日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

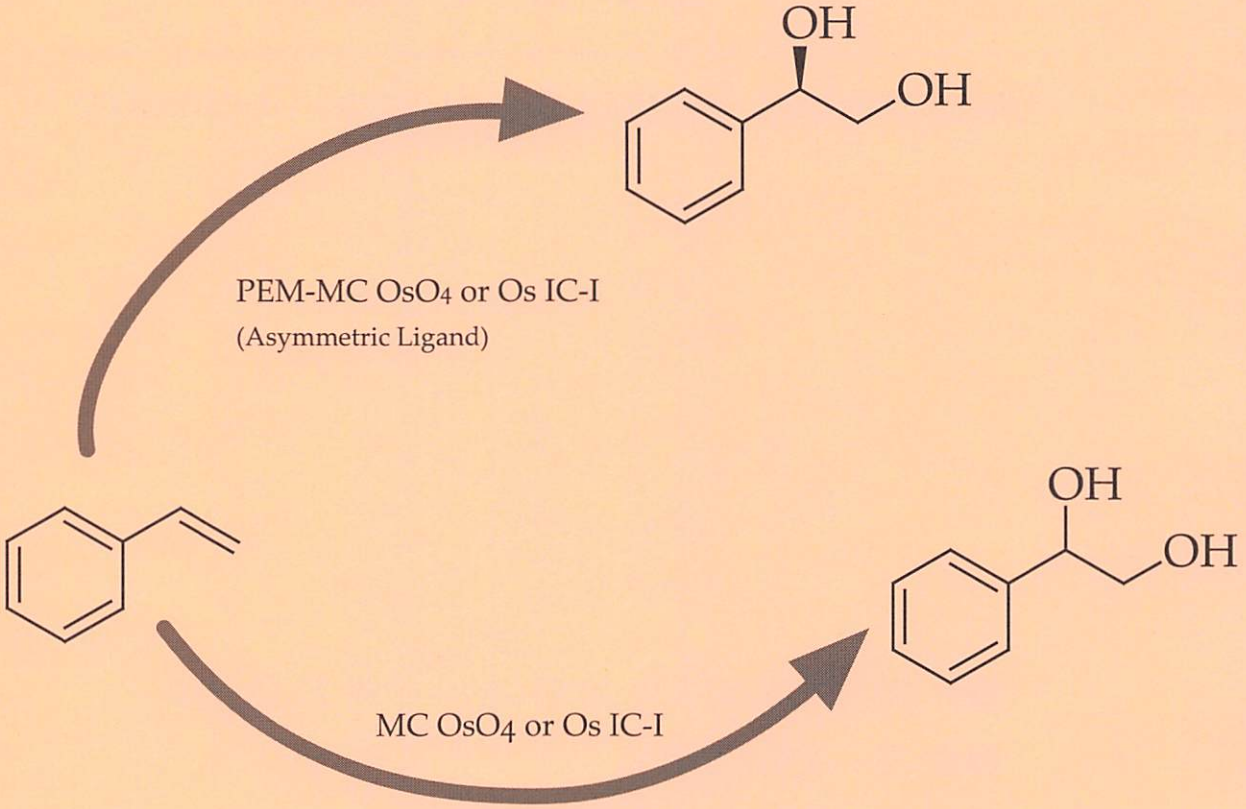
The Japanese Society for Process Chemistry

■会 期　2006年7月20日(木)～7月21日(金)
■会 場　京都テルサ
■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

OSMIUM(Ⅷ) OXIDE

酸化オスミウムを使用した
ジオール、不斉ジオールの製造は
和光純薬工業におまかせ下さい

マイクロカプセル化や固定化した酸化オスミウムを使用し、
工業的にご要望のジオール、不斉ジオールをご供給致します。



化成品開発部　TEL. 03(3244)0306　FAX. 03(5201)7544
E-mail spec-chem@wako-chem.co.jp
103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-5-13

Wako

日本プロセス化学会 2006 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　2006年7月20日(木)～7月21日(金)
■会 場　京都テルサ
■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

＜一般発表の皆様へ＞

◇オーラルプレゼンテーションは 2 分間（予鈴 1 分 50 秒、終鈴 2 分）です。2 分以内で終わるようにお願いします。
ポスター会場は 3 会場（A、B、C 会場）あります。ポスターを所定の会場のパネルに掲示をお願いします。
ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（１４：４５）までには貼付を終え、２日間通して掲示をお願いします。
ポスターの撤収は 2 日目のポスター討論終了後（１６：２０）に開始し、シンポジウム閉会の 18 時には終了していただくようお願いします。

＜参加者の皆様へ＞

◇1Ｆ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。

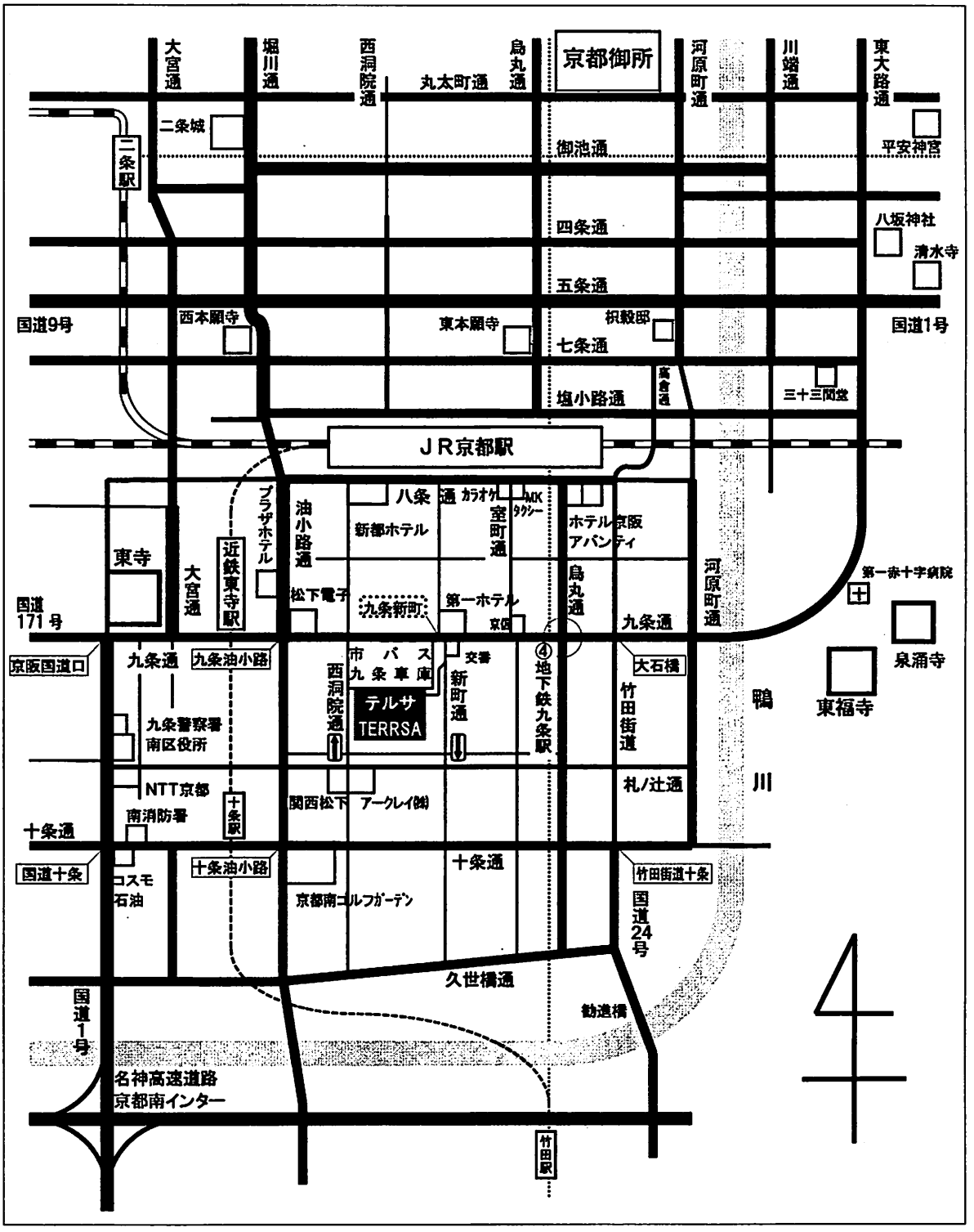
◇クローク受付時間は次の通りです。終夜預かりはできません。

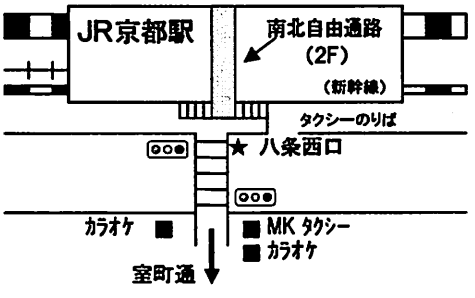
２０日　８：３０～２１：００
２１日　８：１５～１８：３０

◇展示会ガイドブックにランチマップが記載されております。ご利用ください。

＜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。

京都テルサまでのご案内





京都駅南側略図

京都テルサ　TEL 075-692-3400㈹

京都市南区新町通九条下ル　FAX 075-692-3402

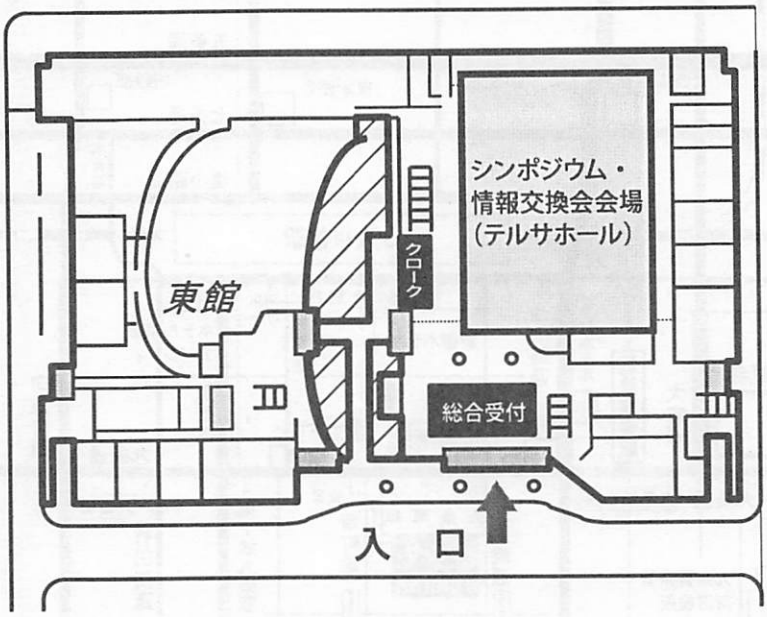
京都府民総合交流プラザ内　地下駐車場190台(有料)

- JR京都駅(八条口西口)より南へ徒歩約10分
- 近鉄東寺駅より東へ徒歩約5分
- 地下鉄九条駅④番出口より西へ徒歩約5分
- 市バス九条車庫南へすぐ
- 名神京都南インターより国道1号北行き市内方面へ
  九条通を東へ、九条新町交差点を南へ、進入路あり

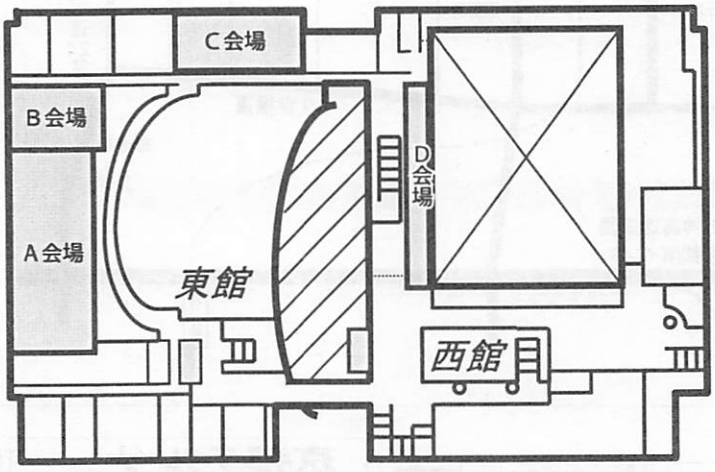
【URL】 http://www.kyoto-terrsa.or.jp

京都テルサ館内のご案内

1階

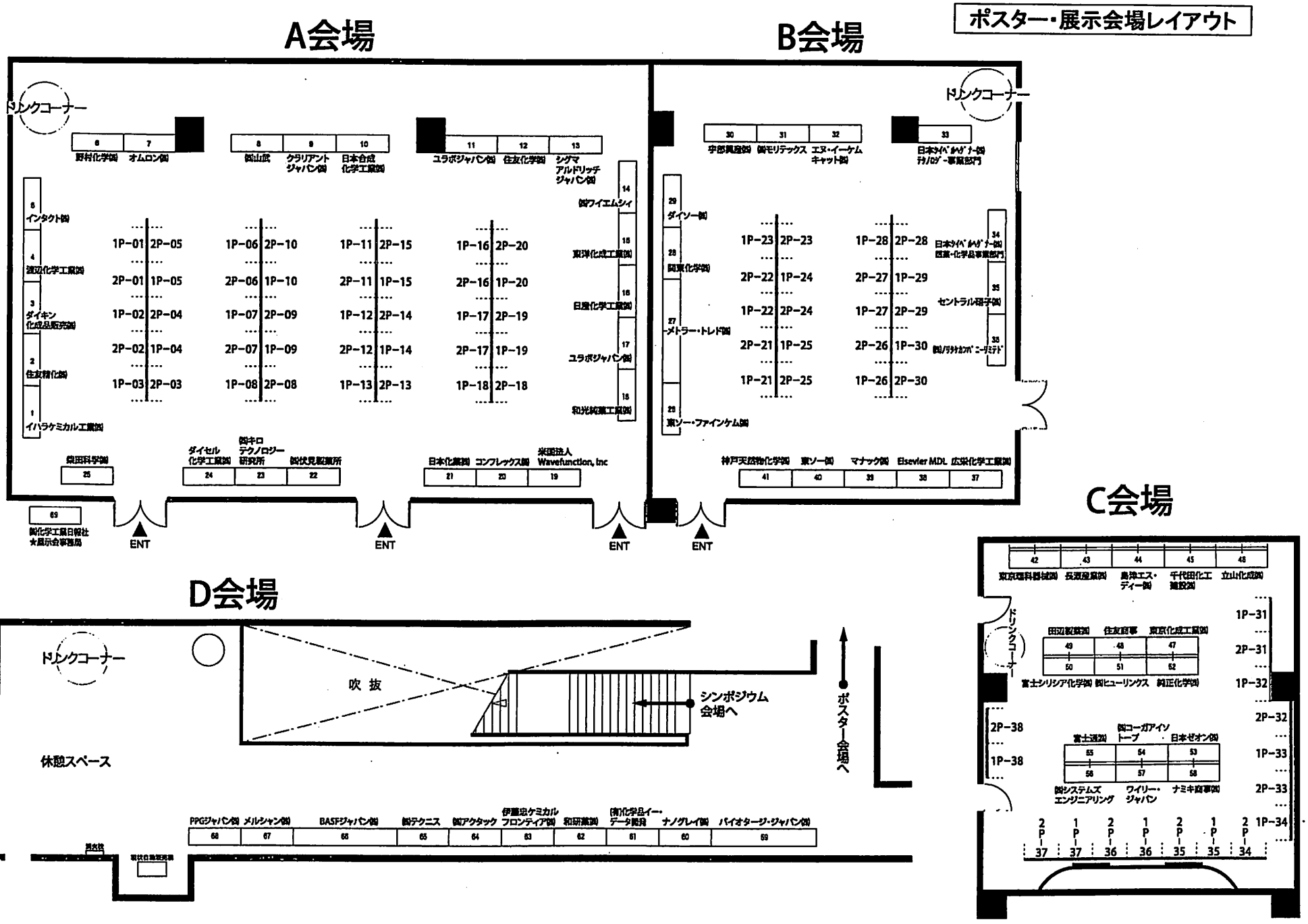


2階



A会場（セミナー室）＝ポスター、企業展示会場
B会場（中会議室）＝ポスター、企業展示会場
C会場（視聴覚室）＝ポスター、企業展示会場
D会場（ロビー）＝企業展示会場

ポスター・展示会場レイアウト



日本プロセス化学会2006サマーシンポジウム　プログラム

第1日目【 7月20日（木)】

9：25－ 9：30	開会の辞	鴻池敏郎（塩野義製薬）
9：30－10：05 (I-1 招待講演)	ピレスロイド系家庭用殺虫剤の製法研究 より合理的で欲しい物だけを作るプロセスを目指して 山近洋（住友化学）	座長：齋藤譲（武田薬品）
10：05－10：40 (I-2 招待講演)	Some Progress in Organic Synthesis of Pharmaceuticals in China 張万斌（上海交通大学）	座長：白木一夫（和光純薬）
10：40－10：55	コーヒーブレーク	
10：55－11：30 (I-3 招待講演)	リポペプチド系抗真菌剤ミカファンギンの工業化研究 大東篤（アステラス製薬）	座長：長秀連（日本たばこ産業）
11：30－12：20 (I-4 招待講演)	有用アミノ酸の実用的不斉合成を目指した キラル有機分子触媒のデザイン 丸岡啓二（京大院・理）	座長：田辺陽（関学大・理工）
12：20－13：25	昼食休憩	
13：25－14：45	オーラルプレゼンテーション　1P-01から1P-38まで	座長：川西康之（塩野義製薬）
14：45－16：35	ポスター会場討論	
16：35－17：25 (I-5 招待講演)	プロセス化学の進むべき道 ー現在何ができて何ができないのか、今後どのような研究が必要かー 平岡哲夫（三共有機合成）	座長：富岡清（京大院・薬）
18：00－20：00	情報交換会	

企業の付設展示会場は、両日とも10：00－17：00

第2日目【 7月21日（金)】

9：00－ 9：35
(I-6 招待講演)　**プロセス研究における自動合成装置の活用**
黒田弘文（エーザイ）　座長:貴志直文(三共)

9：35－10：10
(I-7 招待講演)　**Application of Whole-Cell Biocatalysts in the Manufacture of Fine Chemicals**
Dr. Michael Schwarm（Degussa）座長：佐治木弘尚(岐阜薬大)

10：10－10：25 コーヒーブレーク

10：25－11：15
(I-8 招待講演)　**水が拓く有機合成**
小林修（東大院・薬）　座長:秋山隆彦（学習院大・理)

11：15－11：40　**2005JSPC優秀賞表彰式**
(I-9 招待・受賞講演)　**対称ジエステルの実用的モノ加水分解反応**
庭山聡美（Texas Tech University）　座長：塩入孝之会長

11：40－12：10　**総会**　座長：塩入孝之会長

12：10－13：10　**昼食休憩**

13：10－14：30　**オーラルプレゼンテーション　2P-01から2P-38まで**
座長:間瀬俊明（万有製薬)

14：30－16：20　**ポスター会場討論**

16：20－16：55
(I-10 招待講演)　**医薬品製造のグローバル化に伴う知的財産マネージメント**
髙山裕貢（塩野義製薬）　座長:椋田隆司（アステラス製薬)

16：55－17：30
(I-11 招待講演)　**品質保証のフロンティア：**
原薬ＰＡＴ(Process Analytical Technology)
浮田辰三（田辺製薬）　座長:内藤俊彦（エーザイ)

17：30－17：35　**2006JSPC優秀賞発表**　選考委員長

17：35－17：40　**閉会の辞**　田辺陽（関学大・理工)

一般講演・ポスター発表

第１日目【７月２０日】（○印は演者）

（13:25～14:45）

1P-01　アゾール系抗真菌剤光学活性共通中間体のプロセス開発

（カネカ）　○大黒一美，田中辰佳，満田勝，井上健二

1P-02　酸塩基複合型高機能触媒の精密設計

（名大院工）　○石原一彰

1P-03　殺虫活性化合物 SI-108 の製法プロセス研究

（住友化学 農業化学品研究所）　○藤浪道彦，広瀬太郎，氏原一哉，上川徹，森達哉，松尾憲忠

1P-04　アミンのみによって促進されるトリクロロアセトアミド類の新規ラジカル環化反応

（金沢大院薬）　○内山正彦，春木茂紀，松尾淳一，石橋弘行　（昭和薬大）田村修

1P-05　有機触媒による不斉４級炭素構築を鍵反応とする (S)-2-シクロヘキシル-2-フェニルグリコール酸の実用的合成法の開発

（住友化学 精密研）　○徳田修，高衛国，池本哲哉

（京大院 理学研究科）　加納太一，丸岡啓二

1P-06　神経ペプチドＹ拮抗剤のプロセス開発：（1）スピロラクトン-ピラジン誘導体ジアニオン中間体を経由するスピロラクトン環合成と効率的ピラジン誘導体合成

（万有製薬 合成技術研究所）　野々山順朗，伊藤孝浩，○加藤伸二，前田賢二，間瀬俊明　（Merck & Co.,Inc.）　Jennifer Albaneze-Walker, James M. Mcnamara, Jake Song, David M. Tschaen, Matthew M. Zhao

1P-07　神経ペプチドＹ拮抗剤のプロセス開発：（2）スピロラクトン-ピラゾール誘導体ケテンへの付加反応を用いる三置換シクロヘキサン誘導体の立体選択的合成

（万有製薬 合成技術研究所）　○飯田剛彦，佐藤裕樹，前田賢二，山本裕平，浅川堅一，沢田直隆，和田俊博，門脇千恵，伊藤孝浩，川崎雅史，間瀬俊明（Merck & Co.,Inc.）　Steven A. Weissman, Shane W. Krska, David M. Tschaen

1P-08　神経ペプチドＹ拮抗剤のプロセス開発：（3）スピロラクトン-プリン誘導体新規アプローチによる、プリン環骨格の効率的合成

（万有製薬 合成技術研究所）　○高村義徳，伊藤孝浩，加藤伸二，佐竹宣也，間瀬俊明

1P-09　CPME の酸・塩基に対する安定性とその応用

（日本ゼオン 化学品事業部）　○渡辺澄，小越直人，三木英了

1P-10　化学プロセス開発の方法論とツール

（ｱﾄﾞﾊﾞﾝｽﾄﾌﾟﾛｾｽｺﾝｻﾙﾃｨﾝｸﾞ）　○永井聰

1P-11　金属ヒドロキシドを用いるエノレート化学：α-アミノ酸から４置換炭素含有ヘテロ環への変換
（京大 化研）　○森山克彦，川上晋平，川端猛夫

1P-12　キラルブレンステッド酸触媒を用いた電子豊富ジエンとイミンとの不斉アザ Diels-Alder 反応
（学習院大理）　○伊藤淳二，田村幸男，渕辺耕平，秋山隆彦

1P-13　キラルブレンステッド酸触媒を用いたブテノリド誘導体の不斉合成反応
（学習院大理）　○本間靖大，伊藤淳二，渕辺耕平，秋山隆彦

1P-14　代理求核置換反応によるアントラニル酸誘導体の合成
（三菱ｳｪﾙﾌｧｰﾏ 製薬研）　○小澤宏樹，奈賀高志，岩村寛，山崎貴史，白坂正

1P-15　フルオラスルイス酸触媒による二相系反応の開発
（野口研）　○郝秀花，吉田彰宏，星信人

1P-16　不均一系触媒を用いたリガンドフリーSonogashira カップリング反応
（岐阜薬大）　○森重樹，青栁聡夏，栁瀬考由，門口泰也，前川智弘，佐治木弘尚

1P-17　新規官能基選択的接触還元触媒 Pd/C[Ph2S]の開発と合成化学的応用
（岐阜薬大）　○水崎智照，森昭則，前川智弘，佐治木弘尚
（ｴﾇ･ｲｰｹﾑｷｬｯﾄ）　高木由起夫

1P-18　Rh/C を触媒とした環境調和型不均一系芳香核水添反応の開発
（岐阜薬大）　○明石央，濱島蕉子，門口泰也，前川智弘，佐治木弘尚

1P-19　Theophylline 無水物の固相多形転移に及ぼす湿度の影響と速度論
（東京農工大院工，エーザイ）　○松尾公博　（エーザイ）　松岡正邦

1P-20　微生物による 2,4 位置換ピリジン類の製造プロセス開発
（有機合成薬品工業 東京研究所）　○佐々木美江，野田哲治，松本清一郎

1P-21　アセタール型光学分割剤を用いた光学活性アルコールの製造プロセス
（日本ゼオン 総合開発センター）　○坂本圭，渡邊和紀，山田将文，
中野靖之，谷地義秀

1P-22　微生物不斉還元を利用した有用光学活性アルコールの合成
（慶大理工）　○平岡千尋，松田将明，鈴木裕也，藤枝茂男，冨宿賢一，
西山繁，須貝威

1P-23　エポキシドヒドロラーゼによる光学分割を用いた(R)-ビカルタミドの合成
（慶大理工）　○藤野彩，浅野正義，須貝威
（長瀬産業 R&D センター）山口仁美，生中雅也

1P-24　ゼロエミッションを指向した有機分子触媒的不斉合成
（静岡大工）　○渡邉香織，中井悠介，間瀬暢之，依田秀実，高部圀彦

1P-25　不斉相間移動触媒反応を用いた(+)-Cylindricine C の短工程合成法の研究
（東大院薬）　○三原久史，渋口朋之，倉持哲善，桜庭俊，大嶋孝志，柴崎正勝

1P-26　TEMPOアニオンを用いる炭素-ハロゲン結合のアルデヒドへの変換法の開発
（岡山大院自然）　○井口勉　（富山高専）　川淵浩之
1P-27　プロセス化学へのPATの適用
（田辺製薬 CMC研究所）　○小林亮，櫻木明
1P-28　トリメチルスルフォキソニウムブロマイドを利用した増炭反応
-ベンゾシクロヘプテノン類の合成研究-
（クレハ 総合研究所）　○岩間巨樹，砂川和彦，清水進，水澤繁，須藤順子，
新村浩一，上遠野正孝
1P-29　ジアリール gem-ジクロロシクロプロピルメタノールの位置制御および不斉変換
ベンズアヌレーション：軸不斉リグナンラクトン天然物合成への応用
（信州大繊維）　○西井良典，吉田英里，本吉谷二郎，青山弘
（関学大理工）　田辺陽
1P-30　ゼオライト膜を用いたプロセス強化研究
（産総研）　○井上朋也，長瀬多加子，長谷川泰久，清住嘉道，
濱川聡，水上富士夫
1P-31　キラル環状アミノ酸類の開発
（東ソー 南陽研究所）　井上貴弘，○香川巧
1P-32　工業的不斉エポキシ化反応の開発
（東ソー 南陽研究所）　属秀雄，神原武志，○香川巧
1P-33　含フッ素アミノ酸類の合成研究
（東ソー 南陽研究所）　井上貴弘，○宮田卓也，属秀雄，香川巧
1P-34　新規キラルカラムを用いた有用キラル化合物の分取
（東ソー 南陽研究所）　○宮田卓也，柳瀬学，河畑光時，香川巧
1P-35　不斉Ti-クライゼン縮合を用いる血管新生阻害活性を有する天然物：
(-)-Azaspireneの合成研究
（関学大理工）　○御前智則，杉美貴子，永瀬良平，田辺陽
1P-36　水溶媒中での酸クロリドとアルコール(またはアミン)のアミン触媒を用いる
接触的エステル化(またはアミド化)：2種のアミンの協力作用
（関学大理工）　○仲辻秀文，森田順一，御前智則，田辺陽
1P-37　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，長田惇，高井健太，田辺陽
1P-38　テトラヒドロピランの物性と反応溶媒としての有機合成への応用
（昭和電工 研究開発センター）　○安田浩，前田喜彦
（茨城大学 理学部）　折山剛，矢野健太郎

一般講演・ポスター発表

第２日目【７月２１日】(○印は演者)

(13:10～14:30)

2P-01　Mg 金属を用いるケトエステル類の分子内環化反応

(長岡技科大工)　西口郁三, 米村和晃, 島田久嗣, 山中淑子, ○前川博史

2P-02　ブラジキニン拮抗剤 FR173657 の興味深い結晶多形挙動と工業的製造法

(アステラス製薬 合成技術研究所)　○窪田有克, 向井浩二, 五島俊介,

(アステラス製薬 創薬推進研究所)　安田広宣

2P-03　ポリマー固定化パラジウム錯体触媒を使用した有機合成反応

(北興化学工業)　○菊地俊光, 大橋賢治, 保原智, 早川良樹

2P-04　Pd 含有ペロブスカイト触媒によるクロスカップリング反応

(北興化学 FC 開発)　○金子公良　(ダイハツ 材料技術)　田中裕久

2P-05　シクロプロパン骨格を有する抗ウイルス剤の製法開発研究

(味の素 中央研究所)　○片岡範康, 松澤俊博, 谷田貝正宣

2P-06　シリカゲル上に配位吸着した Pd による触媒反応

(富士シリシア化学)　○信原一敬, 芦高圭史, 梅延尚子

2P-07　三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体のプロセス開発

(明治製菓 医総研)　○岡田裕美子, 安田昌平, 入江淳, 高橋正明, 山口斉

2P-08　水溶媒中での高効率物質変換反応を目指したカルシウムバナジン酸アパタイト触媒の開発

(阪大院基礎工)　○原孝佳, 金井仁子, 水垣共雄, 海老谷幸喜, 金田清臣

(阪大院工)　森浩亮　(名工大院工)　実川浩一郎

2P-09　光学活性 β-メチルトリプトファンの実用的製法の開発

(武田薬品工業 製薬研究所)　○澤井泰宏, 水野正博, 伊藤達也, 山野光久

2P-10　高活性アルコール酸化触媒 1-methyl-AZADO の開発と展開

(東北大院薬)　○岩渕好治, 澁谷正俊, 富澤正樹, 服部貴宗, 佐藤貴恒

2P-11　非金属分子触媒「ホスファゼン触媒」の開発

(三井化学 触媒科学研究所)　○林貴臣

2P-12　Pd/C を触媒とした水溶液中での鈴木ー宮浦反応：MMP 阻害剤合成への応用

(塩野義製薬 生産技術研究所)　○北浦陽二, 上仲正朗, 藤家新一郎,

越田周平, 紀伊誠, 増井義之

2P-13　固体塩基を用いる水中での新規電解反応システムの開発

(東工大院総理工)　○石野智美, 田嶋稔樹, 淵上寿雄

2P-14　官能基選択的接触還元触媒「パラジウム-フィブロイン (Pd/Fib)」

(和光純薬工業 試薬研)　○大野桂二

(岐阜薬大)　喜多村徳昭, 田中麻美, 井川貴詞, 前川智弘, 佐治木弘尚

2P-15　ジアミノホスフィンオキシド配位子(DIAPHOX)を用いる
触媒的不斉反応の開発と応用
（千葉大院薬）　○根本哲宏，福山尚，原田禎介，金龍，濱田康正
2P-16　温度応答性高分子を用いる機能性酸化触媒の開発
（帝京大薬）　○濱本博三，鈴木八千代，工藤聖大，高橋秀依，池上四郎
2P-17　架橋型ポリアクリルアミドゲルを用いる水中での有機反応システムの構築
（帝京大薬）　濱本博三，○工藤聖大，高橋秀依，池上四郎
2P-18　ハイドロタルサイト表面固定化 Ru および Pd を多機能触媒とするα-アルキル化ニトリル化合物の環境調和型ワンポット合成
（阪大院基礎工）　○本倉健，藤田紀輝，水垣共雄，海老谷幸喜，金田清臣
（阪大院工）　森浩亮　（名工大院工）　実川浩一郎
2P-19　過酸化水素水を用いた不斉エポキシ化反応
（九大院理）　○松本和弘，沢田勇二，香月勗
2P-20　ナンバリングアップマイクロリアクタにおけるフェノールのニトロ化反応
（日立機械研）　○佐野理志，鈴木美緒，富樫盛典
2P-21　不斉相間移動触媒(丸岡触媒)を用いる二重立体区別反応による
β-分岐α-アミノ酸の立体選択的合成
（長瀬産業 研究開発センター）　○松本淳，井上徹
（京大院理）　大井貴史，丸岡啓二
2P-22　硫黄触媒毒を利用した新規官能基選択的接触還元法の開発
（岐阜薬大）　○森昭則，水崎智照，前川智弘，佐治木弘尚
2P-23　新規デンドリマー型ホスフィン配位子の合成とその水系プロセスへの適用
（産総研）　藤田賢一，○服部初彦，村木孝仁
2P-24　革新的カーボネートプロセス
（旭化成ケミカルズ）　○篠畑雅亮，ﾋﾞｼﾞｬﾝﾄ ﾌﾞﾃﾞｨｱﾝﾄ，三宅信寿
2P-25　4-置換ピペリジンの選択的合成法とその不斉反応
（長崎大院医歯薬）　○湊大志郎，今井美恵子，出水庸介，尾野村治，松村功啓
2P-26　部分加水分解したチタンアルコキシドをルイス酸として用いる不斉シアノ化反応
（三井化学 触媒科学研究所）　○永田卓司，吉永一彦
2P-27　無臭ベンゼンチオールを利用したチオ糖及びオリゴ糖の合成
（京都薬大）　○石岡祐一，加藤孝博，長谷川純也，梶本哲也，野出學
2P-28　環状アミノ酸の製造検討
（三菱化学科学技術研究センター）　○安田磨理，上田誠　（阪大理）　村松久司
（京大 化研）　三原久明，江崎信芳

2P-29　**新規トリアリールビスマス/ジアルキル亜鉛混合試薬を用いるアルデヒドの高エナンチオ選択的な触媒的アリール化反応**
（関学大理工）　○豊田洋輔, 三宅真弥, 菊園康史, 佐藤格

2P-30　**分子内長距離不斉誘導を利用する高立体選択的なアルデヒドのエチル化反応**
（関学大理工）　○木村崇志, 神吉利彦, 佐藤格

2P-31　**活性メチン化合物のアルキニルイミンへの共役付加反応を経る多官能基を有する2-ピリドンの合成**
（三重大院工）　○八谷巌, 清水真

2P-32　**不均一系接触還元反応によるFmoc保護基の新規脱保護法の開発**
（岐阜薬大）　○藤原佑太, 江嵜啓祥, 井川貴詞, 門口泰也, 前川智弘, 佐治木弘尚

2P-33　**生物変換を利用した光学活性3-メチルカルボン酸の工業的製造法**
（三菱化学科学技術研究センター）　○上原久俊, 出来島康方, 桂田学, 川端潤, 平岡宏敏, 上田誠　（ｴｰﾋﾟｰｱｲｺｰﾎﾟﾚｰｼｮﾝ 医薬研）　岡本謙
（ｴｰﾋﾟｰｱｲｺｰﾎﾟﾚｰｼｮﾝ ﾌｧｲﾝ研）　青嵜義宗

2P-34　**ニューロキニン受容体拮抗薬の鍵中間体、光学活性環状スルホキシドのハイブリッド型実用的製造プロセス**
（三共 製薬技術研究所）　○鳥山史彦, 小林慶二朗, 岡地隆弘, 戸森浩

2P-35　**医薬品フロセミドの結晶多形スクリーニング**
（三菱化学科学技術研究センター）　○佐々木千津子, 上田佳子, 小佐野康子

2P-36　**塩素ガスを用いない含Ｎ−Ｓ結合化合物の新規製造方法**
（産総研）　○清水政男

2P-37　**固体ＮＭＲによる医薬品の結晶多形解析**
（三菱化学科学技術研究センター）　○田畑祥生, 坂田育幸, 小佐野康子
（三菱ｳｪﾙﾌｧｰﾏ）　増田勝彦　（東邦大薬）　寺田勝英, 米持悦生

2P-38　**芳香族Pummerer型反応を利用するインドール環４位への求核的炭素置換基導入法**
（阪大院薬, 静岡県大薬）　○赤井周司
（阪大院薬）　川下理日人, 和田康史, 北泰行

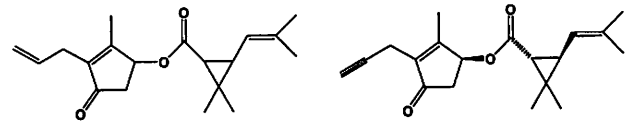
Graphical Abstract

Day 1 〔July 20th〕

I-1

Development of industrial process of household pyrethroid insecticide

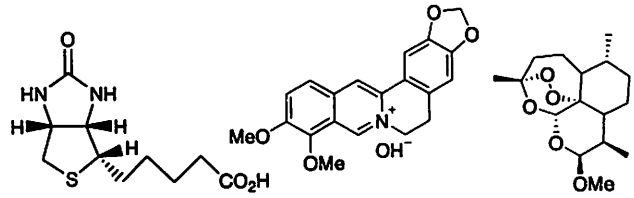
Hiroshi Yamachika *
Sumitomo Chemical Co.,Ltd.



I-2

Some Progress of Organic Synthesis of Pharmaceuticals in China

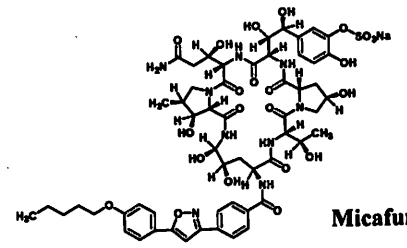
W. Zhang
School of Chemistry and Chemical Engineering,
Shanghai Jiao Tong University



I-3

Process Development of Micafungin, a Novel Lipopeptide Antifungal Agent

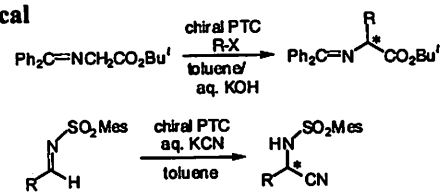
Atsushi Ohigashi
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.



I-4

Design of Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis of Useful Amino Acids

Keiji Maruoka
Dept. of Chem., Grad. Sch. of Sci., Kyoto University

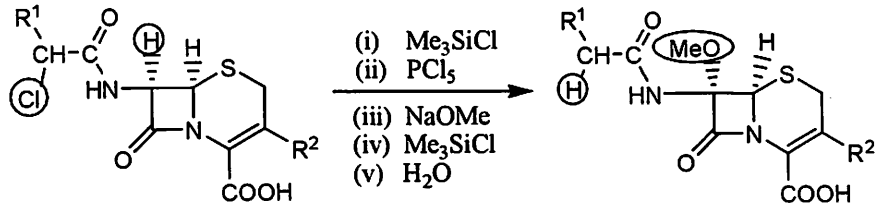


I-5

The Future Road to Process Chemistry

Tetsuo Hiraoka
Sankyo Organic
Chemicals Co., Ltd.

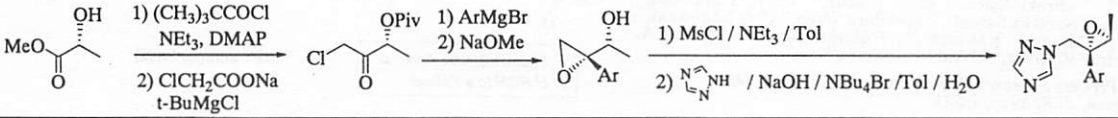
An example of a one-pot reaction (5 steps)



1P-01

Process development of an optically active common intermediate for azol-type antifungal agents

Kazumi Okuro,* Tatsuyoshi Tanaka, Masaru Mitsuda, Kenji Inoue, Fine Chemicals Research Laboratories, Kaneka Corporation

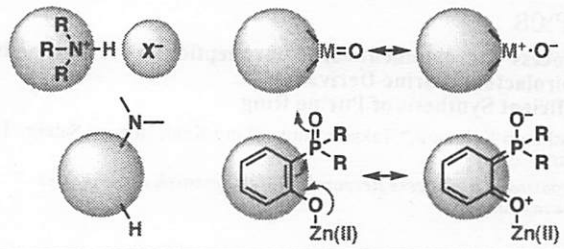


1P-02

Rational Design of Highly Functional Catalysts Based on Acid–Base Combined Chemistry

Kazuaki Ishihara*

Graduate School of Engineering, Nagoya University

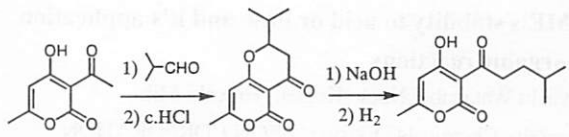


1P-03

Process Development of SI-108 as Insecticide

Michihiko Fujinami,* Taro Hirose, Kazuya Ujihara, Tooru Uekawa, Tatsuya Mori, Noritada Matsuo

Agricultural Chemicals Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.



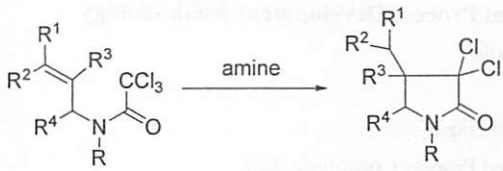
1P-04

Amine-Mediated Novel Radical Cyclization of Trichloroacetamides

Masahiko Uchiyama,[1]* Shigeki Haruki,[1] Jun-ichi Matsuo,[1] Hiroyuki Ishibashi,[1] Osamu Tamura[2]

[1]Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

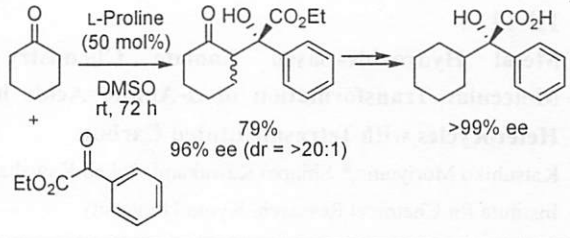
[2]Showa Pharmaceutical University



1P-05

A Practical Synthesis of (*S*)-2-Cyclohexyl-2-Phenyl-glycolic Acid via Organocatalytic Asymmetric Construction of a Tetrasubstituted Carbon Center

Osamu Tokuda,* Wei-Guo Gao, Tetsuya Ikemoto, Taichi Kano and Keiji Maruoka

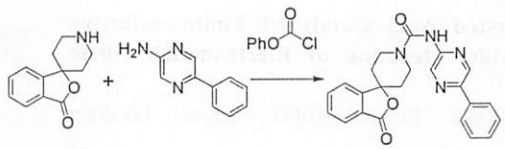


1P-06

Process Development of Neuropeptide Y Antagonists: (1) Spirolactone-Pyrazine Derivative Syntheses of Spirolactone Ring via Di-Anion Intermediate and Pyrazine Ring

Nobuaki Nonoyama,[1)] Takahiro Itoh,[1)] Shinji Kato,*[1)] Kenji Maeda,[1)] Toshiaki Mase,[1)] Jennifer Albaneze-Walker,[2)] James M. McNamara,[2)] Jake Song,[2)] David M. Tschaen,[2)] Matthew M. Zhao[2)]

Department of Process Research, Merck Research Laboratories (1) Okazaki, Japan; 2) Rahway, USA)



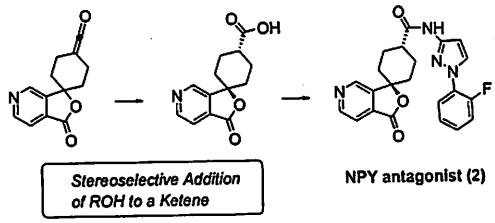
NPY antagonist (1)

1P-07

Process Development of Neuropeptide Y Antagonists: (2) Spirolactone-Pyrazole Derivative
Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Cyclohexane Derivatives Utilizing Addition Reaction to a Ketene

Takehiko Iida,* [1] Hiroki Satoh,[1] Kenji Maeda,[1] Yuhei Yamamoto,[1] Kenichi Asakawa,[1] Naotaka Sawada,[1] Toshihiro Wada,[1] Chie Kadowaki,[1] Takahiro Itoh,[1] Masashi Kawasaki,[1] Toshiaki Mase,[1] Steven A. Weissman,[2] Shane W. Krska,[2] David M. Tschaen[2]

Department of Process Research, Merck Research Laboratories (1) Okazaki, Japan; 2) Rahway, USA)

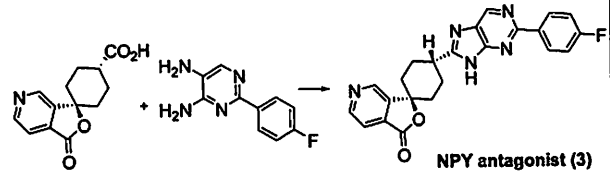


1P-08

Process Development of Neuropeptide Y Antagonists: (3) Spirolactone-Purine Derivative
Efficient Synthesis of Purine Ring

Yoshinori Kohmura,* Takahiro Itoh, Shinji Kato, Nobuya Satake, Toshiaki Mase

Department of Process Research, Merck Research Laboratories Okazaki, Japan



1P-09

CPME's stability to acid or base and it's application for organic reactions

*Kiyoshi Watanabe ,Naoto Kogosi, Hideaki Miki

*Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION

1. 酸に対して比較的安定
2. 塩基に対して比較的安定
3. 有機合成反応への応用

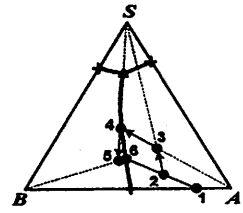
1P-10

Chmical Process Development Methodology and Tools

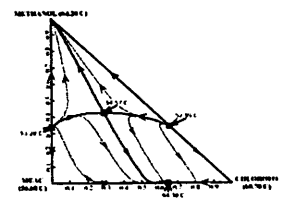
* Satoshi Nagai

Advanced Process Consulting, Ltd.

SLE Phase Diagram



VLE Residue Curve Map

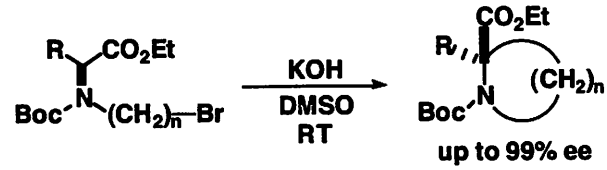


1P-11

Metal Hydroxide-Based Enolate Chemistry : Molecular Transformation of α-Amino Acids into Heterocycles with Tetrasubstituted Carbon

Katsuhiko Moriyama,* Shinpei Kawakami, Takeo Kawabata

Institute for Chemical Research, Kyoto University

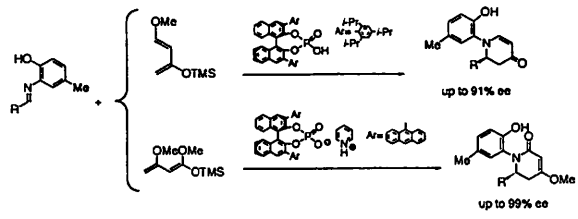


1P-12

Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Aza Diels-Alder Reaction of Electron-rich Diene with Imine

Junji Itoh,* Yukio Tamura, Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama

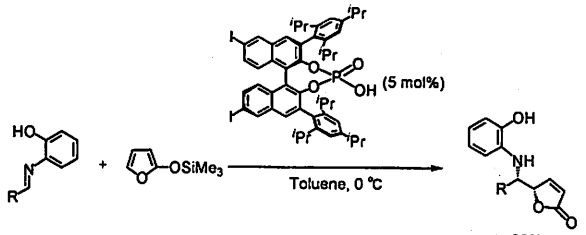
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



1P-13

Enantioselective Synthesis of Butenolide Derivatives Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid.

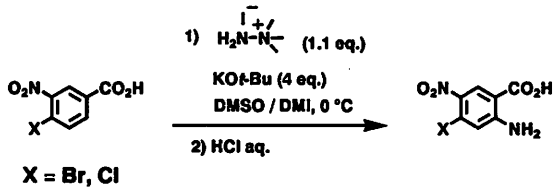
Yauuhiro Honma,* Junji Itoh, Kohei Fuchibe,
Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



1P-14

Anthranilic Acid Derivatives via Vicarious Nucleophilic Substitution

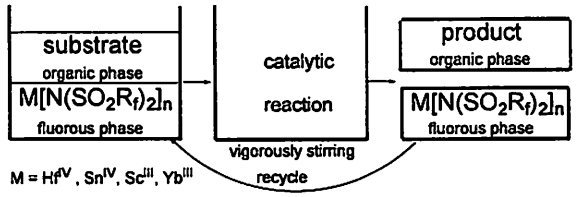
Hiroki Ozawa,* Takashi Naka, Hiroshi Iwamura, Takashi Yamazaki, Tadashi Shirasaka
Pharmaceutical Development Laboratories,
Mitsubishi Pharma Corporation



1P-15

Fluorous Biphase Organic Reaction using Perfluorinated Lewis Acid Catalysts

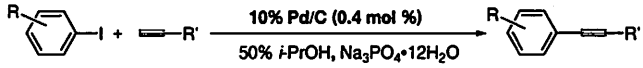
Xiuhua Hao,* Akihiro Yoshido, Nobuto Hoshi
The Noguchi Institute



1P-16

Ligand-free Sonogashira coupling reaction using heterogenous catalyst

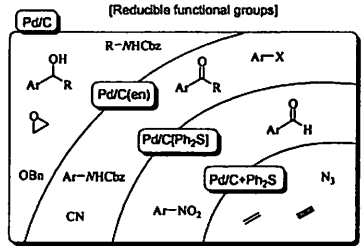
Shigeki Mori,* Satoka Aoyagi, Takayoshi Yanase, Yasunari Monguchi, Tomohiro, Maegawa, Hironao, Sajiki
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



1P-17

Development of novel heterogeneous catalyst Pd/C[Ph_2S] for chemoselective hydrogenation

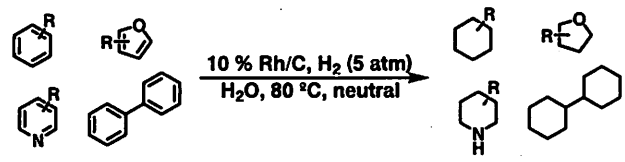
[1]Tomoteru Mizusaki*, [1]Akinori Mori, [2]Yukio Takagi,
[1]Tomohiro Megawa, [1]Hironao Sajili
[1]Gifu Pharmaceutical University. [2]N.E.ChemCat Corporation



1P-18

Development of environmental-friendly hydrogenation method for aromatic compounds using heterogeneous Rh/C catalyst

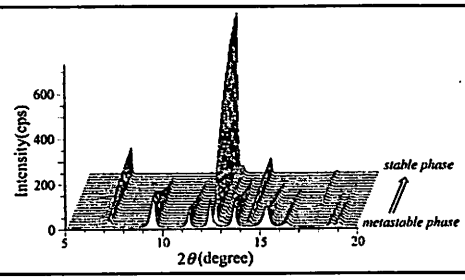
Akira Akashi,* Nobuko Hamajima, Yasunari Monguchi, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University



1P-19

Kinetic Study of the Solid State Polymorphic Transition of Theophylline anhydrate and Effect of Humidity

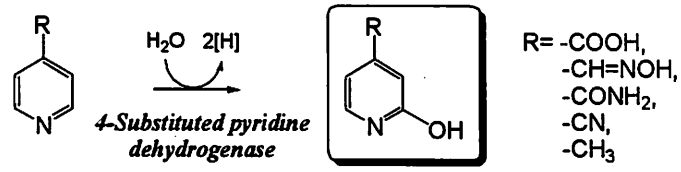
Kimihiro Matsuo,*[1,2] Masakuni Matsuoka
[1]Tokyo University of Agriculture and Technology,
Department of Chemical Engineering
[2] Eisai Co., Ltd., Process Research Laboratories, Section 2



1P-20

Development of the microbial production of 2- and 4-substituted pyridines

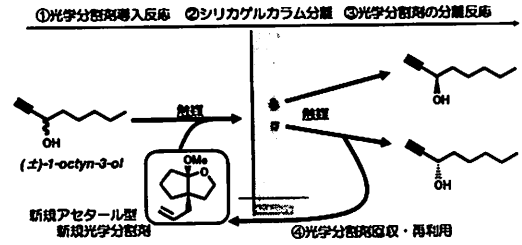
* Mie Sasaki, Tetsuji Noda, Seiichiro Matsumoto
Tokyo Research Laboratory,
Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.



1P-21

Novel optical resolving agent and its applications to several alcohols

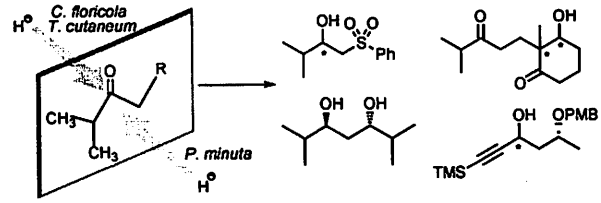
Kei Sakamoto,* Kazunori Watanabe, Masafumi Yamada, Yasushi Nakano, Yoshihide Yachi
R&D center, ZEON Corporation



1P-22

Synthesis of optically active alcohols base on the microbial reduction

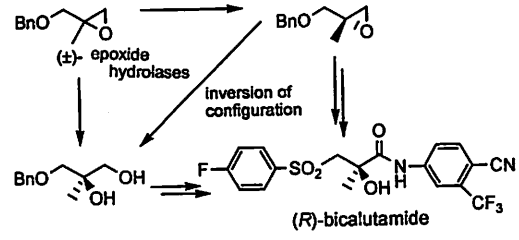
C. Hiraoka,* M. Matsuda, Y. Suzuki, S. Fujieda,
K. Fuhshuku, S. Nishiyama, T. Sugai
Department of Chemistry, Keio University



1P-23

The synthesis of (*R*)-bicalutamide based on epoxide hydrolase-catalyzed kinetic resolution

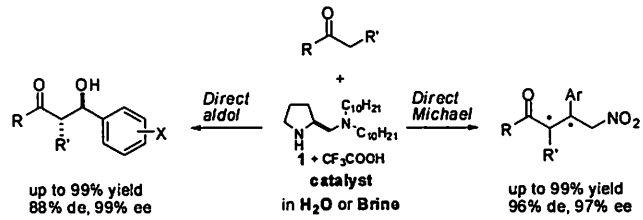
Aya Fujino,* Masayoshi Asano, Hitomi Yamaguchi, Masaya Ikunaka, Takeshi Sugai
Department of Chemistry, Keio University
Research & Development Center, Nagase & Co.



1P-24

Zero-emission-oriented organocatalyzed asymmetric synthesis

Kaori Watanabe,* Yusuke Nakai, Nobuyuki Mase, Hidemi Yoda, Kunihiko Takabe
Shizuoka University

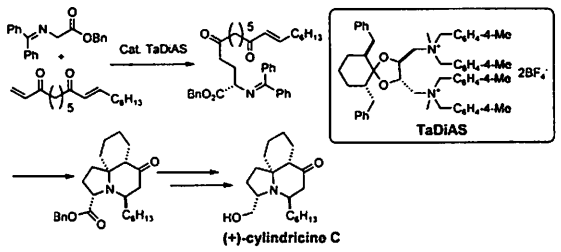


1P-25

Short Enantioselective Total Synthesis of (+)-Cylindricine C Using Asymmetric Phase−Transfer Catalyst

H. Mihara, T. Shibuguchi, A. Kuramochi, S. Sakuraba, T. Ohshima, M. Shibasaki

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

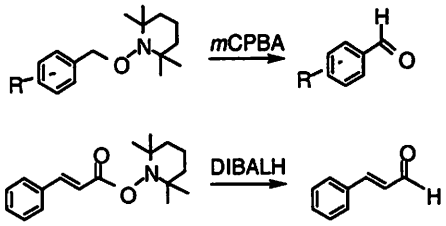


1P-26

Haloalkane-Aldehyde Conversion by Use of the TEMPO Anion

Tsutomu Inokuchi[a*] and Hiroyuki Kawafuchi[b]

[a]Okayama University, [b]Toyama National College of Technology

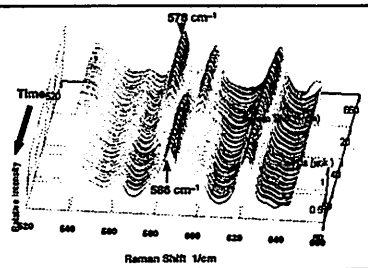


1P-27

Application of PAT to Process Chemistry

*Ryo Kobayashi, Akira Sakuragi

CMC Research Laboratories, TANABE SEIYAKU CO.,LTD .



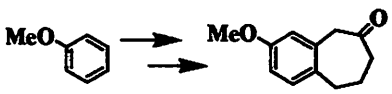
1P-28

The Reaction which Increases the Carbon using Trimethylsulfoxonium Bromide

-Synthetic Research of Benzocycloheptenone Derivatives-

Hideki Iwama,* Kazuhiko Sunagawa, Susumu Shimizu, Sigeru Mizusawa, Junko Sudo, Kouichi Niimura, Masataka Katohno

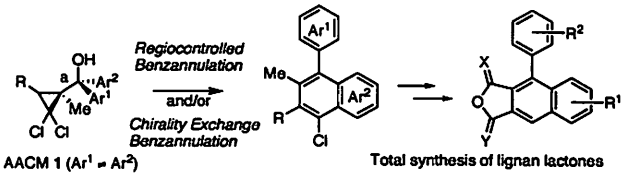
Research Center, Kureha Corporation



7 steps , Total Yield 40 %

1P-29

Regiocontrolled and Chirality ExchangeBenzannulation of Diaryl *gem*-dichlorocyclopropylmethanols: Its application to Total Synthesis of Axially Chiral Natiral Lignan Lactones Yoshinori Nishii,* Eri Yoshida, Jiro Motoyoshiya, Hiromu Aoyama, Yoo Tanabe Hirosato Kondo Faculty of Textile Science and Technology, Shinshu University, and School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University

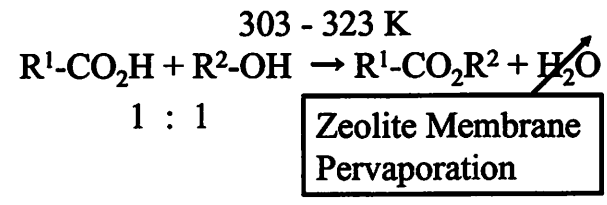


1P-30

Zeolite Membrane Technology for Process Intensification

Tomoya Inoue,* Takako Nagase, Yasuhisa Hasegawa, Yoshimichi Kiyozumi, Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami

Research Center for Compact Chemical Process(CCP), AIST.

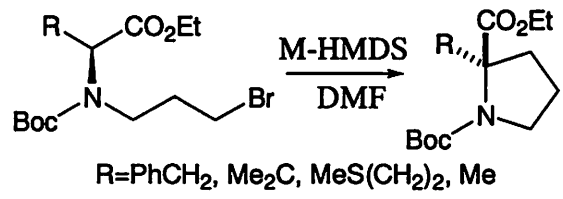


1P-31

Development of the Chiral Cyclic Amino Acid Derivatives

Takahiro Inoue, Takumi Kagawa*

Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation

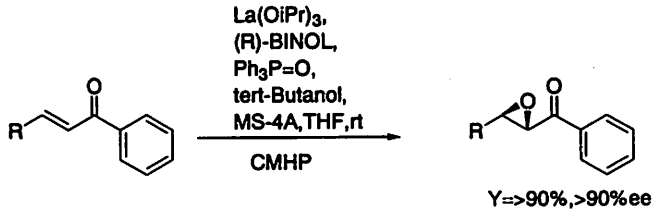


1P-32

Development of the Industrial Asymmetric Epoxidation Reaction

Hideo Sakka, Takeshi Kanbara, Takumi Kagawa*

Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation



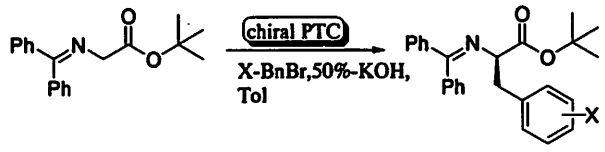
1P-33

Synthesis of the Fluoride-contained Amino Acid Derivatives

Takahiro Inoue, Takuya Miyata, * Hideo Sakka,

Takumi Kagawa

Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation



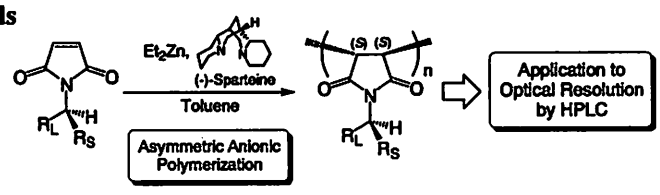
1P-34

Preparative Separations of the Useful Compounds Using the Novel Chiral Columns

Takuya Miyata,* Manabu Yanase, Kouji Kawabata,

Takumi Kagawa

Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation

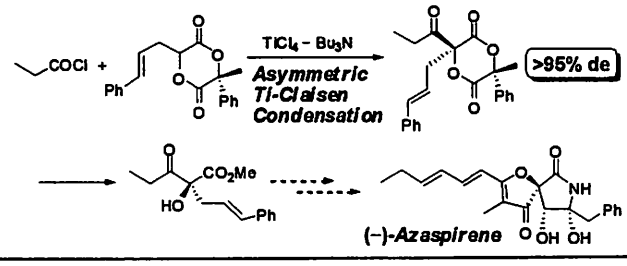


1P-35

Synthetic Study of (−)-Azaspirene, a Natural Angiogenesis Inhibitor, Utilizing Asymmetric Ti-Claisen Condensation

Tomonori Misaki,* Mikiko Sugi, Ryohei Nagase, Yoo Tanabe

School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.

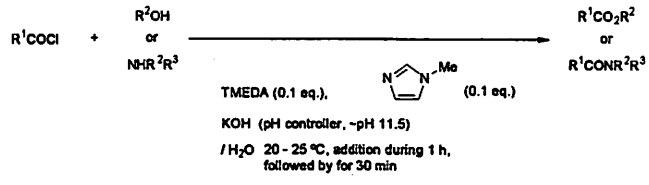


1P-36

Water solvent method for the esterification or amide formation between acid chlorides and alcohols or amines promoted by catalytic amines

Hidefumi Nakatsuji,* Jun-ichi Morita, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University

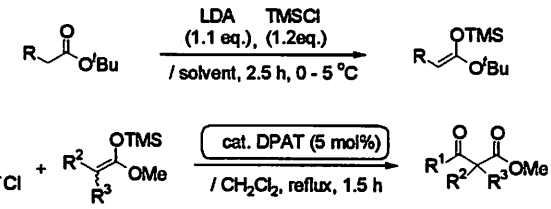


1P-37

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

T. Okabayashi,* A. Iida, K. Tkakai, J. Osada, Y. Tanabe

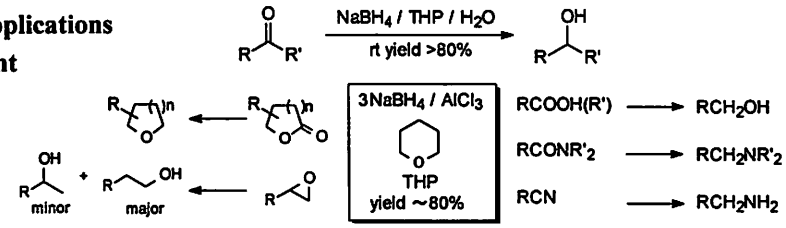
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University



1P-38

The physical properties of THP, and applications to organic synthesis as a reaction solvent

Hiroshi Yasuda,* Yoshihiko Maeda
Corporate R&D Center, Showa Denko K.K.
Takeshi Oriyama, Kentaro Yano
Faculty of Science, Ibaraki University



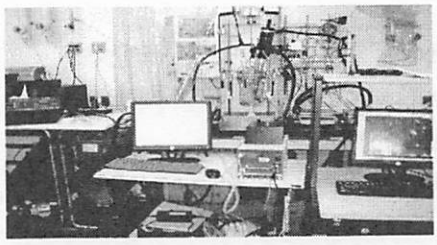
Day 2 〔July 21st〕

I-6

Process research for API by autometic synthesis devices

Hirofumi Kuroda,* Yosihiko Hisatake, Akio Kayano, Kimihiro Matuo, Taiju Nakamura

Process Research Laboratories, Eisai & Co., Ltd.



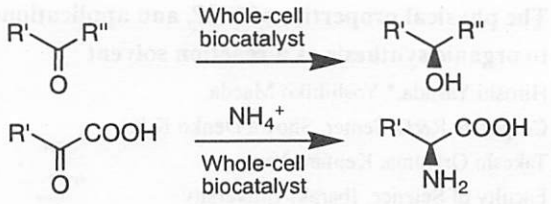
I-7

Application of Whole-Cell Biocatalysts in the Manufacture of Fine Chemicals

Michael Schwarm

Degussa AG, R&D Exclusive Synthesis

P. O. Box 13 45, 63403 Hanau, Germany

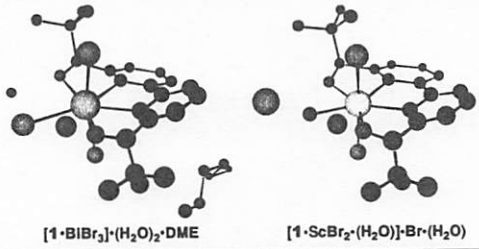


I-8

New Possibilities Using Water as a Solvent in Organic Synthesis

Shū Kobayashi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

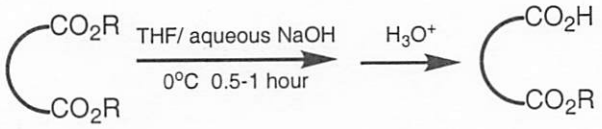


I-9

Practical Monohydrolysis of Symmetric Diesters

Satomi Niwayama*

Department of Chemistry and Biochemistry, Box 41061, Texas Tech University, Lubbock, Texas, 79409-1071, U.S.A.



I-10

Intellectual Property Management for Globalization of Drug Manufacturing

Hirotsugu Takayama

Intellectual Property Dept., Shionogi & Co., Ltd.

This lecture presents intellectual property management on when, which country, and how to obtain a process patent.

I-11

Frontier of Pharmaceutical Quality Control: PAT on API

Tatsuzo Ukita

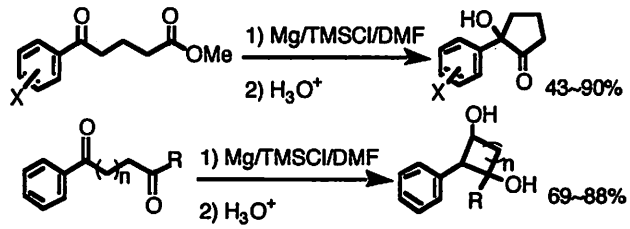
CMC Research Laboratories, Pharmaceutical Development Dept., Tanabe Seiyaku Co., Ltd

The lecture presents possible changes on pharmaceutical quality control system based on PAT.

2P-01

Mg-Promoted Intramolecular Cyclization of Ketoesters

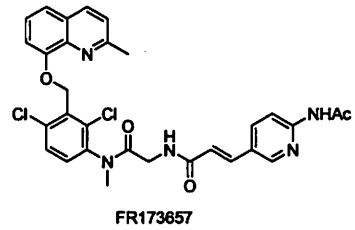
Ikuzo Nishiguchi, Kazuaki Yonemura, Hisashi Shimada, Yoshiko Yamanaka, Hirofumi Maekawa
Nagaoka University of Technology



2P-02

Interesting Characteristics and Their Control of Polymorphs of Bradykinin Antagonist FR173657

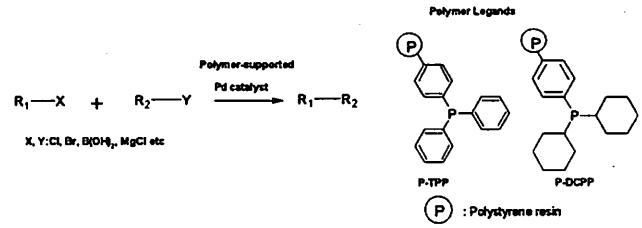
* Ariyoshi Kubota, Koji Mukai, Shunsuke Goto, Hironobu Yasuda
Process Chemistry Labs. & Analysis & Pharmacokinetics Research Labs., Astellas Pharma Inc.



2P-03

Organic Reactions Using Polymer-supported Pd Catalysts

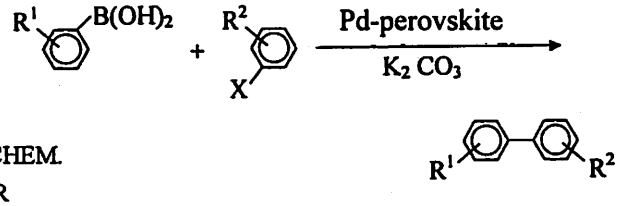
Toshimitsu Kikuchi,* Kenji Oohashi, Satoshi Hobara, Yoshiki Hayakawa
Hokko Chemical Industry Co., Ltd.



2P-04

Highly reactive Pd-Perovskites for Cross Coupling Reaction

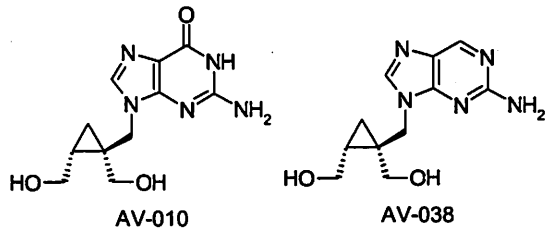
Kimiyoshi Kaneko*, Hirohisa Tanaka
Fine Chemical Development Dept., HOKKO CHEM.
Materials R&D Division, DAIHATSU MOTOR



2P-05

Process Research and Development for scalable synthesis of cyclopropane nucleoside analogue with anti-herpesvirus activity.

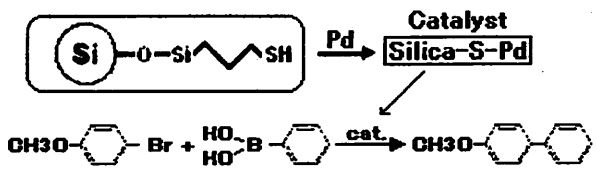
Noriyasu Kataoka,* Toshihiro Matsuzawa, and Masanobu Yatagai
Central Research Laboratory, Ajinomoto Co., Inc.



2P-06

Reaction of Palladium Catalyst on Silica Gel Prepared by Coordinate Adsorption

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



2P-07

Manufacturing Process Development of Tricyclic Triazolobenzazepine Derivative

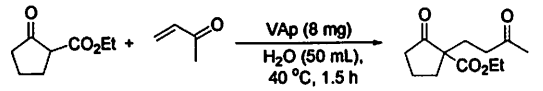
Yumiko Okada,* Shohei Yasuda, Jun Irie,
Masaaki Takahashi, Hitoshi Yamaguchi
CMC Research Labs., Pharmaceutical Research Center,
Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Tricyclic Triazolobenzazepine Derivative

2P-08

Development of Calcium Vanadate Apatite Catalyst for Highly Efficient Organic Transformations in Water

Takayoshi Hara, Satoko Kanai, Kohsuke Mori, Tomoo Mizugaki,
Kohki Ebitani, Koichiro Jitsukawa, Kiyotomi Kaneda*
Graduate School of Engineering Science, Osaka University

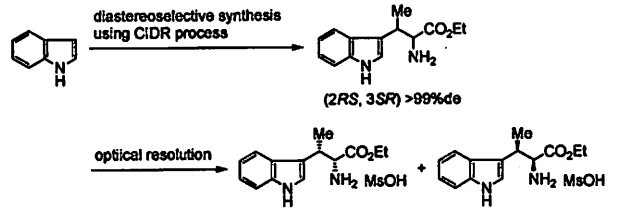


200 mmol (32.2 g) | 210 mmol (15.4 g) | 92 % (41.6 g, isolated yield)
TON = 260,400
TOF = 48 sec^{-1}

2P-09

Development of practical preparation for optically active β-methyltryptophan

Yasuhiro Sawai,* Masahiro Mizuno, Tatsuya Ito, Mitsuhisa Yamano
Chemical Development Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited

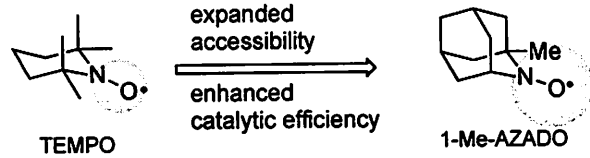


(2*RS*, 3*SR*) >99%de
(2*R*, 3*S*) >99%ee
(2*S*, 3*R*) >99%ee

2P-10

Development of 1-methyl-AZADO: A highly efficient organocatalyst for oxidation of alcohols

Yoshihau Iwabuchi,* Masatoshi Shibuya, Masaki Tomizawa,
Takamune Hattori, Takahisa Satoh
Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku University

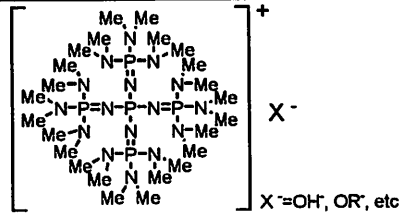


TEMPO | 1-Me-AZADO

2P-11

Development of nonmetallic novel molecular catalysts "Phosphazene Catalysts"

Takaomi Hayashi*
Molecular Catalysis Group, Catalysis Science Laboratory,
Mitsui Chemicals, Inc.

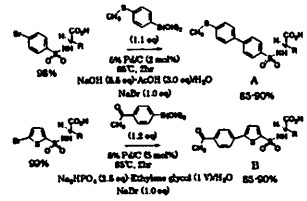


Phosphazene Catalysts

2P-12

Pd/C-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction in Water: Application to Large-Scale Synthesis of MMP Inhibitors

Yoji Kitaura,* Masaaki Uenaka, Shinichiro Fujiie, Shuhei Koshida,
Makoto Kii, Yoshiyuki Masui
Chemical Development Dept., Shionogi & Co., Ltd.

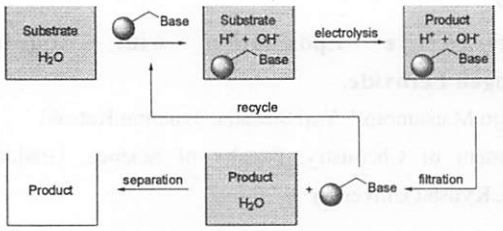


2P-13

Development of a Novel Electrolytic System in Water Using Solid-Supported Bases

Satomi Ishino,* Toshiki Tajima, Toshio Fuchigami

Department of Electronic Chemistry, Tokyo Institute of Technology

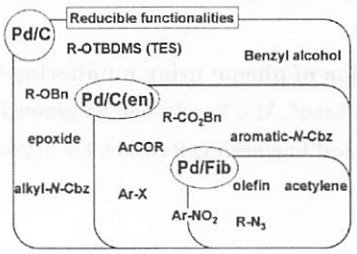


2P-14

Palladium-Fibroin as a Chemoselective Hydrogenation Catalyst

Yoshiaki Kitamura, Asami Tanaka, Keiji Oono,* Takashi Ikawa, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
Reagent Research Laboratories, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

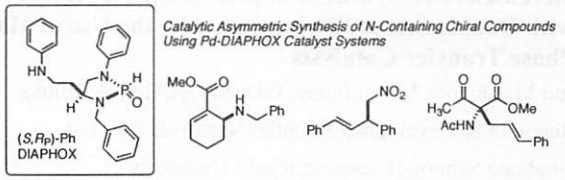


2P-15

Development of Catalytic Asymmetric Reactions Using Diaminophosphine Oxides (DIAPHOX) and Their Applications

○Tetsuhiro Nemoto, Takashi Fukuyama, Teisuke Harada, Long Jin, Yasumasa Hamada

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

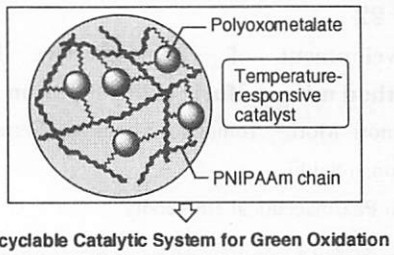


2P-16

A Recyclable Catalytic System for Green Oxidation Based on a Temperature-Responsive Catalyst

Hiromi Hamamoto,* Yachiyo Suzuki, Masahiro Kudoh, Hideyo Takahashi, Shiro Ikegami

School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

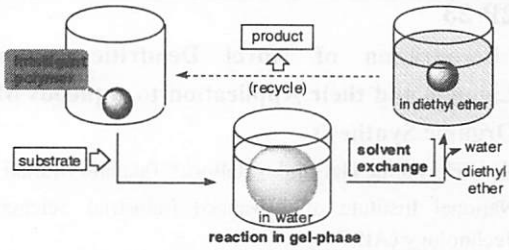


2P-17

A Novel Use of Cross-Linked Poly(*N*-isopropylacrylamide) Gel for Organic Reactions in Aqueous Media

Hiromi Hamamoto, Masahiro Kudoh,* Hideyo Takahashi, Shiro Ikegami

School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

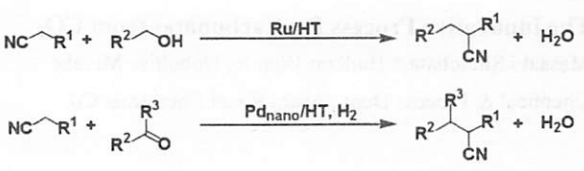


2P-18

Hydrotalcite-Supported Metals as Multifunctional Catalysts for Environmentally Friendly One-Pot Synthesis of α-Alkylated Nitriles

Ken Motokura, Noriaki Fujita, Kohsuke Mori, Tomoo Mizugaki, Kohki Ebitani, Koichiro Jitsukawa, Kiyotomi Kaneda*

Osaka University, Nagoya Institute of Technology.

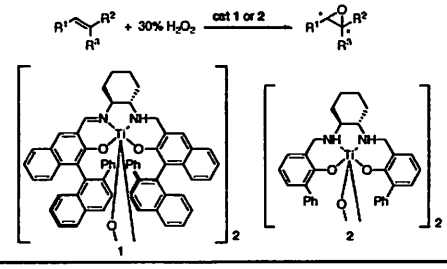


2P-19

Enantioselective Epoxidation with Aqueous Hydrogen Peroxide.

Kazuhiro Matsumoto,* Yuji Sawada, Tsutomu Katsuki

Department of Chemistry, Faculty of Science, Graduate School, Kyushu University

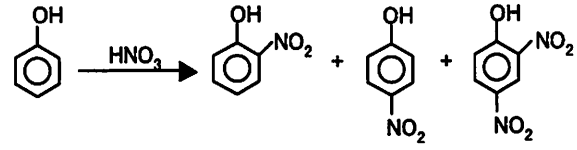


2P-20

Nitration of phenol using numbering-up microreactors

Tadashi Sano*, Mio Suzuki, and Shigenori Togashi

Mechanical Engineering Research Laboratory, Hitachi, Ltd.



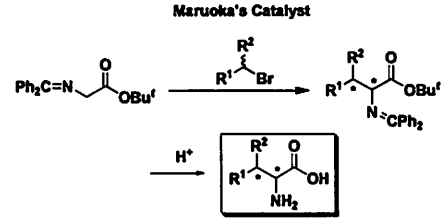
2P-21

Stereoselective Synthesis of β-Branched α-Amino Acids with Double Stereodifferentiation by the Use of Maruoka's Phase Transfer Catalysts

Jun Matsumoto,* Toru Inoue, Takashi Ooi, Keiji Maruoka

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

Graduate School of Science, Kyoto University

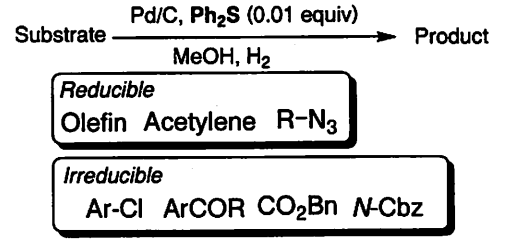


2P-22

Development of chemoselective hydrogenation method using sulfuric catalyst poison

Akinori Mori,* Tomoteru Mizusaki, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University

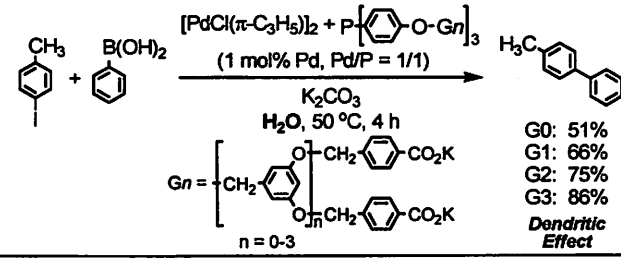


2P-23

Preparation of Novel Dendritic Phosphine Ligands and their Application to Aqueous Media Organic Synthesis

Ken-ichi Fujita, Hatsuhiko Hattori,* Takahito Muraki

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

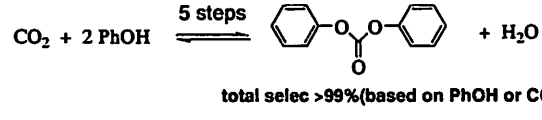


2P-24

The innovative Process for Carbonates from CO_2

Masaaki Shinohata,* Budiant Bijanto, Nobuhisa Miyake

Chemical & Process Dept., Asahi Kasei Chemicals Co.

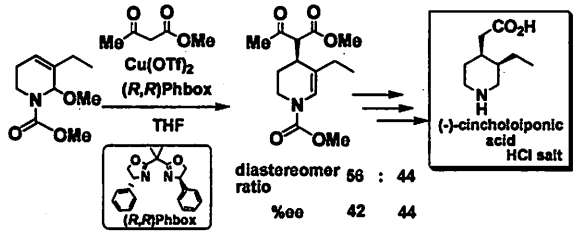


2P-25

Selective Synthesis Method of 4-Substituted Piperidine and Its Asymmetric Reaction

Daishirou Minato,* Mieko Imai, Yosuke Demizu, Osamu Onomura , Yoshihiro Matsumura

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

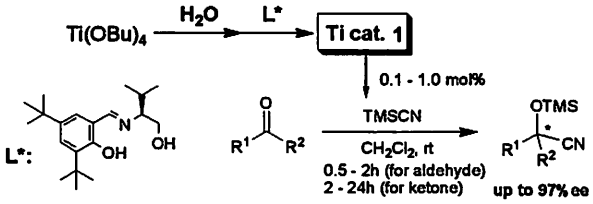


2P-26

Enantioselective Cyanosilylation of Aldehydes and Ketones Using Partially Hydrolyzed Titanium Alkoxide as a Lewis Acidic Metal

Takushi Nagata,* Kazuhiko Yoshinaga

Catalysis Science Lab., Mitsui Chemicals, Inc.

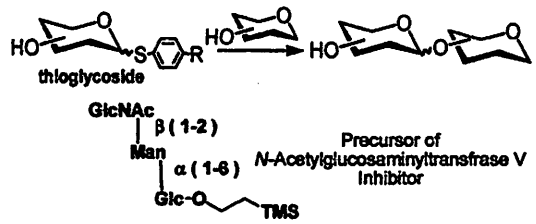


2P-27

The Synthesis of Oligosaccharides and Thiosugars Using Odorless Benzenethiols

Yu-ichi Ishioka, Takahiro Katoh, Jun-ya Hasegawa, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node*.

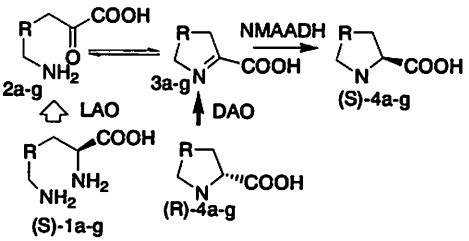
Kyoto Pharmaceutical University.



2P-28

Enzymatic synthesis of cyclic amino acids by *N*-methyl-L-amino acid dehydrogenase

Mari Hara Yasuda,* Makoto Ueda, Hisaaki Mihara, Nobuyoshi Esaki and Hisashi Muramatsu

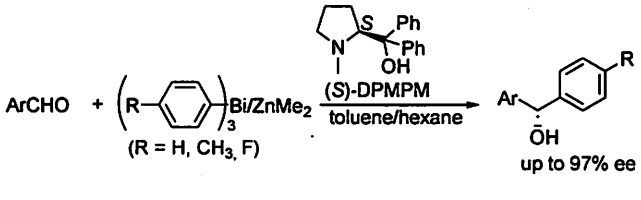


2P-29

Highly Enantioselective Catalytic Aryl Transfer Reaction to Aldehydes Using Triarylbismuthine/dialkylzinc Reagents

Yousuke Toyota,* Shinya Miyake, Yasuhumi Kikuzono, Itaru Sato

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University

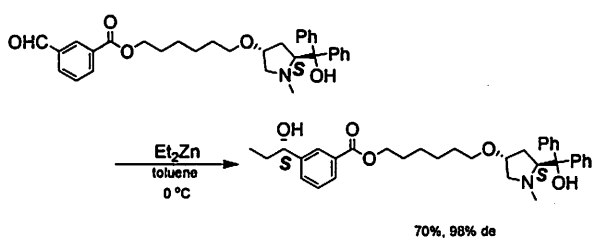


2P-30

Highly Stereoselective Ethylation of Aldehyde via Intramolecular Long-range Asymmetric Induction

Takashi Kimura,* Toshihiko Kanki, Itaru Sato

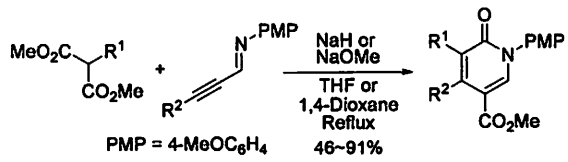
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University



2P-31

Multifunctionalized-2-Pyridone Synthesis via Nucleophilic Addition of Active Methine Compounds to Alkynyl Imines

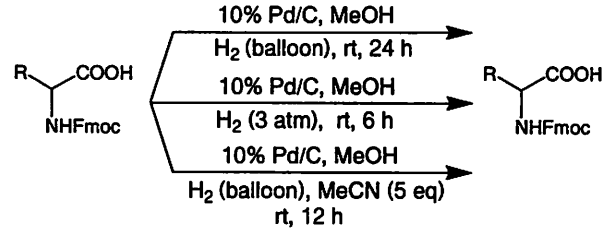
Iwao Hachiya,* Makoto Shimizu
Graduate School of Engineering, Mie University, Tsu, Mie, 514-8507, Japan



2P-32

Novel deprotection method of Fmoc group under heterogeneous hydrogenation conditions

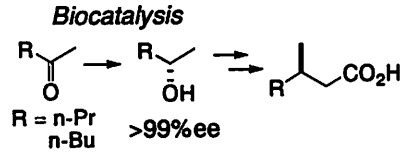
Yuuta Fujiwara,* Hiroyoshi Esaki, Takashi Ikawa,
Yasunari Monguchi, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University



2P-33

Process Development of Optically Active 3-Methylcarboxylic acids via Biotransformations

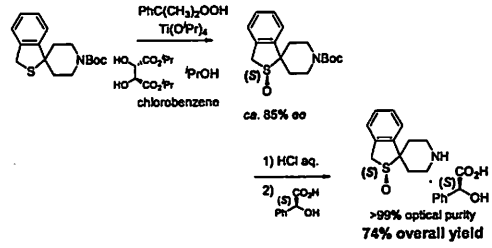
Hisatoshi Uehara,* Yasumasa Dekishima, Manabu Katsurada, Hiroshi Kawabata, Hirotoshi Hiraoka, Makoto Ueda, Ken Okamoto, Yoshimune Aosaki
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.



2P-34

A Practical Hybrid Manufacturing Process of Optical Active Cyclic Sulfoxide, Key Intermediate of Neurokinin Receptor Antagonist

Fumihiko Toriyama,* Keijiro Kobayashi, Takahiro Okachi, Hiroshi Tomori
Process Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.



2P-35

The Polymorph Screening of Furosemide

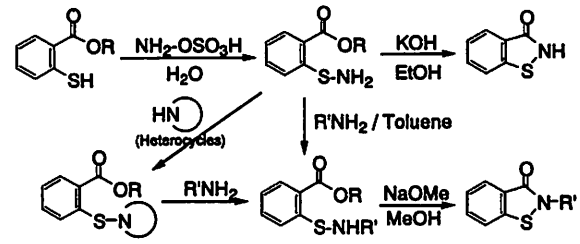
Chizuko Sasaki,* Yoshiko Ueda, Yasuko Osano
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.

The polymorphism of Furosemide has been investigated by using systematically designated 100 and 1000 crystallization screening. We could find three new solvates addition to the known polymorphs and it was able to check the important factors for the efficient polymorphism screening.

2P-36

New Synthetic Methods of the S-N Bond Compounds without Using Chlorine Gas

Masao Shimizu*
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)



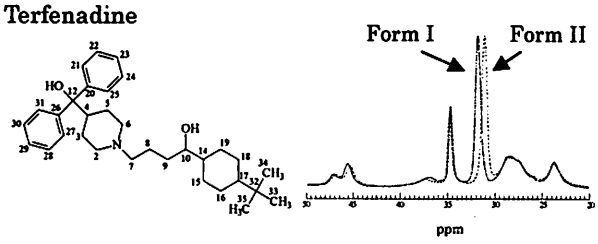
2P-37

Polymorph Characterization of Pharmaceuticals by Solid State NMR Spectroscopy

Sachio Tabata*, Yasuyuki Sakata, Yasuko Osano, Katsuhiko Masuda, Katsuhide Terada, Etsuo Yonemochi

Yokohama Laboratory, Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Reseach Center, Inc.

Terfenadine

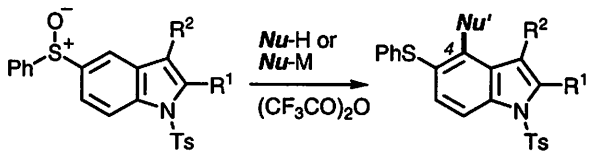


2P-38

Nucleophilic Installation of Carbon Substituents at the C4-Position of Indoles Initiated by the Aromatic Pummerer-Type Reaction

Shuji Akai,*[1,2] Norihito Kawashita,[1] Yasufumi Wada,[1] Yasuyuki Kita[1]

[1]*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,* [2]*School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka*



招待・受賞講演要旨

両日（7月20日、21日）

ピレスロイド系家庭用殺虫剤の製法研究
より合理的で欲しいものだけを造るプロセスを目指して

住友化学株式会社
○山近洋

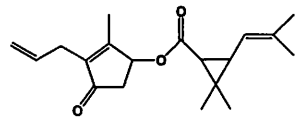
Development of industrial process of household pyrethroid insecticide

Hiroshi Yamachika *
Sumitomo Chemical Co.,Ltd.
1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana-ku, Osaka, 554-8558, Japan
yamachika@sc.sumitomo-chem.co.jp

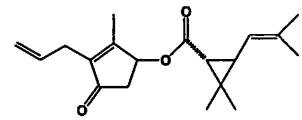
Abstract: We established manufacturing methods of chrysanthemic acid and cyclopentenolone which is an important moiety of household pyrethroid insecticide. We also developed manufacturing methods of the most active stereoisomer of the corresponding compounds.

除虫菊の殺虫成分であるピレトリンから発展してきたピレスロイド化合物は、高い殺虫活性と哺乳動物に対する抜群の低毒性という優れた性質を活かし、今日、家庭用殺虫剤として広く用いられている。アレスリン（ピナミン®）は当社で1953年に販売を開始し、現在もなお家庭用殺虫剤として継続販売されている。アレスリンは酸側が菊酸、アルコール側がアレスロロンからなるエステル化合物である。続いて菊酸を光学活性化して効力を向上させた光学活性アレスリン（ピナミンフォルテ®）を上市した。さらにアレスリンの6～10倍の殺虫効力をもつプラレトリン（エトック®）を開発した。プラレトリンはプロパルギル型アレスリンと呼ばれるもので、しかも酸側、アルコール側の双方が光学活性体である。

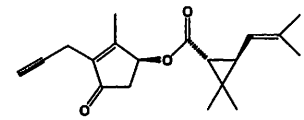
本稿ではこれら合成ピレスロイドの骨格をなすアルコールラセミ体及び菊酸ラセミ体の製法の変遷について述べ、つぎに菊酸の光学活性化、プラレトリンアルコールの光学活性化について述べる。



アレスリン(ピナミン®)



(ピナミンフォルテ®)

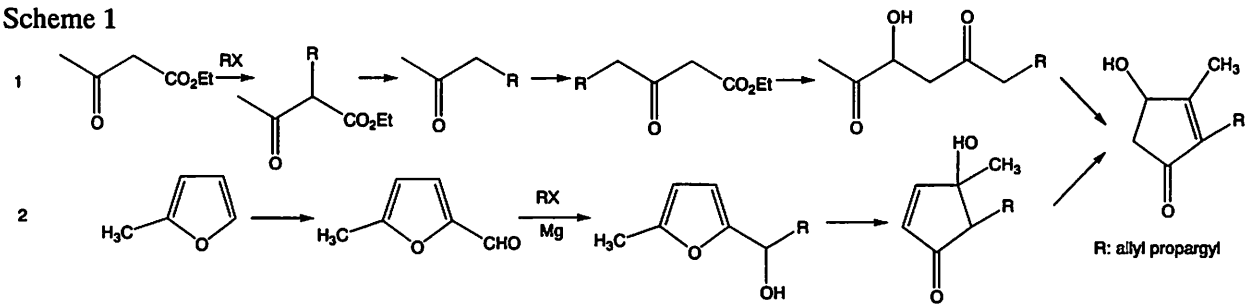


プラレトリン(エトック®)

1．アルコールラセミ体の製法[1)]

アレスリン及びプラレスリンのアルコール部位は従来 Scheme 1 の1に示すようにβ—ケト酸とメチルグリオキザールを縮合し、得られたジケトアルコールを分子内アルドール縮合して得ていたが、Piancatelli、庄野らの方法について工業化の見地から検討を行い、種々改良を加え、Scheme 1 の2に示す製法を確立した。

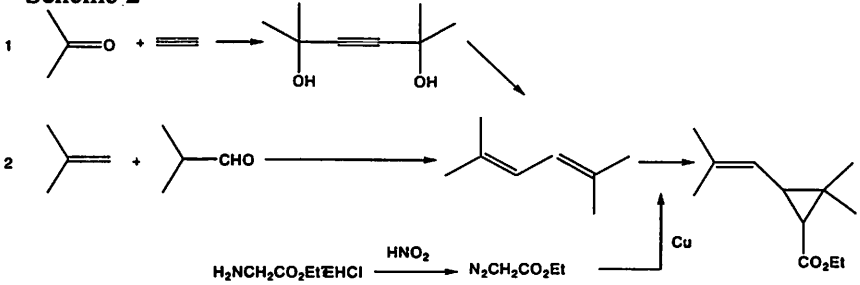
Scheme 1



2．菊酸ラセミ体の製法

菊酸についてもScheme 2の1より、安価で反応の容易なScheme 2の2にへと変更した。

Scheme 2

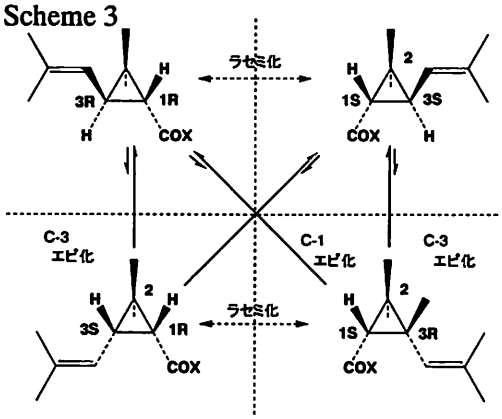


3．菊酸の光学活性化

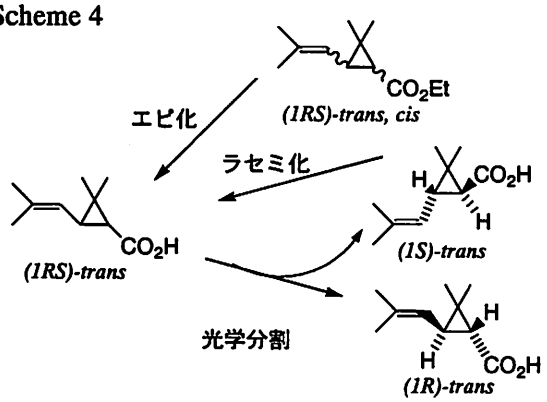
①光学分割、異性化(エピ化)、ラセミ化の組み合わせ[2)]

菊酸の４つの光学異性体のうち、最も活性の高いRR体を得るためにScheme3に示す異性体間の相互立体変換反応を検討し、Scheme4のような光学分割、異性化（エピ化)、ラセミ化を組み合わせてRR体を優先的に取得する製法を確立した。

Scheme 3

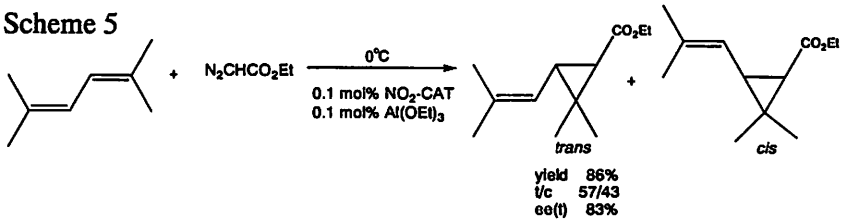


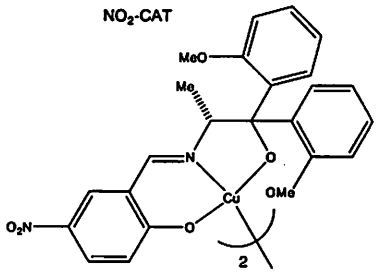
Scheme 4



②不斉合成[3)]

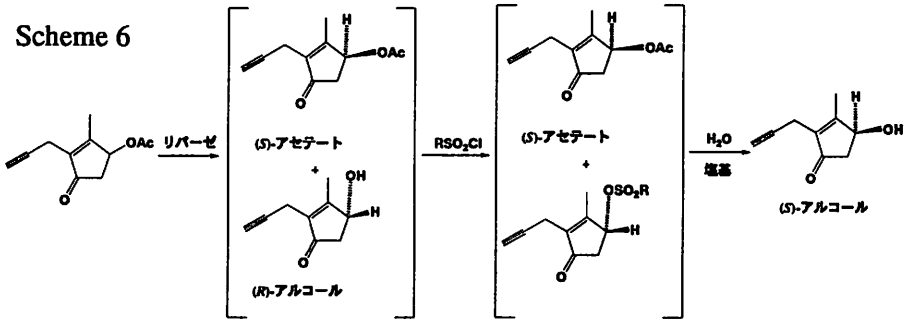
Scheme 5





4．プラレトリンアルコールの光学活性化[4)]

Scheme 6



Scheme 6に示すようにリパーゼを用いた不斉加水分解と水酸基の立体反転を組合せることにより、ラセミのアセテートをすべて目的とするS体のアルコールに変換することができた。

Reference: 1) G. Piancatelli et al. Tetrahedron Lett., **1976**, 3555 T. Shono et al. Chem. Lett., **1976**. 1246
山近　洋，南井　正好，斎藤　憲治，有合化　48, 119(1990)

2) 長瀬　恒之，鈴鴨　剛夫，深尾　正美，先砥　庸司，住友化学　**1983**-1, 25(1983)

3) M. Itagaki, K. Hagiya, M. Kamitamari, K. Masumoto, Y. Yamamoto, Tetrahedron, **60**, 7835(2004)

4) 梅村　武明，広原　日出男，矢野　俊彦，日本農芸化学会誌，**67**, 1385(1993)

Some Progress of Organic Synthesis of Pharmaceuticals in China

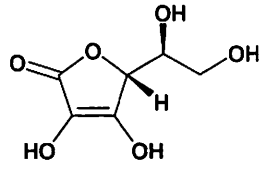
張 万斌 Wanbin Zhang

School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University
Shanghai Jiao Tong University,
800 Dongchuan Road, Shanghai 200240, P. R. China
E-mail: wanbin@sjtu.edu.cn

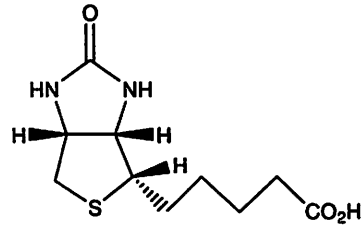
Recent years, the pharmaceuticals industry in China got a prosperous development. In 2003 China produced more than 6600 types of medicine including 1200 types of chemical pharmaceuticals, 400 types of biological medicine and more than 5000 types of traditional Chinese medicine (TCM). The purpose of this presentation is to review some progress of organic synthesis of pharmaceuticals in China in three parts.

Part I. Progress of process chemistry of some chemical pharmaceuticals

In this part, the great progress of process chemistry of two typical chemical pharmaceuticals was introduced. One is about the preparation of vitamin C (L-ascorbic acid) and the other is about biotin (vitamin H). The novel effective process with two steps fermentation method for producing vitamin C was invented by Prof. Yin of Institution of Microbiology at Beijing and has been adopted widely not only in China but also throughout the world. In 2004 China produced about 68 thousand tons of vitamin C with this method, nearly taking up 57 percents of the global output. Then, it comes to the production of biotin. With the increase of global demands, the global output of biotin rose to 120 tons last year. Several years ago, the main makers included Roche, Merck, Sumitomo. Recently, a very effective process was developed by Prof. Chen of Fudan University. With this process, a big plant was set up at Xinchang. In 2005 China produced biotin about 70 tons, nearly taking up about 60 percents of the global output.



Vitamin C



Biotin

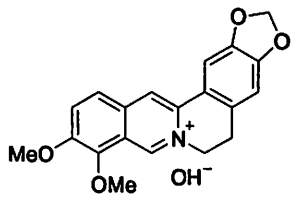
Part II. Progress of organic synthesis of Chinese Herbal Medicine

Chinese Herbal Medicine (CHM) has been a vital part of the Chinese culture and practices since ancient times. Despite the advances in Western medicine, the use of medicinal herbs in both raw and proprietary forms remains popular among Asian communities and throughout the world. Nearly 5,000 species of plants are used for medicine in China today. Because of the lack of resource of some CHM, a lot of synthetic processes have been developed in China. Two typical processes will be introduced.

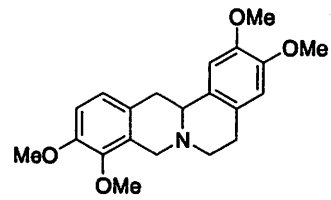
One is about the preparation of berberine, which is an alkaloid contained in coptis. Berberine has many advantages like potent curative effect, nontoxicity, cheapness etc. Recently, berberine is found to have more and more medicinal uses, cure intestinal disease, cardiovascular disease etc. The traditional method to produce berberine is botany extraction. It consumes large amount of coptis and causes environmental

destruction. In 2001 a synthetic line was built in Dongbei Pharmaceutical General Factory, which can now produce more than 500 tons of berberine per year.

d,l-Tetrahydropalmatine (THP) is the most potent alkaloids of the full range of 20 alkaloids isolated from the tuber of corydalis. In laboratory research, it has been shown to exhibit a wide number of pharmacological actions on the central nervous system, including analgesic and sedative effects. In 1992, a synthetic line was built in Nanning Pharmaceutical Enterprise, which can produce several tons of THP per year.



Berberine

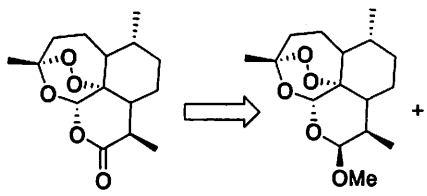


d,l-Tetrahydropalmatine (THP)

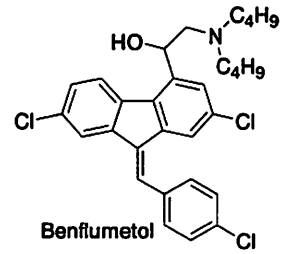
Part III. Development of new pharmaceuticals derived from Chinese herbal medicines

The active ingredients contained in Chinese herbs sometimes are not the best medicine for the related diseases and some of them are sometimes very difficult for industrial synthesis. So, it is important to find their derivatives which have better pharmacological activities and more suitable for industrial synthesis.

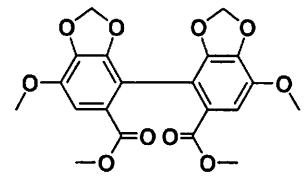
Qinghaosu, an antimalarial pharmaceutical, was an active ingredient of extracts of qinghao. It was first purified in 1972. For its poor solubility in water and low antimalarial activity, Chinese chemists developed its derivative artemether. The industrial production of artemether was carried out in Kunming Pharmaceutical Corporation in 1989. But artemether also has the disadvantage of easily recrudescence. Benflumetol is another antimalaria drug also developed in China, which has higher antimalaria activity, lower rate of recrudescence, but it easily bring resistance. Then, the breakthrough of development of antimalaria drugs came to the combination of artemether and benflumentol. This combined medicine is the best one which has advantages of higher antimalaria activity, lower rate of recrudescence and no resistance.


Qinghaosu

Artemether



Benflumetol


Bifendate

Bifendate was an intermediate of the synthesis of wuweizisu C which is extracted from a Chinese herb wuweizi. Occasionally bifendate was found to have pharmacological activity and became a novel anti-hepatitis drug. The difficulty of producing wuweizisu C leads to bifendate to replace wuweizisu C as a common effective anti-hepatitis drug now in China.

I-3（招待講演）

リポペプチド系抗真菌剤ミカファンギンの工業化研究

アステラス製薬株式会社 合成技術研究所
大東　篤

Process Development of Micafungin, a Novel Lipopeptide Antifungal Agent

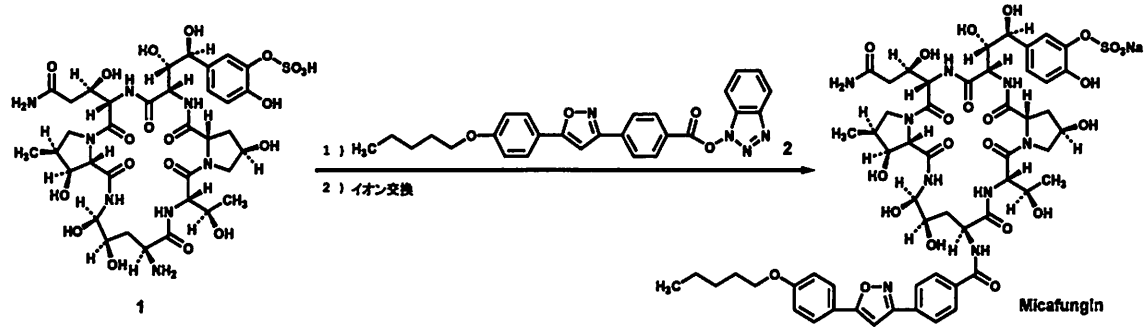
Atsushi Ohigashi
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.
2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8514, Japan
atsushi.oohigashi@jp.astellas.com

The practical method for the synthesis of Micafungin, a novel lipopeptide agent was established from the viewpoints of industrial manufacturing. We report not only a practical synthesis of the side chain of Micafungin with a highly regioselective conversion of diaryl-β-diketone to 3,5-diarylisoxazole via the corresponding β-keto enamine intermediate, but also the process development of unstable and amorphous Micafungin to obtain a good quality drug substance.

ミカファンギンは真菌細胞壁の主要構成成分1,3-β-D-グルカンの生合成を特異的に阻害する新規作用機序を有した抗真菌剤である。本剤は2002年12月に日本初のキャンディン系注射用抗真菌剤「ファンガード®」として発売された。さらに2005年5月，米国において「マイカミン®」として発売され，今後は欧州での上市も期待されている。

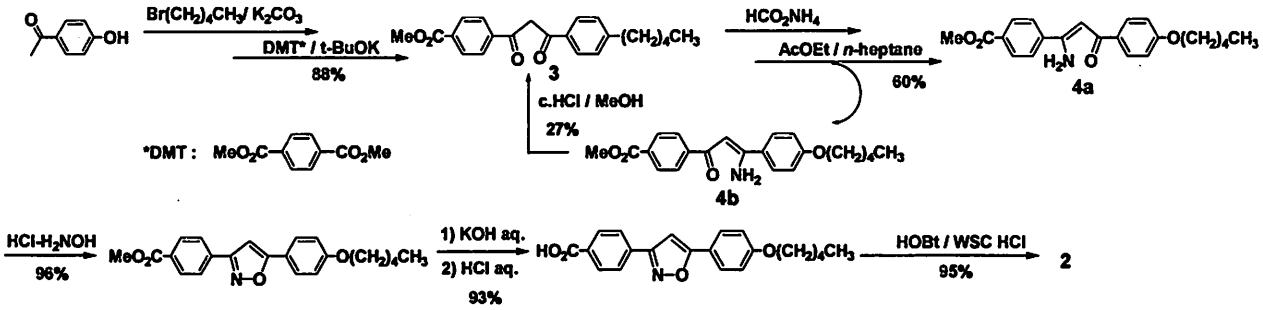
我々は，ミカファンギン原薬が常に高品質で得られ，生産性が高く，さらに環境にも配慮した工業的製造法を確立し，ミカファンギンを医薬品として発売することに成功したので報告する。

ミカファンギン原薬は醗酵産物（1）を出発原料とし，そのアミノ基を別途化学的に合成した側鎖活性エステル体（2）でアシル化後，硫酸基をナトリウム塩化して得られる。生産における課題は，2の基本骨格である非対称3，5-ジアリールイソキサゾール環の工業的合成法と，不安定なミカファンギン原薬の製造プロセスを構築することであった。



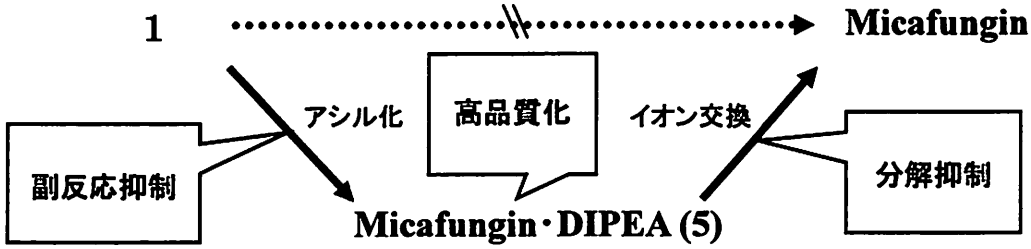
側鎖活性エステル体２の工業的合成法[1)]

ヒドロキシルアミンによるジアリール-β-ジケトンのイソキソゾール化反応は，環境への負荷が大きい重金属を不要とし，コストの面からも有利である．しかしながら，一般的にその位置選択性が低く，位置異性体の分離が困難である為，対称イソキサゾール環の構築法としてのみ用いられていた。我々は，β-ケトエナミン体(４a)を経由することによって位置選択的にイソキサゾール環を構築することに成功し，初期製造法の課題を克服できた。すなわち，ジアリール-β-ジケトン体(３)から４a：４b=83：17 の位置選択性でβ-ケトエナミン体を合成し，再結晶によって４a を単一の化合物として単離した。次に，ヒドロキシルアミン塩酸塩との極めて速いエナミン交換，続く分子内環化反応により，位置選択的に非対称イソキサゾール環を構築することに成功した。一方，再結晶時の母液に存在する位置異性体(４b)を加水分解反応により３へと導き，回収プロセスも構築することができた。



ミカファンギン原薬の製造プロセス[2)]

ミカファンギン原薬はｉ)溶液中で不安定な為，カラム精製処理により分解すること，ii)非晶質である為，沈殿操作による精製効果は殆ど認められないこと等から，安定的に高品質の原薬を供給することが重要課題であった。我々はミカファンギンの DIPEA 塩(５)がアルミナ樹脂精製にも耐えうる程の安定性を有することを見出し，ミカファンギン原薬の製造プロセスを構築することに成功した。すなわち，製造プロセスにｉ)数多くの官能基を有する１のアシル化反応において，反応条件の最適化により副反応を極力抑制する，ii)安定性の高い５として単離し，アルミナ樹脂精製によって高品質化する，iii)DIPEA 塩５からナトリウム塩へのイオン交換後，ミカファンギン原薬の沈殿条件を最適化する等によって分解を抑制し，ミカファンギン原薬の工業的生産に成功した。



1) Ohigashi A.; Kanda A.; Tsuboi H.; Hashimoto N. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 179.
2) 医薬品のプロセス化学，日本プロセス化学会編；化学同人，**2005**, 95.

I-4（招待講演）

有用アミノ酸の実用的不斉合成を目指したキラル有機分子触媒のデザイン

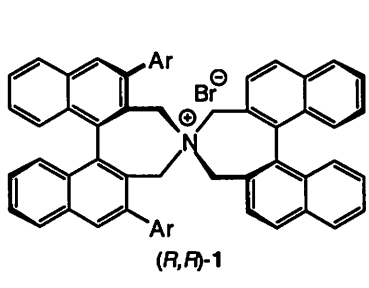
京都大学大学院理学研究科化学専攻
丸岡　啓二

Design of Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis of Useful Amino Acids

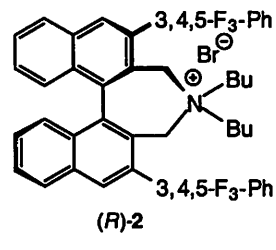
Keiji Maruoka
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University
Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan
maruoka@kuchem.kyoto-u.ac.jp

Structurally rigid, chiral spiro-type ammonium salts derived from (*R*)- or (*S*)-binaphthol have been prepared and commercialized as new C_2-symmetric chiral phase transfer catalysts, which can be applied to the highly efficient, catalytic enantioselective alkylation of glycinate derivative under mild phase transfer conditions. Recently, we successfully designed simplified, yet very active chiral phase transfer catalysts for practical amino-acid synthesis. In addition, we newly designed chiral, helical-type phase transfer catalysts for effecting asymmetric Strecker reaction for large-scale production of sterically hindered α-alkylamino acids.

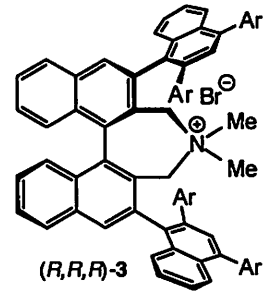
近年、地球規模で広がる環境への負荷をできるだけ軽減し、いわゆる環境に優しい化学合成、環境に優しい分子・反応の設計を目指してより良い環境を作るための取り組みが進んでいる。必要な物を望むだけ作ることを主に目指してきた有機合成化学の分野でも、21 世紀になると、資源を無駄遣いし環境汚染を広げてきた 20 世紀の化学から質の転換が求められている。特に天然資源の少ないわが国では、炭素資源を有効に活用し、今世紀の社会を支える技術基盤となる環境調和型の実践的有機合成プロセスの開拓を強力に推し進める必要がある。こういった観点から、本研究室では金属を使わない環境調和型の不斉有機分子触媒の開発に取り組んでおり、本講演では、各種有用アミノ酸の実用的不斉合成を目指したキラル相間移動触媒やキラルアミン触媒の合理的なデザインを紹介したい。



(*R,R*)-1



(*R*)-2

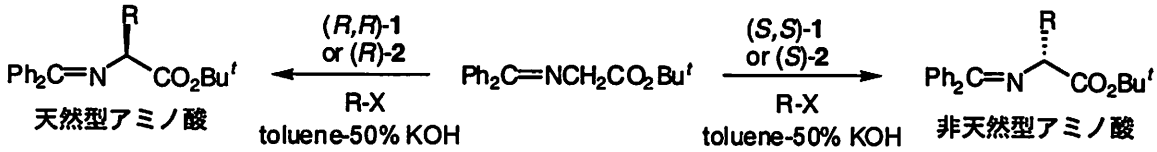


(*R,R,R*)-3

有機分子触媒が水と有機溶媒の間を行き来する相間移動反応は、水溶液中、常温、常圧、開放系で行なえるため、極めて工業化しやすい反応システムである。しかも、金属を使わない相間移

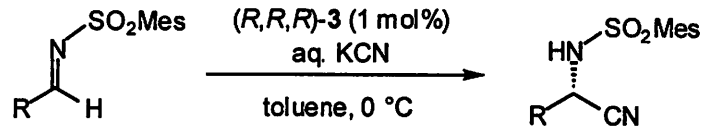
動触媒を用いるため、地球環境に調和した有機合成プロセスが可能になる。我々は、市販の安価な光学活性ビナフトール由来のスピロ型キラル相間移動触媒 **1** を考案し、これを用いて有用物質の触媒的不斉合成、例えば、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応によって、天然型及び非天然型の有用アミノ酸やペプチドの実用的な合成プロセスを確立した。[1]特に、最近、構造を単純化した高活性キラル相間移動触媒 **2** のデザインに成功し、各種の生理活性アミノ酸が容易に合成できるばかりか、既存の工業的方法では入手しにくい人工アミノ酸の大量合成が可能になった。[2]

不斉アルキル化による光学活性α-アルキルアミノ酸の実用的合成



このようなキラル相間移動触媒を用いた、触媒的不斉アルキル化による人工アミノ酸合成の唯一の泣き所は、かさ高い人工アミノ酸が合成しにくい点である。そこで、我々は実用的見地から、シアン化カリウム水溶液を用いる、相間移動条件下での不斉ストレッカー反応の開発に取り組み、かさ高いイミン類の不斉シアノ化反応を行うことによって、かさ高い人工アミノ酸を合成しようと試みた。このため、不斉ストレッカー反応に有効なキラル有機分子触媒を新たにデザインし、ビナフチル骨格の 3,3'位にオルト-ビアリール置換基を導入したラセン型のキラル相間移動触媒 **3** が極めて良い結果を与えることを見いだし、シアン化カリウム水溶液を用いる触媒的不斉ストレッカー反応の開発が実現できた。[3]また、X線結晶構造解析により、分子内のビアリール軸の絶対配置を含む本触媒の特徴的な三次元構造を明らかにした。

不斉ストレッカー反応によるかさ高い光学活性α-アルキルアミノ酸の実用的合成



その他、環境調和型キラルアミノ酸及びアミン触媒のデザインとそれらの触媒的な光学活性アミノ酸合成についても、併せて紹介したい。[4]

文　献

1) (a) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 5139 (2003). (b) T. Ooi, M. Takeuchi, D. Kato, Y. Uematsu, E. Tayama, D. Sakai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5073 (2005). (c) K. Maruoka, *Pure Appl. Chem.* **77**, 1285 (2005).
2) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1549 (2005).
3) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 2548 (2006).
4) (a) T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3055 (2005). (b) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 16408 (2005).

I-5（招待講演）

プロセス化学の進むべき道
——— 現在何ができて何ができないのか 今後どのような研究が必要か ———

三共有機合成(株)　平岡哲夫

The Future Road to Process Chemistry

Tetsuo Hiraoka　Sankyo Organic Chemicals Co., Ltd.
3-13-1, Kuji, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa
213-0032, Japan
thok@sankyo-ygk.co.jp

In pharmaceutical manufacturing, what kinds of complex compounds can be synthesized on an industrial scale with c-GMP are reviewed. Rules of thumb in process chemistry are reassessed in connection with efficiency and environmental impact. Innovative research for future process chemistry is discussed, emphasizing the development of highly efficient asymmetric synthesis (over 99% ee), and multicomponent and one pot reactions (cascade, tandem and domino reactions).

製薬業界におけるプロセス化学は昨年4月の薬事法の改正により委託生産が更に進展してることから事情が変化しつつある。

医薬品として上市される合成低分子化合物は時代の経過と共に複雑性を増しほとんどの物質が光学活性炭素原子を有するようになり、我が国の有機合成化学の進歩と相まって産学連携への推進に貢献しているのが現状である。しかしながらタンパク質を構成する 20 種類の天然アミノ酸のうちグリシンを除く 19 種類は不斉炭素がただ一つ又は二つ（イソロイシンとスレオニンのみ）の単純な構造であるにもかかわらず工業的には全部醗酵法で製造されており未だ有機合成化学は生産物の価格の点で不満足な部分を残している。そこで今回、医薬品のプロセス化学において現在何ができて何ができないかを自身の経験も含めてレビューし問題点を提起する。又プロセス化学の Rules of Thumb（ガイドライン、経験則）についてももう一度時代に則した再考察をしてみたい。更に今後この関連でどのような研究が必要かについても議論を広げる。

プロセス化学の今後の研究指針への私見としては以下の項目をあげることができる。即ち、(1)Asymmetric Synthesis, 99%ee 以上 (2)Intelligent Catalyst の開発 (3)保護基が不必要な新

合成法の開発 (4)三、四置換二重結合の高選択的合成法の開発 (5)One Pot Reaction の開発。この他にも Tandem, Cascade, Domino, Multicomponent Reactions(MCRs)などの単語でも表わせる反応である (6)Highly Convergent Synthesis (7)マイクロ化学(マイクロリアクター、マイクロ化学プロセス技術)の更なる進展 (8)Click Chemistry(Prof. Sharpless)に分類される新反応の開発 (9)Ionic Liquid の更なる研究と合成反応への応用 (10)海洋生理活性天然物の工業的合成法の開発などである。

これらの中で特に重要と考えられるのは項目(1)Asymmetric Synthesis と対をなす(2)Intelligent Catalyst の開発である。この分野は歴史的に日本の強い分野で、野依教授のノーベル賞受賞をはじめ数々の輝かしい業績があるが工業的応用に関しては更に多品種の高効率触媒が必要とされ今後の研究に期待がかけられている。究極の目的は酵素反応に匹敵する高い ee と簡便性と低価格が要求されている。特に低毒性の農薬の工業的不斉合成に際しては医薬品製造と比較して極端に低い価格設定が要求されブレイクスルーの技術開発が待たれている。(6)の Highly Convergent Synthesis と(10)の海洋生理活性天然物の工業的合成法についても少しのコメントを記載したい。現在、約3千弱種類の海洋生物の成分研究から1万をこえる化合物情報が報告されている。その生理活性の大半が抗腫瘍、抗カビ、抗ウイルスである。とくに抗腫瘍作用を有する化合物は人類が現在最も必要とする化合物であり(前)臨床試験に必要とする量の化合物供給は最重要課題である。しかし海洋天然物の入手ソースは海綿、珊瑚、軟体動物、ホヤ、棘皮動物などで大量採取は環境破壊につながる為許されるものではない(海洋微生物の話はここでは除く)。そこで全合成が必要とされるが大部分の化合物が複雑な構造式を有する為、長期的研究が必要である。従ってプロセス化学として有効と考えられるのが戦略的な Highly Convergent Synthesis である。即ち、自動車産業のミニスタイルとして3-5の合成受託会社が部品としての合成ユニット(フラグメント)を製造し製薬企業に納入しそこで最後の convergent synthesis を完了する形式である。それ故、海洋天然物の全合成研究は純学問的なものであっても convergent な合成法であれば工業化へつながるものとして高く評価されるはずである。詳細については本講演の中で議論したい。

最近「有機合成化学は成熟分野か?」という議論があるが、プロセス化学の立場よりみれば合成化学でできないことが多くあり「それは道半ばである」と言わざるをえない。一方、純学問的研究がプロセス化学において花開く例が増加しつつあり最近の Prof. Corey と柴崎教授の抗インフルエンザ薬Tamifluの独立した合成例などからも理解されるように研究ニーズは豊富にあり若い学生の有機合成化学分野への参入と熱情に期待したい。従ってこの研究ニーズの具体例についても話題提供する。

I-6（招待講演）

プロセス研究における自動合成装置の活用

エーザイ（株）プロセスケミストリー研究所二室
○黒田弘文・久武義彦・栢野明生・松尾公博・中村大樹

Process research for API by using the automatic synthesis devices

Hirofumi Kuroda,* Yosihiko Hisatake, Akio Kayano, Kimihiro Matuo, Taiju Nakamura
Section Ⅱ Process Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.
22-Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
h-kuroda@hhc.eisai.co.jp

Our goal is building up the manufacturing process capable of commercial production by resolving the issues such as cost, quality, stable supply, safety, and environment performance without delay in supplying API. To achieve the objectives, automatic synthesis systems are essential tools because they realize speed-up, accuracy, laborsaving and efficiency. Presence of the process research should be improved by making the fullest possible use of the devices developed and offered commercially as technology advances. In this symposium, the lineup and utilization of automatic equipments in our company are presented.

一般的に、医薬品のプロセス化学研究は、開発段階において、前臨床試験から臨床試験、申請、上市までの治験薬用原薬の供給と工業化研究を目的とする。我々の研究目的も、商業生産に耐えうる製造プロセス（コスト、品質、安定供給、安全、環境）の構築であり、臨床試験への遅滞ない原薬供給である。人はルート探索実験や実験計画の立案に注力し、最適化や幅取り実験などのルーティン作業は自動化機器を利用することでプロセス研究の、スピードアップ、省力化、精密化、効率化を図る。近年有機合成実験を効率的に正確に行うことができる種々の装置が、最近の科学技術の進展により開発され販売されているが、これらを如何にうまく活用し効率的に目的を達成するかが、プロセス研究のプレゼンス向上に繋がる。

以下に我々が利用している実験室の自動化機器について紹介する。

1）L-COS 24（モリテックス㈱）、Chem-Station（EYELLA 製：6 連、5 連式合成装置）

L-COS 24 は、反応缶（7～15ml）24 個、6 温度同時設定、－60℃～150℃、HPLC 連動で反応中の分析も可能である。操作性は、HPLC や GC と同様に容易く、最適化実験には、強力な活用ツールとなっている。Chem-Station の 6 連は、同一温度で 6 個の反応槽を持ち、5 連は、5 種類の温度を一度に検証することができる。自動合成装置とは言い難いが、弊社で最も稼働率の高い装置である。

2）Lab-Max, FBRM, PVM（自動合成装置、インライン式粒度分布モニタリング、粒子画像測定）

1L スケールの自動合成装置、－30℃～150℃、粉体原料以外の自動添加、プログラム自動運転が可能

である。 Lasentec FBRM や PVM と組み合わせて冷却勾配、貧溶媒添加速度、撹拌速度、種晶添加タイミングなどの要因を最適化する晶析実験に活用している。但し、プローブが何本も挿入された晶析実験缶は、現場の反応缶の近相似形とは言い難く、粒子径などの流動状態が影響する要因のシミュレーションには更なる工夫が必要である。

4）ReactIR 1000, IC-10(ASI, メトラー・トレド㈱：インライン連続 IR 測定装置)

反応の経時変化をインサイチュで IR スペクトルをモニタリングできる。反応中間体や不純物生成機構に関する情報を得ることにより精密な反応解析を行える。LabMax, ReactIR, Lasentec は、相互のリンクを可能とし、経時的に得られたデータを同一 Fig 上で比較解析できる利点がある。

5） RC-1 、Super CRC(メトラー・トレド㈱ OmniCal：熱量測定自動合成装置)

RC-1 は、工業化における反応熱量計の業界標準機と言われ、80mL, 1L, 2L の反応缶が装着できる。弊社では、スケールアップ前の反応熱量測定は、必須となっている。正確な温度コントロール、プログラム自動添加が可能であり反応中の熱収支を測定することで反応速度を把握し、安全評価データとする。最近 RC-1 は、80mL 反応缶が装着できるようになり、開発初期のテーマでも利用されつつあるが、1 回 1 条件しか実験できないため、熱量測定装置（反応速度解析）としての活用に留まる傾向がある。Super CRC は、僅か 10mL 程度の試料で反応熱量を測定できる為、開発初期における熱量測定には最適な装置である。

6）JMP（SAS インスティチュートジャパン：実験計画法ソフト）

研究員各個人の PC にインストールし、目的に応じて活用している。いわゆる直交表実験計画に基づくと実験数が多くなりがちであるが、JMP を活用することにより最低限の実験数で反応の傾向(最適値）を掴むことができる。統計の知識が多少あれば、計画の立案と解析が可能である為、利用価値は高い。但し、導き出された結果を鵜呑みにするのではなく、ケミストの知識と速度論的なデータの解釈も必要である。

弊社では、自動合成装置に専任のオペレーターをつけず、全研究員がラボからパイロットプラントのオペレーションができるように教育され、それらを基礎として、各人が専門分野を受け持っている。数々のラボ実験による創意工夫がベンチやパイロットスケールにて検証され、その成功がプロセス担当者の喜びとなる。自らが開発したメソッドをパイロット（現場）で確認した時、例えば乾燥後の原薬結晶を手にする瞬間は、今までの全ての苦労が報われるときであり、明日への研究活力がリチャージされる。

医薬品業界では、PAT(Process Analytical Technology)の考え方が論議されている。insitu の自動分析機器を活用してプロセスの頑健性を向上させ恒常的な高品質と製造効率を確保することが目的である。すなわち、品質は工程で造りこむという視点に立てば、今までに紹介してきた実験機器は、PAT のコンセプトを実現する手段ともなろう。将来的には、ラボからパイロットまでのスケールアップシミュレーションを完璧に行うことで初期商業生産における PV(Process Validation)3Lot を省略することを目標にしている。我々は、効率的に高品質を獲得するプロセスを構築し、有用性の高い新薬を 1 日も早く実用化し、患者様とその御家族のベネフィット向上を果たさなければならない。本発表では、上記装置の運用方法と得られたデータを紹介する。

<Ref>第 27 回ロボット・マイクロ合成研究会講演要旨集 (2005.1.14)

I-7（招待講演）

Application of Whole-Cell Biocatalysts in the Manufacture of Fine Chemicals

Dr. Michael Schwarm
Degussa AG, R&D Exclusive Synthesis,
Rodenbacher Chaussee 4, 63457 Hanau-Wolfgang, Germany
michael.schwarm@degussa.com

The development of industrially viable processes for the manufacture of enantiomerically pure compounds has received considerable interest in recent years, especially due to the growing importance of chiral building blocks in the synthesis of pharmaceutically active drugs. Many different technologies are well established for the preparation of such compounds, e. g. chemical transformation of starting materials from the chiral pool, chemical resolution of racemic mixtures via diastereomeric salt pairs, asymmetric synthesis using chiral auxiliaries or catalysts and modern biotechnology including fermentation and biocatalysis, which are becoming increasingly important.

At Degussa, enzymes have been successfully applied for the synthesis of amino acids for more than 20 years now, starting with L-aminoacylase for the resolution of racemic N-acetylamino acids to produce enantiomerically pure amino acids such as L-methionine. In the 1990s, Degussa first developed the application of resting whole cells of *Agrobacterium radiobacter* containing a D-hydantoinase and a D-carbamoylase for the preparation of a variety of D-amino acids. Alternatively, a commercial D-hydantoinase was used to convert certain racemic hydantoins into the corresponding N-carbamoyl-D-amino acids, followed by chemical deprotection to obtain the free D-amino acids. In parallel to these developments, production of L-tert-leucine by enzymatic reductive amination was introduced on an industrial scale, applying a leucine dehydrogenase in combination with a formate dehydrogenase. The latter enzyme catalyzes the regeneration of the required cofactor NADH *in situ*.

Nowadays, the rapid progress of molecular biology has enabled researchers in both academia and industry to evolve and improve enzymes with respect to chemo- and enantioselectivity, temperature stability, pH sensitivity and other properties. Optimized expression systems and high-cell-density fermentation protocols have been developed to produce a desired enzyme efficiently and in large quantities. At the same time, high throughput screening technologies are available to identify the most suitable biocatalyst for a desired transformation as quickly as possible. At Degussa, all these techniques are available within the Service Center Biocatalysis for the rapid development and production of all kinds of biocatalysts.

However, the use of isolated enzymes can be disadvantageous because of laborious isolation and purification of the enzymes and also often a reduced stability under process conditions. Furthermore, for biotransformations in the presence of more than one isolated enzyme (such as the dynamic kinetic resolution of hydantoins and redox processes) more than one fermentation run is required. Tailor-made whole cells which contain all the desired enzymes in overexpressed form represent an economically attractive alternative, as they require only one fermentation run. Moreover, the application of whole cells also allows the use of cell-internal cofactor-regeneration systems, greatly reducing the need for the addition of external cofactors e.g. in keto acid-to-amino acid or ketone-to-alcohol transformations. Therefore, great efforts have been made at Degussa in recent years to develop such types of "designer bugs" which combine different tailor-made enzymes and cofactor-regeneration systems within one cell for the efficient and cost-attractive production of enantiomerically pure compounds, particularly amino acids and chiral alcohols.

Recombinant hydantoinase biocatalysts have been the first examples for this successful approach. In an *Escherichia coli* expression system, a hydantoinase, a carbamoylase and a hydantoin racemase are combined. While the enantioselectivity of the L-hydantoinase in particular is only moderate, the L-carbamoylase is perfectly L-selective, making this biocatalyst and its variants highly suitable for the manufacture of many

different L-amino acids such as L-norvaline. Very similar biocatalysts were developed for the production of D-amino acids, using D-selective hydantoinases and carbamoylases. These were shown to be very useful for the production of e.g. D-tryptophan and D-tyrosine. The permanent *in situ*-racemization, which is required for this dynamic kinetic resolution process, is ensured by means of a hydantoin racemase, which is also expressed in the whole cell system. Thus, a complete conversion of the racemic hydantoin to the desired D-amino acid is achieved, This transformation is currently run at pilot scale.

More recently, whole-cell biocatalysts were also developed for the reductive amination of α-keto acids to enantiomerically pure L-amino acids. As the transformation is not a resolution and the enzymes are perfectly L-specific, the enantiomeric purity of the L-amino acids produced is always excellent, exceeding >99% ee. The first whole-cell catalysts for reductive amination still contained the original formate dehydrogenase (FDH) in addition to the leucine dehydrogenase (LeuDH). However, the second-generation catalysts now express a glucose dehydrogenase, which has a much higher specific activity compared to the FDH, in addition to the LeuDH. Thus, the amount of enzyme required for the production of a certain amount of amino acid is significantly reduced. This catalyst was already successfully applied for the production of L-neopentylglycine, and first pilot runs for the manufacture of L-tert-leucine are currently in preparation.

As an extension of our portfolio of enantiomerically pure amino acids, we have now also entered the field of enantiomerically pure alcohols. Industrial production of these compounds has been well established for many years already, applying for example wild-type microorganisms such as cheap baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), recombinant strains or, alternatively, asymmetric catalytic hydrogenation with chiral metal catalysts. In order to be competitive or even superior to established technologies, a biocatalytic process has to be highly enantiospecific to deliver products of very good optical purity and, at the same time, be highly productive for good economics. This means that the process needs to run at high concentrations, preferably well above 100 g/l, and with a process time of only a few hours in order to keep the fixed costs as low as possible.

As a first step, several alcohol dehydrogenases (ADHs) were identified in close cooperation with academic research groups. Both (R)- and (S)-alcohol-specific enzymes are available in recombinant form. In addition, the enzymes show different, often complementary activities and selectivities for substituted acetophenones, longer-chain arylalkyl ketones and alkyl ketones. These enzymes were then cloned into *Escherichia coli* together with a suitable glucose dehydrogenase to regenerate the necessary cofactor. Thus, a set of different tailor-made biocatalysts is available for the production of a broad variety of enantiomerically pure alcohols. HTS techniques then allow the rapid identification of the most suitable biocatalyst for the manufacture of the desired chiral alcohol.

This was successfully demonstrated in the pilot production of a specifically substituted (S)-phenylethylalcohol which was required as a chiral building block for a new pharmaceutical drug. After receipt of the initial inquiry, only 3 months were required to identify the most suitable biocatalyst containing an (S)-ADH, to run a high-cell-density fermentation to produce production quantities of the biocatalyst, to develop a suitable biotransformation, isolation and purification process and finally run the first pilot campaign delivering more than 100 kg of the required (S)-alcohol of excellent chemical quality and optical purity.

Recently, the alcohol dehydrogenase biocatalyst was also applied for the conversion of cinnamaldehyde to cinnamyl alcohol. This compound was required as an aroma ingredient for the food industry. Being produced by biotechnological methods, the product can be labelled "natural grade", in contrast with the material manufactured by chemical synthesis. Pilot campaigns were completed successfully, and industrial quantities of the biocatalyst have already been supplied for future production.

I-8（招待講演）

水が拓く有機合成

東京大学大学院薬学系研究科
小林 修

New Possibilities Using Water as a Solvent in Organic Synthesis

Shū Kobayashi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku Tokyo 113-0033, Japan. skobayas@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Although various kinds of Lewis acids have been developed and applied in industry, these Lewis acids must be generally used under strictly anhydrous conditions, as the presence of even a small amount of water handles the reactions due to preferencial reaction of the Lewis acids with water rather than the substrates. In contract to this, rare earth and other metal complexes have been found to be water-compatible. Furthermore, $Bi(OTf)_3$-basic ligand complexes have also been found to be stable in water, and have been used as water-compatible Lewis acids. This application is particular significant, although $Bi(OTf)_3$ itself is unstable in the presence of water but is stabilized by the basic ligands. This observation has led to the development of a new approach to Lewis acid catalysis wherein Lewis acids that are generally unstable in the presence of water are rendered amenable to aqueous systems when combined with basic ligands.

ルイス酸によるカルボニル化合物やイミン類をはじめとする求電子剤を活性化する手法は、数ある有機合成反応の中でも最も汎用されている手法の一つとなっている。高まる環境安全への配慮から、グリーンケミストリーを掲げる環境負荷の少ない反応系の設計が強く望まれている一方で、ほとんどのルイス酸は有機溶媒中で用いられているのが現状である。これは金属の空軌道を利用するルイス酸の性質に起因する。すなわち、ルイス酸を用いる反応では、配位性のある溶媒は通常、触媒活性の低下や触媒自体の分解を招く。代表的なルイス酸である塩化アルミニウムや四塩化チタンが、試薬びんの蓋を開けて空気に触れさせただけで湿気によって加水分解して塩酸の白煙をあげるのはよく知られている。従って、アルコールや水のような強い配位性溶媒をルイス酸触媒反応に用いることは、非常識と考えられてきた。しかしながら、筆者らはこの常識・非常識にとらわれず、「反応溶媒としての水」に着目し、水中または水系溶媒中でのルイス酸触媒反応、特に触媒的不斉合成反応の開発に積極的に取り組んできた。
水は環境にやさしいクリーンな溶媒であり、最も安価で毒性、発火等の心配もない。また、工業的な見地からも水溶媒の使用は大きなメリットが期待される。一方、生物界に目を転じると、水は我々にとって最も馴染みの深い分子である。生体内における水分は、成年男子では約 60%、乳幼児では約 80%を占める。従って、生命の営みは、大量の水の存在下での様々な有機化学反応の上に成り立っていると言っても決して過言ではない。ここでの主役は酵素であり、穏やかな条件下、様々な反応を高い収率、高い選択性をもって実現している。有機化学者にとっては、酵素反応をフラスコ中で人工的に実現すること

が一つの目標となるが、「酵素が働く媒体」という新しい視点から水をとらえると、様々な水の新しい「顔」が見えてくる。水は実際、有機溶媒には見られない数々の特性を有しており、それらの特性を活かした反応開発の研究は、ひいては生命や自然の真の理解につながるものと考えられる。

一般に多くのルイス酸は水中で不安定である。これに対して、筆者らは約 10 年少し前から、水中で安定なルイス酸の探索を行ってきた。その結果、希土類金属トリフルオロメタンスルホナート（希土類金属トリフラート; $Sc(OTf)_3$、 $Y(OTf)_3$、 $Ln(OTf)_3$ (Ln = La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu)をはじめ、いくつかの金属塩が水中で安定なルイス酸 (Water-compatible Lewis Acid) として機能することを見出した[1]。そしてこれらのルイス酸触媒を用い、水溶液中での炭素-炭素結合生成反応、さらには触媒的不斉合成反応の開発を行ってきた。

さて、ヒドロキシメチル化反応は C1 ユニットを構築する有用な手法であり、筆者らは既に $Sc(OTf)_3$・キラルビピリジン(1)触媒存在下、ホルムアルデヒド水溶液を直接水溶液中で用いる、シリルエノールエーテルの触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応を報告している[2]。さらなる詳細な金属のスクリーニングの結果、$Bi(OTf)_3$をキラルビピリジン(1)と組み合わせて用いると有効に機能することを見いだした。当初、Bi 塩は Water-compatible Lewis acid として見出されていなかったため、この結果は筆者らにとって大変意外であった。実際、$Bi(OTf)_3$のみを触媒として用いて同じ反応を行った場合には、生成物はほとんど得られてこなかった。これに対し、$Bi(OTf)_3$・キラルビピリジン(1)錯体は、高いエナンチオ選択性をもって生成物を与える(Scheme 1.)。すなわち、$Bi(OTf)_3$はキラルビピリジン(1)によって安定化され、水溶液中で光学活性な Water-compatible Lewis acid となる。これは、「Water-compatible Lewis acid」の概念を拡張する大きな発見であった[3]。また非常に興味深いことに、Bi (2.34 Å) と Sc (1.74 Å) ではイオン直径が約 35%も異なるのに、同じでキラルビピリジン配位子と非常に類似した錯体を形成することが、X 線結晶構造解析によって明らかになった(Figure 2)。

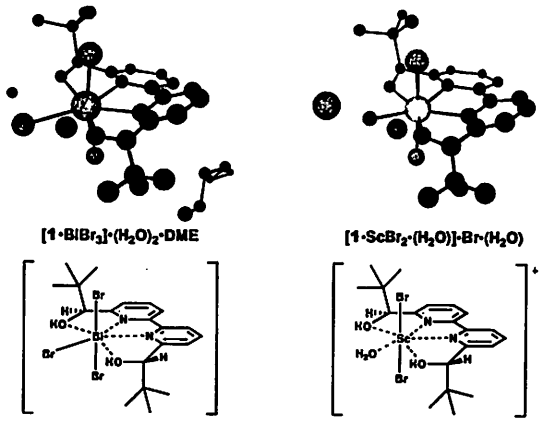
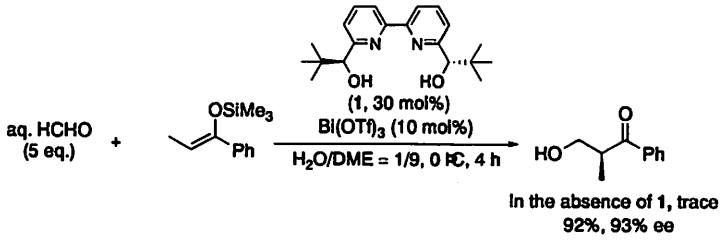


Figure 2.

Scheme 1.



文　献

1) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287.
2) Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12237.
3) (a) Kobayashi, S.; Ogino, T.; Shimizu, H.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *Org. Lett.* 2005, **7**, 4729. (b) Kobayashi, S.; Ogawa, C. *Chem. Eur. J.* in press.

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

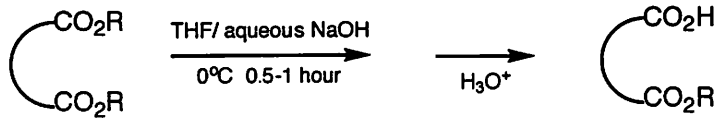
Practical Monohydrolysis of Symmetric Diesters

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

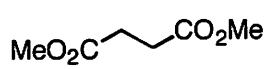
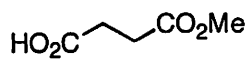
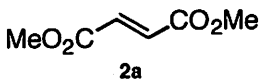
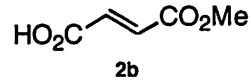
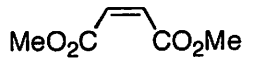
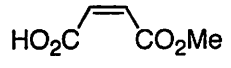
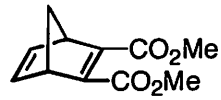
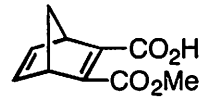
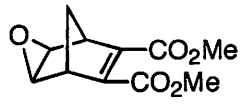
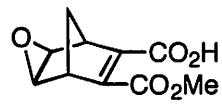
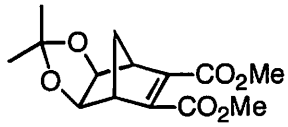
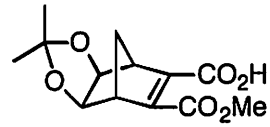
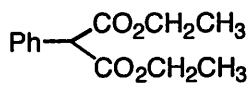
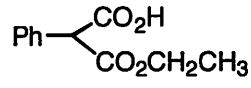
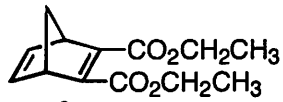
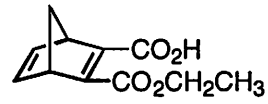
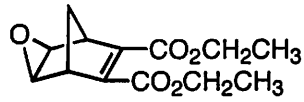
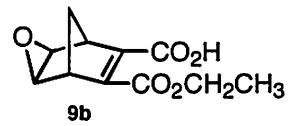


この反応は従来の古典的なエステル加水分解反応に比べ、有機溶媒を水溶性の高いアルコールから水溶性のやや劣るTHFに変えて、二相で0℃という低温で行うという非常に簡単なものであるが、下の表1に示すように種々の対称ジエステルにおいて、高収率で対応するハーフエステルを得ることに成功しており、極めて実用的でプロセス化学を含めて有機合成化学上の有用性が期待される。

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.

I-10（招待講演）

医薬品製造のグローバル化に伴う知的財産マネージメント

塩野義製薬　知的財産部
○髙山裕貢

Intellectual Property Management for Globalization of Drug Manufacturing

Hirotsugu Takayama
Intellectual Property Dept., Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553-0002, Japan
hirotsugu.takayama@shionogi.co.jp

In order to avoid infringement of a patent right of the third party directed to a process for the production of any product (process patent), we should take account of the scope of the patent protection of the process patent. In case that the third party has a process patent in Japan for the production of an intermediate of a medical compound, then the importation of the intermediate that is produced according to the process patent in a country other than Japan into Japan should constitute infringement in Japan since the scope of the patent protection of a process patent covers not only the process but also a product itself produced according to the process patent.

激しいグローバル競争を勝ち抜くため、医薬品製造業では、生産技術の革新や中国・インド等を中心とする生産の海外シフトによるコストダウンなどのテーマに取り組んでいる。このようなグローバルレベルでの企業間競争が激化するなか、知的財産は創薬だけでなく、医薬品製造の世界においても益々重要になっている。

「知的財産マネージメント」には攻撃・防御の２側面がある。それは、１）攻撃：　技術力を持ってそれを知的財産権として保護する、２）防御：　他者が持っている知的財産の権利を尊重する（第三者の権利を侵害しない）である。本講演では、企業が重視すべきこの２点を解説する。その際、「知的財産」としては発明を保護する「特許」に、「発明」としては「物を製造する方法の発明（製造方法の発明、製法の発明）」に絞る。製法の発明の特許権を「製法特許」と呼ぶ。

１）攻撃：　技術力を持ってそれを知的財産権として保護する

自己の実施行為が全て自己の特許によってカバーできれば、自己の実施行為のみならず、製造委託を行う際にも問題は生じない。特許を取得する行為自体が攻撃を意味し、攻撃は最大の防御だからである。そこで、製法に関し、特許を取得しようとする際に留意すべき点を２点述べる。

（１）発明の対象における留意点

製法の発明は一般に、以下の３種類が発明の対象となる：

①　原料または試薬を特徴とする場合

出発原料Ａを試薬Ｂと反応させる、最終産物Ｃの製造方法。

② 単離・精製する手法を特徴とする場合

粗生成物Ｃ’を、手段Ｘを用いて単離（または精製）する、最終産物Ｃの製造方法。

③ 結晶化させる手法を特徴とする場合

粗生成物Ｃ’を結晶化させる、最終産物Ｃの結晶を製造する方法。

上記②、③において留意すべき点は、特徴点がそれぞれ単離・精製手法、結晶化手法であるにもかかわらず、単離方法・精製方法ではなく製造方法と記載することである。この記載方法の違いによって特許権の効力に差異が生じることがある（下記「２）第三者の知的財産権を侵害しない」参照）。

（２）製法特許を取得する際の留意点

上記の３種類の製造方法の発明すべてに共通する特徴は、各々の製造方法が、原料、最終産物および手段（反応等）の３要素から構成されることである。製法特許を取得できる場合とは、これら３要素のうちいずれか１つでも特許を受けることができれば足りる。上記①（原料または試薬に特徴がある場合）を例にすれば、原料・試薬ともに公知の物質であり、両者が反応することも公知であっても、最終産物Ｃが新規物質であり、進歩性も備えている発明であれば、その製造方法は全体として特許を受けることができる。

２）防御：　第三者の知的財産権を侵害しない

医薬品を製造販売する製薬会社が、海外の企業にその医薬品の中間体を製造委託することがよくある。その際、製薬会社が製法特許を有しており、海外企業に対してその製法特許により中間体を製造させ、それを日本に輸入するのであれば問題は生じない。これに対し、製薬会社が製法特許を所有せず、海外企業に中間体の製造を委託するケースは問題となり得る。

製造委託を行う場合の知的財産マネージメントでは、第三者の特許権の存否について侵害予防調査を行い、防御手段を講じることが必要となる。この場合の調査範囲は、（１）中間体自体をカバーする物質特許の存否、（２）医薬品自体をカバーする物質特許の存否、（３）中間体から医薬品を製造する製法特許の存否、および（４）中間体を製造する製法特許の存否である。

ここに、（４）中間体の製法特許に留意する必要がある理由は、製法特許が、その方法の実施行為だけでなく、その方法によって製造された物（結果物）の実施行為に対しても及ぶからである。

海外企業が実施する中間体の製法について日本において第三者の製法特許が存在しても、海外企業は海外において中間体を製造するため、中間体の製造行為自体は侵害行為とならない。しかしながら、その中間体を日本に輸入し、それを用いて日本において医薬品を製造・販売する行為は、中間体の製法特許を侵害する行為となる。製法特許はその結果物の実施行為にも及ぶからである。

なお、仮に第三者の製法特許が「中間体の製造方法」でなく「中間体の精製方法」あるいは「中間体の単離方法」であった場合、特許権の効力は結果物にまで及ばない可能性がある。そのため、想定ケースの場合、中間体製造を海外に委託し日本において医薬品を製造販売する行為は第三者の権利を侵害しない。特許を取得する立場の場合には留意すべき点である。

３）結び

知的財産マネージ面との攻撃・防御の側面を概説したが、講演では、製法特許をいつ、どの国で、どのように取得するのが得策か等、企業における特許戦略・対策について考察したい。

I-11（招待講演）

品質保証のフロンティア

原薬 PAT（Process Analytical Technology）

田辺製薬（株）CMC 研究所製剤研究部
浮田辰三

Frontier of Pharmaceutical Quality Control: PAT on API

Tatsuzo Ukita
CMC Research Laboratories, Pharmaceutical Development Dept., Tanabe Seiyaku Co., Ltd.
16-89, Kashima 3-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8505, Japan
t-ukita@tanabe.co.jp

PAT（Process Analytical Technology）is defined in ICHQ8 Glossary as " a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements(i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes with the goal of ensuring final product quality".
In this symposium, we forecast possible changes on pharmaceutical quality control system based on PAT.

医薬品の有効性と安全性を担保するため、科学的な検証や管理の下、優れた品質の医薬品を恒常的に供給できる製造プロセスを構築することは、我々に課せられた重要な研究課題の一つである。医薬品の製造において科学的な品質保証を達成するには、原薬特性の把握、最適な処方、要因分析に基づいた製造プロセスの構築、規格設定における妥当性が不可欠である。

昨年１１月、医薬品規制国際調和会議（ICH）において、製剤開発ガイドライン（Q8）が最終的な合意（step４）に到り、今後、合意内容が国内規制に反映される。Q8 では Design Space や Quality by Design の概念を新規医薬品の製剤開発に導入することが求められている。この Design Space を確保するための有用な手法の一つとして PAT が位置付けられているため、わが国においても PAT に対する興味が高まってきている。

そもそも、PAT は 2001 年に FDA の製造科学 WG で検討が開始され、「リアルタイムもしくは迅速な計測手段による工程分析技術」と理解されていたが、2004 年の 21 世紀の医薬品 cGMP イニシャチブ最終報告においては、「リアルタイムな計測により、工程の設計、分析、管理を行ない、最終的に製品の品質を保証するシステム」というように定義が変更され、分析技術そのものから工程の設計やプロセスにおける品質の造り込みのために、その技術を利用するシステムへと変化してきている。

例えば、上市前の実生産規模での３ロットのバリデーションは製造工程の適格性を検証するものであり、工程改善や品質の向上を目指したものではないため、開発段階の工業化研究や最適化研究

でPATのツールを充分に活用して、要因分析や科学的根拠データを取得しながら工程を最適化していくことが求められる。しかしながら、研究に割ける時間に制約があることや、実生産においては開発段階で想定していない原材料の変更、製造機器の変更、製造サイトの変更等のさまざまな変動要因があるため、工業化研究や最適化研究だけでは充分には品質の確保ができないという現実もある。製品ライフサイクルを通じた継続的な品質改善にPATのシステムをどのように組み入れていくかが課題となっている。

PATの技術的な側面について触れると、我が国では未だ取り組みが浅く、主に、不均一系・複雑系を取り扱う製剤化工程（混合、造粒、乾燥、打錠）への適用について研究されている。一方、PAT適用の可能性が示唆される原薬の製造工程には次のような例が考えられるが、原薬に関する研究はそれほど発表されていない。

原薬製造におけるPAT適用の可能性

- 反応/サンプリング困難な反応（高温、高圧、極低温、不安定な中間体経由）のモニタリング：NIR、Raman、ReactIRの利用
- 晶析/スラリー析出晶の物理特性分析：Raman、FBRM、NIRの利用
- 乾燥/乾燥終点のモニタリング（残留溶媒、含水量）：GC-MS、NIRの利用

本講演では、不安定な中間体を経由するエステル加水分解反応の終点モニタリング（NIRの利用）、および、晶析時の結晶転移現象のモニタリングとその制御（Raman、FBRM、NIRの利用）の可能性について紹介する（詳細については、本シンポジウムのポスター発表を参照）。

PATの調査結果によると、現在のところ、PATの導入には、①設備投資の必要性、②レギュレーションの問題、③技術上の問題などがあり、米国でも実施している企業はそれほど多くなく、規制環境の変化や他社の動向を注目しているところが多い。しかし、3極（日米欧）における医薬品製造の実情に違いはあるが、企業のグローバル化が急速に進む状況の中、世界市場で通用するためにはバリデーションと同様にPATの導入は避けることができないものになる可能性が高いと思われる。

References:
Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach, Final Report:
http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm
Process Analytical Technology (PAT) Initiative:
http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm
L. Abboud and S. Hensley, "New Prescription for Drug Makers: Update the Plant", *The Wall Street Journal*, September 3, 2003.
ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8, *Step 4*, November 2005.
http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1707.pdf
ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management Q9, *Step 4*, November 2005.
http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf

一般講演要旨

第1日目（7月20日）

1P-01

アゾール系抗真菌剤光学活性共通中間体のプロセス開発

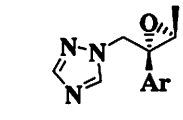
（株）カネカ　精密化学品研究グループ
○大黒一美・田中辰佳・満田勝・井上健二

Process development of an optically active common intermediate for azol-type antifungal agents

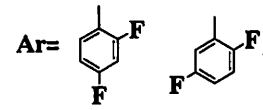
Kazumi Okuro,* Tatsuyoshi Tanaka, Masaru Mitsuda, Kenji Inoue
Fine Chemicals Research Laboratories, Kaneka Corporation
1-8, Miyamae-machi Takasago-cho Takasago, Hyogo, 676-8688, Japan

Abstract: New synthetic process of the optically active (2R,3S) triazol-epoxide (A), an important intermediate for potent azol-type antifungal agents, has been developed. The process includes diastereoselective addition of an aryl Grignard reagent to chloroketones(2) derived from methyl D-lactate where a pivaloyl group was found to be a suitable hydroxyl-protecting group for selective production of the desired diastereomer 3. The chloroalchol (3), thus obtained undergoes deprotection and cyclization in the presence of NaOMe to give epoxy-alchol in good yield. Finally triazol- epoxide was successfully obtained by mesylation of the epoxy-alchol, followed by reaction of the mesylate with triazol .

光学活性（２Ｒ，３Ｓ）トリアゾールエポキシド（A）は、アゾール系抗真菌剤（例えばＴＡＫ－１８７、[1a] ＣＳ－７５８[1b]、ＢＡＬ－８５５７[1c] など）の共通中間体となる有用な化合物ある。化合物（A）のプロセス開発上のポイントとしては、２つの不斉炭素を短工程、かつ効率よく構築する点にある。我々は、工業的に安価に入手可能なD-乳酸メチルを出発原料に用いる、効率的プロセスの開発に成功したので報告する。[2]

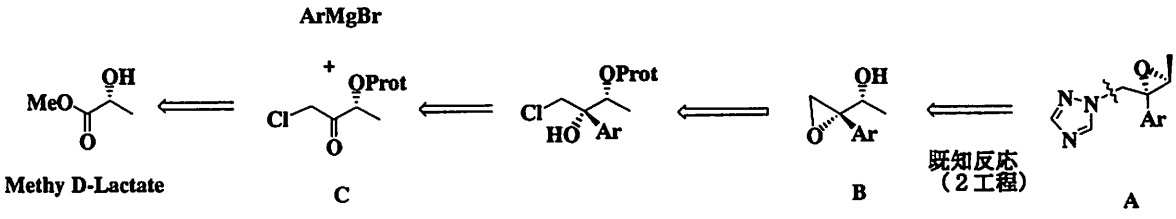


A

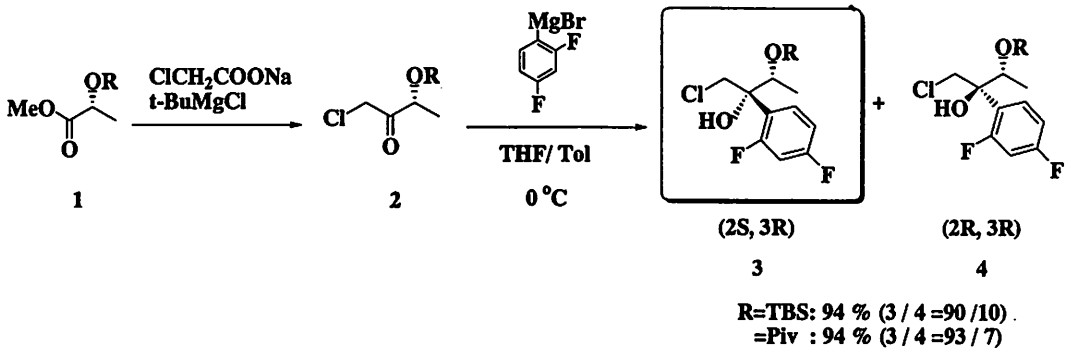


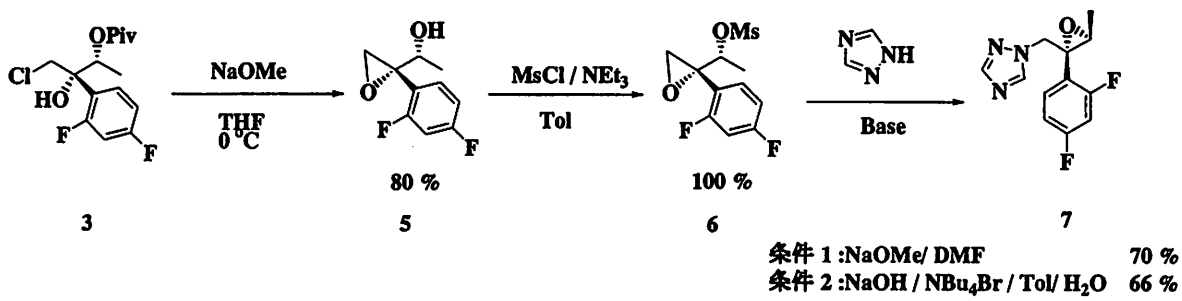
Ar=　7A　8A

文献調査の結果、エポキシアルコールBから既知反応[1b]により２工程でAに容易に誘導できる事実に着目し、Bを経由する下記逆合成ルートを設計した。このルートの中で合成上ポイントとなる工程は、水酸基保護クロロケトンCに対する芳香族Ｇｒｉｇｎａｒｄ試薬の付加反応における立体選択性にあり、これは保護基（Prot）で制御できると考え、まず保護基選定を行った。



原料の水酸基保護クロロケトン体（2）を、対応する水酸基保護Ｄ－乳酸メチル（1）から合成し、Ｇｒｉｇｎａｒｄ付加反応を行った。その結果、ｔ－ブチルジメチルシリル基（TBS）およびピバロイル基（Piv）を保護基に用いると、高い立体選択性で反応が進行し、所望とする（２Ｓ、３Ｒ）体３を選択的に与えることが判明した。これらのうち、より高い立体選択性を与え、かつコスト面で有利なピバロイル基を本プロセスの保護基に採用することにした。





次に、３をTHF中、NaOMeで処理すると、脱ピバロイル化とエポキシ化が進行し、我々が合成戦略上の鍵中間体として位置付けたエポキシアルコール体（５）を一段階で収率よく得ることができた。さらに、上記Ｇｒｉｇｎａｒｄ付加反応後の溶液に、NaOMeを添加することにより、Ｇｒｉｇｎａｒｄ付加工程と脱保護基・エポキシ化の２工程を連続的に実施することができた。

５から最終目的物トリアゾールエポキシド（７A）への変換は、既知反応に準じて実施可能であったが（条件１）、[1b] トリアゾール化工程において環境・安全性の観点から、DMF溶媒の使用回避条件の検討を行った。その結果、トルエン-水２相系中、相間移動触媒（ＰＴＣ）存在下、塩基に水酸化ナトリウムを使用する新規トリアゾール化条件を見出すに至った（条件２）。[2b] これにより、5のメシル化をトルエン中で行い、続いて反応溶液にトリアゾール、ＰＴＣ、水酸化ナトリウム水溶液を加えてトリアゾール化するワンポット化が可能となった。

このように、２つのワンポット工程を組み込み、D-乳酸メチルから実質４工程で、光学活性（２Ｒ，３Ｓ)-トリアゾールエポキシド(７A)を製造するプロセスを開発するに至った(通算収率42%)。また、トリアゾールエポキシド（８A）も同様のプロセスにて収率よく合成することができた。

1）a)A. Tasaka, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 45, 321 (1998). b) 老田貞夫ら（特開平2-191262) c) T. Hayase et.al., US 6300353

2）a)大黒一美ら（WO2005007638) b)田中辰佳ら（JP2005314264)

1P-02

酸塩基複合型高機能触媒の精密設計

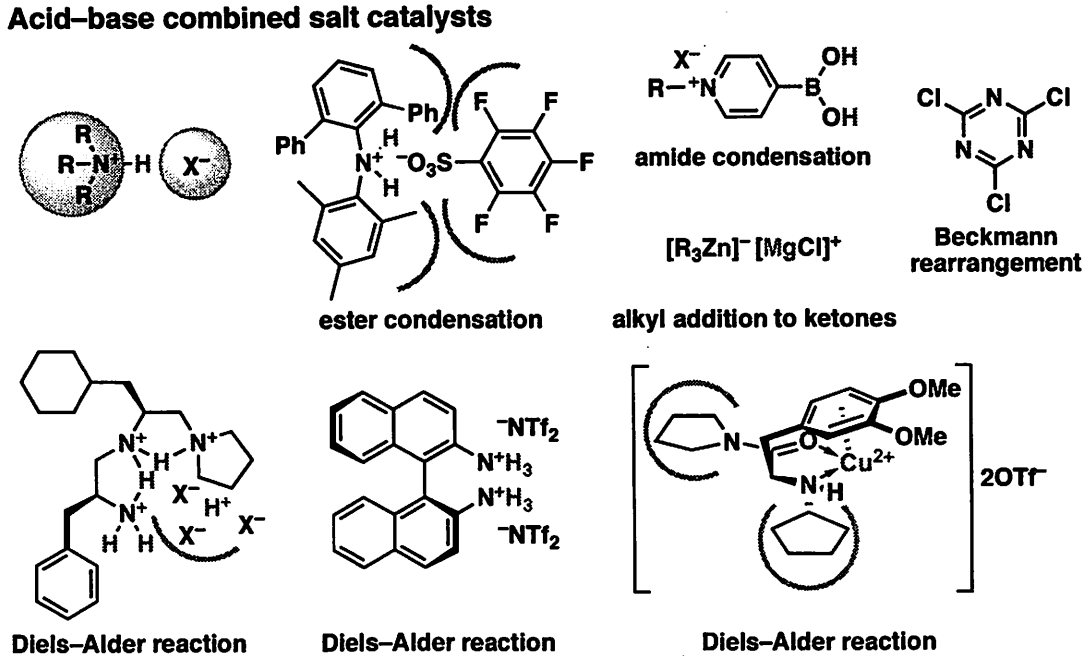
名古屋大学大学院工学研究科
○石原一彰

Rational Design of Highly Functional Catalysts Based on Acid–Base Combined Chemistry

Kazuaki Ishihara*
Graduate School of Engineering, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

The purpose of our research is the rational design of highly functional catalysts based on acid–base chemistry. Acid–base combined catalysts can be classified into three types: (a) acid–base combined salt catalysts, (b) conjugated acid–base catalysts, and (c) non-conjugated acid–base catalysts. Ammonium sulfonates are typical examples of organic salt catalysts which are combined by the self assembly of acids and bases. The self-assembly is very effective for the design of small but highly functional catalysts. Conjugated acid–base catalysts cooperatively and synergistically activate the reactions. Furthermore, acids and bases in non-conjugated catalysts independently and dually activate the reactions.

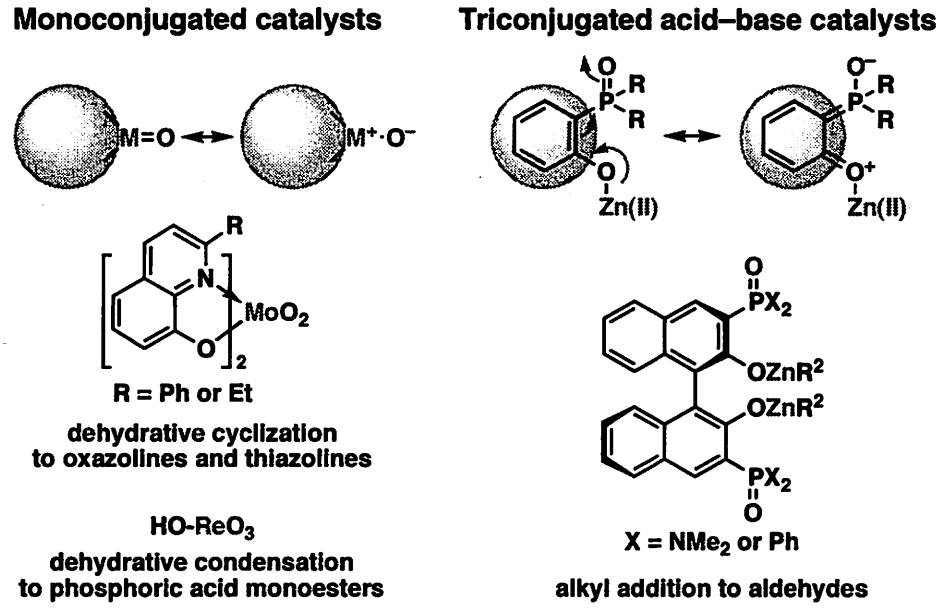
触媒設計する際に酸と塩基を混ぜると中和するため触媒としての活性が低下すると考えがちであるが、その組み合わせ方を工夫すれば、それぞれ単独でも用いるよりも高い触媒活性や新たな機能を発現させることができる。2002年以降、当研究室ではプロセスケミストリー及びグリーンケミストリーを指向した酸塩基複合化学を駆使した小分子高機能触



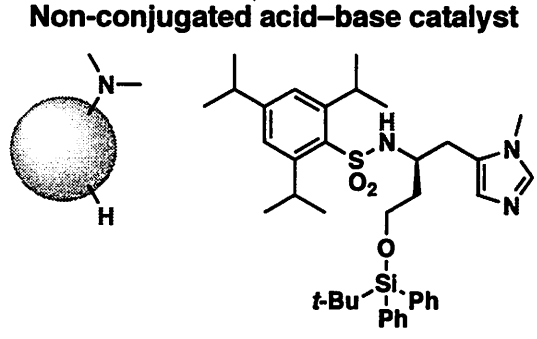
媒の設計研究を行っている。今回のポスター発表ではその主な研究成果をまとめて報告する。

1．酸塩基複合塩触媒の設計：　カルボン酸とアルコールの等モル混合物からの脱水縮合反応に有効な疎水機能をもったスルホン酸アンモニウム塩触媒（脱水操作不要）、カルボン酸とアミンの等モル混合物からの脱水縮合反応に有効なピリジニウムボロン酸塩触媒（イオン液体による回収・再利用が可能）、Grignard 試薬によるケトンの選択的アルキル付加反応を触媒する亜鉛アート錯体、Beckmann 転位反応を促進する有機分子触媒（塩酸塩として触媒する）、α－ アシロキシアクロレインの不斉 Diels- Alder 反応に有効なキラルアンモニウム塩触媒、β－ 置換型アクリル酸アミドの不斉 Diels- Alder 反応に有効なキラル銅塩触媒を開発した。いずれの触媒も酸塩基複合による機能発現を特長とする。

2．共役複合酸塩基触媒の設計：　金属酸化物には直接共役複合酸塩基触媒としての潜在的能力が期待される。Mo(VI)=O 触媒はβ－ ヒドロキシエチルペプチド及びβ－ メルカプトエチルペプチドの分子内脱水環化反応の触媒として有効であり、ラセミ化の危険性が高いオキサゾリンやチアゾリンの合成にも効果的であった。Re(VII)=O はリン酸とアルコールの等モル混合物からリン酸モノエステルへの脱水縮合触媒として高い活性を示した。3,3’-ホスホリルビナフトラート亜鉛(II)錯体は三重共役型酸塩基触媒としてアルデヒドへの不斉アルキル付加触媒として高い触媒活性とエナンチオ選択性を発現した。いずれの触媒も酸塩基共役による相乗的機能発現を特長とする。



3．非共役複合酸塩基触媒の設計：　弱酸と弱塩基は安定な塩を形成しづらいので、酸と塩基を分子内にうまく配置することにより、それぞれが相乗的に働き、反応を効率よく活性化することが可能である。ヒスチジン由来のスルホンアミドを不斉アシル化反応のキラル酸塩基触媒として設計することに成功した。本触媒はラセミアルコール及びラセミカルボン酸の不斉アシル化反応による速度論的分割に極めて有効に働いた。触媒の *N*-メチルイミダゾール部位が求核塩基としてカルボン酸無水物の活性化を促し、スルホンアミド部位は水素結合によってラセミ化合物の不斉を識別することを特長とする。



1P-03

殺虫活性化合物 SI-108 の製法プロセス研究

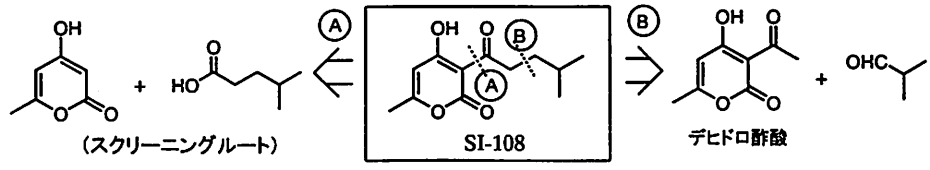
住友化学（株）農業化学品研究所
○藤浪道彦、広瀬太郎、氏原一哉、上川　徹、森　達哉、松尾憲忠

Process Development of SI-108 as Insecticide

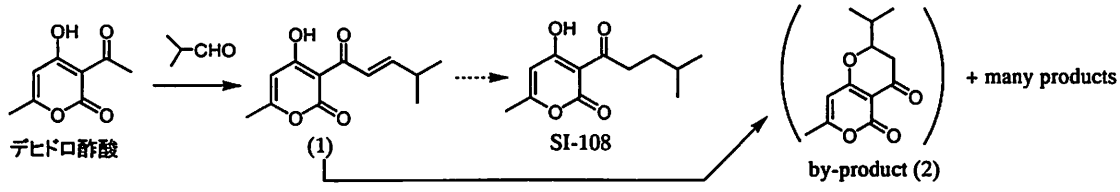
Michihiko Fujinami,* Taro Hirose, Kazuya Ujihara, Tooru Uekawa, Tatsuya Mori, Noritada Matsuo
Agricultural Chemicals Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
2-1, Takatsukasa 4-chome, Takarazuka, Hyogo, 665-8555, Japan
fujinamim@sc.sumitomo-chem.co.jp

We present a process reserch of insecticidal compound SI-108. We have developed a unique synthetic method via ring-closure intermediate, and have found some interesting reactions; mild Aldol condensation using Isobutyraldehyde as solvent, acid mediated ring-closure reaction and Alkali mediated ring-opening reaction.

当社で見出された天然由来の殺虫活性化合物 SI-108 を高品質かつ安価に供給できる工業的製造プロセスを開発した。スクリーニング時には下図 A 部分を反応点とする合成法が用いられたが、原料価格及び入手性の面から工業的製法としては下図 B 部分を反応点とする合成法を検討した。

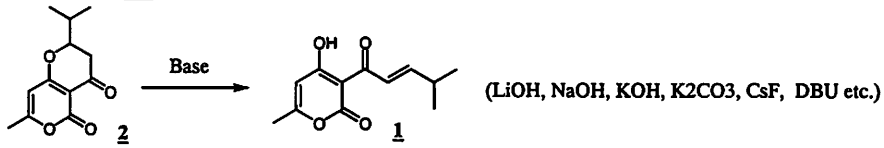


MS を用いる低温アルドール縮合：デヒドロ酢酸とイソブチルアルデヒド（IBA）を加熱縮合させても 2 などの副生物が大量に生成し、目的の 1 は僅かにしか得られなかった。そこで副生する水を脱水剤により取り除き反応を促進させることを検討した結果、モレキュラーシーブス（MS）の添加で反応が低温下でも良好に進行し、副生物の生成が大幅に抑えられ、1 を収率良く得る事ができた。

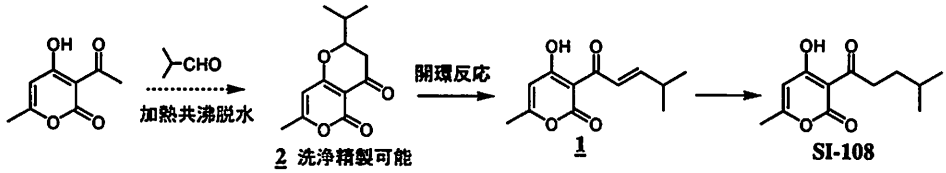


しかし、本処方を工業的に用いるには次の問題点があった。①高純度製品を得るための適当な工業的精製法が見つからなかった。中間体 1 での精製も考えたが構造が不安定であり難しかった。②MS の原料費が比較的高く、使用後の廃棄処理費用も大きいためコスト面での負担が大きい。

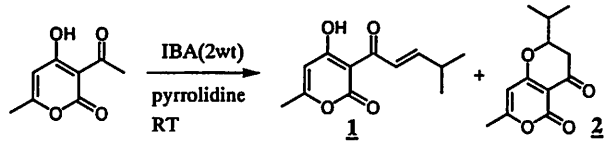
開環反応の発見と新たなストラテジー：この頃、問題の副生物2に塩基を作用させることで開環反応が起こり、反応中間体1に変換できる知見が見出された。



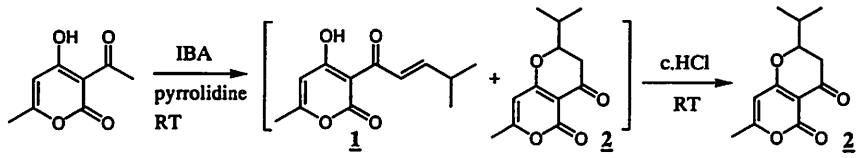
そこでこの反応を利用し、2の副生を抑えるといったそれまでの考え方から、逆に2を意図的に合成し、そこからSI-108へ変換する反応ルートを検討した。2の副生が問題ないならば、MSを使わずとも加熱還流による共沸脱水が可能であるし、また精製法についても2は高極性高融点の安定な結晶であるため、この化合物でろ過洗浄精製を行なうことが可能であると考えられた。



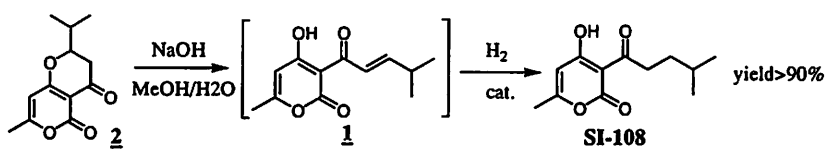
IBAを溶媒として用いる室温アルドール縮合：縮合反応については種々の溶媒中で検討した結果、IBAを過剰量使用し反応剤兼溶媒として用いた場合に最も良好に進行した。さらに驚くべきことにIBA溶媒においてのみ還流脱水は必要なく室温撹拌で反応が進むことも判明した。結果、収率は1・2合計>80%まで向上した。



環化反応の発見：得られた1と2の混合物を全て2に誘導するために1の環化反応を検討した結果、反応マスに直接酸を加えるだけで2が単一生成物として得られ、ワンポット、高収率でデヒドロ酢酸から2を製造することが可能となった。反応後は析出した結晶をろ過・洗浄するだけで2をほとんどロスすることなく、不純物、酸などをほぼ完全に除くことができ、高い精製効果が確認された。



水添反応と後処理法の確立：このようにして得られた2の精製品は、先に述べた開環反応により再び1とした後に通常の水添反応を行うことで側鎖オレフィン選択的に還元が進みSI-108へと誘導できた。これら一連の反応は含水メタノール溶媒下、不安定な1を取り出す必要なくワンポットで行なうことができた。反応後は酸析、脱水を行うだけでよい簡便な精製取り出し法を確立した。



このようにして工業的製法の基本骨格が完成した。さらなる工業化検討の後、同処方により200kgのサンプル製造に成功した。

1P-04

アミンのみによって促進されるトリクロロアセトアミド類の新規ラジカル環化反応

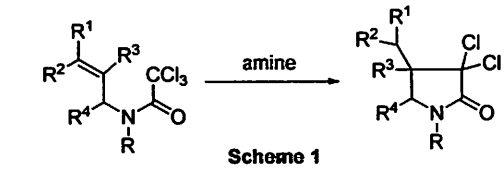
[1]金沢大院薬, [2]昭和薬大
○内山正彦[1]・春木茂紀[1]・松尾淳一[1]・石橋弘行[1]・田村修[2]

Amine-Mediated Novel Radical Cyclization of Trichloroacetamides

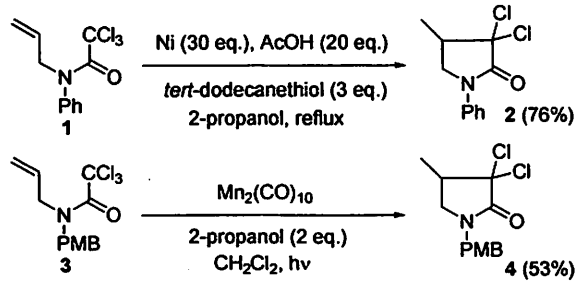
Masahiko Uchiyama,[1]* Shigeki Haruki,[1] Jun-ichi Matsuo,[1] Hiroyuki Ishibashi,[1] Osamu Tamura[2]
[1]Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan
[2]Showa Pharmaceutical University, 3-3165 Higashi-tamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan
isibasi@p.kanazawa-u.ac.jp

Novel radical cyclization of *N*-allylic α,α,α-trichloroacetamides using 1,4-dimethylpiperazine (1,4-DMP) as an electron donor was developed. This reaction will provide a simple and practical method for the preparation of substituted γ-lactams, because the reaction needs no metals and 1,4-DMP is easily removed under reduced pressure.

ラジカル環化反応は種々の脂環式あるいは複素環式化合物を合成するうえで非常に有用な反応である。しかしながら本反応には、毒性が強く、反応後の除去が困難である有機スズヒドリドがいまだ最も広く用いられており、そのことが本反応の工業的な利用に大きな障害となっている。このようなことから、近年、有機スズヒドリドに代わる新たな反応剤の開発が盛んに行われており、tris(trimethylsilyl)silaneをはじめとするSi-H反応剤やGe-H反応剤、P-H反応剤などが報告されているが、いずれもそれぞれ長所、短所があり、有機スズ反応剤を越えるものではない。また、これら反応剤を用いる方法は有機スズ反応剤を用いる場合と同様、アゾ化合物や過酸化物などのラジカル開始剤を必要とする。そこで我々は、有機スズヒドリドやラジカル開始剤を用いる必要のない一電子還元によるラジカル発生法に着目し、Scheme 1 に示すような反応がアミンのみによって促進されることを見い出したので報告する。



Scheme 1



Scheme 2

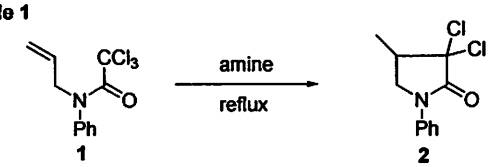
N-アリルトリクロロアセトアミドの一電子還元によるラジカル環化反応として、NiやMnなどの金属を用いる方法が既に報告されているが、これらはともに

有害な重金属を用いており、環境への配慮といった点から必ずしも望ましい方法ではない。また、Ni は大過剰量用いる必要があり、一方 Mn を用いる方法では光照射が必要なことから、大量スケールでの合成には不向きである (Scheme 2)。以上のことから、我々は一電子還元剤として機能することが知られているアミン類を用い、*N*-アリルトリクロロアセトアミドの還元的ラジカル環化反応を検討することとした。

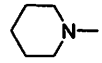
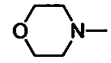
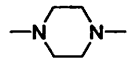
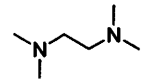
まず、*N*-アリルトリクロロアセトアミド 1 をトリエチルアミン中加熱還流したところ、期待した環化反応は全く進行せず、原料を回収するのみであった。次に、より沸点の高いトリプロピルアミンを用いたところ、わずか２％の収率ではあるものの環化成績体 2 を得ることができた。さらに、用いるアミンについて種々検討したところ、1,4-ジメチルピペラジン(1,4-DMP)を用いた場合に最もよい結果を与えることが明らかとなった(Table 1)。なお、この反応条件において反応時間を少しでも長くすると、一旦生成した 2 が分解することによる収率低下が認められたため、反応温度についても検討した(Table 2)。その結果、反応温度が 65 ℃の時には反応の完結に 2 時間を要するものの、2 が高収率で得られることが判明した。さらに反応温度を下げて室温で反応を行った場合には、全く反応は進行せず原料を回収するのみであったが、共溶媒としてジメチルスルホキシドやニトロメタンなどの誘電率の高い溶媒を加えると、室温でも反応が進行することが明らかとなった。なお、室温下ジメチルスルホキシドを共溶媒として用いる反応系において、ラジカル阻害剤であるガルビノキシル(0.1 当量)を添加すると反応が全く進行しなかったことから、本反応の反応機構は、我々が予想していたラジカル機構であることが強く示唆された。この反応機構に従えば、本反応において 1,4-DMP は一電子還元剤として働いて 1 からラジカルを発生させるとともに、水素供与源としても機能していることになる。このような点において、本反応は、2-プロパノールなどの水素供与源を必要とする既存の方法(Scheme 2)とは大きく異なり、反応に用いるものは反応基質とアミンのみでよいことから、非常に簡便かつ効率的なプロセスとなり得るものと考えられる。

本発表では、1)用いるアミンの当量数、2)光照射の効果、3)反応基質の構造による反応性の違い、4)反応機構などについても併せて報告する予定である。

Table 1

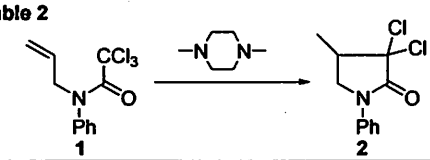


1 2

entry	amine	b.p. (°C)	time (min)	yield (%)[a]
1	Et_3N	89	30	0 (97)
2	Pr_3N	156	30	2 (82)
3	Bu_2NH	159	30	44 (32)
4	$HepNH_2$	157	30	0[b](0)
5		106	90	18 (77)
6		116	90	46 (33)
7		133	2	75 (0)
8		122	30	17 (32)

[a] Numbers in parentheses are % yields of recovered 1.
[b] Complex mixture of products were formed.

Table 2



1 2

entry	temperature (°C)	time (min)	yield (%)[a]
1	reflux (133)	5	58
2	reflux	2	75
3	100	15	77
4	65	120	81
5	r.t.	360	0 (98)
6[b]	r.t	360	50 (13)[c]

[a] Numbers in parentheses are % yields of recovered 1.
[b] DMSO was used as a co-solvent.
[c] Along with 17 % of the reduced dichloroacetamide.

1P-05

有機触媒による不斉4級炭素構築を鍵反応とする (*S*)-2-シクロヘキシル-2-フェニルグリコール酸の実用的合成法の開発

住友化学（株）精密化学品研究所
○徳田　修・高　衛国・池本哲哉
京都大学大学院理学研究科
加納太一・丸岡啓二

A Practical Synthesis of (*S*)-2-Cyclohexyl-2-phenylglycolic Acid via Organocatalytic Asymmetric Construction of a Tetrasubstituted Carbon Center

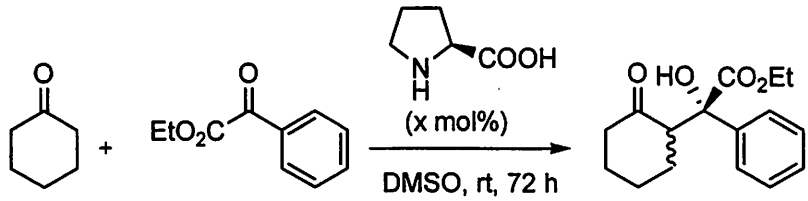
Osamu Tokuda,* Wei-Guo Gao, Tetsuya Ikemoto
Fine Chemicals Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
3-1-21, Utajima, Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0021, Japan
ikemotot2@sc.sumitomo-chem.co.jp
Taichi Kano, Keiji Maruoka
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University,
Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan,

A concise and enantioselective synthesis of (*S*)-2-cyclohexyl-2-phenylglycolic acid as a key intermediate for (*S*)-oxybutynin is reported. The crucial asymmetric tetrasubstituted carbon center was constructed with excellent stereoselectivity through the proline-catalyzed direct asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and ethyl phenylglyoxylate under mild conditions.

2000年にList、Barbasらによるプロリンを用いた分子間アルドール反応の報告[1]を契機に、近年、プロリン及びプロリン誘導体を有機分子触媒として用いた不斉合成反応が数多く報告されており、操作の簡便性、光学活性触媒の入手の容易さ、触媒分子中に金属を有さないなどの特徴から注目を集めている。しかしながら、その基質適応範囲に関しては未だ十分に検討は行われておらず、例えばアルドール反応受容体としては、ピバルアルデヒドやベンズアルデヒドのようなアルデヒドに限られており、ケトンをアルドール受容体として用いた例は、我々が知る限り、Jørgensenらによる極端な電子不足ケトンである、ケトマロン酸エステルを用いた報告例[2]があるのみであった。

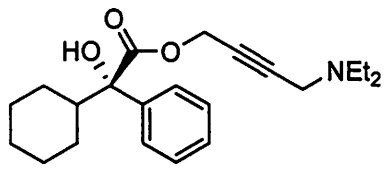
我々は、以前から不斉4置換炭素の構築法の開発に取り組んできた経緯から、プロリンのような安価で使いやすい有機分子触媒を用いケトンをアルドール受容体として利用することができれば、簡便な不斉4置換炭素構築法の開発が可能と考え、検討を開始した。

今回、条件検討の結果、ジメチルスルホキシド（DMSO）中30 mol%のL-プロリン存在下、フェニルグリオキシル酸エチルとシクロヘキサンノンとのアルドール反応が温和な条件下、高収率（73 %）・高立体選択的(dr = >20:1, 96% ee)に進行することを見出した。本反応は、アルドール供与体及び受容体としてともにケトンを用いた初めての有機分子触媒によるアルドール反応の例であり、また、不斉4置換炭素を簡便に構築することができることから非常に興味深い結果である。さらに、我々は、この結果を踏まえて本反応の基質適用範囲も検討したのであわせて報告する。

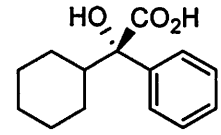


L-proline (30 mol%) : 73%, 96% ee (dr = >20:1)
L-proline (50 mol%) : 79%, 96% ee (dr = >20:1)

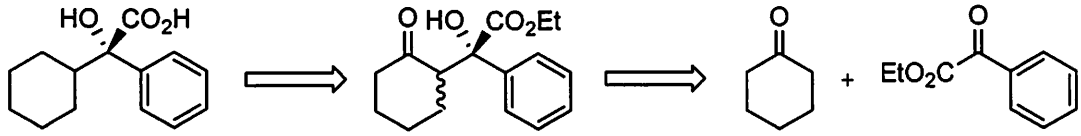
簡便な不斉4置換炭素の構築法の開発に成功したので、我々は次に、以下に示した逆合成解析に基づき、本反応を頻尿治療薬 Oxybutinin のキラルスイッチ候補化合物である(*S*)-Oxybutynin((*S*)-1)の重要な構成要素である(*S*)-2-シクロヘキシル-2-フェニルグリコール酸((*S*)-2)の合成の鍵反応として用いることを試みた。その結果、プロリン触媒によるアルドール反応に続く、アルドール付加体3から（*S*)-2への変換も短工程かつ高収率で達成することに成功し、(*S*)-2の実用的な合成方法を確立したので、その詳細についても報告する。



(*S*)-Oxybutynin ((*S*)-**1**)



(*S*)-**2**



(*S*)-**2** **3**

References

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

(2) Bøgevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* 2002, 620.

(3) Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.*, 2005, *7*, 5103.

1P-06

神経ペプチドY拮抗剤のプロセス開発: (1) スピロラクトンーピラジン誘導体ジアニオン中間体を経由するスピロラクトン環合成と効率的ピラジン誘導体合成

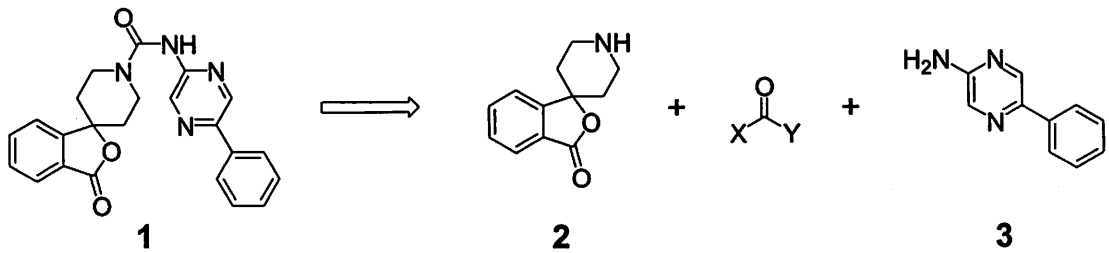
万有製薬（株）合成技術研究所　プロセス化学研究室
野々山順朗[1)]・伊藤孝浩[1)]・○加藤伸二[1)]・前田賢二[1)]・間瀬俊明[1)]・Jennifer Albaneze-Walker[2)]・James M. McNamara[2)]・Jake Song[2)]・David M. Tschaen[2)]・Matthew M. Zhao[2)]

Process Development of Neuropeptide Y Antagonists: (1) Spirolactone-Pyrazine Derivative Syntheses of Spirolactone Ring via Di-Anion Intermediate and Pyrazine Ring

Nobuaki Nonoyama,[1)] Takahiro Itoh,[1)] Shinji Kato,*[1)] Kenji Maeda,[1)] Toshiaki Mase,[1)]
Jennifer Albaneze-Walker,[2)] James M. McNamara,[2)] Jake Song,[2)] David M. Tschaen,[2)] Matthew M. Zhao[2)]
Department of Process Research, Merck Research Laboratories
1) 3-9-1 Kamimutsuna, Okazaki, Aichi, 444-0585, Japan
2) P.O. Box 2000, Rahway, New Jersey 07078, USA
shinji_kato@merck.com

A practical convergent synthesis of neuropeptide Y (NPY) antagonist **1** (a spirolactone-pyrazine derivative), an obesity drug candidate, is reported. Practical processes for two key intermediates, spirolactone **2** and pyrazine **3**, were explored. Consequently, non-cryogenic metalation and novel $FeCl_3$ catalyzed pyrazine synthesis were developed and successfully applied for the preparation of **2** and **3**. Finally, **2** and **3** were smoothly combined using phenyl chlorocarbonate to give the final compound **1** in good yield.

化合物 **1** (スピロラクトンーピラジン誘導体)は当社で開発した神経ペプチド Y (NPY) 拮抗剤（抗肥満薬候補品）の一つである。 **1** はスピロラクトン化合物 **2** とピラジン化合物 **3** を C1 ユニットを介して結合して収束的に合成出来ると考えられる。 **1** の効率的製造プロセスを目指して、はじめにスピロラクトン中間体とアミノピラジン中間体の実用的な合成法の開発に着手した。

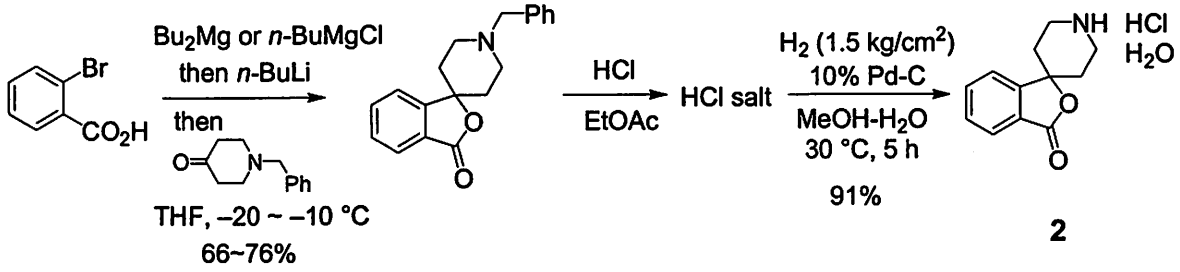


1 **2** **3**

スピロラクトン中間体：超低温を回避した実用的ハロゲン - メタル交換反応[1)]

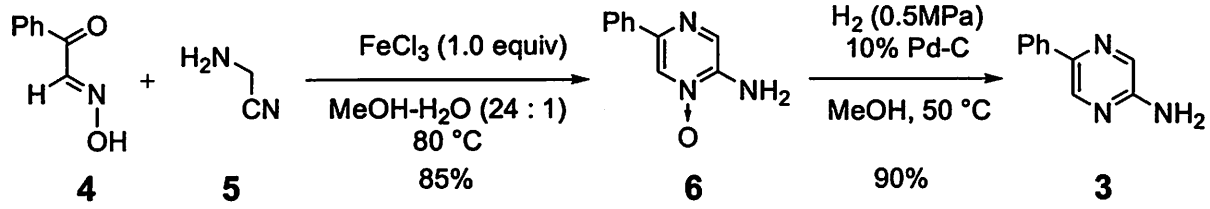
2 当量の *n*-BuLi を用いた 2-ブロモ安息香酸のハロゲン - メタル交換反応は知られているが、超低温条件（−78℃）を必要とし実用的ではない。 我々は Mg 試薬と *n*-BuLi を組み合わせて−10 °C 程度でハロゲン - メタル交換反応をスムーズに行い、次いで *N* - ベンジルピペリドンと反応

させ*N*保護スピロラクトン化合物を好収率で得た。 塩酸塩として単離した後、接触還元で脱保護してスピロラクトン中間体**2**を合成した。



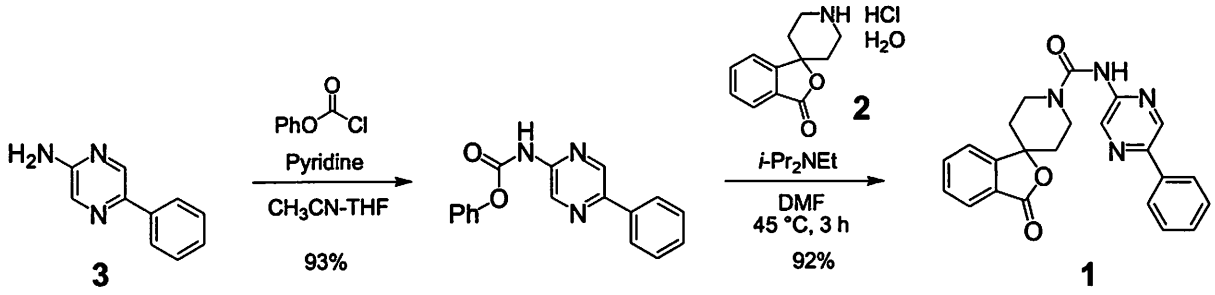
<u>アミノピラジン中間体：$FeCl_3$を用いた効率的な2-アミノピラジン誘導体の合成</u>[2)]

ピラジン環合成にはいくつかの経路が報告されているが、いずれも低収率であったり、選択性が悪かったりなど、大量合成に向くような反応ではなかった。 イソニトロソアセトフェノン**4**とアミノアセトニトリル**5**の反応で、様々なルイス酸触媒をスクリーニングした結果、鉄塩のみが顕著な触媒作用を示し、ピラジン*N*-オキサイド**6**を高収率で与えた。 本法は種々の置換基を有するピラジン合成に適応可能で、これまで合成困難とされてきたアミノピラジン誘導体の合成法を確立することができた。 接触還元によりアミノピラジン中間体**3**へと導いた。



<u>最終工程</u>

最後に**2**と**3**をクロル炭酸フェニルを用いたウレア結合形成で結合して、最終化合物**1**を良好な収率で得た。



本製造プロセスは、短工程かつ収束的で全く実用的であり、**1**の大量製造に極めて有効である。 ポスター発表では詳細な検討データも合わせて紹介したい。[3)]

<参考文献>

1) Kato, S.; Nonoyama, N.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7315-7317.
2) Itoh, T.; Maeda, K.; Wada, T.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9287-9290.
3) Itoh, T.; Kato, S.; Nonoyama, N.; Wada, T.; Maeda, K.; Mase, T.; Zhao, M. M.; Song, J. Z.; Tschaen, D. M.; McNamara, J. M. *J. Org. Chem.*, submitted.

1P-07

神経ペプチドY拮抗剤のプロセス開発: (2) スピロラクトン－ピラゾール誘導体ケテンへの付加反応を用いる三置換シクロヘキサン誘導体の立体選択的合成

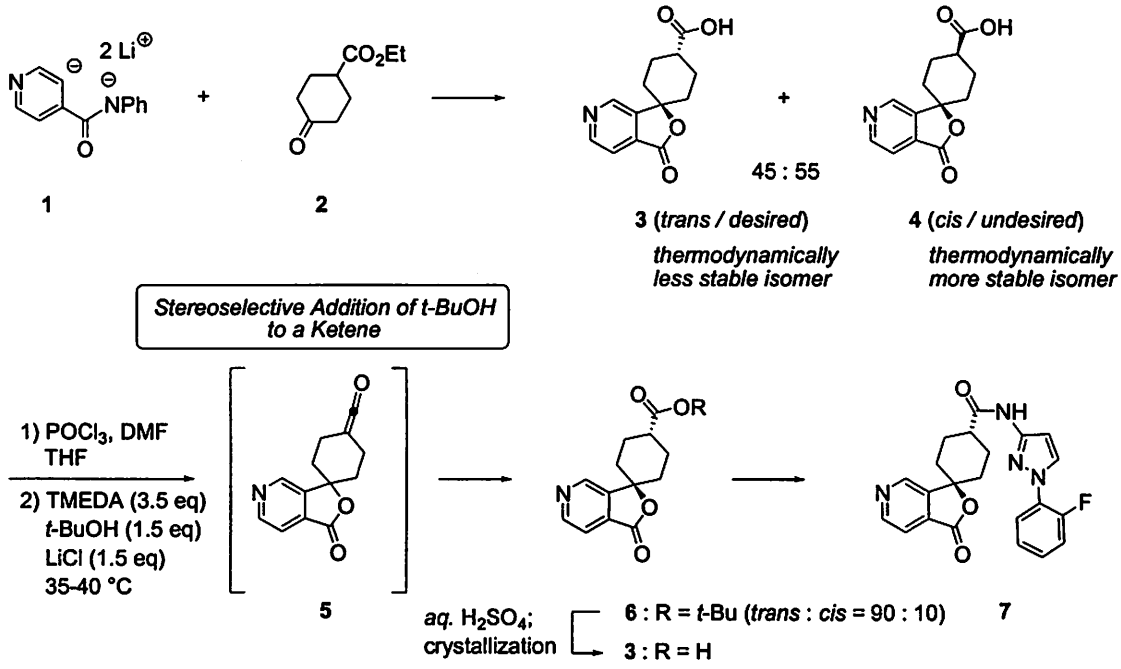
万有製薬（株）合成技術研究所　プロセス化学研究室
○飯田剛彦[1)]・佐藤裕樹[1)]・前田賢二[1)]・山本裕平[1)]・浅川堅一[1)]・沢田直隆[1)]・和田俊博[1)]・
門脇千恵[1)]・伊藤孝浩[1)]・川崎雅史[1)]・間瀬俊明[1)]
Steven A. Weissman[2)]・Shane W. Krska[2)]・David M. Tschaen[2)]

Process Development of Neuropeptide Y Antagonists: (2) Spirolactone-Pyrazole Derivative Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Cyclohexane Derivatives Utilizing Addition Reaction to a Ketene

Takehiko Iida,*[1)] Hiroki Satoh,[1)] Kenji Maeda,[1)] Yuhei Yamamoto,[1)] Kenichi Asakawa,[1)] Naotaka Sawada,[1)]
Toshihiro Wada,[1)] Chie Kadowaki,[1)] Takahiro Itoh,[1)] Masashi Kawasaki,[1)] Toshiaki Mase,[1)]
Steven A. Weissman,[2)] Shane W. Krska,[2)] David M. Tschaen[2)]
Department of Process Research, Merck Research Laboratories
1) 3-9-1 Kamimutsuna, Okazaki, Aichi, 444-0585, Japan
2) P.O. Box 2000, Rahway, New Jersey 07078, USA
takehiko_iida@merck.com

A practical convergent synthesis of neuropeptide Y (NPY) antagonist **7** (a spirolactone-pyrazole derivative), an obesity drug candidate, is reported. It has been achieved featuring the stereoselective synthesis of the key trans 1,1,4-trisubstituted cyclohexane derivative, a spirolactone carboxylic acid **3** (trans), that was quite challenging due to its less thermodynamic stablity than the corresponding undesired isomer **4** (cis). The thermodynamic bias against the required stereoisomer was overcome by developing unique and efficient trans-selective protonation of a ketene **5** by *tert*-butyl alcohol. Details of the ketene reaction will be discussed on poster presentation.

化合物 **7** (スピロラクトン－ピラゾール誘導体)[1)] は当社で開発した神経ペプチドY (NPY) 拮抗剤（抗肥満薬候補品）の一つである。化合物 **7** はスピロラクトンカルボン酸 **3** (trans)を経て合成される。カルボン酸 **3** はまた別の NPY 拮抗剤 (スピロラクトン－プリン誘導体：隣接ポスター) の共通中間体でもあり、当社 NPY プロジェクト全体の推進上 **3** の合成は極めて重要であった。カルボン酸 **3** はカルボキシル基とラクトン酸素がトランス配置に結合したシクロヘキサン誘導体であり、この立体制御が合成上の鍵であったが、**3** (trans)は対応する立体異性体 **4** (cis)に対して熱力学的に不安定であるため（**3** (trans)を NaOEt 存在下加熱すると、**3** (trans) : **4** (cis) = 1 : 3 の平衡混合物を与える)、立体選択的な合成アプローチは限られており、合成法開発は困難を極めた。



短工程合成を指向し、一段階で目的の構造を与えるアニリドジアニオン**1**とケトエステル**2**の反応を検討した。様々な条件を試したものの、トランス選択的な立体制御は極めて困難であった(*trans* : *cis* = 45 : 55)。異性体の分別結晶化により**3** (trans)の暫定的合成法は完成したものの、これは反応生成物の半分以上を無駄にする非効率プロセスである。熱力学的要因から不要の**4** (cis)から**3** (trans)への異性化も困難であり、効率化のためには**3** (trans)の立体選択的合成法が不可欠であった。速度論的プロトン化による立体制御に活路を見出すべく、対応するエステルエノラートの反応を検討したが立体選択性はなかった。これに対して興味深いことに、ケテン**5**へのアルコール類の付加反応が高立体(trans)選択的に進行しエステル**6** (*via* *t*-BuOH) を生成することが見出された (*trans* : *cis* = 90 : 10)。カルボン酸からケテン**5**の生成に要する反応条件は両異性体で異なり、**3** (trans)からは室温で生成するのに対し、肝心の**4** (cis)からは加温を要した。加温条件下ではケテン**5**の競争的な分解が問題であったが、*t*-BuOHの *in-situ* 捕捉プロセスによりこの問題を解決し、上記の**3** と**4**の混合物 (45:55)からキログラムスケールでエステル**6** (trans)を生成することができた。エステル**6**を単離することなく加水分解し、結晶化精製を経て高純度の**3** を得る合成プロセスを完成した (**1**からの通算収率 52%)。最後に別途合成の3-アミノピラゾール中間体との縮合を経てNPY拮抗剤**7**を合成した。プロセス開発の経緯ならびにケテン反応の詳細についてポスター発表時に更に議論したい。

<参考文献>

1) Fukami, T.; Kanatani, A.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Takahashi, T.; Haga, Y.; Sakamoto, T.; Itoh, T. US Patent 6326375 B1 (2001).
2) Iida, T.; Satoh, H.; Maeda, K.; Yamamoto, Y.; Asakawa K.; Sawada, N.; Wada, T.; Kadowaki, C.; Itoh, T.; Mase, T.; Weissman, S. A.; Tschaen, D. M.; Krska, S. W.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9222-9229.

1P-08

神経ペプチドY拮抗剤のプロセス開発: (3) スピロラクトン－プリン誘導体 新規アプローチによる、プリン環骨格の効率的合成

万有製薬（株）合成技術研究所　プロセス化学研究室
○高村義徳・伊藤孝浩・加藤伸二・佐竹宣哉・間瀬俊明

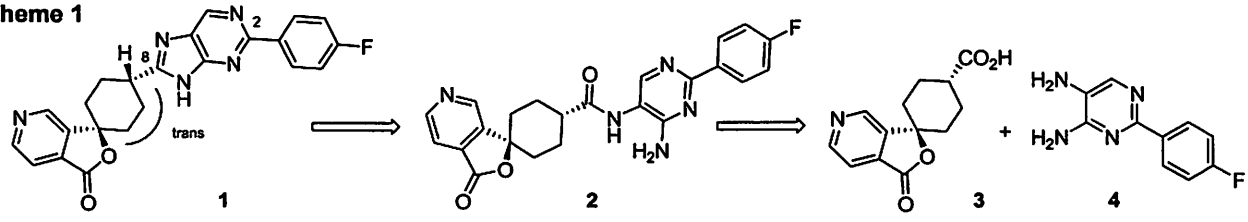
Process Development of Neuropeptide Y Antagonists: (3) Spirolactone-Purine Derivative Efficient Synthesis of Purine Ring

Yoshinori Kohmura,* Takahiro Itoh, Shinji Kato, Nobuya Satake, Toshiaki Mase
Department of Process Research, Merck Research Laboratories
3-9-1 Kamimutsuna, Okazaki, Aichi, 444-0858, Japan
yoshinori_kohmura@merck.com

A practical convergent synthesis of neuropeptide Y (NPY) antagonist **1** (a spirolactone-purine derivative), an obesity drug candidate, is reported. Practical process for a key intermediate diaminopyrimidine **4** was examined by using Suzuki-Miyaura coupling of 4-amino-2-chloro-5-nitropyrimidine (**6**) and 4-fluorophenylboronic acid (**7**). Considerable competitive hydrolysis occurred simultaneously with the desired reaction under the aqueous conditions typically employed. Excellent yields were obtained with 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene (D-*t*-BPF) under anhydrous conditions. Construction of *C-2*-arylpurine moiety was quite challenging because **1** is thermodynamically less stable than the corresponding epimer (**epi-1**). This issue was overcome by basic cyclization. Details of the synthesis will be discussed on poster presentation.

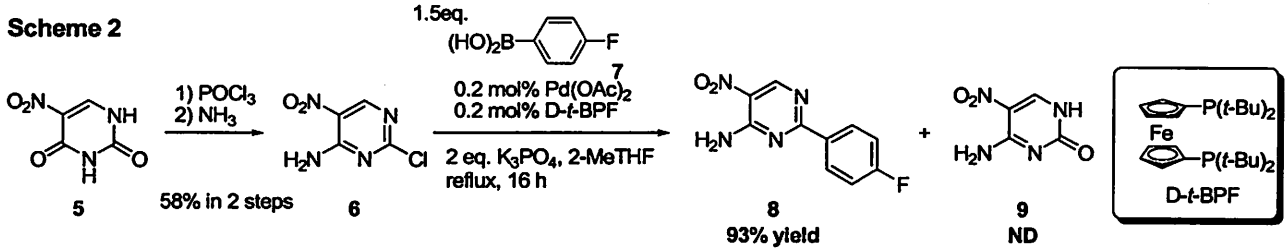
化合物 **1** (スピロラクトン－プリン誘導体)[1] は当社で開発した神経ペプチド Y (NPY) 拮抗剤（抗肥満薬候補品）の一つである。 化学構造の大きな特徴は、シクロヘキサン環上の１，４位で、ラクトン酸素原子と２位にフルオロフェニル基が置換した８－プリン環がトランス配置のために熱力学的に不安定であることであり、このものの立体選択的合成は極めてチャレンジングな課題であった。 我々はトランス－スピロラクトンカルボン酸 **3**（スピロラクトン－ピラゾール誘導体の共通中間体: 隣接ポスター）[2] とジアミノピリミジン誘導体 **4** を重要中間体として、これらの縮合で調製できるアミド **2** を脱水環化する収束的合成戦略を選択した（Scheme 1）。

Scheme 1



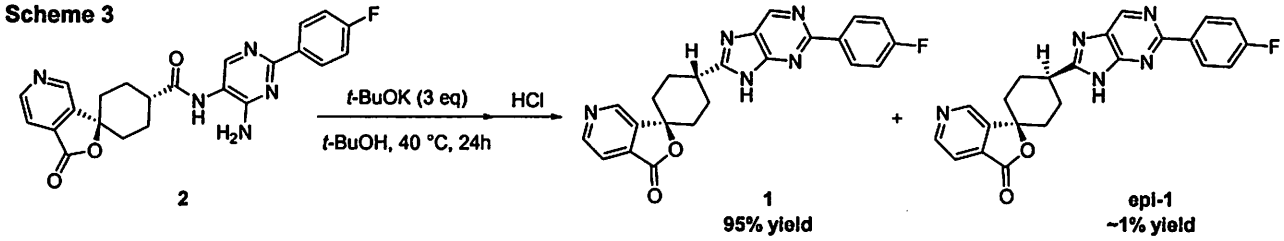
ジアミノピリミジン**4**の合成は、市販の５－ニトロウラシル（**5**）から容易に調製可能な**6**と４－フルオロフェニルボロン酸（**7**）の鈴木－宮浦カップリングの後、ニトロ基の還元をするのが最適であると考えられた。 炭酸ナトリウム水溶液を塩基に用いる一般的な条件下で反応を行ったところ、**6**の加水分解生成物**9**が主生成物として得られた。 反応系中の含水量を制御し、加水分解を抑制することで、望みのカップリング体**8**を８２％という良好な収率で得ることはできたものの、**9**の副生は依然として深刻なレベルであった。 そこで我々は無水条件下に触媒活性の高い反応条件を模索した結果、配位子の選択が反応に対し最も効果を与えることが分かり、立体的に嵩高くかつ電子密度の高い二座配位子である 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene (D-*t*-BPF)を用いたとき、ほぼ定量的に反応が進行することを見出した（Scheme 2）。[3] D-*t*-BPF が今回の反応系において極めて有効であった理由を、^{31}P-NMR を用いて検証した。[4]

Scheme 2



プリン環構築の検討に先立ち、アミド**2**の合成を**3**と**4**のカルボジイミドによる脱水縮合により行った。 プリン環合成の常法はオキシ塩化リンなどを用いる酸性条件下での脱水縮合反応であるが、これらの反応条件ではプリン環８位に隣接するシクロヘキサン環上の立体が反転したエピマー（**epi-1**）が主生成物として得られた。 **1**の安定性を調べたところ、酸性条件下においてエピマーへ異性化することが分かり、酸性条件下の環化反応では**1**のエピ化を防ぐことが本質的に不可能であると結論付けられた。そこで我々は中性・塩基性条件下でのプリン環の脱水縮合を検討した結果、*t*-BuOH 中 *t*-BuOK を用いたとき、エピ化を１％に抑えることができることを見出し、ほぼ定量的に**1**を得ることができた（Scheme 3）。[5] 詳細はポスター発表時に議論したい。

Scheme 3



<参考文献>

1) Otake, N.; Moriya, M.; Ogino, Y.; Matsuda, K.; Nagae, Y.; Kanatani, A.; Fukami, T. PCT Int, Appl. WO 2004002986 A2 (2004).
2) Iida, T.; Satoh, H.; Maeda, K.; Yamamoto, Y.; Asakawa K.; Sawada, N.; Wada, T.; Kadowaki, C.; Itoh, T.; Mase, T.; Weissman, S. A.; Tschaen, D. M.; Krska, S. W.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9222-9229.
3) Itoh, T.; Sato, K.; Mase, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1859-1867.
4) Itoh, T.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3573-3577.
5) Kohmura, Y.; Itoh, T.; Kato, S.; Satake, N.; Mase, T. to be submitted.

1P-09

ＣＰＭＥの酸・塩基に対する安定性とその応用

日本ゼオン（株）化学品事業部
○渡辺澄・小越直人・三木英了

CPME's stability to acid or base and it's application for organic reactions

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

Last year,we showed that CPME was found to be promising ether solvent.Now,we herein report CPME's stability to acid or base and it's application for organic reactions under acidic conditions, especially.

昨年の本プロセス化学会のポスター発表にて、ＣＰＭＥの基本的な特長(高い疎水性、回収しやすい沸点、難過酸化物生成、適度な溶解性等)を報告した。今回、ＣＰＭＥは、酸及び塩基に対して比較的安定であるとの新たにな特長を見出したので、その安定性と安定性に基づいた有機合成反応への応用について報告する。

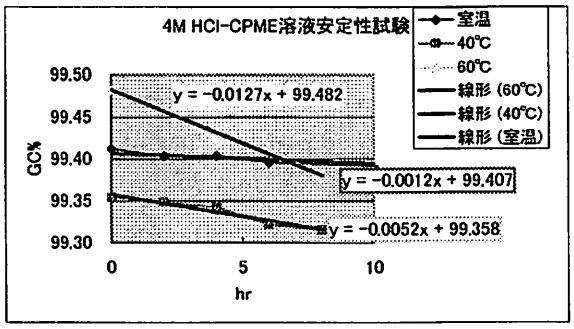
１．酸に対する安定性

非水系及び水系での温度の影響を検討したところ、濃硫酸の場合を除いて、比較的安定であり、酸性下での有機合成反応の可能性を見出した。

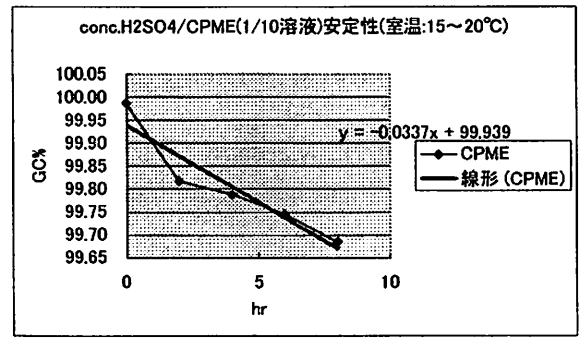
１－１．非水系(塩化水素及び濃硫酸に対する安定性)

４M-塩化水素含有ＣＰＭＥ溶液(㈱渡辺化学工業製)の純度に対する温度の影響(室温～６０℃)を検討したところ、その温度範囲では、安定であることが判った。又、ＣＰＭＥと濃硫酸を室温で接触させても分解は少なかった。

図―１　４M－ＨＣｌのＣＰＭＥ溶液の安定性



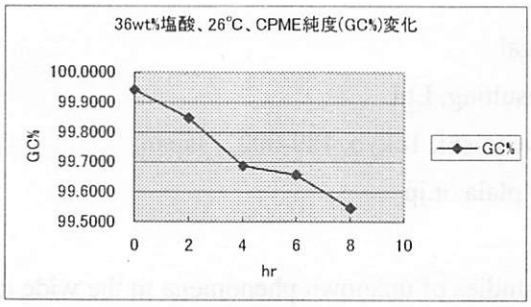
図―２　濃硫酸に対するＣＰＭＥ安定性



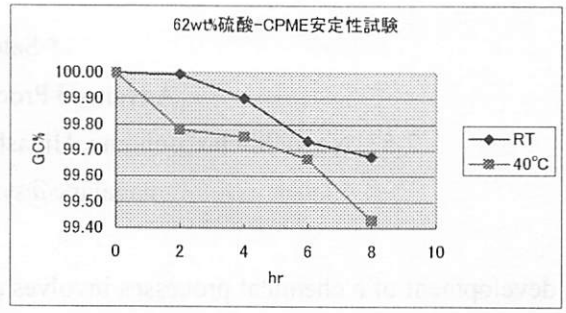
１－２．水系(濃塩酸及び６２％硫酸に対する安定性)：

ＣＰＭＥと濃塩酸又は６２％硫酸と室温にて混合した場合、直線的に純度低下するが、その程度は０．５ポイント程度である。当初は不均一系であったが、時間の経過によりそれぞれオキソニウム塩を形成し、均一系となった。６２％硫酸の場合、ある温度範囲(室温～４０℃)では、分解は少なく比較的安定であった。

図―３　濃塩酸に対する安定性



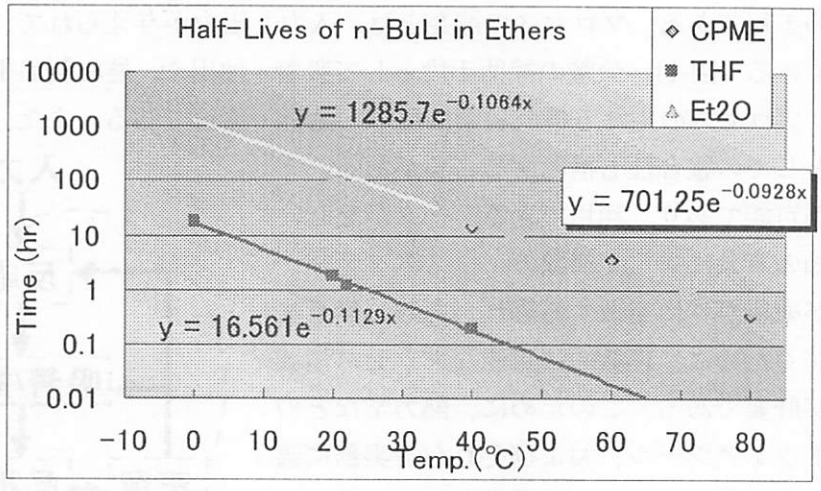
図―４　６２％硫酸に対する安定性



２．塩基に対する安定性

ｎ-ＢｕＬｉに対する安定性を、その半減期を指標として、ＣＰＭＥとジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)を比較した。ＣＰＭＥは、ジエチルエーテル並みの安定性を有しており、高温(１０～６０℃)でも安定な為、反応に使用できる可能性が示唆された。

図―５　ｎ-ＢｕＬｉに対する安定性



３．応用

上記知見を応用した酸性下非水系での反応例を報告する。

1P-10

化学プロセス開発の方法論とツール

有）アドバンスト プロセス コンサルティング
○永井　聰

Chemical Process Development Methodology and Tools

* Satoshi Nagai
Advanced Process Consulting, Ltd.
2-53, Noguchi-cho 3-chome, Higashimurayama-shi, Tokyo, 189-0022, Japan
nagaiapc@symphony.plala.or.jp

The development of a chemical processes involves a lot of studies of unknown phenomena in the wide range of the whole process including chemical reactions, crystallizations and distillations. When not specifying a right directionality beforehand, the effort will diffuse openendedly. Various technologies are developed at the universities in the world to predict thermodynamically feasible regions and synthesize the feasible processes. To leverage these results in the industries a total solution which systematizes theories, tools and experiences is prepared. A new integrated environment for chemical process development is introduced.

プロセスとは、原料・材料・用役・人員などの入力に、ある操作を加えて、製品・副産物・廃棄物などの出力を出すための工程である。プロセスの開発とは、入力と出力が与えられて、その間の操作を求める作業と定義できる（図 1)。分離の補助手段として吸着・抽出や、最終製品化のための乾燥・造粒などもあるが、プロセスの主たる構成要素は反応・晶析・蒸留である。また、それらの単位操作のプロセス全体としての整合性も検討する必要がある。

操作には多数のルートが可能であり、利用できるデータが乏しい場合が多い。このため未知の事象に対して無数のケーススタディーが必要となり、開発努力が末広がりに発散する恐れがある。無意味な範囲への検討の逸脱を防ぐために、理論的に可能なプロセス領域を予め把握しておくことが肝要である。このために、熱力学などの理論、実行のためのソフトウェアツール、およびそれらを実務に適用した経験の蓄積を合わせてソリューションが提供されている。

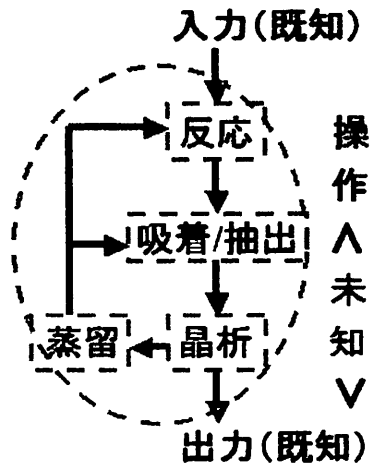


図 1 プロセス開発の定義

化学反応の工学的解析には熱力学により Gibbs の自由エネルギーが最小となる平衡組成を求めることも行なわれるが、この方法は水素製造など速度が極めて速い単純反応に適用される。一般の反応には反応速度論が使われる。例えば $r = k_0\exp(-E/RT)C_A^{\alpha}C_B^{\beta}\ldots$のような反応速度式を使って、図 2 のような組成－反応時間プロフィールを描けば、目的成分の収率（転換率 x 選択率）を最大にする操

作条件が予測できる。速度式の選定とそのパラメータの実験データからのフィッティングが必要である。モデルは反応器形状およびスケールアップの影響を受けるので、反応工学はこれらを総合した技術体系となっている。反応モデル構築のソフトウェアとしてはCWBTech社がRISKを開発中である。速度式があればプロセスシミュレータの反応器機能により解析ができる。

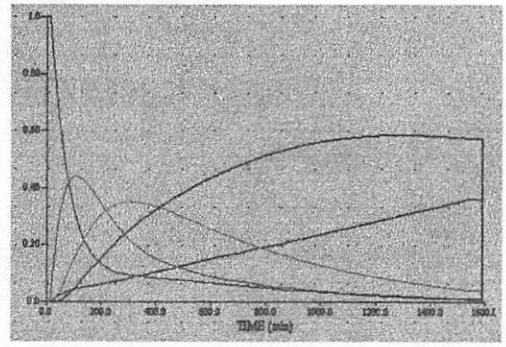


図2　反応プロフィール

晶析では、熱力学により固液平衡をモデル化して溶解度式

$$x_i^{sat} = \frac{\gamma_i^s x_i^s}{\gamma_i(x,T)} \exp\left[\frac{\Delta H_{f,i}}{R}\left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T}\right)\right]$$

ΔH_f = heat of fusion
T_m = melting point
γ = activity coefficient

を導き、これより状態図（図3）を作る。溶解度曲線に比べて状態図は遥かに多くの情報を含んでいるが、特に求める製品結晶が得られる領域を明示し、図上の操作線で晶析工程の動きと製品収率まで求めることが出来る。ここでもモデル選定と実験値からのパラメーターフィッティングが重要である。CWBTech社のソフトウェアツールSLEEKはこれらの機能に加えて、溶媒の選定から連続・バッチ晶析装置の設計・解析までの広い範囲をカバーしている。

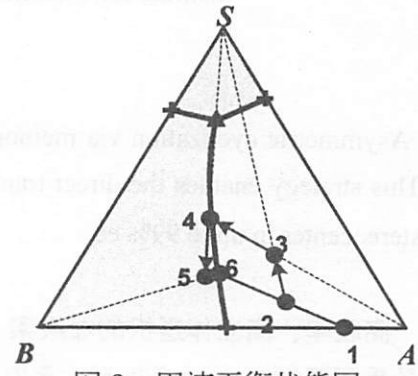


図3　固液平衡状態図

蒸留では、分離すべき系の共沸の有無とその処理法の検討が最初に行なわれる。ここで使用する手法は、混合物を蒸発させるときに缶に残る液の組成がどのように変化するかを追跡するResidue Curve Map（図4）である。ここでの熱力学モデルは$dx_i/d\xi = x_i - y_i$である。原料混合物の組成が変化し得る領域を予測し、求める分離の可否を把握する。共沸混合物蒸留では、必要に応じて第三成分を添加したり、特別な分離順序を考案しなければならない。CWBTech社のAzeoDESKはこれらを取り扱うソフトウェアである。

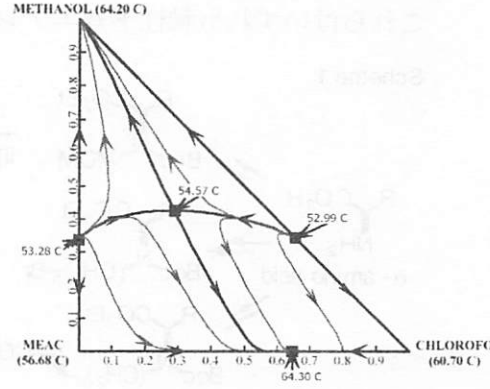


図4　Residue Curve Map

プロセス全体の統一性の検討にはプロセスシミュレータが使われる。新設あるいは既存設備における製造の可能性と経済性の概略を多くの代替プロセスについて比較し、有望な候補を絞り込んで詳細検討に移る。バッチおよび連続（静的・動的）プロセスのシミュレータとしてはそれぞれBPTech社のBATCHES、VMG社のVMGSimなどがある。

ここで紹介したCWBTech、BPTech、VMGの各社は、世界の大学で開発された技術をもとに、基礎教育・ソフトウェア・コンサルティングを提供する知識集団のソリューションプロバイダである。また、技術全体をカバーするためにいろいろな専門分野を統合するためのソリューションインテグレータとして、弊社アドバンスト プロセス コンサルティングの役割がある。

化学プロセス開発は従来経験と勘と度胸に基づくアートの世界と言われてきた。基礎研究・IT技術・知識集団の発達により、この世界にもサイエンスの活用ができるようになっている。

1P-11

金属ヒドロキシドを用いるエノレート化学：

α-アミノ酸から 4 置換炭素含有ヘテロ環への変換

京都大学化学研究所
○森山克彦・川上晋平・川端猛夫

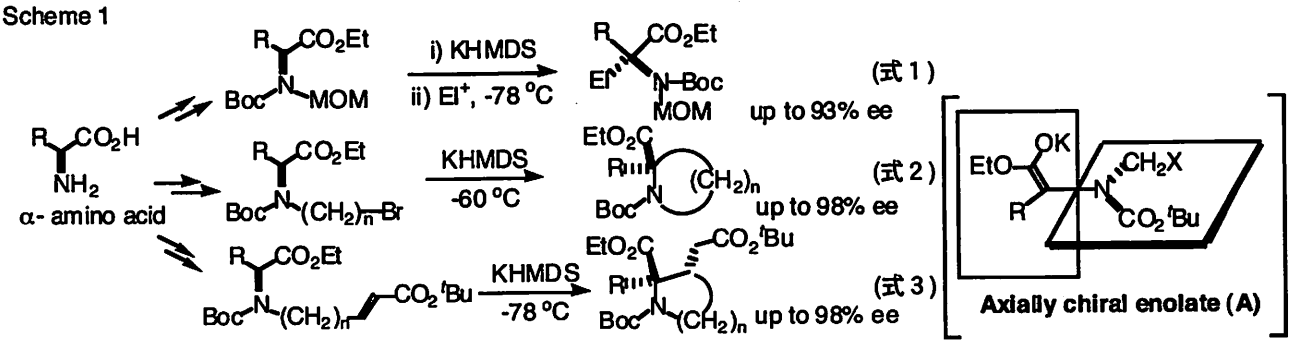
Metal Hydroxide-Based Enolate Chemistry : Molecular Transformation of α-Amino Acid into Heterocycles with Tetrasubstituted Carbon

Katsuhiko Moriyama,* Shinpei Kawakami, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University Uji, Kyoto 611-0011, Japan
kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

Asymmetric cyclization via memory of chirality was performed under the condition of KOH / DMSO / RT. This strategy enables the direct transformation of α-amino acids into nitrogen-heterocycles with a quaternary stereocenter in up to 99% ee.

高収率、高立体選択的な炭素－炭素結合形成による 4 置換炭素構築は、近年の有機合成化学の最重要課題の１つである。その中で著者らは「不斉記憶」の概念を創出し、不斉触媒を用いない直接的な 4 置換炭素構築法を開発している (式１)[1)2)]。最近では、本法を分子内反応に適応し、アミノ酸を出発物質とする環状アミノ酸の合成 (式２)[3)]、多置換含窒素複素環合成を行った (式３)[4)]。これらはいずれも軸性不斉エノレート **A** を経て進行する。

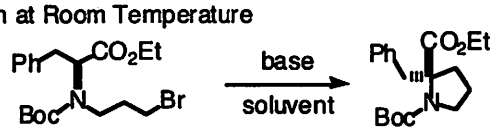
Scheme 1



このように、アミノ酸を出発物質とする直接的な 4 置換炭素構築に成功しているが、これまでの不斉記憶型アルキル化反応では金属アミド (KHMDS など) を低温(-60～-78°C) で厳密な無水条件下に用いることが必須であった。また軸性不斉エノレートのラセミ化半減期の制御のため、-78 °C 等の低温条件が必須と考えていた。しかし、今回我々は、室温で wet DMSO を用い、KOH を塩

基として用いる高選択的な不斉記憶型環化を見出したので報告する。アミノ酸から誘導される **1a** は –60 °C で無水 DMF 中、塩基 KHMDS で処理すると 4 置換炭素を持つ環化体 **2a** を 94% 収率、98% ee で与える (Table 1, entry 1)。この不斉環化をモデル反応とし、温和な条件下での反応開発を行った。本反応は 0 °C でも比較的高い 93% ee を与えた (Table 1, entry 2)。 また塩基としてより安価な *t*-BuOK や KH が利用でき、比較的高い選択性を与えた (87% ee : Table 1, entries 2 and 3)。驚くべきことに KOH を室温で用いるとが最も高い選択性を示した (98% ee: Table 1, entry 5)。KOH を用いる反応の溶媒効果を見ると DMSO が最も良い結果 (99% ee: Table 1, entry 9) を与えた。なお、本反応は 1% 水を含む DMSO 中でも同様に高選択的に進行した (entry 10)。

Table 1. Asymmetric Cyclization at Room Temperature



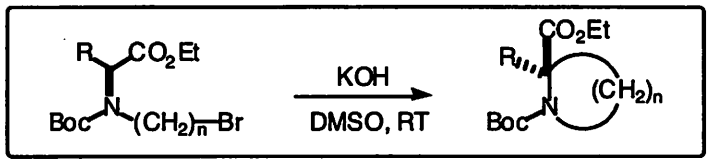
1a **2a**

entry	base	soluvent	temp. (°C)	time	yield (%)	ee (%)[a]	entry	base	soluvent	temp. (°C)	time	yield (%)	ee (%)[a]
1	KHMDS	DMF	-60	30 min	94	98	6	KOH	toluene	RT	2 h	NR (94)[b]	-
2	KHMDS	DMF	0	10 min	97	93	7	KOH	CH_2Cl_2	RT	2 h	NR (97)[b]	-
3	*t*-BuOK	DMF	0 to RT	1 h	67	87	8	KOH	THF	RT	2 h	45 (45)[b]	71
4	KH	DMF	0	10 min	76	87	9	KOH	DMSO	RT	2 h	91	99
5	KOH	DMF	RT	2 h	89	98	10	KOH	1% H_2O/DMSO	RT	1 h	83 (12)[b]	99

a) Ee of the corresponding *N*-Benzoate.
b) Recovery of the substrate (%).

次にこの KOH / DMSO / 室温の条件を種々のアミノ酸誘導体の不斉環化に適応した (Scheme 2)。その結果、種々のアミノ酸誘導体においても高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行した。また、KOH / DMSO 系では 4 員環環化が 6 員環環化より速くなる傾向が見られた。

Scheme 2



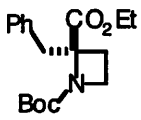
Rate of cyclization

KOH / DMSO / RT

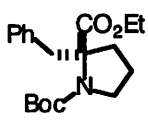
5 > 4 > 6 > 7

KHMDS / DMF / -60 °C

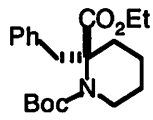
5 > 6 > 4 > 7



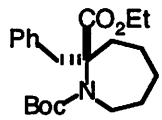
82%, 99% ee



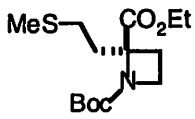
91%, 99%ee



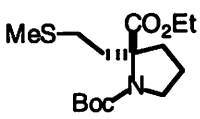
73%, 90% ee



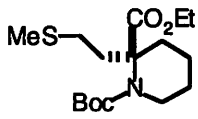
25%, 43% ee



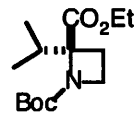
85%, 99% ee



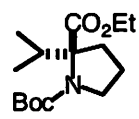
91%, 98%ee



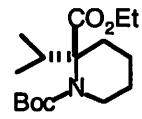
86%, 88% ee



79%, 99% ee



94%, 98%ee



74%, 94% ee

References

1) T. Kawabata, H. Suzuki, Y. Nagase, K. Fuji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2155-2157.

2) T. Kawabata, K. Fuji, *Topics in Stereochemistry*, **2003**, 23, 175-205.

3) T. Kawabata, S. Kawakami, S. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13012-13013.

4) T. Kawabata, S. Majumdar, K. Tsubaki, D. Monguchi, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1609-1611.

1P-12

キラルブレンステッド酸触媒を用いた 電子豊富ジエンとイミンとの不斉アザ Diels-Alder 反応

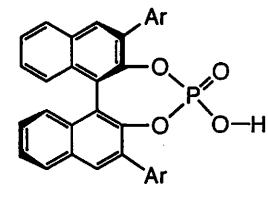
学習院大理
○伊藤淳二・田村幸男・渕辺耕平・秋山隆彦

Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Aza Diels-Alder Reaction of Electron-rich Diene with Imine

Junji Itoh,* Yukio Tamura, Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

The development of novel chiral catalysts continues to be one of the most challenging topics in synthetic organic chemistry. Recently, chiral organocatalysts emerged as a novel chiral catalyst family. We have designed and synthesized a chiral phosphates, starting from (*R*)-BINOL, as organocatalyst. We studied asymmetric aza Diels-Alder reactions of electron-rich diene with imine catalyzed by chiral Brønsted acid. Treatment of Danishefky's diene with imine in the presence of the chiral Brønsted acid in toluene gave dihydropyridone derivatives with high enantioselectivities. When Brassard's diene was employed, corresponding δ-lactams were obtained with excellent enantioselectivities.

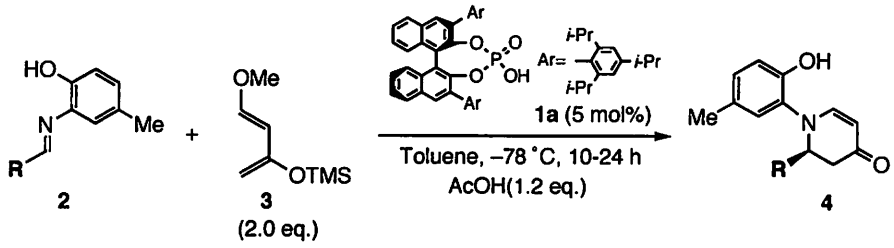
[序論]新しい不斉触媒の開発は有機合成化学における最も重要な課題の一つである。近年、低分子量の光学活性な有機化合物が高い不斉触媒能を有することが見い出され、「有機触媒を用いた不斉合成反応」として大きな注目を集めている。当研究室では、(*R*)-ビナフトールより誘導したリン酸エステルがキラルブレンステッド酸触媒 **1** として機能し、不斉マンニッヒ型反応 [1, 2]、α-ヒドロホスホニル化反応 [3]において高いエナンチオ選択性を発現することを見い出している。今回、キラルブレンステッド酸触媒を用いて電子豊富ジエンとイミンとの不斉アザ Diels-Alder 反応への展開を行った。今まで有機触媒を用いた不斉アザ Diels-Alder 反応は報告例がなく、初めての報告である。

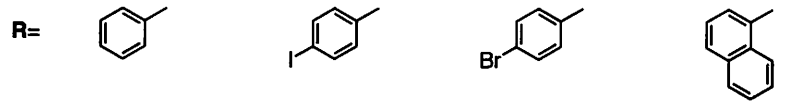


Chiral Brønsted Acid **1**
1a; Ar=2,4,6-(i-Pr)$_3$C$_6$H$_2$
1b; Ar=Anthryl
1c; Ar=Anthryl·Py塩

[結果]イミン **2**(R=Ph)と Danishefsky's diene **3** をトルエン溶媒中、–78 °C でキラルブレンステッド酸触媒 **1** を作用させると、すみやかに反応は進行し、ジヒドロピリドン誘導体 **4** が得られた。様々な触媒の検討を行った結果、(*R*)-ビナフトールの 3,3'位に 2,4,6-トリイソプロピルフェニル基の置換した触媒 **1a** を用いると 32%, 51% ee でジヒドロピリドン誘導体 **4** が得られた。更に興味深いことに、本反応はプロトン性の添加剤の効果を大きく受けることがわかった。すなわち、添加剤と

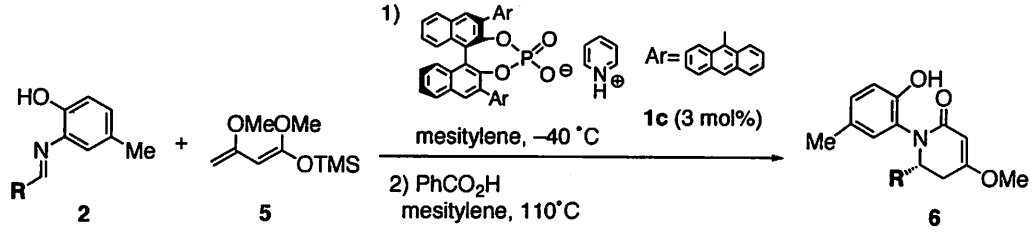
して酢酸を 1.2 当量添加すると、収率、不斉収率が 99%, 80% ee まで向上した。以上の最適条件をもとに、本反応の基質一般性の検討を行った。その結果、電子求引性基やかさ高いナフチル基を有するイミンなど、様々なイミンにおいて、高いエナンチオ選択性が発現した[4]。

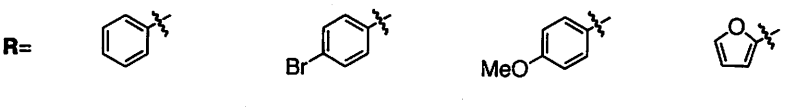




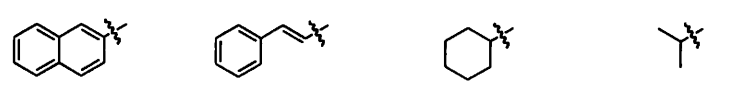
99%, 80% ee　86%, 84% ee　quant., 84% ee　quant., 91% ee

次に、イミン **2**(R=Ph)に対して Brassard's diene **5** をメシチレン溶媒中、–40 °C で **1b** を作用させると、円滑に反応は進行し、δ–ラクタム **6** が得られた(72%, 92% ee)。触媒検討の結果、ピリジン塩 **1c** を用いると短時間で反応は完結し、収率が向上した(87%, 94% ee)。これはピリジン塩とすることで触媒の酸性が抑えられ、酸に対して非常に不安定な Brassard's diene **5** の分解が抑えられたためと考えられる。また本反応は、**1c** を用いることで様々なイミンに対して適用することが可能である。すなわち、電子求引性基、電子供与性基を有するイミン、また複素環やかさ高いナフチル基を有するイミンを用いても高いエナンチオ選択性でδ–ラクタム **6** が得られた。さらに、単離精製が困難な脂肪族アルデヒド由来のイミンにおいても、系中でイミンを調製することで高い光学純度で対応するδ–ラクタム **6** が得られた[5]。





87%, 94% ee　86%, 96% ee　84%, 99% ee　63%, 97% ee



91%, 97% ee　64%, 98% ee　69%, 99% ee　65%, 93% ee

[文献]

1) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
2) Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H. Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523.
3) Akiyama, T.; Morita, H. Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.
4) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh J. Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141.
5) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *in press*.

1P-13

キラルブレンステッド酸触媒を用いたブテノリド誘導体の不斉合成反応

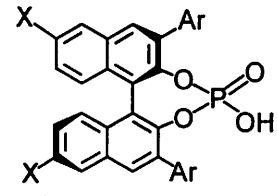
学習院大理
○本間靖大・伊藤淳二・渕辺耕平・秋山隆彦

Enantioselective Synthesis of Butenolide Derivatives Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid

Yasuhiro Honma,* Junji Itoh, Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University.
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
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 prepared from (*R*)-BINOL, as novel chiral Brønsted acid. Treatment of imine with trimetylsilyloxyfuran in the presence of a chiral Brønsted acid (5 mol%) **1** in toluene at 0 ℃ gave substituted aminoalkyl butenolide with high enantioselectivity. It was found that introduction of iodine onto 6,6'-position improved the enantioselectivity in the vinylogous Mannich-type reaction.

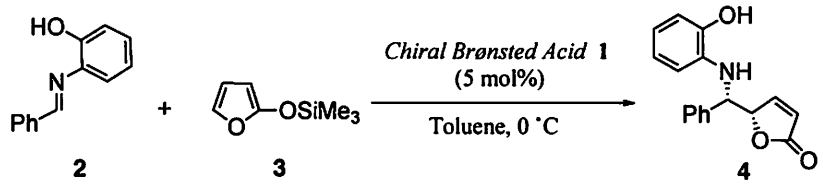
[序論]新しい不斉触媒の開発は有機合成化学における重要な課題の一つである。これまで様々なキラル金属ルイス酸触媒が開発され、それを用いた高エナンチオ選択的な不斉合成反応が報告されている。しかし金属ルイス酸には、残留金属などの問題点がある。このような問題点を克服する環境調和型触媒として有機触媒が注目を集めている。当研究室ではこれまでに(*R*)-ビナフトールより誘導したリン酸ジエステル **1** がキラルブレンステッド酸触媒として作用し、不斉マンニッヒ型反応[1,2]、ヒドロホスホニル化反応[3]、不斉アザ Diels-Alder 反応[4,5]において高いエナンチオ選択性が発現することを見い出した。今回我々は6,6'位にヨウ素の置換した新たなリン酸ジエステル **1c** を開発し、これをキラルブレンステッド酸触媒として作用することによりブテノリド誘導体の不斉合成反応が高エナンチオ選択的に進行



Ar=2,4,6-(*i*-Pr)$_3$C$_6$H$_2$
1a: X=H
1b: X=Br
1c: X=I

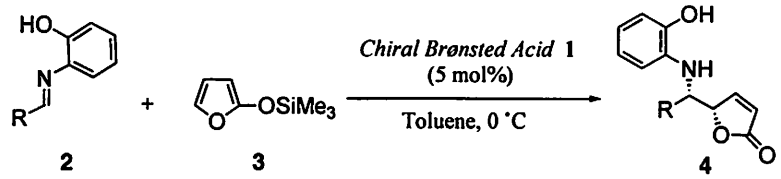
することを見い出したので報告する。

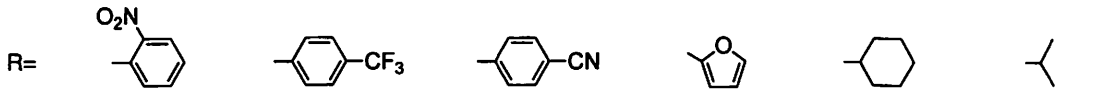
[結果]キラルブレンステッド酸触媒 **1a**(5 mol%)存在下、トルエン溶媒中、0 °C でイミン **2** に 2-トリメチルシロキシフラン **3** を作用させると、対応するブテノリド誘導体 **4** が高いジアステレオ選択性、かつ良好な不斉収率で得られた。エナンチオ選択性のさらなる向上を目指して(*R*)-ビナフトールの 6,6' 位にハロゲンを導入した。



1a: 100%, 74% ee
1b: 69%, 79% ee
1c: 100%, 82% ee

6,6' 位に臭素の置換した **1b** を用いるとエナンチオ選択性が向上した。さらに 6,6' 位にヨウ素の置換した **1c** を用いることでエナンチオ選択性は 82% ee まで向上した。次にリン酸 **1c** をキラルブレンステッド酸触媒として用い、様々なイミンに対するトリメチルシロキシフランの付加反応を行った。





100%, 91% ee | 95%, 99% ee | 89%, 90% ee | 77%, 89% ee | 77%, 90% ee | 84%, 92% ee

本反応は幅広い基質一般性を示し、様々な芳香族アルデヒド、複素環アルデヒド由来のイミンとの反応において高いエナンチオ選択性が発現した。また脂肪族アルデヒドとアミンから系中でイミンを調製することにより、脂肪族イミンに対する付加反応が高ジアステレオ、高エナンチオ選択性で進行した。

[結語]ブテノリド誘導体の不斉合成反応において 6,6'位にヨウ素を導入した(*R*)-ビナフトール由来のリン酸ジエステルを用いることにより、高いエナンチオ選択性が発現することを初めて見い出した。

[文献]

1) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
2) Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523
3) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.
4) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141.
5) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. in press.*

1P-14

代理求核置換反応によるアントラニル酸誘導体の合成

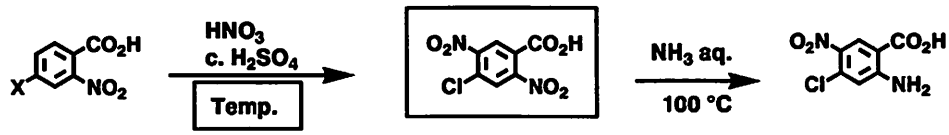
三菱ウェルファーマ（株）製薬研究所
○小澤宏樹・奈賀高志・岩村寛・山崎貴史・白坂正

Anthranilic Acid Derivatives via Vicarious Nucleophilic Substitution

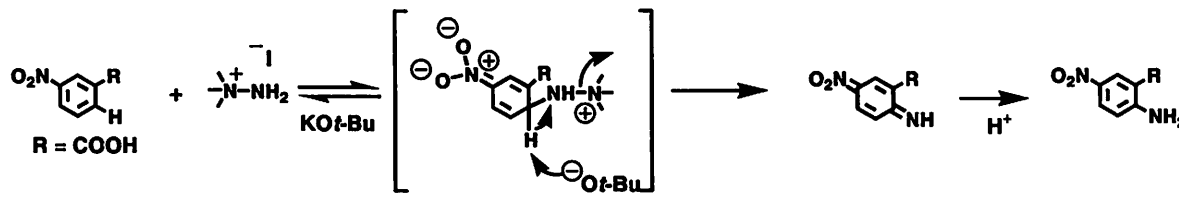
Hiroki Ozawa,* Takashi Naka, Hiroshi Iwamura, Takashi Yamazaki, Tadashi Shirasaka
Pharmaceutical Development Laboratories, Mitsubishi Pharma Corporation
14, Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 314-0255, Japan
Ozawa.Hiroki@mh.m-pharma.co.jp

4-Halogeno-5-nitro anthranilic acid derivatives are important intermediates for a large variety of chemical products, however, reported synthetic method is based on a nitration at high temperature and safety issue related to the nitration is envisaged. We investigated an alternative synthesis of the anthranilic acid derivatives using amination via vicarious nucleophilic substitution with 1,1,1-trimethylhydrazinium iodide in the presence of KO*t*-Bu. This reaction proceeded smoothly and the desired anthranilic acid was obtained by crystallization. Process safety examinations suggested that this method was suitable for large-scale manufacturing.

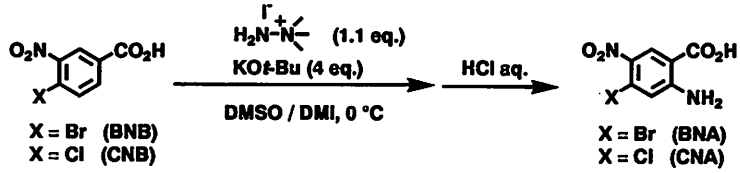
4-ハロゲノ-5-ニトロアントラニル酸誘導体は、医農薬中間体として有用な化合物である。これまでの合成法としては、ハロゲノニトロ安息香酸を硫酸中硝酸を用いたニトロ化反応を経て、アンモニアにより置換反応を行う方法が知られている[1]。しかし、この方法では高温のニトロ化反応を行うことや、安全性の問題が懸念されるジニトロ化合物中間体を経由しており、実用的な合成法としては不十分なものであった。



Pagoria らは KO*t*-Bu 存在下、1,1,1,-trimethylhidrazinium iodide (TMHI) を用いて、Vicarious Nucleophilic Substitution（代理求核置換反応、VNS）によるアミノ化反応を行い、アントラニル酸誘導体の合成法を報告している[2]。



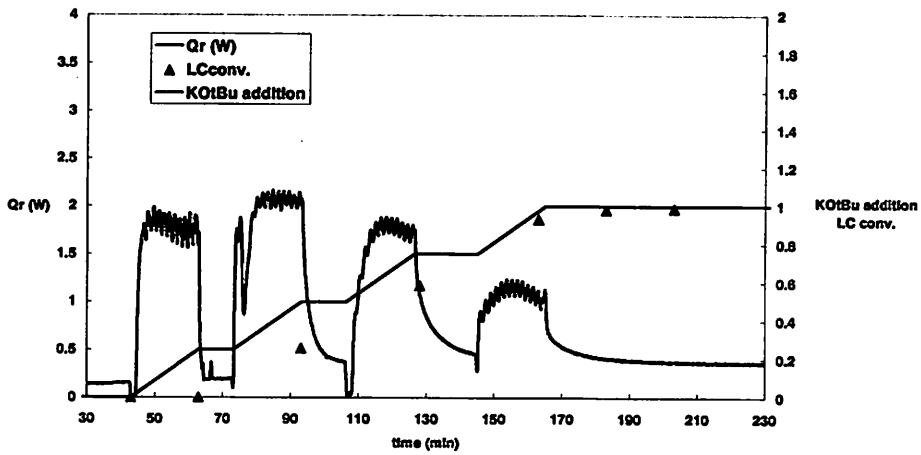
我々は、ブロモ体 BNB に対しこの反応を用いて検討を行ったところ、反応はスムーズに進行し、反応終了後酸による中和を行い、アントラニル酸誘導体 BNA を結晶として得ることができた。また、クロル体 CNB を用いた場合も、同様に反応が進行し、良好な収率で CNA を得た。



entry	X	Isolated Results
1	Br	62% yield (76.1 LC area%)
2	Cl	70% yield (92.1 LC area%)

本反応をスケールアップした際の安全性を確認するために、DSC による安全性評価を実施したところ、原料、生成物、反応混合物は、いずれもニトロ化合物特有の大きな発熱挙動を示した。しかし、発熱開始温度に対し、操作温度は十分低いため、暴走反応に至る可能性は小さいと判断した。

また、反応熱量計 RC-1e(メトラートレド社製)を用いて反応熱の挙動について確認した結果、発熱量としては 396 kJ/mol、断熱温度上昇 93 K の大きな発熱であった。しかし、KO*t*-Bu の滴下によって、発熱が制御されている様子が観察され、最初の 1 当量でカルボン酸の中和、続いて反応が進行していることが判明し、スケールアップの際にも問題ないことを確認することができた。



以上の検討より、KO*t*-Bu 存在下、TMHI によるアミノ化反応を用いての、実用的な 4-ハロゲノ-5-ニトロアントラニル酸誘導体の合成法を見出した。本発表では、これら検討の詳細について報告する。

References

1) (a)Goldstein, H.; Schaaf, E. *Helv. Chim. Acta.*, 1957, 369. (b) Goldstein, H.; Mohanna, S. *Helv. Chim. Acta.*, 1958, 470.

2) Pagoria, P. F.; Mitchell, R.; Schmidt, R. D. *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 2934.

1P-15

フルオラスルイス酸触媒による二相系反応の開発

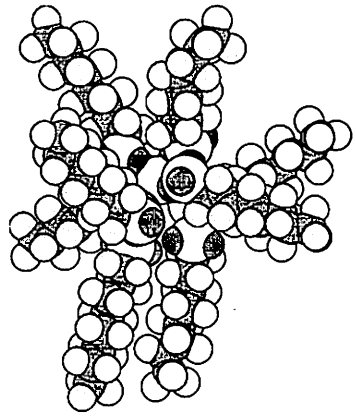
(財) 野口研究所 ○郝 秀花・吉田 彰宏・星 信人

Fluorous Biphase Organic Reaction using Perfluorinated Lewis Acid Catalysts

Xiuhua Hao,* Akihiro Yoshido, Nobuto Hoshi
The Noguchi Institute, 1-8-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, 173-0003, Japan
haoxiuhua@noguchi.or.jp

Our former works have shown that metal (e.g. Hf, Sc and Yb) complexes with bis(perfluorooctanesulfonyl)amide ligands are active and recyclable Lewis acid catalysts in the fluorous immobilized phase for Baeyer-Villiger oxidation, transesterification, direct esterification and Friedel-Crafts acylation, far superior to the corresponding metal trifluoromethanesulfonates. In this symposium we will report our successful approach to FBS for Prins reaction at low catalytic loadings under mild operating conditions.

近年環境汚染の問題から、バルクケミカルの製造を担う反応プロセスのグリーン化が求められている中、その一つのアプローチとしてフルオラス溶媒を反応媒体とするフルオラス二相系反応プロセス (Fluorous Biphasic System; FBS) が注目を集めている。我々は、フルオラスルイス酸触媒の研究例が少ないことに着目し、強いルイス酸性を有するフルオラスルイス酸触媒を開発してきた [1]。特ににハイドロカーボンスペーサーを介さない電子吸引性の高い長鎖ビス(ペルフルオロアルカンスルホニル)イミド配位子を持つ金属錯体触媒を中心に検討している(Figure 1)。これらの触媒はフ



$M[N(SO_2R_f)_2]_n$
$M = Hf^{IV}, Sn^{IV}, Sc^{III}, Yb^{III}$
$n = 3, 4$
$R_f =$ フルオラスアルキル基

Figure 1 MNDO/FF optimized structure of $Sn[N(SO_2C_8F_{17})_2]_4$.

ルオラス基を有するためにフルオラス溶媒に高い親和性を示し、FBS が適用できることから、触媒をフルオラス溶液ごと回収・再利用することが容易である (Figure 2)。実際これまで、これらのフルオラスルイス酸触媒の FBS でのリサイクル反応を行ったところ、Baeyer-Villiger 反応[2]、エステル化反応[3]、Friedel-Crafts アシル化反応[4] などにおいて、フルオラスルイス酸触媒はフルオラス溶媒に溶解・固定かされ、かつ触媒の活性低下もなくリサイクル使用可能であることを明らかにしてきた。

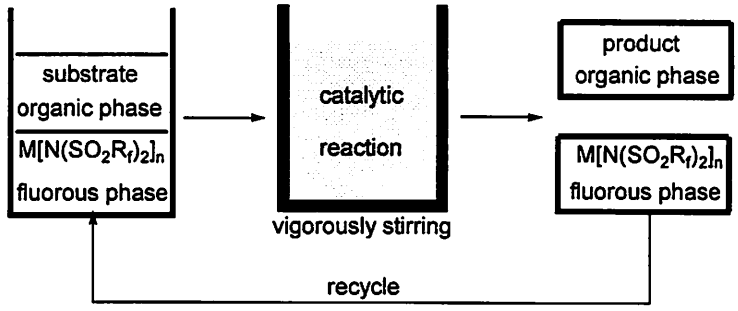
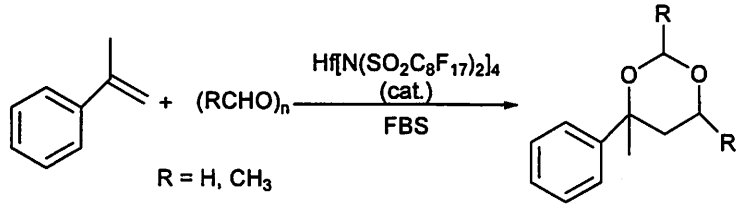


Figure 2　Fluorous Biphase System (FBS)

今回、上記フルオラスルイス酸触媒を用いた FBS の応用として新たに Prins 反応 (Scheme 1) について検討を行い、我々のフルオラスルイス酸触媒がこの反応に有効で、マイルドな反応条件で良い収率が得られることと、20 回リサイクル可能であることを見出したので、紹介する。特に、本 FBS の手法はイオン液体を用いた Prins 反応例[5]よりも回収・最利用性の点で優れており、また同じくフルオラスルイス酸触媒であるフルフォナート系触媒 ($M(OSO_2R_f)_n$) よりもリサイクルの点ではるかに優れていることも報告する。



Scheme 1　Prins reaction

References

(1) *Synlett* **1998**, 1347-1348. (2) *Green Chem.* **2003**, *5*, 524-528. (3) *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 781-785. (4) *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2697-2700. (5) *Green Chem.* **2003**, 5, 264-266..

1P-16

不均一系触媒を用いたリガンドフリーSonogashiraカップリング反応

岐阜薬科大学　薬品化学教室
○森重樹・青柳聡夏・柳瀬考由・門口泰也・前川智弘・佐治木弘尚

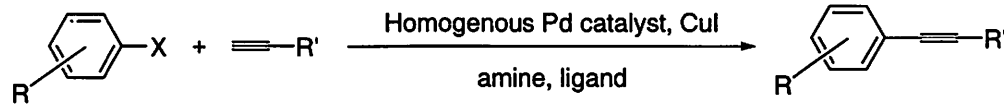
Ligand-free Sonogashira coupling reaction using heterogenous catalyst

Shigeki Mori,* Satoka Aoyagi, Takayoshi Yanase, Yasunari Monguchi, Tomohiro Maegawa, Hironao, Sajiki
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
6-1, Mitahora-higashi 5-chome, Gifu, 502-8585, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Sonogashira coupling reaction using heterogenous catalyst, especially palladium on carbon is promising methods at the point of process chemistry because of the ease of separation and facile reuse of the catalyst and the low level of metal contamination in the product. In this time, we developed palladium on carbon-catalyzed copper, ligand and amine-free Sonogashira coupling reaction. Utilizing this method, aryl iodides bearing electron-withdrawing and –donating groups are coupled with aromatic and aliphatic terminal alkynes to produce various aryl alkynes with good yields.

Sonogashiraカップリング反応はPd触媒存在下、アリールハライドと末端アルキンのクロスカップリングにより、天然物等の合成中間体として重要なアリールアルキンを合成する代表的炭素－炭素結合形成反応である。一般に、ヨウ化銅を共触媒とした反応系に、アミンやリガンドを添加することにより効率的に反応が進行することが知られている（Scheme 1）。

Scheme 1 General Condition of Sonogashira Coupling Reaction



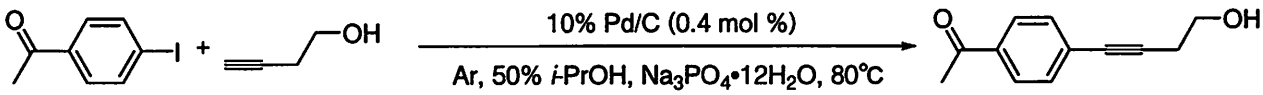
X = I, Br, Cl, OTf

しかし従来法は、均一系Pd触媒の使用、反応促進剤であるヨウ化銅による末端アルキンの二量化、アミンの添加による臭気、高価なリガンドの使用等、様々な問題点を有している。均一系Pd触媒は(1)空気中で不安定、(2) 触媒の分離や再利用が困難、(3) 生成物への残留Pd等、様々な欠点を有しており工業的適用に困難を伴う。一方、不均一系Pd触媒は(1)空気中で安定、(2) 触媒の分離や再利用が容易、(3) 生成物への残留Pdが少ない等、多くの利点を有する環境調和型の触媒である。従って不均一系Pd触媒を用いたSonogashiraカップリング反応の開発は、工業的観点から極

めて重要な研究課題である。これまでにも不均一系 Pd 触媒、特に Pd/C を用いた Sonogashira 反応の報告例はあるが、ヨウ化銅やリガンドの添加や高温条件を必要とするなど、改善すべき多くの問題点を有している。そこで我々は、Pd/C を用いたヨウ化銅、リガンド及びアミンフリーSonogashira カップリング反応の開発を目指し研究に着手した。

種々検討の結果、10% Pd/C(0.4 mol %)を触媒として、50% i-PrOH 中、$Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$ 存在下、高効率的に反応が進行することが明らかとなった (Scheme 2)。

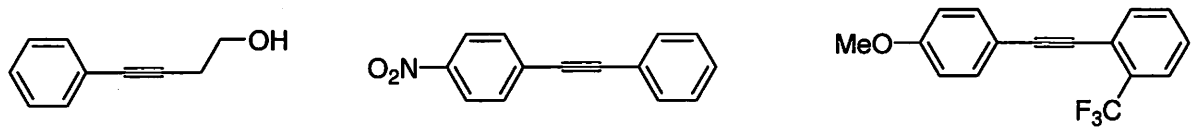
Scheme 2 Optimization of Reaction Conditions



85%

次に本反応の一般性を確認すべく、種々のヨウ化アリールと末端アルキンを基質として検討したところ、脂肪族アルキンを用いた場合には、中程度の収率であったが、芳香族アルキンとの反応では、目的とするカップリング体を高収率で得ることができた (Figure 1)。また本反応は、大気中でも十分進行することが明らかとなった

Figure 1 Application to Various Aryl Iodides and Terminal Alkynes



52%　　92%　　82%

96%　　90%

今回我々は、Pd/C を触媒としたヨウ化銅、リガンド及びアミンフリーSonogashira カップリング反応の開発に成功した。本法はわずか 0.4 mol%の触媒で効率的に反応が進行するとともに、環境負荷が低い水ーアルコール混合溶媒を用いており、空気中で反応が行えるため、極めて安全かつ簡便な反応である。

1P-17

新規官能基選択的接触還元触媒 Pd/C[Ph_2S]の開発と合成化学的応用

[1]岐阜薬科大学薬品化学教室
[2]エヌ・イーケムキャットコーポレーション
○水崎智照[1]・森昭則[1]・高木由起夫[2]・前川智弘[1]・佐治木弘尚[1]

Development of novel Pd/C[Ph_2S] catalyst for chemoselective hydrogenation

Tomoteru Mizusaki[1],* Akinori Mori[1], Yukio Takagi[2], Tomohiro Maegawa[1], Hironao Sajiki[1]
[1]Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
[2]N.E. Chemcat Corporation
5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The development of modified Pd catalysts for chemoselective hydrogenation has been a major interest in organic chemistry. While many catalyst poisons have been evaluated to obtain chemoselective catalytic systems, only a few studies, such as the Lindlar catalyst and Rosenmund's reaction, have been accepted as applicable methodologies. Recently, we have demonstrated the addition of a catalytic amount of diphenylsulfide as a mild catalyst poison to the reaction system selectively suppressed the activity of Pd/C toward many reducible functionalities such as aromatic ketone, aryl chloride, *N*-Cbz, and benzyl ester. Furthermore, we developed a heterogeneous Pd/C-diphenylsulfide complex (Pd/C[Ph_2S]) that selectively catalyzed the hydrogenation of multiple bonds, azides, and aromatic nitro functionalities with many other reducible functionalities intact.

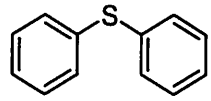
Pd/C は、取り扱いの簡便さに加え、反応後ろ過により容易に除去できるため、実験室から工業的レベルにわたり多様な還元性官能基の接触還元触媒として利用されている。しかし、高い活性を有するために Pd/C を触媒とした複数の還元性官能基間での官能基選択的接触還元は困難である。従って、特徴ある官能基選択的接触還元法(触媒)の開発が可能となれば、接触還元を含む多段階工程での官能基の保護、脱保護工程が省略でき、合成経路の短縮や新規合成ルートの開拓が期待される。演者の研究室では、反応系への窒素性塩基の添加により Pd/C の触媒活性を適度に抑制する手法を見出し、官能基選択的接触還元法として確立するとともに、単離可能な官能基選択的接触還元触媒 Pd/C-ethylenediamine 複合体[Pd/C(en)]の調製に成功した（Sajiki, H.; Hattori, K.;Hirota, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7990)。

ところで、硫黄化合物は強力な触媒毒として知られているが、これを反応系に積極的に添加することで選択的接触還元反応に応用した例として、Pd/$BaSO_4$ 触媒にキノリン-S を添加するローゼン

ムンド還元法のみが知られている。しかし、この手法は酸塩化物からアルデヒドへの還元的変換に限定されており、酸塩化物の安定性など実用上問題がある。

かかる背景から、Pd/C を触媒とした接触還元反応における、硫黄化合物による官能基選択性の発現を目指して研究を開始した。

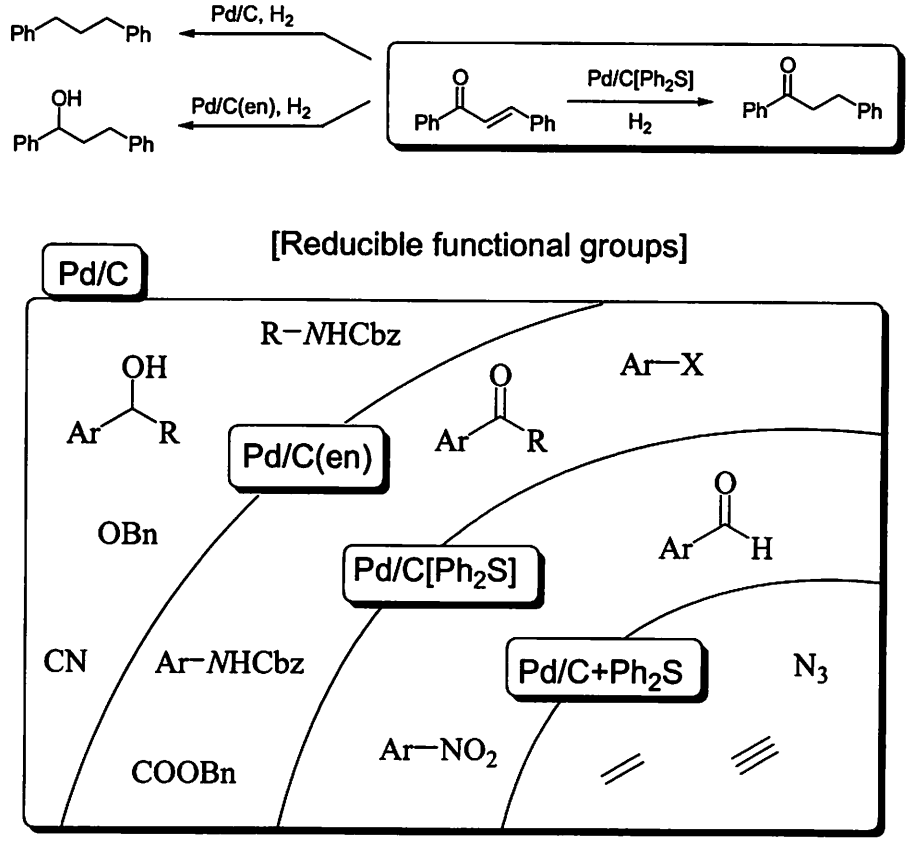
まず、Pd/C を触媒とした接触還元系に硫黄化合物を添加してスクリーニングしたところ、ジフェニルスルフィドの場合に、ベンジルエステルや *N*-Cbz 保護基に対する還元活性が消失する事を見出し、これらの還元性官能基共存下における、オレフィンやアセチレンの官能基選択的接触還元法を確立した。



ジフェニルスルフィド

今回これをさらに発展させ、Pd/C にジフェニルスルフィドを担持固定化した不均一系触媒（Pd/C[Ph_2S]）を開発すべく検討した。

その結果、Pd/C とジフェニルスルフィドを、MeOH 中 Pd 金属と Ph_2S が 1 : 2 の比になるように混合し 5 日間撹拌することで Pd/C[Ph_2S]を調製することができた。なお、この触媒は Pd 金属と Ph_2S が 4 : 1 の比で構成されている。また、Pd/C[Ph_2S]を触媒とした接触還元では、芳香族ハロゲン、芳香族ケトン、ベンジルエステル、及び *N*-Cbz 保護基共存下、オレフィン、アセチレン、ニトロ基、並びにアジドの官能基選択的水素化が進行することが明らかとなった。右図に示すように、Pd/C 及び Pd/C(en)との使い分けにより、多様な官能基選択的接触還元が可能となることから、Pd/C[Ph_2S]を使用した接触還元法は有機合成化学的に極めて有用である。



さらに、Pd/C[Ph_2S]は医薬品や天然物合成を含む工業的適用が可能な環境負荷低減型触媒として期待される。

1P-18

Rh/C を触媒とした環境調和型不均一系芳香核水添反応の開発

岐阜薬科大学　薬品化学教室
○ 明石央・濱島薫子・門口泰也・前川智弘・佐治木弘尚

Development of environmetal-friendly hydrogenation method for aromatic compounds using heterogeneous Rh/C catalyst

Akira Akashi,* Nobuko Hamajima, Yasunari Monguchi, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajki
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University.
6-1, Mitahora-Higashi 5-chome, Gifu, 502-8585, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

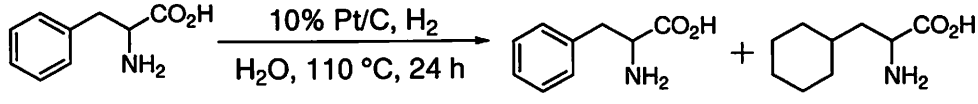
Hydrogenation of aromatic rings is important method for the synthesis of cyclohexane derivatives such as the intermediates of the pharmaceuticals and chemical raw materials. However it is difficult to hydrogenate the aromatic rings under mild condition because of the high resonance energy. In this study, we have developed environmental-friendly hydrogenation method for aromatic compounds catalyzed by heterogeneous Rh/C in H_2O at 80 ℃ under 5 atm of H_2 pressure. This method can be applicable to various substrates such as furans and pyridines, and will be lead to industrial process.

【研究背景】

芳香環の還元は、医薬品等の合成中間体や機能性材料として利用されるシクロヘキサン誘導体を直接的に合成する極めて有用性の高い反応である。しかし、芳香環は共鳴エネルギーによって安定化されているため、オレフィン等を還元する穏和な接触水素化条件下での還元は困難であり、高温・高圧あるいは酸性・塩基性条件を必要とする。

これまで当研究室では重水中、不均一系白金族触媒を用いた簡便な重水素標識化法の開発を行ってきたが、その研究過程において、芳香族アミノ酸を基質とした比較的穏和な中性条件下、芳香環の還元が進行することを見出した（Scheme 1）。

Scheme 1 : Deuteration of aromatic amino acid



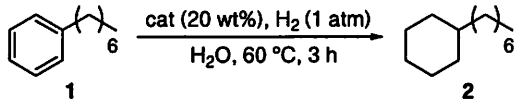
81 : 19

さらに詳細な反応条件の検討を行った結果、従来報告されている方法と比較して、より穏和な中性条件下における芳香核水添反応の開発に成功したのでその詳細を報告する。

【実験結果】

まず、溶媒検討を行ったところ、従来法で良好な結果を与えている炭化水素系溶媒よりも、水中での反応性が高いことが明らかとなった。また、活性炭担持型白金族触媒の種類を検討した結果、Rh/C が最も高い活性を示した（Table 1, Entries 4 and 5）。しかし、基質として diphenylmethane を用いた場合には反応が完結しなかった。そこで反応温度と圧力の最適化を行った結果、80℃、5 気圧ではわずか 2 h で芳香環が完全に還元されることが判った（Table 2, Entry 6）。

Table 1 Catalyst activity

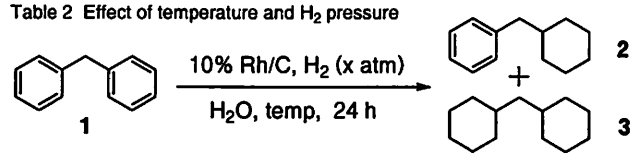


1 2

Entry	catalyst	Ratio (1 : 2)
1	5% Pt/C	48 : 52
2	5% Pd/C	80 : 20
3	5% Ru/C	69 : 31
4	5% Rh/C	2 : 98
5[a]	10% Rh/C	0 : 100

[a] 10 wt % of 10% Rh/C was used as a catalyst

Table 2 Effect of temperature and H_2 pressure

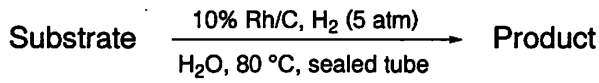


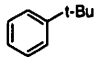
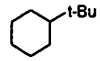
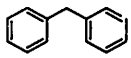
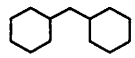
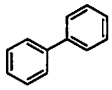
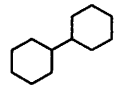
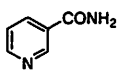
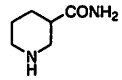
1

Entry	Temp (℃)	H_2 Pressure (atm)	Ratio (1 : 2 : 3)
1	rt	1	71 : 21 : 8
2	60	1	24 : 58 : 18
3	80	1	1 : 42 : 57
4[a]	80	3	0 : 2 : 98
5[b]	80	5	0 : 0 : 100

[a] 15 h [b] 2 h

Table 3 Application to various aromatic compounds



Entry	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%)
1		2		73
2		2		86
3		3		93
4		1.5		97

次に本反応の一般性を確認すべく検討を行った（Table 3）。その結果、より共鳴エネルギーが大きなビフェニルでも反応は速やかに進行し,目的とするシクロヘキサン誘導体を得ることができた（Entry 3）。また、芳香環の電子密度が低くかつ触媒毒となりうる芳香族窒素性塩基であるピリジン誘導体を用いた場合にも短時間で反応が完結した（Entry 4）。

以上、不均一系 Rh/C を用いた穏和な中性条件下における一般性の高い芳香核水添反応の開発に成功した。本法では従来法に比べ、穏和な中性条件下反応が進行する。加えて、反応溶媒として水を用いる不均一系反応であることから環境負荷低減型工業プロセスとしての適用も十分に期待できる。

参考文献：Maegawa, T.; Akashi, A.; Sajiki, H. *Synlett*, **2006**, 1440-1442

1P-19

Theophylline 無水物の固相多形転移に及ぼす湿度の影響と速度論

[1]東京農工大学大学院　工学府、[2]エーザイ（株）プロセスケミストリー研究所　二室
○松尾公博[1,2]・松岡正邦[1]

Kinetic Study of the Solid State Polymorphic Transition of Theophylline anohydrate and Effect of Humidity

Kimihiro Matsuo, *[1,2] Masakuni Matsuoka[1]
[1]Tokyo University of Agriculture and Technology, Department of Chemical Engineering,
24-16 Naka-cho 2, Koganei, Tokyo, 184-8588, Japan
[2]Eisai Co., Ltd., Process Research Laboratories, Section 2,
22 Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 314-0255, Japan
k-matsuo@hhc.eisai.co.jp

The solid state polymorphic transition of theophylline anhydrates from the methastable phase to the stable phase was studied in detail. The transition follows a combined kinetic model in which the rate controlling step switches from the first order reaction model to the newly derived moisture diffusion model. The activation energies were calculated from Arrhenius plots as 78.4kJ/mol and 107.5kJ/mol at 30%RH for the each kinetic model. The effect of humidity to the transition kinetics was also discussed. The rate constants of the kinetic equations became larger with the humidity rising. That means the humidity accelerate the solid state polymorphic transition even between the anhydrate polymorphs.

気管支拡張薬として喘息治療などに用いられる Theophylline は無水物安定形(Form Ⅱ)が医薬品として使用される。Form Ⅱは一水和物を乾燥すると得られるが、条件によって無水物の準安定結晶(Form Ⅲ)が中間体として生成し、その後 Form Ⅱへ固相転移することが知られている。Form Ⅲ及びForm Ⅱ、それぞれの結晶で作成された錠剤は溶出速度が異なるため、バイオアベイラビリティを重視する医薬品の場合、特に厳密に結晶多形をコントロールし、Form Ⅱのみを得ることが必要となる。

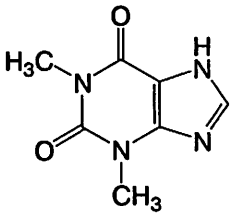


Fig. 1 Theophylline

Form ⅢからForm Ⅱへの無水物間の固相多形転移の速度は、湿度の影響を受けることが報告されているが、その定量的考察はこれまで報告例が無い。本研究はTheophyllineのForm ⅢからForm Ⅱへの固相多形転移を速度論的に解析すると共に、湿度の影響を定量的に考察することを目的としている。

予備的な検討の結果、Form ⅢからForm Ⅱへの固相多形転移は結晶雰囲気の温度と相対湿度が支配的な要素であることが分かった。また、その速度は一次反応速度式(eq. 1)で比較的良く表現する

ことが出来た。しかし、eq. 1 は固相転移後半で実験値との乖離が見られた。

そこで、次に新しい固相転移モデルとして球の非定常伝熱式を変形し、eq. 2 を導いた。固相転移の開始時に Form Ⅲ結晶の表面が結晶雰囲気の水分を得て転移し、表面が Form Ⅱで覆われ、その後水分が結晶中に拡散することで転移が進行するモデルである。

$$\alpha = 1 - e^{-k_f t} \qquad \text{(eq. 1)}$$

$$\alpha = 1 - \frac{6}{\pi^2}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{1}{n^2}e^{-n^2 k_d t} \qquad \text{(eq. 2)}$$

30%RH における実験結果、および最小二乗法によって最適化された eq. 1、eq. 2 のα-t 曲線を Fig. 2 に示した。eq. 2 も eq. 1 と同様に比較的実験値と良く一致しているが、この場合、eq. 1 とは異なり、転移初期に実験値との乖離が見られた。そこで、転移初期は eq. 1 に従って進行し、$t=t_c$ で律速段階が eq. 2 に入れ替わり、以降 eq. 2 に従って進行する律速支配モデルを考えた。最小二乗法によって最適化されたα-t 曲線を Fig. 2 に、k_f、k_d、t_cの値を Table 1 に示した。

k_f、k_dの Arrhenius プロットから活性化エネルギーをそれぞれ 78.4kJ/mol、107.5kJ/mol と算出した。さらに 40、50%RH でも同様の検討を行った結果、律速支配モデルで実験値を良く説明できた。

また、湿度の転移速度に与える影響を考察するため、同一温度(45℃)での各湿度における k_f、k_d、t_cの値を Table 2 に示した。湿度の上昇によって速度定数が大きくなり、固相転移が加速されることを確認した。

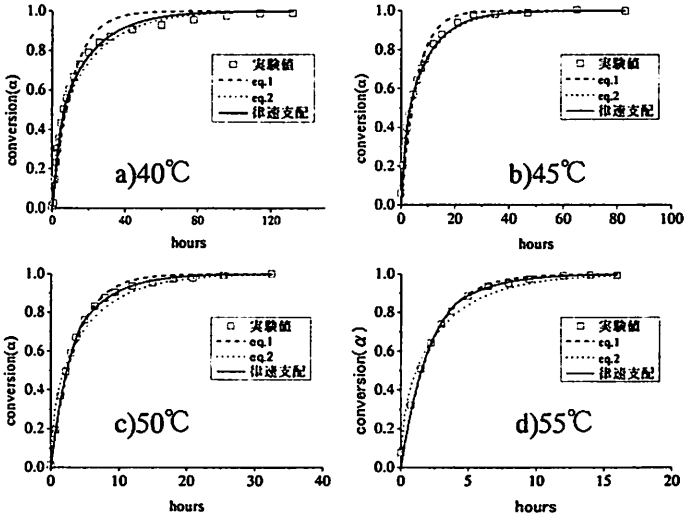


Fig. 2　30%RH における Theophylline の Form Ⅲから Form Ⅱへの固相転移　a)40℃, b)45℃, c)50℃, d)55℃

Table 1 律速支配モデルの最適化値(30%RH)

temperature	40℃	45℃	50℃	55℃
k_f ($\times 10^{-5}$)	3.14	5.79	8.31	12.8
k_d ($\times 10^{-5}$)	1.40	2.91	5.31	9.35
t_c (hours)	6.37	4.14	4.43	3.93
R^2	0.995	0.998	0.999	0.993

Table 2 律速支配モデルの最適化値(45℃)

humidity	30%RH	40%RH	50%RH
k_f ($\times 10^{-5}$)	5.79	24.5	62.7
k_d ($\times 10^{-5}$)	2.91	8.60	22.1
t_c (hours)	4.14	0.59	0.23
R^2	0.998	0.993	0.988

以上の様に、Theophylline 無水物の準安定結晶(Form Ⅲ)から安定結晶(Form Ⅱ)への固相転移を湿度の影響を考慮して速度論的に考察することができた。本学会ではその検討の詳細を報告する。

Reference

1) Matsuo, K.; Matsuoka, M. *Proceedings of the 12th International Workshop on Industrial Crystallization*, Halle (Saale), Germany, September 7-9, 2005, P89

1P-20

微生物による2,4位置換ピリジン類の製造プロセス開発

有機合成薬品工業（株）東京研究所
○佐々木美江・野田哲治・松本清一郎

Development of the microbial production of 2- and 4-substituted pyridines

* Mie Sasaki, Tetsuji Noda , Seiichiro Matsumoto
Tokyo Research Laboratory, Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.
37-1, Sakashita, 3-chome, Itabashi-ku, Tokyo, 174-0043, Japan
msasaki@yuki-gosei.co.jp

Di-substituted pyridines are available for the synthesis of pharmaceuticals or synthetic resin. Microbial hydroxylation of pyridines is an advantageous process to produce di-substituted pyridines in the respect of high regioselectivity and mild reaction conditions. However, the microorganism catalyzing efficiently the hydroxylation of 4-pyridinecarboxylic acid (isonicotinate, INA) has not been reported. We found the novel microorganisms which produced 2-hydroxy isonicotinate (2HINA) from INA. The strain *Delftia* sp.YGK-A649 accumulated 92g/L of 2HINA in the growth medium under the optimized broth and reaction conditions. Other substrates, such as 4-pyridinealdoxime, isonicotinamide, 4-cyanopyridine and 4-picoline, were also hydroxylated by these strains.

2,4位置換ピリジンは、医薬品や合成樹脂等の原料として用いられ、産業上重要な化合物である。2,4 位置換ピリジンの合成法として種々の化学的合成法が知られているが、工程の煩雑さや廃液処理に問題がある。一方、微生物酵素を触媒としてピリジンカルボン酸へ水酸基を導入する反応は、位置選択性に優れ、常温、常圧の温和な条件、水溶媒での反応が可能であり、工業生産上優位な方法である。しかしながら、ピリジン2-カルボン酸（ピコリン酸）およびピリジン3-カルボン酸（ニコチン酸）等の2位または3位置換ピリジンの6位へ水酸基を導入する微生物反応については効率的な生産法が報告されているものの、4位置換ピリジンの2位へ水酸基を導入する微生物反応を効率的に行った報告例はなかった。

そこで我々は、ピリジン4-カルボン酸（イソニコチン酸、以下INA）を2-ヒドロキシイソニコチン酸（以下2HINA）へ変換する活性を有する微生物を探索した結果、高い活性を有する菌株を見出した。さらに培養条件および反応条件を検討した結果、高濃度で2HINAを蓄積することが可能となり、また、反応液より高純度の2HINAを回収する方法を見出し、2HINAの効率的な製造プロセスを確立したので報告する。また、これらの菌株は、他の4位置換ピリジンも基質として認識し、それぞれ対応する2位水酸化化合物を生成したので合わせて報告する。

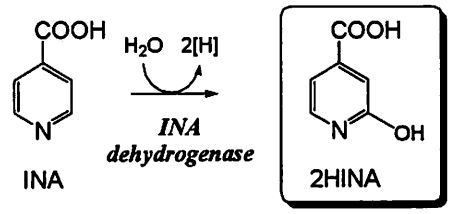


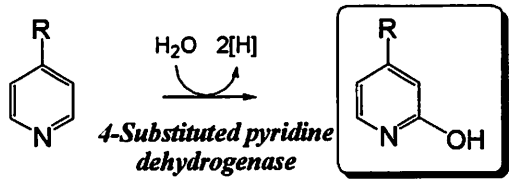
Fig. 1.
Delftia sp.YGK-A649 株による
INA の 2 位水酸化反応

我々は土壌試料より、INA の 2 位へ水酸基を導入して 2HINA を生成する、INA デヒドロゲナーゼ活性を有する微生物を見出し、このうち、*Delftia* sp.YGK-A649 株は最も高い変換活性を有していた（Fig. 1）。YGK-A649 株について培養条件を検討した結果、培地へ INA を添加して培養することで INA デヒドロゲナーゼ活性が増大し、本酵素は INA を誘導物質とする誘導酵素であった。培地へ Mg^{2+}、Fe^{2+}、MoO_4^{2-}を添加することで微生物の生育および INA デヒドロゲナーゼ活性が向上し、Mg^{2+}は微生物の生育に、Fe^{2+}および MoO_4^{2-}は酵素活性に、それぞれ関与していると考えられた。

一方、INA デヒドロゲナーゼ活性を有する微生物は、2HINA を 2HINA デヒドロゲナーゼにより 2,6-ジヒドロキシイソニコチン酸（シトラジン酸、以下 CA）へ変換した後、開環分解していく代謝経路も有していた。2HINA と CA は精製による分離が困難であるため、2HINA 生成反応中に CA が蓄積しない条件が必要であった。

YGK-A649 株は他菌株と比較して反応中の CA 蓄積量が少ないという特徴を持ち、さらに反応条件を検討した結果、基質 INA 濃度を 0.5%以上、反応 pH を 6～7 に維持した場合、2HINA が高収率で得られ、CA の蓄積は認められなかった。この条件下では 2HINA デヒドロゲナーゼ活性が低く、また、生成した CA はただちに分解されると考えられた。

以上の結果をもとに、撹拌、通気、温度および pH 調整が可能なジャーファーメンターで YGK-A649 株を培養し、培養液に INA を添加して 2HINA の蓄積反応を行った結果、77 時間で 2HINA が濃度 92g/L で蓄積した。添加した INA に対するモル収率は 64%であり、CA の蓄積は認められなかった。培養液から菌体を除去したのち晶析を行い、培養液に蓄積した 2HINA に対して単離収率 89%、HPLC 純度 99.4%の高純度で 2HINA の結晶を得た。



R= -CH=NOH, $-CONH_2$, -CN, $-CH_3$

Fig. 2.
4 位置換ピリジンの 2 位水酸化反応

さらに、今回取得した INA デヒドロゲナーゼ活性を有する微生物は広い基質を認識し、4-ピリジンアルドキシム、イソニコチン酸アミド、4-シアノピリジンおよび 4-ピコリンの 2 位に水酸基を導入する反応を触媒した（Fig. 2）。

以上の検討により、微生物による 2HINA の効率的な製造プロセスを構築し、種々の 2,4 位置換ピリジンの製造へ応用できる可能性を見出した。

1P-21

アセタール型光学分割剤を用いた光学活性アルコールの製造プロセス

日本ゼオン株式会社　総合開発センター
○坂本圭・渡邊和紀・山田将文・中野靖之・谷地義秀

Novel optical resolving agent and its applications to several alcohols

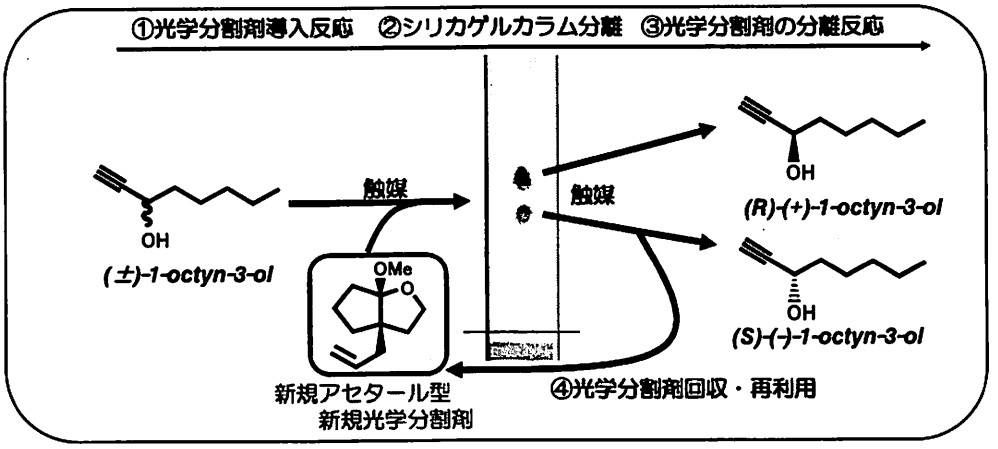
Kei Sakamoto,* Kazunori Watanabe, Masafumi Yamada, Yasushi Nakano, Yoshihide Yachi
R&D center, ZEON Corporation, 1-2-1 Yako, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken, 210-9507, Japan
k_sa@zeon.co.jp

We have developed a novel optical resolving agent. This agent is useful for the syntheses of various optically active compounds as pharmaceutical, agricultural, aroma, and electronic chemicals, or their synthetic intermediates. Using this agent, numerous racemic secandary-alcohols were easily resolved by usual silica-gel chromatography.

光学活性化合物を製造する手法としては、不斉合成、光学分割法（キラルカラム法、酵素法など）などが既に知られており、それぞれが目的とする化合物の構造、性質に応じた展開をしている。しかしながら、光学活性化合物の製造には万能の方法は存在せず、新たな光学活性化合物の製造手法の開発は重要な課題である。そのような背景の中、我々は、アセタール構造を利用した新規な光学分割剤を用いるジアステレオマー法による光学分割技術を開発した。本技術を用いて各種アルコールへの適用を行ったので報告する。

1．新規アセタール型光学分割剤を用いた光学活性化合物の製造方法

開発した製造プロセスの概略を以下に模式的に示した。



① ラセミ化合物の光学分割剤への導入。
② ジアステレオマーの分離（シリカゲルカラムクロマトを使用）。
③ 光学分割剤から光学活性化合物の分離反応ならびに光学活性化合物の単離。

④ 光学分割剤の回収、再利用。

2．本分割技術の特徴

本技術の特徴を箇条書きでまとめた。

① 1級、2級、3級アルコールの光学分割が可能であり、幅広い化合物への適用が可能。

② 通常のシリカゲルを充填剤とするクロマト分離技術で光学分割が行える。

③ 光学分割剤の蒸留精製が可能であり、リサイクルが容易である。

④ リサイクル使用しても光学分割剤の光学純度が低下がない。

3．結果

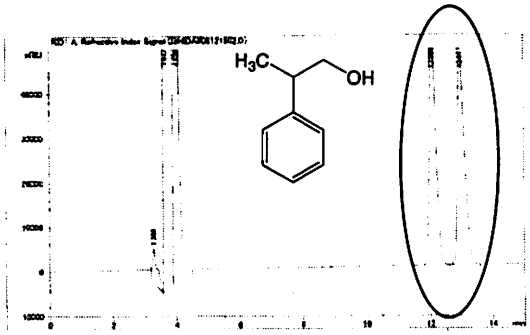
① 各種化合物の分離能

官能基としてアルコール有する各種化合物に対して本光学分割剤を適用した結果を下表に示す。

Characteristics	Alcohols	React.Yield (GCarea%)	TLC Resolution			
			Rf1	Rf2	⊿Rf	Eluent
2-Alkanols	2-Hexanol	81.5	0.667	0.730	**0.063**	Tol/AcOEt=90/1
	2-Heptanol	79.9	0.630	0.713	**0.083**	Pentane/DIE=92/8
	2-Octanol	83.0	0.382	0.436	**0.099**	Hex/DIE=98/2
	2-Nonanol	83.6	0.661	0.741	**0.080**	Pentane/DIE=92/8
	2-Undecanol	65.4	0.450	0.559	**0.109**	Hex/Tol=7/3
3-Alkanols	3-Octanol	80.2	0.381	0.449	**0.068**	Hex/Tol=7/3
	3-Undecanol	86.8	0.518	0.609	**0.091**	Hex/Tol=7/3
Allylic Alcohols	1-Hexen-3-ol	80.5	0.366	0.518	**0.152**	Hex/Tol=5/5
	1-Hepten-3-ol	80.5	0.384	0.545	**0.161**	Hex/Tol=5/5
	1-Octen-3-ol	70.5	0.446	0.571	**0.125**	Hex/DIE=95/5
	1-Nonen-3-ol	83.4	0.522	0.628	**0.106**	Hex/DIE=92/8
Propargyl Alcohols	3-Butyn-2-ol	69.4	0.481	0.602	**0.121**	Pentane/DIE=92/8
	3-Pentyn-2-ol	70.0	0.477	0.307	**0.170**	Hex/Tol=1/2
	1-Octyn-3-ol	75.0	0.542	0.333	**0.209**	Hex/Tol=5/5

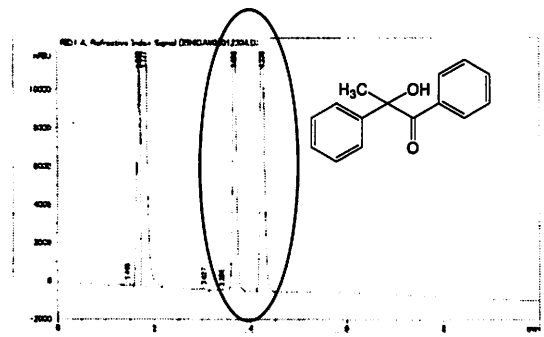
Hex; n-Hexane, Tol ; Toluene, DIE ; Diisoprorpylether, AcOEt; Ethyl acetate

いずれのアルコール類においてもカラム分離することにより光学活性化合物を得ることができる充分な分離能を発現し、本分割剤の適用性が広く、汎用性が高いことが示された。特に、プロパギルアルコールにおいては、TLC での⊿Rf 値が 0.1～0.2 と極めて高い分離能を示すことが分かった。また、非常に特徴的なのは、1級、3級アルコールの光学分割にも適用できる点である。その一例を以下に HPLC チャートとして示す。当日の発表では更に詳細な報告を行う。



Flow Rate: 1ml / min、Column: Silicagel 60N

Eluent: Hexane / Diisopropyl ether = 95 / 5 (vol)



Flow Rate: 2ml / min,、Column: Silicagel 60N

Eluent: Hexane / Diisopropyl ether = 80 / 20 (vol)

1P-22

微生物不斉還元を利用した有用光学活性アルコールの合成

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

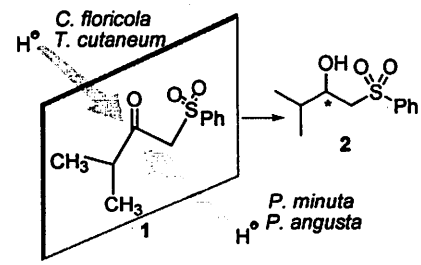
Synthesis of optically active alcohols based on the microbial reduction

Chihiro Hiraoka,* Matsuda Masaaki, Yuya Suzuki, Shigeo Fujieda,
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

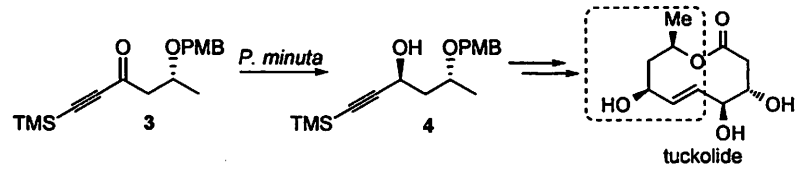
Towards the synthesis of sterically hindered optically active secondary alcohols, two groups of yeast strains showing complementary enantiofacial selectivity [(*Candida floricola* IAM13115, *Trichosporon cutaneum* IAM12206) and (*Pichia minuta* IAM12215, *Pichia angusta* IAM12895)] were developed by a screening with isopropyl phenylsulfonylmethyl ketone (**1**) as the substrate. Based on the substrate specificity studies of these newly found four strains, the microbial reduction was applied to the synthesis of optically active propargyl alcohol (**4**), cyclic hydroxyketones (**6**, **7**) and 2,6-dimethyl-3,5-heptanediol (DMHD, **11a**).

古くから用いられてきた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得る方法だが、反応性や選択性が基質の構造に大きく依存し、例えばイソプロピルケトンのような立体障害の大きい基質の還元は困難である。この問題の解決に向け新規な酵母菌株を探索、基質特異性の検討を通じ、各種アルコールの純粋な鏡像異性体の合成を試みた。

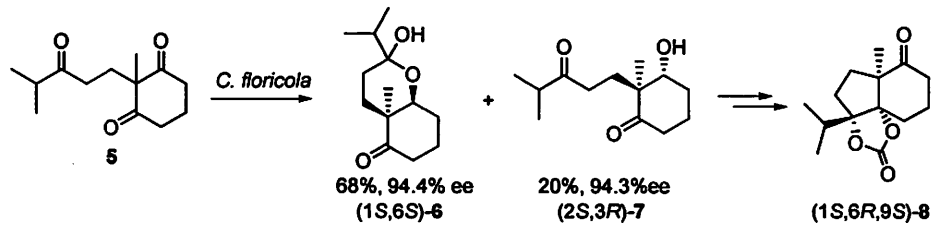
カルボニル基にイソプロピル基を直結した化合物 **1** をモデル基質とし、酵母菌株をスクリーニングした。立体障害に伴い予想される反応速度低下を補う目的で導入した電子求引性のフェニルスルホニル基により、反応混合物のまま HPLC 分析可能になり、転換率、生成物の光学純度を一挙に観察できた。(*R*)-**2**、(*S*)-**2** をそれぞれ良好な光学純度で与える計 4 菌株を選抜した。



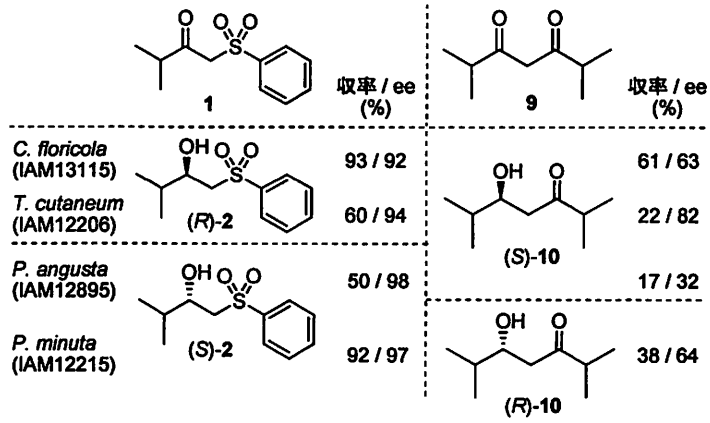
4 菌株のうち *P. minuta* は、イソプロピル基にとどまらず、立体障害が大きく、かつカルボニル基との間にアセチレンを挿入したかたちの鎖状ケトン(**3**)を不斉還元しアルコール(**4**)を与えた。得られたキラルシントンは、十員環ラクトン天然物、tuckolide の合成に利用した。



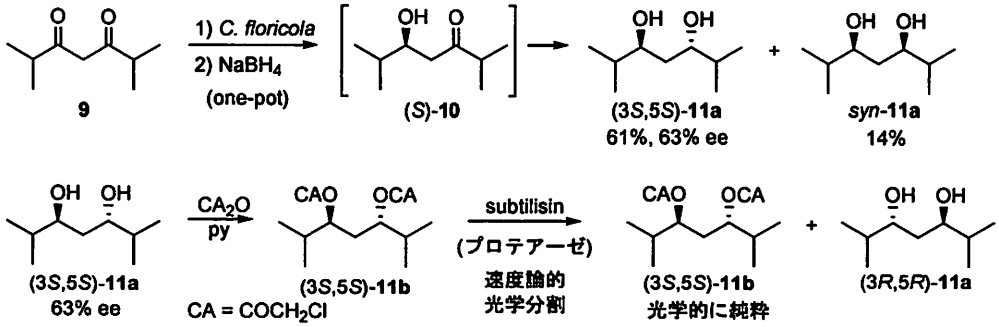
モデル基質 (1)のフェニルスルホニル基を、ジケトンを有する六員環で置き換えた基質 **5** では、もはや側鎖上のカルボニル基は還元されなくなった。*C. floricola* のみが環上のカルボニル基の一方だけを還元し[1]、４級不斉中心の立体化学は完全に制御されている。この際、正反対の面選択性を示す２種類の酵素が菌体内で働き、生成物は **6, 7** のジアステレオマー混合物となったが、分子内ヘミアセタール形成能の違いにより分離できた。得られた光学活性体から、光学活性ジテルペン類の合成中間体として有用な **8** を合成した。



フェニルスルホニル基を、イソプロピルカルボニル基で置き換えると、3 菌株でモデル基質と同じ傾向の立体選択性が観察されたが、*P. angusta* では逆転していた。この際、還元はカルボニル基のうち一方が還元されたヒドロキシケトン(**10**)で停止し、さらに還元が進行したジオール(**11a**)の生成は確認されなかった。



光学活性なジオール(DMHD, **11a**)は、不斉補助剤として各種不斉合成に有用な化合物であり、調製法確立に向け種々検討した。*C. floricola* を用いた酵母還元で得られてくるヒドロキシケトン(**10**)に対し、Singh らの報告[2]を参考に、反応混合物水溶液（培地）にそのまま水素化ホウ素ナトリウムを添加、*anti* 選択的にジオール(**11a**)へ還元した(収率 61%, 63% ee)。このものから純粋な鏡像異性体を得るべく、さらに酵素を用いた速度論的分割[3]を検討した。ジオール(**11a**)をアシル誘導体とし、さまざまな加水分解酵素を比較したところ、ビスクロロ酢酸エステル(**11b**)の subtilisin (プロテアーゼ) を用いた加水分解において、両鏡像体間で著しく反応速度が異なり、鏡像異性体をビスクロロ酢酸エステル(**11b**)とジオール(**11a**)の形で分離できることがわかった。



1) *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1099.; 2) *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 1685.; 3) ファルマシア, **2002**, *38*, 1168.

1P-23

エポキシドヒドロラーゼによる光学分割を用いた(*R*)-ビカルタミドの合成

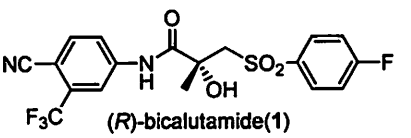
慶應義塾大学理工学部化学科、長瀬産業 R&D センター[1]
○藤野 彩、浅野 正義、山口 仁美[1]、生中 雅也[1]、須貝 威

The synthesis of (*R*)-bicalutamide based on epoxide hydrolase-catalyzed kinetic resolution

Aya Fujino,* Masayoshi Asano, Hitomi Yamaguchi[1], Masaya Ikunaka[1], Takeshi Sugai
Department of Chemistry, Keio University
3-14-1 Hiyoshi, Yokohama 223-8522, Japan, sugai@chem.keio.ac.jp
[1]Research & Development Center, Nagase & Co.
2-2-3 Murotani, Kobe 651-2241, Japan

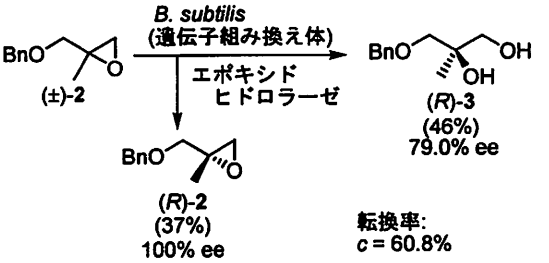
Towards the short step synthesis of (*R*)-bicalutamide (**1**), which is a potent antiandrogen and expected for the treatment of prostate cancer, synthetic routes from (*R*)-2-benzyloxymethyl-2-methyloxirane (**2**) and (*R*)-3-benzyloxy-2-methylpropane-1,2-diol (**3**) were developed. Treatment of (±)-epoxide (**2**) with *B. subtilis* epoxide hydrolase produced (*R*)-diol (**3**, 79.0% ee, 46% yield) and (*R*)-epoxide (**2**,100% ee, 37%). Starting with (*R*)-epoxide, an expeditious synthesis of (*R*)-bicalutamide was established, in 78% overall yield and 5 steps. The key-steps were TEMPO-mediated oxidation of primary alcohol and the subsequent amide formation of the resulting carboxylate with 4-cyano-3-trifluoromethylaniline. When a mixture of (*R*)-diol and (*R*)-epoxide resulted from the microbial enzyme-incubation was treated with dilute sulfuric acid, the mixture converged into (*R*)-diol (**3**, 90.7% ee) with a concomitant stereochemical inversion of the epoxide into diol. An alternative route to (*R*)-bicalutamide from (*R*)-diol was also established, the key-step was deprotection of benzyl ether using DDQ UV-irradiation condition.

ビカルタミド(**1**)は、抗男性ホルモン作用を示すことから、前立腺ガンの治療薬として用いられるが、(*R*)-体が(*S*)-体に比べ 60 倍の活性を示すことから [1]、(*R*)-体の選択的合成ルートの開拓は重要である。



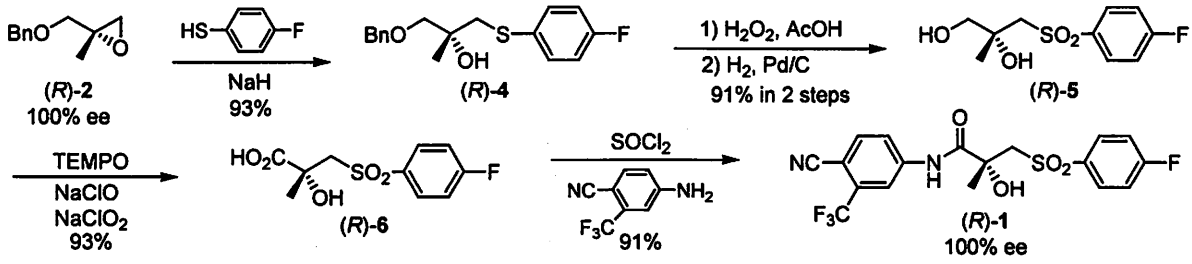
(*R*)-bicalutamide(**1**)

今回、出発原料として、2-ベンジルオキシメチル-2-メチルオキシラン(**2**)を選定した。このものは入手容易な原料から、ペイン酸化を含む 2 段階の化学合成でラセミ体が簡単に合成できる。このものに対し、遺伝子組み換えによりエポキシドヒドロラーゼを大量に発現させた枯草菌を用いて加水分解を行ったところ [2]、一方の鏡像異性体が優先的に加水分解され、ジオール

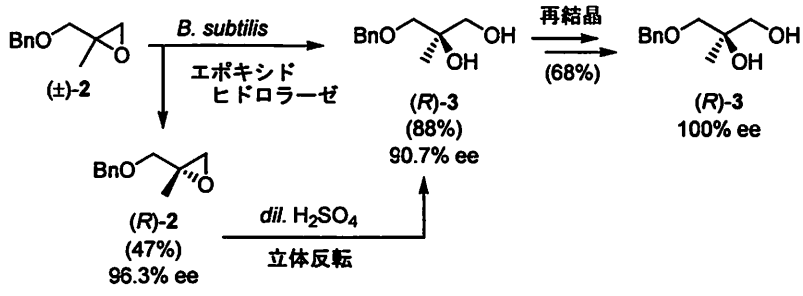


(*R*)-**3** が生成、光学的に純粋なエポキシド(*R*)-**2** を未反応回収物(37%)として得ることができた。

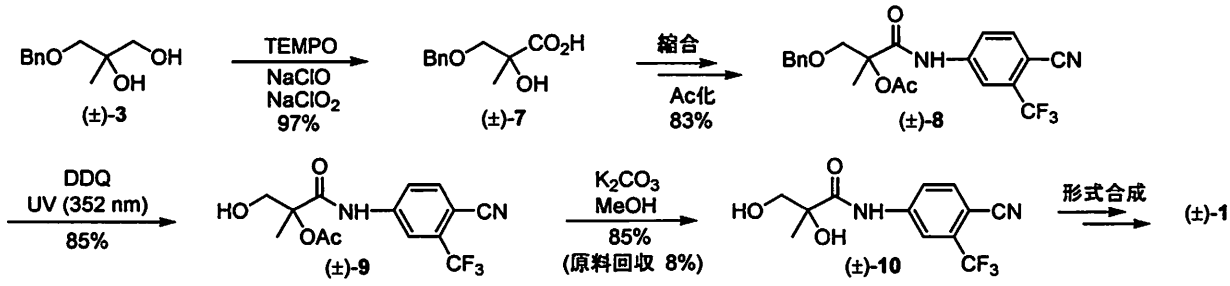
エポキシド(*R*)-**2** から出発し、5 段階、通算収率 78%にて光学的に純粋な(*R*)-ビカルタミドの合成に成功した。エポキシド末端に対しチオールを求核攻撃させ、生じたスルフィドを酸化しスルホンとした後、ベンジル基を加水素分解して(*R*)-**5** とした。1 級アルコール部位を選択的に TEMPO と共酸化剤を用い、一挙にカルボン酸まで酸化した。最後のアミンとの縮合は、アミンの求核性が低いため通常の方法では収率が低く、アミン共存下、系内で酸クロリドを発生させ、そのまま反応させるという方法でのみ良好な収率を得た。



ところで、微生物反応の際にエポキシドをジオールを単離することなく、そのまま希硫酸で処理すると、(*R*)-**2** が 3 級部位で立体反転しながら開環し、すべてを(*R*)-**3** に変換することができた。このようにして得た(*R*)-**3**（88%、90.7% ee）は、再結晶より光学的に純粋な異性体として得ることができた。



このように、ラセミ体から一方の鏡像体に収束するという利点を活かし、(*R*)-**3** を出発物質として用いる合成経路も検討した。このルートでは2つの芳香環を導入する順序を逆にする必要があり、まず予備的検討としてラセミ体の **3** を用い、TEMPO と共酸化剤を用いる酸化、引き続くカルボン酸部位のアミンとの縮合を先に行った。この際、未反応アミンとの分離精製を容易にするため一たんアセチル化し、ベンジルエーテル(**8**)とした。立体障害の非常に大きいベンジルエーテルの除去は UV 照射下 DDQ 酸化が有効であり [3]、既知中間体 **10** [4]へと導いた。現在、光学活性なジオール(**3**)を出発原料とする(*R*)-**1** の合成を行っている。



1) *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 885.; 2) *Biotechnol. Lett.* **2001**, *23*, 169.; 3) *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7307.; 4) PCT. Int. Appl., 2001000608.

1P-24

ゼロエミッションを指向した有機分子触媒的不斉合成

静岡大学　工学部　物質工学科
○渡邉香織・中井悠介・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦

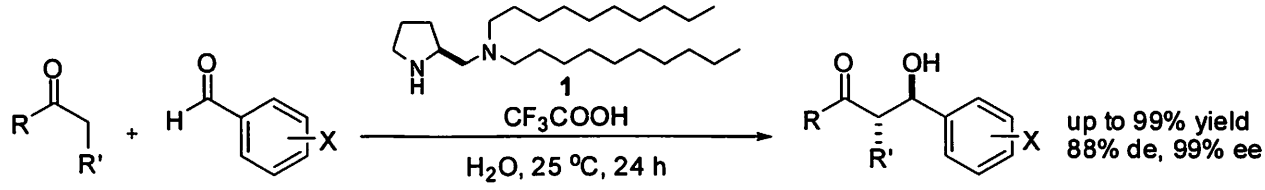
Zero-Emission-Oriented Organocatalyzed Asymmetric Synthesis

Kaori Watanabe,* Yusuke Nakai, Nobuyuki Mase, Hidemi Yoda, Kunihiko Takabe
Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University, 3-5-1 Johoku, Hamamatsu 432-8561, Japan

To establish the truly ideal organic synthesis, we have developed direct asymmetric reactions that can be performed in water and/or brine without addition of organic solvents. The artificial organocatalyst mimicked aldolase enzymes efficiently catalyzed the reactions and afforded the desired products in excellent yield with high enantiomeric excess, even when only an equal molar ratio of the donor and acceptor was used. In some cases, no extraction, washing, nor chromatography were needed to obtain the product with excellent purity, therefore this procedure may afford great advantage to pharmaceutical and industrial processes.

最も理想的な有機合成は完全有機合成である。すなわち、(a) 100%収率・化学・位置・立体選択性　(b) アトムエコノミー100%　(c) 常温、常圧、空気雰囲気下　(d) 廃棄物ゼロ（ゼロエミッション）等の条件を兼ね備えた反応である。これらを達成することは、合成プロセスを簡便にするだけでなく、省エネルギーにもつながり、さらには副生成物、共生成物、廃棄物が生成しないゼロエミッションプロセスの確立に貢献する。我々は、天然酵素 Aldolase が生体反応条件下（大量の水存在下）において、理想的な立体選択的炭素－炭素結合の構築を行っていることに注目した。今回、長鎖アルキル基を導入した新規有機分子触媒を合成することにより、水を反応媒体とした立体選択的アルドール反応ならびにマイケル反応を検討したので報告する。

L-プロリンを用いたシクロヘキサノンと *p*-ニトロベンズアルデヒドの水中アルドール反応は、プロリンが水に可溶であるために全く反応が進行しなかった。デザイン・合成したジアミン触媒 1 をアルドール反応に用いたところ反応は効率的に進行したが、立体選択性は発現しなかった。しかし、トリフルオロ酢酸（TFA）を添加することにより 48～99% ee の立体選択性が発現した。



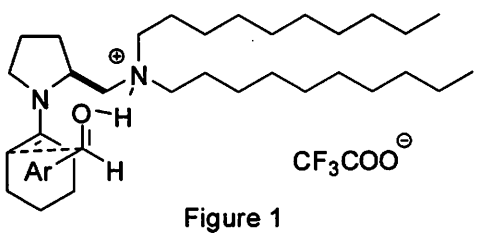
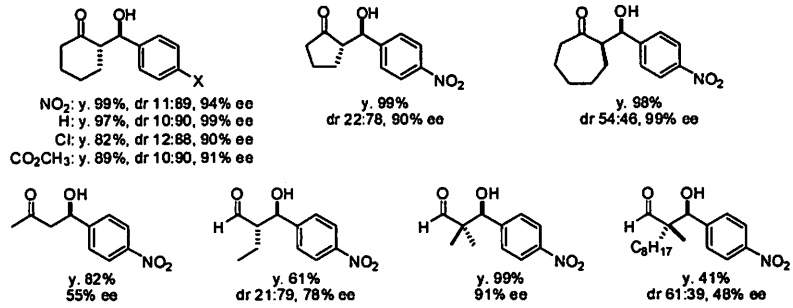
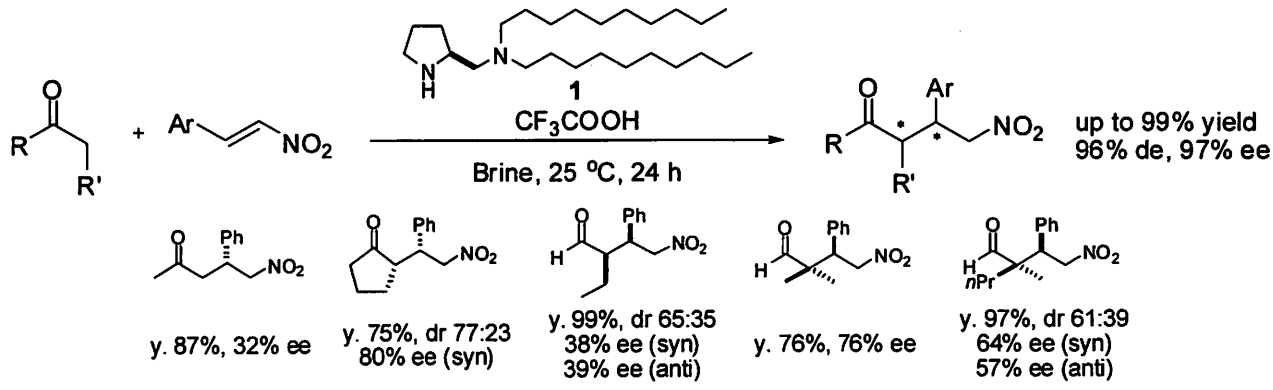


Figure 1



酸により生成するアンモニウム塩がアルデヒドアクセプターと水素結合を形成するため、エナンチオ選択的に反応が進行したと考えられる (Figure 1)。さらに、種々の基質に対しても高収率・高エナンチオ選択的にアルドール反応が進行した。また、従来の有機溶媒中ではドナーを大過剰 (~30 当量)必要としたが、本反応系では 1 当量のドナーを用いた場合でも効率的に反応が進行し、収率 98%、92% ee で生成物が得られた。

このジアミン触媒 1／TFA をケトンまたはアルデヒドとニトロオレフィンのマイケル反応に応用したところ、立体選択的に進行したが、副反応としてニトロオレフィンの重合反応が進行し、収率が著しく低下した。低温で反応を行ったり、オレフィンの電子密度を高くしたりすることにより重合反応を抑制することができた。興味深いことに、水の代わりに飽和食塩水を用いることで重合反応を抑制できるという知見を見出し、収率 93%、dr 95:5、89% ee で生成物を得た。従来の方法では反応停止後に、抽出、精製の操作を必要とする。一方、本反応条件では反応容器から食塩水を除き、再結晶を行うことで syn 体のみを収率 73%、99% ee で得た。



アルドール反応、マイケル反応のいずれにおいても触媒ならびに水媒体の回収・再利用が可能であり、廃棄物を出すことなく不斉合成が可能である。以上、本研究により上記に示した(a)-(d)の項目を十分に満たす有機合成を達成した。

参考文献

(1) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128 (3)*, 734-735.

(2) Mase, N.; Watanabe, K.; N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128 (15)*, 4966-4967.

1P-25

不斉相間移動触媒反応を用いた(+)-Cylindricine Cの短工程合成法の研究

東大院薬
○三原久史、渋口朋之、倉持哲義、桜庭俊、大嶋孝志、柴崎正勝

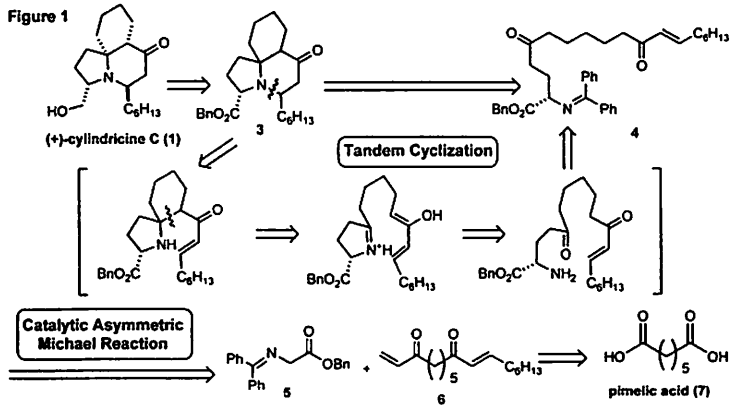
Short Enantioselective Total Synthesis of (+)-Cylindricine C Using Asymmetric Phase-Transfer Catalyst

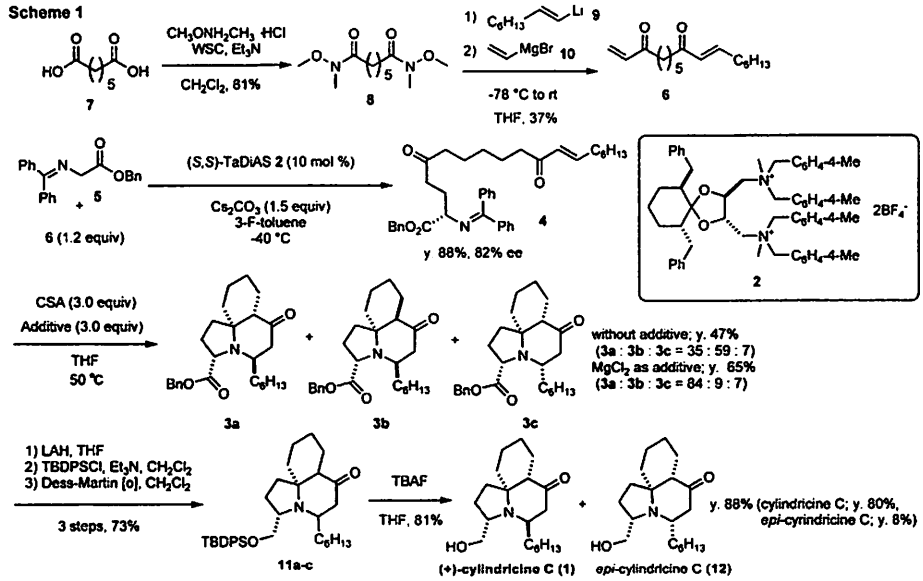
Hisashi Mihara, Tomoyuki Shibuguchi, Akiyoshi Kuramochi, Shun Sakuraba, Takashi Ohshima, Masakatsu Shibasaki
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku Tokyo 113-0033, Japan. phone: +81-3-5841-4830, fax: +81-3-5684-5206, e-mail: mshibasa@mol.f.u-tokyo.ac.jp

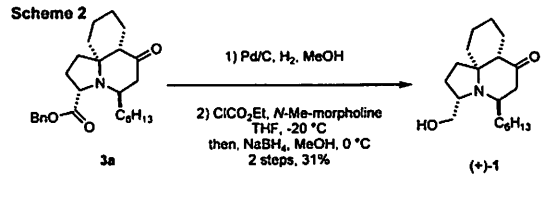
Cylindricines A-K which have an azatricyclic ring system, were isolated from the marine ascidian *Clavelina cylindrica* during 1993 to 1995 by Blackman et al. In this symposium, we will report a short and efficient enantioselective total synthesis of (+)-cylindricine C. The key steps for the synthesis are Michael reaction using chiral phase-transfer catalyst, TaDiAS, and tandem cyclization, under acidic condition to synthesize azatricyclic ring system in one pot system. We have already synthesized (+)-cylindricine C, which was achieved in 6 steps.

Cylindricine C (1)は、*Clavelina cylindrica*から単離されたペルヒドロピロロキノリンアルカロイドであり[1]、四つの不斉炭素を有し、特異なアザ三環性構造を基本骨格としている。1はその特徴的な構造から合成標的化合物として高い関心がもたれ、現在までに多くの研究グループによって合成研究が行われているが、全合成には多くの工程を必要としている。従って、私達はより効率的な(+)-cylindricine Cの全合成を目指すべく検討を開始した。効率的な全合成に向けて一段階で複数の反応が進行するタンデム型の反応によって短工程合成ルートを開発しようと計画した。一般にタンデム型の反応に最適な基質をアミノ酸等の天然物から誘導するには数段階を要するが、触媒的不斉反応を用いることで光学活性な前駆体へのアプローチも容易となると考えられる。当研究室では現在までに酒石酸由来の分子内に二つの認識点を有する不斉相間移動触媒 TaDiAS (Tartrate derived Di-Ammonium Salts) 2を開発し、その有用性を報告している[2]。このような知見の基、タンデム型反応のための基質を当研究室で開発された不斉相間移動触媒で合成することにした。1の全合成を着手するにあたり、以下のような逆合成解析を行った。まず、三環性中間体3を設定し、4を酸触媒下でイミン形成、マンニッヒ反応およびマイケル反応によるタンデム環化反応を行うことで一気に構築することとした。光学活性な重要中間体4はグリシン誘導体5とエノン6から不斉相間移動触媒2を用いた不斉マイケル反応を用いて合成することとした(Figure 1)。実際の合成経路をScheme 1に示す。求電子剤であるエノン6は安価なピメリン酸(7)を出発原料と

し、8 へと変換後、別途 *trans*-1-ヨード-1-オクテンから調製した 9 と 10 による求核付加反応を同一系内で行うことにより合成した。続いて新規に開発した不斉相間移動触媒 2 を用いた 5 の 6 への不斉マイケル反応により環化前駆体 4 の合成を行った。1.5 当量の炭酸セシウムおよび 10 mol %の 2 存在下、3-フルオロトルエン中、−40 度で反応を行う事で、化学収率 88%、82% ee で目的化合物である環化前駆体 4 を得ることに成功した。続いて環化前駆体 4 に対して、酸性条件下タンデム環化反応によって、三環性中間体 3 の合成を行った。酸として CSA、溶媒として THF、添加剤として $MgCl_2$ を用いることで 3 をわずか 1 工程で、化学収率 65%で得ることに成功し、また望みの立体を有する 3a を選択的に得ることができた。最後に、3a の官能基変換を行い、(+)-cylindricine C の全合成を達成した。なお、3b については塩基性条件下でカルボニル基のα位の異性化がおこり 3a と同様の立体配置をとる事が分かっており、3b の官能基変換を行ったところ TBAF による脱保護の過程で異性化が生じ、(+)-1 へと変換できることを確認している。また 3c については同様の官能基変換を行っても (+)-1 へと変換しないことが確認できた。最後に(+)-1 をピクリン酸塩に変換し、再結晶を行うことで、光学的に純粋な(+)-1 を得ることに成功し再結晶を含み合計 9 工程で触媒的不斉全合成を達成した。さらに検討の初期段階ではあるものの 3a からわずか 2 工程で(+)-1 へと変換することも可能であり(Scheme 2)合計 6 工程による全合成に成功した。[3] 今後、さらなる効率の良い合成経路を開拓するとともに、類縁化合物の合成に向けて検討を行っているところである。







1. (a) Blackman, A. J.; Li, C.; Hockless, D. C. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645. (b) Li, C.; Blackman, A. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355. 2. (a) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569. b) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564. 3. Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramachi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. in press.*

1P-26

TEMPOアニオンを用いる炭素—ハロゲン結合の アルデヒドへの変換法の開発

(岡山大学大学院自然・富山高専)
○井口　勉・川淵　浩之

Haloalkane-Aldehyde Conversion by Use of the TEMPO Anion

Tsutomu Inokuchi[a*] and Hiroyuki Kawafuchi[b]
[a]Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Engineering, Okayama University, Tsushima-naka, Okayama, 700-8530, Japan, [b]Department of Chemical and Biochemical Engineerings, Toyama National College of Technology, Hongo-machi, Toyama, 939-8630, Japan
inokuchi@cc.okayama-u.ac.jp

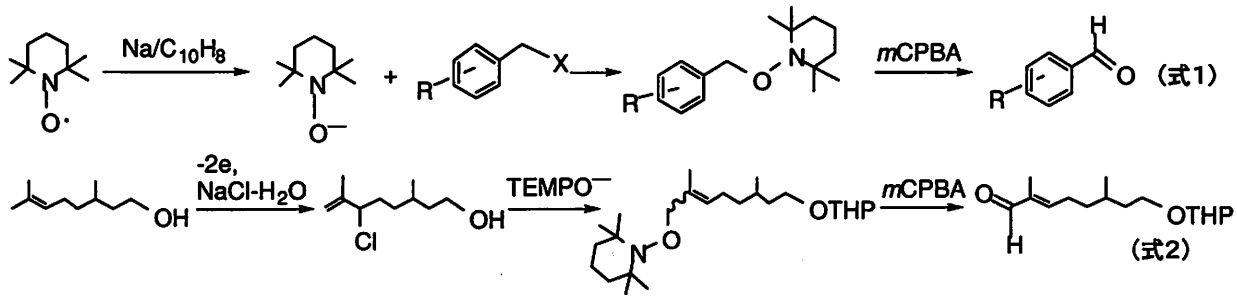
Sodium 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxide (TEMPO$^-$Na$^+$), generated by reduction of TEMPO• with sodium naphthalenide in THF, reacted with alkyl halides or acyl halides to produce *O*-alkylated or acylated TEMPOs, which were in turn oxidized with *m*CPBA or reduced with DIBALH to afford the corresponding aldehydes, thus accomplishing a new protocol for the halides-carbonyls conversion.

ハロアルカン—アルデヒド酸化変換は医薬品の合成などにおいて重要なプロセスになっている。数多くの変換法が報告されているが、緩和な条件下で、選択性の高い方法の開発が求められている。我々は、重金属反応剤を用いることなく、TEMPO（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル）のレドックス性を活用して、炭素—ハロゲン結合をアルデヒドに変換する方法を検討した。まず金属ナトリウムとナフタレンを用いて TEMPO ラジカルを TEMPO アニオンに還元する独自の手法を開発した。この TEMPO アニオンを求核剤として、ハロアルカンとの置換反応を調査し、対応する *O*-アルキル TEMPO 体を得ることに成功した。さらにそれらを *m*CPBA 酸化すると、アルデヒド体が選択的に生成した。すなわち、有機反応剤をもちいるる簡便なハロアルカン—アルデヒド変換が達成できた。同時に、酸ハロゲン化物や酸無水物から *O*-アシル TEMPO 体を作り、このものを DIBALH で還元すると、アルデヒド体に選択的に変わった。

1．*O*-アルキル TEMPO からアルデヒド合成[3)]

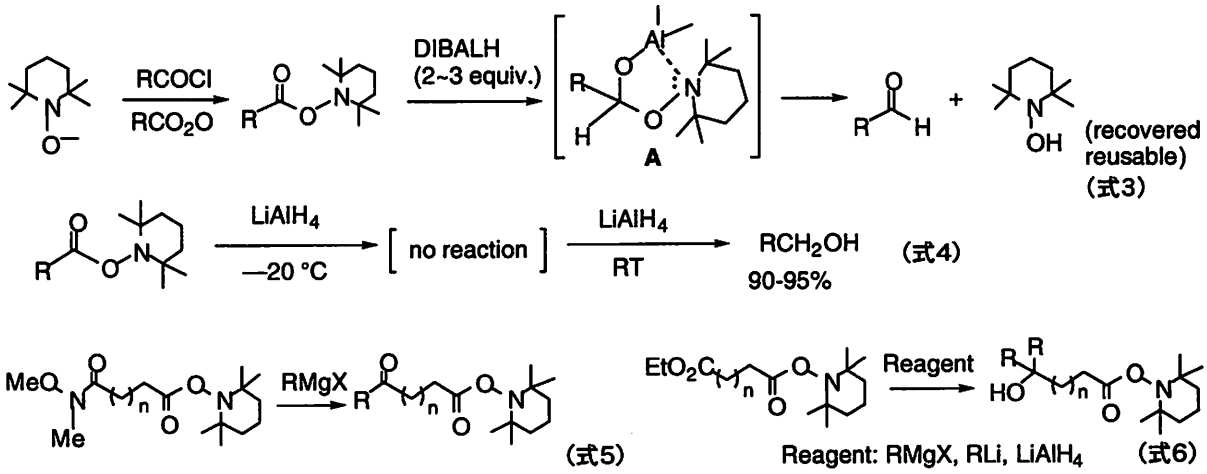
TEMPO$^-$アニオンは立体障害が大きいが、ヘテロ—ヘテロ N-O 結合のα効果によって求核性が高いと予想される。1級ハライドとの反応は容易に進行し相当する TEMPO 置換分子が 75－99％で生成した。一方、二級ハライドとの反応では大きく収率は低下した。得られる芳香族、ア

リル、脂肪族の TEMPO 置換体は mCPBA で酸化することにより相当するアルデヒドに変換できた。すなわち、二段階でアルキルハライド—アルデヒド変換が達成できた。（式 1）これの応用として、鎖状テルペン化合物に対して、電解ハロゲン化、TEMPO⁻アニオンの求核置換反応、*m*CPBA 酸化を連続して行い、プレニル基の末端位の位置選択的カルボニル化に成功した。（式 2）



2．*O*-アシル TEMPO の求核剤に対する反応性と化学選択的変換

TEMPO⁻アニオンとカルボン酸ハライド、酸無水物とのアシル置換反応は低温で進行し、*O*-アシル TEMPO 体が収率よく生成した。そこで *O*-アシル TEMPO は類似の構造をもつ Weinreb アミドと反応性の比較を行った。DIBALH による還元では *O*-アシル TEMPO は選択的にアルデヒドに変わった。[1, 3] Weinreb アミドと同様に中間体 **A** の生成が選択的変換に寄与していると考えられる。（式 3）しかし、*O*-アシル TEMPO は低温で $LiAlH_4$ に対して安定であった。[2]（式 4）また、*O*-アシル TEMPO 体アルカリ加水分解によってカルボン酸に変換できた。さらに *O*-アシル TEMPO 体は RMgX にも安定で、この特徴を化学選択的分子変換に応用した。すなわち、アミノ基と TEMPO 基でアシル置換された二酸に対して Grignard 反応を適用したところ、ケトアルカノイル TEMPO 体や（ヒドロキシジアルキル）アルカノイル TEMPO 体が生成した。（式 5,6）



(1) Tsutomu Inokuchi; Hiroyuki Kawafuchi, *J. Org. Chem.*, **71**, 947-953 (2006).

(2) Tsutomu Inokuchi; Hiroyuki Kawafuchi; Junzo Nokami, *Chemical Communications*, **2005**, 537-539.

(3) Tsutomu Inokuchi; Hiroyuki Kawafuchi, *Tetrahedron*, **60**, 11969-11975 (2004).

1P-27

プロセス化学へのPATの適用

田辺製薬（株）CMC研究所製薬研究部
○小林　亮・櫻木　明

Application of PAT to Process Chemistry

*Ryo Kobayashi, Akira Sakuragi
CMC Research Laboratories, Process Chemistry Dept., TANABE SEIYAKU CO.,LTD.
16-89, Kashima 3-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8505, Japan
ryo-koba@tanabe.co.jp

In general, process has been controlled by using offline techniques such as HPLC, XRPD and IR. However, these techniques are unsuitable for process monitoring because they are slow and require sample preparation. In this study, the possibility of applying *in situ* techniques to the monitoring of solvent-mediated transitions was investigated. These *in situ* techniques include Raman, NIR, and FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement), in which it is possible to perform measurements quickly and in a nondestructive manner. Raman provides an insight into the properties of crystallization. This technique offers a time-saving approach for the development of the crystallization process. *In situ* techniques such as Raman will be used during scale-up to understand and control the crystallization process.

PAT（Process Analytical Technology）などでの *in-situ* 評価技術への注目の高まりにともない、プロセスをより理解し、安定的に制御する技術向上への期待が高まっている。

"Quality can not be tested into products; it has to be built in by design"

我々は、変動要因が多くスケールアップ時や技術移管時にトラブルが生じやすい晶析中の転移現象を中心に、ラマン分光光度計、近赤外分光光度計、in line 粒度分析装置等の *in situ* 評価技術のプロセス開発や制御への活用法について研究した。

Raman の活用

Raman の *in-situ* プローブを晶析液中に投入することで溶媒媒介転移現象による経時的な結晶形変化がモニタリング可能であった（Fig.1）。水（晶析溶媒）の影響をほとんど受けずに測定可能な Raman の特性に起因する面もあるが、極めて簡便、容易に結晶形変化のトレンドを取得することができ、サンプリングを要する従来の手法と比較すると、最も直接的かつ確実にプロセス及び品質（結晶形）

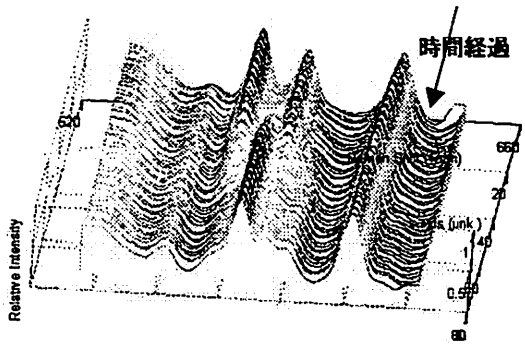


Fig.1 結晶転移時の Raman スペクトル変化

を保証できる終点確認法として有用性が感じられた。

また、本モニタリング手法をプロセス開発で利用することにより、攪拌（攪拌数）、種晶（量）、溶媒組成、温度等が転移現象に与える影響を容易に把握することが出来た（Fig.2～5）。

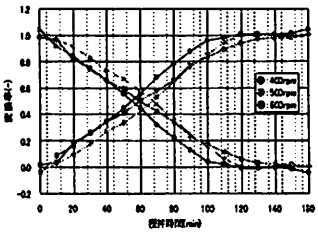


Fig.2　攪拌数の影響

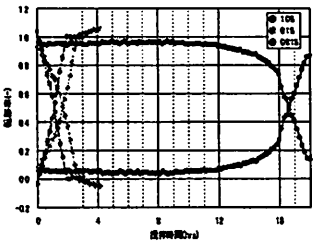


Fig.3　種晶量の影響

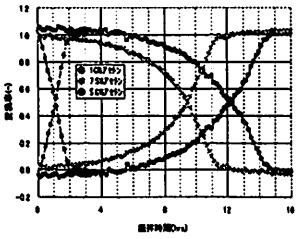


Fig.4　溶媒組成の影響

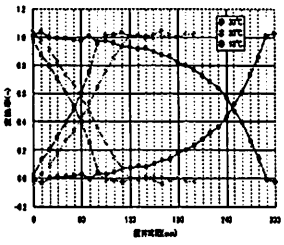


Fig.5 温度の影響

さらに PLS 解析を活用することにより、転移現象だけでなく、溶液濃度と結晶形比率を同時追跡可能で（Fig.6）、晶析プロセスの理解に大変有用であると考えられる。

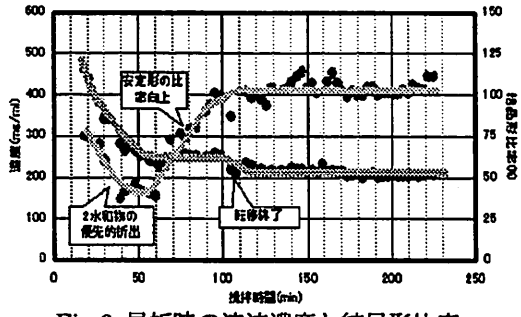


Fig.6 晶析時の溶液濃度と結晶形比率

NIR の活用

NIR では、固体状態では結晶形の識別が可能であったが、*in -situ* 評価では晶析溶媒である水のピークが結晶のピークと重なったため、リアルタイム追跡は困難であった。しかし、懸濁濃度を大幅にあげると、結晶形の変化を示すピークが観察され、濃度によっては *in-situ* 評価が可能であることが示唆された。

なお、弊社では、頑強性に乏しい加水分解反応への NIR での反応終点評価についても調査を実施し、その有用性を明らかにすることが出来た。

FBRM の活用

FBRM については、結晶形によって晶癖や粒子径が異なる化合物の場合、微細結晶の変化率として確認することが出来た。XRPD よりも感度、簡便性に優れたモニタリングを可能にする場合もある。

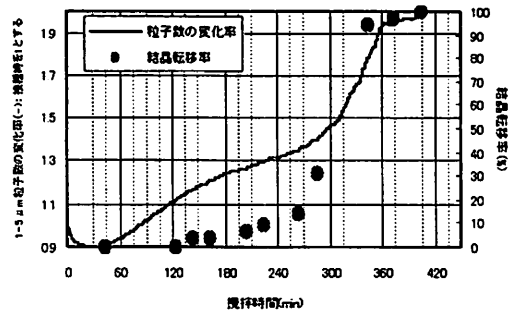


Fig.7 微細粒子の変化率と XRPD の結晶転移率

まとめ

Raman では、容易に結晶形変化のトレンドを取得することが可能であり、プロセス理解・制御に対する有用性を示すことが出来た。利用には、多変量解析のようなケモメトリックスの知識が必須となるが、その簡便さ、緻密さは、プロセス開発の効率化に有用で、他の *in-situ* 測定技術も含め、今後の発展が期待できる。

以上

1P-28

トリメチルスルフォキソニウムブロマイドを利用した増炭反応
-ベンゾシクロヘプテノン類の合成研究-

(株) クレハ　総合研究所　有機合成第二研究室
○岩間巨樹・砂川和彦・清水進・水澤繁・須藤順子・新村浩一・上遠野正孝

The Reaction which Increases the Carbon using Trimethylsulfoxonium Bromide
-Synthetic Research of Benzocycloheptenone Derivatives-

Hideki Iwama,* Kazuhiko Sunagawa, Susumu Shimizu, Sigeru Mizusawa, Junko Sudo,
Kouichi Niimura, Masataka Katohno
Organic Synthesis Department II, Research Center, Kureha Corporation
16, Ochiai, Nishiki-Machi, Iwaki City, Fukushima Pref., 974-8686, Japan
E-mail : iwama@kureha.co.jp

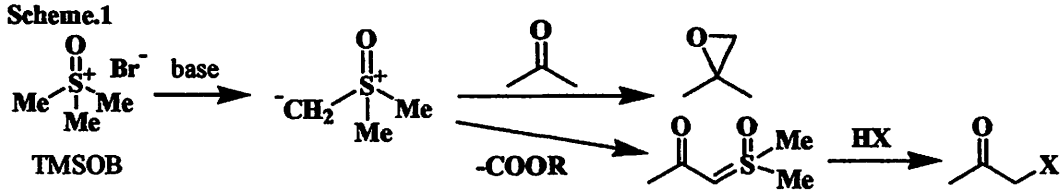
We developed an efficient manufacturing process of pharmaceutical intermediate, 3-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-one **1**. The 7 membered ring of the target molecule was constructed from tetralone **5** through 1) oxirane formation with **Trimethylsulfoxonium Bromide (TMSOB)**, 2) ring opening of oxirane under acidic condition, 3) mesylation and 4) ring rearrangement. The total yield of intermediate **1** was 40% from anisole **2**.

医薬品の合成中間体である、3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-オン **1** の効率的な工業的製造法を確立することを目的に研究を行った。

(1) 新規製造法の開発（Scheme.2）

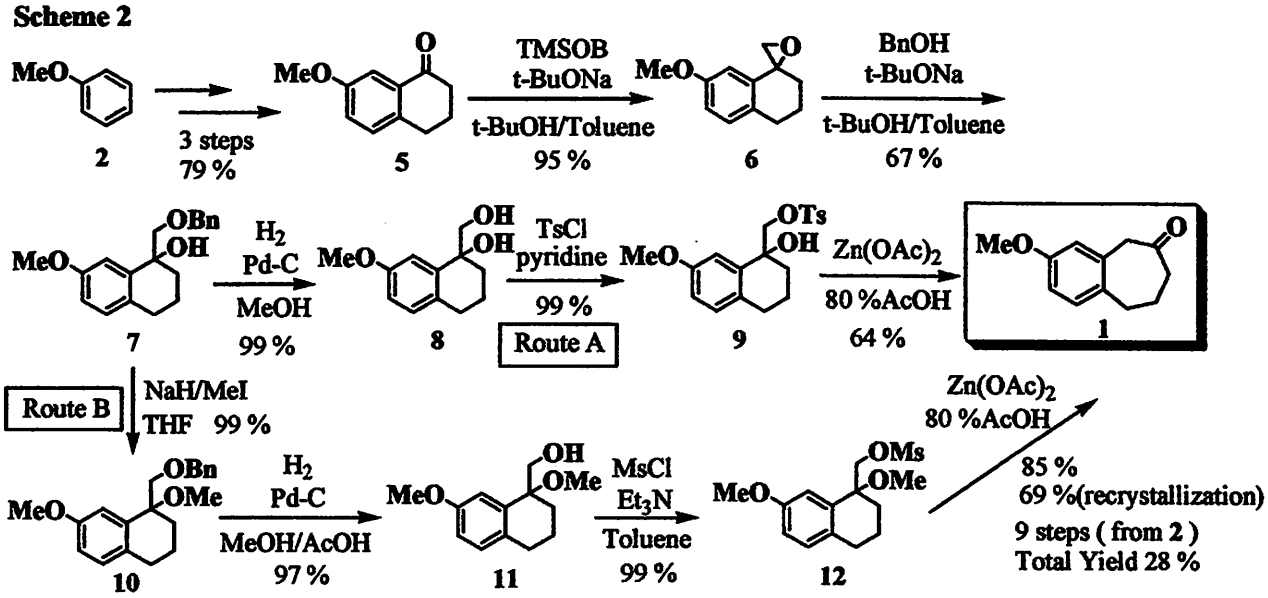
我々は、中間体 **1** の安価で簡便な新規製造ルートの構築を目的に、種々検討を行った結果、安価で容易に入手可能な原料であるアニソール **2** を出発物質として用いるルートを開発した。当社では、トリメチルスルフォキソニウムブロマイド（TMSOB）を利用した増炭反応により、様々な化合物の合成例がある（Scheme.1）。

Scheme.1



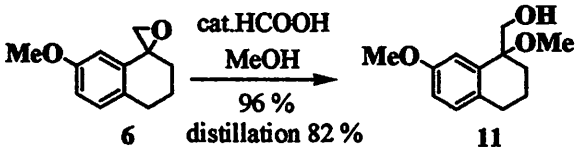
これを利用してテトラロン **5** をオキシラン化し、**6** を高収率で得た後、ベンジルアルコールでオキシラン環を開いた。得られた 3 級アルコール **7** の脱ベンジル化を行うと、定量的にジオール **8** が得られた。これをトシル化、ルイス酸を用いる環拡大反応をおこない、ベンゾシクロヘプテノン誘導体 **1** の合成を達成した（Scheme.2, Route A）。しかしこの最終反応は、酸性条件で脱水した不純物が生成するなど、低収率・低純度であり、カラム精製が必要であった。そこで、3 級アルコールを保護するルートを考案した（Scheme.2, Route B）。**7** の 3 級アルコールは非常に混み合った位置にあったが、MeI/NaH で保護可能であることを見出したことによって、最終反応の収率が大幅に向上し、再結晶することにより高純度の **1** が得られた。アニソール **2** から、9 段階・全収率 28 %（テトラロン **5** からは 6 段階・36 %）で、**1** の合成を達成した。しかしこの方法は、①製造工程が長い②オキシラン **6** の開環反応が低収率・低純度であり、カラム精製が必要③発火性試薬の使用（NaH）④脱ベンジル化工程において再現性が得られない⑤過剰量の亜鉛の使用、などの問題があった。

Scheme 2



(2) 改良製造法

以上のように、構築の困難な7員環化合物合成を達成したが、上記のような問題があった。そこでさらに詳細に検討したところ、触媒量(1-3%)のギ酸を添加したメタノール溶液に、オキシラン**6**を滴下することで、直接アルコール**11**が得られることを見出した。得られた**11**は蒸留により精製可能であり、カラム精製を回避することが出来た。再現性にも問題はなく、2工程の短縮化・収率向上が達成でき、上記の問題点①～④を解決することができた。



(3) 環拡大反応 (**12** → **1**, Table.1)

次にメシレート**12**の環拡大反応最適化の結果をTable.1に示す。当初は先行文献を参考に[1]、酢酸亜鉛4当量を用いたが(run 1)、検討の結果、より安価な硫酸鉄0.1当量まで減らすことができた(run 4)。さらに詳細に検討した結果、ルイス酸を添加しなくても反応が進行することが判明した(run 5)。最終的に収率93%で目的物**1**が得られ、再結晶により純度99.5%(GC)以上となった。以上のように、金属触媒を必要としない安価で簡便なプロセスの構築を達成した。

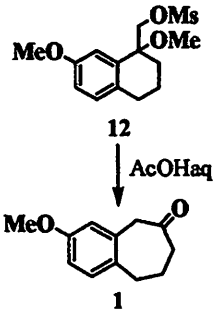


Table.1 Yield of Ring Rearrangement of Methanesulfonate **12**

run	Lewis Acid(equiv.)	Additive(equiv.)	Yield
1	$Zn(OAc)_2$ (4.0)	none	85%(59%*)
2	$Fe(OAc)_2$ (1.5)	none	80%
3	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (0.6)	NaOAc(3.0)	87%
4	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$(0.1)	NaOH(1.3)	93%
5	none	NaOH(1.1)	93%(67%*)

* Yield after Recrystallization

安価なアニソール**2**を出発物質として、7段階・全収率40 %(テトラロン**5**からは4段階・50 %)で、3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-オン **1** を工業規模で製造することに成功した[2]。

Reference 1) *Synthesis*, **8**, 1375-1385(1999) 2) 特開 2004-155673

1P-29

ジアリール *gem*-ジクロロシクロプロピルメタノールの位置制御および不斉変換ベンズアヌレーション：軸不斉リグナンラクトン天然物合成への応用

信州大繊維[1]，関学大理工[2]
○西井良典[1]・吉田英里[1]・本吉谷二郎[1]・青山　弘[1]・田辺　陽[2]

Regiocontrolled and Chirality Exchange Benzannulation of Diaryl *gem*-dichlorocyclopropyl -methanols: Its application to Total Synthesis of Axially Chiral Natiral Lignan Lactones

Yoshinori Nishii,* Eri Yoshida, Jiro Motoyoshiya, Hiromu Aoyama, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, Faculty of Textile Science and Technology, Shinshu University, Ueda, Nagano, 386-8567, Japan. Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan.

nishii@shinshu-u.ac.jp

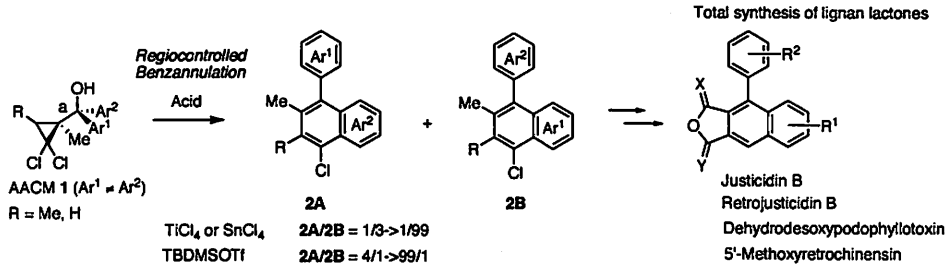
Highly substituted both achiral and chiral α-arylnaphthalenes are attracting considerable attention due to their widespread distribution in nature and multiple significant biological activities. Highly regiocontrolled benzannulation provides one of the efficient methodologies for the synthesis of such multi-functionalized α-arylnaphthalenes. We disclosed herein highly regioselective benzannulation of unsymmetrically substituted aryl(aryl')-2,2-dichlorocyclopropylmethanols (AACMs) for the synthesis of a variety of achiral and chiral α-arylnaphthalenes, the later of which was accompanied by the chirality exchange from central chirality into axial chilarity. Application of the present benzannulation to the total synthesis of axially achiral and chiral natural lignan lactones is under progress.

1. 位置制御ベンズアヌレーション

我々は、*gem*-ジハロシクロプロパンを利用する有用有機反応の開発を、カチオン的、ラジカル的、アニオン的と、有機反応の多面的角度からアプローチしている[1]。その過程で、aryl[1](aryl[2])*gem*-dichlorocyclopropylmethanol (aryl[1]≠aryl[2]; AACM) **1** に適切な Lewis 酸を作用させると、非対称置換 α-アリールナフタレン **2A** あるいは **2B** を高選択的に与える位置制御ベンズアヌレーションが進行することを見い出した[2]。

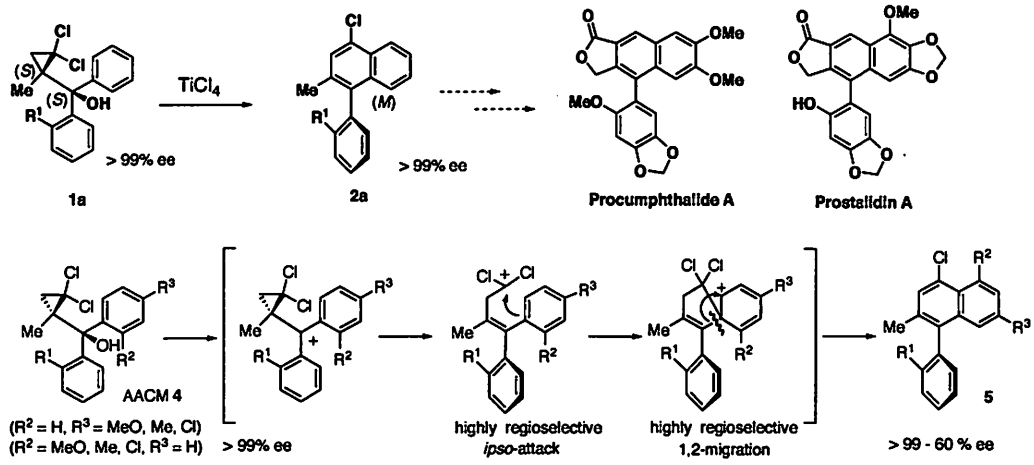
ルイス酸として $TiCl_4$ と $SnCl_4$ を用いた場合、キレーション機構を経由しアリール基 Ar^2 と優先的にベンズアヌレーションが進行し、選択的 (**2A/2B** = 3/1 - >99/1) にナフタレン **2A** を与える 。

TBDMSOTf の場合はノンキレーション機構を経て、逆に Ar^1 とベンズアヌレーションが選択的 (**2A/2B** = 1/4 - >1/99) に進行し、ナフタレン **2B** を与える。さらに、位置制御ベンズアヌレーションを鍵段階として、非対称置換リグナンラクトン天然物 (抗ウィルス活性) justicidin B, retrojusticidin B, dehydrodesoxypodophyllotoxin および、類縁体 5'-methoxyretrochinensin のそれぞれの高選択的な全合成を達成した[2b]。



2. 不斉変換ベンズアヌレーション[3]および *ipso*-型不斉変換ベンズアヌレーション

さらなる展開として、光学活性 AACM (*S*)-**1** から光学活性 α-アリールナフタレン (*M*)-**2** を与える不斉変換ベンズアヌレーションが進行することを見いだした。(*S*)-**1a** に $TiCl_4$ を –78°C で作用させる条件で、位置選択性、収率、ee ともにほぼ完璧な不斉変換が進行し、α-アリールナフタレン (*M*)-**2b** を与えることが分かった。また、*ortho*- および *para*- 置換基 (Cl, Me, OMe) を有する光学活性 AACM **4** の *ipso*-型不斉変換ベンズアヌレーションは、高い不斉収率で *ipso*-型不斉変換ベンズアヌレーションが進行し、軸不斉 α-アリールナフタレンを与えた。当反応を鍵反応とする軸不斉リグナンラクトンの全合成を現在検討している。



1) 田辺　陽, 西井良典, 有機合成化学協会誌, **1999**, *57*, 170-180.

2) (a) Nishii,Y.; Yoshida, T.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7195-7198. (b) Nishii, Y.; Yoshida, T.; Asano, H.; Wakasugi, K.; Morita, J.; Aso, Y.; Yoshida, E.; Motoyoshiya, J.; Aoyama, H.; Tanabe, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2667-2678. Other references cited therein.

3) Nishii, Y.; Wakasugi, K.; Koga, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358-5359.

1P-30

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・長瀬多加子・長谷川泰久・清住嘉道・濱川聡・水上富士夫

Zeolite Membrane Technology for Process Intensification

Tomoya Inoue,* Takako Nagase, Yasuhisa Hasegawa, Yoshimichi Kiyozumi,
Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami
Research Center for Compact Chemical Process (CCP), AIST
4-2-1, Nigatake, Miyagino-ku, Sendai, Miyagi, 983-8551, Japan
inoue-tomoya@aist.go.jp

We successfully developed zeolite membranes with hydrophilic character, and their pervaporation performances were investigated. Zeolite membranes we developed, based on MER, PHI etc., showed stable dehydration performance even in acidic condition. Applying thus developed membranes, we conducted ester condensation from stoichiometric mixture of carboxylic acid and alcohol at nearly room temperature (from 303 K to 323 K), with pervaporation assisted. Zeolite membrane worked stably to shift equilibrium even in coexistence of acid catalyst, which shows the potential of zeolite membrane technology for process intensification applications.

パーベーパレーション（pervaporation, PV）法による膜分離法は、液相からの直接分離が可能な分離手段として、省エネルギー・共沸混合物の効率的分離の観点から活発に研究が行われている。従来 PV 法は有機膜を用いた研究が進んできたが、有機溶媒をもっぱら扱うことの多いプロセス化学においては、耐有機溶媒性、操作温度の観点からより広範なプロセス環境に適応しうる分離膜としての無機膜が望まれよう。

無機材料のなかでもゼオライトは、その触媒作用や吸着作用において形状選択性などに由来する選択的機能を有するため、分離・反応膜としてのゼオライト膜の開発が世界的に精力的に行われている。[1]ゼオライト膜を用いたプロセスにはすでに商業運転されているものもあり、三井造船による A 型ゼオライト膜を用いたアルコール脱水プロセスはその代表的な例であるといえよう。[2]アルコールに限らず、有機溶媒からの脱水はプロセス化学のインフラとなりうるプロセスのひとつである。しかし、現行のゼオライト膜による脱水プロセスは、A 型ゼオライト自身の耐酸性が低いことからその応用範囲には限界がある。

最近、われわれは耐酸性親水性ゼオライト膜の開発に成功した。[3), 4)]これらのゼオライト膜は、親水性かつ耐酸性にすぐれた MER、PHI といったゼオライトを膜化したものであり、酢酸酸性条件

下においてもPV法による脱水膜として安定に機能する。なおこの条件は、従来の親水性ゼオライト膜では1時間も経たないあいだに漏れが生じる条件である。(図1)

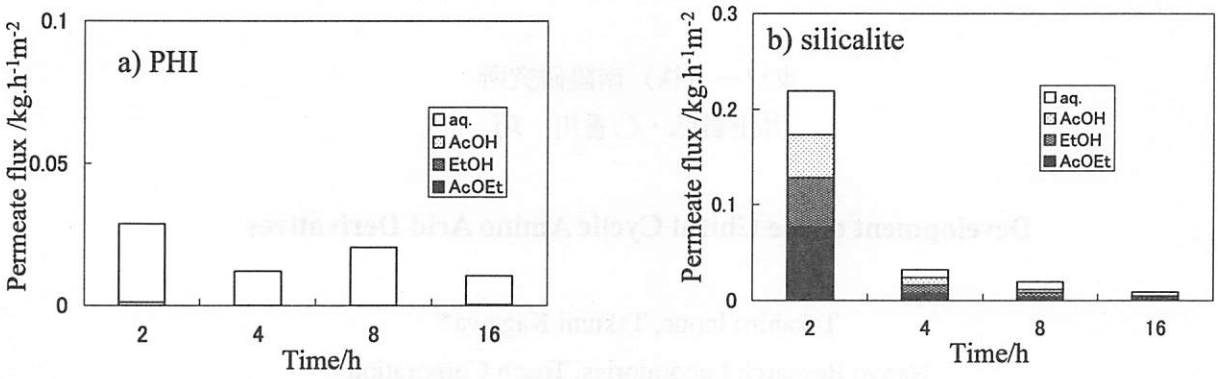


図1：水＝エタノール＝酢酸＝酢酸エチルの等量混合溶液からのPV法によるゼオライト膜透過物の比較。a)PHI膜（耐酸性親水性ゼオライト膜)、b)シリカライト膜（疎水性ゼオライト膜)
いずれも313 K。

さらに、われわれはPV法を応用して、脱水反応を量論的に進行させられることを示した。[5]脱水反応は、いくつかの基質による化学量論的エステル化反応を検討した。ゼオライト膜は酸触媒の共存下においても安定に機能した。図2および表1にプロトン交換樹脂を触媒とした等量のエタノールと酢酸による反応を示すが、これらの事例は、われわれの開発した耐酸性親水性ゼオライト膜がプロセス化学において有用な材料となりうることを示しているといえよう。

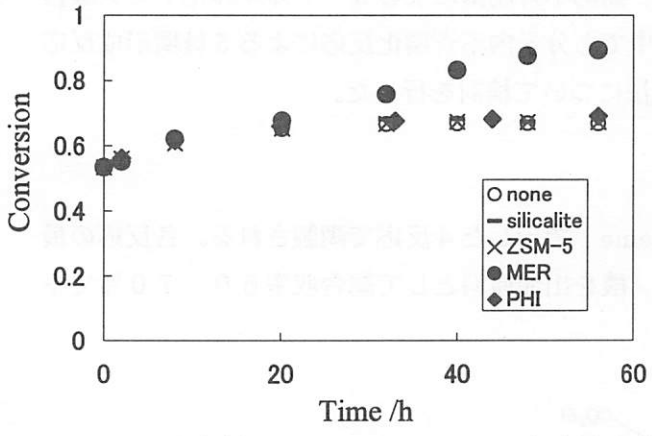


図2：PV法支援によるエタノール＝酢酸量論的エステル化反応における経時変化。(313 K)

zeolite	Permeate(kg/m^2/h) H_2O	EtOH	AcOH	AcOEt	AcOEt-y (%)
MER	0.102	0.0014	0.0007	0.0064	90
PHI	0.014	0.0002	0.0001	0.0006	69
silicalite	0.007	0.0003	0.0001	0.0007	68
ZSM-5	0.005	0.0014	0.0006	0.0031	67
None	-	-	-	-	67

表1：反応中の膜透過物（32時間後)、ならびに最終反応成績（56時間)

1) F. Mizukami, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **125** (1999) 1.
2) M. Kondo, *J. Membrane Sci.*, **133** (1997) 133.
3) T. Nagase, et al., *Clay Science*, **12** (Supplement 2) (2006) 100.
4) T. Inoue, et al., *MRS Proceedings Volume 894* (2006), in press.
5) T. Inoue, et al., *Chem. Lett.*, **35** (2006), 76.

1P-31

キラル環状アミノ酸類の開発

東ソー（株）南陽研究所
井上貴弘・○香川　巧

Development of the Chiral Cyclic Amino Acid Derivatives

Takahiro Inoue, Takumi Kagawa*
Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation
4560, Kaisei-cho, Shunan, Yamaguchi 746-8501, Japan
t_kagawa@tosoh.co.jp

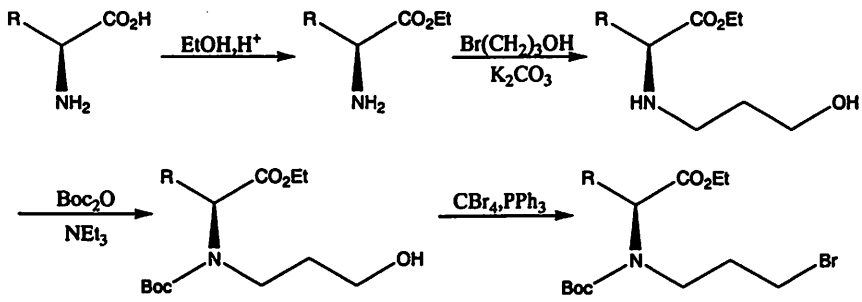
The cyclic amino acids represented by proline derivatives are useful as a medical-supplies composition unit, and those derivatives are used as examination materials of medical supplies. By using dynamic asymmetric cyclization, the process about α-alkylated proline derivatives were established as industrially.

プロリンに代表される環状アミノ酸類はその誘導体も含め、様々な生理作用が期待され、医薬品構成ユニットとしての検討がなされている。今回著者らは、動的不斉制御によるα－アルキル化アミノ酸合成技術の工業化の可能性について検討した結果、その中でも分子内不斉環化反応による５員環形成反応が最も工業化の可能性が高いと判断し、その詳細な製法について検討を行った。

１．環化原料合成の最適化

分子内不斉環化反応原料は市販のアミノ酸より Scheme１で示した４反応で調製される。各反応の最適化、後処理操作の精製操作等の簡略化を行い、アミノ酸を出発原料として総合収率６０－７０％で不斉環化原料を合成する方法を確立した。

Scheme 1

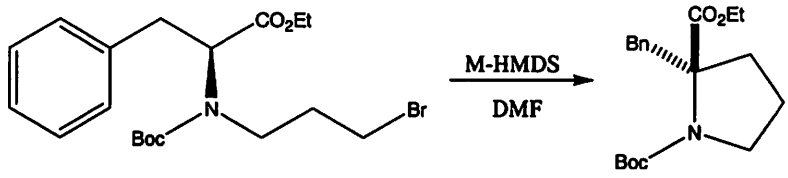


R＝$PhCH_2$-, $(CH_3)C$-, $MeS(CH_2)_2$-, Me

2．動的不斉環化反応に用いる塩基の検討

L-Pheより誘導される環化原料を用い、塩基の検討を行った。不斉環化反応に用いる塩基として最適とされるKHMDS(調製品)を用いた不斉5員環合成は、－60℃×30minの反応で定量的に進行し、光学純度98%eeを発現したのに対して、市販品でありかつ調製が容易なNaHMDSを用いた場合においても高収率、高光学選択性が達成することを見出し、KHMDSと同様に実用可能な塩基であることがわかった。一方、LiHMDSの場合については収率、光学選択性ともに大きく低下した。

Scheme 2

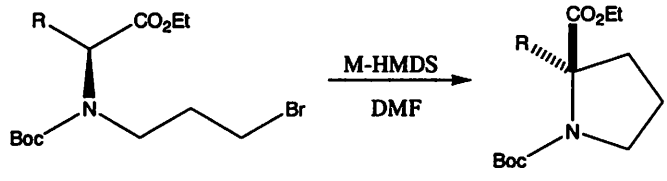


Base	Solvent	Condition	Yield(%)	ee%
KHMDS	DMF	-60℃×30min	quant.	98.0
NaHMDS	DMF	-60℃×30min	98	95.2
LiHMDS	DMF	-60℃×30min	60	77.8

3．各種5員環誘導体の合成

反応基質を替え、塩基としてKHMDSを用いた系での検討を行ったところ、基質の違いにより収率の低下が認められ、Me_2Cの場合では70%と低収率となったが、光学選択性については、基質の違いによらず高光学選択性を維持することができた。

Scheme 3



Compoud(R=)	Solvent	Condition	Yield(%)	ee%
Me2C-	DMF	-60℃×30min	70	94.2
MeS(CH2)2	DMF	-60℃×30min	89	95.6
Me	DMF	-60℃×30min	94	97.6

4．4員環及び6員環の合成

別途調製したL-Pheより誘導される環化原料を用い4員環及び6員環合成の検討を行った。4員環の場合は収率70%、95eeと5員環合成と同等の成績であったのに対して、6員環合成は収率53%、90%eeという収率が低い結果となった。

1P-32

工業的不斉エポキシ化反応の開発

東ソー（株）南陽研究所
属　秀雄・神原武志・○香川　巧

Development of the Industrial Asymmetric Epoxidation Reaction

Hideo Sakka, Takeshi Kanbara, Takumi Kagawa*
Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation
4560, Kaisei-cho, Shunan, Yamaguchi 746-8501, Japan
t_kagawa@tosoh.co.jp

The optically active epoxides are used as synthetic chiral syntons, such as optically active β-hydroxy-α-amino acids for example *allo*-threonine derivatives or phenylisoserine derivatives for example C-13 side chain of Taxol. The asymmetric epoxidation reaction which uses lanthanum isopropoxide and optically active BINOL is optimized, new industrial system containing of lanthanum isopropoxide, optically active BINOL, triphenylphosphine oxide and *tert*-butanol is found. And using this method, D-*allo*-threonine derivatives are prepared and α-trifluoromethyllactic acid is prepared as a new synthesis process.

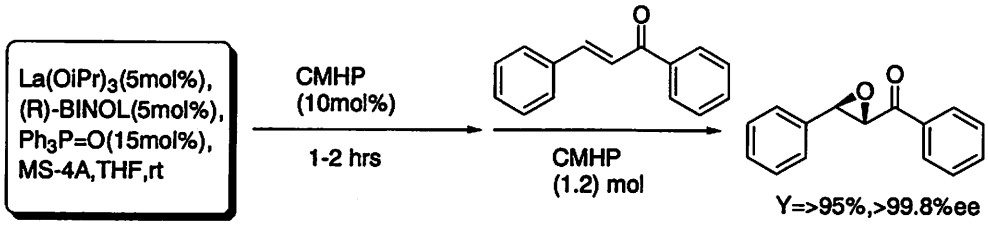
光学活性エポキシ化合物は、α－位及びβ－位に不斉炭素を持つ医薬合成中間体として有用な化合物であり、具体的には *allo*－スレオニン誘導体に代表される光学活性β－ヒドロキシ－α－アミノ酸類やTaxol-C13 側鎖に代表される光学活性フェニルイソセリン誘導体等の合成中間体として用いられる。光学活性エポキシドを得る方法としては、数多くの方法が開発されているが、今回著者らは、ランタンイソプロポキシド－光学活性 BINOL を用いる系について最適化を行い、工業的に実用可能なランタンイソプロポキシド－光学活性 BINOL－トリフェニルフォスフィンオキシド－*tert*－ブタノール系を見出した。

1．エポキシ化反応の最適化

触媒系の設計に当たっては比較的反応速度が速いルイス塩基添加系を選択し、系内で発生させる触媒の安定性検討を行った。工業的な実施を想定し、ルイス塩基としはトリフェニルフォスフィンオキシド、酸化剤としてはクメンヒドロパーオキシド、基質としては *trans*－カルコンを選定した。各種試剤の量比を検討したところ過剰のクメンヒドロパーオキシドの存在により触媒が変質し、著しく転化率が低下することが明らかとなり、本反応系ではクメンヒドロパーオキシドを供給添加する方法で系内に触媒に対して２等量以下の酸化剤を存在させることにより触媒が安定的に維持でき反応を完結させることができることがわかった。また反応に当たっては、ランタンイソプロポキシド－光学活性 BINOL－トリフェニルフォスフィンオキシド－MS4A の THF 混合液に２等量のクメンヒドロパーオキシドをあらか

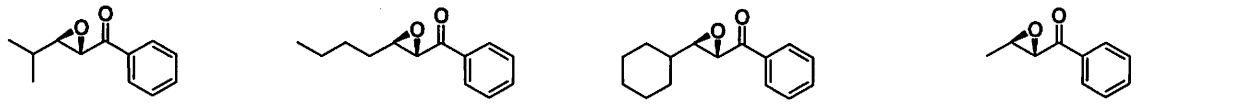
じめ添加し、１～２時間保持し、安定的に触媒を発生させた後、基質及びクメンヒドロパーオキシドを添加し反応を行う方法とすることにより安定した反応結果が得られることを見出した。

Sheme1



工業的な実施を想定した場合、生産効率上、より高い基質濃度での反応の実施が望まれている。本反応系は基質濃度３ｗｔ％以下での条件での実施においては、高収率、高光学選択性が達成されるが基質濃度の上昇に伴い光学選択性の低下が発生した。そこで、安定的に触媒を発生、維持する方法の検討を行い、*tert*－ブタノール添加系を見出し、本法においては基質濃度１０ｗｔ％以上の反応においても高光学純度が達成されることがわかった。

Scheme2

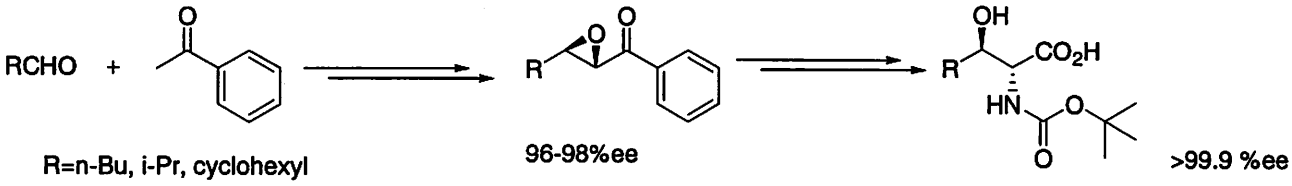


tert-BuOH:98.2%ee(none:94.5%ee)　tert-BuOH:96.5%ee(none:91.6%ee)　tert-BuOH:98.1%ee(none:96.6%ee)　tert-BuOH:80.2%ee(none:66.5%ee)

２．D－*allo*－スレオニン誘導体の合成

各種アルデヒドからのエノン合成、本法の不斉エポキシ化、引き続き Baeyer-Villiger 酸化、加水分解、アミン類による開環、Boc 化からなる D－*allo*－スレオニン誘導体の合成法を確立した。

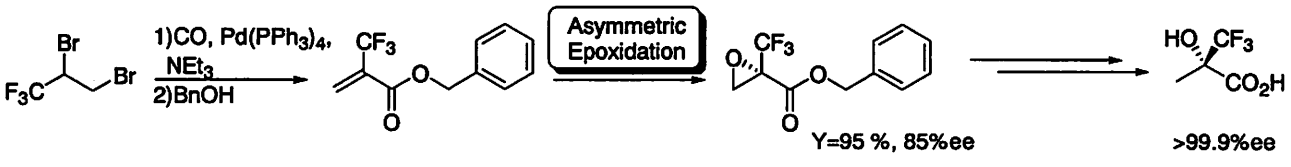
Scheme3



３．α－トリフルオロメチル乳酸の合成

α－トリフルオロメチル乳酸は従来はラセミ体のエチルエステルの酵素による選択的加水分解やジアステレオマー塩形成の後の再結晶により製造されていたが、α－トリフルオロメチルアクリル酸エステルを原料とし、ランタンイソプロポキシド－光学活性 BINOL 系で不斉エポキシ化するルートを経る、初めての不斉合成での製造方法を確立した。

Scheme4



1P-33

含フッ素アミノ酸類の合成研究

東ソー（株）南陽研究所
井上貴弘・○宮田卓也・属　秀雄・香川　巧

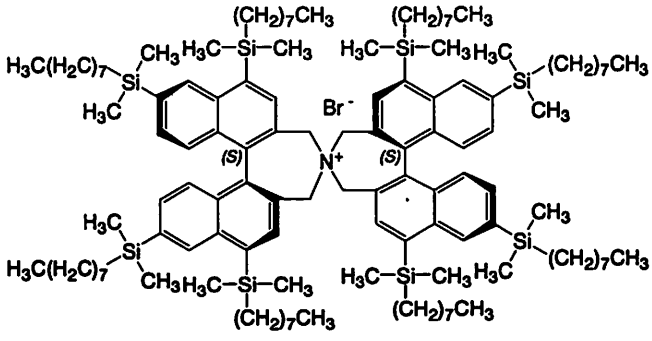
Synthesis of the Fluoride-contained Amino Acid Derivatives

Takahiro Inoue, Takuya Miyata, * Hideo Sakka, Takumi Kagawa
Nanyo Research Laboratories, Tosoh Corporation
4560, Kaisei-cho, Shunan, Yamaguchi 746-8501, Japan
t_miyata@tosoh.co.jp

Various activities as a medical-supplies composition unit are expected, and unusual amino acids are examined by the unique performance. By using chiral spiro phase transfer catalyst, Fluorine-contained phenylalanine derivatives were prepared. Moreover since the new 2-(2,2,2-trifluoroethyl)-3-phenyl-2-aminopropionic acid derivatives are obtained.

異常アミノ酸類は、その特異な構造により、医薬品構成ユニットとして様々な生理作用が期待され検討されている。また、含フッ素化合物類もその特異な特性により医薬品ユニットとして多くの研究がなされている。異常アミノ酸類の合成法は各種知られているが、今回著者らは、scheme1に示すスピロ型キラル相間移動触媒を用い、触媒量の最適化を行った後、含フッ素フェニルアラニン誘導体の合成、及び新規な２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－3－フェニル－２－アミノプロピオン酸誘導体類を得る方法を見出した。

Scheme 1



１．触媒量の最適化

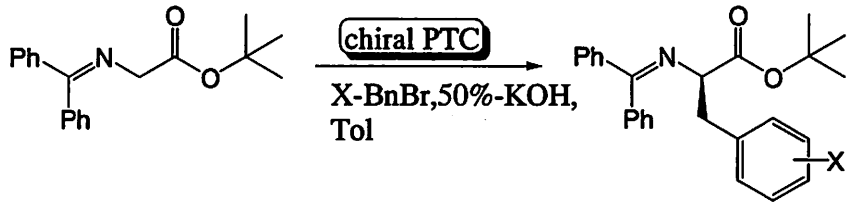
基質としてジフェニルケトンで保護したグリシン *tert*－ブチルエステル誘導体、アルキル化剤としてベンジルブロマイドを用いた０℃×２４ｈｒｓでの反応では、触媒量０．３mol%以上で反応が完結した。また添加剤として*N*－ドデシル－*N*，*N*－トリメチルアンモニムクロリドを触媒量と等量添加した

系については、光学純度の低下がなく反応速度の向上が認められ０℃×７２ｈｒｓで反応が完結した。以下、各種化合物の合成については添加剤を用いず触媒量０．５mol%、２４時間の反応で検討を行った。

2．含フッ素フェニルアラニン誘導体の合成

ジフェニルケトンで保護したグリシン *tert*－ブチルエステル誘導体を原料とし、上記キラル相間移動触媒０．５mol%の存在下、含フッ素ベンジルブロマイドでのアルキル化を行った。無置換のベンジルブロマイドを用いた場合と同様に、含フッ素ベンジルブロマイドを用いた場合においても高収率、高光学選択性で反応が進行した。

Scheme 2

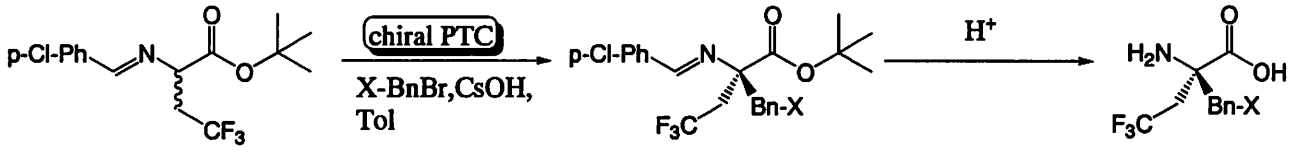


Compounds(X=)	Condition	Yield(%)	ee%
4-F	0℃×24hrs	quant.	96.1
3-F	0℃×24hrs	quant.	97.5
4-F-CF_3	0℃×24hrs	98	97.8
3 F-CF_3	0℃×24hrs	93	98.5
ref. none	0℃×24hrs	93	98.0

2．２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－3－フェニル－２－アミノプロピオン酸誘導体の合成

別法により調製した４，４，４－トリフロオロ－２－アミノブタン酸をｐ－クロロベンズアルデヒドで保護した後、キラル相間移動触媒０．５mol%の存在下、ベンジルブロマイド類と０～１０℃で反応させることにより高光学純度の目的物を得た。得られた目的は酸で処理することにより保護基を脱離したアミノカルボン酸への誘導も可能である。

Scheme 3



Compounds(X=)	Condition	Yield(%)	ee%
none	0℃×24hrs	62	89.2
4-F	-10℃×24hrs	75	92.5
3-CF_3	-10℃×24hrs	73	94.0

1P-34

新規キラルカラムを用いた有用キラル化合物の分取

東ソー（株）南陽研究所
○宮田卓也・柳瀬　学・河畑光時・香川　巧

Preparative Separations of the Useful Compounds Using the Novel Chiral Columns

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

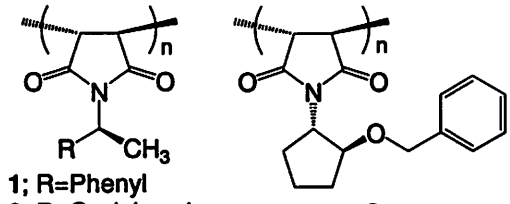
In this symposium, we present novel preparative chiral columns and their application to optical resolution by HPLC with optically active polymaleimide derivatives as stationary phases. These polymers were synthesized via asymmetric anionic polymerization, which induced chirality in polymer main chains.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

はじめに

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、分取カラムへのスケールアップあるいはSMB法による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。

キラル固定相；光学活性ポリマレイミド

キラル固定相に使用した光学活性ポリマレイミドは、不斉アニオン重合によって合成した。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 分析用カラムを調製した。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。



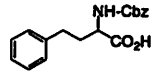
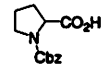
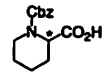
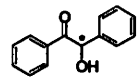
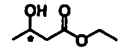
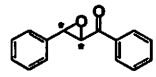
1; R=Phenyl
2; R=Cyclohexyl

3

分析カラムによるキラル化合物の分離検討

分析カラム(粒子径：3 μm、カラム：4.6 mmID x 250 mmL)を用いて、各種キラル化合物の分離検討を実施した。光学活性ポリマレイミド担持カラムは、種々のキラル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、*N*-保護アミノ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、溶離液にトリフルオロ酢酸等の酸を少量添加する必要がある。光学活性ポリマレイミド担持カラムは添加剤無しでも、溶出及び分離可能であり、かつ高い光学分離能を示した。

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		1.09	2.67	0.73	2.37	0.57	2.34
2		1.74	4.10	0.64	3.10	0.83	4.00
3		0.65	3.57	0.33	2.35	0.34	2.56
4		0.58	2.13	0.26	1.55	0.39	2.09
5		0.83	1.64	0.34	1.50	0.30	1.62
6		5.13	6.74	1.22	6.06	2.37	8.90
7		0.61	1.18	0.31	1.13	0.19	1.31

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

スケールアップ検討

粒子径 50 μm のシリカゲル基材を使用したカラムによるスケールアップ検討を実施した。分取用基材に光学活性ポリマレイミドを担持後、4.6 mmID x 250 mm のカラムに充填した。各種キラル化合物の分析を行い、分析用基材と分取用基材の分離性能相関データを取得した。さらに中圧分取カラム(30 mmID x 500 mmL)を作製し分取検討を行い、分析カラムの結果から分取カラムへのスケールアップに関する対応データを取得した。図 1 には分取基材による *N*-Cbz-DL-プロリンの分離検討結果を示した。30 mmID x 500 mmL の中圧分取カラムにスケールアップした場合、試料負荷量は≧500mg が期待される。

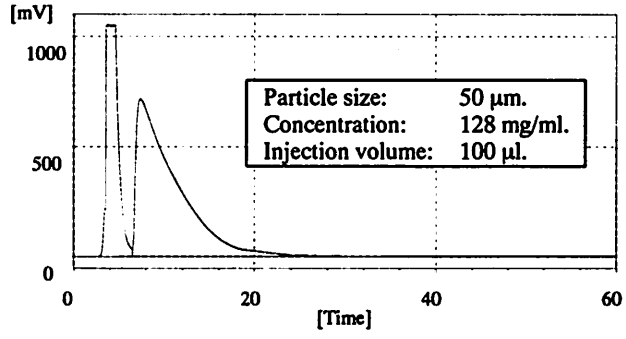


Figure 1. Optical resolution of *N*-Cbz-Pro using polymaleimide **1** as a chiral stationary phase.
Column: 4.6 mmID x 250 mmL. Eluent: *n*-hexane/2-propanol = 9/1. Flow rate: 1.0 ml/min. Detection: UV 254 nm. Temperature: 40°C.

まとめ

開発したカラムは、種々のラセミ化合物に対して不斉識別能を発現した。分析から分取まで用途に応じて利用可能であり、光学分離プロセスの容易かつ効率的な構築に有用であると言える。

1P-35

不斉 Ti-クライゼン縮合を用いる血管新生阻害活性を有する天然物: (−)-Azaspirene の合成研究

(関学大理工)
○御前智則・杉美貴子・永瀬良平・田辺　陽

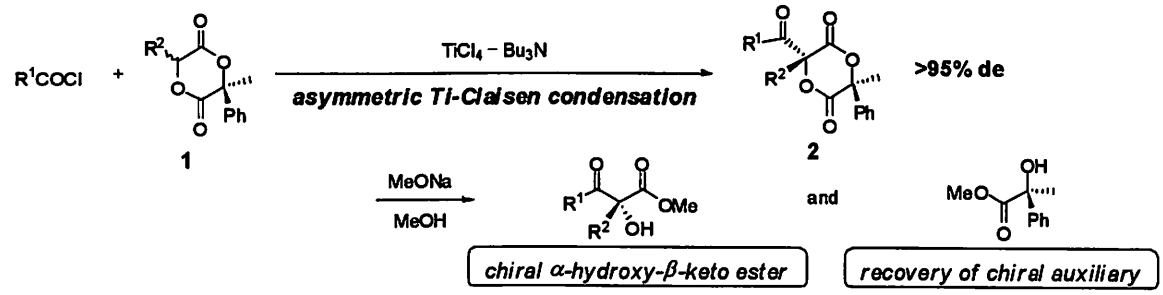
Synthetic Study of (−)-Azaspirene, a Natural Angiogenesis Inhibitor, Utilizing Asymmetric Ti-Claisen Condensation

Tomonori Misaki,* Mikiko Sugi, Ryohei Nagase, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo, 669-1337, Japan
E-mail: tanabe@kwansei.ac.jp

Consistent with our continued studies on the Ti-Claisen condensation, we already exploited the crossed Ti-Claisen condensation. Recently, the asymmetric Ti-Claisen condensation has been developed. We now wish to describe a synthetic study of (−)-Azaspirene, a natural angiogenesis inhibitor, which was isolated from the fungus *Neosartorya* sp. in 2002, utilizing the asymmetric Ti-Claisen condensation.

Claisen 縮合は有機合成上，基本的に重要な反応である．当研究室では，従来塩基法とは異なる強力 Ti, Zr-クライゼン縮合を検討している．最近，非常に困難で要請の高い交差型 Ti-Claisen 縮合の開発に成功した[1].

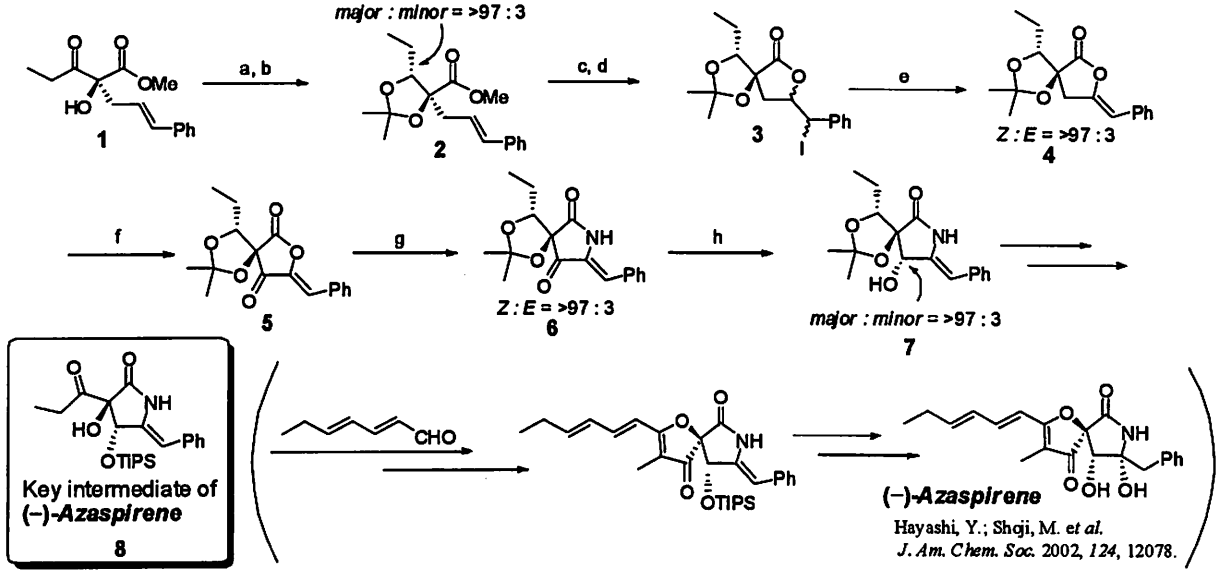
Ti-Claisen 縮合の更なる展開として，これまで未踏領域である不斉 Ti-Claisen 縮合の検討を行った．すなわち，α-ハロ酸クロリド及び，不斉補助基である光学活性アトロラクチン酸 (安価な光学活性マンデル酸から 3 段階で大量合成可能[2]) から容易に導かれる 1,4-ジオキサン-2,5-ジオン **1** を求核剤として用いる．この不斉 Ti-Claisen 縮合は，予想以上のテンプレート効果を発揮し，試みた全ての基質において，>95% de で進行する．得られた β-ケトエステル **2** は，簡便な方法 (MeONa / MeOH) で，α-位が 4 置換炭素のキラル α-ヒドロキシ-β-ケトエステルへと導くことが出来る．同時に不斉補助基も，反応後ラセミ化することなく，ほぼ完全に回収可能である **(Scheme 1)**.



Scheme 1

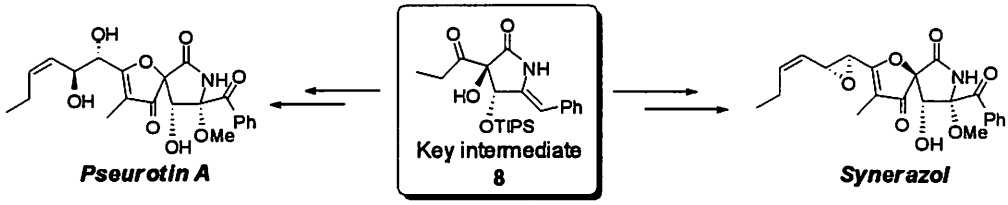
今回，この不斉 Ti-Claisen 縮合の有用性を示すため，これを鍵段階として用いる菌類の一種 *Neosartorya* sp.から最近単離された血管新生阻害活性を有する天然物：(−)-Azaspirene[3] の全合成を試みた．

まず，不斉 Ti-Claisen 縮合により容易に合成できる光学活性 α-ヒドロキシ-β-ケトエステル **1** を高立体選択的還元，生じるジオールの保護によりエステル **2** に変換した．続く加水分解，ヨードラクトン化，脱 HI によりラクトン **4** へと導いた．**4** を SeO_2 を用いるアリル位の酸化によりエノン **5** へと変換し，続いてアンモニアを作用させラクタム **6** を得た．**6** は，$NaBH(OAc)_3$ による高立体選択的還元によりアリルアルコール **7** へと導くことが出来た．アリルアルコール **7** を脱保護後，酸化により重要中間体である β-ケトラクタム **8** へと導けば従来より短段階な形式合成となる．現在，既存法の改良も含め以降の段階を検討中である **(Scheme 2)**．尚，**8** は，類型天然物 Pseurotin A[4] 及び Synerazol[5] の合成中間体でもある **(Scheme 3)**.



Conditions: (a) $NaBH_4$, $ZnCl_2$, THF. (b) 2,2-Dimethoxypropane, H^+ (73% 2 steps). (c) 5 M KOH aq, MeOH. (d) I_2, $BnEt_3N^+Cl^-$, sat. $NaHCO_3$ aq. (e) DBU, Ac_2O (63% 3 steps). (f) SeO_2, Dioxane. (g) NH_3, ^iPrOH (77% 2 steps). (h) $NaBH(OAc)_3$.

Scheme 2



Scheme 3

References

1) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854.
2) Misaki, T.; Ureshino, S.; Nagase, R.; Oguni, Y.; Tanabe, Y. *Org. Process Res. Dev.* ASAP (on web).
3) (a) Kakeya, H.; Osada, H. *et al. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2845. (b) Hayashi, Y.; Shoji, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12078. (c) Tadano, K. *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1703.
4) Hayashi, Y.; Shoji, M. *et al. Org .Lett.* **2003**, *5*, 2287.
5) Hayashi, Y.; Shoji, M. *et al. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5643.

1P-36

水溶媒中での酸クロリドとアルコール(またはアミン)のアミン触媒を用いる接触的エステル化(またはアミド化)：2種のアミンの協力作用

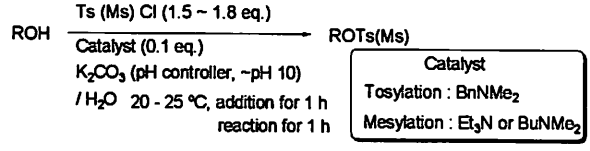
(関学大理工)
○仲辻秀文，森田順一，御前智則，田辺　陽

Water solvent method for the esterification or amide formation between acid chlorides and alcohols or amines promoted by catalytic amines

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

An efficient method for esterification between acid chlorides and alcohols in water solvent has been developed by combining catalytic amines, *N*-methylimidazole and *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine (TMEDA). The present Schotten-Baumann-type reaction was performed by maintaining the pH at around 11.5 using a pH controller to prevent the decomposition of acid chlorides and/or esters and to facilitate the condensation. The choice of catalysts (0.1 equiv) was crucial: the combined use of *N*-methylimidazole and TMEDA exhibited a dramatic synergistic effect. The catalytic amines have two different roles: (i) *N*-methylimidazole forms highly reactive ammonium intermediates with acid chlorides and (ii) TMEDA acts as an effective HCl binder. The production of these intermediates was rationally supported by a careful ^{1}H-NMR monitoring study. Related amide formation was also acheived between acid chlorides and primary or secondary amines, including less nucleophilic or water soluble amines such as 2- (or 4-)chloroaniline, the Weinreb *N*-methoxyamine, and 2,2-dimethoxyethanamine.

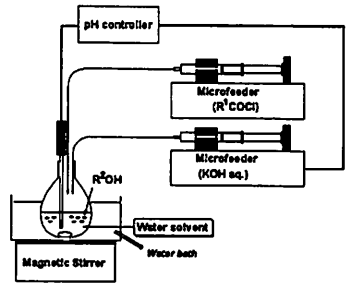
近年，経済性と環境面から有機溶媒の使用を避け，いわゆるグリーンケミストリーを考慮した「水溶媒中での環境調和型反応」の開発が注目されている．しかし，"水溶媒中での縮合反応"は，原理的に相反する反応場の形成が必要なため，非常に困難で，したがって殆ど報告されていない．最近，水溶媒中でのスルホニル化において第三級アミン触媒存在下pHコントローラーとマイクロフィーダーを併用しpHを厳密に制御すれば，これが可能であることを初めて実現した[1]．

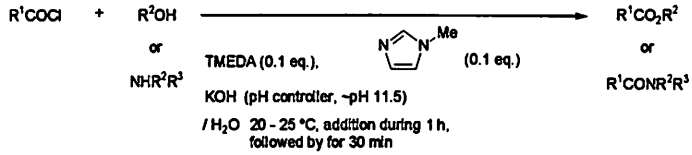


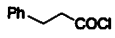
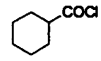
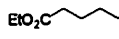
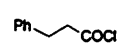
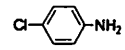
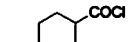
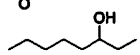
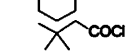
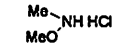
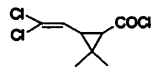
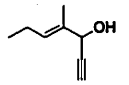
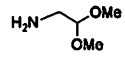
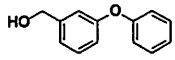
1. 水溶媒中での環境調和型エステル・アミド化の開発

スルホニル化よりさらに汎用性があり要請の大きいエステル化・アミド化の精密な反応条件設定を行った．pH コントロール条件下，アミン触媒として*N*-メチルイミダゾールとTMEDAを用いることで酸クロリド，アルコール間の水溶媒中でのエステル化が効率的に進行した．アミン触媒を用いないと反応は殆んど進行しない．しかも注目すべきは，異なる2種のアミン間に顕著な協力作用（Synergy effect）が認められた．すなわち，両アミン触媒の役割が異なり，*N*-メチルイミダゾー

ルは酸クロリドの活性化，TMEDA は脱 HCl 剤として作用する（下記反応メカニズム参照）．さらにアミド化にも適用可能であり，求核性の弱いアミンに対しても良好な収率で反応は進行する．これらの方法は水溶性のアルコールやアミンに対しても少量の EtOAc を添加することで反応が進行する．



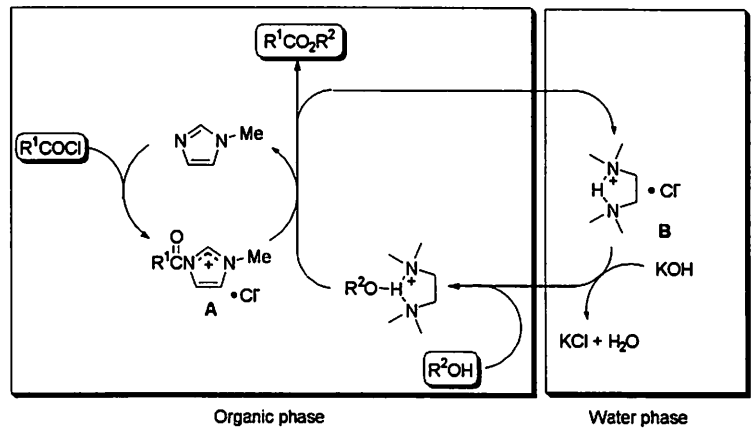


entry	R^1COCl	R^2OH	Yield / %	entry	R^1COCl	NHR^2R^3	Yield / %
1			98	11			99
2			82	12		$PhNH_2$	68 (42[d])
3		PhOH	99	13			92
4			53 (90[e])	14		$PhNH_2$	84
5			97[a]	15			81
6			94[b]	16			72
7			89[b]	17			91[a]
8			93	18			99[a]
9			93				
10			75[a], [c]				

[a] Solvent; H_2O (10 mL) - EtOAc (1 mL). [b] Reaction period; 2 h. [c] Without loss of optical purity. [d] Without amins.

2. 反応メカニズムの解析

まず，有機層で *N*-メチルイミダゾールが酸クロリドと活性なアシルアンモニウム塩中間体 **A** を形成し，目的のエステル化を促進する．TMEDA はアルコールの求核性を高めると同時に脱 HCl 剤として働き，水相に移行する．水相では，HCl 塩 **B** が KOH により中和され，TMEDA を有機層へ再生する．



アンモニウム塩中間体 **A** の形成に関しては，低温での精密な ^1H NMR 測定実験からも支持される．

これらの方法は，アミンを触媒量化し経済性に優れており，また水溶媒での反応であるため操作性・環境面において工業レベルにおいて十分有用なエステル化・アミド化法であると考えられ，実用化が期待される．

1) Morita, J.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 711. Selected as a **Hot Article**.

1P-37

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，長田　惇，高井健太，田辺　陽

Practical Preparetion of Ketene Silyl Acetals and DPAT-catalyzed Crossed Claisen Condensation Utilizing Ketene Silyl Acetals

Tomohito Okabayashi,* Akira Iida, Jun Osada, Kenta Takai, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

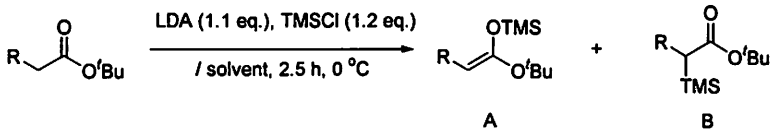
Ketene silyl acetals (KSAs) are well recognized as an important activated ester derivative. KSAs have been utilized for wide field of organic synthesis, however, there remains its practical preparation in view of process chemistry. We have developed an efficient practical preparation of KSAs of *tert*-butyl esters utilizing cyclopentyl methyl ether (CPME) solvent, which was now commercially available from 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 acid chlorides using catalytic diphenylammonium triflate (DPAT) to obtain 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．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]であり，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や不斉ビナフトールリン酸有機触媒を用いる不斉反応も開発されている[2,3]．この様に 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未だ問題が残されている．そこで，実用的合成法を目指し，0－5 °C 付近での温和な条件での KSA 合成を検討した．さらに，KSA を用いる触媒的な交差型クライゼン縮合についても検討した．

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や熱力学的に安定な C-*Si* 体の副生が問題であった．これを回避するため，極低温中 (-78 °C) 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



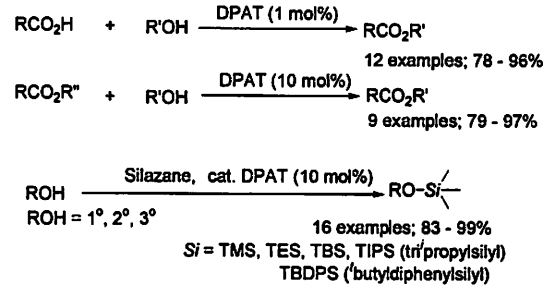
entry	R	solvent	yield of A / %[a]	A : B	$E:Z$[b]
1	H	CPME	40	65 : 35	——
2			24[b)c)]	59 : 41	——
3			47[b)d)]	90 : 10	——
4	CH_3	Dioxane	46	66 : 34	95 : 5
5		THF	49	69 : 31	96 : 4
6		^{t}BuOMe	43	89 : 11	98 : 2
7		CPME	69	97 : 3	>99 : 1
8	$CH_3(CH_2)_3$-	THF	63	81 : 19	95 : 5
9		^{t}BuOMe	63	90 : 10	99 : 1
10		CPME	80	98 : 2	>99 : 1
11	$CH_3(CH_2)_7$-	THF	64	83 : 17	95 : 5
12		^{t}BuOMe	76	89 : 11	99 : 1
13		CPME	76	97 : 3	>99 : 1

a) Isolated yield. b) Determined by ^{1}H NMR. c) LHMDS was used instead of LDA.
d) KHMDS was used instead of LDA.

は異なり，日本ゼオンで商品化されたエーテル系溶媒 CPME（シクロペンチルメチルエーテル）を用いることで *O*-TMS 体 (KSA) を高位置・立体選択的に得ることに成功し，THF 溶媒で困難であった酢酸エステルでも中程度ながら選択的に目的の KSA を合成することができた．CPME は他のエーテル系溶媒と異なり，水と分液するため，繁雑な後処理操作及び抽出溶媒を必要としない．この方法は大量スケールの合成にも適用できると考えられ，実用的かつ，グリーンな方法といえる．

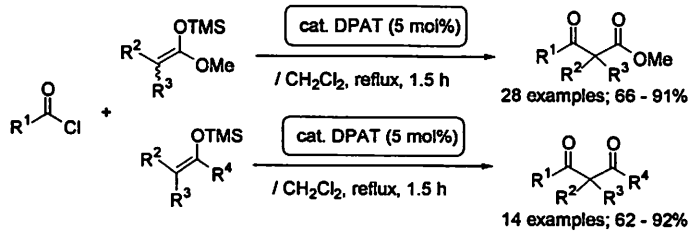
2．ケテンシリルアセタールを用いる触媒的交差型クライゼン縮合

クライゼン縮合は有機合成上，基本的で重要な炭素 - 炭素結合形成反応である．当研究室では，従来にない交差型クライゼン縮合の開発を鋭意行なっており，最近 KSA を用いる「塩基触媒型」交差クライゼン縮合を報告した[4]．これらの研究の一環として「酸触媒型」交差型クライゼン縮合の検討を行なった．



当研究室では酸触媒としてトリフルオロメタンスルホン酸のジフェニルアミン塩である DPAT (Diphenylammonium triflate) を用いる効率的エステル化，トランスエステル化[5]及びシリル化[6]を報告している．そこで DPAT 触媒を用いてクライゼン縮合の検討を行なった結果，求電子体に酸クロリド，求核体にケテンシリルアセタールを用いることで，対応する β-ケトエステルが良好な収率で得られることを見出した．この方法の最大の利点として，熱力学的に不利で合成上困難である α,α-二置換の β-ケトエステルのクライゼン縮合が効率的に進行する．

更に，エノールシリルエーテルを求核体に用いることで選択的に *C*-アシル化反応が進行し，対応する β-ジケトンが得られる．



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) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fukuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. 4) A. Iida, K. Takai, T. Okabayashi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Commun.* **2005**, 1628. 5) K. Wakasugi, T. Misaki, K. Yamada, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5249. 6) T. Misaki, M. Kurihara, Y. Tanabe, *Chem. Commun.* **2001**, 2478.

1P-38

テトラヒドロピランの物性と反応溶媒としての有機合成への応用

昭和電工（株）研究開発センター　○安田　浩・前田　喜彦
茨城大学　理学部　折山　剛・矢野　健太郎

The physical properties of tetrahydropyran, and applications to organic synthesis as a reaction solvent

Hiroshi Yasuda,* Yoshihiko Maeda
Corporate R&D Center (Kawasaki), Showa Denko K.K.
5-1, Ogimachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-0867 Japan, Hiroshi_Yasuda@sdk.co.jp
Takeshi Oriyama, Kentaro Yano
Faculty of Science, Ibaraki University, 2-1-1, Bunkyo, Mito 310-8512 Japan, tor@mx.ibaraki.ac.jp

We studied on both the physical properties and applications to organic reactions of tetrahyrdopyran(THP) from the view point of a reaction solvent. THP was stable under strong acidic conditions such as 1 wt.%H_2SO_4 under reflux condtion for 7 hr, and hardly were formed its peroxides at room temperature for 30 days. Carbonyl compounds were rapidly reduced by $NaBH_4$ in THP-H_2O biphase system at room temperature in excellent yields. Moreover $NaBH_4$ in the presence of 1/3 molar ratio of $AlCl_3$ in THP exhibited powerful reducing propertites. This reagent system reduced esters, carboxylic acids, nitriles, amides, lactones and epoxides under reflux condition. Grignard reactions in THP were very efficient and practical. Methyl iodide reacted with magnesium metal in THP to give MeMgI in good yield.

【製法】石油化学汎用品のアセトアルデヒドとアクロレインを原料とする新規なテトラヒドロピラン(THP)の製法を開発した。試作製造を行い高純度 THP（GC 純度 99.9%以上）が得られた。

【物性】THP は６員環状のエーテルであり、THF と 1,4-ジオキサンの概ね中間的な物理的性質を有する（表１）。THP の物性的な特徴は、これらの溶媒に比べてはるかに疎水的である。しかし、ベンゼン（水中溶解度 0.2%）ほどではない。すなわち、水とほどよく混合分離する疎水ー親水バランス溶媒とみなせる。

表1　環状エーテル溶媒の物性比較(298.2K)

溶媒	THP	THF	ジオキサン
構造			
沸点(℃)	88	65	101.3
融点(℃)	-45	-108.5	11.8
水共沸(℃/水分wt%)	75/12	64/6	75/14
溶解度（水の/水中）	2.5/8.1	∞/∞	∞/∞
比誘電率	5.61	7.58	2.21
双極子モーメント(D)	1.63	1.75	0.45

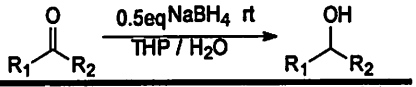
【安定性】THP は強い耐塩基性を示すばかりではなく、THF では分解の問題がある強酸条件でも安定である。THP は 1%硫酸溶液（均一）、10%硫酸水溶液及び 10%塩酸水溶液（不均一）と数時間還流条件にさらしても分解しない。また、種々のルイス酸を溶解し安定な均一溶液をつくる。$AlCl_3$ 1M 溶液では室温１週間以上保存可能であり、BF_3 では

還流条件でも安定である。

THP の過酸化物の蓄積は緩慢である。遮光、空気存在下において、THF では２週間で過酸化物が数百 ppm 蓄積するのに対し、THP では１ヶ月でも数 ppm 以下である。酸性、塩基性、水存在下でも同様である。酸化防止剤の BHT を数十 ppm 添加すれば実質的に過酸化物は蓄積しない。

【反応】THP の水とほどよく混合分離する特徴をいかした合成反応として、$NaBH_4$ の THP/水二相系反応がある。カルボニル化合物は均一分散反応下、室温で容易に還元される（表２）。反応後、THP/水二相に分離し、生成物は THP 層に抽出される。共沸蒸留後の含水 THP は再使用可能である（図１）。

表2 THP-水二相系のNaBH$_4$還元



entry	R_1	R_2	yield(%)
1	$PhCH_2CH_2$	H	99
2	Ph	H	93
3	$PhCH_2CH_2$	Me	97
4	Ph	Me	98
5	$PhCH_2CH_2$	OMe	0

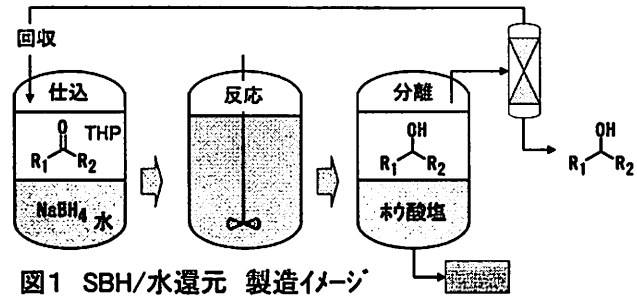
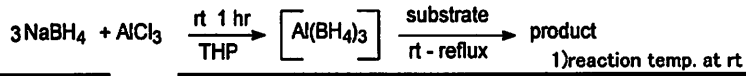


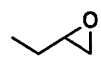
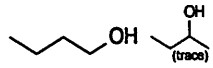
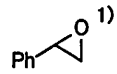
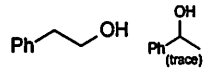
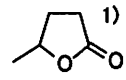
図1 SBH/水還元 製造イメージ

THP の耐酸性を適用する合成反応として、$NaBH_4$/金属塩の還元系がある。とくに $3NaBH_4/AlCl_3$ の組み合わせは THP 溶媒中で塩交換を起こし、$Al(BH_4)_3$ が生成すると推定される。この還元種はエステル、カルボン酸、ニトリル、アミドなどを還元でき、末端エポキシドの還元では第１級アルコールを優先的に与え、ラクトンは環状エーテルに還元される（表３）。

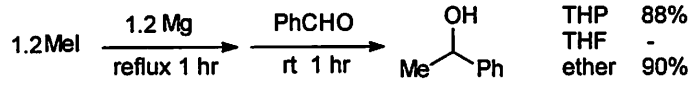
表3 NaBH4-AlCl3系による還元反応

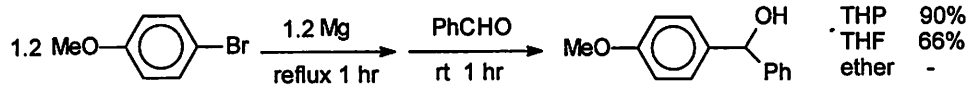


entry	substrate	product	yield(%)
1	Ph-COOMe	Ph-OH	80
2	PhCOOMe	Ph-OH	75
3	Ph-COOH	Ph-OH	62
4	Ph-CN	Ph-NH_2	46
5	PhCN	Ph-NH_2	74
6	$BzNEt_2$	Ph-NEt_2	57

entry	substrate	product	yield(%)
7			51
8			54
9			58
10	$PhNO_2$	$PhNH_2$	N.R.

THP は種々のカルバニオンの反応を行うことができる。グリニャール反応においてはエーテル、THF との反応特性の違いが見られる。ヨウ化メチルのグリニャール試薬は THF 中では調製できないが、THP 中では容易に調製でき簡便なメチル化反応剤となる。電子供与基をもつ p-ブロモアニソールなどグリニャール試薬が出来にくい基質に対しても THP は有効である。反応後 THP は抽出溶媒を兼ね、工程の簡素化並びに抽出溶媒のコンタミを防ぐことができる。





一般講演要旨

第2日目（7月21日）

2P-01

Mg金属を用いるケトエステル類の分子内環化反応

長岡技科大工
西口郁三・米村和晃・島田久嗣・山中淑子・○前川博史

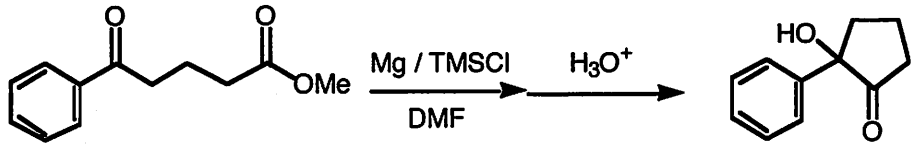
Mg-Promoted Intramolecular Cyclization of Ketoesters

Ikuzo Nishiguchi, Kazuaki Yonemura, Hisashi Shimada, Yoshiko Yamanaka, Hirofumi Maekawa
Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Nagaoka University of Technology
1603-1, Kamitomioka-cho, Nagaoka, Niigata, 940-2188, Japan
maekawa@vos.nagaokaut.ac.jp

Mg-Promoted reduction of ketoesters in DMF in the presence of trimethylsilylchloride gave 2-hydroxy-cycloalkanones in good to excellent yield. Mg-Promoted reduction of diketones under the similar reaction conditions brought about a formation of 1,2-cycloalkanediols in good yield. The products were transformed into cyclic ketones through pinacol rearrangement effectively.

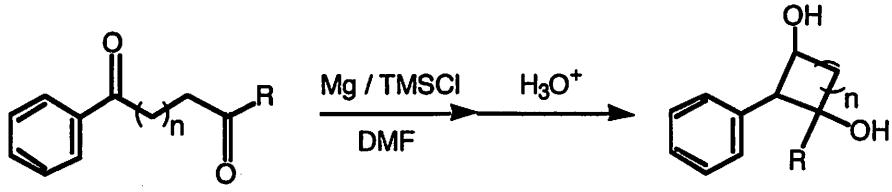
カルボニル基を有する化合物の電子移動型カップリング反応は一般的にケトンやアルデヒドのリチウム、ナトリウム、カリウム、チタン等の活性金属及び光からの還元的一電子移動反応により進行することが知られている。典型的な反応例として、直接の電子移動により、カルボニル化合物からケチルラジカルに変換し、二量化するナトリウムを用いたアシロイン縮合やピナコールカップリング反応及びマクマリーカップリングなどがある。しかしながら、カルボニル基のカップリング反応は同じ基質同士のホモカップリング反応であり、２種の異なる基質のカップリング反応の例は極めて少ない。異種のカップリングの例としてはヨウ化サマリウムや低原子価クロムを用いる反応があるが、高価な希土類元素の化学量論量の使用、環境保全の観点で合成的に実用性、有用性に限界がある。

本研究室では取り扱いが容易で、安価で生体や環境への順応性が高い Grignard 反応用金属 Mg を電子移動剤に用いて非対称ピナコールカップリング反応及びイミンとケトンのカップリング反応が進行し、それぞれ対応する１、２－ジオール及び１、２－アミノアルコール誘導体が得られることを報告している。[1]本研究では分子内に２つの異なるカルボニル基を有するジケトン及びケトエステルを用い、分子内カップリングさせることにより、従来の反応では困難であった１、２－環状ジオールや２－ヒドロキシシクロアルカノンが容易に得られることを見いだした。



反応は DMF 中、Mg 金属（5eq.）及びトリメチルクロロシラン（2.5eq.）を加え、ジケトンまたはケトエステルとトリメチルクロロシラン（2.5eq.）の DMF 溶液を氷冷下で滴下し、反応液を常温に戻し、撹拌する。反応後は酸を加えて加水分解し、常法により処理した。ジケトン類の結果を表１に示した。環歪みが大きい４員環ジオールが収率よく得られることは大変興味深い。これらの１、２－ジオール類は容易にピナコール転位反応を起こし、対応するケトン類に変換できる。

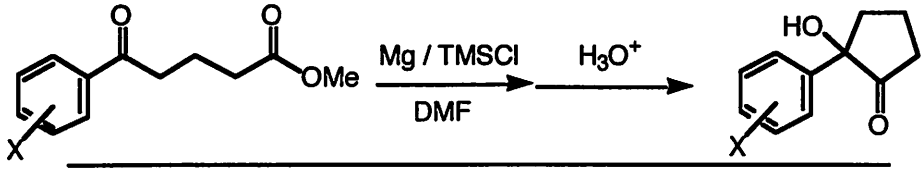
Table 1 Mg-Promoted Intramolecular Cyclization of Aromatic Diketones



Entry	R	n	Yield (%)
1	CH_3	1	73 (60 : 40)
2	CH_3	2	88 (60 : 40)
3	H	1	69 (80 : 20)
4	H	2	78 (55 : 45)
5	H	3	76 (60 : 40)

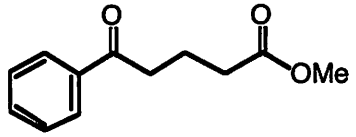
一方、ケトエステルを用いた場合の結果を表２に示した。芳香環に置換基を有する場合も反応は円滑に進行するが、電子吸引基では収率は向上し、電子供与基では低下する傾向を示した。

Table 2 Substituent Effects of Mg-Promoted Intramolecular Cyclization of Aromatic Ketoesters

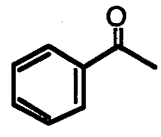


Entry	X	Yield (%)
1	H	78
2	p-Me	67
3	p-MeO	43
4	2,5-(OMe)	47
5	p-Cl	72
6	m-MeO	90

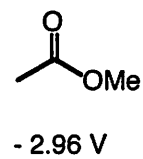
本反応の反応機構を考察するため、サイクリックボルタンメトリーにより、還元電位の測定を行った。その結果を以下に示した。



-2.09 V



- 2.20 V



- 2.96 V

TMSCl

No Wave (vs. Ag / AgCl)

これらの結果から、反応は金属 Mg から芳香族カルボニル基への直接的な電子移動により開始され、アニオンラジカルが生成し、もう一つのカルボニル基への攻撃が起こって、対応するジオールまたはヒドロキシケトン類が生成するものと考えられる。

1) H. Maekawa, Y. Yamamoto, H. Shimada, K. Yonemura, I. Nishiguchi, Tetrahedron Lett., **2004**, 45, 3869.

2P-02

ブラジキニン拮抗剤 FR173657 の興味深い結晶多形挙動と工業的製造法

アステラス製薬（株）合成技術研究所生産技術研究室
○窪田有克・向井浩二・五島俊介
アステラス製薬（株）創薬推進研究所分析研究室
安田広宣

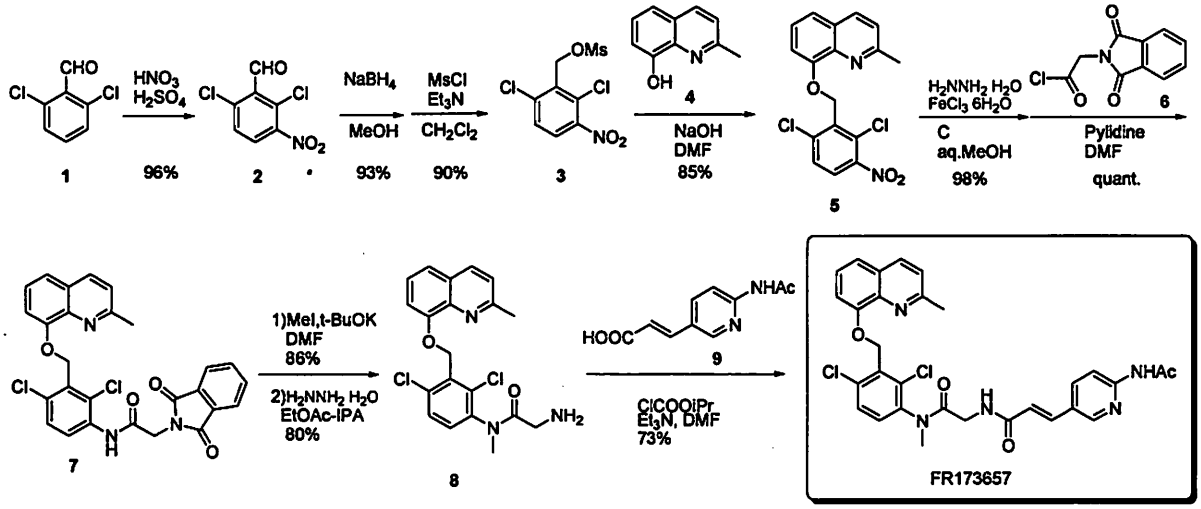
Interesting Characteristics and Their Control of Polymorphs of Bradykinin Antagonist FR173657

* Ariyoshi Kubota, Koji Mukai, Shunsuke Goto, Hironobu Yasuda
Process Chemistry Labs. & Analysis & Pharmacokinetics Research Labs., Astellas Pharma Inc.
2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan
ariyoshi.kubota@jp.astellas.com

A novel bradykinin antagonist FR173657 exists as five different polymorphs. A-form, a meta-stable form was chosen from BA. As A-form has a clathrate structure, it incorporates various kinds of solvents which are hard to remove. We developed a new practical method for the polymorph control and efficient solvent removal.

ブラジキン(BK)は血管透過性亢進、平滑筋収縮あるいは弛緩等の強力かつ多彩な生理活性を示し、喘息、膵炎への関与が示唆されている。FR173657 は、世界初の経口投与で有効性を示す非ペプチド性ブラジキニン拮抗剤として創出され[1]、その優れた薬理プロファイルから、臨床開発が進められている。

我々は、FR173657 を安定的に供給するための工業的製造法を確立するとともに、FR173657 で確認された 5 つの結晶形について、各結晶形を制御する工業的な製造方法を確立したので報告する。



Scheme1

FR173657 には、擬似多形も含め 5 種類の結晶多形が存在する。FR173657 の主な結晶形は、準安定形である A 形結晶（クラスレート構造）、C 形結晶（二水和物）および、安定形である B 形結晶（一水和物）がある。FR173657 は水に対する溶解度が極めて低いことから、開発上、製剤化あるいは、Bio Availability(BA)で有利な結晶形を選択するため各結晶形の供給が必要であるとともに、結晶形決定後速やかに原薬供給する必要があった。我々は、各結晶形のキャラクタリゼーションを行うとともに、Figure1 に示すように、晶析温度、晶析溶媒、含水率などの晶析条件をコントロールすることで各結晶形の安定的な製造方法を確立した。

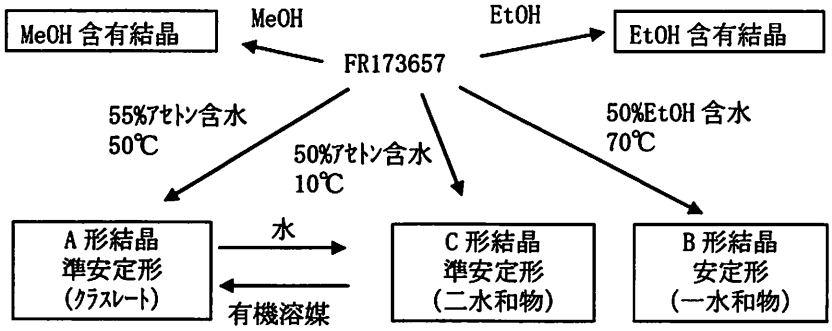


Figure1

A 形結晶は、1)含有する溶媒の種類が異なっても粉末 X 線回折パターンが同一である、2)含有する溶媒量は不定比であり、溶媒含量により粉末 X 線回折のピークにシフトが認められる、3)各種溶媒蒸気雰囲気下で含有する溶媒が置換される等クラスレート構造を有する結晶特有の性質を示した。A 形結晶の乾燥（脱溶媒）は、通常の真空乾燥ではアセトンが ICH 基準 0.5%以下を満たすことはできなかった。初期スケールアップでは、水上乾燥（水蒸気下での真空乾燥）を用い脱溶媒を行ったが約 300 時間という長時間を要した。脱溶媒時間短縮を目指し検討を行ったところ、脱溶媒速度に及ぼす因子として絶対湿度が重要な因子のひとつであることを見出した[2)]。スケールアップにおいては振動流動乾燥機を用い、調湿した空気による通風乾燥を行うことで Figure2 に示すように大幅な時間短縮が可能となり安定的に A 形結晶を供給する製造法を確立した。

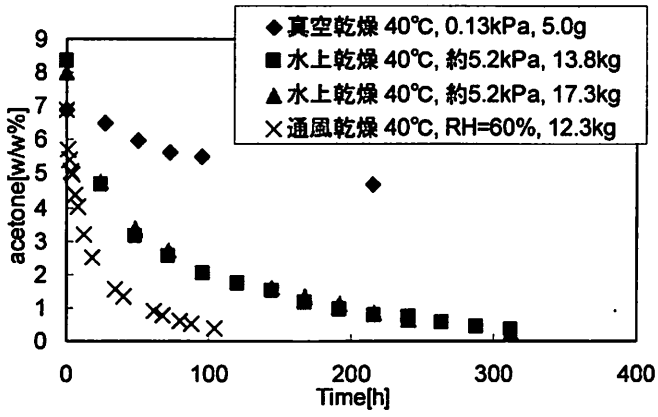


Figure2

1)阿部ら，有機合成化学協会誌，Vol.63 NO.9 (2005)
2)窪田ら，化学工学会第 66 年会研究発表講演集(2001)
3)水谷ら，分離技術，第 24 巻第 4 号(1994)

2P-03

ポリマー固定化パラジウム錯体触媒を使用した有機合成反応

北興化学工業（株）化成品研究所
○菊地俊光・大橋賢治・保原智・早川良樹

Organic Reactions Using Polymer-supported Pd Catalysts

Toshimitsu Kikuchi,* Kenji Oohashi, Satoshi Hobara, Yoshiki Hayakawa
Fine Chemicals Research Laboratories, Hokko Chemical Industry Co., Ltd.
2165, Toda, Atsugi-shi, Kanagawa, 243-0023, Japan

Polystyrene resin-supported Pd catalysts were prepared and their activity and reusability were evaluated in some coupling reactions. Polystyrene resin-supported Pd catalysts containing dicyclohexylphenylphosphine structure had exhibited excellent catalytic activity. The activity and reusability were influenced by Phosphine/Palladium (P/Pd) ratio. The reusability was largely improved by adjusting P/Pd ratio.

パラジウム錯体触媒は、Suzuki-Miyaura 反応や Heck 反応など多くの有機合成反応に用いられている。均一系触媒を使用する場合には、触媒と生成物および未反応原料の分離が困難であること、触媒の回収再使用が困難なこと、酸素や湿気などに敏感であり取り扱いにくいことなどの問題が多く残されている。これらを解決する手段として、錯体触媒をポリマーなどに固定化させて、不均一系触媒を形成する試みが数多くなされている。しかしながら、これらの多くは、反応性が不充分であり、繰り返し再使用については詳細な検討がなされていない。我々は、容易に合成可能で数１０回回収再使用可能な架橋ポリスチレン担持パラジウム錯体触媒の開発を目標とし、種々のパラジウム錯体触媒の構造と活性について検討したところ、触媒活性に優れ、多数回繰り返しても、活性の低下が少ないリン含有ポリスチレン担持パラジウム錯体触媒を見いだした。特にリン／パラジウム比を最適化することによって、再使用回数が大幅に改善された。

１、錯体触媒の調製

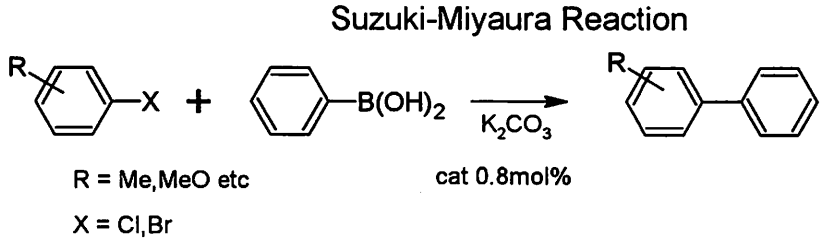
反応に使用する架橋ポリスチレン担持パラジウム錯体触媒は、次のように調製する。

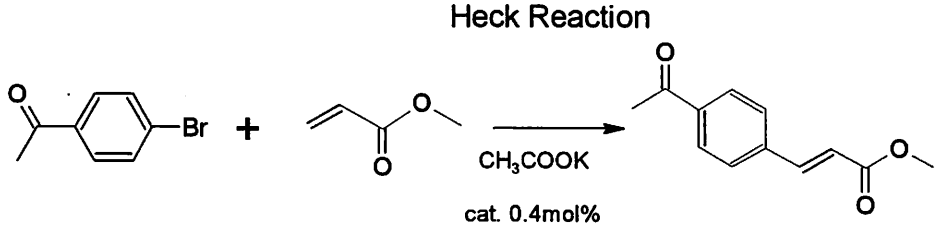
スチレン、ジビニルベンゼン、ホスフィンモノマーを水溶媒中でラジカル開始剤とともに懸濁重合し、担体となるポリマーを得る。そのポリマーと塩化パラジウムを作用させることにより、ポリマー固定化パラジウム錯体触媒が容易に調製できる。

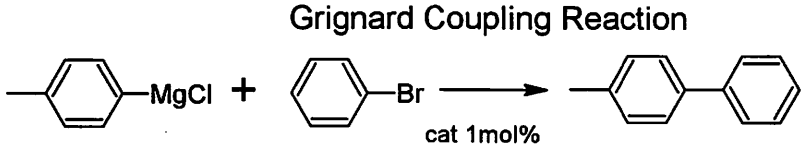
2、触媒活性評価

はじめに配位子の構造と触媒活性、回収再使用について検討した。

触媒活性の評価は、下記のクロスカップリング反応（Suzuki-Miyaura 反応、Heck 反応、Grignard 反応）を用いて検討した。







その結果、いずれの反応においても使用した触媒は活性を示すが、特にジシクヘキシルフェニルホスフィン構造を有するパラジウム触媒（以下 P-DCPP Pd）が優れた活性を示した。

これらの触媒活性は、均一系触媒とほぼ同等であった。さらに、反応後は、濾過により触媒を容易に分離することができ、回収再使用が可能である。高価な触媒を多数回使用できるので、経済的に有利である。また、数回使用してもホスフィンの酸化などによる活性の低下もなく、取り扱いも容易である。

3、回収再使用性

回収再使用性については、錯体触媒中のリン／パラジウム比の影響が極めて大きく、リン／パラジウム比が４の P-DCPP Pd は、Suzuki-Miyaura 反応において３０回使用しても活性低下はほとんどみられなかった。

2P-04

Pd含有ペロブスカイト触媒によるクロスカップリング反応

北興化学工業㈱ファインケミカル開発部[1]　ダイハツ工業㈱材料技術部[2]
○金子公良[1]、田中裕久[2]

Highly reactive Pd-Perovskites for Cross Coupling Reaction

Kimiyoshi Kaneko*, Hirohisa Tanaka
HOKKO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., 4-4-20 Nihonbashi, Hongokucyo, Cyuou-ku, Tokyo
DAIHATSU MOTOR CO., LTD., 1-1 Daihatsu, Ikeda, Osaka
kaneko-k@hokkochem.co.jp

A Pd-perovskite catalyst has been developed for automotive exhaust gas purification. The catalyst shows the self-regenerative function, and named "Intelligent Catalyst." The Pd-perovskite catalyst also exhibits excellent activity for organic synthesis, especially Cross Coupling Reaction. Here the optimum condition for Suzuki-Miyaura Coupling is studied. The maximum turn over number (TON) reached to 460,000/Pd.

環境意識の高まりから自動車触媒への要求はより高活性で長寿命なものへと高度化すると同時に、貴金属資源の節約が社会的使命となっている。三元触媒の活性成分としてRh、Ptと共にPdが使用されて来た。近年 $LaFeO_3$ をベースとするペロブスカイト型結晶格子の中に Pd をイオンとして固溶することにより、Pdが自己再生する新しい機能が創生された[1,2]。インテリジェント触媒と命名されたこの Pd-ペロブスカイト触媒は、貴金属使用量の大幅削減と超低排出ガスを両立し、ダイハツの全車種に搭載され、累積台数は200万台を突破している。

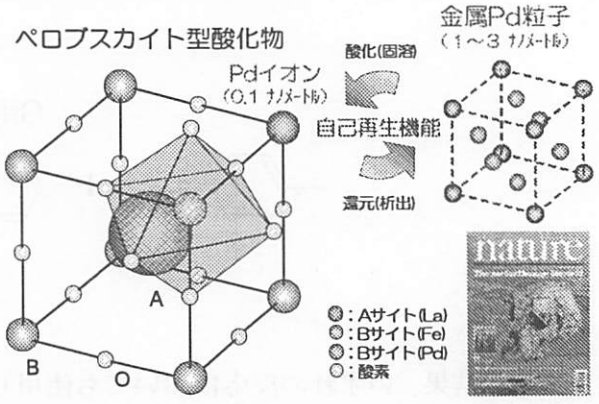


図1. Pd-ペロブスカイト触媒の自己再生機能

一方、化学合成反応においてもPdは反応触媒として重要な役割を果たしている。ケンブリッジ大学のS. V. Ley教授の研究グループにより、Pd-ペロブスカイト触媒が単独で鈴木・宮浦反応、ヘック反応、薗頭反応などの炭素－炭素結合を形成するクロスカップリング反応にも非常に高い活性を有することが見出された[3]。自動車排ガス浄化は800 °C以上の気相反応であるのに対し、化学合成は200 °C以下の有機溶剤中での液相反応であり、触媒の反応場は大きく異なる。クロスカップリング反応において活性種は0価のPdとされている。しかしペロブスカイトに固溶したPdは異常原子価の3価とみなされており、反応触媒としての活性発現機構は未だ解き明かされていない。

我々はペロブスカイト触媒の開発者の立場から、図2に示す鈴木－宮浦反応（4-メトキシビフェニルの合成）をモデル反応としてその最適化検討を行った。

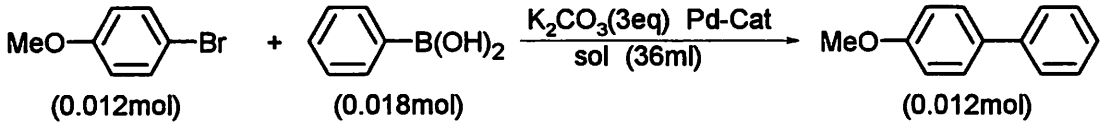


図 2. 鈴木一宮浦カップリング反応

1．反応溶剤の最適化検討（表 1）

Pd-Cat1：LFPO（$LaFe_{0.95}Pd_{0.05}O_3$ Pd=2.17 wt% SSA=5.0 m^2/g）
投入量：6.0 mg（0.01 mol% as Pd）

Entry	Reaction Condition		Conv. (%)	TON (Pd^{-1})
	Solvent	Temp/Time		
1	MC／H_2O(1／1)	102 °C／8 h	100.0	10,000
2	MP／H_2O(1／1)	100 °C／8 h	100.0	10,000
3	IPA／H_2O(1／1)	80 °C／8 h	31.0	3,100
4	DMF／H_2O(1／1)	102 °C／8 h	79.5	7,950
5	ｼﾞｵｷｻﾝ／H_2O(1／1)	90 °C／8 h	24.9	2,490
6	ﾄﾙｴﾝ／H_2O(1／1)	90 °C／8 h	34.5	3,450
7	H_2O only	104 °C／8 h	53.0	5,300

MC=Methyl Cellosolve MP=1-Methoxy 2-Propanol

Pd-ペロブスカイトは実際に工業化されている LFPO を用いて最適溶剤の選定をした。Pd として 0.01 mol%投入して、還流温度で 8 h 反応し、変換率（Conv.）は GC で求めた。分子内に酸素原子を 2 個有するアルコキシアルコールが高い活性を示した（Entry 1,2）。

2．Pd-Perovskites の最適化検討（表 2）

反応条件：MC／H_2O（1／1） 102 °C／8 h
Pd-Cat1：LFPO（$LaFe_{0.95}Pd_{0.05}O_3$ Pd=2.17 wt%）
Pd-Cat2：LFCPO（$LaFe_{0.57}Co_{0.38}Pd_{0.05}O_3$ Pd=2.16 wt%）
Comparison：Pd Carbon (Pd= 5.2 wt%)

Entry	Pd-Perovskite Composition／SSA	Pd loading (mol% as Pd)	Conv. (%)	TON (Pd^{-1})
1	LFPO ／17 m^2/g	0.001	97.8	97,800
2		0.0002	74.6	373,000
3	LFPO ／5.0 m^2/g	0.001	97.9	97,900
4		0.0002	92.2	461,000
5	LFCPO／9.4 m^2/g	0.0002	22.4	112,000
6	LFCPO／3.4 m^2/g	0.0002	43.8	219,000
7	Pd Carbon	0.01	97.1	9,710
8	／850 m^2/g	0.001	11.8	11,800

反応溶剤として MC/H_2O を選抜し、Pd-ペロブスカイトとして LFCPO を追加して Pd の投入量を極限まで低下した場合の反応性を調べた。Pd 投入量が 0.0002 mol%の場合の比較で LFPO の方が LFCPO よりも高活性であり、最大 92.2% の変換率を示した (TON=46 万 Entry 4)。比表面積に注目すると小さい方が高活性となり（同一組成、Pd 投入量の双方の比較）、通常の固体触媒とは異なる反応性を示した（Entry 4＞2、Entry 6＞5）。

比較として市販の Pd 担持ｶｰﾎﾞﾝを同一条件で反応に供したが、一桁低い活性であった (Entry 7,8)。活性種は Pd-Perovskite から溶出した、微量かつ高活性な Pd(0)微粒子と推定し、その構造特定と反応メカニズムの解明に取り組んでいる。

参考文献

1) Y.Nishihata,et al., *Nature*, 418 (2002) p.164
2) H.Tanaka, et al., *Topics in Catalysis*, 30/31 (2004) p.389
3) M.D.Smith, S.V.Ley, et al., *Chem.Comunn.*, (2003) p.2652

2P-05

シクロプロパン骨格を有する抗ウイルス剤の製法開発研究

味の素(株)中央研究所　○片岡範康、松澤俊博、谷田貝正宣

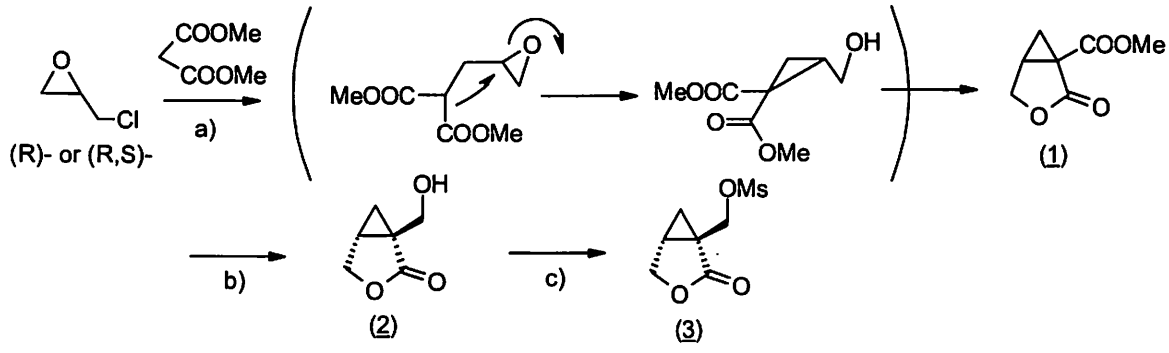
Process Research and Development for scalable synthesis of cyclopropane nucleoside analogue with anti-herpesvirus activity.

Noriyasu Kataoka,* Toshihiro Matsuzawa, and Masanobu Yatagai
Central Research Laboratory
Ajinomoto Co., Inc.
1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 210-8681, Japan

Nucleoside analogues, (1'*S*,2'*R*)-9-{[1',2'-Bis(hydroxymethyl)cycroprop-1'-yl]methyl}guanine (AV-010) and (1'*S*,2'*R*)-2-amino-9-{[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycroprop-1'-yl]methyl}purine (AV-038) are potential anti-viral agents for Herpes simplex virus (HSV). The development of scaleable synthesis for this compounds and its key intermediate will be reported. The primary aims of R&D work were to eliminate process steps, to find a cost-effective route, to isolate only a single regioisomer from the mixture of coupling reaction of (3-oxa-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane-1-yl)methyl methansulfonate (3) with 2-amino-6-chloropurine (4) without chromatographic purification. These objectives were met, with significant improvements obtained in the preparation of chiral cyclopropane intermediate from racemic starting material, and purification methods by crystallization were developed in the convergent synthesis of drug candidates.

当社の探索研究で見出された(1'*S*, 2'*R*)-9-{[1',2'-ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロプ-1'-イル]メチル}グアニン(以下、AV-010)及び(1'*S*, 2'*R*)-2-アミノ-9-{[1',2'-ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロプ-1'-イル]メチル}プリン(以下、AV-038)は、ヒトヘルペスウイルス(HSV)に対して高い活性を有するヌクレオシドアナログである [1]。

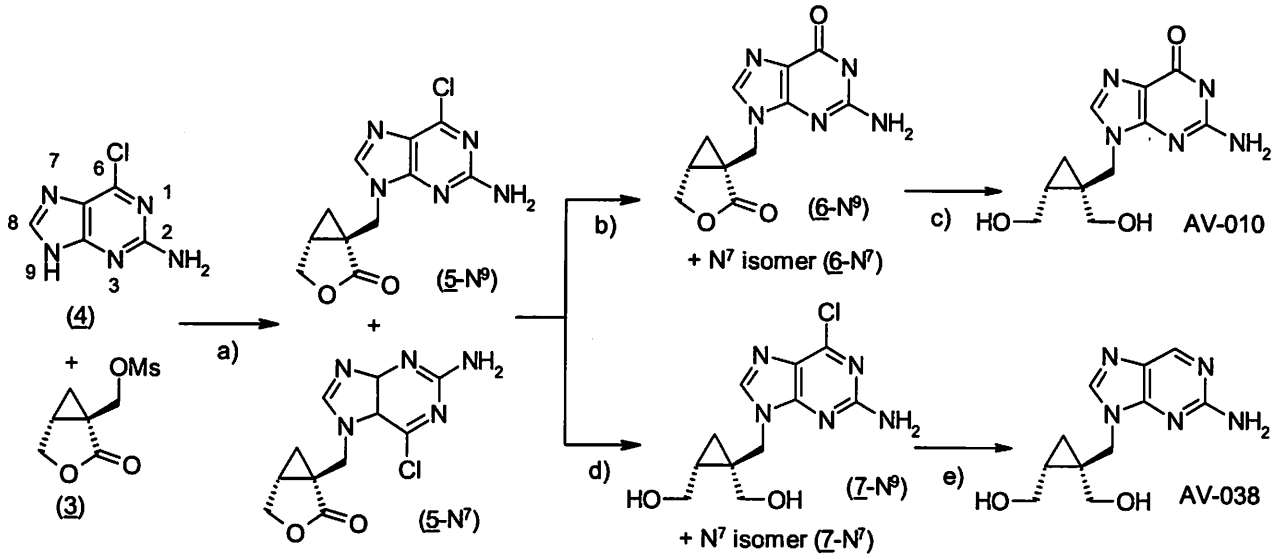
探索研究/開発初期の合成法からスケールアップ可能な合成製法の開発を目標にして、光学活性なシクロプロパンメシレート(3)の調製法と 2-アミノ-6-クロロプリンの縮合反応における位置選択性向上および位置異性体の分離精製について検討した結果を報告する。まず、擬似糖部分であるシクロプロパン誘導体は、M.C.Pirrungらの文献例をもとにして合成した。すなわち、Figure 1 に示すとおり、(*R*)-(-)-エピクロロヒドリンあるいは安価な(*R,S*)-エピクロロヒドリンとマロン酸ジメチルを塩基性条件下で縮合させて、ラクトン体(1)へと導いた[2]。続いて、苛性ソーダにより選択的にラクトン部を開環し、水素化ホウ素ナトリウムを用いて選択的にエステル部分のみを還元してアルコール体(2)とした。アルコール体(2)は定法に従い、メシルクロライドと反応させてラクトンメシル体(3)へと導いた[3]。キラルなエピクロロヒドリンを用いた場合には、シクロプロパン誘導体の立体は保持される。一方、ラセミのエピクロロヒドリンを用いる場合には、ラクトン体(1)を(*R*)-*N*-ベンジル-α-メチルベンジルアミンで光学分割(ジアステレオマー法)することによって、光学活性なラクトンメシル体(3)へと導くことができる[4]。以上のようにして、鍵となる合成中間体の構築方法を確立した。



a) NaOMe/MeOH (46%), b-1) NaOH aq., b-2)$NaBH_4$, b-3) H^+ (81%), c) CH_3SO_2Cl/NEt_3 (81%)

Figure 1. Synthesis of cyclopropane intermediate

次に、ラクトンメシル体(3)と 2-アミノ-6-クロロプリン(4)を DMF 溶媒中で炭酸カリウム存在下で縮合させ、プリン骨格の N^7位置異性体(5-N^7)を含む目的物 N^9 位縮合体(5-N^9)の混合物(N^9/N^7=4.6)を与えた(Figure 2)。縮合反応における N^9 位異性体の選択性向上を試みたが、大きく向上させることはできず、位置異性体の精製淘汰条件について検討を行った。この結果、位置異性体の混合物(5)を酸加水分解によりグアニン誘導体(6)とし、続いてラクトン部分を水素化ホウ素ナトリウムで還元して AV-010 とその N^7 位異性体へと導いた。この混合物をナトリウムメトキシド/メタノール中で AV-010 のナトリウム塩のみを形成させ、これを一旦単離することで、母液中へ N^7 位異性体を淘汰する晶析プロセスを開発した[5]。一方、縮合体の混合物(5)を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、ジオール体の位置異性体の混合物(7)とした後、エタノール溶媒による晶析でも効率的に N^7 位異性体を淘汰することができた[6]。ジオール体(7-N^9)はパラジウム触媒による加水素分解を経て、AV-010 の 6-デオキシ体である AV-038 へと導いた。このような製法開発を通して、初期の探索時合成法から、実用的でスケールアップ可能な合成法を開発するに至った。パイロットプラントスケールでの試作を経て AV-010 のスケールアップ合成を達成した。



a) K_2CO_3/DMF, b) HCl aq.(59%, 2 steps), c) $NaBH_4$ (86%), purification process (81%),
d) $NaBH_4$, purification process (75%, 2 steps), e) H_2/Pd-C (84%)

Figure 2. Synthesis of AV-010 and AV-038

【参考文献】

[1] a) Takashi Sekiyama., Satoshi Hatsuya, Yasuhiro Tanaka, Mamoru Uchiyama, Nobukazu Ono, Satoshi Iwayama, Miki Oikawa, Katsuya Suzuki, Masahiko Okunishi, and Takashi Tsuji, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1284-1298., b) Satoshi Iwayama, Nobukazu Ono, Yuko Ohmura, Katsuya Suzuki, Miho Aoki, Harumi Nakazawa, Miki Oikawa, Tamamo Kato, Masahiko Okunishi, Yukihiro Nishiyama, Koichi Yamanishi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 1666-1670., c) Satoshi Hatsuya, Takashi Sekiyama, Takashi Tsuji, Satoshi Iwayama, Masahiko Okunishi、特許 JP184709/91, EP0502690A2.

[2] M.C.Pirrung, S.E.Dunlap, U.P.Trinks, *Helvetica Chemica Acta*, 1989, 72, 1301-1310.

[3] a) Tomoyuki Onishi, Toshihiro Matsuzawa, Seiichi Nishi, Takashi Tsuji, *Tetrahedron lett.* 1999, 40, 8845-8847., b) 大西智之、辻尚志、松澤俊博、特許 JP175495/97, EP0675123A1

[4] 坂田勝利、片岡範康、辻尚志、谷田貝正宣、特願平 09-329889

[5] 松澤俊博、西脇徹、西誠一、谷田貝正宣、特許 JP185343/97、EP0890574A1

[6] 片岡範康、松澤俊博、谷田貝正宣、特許 JP5675698、EP0941993A1

2P-06

シリカゲル上に配位吸着したPdによる触媒反応

富士シリシア化学(株)新種製品開発室
○信原一敬、芦高圭史、梅延尚子

Reaction of Palladium Catalyst on Silica Gel Prepared by Coordinate Adsorption

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

Three types of silica gel (pore size 7, 10 and 30 nm) were modified by SH group and applied for Suzuki-Miyaura catalyst coupling reaction by loading palladium on the surface. The reactivity is dependent on pore size of base silica gel and 30 nm type showed the highest reactivity. It was also found that the catalyst could be re-use after the reaction.

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で使用するパラジウム金属の回収、再使用および反応系からの痕跡パラジウムの除去が大きな課題である。このため担体にパラジウムを担持して不均一反応を行うことでパラジウムの回収および系外への流出を防止する試みが行われている [1),2)]。我々はシリカゲル表面にパラジウム吸着能を有するSH基を導入し種々の固定化パラジウム触媒を調製して鈴木-宮浦カップリング反応を行いその反応性に関して試験を行ったので報告する。

1. Pd/シリカゲル触媒の調製

(1-1) SH基の導入：基材として細孔径7,10,および30 nmの球状シリカゲル（富士シリシア化学製 粒子径30 μm)を使用し、SH基を有するシランカップリング剤と反応させ3種のSH型の試料を得た。各試料の元素分析値からそれぞれの官能基量を求めた。

表1 各基材シリカゲルの物性値および修飾後の官能基（SH基）量

項目 (単位)	SMB-70	SMB-100	SMB-300
比表面積 (m^2/g)	495	288	94
細孔容積 (ml/g)	0.82	0.81	0.85
細孔径 (nm)	7	10	29
SH基量 (mmol/g)	0.97	0.72	0.18

(1-2) パラジウムの担持： 所定量の塩化パラジウムを精秤して、塩酸にて溶解後50ml水溶液とした。調製したSH基導入シリカゲルを加え30分攪拌後ろ過、続いて蒸留水で洗浄を行いさらにメタノール、ジクロロメタンで洗浄後風乾してPd担持シリカゲルを得た。

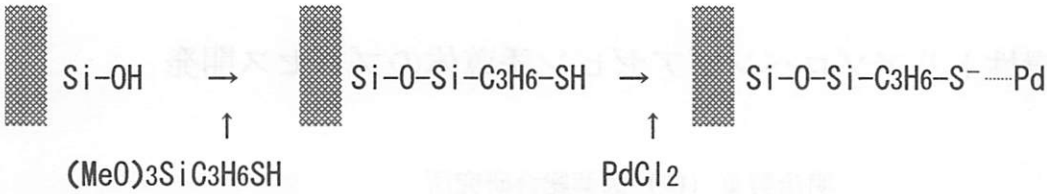


図1 シリカの表面の改質とPd担持

2. 鈴木ー宮浦カップリング反応試験

Dihydroxyphenylboronic acid (1.5mmol)、4-Bromoanisole (1mmol)を50mlフラスコに精秤しσXylene 10mlを加え加温溶解させた。K_2CO_3 (1mmol)および所定量の触媒を加えた後、油浴120℃でN2パージしながら攪拌した。1, 2, 4, 8, 24時間後に順次一部採取して反応率をHPLCにて測定した。内部標準試料としてAnthraceneを使用した。

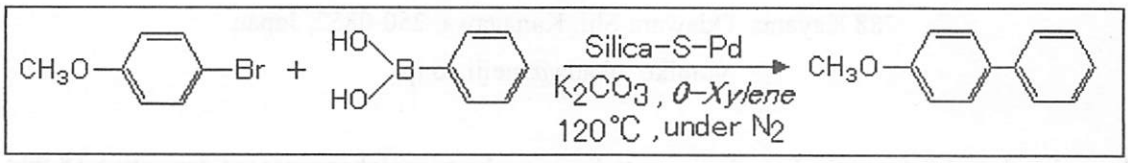


図2 鈴木宮浦カップリング反応

表2に各条件と24時間後の反応率を示した。反応率はPd量よりもベースとなるシリカの細孔径に依存した。細孔径30nmのシリカゲルが良好な反応性を示し、反応生成における立体効果が示された。またリサイクル試験F～Hに示されるように触媒の繰り返し使用でも高収率での反応が可能であった。

表2 反応試験条件と24時間後の反応率

	Baseシリカ	モード	Pd担持量	添加量	溶媒	反応率(%)
A	SMB-70	SH	0.3mmol/g	0.5g	o-Xylene	25
B	SMB-70	SH	0.1mmol/g	0.5g	o-Xylene	0
C	SMB-100	SH	0.3mmol/g	0.5g	o-Xylene	55
D	SMB-100	SH	0.1mmol/g	0.5g	o-Xylene	0
E	SMB-300	SH	0.1mmol/g	0.5g	o-Xylene	82
F	SMB-300	SH	0.1mmol/g	0.2g	o-Xylene	92
G	SMB-300	SH recycle1	0.1mmol/g	0.17g	o-Xylene	100
H	SMB-300	SH recycle2	0.1mmol/g	0.15g	o-Xylene	100

＊G,Hは反応Fの触媒を繰り返し使用

結果からPdを使用した鈴木ー宮浦反応には細孔径30nmのSH型シリカゲルが推奨された。

文献)

1) Shimizu et al., J. Catalysis **228** 141-151 (2004)

2) Crudden et al., J. Ame. Chem. Soc. **127**, 10045 -10050 (2005)

3) 金田清臣, ファインケミカル **35**, No5 60-69, (2006)

2P-07

三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体のプロセス開発

明治製菓（株）医薬総合研究所
○岡田裕美子・安田昌平・入江淳・高橋正明・山口斉

Manufacturing Process Development of Tricyclic Triazolobenzazepine Derivative

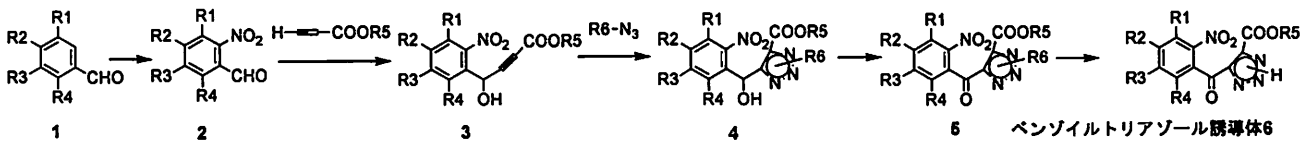
Yumiko Okada,* Shohei Yasuda, Jun Irie, Masaaki Takahashi, Hitoshi Yamaguchi
CMC Research Labs., Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
788 Kayama, Odawara-Shi, Kanagawa, 250-0852, Japan
yumiko_okada@meiji.co.jp

We have developed the practical synthetic route for tricyclic triazolobenzazepine derivative **18** that have a potent antiallergic activity. An initial route for key intermediate, benzoyltriazole derivative **6** was inapt for an industrial scale production as it used expensive reagents and had many steps. Therefore we explored new, low-cost and short-step route to **6**. Friedel-Crafts reaction of maleic anhydride and benzene derivatives, followed by 1,3-dipolar cycloaddition-oxidation reaction with azide, gave benzoyltriazole. By improving the final step, **18** could be given by cyclization reaction after introduction of promoiety, without silicagel chromatography purification. Finally we established the practical synthetic route for **18** with higher quality.

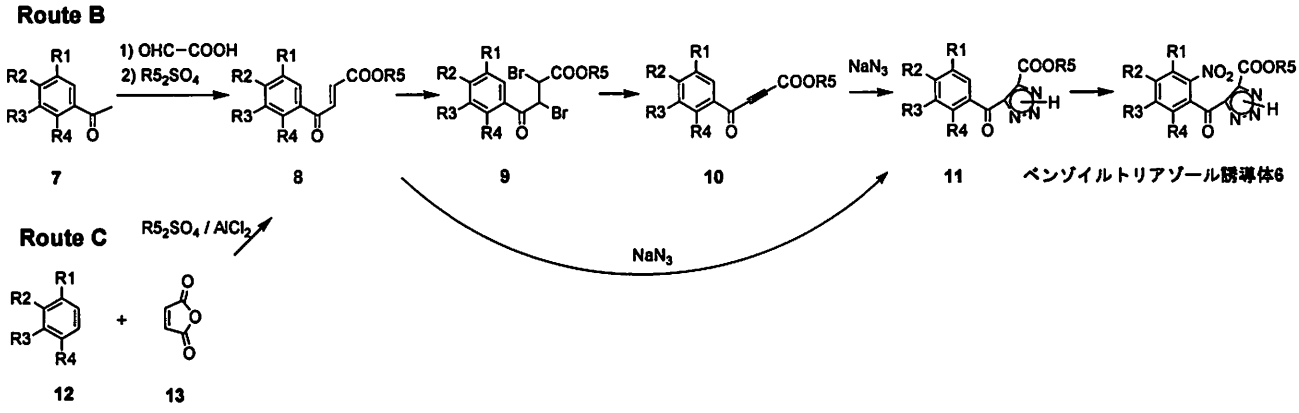
現在開発中の三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体 **18** は明治製菓㈱で発明された優れた抗アレルギー作用を有する化合物である。開発初期段階における製造条件は高価な試薬類の使用や、工程数が多いなど、工業的規模の生産には不向きであった。これら問題を解決するために、種々のアプローチによるルートの改良を試み、安価で工程数が短縮された効率的な製造条件を確立した。

1．ベンゾイルトリアゾール誘導体の製造条件検討

Route A

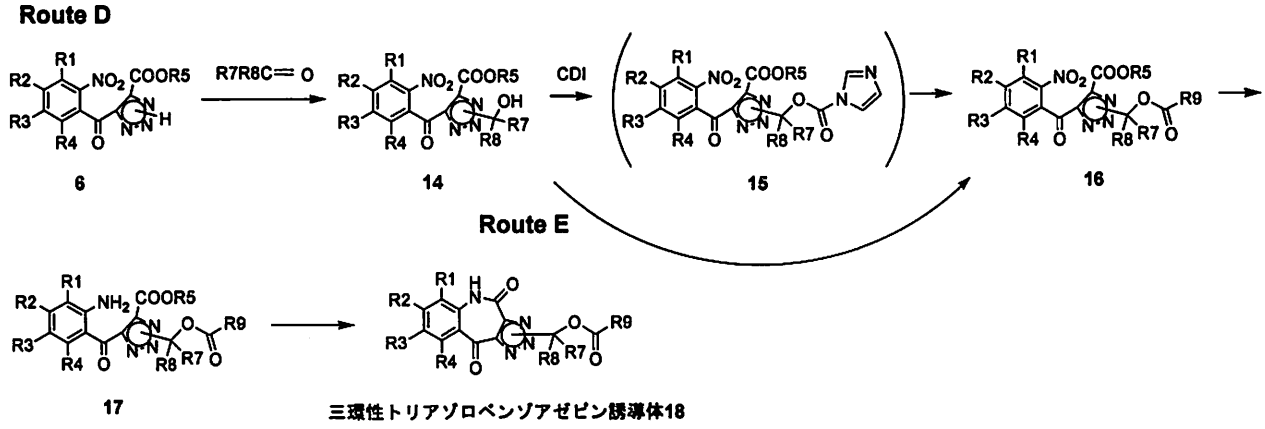


三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の中間体であるベンゾイルトリアゾール誘導体 **6** は、開発初期段階において RouteA で示すルートで製造されていたが、このルートではプロピオール酸エステル誘導体 **3** の合成に高価なリチウム化剤やプロピオール酸エステルの使用、熱に対して爆発性を有するトリアゾール化合物の使用など、工業的規模の生産には問題が多かった。



これらの問題点を解決するためにルートの改良を行い、RouteB を開発した。このルートにより化合物 **6** の製造原価は低減され、かつ安全性が向上したものの、工程数が多いという課題が残った。そこで更に検討を行い、RouteC を見出した。RouteC では、より安価な化合物 **12** と無水マレイン酸 **13** を使用したフリーデルクラフツ反応とエステル化反応を同時に行うことにより化合物 **8** を合成した後、遷移金属化合物存在下にてアジ化ナトリウムを反応させる 1,3-双極子付加環化-酸化反応により 1,2,3-トリアゾール環を構築し、化合物 **11** を得る。このルートの開発により化合物 **6** の製造の生産性を飛躍的に向上させることができた。

2．三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の製造条件検討



三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体 **18** は、トリアゾール環へのプロモイエティ導入後、環化により得られる。RouteD ではプロモイエティ導入時に生成する副成物除去にシリカゲルカラムクロマトグラフィ精製が必要であったが、RouteE の開発によりカラム精製を回避でき、最終的に高純度の化合物 **18** が安価に得られる効率的な製造条件を確立した。

References:

1）大塚晏央、宍倉孝、荻野裕子、節原謙一ら　WO1995/18130

2）大塚晏央、西塚俊雄、塩川宗二郎、堤誠司ら　WO1997/00258

3）大塚晏央、西塚俊雄、塩川宗二郎ら　WO1999/16770

4）安田昌平、伊村惟晃、岡田裕美子、辻山信一郎　WO2003/064400

5）伊藤勇、新藤太一　WO2003/097568

2P-08

水溶媒中での高効率物質変換反応を目指した カルシウムバナジン酸アパタイト触媒の開発

[1]大阪大学大学院基礎工学研究科, [2]大阪大学大学院工学研究科, [3]名古屋工業大学大学院
○原孝佳[1]・金井仁子[1]・森浩亮[2]・水垣共雄[1]・海老谷幸喜[1]・実川浩一郎[3]・金田清臣[1*]

Development of Calcium Vanadate Apatite Catalyst for Highly Efficient Organic Transformations in Water

Takayoshi Hara,[1] Satoko Kanai,[1] Kohsuke Mori,[2] Tomoo Mizugaki,[1] Kohki Ebitani,[1] Koichiro Jitsukawa,[3] Kiyotomi Kaneda[1]*

[1] Department of Materials Engineering Science, Graduate School of Engineering Science, Osaka University 1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan, kaneda@cheng.es.osaka-u.ac.jp

[2] Division of materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University

[3] Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

Calcium vanadate apatite (VAp: $Ca_{10}(VO_4)_6(OH)_2$) by completely substituting VO_4^{3-} for PO_4^{3-} in the apatite matrix was synthesized. Under aqueous conditions, the VAp successfully promoted several fundamental C–C bond-forming reactions, acting as a promising base catalyst. For example, a remarkably high TON of up to 260,400 with an excellent TOF of 48 s^{-1} could be attained in the 200-mmol-scale Michael reaction. No vanadium leaching was detected and the catalyst was recyclable without appreciable loss of activity.

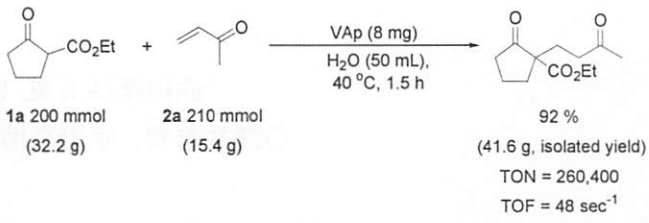
廃棄物を最小限に抑え、有害試薬を使用せずに資源を有効利用する"環境にやさしいモノづくり"は社会全体の要求であり、グリーン・サステイナブルケミストリー(GSC)は、これを実践する新しい化学技術体系として注目されている。化学プロセスの中核的な技術要素である触媒の開発において、高度で緻密な表面設計を施し、多様な機能を集積した新世代の固体触媒を設計することは、分離・回収・再使用を含めた反応プロセスの効率化を図ることが可能となるなど、これまでに無い革新的な物質変換プロセスが構築できる可能性をも秘めている。

ハイドロキシアパタイト(HAP), $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, は骨や歯などの生体硬組織の主成分として知られ、イオン交換能、吸着能、非化学量論性などの特徴をもつ機能性無機材料である。当研究室では、これらHAPの諸特性を利用し、活性点構造を原子レベルで制御した新規な固定化金属触媒を設計・開発し、グリーン度の高い触媒反応系の創製を目的として研究を行ってきた。[1)] 本研究では、HAPのアニオン部位(PO_4^{3-})をオルトバナジン酸(VO_4^{3-})に全置換した Calcium Vanadate Apatite (VAp), $Ca_{10}(VO_4)_6(OH)_2$, を調製した。本VApは、水溶媒中での炭素－炭素結合形成反応において、既存の触媒系を遥かに凌駕する触媒活性を示すことを見出した。[2)]

VAp触媒は$CaSO_4$とNa_3VO_4との反応により調製した。種々の分光学的手法を用いたキャラクタリゼーションの結果から、VAp構造中のV種は、孤立4配位のVO_4種として存在していると考え

られる。VAp 触媒を用い、**1a** と **2a** の 200 mmol スケールの Michael 反応は水溶媒中 40 °C にて極めて効率的に進行し、対応する Michael 付加体が高収率で得られ(isolated yield = 92 %)、VAp 表面バナジウム基準の TON は 260,400 (TOF = 48 sec^{-1}) に達する(Scheme 1)。一方、toluene や DMF、nitromethane などといった有機溶媒中では全く反応は進行しない。

Scheme 1.

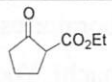
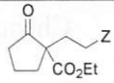
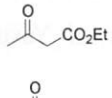
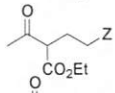
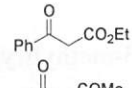
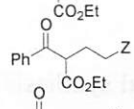
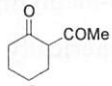
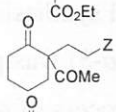
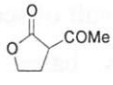
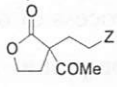
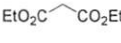
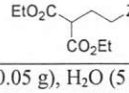


VAp を触媒に用い、種々の Michael 反応を行った結果を Table 1 に示す。Methylacrylate や acrilonitrile など、**2a** 以外の acceptor を用いた場合も、反応は効率よく進行した(entries 2 and 3)。Donor にその他のβ-ketoester、1,3-diketone、1,3-diester を用いた場合も反応は良好に進行し、定量的に生成物が得られた(entries 4-8)。

本反応系は、水相(溶媒)－有機相(反応基質及び生成物)－固相(触媒)の3相系にて効率よく進行する。反応中の様子をFig. 1に示した。反応終了後、遠心分離によって3相の分離可能であるため、単離操作が容易である。さらに、高い活性·選択性を保持したまま少なくとも4回の再使用が可能であり、触媒の構造変化は確認できなかった。

VAp触媒は、水溶媒中においてAldol反応や、医農薬中間体として重要な1,3-dinitro化合物の合成も可能であった(Scheme 2)。

Table 1. Aqueous Michael Reaction Catalyzed by VAp[a]

entry	donor	acceptor	time (h)	product	yield (%)[b]
1[c]		**2a**: Z=$COCH_3$	10 min		>99 (96)
2		**2b**: Z=CO_2CH_3	3		92
3		**2c**: Z=CN	3		93
4		**2a**	1.5		>99
5[d]		**2a**	2		98 (90)
6		**2a**	1		>99
7		**2a**	2		93
8[e]		**2a**	3		94 (92)

[a] Donor (5 mmol), acceptor (5.5 mmol), VAp (0.05 g), H_2O (5 mL), 30 °C. [b] Determined by GC using internal standard technique. Values in parentheses are isolated yield. [c] VAp (0.025 g), 30 °C. [d] 50 °C. [e] **2b** (10 mmol), without solvent, 80 °C.

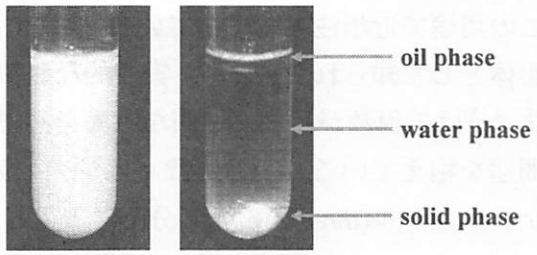
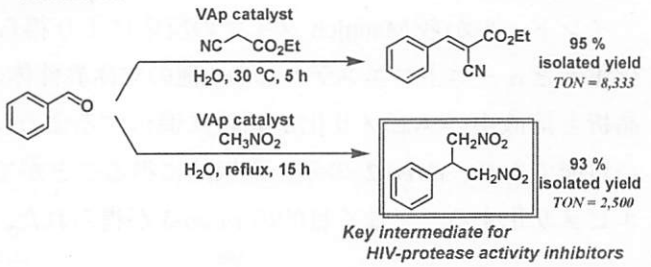


Figure 1. Aqueous Michael Reaction of **1b** with **2b**. (a) Reaction mixture, and (b) three phase separation by a centrifuge after the reaction.

構造中に安定な孤立 VO_4 種を有する VAp 触媒は、環境に付加を与えない水溶媒中において極めて効率的に炭素－炭素結合形成反応を促進する固体触媒となることを見出した。本触媒を用いた水溶媒中での物質変換プロセスは、分離·回収·再使用が可能であることはもとより、シンプルな操作で効率的な有機合成も可能とする点で自然共生型である。

Scheme 2.



1) (a) Kaneda, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7144. (b) *Ibid* **2002**, *124*, 11572. (c) *Ibid* **2003**, *125*, 11460. (d) *Ibid* **2004**, *126*, 10657.

2) Kaneda, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* submitted.

2P-09

光学活性β－メチルトリプトファンの実用的製法の開発

武田薬品工業（株）製薬研究所
○澤井泰宏、水野正博、伊藤達也、山野光久

Development of practical preparation for optically active β-methyltryptophan

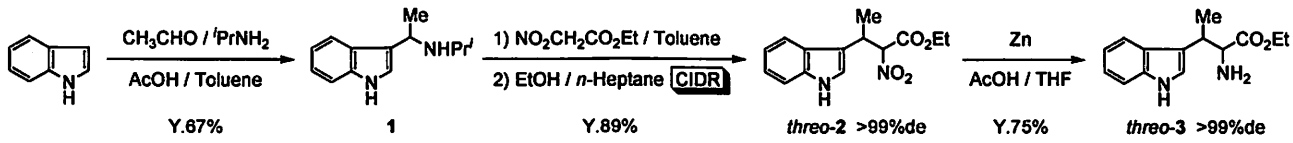
Yasuhiro Sawai,* Masahiro Mizuno, Tatsuya Ito, Mitsuhisa Yamano
Chemical Development Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited,
2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
Sawai_Yasuhiro@takeda.co.jp

A practical synthesis of optically active β-methyltryptophan (β-MeTrp) has been developed. *Threo*-β-MeTrp ester (*threo*-**3**) was prepared in diastereomerically pure form *via* crystallization-induced-dynamic-resolution (CIDR) process of α-nitroester **2**. As a result of screening of resolving agents for *threo*-**3**, (*R*)-2-(4-hydroxyphenoxy)propionic acid ((*R*)-**6**, 0.5equiv. based on *threo*-**3**) afforded sufficiently satisfied resolvability (*S*=0.85).

コンフォメーションが制限されたアミノ酸を生理活性物質に組み込むことでそのレセプター選択性を向上したり、薬理活性を調節する手法はよく知られている[1]。β－メチルトリプトファンはこの用途で近年注目を集めている[2]。特にその *threo* 体は Streptoningrin や Lavendamycin の生合成前駆体として知られており[3]、実用的な製法の開発が望まれる。しかし既知のエナンチオ選択的合成法[4, 5]は工程数が長い、高価な試薬を必要とする等、工業的規模で実施するにはいずれも何らかの問題を抱えている。そこで我々はジアステレオ選択的に合成可能な *threo*－β－メチルトリプトファンエステル(*threo*-**3**)の光学分割に着目して、光学活性体の実用的製法の開発を試みた。

1. α－ニトロエステル **2** の crystallization-induced-dynamic-resolution (CIDR)を利用したジアステレオ選択的 *threo*－β－メチルトリプトファンエステル(*threo*-**3**)の合成

インドールから Mannich タイプの反応により得られる gramine **1** をニトロ酢酸エチルで *C*－アルキル化するとα－ニトロエステル**2**の4種の立体異性体の混合物が生成した[6]。この工程の後処理において、晶析と溶液中のエピメリ化が同時に進行するようにコントロールするとジアステレオマーの動的分割が可能であり、*threo*-**2** のみを選択的に得ることができた。次いで酸性条件下で *threo*-**2** を還元すると、エピメリ化することなく目的の *threo*-**3** が得られた。



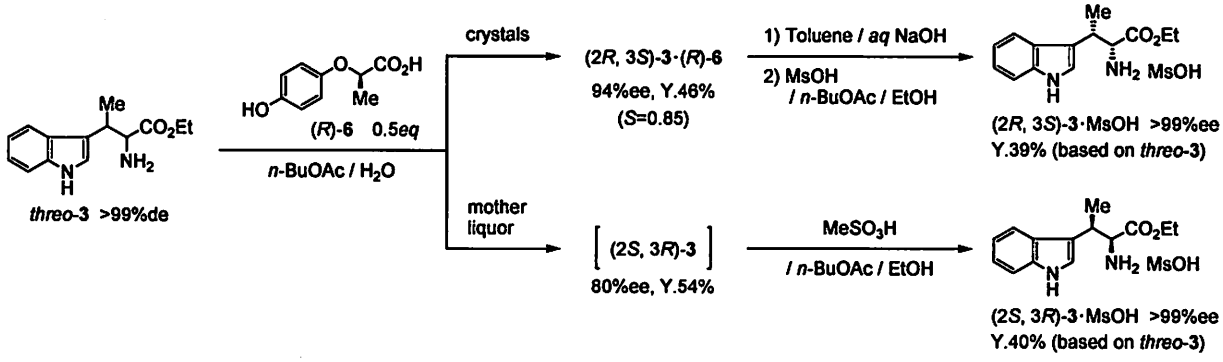
2．*threo*－β－メチルトリプトファンエステル(*threo*-3)の光学分割

数種の分割剤をスクリーニングした結果、特に酒石酸誘導体 **4**、α－アミノ酸誘導体 **5**、乳酸誘導体 **6** を用いてジアステレオマー塩分別晶出を行うと、比較的高い効率で *threo*-**3** を分割可能なことを見出した。

		config.[a]	o.p.(%ee)[b]	Y.(%)[c]	*S*[d]
RCOO, CO_2H / RCOO, CO_2H	4a : R=Me	(2*R*, 3*S*)	76	44	0.66
	4b : R=*p*-Me-C_6H_4	(2*S*, 3*R*)	69	23	0.32
R, CO_2H / NHAc	5a : R=Me	(2*R*, 3*S*)	81	32	0.51
	5b : R=*i*-Pr	(2*R*, 3*S*)	91	30	0.55
	5c : R=*i*-Bu	(2*R*, 3*S*)	98	27	0.53
	5d : R=Bn	(2*S*, 3*R*)	90	29	0.52
Me, CO_2H / OR	6 : R=*p*-HO-C_6H_4	(2*R*, 3*S*)	88	36	0.63

a) 結晶中に多く含まれる3の立体配置　b) 結晶中に含まれる3の光学純度
c) *threo*-3基準　d) *S* (resolvability) = 収率(%)×2×光学純度(%ee)×10^{-4}

これらの分割剤に関して分割条件の最適化を実施した結果、特に(*R*)-**6** の分割効率が高く、*threo*-**3** に対して 0.5 当量を使用した系で *S*=0.85 を示した。この系では(2*R*, 3*S*)-**3** (94%ee, Y. 46%)がジアステレオマー塩結晶として、また(2*S*, 3*R*)-**3** (80%ee, Y. 54%)が母液中にフリー体として分配される。結晶単離したジアステレオマー塩をメタンスルホン酸塩に変換すると(2*R*, 3*S*)-**3**·MsOH (>99%ee)が、また母液に直接メタンスルホン酸を添加すると(2*S*, 3*R*)-**3**·MsOH (>99%ee)が、それぞれ約 40%の収率(*threo*-**3** 基準)で得られた。



以上、我々は、1)ジアステレオ選択的に *threo*-**3** が得られること、2)分割効率が非常に高く、また分割剤を 0.5 当量しか用いてないために、結晶と母液から両光学活性体を効率的に得られることを特徴的とする、光学活性β－メチルトリプトファンの実用的な製法の開発に成功した。

References: 1) Hruby, V. J. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 389-397. 2) Erchegyi, J.; Waser, B.; Schaer, J. C.; Cescato, R.; Brazeau, J. F.; Rivier, J.; Reubi, J. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5597-5605. 3) Bruncko, M.; Crich, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4239-4249. 4) Han, G.; Lewis, A.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4601-4603. 5) Hoerrner, R. S.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 3455-3458. 6) Behforouz, M; Zarrinmayeh, H.; Ogle, M. E. *Heterocyclic. Chem.* **1988**, *25*, 1627-1632.

2P-10

高活性アルコール酸化触媒 1-methyl-AZADO の開発と展開

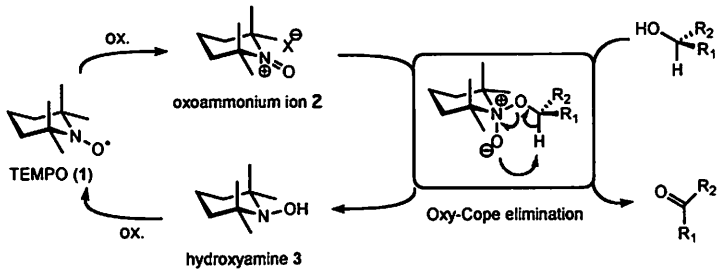
東北大院薬
○岩渕好治・澁谷正俊、富澤正樹、服部貴宗、佐藤貴恒

Development of 1-methyl-AZADO: a highly efficient organocatalyst for oxidation of alcohols

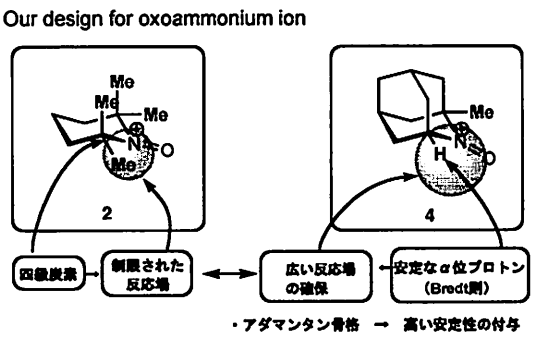
Yoshihau Iwabuchi,* Masatoshi Shibuya, Masaki Tomizawa, Takamune Hattori, Takahisa Satoh
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University.
6-3 Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan
iwabuchi@mail.pharm.tohoku.ac.jp

Development of a stable nitroxyl radical-class of organocatalyst, 1-methy-2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO), for highly efficient oxidation of alcohols is reported. 1-Methyl-AZADO exhibits superior catalytic proficiency to TEMPO, converting various sterically hindered alcohols to the corresponding carbonyl compounds in excellent yields.

アルコール類のカルボニル化合物への酸化は有機合成における最も基本的な反応と位置付けられ、膨大な研究のもとに幾多の優れた手法が開発されてきた。しかしアルコール類の酸化反応には、その重要性ゆえに、さらなる効率性と環境調和性が求められている。我々は、優れた環境調和性を有する TEMPO 酸化に着目し、その触媒活性種として知られるオキソアンモニウムイオンの機能修飾に基づく新規有機酸化触媒の開発を目指して本研究に着手した。

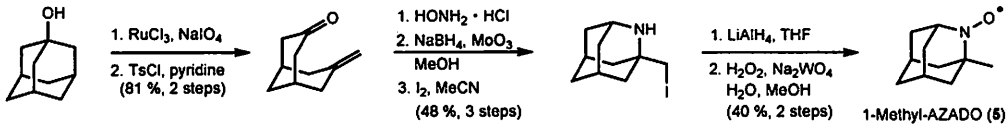


TEMPO (1) (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy)の名称の由来となっている４つのメチル基は、ピペリジン核上の *N*-オキシル基および *N*-オキソアンモニウム基の安定化に必須であることが知られている。TEMPO 酸化ではこの触媒上の４つのメチル基が適度な立体要求性を発現し、1 級水酸基と 2 級水酸基が共存する基質での 1 級選択的酸化が可能となる。ところが、この特性は TEMPO 酸化が立体障害の大きな 2 級アルコール類の酸化を苦手とすることを意味する。我々は、堅牢なアダマンタン骨格上にオキソアンモニウム基を組み込んだ触媒 **4** を設計した。このものは、Bredt 則によってオキソアンモニウム部の安定性が保障



され、TEMPO に比べて活性中心近傍の立体障害が減少しており、立体的に混み入ったアルコール類の酸化を効率的に進行させ得る触媒として機能すると期待した。

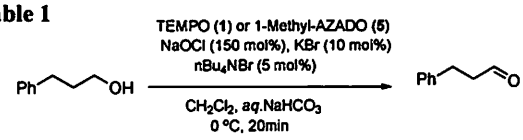
1,3-アダマンタンジオールの Grob 開裂によって得られるビシクロ[3.3.1]ノナンへのアミノ基の導入とアザアダマンタンへの閉環、酸化を経て 1-methyl-AZADO (**5**) (1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl)を合成した(**Scheme 1**)。



Scheme 1

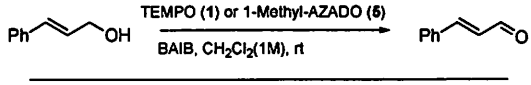
1-Methyl-AZADO は NaOCl[2] あるいは $PhI(OAc)_2$[3] をバルク酸化剤とする典型的な TEMPO 酸化条件下、期待通り良好な収率で対応するカルボニル化合物を与えた (**Tables 1, 2**)。**5** を用いた酸化反応の速度が TEMPO 酸化の速度を大きく上回ることは特筆に値する。

Table 1



loading amount (mol%)	yield (%) TEMPO	1-Methyl-AZADO
1	97	97
0.1	96	95
0.01	23	65

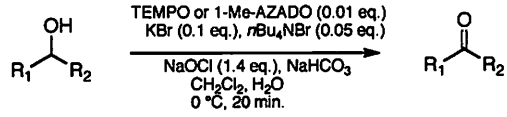
Table 2

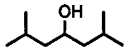
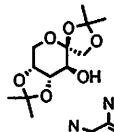
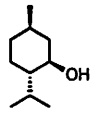
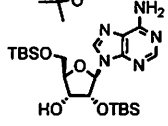


loading amount (%)	TEMPO yield(%) / Time(h)	1-Methyl-AZADO yield(%) / Time(h)
10	95 / 1.5	96 / 0.1
1	42 / 6	93 / 0.7
0.1	n.d.	39 / 3

種々の基質を用いて検討した結果、1-methyl-AZADO (**5**)は TEMPO (**1**)では酸化が困難な基質でも速やかに酸化して高収率で生成物を与える有用な触媒となることが明らかとなった(**Table 3**)[4]。

Table 3



entry	alcohol	Yield (%) TEMPO	1-Me-AZADO	entry	alcohol	Yield (%) TEMPO	1-Me-AZADO
1		0	94	4		16	99
2		0	88	5		8	100
3		5	95	6[a]		12	100

[a] $PhI(OAc)_2$ (1.1eq) was used instead of NaOCl. The reaction were carried out in CH_2Cl_2, 14 h, rt.

本シンポジウムでは 1-methyl-AZADO を用いる酸化の詳細と、触媒のリサイクル利用に関する最新の成果も併せて報告する。

References (1) Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499. (2) Anelli, P. L.; Banfi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. (3) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A. Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974-6977. (4) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y, *submitted*..

2P-11

非金属分子触媒「ホスファゼン触媒」の開発

三井化学（株）触媒科学研究所分子触媒グループ
○林　貴臣

Development of nonmetallic novel molecular catalysts "Phosphazene Catalysts"

Takaomi Hayashi*
Molecular Catalysis Group, Catalysis Science Laboratory, Mitsui Chemicals, Inc.
580-32, Nagaura, Sodegaura, Chiba, 299-0265, Japan
Takaomi.Hayashi@mitsui-chem.co.jp

Mitsui has developed titled nonmetallic novel molecular catalysts, Phosphazene (PZN) catalysts. The PZN catalysts are anionic catalysts, achieving extremely high activity and selectivity. In comparison to the conventional alkali and alkali earth metal catalysts, the characteristics of the PZN catalysts are that their cationic part is comprised with only nonmetal atoms, and has an extremely large molecular size. Those features enable to weaken the interaction between cationic and anionic moiety, and to promote unique reactions that could not have been achieved by conventional catalysts.

三井化学（株）ではアニオン触媒の性能を究極まで引き出す新規非金属分子触媒「ホスファゼン触媒」の開発に成功した[1]。ホスファゼン触媒（ＰＺＮ触媒、図１）はカチオン部が巨大でかつ非金属原子で構成されるホスファゼニウムカチオンからなっているため、対アニオンとの相互作用が断ち切られ、従来のアルカリ金属やアルカリ土類金属を対カチオンに持つアニオン触媒とは異なる興味深い触媒性能を有する。

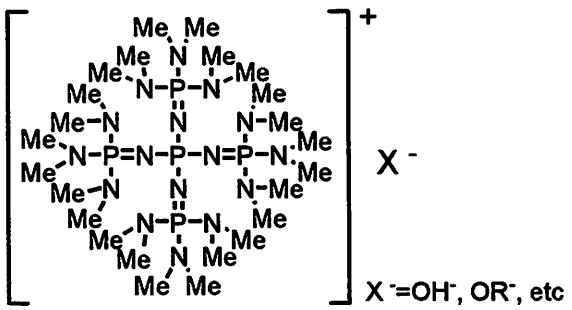


図1．ホスファゼン触媒

１）高純度ポリプロピレングリコール合成[1]

ポリウレタン樹脂の原料として工業的に重要なポリプロピレングリコールの製造は、グリセリンなどの多価アルコールを開始剤として、塩基触媒によるプロピレンオキサイドの開環重合によるが、重合時に一価アルコールであるモノオールが同時に副生する（図２）。モノオールの副生量は最終製品であるポリウレタン樹脂の物性を大きく左右することが知られているが、ホスファゼン触媒を用いると重合活性の向上を図りながら、モノオール量を従来触媒の１／４以下に低減できることを見出した。三井化学（株）では、ホスファゼン触媒を用いた高純度ポリプロピレングリコールの製造プロセスを完成させ、現在も順調に稼動を続けている。

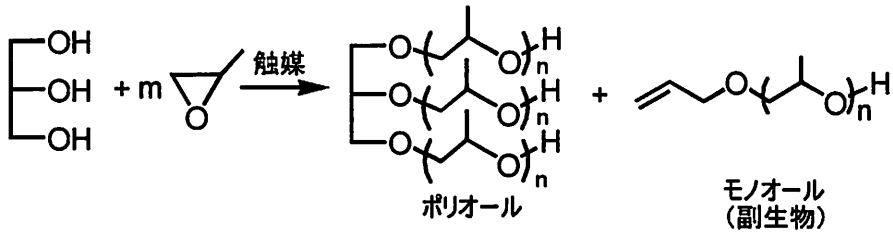


図2. ポリプロピレングリコール合成

2）開始末端増殖型MMAリビングアニオン重合[2)]

リビング重合は分子構造が精密制御されたポリマーを合成する優れた手法であるが、従来の方法では一つの触媒から一本のポリマー鎖しか与えない欠点がある。三井化学（株）では、ホスファゼン触媒と助触媒の組み合わせにより、MMAのアニオン重合がアルコールを開始剤として精密制御されたPMMAを製造できる開始末端増殖型MMAリビングアニオン重合技術を開発した。本技術はアルコールを開始剤として用いることができる点、開始剤に対し触媒量のホスファゼン触媒の使用でよい点および水酸基を持ったマクロイニシエーターを開始剤としてブロックコポリマーを合成できる点などにおいて興味深い。また、得られたPMMAはラジカル法により得られるPMMAに対し高いガラス転移点を有しているなどの特徴を有している。

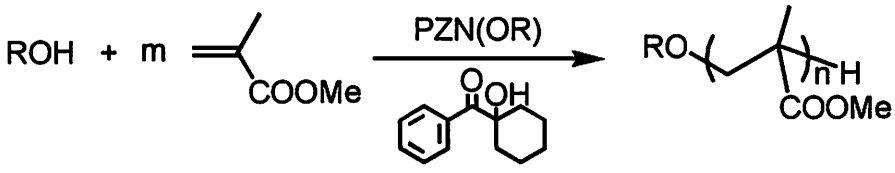


図3. 開始末端増殖型MMAリビングアニオン重合

3）クロロベンゼンの求核置換反応[3)]

クロロベンゼンは求核置換反応に対しては不活性な化合物として知られ、一般に反応の進行にはきわめて過酷な反応条件を必要とする。温和な条件で反応が進行すればクロロベンゼン類を芳香族化合物合成のビルディングブロックとして用いることができることになり、その意義は極めて大きい。三井化学（株）ではＮａＯＭｅを求核剤として、触媒量のホスファゼン触媒（対アニオンがＣｌ⁻）の存在下、クロロベンゼンからアニソールが９８％の高収率で得られることを見出した（図４）。

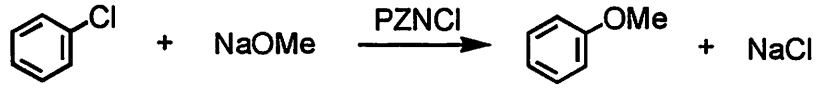


図4. クロロベンゼンの求核置換反応

References: 1) T. Nobori, M. Kouno, T. Suzuki, K. Mizutani, S. Kiyono, Y. Sonobe, U. Takaki, U.S. 5,990,352 (1999). 2) T, Nobori, K. Funaki, A. Shibahara, M, Suzuki, K. Mizutani, H. Jouyama, I. Hara, T. Hayashi, S. Kiyono, S. Fujiyoshi, H. Sakayama, M. Mizoguchi, T. Matsumoto, Y. Hirose, U.S. 6,762,259 (2004). 3) R. Furuyama, T. Fujita, S. Fujiyoshi, T. Nobori, T. Nagata and K. Fujiwara, *Catalysis Surveys from Asia*, 8, 61 (2004).

2P-12

Pd/C を触媒とした水溶液中での鈴木－宮浦反応：MMP 阻害剤合成への応用

塩野義製薬（株）生産技術研究所製薬研究部
○北浦陽二・上仲正朗・藤家新一郎・越田周平・紀伊誠・増井義之

Pd/C-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction in Water: Application to Large-Scale Synthesis of MMP Inhibitors

Yoji Kitaura,* Masaaki Uenaka, Shinichiro Fujiie, Shuhei Koshida, Makoto Kii, Yoshiyuki Masui
Manufacturing Technology Research Laboratories, Chemical Development Dept., Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553-0002, Japan
masaaki.uenaka@shionogi.co.jp

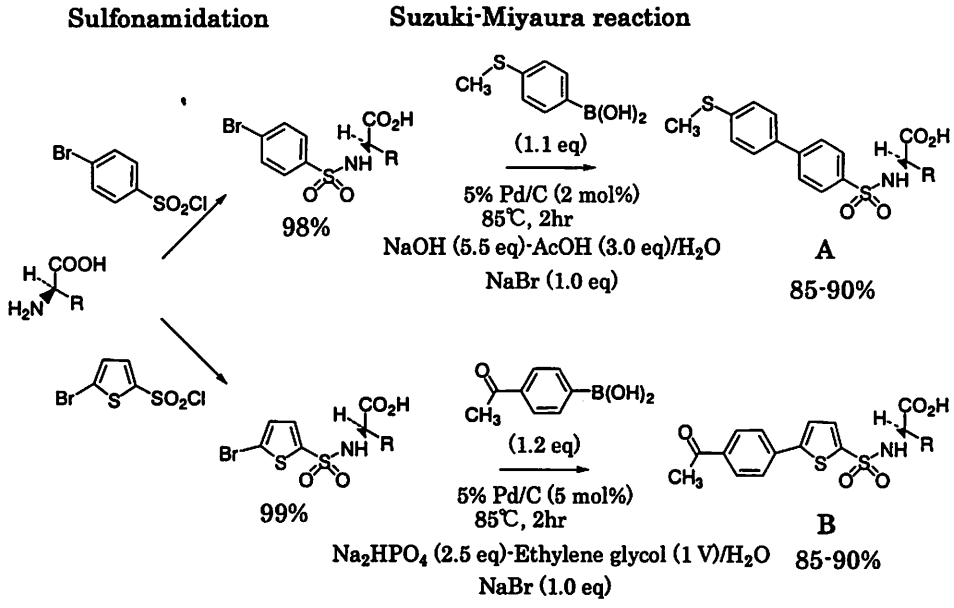
Various *N*-biarylsulfonylamino acid derivatives were found to be potent inhibitors of matrix metalloproteinase (MMP) in Discovery Research Laboratories of Shionogi & Co., Ltd. We had chosen a route which was utilized Suzuki-Miyaura coupling as a key reaction to synthesize speedily for the candidate drug substances (API) including the sulfonamide moiety. The reaction conditions (especially, bases and additives) of Pd/C-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling in water were optimized to give the target products in high yields with high quality on a pilot scale.

弊社の創薬研究所において *N*-スルホニル化アミノ酸誘導体に MMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)阻害活性があることが見出され、その構造活性相関の研究よりスルホンアミド部分をビアリールに修飾した強力な阻害薬が創製された[1]。我々は、ビアリール部位の異なった複数の開発化合物をスピーディに製造するため、鈴木 - 宮浦カップリングを鍵反応とする合成ルートを選択した。近年、鈴木 - 宮浦反応を用いたビアリール化合物の大量合成法が報告されており、問題点として高コストならびに触媒の安定性及び Pd の回収と残存が挙げられている。これらの解決手段として、不均一系触媒である Pd/C を利用した鈴木 - 宮浦反応も報告されている[2]。我々は、開発候補化合物（化合物 A、B）の製造において、触媒を Pd/C とし、溶媒は環境面を配慮して水のみを用いる鈴木 - 宮浦反応の条件を検討した。その結果、塩基の種類（反応系の pH）が反応に大きく影響を及ぼしていることを見出した。また、NaBr やエチレングリコールを添加すると反応速度や収率が改善され、その効果を考察した。副反応と標的化合物の原薬（API）中の Pd 量を制御して、上記の 2 化合物を各数 10kg 製造した[3]。

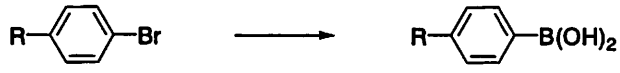
更にコストダウンを目指し、Grignard 反応や Trimethyl borate を用いた安価なボロン酸、及び中間体の合成を試み、コスト評価を行なった。ここで得られた最適な反応条件を他の基質にも適用した。

以上の結果をポスターセッションで詳細に発表する。

1. 合成ルート

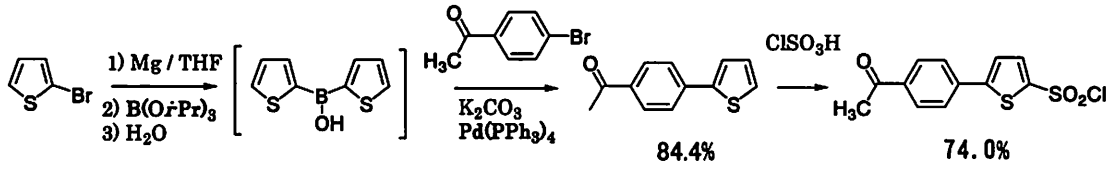


2．ボロン酸の合成

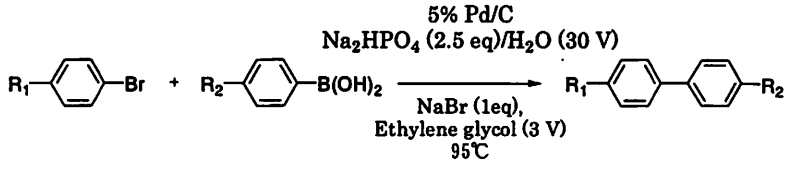


R = CH_3S　　*n*-BuLi, -70℃, $B(O\dot{i}Pr)_3$, 93% → Mg, 0℃, $B(OMe)_3$, 72%

R = CH_3CO　　→ Mg, -78℃, $B(OMe)_3$, 50%



3．反応例



	R_1	R_2	5% Pd/C mol%	Condition Hr	R1Ph-PhR2 %		R_1	R_2	5% Pd/C mol%	Condition Hr	R1Ph-PhR2 %
1	MeO	Ac	1	8	71	5	COOH	Ac	0.1	1.5	96
2	Ac	H	1	3	89	6	COOH	F	0.1	2	95
3	F	H	1	8	78	7	COOH	Me	0.1	3	91
4	COOH	H	0.01	8	93	8	COOH	MeS	5	18	30

4．References

(1) Tamura, Y., et. al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 640. (2) (a) Marck, G., et. al. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277. (b) Gala, D., et. al. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 163. (c) David, S., et. al. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 248. (d) Tagata T., *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 9412. (e) Lysen, M., et. al. *Synthesis* 2006, *4*, 692. (3) Uenaka, M. et. al. Patent Disclosure No. WO 2004/113258.

2P-13

固体塩基を用いる水中での新規電解反応システムの開発

東京工業大学大学院総合理工学研究科
○石野智美・田嶋稔樹・淵上寿雄

Development of a Novel Electrolytic System in Water Using Solid-Supported Bases

Satomi Ishino,* Toshiki Tajima, Toshio Fuchigami
Department of Electronic Chemistry, Tokyo Institute of Technology
4259 Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama 226-8502, Japan
fuchi@echem.titech.ac.jp

We have successfully developed a novel electrolytic system in water using solid-supported bases. It was found that solid-supported bases dissociate water into hydroxide ions and protons, and the resulting ions act as the carriers of an electronic charge. Therefore, in the presence of solid-supported bases, water serves as both a solvent and a supporting electrolyte generated in situ. Electroreduction of activated olefins in water using solid-supported bases was carried out to provide the corresponding hydrogenation and coupling products in good to excellent yields. Furthermore, solid-supported bases were recyclable for many times.

有機電解合成は酸化剤や還元剤を必要とせず、電極と直接電子授受を行う酸化還元プロセスであるため、環境調和型有機合成プロセスとして近年注目を集めている。しかしながら、有機電解合成では溶媒に電気を流すために多量の支持塩が必要であり、反応終了後にはその支持塩を煩雑な操作により生成物から分離しなければならず、さらに分離回収された支持塩は産業廃棄物となる。この問題に対して我々はごく最近、グリーンケミストリーを指向した固体塩基を用いる新規電解反応システムの開発に成功した。この電解反応システムでは、固体塩基がメタノール [1]や酢酸 [2]などのプロトン性溶媒やカルボン酸 [3]などの基質を解離させることで電荷のキャリアーとなるプロトンが生じるため、見かけ上支持塩を必要としない。そこで本研究では、溶媒に水を用いることで支持塩だけではなく有機溶媒も必要としない、より環境調和型な電解反応システムの構築を目的とし、検討を行った。

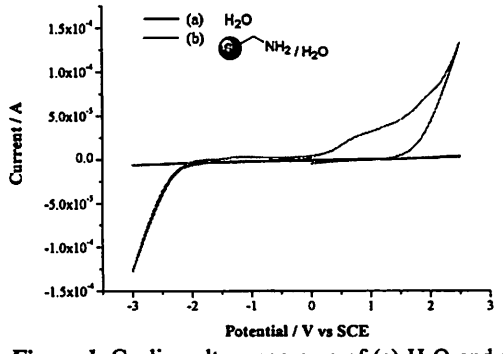
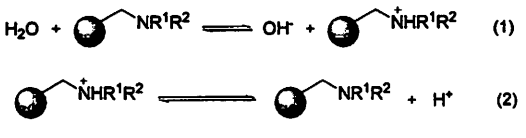


Figure 1. Cyclic voltammograms of (a) H_2O and (b) 0.1 M silica gel-supported amine/H_2O, recorded at a glassy carbon disk electrode (ϕ=2.5 mm). The scan rate was 100 mV s^{-1}.

まず始めに、シリカゲル担持アミン非存在下および存在下における水のサイクリックボルタンメトリーを行った。Figure 1 に示すようにシリカゲル担持アミ



ン非存在下では電流がほとんど流れなかったのに対し、その存在下では水の酸化およびプロトンの還元に対応する電流が顕著に観察された。このことから、固体塩基が水を解離するとともに、生じたプロトンまたは水酸化物イオンが電荷のキャリアーとなることが明らかとなった[Eqs. (1) and (2)]。

次にこのシステムを用いて活性オレフィンの電解還元反応を行った。Figure 2 に実験手順の概略を示す。まず始めに、種々の固体塩基を用いてマレイン酸ジメチル(**1**)の電解還元反応の検討を行った。その結果、塩基としてピリジン、アミン、ジメチルアミンを用いた場合には対応する水素付加体 **2** が高収率で得られた (Table 1, entries 1-3)。一方、塩基として疎水性であるピペリジンを用いた場合には固体塩基が水中で分散せず、電解反応を行うことが出来なかった (entry 4)。また強塩基である TBD を用いた場合には対応する水素付加体 **2** だけではなくカップリング生成物 **3** も得られた (entry 5)。

次にシリカゲル担持アミンの再利用について検討を行った。**1** の電解還元反応を繰り返し 5 回行ったところ、対応する水素付加体 **2** の収率は常に 90 %以上であった (Table 2)。このことから固体塩基が水中においても再利用可能であることが明らかとなった。

さらにこの電解反応システムを用いることで種々の活性オレフィンの電解還元反応を行うことにも成功した。

現在、固体塩基を用いる本電解反応システムのフローセルへの展開を行っている。このフローセルでは固体塩基が支持塩前駆体としてだけではなく、狭い電極間のセパレーターとしても機能するとともに、Figure 2 における固体塩基のろ過による分離操作も必要としない。最終的に、支持塩も有機溶媒も必要としない有機電解合成の完全クローズドシステムの構築を目指している。

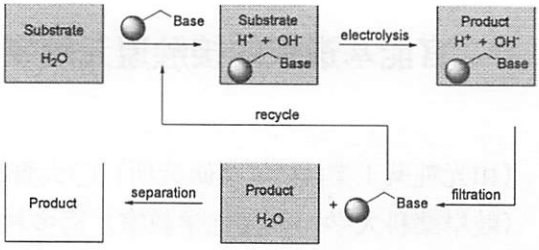
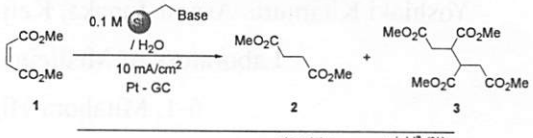


Figure 2. Experimental procedure.

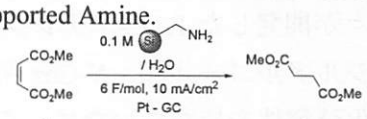
Table 1. Electroreduction of **1** in Water Using Various Solid-Supported Bases.



entry	base	electricity (F/mol)	yield[a] (%) 2	3
1	pK_a=5.2	7	96	trace
2	pK_a=9.2	5	quant.	0
3	pK_a=10.8	4	88	trace
4[b]	pK_a=11.1	-	-	-
5	(TBD) pK_a=26.2[c]	4	61	15

[a] Isolated yield. [b] Silica gel-supported piperidine did not disperse in water. [c] pK_a in MeCN.

Table 2. Yield of **2** in the Reuse of Silica Gel-Supported Amine.



Cycle	Yield[a] (%)
1	97
2	quant.
3	98
4	94
5	95

[a] Isolated yield.

参考文献

1) (a) T. Tajima, T. Fuchigami, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2848-2849. (b) T. Tajima, T. Fuchigami, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6192-6196.

2) T. Tajima, T. Fuchigami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4760-4763.

3) H. Kurihara, T. Tajima, T. Fuchigami, *Electrochemistry*, in press.

2P-14

官能基選択的接触還元触媒「パラジウム-フィブロイン（Pd/Fib）」

（和光純薬工業(株)試薬研究所）○大野桂二
（岐阜薬科大学　薬品化学教室）喜多村徳昭・田中麻美・井川貴詞・前川智弘・佐治木弘尚

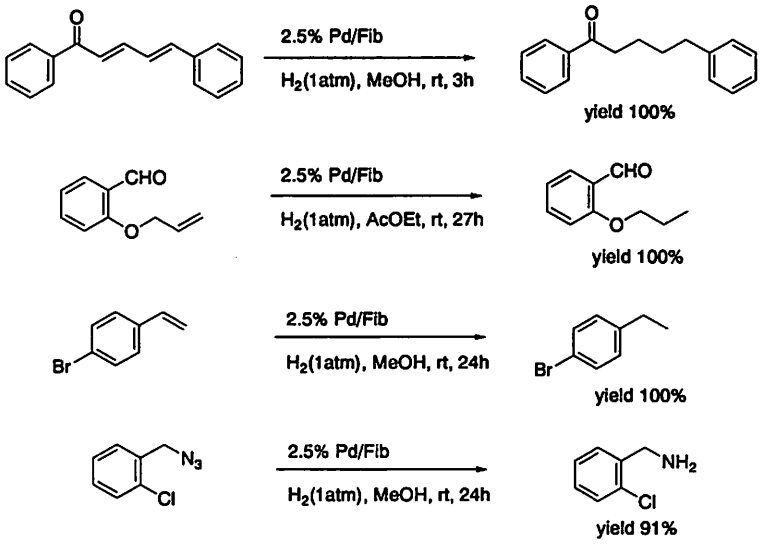
Palladium-Fibroin as a Chemoselective Hydrogenation Catalyst

Yoshiaki Kitamura, Asami Tanaka, Keiji Oono,* Takashi Ikawa, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
6-1, Mitahora-Higashi 5-chome, Gifu, 502-8585, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp
Reagent Research Laboratories, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.,
1633 Matoba, Kawagoe, Saitama, 350-1101, Japan

Abstract: The palladium-fibroin (Pd/Fib), silk-fibroin supported Pd(0), catalyzed chemoselective hydrogenation of acetylenes, olefins and azides in the presence of aromatic ketons and aldehydes, halides, *N*-Cbz protective groups and benzyl esters which are readily hydrogenated under the Pd/C or Pd/C(en) catalyzed hydrogenation conditions. We developed a novel and efficient preparation method of Pd/Fib under the sonication conditions. The Pd/Fib catalyst is able to prepare within 12 h at room temperature starting from silk-fibroin and $Pd(OAc)_2$ although the conventional preparation method requires at least 4 days.

我々が開発したPd/C-エチレンジアミン複合体[Pd/C(en)]は、脂肪族及び芳香族ベンジルエーテル、ベンジルアルコール類、*N*-Cbz保護基、エポキシド基並びにTBDMS等のシリルエーテルに対する水素化分解性を持たないため、これらの還元性官能基存在下、オレフィン、アセチレン、ベンジルエステル、アジドおよびニトロ基等を官能基選択的に接触還元することができる触媒である。[1)]

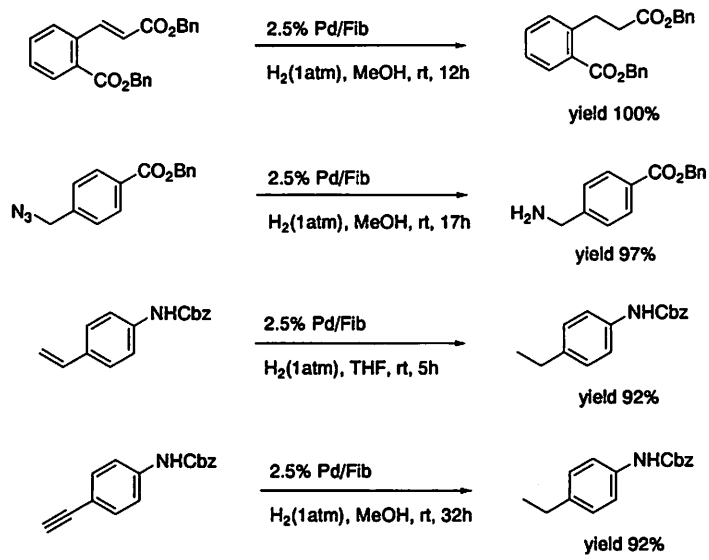
最近、更なる検討の結果、Pd/C(en)と異なる官能基選択性を有するパラジウムーフィブロイン[Pd/Fib]触媒を開発した。[2)] これはPd金属が絹タンパクの一種であるフィブロイン上に担持された不均一系接触還元触媒である。Pd/Fib 触媒を用いた接触還元反応では芳香族カルボニル基、芳香族ハロゲン、ベンジルエステル共存下でのオレフィンおよび*N*-Cbz 保護基共存下にオレフィン、アセチレン



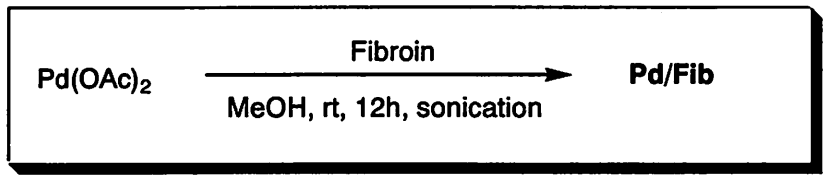
Schme 1

並びにアジドを官能基選択的に還元することができる（Scheme 1 and 2）。また不均一系触媒であるため、穏和な中性条件下で接触還元を実施できるとともに、触媒の濾去に引き続き濾液を濃縮するのみで目的物を得ることができる。さらに通常の Pd/C に見られる発火性をほとんど示さないなどの点で特長的である。

本触媒の調製法に関する詳細な検討を行った結果、調製時間を大幅に短縮する手法を確立した。従来 Pd/Fib はフィブロイン繊維を酢酸パラジウムのメタノール溶液に室温下4日間浸すことで調製されてきた。[2)]



Schme 2



Scheme 3

今回の新しい方法では、フィブロイン繊維を酢酸パラジウムのメタノール溶液に浸した後、室温下超音波処理することによりわずか 12 時間で Pd/Fib を調製することができる。　また得られた Pd/Fib の触媒活性に変化がないことから、より安価、実用的で、大量合成にも適した Pd/Fib の調製法であると考える(Scheme 3)。[3)]

【文献】

1. a) H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3465 (1995). b) H. Sajiki , K. Y. Ong, *Tetrahedron*, **52**, 14507 (1996). c) H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 399 (1997). d) H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7127 (1998). e) H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **54**, 13981 (1998). f) H. Sajiki, K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 320 (2003). g) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **63**, 7990 (1998). h) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4043 (1998). i) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2200 (2000). j) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **56**, 8433 (2000). k) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **57**, 4817 (2001). l) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5711 (2000). m) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **57**, 2109 (2001). n) 佐治木弘尚, *薬学雑誌*, **120**, 1091 (2000). o) 佐治木弘尚, 廣田耕作, *有機合成化学協会誌*, **59**, 109 (2001).
2. a) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 171 (2003). b) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8437 (2003). c) T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **61**, 2217 (2005). d) 佐治木弘尚, 廣田耕作, *有機合成化学協会誌*, **63**, 1218 (2005). e) 佐治木弘尚, *和光純薬時報*, **74**(2), 2 (2006). f)佐治木弘尚, *ファルマシア*, 42, 140 (2006).
3. 投稿準備中

2P-15

ジアミノホスフィンオキシド配位子(DIAPHOX)を用いる触媒的不斉反応の開発と応用

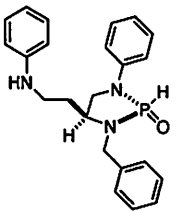
千葉大院薬　○根本哲宏・福山尚・原田禎介・金龍・濱田康正

Development of Catalytic Asymmetric Reactions Using Diaminophosphine Oxides (DIAPHOX) and Their Applications

○Tetsuhiro Nemoto, Takashi Fukuyama, Teisuke Harada, Long Jin, Yasumasa Hamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

In this presentation, we wish to report recent progresses in asymmetric catalysis using P-chirogenic diaminophosphine oxides. Three types of asymmetric reactions: enantioselective synthesis of aza-Morita-Baylis-Hillman adducts, enantioselective synthesis of amino acid derivatives with a quaternary stereocenter, and asymmetric allylic alkylation with nitromethane, were performed using Pd-DIAPHOX catalyst systems, affording the corresponding products with high enantioselectivity.

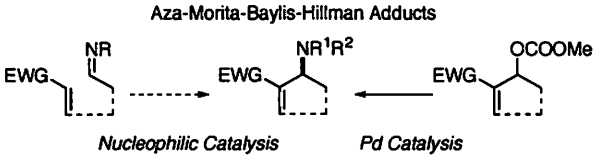
高い不斉誘起能と共に、空気酸化に対するリン原子の安定性は、配位子の実用性を評価する上での重要な因子となる。私達は、空気、水に安定なジアミノホスフィンオキシド類の互変異性化能に着目した不斉配位子：DIAPHOX の開発に成功している[1-3]。本発表では、ジアミノホスフィンオキシド配位子—遷移金属触媒系を用いる含窒素化合物の触媒的不斉合成に関して、最近の研究成果を紹介する。



(S,R_P)-Ph-DIAPHOX

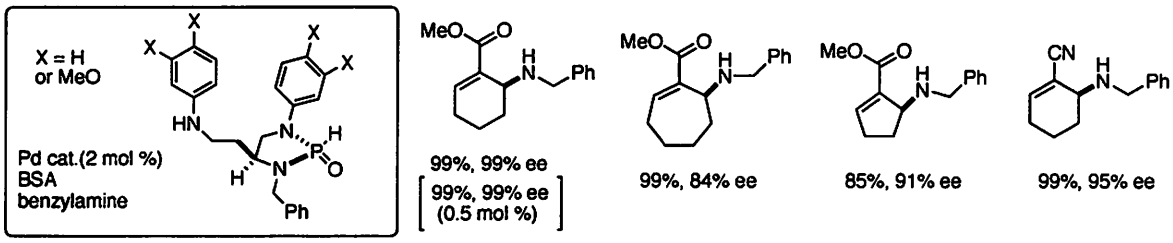
不斉炭素—窒素結合形成反応を利用した含窒素化合物の触媒的不斉合成

シクロアルケン類のアリル位に対する立体選択的な窒素官能基の導入は、合成化学的にも高い有用性をもつことが期待され、とりわけ環状炭素骨格に様々な置換基を有する基質への窒素官能基の導入は、天然物や生物活性物質の合成へと応用できる可能性が高い。私達はこれまでに、２位にアリール基を有するシクロアルケニルカーボネートを基質として用いるアリル位アミノ化反応において、Pd-DIAPHOX 触媒系が極めて有効であることを報告している[2]。一方で、これらの基質の２位にエステル基やシアノ基といった置換基を導入した場合には、Aza-Morita-Baylis-Hillman 型の生成物が得られることになり、含窒素化合物の不斉合成における有用なキラルビルディングブロックとしての利用が期待できる。



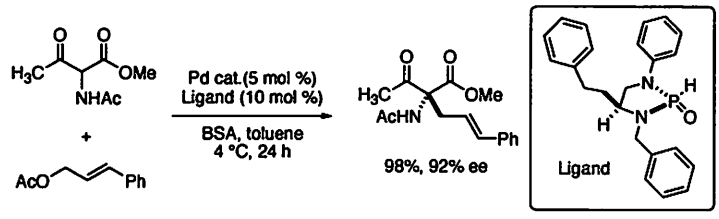
まず、2 mol %の Pd 触媒、4 mol %の DIAPHOX 配位子存在下、２位にメチルエステルを有するシクロヘキセニルカーボネートを用いて配位子構造の検討を行った。その結果、(S,R_P)-Ph-DIAPHOX を用いた場合と比較して(4 °C, 24 h, 91%, 87% ee)、アニリン性芳香環の３位、４位にメトキシ基を

有する配位子を用いた場合に選択性が上昇することが明らかとなり(4 °C, 24 h, 99%, 94% ee)、さらに反応温度を低下させることで、ほぼ光学的に純粋な目的物を高収率にて得ることに成功した。触媒量に関しては、0.5 mol %まで低下させても収率、エナンチオ選択性に低下は見られず、基質としては6員環の基質以外にも、5員環、7員環の基質、2位の置換基としてはエステル以外にニトリル基を有する基質にも適用可能であることがわかった。

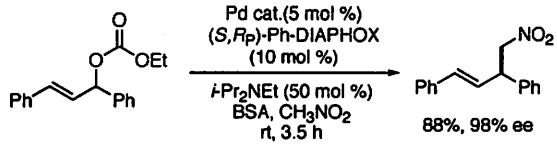


不斉炭素—炭素結合形成反応を利用した含窒素化合物の触媒的不斉合成

α位に窒素官能基を有するβ-ケトエステル類を求核剤とするアリル位置換反応は、4級不斉中心を有するアミノ酸誘導体の不斉合成法として大変有用である。しかしながら、5 mol %の Pd 触媒存在下、(S,R_P)-Ph-DIAPHOX を配位子として反応を行った場合には、中程度のエナンチオ選択性にて目的物が得られるにとどまった (0 °C, 48 h, 98%, 78% ee)。配位子構造に関して検討を行ったところ、側鎖部分の構造により選択性が大きく変化することが明らかとなり、最終的にフェニルアラニン由来のジアミノホスフィンオキシドを用いた場合に92%のエナンチオ選択性にて4級不斉中心を有するアミノ酸誘導体を得ることに成功した。



炭素- 炭素結合形成反応により窒素ユニットを導入することを考えた場合、ニトロアルカン類は有用な求核剤となる。しかし、ジメチルマロネートを求核剤として用いる反応条件を用いて、1,3-ジフェニルアリルカーボネートのニトロメタンによるアリル位アルキル化反応を行った場合には、複雑な混合物を与えた。収率、不斉収率の改善を目指し条件の精査を行った結果、反応性は依然として低いものの、ニトロメタンを溶媒として用いることで副反応が抑制できることがわかった (12 h, 12%, 92% ee)。さらに、BSA に加えてアミン塩基を助触媒として添加すると、反応が大幅に向上することがわかり、50 mol %の i-Pr_2NEt を添加した場合に、収率88%、98% ee にて目的物が得られることに成功した。本反応は、(R)-Baclofen、(R)-Preclamol などの生物活性化合物合成に応用可能である[3]。



References.

1) (a) Nemoto, T.; Matsumoto, T.; Masuda, T.; Hitomi, T.; Hatano, K.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3690–3691. (b) Nemoto, T.; Masuda, T.; Matsumoto, T.; Hamada, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7172–7178. (c) Nemoto, T.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Hitomi, T.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1504–1506. 2) Nemoto, T.; Masuda, T.; Akimoto, Y.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4447–4450. 3) Nemoto, T.; Jin, L.; Nakamura, H.; Hamada, Y. Submitted.

2P-16

温度応答性高分子を用いる機能性酸化触媒の開発

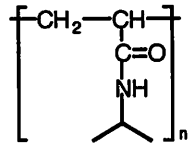
帝京大学　薬学部
○濱本博三・鈴木八千代・工藤聖大・高橋秀依・池上四郎

A Recyclable Catalytic System for Green Oxidation Based on a Temperature-Responsive Catalyst

Hiromi Hamamoto,* Yachiyo Suzuki, Masahiro Kudoh, Hideyo Takahashi, Shiro Ikegami
School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University
Sagamiko, Kanagawa 199-0195, Japan
hamamoto@pharm.teikyo-u.ac.jp

A new concept in the design of a unique device for green oxidation was demonstrated by using a temperature responsive polymer support. Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) was converted into a catalyst by assembly with polyoxometalate. The resulting PNIPAAm-based catalyst could control the affinity for organic substrate in water by external temperature change. Application of this intelligence to provide a novel catalytic system brought a remarkable acceleration of the reactivity and an ease of catalyst recovering in the oxidation with hydrogen peroxide. In addition, the recovered catalyst could also be used for consecutive reactions without any significant loss of catalytic efficacy.

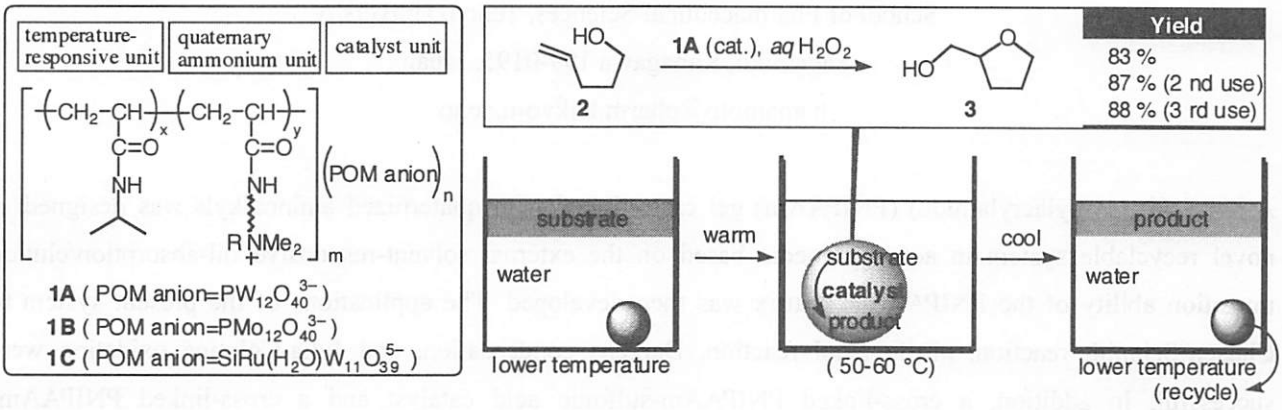
現代の有機合成化学の研究が、ファインケミカルの製造や、医薬品、あるいは農薬の分野に深く関連するようになるにつれ、回収再利用の可能な優れた触媒反応系の開発が強く望まれるようになってきた。固相触媒を用いる反応は、反応操作が簡便であり、生成物に試薬由来の有害物質が混入する可能性が低いことから魅力的な方法である。その反面、既存の均一触媒系反応と同等の活性をいかにして発揮させるかが大きな課題であり、その触媒設計の工夫が重要である。本研究では、ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）（以下 PNIPAAm と略記する）[1]が温度に応答してその親疎水性質を変化させることに着目し、PNIPAAm と金属酸化物クラスターからなる機能性高分子触媒を設計し、その温度応答性質の制御を鍵とする新たなリサイクル型酸化触媒システムの開発に着手した。



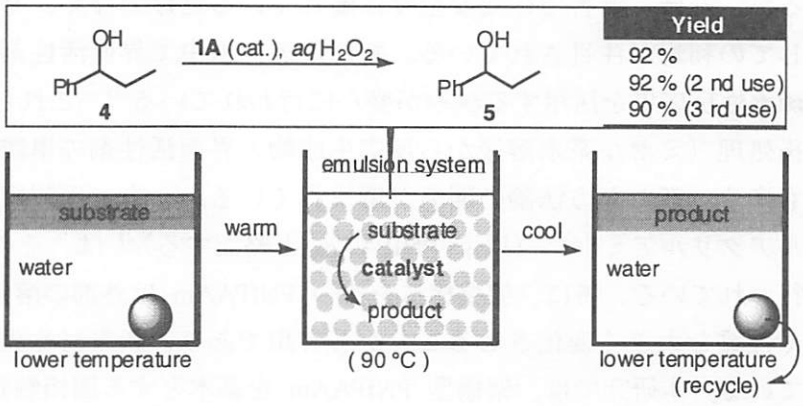
poly-*N*-isopropylacrylamide
(PNIPAAm)

ヘテロポリ酸をはじめとする金属酸化物クラスターは、多彩な構成元素を選択できそれにより触媒特性を制御できるため、有用な実用触媒である。特に、金属酸化物クラスターは環境調和型触媒としても高く評価され、近年、その応用研究も盛んに行われている。本研究では、まず、四級アンモニウム塩を有する PNIPAAm 共重合体を合成し、これと金属酸化物クラスターであるリンタングステン酸を自己集合させ、PNIPAAm 樹脂中にリンタングステン酸アニオンを導入した機能

性酸化触媒（**1A**）を調製した。この触媒を用い、高分子鎖の機能性を活かし、水中で温度依存的に基質を PNIPAAm 樹脂内部の触媒活性点近傍に取り込んで反応を行うことができれば、優れたリサイクル型反応システムの構築が可能になると期待できる。そこで、**1A** を用いて 4-pentene-1-ol(**2**)の過酸化水素酸化反応の検討を行った。その結果、加温(~60 °C)に伴い基質と固相の親和性の向上が観測され、収率良く目的とする環化体生成物 **3** を得ることに成功した。また、この触媒は室温に冷却後エーテル等の有機溶媒で洗浄することで容易に回収され、再利用も可能であり、さらに、**1A** は均一系リンタングステン触媒よりも高い触媒活性を示した。次に、優れた酸化触媒能力を有するルテニウム含有金属酸化物クラスターアニオン（$SiRu(H_2O)W_{11}O_{39}^{5-}$）を用いて **1C** を新たに合成し、これを用いる酸化反応についても検討した。その結果、この触媒は TBHP (*t*-butylhydroperoxide) や分子状酸素を用いる酸化反応において、優れた触媒として機能することが明らかとなった。



一方、有機基質存在下、**1A** は水中で 90℃まで加温するとエマルジョン種を形成した。従来、エマルジョンやミセル等を疎水性反応場として有機反応に活用すると、反応の加速効果や特異的な選択性が得られるが、反応処理が困難であり実用性に欠けるとされていた。そこで、水中で **1A** が温度依存的に形成するエマルジョン種を有機反応場として利用する新たな反応系の設計を試み、過酸化水素を用いる優れたアルコール類の酸化反応システムの構築に成功した[2)]。



以上、本研究ではPNIPAAmと金属酸化物クラスターからなる機能性酸化触媒を設計し、その特性を活かした新たなリサイクル型反応システムの構築に成功した。固相の機能性の制御により、その反応活性を変化させる本法は有用であり、固相触媒の設計における新たな知見を与えると考えられる。

1) (a) Heskins, M.; Guillet, J. E. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1968**, *2*, 1441. (b) Schild, H. G. *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163.
2) Hamamoto, H.; Suzuki, Y.; Yamada, Y.; Tabata, H.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4536.

2P-17

架橋型ポリアクリルアミドゲルを用いる水中での有機反応システムの構築

帝京大学　薬学部
濱本博三・○工藤聖大・高橋秀依・池上四郎

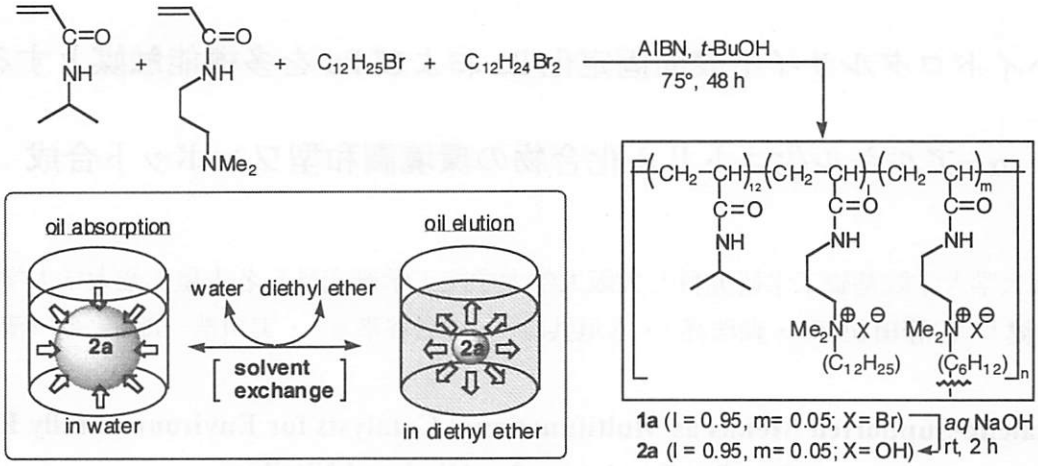
A Novel Use of Cross-Linked Poly(*N*-isopropylacrylamide) Gel for Organic Reactions in Aqueous Media

Hiromi Hamamoto, Masahiro Kudoh,* Hideyo Takahashi, Shiro Ikegami
School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University
Sagamiko, Kanagawa 199-0195, Japan
hamamoto@pharm.teikyo-u.ac.jp

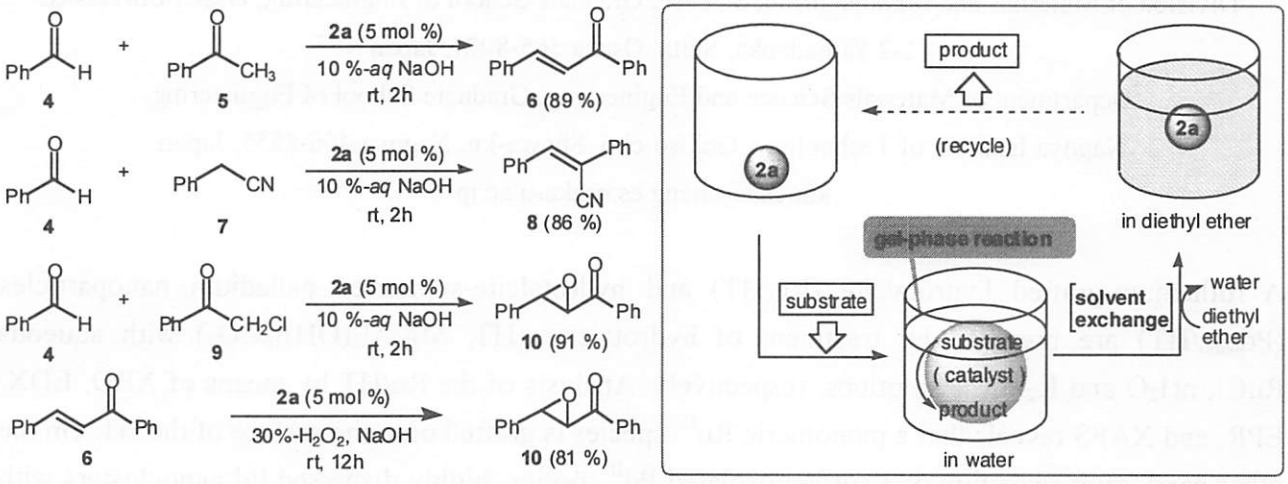
A poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) gel cross-linked with quaternized aminoalkyls was designed. A novel recyclable system in aqueous media based on the external solvent-responsive oil-absorption/elution transition ability of the PNIPAA gel matrix was then developed. The applications of the present system to Claisen-Schmidt reaction, nitrile aldol reaction, Darzens condensation, and Julia-Colonna oxidation were successful. In addition, a cross-linked PNIPAAm-sulfonic acid catalyst and a cross-linked PNIPAAm-ruthenium catalyst were also prepared.

有機化合物を取り扱う有機合成化学の研究では一般的に「水」は敬遠され続けてきた媒体であるが、安価、無害で作業安全性に優れているだけでなく、その特有の性質から、近年その溶媒としての利用が注目されている。特に最近、水中で界面活性剤等の両親媒性分子により形成される疎水性反応場を活用する試みが盛んに行われている[1]。これらの反応は大変魅力的であるが、反応後処理（ミセル系水溶液から反応生成物と界面活性剤の単離）や試薬の再利用が困難である場合も多く、新たな方法論の開発が望まれている。一方、両親媒性高分子であるポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）（以下 PNIPAAm と略記する）[2] は、その優れた機能性から様々な応用研究が行われている。特に、架橋構造を持つ PNIPAAm は外部の溶媒や温度に敏感に応答して、その形状や性質を大きく変化させることから有用であり、新素材や先端材料の開発分野で広く注目を集めている。本研究では、架橋型 PNIPAAm を基本とする固相触媒の設計を行い、その機能性を活かした水中における有機反応システムの構築を行ったので詳細について報告する。

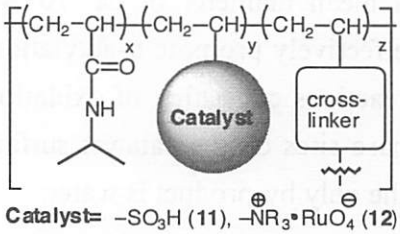
臭化アルキル存在下、*N,N*-（3-ジメチルアミノプロピル）アクリルアミドと *N*-イソプロピルアクリルアミドを用いて重合反応を行ったところ、四級アンモニウム塩を有する架橋型 PNIPAAm（**1a**）を得ることに成功した。これを塩基性水溶液中で撹拌し、架橋型 PNIPAAm 触媒（**2a**）を調製した。この **2a** は、水中で有機基質をその内部に吸収し、また、それをジエチルエーテル等の有機溶媒中に移すとその内部の有機基質を放出するという興味深い性質を示した。



水中で、架橋型 PNIPAAm 内部を疎水性反応場として活用する新たな反応システムの構築を目的とし、**2a** を用いる Claisen-Schmidt 反応を行った。その結果、この反応は **2a** の内部で反応は進行し、良好な収率で目的生成物を得ることに成功し、また、その再利用も容易であった。なお、**2a** は市販されているポリスチレン樹脂触媒よりも高い活性を示し、さらに他の水中反応への適用も可能であった。



架橋構造を持つ PNIPAAm 触媒は水中で優れた固相触媒として機能することが明らかとなったため、スルホン酸型触媒（**11**）とルテニウム触媒（**12**）を新たに合成し、水中での反応システムへの適用を行った。その結果、**11** は酸触媒反応に使用可能であり、**12** は分子状酸素を用いる酸化反応に有用であることを見出した。



以上、本研究では架橋型 PNIPAAm を基本とする固相触媒の合成を行い、その機能性を活かした水中における有機反応システムの構築に成功した。本知見を活用することにより、今後さらに優れた水中での有機反応システムの開発が可能になると考えられる。

1) *Organic Synthesis in Water*; Grieco, P. A., Ed.; Blackie Academic and Professional: London, 1998.
2) (a) Heskins, M.; Guillet, J. E. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1968**, *2*, 1441. (b) Schild, H. G. *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163.

2P-18

ハイドロタルサイト表面固定化 Ru および Pd を多機能触媒とする α-アルキル化ニトリル化合物の環境調和型ワンポット合成

大阪大学大学院基礎工学研究科[1], 大阪大学大学院工学研究科[2], 名古屋工業大学大学院[3]
本倉健[1]・○藤田紀輝[1]・森浩亮[1]・水垣共雄[1]・海老谷幸喜[1]・実川浩一郎[3]・金田清臣[1*]

Hydrotalcite-Supported Metals as Multifunctional Catalysts for Environmentally Friendly One-Pot Synthesis of α-Alkylated Nitriles

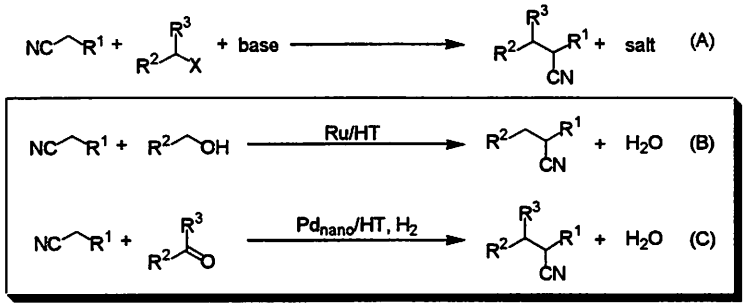
Ken Motokura,[1] Noriaki Fujita,[1] Kohsuke Mori,[2] Tomoo Mizugaki,[1] Kohki Ebitani,[1] Koichiro Jitsukawa,[3] Kiyotomi Kaneda[1*]
[1]Department of Materials Engineering Science, Graduate School of Engineering Science, Osaka University 1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan
[2]Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University, 1-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-8071, Japan
[3]Department of Materials Science and Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology, Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
kaneda@cheng.es.osaka-u.ac.jp

A ruthenium-grafted hydrotalcite (Ru/HT) and hydrotalcite-supported palladium nanoparticles (Pd_{nano}/HT) are prepared by treatment of hydrotalcite (HT, $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3$) with aqueous $RuCl_3 \cdot nH_2O$ and K_2PdCl_4 solutions, respectively. Analysis of the Ru/HT by means of XRD, EDX, EPR, and XAFS reveals that a monomeric Ru^{IV} species is grafted onto the surface of the HT. On the other hand, after reduction of a surface-isolated Pd^{II} species, highly dispersed Pd nanoclusters with a mean diameter of ca. 70 Å is observed on the Pd_{nano}/HT surface by TEM. These catalysts effectively promote α-alkylations of nitriles with alcohols or carbonyl compounds through tandem reactions consisting of oxidation, reduction, and aldol reaction promoted by the metal species and base sites on the catalyst surface. In these α-alkylations, homogeneous bases are unnecessary and the only by-product is water.

α-アルキル化ニトリルは、種々の生理活性を示す試剤の合成前駆体として非常に有用な化合物である。従来、この物質は NaH や $NaNH_2$ といった両論量の均一系強塩基の存在下、ハロゲン化アルキルをアルキル化剤として用い合成されてきた(Scheme 1-A)。しかしながら、これらの調製法は原子効率が非常に低いため、環境調和の観点から副生物をほとんど与えない触媒反応による代替が望まれている。

不均一系触媒を用いた精密有機合成反応は、触媒の分離・回収・再使用の容易さから、近年、注目を集めている。中でも、天然に存在する層状粘土鉱物ハイドロタルサイト(HT)は、カチオン・アニオン交換能、強い塩基性および酸性、活性金属の吸着能などの特徴から、新規な不均一系触媒としての利用が期待されている。当研究室では、これまでにHT表面の塩基点が過酸化水素を用いるエポキシ化反応を進行させること[1]や、Ru種を導入したHTがアルコールの酸化反応に高い活性を示すことを報告してきた。[2]本研究では、HTの表面吸着能を活かしてHT表面固定化Ru(Ru/HT)およびPdナノ粒子触媒(Pd_{nano}/HT)を開発し、アルコールおよびカルボニル化合物をアルキル化剤とする、水のみを副生成物とするニトリル化合物の触媒的環境調和型α-アルキル化反応を可能とした(Scheme 1-B and C)。[3]

Scheme 1



Ru/HTはHT($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3$)を$RuCl_3 \cdot xH_2O$水溶液中で撹拌した後、ろ過・真空乾燥することで得た。XRD、EDX、XPS、およびRu K殻EXAFS測定から表面Ru種は単核4価の水酸化物の状態であると考えられる。また、K_2PdCl_4水溶液中にHTを加え、撹拌した後、水素雰囲気下で処理すると、HT表面にPd粒子が生成する(Pd_{nano}/HT)。TEM測定によって水素還元後はおよそ70 ÅのPd粒子の生成が確認された。

Ru/HTを用いて種々のアリールアセトニトリルと一級アルコールとの反応を行ったところ、いずれの反応においても効率よく相当するα-アルキル化ニトリルが得られた(Scheme 1-B)。Ru/HTによる本α-アルキル化反応は、アルコールの酸化的脱水素によるアルデヒドとRu-H種の生成, 塩基点によるアルデヒドとニトリルのアルドール反応、不飽和ニトリルとRu-H種の反応による水素化、を経由して進行していると考えられる。

このRu/HTを用いる手法では、高活性なシアノエステを用いるとニトリル化合物が強くRu種に配位、失活させてしまうため、アリールアセトニトリル誘導体以外の基質に適応できない。そこでPd_{nano}/HTを用い、塩基点によるニトリルとカルボニル化合物とのアルドール反応終了後、反応系に水素を導入しオレフィンの水素化を行うことで、one-potでより高活性なニトリル化合物のα-アルキル化反応を進行させることができた(Scheme 1-C)。反応に用いた触媒はろ過によって容易に反応系から回収でき、高い活性を維持したまま再使用可能だった。

[1] Kaneda, K. et al. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6897; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674.

[2] Kaneda, K. et al. *Chem. Commun.* **1998**, 1033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3423.

[3] Kaneda, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5507; *Chem. Eur. J.* in press.

2P-19

過酸化水素水を用いた不斉エポキシ化反応

九州大学大学院理学研究院
○松本和弘・沢田勇二・香月 勗

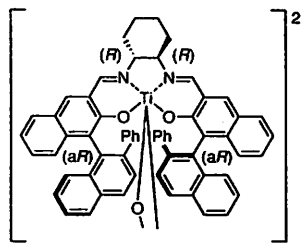
Enantioselective Epoxidation with Aqueous Hydrogen Peroxide

Kazuhiro Matsumoto,* Yuji Sawada, Tsutomu Katsuki
Department of Chemistry, Faculty of Science, Graduate School, Kyushu University
6-10-1, Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8581, Japan
mkm27scc@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

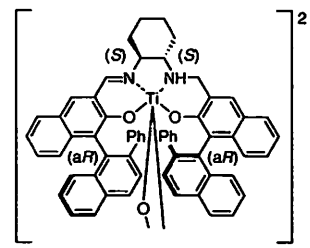
Optically active epoxides have a significant importance as a chiral building block and asymmetric epoxidation of olefins have been intensively studied. In epoxidation reaction, the choice of oxidant is a critical issue. Among the known oxidants, aqueous hydrogen peroxide is close to the ideal one. It is low-cost and highly atom economic. Moreover, its by-product is only water. Thus, epoxidation using aqueous hydrogen peroxide have attracted much attention. Here, we report highly enantioselective epoxidation catalyzed by titanium(salalen) or –(salan) complexes with aqueous hydrogen peroxide. The reaction was stereospecific and good to excellent enantioselectivity was obtained for various olefins.

光学活性なエポキシドは重要な合成ブロックであり、その合成法に関して広範な研究がなされている。なかでも、オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化は、光学活性なエポキシドを得る最も直截的かつ効率的な方法である。不斉エポキシ化にはさまざまな酸化剤が用いられているが、過酸化水素水を酸化剤として用いた不斉エポキシ化は、特に注目を集めている。３０％程度の過酸化水素水は安価で取り扱いやすい。また、原子効率が高く、副生成物は無害な水のみである。つまり、過酸化水素水は工業的観点からだけでなく環境調和の面からも魅力的な酸化剤である。

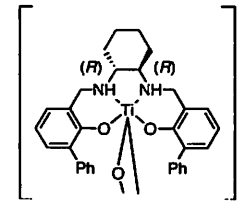
我々は２００１年にチタンサレン錯体１存在下、尿素・過酸化水素付加物を酸化剤として用いた触媒的不斉スルホ酸化を報告している[1]。錯体１と過酸化水素からペルオキソ種が生成し、これがスルフィドを酸化しているものと考えられるが、このペルオキソ種はオレフィンをエポキシ化することはできなかった。そこで、ペルオキソ種の反応性を高めることを目的に新規チタン錯体の検討



1



2



3

を行った。その結果、チタンサラレン錯体**2**がエポキシ化を触媒することを見出すことができた[2)]。３０％過酸化水素水を酸化剤とし、種々の遊離オレフィンを高エナンチオ的にエポキシ化することができ、シス- オレフィンからは立体特異的にシス-エポキシドのみが得られた。また、1-octeneのような脂肪族末端オレフィンも、若干収率の低下が見られたが、良好な立体選択性をもって対応するエポキシドを与えた。さらに、1,2-dihydronaphthalcneのエポキシ化においては、最高で４２００回の触媒回転数を記録した。

以上のように、錯体**2**は過酸化水素水を酸化剤として用いる不斉エポキシ化の優れた触媒である。しかしながら、その分子量は１８００近くに達し、その合成に多段階を要するなど、いくつかの問題を抱えていた。そこで、より実用性の高いエポキシ化触媒の開発を検討した結果、チタンサラン錯体**3**が、種々のオレフィンにおいてチタンサラレン錯体**2**と同程度の高いエナンチオ選択性を示すことがわかった（表２）[3)]。

ポスター発表では、以上の結果について詳しく報告する。

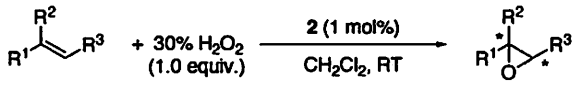
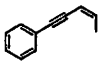
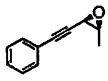


表1

Entry	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%)	Ee (%)
1[a]		24		87	99
2		12		>99	>99
3[a]		24		85	98
4		24		75	95
5[a]		24		64	88
6		24		90	93
7[b]		48		70	82

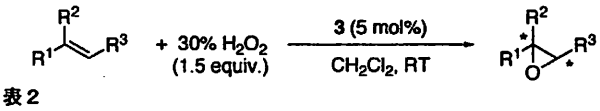
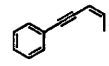
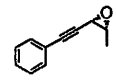
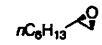


表2

Entry	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%)	Ee (%)
1		5		72	95
2		6		87	96
3		24		44	97
4		5		55	95
5		24		69	90
6		24		47	82
7		24		25	55

[a] AcOEt was used as the solvent. [b] 5 mol% of 2 was used.

1) B. Saito and T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3873-3876.

2) K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai and T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4600-4602.

3) Y. Sawada, K. Matsumoto, S. Kondo, H. Watanabe, T. Ozawa, K. Suzuki, B. Saito and T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3478-3480.

2P-20

ナンバリングアップマイクロリアクタにおけるフェノールのニトロ化反応

(株)日立製作所 機械研究所
○佐野理志・鈴木美緒・富樫盛典

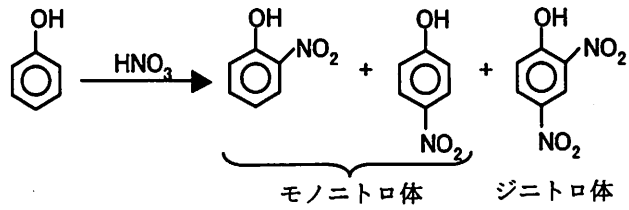
Nitration of phenol using numbering-up microreactors

Tadashi Sano*, Mio Suzuki, and Shigenori Togashi
Mechanical Engineering Research Laboratory, Hitachi, Ltd.
832-2, Horiguchi, Hitachinaka, Ibaraki, 312-0034, Japan
tadashi.sano.un@hitachi.com

We developed a pilot plant with 20 numbering-up microreactors that were parallelized for production. The maximum flow rate for the pilot plant was 600 mL/min, corresponding to 72 tons/year. Phenol was nitrated within a single reactor and the pilot plant. The yield for this reaction improved 10% within the single reactor compared with the conventional batch method. Moreover, the yield in the pilot plant was approximately equal to that of the single reactor. Therefore, we found the pilot plant provided uniform reactions in all reactors.

1．緒言

マイクロリアクタは迅速混合および精密な温度制御などの特徴を有し、このためマイクロリアクタを用いた化学合成ではこの特徴を利用した従来にない高速かつ高選択性の反応系の構築が可能であり，近年活発な研究が行われている[1)]。このような中，我々はマイクロリアクタを生産用に適用する事を目的として，マイクロリアクタを複数個並列に配置したナンバリングアップ構造を構築し，均一送液と処理増大を実現した[2)]。そこで本研究では，構築したナンバリングアップマイクロリアクタを利用して，次の反応式で示すフェノールのニトロ化反応を行い，マイクロリアクタ単体での反応結果[3)]と比較し，ナンバリングアップマイクロリアクタの性能評価を行った。



2．実験装置および実験方法

Fig.1 はマイクロリアクタユニットである。中心部にあるマイクロリアクタは，分解洗浄可能であり，流路は中心縮流型で多層構造のものを用いた。マイクロリアクタの上流側には，室温の溶液（フェノールと硝酸）を所定の温度まで加熱するための予熱部が，下流側にはマイクロリアクタ内部で混合・反応した生成溶液の反応時間を調整するための滞留部があり，これらを一体化した構造になっている。Fig.2

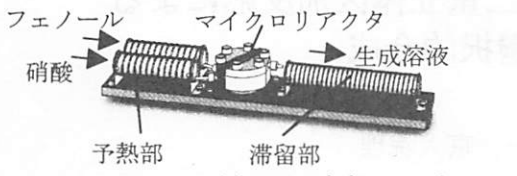


Fig.1 マイクロリアクタユニット

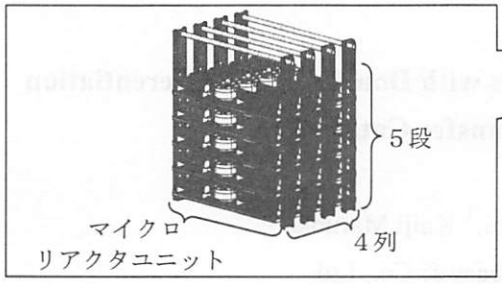


Fig.2 ブレード方式のナンバリングアップ

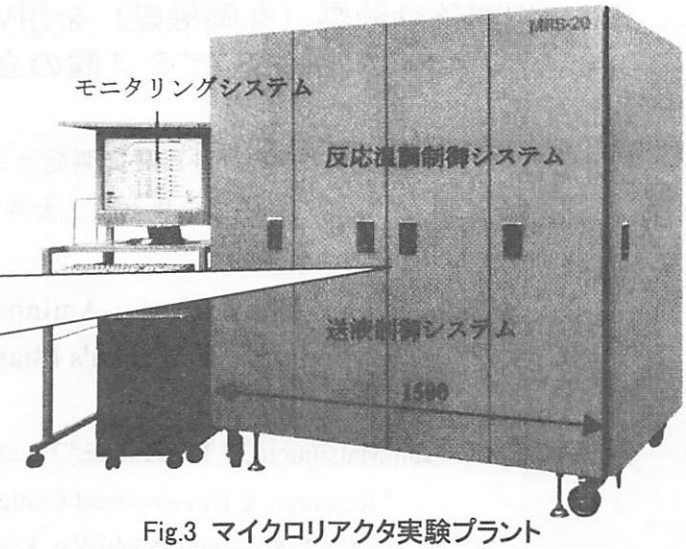


Fig.3 マイクロリアクタ実験プラント

はFig.1に示したマイクロリアクタユニットを複数個並列に配置したナンバリングアップ構造を示してあり，最大20個のマイクロリアクタが搭載可能である。Fig.3はFig.2に示した20個のナンバリングアップマイクロリアクタを設置した実験プラント（幅1500mm×高さ1500mm×奥行き900mm）を示している。この実験プラントの最大処理液量は10^{-5} m^3/s（600 mL/min）であり，72トン/年に相当する。適用する反応系としてはフェノールの硝酸によるニトロ化反応を選択した。マイクロリアクタに対し、水を溶媒としたフェノール溶液(0.9 mol/l)および硝酸溶液(15.8 mol/l)を所定の液量比で導入した。またマイクロリアクタ実験の比較対照としてビーカーを用いたバッチ実験を行った。反応溶液中の出発物質および得られた反応生成物については高速液体クロマトグラフィーを用いて収率を求めた。

3. 結果および考察

実験プラントで得られた生成物について，マイクロリアクタ単体および，バッチ式により反応させた時の生成物と比較・検討を行った。Table.1 に各反応装置におけるモノニトロ体およびジニトロ体の収率を示す。マイクロリアクタ単体と同様に実験プラントの実験結果は，モノニトロ体の収率が高く，バッチ実験と比較して10%程度向上している。また、副生成物である2,4-ジニトロフェノールの収率は、バッチ式と比較して大幅に低減している結果が得られた。上述のように実験プラントの結果は単体リアクタとほぼ同様の結果を示しており，並列化による不具合の発生は認められないため，実験プラントが所定の性能を発揮できることを確認した。

Table1 反応装置と生成物の収率

	モノニトロ体収率	ジニトロ体収率
バッチ方式	77%	7.7%
マイクロリアクタ	86%	2.3%
実験プラント	88%	1.7%

参考文献

1） 富樫・三宅,マイクロリアクタテクノロジー,41(2005)
2） 富樫・宮本・佐野・鈴木,化学工学会第71年会,G122(2006)
3） 鈴木・佐野・富樫・末松,化学工学会第71年会,G107(2006)

2P-21

不斉相間移動触媒（丸岡触媒）を用いる二重立体区別反応による β-分岐 α-アミノ酸の立体選択的合成

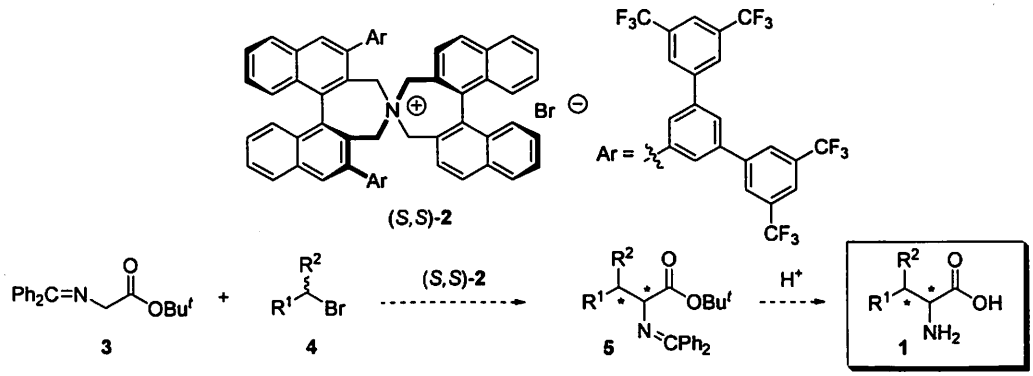
長瀬産業（株）研究開発センター、京大院理
○ 松本淳、井上徹、大井貴史、丸岡啓二

Stereoselective Synthesis of β-Branched α-Amino Acids with Double Stereodifferentiation by the Use of Maruoka's Phase Transfer Catalysts

Jun Matsumoto,[a]* Toru Inoue,[a] Takashi Ooi,[b] Keiji Maruoka[b]
[a] Research & Development Center, Nagase & Co., Ltd.
2-2-3, Murotani, Nishi-Ku, Kobe 651-2241, Japan
[b] Graduate School of Science, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan
jun.matsumoto@nagase.co.jp

Both *syn* and *anti* diastereomers of β-branched α-amino acids **1** can be assembled with control of their absolute configuration under the conditions of asymmetric phase transfer catalysis: Maruoka's phase transfer catalyst of a spiro type **2** can help to alkylate glycine Schiff base **3** with racemic bromide **6** in delivering *syn*-products **7** of high enantiomeric purity. In contrast, when Maruoka's phase transfer catalyst of truncated structure **8** is used, the asymmetric alkylation affords *anti*-product **9** with high enatioselectivity.

β位に分岐のある α-アミノ酸 **1** は、抗生物質の構成成分として報告はあるものの[1]、その立体選択的合成の困難さから、これまで創薬資源として利用されることはあまりなかった。他方、α-アミノ酸の立体選択的合成に有効なビナフチル型不斉相間移動触媒（丸岡触媒）**2** は[2]、グリシンのシッフ塩基誘導体の立体選択的アルキル化において、グリシンエノラートのプロキラリティのみならず、アルキル化剤のキラリティをも識別（double stereodifferentiation）できる[2b]。そこで我々は、丸岡触媒に内在するこのユニークな立体識別能を利用して、アルキル化剤にラセミの 2 級ブロミド **4** を利用する β-分岐-α-アミノ酸 **1** の立体選択的合成を検討した（Scheme 1）。



Scheme 1

β-分岐-α-アミノ酸の *syn* 体の立体選択的合成

グリシンエステル誘導体 **3** のトルエン溶液にα-フェネチルブロミドのラセミ体 **6a**（2 当量）、(*S,S*)-**2**（1 mol%）を加えた後、0 ℃で 50% 水酸化カリウム水溶液を滴下し、8 時間撹拌した。その結果、目的とする **7a** が 73% の収率で得られた。この時、95 : 5 の比で *syn* 体が優先して生成し、その光学純度は 94% ee であった。この結果から、(*S,S*)-**2** が α 位のみならず β 位の立体をも制御できることがわかった。さらにこの反応に18-クラウン-6 を添加したところ[2c]、立体選択性を維持したまま、収率が 86% に向上した（Table 1, entry 1）。そこで、この反応の一般性を調べるため、代表的な 1-アリールエチルブロミドのラセミ体によるアルキル化を行なった。その結果、いずれの場合も *syn* 体 **7** が、高い光学純度で選択的に得られた（Table 1, entry 2-3）。

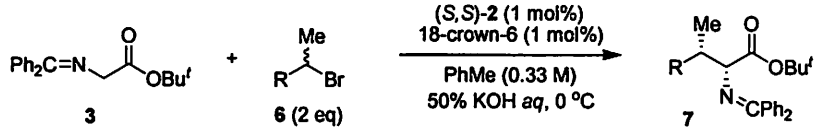
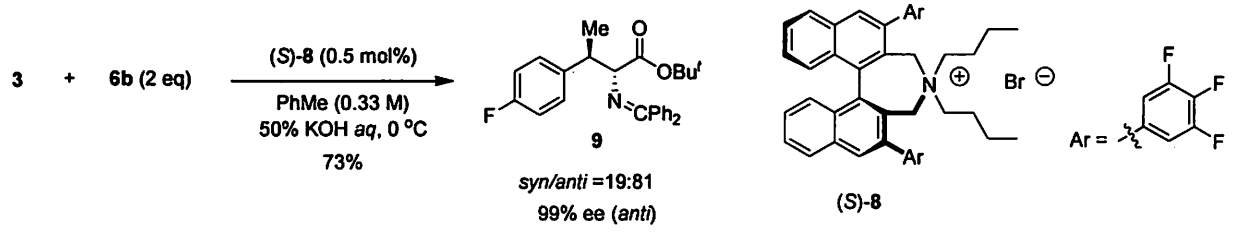


Table 1

Entry	R	Time (h)	Yield (%)	*syn/anti*	% ee (*syn*)	Product
1	Ph (**6a**)	6	86	95:5	94	**7a**
2	*p*-F-C_6H_4 (**6b**)	4.5	75	>95:5	97	**7b**
3	2-Naph (**6c**)	7	65	>95:5	98	**7c**

β-分岐-α-アミノ酸の *anti* 体の立体選択的合成

上記の方法で得られた *syn* 体 **7** は、α 位のエピ化によって *anti* 体に異性化できる[3]。しかし我々は、実用的な *anti* 体の合成法を開発するために、丸岡触媒を利用した直接的な *anti* 体の合成を検討した。丸岡触媒として構造の簡略化された (*S*)-**8**[2d]を用いると、ラセミのブロミド **6b** によるアルキル化反応が、*anti* 選択的に進行し、99% ee の **9** を得ることができた（Scheme 2）。



Scheme 2

このように丸岡触媒 **2** と **8** を使い分けることで、β-分岐-α-アミノ酸 **1** の *syn* 体と *anti* 体を、自由に作り分ける方法を確立することに成功した。

References

1) Kataoka, Y.; Seto, Y.; Yamamoto, M.; Yamada, T.; Kuwata, S.; Watanabe, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1081.

2) a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139. b) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kato, D.; Uematsu, Y.; Tayama, E.; Sakai, D.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5073. c) Shirakawa, S.; Yamamoto, K.; Kitamura, M.; Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 625. d) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549.

3) Roff, G. J.; Lloyd, R.C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098.

2P-22

硫黄触媒毒を利用した新規官能基選択的接触還元法の開発

岐阜薬科大学　薬品化学教室
○森昭則・水崎智照・前川智弘・佐治木弘尚

Development of chemoselective hydrogenation method using a sulfuric catalyst poison

Akinori Mori,* Tomoteru Mizusaki, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The development of modified Pd catalysts for chemoselective hydrogenation has been a major challenge for synthetic organic chemists. Although several applications of catalyst poisons for this purpose have been reported, these methods usually lack rules of generality. Recently, we established the Pd/C-catalyzed chemoselective hydrogenation using nitrogenous catalyst poisons either between olefins and benzyl ethers or between benzyl esters and benzyl ethers. During the course of further study of catalyst poisons, we found that diphenylsulfide as a sulfuric catalyst poison moderately depressed the catalyst activity of Pd/C. Moreover, we developed a novel chemoselective hydrogenation method using diphenylsulfide: olefins and azides were reduced; aryl chlorides, aryl ketones, benzyl esters, and *N*-Cbz protective groups remained intact.

遷移金属を触媒とした接触水素化は、実験室レベルから工業的プロセスにわたって広く利用される官能基変換法である。Pd/C は比較的安価な不均一系触媒であり、反応系から濾過のみで除去可能なため、接触水素化に最も汎用される触媒の一つである。しかし Pd/C はその高い還元活性のために複数の還元性官能基を有する化合物において、特定の官能基のみを選択的に還元することは困難である。従って、一般性ある官能基選択的還元法を開発できれば、接触還元反応の有機合成化学的有用性が向上する。

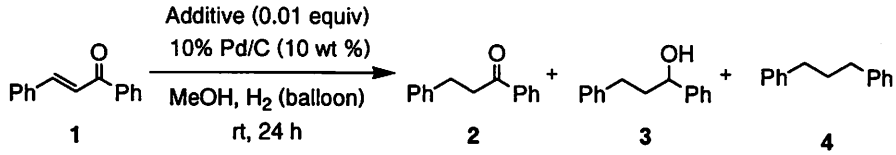
当研究室では、官能基選択性の獲得を目的として触媒毒の添加による触媒活性の制御を検討してきた。その結果、窒素性塩基の添加によりベンジルエーテルを脱保護することなくオレフィンを還元する手法[1]や、官能基選択的不均一系接触還元触媒 Pd/C(en)[2]を開発している。

今回我々は、より強力な硫黄触媒毒に着目し、特異的な官能基選択的接触還元法を開発すべく検討を行った（Table 1）。

カルコン（1）を基質として、芳香族ケトンを還元せずにオレフィンの水素化のみが進行する添加物を見出すべく検討したところ、ジフェニルジスルフィドやチオフェノールの場合には触媒の失活が認められ、オレフィンの水素化さえも進行しなかった（entries 7 and 8）。一方、ジフェニルス

ルホン及びジフェニルスルホキシドではオレフィンの水素化と芳香族ケトンの部分還元が認められ、十分な還元抑制効果は得られなかった（entries 2 and 3）。最終的に、基質に対して 0.01 当量のジフェニルスルフィド（Ph_2S）の添加により、芳香族カルボニル基を水素化することなくオレフィンのみが選択的に還元されることが明らかとなった（entry 5）。

Table 1



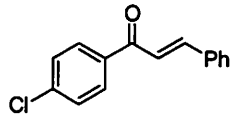
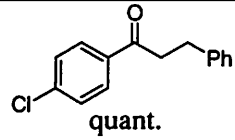
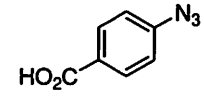
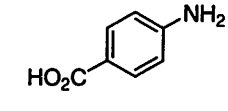
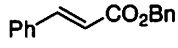
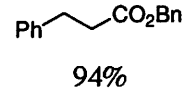
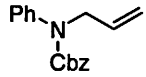
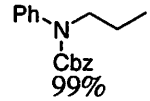
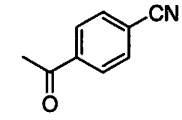
Entry	Additive	1	:	2	:	3	:	4[a]
1	None	0	:	0	:	0	:	100
2	Ph_2SO_2	0	:	0	:	100	:	0
3	Ph_2SO	0	:	93	:	7	:	0
4	Ph_2S (0.001 equiv)	0	:	94	:	6	:	0
5	**Ph_2S**	**0**	:	**100**	:	**0**	:	**0**
6	Ph_2S (0.1 equiv)	0	:	100	:	0	:	0
7	Ph_2S_2	100	:	0	:	0	:	0
8	PhSH	100	:	0	:	0	:	0

次に、本反応の一般性とリミテーションを確認すべく様々な還元性官能基の接触水素化に対する Ph_2S の添加効果を検討した（Table 2）。その結果、芳香族カルボニル基及び芳香族ハロゲン共存下に、オレフィンのみを還元することができた（entry 1）。

また、Pd/C を触媒とした接触還元条件下容易に水素化分解されるベンジルエステルや Cbz 保護基は本反応条件下全く脱保護されないことを明らかとした（entries 2 and 3）。

さらに、芳香族アジドは効率的に還元を受け対応するアミンに変換されるのに対して、シアノ基は全く還元されないことも判った（entries 4 and 5）。

Table 2

Entry	Substrate	Product	Entry	Substrate	Product
1		 quant.	4		 quant.
2		 94%			
3		 99%	5		No reaction

以上、Pd/C を用いた接触還元条件下、硫黄触媒毒として触媒量（0.01 当量）のジフェニルスルフィドを添加することで、芳香族カルボニル基、芳香族ハロゲン、ベンジルエステル、及び Cbz 保護基共存下におけるオレフィンの官能基選択的接触水素化法を確立した。

［文献］

1) Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981.

2) Sajiki, H.; Hirota, K. *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **2001**, *59*, 109.

2P-23

新規デンドリマー型ホスフィン配位子の合成とその水系プロセスへの適用

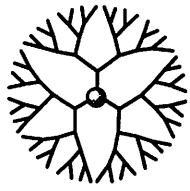
独立行政法人産業技術総合研究所
藤田 賢一・○服部 初彦・村木 孝仁

Preparation of Novel Dendritic Phosphine Ligands and their Application to Aqueous Media Organic Synthesis

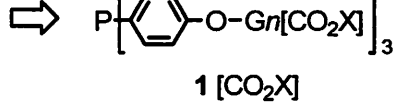
Ken-ichi Fujita, Hatsuhiko Hattori,* Takahito Muraki
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
AIST Tsukuba Central 5, 1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan
k.fujita@aist.go.jp

A series of amphiphilic dendritic ligands with a triarylphosphine core was synthesized in fair yields. The corresponding dendritic phosphine–palladium complexes were applied as catalysts to the aqueous media Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. The reactions proceeded smoothly in water and a positive dendritic effect on the chemical yields of biaryl products was observed.

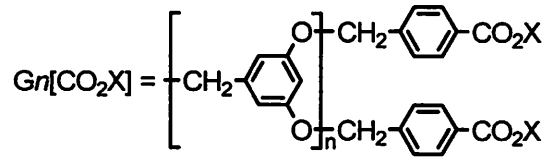
近年化学プロセスにおける有機溶媒の削減を目的として、水溶媒下での有機合成や水中でも高活性な有機金属触媒等が開発されている。一方、最近有機金属触媒のポリマー固定化に基づく新規反応場設計の有効性が報告されており、中でもデンドリマーは溶媒に対する溶解性が高いため触媒活性を維持でき[1]、またナノサイズゆえ膜分離に基づくメンブレンリアクターへの展開も可能である。そこで我々は水中有機合成用均一系錯体触媒の設計において、ポリマー支持体としてのデンドリマーの有用性と、水中での有機合成において反応促進の鍵となるミセルに着目した。今回我々はデンドリマーのコア部にリン原子を有し最外殻にカルボキシレート基を導入した単分子ミセル型の両親媒性デンドリマー固定型ホスフィン配位子 **1** [CO_2K]を新規合成した。そしてこれより調製されるホスフィンパラジウム錯体触媒を用いることにより鈴木－宮浦反応が水中で円滑に進行し、さらにデンドリマー型ホスフィン配位子の世代伸長に伴い収率が向上することを見出したので報告する。



デンドリマー型配位子
● ：リン原子

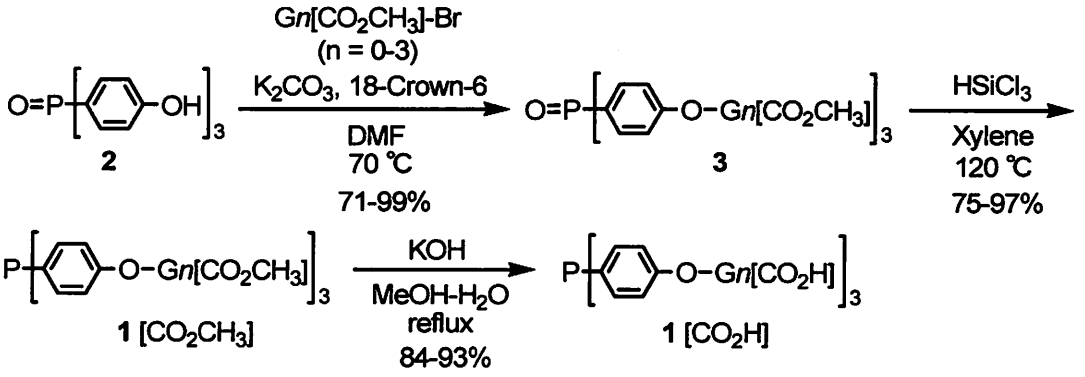


1 [CO_2X]
n = 0-3
X = CH_3, H, K



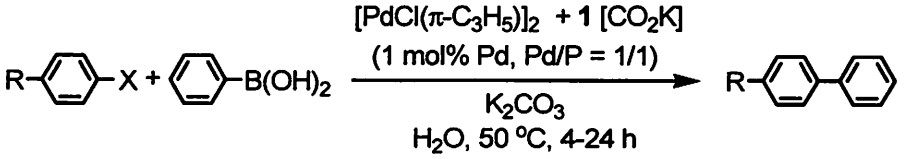
新規デンドリマー固定型ホスフィン配位子 **1** [CO_2H]は次頁上式に従い合成した。DMF 中炭酸カリウム存在下、ホスフィンオキシド **2** と Gn[CO_2CH_3]-Br との反応により、対応するデンドリマー型ホスフィンオキシド **3** を合成し、**3** をトリクロロシランで還元することによりデンドリマー型ホス

フィン **1** [CO_2CH_3]を得た。そして **1** [CO_2CH_3]のエステル基を水酸化カリウムで加水分解することにより **1** [CO_2H]を合成した。



次に新規デンドリマー型ホスフィン配位子 **1** [CO_2K]の水中での有機合成における有効性を検証すべく、下式に従い水中で鈴木ー宮浦反応を行った。**1** [CO_2K]は、**1** [CO_2H]を水中で等量の水酸化カリウムで中和することにより調製し、この溶液に[$PdCl(\pi\text{-}C_3H_5)]_2$ を加え両親媒性デンドリマー固定型ホスフィンパラジウム錯体触媒を調製した。まず種々の世代のデンドリマー固定型錯体触媒を用い 4-ヨードトルエンとフェニルホウ酸とのクロスカップリング反応を 4 時間行ったところ、デンドリマー型ホスフィン配位子 **1** の世代伸長に伴い収率が向上することが明らかになった（デンドリマー効果；entries 1–4)。次に、合成が容易な第 2 世代のデンドリマー固定型錯体触媒を用い種々のハロゲン化アリールとフェニルホウ酸とのクロスカップリング反応を行ったところ、entries 5,7 では反応性は低下したがいずれの場合も対応する置換ビフェニル体を得ることができた。

現在、本単分子ミセル型ホスフィン錯体触媒を用い、種々の水系でのカップリング反応への適用について検討を行っておりこれらの結果も併せて報告する。



Entry	R	X	G*n* of **1**	Yield/%
1	CH_3	I	G0	51
2	CH_3	I	G1	66
3	CH_3	I	G2	75
4	CH_3	I	G3*	86
5	CH_3	Br	G2	63
6	$COCH_3$	I	G2	87
7	OCH_3	I	G2	86

*23%のエステル基が残存しているものを使用

本研究は平成 16 年度産業技術研究助成事業(NEDO)の助成により実施された。

Reference

1) Our previous reports: K. Fujita, T. Muraki, T. Sakurai, A. Oishi, Y. Taguchi, *Chem. Lett.*, **34**, 1180 (2005). K. Fujita, T. Muraki, H. Hattori, T. Sakakura, *Tetrahedron Lett.*, in press.

2P-24

革新的カーボネートプロセス

旭化成ケミカルズ（株）化学技術研究所　化学プロセス研究部
○篠畑雅亮・ビジャント ブディアント・三宅信寿

The innovative Process for Carbonates from CO_2

Masaaki Shinohata,* Budianto Bijanto, Nobuhisa Miyake
Chemical Technology Laboratory, Chemical & Process Dept., Asahi Kasei Chemicals Co.
2767-11 Niihama Shinonasu Kojima, Kurasiki, Okayama, 711-8510, Japan
shinohata.mb@om.asahi-kasei.co.jp

We have successfully developed an innovative process of Carbonates from CO_2 as a corbonyl source. Carbonates are the most excellent carbonyl source replaced with Phosgene for the raw material of PC or isocyanates. In the conventional processes of carbonates, highly toxic Phosgene or CO is used. Our new process needs only CO_2 and Phenol as raw materials, and only carbonate and water are produced. Toxic materials and by-products are not generated. This new process consists of five processes combined four reactions, and each elementary process was optimized.

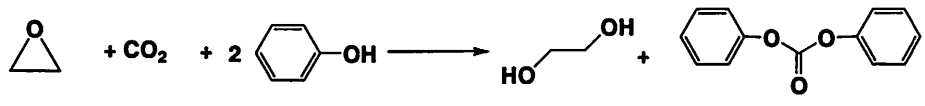
炭酸エステルは、有毒なホスゲンに代わるカルボニルソースであり、ポリカーボネート原料やイソシアネート原料として有用な化合物である。特にポリカーボネート（ＰＣ）においては、先に弊社が環境面、コスト面で優位な「非ホスゲン法ＰＣ製造法」を工業化したことにより、炭酸エステルの重要性はますます高まっている。

工業的カルボニルソースの特徴は右図である(Fig.1)。現状、ＰＣの９０％以上、イソシアネートのほぼ１００％が猛烈な毒性を有するホスゲンにカルボニルソースを依存し、概算500万t/年以上のホスゲンが製造されている。酸化的カルボニル法で用いられるＣＯも猛毒性を有し、共に立地制限、塩素による腐食が発生するなどの問題を抱えている。

		CO	CO_2
TLV	0.1ppm (TWA)(ACGIH2002)	25ppm (TWA)(ACGIH2001)	5000ppm (TWA)(ACGIH2001)
特徴 反応性	極めて高い	高い	極めて低い
毒性	極めて高い	高い	低い
その他	腐食性		安価

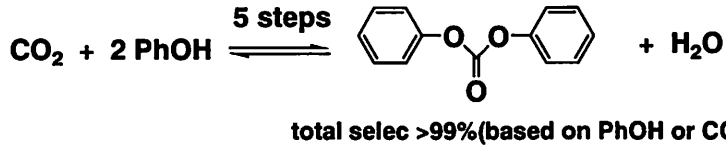
Fig.1　カルボニルソースの特徴

一方、二酸化炭素はホスゲンや一酸化炭素に比べて毒性が低く安価であるが、安定なために反応性は極めて低い。先に工業化した「非ホスゲン法ＰＣ製造法」は二酸化炭素を原料とした炭酸エステルをカルボニルソースとしているが、CO_2の低反応性を、副原料に高エネルギー物質であるエチレンオキシドを用いることで解決し、エチレングリコールを併産させている(Scheme 1)。



Scheme 1

本研究は更に検討を進め、副原料を用いず、スズ化合物をメディエーターとし、二酸化炭素から炭酸ジフェニルと水のみを得る新規製造方法を開発したので報告する（Scheme 2）。



Scheme 2

今回開発した製造方法は４反応を組み合わせた５工程からなる（Fig.2）。各々の工程を以下に示す。各工程に関わる全反応は可逆平衡反応で、圧倒的に原系に偏っているが、特殊装置、高価試薬を用いることなく蒸留のみによって生成系への高選択率転化を達成した。５工程を合わせたTotalの反応はScheme 2に示した通りであり、二酸化炭素とフェノールから炭酸ジフェニルが合成され副生物は水のみである。このように、本技術は、使用原料の毒性、低反応性、副原料や併産物の問題を一切排除し、安全かつ高選択率、高エネルギー効率で炭酸エステルを製造するため、従来の炭酸エステル製造方法の課題をすべて解決できる。

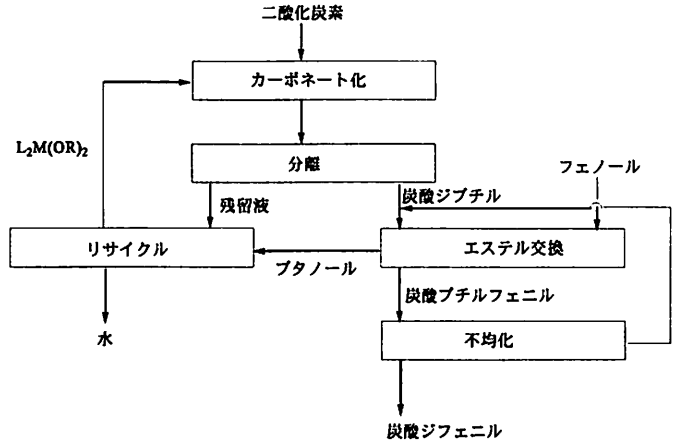


Fig. 2 Innovative Process for Carbonate

開発法を用いたＰＣ製造法では、下記（Fig.3）に示すように分子転換効率は高く、エネルギー投入量も極めて低く（精査中）、ＧＳＣに沿った革新的プロセスである。

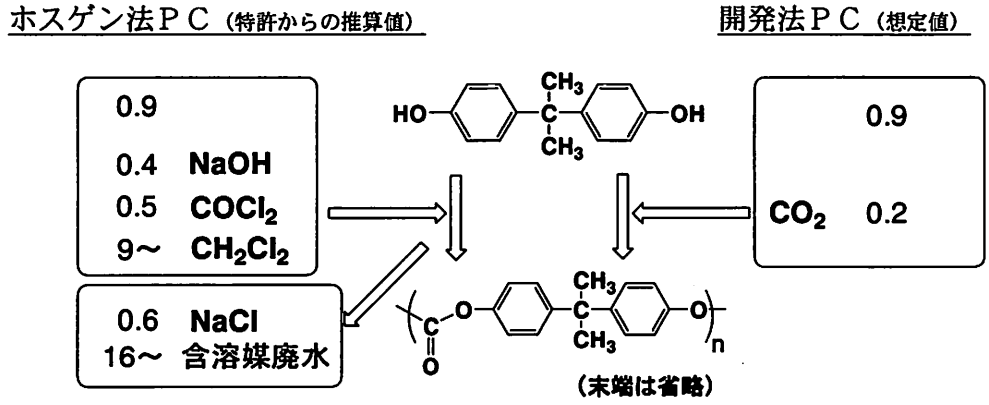


Fig.3 ＰＣ１Ｋｇ生産に必要とされる原料及び廃棄物量（単位：Ｋｇ）

【参考文献】

1. S. Fukuoka et al., Chemical Engineering of Japan. 68 (2004) 41
2. WO 2005/000783

2P-25

4－置換ピペリジンの選択的合成法とその不斉反応

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○湊大志郎、今井美恵子、出水庸介、尾野村治、松村功啓

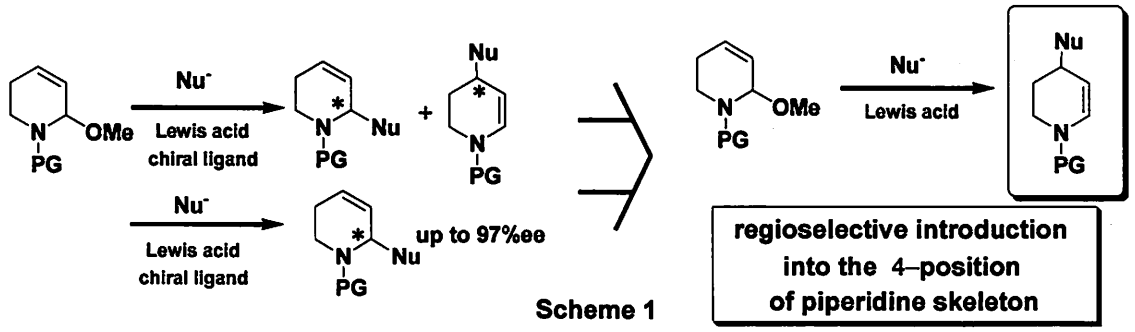
Selective Synthesis Method of 4-Substituted Piperidine and Its Asymmetric Reaction

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

Copper ion-catalyzed carbon-carbon bond forming reaction between iminium ions generated from 3,4-unsaturated 2-methoxypiperidine derivatives and active methylene groups afforded 4-substituted piperidine derivatives. This method was applied to synthesis of (-)-cincholoiponic acid from *N*-methoxycarbonylpiperidine.

環状アミンへの高選択的求核剤不斉導入反応が可能となれば、医薬品や天然物の骨格に含まれる光学活性環状アミンを簡便に与える方法が得られるとともに、得られた光学活性環状アミンを用いた医薬品合成の新規ルート開発が見込まれる。これまで環状アミンへの求核剤導入法は数例報告されているが、4位選択的な反応は少なく、その不斉反応は報告されていない。

我々の研究室では、ピペリジン誘導体から発生させたイミニウムイオンへの求核剤導入反応により 2-置換体と 4-置換体の混合物を与える結果を得ており、反応の検討により 2 位選択的導入反応に成功し既に報告を行っている [1]。さらにその不斉反応では 97%ee での導入も可能としている。今回、新たに 4 位選択的求核剤導入反応に成功したので報告する(Scheme 1)。



Scheme 1

2 位選択的導入反応で基質として用いていた *N*-保護-3,4-不飽和-2-メトキシピペリジン **3a**[2]に加えて、3 位にエチル基の付いたピペリジン誘導体 **3b** を用いて検討を行った(Table 1)。マロン酸ジメチル **4p** を用いた反応の場合(entries 1-2)、**3a** は 2-置換体のみが得られたが **3b** では 2-置換体に加え 4-置換体も副生する。**3b** にアセト酢酸メチル **4q** を用いた場合(entry 4)、生成物は 4-置換体のみであった。種々検討した結果、アセト酢酸メチル **4q** を用いることとピペリジン環の 3 位

にアルキル置換基をもつことが、生成物が 4-置換体に偏る因子として挙げられる。これにより 4-置換ピペリジンの選択的合成に成功した。

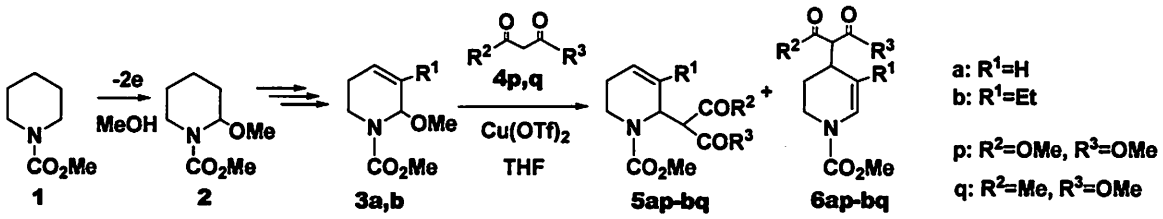
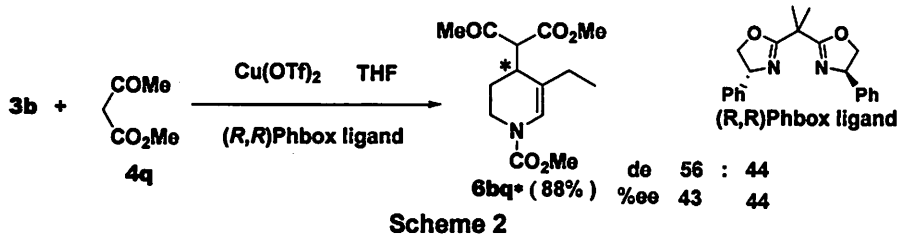


Table 1. The reaction of **3a,b** with active methylene compounds **4p,q**

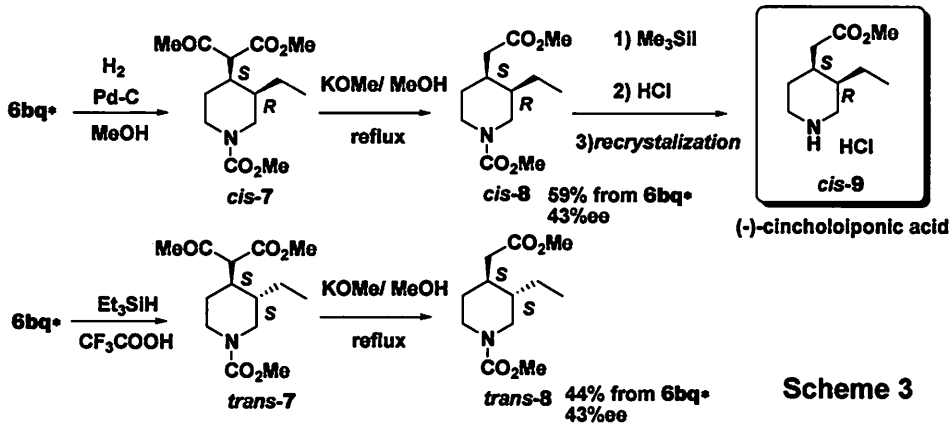
entry	substrate 3a,b	R^1	active methylene compound 4p,q	R^2	R^3	product α-isomer		yield (%) γ-isomer		ratio 5 / 6
1	**3a**	H	**4p**	OMe	OMe	**5ap**	68	**6ap**	0	100 / 0
2	**3b**	Et	**4p**	OMe	OMe	**5bp**	70	**6bp**	11	89 / 11
3	**3a**		**4q**	Me	OMe	**5aq**	41	**6aq**	21	66 / 34
4	**3b**		**4q**	Me	OMe	**5bq**	0	**6bq**	85	0 / 100

(*R,R*)Phbox を用いた不斉反応では、中程度のエナンチオ選択性で 4-置換体 **6bq**∗を得た(Scheme 2)。



Scheme 2

次いで、Scheme 2 の不斉反応で得られた **6bq**∗から、さまざまなキナアルカロイドのモノテルペノイド部分構造である光学活性な 3-エチル-4-ピペリジル酢酸 **9** の合成を試みた。結果としては *cis* および *trans* 異性体 **8** がエナンチオ選択性を損なわずに合成でき、*cis*-**8** から(-)-cincholoiponic acid **9** を得ることができた(Scheme 3)。さらに、(*S,S*)Phbox を用いた同様の不斉反応で得られる **6bq**∗の鏡像体から、*cis* および *trans* 異性体 **8** それぞれの鏡像体が合成でき、四種の立体異性体を作り分けることが可能となった。



Scheme 3

1) Kanda, Y.; Onomura, O.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Chirality* **2003**, *15*, 89-94.

2) Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073-4074.

2P-26

部分加水分解したチタンアルコキシドを ルイス酸として用いる不斉シアノ化反応

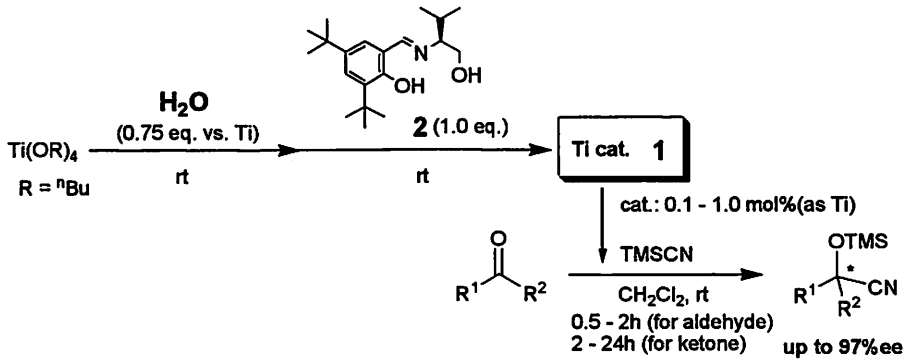
三井化学（株）触媒科学研究所
○永田卓司・吉永一彦

Enantioselective Cyanosilylation of Aldehydes and Ketones Using Partially Hydrolyzed Titanium Alkoxide as a Lewis Acidic Metal

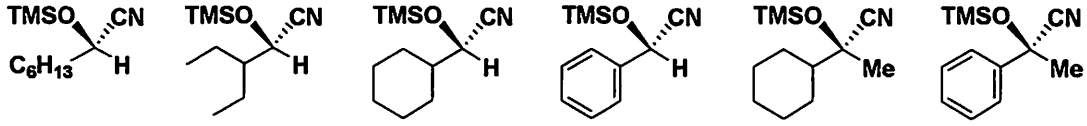
Takushi Nagata,* Kazuhiko Yoshinaga
Catalysis Science Laboratory, Mitsui Chemicals, Inc.,
580-32, Nagaura, Sodegaura-shi, Chiba, 299-0265, Japan
takushi.nagata@mitsui-chem.co.jp

Highly enantioselective cyanosilylation of aldehydes and ketones to the corresponding cyanohydrins was developed in the presence of an optically active titanium catalyst. This enantioselective cyanation was carried out using partially hydrolyzed titanium alkoxide as a Lewis acidic metal. The reactions between aldehydes and trimethylsilyl cyanide proceeded rapidly in high yields at room temperature, and its cyanohydrin trimethylsilyl ethers were obtained in 0.5-2 hours in high enantioselectivities using 0.2 mol% of the titanium catalyst. This catalytic system was successfully applied to the asymmetric cyanosilylation of ketones.

光学活性シアノヒドリンは様々な用途に用いられる有機合成上有用な中間体である。近年の活発な研究によりアルデヒドに限らずケトンにも適用可能な触媒的不斉シアノ化反応が報告されるようになった[1]が、実用性の観点から未だ十分なレベルにあるとは言えず、工業的に使用可能な触媒の開発が望まれている。最近我々は、アルデヒドの不斉シアノシリル化反応においてチタンアルコキシドの部分加水分解物をルイス酸の金属源として用い、従来のシッフ塩基配位子と組み合わせることにより、触媒性能を飛躍的に向上させられることを見いだした。この方法は、極低温を必要と



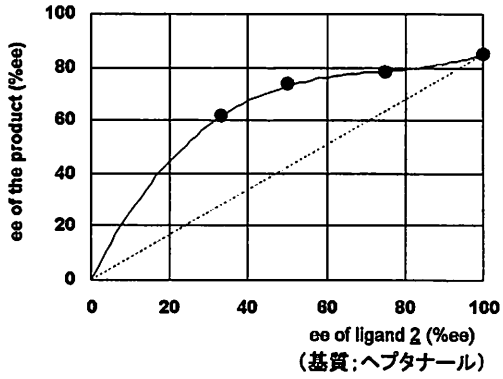
することなく簡便な処方で、高いターンオーバー数を実現できる。触媒1は部分加水分解したチタンブトキシドと3座のシッフ配位子2から *in-situ* で調製され、例えば、ヘプタナールとトリメチルシリルシアニドとの反応に用いた場合、室温で対応するシアノヒドリンシリルエーテルが 30 分程度で定量的に得られた。触媒量を 0.2mol%とした場合、不斉収率は 88%ee であった。種々のアルデヒドに適用したところ、脂肪族、芳香族のいずれの基質においても高い不斉収率で目的物が得られた。一方、ケトンを基質に用いると、加水分解しない通常のチタンアルコキシドから調製した触媒では、ほとんど反応が進行しないが、この処方においては、アルデヒドと比べ反応性は低下するものの、高い不斉収率で定量的に目的物が得られることが確認できた。



88%ee　97%ee　97%ee　92%ee　91%ee　92%ee

この処方の特徴は、加水分解したチタンアルコキシドを用いる点にある。チタンイソプロポキシドとシッフ塩基配位子2を触媒とした、非水系でのシアノシリル化反応[1b]との比較を行なったところ、次の2つの相違があることがわかった。1）同じ絶対立体配置の光学活性配位子を使用しても、生成物の絶対立体配置が逆となる。2）非水系では配位子と生成物の ee との間に非線形効果が見られないが、本反応においては正の非線形効果が観察された（図1）。これらの結果は、本反応の活性種が従来のものとは異なることを示唆するものである。現在のところ反応機構の詳細は明らかになっていないが、チタンアルコキシドの部分加水分解により生ずる Ti-O-Ti 構造[2]が触媒活性の飛躍的な向上に寄与しているものと考えている。

図1. 配位子の光学純度と不斉収率の相関



References

1. For reviews, see: a) J. Brunel and I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 3752; For aldehydes, see: b) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, and N. Oguni, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1515; c) Y. N. Belokon, S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, and L. V. Yashkina, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3968; d) Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2641; For ketones, see: e) Y. Hamashima, M. Kanai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7412; f) H. Deng, M. P. Isler, M. L. Snapper, and A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 1009, g) D. E. Fuerst and E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8964; h) X. Liu, B. Qin, X. Zhou, B. He, and X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12224.
2. V. W. Day, T. A. Eberspacher, W. G. Klemperer, C. W. Park, and F. S. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8190.

2P-27

無臭ベンゼンチオールを利用したチオ糖及びオリゴ糖の合成

京都薬科大学　薬品製造学教室
○ 石岡祐一・加藤孝博・長谷川純也・梶本哲也・野出　學

The Synthesis of Oligosaccharides and Thiosugars Using Odorless Benzenethiols

Yu-ichi Ishioka, * Takahiro Katoh, Jun-ya Hasegawa, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node.
Department of Pharrmaceutical Manufacturing Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University
1 Shichono-cho, Misasagi, Yamasina-ku, Kyoto 607-8414, Japan
E-mail: node@mb.kyoto-phu.ac.jp

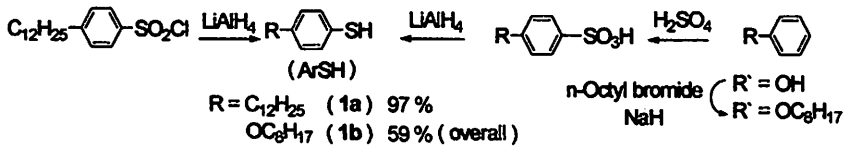
Thioglycosides are excellent glycosyl donors in glycosylation, however, the preparation of thioglycosides and their application for glycosylation have a disadvantage that accompanies malodorous smell on handling and on generating the thiols during the reactions. Therefore, we synthesized odorless benzenethiols (**1a, 1b**) and attempted glycosylation with 1-(4-dodecyl-)phenylthioglycosides (**2a, 3a**) or 1-(4-octyloxy-) phenylthioglycosides (**2b, 3b**), which were prepared from peracetates of the corresponding sugars and **1a, 1b**. As a result, the method was effective to synthesize a trisaccharide, a synthetic precursor of an inhibitor toward *N*-acetylglucosaminyltransferase V that related to potency of metathesis in tumor cells. Further application for sialylation was also attempted and satisfactory results were obtained.

グリコシル化反応においてチオールから調製されるチオグリコシドは優れたグリコシルドナーであり、固相上や可溶性高分子支持体上でのオリゴ糖合成にも利用されている。しかし、ベンゼンチオールやエタンチオールを利用した従来法では、チオグリコシドの合成時のみならず、グリコシル化反応においてもチオールが生成し悪臭が発生するという操作上の欠点を有している。そこで、演者らはチオグリコシドをドナーとするグリコシル化のプロセスを無臭条件下で行う手法の開発を試み、チオグリコシドの利用に伴う環境問題を克服しプロセス化学における有用性を検討した。

1. 無臭ベンゼンチオール類の調製

長いアルキル側鎖をもつベンゼンチオールは高沸点難揮発性であるため無臭であると考え、原料が安価である*p*-ドデシルベンゼンスルホニルクロリドおよびフェノールから二種類の無臭ベンゼンチオール類 (**1a, 1b**) を無臭条件下かつ高収率で得ることができた。

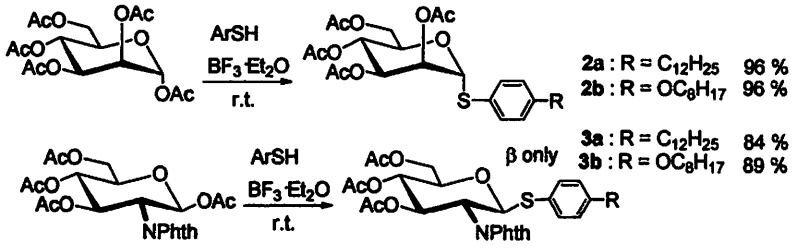
Scheme 1



2. チオグリコシドの調製

得られた無臭ベンゼンチオール類（**1a, 1b**）を $BF_3 \cdot Et_2O$ 存在下マンノース及び *N*-フタロイルグルコサミンの完全アセタートと反応させ、それぞれのチオグリコシド（**2a, 2b, 3a, 3b**）を高収率、高アノマー選択性で合成できた。

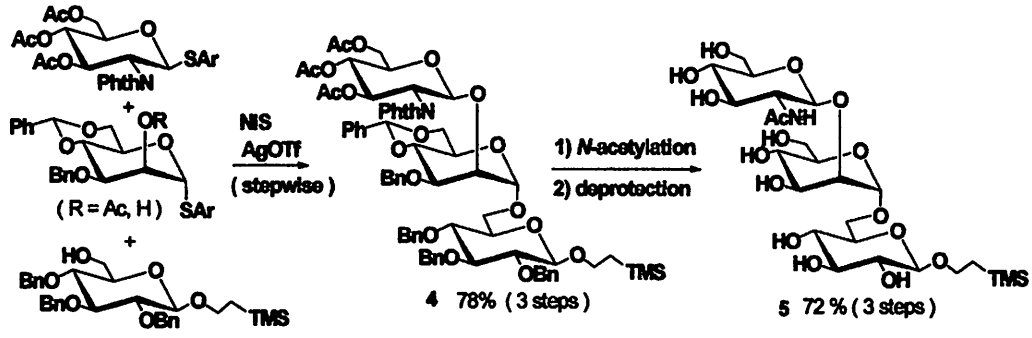
Scheme 2



3. グリコシル化反応

上記チオグリコシドをドナーとして、2-(trimethylsilyl)ethyl 2,3,4-*O*-benzyl-β-D-glucopyranoside をアクセプターとしてグリコシル化を行い完全無臭条件下で保護体（**4**）を得た。さらに、続く脱保護により癌細胞の転移能と関係の深い *N*-アセチルグルコサミン転移酵素V阻害剤の合成前駆体（**5**）を収率良く（overall 56 %）合成できた。

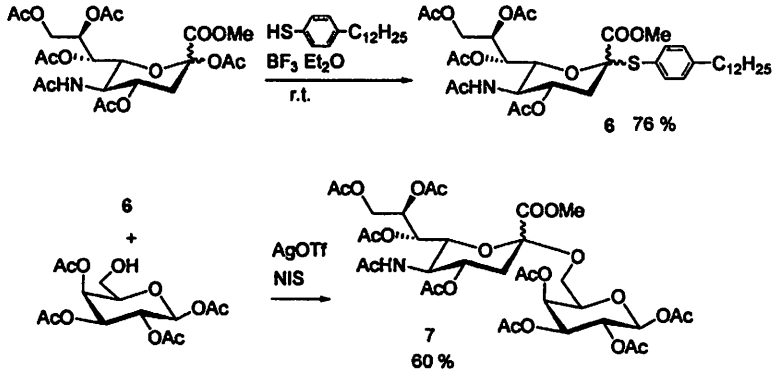
Scheme 3



4. シアロオリゴ糖鎖合成への応用

最もグリコシル化反応が難しいとされているシアロ化に本手法を適用し、チオグリコシド（**6**）の調製および**6**をドナーとしたシアロ化を行ったところ、ベンゼンチオールを用いた従来法と比べ、同程度以上の収率で反応を行うことができた。

Scheme 4



2P-28

環状アミノ酸の製造検討

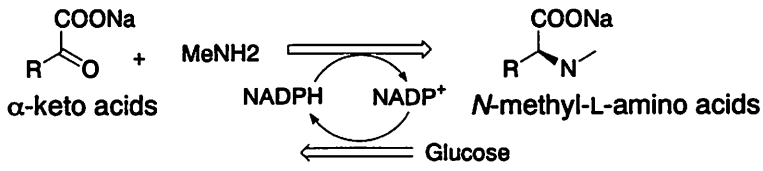
(株) 三菱化学科学技術研究センター　バイオ技術研究所、[1]京大・化研、[2]阪大・理
○安田 磨理、上田 誠、三原 久明[1]、江崎 信芳[1]、村松 久司[2]

Enzymatic synthesis of cyclic amino acids by *N*-methyl-L-amino acid dehydrogenase

Mari Hara Yasuda,* Makoto Ueda,
Hisaaki Mihara[1], Nobuyoshi Esaki[1] , and Hisashi Muramatsu[2],
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc. Biotechnology Labo.
1000, Kamoshida, Aoba,Yokohama 227-8502 Japan
1 Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Kyoto 611-0011, Japan.
2 Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka University, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

A new enzymatic system for the synthesis of optically pure cyclic amino acids (CAA) from corresponding diamino acids or racemic CAA is described. α,ω-Diaminoacids were oxidized into α-keto acids with amino acid oxidases (AAO). The α-keto acids were spontaneously transformed into cyclic imino acids in the reaction medium. The resulting imines were reduced to the L-form CAA with *N*-methyl-L-amino acid dehydrogenase (NMAADH) from *Pseudomonas putida* ATCC12633 using NADPH as a cofactor. L-form CAA were also obtained from racemic CAA by using D-amino-acid oxidase and NMAADH. Using this method, a new compound [1,4]-thiazepane-3-carboxylic acid (Fig 1) was synthesized from *S*-aminopropyl-L-cysteine.

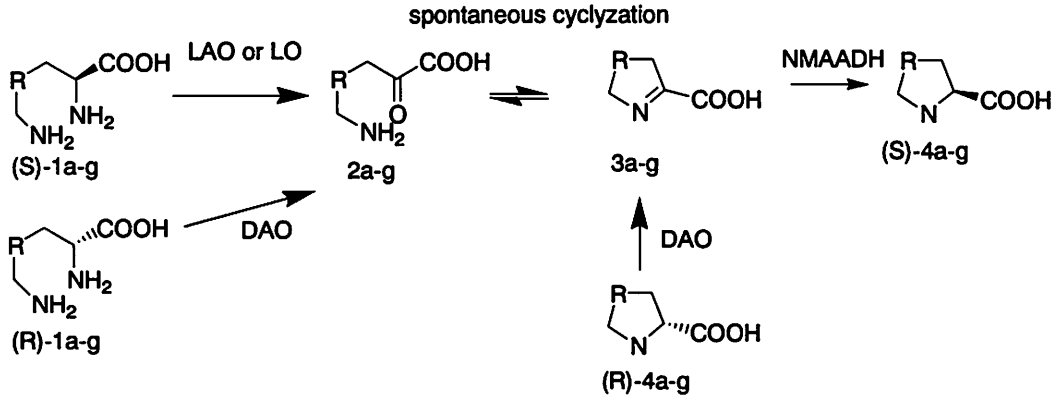
背景と目的)　我々は *Pseudomonas putida* ATCC12633 由来の *N*-メチル-L-アミノ酸デヒドロゲナーゼ (NMAADH) の研究を行い、これまでに NMAADH のクローニング、大腸菌での発現、組換え大腸菌による *N*-メチル-L-フェニルアラニンなどの *N*-メチル-L-アミノ酸製造に関する報告を行なってきた (scheme 1) [1-3]。



Scheme 1

本研究の中で NMAADH は D-リジンの代謝に関する酵素群のひとつであること、Δ1-Piperideine-2-carboxylic acid などイミノ酸が本来の基質であり、NMAADH の作用により L-ピペコリン酸が生成されていると判明した [4-5]。

そこで今回様々な環状アミノ酸を製造することを目的に研究を行った。反応スキームとしては末端にアミノ基を持つ塩基性アミノ酸あるいはラセミ体環状アミノ酸を出発原料として scheme 2に従い実施した。対応するアミノ酸オキシダーゼとして市販の L-amino acid oxidase (LAO)、L-lysine oxidase (LO)や D-amino acid oxidase(DAO)等を用い、α位のアミノ基を酸化した。反応液中では環状イミノ酸が自然に生成される。この環状イミノ酸を NMAADH を用いて還元し環状アミノ酸を得た。



Scheme 2

結果)　市販および合成された各種ジアミノ酸から、対応するアミノ酸オキシダーゼ（AAO）により環状イミン酸を得てNMAADHの作用で様々なアミノ酸が製造できることが判明した。化学合成的には製造しにくい７員環のアミノ酸も製造することができた。特にS-アミノプロピル-L-システインを出発原料としたときに新規環状アミノ酸である[1,4]-thiazepane-3-carboxylic acid (Fig 1)を製造することができた。

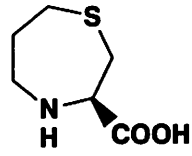


Figure 1.
[1,4]-thiazepane-3-carboxylic acid

1) 村松ら　２００３年日本農芸化学会大会

2) Muramatsu H; Mihara H; Kakutani R; Yasuda M; Ueda M; Kurihara T; Esaki N; Tetrahedron: Asymmetry **2004**, *15*, 2841–2843

3) Mihara H; Kakutani R; Muramatsu H; Yasuda M; Ueda M; Kurihara T; Esaki N; FEBS Journal **2005**, *272*, 1117–1123

4) Muramatsu H; Mihara H; Kakutani R; Yasuda M; Ueda M; Kurihara T; Esaki N; J. Biol. Chem. **2005**, *280*, 5329–5335

5)村松ら　２００３年日本生化学会大会

2P-29

新規トリアリールビスマス/ジアルキル亜鉛混合試薬を用いるアルデヒドの高エナンチオ選択的な触媒的アリール化反応

関学大理工
○豊田洋輔・三宅真弥・菊園康史・佐藤格

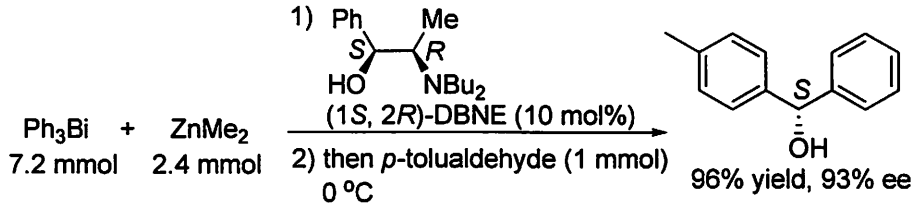
Highly Enantioselective Catalytic Aryl Transfer Reaction to Aldehydes Using Triarylbismuthine/dialkylzinc Reagents

Yousuke Toyota,* Shinya Miyake, Yasuhumi Kikuzono, Itaru Sato
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
isato@ksc.kwansei.ac.jp

Asymmetric aryl transfer reaction to aldehydes are focused as one of the novel catalized asymmetric synthesis. Herein we report highly enantioselective aryl transfer reaction to aldehydes using novel Ar_3Bi/dialkylzinc reagents as aryl source. In the presence of chiral β-amino alcohol catalysts, highly enantiomerically enriched products are obtained in high yield. When dipheny(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (DPMPM) is used as the chiral catalyst, enantiomeric exess of the product reaches to be 97% ee.

近年、エナンチオ選択的なアルデヒドの不斉アリール化反応が着目されている[1]。最近、ジエチル亜鉛($ZnEt_2$)/ジフェニル亜鉛($ZnPh_2$)混合試薬あるいはジエチル亜鉛/アリールホウ酸混合試薬系を用いる不斉フェニル化反応が報告された。我々は、中心金属が後周期典型元素であるトリアリールビスマス(Ar_3Bi)とジアルキル亜鉛の混合試薬を用いるアルデヒドの不斉アリール化反応を試み、高エナンチオ選択的な触媒的アリール化反応を開発することに成功した。

トリフェニルビスマスとジメチル亜鉛の混合試薬を、キラルなアミノアルコール触媒である(1*S*,2*R*)-dibutylnorephedrine(DBNE)存在下に*p*-トルアルデヒドと反応させると、エナンチオ選択的にフェニル化反応が進行し、収率96%、鏡像体過剰率93% eeで目的とするフェニル化体を得ることができた。ジアルキル亜鉛試薬を用いない場合には反応は全く進行せず、アルキル亜鉛とトリフェニルビスマス間において金属交換反応が起きていることが推測される。



次に、不斉触媒に関する検討を行い、(*S*)-diphenyl(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol(DPMPM)を用いて反応を行うと、飛躍的にエナンチオ選択性が向上することが分かった。(Table 1. entry 2)。種々のアルデヒドへの付加反応の検討を行った結果、いずれの芳香族アルデヒドを用いた場合においても高エナンチオ選択的にフェニル付加反応が進行することが明らかとなった (entries 2-7)。

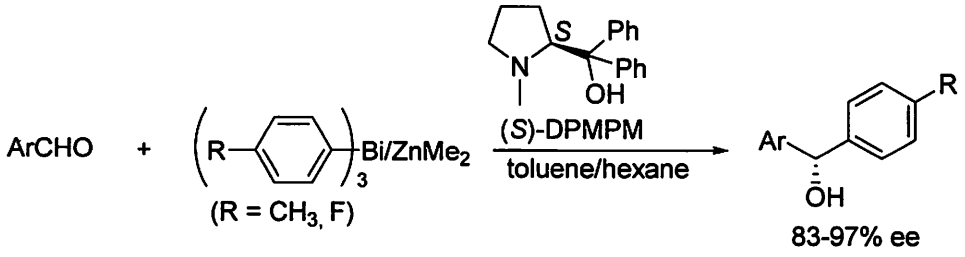
Table 1. Enantioselective aryl transfer reaction using $Ph_3Bi/ZnMe_2$ reagent.

entry	aldehyde	catalyst	yield / %	ee / %
1	*p*-tolualdehyde	(1*S*, 2*R*)-DBNE	96	93
2		(*S*)-DPMPM	88	97
3	*p*-chlorobenzaldehyde		96	96
4[a]	*p*-bromobenzaldehyde		76	97
5	*o*-anisaldehyde		99	84
6	*m*-anisaldehyde		93	96
7	*p*-anisaldehyde		94	97

[a] When (*R*)-DPMPM was used as a chiral catalyst, diarylmethanol with *R* configulation was obtained in 75% yield and 97% ee.

次に、種々のトリアリールビスマスを用いた際の本反応の一般性について検討を行った。トリ(*p*-トリル)ビスマス、トリス(4-フルオロフェニル)ビスマスを調製し、それぞれと種々の芳香族アルデヒドとを反応させたところ、高エナンチオ選択的(最高 97% ee)にアリール付加体を得ることができた。

以上、新規のアリール源であるトリアリールビスマス/ジメチル亜鉛混合試薬を用いる、高エナンチオ選択的なアルデヒドの触媒的アリール化反応が可能であることを見出した。



1) Review: C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muniz, N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3284.

2) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7111; K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 833.

2P-30

分子内長距離不斉誘導を利用する高立体選択的なアルデヒドのエチル化反応

(関学大理工)
○木村崇志・神吉利彦・佐藤格

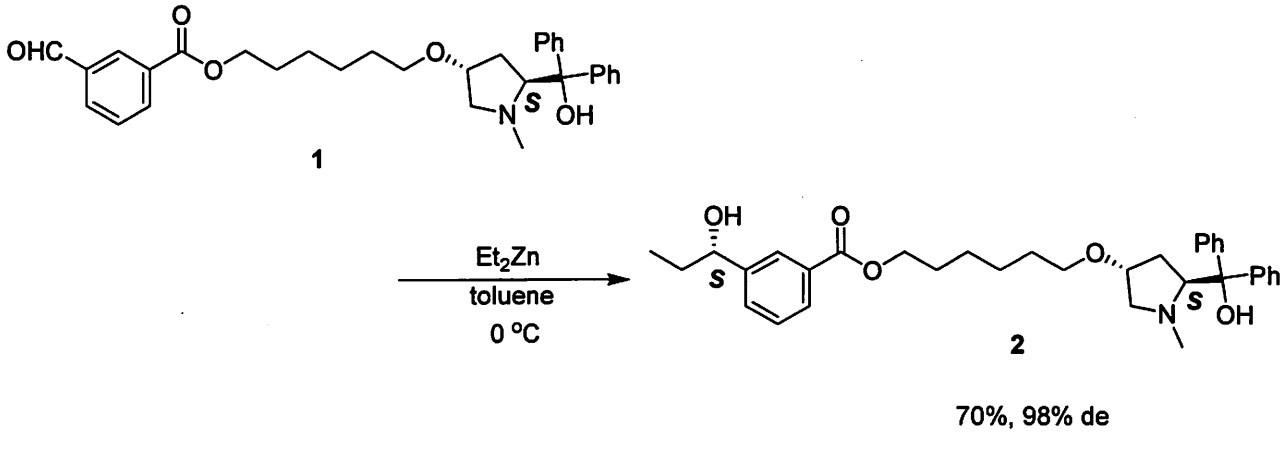
Highly Stereoselective Ethylation of Aldehyde via Intramolecular Long-range Asymmetric Induction

Takashi Kimura,* Toshihiko Kanki, Itaru Sato
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.
2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
isato@ksc.kwansei.ac.jp

We developed asymmetric alkylation reaction of aldehyde which possesses chiral amino alcohol auxiliary at the end of long alkyl linker. The stereoselectivity of alkylation by diethylzinc was as high as 99:1. The removal of the chiral auxiliary gave almost enantiopure alcohol. Competitive reaction showed the high stereoselectivity was caused by intramolecular asymmetric induction.

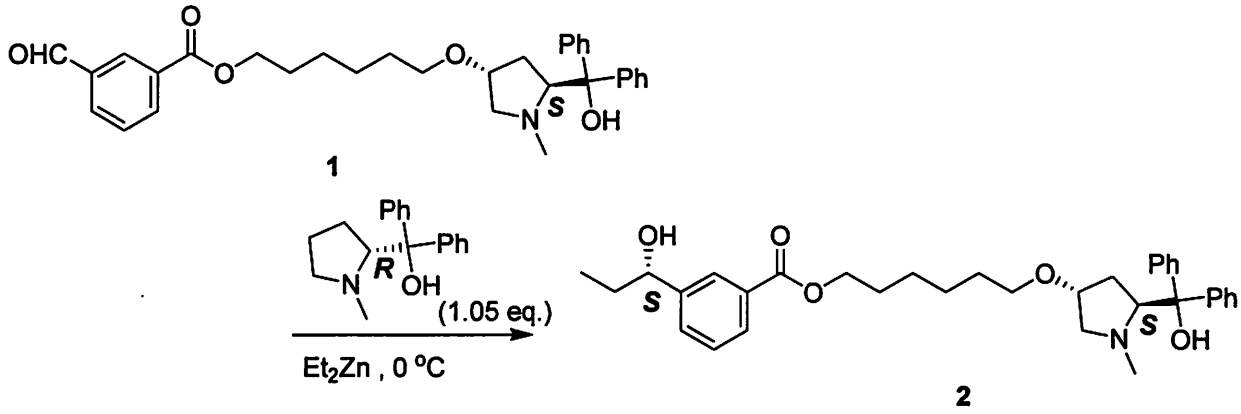
高い立体選択性の発現を目的とする不斉合成の研究は現在盛んに行なわれている。中でも、キラルなアミノアルコールを不斉配位子として用いるアルデヒドの不斉アルキル化反応は、光学活性な第二級アルコールを合成できる有用な反応である。一方で、分子内の不斉補助基を利用するジアステレオ選択的な不斉合成も有用な反応であるが、反応点と不斉補助基の位置を厳密に制御する必要がある。我々は長鎖アルキルリンカーの先にキラルなアミノアルコールを不斉補助基としてとりつけたアルデヒドの不斉アルキル化反応の開発を行なった。

Scheme 1.



まず、長鎖アルキルリンカーの先にキラルなアミノアルコールを不斉補助基として取り付けたアルデヒド **1** を合成した。ジエチル亜鉛（Et_2Zn）の不斉付加反応を行なった所、立体選択的に反応が進行し、第二級アルコール **2** が収率 70%、ジアステレオマー過剰率 98% de で得られた（Scheme 1)。次に、この不斉誘導が分子内で進行していることを確認する目的で、分子間反応との競争実験を行なった。すなわち少過剰の(*R*)-ジフェニル(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール（DPMPM) 存在下に先のアルデヒド **1** と Et_2Zn の反応を行なった（Table 1)。濃度 0.1 M で反応を行った際のジアステレオ選択性は 75%となった（entry 1)。分子内の *S* 体を誘導する不斉補助基、分子間反応により *R* 体のアルコールの生成を誘導する DPMPM がそれぞれ 99:1 の選択性で働いたものとして、不斉誘導が分子内／分子間でどの程度起こっているかを計算すると分子内不斉誘導が優先して進行していること（約 3:1）がわかった。さらに濃度を希釈していくと、ジアステレオ選択性は向上し（entry 2, 3)、0.01 M の場合、94% de まで上昇した。この結果は分子内／分子間における不斉誘導の比が 24:1 になったことを意味する。よって極めて離れた位置に装着した不斉補助基が分子内不斉誘導を起こし、高立体選択的なエチル化反応を誘起したものといえる。また、リンカーおよび不斉補助基はメタノリシスにより除去可能であった。

Table 1 Competitive asymmetric ethylation reaction.



entry	conc. (M)	2		ratio of asymmetric induction
		yield (%)	de (%)	intramolecular / intermolecular
1	0.1	76	75	3 / 1
2	0.05	76	81	5 / 1
3	0.01	90	94	24 / 1

1) a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **92,** 833 (1992) ; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30,** 49 (1991).

2P-31

活性メチン化合物のアルキニルイミンへの共役付加反応を経る多官能基を有する2-ピリドンの合成

三重大学大学院工学研究科
○八谷巌・清水真

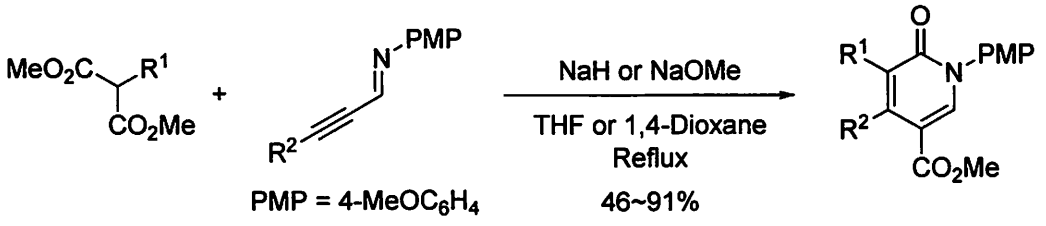
Multifunctionalized-2-Pyridone Synthesis via Nucleophilic Addition of Active Methine Compounds to Alkynyl Imines

Iwao Hachiya,* Makoto Shimizu
Graduate School of Engineering, Mie University, Tsu, Mie, 514-8507, Japan
hachiya@chem.mie-u.ac.jp

The development of the synthetic methods of functionalized 2-pyridones is important as a result of the large number of biologically active compounds containing a 2-pyridone structure. We have found a 5-alkoxycarbonyl-2-pyridone synthesis via the nucleophilic addition of malonic esters to alkynyl imines in good yields. It is also found that the reaction of β-keto esters with alkynyl imines gives 5-acetyl-2-pyridones in good yields. On the other hand, the reactions of dialkynyl imines instead of alkynyl imines with active methine compounds give 3,4,5,6-tetrasubstituted-2-pyridones, whereas those of alkynylpyridines, pyrimidine, or thiazoles with malonic esters give bicyclo-2-pyridones in moderate to good yields.

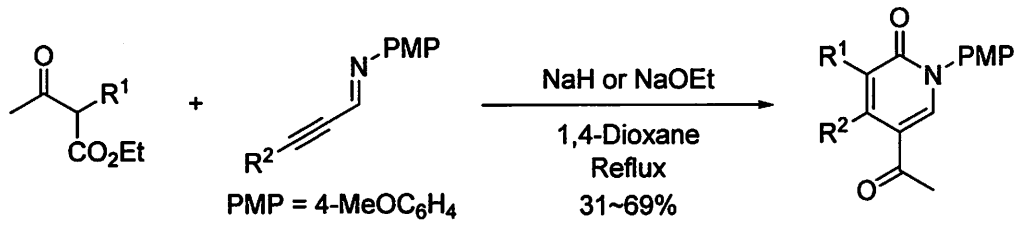
1．多置換2-ピリドンの合成

多官能基を有するヘテロ環化合物の新規合成法の開発は、医薬品をはじめとする生理活性化合物の合成に大きく寄与している。特に、官能基を有する2-ピリドン合成反応の開発は、これらの構造を持つ生理活性化合物が多く存在することから重要であり、これまでにも数多くの合成法が報告されているが、より簡便な合成法の開発が強く望まれている。最近私共は、アルキニルイミンに 2位に置換基を有するマロン酸エステルやβ-ケトエステルのような活性メチン化合物を作用させたところ、共役付加反応した後分子内環化反応が進行し、良好な収率で5位にエステル基を有する2-ピリドンが得られることを見出した[1)]。

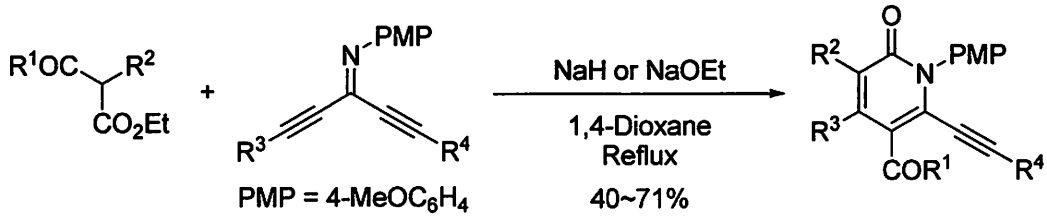


PMP = 4-MeOC$_6$H$_4$　　46~91%

また、2位に置換基を有するβ-ケトエステルを活性メチン化合物に用いた場合には、5位にアシル基を有する2-ピリドンが得られることをも明らかにした[2)]。

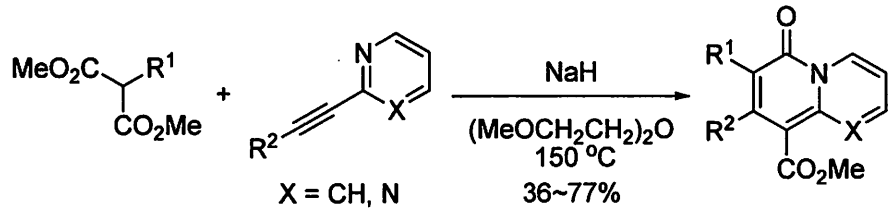


一方、2-アルキナール由来のアルキニルイミンに代え、ジアルキニルイミンに活性メチン化合物を作用させたところ、6位に官能基変換可能なアルキニル基を持つ2-ピリドンが得られることを見出した[3]。

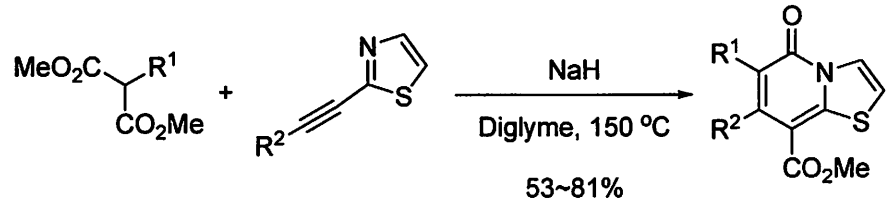


2．多置換ビシクロ-2-ピロンの合成

アルキニルピリジンやアルキニルピリミジンに置換基を有するマロン酸エステルを作用させたところ、ビシクロ-2-ピリドンが得られることを見出した。



また、アルキニルチアゾールに置換基を有するマロン酸エステルを作用させた場合には、ビシクロ-2-ピリドンを得ることができた[4]。



参考文献

1) I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **4**, 2755 (2002).

2) I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Synthesis,* **2004**, 1349.

3) I. Hachiya, S. Fukushima, M. Shimizu, *Heterocycles*, in press.

4) I. Hachiya, M. Atarashi, M. Shimizu, *Heterocycles*, **67**, 523 (2006).

2P-32

不均一系接触還元反応によるFmoc保護基の新規脱保護法の開発

岐阜薬科大学薬品化学教室
○藤原佑太・江嵜啓祥・井川貴詞・門口泰也・前川智弘・佐治木弘尚

Novel deprotection method of Fmoc group under heterogeneous hydrogenation conditions

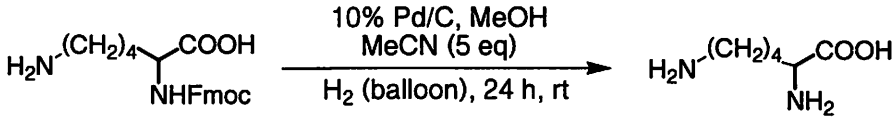
Yuuta Fujiwara,* Hiroyoshi Esaki, Takashi Ikawa, Yasunari Monguchi, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Fmoc (9-fluorenylmethoxycarbonyl) is a useful and applicable protective group of amino acids. Fmoc-protected amino acids are widely utilized as a building block for peptides synthesis. Deprotection of Fmoc groups can usually be achieved under basic conditions in the presence of piperidine or morpholine. Therefore, they are not applicable to the substrates containing base labile functional groups. During the course of our study to develop the Pd/C-catalyzed reaction, we found that Fmoc-protected amino acids were easily deprotected the neutral Pd/C-catalyzed hydrogenation conditions. Furthermore, the addition of a small amount of MeCN dramatically accelerated the deprotection rate.

[研究背景]

Fmoc (9-Fluorenylmethoxycarbonyl) 基は、ペプチド合成等におけるアミノ酸アミノ基の保護基として汎用されており、通常塩基性条件下で容易に脱保護されるが、塩基性条件下不安定な官能基の分解を伴うといった欠点を有している。従って、緩和な中性条件下における脱保護法が確立されれば、Fmoc基の適用拡大が可能となり、ペプチド合成をはじめとした有機合成における利用価値を高めることができる。

我々は、Pd/C触媒によるニトリルをアルキル化剤としたアミン類の還元的アルキル化[1]の検討過程において、Fmoc-リジンとアセトニトリルを用いたリジンアミノ基の選択的アルキル化を試みたところ、予期したアルキル化は全く進行せず、Fmoc基の脱保護のみが進行することを見出した(Scheme 1)。そこで、この反応を中性条件下におけるアミノ酸Fmoc脱保護法として確立すべく検討を開始した。



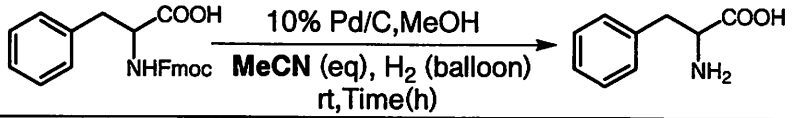
Scheme 1

[実験・結果]

Pd 触媒を用いた接触還元条件下における Fmoc 脱保護法は数例報告されているが、基質適用性に制限があるとともに均一系触媒の使用や酢酸の添加が必要であるといった問題点を有している。[2)-4)] Fmoc-フェニルアラニンを基質として、メタノール中、10 % Pd/C を用いて接触還元したところ、24 時間で脱保護が完結し、脱保護されたフェニルアラニンが高収率で得られた。さらに、効率的な反応の進行にはアセトニトリルの添加が重要であることが明らかとなり、基質に対して 5 当量のアセトニトリルを添加することで脱保護反応が大幅に加速され、短時間で反応が完結した (Table 1, Entries 1 and 3)。

さらに、アセトニトリル無添加の場合の接触還元条件についても最適化を行った。

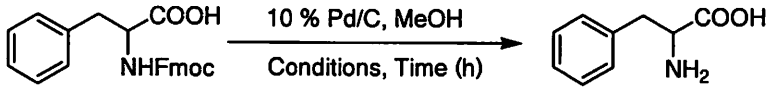
Table 1



Entry	MeCN (eq)	Time (h)	Yield (%)
1	0	24	82
2	1	24	92
3	2	17	100
4	5	13	96

その結果、水素圧の上昇により Fmoc 基脱保護反応は大幅に加速され、3 気圧、6 時間で対応する脱保護体がほぼ定量的に得られることが明らかとなった(Table 2, Entry 2)。また常圧条件下での反応でも、65℃まで昇温することで反応時間が 24 時間から 12 時間へと大きく短縮された (Table 2, Entry 3)。

Table 2



Entry	Time (h)	Conditions	Yield (%)
1	24	H_2 (balloon), rt	82
2	6	H_2 (3 atm), rt	91
3	12	H_2 (balloon), 65 ℃	85

本脱保護法は種々の Fmoc アミノ酸に適用可能であり(Figure 1)、前述のアセトニトリルを添加した常温常圧下条件、もしくは常温 3 気圧いずれの場合にも効率的に進行し、対応する脱保護体を高収率で得ることができた。

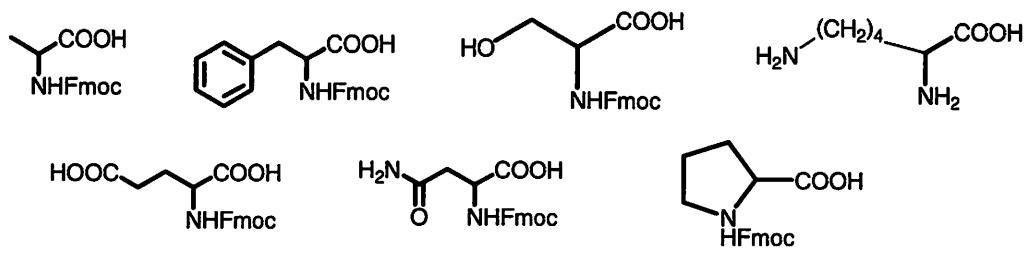


Figure 1

1)Sajiki, H.; et al. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4977. 2) Atherton, E.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *32*, 3041. 3) Bodanszky, M.; et al. *J. Org. Chem,* **1979**, *44*, 3596, 4) Theodore S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8483.

2P-33

生物変換を利用した光学活性３－メチルカルボン酸の工業的製造法

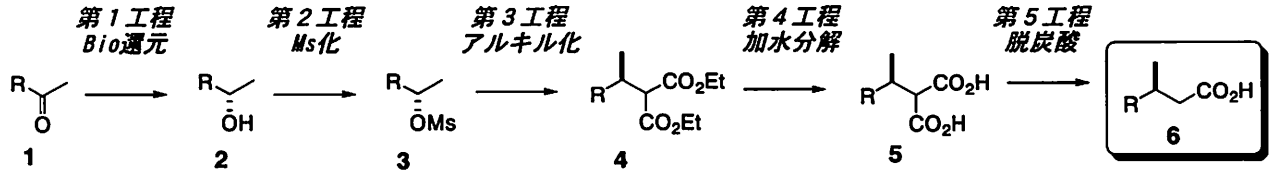
三菱化学科学技術研究センター（株）合成技術研究所[1]、バイオ技術研究所[2]
（株）エーピーアイ コーポレーション　医薬研究所[3]、ファインケミカル研究所[4]
○上原久俊[1]・出来島康方[2]・桂田学[1]・川端潤[2]・平岡宏敏[2]・上田誠[2]・岡本謙[3]・青嵜義宗[4]

Process Development of Optically Active 3-Methylcarboxylic acids via Biotransformations

Hisatoshi Uehara,* Yasumasa Dekishima, Manabu Katsurada, Hiroshi Kawabata, Hirotoshi Hiraoka,
Makoto Ueda, Ken Okamoto, Yoshimune Aosaki
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.
1000 Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, 227-8502, Japan
6206876@cc.m-kagaku.co.jp

We established a synthetic method of 3-methylcarboxylic acids using our biotransformation technology. At the first step, 2-pentanone and 2-hexanone are successfully reduced to produce (S)-2-pentanol and (S)-2-hexanol in enantiomerically pure form (>99%ee). At the last step, dicarboxylic acids were initially decarboxylated at 180°C to afford 3-methylcarboxylic acids. Using pyridine as a solvent, we can lower the reaction temperature to 130°C. Interestingly, the decarboxylation reaction was found to occur at nearly room temperature by combination of pyridine and acetic anhydride.

三菱化学グループでは、三菱化学科学技術研究センター(MCRC)の保有するバイオ技術により、様々な不斉反応を高選択的に実施している。この生体触媒反応をコアテクノロジーとし、MCRC・エーピーアイコーポレーションにて実用的な合成法を開発、医薬中間体・原体の受託製造を行っている。その一例として、生物変換を利用した 3-メチルカルボン酸(**6**)の製造検討について紹介する(Scheme 1)。なお、昨年の本ポスターセッションにて本件の工業化検討について発表済み[1)]であるので、基礎探索部分を中心に説明したい。



Scheme 1. 3-メチルカルボン酸(**6**)合成スキーム

○第１工程：酵素反応による光学活性アルコールの合成

光学活性２級アルコールは多くの医薬品に存在し、また様々な変換の足がかりとなることから、

合成化学的に極めて重要である。これらは不斉触媒によるケトンの還元で合成できるが、ケトンの２つの置換基に立体的、電子的な差のない系では、高い選択性を得ることは困難である。一方で、生体触媒によるケトンの不斉還元では、基質に適した酵素をスクリーニングし、変異によって酵素を最適化することで様々な基質で高い選択性を期待できる。C5 ケトンである 2-pentanone の (S)-2-pentanol への還元[2)]を我々の保有するライブラリーを用いて検討したところ、1-acyloxy-3-chloro-2-propanone の不斉還元で有用性を見出した酵素 IsADH1[3)]によって、99%ee 以上の高い選択性で(S)-2-pentanol への還元を行うことができた。また、C6 ケトンである 2-hexanone も同様の高い選択性(>99%ee)を示した。メチル基と n-プロピル基や n-ブチル基のような低級アルキル基が厳密に識別されており、バイオ反応の有用性を示している。

○第５工程：脱炭酸反応の改良検討

脱炭酸反応は、当初固体のジカルボン酸(5)を 180℃程度まで加熱して反応させていた。しかし、過度の高温はプロセス上汎用性が低く、また、加熱に伴い１当量の二酸化炭素が激しく発生することから、より低温、かつ安全に操作できるようにすることが、製造を行う上で重要であった。反応温度の低減を目指し、様々な添加剤を検討した(Table 1)。硫酸等の添加剤に用いても反応温度は変化しない(entry 2)ものの、ピリジンを溶媒として用いることで 130℃程度まで低温化できることを見出した(entry 3)[4)]。さらに原料のピリジン溶液を加熱した反応容器に添加することで、二酸化炭素の発生を制御しつつ反応させることにも成功した。また興味深いことに、ジカルボン酸(5)のピリジン溶液に無水酢酸を添加すると室温付近でも脱炭酸が進行することを見出した(entry 4)。

Table 1.

5　　6

entry	additive	amount	solvent	volume	temp/℃	time	conv.
1	none	-	none	-	130～180	1.5h	100.0%
2	H2SO4	0.1MR	-	-	130～180	2h	100.0%
3	-	-	Pyridine	2VR	90～130	2.4h	100.0%
4	Ac2O	0.5MR	Pyridine	2VR	rt～40	3h	99.8%

○結語

本件検討の中で第２～４工程でも検討初期に大きな問題が発生したが、MCRC の持つシミュレーション技術、分析技術等の活用により短期間でそれらを克服し、安全かつ効率的なプロセスを完成させた。発表では全工程を通しての問題点とその検討内容も合わせて報告する。また、当社のバイオ還元反応は他の様々なケトンに対しても適応可能であり、その具体例についても紹介したい。

1) 日本プロセス化学会 2005 サマーシンポジウム要旨 p154.

2) K. Nakamura et al., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8957; K. Nakamura et al., *Tetrahedron Asym.*, **2002**, *13*, 971.

3) H. Kawabata, JP2005-6552.　4) K. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 51.

2P-34

ニューロキニン受容体拮抗薬の鍵中間体、光学活性環状スルホキシドのハイブリッド型実用的製造プロセス

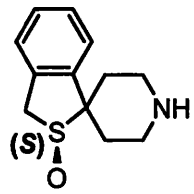
三共（株）製薬技術研究所
○鳥山史彦・小林慶二朗・岡地隆弘・戸森浩

A Practical Hybrid Manufacturing Process of Optical Active Cyclic Sulfoxide, Key Intermediate of Neurokinin Receptor Antagonist

Fumihiko Toriyama,* Keijiro Kobayashi, Takahiro Okachi, Hiroshi Tomori
Process Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa, 254-0014, Japan
ftoriyam@sankyo.co.jp

A new practical and competitive process for the preparation of optical active cyclic sulfoxide (**1**), a key synthetic intermediate of neurokinin receptor antagonist, has been developed that combines titanium-mediated catalytic asymmetric oxidation of cyclic sulfide (**2**) and optical resolution of the resulting enantiomerically enriched **1** (*ca.* 85% *ee*) with (*S*)-mandelic acid. This hybrid process afforded high-quality **1**•(*S*)-mandelic acid salt with >99% optical and chemical purities in 74% overall yield from sulfide **2**, demonstrating that this process is much superior to other processes employing optical resolution alone or stoichiometric asymmetric oxidation with Davis reagent.

ニューロキニン受容体拮抗薬の鍵中間体である光学活性環状スルホキシド(1)の製造プロセス開発について報告する。

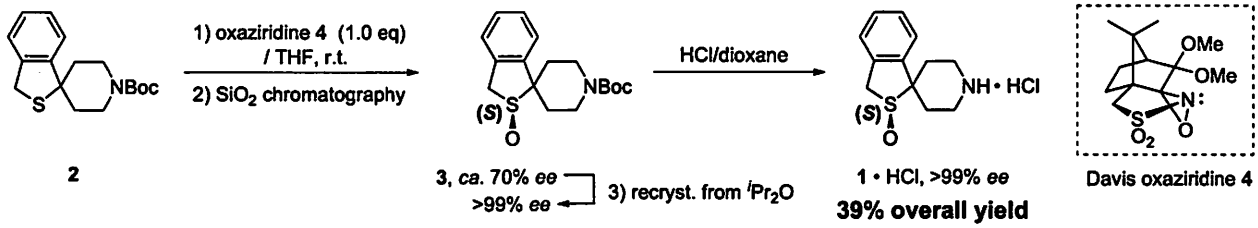


1

≪化学量論的不斉酸化反応を用いる製造プロセス≫

開発初期では、Davis らによって報告されているキラルな oxaziridine 4 を用いる不斉酸化を鍵反応としてスルホキシド1･HCl 塩の製造を行った(Scheme 1)[1]。本製造プロセスは高価な酸化剤を化学量論量必要とすること、また、カラムクロマトグラフィーによる中間体の精製が必要であることから大量製造には適さない。

Scheme 1



2

3, *ca.* 70% *ee* → >99% *ee* (3) recryst. from $^{i}Pr_2O$

1 • HCl, >99% *ee*

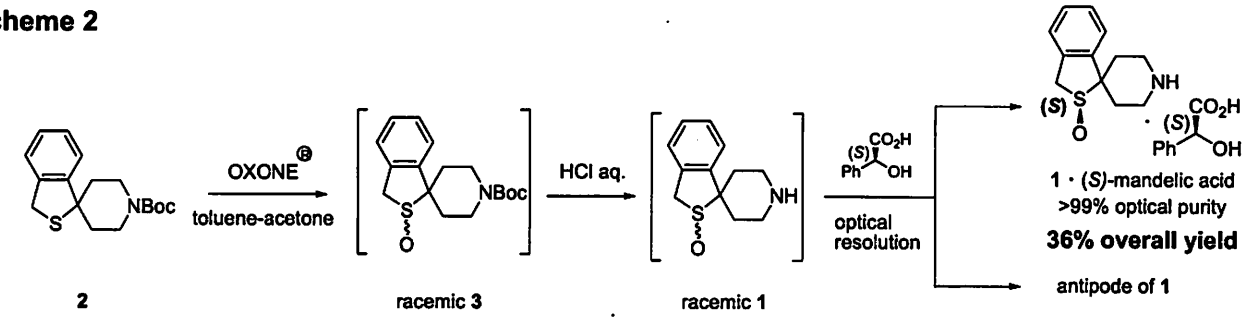
39% overall yield

Davis oxaziridine 4

≪光学分割を用いる製造プロセス≫

開発中期ではスルホキシド1の大量供給を可能にするため、光学分割を利用した製造プロセスを確立した[1]。スルフィド2のOXONE®酸化、引き続く脱Boc化によって合成したラセミのスルホキシド1を(*S*)-マンデル酸を用いて光学分割することにより、99% *ee*以上の*S*体を選択的に難溶性塩として取り出すことができた(Scheme 2)。しかし、光学分割法を採用しているため、スルフィド2からの通算収率は36%と低い。不要なエナンチオマーの再利用も検討したが、プロセスが複雑となることから、工業化に向けてより簡便で効率的な製造プロセスが必要と判断した。

Scheme 2

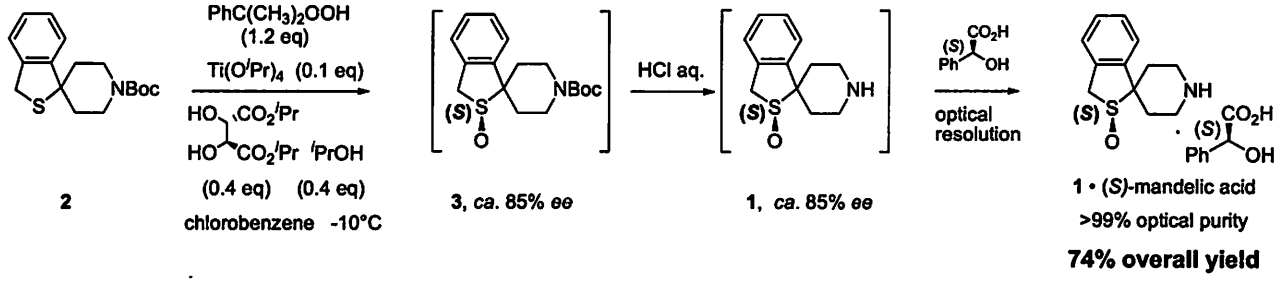


≪ハイブリッド型製造プロセス≫

開発後期では工業生産を見据え、触媒的不斉酸化法と光学分割法を組み合わせた競争力のある実用的なハイブリッド型製造プロセスを開発した。

Kagan法によるスルフィド2の不斉酸化の改良を行った結果、10 mol%のチタン触媒〔$Ti(O^iPr)_4$：(*S,S*)-酒石酸ジイソプロピル：^iPrOH=1：4：4〕存在下、クロロベンゼン溶媒中-10℃を保持しながらクメンヒドロペルオキシドを用いて酸化することにより、約85%のエナンチオマー過剰率を達成することができた。化合物3は単離することなく連続的に脱Boc化し、得られたスルホキシド1を光学分割して(*S*)-マンデル酸塩として単離した。このハイブリッド型製造プロセスにより99%以上の化学純度および光学純度を有する高品質の1・(*S*)-マンデル酸塩をスルフィド2から通算収率74%で製造することが可能となった(Scheme 3)。

Scheme 3



1) Nishi, T.; Nakajima, K.; Iio, Y.; Ishibashi, K.; Fukazawa, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2567.

2P-35

医薬品フロセミドの結晶多形スクリーニング

三菱化学科学技術研究センター（株）分析部門　横浜分析センター
○佐々木千津子・上田佳子・小佐野康子

The Polymorph Screening of Furosemide

Chizuko Sasaki,* Yoshiko Ueda, Yasuko Osano
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.
1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, 227-8502, Japan
chii@rc.m-kagaku.co.jp

Furosemide is widely used as a diuretic or antihypertensive drug, and four crystal polymorph and two solvates (DMF and Dioxane) have reported by Matsuda.et.al, [1]. The polymorphism of Furosemide has been investigated by using systematically designed 100 and 1000 crystallization screening and compared the result with their report. We could find three new solvates addition to the known polymorphs and it was able to check the important factors for the efficient polymorphism screening.

医薬品の原薬に結晶多形が存在する場合、結晶形や晶癖により溶解度をはじめとした固体物性や、粉体物性に差が生じ、生物学的有効性、安定性、製剤化の過程に影響を与える。このため最近では医薬開発の初期の段階で、プレフォーミュレーション試験のひとつとして少量サンプルを使用した結晶多形スクリーニングを実施する傾向にある。しかし結晶多形の生じるメカニズムと晶析条件の相関はいまだ明確ではないため、溶媒条件、過飽和度、結晶化温度、冷却条件、濃縮条件、撹拌条件、接種、結晶化スケール等多くの晶析条件をスクリーニングする必要がある。今回、医薬品フロセミドをテストサンプルとし、100 条件、及び 1000 条件の結晶多形スクリーニングを設計し実施した。この結果、新たに数種の擬似多形を発見すると共に、多くの晶析条件を効率的に検討する為に重要なポイントを確認することができた。

フロセミドは抗高血圧剤として広く利用されている利尿薬で、松田博士らによる多形探索の結果、4 種の多形Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅵ（Ⅵは高温安定形）及び擬似多形２種（Ⅳ、Ⅴ）が報告されている [1]。今回実施した結晶多形スクリーニングでは 100 条件で既知の４多形のうち３多形が確認され、1000 件で既知の３多形に加え新規の擬似多形１種及び、既知の多形の XRD ﾊﾟﾀｰﾝとは異なるﾊﾟﾀｰﾝを示す３種の析出を確認することができた。しかし既知の擬似多形Ⅳ、Ⅴの析出が確認できなかったため、追加のスクリーニングを実施した。溶質濃度を高く設定したスクリーニングでは、ジオキサンを含む擬似多形Ⅴ及び DMF を含む 2 種の新規擬似多形の存在が確認できたが、Ⅳ形は既知の条件を参考に結晶化を実施したが得られなかった。このため結晶化スケール、撹拌条件、結晶化温度を詳細に検討した。この結果、Ⅳ型結晶は結晶化温度を２５℃に設定した結晶化では再現性よく得られるが、

温度が２５℃を超えると溶解しやすくなり、かわりにＩ形結晶が析出しやすくなることがわかった。

今回の検討で少量サンプルを使用したスクリーニングにおいても結晶多形の存在が確認できること、溶媒種類や溶質の濃度条件を増やすなどスクリーニングの幅を広げることにより、新規の多形が見つかる可能性があることが確認できた。また、温度条件を室温付近に設定した場合、季節による気温の差がスクリーニング結果に影響を及ぼすことがあるため、室温付近でも温度の管理が重要であることなどもわかった。

[1]. Matsuda.et.al. International Journal of pharmaceutics, 60(1990)11-26.

2P-36

塩素ガスを用いない含N－S結合化合物の新規製造方法

産業技術総合研究所　環境化学技術研究部門
○清水政男

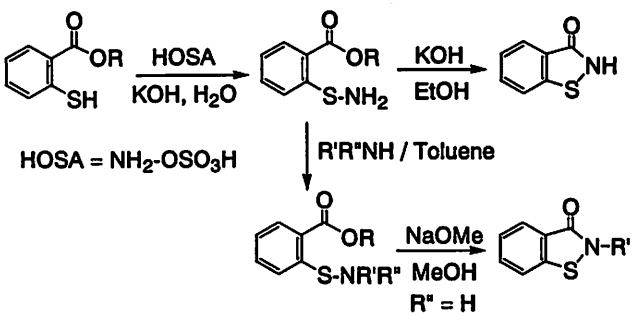
New Synthetic Methods of the S-N Bond Compounds without Using Chlorine Gas

Masao Shimizu*
Research Institute for Innovation in Sustainable Chemistry,
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
m.shimizu@aist.go.jp

A safe and convenient synthetic method of sulfenamides and 1,2-benzisothiazolin-3-ones was developed. The reaction of thiosalicylates with hydroxylamine-*O*-sulfonic acid afforded 2-sulfenamoylbenzoates in good yields. When the sulfenamides were treated with amines in toluene at 100°C, amine-exchange reaction occurred and *N*-substituted sulfenamides were obtained. For N-heterocycles, amine-exchange reactions proceeded to give *N*-sulfenyl heterocycles, which reacted with amines on the sulfur atom and *N*-substituted sulfenamides were synthesized. 1,2-Benzisothiazolin-3-ones were prepared by cyclization of 2-sulfenamoylbenzoates in the presence of base.

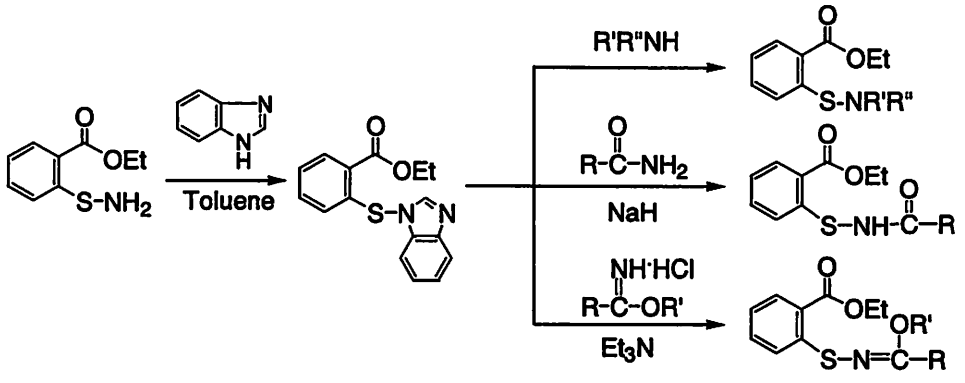
スルフェンアミド類や1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン類は，抗菌・抗バクテリア作用をはじめ，種々の生理活性を持つことが知られているが，その窒素－硫黄結合を形成する際には，通常塩素ガスを用いて合成される塩化スルフェニル化合物を中間物質として用いられている[1]。しかし，塩素ガスを用いる反応は，その取り扱いにおいて危険を伴う可能性があるため，合成プロセスにおいて使用を控えたい試薬である。そこで本研究では，塩素ガスを使わずに窒素－硫黄結合を形成して，各種スルフェンアミド類や1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン類の簡便な合成方法を開発した。

チオサリチル酸エステル類に対して，アミノ化剤としてヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸(HOSA)を水酸化カリウム水溶液中で反応させると，2-スルフェナモイル安息香酸エステル類が白色



固体として析出してくる [2]。得られた *N*-無置換スルフェンアミド類をアミン類と共にトルエン中100℃で加熱することにより，スルフェンアミドの硫黄原子上でアミン交換反応が起こり *N*-置換あるいは *N,N*-ジ置換スルフェンアミド類を得ることができた [3]。しかし，このアミン交換反応は，求核性の低いアミン類に対しては収率が悪く，さらに高活性な反応中間物質の開発が望まれた。

そこで，複素環基が脱離基として優れた特性を有していることを利用して，アミン類として含窒素複素環化合物を用いてスルフェンアミドのアミン交換反応を行うことにより，*N*-スルフェニル複素環化合物を合成して，この化合物に対してアミン類を反応させることにより *N*-置換スルフェンアミド類の合成を試みた。種々の複素環化合物との反応を行ったところ，ベンゾイミダゾール，ベンゾトリアゾール，1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オンを用いると高収率でアミン交換反応が進行して，新規な *N*-スルフェニル複素環化合物を安定な結晶として得ることができた。これらの化合物を反応中間体としてアニリン類との反応を行うと，*N*-スルフェニルベンゾイミダゾール類が最も高い反応性を示し，*N*-スルフェンアニリド類が得られた [4]。*N*-スルフェニルベンゾイミダゾール類はアミン類だけでなく，アミド類，イミドエステル類に対してもスルフェニル化剤として働き，対応するスルフェンアミド類を合成することができた。



一方，*N*-無置換あるいは *N*-置換-2-スルフェナモイル安息香酸エステル類を塩基で処理を行うと容易に環化反応が起こり，それぞれ 1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オンや *N*-置換-1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン類が得られた [2,5]。

以上のように，HOSA を用いたチオ安息香酸エステル類のアミノ化反応によって得られるスルフェンアミド類に対して，非極性溶媒中におけるアミン交換反応により合成された *N*-スルフェニル複素環化合物を中間物質として各種スルフェンアミド類を，また塩基性条件下における環化反応により 1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン類を，それぞれ塩素ガスを使わない安全・簡便な合成方法を開発した。

1) Davis, M. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *14*, 43-98; Craine, L.; Raban, M. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 689-712.

2) Shimizu, M.; Kikumoto, H.; Konakahara, T.; Gama, Y.; Shibuya, I. *Heterocycles*, **1999**, *51*, 3005-3012.

3) Shimizu, M.; Takeda, A.; Fukazawa, H.; Abe, Y.; Shibuya, I. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 1855-1862.

4) Shimizu, M.; Fukazaza, H.; Shimada, S.; Abe, Y. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2175-2182.

5) Shimizu, M.; Sugano, Y.; Konakahara, T.; Gama, Y.; Shibuya, I. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3779-3783.

2P-37

固体NMRによる医薬品の結晶多形解析

（株）三菱化学科学技術研究センター　横浜分析センター[1]、四日市分析センター[2]、市場開発室[3]
○田畑　祥生[1]、坂田　育幸[2]、小佐野康子[3]
三菱ウェルファーマ株式会社　創薬開発本部　基盤第二研究所
増田　勝彦
東邦大学薬学部
寺田　勝英、米持悦生

Polymorph Characterization of Pharmaceuticals by Solid-State NMR Spectroscopy

Sachio Tabata*[1], Yasuko Osano[2]
Yokohama Laboratory[1], Marketing Office[2],
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.
1000 Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa 227-8502, Japan
tabata.sachio@mp.m-kagaku.co.jp
Yasuyuki Sakata
Yokkaichi Laboratory, Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.
1, Toho-cho, Yokkaichi, Mie 510-8530, Japan
Katsuhiko Masuda
Discovery Technology Laboratory II, Mitsubishi Pharma Corporation
1000 Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa 227-0033, Japan
Katsuhide Terada, Etsuo Yonemochi
Department of Pharmaceutics, Toho University School of Pharmaceutical Sciences
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

Polymorphism of terfenadine, indomethacin, and thiamine hydrochloride were investigated by using solid state ^{13}C-NMR spectroscopy. The spectra of form I and form II of terfenadine show the significant difference in the chemical shift of methyl carbons. The spectra of α-, and γ-form of indomethacin were also obtained. In the spectrum of α-form, overlapped multiple signals were observed for each carbon. This result suggests the existence of three types of conformationally different molecules packed in an unit cell. For thiamine hydrochloride, hydrogen bonding interaction in the crystal was discussed by the comparison of the data for three crystal forms having different number of hydrated water molecule. Therefore, it was found that solid state NMR method is one of the most useful tools for the characterization of polymorphs.

固体医薬品の製造過程において重要となるのが結晶多形の制御である。結晶多形の評価法として固体

NMR 法が最近注目されている。本研究ではテルフェナジン、インドメタシン、塩酸チアミンの3種類の医薬品について固体 ^{13}C-NMR 測定を行い、どのような情報が得られるかを調べた。

テルフェナジン(図 1)には I 形、II 形の結晶多形が報告されている。分子構造を図 1 に示す。I 形、II 形ともに単結晶 X 線構造解析がなされていないため、結晶中のコンフォメーションは明らかになっていない。両者について固体 ^{13}C-CP/MAS NMR 測定を行ったところ、スペクトルはほぼ同じであったが、$-CH_3$ に由来する信号のみの化学シフトがわずかに異なった。この信号を用いることにより、結晶形の判別や純度を確認することができた。また、賦形剤と混合した製剤においてもこの信号を結晶形の区別に使うことが可能であり、結晶形の割合を定量的に評価できることが判った。

インドメタシン(図 3)にもα形とγ形の結晶多形がある。固体 ^{13}C-CP/MAS NMR スペクトルを図 4 に示す。γ形が一つの炭素に対して一つのピークを与えるのに対して、α形は各炭素に由来する信号が複数のピークが重なって観測された。芳香族領域は信号が混み合っていて判別は難しいが、2つの CH_3 由来のピークに着目すると、それぞれ複数の信号が重なっていることが明瞭に確認でき、波形分離解析を行なうと 12 位の信号は 1:1:2:2、13 位の信号は 1:1:1 の強度比であることがわかった。X線単結晶構造解析の結果も併せて考察した結果、α形インドメタシンの結晶中には 3 種類のコンフォメーションが存在し、その1つが比較的揺らぎやすいと考えることによって、一連の結果を矛盾なく説明できることがわかった。

塩酸チアミンは水和数の異なる結晶形をつくることが知られている。I 形、II 形、III 形の水和数はそれぞれ 1、0.5、0 である。これらについて固体 ^{13}C- NMR 測定を行い、スペクトルを比較した。それぞれの炭素に由来する信号の化学シフトから、分子のコンフォメーション類似性や水素結合部位の推定に関する考察を行った。詳細は当日発表する。

以上の検討より、固体 NMR 法が医薬品の結晶多形の解析に有用であることが示された。

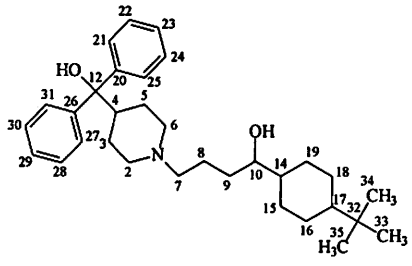


図 1.テルフェナジンの化学構造式

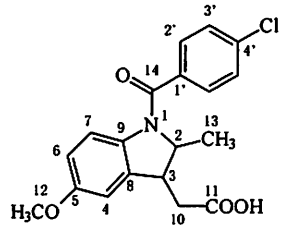


図 2.インドメタシンの化学構造式

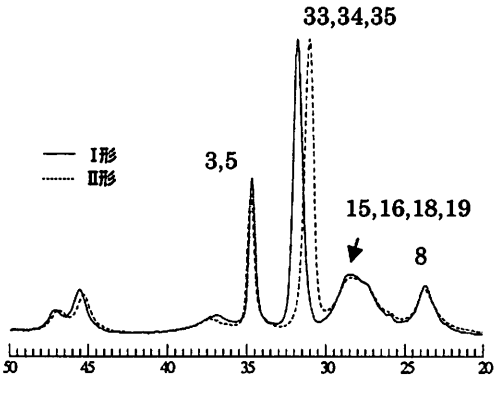


図 3.テルフェナジンの固体 ^{13}C-CP/MAS NMR スペクトル

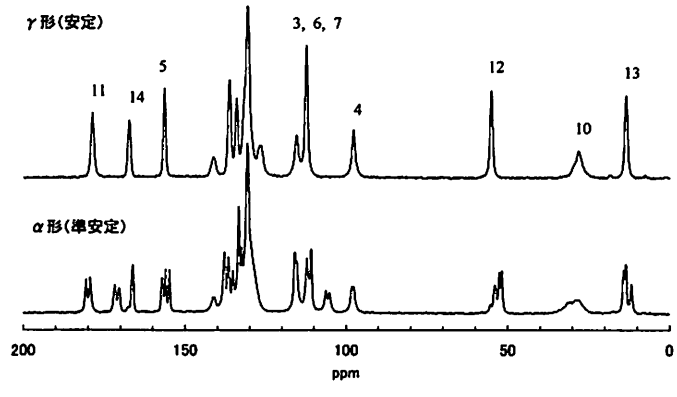


図 4. インドメタシンの固体 ^{13}C-CP/MAS NMR スペクトル

2P-38

芳香族 Pummerer 型反応を利用するインドール環 4 位への求核的炭素置換基導入法

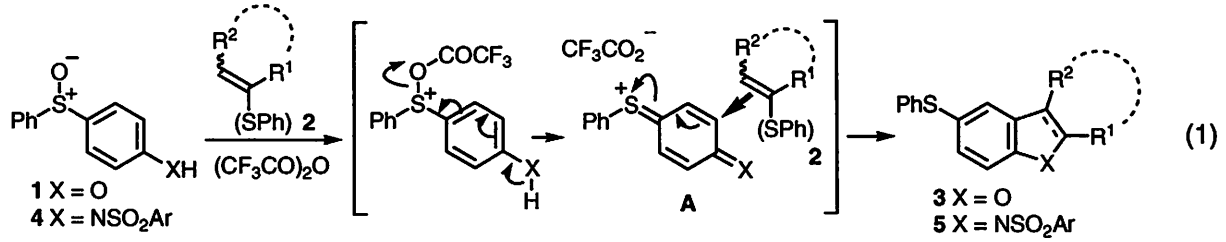
大阪大学大学院薬学研究科,[1] 静岡県立大学薬学部[2]
○赤井 周司,[1,2] 川下 理日人,[1] 和田 康史,[1] 北 泰行[1]

Nucleophilic Installation of Carbon Substituents at the C4-Position of Indoles Initiated by the Aromatic Pummerer-Type Reaction

Shuji Akai,*[1,2] Norihito Kawashita,[1] Yasufumi Wada,[1] Yasuyuki Kita[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
[2]School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526, Japan
akai@u-shizuoka-ken.ac.jp

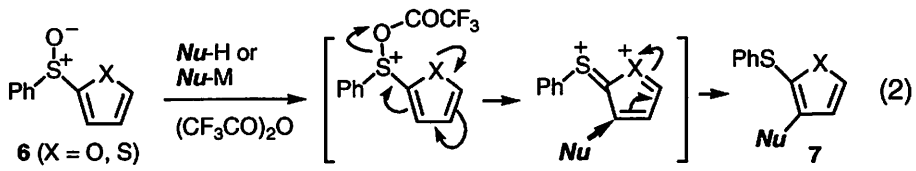
The treatment of the 5-(phenylsulfinyl)indoles **8** with trifluoroacetic anhydride in the presence of carbon nucleophiles **9** caused the aromatic Pummerer-type reaction followed by nucleophilic addition of **9** to the generated cationic intermediates **B** to give the C4-substituted indoles **10** with complete regioselectivity.

【はじめに】 インドール類は様々な生物活性物質に含まれるため，その骨格構築法や置換基導入法が盛んに研究されてきた．特に，インドールのピロール環部分の合成や 2, 3 位への置換基導入には優れた方法が数多く開発されているが，ベンゼン環部分の 4 位から 7 位への置換基導入については有用な反応は少ない．我々は以前，*p*-スルフィニルフェノール類 **1** と電子豊富なオレフィン類 **2** を $(CF_3CO)_2O$ と反応させると，**1** の芳香環上で Pummerer 型反応が進行して *p*-キノンスルホニウムイオン **A** が発生し，これに **2** が共役付加して，ベンゾフラン骨格 **3** が一挙に得られることを見出した．[1] また，本法をアニリン類 **4** に応用して，2,3-置換インドール骨格 **5** の簡便構築法を開発した (式 1)．[2] 今回，**5** から得られるスルホキシド **8** に再度芳香族 Pummerer 型反応を行い，インドール環 4 位への求核的な炭素置換基導入法を開発したので発表する．[3]



(1)

【インドール環 4 位への求核的な炭素置換基導入法】 上記 **1**, **4** はいずれも酸性プロトンを有しているが，最近，酸性プロトンを持たないスルフィニルフランやチオフェン **6** でも芳香族 Pummerer 型反応が進行することがわかり，電子過剰複素芳香環へ求電子的に炭素鎖を導入する方法を開発した (式 2)．[4] そこで，**5** を酸化して高収率で得られるスルホキシド **8** も同様に，1 位 *N* 原子からの電子の押し出しによって

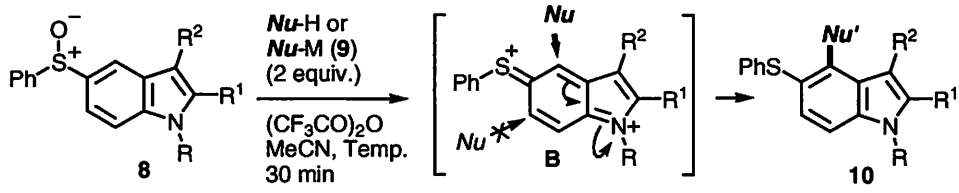


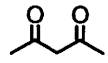
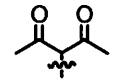
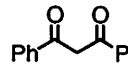
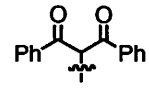
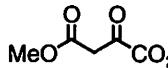
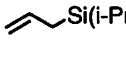
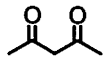
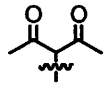
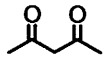
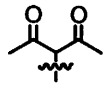
(2)

キノン型の中間体 **B** が発生し，これに求核体が共役付加するのではないかと考えた．この際，**B** のどの位置で反応が進行するのかに興味が持たれた．

実際に，種々の *N*-置換スルホキシド **8** とアリルシラン **9a** の混合物を室温で$(CF_3CO)_2O$ と反応させると，*N* 上の置換基が反応の進行に大きく影響することがわかった．すなわち，**8** (R = H, Me, TBS) は複雑な混合物を与え，また，**8** (R = Cbz, Bz) からは微量の 4 位アリル体 **10** が生じた．一方，*N*-Ts 体 **8a** は収率 30%で **10a** を与え，他の位置での置換体は全く生成しないことがわかった．同じ反応を 80 ℃で行うと，**10a** の収率は 60%に改善された (Table 1, entry 1)．他の求核体として 1,3-ジケトン類 (**9b**, **9c**) は室温で収率良く付加した (entries 2,3,7,8)．また，オキザロ酢酸エステル **9d** を用いると，酢酸エステル基が導入された **10d** が得られ (entry 4)，ビニルスルフィド **9e** はアルデヒド **10e** を与えた (entry 5)．これら何れの反応も，**10** 以外にはスルフィド **5** が主に回収された．

Table 1. Nucleophilic Installation of Carbon Substituents at the C4-Position of Indoles.



Entry	8[a]	R^1	R^2	*Nu*-H or *Nu*-M (9)	Temp.	10[a]	*Nu'*	Yield (%)[b]
1	**8a**	H	H	**9a**	80 °C	**10a**		60
2	**8a**	H	H	 **9b**	RT	**10b**		68
3	**8a**	H	H	 **9c**	RT	**10c**		90
4	**8a**	H	H	 **9d**	RT	**10d**		48
5	**8a**	H	H	**9e**	80 °C	**10e**		29
6	**8b**	H	*n*-C_6H_{13}	 **9a**	80 °C	**10f**		20
7	**8c**	H	Bn	 **9b**	RT	**10g**		79
8	**8d**	-$(CH_2)_4$-		 **9b**	RT	**10h**		74

[a]R = Ts. [b]Isolated yield after column chromatography on SiO_2.

【結論】　我々は *p*-スルフィニルアニリン **4** を原料として芳香族 Pummerer 型反応を 2 度繰り返すことで，インドール環の構築 (**4** → **5**) とインドール 4 位への炭素鎖導入 (**8** → **10**) を行うという，置換インドールの新規合成法を見出した．何れの反応も電子豊富な基質を電子不足の *p*-キノン型中間体 (**A**, **B**) へ極性転換し，そこに炭素求核体が位置選択的に共役付加することが特長である．Lisergic acid や clavicipitic acid のようにインドール環 4 位に炭素鎖を有するアルカロイド類は天然に多く存在するため，4 位への炭素鎖の導入は重要な課題である．従来は，予め導入しておいたハロゲン基から炭素置換基への変換を利用して行うことが多く，本法のような無置換の 4 位へ位置選択的かつ求核的に炭素鎖を導入した例は少ない．現在，本手法の拡張を検討中である．

【References】

1) Kita, Y. et al. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2279.　2) Kita Y. et al. *Heterocycles* **2002**, *58*, 75.　3) Kita, Y. et al. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1881.　4) Kita, Y. et al. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3793.

著者索引

著者索引（太字は演者を示す）

【あ】

青嵜　義宗　2P-33
青柳　聡夏　1P-16
青山　弘　1P-29
赤井　周司　**2P-38**
明石　央　**1P-18**
秋山　隆彦　1P-12，1P-13
浅川　堅一　1P-07
浅野　正義　1P-23
芦髙　圭史　2P-06

【い】

飯田　剛彦　**1P-07**
飯田　聖　1P-37
井川　貴詞　2P-14，2P-32
生中　雅也　1P-23
池上　四郎　2P-16，2P-17
池本　哲哉　1P-05
石岡　祐一　**2P-27**
石野　智美　**2P-13**
石橋　弘行　1P-04
石原　一彰　**1P-02**
伊藤　孝浩　1P-06，1P-07
　　1P-08
伊藤　淳二　**1P-12**，1P-13
伊藤　達也　2P-09
井上　貴弘　1P-31，1P-33
井上　朋也　**1P-30**
井上　健二　1P-01
井上　徹　2P-21
井口　勉　**1P-26**
今井　美恵子　2P-25
入江　淳　2P-07
岩渕　好治　**2P-10**
岩間　巨樹　**1P-28**
岩村　寛　1P-14

【う】

上川　徹　1P-03，2P-28，2P-33
上田　佳子　2P-35
上仲　正朗　2P-12
上原　久俊　**2P-33**
浮田　辰三　**I－11**
氏原　一哉　1P-03
内山　正彦　**1P-04**
梅延　尚子　2P-06

【え】

江崎　信芳　2P-28，2P-32
海老谷　幸喜　2P-08，2P-18

【お】

大井　貴史　2P-21
大黒　一美　**1P-01**
大嶋　孝志　1P-25
大野　桂二　**2P-14**
大橋　賢治　2P-03
大東　篤　**I－3**
岡田　裕美子　**2P-07**
岡地　隆弘　2P-34
岡林　智仁　**1P-37**
岡本　謙　2P-33
長田　惇　1P-37
小佐野　康子　2P-35，2P-37
小澤　宏樹　**1P-14**
尾野村　治　2P-25
折山　剛　1P-38

【か】

香川　巧　**1P-31**，1P-32
　　1P-33，1P-34
梶本　哲也　2P-27
片岡　範康　**2P-05**
香月　勗　2P-19
桂田　学　2P-33
加藤　伸二　**1P-06**，1P-08
加藤　孝博　2P-27
上遠野　正孝　1P-28

門脇　千恵　1P-07
金井　仁子　2P-08
金子　公良　2P-04
金田　清臣　2P-08，2P-18
加納　太一　1P-05
栢野　明生　I－6
川上　晋平　1P-11
川崎　雅史　1P-07
川下　理日人　2P-38
河畑　光時　1P-34
川端　潤　2P-33
川端　猛夫　1P-11
川淵　浩之　1P-26
神吉　利彦　2P-30
神原　武志　1P-32

【き】
紀伊　誠　2P-12
菊園　康史　2P-29
菊地　俊光　2P-03
北　泰行　2P-38
北浦　陽二　2P-12
喜多村　徳昭　2P-14
木村　崇志　2P-30
清住　嘉道　1P-30

【く】
工藤　聖大　2P-17，2P-16
窪田　有克　2P-02
倉持　哲善　1P-25
黒田　弘文　I－6

【こ】
髙村　義徳　1P-08
小越　直人　1P-09
越田　周平　2P-12
五島　俊介　2P-02
小林　修　I－8
小林　亮　1P-27
小林　慶二朗　2P-34

【さ】
坂田　育幸　2P-37
坂本　圭　1P-21
櫻木　明　1P-27
桜庭　俊　1P-25
佐々木　千津子　2P-35
佐々木　美江　1P-20
佐治木　弘尚　1P-16，1P-17
1P-18，2P-14
2P-22，2P-32
佐竹　宣也　1P-08
属　秀雄　1P-32，1P-33
佐藤　格　2P-29，2P-30
佐藤　貴恒　2P-10
佐藤　裕樹　1P-07
佐野　理志　2P-20
澤井　泰宏　2P-09
沢田　直隆　1P-07
沢田　勇二　2P-19

【し】
実川　浩一郎　2P-08，2P-18
篠畑　雅亮　2P-24
柴﨑　正勝　1P-25
渋口　朋之　1P-25
澁谷　正俊　2P-10
島田　久嗣　2P-01
清水　政男　2P-36
清水　進　1P-28
清水　真　2P-31
白坂　正　1P-14

【す】
須貝　威　1P-22，1P-23
杉　美貴子　1P-35
鈴木　美緒　2P-20
鈴木　八千代　2P-16
鈴木　裕也　1P-22
須藤　順子　1P-28
砂川　和彦　1P-28

【た】
髙井　健太　1P-37
髙木　由起夫　1P-17
髙橋　正明　2P-07
髙橋　秀依　2P-16，2P-17
髙部　圀彦　1P-24
髙山　裕貢　I－10
田嶋　稔樹　2P-13

田中　麻美　2P-14
田中　辰佳　1P-01
田中　裕久　2P-04
田辺　陽　1P-29，1P-35
1P-36，1P-37
田畑　祥生　2P-37
田村　修　1P-04
田村　幸男　1P-12

【て】
出来島　康方　2P-33
出水　庸介　2P-25
寺田　勝英　2P-37

【と】
富樫　盛典　2P-20
徳田　修　1P-05
富澤　正樹　2P-10
戸森　浩　2P-34
豊田　洋輔　2P-29
鳥山　史彦　2P-34

【な】
奈賀　高志　1P-14
永井　聡　1P-10
中井　悠介　1P-24
長瀬　多加子　1P-30
永瀬　良平　1P-35
永田　卓司　2P-26
仲辻　秀文　1P-36
中野　靖之　1P-21
中村　大樹　I－6

【に】
新村　浩一　1P-28
西井　良典　1P-29
西口　郁三　2P-01
西山　繁　1P-22
庭山　聡美　I－9

【ね】
根本　哲宏　2P-15

【の】
野田　哲治　1P-20
野出　學　2P-27
野々山　順朗　1P-06
倡原　一敬　2P-06

【は】
長谷川　純也　2P-27
長谷川　泰久　1P-30
八谷　巌　2P-31
服部　貴宗　2P-10
服部　初彦　2P-23
濱川　聡　1P-30
濱島　蒜子　1P-18
濱田　康正　2P-15
濱本　博三　2P-16，2P-17
早川　良樹　2P-03
林　貴臣　2P-11
原　孝佳　2P-08
原田　禎介　2P-15
春木　茂紀　1P-04

【ひ】
久武　義彦　I－6
平岡　哲夫　I－5
平岡　宏敏　2P-33
平岡　千尋　1P-22
広瀬　太郎　1P-03

【ふ】
冨宿　賢一　1P-22
福山　尚　2P-15
藤家　新一郎　2P-12
藤枝　茂男　1P-22
藤田　紀輝　2P-18
藤田　賢一　2P-23
藤浪　道彦　1P-03
藤野　彩　1P-23
藤原　佑太　2P-32
淵上　寿雄　2P-13
渕辺　耕平　1P-12，1P-13

【ほ】
星　信人　1P-15
保原　智　2P-03

本間　靖大　1P-13
【ま】
前川　智弘　1P-16, 1P-17
1P-18, 2P-14
2P-22, 2P-32
前川　博史　2P-01
前田　賢二　1P-06, 1P-07
前田　喜彦　1P-38
増井　義之　2P-12
増田　勝彦　2P-37
間瀬　俊明　1P-06, 1P-07
1P-08, 1P-24
松岡　正邦　1P-19
松尾　公博　1P-19, I－6
松尾　淳一　1P-04
松尾　憲忠　1P-03
松澤　俊博　2P-05
松田　将明　1P-22
松村　功啓　2P-25
松本　和弘　2P-19
松本　淳　2P-21
松本　清一郎　1P-20
丸岡　啓二　I－4, 1P-05
2P-21
【み】
三木　英了　1P-09
御前　智則　1P-35, 1P-36
水垣　共雄　2P-08, 2P-18
水上　富士夫　1P-30
水崎　智照　1P-17, 2P-22
水澤　繁　1P-28
水野　正博　2P-09
満田　勝　1P-01
湊　大志郎　2P-25
三原　久明　2P-28
三原　久史　1P-25
三宅　真弥　2P-29
三宅　信寿　2P-24
宮田　卓也　1P-33, 1P-34
【む】
向井　浩二　2P-02
村木　孝仁　2P-23
村松　久司　2P-28
【も】
本倉　健　2P-18
本吉谷　二郎　1P-29
森　昭則　2P-22, 1P-17
森　浩亮　2P-08, 2P-18
森　重樹　1P-16
森田　順一　1P-36
森　達哉　1P-03
森山　克彦　1P-11
門口　泰也　1P-16, 1P-18
2P-32
【や】
安田　昌平　2P-07
安田　浩　1P-38
安田　磨理　2P-28
安田　広宣　2P-02
谷田貝　正宣　2P-05
谷地　義秀　1P-21
柳瀬　学　1P-34
柳瀬　考由　1P-16
矢野　健太郎　1P-38
山口　斉　2P-07
山口　仁美　1P-23
山崎　貴史　1P-14
山田　将文　1P-21
山近　洋　I－1
山中　淑子　2P-01
山野　光久　2P-09
山本　裕平　1P-07
【よ】
吉田　彰宏　1P-15
吉田　英里　1P-29
吉永　一彦　2P-26
依田　秀実　1P-24
米村　和晃　2P-01
米持　悦生　2P-37
【わ】
和田　俊博　1P-07
和田　康史　2P-38
渡邊　和紀　1P-21
渡邊　香織　1P-24
渡辺　澄　1P-09

【外国人名】

金　龍	2P-15
高　衛国	1P-05
張　万斌	I－2
郝　秀花	1P-15
David M.Tschaen	1P-06, 1P-07
James Michael Mcnamara	1P-06
Jennifer Albaneze-Walker	1P-06
Matthew Mangzhu Zhao	1P-06
Michael Schwarm	I－7
Shane W. Krska	1P-07
Steven A. Weissman	1P-07
Zhiguo Jake Song	1P-06
ビジャント プディアント	2P-24

併 設 展 示 会

展示時間：両日とも　10：00～17：00

展示会出展会社 一 覧

会　社　名	住　所	TEL FAX
㈱アクタック	124-0005 東京都葛飾区宝町2-10-8	03-5698-7051 03-5698-7052
伊藤忠ケミカルフロンティア㈱	107-0061 東京都港区北青山2-5-1 伊藤忠ﾋﾞﾙ	03-3497-4431 03-3497-4543
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
インタクト㈱	600-8813 京都府京都市下京区中堂寺南町 134 京都リサーチパーク1号館	075-315-3006 075-315-3009
米国法人Wavefunction,Inc.	102-0083 東京都千代田区麹町3-5-2 BRUEX 麹町	03-3239-8339 03-3239-8340
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
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	03-3435-5493 03-3435-5485
Elsevier MDL	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	03-3230-8029 03-3230-2761
オムロン㈱	141-0032 東京都品川区大崎1-11-1 ｹﾞｰﾄｼﾃｨ大崎ｳｴｽﾄﾀﾜｰ	03-3779-9022 03-3779-9415
㈱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
(有)化学品イー・データ開発	103-0007 東京都中央区日本橋浜町3-10-2神田ビル	03-3663-1988 03-3663-1911
関東化学㈱	103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 マルサンビル	03-3663-7631 03-3667-8277
㈱キロテクノロジー研究所	340-0120 埼玉県幸手市上吉羽1870-16 幸手工業団地内	0480-48-0512 0480-48-0517
クラリアントジャパン㈱	113-8662 東京都文京区本駒込2-28-8文京ｸﾞﾘｰﾝｺｰﾄｾﾝﾀｰｵﾌｨｽ	03-5977-7923 03-5977-7892
広栄化学工業㈱	103-0023 東京都中央区日本橋本町3-7-2 シオノギ本町共同ビル	03-6667-8274 03-6667-8289
神戸天然物化学㈱	651-2271 兵庫県神戸市西区高塚台3-2-34	078-993-2121 078-993-2122
㈱コーガアイソトープ	520-3404 滋賀県甲賀市甲賀町神保53-6	0748-88-3125 0748-88-2296
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

会　社　名	住　所	TEL FAX
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	03-5796-7340 03-5796-7345
㈱システムズエンジニアリング	523-0056 滋賀県近江八幡市古川町1192-52	0748-31-3942 0748-31-3943
柴田科学㈱	110-8701 東京都台東区池之端3-1-25	03-3822-2117 03-3822-2126
島津エス・ディー㈱	604-8435 京都府京都市中京区西ノ京三条坊町2-11	075-841-9191 075-812-8288
純正化学㈱	103-0023 東京都中央区日本橋本町4-4-16	03-3270-5424 03-3270-5414
住友化学㈱	541-8550 大阪府大阪市中央区北浜 4-5-33 住友ビル	06-6220-3422 06-6220-3413
住友商事㈱	104-8610 東京都中央区晴海1-8-11	03-5166-4155 03-5166-6430
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
セントラル硝子㈱	101-0054 東京都千代田区神田錦町3-7-1 興和一ツ橋ビル	03-3259-7816 03-3259-7363
ダイキン化成品販売㈱	532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5-5-15	06-6838-3511 06-6390-3740
ダイセル化学工業㈱	541-0052 大阪府大阪市中央区安土町2-3-13大阪国際ビル	06-6263-4878 06-6263-4838
ダイソー㈱	550-0002 大阪府大阪市西区江戸堀1-10-8 帝人殖産ビル	06-6443-5996 06-6445-5787
立山化成㈱	939-0302 富山県射水市大江1133	0766-55-3700 0766-55-1545
田辺製薬㈱	102-8355 東京都千代田区三番町26	03-3230-6765 03-3230-6675
千代田化工建設㈱	221-0022神奈川県横浜市神奈川区守屋町3-13	045-441-2092 045-441-2089
㈱テクニス	102-0082 東京都千代田区一番町27-2 松下ﾋﾞﾙ	03-3230-2944 03-3230-2945
東京化成工業㈱	103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-2	03-5640-8858 03-5640-8868
東京理化器械㈱	103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-4 日本橋本町ビル	03-5201-6545 03-3245-1225
東ソー・ファインケム㈱	746-0006 山口県周南市開成町4555	0834-62-3720 0834-62-1121

会　社　名	住　所	TEL FAX
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
東洋化成工業㈱	530-0004 大阪府大阪市北区堂島浜1-2-6 新ダイビル	06-6346-6747 06-6346-6715
長瀬産業㈱	550-8668 大阪府大阪市西区新町1-1-17	06-6535-2325 06-6535-2840
ナノグレイ㈱	562-0035 大阪府箕面市船橋東1-11-16 Y，s 箕面船場	072-726-4000 072-726-4010
ナミキ商事㈱	160-0022 東京都新宿区新宿5-5-3 建成新宿ビル	03-3354-4065 03-3354-3527
日産化学工業㈱	101-0054 東京都千代田区神田錦町3-7-1興和一ツ橋ビル	03-3296-8005 03-3296-8360
日本化薬㈱	102-8172 東京都千代田区富士見1-11-2東京富士見ビル	03-3237-5176 03-3237-5086
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
日本シイベルヘグナー㈱ テクノロジー事業部門	108-8360 東京都港区三田3-4-19 ｼｲﾍﾞﾙﾍｸﾞﾅｰ三田ﾋﾞﾙﾃﾞｨﾝｸﾞ	03-5730-7610 03-5730-7606
日本シイベルヘグナー㈱ 医薬・化学品事業部門	108-8360 東京都港区三田3-4-19 ｼｲﾍﾞﾙﾍｸﾞﾅｰ三田ﾋﾞﾙﾃﾞｨﾝｸﾞ 医薬中間体グループ	03-5441-4525 03-5441-4527
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
野村化学㈱	489-0004 愛知県瀬戸市日の出町15	0561-48-1853 0561-48-1434
㈱ノリタケカンパニーリミテド	451-8501 愛知県名古屋市西区則武新町3-1-36	052-561-9872 052-561-7149
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
BASFジャパン㈱	102-8570 東京都千代田区紀尾井町3-3	03-3238-2467 03-3238-2290
PPG ジャパン㈱	150-0002 東京都渋谷区渋谷2-15-1	03-5778-2530 03-5778-2550
㈱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	03-5363-9043 03-5363-9040
富士シリシア化学㈱	487-0013 愛知県春日井市高蔵寺2-1846	0568-51-2511 0568-51-8912
富士通㈱	261-8588 千葉県千葉市美浜区中瀬1-9-3	043-299-3680 043-299-3019

会　社　名	住　所	TEL FAX
㈱伏見製薬所	103-0022 東京都中央区日本橋室町4-4-3 第一登栄ビル	03-3243-4860 03-3243-4863
マナック㈱	103-0027 東京都中央区日本橋1-1-7 OP日本橋ビルディング	03-3242-2561 03-3242-2564
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	03-5762-0743 03-5762-0758
メルシャン㈱	104-8305 東京都中央区京橋1-5-8	03-3231-3927 03-3276-0151
㈱モリテックス	225-0012 神奈川県横浜市青葉区あざみ野南1-3-3	045-913-5808 045-913-5802
㈱山武	140-0002 東京都品川区東品川4-12-1 品川シーサイドサウスタワー	03-6810-1114 03-3472-1721
ユラボジャパン㈱	567-0825 大阪府茨木市園田町8-18 ビアリッツ茨木	072-638-7200 072-638-7201
㈱ワイエムシィ	130-0021 東京都墨田区緑2-8-13 照田ビル	03-5600-1461 03-5600-7207
ワイリー・ジャパン	102-0073 東京都千代田区九段北1-5-9 九段誠和ビル	03-3556-9762 03-3556-9763
和研薬㈱	606-8171 京都府京都市左京区一乗寺西水干町17	075-711-7171 075-711-6019
和光純薬工業㈱	156-0052 東京都中央区日本橋本町4-5-13	03-3244-0306 03-5201-7544
渡辺化学工業㈱	730-0853 広島県広島市中区堺町2-2-5	082-231-0540 082-231-1451

日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム（京都）

世話人

田辺　陽

関西学院大学理工学部化学科
〒669-1337 兵庫県三田市学園 2-1
Tel：079-565-8394
FAX：079-565-9077
E-mail：tanabe@kwansei.ac.jp

鴻池　敏郎

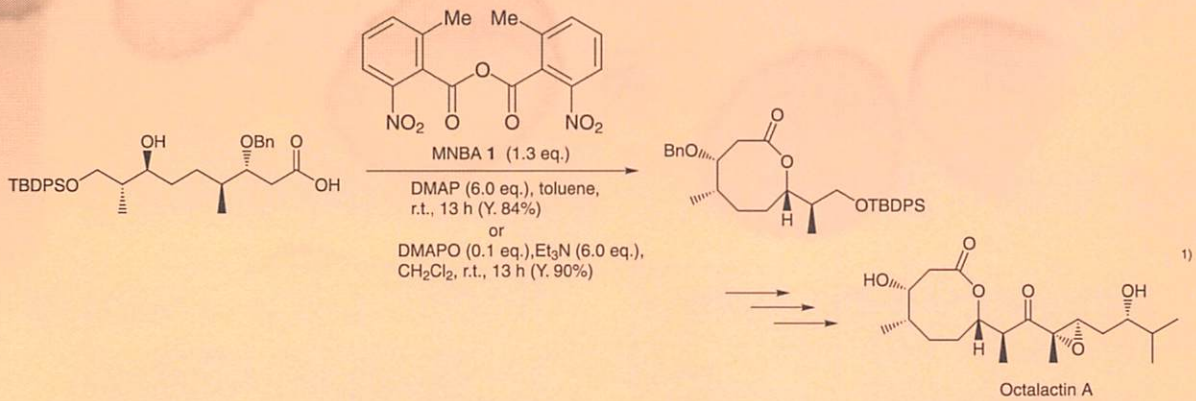
塩野義製薬株式会社
〒660-0813 尼崎市杭瀬寺町 2-1-3
Tel：06-6401-8198
FAX：06-6401-1371
E-mail：toshiro.konoike@shionogi.co.jp

発行日　2006 年 6 月 28 日

有用な脱水縮合剤

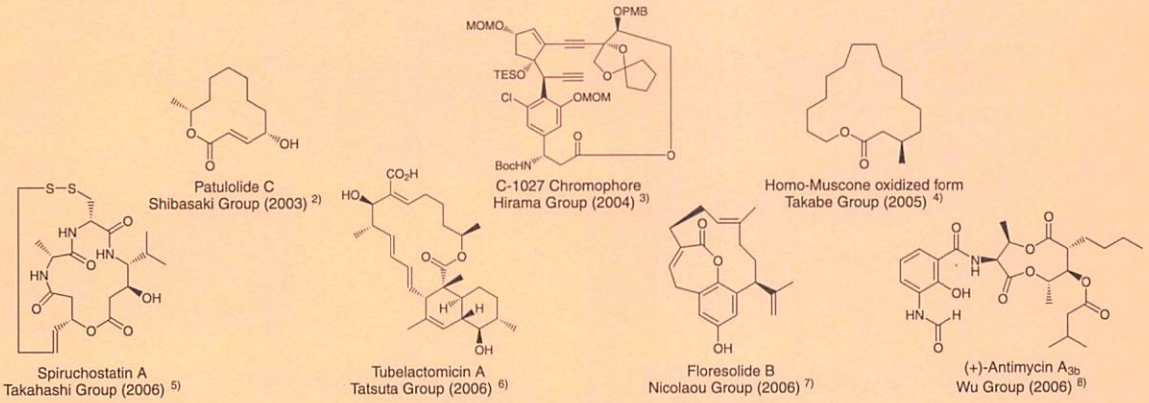
2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride (MNBA) (1a)

25g 48,000円 5g 13,700円 1g 5,300円 **[M1439]**



近年，椎名らは塩基性条件下，脱水縮合剤MNBA(**1**)を用いることにより，ほぼ当量のカルボン酸とアルコール，アミンから，対応するエステル，アミドが収率良く得られることを報告しています。また，**1**を用いる手法は分子内環化反応にも応用されています。例えば，海洋バクテリアから単離されたオクタラクチン類の不斉全合成におけるラクトン環構築に利用されています[1]。

1は，取り扱いの容易な試薬で，**1**を用いる脱水縮合反応は簡便かつ高収率で目的物が得られます。そのため，多くの研究グループが天然物ならびにその関連化合物の合成に利用しています。



Rapid lactonization using MNBA
1) I. Shiina, M. Hashizume, Y. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.*, **11**, 6601 (2005); 2) J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **5**, 3021 (2003); 3) M. Inoue, T. Sasaki, S. Hatano, M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6500 (2004); 4) M. Morita, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **16**, 3176 (2005); 5) T. Doi, Y. Iijima, K. Shin-ya, A. Ganesan, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1177 (2006); 6) S. Hosokawa, M. Seki, H. Fukuda, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2439 (2006); 7) K. C. Nicolaou, H. Xu., *Chem. Commun.*, **2006**, 600; 8) Y. Wu, Y.-Q. Yang, *J. Org. Chem.*, **71**, 4296 (2006).

［関連製品］ 4-Dimethylaminopyridine (DMAP) 500g 42,400円 25g 5,300円 **[D1450]**
4-(Dimethylamino)pyridine *N*-Oxide Hydrate (DMAPO) 1g 9,100円 **[D3220]**

2006-2007年版 試薬カタログ
TCI Organic Chemicals 2006-2007
無料でお届けします
ご希望の方は、弊社製品取扱店へご連絡ください。
ホームページからもお申し込みいただけます(www.tokyokasei.co.jp/shiryou/)。

新製品 1,000品目

www.tokyokasei.co.jp/catalog
構造式でさがそう
ホームページで弊社の試薬が構造式から検索できます

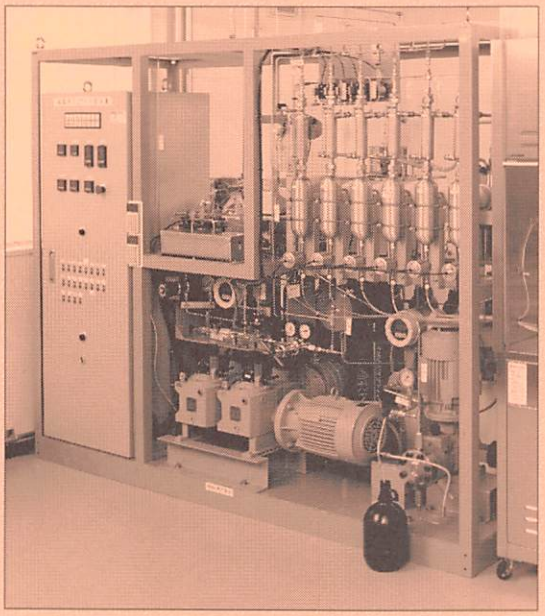
東京化成工業株式会社
TEL: 03-3241-0573 FAX: 03-3246-2094
www.tokyokasei.co.jp

キラルカラム®法で g~kg~Tonスケールの光学活性体をお届けします。

● 無償でお見積いたします。

GMP対応 超臨界クロマト法

キラルSFC法を用いた分取



SFC分取　ラセミ体100mgにてお見積り

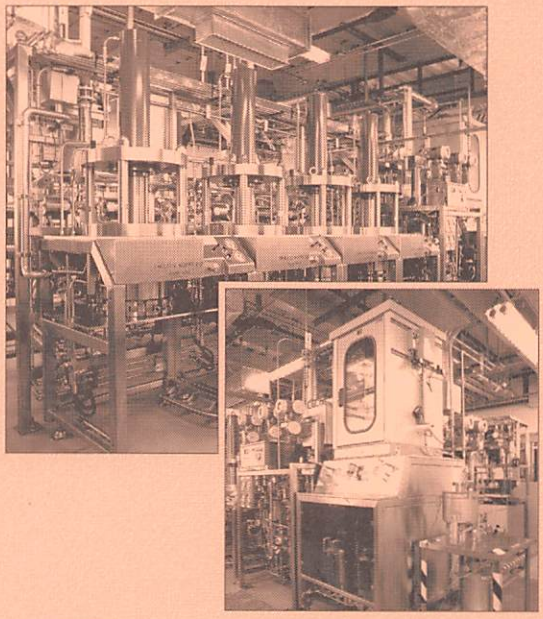
キラルSFC法による gスケールの分取

検討用に100mgのラセミ体をご用意ください。

2~5cmφのキラルSFC用専用カラムと超臨界流体（CO_2）を用いて光学異性体分取を行います。本法は従来の単カラム法に比べ高流速での分取が可能で、濃縮回収も容易に行うことが出来ます。また、キラルSFC法は酸性化合物の分離に適しています。　SFC：超臨界流体クロマトグラフィー

GMP対応 擬似移動床法

SMB-C（コマーシャルスケール）を用いた分取



SMB分取　ラセミ体10g~100gにてお見積り

SMBコマーシャル 設備装置による 工業生産スケールの分取

SMBコマーシャル設備（カラム内径：30~40cm）を用いて、ご希望の光学活性体を工業生産スケールで分取いたします。
ラセミ体合成や精製工程などの分割前後の工程についても請け賜っております。

お問合せ・資料請求は、

TEL: 東京 03-6711-8222　大阪 06-6263-4878

E-mail: chiral@daicel.co.jp

ダイセル化学工業株式会社
CPIカンパニー Chiral Pharmaceutical Ingredients

●東日本 〒108-8230 東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル14F TEL.03-6711-8222（直） FAX.03-6711-8228
●西日本 〒541-0052 大阪市中央区安土町2-3-13 大阪国際ビル30F TEL.06-6263-4878（直） FAX.06-6263-4838