THF, DME, Toluene, EtOH

2. Grignard 試薬の付加反応の検討

シアノピリジン類は上記の Claisen 型の縮合反応には抵抗する。そこで求核性の高い Grignard 試薬との反応によるアシルピリジンへの変換反応を検討した。以下にモデル系での成功例を示したが、この場合も抽出操作による単離が容易で、ほぼ単一の生成物を得た。以上の検討から、CPME を用いる塩基性条件下での金属試薬との反応では反応後の後処理での抽出にメリットが見られた。

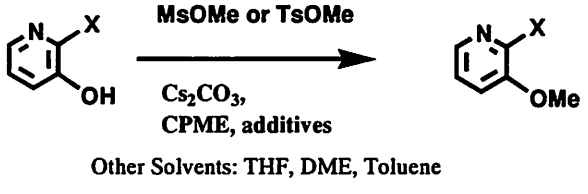
図 2. Grignard Addition



3. ピリジノール類の *O*-メチル化反応の検討

ヘテロ環系での *O*-又は *N*-メチル化反応は基本的変換反応であるにも拘わらず、試薬の安全性と反応の選択性に於いて改良すべき問題がある。危険なメチル化剤の使用を避け、かつ選択的なメチル化を実現するために我々は MsOMe（メタンスルホン酸メチル）を用いる反応について検討した。（MeOMs は MeOH と MsOH から容易に合成され、反応後もこの成分に分解可能）TsOMe と同程度の反応性を有する MsOMe を活性化する条件として、図示したエーテル溶媒系でのセシウム塩との反応を行った。CPME 又は DME 中での反応ではピリジン N 位（1 位）の副反応（4 級化）が抑えられ、簡便な *O*-メチル化反応が実現できた。MsOMe は TsOMe よりアトムエコノミーである点、反応中に懸濁状態を回避できる点でメリットがある。

図 3. *O*-Methylation



X	additive (solvent)	Yield
Cl	DMF	80
Br	DMF	70
COOMe	DMF or DMI	60

4. Pd 触媒反応及び関連反応の検討

上記のように CPME 中では各種塩基性条件下での反応が有効であったので、同様の塩基を鍵試薬に用いる遷移金属触媒の反応について検討を加えた。十分最適化した段階ではないが、炭酸銅を用いるシアノ化反応、Pd 触媒によるエーテル化、アミノ化（**Buchwald-Hartwig 反応**）等の汎用反応が可能であったのでこれらの結果についても報告する。

結論：ヘテロ環系化合物の合成に有効な CPME を用いる変換反応を見出す事ができた。

謝辞：CPME と関連情報を供与頂いた日本ゼオン（株）に感謝致します。

文献: 1）一般的参考書として： 医薬品のプロセス化学（日本プロセス化学会編；2005）； 最新 医薬品製造プロセスにおけるスケールアップ事例集（技術情報協会：2004）など

キラル銅(I)触媒を用いたアレニルシランとイミンのエナンチオ選択的付加環化反応

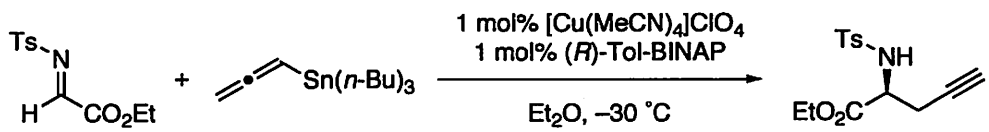
学習院大理
○大道寺一憲，渕辺耕平，秋山隆彦

Cu(I)-Catalyzed Enantioselective Cycloaddition Reaction of Allenylsilane with Imine

Kazunori Daidouji,* Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University,
Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8588, Japan
E-mail:takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

We wish to report enantioselective [3+2] and [2+2] cycloaddition reaction of allenylsilane with imine. In the presence of 10 mol% of a chiral Lewis acid which is prepared from (*R*)-Tol-BINAP and copper(I) tetrafluoroborate, enantioselective [2+2] cycloaddition reaction of α-methoxyallenylsilane and α-imino ester proceeded to give chiral azetidine derivatives in high yields and with high enantioselectivities. In contrast, in the presence of 10 mol% of a chiral Lewis acid which is prepared from (*R*)-DM-SEGPHOS and copper(I) tetrafluoroborate, enantioselective [3+2] cycloaddition reaction of α-alkyl-substituted allenylsilane and α-imino ester proceeded to give chiral 4-silyl-4,5-dehydroproline derivatives in high yields and with high enantioselectivities.

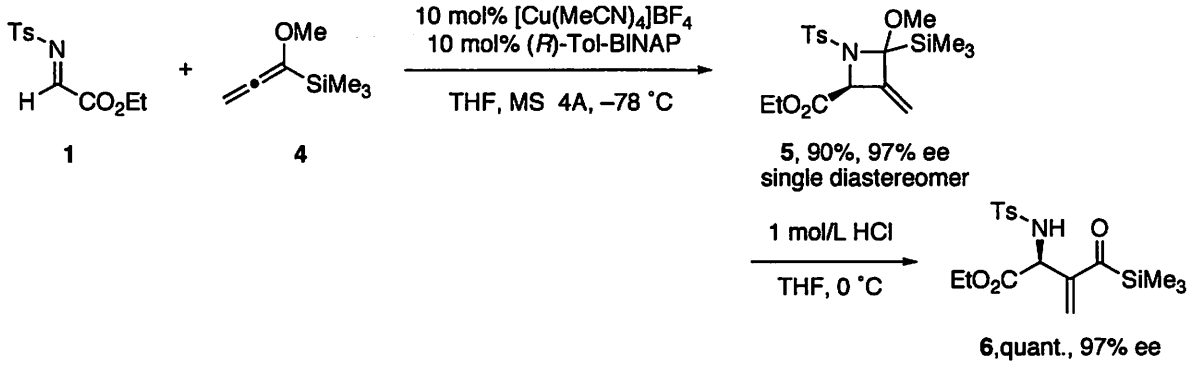
不斉触媒を用いたイミンに対する求核付加反応，付加環化反応は光学活性含窒素化合物の有用な合成法の一つである。当研究室では、α-イミノエステル **1** に対して過塩素酸銅(I)および(*R*)-Tol-BINAPから調製したキラルな銅(I)触媒存在下、アレニルトリブチルスズ**2**を作用させると、エナンチオ選択的にプロパルギル化反応が進行し、光学活性なホモプロパルギルアミン誘導体 **3** が高収率で得られることを報告している[1)]。



1 **2** **3**, 96%, 86% ee

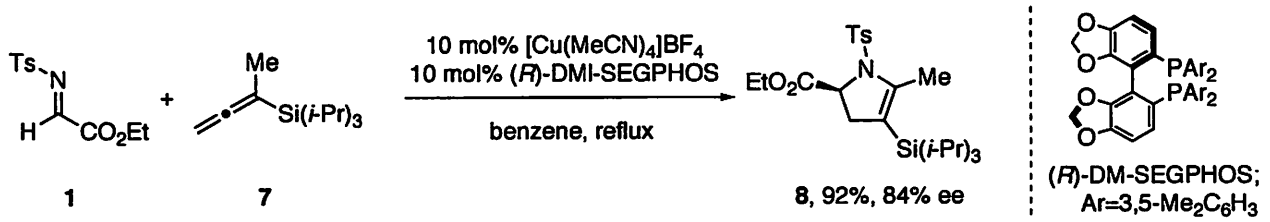
我々は、プロパルギル化反応の研究過程において、α位に置換基を導入したアレニルシランを用いたところ、イミンとの付加環化反応が進行することを見いだした。すなわち、α-イミノエステル **1** に対して 10 mol%の銅(I)触媒存在下、1-メトキシアレニルシラン **4** を作用させると、新規な[2+2]付加環化反応が進行し、アゼチジン誘導体 **5** が単一のジアステレオマーとして得られた。さらに、

10 mol%のキラルな銅触媒存在下、−78 ℃においてモレキュラーシーブス 4A を添加して反応を行うと、高エナンチオ選択的に反応が進行し、**5** が高い収率ならびに高い不斉収率で得られた[2]。本環化反応は，高度に官能基化されひずみのある 4 員環を，一挙に構築することができることから非常に有用であると考えられる。また、**5** は塩酸(1 mol/L)で処理することにより、ラセミ化を伴うことなく定量的に開環させ、アシルシラン誘導体 **6** へ変換することができる。



さらに本反応は、さまざまなアレニルシランならびにアレニルゲルマンに適用することができ、良好な収率かつ良好な不斉収率でそれぞれ対応する α,β-不飽和アシルシラン誘導体ならびにアシルゲルマン誘導体を得ることができた。

つづいて、アルキル基の置換したアレニルシランを用いてイミンと反応させると反応形式が大きく変化し，エナンチオ選択的[3+2]付加環化反応が進行することを見いだした。すなわち、α-イミノエステル **1** に対してテトラフルオロホウ酸銅(I)および(*R*)-DM-SEGPHOS から調製したキラルな銅触媒存在下、1-メチルアレニルトリイソプロピルシラン **7** を作用させ、加熱還流させると、ケイ素の 1,2-転位を伴い，[3+2]付加環化反応がエナンチオ選択的に進行し、デヒドロピロリン誘導体 **8** が高い収率ならびに高い不斉収率で得られた。本[3+2]付加環化反応は、さまざまな 1-アルキルアレニルシランに適用可能であり、さまざまなデヒドロピロリン誘導体 **8** が良好な収率、良好な不斉収率で得られた[3]。



(参考文献)

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

2) T. Akiyama, K. Daidouji, and K. Fuchibe, *Org. Lett.*, **5**, 3691 (2003).

3) K. Daidouji, K. Fuchibe, and T. Akiyama, *Org. Lett.*, **7**, 1051 (2005).

環状エナミノン 3-amino-2-cyclohexen-1-one の触媒的簡便合成法

岐阜薬科大学　薬品化学教室
○佐治木弘尚・井川貴詞・水崎智照・藤田有希・前川智弘・廣田耕作

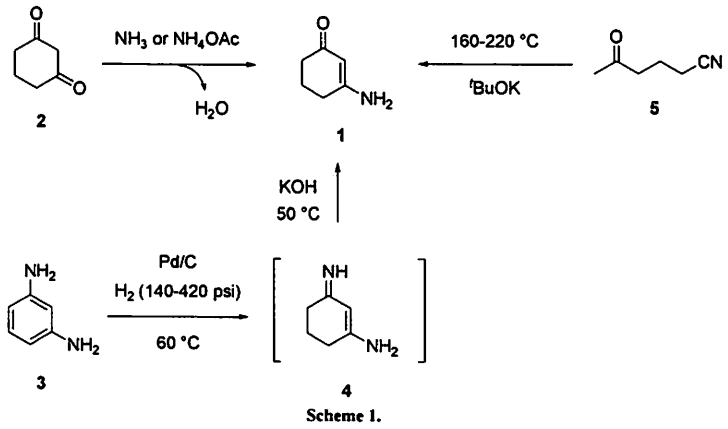
A Practical and One-pot Procedure for the Synthesis of 3-Amino-2-cyclohexen-1-one from 3-Aminophenol

Hironao Sajiki*, Takashi Ikawa, Tomoteru Mizusaki
Yuki Fujita, Tomohiro Maegawa, Kosaku Hirota
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
6-1, Mitahora-higashi 5-chome, Gifu, 502-8585, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

A simple and totally catalytic process for the synthesis of 3-amino-2-cyclohexen-1-one (**1**) has been demonstrated. The mild and neutral conditions, quantitative yield of **1**, operational simplicity, easy availability, and low cost of the reagents make this process a more useful and practical alternative to the existing methods for the preparation of **1**. The waste disposal of the process was greatly diminished compared with conventional methods.

研究の背景

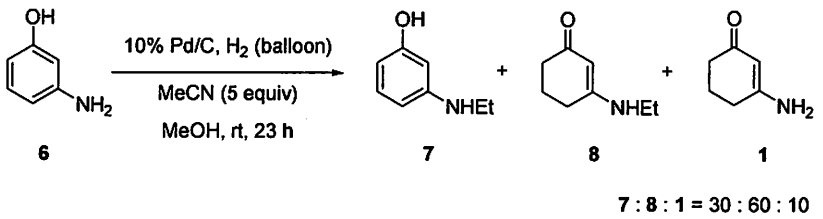
3-Amino-2-cyclohexen-1-one (**1**)は環状エナミン構造を有し、種々の官能基変換が可能であることから生物活性物質の合成シントンとして幅広く使用されている。[1] **1** の従来合成法としては 1,3-Cyclohexanedione とアンモニアとの縮合や 1,3-Phnylenediamine の水素化により得られた 3-Amino-2-cyclohexen-1-imine の加水分解及び 5-Oxohexanenitrile の環化が挙げられる。しかし過剰量の試薬、厳しい反応条件あるいは多段階工程を必要とするとともに原料が高価であることなどの問題点を有している（Schema 1）。従って、**1** を安価かつ簡便に合成することができれば医薬品をはじめとする多くの工業化学製品を合成する際のコスト削減につながるものと考えられる。



Scheme 1.

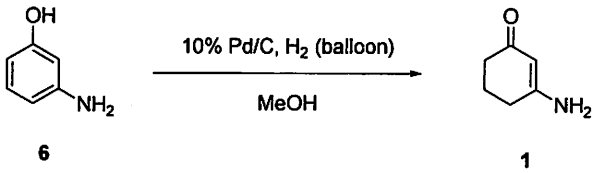
結果

最近当研究室ではニトリルを用いたアミン類の還元的アルキル化反応[2]を開発している。本反応を 3-Aminophenol (**2**)のアルキル化に適用したところ、常温・常圧下アミノ基のアルキル化が進行すると同時に芳香環が還元された **1** 及び **8** が副生した。



Scheme 2.

そこで **1** の効率的合成法の開発を目指して、同様の反応条件下ニトリルを添加せずに反応を行ったところ原料 **2** が残存するが生成物は **1** のみであった。次に反応温度を 60 °C に上昇したところ反応が加速され **1** をほぼ定量的に得ることができた。本法[3]は安価な **2** を原料とする穏和な条件下における有機合成中間体 **1** の新規簡便合成法であり極めて有用性が高い。



Temp.	Time (h)	6 : 1
rt	32	44 : 56
60 °C	14	0 : 100 (94)[a]

[a]Isolated Yield

Scheme 3.

本法の詳細並びに **6** の選択的 *N*－アルキル化法について合わせて報告する。

引用文献

1. For example, see: (a) Caprathe, B. W. et al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2736. (b) Bell, I. M. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2146. (c) Carrol, W. A. et al. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3167 and 3180.
2. Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4977.
3. Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Org. Process & Res. Develop.* **2005**, *9*, 219.

不均一系 Pd/C 触媒を用いた Buchwald-Hartwig 反応の開発

岐阜薬科大学　薬品化学教室
○北元克典、井川貴詞、明石央、前川智弘、佐治木弘尚、廣田耕作

Development of Buchwald-Hartwig amination with heterogeneous Pd/C catalyst

Katsunori Kitamoto*, Takashi Ikawa, Akira Akashi, Tomohiro Maegawa,
Hironao Sajiki, Kosaku Hirota
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
6-1, Mitahora-higashi 5-chome, Gifu, 502-8585, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

A catalytic and environmentally efficient method for the preparation of a variety of aryl amines have been demonstrated using heterogeneous Pd/C as a catalyst in the presence of dppf. Both electron rich and poor aryl bromides could be applied to the present reaction. Additionally, Pd/C is recyclable in several times without significant leaching.

研究背景

芳香族アミン類は医薬品、農薬、色素、写真の原料や天然物の合成、最近では液晶画面として使用される有機 EL の合成素子などとして使用される有用な化合物であり、その合成法である芳香環へのアミノ基導入法は、炭素－窒素結合を形成する反応の中で最も重要な反応の一つである。近年、Pd 触媒による Buchwald-Hartwig 反応が革新的な合成法として注目を集めているが、均一系 Pd 触媒を用いているため (1) 空気中で不安定 (2) 加工費が高価 (3) 生成物への金属残留など、工業化への応用段階でいくつかの解決すべき問題が残っている。我々は、これらの問題点を克服するため、不均一系触媒である Pd/C を用いた Buchwald-Hartwig 型アミノ化反応の開発に着手した。

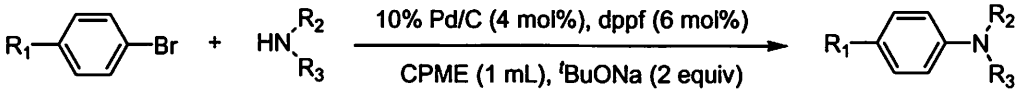
実験・結果

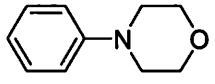
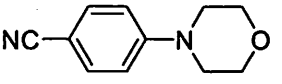
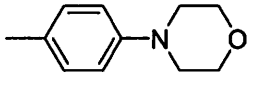
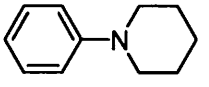
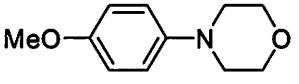
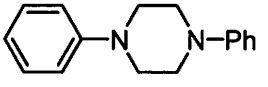
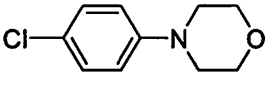
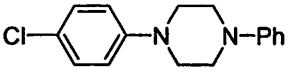
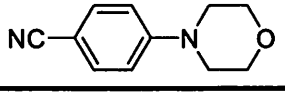
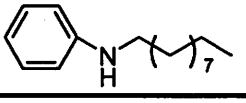
[反応条件の最適化]

不均一系 Pd 触媒を用いたカップリング反応を目指して、ブロモベンゼンと環状二級アミンであるモルホリンを基質として検討を行った。*t*-BuONa を塩基として種々検討した結果、Cyclopentylmethylether (CPME) 中、二座配位子リガンドである 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) の添加により、クロスカップリング反応が極めて効率的に進行することを見出した。

[適用性の拡大]

本反応の適用性を検討すべく種々臭化アリール及びアミン類を用いて反応を行った。

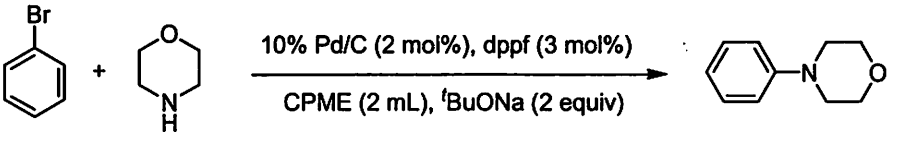


Entry	Product	Yield (%)[a]	Entry	Product	Yield (%)[a]
1		79%	6[b]		91%
2		82%	7		92%
3		70%	8		71%
4		84%	9		92%
5		21%	10		93%

[a] Isolated yield. [b] Cs_2CO_3 was used as a base.

アミンとしてまずモルホリンを用いたところ、電子供与性基が置換したブロモベンゼンでは良好な収率で反応が進行した。一方、電子求引性基を有する臭化アリールでは収率が低下したが、塩基を *t*-BuONa から Cs_2CO_3 に代えて反応を行う事で対応する芳香族アミンを高収率で得ることができた (Entries 1-6)。また、他の二級環状アミンであるピリジンやピペラジン、さらに脂肪族一級アミンであるデシルアミンを用いた場合にも高収率で反応は進行し、対応する芳香族アミンを得ることができた (Entries 7-10)。

[Pd/C の再利用]



Recycle	1st	2nd	3rd	4th
Yield (%)	82%	89%	86%	95%

これまで多くの不均一系 Pd 触媒を用いたカップリング反応が報告されているが、再利用に成功した例は少ない。しかし、本反応で用いた Pd/C の再利用を検討した結果、四回目まで反応活性は全く低下せず、再利用可能であることが明らかとなった。

酵素を用いたβ－置換エステルの速度論的光学分割反応

宇部興産（株）宇部研究所
○山本康仁、古根川唯泰、坂田一馬、宮田博之

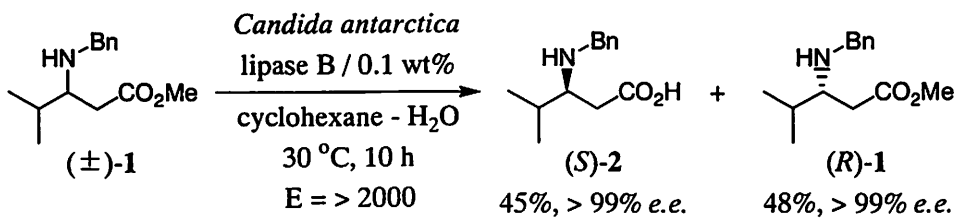
Enzyme-catalyzed Kinetic Resolution of β-Substituted Esters

Yasuhito Yamamoto,* Tadayoshi Konegawa, Kazuma Sakata, and Hiroyuki Miyata
Ube Research Laboratories, Ube Industries, Ltd.
1978-5, Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8633, Japan
E-mail : 30183@ube-ind.co.jp

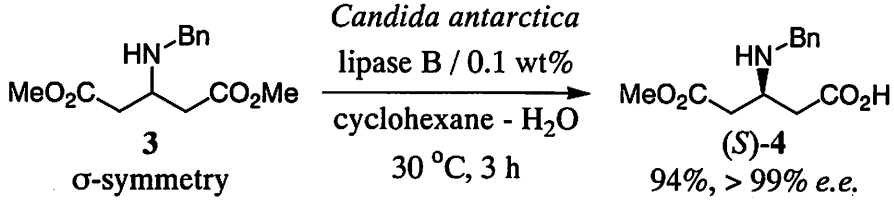
The optically active β-substituted ester, in particular β-amino acid, has recently attracted increasing attention due to their significant pharmacological properties. We found out a suitable enzyme produce β-amino acid with very high *e.e.* when a specific substitute was introduced at nitrogen. The racemic methyl 3-benzylamino-4-methylpentanoate (**1**) was efficiently resolved by hydrolysis with *Candida antarctica* lipase B to give the corresponding β-amino acid (*S*)-**2** in enantiomerically pure form (> 99% *e.e.*). Furthermore the σ-symmetric β-substituted glutaric acid diesters were efficiently desymmetrized by hydrolysis with *Candida antarctica* lipase B to give the corresponding mono-esters in enantiomerically pure form (> 99% *e.e.*).

光学活性β－置換エステルは医薬品等の生理活性物質のキラルシントンとして有用な化合物である。特に近年、光学活性β－アミノ酸は医薬品の合成中間体として注目され、効率的な合成法が求められている。その一つとして、加水分解酵素によるラセミ体β－アミノ酸類の速度論的光学分割が報告されているが[1]、酵素触媒活性やエナンチオ選択性等に課題を残していた。我々は、これらの問題を解決するために、β－アミノ酸の置換基を一部変換する事による酵素触媒活性やエナンチオ選択性の向上について検討を行った。

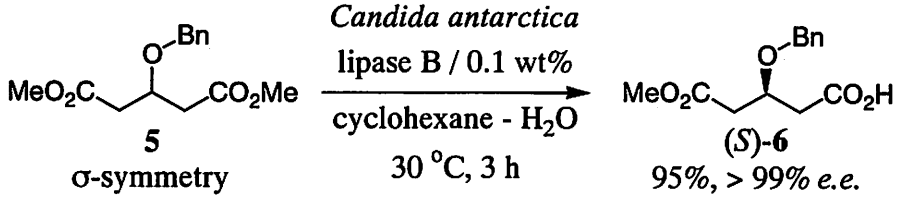
その結果、アミノ基にベンジル基を導入したラセミ体N－ベンジル－β－アミノ酸エステル1の酵素触媒による速度論的光学分割において、*Candida antarctica* 由来のリパーゼBを用い、シクロヘキサン－水二相系溶媒中で加水分解反応を行う事により、光学活性β－アミノ酸が収率良く高エナンチオ選択的に得られる事を見出した[2]。



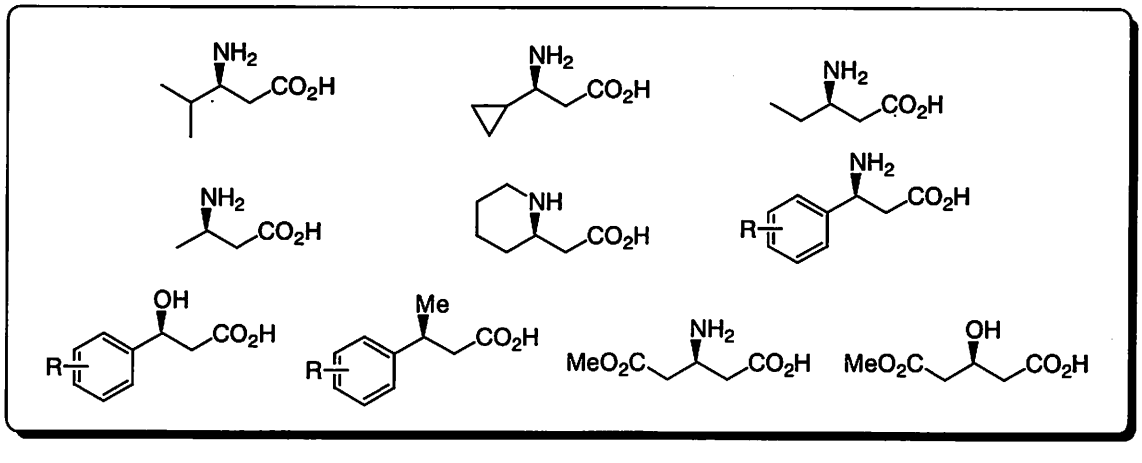
また、σ－対称性化合物β－アミノグルタル酸ジエステル**3**のアミノ基にベンジル基を導入し、*Candida antarctica* 由来のリパーゼ**B**による非対称化反応を試みた。その結果、シクロヘキサン－水二相系溶媒中で加水分解反応を行う事により、光学的に純粋なモノエステル**4**が高収率で得られた。



更に、β－置換ヒドロキシグルタル酸ジエステル**5**を基質として、同様にリパーゼによる非対称化反応を試みたところ、光学的に純粋なモノエステル**6**が収率95%で得られた。



以上述べてきたように、我々は、酵素に適合した基質のデザインと適切な酵素反応系の構築により、様々な光学活性β－置換カルボン酸の速度論的光学分割を基盤とする効率的合成法の確立に成功している。以下にその一例を示す。



現在、これらキラルビルディングブロックの実用的製造プロセスの開発を進めている。

本講演では、β－アミノ酸エステルのN置換基、β－置換ヒドロキシグルタル酸ジエステルのO置換基についての検討結果[3]、及び同様の方法論による他のβ－置換エステルの速度論的光学分割を行った結果も併せて報告する。

References:

1) Gotor, V. *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 37-40. Kanerva, L. T. *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 105-110. 2) Miyata, H. *et al.*, WO03/085120. 3) Yamamoto, Y. *et al.*, WO03/089401.

リパーゼ触媒ドミノ型不斉分子構築法：光学活性多置換イソキサゾリジン類の一段階合成

阪大院薬　○赤井周司，谷本晃一，金尾由木子，大村倉平，北　泰行

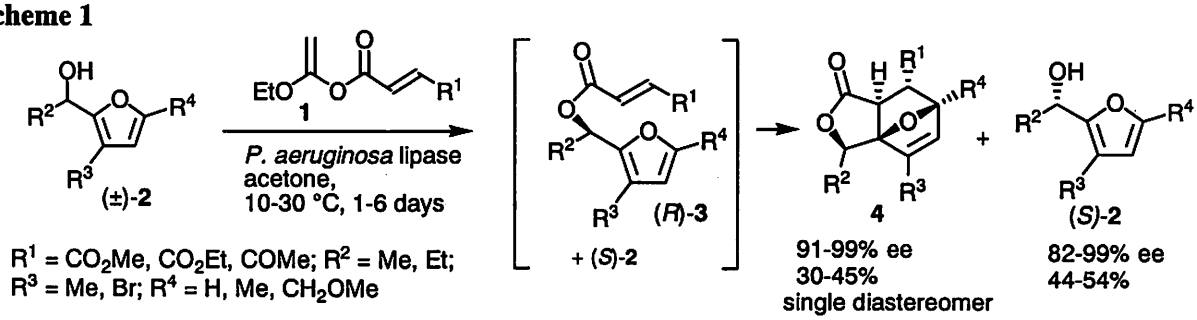
Lipase-catalyzed Domino-type Asymmetric Construction of Carbon Frameworks: One-step Synthesis of Optically Active Polysubstituted Isoxazolidines

Shuji Akai,* Kouichi Tanimoto, Yukiko Kanao, Sohei Omura, and Yasuyuki Kita
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

The lipase-catalyzed reactions of racemic α-hydroxynitrones **5a–c** with ethoxyvinyl maleates **6** caused the kinetic resolution followed by the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition to directly afford the optically active isoxazolidine derivatives **8a–c** with 93–96% ee. An application of this methodology to (±)-**5d** achieved a concise asymmetric total synthesis of (–)-rosmarinecine **9**.

ラセミ体アルコールのリパーゼ触媒光学分割は，高光学純度のアルコールを調製する優れた方法として広く有機合成に利用されているが，本反応でアルコールに導入されるアシル基を有効利用した例は殆ど無い．我々は最近，ジエノフィル部位を備えたエトキシビニルエステル **1** を用いてラセミ体アルコール **2** のリパーゼ触媒光学分割を行い，生成するエステル **3** の分子内 Diels－Alder 反応も連続進行して，５つの不斉炭素を有する環状化合物 **4** を一挙に与えるドミノ型不斉合成反応を開発した (Scheme 1).[1] 今回我々は，このドミノ型合成法をラセミ体のα-ヒドロキシニトロン類 **5** に適用し，光学活性多置換イソキサゾリジン類 **8** の一段階不斉合成法を開発した．また，本法を応用し，天然アルカロイド **9** の短工程不斉全合成を達成したので発表する.[2]

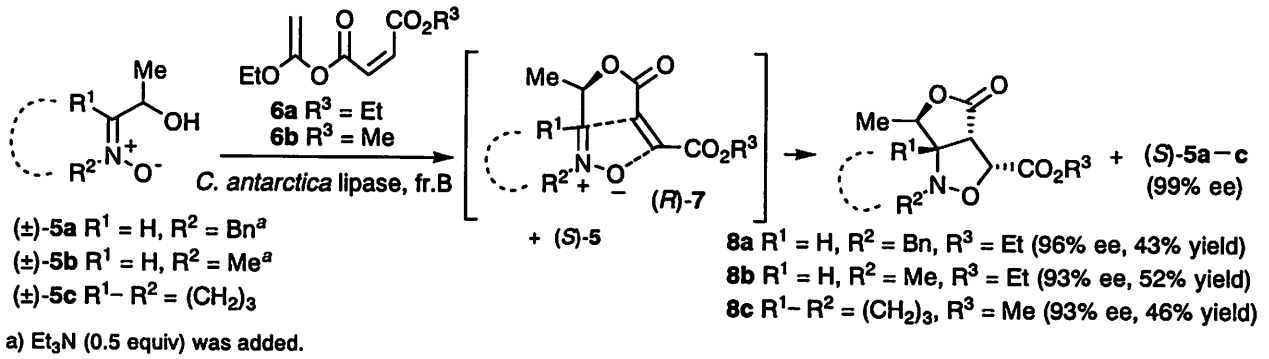
Scheme 1



これまで，ヒドロキシニトロン類のリパーゼ触媒光学分割は報告例が無かったが，(±)-**5a** と構造修飾されたエトキシビニルエステル **6a** との反応を種々検討した結果，トルエン中 *Candida antarctica* リパーゼを用いると，光学分割が速やかに進行することが分かった．本反応で生じる光学活性エステル **7** はすぐに分子内双極子環化付加反応を起こし，２環性化合物 **8a** (96% ee, 43% yield) が単一

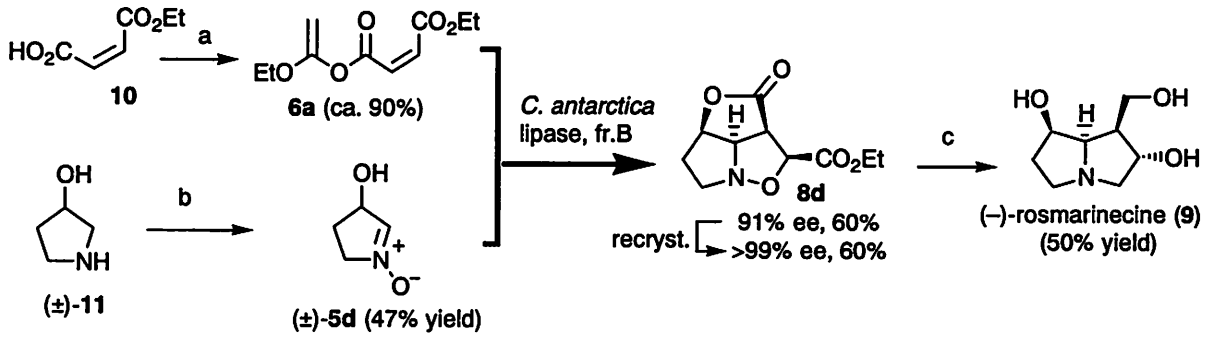
のジアステレオマーとして生じ，同時に (*S*)-アルコール **5a** が回収された．同様に，他の鎖状ニトロン(±)-**5b** や環状ニトロン(±)-**5c** でもドミノ型反応が進行し，対応する **8b, c** が単一のジアステレオマーとして高光学純度で得られた (Scheme 2).

Scheme 2



同様に(±)-**5d** を用いてドミノ型反応を行うと，多環式化合物 **8d** (94% ee, 49% yield) が得られたが，このとき回収された (*S*)-**5d** (77% ee, 33% yield) は酵素反応条件下に部分的にラセミ化していた．そこで，この現象を生かした動的光学分割を種々検討した結果，酵素量を２倍に増やし反応時間を延長することで，**8d** (91% ee) の収率を60%に向上できた．本生成物は再結晶で99% ee以上となり，これを用いて２段階の還元反応で天然の (−)-rosmarinecine **9** を全合成した．なお，原料(±)-**5d** は市販の (±)-**11** から３工程で得られ，また，**6a** はマロン酸モノエチル **10** を極微量のルテニウム触媒存在下にエトキシアセチレンに付加させてほぼ定量的に合成でき，かつ，そのまま one-pot で酵素反応を行うことができた．すなわち，不斉全合成は(±)-**11** から全６工程で達成された．これまで(−)-**9** の不斉全合成は３例あるが，何れも光学活性体を原料にして化学変換で合成されている．我々の方法は，ラセミ体を原料とする初めての触媒的不斉全合成で，最も短工程，かつ，原料 (**10, 11**) の構成元素が効率的に生成物に組み込まれるアトムエコノミーの高い合成法となった (Scheme 3).

Scheme 3



(a) ethoxyacethylene, $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ (0.5 mol% equiv); (b) i) TBDMSCl, imidazole; ii) Na_2WO_4, aq.H_2O_2, Et_4NCl; iii) CsF; (c) i) H_2, $Pd(OH)_2$; ii) Red-Al.

References: 1) *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1407.
2) *Chem. Commun.* **2005**, 2369.

β-アミノ酸類の触媒的不斉合成

高砂香料工業（株）ファイン&アロマケミカル研究所
○松村和彦、堀清人、垣澤勉、齊藤隆夫

Catalytic Asymmetric Synthesis of β-Amino acid derivatives

Kazuhiko Matsumura,* Kiyoto Hori, Tsutomu Kakizawa, Takao Saito
Fine & Aroma Chemical Laboratory, Takasago International Corporation.
4-11, 1-Chome, Nishi-Yawata, Hiratsuka City, Kanagawa, 254-0073, Japan
e-mail: takao_saito@takasago.com

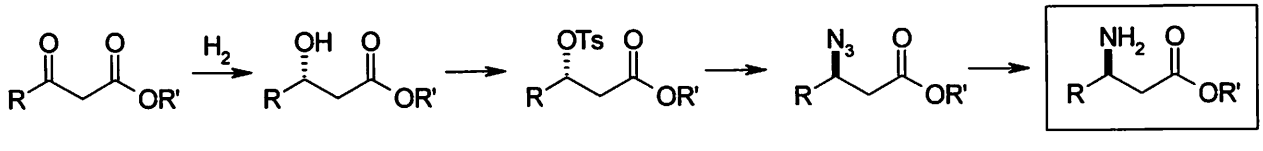
β-Amino acids are attracting increasing attentions in pharmaceutical industry. In this symposium, we present a new effective method to produce β-amino acid derivatives via asymmetric hydrogenation of corresponding unprotected enamines.

光学活性β-アミノ酸類は、医農薬や生理活性を有するペプチドなどの構成要素として近年注目されており、その触媒的不斉合成法の開発が盛んに行われている。本講演では触媒的不斉水素化反応を駆使したβ-アミノ酸類の合成研究について述べる。

1. 従来法の問題点と開発コンセプト

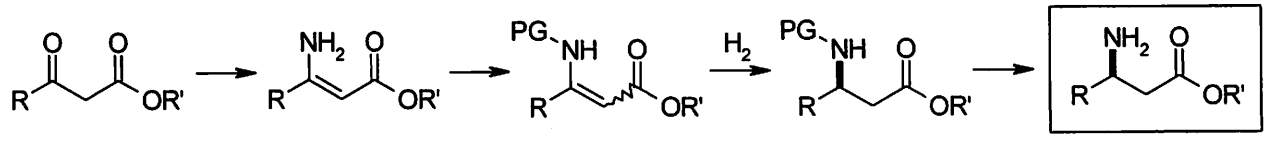
弊社では光学活性β-ヒドロキシエステルを用いた合成法を確立しているが、工程が長く、アジド化合物の使用など安全性の面からも工業化には問題があった(Scheme 1)。

Scheme 1



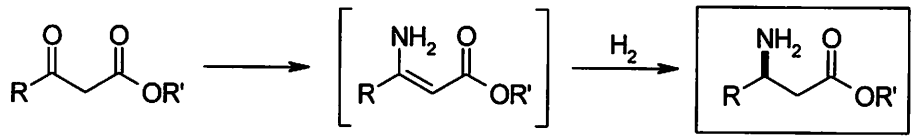
最近 Ru や Rh 錯体を用いたβ-(アシルアミノ)アクリル酸誘導体の不斉水素化において、基質の E/Z 比に関係なく高い不斉収率が達成されている[1]。この方法は窒素上のアシル基の保護ー脱保護工程が必要なため経済的には不利である(Scheme 2)。

Scheme 2



上記問題点を解決するためには保護－脱保護工程が回避できるプロセスが理想的であると考え、無保護β-エナミノエステルの不斉水素化反応の開発に取り組んだ(Scheme 3)。

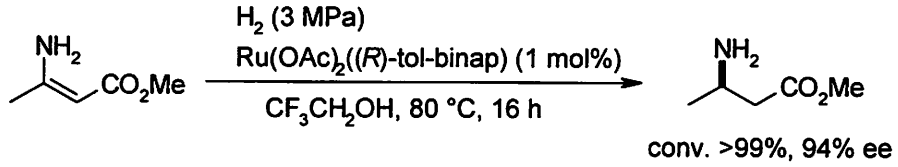
Scheme 3



2. 無保護β-エナミノエステルの不斉水素化反応

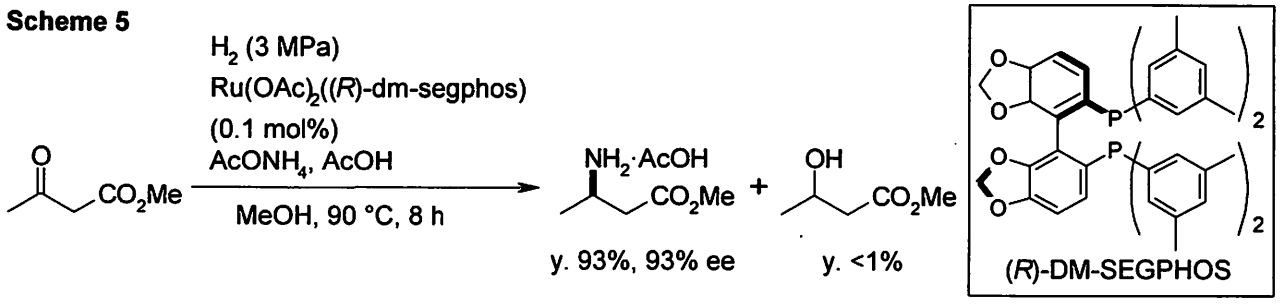
3-アミノクロトン酸メチルを基質として Ru 錯体を用いて検討したところ、酸の添加により反応が進行することを見出した。さらに 2,2,2-トリフルオロエタノールを溶媒または添加物として用いることで不斉収率が向上した。保護－脱保護工程を回避した本反応の開発により、β-ケトエステルから 2 工程での合成が可能となった(Scheme 4)。

Scheme 4



次にさらなる工程数削減を目指して検討を行った。β-エナミノエステルがβ-ケトエステルから容易に生成する性質と、この新しい不斉水素化反応とを組み合わせれば還元的不斉アミノ化反応が可能になると考えた。実際にアセト酢酸メチル、酢酸アンモニウム、Ru 錯体を混合した後、生成するβ-エナミノエステルを単離することなく水素化を行ったところ、高化学選択的かつ高い不斉収率で 3-アミノブタン酸メチル酢酸塩が得られた。興味深いことに、単離したβ-エナミノエステルの不斉水素化の場合よりも高い触媒活性が得られた。本反応に用いる触媒には Ru 錯体が適しており、β-ヒドロキシエステルの副生を 1%以下まで抑えられる。反応系中に酢酸を添加すると触媒活性がさらに向上し、0.1 mol%の触媒量でも 8 時間で反応が完結した(Scheme 5)。

Scheme 5



本反応は基質一般性も高く、相当するβ-ケトエステルが入手できれば実質 1 工程で最高 99% ee のβ-アミノ酸誘導体が得られるので、経済性が高く、環境にも優しい方法である。

1)最近の総説: Drexler, H.-J.; You, J.; Zhang, S.; Fischer, C.; Baumann, W.; Spannenberg, A.; Heller, D. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 355–361.

結晶化阻害を利用したグリシッド酸エステルの工業的酵素分割

－新しい晶析現象の発見と利用－

田辺製薬（株）製薬研究所
中川修吾、古谷敏行、○吉岡龍藏

Industrial Production of Chiral Methyl Phenylglycidate by a Combination of Enzymatic Resolution and Crystallization-Inhibition

S. Nakagawa, T. Furutani, R. Yoshioka *
Process Chemistry Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.
16-89, Kashima 3-Chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8505, Japan

A practical method for the production of methyl (2*R*,3*S*)-(-)-3-(4-methoxyphenyl)glycidate, a key intermediate in the synthesis of diltiazem, has been achieved through a combination of the enzymatic transesterification and enantiomeric resolution accompanied by crystallization-inhibition in the mother liquor.

Ca 拮抗剤ジルチアゼムの重要中間体である methyl (2*R*,3*S*)-(-)-3-(4-methoxyphenyl)glycidate [(-)-Me] の実用的な製法として、酵素的不斉エステル交換反応とその晶析工程で発見した結晶化阻害作用とを組合せたプロセス開発研究について報告する。

1. 酵素的不斉エステル交換による(±)-Me の光学分割

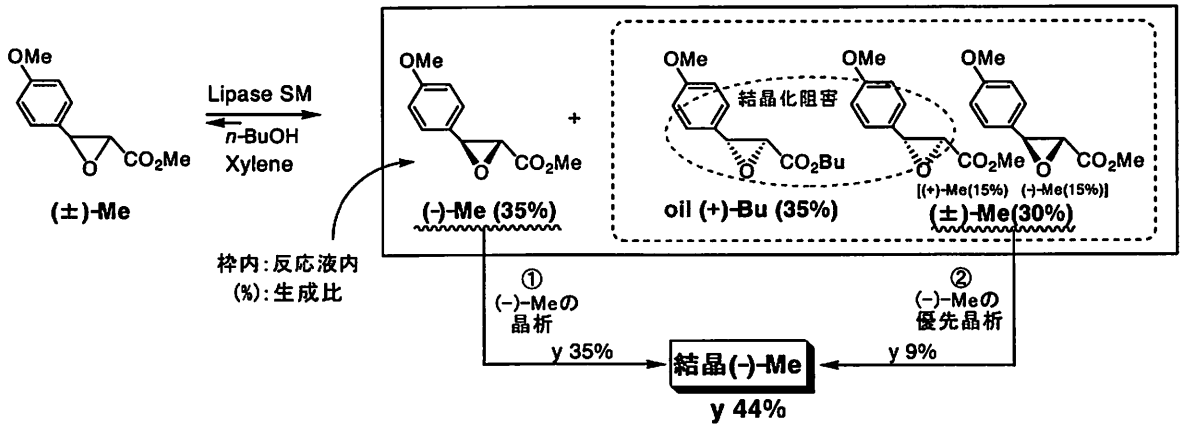


図1 酵素的エステル交換反応液の晶析現象

(-)-Me の工業的製法として、(±)-Me のうちの(+)-体のみを酵素的不斉加水分解する方法が既に確立されている。しかし、この加水分解法では(±)-Me は水溶液中でかなり不安定な化合物であるため、トルエン－水二相系で反応させるという煩雑な操作が必要であった。我々はこの点の改善策として、(±)-Me および酵素（リパーゼ SM）[1] が有機溶媒中で安定であることに着目して、有機溶

媒中でのエステル交換反応による(±)-Me の酵素分割を検討した。すなわち、図1に示すように、(±)-Me のキシレン溶液中に、*n*-BuOH およびリパーゼ SM を加え、30℃で 24 時間攪拌すると、(+)-Me のメチルエステル基のみが *n*-ブチルエステル基に交換されて(+)-Bu が生成する。この物質は油状物で結晶化しないので、反応後単に溶媒を留去するだけで目的とする(-)-Me の結晶のみを容易に得ることができる。ところが、このエステル交換反応には化学平衡が存在するため、反応後半に反応速度が急激に低下し、収率が容易に 35%以上に向上しないという大きな問題があった。結果として、この問題は簡単に解決できなかったが、その検討過程で偶然にも、濃縮反応液に MeOH を加えさらに冷却晶析することによって(-)-Me の収率が向上することを発見した。

2．結晶化阻害現象

図1に示す酵素反応液から(-)-Me（35%）を取得した後の母液には、(+)-Bu（35%）と(±)-Me（30%）とが存在する。(±)-Me 結晶はラセミ化合物であることが知られ、(±)-Me 単独の過飽和溶液に(-)-Me 結晶を接種しても容易に(-)-Me の優先晶析が起こらないことが確認されている[2]。したがって、上記のエステル交換反応の場合も、反応液から(-)-Me (35%) を晶析させると、(±)-Me（30%）((-)-と(+)-Me 各 15%）が存在する段階からはさらに冷却しても(-)-Me の優先晶析は望めず、(±)-Me が析出してくるはずである。しかし、実際にはさらに冷却することにより(-)-Me の優先晶析が進み 9%過剰に(-)-Me を取得できることが確認された[3]。この反応系内には非結晶性の(+)-Bu が多量に存在することから、この(+)-Bu が(+)-Me の結晶化に影響していることが示唆された。これを確認するため、(+)-Bu 共存下での(-)-Me の溶解性および結晶性について検討した。また、この現象を結晶構造から探るため、(-)-Me と(±)-Me のX線結晶構造解析を行い、両者を比較検討した。

3．不斉エステル交換反応と結晶化阻害作用の組合せによる(-)-Me の製法開発

本製法の工業化検討では、①(+)-Bu と(+)-Me の組成比や攪拌効率等が(+)-Me の析出までの待ち時間に及ぼす影響を把握し、スケールアップしても結晶化阻害作用の効果を確保できる晶析条件を設定した。②エステル交換反応では、反応で生成する MeOH および高濃度の *n*-BuOH は酵素に悪影響することが分かり、反応を(+)-Bu 生成側に偏らせるために副生成する MeoH を減圧下留去しつつ *n*-BuOH を分割投与する改良を行った。③酵素に関しては、有機溶媒中で有効に作用するには微量の水が必要であり、適度な水を含む乾燥酵素の簡便な製法を開発した。

このような反応設定や酵素改良によって、弊社小野田工場 3000L 釜を使用した試作製造において、99%ee 以上の(-)-Me 結晶を収率 44%で取得し、本製法が工業生産規模で製造可能であることを実証した。

4．結語

ジルチアゼムの重要中間体の(-)-Me について、酵素的エステル交換反応による(±)-Me の光学分割とその晶析工程で発見した結晶化阻害作用とを巧みに組合せることによって収率 44%、99%ee 以上の(-)-Me の実用的製造プロセスの開発に成功した。

【文献】

1) Matsumae H.; Furui M.; Shibatani T.; Tosa T., *Ferment. Bioeng.*, 78, 59 (1994)

2) Yamada S.; Morimatsu K.; Yoshioka R.; Ozaki Y.: Seko H., *Tetrahedron: Asymmetry*, 47, 146 (1999)

3) 特開平 11-228557, 古谷 敏行　他, 化学工学会第 67 年会講演要旨集 I 309 (2002)

P-46

デラセミ化法を用いる5－ヒドロキシ－3－ピペリデン型キラル素子の合成

(東北薬科大薬学部)
○高畑廣紀、須藤有美子、大内秀一

Synthesis of 5-Hydroxy-3-piperidenes as Chiral Building Blocks using Deracemization

Hiroki Takahata,* Yumiko Suto, Hidekazu Ouchi
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Pharmaceutical University
4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai 981-8558, Japan
e-mail: takahata@tohoku-pharm.ac.jp

Abstract: We present a novel palladiun-catalyzed deracemization of racemic *N*-protected 3-piperidene-5-yl methyl carbonate used as useful chiral building blocks of biological active compounds such as alkaloids and azasugars.

はじめに

我々は、5-ヒドロキシ-3-ピペリデン型キラル合成素子を用いて、β-グリコシダーゼに対して強い阻害活性を有する 1-アザ糖のイソファゴミンおよびその誘導体の効率的な合成法を開発している。[1] 5-ヒドロキシ-3-ピペリデン型キラル合成素子は、医薬品、機能性分子、およびアルカロイド類の合成中間体として非常に有用な化合物であるため、5-ヒドロキシ-3-ピペリデン型キラル合成素子を効率的に合成する方法が種々検討されてきた。当研究室において、これまで報告されている方法の中で最も効率的な方法、すなわち、閉環メタセシス反応を利用して短行程でのラセミの 5-ヒドロキシ-3-ピペリデンを合成し、リパーゼを用いる速度論的交差エステル化反応によって 5-ヒドロキシ-3-ピペリデンの両対掌体を合成している。しかしながら、リパーゼを用いる速度論的交差エステル化反応では，一方のエナンチオマーだけを利用したい場合、そのエナンチオマーの収率は最高でも50%にとどまるという欠点がある。

最近、Gais らは環状炭酸アリルエステルのパラジウム触媒的デラセミ化反応を用いた光学活性な環状アリルアルコールの合成を報告している。[2] 我々は、このパラジウム触媒的デラセミ化反応を 5-ヒドロキシ-3-ピペリデンに応用し、5-ヒドロキシ-3-ピペリデン型キラル素子の一方のエナンチオマーを効率的に合成することを検討した。

5-ヒドロキシ-3-ピペリデン型キラル素子の合成

炭酸メチルエステル体 **1** のパラジウム触媒的デラセミ化反応を検討した。パラジウム触媒とし

て $Pd_2(dba)_3$ を用い、いくつかの光学活性配位子を用いて反応を検討した結果、Trost 配位子の BPA を用いた場合に最も効率良くデラセミ化反応が進行した。そこで、窒素の保護基がトシル (Ts) の化合物を用いて触媒を 2 mol% の $Pd_2(dba)_3$ および 8 mol% の BPA に固定し、デラセミ化反応における溶媒の影響について検討した 。不均一な溶媒系を用いた場合、いずれも高い光学純度のアルコール体が得られ (Entries 1-3)、CH_2Cl_2 の場合に最も結果がよかった (Entry 1: 85%, 99%ee)。均一な溶媒系において、CH_3CN を用いた場合、ほとんど反応が進行しなかった (Entry 4)。一方、DMF および DMSO を溶媒として用いると高収率でアルコール体が得られたが、光学純度は低下した(Entries 5,6: 89%-99%, 95%ee)。次に、結果の良かった不均一溶媒系の CH_2Cl_2 および均一溶媒系の DMSO を用いてデラセミ化反応における窒素の保護基の影響について検討した。保護基が Boc および Cbz の場合、Ts より光学純度が低下するものの、ほぼ満足の行く結果を与えた(Entries 7-10)。保護基が立体的に小さい CO_2Me の化合物の反応を CH_2Cl_2 中で行うと高い光学純度のアルコール体 (Entry 11: 90%, 99%ee) が得られた。

さらに、脱離基についても検討し、これらの結果から機序について考察した。

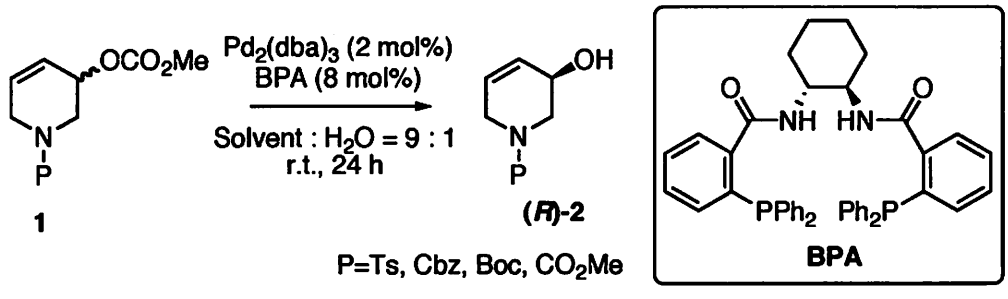


Table Palladium-Catalyzed Deracemization of **1**.

Entry	P	Solvent	Alcohol (*R*)-**2** Yield (%)	Alcohol (*R*)-**2** Ee (%)	Entry	P	Solvent	Alcohol (*R*)-**2** Yield (%)	Alcohol (*R*)-**2** Ee (%)
1	Ts	CH_2Cl_2	85	99	7	Boc	CH_2Cl_2	72	94
2	Ts	Toluene	78	97	8	Boc	DMSO	84	72
3	Ts	$(CH_2Cl)_2$	88	97	9	Cbz	CH_2Cl_2	88	87
4	Ts	CH_3CN	11	77	10	Cbz	DMSO	92	66
5	Ts	DMF	99	95	11	CO_2Me	CH_2Cl_2	90	>99
6	Ts	DMSO	89	95	12	CO_2Me	DMSO	55	58

References

1) a) Ouchi, H.; Mihara, Y.; Watanabe, H. Takahata, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7053-7056. b) Ouchi. H.; Mihara, Y.; Takahata, H. *J.Org. Chem.* in press.

2) Lussem, B. J.; Gais, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6066-6067.

P-48

プラント設計支援システム及び方法

ー原薬製造におけるエンジニアリングからの新アプローチー

千代田化工建設（株）医薬品プロジェクト部
○石浦聡、藤森幹夫、木村信夫、藤田裕二、西田尚子

Plant Design Support System and Method

Satoshi Ishiura,* Mikio Fujimori, Nobuo Kimura, Yuji Fujita,
Naoko Nishida
Chiyoda Corporation
3-13,Moriya-cho,Kanagawa-Ku,Yokohama 221-0022, Japan

We developed a new plant design support system for API plant. This system can make a layout plan, applying a combination of modules on 3D design tool. These modules are designed for every unit operation, and furnish common connection points for any combination.

医療費の増大を抑制するため日本では薬価の引き下げが行われ、医薬品製造者はコストダウンを積極的に進めています。その一環で、品質管理の観点からはコンタミの起こりにくい専用プラントが理想的でありますが、採算の観点より数種類の製品を同一設備で製造するマルチパーパスプラントへの投資が増えてきています。また、建設プロジェクトの期間を短縮し、いかに早く上市するかも重要な要素となってきています。

上記の様な状況下で、cGMPを具現化した高品質なプラントを低コスト、短納期で設計・建設するため、千代田は今まで蓄積したノウハウを精査・体系化し、原薬マルチパーパスプラントに最適な標準仕様を選定、それらを 3D モデル上に単位操作ごとにモジュール化したエンジニアリング・マスター・モジュール（eMM）を開発しました。本システムは予めモジュール間の接合点を共通化して持つことによって、お客様の要求に適合するモジュールを選定し接合することにより容易に最適な配置計画が達成できる様開発されています。モジュール内は配管設計をはじめとした詳細設計を実施済みであり、それらを組み合わせた時点でほぼプラント全体の詳細設計も完了することとなります。したがって従来設計期間としては平均 6 ヶ月程度かかっていたものを最大で 4 ヶ月短縮、2 ヶ月程度で実施することが可能となりました。

また本モジュールの GMP 的側面として、VRT(Validation Routing Table)というツールを開発しています。千代田はお客様の GMP 関連のアクティビティのうち建設時の IQ/OQ について、多数の実績を保有しています。これらの実績をベースに、FDA が提唱する Risk Based Approach に沿った手法を検討したものが VRT です。千代田の建設実績と過去数年間の主要な文献より、製品品質に係わる現象をリ

スクとしてピックアップ、その代表的なものを選別し当該モジュールの当該工程に適用します。またこれらのリスクの防止措置をモジュールの仕様に反映、さらにこの防止措置をプラント建設時の要求事項と定義し PR(Product Requirement)、FR(Function Requirement)、DR(design Requirement の 3 つに分類した URS(User's Requirement Specification)として設定しています。さらに PR、FR、DR に対して PQ、OQ、IQ をそれぞれ対応させて考え、OQ、IQ の項目に対する設計時点の確認作業を DQ としています。これらの一連の内容を 1 つの表にまとめたものを VRT と呼んでいます。もちろん OQ,IQ の項目には全て対応するプロトコールも準備しています。

この様に GMP 的な側面も含め原薬、中間体のマルチパーパスプラントに要求される内容を具備したモジュールをあらかじめ用意しておき、その選択/組み合わせによりプロジェクトスタート時にほぼ全体の設計も終了した状態でお客様にご提案ができる設計手法が、エンジニアリング・マスター・モジュール(eMM)です。

以上

P-50

高効率的手法を活用した医薬中間体スケールアップの実際

株式会社エーピーアイ コーポレーション
研究開発センター　医薬研究所
○岡本　謙

The scale-up studies of the process for the APIs applying various efficient techniques

*Ken Okamoto
API Research Laboratories, API Corporation
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-Ku, Kitakyusyu, 806-0004, Japan

To shorten time for the process development of new drug candidates is the key issue in the pharmaceutical industry. In API Corporation, various techniques and technologies, such as computational simulation, the advanced analyses, and the safety assessment system are readily available for the process study. The examples of development achieved in an extremely short time by using them are introduced in the presentation.

最近の薬事法改正を契機として、新薬及びその中間体（APIs）製造のアウトソーシングは益々活発化してきており、しかもそれに伴い製薬企業から受託メーカーへの技術的期待も一層高まりつつあることはご承知の通りである。このため受託メーカーにとっては価格、納期、品質、安全の確保のみならず、特徴ある技術力の保有が非常に重要となっている。

三菱化学グループの一員である弊社は、グループのもつ種々の機能をベースとした高度なプロセス開発力を保有している。特に、シミュレーションを中心としたプロセス解析技術、高度な分析技術、過去から蓄積された安全性評価手法などは、スケールアップ検討を効率的に行うための重要なツールとして、弊社のプロセス開発の根幹技術となっている。

また、弊社は自動／半自動実験装置や終夜分析装置を積極的に導入することにより、さらに効率的に業務を遂行する環境を整えている。

我々は、これらの効率的手法を積極的に活用する検討システムを構築、実践することによってスケールアップ検討期間の飛躍的な短縮を達成しており、その実例としてある治験原薬中間体の検討事例について紹介する。

1.　熱的に不安定な化合物を製造するための安全性検討

目的化合物を効率的に得るため、化学合成において官能基の選択は非常に重要である。特に反応性の高い官能基は、反応性の低い化合物同士の反応には非常に有効であり、脱離能の高い置換基はその一例である。

一方、反応性の高い化合物は往々にして不安定であるが、ある脱離基を有す製造中間体 *B* は、DSC

測定結果から急激な分解特性を有すことがわかった。

このような性質をもつ化合物は、絶対に分解さないための対策が必須であり、これをクリアした安全確保ができない限り実製造は行えない。そこで、分解機構の解明を行うと共に、この分解反応を加速する要因の摘出、安全対策立案を実施した。

その結果、全く分解を起こさせることなく数百 kg の実機製造を成功させた。

2. 反応速度解析と最適運転条件設定

化合物 *E*は化合物 *D*の加熱分解により合成され、この反応により原料 *D*と等モルの気体を発生させる。このため、安全上、急激な反応による圧力上昇を防止することが必要である。

そこで、RAS(Reaction Analysis Studio)を用いて反応速度解析と最適運転条件のシミュレーションを行った。

検討は、①反応温度、原料モル比、操作条件等を変化させた実験による成分変化を定量的に測定、②不純物の生成反応を含む全反応式を仮定、③RAS による反応速度パラメータ推算、④使用予定設備の仕様や排気能力から最適な運転条件を推算、という流れで行い、最適な運転条件を得た。

このツールは、簡単な反応であれば数回の実験と設備仕様情報のみで最適運転条件を見出すことができ、弊社が行うシミュレーションの中心的手法である。

3. 濃縮／蒸留操作における気液分離シミュレーションの応用

最終製品 *E*(液体)は高純度が要求されているため、濃縮／蒸留による精製を行う必要がある。そこで、気液分離シミュレーションにより最適運転条件を設定することとした。

まず不純物を含む溶液を単蒸留及び精留実験を行って留分と釜残の液組成を分析し、次に得られたデータを基に気液分離モデルを構築した。得られたモデルと使用予定機器の仕様をベースに運転温度、真空度、段数の影響をシミュレートした結果、純度 99.9%以上の製品 E を約 70%の収率で取得する運転条件を見出すことができた。

4. 最後に

この治験原薬中間体は 5 工程で製造されるが、ラボ合成法は安全面、操作面で致命的な課題を数多く抱え、さらに製造開始までの検討期間も 2.5 ヶ月しかなく、非常に厳しい状況にあった。

しかしながら、我々のもつ高効率的手法をフルに活用することで、プロセス開発のみならず、安定性試験、材質試験、工業用原料評価などについても、限られた検討期間内に完璧に実施することができた。また、これらの検討結果をベースに実施した数百 kg スケールでの実製造も全く問題なく終了し、ユーザーから高い評価を得た。

尚、本要旨では検討方法を中心に述べて具体的なデータの記載を省略したが、発表では実験結果やシミュレーション結果などの実データを用い、さらに詳細に説明したい。

白金族触媒を用いたH-D交換反応の開発と重水素標識化ビルディングブロック合成への応用

和光純薬工業（株）化成品研究所[1]、岐阜薬科大学[2]
○伊藤伸浩[1]、綿引勉[1]、前沢典明[1]、江嵜啓祥[2]、佐治木弘尚[2]、廣田耕作[2]

Development of H-D Exchange Reaction Using Metals of the Platinum Family as a Catalyst and Application to Synthesis of Deuterium Labeled Building Blocks

Nobuhiro Ito,*[1] Tsutomu Watahiki,[1] Tsuneaki Maesawa,[1] Hiroyoshi Esaki,[2] Hironao Sajiki,[2] Kosaku Hirota[2]
[1] Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 1633 Matoba, Kawagoe, Saitama 350-1101
[2] Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585

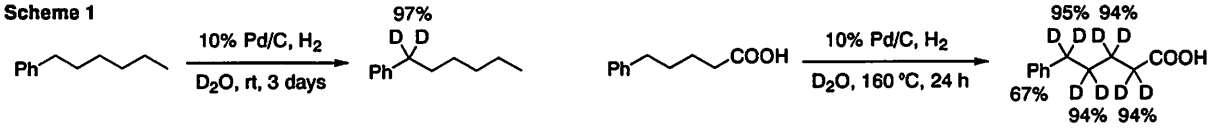
An effective and applicable Pt or Pd-catalyzed deuteration method of aromatic and heterocyclic rings using D_2O as a deuterium source under hydrogen atmosphere was developed. Since the reaction was general for a variety of aromatic and heterocyclic compounds, it was applied to the synthesis of various deuterium labeled building blocks.

重水素標識化合物は構造解析や有機反応機構の解明に利用できるため、様々な研究分野でその有用性が認められている。[1]特にGC-MSを用いた同位体希釈質量分析法は薬物代謝の研究、食品中の残留農薬や内分泌撹乱物質（環境ホルモン）等の検出に極めて優れた方法であり、その内部標準物質として分析対象化合物の重水素標識体を用いるのが理想とされているが、市販の重水素化合物は高価で品揃えも限られている。H-D交換反応に関してはこれまでに様々な手法が報告されているが、過酷な条件や高価な重水素ガス、特殊な装置を必要とするとともに、D化効率が低いといった問題点を有していた。[2]そこで我々は、低コストで簡便な新規ラベル化法の開発と、重水素でラベル化されたビルディングブロックの合成を検討した。

1. Pd/Cを用いた複素環の重水素化

我々は重水(D_2O)中、少量の水素存在下Pd/Cを触媒として反応を行うと、常温常圧下ではH-D交換がベンジル位のみに選択的に起こり、加熱条件で反応を行うと不活性であると考えられるベンジル位以外のアルキル炭素上でも効率的に進行することを見出している(Scheme 1)。[3]

Scheme 1



今回、同条件を複素環化合物に適用したところ効率良くD化が進行し、イミダゾールやピリジン等の誘導体をほぼ完全にD化することに成功した(Figure 1)。

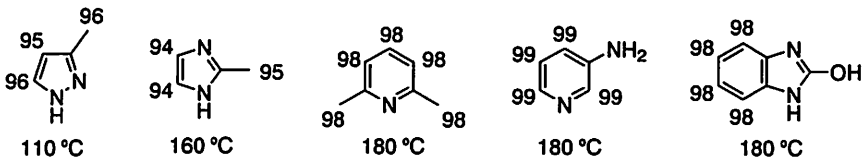


Figure 1. H-D exchange results with 10% Pd/C-H_2 in D_2O.

2. Pt/C を用いた芳香環の重水素化

本重水素化法のさらなる適用拡大を検討したところ、触媒として Pd と同族の Pt/C を用いると芳香環上で効率良く D 化が進行することが分かった。特に電子供与性基を有する基質が穏和な条件で D 化され、例えばフェノールは室温でほぼ完全に D 化された(Figure 2)。

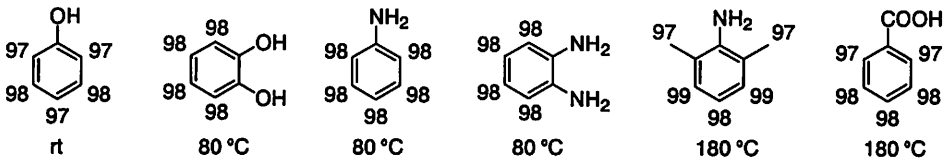


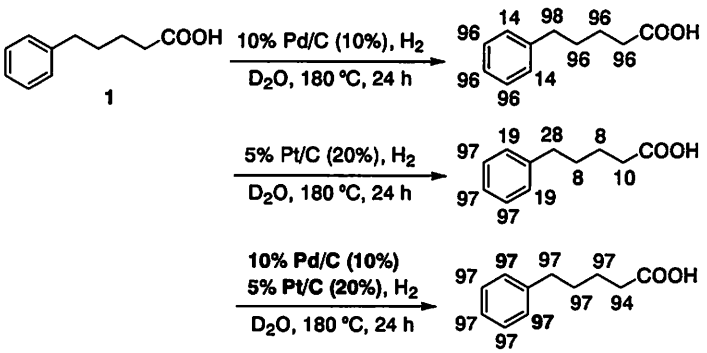
Figure 2. H-D exchange results with 5% Pt/C-H_2 in D_2O.

3. Pd/C-Pt/C の混合触媒による相乗効果

芳香環とアルキル鎖を有する 5-Phenylvaleric acid(**1**)を Pd/C または Pt/C を触媒として H-D 交換反応を行った場合に、何れも芳香環オルト位の D 化率が低いことが分かった。この原因としてはアルキル鎖の立体障害に起因すると考えられる。しかし、Pd/C と Pt/C 共存下で反応を行ったところ、オルト位の D 化率が飛躍的に向上し、ほぼ完全な重水素化体を得ることができた(Scheme 2)。Pd/C-Pt/C 混合触媒を用いた場合に、この様に強力な相乗効果が発現する理由は不明であるが Pd 原子と Pt 原子の相互作用によるものと考えている。

このように一般性のある重水素標識化法を確立できた。本法を用いることで、有用な重水素標識化ビルディングブロックを安価かつ簡便に提供することが可能となった。

Scheme 2



References

1) Junk, T.; Catallo, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 401-406.

2) (a) Werstiuk, N. H.; Kadai, T. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2169-2171. (b) Brown, W. G.; Garnett, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5272-5274. (c) Klei, S. R.; Golden, J. T.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2092-2093. (d) Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S.-Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239-249. (e) Junk, T.; Cattallo, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3445-3448. (f) Matsubara, S.; Yokota, Y.; Oshima, K.; *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 294-295.

3) (a) Sajiki, H.; Hattori, K.; Aoki, F.; Yasunaga, K.; Hirota, K. *Synlett* **2002**, 1149-1151. (b) Sajiki, H.; Aoki, F.; Esaki, H.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1485-1487. (c) Maegawa, T.; Akashi, A.; Esaki, H.; Aoki, F.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Synlett* **2005**, 845-847.

ルテニウムクラスター触媒とポリメチルヒドロシロキサンを用いる生成物の分離が容易なアミド化合物の還元反応の開発

九大・先導研、大学院総理工
○本山幸弘・三井郁・石田俊樹・永島英夫

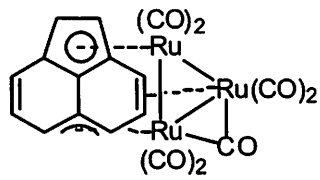
Ruthenium Catalyzed Reduction of Carboxamides with Polymeric Hydrosiloxanes: Facile and Efficient Separation System of Both Siloxane and Metal Residues from the Desired Amine Product

Yukihiro Motoyama,* Kaoru Mitsui, Toshiki Ishida, Hideo Nagashima
Institute for Materials Chemistry and Engineering, Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan

Abstract: A facile and efficient separation process of the product was developed in the ruthenium-catalyzed reduction of carboxamides using a commercially available hydrosiloxane polymer, polymethylhydrosiloxane (PMHS), as a reducing reagent. In this reaction system, the hydride reduction of amide takes place and the oxygen atom originated from the amide contributes to bridge the polymer chains resulting in the formation of a polymer gel. After reaction is complete, removal of the solvent affords an insoluble silicon resin in which the metal residue is encapsulated. Therefore, the desired amine can be simply isolated by washing the silicon resin without contamination of the ruthenium (< 15ppm).

アミド化合物を還元して得られるアミン類は、合成中間体や溶媒など様々な用途があることから、実験室レベルのみならず工業的にも重要な反応である。一般にアミド化合物のアミンへの還元反応には広範にアルミニウム反応剤が用いられているが、[1] その禁水性ならびに発火性、さらには副生するアルミニウム残渣と生成物の分離における困難さから、特に大量スケールでの合成において改善が求められている。近年、遷移金属錯体を触媒とし、安定なヒドロシランを還元剤とするカルボニル化合物のヒドロシリル化反応が報告されているが、カルボン酸やアミド化合物のヒドロシリル化活性は低く、いくつかの報告例があるにすぎない。[2]

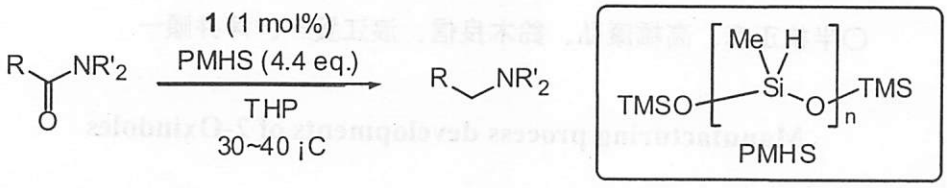
既に我々は、アセナフチレンを架橋配位子とするルテニウム３核カルボニルクラスター錯体（１）を触媒とし、安定で取扱い容易なトリアルキルヒドロシランを還元剤に用いることで、カルボニル化合物の還元反応が室温で速やかに進行すること、[3] さらにアミド化合物の還元反応では、10g スケールの反応においても目的とするアミン生成物が、分液ならびに蒸留操作で収率良く得られることを報告している。[4] この際、生成物中に含まれるルテニウム残量は 3ppm 以下まで除去できるものの、シランおよび金属残渣の分離行程において、多量の強酸ならびに強塩基が必要であった。



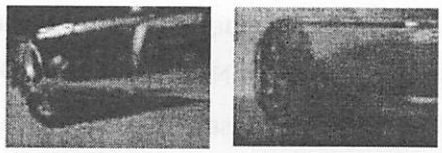
(ACE)$Ru_3(CO)_7$ **1**

今回我々は、安価な工業原料である高分子状シランのポリメチルヒドロシロキサン（PMHS）を還

元剤としてアミド化合物の還元反応を行ない、触媒及び反応により生成するシラン残渣を、生成物であるアミンから簡便な操作で分離するプロセスを開発したので報告する。

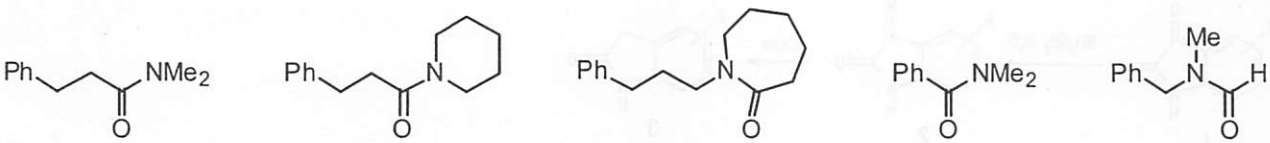


反応は、錯体1(1 mol%)のテトラヒドロピラン(THP)溶液(2.5 mL)に、4.4 等量(Si-H 換算)の PMHS (*Mw* = 1,500-1,900, n = 25.6; 22 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した後、30～40 ℃でアミド(5 mmol)を加えて行なった。この際、反応開始1時間で反応溶液は粘性が増し、そのまま15時間反応を続けると、最終的にはオレンジ色のゲル状ポリシロキサンが得られた(上図)。このゲルから溶媒を減圧留去することで、溶媒に不溶な乾燥ゲルが生成し、生成物のアミンは、この乾燥ゲル中から単に抽出するだけで、シロキサン残渣のみならずルテニウム触媒をも分離(<15ppm) することができた。各種スペクトル解析から、還元反応により生成する酸素源を架橋剤として、ルテニウム錯体が触媒的にポリシロキサンの編目構造を構築し、終了時にはその編目の中に99.8%以上の触媒がカプセル化されたことが明らかとなった。



反応初期（溶液） 反応終了時（ゲル状）

本反応系は、広範なアミド化合物にも適応可能であり（下図）、さらに10g スケールの反応でも同様の操作で生成物が得られる。以上のように、高分子状シランを用いることで、反応終了時にはゲル状のポリシロキサンが生成し、シラン残渣のみならず金属残渣をも簡便な操作で除去することに成功した。なお、反応の詳細、ならびに生成したシロキサンゲルの構造についても、併せて報告する。



(79%) (74%) (80%) (77%) (81%)

□ **References:** (1) Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd Ed.*; Wiley: New York, 1997. (2) a) Kuwano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1017. b) Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1945. (3) a) Nagashima, H.; Suzuki, A.; Iura, T.; Ryu, K.; Matsubara, K. *Organometallics* **2000**, *19*, 3579. b) Matsubara, K.; Iura, T.; Maki, T.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985. (4) Motoyama, Y.; Itonaga, C.; Ishida, T.; Takasaki, M.; Nagashima, H. *Org. Synth.* submitted.

2-オキシインドール類の製造プロセス開発

コニカミノルタケミカル（株）開発部　第一開発グループ
○半杭正彦、高橋康弘、鈴木良信、浪江賢一、坪井順一

Manufacturing process developments of 2-Oxindoles

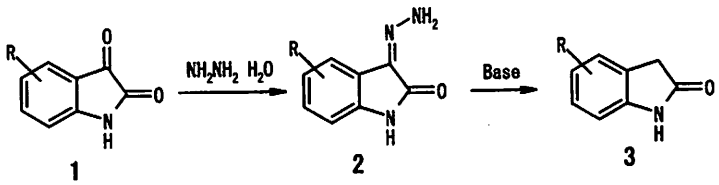
Masahiko Hangui,* Yasuhiro Takahashi, Yoshinobu Suzuki, Kenichi Namie, Junichi Tsuboi
R&D Department No.1 Research & Development Division, Konica Minolta Chemical Co., Ltd.
26-Aza-Kasaya, Ebisawa, Odaka-machi, Soma-gun, Fukushima 979-2143, Japan

2-Oxindoles（3）are valuable intermediates for pharmaceuticals.We present the production method for highly pure 2-Oxindoles on an industrial scale from corresponding Isatins（1）.

1．背景

2-オキシインドール類（3）は、医薬品中間体として有用であり、イサチン類からの Wolff-Kishner 還元による合成（Scheme 1）が一般的である[1)]。
ヒドラゾン化工程は定量的に反応が進行し、不純物の生成は僅かである。次の強塩基による還元工程において、除去困難な不純物が生成し、医薬中間体として使用可能な品質にするには、複雑な精製操作が必要となり、収率低下の原因となっていた。我々は、長年の研究により、晶析時のｐＨをコントロールすることで、複雑な精製操作を必要とせず、高収率で高純度の２－オキシインドール類を製造するプロセスを開発した。

Scheme 1

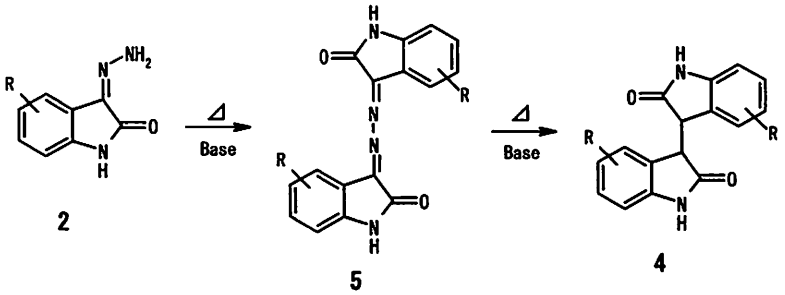


（式中Ｒは水素，ハロゲン，低級アルキル基，低級アルコキシ基等を表す）

2．不純物構造解析および生成要因解析

ヒドラゾン体（2）から２－オキシインドール類（3）への還元反応において生成する主要な不純物の構造を解析し、目的の２－オキシインドール二分子が３－位同士で結合した二量体（4）と同定した。反応中に生成する目的物２－オキシインドール類の酸化カップリングが二量体の生成要因では無いかと考え、嫌気性下での反応を実施したが、二量体の生成を抑制する効果は得られなかった。ヒドラゾン体の脱窒素還元反応の一般的な条件である、強塩基存在下での過熱で、目的である脱窒素還元反応の副反応として、Scheme 2 に示すようにアジン体（5）を経由して二量体を生成する反応が報告されており[2)]、この現象が二量体生成の主要因であると考えた。

Scheme 2



3．精製プロセスの開発

二量体の有機溶媒への溶解性は、２－オキシインドール類に酷似しているため、単純な再結晶処理による精製は困難であった。一方、希アルカリ水溶液中、加温条件で、二量体が別の物質に変換されることが確認された。この物質は、２－オキシインドール類の三量体であり、その生成機構は Avijit Banerji らにより報告されている[3)]。三量体は、２－オキシインドール類に比べ、有機溶媒への溶解性が非常に低いため、再結晶処理時に不溶物として容易に取り除くことができる。これらの知見を精製プロセスに反映するため、還元反応終了後の酸による晶析工程において、各不純物含量がどのように変化しているかについて確認を行った。晶析液 pH と二量体，三量体含量の関係を下図に示す（Fig. 1）。

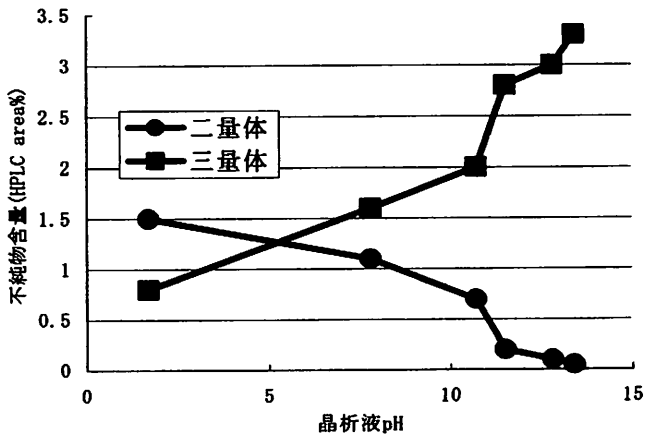


Fig. 1 晶析液pHと不純物含量の関係

晶析液ｐＨ が１１以上では、二量体含量が極めて少ないことが確認された。この結果より、還元反応後の酸による晶析工程において、晶析液ｐＨ を１１以上に保つことで、二量体含量が極めて少ない２－オキシインドール類を取り出すことが可能となった。続く再結晶処理で、結晶中に含まれる三量体を不溶物として取り除くことにより、純度９９．５％以上の２－オキシインドール類を得る精製プロセスを完成した。

Reference

1）D. S. Soriano, J. Chem. Edu., 1993, 70, 332

2）A. H. Jackson, Chem. Ind. (London), 1965, 1652

3）Avijit Banerji & Sukla Maiti, Indian. J. Chem. Soc. Sect. B, 1994, 33(6), 532

鈴木－宮浦反応を利用したアリールピリジン類の合成

広栄化学工業（株）機能性製品開発プロジェクト
○上畠康嗣、田形剛、西田まゆみ

The Synthesis of Arylpyridines Using Suzuki-Miyaura Coupling

Koji Uehata*, Tsuyoshi Tagata, Mayumi Nishida,
Functional Products Development Project, Koei Chemical Co., Ltd.
25 Kitasode Sodegaura-shi, Chiba, 299-0266, Japan
m-nishida@koeichem.co.jp

In Suzuki-Miyaura coupling catalyzed by Pd/C, we reported that non-prereduced Pd(II)/C was more active than prereduced Pd(0)/C and a phosphine ligand was essential for the reaction of halopyridines with arylboronic acids. We also synthesized pyridylboranes by the heteroaromatic C-H bolyration catalyzed by the Ir complex. In this reaction, 2,6-diisopropyl-*N*-(2-pyridylmethylene)aniline was an effective ligand. Bulkier alkyl groups at the 2,6 position of the aniline ring were indispensable for obtaining the products in a higher yield. Compound **3a** which were easily produced by this reaction were converted into multisubstituted pyridines by stepwise coupling.

アリールピリジン類は医農薬及び、液晶、有機 EL 材料などの機能性物質として、需要を大きく伸ばしており、その合成方法としては、鈴木－宮浦カップリング反応が有用な方法の一つに挙げられる。弊社では Pd/C を触媒とした反応を展開してきたが、これまでに Pd/C 触媒存在下、ハロゲン化ピリジンとアリールボロン酸とのカップリングを行う際、1)トリフェニルホスフィン等のリガンドの添加が必須であること、2)酸化状態の高い 2 価の Pd を主成分とする Pd(II)/C を用いた方が、0 価の Pd を主成分とする Pd(0)/C を用いた場合よりも反応性の低いハロゲン化ピリジンのカップリングを収率良く進行させることを報告した。[1)]

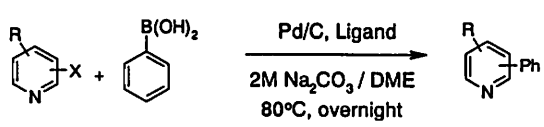
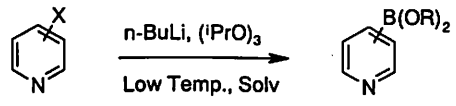


Table 1 Yields of Pd(II)/C-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling

Run	Cat	Substrat	Yield (%
1	Pd(II)/C	X = 2-Cl, R = 6-OMe	90
2	Pd(0)/C	X = 2-Cl, R = 6-OMe	25
3	Pd(II)/C	X = 2-Cl, R = 3-NH_2	97
4	Pd(0)/C	X = 2-Cl, R = 3-NH_2	19

アリールピリジン類の合成法としては上記のハロゲン化ピリジンとアリールボロン酸のカップ



リングの他に、ピリジルボロン酸とハロゲン化アリールのカップリングが挙げられる。ピリジルボロン酸は一般的に、ハロゲン化ピリジンのリチオ化、続くホウ素化によって合成され、我々もこの方法を用いて、3または4－ピリジルボロン酸の大量合成を行い、カップリング反応に利用した。

このように一般的なピリジルボロン酸合成法の検討を行う一方、最近ではC-H活性化反応を利用したピリジル化合物の直接ホウ素化反応の検討も行い、Ir触媒存在下、配位子**1**を用いて2,6-ジクロロピリジン**2**とピナコールボラン(PinBH)またはピナコレートジボラン(Pin_2B_2)のカップリングが収率良く進行することを見出した。即ちこの合成法を用いることにより、従来法では合成の困難で

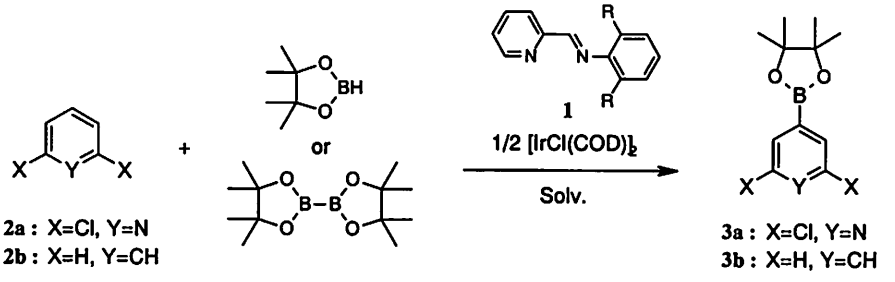
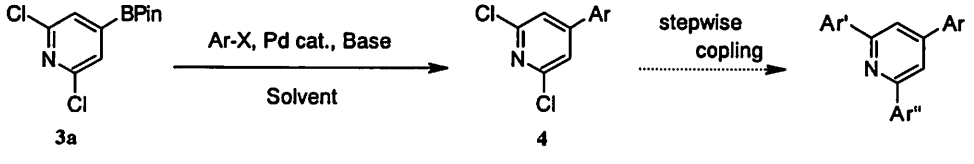


Table 2 Reactions with Pinacolborane

Run	Substrate X	Substrate Y	PinBH or Pin_2B_2	Ligand 1 R	3 Yield (%)
1	Cl	N	Pin_2B_2	iPr	73
2	Cl	N	PinBH	iPr	93
3	H	CH	Pin_2B_2	H	17
4	H	CH	Pin_2B_2	Et	32
5	H	CH	Pin_2B_2	iPr	74

あったハライドを有するピリジルボランを容易に入手できることとなった。また直接ホウ素化反応における配位子**1**のRの立体的な影響は大きく、RがH(**3b**:17%)やEt(**3b**:32%)よりも嵩高い^{i}Prの方が、収率良く(**3b**:74%)目的物を与えた。この方法により得られたアリールボラン**3**はアリールハライドと容易にカップリングして化合物**4**を得た。



References

1) a) T. Tagata, M. Nishida, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9412, b) M. Nishida, T. Tagata, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi.*, **2004**, *62*, 7, 737-742

2) Tagata, M. Nishida, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1655-1660

β-3 アゴニスト FK175 のプロセス研究

アステラス製薬（株）合成技術研究所
○家田成、渡辺勝、大川一男、三宅直樹、石橋信康、西脇正憲

Process Development of the β-3 Adrenergic Receptor Agonist FK175

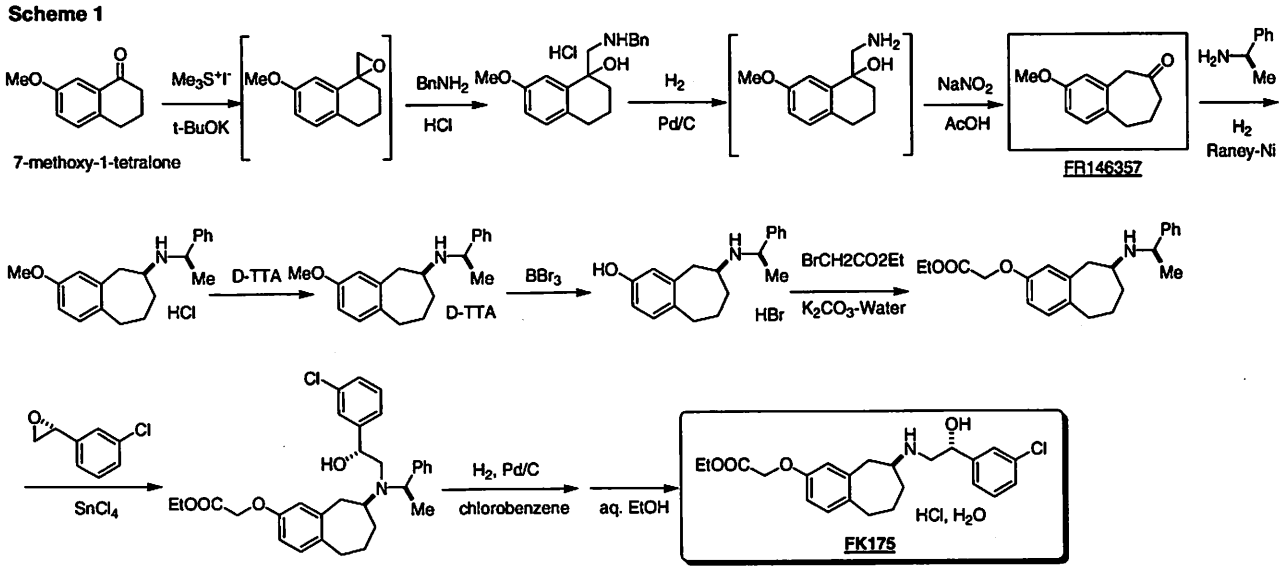
Shigeru Ieda,* Masaru Watanabe, Kazuo Ohkawa, Naoki Miyake,
Ishibashi Nobuyasu, Masanori Nishiwaki
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Tkahagi, Ibaraki 318-0001, Japan
shigeru.ieda@jp.astellas.com

We describe the novel processes of β-3 agonist FK175. The practical construction of the benzocycloheptane skeleton using Stobbe condensation and Curtius rearrangement was developed.

β-3 アゴニスト FK175 のプロセス研究において、Stobbe 縮合、Curtius 転位によるベンゾシクロヘプタン骨格形成を機軸とした２つの新規プロセスを開発した。

1. 初期ステージにおける原薬プロセス

Scheme 1



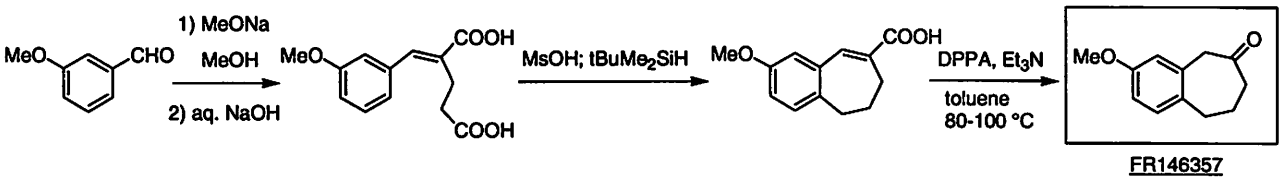
、創薬部門から移管されたノウハウを基に、上記の大量合成可能なプロセスを確立した。(Scheme 1) この製造法は、数十 kg スケールの評価用原薬供給に十分対応可能なものであったが、将来の商用生産を考慮した製造法としては、出発物質の 7-methoxy-1-tetralone が高価であり、工程も長く、製造原

価の面から満足すべきものではなかった。このプロセス開発における課題は、安価な原料より、いかに効率的に光学活性ベンゾシクロヘプタン骨格を構築するかであった。この課題に着目して FK175 の新規プロセス開発に着手した。

2. FK175 新規製造プロセス：第 1 世代

まず、鍵中間体としてベンゾシクロヘプタノン骨格を有する FR146357 に着目し、高価な出発原料である 7-methoxy-1-tetralone を用いない製造法の開発に取り組んだ。種々検討の結果、3-mthoxybenzaldehyde を出発原料とし、Stobbe 縮合、Curtius 転位を鍵反応とするベンゾシクロヘプタン骨格形成法を確立し、中間体 FR146357 の実用的製造プロセスを開発することができた。

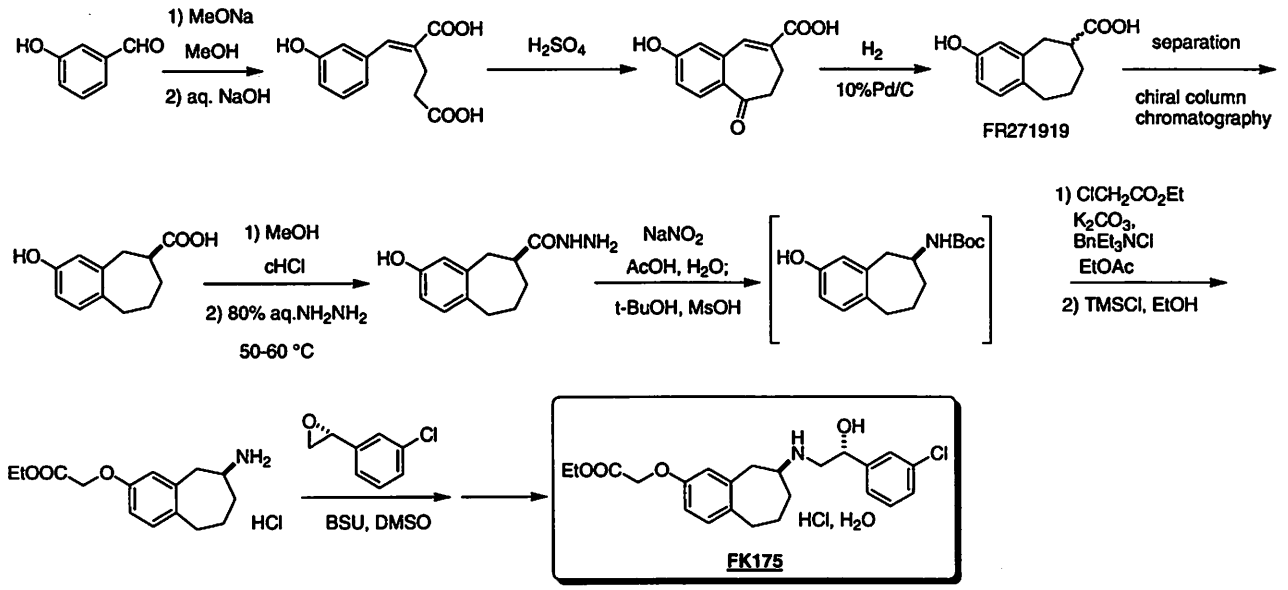
Scheme 2



3. FK175 新規製造プロセス：第 2 世代

更なる効率的な製造プロセスの開発を目指し、抜本的な製造プロセスの見直しを実施した。ベンゾシクロヘプタン骨格の形成法は第 1 世代の手法を採用して光学活性カルボン酸を得、Curtius 転位により光学活性アミンに導くルートを採用し検討を実施した。

Scheme 3



種々検討を行った結果、ラセミカルボン酸 FR271919 の光学活性カラムによる分離を採用し、FK175 の新規製造プロセスを確立した。

メ モ

著　者　索　引

著 者 索 引 （○印は発表者）

メ モ

併設展示会

展示会場：１階（展示ホール）

展示期間：両日とも　10：00～17：00

展示会社一覧

会社名	住所	TEL FAX
1) アルゴノートテクノロジー㈱	141-0031 東京都品川区西五反田2-26-9イツワビル6F	03-5719-1239 03-5719-1203
2)イハラケミカル工業㈱	110-0008 東京都台東区池之端1-4-26	03-3822-5212 03-3828-9887
3) インタクト㈱	600-8813京都市下京区中堂寺南町134 京都リサーチパーク	03-5719-1239 03-5719-1203
4) 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
5)宇部興産㈱	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
6) エア・ウォーターケミカル㈱	101-0021東京都千代田区外神田2-16-2	03-3258-3173 03-3258-3179
7) ㈱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5F	03-5205-0637 03-5205-0640
8) エヌ・イー ケムキャット㈱	105-6124東京都港区浜松町2-4-1世界貿易センタービル24F	03-3435-5493 03-3435-5486
9) Elsevier MDL（日本MDLインフォメーションシステムズ㈱）	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
10) ㈱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
11) (有)化学品イー・データ開発	103-0007東京都中央区日本橋浜町3-19-2	03-3663-1988 03-3663-1911
12) 関東化学㈱	103-0023東京都中央区日本橋本町3-11-5	03-3663-7631 03-3667-8277
13) ㈱キロテクノロジー研究所	340-0121埼玉県幸手市上吉羽1870-16	0480-48-0512 0480-48-0517
14) クラリアントジャパン㈱	113-8662東京都文京区本駒込2-28-8文京グリーンコートセンターオフィス	03-5977-7923 03-5977-7889
15) ケミカルリンク㈱	103-0014東京都中央区日本橋蠣殻町1-28-7	03-3664-6610 03-3664-6610
16) 神戸天然物化学㈱	651-2271神戸市西区高塚台3-2-34	078-993-2121 078-993-2122
17) コンフレックス㈱	160-0004東京都新宿区四谷4-30第2テイケイビル	03-5360-6202 03-5360-6203
18) 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

会　社　名	住　所	TEL FAX
19) シグマ アルドリッチ ジャパン㈱	140-0002東京都品川区東品川2-2-24天王洲セントラルタワー4F	03-5796-7340 03-5796-7345
20)柴田科学㈱	110-8701東京都台東区池之端3-1-25	03-3822-2117 03-3822-2126
21) CPhI／ICSE JAPAN 事務局	101-0044東京都千代田区鍛治町1-8-3神田91ビルCMPジャパン㈱内	03-5296-1020 03-5296-1080
22)純正化学㈱	103-0023東京都中央区日本橋本町4-4-16	03-3270-5424 03-3270-5418
23)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14F	03-5511-8555 03-5511-8561
24) 新日本薬業㈱	103-0006東京都中央区日本橋富沢町11-7	03-3667-5941 03-3667-5943
25)住化テクノサービス㈱	665-0051宝塚市高司4-2-1	0797-74-2080 0797-74-2083
26) 住友精化㈱	675-0145兵庫県加古郡播磨町宮西346-1	0794-37-2151 0794-37-2635
27)相互薬工㈱	100-0004東京都千代田区大手町2-6-2	03-3279-6891 03-3279-6630
28) ダイキン化成品販売㈱	101-0042大阪市淀川区西中島5-5-15	06-6838-3511 06-6390-3740
29)ダイセル化学工業㈱	108-8230東京都港区港南2-18-1JR品川イーストビル	03-6711-8222 03-6711-8228
30) 立山化成㈱	939-0302富山県射水郡小杉町大江1133	0766-55-3700 0766-55-5054
31) 田辺製薬㈱	102-8355東京都千代田区三番町26	03-3230-6765 03-3230-6675
32) 東京化成工業㈱	103-0023東京都中央区日本橋本町4-10-1	03-5651-5175 03-5640-8021
33) 東京理化器械㈱	103-0023東京都中央区日本橋本町3-3-6ワカ末ビル	03-5201-6545 03-3231-6588
34) 東ソー㈱	105-8623東京都港区芝3-8-2芝公園ファーストビル	03-5427-5168 03-5427-5199
35) 長瀬産業㈱	103-8355東京都中央区日本橋小舟町5-1	03-3665-3840 03-3354-3940
36) ナミキ商事㈱	160-0022東京都新宿区新宿3-32-10松井ビル	03-3354-4065 03-3354-3527
37) 日産化学工業㈱	101-0054東京都千代田区神田錦町3-7-1興和一橋ビル	03-3296-8005 03-3296-8360

会　社　名	住　所	TEL FAX
38) 日本ウォーターズ㈱	140-0001東京都品川区北品川1-3-12 第5小池ﾋﾞﾙ	03-3471-7982 03-3471-7118
39)日本合成化学工業㈱	104-0028東京都中央区八重洲2-8-1日東紡ビル	03-3273-1382 03-3273-3029
40) 日本ゼオン㈱	100-8246東京都千代田区丸の内1-6-2	03-3216-0542 03-3216-1303
41)ノヴァセップ・ジャパン㈱	160-0017東京都新宿区左門町13磯部ビル	03-3350-4620 03-3341-4550
42)バイオタージ・ジャパン㈱	180-0004東京都武蔵野市吉祥寺本町2-4-14	0422-28-1233 0422-28-1236
43) ㈱ハイペップ研究所	602-8158京都市上京区下立売通千本東入中務町486-46	075-813-2101 075-801-0280
44)浜理薬品工業㈱	533-0024大阪市淀川区柴島1-4-29	06-6322-0191 06-6323-2115
45) BASFジャパン㈱	102-8570東京都千代田区紀尾井町3-3 南部ビル	03-3238-2226 03-3238-2514
46) ㈱日立製作所 医薬ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄ部	110-0008東京都台東区池之端2-9-7池之端日殖ﾋﾞﾙ	03-5814-5769 03-5814-5763
47) ㈱ヒューリンクス	151-0051東京都渋谷区千駄ヶ谷5-23-13 南新宿星野ビル	03-5363-9041 03-5363-9040
48) 富士通㈱	261-8588千葉市美浜区中瀬1-9-3	043-299-3680 043-299-3019
49) ㈱伏見製薬所	101-0044東京都千代田区鍛治町1-9-9石川LKﾋﾞﾙ	03-5209-5701 03-5209-5703
50) マナック㈱	103-0027東京都中央区日本橋1-1-7	03-3242-2561 03-3242-2564
51) 三木産業㈱	103-0027東京都中央区日本橋3-15-5	03-3271-4162 03-3281-5366
52) メトラー・トレド㈱	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	03-5762-0743 03-5762-0758
53) ㈱モリテックス	225-0011横浜市青葉区あざみ野1-4-3	045-909-4701 045-909-4707
54) ユーロ・プロテック㈱	336-0016さいたま市南区大谷場1-15-35	048-887-5152 048-887-5159
55) ローディア ジャパン㈱	106-8540東京都港区六本木1-9-9六本木ファーストビル	03-3585-6995 03-3582-6255
56)㈱ワイエムシィ	130-0021東京都墨田区緑2-8-13照田ﾋﾞﾙ	03-5600-1461 03-5600-7207

会　社　名	住　所	TEL FAX
57) 和光純薬工業㈱	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 2005 サマーシンポジウム（東京）

世話人

塩入　孝之

名城大学大学院総合学術研究科
〒468-8502 名古屋市天白区塩釜口 1-501
Tel：052-832-1555
FAX：052-832-1555
E-mail：shioiri@ccmfs.meijo-u.ac.jp

左右田　茂

エーザイ株式会社
プロセスケミストリー研究所
〒314-0255 茨城県鹿島郡波崎町砂山 22
Tel：0479-46-1156
FAX：0479-46-4956
E-mail：s-soda@hhc.eisai.co.jp

発行日　2005 年 7 月 1 日