

日本プロセス化学会  
2009 ウィンターシンポジウム  
講演要旨集

2009年12月4日(金)

京都テルサ

主催 日本プロセス化学会

後援 有機合成化学協会、分離技術会



## 酵素法による実用的プロセス開発

第一ファインケミカル (株) 開発営業部 坂本恵司

### Industrial Process Development by Enzymation

Keiji Sakamoto

Product Development Department, Daiichi Fine Chemical Co.,Ltd.

530, Chokeiji, Takaoka, Toyama, 933-8511, Japan

[keiji.sakamoto@kyowa-kirin.co.jp](mailto:keiji.sakamoto@kyowa-kirin.co.jp)

Recently, industrial potency of enzymation has been introduced in a large variety of fields such as commodity chemicals and pharmaceuticals. However, enzymation may not be closely related for process chemists who are familiar to organic synthetic chemical process. The presenter is intended to provide in-house examples using own hydrolases and dehydrogenases which are the successful results of industrial process developments by enzymation.

第一ファインケミカルは医薬原薬・中間体やファインケミカルの生産および受託製造を展開している。特に、キラルテクノロジーとして各々工業化実績のある化学的光学分割法、化学的不斉水素化法、酵素法の3法を駆使し、競争力のある不斉合成法の確立に取り組んでいる。今回、我々の酵素法による実用的プロセス開発について、加水分解酵素および還元酵素による実例を紹介する。

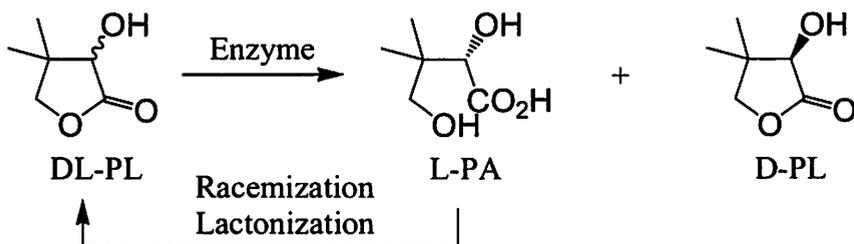
#### 1. ラセミパントラクトンの酵素分割によるD-パントラクトンの合成

ビタミンB5とも呼ばれるD-パントテン酸カルシウムは医薬品、飼料添加物等として広く使用され、その世界年間生産量は約10,000トンである。D-パントテン酸カルシウム合成の重要なキラルビルディングブロックであるD-パントラクトン(D-PL)の製造は、これまで、化学的合成法により得たラセミパントラクトン(DL-PL)を用い、古典的光学分割法によりおこなわれていた。しかしながら、酸・アルカリやエネルギーを多く消費し、固液分離を含む煩雑な方法のため、抜本的な改良が期待されていた。このため、我々は図1に示すDL-PLのラクトン環の不斉加水分解による酵素分割法が工業的製造法として最良と考え、検討を開始した。

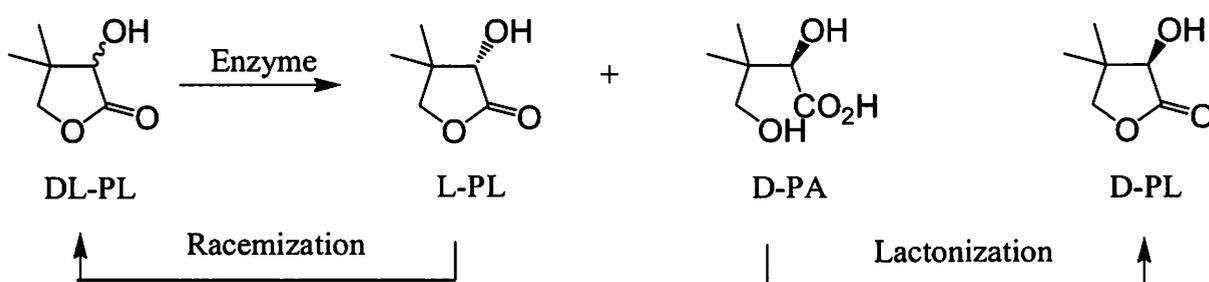
本方法に関してはこれまで、L-選択的不斉加水分解による酵素分割法が報告されていた<sup>1)</sup>。この方法は目的物であるD-PLが直接得られる極めてシンプルな酵素分割法であるが、D-PLを光学純度よく得るにはDL-PL中のL-PLを徹底的に加水分解する必要があるという大きな欠点を有している。これに対し、これまで報告のない新規なD-選択的不斉加水分解法はD-PLの光学純度が加水分解率に左右されず、また、ラセミ化についてもD-選択的不斉加水分解法はL-PLのラクトンを開環したままおこなえる利点を持つ。

図1. ラセミパントラク톤の選択的加水分解による酵素分割

1) L-selective hydrolysis

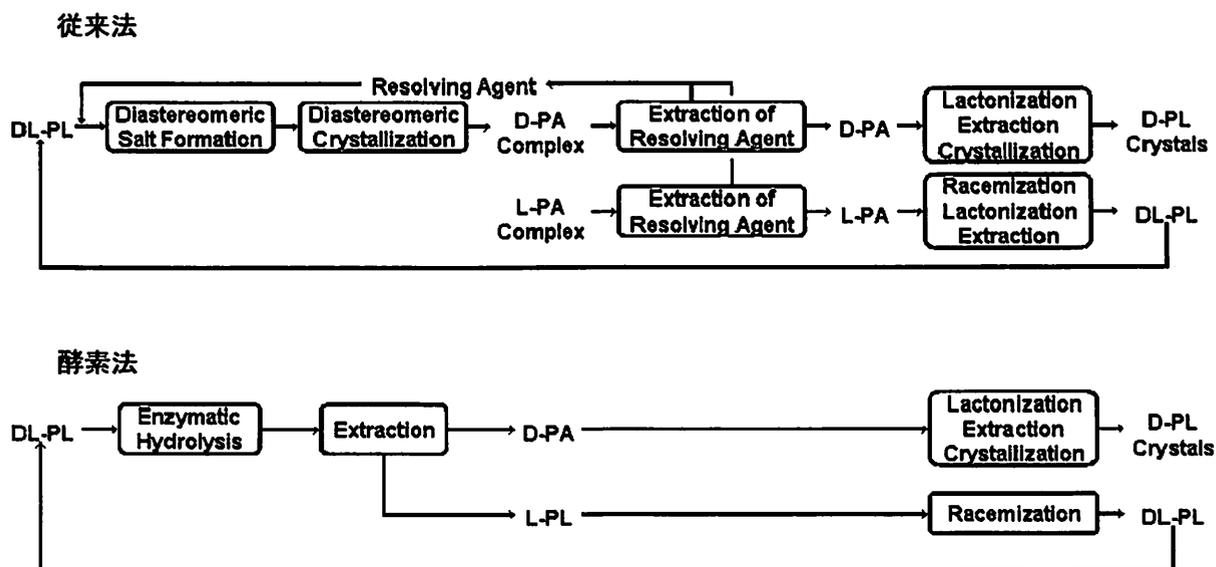


2) D-selective hydrolysis



D-PL選択的加水分解菌のスクリーニングをおこなった結果、*Fusarium* 属を含む糸状菌に多数の活性菌を見出すことができた。最優秀株として選択した*Fusarium oxysporum* AKU3702は70 g/Lという高濃度のDL-PL水溶液をほぼ定量的に分割できた<sup>2)</sup>。

図2. 従来法と新酵素法のフロー比較



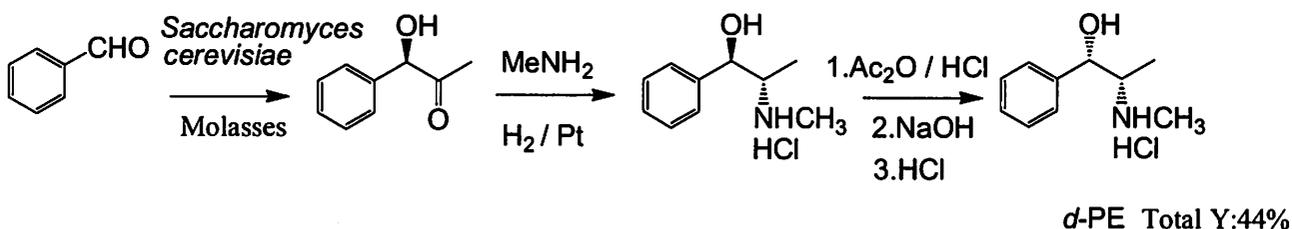
本法は平成11年に工業化され、*Fusarium oxysporum* AKU3702のアルギン酸カルシウムゲル包括固定化菌体を触媒とするバッチ反応をおこなっているが、1年以上の繰り返し使用が可能となっている。図2に示すように、新酵素法では回収が煩雑である分割剤の使用や固液分離が不用となり、簡便な抽出操作で光学分割がおこなえ、さらにラセミ化もシンプルになった結果、環境負荷や要員において大幅な削減が可能となった。分割法は理論収率が最大50%で、不斉合成法と比較して極めて不利といわれているが、簡便で定量的なラセミ化とカップリングさせることにより、実用的不斉合成法となる。

## 2. 動的速度論分割を伴う酵素還元法による *d*-プソイドエフェドリンの合成

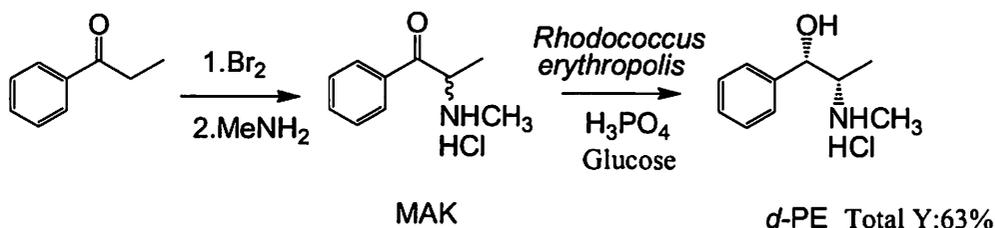
*d*-プソイドエフェドリン(*d*-PE)は脳出血のリスクがあるフェニルプロパノールアミンに替わり、鼻炎薬として日本でも使用されるようになった。その世界生産量は1,000トンを超える。*d*-PEはエリスロ体、スレオ体を含む4種の光学異性体が存在し、効率よく立体制御をおこなうのは容易ではなく、図3に示したように、現在おこなわれている *d*-PE の製造法は酵素法を含む手法で3回の不斉導入反応をおこなうプロセスである。これに対して、我々はプロピオフェノンからワンポットで収率よく得られるラセミのMAKを基質とし、動的速度論分割を伴う酵素還元により、ワンステップで *d*-PE を得る方法を検討した。MAK を不斉還元する菌のスクリーニングをおこなった結果、広い範囲の微生物で活性が認められた。

図3. *d*-プソイドエフェドリン合成法

### 1) Conventional method



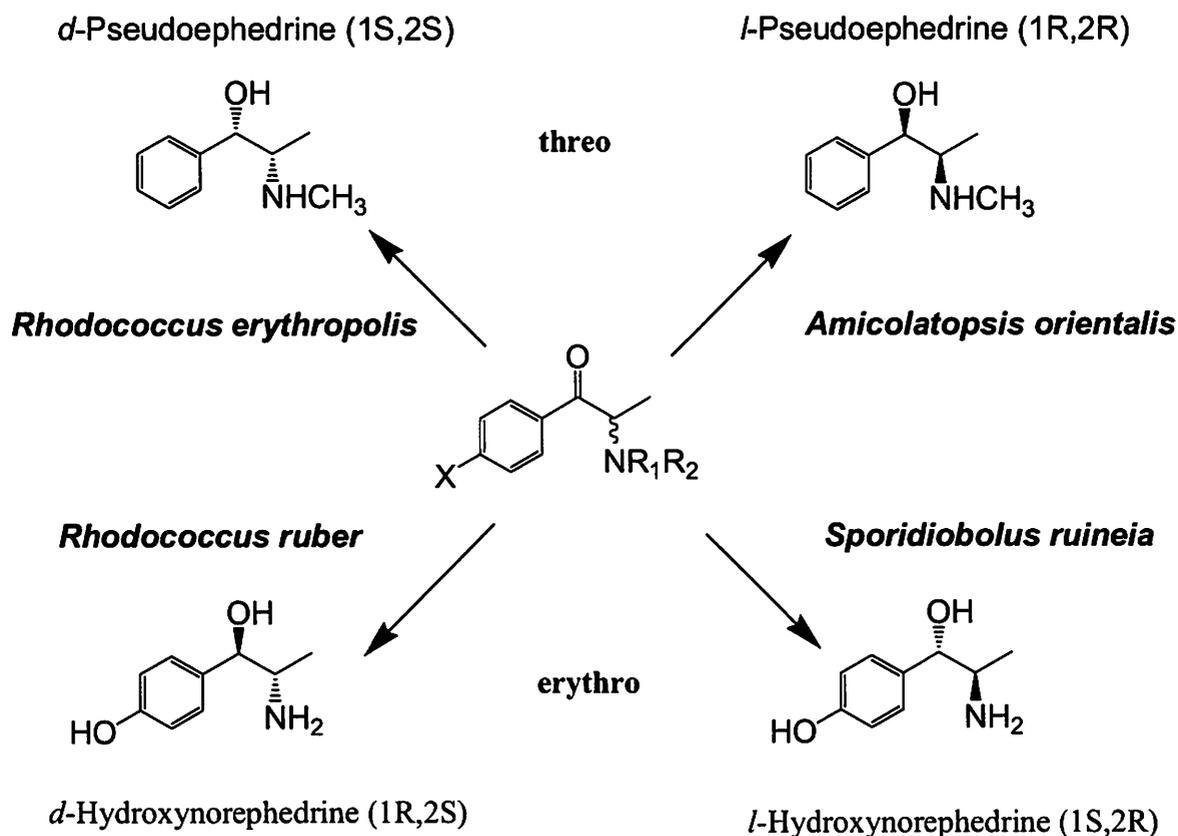
### 2) New enzymatic method



最優秀株として放線菌 *Rhodococcus erythropolis* MAK154 を選択した<sup>3)</sup>。*Rhodococcus erythropolis* MAK154 は変異・育種をおこない、5,000 倍に総活性を上げた変異株 23-7 を得た。変異株 23-7 の休

止菌体、ラセミ化促進剤としてリン酸および補酵素再生剤としてグルコースを用い、5%MAK を30℃、48時間反応をおこなうとd-PEが84%生成した。新酵素法は従来法に比べ、製造工程が短く、トータル収率も大幅に増大した。同様にして検討をおこない、図4に示すように、我々はエフェドリン誘導体4種すべての光学異性体の合成に成功している。

図4. エフェドリン誘導体のジアステレオ選択的合成



## References

- 1) a) H.Nakai, *et al*, 特公昭 57-152895    b) A.Kamata, *et al*, 特公昭 62-294092
- 2) a) S.Shimizu, M. Kataoka, K. Shimizu, M. Hirakata, K. Sakamoto and H. Yamada. *Eur. J. Biochem.*, **209**, 383-390 (1992)    b) K.Sakamoto, *et al*, WO 97-10341
- 3) a) K.Sakamoto, *et al*, WO 01-73100    b) K.Sakamoto, *et al*, WO 02-70714

## (招待講演 2)

# スプレードライによる乾燥粉末の製造と輸送—操作の実例とトラブル事例

大川原化工機㈱

○大川原正明・伊藤崇・田中俊幸

## How to make Dry Powder by Spray Drying-Process and Particle Design

Masaaki Okawara\*, Takasi Itou, Tosiya Tanaka

Development Dept., Ohkawara Kakohki Co.,Ltd.

3847,Ikonobe-cho,Tuzuki-ku,Yokohama,224-0053 Japan

top@oc-sd.co.jp

Spray Drying Technology is developing as “Production method of Milk Powder” for a long time, in recent years, it becomes to the method or the equipment of “Process of powdering or producing particulate from liquid material”. In the pharmaceutical field, Spray Drying technology is changed to Particle Design and Engineering Equipment. In this report, it appears how to select the Process and Equipment, Check Point of Operation, Transportation of Powder, Energy Reducing Technology etc. for Pharmaceutical use.

噴霧乾燥技術は“牛乳から粉ミルクの製造法”として発展してきた時代が長いですが、近年液状物の粉体化プロセス・粒子化装置としての利用と考え方が取り入れられてきている。更に、医薬品の分野では、乾燥・粉末化装置としての利用から、粒子設計・粒子加工の装置としての利用が検討されてきている。これらについて、その概要を解説するとともに、プロセスと装置の選定、実際の操作時の注意点、乾燥粉末の取り扱いとトラブル、省エネ操作などについて、医薬品を対象とした事例を含めて報告する。

### 1. スプレードライ（噴霧乾燥法）の概要

食品の乾燥・粉末化から始まった噴霧乾燥技術は、1946年以降さまざまな分野で応用されてきた。これらのうち、化学品分野では電気洗濯機の普及に連れて合成粉末洗剤の大量生産が、そして、車社会の到来からタイヤに入れるシリカ粉末が、また、有機化学品としては乳化重合塩化ビニールやメラミンなどの樹脂が生産されている。これらの生産には大量で、安定的に生産することが第一で、省エネルギーのために、大容量の液体の微粒化といかに入り口温度を高温にするかが課題となっていた。さらに、最近の化学品は精密化学品・機能性化学品と呼ばれ少量で高品質の粉体を望まれることが多く、排気温度をできるだけ下げることや粒子径を望む大きさとすることやクローズド化することなどが行われている。

電子部品材料分野では、はじめにフェライト材料が続いてアルミナや圧電素子材料や誘電体

材料などが成形のための造粒乾燥の対象となり、対象となる部品の小型化と高性能化によって製造される粒子の大きさが小さく、分布が狭く、さらに重質で均質な粒子が要求されるようになってきている。また、薄膜状のシート成形や塗布成形用の材料の乾燥のためにソフトな凝集乾燥物を得る特別な装置も使われている。一般に異種金属コンタミをいかに少なくするかが一つのポイントとなる。

医薬品の分野では、まずは添加剤・賦形剤の乾燥造粒に使われ、ついで日本では漢方エキス製剤の乾燥・抗生物質の乾燥や、胃腸薬などの成分の乾燥に用いられた。医薬品の分野では特に製品の温度による変質や乾燥後の取り扱いや変質に関わる水分値を重視し、また、洗浄性やクロスコンタミに注意したフローや装置が提供されている。

具体的なフローや装置の特徴は、多岐にわたるので各メーカーに問い合わせ確認することが成功の一步となる。

## 2. 実際の操作とトラブル事例

実際の操作に入る前、装置の選定から導入に入るためのメーカーのテスト設備での原液や模擬液を使用した試験を十分行っておくことがトラブルを回避する有効な手段となる。実際の操作に入ると時間の制約・装置の制約・設備環境の制約・原料や乾燥製品の制約から操作条件の変更や装置の変更は限られた範囲となる。医薬品の分野ではデザインスペースの考え方が導入されているが、噴霧乾燥操作でもっとも大きな影響を与えるのが粒子径と粒子径分布である。平均滞留時間や入り口・出口の温度は比較的管理・制御しやすいが、スケールアップや原液条件に影響される粒子径制御が一番の課題となるしトラブルの原因となる。液体の微粒化に関する知識と経験と実際の装置の豊富さが必要とされる。

## 3. 噴霧乾燥粉体の輸送とトラブル事例

噴霧乾燥直後の粉体の水分含有率は平均粒子径の水分に近いが、粒子径分布上2倍を越す大粒子が含まれていることは当たり前であり、その水分値はかなり大きいことが多い。また、結晶水を含むものや結晶化に時間を要する高分子などはその度合いが粒子の大きさによって異なる。場合によっては粒子の温度も異なってくる。このように、一見均一に見える粉体ではあるが、取り扱いで失敗する場合があります、対応は大きく二つに分かれる。一つはできるだけ早く冷やした後に乾き温風で輸送する方法、もう一つは調湿調温空間にしばらく貯留し、いわゆるエイジング後に、輸送する方法である。また、空気輸送では高濃度輸送は困難なことが多いので、注意を要する。

## 4. 省エネ操作とトラブル事例

省エネ操作の代表は、できるだけ高温の乾燥ガスを使用することであるが、このことは医薬品の許容温度により制限が出てくる。また、装置の保温なども製品の性質や、装置の洗浄性などから制限が出てくる。一般の医薬品では、省エネルギーよりも製品の品質の作りこみに重点が置かれるが、医薬添加剤・賦形材・漢方薬などでは、省エネルギー対策も重要になる。また、溶剤を使用しているクロード装置では、溶剤回収器前後での熱交換が有効である。これらの事例について講演の中で

紹介する。

#### 5. 最近のテスト依頼状況

最近のテスト依頼状況や、製剤と粒子設計シンポジウムの発表状況から製剤と製薬工程の特徴を考えてみる。まず、苦味のマスキングと難溶解性薬物の溶解性と吸収性の改善のための技術としての開発が挙げられる。さらに、経肺や粘膜投与のための微粒子製剤化がある。苦味のマスキングは、QOLの観点から少量の水や唾液ですぐに解ける口腔内速崩壊錠に、従来の苦味や刺激のある薬物を安定にかつ唾液で解けないで、胃腸で解けるように工夫するもので、ワックス類によるマトリックス錠とすることが多い。また、従来の添加剤・賦形剤を速崩壊錠に利用するために、形状や性状を変えてスプレードライ品にすることも行われている。

最近の新薬候補物質は、高分子物質で難溶解性のものが多くその吸収性をあげるための工夫がいろいろと考えられている。噴霧乾燥の分野では固体分散体を作り、その粒子がいかに小さく溶け易いものとするかが研究されている。これらについても講演の中で、紹介する。

今、製薬の分野では、プロセスの重要性とともに粒子設計・粒子加工の考え方の必要性が増してきている。

#### 参考文献

- 1) 大川原 正明：材料技術 Vol.3「噴霧造粒法とマイクロカプセル」1985
- 2) 相嶋 静夫：粉体と工業 Vol.21、No9「スプレードライヤ」1989.9
- 3) 並木 徳之：病薬アワー2006年6月26日放送「速崩壊錠の技術革新」
- 4) 藤井 正嗣、高橋 範光、尾関 哲也、岡田 弘晃  
：第25回 製剤と粒子設計シンポジウム パネルディスカッション20  
「スプレードライヤによるナノ粒子分散含有微粒子の製造」
- 5) 高橋 義人、横山 哲夫：粉体と工業 VOL.34、No.7(2002)  
「医薬品の最新噴霧乾燥技術について—クロスドタイプを中心に—」
- 6) 製剤と粒子設計シンポジウム予稿集 “第21回から25回”

単体ヨウ素及び DIH を用いたアルコール、アミン、及び  
ハロゲン化物のニトリルへの直接変換反応

(千葉大・院理) 飯田 慎平、大村亮祐、○東郷 秀雄

**Direct Oxidative Conversion of Alcohols, Amines, and Halides into Nitriles with Molecular Iodine and DIH**

Shinpei iida, Ryosuke Ohmura, Hideo Togo\*

Graduate School of Science, Chiba University, Yayoi-cho 1-33, Inage-Ku, Chiba 263-8522, Japan  
togo@faculty.chiba-u.jp

Various benzylic alcohols and primary alcohols, and primary, secondary, and tertiary amines were efficiently converted into the corresponding nitriles in good yields with molecular iodine in aq. ammonia and 1,3-iodo-5,5-dimethylhydantoin in aq. ammonia, respectively. Moreover, various benzylic halides were smoothly converted into the corresponding aromatic nitriles in high yields using molecular iodine in aq. ammonia and 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin in aq. ammonia, respectively. Similarly, primary alkyl halides were also converted into the corresponding nitriles in moderate to good yields using molecular iodine in aq. ammonia and 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin in aq. ammonia, respectively. The present reactions are a new method for the preparation of aromatic nitriles from benzylic alcohols and benzylic halides, and a new method for the conversion of aliphatic alcohols and aliphatic halides into the corresponding nitriles with retention of the number of carbon atoms.

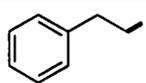
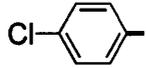
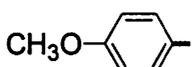
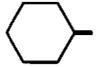
ニトリルは有機合成化学において非常に重要な化合物の一つであり、エステル、アミン、アミド、あるいは複素環への前駆体としても重要である。しかしながら、第一級アルコールのニトリルへの一般性ある実用的直接変換反応は殆ど知られていない。また、第一級アミンのニトリルへの変換反応は数多く報告されているが、第二級アミンや第三級アミンのニトリル化反応は知られていない。さらに、一般的なハロゲン化物の金属シアニドを用いたニトリルへの変換反応はC<sub>1</sub>増炭を伴うものである。一方、単体ヨウ素は適度な酸化力を持つ低毒性で扱いやすい酸化剤である<sup>1)</sup>。また、1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダントイン (DIH) は有用なヨウ素化試剤であるが、その合成化学的利用については殆ど研究されていない。当研究室では、有機ヨウ素化学の研究を行っているが、本研究では単体ヨウ素及びDIHを用いた反応開発の一環として、単体ヨウ素及びDIHとアンモニア水を用いたアルコール、アミン、およびハロゲン化物の対応するニトリルへの酸化的変換反応を検討した。

1. ヨウ素とアンモニア水を用いたアルコール及びアミンの酸化的ニトリル化反応

3-フェニルプロパノールを単体ヨウ素とアンモニア水 (ca. 28%) を用いて、室温、50°C、及び 60°C の各々において反応させたところ、対応する  $\beta$ -フェニルプロピオニトリルを生成した。3-フェニルプロパノールの反応性は単体ヨウ素及びアンモニアの当量、反応温度に依存し、最適条件はアルコール 1 mmol に対して単体ヨウ素が 3 mmol、アンモニアは 45 mmol (およそ 3 mL) であることが分かった。この条件において、様々な脂肪族アルコール、ベンジル系アルコール、脂肪族アミン、ベンジル系アミンのニトリルへの変換反応を行ったところ、高収率で対応するニトリルが得られた (Tables 1, 2)<sup>2, 3, 5</sup>。

**Table 1.** Oxidative Conversion of Alcohols into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH<sub>3</sub>

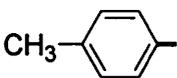
$$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[60\text{ }^\circ\text{C}]{\text{I}_2\text{ (3.0 eq.), aq. NH}_3\text{ (3.0 mL)}} \text{R-CN}$$

Entry	R-	Time	Yield (%) <sup>a</sup>	Entry	R-	Time	Yield (%) <sup>a</sup>
1		2 h	86	6		24 h	91
2		2 h	95	7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -	8 h	91
3		2 h	99	8		8 h	68
4		3 h	77	9		6 h	90
5		3 h	67				

<sup>a</sup> Isolated yield.

**Table 2.** Oxidative Conversion of Primary, Secondary, and Tertiary Amines into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH<sub>3</sub>

$$\text{R-CH}_2\text{X} \xrightarrow[60\text{ }^\circ\text{C}]{\text{I}_2, \text{ aq. NH}_3\text{ (3.0 mL)}} \text{R-CN}$$

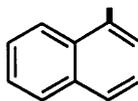
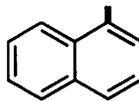
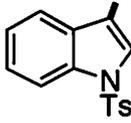
Entry	R-	X	I <sub>2</sub> (eq.)	Time	Yield (%) <sup>a</sup>
1		NH <sub>2</sub>	3.0	1 h	81
2		NH(CH <sub>3</sub> )	3.5	1 h	84
3		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4.0	1 h	77
4		NH(CH <sub>2</sub> R)	4.5	8 h	91
5		N(CH <sub>2</sub> R) <sub>2</sub>	6.5	4 h	83
6			NH <sub>2</sub>	3.0	24 h
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	NH(CH <sub>3</sub> )	3.5	4 h	76
8		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3.5	0.5 h	73
9		NH(CH <sub>2</sub> R)	4.5	4 h	84
10		N(CH <sub>2</sub> R) <sub>2</sub>	6.5	6 h	71

<sup>a</sup> Isolated yield.

2. ヨウ素及びアンモニア水を用いたハロゲン化アルキルの酸化的ニトリル化反応

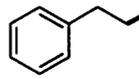
塩化ベンジル(1 mmol)あるいは臭化ベンジル(1 mmol)にアンモニア水(ca. 28 %, 3 mL)と単体

**Table 3.** Oxidative Conversion of Benzylic Halides into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH<sub>3</sub>

Ar-CH <sub>2</sub> X						Ar-CN					
						I <sub>2</sub> , aq. NH <sub>3</sub> (3.0 mL)					
						60 °C					
Entry	X	Ar	I <sub>2</sub> (eq.)	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)	Entry	X	Ar	I <sub>2</sub> (eq.)	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)
1	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.1	4	73	10	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.4	4	78
2	Cl	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.1	10	73	11	Br	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.4	8	78
3	Cl	<i>p</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.1	4	92	12	Br	<i>p</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.4	4	88
4	Cl	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.1	2	82	13	Br	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.4	4	88
5	Cl	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.1	4	88	14	Br	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.4	4	84
6	Cl		2.1	4	83	15	Br		2.4	4	87
7	Cl		2.1	4 <sup>b</sup>	60	16	Br		2.4	4 <sup>b</sup>	49
8	Cl		2.1	4	61	17	Br		4.8	4	74
9	Cl		4.2	4	81	18	I	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.4	8	78

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> I<sub>2</sub> was added after 2 h.

**Table 4.** Oxidative Conversion of Alkyl Halides into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH<sub>3</sub>

R-CH <sub>2</sub> X		1. aq. NH <sub>3</sub> , DMF 2. I <sub>2</sub> (3.0 eq.), aq. NH <sub>3</sub> , 60 °C							R-CN	
Entry	R-	X	First step				Second step		Yield (%)	
			DMF (mL)	aq. NH <sub>3</sub> (mL)	Temp. (°C)	Time (h)	aq. NH <sub>3</sub> (mL)	Time (h)		
1 <sup>a</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> <sup>n-</sup>	I	0.01	1.0	60	72	6.0	4	75	
2 <sup>a</sup>		Br	0.03	1.0	60	72	6.0	4	69	
3 <sup>a,c</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	I	none	3.0	60	4	3.0	6	54	
4 <sup>a,c</sup>		Br	none	3.0	60	24	3.0	6	58	
5 <sup>d</sup>		I	none	3.0	60	12	3.0	4	70	
6		Br	none	5.0	60	24	3.0	4	73	
7	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	I	none	3.0	60	4	3.0	4	53	
8		Br	none	3.0	60	4	3.0	12	56	

<sup>a</sup> A screw-capped reactor was used.

<sup>b</sup> Yield of the starting material.

<sup>c</sup> I<sub>2</sub> (6.0 equiv) was used.

<sup>d</sup> First step was carried out under dark condition.

ヨウ素(2.1 mmol あるいは 2.4 mmol) を反応させたところ、ベンズニトリルが高収率で得られた (Table 3)。一方、1-ハロドデカンに対しても同様の反応を行ったが、ニトリルは全く得られなかった。詳細の条件検討の結果、少量の DMF を添加したアンモニア水中で加温しながら攪拌した後にヨウ素を加えることにより、対応するニトリルが得られることが分かった。1,10-ジハロドデカン、3-フェニルプロピルハライド、11-ハロウンデカン酸を基質として用いた場合、DMF を用いなくとも反応が進行し、対応するジニトリルまたはニトリルが良好な収率で得られた (Table 4)。

### 3. DIH とアンモニア水を用いたアルコールやアミンの酸化ニトリル化反応

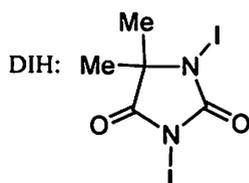
1-ドデカノールにアンモニア水 (ca. 28 %) と DIH を反応させたところ、対応するラウロニトリルが生成した。さまざまな条件で検討した結果、1 mmol の 1-ドデカノールにアンモニア水 3 mL (45 mmol)、DIH 731.9 mg (2.0 mmol) を加え、遮光下 60°C で 24 時間攪拌することでラウロニトリルの収率が最も高くなった。

1-ドデカノールを基質として用い、DIH、NIS、NBS、及び NCS を酸化剤として 60°C における反応性を比較した結果、DIH を用いた場合に対応するラウロニトリルを高収率で得ることができた (Table 5)。一方、NBS、NCS では全く得ることができなかった。1-ドデシルアミンを用いても同様の結果となった<sup>4,5)</sup>。

**Table 5.** Oxidative Conversion of 1-Dodecanol and 1-Dodecylamine into Lauronitrile with DIH and Related Reagents in aq. NH<sub>3</sub>

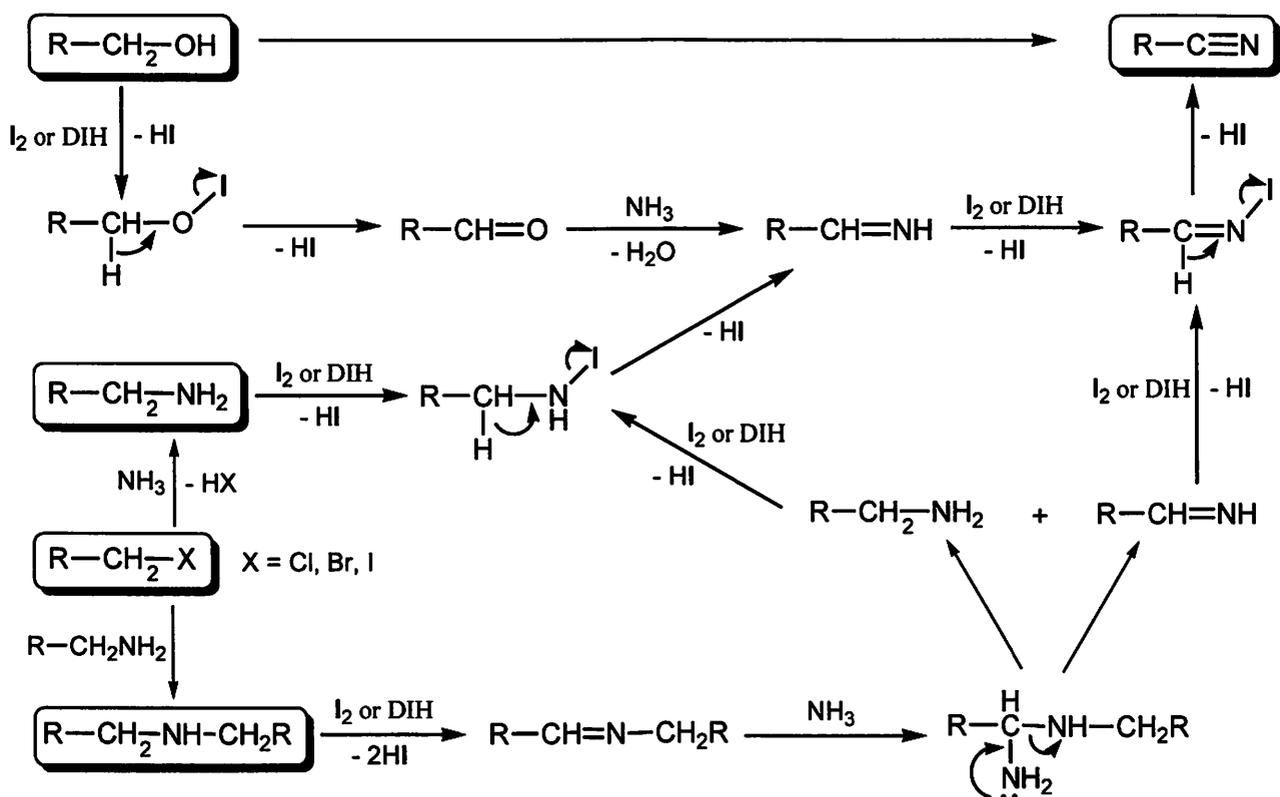
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -CH <sub>2</sub> X		Reagent, aq. NH <sub>3</sub> (3.0 mL) 60 °C, dark					C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -CN				
Entry	X	Reagent	eq.	Time	Yield (%) <sup>a</sup>	Entry	X	Reagent	eq.	Time	Yield (%) <sup>a</sup>
1		DIH	2.0	32 h	97	5		DIH	1.2	6 h	88
2		NIS	4.0	32 h	65 (16) <sup>b</sup>	6		NIS	2.4	6 h	71
3	OH	NBS	4.0	32 h	0 (99) <sup>b</sup>	7	NH <sub>2</sub>	NBS	2.4	6 h	0 (57) <sup>b</sup>
4		NCS	4.0	32 h	0 (99) <sup>b</sup>	8		NCS	2.4	6 h	0 (51) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Recovered starting material.



他の様々な脂肪族アルコール、ベンジル系アルコール、脂肪族アミン、ベンジル系アミンのニトリルへの変換反応を行ったところ、高収率で対応するニトリルが得られた。

これまで述べてきた反応は Scheme 1 に示した反応機構でニトリルを生じると考えている。



**Scheme 1.** Plausible Reaction Pathway for Nitriles

#### 参考文献

- 1) Togo, H.; Iida, S. *Synlett* **2006**, 2159-2175; 東郷秀雄、有機合成化学協会誌、**2008**, 66, 652~663.
- 2) Mori, N.; Togo, H. *Synlett* **2005**, 1456-1458.
- 3) Iida, S.; Togo, H. *Synlett* **2006**, 2633-2635.
- 4) Iida, S.; Togo, H. *Synlett* **2007**, 407-410.
- 5) Iida, S.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8274-8281.
- 6) Iida, S.; R. Ohmura, Togo, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6257-6262.

## エリスロマイシン誘導体 GM-611 原薬のスケールアップ製造における 乾燥トラブルと乾燥条件最適化

中外製薬（株）製薬研究部 合成担当  
○小山嘉一郎・海老原新一・清水 仁

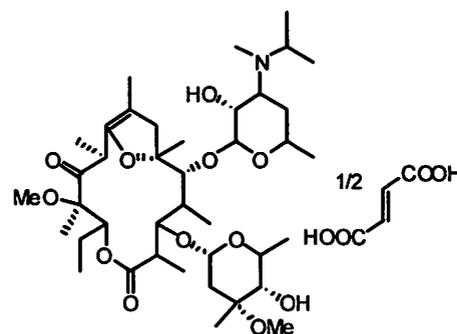
### Optimization of drying process in scale-up manufacturing for Erythromycin A derivative

Kaichiro Koyama\*, Shinichi Ebihara, Hitoshi Shimizu  
Pharmaceutical Technology Div. API Process Dept.(Chemical Technology),  
Chugai Pharmaceutical & Co., Ltd.  
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan  
koyamakic@Chugai-pharm.co.jp

We succeeded to optimize the drying condition of Erythromycin A derivative for the scale-up manufacturing. We found that the change in the crystal surface structure influenced on residual solvents in the product. Based on the investigation, the drying was conducted at the temperature which maintains the crystal surface structure. This condition enabled us to adopt the double corn vacuum dryer instead of the tray dryer and the drying was successfully achieved in the scale-up manufacturing

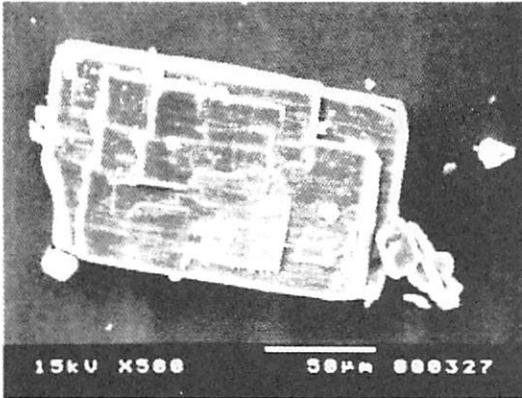
マクロライド系抗生物質「エリスロマイシン A」誘導体の GM-611 は、モチリン受容体アゴニストで、モチリン様の作用を有し糖尿病性胃麻痺治療薬として開発中である (Figure 1)。本剤は、酸に分解されにくく、経口投与で高い胃排出促進作用を有するのが特徴である。スケールアップのため、原薬の乾燥方法を棚式通風乾燥機からコニカル真空乾燥機に変更した結果、残存溶媒が規格値に到達しない問題が発生した。

乾燥推移を製品温度変化の観点から確認した結果、コニカル真空乾燥機で乾燥した際に乾燥恒率期は認めず、乾燥減率期しか認められなかった。また、真空乾燥した原薬は乾燥中装置壁面に付着する現象が確認されたため、棚式通風乾燥で乾燥した原薬とコニカル真空乾燥で乾燥した原薬の結晶の外観を電子顕微鏡で確認した。その結果、コニカル真空乾燥で乾燥した原薬の結晶表面は凹凸や間隙がなく、結晶表面が溶けているような状況が結晶表面に観察された (Figure 2,3)。



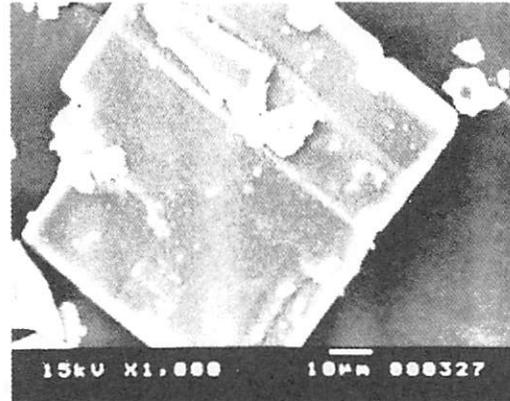
GM-611

Figure 1



通風乾燥機で乾燥した結晶の電顕写真

Figure 2

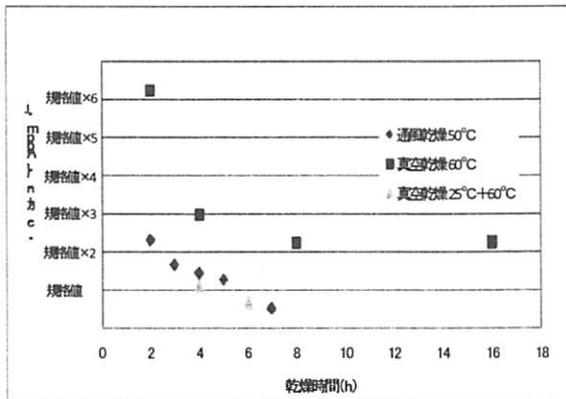


真空乾燥機で乾燥した結晶の電顕写真

Figure 3

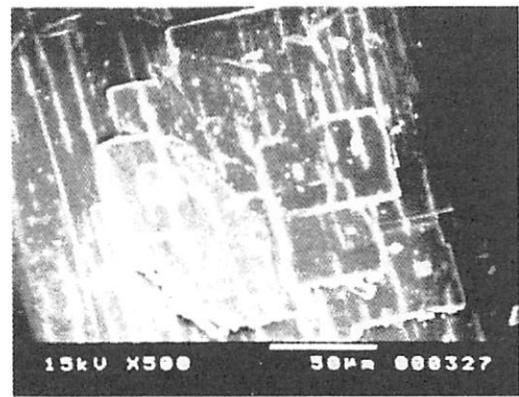
以上の状況からコニカル乾燥機における真空乾燥では結晶内面から結晶表面に移動した溶媒により装置壁面へ結晶が付着するとともに、装置壁面の熱により結晶表面が溶解し乾燥を阻害したと推定した。

この推定に基づき、結晶表面に影響を与えない温度で乾燥した結果、乾燥恒率期が認められ、残存溶媒量は棚式通風乾燥機と同レベルまで到達した (Figure 4)。また、原薬の結晶の外観を電子顕微鏡で確認した結果、棚式通風乾燥機で乾燥した結晶と同様に結晶表面の凹凸や間隙が維持されていた (Figure 5)。



乾燥条件の違いによる乾燥推移

Figure 4



新たに設定した条件で真空乾燥した結晶の電顕写真

Figure 5

結晶をコニカル真空乾燥機で良好に乾燥させるためには、乾燥中結晶表面の細孔等の構造を維持することが非常に重要であることが判明した。今回の問題解決により、スケールアップ製造にて良好な乾燥推移を達成した。

## エステルの触媒的水素還元による光学活性アルコールの合成

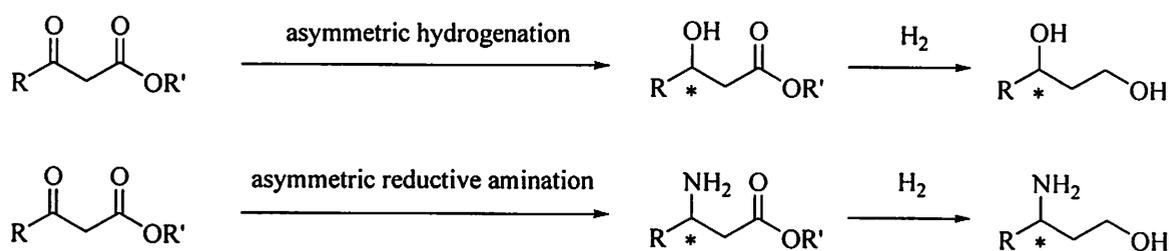
高砂香料工業株式会社 研究開発本部  
○小形理・猪野恭規・栗山亙・松本崇司

### An Efficient Synthesis of Chiral Alcohols via Catalytic Hydrogenation of Esters

Osamu Ogata\*, Yasunori Ino, Wataru Kuriyama, Takaji Matsumoto  
Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation  
4-11, 1-Chome, Nishi-Yawata, Hiratsuka City, Kanagawa, 254-0073, Japan  
e-mail: osamu\_ogata@takasago.com

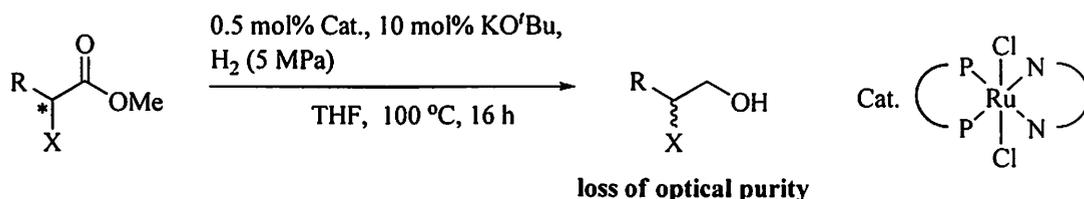
A ruthenium complex was found to catalyze hydrogenation of esters under mild and neutral conditions. A variety of optically active esters possessing protected hydroxy or amino groups at  $\alpha$ - or  $\beta$ - position can be reduced to the corresponding alcohols in excellent yield without loss of their optical purity or causing undesirable side reactions. Catalytic hydrogenation can omit the violent quench step and extraction step, which are necessary in conventional sodium borohydride or lithium aluminum hydride reduction.

我々はコア技術である不斉水素化を利用して、様々な光学活性エステルの合成に成功してきた<sup>1)</sup>。これらは医薬中間体のキラルパーツとして導入されているが、エステル部分を還元して得られるキラルアルコールもまた需要が大きいキラルパーツの一つである。通常エステルの還元には  $\text{NaBH}_4$  や  $\text{LiAlH}_4$  を用いた化学量論量の金属ヒドリド還元が一般的だが、これらの反応を大量スケールで行うと後処理の危険性や大量の廃棄物などの問題点があり、工業的に使用するのが難しいのが現状である。近年、グリーンケミストリーの考えを取り入れた化学変換プロセスの開発が望まれており、触媒反応でエステル還元が達成できれば、それらの問題を省エネルギーで解決できる環境にやさしい製造プロセスを提供できる。そこで、我々はこれらのキラルアルコール類を安全、容易、大量、安価に合成することを目標とし、エステルの触媒的水素化法を用いた還元反応の検討を開始した。

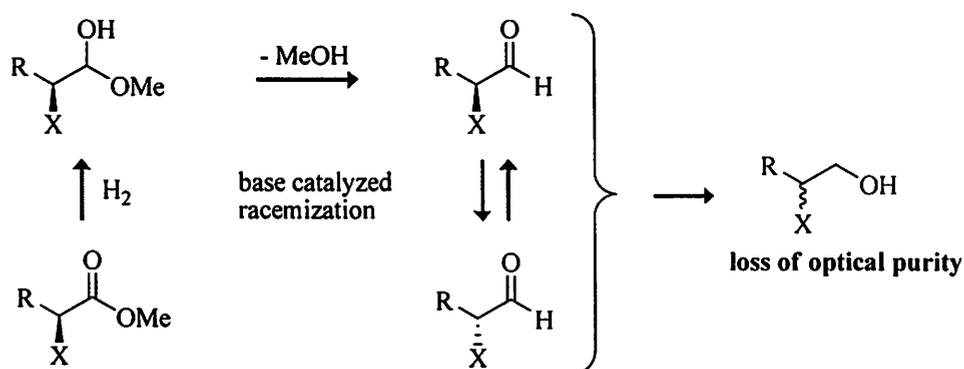


これまでエステルの触媒的水素化法を用いた還元反応には複数の報告例があるが、工業的に使用可能な条件は少ないのが現状である。そこで、野依錯体がケトン類の水素化反応において非常に高活性であること<sup>2)</sup>から、エステルの水素化へと応用できないか検討を行った。

その結果、還元反応により対応するアルコールを得ることに成功したが、 $\alpha$ 位に不斉点がある基質に対して容易にラセミ化が進行した。



光学純度の低下は、反応系が塩基性であることが原因と考えた。系中に塩基が存在すると、 $\alpha$ 位に不斉点がある基質では酸性プロトンの引き抜きによるラセミ化が進行しまうと推測される。よって、これらの基質に対して光学純度を保持するには、中性条件下で反応を行う必要があると考えた。



そこで、我々は中性条件下で反応が進行するボラン錯体<sup>3)</sup>に着目し検討を行った。この錯体を用いたケトン類の水素化反応では塩基に不安定なアルコール類を得ることに成功している。そこで、エステル類にも適用範囲を広げられないか検討を行った。種々の検討の結果、ジホスフィンに DPPP を、ジアミンに DPEN を選択したボラン錯体が効率的にエステルを還元できることを見出した。

実際に光学活性なエステルに対して還元反応を行った例を示す (Table 1)。保護基を導入した基質に関しては収率良く光学純度も維持したまま目的のアルコールへと変換できた (entry 1,2,3)。また、 $\beta$ 位に無保護のアミノ基を有する基質についても、光学純度を保持したまま対応するアルコールへと変換することに成功した (entry 4)。

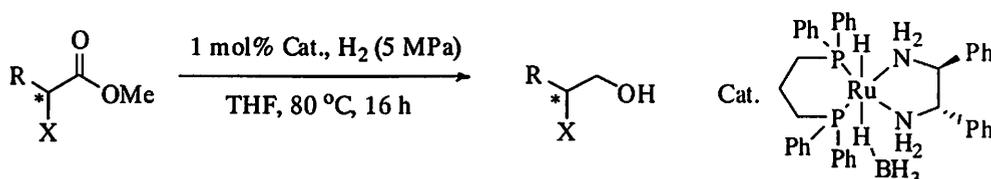
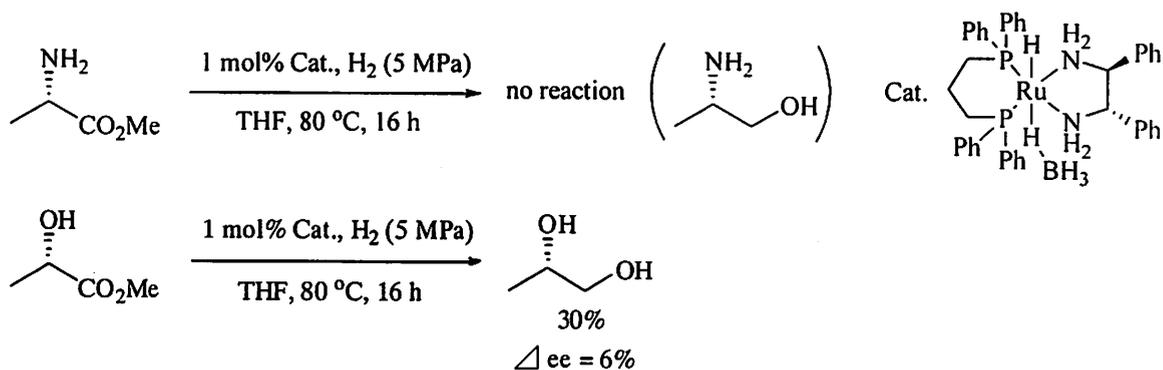


Table 1

entry	Substrate	Product	Yield	$\Delta ee^a)$
1			95	<1
2			94	<1
3			92	<1
4			64	1

<sup>a)</sup>  $\Delta ee = (ee \text{ of substrate}) - (ee \text{ of product})$

しかし、 $\alpha$ 位に無保護のアミノ基、水酸基を有するエステルでは収率が悪く、若干のラセミ化も観測されてしまった。



以上、ルテニウムジホスフィンジアミンのボラン錯体が中性条件において、エステルの水素化反応に有効であることを示した。この反応系を用いれば塩基に不安定な基質にも適用することができ、また、 $\alpha$ 位に不斉中心を持つ光学活性エステルについても光学純度の低下を抑えることができる。しかしながら、触媒の使用量や反応条件についてはまだまだ改善すべき課題が残されており、さらに高効率、高活性でより広範に使用可能な触媒系の開発を目指して現在も取り組んでいる。

#### References

- 1) H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405.
- 2) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466.
- 3) T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muñiz, G. Hilt, C. Kabuto R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508.

## メチレンアセタールの非常に緩和で高選択的な脱保護法の開発

阪大院薬

藤岡弘道、○瀬波賢人、久保大空、南辻裕、前川智弘

### Development of very mild and highly selective deprotection method of methylene acetals

Hiromichi Fujioka, Kento Senami\*, Ozora Kubo, Yutaka Minamitsuji, Tomohiro Maegawa

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

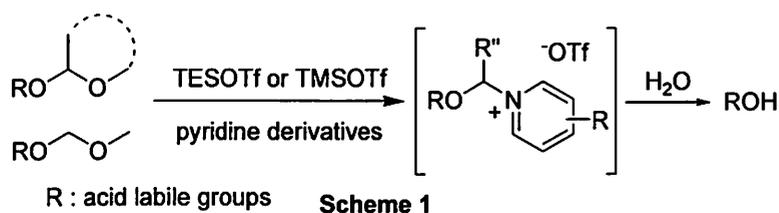
1-6, Yamada-oka Suita, Osaka 565-0871, Japan

fujioka@phs.osaka-u.ac.jp

Methylene acetal is known as a stable protective group of 1,2- and 1,3-diols. However, deprotection of methylene acetals require strong acidic conditions. Herein, we describe a new deprotection method of methylene acetals in combination with TMSOTf and 2,2'-bipyridyl under mild conditions. Moreover, the present method can provide various protected 1,2-diols from methylene acetals by modification of work-up conditions.

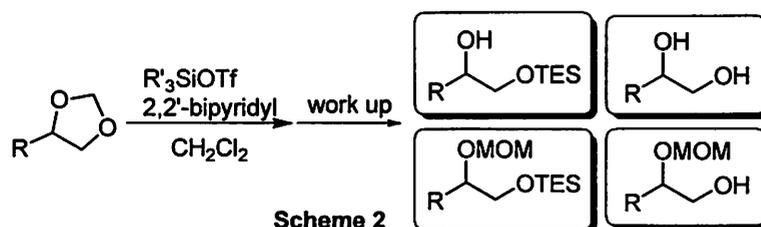
メチレンアセタールは 1,2-および 1,3-ジオールの非常に安定な保護基として知られているが、その脱保護には  $\text{BCl}_3$  などの強い酸性条件<sup>1)</sup>を必要とするため、利用できる基質に制限があり、合成化学における積極的な利用はあまりなされていない。そこで我々はメチレンアセタールを緩和な条件下で脱保護することができれば、より有用な保護基として利用できると考え、新規脱保護法の開発に着手した。

我々は水酸基のアセタール型保護基である THP エーテルや MOM エーテルにシリルトリフラートとピリジン誘導体を反応させると、ピリジニウム塩中間体を形成し、続く水での



加水分解により緩和な条件下で脱保護が進行することを見出している (Scheme 1)。<sup>2)</sup>

今回我々はこの知見をもとに、メチレンアセタールを非常に緩和な条件下で脱保護することに成功した。さらに、後処理条件を変えるだけで、メチレンアセタールの脱保護とジオールの選択的な官能基化を同時に進行させ、様々な保護体を作り分ける新手法を開発したので報告する (Scheme 2)。<sup>3)</sup>



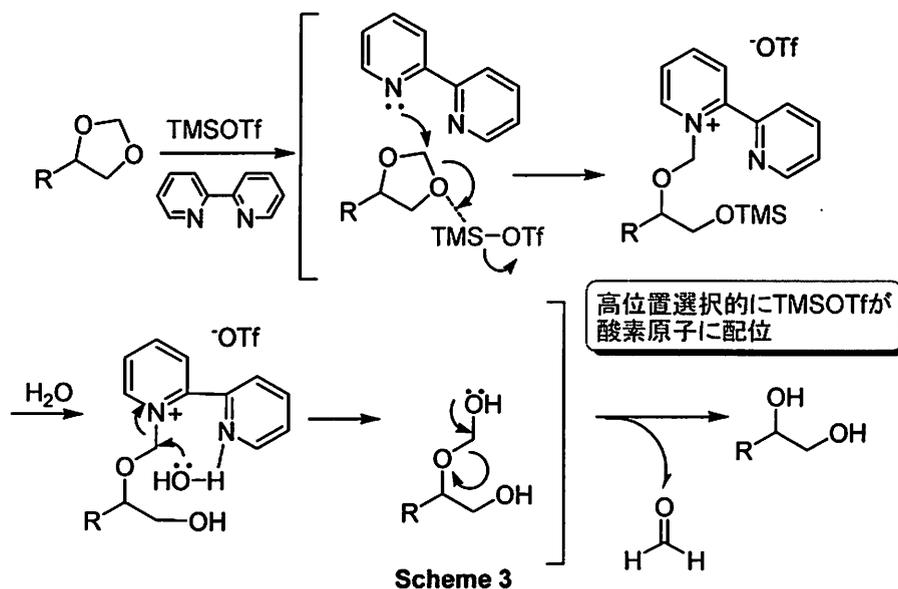
【ジオールへの脱保護】 これまでの知見をもとに、メチレンアセタールの脱保護に適したシリルトリフラートとピリジン誘導体の組み合わせを種々検討したところ、TESOTfと2,2'-bipyridylを用いることで効率的にピリジニウム塩中間体を生成させることができた。続いて水による加水分解を行ったところ、脱保護体であるジオールだけでなく一方の水酸基がTES基で保護されたモノシリル体の混合物が得られた。そこで、ルイス酸をTMSOTfに変え、弱酸性条件下で処理することで収率良くジオールを選択的に得た (Table 1)。本反応条件は酸に不安定な triphenylmethyl (Tr) 基など、他の保護基を有する基質においてもメチレンアセタールのみを選択的に脱保護可能である。

Table 1

$$\text{R-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-O} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C, time (x)}]{\text{TMSOTf (2 eq.)}, \text{2,2'-bipyridyl (3 eq.)}} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, rt, time (y)}]{\text{1N HCl}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$$

entry	substrate	time (x/y) (h)	yield(%)	entry	substrate	time (x/y) (h)	yield(%)
1		0.3 / 1.5	83	4		0.5 / 3	72
2		2.5 / 1	82	5	(R = Bn)	0.5 / 3	75
				6	(R = Bz)	0.5 / 3	75
					(R = Tr)	1 / 4.5	86
3		0.3 / 1	95	7		2 / 1.5	84

本反応の反応機構は以下のように考えている (Scheme 3)。まず TMSOTf がメチレンアセタールの二つの酸素原子の立体環境を認識し、末端の酸素原子に選択的に配位する。それに 2,2'-bipyridyl が攻撃することでピリジニウム塩中間体が生成する。さらに、酸性条件下で加水分解することにより脱 TMS 化を伴ってヘミアセタールへと変換され、ホルムアルデヒドの脱離をともなって脱保護が進行したものと考えている。また、ピリジンとして 2,2'-bipyridyl が良い結果を与えたのは H<sub>2</sub>O と反応点を近づけ、加水分解を促進しているためだと考えている。



[モノシリルエーテルへの変換] 水を用いた加水分解の際にジオールとモノシリル体の混合物が得られたことから、次にモノシリル体のみを選択的に得る方法を検討した。その結果、ルイス酸に TESOTf を用いて中間体塩を形成後、塩基性条件下で加水分解を行うことで 1 級水酸基のみが位置選択的に TES 保護されたモノシリル体を高収率、高選択的に得ることに成功した (Table 2)。また、2 級水酸基がシリル化された生成物は全く得られなかった。本反応でも Tr や Bz 基など他の官能基が共存していても問題なく反応が進行した。

**Table 2**

$$\text{R-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-TES} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C, time (x)}]{\text{TESOTf (2 eq.)}, \text{2,2'-bipyridyl (3 eq.)}} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, rt, time (y)}]{\text{sat. K}_2\text{CO}_3 \text{ aq.}} \text{R-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$$

entry	substrate	time (x/y) (h)	yield (%)	entry	substrate	time (x/y) (h)	yield (%)
1		0.5 / 12	90	4		0.5 / 10	87
2		1 / 8.5	90	5		0.5 / 10	92
				6		0.5 / 7	81
3		7.5 / 2.5	90	7		5.5 / 8.5	87

[MOM エーテルへの変換] 中間体として生成するピリジニウム塩に対し、H<sub>2</sub>O の代わりに MeOH で処理すると内部水酸基が選択的に MOM 基で保護されるのではないかと考えた。種々検討した結果、ルイス酸に TMSOTf を用いて後処理に MeOH を添加することで、立体的に込みあった内部水酸基のみを位置選択的に MOM 基で保護することができた (Table 3)。本手法は上述のシリル化と反対の位置選択性を示し、1 級水酸基存在下において 2 級または 3 級水酸基を選択的に保護すること可能である。

**Table 3**

$$\text{R-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-TES} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C to rt, 0.5 h}]{\text{TMSOTf (2 eq.)}, \text{2,2'-bipyridyl (3 eq.)}} \xrightarrow[\text{rt, time}]{\text{MeOH}} \text{R-CH}_2\text{-CH(OMOM)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$$

entry	Product	time (h)	yield (%)	entry	Product	time (h)	yield (%)
1		4.5	92	3		6	89
2		1	87	4		4	86
				5		7	90

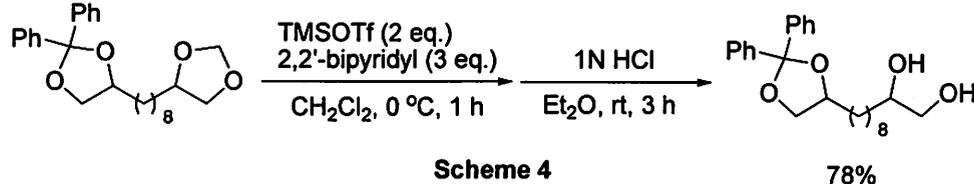
**[MOM-TES 保護体への変換]** 以上の知見を踏まえて、ジオールのそれぞれの水酸基に対し、別々の保護基を one-pot で導入することを試みた。TESOTf と 2,2'-bipyridyl から生成した中間体に対して 3 当量の Et<sub>3</sub>N 存在下 MeOH 処理を行ったところ、1 級水酸基が TES 基、2 級水酸基が MOM 基でそれぞれ保護されたジオールを one-pot で得ることに成功した (Table 4)。

**Table 4**

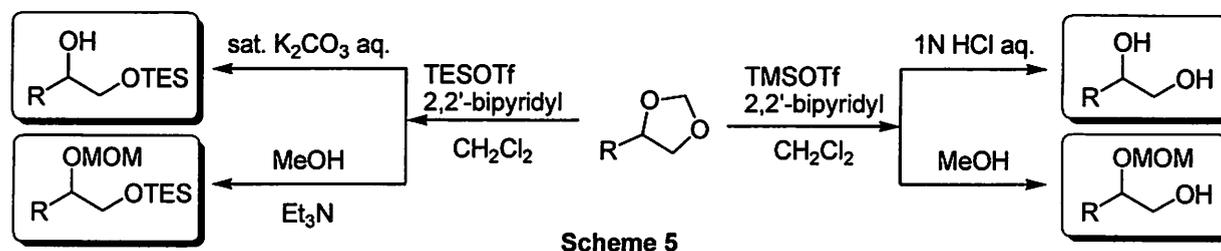
entry	Product	time (x/y) (h)	yield (%)	entry	Product	time (x/y) (h)	yield (%)
1		0.5 / 6.5	88	3		0.5 / 5	92
2 <sup>a</sup>		6 / 4	92	4		0.5 / 11	88
				5		0.5 / 4.5	81

<sup>a</sup> 4 eq. of TESOTf and 6 eq. of 2,2'-bipyridyl were used.

また、本法は同じジオールのアセタール型保護基であり酸性条件下で加水分解されるベンゾフェノンケタール共存基質においても選択的なメチレンアセタールのみの脱保護が可能である (Scheme 4)。



**[結論]** 今回我々は緩やかな条件下でのメチレンアセタール類の脱保護に成功した。さらに、反応条件をわずかに変えるだけで様々なジオール保護体の作り分けにも成功した (Scheme 5)。今後は糖などのより複雑な構造を持つ化合物へと展開していく予定である。



**References :**

- 1) T. W. Green, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.
- 2) a) H. Fujioka, T. Okitsu, T. Ohnaka, Y. Sawama, O. Kubo, K. Okamoto, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 636.  
b) H. Fujioka, O. Kubo, K. Senami, Y. Minamitsuji, T. Maegawa, *Chem. Commun.*, **2009**, 4429.
- 3) H. Fujioka, K. Senami, O. Kubo, K. Yahata, Y. Minamitsuji, T. Maegawa, *Org. Lett.*, in press.

## ヨードベンゼンを有機触媒とする有機合成化学反応

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

落合正仁

### Synthetic Organic Reactions with Iodobenzenes as Organocatalysts

Masahito Ochiai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima, 1-78 Shomachi, Tokushima

770-8505, Japan

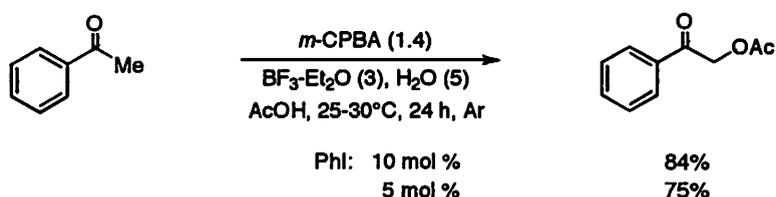
mochiai@ph.tokushima-u.ac.jp

Transition metal-catalyzed oxidative cleavage of carbon-carbon multiple bonds has emerged as a powerful tool in organic synthesis. High-valent oxometals, mostly of Ru, Os, and Re, were used catalytically as reactive oxygen transfer agents to the multiple bonds. Reported here are the organocatalytic versions of the oxidative cleavage reactions. Our method involves use of iodomesitylene as an organocatalyst, which generates an active aryl(hydroxy)- $\lambda^3$ -iodane in situ, and *m*-chloroperbenzoic acid as a terminal oxidant under metal-free conditions.

三価の超原子価有機ヨウ素化合物 ( $\lambda^3$ -ヨードン) は、ヨウ素に毒性がほとんど見られないため、また反応性や選択性が高く、その適用範囲も広いため、環境に調和する特異な酸化剤として最近多用されている。現在ではその根幹となる構造論、反応性や特性についての理解も一段と深まりつつある。残されている問題は、反応終了後化学量論的に生成する廃棄物一価のヨウ素化合物 (通常はヨードベンゼン) にあった。千葉やチリで生産された貴重な天然資源であるヨウ素が無駄に廃棄物となって捨てられてしまう。仮に、この一価のヨウ素化合物を活性な三価の超原子価ヨウ素化合物へと反応条件下に再酸化できれば、一価のヨウ素化合物が廃棄物とはならない新しい酸化反応が進行することになる。なお 1994 年、電解酸化により、ヨードベンゼンを触媒とする硫黄化合物のフッ素化反応が東工大淵上らの研究グループによって報告されている<sup>1)</sup>。先導的な素晴らしい研究成果である。

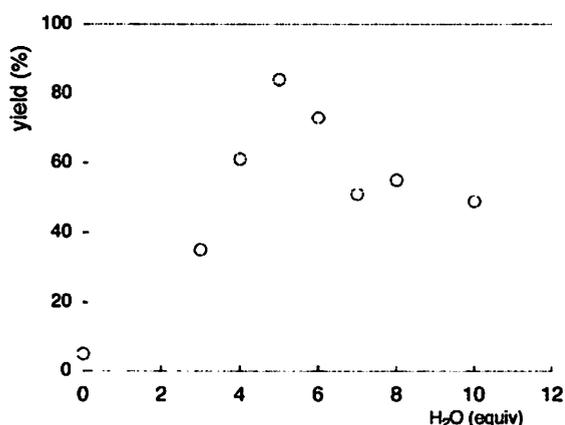
#### 1. ヨードベンゼンを有機触媒とするケトンの $\alpha$ 位酸化反応

ヨードベンゼンを触媒とするケトンの酸化反応の開発には3年の月日を要したが、2003年メタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) を量論的酸化剤として活用することにより、ケトンの  $\alpha$  位アセトキシ化反応の触媒化を達成することに成功し (Scheme 1)、結果を日本薬学会第123年会で発表した<sup>2,3)</sup>。化学的手法により、触媒量の一価の有機ヨウ素化合物を用い、三価の超原子価ヨウ素化合物を活性酸化剤とする触媒的酸化反応の開発に成功した最初の例である。



**Scheme 1** Iodobenzene-catalyzed  $\alpha$ -acetoxylation of acetophenone.

10 mol %のPhIを用いると、アセトフェノンの触媒的酸化が進行し、 $\alpha$ -アセトキシケトンが84%の高収率で得られた。当量のPhI(OAc)<sub>2</sub>を用いた量論的反応よりも遙かに高い収率である。本反応条件下では当初危惧されたBaeyer-Villiger酸化は全く進行していない。現在でも理由は不明であるが、添加する水の量が収率に大きく影響し、水を加えないと酸化はほとんど進行しなくなる (Figure 1)。5当量の水を加えた時に最も高い収率が得られた。通常市販の *m*-CPBA はかなりの量の水 (17-33%) を含んでいる。従って、*m*-CPBA は反応の直前に真空ポンプを用いて室温で一時間乾燥させたものを用いた。なお、本反応は PhI を触媒として使用しないと全く進行しない。代わりに、Baeyer-Villiger酸化が起こるようになる。PhIの置換基効果をTable 1に、反応機構をScheme 2に示す。BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>Oは*m*-CPBAによるPhIの酸化反応の加速、反応活性種PhI(OAc)<sub>2</sub>の活性化、ケトンのエノール化及び酢酸による $\alpha$ -ヨードニルケトンのS<sub>N</sub>2反応の加速など多岐にわたる役割を一挙にこなしている<sup>4)</sup>。

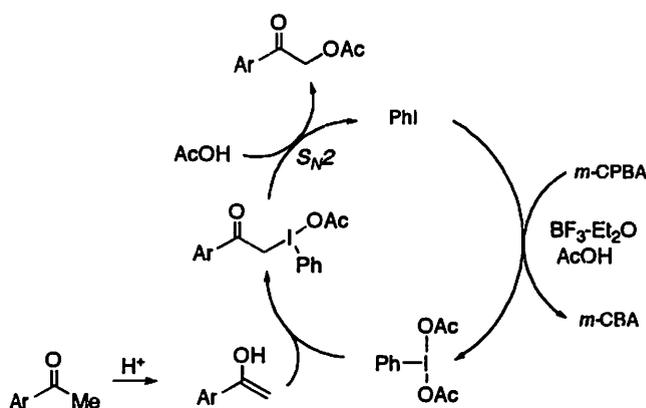


**Figure 1.** Effects of water on  $\alpha$ -acetoxylation of acetophenone.

**Table 1.** Substituent Effects of Iodobenzene<sup>a</sup>

Entry	ArI	$\alpha$ -acetoxyacetophenone (%)
1	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	67
2	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	84
3	PhI	84
4	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	81
5	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	58

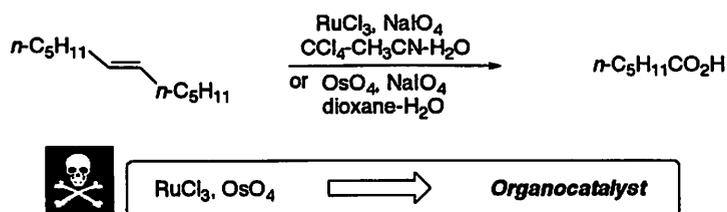
<sup>a</sup> Reaction conditions: *m*-CPBA (2 equiv), H<sub>2</sub>O (5 equiv), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (3 equiv), and ArI (0.1 equiv).



**Scheme 2** Mechanism for iodobenzene-catalyzed  $\alpha$ -acetoxylation of ketone.

## II. ヨードベンゼンを有機触媒とするオレフィンの酸化的切断反応

炭素-炭素二重結合を酸化的に切断し、カルボニル化合物を合成する反応は有機合成化学における基盤的反応として位置づけられている。オゾン分解や  $\text{RuO}_4$ 、 $\text{OsO}_4$  等の重金属類を用いる方法とが知られているが、その安全性（工業的規模でのオゾンドの爆発事故）や毒性には多くの問題点が残されている。我々は毒性の強いこれらの重金属触媒を、毒性を殆ど示さない有機触媒に換えることを計画した (Scheme 3)。

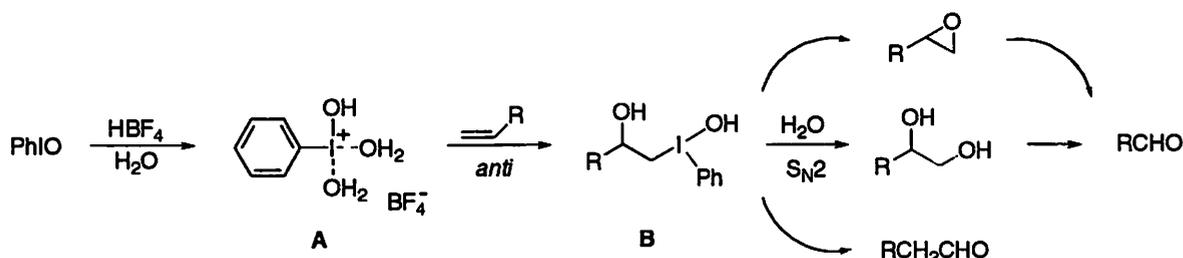


Scheme 3 Transition metal-catalyzed oxidative cleavage of C-C double bonds.

### 化学量論的オレフィン切断反応

三価の超原子価ヨウ素化合物を用いると、オレフィンの酸化的切断反応が効率良く進行することを見出した (Table 1)<sup>5)</sup>。含水溶媒中、反応性の低いヨードシルベンゼン (PhIO, ポリマー) を Brønsted 酸  $\text{HBF}_4$  で活性化して、トランス影響<sup>6)</sup>を満足する活性型ヨードシルベンゼンモノマー A を発生させると、炭素-炭素二重結合の酸化的切断反応が進行した。三価の超原子価ヨウ素化合物を用いた初めてのオレフィン切断反応である。

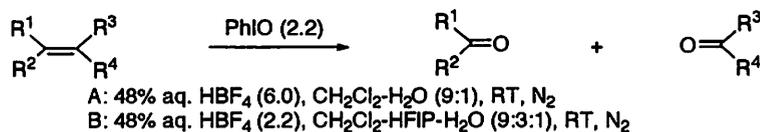
反応機構を Scheme 4 に示す。三価の超原子価ヨウ素化合物はオレフィンの優れた酸化剤として機能する。活性型ヨードシルベンゼンモノマー A は求電子的反応剤であり、含水溶媒中での反応ではオレフィンのヒドロキシ- $\lambda^3$ -ヨードニル化反応 (*anti* 付加) 反応が進行して、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\lambda^3$ -ヨードン B がまず生成する。ヨードン B では、三価の超原子価ヨウ素置換基の超脱離能<sup>7)</sup>が推進力となり、水による  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応が進行してグリコールが生成する。引き続き三価の超原子価ヨウ素化合物によるグリコールの酸化的開裂反応は既知の反応である。三価の超原子価ヨウ素化合物を作用させて、オレフィンから直接 1,2-ジオールを合成する反応が未知の反応であった。

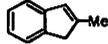
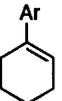
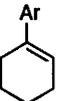
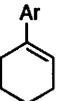
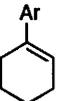
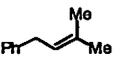
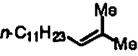
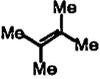


Scheme 4 Reaction mechanism for oxidative cleavage of C-C double bonds.

ヨードン B においては、置換基 R の 1,2-転位が競争反応となる。例えば、スチレンとの反応ではフェニルアセトアルデヒドが主生成物になってしまう (Table 1, entry 18)。エポキシドの生成も競争反応となり、メタニトロスチレンの酸化的切断反応では、エポキシドの生成が主たる反応経路となってしまう (entry 22)。

**Table 1.** Oxidative Cleavage of Olefins with Iodosylbenzene



entry	olefin	method	time h	yield (%) <sup>a</sup>	
1		B	1	79 (50)	
2		B	1.5	80 (41)	
3		A	0.5	53	
4		A	2	76 (72)	
5		A	3	(57)	
6		B	1.5	58 (44)	
7		Ar = Ph	A	2	75 (82)
8		Ph	B	2	80 (77)
9		<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	1	66 (64)
10		<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	1	56 (57)
11		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	5	61 (56)
12		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	2	83 (84)
13		<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	8	13
14		<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	4	71 (66)
15		B	2	57 (57)	
16		B	2	54 (55)	
17		A	2	(72)	
18		Ar = Ph	B	1	4 (5) <sup>b</sup>
19		<i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	8	57 (54) <sup>b</sup>
20		<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	8	67 (53) <sup>b</sup>
21		<i>p</i> -MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	4	58 (54) <sup>b</sup>
22		<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	72	61 (56) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Yields of carbonyl compounds were determined by <sup>1</sup>H NMR. Parentheses are isolated yields of alcohols (or their derivatives), after reduction with NaBH<sub>4</sub> in MeOH. <sup>b</sup> Yields of phenylacetaldehydes: 85%, 24%, 21%, 32%, and 8% for entries 18-22.

### 触媒的オレフィン切断反応

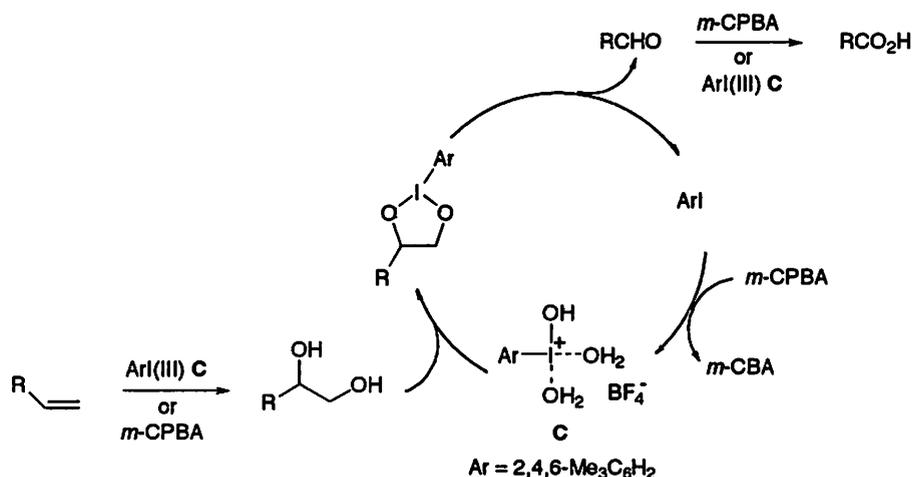
当初の目的である酸化的オレフィン切断反応の触媒化も達成できた<sup>8)</sup>。毒性の強い RuO<sub>4</sub> や OsO<sub>4</sub> 等の重金属触媒に変わる有機触媒として 1 mol% のヨードメシチレン (ヨードベンゼンよりも優れた有機触媒である) を用いると、炭素-炭素二重結合の酸化的切断反応が触媒的に効率良く進行する (A法)。結果をまとめて Table 2 に示す。ここでも化学量論的末端酸化剤としては、*m*-CPBA を使用した。

**Table 2.** Iodomesitylene-Catalyzed Oxidative Cleavage of Olefins and Alkynes

entry	olefin		method <sup>a</sup>	equiv <sup>b</sup>	time h	yield (%) <sup>c</sup>
1		R = H	A	4.1	168	40 (40)
2		Me	A	3.1	9	67 (59)
3		R = H	A <sup>d</sup>	4.1	42	49
4		Me	A	3.1	49	84(79)
5		<i>n</i> -Bu	A	3.1	19	70(66)
6		<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	3.1	14	76(73)
7		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	3.1	14	86(85)
8		<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	3.1	25	79(61)
9		R = H	A	2.2	12	88 (60)
10		SO <sub>2</sub> Ph	A	2.2	36	89 (93)
11			A <sup>d</sup>	4.1	48	(48)
12			B	4.1	10	77 (65)
13			A	4.1	48	19
			B	4.1	10	84 (67) <sup>e</sup>
14			B	4.1	10	75 (74) <sup>e</sup>
15			B	4.1	12	87 (71) <sup>e</sup>
16			B	4.1	13	82 (70) <sup>e</sup>
17			B	3.1	10	90 (57)
18			A	2.2	21	87 (69) <sup>e</sup>
19			B	4.1	10	57 (42)
20		R = OH	B	4.1	10	78 (67)
21		OAc	B	4.1	10	73 (67) <sup>f</sup>
22		NHCOCF <sub>3</sub>	B	4.1	10	78 (68)
23		NHTs	B	4.1	10	98 (95)
24		R = H	B	4.1	10	93 (81) <sup>e</sup>
25		CH <sub>2</sub> OH	B	4.1	10	72 (60)
26		CH <sub>2</sub> Cl	B	4.1	10	91 (82)
27		CO <sub>2</sub> Me	B	4.1	10	84 (88)
28		Ar = Ph	B	4.1	10	66 (62) <sup>e</sup>
29		<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	4.1	10	58 (58) <sup>e</sup>
30			B	4.1	10	68 (43) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Method A: iodomesitylene (1 mol %)/*m*-CPBA/48% aq. HBF<sub>4</sub> (2.2 equiv)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-HFIP-H<sub>2</sub>O 9:3:1/room temperature/N<sub>2</sub>. Method B: iodomesitylene (10 mol %)/*m*-CPBA/48% aq. HBF<sub>4</sub> (2.2 equiv)/MeCN-H<sub>2</sub>O 9:1/50 °C/N<sub>2</sub>, *m*-CPBA. <sup>c</sup> <sup>1</sup>H NMR yields. Parentheses are isolated yields of diketones or methyl esters obtained after methylation with TMSCHN<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Iodomesitylene (10 mol %). <sup>e</sup> GC yields. <sup>f</sup> Methyl 11-hydroxyundecanoate was obtained.

二重結合の切断と同様に、炭素-炭素三重結合の触媒的切断反応も効率良く進行した (Table 2, entries 24-30)。Scheme 5 に反応機構を示しているが、反応活性種はやはり二分子の水が配位した λ<sup>3</sup>-ヨードン C である。



**Scheme 5** Reaction mechanism for catalytic cleavage of C-C double bonds.

講演では、超原子価ヨウ素化合物よりも遥かに高い反応性を示す三価の超原子価臭素化合物のケミストリーについても紹介する。

## References

- 1) Fuchigami, T.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7190.
- 2) 武内恭範、末田拓也、上田絵里子、落合正仁、日本薬学会第 123 年会講演予稿集、2003 年、長崎、28[P1]-I-081.
- 3) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244.
- 4) 総説 : a) Ochiai, M.; Miyamoto, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4229; b) Ochiai, M. *Chem. Record* **2007**, *7*, 12.
- 5) Miyamoto, K.; Tada, N.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772.
- 6) Ochiai, M.; Sueda, T.; Miyamoto, K.; Kiprof, P.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8203.
- 7) (a) Ochiai, M. In *Topics in Current Chemistry*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, **2003**; Vol. 224, p 5. (b) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.
- 8) Miyamoto, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1382.

## The Metalated Flatland Conduit to New Synthetic Aromatics and Heteroaromatic Chemistry

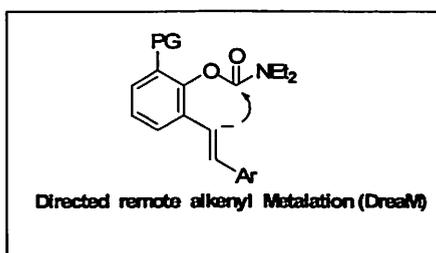
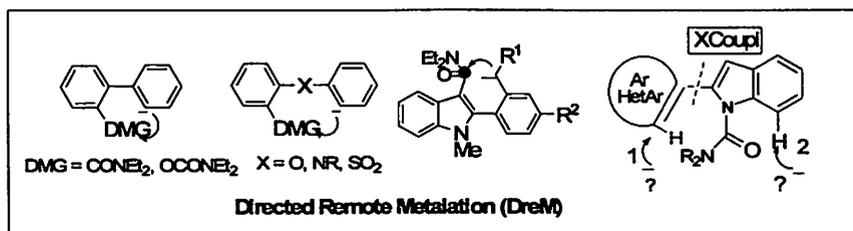
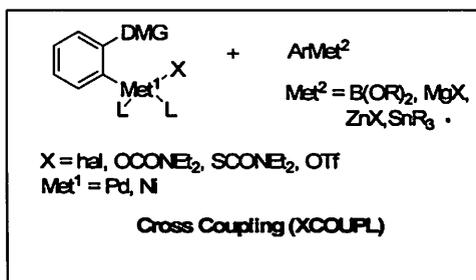
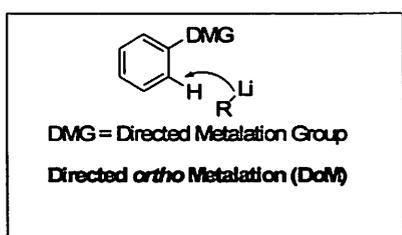
Victor Snieckus\*

Department of Chemistry, Queen's University, Kingston, ON, K7L 3N6, CANADA

[Snieckus@chem.queensu.ca](mailto:Snieckus@chem.queensu.ca)

Seventy years ago, Gilman and Wittig independently and concurrently observed the *ortho*-deprotonation of anisole by alkyllithium reagents and thereby discovered the Directed *ortho* Metalation (DoM) reaction. The systematic studies by Hauser in the early 1960s on other Directed Metalation Groups (DMGs) and, subsequently, the discoveries of Beak, Christensen, Gschwend, Meyers, Muchowski, and others in the late 1970s propelled this process into the arsenal of the synthetic organic chemist. The last decade has seen increasing application of DoM chemistry in large-scale industrial processes.

Our group aims to enhance the earlier findings, develop new carbanionic aromatic chemistry, and connect the methods to evolving modern methodology. The end point is to contribute new practical methodology with scope and application for synthetic chemists. This lecture will provide a perspective of the evolving opportunities, as exemplified graphically below, which are offered by DoM, its offspring DreM, and connecting links to cross coupling, especially the venerable Suzuki reaction. Hopefully, it will give a flavor of the utility and advantage of the Neue Aromatische Chemie in chemical synthesis.



Hartung, C.G., Snieckus, V. In Astruc, D. Ed. *Modern Arene Chemistry*, Wiley-VCH; New York, 2002, pp 330-367; Whistler, M.C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2206-2225; Anctil, E. Snieckus, V. In Diederich, F., de Meijere, A. Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2<sup>nd</sup> Ed., 2004, pp 761-813; Macklin, T.; Snieckus, V. In Dyker, G. Ed. *Handbook of C-H Transformations*, 2005, Wiley-VCH, New York, pp 106-119.

