# 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム

## 講演要旨集

*J. S. P. C.*

The Japanese Society for Process Chemistry

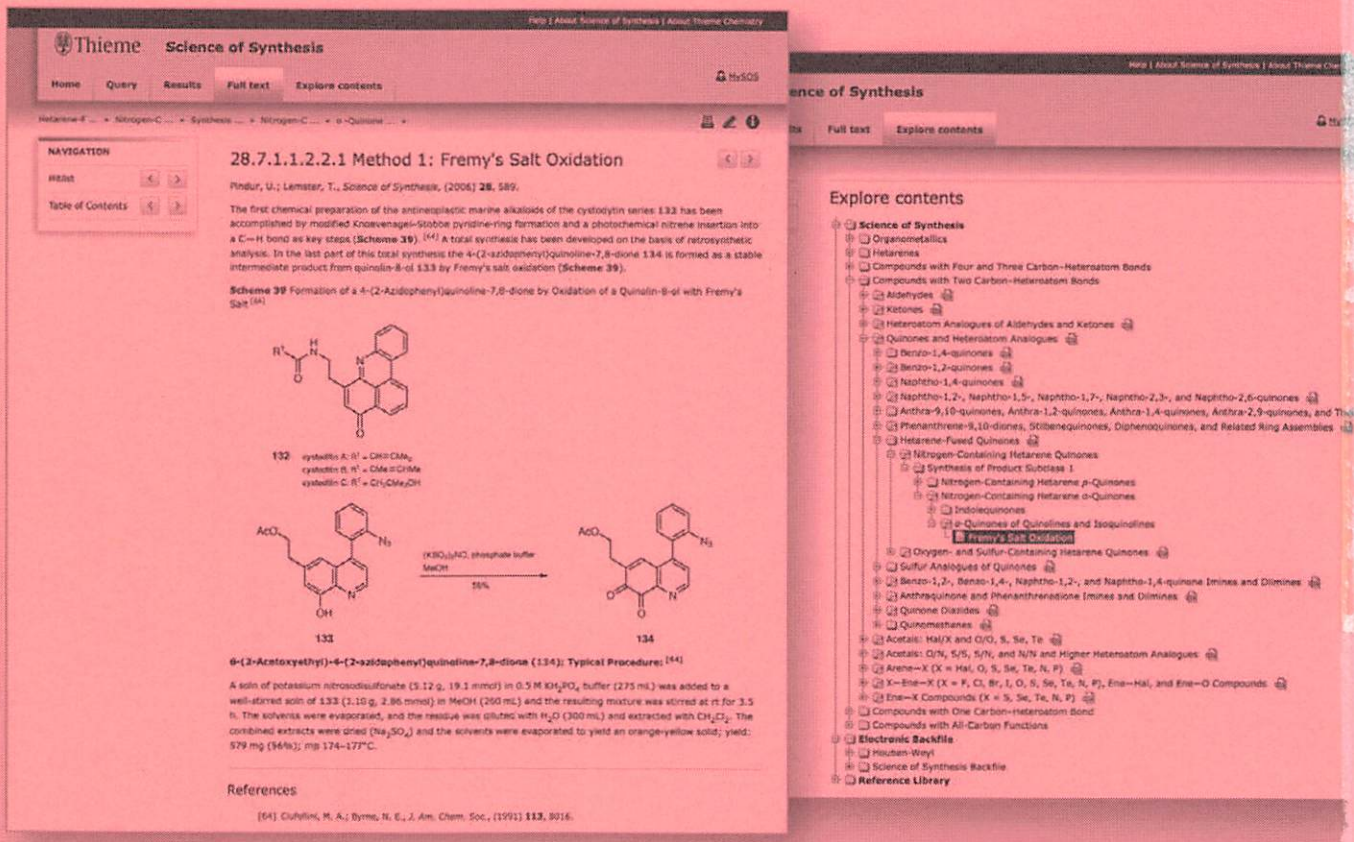
■会 期　2013年7月18日(木)～7月19日(金)
■会 場　つくば国際会議場
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

Thieme

www.thieme-chemistry.com

# Science of Synthesis

**Best methods. Best results.**




- 有機合成化学分野のフルテキスト最新リソース
- 評価済み、チェック済み、ベストの合成方法手順を提供
- 検索結果は　化合物、官能基ごとに体系的に表示
  よって直感的ナビゲーション、効率のよい検索が可能
- 約1000名の世界中のエキスパートにより執筆
- 厳選された信頼できる情報
- クリエーティブな研究、思考を助長
- 時間とコストの削減

## フリートライアル受付中!

**詳細お問い合わせは下記までお願いします。**


**Thiemeプロモーション オフィス、ビューローホソヤ**
TEL 03-3358-0692　brhosoya@poplar.ocn.ne.jp

and All other countries:
Thieme Institutional Sales
+49-711-8931-407　eproducts@thieme.de


Thieme

# 日本プロセス化学会 2013 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　2013年7月18日(木)～7月19日(金)
■会 場　つくば国際会議場
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

＜参加者の皆様へ＞

◇事前参加登録済みの方は受付は必要ございません。参加証を着用して入場して下さい。

◇クロークの場所と受付時間は次の通りです。終夜預かりはできません。

・1F ロビー （会場案内参照）

7月18日（木） 9:00～18:00 7月19日（金） 8:30～18:15

・情報交換会クロークはオークラフロンティアホテルつくば アネックス

１Ｆ「昴の間」前ロビーです。

◇ランチマップを総合受付で配布いたします。ご利用下さい。

◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影は禁止します。

◇当日は、クールビズ（軽装）での参加をお願いします。

＜一般発表の皆様へ＞

◇下記の時間区分の開始１０分前に、会場左側前列にお集まり下さい。

◇オーラルプレゼンテーションは1分30秒（終鈴1分30秒）です。
1分30秒以内で終わるようにお願いします。

◇ポスター討論会場は１Ｆ：Ａ会場（多目的ホール）Ｂ会場（102大会議室）です。

◇ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（15:30）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17:50には終了していただくようお願いします。

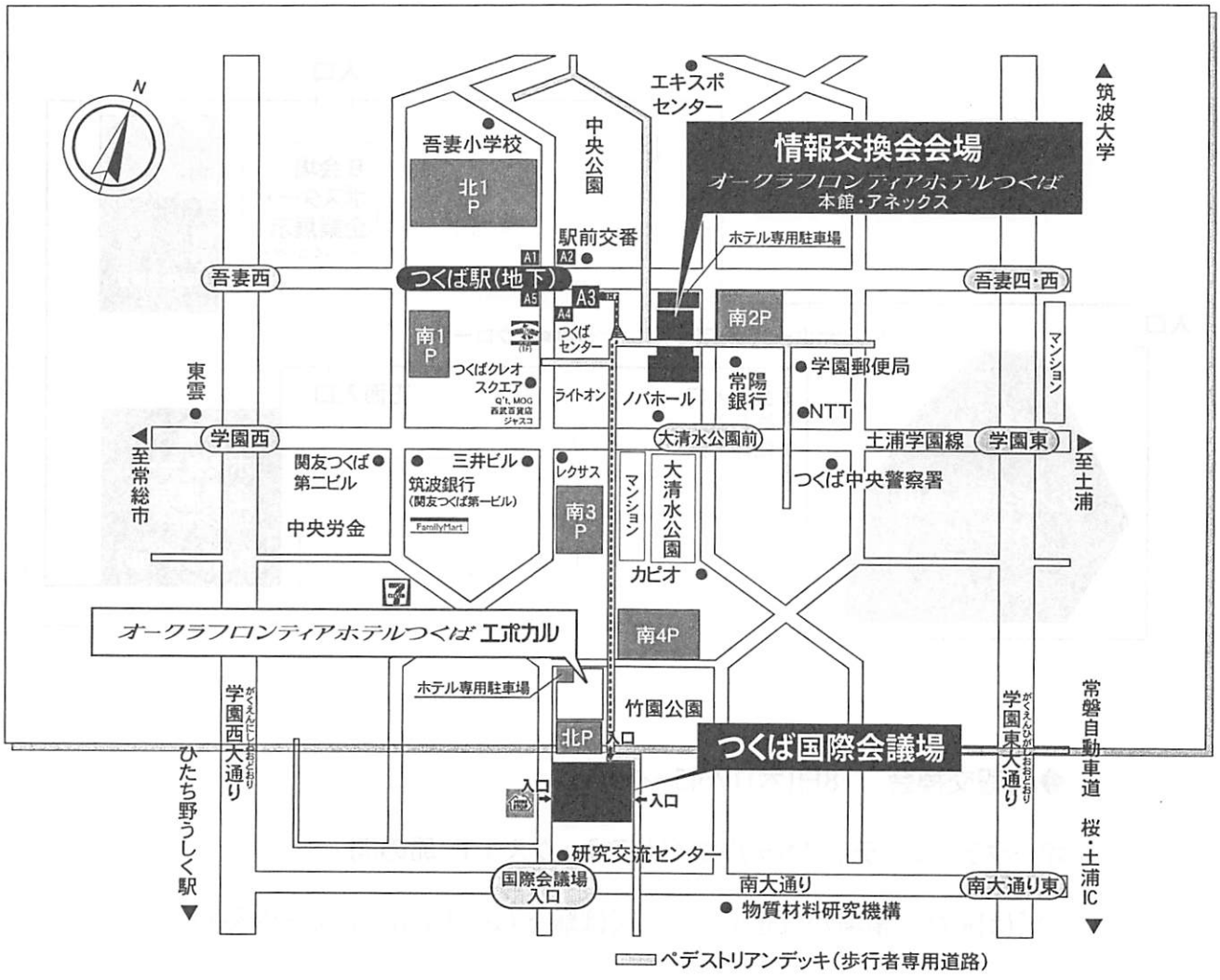
７月１８日（木）

| 講演番号 | 発表予定時間 |
|---|---|
| 1P-01～1P-10 | 14:10～14:25 |
| 1P-11～1P-20 | 14:25～14:40 |
| 1P-21～1P-30 | 14:40～14:55 |
| 1P-31～1P-40 | 14:55～15:10 |
| 1P-41～1P-44 | 15:10～15:16 |

７月１９日（金）

| 講演番号 | 発表予定時間 |
|---|---|
| 1P-01～1P-10 | 13:20～13:35 |
| 1P-01～1P-10 | 13:35～13:50 |
| 1P-21～1P-30 | 13:50～14:05 |
| 1P-31～1P-40 | 14:05～14:20 |
| 1P-41～1P-44 | 14:20～14:26 |

# 交通のご案内




【つくばエクスプレスご利用の場合】秋葉原⇔つくば駅　快速45分、区間快速53分

●つくば駅（終点） A3 出口前の階段を上ったペデストリアンデッキを通り、つくば国際会議場の案内表示に従って直進してください。（徒歩10分）

【常磐線ご利用の場合】

●土浦駅・荒川沖駅⇒つくばセンター

各駅からタクシーまたはバスをご利用ください。（タクシー約 15 分、バス約 25 分）

土浦駅からバスをご利用の場合は、「つくばセンター行」「筑波大学中央行」に乗車し、「つくばセンター」で下車。

荒川沖駅からバスをご利用の場合は「筑波大学中央行」「建築研究所行」に乗車し、「つくばセンター」で下車。

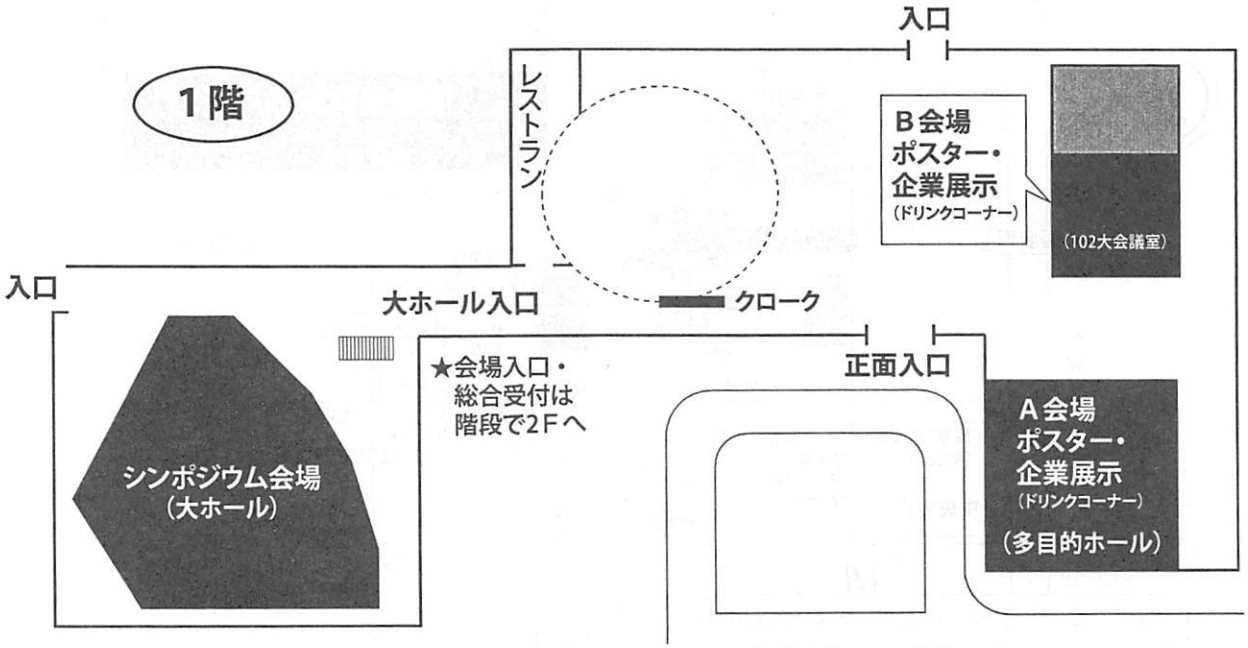
「つくばセンター」から、A3 出口前の階段を上ったペデストリアンデッキを通りつくば国際会議場の案内表示に従って直進してください。（徒歩８分）

【東京駅から高速バスご利用の場合】

各東京駅八重洲南口より「つくばセンター行」に乗車し、終点「つくばセンター」で下車。（約80分）

「つくばセンター」から、A3 出口前の階段を上ったペデストリアンデッキを通りつくば国際会議場の案内表示に従って直進してください。（徒歩８分）

# 会場案内図




◆情報交換会　18日(木)17:45～19:45

オークラフロンティアホテルつくば アネックス１Ｆ 昴の間

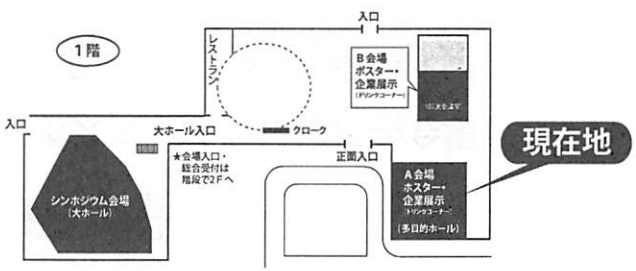
つくば国際会議場から徒歩8分、つくば駅から徒歩2分（交通案内参照））

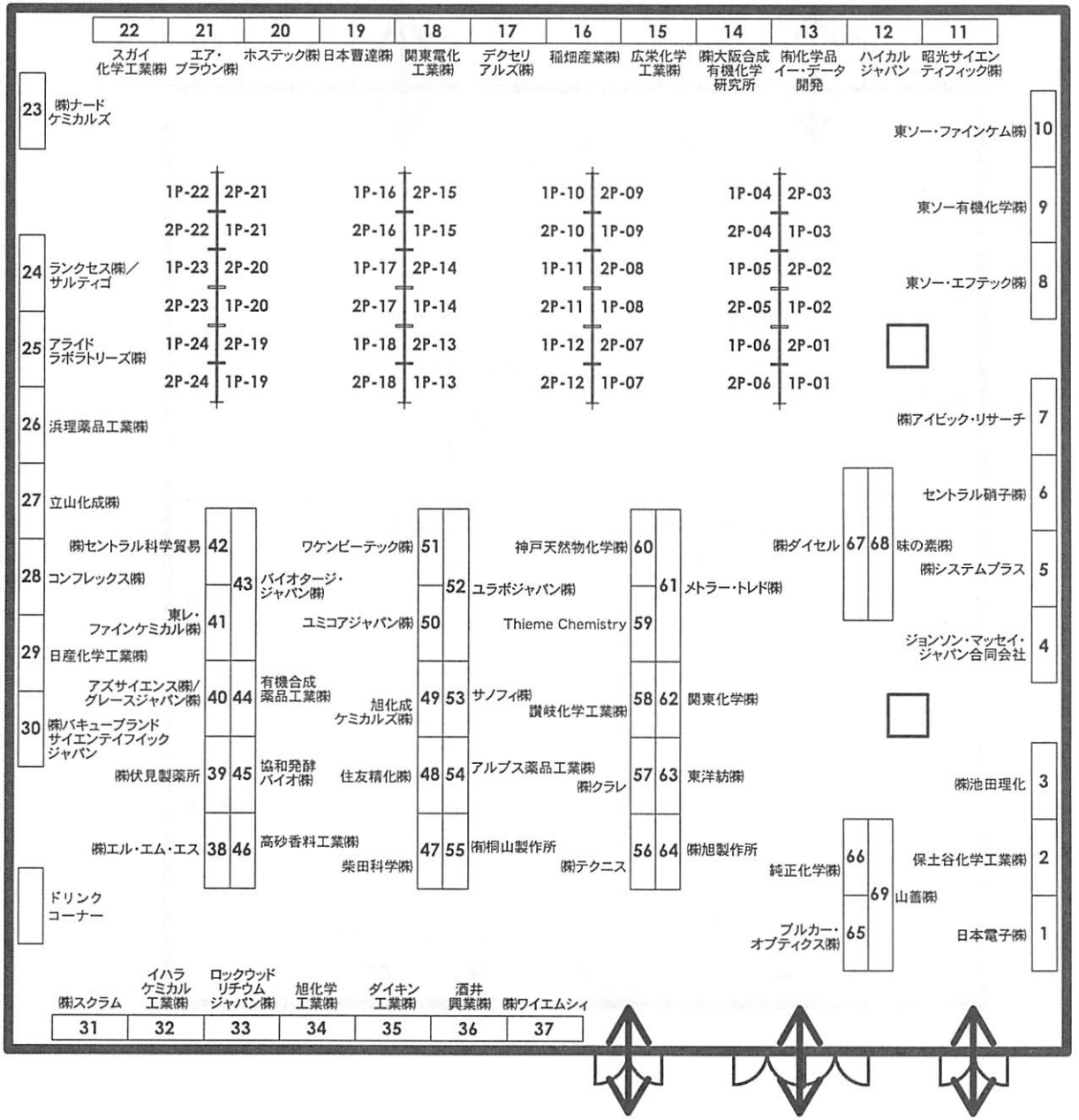
# A会場

（ポスター・企業展示会会場）

## １Ｆ：多目的ホール

| |
|---|
| 1P-01 ～ 1P-24 |
| 2P-01 ～ 2P-24 |



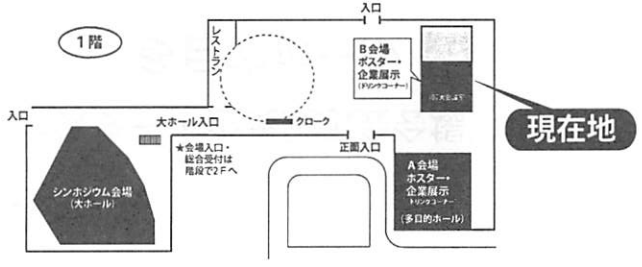



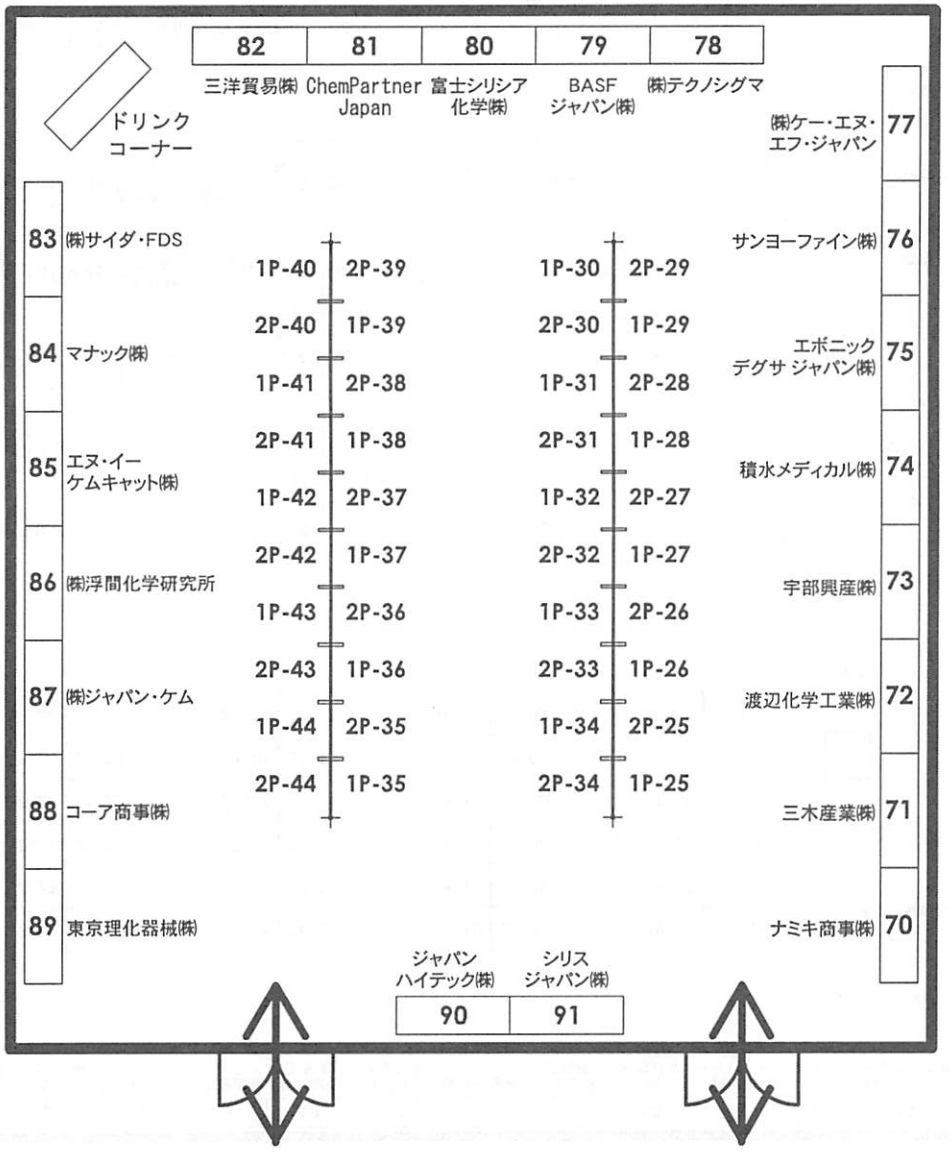
# B会場

## （ポスター・企業展示会会場）

## 1F：102 大会議室

| |
|---|
| 1P-25 ～ 1P-44 |
| 2P-25 ～ 2P-44 |



# 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム　プログラム

## 第１日目【７月 18 日(木)】

| | | |
|---|---|---|
| 9：25 ～ 9：30 | 開会の辞 | 加藤　敏久（味の素） |
| 9：30 ～ 10：10<br>(I － 1 招待講演) | フラッシュケミストリー：空間で時間を制御する合成化学<br>吉田　潤一（京大院工） | 座長：佐治木弘尚（岐阜薬大） |
| 10：10 ～ 10：50<br>(I － 2 招待講演) | フッ素系機能性材料とプロセス化学<br>森澤　義富（旭硝子） | 座長：満田　勝（カネカ） |
| 10：50 ～ 11：05 | コーヒーブレーク | |
| 11：05 ～ 11：45<br>(I － 3 招待講演) | シンプルな実用的不斉水素化触媒の開発と応用<br>佐藤　達典（浜理薬品工業） | 座長：岡田　稔（アステラス） |
| 11：45 ～ 12：45 | 昼食休憩 | |
| 12：45 ～ 13：25<br>(I － 4 招待講演) | 力量ある協奏機能分子触媒の開発<br>碇屋　隆雄（東工大院） | 座長：髙橋　和彦（大日本住友） |
| 13：25 ～ 14：05<br>(I － 5 招待講演) | 糖質を利用する不斉合成<br>只野　金一（慶應大理工） | 座長：田上　克也（エーザイ） |
| 14：05 ～ 14：10 | 休憩 | |
| 14：10 ～ 15：25 | オーラルプレゼンテーション（1P-01 ～ 1P-44） | 座長：本多　裕（味の素） |
| 15：30 ～ 17：25 | ポスター会場討論 | |
| 17：45 ～ 19：45 | 情報交換会<br>オークラフロンティアホテルつくばアネックス（１階「昴の間」） | |

※企業展示会開催時間は ＜18 日＞ 10：00 ～ 17：30

## 第2日目【7月19日(金)】

9：00～ 9：40　カイニン酸の実用的合成
(I－6招待講演)　福山　透（名大院）　座長：藤堂　洋三（富山化学）

9：40～10：20　医薬品製造プロセスへの不斉水素化反応の適用
(I－7招待講演)　山野　光久（武田）　座長：大野　桂二（和光純薬）

10：20～10：35　コーヒーブレイク

10：35～11：15　当社における得意な反応・生産技術
(I－8招待講演)　川本二三男（富士フイルムファインケミカルズ）
座長：加藤　昌宏（中外）

11：15～11：55　医薬品製造施設におけるコンテインメント
(I－9招待講演)　吉原　慎悟（千代田化工）　座長：貴志　直文（第一三共）

11：55～12：20　総会　座長：富岡　清　会長

12：20～13：20　昼食休憩

13：20～14：35　オーラルプレゼンテーション（2P-01～2P-44）
座長：本多　裕（味の素）

14：40～16：20　ポスター会場討論

16：20～17：00　高機能素材の開発　～スケールアップを指向したプロセス技術～
(I－10招待講演)　大竹　康之（味の素）座長：間瀬　俊明（Meiji Seika ファルマ）

17：00～17：40　The Evolution of Synthetic Strategies : Lessons from Nature
(I－11招待講演)　Robert M Williams（Colorado State University）
座長：鴻池　敏郎　副会長

17：40～17：45　２０１３JSPC優秀賞発表　選考委員長

17：45～17：50　閉会の辞　須貝　威（慶應大薬）

※企業展示会開催時間は＜19日＞ 10：00～17：00

# 一般講演・ポスター発表

## 第1日目　7月18日(木)

○印は演者

1P-01　**シクロペンチルメチルエーテル（CPME）の毒性評価**
（日本ゼオン）○渡辺澄

1P-02　**常圧二酸化炭素を原料としたキナゾリン合成における強塩基 DBU の役割**
（阪市工研）○水野卓巳，中井猛夫，三原正稔

1P-03　**（E）－α－ハロエナミドの位置及び立体特異的な簡便合成法開発**
（龍大院理工）佐藤明広，○大橋和弘，岩澤哲郎

1P-04　**既存グリコシドの異性化反応を利用した新規糖鎖合成**
（理研）○眞鍋史乃，伊藤幸成

1P-05　**$NaBH_4$ と TFA を用いたラクタム還元反応のプロセス開発　～安全性評価とスケールアップ～**
（田辺三菱）○奈賀高志，小澤宏樹，外山健一

1P-06　**芳香族アミノ化反応における反応機構**
（[1]岐阜薬大，[2]ブルカー・オプティクス）○前嶋寿英[1]，上田守厚[2]，中野淳[2]，澤間善成[1]，門口泰也[1]，佐治木弘尚[1]

1P-07　**鉄触媒によるメチルならびにベンジルエーテルの直接的官能基変換法の開発**
（岐阜薬大）○後藤諒太，澤間善成，永田沙織，門口泰也，佐治木弘尚

1P-08　**Ｐ－キラルホスフィン配位子の特性を活用したキラル医薬品中間体の触媒的不斉合成**
（日本化学工業）○今本恒雄，田村健，張振鋒，堀内裕美，杉矢正

1P-09　**マイクロリアクタプラントを用いたポリメタクリル酸メチルの連続合成**
（[1]日立日立研，[2]日立インフラ）○浅野由花子[1]，富樫盛典[1]，伊東禅[2]

1P-10　**「保護基工学」を活用した、生物活性物質の高効率合成**
（慶大薬）小林遼平，花屋賢悟，庄司満，○須貝威

1P-11　**NMR による光学純度の決定法の医薬品開発への応用**
（エーザイ）○澁口奈央，浅井由美，浅井直樹

1P-12　***N*-スルフェニルピロールからピロロ [1,2-*b*][1,2] ベンゾチアジン -10- オンの合成**
（[1]産総研，[2]東理大理工）○清水政男[1]，加藤大祐[2]，安藤亘[1]，小中原猛雄[2]

1P-13　**イミダートの最小単位のみで構成される酸触媒アリールメチル化剤の開発**
（金沢大院医薬保）○山田耕平，藤田光，国嶋崇隆

1P-14　**酢酸ナトリウムが加速するポリハロメタン類のオレフィンへの原子移動ラジカル付加反応**
（岐阜薬大）○中谷亮祐，澤間善成，今西崇宏，藤原佑太，門口泰也，佐治木弘尚

1P-15　**高効率的 One-Pot ペプチド液相合成法；次世代型 AJIPHASE® の開発**
（味の素㈱バイオ・ファイン研究所）○高橋大輔，猪股辰治，福井達也

1P-16　**統計的粒子画像イメージング法による医薬品原薬結晶の湿式粉砕過程評価**
（マルバーン事業部スペクトリス）○笹倉大督

1P-17　触媒配位子用ホスフィン化合物の工業化と応用
（北興化学工業）○伊藤伸浩，藤澤直毅，鈴木健太，田原義博，隈元信満

1P-18　LC-MS による不純物 fate-map の構築と不純物管理戦略
（エーザイ）○赤尾淳史，中村昌広，大江浩志，渡部貴文，堀昌樹，鴨東美絵，若井潤，尾田光生

1P-19　Studies of a Diastereoselective Electrophilic Fluorination Reaction Employing a Cryo-Flow Reactor.
（[1]第一三共、[2]ケンブリッジ大、[3]ダラム大）　○中山敬司[1]，Duncan L.Browne[2]，Ian R.Baxendale[3]，Steven V.Ley[2]

1P-20　*N*-アクセプター連結ポルフィリン誘導体の合成と物性
（[1]阪市工研，[2]神戸大院理）　○髙尾優子[1]，松元深[1]，森脇和之[1]，飛彈浩一[1]，水野卓巳[1]，大野敏信[1]，瀬恒潤一郎[2]

1P-21　α－アミノアセトニトリルをシアノ化剤とするアセタールのシアノ化反応の開発
（[1]熊本大院薬，[2]熊本大院先導機構）○坂本翠[1]，大坂間順規[1]，小谷俊介[2]，中島誠[1]

1P-22　1 次元キラル TLC “2L-ChiralTLC®” を用いた効率的なスクリーニングと中圧用キラルカラムのメソッド検討
（ダイセル）○田辺載，金井一吉，岸本辰雄，池田勇，蓑田稔治

1P-23　Cp*Co(Ⅲ)触媒によるインドールの C2 選択的活性化およびイミンへの付加
（[1]東大院薬，[2]ERATO-JST，[3]ACT-C-JST）○池本英也[1]，吉野達彦[1]，松永茂樹[1,3]，金井求[1,2]

1P-24　選択水素化用Ｐｄ－カーボン粉末触媒の開発
（エヌ・イーケムキャット　触媒開発センターつくば分室）　○水﨑智照，鈴鹿弘康，髙木由紀夫

1P-25　マイクロナノバブル手法によるワンポット過酸化水素合成
（静岡大・工）○酒井拓磨，間瀬暢之

1P-26　含窒素複素環配位子を用いた高活性亜鉛触媒の開発
（九大院薬）　○横手友紀，安倉和志，矢崎亮，大嶋孝志

1P-27　不斉記憶型アリール転移によるα－アリールアミノ酸誘導体の不斉合成
（京大化研）　友原啓介，　○百武龍一，　楊畔，　吉村智之，　川端猛夫

1P-28　触媒的位置選択的アシル化を利用したデオキシ糖の短段階合成
（京大化研）○柳正致，上田善弘，古田巧，川端猛夫

1P-29　パラジウム—ＤＨＴＰ触媒を用いる置換ベンゾフラン類の効率的ワンポット合成
（静岡県大薬）○山口深雪，勝又はるか，鈴木康平，眞鍋敬

1P-30　イオン固定型トリフェニルホスフィンを用いたカルボン酸の効率的アミド化
（千葉大院理）　○川越勇介，森山克彦，東郷秀雄

1P-31　Fmoc-Cys(Ddm)：ラセミ化抑制を指向したアミノ酸誘導体
（ペプチド研）○響野元，西内祐二

1P-32　フロー型マイクロ波照射装置の開発とマイクロ波効果を利用した効率的連続合成

([1] サイダ・FDS, [2] 静岡県大薬, [3] 産総研, [4] 阪大院薬) ○横澤早織[1], 大根田訓之[1], 村松賢[1], 井川貴詞[2], 杉山順一[3], 岡本正[1], 江木正浩[2], 濱島義隆[2], 赤井周司[4]

1P-33　NaOCl を用いたスルフィドの新規イミド触媒的酸化反応の開発と医薬品候補化合物への応用

(武田薬品工業) ○福田直弘, 澤井泰宏, 山﨑健, 湊幸雄, 佐川隆司, 稲垣敦士, 浦山真一, 池本朋己

1P-34　スルファミン酸カリウムのニトロ化反応における温度の影響

([1]日本カーリット, [2]横浜国立大学) ○杉江祐司[1], 三宅淳巳[2]

1P-35　ボラン -tert- ブチルアミン錯体を用いた還元的アミノ化によるナルトレキサミン誘導体の立体選択的合成

([1] 東レ医薬研, [2] 東レ医薬 CMC 企画室) ○井上淳[1], 菅野孝巳[1], 藤田達也[1], 須山和晴[2]

1P-36　炭素ナノ繊維担持イリジウムナノ粒子触媒による官能基選択的水素化反応

(豊田工大・九大院総理工・九大先導研) ○ Nelfa Desmira、田口将浩、永島英夫、本山幸弘

1P-37　銅触媒によるアルケンの分子間アミノ - アリール化反応を用いた一工程スルタム骨格構築法の開発

([1]東大院薬, [2]JST ACT-C, [3]JST ERATO) ○金子敬一[1,3], 吉野達彦[1], 松永茂樹[1,2], 金井求[1,3],

1P-38　C－O二座型配位子ーパラジウム触媒によるジヘテロアリールメタン合成

(長崎大院医歯薬) ○篠澤美奈, 佐藤香菜子, 栗山正巳, 尾野村治

1P-39　新規イオン固定型超原子価ヨウ素の合成と種々の有機反応への応用

(千葉大院理) ○飯沼雅崇, 森山克彦, 東郷秀雄

1P-40　工業的に応用可能なユミコア社のメタセシス用 Ru 触媒

(ユミコアジャパン) ○堀口良昭

1P-41　触媒的アシル化による cis- アリールシクロヘキサノールの速度論的光学分割

(京大院薬) 原田慎吾, 山岡庸介, 山田健一, ○高須清誠

1P-42　LiOH (*or* MgCl2) と *N*- メチルイミダゾール (NMI) 複合反応剤を利用する、β- ジカルボニル化合物の効率的 *C*- アシル化反応

(関学大理工) ○大塚有紗, 山本歩, 田辺陽

1P-43　分岐的合成法による$\beta_3$アドレナリン受容体アゴニストのプロセス研究

(アステラス製薬) ○大東篤, 石橋信康, 馬場幸久, 横林勝正, 家田成

1P-44　$\beta_3$アドレナリン受容体アゴニストの新規合成プロセス研究

(アステラス製薬) ○北村剛, 馬場幸久, 家田成

# 一般講演・ポスター発表

## 第2日目　7月19日(金)

○印は演者

2P-01　C－Hアリール化を活用する多環芳香族炭化水素類の位置選択的合成法
(静岡県大薬) ○田澤佳苗, 山口深雪, 眞鍋敬

2P-02　リガンドの置換基修飾によるメタセシス触媒の高活性化
(名城大農) ○犬飼紗絵, 小林佑基, 塩入孝之, 濱本博三, 松儀真人

2P-03　ハロゲン置換した安息香酸メチルのエステル還元
(高砂香料工業) ○堀清人, 小形理, 栗山亙, 奈良秀樹

2P-04　フェニルボロン酸／ボロキシン混合物の固体定量法検討
(エーザイ) ○江奈英里, 後藤田正晴, 田井薫, 鴨東美絵, 新島淳, 浅井直樹

2P-05　バソプレシン V2 受容体アゴニスト　YM-278821 の合成
(アステラス製薬) ○川添聡一郎, 稲越正俊, 吉田信也, 宮藤章生, 須藤正博, 古塩裕之, 高橋工, 坂本修一

2P-06　合成吸着剤の非水溶媒系での分離プロセスへの適用
(三菱化学) ○足立正, (日本錬水) 西村公志

2P-07　有機触媒を鍵反応に利用したビシクロプロリン誘導体の製法開発
(住友化学) ○相川利昭, Léopold Mpaka Lutete, 衣袋文明, 三木崇, 池本哲哉

2P-08　分子内 redox 反応によるトリフルオロメチル置換イソキノリン誘導体の合成研究
(学習院大理) ○梅原伸彬, 森啓二, 秋山隆彦

2P-09　キラルリン酸触媒を用いたベンゾチアゾリンを水素供与体とする芳香族ケトイミン誘導体の不斉水素化反応
(学習院大理) ○堀口耕作, 齊藤巧泰, 秋山隆彦

2P-10　*N*-アリールカルバゾール類の効率的製造法の開発
(高砂香料工業(株)) ○中山裕治, 横山直太, 小林透

2P-11　CO 挿入反応およびアルケニルアミドの不斉還元を鍵反応とした MP-435 効率的製造ルートの開発
(田辺三菱) ○諸田敦, 上田啓太, 手嶋崇雄, 初田正典, 多羅尾義浩

2P-12　BHT 存在下での $PhSCH_2OMe$ と DBDMH を用いる新規メチレンアセタール形成反応
(阪大院薬) ○前川智弘, 香谷康幸, 大竹和樹, 藤岡弘道

2P-13　新規イオン固定型メチルスルホキシド及びメチルスルフィドを用いた Swern 酸化反応及び Corey-Kim 酸化反応
(千葉大院理) ○田端真之, 森山克彦, 東郷秀雄

2P-14　耐溶剤型多糖誘導体キラルカラムを用いた光学活性体の分取生産性向上
(ダイセル) ○大西崇文, 大西敦

2P-15　DMN-AZADO ： 高活性第一級アルコール選択的酸化触媒の開発と活用
(1東北大院薬, 2名大院創薬)　○土井龍輔[1]，澁谷正俊[2]，笹野裕介[1]，岩渕好治[1]

2P-16　四置換不斉炭素を有する光学活性δ－アミノ－γ－ブテノライドの合成開発研究
(名工大院工) ○林真志，佐野正英，中村修一

2P-17　多置換 α，β－不飽和エステルの立体補完的合成とその応用
(関学大理工)　○蘆田雄一郎，仲辻秀文，鈴木武志，田辺陽

2P-18　LiBr を用いるアザマイケル反応を利用した新規動脈硬化治療薬の実用的合成法の開発
(塩野義製薬) ○飯田聖，小野寺君裕，安酸達郎

2P-19　構造を制御したポリグリセロール及びその誘導体の合成と応用
(富山県大工) ○濱田昌弘，岸本崇生，中島範行

2P-20　光学活性イミダゾリン－リン酸を用いるアジリジンの TMSNCS による触媒的不斉開環反応
(名工大院工) ○小原睦代，小鎗まどか，林真志，兵藤憲吾，Nadaf Rashid Nabisaheb，中村修一

2P-21　アルキン類の触媒的ダブルカルボニル化を経るブテノリド誘導体の One-Pot 合成
(阪府大院工) ○玉井太一，樋口嘉博，東前信也，小川昭弥

2P-22　イオウイリドを利用する有機太陽電池用アクセプター材料の簡便合成法
(阪市工研, JST-CREST) ○伊藤貴敏，岩井利之，松元深，飛彈浩一，森脇和之，高尾優子，水野卓巳，大野敏信

2P-23　メタルフリーな直接的ヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成法の開発
(立命館大薬) ○森本功治，土肥寿文，北泰行

2P-24　$BF_3$・THP を用いるシリルエーテルからエステルへのワンステップ保護基変換反応
(茨城大理)　○加藤淳輝，小山泰人，折山剛

2P-25　多置換アレン合成と化学選択的な分子内環化反応への利用
(静岡県大薬) 江木正浩，○太田裕也，清水薫，赤井周司

2P-26　テトラシアノシクロペンタジエニドアニオン型相間移動触媒とスチルベンオキシドの反応
(名城大薬) ○伊藤綾野，坂井健男，尾藤真梨子，森裕二，

2P-27　Gymnocin-A の FGH 環フラグメントの合成研究
(名城大薬) ○森巧一，大島里恵，古川恭子，高橋薫，坂井健男，森裕二

2P-28　2－クロロ－4－ニトロイミダゾールの合成－安全なプロセスの設計－
(旭化成ケミカルズ) ○山田吉徳，川邉秀史，鴇田淳哉，石井尚之

2P-29　陽イオン性ポリアクリルアミドを活用するラジカル反応システムの設計
(名城大農)　濱本博三，○杉山祐也，田﨑嵩英，塩入孝之，松儀真人

2P-30　再利用可能な塩化鉄 / シリカゲルによる酸無水物と求核剤からのカルボン酸誘導体の合成
(阪市工研)　○三原正稔，中井猛夫，岩井利之，伊藤貴敏，大野敏信，水野卓巳

2P-31　*N*-(ヨードフェニル)ピリミジニルアミン誘導体の合成法開発
(東レ(株) 医薬研究所[1]・複合材料研究所[2]・新事業開発部門[3])　○藤田達也[1]，都築正博[2]，野呂陽平[3]

2P-32　超原子価ヨウ素を用いた触媒的フッ素化反応の開発
（名工大院工）　○福士和伸，加茂智浩，鈴木悟，徳永恵津子，柴田哲男
2P-33　FBSM を用いるモノフルオロメチルインドール類の One-Pot 型不斉合成
（名工大院工）○松崎浩平，古川達也，徳永恵津子，柴田哲男
2P-34　軸性不斉アニリン型アミノ酸類縁体による五員環環化分子内不斉アルドール反応の開発
（京大化研）○馬場智明，山本純也，古田巧，川端猛夫
2P-35　ミディアムフルオラスストラテジーに基づく簡易ジペプチド精製法の開発
（名城大農）○遠藤菜月，小林佑基，塩入孝之，濱本博三，松儀真人
2P-36　ジメチルスルホキシドの分解に及ぼす硫酸・酢酸の影響
（横国大）○馬場崎勇太，熊崎美枝子，三宅淳巳
2P-37　キャンセル
2P-38　キャンセル
2P-39　AZADO- 銅協奏型触媒を用いたアミノアルコール類の高化学選択的空気酸化反応
（東北大院薬）○笹野裕介，長澤翔太，西山智弘，澁谷正俊，岩渕好治
2P-40　アリールピペラジン類の新合成探索：最近の進歩
([1]DNP ファインケミカル宇都宮，[2]大日本印刷，[3]高崎健康福祉大学）○安田実[2]，半杭正彦[1]，鈴木良信[1]，高橋康弘[1]，池田伸[2]，門馬良成[2]，鳥澤保廣[3]
2P-41　定量 NMR 法の原薬開発研究・品質管理への適用
（エーザイ）○堀昌樹，赤尾淳史，大江浩志，尾田光生，渡部貴文，澁口奈央
2P-42　超原子価ヨウ素試薬を用いた非対称ビアリール化合物のトリフルオロメチル化反応の開発研究
（名工大院工）○岩本寛治，楊宇東，徳永恵津子，柴田哲男
2P-43　複核型含フッ素サブフタロシアニンの合成
（名工大院工）○大井翔太，森悟，徳永恵津子，柴田哲男
2P-44　3',5'- ジフルオロサリドマイドの合成
([1] 名工大院工）　○前野万也香[1]，平等尋巳[1]，徳永恵津子[1]，柴田哲男[1]

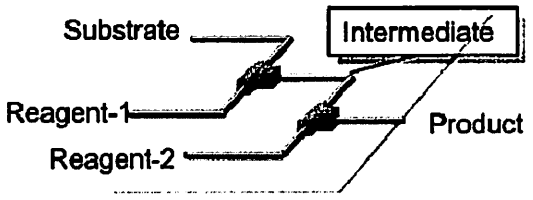
# Graphical Abstract

# Day 1 〔July 18〕

## I-1

**Flash Chemistry:**
**Organic Synthesis Based on Control of Time by Space**

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

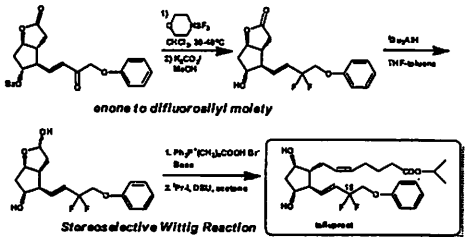



## I-2

**Process Chemistry for Fluorinated Specialty Chemicals**

Yoshitomi Morizawa*

Research Center, Asahi Glass Co., Ltd.

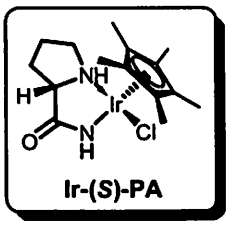



## I-3

**Development and Application of Simple and Practical Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation**

Tatsunori Sato

Research and Development Dept., Hamari Chemicals, Ltd.



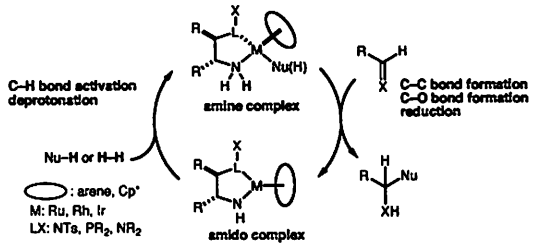

## I-4

**Chemistry of *Concerto* Molecular Catalysis**

Takao Ikariya

Graduate School of Science and Engineering,

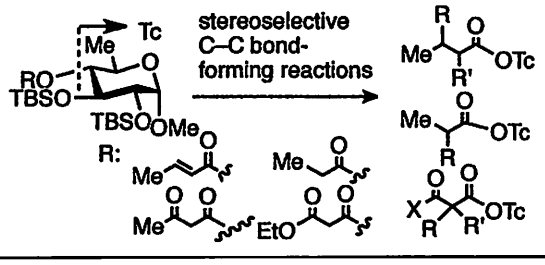
Tokyo Institute of Technology.




## I-5

**Asymmetric Synthesis Realized by Using Sugar Derivatives**

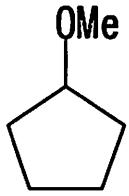
Kin-ichi Tadano
Department of Applied Chemistry, Keio University



## 1P-01

**The toxicological assessment of Cyclopentyl Methyl Ether(CPME)**

Kiyoshi Watanabe*
Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION.

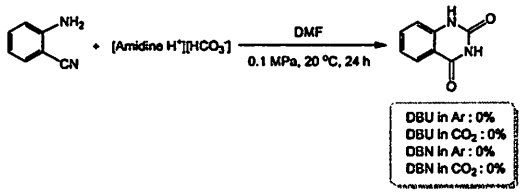



1.resist peroxide formation
2.high hydrophobicity
3.high bp,low mp
4.low heat vaporization
5.relatively stable to acid or base
6.narrow explosion area
7.low solubility of salts

## 1P-02

**Synthesis of Quinazoline-2,4(1H,3H)-diones Using DBU as a Base**

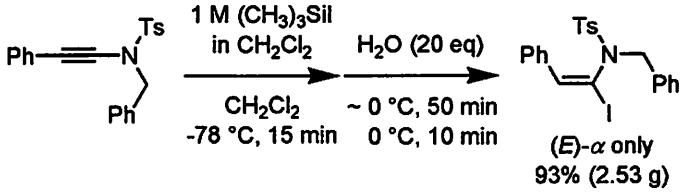
Takumi Mizuno*, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara
Organic Materials Research Division,
Osaka Municipal Technical Research Institute




## 1P-03

**Facile synthesis of (*E*)-α-haloenamides *via* regio- and stereospecific hydrohalogenation.**

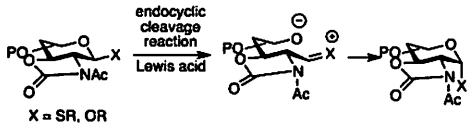
Akihiro H. Sato, Kazuhiro Ohashi*, Tetsuo Iwasawa
Ryukoku University




## 1P-04

**Novel Oligosaccharide Synthesis by Anomeziation Reaction of Existing Glycoside Bonds**

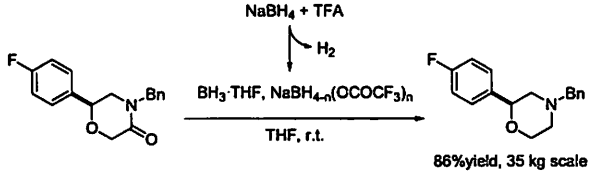
Shino Manabe*, Yukishige Ito
RIKEN




## 1P-05

**Process Safety Evaluation and Scale-up of a Lactam Reduction with $NaBH_4$ and TFA**

Takashi Naka*, Kenichi Toyama, Hiroki Ozawa
Process Chemistry Research Laboratories, CMC Division,
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



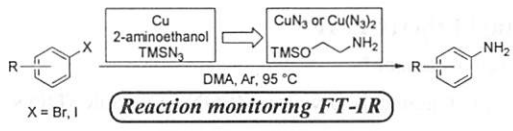
## 1P-06

**Mechanism study on the one-pot primary amination**

Toshihide Maejima[1]*, Moriatsu Ueda[2], Jun Nakano[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1], Hironao Sajiki[1]

[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

[2]Bruker Optics K.K.

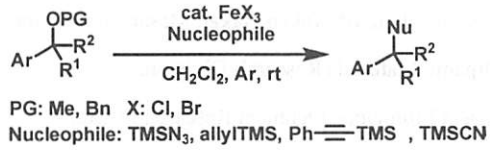



## 1P-07

**Iron-Catalyzed Chemoselective and Direct Functionalizations of Methyl and Benzyl Ethers**

Ryota Goto*, Yoshinari Sawama, Saori Nagata, Yasunari Monguchi and Hironao Sajiki.

Gifu Pharmaceutical University

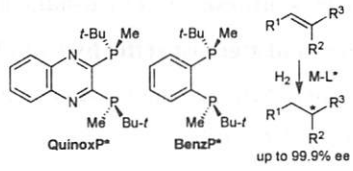



## 1P-08

**Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Pharmaceutical Ingredients Utilizing the Characteristic Properties of P-Chiral Phosphine Ligands**

Tsuneo Imamoto*, Ken Tamura, Zhengfeng Zhang, Yumi Horiuchi, Masashi Sugiya

Specialty Products R&D Department, Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.

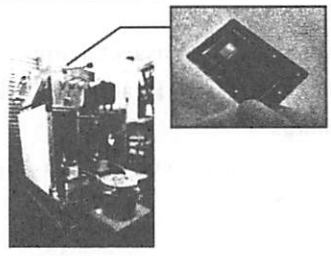



## 1P-09

**Continuous synthesis of polymethylmethacrylate using a microreactor plant**

Yukako Asano*[,1], Shigenori Togashi[1], Yuzuru Itou[2]

[1] Hitachi Research Laboratory, Hitachi, Ltd., [2] Infrastructure Systems Company, Hitachi, Ltd.

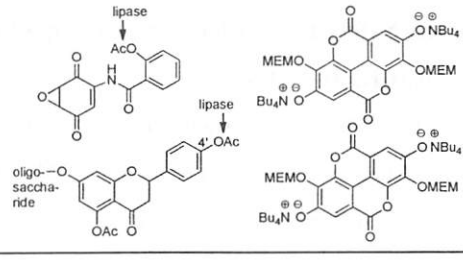


## 1P-10

**Effective Syntheses of Biologically Active Substances Based on "Protective Group Technology"**

Takeshi Sugai*, Ryohei Kobayashi, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji

Department of Pharmaceutical Science, Keio University

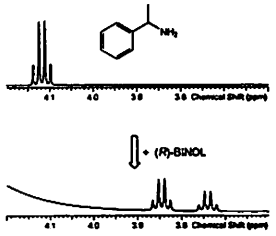


## 1P-11

**Application of NMR chiral purity determination method for drug development**

Nao Shibuguchi*, Yumi Asai, Naoki Asai

Analytical Research, Eisai Co., Ltd.



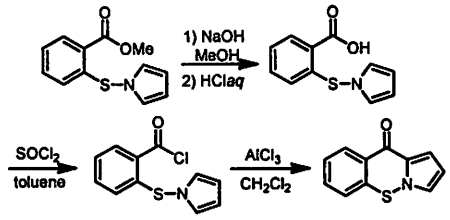
## 1P-12

**Synthesis of pyrrolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-ones from *N*-sulfenylpyrroles**

Masao Shimizu*[,1], Daisuke Kato[2], Wataru Ando[1], and Takeo Konakahara[2]

[1]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

[2]Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science

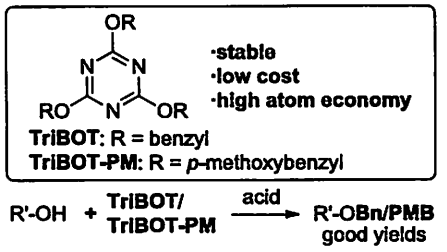



## 1P-13

**Acid-Catalyzed Arylmethylating Reagents with the Smallest Unit of Imidate Structure**

Kohei Yamada*, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima

Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences,
Kanazawa University

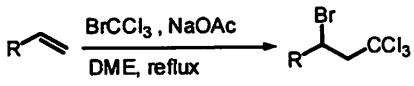



## 1P-14

**Sodium acetate-accelerated atom transfer radical addition of polyhalomethanes to olefins**

Ryosuke Nakatani*, Yoshinari Sawama, Takahiro Imanishi, Yuta Fujiwara, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University .

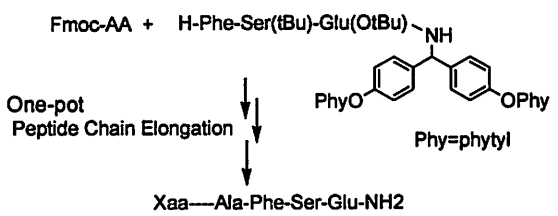



## 1P-15

**Efficient peptide synthetic approch using one-pot synthesis in solution phase; New AJIPHASE® technology**

Daisuke Takahashi,* Tatsuji Inomata, Tatsuya Fukui

Ajinomoto Co., Inc.

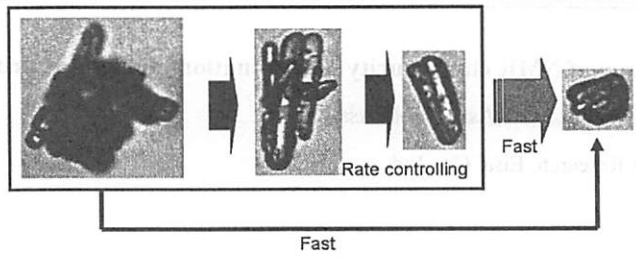


## 1P-16

**Evaluation of wet milling process of pharmaceutical drug crystal by statistical particle imaging method.**

Daisuke Sasakura*

Malvern Japan ,Div of Spectris Co.Ltd,..

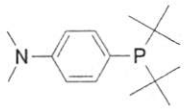


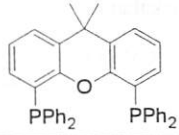

## 1P-17

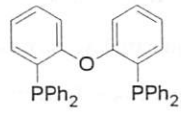
**Industrialization and application of phosphines for catalyst ligand**

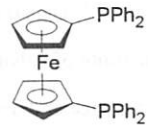
Nobuhiro Ito*, Naoki Fujisawa, Kenta Suzuki, Yoshihiro Tahara, Nobumichi Kumamoto

Fine Chemicals Research Laboratories, Hokko Chemical Industry, Co., Ltd.

Amphos 

Xantphos 

DPEphos 

dppf 

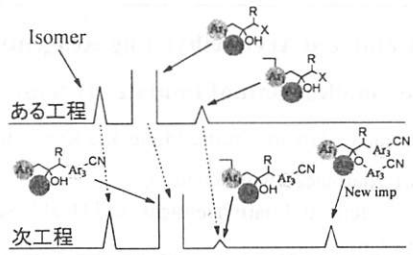
## 1P-18

**Construction of Impurity Control Strategy by using LC-MS Fate-Mappings**

Atsushi Akao,* Masahiro Nakamura, Hiroshi Oe, Takafumi Watanabe,

Masaki Hori, Mie Kamoto, Jun Wakai and Mitsuo Oda

API Research, Eisai Product Creation Systems

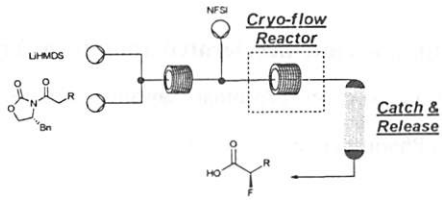



## 1P-19

**Studies of a Diastereoselective Electrophilic Fluorination Reaction Employing a Cryo-Flow Reactor**

Keiji Nakayama[1]*, Duncan L[2]. Browne, Ian R. Baxendale, Steven V. Ley[2]

[1] Process Technology Research Laboratory, Daiichi Sankyo CO., LTD.
[2] Innovation Technology Centre, University of Cambridge, UK



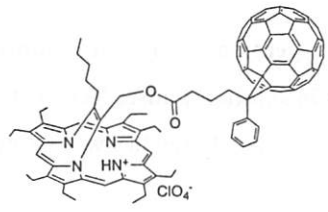

## 1P-20

**Synthesis and properties of *N*-acceptor linking porphyrin derivatives**

Yuko Takao*[1], Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki [1], Koichi Hida [1],

Takumi Mizuno [1], Toshinobu Ohno [1], Jun-ichiro Setsune[2]

[1]Osaka Municipal Technical Research Institute, [2]Kobe University



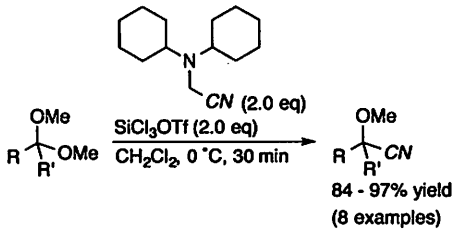
## 1P-21

**Development of cyanation of acetal using α-aminoacetonitrile as a cyanide source**

Midori Sakamoto[1]*, Kazuki Osakama[1], Shunsuke Kotani[2], Makoto Nakajima[1]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

[2]Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University

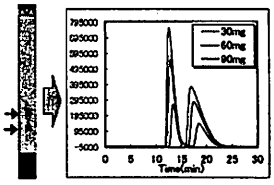



## 1P-22

**Efficient screening using one-dimensional Chiral TLC for method development on the column for Medium Pressure Liquid Chromatography**

Hajime Tanabe*, Ichiyoshi Kanai, Tatsuo Kishimoto, Isamu Ikeda, Toshiharu Minoda

DAICEL CORPORATION, CPI Company




Method development for CHIRALFLASH using 2L-ChiralTLC.

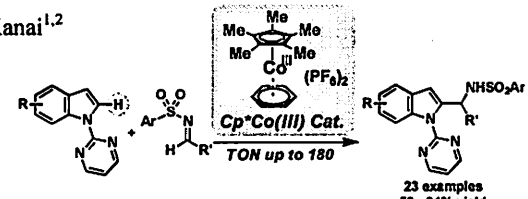
## 1P-23

**Cp*Co(III)-Catalyzed C2-Selective Activation of Indoles and Addition to Imines**

Hideya Ikemoto[1]*, Tatsuhiko Yoshino[1], Shigeki Matsunaga[1,3], Motomu Kanai[1,2]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo,

[2]ERATO-JST, [3]ACT-C-JST



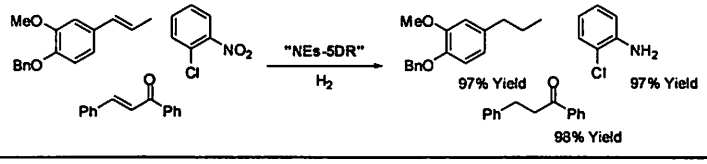

## 1P-24

**Novel Palladium Catalyst for Selective Hydrogenation ( NEs-5DR )**

Tomoteru Mizusaki*, Hiroyasu Suzuka, Yukio Takagi

N.E. Chemcat Corporation,

Catalysts Development Center TSUKUBA



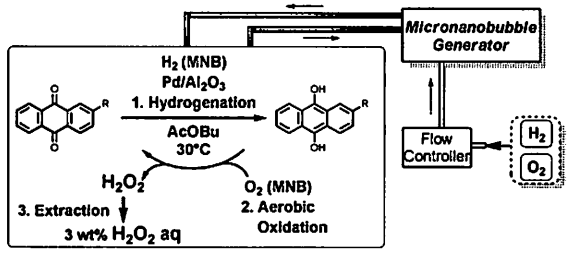

## 1P-25

**One-pot synthesis of hydrogen peroxide using micronanobubble**

Takuma Sakai*, Nobuyuki Mase

Department of Applied Chemistry and Biochemical Engineering,

Shizuoka University

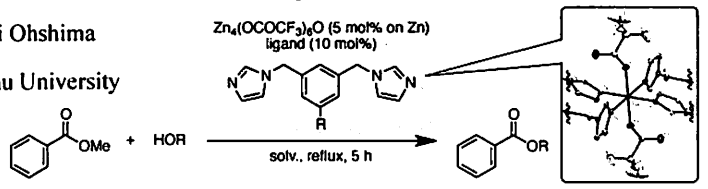


## 1P-26

**Development of Highly Active and Reusable Zinc Catalysts with Nitrogen-Containing Heterocyclic Ligands**

Yuki Yokote*, Kazushi Agura, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

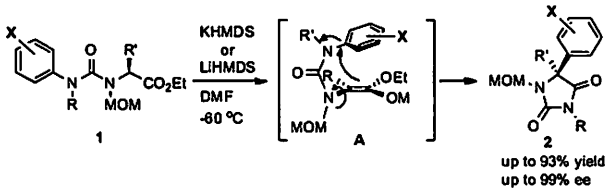



## 1P-27

**Asymmetric Synthesis of α-Aryl Amino Acid Derivatives via Aryl Migration Based on Memory of Chirality**

Keisuke Tomohara, Ryuichi Hyakutake*, Pan Yang, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

*Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Japan*

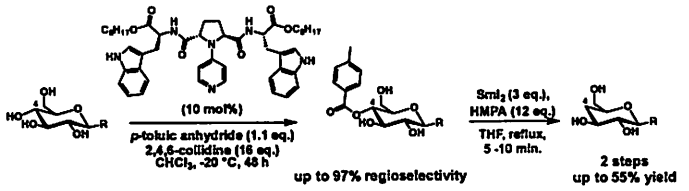



## 1P-28

**Short-step synthesis of deoxysugars via organocatalytic regioselective acylation**

Masanori Yanagi*, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

Institute for Chemical Research, Kyoto University

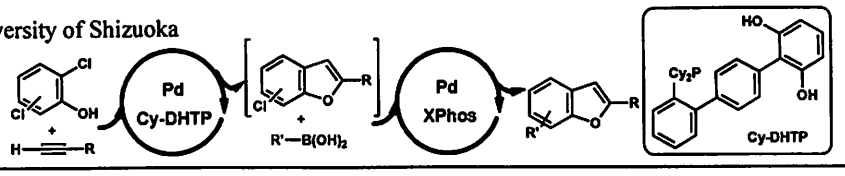



## 1P-29

**Efficient One-Pot Synthesis of Substituted Benzofurans Using Palladium-DHTP Catalyst**

Miyuki Yamaguchi*, Haruka Katsumata, Kohei Suzuki, Kei Manabe

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

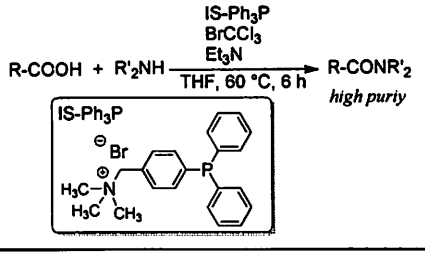



## 1P-30

**Facile amidation of carboxylic acids with ion-supported triphenylphosphine**

Yusuke Kawagoe*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo

Chiba University Graduate School of Science

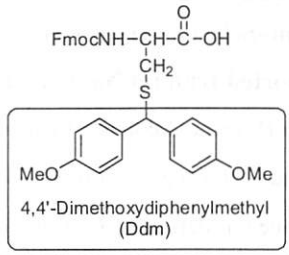


## 1P-31

**Fmoc-Cys(Ddm): Evaluation of Thiol-Protecting Groups for Cysteine that can Reduce the Risk of Racemization in Solid Phase Peptide Synthesis**

Hajime Hibino*, Yuji Nishiuchi

Peptide Institute, Inc.

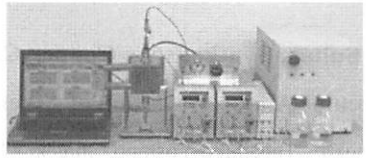



## 1P-32

**Development of flow type microwave applicators and their applications with microwave effects**

Saori Yokozawa[1]*, Noriyuki Ohneda[1], Ken Muramatsu[1], Takashi Ikawa[2], Jun-ichi Sugiyama[3], Tadashi Okamoto[1], Masahiro Egi[2], Yoshitaka Hamashima[2], Shuji Akai[4]

[1]SAIDA FDS INC., [2]University of Shizuoka, [3]AIST, [4]Osaka University

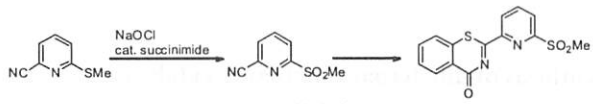


## 1P-33

**Imide-Catalyzed Oxidation of Sulfides with NaOCl and the Application to a Drug Candidate**

Naohiro Fukuda*, Yasuhiro Sawai, Takeshi Yamasaki, Yukio Minato, Takashi Sagawa, Atsushi Inagaki, Shinichi Urayama, Tomomi Ikemoto

Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited



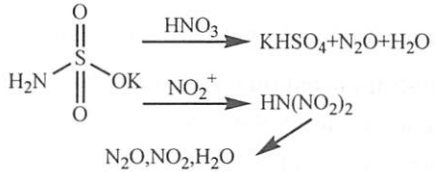

## 1P-34

**Influence of temperature in the nitration of potassium sulfamate**

[1]Yuji Sugie*, [2]Atsumi Miyake

[1]Japan Carlit Co., Ltd. Chiyoda-ku Kandaizumi-cho 1, Tokyo, 101-0024 Japan

[2]Yokohama National University Hodogaya-ku Tokiwadai 79-7, Yokohama, Kanagawa, Japan corresponding author sugie@carlit.co.jp

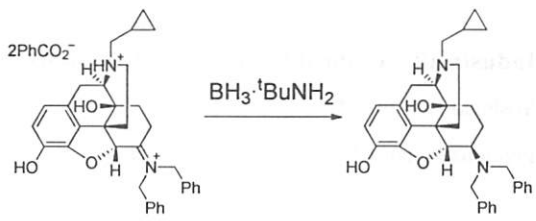



## 1P-35

**Stereoselective Synthesis of a Naltrexamine Derivative via Reductive Amination with Borane-*tert*-butylamine Complex**

Atsushi Inoue*, Takami Kanno, Tatsuya Fujita, Kazuharu Suyama

Pharmaceutical Research Laboratories, Toray Industries, Inc.



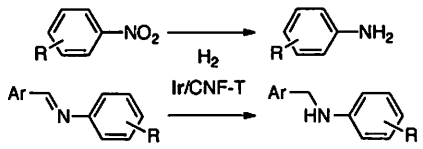
## 1P-36

**Chemo-Selective Hydrogenation by Using Carbon Nanofiber-Supported Iridium Nanoparticles**

*Nelfa Desmira,[1] Masahiro Taguchi,[2] Hideo Nagashima,[3] Yukihiro Motoyama[1]

[1]Toyota Technological Institute, [2]Graduate School of Engineering Sciences,

[3]Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

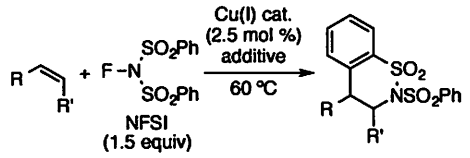



## 1P-37

**One-Step Sultam Synthesis via Copper-Catalyzed Intermolecular Amino-Arylation of Alkenes**

Keiichi Kaneko*, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga, Motomu Kanai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

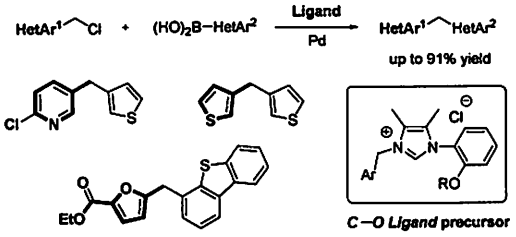



## 1P-38

**Synthesis of diheteroarylmethanes catalyzed by palladium/ether-imidazolium carbene ligands**

Mina Shinozawa*, Kanako Sato, Masami Kuriyama, Osamu Onomura

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University.

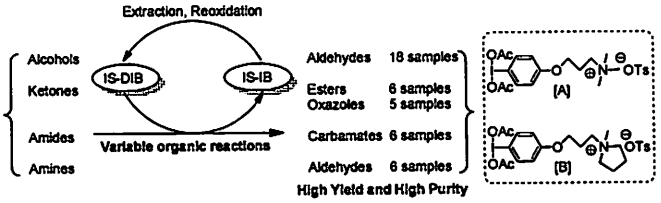



## 1P-39

**Preparation and Synthetic use of Novel Ion-Supported (diacetoxyiodo) benzenes**

Masataka Iinuma*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo

Chiba University Graduate School of Science

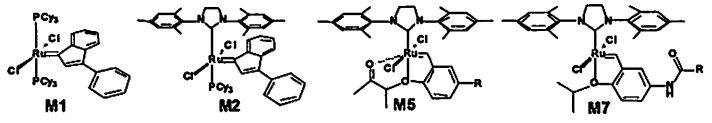



## 1P-40

**Industrially Applicable Umicore's Ru Catalysts for Metathesis**

Yoshiaki Horiguchi*

Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK

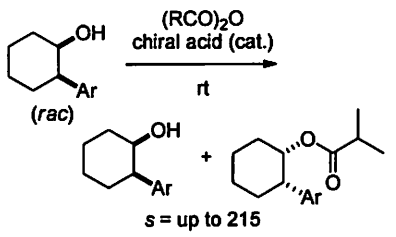


## 1P-41

**Kinetic Resolution of Racemic *cis*-Arylcyclohexanols by Means of a Brønsted Acid Catalyzed Acylation**

Shingo Harada, Yousuke Yamaoka, Ken-ichi Yamada and Kiyosei Takasu*

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*

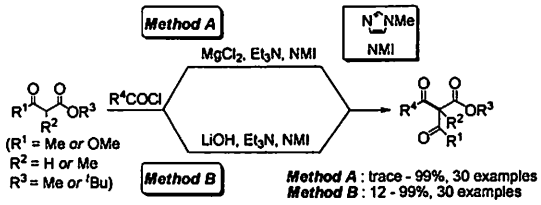



## 1P-42

**Mild and efficient *C*-acylation of β-dicarbonyl compounds utilizing LiOH or $MgCl_2$-amine-*N*-methylimidazole (NMI) combined reagent**

Arisa Otsuka*, Ayumu Yamamoto, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.

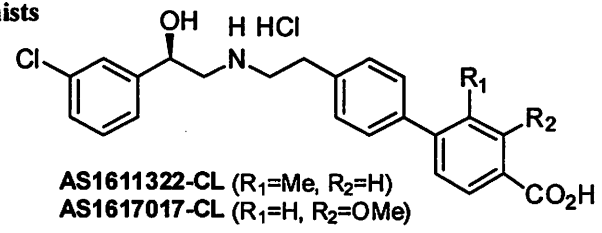



## 1P-43

**Process Development of $\beta_3$ Adrenergic Receptor Agonists Using Divergent Synthetic Approach**

Atsushi Ohigashi*, Nobuyasu Ishibashi, Yukihisa Baba, Katsumasa Yokobayashi, Shigeru Ieda

Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.

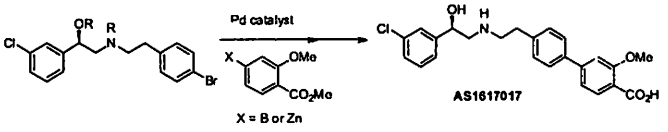



## 1P-44

**Process Development of Selective Human $\beta_3$ Adrenergic Receptor Agonist**

Tsuyoshi Kitamura*, Yukihisa Baba and Shigeru Ieda

Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.



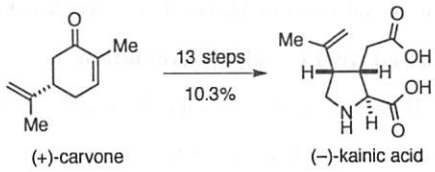
# Day 2 〔July 19〕

## I-6

**Practical Syntehsis of (–)-Kainic Acid**

Tohru Fukuyama

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University



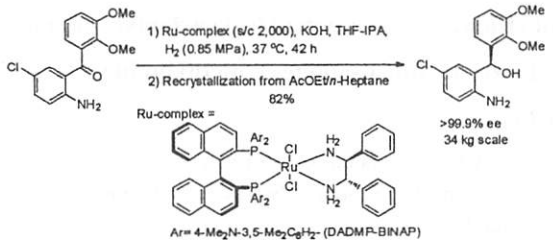

## I-7

**Application of Asymmetric Hydrogenation to APIs Manufacturing Processes**

Mitsuhisa Yamano

Chemical Development Laboratories, CMC Center,

Takeda Pharmaceutical Company Limited

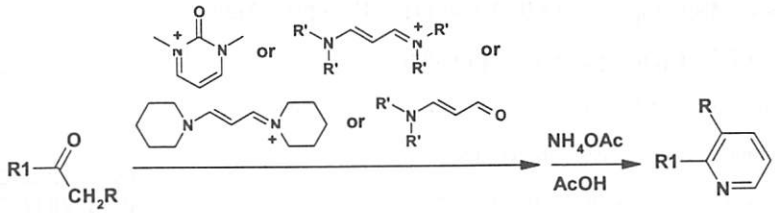



## I-8

**Our proud and special synthesis and productive technology**

Fumio Kawamoto

FUJIFILM Finechemicals Co., Ltd.

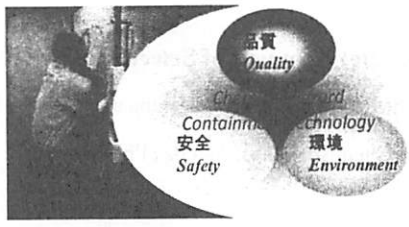



## I-9

**Containment for Pharmaceutical manufacturing facilities**

Shingo Yoshihara*

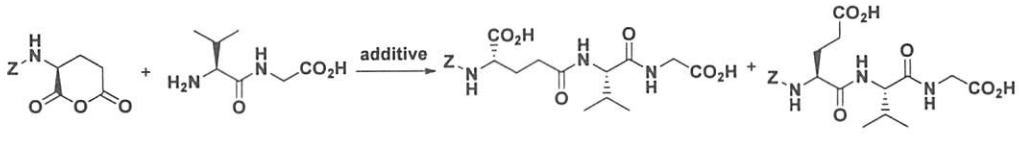
Pharmaceutical Project Section, Chiyoda Corporation




## I-10

**Development of Advanced Function Materials ~ Technologies toward Scalable Process ~**

Yasuyuki Otake*, Yusuke Amino, Yuki Tahara, Masakazu Nakazawa, Daisuke Takahashi, Satoshi Katayama Ajinomoto Co., Inc.

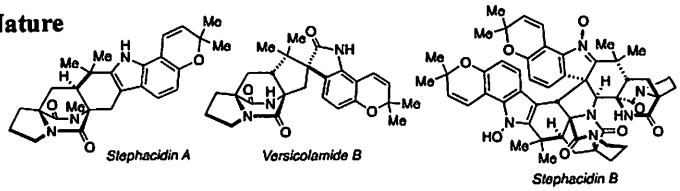



| additive | γ / α |
|---|---|
| none | 36 / 64 |
| HOSu | 97 / 3 |

## I-11

**The Evolution of Synthetic Strategies: Lessons from Nature**

Robert M. Williams
Department of Chemistry, Colorado State University
Fort Collins, Colorado 89523 USA

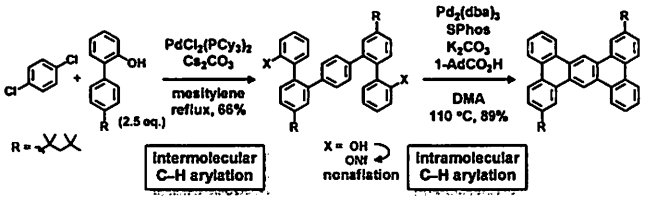


## 2P-01

**Site-selective synthetic method of polycyclic aromatic hydrocarbons using C−H arylation**

Kanae Tazawa*, Miyuki Yamaguchi and Kei Manabe

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



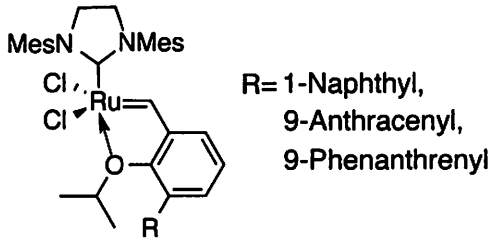

## 2P-02

**Development of Highly Activated Metathesis Catalyst by Optimization of Ligand Structure**

Sae Inukai*, Yuki Kobayashi, Takayuki Shioiri,

Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University



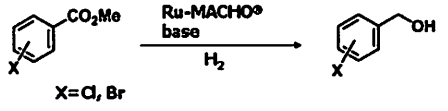

## 2P-03

**Catalytic hydrogenation of halogen substituted methyl benzoate**

Kiyoto Hori*, Osamu Ogata, Wataru Kuriyama, Hideki Nara

Corporate Research & Development Division,

Takasago International Corporation



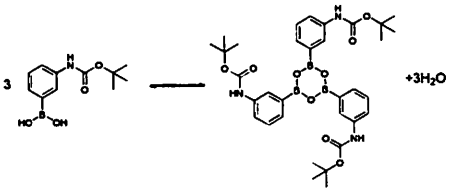

## 2P-04

**Solid State Quantitation of Phenyl Boronic Acid/Boroxine Mixture**

Eri Ena*, Masaharu Gotoda, Kaoru Tai, Mie Kamoto, Jun Niijima

and Naoki Asai

Analytical Research, Eisai Co., Ltd.




## 2P-05

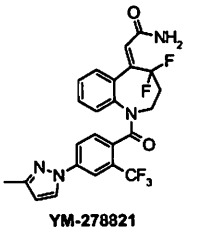
**Synthesis of Vasopressin $V_2$ receptor agonist YM-278821**

Souichirou Kawazoe*, Masatoshi Inakoshi, Shinya Yoshida, Akio Miyafuji, Masahiro Sudo[#1],

Hiroyuki Koshio[#2], Takumi Takahashi, Shuichi, Sakamoto

Process Chemistry Labs, Analysis & Pharmacokinetics Research Labs.[#1],

Chemistry Research Labs. [#2],Astellas Pharma Inc.



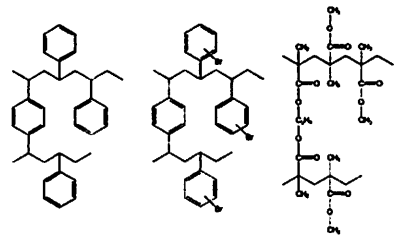

YM-278821

## 2P-06

**Applicability of synthetic adsorbents to nonaqueous separation processes**

Tadashi Adachi*, Kouji Nishimura

Mitsubishi Chemical Corporation, Nippon Rensui Co.



## 2P-07

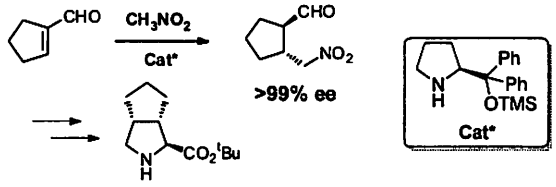
**Process Development of a Bicycloproline Derivative Using Organocatalyst as a Key Reaction**

Toshiaki Aikawa*, Léopold Mpaka Lutete,

Fumiaki Ibukuro, Takashi Miki, Tetsuya Ikemoto

Health & Crop Sciences Research Laboratory,

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

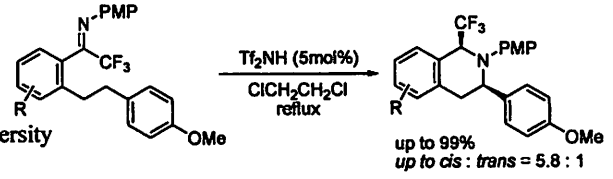



## 2P-08

**Synthesis of Trifluoromethyl Substituted Isoquinoline Derivatives by Internal Redox Process**

Nobuaki Umehara*, Keiji Mori, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University

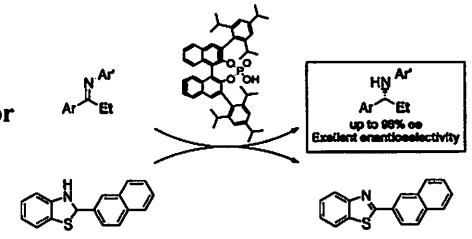



## 2P-09

**Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Reduction of Ketimine Derivatives by Use of Benzothiazoline as Hydrogen Donor**

Kosaku Horiguchi*, Kodai Saito, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Gakushuin University



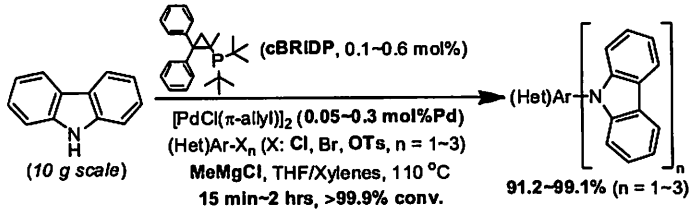

## 2P-10

**Development of Efficient Synthesis of *N*-Arylcarbazoles**

Yuji Nakayama*, Naota Yokoyama, Tohru Kobayashi

Corporate Research & Development Division,

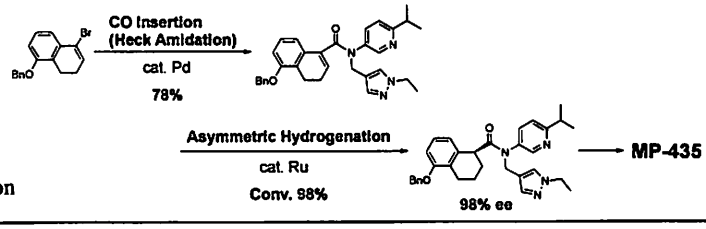
Takasago International Corporation



## 2P-11

**A Practical Synthesis of MP-435 via Palladium-Catalyzed CO Insertion followed by Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Alkenylamide**

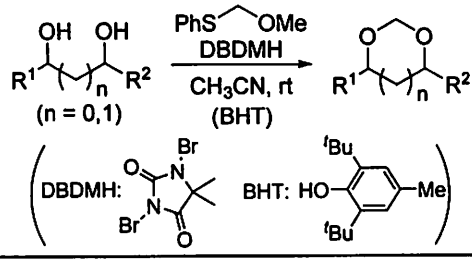
Atsushi Moroda*, Keita Ueda, Takao Teshima,
Masanori Hatsuda, Yoshihiro Tarao
Process Chemistry Research Laboratories,
CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation




## 2P-12

**Novel Methylene Acetal Formation Using $PhSCH_2Me$, DBDMH and BHT**

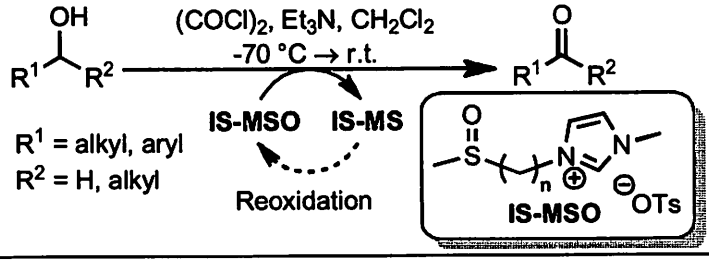
Tomohiro Maegawa*, Yasuyuki Koutani, Kazuki Otake, Hiromichi Fujioka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University




## 2P-13

**Swern oxidation and Corey-Kim oxidation with novel ion-supported methyl sulfoxides and methyl sulfides**

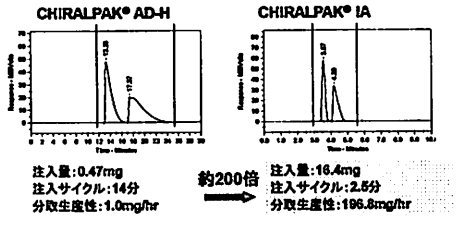
Masayuki Tabata*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University




## 2P-14

**The higher productivity in preparative chiral separation using the column packed immobilized CSPs based on polysaccharide derivatives.**

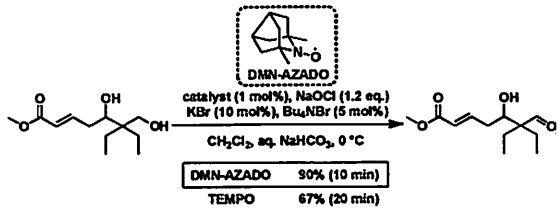
Takafumi Onishi*, Atsushi Ohnishi
DAICEL CORPORATION, CPI Company




## 2P-15

**DMN-AZADO : Development of a Highly Active Catalyst for Selective Oxidation of Primary Alcohols**

Ryusuke Doi [1]*, Masatoshi Shibuya [2], Sasano Yusuke [1],
Yoshiharu Iwabuchi [1]
[1]Tohoku University, [2]Nagoya University

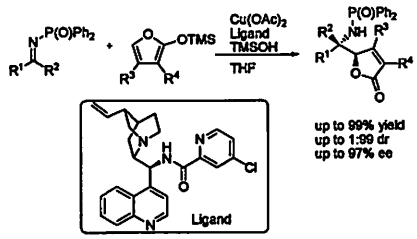


## 2P-16

**Asymmetric synthesis of optically active δ-amino-γ-butenolides having a chiral quaternary carbon center**

Masashi Hayashi*, Masahide Sano, Shuichi Nakamura

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology.

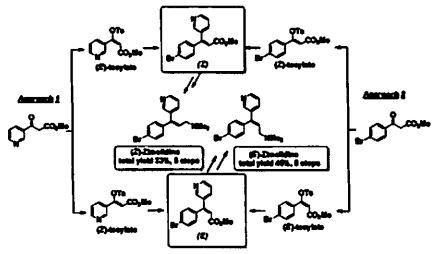



## 2P-17

**(*E*)-, (*Z*)- Stereocomplementary synthesis of multisubstituted α,β- unsaturated esters**

Yuichiro Ashida*, Hidehumi Nakatsuji, Takeyuki Suzuki, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.

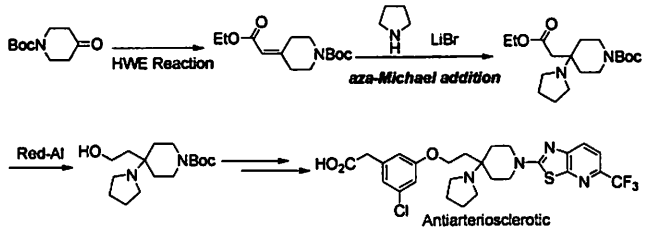


## 2P-18

**Practical synthesis of novel antiarteriosclerotic utilizing aza-Michael addition promoted by LiBr**

Akira Iida*, Nohira Onodera, Tatsuro Yasukata

Chemical Development Center, Shionogi & Co., Ltd.

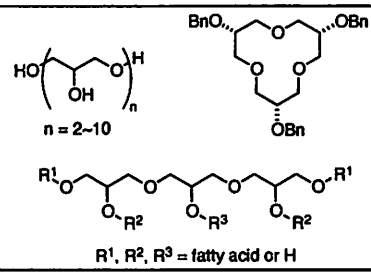



## 2P-19

**Synthesis and Application of the Structure Well-Defined Polyglycerol and Its Derivatives**

Masahiro Hamada*, Takao Kishimoto, Noriyuki Nakajima

Toyama Prefectural University

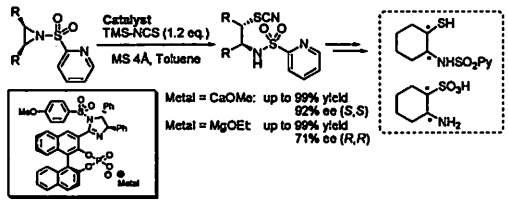



## 2P-20

**Desymmetrization of *Meso*-Aziridines with TMSNCS Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acids Catalysts**

Mutsuyo Ohara*, Madoka Koyari, Masashi Hayashi, Kengo Hyodo, Nadaf Rashid Nabisaheb, Shuichi Nakamura

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

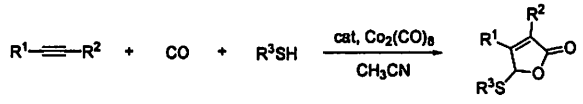


## 2P-21

**One-Pot Synthesis of Butenolide Derivatives via Catalytic Double Carbonylation of Alkynes**

Taichi Tamai*, Yoshihiro Higuchi, Shinya Higashimae, Akiya Ogawa

Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University

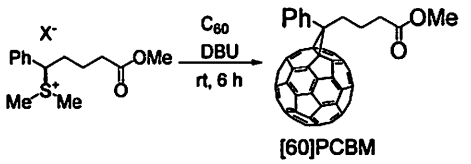



## 2P-22

**Efficient Synthesis of Acceptor Materials Using Sulfur Ylide for Organic Solar Cell**

Takatoshi Ito,* Toshiyuki Iwai, Fukashi Matsumoto, Koichi Hida, Kazuyuki Moriwaki, Yuko Takao, Takumi Mizuno, Toshinobu Ohno

Osaka Municipal Technical Research Institute

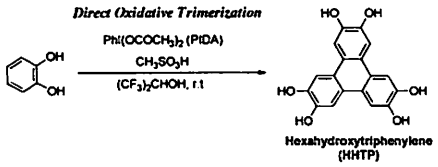



## 2P-23

**Metal-Free Direct Synthesis of Hexahydroxytriphenylene (HHTP)**

Koji Morimoto*, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita

College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

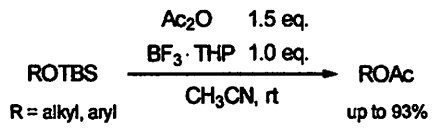



## 2P-24

**One-Step Conversion of Silyl Ethers to Esters by Using $BF_3 \cdot THP$**

Atsuki Kato*, Taito Koyama, Takeshi Oriyama

Faculty of Science, Ibaraki University

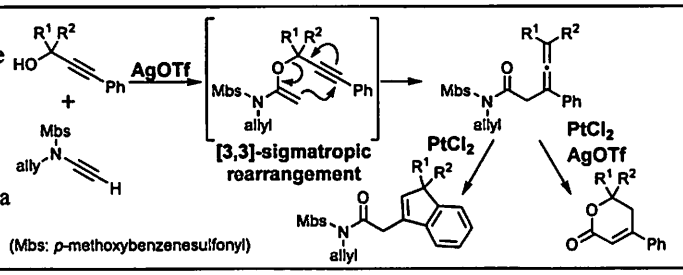



## 2P-25

**Synthesis of multisubstituted allenes and their use in chemoselective intramolecular cyclizations**

Masahiro Egi, Yuya Ota*, Kaori Shimizu, Shuji Akai

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

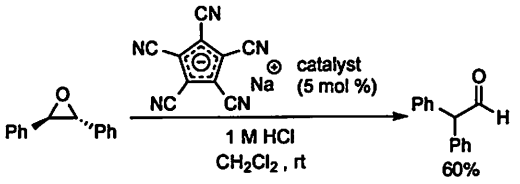


## 2P-26

**Study of Tetracyanocyclopentadienide Phase-Transfer Catalyst: Reaction with Stilbene oxide**

Ayano Ito*, Takeo Sakai , Mariko Bito, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University.



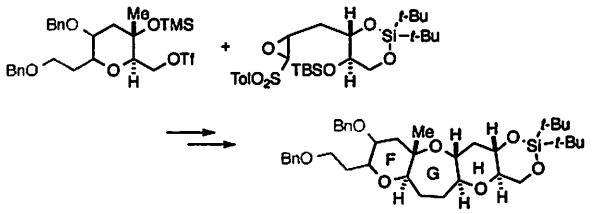

## 2P-27

**Synthetic Study of FGH fragment of Gymnocin-A**

Kouichi Mori*, Rie Oshima, Kyoko Furukawa,

Kaoru Takahashi, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University,



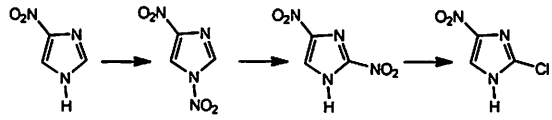

## 2P-28

**Design of safe and sustainable process for the practical synthesis of 2-chloro-4-nitroimidazole**

Yoshinori Yamada*, Shuji Kawabe, Junya Tokita and Naoyuki Ishii

HAZ Technology Development Group,

Asahi Kasei Chemicals Corporation



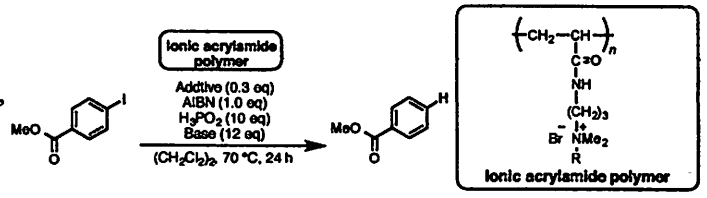

## 2P-29

**Development of a novel radical reaction system utilizing ionic acrylamide polymers**

Hiromi Hamamoto, Yuya Sugiyama*, Takahide Tazaki,

Takayuki Shioiri, Masato Matsugi

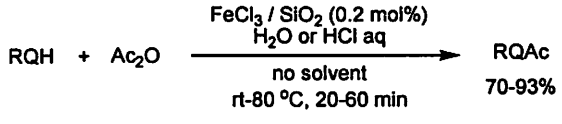
Faculty of Agriculture, Meijo University




## 2P-30

**Reusable Iron Chloride/Silica Gel-Catalyzed Synthesis of Carboxylic Acid Derivatives from Acid Anhydrides and Nucleophiles**

Masatoshi Mihara*, Takeo Nakai, Toshiyuki Iwai,
Takatoshi Ito, Toshinobu Ohno, Takumi Mizuno
Organic Materials Research Division,
Osaka Municipal Technical Research Institute

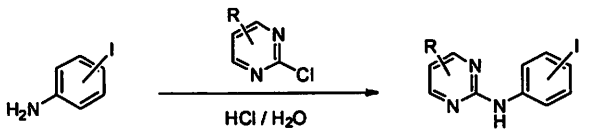


## 2P-31

**Efficient method for the preparation of *N*-(Iodophenyl)pyrimidinylamine derivatives**

Tatsuya Fujita*, Masahiro Tsuzuki, Yohei Noro

Pharmaceutical Research Laboratories, Toray industries, Inc.



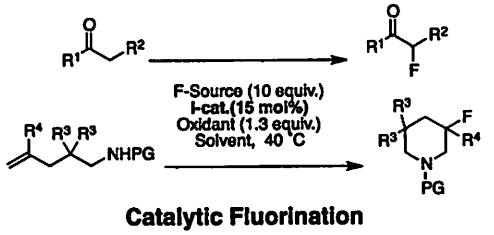

## 2P-32

**Catalytic Fluorination Reaction Using Hypervalent Iodine**

Kazunobu Fukushi*, Tomohiro Kamo, Satoru Suzuki,

Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology




**Catalytic Fluorination**

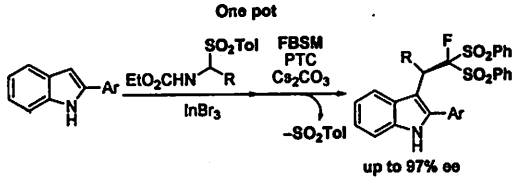
## 2P-33

**Asymmetric Synthesis of Monofluoromethylindoles Using FBSM via One-Pot Reaction**

Kohei Matsuzaki*, Tatsuya Furukawa, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering,

Nagoya Institute of Technology.

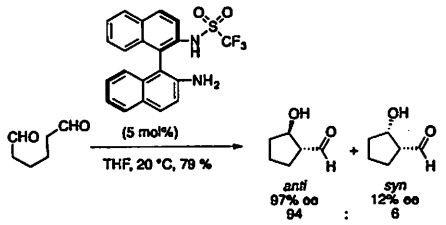



## 2P-34

**Intramolecular Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Axially Chiral Aniline-type Amino Acid Analogs**

Tomonori Baba*, Junya Ymamoto, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

*Institute for Chemical Research, Kyoto University*



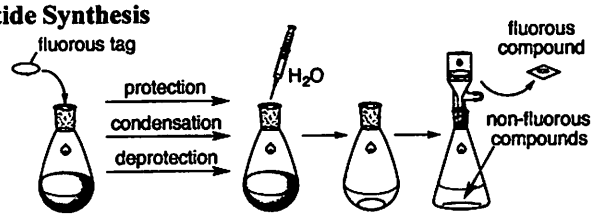

## 2P-35

**Development of Facile Purification Method for Dipeptide Synthesis Using Medium Fluorous Strategy**

Natsuki Endo*, Yuki Kobayashi, Takayuki Shioiri,

Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University



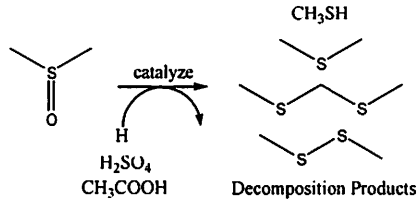
## 2P-36

**The influence of sulfuric acid and acetic acid on decomposition of Dimethyl Sulfoxide**

Yuta Babasaki*, Mieko Kumasaki, Atsumi Miyake

Graduate School of Environment and Information Sciences,

Yokohama National University




## 2P-37

# Cancellation

## 2P-38

# Cancellation

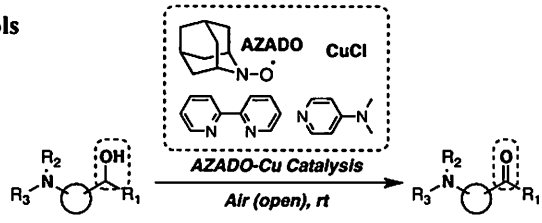
## 2P-39

**Highly Chemoselective Aerobic Oxidation of Amino Alcohols by AZADO-Copper Catalytic Systems**

Yusuke Sasano*, Shota Nagasawa, Tomohiro Nishiyama,

Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University




## 2P-40

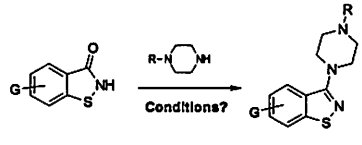
**Process Research on Important Aryl Piperazines**

Minoru Yasuda*[2], Masahiko Hangui[1], Yoshinobu Suzuki[1], Yasuhiro Takahashi[1],

Sin Ikeda[2], Yoshinari Monma[2], Yasuhiro Torisawa[3]

[1]DNP Fine Chemicals Utsunomiya Co., Ltd., [2]Dai Nippon Printing Co., Ltd.,

[3]Takasaki University of Health and Welfare



## 2P-41

**Application of Quantitative NMR Techniques to API Development Research and Quality Control**

Masaki Hori, Atsushi Akao, Hiroshi Ohe, Mitsuo Oda, Takafumi Watanabe, Nao Shibuguchi

Pharmaceutical Science & Technology, Eisai Product Creation Systems

**Validation Parameters**

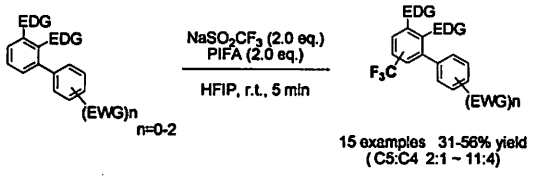
Specificity, Quantitation limit, Detection limit, Linearity, Accuracy, Precision and Range,

## 2P-42

**Transition-metal-free oxidative trifluoromethylation of unsymmetrical biaryls with trifluoromethanesulfinate**

Kanji Iwamoto*, Yu-Dong Yang, Etsuko Tokunaga, Shibata Norio

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

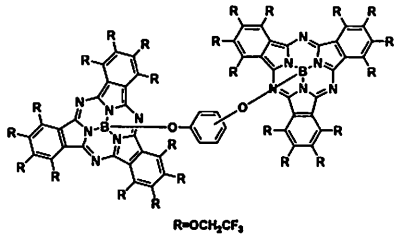



## 2P-43

**Synthesis of Polynuclear Fluorine-containing Subphthalocyanines**

Shota Oi*, Satoru Mori, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Department of Frontier material, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

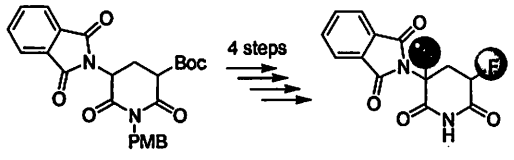



## 2P-44

**Synthesis of 3',5'-Difluorothalidomides**

Mayaka Maeno*, Hiromi Taira, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



# 招待講演者プロフィール

I-1


## 吉田　潤一　Jun-ichi Yoshida

京都大学　教授

【略歴】

1975年　京都大学工学部卒業
1977年　京都大学大学院工学研究科修士課程修了
1979年　京都大学大学院工学研究科博士課程中途退学
1979年　京都工芸繊維大学工芸学部助手
1982年—1983年　米国ウィスコンシン大学博士研究員　(B. M. Trost 教授)
1985年　大阪市立大学理学部助手
1992年　大阪市立大学理学部助教授
1994年　京都大学工学部教授
　　(組織変更により現在京都大学大学院工学研究科教授)
2007年～2008年　日本化学会　理事
2007年～2009年　近畿化学協会合成部会長
2009年　有機合成化学協会関西支部長
2009年～2010年　有機合成化学協会　理事
2011年～2012年　有機合成化学協会副会長

【受賞歴】

1987年　有機合成化学奨励賞　受賞
2001年　日本化学会学術賞　受賞
2006年　名古屋メダル　シルバーメダル　受賞
2007年　ドイツ　フンボルト賞　受賞
2010年　グリーンサステイナブルケミストリー賞　受賞
2010年　近畿化学協会フローマイクロ合成研究会　銅金賞　受賞
2013年　日本化学会賞　受賞

I-2

**森澤　義富**　Yoshitomi Morizawa

旭硝子株式会社　特別研究員

【略歴】

1979 年　京都大学工学部工業化学科卒業
1981 年　京都大学大学院工学研究科工業化学専攻修了
1982 年~1983 年　ルーバン・カソリック大学（ベルギー）留学
1984 年　京都大学大学院後期博士課程単位認定退学、工学博士
1984 年　旭硝子株式会社入社
　　現在に至る

【受賞歴】

2011 年　有機合成化学協会賞（技術的なもの）「新含フッ素プロスタグランジン（PG）骨格を有する緑内障治療薬タフルプロストの開発と工業化」

I-3

**佐藤　達典** Tatsunori Sato

浜理薬品工業　研究開発部　主席部員


【学歴】

1986 年　京都薬科大学 薬学部 薬学科　卒業

1988 年　京都薬科大学大学院 薬学研究科修士課程 修了

（池田 正澄 教授）

【職歴】

1988 年　京都薬科大学 助手

1992 年　博士号取得：博士（薬学）

1994 年～1996 年

スイス　ローザンヌ大学 博士研究員（Manfred MUTTER 教授）

[premier assistant, Institut de Chimie Organique (ICO)]

1996 年～2002 年

京都薬科大学 助手，講師

2002 年～2011 年

浜理薬品工業（株）CT ラボ　及び　研究開発部

課長、合成第 1 グループ グループリーダー

2011 年～　浜理薬品工業（株）研究開発部　主席部員

【受賞歴】

1993 年　日本薬学会近畿支部奨励賞　受賞

I-4

**碇屋　隆雄**　Takao Ikariya

東京工業大学　教授

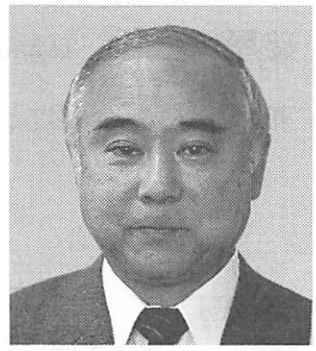
【略歴】

1976 年　東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了
1976 年　東京大学工学部合成化学科　助手
1979 年　米国カリフォルニア工科大学博士研究員)(Prof. R. H. Grubbs)
–1981 年
1985 年　NKK 中央研究所
1991 年　科学技術振興事業団野依分子触媒プロジェクト技術参事（総括　野依良治先生）
1997 年　東京工業大学大学工学部教授
2002 年　東京工業大学フロンティア創造共同研究センター教授
2005 年　東京工業大学大学院理工学研究科教授
2006 年　特定領域研究「協奏機能触媒」領域代表
–2010 年

【受賞歴】

2008 年　手島記念研究賞
2009 年　日本化学会賞
2011 年　The Humboldt Research Awards

I-5



## 只野　金一　Kin-ichi Tadano

慶應義塾大学　名誉教授
京都薬科大学　客員教授

【略歴】

1970年3月　慶應義塾大学工学部応用化学科卒業
1972年3月　慶應義塾大学工学研究科応用化学専攻修士課程修了
1973年4月　慶應義塾大学助手任用（工学部応用化学科）
1975年3月　慶應義塾大学工学研究科応用化学専攻博士課程所定単位取得退学
1977年3月　工学博士（慶應義塾大学工学研究科）（指導教授　須網哲夫博士）
1977年7月～1979年3月　米国イリノイ州立大学アーバナ・シャンペイン校博士研究員
(K. L. Rinehart 教授)
1982年4月　慶應義塾大学専任講師（理工学部応用化学科）
1988年4月　慶應義塾大学助教授（理工学部応用化学科）
1994年4月　慶應義塾大学教授（理工学部応用化学科）
2013年4月　慶應義塾大学名誉教授

1995年3月～1997年2月　有機合成化学協会誌編集委員
2002年3月～2004年2月　有機合成化学協会関東支部常任幹事
2002年7月～2011年3月　財団法人微生物化学研究会評議員
2004年4月～現在　日本プロセス化学会理事
2004年6月～2011年10月　天然有機化合物討論会世話人
2005年3月～2007年2月　有機合成化学協会理事（協会誌編集委員会担当）
2007年3月～2009年2月　有機合成化学協会理事（関東支部担当）
2008年6月～2010年5月　新規素材探索研究会会長
2010年3月～2012年2月　有機合成化学協会理事（事業委員会担当）
2011年4月～現在　公益財団法人微生物化学研究会理事
2012年4月～現在　公益社団法人有機合成化学協会副会長

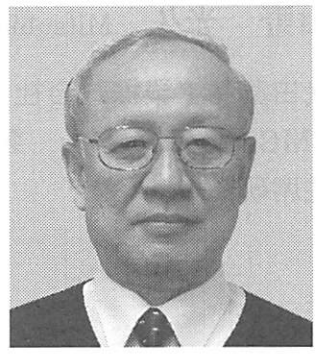
【受賞歴】

2009年12月　有機合成化学協会賞（学術的）（公社　有機合成化学協会）
2012年10月　義塾賞　（学法　慶應義塾）
2013年 3月　体育会功労賞（学法　慶應義塾体育会）

I-6


## 福山　透　Tohru Fukuyama

名古屋大学大学院創薬科学研究科　特任教授

【略歴】

1971年　名古屋大学農学部農芸化学科卒業
1973年　名古屋大学大学院農学研究科修士課程修了
1977年　米国ハーバード大学大学院化学科 Ph. D. 取得
1977年　米国ハーバード大学化学科博士研究員（岸義人教授）
1978年　米国ライス大学化学科助教授
1982年　米国ライス大学化学科准教授
1988年　米国ライス大学化学科教授
1995年　東京大学大学院薬学系研究科教授
2012年　名古屋大学大学院創薬科学研究科教授
2013年　名古屋大学大学院創薬科学研究科特任教授

2009年-2010年　有機合成化学協会会長

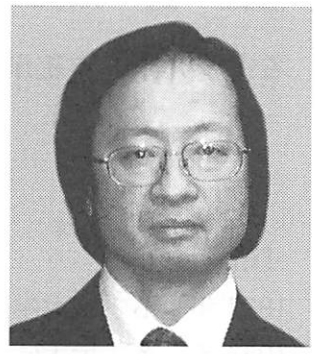
【受賞歴】

1993年　アメリカ化学会 Arthur C. Cope Scholar Award
2002年　有機合成化学協会賞（学術的）
2003年　国際複素環化学学会 Senior Award in Heterocyclic Chemistry
2004年　アメリカ化学会 Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry
2006年　日本薬学会賞
2009年　中日文化賞
2009年　紫綬褒章

I-7

**山野　光久**　Mitsuhisa Yamano

武田薬品工業株式会社
CMC 研究センター　製薬研究所
主席研究員



【略歴】
1983 年　京都大学工学部卒業
1985 年　京都大学大学院工学研究科修士課程修了
1985 年　武田薬品工業株式会社　入社　製薬研究所　配属
1999 年～2000 年　米国スタンフォード大学化学科客員研究員(B. M. Trost 教授)
2000 年～　武田薬品工業株式会社　製薬研究所　勤務
2007 年～　モレキュラー・キラリティー実行委員

I-8

## 川本　二三男　Fumio Kawamoto

富士フイルムファインケミカルズ株式会社　代表取締役社長

【略歴】

1952年8月2日　静岡県生まれ

1976年3月　京都大学工学部合成化学科卒業

1978年3月　京都大学大学院工学研究科修士課程卒業

1978年3月　富士写真フイルム（現富士フイルム）株式会社入社

2004年6月　電子ディスプレイ材料生産部長

2006年4月　ＴＡＣフイルム生産部長

2007年9月　ＦＰＤ（フラットパネルディスプレイ）材料生産部長

2008年6月　執行役員ＦＰＤ材料生産部長
富士フイルムオプトマテリアルズ・富士フイルム九州　管掌

2012年6月　富士フイルムファインケミカルズ株式会社　代表取締役社長（現在に至る）

【受賞暦】

2012年　大河内記念賞、日化協総合賞受賞

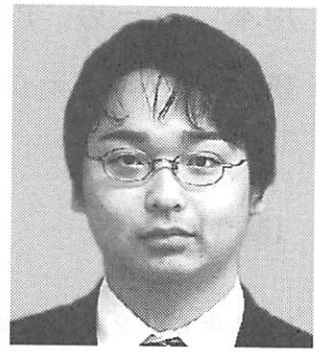
2013年　化学工学会技術賞受賞

以上

I-9

**吉原　慎悟**　Shingo Yoshihara

千代田化工建設株式会社
医薬品プロジェクトセクション



【略歴】

2005 年　信州大学卒業
2007 年　信州大学大学院修士課程修了
2007 年　千代田化工建設株式会社入社
医薬品プロジェクトセクションにて、主に原薬設備（高薬理活性医薬品を含む）を中心に数多くの医薬品プラントの設計に従事

I-10

**大竹　康之**　Yasuyuki Otake

味の素株式会社

【略歴】

1997 年 京都大学工学部工業化学科卒業

1999 年 京都大学大学院工学研究科修士課程修了

1999 年 味の素株式会社入社

アミノサイエンス研究所配属。抗 HIV 薬の中間体のプロセス開発、味の素オムニケム社への技術移管、工業化に従事。

2005 年 味の素オムニケム社（ベルギー）出向

医薬中間体のプロセス開発を担当。

2007 年 バイオファイン研究所配属

受託合成ユニットのユニットリーダーとして、自社の合成アイテムや国内製薬会社の医薬品のプロセス開発や受託製造を担当。

2012 年 バイオファイン事業本部アミノサイエンス事業開発部　兼　バイオファイン事業本部製薬カスタムサービス部に配属。

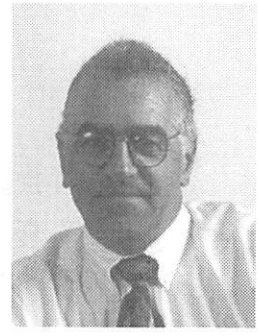
2013 年 バイオファイン事業本部製薬カスタムサービス部　兼　バイオファイン事業本部事業開発グループに配属。

新規事業の立ち上げ、AJIPHASE™ 技術の事業化を担当。

I-11

***CURRICULUM VITAE***

**Robert Michael Williams, Ph.D.**
University Distinguished Professor of Chemistry
*Department of Chemistry, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523*
Phone (970) 491-6747; FAX (970)-491-3944
e-mail: rmw@lamar.colostate.edu
Webpage: http://rwindigo1.chm.colostate.edu/



***Personal Information:***
Date of birth: February 8, 1953
Married: Jill Janssen Williams
Children: Ridge Janssen Williams (born February 23, 2001)
Rainier Valentine Williams (born August 20, 2005)

***Education:***
**B.A.**, Chemistry (with highest distinction), May, 1975. Syracuse University, Syracuse, NY. Thesis under Professor Ei-ichi Negishi on *"A Stereoselective Synthesis of Partially Substituted 1,2,3-Butatriene Derivatives via Hydroboration".*

**Ph.D.,** Organic Chemistry, June, 1979. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA. Thesis advisor, Dr. W. H. Rastetter. Thesis title: *"Epidithiapiperazinedione Syntheses".*

**Postdoctoral Fellow**, September 1979-September 1980, Harvard University, Cambridge, MA. The late Professor R. B. Woodward group (Y. Kishi, principal investigator). *Total synthesis of erythromycin A.*

***Honors and Awards:***
Organic Synthesis Award, local Rocky Mountain ACS Section, Reaching New Heights (2012)
JSPS Invitation Fellowship Program for Research in Japan (Long-Term) 2012-2013
Ernest Guenther Award in the Chemistry of Natural Products, American Chemical Society (2011)
Multiple Myeloma Research Foundation Senior Award (2009-2011)
University Distinguished Professor, Colorado State University (2002)
Arthur C. Cope Scholar Award, American Chemical Society (2002)
Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) Fellowship (1999)
Merck & Co. Academic Development Award (1991-93)
Fellow of the Alfred P. Sloan Foundation (1986-88)
Eli Lilly Young Investigator Grantee (1986-88)
NIH Research Career Development Awardee (1984-89)
Phi Beta Kappa, Syracuse University (1975)
Kanner Prize for Chemistry and Physics, Syracuse University (1974)

***Research and Professional Experience:***
Director, Colorado Center for Drug Discovery (C2D2), April 2012 -present
Co-Director, Infectious Diseases Supercluster in Developmental Therapeutics at CSU
Co-Director, Cancer Supercluster in Developmental Therapeutics at CSU
Member, University of Colorado Cancer Center 2004-present
University Distinguished Professor, Colorado State University 2002-present
Professor, Colorado State University; Fort Collins, Colorado, January 1988-2002
Associate Professor, Colorado State University; Fort Collins, Colorado, July 1985-December 1987
Assistant Professor, Colorado State University; Fort Collins, Colorado, September 1980-June 1985
Visiting Professor, University of California, Berkeley, CA September 1990-December 1990
Visiting Professor of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass. Sept. 15, 1994-Feb. 15, 1995

***Professional Society Memberships:***
American Chemical Society
Japan Antibiotics Research Association
International Society of Heterocyclic Chemistry
Phi Beta Kappa

# 招待講演要旨

両日（7月18日、19日）

## I-1（招待講演）

# フラッシュケミストリー：空間で時間を制御する合成化学

京都大学工学研究科
吉田　潤一

# Flash Chemistry: Organic Synthesis Based on Control of Time by Space

Jun-ichi Yoshida
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto 615-8510, Japan

Demands for producing desired compounds in a highly time-efficient way have been increasing. Chemists have used slow reactions because fast reactions are difficult to control. Reaction time in conventional organic synthesis usually ranges from minutes to hours. In order to achieve faster synthesis, the use of much faster reactions in a controlled way is highly desirable. This presentation provides a brief outline of the concept of flash chemistry based on the control of reaction time by space in flow microreactors. The reaction time ranges from milliseconds to seconds. Some examples of flash chemistry, including generation and reactions organolithium compounds bearing functional groups will also be presented.

### はじめに

近年、マイクロリアクター合成および製造に対する関心が急速に高まりつつある。われわれはマイクロリアクターの特長を活かした新規有機合成反応の開発に取り組んできた。本講演では、マイクロリアクターを用いて滞留時間を短くしかも精密に制御し、不安定活性種を経由する高速反応を選択的に行うフラッシュケミストリー[1]に焦点をあて、その原理と応用について述べる。

### フロー型の反応器を用いて滞留時間で反応を制御する

化学反応のための反応器を大きく分類すると、フラスコなどのバッチ型の反応器とフロー型の反応器とに分けることができる。バッチ型反応器では、原料を入れて反応を開始すると、時間とともに原料濃度が下がり生成物濃度が上がる。フロー型の反応器では、入口から原料が導入され、中で反応が起こり、出口から生成物が出ていく。入口から出口に行くに従って、原料濃度が下がり生成物濃度が上がる。定常状態では、管のそれぞれの場所での原料濃度や生成物濃度は一定である。物質が管の中にいる時間を滞留時間という。物質の体積変化などがない場合には、平均滞留時間は管の断面積と長さと流量から簡単に計算することができる。この滞留時間が、バッチ型反応器での反応時間に相当する。滞留時間は、その他の条件が一定であるならば、入口からの距離に比例する。つまり、時間は空間に変換されている。言い換えると、管の長さ（空間）を調節することにより時間を制御できる。

### 最適な滞留時間を求める

では、どのようにして最適な反応時間（滞留時間）を設定すればよいのだろうか。原料から不安定中間体が生成し、それをクエンチすることによってほしい生成物が得られる場合を考えてみよう。原料が中間体に変換されるのに十分で、しかも分解は起こらない時間領域に反応時間を制御し、速

やかにクエンチ剤を加えれば、ほしい生成物の収率が最大になるはずである（図１）。

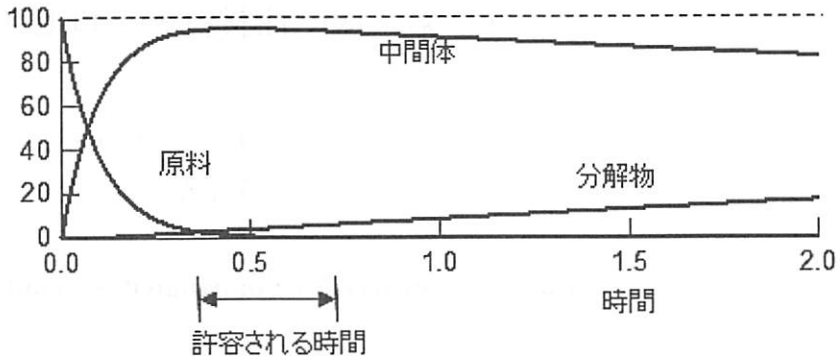



図１．反応の一般的プロファイルと最適反応時間

**なぜマイクロなのか**

反応時間制御といっても、1時間や 1 日かかる反応であれば、フロー型反応器は必要なく、バッチ型反応器で十分である。しかし、反応時間が秒オーダー以下場合にはフロー型反応器が不可欠である。では、なぜマイクロのフロー型の反応器が必要なのであろうか。それは混合時間を短くする必要があるためである。多くの反応は二つあるいはそれ以上の物質を混ぜて反応を開始する。フロー型反応器で滞留（反応）時間を短く制御するということは，混合時間をそれよりも短くすることができてはじめて可能になる。マクロなフロー型反応器では混合に時間がかかる。マイクロ構造を利用して拡散距離を短くし、混合時間を短くする必要がある。ここにフローマイクロリアクターの必要性がある。

**どんな反応ができるのか**

本法の最大の利点は、滞留時間を短く精密に制御することによってフラスコなどでは実現困難な短寿命中間体を活用する分子変換が可能となることである。本講演では、不安定アリールリチウム種を中間体とする反応など代表的な例[2)]について紹介する。

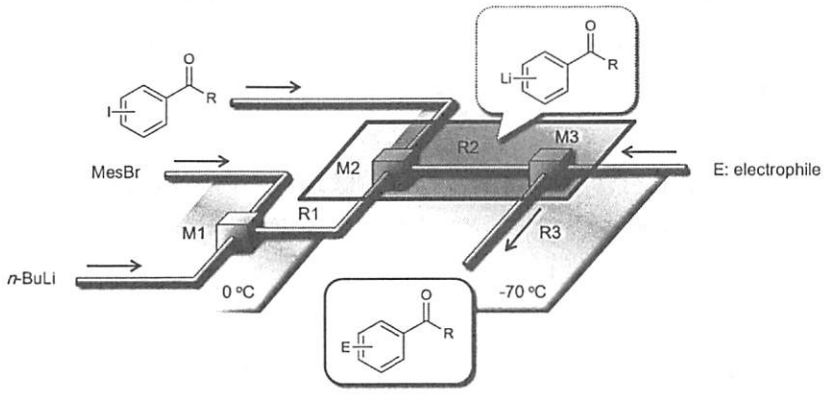



図２．ケトンカルボニル基をもつアリールリチウム種の反応

**参考文献**


1. (a) Yoshida, J. *Flash Chemistry. Fast Organic Synthesis in Microsystems*: Wiley-Blackwell, 2008; (b) Yoshida, J. *Chem. Commun.* 2005, 4509. (c) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450. (d) Yoshida, J. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 33. (d) Yoshida, J.; Saito, K.; Nokami, T.; Nagaki, A. *Synlett* **2011**, 1189 . (e) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem.* **2011**, *4*, 331. (f)Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, D. *Drug Discovery Today, in press.*
2. (a) Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046. (b) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7833. (c) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063. (d) Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131,* 1654. Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744. (e) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nature Communications* **2011**, 2: 264. (f) Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51,* 3245. (g) Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3242

## I-2（招待講演）

# フッ素系機能性材料とプロセス化学

旭硝子（株）中央研究所
○森澤義富

# Process Chemistry for Fluorinated Specialty Chemicals

Yoshitomi Morizawa*
Research Center, Asahi Glass Co., Ltd.
1150 Hazawa, Kanagawa-ku, Yokohama, 221-8755, Japan
Yoshitomi-morizawa@agc.com

Fluorinated organic compounds are well known as materials for specialty chemicals, pharmaceutical, and agricultural agents with unique properties and biological activities. In the past decades, a wide variety of fluorine atom(s) introduction method has been developed and used as a manufacturing method. Here, some methods for the introduction of fluorine atom(s), their application, and the recovery of fluoride ion as an important technology are reviewed.

フッ素原子を含む有機化合物は、ほかのものでは得られない材料特性や生物活性を示し、機能性材料や医薬・農薬などとしてさまざまな場面で活用されている。これまで数多くの含フッ素化学物の合成方法が開発され実際に製造に用いられているが、例えばフッ素ガスを用いるフッ素化においては反応性の高いFラジカルの制御が重要であるように、フッ素原子を安全にコントロールして導入する技術が含フッ素機能性材料、医薬や農薬製造の鍵となる。本講演では、フッ素原子導入法とそれらを用いた機能性材料、医薬品を紹介すると共に、近年重要な技術として位置付けられているフッ素の回収についても最近の成果を報告したい。

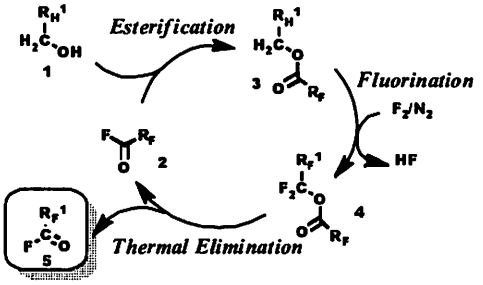
## 1．含フッ素化合物とフッ素の回収

フッ素系高分子は、高い耐熱性、低表面エネルギー特性、高い耐薬品性などを示し、耐熱性樹脂、ゴム、各種の膜、撥水撥油剤、繊維処理剤、塗料などとして用いられている。一方で、医薬や農薬のような低分子系生理活性物質の場合には、水素に次いで小さいフッ素のvan der Waals半径、大きな結合エネルギー、高い電気陰性度、脂溶性増大などという特徴が機能創出に使われている。

このような含フッ素化合物の最も重要な原料はフッ化水素（HF）であり、その原料は蛍石である。HFは、クロロカーボン類と反応させることによりフルオロカーボン類へ、もしくはフッ素ガス（$F_2$）や無機フッ化物を経て含フッ素化合物に変換される。蛍石の可堀年数は約40年といわれており、そのためフッ素のリサイクルに関する技術開発も重要になってきている。燃焼させフッ酸として回収する方法は確立されているが、より温和な条件として亜臨界水、超臨界水を使う方法も

検討されている。例えば、エチレン-テトラフルオロエチレン共重合体（ETFE）のような樹脂であっても、効率的にフッ化物イオンに分解することができる[1]。

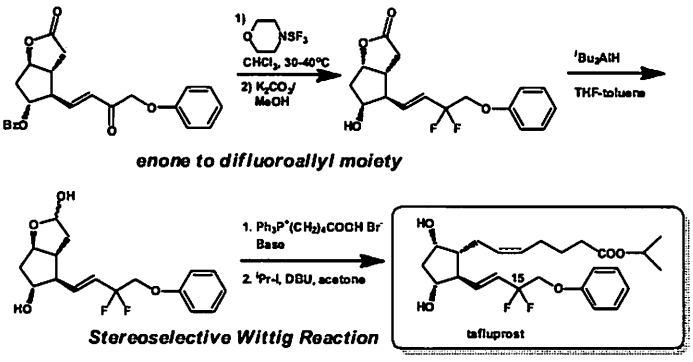
## 2．フッ素ガスを用いる直接的完全、もしくは選択的フッ素化反応




フッ素ガスを用いれば、フッ素化されていないアルコールからさまざまな種類のペルフルオロ化合物に変換することができる[2]。まず、欲しいペルフルオロ化合物の骨格に対応する炭化水素構造のアルコール(1)と、ペルフルオロアシルフルオリド(2)とから、部分フッ素化エステル(3)を合成する。これを液相でフッ素ガスと反応させることにより、ペルフルオロエステル(4)を経て所望のペルフルオロカルボン酸フルオリド(5)を得ることができる。この時同時に、2 を回収することができる。この手法を用いてハードディスクドライブ (HDD) 用潤滑油、低環境負荷型重合用乳化剤などの製造に結び付けている。

また、溶媒の選択により同様にフッ素ガスを用いて、芳香族環や活性メチレンを選択的にフッ素化することも可能であり、この系をマイクロリアクターと組み合わせる例も報告している[3]。

## 3．ジフルオロメチレン化による緑内障治療薬タフルプロストの開発




特徴のある官能基として *gem*-ジフルオロリド（*gem*-$F_2$）構造を有する医薬が注目されている。*gem*-$F_2$化合物の構築法はいくつか知られているが、緑内障治療薬タフルプロストの開発においては、当時未開拓であった$\alpha$, $\beta$-不飽和カルボニル化合物からアリルジフルオリドへの変換をモルホリノサルファートリフルオリドにより達成した。活性発現に必須といわれていた水酸基を *gem*-$F_2$構造に置換することで、分子の疎水性を向上させ化学的な安定性をも増大させると共に、優れた効果発現も確認した[4]。本薬剤は現在、世界 60 ヶ国以上で発売されている。

**References**


1) 堀久男、坂本峻彦、吉川遙、大村健太、藤田智行、森澤義富、日本化学会第 93 春季年会、1C4-32 (2013)

2) a) Okazoe, T. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B,* 2009, *85*, 276-289. b) Okazoe, T.; Shirakawa, D.; Murata, K. *Appl. Sci.* 2012, *2*, 327-341.

3) Chambers, R. D.; Fox, M. A.; Holling, D.; Nakano, T.; Okazoe, T.; Sandford, G. *Lab. Chip,* 2005, *5*, 191-198.

4) 松村靖、森信明、森澤義富、景山正明、有機合成化学協会誌、2012, *70*, 798-808.

## I-3（招待講演）

# シンプルな実用的不斉水素化触媒の開発と応用

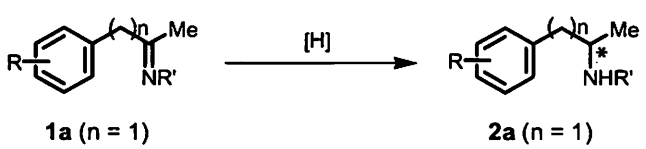
浜理薬品工業（株）研究開発部
佐藤達典

# Development and Application of Simple and Practical Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation

Tatsunori Sato
Research and Development Dept., Hamari Chemicals, Ltd.
1-4-29 Kunijima, Higashiyodogawa-ku, Osaka 533-0024, Japan
tatsunori-sato@hamari.co.jp

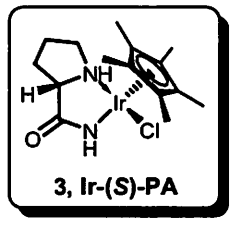
The iridium(III)-prolinamide complex as a highly efficient catalyst for the asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of both imines and ketones has been developed. The key features of ATH by using the present catalyst include: i) phenylacetone-derived imines, ATH of which had been scarcely explored so far, are hydrogenated to α-methyl-β-phenethylamines with good to excellent enantioselectivity (up to 85% ee); ii) 2-substituted quinolines serve as the good substrates, which are reduced to the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroquinolines in a highly enantioselective manner (up to 99% ee); and iii) 2-tetralones, as well as 1-tetralones, are smoothly hydrogenated to 2-tetralols in excellent enantioselectivity (>90% ee).

キラルなアミン構造は医薬品の重要な構成要素であり、その光学活性体の合成は医薬品製造において最も重要な課題の一つである。従来、この目的のために、キラル酸とのジアステレオマー塩形成による光学分割法を初めとして種々の方法が用いられているが、イミン類の不斉水素化反応は最も効率的で実用的な方法である。我々は医薬品の新規合成ルート開発の一環として、主要な部分構造であるキラルなα－メチル－β－フェネチルアミン **2a** を立体選択的に構築するために、その前駆体であるイミン **1a** を水素移動型反応条件下に高エナンチオ選択的に水素化する触媒としてIr(III)-プロリンアミド錯体 **3** を見出し、さらに、本錯体が従来の触媒では困難であった数種のタイプの化合物群を基質とする不斉水素化反応に対しても極めて有効に作用することを明らかにした。




**1a** (n = 1)
**1b** (n = 0)

**2a** (n = 1)
**2b** (n = 0)

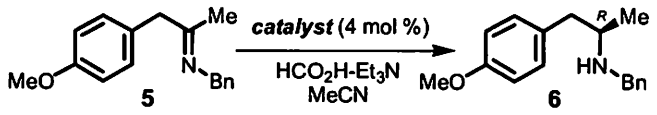



**3, Ir-(*S*)-PA**

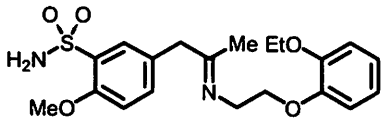
以下に Ir(III)-プロリンアミド錯体 **3** を用いることによって初めて達成可能となった実用的な水素移動型不斉水素化反応(ATH)の代表例を示す。

## 1．フェニルアセトン型イミンの不斉水素化反応

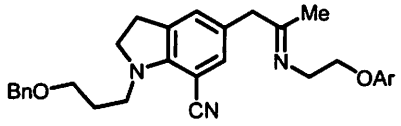
従来、アセトフェノンから誘導されるイミン **1b** (R = H, R′ = Bn)の不斉水素化反応に関しては詳細に研究されてきており、現在幅広く活用されている RuCl[(*R,R*)-TsDPEN](*p*-cymene) (**4**)と実用的水素源として $HCO_2H$-$Et_3N$ (5:2)共沸混合物を用いることにより、対応する **2b** を 77% ee (収率 72%)で得ることができる。[1] 一方、C=NR′と芳香環がメチレン鎖を介して結合するフェニルアセトン型イミン **1a** では事態は一変して不斉収率は著しく低下する(*ca.* 20% ee)。イミン **5** の高選択的な ATH を達成するために種々の触媒を詳細に検討した結果、シンプルな構造を持つプロリンアミドをキラル配位子とする Ir(III)錯体 **3** がより高い選択性でα－メチル－β－フェネチルアミン **6** を収率良く与えることを見出した。本触媒を用いる ATH は基質一般性が高く、以下の tamsulosin や silodosin (排尿障害治療薬)、及び類似の構造を有する levofloxacin (抗菌薬)の中間体合成においても高い不斉収率で還元成績体を与える(それぞれ、61.8% ee、80.1% ee 及び 93.2% ee)。



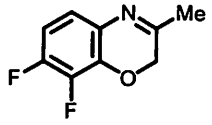

| *catalyst* | conversion (%) | ee (%) |
|---|---|---|
| **3** | 95.6 | 50.0 |
| **4** | 94.1 | 18.5 |




**61.8% ee [(*R*)-configurated]**



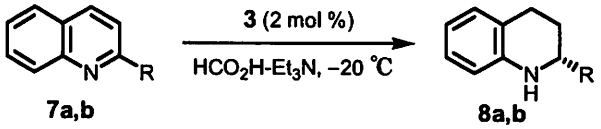

**80.1% ee [(*R*)-configurated]**




**93.2% ee [(*S*)-configurated]**

## 2．2位置換キノリンの不斉水素化反応

水素ガス(*ca.* 4.8 MPa)を用いるキノリンの不斉水素化反応が 2003 年に見出されて以来、高圧水素ガスを用いる種々の触媒系が開発されているが、実用的な ATH は未だ確立されていない。錯体 **3** を用いる ATH において、2－メチルキノリン **7a** は対応するテトラヒドロキノリン **8a** に 95.4%の不斉収率で速やかに還元される。また、2－フェニルキノリン **7b** でも反応速度及び不斉収率はやや低下するものの、対応するテトラヒドロ体 **8b** に還元される。

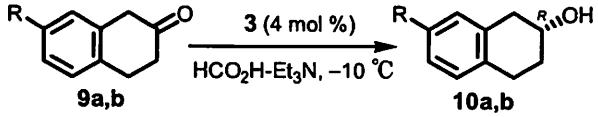



**7a,b** **8a,b**

| substrate | R | conversion (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| **7a** | Me | 95.7 | 95.4 |
| **7b** | Ph | 92.6 | 74.9 |

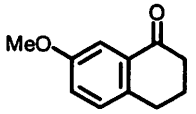
## 3．2－テトラロンの不斉水素化反応

カルボニル基と芳香環がメチレン鎖を介して結合する 2－テトラロン **9a,b** についても、高エナンチオ選択的に対応する 2－テトラロールへ変換する反応は従来の触媒系では困難な課題である。本基質に対しても錯体 **3** は極めて有効な ATH 触媒として作用し、1－テトラロン **11** の場合と同様に **9a,b** から極めて高いエナンチオ選択性で還元成績体 **10a,b** を与える。




**9a,b** **10a,b**

| substrate | R | yield (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|
| **9a** | H | 90.4 | 89.6 |
| **9b** | OMe | 89.8 | 92.0 |




**11**
**[93.7%, 98.1% ee, (*R*)-configurated]**

[1]N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.

## I-4（招待講演）

# 力量ある協奏機能分子触媒の開発

東京工業大学大学院理工学研究科
碇屋隆雄

# Chemistry of *Concerto* Molecular Catalysis

Takao Ikariya
Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology
2-12-1-E4-1 O-okayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552, Japan
tikariya@apc.titech.ac.jp

Recent advance in conceptually new chiral bifunctional molecular catalysts promoted asymmetric reactions, the *concerto* molecular catalysis, is described. This molecular catalyst originated from a metal/NH acid-base synergy effect offers a great opportunity to open up fundamental aspects for stereoselective transformation including enantioselective C–heteoatom bond formation and is now realized to be a powerful tool to access chiral compounds in organic synthesis. I will focus on enantioselective reductive and oxidative transformation and enantioselective C–C bond formation with our bifunctional molecular catalysts.

必要なものだけを省エネルギー、省資源かつ環境への負荷を極力排除してものをつくること、すなわちグリーンケミストリーに基づく合理的な「ものづくり」技術開発が今日喫緊の課題である。合成反応は高収率、高選択性および高速であることに加えて原子効率に優れて、環境に負荷のかかる有機溶媒や試薬の使用を最小限に抑えた合成プロセスでなければならない。われわれは、「協奏機能触媒（*Concerto* Molecular Catalysis)」がグリーンケミストリーを実践するための重要戦略と考え研究推進している。協奏機能分子触媒は、金属中心と配位元素の結合性にもとづく酸塩基複合効果、あるいは配位子の可逆的な構造変化により誘起される金属と配位子の協同効果を推進力とする触媒機能であり、反応基質を金属配位圏内・外で協奏的に活性化し、結合形成を円滑にしかも高選択的に促進できる。さらに進んで実験化学および計算化学敵手法により反応機構の解明および、その知見をもとに、触媒分子の自在合成により触媒機能設計も可能となってきている。具体的にこれまで開発してきた協奏機能触媒反応の概念図を図１に示す。触媒サイクルは金属/NH の異なる酸塩基複合効果を有する二種の触媒種から構成され、反応基質を金属錯体上に適切に集積活性化させ、炭素− 水素、炭素− 炭素、炭素− 酸素、あるいは炭素− 窒素結合の生成が促進される。実際、キレートアミン配位子の一方の配位元素を適切に選択すること, NH 基の位置を適切に制御することで配位子の構造や電子状態を微妙に調整して、様々な分子変換に有効な一般性の高い協奏機能分子触媒が開発されてきている。

本講演では協奏機能分子触媒を用いた高効率分子変換反応の最近の進展、とくにイミド、エステルや酸アミドなど極性官能基の選択的水素化反応の開発と展開について述べる。

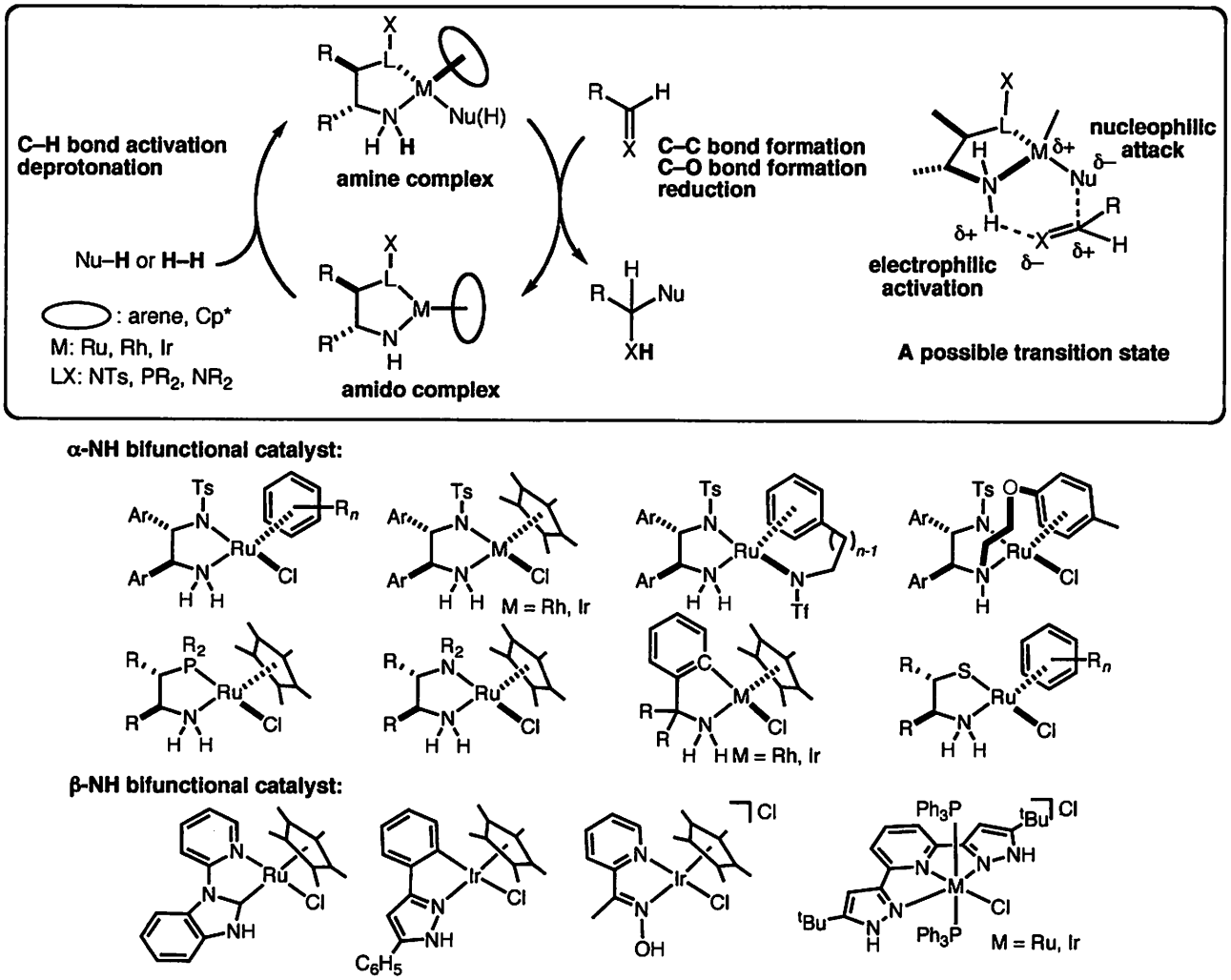



**図1 酸塩基複合効果に基づく協奏機能分子触媒と触媒反応の概念図**


文献

1) K. Umehara; S. Kuwata; T. Ikariya. *J. Am. Chem. Soc.* **2013** *135*, 6754–6757.

2) P. A. Dub; T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604–2619

3) P. A. Dub; T. Ikariya, *ACS, Catal*, **2012**, *2*, 1718–1741.

4) T, Touge; T. Hakamata; H. Nara; T. Kobayashi; N. Sayo; T. Saito; Y. Kayaki; T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14960–14963.

5) M. Ito; T. Ootsuka; R. Watari; A. Shiibashi; A. Himizu; T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4240–4242.

6) T. Ikariya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 1–16.

7) M. Ito; C. Kobayashi; A. Himizu; T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11414–11415.

8) T. Ikariya; S. Kuwata; Y. Kayaki, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1471–1483.

## I-5（招待講演）

# 糖質を利用する不斉合成

慶應義塾大学・理工学部・応用化学科
只野金一

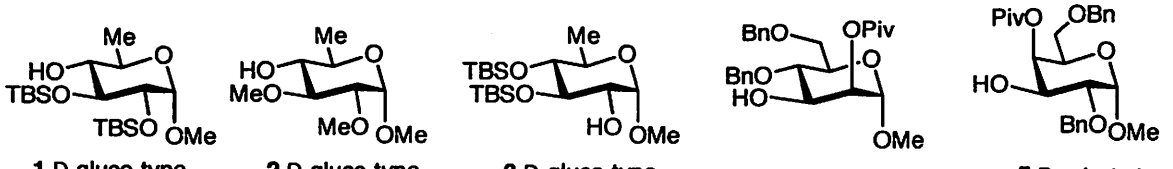
## Asymmetric Synthesis Realized by Using Sugar Derivatives

Kin-ichi Tadano
Department of Applied Chemistry, Keio University
3-14-1, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, 223-8522, Japan
tadano@applc.keio.ac.jp

In these 15 years, we have explored a variety of diastereoselective carbon–carbon bond-forming reactions realized by using some D-hexopyronoside derivatives which serve as efficient chiral templates. These stereoselective reactions are: 1) 1,4-conjugate additions of the crotonyl ester on the sugar templates, 2) 1,3-dipolar cycloadditions of the acryloyl ester, 3) α-alkylations of the propionyl esters, and 4) α,α–dialkylation of the (2-ethoxycarbonyl)acetyl and the 3-oxobutanoyl ester for the construction of an all-carbon asymmetric quaternary center. Some representative synthetic significances realized by the sugar-template approach, including application to bioactive natural product synthesis, will be presented.

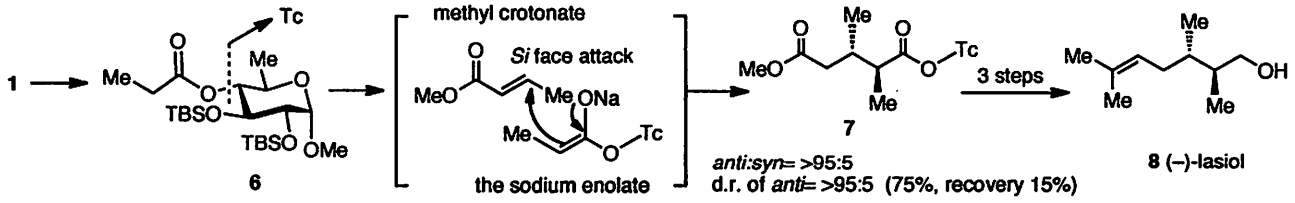
遷移金属錯体触媒、有機分子触媒もしくは生体触媒を用いた不斉合成反応（炭素-水素、炭素-炭素、炭素-酸素、炭素-窒素結合生成）の開発に多くの研究者が精力を注いでいる現代にあって、私達は「糖質由来の化合物（糖テンプレート）が形成する三次元空間を活用した立体選択的な炭素-炭素結合の形成」の可能性を追求してきた[1)-3)]。本講演では、特に優れた糖テンプレート **1**- **5**（下図）の紹介と、それらを用いて達成した高ジアステレオ選択的な炭素-炭素結合の形成に関する実例、および生物活性物質合成への応用に関する数例を報告する。

すなわち、1）糖テンプレート **1** より誘導されるプロピオニルエステル **6** より発生させたエノラートのクロトン酸エステルへの 1, 4-付加反応と、その結果高立体選択的に得られる生成物からの昆虫フェロモンの合成、2）**2** より誘導されたプロピオニルエステル **9** を用いた β-メチルカルバペネム合成中間体の立体選択的な合成、および3）**1** より誘導されたジエステル体 **13** の α-アルキル化による立体専一的な不斉四級炭素の構築とその利用、に関する報告である。



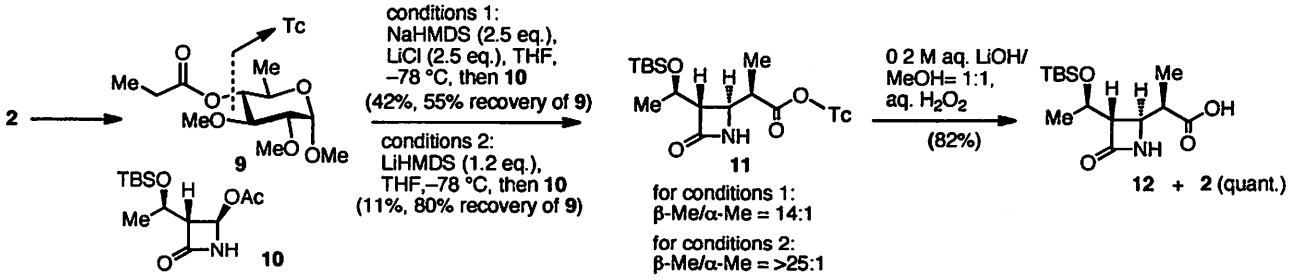

TBS: Si(*t*-Bu)$Me_2$　　Piv: $Me_3CC(O)$, Bn: $CH_2Ph$

1）**1** のプロピオニルエステル **6** から発生させたエノラートを、クロトン酸メチルに 1, 4-付加させた結果、ほぼ単一のジアステレオマーとして *anti*-vicinal ジメチル体 **7** が高収率にて得られた。さらなる３工程を経て、**7** は昆虫性誘引物質であるモノテルペン(-)-ラシオール **8** が合成された。



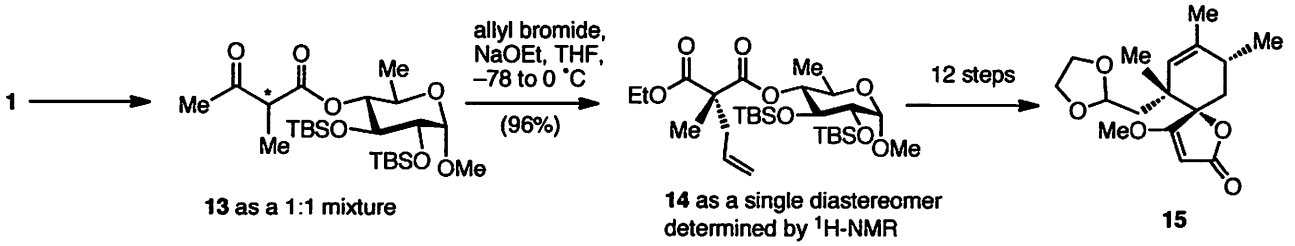

Asano, S.; Tamai, T.; Totani, K.; Takao,K.; Tadano, K. *Synlett* **2003**, 2252-2254.

2) 糖テンプレート **2** のプロピオニルエステル **9** 由来のエノラートと、azetidin-2-one **10** とのマンニッヒ様反応を行うと、収率に改善の余地は残されたがほぼ単一の立体異性体として **11** が得られる。加水分解にて **11** の糖部を除去すると、β-メチルカルバペネム合成中間体 **12** が得られた。




Sasaki, D.; Sawamoto, D.; Takao, K.; Tadano, K.; Okue, M.; Ajito, K. *Heterocycles* **2007**, *72*, 103-110.

3) 糖テンプレート **1** より得られる α-メチルマロニルエステル **13**（1:1 のジアステレオマー混合物）より発生させたエノラートをアリル化すると、単一の生成物として全炭素不斉四級炭素が構築された α,α-ジアルキル体 **14** が高収率にて得られた。**14** はさらなる１２工程にて、抗生物質 versipelostatin の部分構造 **15** へと誘導された。




Sasaki, S.; Samejima, S.; Uruga, T.; Anzai, K.; Nishi, N.; Kawakita, E.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 147-154.


1) Totani, K,; Takao, K.; Tadano, K. *Synlett* **2004**, 2066-2080.

2) Totani, K,; Tadano, K. "*Monosaccharides as Chiral Auxiliaries and Ligands for Asymmetric Synthesis*" in "*Glycoscience –Chemistry and Chemical Biology, second edition*" eds. By Fraser-Reid, B.O.; Tatsuta, K.; Thiem, J. Springer-Verlag, Berlin **2008**, pp. 1029-1075.

3) 戸谷希一郎、高尾賢一、只野金一　有機合成化学協会誌 **2011**, *69*, 1363-1374.

I-6（招待講演）

# カイニン酸の実用的合成

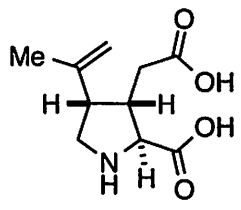
名古屋大学大学院創薬科学研究科
福山　透

## Practical Synthesis of (–)-Kainic Acid

Tohru Fukuyama
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya464-8601, Japan
fukuyama@ps.nagoya-u.ac.jp

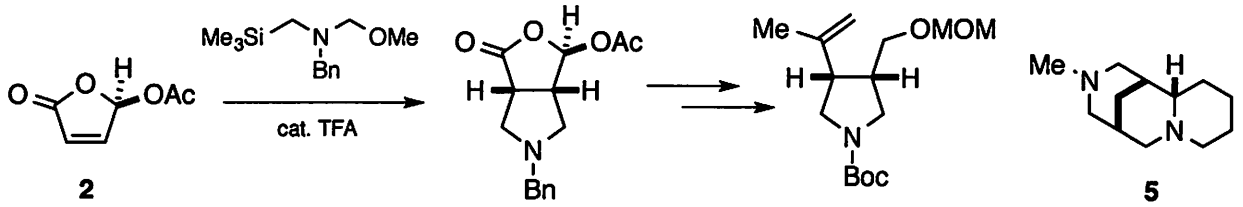
A highly practical stereoselective total synthesis of (-)-kainic acid, which is known as a potent agonist of glutamate receptors, has been achieved. Our synthesis features efficient preparation of an iodolactone, Curtius rearrangement to introduce the nitrogen atom, stereoselective alkylation of the lactone to install the C2 unit, and alkaline hydrolysis of a nitrile accompanied by epimerization. This synthetic route enabled us to obtain 14.6 g of (–)-kainic acid from 100 g of (+)-carvone in 13 steps and 10.3% overall yield.

カイニン酸（1）は海人草から単離された興奮毒性アミノ酸で、グルタミン酸受容体のサブタイプであるカイニン酸受容体への強力かつ選択的なアゴニスト作用を示すことが知られている。そのため、神経生理学的研究における標準物質として、また、神経変性疾患（てんかん、アルツハイマー病など）の分野でツール化合物として使われ、世界中で年間１００グラムくらいは需要があると推定されている。以前は日本でもカイニン酸が抽出されていたが、近年は台湾の会社が細々と生産していた。ところが、１０数年前にその会社が生産をやめてから、おそらく大手の消費者が買い占めたためか、カイニン酸がにわかに入手困難になる事態が発生した。カイニン酸は一見して簡単な構造を有しているために、昔から全合成研究が盛んに行われてきたが、大量合成が容易に出来るような合成ルートは確立されていなかった。１０年ほど前に東大薬学部の教授会で当時の同僚であった長尾拓先生に「カイニン酸が手に入らずに友人が困っている、何とか合成出来ないかね？」と尋ねられ、あんな簡単な化合物の実用的合成ルートの開発はそれほど難しくはない、と安請け合いをしてしまった。



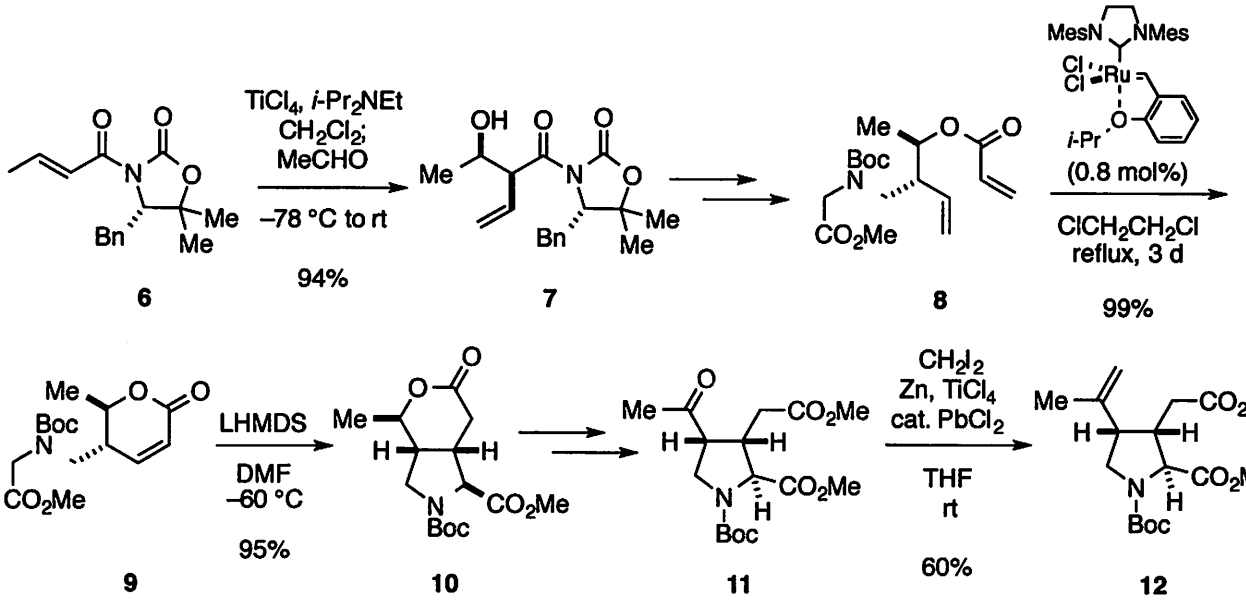

1

最初の合成ルートでは容易に得られるブテノライド **2** を用いてピロリジン **4** を合成し、MOM 基を足がかりにして sec-BuLi により選択的な脱プロトン化を狙ったが、選択性はまるで得られず、結局は sparteine サロゲート **5** を用いて 4:1 の比で目的物を得た。この合成ルートは工程数も比較的多く、実用的とはとても言えないアカデミック的合成と言えよう。



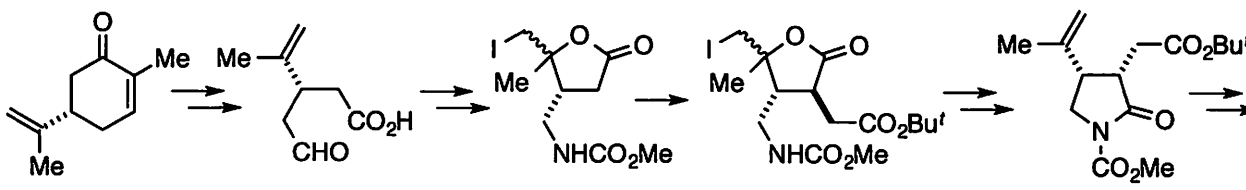

**2** **3** **4** **5**

次ルートでは、閉環メタセシス反応を用いて **8** から **9** を合成し、低温下分子内 Michael 付加反応を行うことで効率よく *cis*-ピロリジン体 **11** が得られたが、残念ながらケトン **11** のメチレン化が微妙な条件を必要とし、スケールアップが極めて困難な点で実用性に欠けていた。




**6** **7** **8** **9** **10** **11** **12**

その後、市販の β-ラクタムから **9** を効率よく合成するルートを確立したが、メチレン化反応の改良には至らなかった。何が何でも実用的合成ルートを確立するため、少々邪道ではあるがトラブルの元凶であったイソプロペニル基を有した天然物で入手容易な(+)-カルボン (**13**) に着目し合成計画を立てたところ、ほぼアイデアに沿った実用的ルートを確立することができた。このルートでは 100 g のカルボンから 14.6 g の(-)-カイニン酸の結晶が得られ、海人草が根絶してもカイニン酸の供給が逼迫することはなくなったと言える。




**13** **14** **15** **16** **17**

I-7（招待講演）

# 医薬品製造プロセスへの不斉水素化反応の適用

武田薬品工業（株）CMC研究センター　製薬研究所
○山野光久

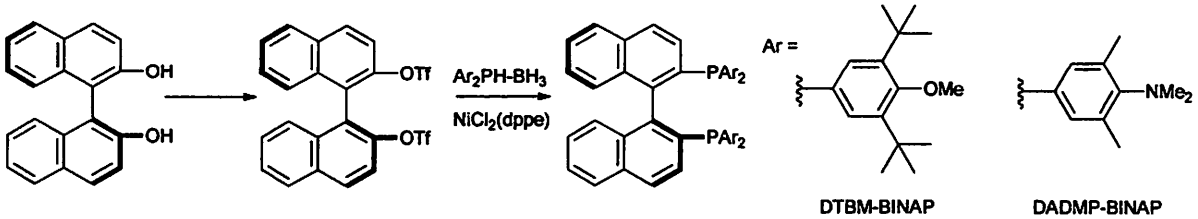
## Application of Asymmetric Hydrogenation to APIs Manufacturing Processes

Mitsuhisa Yamano*
Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
mitsuhisa.yamano@takeda.com

Catalytic asymmetric hydrogenation has become one of the most practical tools to produce chiral APIs. In our process research of asymmetric hydrogenation, DTBM-BINAP and DADMP-BINAP have been developed as effective ligands for the individual substrates through fine-tuning of chiral catalysts. This lecture will concentrate on importance of fine-tuning of chiral catalysts and optimization of reaction conditions in order to seek not only enatioselectivity, but also reduction of hydrogen pressure and catalyst loading through case studies of chiral cyclic β-amino acid derivatives synthesis and the squalene synthase inhibitor TAK-475 manufacturing process.

光学活性な医薬品の開発とともに、様々な不斉触媒反応の実用化が試みられている。この中でも特に触媒的不斉水素化反応は、光学活性化合物を製造するための最も実用的なツールの一つとなりつつある。不斉水素化反応の場合、既に数多くの優れた不斉触媒が開発されているが、実際の製造プロセスへ適用する際には、個々の基質に応じて触媒をファインチューニングすることが重要となる場合も多い。また、エナンチオ選択性の面だけでなく、水素圧の低減や触媒量の低減を考慮して反応条件を設定し、触媒として用いる錯体の調製法も含めて最適化する必要がある。本講演ではスケールアップも含めて不斉水素化反応のプロセス研究の実例を紹介したい。

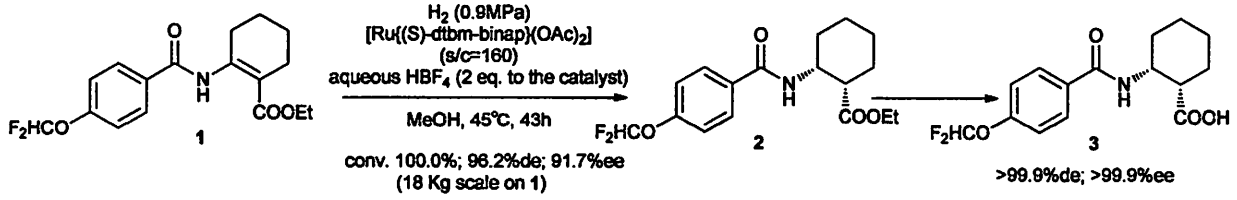
1）BINAP誘導体の$PAr_2$部位の修飾[1),2),3)]；不斉水素化には、BINAPに代表される$C_2$対称性の軸不斉ジホスフィン配位子が最もパワフルなツールとして用いられている。我々は、BINAPの$PAr_2$部位に着目し、この部位を修飾して配位子のファインチューニングのツールとすることを試みた。



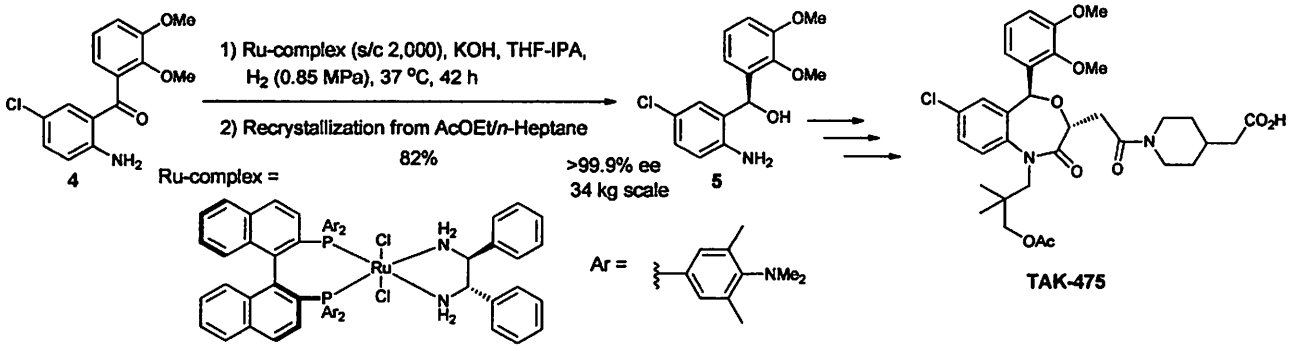

検討の結果、ホスフィン等価体として空気中で安定なホスフィンーボラン錯体（$Ar_2PH$-$BH_3$）と

BINOL 誘導体とのニッケル触媒を用いたカップリング反応を開発することに成功し、$PAr_2$部位が容易に導入できるようになった。これで、BINAPの$PAr_2$部位の修飾が容易になったため、多種類のBINAP誘導体の合成を行なうことができた。これらの中でもDTBM-BINAPやDADMP-BINAPは、実際の製造プロセスに適用されるまでに至った配位子である。

2）光学活性な環状β-アミノ酸誘導体の合成への適用[4]：光学活性な環状β-アミノ酸は医薬品のビルディングブロックとして重要であり、四置換オレフィンを不斉水素化して合成することも試みられているが、反応性が低いことが課題であった。我々は、**1**の不斉水素化反応を検討し、1MPaの圧力でもRu(II)dicarboxylate錯体を触媒として用いて、テトラフルオロホウ酸を添加した場合に、比較的高い反応性を示すことを見出した。さらに配位子を検討したところ、DTBM-BINAPを用いることによって、高い立体選択性で反応を完結させることに成功した。得られた環状β-アミノ酸誘導体(**2**)は、カルボン酸体(**3**)に変換して晶析操作により高い光学純度に精製することができた。




3）スクアレン合成酵素阻害薬TAK-475の製造プロセスへの適用[2]：スクアレン合成酵素阻害薬である**TAK-475**は、高脂血症治療薬として開発されてきた。**TAK-475**は、4,1-ベンゾオキサゼピン骨格を持っており、これはベンズヒドロール誘導体(**5**)からジアステレオ選択的に構築することができる。したがって、光学活性なベンズヒドロール誘導体(**5**)をいかに合成するかが課題であり、**5**の不斉合成法の研究を精力的に行ってきた。中でもプロキラルなベンゾフェノン誘導体(**4**)を触媒的に不斉還元する方法が最も効率的であり、ジホスフィン－ジアミン－ルテニウム錯体を用いる不斉水素化反応を採用したが、高圧条件(4MPa)が必要であることが課題となった。そこで我々は、錯体のジホスフィン部分をファインチューニングしたところ、ジホスフィン配位子にDADMP-BINAPを用いた場合に、低圧反応条件（0.85MPa）で、エナンチオ選択性を低下させることなく、比較的高い反応性で不斉水素化反応を実施することに成功した。




参考文献：1) Goto, M.; Yamano, M., WO2003048174 (2003). 2) Goto, M., Konishi, T., Kawaguchi, S.,Yamada, M., Nagata, T. and Yamano, M. : *Org. Process Res. Dev.*, **15** (5), 1178 (2011). 3) 山野光久，和光純薬時報，**80** (1) 8 (2012). 4) Kajiwara T., Konishi T., Yamano M., *Catal. Sci. Technol.*, **2**, 2146 (2012).

I-8（招待講演）

# 当社における得意な反応・生産技術

富士フイルムファインケミカルズ（株）
川本 二三男

## Our proud and special synthesis and productive technology

Fumio Kawamoto
FUJIFILM Finechemicals Co., Ltd.
5-2-3, Higashiyawata, Hiratsuka, Kanagawa 254-0016, Japan

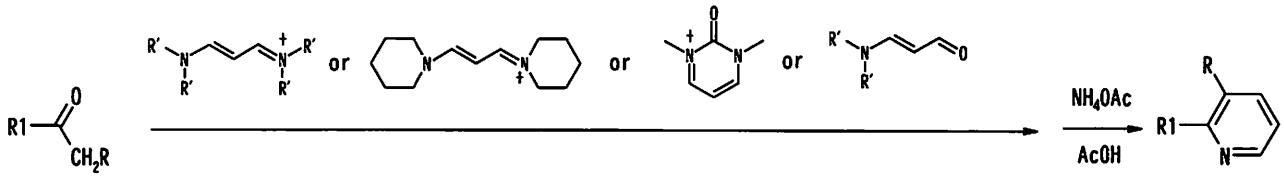
FUJIFILM Finechemicals Co., Ltd., a member of the Fujifilm Group, is a core company trusted with handling from contract production and produced over 500 different types of fine chemicals every year. Since the establishment of the company, we have provided not only couplers for photosensitive materials in which we have 60 years experience but discotic liquid crystals for flat panel display and ink jet dye for graphic department. By utilizing and developing these technologies, we will keep providing pharmaceutical intermediate and non-GMP product and try to increase sales of them positively for customers except the Fujifilm group. In this lecture we would like to introduce both our proud and special synthesis and safety productive technology as a maker of fine chemicals by contract production.

当社はこれまで富士フイルムグループの一員として、ファインケミカルの受託生産を生業とし、毎年500種類を超える化合物を生産してきた。長年に亘り、写真感光材料のカプラー等、フラットパネルディスプレイ材料のディスコテック液晶等、グラフィック事業のインクジェット染料等の生産実績がある。近年は、医薬中間体や化成品をグループ外のお客様にも、積極的に拡販を目指している。今回の講演では、ファインケミカルの受託合成メーカーとして、当社が得意な合成反応及び安全を含めた生産技術について紹介する。

### １．ピリジン化合物の安価、高純度合成法の開発と工業スケールでの安定供給

ピリジルピリジンなどアリール置換基を有するピリジン構造は医薬品、農薬、電子材料中に多く見られる。当社では従来方法の低選択性、低収率、高価などの弱点を克服し、ピリジン環の構築方法を考案した。我々は安価な原料を用いた高純度のピリジン環の合成に成功し、更には工業スケール（製造量１トン以上）でも実証しており、ピリジン環を有するキー中間体を供給している。また、その合成法を発展させ、ピリジルピリジン、アリールピリジンなどの商品群を製造している。

当社が開発したのは、マロノジアルデヒド（炭素３個）等価体４種を利用し、ケトン（炭素２個）、次いで窒素ソース（窒素１個）による『３＋２＋１』の反応を一貫法で行う方法である。これにより、安価且つ高収率で高純度の２－および３－ピリジン誘導体を供給可能である。

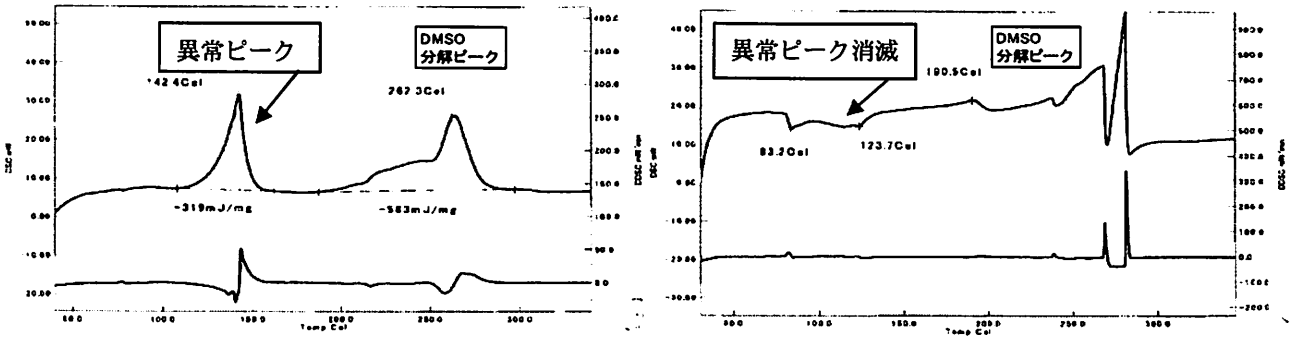



2．カップリング反応技術

当社が得意としている反応技術の一つに Ullmann タイプのカップリング反応がある。特に、アリールアミンとハロゲン化アリールとの反応でトリアリールアミン類を合成する技術は、電荷輸送材料（CTM）などの製造供給に重要な地位を占めている。Ullmann 反応は 100 年以上も前に発見された古典的な反応であるが、一般に反応条件が厳しく（高温、長時間）、低収率であるため実用化は難しいとされてきた。当社ではコスト重視から Ullmann 反応を採用、種々のスケールアップ技術を駆使して課題を解決し、工業化している。一方、近年当社が力を入れ開発している反応技術のひとつに、Suzuki カップリングや Negishi カップリングといった金属触媒を用いたカップリング反応がある。炭素－炭素結合形成反応として種々のカップリング反応が有用なツールであることは言うまでもないが、複雑な金属触媒系反応では、酸素の影響を受けやすい、水分混入が反応を阻害するといった例がしばしば見受けられる。当社ではこうした場合に対応できるノウハウを豊富に持っており、合成技術と生産技術の両面から様々な工夫によりスケールアップを達成している。

3．暴走反応の安全性評価技術

発熱反応を制御し安全に生産するために DSC (示差走査熱量計) や RC (反応熱量計) を用い、スケールアップシミュレーションした事例は 200 件以上ある。今回は、事故事例がある DMSO を使用した反応および溶剤回収（蒸留）の製造条件について紹介する。難しいのは、発熱開始温度からどの程度の安全率を設定するかである。ARC（断熱型暴走反応熱量計）のデータから TMR (暴走反応までの残り時間) を算出し条件を設定した。また、反応試剤の添加により、発熱開始点を消滅した事例もある（図 1 参照)。今後も危険物質を安全に取り扱い、合理的な処方を提案する。




4．フロープロセス技術

我々は平成 14 年から NEDO「マイクロ分析・生産システムプロジェクト、革新的マイクロ反応場利用部材技術開発」に参画し、京都大学研究グループとの共同研究により本技術を進めてきた。フロープロセスの特徴である高効率な反応熱除去、短滞留時間制御、迅速混合、高精密比率混合を利用する逐次反応の精密制御技術を用いることにより、スケールアップが困難である高発熱反応や不安定中間体を用いた反応においても、安全な製造プロセス構築が可能である。当社は有機リチウムの工業的な製造プロセスを保有している。

I-9（招待講演）

# 医薬品製造施設におけるコンテインメント

千代田化工建設株式会社　医薬品プロジェクトセクション
吉原慎悟

## Containment for Pharmaceutical manufacturing facilities

Shingo Yoshihara*
Pharmaceutical Project Section, Chiyoda Corporation
4-6-2, Minatomirai, Nishi-ku, Yokohama, 220-8765, Japan
syoshihara@ykh.chiyoda.co.jp

Containment technologies are becoming more important ones for engineering of pharmaceutical manufacturing facilities. The main reason is increase in the production of high potent pharmaceutical compounds. The engineering for containment facilities requires the raw data to ensure the containment performance, the mocked –up review of the containment facilities, such as isolators, and conformity between containment strategy and process function.
In this paper, the recent topics of containment devices are introduced, adding the evaluation test of containment performance for new type containment device “containment screen”.

医薬品製造施設では、近年、抗がん剤やステロイド剤といった高薬理活性医薬品の製造が増え、新たな対応が二つの側面に対して求められるようになってきた。一つは作業者保護の視点からのもので、製造に従事する作業員に対して高薬理活性医薬品の体内への吸収量を許容限界以下に管理する技術に関する要求である。もう一つは、製品品質の視点から、交叉汚染を許容限界以下とする技術に関する要求である。これは、医薬品製造設備においては、多品種製造が一般的であることに起因している。特に高薬理活性医薬品は少量でも影響が大きいことから関心が高まってきている。

上記の二つの異なった要求に対する技術として最近注目され、多くの医薬品製造現場で採用されるようになってきたのが、コンテイメント技術である。この技術は、対象医薬品を局所に封じこめるための技術として、作業者保護と製品品質保護に共通なところがあるが、採用に当たってはどちらを主目的とするかを明確にしておくことが肝要である。

弊社では、機器メーカー各社から提示されているコンテインメント技術を調査し、設計に反映しているが、一方で、採用提言に当たっては、特に作業者保護の観点から、コンテインメント性能評価に関するデータを弊社独自で採取・蓄積する必要性を感じ、評価テストを実施してきた。

本稿では、コンテインメント技術の現状を俯瞰するとともに、最近弊社で行った作業者保護に関するコンテインメント性能評価テストの一端を紹介する。

作業者保護を目的としたコンテインメント手法としては、従来は作業者が PPE(Personal Protective Equipment)を装着する対応方法が主流であった。1988 年の英国 COSHH Regulations に代表されるように、1980 年代後半から 90 年代にかけて各国当局、学会および各企業において様々なコンテインメント手法が紹介されるようになった。この時期の手法の基本は「高薬理活性物質はできるだけ発生源で封じ込め、PPE は 2 次的な保護として使用する」ことであり、この考え方は現在においても踏襲されている。この考え方に基づき、従来コンテインメント設備としてハードウォール型のアイソレータ、グローブボックスなどが採用され、非常に高度なコンテインメント性能が達成されている。しかしながらこれらのコンテインメント手法はコンテインメント性能が高い半面、作業者の利き手や体格差などに柔軟に対応しにくい、操作しにくい等の状況が発生している。この課題に対応するため、近年、フレキシブルな材質を使用したアイソレータや、ダウンフローブースに可動式のグローブ付きスクリーンを取り付けたコンテインメントスクリーン(以降、スクリーン)付きダウンフローブースなどが提案されてきている。これら新しいコンテインメント設備は操作性が比較的高い半面、コンテインメント性能については、医薬品製造施設への導入可否の決定根拠となるほどの実際の操作に基づいた十分なデータは知られていなかった。

弊社では各種コンテインメント設備のコンテインメント性能データの蓄積に努めており、その一環として、スクリーン付きダウンフローブースにおけるコンテインメント性能測定を行った。性能測定要領は ISPE Good Practice Guide ’Assessing the Containment Performance of Pharmaceutical Equipment’(通称 SMEPAC)に準拠した。他に、以下二点の追加測定点での測定を行った。追加測定点 1：スクリーン無での操作時と同等の粉体飛散濃度が想定される箇所として、スクリーンの非作業者側。追加測定点 2：ダウンフローブースの吸い込み口近傍。

模擬粉としてはラクトースを用いた。操作は 50kg の粉体秤量を想定し、10kg の秤量を 5 回繰り返しその一連の操作時間での平均飛散濃度を測定した。

粉体飛散濃度測定結果は、二点の追加測定点を除く全ての測定点で、設備メーカー目標値である 10μg/m3 を大きく下回った。一方、追加測定点 1 の粉体飛散濃度は 10μg/m3 を大きく上回り、その値は過去に実施した通常のダウンフローブースでの同様の実験での値とほぼ同等の値であった。このことから、スクリーンによる作業者保護の効果があることが示唆された。

この結果より、今回実施したラクトース 50kg の人手での秤量作業において、スクリーン付きダウンフローブースが、スクリーン無のダウンフローブースと比較して、作業者保護を目的としたより高いコンテインメント性能を持つコンテインメント設備であると評価できる。

したがって、本設備は操作性が高くコンテインメント性能が高いコンテインメント設備の選択肢として有用であると考えられる。しかし、コンテインメント設備はその目的、取り扱い物質の物性、量、作業内容、作業時間などの要因を考慮し個別に設計する必要がある。

コンテインメント設備設計には、今回の様な製造における操作に即した性能測定結果に加え、製造プロセスと封じ込め設備の適合、施設全体の封じ込めに対するコンセプトの整合、個々の作業者への対応など統合的に為されることが重要である。

I-10（招待講演）

# 高機能素材の開発～スケールアップを指向したプロセス技術～

味の素株式会社
○大竹康之、網野裕右、田原優樹、中沢正和、高橋大輔、片山智

## Development of Advanced Function Materials ~ Technologies toward Scalable Process ~

Yasuyuki Otake*, Yusuke Amino, Yuki Tahara, Masakazu Nakazawa, Daisuke Takahashi, Satoshi Katayama
AJINOMOTO CO., INC.
15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo, 104-8315, Japan
yasuyuki_otake@ajinomoto.com

A *kokumi* flavor, γ-Glu-Val-Gly, was discovered by drug discovery approach, after it was found calcium-sensing receptor (CaSR) responds to *kokumi* substances. A key chemistry of the synthesis is γ-selective reaction of Val-Gly with Glu-anhydride. This reaction usually affords α-compound, but, interestingly, γ-compound is selectively given only when N-hydroxysuccinimide (HOSu) was present as an additive. Applying this technology, we have developed a very practical and scalable process of γ-Glu-Val-Gly.
A novel liquid phase synthesis of peptides and oligonucleotides, called AJIPHASE®, is also introduced.

■ 新規「コク味」ペプチドの開発

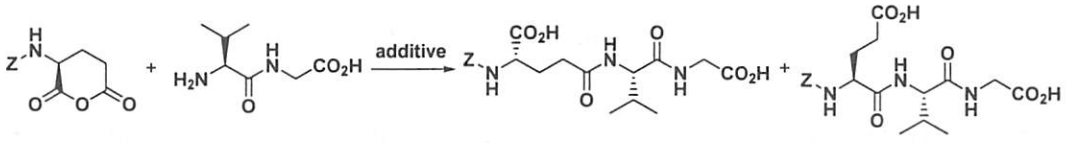
近年の味覚機構に関する分子生物学的解明により、基本味と言われる「うま味」、「甘味」、「苦味」「酸味」、「塩味」にはそれぞれのレセプターが存在することが明らかとなった。さらに、味の素株式会社の研究によりカルシウム感知受容体（CaSR）が「コク味」の感知（受容）を担っていることを突き止め、受容体技術を用いて効率的な「コク味」物質設計を行った。その結果、既知の「コク味」物質であるグルタチオンと比較して 10 倍以上の活性を示す高活性な「コク味」物質γ-Glu-Val-Gly を創出した。

表 1　味覚の代表物質とその受容体

| 項目 | 基本味 | | | | | その他の味覚修飾 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | うま味 | 甘味 | 苦味 | 酸味 | 塩味 | 「辛味」 | 「コク味」 |
| 代表的物質 | グルタミン酸 | 砂糖 | カフェイン | 酢酸 | 塩 | カプサイシン | グルタチオン |
| 受容体 | T1R1-T1R3 | T1R2-T1R3 | T2Rs | PKD1L3-2L1 | ENaC | TRPV1 | CaSR |

γ-Glu-Val-Gly の製法開発において最大のポイントは選択的なγ-Glu 化反応である。通常、γ

-Glu ペプチドを合成するには基質としてα位のカルボニル基が保護されたアミノ酸誘導体を用いるが、工業化においては製造コストがネックとなる。そこで、γ-選択的な Glu 化を検討したところ、反応系中に N-ヒドロキシスクシンイミド HOSu）を添加することにより、高選択的にγ-Glu 化が進行することを見出した。

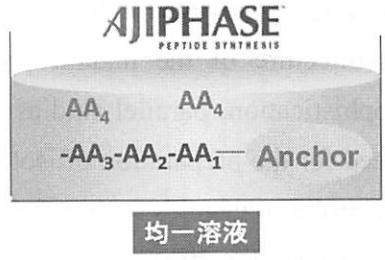



| additive | γ / α |
|---|---|
| none | 36 / 64 |
| HOSu | 97 / 3 |

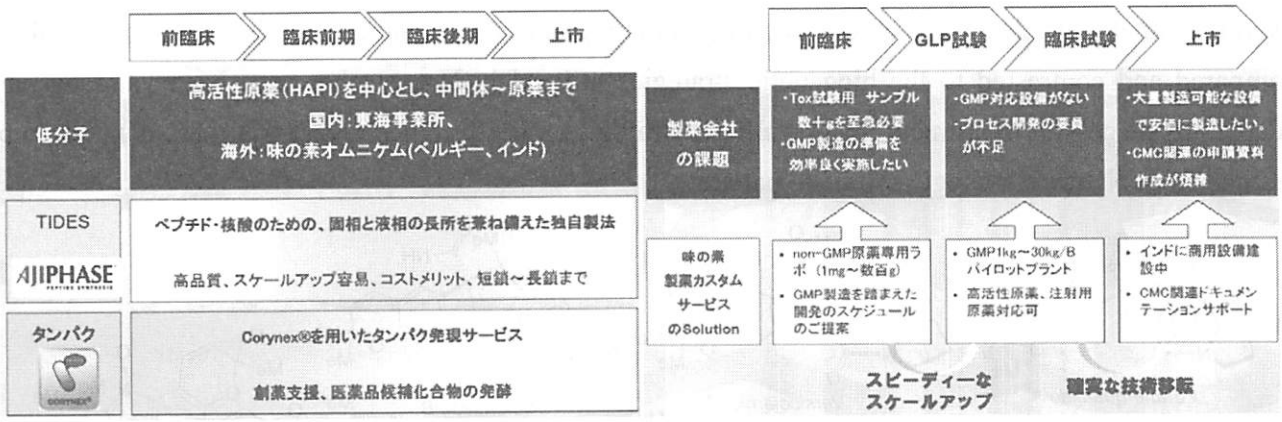
■ AJIPHASE®技術の開発

ペプチドなどの生体分子ポリマーは固相法、または液相法により製造されている。特に抗体医薬に続く次世代医薬品として期待されているオリゴ核酸医薬の製造は固相法に頼っているのが実態である。固相法は開発期間が比較的短く、さらに長鎖のオリゴ化合物を合成する点について優れている一方、大スケールへの需要の対応や製造コスト面においては液相法による工業化に期待がもたれる。我々は固相法、液相法の優位な点を併せ持つ AJIPHASE®技術を開発し、将来の大量需要に対応可能なプロセスを構築した。

| パラメータ | 固相法 | 液相法 | AJIPHASE |
|---|---|---|---|
| Cost | High | Low | Low |
| Scalability | Limited | Easy | Easy |
| Quality | Low | High | High |
| Time | Short | Long | Short |
| Size | Long | Short | Long |




■ 受託製造サービス事業紹介




本講演では事業化，商業生産を目的としたプロセス開発やその体制、設備について，味の素株式会社での例を紹介する。

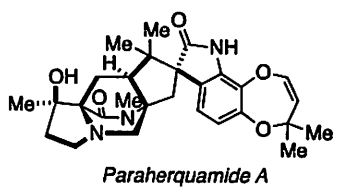
## I-11（招待講演）

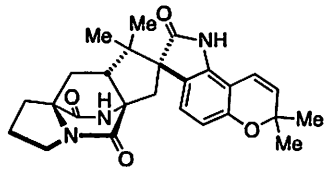
### The Evolution of Synthetic Strategies: Lessons from Nature

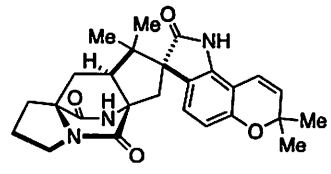
Robert M. Williams
Department of Chemistry, Colorado State University
1301 Center Avenue, Fort Collins, Colorado 80523, USA
rmw@lamar.colostate.edu

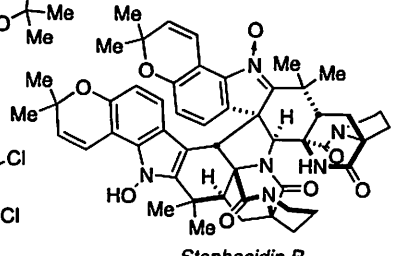
Nature provides a diverse array of structurally and mechanistically interesting secondary metabolites of biomedical relevance. The study of the fundamental chemical and biochemical reactivity of these substances has provided a wealth of new chemical as well as biological insights. Our laboratory has developed a range of synthetic methodologies and strategies for utilization in tackling the total synthesis of numerous families of naturally occurring nitrogenous substances of both biomedical significance and biological intrigue. The underlying theme is a hypothesis-driven synthesis program wherein total synthesis technologies are exploited to prepare probe molecules and substrates to penetrate biomechanistic and biosynthetic puzzles.

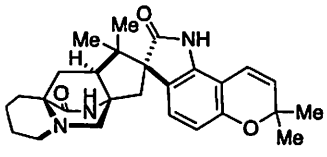
This lecture will focus on the synthesis of several naturally occurring families of biologically active complex, prenylated indole alkaloids wherein synthetic strategies were initially inspired by the structural architecture of the natural product itself. As these synthetic strategies evolved in efficiency and sophistication, parallel studies on the biogenesis of these natural substances were being pursued. The need for the preparation of isotopically labeled late-stage biosynthetic intermediates, that were deployed as probe molecules to unravel biosynthetic pathways, coupled with an evolving understanding of the bond-forming strategies utilized in Nature for the construction of such compounds, provided a motivation for testing and validating putative biogenetic constructions of these natural substances. The overall synthetic efficiency of de novo (non-biomimetic) laboratory syntheses of these alkaloids, will be compared and contrasted to the biogenetic strategies utilized in Nature, that have been validated and adapted to successful biomimetic total synthesis strategies. These studies reveal that there is much to be learned from Nature's strategic synthetic palette.

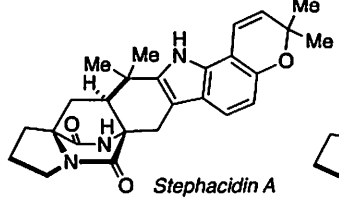

Paraherquamide A

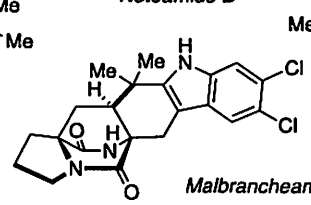

Versicolamide B


Notoamide B


Stephacidin B


Marcfortine C


Stephacidin A


Malbrancheamide

# 一般講演要旨

## 第1日目（7月18日）

1P-01

# シクロペンチルメチルエーテル(ＣＰＭＥ)の毒性評価

日本ゼオン(株)化学品事業部
○渡辺澄

## The toxicological assessment of Cyclopentyl methyl ether (CPME)

Kiyoshi Watanabe*
Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION
1-6-2 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8246, Japan

kw@zeon.co.jp

CPME is a one of green solvents and has been used in chemical synthesis as an alternative to hazardous solvents. Hereinafter, we report its detailed toxicity such as acute toxic studies (oral, dermal, inhalation, skin irritant, eye irritant and skin sensitive), subchronic toxic studies (28-day oral and 90-day inhalation) to mammalian with mutagenicity (bacterial reverse mutation test, in vitro mammalian chromosome aberration test and in vivo mammalian erythrocyte micronucleus test), reproductive/ developmental toxicity with ecological information conducted under OECD guidelines for testing of chemicals, section 4 with Good Laboratory Practice.

ＣＰＭＥは、多くの有機合成反応で使用されているグリーン溶媒である。本稿では、ＣＰＭＥの一般毒性試験並びに環境毒性試験の結果について報告する。

１．ＣＰＭＥの一般毒性試験(急性毒性、反復投与毒性、変異原性、生殖/発生毒性ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ)[1]

一般毒性試験の結果を表-1にまとめた。日本工業規格(ＪＩＳ規格)のＧＨＳ[2]に従い急性毒性の結果を分類すると、経口毒性は区分4に該当するため、『飲み込むと有害(H302)』の表示が必要である。経皮毒性及び吸入毒性は、それぞれ区分外に該当するため、その毒性は低いと考えられる。皮膚及び眼刺激性は、区分2に該当するため、『皮膚刺激(H315)』、『強い眼刺激(H319)』を表示する。また、皮膚感作性(局所リンパ節試験;ＬＬＮＡ)は陰性であった。

28日反復経口投与毒性試験の結果、無影響量ＮＯＥＬは、15mg/kg/day(オス)、150mg/kg/day(メス)である。高次の毒性試験である90日反復吸入投与毒性試験では、ＮＯＥＬは208ppm(オス)、201ppm(メス)である。また、最小毒性量ＬＯＡＥＬは、1130ppm(オス)、1120ppm(メス)であり、この値は他の汎用されているプロセス溶媒(トルエン、メタノール、酢酸エチル、ＴＨＦ)とほぼ同程度であった(表-2)。変異原性試験(細菌復帰突然変異試験、染色体異常試験、赤血球小核試験)は、陰性であった。生殖／発生毒性スクリーニング試験の結果、生殖機能に関するＮＯＥＬ

は、150 mg/kg/day、無毒性量ＮＯＡＥＬは、450 mg/kg/day であり、ＴＨＦとほぼ同程度(300～500 mg/kg/day)であった。[3] 本試験においては、交配行動を含む生殖能力、受胎、仔動物の生存および7日齢までの発達に関して投与の影響は認められなかった。

| | 毒性試験 | OECD ガイドライン | 結果 |
|---|---|---|---|
| 急性毒性 | 急性経口毒性試験 | 423 | $LD_{50}$（ラット）＝1,000-2,000 mg/kg |
| | 急性経皮毒性試験 | 402 | $LD_{50}$（ラット）＞2,000 mg/kg |
| | 急性吸入毒性試験 | 403 | $LC_{50}$（ラット）＞21.5 mg/L |
| 局所刺激性 | 皮膚刺激性/腐食性試験 | 404 | ウサギ：軽微～中程度の明確な皮膚刺激が見られた<br>一次刺激性指数(PII)=3.7 |
| | 眼刺激性/腐食性試験 | 405 | ウサギ：結膜のみに軽微～中程度の明確な刺激性が見られたが、14日間の間に軽減した |
| 感作性 | 皮膚感作性(LLNA) | 429 | 陰性 |
| 反復投与毒性 | 28日反復経口投与毒性試験 | 407 | NOEL=15 mg/kg/day（オス），150 mg/kg/day（メス） |
| | 90日反復吸入投与毒性試験 | 413 | NOEL=208 ppm（オス），201 ppm（メス） |
| 変異原性 | 細菌復帰突然変異試験(Ames試験)<br>染色体異常試験<br>小核試験 | 471<br>473<br>474 | 陰性<br>陰性<br>陰性 |
| 生殖発生毒性 | 生殖/発生毒性スクリーニング試験 | 421 | NOEL=150 mg/kg/day、NOAEL=450 mg/kg/day(生殖機能に関して)<br>交配行動を含む生殖能力、受胎、仔動物の生存および7日齢までの発達に関して投与の影響は認められず |

表-1　ＣＰＭＥの一般毒性試験結果

ppm

| 溶媒 | NOAEL | LOAEL |
|---|---|---|
| メタノール | 100 | 1000 |
| トルエン | 625 | 1250 |
| 酢酸エチル | - | 350 |
| THF | 500 | 1500 |
| CPME | 201 | 1120 |

LOAEL; Lowest Observed Adverse Effect Level

表-2　汎用溶媒の90日反復吸入投与毒性試験結果

以上の結果から、ＣＰＭＥは、皮膚及び眼に対する刺激性を有するものの急性毒性(経口、経皮、吸入)は比較的低い。加えて、変異原性や皮膚感作性は、共に陰性であることが明らかとなった。また、ＣＰＭＥは汎用されるプロセス溶媒とほぼ同程度のＬＯＡＥＬを示したので、これらの溶媒とほぼ同程度の毒性レベルを有すると判断した。特に飲み込まないこと、皮膚や眼につけない等の注意が重要である。

２．ＣＰＭＥの環境毒性試験の結果は、ポスターにて併せて報告する。

３．文献

1) K. Watanabe, *Molecules*, **2013**, *18*, 3183-3194.

2) JIS Z 7252:2009　ＧＨＳに基づく化学物質等の分類方法

3) Hellwig, J., C. Gembardt and S. Jasti, *Food Chem. Toxicol.* **2002**, *40*, 1515-1523.

1P-02

# 常圧二酸化炭素を原料としたキナゾリン合成における強塩基 DBU の役割

（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部
○水野卓巳・中井猛夫・三原正稔

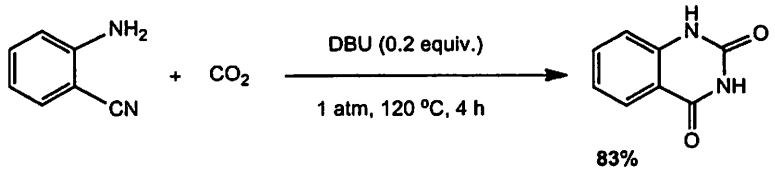
## Synthesis of Quinazoline-2,4(1H,3H)-diones Using DBU as a Base

Takumi Mizuno*, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara
Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan
tmizuno@omtri.or.jp

The bicyclic amidines, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) and DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-ene) were used for the chemical fixation of carbon dioxide. The promotion for $CO_2$ fixation often reported through the formation of thermally unstable DBU or DBN bicarbonate salt. To examine the effects of the DBU or DBN bicarbonate salt, reactions of 2-aminobenzonitrile with the DBU salt or DBN salt in DMF were performed at 20 °C for 24 h in argon or carbon dioxide (0.1 MPa). However, in all the cases, 1H-quinazoline-2,4-dione was not obtained completely. These results suggest that the combination of DBU or DBN as a strong base and carbon dioxide is much more important than the *in situ* formation of DBU or DBN bicarbonate salt for the acceleration of $CO_2$ fixation.

DBU と二酸化炭素を用いる二酸化炭素の化学的固定化反応において、DBU と二酸化炭素の活性な中間体を生成し $CO_2$ トランスファーとして反応が進行することが報告されてきた。2002 年に Pérez らは、DBU と二酸化炭素が熱的に不安定なツビッター型の錯体を形成することやこの錯体とアミン類との反応も報告している。しかし、2005 年 Jessop らはこの錯体が DBU の炭酸塩であることを解明した。

我々は、2000 年に DBU と二酸化炭素を用いる 2-アミノベンゾニトリルからのキナゾリン誘導体の合成反応を開発し、高血圧薬などの医薬品中間体の合成反応として発展させた。さらに 2007 年、このカルボニル化反応は無溶媒下、常圧、高温条件下で触媒量の DBU を用いても進行し、高収率でキナゾリン類を与えることを見出した。すなわち、1 気圧で 120 °C 以上、特に 150 °C 程度の高温条件で定量的にキナゾリン誘導体が得られた。

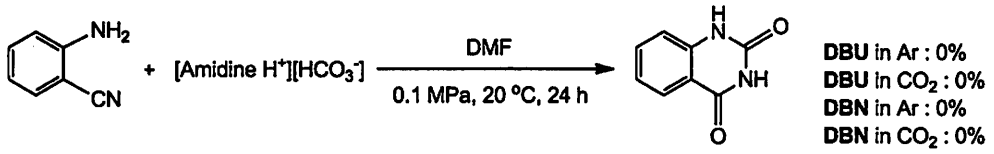



83%

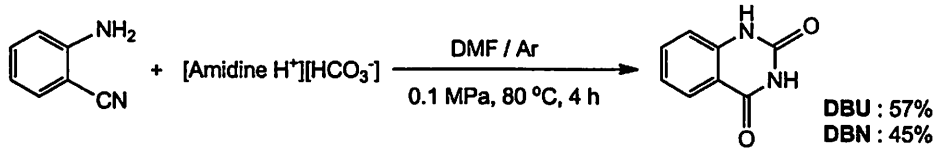
しかし、この知見は DBU 炭酸塩の熱的不安定性 (58 °C 以上で分解し DBU に戻る) から矛盾が感じられた。そこで種々の条件下で、DBU 炭酸塩と 2-アミノベンゾニトリルからキナゾリン合成

反応の検討を行った。

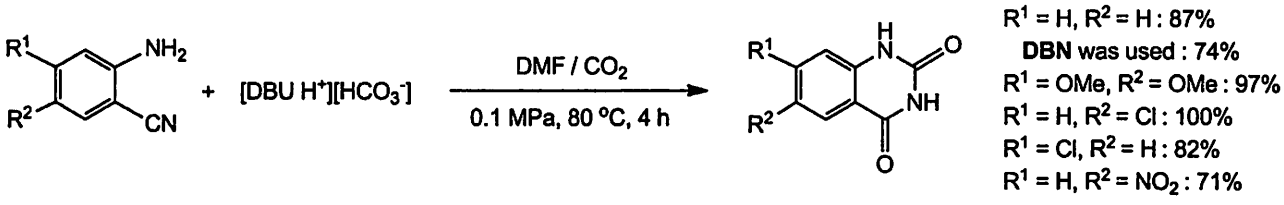
まず初めに、別途合成したDBU炭酸塩と2-アミノベンゾニトリルの20 ℃での反応性について検討した。驚くべきことに、アルゴン雰囲気下、二酸化炭素雰囲気下ともに、キナゾリン誘導体はまったく生成しなかった。文献において、DBU炭酸塩と1級アミン類の反応においては、5 ℃でカーバメート類を収率よく与えており、これは意外な結果であった。



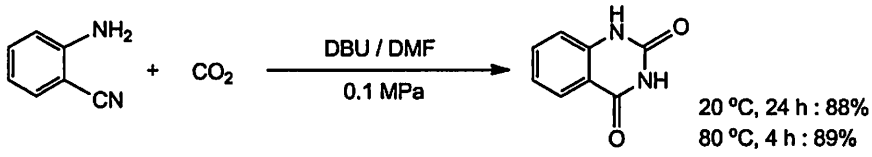

次に、アルゴン中80 ℃でDBU炭酸塩と2-アミノベンゾニトリルの反応を行った。
この反応温度はDBU炭酸塩の分解温度以上であるが、50%程度の収率でキナゾリンが得られた。




さらに、DBU炭酸塩と2-アミノベンゾニトリルの反応を二酸化炭素中80 ℃で行うとDBU炭酸塩が分解しDBUが再生されるため、すなわちDBUと二酸化炭素が存在するため高収率で種々のキナゾリン誘導体が生成した。




また当然ではあるが、1当量のDBUと二酸化炭素を用いた場合、反応温度が20 ℃でも80 ℃でも収率よくキナゾリンを与えた。




この実験より、2-アミノベンゾニトリルからのキナゾリン誘導体の合成する際に、DBU炭酸塩は重要な活性中間体ではなく、DBUは単に強塩基として働いていることが示唆された。また、2-アミノベンゾニトリルよりキナゾリンを合成する際は、水より2-アミノベンゾニトリルの方が塩基性が高いため、系内でDBU炭酸塩があまり生成せず、重要な役割を果たしているとは考えられない。

1) T. Mizuno, T. Nakai, M. Mihara, *Heteroatom Chem.*, **2012**, 23, 276.

1P-03

# (*E*)-α-ハロエナミドの位置及び立体特異的な簡便合成法開発

龍谷大学大学院理工学研究科 物質化学専攻
佐藤明広・○大橋和弘・岩澤哲郎

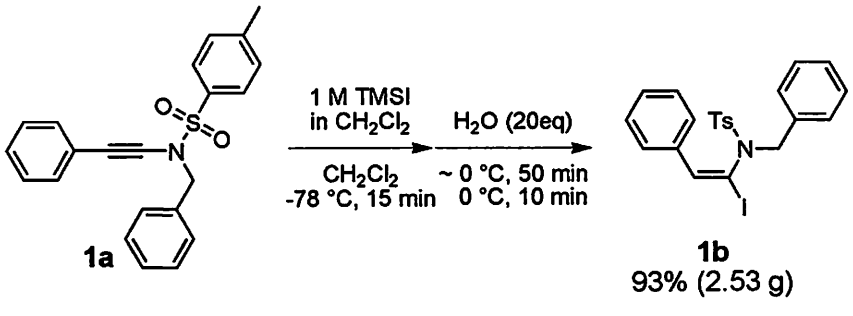
# Facile synthesis of (*E*)-α-haloenamides *via* regio- and stereospecific hydrohalogenation

Akihiro H. Sato, Kazuhiro Ohashi*, Tetsuo Iwasawa
*Department of Materials Chemistry, Ryukoku University*
*Seta, Otsu 520- 2194, Japan*
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Enamides and Haloenamides are basic building blocks in organic synthesis. They are frequently found in natural products, and recently have emerged as a novel type of nucleophiles in C-C and C-N bond formations. Despite the utility of haloenamides, their synthetic availability still remains a challenge, because of the inherent difficulty in regio- and stereoselective hydrohalogenation. Herein we report a completely regio- and stereospecific synthesis of (*E*)-α-haloenamides from ynamides using *in situ* generated HX. The *in situ* HX was generated from TMSX and $H_2O$, and quickly added to ynamide in nearly quantitative yields, exclusively giving single isomer.

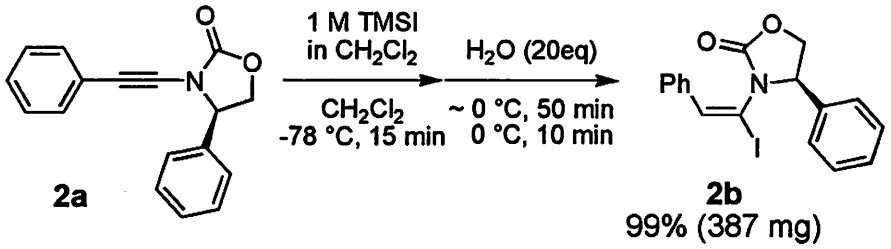
エナミド構造は有機合成化学において基本的な官能基である[1]。天然物の部分構造としてもよく見られ、近年では立体選択的な炭素—炭素結合や炭素—窒素結合形成を行う新しいタイプの求核剤として利用する例も報告されている[2]。エナミドのビニル位にハロゲンを有する「ハロエナミド」は、合成化学的な視点に立つと、エナミドそのものよりも一層反応性の高い化学構造となり、複雑な分子を作る際に大変役に立つ出発原料や反応中間体になり得ると期待される。しかしながら、ハロエナミドの効率合成は未だ困難な課題として残されている。これは、位置および立体選択的なヒドロハロゲン化が難しいからである[3]。今回我々はこの問題に取り組み、ハロエナミドを単一異性体として与える手法を見出した（Scheme 1）[4]。

**Scheme 1** Synthesis of **1b** from **1a** *via* TMSI-mediated hydroiodation



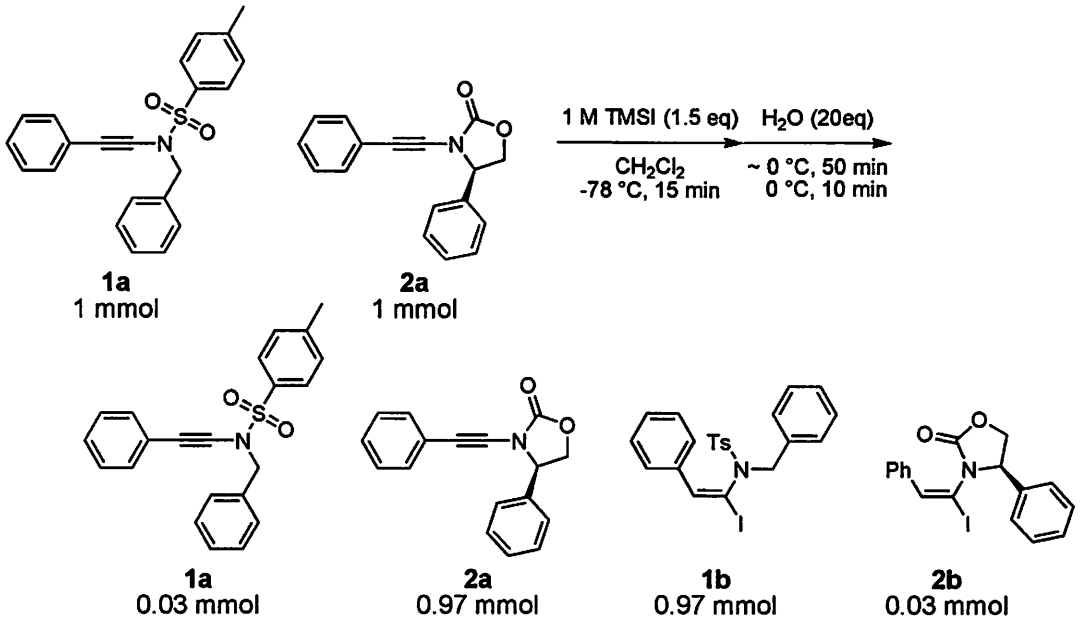
例えば、従来の方法で Evans の不斉補助基を有するエナミド **2b** を調製すると、異性体がどうしても生じてしまう（*E*:*Z* = 88:12)。これに対して我々の方法は、異性体混合物を一切与えることなく目的物を 99%収率で与える（Scheme 2)。この方法は様々なイナミド原料に対して有効であり、単一異性体のハロエナミドをグラムスケールで合成することができた。

**Scheme 2** Synthesis of **2b** from **2a** s




本法の反応機構を理解するため、イナミド体 **1a** と **2a** の競争実験を行った。1 mmol の **1a** と 1 mmol の **2a** の混合溶液に対して 1 M TMSI を加えた後に、水と反応させた。結果、**1a** はほぼ全量反応したのに対して、**2a** はほとんど反応しなかった（Scheme 3)。このことから、TMSI のケイ素が電子求引性基の酸素原子もしくは窒素原子と配位を通した相互作用をしている可能性が示唆される。

**Scheme 3** Competitive experiments of hydroiodation between **1a** and **2a**




## References


1. For example, see: Sun, C.; Camp, J. E.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1779-1781 and references therein.
2. Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
3. (a) Mulder, J. A.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Coverdale, H.; Frederick, M. O.; Shen, L.; Zificsak, C. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547-1550. (b) Joùvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933-7947.
4. (a) Sato, A. H.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3585-3589. (b) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Iwaswa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1309-1311.

1P-04

# 既存グリコシドの異性化反応を利用した新規糖鎖合成

理研

○ 眞鍋史乃·伊藤幸成

## Novel Oligosaccharide Synthesis by Anomeziation Reaction of Existing Glycoside Bonds

Shino Manabe*, Yukishige Ito

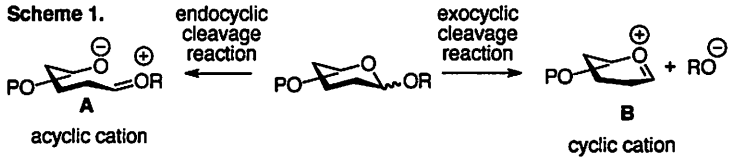
RIKEN, Hirosawa Wako Saitama 351-0198 Japan

smanabe@riken.jp

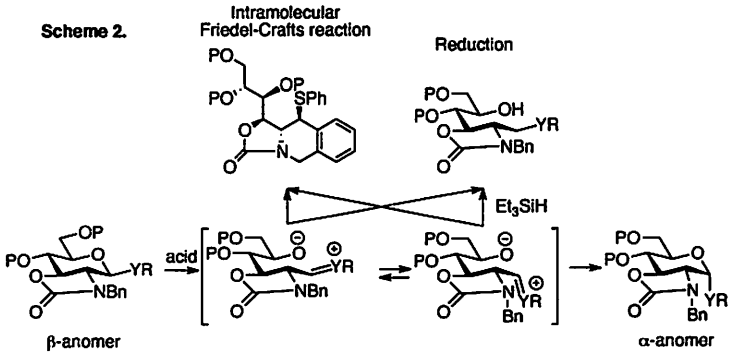
We report novel approach to control of the stereochemistry of glycoside. Pyranosides with *N*-acetyl-2,3-*trans* carbamate groups were completely anomerizaed from the β- to the α-direction under acidic conditions. By using the anomerization reaction, stereochemistries of multiple glycosides were changed in one operation. This strategy is effective for preparation of 1,2-*cis* amino glycoside, which is difficult to be prepared by conventional glycosylation reaction.

ピラノシドは、非対称アセタールであるので、本来は、アノマー炭素と環外酸素の間の結合が切断され、環状カチオンを与える exocyclic cleavage 反応と、アノマー炭素と環内酸素の間の結合が切断され、鎖状カチオンを与える endocyclic cleavage 反応が想定される (Scheme 1)。しかしながら、糖科学においては、環状カチオンを与える exocyclic cleavage 反応のみが注目されており、endocyclic cleavage 反応は、その存在を立証するための研究が行われていたにすぎない[1]。

Scheme 1.



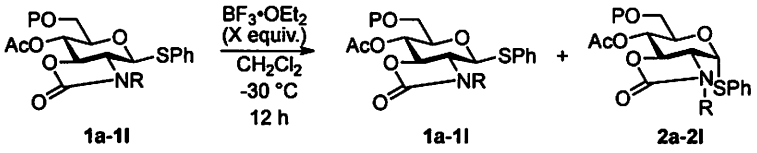

Scheme 2.




我々は、2,3-*trans* カーバメート基を持つピラノシドが、温和な酸性条件においてβ-体からα-体へと容易に異性化することを見出した[2]。さらに、この反応が、endocyclic cleavage 反応を経ることを鎖状カチオンを還元、分子内 Friedel-Crafts 反応により捕捉することによって、明らかにした (Scheme 2)[3]。

続いて、カーバメート基窒素原子上の置換基を系統的に変化して、異性化反応への影響を調べたところ、特にアセチル基が有効であり、ルイス酸である$BF_3$•$OEt_2$の量を0.1当量に減らしても完全な異性化反応がおこることを明らかにした (Table 1)。

Table 1.

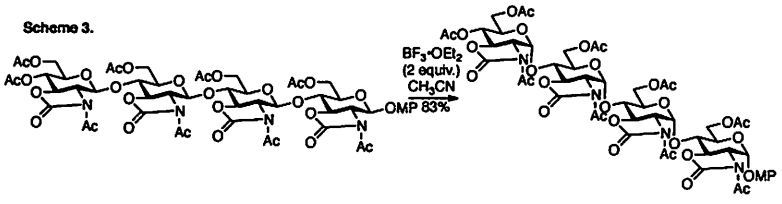



| entry | | R | P | X | β (%) | α (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1a | Bn | Bn | 2 | 1a 16 | 2a 63 |
| 2 | 1b | PMB | Bn | 2 | 1b 15 | 2b 77 |
| 3 | 1c | *o*-nitrobenzyl | Bn | 2 | 1c 26 | 2c 63 |
| 4 | 1d | $CH_2CN$ | Bn | 2 | 1d 15 | 2d 71 |
| 5 | 1e | $CH_2CO_2Me$ | Bn | 2 | 1e - | 2e - |
| 6 | 1f | H | Bn | 2 | 1f 69 | 2f 19 |
| 7 | 1g | $CO_2Me$ | Bn | 2 | 1g 0 | 2g 80 |
| 8 | 1h | $CO_2All$ | Bn | 2 | 1h 0 | 2h 88 |
| 9 | 1i | $CO_2Bn$ | Bn | 2 | 1i 0 | 2i 88 |
| 10 | 1j | $CO_2CH_2CCl_3$ | Bn | 2 | 1j 0 | 2j 88 |
| 11 | 1k | Ac | Bn | 2 | 1k 0 | 2k 75 |
| 12[a] | 1l | Ac | Ac | 2 | 1l 2 | 2l 89 |

[a] reaction period 72 h

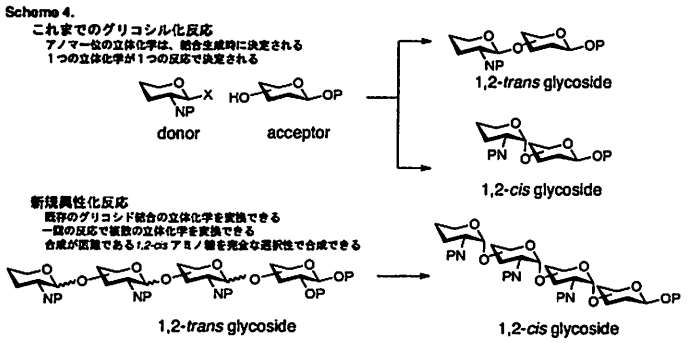
*1,2-cis* アミノグリコシドは、ヘパリン・抗生物質など生理活性を持つ糖鎖に多く見出される構造であるが、いまだ、その完全選択的合成は、困難である。本異性化反応を利用して、これまでの手法では、合成が困難である新規オリゴ糖を合成した。キチン・キトサンは、グルコサミンがβ1,4-結合した糖鎖であるが、対応するα1,4-結合アミノオリゴマーは、存在しない。化学合成したキトサン４糖に *N*-アセチルカーバメート基を導入し、

Scheme 3.




$BF_3$•$OEt_2$処理することにより、４つのすべてのグリコシド結合がα体に異性化した新規糖鎖を高収率で得ることができた (Scheme 3)。これまでのグリコシド結合の立体化学は、グリコシル化反応により逐一決定してきたが、本反応では、既存の複数のグリコシド結合の立体化学を一挙に、かつ、完全に変換することが可能であり、新規オリゴ糖の合成に威力を発揮すると期待される (Scheme 4)。近年、化学合成ヘパリンが、副作用低減と品質管理の面から注目されているが[4]、ヘパリンの生合成前駆体であるヘパロサンの異性化反応を用いた合成についても発表予定である。以上、endocyclic cleavage 反応機構を解明し、合成化学的有用性へ発展させた。

Scheme 4.





1) a) C. B. Post, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1317; b) R. B. Gupta, R. W. Franck, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6554; c) D. R. McPhail, J. R. Lee, B. Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *113*, 1905; d) J. L. Liras, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2645; e) P. Deslongchamps, S. Li, Y. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 505.

2) S. Manabe, K. Ishii, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10666.

3) S. Manabe, K. Ishii, D. Hashizume, H. Koshino, Y. Ito, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6894.

4) Y. Wu, S. Masuko, M. Takieddin, H. Xu, R. Liu, J. Jing, S. A. Mousa, R. J. Linhardt, J. Liu, *Science*, **2011**, *334*, 498.

1P-05

# $NaBH_4$ と TFA を用いたラクタム還元反応のプロセス開発

## ～安全性評価とスケールアップ～

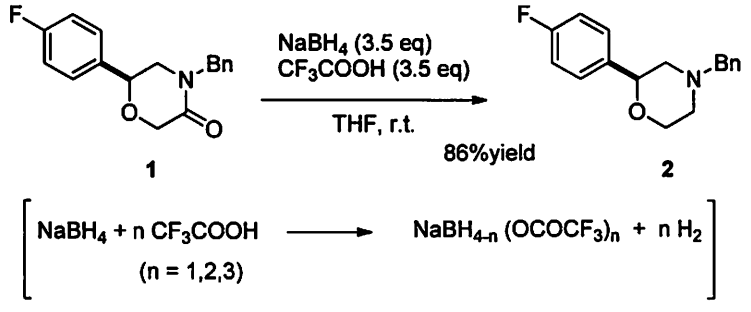
田辺三菱製薬（株）CMC 本部プロセス化学研究所
○奈賀高志・外山健一・小澤宏樹

## Process Safety Evaluation and Scale-up of a Lactam Reduction with $NaBH_4$ and TFA

Takashi Naka*, Kenichi Toyama, Hiroki Ozawa
Process Chemistry Research Laboratories, CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8505, Japan
Naka.Takashi@md.mt-pharma.co.jp

Scale up of lactam reduction with $NaBH_4$ and TFA through the safety evaluation is described. Through the process safety assessments: (1) mechanistic study using $^{11}B$ NMR (2) reaction calorimetry (3) gas evolution study, the TFA addition sequence was found to be able to control the generation of active species of reduction reagent, reaction heat and gas evolution. The process was successfully scaled up to the pilot plant at 35 kg scale.

ラクタムの還元反応は、医薬品やその中間体に幅広く用いられている反応である。これまでに、$LiAlH_4$、$BH_3$·THF、Red-Al®を用いた反応例が報告されている[1]。しかし、一般的に還元反応は、反応熱や発ガスの制御などスケールアップが困難である場合が多い。今回我々は、ラクタム還元反応の条件として、$NaBH_4$ と TFA を用いた反応を選択し、スケールアップのための安全性評価として、$^{11}B$ NMR を用いた反応機構考察、反応熱および発ガスの挙動確認を行い、反応の制御に問題のないことを明らかとした。それらを踏まえて、パイロットプラントで 35 kg スケールでの製造に成功したので、以下詳細について報告する。

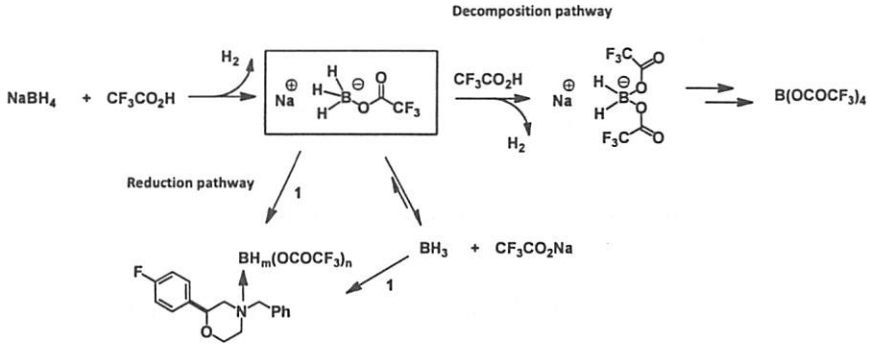



ラクタム誘導体 **1** からモルホリン誘導体 **2** への還元反応の条件検討の結果、スケールアップに適していると考えられた $NaBH_4$ と TFA を用いた条件を選択した（Scheme 1）。

**Scheme 1.** ラクタム誘導体 **1** からモルホリン誘導体 **2** への反応

$NaBH_4$ と TFA を用いた還元反応では、$NaH_{4-n}(OCOCF_3)_n$ (n =1,2,3)が発生することが報告されている[2]。そ

こでまず、本還元反応系内においても同様な活性中間体が発生しているかについて、$^{11}B$ NMR を用いた反応機構考察を実施した。その結果、TFA の滴下により、$NaBH_{4-n}(OCOCF_3)_n$ が発生するのと併せ、$BH_3$·THF も発生しており、それらによりラクタム誘導体 **1** が還元されているものと推察された (Scheme 2)。このことから、TFA を滴下する操作により、反応の制御を行うことが重要であることが明らかとなった。




**Scheme 2.** ラクタム還元反応の推定反応機構

続いて、TFA 滴下操作における反応熱および発ガス挙動を検討した結果、反応全体の発熱量としては、ΔH = 521 kJ / mol、断熱温度上昇　93 K であった (Figure 1)。TFA の滴下と反応熱、発ガスの挙動が一致しているため、TFA 滴下でのこれらの制御が可能であると考えられた。

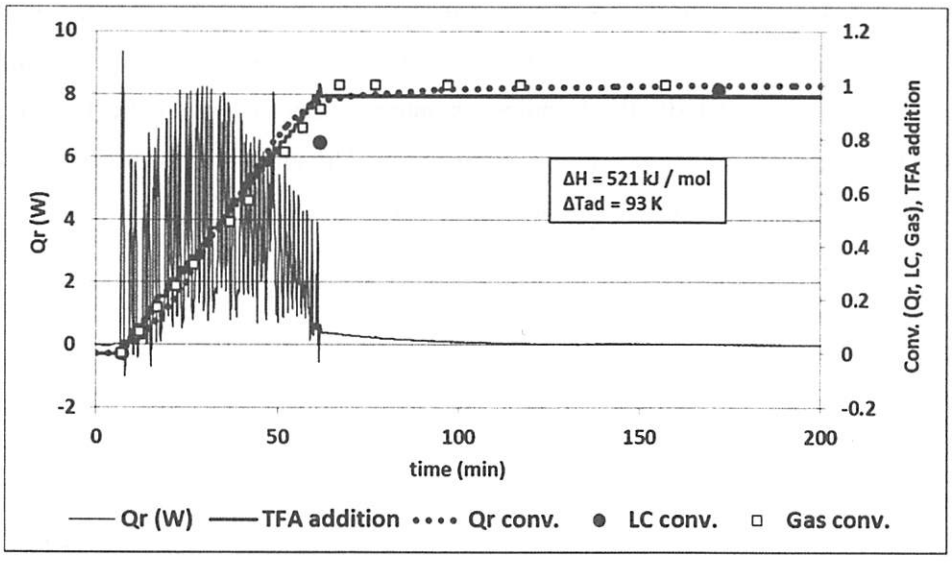



**Figure 1.** ラクタム還元反応の反応熱量およびガス発生量測定

以上の安全性評価を踏まえ、$NaBH_4$ と TFA を用いた還元反応のスケールアップは可能であると判断し、35 kg スケールでの実機製造を実施した。製造に際しては、反応系中において $B_2H_6$ ガスが発生していることが明らかとなったため、除害化検討を踏まえた安全対策を行った。TFA の滴下による反応制御を行い、ラボと同等の収率、純度にてモルホリン誘導体 **2** を得ることに成功した (28 kg、収率 : 86%、純度 : 96.3 LCarea%)。

**References**


1) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156–1184.

2) Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265–270.

1P-06

# 芳香族アミノ化反応における反応機構

[1]岐阜薬大・薬品化学研究室、[2]ブルカー・オプティクス
○前嶋寿英[1]・上田守厚[2]・中野淳[2]・澤間善成[1]・門口泰也[1]・佐治木弘尚[1]

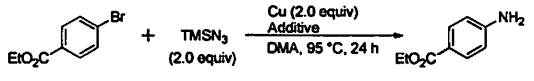
## Mechanism study on the one-pot primary amination

Toshihide Maejima[1]*, Moriatsu Ueda[2], Jun Nakano[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1], Hironao Sajiki[1]
[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan
[2]Bruker Optics K.K., 1-4-1, Shinkawa, Chuo-ku, Tokyo, 104-0033, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The reaction mechanism of a copper-mediated reductive cross-coupling of trimethylsilylazide ($TMSN_3$) with aryl halides to selectively afford the corresponding primary aromatic amines was analyzed by the time-course study using reaction monitoring FT-IR, the trapping an intermediary aryl azide by Huisgen reaction, and the measurement of the generated $N_2$ gas during the reaction. The amination would proceed through multiple pathways via aryl radicals and copper(I) or copper(II) azide.

演者らは、トリメチルシリルアジド($TMSN_3$)をアミノ源とする芳香族ハロゲン化合物のアミノ化反応を開発している[1, 2]。このアミノ化は、アジドの還元と芳香族ハロゲン化合物とのクロスカップリングが一段階で進行する極めてユニークな反応であり、反応機構の解明には興味が持たれる。演者らの速報論文[1]以降、$NaN_3$を用いた類似の反応が次々と報告されており、その内の2報で芳香族アジド体を経由する第一級アミンの生成機構が推定されているが、アジドの還元剤と水素源は同定されておらず、また、芳香族アジドとナイトレン中間体の生成に関する直接的な証拠も示されていない[3]。かかる背景から、$TMSN_3$と芳香族ハロゲン化合物による芳香族第一級アミノ化反応における反応機構解明を目的として研究を遂行した。まず、アミノ基水素の水素源特定を目的として、4－ブロモ安息香酸エチルと $TMSN_3$ のアミノ化における添加物の効果を確認したところ(Table 1)、DMA が存在しない無溶媒条件でも反応は効率良く進行したが、2-aminoethanol を添加しないと反応効率が著しく低下したことから、2-aminoethanol が主たる水素源として作用していることが示唆された。さらに、一電子捕捉剤である TCNQ あるいは TCNE を反応系に添加したところ、反応の進

Table 1

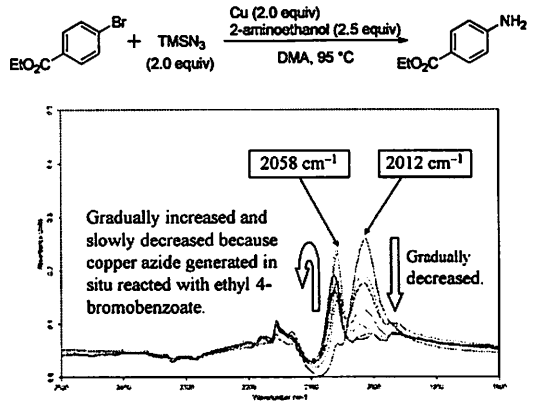



| Additive | DMA | Yield (%)[a)] |
|---|---|---|
| $H_2N(CH_2)_2OH$ (2.5 equiv) | o | 96 |
| — | o | 23 |
| $H_2N(CH_2)_2OH$ (2.5 equiv) | — | 97 |
| $H_2N(CH_2)_2OH$ (2.5 equiv) TCNQ or TCNE (1.0 equiv) | o | trace |

a) The yield was determined by $^1H$ NMR with 1,4-dioxane as an internal standard.

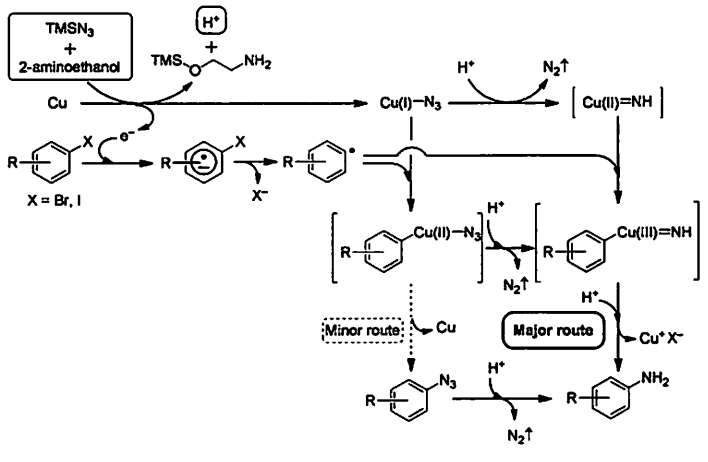
行はほぼ完全に阻害された。従って、本アミノ化反応は一電子移動が鍵段階であることが明らかとなった。次に Bruker 社のリアクションモニタリング用赤外分光分析計(FT-IR) MATRIX-MF を用いて、4－ブロモ安息香酸エチルのアミノ化反応におけるスペクトル変化を経時的に追跡した(Figure 1)。その結果、反応初期段階でアジド基由来のピークは 2012 $cm^{-1}$ から 2058 $cm^{-1}$ へ徐々にシフトし、30 分後には完全に移行した。反応開始から 30 分が経過した後は、2058 $cm^{-1}$ のピークが 1 時間後まで少しずつ減弱し、それ以後はスペクトルの変化は認められなかった。すなわち、反応系中でアジ化物イオン(2013 $cm^{-1}$)と銅粉末から、活性中間体であるアジ化銅(2058 $cm^{-1}$)が約 30 分で生成し、これが基質と反応して徐々に消費され、1 時間後までピークが緩やかに減弱したものと考えると合理的である。一方、反応中間体として介在する可能性がある 4－アジド安息香酸エチル由来の 2127 $cm^{-1}$ のピークは全く観察されなかったことから、これを経由しない機構を主たるルートとして進行しているものと考察した。しかし、IR で観測できない微量のアジド体が生成している可能性は完全に排除することができないので、Huisgen 環化によるアジド体の捕捉を検討した。4－ブロモ安息香酸エチルのアミノ化反応系にエチニルベンゼンを添加したところ、4－アミノ安息香酸エチルが主生成物(XX%)として生成したが、Huisgen 環化体もわずかながら副生することが明らかとなった(12%)。従って、芳香族アジド体を経由するルートもマイナーではあるが併発することが明らかとなった。続いて、本アミノ化における反応開始前と初期段階(15 分)の反応容器中のガスを分析したところ、反応開始 15 分後にはすでに窒素ガスの生成が認められた。また、基質がなくても窒素ガスは発生することから、「アジ化銅($CuN_3$)形成後、芳香族ハロゲン化合物(Ar–X)とのカップリングする前にアジ化銅から脱窒素する機構」と「アジ化銅と芳香族ハロゲン化合物とのトランスメタル化により生成する銅錯体(Ar–Cu–$N_3$)から、銅の還元的脱離よりも先に脱窒素が起きる反応機構」が共存するものと考えている。

Figure 1




以上、$TMSN_3$ をアミノ源とした、銅粉末存在下の芳香族アミノ化反応における反応機構を詳細に解析した結果、(1)「一電子移動を鍵段階として進行している」こと、(2)「2－アミノエタノールが主たる水素源である」こと、(3)「反応初期段階で脱窒素される」ことを明確にするとともに、これまでに推定されていた芳香族アジド化合物を中間体とするルートとは異なる、新しい反応機構を提唱することができた(Figure 2)。

Figure 2




1) *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7372; 2) *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1712; 3) (a) Messaoudi, S.; Brion, D.; Alami, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1677; (b) Goriya, Y.; Ramana, C. V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7642.

1P-07

# 鉄触媒によるメチルならびにベンジルエーテルの直接的官能基変換法の開発

岐阜薬科大学
○後藤諒太・澤間善成・永田沙織・門口泰也・佐治木弘尚

## Iron-Catalyzed Chemoselective and Direct Functionalizations of Methyl and Benzyl Ethers

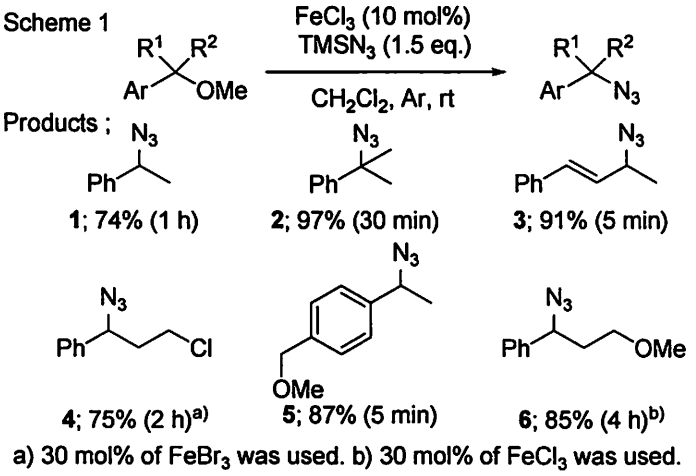
Ryota Goto*, Yoshinari Sawama, Saori Nagata, Yasunari Monguchi and Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University.
1-25-4 Digaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

The nucleophilic substitution of protected alcohols is difficult without further multiple synthetic steps such as the deprotection to free alcohols and the following refunctionalization to chemically reactive functional groups. We established the iron-catalyzed chemoselective and direct functionalizations (e.g., azidation, allylation, alkynylation, cyanation) of methyl and benzyl ethers derived from secondary and tertiary benzylic alcohols. The present reaction can be accomplished by the use of cheap and versatile iron catalyst and shorten the target synthetic steps due to the direct functionalyzation without further functionalization steps of methyl and benzyl ethers.

シリルエーテルやメチルエーテルは、求核反応条件下では安定であるため水酸基の保護体として利用されている。従ってシリルエーテルやメチルエーテルを基質として求核種を導入するためには、脱保護に引き続き水酸基の活性化などの複数の工程が必要となる。最近我々は、シリルエーテルを基質とした鉄触媒による直接的なアジド化法を報告していることから、[1]今回メチルエーテルへの適用拡大を検討した。メチルエーテルは化学的に安定な官能基であり、脱メチル化するには TMSI や $BBr_3$ などの強力なルイス酸を使用する必要がある。またメトキシ基の脱離能が低いため、メチルエーテルの直接的官能基変換は困難であることから、緩和な条件下での官能基変換法の開発は、有機合成化学的多様性の観点から重要な研究課題である。

まず初めに、メチルエーテルを基質としたアジド基への変換反応を検討した(Scheme 1)。詳細な最適化の結果、$CH_2Cl_2$ 中 $TMSN_3$ 存在下、安価な鉄触媒である $FeCl_3$ を用いると、室温で第2ならびに第3級ベンジルアルコール由来のメチルエーテルの直接的なアジド化が進行することを見出した(**1**, **2** 合成)。この反応は、アリルアル

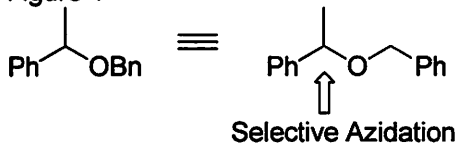
Scheme 1




a) 30 mol% of $FeBr_3$ was used. b) 30 mol% of $FeCl_3$ was used.

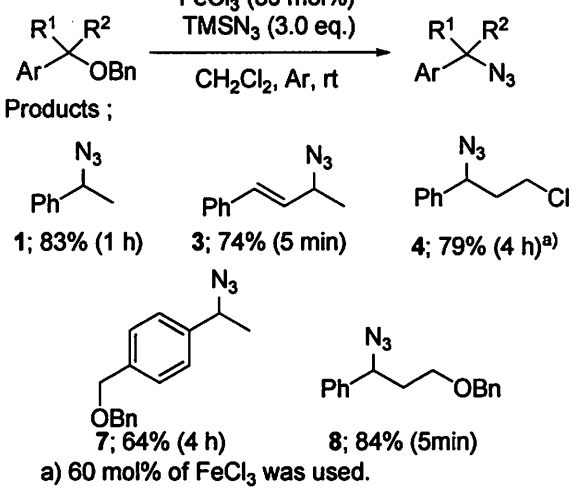
コールに由来するメチルエーテルにも応用でき(**3** 合成)、同一分子内にアジドイオンと反応しやすいアルキルクロリドが共存するメチルエーテルのアジド化も首尾よく進行した(**4** 合成)。また、第 1 級ベンジルならびに脂肪族アルコール由来のメチルエーテルが共存する場合には、第 2 級ベンジル位でのみアジド化が進行した(生成物 **5**, **6**)。つまり、第 2 級ベンジルアルコールをベンジル基で保護した場合、2 カ所のベンジル位が生じるが、第 2 級ベンジル位でのみ位置官能基選択的にアジド化が進行することを示唆している(Figure 1)。ベンジルエーテルもアルコール保護体として汎用されているが、これを脱離基とした直接的な官能基変換は困難である。

Figure 1




Bn保護された第2級ベンジルアルコール誘導体の官能基選択的アジド化へと応用したところ、分子内の二つのベンジル位が完全に識別され、対応するアジド体(**1**, **3**, **4**)が高収率かつ高選択的に得られた(Scheme 2)。また、同一分子内に 3 箇所以上のベンジル位を持つ基質でも 2 級ベンジルエーテルのみがアジドに変換されることが明らかとなった(**7**, **8** 合成)。

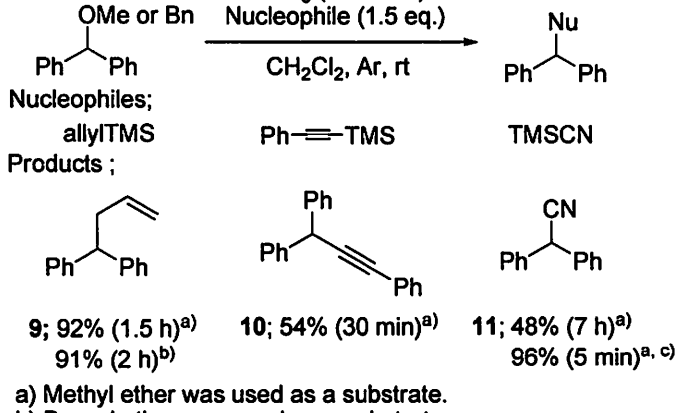
Scheme 2




a) 60 mol% of $FeCl_3$ was used.

この反応は様々な炭素求核種の導入法としても応用できる。ベンズヒドロール由来のメチルエーテルとベンジルエーテルを基質とした場合には、鉄触媒存在下allyTMSによるアリル化ならびにTMSアセチレンによるアセチレンの導入反応が進行し、対応する成績体(**9**, **10**)が高収率で得られた(Scheme 3)。TMSCNによるシアノ化も $AuCl_3$ を触媒とすることで効率良く進行し、目的とするシアノ体(**11**)が短時間高収率で生成した。

Scheme 3




a) Methyl ether was used as a substrate.
b) Benzyl ether was used as a substrate.
c) $AuCl_3$ was used instead of $FeCl_3$.

今回我々は、第 2 級あるいは第 3 級ベンジルアルコールに由来するメチル及びベンジルエーテルの選択的官能基変換法を開発した。本法は操作が簡便で、穏和な条件下短時間高収率で生成物が得られる点が特長である。アジドのみならずアリル基、アセチレン、あるいはシアノ基などの官能基も直接導入できるため、有機合成の短工程化を実現する手法として有用である。

Reference

1) Y. Sawama, S. Nagata, Y. Yabe, K. Morita, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16608.

1P-08

# P-キラルホスフィン配位子の特性を活用したキラル医薬品中間体の触媒的不斉合成

日本化学工業（株）研究開発本部　機能品第二研究部
○今本恒雄・田村健・張振鋒・堀内裕美・杉矢正

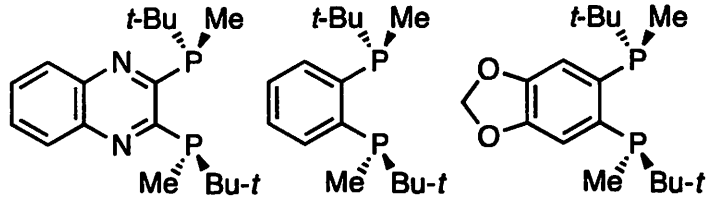
# Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Pharmaceutical Ingredients Utilizing the Characteristic Properties of P-Chiral Phosphine Ligands

Tsuneo Imamoto*, Ken Tamura, Zhenfeng Zhang, Yumi Horiuchi, Masashi Sugiya
Specialty Products R&D Department, Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.
11-1, 9-Chome, Kameido, Koto-ku, Tokyo, 136-8515, Japan
Imamoto@faculty.chiba-u.jp

Rigid P-chiral phosphine ligands, QuinoxP*, BenzP*, and DioxyBenzP*, all of which possess *tert*-butylmethylphosphino groups, are crystalline solids and can be readily handled in air. These ligands exhibit excellent enantioselectivities of up to 99.9% and catalytic activities of up to 10000 $h^{-1}$ TOF in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of dehydroamino acids and enamides. The practical utility of these catalytic systems has been demonstrated in the efficient preparation of chiral ingredients of several important pharmaceuticals.

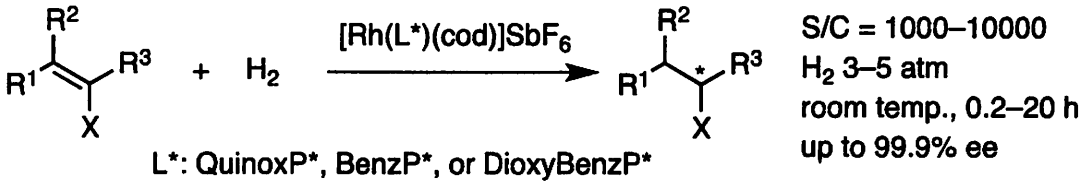
触媒的不斉合成における触媒効率とエナンチオ選択性は，用いるキラル配位子の性質に大きく依存する。それ故に、優れた触媒活性を発現する配位子の開発研究が長年にわたって行われてきた。中でも不斉ホスフィン配位子は光学活性遷移金属錯体触媒の根幹を担っており，新しいホスフィン配位子の開発が依然として重要な研究課題となっている[1]。

我々は先にリン原子上に不斉中心を有する配位子の開発研究を行い，BisP* や MiniPHOS 等の光学活性ビス（トリアルキルホスフィン）を合成した。これらの配位子はロジウム錯体触媒不斉水素化等の代表的な不斉触媒反応において極めて高い触媒効率と立体選択性を発現するものの，空気中で酸化されやすく，取り扱いが困難である難点があった。その欠点を克服すべく、さらに検討した結果，右図に示す３つの配位子 (QuinoxP*, BenzP*, DioxyBenzP*) を開発することができた[2-4]。いずれも立体化学的に等価な *t*-ブチルメチルホスフィノ基が芳香環のオルト位に結合

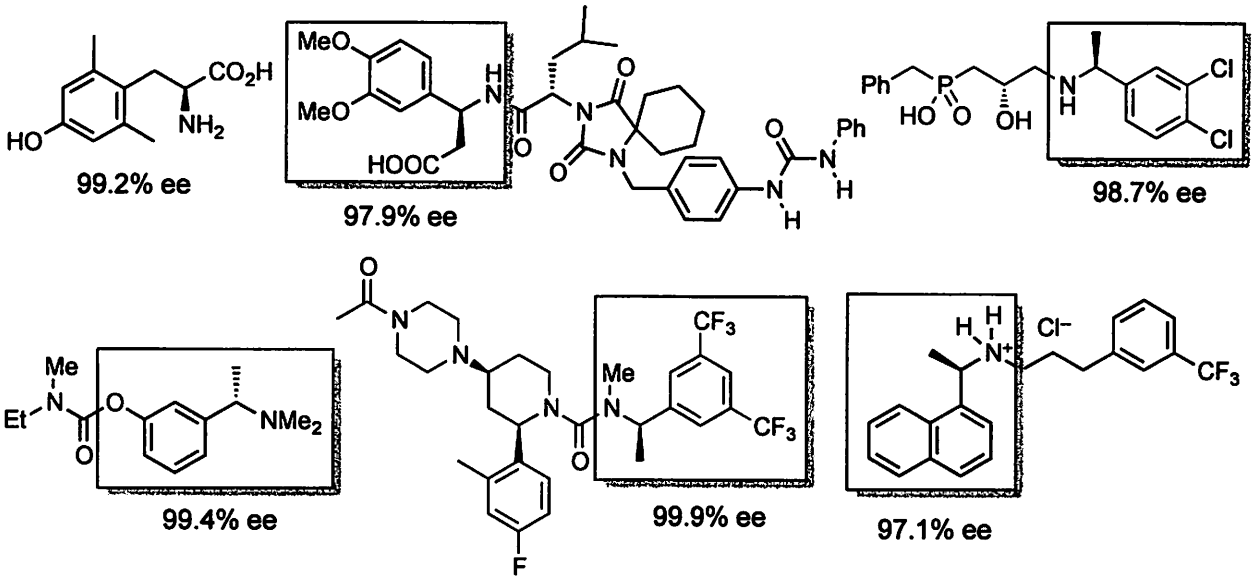


しており，剛直なキレート錯体を形成する。これらの配位子はいずれも結晶であり，空気中で容易に酸化を受けないことが大きな特徴である。

これらの配位子を含むロジウム(I)錯体を合成し，α-および β-デヒドロアミノ酸，エナミド等のプロキラルオレフィンの不斉水素化を試みたところ，温和な条件下で反応が進行し，極めて高い鏡像異性体過剰率で水素化物が生成した[4]。




さらにそれらの実験事実を踏まえて，医薬品製造中間体の合成を行った。その結果，(*S*)-2',6'-dimethyltyrosine, S9059 (VLA-4 antagonist), SDZ-ENA-713 (acetylcholinesterase inhibitor), CGP-55845 (GABA-B-antagonist), casopitant, cinacalcet hydrochloride 等の医薬品の製造中間体を高効率的に合成できることがわかった[4]。




これらの配位子はいずれも日本化学工業（株）で製造されている。とりわけ，QuinoxP*は工業的スケールで製造されており，上記の例のみならず様々な触媒的不斉合成に利用されつつある[5]。


1. Imamoto, T., in *Hydrogenation*, Ed. Iyad Karame, Chapter 1, pp. 3–30 (2012), InTech, Rijeka, ISBN 978-953-51-0785-9; http://dx.doi.org/10.5772/48584
2. Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934.
3. Tamura, K.; Sugiya, M.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4400.
4. Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhang, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1754.
5. 今本恒雄，「触媒の設計・反応制御事例集」技術情報協会編, PP. 689–695 (2013).

1P-09

# マイクロリアクタプラントを用いたポリメタクリル酸メチルの連続合成

(株) 日立製作所 日立研究所 [1]・(株) 日立製作所 インフラシステム社 [2]
○浅野由花子 [1]・富樫盛典 [1]・伊東禅 [2]

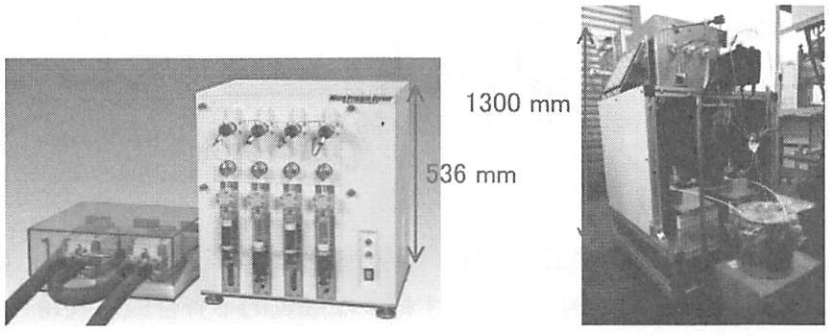
## Continuous synthesis of polymethylmethacrylate using a microreactor plant

Yukako Asano*[,1], Shigenori Togashi[1], Yuzuru Itou[2]
[1] Hitachi Research Laboratory, Hitachi, Ltd.
832-2, Horiguchi, Hitachinaka, Ibaraki, 312-0034, Japan
[2] Infrastructure Systems Company, Hitachi, Ltd.
603, Kandatsumachi, Tsuchiura, Ibaraki, 300-0013, Japan
yukako.asano.dp@hitachi.com

A microreactor with micro channels on the micrometer order provides "minituarized effects" in the reaction space such as fast mixing and accurate thermal control. In this study, a continuous synthesis of polymethylmethacrylate for 8 hours was performed using a medium scale microreactor plant with the production volume of 100 tons per year. As a result, the polymers with the number average molecular weight ($M_n$) of $8.8\times10^3$ were continuously obtained with the variation in 4.5%. The difference in the $M_n$ values was 4.8% compared to a laboratory microreactor system and the comparability of the reaction performance was ensured.

## 1. 緒言

数 μm から数百 μm の微細な流路を有するマイクロリアクタでは、迅速混合、精密温度制御、反応表面積の増大等のいわゆる「マイクロ化の効果」が発現し、化学反応が従来になく高速かつ高収率で進行することが期待されている[1]。我々は、図1に示すように[2]、年産数トンレベルのラボ・少量生産用マイクロリアクタシステムだけでなく、年産100トンレベルの中量産マイクロリアクタプラントや年産1000トンレベルの量産マイクロリアクタプラントの開発も行っている。




ラボ・少量生産用システム (MPS-α200)　　中量産プラント (一例)

図1　日立マイクロリアクタシステムの一例[2]

そこで、本研究では、重合開始剤として AIBN (アゾビスイソブチロニトリル) を用い、メタクリル酸メチルを加熱することにより得られるポリメタクリル酸メチルの合成反応をマイクロリアクタに適用した。中量産マイクロリアクタプラントにより8時間連続合成を行い、ラボ・少量生産用マイクロリアクタシステムによる結果との比較を行った。

## 2. 実験方法

ポリメタクリル酸メチル合成反応実験のシステムを図 2 に示す。AIBN がメタクリル酸メチルに対して 1 mol% に相当するよう、トルエンを溶媒とした 15.5 g/L の AIBN 溶液を作製した[3]。メタクリル酸メチルと AIBN 溶液の 2 液を同じ送液流量でポンプにて送液し、混合用リアクタおよび 100℃に加熱した PTFE 製チューブを通して生成物溶液を得た。生成物の分析にはゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) を使用した。

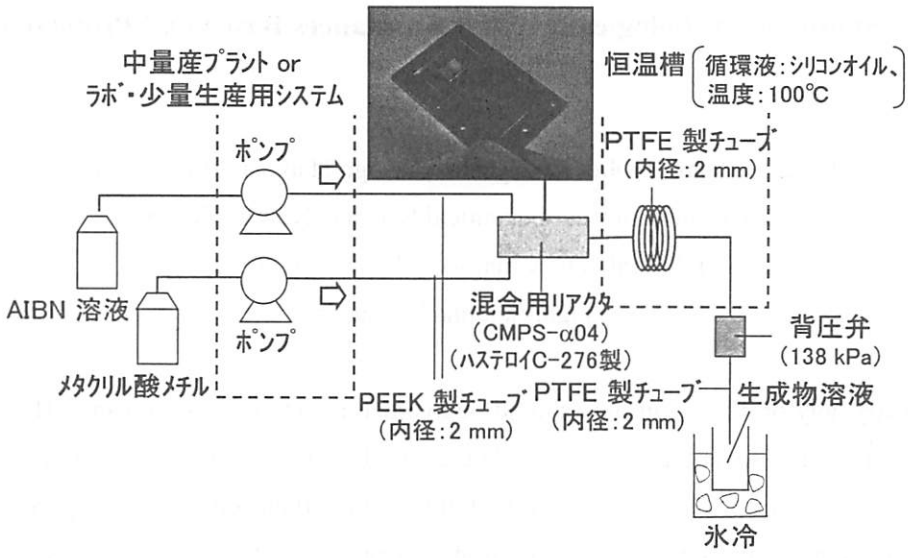



図 2　ポリメタクリル酸メチル合成反応実験のシステム

## 3. 実験結果および考察

中量産マイクロリアクタプラントにおいて、混合用リアクタの下流側の PTFE 製チューブ内の滞留時間 (反応時間) を 43 分に設定して 8 時間連続合成を行い、1 時間ごとに生成物の分析を行った。表 1 に、転換率、数平均分子量 ($M_n$) および分子量分布 ($M_w/M_n$) の平均値およびばらつきを示す ($M_w$ は重量平均分子量)。

表 1　中量産マイクロリアクタプラントによる 8 時間連続合成結果

| | 転換率 | $M_n$ | $M_w/M_n$ |
|---|---|---|---|
| 平均値 | 66.2% | $8.8\times10^3$ | 1.95 |
| ばらつき | 5.7% | 4.5% | 1.0% |

表 1 より、中量産マイクロリアクタプラントにより 8 時間連続合成した場合の各値のばらつきは、GPC による分析誤差 2～3% と中量産マイクロリアクタプラントの送液精度±3% の合計 (約 6%) の範囲内であり、$M_n$ が $8.8\times10^3$ である同一の重合物が連続的に得られた。また、ラボ・少量生産用マイクロリアクタシステムを用いたシリンジ間欠送液による結果と比較したところ、一番違いが大きい $M_n$ でも 4.8% の違いに収まり、2 つのシステムによる結果の同等性が確かめられた。

## 引用文献

1) 吉田潤一 監修：マイクロリアクター －新時代の合成技術－、シーエムシー出版 (2003)
2) 日立マイクロリアクタシステム：http://www.hitachi-pt.co.jp/products/si/mps/
3) T. Iwasaki *et al.*, *Macromolecules*, **38**, pp.1159-1163 (2005)

1P-10

# 「保護基工学」を活用した、生物活性物質の効果的合成

慶應義塾大学薬学部
○須貝 威・小林遼平・花屋賢悟・庄司 満

# Effective Syntheses of Biologically Active Substances Based on "Protective Group Technology"

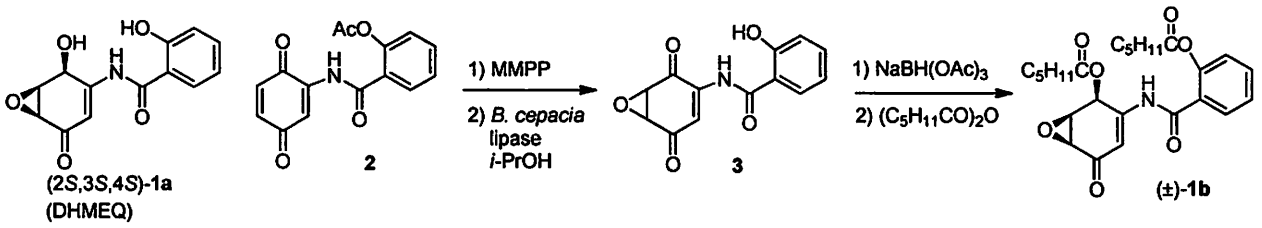
Takeshi Sugai, Ryohei Kobayashi*, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji
Department of Pharmaceutical Science, Keio University
1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan
sugai-tk@pha.keio.ac.jp

In process chemistry, any protective groups should be avoided as possible as we can. However, if they are inevitable, we need to take advantage of them. The examples of such protective groups bearing desirable features are listed as below: 1) low costs involving groups themselves and deprotection conditions, environmentally benign wastes under mild conditions; 2) protected forms and deprotection intermediates with the advanced properties suitable for the desired transformations; 3) the use of abundant glycosides as the starting materials and the use of oligosaccharide chains as protective group for the aglycons. In our poster, we present each example in the effective synthesis of biologically active substances; 1) DHMEQ dihexanoate; 2) okicamelliadiede; and 3) luteolin.

プロセス化学では、保護基は可能な限り避けるべきアイテムである。しかし、「必要悪」なら、1) コストが安く、良いタイミングで、安価で穏和な条件で脱保護できる、しかも廃棄物も環境によい；2) 化合物の物性を変え、さらに脱保護の中間体の物性を改善する；3) 入手容易な配糖体を原料にし、糖鎖部位をアグリコンの保護基として使うなど、逆に効果的に活用する必要がある。本ポスター発表では1)～3)それぞれ、当グループの検討事例を紹介する。

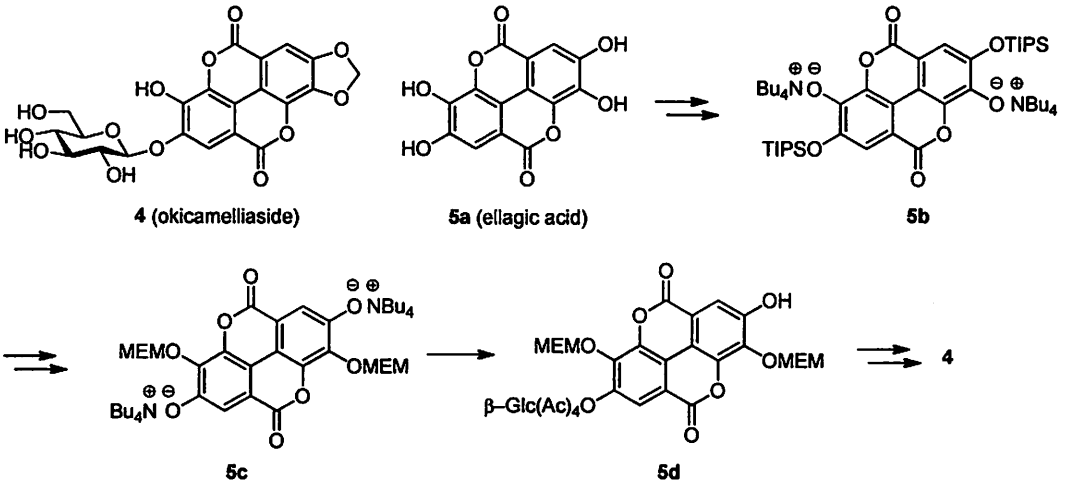
1) ジヘキサノイルDHMEQの合成：穏和な条件下、アセチル基を酵素触媒で脱保護

がん・炎症の治療薬として期待されるNF-κB阻害剤DHMEQ (**1a**)の重要前駆体、(±)-**1b**を大量調製するルート確立を検討した。鍵段階の一つであるエポキシ化は、中間体のフェノール性ヒドロキシ基が保護されていないと反応が遅い。安価なアセチルサリチル酸を出発原料に選べば、フェノール部位には必然的にアセチル基が導入されるが、必ずしも安定な保護基とは言い難い。それゆえ、保護下におけるキノン **2** の酸化条件は検討を要し、また、再現性よいエポキシ化には、弱酸性条件下作用可能な MMPP が唯一の方法であった。次のカルボニル基の立体選択的還元には、逆に脱保護し遊離フェノールとすることが不可欠だが、エポキシケトン **3** は酸・塩基条件どちらでも不安定である。*B. cepacia* リパーゼを用い中性条件下、イソプロピルアルコールを用いるエステル交換で **3** への収束を達成した[1]。



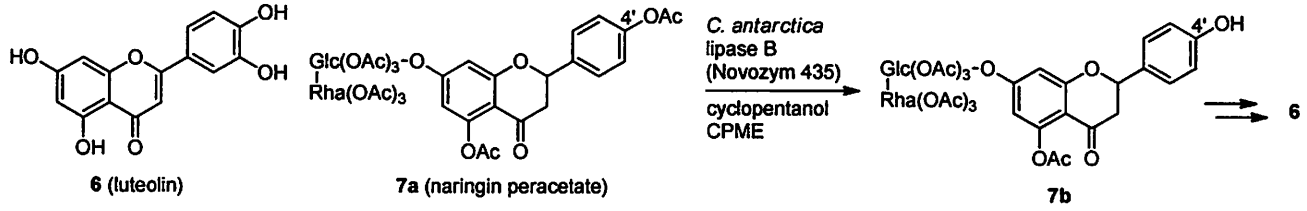

2) オキカメリアシドの合成：脱保護中間体、第四級アンモニウム塩の物性活用

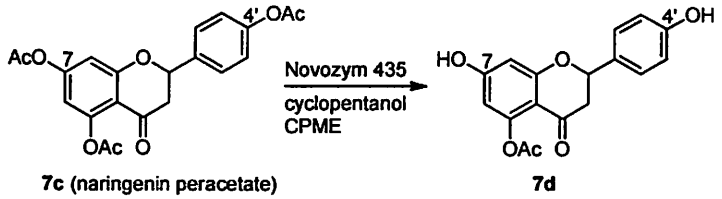
オキカメリアシド(**4**)は小野寺・安元らによってヤブツバキから単離され、強力な脱顆粒阻害活性を有し、アレルギー疾患治療薬として有望である。しかしアグリコンであるエラグ酸(**5a**)は水にも各種有機溶媒に対しても非常に難溶性なため、全工程を通じ中間体の溶解性維持が重要な課題である。本研究ではTIPS基にTBAFを作用させて生じる第四級アンモニウム塩**5b, 5c**が有機溶媒によく溶ける性質を活用し、MEM化、グリコシル化を経て初の全合成を達成した[2]。




3) ルテオリンの合成：配糖体の糖鎖を、保護基として活用

強力な抗酸化活性や破骨細胞分化抑制作用を持つルテオリン(**6**)の合成は、入手容易なフラボノイド配糖体、ナリンギンを全アセチル化し、**7a**に対し*C. antarctica*由来のリパーゼでエステル交換することにより4'-位のみ遊離とした**7b**を得、ここからカテコールへの酸化を経て達成した。




対応するアグリコン、ナリンゲニンの全アセチル体**7c**を同様の酵素反応に付したところ、4'-位に加え7-位のアセチル基の脱保護が併発、**7d**も得られてきた。この結果から、あえて配糖体(**7a**)を出発原料として用い、この位置を糖鎖で保護しておくことが、十分に意義があったと言える。

参考文献：1) *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1220 (2012).; 2) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 810 (2013).; 3) *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **92**, 14 (2013).

1P-11

# NMRによる光学純度決定法の医薬品開発への応用

エーザイ㈱　分析研究部
○澁口奈央，浅井由美，浅井直樹

## Application of NMR chiral purity determination method for drug development

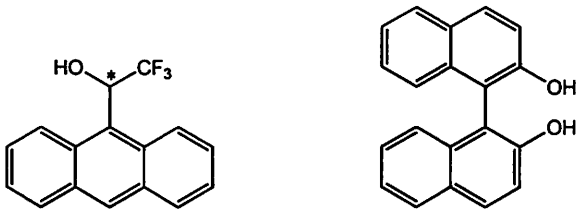
Nao Shibuguchi*, Yumi Asai, Naoki Asai
Analytical Research, Eisai Product Creation Systems
5-1-3, Tokodai, Tsukuba, Ibaraki, 300-2635, Japan
n-shibuguchi@hhc.eisai.co.jp

In recent years, chiral drug development has become standard practice in the pharmaceutical industry. Therefore, determination of the enantiomeric purity has gained much importance in the development of active pharmaceutical ingredients. Separation of enantiomers using HPLC or GC are common methods, however, these methods have limitations when enantiomer standards are not available. It has been known that NMR-based techniques can be also used to separate enantiomers, and we found this as useful alternative to compensate the weakness of chromatography-based techniques. This presentation focuses on utilizing chiral solvating agents (CSA) for evaluation of chiral purity without enantiomer standard sample by NMR.

近年、化学合成された医薬品のうち光学活性体が占める割合は増加傾向にあり、キラル分析の重要性も高まっている。一般的には、キラルカラムを使用したHPLC法やGC法が選択されるが、十分な分離が得られず試験法設定に労力を要する場合が多く存在する。また、鏡像異性体（エナンチオマー）標品が入手できないケースでは、通常これらの方法を適用するのは困難である。

一方、NMRスペクトルによる光学純度決定法として、ジアステレオマーに誘導体化する方法、ランタニドシフト試薬を用いる方法、溶媒和試薬（Chiral Solvating Agents, CSA)を用いる方法の三種類が主に知られている。今回、簡便かつ高磁場装置での分析に適したCSA法に着目し、医薬品開発における課題解決への応用を検討した。

CSAとしては、2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE) や1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) が一般的に使用される（図1)。これらがそれぞれのエナンチオマーと溶媒和し、ジアステレオメリックな関係となることにより、NMRスペクトル上でケミカルシフトに差が生じる。さらに、CSA法の特徴として、*R*体、*S*体のCSAを用いることにより、エナンチオマーと同一スペクトルを得られる点が挙げられる。エナンチオマーのシグナルが現れる位置が予測できるため、標品がなくとも分析試料のキラル純度を決定することができる（図2)。従って、合成経路において立体反転がないことを簡便に確認する手法として有用であると考えた。




TFAE　　BINOL

**図 1　TFAE と BINOL の構造**

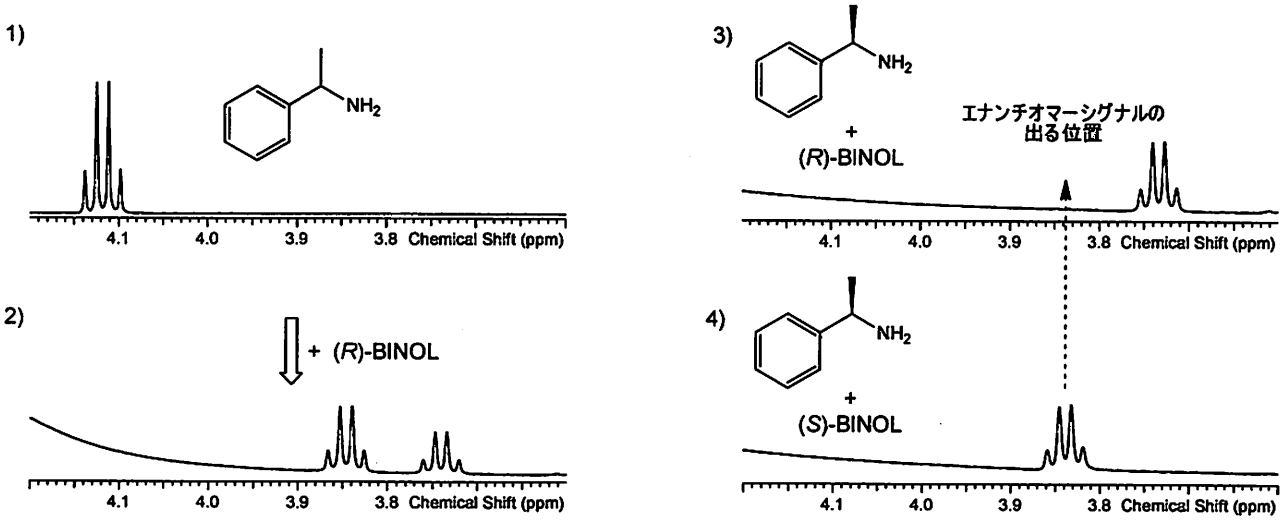



**図 2　CSA 添加によるシグナル変化**

1) 1-Phenylethyiamine (PEA) *R* 体と *S* 体を混合したもの

2) 1)に 4 等量の(*R*)-BINOL を添加したもの

3) (*R*)-PEA に 4 等量の(*R*)-BINOL を添加したもの

4) (*R*)-PEA に 4 等量の(*S*)-BINOL を添加したもの

今回、我々は、各種 CSA の評価、試料調製および NMR 測定条件の最適化をはかり、本法のコンセプトが医薬品開発における光学純度決定法として極めて有用であることを確認できた。詳細は、ポスターセッションにて議論する。

1P-12

# *N*-スルフェニルピロールから ピロロ[1,2-*b*][1,2]ベンゾチアジン-10-オンの合成

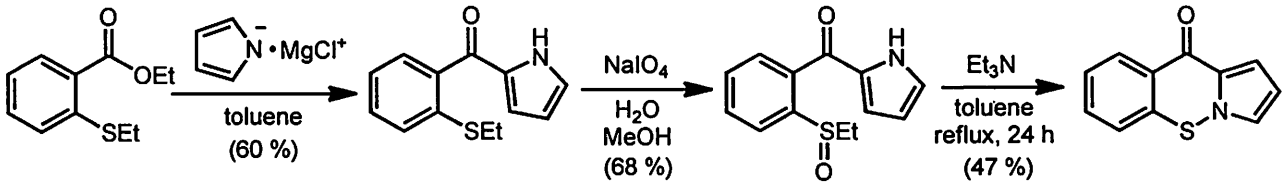
産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター[1]・東京理科大学理工学部[2]
○清水政男[1]，加藤大祐[2]，安藤亘[1]，小中原猛雄[2]

## Synthesis of pyrrolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-ones from *N*-sulfenylpyrroles

Masao Shimizu*[,1], Daisuke Kato[2], Wataru Ando[1], and Takeo Konakahara[2]
[1]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST),
1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
[2]Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science, Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan
m.shimizu@aist.go.jp

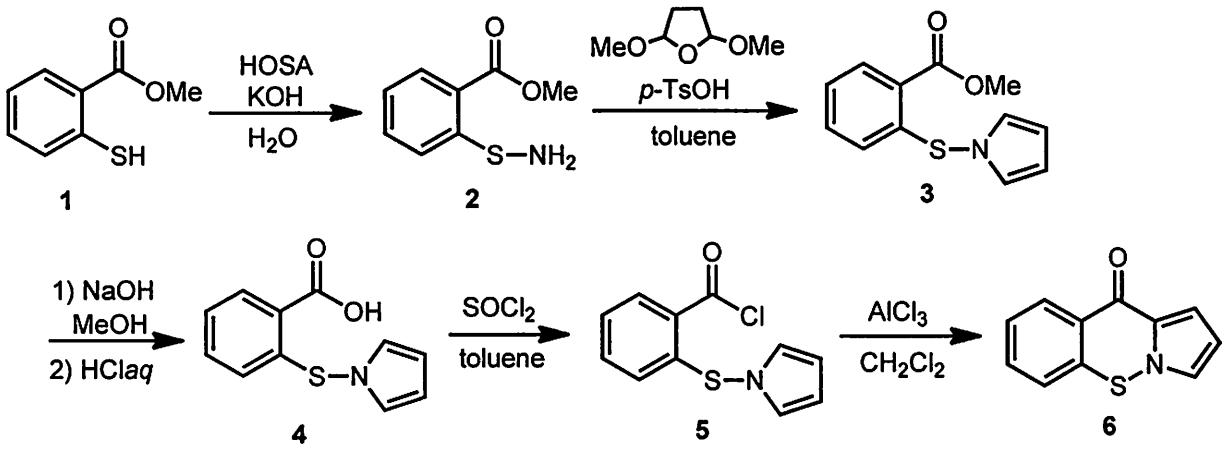
*N*-Sulfenylpyrroles were prepared by reaction of the *N*-unsubstituted sulfenamides which were synthesized with a chlorine-gas free method with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran. Using the *N*-sulfenylpyrroles as starting materials, pyrrolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-ones, whose antimicrobial activity was reported, were synthesized with intramolecular Friedel-Crafts reaction in a better yield than with a reported method.

窒素－硫黄結合を有するスルフェンアミド類は、種々の生理活性を持つ事が報告されているが、塩素ガスを用いて合成される塩化スルフェニル類を出発原料として製造するのが一般的であった。一方、当研究室ではこれまでに塩素ガスを用いないスルフェンアミド類の合成を報告してきた[1)]。そこで、本研究ではスルフェンアミド化合物に対する Clauson-Kaas 合成により、*N*-スルフェニルピロール類の合成を行い、これを出発物質にして、従来 Scheme 1 の方法によって合成され[2)]、抗菌作用が報告されているピロロ[1,2-*b*][1,2]ベンゾチアジン-10-オンの合成を行った。




Scheme 1. Reported method of pyrrolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-one synthesis.

まず、チオサリチル酸メチル(1)を水酸化カリウム水溶液中でヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸(HOSA)と反応させることにより、スルフェンアミドである 2-スルフェナモイル安息香酸メチル(2)を合成した。このスルフェンアミドはアミンやアミドと同様に、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラ




Scheme 2. Synthesis of pyrrolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-one

ンとの反応（Clauson-Kaas ピロール合成）により、*N*-スルフェニルピロール(3)を与えた。我々はこれまでに *N*-スルフェニルベンゾイミダゾールのような *N*-スルフェニル複素環化合物と各種求核剤との反応において、複素環化合物が脱離基として働いてスルフェニル化反応が進行することを報告してきた[3]。ところが、*N*-スルフェニルピロール(3)においては硫黄原子上での置換反応は起こらなかった。そこで、3 に対して水酸化ナトリウムによる反応を行うと、エステル位の加水分解のみが進行して、対応するカルボン酸(4)が得られた。塩化チオニルで酸塩化物(5)を合成した後、塩化アルミニウムを反応させると、分子内 Friedel-Crafts 反応が進行して、目的のピロロ[1,2-*b*][1,2]ベンゾチアジン-10-オン(6)が合成できた（Scheme 2）。さらに、種々の置換基を有する *N*-スルフェニルピロール(7)に対して、酸塩化物を単離することなく塩化アルミニウムとの反応を行い、目的の 8 を Table 1 に示す収率で合成することができた。

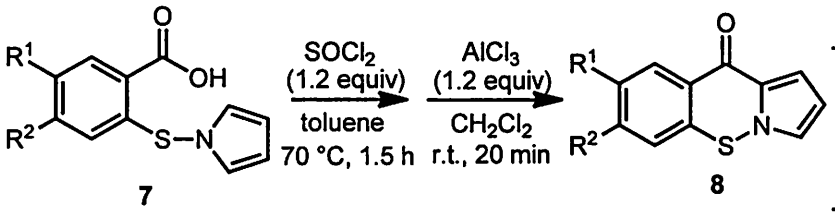



Table 1. Synthesis of **8** from **7**.

| $R^1$ | $R^2$ | Yield (%) |
|---|---|---|
| H | H | 73 |
| H | Me | 48 |
| H | MeO | 45 |
| F | H | 36 |

以上、本研究では *N*-スルフェニルピロールを塩化スルフェニルを用いずに合成し、分子内 Friedel-Crafts 反応を行う事により、従来の方法よりも高収率でピロロ[1,2-*b*][1,2]ベンゾチアジン-10-オンを合成することができた。

【参考文献】


1) M. Shimizu, H. Kikumoto, T. Konakahara, Y. Gama, and I. Shibuya, *Heterocycles*, **51**, 3005 (1999).
2) D. K. Bates and K. A. Tafel, *J. Org. Chem.*, **59**, 8076 (1994); US Patent, 5270307 (1993).
3) M. Shimizu, H. Fukazawa, S. Shimada, and Y. Abe, *Tetrahedron*, **62**, 2175 (2006); M. Shimizu, H. Fukazawa, J. Inoue, Y. Abe, and T. Konakahara, *Heterocycles*, **71**, 61 (2007).

1P-13

# イミダートの最小単位のみで構成される酸触媒アリールメチル化剤の開発

金沢大院医薬保
○山田耕平・藤田光・国嶋崇隆

## Acid-Catalyzed Arylmethylating Reagents with the Smallest Unit of Imidate Structure

Kohei Yamada*, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences, Kanazawa University
Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan.
kunisima@p.kanazawa-u.ac.jp

We have developed new acid-catalyzed *O*-arylmethylating reagents, 2,4,6-tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) and tris(*para*-methoxybenzyloxy)triazine (TriBOT-PM), based on the idea that formal trimerization of the smallest unit of alkyl imidate leads to 2,4,6-tris(alkyloxy)-1,3,5-triazine. The reaction of various alcohols in the presence of a catalytic amount of acid proceeded to give corresponding benzyl or *para*-methoxybenzyl ethers in high yields. Since TriBOT and TriBOT-PM are air-stable crystalline solids prepared from inexpensive cyanuric chloride and their all three arylmethyl groups are utilized for alkylation efficiently, they are practically useful.

【背景】酸触媒ベンジル（**Bn**）化反応並びにパラメトキシベンジル（**PMB**）化反応は酸性条件下でヒドロキシ基を保護する有用な方法である。これらの反応に汎用される **Bn** トリクロロアセトイミダートや **PMB** トリクロロアセトイミダート（**1** and **2**, Figure 1）は湿気や熱に弱いため、密閉・冷蔵保存が必要であることから、新たな反応剤の開発が望まれる [1]。

【デザイン・コンセプト】**1**, **2** の構造は、脱離基となるイミダート骨格に、電子求引性の $CCl_3$ 基を導入して脱離能を高めていると解釈できる。イミダートの最小単位を三量化させてトリアジン骨格とすれば、$CCl_3$ 基の除去によって失われた電子求引効果を電子不足な含窒素複素環で補償しつつ、構造中の一切の無駄を省くことができると考え、**Bn** 化剤 **tris(benzyloxy)triazine**（**TriBOT**）及び **PMB** 化剤 **tris(*para*-methoxybenzyloxy)triazine**（**TriBOT-PM**）をデザインした（Figure 1）。

**Figure 1. 新規反応剤の設計コンセプト**

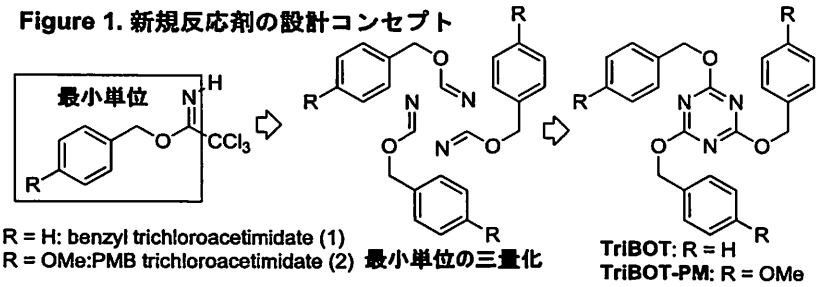


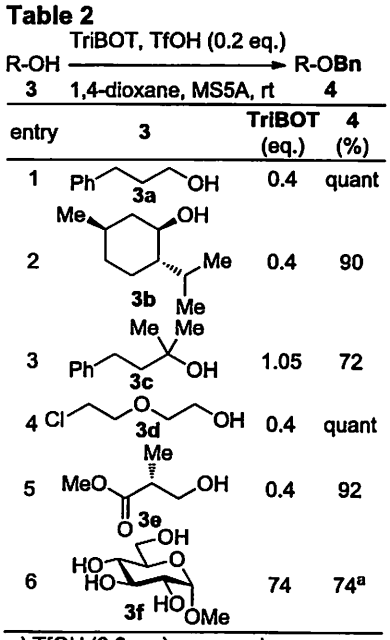

**Table 1. TriBOT, TriBOT-PMと、1, 2の比較**

| | 1, 2 | TriBOT<br>TriBOT-PM |
|---|---|---|
| 合成原料<br>wako製品(25g)<br>(Bn基1mol当たり) | $CCl_3CN$<br>(25,434円) | 塩化シアヌル<br>(7,353円) |
| 保存 | 密封冷蔵 | 空気中室温 |
| 性状 | 液体 | 結晶性固体 |
| 脱離基<br>(Bn基一つ当たり) | $C_2HCl_3NO$<br>(MW:161.4) | CNO<br>(MW:42) |

**TriBOT**, **TriBOT-PM** を、**1**, **2** と比較すると、以下の利点がある（Table 1）。①安価に合成可能、②空気中で安定、③固体で取り扱いやすい、④無駄な構造がないためアトムエコノミーが良い。今回我々は、**TriBOT**, **TriBOT-PM** が優れたアリールメチル化剤となることを明らかにしたので報告する[2)]。

【**TriBOT** を用いたベンジル化反応】**TriBOT** による **Bn** 化反応の条件を種々検討したところ、溶媒乾燥のためのモレキュラーシーブ 5A を添加した 1,4-ジオキサン中、室温下、0.2 当量のトリフルオロメタンスルホン酸（TfOH）を用いた場合に、反応が定量的に進行した（Table 2, entry 1）。このとき用いた **TriBOT** は 0.4 当量であったことから、**TriBOT** が持つ 3 つの **Bn** 基が全て有効に反応に寄与することが分かった。この反応条件に準じた条件下で、様々なアルコールの **Bn** 化反応を検討したところ、第二及び第三級アルコール、塩基性条件に脆弱な官能基を有したアルコールに対してもこれらを損なうことなく収率よく反応が進行した（entries 2-5）。高極性な糖誘導体は、低極性溶媒に溶解しないため、**1** により **Bn** 化することはできないが[1b)]、1,4-ジオキサンを反応溶媒とする **TriBOT** を用いることで、メチルグルコシド **3f** の４つのヒドロキシ基をすべて **Bn** 化することができた（entry 6）。このように、合成コストや安定性の利点のみならず、従来法では達成し得ない高極性な基質に対する **Bn** 化も可能であり、本反応剤の有用性を示すことができた。なお、ほとんどの反応は DME 中でも問題なく進行する。

**Table 2**

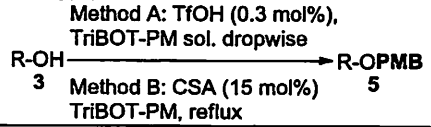


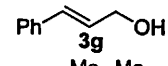
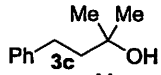
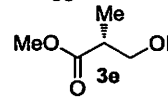
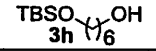

| entry | 3 | TriBOT (eq.) | 4 (%) |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 0.4 | quant |
| 2 |  | 0.4 | 90 |
| 3 |  | 1.05 | 72 |
| 4 |  | 0.4 | quant |
| 5 |  | 0.4 | 92 |
| 6 |  | 74 | 74[a] |

a) TfOH (0.8 eq.) was used.

【**TriBOT-PM** を用いた **PMB** 化反応】**TriBOT-PM** の場合は主に二つの反応手順が有効であることが分かった（Table 3）。A 法は微量（0.3 mol%）の TfOH 存在下、理論量に対し小過剰（0.37 当量）の **TriBOT-PM** 溶液を反応溶液に滴下する方法であり、B 法は理論量の約２倍の **TriBOT-PM**（0.6 当量）存在下、CSA や $BF_3{\cdot}OEt_2$ などの比較的弱い酸を加える方法である。酸性条件に弱いシンナミルアルコール **3g** を基質に用いた場合、A 法では収率は中程度にとどまったが、B 法では収率が向上した（entries 2, 3）。このことから、超強酸に対して高い耐性を持つ基質では、反応時間やコスト・環境面から A 法がより好ましく、酸耐性の低い化合物については B 法の方が適当であると考えられる。溶媒には酢酸エチル（entry 1）や THF（entries 2-8）のほか、DME やトルエンも使用可能であり、各々の基質に合わせた反応条件の微調整が可能である。

**Table 3**




| entry | 3 | Method | TriBOT-PM (eq.) | 5 (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | | A | 0.37 | 94 |
| 2 |  | A | 0.4 | 66 |
| 3 | | B | 0.65 | 85 |
| 4 |  | B | 2 | 94 |
| 5 |  | A | 0.4 | 77 |
| 6 | | B | 0.6 | 92 |
| 7 | | B[a] | 0.6 | 81 |
| 8 |  | B | 0.7 | 84 |

a) $BF_3{\cdot}OEt_2$ (0.3 mol%) was used as a catalyst and the reaction was conducted at rt

【参考文献】(1) (a) Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240. (b) Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247. (2) Yamada, K.; Fujita, H.; Kunishima, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026.

1P-14

# 酢酸ナトリウムが加速するポリハロメタン類のオレフィンへの原子移動ラジカル付加反応

岐阜薬科大学
○中谷亮祐・澤間善成・今西崇宏・藤原佑太・門口泰也・佐治木弘尚

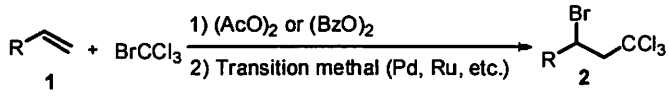
## Sodium acetate-accelerated atom transfer radical addition of polyhalomethanes to olefins

Ryosuke Nakatani*, Yoshinari Sawama, Takahiro Imanishi,Yuta Fujiwara,
Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University
25-4, Daigakunishi 1-chome,Gifu-shi,Gifu-ken,501-1196,Japan
096033gpu@gmail.com

Atom transfer radical additions (ATRAs) of bromotrichloromethane as polyhalomethane to olefins are the high atom economic method to introduce bromo and trichloromethyl group, which is an equivalent of a carboxylic acid. In general, these additions are accomplished using diacetyl peroxide or benzoyl peroxide bearing risk of the explosion as a radical initiator or the transition metals possessing some problems such as the their cost and metal residual property into products. Herein, we demonstrate the environmental friendly atom transfer radical addition using cheap and versatile sodium acetate in dimethoxyethane.

ブロモトリクロロメタン($BrCCl_3$)などのポリハロアルカン類をアルケンに付加する原子移動ラジカル付加(Atom transfer radical additions: ATRA)反応は、カルボン酸等価体であるトリクロロメチル基とともに臭素を一挙に導入するアトムエコノミーの高い手法である。最近我々は、Pt/C を触媒としたトリクロロメチル基の官能基選択的接触水素化による *gem*-ジクロロメチル体の合成法を確立している。[1]*gem*ージクロロメチル基は加水分解によりアルデヒドに容易に変換されるため、アルケンを基質とした $BrCCl_3$ による ATRA 反応は、カルボン酸ならびにアルデヒド等価体を合成するための増炭型手法として有用である。一般に ATRA 反応では、過酸化ジアセチル[$(AcO)_2$]や過酸化ベンゾイル[$(BzO)_2$]などの活性な過酸化物をラジカル開始剤とした方法が古くより知られているが、爆発の危険性とともに、副反応として併発するアルケンのラジカル重合が問題となる。(Scheme 1; conditions 1)[2]最近では遷移金属による反応が活発に研究されているが、触媒のコストや生成物中への金属の残留が懸念される(Scheme 1; conditions 2)。[3]ところで最近、酢酸ナトリウム(NaOAc)が微弱ながらもアセチロキシルラジカルとしてラジカル種を発生することが報告された。[4]そこで我々は、NaOAc が媒介する、安全な環

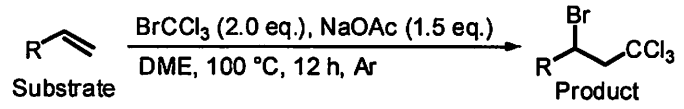
Scheme 1: Background

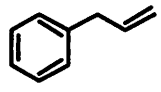
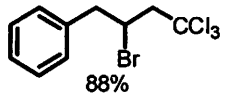
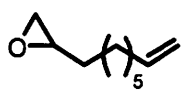
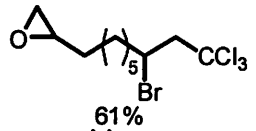
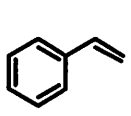
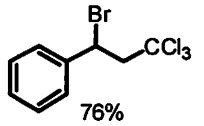
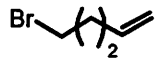
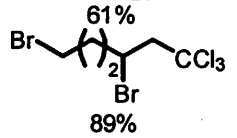
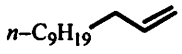
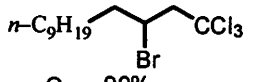
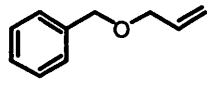
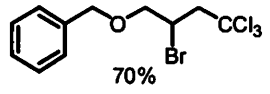
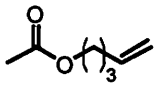
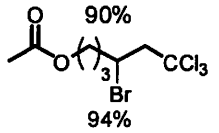
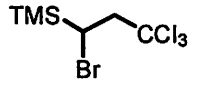


境調和型 ATRA 反応の開発を目指して研究を開始した。

詳細な検討の結果、様々なアルケンを基質として NaOAc (2 eq.)および $BrCCl_3$ (1.5 eq.)存在下、ジメトキシエタン(DME)中で加熱還流することで、ATRA 反応が効率的に進行し、対応するポリハロアルカン類が高収率で得られることを見出した(Table 1)。本反応は基質適応性が高く、アリルベンゼンやスチレン、また脂肪族モノ置換アルケンから対応するトリクロロメチルブロモ体が得られる。また、緩和なラジカル種である NaOAc を使用するため、分子内にアセトキシ基やエポキシ基、アルキルブロミド、ベンジルエーテル、TMS 基などが共存していても、これらの官能基に影響を及ぼすことなく ATRA 反応が円滑に進行した。

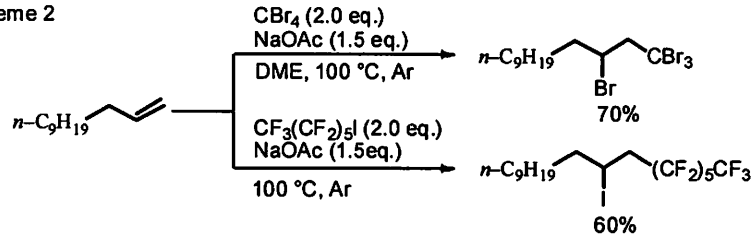
Table 1




| Substrate | Product | Substrate | Product |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  | |  |

さらに本法は、$BrCCl_3$ 以外のポリハロアルカンでも進行し、テトラブロモメタン($CBr_4$)やヨードポリフルオロアルカン[$CF_3(CF_2)_5I$]を用いることで、対応するトリブロモメチルブロモ体ならびにポリフルオロアルキルヨード体を得ることができた(Scheme 2)。

Scheme 2




以上、弱塩基として用いられる NaOAc がラジカル反応を媒介することを見出した。本反応の生成物は官能基変換が容易な臭素やトリクロロメチル基を有しており、従来法では適応困難であるアセトキシやアルキルブロミドなどの官能基を残したまま、反応を進行させることができる。また、NaOAc だけでラジカル反応が促進される初めての例であり学術的にも重要であるとともに、爆発性試薬や遷移金属を全く必要としない環境調和型の反応として有用である。


1) *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 771.

2) M. S. Kharasch et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1105.

3) D. Motoda et al. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 261.

4) L.-S. Wang et al. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5047.

1P-15

# 効率的 One-Pot ペプチド液相合成；次世代型 AJIPHASE®技術の開発

味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所
○高橋 大輔・猪股 辰治・福井 達也

# Efficient peptide synthetic approach using one-pot synthesis in solution phase; New AJIPHASE® technology

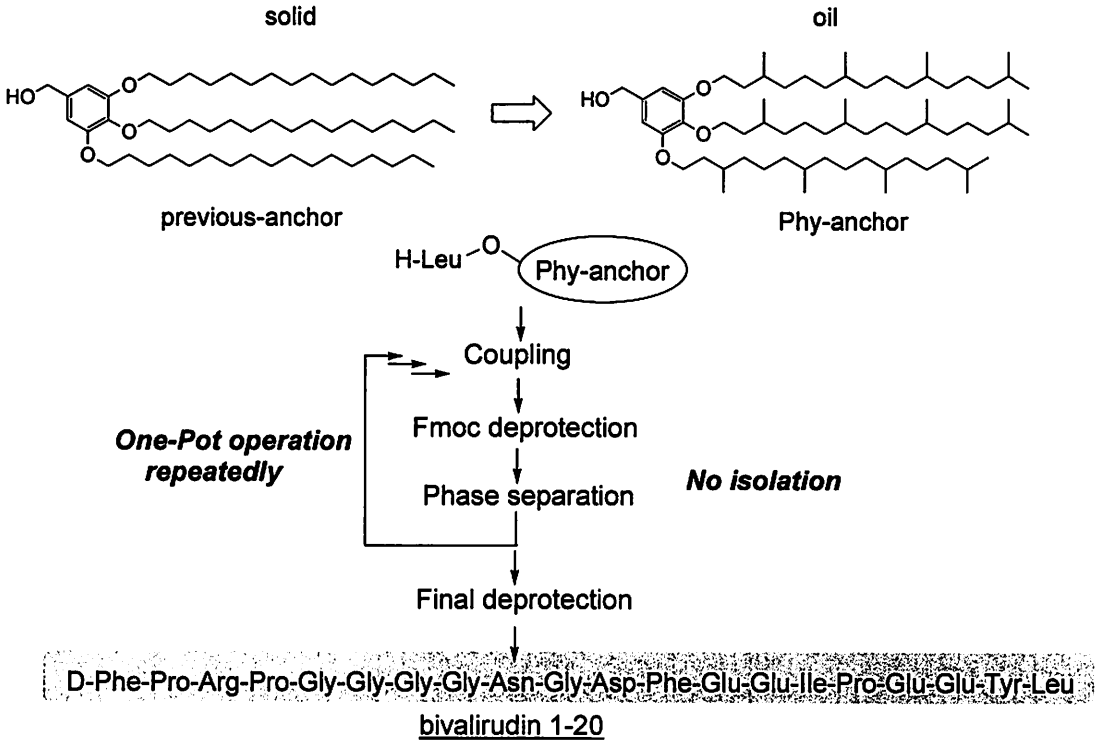
Daisuke Takahashi*, Tatsuji Inomata, Tatsuya Fukui
Research Institute for Bioscience products and Fine chemicals, AJINOMOTO Co., Inc.
1730 Hinaga Yokkaichi Mie, 510-0885, Japan
daisuke_takahashi@ajinomoto.com

We have reported AJIPHASE® technology, a novel methodology of liquid-phase peptide synthesis. This retains strong points of both synthetic approaches: solid-phase peptide synthesis (SPPS) and liquid-phase peptide synthesis (LPPS). However AJIPHASE® has still had room for improvement in especially complicated work-up for isolation. In these studies, one-pot synthesis without isolation can be realized in peptide elongation by using new type of anchor support compound having branched chains and using new reagents for Fmoc deprotection step. We succeeded the synthesis of a 20 mer peptide with this method efficiently.

近年、ペプチド医薬の開発が益々盛んとなり、同時にペプチド合成の必要性も増すばかりである。液相合成と固相合成に大別されるペプチド合成は、簡便な操作で後処理可能な固相法を中心に開発されているのが実状である。一方、液相法は大量合成時に適しており、各段階で単離・精製が可能であるため、一般的に得られるペプチドの純度が高いという長所を有している。しかしながら、液相法を長鎖ペプチドや親水性・疎水性ペプチドに適用させるのは溶解性や操作性の面から困難な場合が多い。さらには、各中間体ペプチドの物性を考慮した後処理方法の設定が必要なためプロセス開発に手間と時間を要し、また製造期間も長期におよぶという欠点があった。これら液相法問題点の克服を試みる手法も数々報告されている。いずれも固相法のコンセプトを応用させたものであり、Tamaki らは長鎖脂肪族ベンジル型の保護基をC末端の「アンカー」として用いペプチド鎖を伸長している[1)]。その後、千葉らや我々も同様の方法論によるアンカーの開発を報告している[2-3)]。また、伝統的な液相合成法で単離を省略し抽出法を試みる報告もされているが[4)]、対応できるペプチド鎖長が限定的、煩雑となる後処理工程に時間を要すなど、未だ課題が残されていた。

我々はより迅速、且つ、汎用性の高いペプチド鎖伸長合成法を確立すべく課題克服に取り組んだ。その結果、先ず、アミノ酸1残基伸長毎に2回必要であった沈殿単離工程を1回に省略することに成功した。縮合で残存するアミノ酸は二重付加体不純物の生成原因となる物質であるが、既存法の

MeCN などを沈殿溶媒に用いて単離を省略すると淘汰が不完全であった。しかし、沈殿溶媒に水を加えるという簡単な変更のみでアミノ酸を次工程縮合までに淘汰でき、二重付加体生成を抑制し一回の単離操作のみでペプチド伸長合成が可能となった。




そして、更に効率的なプロセスにすべく、単離を完全に無くしたワンポットペプチド合成を試みた。即ち、沈殿単離せずに抽出洗浄のみでペプチド鎖を伸長するというものである。この方法論の達成には、①ペプチドが長鎖でも抽出操作可能な溶解度を保有すること、②抽出時に夾雑物を水層へ完全に淘汰できること、の二点の克服が必須であった。

高溶解度を与えるアンカーの開発を実施した結果、長鎖脂肪族を現行の直鎖アルキルから、油状性を有する分岐鎖アルキルにすることで飛躍的に溶解度が向上することを見出した。また、夾雑物の水層への淘汰に関しては、含硫化合物を脱 Fmoc 化試薬として用いることで、分層性不良など観察されることなく、Fmoc 基の残骸であるフルベンなどの夾雑物を効率よく水層へ淘汰できることを見出した。この方法を用いてモデル化合物とした bivalirudin 全 20 残基を伸長合成した結果、各中間体ペプチドを一切単離することなく、効率的に目的物ペプチドを取得することに成功した。これにより、ワンポット・抽出法でのペプチド合成という新たな方法論を見出すことができた。


1) Tamiaki, H.; Obata, T.; Azefu, Y.; Toma, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 733.
2) Kitada, S.; Fujita, S.; Okada, Y.; Kim, S.; Chiba, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4476.
3) Takahashi, D.; Yano, T.; Fukui, T. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4514.
4) Eggen, I. F. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 98.

1P-16

# 統計的粒子画像イメージング法による医薬品原薬結晶の湿式粉砕過程評価

スペクトリス株式会社　マルバーン事業部
○ 笹倉大督

# Evaluation of wet milling process of pharmaceutical drug crystal by statistical particle imaging method

Daisuke Sasakura*
Malvern Japan ,Div of Spectris Co.Ltd,.
Tsukasamachi-Bldg 5F, 2-6 Tsukasamachi, Kanda, Chiyodaku, Tokyo.
daisuke.sasakura@malvern.com

Wet milling process is commonly used for improvement and pretreatment of pharmaceutical crystallization and synthesis process of drug which objections are improvements of any drug property, particle size distribution control and purification of drugs. Particle characterization is important to prediction of process behavior. Previously, particle characterization was used by volume based particle size as commonly index of this issue. However, particle shape and amount of small particle depending on number based approach are important as well as particle size characterization. This study will be report to particle characterization of wet milling process using by statistical particle imaging method.

## 1. 緒言

湿式粉砕は、粒子径分布の制御、薬物の精製、あるいは溶解性の改善などを目的として、医薬品の合成や結晶化プロセスにてよく使われる手法である。その薬物粒子の特性の支配因子は主に粒子のもつ物性であり、その挙動を深く理解することは意義深い。この問題に対して、従来は主にはレーザー回折法などを用いた粒子径分布による評価が行われてきた。本法は迅速に測定可能であり、インライン分析への適用も容易である事から広く用いられているが、基本的には体積を基準とした粒子径分布での評価になり、また、形状の影響も無視できない。医薬品の粒子の多くは粉砕初期においては針状、異形をしていることが多く、またその微粉の率も重要な要素になりうる。特に、形状の問題に関しては、米国薬局方(USP776) においては、"...For irregularly shaped particles、characterization of particle size must include information on particle shape.(…不規則な形状の粒子について、粒子径の特性は、形状の情報を含めなくてはならない)"と記載されている。これは、粒子を評価するときに、その粒子の形状が粒度分布に及ぼす影響が少なくないことを意味する。本研究では、統計的画像イメージング法を用い、粉砕挙動のモデル的考察を実施し、その適用の可能性を検討した。

## 2. 統計的画像イメージング法

本法は、ISO でも「Image analysis method」と定義された手法を基本としており、粒子を 1 粒子ごとに画像解析することで、粒子径のみならず、形状も同時に評価可能な手法である。具体的には、撮像した粒子画像を CCD で分画し、2 値化してそのピクセル数で径(円相当径など)に換算する。また、その画像の形状から円形度、包絡度、アスペクト比なども同時に計算可能な手法である。

得られる結果は、個数基準、体積基準粒子径と形状である。画像イメージング法では、粒子一つ

一つを撮像するため、個数基準により、微粉率の算出が容易、異形粒子の判別がしやすい、などという利点がある。

## 3. 実験及び機器

イブプロフェンをモデル薬物として用いた。10%の懸濁溶液を作成し、乳鉢を用いて解砕を行い、粉砕工程とした。サンプリングの時間は 0、1、5、10 分とした。得られた懸濁溶液を動的フロー式粒子画像イメージング分析装置 FPIA3000(Malvern 社製)にて粒子画像を取得し、解析を実施した。粒子は概ね 5 千個前後を測定し、粒子径分布、並びに形状の観察を行った。

## 4. 結果

得られた粒度分布結果を Fig.1 に示した。体積基準、個数基準ともに解砕時間による変化を観察することができたが、個数基準の方がより微粉を鋭敏に捉えることが可能であった。

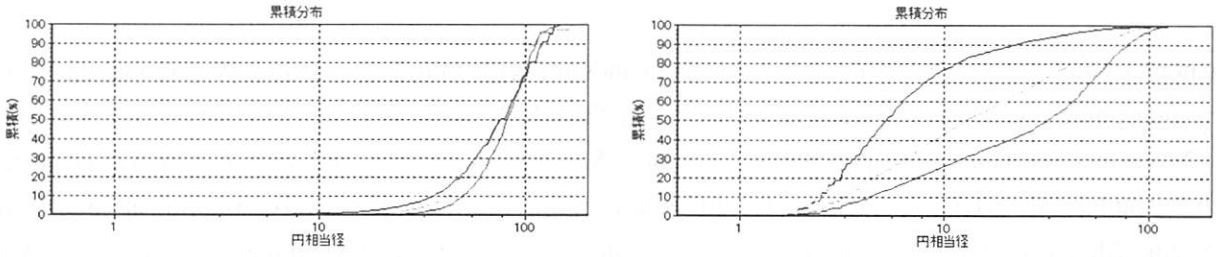



Fig.1　Left; Volume Based PSD , Right; Number Based PSD

また、円形度と粒子径の変化を 2 次元スキャッタグラムで検討した結果を Fig.2 に示した。解砕時間とともに、大粒子側（10μm）以上の粒子に関して、円形度の減少、並びに微粉の上昇が明らかになった。一方、アスペクト比は、分布の差異は見られず、変化は小さく、細長い粒子の解砕が起きていなかった。

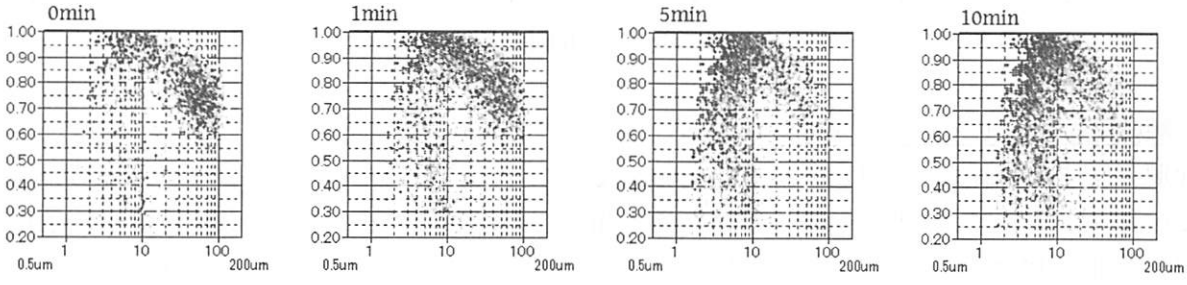



Fig.2　Two dimensional scatter gram PSD vs Circularly

## 5. まとめと考察

粒子径は、微粉側の供給が著しく大きいことを個数基準から確認した。粉砕の工程は微粉の供給を基準にすると終点に近いことが分かった。円形度の解析から、粉砕に大粒子側(＞20um 以上)が円に近づいていることが明らかになった。これは、粉砕工程の進行に伴ってのいびつな形状のもの(凝集物)が減少していることを示唆する。アスペクト比の解析から、大粒子側(＞20um 以上)アスペクト比には変化がないことが明らかになった。これは、微粉は凝集の破壊から供給され、細長い粒子の解砕によるものではないことが示唆された。

1P-17

# 触媒配位子用ホスフィン化合物の工業化と応用

（北興化学工業）○伊藤伸浩，藤澤直毅，鈴木健太，田原義博，隈元信満

## Industrialization and application of phosphines for catalyst ligand

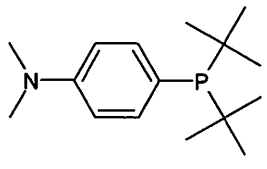
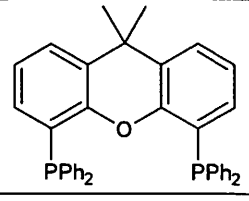
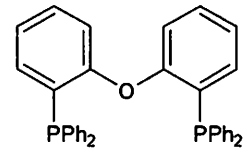
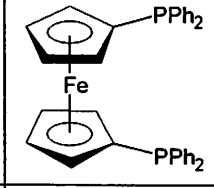
Nobuhiro Ito*, Naoki Fujisawa, Kenta Suzuki, Yoshihiro Tahara, Nobumichi Kumamoto
Fine Chemicals Research Laboratories, Hokko Chemical Industry, Co., Ltd.
2165, Toda, Atsugi-shi, Kanagawa, 243-0023, Japan
ito-no@hokkochem.co.jp

Organophosphines are very useful compounds as ligands for cross-coupling reaction. We are manufacturing many phosphine compounds using organometallic methodology, such as Grignard reaction, lithiation, etc. Last November, we launched 4 phosphines, Amphos, Xantphos, DPEphos, and dppf as commercial lineup. Each ligand has characteristic reactivity for different coupling reactions. Especially, Amphos is good ligand for Suzuki-Miyaura reaction and Buchwald-Hartwig amination reaction, and Xantphos has high reactivity for imination reaction.

ホスフィン化合物は遷移金属錯体を触媒としたクロスカップリング反応の配位子として用いられる重要な化合物であり、近年でも高活性な配位子の開発が活発に行われている。当社ではこれまで有機金属反応によりホスフィン化合物を工業的に製造し、またこれらを配位子に用いたクロスカップリング反応により有用な化合物を供給している。本発表では新たに工業化に成功した4種のホスフィンと、そのクロスカップリング反応への応用例を紹介する。

1. 触媒配位子としてのホスフィンの製造

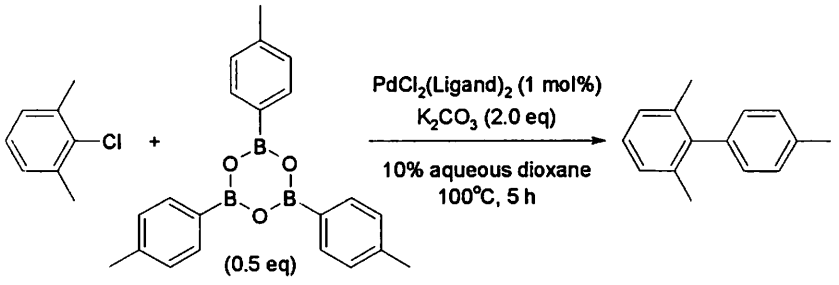
北興化学ではこれまで、得意とするGrignard反応によるトリフェニルホスフィンの製造をはじめ、多くの種類のホスフィン化合物を金属求核剤を用いて製造している。また2003年には配位子用のホスフィン化合物としてトリ(*tert*-ブチル)ホスフィンのトンレベルの製造に成功している。今回我々は、配位子用途として空気中で安定に取り扱うことができるAmphos、Xantphos、DPEphos、dppfの4化合物の工業化に成功し、2012年11月より商業販売を開始した。

| Name | Amphos | Xantphos | DPEphos | dppf |
|---|---|---|---|---|
| structure |  |  |  |  |
| CAS# | 932710-63-9 | 161265-03-8 | 166330-10-5 | 12150-46-8 |

2. カップリング反応への応用と各ホスフィンの特徴

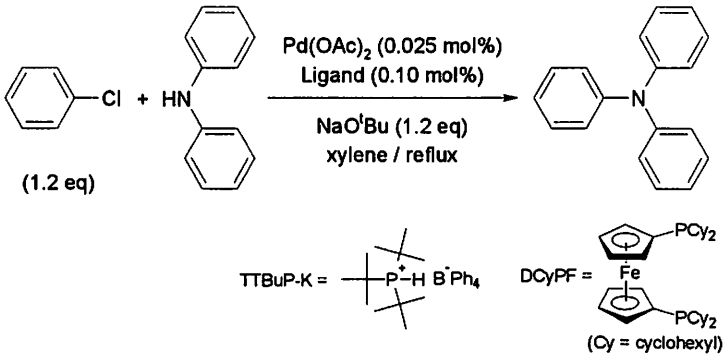
ホスフィンを配位子とする遷移金属錯体が触媒効果を発揮する反応は数多く報告されている。これらのうち一般的なカップリング反応における配位子としての有用性を上記4化合物を中心に比較したところ、Amphosは下式の鈴木-宮浦反応やBuchwald-Hartwigアミノ化反応において他の*tert*-ブチルホスフィン配位子類と同等以上の活性を示し、またXantphosはイミノ化反応において非常に優れた活性を示した。

＜鈴木-宮浦反応＞



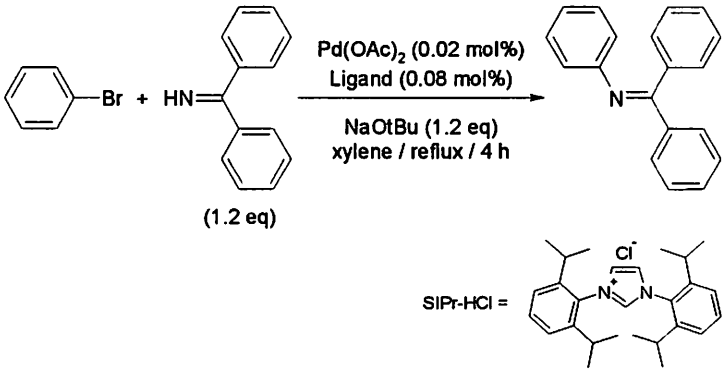

| Ligand | conversion (%) |
|---|---|
| Amphos | 89.9 |
| $tBu_2PCy$ | 63.0 |
| $tBu_2PPh$ | 51.7 |
| Xantphos | 4.3 |
| dppf | 0.0 |

＜Buchwald-Hartwigアミノ化反応＞




| Ligand | time | conversion (%) | yield (%) |
|---|---|---|---|
| Amphos | 2 h | 99.9 | 99.5 |
| $^tBu_2PCy$ | 4 h | 99.4 | 96.7 |
| $^tBu_2PPh$ | 6 h | 99.9 | 99.4 |
| TTBuP-K | 6 h | 99.9 | 98.9 |
| DCyPF | 6 h | 83.7 | - |
| DPEphos | 6 h | 17.9 | - |
| Xantphos | 6 h | 12.5 | - |
| dppf | 6 h | 22.8 | - |

＜イミノ化反応＞




| Ligand | conversion (%) |
|---|---|
| Xantphos | 99.8 |
| dppp | 46.0 |
| DPEphos | 37.9 |
| dppf | 17.1 |
| SIPr･HCl | 5.5 |
| Amphos[1)] | 50.4 |
| $^tBu_2PPh$[1)] | 15.6 |

1) 2 mol% of $Pd(OAc)_2$ and 8 mol% of Ligand were used

1P-18

# LC-MS による不純物 fate-map の構築と不純物管理戦略

エーザイ（株）原薬研究部
○赤尾淳史・中村昌広・大江浩志・渡部貴文・堀昌樹・鴨東美絵・若井潤・尾田光生

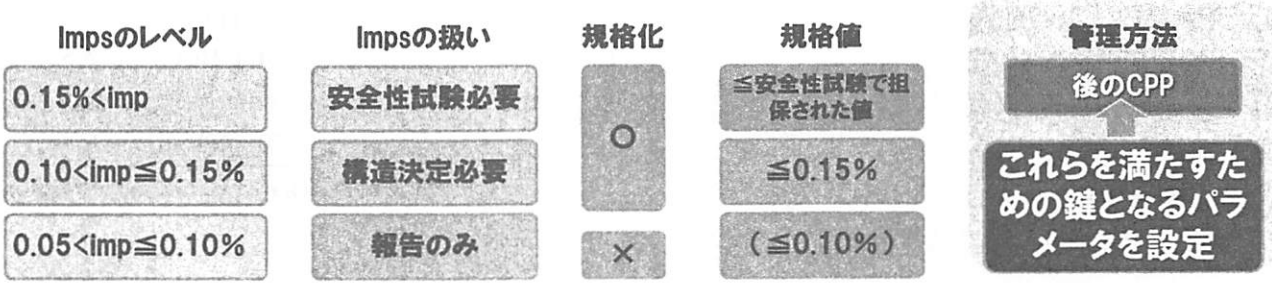
## Construction of Impurity Control Strategy by using LC-MS Fate-Mappings

Atsushi Akao,* Masahiro Nakamura, Hiroshi Oe, Takafumi Watanabe, Masaki Hori, Mie Kamoto, Jun Wakai and Mitsuo Oda
API Research, Eisai Product Creation Systems
22-Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 314-0255, Japan
a-akao@hhc.eisai.co.jp

Our process chemists often had a lot of bother controlling impurities which were even less than 0.1%. I n this presentation, we would like to discuss about how to construct the impurity control strategy by using LC-MS.

プロセス研究における主な検討課題は、効率的な合成ルートの構築、収率改善、グリーンなプロセス構築、また低コスト化などが考えられる。それらの中で、プロセス研究者が最も関心を抱くものの１つは、不純物をいかにコントロールするかであろう。プロセス研究者の多くは、たった 0.1%（もしくは、さらに低い ppm レベル）の不純物の増減に神経を磨り減らし、何日も眠れぬ日々を過ごした経験をもつに違いない。新規開発の医薬品候補化合物の原薬中の不純物は、国際調和会議の品質に関するガイドライン[1]に従いその残留量を管理しなければならない（Table 1）。近年，医薬品品質の厳格化に伴い、新薬の開発後期においては、厳重な不純物制御とそのエビデンスが求められ、効率的かつ合理的な不純物管理戦略の構築が、後期開発を進める上での１つの鍵となる。特に、マイナーなプロセス不純物は、一般的な有機化学の知識を超えるような生成経路をとることもあり、制御方法を確立するためには、不純物の生成機構を推定するための構造情報の提供が重要となる。

Table 1　Control levels and specifications of impurities (Imps) in drug substance



液体クロマトグラフィー質量分析計（LC-MS）は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）上に出現した不純物ピークの構造情報（分子量）を非常に簡便に測定することができ、近年、プロセス研究の多くの場面で利用されている。我々は、高分解能のタンデム型 LC-MS（ThermoFisher Scientific 社製 LTQ Orbitrap XL）を利用し、その利点である、正確な精密質量および MS/MS による確度の高い構造推定力を駆使することにより、不純物の即座の構造推定とトレース、および網羅的な不純物情報収集を行い、本来、一つ一つの不純物を単離・構造決定しなければ構築できなかった不純物管理戦略を、迅速に構築している。例えば、Figure 1におけるある工程の HPLC クロマトグラム上、メインピーク（E-3）の他に 2 つの不純物（A, B）が観測され、LC-MS 測定の結果、不純物 A がジアステレオマーと推定され、不純物 B は構造不明であったとする。このとき、我々が利用している高分解能のタンデム型 LC-MS であれば、精密質量から分子式を、MS/MS からは部分構造を推定することができ、不純物 B の構造を確度高く推定できる。それに加え、次工程の LC-MS を測定し、前工程の推定構造から予想される精密質量について、MS クロマトグラム抽出を行えば、前工程の A、B 2 つの不純物に対応するピーク A'および B'を容易に同定できる。また、新規不純物 C があれば、前工程と同様、即座に構造を推定できる。このように即座の構造推定と、そのトレースにより明らかにした不純物の推移を、我々はマッピング（我々は fate-map と呼ぶ）することにより不純物管理のアウトラインを描き、管理戦略を構築している。

本発表では、上述のような LC-MS による不純物管理戦略構築の一端を紹介し、管理戦略構築法について議論する。また可能なら、聴講者からも不純物コントロールに関する苦労話や、製薬会社間で共有できる不純物コントロールのコツや戦略などの情報をご提供いただき、相互に情報交換できるような議論を行いたい。

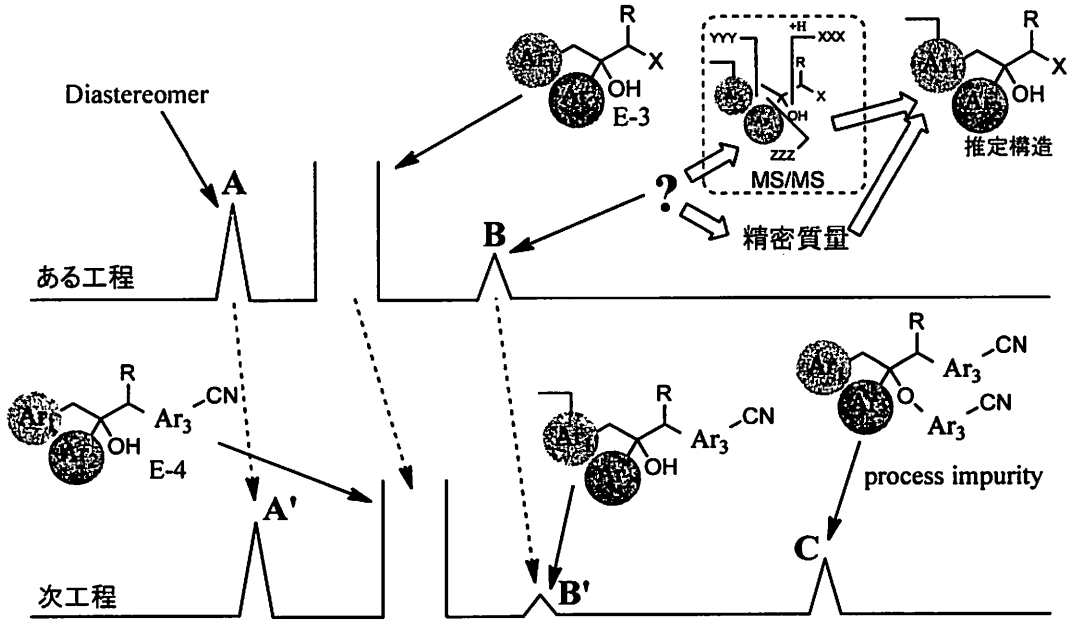



**Figure 1　An example of impurity tracking by LC-MS**

[1] (a) ICH-Q3A (R2) IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES (b) ICH-Q3C (R3, R5) IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS

1P-19

# Studies of a Diastereoselective Electrophilic Fluorination Reaction Employing a Cryo-Flow Reactor

第一三共（株）[1]、ダラム大学[2]、ケンブリッジ大学[3]
○中山敬司[1]・Duncan L. Browne[3]・Ian R. Baxendale[2]・Steven V. Ley[3]

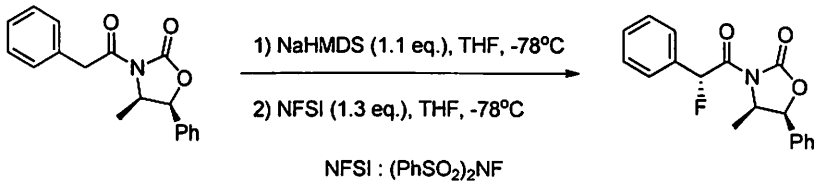
## Studies of a Diastereoselective Electrophilic Fluorination Reaction Employing a Cryo-Flow Reactor

Keiji Nakayama*, Duncan L. Browne, Ian R. Baxendale, Steven V. Ley
*Process Technology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., LTD.*
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan
nakayama.keiji.xr@daiichisankyo.co.jp

The application of meso-scale flow chemistry in research laboratories continues to increase. Here, we report on the use of a molecular cryo-flow device as applied to a diastereoselective fluorination reaction process. The reactor can be incorporated into existing flow chemistry set-up to permit continuous processing at quite low temperatures without recourse to cryogenic consumables.

フローリアクタをその反応に適応する際、様々な観点からバッチ反応と比較し、そのメリット、デメリットを吟味する必要がある。例えば、バッチでは反応の進行が非常に遅いものがフローでは迅速に進行させることができるというメリットがある場合や、フローを用いることにより飛躍的に安全面でのコントロールがしやすくなるといった場合などがある。これらのケースとは別に、フローを積極的に用いたい場面として、実生産における設備面でのメリットが考えられるケースがある。

**Scheme 1**




***enolate added to NFSI*** 85% yield, > 95 : 5 d.r.
***NFSI added to enolate*** 64% yield, > 95 : 5 d.r.

例えば、スキーム１に示すような、NFSI をフッ素化剤として用いるジアステレオ選択的フッ素化反応は、実験室レベルでのバッチ反応としてはほとんど問題なく目的とするフッ素化された化合物を得ることができる。しかしながら、これら反応をスケールアップする際には少し様相が異なってく

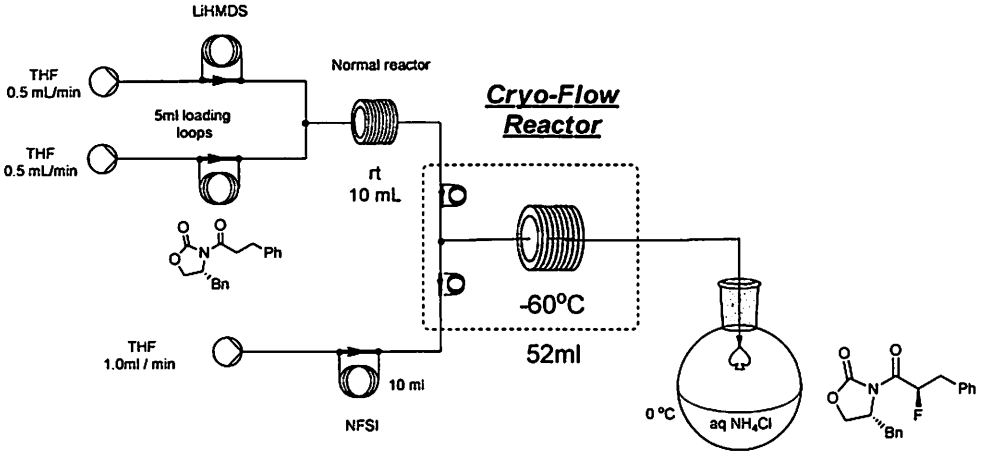
る。その理由として、

- かなりの発熱を伴う反応であり、超低温のリアクタを必要とする。
- 目的物の活性プロトンの存在から、NFSI を一気に添加しないと収率が大幅に低下する。
- NFSI 溶液中にエノラート溶液を滴下すると、収率が向上するものの、2 つの超低温リアクタが必要となる。

このように本反応はスケールアップを考慮すると、コスト面、安全面においての問題が発生し、それに伴う設備面におけるデメリットが顕在化してくる。本反応のような反応中間体ならびに生成物の反応溶液中での安定性に懸念があり、なおかつ反応熱が劇的に発生するような場合、反応の虐待を最小限にし、かつ熱交換効率の良いフローリアクタはスケールアップに向けた強力な武器となる可能性を有している。

そこで今回我々は、シンプル且つ取り扱いやすい、超低温反応にも対応可能なフローリアクタ(Cryo-Flow Reactor)を本反応に適応することを試みた。その結果、2 台のフローリアクタを用いる 3 ポンプシステムをセットアップし、フッ素化反応のみを低温フローリアクタで実施する Scheme 2 のようなシステムを構築したところ、収率良く(conv. ＞ 80%)ジアステレオ選択的にフッ素化反応が進行することを見出すことに成功した。

**Scheme 2**




また、最終ターゲットを光学活性 α-フルオロカルボン酸とし、途中単離操作等を行うことなく精製する「Catch & Release Method」と、通常のバッチによる晶析処理を組み合わせたフローシステムを組み上げ、目的とする化合物を単一の立体で得ることに成功した。これら内容については発表にて詳細を報告する。

本報告は、フローリアクタには Best Match な反応の一例である。元来、実生産の現場で有していたフロー技術がようやく実験室レベルでの検討が容易になった昨今、今度は本反応のように実験室レベルでは容易であるが、実生産では課題が多いと思われる反応に対しての適応例が増え、それに伴いフロー化学がプロセス化学へと数多く展開されていく一助に、本報告がなれば幸いである。

References

1) F. A. Davis and P. V. N. Kasu *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 6135

2) K. Nakayama, D. L. Browne, I. R. Baxendale and S. V. Ley *Synlett*, 2013, ASAP

1P-20

# *N*-アクセプター連結ポルフィリン誘導体の合成と物性

[1]（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部、[2]神戸大学大学院　理学研究科
○高尾優子[1]・松元深[1]・森脇和之[1]・飛彈浩一[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]・瀬恒潤一郎[2]

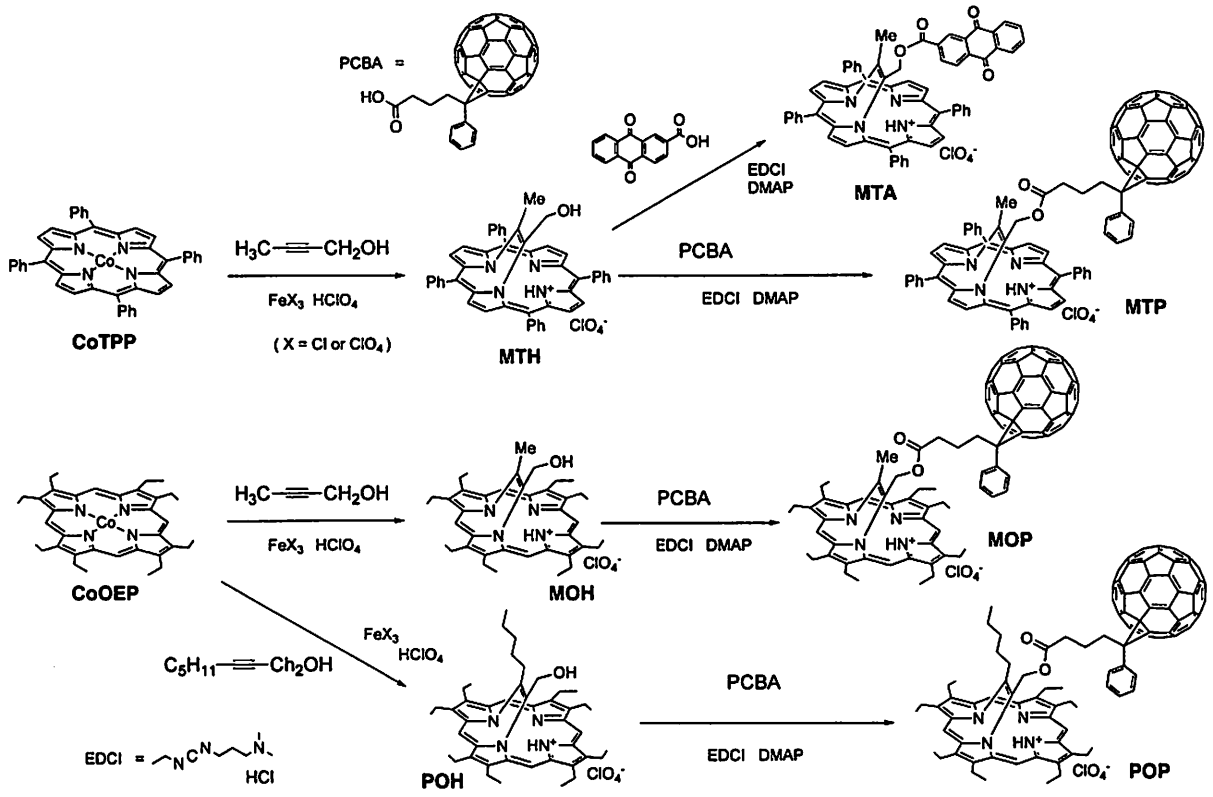
## Synthesis and properties of *N*-acceptor linking porphyrin derivatives

Yuko Takao*[1], Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki[1], Koichi Hida[1], Takumi Mizuno[1], Toshinobu Ohno[1], Jun-ichiro Setsune[2]
[1]Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan
[2]Graduate School of Science, Kobe University
1-1, Rokkodai, Nada-ku, Kobe, 657-8501, Japan
yuktakao@omtri.or.jp

In the field of organic photovoltaics, porphyrinoids have been noted in several aspects as intense visible-light absorption and then widely investigated. Here new porphyrin derivatives containing an electron acceptor covalently linked to *N,N'*-etheno bridge substituent were synthesized. EDCI-mediated esterification in the presence of DMAP afforded the dyad compounds in which a hydroxyl group on the bridge substituent of the porphyrin was condensed with an acceptor molecule such as anthraquinone carboxylic acid or phenyl methanofullerene butyric acid. Optical properties, thermal stability, and condition of thin films of the derivatives are compared and reported.

近年、太陽電池などフォトニクス関連分野においては、材料の軽量化、柔軟化、多様化などの観点から、有機系材料の開発が期待されており、可視光領域に吸収帯を持つポルフィリン色素に関する応用研究が多々進められている。演者らはこれまでN,N'-架橋ポルフィリン錯体の合成やその光反応への応用性などについて検討を行ってきたが[1)]、この架橋基に電子受容体を結合した連結型誘導体を新規に合成した。ポルフィリンと電子受容体との連結体はこれまでにも種々合成されているが、多くは平面的な色素の面延長上に電子受容体を結合した例であり、また、連結体のバルクヘテロ型有機薄膜太陽電池への応用に関する報告は少ない[2)]。そこで、この特異な構造を持つ連結体の合成について、得られた各誘導体の光学物性、熱的安定性について、また、有機薄膜太陽電池材料への応用性を検討するため、製膜条件や薄膜状態に関与する物性を比較した結果について報告する。

1-メチル-2-ヒドロキシメチルエテノ架橋基を有するテトラフェニルポルフィリン（MTH）に電子受容体としてアントラキノン-2-カルボン酸またはフェニルメタノフラーレンブタン酸（PCBA）をエステル結合で連結し、誘導体MTAとMTPを得た。また、オクタエチルポルフィリンを原料としたMOHとPCBAとの連結体（MOP）、そのメチル基をペンチル基に替えたPOPを合成した(Scheme 1)。




Scheme 1

縮合剤として EDCI(1-2.5 eq.)、触媒として DMAP(0.5-1 eq.)を用いることで縮合反応が有機溶媒中室温で進行し、クロマト分離精製を経て、各連結体がそれぞれ 80 %(MTA)、43 %(MTP)、30 %(MOP)、38 %(POP)の収率で得られた。

電子受容体はポルフィリン窒素上に共有結合で強く連結されており、熱重量分析の結果、メタノフラーレン誘導体との連結体はアントラキノン連結体や原料であるヒドロキシメチルエテノ架橋ポルフィリンよりも熱的安定性が高いことがわかった (Figure 1)。また、p 型高分子半導体 P3HT に色素連結 n 型半導体として MTP を混合した系における電子移動特性を確認したところ、P3HT の蛍光は 90 % 以上の消光を示した (Figure 2)。さらに、ポルフィリンの置換基により製膜過程での結晶化挙動は異なり、メチル基を有する TPP の PCB 体に比べ、ペンチル基を有する OEP の PCB 体は凝集部分の少ない均質性の高い薄膜を与えた。

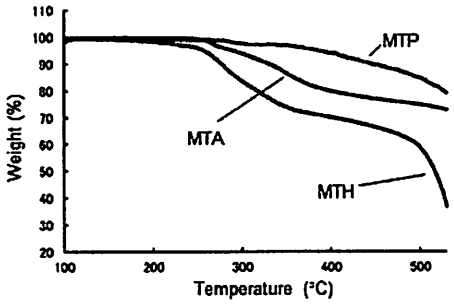



Figure 1. TGA curves of dyads, MTP, MTA and the precursor MTH at the heating rate of 10 °C/min under nitrogen atmosphere.

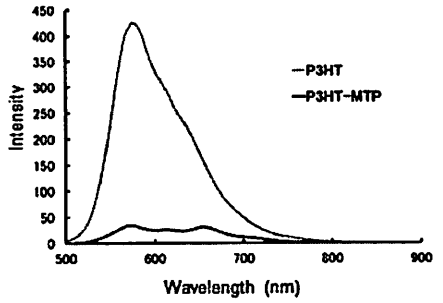



Figure 2. Fluorescence spectra of P3HT and a blend of P3HT/MTP in $CH_2Cl_2$ to indicate over 90 % quenching. Ex $\lambda$ = 447 nm.

1) Y. Takao et al. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 64.
2) M. Wang et al. *J. Phys. Chem. C*, **2012**, 116, 1313.

1P-21

# α-アミノアセトニトリルをシアノ化剤とするアセタールのシアノ化反応の開発

[1]熊本大院薬、[2]熊本大院先導機構
○坂本 翠[1]・大坂間順規[1]・小谷俊介[2]・中島 誠[1]

## Development of cyanation of acetal using α-aminoacetonitrile as a cyanide source

Midori Sakamoto[1]*, Kazuki Osakama[1], Shunsuke Kotani[2], Makoto Nakajima[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
[2]Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University
5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto, 862-0973, Japan
nakajima@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Cyanation is one of the most important and effective processes in organic synthesis. The introduced cyano group can serve as a versatile precursor for various functional groups. However, cyanide sources used are inherently highly toxic. We found that sterically congested α-aminoacetonitrile moderately released a cyanide in the presence of trichlorosilyl triflate and promoted cyanation of acetals, giving the corresponding products in excellent yields.

シアノ化反応は、導入したシアノ基を様々な官能基へと変換可能であることから、有機合成化学上、最も有用な反応の一つである。しかしながら、一般的なシアノ化剤は、有毒なシアン化水素の発生を伴うことが多く、取り扱いに注意を要することも少なくない。当研究室では、最近、嵩高い第三級アミンがヒドリド源となり、α,β-不飽和ケトンの共役還元反応を促進することを報告している（図 1）[1]。本反応は、トリクロロシリルトリフラート存在下、アミンが効率的にアミン窒素のα位からヒドリドを放出することで共役還元反応が進行する。

今回、我々は、アミン窒素α位にヒドリドの代わりに、シアノ基を導入したα-アミノアセトニトリルを合成し（図 2）、これをシアノ化剤とする新たなシアノ化反応の開発を目指し、検討を行った。

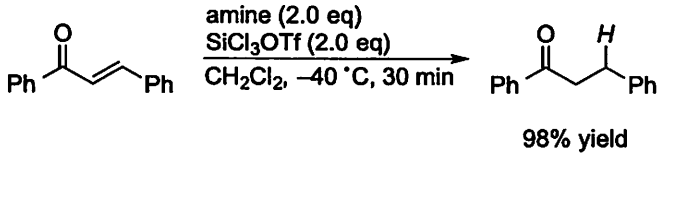



**Figure 1.** Conjugate reduction of α,β-unsaturated ketones using amine

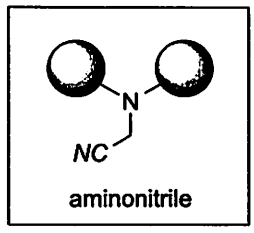
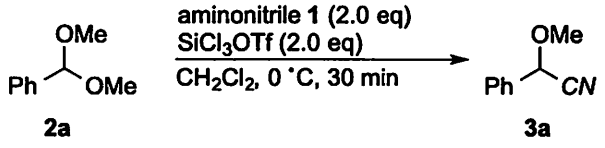


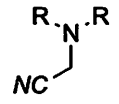

**Figure 2.** Aminonitrile as a cyanating reagent

まず初めに、各種ジアルキルアミンとα-ブロモアセトニトリルからアミノニトリル **1a-d** をそれぞれ

合成し、アセタール **2a** のシアノ化反応を行った（Table 1）。ジメチルアミノニトリル **1a** ではシアノ化体 **3a** が全く得られなかったが、エチルアミン **1b** では中程度の収率でシアノ化反応が進行することがわかった（entries 1 and 2）。さらに、アミン窒素上の置換基を嵩高くすると化学収率が向上し、**1c** および **1d** を用いた場合、非常に高い化学収率でシアノ化体 **3a** を得ることに成功した（entries 3 and 4）。

**Table 1.** Cyanation of acetal **2a** using aminonitrile **1**



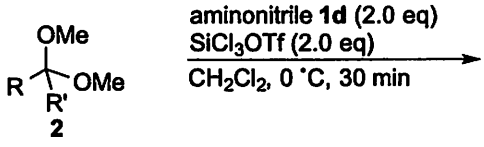



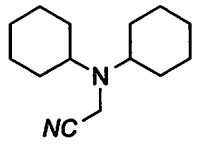

aminonitrile **1**

| entry | R | | yield, % |
|---|---|---|---|
| 1 | Me | **1a** | 0 |
| 2 | Et | **1b** | 48 |
| 3 | $^{i}$Pr | **1c** | 93 |
| 4 | $^{c}$Hex | **1d** | 95 |

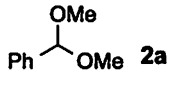
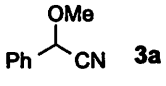
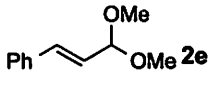
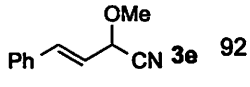
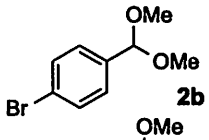
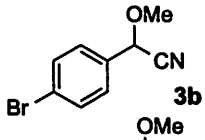
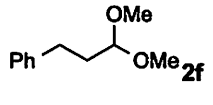
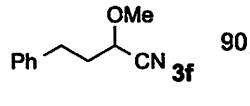
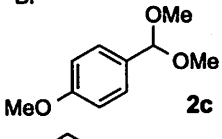
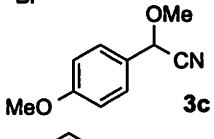
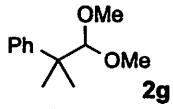
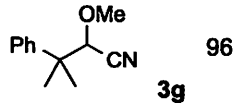
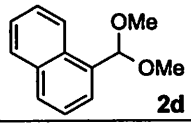
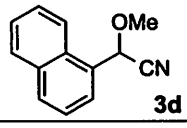
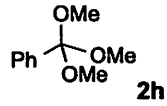
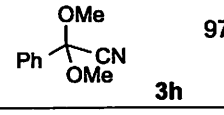
最も良い結果を与えたアミノニトリル **1d** をシアノ化剤として、各種アルデヒドから誘導したアセタール **2** のシアノ化反応を行った（Table 2）。芳香族アルデヒド誘導体 **2b-d** の反応では、いずれもシアノ化体 **3b-d** が収率良く得られた（entries 2-4）。また、シンナムアルデヒド誘導体 **2e**、非共役アルデヒド誘導体 **2f, 2g** のシアノ化反応も円滑に進行した（entries 5-7）。すなわち本反応は、基質の立体的および電子的影響を受けず、広い基質一般性を示すことが判明した。さらに、本反応条件をオルトエステル **2h** に適用することで、シアノアセタール **3h** を合成することも可能であることが分かった（entry 8）。

**Table 2.** Cyanation of acetal **2** using aminonitrile **1d**




aminonitrile **1d**

| entry | **2** | **3** | yield, % | entry | **2** | **3** | yield, % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  **2a** |  **3a** | 95 | 5 |  **2e** |  **3e** | 92 |
| 2 |  **2b** |  **3b** | 84 | 6 |  **2f** |  **3f** | 90 |
| 3 |  **2c** |  **3c** | 84 | 7 |  **2g** |  **3g** | 96 |
| 4 |  **2d** |  **3d** | 89 | 8 |  **2h** |  **3h** | 97 |

以上、我々は新たなシアノ化剤としてジシクロヘキシルアミノアセトニトリルを開発し、アセタールのシアノ化反応に適用することで、高収率でシアノ化体を得ることに成功した。

1) Kotani, S.; Osakama, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3968-3971.

1P-22

# 1 次元キラル TLC “2L-ChiralTLC®”を用いた効率的なスクリーニングと中圧用キラルカラムのメソッド検討

株式会社ダイセル
○田辺 載, 金井 一吉, 岸本 辰雄, 池田 勇, 蓑田 稔治

## Efficient screening using one-dimensional Chiral TLC for method development on the column for Medium Pressure Liquid Chromatography

Hajime Tanabe*, Ichiyoshi Kanai, Tatsuo Kishimoto, Isamu Ikeda, Toshiharu Minoda
DAICEL CORPORATION, CPI Company 1-1 Shinko-cho, Myoko, NIIGATA, 944-8550, JAPAN
E-mail: chiral@jp.daicel.com

Columns for Medium Pressure Liquid Chromatography “CHIRALFLASH®“ are receiving plenty of attention as a tool of semi-preparative sample separation in the research and development phase of medicine. We newly developed and launched one-dimensional chiral TLC “2L-ChiralTLC®“[1] for the method development on CHIRALFLASH®. The screening by 2L-ChiralTLC® is not only easy handling but also quick method to find the condition of the column. In addition, the mobile phase for TLC is directly applicable to CHIRALFLASH®. In this report, efficient screening methods using “2L-ChiralTLC®“ and application to the “CHIRALFLASH®“ are discussed.

中圧クロマト用キラルカラム “CHIRALFLASH®” は、普及している中圧クロマト装置に搭載して簡易的にキラル分離を行えることから、医薬開発段階における少量のサンプル取得手段として注目されている。発表者らは、CHIRALFLASH®のメソッド検討用として、2 層構造のキラル TLC “2L-ChiralTLC®” [1]を新たに開発・上市した。本報告では、2L-ChiralTLC®を用いた効率的なスクリーニング方法と CHIRALFLASH®への実際の適用について紹介する。

2L-ChiralTLC®は耐溶剤性のキラル充填剤（Chiral stationary phase:CSP）をアルミ板にコートした分離層の表面に、蛍光剤を含有するシリカゲルをオーバーコートした2層キラルTLCである(図1)。

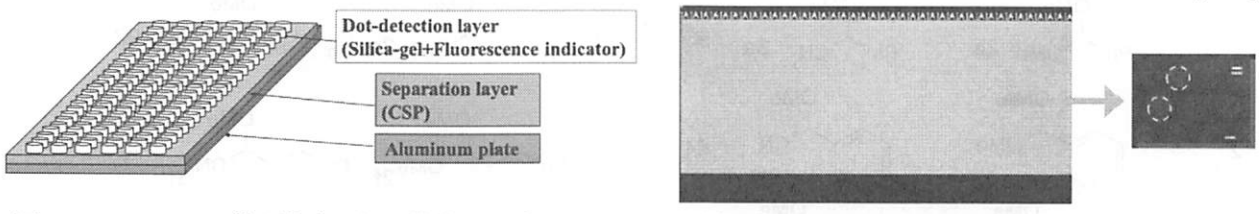



図 1 . 2L-ChiralTLC®の構造 (左：模式図、右：UV254nm 照射時の TLC の写真)

2L-ChiralTLC®のラインナップは、使用しているキラル充填剤の種類により 4 種類（IA、IC、ID、IF）あり、CHIRALFLASH®の種類と対応している。また CHIRALFLASH®と同じ粒子径 20μm の充填剤を使用しており、2L-ChiralTLC®で分離が得られた場合、対応する品種の CHIRALFLASH®で分離を得ることができる。

2L-ChiralTLC®の各品種（IA、IC、ID、IF）を用意し、分離検討サンプルを各プレートの下端にスポットした後、任意の展開溶媒で展開を行った(スクリーニング)。展開後、TLC プレート表面に UV 照射してスポットの分離を確認した。図 2 にフラバノンを展開溶媒 n-ヘキサン/エタノール =90/10 で展開させた例を示した。IA および IF で、良好な分離を得ることができた。

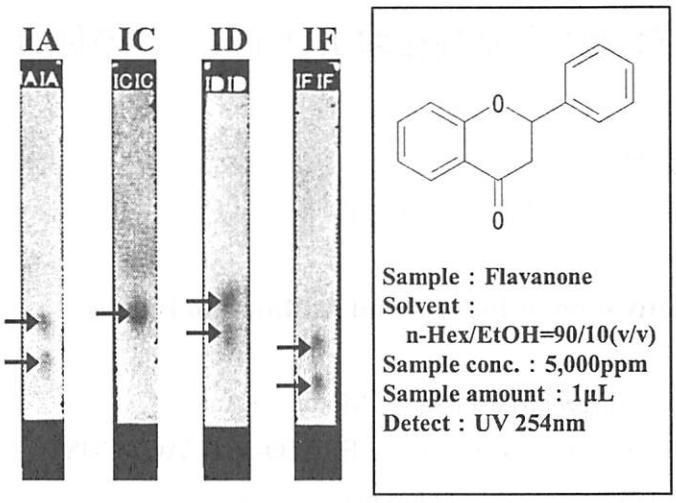



図 2 . 2L-ChiralTLC® IA, IC, ID, IF を用いた
フラバノンの分離条件スクリーニング

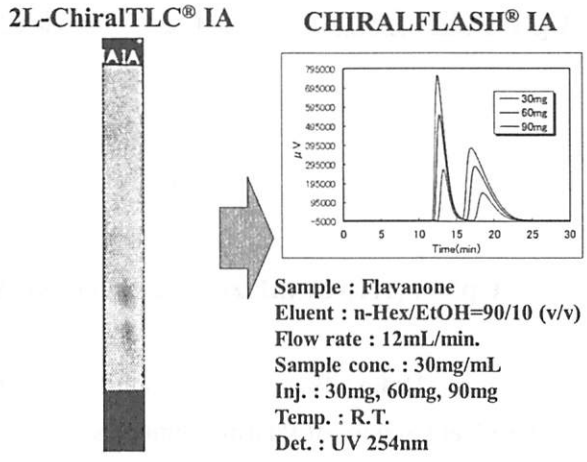



図 3 . CHIRALFLASH® IA を用いたフラバノンの
分取条件設定

TLC によるスクリーニングで分離を確認した後、対応する CHIRALFLASH®と移動相を用いてサンプルの分離をチェックした。図 3 にフラバノン分離の例を示した。カラムは CHIRALFLASH® IA を用い、移動相は TLC 展開溶媒と同じ n-ヘキサン/エタノール=90/10 を使用すると、良好な分離が確認できた。続いて、分取を想定した負荷検討を行ったところ、1 インジェクションあたり 90mg のサンプル負荷を確認できた。

また、2L-ChiralTLC®をメソッド検討に用いることでスクリーニング時間が短縮でき、効率的な中圧用キラルカラム条件検討が可能である。従来の HPLC カラムを用いるスクリーニングと比較し、TLC では複数の品種を同時に展開することができるため、より短時間でスクリーニングを行うことができる。

1,5-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene の例では、TLC を使用することでスクリーニング所要時間を約 1/7 に短縮できた(図 4)。

以上の結果から、(1) 2L-ChiralTLC®を使用したスクリーニングは簡便であり検討スピードも速く、(2) 2L-ChiralTLC®で分離が確認できれば、条件をそのまま CHIRALFLASH®へ適用可能であることがわかった。

2L-ChiralTLC®の適用によるスクリーニングおよびメソッド検討の効率化によって、特に医薬開発の初期段階における研究のスピードアップが期待される。

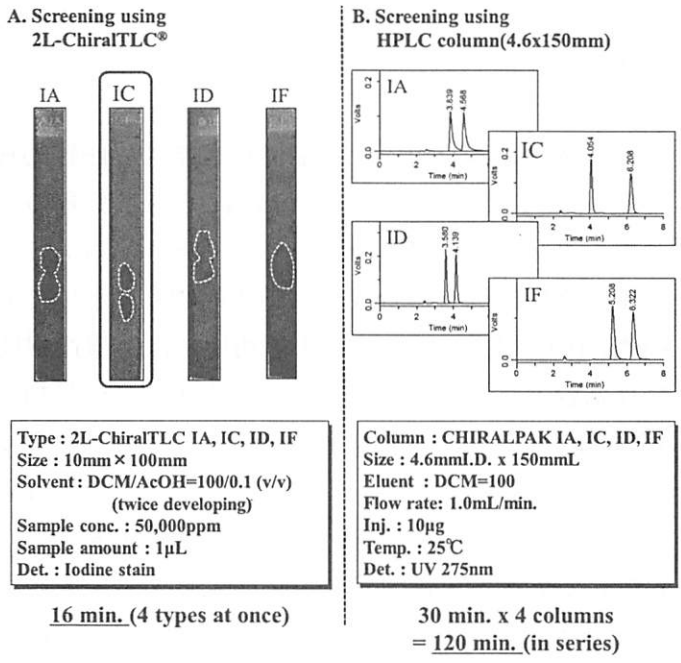



図 4 . 1,5-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene の
TLC と HPLC カラムでのスクリーニング

## 参考文献

1) Toshiharu Minoda, Ichiyoshi Kanai, Tatsuo Kishimoto, Isamu Ikeda, Symposium on Molecular Chirality 2012

1P-23

# Cp*Co(Ⅲ)触媒によるインドールのC2選択的活性化およびイミンへの付加

[1]東大院薬、[2]ERATO-JST、[3]ACT-C-JST
○池本英也[1]・吉野達彦[1]・松永茂樹[1,3]・金井求[1,2]

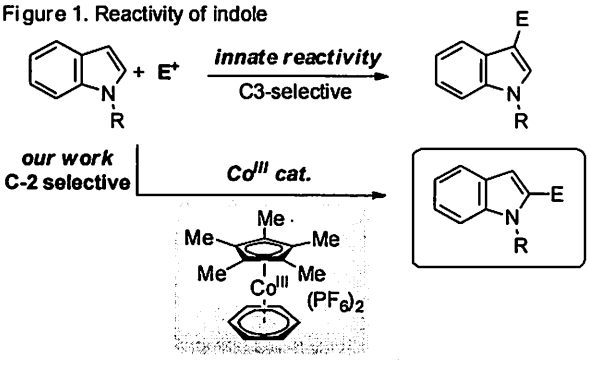
## Cp*Co(III)-Catalyzed C2-Selective Activation of Indoles and Addition to Imines

Hideya Ikemoto[1]*, Tatsuhiko Yoshino[1], Shigeki Matsunaga[1,3], Motomu Kanai[1,2]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]ERATO-JST, [3]ACT-C-JST
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
0242205844@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

Transition-metal-catalyzed C-H bond functionalization can be an ideal method from the viewpoint of step- and atom-economy. However, expensive and precious transition metals, such as Rh, Pd, and Ru, are often used, and reports using less expensive first-row transition metals are limited. We report the utility of a high valent cationic Cp*Co(III) catalyst for C-2 selective activation of indoles and successive addition to imines. The reaction shows broad substrate scopes for both indoles and imines, and high TON, up to *180*, was achieved.

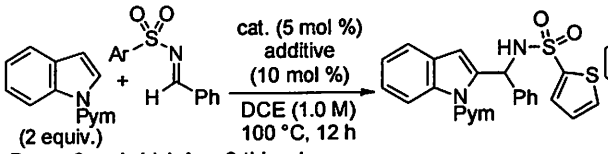
遷移金属錯体を用いた不活性C-H結合の触媒的官能基化は近年研究が盛んに行われている分野の1つであり、ステップエコノミー、アトムエコノミーに優れた反応は有機合成的に魅力的である。中でも、Cp*Rh(III)触媒による配向基を利用した位置選択的C-H結合の活性化と、続く種々求電子剤への付加反応は様々なグループにより研究が行われ[1]、数多くの反応例が報告されている。しかしながら、これらの反応は非常に高価なRhを10-20 mol %必要とし、TONの面で未だ改善の余地を残している。我々は既にこの問題の解決策として、安価で合成も容易であるCp*Co(III)触媒がCp*Rh(III)触媒と同等の触媒活性を有することを見出し、芳香族C-H結合の活性化およびイミン、エノン、α,β-不飽和*N*-アシルピロールへの付加反応を報告している[2]。今回我々は、合成的により有用な、インドールのC-2位選択的官能基化について検討を行った。インドール本来の活性点であるC-3位に優先したC-2位での求電子剤との反応が触媒的、かつ直接的に可能になれば非常に有用である(Figure 1)。

Figure 1. Reactivity of indole




反応条件検討の結果をTable 1に示す。$Co^{II}(OAc)_2$や$Co^{II}(OTf)_2$といった単純なルイス酸では予想通りC-2位での反応は進行せず、Cp*Co(III)触媒を用いた場合のみ目的物を72%で与えた。添加物として種々の塩基を検討したところ、KOAc添加時に最良の結果を与えた(entry 6)。濃度の最適化

Table 1. Optimization of the reaction conditions




Pym = 2-pyrimidyl, Ar = 2-thienyl

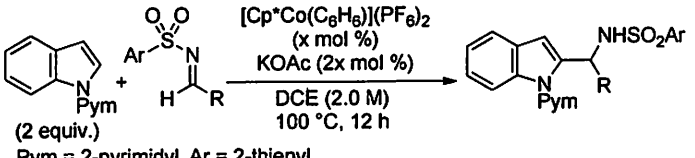
| Entry | Cat. | Additive | % Yield |
|---|---|---|---|
| 1 | $Co(OAc)_2$ | none | 0 |
| 2 | $Co(OTf)_2$ | none | 0 |
| 3 | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | none | 72 |
| 4 | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | CsOPiv | 46 |
| 5 | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | NaOAc | 77 |
| 6 | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | KOAc | 82 |
| 7 | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | $iPr_2NEt$ | 11 |
| 8 | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | 2,6-$tBu_2$-pyridine | 80 |
| 9[a] | $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ | KOAc | 89 (83)[b] |

[a] Reaction was run in 2.0 M. [b] Isolated yield.

も行うことで目的物を単離収率 83%にて得た(entry 9)。最適条件下、イミンに関しての基質一般性の検討を行った(Table 2)。基質一般性は非常に広く、ハロゲン基やエステル基等を様々な位置に有するイミンや(entries 1~10)、容易に異性化する脂肪族イミンにおいても良好な収率で反応は進行した(entry 13)。さらにヘテロ芳香環を有するイミンについては中程度の収率ではあるが目的物を与えた(entries 11,12)。触媒量に関しては、1 mol %、0.5 mol %まで減じても反応性は全く損なわれず、本触媒の有用性を示している(entries 14,15)。また、種々の置換基を有するインドール誘導体においても、反応は円滑に進行し、良好な収率で目的物を与えた(Table 3)。なお、生成物のピリミジル基は塩基性条件下加熱することで、容易に除去可能であった (Scheme 1)。

以上、我々は Cp*Co(III)触媒によるインドールの C-2 位選択的官能基化の開発に成功した。

Table 2. Substrate scope of imines

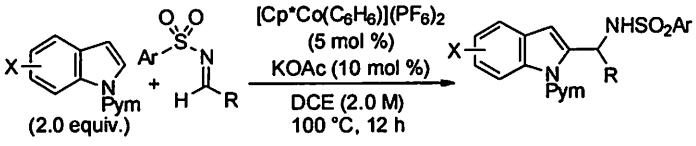



Pym = 2-pyrimidyl Ar = 2-thienyl

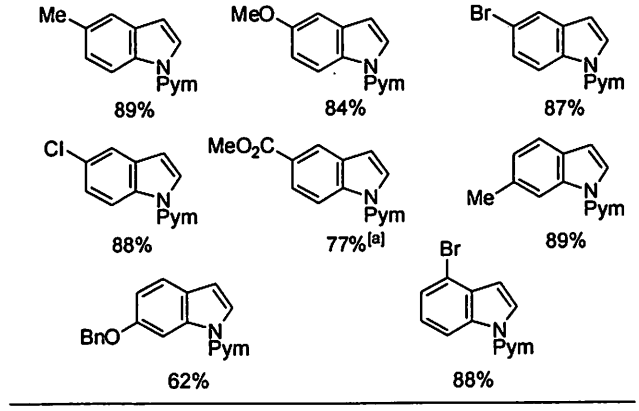
| Entry | R | Ar | Cat. [x mol %] | % Yield |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Ph | 2-thienyl | 5 | 83 |
| 2 | Ph | *p*-Me-$C_6H_4$ | 5 | 78 |
| 3 | 2-naphthyl | 2-thienyl | 5 | 78 |
| 4 | *p*-Cl-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 89 |
| 5 | *m*-Cl-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 90 |
| 6 | *p*-Br-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 91 |
| 7 | *p*-$CF_3$-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 93 |
| 8 | *p*-$CO_2$Me-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 90 |
| 9 | *p*-Me-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 71 |
| 10 | *o*-Me-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 5 | 74 |
| 11 | 2-furyl | 2-thienyl | 5 | 64 |
| 12 | 2-thienyl | 2-thienyl | 5 | 58 |
| 13 | cyclohexyl | *p*-Me-$C_6H_4$ | 5 | 87 |
| 14[a] | *p*-Cl-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 1 | 91 |
| 15[a] | *p*-Cl-$C_6H_4$ | 2-thienyl | 0.5 | 91 (***TON = 180***) |

[a] Reaction was run using 1.0 mmol of imine.

Table 3. Substrate scope of indoles

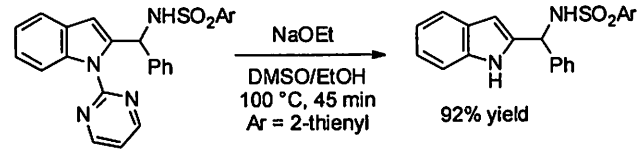



Ar = 2-thienyl, R = *p*-Cl-$C_6H_4$; Pym = 2-pyrimidyl




[a] Reaction was run at 120 °C.

Scheme 1. Removal of 2-pyridyl group




【参考文献】

(1) Li, X.; Yu, S.; Wan, B.; Yu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2577.

(2) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207.

(3) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Eur. J. in press.*

1P-24

# 選択水素化用 Pd—カーボン粉末触媒の開発

エヌ・イーケムキャット（株）　触媒開発センターつくば分室
○水﨑　智照、鈴鹿　弘康、髙木　由紀夫

## Novel Palladium Catalyst for Selective Hydrogenation ( NEs-5DR )

Tomoteru Mizusaki*, Hiroyasu Suzuka, Yukio Takagi
N.E. Chemcat Corporation, Catalysts Development Center TSUKUBA
25-3, koshindaira Bando Ibaraki, 306-0608, Japan

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 reaction, have been accepted as applicable methodologies. Recently, we developed a novel Pd catalyst (NEs-5DR) that selectively catalyzed the hydrogenation of multiple bonds, and aromatic nitro functionalities with aromatic ketone, aryl chloride nitrile, and benzyl protective group.

Pd/C 触媒は温和な中性条件下、様々な官能基の還元に広く利用されているが、高い触媒活性を有するため官能基選択的接触還元法への適用は困難である。従って、特定の官能基のみを選択的に化学変換する接触還元法（あるいは触媒）が開発できれば、有機合成戦略を立てる上で新たな選択肢が提供できる。

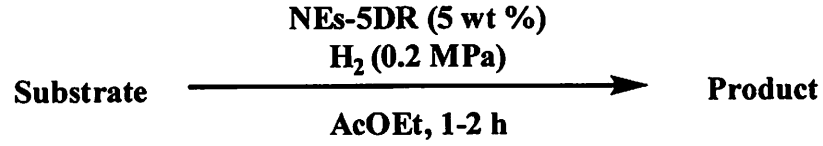
これまでに汎用性を有した選択的接触還元法として以下に示す手法（触媒）が確立されており、現在弊社においても、下記2触媒を医農薬・化学メーカー向けに量産製造並びに販売提供している。

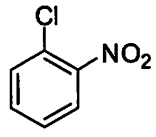
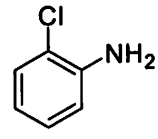
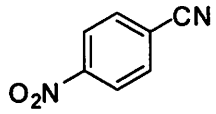
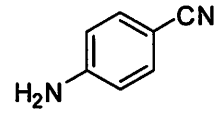
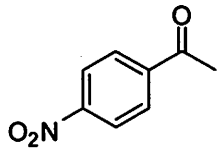
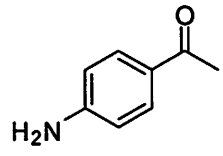
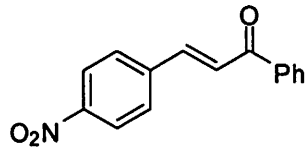
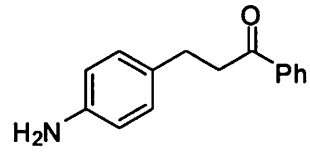
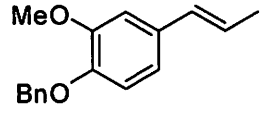
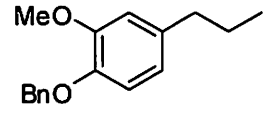
○リンドラー触媒（Lindlar Catalyst, ID code：OP-2502）：炭酸カルシウム粉末上に Pd メタルを分散担持し、酢酸鉛で活性を一部抑制した固体触媒。三重結合からシス型オレフィンへの部分還元に適用。

○ローゼンムンド還元触媒(Rosenmund Reduction Catalyst, ID-code：OP-2505 )： Pd 担持型硫酸バリウム粉末触媒。キノリン—S 等の添加剤による反応制御が必要。カルボン酸ハロゲン化物からアルデヒドへの選択変換に適用。

上記知見を応用し、再度 Pd 触媒活性を制御可能な物質をスクリーニングした結果、Pd/C 触媒にある硫黄系化合物を固定化させることで Pd の水添活性を適度に制御可能なことを見出し、これを芳香族ケトン、芳香族塩素、ニトリル、ベンジル保護基共存下における、オレフィン、ニトロ基のみの選択水素化用 Pd—カーボン粉末触媒として新規開発することに成功した。(製品名：NEs-5DR)

Table 1




| Entry | Substrate | Product | Yield (%)[a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  |  | 97 |
| 2 |  |  | 99 |
| 3 |  |  | 100 |
| 4 |  |  | 98 |
| 5 |  |  | 97 |

[a] GC yiled (%)

今回我々は、汎用性ある既存の Pd/C では達成不可能な官能基選択性を有した選択水素化用 Pd—カーボン粉末触媒（製品名：NEs-5DR）の開発に成功した。本触媒は 2012 年度から上市しており、現在医農薬関連分野を中心にサンプルワークを実施している。

【引用文献】

S. Nishimura, 'Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis', Wiley, New York, 2001

1P-25

# マイクロナノバブル手法によるワンポット過酸化水素合成

静岡大・工
○酒井拓磨・間瀬暢之

## One-pot synthesis of hydrogen peroxide using micronanobubble

Takuma Sakai*, Nobuyuki Mase
Department of Applied Chemistry and Biochemical Engineering,
Faculty of Engineering, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Hydrogen peroxide, of which co-product is water during the oxidation, has been attracting attention as an environmentally friendly oxidizing agent. However, large scale preparation of highly concentrated hydrogen peroxide increases a risk of explosions, therefore, it is better to synthesize hydrogen peroxide at on-site when we use. Generally, hydrogen peroxide is synthesized through anthraquinones auto-oxidation process in industrial scale. In this process, key reactions are hydrogenation and aerobic oxidation; hence, here we report one-pot synthesis of hydrogen peroxide using micronanobubble (MNB) under ordinary temperature and pressure. We have achieved preparation of hydrogen peroxide solution (3 wt%) in one-pot, then directly use the aqueous solution for various oxidation reactions.

過酸化水素 ($H_2O_2$)は酸素よりも高い酸化還元電位を有しており、幅広い基質を酸化することができる。さらに、共生成物が水のみであるため環境調和型の酸化剤として注目されている。しかし、$H_2O_2$の主な工業的合成法であるアントラキノン法では、接触水素化・空気酸化を鍵反応とするために、加熱・加圧条件を必要としてきた。また、コスト低減のため一度に大量の$H_2O_2$を合成することが望まれるが、貯蔵・運搬行程が必要となり、爆発性の$H_2O_2$を高濃度で大量に保有することは安全面から避けるべきである。そこで、本研究では気液界面を効率的に増大させるマイクロナノバブル(MNB)に着目し、常温・常圧下、ワンポットでの$H_2O_2$合成を検討した。

MNBとは数十μm ～ 数百nm前後の直径を有する微細な気泡と定義され、cm～mmスケールの気泡とは異なる性質を持つ。例えば、水中におけるMNBは浮力が小さいため系中に長時間滞在することが可能であり、表面のζ電位が負のために互いに反発する。また、負の圧力により自己消滅（圧壊)するなどの特徴がある。これらの性質によりMNBを液相中に大量に発生させることで、微細な気泡が高度に分散した懸濁状になり、気相－液相界面の大幅な増加、および高い溶存気体濃度を長時間維持可能である。実際に水中での溶存水素濃度、反応溶媒に使用した酢酸ブチル中での溶存酸素飽和率を測定したところ、従来のセラミックフィルターを用いたバブリング（Bubbling)、撹拌

のみ (Open)の系に比べ短時間で水素、酸素どちらも系中に効率的に溶解することが明らかとなった (Figure 1)。

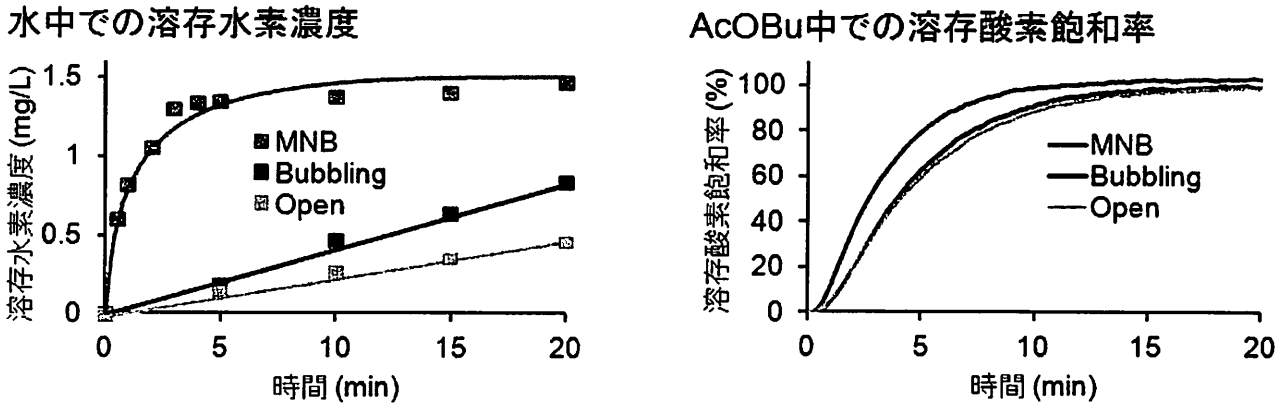



Figure 1. 水中における溶存水素濃度、酢酸ブチル中における溶存酸素飽和率

2-Ethylanthraquinone (1)、2-ethylanthrahydroquinone (2)をともに溶解させ、かつ水への溶解度の低い酢酸ブチル (溶解度: 0.8 v/v%)を使用し、流路の切り替えにより過酸化水素の合成を検討した (Figure 2)。その結果、接触水素化・空気酸化のワンポット化を達成した。さらに、空気酸化直後、反応溶液中に水を加えMNB発生装置を使用し$H_2O_2$の液液抽出も併せて検討した結果、3 wt%の$H_2O_2$ aqが抽出され、接触水素化、空気酸化、液液抽出の連続ワンポット化についても達成した。

また、本反応系においてMNBの効果を確認するため、常温・常圧下の条件であるBubbling、Balloonの条件と比較した (Figure 3)。その結果、MNB条件下において、短時間高収率で$H_2O_2$ aqが合成された。その理由として、気体成分のMNB化により反応系中の溶存気体濃度が増大し、連続的に気体を供給することが可能となったためと示唆される。

以上より、MNB発生装置を用いることでワンポットでの$H_2O_2$ aqの合成が可能となった。なお、有機合成における3 wt% $H_2O_2$ aqの直接的利用についても併せて報告する。

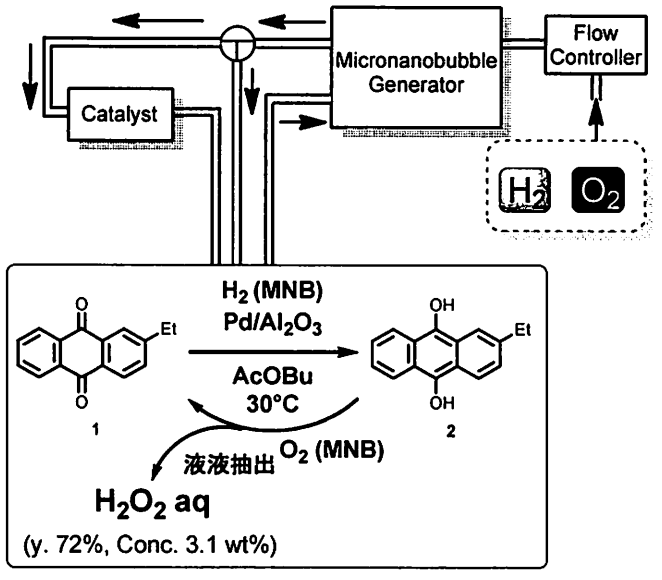



Figure 2. $H_2O_2$ aq のワンポット合成

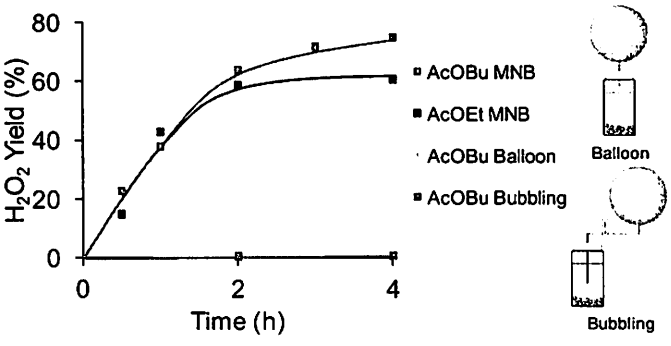



Figure 2. マイクロナノバブルの効果の検討

1P-26

# 含窒素複素環配位子を用いた高活性かつ再利用可能な亜鉛触媒の開発

九大院薬
○横手友紀・安倉和志・矢崎亮・大嶋孝志

# Development of Highly Active and Reusable Zinc Catalysts with Nitrogen-Containing Heterocyclic Ligands

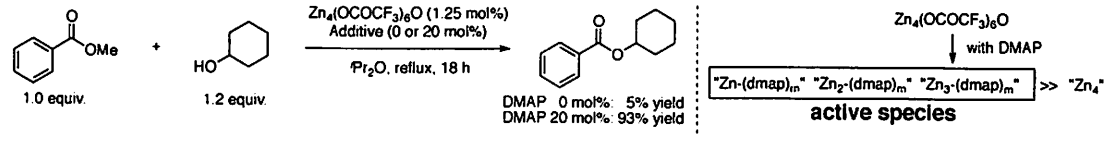
Yuki Yokote*, Kazushi Agura, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan
ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

We previously developed the $\mu_4$-oxo-tetranuclear zinc cluster $Zn_4(OCOCF_3)_6O$, which serves as an efficient catalyst for the transesterification. This zinc cluster shows wide substrate scope tolerating various functional groups and is selective-acylation of hydroxyl group. However, there remain room for improvement in terms of low reactivity of sterically demanding substrates and difficulty of catalyst recycling. Herein, we report that addition of catalytic amount of ligands having nitrogen-containing heterocycles greatly enhanced the catalytic activity. Moreover, stable infinite chain structure of the newly developed zinc complexes makes it possible to recover and reuse the Zn catalysts many times.

エステルは、繊維や香料、医薬品や生理活性物質など様々な有機化合物に含まれる重要な部分構造の一つである。一般的なエステルの合成方法は縮合剤を用いたカルボン酸とアルコールの脱水縮合反応であるが、等モル量以上の廃棄物が出ることや合成ステップ数が多くなることなどが問題であった。一方、エステル交換反応は低級エステルを直接反応に用いるため共生成物は低級アルコールのみであり、より環境調和に優れたプロセスであると言える。

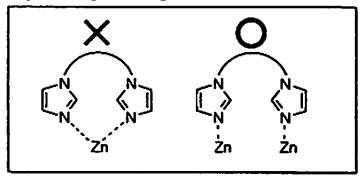
当研究グループではこれまでに、トリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスター触媒を開発し、本クラスターがエステル交換反応をはじめとする様々な反応に対して優れた触媒活性を有することを報告している [1]。さらに亜鉛四核クラスターによるエステル交換反応は、一級及び二級の脂肪族アミンや含窒素複素環化合物の添加により大きく加速される事を見出している。このような添加剤を加えた反応系中では、添加剤がクラスターの四核構造を崩し、真の活性種である二核や三核の亜鉛錯体を生じさせていることが分かっている [2]。

Figure 1.



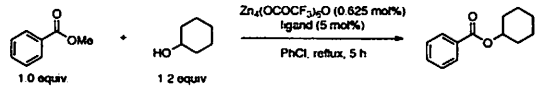
以上のことから、二核や三核の亜鉛錯体を効率的かつ安定に得ることで、より高活性な触媒系にできるのではないかと考え、複数の亜鉛に配位するような多座配位子を設計し、これを用いた高活性亜鉛触媒を開発することを目的として検討を行った。

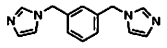
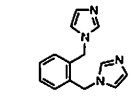
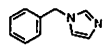
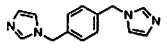
Figure 2. Ligand Design



まず、配位子の設計およびスクリーニグを行った（Table 1）。メタ位、オルト位、パラ位にイミダゾイル基を持つ配位子で検討を行ったところ、メタ位二置換の配位子を用いた場合が最も良い結果を与えた。この配位子は、以前優れた添加剤として報告した DMAP や NMI より高活性であった。また、単座型の配位子と比較しても高収率であったことから、イミダゾイル基が二つあることにより活性が向上していると考えられた。

Table 1.

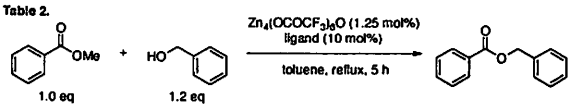


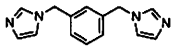
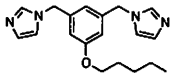
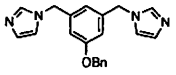
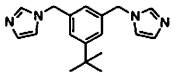

| entry | ligand | yield [%][a] | entry | ligand | yield [%][a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | none | 10 | 5 |  | 89 |
| 2[b] | DMAP | 74 | 6 |  | 71 |
| 3[b] | NMI | 79 | | | |
| 4[b] |  | 66 | 7 |  | 29 |

[a] Determined by GC analysis [b] 10 mol% of ligand was used

そこで、メタ位二置換の配位子を基に配位子のさらなる検討を行った（Table 2.）。その結果、特に $^t$Bu 基を持つ配位子は、反応終了後、均一系の反応系中から徐々に配位子を含む亜鉛錯体が析出するという特異な物性を示した（entry 4）。析出した錯体を用いて同様の触媒反応を行ったところ、ほぼ同程度の収率で触媒反応が進行し、触媒の再利用が可能であることを見出した。本触媒を用いて５回の再利用を行っても、触媒活性が低下することなく目的物が得られることを確認している。

Table 2.




| entry | ligand | yield [%][a] | comment |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 91 | Heterogeneous |
| 2 |  | 97 | Homogeneous |
| 3 |  | 97 | Homogeneous |
| 4 |  | Run 1: 94<br>Run 2: 92 | 1 h : Homogeneous<br>5 h : Complex deposition |

[a] Determined by GC analysis.

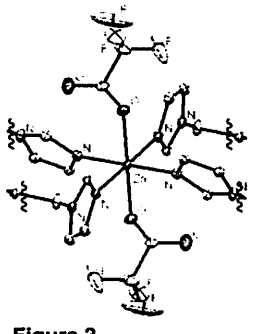


**Figure 3.**
Octahedral complex

また、この錯体の構造解析にも成功しており、本錯体は、一つの亜鉛に配位子の imidazole の N が４つ、$CF_3COO$ が二つ配位したトランス形のオクタヘドラル構造の無限鎖錯体であることが分かった（Figure 3.）。このような安定な錯体として得ることができるため、回収・再利用が可能となったと考えられる。

本触媒は高活性である一方で、水や酸素によって分解されないため取り扱いが容易であり、再利用も可能である。また過剰な添加剤も存在しないため、添加剤による副反応が懸念される基質への応用も期待できる。

---

[1] Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944. [2] Maegawa, Y.; Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1178. [3] 大嶋孝志、矢崎亮、横手友紀　特願 2013-066741

1P-27

# 不斉記憶型アリール転移による α-アリールアミノ酸誘導体の不斉合成

京都大学化学研究所・精密有機合成化学
友原啓介・○百武龍一・楊畔・吉村智之・川端猛夫

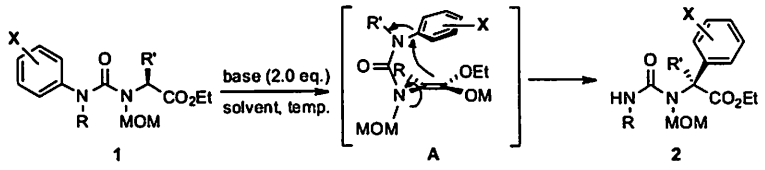
# Asymmetric Synthesis of α-Aryl Amino Acid Derivatives via Aryl Migration Based on Memory of Chirality

Keisuke Tomohara, Ryuichi Hyakutake*, Pan Yang, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata
*Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Japan*
*E-mail: kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp*

Asymmetric α-arylation of α-amino acid derivatives has been developed via memory of chirality. Treatment of *N*-aryl-*N*-MOM-urea derivatives of α-amino acid esters with KHMDS or LiHMDS in DMF at -60 °C gave α-arylated hydantoin derivatives in up to 99% ee.

当研究室では不斉記憶型反応を用いた四置換炭素含有 α-アミノ酸類の高エナンチオ選択的合成法を報告している。具体的には、*N*-Boc-*N*-MOM-アミノ酸誘導体を塩基処理して生じる C-N 軸性不斉エノラートを用いた分子間 α-アルキル化[1]、アルドール反応[2]、共役付加反応[3] を開発してきた。また、*N*-Boc-アミノ酸誘導体から生成する C-N 軸性不斉エノラートを中間体とする分子内アルキル化[4]、共役付加反応[5,6] の開発にも成功している。しかし、C-N 軸性不斉エノラートを経由する不斉 α-アリール化は達成されていなかった。これはエノラートとアリールハライドとの直接的な反応が困難なことから α-アリール化には Pd 触媒等を用いた高温条件を必要とし、キラルエノラートのラセミ化が避けられないためである。そこで、Pd 触媒を用いないキラルエノラート **A** の分子内付加-脱離型芳香族求核置換反応による不斉 α-アリール化を検討した (Scheme 1)。

Scheme 1

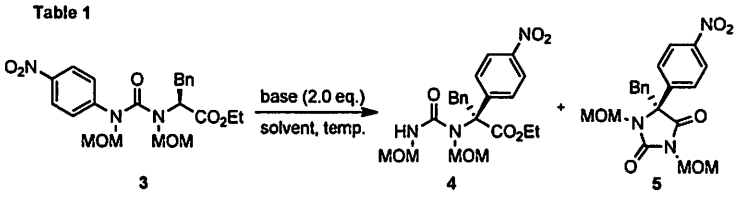



1 A 2

近年 Clayden らは *N*-アリールウレア誘導体のベンジル位カルバニオンの転移による *C*-アリール化を報告している[7]。そこで、本法を α-アミノ酸誘導体から生成する C-N 軸性不斉エノラートに適用した。まず、付加-脱離型反応に有効な *p*-ニトロフェニルウレア誘導体 **3** を用いて塩基、溶媒を検討した (Table 1)。その結果、**3** を DMF 中 -60 °C にて塩基 KHMDS で処理すると、想定した α-アリール化体 **4** がさらに分子内環化したヒダントイン **5** が単一化合物として 93% 収率、83% ee で得られた (entry 1)。また、塩基を NaHMDS、LiHMDS に変更したところ、想定していた

**4** が 15-24% 程度得られ、さらに **4** が分子内環化した **5** が 93-99% ee と高エナンチオ選択的に得られた (entries 2, 3)。一方、toluene 溶媒中で反応を行うと、相当量の **4** と共に DMF を溶媒とした条件とは逆の絶対配置を有する **5** が最高 83% ee で得られた (entry 5)。以上の結果を踏まえ、KHMDS または LiHMDS を DMF 中で用い、種々の芳香族置換基を持つアミノ酸誘導体を用い本反応の一般性を検討した (Table 2)。

Table 1

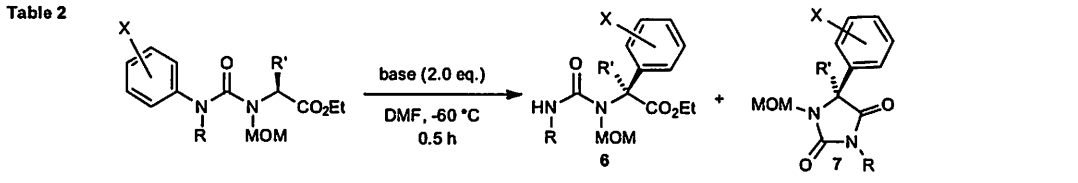


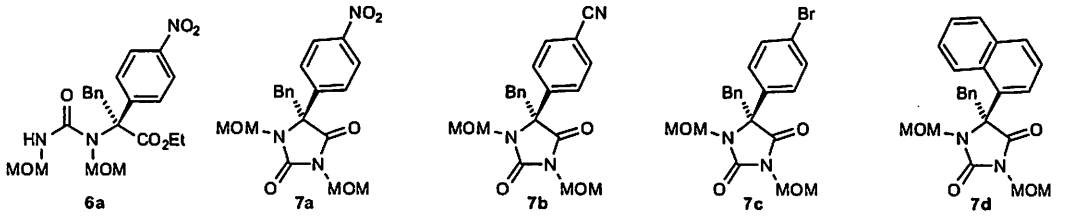

| entry | base | solvent | temp. (°C) | yield (%) 4 | yield (%) 5 | ee of 5 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | KHMDS | | | -[a] | 93 | 83 |
| 2 | NaHMDS | DMF | -60 | 24 | 64 | 93 |
| 3 | LiHMDS | | | 15 | 59 | 99 |
| 4 | KHMDS | | | 42 | 55 | -25 |
| 5 | NaHMDS | PhMe | 0 | 29 | 51 | -83 |
| 6 | LiHMDS | | | 11 | 37 | -74 |

[a] Not detected.

*p*-位に電子吸引基を有する芳香環を持つフェニルアラニン誘導体からは高収率、高エナンチオ選択的にヒダントイン **7a, 7b, 7c** が得られた。さらに、電子吸引基を持たないフェニル基やナフチル基が置換したウレアに対してもエノラートの付加が進行し、エナンチオ選択的にヒダントイン **7d, 7e** が得られた。また、バリン誘導体、メチオニン誘導体についても高エナンチオ選択的に反応が進行し **7f, 7g, 7h, 7i** が 95～99% ee で得られた。以上のように、α-アリールアミノ酸の不斉記憶型反応の開発に成功した。

Table 2



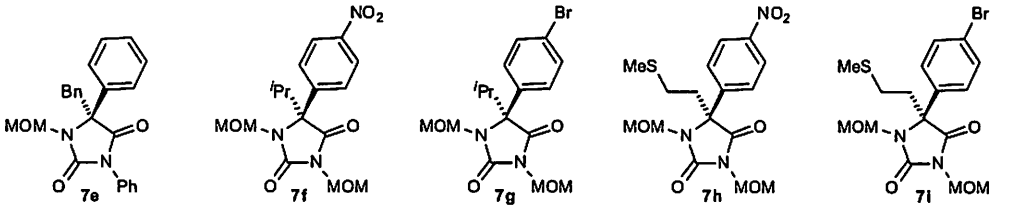




KHMDS: 93% (7a), 83% ee
LiHMDS: 74% (6a+7a), 99% ee

KHMDS: 75%, 44% ee
LiHMDS: 90%, 98% ee

KHMDS: 92%, 34% ee
LiHMDS: 97%, 95% ee

KHMDS: 59%, 64% ee
LiHMDS: 47%, 84% ee




KHMDS: 46%, 73% ee (-78 °C)

LiHMDS: quant, 99% ee

LiHMDS: 90%, 95% ee

LiHMDS: 71%, 96% ee

LiHMDS: 86%, 96% ee

**Reference**: [1] Kawabata, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2155. [2] Kawabata, T. *et al. Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5346-5348. [3] Kawabata, T. *et al. Org. Lett.* **2013**, *15*, 864-867. [4] Kawabata, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4153-4157. [5] Kawabata, T. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1609-1611. [6] Kawabata, T. *et al. Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15330-15336. [7] Clayden, J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7488-7489.

1P-28

# 触媒的位置選択的アシル化を利用したデオキシ糖の短段階合成

京都大学化学研究所

柳正致・上田善弘・古田巧・川端猛夫

## Short-step synthesis of deoxysugars via organocatalytic regioselective acylation

Masanori Yanagi*, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

Institute for Chemical Research Kyoto University

Uji, Kyoto, 611-0011, Japan

kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

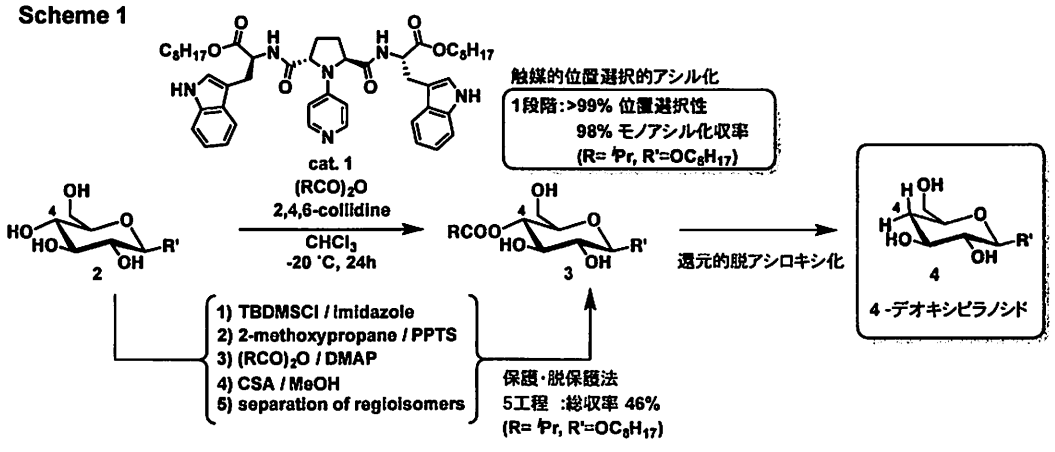
Resioselective deoxygenation of glucopyranoside derivatives has been developed via organocatalytic regioselective acylation followed by reductive deacyloxylation. 4-Deoxyglucose derivatives were obtained in two steps from the corresponding glucopyranosides with four free hydroxyl groups.

**[緒言]**

デオキシ糖は配糖体天然物や医薬品の部分構造で、盛んに合成研究が行われている。糖類は反応性の類似する複数の水酸基を持つ多官能基性化合物であるため、ピラノース4-デオキシ糖の合成法は糖水酸基の多段階の保護・脱保護操作を経るのが定法である[1]。

当研究室では触媒 **1** を用いることでグルコース誘導体の 4 位水酸基選択的アシル化を報告している (Scheme 1)[2]。同様の官能基変換を、糖類水酸基官能基変換の定法である保護・脱保護操作を用いて行うと 5 工程を要する。そこで本触媒的アシル化を還元的脱アシロキシ化と組み合わせることで、保護・脱保護操作を経ない直接的な位置選択的脱酸素官能基化が可能と考え検討を行った。

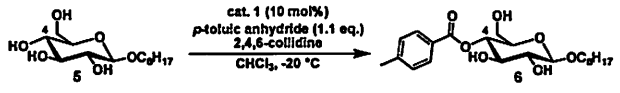
Scheme 1



**[実験・結果]**

Marko らは $SmI_2$ を用いる *p*-トルオイルオキシ基の還元的脱アシロキシ化を報告している [3]。即ち、Scheme 1 の工程によるアシル基はトルオイル基が最適と考えられる。一方 触媒 **1** を用いるイソブチロイル化 (Scheme 1) は高収率・高位置選択的 (98% yield, >99% rs) に進行するものの、同様の条件下にトルオイル化は低収率 (~20%) でしか進行しない。そこで種々条件を検討した結果、2,4,6-collidine を多量添加する条件において収率が向上した (Table 1, entry 2)。さらに反応条件を精査したところ、基質濃度 0.05 M、−20 ℃、48 時間の条件で目的の 4 位トルオイル化体 **6** を高収率・高位置選択的に得た (Table 1, entry 4 )。得られた 4 位トルオイル化体 **6** を Marko の脱酸素化条件に附したところ、61% 収率で所望の脱酸素化体 **7** を得た (Scheme 2) (2 steps, 55% yield)。本条件は当該化合物を得る既存の保護・脱保護法 [1] (5 steps, 7%) に比べ工程数を飛躍的に削減し、収率の向上を可能にした。

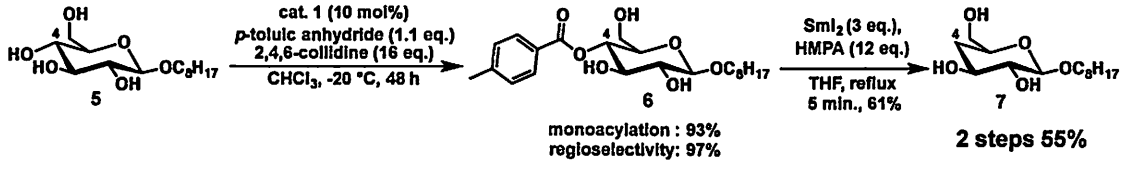
**Table 1**




| Entry | collidine | conc. | time | mono-acylate | regio-selectivity |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.5 eq. | 0.02 M | 24 h | 17% | — |
| 2 | 40 eq.[a] | 0.02 M | 24 h | 75% | 96% |
| 3 | 16 eq.[a] | 0.05 M | 24 h | 78% | 98% |
| 4 | 16 eq.[a] | 0.05 M | 48 h | 93% | 97% |

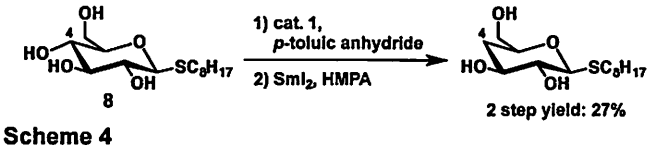
[a] $CHCl_3$: 2,4,6-collidine= 9: 1

**Scheme 2**

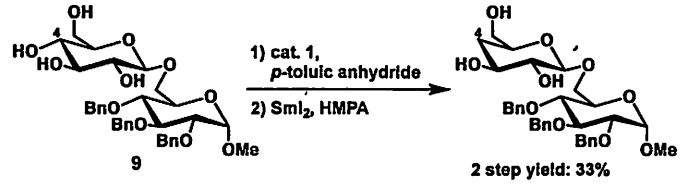



さらに基質一般性を調べるべく他のグルコース誘導体に本条件を適用した。グリコシルドナーとして有用なチオグリコシド **8** を用いて検討を行ったところ、2 段階 27% 収率で所望の脱酸素化体を得た (Scheme 3)。次にオリゴ糖や配糖体天然物などへの展開を視野にいれ、多官能基性二糖 **9** を用いて検討を行ったところ、2 段階収率 33% で所望の脱酸素化体を得た (Scheme 4)。本法は安価なグルコース誘導体から希少糖を得る新手法として有用と考えられる。

**Scheme 3**




**Scheme 4**





参考文献 1) R. Raju *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4122.
2) Kawabata, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890.
3) Lam, K.; Marko, I. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2773.

1P-29

# パラジウム-DHTP 触媒を用いる置換ベンゾフラン類の効率的ワンポット合成

静岡県立大学薬学部
○山口深雪・勝又はるか・鈴木康平・眞鍋敬

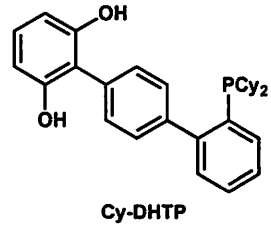
# Efficient One-Pot Synthesis of Substituted Benzofurans Using Palladium-DHTP Catalyst

Miyuki Yamaguchi*, Haruka Katsumata, Kohei Suzuki, Kei Manabe
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan
manabe@u-shizuoka-ken.ac.jp

Dihydroxyterphenylphosphine bearing cyclohexyl groups on the phosphorous atom (Cy-DHTP) was found to be a powerful ligand for the palladium-catalyzed sequential one-pot synthesis of disubstituted benzo[*b*]furans from dichlorophenols by conducting Suzuki-Miyaura cross-coupling with boronic acids after chlorobenzo[*b*]furan formation. The use of two ligands, Cy-DHTP and XPhos, is the key to promote the reactions; the mechanistic study suggests that Pd–Cy-DHTP catalyst is active species in the Sonogashira cross-coupling step, while Pd–XPhos catalyst accelerates the Suzuki-Miyaura cross-coupling step.

ベンゾフラン骨格は天然物や医薬品を始めとする化合物中に広く存在することから、有機合成化学において重要な合成ターゲットの一つである。数多くのベンゾフラン合成法が開発されてきたが、パラジウム触媒を用いるハロフェノールとアルキンの薗頭カップリングと続く環化反応により合成する手法は広く用いられている。しかしながら同反応に汎用されるハロフェノールは、反応性の高いヨードフェノールやブロモフェノールであり、安価で誘導体が容易に入手可能であるクロロフェノール類からのベンゾフラン合成の報告は限られている。

我々は以前に、水酸基含有ターフェニルホスフィンである DHTP を合成し、パラジウム触媒と組み合わせることによりオルト位選択的なクロスカップリング反応が進行することを報告した[1]。また、シクロヘキシル基をリン原子上に有する Cy-DHTP とパラジウムを組み合わせた触媒を用いると、クロロフェノール類と末端アルキンからベンゾフランが得られることを報告している[2]。

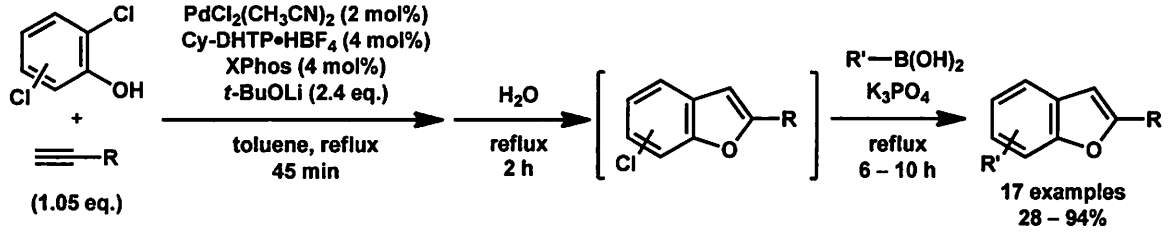


Cy-DHTP

今回我々は、クロロベンゾフラン合成とそれに続く鈴木ー宮浦クロスカップリング反応による、二置換ベンゾフラン体のワンポット合成を検討した。その結果、Cy-DHTP と XPhos 配位子のそれぞれの特性を活用することで様々な基質のワンポット反応が可能となることを見出した。

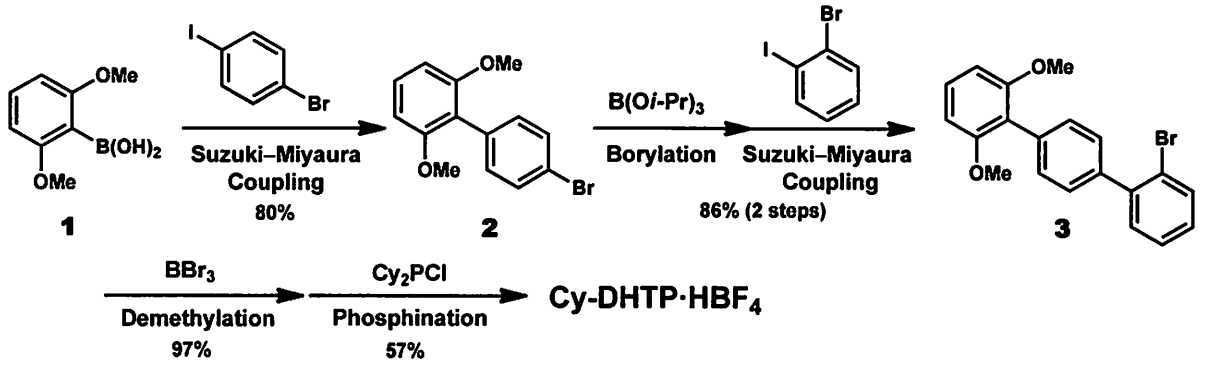
パラジウム触媒存在下、二種類の配位子として Cy-DHTP と XPhos を共存させて反応を行い、ジクロロフェノールのオルト位選択的に薗頭クロスカップリング反応を進行させた。引き続き水を加

えクロロベンゾフラン体とした。同反応系内に新たにボロン酸と塩基を加えたところ、鈴木ー宮浦クロスカップリング反応が円滑に進行し、ワンポットにて二置換ベンゾフラン体を得た。本反応は種々のジクロロフェノールを用いた場合にも適用することができた。




また、本反応における二種類の配位子の役割について明らかにするため、種々の実験を行った。その結果、オルト位選択的薗頭クロスカップリング反応においては Pd－Cy-DHTP が有効な触媒種として機能し、Pd－XPhos は同反応に関与しないことが示唆された。一方、鈴木ー宮浦クロスカップリング反応においては Pd－XPhos が反応を大幅に促進することを見出した。本反応においては、それぞれの触媒が反応特異的に作用することが明らかとなった。

同時に、Cy-DHTP の効率的な合成ルートが未だ確立されていないことから、Cy-DHTP の大量供給可能な合成ルートの開発を行った。出発原料 **1** から鈴木ー宮浦カップリング反応により化合物 **2** を合成し、Br 基をボリル基に変換した。鈴木ー宮浦カップリング反応により得た化合物 **3** を脱メチル化した後、ホスフィノ基の導入を行い、全 5 工程で Cy-DHTP を $HBF_4$ 塩として得ることに成功した。従来法と比べた本工程の特徴は、工程数を 2 つ短縮し、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要とせず、かつ容易にスケールアップ可能な実験系を採用していることである。




本反応は、様々なベンゾフラン誘導体の効率的合成を可能とするのみならず、クロロアレーンを用いる新規クロスカップリング反応の開発につながるものと期待される。

1) Ishikawa, S.; Manabe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 772.
2) 勝又はるか，眞鍋　敬，日本薬学会第 132 年会，31E21-pm08s.

1P-30

# イオン固定型トリフェニルホスフィンを用いたカルボン酸の効率的アミド化

千葉大学・大学院理学研究科
○川越勇介・森山克彦・東郷秀雄

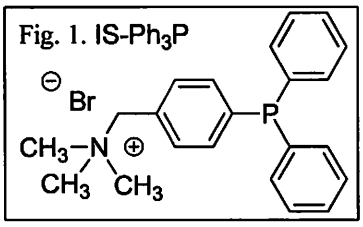
## Facile amidation of carboxylic acids with ion-supported triphenylphosphine

Yusuke Kawagoe*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Chiba University Graduate School of Science
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

Various condensing reagents are used for amidation with carboxylic acids and amines. However, in most cases, careful purification of amides by column chromatography etc. is required. Here, a facile amidation of various carboxylic acids with ion-supported triphenylphosphine (IS-$Ph_3P$) and bromotrichloromethane was successfully carried out. It was ascertained that amides were obtained in high yield with high purity only by extraction procedure of the reaction mixture with diethyl ether and subsequent removal of the solvent. Moreover, co-product, ion-supported triphenylphosphine oxide was recovered, which could be regenerated and reused for the same reaction.

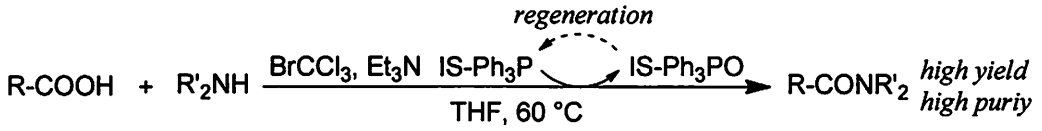
トリフェニルホスフィンは中性条件下で反応を遂行できるのに加え、様々な化学変換機能を持つため、有機合成において非常に有用な試薬である。しかし、トリフェニルホスフィンを用いる反応の多くは、反応後にトリフェニルホスフィンオキシドが等量副生し、これを除去して有機廃棄物として処理する必要がある。これらの問題を解決するため、当研究室ではトリフェニルホスフィンにイオン部分を担持したイオン固定型トリフェニルホスフィン(IS-$Ph_3P$, Fig. 1.)を開発した。[1]この IS-$Ph_3P$ の特徴としては、分液操作のみで IS-$Ph_3PO$ を除去、さらに回収が可能で、回収された IS-$Ph_3PO$ は還元処理によって再び同様の反応に用いることができる。当研究では、この IS-$Ph_3P$ を用いた wittig 反応[2]、aza-Morita-Baylis-Hillman 反応[3]等を報告しており、本研究では新たにカルボン酸のアミド化への適用を試みた。

Fig. 1. IS-$Ph_3P$



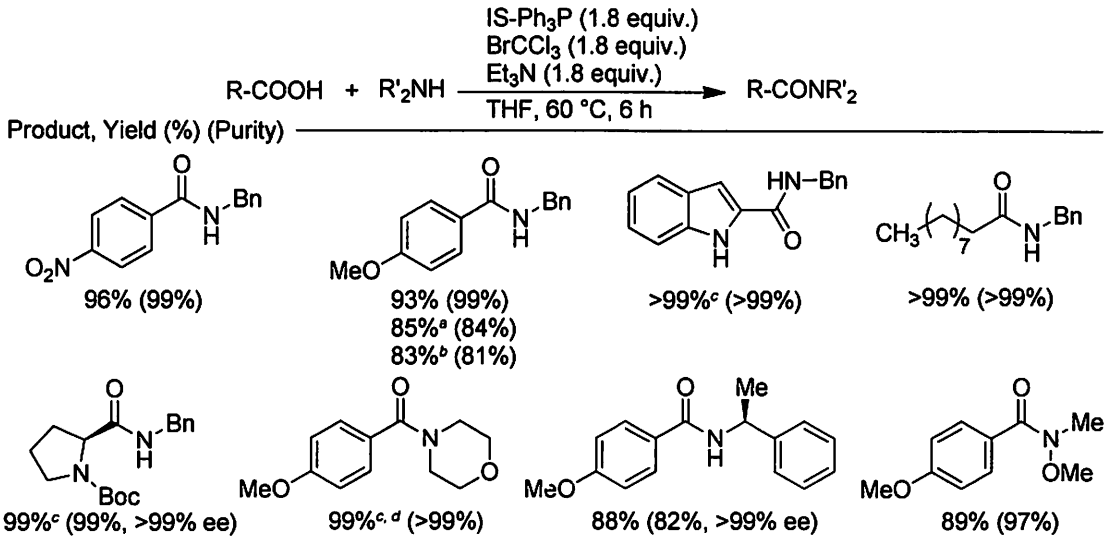

カルボン酸のアミドへの変換反応は、現在まで非常に多くの報告がされており、代表的なものとしては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などの縮合剤をカルボン酸に作用させる方法[4]がある。しかし、DCC はアレルギー性があるのに加え、この方法では、反応後にカラムクロマトグ

ラフィーなどで副生する尿素誘導体を除去する必要があり、多くの廃棄物を排出する。また、アミノ酸などの光学活性カルボン酸を用いた場合、生成物のアミドがラセミ化するなどの問題があるため、プロセス化学の観点から実用的な方法であるとは言い難い。これらの問題を改善するため、IS-$Ph_3P$ とブロモトリクロロメタンを用いてカルボン酸のアミド化を試みたところ、分液操作のみで生成物であるアミドを高収率かつ高純度で得ることに成功した。また、回収・還元処理された IS-$Ph_3P$ を同様の反応に用いた場合も、効率的に反応が進行することを確認したので、その詳細を報告する。[5)]




条件検討の結果、アミン 1.2 当量、IS-$Ph_3P$ 1.8 当量、ブロモトリクロロメタン 1.8 当量、トリエチルアミン 1.0 当量、THF 溶媒中 60℃で 6 時間撹拌を最適条件とした。この条件で種々のカルボン酸について基質一般性を検討した。電子求引基、電子供与基を持つ芳香族カルボン酸、複素環カルボン酸、脂肪族カルボン酸でそれぞれ高収率、高純度で対応するアミドを得た。また、*N*-Boc-L-プロリンでは生成物のラセミ化は起こらなかった。また、*p*-アニス酸を用いて、再生処理を行った IS-$Ph_3P$ を用いた同様のアミド化反応を行った場合も、効率的に反応が進行し、目的のアミドを高収率、高純度で得た。

さらに、アミンについても基質一般性を検討したところ、第一級アミン、第二級アミンでそれぞれ高収率かつ高純度で対応するアミドを得た。また、この方法での Weinreb アミド合成も可能であった。光学活性のフェニルエチルアミンを用いた場合では、生成物のラセミ化は起こらなかった。




[a] The 1st regenerated IS-$Ph_3P$ was used. [b] The 2nd regenerated IS-$Ph_3P$ was used. [c] Solvent; THF:$CH_2Cl_2$ (1:1)
[d] Morpholine (1.5 eq.) was added.

[参照] 1) Imura, Y.; Shimojuh, N.; Kawano, Y.; Togo, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3421. 2) Shimojuh, N.; Imura, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 951. 3) Imura, Y.; Shimojuh, N.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2319. 4) Klausner, Y. R.; Bodansky, M. *Synthesis* **1974**, 549. 5) Kawagoe, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3971.

1P-31

# Fmoc-Cys(Ddm): ラセミ化抑制を指向したアミノ酸誘導体

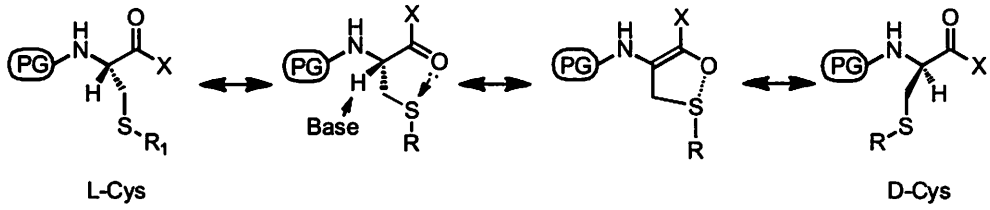
（株）ペプチド研究所
○響野元・西内祐二

# Fmoc-Cys(Ddm): Evaluation of Thiol Protecting Groups for Cysteine that can Reduce the Risk of Racemization

Hajime Hibino*, Yuji Nishiuchi
Peptide Institute, Inc.
7-2-9, Saito-Asagi, Ibaraki-shi, Osaka, 567-0085, Japan
hibino@peptide.co.jp

We examined effects of the thiol protecting groups for Cys on the extent of Cys racemization arising during the manual or machine-assisted Fmoc solid phase peptide synthesis. Fmoc-Cys(Ddm) proved to substantially suppress the risk of Cys racemization during its incorporation mediated even by the phosphonium or uronium reagents.

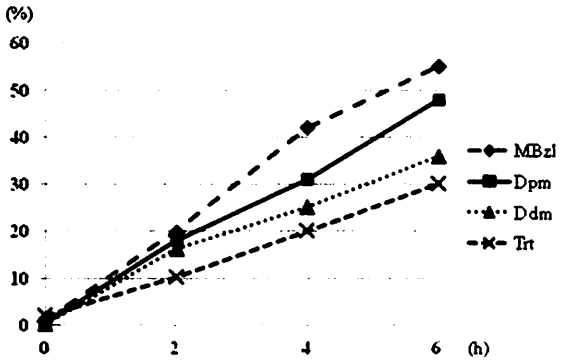
ペプチド化学合成においてシステイン(Cys)は側鎖チオール基が高い求核性を有するため、ペプチド鎖を伸長する際には必ず保護しておく必要がある。一方、Cys はγ位にチオール基を有することから他のアミノ酸とは違った特有のラセミ化の機構を持ち、通常 Fmoc 法で用いられる trityl(Trt)基で保護した Fmoc-Cys(Trt)は、縮合条件において塩基により激しくラセミ化することが知られている。




ラセミ化を伴わない Cys の縮合方法として DIC/HOBt 法が知られている。しかし、この方法は全自動固相合成機で一般的に用いられるウロニウム型縮合剤に比べ、大幅な縮合効率の低下を招く。そのため縮合効率を担保し、かつラセミ化を伴わない Cys の縮合方法は未解決の問題である。今回我々はチオール保護基の面からラセミ化の検討を行い、チオール基を Ddm (4,4'-dimethoxydiphenylmethyl)基、MBom (4-methoxybenzyloxymethyl)基で保護した Fmoc-Cys(Ddm)、Fmoc-Cys(MBom) が例えウロニウム型縮合剤を用いたとしても、Fmoc-Cys(Trt)に比べてラセミ化を 1/10 以下に減らしたことを報告する。

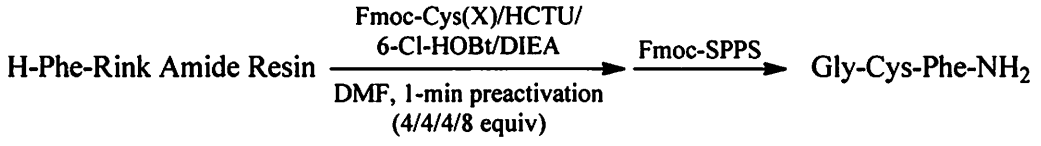
1. C 末 Cys エステル結合を持つ樹脂の塩基処理によるラセミ化量の比較

Bz-Ser(tBu)-Cys(X)-TrtA PEG Resin を 20%ピペリジン/DMF 溶液で処理し、経時的に Cys 誘導体がラセミ化することを確認した。ラセミ化量は 4-MeOBzl>Dpm>Ddm>Trt 基の順となった。C 末エステル樹脂の塩基処理に対する抵抗性は、保護基の持つ電子供与性、および立体障害により増大することがわかった。




2. Cys 側鎖保護基によるラセミ化量の比較

次に我々は実際の縮合条件におけるラセミ化の比較を行った。Bzl 型保護基に電子供与性基を導入すると、予想通りラセミ化量の減少が見られ、ラセミ化と保護基の電子状態には明確な関係が見られた(Entry 1-3)。次に立体障害の効果を確認するため、種々の保護基でラセミ化量を測定した。Dpm 基は Trt 基に比べてラセミ化を大幅に抑えることができたが、Bzl 基では逆にラセミ化量が増加した(Entry 2,4,6)。さらに Dpm 基に電子供与性基を置換した Ddm 基では 0.6%となり、Trt 基に比べて 1/10 以下に抑制することができた(Entry 5)。最近我々が開発した MBom 基は 0.4%と最もラセミ化抑制効果が見られた(Entry 7)。これは、MBom 基の電子供与性が寄与していると考えられる。立体障害の効果は、先ほど示した C 末エステル型樹脂塩基処理に対する安定性とは異なる結果を示した。これは MBom 基や Bzl 型、Dpm 型保護基であれば縮合反応に十分な反応性を有しているが、Trt 型の保護基は逆に立体障害の大きさに起因して反応性の低下を招き、結果としてラセミ化量が増大していると推測される。なお MBom 基は長期保存により若干の分解が見られるため、安定性の高い Ddm 基が Fmoc ペプチド合成法において最適であると考えている。




| Entry | X | Racemization (%)* | Entry | X | Racemization (%)* |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4-$NO_2$Bzl | 8.8 | 5 | Ddm | 0.6 |
| 2 | Bzl | 5.3 | 6 | Trt | 8.0 |
| 3 | 4-MeOBzl | 1.7 | 7 | MBom | 0.4 |
| 4 | Dpm | 1.2 | | | |

*Defined as (Gly-D-Cys-Phe-$NH_2$)/(Gly-L-Cys-Phe-$NH_2$)x100. Dpm: Diphenylmethyl, Ddm: 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl, MBom: 4-Methoxybenzyloxymethyl

今回、我々は Fmoc-Cys(Ddm)、Fmoc-Cys(MBom)が Fmoc-Cys(Trt)に代わり、ラセミ化抑制を目的とした Fmoc-Cys 誘導体としてペプチド合成に利用できることを確認した。本発表においては両誘導体を用いた実際のペプチド合成例などについても合わせて報告する。

1P-32

# フロー型マイクロ波照射装置の開発と
# マイクロ波効果を利用した効率的連続合成

[1]サイダ・ＦＤＳ，[2]静岡県大薬，[3]産総研，[4]阪大院薬
○横澤早織[1]・大根田訓之[1]・村松　賢[1]・井川貴詞[2]・杉山順一[3]
岡本　正[1]・江木正浩[2]・濱島義隆[2]・赤井周司[4]

## Development of flow type microwave applicators and their applications with microwave effects

Saori Yokozawa[1]*, Noriyuki Ohneda[1], Ken Muramatsu[1], Takashi Ikawa[2], Jun-ichi Sugiyama[3], Tadashi Okamoto[1], Masahiro Egi[2], Yoshitaka Hamashima[2], Shuji Akai[4]
[1]SAIDA FDS INC., [2]School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, [3]AIST, [4]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
143-10, Isshiki, Yaizu, Shizuoka, 425-0054, Japan
s.yokozawa@saidagroup.jp

Microwave-assisted organic synthesis has many advantages and has been widely applied to various reactions. We have developed a new microwave applicator that features the generation of uniform electromagnetic field in its microwave cavity. Organic reactions proceeded very quickly, while a solution of reactants flowed through a coiled glass tube in the cavity under the pressure of up to 2.5 MPa. Some common reactions, such as a Fischer indole synthesis and a Diels-Alder reaction, were conducted by our new reactor and provided products in high yields. This compact reactor switches the organic synthesis from batch to the “continuous flow” and enables continuous mass-production of useful organic compounds.

マイクロ波を照射する有機合成は，反応時間の大幅な短縮，収率向上などの利点があり，現在，多様な反応に利用され，膨大な数の論文発表がある[1]。しかし，その殆どはバッチ式のマイクロ波照射装置を用いた例であり，反応スケールには制限がある。我々は，マイクロ波照射の利点を生かしつつ大量生産を可能にするフロー合成用の新規マイクロ波照射装置を開発し，それによっていくつかの代表的な合成反応のフロー合成に成功したので発表する。

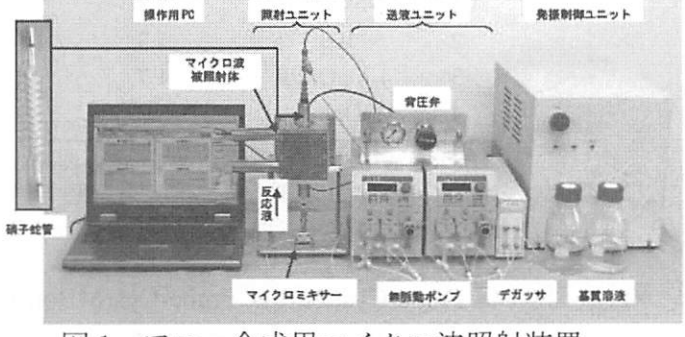


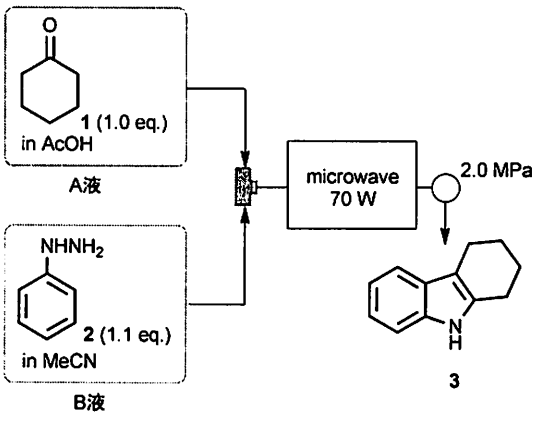
図１　フロー合成用マイクロ波照射装置

まず我々は，通信用固体素子をマイクロ波発振源に使用し，共振空胴によって照射ユニット内の

マイクロ波被照射体にほぼ一様な電界分布を形成することに成功した[2)]。また，照射ユニット内に装着した内径 3 mm，容量約 1.9 mL の硝子製蛇管に最高 2.5 MPa の背圧をかけて送液する装置や，反応液の誘電率変化に即座に適応して照射周波数調整を行うコンピュータ制御システムなどを開発した。そして，これらをコンパクトに纏めた装置（図 1）を作成した。

本装置を利用したフロー合成の一例を示す(図 2)。シクロヘキサノン **1** (1.0 mol/L)の酢酸溶液（A 液）と，フェニルヒドラジン **2** (1.1 mol/L)のアセトニトリル溶液（B 液）をマイクロミキサーで混合後，70W でマイクロ波を照射した照射ユニット内の硝子製蛇管(反応管)に 2.0 MPa (20 気圧) をかけて送液した。送液速度を種々検討した結果，A，B 混合液の流速が 5.6 mL/min のとき反応効率が最も高く，装置の出口から毎分 0.45 g のインドール **3**（収率 93%）が流出した。本条件では，マイクロ波が照射される反応管を約 20 秒で通過する間に反応がほぼ完結したことを示している。なお，この時，反応管上部で反応液は 239℃になっていた。

溶液濃度をそれぞれ 2 倍（**1**: 2.0 mol/L，**2**: 2.2 mol/L）にし，同様に背圧 2.0MPa，照射電力 70W，混合溶液の流速 5.6 mL/min でフロー合成を行ったところ，反応液は 240℃以上となり沸騰した。送液速度を上げて反応管通過時間を短縮した条件を種々検討した結果，6.4 mL/min の時に沸騰することなく送液でき(反応管上部の反応液温度は 232℃)，毎分 0.93 g の **3**（収率 85%）が得られた。さらに，3 倍の濃度では，流速 7.2 mL/min の時に毎分 1.34 g の **3**（収率 72%）が生成した。




| 1 の濃度 (mol/L) | 送液速度 (mL/min) | 反応管通過時間 (sec.) | 反応液の温度[a] (℃) | 3 収率 (%) | 3 生産量 (g/min) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.0 | 5.6 | 20 | 239 | 93 | 0.45 |
| 2.0 | 6.4 | 18 | 232 | 85 | 0.93 |
| 3.0 | 7.2 | 16 | 239 | 72 | 1.34 |

図 2. Fischer インドール合成

a 反応管上部の反応液の温度

本研究では，溶液濃度が高くなるほどマイクロ波の吸収効率が向上することが明らかになった。これは，通常のバッチでの加熱合成では見られないマイクロ波照射特有の現象である。このように，溶液の誘電特性を利用すれば高効率的な高速フロー合成が達成でき，その結果，小さい卓上装置で 100 g/h の生産の可能性が示唆された。

現在，本装置を用いて Diels-Alder 反応，Fischer エステル合成など，他の反応を検討している。

【References】

1. (a) Kappe, O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry,* 2nd Ed., Wiley-VCH, 2012. (b) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity* **2009**, *13*, 71.
2. 杉山順一他，*信学技報*, **2013**, MW2013-3, 9.

1P-33

# スルフィドの新規イミド触媒的NaOCl酸化反応の開発と医薬品候補化合物への応用

武田薬品工業株式会社　ＣＭＣ研究センター　製薬研究所
○福田直弘・澤井泰宏・山崎健・湊幸雄・佐川隆司・稲垣敦士・浦山真一・池本朋己

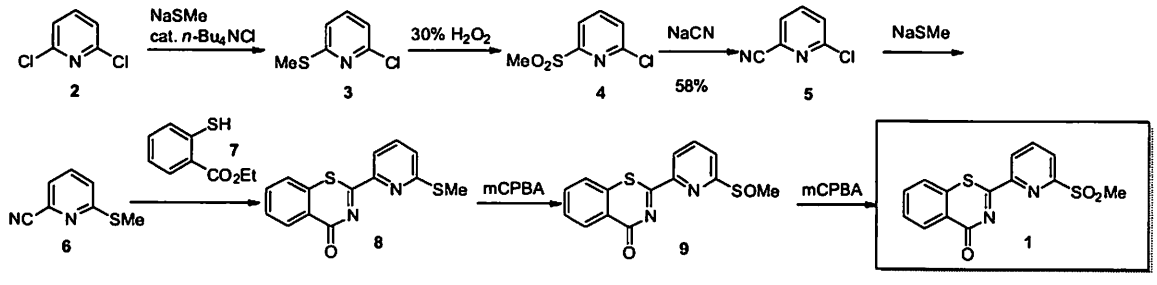
## Imide-Catalyzed Oxidation of Sulfides with NaOCl and the Application to a Drug Candidate

Naohiro Fukuda*, Yasuhiro Sawai, Takeshi Yamasaki, Yukio Minato, Takashi Sagawa, Atsushi Inagaki, Shinichi Urayama, Tomomi Ikemoto
Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
naohiro.fukuda@takeda.com

Safe, practical and environmentally benign preparation of drug candidate **1** has been developed. During the course of development of oxidation reaction of sulfide to sulfone, novel imide catalyzed oxidation using sodium hypochlorite has been found. These conditions could be applied to the preparations of **10**. Moreover, the oxidation reaction of various sulfides using the combination of a catalytic amount of imide compound and sodium hypochlorite proceeded smoothly to give the corresponding sulfones in good yields. This synthetic method enabled us to manufacture **1** on 10 kg scale.

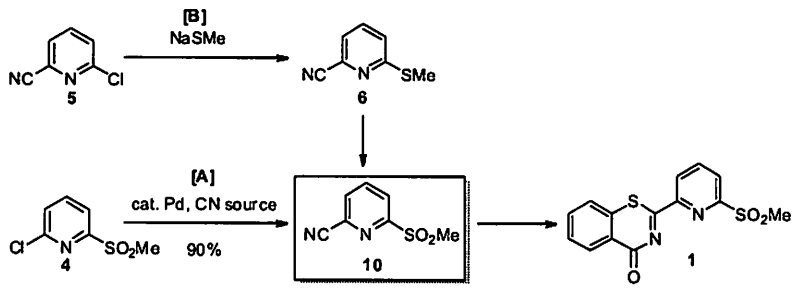
スルホキシドやスルホンは様々な生理活性物質に見られる構造であり、スルフィドの酸化によってそれらを得る方法は古くから検討されている。今回、当社での医薬品開発候補化合物のプロセス研究を行っている際に、次亜塩素酸ナトリウムを用いたイミド触媒的スルフィド酸化反応を見出した。そこで本触媒的酸化システムの適用範囲を精査し原薬のスケールアップ製造に適用したので、そのプロセス検討と合わせて報告する。

当社で開発している候補化合物１のメディシナル合成ルート[1]のスケールアップ上の問題点としては、１）NaSMe を用いることによる臭気、２）取り扱いに注意を要するmCPBA の使用、３）チオサリチル酸エステル7 の保存時におけるジスルフィド体の生成、４）リニアーな合成ルートが挙げられた。



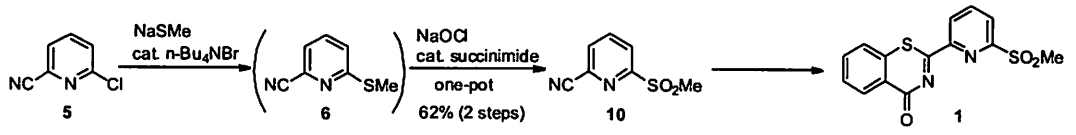
## 1．10 を中間体とする合成戦略

よりコンバージェントな合成ルート構築のために 2-シアノ-5-スルホニルピリジン 10 を合成中間体とする製造法構築に着手した。10 は、4 および 5 から 2 種の方法により誘導できると考えられた。そこで、メディシナル合成ルートの中間体である 4 に対して遷移金属触媒による官能基選択的シアノ化を行う方法（ルートA）及び、入手可能な 5 に対してメチルチオエーテルの導入に続く酸化反応を行う方法（ルートB）を試みた。



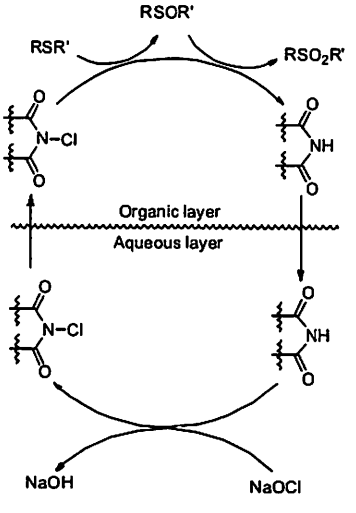

## 2．新規酸化反応を利用したスケールアップ検討と原薬製造

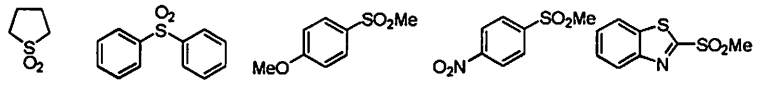
合成ルート探索検討の結果、A、B両ルートの構築に成功したが、プロセス検討後のコスト比較により、ルートBを採用した。更に大量合成検討の結果、5 のチオメチル化と我々が新規に見出したイミド触媒としてコハク酸を使用した酸化反応（詳細は後述）を one-pot で行うことにより、NaSMe の臭気対策が容易となった上、効率的に 10 が得られる製造法を開発した。1 は、保存安定性が高い 7 の代替化合物を用いることによって、1, 3-ベンゾチアジノン環の構築が良好に進行した。本製造法をスケールアップ製造に適用した結果、原薬 10 kg を製造することに成功した。




## 3．次亜塩素酸ナトリウム（ＮａＯＣｌ）を用いたスルフィドのイミド触媒的酸化反応

スルフィドを酸化してスルホキシドやスルホンを得る場合、mCPBA や過酸化水素が用いられることが多いがスケールアップ上の制約がある。より温和な反応条件としては含水系にて NCS を用いる酸化が知られている。そこでスルフィド化合物に対して種々のイミド化合物存在下 NaOCl を添加した結果、速やかに酸化反応が進行しスルホンが高収率で得られることを見出した [2]。本反応系は、イミドが水溶液中で次亜塩素酸ナトリウムと反応し *N*-クロロイミドが生成後、有機層へ移動しスルフィドの酸化に用いられ、イミドが再生していると推定している。




参考文献 1) Kajino, M.; Kawada, A.; Nakayama, Y.; Kimura, H.; Tawaraishi, T. PCT Int. Appl. WO2003 020719 A1 20030313, 2003

2) Fukuda, N; Ikemoto, T *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 4629.

1P-34

# スルファミン酸カリウムのニトロ化反応における温度の影響

[1]日本カーリット（株）・[2]横浜国立大学
○杉江祐司[1]・三宅淳巳[2]

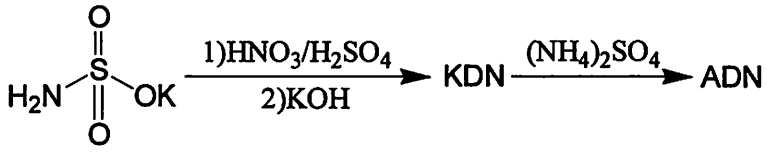
## Influence of temperature in the nitration of potassium sulfamate

[1]Yuji Sugie*, [2]Atsumi Miyake
[1]Japan Carlit Co., Ltd. Chiyoda-ku Kandaizumi-cho 1, Tokyo, 101-0024 Japan [2]Yokohama National University Hodogaya-ku Tokiwadai 79-7, Yokohama, Kanagawa, Japan
corresponding author sugie@carlit.co.jp

Nitration of sulfamate using mixed acid is known as synthesis of potassium dinitramide. But this nitration has to be carried out at -40°C because dinitramide acid as intermediate in this reaction was very unstable. We observed exothermic decomposition and generating gas species under the undesired condition. Therefore controlling reaction temperature and reaction procedure is essential to carry out nitration safely. Further we investigated the influence of temperature in the nitration of potassium sulfamate, and it was found that the heat of decomposition at -10 °C was larger than that of at 0 °C and at 20 °C.

## １．はじめに

アンモニウムジニトラミド(ADN)は、次世代固体ロケット推進薬の原料として期待される物質である。現在使用されている原料は過塩素酸アンモニウムで、燃焼時に塩化水素を発生させるが、ADNは分子内に塩素を含まないため、燃焼後に塩化水素の発生がなく、環境負荷が小さいとされている。ADNは$N\text{-}(NO_2)_2$を分子内に有するため、窒素原子のニトロ化を行う必要がある。ニトロ化には$N_2O_5$、$NO_2BF_4$および混酸を用いる方法が知られている。中でも、混酸($H_2SO_4/HNO_3$)を用いてスルファミン酸カリウム($NH_2SO_2OK$)をニトロ化によりカリウムジニトラミド(KDN)を得る方法[1]は、簡便なADN合成ルートの一つとして知られている。スルファミン酸カリウムのニトロ化においては、反応中間体としてジニトラミド酸が生成するが、ジニトラミド酸は熱的に不安定で-30℃でも徐々に分解が起きると言われているため、スルファミン酸カリウムのニトロ化は-40℃で行う必要がある。本研究では、スルファミン酸カリウムのニトロ化に着目し、温度による反応挙動の影響を検討したので報告する。




Scheme 1. Synthesis of ADN from potassium sulfamate

## ２．実験結果および考察

### 2.1 ニトロ化反応の確認

初めに、スルファミン酸カリウムのニトロ化を異常条件下に実施した場合、どのような現象に

なるか確認を行った。温度変化をFig.1に示す。濃硫酸16 mLと発煙硝酸45 mLの混酸を-40℃に冷却し、スルファミン酸カリウム17 g添加した。十分にスルファミン酸カリウムを反応させた後、冷却を停止したところ、約80℃もの急激な温度上昇が確認された。また、気体の発生も激しく起きていることが確認された。一方、-40℃においてスルファミン酸カリウム17 gを撹拌停止した状態において添加した場合、添加後速やかに50℃の温度上昇と気体の発生が確認された。従って、プロセス異常が発生した場合、 反応温度異常の方が撹拌停止よりも温度上昇は大きいため、反応異常時の影響は大きくなると考えられる。

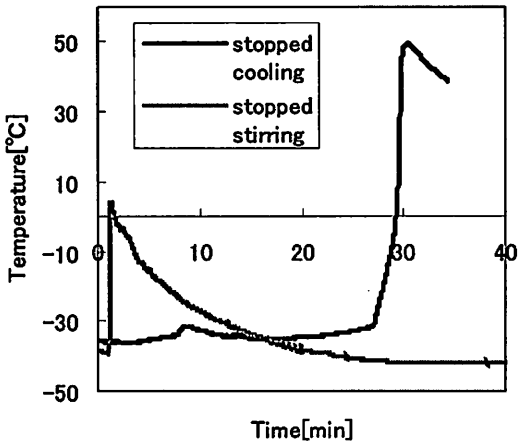


Fig.1 Temperature curve of nitration at wrong processes

## 2.2 分解熱の測定

次に、反応温度異常の状態に着目して、superCRC(OmniCal社製)を用いて、ニトロ化の反応熱および分解熱の総発熱量の測定を行った。発熱量の測定は濃硫酸0.2 mLにスルファミン酸カリウム12 mgをバイアル瓶に懸濁させて、設定温度の達した後、発煙硝酸0.5 mL滴下して行った。測定結果をTable1に示す。発熱量は-10℃>0℃>20℃となった。スルファミン酸は硝酸により硫酸へと分解する事、ジニトラミド酸は硝酸と亜酸化窒素に分解する[2]事から、スルファミン酸カリウムの分解ルートはFig.1のように考えた。一つは、硝酸により硫酸水素カリウムへ分解するルートである。もう一つは、ニトロ化が進行し、ジニトラミド酸が生成後、分解するルートである。ニトロ化が-40℃の低温でも十分に進行することを考えると、スルファミン酸カリウムの分解は2ルートの分解反応が並行して起きていると考えられる。分解機構の詳細な検討は必要であるが、低温側では、ニトロ化進行後の分解が優先して進み、高温側では硝酸による硫酸水素カリウムへの直接分解の割合が大きくなっていると推測される。従って、低温側の方が発熱量は大きくなったと推察される。

Table 1 Results of superCRC

| temperature | Heat of decomposition [kJ/mol] |
|---|---|
| 20℃ | 191 |
| 0℃ | 248 |
| -10℃ | 358 |

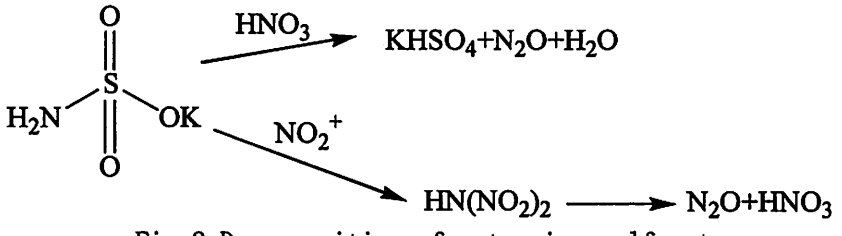


Fig.2 Decomposition of potassium sulfamate

## 4．まとめ

スルファミン酸カリウムのニトロ化において、冷却停止および撹拌停止が起きると大きな発熱とガスの生成が確認された。また、分解熱を測定したところ、低温の値の方が大きくなることが明らかとなった。

## 5．参考文献

1. A. Langlet et al., U.S. Patent 5976 483, 1999, Forsvarets Forskningsanstalt, Sweden.
2. Subbiah Venkatachalam et al., *Propellants, Explos., Pyrotechnics, 29,* pp178-187, 2004

1P-35

# ボラン-*tert*-ブチルアミン錯体を用いた還元的アミノ化による ナルトレキサミン誘導体の立体選択的合成

東レ株式会社 医薬研究所[1]、東レ株式会社 医薬CMC企画室[2]
○井上淳[1]・菅野孝巳[1]・藤田達也[1]・須山和晴[2]

# Stereoselective Synthesis of a Naltrexamine Derivative via Reductive Amination with Borane-*tert*-butylamine Complex

Atsushi Inoue*[,1], Takami Kanno[1], Tatsuya Fujita[1], Kazuharu Suyama[2]
[1] Pharmaceutical Research Laboratories, Toray Industries, Inc.
10-1, Tebiro 6-chome, Kamakura, Kanagawa, 248-8555, Japan
[2] CMC Planning Dept., Toray Industries, Inc.
4845, Mishima, Shizuoka, 411-8652, Japan
Atsushi_Inoue@nts.toray.co.jp

Stereoselective synthesis of a naltrexamine derivative was performed via a reductive amination utilizing borane-*tert*-butylamine complex as a reducing reagent. We used to introduce $NaBH_3CN$ for the reaction. However, $NaBH_3CN$ is highly toxic and defined as a toxic substance in the Poisonous and Deleterious Substanves Control Law in Japan. We found that borane-*tert*-butylamine complex can be used as the reducing reagent.

TRK-130は当社で過活動膀胱治療薬として開発中のオピオイドμ受容体部分作動薬である。この原薬の合成は、市販のナルトレキソン安息香酸塩とジベンジルアミンを用いた還元的アミノ化により得られる中間体、ナルトレキサミン誘導体NDBを経由している。この反応においては立体選択性が重要であり、還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用することで高立体選択的にNDBが得られていた。しかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウムは毒物に指定されており、工業スケールでの使用は避けたい。シアン化水素発生の懸念や、シアン廃液の処理が必要となるなど問題も多い。

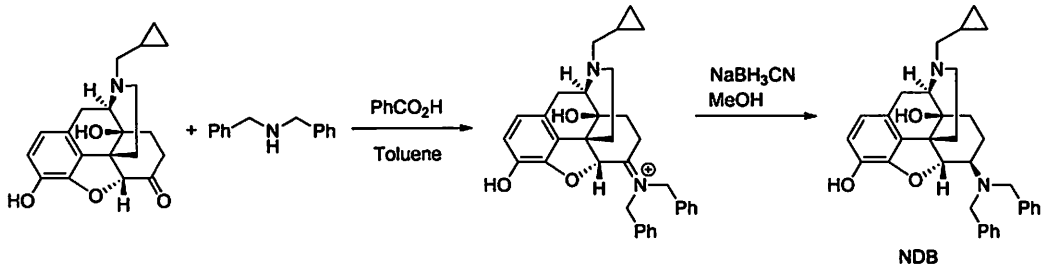



図1 シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた反応

シアノ水素化ホウ素ナトリウムに代わる還元剤を探索することとし、市販のボラン-アミン錯体を用いてスクリーニングを行ったところ、ボラン-ピリジン錯体とボラン-*tert*-ブチルアミン錯体で原料が消失し、目的物が得られた。ボラン-ピリジン錯体を用いた場合の共溶媒の効果を検討したところ、高い反応性と立体選択性を得るためにはメタノールを添加しなければならないことが明らかとなった。メタノールの添加は分液操作を困難にする可能性があるため、避けたい。また、ボラン-ピリジン錯体を用いた反応では、この錯体やピリジンが生成物中に残存し、晶析収率を低下させることがわかった。更に、ボラン-ピリジン錯体は水中で比較的安定なため、濾液中で徐々に分解して水素を発生させ危険である。そのため、あらかじめ強酸を加えて撹拌し、完全に分解しておく必要が生じる。

一方、ボラン-*tert*-ブチルアミン錯体を用いた反応では、メタノールなどの共溶媒を加えない方が立体選択性が高く、反応もきれいに進行したため、こちらを採用することとした。還元剤当量や反応温度、反応時間を最適化し、条件を設定した。10 g スケールでの試作で NDB の単離を行い、反応は少量実験と同様に進行し、目的物が高収率、高立体選択的に得られることが明らかとなった。本条件により、40 kg スケールの製造に成功している。ポスターでは、詳細な条件検討の結果について発表する。

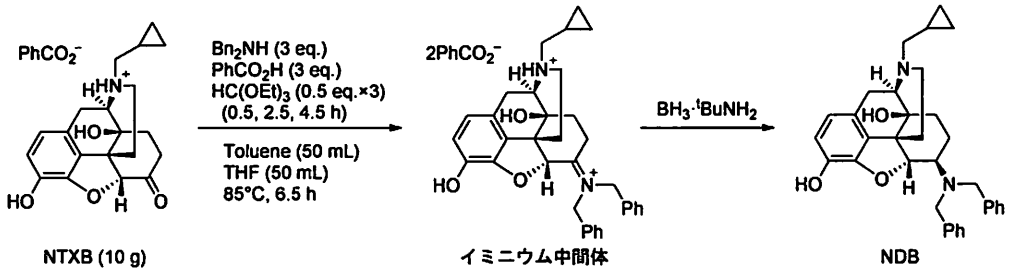



図 2 改良法

1P-36

# 炭素ナノ繊維担持イリジウムナノ粒子触媒による官能基選択的水素化反応

豊田工大、大学院総理工、九大先導研
○Nelfa Desmira・田口将浩・永島英夫・本山幸弘

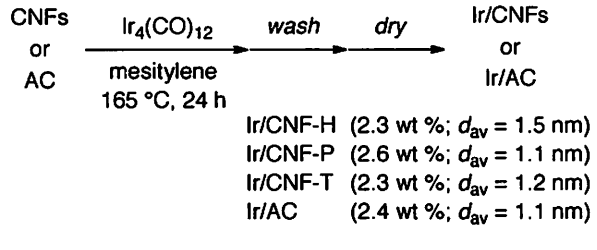
## Chemo-Selective Hydrogenation by Using Carbon Nanofiber-Supported Iridium Nanoparticles

*Nelfa Desmira,[1] Masahiro Taguchi,[2] Hideo Nagashima,[3] Yukihiro Motoyama[1]
Toyota Technological Institute, Tempaku, Aichi 468-8511, Japan[1]
Graduate School of Engineering Sciences,[2] Institute for Materials Chemistry and Engineering,[3]
Kyushu University, Kasuga, Fukuoka, 816-8580, Japan
motoyama@toyota-ti.ac.jp

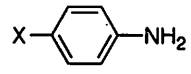
Iridium nanoparticles supported on three types of carbon nanofibers (platelet: CNF-P, tubular: CNF-T, herringbone: CNF-H) are synthesized by pyrolysis of $Ir_4(CO)_{12}$ in the presence of CNFs, and used as hydrogenation catalysts. Nano-sized iridium particles dispersed on platelet- and tubular-type CNFs (Ir/CNF-P and Ir/CNF-T) act as an efficient catalyst for the nitro- and imino-selective hydrogenation of functionalized nitroarenes and imines to the corresponding amines.

担持型金属ナノ粒子触媒を用いた水素化反応は実験室レベルのみならず工業的にも広範に用いられているが、これらは均一系分子触媒と比較して特定の官能基を選択的に化学変換することが困難であることが多い。既に我々は、0価の有機金属錯体を金属粒子前駆体とし、表面微細構造の制御された炭素ナノ繊維（CNF）を担体に用いることで、高活性かつ高耐久性を有する水素化用ルテニウム、ロジウム、パラジウムならびに白金ナノ粒子触媒の開発に成功している[1,2]。今回、我々は新規にCNF担持イリジウムナノ粒子触媒（Rh/CNF）の合成に成功すると共に、これらがハロゲンやケトン、エポキシ基等の反応性官能基を有する芳香族ニトロ化合物やイミン化合物のニトロ基およびイミノ基選択的還元反応において、優れた水素化触媒となることを見出したので報告する。

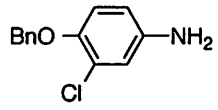
イリジウム担持CNF（Ir/CNF）は、筒状(CNF-T)、かご積層(CNF-H)、平板積層(CNF-P)の3種類の異なる構造を有するCNFのメシチレン懸濁液に$Ir_4(CO)_{12}$を加えて165度で24時間加熱した後に、トルエンならびにエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して合成した。得られたIrナノ粒子の担持量ならびに粒子径分布は用いたCNFの構造で異なるものの、いずれの場合もCNF表面に高分散に担持されていることがICP-MSならびにTEM解析で明らかとなった。



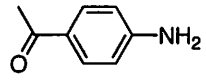
まず、得られた 3 種の Ir/CNF ならびに活性炭に担持した Ir/AC の水素化反応における触媒能について検証した。その結果、これら Ir 触媒はニトロ基、イミノ基、カルボニル基、ならびに芳香環の水素化能を有すること、また、Ir/AC や Ir/CNF-H と比較して Ir/CNF-T ならびに Ir/CNF-P が高い触媒活性を示すこと、さらにアミン存在下では芳香環やカルボニル基の水素化が完全に抑制されることを見出した。例えば、Ir/CNF-T は芳香族ニトロ化合物の水素化反応（*S/C* = 1,700、酢酸エチル溶媒、25 度、水素 10 気圧）において、ハロゲンの水素化分解やカルボニル基の還元反応、エポキシ基の開環反応を伴うこと無く、ニトロ基選択的還元による様々な官能基を有する置換アニリン合成の優れた触媒となる。さらに Ir/CNF-T は耐久性が高く、*p*-クロロニトロベンゼンの反応において 5 回の繰り返し再使用でも活性の低下は観測されない。



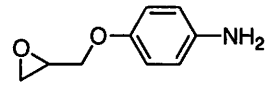
X = Cl: 99% (11 h)
Br: 99% (11 h)
I: 99% (17 h; 50 °C; *S/C* = 500)



98% (11 h; 50 °C)

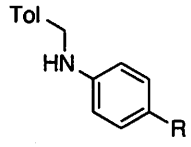


97% (11 h)



99% (36 h; *S/C* = 500)

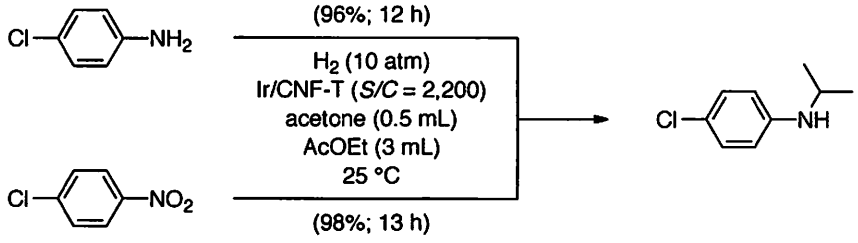
同様に、Ir/CNF-T はイミン化合物の水素化反応（*S/C* = 1,200、酢酸エチル溶媒、25 度、水素 10 気圧）において、ハロゲンの水素化分解やカルボニル基の還元反応を伴うこと無く、対応する 2 級アミンが高収率で得られる。



R = Cl 99% (12 h)
Br 99% (12 h)
COMe 99% (21 h)

また、Ir/CNF-T は、カルボニル化合物を用いた還元的 *N*-アルキル化反応の触媒としても有効である。例えば *p*-クロロアニリンとアセトンの反応では、96%収率で *N*-イソプロピル-4-クロロアニリンが得られる。さらに *p*-クロロニトロベンゼンからの one-pot 反応も可能である。

詳細は講演時に述べる。





1) 本山幸弘、尹 聖昊、永島英夫、*有機合成化学協会誌*、**2009**, *67*, 724-734.

2) (a) Motoyama, Y.; Takasaki, M.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 876.
(b) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1524.
(c) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10291.
(d) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1601.
(e) Motoyama, Y.; Takasaki, M.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5042.

1P-37

# 銅触媒によるアルケンの分子間アミノ-アリール化反応を用いた一工程スルタム骨格構築法の開発

東京大学大学院薬学系研究科　有機合成化学教室
○金子敬一・吉野達彦・松永茂樹・金井求

# One-Step Sultam Synthesis via Copper-Catalyzed Intermolecular Amino-Arylation of Alkenes

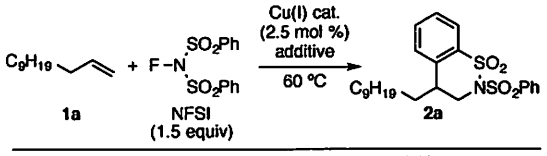
Keiichi Kaneko*, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga, Motomu Kanai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, zip 113-0033
smatsuna@mol.f.u-tokyo.ac.jp ; kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

The sultam subunit is an important structural motif found in many biologically active compounds. The catalytic aminative difunctionalization of alkenes is an attractive straightforward approach for producing sultams. In this poster presentation, Cu-catalyzed intermolecular amino-arylation of aliphatic alkenes is described. The reactions of various terminal alkenes and an internal alkene with *N*-fluorobenzenesulfonimide were promoted by 2.5 mol % of Cu(I)-salt at 60 °C, and six-membered ring sultams were obtained in 91-44% yield. Detailed optimization studies, substrate scope and limitations, and catalytic cycle of the intermolecular carboamination will be discussed in detail.

炭素骨格形成、極性官能基の導入を短工程かつ触媒的に行う方法論の開発は、有機合成において追求すべき重要な課題である。古典的なスルタム骨格の構築反応では、合成に複数工程を要していた。近年 Chemler らにより、銅触媒による分子内 C-C 二重結合へのスルホンアミドの付加と連続する C-C 結合形成によるスルタム合成が報告された[1]。しかしながら、彼女らの反応系では分子内反応によるスルタム類の合成に限られている、基質一般性が狭いなど複数の改善点を残している。そこで我々は、触媒的なアルケンの分子間アミノアリール化によるスルタムの一挙構築法の開発に着手した。

銅触媒と *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (以下 NFSI) を酸化剤、兼、反応基質として用いることで反応性の高い 3 価銅中間体を系中で発生させれば、実現困難であった分子間反応が進行するのではないかと考え検討を行った (*Table 1*)。カチオン性の 1 価銅 CuOTf·1/2tol を用い、$CH_3CN$ 溶媒中、60 ℃にてアルケン **1a** と NFSI の反応を行ったところ、48%収率にて目的物が得られた (entry 1)。溶媒を検討したところ、$CHCl_3$ やベンゼンなどの無極性溶媒では目的物は得られなかった (entries 2,3)。また酸化されやすい C-H 結合を持つ溶媒でも同様に目的物は得られなかった (entry 4)。配位性を示すニトリル系溶媒で良好な収率を与え、ベンゾニトリルが最適であった (entry 5)。続いて銅触媒の検討を行った。CuOAc、CuCl においても良好な反応性を示したが (entries 6,7)、カチオ

***Table 1.*** Optimization Studies




| entry | Cu cat. (mol %) | time (h) | solvent | additive (mol %) | yield (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | CuOTf·1/2tol | 10 | $CH_3CN$ | none | 48 |
| 2 | CuOTf·1/2tol | 10 | $CHCl_3$ | none | 0 |
| 3 | CuOTf·1/2tol | 10 | benzene | none | 0 |
| 4 | CuOTf·1/2tol | 10 | THF | none | 0 |
| 5 | CuOTf·1/2tol | 1 | PhCN | none | 59 |
| 6 | CuOAc | 1 | PhCN | none | 60 |
| 7 | CuCl | 1 | PhCN | none | 60 |
| 8 | $Cu(CH_3CN)ClO_4$ | 1 | PhCN | none | 61 |
| 9 | $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ | 1 | PhCN | none | 67 |
| 10 | $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ | 1 | PhCN | **3a** (2.5) | 0 |
| 11 | $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ | 1 | PhCN | **3b** (2.5) | 0 |
| 12 | $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ | 1 | PhCN | **3c** (2.5) | 67 |
| 13 | $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ | 1 | PhCN | **3d** (2.5) | 68 |
| 14 | $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ | 1 | PhCN | **3d** (1.6) | 70 |

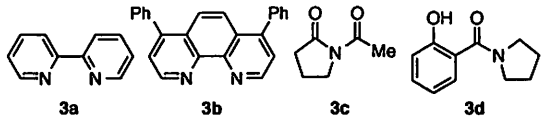
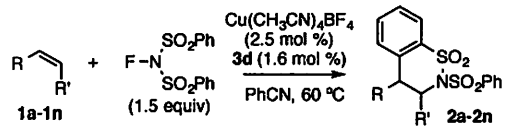
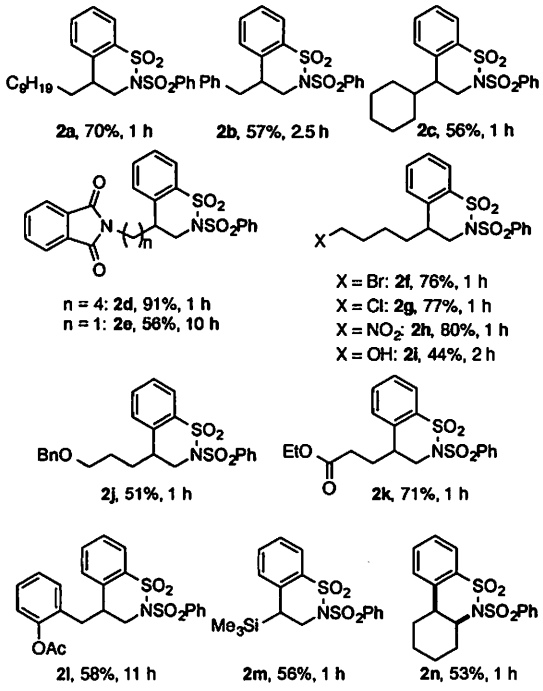



***Table 2.*** Substrate Scope and Limitations




ン性の銅の方が若干良い反応性を示した。その中で最も収率の高い $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ を最適な銅触媒とし (entry 9)、配位子の検討に移った。強い配位性を示すビピリジルやフェナンソロリン系の配位子では収率は劇的に低下した (entries 10, 11)。カルボニル基を有する他のリガンドは有効であり、entry 13 において副生成物の減少が確認できた。配位子 **3d** の量を検討したところ、1.6 mol %にて最も高い収率を与え (entry 14)、単離収率 70%で目的物が得られた。Entry 14 を本反応の最適条件として基質一般性の検討を行った。

本反応は高い位置選択性で進行し、単純な末端脂肪族アルケンだけでなく、様々な極性官能基を有するアルケンに対しても適用可能であった。イミド、ハロゲン、ニトロ基、ベンジルエーテル、エステルを有する基質でも良好な収率で目的の反応は進行した。無保護のヒドロキシ基など酸化条件に弱いとされる官能基を損なうことなく、望みの反応が進行した。ビニルシランを適用した場合にも中程度の収率で反応が進行した。さらに、本反応は末端アルケンだけでなく環状の内部アルケンにも適用可能であり、*cis*-付加体のみを与え、高いジアステレオ選択性を示した。

以上より我々は、カチオン性の 1 価銅と NFSI を酸化剤、兼、反応基質として用いて、アルケンから一挙に C-C 結合と C-N 結合を構築する触媒的な 6 員環スルタム合成法の開発に成功した。

【参考文献】

1) Zhen, W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12948.

2) Kaneko, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2502.

1P-38

# Ｃ－Ｏ二座型配位子－パラジウム触媒によるジヘテロアリールメタン合成

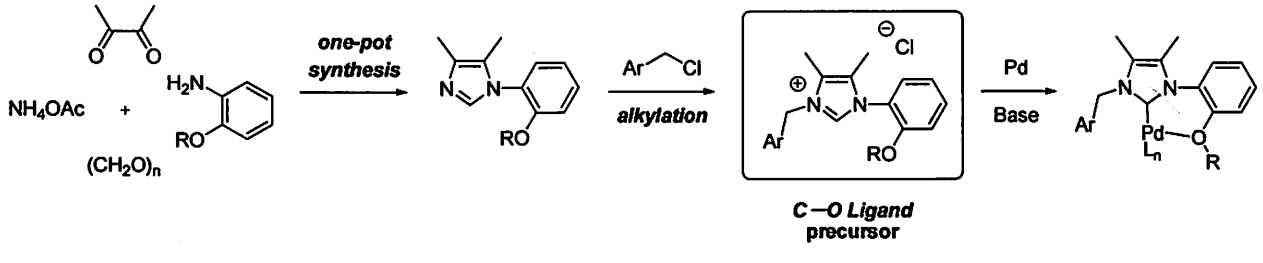
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○篠澤美奈・佐藤香菜子・栗山正巳・尾野村治

## Synthesis of diheteroarylmethanes catalyzed by palladium/ether-imidazolium carbene ligands

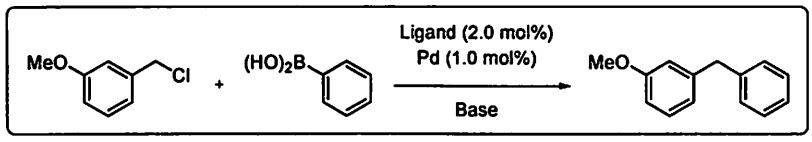
Mina Shinozawa*, Kanako Sato, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi Nagasaki, 852-8521, Japan
onomura@nagasaki-u.ac.jp

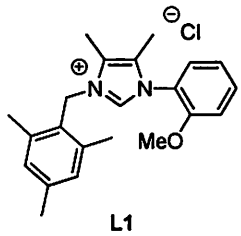
In our laboratory, novel ether-imidazolium salts as heterobidentate ligand precursors have been developed, which are quite stable under air and prepared from inexpensive starting materials in only two steps. The catalysts generated from palladium and ether-imidazolium salts proved to be effective in Suzuki-Miyaura coupling to give heterobiaryls in high yields. Then, we focused on the synthesis of diheteroarylmethanes because they are known as important substructures in pharmaceutical agents but reported synthetic methods for them have remaining issues in efficiency and substrate scope. Therefore, we decided to address the palladium-catalyzed synthesis of diheteroarylmethanes with chloromethyl heteroarenes and heteroaryl-boronic acids and found that ether-imidazolium carbene ligands were also highly effective in this catalytic synthesis.

当研究室では、含窒素複素環カルベンを母核とするＣ－Ｏ二座型配位子前駆体の開発を行っている。本配位子前駆体は安価な原料からわずか二工程で合成可能であり、極めて安定であることに加え、鈴木－宮浦クロスカップリングによるヘテロビアリール合成において有効に機能することが明らかとなっている。次に我々は、ジヘテロアリールメタン合成に注目した。ジヘテロアリールメタンは抗結核作用や抗ガン作用などの生理活性を有する化合物の重要な構成要素である。しかし、既存の触媒的合成例は少なく、不安定なホスフィン配位子や高価なブロモメチルアレーンを使用することが多く、基質一般性および反応効率に課題を残している。そこで我々は、複素環の存在下でも有効に機能するＣ－Ｏ二座型配位子を適用することで、安価なクロロメチルアレーンを用いた効率的ジヘテロアリールメタンの合成が可能になると期待した。

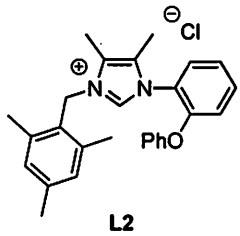


初めに、3-methoxybenzyl chloride と phenylboronic acid を基質として配位子の検討を行った。オルト位にメトキシ基を有する配位子 **L1** を用いたとき収率 90%で目的物が得られた。フェノキシ基を有する配位子 **L2** では同等の収率が得られたが、嵩高いイソプロポキシ基を有する配位子 **L3** を用いたときは若干の収率の低下が観察された。さらにパラ位にメトキシ基を有する配位子 **L4** では収率が中程度まで下がり、酸素原子をもたない配位子 **L5** では反応はほとんど進行しなかった。また、配位子を用いない場合では反応は全く進行せず、原料が回収された。以上の結果より酸素原子が副配位部として機能することによって、触媒活性が高められていることが示唆された。

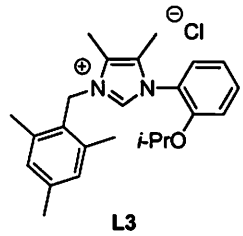


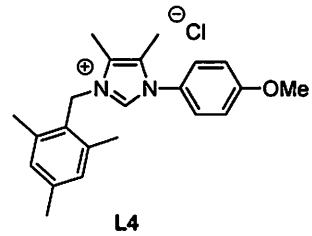

**L1**
90% yield



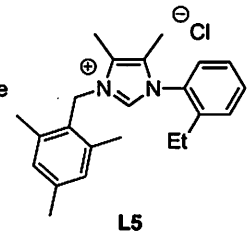

**L2**
89% yield




**L3**
78% yield



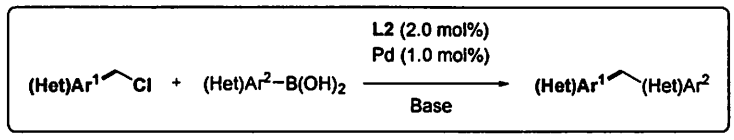

**L4**
56% yield

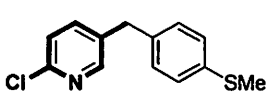



**L5**
5% yield

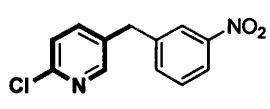
次に複素環を有する基質を用いて適用範囲の検討を行った。このとき、複素環式化合物存在下で最も優れた触媒活性を与えた配位子 **L2** を用いた。ピリジン骨格を有する基質は、電子供与性基や電子求引性基を有するボロン酸と反応しそれぞれ良好な収率で目的物を与えた(**1** and **2**)。さらに酸素原子や硫黄原子を有する基質も本反応に適用可能であった(**3** and **4**)。また、反応点付近に立体障害を有する基質(**5**)を用いても収率 82%で目的物を与えた。

続いて最終目的であるジヘテロアリールメタンの合成を試みた。窒素や酸素、硫黄といった様々なヘテロ原子を有する複素環基質同士のカップリングにおいても、すばらしい触媒活性が示され、良好な収率で目的物を得ることに成功した(**6** - **10**)。本発表では反応条件最適化および基質適用範囲、本配位子とパラジウムから成る錯体構造について報告する。

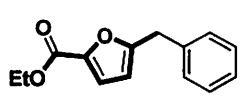


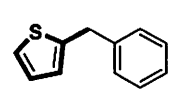

**1**
88% yield



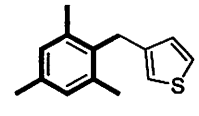

**2**
72% yield



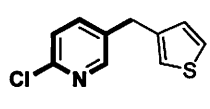

**3**
82% yield



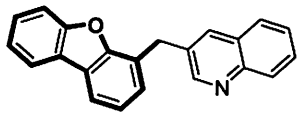

**4**
91% yield



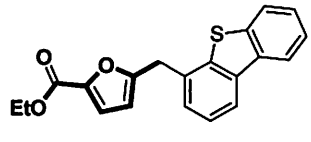

**5**
82% yield



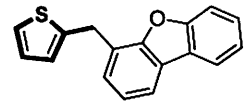

**6**
86% yield



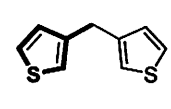

**7**
83% yield




**8**
70% yield




**9**
80% yield




**10**
91% yield

1P-39

# 環境調和型新規超原子価ヨウ素の合成と種々の有機反応への応用

千葉大学大学院 理学研究科 ○飯沼雅崇・森山克彦・東郷秀雄

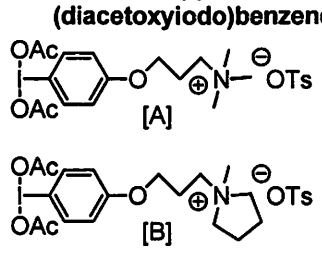
## Preparation and Synthetic use of Novel Ion-Supported (diacetoxyiodo)benzenes

Masataka Iinuma*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Chiba University Graduate School of Science
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

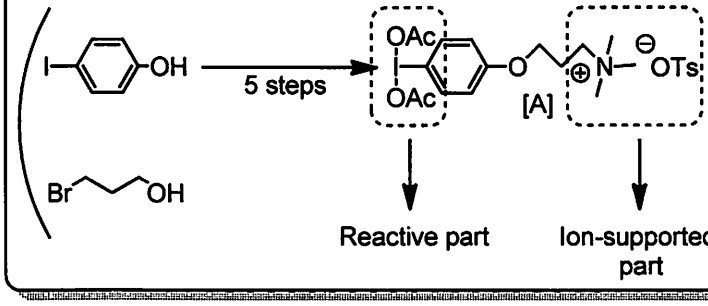
We have developed two novel ion-supported (diacetoxyiodo) benzenes (IS-DIBs) which can be used for various organic reactions. After the reactions, the desired products were obtained in high yield with high purity by simple extraction of the reaction mixture with diethyl ether and subsequent removal of the solvent from the extract. Moreover, ion-supported iodobenzenes, which were the products derived from IS-DIBs in the reactions, were recovered in good yields and could be re-oxidized to IS-DIBs for reuse in the same organic reactions.

従来の有機合成では、反応後の精製過程において、大量の溶媒やシリカゲルを使用して副生成物を除去する必要がある。本研究ではプロセス化学を指向した、有機廃棄物を出さない回収及び再利用が容易なイオン固定型の超原子価ヨウ素試薬(IS-DIB)の合成に取り組んだ。まず、試薬の安定性や反応性、合成のし易さやコスト面を考慮して複数の試薬をデザインし、合成を行った所、[A]、[B]の構造が最も良い収率で得ることができた(Scheme 1)。IS-DIB[A]は4-ヨードフェノールと3-ブロモ-1-プロパノールから出発し、5 ステップで合成することに成功した。IS-DIB[B]は[A]と同様の基質から出発し、4 ステップで合成することに成功した(Scheme 2)。さらに、合成した試薬[A]、[B]をアルコールの酸化反応に用いて回収及び再利用の検討を行った。反応終了後、エーテル抽出による分液操作のみで生成物を高収率、高純度で得ることができた。二重結合を持つものや、保護基を持ったアルコールに対して酸化反応を行ったところ二重結合や保護基は維持されたまま、アルデヒドやケトンを得ることに成功した。また、反応後に生成するイオン固定ヨードベンゼン (IS-IB) をクロロホルム

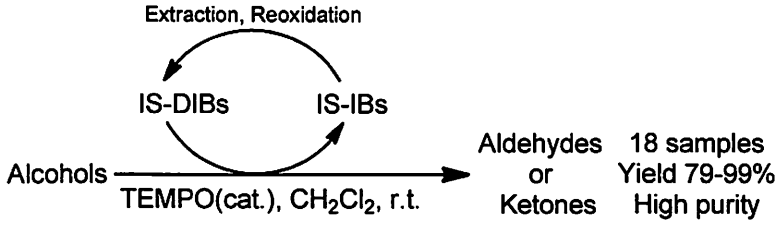
**Scheme 1** Ion-supported (diacetoxyiodo)benzenes




**Scheme 2** Preparation of IS-DIBs



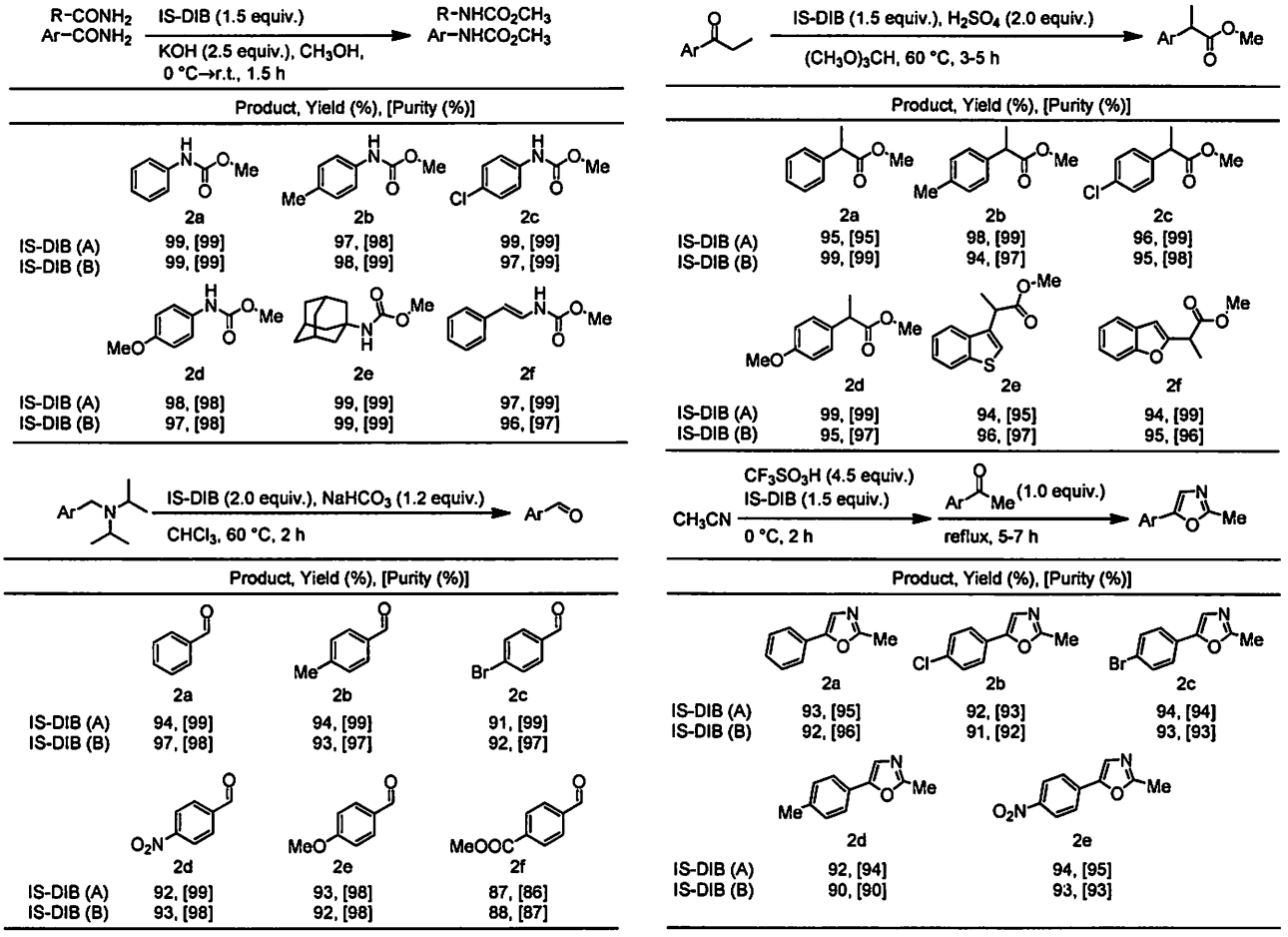

**Scheme 3** Oxidation of Alcohols with IS-DIBs



抽出することで定量的に回収でき、再利用も可能であった。反応に用いることで3価のヨウ素は1価に戻り活性を失うが、メタクロロ過安息香酸(*m*CPBA)を用い再酸化することで活性を復活させることができた(Scheme 3)。

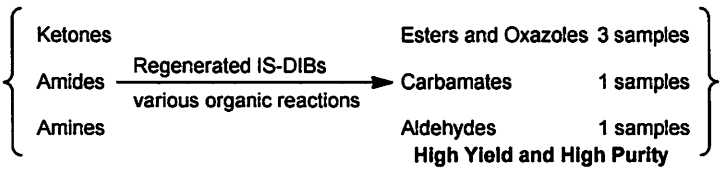
さらに我々は、IS-DIB[A]、[B]を種々の有機反応に適用し、同様に回収及び再利用の検討を行った。反応終了後エーテル抽出による分液操作のみで生成物を高収率、高純度で得ることができた(Scheme 4)。

**Scheme 4**




アルコールの酸化反応時と同様に、反応後生成したIS-IBをクロロホルムで抽出することで定量的に回収し、*m*CPBAで再酸化して反応に再利用をしたところ、1回目と同様に生成物を高収率、高純度で得ることができた(Scheme 5)。

**Scheme 5**




[参考文献]


1) M. Iinuma, K. Moriyama and H. Togo, ***Synlett*** **23**, 2663-2666 (2012).
2) Y. Suzuki, M. Iinuma, K. Moriyama and H. Togo, ***Synlett*** **23**, 1250-1256 (2012).
3) M. Iinuma, K. Moriyama and H. Togo, ***Tetrahedron*** **69**, 2961-2970 (2013).

1P-40

# 工業的に応用可能なユミコア社のメタセシス用 Ru 触媒

ユミコアジャパン（株）貴金属化成品
○堀口良昭

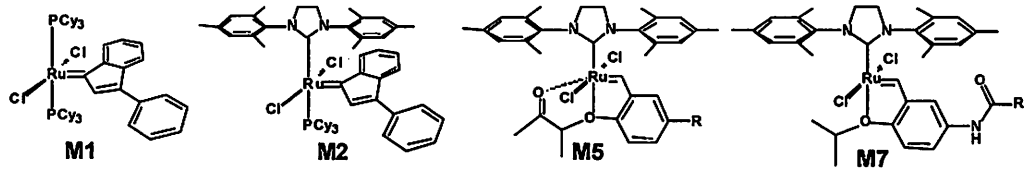
# Industrially Applicable Umicore's Ru Catalysts for Metathesis

Yoshiaki Horiguchi*
Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK
Aoyama Building 5th Floor, 2-3, Kita-Aoyama 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0061, Japan
yoshiaki.horiguchi@ap.umicore.com

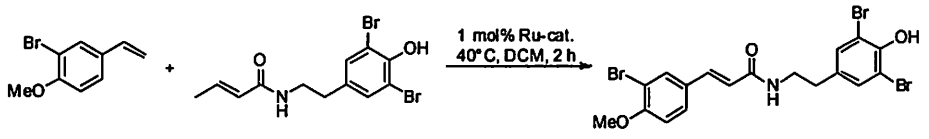
Olefin metathesis is a powerful catalytic reaction that possesses a huge potential for the pharmaceutical, polymer and specialty chemicals industries. The demand for more efficient catalysts is continuously increasing as the ideal candidates for industrial applications have to show high activity (TOF) and selectivity, long life-time (TON), and be cost-effective. In this context, Umicore Precious Metals Chemistry plays a key role as link between University and Industry to fill the gap of commercialisation of catalysts. Through fruitful collaborations with various research groups, Umicore is able to provide a broad and continuously growing catalyst portfolio. Recent examples will be shown. Furthermore, some examples of industrial applications in large scales will be discussed.

メタセシスは Grubbs 触媒の開発により飛躍的にその有用性が高まったと言っても過言ではない[1]。従来型の W、Mo を中心金属とする Schrock 型の触媒と比較して、Ru を中心金属とするメタセシス用触媒は酸素や水に対して安定であり、また、様々な官能基を有するオレフィンのメタセシスが可能である。一般に反応性が高い官能基が反応に関与することなく、炭素－炭素二重結合を選択的に反応させることが出来る。その特性から学術研究では複雑な天然物の全合成等に広く汎用されているに対して、工業的な応用は比較的限定的であった。しかし、近年になって、漸く工業的な使用が本格化し始めている。応用分野としては、RCM による医薬中間体の製造、ROMP による高機能性ポリマーの製造、CM によるバイオマスフィードストックの再生可能燃料等への変換と多岐にわたる。特に欧米ではその取り組みが加速している。その結果、より高い触媒活性、選択性を示し、触媒ライフサイクルが長く、コスト的にも実用化に見合う、工業的に応用可能なより効率の良い理想的な触媒の需要が高まっている。ユミコア社貴金属化成品では、メタセシスの大学等での学術研究から工業化へのギャップを埋める架け橋としての役割として、触媒の工業化・商用化を行って来ている。以下にユミコア社の代表的なメタセシス用 Ru 触媒の例を示す。いずれも酸素や水に対して安定であり、RCM、ROMP、CM で高い触媒活性を示し、これらを用いたアプリケーションの大スケールでの工業化検討が進められている。

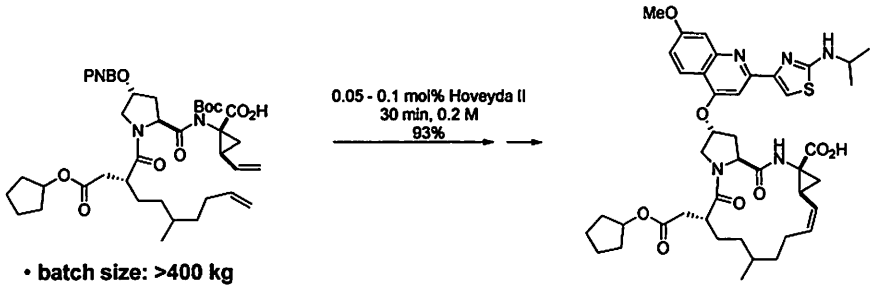
## メタセシス用触媒(Umicore Mシリーズ)




本発表では、特徴的な Ru 系メタセシス触媒の反応例および比較を行い、その詳細について議論する[2]。また、メタセシス用 Ru 触媒の工業的な使用例を幾つか紹介する[3]。




| catalyst | conversion [%] |
|---|---|
| M7, SIMes | 89 |
| M7, SIPr | 83 |
| M7, SIMes | 85 |
| M7, SIPr | 92 |
| M5, | 93 |
| M2 | 15 |
| M2, | 31 |
| M2, | 16 |
| Hoveyda II | 78 |
| Grubbs II | 44 |




【文献】


1) *"Handbook of Metathesis"* edited by R. H. Grubbs, Wiley-VCH: Weinheim, 2003, and the references cited therein.

2) Grela et al. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806, and the internal test results in Umicore.

3) Farina et al. *Org. Process Res.& Dev.* **2009**, *13*, 250

1P-41

# 触媒的アシル化による *cis*-アリールシクロヘキサノールの速度論的光学分割

京都大学大学院薬学研究科
原田慎吾・山岡庸介・山田健一・○高須清誠

# Kinetic Resolution of Racemic *cis*-Arylcyclohexanols by Means of a Brønsted Acid Catalyzed Acylation

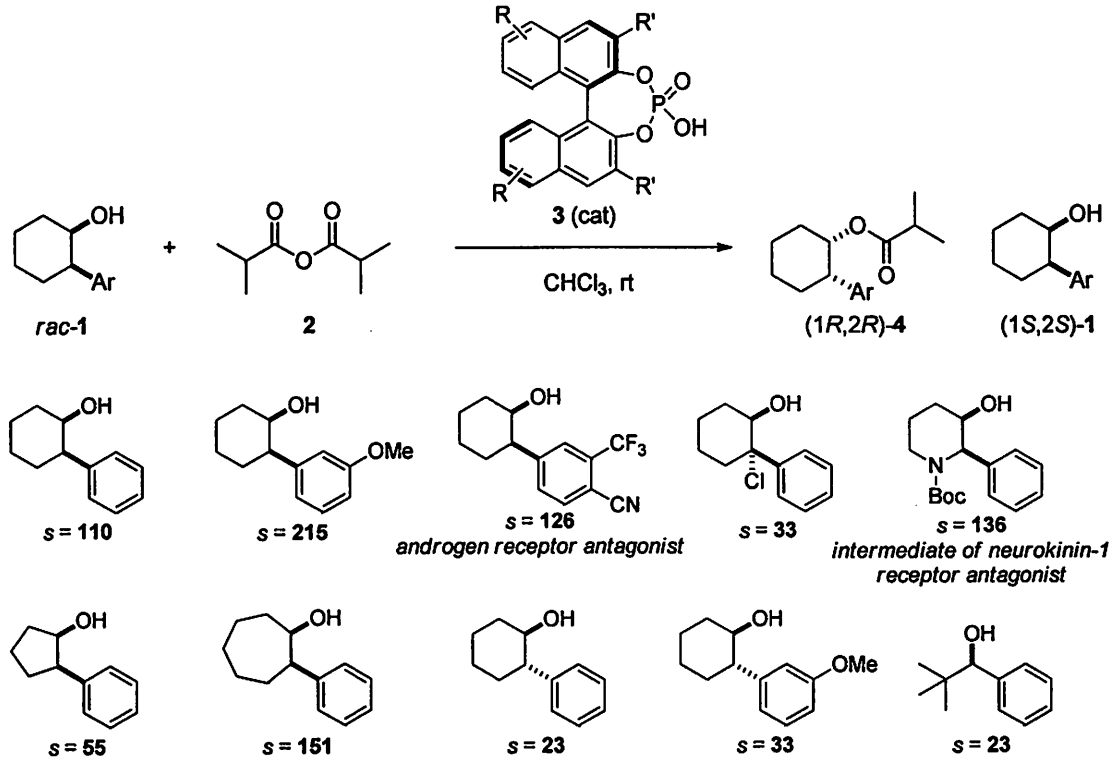
Shingo Harada, Yosuke Yamaoka, Ken-ichi Yamada and Kiyosei Takasu*
*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan*
*E-mail: kay-t@pharm.kyoto-u.ac.jp*

Kinetic resolution of racemic secondary alcohols by esterification reaction has been intensively investigated over the last decade. One promising class of the catalyst is a nucleophilic organocatalyst such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP) derivatives and the related compounds. Second class is a Lewis acid such as Cu(II) or Sn(IV) bound to a chiral bidentate ligand. Herein kinetic resolution of secondary alcohols is realized for the first time using chiral Brønsted acid-catalyzed acylation instead of the conventional basic conditions. A broad range of functional groups, such as aldehyde, carboxylic acid, and enoate, is tolerated. The selectivity factor (*s*) reaches up to 215 at ambient temperature.

速度論的光学分割はエナンチオマー間での反応速度差を利用して、一方のエナンチオマーのみを優先的に化学変換させることでキラル分離する方法である。一般的な不斉誘起反応と異なり最大50%収率でしかエナンチオマーを得ることはできないが、化学変換率を制御することで光学的に純粋な物質を得ることができるため有用性は高い。人工触媒による速度論的光学分割の試みはこの15年で急速な進歩を遂げており、中でもアシル化による第二級アルコールの光学分割は非常によく研究されている。例えば、*N,N*-ジメチルアミノピリジン誘導体やそれに関連する求核触媒を基盤としたキラル有機触媒は、アシル化剤との共有結合を介した活性化と不斉場の構築により速度論的光学分割を可能とする。また、異なるタイプの不斉触媒として、銅 (II) やスズ (IV) などのルイス酸とキラル配位子の錯体がある。これらは、一般的にアルコールの一方のエナンチオマーの求核性を向上（もしくは低下）させることで、反応速度差を発現させている。今回我々は、第三の不斉アシル化触媒としてキラルブレンステッド酸が第二級アルコールの速度論的光学分割に有効であること

を発見したので報告する。

2位にアリール基の置換したシクロアルカノール**1**およびその類縁体は有用な生理活性物質にみられる骨格であり、医薬化学的には光学活性体の入手容易性がしばしば重要とされる。これまでに trans 配置をもつアリールシクロアルカノールを効率よく速度論的光学分割できる触媒については報告されているものの、*cis* ジアステレオマーに適応する触媒の例はなかった。我々は、まず最初にアキラルな系においてどのような酸性官能基がアルコールのアシル化に適するか探索した。その結果、リン酸あるいはスルホン酸以上の酸性度（pKa ~<0）が酸無水物の活性化に必要であることを明らかにした。次にリン酸もしくはスルホン酸を有するキラル化合物を中心にスクリーニングした結果、秋山、寺田らが開発した BINOL 由来のキラルリン酸触媒 **3** が有効であることが明らかになった。すなわち、ラセミ混合物の **1** と無水イソ酪酸 (**2**) をクロロホルム中室温で反応させた。48時間後反応を停止させたところ、アシル化の進行したエステル **4** とともに回収原料 **1** がそれぞれエナンチオマーとして得られた。それぞれの鏡像体過剰率をもとにエナンチオマー間の反応速度比 (*s* 値) を算出したところ 24 であり、**1** は良好な不斉触媒となることが明らかになった。さらに触媒構造及び反応条件を検討した結果、室温において 200 を超える *s* 値を達成する触媒の開発に成功した。発表では、触媒や反応の最適化研究、基質適用範囲ならびに反応機構の詳細について報告したい。



1P-42

# LiOH (*or* $MgCl_2$) および *N*-メチルイミダゾール (NMI) 複合反応剤を利用する、β-ジカルボニル化合物の効率的 *C*-アシル化反応

関学大理工
○大塚有紗・山本歩・田辺陽

# Mild and efficient *C*-acylation of β-dicarbonyl compounds utilizing LiOH or $MgCl_2$-amine-*N*-methylimidazole combined reagent (NMI)

Arisa Otsuka*, Ayumu Yamamoto, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.
2-1, Gakuen, Sanda-shi, Hyogo, 669-1337, Japan
boc71378@kwansei.ac.jp

Consistent with our continued studies on the *C*-acylation of various carbonyl compounds, representatively, Ti-Claisen condensation, we present here a mild and efficient *C*-acylation of β-dicarbonyl compounds with acid chlorides utilizing Lewis acid–amine reagents. The use of $MgCl_2$–$Et_3N$ (Method A) or LiOH–$Et_3N$ (Method B) resulted in the formation of the corresponding tricarbonyl compounds in good to excellent yields under mild conditions. It should be noted that *N*-methylimidazole proved to be an efficient promoter in almost every case examined.

β-ジカルボニル化合物の *C*-アシル化反応により合成されるトリカルボニル化合物は，イネいもち病殺菌剤 podoblastin 類[1]やジャガイモ夏疫病菌が生産する抗菌性物質 Alternaric acid[2]に代表される医農薬品やその合成中間体などのファインケミカルズとして有用である (**Figure 1**)．同反応に関し，$MgCl_2$—$Et_3N$ *or* pyridine を用いる優れた方法が Rathke らにより報告されている[3] (**Scheme 1**)．

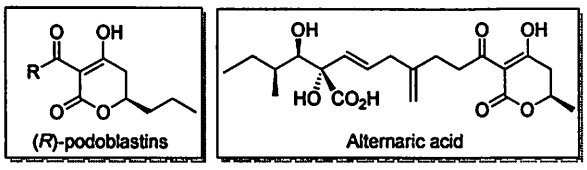
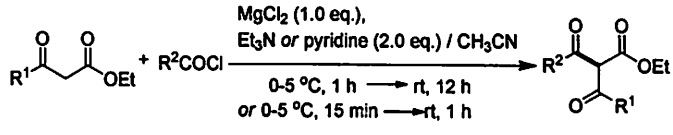


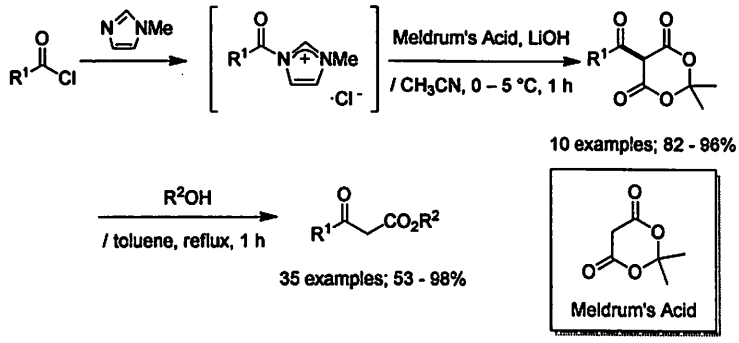

**Figure 1**



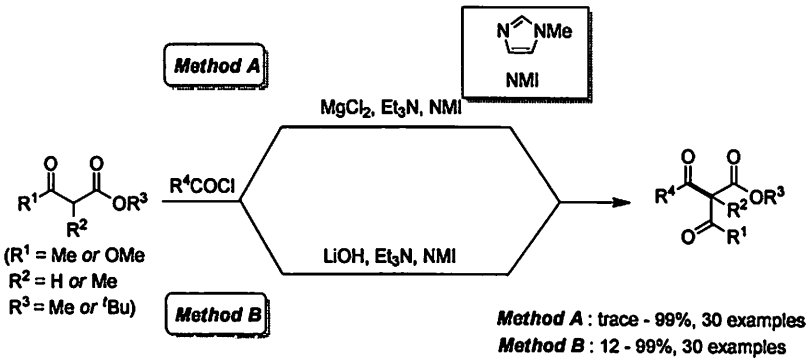

**Scheme 1**

当研究室では，Ti-Claisen 縮合を中心とする入手容易なルイス酸–塩基を用いる各種カルボニル化合物の α-*C*-アシル化反応を開発中である．その一手法としてメルドラム酸の *C*-アシル化反応による簡便でプロセス指向の β-ケトエステル類の合成法を開発した[4] (**Scheme 2**)．今回，β-ジカルボニル化合物および酸クロリドを基質とする $MgCl_2$–$Et_3N$ を用いる反応 (**Method A**) と，LiOH–$Et_3N$ を用いる反応 (**Method B**) の 2 つの方法で，対応するトリカルボニル化合物が高収率で得られること

を見出した (**Scheme 3, Table 1**)．特筆すべきは，試みた殆んどの場合，*N*-メチルイミダゾール (NMI) が非常に有効な促進剤となることである．




**Scheme 2**




**Scheme 3**

**Table 1**

| RCOCl | OMe | | MeO OMe | | O$^t$Bu | | OMe | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Yield / % | | | | | | | |
| | A | B | A | B | A | B | A | B |
| $C_4$COCl | 57 | 90 | 72 | 83 | 62 | 98 | 94 | 85 |
| $C_6$COCl | 38 | 96 | 75 | 74 | 72 | 99 | 86 | 86 |
| $C_8$(=)COCl | 62 | 75 | 70 | 72 | 58 | 88 | 69 | 53 |
| Cl$C_4$COCl | 46 | 78 | 68 | 80 | 60 | 81 | | |
| cyclohexyl-COCl | trace | 74 | 55 | 73 | | | 78 | 51 |


1) (a) Miyakado, M.; Inoue, S.; Tanabe, Y.; Watanabe, K.; Ohno, N.; Yoshioka, H. *Chem. Lett.* **1982**, 1539.; (b) Tanabe, Y.; Miyakado, M.; Ohno, N.; Yoshioka, H. *Chem. Lett.* **1982**, 1543.; 2) (a) Tabuchi, H.; Ichihara, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1994**, 125.; (b) Trost, B.; Probst, D.; Schoop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228.; 3) Rathke, M.; Cowan, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2622.; 4) (a) Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. **Selected as *SYNFACTS***; (b) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*. 4258.; 4) 松尾奈苗, 森本真実, 仲辻秀文, 田辺　陽, 2010 年 7 月 16 日, 日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム

1P-43

# 分岐的合成法による$\beta_3$アドレナリン受容体アゴニストのプロセス研究

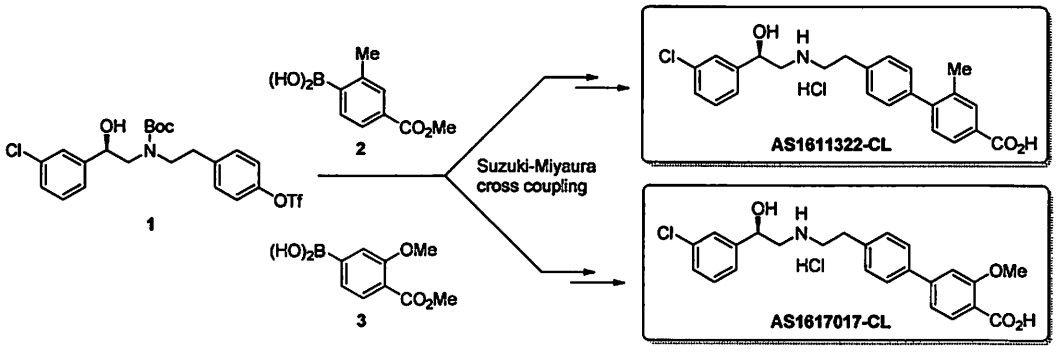
アステラス製薬（株）合成技術研究所
○大東篤・石橋信康・馬場幸久・横林勝正・家田成

# Process Development of Selective Human $\beta_3$ Adrenergic Receptor Agonists Using Divergent Synthetic Approach

Atsushi Ohigashi*, Nobuyasu Ishibashi, Yukihisa Baba, Katsumasa Yokobayashi, Shigeru Ieda,
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi, Ibaraki, 318-0001, Japan
atsushi.oohigashi@astellas.com

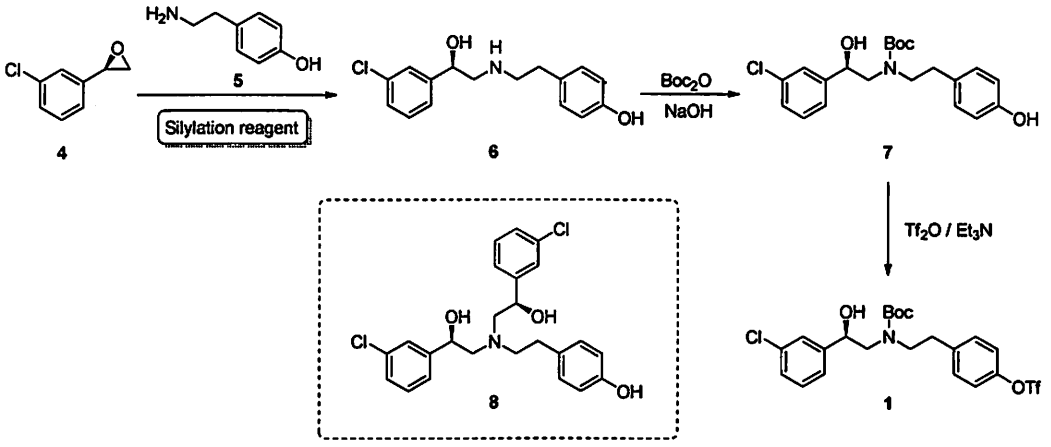
Practical synthesis of selective human $\beta_3$ adrenergic receptor agonists, AS1611322-CL and AS1617017-CL have been developed using divergent synthetic approach. Key features include mono-*N*-alkylation of tyramine (**5**) with (*R*)-3-chlorostyrene oxide (**4**), practical borylation of 4-iodo-3-methyl-benzoic acid methyl ester (**9**) and 4-iodo-2-methoxy-benzoic acid methyl ester (**11**), and efficient removal of palladium from the final product. These highly efficient process could be successfully demonstrated at pilot scale.

当社は，$\beta_3$アドレナリン受容体アゴニストの候補化合物群からビフェニルカルボン酸骨格上の置換基のみが異なるAS1611322-CLとAS1617017-CLを選出した[a-c]．我々は，薬効と安全性の観点から開発候補化合物が一つに絞り込まれた後，最短のリードタイムで追加試験用原薬を大量供給することが求められていた．両化合物は，共通中間体1にボロン酸2または3をクロスカップリングさせる分岐的合成法により効率的に合成できる．我々は，これらのスケールアップ製造法を確立し，パイロットスケールにてボロン酸2および3を製造した．さらに，開発候補品として択一されたAS1617017-CLに関しては，共通中間体1とボロン酸3のクロスカップリング反応を経て原薬26 kgを製造することに成功した．



共通中間体1の合成

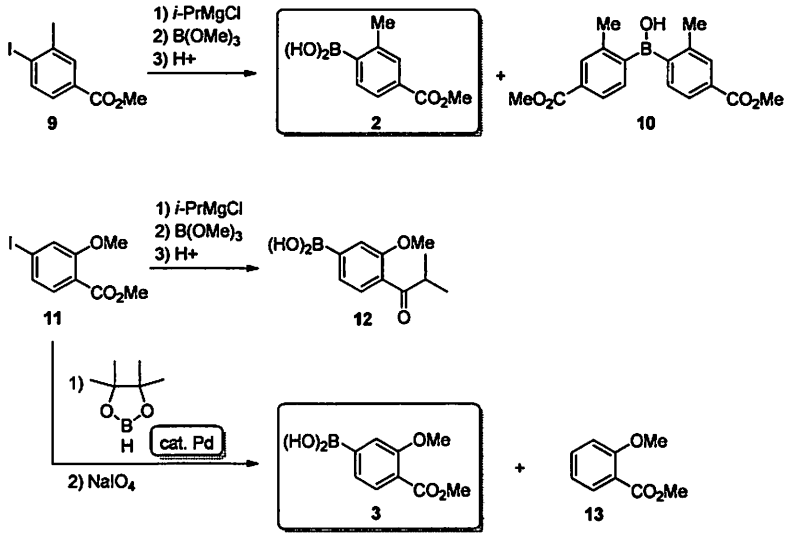
チラミン5によるスチレンオキシド4の開環反応において副生成物*N,N*-ジアルキル化合物8を抑制することが課題であった．最適化検討の結果，反応系にシリル化剤を添加することで，本不純物を大幅に抑制できた．




ボロン酸2および3の合成

4-ヨード安息香酸メチル化合物9および11を出発原料とし，アリールマグネシウム塩を経由するホウ素化反応についてそれぞれ検討した．前者の場合，目的物2を与え，反応条件の最適化によりビアリール体10を抑制できた．

一方，後者の場合，目的物3は得られず，主にエステル基に*i*-PrMgClが求核付加したケトン化合物12が副生した．一方，ピナコールボランによるホウ素化を検討した結果，Pd触媒の最適化により還元体13を低減し，効率的にボロン酸3を合成することに成功した．




AS1611322-CLとAS1617017-CLの合成

共通中間体1にボロン酸2および3をそれぞれクロスカップリングし，脱Boc化および加水分解することでAS1611322-CLおよびAS1617017-CLを合成できた．その後，開発候補品として択一されたAS1617017-CLに対しては，効率的なPdの除去方法を開発し，製造プロセスへ導入することで，原薬中のPd残存量を安定的に低減することに成功した．

(a) Imanishi, M. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1925. (b) Imanishi, M. *et al. ibid.* **2008**, *51*, 4002. (c) Imanishi, M. *et al. J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, 69, 1402.

1P-44

# $\beta_3$アドレナリン受容体アゴニストの新規合成プロセス研究

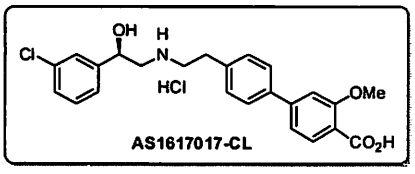
アステラス製薬（株）合成技術研究所
○北村 剛・馬場幸久・家田 成

## Process Development of Selective Human $\beta_3$ Adrenergic Receptor Agonist

Tsuyoshi Kitamura*, Yukihisa Baba and Shigeru Ieda
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi, Ibaraki, 318-0001, Japan
tsuyoshi.kitamura@astellas.com

The practical synthesis of selective human $\beta_3$ adrenergic receptor agonists, AS1617017-CL have been developed. The key structure of AS1617017-CL, bi-phenyl structure was constructed using Suzuki-Miyaura or Negishi-Cross Coupling reaction.

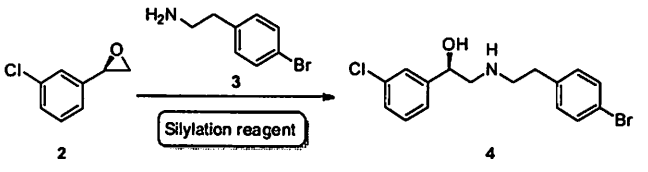
AS1617017-CL は当社によって見出された$\beta_3$アドレナリン受容体アゴニストの開発候補化合物である [a-c]．本化合物は (R)-CSO，チラミンおよび，フェニルボロン酸を主原料とし，鈴木-宮浦クロスカップリングを鍵反応とする全 6 工程の大量製造法を確立することに成功した．さらに本法はパイロットスケールでの製造においても高い再現性を示した [d]．




本発表では，更なる効率的な合成プロセス開発を目指し検討した結果，鈴木-宮浦クロスカップリングおよび、根岸カップリングを鍵反応とする合成ルート (全 4 工程) の開発に成功したので報告する．

合成ルート検討フロー

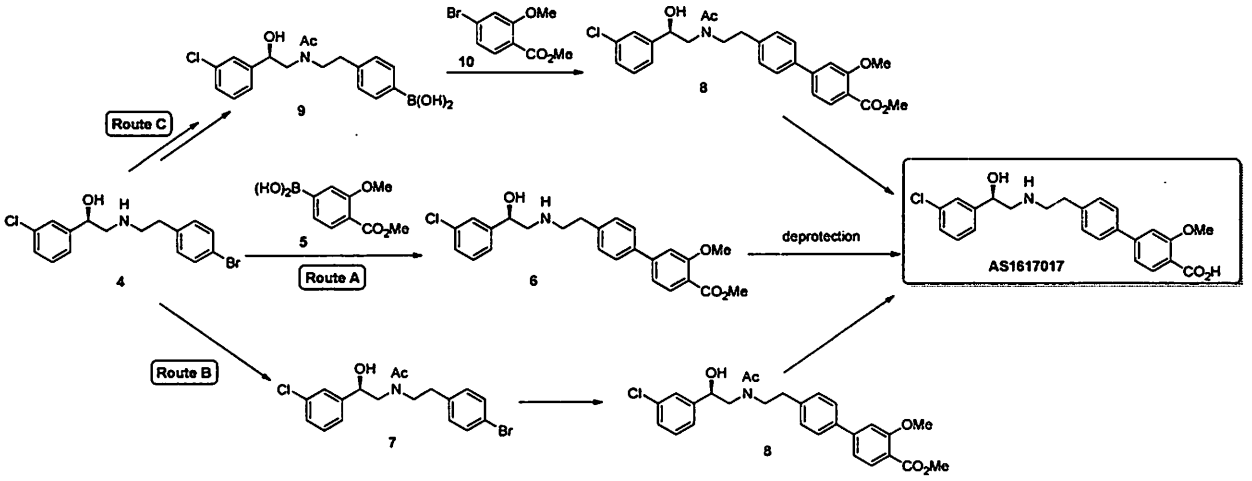
更なる効率的な合成法を目指し，下記に示す 3 ルートについて検討を加えた．全ルート共通の中間体である **4** については，(R)-CSO **2** とブロモフェネチルアミン **3** との反応により効率的に合成できた．




ルート A については，現行ルートを踏襲し最短の工程数（3 工程）であるが，カップリング反応が良好に進行しなかった．そこで **4** に保護基を導入した **7** と **5** のカップリングについて検討した結果 (ルート B)，良好な収率で目的とする AS1617107 を得ることに成功した．本合成ルートは現行よりも 2 工程短縮する最短の合成ルートである．

一方，現行のボロン酸-ハライドの組み合わせを逆にし，**4** を対応するボロン酸 **9** へと変換する

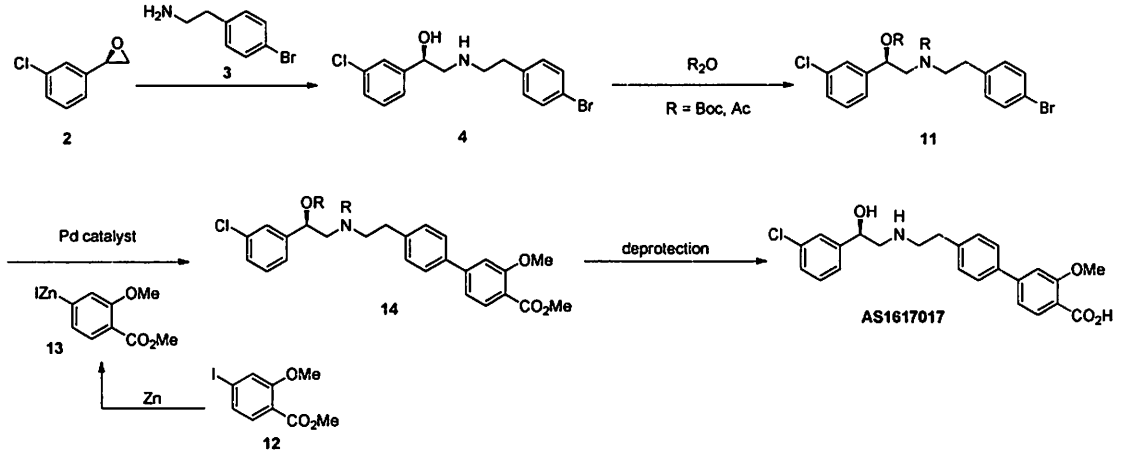
ことを試みたが（ルート C），ボロン酸 **9** への変換が良好に進行しなかった．




以上，鈴木-宮浦クロスカップリングを鍵工程とする最短の合成ルート（B，全 4 工程）の開発に成功した．

根岸カップリングルートの検討

さらなる原料原価低減を目的とし，高価なボロン酸 **5** の回避検討を実施した．対応するヨウ化物 **12** と金属亜鉛から調製した有機亜鉛反応剤 **13** と **11** との根岸カップリング反応により，目的とする AS1617107 を得ることに成功した．




以上，根岸カップリング反応を鍵工程とする AS1617107-CL の新規合成ルート（全 4 工程）を開発した．

(a) Imanishi, M. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1925. (b) Imanishi, M. *et al. ibid.* **2008**, *51*, 4002. (c) Imanishi, M. *et al. J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, 69, 1402. (d) Ohigashi, A. *et al.*日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム ポスター発表 1P-43.

# 一 般 講 演 要 旨

## 第2日目（7月19日）

2P-37・2P-38はキャンセルとなりました。

2P-01

# C−Hアリール化を活用する多環芳香族炭化水素類の位置選択的合成法

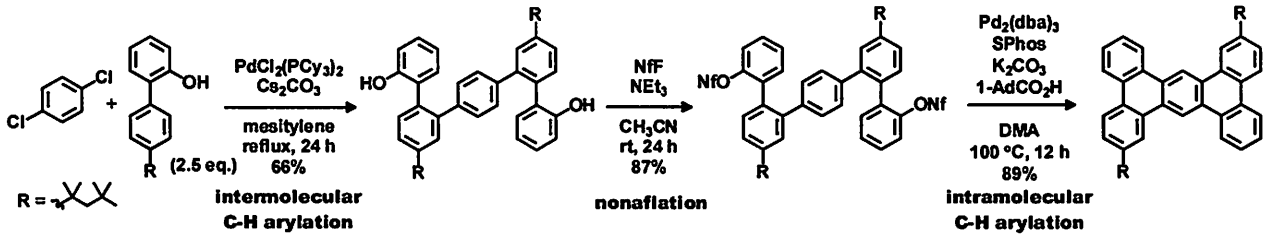
静岡県立大学薬学部
○田澤佳苗・山口深雪・眞鍋敬

# Site-selective Synthetic Method of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Using C−H Arylation

Kanae Tazawa*, Miyuki Yamaguchi and Kei Manabe
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan
manabe@u-shizuoka-ken.ac.jp

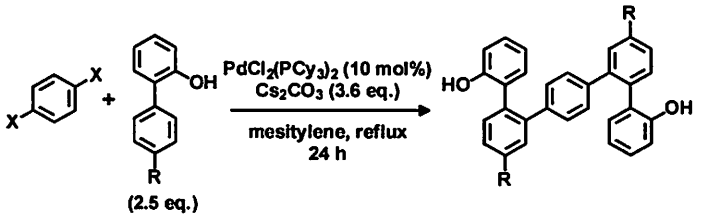
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) have been an important focus of various fields. We have previously developed a new synthetic method for *o,o,p*-oligophenylenes involving Pd-catalyzed C−H arylation[2]. Herein we report a new strategy for PAH synthesis using C−H arylations. Phenanthro[9,10-*b*]triphenylene was selectively synthesized by sequential intermolecular C−H arylation, nonaflation, and intramolecular C−H arylation. This method will enable efficient synthesis of various PAHs.

多環芳香族炭化水素 (PAH) は、芳香環が縮合した構造を有する化合物群であり、グラフェンの合成ブロックとなりうる等、様々な分野で重要である。当研究室ではビフェニル－２－オール体のC−Hアリール化[1]を鍵段階とする、*o,o,p*-オリゴフェニレンの合成法を開発した[2]。そこで本合成法を発展させ、Pd触媒による分子間および分子内C−Hアリール化を鍵反応とし、様々な新規PAH類の合成が実現できるものと考え、開発研究を行った。




*p*-ジハロベンゼンに対しビフェニル－２－オール体を2.5当量用い、分子間C−Hアリール化反応を行ったところ、良好な収率にてキンキフェニル体が得られることを見出した **(Table 1)**。

**Table 1. Intermolecular C−H arylation**

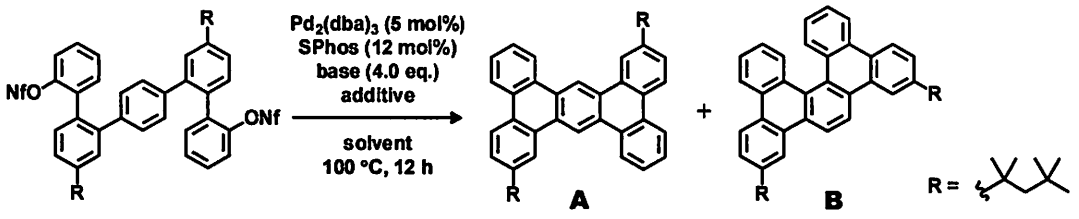



| R | X | yield (%) |
|---|---|---|
| *n*Bu | Cl | 66 |
| | Br | 75 |
| $nC_{12}H_{25}$ | Cl | 47 |
| | Br | 57 |
| | Cl | 66 |
| | Br | 63 |

続いて 2 つの水酸基をノナフラート化後、分子内 C−H アリール化反応を行ったところ、フェナンスロ[9,10-*b*]トリフェニレン体 (**A**) およびこれの位置異性体であるジベンゾピセン体 (**B**) が得られた (**Table 2**)。塩基、溶媒等の条件を検討した結果、本反応は嵩高い塩基を用いることで、**A** の収率及び選択性が向上することが分かった。更に、1-アダマンタンカルボン酸 [3] を添加したところ、**A** の収率及び選択性はより向上し、高収率かつほぼ完ぺきな選択性で **A** が得られた。この結果は、本反応が代表的な PAH 類合成反応である Scholl 反応 [4] とは逆の位置選択性を示すことを示唆するものである。

本手法を用いることで、様々な置換基や複素環などを含む種々の PAH の効率的合成法の実現が可能になると考えられる。

**Table 2. Optimization of intramolecular C−H arylation**




| base | additive | (eq.) | solvent | yield (%)[a] | A : B[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| $Cs_2CO_3$ | — | — | toluene | 45 | 93 : 7 |
| $MesCO_2Na$ | — | — | toluene | 3 | 100 : 0 |
| $MesCO_2Na$ | — | — | 1,4-dioxane | 59 | 97 : 3 |
| $MesCO_2Na$ | — | — | DMA | 67 | 100 : 0 |
| $MesCO_2Na$ | 1-Ad$CO_2H$ | 0.3 | DMA | 72 | 100 : 0 |
| $K_2CO_3$ | 1-Ad$CO_2H$ | 0.3 | DMA | 31 | 91 : 9 |
| $K_2CO_3$[b] | 1-Ad$CO_2H$ | 2.0 | DMA | 89 | 100 : 0 |

*a* : determined by $^1$H NMR using 4-hydroxy-4'-methoxybiphenyl as the internal standard.

*b* : 2.0 eq. was used.

【参考文献】


1) M. Miura *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.

2) K. Manabe, T. Kimura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 374.

3) K. Fagnou *et al. Tetrahedron* **2008**, *64*, 6015.

4) F. Durola *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12582.

2P-02

# リガンドの置換基修飾によるメタセシス触媒の高活性化

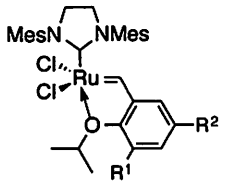
名城大学 農学部
○犬飼紗絵・小林佑基・塩入孝之・濱本博三・松儀真人

## Development of Highly Activated Metathesis Catalyst by Optimization of Ligand Structure

Sae Inukai*, Yuki Kobayashi, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501, Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
133561006@ccalumni.meijo-u.ac.jp

Novel Grubbs-Hoveyda 2nd generation catalysts containing biaryl ligands were prepared. The each catalyst, which was anticipated an intramolecular CH/π interaction in the ligand, exhibited higher catalytic activity than the original Grubbs-Hoveyda 2nd generation catalyst for ring closing metathesis reaction.

メタセシス反応は効果的に炭素-炭素多重結合を形成する重要な有機合成反応であり、一般に Grubbs-Hoveyda 2nd generation **1a** が触媒として汎用されている。これまでに我々は、メタセシス触媒のリガンド芳香環上の電子密度制御や立体障害制御 [1] による触媒の高活性化について研究を行い、市販触媒 **1a** よりも高活性なフルオラスメタセシス触媒 **1b, 1c** の合成に成功している (**Figure 1**) [2] 。




**1a**: $R^1$=H, $R^2$=H
**1b**: $R^1$=H, $R^2$=$C_8F_{17}$
**1c**: $R^1$=F, $R^2$=$C_8F_{17}$
**1d**: $R^1$=1-Naphthyl, $R^2$=H
**1e**: $R^1$=2-Naphthyl, $R^2$=H
**1f**: $R^1$=9-Anthracenyl, $R^2$=H
**1g**: $R^1$=9-Phenanthrenyl, $R^2$=H

**Figure 1**

今回演者は、分子内 CH/π 相互作用 [3] に基づくリガンドのコンフォメーション制御がメタセシス触媒の活性に与える影響について調べることにした。リガンドの $R^1$ 部位へ π 共役系を有する芳香族置換基を導入し、イソプロポキシ基の水素 **a** と芳香環 **b** との間に CH/π 相互作用 を働かせることができれば、リガンドの配位環境 **c** に変化が生じ、触媒活性に影響を与える可能性がある (**Figure 2**) 。まず π 共役系芳香族置換基として、1-Naphthyl 基、2-Naphthyl 基、9-Anthracenyl 基、9-Phenanthrenyl 基を有する新規メタセシス触媒 **1d-1g** を以下の手順により合成した (**Figure 1**) 。

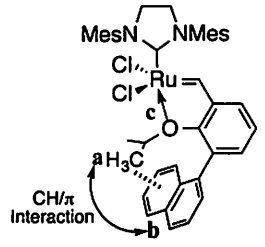


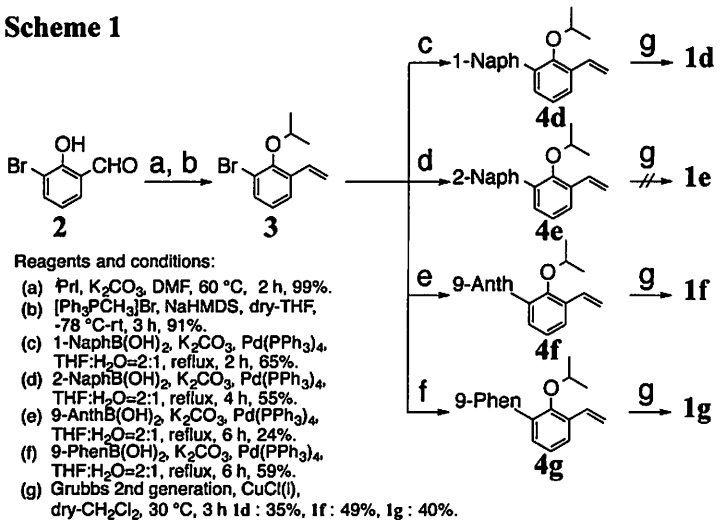

**Figure 2**

3-ブロモサリチルアルデヒド **2** を出発原料とし、フェノール性水酸基のイソプロピル化、続く Wittig 反応によりスチレン体 **3** へと誘導した。次に、対応するボロン酸との鈴木・宮浦クロスカップリング反応を経て目的とするリガンド **4d-4g** を得た。最後に **4d-4g** と Grubbs 2nd generation を用いてリガンド交換反応を行い、新規メタセシス触媒 **1d, 1f, 1g** を合成することに成功した。しかしながら、2- Naphthyl 基を有する触媒 **1e** は、精製中に分解してしまい単離することができなか

った (**Scheme 1**) 。

今回合成した触媒 **1d, 1f, 1g** の $^1$H NMR を測定したところ、いずれの触媒においてもイソプロポキシ基のメチルプロトンのピークが、市販触媒 **1a** に比べて顕著に高磁場シフトしていた (**1a**, δ=1.27 ppm, **1f**, δ=0.57 ppm) 。本現象から、メチル基の水素と芳香環との間に CH/π 相互作用が働き、芳香環による遮蔽効果を生じたことが示唆された。また、Natural Bond Orbital (NBO) 解析による **1f** の分子構造解析を試みた結果 [4] 、メチル基の水素原子と芳香環の $sp^2$ 炭素原子間の距離は、それぞれのファンデルワールス半径の和よりも短い 2.39 Å であることがわかった。本解析結果も、触媒のリガンド部位に分子内 CH/π 相互作用が働いたことを示唆していた。

**Scheme 1**




Reagents and conditions:
(a) $^i$PrI, $K_2CO_3$, DMF, 60 °C, 2 h, 99%.
(b) $[Ph_3PCH_3]Br$, NaHMDS, dry-THF, -78 °C-rt, 3 h, 91%.
(c) 1-NaphB(OH)$_2$, $K_2CO_3$, $Pd(PPh_3)_4$, THF:$H_2O$=2:1, reflux, 2 h, 65%.
(d) 2-NaphB(OH)$_2$, $K_2CO_3$, $Pd(PPh_3)_4$, THF:$H_2O$=2:1, reflux, 4 h, 55%.
(e) 9-AnthB(OH)$_2$, $K_2CO_3$, $Pd(PPh_3)_4$, THF:$H_2O$=2:1, reflux, 6 h, 24%.
(f) 9-PhenB(OH)$_2$, $K_2CO_3$, $Pd(PPh_3)_4$, THF:$H_2O$=2:1, reflux, 6 h, 59%.
(g) Grubbs 2nd generation, CuCl(I), dry-$CH_2Cl_2$, 30 °C, 3 h **1d** : 35%, **1f** : 49%, **1g** : 40%.

次に、三置換ジエン体 **5** を基質とした閉環メタセシス反応 (RCM) により、触媒 **1d, 1f, 1g** の触媒活性を調べた。その結果、今回合成した触媒は fig.3 に示したように、市販触媒 **1a** よりも非常に高い触媒活性を示すことがわかった。

【まとめ】

リガンド部位に分子内 CH/π 相互作用が働いていると示唆される新規メタセシス触媒 **1d, 1f, 1g** の合成に成功し、RCM において、これらの触媒が市販触媒 **1a** よりも高い触媒活性を示すことを明らかにした。本相互作用によるコンフォメーション制御を利用する分子設計は、Grubbs-Hoveyda 型メタセシス触媒の活性向上に有効な手段になると考えられる。

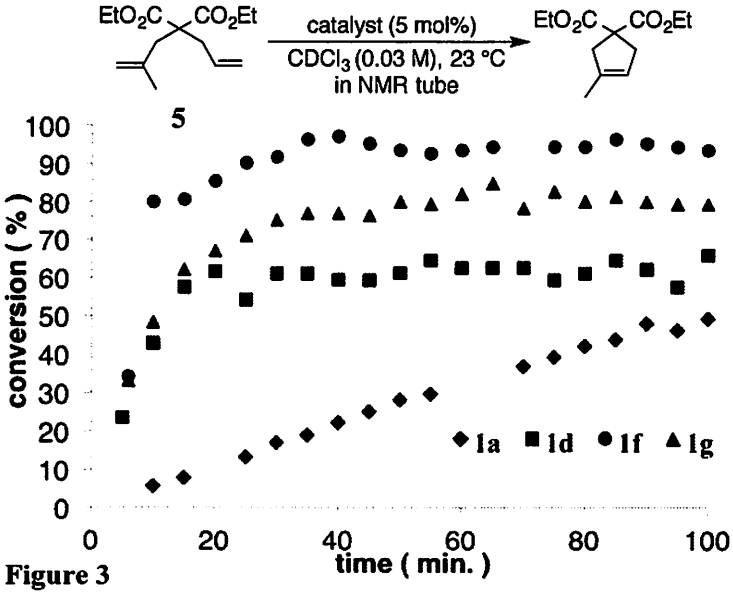



**Figure 3**

【謝辞】

NBO 計算を施行して頂いた中村修一准教授に感謝致します。

【References】

1) Butenschön, H. et al. *Organometallics* **2008**, *27*, 1878.
2) Matsugi, M. et al. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7905.
3) Nishio, M. et al. *The CH/π Interaction*; Wiley-VCH: New York, 1998.
4) M. J. Frisch, et al. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

2P-03

# ハロゲン置換した安息香酸メチルのエステル還元

高砂香料工業（株）研究開発本部
○堀清人・小形理・栗山亙・奈良秀樹

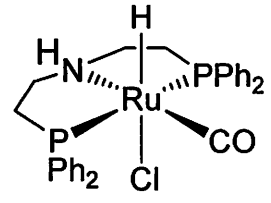
## Catalytic hydrogenation of halogen substituted methyl benzoate

Kiyoto Hori*, Osamu Ogata, Wataru Kuriyama, Hideki Nara
Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation
4-11, 1-Chome, Nishi-Yawata, Hiratsuka City, Kanagawa 254-0073, Japan
kiyoto_hori@takasago.com

Catalytic hydrogenation of esters is a very useful method from the viewpoint of green chemistry. Ru-MACHO® is powerful catalyst for hydrogenation of esters. But the catalytic hydrogenation of halogen substituted methyl benzoate was unsuccessful because of dehalogenation. We revealed the mechanism of the side reaction in hydrogenation of halogen substituted methyl benzoate, and the hydrogenation of halogen substituted methyl benzoate was achieved by changing solvent of the reaction. Details of the proposed catalytic cycle for this hydrogenation and the scope for the substrates will be discussed.

触媒的なエステル還元反応は、$LiAlH_4$ や $NaBH_4$ などの化学量論量の金属を使用した廃棄物を多く排出する従来の還元反応に比べ、副成する廃棄物が少ないため、環境調和型のプロセスとして、近年数多く報告されている[1),2)]。当社で開発した Ru-MACHO® (Figure 1)は、塩基存在下、種々のエステルの水素化において高い反応性を示し、対応するアルコールが得られることを見出した[3)]。例えば、Ru-MACHO を触媒に用い、塩基の存在下、光学活性な乳酸メチルから光学純度を低下させずに、1,000 kg 以上のスケールで (*R*)-1,2-propanediol が得られる[3)]。

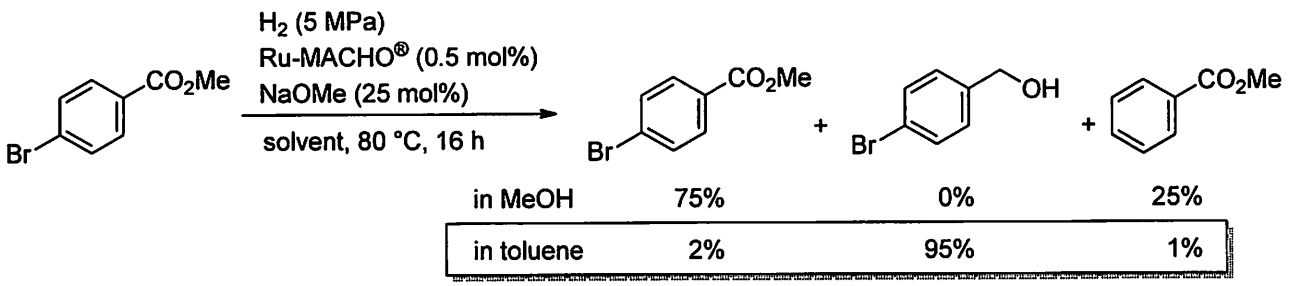
Figure 1




Ru-MACHO®

我々は様々な官能基を有するエステル化合物の水素化を試みているが、その中でもハロゲン置換した化合物に着目をした。ハロゲン置換したエステルの水素化反応を行う際に、不均一系の触媒を用いると脱ハロゲン化反応が優先することが懸念される。均一系の触媒ならば選択的にハロゲン化アルコールが得られると期待されるが、我々の知る限りブロモ安息香酸メチルからブロモベンジルアルコールへと還元を行っている例はない。そこで *p*-ブロモ安息香酸メチルを基質として選択し Ru-MACHO を用いて、塩基存在下水素化の検討を行ったところ、反応中に脱ブロモ化が進行し、目的の *p*-ブロモベンジルアルコールはまったく得られなかった。

**Scheme 1**




この脱ハロゲン化反応の起こるメカニズムを解明すべく、反応中間体の各種スペクトル測定を行った結果、Ru-MACHO の塩素原子が臭素原子に置き換わった錯体種を検出した。このことは反応系中でルテニウム触媒に対してブロモ安息香酸メチルが酸化的付加していることを示唆している。

この副反応を抑制できれば高選択的に水素化反応が進行すると考え種々検討を行った。その結果、反応溶媒をメタノールからトルエンに変更することで効果的に進行することを見出した（Scheme 1）。

反応機構の考察や種々のハロゲン置換安息香酸メチルの水素化検討結果についても、詳細に報告する。

**References**:

1) W. Kuriyama, Y. Ino, O. Ogata, N. Sayo, T. Saito, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 92-96

2) P. A. Dub, T. Ikariya, *ACS catal.* **2012**, *2*, 1718-1741

3) W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 166-171

2P-04

# フェニルボロン酸/ボロキシン混合物の固体定量法検討

エーザイ㈱　分析研究部
○江奈英里，後藤田正晴，田井薫，鴨東美絵，新島淳，浅井直樹

# Solid State Quantitation of Phenyl Boronic Acid/Boroxine Mixture

Eri Ena*, Masaharu Gotoda, Kaoru Tai, Mie Kamoto, Jun Niijima and Naoki Asai
Analytical Research, Eisai Product Creation Systems
3-1-5-Tokodai, Tsukuba, Ibaraki, 300-2635, Japan
e-ena@hhc.eisai.co.jp

Boronic acids are important building blocks used for Suzuki-Miyaura cross coupling reactions. It is well known that boronic acids form trimeric anhydrides (boroxines), and commercially available boronic acids are often sold as a mixture with unknown ratio. It is of great significance to know the relative amount of boronic acids and boroxines in view of quality control and consistent manufacture of drug substance. However, conversions between boronic acids and boroxines occur easily in solution media, which prevent precise determination of these species in the solid state mixture. Therefore we developed a solid-state quantitation method of boronic acid/boroxine mixture by powder X-ray diffraction (PXRD). Then, accuracy of solution NMR was evaluated as alternative method. The details of the results will be presented at poster.

ボロン酸は有機化学において重要な化合物であり、鈴木－宮浦カップリング反応の主要原料として広く用いられている。ボロン酸は一般に空気や水に対して比較的安定であるが、容易に脱水し環状三量体無水物（ボロキシン）を形成する。ボロキシン形成が反応に及ぼす影響は少ないと考えられているが、反応における化学量論が定まらなくなるという難点があげられる。医薬品の製造工程においては、原料としてのボロン酸の純度評価、あるいはボロキシン形成が反応に及ぼす影響を評価するため、試料中のボロン酸とボロキシン混合比率の知見を得ることが望ましい。しかしボロキシンは水の存在下で速やかにボロン酸に加水分解されること、また、非水溶媒中では逆に縮合反応が起こることがあり正確な定量が難しく、これまでに報告されている例はわずかであった。そこで我々は、フェニルボロン酸中におけるボロン酸/ボロキシン混合比の定量を目的として、様々な分析手法を用いて検討を行ったので報告する。

今回、我々が検討に用いたフェニルボロン酸（{3-[*tert*-Butoxycarbonyl]amino}phenyl) boronic acid）は、溶液NMRスペクトルからボロン酸とボロキシンの混合物であることが示唆された。しかしながら、NMR試料溶液の濃度、溶媒種、残留水分量等の違いにより、その比率が様々に変動し固体中での真の値を決定することが出来なかった（Scheme 1)。

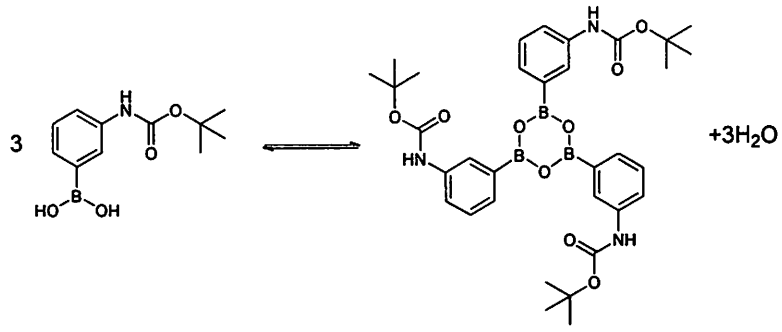



図１　フェニルボロン酸/ボロキシンの平衡反応

そこで固体状態におけるボロン酸、ボロキシンの正確な混合比を求めるために、粉末 X 線による定量を試みた。まずボロン酸、ボロキシンそれぞれの単結晶を作成し、単結晶 X 線構造解析により結晶構造を得ることに成功した。これより、それぞれの単体の粉末 X 線パターンが得られ、そのパターンを指標に単体の標準試料を調製することが出来た。これらの標準試料を用いて定量法を確立するとともに、各メーカーのボロン酸について評価し、混合比を算出することができた。さらに、確立された混合比のボロン酸試料を用いることにより、溶液 NMR 法で簡便に評価する際の測定条件についての知見を得た。詳細についてはポスター発表にて議論したい。

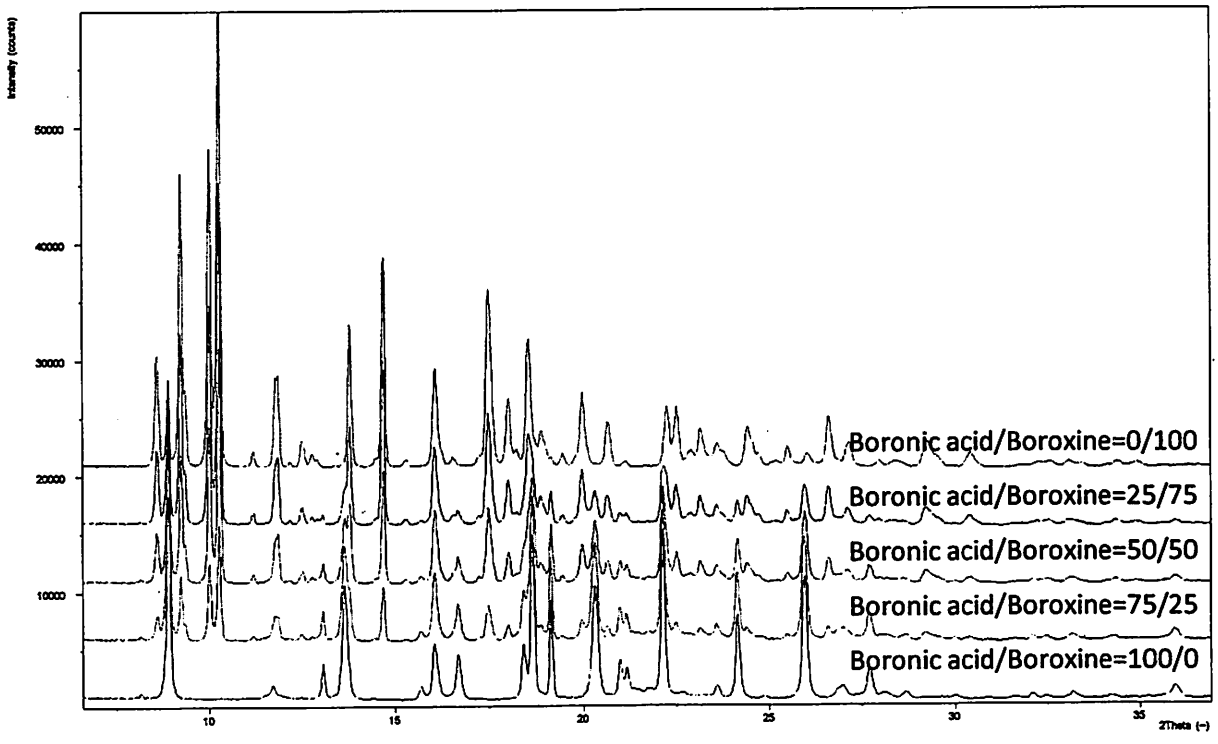



図２　フェニルボロン酸/ボロキシン混合物の粉末 X 線パターン

2P-05

# バソプレシン $V_2$ 受容体アゴニスト YM-278821 の合成

アステラス製薬（株）合成技術研究所，創薬推進研究所[1]，化学研究所[2]
○川添聡一郎，稲越正俊，吉田信也，宮藤章生，
須藤正博[1]，古塩裕之[2]，高橋工，坂本修一

## Synthesis of Vasopressin $V_2$ receptor agonist YM-278821

Souichirou Kawazoe*, Masatoshi Inakoshi, Shinya Yoshida, Akio Miyafuji,
Masahiro Sudo[1], Hiroyuki Koshio[2], Takumi Takahashi, Shuichi, Sakamoto
Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.,
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0002, Japan
Analysis & Pharmacokinetics Research Labs.[1], Chemistry Research Labs.[2]
21, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8585, Japan
souichirou.kawazoe@astellas.com

YM-278821 was discovered as a potent and selective vasopressin $V_2$ receptor agonist in our program to optimize (4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepine-5-ylidene)acetamide derivatives. Toward the scale-up synthesis, there were several problems in the medicinal procedure. For example, silica-gel chromatography purification was necessary to synthesize of intermediate 4-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzoic acid, and the solvates in the last step were difficult to determine as the crystal form to develop. We solved these problems and accomplished 25.8kg synthesis of this candidate.

YM-278821 は，(4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5*H*-1-ベンズアゼピン-5-イリデン)アセタミド誘導体の化合物探索過程において，強力かつ選択的なバソプレシン $V_2$ 受容体刺激作用を有する化合物として見出された．

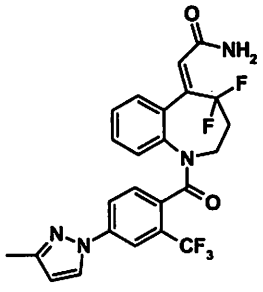
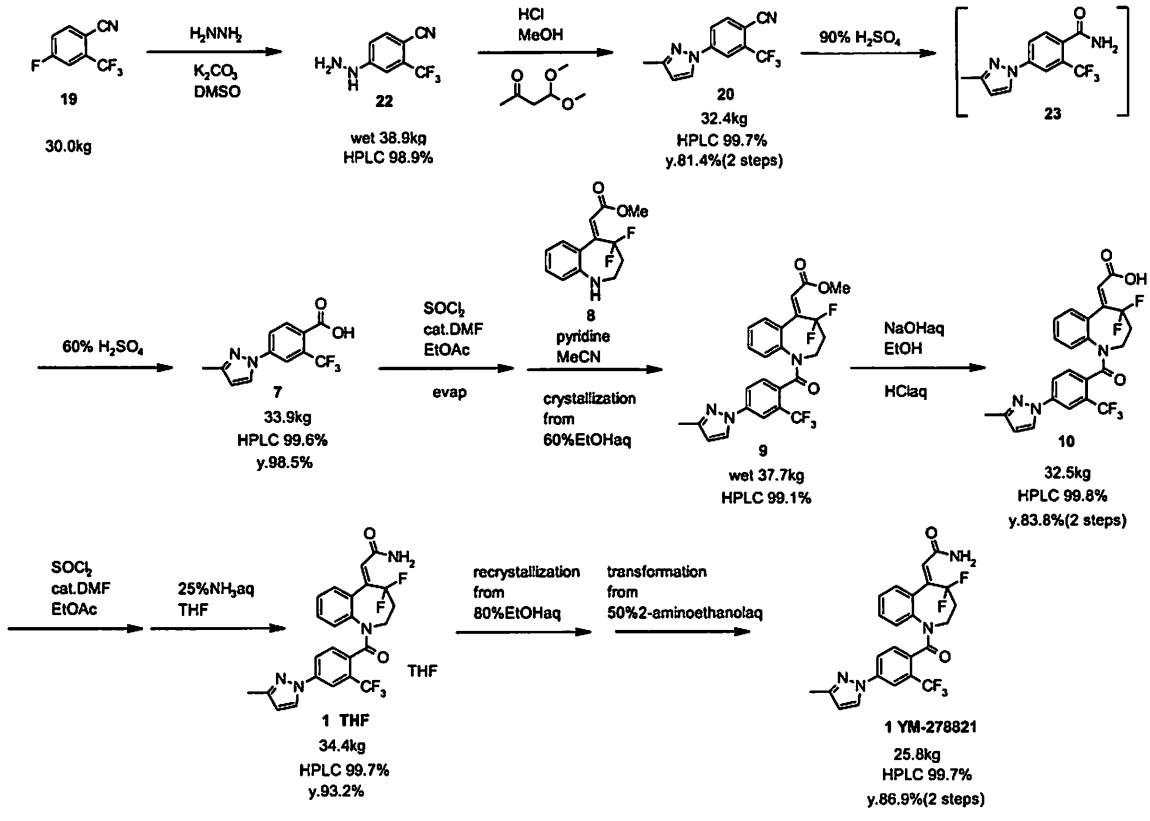



Figure 1　YM-278821

創薬研究所で見出された合成法はカラム分離を用い大量製造に不向きであり，また，それまで取得してきた原薬結晶は，いずれも溶媒の残留が著しく品質・安定性の面からも原薬の形態として適当とは言えなかった．合成ルート及び開発結晶形検討の結果，4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(19)から，フェニルヒドラジン誘導体 **22** を経由し，メチル位置選択的ピラゾール環化を達成した．また効率的なニトリルの加水分解反応により，4-(3-メチル-1*H*-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 **7** を合成し，シリカゲルカラムの使用を回避した YM-278821 への効率的な合成ルートを見出した．一方，結晶形探索の結果，2－アミノエタノール水溶液用いた晶析によって，固体安定性に優れた結晶形を見出し，開発結晶として選定した．

スケールアップ合成の結果，小スケール実験を再現し 25.8kg の開発用原薬を得た．

Scheme 1　YM-278821 のスケールアップ合成





Reference

1) 古塩裕之ら，特願 2001-175022

2) 化合物 8: Shimada, Y. et.al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2005,** *53(5),* 589—590

3) Tsukamoto, I. et.al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2009,** *17,* 8161—8167

4) Amedeo A. et.al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006,** *16,* 954—959

2P-06

# 合成吸着剤の非水溶媒系での分離プロセスへの適用

三菱化学（株）開発研究所　イオン交換樹脂開発室
○足立正
日本錬水（株）分離精製センター
西村公志

# Applicability of synthetic adsorbents to nonaqueous separation processes

Tadashi Adachi*
Separation Materials Laboratories, R&D Center, Mitsubishi Chemical Corporation.
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 806-0004, Japan
1104883@cc.m-kagaku.co.jp
Kouji Nishimura
Purification Process Development Center, Nippon Rensui Co.
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 806-0004, Japan

Synthetic adsorbents are used for separation processes of various kinds of pharmaceutical compounds, but most of the separation processes are limited to aqueous solvent systems. And also, most of the target compounds are natural, fermented and cultivated ones.
These days, it was found that synthetic adsorbents could be industrially used for non-aqueous solvent systems. Therefore, applicability of synthetic adsorbents to separation processes could be expanded to semi-synthetic and synthetic pharmaceutical compounds.
In this research, examples of organic compounds separated on synthetic adsorbents using non-aqueous solvent systems will be presented.

合成吸着剤は図１に示される化学構造を有する球状多孔質架橋高分子粒子であり、種々の有機化合物に対して疎水性相互作用を有することから医薬品の分離精製プロセスに用いられているが、そのほとんどは水溶液系または含水溶媒系である。また、その事例としてはセファロスポリンＣやインシュリン等、醗酵・培養液からの抽出物に適用する系が多い。

しかしながら、最近は非水溶媒系での分離プロセスへの適用可能性を示す事例が見出されており、特に極性の高いメタクリル系合成吸着剤を用いて順相系分離を行なった場合には、これまで常用されているシリカゲルとは異なった選択性を示す可能性が高いこと、またシリカゲルでは基材の溶解が懸念される溶媒組成においてもスチレン系・メタクリル系合成吸着剤ともに問題なく使用可能であること、繰返し使用への耐久性が高いこと等の特徴から半合成・合成医薬品の分離プロセスへの合成吸着剤の適用可能性が期待される。

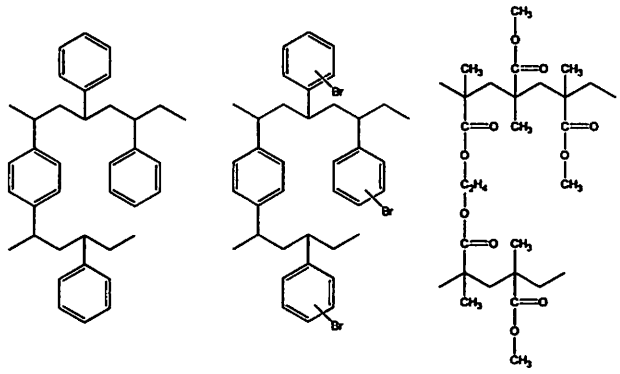


図 1.　スチレン系，修飾スチレン系およびメタクリル系合成吸着剤の化学構造

例えば、工業用メタクリル系合成吸着剤である HP2MG と同一の化学構造・多孔質構造を有し、その粒子径を 10μm とした CMG20/C10 を HPLC カラムに充填し、Hex/EtOH 溶媒系を用いてリナロール類の分離を行った場合、図 2 のごとくシリカゲル HPLC カラムと同様に順相系の保持挙動を示す。更に、シリカゲル HPLC カラムではβ-シトロネロールはネロールとゲラニオールとの間に溶離されるが、CMG20/C10 の場合は二重結合数の少ないβ-シトロネロールが溶離された後に二重結合数の多いネロール、ゲラニオールが溶離される。この選択性の相違はシリカゲルを用いた順相分離プロセスでは不可能であった化合物間の分離への可能性を示すものである。

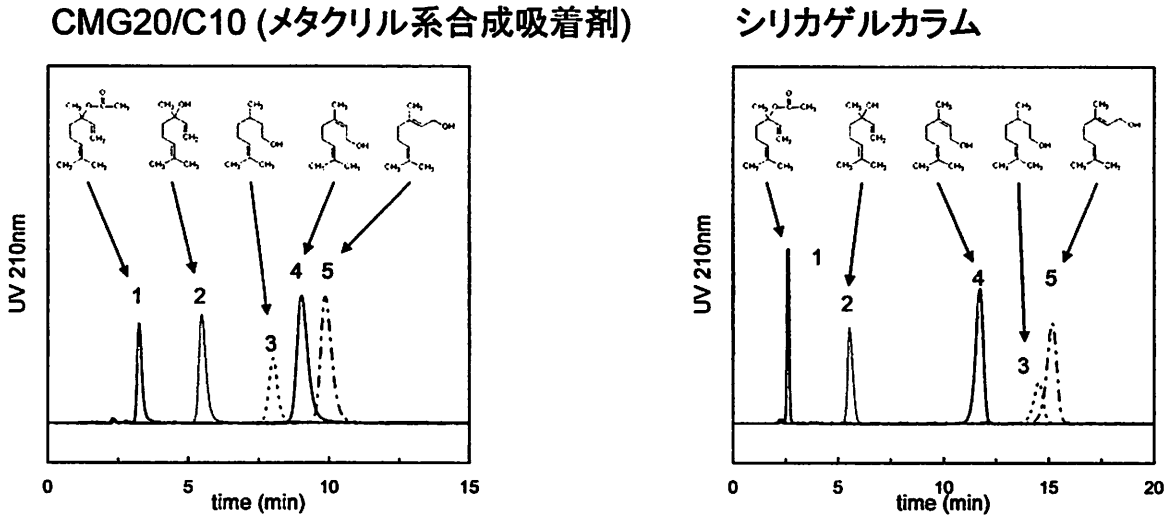



図 2. リナロール類の順相系クロマト分離挙動

カラムサイズ: 150 x 4.6mmI.D., 溶離液: Hex/EtOH = 99.5/0.5, 流速: 1.0ml/min, 検出: UV 210nm.

サンプル: 1. 酢酸リナリル, 2. リナロール, 3.　β-シトロネロール, 4. ネロール, 5. ゲラニオール

本研究では合成吸着剤を用いた非水溶媒系での各種化合物の分離事例を紹介することにより、より広範囲な分離プロセスへの適用可能性について考察する。

2P-07

# 有機触媒を鍵反応に利用したビシクロプロリン誘導体の製法開発

住友化学（株）健康・農業関連事業研究所
○相川利昭・Léopold Mpaka Lutete・衣袋文明・三木崇・池本哲哉

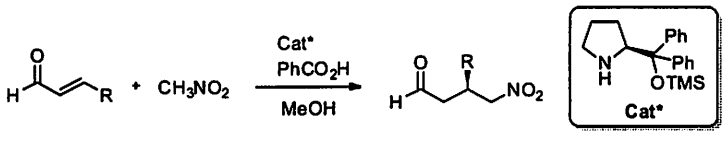
## Process development of a bicycloproline derivative using organocatalyst as a key reaction

Toshiaki Aikawa*, Léopold Mpaka Lutete, Fumiaki Ibukuro, Takashi Miki, Tetsuya Ikemoto
Health & Crop Science Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
1-21, Utajima 3-chome, Nishiyodogawa-ku, Osaka, 553-0021, Japan
aikawat@sc.sumitomo-chem.co.jp

Organocatalysts are readily accessible, metal-free and usually promote chemical reactions under mild conditions. They have attracted a lot of interest from academia and industry, especially in the field of synthesis of pharmaceutical compounds. Herein we report a new synthetic method for the preparation of an optically active bicycloproline derivative via organocatalysis in the key step. The process also includes a highly diastereoselective cyanation using inexpensive reagents.

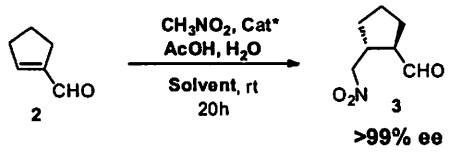
近年、有機分子触媒に関する研究が活発化しているが、一般に温和な条件で反応が進行すること、取り扱いが容易であること、残留金属の問題がないといった利点から、工業的にも有用である。また、有機分子触媒が特に得意とする反応系も多数報告されており、これらを利用することで既存の合成プロセスを抜本的に改良することも可能である。

α, β-不飽和アルデヒドとニトロアルカンの不斉 Michael 反応は、有機分子触媒によって効果的に成し得た反応の一つであるといえるが[1]、特に、林らが開発したプロリノール型触媒 [Cat*][2] によるニトロメタンとα, β-不飽和アルデヒドの不斉共役付加反応は、工業的にも魅力的な反応である。[3]




そこで我々は、本反応を不飽和アルデヒド **2** に応用できれば、C 型肝炎治療薬中間体であるビシクロプロリン誘導体 **1** を効率的に合成できるのではないかと考えた。まず、不飽和アルデヒド **2** とニトロメタンとの不斉 Michael 反応を検討した結果、条件を工夫することにより、実用的な触媒量で高収率、高立体選択的に付加体 **3** が得られることがわかった。

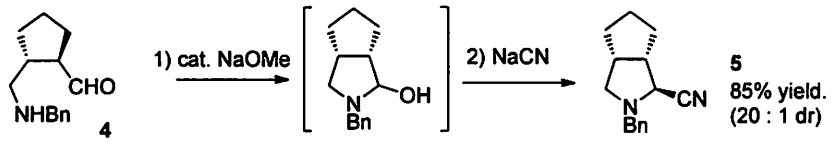
本反応において、水の添加が反応性に影響を与えることがわかり、これによって触媒量の削減が可能となった。



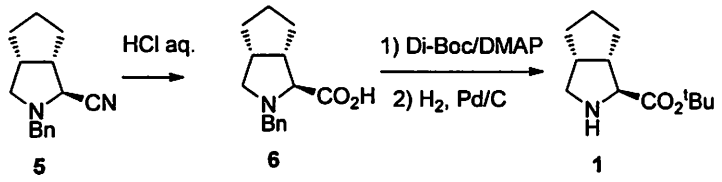

| entry | Cat* | $CH_3NO_2$ | AcOH | $H_2O$ | Solvent | Yield |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2.0 mol% | 3.0 eq | 0.5 mol% | - | *i*-PrOH | <40% |
| 2 | 2.0 mol% | 2.0 eq | 0.5 mol% | 1 eq. | *i*-PrOH | 79% |
| 3 | 2.0 mol% | 2.0 eq | 0.5 mol% | 5 eq. | *i*-PrOH | 76% |
| 4 | 2.0 mol% | 2.0 eq | 0.5 mol% | 8 eq. | *i*-PrOH | 74% |
| 5 | 1.5 mol% | 1.2 eq | 0.3 mol% | 1 eq. | MeOH | 89% |

触媒を2 mol%まで削減した場合、反応20時間でアルデヒド**2**が60%程度残存し(entry 1)、78時間後も反応が終了しなかったが、水を添加することで反応速度が大きく改善され、反応が20時間以内に完結することがわかった。水の添加については、添加量が多いと収率の低下傾向があり、最適量があることも確認された(entries 2~4)。また、溶媒等の反応条件最適化により、さらなる触媒量やニトロメタン量の削減が可能であった(entry 5)。

ニトロアルデヒド**3**はトランス体が優先的に得られたが、続く還元アミノ化反応によって得られるアミノアルデヒド**4**に対し、ナトリウムメトキシドを塩基触媒として作用させることにより、異性化を伴いながら環化反応が収率よく進行することがわかった。その後のシアノ化反応は、ジアステレオ選択的に進行し、シアノ体**5**をアミノアルデヒド**4**からワンポットで得ることができた。




最後に、シアノ体**5**を酸加水分解した後、Di-Boc/DMAPによる*t*-ブチルエステル化、脱保護反応に供することにより、ビシクロプロリン誘導体**1**を、収率、品質よく得ることに成功した。




以上、我々は、有機分子触媒を鍵反応に用いたC型肝炎治療薬中間体**1**の工業的製法を確立した。

1) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9022.
2) Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212.
3) Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y.; *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5307.

2P-08

# 分子内 redox 反応によるトリフルオロメチル置換イソキノリン誘導体の合成研究

学習院大理
○梅原伸彬・森啓二・秋山隆彦

## Synthesis of Trifluoromethyl Substituted Isoquinoline Derivatives by Internal Redox Process

Nobuaki Umehara*, Keiji Mori, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
13142004@gakushuin.ac.jp

Trifluoromethyl-substituted isoquinoline derivatives are fascinating skeleton because of its latent high biological activity. On the contrary to its utility, the effective synthetic method leading to these type of skeleton is scarce. In recent years, we have achieved the construction of wide a variety of useful skeleton by hydride shift mediated C–H bond functionalization ("internal redox process"). Herein we report the expeditious synthesis of trifluoromethyl-substituted isoquinoline derivatives based on the internal redox process.

イソキノリン骨格は生理活性化合物の主骨格として見られる重要な構造単位の一つである。近年、トリフルオロメチル基を分子内に導入することで、薬理活性が向上することが知られている。このことから、これら2つをあわせ持つトリフルオロメチル基置換イソキノリン誘導体は高い生理活性が期待できる魅力的な化合物群である(Figure 1)。その有用性に反し、有機合成化学の洗練された今でもなお、その効率的合成手法は少なく、新たな方法論の開拓が強く望まれている[1]。今回、当研究室で開発したヒドリド転位を介する分子内 redox 型 C-H 結合官能基化反応[2]を利用し、当該骨格の簡便構築法の開発に成功したので報告する。

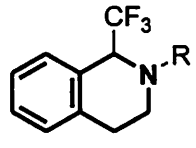
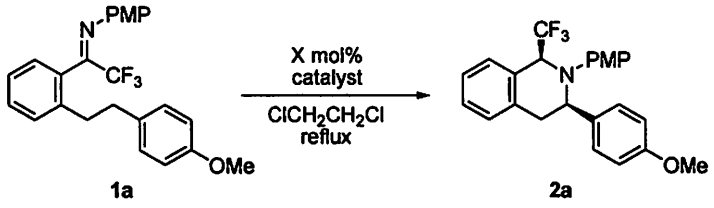


Figure 1.

初期検討として酸触媒の検討を行った(Table 1)。すなわち、フェネチル芳香環に *p*-OMe 基を持つケトイミン **1a** のジクロロエタン溶液に対し、10 mol%の酸触媒を作用させ加熱した。まず、$Mg(OTf)_2$ を作用させたところ、反応は全く進行せず原料が回収された(Entry 1)。次にランタノイド系トリフラートである $Yb(OTf)_3$、$Gd(OTf)_3$ を用いたが、$Mg(OTf)_2$ 同様原料回収となった(Entry 2,3)。幸運にも $Sc(OTf)_3$ を用いた場合、効率的に反応が進行し 93 %と高収率で目的のイソキノリン **2a** を与えた(Entry 4)。なお、得られたイソキノリン **2a** は分子内に2つの不斉点をもつため2種類のジアステレオマー(*cis* 体, *trans* 体)が生成しえるが、ジアステレオ比 5.7:1 と *cis* 体が優先して得られた。

さらに検討を進めた結果、本反応はBrønsted酸でも反応が進行することが分かった(Entry 5-7)。TfOHでも80 %と良好な収率で**2a**を与えたが(Entry 5)、より酸性度の高い$Tf_2NH$を用いた場合、ほぼ定量的に目的物を得ることができた(Entry 6)。$Tf_2NH$の使用量は5 mol%でも十分であり、ほぼ定量的に**2a**を与えた(Entry 7)。

Table 1




**1a** **2a**

| Entry | catalyst | X | Time / h | Yield/ %[a)] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Mg(OTf)_2$ | 10 | 24 | 0 |
| 2 | $Yb(OTf)_3$ | 10 | 24 | 0 |
| 3 | $Gd(OTf)_3$ | 10 | 24 | 0 |
| 4 | $Sc(OTf)_3$ | 10 | 22.5 | 93 (5.7 : 1) |
| 5 | TfOH | 10 | 24 | 80 (5.3 : 1) |
| 6 | $Tf_2NH$ | 10 | 24 | 99 (5.6 : 1) |
| 7 | $Tf_2NH$ | 5 | 29 | 98 (5.3 : 1) |

a) Diastereomer ratio (*cis* : *trans*) was determined by $^{19}F$ NMR

次に基質一般性の検討を行った(Figure 2)。特にフェネチル芳香環に焦点をあてて検討を行ったところ、その電子的及び立体的環境が反応性に大きく関与することが分かった。すなわち、PMP基では触媒量5 mol%でほぼ定量的に**2a**が得られたのに対し、*p*-Tol基(**1b**)に変えると反応性が低下し、触媒量を30 mol%まで増やし、かつ長時間(65時間)加熱することで、ようやく良好な収率(80 %)を達成できた。芳香環上が無置換の基質(**1c**)ではさらに反応性が低下し、触媒量30 mol%用いて144時間加熱しても、その収率はわずか39 %に留まった。

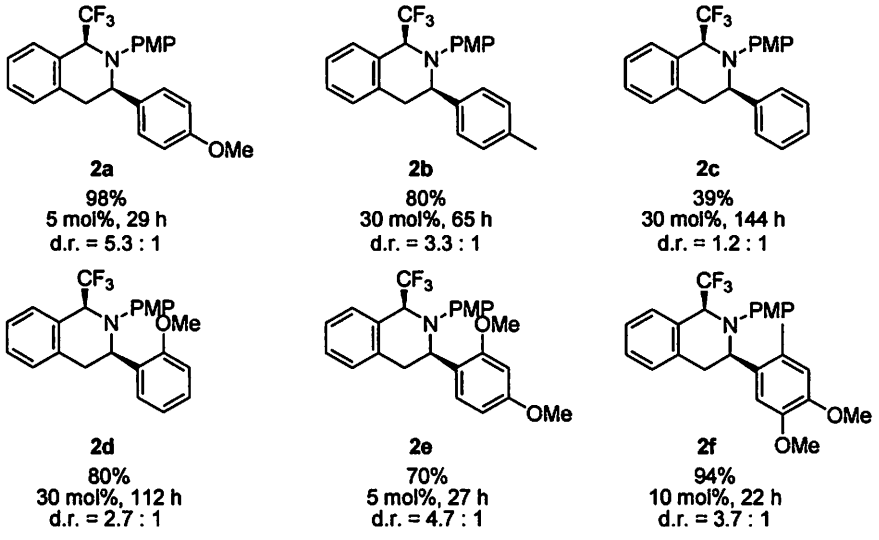



Figure 2. 基質一般性の検討

置換基の位置も重要であり、*o*-OMe基を持つ基質(**1d**)では**1a**と比べて反応性が低下した。また、本反応では立体的効果よりも電子的効果の方がより反応性に影響を与えるようで、オルト位に置換基があってもパラ位にOMe基を持つ基質(**1e**, **1f**)では低触媒量で目的物を得ることが出来た。

【参考文献】


1) (a) Bravo, P.; Crucianelli, M.; Farina, A.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 435. (b) Chu, L.; Qing, F. - L. *Chem. Commum.* **2010**, *46*, 6285.

2) (a) Mori, K.; Ohshima, Y.; Ehara, K.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 524. (b) Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732. (c) Mori, K.; Kawasaki, T.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1436.

2P-09

# ベンゾチアゾリンを水素供与体として用いたキラルリン酸触媒による芳香族ケトイミン誘導体の不斉水素化反応

学習院大理

○堀口耕作・齊藤巧泰・秋山隆彦

# Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Reduction of Ketimine Derivatives by Use of Benzothiazoline as Hydrogen Donor

Kosaku Horiguchi, Kodai Saito, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Gakushuin University

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

takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

The chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective transfer hydrogenation of ketimines by use of benzothiazoline as a hydrogen donor is reported herein. Broad range of amines were obtained with excellent enantioselectivivies. The advantage of benzothiazoline over Hantzsch ester for the asymmetric hydrogenation of ketimines derived from propiophenone derivatives is demonstrated.

ケトイミン誘導体の不斉水素化反応は、キラルなアミン誘導体を合成する上で、最も直裁的な合成手法のひとつであり、近年有機分子触媒を用いた手法が急速に発展している。特に、芳香族ケトイミン誘導体の水素移動型還元反応が精力的に研究されており、水素供与体として Hantzsch エステルを用いた高エナンチオ選択的なアミン誘導体の合成が報告されている[1]。一方、我々はベンゾチアゾリン誘導体 **1** がリン酸触媒 **2** 存在下、アセトフェノン誘導体由来のケトイミン類の不斉水素化反応において、水素供与体として効果的に機能し、対応するアミンが高い光学純度で得られることを報告した[2]。本研究では、比較的報告例の少ないプロピオフェノン誘導体由来のケトイミン類の還元反応を検討した。

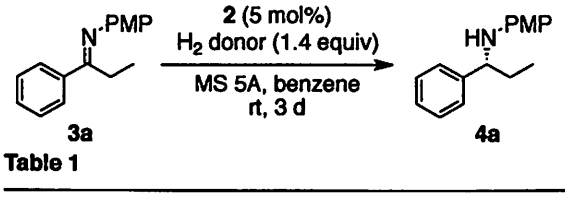
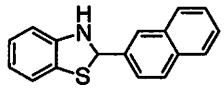
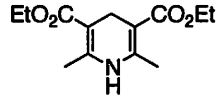
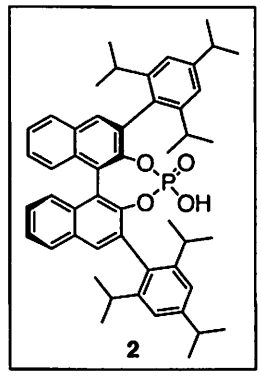



**Table 1**

| $H_2$ donor | | |
|---|---|---|
|  |  | |
| **1** | **5** | |
| 85%, 98% ee | 98%, 53% ee | |




初期検討として、プロピオフェノン由来のケトイミン **3a** を基質とし、ベンゾチアゾリン誘導体 **1** を用いて、リン酸触媒 **2** 存在下、反応検討を行った (**Table 1**)。その結果、**4a** を 85%、98% ee と良好な収率かつ高エ

ナンチオ選択的に得ることができた。続いて水素供与体として汎用されているHantzschエステル**5**を用いて同様の検討を行った。興味深いことに、**1**を用いた結果と比較してエナンチオ選択性は低く、53% eeに止まった。以上の結果より、ベンゾチアゾリン誘導体**1**がHantzschエステル**5**よりも芳香族ケトイミン誘導体の不斉水素化反応に対して、幅広い基質適用性を有することが期待された。そこで、様々なケトイミンに対してキラルリン酸触媒存在下、ベンゾチアゾリン**1**及びHantzschエステル**5**を水素供与体として作用させ、その鏡像体過剰率を比較した(**Table 2**)。化合物の下に**1**を用いた際の収率と鏡像体過剰率を、その下の括弧内に**5**を用いた際の結果を示す。

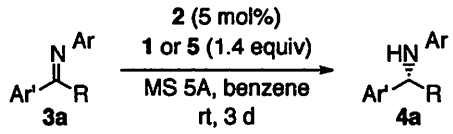



**Table 2** (R = Et or *n*-Pr)

| | | | |
|---|---|---|---|
| **4a** | **4b** | **4c** | **4d** |
| 85% 98%ee<br>(98% 53%ee) | 81% 90%ee<br>(88% 54%ee) | quant, 95% ee<br>(quant, 53% ee) | 90% 73%ee<br>(quant. 26%ee) |
| **4e** | **4f** | **4g** | **4h** |
| 89% 93%ee<br>(94% 34%ee) | quant, 93% ee<br>(quant, 34% ee) | 85%, 93% ee<br>(77%, 1% ee) | quant, 93% ee<br>(85%, 1% ee) |
| **4i** | **4j** | **4k** | **4l** |
| quant, 92% ee<br>(97%, 12% ee) | 87%, 92% ee<br>(quant, -8% ee) | quant. 94%ee<br>(quant. -14%ee) | 70% 96%ee<br>(80% 41%ee) |
| **4m** | **4n** | **4o** | **4p** |
| 74%, 83% ee<br>(74%, -23% ee) | 86%, 96% ee<br>(91%, 31% ee) | 78%, 90% ee<br>(65%, -30% ee) | 72%, 86% ee<br>(74%, -51% ee) |

まずプロピオフェノンとブチロフェノンから誘導したケトイミン**3b-3d**を基質に検討を行った。**1**を用いた場合には、窒素上の芳香環上に電子求引性基が置換した基質、および無置換の基質でも高エナンチオ選択的に反応は進行した。また、プロピオフェノン由来の基質よりも更に不斉認識が困難である**3d**でも73% eeと良好な結果が得られた。一方、これらの基質に対して**5**を作用させた場合には、エナンチオ選択性は中程度ないしはそれ以下に止まった。次に芳香環上に置換基を有するプロピオフェノン誘導体、およびチオフェン誘導体由来のケトイミン**3e-3p**を基質とし、検討を行った。その結果、全ての基質において**1**を用いると高い光学純度で目的のアミンが得られた。

以上、芳香族ケトイミン誘導体の不斉水素化反応において、ベンゾチアゾリン**1**がHantzschエステル**5**よりも優れた水素供与体として機能することを明らかとした。

【参考文献】

1) Zheng, C ; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498.

2) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180.

2P-10

# *N*-アリールカルバゾール類の効率的製造法の開発

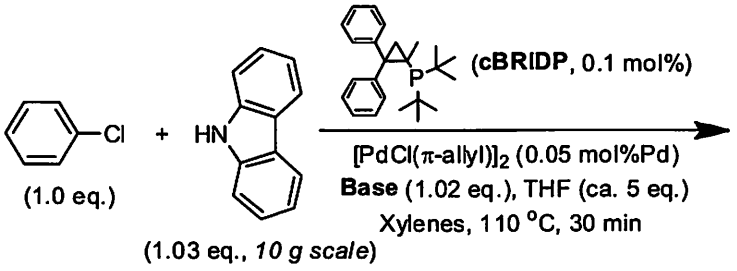
高砂香料工業（株）研究開発本部
○中山裕治・横山直太・小林透

## Development of Efficient Synthesis of *N*-Arylcarbazoles

Yuji Nakayama*, Naota Yokoyama, Tohru Kobayashi
Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation
4-11, 1-Chome, Nishi-Yawata, Hiratsuka City, Kanagawa 254-0073, Japan
yuji_nakayama@takasago.com

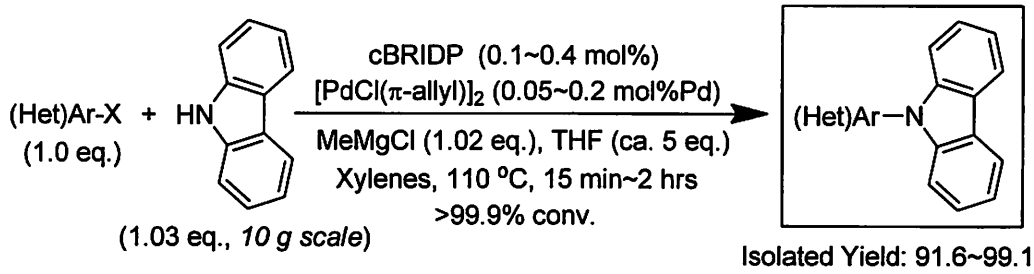
An efficient synthetic process of *N*-arylcarbazoles which are useful compounds as functional materials was developed. The coupling reaction of chlorobenzene and *N*-carbazolylmagnesium chloride proceeded at 110 °C in the presence of $[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$/cBRIDP as a catalyst (0.05 mol%Pd) to give *N*-phenylcarbazole in quantitative yield within 30 minutes. Various (hetero)aryl chlorides and 2-naphthyl tosylate could be used as substrates for the reaction. By use of this process, mCP, 26mCPy, tCP and CBP, which were known as the materials for the organic light emitting diodes, were synthesized in high yields at low catalyst loading. The optimization of the process and the plausible catalytic cycle of the reaction will be also discussed.

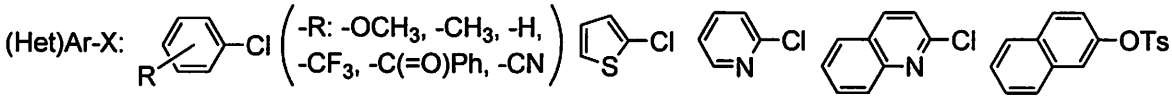
*N*-アリールカルバゾール類は種々の機能性材料として極めて有用な化合物であり、これまでにも様々な合成反応が報告されているものの、その工業化や新規材料開発といった観点から、更なる効率的な製造法が求められていた。例えばカルバゾールと単純なクロロベンゼンとのカップリング反応は、我々の知る限り Buchwald-Hartwig 反応[1]と Ullmann 反応[2]がそれぞれ 1 例ずつ報告されているに過ぎず、前者はパラジウム触媒を 1.0 mol%必要とし、後者には光照射と量論量の銅錯体が必要とされる点で、大幅に改善の余地を残していた。この度我々は、カルバゾールに Grignard 試薬を作用させて *N*-カルバゾリルマグネシウムクロライドとした後に、$[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$/cBRIDP[1]を触媒としてクロロベンゼンとカップリング反応させることにより、塩基として $K_2CO_3$[3]や NaO$^t$Bu[1]を共存させる従来法と比較して触媒活性が少なくとも 45 倍以上に増大し、反応温度 110℃、触媒量 0.05 mol%Pd にて 30 分以内に *N*-フェニルカルバゾールが定量的に生成することを見出した[4]。



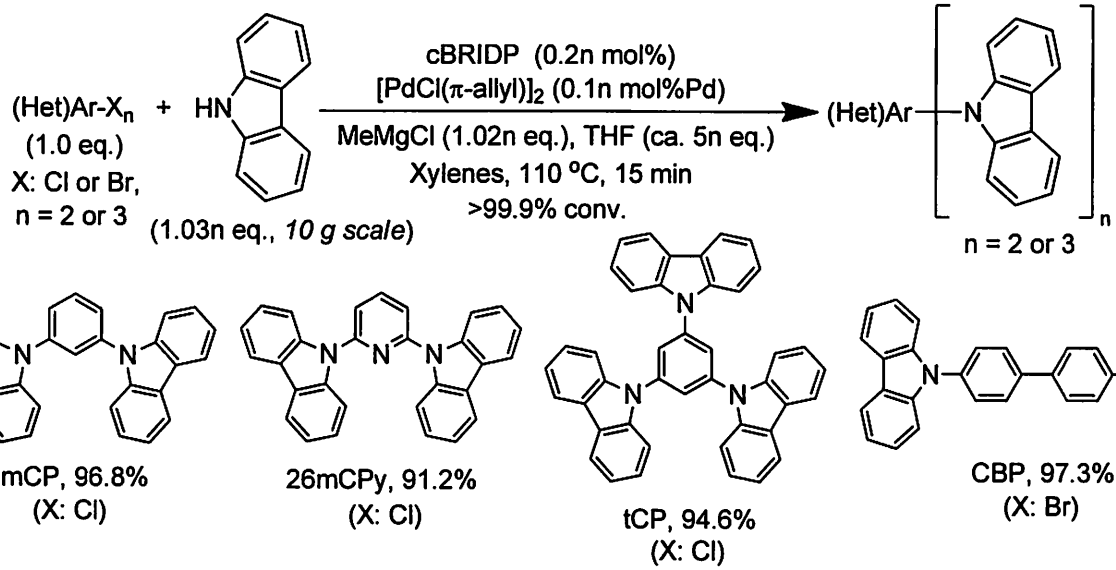

| Base | GC Conv. (%) |
|---|---|
| $K_2CO_3$ | 2.2 |
| NaO$^t$Bu | 0.9 |
| **MeMgCl** | **>99.9** |

触媒としては、パラジウム源と電子豊富で嵩高い配位子との組み合わせが適しており、これらの配位子の中でもcBRIDPが特に優れていた。基質としては電子供与性／電子求引性基を有する塩化アリール、電子過剰／電子欠損性の塩化ヘテロアリールのみならず2-ナフチルトシラートも使用可能であり、いずれの場合も触媒量0.05～0.2 mol%Pdにて15分～2時間以内に反応が完結し、単離収率91.6～99.1%にて種々のN-（ヘテロ）アリールカルバゾール類が得られた。アリールトシラートとカルバゾールとのカップリング反応については、本発表がはじめての報告例となる。




また、最適化した条件でポリハロゲン化（ヘテロ）アリールとカルバゾールを反応させたところ、触媒量0.2～0.3 mol%Pdにて15分以内に反応は完結し、mCP、26mCPy、tCP及びCBPといった有機電界発光素子材料が単離収率91.2～97.3%で得られた。




本反応は、1）安価で入手容易な塩化アリールが使用可能で、2）触媒量が少なく、3）反応条件が穏和で、4）短時間で反応が完結し、5）ほぼ定量的に生成物が得られることから、N-アリールカルバゾール類の工業的製造法として適していると考えられる。本発表では、プロセス最適化検討や想定される触媒サイクルについても報告する。

References:

[1] K. Suzuki, Y. Hori, K. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 652. [2] S. E. Creutz, K. J. Lotito, G. C. Fu, J. C. Peters, *Science*, **2012**, *338*, 647. [3] M. Watanabe, M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 481. [4] 特開2013-63962.

2P-11

# CO 挿入反応およびアルケニルアミドの不斉還元を鍵反応とした MP-435 の効率的製造ルートの開発

田辺三菱製薬（株）CMC 本部プロセス化学研究所
○諸田　敦・上田啓太・手嶋崇雄・初田正典・多羅尾義浩

# A Practical Synthesis of MP-435 via Palladium-Catalyzed CO Insertion followed by Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Alkenylamide

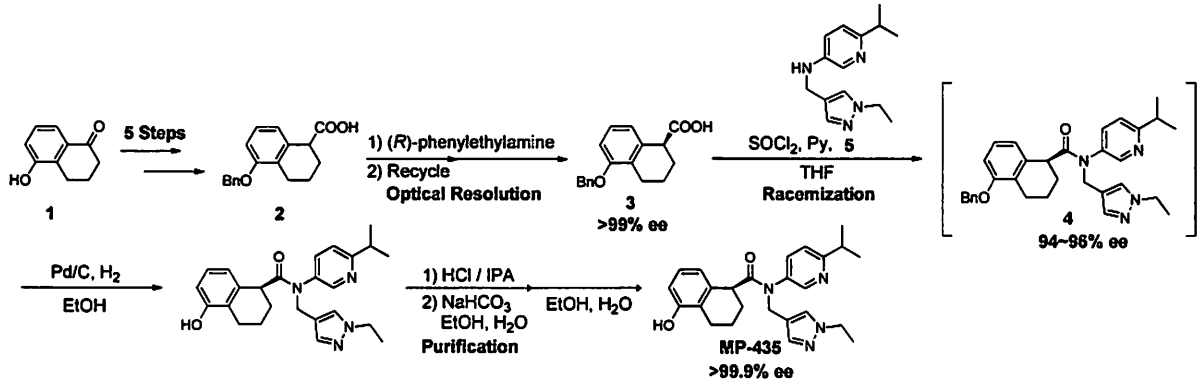
Atsushi Moroda*, Keita Ueda, Takao Teshima, Masanori Hatsuda, Yoshihiro Tarao
Process Chemistry Research Laboratories, CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8505, Japan
moroda.atsushi@ma.mt-pharma.co.jp

The synthetic scheme of **MP-435** in early development stage has three major drawbacks: i) a long manufacturing process (11 steps), ii) low yield and complicated procedure due to optical resolution of racemic carboxylic acid **2** via diastereomeric salt formation and iii) addition of purification step of final API to remove undesired enantiomer that occurred in amidation step. Therefore, we have developed a practical synthetic route for **MP-435** to solve these drawbacks and established it with good yield and high enantioselectivities via Pd-catalyzed CO insertion (Heck Amidation) followed by Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of alkenylamide **7**. As a result, we accomplished the short and practical synthetic scheme (11 → 6 steps; total yield 25% → 40%) to obtain the desired quality **MP-435** (purity 99.5%, >99.9% ee, each new impurity <0.05%).

一般的に医薬品の開発初期段階では，非臨床及び臨床用原薬を早期に供給することが重要であり，製造プロセスの開発は効率性よりもスピードを重視し，製造ルートの検討よりも安全性検討に注力して短期間でプロセスを構築する必要がある．一方，開発後期段階では安全性に加えて商業生産を見据えた生産性，品質の制御，原料の入手性等を考慮した製造プロセスの開発が重要である．今回，当社開発候補品 **MP-435** の商業生産を視野に入れた製造ルートの抜本的見直しを行い，CO 挿入反応（Heck Amidation）およびアルケニルアミドの不斉還元を鍵反応とした効率的製造ルートの開発に成功したので，以下に報告する．

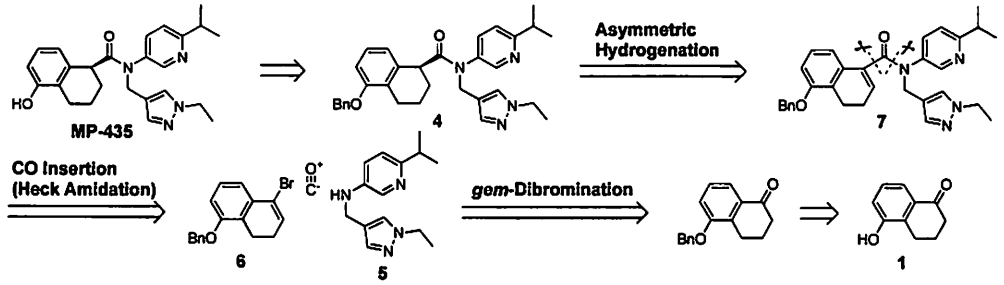
開発初期の **MP-435** 製造法は，5-ヒドロキシ-1-テトラロン **1** を原料として全 11 工程，総収率 25%で製造することができ，180 kg スケールまでの製造実績がある（Scheme 1）．しかしながら，商業生産を視野に入れた場合，本製造ルートには 3 つの大きな問題点があった．すなわち，i) 工程数が多く，長期の製造期間が必要である点，ii) ラセミカルボン酸 **2** のジアステレオマー塩分割法による光学分割工程が低収率であり，母液からの回収操作が必要となる点，iii) 酸クロリドによるアミド化工程において，ケテン経由でのラセミ化による

光学純度の低下が起こるため，所望の光学純度の **MP-435** を得るには精製工程が必要となる点である．




Scheme 1　**MP-435** 製造ルート（全 11 工程，総収率 25%）

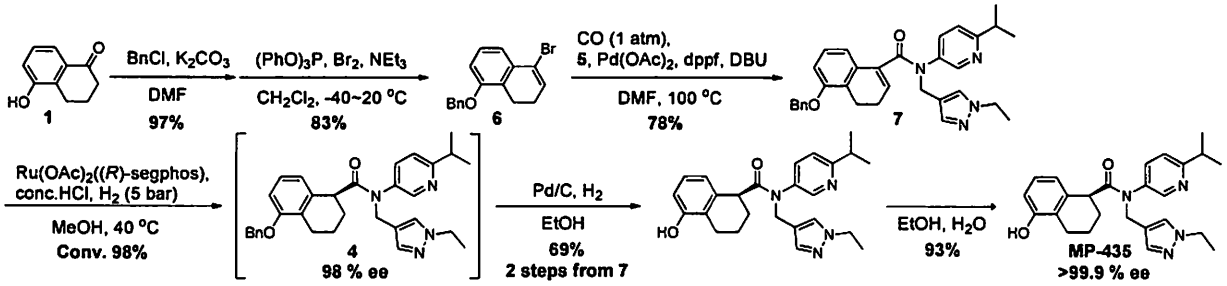
そこで我々は，これら全ての問題点を解決するためには抜本的な製造ルートの見直しが必要と考え，工程数の短縮及び高エナンチオ選択的な不斉中心の構築を前提とした逆合成解析を行った．




Scheme 2　**MP-435** の逆合成解析

まず，原薬の不純物プロファイルの変化を最小限にするため，最終中間体には現行製法と同じ **4** を設定した．**4** の不斉中心の構築は，Ru 触媒を用いたアルケニルアミド **7** の不斉水素化で行うこととした．その **7** は，アミン **5** 共存下における Pd 触媒を用いたアルケニルブロミド **6** への CO 挿入反応により一段階で得ることで，工程数の大幅な短縮を狙った．さらに，**6** は現行製法と同一の入手容易な 5-ヒドロキシ-1-テトラロン **1** を用いて，ケトン部位の *gem*-ジブロモ化経由で得ることを立案した．

検討の結果，アルケニルブロミド **6** は **1** をベンジル化後，単離することなくトリフェニルホスファイト及び臭素で処理することにより，収率 83%で得ることができた．アミン **5** 共存下における **6** への CO 挿入反応は，配位子に dppf，塩基に DBU を用いることにより効率的に進行し，収率 78%でアルケニルアミド **7** を与えた．**7** の不斉還元反応においては，高圧を必要とせずに高収率かつ高エナンチオ選択的に進行する反応条件を見出した（反応変換率 98%，98% ee）．以上の抜本的な製法開発により，全 6 工程，総収率 40%で **MP-435**（純度 99.5%，>99.9% ee，新規類縁物質は各々<0.05%）を得る効率的な製造ルートを実現させた（Scheme 3）．




Scheme 3　効率的製造ルートの検討結果（全 6 工程，総収率 40%）

2P-12

# BHT 存在下での $PhSCH_2OMe$ と DBDMH を用いる新規メチレンアセタール形成反応

大阪大学大学院薬学研究科
○前川智弘† ・香谷康幸・大竹和樹・藤岡弘道

## Novel Methylene Acetal Formation Using $PhSCH_2Me$, DBDMH and BHT

Tomohiro Maegawa*, Yasuyuki Koutani, Kazuki Otake, Hiromichi Fujioka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamada-oka Suita, Osaka, 565-0871, Japan
maegawa@phs.osaka-u.ac.jp

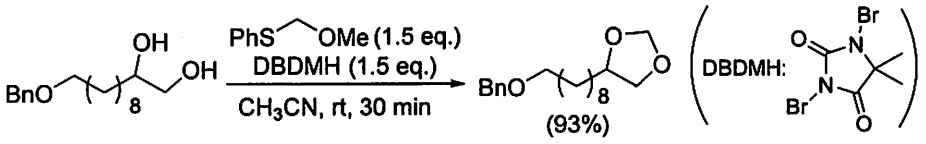
We have developed a mild and efficient method for formation of methylene acetals from 1,2- and 1,3-diols using methoxymethylphenylsulfide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) and dibutylhydroxy-toluene (BHT). The use of BHT in this process suppresses side reactions and enables high yielding formation of methylene acetals of various diols, including carbohydrate-type substrates.

メチレンアセタールは最も単純な環状アセタール構造を有するジオールの保護基であり、強塩基性条件から中程度の酸性条件までの幅広い範囲で安定である。しかし、その高い安定性から脱保護に強酸性条件が必要であり、また保護工程も硫酸酸性中パラホルムアルデヒドを用いる反応や、水素化ナトリウム存在下にジブロモメタンを用いる反応を利用することが多く、強酸性条件や強塩基性条件となるため、適応可能な基質に制限があった。さらに、糖基質などの保護を行う際には収率が低下するという問題もあった。そのため、あまり一般的に用いられてこなかった。しかし、緩和な条件で進行する保護・脱保護反応を開発することができれば、メチレンアセタールの有用性を飛躍的に向上させ、汎用性の高い保護基になることが期待される。

我々の研究室では以前にメチレンアセタールに対し TMSOTf と 2,2'-bipyridyl の組み合わせ条件を作用させ、1N HCl で後処理することで、メチレンアセタールを緩和な条件で脱保護できる手法の開発に成功している。[1] そこで今回、緩和な条件下での新たなメチレンアセタール形成反応の開発を目指して検討した。尚、緩和な条件下でジオールをメチレンアセタールへと変換する方法もいくつか報告されているが、これらの手法のほとんどは、基質の汎用性について精査しておらず、収率や反応時間に改善の余地を残していた。

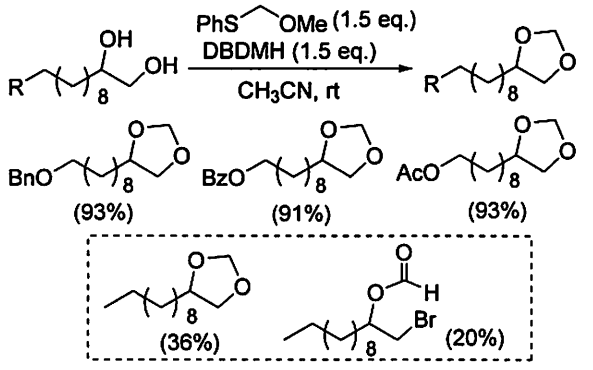
我々は *S,S*-または *O,S*-アセタールに着目し、活性化剤を作用させることでチオニウムイオンまたはオキソニウムイオンを生成させ、最後に分子内環化させることにより、緩和な条件下、メチレンアセタールを合成できると考えた。種々検討した結果、*O,S*-アセタールとして $PhSCH_2OMe$、活性

化剤に DBDMH（1,3- dibromo-5,5-dimethylhydantoin）を用いることで収率よくメチレンアセタール化が進行することを見出した（Scheme 1）。



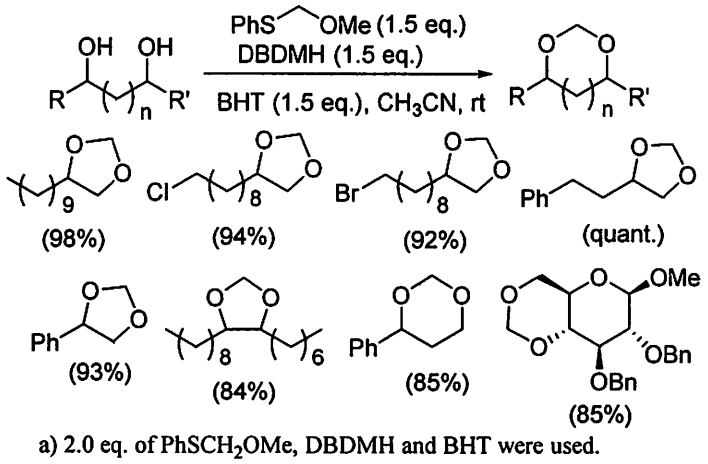

**Scheme 1.** Novel methylene acetal formation using $PhSCH_2OMe$ and DBDMH

続いて基質一般性の検討を行ったところ、BzO 基や AcO 基を有する基質では、それぞれ高収率で目的のメチレンアセタール体が得られたが、単純な脂肪鎖を有する基質では、目的物が低収率でしか得られなかった。その原因を考察するために反応生成物を精査したところ、目的のメチレンアセタールの他にブロモホルメート体が副生していることが分かった（Scheme 2）。




**Scheme 2.** Substrate scope using $PhSCH_2OMe$ and DBDMH

このような副生成物が得られた理由として、Hanessian-Hullar 反応によるラジカル的ブロモ化を伴った酸化的開裂が起こったためだと考えた。そこで、副反応を抑える為に、ラジカルスカベンジャーの添加を検討したところ、1.5 当量の dibutylhydroxytoluene (BHT)を加えることで副反応が抑制され、高収率で目的のメチレンアセタール体を得ることができた（Scheme 3）。[2] その他にもハロゲンや芳香環を有する末端 1,2－ジオール、内部ジオールや 1,3－ジオールで問題なく反応が進行し、また糖誘導体を基質とした場合、従来の強酸性や強塩基性条件下での手法では中程度の収率でしか目的のメチレンアセタール体は得られないのに対し、本法を用いることで収率よく対応するメチレンアセタール体を与えた。




a) 2.0 eq. of $PhSCH_2OMe$, DBDMH and BHT were used.

**Scheme 3.** Substrate scope using $PhSCH_2OMe$, DBDMH and BHT

以上、メチレンアセタールの緩和な条件下での脱保護反応に加え、今回、緩和な条件下での保護反応を開発できた。これらの手法を組み合わせる事により、メチレンアセタールの保護基としての有用性が高まることが、期待される。

**References**

† 現所属：近畿大学 薬学部. 1) a) *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 426; b) *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5138. 2) *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3384.

2P-13

# 新規イオン固定型メチルスルホキシド及びメチルスルフィドを用いた Swern 酸化反応及び Corey-Kim 酸化反応

千葉大学・大学院理学研究科
○田端真之・森山克彦・東郷秀雄

# Swern oxidation and Corey-Kim oxidation with novel ion-supported methyl sulfoxides and methyl sulfides

Masayuki Tabata*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

Swern oxidation and Corey-Kim oxidation are one of the most excellent methods for oxidation of alcohols to aldehydes or ketones, because they can perform the oxidation under mild conditions and do not require any toxic transition metals. However, the big problem is that the co-product, dimethyl sulfide, gives off a bad smell. So, we developed ion-supported methyl sulfoxides and sulfides, and applied them to the Swern oxidation and Corey-Kim oxidation. These methods remove a stench and enable us to recycle them as ion-supported methyl sulfoxides and sulfides.

アルコールからケトン、またはアルデヒドへの酸化反応は数多く存在するが、その中でも Swern 酸化反応などの硫黄試薬を用いた酸化反応は、メタルフリーなど環境調和の観点で優れた反応である。しかし、通常用いられる試薬では、副生するジメチルスルフィドが揮発性で悪臭を有しているという問題がある。代替試薬のドデシルメチルスルホキシドは、悪臭こそ低減するものの、生成物の精製や試薬の回収に大量の溶媒とシリカゲルが必要である。そこで我らは、悪臭を防ぎつつ、精製・回収を容易にするため、スルホキシドの構造と有機塩の構造を併せ持つイオン固定型メチルスルホキシド（IS-MSO）と IS-MSO の前駆体であるイオン固定型メチルスルフィド（IS-MS）を合成し、Swern 酸化反応、Corey-Kim 酸化反応に適用した。

IS-MS、IS-MSO の合成：6-クロロヘキサノールを原料として、4 工程目で IS-MS($C_6$)、合計 5 工程、全体収率 62%で IS-MSO($C_6$)が得られた。10-ブロモデカノールからも、同様にして IS-MS($C_{10}$)、IS-MSO($C_{10}$)が得られた（全体収率 63%）(Figure 1.)。

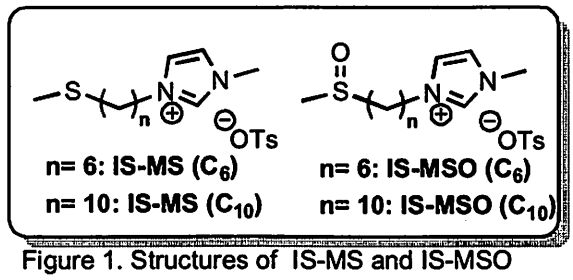


Figure 1. Structures of IS-MS and IS-MSO

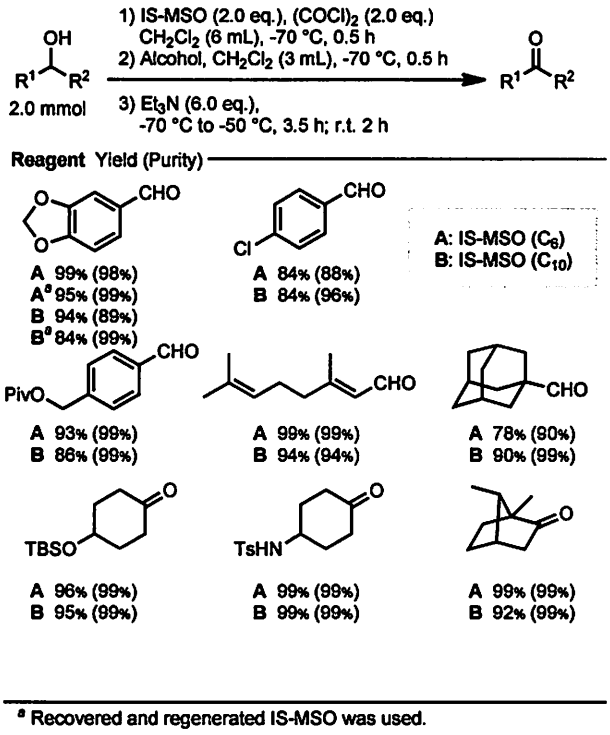
Swern 酸化反応：$CH_2Cl_2$ 溶媒中、塩化オキサリルで活性化した IS-MSO に、アルコールおよびトリエチルアミンを加え、-70℃から室温まで徐々に昇温した(Table 1.)。

Corey-Kim 酸化反応：アルコールの $CH_2Cl_2$ 溶液に、IS-MS、*N*-クロロスクシンイミド（NCS）を加え、塩基性条件下、-20℃または-40℃で反応させた(Table 2.)。

反応後、ジエチルエーテルによる分液抽出を行うことで、高収率、高純度で対応するアルデヒドやケトンが得られた。また、水層に残った IS-MS は、クロロホルムによる分液抽出により回収することができ（回収率： Swern 酸化反応；$C_6$, ~73%, $C_{10}$, ~92%、Corey-Kim 酸化反応；$C_6$, ~84%, $C_{10}$, ~90%)、過酸化水素水で酸化することで、定量的に IS-MSO に再生することができた。IS-MS($C_6$)のように炭素鎖が比較的短いメチルスルフィドでは親水性が高まってしまい、クロロホルムで抽出しきれなかったが、回収率を向上させるため、IS-MS($C_{10}$)のように親油性を上げることで回収率 92%まで向上することができた。

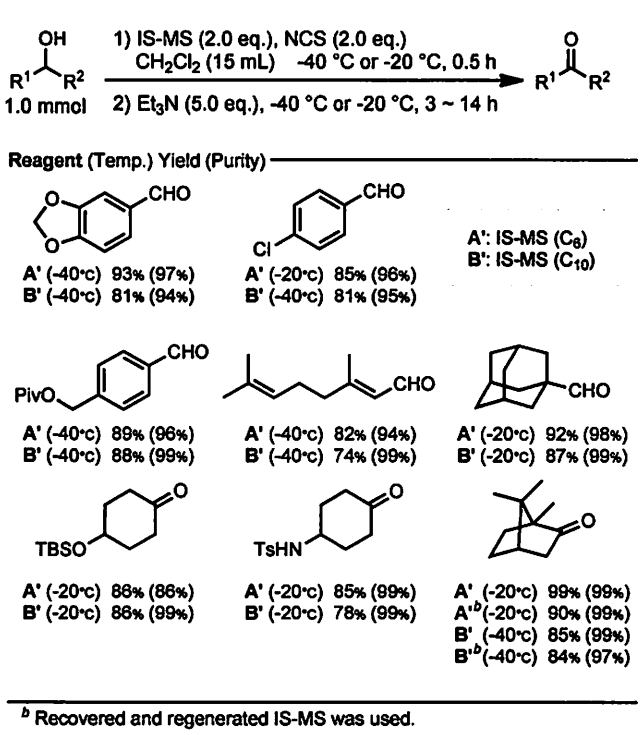
再酸化した IS-MSO、または回収した IS-MS を用いて Swern 酸化反応、Corey-Kim 酸化反応を行っても、同様の高収率、高純度で対応するアルデヒドやケトンが得られた。そして、これら一連の操作において、スルフィド由来の悪臭は全く生じなかった。

Table 1. Swern oxidation with IS-MSO




[a] Recovered and regenerated IS-MSO was used.

Table 2. Corey-Kim oxidation with IS-MS




[b] Recovered and regenerated IS-MS was used.


[参考文献]

1) D. Tsuchiya, K. Moriyama, and H. Togo, ***Synlett,*** 2701-2704 (2011).

2) D. Tsuchiya, M. Tabata, K. Moriyama and H. Togo, ***Tetrahedron 68,*** 6849-6855 (2012).

3) 特願 2011-290627 (東京化成工業株式会社より製品化済み)

4) 特願 2011-183102

2P-14

# 耐溶剤型多糖誘導体キラルカラムを用いた光学活性体の分取生産性向上

（株）ダイセル
○大西崇文・大西敦

# The higher productivity in preparative chiral separation using the column packed immobilized CSPs based on polysaccharide derivatives.

Takafumi Onishi*, Atsushi Ohnishi
DAICEL CORPORATION, CPI Company 1239 Aboshi-ku, Himeji, Hyogo 671-1283, Japan
E-mail: tk_onishi@jp.daicel.com

The advantages of using chromatography as a technology for chiral separation are well known. The first point is "easy method to obtain enantiomer of high optical purity". The second point is "rapid development method for scale up". Lastly, third point is "versatile applications". The majority of commercially available Chiral stationary phases (CSPs) are CSPs based on polysaccharide derivatives. Because they show high chiral discrimination ability for a wide range of racemic compounds[1,2], Coated type CSPs can be used only with limited range of mobile phases due to their coated nature. In order to overcome this inconvenience, immobilized CSPs that possess not only excellent solvent versatility but also durability have been developed by improved immobilization technologies[3,4]. We report that immobilized CSPs can be show greater advantage (the higher productivity and so on) than coated type CSPs in preparative chiral separation.

光学活性体を取得する方法としては、不斉合成法、優先晶析法、ジアステレオマー法、バイオ法、クロマトグラフィー法など様々な方法があるが、その中の一つであるクロマト法は、以下の３点で他法に比べて優れている。

（１） 任意の光学純度が容易に得られること
（２） スケールアップが容易であること
（３） 市販の光学分割剤の使用で、分離可能化合物が非常に多いこと

クロマト法で使用される光学分割剤の主流となっているものは、多糖誘導体系セレクターである[1,2]。特にクロマト分取において近年開発され急速に広まっている多糖誘導体系セレクターを用いた耐溶剤型キラルカラム（以降、耐溶剤型キラルカラムと省略）[3,4]は、圧倒的な分取生産性を発揮する。その理由は、従来のコーティング型と同等以上の分離能力に加え、高いカラム耐久性及び様々な有機溶剤を使用可能なことによる応用性の広さによるためと考えられている。

本報告では、光学活性体の取得に、耐溶剤型キラルカラムを用いることで、従来のコーティング

型と比較して分取生産性の向上により大幅なコストメリットがあることを報告する。

耐溶剤型キラルカラムの、多糖誘導体系セレクターを図1に示す。これらの耐溶剤型キラルカラムは、従来のコーティング型カラムでは使用できなかった多糖誘導体系セレクターを溶解したり、膨潤させたりするような有機溶剤でも、問題なく使用することができる（従来のコーティング型カラムにこれらの禁止溶剤を通液すると図2に示したようにカラムが壊れる）。このことにより、これまで使用可能であった移動相では十分な分離が得られなかった化合物や、移動相への溶解性が低くクロマト法が適応できなかった化合物へのクロマト法の適応が可能となった。

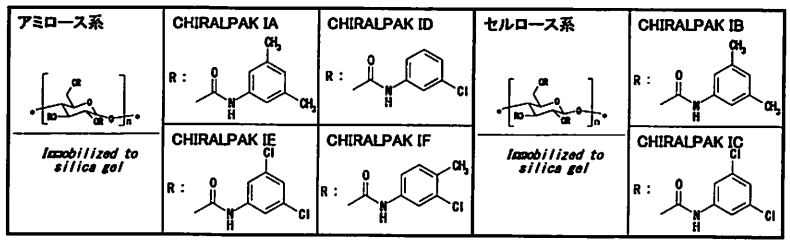



図1　耐溶剤型キラルカラムのセレクター一覧

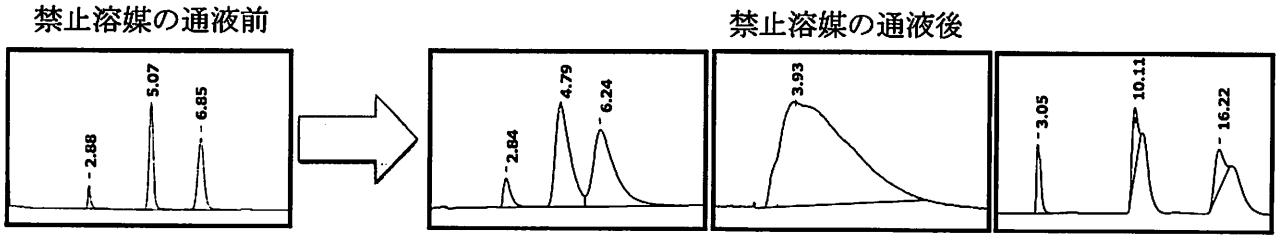
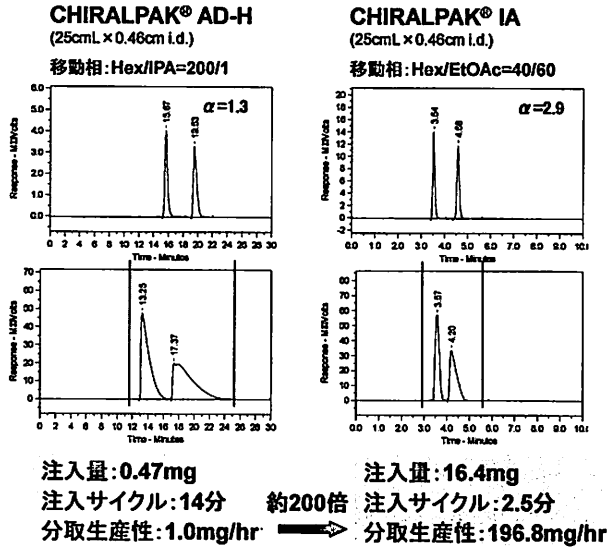



図2 従来のコーティング型カラムへの禁止溶剤の通液

図3の例は、ベンゾインエチルエーテルを耐溶剤型キラルカラムであるCHIRALPAK® IAと従来のコーティング型カラムであるCHIRALPAK® ADを用いて光学分割した際の分取生産性を比較したものである。分取条件として移動相に従来のコーティング型カラムには使用できない酢酸エチルを使用することで、分離係数がおよそ2.2倍、生産性がおよそ196倍と飛躍的に生産性が向上した。

このように耐溶剤型キラルカラムを使用することで、分取生産性向上による大幅な時間短縮やコストダウンが期待される。

図3 耐溶剤型と従来型の比較





参考文献

1) C.Yamamoto and Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, 77, 227.
2) Y. Okamoto, *J Polym Sci Part A : Polym Chem*, **2009**, 47, 1731-1739.
3) T. Zhang, D. Nguyen, P. Franco, *J.Chromatogr. A*, 1191, 214-222**(2008)**.
4) T. Zhang, P. Franco, D. Nguyen, R. Hamasaki, S. Miyamoto, A. Ohnishi, T. Murakami, *J.Chromatogr. A*, 1269, 178-188**(2012)**.

2P-15

# DMN-AZADO : 高活性第一級アルコール選択的酸化触媒の開発と活用

東北大院薬[1]，名大院創薬[2]
○土井龍輔[1]・澁谷正俊[2]・笹野裕介[1]・岩渕好治[1]

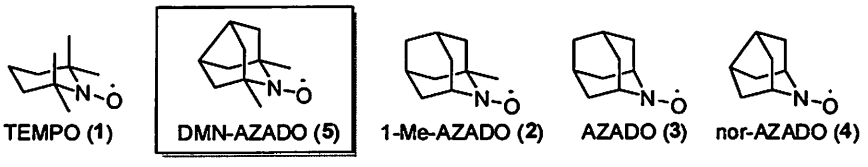
## DMN-AZADO : Development of a Highly Active Catalyst for Selective Oxidation of Primary Alcohols

Ryusuke Doi [1]*, Masatoshi Shibuya [2], Yusuke Sasano [1], Yoshiharu Iwabuchi [1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3, Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan
[2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
Furocho, Nagoya, 464-8601, Japan
y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

2-Azaadamantane *N*-oxyl derivatives (AZADOs) have been shown to exhibit superior catalytic activity to TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl) in alcohol oxidation. We designed 1,5-dimethyl-nor-AZADO (DMN-AZADO) possessing two methyl groups at α position of nitroxyl radical, and synthesized it. Selective oxidation of primary alcohols using DMN-AZADO proceeded in the presence of secondary alcohol. DMN-AZADO-catalyzed oxidation of alcohols was achieved with a less amount of catalyst loading than that employed for TEMPO, and provided desired products in high yields. In this presentation, we describe exploring on a synthetic route of DMN-AZADO and its substrate scope.

短工程化を実現する合成手法の開発は，複雑な構造を有する化合物の合成や合成化合物を用いた応用研究に供する量的供給のために重要である．通常，保護基によって区別される水酸基を触媒制御によってその区別化が可能となれば，有用な手法となる．アルコール酸化反応は合成上有用なカルボニル化合物を与える手段であり，TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl) (**1**) を触媒として用いる酸化がその一つの手法として知られている．当研究室ではこの TEMPO 酸化での立体障害による反応性の低下を改善する目的で，アザアダマンタン型ニトロキシルラジカルである 2-azaadamantane *N*-oxyls (AZADOs) (**2-4**) を開発した (**Figure 1**). [1),2)]

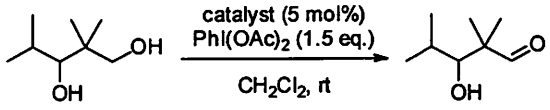
**Figure 1.** Nitroxyl Radicals



ところで，TEMPO 酸化は官能基共存性が高く，第一級アルコール選択的に酸化が進行する反応であるため，天然物合成において水酸基の区別化のための重要な手法として位置づけられている．我々は TEMPO 酸化より効率的な第一級アルコール選択的酸化反応の開発を目的とし，新規ニトロキシルラジカル 1,5-dimethyl-9-azanoradamantane *N*-oxyl (DMN-AZADO) (**5**) を設計，合成した．昨年の本学会にて，この DMN-AZADO 触媒を用いる酸化が第一級と第二級アルコールの共存する基質において第一級アルコール選択性を示し，TEMPO に比べ高効率的に望みのアルデヒドやカルボン酸を与えることを報告した (**Scheme 1**).

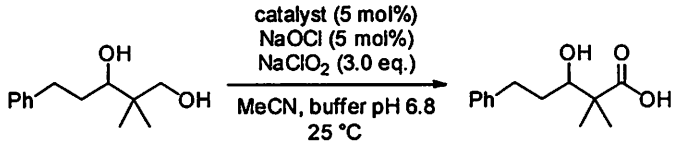
**Scheme 1.** Previous Results

*to hydroxy aldehyde*




| | |
|---|---|
| TEMPO | 21% / 2 h |
| DMN-AZADO | 80% / 1 h |

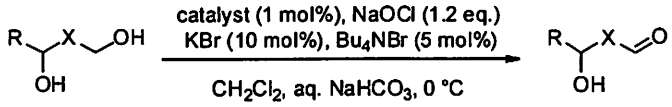
*to hydroxy carboxylic acid*




| | |
|---|---|
| TEMPO | 50% / 24 h |
| DMN-AZADO | 91% / 3 h |

今回，大量合成に適用可能な安価な NaOCl を共酸化剤として用いる Anelli らの条件下，ジオールの選択的酸化反応を検討した (**Table 1**). その結果，フェニル基や不飽和エステルをもつ基質において，TEMPO では反応が途中で停止したのに対し，DMN-AZADO を用いると第一級アルコール高選択的に酸化が進行し高収率で目的成績体 **7** が得られた.

**Table 1.** Comparison of Catalytic Efficiencies




| | diol | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **7 (%)** | **6 (%)** | | **7 (%)** | **6 (%)** | | **7 (%)** | **6 (%)** |
| TEMPO | 20 min | 70 | 7 | 20 min | 67 | 17 | 10 min | 78 | 8 |
| DMN-AZADO | 4 min | 93 | trace | 10 min | 90 | 0 | 3 min | 91 | trace |

本発表では，DMN-AZADO のグラムスケール合成法の検討を行い，総収率の改善を行ったので報告する．また，$PhI(OAc)_2$ を用いるアルデヒドへの酸化，及び cat. NaOCl と $NaClO_2$ を用いるカルボン酸への one-pot 酸化に関する基質適用性についても新たに検討したため，合わせて報告する.

References: 1) Iwabuchi, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412. 2) Iwabuchi, Y. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570.

2P-16

# 四置換不斉炭素を有する光学活性 δ-アミノ-γ-ブテノライドの合成開発研究

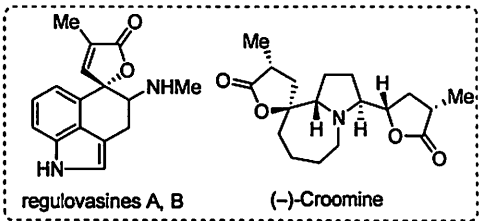
(名工大院工)
○林真志・佐野正英・中村修一

# Asymmetric synthesis of optically active δ-amino-γ-butenolides having a chiral quaternary carbon center

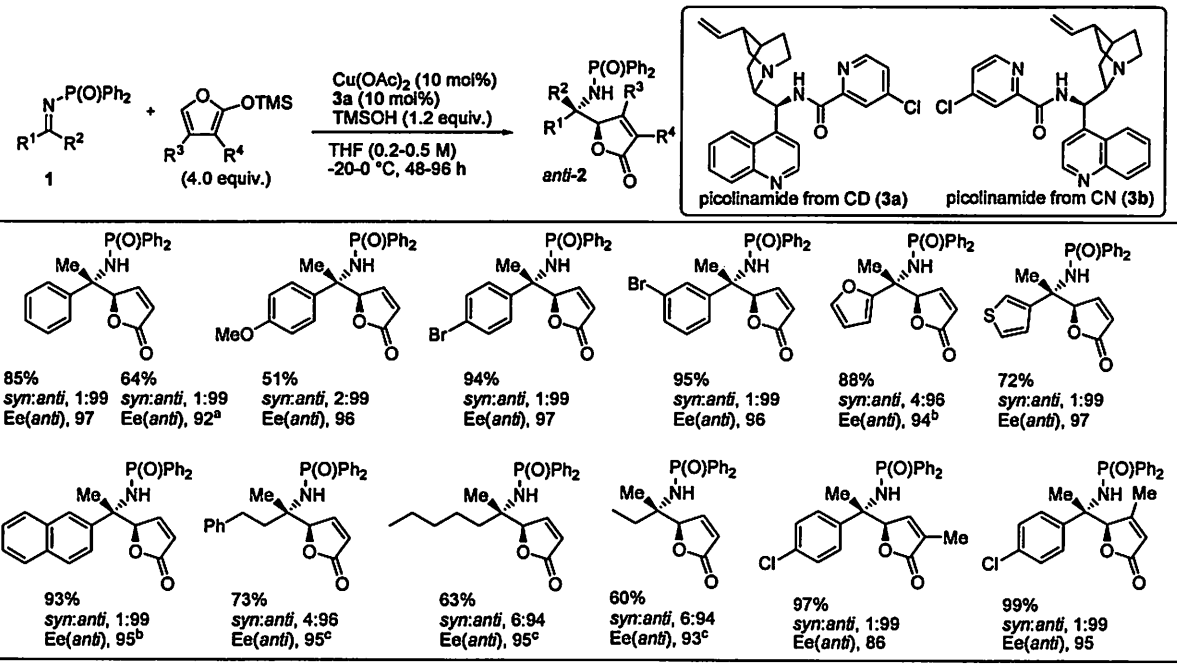
Masashi Hayashi*, Masahide Sano, Shuichi Nakamura
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Optically active γ-butenolides having a chiral quaternary carbon center are useful building blocks for the preparation of pharmaceutical targets. Although one of the most efficient methods for the synthesis of these compounds is the enantioselective addition reaction of γ-butenolides to ketimines, there is only one report on this reaction. We herein report the asymmetric vinylogous Mannich reaction of siloxyfurans with various ketimines using cinchona alkaloid amide/copper combination catalysts.

光学活性なブテノライド化合物誘導体は、様々な生理活性物質や医農薬品合成の中間体として広く用いられるため（右図)、その不斉合成技術は盛んに研究されてきた。特に、光学活性なδ-アミノ-γ-ブテノライド類を合成する有力な手法としては、イミン類に対するγ-ブテノライド類の不斉求核付加反応が挙げられ、広範囲にわたって研究がされている。しかしながら、反応性の低く立体制御が困難であるケトン由来のイミン（ケチミン）との反応は、光学活性な四置換不斉炭素を有するδ-アミノ-γ-ブテノライド類を与える重要な合成技術であるものの、この反応例はイミンの置換基がエステルである活性化型ケチミン（イミノエステル）に限定されていた[1]。一方、当研究室ではこれまでにルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒の開発を行い、シンコナアルカロイドピコリンアミドとジエチル亜鉛を用いた亜リン酸エステルによるメソアジリジンの触媒的不斉非対称化反応の開発に成功している[2]。そこで今回我々は、シンコナアルカロイド-銅触媒を用いたケチミン類に対する触媒的不斉ビニロガスマンニッヒ反応の開発を行った。

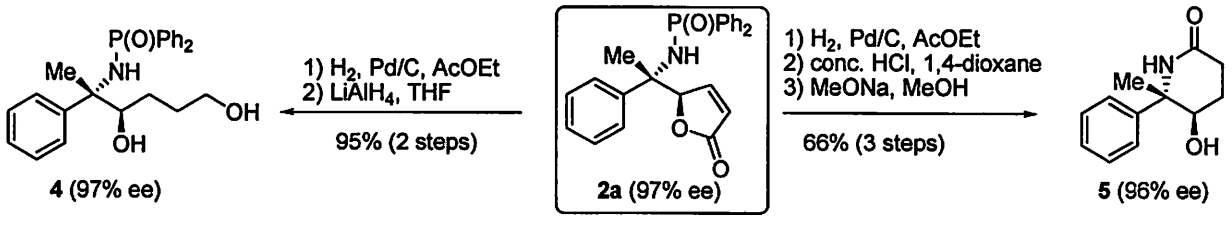


詳細な条件検討を行った結果、様々なケチミン類 **1** に対して、シンコニジン由来のピコリンアミド **3a** と酢酸銅（Ⅱ）存在下、シロキシフランを反応させることで、高収率・高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に目的生成物 *anti*-**2** が得られることを見出した。本反応系では、一般的に立体制御が困難であるジアルキル置換されたケチミンにおいても良好な結果を与えた。さらに、シンコニジンの疑似エナンチオマーであるシンコニン由来のピコリンアミド触媒 **3b** を用いることで、鏡像異性体の *anti*-**2** が高収率・高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に得られた。




[a]**3b** was used instead of **3a** and an opposite enantiomer was obtained.
[b]The reaction was carried out in $CH_2Cl_2$ : THF =1:1 (0.2 M). [c]The reaction was carried out without TMSOH.

さらに本反応生成物は、水素添加反応と還元反応を行うことで対応する 5-アミノ-1, 4-ジオール類 **4** に光学純度を低下させることなく高収率にて変換することが可能である。また、水素添加反応、脱ホスフィノイル化反応と続く再環化反応を行うことで、対応するピペラジノン誘導体 **5** へ誘導が可能である。さらに、本反応はアトムエコノミーの観点から、より効率的な直截的な不斉ビニロガスマンニッヒ反応への展開も可能である[3]。





References

1) L. C. Wieland, E. M. Vieira, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570-576.

2) M. Hayashi, N. Shiomi, Y. Funahashi, S. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19366-19369.

3) M. Hayashi, M. Sano, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5557-5560.

2P-17

# 多置換 α,β-不飽和エステルの(*E*)-, (*Z*)-立体選択的合成およびその応用

関学大理工
○蘆田雄一郎・仲辻秀文・鈴木武志・田辺　陽

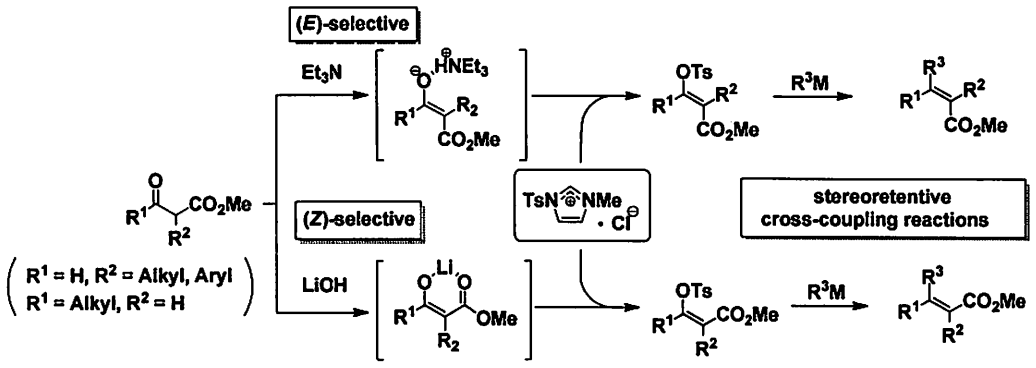
## (*E*)-, (*Z*)- Stereocomplementary synthesis of multisubstituted α,β- unsaturated esters

Yuichiro Ashida*, Hidehumi Nakatsuji, Takeyuki Suzuki, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo, 669-1337, Japan
bjd73368@kwansei.ac.jp

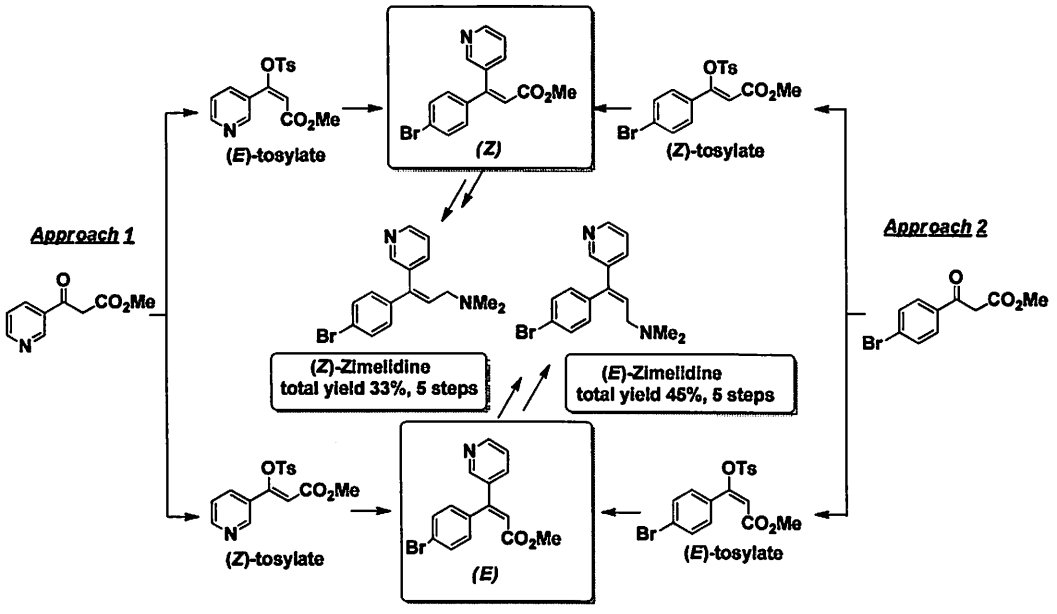
(*E*)-, (*Z*)-Stereocomplementary preparation of multi-substituted olefins, which are distributed in many pharmaceuticals and natural products, is of pivotal interest in organic syntheses. Several methods for (*E*)-, (*Z*)-stereocomplementary synthesis of multisubstituted α,β-unsaturated esters from β-oxoesters have been developed. Key features include (i) (*E*)-, (*Z*)-stereoselective enol tosylation of β-oxoesters and (ii) stereoretentive cross-coupling reactions. In addition, utilizing the present method, we have achieved a stereocomplementary synthesis of (*E*)-, (*Z*)-Zimelidine, a SSRI pharmaceutical. The present synthesis has three advantageous features with regard to total yield, stereoselectivity, and separation efficiency, compared with the reported methods.

多置換オレフィンは，医農薬・生理活性天然物の基本構造として広く存在する．したがって，これらの化合物群の(*E*)-, (*Z*)-立体選択的合成は，有機合成上，非常に重要である．しかし，この旧く新しい化学種の高立体選択的合成（目標：>99：1）は未だ困難で重要な課題である．中でも α,β-不飽和エステルは，エステル部位のさらなる官能基変換が可能であり有用なシントンであるが，その統一的な(*E*)-, (*Z*)-立体選択的合成法は十分に確立されていない．

当研究室では β-オキソエステルの高立体選択的エノールトシル化・ホスホリル化反応を見出し，引き続くクロスカップリング反応を利用する多置換 α,β-不飽和エステルの(*E*)-, (*Z*)-立体補完的合成を検討してきた[1]．すなわち，塩基として，NMI と $Et_3N$ を用いると高 (*E*)- 選択的に，NMI と LiOH を用いると高 *Z*- 選択的にエノールトシル化・ホスホリル化が進行し，得られたエノールトシラート・ホスホナートは，種々の立体保持クロスカップリング反応（鈴木-宮浦，根岸，薗頭，高知-Fürstner）の基質として適用可能であった．原料となる β-オキソエステルは，当研究室で既に報告している Ti-Claisen 縮合により簡便に合成容易である．




この重要な展開として，SSRI 薬 Zimelidine のプロセス化学指向の立体補完的合成に成功した．既存法は，立体選択性が劣るため 3-ピリジル基の塩基性を利用する異性体分割法が必要である．今回，従来法より高収率・高立体選択的に目的物を得ることができた．最大の特長は，異なる 2 セットの原料から目的物を相補的にパラレル合成が可能で（approaches 1, 2），かつ(*E*)-，(*Z*)-異性体分割ステップを回避できた点である．




本法は，困難な四置換 α, β-不飽和エステルにも適用可能であった [2]．エノールトシラートが調製困難であり，一方，エノールホスホナートは調製可能であるがクロスカップリング反応性が劣り，DMF 還流条件が必要となるといった問題点はあるが，目的の四置換 α, β-不飽和エステルが立体補完的に合成できた．今後，医農薬・生理活性天然物への応用を期待し，さらに温和な条件を精査し基質一般性の高い方法を目指す．


1) (a) Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. **Selected as *SYNFACTS***; (b) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258.; (c) Nishikado, H.; Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Nagase, R.; Tanabe, Y. *Synlett* **2010**, *14*, 2087.

2) 佐藤有華，仲辻秀文，田辺　陽，日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム，京都テルサ（京都），2012 年 7 月 19 日

2P-18

# LiBr を用いるアザマイケル反応を利用した 新規動脈硬化治療薬の実用的合成法の開発

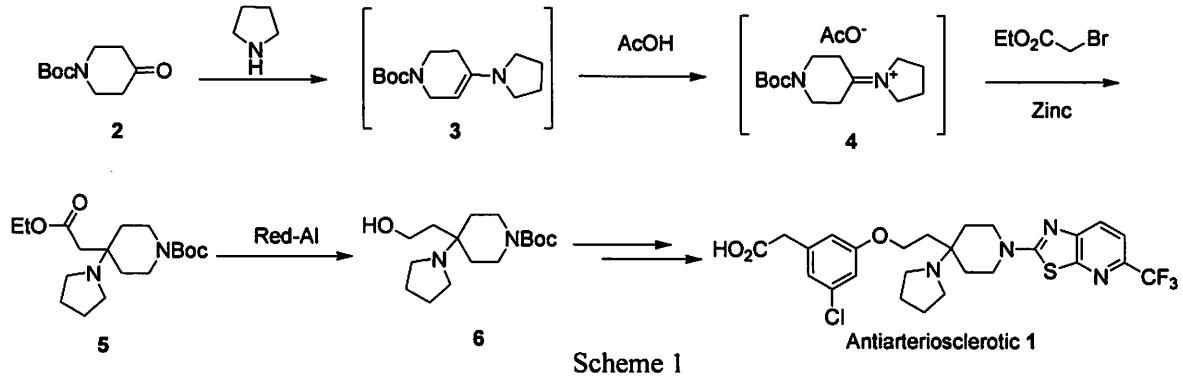
塩野義製薬（株）CMC 開発研究所　製薬研究センター
○飯田 聖・小野寺君裕・安酸達郎

# Practical synthesis of novel antiarteriosclerotic utilizing aza-Michael addition promoted by LiBr

Akira Iida*, Naohiro Onodera, Tatsuro Yasukata
CMC Development Laboratories, Chemical Development Center, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
akira.iida@shionogi.co.jp

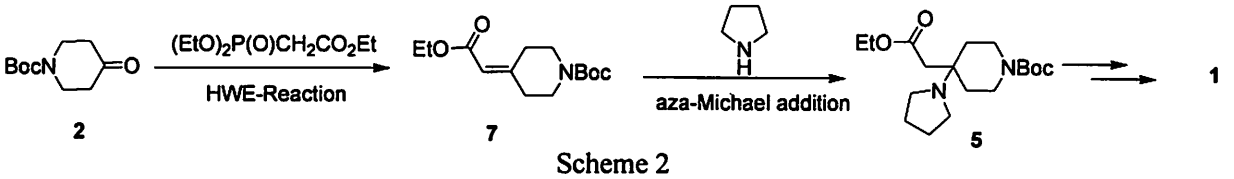
The aza-Michael addition is recognized as a useful method for preparing β-amino carbonyl derivatives. However, this addition cannot be applied to β,β-dialkylated unsaturated esters as a Michael acceptor. Here we report the aza-Michael addition of pyrrolidine to β,β-dialkylated unsaturated ester **7** utilizing LiBr. This method proceeded smoothly to give the inaccessible ester **5**, which is an intermediate of novel antiarteriosclerotic **1**.

化合物 **1** は，当社および IMMD 社において創出された新規動脈硬化治療薬の開発候補化合物であり，合成ルートおよびスケールアップ検討を実施している [1]．初期における合成法はエナミンから *in situ* で調製されるイミニウム塩に対して Reformatsky 反応によって酢酸ユニットを導入し，中間体 **5** を得る手法であった（Scheme 1）．しかしながら，本反応は亜鉛を用いる不均一系の反応であり，再現性およびスケールアップにおいて懸念を有する工程となっている．実際，kg スケールの合成において亜鉛エノラートが速やかに形成されず，目的のアミノエステル **5** を得ることが出来なかった．




Scheme 1

この背景の下，Reformatsky 反応回避を目的とした β-アミノエステル合成法の検討を実施したところ aza-Michael 反応を利用することによって，効率的にアミノエステル 5 を合成できることを見出した[2]（Scheme 2）.



2　　7　　5

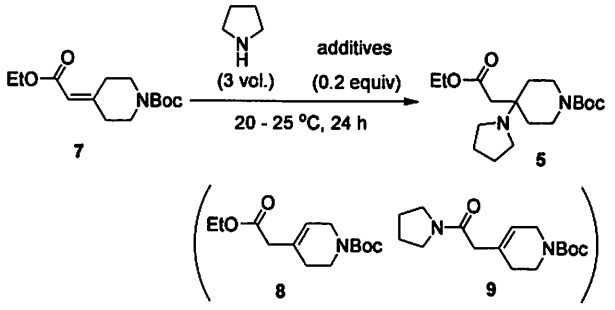
Scheme 2

α,β-不飽和エステルに対するアミンの求核付加である aza-Michael 反応は β-アミノエステル合成法の最もシンプルかつ効率的な手法の一つである．そのため，これまでも精力的に研究が行われており[3a]，最近ではプロセスを思考した環境調和型の反応系として水溶媒を用いる例なども報告されている[3b]．しかしながら，いずれの方法においても適用できるエステルには制限があり，β 位が一置換または無置換の求電子体に限られる．我々が知る限り，高圧の特殊条件が β-二置換エステルに適用可能な唯一の方法であるが，スケールアップにおいて問題が残されている[3c]．

そこで，β-二置換エステルに適用可能かつ実用的な aza-Michael 反応の検討を実施した．多種多様な添加剤を用いスクリーニングを実施したところ，Li を含有する添加剤を用いた場合，比較的反応が進行するということを見出した．そこで，Li 化合物の更なるスクリーニングを実施したところ，LiBr が収率，不純物量，および安全性の観点から最も適していると判断した (Table 1, Entry 3).

この結果を加味し，反応条件の最適化を行い，アミノエステル 5 の合成を試みたところ，78% の収率で目的物を得ることに成功した．また，このアミノエステル 5 を単離することなく，続く還元反応を実施したところ，反応は速やかに進行し，カラム精製を用いることなく簡便な後処理操作によって，収率 82%，純度 >99% で鍵中間体であるアミノアルコール 6 を得ることが出来た．これにより，新規動脈硬化治療薬 1 の効率的な合成法を確立した．

Table1




| Entry | Additive (Li salt) | Yield / % | Ratio 5 / 8 / 9 |
|---|---|---|---|
| 1 | $LiClO_4$ | 82 | 84/ 2 / 14 |
| 2 | LiCl | 76 | 76 / 1 / 23 |
| 3 | LiBr | 81 | 82 / 1 / 17 |
| 4 | LiI | 76 | 78 / 4 / 18 |
| 5 | LiOTf | 73 | 76 / 3 / 21 |
| 6 | LiOAc | 16 | 27 / 69 / 4 |
| 7 | $Li_2CO_3$ | 15 | 26 / 70 / 4 |
| 8 | $Li_2SO_4$ | 14 | 25 / 72 / 3 |
| 9 | $LiPF_6$ | trace | - |
| 10 | LiBr・$H_2O$ | 71 | 72 / 3 / 25 |
| 11 | LiBr (54% aq.) | 51 | 53 / 4 / 43 |


1) Osato, H.; Osaki, M.; Oyama, T.; Takagi, Y.; Hida, T.; Nishi, K.; Kabaki, M. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1433.

2) Iida, A.; Onodera, N.; Yasukata, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1703.

3) (a) Xu, L. W.; Xia, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633 and other references cited therein. (b) Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141. (c) Rulev, A. Y.; Azad, S.; Kotsuki, H.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *57*, 6423.

2P-19

# 構造を制御したポリグリセロール及びその誘導体の合成と応用

富山県大工
○濱田昌弘・岸本崇生・中島範行

## Synthesis and Application of the Structure Well-Defined Polyglycerol and Its Derivatives

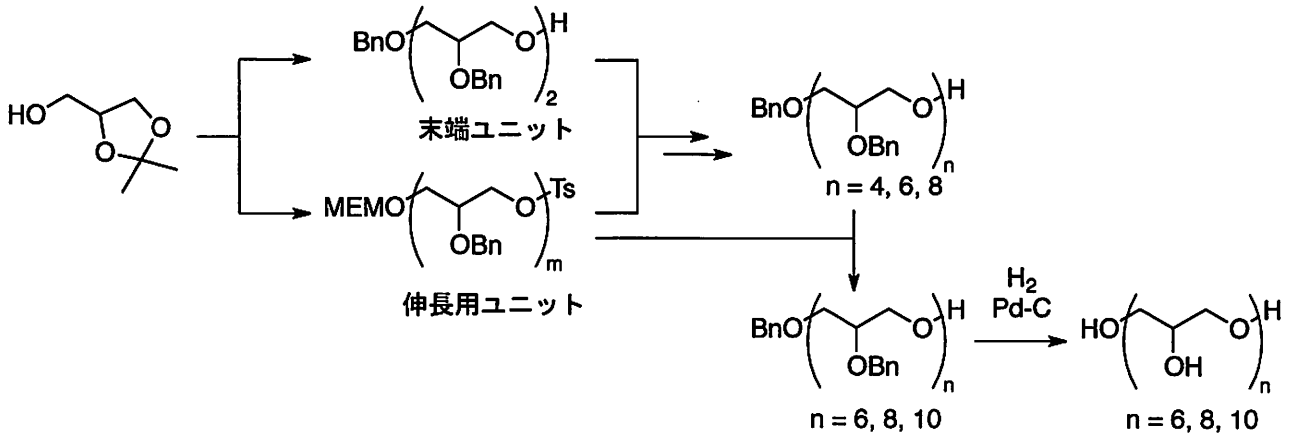
Masahiro Hamada*, Takao Kishimoto, Noriyuki Nakajima
Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University
5180, Kurokawa, Imizu-shi, Toyama, 939-0398, Japan
hamada@pu-toyama.ac.jp

Polyglycerol and its fatty acid esters are widely using in food additives, cosmetic materials, and toiletries as surfactants. We are interested in developing chemically modified linear and cyclic polyglycerols and their derivatives that have a single polymerization degree and fine structure. We have achieved the synthesis of the linear and cyclic polygrycerols with well-defined structures as an authentic standard. Linear oligomers polymerized from 2 to 10 were synthesized by means of a convergent approach. Cyclic triglycerols polymerized from 3 to 6 were also synthesized by intramolecular cyclization. Moreover, triglyceryl di-, tri-, and tetra-fatty acid esters were also synthesized from common substrate. These esters were capable of gelling up a wide variety of oils. A comparison of the gelation ability of structurally related compounds clarified that the introduction of alkyl chains of suitable length is required for effective gelation.

ポリグリセロールは、グリセリンのオリゴマーであり、その脂肪酸エステルとともに食品添加物として様々な用途に用いられている。これらの化合物は、一般に複数の構造異性体の混合物として用いられるため、系統的な評価が困難になることがあった。そこで演者らは、高純度な標品となり得る単一重合度を持つ直鎖及び環状ポリグリセロールとその脂肪酸エステルの合成を検討した。

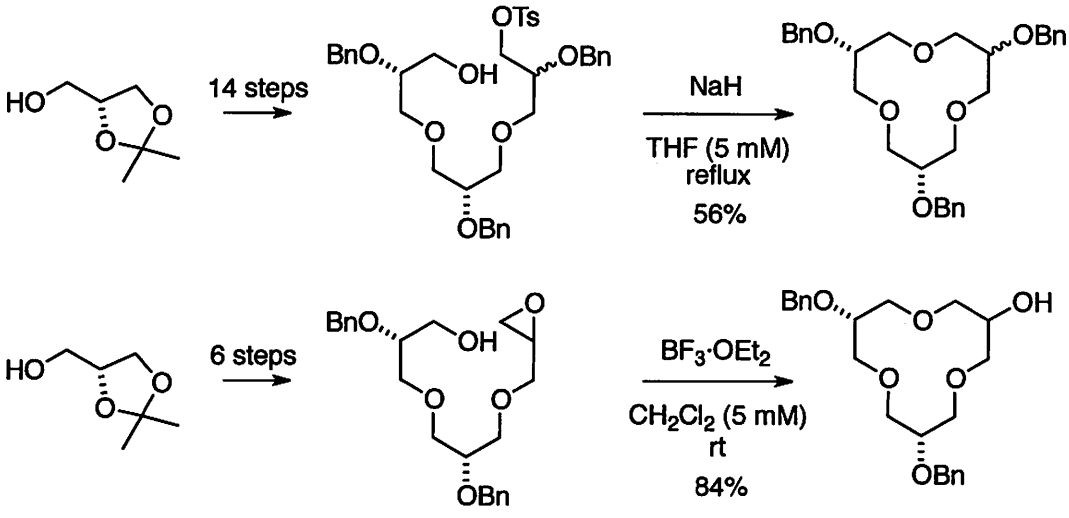
市販の solketal を出発物質として、数工程の官能基変換を経て、末端ユニットと伸長用ユニットを合成し、そのカップリングを繰り返すことで重合度を制御し、重合度 2 から 10 のポリグリセロールを得た。得られたデカグリセロールと、市販されているデカグリセロールを GPC で解析したところ、市販品はいくつもの重合体の混合物であったのに対し、合成デカグリセロールがほぼ単一組成で得られていることを確認した (Scheme 1)。

伸長用ユニット (m = 3~6; Scheme 1) の MEM 基を脱保護した後、DMF (4 mM) 中、NaH で処理すると、対応する環状ポリグリセロールが 38-70% の収率で得られた。m = 3 の三量体の場合、環状トリグリセロールとして、TLC 上で２つのスポットを確認し、それぞれを単離・精製し、各種スペクトルデータを比較したところ、１つの 2 級ヒドロキシ基の立体化学が異なるジアステレオマーであった。



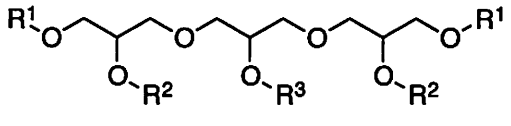

**Scheme 1**

そこで光学活性な solketal を用いてそれぞれのジアステレオマーを合成し、その立体構造を確認した。一方、エポキシドを用いる効率的な閉環法を見いだし、短工程化に成功した (Scheme 2)。




**Scheme 2**

また、結合部位を制御した脂肪酸エステルを数種合成し (Scheme 3)、その油脂ゲル化能を系統的に調べたところ、ジステアリン酸エステルが最もゲル化能が高く、脂肪酸の炭素鎖長によってその能力が変化していくことがわかった。



di-ester: $R^1$ = arachidoyl, stearoyl, palmitoyl, myristoyl
$R^2 = R^3 = H$
tri-ester: $R^1 = H$
$R^2 = R^3$ = stearoyl
tetra-ester: $R^1 = R^2$ = stearoyl
$R^3 = H$

**Scheme 3**

これらの詳細について報告する。

2P-20

# 光学活性イミダゾリン-リン酸を用いる アジリジンのTMSNCSによる触媒的不斉開環反応

名工大院工
○小原睦代・小鎗まどか・林　真志・兵藤憲吾・Nadaf Rashid Nabisaheb・中村修一

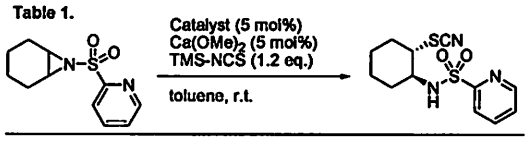
# Desymmetrization of *Meso*-Aziridines with TMSNCS Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acids Catalysts

Mutsuyo Ohara*, Madoka Koyari, Masashi Hayashi, Kengo Hyodo, Nadaf Rashid Nabisaheb, Shuichi Nakamura
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan.
snakamur@nitech.ac.jp

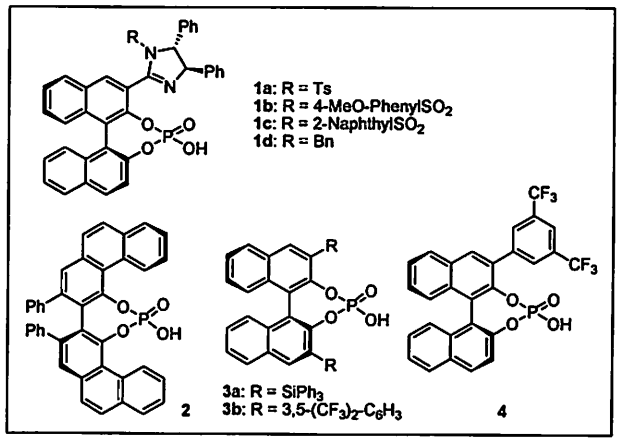
Desymmetrization of *meso*-aziridines has attracted much attention because it offers the opportunity to generate two stereogenic centers in a single step. Therefore, many examples of the catalytic desymmetrization of *meso*-aziridines with various nucleophiles in the presence of a chiral catalyst have been reported. However, the approach for the synthesis for optically active β-amino thiols and β-amino sulfonic acids using desymmetrization of *meso*-aziridines is rare. Herein, we reported the catalytic desymmetrization of *meso*-aziridines with TMSNCS catalyzed by chiral imidazoline-phosphoric acids to give chiral β-aminothiocyanates with good enantioselectivity, and it was converted to optically active β-amino thiols and β-amino sulfonic acids.

アジリジンはヘテロ三員環骨格を有し，求核剤による触媒的不斉開環反応によって一度に複数の不斉中心を導入することができる化合物である。そのため生理活性物質や機能性物質を合成する上で非常に有用な化合物であり，今日までに様々な求核剤によるアジリジンの触媒的不斉開環反応が検討されてきた。例えば，アジリジンに対する求核剤として硫黄求核剤を用いると，光学活性 β-アミノスルフィド類が得られ，比較的高いエナンチオ選択性を与える例も幾つか報告されている。しかしながら，得られる生成物は合成的変換が難しく，生理活性物質として重要なβ-アミノチオール及びβ-アミノスルホン酸へと変換が容易な前駆体への触媒的不斉開環反応は，これまでにほとんど検討されてこなかった。そこで今回我々は，β-アミノチオール及びβ-アミノスルホン酸へと容易に誘導できるチオシアネート基を硫黄求核剤として用い，アジリジンの触媒的不斉開環反応を検討した。

Table 1.




| Entry | Catalyst | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1a | 12 | 95 | 76 |
| 2 | 1b | 4 | 96 | 78 |
| 3 | 1c | 24 | 99 | 49 |
| 4 | 1d | 24 | 99 | 27 |
| 5 | 2 | 120 | 99 | 35 |
| 6 | 3a | 72 | 95 | -2 |
| 7 | 3b | 12 | 30 | 0 |
| 8 | 4 | 24 | 85 | 1 |
| 9[a] | 1b | 2 | 94 | 77 |
| 10[a,b] | 1b | 72 | 99 | 87 |
| 11[c] | 1b | 12 | 99 | -71 |

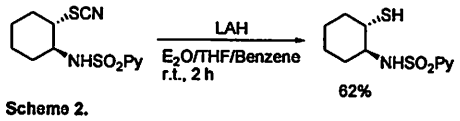



[a] MS 4Å was added. [b] At -20 °C. [c] Magnesium salt of 3b was prepared using $Mg(OEt)_2$.

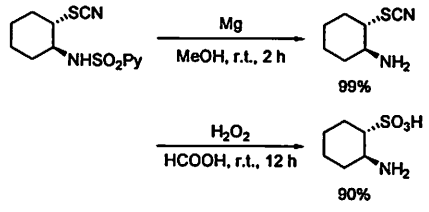
まず，ピリジンスルホニル基を有するアジリジンとトリメチルシリルイソチオシアネートを用いて触媒構造の検討を行った（**Table 1**）。当研究室では以前から，イミダゾリン触媒を用いる不斉合成手法の開発を行っており，イミダゾリン触媒の置換基導入による電子環境・立体効果の詳細な調節によって高度な不斉空間の構築が可能であることを見出している[1,2,3]。そこで，様々な不斉反応に適応可能であるキラルリン酸触媒の適切な位置にイミダゾリンを導入した新規イミダゾリン-リン酸触媒 **1a-d** を用いてイミダゾリン環の窒素原子上の置換基を詳細に検討した結果，4-メトキシフェニルスルホニル基を有するイミダゾリン-リン酸触媒 **1b** が最も高い立体選択性を示した（**Entries 1-4**）。一方，一般的に用いられているリン酸触媒 **2,3a,3b,4** を用いたところ，反応は良好に進行するが，エナンチオ選択性の低下が見られた（**Entries 5-8**）。以上より，最も高い反応性，立体選択性を与えた 4-メトキシフェニルスルホニル基を有するイミダゾリン-リン酸触媒 **1b** を最適な触媒とし，反応条件を詳細に検討した結果，モレキュラーシーブス 4Å を添加し，反応温度を-20 °C まで低下させることにより，収率 99%，エナンチオ選択性 87% ee で目的生成物を得ることに成功した（**Entry 10**）。また，大変興味深いことに，異なる金属塩に置き換えることにより，両エナンチオマーの作り分けが可能であることが明らかとなった（**Entry 11**）。

次に，得られた光学活性体を β-アミノチオール及び β-アミノスルホン酸へと誘導をした。チオシアネート基を還元することにより，良好な収率でチオールへと変換可能であった（**Scheme 1**）。また，今回用いたアジリジンの保護基であるピリジンスルホニル基は Mg/MeOH という温和な条件下，脱保護が容易であり，つづく酸化反応により高収率でスルホン酸を得ることに成功した（**Scheme 2**）。

Scheme 1.




Scheme 2.





1) S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443–1448.
2) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360–2362.
3) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285–3289.

2P-21

# アルキン類の触媒的ダブルカルボニル化を経るブテノリド誘導体の One-Pot 合成

大阪府立大学　大学院工学研究科　応用化学分野
○玉井太一・樋口嘉博・東前信也・小川昭弥

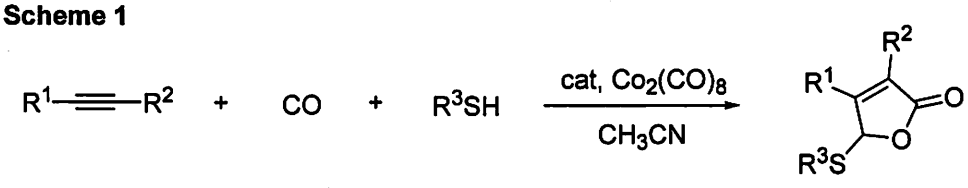
# One-Pot Synthesis of Butenolide Derivatives via Catalytic Double Carbonylation of Alkynes

Taichi Tamai*, Yoshihiro Higuchi, Shinya Higashimae, Akiya Ogawa
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University
1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan
ogawa@chem.osakafu-u.ac.jp

Since butenolide motif, a kind of lactones, is included in many bioactive molecules, development of one-pot synthesis of butenolide derivatives is of great importance. In particular, transition-metal-catalyzed carbonylation with simultaneous introduction of heteroatom functions is expected to be one of the most useful tools to synthesize butenolides bearing heteroatom functional groups. Herein we report that $Co_2(CO)_8$-catalyzed reactions of alkynes with organic thiols under the pressure of carbon monoxide (4 MPa) successfully leads to thiolative lactonization of alkynes with incorporation of two molecules of CO. This carbonylation provides the corresponding β-thio-butenolide derivatives regioselectively in good yields.

ブテノリドはラクトンの一種で多くの生物活性化合物に含まれる骨格である。そのため、ブテノリド誘導体をワンポットで合成する手法を開発することは重要である。遷移金属触媒存在下、炭素-炭素不飽和結合へのヘテロ官能基の導入を伴うカルボニル化反応は、ヘテロ官能基を有するカルボニル化合物を一挙に合成できるという観点から非常に魅力的な分子構築法である。そこで本研究では、コバルトカルボニル触媒を用いることで、アルキンに対する高選択的なダブルカルボニル化反応を達成し、ブテノリド誘導体を One-Pot で構築する手法を開発した。(Scheme 1)

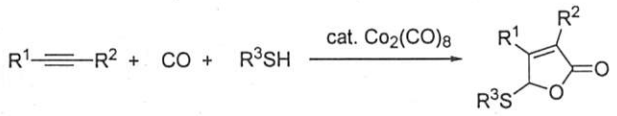
**Scheme 1**

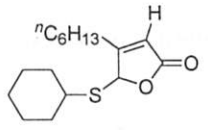
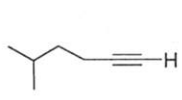
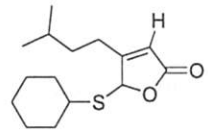
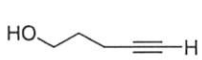
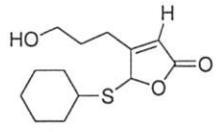
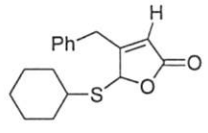
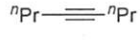
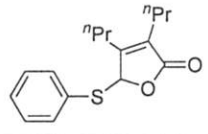


$Co_2(CO)_8$ 触媒はアルキンと反応させることで容易にコバルトアルキン錯体を形成することが知られており、パラジウムなどの金属触媒とは異なった反応性を示すことが期待される。そこで、$Co_2(CO)_8$ 触媒存在下においてアルキンとチオール、一酸化炭素（CO）を共存させることで硫黄官能基の導入を伴ったカルボニル化反応を検討した。その結果、$Co_2(CO)_8$ 触媒 9 mol%、CO 圧 4 MPa において、1-オクチンとシクロヘキサンチオールの反応を行うと、一酸化炭素が 2 分子挿入されたダブルカルボニル化反応が進行し、ブテノリド誘導体が選択的に得られることを見出した。(Table 1, entry 1) 本反応は種々の末端アルキンに対して適用可能であり、それぞれ中程度の収率で対応する生成物を得ることに成功した。生成物の構造は X 線結晶構造解析によって決定した。(Figure 1)

さらに、末端アルキンだけではなく、立体障害のため通常触媒反応が生起しにくい内部アルキンに対してもベンゼンチオールを用いることで本反応が良好に進行することを明らかにした。この結果は、内部アルキンが $Co_2(CO)_8$ 触媒と素早く反応して比較的安定なコバルトアルキン錯体を形成することで、反応における立体障害を緩和しているためだと考えられる。発表では本反応の反応経路についても詳しく述べる。

**Table 1.** Cobalt-Catalyzed Double Carbonylation of alkynes




| entry | alkyne | product | yield (%) |
|---|---|---|---|
| 1 |  |  | 68 |
| 2 |  |  | 68 |
| 3 |  |  | 56 |
| 4 | |  | 65 |
| 5 |  |  | 70 |

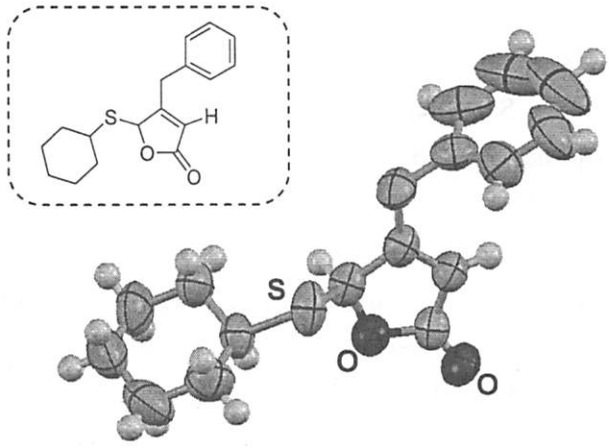



**Figure 1.** X-ray analysis of the thiolative Ictionization product

参考文献:

(1) Y. Higuchi, S. Atobe, M. Tanaka, I. Kamiya, T. Yamamoto, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa *Organometallics*, **2011**, *30*, 4539-4543.

2P-22

# イオウイリドを利用する有機太陽電池用アクセプター材料の簡便合成法

（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部
○伊藤貴敏・岩井利之・松元深・飛彈浩一・森脇和之・高尾優子・水野卓巳・大野敏信

## Efficient Synthesis of Acceptor Materials Using Sulfur Ylide for Organic Solar Cell

Takatoshi Ito,* Toshiyuki Iwai, Fukashi Matsumoto, Koichi Hida, Kazuyuki Moriwaki, Yuko Takao, Takumi Mizuno, Toshinobu Ohno
Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
ito@omtri.or.jp

A one-step, mild synthesis of methanofullerenes as electron acceptors for solution-processed bulk-heterojunction solar cells was developed. [6,6]-Phenyl-$C_{61}$-butyric acid methyl ester (PCBM) was directly synthesized in good yields, by the reaction of fullerene with sulfur ylide derivatives in the presence of 1,8-diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-ene (DBU) at room temperature.

太陽電池システムは化石資源の枯渇によるエネルギー危機や二酸化炭素量の増大・地球温暖化等の環境問題の解決策として重要視されている。なかでも有機薄膜太陽電池は、軽量・柔軟性・予見される安価な製造コストゆえに、ポストシリコン太陽電池として注目されている。特に，Sariciftci らが、メタノフラーレンの一種である[6,6]-Phenyl-$C_{61}$-Butyric Acid Methyl Ester（PCBM）と導電性高分子から成るバルクヘテロ接合型のデバイスを報告して以来、デバイスの改良や長波長まで吸収するドナー材料の開発により、変換効率は向上している。近年では 8%を超える変換効率が報告されるようになった。一方でアクセプター材料はフラーレン誘導体の検討が図られているものの、PCBM が標準的材料として広く用いられているのが現状である。今後、有機薄膜太陽電池の普及を促進させるためにも、これら材料の安定供給や製造コストの低減が重要な課題である（図 1)。

今回、我々はアクセプター材料 PCBM の大量合成を見据えた検討を行った。その結果、新規なイオウイリドを利用することにより、短工程・温和な反応条件・高収率で製造できる合成法を見出したので報告する。

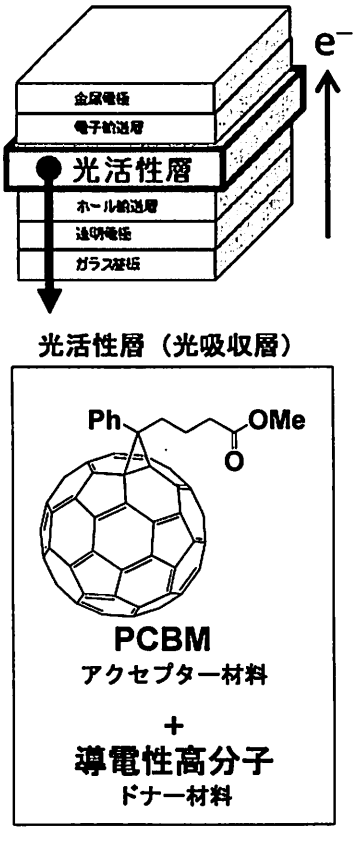
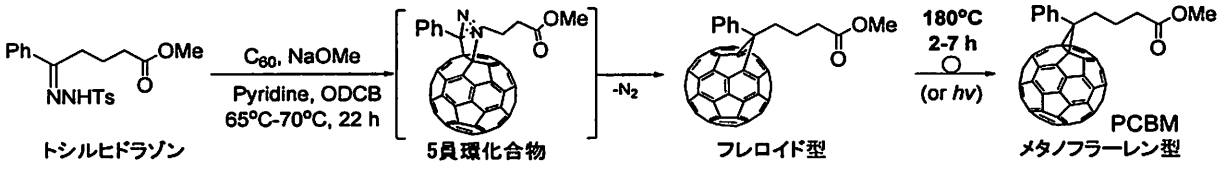



図 1 バルクヘテロ接合型素子

PCBMの合成に関しては、これまでフラーレン$C_{60}$にトシルヒドラゾン由来のジアゾ化合物を環化付加反応させるHummelenらの方法に限られていた。しかしながら、この方法では中間体である5員環化合物からの窒素脱離の際、メタノフラーレン型のPCBMの生成と同時に、熱的に不安定なフレロイド型の化合物を与える。これをメタノフラーレン型に変換するため、高コストな高温条件（180℃）、または特殊な装置が必要な光照射が必要であった(図2)。




J. C. Hummelen *et al. J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 532

図2　PCBMの従来合成法

そこで、直接的にメタノフラーレン型の生成が期待できるイオウイリドを利用する反応設計を行った。イオウイリドの前駆体となる新規なスルホニウム塩 **2a, 2b** は、入手容易な5-フェニル吉草酸メチルより2段階（ベンジル位臭素化、ジメチルスルフィドによる置換）にて容易に合成できた。

フラーレン$C_{60}$に対するイオウイリドの反応において、カルボニル基のような置換基で安定化されたイリド（安定イリド）の利用は、これまでに知られている。しかしながら、フェニル基で安定化されたイリド（準安定イリド）の利用に関する報告例はない。そこで、合成した **2a, 2b** を用い、$C_{60}$に対する反応条件を詳細に検討した（表1）。

反応は、各種塩基の存在下、スルホニウム塩 **2a, 2b** と$C_{60}$を、室温で6時間撹拌した。無機塩基の使用は、溶媒に対する低い溶解性のためか反応は全く進行せず、$C_{60}$が回収された（entries 1-2）。有機強塩基であるDBU（1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ene）を用いることにより、58%の高い収率でPCBMが得られた（entry 11）。生成物は、NMR測定により、メタノフラーレン型のPCBMであることが確認できた。

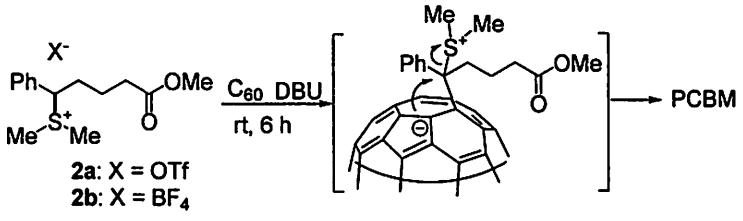



表1　イオウイリドを経由するPCBMの合成[a]

| entry | sulfonium salt (eq.) | base (eq.) | solvent[c] | yield of PCBM (%)[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **2a** (1.5) | $K_2CO_3$ (3.0) | ODCB | 0 |
| 2 | **2a** (1.5) | $Cs_2CO_3$ (3.0) | ODCB | 0 |
| 3 | **2a** (1.5) | Pyridine (3.0) | ODCB | 0 |
| 4 | **2a** (1.5) | $Et_3N$ (3.0) | ODCB | 0 |
| 5 | **2a** (1.5) | DABCO (3.0) | ODCB | 0 |
| 6 | **2a** (1.5) | DBN (3.0) | ODCB | 21 |
| 7 | **2a** (1.5) | DBU (3.0) | TMB | 25 |
| 8 | **2a** (1.5) | DBU (3.0) | ODCB | 55 |
| 9[d] | **2a** (1.5) | DBU (3.0) | ODCB | 16 |
| 10 | **2a** (1.0) | DBU (2.0) | ODCB | 45 |
| 11 | **2a** (2.0) | DBU (4.0) | ODCB | 58 |
| 12 | **2b** (1.5) | DBU (3.0) | ODCB | 57 |

a) All reactions were carried out with $C_{60}$ (2.0 μmol), bases and sulfonium salts in organic solvents (1 mL) for 6 h at room temperature.
b) Yields were determined by HPLC analysis.
c) ODCB: o-dichlorobenzene; TMB: 1,2,4-trimethylbenzene.
d) Reaction was carried out at 0 °C.

次に最適条件を用いて、大量製造を見据えた高濃度（$C_{60}$濃度：20 mM）での反応を行った。その結果、高い収率（単離収率45%）でPCBMが合成できた。

以上、有機薄膜太陽電池の標準アクセプター材料であるPCBM合成において、イオウイリドを利用する温和で簡便な合成法を見出した。本法は、大量合成に必要な高濃度条件にも適応でき、今後の利用が期待できる。

2P-23

# メタルフリーな直接的ヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成法の開発

立命館大学　薬学部
○森本功治・土肥寿文・北　泰行

## Metal-Free Direct Synthesis of Hexahydroxytriphenylene (HHTP)

Koji Morimoto*, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
Ritsumeikan University, 1-1-1 Nojihigashi Kusatsu, Shiga 525-0058 Japan
k-morimo@fc.ritsumei.ac.jp

The symmetrically 2,3,6,7,10,11-hexaalkoxysubstituted derivatives of triphenylene are the commonly studied discotic liquid crystals (DLCs), due to their various physical properties. Among them, HHTP is the most important building block for the synthesis of various types of hexasubstituted triphenylenes. Therefore, the direct oxidative trimerization of catechol itself would be an attractive and very reasonable method for the direct synthesis of HHTP. However, the reported oxidative trimerization of catechol using iron(III) chloride is not effective and includes the generation of $H_2SO_4$ waste. The direct convenient oxidative synthesis of HHTP has not been achieved. We developed a metal-free direct synthesis of hexahydroxytriphenylene (HHTP) using hypervalent iodine reagent.

□現在、液晶表示素子はワードプロセッサー、パソコン、テレビなどに広く用いられている化合物であり、関連する装置などの開発が活発に行なわれている。中でも円盤状の液晶化合物、すなわちディスコティック液晶化合物が注目を集めており、代表的なものとしてベンゼン誘導体、トリフェニレン誘導体等が挙げられる。これらの化合物は一般的にこれらの分子を中心母核とし、直鎖のアルキル基やアルコキシ基がその側鎖として放射状に置換された構造を有する。中でもトリフェニレン誘導体は、光学的な機能性素子の形成に有用とされるディスコティックネマティック相を形成しやすく、非常に魅力的な化合物である（Figure 1)。それらの種々のトリフェニレン誘導体の合成に重要な中間体が、2, 3, 6, 7, 10, 11 - ヘキサヒドロキシトリフェニレン（HHTP）である。HHTP の合成法としては、現在大きく分けて二つの方法に分類することができる。一つは 1, 2 - ジアルコキシベンゼンを出発原料として用い、三量体である 2, 3, 6, 7, 10, 11 - ヘキサアルコキシトリフェニレンを合成し、次いでこの生成物を三臭化ホウ素や臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の存在下に脱アルキル化する方法であ

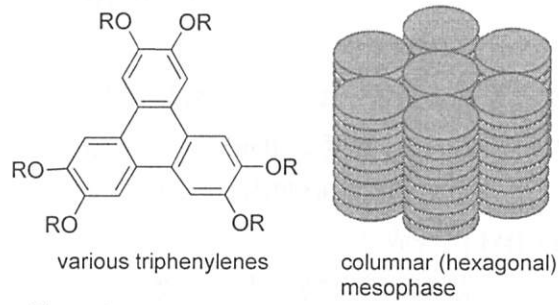
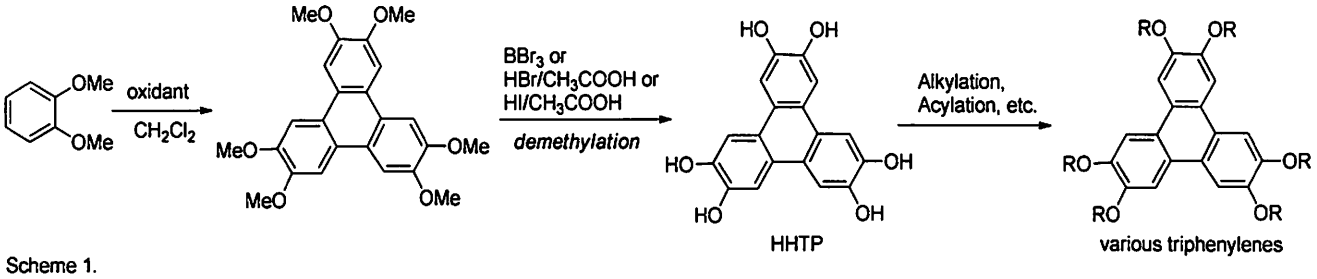



Figure 1.

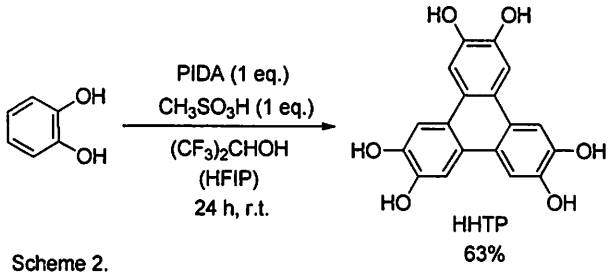
る（Scheme 1）。[1] これらの方法は、最初の三量化体を得る反応は収率的には問題無いが、脱メチル化剤として使用する三臭化ホウ素は腐食性が大きく、臭化水素酸やヨウ化水素酸を使用する方法では過剰のハロゲン化水素酸を使用するため、反応後処理時に大量の廃酸が発生することが、工業的スケールでの実験を考えた際に大きな問題である。




Scheme 1.

もう一つの合成法はカテコールをそのまま三量化し、合成する直接的な手法である。鉄やモリブデンといった様々な酸化剤を用いた方法が報告されているが、本方法は再現性が乏しく、また反応終了後には大量の濃硫酸が副生するといった問題点を有している。[2]

一方でフェノール類の酸化によるにおける結合形成反応は合成化学的だけでなく生合成機構的にも、極めて重要な反応である。一般的に、このような反応は、タリウム(III)、バナジウム(V)等の重金属酸化剤が汎用されてきたが、これら重金属酸化剤の重篤な毒性が大きな問題となっていた。当研究室ではこれまでに反応溶媒として、求核性が低く高極性な 1,1,1,3,3,3,hexafluoro-2-propanol [$(CF_3)_2CHOH$ (HFIP)] や 2,2,2-trifloroethanol ($CF_3CH_2OH$) を用いることで、三価の超原子価ヨウ素反応剤である phenyliodine diacetate (PIDA) や phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) を用いたフェノール類の新規酸化反応が、収率良く進行することを明らかにしている。[3] そこで超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノールの酸化反応を、カテコール類に応用出来れば、有用なディスコチック液晶材料の中間体である HHTP が合成できると考え、検討した。その結果、カテコールを HFIP 中、添加剤としてメタンスルホン酸を添加し、ヨウ素反応剤として PIDA を用い反応させると、室温下でカップリング反応が一気に進行し、HHTP が高収率また簡便な操作で得られることを明らかにした（Scheme 2）。[4] 本発表では本研究の詳細について発表する。




Scheme 2.

References

1) R. Zniber, R. Achour, M. Z. Cherkaoui, B. Donnio, L. Gehringerand, D. Guillon, *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2208 and references cited therein.

2) a) M. Hirota, M. Enomoto, T. Nakayama, WO patent 2005-037754; b) Y. Nishioka, WO 2005-090275; c) M. Hirota, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2008-115117.

3) Y. Kita, H. Tohma, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 209.

4) K. Morimoto, T. Dohi, Y. Kita, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *15*, 1659.

2P-24

# $BF_3$・THP を用いるシリルエーテルからエステルへのワンステップ保護基変換反応

茨城大学理学部
○加藤淳輝・小山泰人・折山剛

## One-Step Conversion of Silyl Ethers to Esters by Using $BF_3$・THP

Atsuki Kato*, Taito Koyama, Takeshi Oriyama
Faculty of Science, Ibaraki University
2-1-1, Bunkyo, Mito, Ibaraki, 310-8512, Japan
tor@mx.ibaraki.ac.jp

Silyl ethers were readily and efficiently transformed into the corresponding esters with acid anhydride by using $BF_3$・THP. This reaction is very significant as a green chemical method. Because this method, neither any metal reagents nor $BF_3$・$OEt_2$ is necessary to complete the reaction. Conversion of silyl ethers to esters has been widely used for the total synthesis of natural products. One-step conversion of protecting groups reduces the usage of solvents and reagents, therefore it is a very useful reaction.

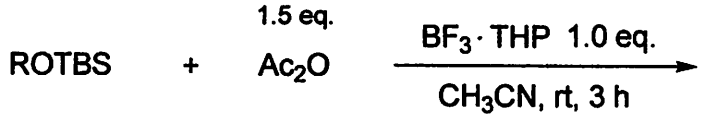
アルコールのシリルエーテルは有機合成において、その導入の容易さと様々な反応条件に安定なことから、ヒドロキシ基の保護基として幅広く利用されている。一般的なシリルエーテルの脱保護では酸性条件あるいはフッ化テトラブチルアンモニウム（TBAF）のようなフッ化物が用いられている。一方、エステルは一般に酸性条件に安定であり、塩基性条件で脱保護できる。このようにシリルエーテルとエステルでは全く異なった安定性を示すため、これらの保護基間での変換は合成戦略上しばしば用いられる。例えば、Nicolaou らによる Kinamycin C の全合成では、合成中間体に含まれるシリルエーテルを脱保護し、その後、酢酸エステルへと変換している[1]。

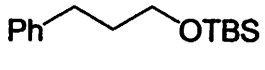
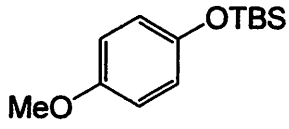
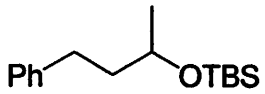
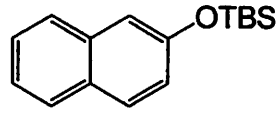
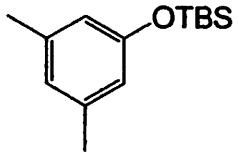
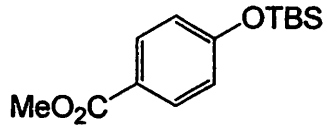
通常、保護基の変換には、1)脱保護、2)別の保護基の導入、という二段階の反応操作が必要だが、保護基変換を一段階で行うことができれば、試薬や溶媒の使用量を減らすことが可能なため有用である。そのため、様々なタイプのワンステップ保護基変換反応が報告されており[2]、当研究室でもこれまでに数多く報告している[3]。

三フッ化ホウ素テトラヒドロピラン錯体($BF_3$・THP)は過去にその合成法が報告されているが[4]、反応剤として合成反応に用いる例はこれまでに報告されていない。$BF_3$・THP は三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体($BF_3$・$OEt_2$)に比べて揮発性が低く、また刺激臭を持たないため、グリーンケミストリーの観点から優れている。さらに、当研究室では $BF_3$・THP を反応剤として用いることで、種々のアルコールのシリルエーテルの脱保護が高収率で進行することを明らかにしている。そこで我々は、$BF_3$・THP を用いるワンポット保護基変換反応が進行するのではないかと考え、本研究を行った。

種々の条件検討の結果、アセトニトリル溶媒中、種々のアルコールの *t*-ブチルジメチルシリル(TBS)エーテルに対して 1.0 当量の $BF_3$・THP と、1.5 当量の無水酢酸を加えて室温で反応を行うと、それぞれ対応する酢酸エステルが高収率で得られることを明らかにした。

**Table 1.** One-Step Conversion of Silyl Ethers to Esters by Using $BF_3$ ・ THP




| ROTBS | Yield[a] / % | ROTBS | Yield[a] / % |
|---|---|---|---|
|  | 92 |  | 93 |
|  | 92 |  | 93[b, c] |
|  | 88 |  | 90[b, d] |

[a]Isolated yield. [b]$BF_3$·THP (2 eq.) were used. [c]Reaction time was 12 h. [d]Reaction time was 24 h.

また、シリルエーテルのトリアルキルシリル基や、酸無水物についての検討も行ったので、あわせて報告する。この変換反応は反応系中に金属や、$BF_3$・$OEt_2$を用いる必要がないため、従来のワンステップ保護基変換反応よりも環境負荷が小さい反応である。

**References**


1) K. C. Nicolaou, H. Li, A. L. Nold, D. Pappo, and A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10356.

2) For example: a) C. S. Reddy, G. Smitha, and S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4693. b) A. Brar and Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5207.

3) For example: a) T. Oriyama, M. Oda, J. Gono, and G. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2027. b) T. Suzuki, K. Kobayashi, K. Noda, and T. Oriyama, *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2761.

4) J. Grimley and A. K. Holliday, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1215.

2P-25

# 多置換アレン合成と化学選択的な分子内環化反応への利用

静岡県大薬
江木正浩・○太田裕也・清水 薫・赤井周司

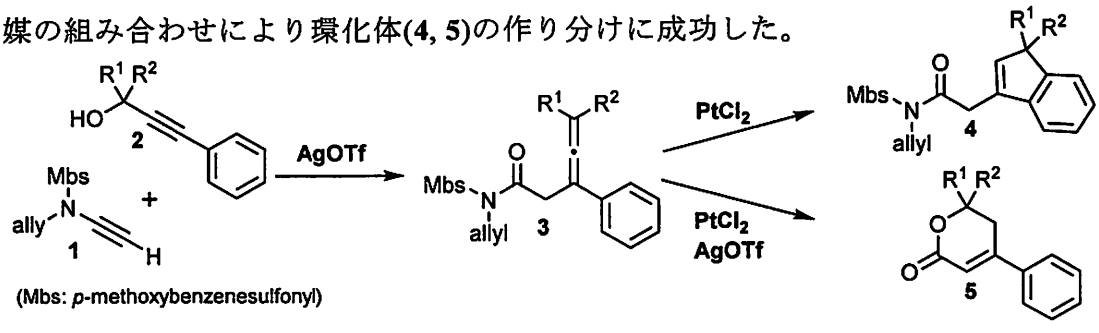
# Synthesis of multisubstituted allenes and their use in chemoselective intramolecular cyclizations

Masahiro Egi, Yuya Ota*, Kaori Shimizu, Shuji Akai
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, Shizuoka, 422-8526, Japan
egi@u-shizuoka-ken.ac.jp

We have developed a new method for the preparation of tetrasubstituted allenes. In the presence of AgOTf, the reaction of an ynamide with tertiary propargyl alcohols proceeded via the [3,3]-sigmatropic rearrangement under mild conditions to afford the tetrasubstituted allenes. Also when using optically active propargyl alcohols, the optical purity was completely transferred to the allenes. Moreover, we have found an interesting chemoselectivity on the intramolecular cyclizations of the allenes. While the reaction using $PtCl_2$ alone gave indene derivatives, the reaction using the combination of $PtCl_2$ and AgOTf allowed for the formation of multisubstituted unsaturated lactones.

アレンは生物活性天然物や医薬品などに含まれる有用な骨格であり、また、高い反応性を示すため合成中間体としても幅広く利用されている。その重要性から、アレン合成法が盛んに研究されている。従来法は、反応条件に高温を要したり、用いる有機銅試薬などから多量の廃棄物を生じる方法であった。近年、遷移金属触媒を用いる温和な方法も報告されているが、多置換アレンは高い電子密度を有するために金属触媒に配位し、光学純度の低下を招く場合があった。そのため、多置換アレンの環境低負荷な不斉合成法の開発が望まれている。

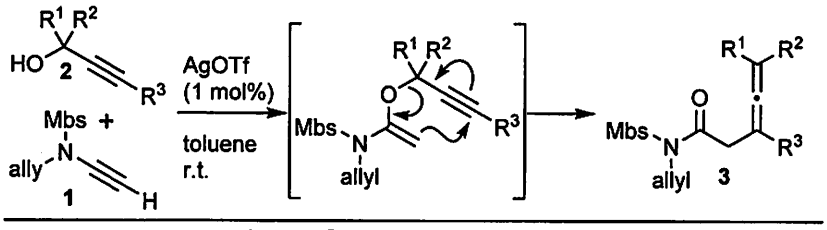
今回我々は、合成容易な第3級プロパルギルアルコール**2**とイナミド**1**から[3,3]-シグマトロピー転位を経由する四置換アレン**3**の効率的合成法を開発した。本法はアトムエコノミーに優れており、光学活性体の合成も可能である。また、得られた**3**の反応性を検討し、遷移金属触媒の組み合わせにより環化体(**4**, **5**)の作り分けに成功した。




(Mbs: *p*-methoxybenzenesulfonyl)

【[3,3]-シグマトロピー転位による四置換アレンの合成】

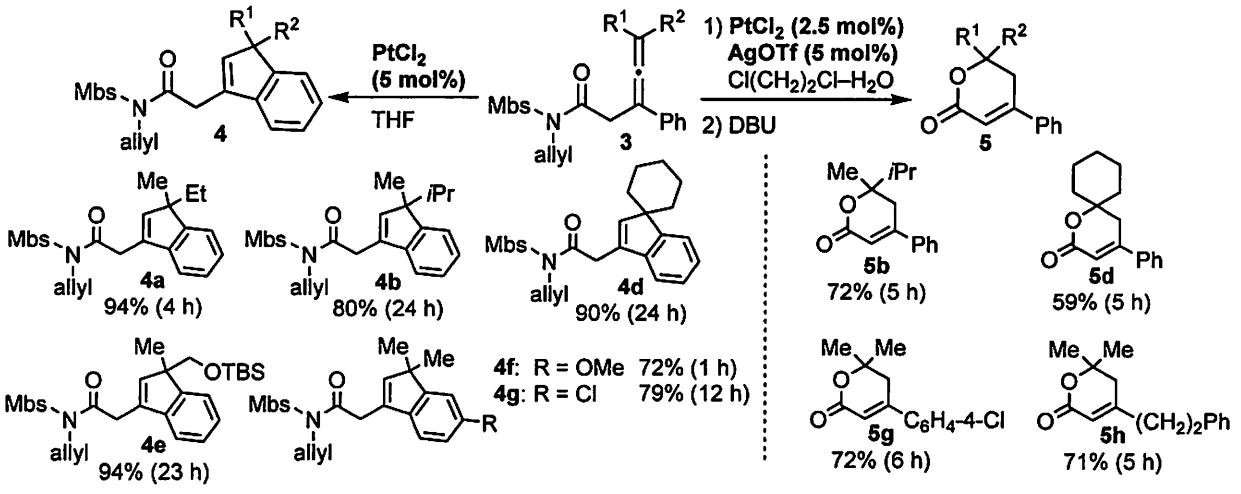
従来、プロパルギルビニルエーテルの[3,3]-シグマトロピー転位は高温を要するため、温和な条件で進行する反応の開発を行った。基質や遷移金属触媒など検討した結果、イナミド **1** と第3級プロパルギルアルコール **2** の反応をトルエン中 AgOTf 存在下行うと、室温、短時間で付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位が連続して進行し、アミド側鎖を有する四置換アレン **3** が得られることが分かった。本法はアルキル基、アリール基を持つ様々な **2** に適用可能であり、それぞれ対応する **3** を与えた。さらに、光学活性なプロパルギルアルコール **2a–c** を基質として用いたところ、いずれの場合もその点不斉をアレン **3a–c** の軸不斉へ完全に転写できた。不斉[3,3]-シグマトロピー転位はこれまで報告されているが、光学活性な四置換アレンの合成は今回が初めての例である。




| entry | substrate 2 | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | ee (%) | time (h) | product 3 | yield (%) | ee (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **2a** | Me | Et | Ph | 98 | 2.0 | **3a** | 68 | 98 |
| 2 | **2b** | Me | *i*Pr | Ph | 86 | 2.0 | **3b** | 68 | 86 |
| 3 | **2c** | Me | Ph | Ph | 74 | 1.0 | **3c** | 77 | 74 |
| 4 | **2d** | -$(CH_2)_5$- | | Ph | – | 2.0 | **3d** | 54 | – |
| 5 | **2e** | Me | $CH_2OTBS$ | Ph | – | 3.0 | **3e** | 84 | – |
| 6 | **2f** | Me | Me | $C_6H_4$-4-OMe | – | 2.0 | **3f** | 64 | – |
| 7 | **2g** | Me | Me | $C_6H_4$-4-Cl | – | 2.0 | **3g** | 70 | – |
| 8 | **2h** | Me | Me | $(CH_2)_2Ph$ | – | 0.5 | **3h** | 59 | – |

【四置換アレンの遷移金属触媒による分子内環化】

次に遷移金属触媒を用いて、アミド側鎖を有するアレン **3** の分子内環化反応を検討した。Au, In 触媒による反応では、二重結合が異性化したジエニルアミドのみを与えた。一方、$PtCl_2$ を用いると芳香環とアレンによる分子内環化が進行し、インデン **4** を高収率で与えた。さらに、$PtCl_2$ と AgOTf を組み合わせた場合、酸素官能基が閉環反応を起こし不飽和ラクトン **5** が主生成物として得られることを見出した。




また、光学活性なアレン **3b** (86% ee)をインデンへの環化反応へ用いた場合、光学純度が若干低下するものの光学活性体 **4b** (80% ee)を与え、アレンの軸不斉が不斉四級炭素の構築に利用できることを明らかにした。

2P-26

# テトラシアノシクロペンタジエニドアニオン型相間移動触媒とスチルベンオキシドの反応

名城大学薬学部
○伊藤綾野・坂井健男・尾藤真梨子・森裕二

# Study of Tetracyanocyclopentadienide Phase-Transfer Catalyst: Reaction with Stilbene Oxide

Ayano Ito*, Takeo Sakai , Mariko Bito, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

Tetracyanocyclopentadienides **3** were demonstrated to act as an anionic phase-transfer catalyst for desilylation reaction of the TBS ether **4** and rearrangement reaction of stilebene oxide **6**. In a desilylation reaction, yields of product were not affected by the substituent R of catalyst **3**. On the other hand, an acid-induced epoxide rearrangement of **6** was promoted only by pentacyanocyclopentadienide **3c** to provid phenyl-migrated product **6** in a good yield.

４つ以上のシアノ基によって置換されたシクロペンタジエンはトリフルオロメタンスルホン酸などの超強酸にも匹敵する強い酸性度を有することが知られている。我々は既に、置換スルホン **1** とテトラシアノチオフェン **2** から、テトラシアノシクロペンタジエニド塩 **3** を合成する効率的な方法を開発している。また、４つのシアノ基を損なうことなく置換基 R に様々な官能基変換を施す手法も見出している (Scheme 1)。

**Scheme 1. テトラシアノシクロペンタジエニド塩 3 とその合成法**

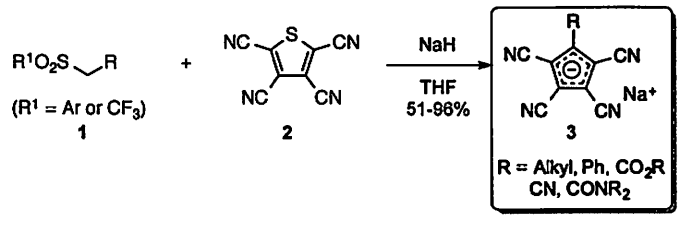
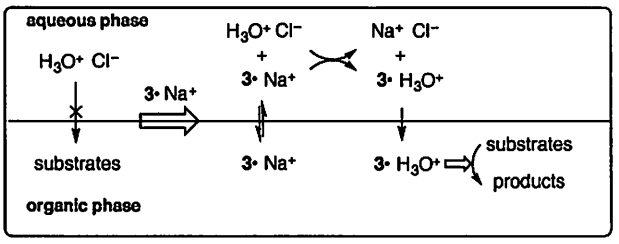


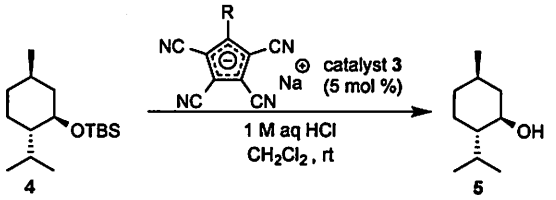

**Figure 1. アニオン型相間移動触媒反応**




このアニオン類 **3** は酢酸エチルで抽出できるほど脂溶性が高いため、その性質を利用した新規アニオン型相間移動触媒の開発を目指した (Figure 1)。すなわち、塩酸はヒドロニウムカチオンと塩化物イオン塩の水溶液であるが、これらのイオンは有機溶媒に難溶で、有機溶媒中の基質と反応するのは困難である。ここで、脂溶性の高いアニオンである $3{\cdot}Na^+$を加えると、$3{\cdot}Na^+$が水層に移行しイオン交換して、$3{\cdot}H_2O^+$となった後、有機層に戻り反応を促進すると考えた。この仮説に基づきアニオン型相間移動触媒の利用検討を行ったので報告する。

まず、*l*-メンチルシリルエーテル **4** の脱 TBS 化反応について検討を行った(Table 1)。**4** をジクロロメタンに溶かし、1M 塩酸を加えたところ、全く反応は進行しなかった(entry 1)。また、触媒 **3a** のみを加えた場合でも、反応は進行しなかった(entry 2)。一方、1M 塩酸と触媒 **3a** の両方を加えた場合には予想通り反応が進行した (entry 3)。次いで、触媒の置換基 R を検討したところ、メンチルエステル、シアノ基ともに脱 TBS 化は収率良く進行した (entry 4, 5)。

**Table 1. 3を用いたTBS基の脱保護反応**



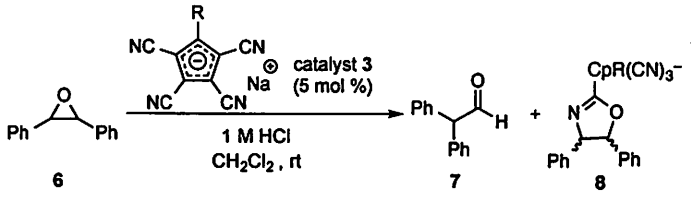

4 5

| entry | R | | time (h) | yield 5 (%) | recov. 4 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | — | | 24 | 0 | 81 |
| 2[a] | Ph | **3a** | 24 | 0 | 83 |
| 3 | Ph | **3a** | 4 | 92 | 7 |
| 4 | | **3b** | 2 | 72 | 4 |
| 5 | CN | **3c** | 24 | 80 | 7 |

[a] $H_2O$ was used instead of 1M aq HCl

次に、*cis*-スチルベンオキシド(*cis*-**6**)の酸による転位反応について検討した (Table 2)。触媒 **3** を加えず塩酸のみの反応では、*cis*-**6** の回収に終わった(entry 1)。次に、触媒を加えて反応を検討したところ、TBS 基の除去の時と異なり、転位体の収率は用いる触媒 **3** の置換基 R によって差が見られた。メンチルエステル体 **3a**・フェニル体 **3b** の時には多くの *cis*-**6** が回収され、転位生成物 **7** は 10%程度だった (entry 2, 3)。一方、シアノ体 **3c** を用いた場合は原料がわずかに回収されるものの、収率が大幅に向上した(entry 4)。また、*trans*-スチルベンオキシド(*trans*-**6**)の反応では、3 時間後には原料が消失し、60%の収率で転位体 **7** が得られた(entry 5)。なお、すべての反応において水が求核付加したジオール体は得られず、フェニル基の転位体 **7** のみが生成した。

**Table 2. 3を用いたスチルベンオキシドの転位反応**



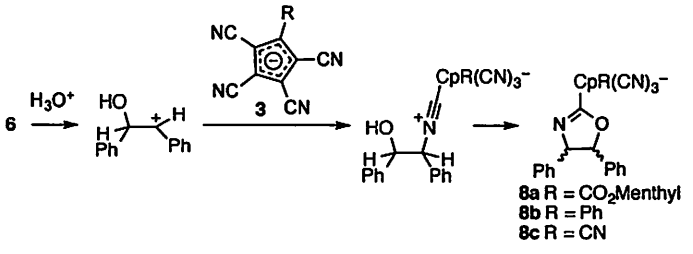

6 7 8

| entry | substrate | R | | time (h) | yield 7 (%) | recov. 6 (%) | ratio 3/8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | *cis*-**6** | — | | 24 | 0 | quant. | — |
| 2 | *cis*-**6** | Ph | **3a** | 24 | 11 | 69 | 12/88 [a] |
| 3 | *cis*-**6** | | **3b** | 24 | 10 | 32 | 5/95 [a] |
| 4 | *cis*-**6** | CN | **3c** | 24 | 58 | 9 | 44/56 [a,c] |
| 5 | *trans*-**6** | CN | **3c** | 3 | 60 | 0 | 84/16 [b,d] |

[a] Based on intensity of MS spectra (FAB(−)). [b] Based on isolated amount of **3c** and **8c**. [c] *Cis*-**8c** : *trans*-**8c** = 33 : 67. [d] *Cis*-**8c** : *trans*-**8c** = 9 : 91.

Table 2 の各反応では、途中で進行が急に遅くなったことから、反応後の触媒を回収してみた。すると、原料回収が多かった **3a** と **3b** の反応では、触媒が酸によるエポキシドの開環で生じたカチオンに付加してオキサゾリン **8a, 8b** に変化していたことが確認された(Scheme 2)。つまり、反応が途中で止まる原因は、**8** の生成による **3** の消失であることが分かった。触媒 **3c** の反応 (entry 4)でも、同様のオキサゾリン化合物への変化がみられたが、未変化体の割合が多く、良好な収率が得られたものと考えられる。また、*cis*-**6**、*trans*-**6** のいずれの反応においても、オキサゾリン **8c** が cis 体と trans 体の混合物として得られた事実は、Scheme 2 に示す $S_N1$ 的反応機構を裏付けている。

**Scheme 2. オキサゾリジン生成による触媒3 の不活性化**




以上、テトラシアノシクロペンタジエニド類 **3** は、*l*-メンチルシリルエーテル **4** の脱 TBS 化反応およびスチルベンオキシドの転位反応において十分なアニオン型相関移動触媒能を有することが判った。

2P-27

# Gymnocin-A の FGH 環フラグメントの合成研究

名城大学薬学部
○森　巧一・大島里恵・古川恭子・高橋　薫・坂井健男・森　裕二

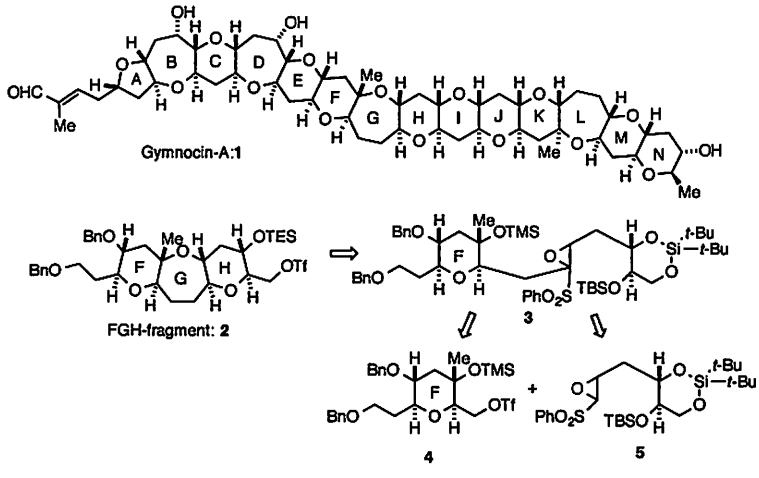
## Synthetic Study of FGH-Fragment of Gymnocin-A

Kouichi Mori*, Rie Oshima, Kyoko Furukawa, Kaoru Takahashi, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

Synthesis of the FGH-fragment model **12** of gymnocin-A was achieved using a convergent method based on an oxiranyl anion strategy. The overall yield of **12** was not enough because selective deprotection of the TBS group of **9** was difficult in the presence of the silylene protecting group. We therefore prepared a new epoxy sulfone **18** protected with a DEIPS group from **15**. The coupling F-ring unit was also synthesized from **15** in nine steps.

赤潮を形成する渦鞭毛藻 *Karenia Mikimotoi* が産生する gymnocin-A (**1**) は細胞毒性を持った巨大ポリエーテル化合物である。今回、gymnocin-A (**1**) の FGH 環フラグメント **2** の合成研究を、トリフラート **4** とエポキシスルホン **5** をオキシラルアニオン法で **3** へと連結する収束的合成法を用いて行ったので報告する。

**Scheme 1.** Gymnocin-Aの逆合成

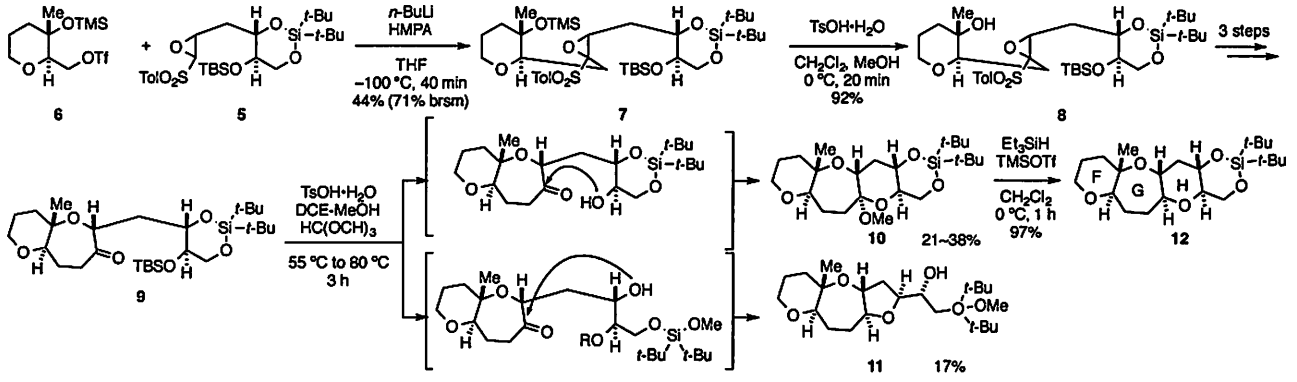



初めに、FGH 環モデルシステム **12** の合成を検討した。トリフラート **6** にエポキシスルホン **5** から発生させたオキシラニルアニオンを反応させてカップリング体 **7** を合成した後、TMS 基のみを TsOH で除去した。3 工程で 7 員環ケトン **9** とした後、TsOH で TBS 基を除去しつつアセタール化を行った。しかしながら、ジ-*tert*-ブチルシリレン基の脱保護が競合して **11** が副生したために目的物 **10** は低収率にとどまるという問題を残した。最後に **10** を $Et_3SiH$ で還元することにより、FGH 環システム **12** の合成を達成した(Scheme 2)。

上記の環システム合成では、TBS 基とジ-*tert*-ブチルシリレン基を選択的にはずすことが出来なかったので、TBS 基をもう少し酸に弱い保護基へと変更することを検討した。新たな保護基は、**7** の第三級アルコール上の TMS 基を除去する時に外れない条件が求められる。そこで、TBS 基よりも

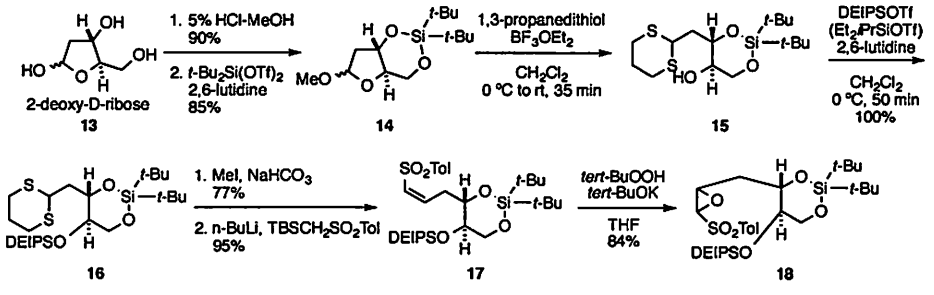
やや弱く、TES 基よりもやや強い、 diethylisopropylsilyl 基(DEIPS 基)を選択し、改めてエポキシスルホン合成を行った。

**Scheme 2.** FGH環フラグメントモデル合成



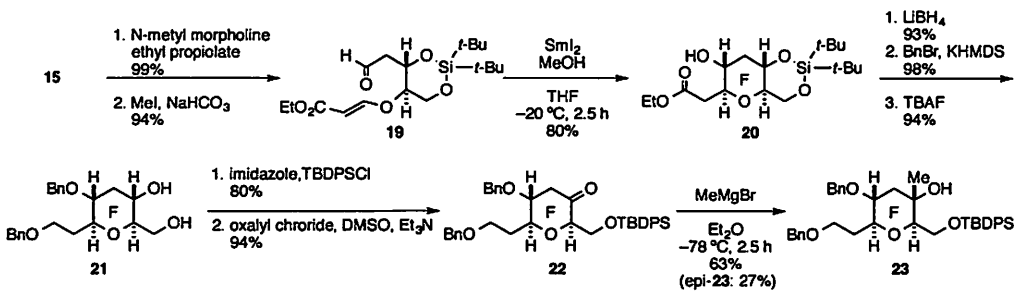
2-Deoxy-D-ribose (**13**)のヘミアセタールをメチルアセタールで保護した後に $t$-$Bu_2Si(OTf)_2$でジオールを保護し **14** とした。1,3-プロパンジチオールでジチオアセタール **15** とした後、第二級アルコールを DEIPS 基で保護した。ジチオアセタール **16** をヨウ化メチルで除去しアルデヒドとした後、Peterson 反応でビニルスルホン **17** とし、酸化してエポキシスルホン **18** を合成した(Scheme 3)。

**Scheme 3.** DIEPS基を有するエポキシスルホン18の合成



次に F 環部トリフラート **4** の合成を行った。**15** をプロピオール酸エチルに共役付加させ、ジチアンを除去後、ヨウ化サマリウムを用いてラジカル環化反応を行い F 環 **20** を合成した。次いで **20** のエステルをアルコールに還元したあとにベンジル基で保護し、シリレンを除去して **21** とした。第一級アルコールのみを TBDPS で保護した後に Swern 酸化してケトン **22** を得た。最後に、メチルマグネシウムブロミドによる求核付加反応でメチル基をアキシアル優先的に導入して **23** を合成した(Scheme 4)。

**Scheme 4.** F環ユニットの合成



今後は **23** をトリフラート **4** に変換後、**18** とのカップリングにより FGH 環フラグメントを合成する予定である。

2P-28

# 2−クロロ−4−ニトロイミダゾールの合成
## −安全なプロセスの設計−

旭化成ケミカルズ（株）ＡＰＩ事業推進室
○山田吉徳・川邉秀史・鴇田淳哉・石井尚之

## Design of safe and sustainable process for the practical synthesis of 2-chloro-4-nitroimidazole

Yoshinori Yamada*, Shuji Kawabe, Junya Tokita and Naoyuki Ishii

Asahi Kasei Chemicals Corporation /HAZ Technology Development Group
2620, Oaza-Sato Oita-Shi, Oita, 870-0392, Japan
yamada.ycb@om.asahi-kasei.co.jp

The synthesis of 2-chloro-4-nitroimidazole has been reported in the literature. The process involves, the nitration of 4-nitroimidazole to form 1,4-dinitroimidazole followed by the thermal rearrangement to the 2,4-dinitroimidazole, subsequent treatment with the aqueous hydrochloric acid to give the desired 2-chloro-4-nitroimidazole in good yield. The intermediate, 1,4-dinitroimidazole is relatively unstable and undergoes violent decomposition upon isolation of the solid. Calorimetric approach for the sustainable process will be discussed.

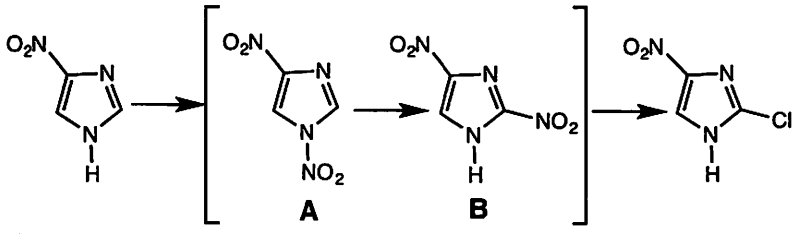
### １．緒言

ニトロ基やアジド基などの爆発性又は自己反応性官能基を有する化合物は、製造時の暴走反応などのリスクを回避するため、通常、その様な中間体を経由する合成経路は活用されていない。 2−クロロ−4−ニトロイミダゾールの既知の合成経路（Scheme 1）[1]は、極めて鋭敏で爆発性の高い中間体、1, 4−ジニトロイミダゾールを経由する。

本研究では、反応熱量分析などの手法を用いて、安全で効率的なプロセスの開発検討を行った。

### ２．中間体の ARC 測定

4−ニトロイミダゾールのニトロ化によって得られる中間体、1,4−ジニトロイミダゾール（A）は、分解開始温度 $T_{ARC}$：104℃, 分解熱量 $Q_{DSC}$：1,311J/g, 落槌感度２級（JIS 法, 等級は 1〜8 級あり、1 級が最も鋭感）と起爆薬とほぼ同等の爆発特性を示し、製造工程での単離には危険を伴う。一方で、ニトロ基の熱転位反応生成物である、2,4−ジニトロイミダゾール（B）は、分解開始温度 $T_{ARC}$：187℃, 分解熱量 $Q_{DSC}$：4,076J/g, 落槌感度７級で、分解熱量は大きいものの、中間体としての取扱上のリスクは低減する傾向を示した。




Scheme 1:2-クロロ-4-ニトロイミダゾール合成ルート

## 3．合成プロセスの安全化

1,4-ジニトロイミダゾールは爆発特性を示すことから、固体を単離せず、溶液状態のままで次工程へ進めることが望ましい。また（A）から（B）へのニトロ基の熱転位反応では 100℃以上の加熱が必要なため、暴走反応などによる、転位反応以外の２次分解反応が生じることを避けなければならない。我々は、1,4-ジニトロイミダゾールのキシレン溶液の、断熱密閉条件での発熱挙動を ARC（加速速度熱量計）にて測定し、（A）→（B）の熱転位反応において暴走反応回避のための最適な溶媒希釈条件を検討した。

1,4-ジニトロイミダゾールのキシレン溶液（Fig.1 c=32.6wt%, Fig.2 c=8.1wt%）の ARC チャートを示した。

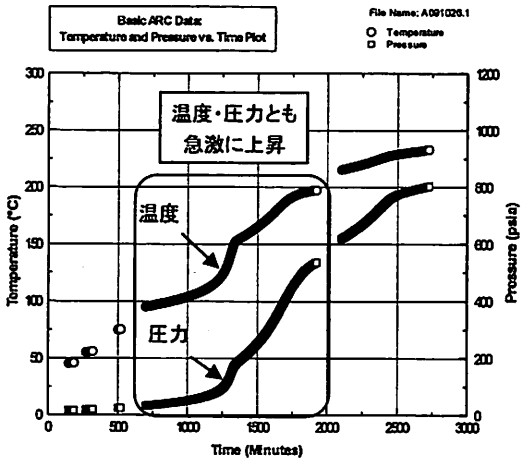



Fig.1：ARC チャート（32.6wt%）

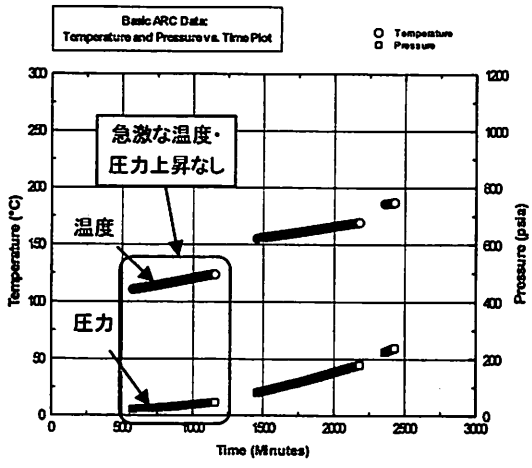



Fig.2：ARC チャート（8.1wt%）

種々の条件下での反応熱量測定の結果、1,4-ジニトロイミダゾールの比較的高濃度での測定(Fig.1)では、120℃付近からの急激な発熱・圧力上昇（暴走反応）が認められ、2,4-ジニトロ体（B）への熱転位反応以外の 2 次分解反応が起こっていることが明らかに示唆された。一方、1,4-ジニトロ体、10wt%以下の低濃度での測定（Fig.2）では 110～120℃付近での発熱挙動において、高濃度で観測された、急激な温度・圧力上昇は観測されず、熱転位反応のみが進行していることが示唆された。このことから、1,4-ジニトロイミダゾールの転位反応における暴走反応のリスクは、ジニトロ体の 10wt%以下の溶媒希釈により大幅に緩和されることが判明した。

以上、爆発性や自己反応性を有する中間体を経由する合成反応では、反応熱分析装置などを用いて、最適なプロセス条件を検討することにより、安全なプロセスを構築することが可能である。

1) Novikov S. S., et al, Khim. Geterotski. Soedin., 4, 503-507 (1970).

2P-29

# 陽イオン性ポリアクリルアミドを活用する ラジカル反応システムの設計

名城大学　農学部
濱本博三 ・○杉山祐也 ・ 田﨑嵩英 ・ 塩入孝之 ・ 松儀真人

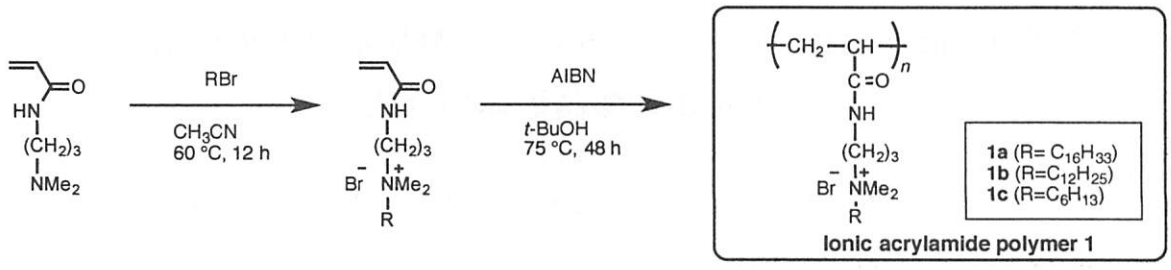
# Development of a novel radical reaction system utilizing ionic acrylamide polymers

Hiromi Hamamoto, Yuya Sugiyama*, Takahide Tazaki, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku, Nagoya 468-8502, Japan
113561502@ccalumni.meijo-u.ac.jp

We report herein a design and synthesis of novel polymeric surfactants for hypophosphorous acid mediated radical reduction. The utilization of the acrylamide polymer containing quaternized aminoalkyl groups as surfactants brought an acceleration of the reactivity and simplicity of work-up procedures in the radical reduction of aryl iodides. In addition, the recovered polymer could be used for consecutive reactions.

近年、四級アンモニウム塩等の界面活性剤を用いる相間移動型反応やミセル形成型反応が多く開発され、様々な化合物の合成に適用されている。一般に、これらの反応においては、有機溶媒に溶解しにくい無機塩等のイオン性試薬を効率良く使うことが可能になるため大変魅力的である。しかしながら、反応処理や精製段階における界面活性剤の除去に労力を要する場合も多く、操作性の優れた方法の開発が重要課題の一つになっている。我々は、これまでに種々のアクリルアミド系高分子を用いる有機反応系の設計研究を展開し、高分子特性を有効に活かすことにより触媒や試薬の回収・再利用の可能な有機反応システムの開発が可能になることを明らかにしてきた。[1] 今回、本研究では、直鎖状のアクリルアミド系高分子が溶媒の選択に応じて溶解と析出を繰り返し行えることに着目し、四級アンモニウム塩部位を持つ高分子型界面活性剤の調製と、その高分子特性を活かしたラジカル反応システムの開発に着手した。

アクリルアミド系モノマーは、AIBN（2,2'-Azobis-isobutyronitrile）を開始剤として用いる重合反応により、効率良く高分子化合物を与える。そこで、種々の臭化アルキルと *N,N*- (3-ジメチルアミノプロピル) アクリルアミドより四級アンモニウム塩部位を持つモノマーへ誘導した後に重合反応を行ったところ、陽イオン性ポリアクリルアミド **1a-c** が収率良く得られた (Scheme 1)。なお、**1a-c** について、各種溶媒に対する溶解性を調べたところ、1,2-ジクロロエタンに容易に溶解し、これをジエチルエーテルに移すことにより析出し、回収率も良いことがわかった。




**Scheme 1**

安価で比較的毒性の低い次亜リン酸を用いるラジカル還元反応は、*n*-$Bu_3SnH$ や $(TMS)_3SiH$ を用いる反応に替わる方法として注目を集めている。[2] 本研究では、陽イオン性ポリアクリルアミド **1** を用いることにより、水溶性試薬である次亜リン酸をジクロロエタン中で利用することが可能になると考え、Figure 1 に示すラジカル反応システムの設計を試みた。高分子 **1** を用いてヨード安息香酸メチルのラジカル還元反応を行ったところ、高分子 **1a** を用いることで効率良く反応が進行することがわかった。さらに、反応後、高分子溶液をエーテル中に投入することにより **1a** を効率良く回収することができ、その再利用も可能であった。なお、**1a** を加えない場合にはほとんど進行せず、**1a** の代わりにポリスチレン系の陽イオン交換樹脂 (Amberlite IRA900) を用いた場合も反応はあまり進行しなかった。また、本反応システムは、他のヨードベンゼン誘導体の還元反応や分子内ラジカル環化反応にも適用可能であり、対応する還元体もしくは環化体を収率良く与え、さらに、**1a** の回収も可能であることがわかった。

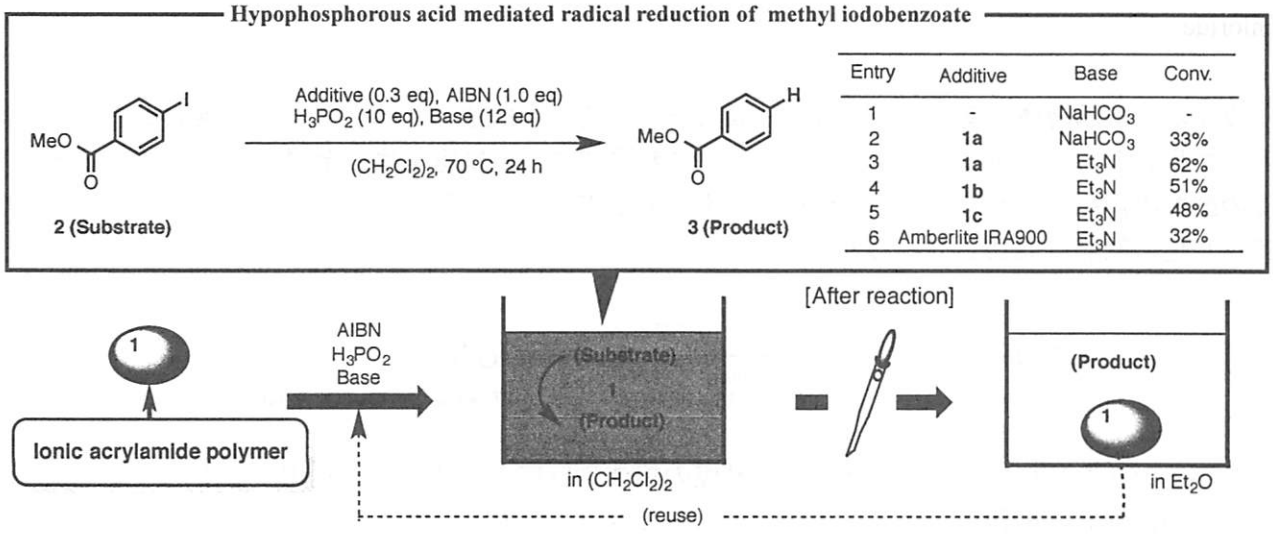



**Figure 1. Radical reduction utilizing ionic acrylamide polymer**

**References**

1) (a) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem. Rev.*, **109,** 583 (2009); (b) H. Hamamoto, M. Kudoh, H. Takahashi, S. Ikegami *Org. Lett.*, **8,** 4015 (2006). 2) (a) D. H. R. Barton, D. O. Jang, and J. C. Jaszberenyi, *J. Org. Chem.,* **58,** 6838 (1993); (b) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **74,** 225 (2001); (c) H. Nambu, G. Anilkumar, M. Matsugi, Y. Kita, *Tetrahedron,* **59,** 77 (2003); (d) H. Nambu, A. H. Alinejad, K. Hata, H. Fujioka, Y. Kita *Tetrahedron Lett.,* **45,** 8927 (2004).

2P-30

# 再利用可能な塩化鉄/シリカゲルによる酸無水物と求核剤からのカルボン酸誘導体の合成

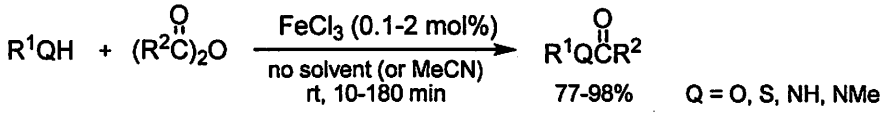
（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部
○三原正稔・中井猛夫・岩井利之・伊藤貴敏・大野敏信・水野卓巳

# Reusable Iron Chloride/Silica Gel-Catalyzed Synthesis of Carboxylic Acid Derivatives from Acid Anhydrides and Nucleophiles

Masatoshi Mihara*, Takeo Nakai, Toshiyuki Iwai, Takatoshi Ito, Toshinobu Ohno, Takumi Mizuno
Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan
mihara@omtri.or.jp

In recent, heterogeneous reactions using inorganic porous solids such as silica gel as a support have actively been studied from the standpoint of green chemistry. Herein, a solid catalyst was prepared by supporting iron chloride on silica gel, and the catalyst was utilized for the acylation of alcohols, phenols, and anilines. It was found that the present catalyst could work efficiently and be reusable in the synthesis of carboxylic acid derivatives from acid anhydrides and nucleophiles, although it was less active than unsupported iron chloride.

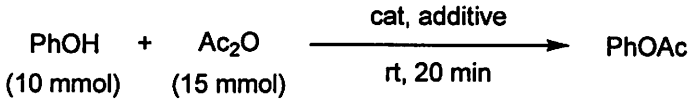
カルボン酸誘導体は産業上重要な鍵物質であり、その合成法の１つとして、酸無水物をアシル源として用いる方法が古くから知られている。これまでに、金属塩化物や金属トリフレートなどの多くの酸触媒が報告されているが、最近我々も、無溶媒下で塩化鉄を利用することにより、効率的なアシル化の開発に成功している[1]。




近年、シリカゲルなどの無機多孔体を触媒の担体や反応の媒体として利用する不均一反応が、触媒を容易に回収・再利用でき、また溶媒を削減できることから、グリーンケミストリーの概念に合致した合成法として注目されている。ここでは、アルコール、フェノール、アニリン類をカルボン酸誘導体へ環境に優しく効率的に変換することを目的に、塩化鉄をシリカゲルへ担持した固体触媒の利用を試みた。

モデル反応として、フェノールの *O*-アセチル化を採り上げ、条件を種々検討した。その結果、ゾルーゲル法を用いて塩化鉄とオルトケイ酸テトラエチルから調製した塩化鉄/シリカゲル（0.2 mol%）存在下、アセチル源として 1.5 当量の無水酢酸を用いることにより、89 %の変換率で *O*-アセチル化物が得られることが明らかになった (entry 1)。また、本系へ水を添加することにより、変換率が向上することも示された（entry2, cycle 1)。

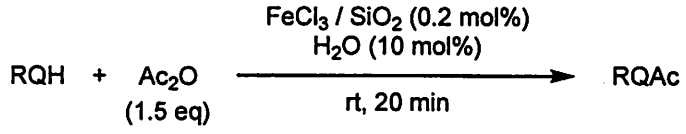
次に、上記の条件下で塩化鉄/シリカゲルの回収・再利用を検討した。添加剤として水のみを用いた場合には、大幅な変換率の低下が見られたが（entry 2)、２回目以降、水の代わりに塩酸を添加した場合には、変換率が維持された（entry 3)。従って、ゾルーゲル法による調製と添加剤の使用により、再利用可能な触媒による *O*-アセチル化が達成された。一方、従来の含浸法を用いて調製した塩化鉄/シリカゲルは、再利用することができなかった（entry 4)。

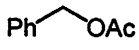
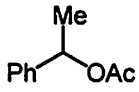
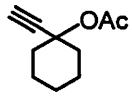



| entry | cat[a] | mol% | additive[b] | conversion (%)[c] cycle 1, (2), [3-7] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $FeCl_3$ / $SiO_2$ (A) | 0.2 | none | 89 |
| 2 | $FeCl_3$ / $SiO_2$ (A) | 0.2 | $H_2O$ | 100, (99), [97, 95, 88, 69, 9] |
| 3 | $FeCl_3$ / $SiO_2$ (A) | 0.2 | $H_2O$, HCl (aq)[d] | 98, (100), [100, 99, 99, 95, 99[e]] |
| 4 | $FeCl_3$ / $SiO_2$ (B) | 0.2 | $H_2O$ | 98, (2) |

[a] $FeCl_3$ / $SiO_2$ (A): sol-gel method; $FeCl_3$ / $SiO_2$ (B): impregnation method.
[b] $H_2O$ (10 mol%) and HCl (aq) (20 μL, HCl: 0.24 mol%) were added.
[c] Determined by NMR area ratio. [d] $H_2O$ was used in cycle 1, and HCl (aq) was used in cycles 2-7.
[e] Phenylacetate was isolated in 85% yield.

本触媒は、担持させていないフリーな塩化鉄に比べて活性は劣るものの、以下に示すように、求核剤と無水酢酸から対応するエステルおよびアミドへ変換する際に有効に働いた。




| entry | RQAc | conversion (%) | entry | RQAc | conversion (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 100 | 4 | PhOAc | 98 |
| 2[a] |  | 95 | 5[b] | 4-$NO_2C_6H_4OAc$ | 74 |
| 3 |  | 97 | 6[c] | 4-$HOC_6H_4NHAc$ | 93 |

[a] 30 min., [b] 80 °C, 1 h., [c] $Ac_2O$: 1.2 eq.

以上のように、塩化鉄/シリカゲルを用いる本反応は、有機溶媒を使用することなく、触媒の廃棄も回避できることから、環境にやさしいアシル化法と考えられる。

1) M. Mihara, T. Nakai, T. Iwai, T. Ito, T. Ohno, T. Mizuno. *Synlett*, **2010**, 253.

2P-31

# *N*-(ヨードフェニル)ピリミジニルアミン誘導体の合成法開発

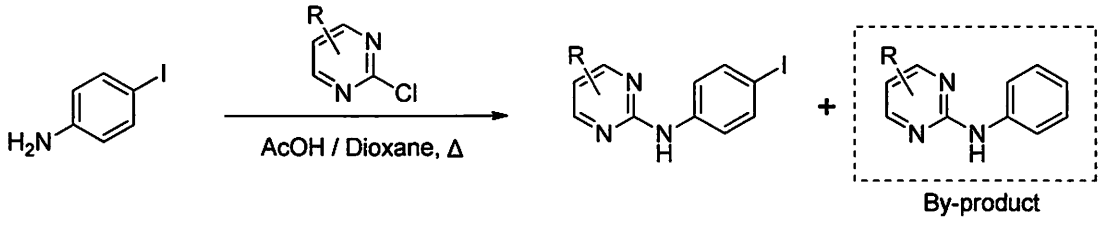
東レ（株）医薬研究所[1]・複合材料研究所[2]・新事業開発部門[3]
○藤田達也[1]・都築正博[2]・野呂陽平[3]

## Efficient method for the preparation of *N*-(Iodophenyl)pyrimidinylamine derivatives

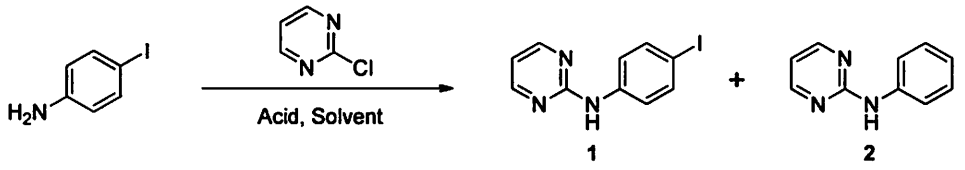
Tatsuya Fujita[1]*, Masahiro Tsuzuki[2], Yohei Noro[3]
[1] Pharmaceutical Research Laboratories, Toray industries, Inc.
10-1, Tebiro 6-chome, Kamakura, Kanagawa 248-8555, Japan
[2] Composite Materials Research Laboratories, Toray industries, Inc.
1515, Tsutsui, Matsumae, Iyo, Ehime 791-3139, Japan
[3] New Projects Development Division, Toray industries, Inc.
1-1, Sonoyama 1-chome, Otsu, Shiga 520-8558, Japan
Tatsuya_Fujita@nts.toray.co.jp

We report herein an efficient method for the preparation of *N*-(Iodophenyl)pyrimidinylamine derivatives. In this process, we succeeded in decreasing impurities by utilizing water as a solvent. This is an efficient and mild procedure that is applicable for a wide variety of substrates.

フェニルピリミジルアミン誘導体は、医薬品、有機電子材料、またはそれらの製造中間体の中に数多く見られる有用な構造であり、一般にアニリン誘導体と2-クロロピリミジン誘導体を酸または塩基の存在下で反応させることにより合成可能である。我々はヨードアニリン類に同様の方法を適用し、*N*-(ヨードフェニル)ピリミジニルアミン誘導体の合成を試みた。しかしながらヨードアニリン類では、アニリン窒素の求核性の低下から反応に高温を要し、また多数の不純物の副生と着色を伴うことから、収率は60%程度と低いものであった。不純物解析の結果、主要な不純物はヨウ素が脱離した化合物であることがわかり、不純物の生成ともに生じる着色は脱離したヨウ素に由来するものと推察された。今回、我々は本反応における副反応の抑制を目指して研究を進めた結果、目的の *N*-(ヨードフェニル)ピリミジニルアミン誘導体が高収率、高純度で得られる方法を見出したので報告する。



我々はまず、4-ヨードアニリンと 2-クロロピリミジンを用いて反応溶媒および酸触媒について検討を行った。アニリン誘導体と 2-クロロピリミジン誘導体の反応では一般に 1, 4-ジオキサン、THF 等のエーテル溶媒、DMF 等の極性非プロトン性溶媒、エタノール、プロパノール等のアルコール性溶媒が用いられるが、いずれの溶媒を用いても反応液は濃褐色に着色し、脱ヨウ素体 **2** の生成を抑制することはできなかった。しかしながら、反応溶媒として水を用いた場合に限り、脱ヨウ素体 **2** をはじめとする不純物の生成が大幅に抑制され、高い収率で目的物 **1** を得られることを見出した。また、水を溶媒に用いた場合、比較的温和な条件で反応が進行することも注目すべき結果である。




| | Solvent | Acid | Temp. | HPLC area% | | Yield |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **1** | **2** | |
| 1 | 1,4-Dioxane | AcOH | 80℃ | 79.6% | 10.8% | 59% |
| 2 | 1,4-Dioxane | HCl | 80℃ | 73.9% | 5.6% | - |
| 3 | DMF | HCl | 80℃ | 72.0% | 14.2% | 52% |
| 4 | EtOH | HCl | 80℃ | 71.0% | 5.9% | - |
| 5 | $H_2O$ | AcOH | 50℃ | 95.4% | 1.2% | 92% |
| 6 | $H_2O$ | HCl | 50℃ | 97.3% | 0.5% | 91% |
| 7 | $H_2O$ | MsOH | 50℃ | 97.0% | 0.4% | 90% |
| 8 | 1,4-Dioxane | HCl | 50℃ | 5.5% | 0.1% | - |

反応条件の最適化の後、本法を他の基質に適用したところ、4-ヨードアニリンと 2-クロロピリミジンの組み合わせ以外の様々な基質からも高収率、高純度で目的のフェニルピリミジルアミン誘導体が得られることがわかった。ポスターではそれらの詳細についても発表する。

2P-32

# 超原子価ヨウ素を用いた触媒的フッ素化反応の開発

名工大院工
○福士和伸・加茂智浩・鈴木悟・徳永恵津子・柴田哲男

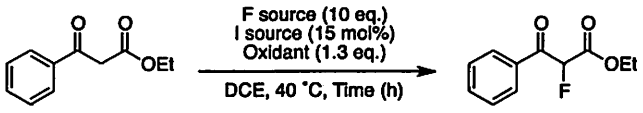
## Catalytic Fluorination Reaction Using Hypervalent Iodine

Kazunobu Fukushi*, Tomohiro Kamo, Satoru Suzuki, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Fluorine-containing organic compounds are well recognized as potential medicinal and agrochemical candidates. Therefore the synthesis of fluorinated compounds is of great importance. Various fluorination methods using a fluorine gas and electrophilic fluorinating reagents were established. However, many drawbacks such as the potential of explosion, difficult of handling, and the high cost were remained. Recently, hypervalent iodine reagents have been employed to overcome these drawbacks. However, stoichiometric amount of hypervalent iodine reagent was usually required. Consequently, the development of a catalytic fluorination reaction is still necessary. Herein we reported our recent investigation in catalytic fluorination *via* a *in-situ* generated hypervalent iodo species.

含フッ素有機化合物はフッ素原子の持つ特異的な性質により高い生理活性や物性をもつことが知られている。その為，化合物にフッ素を導入する反応が多く研究されており，当研究室でも不斉フッ素化反応を報告している[1]。しかし，最も簡単なフッ素化剤であるフッ素ガスは爆発性や腐食性から扱いが困難であり，また，一般にフッ素化反応に用いられている Selectfluor®や *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド(NFSI)といった求電子的フッ素化試薬は高価で原子効率が悪い。その為，工業的な観点からはフッ化物イオンをフッ素源として用いることが望ましい。このような背景の下，$ArIF_2$ といった超原子価ヨウ素試薬を用いた反応が報告されており，β-ケトエステルのα位へのフッ素化反応，不斉アミノフッ素化反応が行われている[2]。しかしながら，これらの反応においては，化学量論量の超原子価ヨウ素試薬が必要であり，価格や原子効率といった面で問題を抱えていた。またこのようなフッ素化反応において，触媒量のヨウ素試薬を用いた反応はわずか一例のみの報告であり[3]，十分に検討されているとはいえない。そこでこのような問題に対して，我々は系中で酸化剤を用いて超原子価ヨウ素を発生させることにより触媒量のヨウ素試薬で，短時間かつ効率よくフッ素化反応を行えるのではないかと考え検討を行い，良好な結果を得たので報告する。

まず，ベンゾイル酢酸エチルを用いてフッ素化反応の条件検討を行った。ジクロロエタン(DCE)溶媒中でヨウ素試薬として触媒量のヨードベンゼン，酸化剤に *m*CPBA，フッ素源としてフッ化水

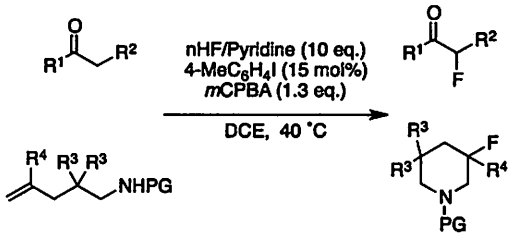


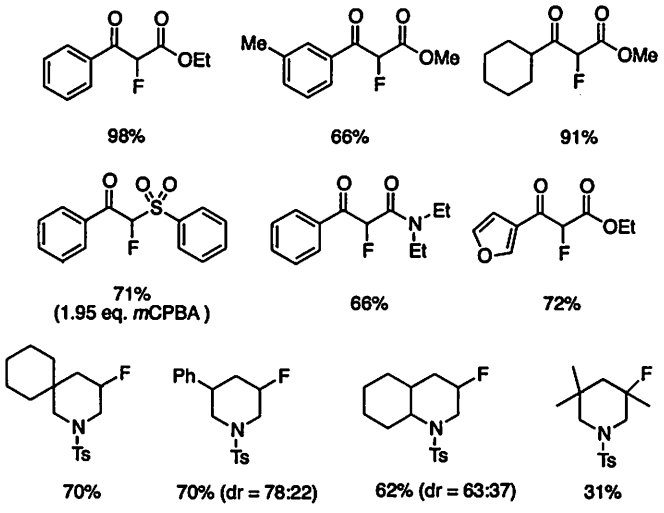

| Entry | F Source (10 eq.) | I Source (15 mol%) | Oxidant (1.3 eq.) | Time (h) | Yield (%)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | HF aq. | PhI | *m*CPBA | 2 | 79 |
| 2 | nHF/Pyridine | PhI | *m*CPBA | 2 | 94 |
| 3 | nHF/Pyridine | 4-$CF_3C_6H_4I$ | *m*CPBA | 24 | 62 |
| 4 | nHF/Pyridine | 4-$MeC_6H_4I$ | *m*CPBA | 1 | >99 |
| 5 | nHF/Pyridine | 4-$MeC_6H_4I$ | $NaIO_4$ | NR | |
| 6 | nHF/Pyridine | 4-$MeC_6H_4I$ | $Na_2S_2O_8$ | 24 | 25 |
| 7 | nHF/Pyridine | 4-$MeC_6H_4I$ | Oxone® | 24 | 12 |

[a] Yield was determined by GC analysis.

素酸水溶液を用いたとき首尾よくフッ素化体が得られた。そこでフッ素源について検討を行ったところ，フッ化水素/ピリジン溶液を用いたとき最も良い結果が得られた。次にヨードベンゼンの置換基を変えて検討したところ，電子求引性基であるトリフルオロメチル基を有する4-トリフルオロメチルヨードベンゼンでは反応性，収率が低下した。逆に電子供与性基であるメチル基を有する4-ヨードトルエンでは反応性が上がり，定量的に化合物が得られた。最後に酸化剤について検討したところ，過ヨウ素酸ナトリウムでは反応が進行せず，他の酸化剤も*m*CPBAに比べて反応性，収率ともに劣る結果と成った。以上の結果からDCE溶媒中でヨウ素試薬として触媒量の4-ヨードトルエン，酸化剤に*m*CPBA，フッ素源としてフッ化水素/ピリジン溶液を用いたときを最適条件として基質検討を行うこととした。

最適条件にてβ-ケトエステルのα位へのフッ素化反応およびフッ素の環化付加反応に対する基質一般性の検討を行った。その結果，高収率，短時間，そして基質一般性高く目的物を得ることができた。




本反応では同種の条件で異なる2つの基質に対して効率よくフッ素化体を与えた。

[Reference]

[1] (a) N. Shibata, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204. (b) N. Shibata, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157.

[2](a) S. Hara, et al. *Chem. Commun.* **1996**, 1899. (b) T. Kitamura, et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2392. (c) C. Nevado, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469.

[3] Q. Wang, et al. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1818.

2P-33

# FBSMを用いるモノフルオロメチルインドール類のOne-Pot型不斉合成

名古屋工業大学大学院　工学研究科　柴田研究室
○松崎浩平・古川達也・徳永恵津子・柴田哲男

## Asymmetric Synthesis of Monofluoromethylindoles Using FBSM via One-Pot Reaction

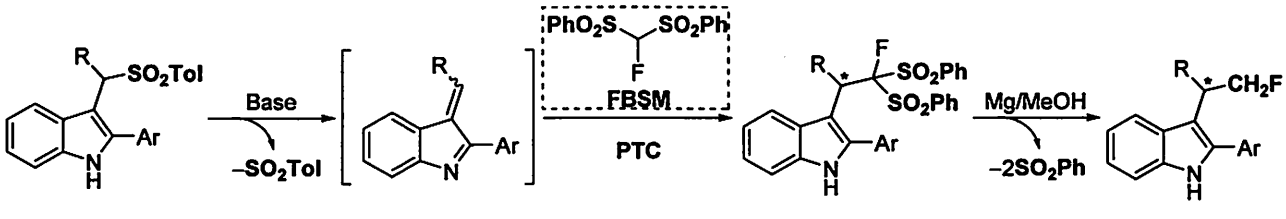
Kohei Matsuzaki*, Tatsuya Furukawa, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

The highly enantioselective addition of 1-fluoro-1,1-bis(phenylsulfonyl)methane (FBSM) to vinylogous imines generated *in-situ* from 2-aryl-3-(1-arylsulfonylmethyl)indoles was achieved using chiral ammonium salts derived from cinchona alkaloids. A simple one-step reduction of the two phenylsulfonyl groups was realized under conventional Mg/MeOH conditions to furnish the monofluoromethylated indoles without major loss of enantiopurity. One pot conversion from 2-aryl-indoles with FBSM was also adaptable under the same reaction conditions. The key for this transformation is the effective use of the arylsulfonyl group.

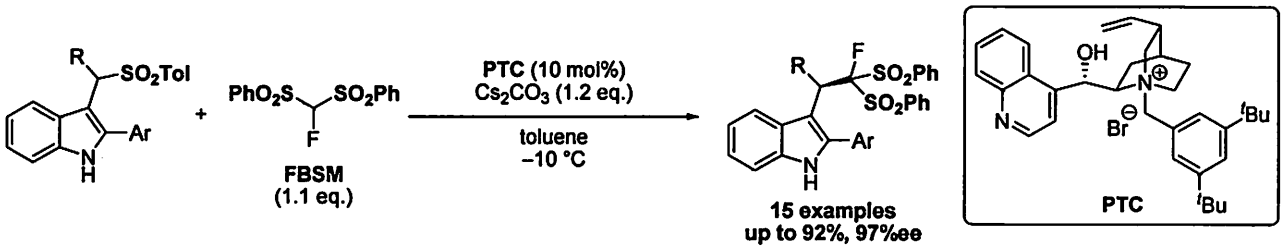
2-アリールインドール誘導体に対して，求核的モノフルオロメチル化試薬である FBSM (1-fluoro-1,1-bis(phenylsulfonyl)methane)[1] を不斉求核付加させることに成功した。本反応は相間移動触媒を用いることにより効率的に進行する。また脱スルホニル化により，モノフルオロメチルインドール類の合成に成功した。さらに本反応について One-Pot 型不斉反応に展開した。

医農薬低分子化合物にフルオロアルキル基を導入することで，その脂溶性や安定性，生理活性を劇的に転換させることが期待される。そのため，近年においてはフルオロアルキル基の導入法について多くの報告例がある。以前我々は，フルオロアルキル基の中でも導入方法が確立されていないモノフルオロメチル基に着目し，独自に開発した FBSM を用いてエナンチオ選択的マンニッヒ型反応を検討した [2]。本研究はインドール類についても同様に，塩基存在下によってビニロガスイミン中間体が生じる事を利用して，相間移動触媒 (PTC; Phase Transfer Catalyst)を用いた FBSM の不斉共役付加による，モノフルオロメチルインドール類の合成を検討した。

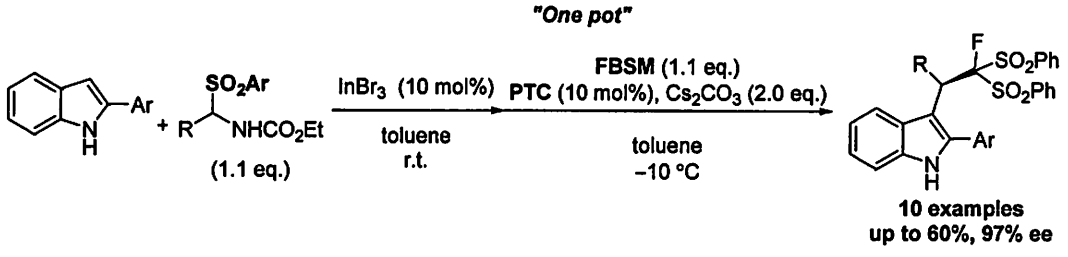
本反応の特徴は，アリールスルホニル基 ($SO_2Tol$, $SO_2Ph$)がインドール類及び FBSM の両方を活性化することで，本反応を円滑に進行させている点である。



4 級アンモニウム塩の相間移動触媒を用いて反応条件の検討を行った。その結果，シンコニン由来の触媒を用いることで，FBSM 付加体の *R* 体をエナンチオ選択的に得ることに成功した。種々の反応条件の検討を行った結果，最適温度は–10 ℃ であり，塩基として炭酸セシウム，溶媒としてトルエンがそれぞれ最適であることが判明した。基質一般性について検討を行ったところ，いずれの 2-アリールインドール類に対しても高収率・高エナンチオ選択的に反応は進行した。一方で Ar がメチル基，もしくは無置換であったときエナンチオ選択性は大幅に低下する事が判明した。これはインドールの 2 位炭素上の置換基の嵩が小さい場合，反応中間体であるビニロガスイミンの立体制御が困難である事を示唆している。




続いて本反応の条件を利用して，単純な 2-アリールインドール類から，ルイス酸として三臭化インジウムを用いることにより，One-Pot 型不斉反応への展開を試みた。具体的には，2-アリールインドール類と α-アミドスルホンを三臭化インジウム存在下によって反応させて，中間体を形成させる。続いて単離を行わず，先に述べた FBSM 及び相間移動触媒と炭酸セシウムを加えることによって，FBSM 付加体の合成を試みた。その結果，種々の 2-アリールインドール類について，段階的な反応に比べると，エナンチオ選択性が若干低下する傾向があったが，良好な収率かつエナンチオ選択性を得ることに成功した。




さらに得られた FBSM 付加体に対して，メタノール及び THF 中で金属マグネシウムを用いた還元的脱スルホニル化反応を検討したところ，光学活性を保持したままモノフルオロメチルインドール類への変換を達成した。本反応はインドール類に対する初の不斉モノフルオロメチル化反応である。本発表において逆立体の合成や X 線構造解析の結果についても報告する。

(1) (a) Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973. (b) Furukawa, T.; Kawazoe, J.; Zhang, W.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684.

(2) Mizuta, S.; Shibata, N.; Goto, Y.; Furukawa, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394.

2P-34

# 軸性不斉アニリン型アミノ酸類縁体による

# 五員環環化分子内不斉アルドール反応の開発

京大化研

○馬場智明 ・ 山本純也 ・ 古田巧 ・ 川端猛夫

# Intramolecular Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Axially Chiral Aniline-type Amino Acid Analogs

Tomonori Baba*, Junya Ymamoto, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

*Institute for Chemical Research, Kyoto University*

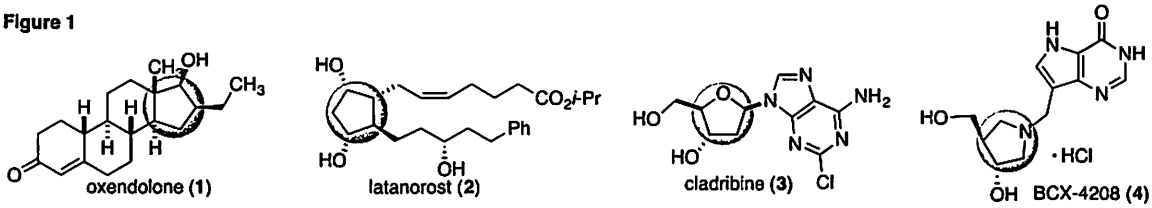
*Uji, Kyoto 611-0011, Japan*

*E-mail: furuta@fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp*

Stereoselective 5-membered ring forming intramolecular aldol reaction of 1,6-hexanedial derivatives has been achieved by developing axially chiral acid-base catalysts bearing aniline-type amine.
The reaction of 1,6-hexanedial (**9**) in the presence of aniline-type amino sulfonamide catalyst (*R*)-**8** afforded *anti*-**10** in high enantioselectivity (97% ee) with excellent *anti*-selectivity (*anti* : *syn* = 94 : 6).

前立腺治療薬オキセンドロン (**1**)、緑内障治療薬ラタノプロスト (**2**)、抗悪性腫瘍薬クリドリビン (**3**)、抗悪性腫瘍薬として研究が進められている BCX-4208 (**4**) のように、置換基を有するキラルな 5 員環骨格を部分骨格として有する医薬品は極めて多く、環内に酸素原子や窒素原子を含んだ誘導体を含めるとその数は枚挙に暇が無い (Figure 1)。そのため、その効率的な不斉合成法の開発はこれらの医薬品の短段階合成に向けて重要な課題となる。1,6-ヘキサンジアール類の分子内不斉アルドール反応 (Scheme 1) は、さらなる分子変換に有用な β-ヒドロキシアルデヒド部を 5 員環上に立体化学を制御しつつ付与できる有用な反応であるが、その高立体選択的な反応はこれまで達成されていない。

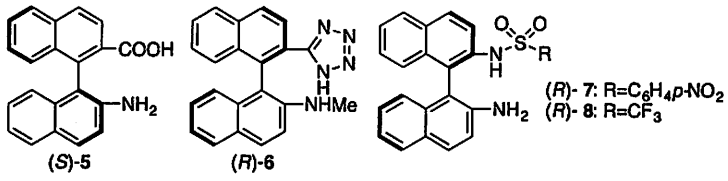
Figure 1



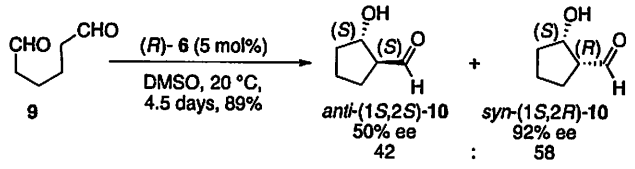

当研究室ではこれまでビナフチル骨格に直結したアニリン型アミノ基とカルボキシル基を持つ軸性不斉アミノ酸 **5** の合成を行ってきた[1]。また、**5** の改良合成法も開発し[2]、カルボキシル基をその等価体であるテトラゾール基に変換した軸性不斉アミノ酸類縁体 **6** を合成した (Figure 2)。

この **6** の有機分子触媒としての機能を検討したところ、1,6-ヘキサンジアール (**9**) の5員環環化分子内不斉アルドール反応を触媒することがわかった。すなわち、DMSO 中で 5 mol% の (*R*)-**6** 存在下、反応を行ったところ、ジアステレオ選択性 (*anti*-**10** : *syn*-**10** = 42 : 58) に問題を残すものの、*syn*-(1*S*,2*R*)-**10** を 92% ee という高いエナンチオ選択性で与えることを明らかにした (Scheme 1)。

Figure 2




Scheme 1




今回、このジアステレオ選択性の改善を目的に **6** と同様に塩基部としてアニリン型アミノ基を持ち、酸部としてスルホンアミド基を持つ酸性度の異なる軸性不斉触媒 (*R*)-**7**, **8** を合成し, その立体選択性を検討した (Figure 2)。**9** を基質として DMSO 中で触媒スクリーニングを行った (Table 1)。その結果、

Scheme 2

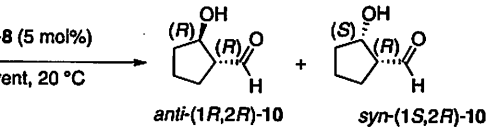



Table 1

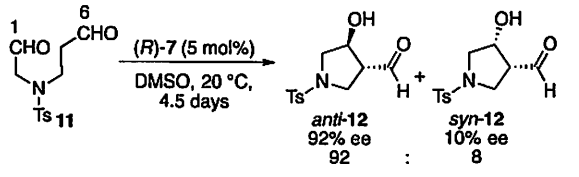
| entry | solvent | time | yield (%)[a] | ee (%) *anti* / *syn* | dr *anti* : *syn* |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | DMSO | 4 h | 41 | 86 / 31 | 78 : 22 |
| 2 | DMF | 4 h | 65 | 95 / 36 | 82 : 18 |
| 3 | acetone | 24 h | 70 | 95 / 34 | 89 : 11 |
| 4 | $CH_3CN$ | 36 h | 47 | 89 / 16 | 83 : 17 |
| 5 | THF | 30 h | 79 | 97 / 12 | 94 : 6 |

a) Determined by integration of $^1$H NMR

**8** が 86% ee で *anti*-(1*R*,2*R*)-**10** を与えた (Entry 1)。そこで **8** についてさらに溶媒効果の検討を行ったところ (Entries 2-5) 、THF 中で、最も高いジアステレオ選択性 (*anti*-**10** : *syn*-**10** = 94 : 6)とエナンチオ選択性 (97% ee) で *anti*-(1*R*,2*R*)-**10** を与えることを明らかにした (Entry 5)。このアルドール反応のようなエナミン機構で進行する反応においては、求核性、塩基性ともに弱いアニリン型アミノ基には触媒活性が期待されておらず、これまで検討がなされていなかった。今回、適切な分子設計を施せば、アニリン型アミノ基を持つ酸-塩基型分子もアルドール反応の有用な触媒となることを初めて明らかにした。

さらに **11** のような窒素原子を含んだ基質を用いて5員環環化分子内不斉クロスアルドール反応の検討を行った。(*R*)-**7** を触媒とした場合には6位アルデヒド基がアルドールドナーとなり選択的にクロスアルドール反応が進行した。この場合も *anti* 選択的に反応が進行し、*anti*-**12** を高エナンチオ選択的に与えることを明らかにした (Scheme 3)。現在、*anti*-**12** から **4** (Figure 1) への誘導を検討している。

Scheme 3





1) Furuta, T.; Yamamoto, J,; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Masu, H.; Azumaya, I.; Kan, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem*, **2010**, *75*, 7010-7013.

2) Furuta, T.; Nikaido, M.; Yamamoto, J.; Kuribayashi, T.; Kawabata, T. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1312-1318.

2P-35

# ミディアムフルオラスストラテジーに基づく簡易ペプチド精製法の開発

名城大学 農学部
○遠藤菜月・小林佑基・塩入孝之・濱本博三・松儀真人

# Development of Facile Purification Method for Dipeptide Synthesis Using Medium Fluorous Strategy

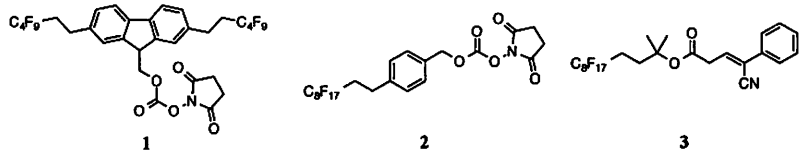
Natsuki Endo*, Yuki Kobayashi, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
100562010@ccalumni.meijo-u.ac.jp

A facile methodology for the separation of fluorous peptides using medium fluorous strategy was developed. Molecules bearing a medium fluorous tag could be effectively separated from non-fluorous components by increasing the water content of the crude reaction mixture and subsequent filtration. The purification strategy would be one of the most practical methods for various peptide-forming reactions in terms of process chemistry.

はじめに

有機合成分野におけるフルオラスケミストリーでは、ライトフルオラスケミストリーとヘビーフルオラスケミストリーがこれまで相補的に展開されてきたが、[1] 当研究室では両者の長所を兼ね備え、かつ短所をなくした「ミディアムフルオラスケミストリー」を新領域として提唱し展開している。「ミディアムフルオラスケミストリー」は、溶媒の組成変化に基づく標的分子の物性制御を基点としたケミストリーであり、これまで当研究室では、効率的な合成反応や反応後の簡便な精製を達成するために本手法を利用してきた。[2] 今回演者は、このミディアムフルオラスストラテジーをペプチド合成に応用することで、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作を必要としないペプチドの簡易精製プロセスが可能になると考えた。すなわち、ミディアムフルオラスタグをアミノ酸の保護基として用い、保護、縮合及び脱保護時の各段階において反応後の溶媒組成を疎フルオラス性へと変化させれば、ミディアムフルオラス修飾されたターゲット分子のみが結晶化し、簡便な単離精製が可能になるものと考えた。

そこでまず演者は、40-60% のフッ素含量のミディアムフルオラスタグを有する Fmoc 試薬 **1**、[3a]Cbz 試薬 **2**、[3b]Boc 試薬 **3** [3c] を保護基として用いた単純なジペプチド合成をモデル実験として行い、保護、縮合及び脱保護の各段階における簡易精製の可能性を調べた。

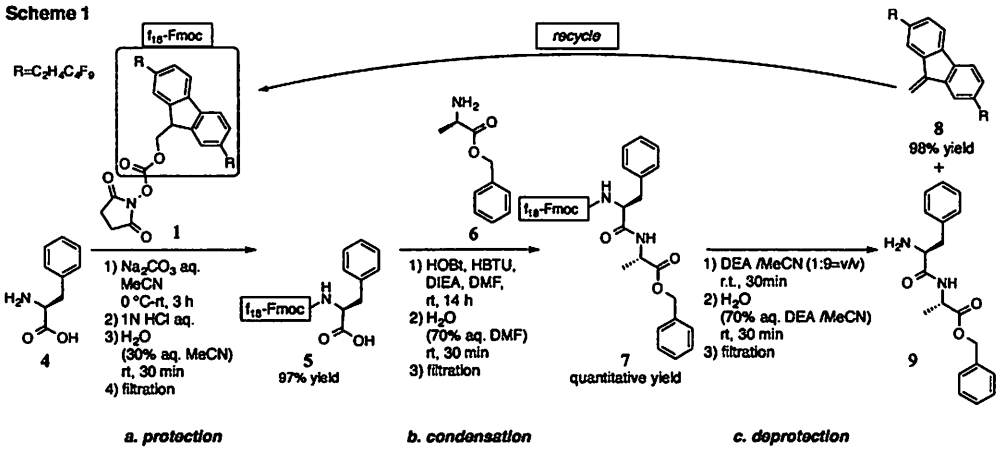



**1** fluorous-Fmoc reagent　**2** fluorous-Cbz reagent　**3** fluorous-Boc reagent

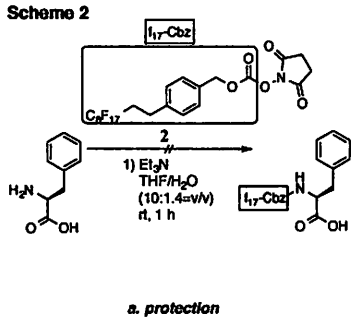
**Figure 1. Fluorous protecting reagents**

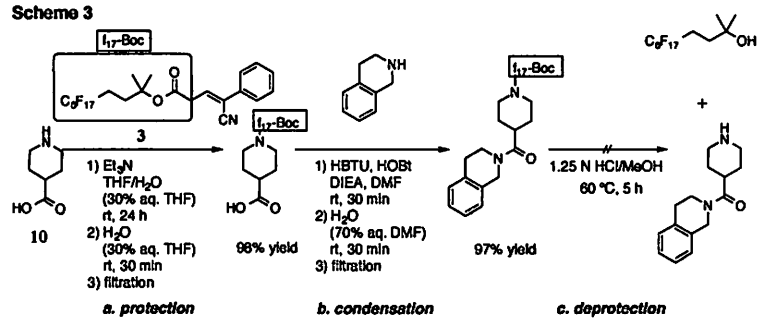
実験と結果

Scheme 1 にフルオラス Fmoc 試薬 **1** を用いたジペプチドの合成検討結果を示した。$C_4F_9$ タグを有する **1** を用いた L-フェニルアラニン **4** の保護段階では、反応終了後に 30% アセトニトリル水溶液になるように反応系に水を添加することで、濾過操作により収率よく保護体 **5** を得ることができた (Scheme 1a) 。得られた **5** と L-アラニンベンジルエステル **6** との縮合反応では、反応終了後に 70% DMF 水溶液になるように反応系に水を添加すれば、この場合も濾過操作により定量的にジペプチド保護体 **7** のみが得られることがわかった (Scheme 1b) 。最後に脱保護段階について検討した結果、反応終了後に反応溶媒を 70% アセトニトリル水溶液の濃度に調製すれば、副生成物のジベンゾフルベン体 **8** を濾過により完全に除去でき、ジペプチド **9** を煩雑な操作なしで単離できることがわかった。なお **8** はハイドロボレーション / 酸化反応を経由してフルオラス Fmoc 試薬 **1** に再生可能である。[4)]




同様にフルオラス Cbz 試薬 **2** を用いて各反応段階での簡易精製について検討したが Scheme 2 の条件下では、保護段階で水を添加しても目的生成物は結晶化しなかった。一方、フルオラス Boc 試薬 **3** とイソニペコチン酸 **10** を用いた縮合反応系の保護及び縮合では目的化合物を濾過操作により単離することはできたが、脱保護段階においてフルオラス Boc 基由来の副生成物が生じたため、系内への水の添加による簡易精製はできなかった (Scheme 3) 。




まとめ

ミディアムフルオラス Fmoc 試薬 **1** を保護基として用いれば、ジペプチド合成における保護、縮合、及び脱保護のすべての精製段階において、濾過操作のみで目的化合物を簡便に単離できることがわかった。今後、様々なアミノ酸を用いた縮合反応での各精製過程のルーティン化に向けて精査する予定である。

**References**

1) D. P. Curran, "Light Fluorous Chemistry-A Users Guide", in *The Handbook of Fluorous Chemistry*, (Eds: J. Gladysz, I. Horváth, D. P. Curran), WILEY-VCH: Weinheim, 2004, pp. 128-155. 2) (a) Matsugi, M. et al. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6573. (b) Matsugi, M. et al. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3885. 3) (a) Matsugi, M. et al. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 713. (b) Curran, D. P. et al. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4643. (c) Curran, D. P. et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4261. 4) 日本プロセス化学会 **2010** サマーシンポジウム 講演要旨集 pp. 150

2P-36

# ジメチルスルホキシドの分解に及ぼす硫酸・酢酸の影響

横浜国立大学大学院環境情報学府
○馬場崎勇太・熊崎美枝子・三宅淳巳

# The influence of sulfuric acid and acetic acid on the decomposition of Dimethyl Sulfoxide

Yuta Babasaki, Mieko Kumasaki, Atsumi Miyake*
Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University
79-7 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama 240-8501, Japan
atsumi@ynu.ac.jp

Dimethyl Sulfoxide (DMSO) has high-dissolving ability, high-permeability, and low-toxicity feature. DMSO is widely used as solvent, oxidizing agent, washing material. But several explosion accidents resulting from DMSO occurred and its decomposition mechanism is still unknown. This study aimed at elucidating decomposition mechanism of DMSO under acidic condition, and analyzed thermal behavior of decomposition and decomposition products.

## 1.はじめに

ジメチルスルホキシド(DMSO)は高溶解能、高浸透性、低毒性といった性質を持ち、合成反応の溶媒や酸化剤、洗浄剤として利用されている。しかしDMSOの分解に起因した爆発事故が過去に生じており、特に酸性条件では分解が促進されることが分かっている[1]が、その詳細な分解機構について解明出来ていない。よって本研究では硫酸及び、酢酸条件下におけるDMSOの分解特性の解明を目的とし、酸混合時の分解反応の熱挙動及び分解生成物を解析した。

## 2.試料

本研究では試料にDMSO:純度99.9 %(東レ・ファインケミカル)、硫酸:純度96.8%(和光純薬工業)、酢酸:純度99.7 %(和光純薬工業)を用いた。各種の酸をDMSOのモル濃度に対して、水素イオン濃度が1,10 mol%となるように混合し試料とした。

## 3.実験結果

### 3.1 DMSOの熱分解に及ぼす硫酸・酢酸の影響

硫酸・酢酸の混合によるDMSOの熱挙動への影響について検討するためにDSC Q-200(TA Instruments)を用いて、示差走査熱量測定(DSC)昇温試験を行った。金メッキを施したSeiko製SUS303製容器に、Ar雰囲気下で試料を約2 mg秤量して密封し、

昇温速度を 3 K/min、温度範囲を 40~400 °C で測定した。Ar 雰囲気における硫酸混合系、酢酸混合系それぞれの DSC 曲線を Fig.1 に示す。DMSO 単体と比べて硫酸混合系及び酢酸混合系では、低温側で発熱が生じていることが分かった。またプロトン濃度が高くなると、より低温で発熱することが分かった。

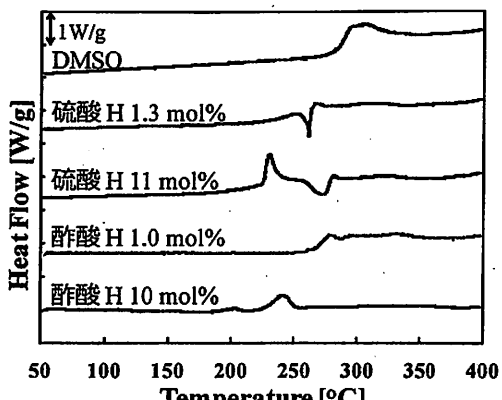


Fig.1 DSC curves of DMSO, Sulfuric Acid mixture and Acetic Acid mixture in Ar

### 3.2 断熱条件における DMSO/酸混合系の熱挙動

DMSO/酸混合試料を、断熱熱量計 ARC(TIAX)を用いて窒素雰囲気下で発熱速度や圧力挙動の測定し、また測定後の試料を GC によって測定した。ARC による自己発熱速度の測定結果を Fig.2 に示す。同程度の濃度では硫酸の方がより低い温度で発熱を生じた。DMSO 中で硫酸は酢酸よりもプロトンが解離しているためと考えられる。しかし最大自己発熱速度は酢酸の方が高くなった。これは酢酸も分解したためと考えられる。また ARC 測定後の分解生成物を GC によって分析した結果を Fig.3 に示す。硫酸・酢酸を混合させた試料では、DMSO の主な分解生成物 [2](メチルメルカプタン、ジメチルスルフィド DMS、ジメチルジスルフィド DMDS、ビスメチルチオメタン BMM)に変化は見られなかった。よって硫酸・酢酸を混合させた場合も同様に、DMSO の分解反応が生じていると考えられる。しかし ARC 測定後の試料の色が DMSO 単体は淡橙黄色であったのに対し、酸混合系は黒茶色であったため、単体の分解とは異なる反応も生じていると考えられる。また酸混合系では DMSO 単体よりもメチルメルカプタンを生成している。よって酸がメチルメルカプタンを生成する反応を促進するため、発熱開始温度が低下していると考えられる。しかし、硫酸、酢酸混合系で発熱開始温度や最大自己発熱速度が異なることから、プロトン量が DMSO の分解反応を開始する原因ではないと考えられる。

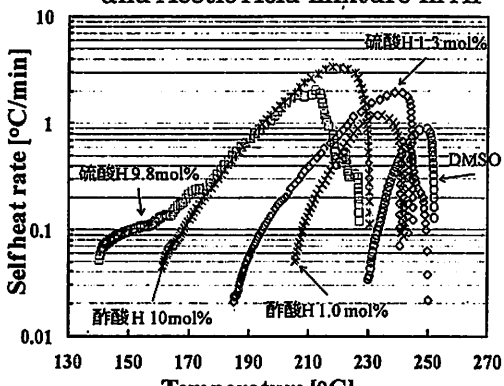


Fig.2 Self heat rate of DMSO, Sulfuric Acid mixture, and Acetic Acid mixture in $N_2$

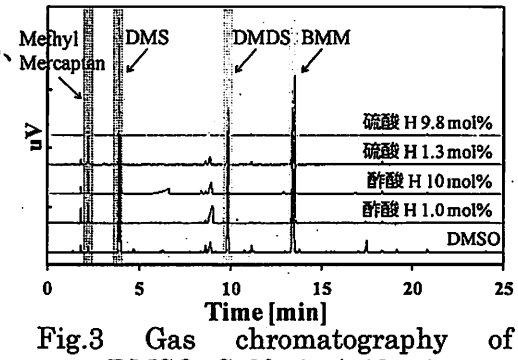


Fig.3 Gas chromatography of DMSO, Sulfuric Acid mixture, Acetic Acid mixture after ARC


参考文献

[1] T. M. Santosusso et al., *Tetrahedron Letters*, 48, 4255-4258 (1974)

[2] D. L. Head et al., *Tetrahedron Letters* 16, 1405-1408 (1973)

2P-39

# AZADO-銅協奏型触媒を用いた アミノアルコール類の高化学選択的空気酸化反応

東北大院薬
○笹野裕介・長澤翔太・西山智弘・澁谷正俊・岩渕好治

# Highly Chemoselective Aerobic Oxidation of Amino Alcohols by AZADO-Copper Catalytic Systems

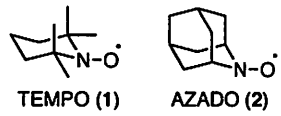
Yusuke Sasano*, Shota Nagasawa, Tomohiro Nishiyama, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan
y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

Direct oxidation of "unprotected" amino alcohols to corresponding amino carbonyl compounds is generally difficult because of side reactions caused by electron-rich amino groups. Herein, we report highly chemoselective aerobic oxidation of amino alcohols to amino carbonyl compounds catalyzed by 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO)-copper catalysis. This catalytic system oxidized not only alcohols having *tert*-amino groups but also those having *sec*- or primary amines in good to high yield under mild conditions (ambient temperature and pressure).

アルコールの酸化反応は，有機合成化学上最も基本的な反応の 1 つであり，これまで幾多の優れた手法が開発されてきた．しかしながら，無保護のアミノ基を有するアルコールを対応するアミノカルボニル化合物へと直接的に酸化することは，電子豊富なアミノ基窒素原子からの副反応が併発するために，今なお一般的に困難な課題とされている．今回発表者らは，アザアダマンタン型ニトロキシルラジカルと銅(I)の協奏型触媒系を適用することで，アミノアルコールのアルコール選択的空気酸化を達成したので報告する．

TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl; **1**) に代表されるニトロキシルラジカルを触媒として用いるアルコール酸化反応は，その安全性や環境調和性から，医薬品のプロセス合成に適用可能な数少ないアルコール酸化反応として知られている．これまで当研究室では，アザアダマンタン型ニトロキシルラジカルである 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO; **2**) が，その軽減された立体要求性と触媒骨格の安定性により，TEMPO では酸化不可能であった嵩高い二級アルコールの酸化を可能とし，TEMPO の 20 倍以上の触媒回転数を発現することを示してきた．[1] AZADO 酸化は，キログラムスケールでのアルコール酸化にも適用可能であった．[2] さらに最近では，AZADO 類を触媒とし，分

**Figure 1**: Nitroxyl Radicals

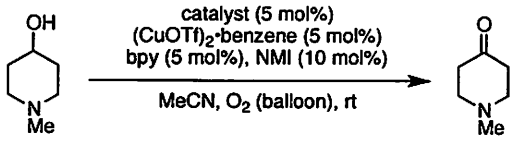



TEMPO (1) AZADO (2)

子状酸素，またはアゾジカルボキシレートをバルク酸化剤とする手法を報告した．[3] これらの手法は，糖誘導体のアルコールや核酸誘導体のアルコールなど，高度に官能基化された基質にも適用可能であった．しかしながら，これらの手法もアミノアルコールの酸化には適用できず，反応が全く進行しないという結果に留まっていた．

上述の状況の中，2011 年に Stahl らによって，TEMPO と銅(I)を触媒とするアルコールの空気酸化反応が報告された．[4] 本法は，アルコールの酸化に高度な化学選択性を発現し，常温，常圧空気開放系という条件下，アセタールやスルフィド等の種々の官能基を有するアルコールを対応するカルボニル化合物へと良好な収率で酸化する．しかし，アミノアルコールに対する適用性については未解明であった．そこで，*N*-methyl-4-piperidinol を基質とし，本法における TEMPO と AZADO の触媒活性を比較検討した．その結果，TEMPO では低変換率で反応が途中停止してしまうのに対し，AZADO は速やかに定量的な変換率で対応するアミノケトンを与えた．なお，一級アルコールである 6-(dimethylamino)-1-hexanol を基質とした場合においても，AZADO は TEMPO の活性を上回ることを確認している．

**Scheme 1**: Oxidation of an Amino Alcohol

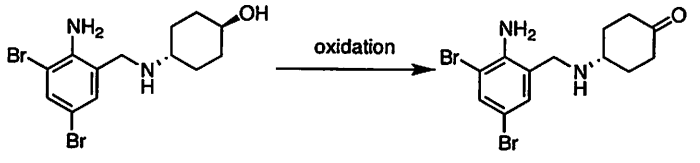



catalyst = **TEMPO (25% conv./24 h)**
**AZADO (100% conv./45 min)**

(Notes) bpy = 2,2'-bipyridyl; NMI = *N*-methylimidazole;
Conversions were determined by $^1$H-NMR of crude products.

条件の最適化の結果，[AZADO (1 – 3 mol%), CuCl (3 mol%), 2,2'-bipyridyl (3 mol%), DMAP (6 mol%), MeCN, air (open), rt]という条件が最適であった．本手法は 4-piperidinol 基質に加え，三級，または二級アミンを有する嵩高い二級アルコールをも効率的に酸化し対応するカルボニル化合物を高収率で与えることが明らかとなった．また本手法は，エステル，ハロゲン等の他の官能基を許容するのみならず，一級アミン存在下にも，アルコールを選択的に酸化した．本手法は，他の一般的なアルコール酸化反応の適用が困難な多官能基化されたアミノアルコール基質に対しても適用可能であり，高収率で対応するケトンを与えた (**Table 1**).

**Table 1**: Comparison of Oxidation Methods




| entry | conditions | NMR yield[a] / time |
|---|---|---|
| 1 | AZADO-CuCl (3 mol%), air (open) | 97%[b] / 2 h |
| 2 | DMP (1.5 eq.) | dec. / 1 h |
| 3 | TPAP (5 mol%), NMO (1.5 eq.) | < 1% / 12 h |
| 4 | PCC (1.5 eq.) | 14% / 2 h |
| 5 | DMSO (4 eq.), $(COCl)_2$ (2 eq.) $Et_3N$ (6 eq.) | 10% / 2 h |

[a] 1,3,5-trimethoxybenzene was used as an internal standard.
[b] Isolated yield.

ポスター発表では，条件の最適化と基質適用性を含む，検討結果の詳細について報告する．[5]

**References**: (1) (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412. (b) Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y.; *Synthesis* **2011**, 3418. (2) 『使える！有機合成反応 241 実践ガイド』化学同人 (2010) (3) (a) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497. (b) Hayashi, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3005. (4) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901. (5) Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Manuscript in preparation.*

2P-40

# アリールピペラジン類の新合成探索：最近の進歩

[1]（株）ＤＮＰファインケミカル宇都宮、[2]大日本印刷（株）、[3]高崎健康福祉大学
○安田実[2]・半杭正彦[1]・鈴木良信[1]・髙橋康弘[1]・池田伸[2]・門馬良成[2]・鳥澤保廣[3]

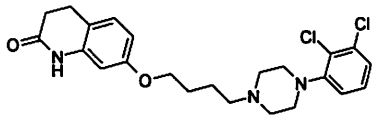
## Proess Research on Important Aryl Piperazines

Minoru Yasuda*[2], Masahiko Hangui[1], Yoshinobu Suzuki[1], Yasuhiro Takahashi[1], Sin Ikeda[2], Yoshinari Monma[2], Yasuhiro Torisawa[3]
[1]DNP Fine Chemicals Utsunomiya Co., Ltd., [2]Dai Nippon Printing Co., Ltd., [3]Takasaki University of Health and Welfare
1-3, Midorigahara 1-chome, Tsukuba-Shi, Ibaraki, 300-2646, Japan
Yasuda-M9@mail.dnp.co.jp

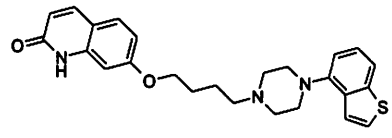
Our continuing process research on aryl piperazines has already focused on the drug substances such as Aripiprazole (**1**) and its post candidate, Brexpiprazole (**2**). Further continuing endeavor along lines has now focused on the new target Olanzapine (**3**), Quetiapine (**4**), Blonanserin (**5**) and Lurasidone (**6**), describing herein the most recent progress.

**Fig. 1** Important Aryl Piperazine Structures Updates

A. Otsuka Structures

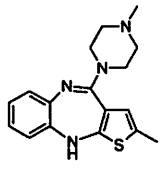


**Aripiprazole (1)**

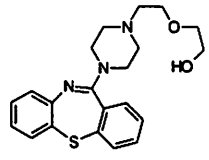


**Brexpiprazole (2)**

B. GSK & AZ Structures

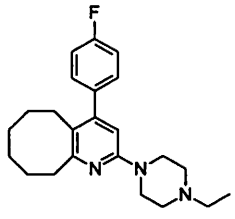


**Olanzapine (3)**

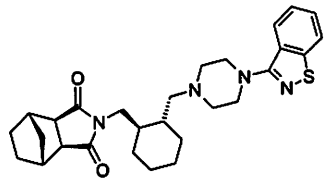


**Quetiapine (4)**

C. Dainippon Sumitomo Structures



**Blonanserin (5)**

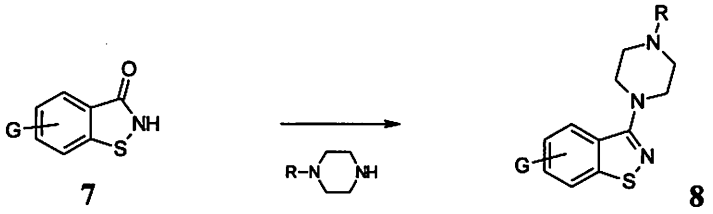


**Lurasidone (6)**

近年、世界の医薬品市場において、向精神薬の売上が伸張している。アリピプラゾール（**1**）の世界売上である6,466億円（2012年）を筆頭に、さらなる売上の伸びが期待されている。当社で検討課題として挙がっている化合物群を示す（Fig. 1）。前回我々は、2011年第37回反応と合成シンポジウムにて、**1**のアリールピペラジン部分の合成についてワインバーグアミノ化とその異常反応を報告した。またブロナンセリン（**5**）の部分構造である、ピリジンα位ピペラジル化反応について種々検討した。

今回は、大日本住友製薬が開発したルラシドン（**6**）の基本骨格について、グリーンケミストリーを指向した基本方針を示す。まず、最も簡便かつ一般的なアミド → アミジン縮合反応の主な検討結果をまとめた（Scheme 1）。

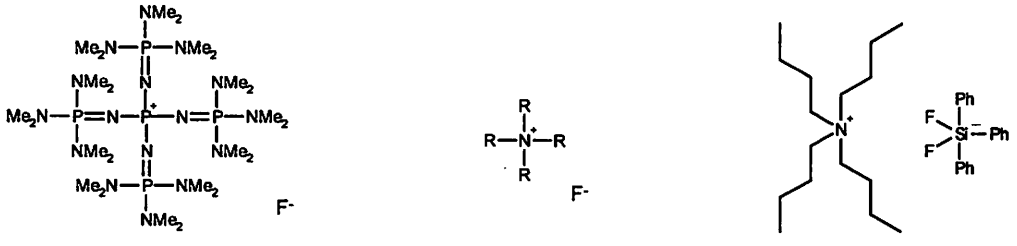
**Scheme 1**




| Substrates | Catalysts | Conditions | Results |
|---|---|---|---|
| G = H | $MX_n$ ($MnCl_2$, $FeCl_3$, $CoCl_2$, $NiCl_2$, $CuCl_2$, $ZnCl_2$) | toluene reflux | —— |
| G = H | 2,4,6-Tris(3,4,5-trifluorophenyl)boroxin | toluene reflux | —— |
| G = H | EDC, HOBt | $CH_2Cl_2$, 25 ℃ | —— |
| G = H | CDI | THF, 25 ℃ | —— |
| G = H | none (neat) | 150 ℃ | —— |

これら試行錯誤の後に、さらに酸触媒、縮合剤について徹底的な文献調査を行い、東北大・根東らに代表される$P^+-X^-$型フルオロオニウム塩に注目した[1]（Fig. 2）。このC−Hアミノ化にも適用できる$P^+-X^-$型試薬反応について、最新の検討結果について報告する予定である。

**Fig. 2**




**References**

1) Y. Kondo *et al*, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9771-9773.

2P-41

# 定量 NMR 法の原薬開発研究・品質管理への適用

エーザイ・プロダクトクリエーション・システムズ　原薬研究部・分析研究部
○堀昌樹・赤尾淳史・大江浩志・尾田光生・渡部貴文・澁口奈央

# Application of Quantitative NMR Techniques to API Development Research and Quality Control

Masaki Hori[1]*, Atsushi Akao[1], Hiroshi Ohe[1], Mitsuo Oda[1], Takafumi Watanabe[1], Nao Shibuguchi[2]
[1] API Research Japan, Pharmaceutical Science & Technology, Eisai Product Creation Systems
[2] Analytical Research, Pharmaceutical Science & Technology, Eisai Product Creation Systems
[1] 22, Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
m3-hori@hhc.eisai.co.jp

Recently, research on quantitative NMR (qNMR) technique has been advanced. Using qNMR technique, we can obtain the absolute quantification value of the material and qNMR technique is theoretically able to determine the purity of any compound. We established the quantification method of residual solvents in material A and conducted the analytical method validation study in accordance with ICH Q2 guideline. The validation results all met the acceptance criteria and demonstrated that the established method is suitable for the residual solvents analysis.

NMR(核磁気共鳴)法は，有機合成分野では定性・構造決定のツールとしての利用が一般的であるが，その原理上定量性を有しており，昨今定量分析への応用に関する研究が進んでいる。NMR による定量分析法（以下，定量 NMR 法）は，以下に示すようなメリットを有している。

1) 測定対象化合物そのものの標準物質が不要である。
2) 適切な内標準物質を設定することで、いかなる化合物にも適用可能である。最近は SI（国際単位系）にトレーサブルな定量 NMR 用内標準物質が市販されている。
3) 水分・残留溶媒量などに関係なく，測定対象物質の絶対定量が可能である。

以上の点から，弊社においても定量 NMR 法の原薬開発研究あるいは原薬品質管理への応用を企図し，様々な検討を進めてきた。本発表では実用化の一例として，原薬出発物質（以下，Material A）の残留溶媒試験法に定量 NMR 法を適用した例を紹介する（当該分析法では内標準物質の代わりに，Material A の量を基準として定量した）。

残留溶媒試験法はガスクロマトグラフィー(GC)を用いて設定するのが一般的であるが，Material A は GC 条件下で不安定であるために GC 法を設定できなかった。そのため，代わりに定量 NMR 法での試験法を設定した。NMR 装置にてデフォルトで設定されているパラメータは定性分析への利用を前提として定量精度よりも感度を優先しているため，そのまま用いても一定程度の定量性は

得られるが，原薬出発物質の規格分析法としてGCと同等以上の精度を得ることはできない。そこで，遅延時間，取り込み時間などのパラメータを最適化し，高い定量性を得る試験条件を決定した。また，この試験条件がMaterial Aの規格分析法として妥当であることを実証するために，ICH Q2ガイドライン[1]に準拠した方法で分析法バリデーションを実施した。その結果，ICH Q2ガイドラインに示された各パラメータにつき判定基準を満たす結果が得られ（＝バリデーション成立），当該分析法がMaterial Aの残留溶媒試験法として妥当であることが示された (Table 1)。

**Table 1　Validation Results of Residual Solvents Test Method**

| Validation Parameters | Acceptance Criteria | Results |
|---|---|---|
| Specificity | Not to overlap the signals mutually | Not overlapped |
| Quantitation limit (QL) | To be the relative standard deviation (RSD) not more than 10% at estimated QL level. | For each solvent, RSD at estimated QL level were 3-5%, enough lower than the criteria. |
| Detection limit (DL) | To be the RSD not more than 30% at estimated DL level. | For each solvent, RSD at estimated DL level were 10-12%, enough lower than the criteria |
| Linearity | The correlation coefficient (r) of the regression line should be not less than 0.990. | Correlation coefficient (r) of each solvent were 0.999-1.000 |
| Accuracy | Average recoveries on three different concentration levels should be 100 ± 30%. | For each solvent, average recovery values were 88-97%. |
| Precision (Repeatability) | The RSD of six times analyses of 1% level solution should be not more than 10%. | For each solvent, RSD of six times analyses were 0.9% - 1.0%, enough lower than the criteria. |
| Range | The range stands for scopes of the concentrations which conform to the specificities, the linearities, the accuracies and the precisions. | The range values of each solvent were at appropriate concentration level. |

今回の例からも分かるとおり，適切なパラメータを設定することで，定量NMR法により,従来のクロマトグラフィーと同等の精度をもった定量分析を行うことが可能である。測定対象物質の標準物質が不要であること，迅速な測定が可能であることなど，定量NMR法には従来のクロマトグラフィーにはないメリットがある。原薬の開発研究段階，品質管理における，本技術の更なる活用が期待される。

1）ICH Guideline: Q2(R1) "VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY"

2P-42

# 超原子価ヨウ素試薬を用いた非対称ビアリール化合物のトリフルオロメチル化反応の開発研究

名古屋工業大学大学院工学研究科
○岩本寛治，楊宇東，徳永恵津子，柴田哲男

# Transition-metal-free oxidative trifluoromethylation of unsymmetrical biaryls with trifluoromethanesulfinate

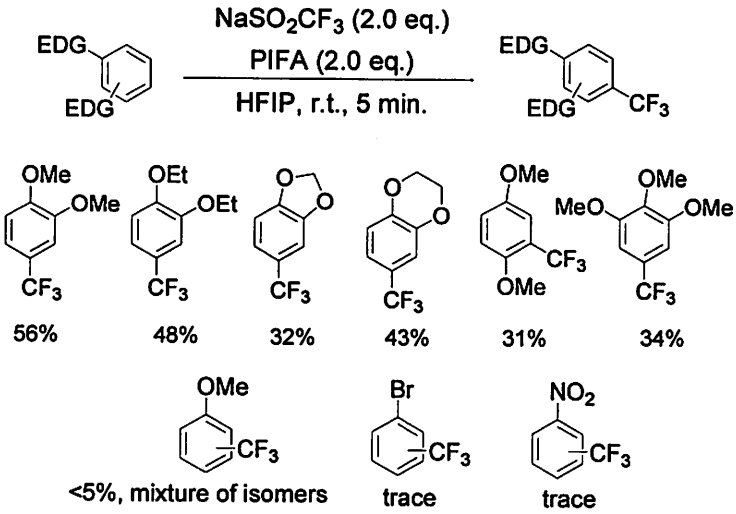
Kanji Iwamoto*, Yu-Dong Yang, Etsuko Tokunaga, Shibata Norio
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555
nozshiba@nitech.ac.jp

A transition-metal-free direct oxidative trifluoromethylation of unsymmetrical biaryls has been achieved by the simple combination of trifluoromethanesulfinate and phenyliodine bis(trifluoroacetate). This reaction could be completed within a short time. The trifluoromethylation is selectively observed on the electron-rich arenes.

トリフルオロメチル($CF_3$)基を有している芳香族化合物は，強い電子求引性や脂溶性の向上などの興味深い物性から医農薬分野や高分子材料の分野等で広く注目されている。

ここ数年非常に多くのトリフルオロメチル化反応の研究がなされ，遷移金属を用いることによりアリールハライド(Ph-X)やアリールボロン酸($Ph\text{-}B(OH)_2$)，また芳香族化合物(Ph-H)に対するトリフルオロメチル化反応が著しく進歩した[1,2]。しかしこれらの反応には遷移金属触媒を用いる必要があるため，生成物に金属が混入する可能性があり，医薬品の合成法に対する適用が制限されているのが現状である。そこで我々は，生物学的に魅力的な含フッ素芳香族化合物の設計及び遷移金属を用いない合成法の確立を行うこととした。基質としては医薬品や色素，ポリマー中に含まれる重要な構造モチーフであるビアリール化合物に注目した。そして，金属を用いず超原子価ヨウ素試薬

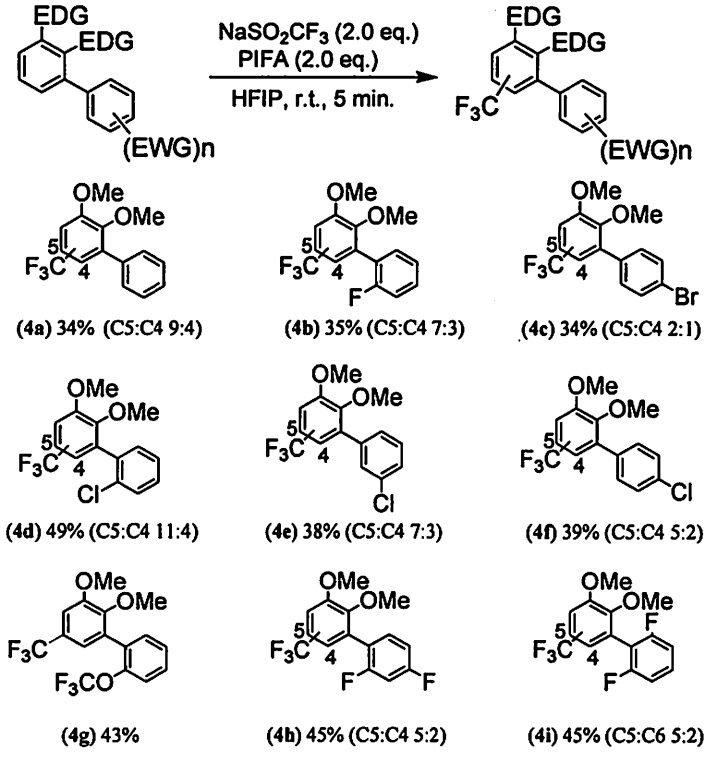
**Table 1**



のみを触媒として用い，室温にて芳香族化合物に対するトリフルオロメチル反応の検討を行った。初めに $Me_3SiCF_3$ や $CF_3H$, $CF_3I$ など求核的なトリフルオロメチル化試薬を用いて反応を試みたが，目的とする生成物は得られなかった。しかし $NaSO_2CF_3$ をトリフルオロメチル化試薬として用いた時に，PIFA 存在下において反応が 5 分で終了し，60%収率で目的生成物を与えた。次に，$NaSO_2CF_3$ と PIFA の量を最適化したところ，2.0 当量の $NaSO_2CF_3$ と PIFA を用いた時に最も良い収率で目的化合物が得られることが分かった。この最適条件において基質一般性の検討を行った（**Table 1**）。その結果，電子豊富なアリールに対するトリフルオロメチル化反応は一般的に中程度の収率で目的物が得られたが，電子不足のアリールに対しては反応がほとんど進行しなかった。この結果から，ビアリール中の 2 つのアリール基がその置換基により電気的性質に大きな差異をもっているとき，官能基選択的に，片方のアリールに対してのみトリフルオロメチル化反応が起きることが推測される。そこで同様の反応条件において非対称なビアリール化合物を基質として用い，トリフルオロメチル化反応を試みた（**Table 2**）。その結果，予想通りに電子豊富なアリールに対して選択的に反応が起こり，さらにそのアリール内でも中程度の 4,5-位置選択性が見られた。

結論として，今回我々は超原子価ヨウ素試薬を用いることにより，遷移金属触媒を必要としないアレーンに対する酸化的なトリフルオロメチル化反応の開発に成功した。また，ビアリール中の電子豊富なアリールに対して選択的にトリフルオロメチル化することに成功した[3]。

**Table 2**




(4a) 34% (C5:C4 9:4)　(4b) 35% (C5:C4 7:3)　(4c) 34% (C5:C4 2:1)

(4d) 49% (C5:C4 11:4)　(4e) 38% (C5:C4 7:3)　(4f) 39% (C5:C4 5:2)

(4g) 43%　(4b) 45% (C5:C4 5:2)　(4i) 45% (C5:C6 5:2)

**Reference**


1) S. Roy, B. T. Gregg, G. W. Gribble, V.-D. Le, S. Roy *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2161.

2) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048.

3) Y.-D. Yang, K. Iwamoto, E. Tokunaga N. Shibata, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5510.

2P-43

# 複核型含フッ素サブフタロシアニンの合成

名工大院工
○大井翔太・森　悟・徳永恵津子・柴田哲男

## Synthesis of Polynuclear Fluorine-containing Subphthalocyanines

Shota Oi*, Satoru Mori, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Department of Frontier material, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555
nozshiba@nitech.ac.jp

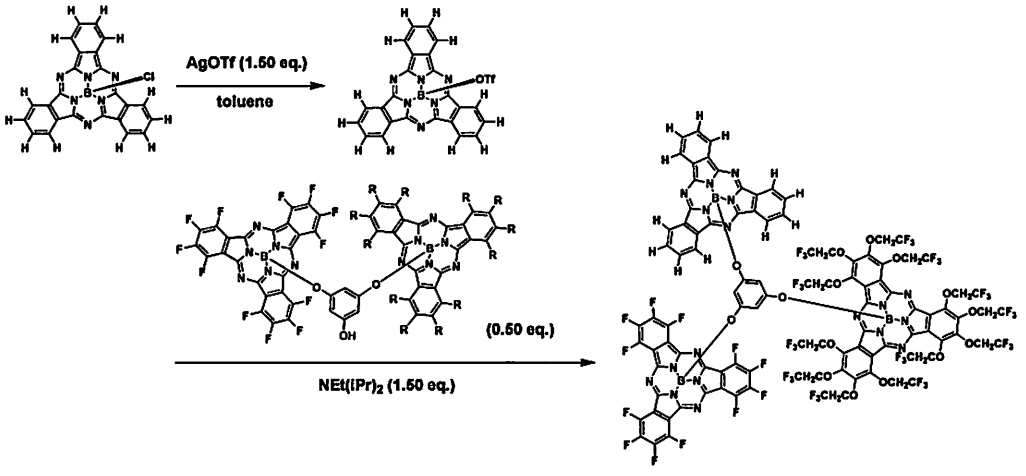
Subphthalocyanines (SubPcs), which can be regarded as phthalocyanine (Pc) analogues with lower symmetry, are nonplanar cone-shaped aromatic macrocycles composed of three diimino-isoindoline units *N*-fused around a boron centre. We disclosed the synthesis of novel TFEO substituted SubPcs, which have proved to be an effective precursor for the synthesis of diverse SubPcs bearing a variety of substituents at their axial position. The electron-withdrawing effect and non-aggregation property of the twelve trifluoroethoxy moieties have been found to dramatically facilitate nucleophilic axial ligand substitution reactions on the SubPcs. Herein, we synthesized polynuclear fluorine-containing SubPcs and analyzed spectral characteristics.

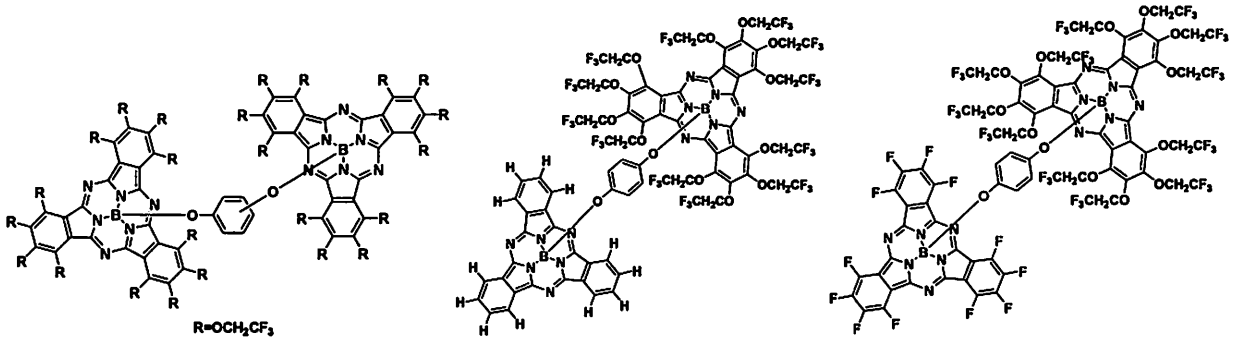
サブフタロシアニンはフタロシアニンと同様に広いπ空間を持つため、これらの分子は機能性色素として知られ、その電子共役系を利用した色素増感太陽電池や光線力学的治療等への応用が期待されている。フタロシアニンがジイミノインドリンユニットを四つ有し平面構造をとるのに対し、サブフタロシアニンでは三つであり、14π電子芳香族で円錐状構造をとることが計算化学ならびにX線結晶構造解析により明らかになっている。

サブフタロシアニンは本来電子豊富なπ空間を持つが、我々は強力な電子吸引性基である含フッ素置換基を施すことにより、中心部の電子が欠乏し、通常とは異なる挙動をとることを見出している。サブフタロシアニンは軸方向に化学種を持っている。最も一般的に用いられる化学種はクロロであるが、これは求核的に置換することが可能である。しかしサブフタロシアニンの軸位は反応活性が低く、置換反応は困難とされてきた。そこで当研究室ではサブフタロシアニンにトリフルオロエトキシ化を行い、サブフタロシアニンの中心を活性化し、軸方向に位置する化学種の置換反応の反応性を格段に向上させることに成功した。これを利用してアキシアル位に様々な置換基を有するサブフタロシアニンの合成に成功している(N. Shibata et al. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7554-7562.)。

そこで今回我々は、この置換活性を利用してサブフタロシアニンホモダイマー、ヘテロダイマー、ABC型トリマーの合成を行った。この際、トリフルオロエトキシサブフタロシアニン(TFEO-SubPc)はトリフ

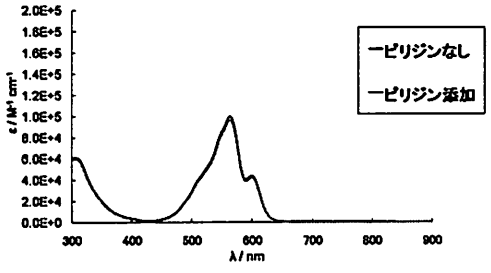
ルオロエトキシ基による置換活性を利用してフェノール誘導体に導入した。無置換サブフタロシアニン(H-SubPc)とフルオロサブフタロシアニン(F-SubPc)は置換活性が乏しいため、アキシアル位を一度トリフラートアニオンで置換して、置換活性を向上させてから導入した。また、合成した複核型サブフタロシアニンの分光学的性質も調べた。



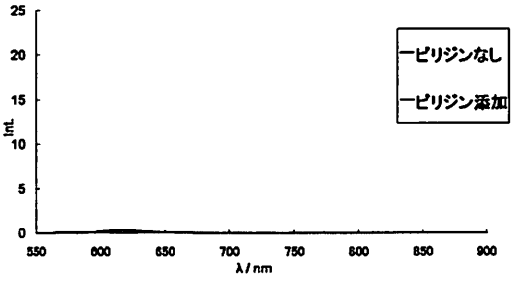




可視紫外吸収スペクトルはそれぞれのサブフタロシアニンユニットの吸収が足し合わされたスペクトルが得られた。蛍光スペクトルではTFEO-SubPcとH-SubPcのヘテロダイマー及びABC型トリマーで蛍光が消失したことから、この二つではユニット間のエネルギー移動が大きいことが分かる。また、ホモダイマーにおいてオルト・パラ体の蛍光が小さく、メタ体の蛍光が大きいことからオルト・パラ体はエネルギー移動が大きく、メタ体はエネルギー移動が小さいことが分かる。

UV-Vis (ABC-trimer)




蛍光 (ABC-trimer)



2P-44

# 3',5'-ジフルオロサリドマイドの合成

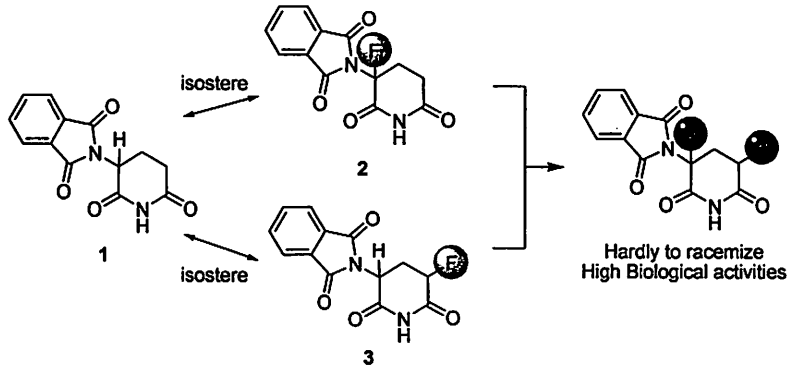
名古屋工業大学大学院工学研究科
○前野万也香・平等尋巳・徳永恵津子・柴田哲男

## Synthesis of 3',5'-Difluorothalidomides

Mayaka Maeno*, Hiromi Taira, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Syowa-ku, Nagoya, 466-8555, Japan
23519001@stn.nitech.ac.jp

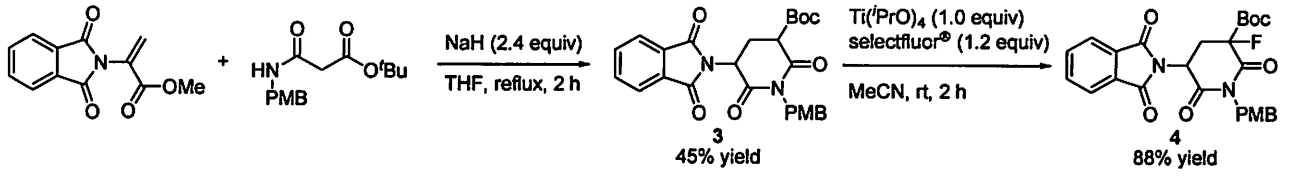
We developed 3'- or 5'-fluorinated thalidomides, which are hardly racemized, as isosteres of thalidomide (**1**) and revealed their unique biological activities. In this study, we synthesized 3',5'-difluorinated thalidomide derivatives and expected that these compounds have more highly biological activities and non-racemizing properties. 3',5'-Difluorothalidomides were synthesized from acrylate and malonate derivatives using [3+3] cycrization reaction, an electrophilic fluorination with selectfluor® and deprotection reaction. Biological activities of these thalidomide derivatives will also be presented.

サリドマイド（1）はアザラシ肢症という薬害を引き起こした医薬品であるが，近年になって癌やエイズ，ハンセン病といった難病に薬効を持つことが明らかとなってきた。サリドマイドの催奇形性は*S*体にあると言われているが，*R*体のみを投与しても生体内で容易にラセミ化するため，この重篤な副作用を除去することは不可能である。[1] 当研究室では，ラセミ化を抑制したサリドマイドの合成を行ってきた。合成戦略として，不斉中心である 3' 位，あるいは 5' 位に置換基を導入することで，ラセミ化しにくいサリドマイドの開発に成功している。[2] 特にフルオロ基を導入したサリドイドにおいては，構造安定性が飛躍的に上昇すると共に，興味深い生理活性を有することが明らかとなった。[3] そこで我々は，3' 位及び 5' 位の両方にフルオロ基を導入することで，より安定でかつ強力な生理活性をもつサリドマイドの合成ができるのではないかと考えた。



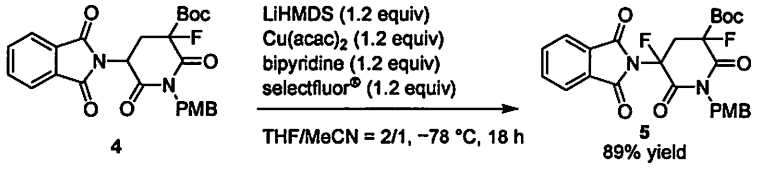

まず，5' 位フッ素化の検討を行うこととした。当研究室で開発された 5'-フルオロサリドマイドの合成法は，10 行程以上かけ 5'-ヒドロキシサリドマイド合成した後，官能基変換によりフッ素を導入するため，時間がかかる上に低収率である。そこで合成ルートの簡略化を行った。即ち，5'

位にエステルを導入することにより β ケトエステルとすることで，5’ 位へ効率的にフッ素を導入できるのではないかと考えた。アクリル酸エステルとマロン酸誘導体から[3+3]環化付加反応により，β ケトエステル型サリドマイド (3) を収率%で得ることに成功した。得られた 3 に対し，5’ 位フッ素化の検討を行ったところ，Ti($^{i}$PrO)$_4$, selectfluor®を用いた系において良好な収率で 5’ -フルオロサリドマイド誘導体(4)を得ることに成功した (scheme 1)。



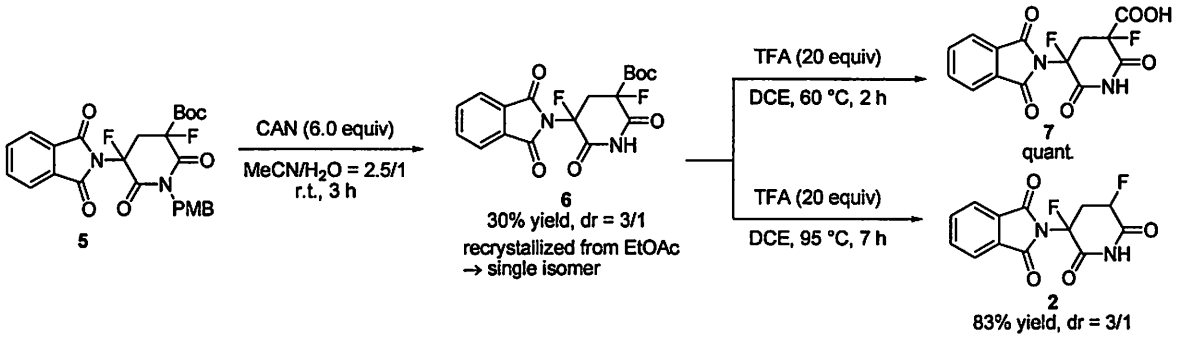

scheme 1

次に，3’ 位フッ素化の検討を行った。LiHMDS, selectfluor®, 添加材にアセチルアセトン銅 (II), bipyridine を用いた系において，89%と高収率で目的のジフルオロ体(5)を得ることに成功した (sceme 2)。




scheme 2

最後に，脱 PMB 保護及び脱炭酸反応の検討を行った。酸化剤に CAN を用いたところ 30%程度の収率で脱保護体(6)を得ることに成功した。興味深いことに，続く脱炭酸反応では反応温度を低温にすることでカルボキシ基の残存した化合物(7)が定量的に得られ，高温にすることで脱炭酸が進行した 3’,5’ -ジフルオロサリドマイド(2)を 83%収率で得ることに成功した (scheme 3)。




scheme 3

Reference


1) Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Kohler, F. *Arzneim-Forsch.* 1979, *29*, 1640-1642.

2) (a) Norio Shibata et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2008, *6*, 1540-1543 (b) Norio Shibata et al., *Org. Lett.*, 2011, *13*(3), 470-473.

3) Crystal J. J. Lee, Norio Shibata, Michael J. Wiley, and Peter G. Well, *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 2011, *122*(1), 157-169.

# 著者索引

## 著者索引 （○は演者を示す）


| | | |
|---|---|---|
| | 【あ】 | |
| ○ | 相川　利昭 | 2P-07 |
| | 赤井　周司 | 1P-32 |
| | 赤井　周司 | 2P-25 |
| ○ | 赤尾　淳史 | 1P-18 |
| | 赤尾　淳史 | 2P-41 |
| | 秋山　隆彦 | 2P-08 |
| | 秋山　隆彦 | 2P-09 |
| | 安倉　和志 | 1P-26 |
| | 浅井　直樹 | 1P-11 |
| | 浅井　直樹 | 2P-04 |
| | 浅井　由美 | 1P-11 |
| ○ | 浅野　由花子 | 1P-09 |
| ○ | 蘆田　雄一郎 | 2P-17 |
| ○ | 足立　正 | 2P-06 |
| | 網野　裕右 | I-10 |
| | 安藤　亘 | 1P-12 |
| | 【い】 | |
| ○ | 飯田　聖 | 2P-18 |
| ○ | 飯沼　雅崇 | 1P-39 |
| | 家田　成 | 1P-43 |
| | 家田　成 | 1P-44 |
| ○ | 碇屋　隆雄 | I-4 |
| | 井川　貴詞 | 1P-32 |
| | 池田　勇 | 1P-22 |
| | 池田　伸 | 2P-40 |
| | 池本　哲哉 | 2P-07 |
| | 池本　朋己 | 1P-33 |
| ○ | 池本　英也 | 1P-23 |
| | 石井　尚之 | 2P-28 |
| | 石橋　信康 | 1P-43 |
| ○ | 伊藤　綾野 | 2P-26 |
| ○ | 伊藤　貴敏 | 2P-22 |
| | 伊藤　貴敏 | 2P-30 |
| ○ | 伊藤　伸浩 | 1P-17 |
| | 伊藤　幸成 | 1P-04 |
| | 伊東　禅 | 1P-09 |
| | 稲垣　敦士 | 1P-33 |
| | 稲越　正俊 | 2P-05 |
| ○ | 犬飼　紗絵 | 2P-02 |
| ○ | 井上　淳 | 1P-35 |
| | 猪股　辰治 | 1P-15 |
| | 衣袋　文明 | 2P-07 |
| | 今西　崇宏 | 1P-14 |
| ○ | 今本　恒雄 | 1P-08 |
| | 岩井　利之 | 2P-22 |
| | 岩井　利之 | 2P-30 |
| | 岩澤　哲郎 | 1P-03 |
| | 岩渕　好治 | 2P-15 |
| | 岩渕　好治 | 2P-39 |
| ○ | 岩本　寛治 | 2P-42 |
| | 【う】 | |
| | 上田　啓太 | 2P-11 |
| | 上田　守厚 | 1P-06 |
| | 上田　善弘 | 1P-28 |
| ○ | 梅原　伸彬 | 2P-08 |
| | 浦山　真一 | 1P-33 |
| | 【え】 | |
| | 江木　正浩 | 1P-32 |
| | 江木　正浩 | 2P-25 |
| ○ | 江奈　英里 | 2P-04 |
| ○ | 遠藤　菜月 | 2P-35 |
| | 【お】 | |
| ○ | 大井　翔太 | 2P-43 |
| | 大江　浩志 | 1P-18 |
| | 大江　浩志 | 2P-41 |
| | 大坂間　順規 | 1P-21 |
| | 大嶋　孝志 | 1P-26 |
| | 大島　里恵 | 2P-27 |
| | 大竹　和樹 | 2P-12 |
| ○ | 大竹　康之 | I-10 |
| ○ | 太田　裕也 | 2P-25 |
| ○ | 大塚　有紗 | 1P-42 |
| | 大西　敦 | 2P-14 |
| ○ | 大西　崇文 | 2P-14 |
| | 大根田　訓之 | 1P-32 |
| | 大野　敏信 | 1P-20 |
| | 大野　敏信 | 2P-22 |
| | 大野　敏信 | 2P-30 |
| ○ | 大橋　和弘 | 1P-03 |
| ○ | 大東　篤 | 1P-43 |
| | 小形　理 | 2P-03 |
| | 岡本　正 | 1P-32 |
| | 小川　昭弥 | 2P-21 |
| | 小澤　宏樹 | 1P-05 |
| | 尾田　光生 | 1P-18 |
| | 尾田　光生 | 2P-41 |
| | 小野寺　君裕 | 2P-18 |
| | 尾野村　治 | 1P-38 |
| ○ | 小原　睦代 | 2P-20 |
| | 折山　剛 | 2P-24 |
| | 【か】 | |
| | 片山　智 | I-10 |
| | 勝又　はるか | 1P-29 |
| ○ | 加藤　淳輝 | 2P-24 |
| | 加藤　大祐 | 1P-12 |
| | 金井　一吉 | 1P-22 |
| | 金井　求 | 1P-23 |
| | 金井　求 | 1P-37 |
| ○ | 金子　敬一 | 1P-37 |
| | 鴨東　美絵 | 1P-18 |
| | 鴨東　美絵 | 2P-04 |
| | 加茂　智浩 | 2P-32 |
| ○ | 川越　勇介 | 1P-30 |
| ○ | 川添　聡一郎 | 2P-05 |
| | 川端　猛夫 | 1P-27 |
| | 川端　猛夫 | 1P-28 |
| | 川端　猛夫 | 2P-34 |
| | 川邉　秀史 | 2P-28 |
| ○ | 川本　二三男 | I-8 |
| | 菅野　孝巳 | 1P-35 |
| | 【き】 | |
| | 岸本　崇生 | 2P-19 |
| | 岸本　辰雄 | 1P-22 |
| ○ | 北村　剛 | 1P-44 |
| | 北　泰行 | 2P-23 |
| | 【く】 | |
| | 国嶋　崇隆 | 1P-13 |
| | 熊崎　美枝子 | 2P-36 |
| | 隈元　信満 | 1P-17 |

| | | |
|---|---|---|
| | 栗山　正巳 | 1P-38 |
| | 栗山　瓦 | 2P-03 |
| | 【こ】 | |
| | 香谷　康幸 | 2P-12 |
| | 古塩　裕之 | 2P-05 |
| | 小谷　俊介 | 1P-21 |
| | 後藤田　正晴 | 2P-04 |
| ○ | 後藤　諒太 | 1P-07 |
| | 小中原　猛雄 | 1P-12 |
| | 小林　透 | 2P-10 |
| | 小林　佑基 | 2P-02 |
| | 小林　佑基 | 2P-35 |
| | 小林　遼平 | 1P-10 |
| | 小山　泰人 | 2P-24 |
| | 小鎗　まどか | 2P-20 |
| | 【さ】 | |
| | 齊藤　巧泰 | 2P-09 |
| ○ | 酒井　拓磨 | 1P-25 |
| | 坂井　健男 | 2P-26 |
| | 坂井　健男 | 2P-27 |
| | 坂本　修一 | 2P-05 |
| ○ | 坂本　翠 | 1P-21 |
| | 佐川　隆司 | 1P-33 |
| ○ | 笹倉　大督 | 1P-16 |
| | 笹野　裕介 | 2P-15 |
| ○ | 笹野　裕介 | 2P-39 |
| | 佐治木　弘尚 | 1P-06 |
| | 佐治木　弘尚 | 1P-07 |
| | 佐治木　弘尚 | 1P-14 |
| | 佐藤　明広 | 1P-03 |
| | 佐藤　香菜子 | 1P-38 |
| ○ | 佐藤　達典 | I-3 |
| | 佐野　正英 | 2P-16 |
| | 澤井　泰宏 | 1P-33 |
| | 澤間　善成 | 1P-06 |
| | 澤間　善成 | 1P-07 |
| | 澤間　善成 | 1P-14 |
| | 【し】 | |
| | 塩入　孝之 | 2P-02 |
| | 塩入　孝之 | 2P-29 |
| | 塩入　孝之 | 2P-35 |
| ○ | 篠澤　美奈 | 1P-38 |
| | 柴田　哲男 | 2P-32 |
| | 柴田　哲男 | 2P-33 |
| | 柴田　哲男 | 2P-42 |
| | 柴田　哲男 | 2P-43 |
| | 柴田　哲男 | 2P-44 |
| ○ | 澁口　奈央 | 1P-11 |
| | 澁口　奈央 | 2P-41 |
| | 澁谷　正俊 | 2P-15 |
| | 澁谷　正俊 | 2P-39 |
| | 清水　薫 | 2P-25 |
| ○ | 清水　政男 | 1P-12 |
| | 庄司　満 | 1P-10 |
| | 【す】 | |
| ○ | 須貝　威 | 1P-10 |
| ○ | 杉江　祐司 | 1P-34 |
| | 杉矢　正 | 1P-08 |
| | 杉山　順一 | 1P-32 |
| ○ | 杉山　祐也 | 2P-29 |

| | | |
|---|---|---|
| | 鈴鹿　弘康 | 1P-24 |
| | 鈴木　健太 | 1P-17 |
| | 鈴木　康平 | 1P-29 |
| | 鈴木　悟 | 2P-32 |
| | 鈴木　武志 | 2P-17 |
| | 鈴木　良信 | 2P-40 |
| | 須藤　正博 | 2P-05 |
| | 須山　和晴 | 1P-35 |
| | 【せ】 | |
| | 瀬恒　潤一郎 | 1P-20 |
| | 【た】 | |
| | 田井　薫 | 2P-04 |
| | 平等　尋巳 | 2P-44 |
| ○ | 髙尾　優子 | 1P-20 |
| | 髙尾　優子 | 2P-22 |
| | 髙木　由紀夫 | 1P-24 |
| ○ | 髙須　清誠 | 1P-41 |
| | 髙橋　薫 | 2P-27 |
| ○ | 髙橋　大輔 | 1P-15 |
| | 髙橋　大輔 | I-10 |
| | 髙橋　工 | 2P-05 |
| | 髙橋　康弘 | 2P-40 |
| | 田口　将浩 | 1P-36 |
| | 田﨑　嵩英 | 2P-29 |
| ○ | 田澤　佳苗 | 2P-01 |
| ○ | 只野　金一 | I-5 |
| ○ | 田辺　載 | 1P-22 |
| | 田辺　陽 | 1P-42 |
| | 田辺　陽 | 2P-17 |
| ○ | 田端　真之 | 2P-13 |
| | 田原　優樹 | I-10 |
| | 田原　義博 | 1P-17 |
| ○ | 玉井　太一 | 2P-21 |
| | 田村　健 | 1P-08 |
| | 多羅尾　義浩 | 2P-11 |
| | 【ち】 | |
| | 張　振鋒 | 1P-08 |
| | 【つ】 | |
| | 都築　正博 | 2P-31 |
| | 【て】 | |
| | 手嶋　崇雄 | 2P-11 |
| | 【と】 | |
| ○ | 土井　龍輔 | 2P-15 |
| | 東郷　秀雄 | 1P-30 |
| | 東郷　秀雄 | 1P-39 |
| | 東郷　秀雄 | 2P-13 |
| | 富樫　盛典 | 1P-09 |
| | 鴇田　淳哉 | 2P-28 |
| | 徳永　恵津子 | 2P-32 |
| | 徳永　恵津子 | 2P-33 |
| | 徳永　恵津子 | 2P-42 |
| | 徳永　恵津子 | 2P-43 |
| | 徳永　恵津子 | 2P-44 |
| | 土肥　寿文 | 2P-23 |
| | 友原　啓介 | 1P-27 |
| | 外山　健一 | 1P-05 |
| | 鳥澤　保廣 | 2P-40 |
| | 【な】 | |
| | 中井　猛夫 | 1P-02 |
| | 中井　猛夫 | 2P-30 |

| | | |
|---|---|---|
| | 長澤　翔太 | 2P-39 |
| | 中沢　正和 | I-10 |
| | 中島　範行 | 2P-19 |
| | 永島　英夫 | 1P-36 |
| | 中島　誠 | 1P-21 |
| ○ | 奈賀　高志 | 1P-05 |
| | 永田　沙織 | 1P-07 |
| ○ | 中谷　亮祐 | 1P-14 |
| | 仲辻　秀文 | 2P-17 |
| | 中野　淳 | 1P-06 |
| | 中村　修一 | 2P-16 |
| | 中村　修一 | 2P-20 |
| | 中村　昌広 | 1P-18 |
| ○ | 中山　敬司 | 1P-19 |
| ○ | 中山　裕治 | 2P-10 |
| | 奈良　秀樹 | 2P-03 |
| | 【に】 | |
| | 新島　淳 | 2P-04 |
| | 西内　祐二 | 1P-31 |
| | 西村　公志 | 2P-06 |
| | 西山　智弘 | 2P-39 |
| | 【の】 | |
| | 野呂　陽平 | 2P-31 |
| | 【は】 | |
| | 初田　正典 | 2P-11 |
| | 花屋　賢悟 | 1P-10 |
| ○ | 馬場崎　勇太 | 2P-36 |
| ○ | 馬場　智明 | 2P-34 |
| | 馬場　幸久 | 1P-43 |
| | 馬場　幸久 | 1P-44 |
| | 濱島　義隆 | 1P-32 |
| ○ | 濱田　昌弘 | 2P-19 |
| | 濱本　博三 | 2P-02 |
| | 濱本　博三 | 2P-29 |
| | 濱本　博三 | 2P-35 |
| ○ | 林　真志 | 2P-16 |
| | 林　真志 | 2P-20 |
| | 原田　慎吾 | 1P-41 |
| | 半杭　正彦 | 2P-40 |
| | 【ひ】 | |
| | 東前　信也 | 2P-21 |
| | 樋口　嘉博 | 2P-21 |
| | 飛彈　浩一 | 1P-20 |
| | 飛彈　浩一 | 2P-22 |
| | 尾藤　真梨子 | 2P-26 |
| ○ | 樋野　元 | 1P-31 |
| ○ | 百武　龍一 | 1P-27 |
| | 兵藤　憲吾 | 2P-20 |
| | 【ふ】 | |
| | 福井　達也 | 1P-15 |
| ○ | 福士　和伸 | 2P-32 |
| ○ | 福田　直弘 | 1P-33 |
| ○ | 福山　透 | I-6 |
| | 藤岡　弘道 | 2P-12 |
| | 藤澤　直毅 | 1P-17 |
| | 藤田　達也 | 1P-35 |
| ○ | 藤田　達也 | 2P-31 |
| | 藤田　光 | 1P-13 |
| | 藤原　佑太 | 1P-14 |
| | 古川　恭子 | 2P-27 |

| | | |
|---|---|---|
| | 古川　達也 | 2P-33 |
| | 古田　巧 | 1P-28 |
| | 古田　巧 | 2P-34 |
| | 【ほ】 | |
| | 堀内　裕美 | 1P-08 |
| ○ | 堀　清人 | 2P-03 |
| ○ | 堀口　耕作 | 2P-09 |
| ○ | 堀口　良昭 | 1P-40 |
| | 堀　昌樹 | 1P-18 |
| ○ | 堀　昌樹 | 2P-41 |
| | 【ま】 | |
| ○ | 前川　智弘 | 2P-12 |
| ○ | 前嶋　寿英 | 1P-06 |
| ○ | 前野　万也香 | 2P-44 |
| | 間瀬　暢之 | 1P-25 |
| | 松儀　真人 | 2P-02 |
| | 松儀　真人 | 2P-29 |
| | 松儀　真人 | 2P-35 |
| ○ | 松崎　浩平 | 2P-33 |
| | 松永　茂樹 | 1P-23 |
| | 松永　茂樹 | 1P-37 |
| | 松元　深 | 1P-20 |
| | 松元　深 | 2P-22 |
| | 眞鍋　敬 | 1P-29 |
| | 眞鍋　敬 | 2P-01 |
| ○ | 眞鍋　史乃 | 1P-04 |
| | 【み】 | |
| | 三木　崇 | 2P-07 |
| ○ | 水﨑　智照 | 1P-24 |
| ○ | 水野　卓巳 | 1P-02 |
| | 水野　卓巳 | 1P-20 |
| | 水野　卓巳 | 2P-22 |
| | 水野　卓巳 | 2P-30 |
| | 湊　幸雄 | 1P-33 |
| | 蓑田　稔治 | 1P-22 |
| | 三原　正稔 | 1P-02 |
| ○ | 三原　正稔 | 2P-30 |
| | 三宅　淳巳 | 1P-34 |
| | 三宅　淳巳 | 2P-36 |
| | 宮藤　章生 | 2P-05 |
| | 【む】 | |
| | 村松　賢 | 1P-32 |
| | 【も】 | |
| | 本山　幸弘 | 1P-36 |
| | 森　啓二 | 2P-08 |
| ○ | 森　巧一 | 2P-27 |
| | 森　悟 | 2P-43 |
| ○ | 森澤　義富 | I-2 |
| ○ | 森本　功治 | 2P-23 |
| | 森山　克彦 | 1P-30 |
| | 森山　克彦 | 1P-39 |
| | 森山　克彦 | 2P-13 |
| | 森　裕二 | 2P-26 |
| | 森　裕二 | 2P-27 |
| | 森脇　和之 | 1P-20 |
| | 森脇　和之 | 2P-22 |
| ○ | 諸田　敦 | 2P-11 |
| | 門口　泰也 | 1P-06 |
| | 門口　泰也 | 1P-07 |

| | | |
|---|---|---|
| | 門口　泰也 | 1P-14 |
| | 門馬　良成 | 2P-40 |
| | 【や】 | |
| | 矢崎　亮 | 1P-26 |
| | 安酸　達郎 | 2P-18 |
| ○ | 安田　実 | 2P-40 |
| ○ | 柳　正致 | 1P-28 |
| | 山岡　庸介 | 1P-41 |
| ○ | 山口　深雪 | 1P-29 |
| | 山口　深雪 | 2P-01 |
| | 山﨑　健 | 1P-33 |
| | 山田　健一 | 1P-41 |
| ○ | 山田　耕平 | 1P-13 |
| ○ | 山田　吉徳 | 2P-28 |
| ○ | 山野　光久 | I-7 |
| | 山本　歩 | 1P-42 |
| | 山本　純也 | 2P-34 |
| | 楊　晔 | 1P-27 |
| | 【よ】 | |
| | 楊　宇東 | 2P-42 |
| ○ | 横澤　早織 | 1P-32 |
| ○ | 横手　友紀 | 1P-26 |
| | 横林　勝正 | 1P-43 |
| | 横山　直太 | 2P-10 |
| ○ | 吉田　潤一 | I-1 |
| | 吉田　信也 | 2P-05 |
| | 吉野　達彦 | 1P-23 |
| | 吉野　達彦 | 1P-37 |
| ○ | 吉原　慎悟 | I-9 |
| | 吉村　智之 | 1P-27 |
| | 【わ】 | |
| | 若井　潤 | 1P-18 |
| ○ | 渡辺　澄 | 1P-01 |
| | 渡部　貴文 | 1P-18 |
| | 渡部　貴文 | 2P-41 |

| | | |
|---|---|---|
| | Duncan L. Browne | 1P-19 |
| | Ian R. Baxendale | 1P-19 |
| | Léopold Mpaka Lutete | 2P-07 |
| | Nadaf Rashid Nabisaheb | 2P-20 |
| ○ | Nelfa Desmira | 1P-36 |
| ○ | Robert M. Williams | I-11 |
| | Steven V. Ley | 1P-19 |

## 企業展示会出展社一覧

【ア行】
㈱アイビック・リサーチ
旭化学工業㈱
旭化成ケミカルズ㈱
㈱旭製作所
味の素㈱
アズサイエンス㈱／グレースジャパン㈱
アライドラボラトリーズ㈱
アルプス薬品工業㈱
㈱池田理化
稲畑産業㈱
イハラケミカル工業㈱
㈱浮間化学研究所
宇部興産㈱
エア・ブラウン㈱
エヌ・イー ケムキャット㈱
エボニック デグサ ジャパン㈱
㈱エル・エム・エス
㈱大阪合成有機化学研究所
【カ行】
㈲化学品イー・データ開発
関東化学㈱
関東電化工業㈱
協和発酵バイオ㈱
㈲桐山製作所
㈱クラレ
㈱ケー・エヌ・エフ・ジャパン
ChemPartner Japan
（旧：Shanghai ChemPartner Co., Ltd.）
広栄化学工業㈱
神戸天然物化学㈱
コーア商事㈱
コンフレックス㈱
【サ行】
㈱サイダ・ＦＤＳ
酒井興業㈱
讃岐化学工業㈱
サノフィ㈱
三洋貿易㈱
サンヨーファイン㈱
㈱システムプラス
柴田科学㈱
㈱ジャパン・ケム
ジャパンハイテック㈱
純正化学㈱
昭光サイエンティフィック㈱
ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社
シリス ジャパン㈱
スガイ化学工業㈱
㈱スクラム
住友精化㈱
積水メディカル㈱
㈱セントラル科学貿易
セントラル硝子㈱
【タ行】
ダイキン工業㈱
㈱ダイセル
高砂香料工業㈱
立山化成㈱
Ｔｈｉｅｍｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ
デクセリアルズ㈱
㈱テクニス
㈱テクノシグマ
東京理化器械㈱
東ソー・エフテック㈱
東ソー・ファインケム㈱
東ソー有機化学㈱
東洋紡㈱
東レ・ファインケミカル㈱
【ナ行】
㈱ナードケミカルズ
ナミキ商事㈱
日産化学工業㈱
日本曹達㈱
日本電子㈱
【ハ行】
バイオタージ・ジャパン㈱
ハイカル ジャパン
㈱バキュームブランド サイエンティフィック ジャパン
浜理薬品工業㈱
ＢＡＳＦジャパン㈱
富士シリシア化学㈱
㈱伏見製薬所
ブルカー・オプティクス㈱
ホステック㈱
保土谷化学工業㈱
【マ行】
マナック㈱
三木産業㈱
メトラー・トレド㈱
【ヤ行】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
ユミコアジャパン㈱
ユラボジャパン㈱
【ラ行】
ランクセス㈱／サルティゴ
ロックウッドリチウムジャパン㈱
【ワ行】
㈱ワイエムシィ
ワケンビーテック㈱
渡辺化学工業㈱

# 企 業 展 示 会

展示時間：18日　10：00～17：30
19日　10：00～17：00

## 企業展示会出展社一覧

【ア行】
㈱アイビック・リサーチ
旭化学工業㈱
旭化成ケミカルズ㈱
㈱旭製作所
味の素㈱
アズサイエンス㈱／グレースジャパン㈱
アライドラボラトリーズ㈱
アルプス薬品工業㈱
㈱池田理化
稲畑産業㈱
イハラケミカル工業㈱
㈱浮間化学研究所
宇部興産㈱
エア・ブラウン㈱
エヌ・イー ケムキャット㈱
エボニック デグサ ジャパン㈱
㈱エル・エム・エス
㈱大阪合成有機化学研究所
【カ行】
㈲化学品イー・データ開発
関東化学㈱
関東電化工業㈱
協和発酵バイオ㈱
㈲桐山製作所
㈱クラレ
㈱ケー・エヌ・エフ・ジャパン
ChemPartner Japan
（旧：Shanghai ChemPartner Co., Ltd.）
広栄化学工業㈱
神戸天然物化学㈱
コーア商事㈱
コンフレックス㈱
【サ行】
㈱サイダ・ＦＤＳ
酒井興業㈱
讃岐化学工業㈱
サノフィ㈱
三洋貿易㈱
サンヨーファイン㈱
㈱システムプラス
柴田科学㈱
㈱ジャパン・ケム
ジャパンハイテック㈱
純正化学㈱
昭光サイエンティフィック㈱
ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社
シリス ジャパン㈱
スガイ化学工業㈱
㈱スクラム
住友精化㈱
積水メディカル㈱
㈱セントラル科学貿易
セントラル硝子㈱
【タ行】
ダイキン工業㈱
㈱ダイセル
高砂香料工業㈱
立山化成㈱
Ｔｈｉｅｍｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ
デクセリアルズ㈱
㈱テクニス
㈱テクノシグマ
東京理化器械㈱
東ソー・エフテック㈱
東ソー・ファインケム㈱
東ソー有機化学㈱
東洋紡㈱
東レ・ファインケミカル㈱
【ナ行】
㈱ナードケミカルズ
ナミキ商事㈱
日産化学工業㈱
日本曹達㈱
日本電子㈱
【ハ行】
バイオタージ・ジャパン㈱
ハイカル ジャパン
㈱バキューブランド サイエンティフィック ジャパン
浜理薬品工業㈱
ＢＡＳＦジャパン㈱
富士シリシア化学㈱
㈱伏見製薬所
ブルカー・オプティクス㈱
ホステック㈱
保土谷化学工業㈱
【マ行】
マナック㈱
三木産業㈱
メトラー・トレド㈱
【ヤ行】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
ユミコアジャパン㈱
ユラボジャパン㈱
【ラ行】
ランクセス㈱／サルティゴ
ロックウッドリチウムジャパン㈱
【ワ行】
㈱ワイエムシィ
ワケンビーテック㈱
渡辺化学工業㈱

## ■広告掲載企業


| | |
|---|---|
| Thieme Chemistry | 表２広告 |
| ハイカルジャパン | 後付広告 1 |
| 柴田科学㈱ | 後付広告 2 |
| ユミコアジャパン㈱ | 後付広告 3 |
| ユミコアジャパン㈱ | 後付広告 4 |
| 純正化学㈱ | 後付広告 5 |
| Ｓ＆Ｔ出版㈱ | 表３広告 |
| ㈱システムプラス | 表４広告 |

## 次回のお知らせ

### 日本プロセス化学会
### ２０１３ウィンターシンポジウム

■寺田プロジェクト（文科省「新学術領域研究　有機分子触媒による未来型分子変換」第３回公開講演会）との合同シンポジウム

---

日　時：2013年11月28日（木）～29日（金）

会　場：仙台市民会館　（宮城県仙台市）

### 第８回プロセス化学ラウンジ

---

日　時：2013年12月5日（木）～6日（金）

会　場：和光純薬工業㈱　湯河原研修所

（静岡県熱海市）

### 日本プロセス化学会
### ２０１４サマーシンポジウム

---

日　時：2014年7月31日（木）～8月1日（金）

会　場：タワーホール船堀　（東京都江戸川区）

## 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム（つくば）

世話人


**加藤　敏久**

味の素株式会社
〒 104-8315
東京都中央区京橋 1-15-1
TEL：03-5250-8331
FAX：03-5250-5054
E-mail：toshihisa_katou@ajinomoto.com

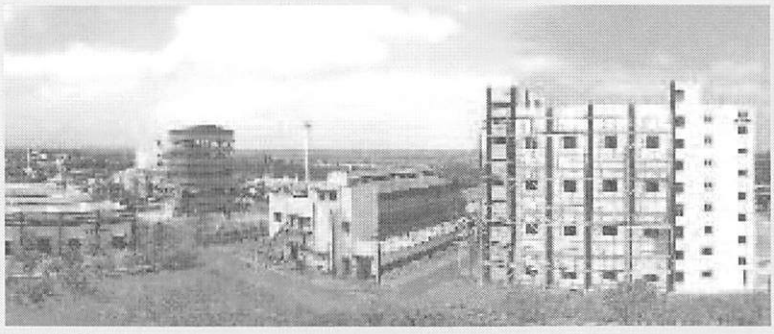
**須貝　威**

慶應義塾大学 薬学部
〒 105-8512
東京都港区芝公園 1-5-30
TEL：03-5400-2665
FAX：03-5400-2665
E-mail: sugai-tk@pha.keio.ac.jp

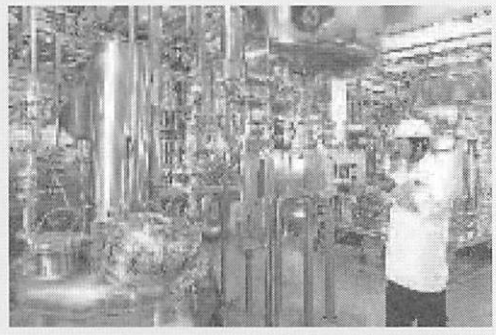


発行日　2013 年 6 月 21 日

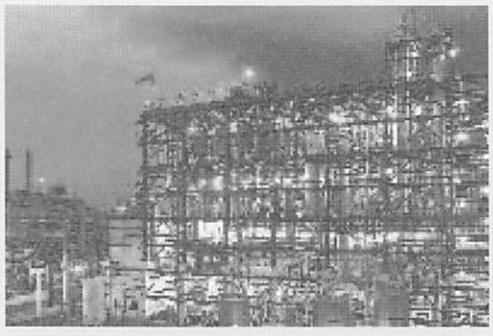
# ハイカルの受託提案が更に充実しました



Panoli Site

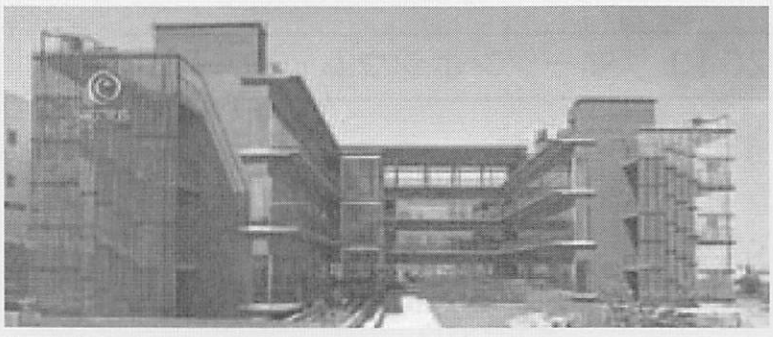


Mulit Product Plant 2, Panoli



Solvent Processing Plant

USFDA APPROVED Site, Banglore



Acoris, Pune

Synthesis Labs, Pune

ハイカルは医薬原体・中間体、特殊化学品で多くの企業の受託パートナー（受託研究、受託製造）として展開しているトップクラスの受託専門会社です。質量ともに優れた研究陣（204名）とＡＰＩ工場を継ぎ目のない技術移転で結び、トラブルのないプロセス開発、製造をいたします。インド企業として、この分野で最初にＲＣ（レスポンシブルケア）とRx360の認証を受けています。PMDAの認定も受けています。

お客様の信頼がハイカルの製品です。

・Contract Research
・Custom Synthesis
・Intermediates & APIs

Experience the right chemistry at Hikal

HIKAL®

JUST THE RIGHT CHEMISTRY

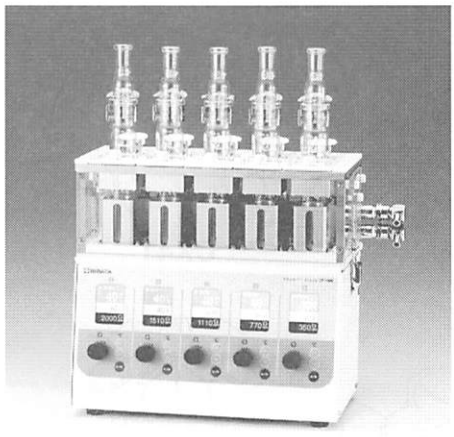
E-mail: toshiaki_hashimoto@hikal.com

www.hikal.com

SIBATA

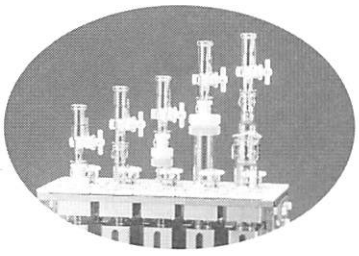
# 合成・反応装置ケミストプラザ　CP-1000シリーズ

幅330mmのコンパクトサイズ。一度に5通りの条件検討が可能なパラレル反応装置です。
有機合成や分解・酸化・還元・重合・触媒反応・酵素反応等、ラボスケールでの各種反応の条件検討に便利です。



CP-1000型

- 条件・運転状況が見やすいカラー液晶表示
- 個別温度調節が可能
- 低速から高速まで個別撹拌も可能
- ブロック用アダプターの使用で容量変更が可能



適合試験管サイズ外径φ15、φ30

NEW

設定温度範囲：−20～160℃
撹拌速度：100～2000rpm
反応容器容量：1～30mL

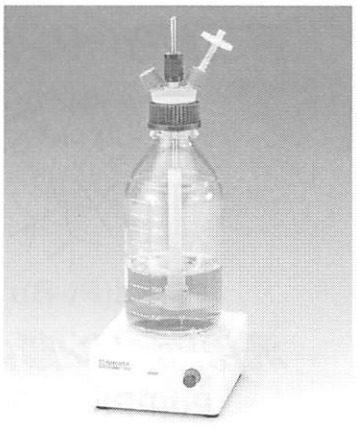
# DURAN® スターラーリアクター

液体の混合、細胞培養・発酵プロセス、合成反応に使用できます。

- 接液部は耐薬品性に優れたPEEKを使用
- オートクレーブ滅菌可能
- 溶液やガスIN/OUT・センサーポート付
- マグネスター（MGシリーズ）での撹拌のため、セッティングか簡単

NEW

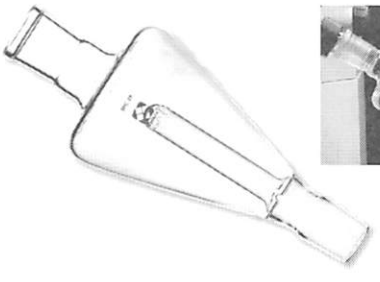
GL-45／1L　GLS-80／2L



スターラー使用例

# 三角トラップ

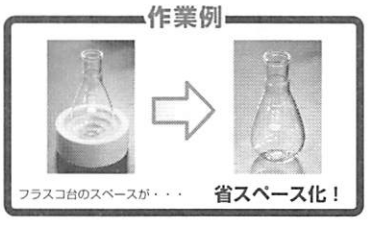
■液だまり防止により、濃縮・蒸留作業効率をUP！



使用例

# 平底なす形フラスコ

■自立型
■エバポレーターに使用可能（190Pa30分間の減圧に対応）




その他、多数展示しております。ぜひ当社ブースへお立ち寄りください。

柴田科学株式会社
本社 〒340-0005 埼玉県草加市中根1-1-62
URL：http://www.sibata.co.jp/　Eメール：csc@sibata.co.jp
カスタマーサポートセンター（製品の技術的サポート専用）：0120-228-766 FAX：048-933-1590
営業所　東京・仙台：☎03-3822-2111　名古屋：☎052-263-9310　大阪：☎06-6356-8131　福岡：☎092-471-5515

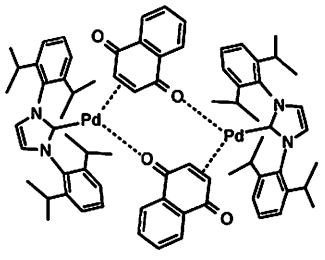
# Umicoreのクロスカップリング用高活性Pd触媒
## （工業スケールでの製造販売・サンプル量も対応可）

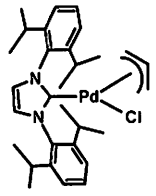
umicore
Precious Metals
Chemistry

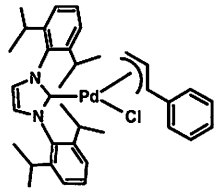
### *NHC-Pd触媒(Umicore CXシリーズ)*

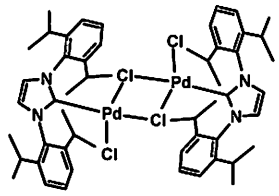
高活性、酸素に安定、多様な反応形式・基質に適用化、高触媒turnover
堅牢な反応プロセス、後処理・Pd残渣除去容易、工業化向き

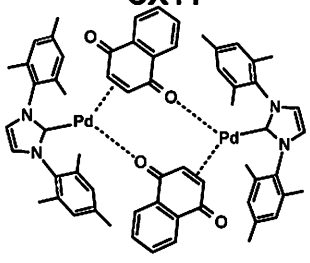
*有機合成化学協会誌*, 67, 653 (2009)

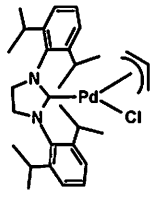

CX11

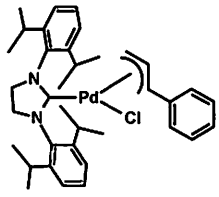

CX21

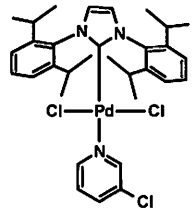

CX31


CX41

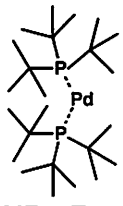

CX12

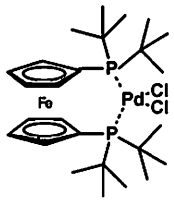

CX23

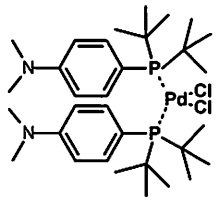

CX32


PEPPSI

### *高活性Pd-リン錯体触媒*

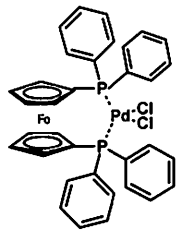

$Pd(Pt\text{-}Bu_3)_2$


$Pd(dtbpf)Cl_2$


$Pd[(4\text{-}Me_2N\text{-}C_6H_4)P(t\text{-}Bu)_2]_2Cl_2$

### *汎用Pd-リン錯体触媒*

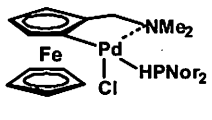
$Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(Po\text{-}Tol_3)_2Cl_2$,
$Pd(Pc\text{-}Hex_3)_2Cl_2$, $Pd(dppe)Cl_2$, $Pd(dppp)Cl_2$


(x $CH_2Cl_2$)

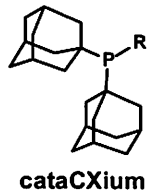
### *汎用Pd前駆体*

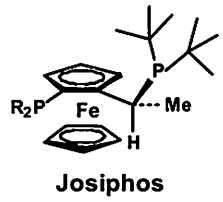
$Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$x dba, $[Pd(allyl)Cl]_2$, $Pd(acac)_2$

# Solviasのクロスカップリング用高活性Pd触媒およびリン配位子
## （工業スケールでの製造販売・サンプル量も対応可）


SK-CC01

SK-CC02


cataCXium A


Josiphos

弊社はSolvias社の日本での営業窓口をしております（触媒HTS、不斉配位子、結晶化検討等）


**ユミコアジャパン(株)**
**貴金属化成品**

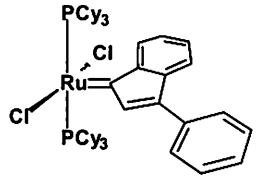
〒107-0061 東京都港区北青山1-2-3
Tel: 03-5413-9331 Fax: 03-5413-9313
URL: http://www.umicore.jp/
E-mail: ujpinfo@ap.umicore.com

# メタセシス用高活性Ru触媒・不斉水添用触媒
## （工業スケールでの製造販売・サンプル量も対応可）

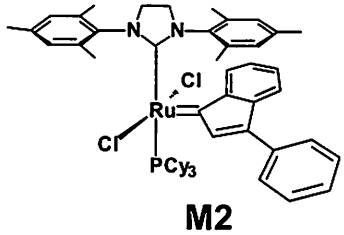
umicore
Precious Metals Chemistry

## *メタセシス用触媒（Umicore Mシリーズ）*

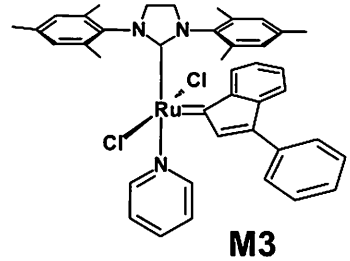
高活性、第一～第三世代＋α、多様な反応形式・基質に適用化
ユーザーフレンドリーなIPモデル（IP使用料込み価格）、工業化向き



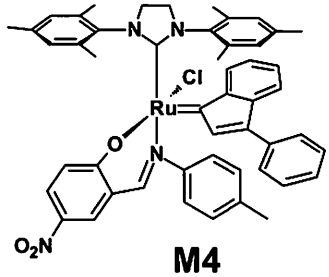

M1



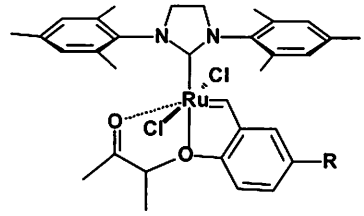

M2




M3




M4



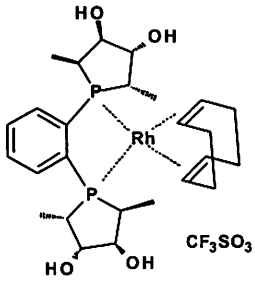

M5

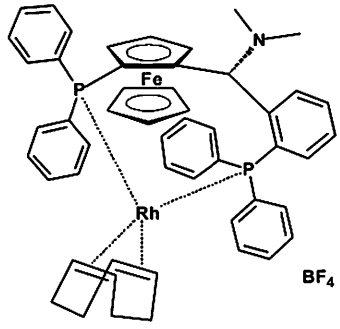
## *不斉水添用触媒：貴金属前駆体*

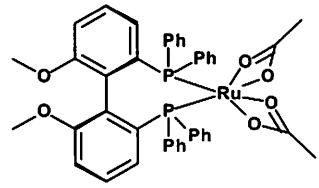
$[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]BF_4$, $[Rh(C_5Me_5)Cl_2]_2$, $[Rh(COD)_2]BARF$
$[Ru(p\text{-}cymene)Cl_2]_2$, $[Ru(p\text{-}cymene)I_2]_2$, $Ru(COD)(methylallyl)_2$
$[Ir(COD)Cl]_2$, $[Ir(COD)_2]BF_4$, $[Ir(COD)_2]BARF$, $[Ir(C_5Me_5)I_2]_2$

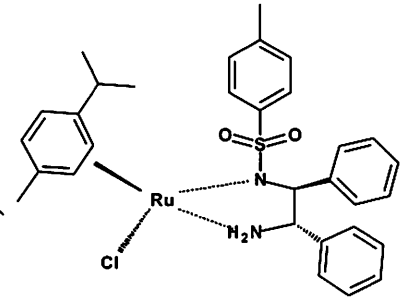
## *不斉水添用触媒：metal ligand（ML）complex*

純粋な不斉配位子金属錯体：高不斉収率、高化学収率、高触媒回転率
ユーザーフレンドリーなIPモデル（IP使用料込み価格）、工業化向き



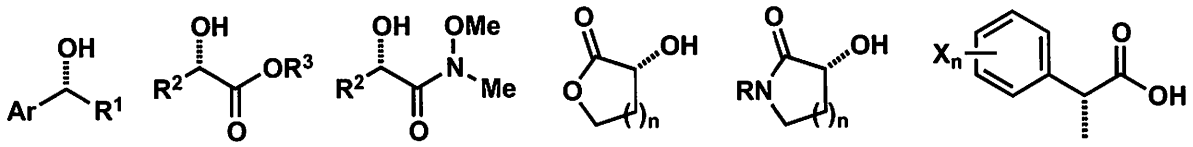


**ユミコアジャパン（株）**
**貴金属化成品**

〒107-0061 東京都港区北青山1-2-3
Tel: 03-5413-9331 Fax: 03-5413-9313
URL: http://www.umicore.jp/
E-mail: ujpinfo@ap.umicore.com

# 純正化学の新しい試薬類

## ○光学活性カルボニル化合物(*R*)and(*S*)体のご案内

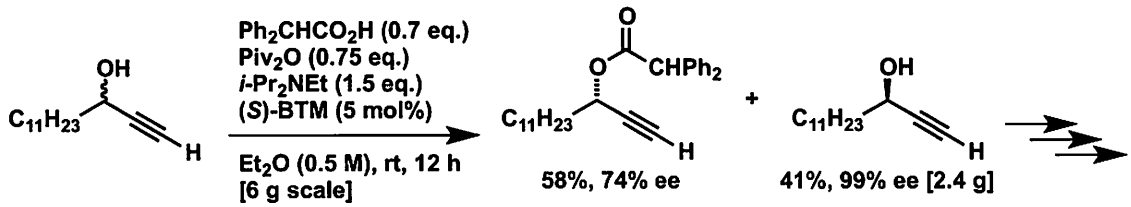


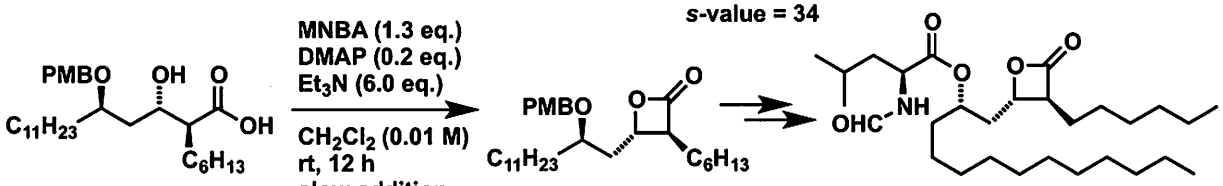
>99% ee　>99% ee　>99% ee　>99% ee　>99% ee　>99% ee

［ベンジル性アルコール
2-オキシカルボニル化合物
2-アリールプロピオン酸］

天然物および医薬品合成中間体，不斉配位子として利用可能な各種光学活性化合物を取り扱います。どうぞご活用ください。

第２級プロパルギルアルコールの速度論的光学分割を用いた医薬品合成

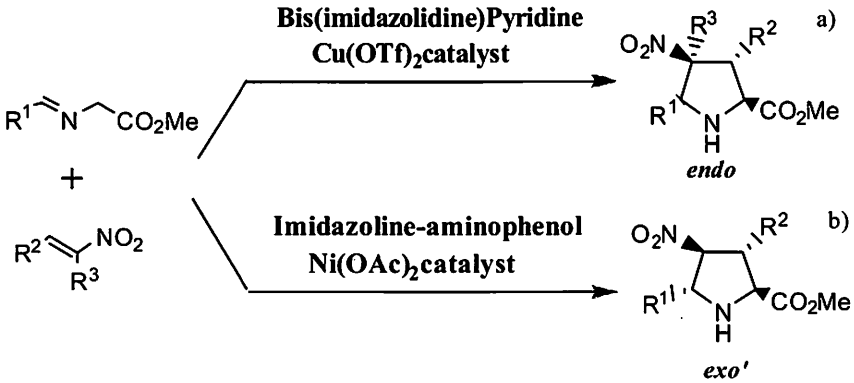


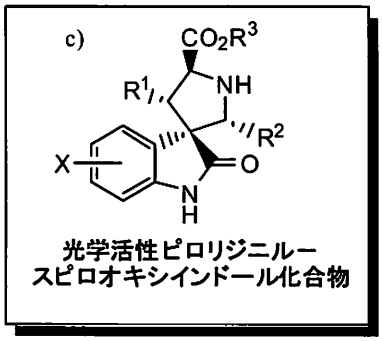




抗肥満剤
(−)-Tetrahydrolipstatin ((−)-THL)

**Reference:** Shiina, I.; Umezaki, Y.; Kuroda, N.; Iizumi, T.; Nagai, S.; Katoh, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885–4901.

## ○光学活性ピロリジン化合物のご案内




光学活性ピロリジニル−
スピロオキシインドール化合物

世界初の立体化学

Reference:
a) Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338–5339.
b) Arai, T.; Yokoyama, N.; Mishiro, A.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895–7898.
c) Awata, A.; Arai, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8278.


JUNSEI　純正化学株式会社

〒343-0844　埼玉県越谷市大間野町１−６

開発室　TEL:048-988-3621　FAX:048-988-6689　E-mail:shiyaku-t@junsei.co.jp

S&T出版 書籍のご案内

これから晶析を始めようとする企業研究者、大学で研究している学生にむけた1冊。

# 晶析の強化書【増補版】

## ～有機合成者でもわかる晶析操作と結晶品質の最適化～

S&T出版　晶析　検索

| 2013年5月20日発刊 | A5判 131頁 | 価格（税込）<br>3,990円（STbook会員: 3,791円） |
|---|---|---|
| ISBN978-4-907002-18-3　C3058 | | |


本書籍は、2010年2月22日発刊「晶析の強化書～有機合成者でもわかる晶析操作と結晶品質の最適化～」（ISBN978-4-907002-02-2）に新たに項目を追加した、増補版です。


**著　者**

■滝山 博志　　東京農工大学

専門：晶析、結晶化工学　　有機結晶を対象とした非溶媒添加晶析の操作設計、冷却晶析の温度プロファイル設計


**発刊にあたって**

結晶は比較的簡単に析出させることはできますが、結晶純度や粒径分布など結晶品質をうまく作り込もうとすると、操作条件設定などに時間がかかります。また、操作方法の少しの違いが結晶品質に大きく影響してしまうことがあります。そのためラボ実験で結晶を上手く析出できたが実プロセスで結晶化が問題となるため晶析操作は難しいと思われがちです。

本書籍は結晶品質を作り込むために必要な「晶析装置内の現象理解」結晶化の推進力に視点を当てた「最適な晶析操作、結晶化現象の制御法」について、わかりやすく解説しています。

今まで有機合成を専門に研究し、これから晶析を始めようとする企業研究者、晶析を大学で研究している学生に晶析操作が理解でき、結晶品質の作り込みを強化できる教科書です。

**目　次**


第1章　晶析操作の目的とその応用
1.1　晶析操作の目的
1.2　固体材料創製, 医薬品製造と晶析操作との接点
1.3　スケールアップと晶析現象との接点

第2章　結晶化現象の解析と速度論
-結晶化現象と操作との接点-
2.1　固液平衡と結晶化推進力
2.1.1　固液平衡と溶解度
2.1.2　溶解度曲線と速度論
2.1.3　過飽和度の変化
2.1.4　固液平衡の分類
2.1.5　溶解度の整理法
2.1.6　溶解度の測定法
2.1.7　DSCによる固液平衡の推算
2.1.8　DSCによる溶解度の推算
2.2　核発生速度の解析と速度論
2.3　成長速度の解析と速度論
2.4　粒径分布と個数密度
2.4.1　個数密度（母集団密度）
2.4.2　母集団密度関数の取り扱い
2.5　結晶純度
2.5.1　母液の付着
2.5.2　母液の取り込み
2.5.3　純度低下のその他の要因

第3章　結晶化現象の解析とその制御法
3.1　結晶多形現象（Polymorphism）
3.1.1　結晶多形に及ぼす晶析操作因子
3.1.2　結晶多形の熱力学的性質
3.1.3　結晶多形制御の戦略
3.2　結晶の形態変化（Morphology）
3.2.1　結晶形態に及ぼす晶析操作因子
3.2.2　結晶形態制御の戦略
3.3　結晶粒子群の粒径分布
3.3.1　粒径分布に及ぼす晶析操作因子
3.3.2　粒径分布の数値的取り扱い
3.3.3　MSMPR型晶析装置の定常特性
3.3.4　粒径分布のモーメントによる解析
3.3.5　結晶の凝集現象
3.4　X線回折分析
3.4.1　X線回折分析の原理
3.4.2　X線回折データ

第4章　晶析装置での操作設計
4.1　晶析プロセスの特徴
4.2　晶析操作の基本戦略
4.2.1　種結晶スペックの設計
4.2.2　冷却温度プログラム設計
4.2.3　非溶媒添加法での操作戦略
4.3　過飽和制御方針

第5章　オンラインセンサー利用技術
5.1　濁度計
5.2　粒度分布モニタリングセンサー
5.3　ATR-FTIR
5.4　ラマン分光器, その他測定

まとめ

演習問題詳解


# 新しい溶媒を用いた有機合成

S&T出版　新しい溶媒有機合成　検索


| 2013年2月14日発刊 | A4判上製本 350頁 | 価格（税込）<br>63,000円（STbook会員: 59,800円）<br>→アカデミー割引 50,400円 |
|---|---|---|
| ISBN978-4-907002-10-7　C3058 | | |


STbook会員とは当社ホームページの登録会員（ログイン機能）です。アカデミー割引は学校教職員、学生、学校図書館、独立行政法人限定の価格です。弊社に直接お申込みのときのみ適用いたします。生協・書店経由では定価となりますのでご注意ください。


**著　者**

■碇屋 隆雄　東京工業大学
■樫木 啓人　東京工業大学
■霞田 真昭　宇都宮大学
■藤田 進一郎　北海道大学
■芳田 嘉志　北海道大学
■荒井 正彦　北海道大学
■川波 肇　（独）産業技術総合研究所
■白井 誠之　（独）産業技術総合研究所
■日吉 範人　（独）産業技術総合研究所
■松田 知子　東京工業大学
■西山 靖浩　奈良先端科学技術大学院大学
■垣内 喜代三　奈良先端科学技術大学院大学
■井上 佳久　大阪大学
■仙北 久典　北海道大学
■大久保 政芳　神戸大学名誉教授
■澤口 孝志　日本大学
■朱 睿　日本大学
■星 徹　日本大学
■横山 千昭　東北大学　他13名


**目　次**


第1章　低環境負荷有機合成の概要
第2章　超臨界二酸化炭素を用いた有機合成
第3章　イオン液体を用いた有機合成
第4章　水を溶媒として用いた有機合成
第5章　フッ素系溶媒を用いた有機合成

ご好評につき、今年も・・・

# 先着20名様限定 Mnova 45日間

NMRスペクトル処理ソフトウェア

# 無料モニター募集！

**"Mnova"**最新版のご利用、

充実したサポート（電話・メールでのご相談、ご使用方法を動画で解説）を提供

## 《今すぐ　弊社ホームページから　お申し込みを!》

Google　Mnova システムプラス

または　**《システムプラスのブースへお立ち寄りいただき、担当者へお声かけください》**

無料モニター後、Mnovaをご購入いただく方には**「特別値引き」**

## スペクトル帰属に時間がかかっていませんか？

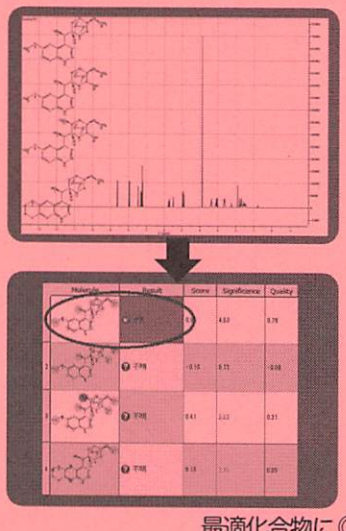
Mnova

NMRスペクトル処理ソフトウェア　Mnova なら・・・

1 複数の候補化合物から最適な化合物を選び出す

**Mnova Verify**

実測と予測スペクトルの一致度を数値で評価



最適化合物に◎

2 最適な化合物構造式と実測 NMR スペクトルを使い、自動アサインメントコマンドを**1クリック**でスペクトル 帰属完了

**Mnova NMR＋Predict Desktop**

コマンドをクリック!!

## スペクトル帰属にかかる時間を大幅短縮できます!!


本件に関するお問い合わせ

Mnova 日本国内販売元：株式会社 システムプラス　担当：化学事業部　梅本

TEL：045-941-7057　FAX：045-948-4371