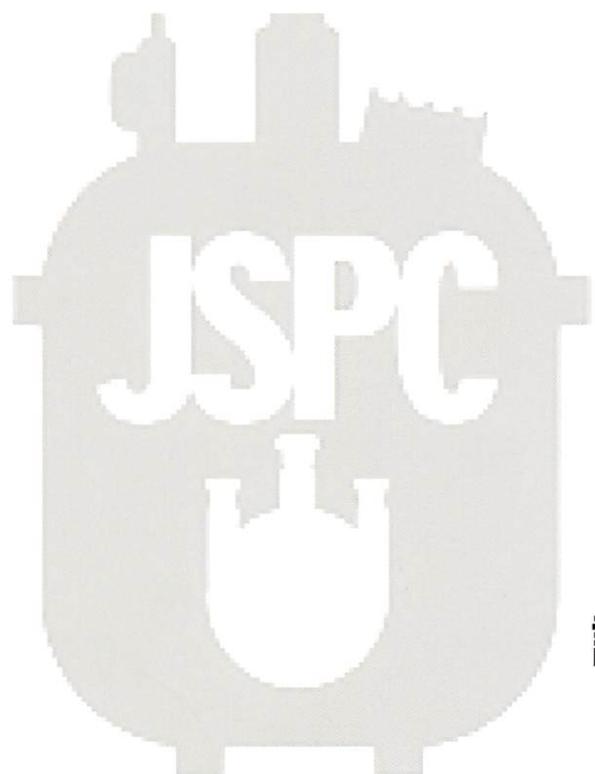


合同シンポジウム



Org
Catal

講演要旨集



日本プロセス化学会

2013 ウィンターシンポジウム



文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」

「有機分子触媒による未来型分子変換」

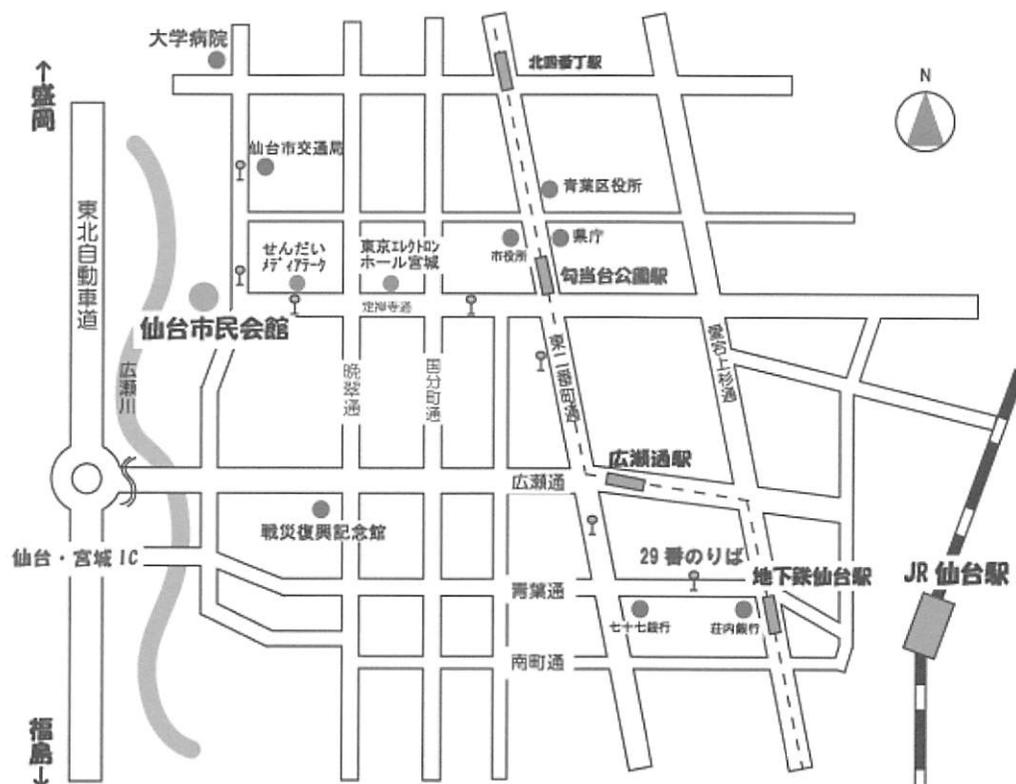
第3回公開シンポジウム

2013年11月28日（木）－29日（金）

仙台市民会館 小ホール

会場までのアクセス

仙台市民会館 周辺地図



会館までの交通案内

※会館周辺の交通規制については、仙台市民会館HP・TOPページをご確認ください。

<http://www.tohoku-kyoritz.co.jp/shimin/index1.html>

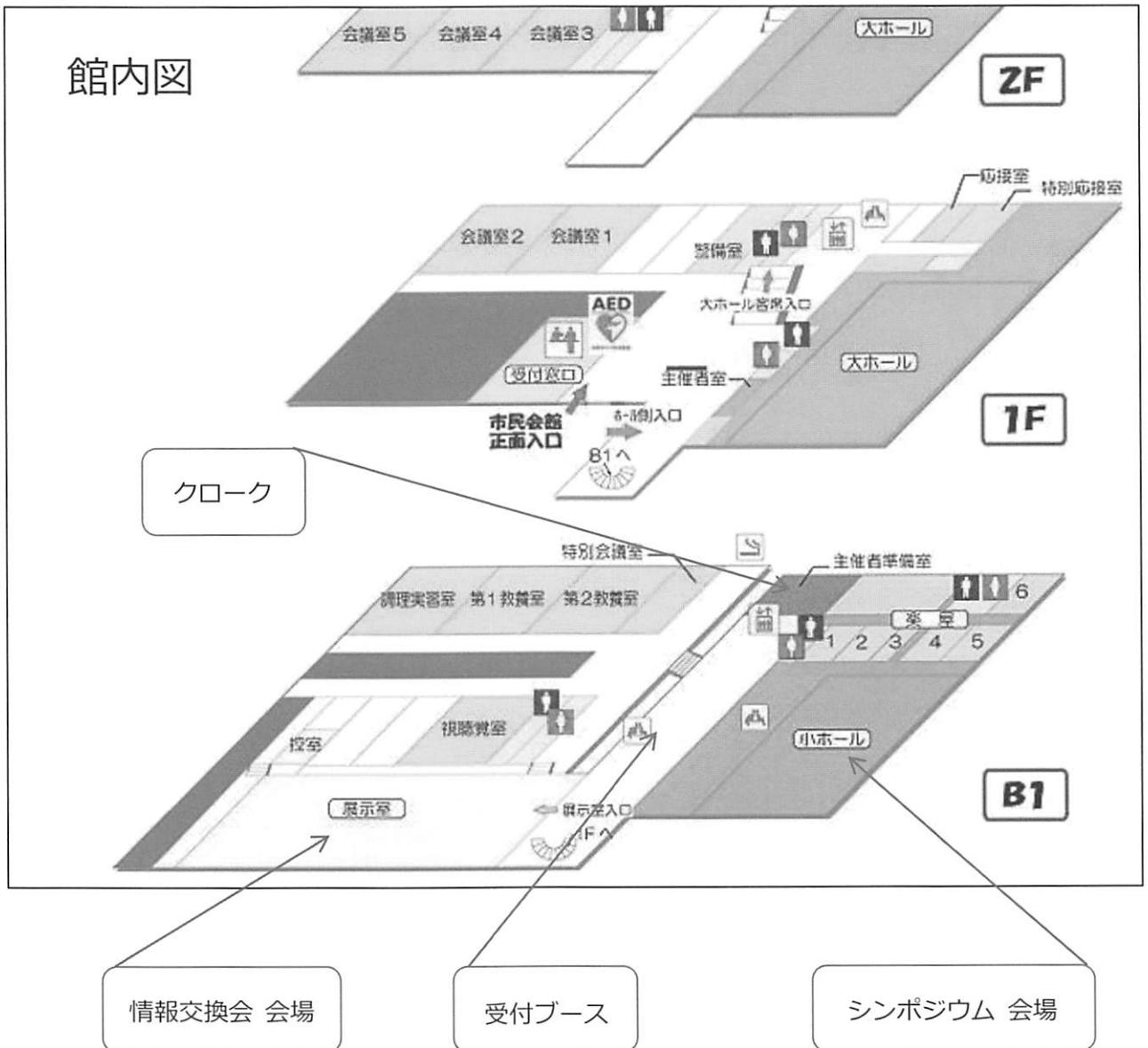
□ 地下鉄	勾当台公園駅下車「公園2」出口から、徒歩約10分
□ バス	仙台市営バス「定禅寺通経由 交通局・大学病院」行き 「仙台市民会館前」下車（JR仙台駅前 29番乗り場より、約15分） ※バス停は仙台市民会館の目の前にあります
□ タクシー	JR仙台駅より 約10分
□ 高速道路	東北自動車道「仙台宮城IC」より 約10分
■ 駐車場	仙台市民会館有料駐車場 35台 8:30~22:00 30分100円
※ 会館には駐輪場がありませんので自転車・バイクでの来館をご遠慮ください。	

会場案内図

シンポジウム 会場 B1 小ホール

- ※ 受付を済ませた後、名札をお持ちになってご入場ください。
(お帰りの際には名札のご返却をお願いいたします。)
- ※ 大きいお荷物はクロークにてお預かりいたします。
- ※ ホール内は飲食不可となっておりますので、ご協力の程よろしくをお願いいたします。

情報交換会 会場 B1 展示室



合同シンポジウム

日本プロセス化学会 2013 ウィンターシンポジウム

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回公開シンポジウム

2013年11月28日(木)

13:00-13:10 開会

新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

座長：寺田 眞浩

13:10-13:30 SIL-1 浦口 大輔 (名大院工) 2
「アミノホスホニウム塩の構造制御に基づく触媒機能の創出」

13:30-13:50 SIL-2 鳴海 哲夫 (静岡大院工) 7
「機能性アゾリウム塩の設計と合成：カチオン- π 相互作用を契機とした
Friedel-Crafts 型共役付加反応の開発」

13:50-14:10 SIL-3 小笠原 正道 (北大触研) 12
「新規不斉有機分子触媒ライブラリーの構築」

14:10-14:30 休憩

日本プロセス化学会 招待講演

座長：鴻池 敏郎

14:30-15:05 IL-1 江口 久雄 (東ソー有機化学㈱) 18
「プロダクト・イノベーションに貢献するクロスカップリング反応」

15:05-15:40 IL-2 和田 雄二 (東工大院理工) 24
「マイクロ波を利用したグリーンケミストリー—化学反応を制御する新手法
としてのマイクロ波—」

15:40-16:00 休憩

新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

座長：北 泰行

16:00-16:20 SIL-4 金井 求 (東大院薬) 32
「保護基の使用を最小限に抑えた分子変換を目指した触媒開発」

16:20-16:40 SIL-5 濱島 義隆 (静岡県大薬) 37
「不斉ハロ環化反応を鍵とする天然物合成研究」

16:40-17:00 SIL-6 菅 誠治 (岡山大院自然科学) 42
「レドックス応答型有機分子触媒の活性制御を利用した反応スイッチング」

17:00-17:20 休憩

特別講演

座長：北 泰行

17:20-18:20 PL-1 富岡 清 (日本プロセス化学会・会長 [同志社女大薬・京大名誉教授]) ... 48
「生産性プラス法則性-医薬プロセス化学の展望—」

18:30-20:30 情報交換会

2013年11月29日(金)

新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

座長：秋山 隆彦

- 9:00-9:20 SIL-7 是永 敏伸 (岩大工) 52
「プロセス合成を意識した不斉 1,4-付加反応用触媒の開発」
- 9:20-9:40 SIL-8 松原 亮介 (神戸大院理) 57
「有機分子触媒を用いる直接的アルコール還元反応の開発」
- 9:40-10:00 SIL-9 植田 光洋 (阪府大院理) 62
「触媒的不斉光反応の開発」
- 10:00-10:20 SIL-10 坂田 健 (星薬科大薬) 67
「ルイス酸によるヒドロシラン活性化に関する量子化学的検討」

10:20-10:40 休憩

10:40-10:50 J S P C 優秀賞受賞式

富岡 清 会長

J S P C 優秀賞・受賞講演

座長：貴志 直文

- 10:50-11:05 AL-1 加藤 淳輝 (茨大理) 74
「BF₃・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」
- 11:05-11:20 AL-2 福田 直弘 (武田薬品工業株) 76
「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」
- 11:20-11:35 AL-3 奈賀 高志 (田辺三菱製薬株) 80
「NaBH₄ 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～」

11:35-13:00 昼食 (プロセス - 理事会 / 新学術 - 班会議)

新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

座長：竹本 佳司

- 13:00-13:20 SIL-11 佐藤 敏文 (北大院工) 86
「有機ブレンステッド酸触媒を用いた環状エステルおよび環状カーボネートの
リビング開環重合」
- 13:20-13:40 SIL-12 岡 夏央 (岐阜大工) 91
「リン原子修飾オリゴ核酸の立体選択的合成法の開発」
- 13:40-14:00 SIL-13 根東 義則 (東北大院薬) 96
「有機分子触媒を用いる芳香環の修飾反応開発」
- 14:00-14:20 休憩

新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

座長：林 雄二郎

- 14:20-14:40 SIL-14 雨夜 徹 (阪大院工) 102
「 π 共役系分子を活用するレドックス反応システム」
- 14:40-15:00 SIL-15 石川 勇人 (熊大院自然科学) 107
「バイオインスパイアード反応および不斉有機触媒反応を鍵工程とする
アルカロイドの全合成研究」
- 15:00-15:20 SIL-16 長澤 和夫 (東京農工大院工) 112
「有機触媒を用いた酸化反応を基盤とする生理活性物質の合成研究」
- 15:20-15:40 休憩

日本プロセス化学会招待講演

座長：左右田 茂

- 15:40-16:15 IL-3 三宅 信寿 (旭化成ケミカルズ㈱) 118
「二酸化炭素を直接活性化利用する炭酸エステル製造プロセス」
- 16:15-16:50 IL-4 池本 哲哉 (住友化学㈱) 122
「有機分子触媒を鍵反応に用いた光学活性医薬化学品のプロセス開発」
- 16:50-17:00 閉会

日本プロセス化学会

【 招 待 講 演 】

IL- 1

講演者略歴

【 氏名 】

江口久雄 (Hisao Eguchi)

【 勤務先・役職名 】

東ソー有機化学（株）事業企画室長 兼 知財部長

(東ソー・エフテック（株）事業企画室長 兼 知財部長)

(東ソー・ファインケム（株）事業企画室長 兼 知財部長)



【 略歴 】

< 学歴 >

1988年 九州大学大学院 総合理工学研究科 修士課程修了

1994年 工学博士号取得 (山口大学)

< 職歴 >

1988年 東ソー（株）入社、化学研究所 配属

1994年 東ソー（株）、化学研究所 有機研究部門リーダー

2006年 東ソーグループ会社出向 (有機関連3社兼務出向、新規事業企画担当)

①東ソー有機化学（株）

②東ソー・エフテック（株）

③東ソー・ファインケム（株）

【 受賞等 】

2011年度 有機合成化学協会賞 (技術的)

【 代表的な論文・著書等 】

1) 著書 : 江口久雄、曾我真一、「触媒の設計・反応制御事例集」技術情報協会 (2013)

2) 総説 : 江口久雄、西山正一、石川真一、曾我真一、鯉江泰行、有機合成化学協会誌、70(9), 937-946 (2012)

プロダクト・イノベーションに貢献するクロスカップリング反応

東ソー有機化学株式会社
江口久雄

1. はじめに

クロスカップリング反応は、炭素－炭素結合形成反応として極めて重要であり、産業界でも、有機ファイン製品（農薬、医薬、電子材料等）の合成手法として、急速に普及している。また、最近では、炭素－ヘテロ元素（窒素、酸素等）結合形成反応の進歩も目覚しく、クロスカップリング反応は、機能材料の開発（分子設計）に不可欠な合成技術となっている。図1には、クロスカップリング反応により製造されている製品例をまとめた。農薬（BASF）、医薬（Merck）、液晶材料（JNC）、有機EL材料（東ソー）、レジストモノマー（東ソー）等、利用分野は広範囲に及んでいる。

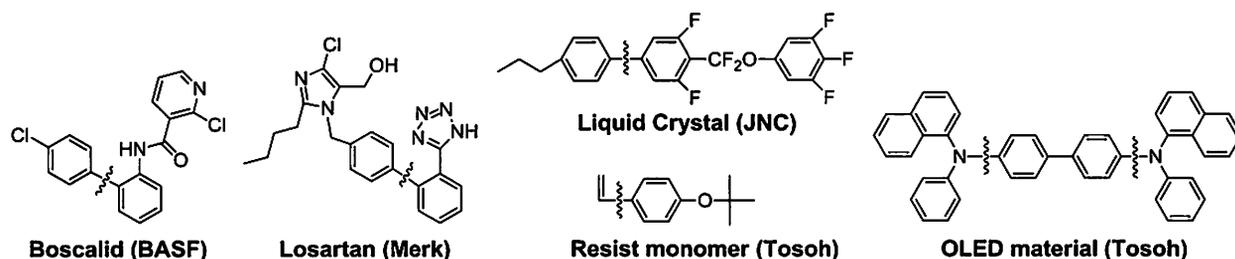


図1 クロスカップリング反応で製造される製品例

クロスカップリング反応は、通常、パラジウム触媒を用いて実施されるが、工業化に際しては、①塩化物原料が不活性、②触媒が高価（希少金属問題）、③製品中からの触媒の完全除去が困難等の課題が指摘されている。

特に、塩化物原料の活性化は、重要な技術課題である。塩化物原料は、安価で、脱離基分子量が小さいことから、製造コストの低減が期待できる。表1には、SciFinder を用いて、購入可能なハロゲン原料を調査した結果をまとめた。塩化物原料は、ヨウ化物原料の約50倍もの豊富な種類の原料（多様な構造原料）が入手可能であり、分子設計（プロダクト・イノベーション）の観点からも、その利用が極めて重要であることが分かる。

表1 購入可能なハロゲン原料（試薬）に関する調査結果（2013年）

①アリールハロゲン原料(SciFinder、分子量=300以下)

Ar-X	Ar-Cl	Ar-Br	Ar-I
試薬数	577,911	140,881	10,944
(Ar-X / Ar-I)	(53)	(13)	(1)

②アルキルハロゲン原料(SciFinder、分子量=300以下)

Ak-X	Ak-Cl	Ak-Br	Ak-I
試薬数	918,329	255,611	19,125
(Ak-X / Ak-I)	(48)	(13)	(1)

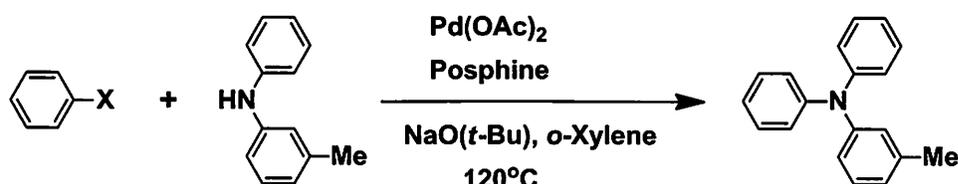
本講演会では、各種金属触媒における塩化物原料の活性化技術の進展について、東ソーグループの取り組みを中心に解説する¹⁾。

2. パラジウム触媒法の技術進展

次世代ディスプレイとして、有機ELディスプレイが注目されている。重要な構成材料である正孔輸送材には、トリアリールアミン類が用いられている²⁾。トリアリールアミン類は、従来、アリールハロゲン原料とジアリールアミン化合物とのウルマン反応により合成されてきた。しかしながら、この合成法は、①高温反応条件、②低反応収率、③ヨウ化物原料が必須等の課題があり、工業的製造法としては満足できるものではなかった。

1995年、パラジウム触媒を用いるアミノ化反応 (Buchwald-Hartwig 反応) が発表され、注目を集めた³⁾。しかしながら、該アミノ化反応では、トリアリールアミン類の合成は困難であった。東ソーは、Buchwald-Hartwig 反応の改良検討を実施し、Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒を用いると、トリアリールアミン類が高収率で得られることを見出した (表2)⁴⁾。Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒を用いるアミノ化法は、温和な反応条件下、非常に少ない触媒量で、塩化物原料においても高収率で反応が進行する特徴を有する。Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒を用いるアミノ化法は、「東ソーアミノ化法」と総称され、有機EL材料の合成技術として広く普及している。

表2 トリアリールアミノ化反応の触媒スクリーニング (東ソー/特許出願=1996年)



X	Phosphine (Corn Angle)	Condition	Time (hr)	Yield (%)	Notes
Br	P(<i>o</i> -Tol) ₃ (194)	A	3	5	Buchwald's method
Cl	P(<i>o</i> -Tol) ₃ (194)	B	12	0	Buchwald's method
Br	P(<i>t</i> -Bu) ₃ (182)	A	3	99	Tosoh Amination
Cl	P(<i>t</i> -Bu) ₃ (182)	B	12	98	Tosoh Amination
Br	P(Cy) ₃ (170)	A	3	46	
Br	P(Ph) ₃ (145)	A	3	19	
Br	P(<i>n</i> -Bu) ₃ (132)	A	3	0	

Condition A : Pd(OAc)₂=0.025mol%, Posphine=0.1mol%

Condition B : Pd(OAc)₂=0.1mol%, Posphine=0.4mol%

このように、Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒の優れた反応性は、東ソーのアミノ化反応研究において、世界で初めて見出された。その後、東ソーの発表が契機となり⁵⁾、Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒を利用する反応開発が学術研究分野でも急速に広まった。例えば、Fuらは、Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒を、広範囲のクロスカップリング反応に応用し、これまで困難とされてきた塩化物原料で反応が進行することを報告した⁶⁾。東ソーでも、各種クロスカップリング反応に、Pd/P(*t*-Bu)₃ 触媒の利用検討を進めている。

3. ニッケル触媒法の技術進展

医薬品用途では、触媒(金属分)の残存が課題となる。表3には、EMA(欧州医薬品庁)が設定した金属許容濃度をまとめた⁷⁾。クロスカップリング反応に関連する金属分としては、パラジウム、ニッケル、銅、鉄、亜鉛に許容濃度が設定されている。特に、パラジウムは、最も許容濃度が厳しく、通常の前製操作では製品中からの完全除去が容易でない課題を有する。

表3 EMA(欧州医薬品庁)が設定した医薬品中の金属許容濃度

Metal	Oral exposure	
	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)
Pd, Pt, Ir, Rh, Ru, Os	100	10
Ni, Mo, Cr, V	300	30
Cu, Mn	2,500	250
Fe, Zn	13,000	1,300

こうした背景から、医薬品用途で多用される鈴木-宮浦カップリング反応において、パラジウム代替触媒のニーズが急速に高まっている。学術研究分野においては、ニッケル触媒への代替研究が実施されている。例えば、1997年に宮浦らは、NiCl₂(dppf)触媒存在下、還元剤としてBuLi(4当量)を共存させて反応を行うと、塩化物原料を用いた場合に、鈴木-宮浦カップリング反応が収率良く進行することを報告した⁸⁾。その後、還元剤を必要としない条件も報告しているが、触媒量や基質適応範囲等に課題が残る⁹⁾。

東ソーでは、ニッケル触媒による鈴木-宮浦カップリング反応について、系統的な検討を実施し、NiCl₂(tmeda)+PPh₃触媒が塩化物原料に対して良好な反応成績を与えることを見出した(図2)¹⁰⁾。本法では、特別な還元剤の添加も必要なく、安価なニッケル触媒のみで反応が進行するため、極めて経済的である。NiCl₂(tmeda)錯体は、毒性が弱く(LD₅₀=カテゴリー4)、空気中でも安定に取り扱える。また、反応後の酸洗浄操作により、製品中から完全に除去できることも確認できた。NiCl₂(tmeda)+PPh₃触媒を用いる鈴木-宮浦カップリング反応は、①塩化物原料の活性化、②触媒(金属分)残存問題を同時に解決できるため、工業化技術としての利用価値が高い。

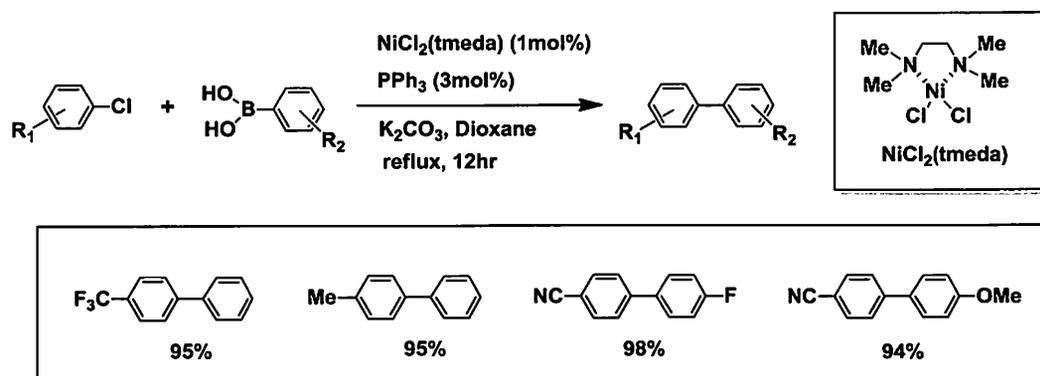


図2 NiCl₂(tmeda)触媒を用いる鈴木-宮浦カップリング反応例(東ソー)

4. 鉄触媒法の技術進展

産業界では、希少金属問題がクローズアップされている。表4には、クロスカップリング反応で使用される触媒金属の地殻中の存在量をまとめた¹¹⁾。クロスカップリング反応で多用されているパラジウム触媒は、非常に高価な希少金属であり、この観点からも代替触媒のニーズは大きい。鉄は、最も存在量の多い遷移金属であり、究極の安価触媒として、近年大きな注目を集めている。また、表3で述べたように、医薬品中の許容濃度も非常に緩く、高い安全性も大きな魅力である。

表4 地殻中の元素存在量(触媒金属)

Metal	Weight ratio (ppm)
Pd	0.0006
Ni	80
Cu	50
Fe	41,000

東ソーは、レジスト用モノマー (PTBS) の製造法として、鉄触媒を用いるクロスカップリング反応を開発し、2000 年に工業化した(図3)¹²⁾。これは、鉄触媒を用いるクロスカップリング反応の世界初の工業化例である。ビニル化剤には、安価な塩化ビニルを採用しており、極めて経済的な製法となっている。東ソーでは、同様の反応技術を用いて、特殊なスチレン系モノマー製品群 (MTBS、PEES、PACS、4VBA) も品揃えしている。

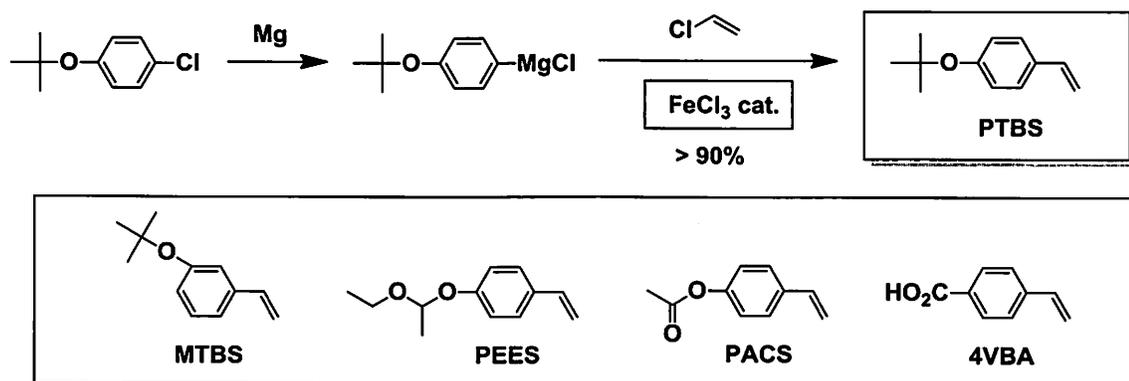


図3 Fe系触媒を用いるレジストモノマーの工業化例(東ソー/特許出願=1998年)

更に東ソーは、中村(京都大学)との共同研究により、FeF₃-SIPr触媒を用いる熊田-玉尾カップリング反応(非対称ビアリール合成法)を開発した¹³⁾。同様の反応を、従来の鉄触媒を用いて実施すると、2種のホモカップリング体が多量副生するが、FeF₃-SIPr触媒では、高収率で非対称ビアリールが得られる。FeF₃-SIPr触媒は、広範囲の塩化物原料に応用でき、反応後に酸洗浄操作で触媒成分が完全に除去可能なことから、工業化技術としても有用である。

5. まとめ

東ソーグループは、クロスカップリング反応の原料となる有機ハロゲン化合物と有機金属化合物の国内トップメーカーである。こうした背景から、長年、クロスカップリング反応の工業化検討に取り組んできた。工業化に際しては、安価な塩化物原料の利用や製品中への触媒成分の混入防止等、学術研究では気づき難いニーズがある。本講演会では、こうした課題に対する最近の技術進展を、更に詳細に解説する。

クロスカップリング反応は、日本の数多くの学術研究者が先導して発展させた反応技術である。産業界では、既に、機能材料開発(分子設計=プロダクト・イノベーション)に必須の反応技術となっている。当社は、今後も最新の反応技術の習得(開発)に努め、日本の化学産業の発展に貢献していきたいと考えている。

謝辞 本発表は、「2011年度有機合成化学協会賞(技術的)」の受賞対象となった研究成果を抜粋してまとめたものである。曾我真一氏、西山正一氏、山本敏秀氏、石川真一氏、箭野裕一氏、鯉江泰行博士、渡辺真人博士、高橋満博士をはじめとする東ソーグループの共同研究者の方々に深く感謝いたします。また、研究成果の一部は、京都大学化学研究所との共同研究により得られたものである。中村正治教授、高谷光准教授、畠山琢次博士をはじめとする京都大学の共同研究者の方々にも深く感謝いたします。

6. 参考文献

- 1) 江口久雄、西山正一、石川真一、曾我真一、鯉江泰行、有機合成化学協会誌、**70(9)**, 937-946(2012)
- 2) C. W. Tang, S. A. Vanslyke, *Appl. Phys. Lett.*, **51**, 913(1987)
- 3) (a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1348(1995)
(b) J. Loue, J. F. Hartwing, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3609(1995)
- 4) 東ソー(株)、特許 3161360、特許 3216566、特許 4207243、特許 3972405
- 5) (a) M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 617(1998)
(b) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2367(1998)
- 6) (a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4020(2000)
(b) K. Menzel, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3718(2003)
- 7) Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts and Metal Reagents. (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, 21 February 2008)
- 8) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2993(1996)
- 9) K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **56**, 8657(2000)
- 10) 東ソー(株)、特許 4940721、特許 4907463
- 11) J. Emsley, *The Elements, 3rd Ed.*, Oxford Univ. Press: New York 1998.
- 12) 東ソー(株)、特許 4423691、特許 4304758、特許 3879340、特許 4085614
- 13) 京都大学、東ソー・ファインケム(株)、特開(再表)2008-111414

IL- 2

講演者略歴

【 氏名 】

和田雄二 (Yuji Wada)

【 勤務先・役職名 】

東京工業大学・大学院理工学研究科・応用化学専攻 教授

【 略歴 】

<学歴>

1977年 東京工業大学 工学部卒業

1979年 東京工業大学大学院 理工学研究科修士課程 化学工学専攻修了

1982年 東京工業大学大学院 理工学研究科博士課程 化学工学専攻修了 工学博士号取得 (東京工業大学)

<職歴>

1982年8月～1984年7月 西ドイツマックスプランク協会フリッツハーバー研究所客員研究員

1984年8月～1985年7月 南イリノイ大学博士研究員

1985年8月 東京工業大学助手 (工学部)

1991年10月 大阪大学講師 (工学部)

1994年3月 大阪大学助教授 (工学部)

1998年4月 大阪大学助教授 (大学院理工学研究科、大学院重点化にともない配置替え)

2004年9月 中華人民共和国 江蘇大学客員教授

2006年4月 岡山大学教授 (大学院自然科学研究科)

2007年4月 東京工業大学教授 (大学院理工学研究科)

2007年7月 中華人民共和国 西南科技大学客員教授



【論文・著書】

1) Yamauchi, T.; Tsukahara, Y.; Yamada, K., Wada, Y. Nucleation and Growth of Magnetic Ni-Co (core-shell) Nanoparticles in a One-Pot Reaction under Microwave Irradiation, *Chem. Mater.*, **2011**, *23*, 75-84.

2) Tsukahara, Y.; Higashi, A.; Yamauchi, T.; Nakamura T.; Yasuda, M.; Baba, A.; Wada, Y. In Situ Observation of Nonequilibrium Local Heating as an Origin of Special Effect of Microwave on Chemistry *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, 8965-8970.

3) Wada, Y.; Sato, M.; Tsukahara, Y. Fine Control of RGB photoluminescence in Zeolite with Incorporation of Rare Earth Ions and Photosensitizer. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 1925-1928.

4) マイクロ波の化学プロセスへの応用, エレクトロニクスシリーズ, 監修 和田雄二, 竹内和彦, シーエムシー出版, 2006; マイクロ波化学プロセスII, ファインケミカルシリーズ, 監修 竹内和彦, 和田雄二, シーエムシー出版, 2013.

マイクロ波を利用したグリーンケミストリー 化学反応を制御する新手法としてのマイクロ波

東京工業大学・大学院理工学研究科

和田雄二

はじめに

マイクロ波を用いた有機合成化学に関する初めての論文 2 報が, *Trahedron Letters*(1986) に掲載され, その後, マイクロ波を用いた合成反応の論文は増加し続けた。マイクロ波照射を用いる試みにおける初期の研究では, マイクロ波加熱を簡便な加熱手法として適用することから利用が始まり, 今では市販のマイクロ波化学反応装置が出回ることにより, 一般的実験手法としても認識されるようになった。上の 2 つの論文では, 改造した電子レンジ中で行った有機合成反応に要する時間が大きく短縮されることが述べられている。そこで Gedye¹⁾と Giguere²⁾ の論文ですでに指摘されていたように, マイクロ波照射下では, オイルバスなどを用いた従来の加熱法に比較して, 目的化合物の収率の大幅な向上, 反応時間の大幅な短縮が実現できることが注目されてきた。また, マイクロ波を照射することによって起こる化学反応速度の促進, 生成物の制御は, 有機合成だけでなく, 高分子合成, 無機合成の種々の反応分野で見られることも明らかとなった³⁾。

この効果, いわゆる“マイクロ波特殊効果”と呼ばれる特異な現象は, 多くの研究者の興味を引くようになった。オイルバス加熱では, 10 時間以上かかっていた化学反応が数分で完結するといった“反応速度の促進効果”, あるいは, 通常では複数の反応生成物が得られる反応において, 特定の生成物だけが選択的に合成されるといった“反応選択性制御効果”が有機合成において見られる代表的な“マイクロ波特殊効果”である。また, 鈴木宮浦カップリングにおいてマイクロ波を用いれば Pd 触媒が不要であることを Leadbeater らが報告し, これは, 触媒反応に対する“マイクロ波特殊効果”の例として挙げておきたい⁴⁾。後に Leadbeater らは反応系を詳細に再検討し, 反応系中に加えられた炭酸ナトリウム中に微量含まれる Pd が触媒として働いたと修正し⁵⁾, 数 10ppb オーダーの極微量 Pd 存在下で通常加熱下 Pd 触媒添加時と同じかあるいはより速い鈴木カップリングが起こったとしている。

“マイクロ波特殊効果”は, 化学反応を操る方法として, きわめて魅力的に見える。しかし, この“マイクロ波特殊効果”の研究の実体は, マイクロ波照射下での化学反応の現象データの寄せ集めであり, 統一された学問的裏付けはまだない。それにもかかわらず, “マイクロ波特殊効果”に関する論文報告は, 既に 1000 報を越えており (SciFinder 調べ), それらすべてが実験方法あるいは観測方法の問題等に起因する“フェイク”ではないことは, 揺るぎない事実である。

演者の研究室では, “マイクロ波特殊効果”を“熱的效果”と“非熱的效果”に分けて, それぞれの機構解明と利用について研究してきた。本講演では, それらを例としてお見せし, マイクロ波化学の有用性をお伝えしたい。

マイクロ波により化学ではどのような効果が期待できるか

誘電体のマイクロ波加熱とは、マイクロ波の振動電磁場(周波数 2.45 GHz, 波長 12.2 cm) と誘電体物質との相互作用において、誘電体を構成している双極子, 空間電荷, イオンが激しく振動・回転することによって

起こる電磁波エネルギーの熱への変換である (Fig. 1)。この加熱機構から推測されるように、マイクロ波照射による加熱は、物質の直接加熱であり、かつ内部加熱という特徴がある。また、オイルバスなどの伝熱による加熱とは異なり、きわめて迅速な加熱が可能となる。結果的に化学反応系においては反応器壁の効果も無視できることになる。言葉を換えれば、マイクロ波加熱の特長としての迅速加熱・内部加熱・物質選択加熱を活用する化学反応では、“マイクロ波特殊効果”のひとつの分類である“熱的效果”を利用することになる。

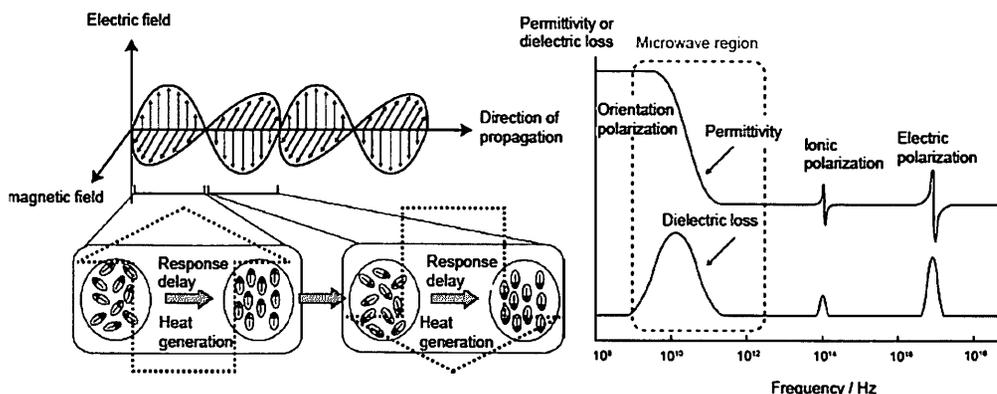


Fig. 1 Interaction of microwave with materials to give energy dissipation and heat production. left, interaction between oscillating electric field and dipolar molecule to give heat production; right, frequency dependence of permittivity and dielectric loss.

Table 1 Selective phenacylation of 1,2,4-triazole in microwave (MW) process and thermal (Δ) process.

Solvent	Activation mode	Conversion %	$N_1 / N_4 / N_{1,4}$ ^a
Pentanol	MW	90	95 / 5 / 0
	Δ	90	95 / 5 / 0
DMF	MW	90	95 / 5 / 0
	Δ	90	95 / 5 / 0
o-xylene	MW	82	100 / 0 / 0
	Δ	95	32 / 28 / 40
No solvent	MW	92	100 / 0 / 0
	Δ	100	36 / 27 / 27

^a determined by GC and ¹H NMR

1/2 となることが報告されている(通常加熱では 105 kJ mol⁻¹)⁶⁾。また、1,2,4-トリアゾールの反応(phenacylation)において、マイクロ波照射下では生成物の選択性が通常加熱下における極性溶媒中における選択性に変化するという特異な効果も報告されている(Table 1)⁷⁾。反応物の拡散が反応速度に影響を及ぼす無機固体反応の場合、たとえば酸化チタンと炭素(固体, グラファイト)の反応により炭化チタンを合成する反応においてみられるマイクロ波促進効果は、アレニウス式の頻度因子の増加として説明されている⁸⁾。Loupy は“非熱的效果”の説明として、反応の遷移状態は双極子モーメントを有しており、より大きな双極子モーメントをもつ遷移状態を形成する反応経路がマイクロ波の電場との相互作用によって安定化し、この安定化作用で反応の活性化

一方、“マイクロ波特殊効果”には、この“熱的效果”では説明できない“非熱的效果”もあると考えられる。ポリアミック酸の分子内イミド化反応が、マイクロ波照射下では、反応速度定数が通常加熱下に比較して 30~40 倍速く、温度依存性から推定された活性化自由エネルギーは、マイクロ波照射下では、57 kJ mol⁻¹ と通常加熱の約

エネルギーが低下するという提案をした⁹⁾。マイクロ波照射下における活性化エネルギーの低下は、反応速度の促進として観測され、かつ複数の反応経路が存在する場合には、もともと双極子モーメントの大きな遷移状態を経る経路が安定化されるため、反応生成物選択性の変化が現れるという説明である。しかし、反応遷移状態の安定化を確認する実験を計画すること自体がまだできていない。

以下で、わたしの研究を例に、わたしたちがどのように“マイクロ波特殊効果”を考えているか述べてゆく。

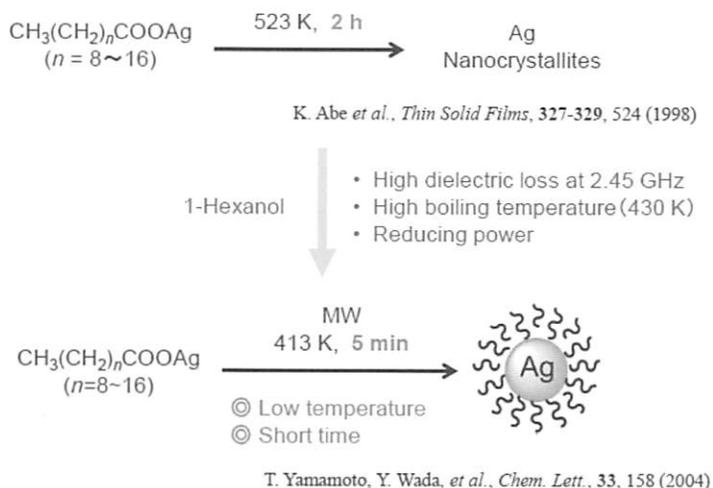


Fig. 2 Synthesis of Ag nanoparticle under microwave irradiation.

“熱的効果”の研究から

I. 金属ナノ粒子合成—迅速・内部・選択加熱を利用する（熱的効果）

マイクロ波照射下でのナノ粒子合成では、通常加熱では困難なナノサイズ制御と粒径分布の狭小化が可能である。迅速加熱，内部加熱，均一加熱というマイクロ波の“熱的効果”の利用によってこれが可能となる。

マイクロ波加熱では、熱伝導によらず反応系にエネルギーを直接注入するので加熱がきわめて速く、数百 ml の溶液であれば、数 10 秒以内に 100 K 以上の温度上昇が可能である（迅速加熱）。ここで、マイクロ波は反応溶液内に浸透し、そのエネルギーを熱として物質に与えるので、内部からの内部加熱が起こる。これらをすべて制御すれば、マイクロ波による反応系全体の迅速かつ均一・内部加熱状態を数秒以内に達成できる。これは、加熱下で引き起こす無機ナノ粒子合成反応に極めて重要かつ有用な反応条件として働く。

銀の長鎖アルキル基カルボン酸塩をヘキサノール中に分散し、マイクロ波加熱すると、413 K，5 分の条件で粒径が 4 nm の銀ナノ粒子が合成できる(Fig.2)¹⁰⁾。銀の長鎖アルキル基カルボン酸塩は、室温ではヘキサノールに不溶であるが、

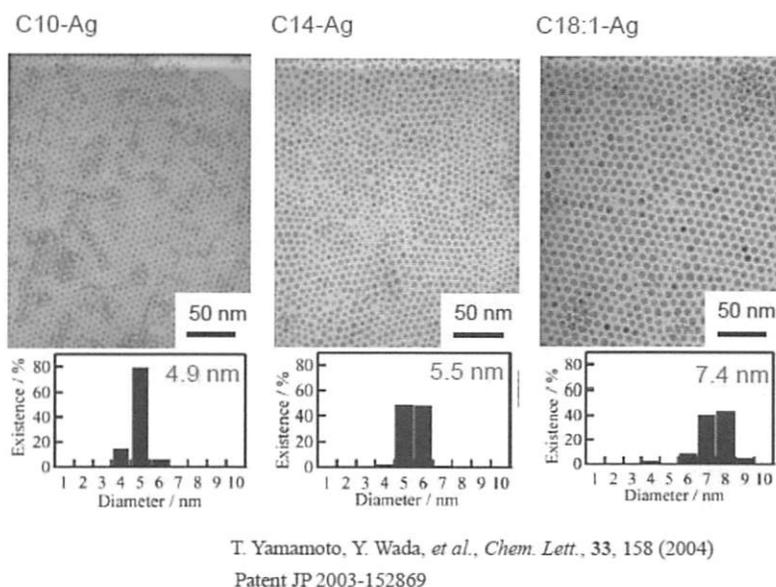


Fig. 3 Precise control of diameter of Ag nanoparticle.

373 K 付近で溶解し、さらに温度が上がったところで銀ナノ粒子が生成し、銀ナノ粒子のプラズモン吸収によって溶液は黄色を呈する。TEM 像で見られるように (Fig. 3), 粒径分布が極めて狭く、これはマイクロ波照射下で得られるナノ粒子合成の大きな特長である。通常加熱では、工夫によって加熱速度をできるだけ速くしても、大粒径粒子の生成を避けることはできない。

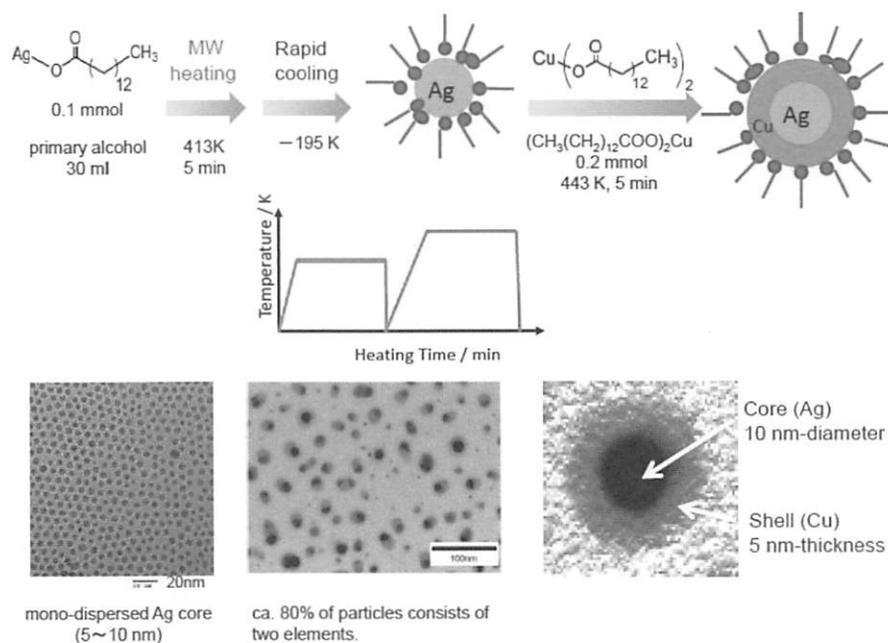


Fig. 4 Synthesis of core (Ag)-shell (Cu)-type nanoparticle.

マイクロ波照射下では、反応系が「迅速かつ均一・内部加熱状態を数秒という短時間内に達成」した結果、銀の熱分解が系内で一瞬にして起こる結果、均一な核発生とその後の粒径成長が、独立に制御できたことになる。

II. 固体表面上での化学反応—非平衡局所加熱を利用する (熱的效果)

上で合成した銀ナノ粒子にさらに、銅、ニッケルのシェルをかぶせることも、マイクロ波加熱の物質選択的加熱を利用すれば、可能となる。銀ナノ粒子の合成が終わった溶液に、銅の長鎖アルキル基カルボン酸塩を加え、銀粒子合成時より少し高い温度まで加熱することにより、銀コア - 銅シェルのナノ粒子を合成できる (Fig. 4)¹¹⁾。

銀のコアがマイクロ波照射下では、選択的に加熱されており、銀コアが銅塩の還元反応に対して反応場として働く。銀は、銅塩の還元反応に対する触媒作用を示すため、銅塩を単独で還元することによって銅ナノ粒子を合成する場合よりも低温で銅金属は銀コアの表面に析出する。演者らは、このようなマイクロ波による反応場の選択的な加熱現象を“非平衡局所加熱”と呼んでいる。この加熱状態は、温度勾配が逆転している“非平衡”状態であり、かつ定常状態となっている。

マイクロ波加熱の効率性は、振動電磁波であるマイクロ波と物質の相互作用によるものであり、それぞれの物質が有する損失係数によって決定される。損失の機構は大きく分けて3種類あり、誘電体内の双極子の運動に関わる誘電損失、磁性体内の磁子の運動に関わる磁性損失、電荷の運動で誘起されるジュール発熱に関わるジュール損失である。各損失機構の有する損失係数は物質固有であるため、マイクロ波加熱は物質を選択的に加熱することになる。

演者らは、マイクロ波照射下における“非平衡局所加熱”のその場観察に成功している。

コバルト粒子のジメチルスルホキシド (DMSO) 分散液中に温度プローブとしてラマンプローブを挿入し、コバルト粒子表面に接している分子の温度を計測した¹²⁾。この測定で使用したファイバー温度計では、温度測定範囲は mm の大きなサイズであるが、ラマンプローブでは数 10 μ m の範囲の温度を検出できる。ラマンプローブの脇に設置した光ファイバー温度計でマイクロ波照射下での温度変化を計測しながら、DMSO 分子のラマン散乱を記録すると、温度変化に不規則な高温スパイクが観測された。光ファイバー温度計で計測される周囲温度に比較して不規則な高温スパイクは 20~100 K も高いことがわかった。マイクロ波照射下でのみ観測されるこの高温スパイクは、コバルト表面の“非平衡局所加熱”の証拠である。磁性体であるコバルト粒子は、マイクロ波の磁場成分と相互作用し、マイクロ波エネルギーを熱に変換し、コバルト粒子表面に近接した DMSO 分子を加熱したのである。この近接した分子は、DMSO の沸点 (462 K) を越えて加熱されていることになり、これが、“非平衡局所加熱”現象である(Fig.5)。

固体表面の非平衡局所加熱現象は、固体表面上における化学反応促進を大きく促進することもわかった。DMSO 中にコバルト、鉄、ニッケル、およびこれらの金属の酸化物を DMSO 中に分散させた系で、ハロゲン化エチルベンゼン、ハロゲン化プロピルベンゼン、ハロゲン化ブチルベンゼンなどの含ハロゲン化アルキルベンゼン誘導体の脱ハロゲン化反応をマイクロ波照射下と通常加熱下と比較

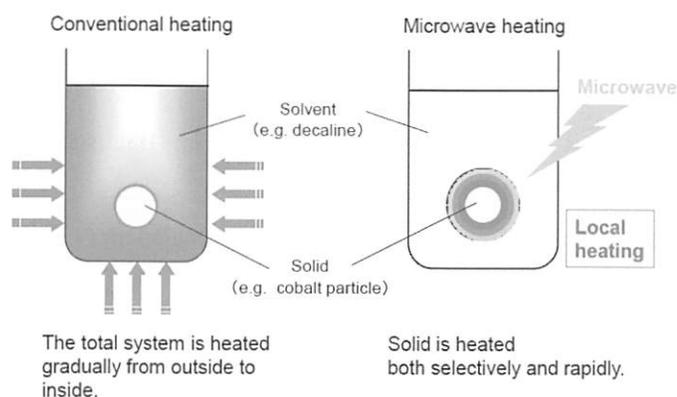


Fig. 5 Nonequilibrium local heating induced by microwave irradiation.

すると、マイクロ波照射下での大きな反応促進が得られる。例えば、2-クロロエチルベンゼンでは、金属粒子を還元剤とする脱塩素化反応が起こり、エチルベンゼンおよび 1,4-ジフェニルブタンが生成する。4-クロロブチルベンゼンでは、フリーデルクラフツ反応により、生成物として 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを選択的に与える。通常加熱下とマイクロ波照射下で反応機構が変化しないとの仮定のもとに、マイクロ波の促進効果を温度に換算すると 50 K 高いことに相当することがわかり、ラマン分光によって観測された“非平衡局所加熱”がこの反応促進となっていることが確認できた¹³⁾。

“非熱的效果”の研究から

Ⅲ. 電子移動に対するマイクロ波の効果の可能性—非熱的效果の機構

演者らは、固体表面上の化学反応の中でも、酸化還元反応にマイクロ波照射の促進作用が特異的に発現することを見出している。たとえば、 MnO_2, CrO_2 を酸化剤とするアルコールのアルデヒドへの酸化反応は、マイクロ波照射下では、大きな促進を示す。前節に述べた Fe, Co, Ni 金属粒子による含ハロゲン有機化合物の脱ハロゲン化反応は、電子移動を鍵とする還元反応である。これら、酸化還元反応がマイクロ波の促進効果を受けるといふ知見

を得て、演者らは、単純な電子移動反応に対するマイクロ波効果を調べ始めた。具体的には、Ni,Co,Fe 粒子表面におけるビオロゲン誘導体への1電子還元反応速度へのマイクロ波効果の詳細な検討ならびに、無機化合物半導体の光誘起電子移動反応に対するマイクロ波効果の詳細な検討である。講演では、可能な範囲で触れたい。

IV. 山田らの最近の注目すべき研究

本シンポジウムの参加者には、慶応大学山田らが最近発表しているエナンチオ選択的反応に対するマイクロ波効果研究も興味を持っていただけるであろう。山田らは、触媒的エナンチオ選択的クライゼン転移反応がマイクロ波照射によって反応時間が40時間から4時間に短縮されること、すなわち大きな速度促進が得られることを報告した。重要なことは、このマイクロ波照射において、エナンチオ選択性の低下がないことである。すなわち、熱的效果ではなく、明確に“非熱的效果”であることが有機均一系反応について証明された重要な研究と言える^{14,15}。

参考文献

- 1) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Letts.*, **2006**, 27, 279-282.
- 2) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 4945-4948.
- 3) “Microwaves in Organic Synthesis”, Ed. by A. Loupy, Wiley-VCH, 2006; マイクロ波の化学プロセスへの応用, エレクトロニクスシリーズ, 監修 和田雄二, 竹内和彦, シーエムシー出版, 2006; マイクロ波化学プロセスII, ファインケミカルシリーズ, 監修 竹内和彦, 和田雄二, シーエムシー出版, 2013.
- 4) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem.*, **2003**, **115**, 1445-1447.
- 5) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.*, **2005**, **70**, 161-168 (2005).
- 6) Lewis, D. A.; Summers, J. D.; Ward, T. C.; McGrath, J. E. *J. Polym. Sci. A*, **1992**, **30**, 1647-1653.
- 7) Loupy, A.; Perreus, L.; Liagre, M.; Burle, K.; Moneuse, M. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, **73**, 161-166
- 8) Binner, J. G. P.; Hassine, N.; Cross, T. E. *J. Mater. Sci.*, **1995**, **30**, 5389-5393.
- 9) Marque, S.; Maurel, F.; Loupy, A. *Internatioonal Symposium on Microwave Science*, Takamatsu (Japan), July 27th 2004
- 10) Yamamoto, T.; Wada, Y.; Sakata, T.; Mori, H.; Goto, M.; Hibino, S.; Yanagida, S. *Chem. Lett.*, **2004**, 158-159 (2004)
- 11) Nakamura T.; Tsukahara, Y.; Yamauchi, T.; Sakata, T.; Mori, H.; Wada, Y. *Chem. Lett.*, **2007**, **36**, 154-155.
- 12) Tsukahara, Y.; Higashi, A.; Yamauchi, T.; Nakamura, T.; Yasuda, M.; Baba, A.; Wada, Y. *J. Phys. Chem. C*, **2010**, **114**, 8965-8970.
- 13) Mochizuki, D.; Shitara, M.; Maitani, M. M.; Wada, Y.; Local Thermal Non-equilibrium on the Solid and Liquid Interface Generated in Microwave Magnetic Field *Chem. Lett.*, **2012**, **41**, 1409-1411.
- 14) Nushiro, K.; Kikuchi, S.; Yamada, T.; *Chem. Commun.*, **2013**, **49**, 8371-8373.

【 特別講演 】

PL- 1

講演者略歴

【 氏名 】

富岡清 (Kiyoshi Tomioka)

【 勤務先・役職名 】

同志社女子大学・薬学部 特任教授

【 略歴 】

< 学歴 >

1971年 東京大学薬学部 卒業

1976年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程 修了

< 職歴 >

1976年～1978年 コロラド州立大学化学科 博士研究員

1978年～1983年 東京大学薬学部 助手

1983年～1992年 東京大学薬学部 助教授

1992年～1996年 大阪大学産業科学研究所 教授

1996年～2010年 京都大学大学院薬学研究科 教授

2003年 京都大学評議員

2007年 京都大学大学院薬学研究科長、薬学部長

2008年 WPI 京都大学 物質-細胞統合システム拠点連携教員

2010年～2013年 同志社女子大学薬学部 教授

現在 同志社女子大学薬学部 特任教授

【 受賞等 】

2003年度 日本薬学会賞 (分子の構造制御と活性化を基盤とした不斉合成反応の開拓と展開)

【 代表的な論文・著書等 】

1) Yamada, K.; Tomioka, K. Copper-catalyzed Asymmetric Alkylation of Imines with Dialkylzinc and Related Reactions. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874-2886.

2) Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. Dimethylzinc Initiated Radical Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345-355.

3) Tomioka, K.; Sakai, T.; Ogata, T.; Yamamoto, Y. Aminolithiation of Carbon-Carbon Double Bonds as A Powerful Tool in Organic Synthesis. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 247-253.

4) Tomioka, K.; Yamamoto, Y.; Yamada, K. Stoichiometric Auxiliary Ligands for Metals and Main Group Elements: Ligands for Lithium. in *Comprehensive Chirality*, Volume 3, pp. 626-654, Ed. by Carreira, E. M.; Yamamoto, H. Amsterdam: Elsevier, **2012** Oct 15.

5) Tomioka, K.; Yamamoto, Y.; Yamada, K. Transition Metal-Catalyzed Michael Reaction. in *Comprehensive Chirality*, Volume 4, pp. 122-131, Ed. by Carreira, E. M.; Yamamoto, H. Amsterdam: Elsevier, **2012** Oct 15.



生産性プラス法則性 医薬プロセス化学の展望

日本プロセス化学会
同志社女子大学薬学部
富岡清

「化学や薬学は実学だから良いですね」と当時京都大学経済研究所長の佐和隆光先生に言われたことが有る。実学から縁の薄い私には、それがトラウマになって学問とは何ぞやと自問自答することが多い。良いと言われる理由は、「実学は分かり易くて」説明が簡単であるということであろうか。経済学の専門家は化学や薬学（嘗ての？）を「ものを作る力を持つ」科学？として捉えていると言うことだろう。目に見えるものを造ってさえいれば存在してても良い、逆に見れば目に見えるものを作らない化学や薬学など、さえずりを忘れたカナリヤと同じで無用（の長物）と言うことであろうか。実はこの問答は私の中では長い歴史が有る。虚学と実学、化学は曲がり角、などの妄想は先輩や先生方の酒の肴であり、漸く実験を始めたばかりの学部4年生の私には脅迫じみた言葉でしかなかった。Fieser, Streitwieser, House, Cram, McMurry, March などと反応例豊富な教科書に溢れていたことか。その一方で、Hamett, Coulson、軌道対称性、Soft-Hard、HOMO-LUMO、立体電子効果、Eliel の立体化学、などなどなんと眩いばかりの理論や講釈に溢れていたことか。Morrison-Boydなど有機化学なのか物理化学なのか。曲がり角と言われていたあの時代は、実践も理論も光り輝いていた。

日本プロセス化学会という現実のもの造り集団の端っこに身を投じると我が身の置き場に逡巡することばかりである。丹田に力を込めて腹を据えれば、法則性をつくり出す、或は概念化し実証する学問としての実験化学が活路だと自覚できる。逆にプロセス現場は、生産性を限りなく追求する実践化学だとも表現できよう。

科学としての化学は、想定外がなければ陳腐なものとなる。想定外という幸運を求める知的作業が科学ともいえる。従って、その想定の高さと広がり、化学屋各個人の能力の基盤になる。これに格調や品位が加わると文化の香りが漂う。技術としての化学では、想定外など以ての外であり、想定が確実に達成される。起こり得べきことは全て織り込み済みでなければならない。それでは、プロセス化学は想定を超えるか、が主題の話をしよう。

— MEMO —

JSPC優秀賞
【 受賞講演 】

BF₃・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

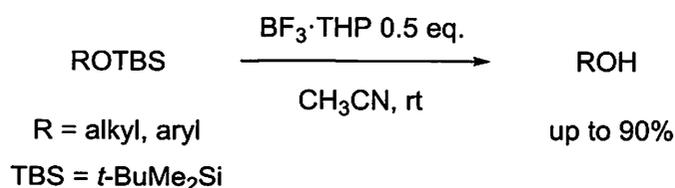
茨城大学理学部

○加藤淳輝・小山泰人・折山 剛

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することができる。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天然物等の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¹⁾や Martin らの (-)-kumausyne の全合成²⁾では、合成中間体に含まれるシリルエーテル部位をフッ化物で脱保護した後に、無水酢酸を用いて酢酸エステルへと二段階で変換している。

このように保護基の変換には、通常、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、反応操作が簡便になり、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これまで報告されており^{3,4)}、当研究室でも数多くの反応を開発している⁵⁾。

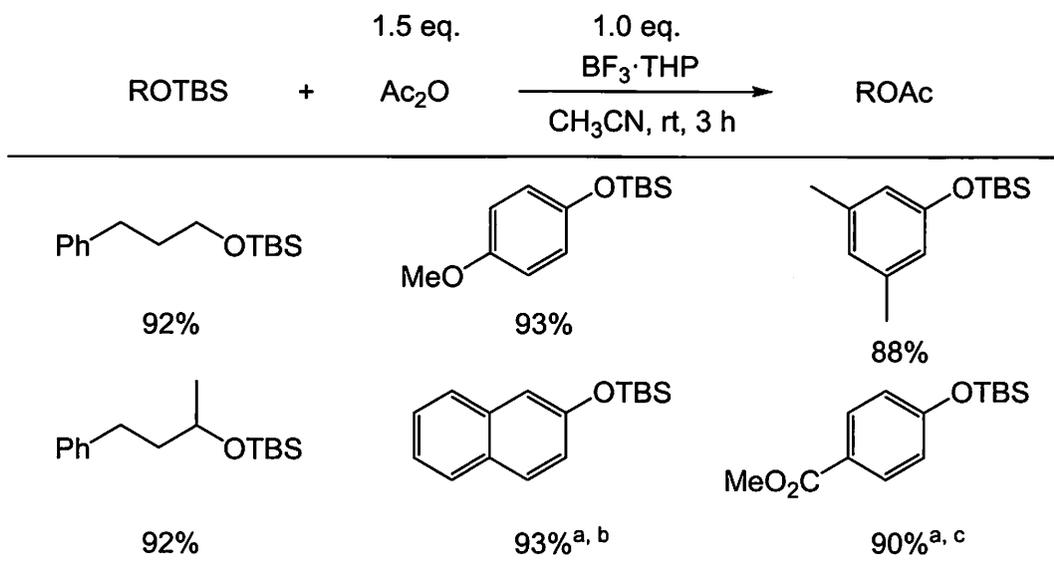
三フッ化ホウ素テトラヒドロピラン錯体 (BF₃・THP) は過去にその合成法が報告されているが⁶⁾、反応剤として合成反応に用いる例はこれまでに報告されていない。BF₃・THP は三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (BF₃・OEt₂) に比べて揮発性が低く、また刺激臭を持たないため、有機合成における操作性に優れている。さらに、当研究室では BF₃・THP を反応剤として用いることにより、種々のアルコールのシリルエーテルを高収率で脱保護できることを明らかにしている (式 1)。そこで演者らは同一反応系中に何らかのアシル化剤を加えることで、シリルエーテルからエステルへのワンステップ保護基変換反応が進行するのではないかと考え、本研究を行った。



式 1. BF₃・THP を用いるシリルエーテルの脱保護

種々の反応条件を検討した結果、アセトニトリル溶媒中、アルコールの TBS エーテルに対して 1.0 当量の BF₃・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 (表 1)。

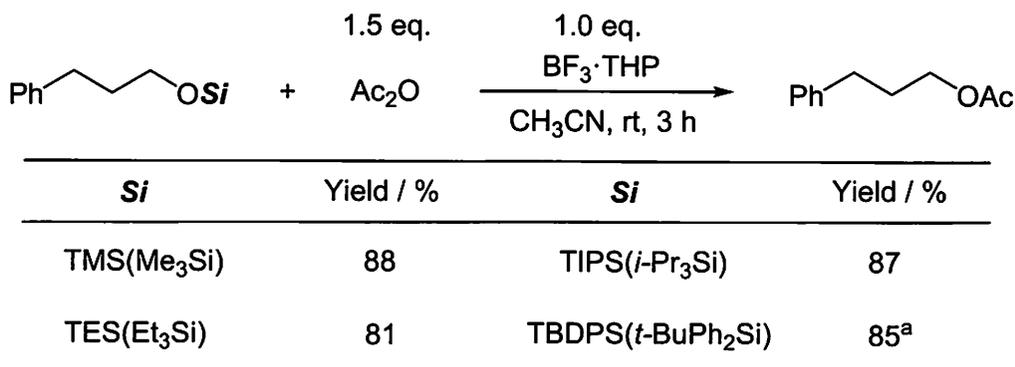
表 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{THP}$ を用いるシリルエーテルからエステルへのワンステップ変換反応



^a $\text{BF}_3 \cdot \text{THP}$ (2 eq.) were used. ^bReaction time was 12 h. ^cReaction time was 24 h.

また、TBS エーテル以外のシリルエーテルでも良好な収率で酢酸エステルに変換できることを明らかにした(表 2)。また、この $\text{BF}_3 \cdot \text{THP}$ によるワンステップ保護基変換反応の有用性を高めるため、無水酢酸以外の酸無水物の検討や、シリルエーテル以外の保護基から酢酸エステルへの変換反応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、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いる必要がないため、これまで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。

表 2. 様々なトリアルキルシリルエーテルから酢酸エステルへのワンステップ変換反応



^aReaction time was 24 h.

参考文献

- Nicolaou, K. C.; Li, H.; Nold, A. L.; Pappo, D.; Lenzen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356.
- Garcia, C.; Martin, T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420.
- Reddy, C. S.; Smitha, G.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4693.
- Brar, A.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5207.
- For example; (a) Iwanami, K.; Yano, K.; Oriyama, T. *Synthesis* **2005**, 2669. (b) Suzuki, T.; Kobayashi, K.; Noda, K.; Oriyama, T. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2761.
- Grimley, J.; Holliday, A. K. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1215.

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

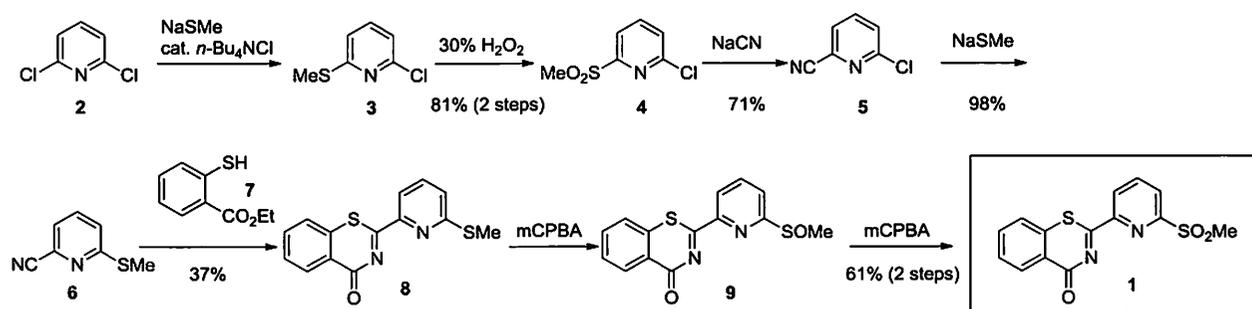
Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan

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.

1. はじめに

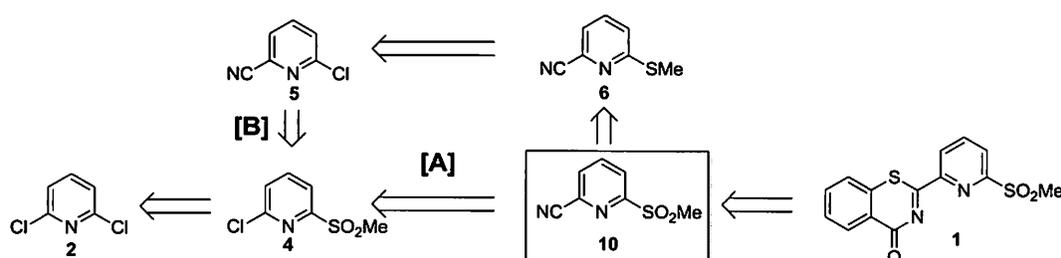
当社では、細胞死抑制作用や、マクロファージ遊走阻止因子に結合する能力を有し、さらに心不全症候群などに対する予防治療用医薬となることが期待される化合物**1**の研究開発が進められている。その過程で、毒性試験および製剤検討用原薬供給のため、キログラムスケールでの製造が可能なプロセスの開発が求められた。本化合物の構造上の特徴として、様々な生理活性物質中によく見られるスルホンとチアジノンを含むことが挙げられる。今回、当社で新規に見出した次亜塩素酸ナトリウムを用いたイミド触媒的スルフィド酸化反応を特徴とする廃棄物量削減を指向した**1**の製造法開発に加えて、新規触媒的酸化反応の適用範囲も併せて報告する。



Scheme 1. Medicinal Synthesis

2. 合成戦略

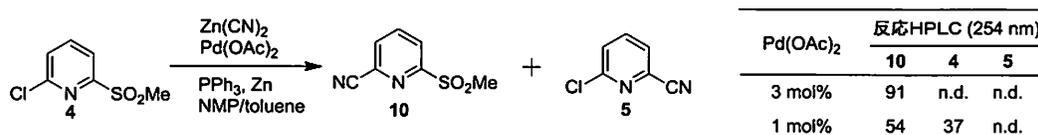
化合物 1 のメディシナル合成ルート¹⁾のスケールアップ上の問題点としては、1) NaSMe を用いることによる臭気、2) 取り扱いに注意を要する mCPBA の使用、3) チオサリチル酸エステル 7 の保存時におけるジスルフィド体の生成、4) 総収率 13%と低収率でリニアな合成ルートが挙げられた (Scheme 1)。これら問題点を解決するために Scheme 2 に示す合成戦略にて検討を進めた。すなわち、よりコンバージョンな合成ルート確立のために 2-シアノ-5-スルホニルピリジン 10 を合成中間体として最後にベンゾチアジノン骨格を構築する逆合成を計画した。10 は、メディシナル合成ルートの中間体である 4 から 2 種の方法により誘導できると考えられた。すなわち、4 に対して遷移金属触媒によるシアノ化を行い直接 10 を得るルート (ルート A) 及び、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) である。



Scheme 2. Process Research Strategy

3. ルート A の検討

まずルート A の検討を行った (Scheme 3)。遷移金属触媒を用いたハロピリジンへの選択的シアノ化は広く研究が行われている²⁾。検討の結果、Pd 触媒 3 mol% 存在下に $\text{Zn}(\text{CN})_2$ を 0.55 当量作用させた場合に、5 が生成すること無く選択的に 10 が単離収率 90% で得られた。しかし、Pd 触媒を 1 mol% へと減量した場合は反応が途中で停止した。系中に過剰に存在するシアニ化物イオン (CN^-) が Pd 触媒を失活させていると考えられる。



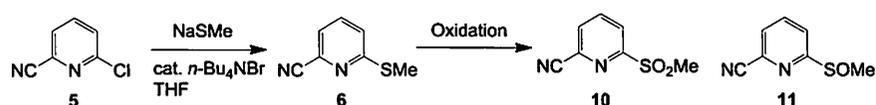
Scheme 3. Pd Catalyzed Cyanation Reaction

4. ルート B の検討：イミド触媒的 NaOCl 酸化反応の発見

スルフィド 6 の酸化反応では、酢酸中にて過酸化水素を作用させる一般的な方法を試みたが複雑な混合物を与えた。スルフィドの酸化反応は古くから研究されており、数多くの反応条件が見出されている³⁾。しかし、スケールアップ製造という観点から見た場合には、危険性、毒性、重金属の使用そして操作性の面で制限されるため適用できる反応はそれほど多くはない。一方、次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) は極めて安価で入手容易な酸化剤である。ところが次亜塩素酸イオン (OCl^-) の有機溶媒への低い溶解性が原因で利用できる反応が限定されている。そのため NaOCl を直接酸化反応に用いるのではなく、TEMPO を用いるアルコールの酸化に代表されるように共酸化剤として利用されることが多い。また、酢酸や塩酸中にて NaOCl を作用させる方法によりスルフィドの酸化が進行する例はこれまでに

報告されているが、酸性条件であるため有毒な塩素ガスが発生する危険性を有している。そこで、NaOCl を用いて安全にスルフィドの酸化反応が進行するように種々検討を行った。その結果、触媒量のコハク酸存在下に NaOCl を滴下することによって、発熱を制御した上でスルフィドの酸化反応が良好に進行し、スルホン **10** を収率 95% で得られることを見出した (Table 1)。さらに、**5** の SMe 化では反応後の分液、濃縮操作時の NaSMe の悪臭対策が問題と考えられたが、SMe 化及び酸化を one-pot で行うことによって、未反応の NaSMe の酸化的分解と生成したスルフィド **6** の酸化を同時に進行させた結果、無臭の反応液として後処理が可能となった。

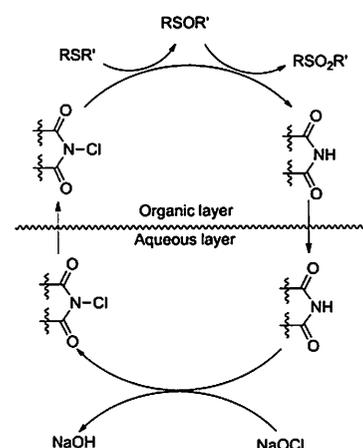
Table 1. Sulfide Oxidation



run	oxidant (eq.)	additives (eq.)	solvent	conditions	yield		notes
					10	11	
1	H ₂ O ₂	—	AcOH	70°C, 1 h	—	—	complex mixture
2	NCS (2.2)	—	CH ₃ CN/H ₂ O	rt, 1.5 h	56	—	ca. 60% purity
3	NaOCl (2.2)	succinimide (0.1)	THF/H ₂ O	rt, 1 h	95	—	
4	NaOCl (3.0)	succinimide (0.1)	THF/H ₂ O	rt, 0.5 h	90	—	one-pot

本反応としては、1) 水層に存在するコハク酸が NaOCl によって *N*-クロココハク酸イミド (NCS) へと変換される、2) 生成した NCS が有機層へ移行して基質の酸化を行う、3) 酸化によって副生したコハク酸が水層に移行後に NCS に再生される、というメカニズムが推定される。すなわち、コハク酸がイミド型相関移動触媒として働いていると考えられる。

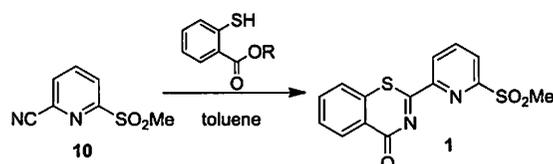
以上の検討を行い、大量製造の観点からルート A, B を評価した結果、安価に製造可能で廃棄物の少ないルート B を原薬製造法として選択した。



5. ベンゾチアジノン骨格の構築

結晶であるチオサリチル酸から得られるチオサリチル酸メチルエステルは油状物であり、比較的保存安定性に乏しいため、容易に酸化されてジスルフィド化合物へと変換される。そこでチオサリチル酸を用いたベンゾチアジノン骨格の構築反応を検討した結果、塩基としてピリジンを用いた場合のみ良好に反応が進行し、反応晶析によって直接 **1** を得ることに成功した (Table 2)。

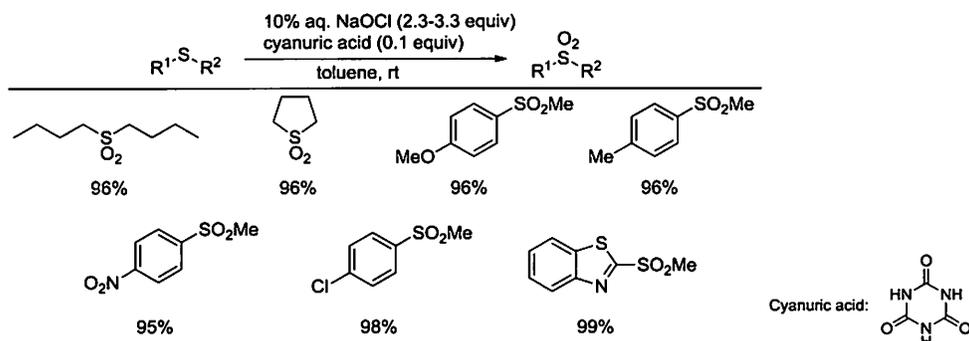
Table 2. Synthesis of **1**



run	R	base (equiv.)	conditions	yield
1	Me (1.3)	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0)	106°C, 8 h	85%
2	H (1.0)	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0)	100°C, 3 h	trace
3	H (1.0)	pyridine (1.0)	80°C, 6 h	85%

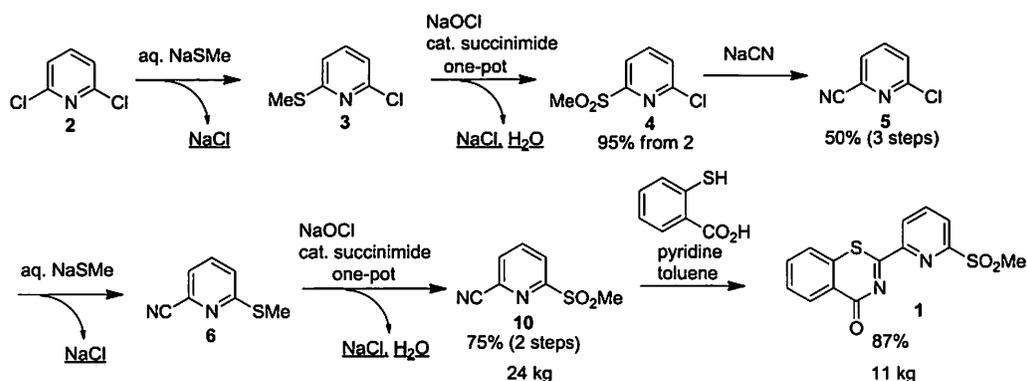
6. イミド触媒を用いたスルフィド酸化の基質汎用性

先述した NaOCl を用いたイミド触媒的スルフィド酸化反応について詳細に検討を行った結果、イミド触媒としてシアヌル酸が最適であることを見出した。また、本条件を様々なスルフィド化合物に適用し、対応するスルホンが高収率で得られた⁴⁾。



7. まとめ

以上のようにして、悪臭の回避プロセス、新規に開発したイミド触媒的 NaOCl 酸化反応プロセスそして入手容易なチオサリチル酸を用いたベンゾチアジノン環構築プロセスを導入し、10 を経由した効率的合成ルート of the スケールアップ製造法を開発した。本法を用いて 10 を 24 kg、1 を 11 kg 製造し、その再現性を確認した。本合成ルート全 6 工程中 4 工程の廃棄物は NaCl と水のみであり、極めて環境調和性の高いプロセスと言える。また、スルフィドの新規酸化反応について詳細な検討を行い、その広い基質汎用性を確認した。



References

1. Kajino, M.; Kawada, A.; Nakayama, Y.; Kimura, H.; Tawaraishi, T. PCT Int. Appl. WO2003 020719 A1 20030313, 2003
2. (a) Bonnet, V.; Mongin, F.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4429; (b) Chidambaram, R. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1441; (c) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1661.
3. (a) Kirihara, M.; Yamamoto, J.; Noguchi, T.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1180-1183; (b) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad, F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 571-580; (c) Nicolau, K. C.; Maligres, P.; Suzuki, T.; Wendeborn, S. V.; Dai, W-M.; Chadha, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890-8907.
4. Fukuda, N; Ikemoto, T *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4629.

AL- 3

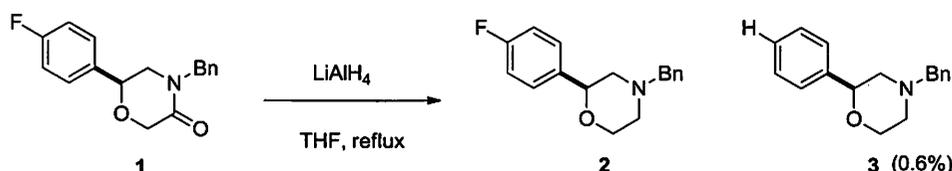
NaBH₄ と TFA を用いたラクタム還元反応のプロセス開発 ～安全性評価とスケールアップ～

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

Scale up of lactam reduction with NaBH₄ and TFA through the safety evaluation is described. Through the process safety assessments: (1) mechanistic study using ¹¹B 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、LiAlH₄、BH₃・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、反応熱が大きく、副生する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、NaBH₄ 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、¹¹B NMR を用いた反応機構考察、反応熱および副生する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** への還元反応の初期条件としては、LiAlH₄ を用いており、スケールアップに際しては発火性や爆発性の懸念に加え、副反応である脱フッ素化の制御にも課題があった (Scheme 1)。



Scheme 1. ラクタム誘導体 **1** からモルホリン誘導体 **2** への初期条件

LiAlH₄ と同程度の還元能力を有する条件である BH₃・THF では、取り扱い時の毒性および試薬の分解性の懸念や Red-Al[®]では、試薬の粘性による取り扱いにくさが問題として考えられた。還元能力としては、LiAlH₄ よりは低くなるものの、より安全に取り扱える NaBH₄ を用いる条件を検討することとした。

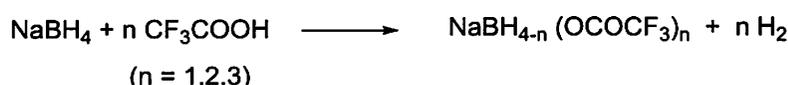
ラクタム誘導体 **1** からモルホリン誘導体 **2** への還元反応の条件検討を実施した (Table 1)。Red-Al[®]を用いた条件では副反応を十分に制御できなかったが (entry 2)、BH₃・THF や KBH₄ 用いる条件では、副反応を制御することが可能であった (entry 3,4)²⁾。スケールアップ時の取り扱いおよび後処理時の試薬由来の塩の除去を考慮して、NaBH₄ と TFA を用いた条件を選択した (entry 5)³⁾。

Table 1. ラクタム誘導体 **1** の還元条件検討 ^{a)}

Entry	Conditions	Temp. (°C)	Isolated yield (%)	2 ^{b)} (%)	3 ^{b)} (%)
1	LiAlH ₄ (2.0 equiv)	66	79	97.6	0.6
2	Red-Al [®] (2.0 equiv)	30	86	93.5	0.2
3	BH ₃ ·THF (2.3 equiv)	15	95	97.6	n.d. ^{c)}
4	1) KBH ₄ (5 equiv), LiCl (5 equiv) 2) TMSCl (10 equiv)	25	80	99.4	n.d. ^{c)}
5	NaBH ₄ (3.5 equiv), TFA (3.5 equiv)	25	85	99.6	n.d. ^{c)}

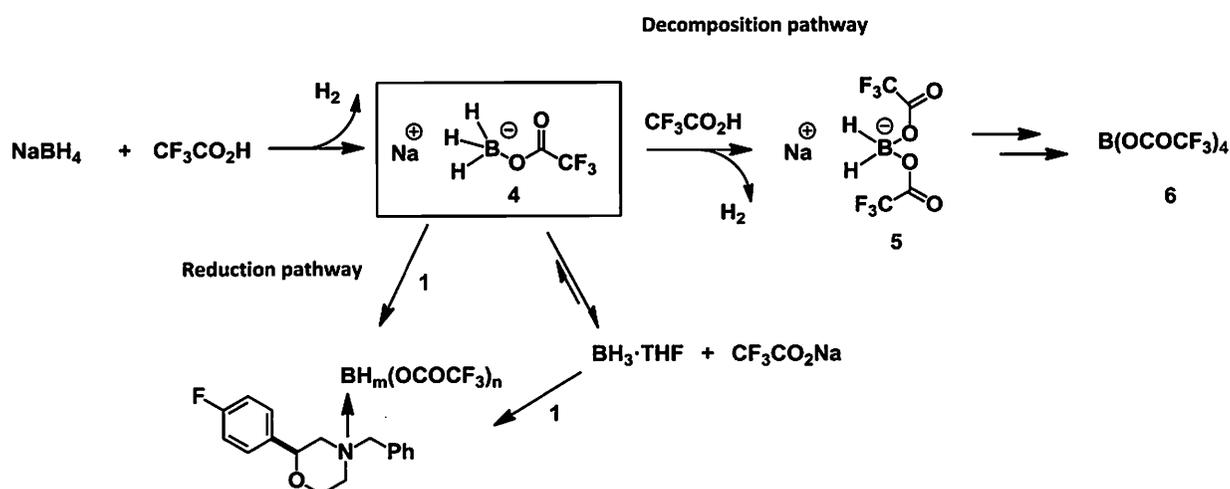
a) All reactions were carried out in THF solvent. b) Determined by HPLC. c) Not detected.

NaBH₄ と TFA を用いた還元反応では、NaBH_{4-n}(OCOCF₃)_n (n=1,2,3) が発生することが報告されている (Scheme 2) ⁴⁾。また、NaBH₄ と AcOH との組み合わせより NaBH₄ と TFA の組み合わせの方がより還元能力が向上することも報告されている ³⁾。



Scheme 2. NaBH₄ と TFA を用いた還元反応の活性種

そこでまず、¹¹B NMR を用いて本反応系内における活性中間体の存在とその発生挙動について考察した。その結果、TFA の滴下により、NaBH_{4-n}(OCOCF₃)_n および BH₃·THF の二つの活性中間体が発生していることを確認した。即ち、TFA の滴下により、活性な NaBH₃(OCOCF₃) **4** が発生するのと併せ、BH₃·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。また、NaBH₄ と TFA を先に混合し、反応を実施した場合には、反応が完結しなかったことから、NaBH₃(OCOCF₃) **4** は、TFA とさらに反応し、活性の低い **5** や **6** に分解していくものと考えられた (Scheme 3)。



Scheme 3. ラクタム還元反応の推定反応機構

このことから、TFA を滴下する操作により、ラクタム還元の活性種である $\text{NaBH}_3(\text{OCOCF}_3)$ 4 や $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を発生させつつ還元反応が進行するように反応を制御することが重要であると考えられた。

続いて、TFA 滴下操作における反応熱および発ガス挙動を測定した結果、反応全体の発熱量としては、 $\Delta H = 521 \text{ kJ/mol}$ 、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。

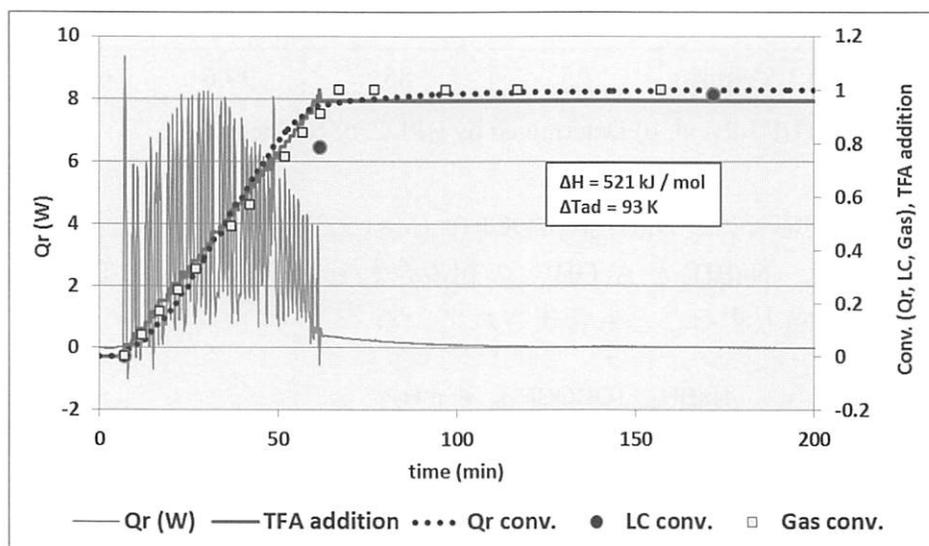
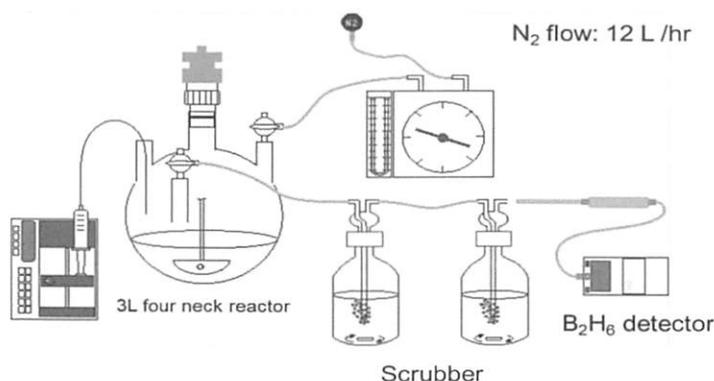


Figure 1. ラクタム還元反応の反応熱およびガス発生量測定

また、反応系中でのガス成分の分析結果より、 B_2H_6 ガスが発生していることが明らかとなったため、ラボ設備を用いて除害化検討を実施した (Figure 2)。



Entry	TFA addition time (hr)	Scrubber	B_2H_6 concentration (Limit <10 ppb)
1	1	1N aq. NaOH (single)	ca. 500 ppb
2	2	15% aq. NaOH (single)	ca. 70 ppb
3	2	15% aq. NaOH (double)	Not detected.

Figure 2. B_2H_6 ガス除害化検討

B_2H_6 ガスは、日本産業衛生学会の指針として取扱い時には 10ppb 以下であることを推奨しているため、この基準を目標に除害化検討を行った⁵⁾。スクラバーとして、1N aq. NaOH を用いた場合には、 B_2H_6 ガスの分解が不十分であった (entry 1)。そこで、ガス発生速度を抑えるべく、TFA の滴下時間を 2 倍にし、スクラバーとして 15% aq. NaOH を用いたところ、 B_2H_6 ガスの放出濃度は 70 ppb まで低減した (entry 2)。さらに、用いる 15% aq. NaOH を二重にしたところ、 B_2H_6 ガスの放出は観察されなかった (entry 3)。本条件を用いれば、パイロットプラントでも安全にスケールアップ可能であると考えられた。

パイロットプラントでは、TFA の滴下制御として、配管内径調節器 (pipe reducer) を用いた。またスクラバー設備としては、15% aq. NaOH を入れた反応釜を 2 基用意して除害化を実施した。さらに、同時に発生している水素ガスの静電気着火を防ぐため、蒸気による希釈を行い、系外に放出した (Figure 3)。

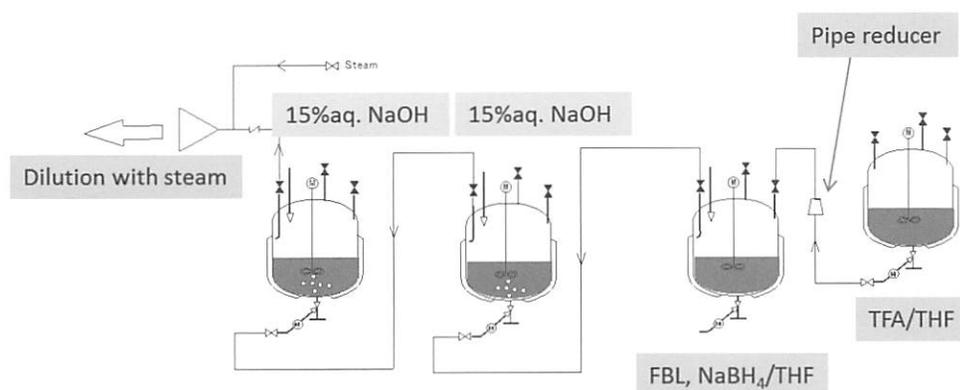


Figure 3. パイロットプラントでの B_2H_6 ガス除害化設備

以上の安全性評価および対策を踏まえ、 $NaBH_4$ 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。その結果、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) Giannis, A.; Sandhoff, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 218-220.
- 3) Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *10*, 763-766.
- 4) Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265-270.
- 5) The Japan Society for Occupational Health (JSOH) recommends the Occupational Exposure Limits (OELs) as reference values for preventing adverse health effects on workers caused by occupational exposure to chemical substances. *J. Occup. Health* **2012**, *54*, 387-404.

— MEMO —

日本プロセス化学会

【 招 待 講 演 】

IL- 3

講演者略歴

【 氏名 】

三宅信寿 (Nobuhisa Miyake)



【 勤務先・役職名 】

旭化成ケミカルズ (株)・化学・プロセス研究所 室長

【 略歴 】

<学歴>

1985年 名古屋大学 工学部卒業

1987年 名古屋大学大学院 工学研究科修士課程 応用化学専攻修了

<職歴>

1987年4月～1992年10月 旭化成工業(株) 感光性材料技術開発部

1992年11月～2003年9月 旭化成工業(株) 研究開発本部 化学・プロセス研究所

2003年9月～現在 旭化成ケミカルズ (株) 化学・プロセス研究所
(現 プロセス研究室 室長)

【 受賞等 】

2012年度 グリーン・サステイナブル ケミストリー 奨励賞

【 代表的な論文・著書等 】

- 1) Miyake, M; Nagahara, H; Bijanto, B; Wakamatsu, K; Orita, A; Otera, J. *Organometallics*, **2010**, *29* (13), 3062–3062, (2010).
- 2) Miyake, N. *Expected Materials for the Future*. **2010**, *10*(6), 46-51.
- 3) Miyake, N. *Journal of the Japan Institute of Energy*, **2012**, *91* (4), 287–291.

二酸化炭素を直接活性化利用する炭酸エステル製造プロセス

旭化成ケミカルズ（株）化学・プロセス研究所
三宅信寿

二酸化炭素の原料化は、環境負荷低減、資源の多様化の実現につながる。高濃度二酸化炭素はボイラー排ガスや天然ガス掘削に伴って、容易に入手できる。カルボニル基は最も単純な官能基でありながら、分極性、水素結合の中心として、分子に様々な付加価値を提供している。汎用化学品へのカルボニル基導入は、ホスゲンに負うところが大きい。二酸化炭素をカルボニル基として原料化する意義は大きい。

例としてホスゲン法ポリカーボネート製造方法があり、下記問題点がある。

ホスゲン法ポリカーボネート製造方法の問題点

- 1) ホスゲン（猛毒：TLV 0.1ppm）を使用する。
- 2) 大量の CH_2Cl_2 を使用する。
（IARC リスク：Group2B ヒトに対する発がん性が疑われる）
- 3) 大量の要処理プロセス廃水を排出する。

安全・安価な二酸化炭素を利用した方法として、G S C賞経済産業大臣賞を受賞した「副生 CO_2 を原料とする新規な非ホスゲン法ポリカーボネート製造プロセス」を開発した（以下「EO法」エチレンオキサイド法と表記する）、ホスゲン法の課題を大幅に改善した方法である。二酸化炭素の固定化には、EOが等量必要であり工場立地に制約のある場合も起こりうる。EO法を更に発展させ、直接二酸化炭素を活性化する方法を目的とした。

[1] 二酸化炭素原料化の制約

二酸化炭素とアルコールとを直接反応させて炭酸エステルを合成する反応は、平衡反応である（図1）。この反応は、エネルギー障壁と平衡制約が厳しく、古くから研究されている反応であるが、工業化例はなかった。

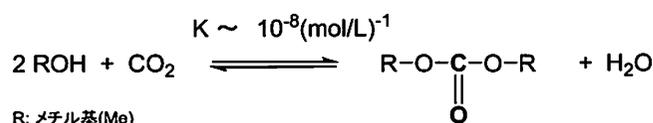


図1 二酸化炭素とアルコールを原料とする炭酸エステル合成反応式

触媒的に二酸化炭素を炭酸エステルとして固定化する困難さは下記3点にある。

- 1) 反応前後の標準生成 Gibbs エネルギー変化が正である（図2）。
- 2) 平衡定数が極めて小さい、
- 3) 平衡で生成する微量水の除去

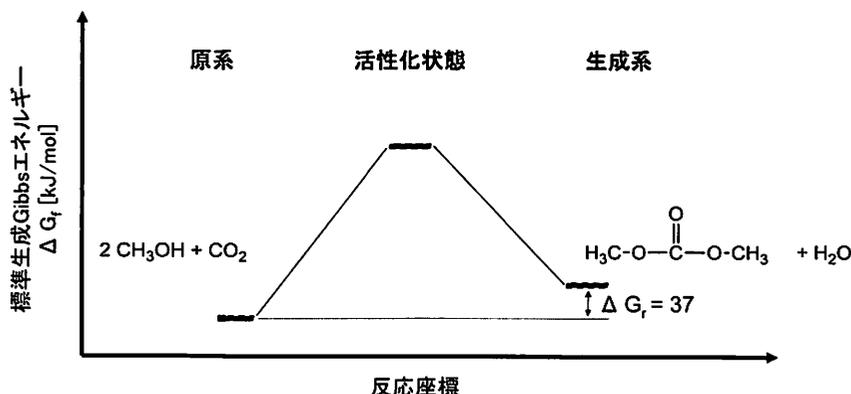


図2 反応のエネルギーダイアグラム
(旭化成(株) 基盤技術研究所 山崎輝昌主席研究員作成)

[2] 新しい炭酸エステルの製造プロセス (旭化成ケミカルズ DRC 法)

反応の過程を解析し、上記した2つの課題の解決方法を検討した結果、二酸化炭素の固定化に金属アルコキシドの2構造 (L₂M(OR)₂化合物、L₂MO化合物) を利用する方法に至り、連続循環生産システムを開発した (図3)。

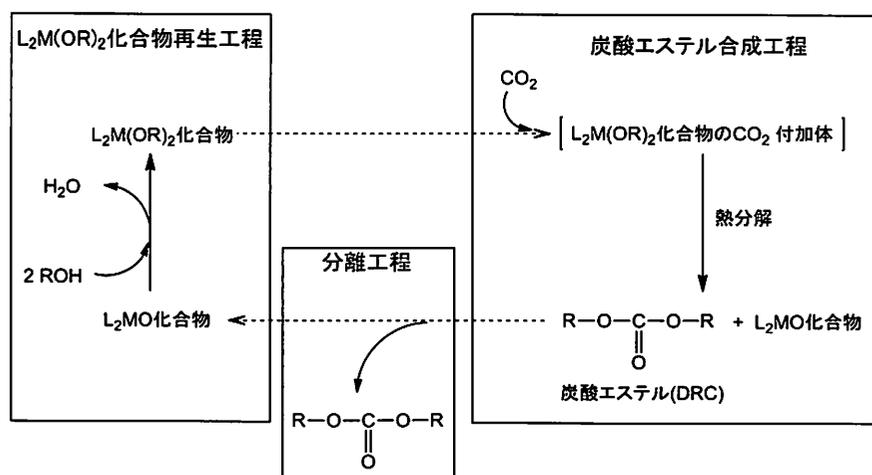


図3 二酸化炭素を直接活性化利用する炭酸エステル製造プロセス概念図

本プロセスの特徴は、金属アルコキシドをメディエーターとして使用することで、炭酸エステルの生成反応と水が生成する反応を別工程とし、それぞれをもっとも基本的な分離操作である“蒸留”という方法で個別に系外へ除去する点にある。

CO₂原料利用の課題であったCO₂の活性化と平衡制約の課題を触媒設計とエンジニアリング的手法で解決した。

STEP-1 炭酸エステル合成工程：L₂M(OR)₂化合物のCO₂付加体（二酸化炭素挿入体）を熱分解し、炭酸エステル（DRC）とL₂MO化合物を得る（生成物系は液相として次の工程へ移される）。

この工程の特徴は、アルコキシカーボネート基として触媒に固定化された状態から分子

内反応で炭酸エステルへと変換させる。CO₂ が挿入されたアルコキシカーボネート基と非挿入のアルコキシ基を2核錯体上に配置し、錯体内反応でDRCを生成することが特徴である。触媒はL₂MO化合物として安定化されるため、定量的にDRCを得ることができる。

STEP-2 分離工程：

L₂MO化合物は蒸気圧を殆ど持たないため、DRCを容易に”蒸留”で分離できる。

STEP-3 L₂M(OR)₂化合物再生工程：L₂MO化合物とアルコール（ROH）と反応させて、水とL₂M(OR)₂化合物を得る。

L₂M(OR)₂化合物の再生は、L₂MO化合物とROHとの脱水反応でおこない、生成した水を系外へ蒸留分離する。

平衡反応を反応分割し、3つの工程を順次連続的に実施して、炭酸エステル（DRC）を安定的に製造することができる。それぞれの反応工程では反応の性質（熱分解反応、DRC分離、触媒再生反応）に応じて条件（温度、圧力）、反応基の設計が最適化でき、高収率かつ容易に水とDRCを別々の反応器から系外へ抜き出すことが可能となった。

本DRC法をPC製造に適用した概念図を下記に示す（図4）。

中間体は全てリサイクルされ、必要原料は二酸化炭素とビスフェノールAであり、系外へは水と、製品であるポリカーボネートのみである。

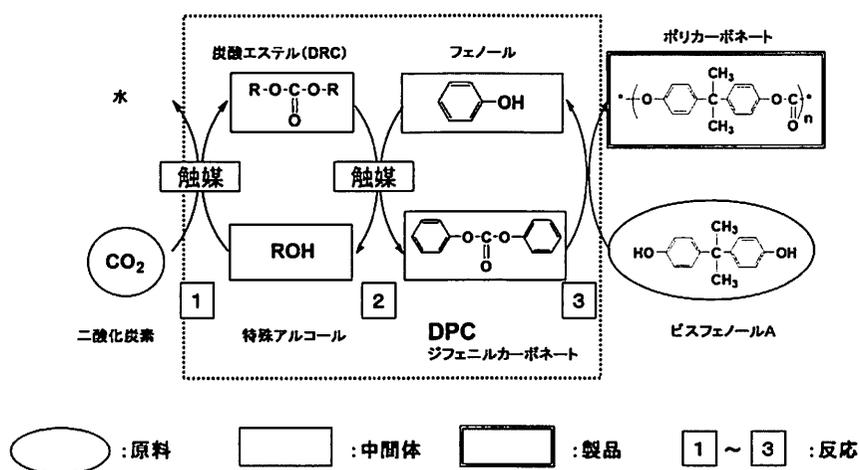


図4 ポリカーボネート製造時のプロセス概念図

- 1) Fukuoka, F. *Catalysts & Catalysis*, 2009, 51(5), 336.
- 2) Miyake, M; Nagahara, H. WO03/055840
- 3) Miyake, M; Watanabe, T; Onishi, K; Sato, A, WO2005000783
- 4) Miyake, M; Nagahara, H; Bijanto, B; Wakamatsu, K; Orita, A; Otera, *J.Organometallics*, 2010, 29 (13), 3062–3062, (2010).
- 5) Miyake, N. *Expected Materials for the Future*. 2010, 10(6), 46-51.
- 6) Miyake, N. *Journal of the Japan Institute of Energy*, 2012, 91 (4), 287–291.

IL- 4

講演者略歴

【 氏名 】

池本哲哉 (Tetsuya Ikemoto)



【 勤務先・役職名 】

住友化学(株) 健康・農業関連事業研究所
上席研究員グループマネージャー

【 略歴 】

<学歴>

1986年 大阪大学 工学部 応用化学科卒業
1988年 大阪大学大学院 工学研究科修士課程 プロセス工学専攻修了
1994年 農学博士号取得 (東京大学)

<職歴>

1988年 三菱レイヨン(株) 東京研究所
1990年 東京大学大学院 農学研究科 受託研究員 (森謙二教授)
1992年 三菱レイヨン(株) 中央技術研究所
1998年 住化ファインケム(株) 総合研究所
2004年 住友化学(株) 精密化学品研究所
2011年 住友化学(株) 健康・農業関連事業研究所

【 受賞等 】

2007年度 日本プロセス化学会 優秀賞

【 代表的な論文・著書等 】

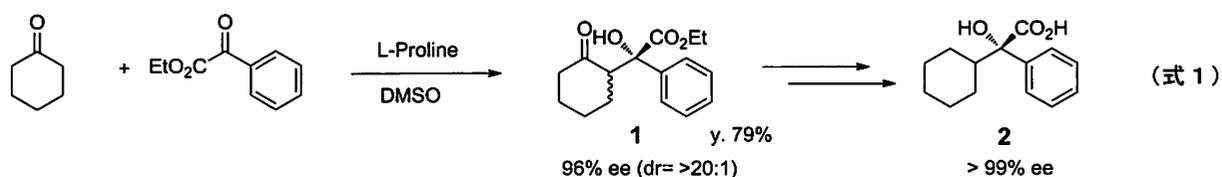
- 1) 池本哲哉, 徳田修, 高衛国, 住友化学, 2005, 2005-II, 27-32
- 2) 池本哲哉, 渡邊要介, 住友化学, 2008, 2008-II, 14-22
- 3) 池本哲哉, 有機合成化学協会誌, 2011, 69(5), 562-570

有機分子触媒を鍵反応に用いた光学活性医薬化学品のプロセス開発

住友化学(株) 健康・農業関連事業研究所
池本哲哉

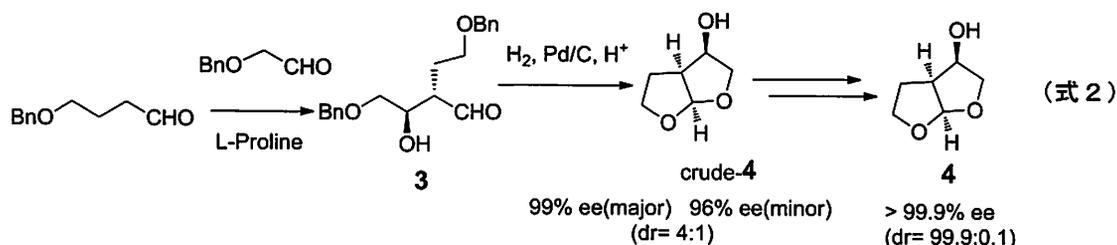
近年、有機分子触媒に関する研究が活発化しているが、プロセス化学者にとって有機分子触媒の魅力の一つは、プロセスをシンプルにできる点であろう。有機分子触媒による反応は一般に、複雑な前処理を必要とせず、水分のケアもシビアでなく、反応条件も温和であり、設備面での制約も少ない。医薬品合成においては、しばしば重金属が ppm オーダーで残留することが問題となり、厳密な除去工程が必要となるが、有機分子触媒はそもそも金属を含まないため、そのような問題が発生することはなく、後処理に関しても、分液洗浄の後、蒸留や再結晶等を行うことで十分な場合が多い。また、一般に、反応式上副生成物が生じない付加反応を得意としているため、アトムエコノミーに優れており、廃棄物削減の観点からも魅力的である。

そうした中、我々は先ず、頻尿治療薬 Oxybutynin のキラルスイッチ候補化合物中間体(2)のプロセス開発において、有機分子触媒の適用を試みた。当時、分子間のケトン同士の直截的不斉アルドール反応は報告されていなかったが、仮に(式1)に示すような直截的アルドール反応が進行すれば、効率的なプロセスになると考え、検討を行ってみたところ、フェニルグリオキシル酸エチルとシクロヘキサノンとのアルドール反応が、プロリン触媒存在下、高立体選択的に進行することがわかり、さらに、得られたアルドール付加体(1)は、化合物(2)へと短工程で導くことができた¹⁾。このように、プロリンのような安価な有機分子触媒が、プロセス化学にとっても極めて有用な触媒になり得ることを確信できたので、以後、有機分子触媒を積極的にプロセスに取り入れることを考えるようになった。

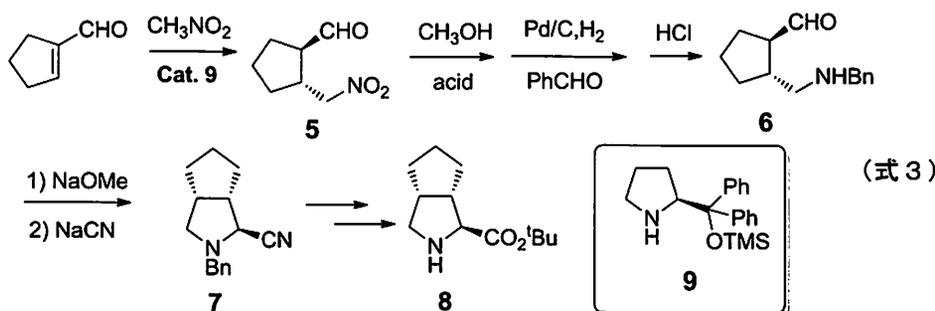


次に、我々が、有機分子触媒を鍵反応に利用して工業化に成功した最初の例を紹介する。当時、我々は、不斉還元を鍵反応とする抗エイズ薬共通中間体(4)の製法を確立していたが、MacMillan 等によって報告されたプロリン触媒を用いたアルデヒド間の直截的交差アルドール反応²⁾を利用すれば、さらに効率的なプロセスになるのではないかと考えた。実際本系に応用してみると、望むアルドール付加体(3)を光学純度良く、中程度の収率で得ることができた。ただし、得られたアルドール付加体(3)は不安定であり、当初スケールアップは困難と思われたが、アルドール付加体(3)の抽出液を分解しない温度に冷却し、濃縮工程等を省いて、水素添加釜へ圧入することにより、滴下時間に依存せず、ビスフラノール体(4)

が定量的に得られることを見出し、スケールアップに耐え得る製造法を確立することができた。ただし、こうして得られたビスフラノール体(4)は、蒸留精製により自己縮合物等の不純物と概ね分離可能であったものの、*Anti/Syn* 選択性が 4:1 程度であったため、*crude*-(4)を対応するケトン体に酸化して再結晶した後に立体選択的に還元するという工程を加えることにより、純度よくビスフラノール体(4)が得られるようになった³⁾。

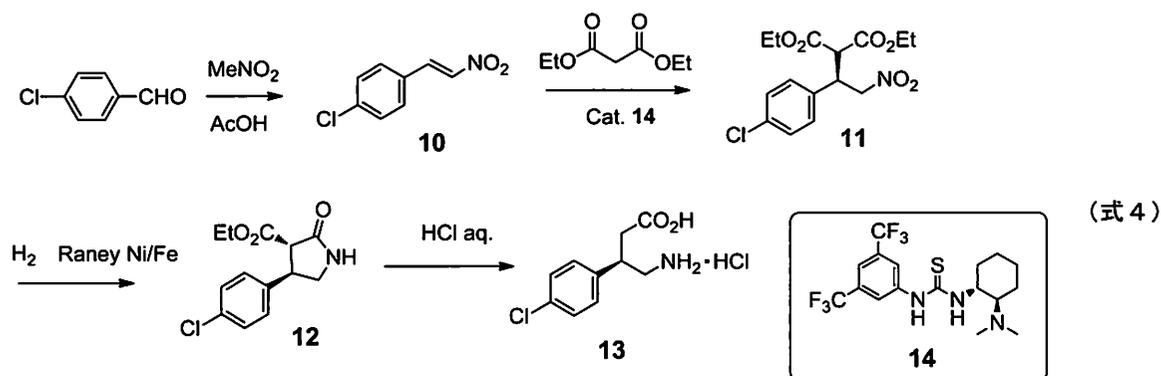


ニトロアルカンの α , β -不飽和アルデヒドへの不斉 Michael 付加反応は、有機分子触媒によって効果的に成し得た反応の一つであるが⁴⁾、特に、林-Jørgensen 触媒(9)は、プロリンから短工程で誘導できる比較的安価な触媒であり、本触媒を用いた不斉 Michael 付加反応⁵⁾は工業的にも魅力的である。そこで、次に、本反応をC型肝炎治療薬中間体(8)のプロセス開発に応用することを試みた。当時、脂肪族不飽和アルデヒドへの不斉共役付加反応の報告は少なく、特にカルボニル α 位にも置換基を有する基質を用いた報告例は知る限りなく、実際、検討当初は収率も低かったが、水をわずかに添加する等、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(5)が得られるようになった。ニトロアルデヒド(5)はトランス体が優先的に得られたが、続く還元的アミノ化反応によって得られるアミノアルデヒド(6)にナトリウムメトキシドを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し、その後、同一反応器にシアン化ナトリウムを添加するのみで、ジアステレオ選択的にシアノ化が進行し、さらに常法により化合物(8)へと変換することができた⁶⁾。なお、本法では、いくつかの反応のワンポット化にも成功し、反応数に比して大幅に工程を削減することができた。



最後に、水素結合供与型触媒である竹本触媒(14)による不斉 Michael 付加反応を工業化した例を紹介する。水素結合供与型触媒は、基質と触媒が共有結合することなしに反応が進行することから触媒の劣化率も小さく、工業化プロセスを考えた場合にも魅力的な触媒である。竹本触媒は比較的安価なシクロヘキサンジアミンから短工程で導ける化合物であり、使用量が十分少なくなれば、工業的プロセスにも使用可能と考え、鎮けい剤 Baclofen のキ

ラルスイッチ候補化合物(13)の工業化検討を行うことにした。竹本触媒を鍵反応に用いた光学活性 Baclofen の合成法は、既に竹本らによって報告されていたが⁷⁾、我々は本報告を元に、工程短縮や安全の確保、品質設計等、プロセス上の様々な工夫を行い、効率的な工業的製法に仕上げた。特に接触還元時に副生する脱クロル体の抑制は本製法のポイントであったが、鉄を含有したラネーニッケルを使用することにより、脱クロル体の生成を抑制できることがわかり、本プロセスを工業的に成立させることができた。⁸⁾



以上、我々は有機分子触媒の医薬化学品製造プロセスへの適用を図り、一定の成果を得てきた。近年、有機分子触媒に関する研究はますます活発になっており、さらなる革新的触媒の開発を期待すると同時に、我々企業のプロセス化学研究者は、従来重要視していたコストや品質などの観点のみならず、資源や地球環境という観点からも考え、アカデミアから生まれる貴重な研究成果を当初からプロセスに取り入れていく努力をする必要があるように思う。また、既存の医薬品に関しても、製造プロセスの変更には様々な制約があるものの、現在の技術水準に照らし合わせ、よりグリーンなプロセスへの変換を図っていくべきであろう。

謝辞：本研究にあたり、有意義なサジェスチョンをいただきました京都大学大学院丸岡啓二教授、東北大学大学院林雄二郎教授、京都大学大学院竹本佳司教授に謝意を表します。

参考文献

- 1) Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W. -G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103-5105.
- 2) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6798-6799.
- 3) Ikemoto, T.; Watanabe, Y.; Tomokawa, J.; Kawakami, T.; Uekita, Y.; Kurimoto, I. *Proceedings of the 1st International Symposium on Process Chemistry* **2008**, 92-93.
- 4) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022-9023.
- 5) Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307-5309.
- 6) Aikawa, T.; Lutete, L. M.; Ibukuro, F.; Miki, T.; Ikemoto, T. *Proceedings of the Japanese Society for Process Chemistry Summer Symposium* **2013**, 160-161.
- 7) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xuenong, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.
- 8) Takeda, M.; Yasuoka, J.; Kato, H.; Murakami, K.; Ikemoto, T. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Process Chemistry* **2011**, 220-221.