日本プロセス化学会 2016 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　2014年７月28日（木）～29日（金）
■会 場　タワーホール船堀
■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

オールインワン
ケモメトリックスパッケージ

UV/VIS, NIR, IR, Raman, TeraHz, NMR, LC, GC, CE, MSなど
各種スペクトルの前処理、定量・定性分析、分類、予測、分離、
解析モデルの装置組込、リアルタイムモニタリングまで

複雑なスペクトルの見える化に貢献します！

The Unscrambler® X

New version 10.3

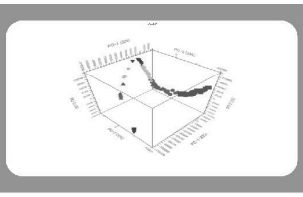
日本語、英語
両言語対応



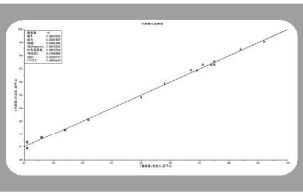
CAMO



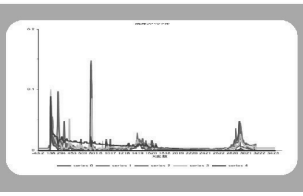
The Unscrambler®は
47カ国の
3,000以上の企業
300以上の大学・研究機関
25,000人以上の方々に
ご使用頂いております。



多次元スペクトルの低次元化
主成分分析: PCA
個々のスペクトル傾向の見える化



スペクトルの相関、定量解析
部分最小二乗回帰: PLSR
主成分回帰: PCR など
応答因子に対しての検量線を作成



混合スペクトルのピーク分離
多変量スペクトル分解: MCR
ソフトウェアクロマトグラフィー
結晶多形評価、不純物検出などに

試用版ソフトウェア請求、デモ依頼は弊社まで

株式会社カモソフトウェアジャパン
セールス&サポート部
〒150-0002
東京都渋谷区渋谷3-5-16
渋谷3丁目スクエアビル2F
TEL: 03-6868-7669 / FAX: 03-6730-9539
E-mail：ask@camo.co.jp

プロセス分析に ・ 品質管理に ・ 製品開発に

日本プロセス化学会 2016 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　2016年７月28日（木）～29日（金）
■会 場　名古屋国際会議場
■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

日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム

■実行委員

坂 井 健 男（名城大薬）

佐治木 弘尚（岐阜薬大・日本プロセス化学会副会長）

澤 間 善 成（岐阜薬大）

塩 入 孝 之（名市大薬・日本プロセス化学会名誉会長）

中 村 修 一（名工大）

濱 本 博 三（名城大農）

廣 瀬 芳 彦（EnzymeWorks）

松 儀 真 人（名城大農）

森　　裕 二（名城大薬）

門 口 泰 也（岐阜薬大）

（50 音順）

＜参加者の皆様へ＞

◇事前参加登録済みの方は、受付の必要ございません。
　参加証をご着用のうえ、ご入場してください。

◇クロークは 1F：白鳥ホールのロビーにございますので、ご利用ください。
　受付時間は下記の通りです。　※終夜のお預かりはできません。

- 7 月 28 日（木）　8：30 ～ 20：00
- 7 月 29 日（金）　8：30 ～ 18：30

◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影・録音は禁止といたします。

◇当日は、クールビズ（軽装）でのご参加をお願いいたします。

＜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ください。

◇オーラルプレゼンテーションは 1 分 30 秒（終鈴一回 1 分 30 秒）です。
　1 分 30 秒以内で終了するようにお願いいたします。

◇ポスター討論会場は、1F：イベントホールです。

◇ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（14：00）までには貼付を終え、
　二日間通して掲示をお願いいたします。

◇ポスターの撤収は二日目のポスター討論終了後（15：45）に開始し、シンポジウム
　閉会の 17：45 には終了していただくようお願いします。

第一日目／ 7 月 28 日（木）

講演番号	発表予定時間
1P-01 ～ 1P-10	12：50 ～ 13：05
1P-11 ～ 1P-20	13：05 ～ 13：20
1P-21 ～ 1P-30	13：20 ～ 13：35
1P-31 ～ 1P-40	13：35 ～ 13：50
1P-41 ～ 1P-49	13：50 ～ 14：04

第二日目／ 7 月 29 日（金）

講演番号	発表予定時間
2P-01 ～ 2P-10	13：05 ～ 13：20
2P-11 ～ 2P-20	13：20 ～ 13：35
2P-21 ～ 2P-30	13：35 ～ 13：50
2P-31 ～ 2P-40	13：50 ～ 14：05
2P-41 ～ 2P-48	14：05 ～ 14：17

■交通アクセス

●広域マップ



●経路図

名古屋駅 名鉄線 / JR 東海道線 / JR 中央線 → **金山駅** 地下鉄名城線（左回り） / 地下鉄名港線 → **西高蔵駅**（新瑞橋方面） / **日比野駅**（名古屋空港行き） → **名古屋駅国際会議場**

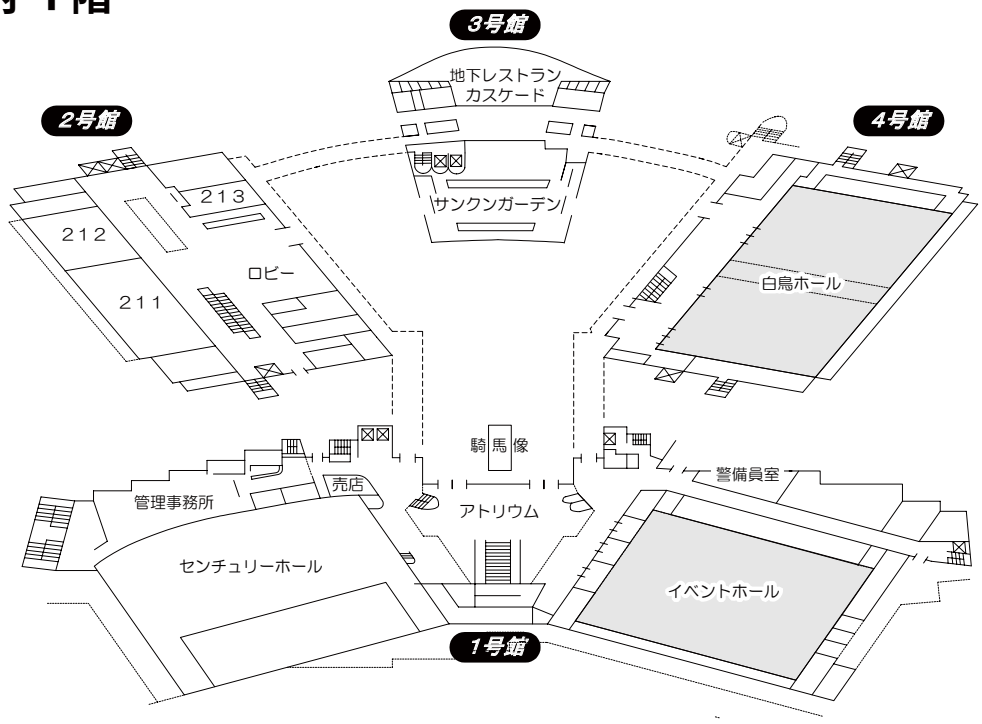
名古屋駅 地下鉄東山線 → **栄駅** 地下鉄名城線（左回り） / 地下鉄名港線 → **西高蔵駅**（新瑞橋方面） / **日比野駅**（名古屋空港行き） → **名古屋駅国際会議場**

名古屋駅 地下鉄桜通線 → **久大通駅** 地下鉄名城線（左回り） / 地下鉄名港線 → **西高蔵駅**（新瑞橋方面） / **日比野駅**（名古屋空港行き） → **名古屋駅国際会議場**

中部国際空港（セントレア） 名古屋鉄道 → **金山駅** 地下鉄名城線（左回り） / 地下鉄名港線 → **西高蔵駅**（新瑞橋方面） / **日比野駅**（名古屋空港行き） → **名古屋駅国際会議場**

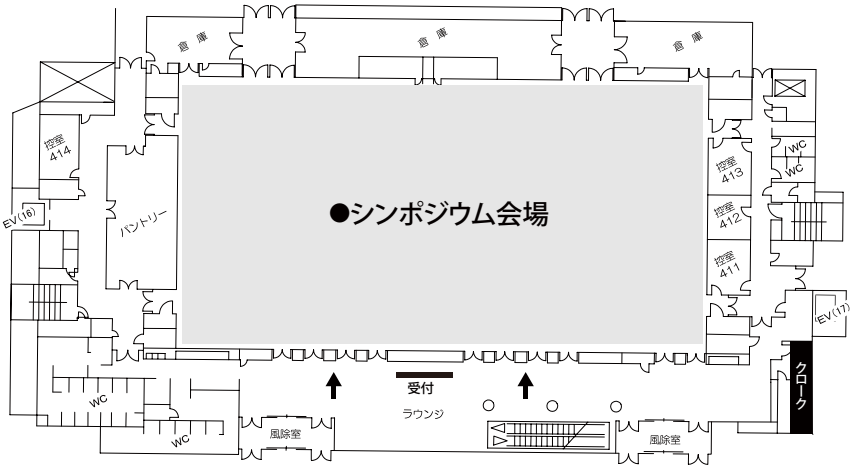
※名古屋空港からは、名古屋駅行きの直行バスをご利用ください。

■会場案内 1階



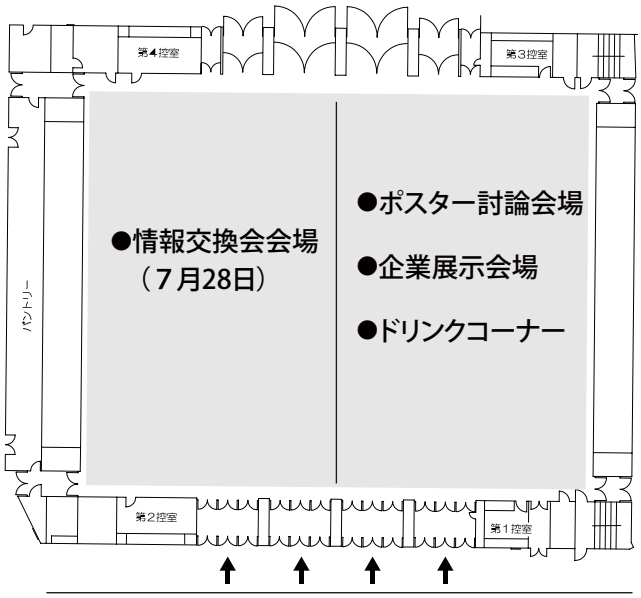
4号館 白鳥ホール（1階）

- シンポジウム会場
- 総合受付
- クローク
  7月28日 8:30〜20:00
  7月29日 8:30〜18:30

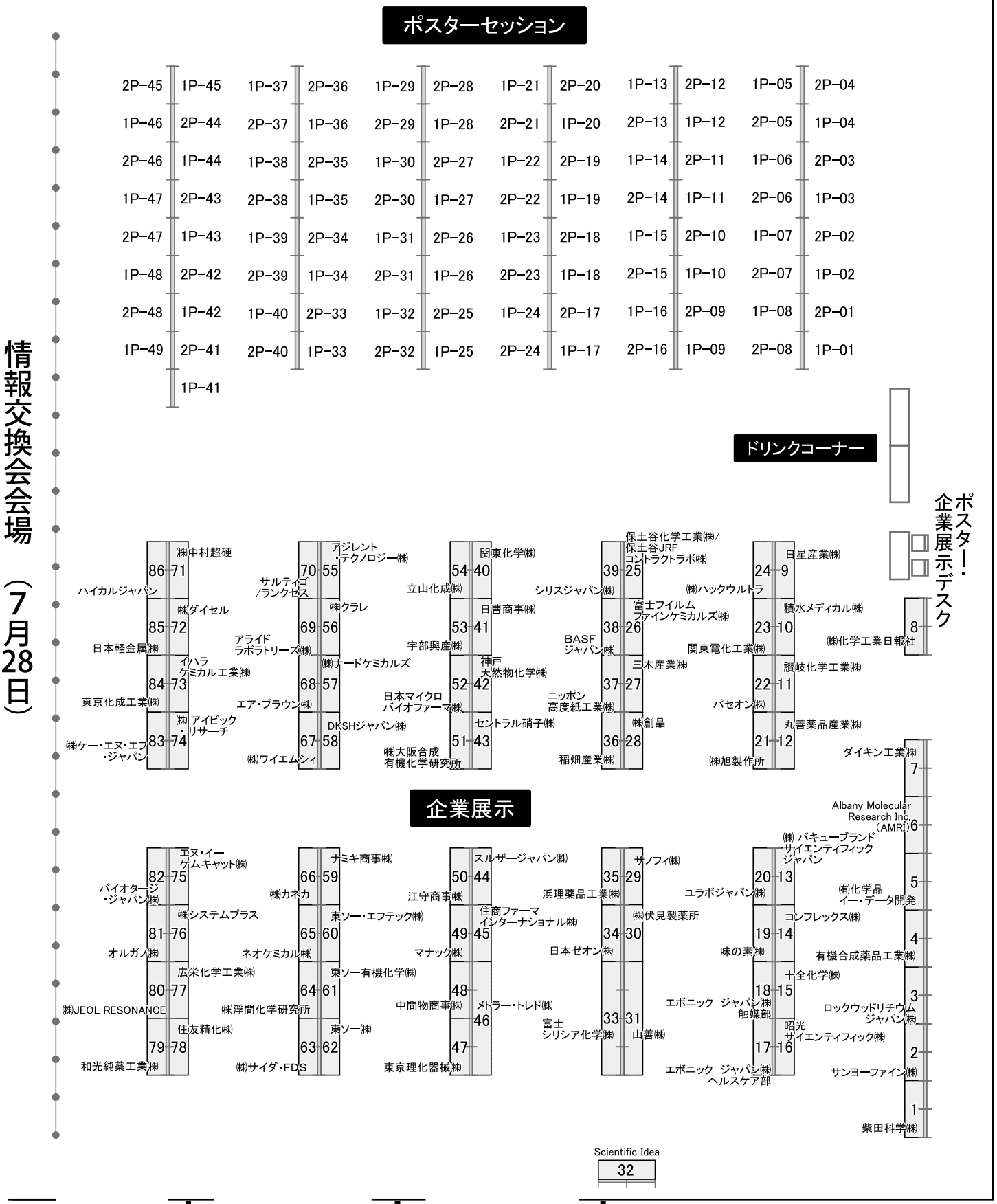


1号館 イベントホール（1階）

- ポスター討論会場
- 企業展示会場
- ドリンクコーナー
- 情報交換会会場（7月28日）
  17:40〜19:40



ポスター・企業展示会場　１号館　イベントホール（１階）



日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム　プログラム

第1日目　7月28日(木)

9：15 ～ 9：20　開会の辞　廣瀬 芳彦（EnzymeWorks）

9：20 ～ 9：40　プロセス化学の発展を志向して一日本プロセス化学会の歩みと展望
（基調講演）　塩入　孝之　名誉会長　座長：左右田　茂（office Well SODA）

9：40 ～ 10：20　Fluorometric and colorimetric methods for quantifying palladium in pharmaceuticals
（I－1 招待講演）　小出　和則（University of Pittsburgh）座長：須貝　威（慶応大薬）

10：20 ～ 10：35　コーヒーブレーク

10：35 ～ 11：10　PLCM におけるプロセス化学の戦略的活用
（I－2 招待講演）　嶋田　薫（ラクオリア創薬）　座長：水船　秀哉（武田薬品工業）

11：10 ～ 11：50　迅速合成触媒による生命機能分子・ナノ炭素分子の創製
（I－3 招待講演）　伊丹　健一郎（名大院理）　座長：高橋　和彦（大日本住友）

11：50 ～ 12：50　昼食休憩

12：50 ～ 14：00　オーラルプレゼンテーション（1P-01 ～ 1P-49）
座長：中村　修一（名工大院工）

14：00 ～ 15：30　ポスター会場討論 （イベントホール）

15：30 ～ 16：05　次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶と有機合成への応用
（I－4 招待講演）　杉山　幸宏（日本軽金属）座長:増井　義之（シオノギファーマケミカル）

16：05 ～ 16：40　Process Development of Generic API
（I－5 招待講演）　Zhenrong Guo（Apeloa Pharmaceutical）座長:田上　克也（エーザイ）

16：40 ～ 17：20　触媒支配の化学合成を目指して
（I－6 招待講演）　山本　尚（中部大分子性触媒研究セ）　座長：森　裕二（名城大薬）

17：40 ～ 19：40　情報交換会 （イベントホール）

※企業展示会開催時間
＜7月28日＞ 10:00～17:20（情報交換会に参加申込みを戴いた場合には、ご希望により情報交換会終了時間まで展示ブースをオープンしていただけます）

第2日目　7月29日(金)

9：00 ～ 9：35　**生体触媒はプロセス化学に役立つのか？**
(I － 7 招待講演)　野尻　増俊（カネカ）　座長：設楽　永紀（Meiji Seika ファルマ）

9：35 ～ 10：10　**Recent examples in applying enzymes for greener synthesis of chiral APIs**
(I － 8 招待講演)　Alex Tao（Enzyme Works）　座長：赤井　周司（阪大薬）

10：10 ～ 10：25　**コーヒーブレイク**

10：25 ～ 11：00　**マイクロ波化学、その過去、現在、未来**
(I － 9 招待講演)　小田島　弘道（サイダ・FDS）　座長：池田　正弘（第一三共）

11：00 ～ 11：40　**光学活性オキサゾリン配位錯体による触媒的不斉反応の開発**
(I － 10 招待講演)　西山　久雄(名大院工)　座長：鴻池　敏郎(大阪合成有機化学研究所)

11：40 ～ 12：05　**総会**　座長：富岡　清　会長

12：05 ～ 13：05　**昼食休憩**

13：05 ～ 14：15　**オーラルプレゼンテーション（2P-01 ～ 2P-48）**
座長：松儀　真人（名城大農）

14：15 ～ 15：45　**ポスター会場討論 （イベントホール）**

15：45 ～ 16：20　**工業的な不斉水素化プロセスの開発と実製造への適用**
(I － 11 招待講演)　山田 雅俊（武田薬品工業）　座長：満田　勝（カネカ）

16：20 ～ 16：55　**Challenges in API Process Development**
(I － 12 招待講演)　Xini Zhang（Alnova Pharmaceuticals）　座長：本多　裕（味の素）

16：55 ～ 17：35　**効率的なモルヒネ合成への挑戦**
(I － 13 招待講演)　福山　透（名大院創薬）　座長：只野　金一（乙卯研）

17：35 ～ 17：40　**２０１６JSPC 優秀賞発表**　選考委員長

17：40 ～ 17：45　**閉会の辞**　佐治木　弘尚（岐阜薬大）

※企業展示会開催時間＜７月29日＞ 10:00 ～ 17:00

一般講演・ポスター発表

第１日目　７月28日(木)

〇印は演者

1P-01　新酸化剤 次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶（SHC5）と危険性情報
([1] 日本軽金属㈱, [2] 産総研）〇外山高志[1], 岡田倫英[1], 藤久裕司[2], 後藤義人[2], 秋吉美也子[2], 松永猛裕[2]

1P-02　次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶（SHC5）を用いる第１級アルコール類のカルボン酸への効率的酸化反応
([1] 日本軽金属㈱, [2] 静岡理工大理工, [3] イハラニッケイ化学工業㈱）〇嶋津英夫[1], 岡田倫英[1], 桐原正之[2], 木村芳一[3]

1P-03　次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶（SHC5）を用いるスルフィド類の選択的酸化反応
([1] 日本軽金属㈱, [2] 静岡理工大理工, [3] イハラニッケイ化学工業㈱）〇岡田倫英[1], 嶋津英夫[1], 松室宏明[2], 北川紗央合[2], 岩井利明[2], 山崎研人[2], 木下由香里[2], 桐原正之[2], 木村芳一[3]

1P-04　高活性第四級アンモニウム塩触媒を用いるエステル交換反応
（名古屋大学 大学院工学研究科）〇波多野学, 吉田有梨花, 多畑勇志, 小倉義浩, 山下賢二, 石原一彰

1P-05　次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いる効率的酸化及び塩素化反応
([1] 名古屋大学大学院工学研究科, [2] カネカ㈱ 化成事業部）〇 UYANIK Muhammet[1], 石原一彰[1], 桑畑光良[2], 江島靖和[2]

1P-06　アリールヒドラジン類を用いたアミノヘテロ環へのメタルフリーアリール化反応
([1] セイカ㈱ 生産技術本部研究部, [2]（地独）大阪市立工業研究所 有機材料研究部, [3] 大阪府立学大学院 工学研究科物質化学専攻応用分野）〇谷口寿英[1,3], 井本充隆[1], 竹田元則[1], 松元深[2], 中井猛夫[2], 三原正稔[2], 水野卓巳[2], 野元昭宏[3], 小川昭弥[3]

1P-07　カルボニル化合物類への触媒的トランスオキシム化反応の開発
（龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻）〇大石尚輝, 長谷川源和, 兵藤憲吾, 内田欣吾

1P-08　不斉酸化反応を有する蛍光菌 HasApf(SanCat-R)
（サンヨー食品㈱ 開発本部開発部 R & D）〇永岡宏行

1P-09　触媒的不斉アルドール反応による 1,3 - ポリオール合成法の開発
([1] 東大院薬, [2] ERATO, [3] 北大院薬, [4] ACT-C）〇神崎倭[1], 山本久美子[1], 林禄清[1,2], 三ッ沼治信[1], 松永茂樹[3,4], 金井求[1,2]

1P-10　オセルタミビルの超迅速 60 分ワンポット合成
（東北大学大学院理学研究科）〇小笠原新, 林雄二郎

1P-11　異種炭素四置換オレフィン型アクリロニトリルの合成とその反応機構
（龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻）〇遠藤直輝, 金浦茉央, 岩澤哲郎

1P-12　パラジウム担持モノリス型イオン交換樹脂の触媒活性

([1] オルガノ㈱ 開発センター, [2] 岐阜薬科大学 薬品化学研究室）○高田仁 [1], 若山史佳 [2], 伊藤良 [2], 澤間善成 [2], 門口泰也 [2], 佐治木弘尚 [2]

1P-13　不均一系触媒による芳香環 C-H 結合の酸素酸化反応の開発

([1] 徳島文理大薬, [2] 九大院総理工, [3] 九大先導研）○松本健司 [1], 太刀川祥平 [2], 飯山晃生 [1], 吉田昌裕 [1], 新藤充 [3]

1P-14　フロー合成装置を用いた様々なタイプの脱水縮合反応への適用

(第一三共㈱ プロセス技術研究所）○小倉友和, 鵜飼和利, 中山敬司

1P-15　ファインバブル手法を用いた効率的気相－液相反応のメカニズム解明

(静岡大学大学院 総合科学技術研究科 工学専攻）○仁科裕樹, 佐藤浩平, 鳴海哲夫, 渡辺修治, 間瀬暢之

1P-16　フロー型マイクロ波応用有機合成装置を用いた触媒フリー反応と反応条件最適化手法の開発

(静岡大学大学院 総合科学技術研究科 工学専攻）○増田嗣也, 阿部雅斗, 武田和宏, 佐藤浩平, 鳴海哲夫, 渡辺修治, 間瀬暢之

1P-17　アルデヒドからニトリルへの簡便な触媒的官能基変換試薬の開発

(龍谷大学）○富樫晃典, 大石尚輝, 兵藤憲吾, 内田欣吾

1P-18　キラルブレンステッド酸触媒を用いた分子内 SN2' 反応による第四級不斉中心の構築

(東北大学大学院 理学研究科）○清水雅大, 近藤梓, 寺田眞浩

1P-19　光学活性なシクロプロパンスルホン酸塩の工業的プロセス開発

(住友化学㈱ 健康・農業関連事業研究所）○田仲洋平, 安岡順一, 相川利昭, 池本哲哉

1P-20　ＰＣＢＭのワンフロー製造法

([1] 昭和電工㈱ 先端技術開発研究所, [2] 大阪府立大学大学院理学系研究科）○安田浩 [1], 今井直行 [1], 吉田俊輔 [1], 福山高英 [2], 柳日馨 [2]

1P-21　安価な酸化亜鉛を用いた環境調和型なチオアミドのアミジン化反応の開発

(第一三共株式会社 プロセス技術研究所）○武田斉大, 金田岳志

1P-22　メカノエネルギーを利用した水からの水素発生メカニズムと接触還元反応への応用

([1] 岐阜薬科大学 薬品化学研究室, [2] 岐阜薬科大学 薬品物理学研究室）澤間善成 [1], ○川尻貴大 [1], 新川美紀 [1], 笹井泰志 [2], 近藤伸一 [2], 佐治木弘尚 [1]

1P-23　MEK 阻害剤 *N*-arylaminobenzamide 誘導体の効率的製造法の開発

(中外製薬㈱ 製薬研究部）○池田拓真, 村形政利

1P-24　アルコールならびにカルボンの酸 MPM 型保護体からの鉄触媒的脱保護法

(岐阜薬科大学）澤間善成, ○朴貴煥, 本田彬恵, 横山裕紀, 安川直樹, 増田眞大, 門口泰也, 佐治木弘尚

1P-25　プロパルギルアルコールのバナジウム / リパーゼ触媒動的光学分割とその応用

(大阪大学大学院 薬学研究科）川西真司, ○大木康寛, Kundu Dhiman, 杉山公二, 赤井周司

1P-26　残留軽溶媒シグナルを用いた q-NMR

（エーザイ㈱ 分析研究部）小坂由紀，江奈英里，宮下祐輔，○赤尾淳史，浅井由美，長谷部隆

1P-27　有機ニトロキシラジカル触媒による 1,2- ジオールからα－ヒドロキシ酸への化学選択的酸化反応

（名古屋大学 大学院創薬科学研究科）○澁谷正俊，古川桂佑，山本芳彦

1P-28　化学選択的なα-ヒドロキシ酸からα－ケト酸への空気酸化手法の開発

（名古屋大学 大学院創薬科学研究科）○古川桂佑，澁谷正俊，山本芳彦

1P-29　次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いた求電子的ハロゲン化反応

（静岡理工大理工）○秋山智美，鈴木梨紗，木下由香里，桐原正之

1P-30　ヨードベンゼン触媒－次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いたグリコール開裂

（静岡理工大理工）○大杉梨栄，松島諒二，山崎研人，曽根和，米山心，関山秀雄，桐原正之

1P-31　次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いるイミン酸化によるオキサジリジン合成

（[1] 静岡理工大理工，[2] 阪大産研）北川紗央合 [1]，吉川葉 [1]，滝澤忍 [2]，○桐原正之 [1]

1P-32　qNMR における基準物質の重要性

（[1] 和光純薬工業㈱，[2] JEOL RSONANCE ㈱）○中山貴寛 [1]，三浦亨 [1]，末松孝子 [2]，中尾慎治 [1]，伊藤友樹 [1]，高岡真也 [1]，山田裕子 [1]

1P-33　Ｃ－Ｏ型配位子－パラジウム触媒を用いた複素環含有アルコール類の効率的酸化法

（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）○中島将，佐藤香菜子，栗山正巳，尾野村治

1P-34　不均一系パラジウム触媒とマイクロ波を利用したフロー式溝呂木－ Heck 反応

（[1] 岐阜薬大，[2] 株式会社サイダ･FDS）○市川智大 [1]，水野将弘 [1]，上田舜 [1]，横澤早織 [2]，大根田訓之 [2]，大野良伸 [2]，小田島博道 [2]，澤間善成 [1]，門口泰也 [1]，佐治木弘尚 [1]

1P-35　ラジカル反応を経由した電子欠損型含窒素芳香環類への第三級アミド鎖の導入反応の開発

（千葉大学大学院 理学研究科）○奥川直紀，東郷秀雄

1P-36　テトラゾリルホスフェートのフラグメンテーションを用いたケトンからアルキンへの変換反応

（大阪薬科大学 有機薬化学研究室）○上村健司，半田直己，宇佐美吉英，米山弘樹，春沢信哉

1P-37　酵素法による環状ヒドロキシイミノ酸の製法開発

（[1] ㈱エーピーアイコーポレーション ヘルスケア研究所，
[2] ㈱三菱化学科学技術研究センター バイオ技術研究所）○三宅良磨 [1,2]，井浦崇敦 [1,2]，出来島康方 [1,2]，川端潤 [1,2]

1P-38　π－ベンジルパラジウムを用いた borrowing hydrogen methodology

（東邦大薬）○氷川英正，小池敏貴，泉京江，吉川晶子，東屋功

1P-39　高活性鉄触媒によるエステル交換反応の開発

（九州大学大学院薬学研究院）○堀河力也，藤本千佳，田中尊書，矢崎亮，大嶋孝志

1P-40　Pd/C を触媒としたけい皮アルデヒド類の位置選択的炭素－炭素結合開裂反応
（岐阜薬科大学）○服部倫弘，高倉稜弥，市川智大，澤間善成，門口泰也，佐治木弘尚
1P-41　サリチルイミンを配向基として用いる第一級アミン化合物の炭素
―水素結合のワンポットアリール化およびアルキル化反応
（[1] 京都大学大学院 工学研究科，[2] 産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター）
○矢田陽[1,2]，寥文卿[1]，石原優実[1]，佐藤裕太[1]，村上正浩[1]
1P-42　高温高圧条件下での２相系マイクロリアクター反応
（和歌山県工業技術センター）○森一，土谷茜，森めぐみ
1P-43　Diphenyl Phosphorazidate を用いたアルドキシムからのテトラゾール合成反応の開発
（名城大学農学部）○石原稿太朗，川島麻友美，塩入孝之，濱本博三，松儀真人
1P-44　アニリン型酸塩基触媒による脂肪族アルデヒドの直接的分子間不斉交差
アルドール反応
（京都大学化学研究所）○新宮るり，田中雄也，馬場智明，古田巧，川端猛夫
1P-45　超原子価ヨウ素試薬を用いたカルコンのクロロメトキシ化反応とそれを利用した
インドール合成
（[1] 近畿大学薬学部，[2] 名城大学農学部）○前川智弘[1]，岡村杏子[1]，服部翔[1]，中村光[1]，
濱本博三[2]，三木康義[1]
1P-46　インライン粒子測定による製品品質の改善とプロセス評価
（メトラー・トレド㈱ オートケム事業部）○中務真結，Terry Redman，
Benjamin Smith
1P-47　新規キラルホスフィン配位子の合成と不斉水素化への応用
（協和ファーマケミカル株式会社）○竹内祐希，渡辺道正，磯部貴弘
1P-48　大量スケール合成に適用可能な高エナンチオ選択的アシル化反応の開発
（岡山大院自然）○萬代大樹，藤居一輝，安原宏，菅誠治
1P-49　二相系マイクロリアクターでの乳化条件の検討
（和歌山県工業技術センター）○土谷茜，森一，森めぐみ

一般講演・ポスター発表

第2日目　7月29日(金)

○印は演者

2P-01　不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性
（慶應義塾大学薬学部）○恒川龍二，櫻井沙紀，永井利也，名取直輝，畑岡愛佳，木下貴香子，花屋賢悟，庄司満，須貝威

2P-02　メチレンアセタールの温和な条件下での変換反応 ―ブロモホルメート体への変換―
([1] 近畿大薬，[2] 阪大院薬）前川智弘 [1]，○野方美沙 [1]，中村光 [1]，藤岡弘道 [2]

2P-03　脱アセチル化において酵素触媒と化学的方法が示す相補的な位置選択性を活用した有用ポリフェノール類の短段階合成
（慶應義塾大学薬学部）○山下泰信，花村駿，Mandal Susanta，花屋賢悟，庄司満，須貝威

2P-04　メタノフラーレン誘導体（[70]PCBM およびビス [70]PCBM）の高位置選択的合成法
([1] 阪市工研, [2] 龍谷大理工）○伊藤貴敏 [1], 井上裕太 [2], 岩澤哲郎 [2], 岩井利之 [1], 松元深 [1], 森脇和之 [1]，高尾優子 [1]，水野卓巳 [1]，大野敏信 [1]

2P-05　触媒制御型位置選択的 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反応
（京大化研）○権藤匠洋，百武龍一，吉田圭佑，上田善弘，川端猛夫

2P-06　不斉 Ti-Claisen-Aldol Domino 反応を鍵とする鎖状四連続不斉中心形成
（関学大理工）○依田崚平，増山義和，仲辻秀文，田辺陽

2P-07　固体酸触媒を用いたキノンモノアセタールの活性化による選択的フェノールクロスカップリング反応
([1] 立命館大総研，[2] 立命館大薬）○上田中徹 [1]，坪島昂平 [2]，高室ひと穂 [2]，土肥寿文 [2]，北泰行 [1]

2P-08　Julia-Kocienski 試薬スルフィドのアルコールからのワンポット合成
（岐阜大学 工学部）○服部潤一郎，安藤香織

2P-09　新規 Julia-Kocienski 型試薬を用いる *Z*-1,3- ジエンの高選択的合成
（岐阜大学 工学部）○杉山貴昭，浅野秀紀，安藤香織

2P-10　リン酸触媒を用いるケチミンとピロールの不斉 Aza-Friedel-Crafts 反応
（名古屋工業大学大学院工学研究科 未来材料創成工学専攻）○松田奈純，中村修一，小原睦代

2P-11　分子内アリル位 C-H アミノ化反応による環状ウレア構築の立体選択性
（名城大学 薬学部）○丹羽恵里佳，前川紗矢香，八橋有香里，久世恵梨子，鶴見浩人，西川泰弘，原脩

2P-12　カルボニル化合物の溶液中での挙動の NMR による追跡研究
([1] 広島工業大学生命学部，[2] 室蘭工業大学大学院工学研究科）○平賀良知 [1]，庭山聡美 [2]

2P-13　酵素電極を用いた電解還元反応によるキラル化合物の製造

([1] JNC 株式会社, [2] 奥羽大学 薬) ○櫻井伸樹 [1], 田中恵理 [2], 東條直樹 [2], 吉田健太郎 [2], 小野哲也 [2], 柏木良友 [2]

2P-14　ペンタフルオロスルファニルピリジン基導入試薬の開発

([1] 名工大院工, [2] 宇部興産㈱) ○高田大裕 [1], Das Prajwalita[1], 徳永恵津子 [1], 松崎浩平 [1], 斎藤記庸 [2], 柴田哲男 [1]

2P-15　パラジウム触媒を用いたカルボニル化合物の簡便な還元法

(豊田工大) ○細川さとみ, 寺本一季, 本山幸弘

2P-16　QbD(Quality by Design) アプローチに基づく効率的な頑健性評価テストとデザインスペースの活用

(クロムソードジャパン株式会社) ○小西一豪, Sergey Galushko

2P-17　リン原子を活用したイソクロマン及びベンゾオキサジン誘導体の合成

([1] 近畿大薬, [2] 阪大院薬) 前川智弘 [1], ○山本晃平 [1], 大竹和樹 [2], 中村光 [1], 藤岡弘道 [2]

2P-18　プロセス化学における金属スカベンジャーの活用

(バイオタージ㈱) ○熊倉史雄, Geoff Davies, Sunil Rana

2P-19　光学活性なピンサー型ビスイミダゾリンパラジウム触媒を用いたジクロロアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発

(名古屋工業大学 大学院 工学研究科 未来材料創成工学専攻) ○杉本茉未, 近藤健, 中村修一

2P-20　パラジウム - アルミナ触媒を用いた分子内酸化的脱水素カップリング反応の開発

([1] 九州大院 総理工, [2] 徳島文理大 薬, [3] 九州大 先導研) ○藤本茂伸 [1], 松本健司 [2], 新藤充 [3]

2P-21　アミン触媒による脂肪族カルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応

(豊橋技術科学大学大学院工学研究科) ○柴富一孝, 北原一利, 佐々木希, 川崎洋平, 岩佐精二

2P-22　パラジウムエノラートの極性転換を基軸とする多官能性カルボニル化合物の効率的合成

(大阪大学 産業科学研究所) ○竹中和浩, 澤田和弥, Mohanta, Suman C., 笹井宏明

2P-23　有機分子触媒による含窒素複素環のエナンチオ選択的構築

(大阪大学産業科学研究所) ○岸鉄馬, 滝澤忍, Arteaga A. Fernando, 笹井宏明

2P-24　二酸化炭素とグリセロールを原料とするカーボネート類の合成

([1] (地独) 大阪市立工業研究所 有機材料研究部, [2] 龍谷大学 理工学部) ○三原正稔 [1], 中井猛夫 [1], 岩井利之 [1], 伊藤貴敏 [1], 大野敏信 [1], 水野卓巳 [1], 諸賀要 [2], 岩澤哲郎 [2]

2P-25　２座配位性ポルフィリン錯体を用いたフェノール誘導体の光酸化反応

([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], 水野卓巳 [1], 大野敏信 [1], 瀬恒潤一郎 [2]

2P-26 *Organic Syntheses* 二題

(関西学院大学大学院理工学研究科化学専攻) ○蘆田雄一郎, 梶本紗智美, 仲辻秀文, 田辺陽

2P-27 *N*-Cbz-アセトアミドカリウム塩の N-アルキル化反応
ー取り扱い容易な N-アセトアミドアニオン等価体ー

(名城大学薬学部) ○笠井聡美, 福田愛弓, 坂井健男, 森裕二

2P-28 ヨードイリド型直接的ジフルオロメチルチオ化試薬の開発

(名古屋工業大学大学院工学研究科) ○松原王起也, 有森貞幸, 高田大祐, 柴田哲男

2P-29 チオフェン二量体を有する新規メタノフラーレンの創製と
有機薄膜太陽電池デバイスへの応用

([1] 阪市工研, [2] 龍谷大理工) ○森脇和之 [1], 原山絢多 [2], 岩澤哲郎 [2], 松元深 [1], 岩井利之 [1], 高尾優子 [1], 伊藤貴敏 [1], 水野卓巳 [1], 大野敏信 [1]

2P-30 サブフタロシアニン類を用いた赤色光による触媒的トリフルオロメチル化反応の開発

(名古屋工業大学大学院工学研究科) ○広村知也, 松崎浩平, 徳永恵津子, 柴田哲男

2P-31 ガラス製フローリアクターによる高効率反応システムの開発

((国研)産業技術総合研究所 集積マイクロシステム研究センター) ○井上朋也, 陸明, 大瀧憲一郎, 平間宏忠

2P-32 水素ガスを用いた新規 Pd 除去法の開発

(アステラス製薬㈱ 合成技術研究所) ○大場誉徳, 吉田信也, 古寺哲生, 岡田稔

2P-33 発熱を伴うグリニャール試薬調整のスケールアップ検討

(メトラー・トレド㈱ オートケム事業部) ○原祐樹, Brian Wittkamp, Paul Scholl

2P-34 ジフルオロエチレンの新規合成方法の開発

(名古屋工業大学大学院工学研究科) ○郭明, 住井裕司, 徳永恵津子, 柴田哲男

2P-35 2-Diazo-1-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)ethan-1-one: Another Utility for Electrophilic Trifluoromethylthiolation Reactions

(Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology)
○ Zhongyan Huang, Kenta Okuyama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

2P-36 Gymnocin-B の合成研究ー GHI フラグメントの改良合成ー

(名城大薬) ○尾本弓実, 波多野良紀, 加藤翔大, 坂井健男, 森裕二

2P-37 ベンゾオキサゾールの C-H カップリングを活用する PDE4 阻害剤の短工程プロセス

(大日本住友製薬㈱ [1] 技術研究本部プロセス化学研究所, [2] がん創薬研究所)
○黒田貴一 [1], 露峯信二郎 [1], 児玉朋寛 [2]

2P-38 ルテニウム触媒を用いるニトロンからシリルジインへの酸素移動型 [2 + 2 + 1] 環化反応によるシリルフランの合成

(名大院創薬) ○松井一真, 渋谷正俊, 山本芳彦

2P-39　効率的な酸素酸化および還元反応を実現する両親媒性ポリマー担持
プラチナナノ触媒を用いたフロー反応システムの開発
([1] 分子研, [2] JST-ACCEL, [3] 理研) ○大迫隆男[1,2], 鳥居薫[1,2], 田澤文[1,2], 魚住泰広[1,2,3]
2P-40　キラル Ag(I)- ビスアミジン触媒を用いたインドールとニトロアルケン類の
不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発
(立教大学理学研究科化学専攻) ○野本拓実, 滝田京子, 星野匡弥, 山中正浩
2P-41　リン酸トリメチルを水酸基活性化剤としたジオールから環状エーテルへの変換
(岐阜薬科大学) ○浅井彰太, 加藤万帆, 門口泰也, 佐治木弘尚, 澤間善成
2P-42　クロマト技術を使用した高純度キラル試薬の開発
(ダイセルキラルテクノロジーズ(チャイナ)) ○宮澤賢一郎, 王梨, 楊洋, 向琴
2P-43　マイクロフロー条件下でのベンザイン反応の効率化：フルオロベンゼン合成への応用
(大阪大学大学院薬学研究科) ○増田茂明, 井川貴詞, 赤井周司
2P-44　Ullmann 反応を利用するエラジタンニン類の合成
(富山大学大学院 理工学教育部) ○加藤由泰, 小倉大知, 石倉慎吾, 堀野良和,
阿部仁
2P-45　バナジウム触媒を活用するエナンチオ選択的炭素－炭素結合形成反応の開発と応用
(大阪大学産業科学研究所) ○佐古真, 滝澤忍, 笹井宏明
2P-46　多糖系キラル TLC プレート ”2L-ChiralTLC®” を用いた鏡像体過剰率の見積り手法
(株式会社ダイセル CPI カンパニー) ○永井寛嗣, 岩下由紀, 内村誠一, 大西敦
2P-47　耐溶剤型キラルカラム CHRIALPAK IG の高い不斉識別能力
(㈱ダイセル CPI カンパニー ライフサエンス開発センター) ○上田卓典, 谷真孝,
濵嵜亮太
2P-48　充填層型コンパクトリアクタ内の気液流動様式推定
(京都大学大学院 工学研究科 化学工学専攻) ○殿村修, 荒居直道, 谷口智,
長谷部伸治

Graphical Abstract

Day 1〔July 28〕

基調講演

Intending the Development of Process Chemistry - The Past, the Present, and the Future of the Japanese Society for Process Chemistry

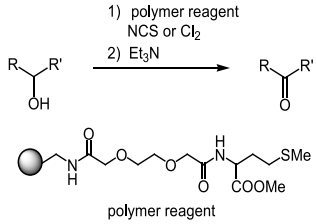
Takayuki Shioiri
Faculty of Agriculture, Meijo University

"From Milligrams to Tons"

I-1

Fluorometric and colorimetric methods for quantifying palladium in pharmaceuticals

Kazunori Koide*†, Matthew P. Tracey†,
Xiaodong Bu††, Junyong Jo††, Michael J. Williams††, Christopher J. Welch††
†Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
††Process & Analytical Chemistry, Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA

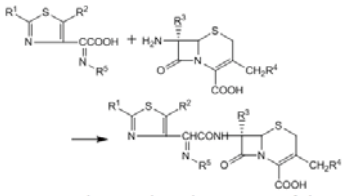


I-2

Utilization of Process Chemistry in Product Life Cycle Management

Kaoru Shimada*

Executive Director, RaQualia Pharma Inc.



Intermediate and synthetic route of the 3rd generation cephem antibiotics

I-3

Creation of Biofunctional Molecules and Nanocarbon Molecules by Rapid Synthesis Catalysts

Kenichiro Itami

ITbM, Nagoya University



I-4

Sodium Hypochlorite Pentahydrate Crystals (SHC5) and Its Applications for Organic Synthesis

Yukihiro Sugiyama

Market Development Department, Nippon Light Metal Company, Ltd.

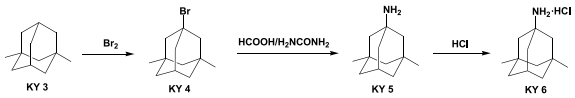


I-5

Process Development and Scale Up for Memantine hydrochloride

Zhenrong Guo,* Fanglei Chen, Yunsheng Ye, Weifeng Guo

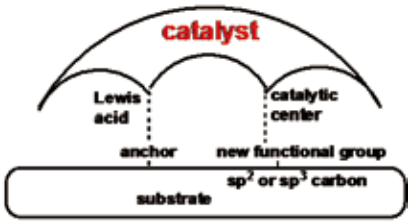
Zhejiang Apeloa Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd.



I-6

Catalyst Controlled Chemical Reaction for Asymmetric Synthesis

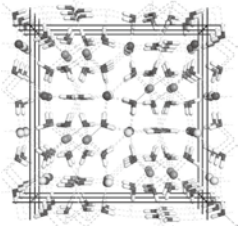
Hisashi Yamamoto, Chubu University, hyamamoto@isc.chubu.ac.jp



1P-01

Physical properties of crystalline $NaOCl \cdot 5H_2O$ (SHC5)

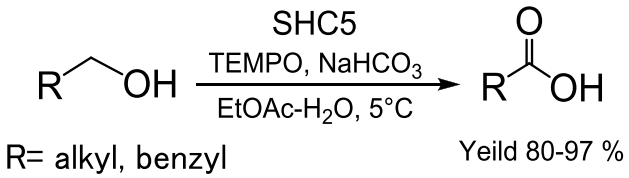
Takashi Toyama*,[1], Tomohide Okada[1], Hiroshi Fujihisa[2], Yoshito Gotoh[2]
Miyako Akiyoshi[2], Takehiro Matsunaga[2]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd.,
[2]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)


Crystal structure of SHC5

1P-02

Effective oxidation of primary alcohols to carboxylic acids using crystalline $NaOCl \cdot 5H_2O$ (SHC5)

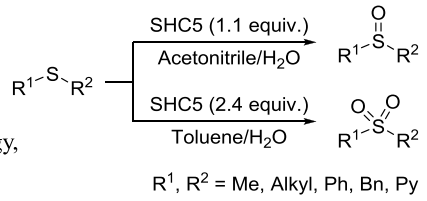
Hideo Shimazu*,[1], Tomohide Okada [1],
Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd.,
[2]Shizuoka Institute of Science and Technology,
[3]Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.



1P-03

Selective oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones using crystalline $NaOCl \cdot 5H_2O$ (SHC5)

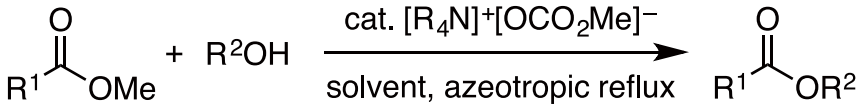
Tomohide Okada*,[1], Hideo Shimazu[1], Hiroaki Matsumuro[2],
Saori Kitagawa[2], Tosiaki Iwai[2], Kento Yamazaki[2], Yukari Kinoshita[2],
Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd., [2]Shizuoka Institute of Science and Technology,
[3]Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.



1P-04

Transesterificaticn Catalyzed by Highly Active Quaternary Ammonium Salts

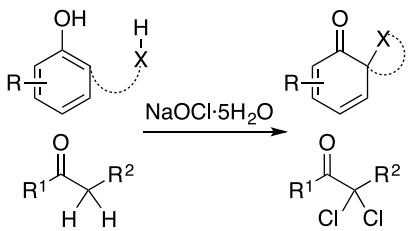
Manabu Hatano,* Yurika Yoshida, Yuji Tabata, Yoshihiro Ogura, Kenji Yamashita, Kazuaki Ishihara† (Nagoya University)



1P-05

Practical and Efficient Oxidation and Chlorination Reactions Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate

Muhammet Uyanik,[1]* Kazuaki Ishihara,[1] Mitsuyoshi Kuwahata,[2] Yasukazu Ejima[2]
[1] Graduate School of Engineering, Nagoya University
[2] Kaneka Corporation, PVC & Chemical Division

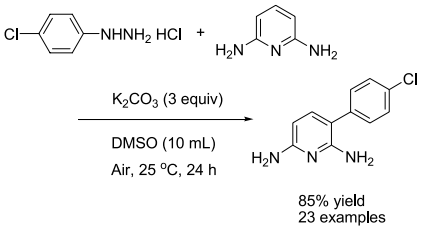


1P-06

Metal-free C-H arylation of aminoheterocycles with arylhydrazines

Toshihide Taniguchi*, Mitsutaka Imoto, Motonori Takeda, Fukashi Matsumoto, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara, Takumi Mizuno, Akihiro Nomoto, and Akiya Ogawa

Seika Corporation, 1-1-82 Kozaika, Wakayama 641-0007, Japan

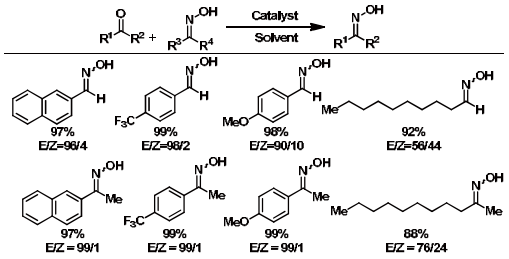


1P-07

Catalytic Transoximation to Carbonyl Compounds

Naoki Oishi*, Genna Hasegawa, Kengo Hyodo, Kingo Uchida

Gra. Sch. Sci. Tech., Ryukoku Univ.

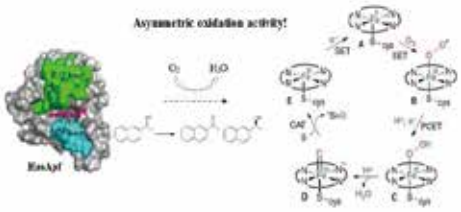


1P-08

Heterogeneous Enzyme Catalysis using Hemophore HasApf. Application in the Chemoenzymatic Deracemization of sec-alcohols with Sodium Borohydride (SanCat-R).

Hiroyuki Nagaoka*

Sanyo Foods Co., Ltd. R&D, 555-4 Asakura, Maebashi, Gunma 371-0811, Japan



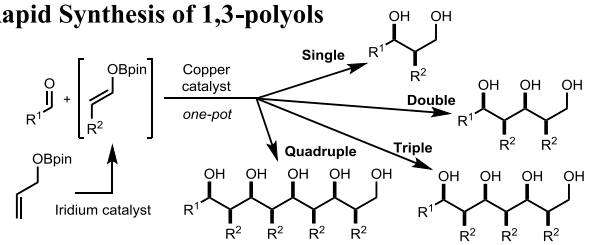
1P-09

Catalytic Asymmetric Cross-Aldol Reactions for the Rapid Synthesis of 1,3-polyols

Yamato Kanzaki*,[1] Kumiko Yamamoto,[1] Luqing Lin,[1,2] Harunobu Mitsunuma,[1] Shigeki Matsunaga,[3,4] and Motomu Kanai[1,2]

[1]*Grad. Sch. of Pharm. Sci., The Univ. of Tokyo,*

[2]*ERATO,* [3]*Fac. of Pharm. Sci., Hokkaido Univ.,* [4]*ACT-C*

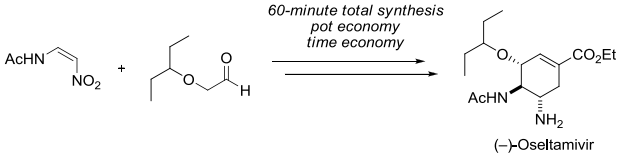


1P-10

60 Minutes for the Total Synthesis of (–)-Oseltamivir

Shin Ogasawara*, Yujiro Hayash

Graduate School of Science, Tohoku University

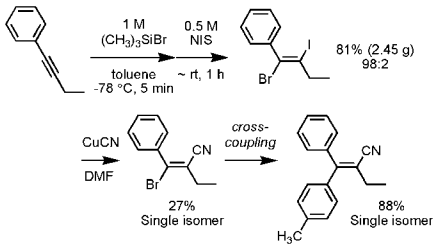


1P-11

Elucidation of reaction process through beta-halogen elimination in CuCN-mediated cyanation of (*E*)-1-bromo-2-iodoalkene.

Naoki Endo*, Mao Kanaura, Tetsuo Iwasawa

Department of Materials Chemistry, Ryukoku University



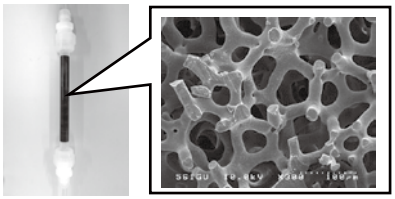
1P-12

Catalytic Activities of Palladium-loaded Monolithic Ion Exchange Resin

Hitoshi Takada[1]*, Fumika Wakayama[2], Ryo Ito[2], Yoshinari Sawama[2], Yasunari Monguchi[2], Hironao Sajiki[2]

[1]R&D center, Organo Corporation

[2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

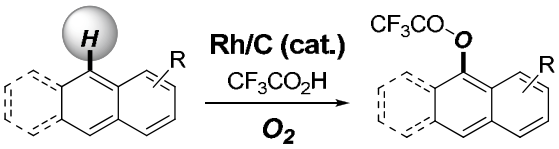


Pd-loaded monolithic catalyst

1P-13

Aerobic oxidation of aromatic C–H bonds catalyzed by heterogeneous metal catalysts

Kenji Matsumoto[1]*, Shohei Tachikawa[2], Kosei Iiyama[1], Masahiro Yoshida[1], Mitsuru Shindo[3], [1]Tokushima Bunri University, [2]IEggs, Kyushu University, [3]IMCE, Kyushu University.

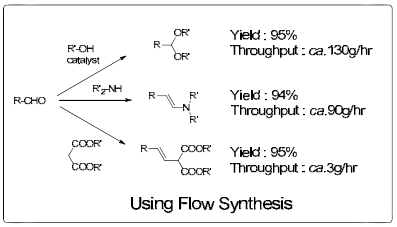


1P-14

Application to Various Dehydration Condensation in Flow Reactor

Tomokazu Ogura*, Kazutoshi Ukai, Keiji Nakayama

Process Technology Research Laboratories., Daiichi Sankyo Co., Ltd.



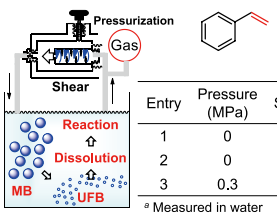
1P-15

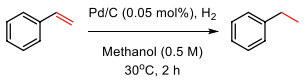
Elucidation of mechanism in gas-liquid phase organic transformations with fine bubbles

Yuki Nishina*, Kohei Sato, Tetsuo Narumi,

Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase

Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering, Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University





Entry	Pressure (MPa)	Shear	UFB (10^7/mL)	Max hydrogen conc. (%)[a]	Yield (%)
1	0	×	0.00	61	27
2	0	○	0.32	87	62
3	0.3	○	2.38	123	99

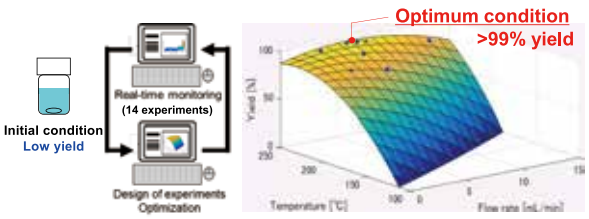
[a] Measured in water

1P-16

Catalyst-free reactions and rapid optimization analysis using continuous flow microwave reactor

Tsuguya Masuda*, Masato Abe, Kazuhiro Takeda, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase

Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering, Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University

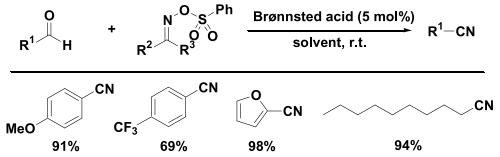


1P-17

Facile Transformative Reagents for Functional Group from Aldehydes to Nitriles

Togashi Kosuke*, Oishi Naoki, Kengo Hyodo, Kingo Uchida

Department of Materials Chemistry, Ryukoku University

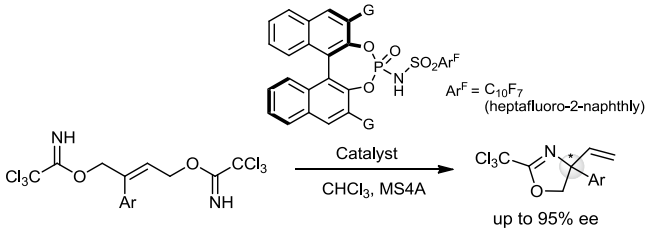


1P-18

Construction of Quaternary Stereogenic Center *via* Intramolecular S_N2' Reaction using Chiral Brønsted Acid Catalyst

Masahiro Shimizu*, Azusa Kondoh, Masahiro Terada

Graduate School of Science, Tohoku University



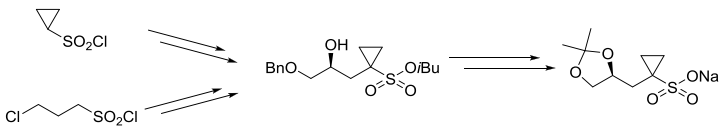
1P-19

Process Development of Chiral Cyclopropanesulfonic Acid Salt

Yohei Tanaka*, Jun-ichi Yasuoka, Toshiaki Aikawa, Tetsuya Ikemoto

Health and Crop Sciences Research Laboratory

Sumitomo Chemical Co., Ltd.



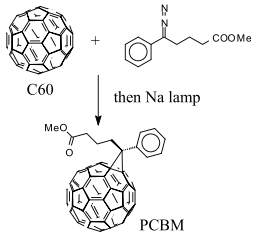
1P-20

One flow synthesis of PCBM

Hiroshi Yasuda*[1], Naoyuki Imai[1], Syunsuke Yoshida[1], Takahide Fukuyama[2] ,Ilhyong Ryu[2]

[1]Institute for Advanced and Core Technology, SHOWA DENKO.K.K.

[2]Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

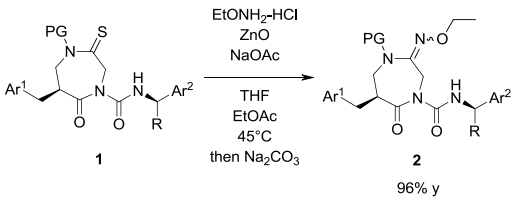


1P-21

Development of Environmentally-Friendly Amidination of Thioamides by Inexpensive Zinc Oxide

Tadahiro Takeda*, Takeshi Kaneda

Process Development Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co. Ltd.



1P-22

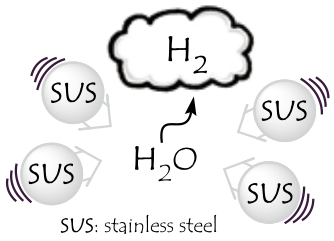
Mechanistic study of hydrogen generation using mechanochemical activation by stainless-steel balls and its application

Yoshinari Sawama[1], Takahiro Kawajiri[1]*, Miki Niikawa[1], Yasushi Sasai[2]

Shin-ichi Kondo[2], Hironao Sajiki[1]

1 Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,

2 Laboratory of Pharmaceutical Physical Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



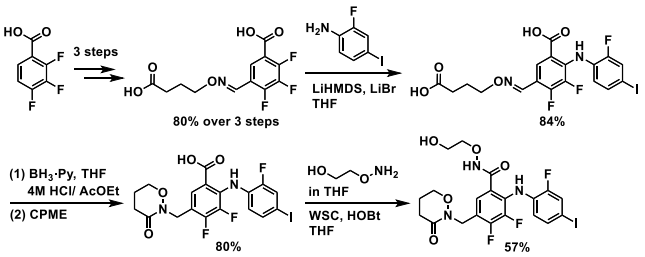
1P-23

Process Development for Efficient Synthesis of *N*-arylaminobenzamide as a MEK Inhibitor

Takuma Ikeda*, Masatoshi Murakata

API Process Development Dept.,

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.



1P-24

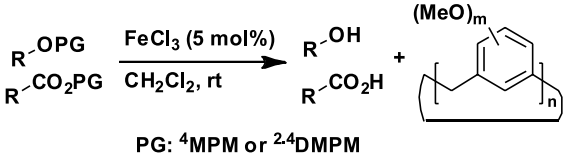
Novel $FeCl_3$-catalyzed Deprotection Method of Dimethoxyphenylmethyl-Protected Alcohols and Carboxylic acids

Yoshinari Sawama, Kwihwan Park*, Akie Honda,

Hiroki Yokoyama, Naoki Yasukawa, Masahiro Masuda,

Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University



PG: ^{4}MPM or ^{2,4}DMPM
silica-gel columm chromatography free
in the case using ^{2,4}DMPM

1P-25

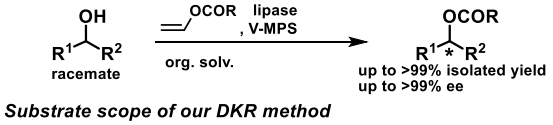
Vanadium/lipase combo-catalyzed dynamic kinetic resolution of propargyl alcohols and its application.

Shinji Kawanishi, Yasuhiro Oki*, Kundu Dhiman,

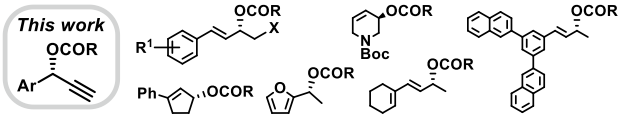
Koji Sugiyama, Shuji Akai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

Osaka University



Substrate scope of our DKR method

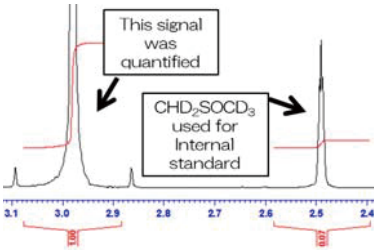


1P-26

Quantitative NMR Using A Signal of Residual Protonated Solvent in Deuterated Solvent

Yuki Kosaka, Eri Ena, Yusuke Miyashita, Atsushi Akao*, Yumi Asai, Takashi Hasebe

Analytical Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

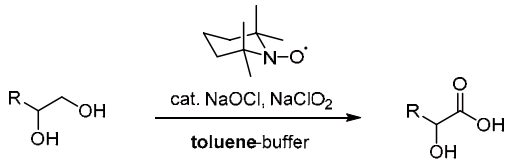


1P-27

Nitroxy Radical-Catalyzed Chemoselective Oxidation from 1,2-Diols to α-Hydroxy Acids

Masatoshi Shibuya*, Keisuke Furukawa, and Yoshihiko Yamamoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University.

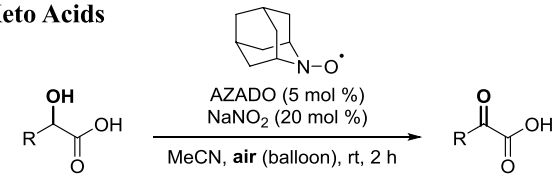


1P-28

Chemoselective Conversion from α-Hydroxy Acids to α-Keto Acids under Aerobic Oxidation Conditions

Keisuke Furukawa*, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto

Graduate School of Pharmaceutical Science, Nagoya University

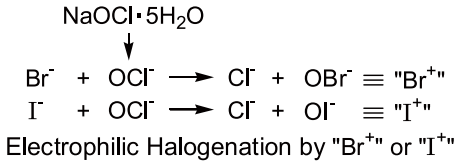


1P-29

Electrophilic Halogenation Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate

Tomomi Akiyama,* Risa Suzuki, Yukari Kinoshita, Masayuki Kirihara

Shizuoka Institute of Science and Technology,

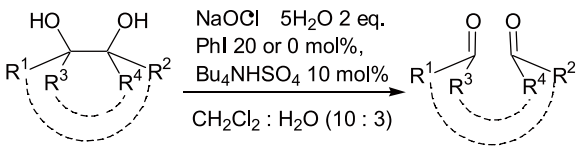


1P-30

Glycol Cleavage Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate Catalyzed by Iodobenzene

Rie Osugi*, Ryoji Matsushima, Kento Yamazaki, Wataru Sone, Shin Yoneyama, Hideo Sekiyama, Masayuki Kirihara

Shizuoka Institute of Science and Technology,

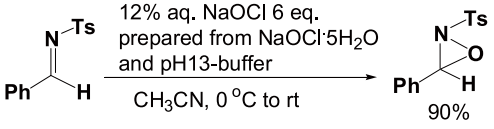


1P-31

Synthesis of Oxaziridines Using the Oxidation of Imines with Sodium Hypochlorite Pentahydrate

Saori Kitagawa[1], You Kikkawa[1], Shinobu Takizawa[2], Masayuki Kirihara*[1]

[1] Shizuoka Institute of Science and Technology,
[2] Osaka University



1P-32

Importance of Reference Standard in qNMR analysis

Takahiro Nakayama[1*], Toru Miura[1], Takako Suematsu[2], Shinji Nakao[1],
Tomoki Ito[1], Shinya Takaoka[1], and Yuko Yamada[1]

[1]Wako Pure Chemical Industries,Ltd. [2]JEOL RESONANCE Inc.

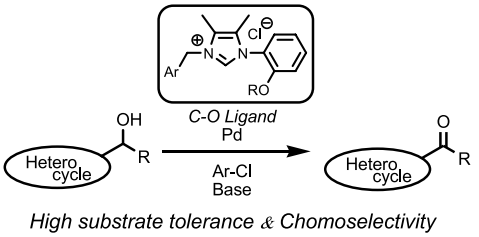
$$p_x = \frac{S_a}{S_s}\frac{N_s}{N_a}\frac{m_s}{m_x}\frac{Mw_a}{Mw_s}p_s$$

1P-33

Efficient oxidation of heterocycle-containing alcohols with the palladium/ether-imidazolium chloride system

Sho Nakashima*, Kanako Sato, Masami Kuriyama, Osamu Onomura

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

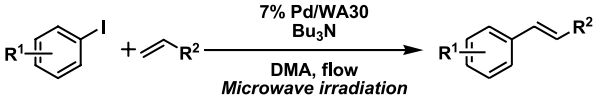


1P-34

Flow-Type Mizoroki-Heck Reaction using Heterogeneous Palladium Catalyst and Microwave Irradiation.

Tomohiro Ichikawa[1,*], Masahiro Mizuno[1], Shun Ueda[1], Saori Yokozawa[2], Noriyuki Ohneda[2], Yoshinobu Ohno[2], Hiromichi Odajima[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1], Hironao Sajiki[1]

[1] Gifu Pharmaceutical University
[2] SAIDA FDS INC.

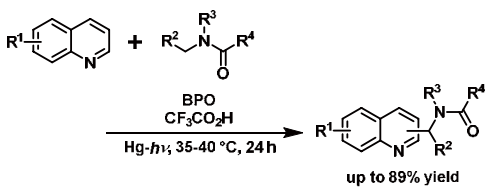


1P-35

Introduction of Tertiary Amide Groups onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics via Radical Pathway

Naoki Okugawa*, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University

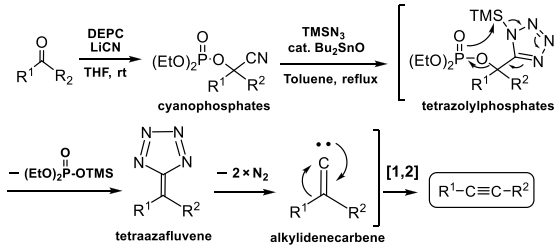


1P-36

Transformation of ketones into alkynes via fragmentation of tetrazolylphosphates

Kenji Uemura*, Naoki Handa, Hiroki, Yoneyama, Yosihide Usami, Sinya Harusawa

Osaka University of Pharmaceutical Sciences.



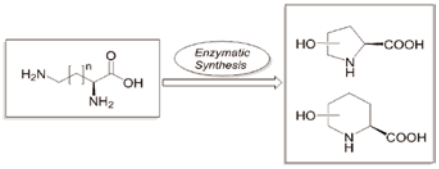
1P-37

Enzymatic synthesis of hydroxy imino acids

Ryoma Miyake*, Takanobu Iura, Yasumasa Dekishima, Hiroshi Kawabata

Process Research & Development Laboratory, API Corporation,

Biotechnology Laboratory, Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center,

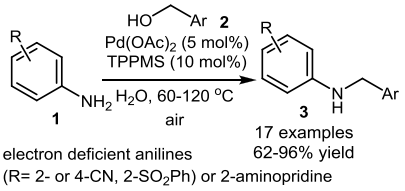


1P-38

Borrowing Hydrogen Methodology Using a π-Benzylpalladium System

Hidemasa Hikawa,* Toshitaka Koike, Kyoko Izumi, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University.

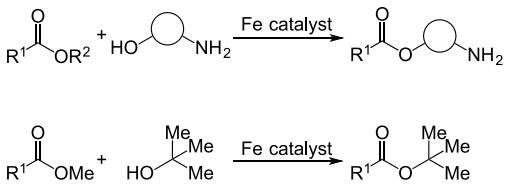


1P-39

Development of A Highly Active Iron Catalyst for Transesterification

Rikiya Horikawa*, Chika Fujimoto, Takafumi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

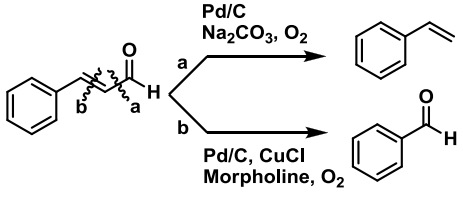


1P-40

Pd/C-catalyzed site-selective C–C cleavage reactions of cinnamaldehyde derivatives

Tomohiro Hattori*, Ryoya Takakura, Tomohiro Ichikawa, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

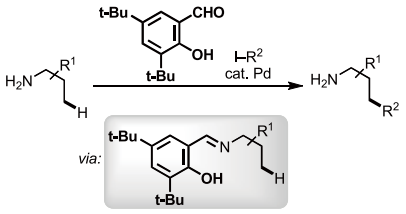
Gifu Pharmaceutical University



1P-41

Salicylimine as a Directing Group for One-pot C–H Bond Arylation and Alkylation of Primary Amines

Akira Yada[1,2]*, Wenqing Liao[1], Yumi Ishihara[1], Suta Sato[1], Masahiro Murakami[1]
[1]Graduate School of Engineering, Kyoto University, [2]Interdisciplinary Research Center for Catalytic Chemistry, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)



1P-42

Phase Transfer Reaction under High Temperature and Pressure Conditions Using Microreactor Technology

Hajime Mori*, Akane Tsuchitani, Megumi Mori

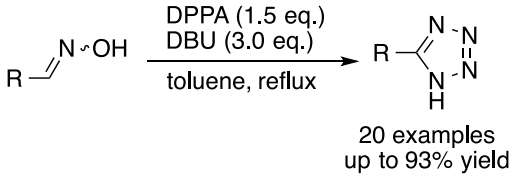
Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture



1P-43

A Novel Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Aldoximes using Diphenyl Phosphorazidate

Kotaro Ishihara,* Mayumi Kawashima,
Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto,
Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University, Japan



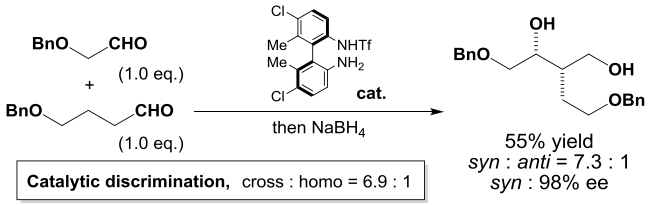
1P-44

Stereoselective Intermolecular Cross-Aldol Reaction of Aliphatic Aldehydes Promoted by Aniline-Type Acid Base Catalysts

Ruri Shimmiya*, Yuya Tanaka, Tomonori Baba

Takumi Furuta, Takeo Kawabata

Institute for Chemical Research, Kyoto University

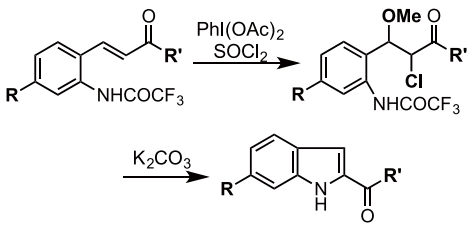


1P-45

Chloromethoxylation of Chalcone Using Hypervalent Iodine Reagent and Application to Indole Synthesis

Tomohiro Maegawa[1]*, Kyoko Okamura[1], Sho Hattori[1], Akira Nakamura[1], Hiromi Hamamoto[2], and Yasuyoshi Miki[1]

1 School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University, 2 Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Meijo Univdersity

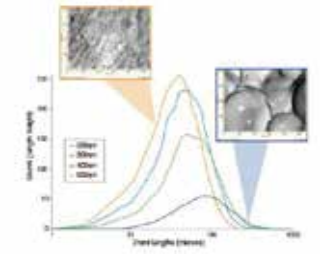


1P-46

Inline Particle Size Measurements for Improved Product Quality and Process Performance

Mayu Nakatsukasa*, Terry Redman, Benjamin Smith

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

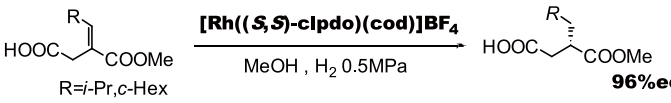


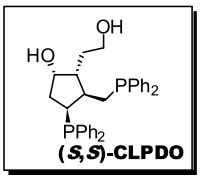
1P-47

Synthesis of New Chiral Ligands and Application of Asymmetric Hydrogenation

Yuki Takeuchi*, Michimasa Watanabe, Takahiro Isobe

Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd.



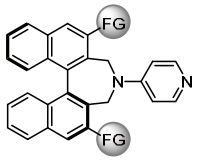


1P-48

Highly enantioselective acyl transfer reactions for large scale syntheses

Hiroki Mandai*, Kazuki Fujii, Hiroshi Yasuhara, Seiji Suga

Okayama University



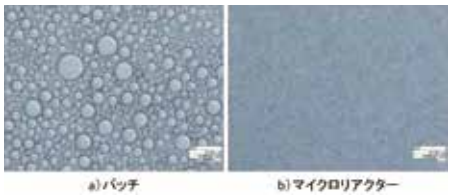
For Steglich rearrangement, kinetic resolution of alcohols, desymmetrization of meso-diols

1P-49

Study on the Formation of Emulsion under Microflow conditions

Akane Tsuchitani*, Hajime Mori, Megumi Mori

Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture.



Day 2〔July 29〕

I-7

Is Biocatalysis Really Useful in Process Chemistry?

Masutoshi Nojiri*

Biotechnology Development Laboratories, KANEKA CORPORATION

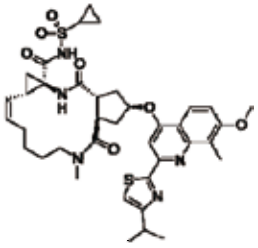


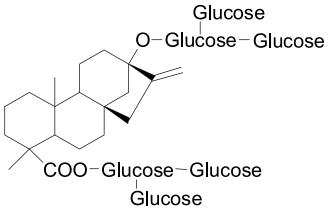
I-8

Developing greener bioprocesses for chiral molecules and natural products

Alex Tao

EnzymeWorks, Inc.





I-9

Can MW change Chemistry of the Future? Saida FDS Incorporated, Hiro Odajima h.odajima@saidagroup.jp

Specialty Chemical industry is now at the start of big change by new emerging technologies. Pharmaceutical companies have already started end to end production by flow process, which improves yield and reduces cost drastically. R&D competition has already moved to difficult and/or hazardous reaction area. Emerging technologies are thought to contribute to solve the difficulties of such reactions. Introduce activities in UK and provide ideas how to survive and compete.

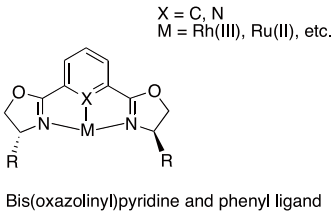
I-10

Asymmetric Catalysis with Ru- and Rh-bis(oxazolinyl) Catalysts

Hisao Nishiyama*

Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering,

Nagoya University



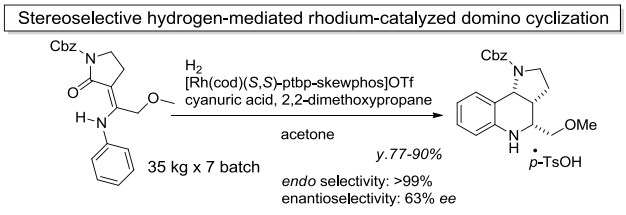
I-11

Development of industrial asymmetric hydrogenation processes and application to actual manufacturing

Masatoshi Yamada

Chemical Development Laboratories, CMC Center,

Takeda Pharmaceutical Company Limited.

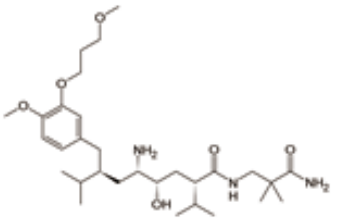


I-12

Opportunities and Chalenges in Generic API process Development

Jeannie Zhang,* Zhigang Xiong, Tao Zhou, Chunpeng Zi,Weiqiang Dong

Alnova Pharmaceuticals, Ltd.

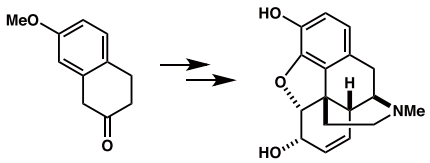


I-13

Efforts Directed toward the Efficient Synthesis of Morphine

Tohru Fukuyama*

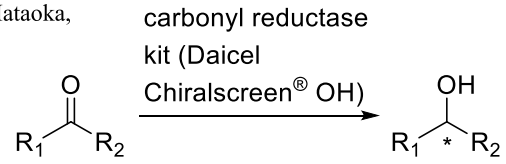
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University



2P-01

Chiralscreen® OH in the quest of best enzyme catalysts for asymmetric reduction

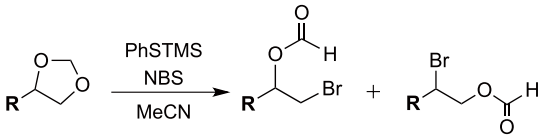
Ryuji Tsunekawa*, Saki Sakurai, Toshiya Nagai, Naoki Natori, Manaka Hataoka,
Takako Kinoshita, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai
Faculty of Pharmacy, Keio University



2P-02

Novel conversion of methylene acetal to bromoformate under mild conditions

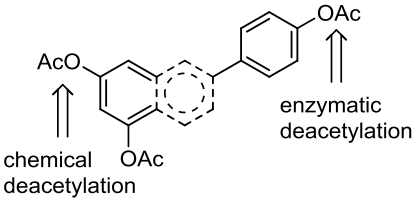
Tomohiro maegawa[1], Misa Nogata[1*], Akira Nakamura[1], Hiromichi Fujioka[2]
[1]School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University,
[2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



2P-03

Short step synthesis of useful polyphenols by utilizing complementary regioselectivity in enzymatic and chemical deacetylation

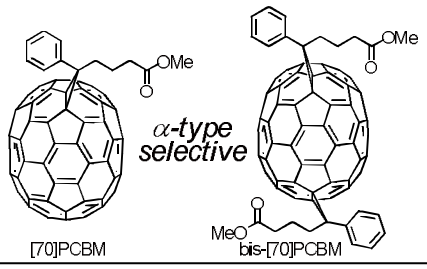
Yasunobu Yamashita*, Shun Hanamura, Mandal Susanta,
Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai
Department of Pharmaceutical Sciences, Keio University



2P-04

Regioselective Synthesis of Methanofullerene Derivatives ([70] PCBM and bis-[70] PCBM)

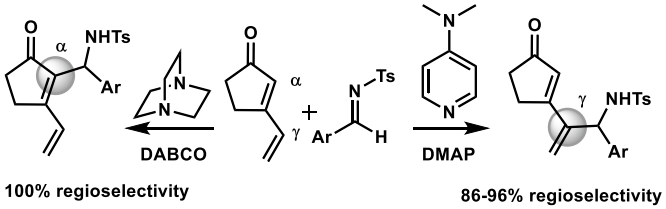
Takatoshi Ito[1]*, Yuta Inoue[2], Tetsuo Iwasawa[2], Toshiyuki Iwai[1],
Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki[1], Yuko Takao[1],
Takumi Mizuno[1], Toshinobu Ohno[1]
[1]Osaka Municipal Technical Research Institute
[2] Department of Materials Chemistry, Ryukoku University



2P-05

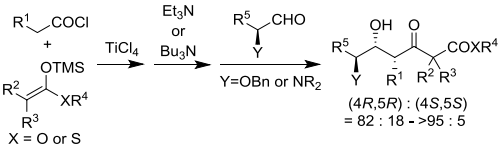
Catalyst-Controlled Regiodivergent Vinylogous *aza*-Morita-Baylis-Hillman reactions

Naruhiro Gondo*, Ryuichi Hyakutake, Keisuke Yoshida,
Yoshihiro Ueda, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University



2P-06

Asymmetric synthesis of β-keto esters possessing four contigous chiral centers utilizing key asymmetric Ti-Claisen-aldol-domino reaction sequence

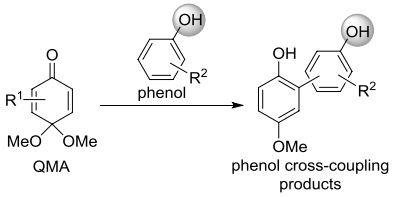


Ryohei Yoda*, Yoshikazu Masuyama, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

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

2P-07

Selective Cross-Coupling Reaction of Phenols by Activation of Quinone Monoacetals Utilizing Solid Acid Catalyst



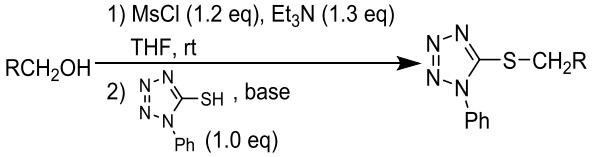
Tohru Kamitanaka[1]*, Kohei Tsuboshima[2], Hitoho Takamuro[2], Toshifumi Dohi[2], Yasuyuki Kita[1]

[1] Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

[2] College of Pharmaceutical Science, Ritsumeikan University

2P-08

One-pot synthesis of Julia-Kocienski sulfides from alcohols and thiols

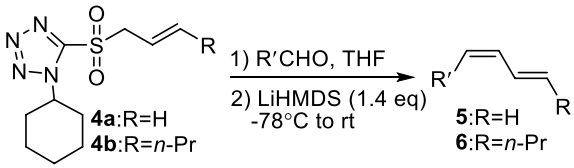


Junichiro Hattori*, Kaori Ando

Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University

2P-09

***Z*-Selective synthesis of 1,3-dienes from new Julia-Kocienski reagents**

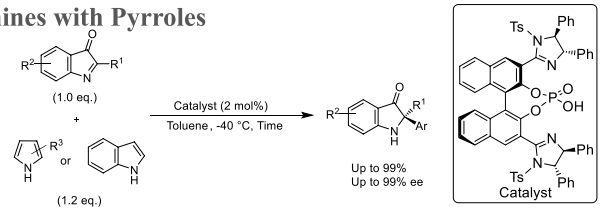


Takaaki Sugiyama*, Hideki Asano, Kaori Ando

Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University.

2P-10

Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction of Ketimines with Pyrroles Using Phosphoric Acid Catalysts



Nazumi Matsuda*, Shuichi Nakamura, Mutsuyo Ohara

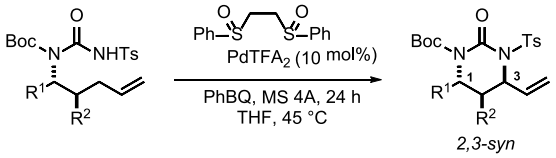
Graduate School of Engineering Nagoya Institute of Technology

2P-11

Diastereoselectivity of intramolecular allylic C-H amination for the preparation of cyclic ureas

Erika Niwa*, Sayaka Maegawa, Yukari Yatsuhashi, Eriko Kuze, Hiroto Tsurumi, Yasuhiro Nishikawa, Osamu Hara

Faculty of Pharmacy, Meijo University



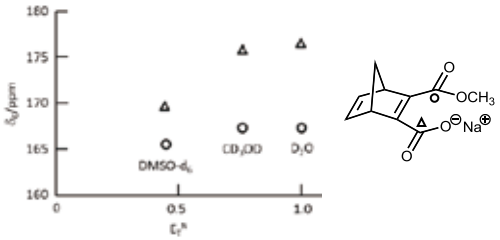
2P-12

NMR studies of the behaviors of carbonyl compounds in solutions

Yoshikazu Hiraga*[1], Satomi Niwayama[2]

[1] Department of Food Sciences and Biotechnology, Hiroshima Institute of Technology

[2] Department of Applied Sciences, Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology

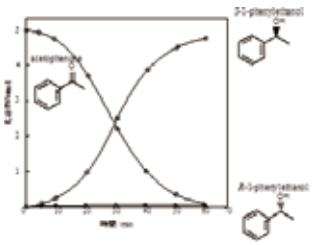


2P-13

Production of chiral compounds by electroenzymatic reduction using electrode immobilizing enzyme.

Nobuki Sakurai[1]*, Eri Tanaka[2], Naoki Toujou[2], Kentarou Yoshida[2], Tetsuya Ono[2], Yoshitomo Kashiwagi[2]

[1]JNC Co., Ltd., [2]School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

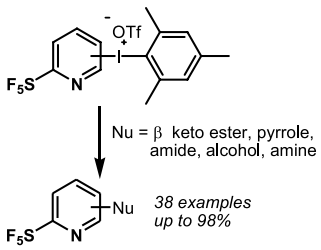


2P-14

Synthesis of Novel Pentafluorosulfanylpyridine Aryliodonium Reagents and Their Application for Pentafluorosulfanyl-heteroarylation

Masahiro Takada*, Prajwalita Das, Etsuko Tokunaga, Kohei Matsuzaki, Norimichi Saito, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

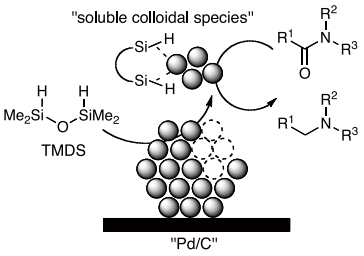


2P-15

Palladium-Catalyzed Facile Reduction of Carbonyl Compounds

Satomi Hosokawa*, Kazusue Teramoto, Yukihiro Motoyama

Department of Advanced Science and Technology, Toyota Technological Institute

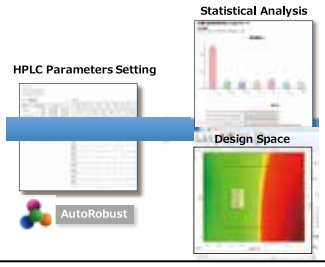


2P-16

Automated Robustness Study to Develop the Design Space Based on QbD, Quality by Design Approach

Kazuhide Konishi*, Sergey Galushko

ChromSword Japan Co. Ltd.

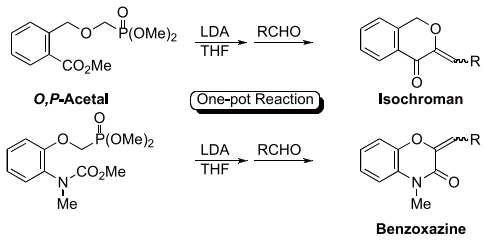


2P-17

Synthesis of isochroman and benzoxazine derivatives utilizing phosphonate group

Tomohiro Maegawa[1], Kouhei Yamamoto[1]*, Kazuki Otake[2], Akira Nakamura[1], Hiromichi Fujioka[2]

[1]Kindai University,[2]Osaka University

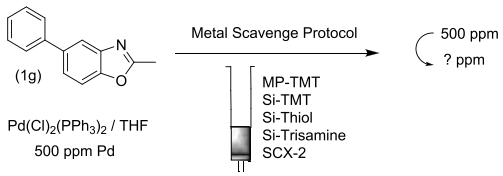


2P-18

Metal Scavengers in Process Chemistry : An Investigative Study

Fumio Kumakura*, Geoff Davies, Sunil Rana

Technical Support Dept, Biotage Japan, Ltd.

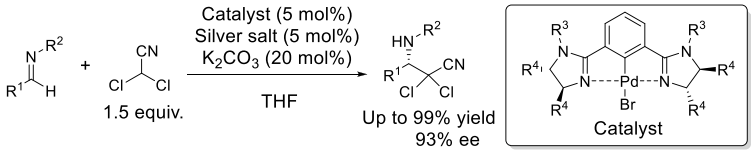


2P-19

Enantioselective reactions of dichloroacetonitrile with imines using chiral bis(imidazoline)-palladium catalyst

Mami Sugimoto*, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura

Nagoya Institute of Technology



2P-20

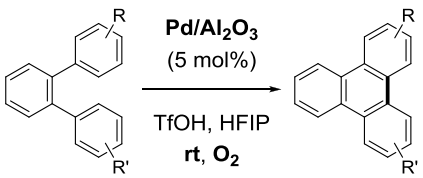
Aerobic Intramolecular Oxidative Coupling Reaction Using Pd on Alumina

Shigenobu Fujimoto[1]*, Kenji Matsumoto[2], Mitsuru Shindo[3]

[1]Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University

[2]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

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

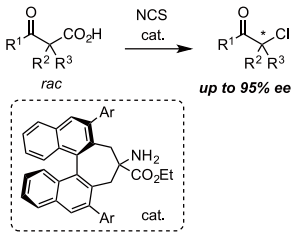


2P-21

Amine-catalyzed Decarboxylative Halogenation of Aliphatic Carboxylic Acids

Kazutaka Shibatomi*, Kazumasa, Kitahara, Nozomi Sasaki, Yohei Kawasaki, Seiji Iwasa

Toyohashi University of Technology

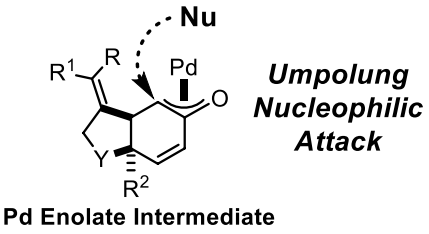


2P-22

Efficient Synthesis of Versatile Carbonyl Compounds Based on Palladium Enolate Umpolung

Kazuhiro Takenaka*, Kazuya Sawada, Suman C. Mohanta, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

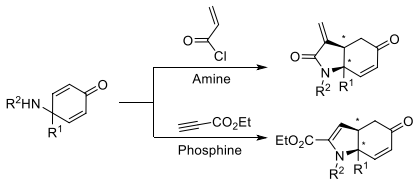


2P-23

Enantioselective Organocatalyzed Construction of Nitrogen-Containing Heterocycles

Kenta Kishi*, Shinobu Takizawa, Fernando A. Arteaga, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University

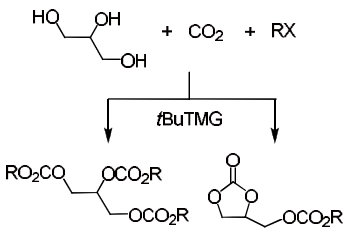


2P-24

Synthesis of Carbonates from Carbon Dioxide and Glycerol

Masatoshi Mihara[1]*, Takeo Nakai[1], Toshiyuki Iwai[1], Takatoshi Ito[1], Toshinobu Ohno[1], Takumi Mizuno[1], Kaname Moroga[2], Tetsuo Iwasawa[2]

[1]Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical. Research Institute, [2]Faculty of Science and Technology, Ryukoku University

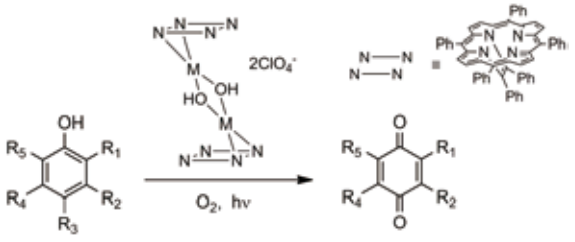


2P-25

Photooxidation of Phenol Derivatives Using Bidentate Porphyrin Complexes

Yuko Takao*[1], Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki [1], Takumi Mizuno [1], Toshinobu Ohno [1], Jun-ichiro Setsune [2]

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



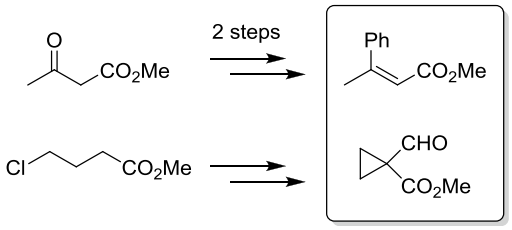
2P-26

Two Subjects in *Organic Syntheses*

Yuichiro Ashida,* Satomi Kajimoto, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Science and Technology,

Kwansei Gakuin University



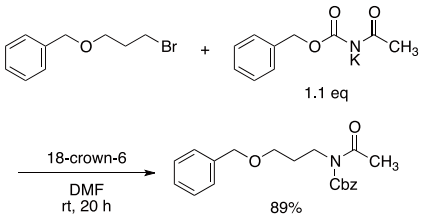
2P-27

***N*-Alkylation of *N*-Cbz-Acetamide Potassium Salt**

—an Easy-to-Use *N*-Acetamide Anion Equivalent—

Satomi Kasai*, Ayumi Fukuta, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

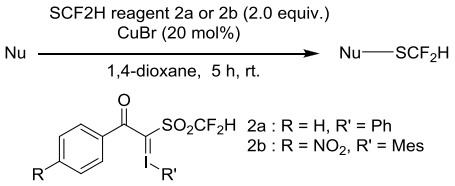


2P-28

Development of Novel Shelf-stable Reagents for Direct Difluoromethylthiolation

Okiya Matsubara*, Sadayuki Arimori, Masahiro Takada, Norio Shibata

Nagoya Institute of Technology

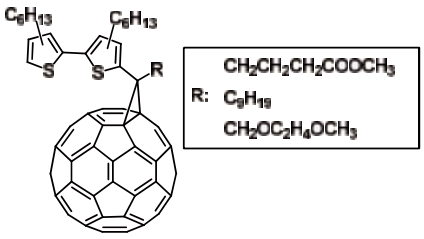


2P-29

Creation of Novel Methanofullerenes Having Thiophene Dimer And Application to Photovoltaic Device

Kazuyuki Moriwaki [1]*, Ayata Harayama[2], Tetsuo Iwasawa[2], Fukashi Matsumoto[1], Toshiyuki Iwai[1], Yuko Takao[1], Takatoshi Ito[1], Takumi Mizuno[1], Toshinobu Ohno[1]

[1]Osaka Municipal Technical Research Institute
[2] Department of Materials Chemistry, Ryukoku University

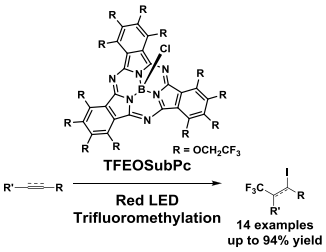


2P-30

Catalytic Trifluoromethylation Catalyzed by Subphthalocyanines under Red LED

Tomoya Hiromura*, Kohei Matsuzaki, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

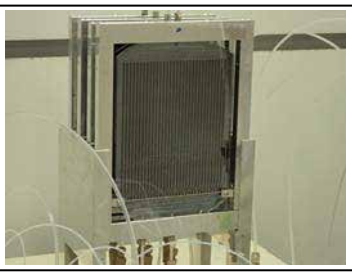


2P-31

Hghly Efficient Continuous Reaction System Supported by Glass Fabricated Flow Reactor

Tomoya Inoue*, Ming Lu, Kenichiro Ohtaki, Hirotada Hirama

UMEMSME-AIST

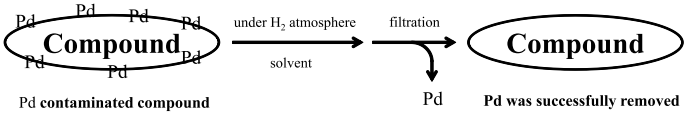


2P-32

Development of a novel and practical palladium removal method using hydrogen gas

Yasunori Oba, Shinya Yoshida, Tetsuo Furutera and Minoru Okada

Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

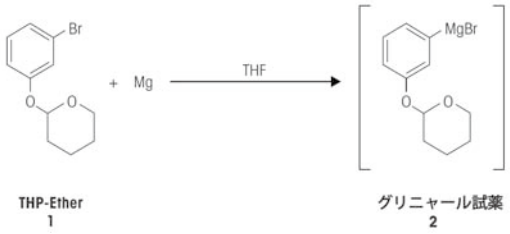


2P-33

Scale-up of Highly Exothermic Grignard Chemistry

Yuki Hara*, Brian Wittkamp, Paul Scholl

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo



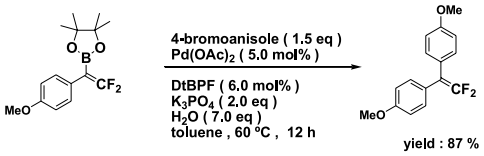
2P-34

Novel Synthesis of 1, 1-diaryl-2, 2-difluoroethenes

Ming Guo*, Yuji Sumii, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering,

Nagoya Institute of Technology

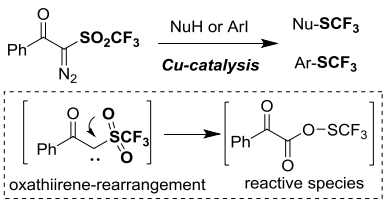


2P-35

2-Diazo-1-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)ethan-1-one: Another Utility for Electrophilic Trifluoromethylthiolation Reactions

Zhongyan Huang*, Kenta Okuyama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



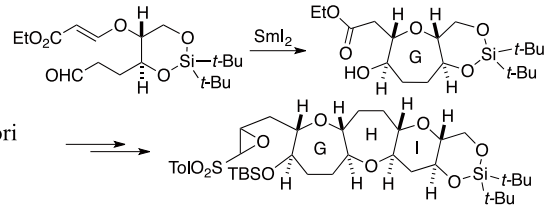
2P-36

Synthetic Study of Gymnocin-B

— an Improved Synthesis of the GHI Fragment—

Yumi Omoto*, Yoshinori Hadano, Shota Kato, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University



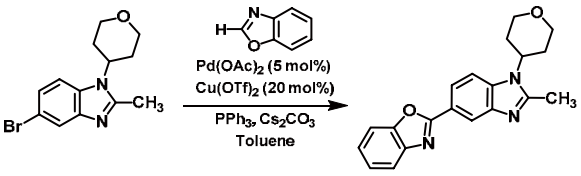
2P-37

Direct Synthesis of a PDE 4 inhibitor by using C-H Coupling of Benzoxazole

Kiichi Kuroda[1]*, Shinjiro Tsuyumine[1], Tomohiro Kodama[2]

[1]Process Chemistry Research & Development Laboratories,
Technology Research & Development Division

[2]DSP Cancer Institute, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

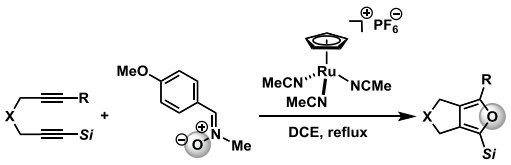


2P-38

Synthesis of silylfurans via ruthenium-catalyzed transfer oxygenative [2 + 2 + 1] cyclization of silyldiynes using nitrones

Kazuma Matsui*, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko, Yamamoto

Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University

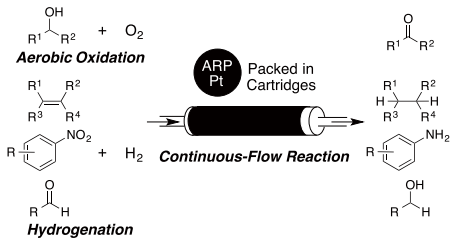


2P-39

Development of a Continuous-Flow Reaction System Containing Platinum Nanoparticles Dispersed in an Amphiphilic Polymer for Efficient Aerobic Oxidation and Reduction

Takao Osako*, Kaoru Torii, Aya Tazawa, Yasuhiro Uozumi

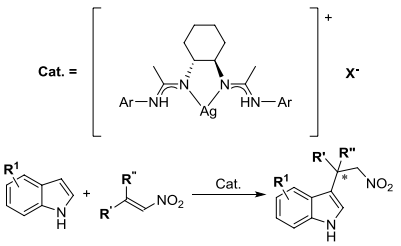
Institute for Molecular Science, JST-ACCEL, RIKEN



2P-40

Development of Chiral Ag(I)-Bisamidine Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes

Takumi Nomoto*, Kyoko Takita, Masaya Hoshino, Masahiro Yamanaka
Rikkyo University, Department of chemistry

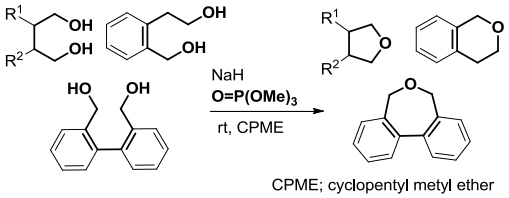


2P-41

Efficient Synthesis of Cyclic Ethers from Diols using Trimethylphosphate as an Activator of Hydroxy Groups

Shota Asai*, Maho Kato, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Yoshinari Sawama

Gifu Pharmaceutical University

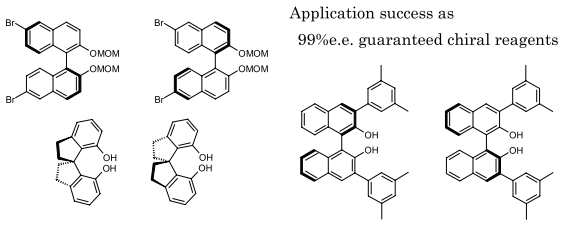


2P-42

Development of high purity chiral reagents using chromatographic techniques

Kenichiro Miyazawa*, Li Wang, Yang Yang, Qin Xiang

Daicel Chiral Technologies (China) Co., Ltd.

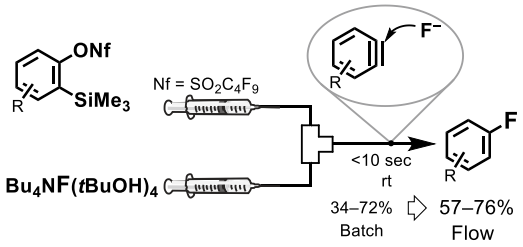


2P-43

Efficient Fluorination of Benzynes under Microflow Conditions

Shigeaki Masuda*, Takashi Ikawa, Shuji Akai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



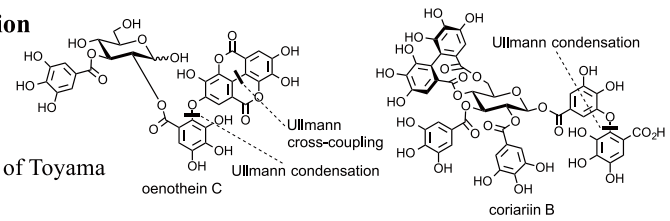
2P-44

Synthesis of Ellagitannins Using Ullmann Reaction

Yoshiyasu Kato*, Daichi Ogura, Shingo Ishikura,

Yoshikazu Horino, Hitoshi Abe

Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama

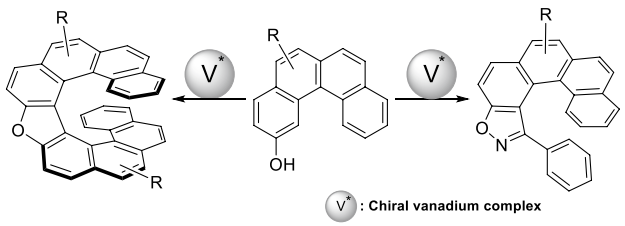


2P-45

Enantioselective C-C bond forming reactions catalyzed by vanadium(V) complex

Makoto Sako*, Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai

ISIR, Osaka University

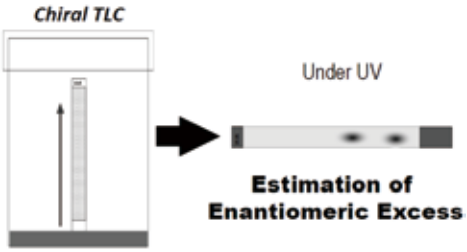


2P-46

Estimation of Enantiomeric Excess by Polysaccharide-Based Chiral Thin-Layer Chromatography Plate, "2L-Chiral TLC®"

Kanji Nagai*, Yuki Iwashita, Seiichi Uchimura, Atsushi Ohnishi

DAICEL Corporation

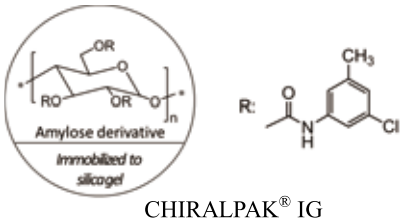


2P-47

High Chiral Recognition Ability of Polysaccharide Based Immobilized Column "CHIRALPAK IG"

Takunori Ueda*, Masataka Tani, Ryota Hamasaki

Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation



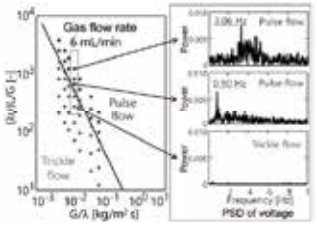
CHIRALPAK® IG

2P-48

Estimation of Gas-Liquid Flow Pattern in Packed Bed Compact Reactors

Osamu Tonomura*, Naomichi Arai, Satoshi Taniguchi, Shinji Hasebe

Department of Chemical Engineering, Kyoto University



招待講演者プロフィール

基調講演

塩入　孝之　Takayuki Shioiri
名城大学農学部研究員、日本プロセス化学会名誉会長



【学　歴】
昭和 34 年 3 月　　東京大学薬学部卒業
昭和 37 年 7 月　　東京大学大学院化学系研究科薬学専門課程
　　博士コース中途退学
【職　歴】
昭和 37 年 8 月　　東京大学薬学部教務職員（薬品製造化学講座）
昭和 39 年 1 月　　東京大学薬学部助手（薬品製造化学講座）
昭和 43 年 3 月～昭和 45 年 4 月　イギリスロンドン大学 D.H.R. Barton 教授のもとへ留学
昭和 52 年 3 月　　東京大学薬学部助教授（薬品製造化学講座）
昭和 52 年 4 月　　名古屋市立大学薬学部教授（薬品合成化学講座）
平成 2 年 10 月～平成 19 年 1 月　有機化学系国際誌「Tetrahedron」日本地区編集委員
平成 12 年より　「International Journal of Peptide Research and Therapeutics」編集顧問
平成 13 年 3 月　　名古屋市立大学定年退職
平成 13 年 4 月　　名古屋市立大学名誉教授
平成 14 年 4 月～平成 19 年 3 月　名城大学大学院総合学術研究科教授
平成 19 年 2 月より　「Tetrahedron」および「Tetrahedron Letters」編集顧問
平成 19 年 4 月　　名城大学大学院総合学術研究科非常勤講師
平成 21 年 4 月　　名城大学農学部研究員（天然物有機化学研究室）
　　中華人民共和国浙江大学薬学院客員教授
平成 21 年 4 月～平成 26 年 2 月　インド HIKAL 社国際科学諮問委員会委員
【学会関係】
平成 12 年 4 月～平成 14 年 3 月　日本ペプチド学会会長
平成 13 年 11 月～平成 22 年 7 月　日本プロセス化学会会長、現在名誉会長
平成 14 年 4 月～平成 18 年 3 月　日本薬学会監事
平成 18 年 4 月～平成 20 年 3 月　日本ペプチド学会理事
平成 19 年 1 月～平成 21 年 12 月　赤堀コンファレンス協会会長
平成 20 年 4 月～平成 22 年 3 月　日本ペプチド学会監事
平成 22 年 3 月より　日本薬学会有功会員
平成 25 年 11 月より　日本ペプチド学会名誉会員
平成 26 年 3 月より　日本化学会フェロー
【受賞歴】
昭和 49 年 4 月　「燐を用いる新しい有機化学反応に関する研究」で日本薬学会奨励賞受賞
昭和 53 年 4 月　　日本薬学会アボット賞受賞
昭和 56 年 7 月　　愛知県薬剤師会より愛知薬学薬業奨励賞受賞
平成 5 年 3 月　　「有機合成における新規方法の開発とその応用」で日本薬学会賞受賞
平成 11 年 10 月　「異常アミノ酸を含有する水生生物由来生物活性ペプチドの合成研究」で
　　日本ペプチド学会賞受賞
【趣　味】
　　バードウオッチング、野菜作り、旅行

I-1



小出　和則　Kazunori Koide

Associate Professor, University of Pittsburgh

【略歴】

1989 年 東京大学薬学部卒業

1991 年 東京大学薬学部大学院修士修了

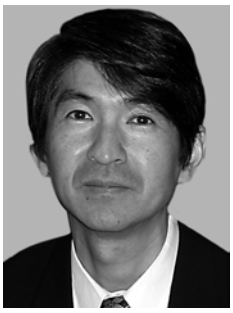
1997 年 PhD in Chemistry, University of California, San Diego (Prof. K. C. Nicolaou)

1997 年 Post-doctoral fellow, Dept. of Chemistry and Chemical Biology,
Harvard University (Prof. G. L. Verdine)

2000 年 Assistant Professor, Dept. of Chemistry, University of Pittsburgh

2008 年 Associate Professor, Dept. of Chemistry, University of Pittsburgh

I-2



嶋田　薫　Kaoru Shimada

ラクオリア創薬（株）エグゼクティブ・ディレクター

【略歴】

1983 年万有製薬研究所勤務、1988 年ファイザー中央研究所勤務。創薬化学に携わり、1991 年、制吐剤マロピタント（Cerenia ®）を発明。1992 年英国ケント大学にて知的財産を学ぶ。1994 年ファイザー名古屋研究所にて創薬における薬物動態研究部門を立ち上げる。プロジェクトリーダー、主席研究員、薬物動態研究室長、同部長などを務めたが、2008 年、同研究所の閉鎖に伴い退職。新薬の創製を志し、バイオベンチャー企業、ラクオリア創薬株式会社の設立に参加、現在に至る。薬学博士。第一種放射線取扱主任者。薬物動態学会、日本トキシコロジー学会、HAB 研究機構学術年会、薬学会などで招待講演・特別講演多数。知的財産協会（会員代表）。

【著書】

１）遺伝多型細胞を用いた研究、摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究、大野・上川・杉山・山添編、LIC 発行、2006

２）研究者のゴール設定に向けて、創薬動態-医薬品創製のための考え方と最新情報、玉井郁巳責任編集、日本薬物動態学会発行、2006

３）薬物動態試験 実践資料集、薬物動態試験 実践資料集、情報機構 2009 年 11

４）実験薬理学、創薬研究のストラテジー 上、日本薬理学会、2011

５）光学活性化合物の化学構造と薬物動態特性、光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術、サイエンス&テクノロジー、2011

６）ファーマコメトリクスを活用した薬効の予測と製品評価・試験効率化の可能性、個別化医療の世界的動向を踏まえた開発・事業戦略、技術情報協会、2011

７）悪心・嘔吐、各疾患モデル動物の作成と病態・薬効評価、各疾患モデル動物の作製と病態・薬効評価、技術情報協会、2012

８）脳・中枢神経系への DDS～血液脳関門を透過させる DDS 技術の動向と今後、ＤＤＳ製剤の開発・評価と実用化手法、技術情報協会、2013

９）脳への薬剤デリバリー技術と投与経路技術、注射剤・経口製剤に代わる新しい薬剤投与デバイスの開発、技術情報協会、2014

１０）創薬ベンチャーが考える DDS 製剤の将来像と技術ロードマップ、10 年後の市場・技術予測とそこから読み解く必然の研究開発テーマ、技術情報協会、2014

１１）探索段階における生体試料薬物濃度分析実施時の注意点について、医薬品開発における生体試料薬物濃度分析手法、情報機構、2014

１２）医薬品 LCM 延長戦略事例・判例のウラ側と見落としがちな権利化の穴、サイエンス&テクノロジー、2015

I-3



伊丹　健一郎　　Kenichiro Itami

名古屋大学　教授

【略歴】

1994 年　京都大学 工学部 合成化学科 卒業（生越久靖 教授）
1998 年　京都大学 大学院工学研究科 博士後期課程 修了（伊藤嘉彦教授）
1998 年　京都大学 大学院工学研究科 合成・生物化学専攻　助手（吉田潤一 教授）
2005 年　名古屋大学 物質科学国際研究センター　准教授（野依良治 特別教授）
2008 年　名古屋大学 大学院理学研究科物質理学専攻　教授
2012 年　名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM)　拠点長
2013 年　JST-ERATO 伊丹分子ナノカーボンプロジェクト　研究総括

【主な受賞歴】

2016 年　Ta-Shue Chou Lectureship Award, Academia Sinica
2015 年　R. C. Fuson Visiting Professor, University of Illinois at Urbana-Champaign
2015 年　アメリカ化学会賞 Arthur C. Cope Scholar Award
2015 年　Swiss Chemical Society Lectureship Award
2014 年　The Aldrich Lectureship Award, Emory University
2014 年　日本学術振興会賞
2013 年　Novartis Chemistry Lectureship Award
2013 年　Mukaiyama Award
2013 年　Asian Rising Star Award, Asian Chemical Congress
2012 年　Fellow of the Royal Society of Chemistry, UK
2012 年　German Innovation Award “Gottfried Wagener Prize 2012”
2012 年　Novartis-MIT Lecturer in Organic Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
2011 年　野副記念奨励賞
2008 年　Merck-Banyu Lectureship Award

I-4

杉山　幸宏　Yukihiro Sugiyama

日本軽金属株式会社
化成品事業部
市場開発部部長



【略歴】

1985 年 静岡大学工学部工業化学科卒業
1987 年 静岡大学大学院工学研究科工業化学専攻修了
1987 年 日本軽金属株式会社入社
1987 年 清水工場アルミナ課
1990 年 蒲原ケミカル工場開発部
1995 年 蒲原ケミカル工場生産第 2 課
2004 年 化学品部販売第 1 課課長
2010 年 蒲原ケミカル工場工場長
2012 年 市場開発部部長
　　現在に至る

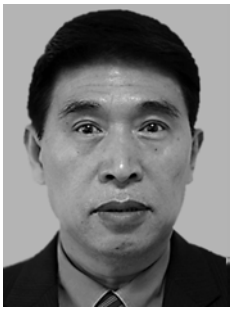
【受賞歴】

2014 年　JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞　受賞
2015 年　日本イオン交換学会　平成２７年度技術賞　受賞

I-5

Zhenrong Guo, Ph.D., MBA

Executive Vice President
Zhejiang Apeloa Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd.



EDUCATION

1982	B.S.	Jiangxi University, Nanchang, Jiangxi, China
1993	Ph.D.	The University of Western Ontario, London, Ontario, Canada
1994	Postdoctoral	Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, Pennsylvania，USA
1997	Postdoctoral	University of California at Berkeley, Berkeley, California, USA
2005	MBA	Fairleigh Dickinson University, Teaneck, New Jersey, USA

EMPLOYMENT

1982-1987	Associate Director Biological Resource Application Laboratories Jinagxi Academy of Sciences, Nanchang, Jiangxi, China
1997-2008	Senior Research Investigator Chemical Process Research & Development Bristol-Myers Squibb Company, New Brunswick, New Jersey, USA
2008	Vice President Chemical Process Research & Development Sundia, Shanghai, China
2009-present	Executive Vice President Zhejiang Apeloa Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang, China
2012-present	Vice President Manufacturing Production and Operation Apeloa Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang, China

HONORS and AWARDS

2007	Member of Strathmore's WHO'S WHO.
2010	Expert of “Thousand Global Experts Plan” of Zhejiang Province, Zhejiang, China
2012	Expert of Pharmaceutical Professional Committee of Jinhua City, Zhejiang, China
2012-present	Expert of Zhejiang Science and Technology, Zhejiang, China
2013-present	Expert of Chinese National Science and Technology, China
2014	Talent Person of Dongyang City, Zhejiang, China
1987-1993	Visa Bursary and Graduate Teaching Assistantship Awards Government of Ontario and University of Western Ontario, Canada
1988	First Prize of Science and Technology Chinese Academy of Sciences, China

I-6



山本　尚　Hisashi Yamamoto

中部大学学　教授
シカゴ大学　名誉教授
名古屋大学　名誉教授

【学歴】

昭和４２年　　京都大学　工学部　卒業
昭和４６年　　ハーバード大学　大学院博士課程修了　Ph. D.

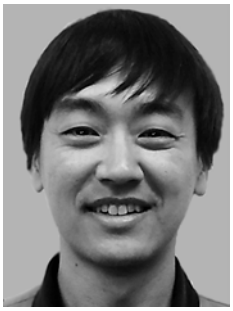
【職歴】

昭和４６年６月～昭和４７年３月	東レ株式会社基礎研究所研究員 （辻研究室）
昭和４７年４月～昭和５１年９月	京都大学工学部助手（野崎研究室）
昭和５１年１０月～５２年８月	同大学　講師
昭和５２年９月～昭和５５年３月	ハワイ大学准教授
昭和５５年４月～昭和５８年３月	名古屋大学工学部助教授（講座担当）
昭和５８年４月～平成１４年６月	名古屋大学工学部教授
平成１４年７月～平成２４年６月	シカゴ大学教授
平成２３年４月～平成２４年３月	中部大学教授（準専任）
平成２４年４月～	中部大学教授、総合工学研究所長 分子性触媒研究センター長

【受賞歴】

日本化学会進歩賞（昭和５２年）ＩＢＭ科学賞（昭和６３年）服部報公賞（平成３年）中日文化賞（平成４年）スイス連邦工科大学プレログメダル（平成５年）日本化学会賞（平成７年）東レ科学技術賞（平成９年）ハーバード大学ティシュラー賞（平成１０年）フランス化学賞（平成１４年)、テトラヘドロンチェアー賞（平成１４年)、紫綬褒章（平成１４年)、モレキュラーキラリティー賞（平成１５年)、AAS, フェロー（平成１５年)、山田賞（平成１６年)、テトラヘドロン賞（平成１８年)、チーグラー賞（平成１８年)、学士院賞（平成１９年)、フンボルト研究賞（平成１９年)、日本化学会名誉会員（平成２０年)、有機合成化学特別賞（平成２１年)、アメリカ化学会創造賞（平成２１年)、アメリカ学士院会員（平成２３年)、野依賞（平成２４年)、藤原賞（平成２４年)、日本工学教育賞業績賞「高度総合工学創造実験による創造性教育の実践」（平成１４年）

I-7



野尻　増俊　Masutoshi Nojiri

株式会社カネカ
バイオテクノロジー開発研究所
研究テーマ企画室

【略歴】

2003 年　京都大学農学部卒業（発酵生理学研究室）
2005 年　京都大学大学院農学研究科修士課程修了（発酵生理学研究室）
2005 年　株式会社カネカ 入社
～2013 年　精密化学品事業関連の研究（キラル化合物の酵素合成）に従事
2014 年～　新規事業/研究テーマに関する企画業務に従事
2015 年　経産省主催イノベーター育成プログラム『始動 Next Innovator 2015』シリコンバレープログラム派遣メンバー

【受賞歴】

I-8

Alex Tao (short bio)



Current: Founder and Chief Scientific Officer, EnzymeWorks (2010-)

Priori Experience:

1. Chief Scientific Officer: first CSO of Elevance Renewable Sciences, Inc., USA
2. Cofounder and Chief Scientific Officer: BioVerdant, Inc., USA
2. Pfizer Inc.
   (1) Creator and Head of the Biotransformations Group in San Diego, a global Center of Emphasis of Pfizer Global R&D;
   (2) Core member of the API Review Team and API Development Team of Pfizer Global Manufacturing
   (3) Pfizer Global Biotask Force steering committee.
   (4) Developed over a dozen of biocatalytic processes resulting in significant cost savings including for the Lipitor, Lyrica and Xalkori projects.

Education:

Post doctoral research: Biochemistry, Harvard Medical School
PhD: Organic Chemistry, New Mexico State University

Awards, Publications and Invited Speaker:

1. Awards

(1) J&J (Janssen) R&D Excellence Award
(2) IChemE Award for Excellence in Green Chemistry and Engineering (Project)
(3) Pfizer Green Chemistry Award
(4) Pfizer Achievement Award

2. Books and Publications

(1) Chief Editor of "Biocatalysis for the Pharmaceutical Industry", Wiley-VCH, 2009
(2) Chief Editor of "Biocatalysis for Green Chemistry and Chemical Development", Wiley-VCH, 2011
(3) Nearly 100 authored publications including book chapters, scientific research papers (English) and patents (US and international)

3. Invited Speakers

(1) Invited speakers or chairs for over 50 international conferences on green chemistry, chiral synthesis, process development and biocatalysis
(2) Invited speakers for over top 40 pharmaceutical and fine chemical companies

I-9



小田島　博道　Hiro　Odajima

株式会社　サイダ・FDS
中部大学 MOT 客員教授　(担当 先端技術応用)

【学歴】
1970 年　東北大学工学部精密工学科卒
　　卒　論：液体の微粒化に関する研究
1976 年　慶応義塾大学ビジネススクール卒
　　卒　論：マイクロプロセッサーの産業社会に及ぼす影響

【専門領域】
「技術と経営」「ハイテク・マーケティング」「ベンチャー・スタートアップ」など

【職歴】
1．富士ゼロックス株式会社（1971 年～1989 年）
国産初 PPC の開発推進。技術調査・技術戦略立案、技術会議事務局。
マッキンゼー・プロジェクト「R&D 戦略の構築」事務局。
複写機事業部門の事業戦略計画立案。
通信自由化など新規事業分野戦略計画立案。

2．米国企業レイケム・コーポレーション（1989 年～1999 年）
日本板硝子との JV　NSG タリック㈱で取締役として事業開発。
ダイセル化学との JV　㈱タッチパネルシステム。大幅赤字事業を 3 年で黒字転換。
日本法人管理本部長人事・総務・財務経理・ロジスティックスなど管理部門を管掌。

3．SMK 株式会社（2000 年～2001 年）
タッチパネル部門担当、カーナビ用特殊タッチパネル事業化推進、主要事業へ育成。

4．イノベーション・エンジン株式会社（2001 年～2004 年）
ハイテクベースのシーズ・アーリーステージに的を絞った VC の設立に参加。

5．株式会社サイダ・FDS 他　役員・顧問を兼務歴任（2005 年～）
ベンチャー/中堅企業の役員・顧問として事業開発実務に当る。

【受賞歴】なし

I-10



西山　久雄　Hisao Nishiyama

名古屋大学　名誉教授

【略歴】

1973 年　名古屋大学卒業
1975 年　名古屋大学大学院修士課程修了
1975 年　東レ（株）入社
1980 年　東レ（株）退社
1980 年　理学博士取得（東京工業大学）
1980 年　豊橋技術科学大学教務職員（4 月）、同助手（9 月）
1982 年　同講師
1985 年　同助教授
1995 年　同教授
2002 年　名古屋大学大学院工学研究科物質化学専攻へ転任　教授
2004 年　同工学研究科化学・生物工学専攻（組織換）
2016 年　同退職（3 月）。現在、名古屋大学名誉教授
（その他）
2003 年度、2004 年度　有機合成化学協会理事・東海支部長
2007 年度、2008 年度　有機合成化学協会理事
2009 年度、2010 年度　日本化学会理事
2011 年度　日本化学会東海支部長
1988~1989 年　文部省在外研究員（西ドイツ、レーゲンスブルク大学）

【受賞歴】

1984 年　日本化学会進歩賞受賞「ケイ素の特性を生かした新反応に関する研究」
1996 年　有機合成化学協会賞（技術的）「ベラプロストナトリウムの製造法開発」
（東レ株式会社：大野清隆氏、長瀬博氏、松本和久氏と協同受賞）
2015 年　有機合成化学協会賞（学術的）「光学活性窒素系多座配位子の創製と不斉合成反応の開発」

I-11

山田　雅俊　Masatoshi Yamada

武田薬品工業株式会社　CMC 研究センター　製薬研究所
主任研究員



【略歴】

1996 年 3 月	神戸高専　応用化学科卒業
1996 年 4 月～2001 年 3 月	武田薬品工業㈱　製薬本部　光工場　製薬部
2001 年 4 月～2009 年 3 月	武田薬品工業㈱　製薬本部　製薬研究所
2009 年 4 月～2011 年 9 月	武田薬品工業㈱　CMC 研究センター　製薬研究所
2011 年 10 月	主任研究員に昇進

【受賞歴】

2014 年　JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞　受賞
2015 年　有機合成化学協会　関西支部賞　受賞

I-12

(Jeannie) Xini Zhang, Ph. D., MBA

Alnova Pharmaceuticals, Ltd.



【Education, Career and Awards】

1984 BS, Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou, China

1989 Ph.D, Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China

2004 MBA, Pharmaceutical Management, Fairleigh Dickinson University, New Jersey, USA

1990 Visiting Fellow, National Institutes of Health, Maryland, USA

1993 Scientist, The Picower Institute for Medical Research, New York, USA

1996 Senior Scientist, DCV Biologics, a DuPont/ConAgra Company, Delaware, USA

1998 Associate Director, Johnson & Johnson, New Jersey, USA

2008 Vice President, Asymchem Laboratories, Inc., North Carolina, USA

2010 Vice President, Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd, Shanghai, China

2013 Chairman & CEO, Alnova Pharmaceuticals, Ltd, Shanghai, China

2004 Johnson & Johnson Leadership Award

2006 Johnson & Johnson Vision Award

I-13



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
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

【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　ISHC 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

招 待 講 演 要 旨

両日（7 月 28 日、29 日）

基調講演

プロセス化学の発展を志向して―日本プロセス化学会の歩みと展望

名城大学農学部
塩入　孝之

Intending the Development of Process Chemistry – The Past, the Present, and the Future of the Japanese Society for Process Chemistry

Takayuki Shioiri
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku, Nagoya 468-8502, Japan
shioiri@mb.ccnw.ne.jp

Process Chemistry will be one of the most important sciences in the 21st century. The Japanese Society for Process Chemistry (JSPC) was founded in 2001, just the beginning of this century, to intend the development of process chemistry. JSPC believes that the society will have a key feature to advance and improve process chemistry in this century. In this talk, what JSPS has been doing in the past and the present will be presented, and the future of process chemistry will be discussed.

“From Milligrams to Tons”

プロセス化学は医薬・農薬など機能性物質全般に関わる重要なサイエンスであるが、ここでは医薬プロセス化学に話題をしぼりたい。医薬プロセス化学は、創薬化学で見出された医薬候補化合物を工業生産に向く形にする重要なサイエンスであり、21 世紀において大発展が要求されまた期待される。医薬品の開発は、探索から発売まで 15 年以上かかるなかで、企業のプロセス化学部門は非臨床試験前後から臨床第 3 相試験まで約 10 年前後関わり、医薬品を世に出す努力をする。医薬プロセス化学は通常有機合成化学を基本とするが、その要件としては次のような事項が挙げられよう。

（1）　安価で容易に大量に入手可能な出発物質の選定
（2）　安価で容易に大量に入手可能な触媒・反応剤・溶媒などの活用
（3）　高純度の医薬候補化合物・原薬の堅牢（robust）かつ迅速な生産方法の確立
（4）　医薬候補化合物・原薬の経済的・簡便，かつ効率的な生産方法の発展
（5）　危険かつ有害な方法や触媒・反応剤・溶媒の回避と対策
（6）　安全な環境にやさしいプロセスの選択
（7）　廃棄物の極小化

そして分離技術、分析科学、化学工学、環境科学、製剤工学などのみならず、GMP など法規制とも関わる多面性を持つサイエンスがプロセス化学である。

現在の主流、そして将来も主流であろう低あるいは中分子医薬品、あるいはそれらの中間体の製

造については、将来的にバッチ製造からフローリアクターへの移行が進行するであろうし、生体触媒(酵素)の更なる活用、環境にフレンドリーな製造法の開発が一層進行するであろう。そして中国、インドなどの台頭に対抗するため、技術指向性を一層高める必要があろう。

このようなプロセス化学の諸問題を討議し、レベルアップを図ることを目的にして、日本プロセス化学会が 2001 年 11 月 27 日に発足してから今年で 15 年目を迎える。この節目の年に日本プロセス化学会の過去を振り返り、現在を見つめ、将来を展望するのも意義あることではなかろうか。

日本プロセス化学会が誕生する以前に、プロセス化学研究会が 1999 年から発足していた。その発端は、エーザイ（株）プロセスケミストリー研究所の左右田　茂所長さんと夕食を共にしていたときである。左右田所長曰く「日本には医薬プロセス化学に携わっている人達が集まる場がない。一度プロセスに携わる人達が集まって、いろいろ苦労話、苦心談、成功物語や実体験を、気楽な懇談会形式で食事でもしながら語り合ってはどうでしょう。そういう機会を作りましょうよ」と。私もかねがね大学に籍をおきながら、企業におけるプロセス化学には興味を持っていた。そしてアメリカやヨーロッパでは創薬化学とともにプロセス化学も重要視され、アメリカ化学会とイギリス化学会は共同してプロセス化学に関する専門誌「Organic Process Research & Development 」を出版しており、また世界各地で種々の形式でプロセス化学に関するシンポジウムが開催されているのに対し、日本ではこれらに相当するものが皆無であるのを遺憾に思っていた。そこで左右田所長の提案に対し、「それは Good idea ですね．一つやりましょうか」とお答えした。最初の研究会は出席者が 21 名であったが、会を重ねる毎に口コミで出席者が多くなり、2001 年に開催した第 5 回の研究会では 150 名近くの方々が参加された。この研究会は年に 2、3 回開催して 2002 年に第 7 回を迎えたところで、日本プロセス化学会に発展的に移行した。この間主として製薬企業のプロセス化学を担当する研究所の所長クラスの方々や、大学でプロセス化学にご興味を抱いている先生方にお集り頂き、ご意見を拝聴し学会設立にご賛同頂いた。以上の件については、詳しくは日本プロセス化学会のホームページの「歩み」＜http://www.jspc-home.com/ayumi.html＞を、ご参照頂きたい。

現在日本プロセス化学会は、毎年夏（2 日間）と冬（半日）シンポジウムを開催しており、また泊まり込みのラウンジ、地区限定のフォーラム（現在は東四国地区のみ）なども主催している。更に国際シンポジウムも過去 3 回（2008，2011，2015）行っており、次回は 2019 年 7 月開催予定である。一方インド・ムンバイでも日印プロセス化学コンファレンスを 2014 年に開催した。また日本薬学会や日本化学会の年会で日本プロセス化学会の肝いりで、過去に何回かプロセス化学シンポジウムを行っている。昨年ハワイの環太平洋国際化学会議 2015 でもシンポジウムを開催した。

出版事業も以下のように行っており、また大学などへの出前講義も実施している。

「プロセスケミストのための化学工学（基礎編)」 化学工業日報社（2015）
「実践プロセス化学」 化学同人（2013）
「医薬品のプロセス化学」 化学同人（2005，2012）
「Pharmaceutical Process Chemistry」 Wiley-VCH（2010）
「プロセス化学の現場」 化学同人（2009）
「プロセスケミストリーの展開」 シーエムシー出版 （2007）

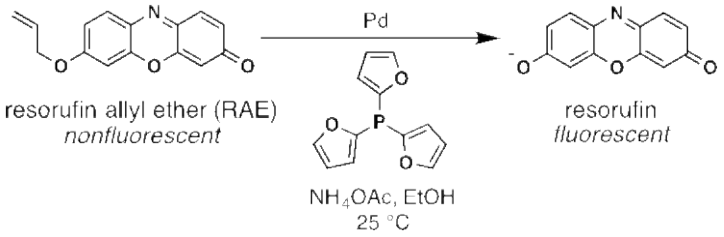
日本プロセス化学会は、将来的にもプロセス化学の一層の振興を志向して活動してもらいたいと願うものである。　　日本プロセス化学会ホームページ＜http://www.jspc-home.com/＞

I-1（招待講演）

Fluorometric and colorimetric methods for quantifying palladium in pharmaceuticals

Kazunori Koide*†, Matthew P. Tracey†,
Xiaodong Bu††, Junyong Jo††, Michael J. Williams††, Christopher J. Welch††
†Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
††Process & Analytical Chemistry, Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA
koide@pitt.edu

Measurement of trace metals is routinely performed using inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy or inductively coupled plasma-mass spectrometry. However, these techniques suffer from drawbacks that include slow turnaround. We investigate the use of a fast and inexpensive high-throughput approach for quantification of trace palladium. We demonstrate the effectiveness of this fluorescence assay for accurate quantitation of Pd levels in a variety of samples produced at Merck. This method is catalytic with respect to palladium and stalls autonomously, and yet it can be reinitiated when necessary. This stop-and-go-approach affords previously unrealized time insensitivity. Our kinetics studies of this reaction will also be discussed.



I-2（招待講演）

PLCMにおけるプロセス化学の活用

ラクオリア創薬（株）エグゼクティブ・ディレクター
○嶋田　薫

Utilization of Process Chemistry in Product Life Cycle Management

Kaoru Shimada*
Executive Director, RaQualia Pharma Inc.
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya 450-0003, Japan
Nagoya University National Innovation Complex 8F, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan
kaoru.shimada@raqualia.com

In the lecture, the strong PLCM strategy and new business development are discussed as "utilization of process chemistry in PLCM". The recent court cases which process chemists should know are introduced. It has been required that process chemists are further aware of the new currents of the pharmaceutical industry and promote various reformations of the mindset. Process chemists have been highly expected to grasp an idea and a hint for proposing PLCM and to be a leading star in the PLCM field.

ジェネリック医薬品8割時代の到来を2020年に控え[1)]、かつてのブロックバスター薬は、物質特許、周辺特許等の特許保護を失い、ジェネリック医薬品の参入を招く結果となった。充実した薬剤パイプラインを構築できた会社は、ブロックバスター薬の後継品を投入することで、市場の優位性を確保し、さらなる発展を目指している。ただし、必ずしも目論み通りに事が運ぶとは限らず、一部疾患領域または目指す疾患領域で薬剤パイプラインの枯渇をきたす場合も少なくない。

パテントクリフの問題に対応するため、医薬品メーカーは様々な戦略をとってきた。対応策としては、まず、ドラッグリポジショニング（ＤＲ）を含むライフサイクルマネジメント（ＬＣＭ）戦略が挙げられる[2)]。先発メーカーによるＬＣＭを意識した賢い戦略事例があり、逆に後発メーカーによる先発メーカーのライフサイクル延長戦略網の不備を巧みに突いた事例も見られる。後発品が参入した場合には、先発メーカーは、特許権による差し止め、特許侵害訴訟等で争うことで後発品の販売を中止に追い込み、かつ損害賠償を得るという展開を目指す。一方で、後発品メーカーは、特許を無効にして、自社の後発品が市場から撤退する事態を避けようとする。お互いに知力を尽くした攻防は、戦国時代の知略・戦略を思い起こさせ、小説や映画の世界をも凌ぐストーリー展開を見せる。研究者は、今まさに知の大競争時代の真只中にいるといってよい。

研究者の思いとは別に、経営陣から見たパテントクリフの問題への取り組みとしては、Ｍ＆Ａが挙げられる。経営陣は、差迫る問題への対応策として「第二次医薬品業界再編」[3)]を画策し、薬剤パイプラインの確保と、経営の合理化を図っている。2014年頃からの主なＭ＆Ａを見直すと、数兆円規模

のM&Aが林立しており、その買収金額の大きさにあらためて驚かされる。その中で、注目すべきは、ノバルティス社によるＧＳＫ社がん部門の買収、その逆にＧＳＫ社によるノバルティス社ワクチン部門の買収、さらには、イーライリリー社によるノバルティス社アニマルヘルス事業の買収やバイエル社による米メルク社一般用医薬品（大衆薬）部門の買収などであろう。これらはまさに「会社の部門同士の交換」であり、「製薬企業同士の合併吸収」が繰り返された従来型の流れとは明らかに異なる。目指す疾患領域のパイプラインを見直し、お互いの利益を最大化すべくお互いの特徴を活かした新しい形態の再編（これを第二次再編と名づけた[3)]）であるといえる。従来型の買収も発表されているが、ファイザー社のアラガン社買収に代表されるようにさらに大型化している。一方で、ファイザー社による米後発医薬品メーカー大手のホスピーラの買収提案（米節税規制等で断念）に見られるように、先発医薬品メーカーによる後発医薬品メーカーの買収という再編の動きも見逃せない。これは、先発医薬品メーカーによるオーソライズドジェネリック医薬品発売のひとつの形態として捉える事もできる。

このような医薬品業界の流れの中で研究者は、パテントクリフの問題やＰＬＣＭにどのように対応・貢献してきたのか。特にプロセス化学に従事する研究者のＰＬＣＭに対する意識はどうなのか。プロセス特許は弱いという思い込みが染み付いていないのか。プロセス特許によるライフサイクルの延長は困難で、ＰＬＣＭに貢献できないという先入観はないのか。

確かに、製法は迂回経路を開発され、特許侵害に問えないのではないか、プロセス特許を侵害しているかどうかは、生産施設の情報が得られないと侵害判断が困難なのではないか、などの議論があるのは事実であろう。最近は、ドラッグマスターファイル（DMF; Drug Master File）として、原薬の製造関連情報に関する材料、製造、加工、包装、保管、品質などのデータをあらかじめ審査当局に登録しておく制度が活用されており、そのため製法はノウハウとして秘匿し、特許出願されないこともある。

講演では、「ＰＬＣＭにおけるプロセス化学の活用」として、先発メーカーから見た強固なＬＣＭ戦略と新たなビジネス展開についてお話しする。たとえば、医薬品の製造工程において鍵となる中間体を押えておくことは、後発品の参入、または類似新薬の阻止に有効に働く。類似新薬の場合は、阻止するのではなく、特許の導出によるライセンス料の獲得というビジネスチャンスも広がることとなる。

また、最近の判例からプロセス化学の研究者が知っておきたい事例を紹介する。たったひとつの明細書記載の事項が重大かつ深刻な事態に発展した例も少なくない。具体例を基に、ジェネリックメーカーから見たLCM延長戦略の穴や、先発メーカーが気づかないジェネリックメーカーの智慧・知財洞察力についても触れたい。

実戦で起こった事例を踏まえて、プロセス化学研究者の意識改革がさらにすすみ、プロセス化学研究者が「主役」となってＬＣＭを提案するアイデアやヒントをつかんでいただければ幸いである。

１） 厚生労働省，政府経済財政諮問会議（議長・安倍晋三首相），2015年5月26日発表

２） 嶋田　薫 編著，医薬品ＬＣＭ延長戦略事例・判例のウラ側と見落としがちな権利化の穴，サイエンス&テクノロジー（2015）

３） Kaoru SHIMADA, Pharm Stage, Vol.15, No.3, 16-21(2015)

I-3（招待講演）

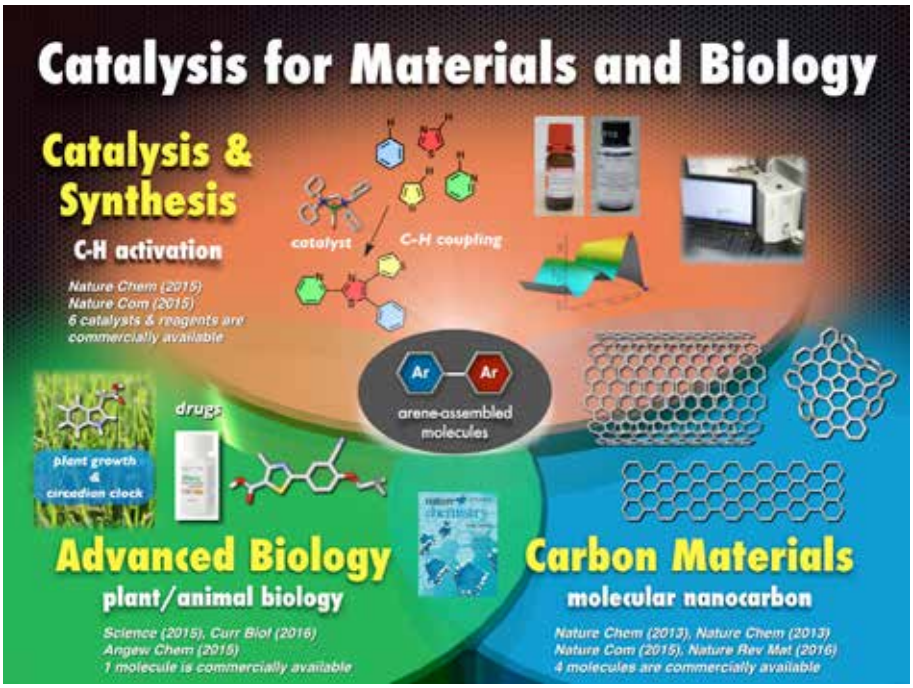
迅速合成触媒による生命機能分子・ナノ炭素分子の創製

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
JST-ERATO 伊丹分子ナノカーボンプロジェクト
伊丹健一郎

Creation of Biofunctional Molecules and Nanocarbon Molecules by Rapid Synthesis Catalysts

Kenichiro Itami
Institute of Transformative Bio-Molecules (ITbM), Nagoya University, Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan
JST-ERATO, Itami Molecular Nanocarbon Project, Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan
itami@chem.nagoya-u.ac.jp

The ultimate goal of our group is to develop problem-solving innovative functional molecules (“transformative molecules”) that make a marked change in the form and nature of science and technology. With such goal in mind, the work of our group has centered on catalyst-enabling synthetic chemistry with broad directions. Through the interdisciplinary research supported by World Premier International Research Center Initiative (WPI) program and JST-ERATO project, we aim to build a solid foundation for a new paradigm in molecular science as synthetic chemists. Ultimately, we hope to be able to contribute solving global issues such as the food problem and the energy problem.



The activation and transformation of ubiquitous but inert carbon-hydrogen (C-H) bonds in organic molecules not only represents an important goal in chemistry, but also has far-reaching practical implications. We have shown that the C-H activation can streamline the synthesis of pharmaceutically relevant molecules and biologically active natural products. In this talk, we will also demonstrate the power of C-H activation in the

discovery of new small molecules that can control plant growth and mammalian biological clocks. We have also shown that the site-selective π-extension by C-H activation is an ideal methodology for synthesizing organic π-materials and molecular nanocarbons. In this talk, the controlled synthesis of nanographenes and the discovery of three-dimensional warped nanographenes enabled by C-H activation will be also described.

References

1. Y. Segawa *et al.* ***Nature Rev. Mater.*** 1, 15002 (2016).
2. K. Ozaki *et al.* ***Nature Commun.*** 6, 6251 (2015).
3. K. Kawasumi *et al.* ***Nature Chem.*** 5, 739 (2013).
4. H. Omachi *et al.* ***Nature Chem.*** 5, 572 (2013).
5. M. Yoshimura *et al.* ***Science*** 349, 864 (2015).
6. K. Muto *et al.* ***Nature Commun.*** 6, 7508 (2015).
7. S. Suzuki *et al.* ***Nature Chem.*** 7, 227 (2015).
8. T. Fujikawa *et al.* ***J. Am. Chem. Soc.*** 138, 3587 (2016).
9. T. Fujikawa *et al.* ***J. Am. Chem. Soc.*** 137, 7763 (2015).
10. Y. Saito *et al.* ***J. Am. Chem. Soc.*** 137, 5193 (2015).
11. T. Kawakami *et al.* ***J. Am. Chem. Soc.*** 137, 2460 (2015).
12. N. Kubota *et al.* ***J. Am. Chem. Soc.*** 137, 1356 (2015).
13. A. D. Yamaguchi *et al.* ***J. Am. Chem. Soc.*** 137, 644 (2015).
14. T. Oshima *et al.* ***Angew. Chem. Int. Ed.*** 54, 7193 (2015).

I-4（招待講演）

次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶 (SHC5) と有機合成への応用

日本軽金属（株）化成品事業部 市場開発部
○杉山幸宏

Sodium Hypochlorite Pentahydrate Crystals (SHC5) and Its Applications for Organic Synthesis.

Yukihiro Sugiyama
Market Development Department, Nippon Light Metal Company, Ltd. (NLM)
2-20 Higashi-Shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8628, Japan
yukihiro-sugiyama@nikkeikin.co.jp

A new manufacturing process for sodium hypochlorite pentahydrate crystals ($NaOCl \cdot 5H_2O$, SHC5) has been developed by NLM. It shows some advantages compared to conventional aqueous NaOCl solution (13 wt%): (1) the NaOCl content is about 44 wt%, (2) the pH of aqueous SHC5 solution is around 11 (less than 0.1 wt% sodium hydroxide), (3) the crystals are much more stable than aqueous NaOCl below 7°C, and (4) the simple weighing. SHC5 is now commercially available from several reagent companies and NLM. Applications for organic syntheses using SHC5 have been discussed.

1. SHC5 の製法および特徴 [1)]

NLM での SHC5 製法の概略とその外観を示す。保存安定性に優れ、不純物(NaCl、NaOH)を極力削減した高濃度結晶が得られるプロセスを開発した。

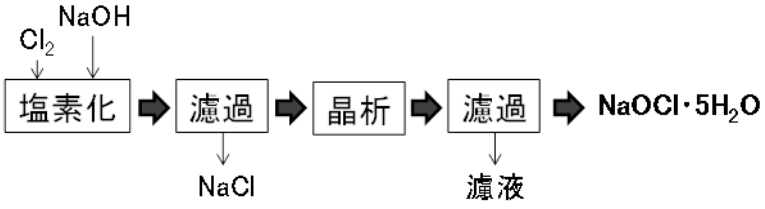


図１　$NaOCl \cdot 5H_2O$ の製造プロセス



図２　$NaOCl \cdot 5H_2O$ 外観
（m.p. 25~27 °C）

表１　SHC5 と NaOCl 水溶液（一般品）の比較

	SHC5	NaOCl 水溶液（一般品）
CAS No.	10022-70-5	7681-52-9
NaOCl (wt%)	44	13
NaOH (wt%)	0.06	0.8
NaCl (wt%)	0.2	12
水溶液の pH	約 11	約 13
安定性	7°C で 1 年間安定	7°C で徐々に分解

２．SHC5 の安全性 [2-3)]

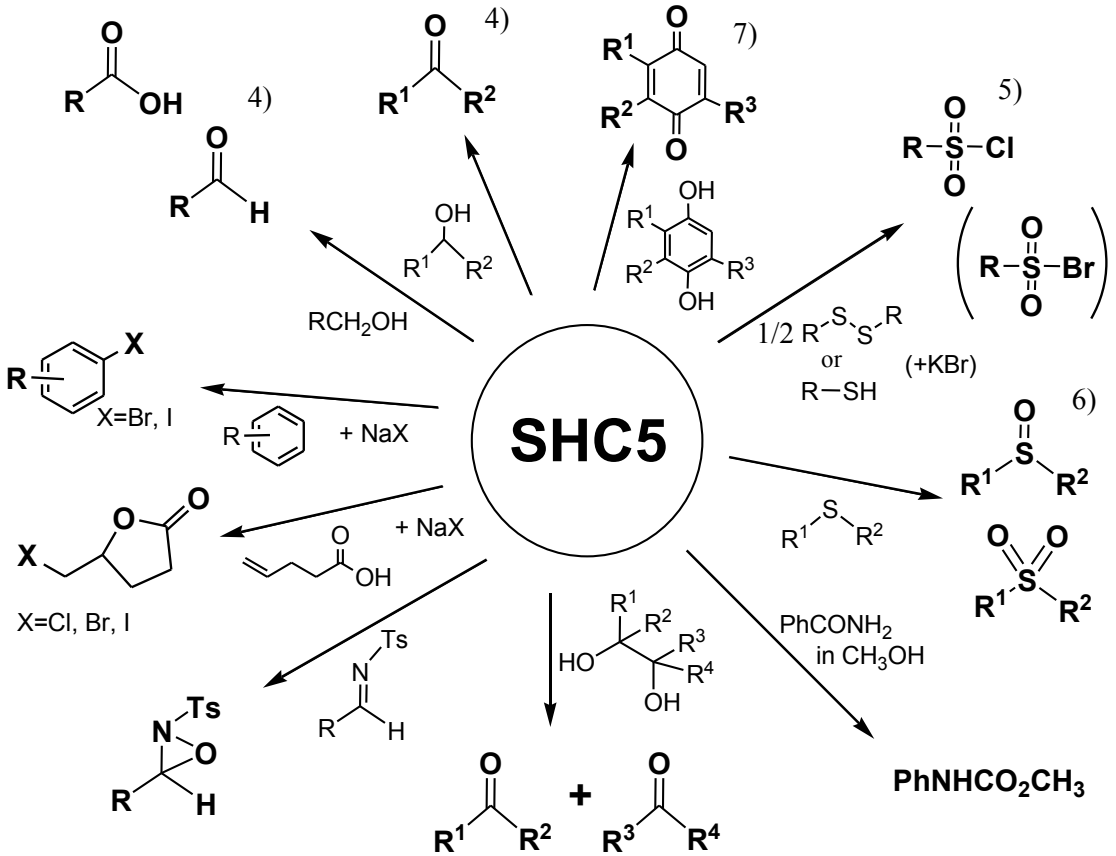
SHC5 は、融点 25-27°C の結晶で有り、消防法では規制を受けない。衝撃、機械的摩擦による分解発火の可能性は低いが、金属、酸との接触で分解する。熱分析試験では、第５類に相当する発熱量を示すので、取扱いには注意を要する。潮解性を示す。

実験室では冷蔵庫から取り出して室温に戻さずに、手早く樹脂製スパーテルを使用して、秤量、反応を開始することが望ましい。

３．有機合成への応用例 [2-7)]

SHC5 を有機合成の酸化剤あるいはハロゲン化剤として用いることで、従来の NaOCl 水溶液とは異なる特徴ある反応を見出した。取扱いが簡便であり大量合成にも使用できる。代表的な反応例を以下に示す。

SHC5 を利用した反応の特徴としては、１）高濃度であることから容積効率が向上する、２）使用前の滴定が不要、３）pH 調製が不要となる場合がある、４）排水量が削減できる、５）任意の濃度の NaOCl 水溶液が現場で調製できる、等があり、大量合成に用いることが出来るという観点でプロセス化学の発展の一翼を担うものと期待される。



References:

1) 特許 4211130（2008 年）試薬は和光純薬、純正化学、東京化成工業から入手可能。バルクでは日本軽金属が販売中。　2) 有機合成化学協会誌，**2016**, *74*, 投稿中（6 月号）　3) ファインケミカル, **2015**, *44*, 53.　4) *Synlett,* **2014**, *25*, 596.; *Tetrahedron,* **2016**, *72*, 2818.　5) *Chem. Lett*., **2015**, *44*, 185.　6) *Synlett,* **2015**, *26*, 2547.　7) Ishihara, K., *et al. Chem. Lett.*, **2015**, *44*, 381.

I-5（招待講演）

Process Development and Scale Up for Memantine hydrochloride

Zhenrong Guo,* Fanglei Chen, Yunsheng Ye, Weifeng Guo
Zhejiang Apeloa Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd.
333 Jiangnan Road, Hengdian, Dongyang, Zhejiang, 322118, China
zrguo@kangyupharma.com

Memantine is the first in a novel class of Alzheimer's disease medications acting on the glutamatergic system by blocking *N*-methyl D-aspartate (NMDA) receptors. It was first synthesized by Eli Lilly and Company in 1968 as a potential agent to treat diabetes. The NMDA activity was discovered by Merz & Co in the 1980s. Memantine is marketed under the brands Ebixa by Lundbeck in 2002and Namenda by Forest Lab in 2003 for the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. Namzaric that combines 2 proven medicines, Namenda XR® (memantine HCl) and donepezil HCl, in a single capsule is approved by the FDA in 2014.

A number of methods for preparation of memantine hydrochloride were disclosed in the literature. We have developed a practical, economically competitive synthetic route by using 1,3-dimethyladamantane as the GMP starting material. 1,3-Dimethyladamantane reacts with bromine under 65^{o}C to give 1-bromo-3,5-dimethyladamantane. Then 1-bromo-3,5-dimethyladamantane reacts with urea in the presence of formic acid to yield 1-formamido-3,5-dimethyladamantane intermediate. Without isolation, this intermediate is subjected to acidic hydrolysis, followed by neutralization with a base to form 1-amino-3,5-dimethyladamantane. This memantine free base in the presence of hydrochloric acid is converted to crude memantine hydrochloride, which is further purified in ethnaol to yield final product of memantine hydrochloride. Our final product has a crystal form I.

To control the API quality and manufacturing cost, a novel process in commercial scale for the GMP starting material of 1.3-dimethyladamantane is also developed. Acenaphthene is hydrogenated over a catalyst such as Raney Ni to give perhydroacenaphene. By treating with $AlCl_3$, perhydroacenaphene is converted to 1,3-dimethyladamantane. The crude 1,3-dimethyladamantane is purified by fractional distillation to control the impurities of 1-methyladamantane and 1,3,5-trimethyladamantane <0.1%.

We have successfully scaled up this process in a commercial scale (100 kg/batch). Our process provides the API in overall good yield and high purity (>99.9%) without those impurities listed in the USP standard for memantine hydrochloride. Two of the major impurities, 1-amino-3-methyladamantane and 1-amino-3,5,7-trimethyladamantane are controlled in <0.02% levels.

I-6（招待講演）

触媒支配の不斉合成

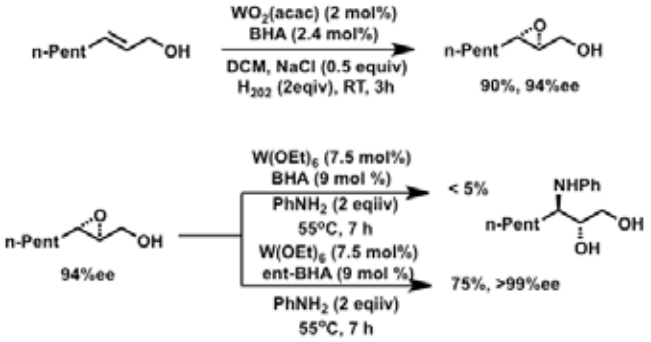
中部大学　山本　尚

Catalyst Controlled Chemical Reaction for Asymmetric Synthesis

Hisashi Yamamoto, Chubu University, hyamamoto@isc.chubu.ac.jp

Organic synthesis frequently uses the mechanism controlled chemical reaction. Later, the substrate controlled chemical reaction started. We would like to propose the catalyst controlled chemical reaction for even more selective and powerful organic synthesis.

最近、金属をタングステンにして、不斉エポキシ化を検討した。エポキシ化は順調に進行したが、そのさいにエポキシドが開裂する現象を見いだした。タングステン触媒がルイス酸として機能しているのである。確かにラセミ体のエポキシドをアニリン等存在下タングステン触媒で開裂し、光学活性にアミノジオールを合成することに成功した。不斉エポキシ化の後にこの反応を用いることで、ほぼ完全な光学純度の生成物を得ることが出来た。速度論的分割が効率よく進行した。

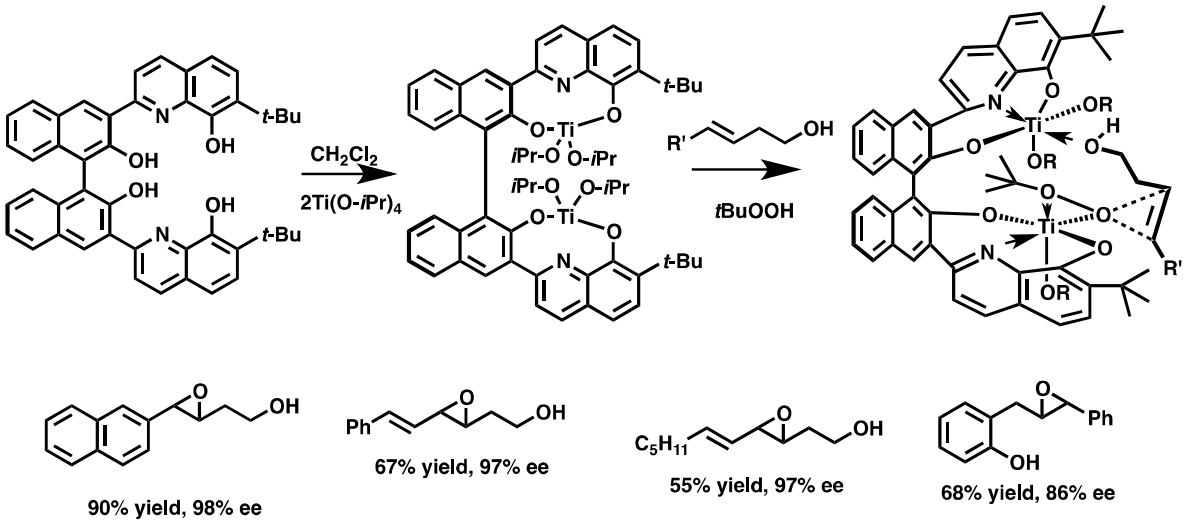


この方法は既存の不斉合成手法とは違った新手法であり、不斉合成で特定の官能基を合成し、同じ官能基を不斉触媒で速度論的分割をおこなって別の官能基と変換することで 100%近い光学純度で生成物を得ることが出来る。この手法を更に詳細に述べる。

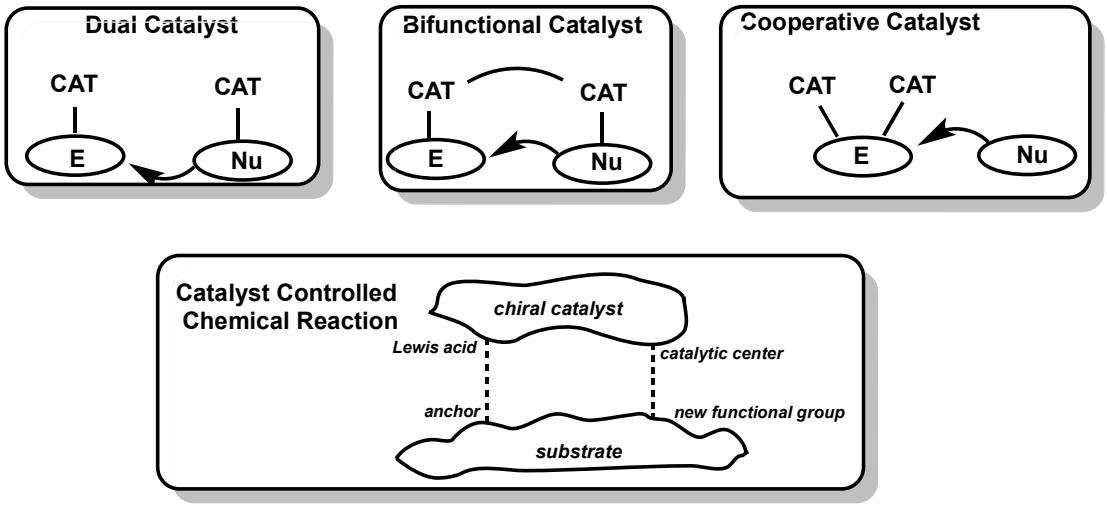
触媒支配の有機反応を目指して、

合成化学は古く「反応剤支配の化学」にはじまり、21 世紀に入って「基質支配の化学」に発展してきた。特に基質支配の化学は、その広い汎用性や，高い選択性から今後の合成化学の基盤になると期待されてきた。しかし、様々な酸化反応や C-H 活性化反応が開発されているものの、起点の近辺の官能基化に止まっており、真に汎用反応のレベルに至っていない。これに対して、新たな「触媒支配の化学反応」を提案する。基質の起点官能基から所望の遠隔位に新たな官能基を、所望の立体化学で導入する触媒であり、文字通り酵素を凌駕する真の「人工触媒」として、合成化学の「第 3 の潮流」を創る。従前のマルチメタル触媒とは異なり、金属中心がお互いに独立して存在する触媒設計が要求されるが、この点を解決した触媒は従来見られなかった。

BINAL のオルソ位に 2 つの 8-ヒドロキシキノリン基を装着した配位子がチタンテトラアルコキシド 2 当量と反応してビス・チタン触媒が生成する。本触媒は遠隔のオレフィンやヒドロキシ・スルフィドの不斉酸化を起こす。すなわち、分子内の起点から遠隔位の官能基化に 2 金属触媒で成功した。



この反応は従前発表されている Dual Catalyst や Bifunctional Catalyst あるいは Cooperative Catalyst のいずれもと異なる反応様式であり、酵素が基質を活性中心に補足し、その後、適切な場所で反応を起こすのと非常によく似た形で反応している。これは従前見られなかった Catalyst Controlled Chemical Reaction （触媒支配の化学反応） と言って良い。



ここでは、二つの反応点がお互いに干渉し合うことなく触媒分子内に共存し、一方の金属中心は起点官能基(この場合は水酸基)に配位され，今一方の金属中心が所望の酸化反応を水酸基基から一定距離離れた反応点で進行させることが出来る。2 つの反応点の間には酵素反応のような固有のキラルな空間が形成されており、基質がそのテンプレートにはめ込まれることで、所望の不斉合成が位置と立体選択的に進行する。

I-7（招待講演）

生体触媒はプロセス化学に役立つのか？

株式会社カネカ　バイオテクノロジー開発研究所　研究テーマ企画室
○野尻　増俊

Is Biocatalysis Really Useful in Process Chemistry?

Masutoshi Nojiri*
Biotechnology Development Laboratories, Research Theme Planning, KANEKA CORPORATION
1-8, Miyamae-cho, Takasago-cho, Takasago, Hyogo 676-8688, Japan
masutoshi.nojiri@kaneka.co.jp

Since about last 10 years, the author has been involved in the research for producing chiral compounds by utilizing biocatalysts, and the author continues to discuss the question, “Is biocatalysis really useful in process chemistry?,” based on a variety of perspectives. In this presentation, I would like to share a summary of biocatalysts from their development till commercialization, and latest trends, and hope to have a useful discussion on this question.

プロセスケミストは生体触媒に対してどのようなイメージを持っているだろうか？「Sitagliptinの成功例が印象的」「探索、開発はどうやってするのか」「使ってみたいが何となく面倒（化学触媒で十分)」「最近はスクリーニングキットも販売されているので試したことがある」「生成物と触媒の分離はどうやってするのか」「工業プロセスでの実際は？」といったことが挙がると思われる。演者は、生体触媒を活用した低分子医薬品中間体向けキラル化合物のプロセス開発研究（探索から工業化）に約 10 年間従事し、「生体触媒はプロセス化学に役立つのか？」という問いに対して様々な観点から社内外メンバーと議論を続けてきた。本発表では、生体触媒に関する基本的な情報、弊社での開発事例、最新のトレンドを共有し、本問いに関する議論ができればと考える。

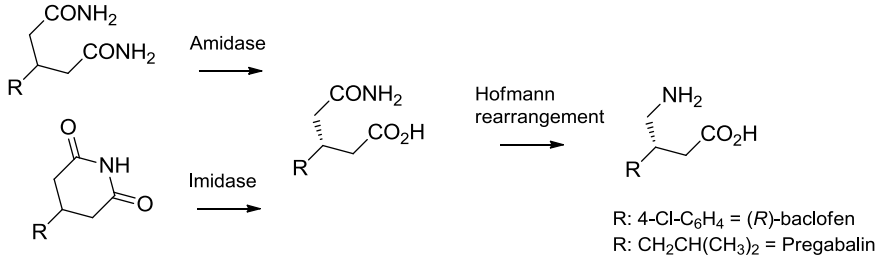
① 生体触媒の開発から工業利用までの概要

生体触媒は数段階ある合成プロセスのうちの 1 工程でのみ利用されることが多い。特に、生体触媒反応前後のプロセスの繋がりや化学触媒を用いる場合と比較しての優位性を勘案し、より安価に目的物を製造できそうとなれば適用する。勿論、机上では最有利な合成ルートであっても、肝心の生体触媒反応の効率、生産性が悪ければ日の目を見ない。生体触媒を適用する反応を設定した後は、保有する生体触媒ライブラリーを評価し（数週間)、当たりが無ければ微生物や土壌サンプルから探索し生体触媒を調製（1～2 年）するといった開発法がこれまでの定法であった。近年では、ゲノム情報や代謝データベースを活用した生体触媒の選抜、ハイスループットな改良触媒調製（～0.5 年）がトレンドとなっており、生体触媒は高速で“デザイン”できる時代になってきている。生体

触媒の使用形態としては、遺伝子組換え技術により目的触媒を大量生産した大腸菌の培養液や担体に触媒を固定化した固定化酵素が挙げられる。反応後、触媒を分離し、次工程で使用可能な目的物を取得できるかが工業開発する上では重要であり、これを高効率で実現できれば「役に立つ」と言える。

② 生体触媒を活用するキラルアミン/キラルアミノ酸の合成法開発例

Sitagliptin の例にあるように、トランスアミナーゼを用いたカルボニル化合物からのキラルアミン合成は「役に立つ」技術となっている。しかしながら、カルボニル化合物の安定性が低い場合も多く、また、目的とするアミンによっては、カルボニル化合物を経由できない場合も当然存在する。演者らは、アミダーゼやイミダーゼを用いたアミド化合物の不斉水解反応と Hofmann 転位反応を組み合わせた効率的なキラルアミン合成[1)2)3)4)5)]に成功しており、これら開発例について報告する。



③ 生体触媒開発のトレンド

数年前まではトランスアミナーゼの開発が全盛であったが、近年は位置選択的な水酸化や酸化反応に取り組む例が多くなっている。不活性な原子に直接水酸基や酸素原子を導入する反応は生体触媒ならではの特性と言え、プロセス化学への貢献が大いに期待される。特にこれら反応においては、鍵となる生体触媒以外に、要求される酸素や還元力を上手く供給する反応系全体の構築と工業レベルでの実現が重要となってくる。生体触媒は“デザイン”できる時代にはなってきているものの、それだけでは「役立てる」ことはできず、本来生体内で機能する複雑な反応系を in vitro で再現し、それらをいかにスケールアップできるかということが今後益々求められると考える。

References

1) M. Nojiri, K. Uekita, M. Ohnuki, M. Taoka, and Y. Yasohara, *J. Appl. Microbiol.*, **115**, 1127-1133 (2013).

2) M. Nojiri, N. Taoka, and Y. Yasohara, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **109**, 136-142 (2014).

3) M. Nojiri, F. Yoshida, Y. Hirai, A. Nishiyama, and Y. Yasohara, *Tetrahedron Asymm.*, **26**, 1-5 (2015).

4) M. Nojiri, M. Hibi, H. Shizawa, N. Horinouchi, Y. Yasohara, S. Takahashi, and J. Ogawa, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **99**, 9961-9969 (2015).

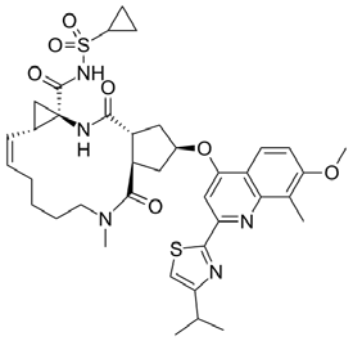
5) M. Nojiri, S. Yoshida, H. Kanamaru, and Y. Yasohara, *J. Appl. Microbiol.*, **120**, 1542-1551 (2016).

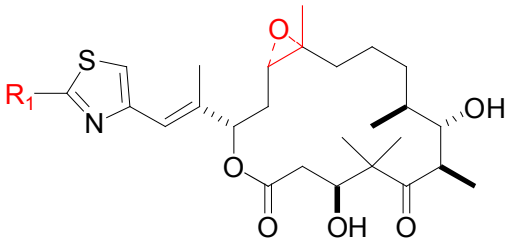
I-8（招待講演）

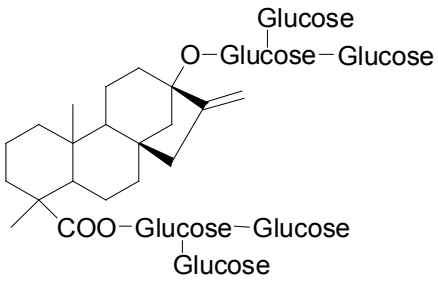
Developing greener bioprocesses for chiral molecules and natural products

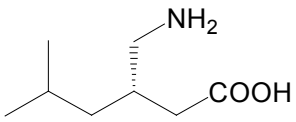
Alex Tao
EnzymeWorks, Inc.
6450 Lusk Blvd., San Diego, CA 92121
alex.tao@enzymeworking.com

This presentation focuses on developing greener and more cost effective enzymatic and microbial processes for production of chemicals for the pharmaceutical, fine chemical and food industries. Each case involves development of efficient biocatalyst libraries or enzyme kits, directed evolution to improve reactivity, stereoselectivity and stability of enzymes, and optimization of process parameters to meet criteria for commercial production, esp. high substrate and product concentration, low enzyme loading and high turnover together with simpler downstream processing.









I-9（招待講演）

マイクロ波化学、その過去、現在、未来

株式会社　サイダ・FDS　小田島　博道
Hiro Odajima
SAIDA FDS Incorporated
(Visiting Professor, MOT, Chubu University)
143-10, Isshiki, Yaizu City, Shizuoka Prefecture, 425-0054, JAPAN
h.odajima@saidagroup.jp

Technological innovation has given big impacts and big changes among various industries. It could be said that the chemical industry, especially specialty chemical industry is now at the start of big changes by new emerging technologies such as flow process for extreme conditions, monitor, information technology and mathematics, and their integration. By introducing current advancement achieved in UK, and by analyzing strength and weakness of Japanese technologies we developed, hope to provide related people with food for thought to discuss strategies that we should take.

18 世紀半ばに発明された蒸気機関によって始まった産業革命は、電気、石油、原子力などのエネルギー技術をもととして　さらには、コンピューターや通信技術の進展によって　200 年足らずの間に、産業に大きな影響を与えてきた。これからの日本の化学産業、特に重要となる特殊化成品産業にとって、これまでの化学産業界固有の技術以外の技術の革新、発展によって　その事業構造が大きく変わってゆく可能性がある。どのように変わりうるのか　その将来像を予想し、今後のディスカッションの糧となれば　と考えている。

Point 1 マイルドな反応であれば、全工程フロー化し生産までフロー適用ができる！

今年３月に UK で開催された　SCI/RSC Continuous Flow Tech 3rd で　GSK は、End to end のフロープロセスを既に生産プロセスまで展開し市販品の生産を始めていることを公表した。欧米では、特殊化成品の研究/生産プロセスにとって　フロープロセスが極めて重要な技術であると認識し巨額の投資が行われてきた。F3 Factory、MIT/Novartis JD など、これまでの大きなプロジェクトを俯瞰し、まず先を行く欧米の現状を理解したい。

Point 2 これからの特殊化成品の競争的研究領域は、難合成・危険反応！そのプロセス革新は？

昨年 J.Mulzer 教授によって発表された研究報告では、新規化学品の合成研究に必要とする平均ステップは 20 ステップ、そして 1 ステップの平均収率は 70%で、トータルの収率は 0.08%であることが報告された。大半のステップがマイルドで収率高いステップであると仮定すれば、必ず難合成、危険合成のステップが入っていることになる。しかもその研究に要する時間が長期化してきていることが予想できる。マイルドな合成に関するフロー合成の最適化が進んできている現在、残されたフロンティアは、時間がかかり収率が上がらない、暴走や毒性材料を用いる危険な反応の領域にかかってきているといえる。その技術こそが将来の特殊

化成品の競争力の源泉になってくる。当該領域のプロセス技術として開発が進んできているマイクロ波応用高温高圧フロー技術、気液混相（混送）技術、固定化触媒、In Situ Real time monitoring 技術や、フロープロセスの基盤となるポンプや背圧制御などの送液関連技術などにふれ、さらにそれら技術の発展の可能性も紹介したい。

Point 3 フロープロセス＋数理統計学は、化学反応の研究を大きく変える？

2 年前の UKASF : UK Automated Synthesis Forum の講演で、DoE、regression そして MVA などの単語が飛出した時、化学合成という領域と数理統計学の関係を結びつけることは大よそ想像できなかった。が調べれば調べるほど UK での研究領域が、数理統計学へと広がってきていることが分かってきた。 昨年の UKASF では DaM (Dial a Molecule)の活動の一環として A.Lapkin 教授からベイズ推定応用の報告が行われた。化学と IT との連動が進み、プロセスや計測の装置改良が進んでいけば、数理統計学応用による化学が、化学分野での研究に大きな役割を占めるようになるだろう。その為に準備してゆくべきことを提起してゆきたい。

Point 4 日本の強みはどこにあるのか？　弱みを克服するためには何が大切なのか？

UK の DaM の活動は、Smart lab をベースとして、新しいコンセプトのプロセス技術開発をすすめ、計測技術と数理統計学応用を活用して、開発期間を大幅に短縮することが目標として、その活動が展開されてきた。フロープロセスは、すでに生産用途にまで活用が進んできている。こうした海外の進捗状況を踏まえ、彼我の強み/弱みを分析し、日本が負けないためにとるべき施策を考えてみたい。

現在、世界の化学産業界には、大きな地殻変動が起こっているといえるだろう。米国では、ダウケミカルがデュポンとの合併に踏み切り、Bayer はモンサントに買収を働きかけ、一方で Sygenta は、Chem China への売却を決定した。世界の特殊化成品分野の Big Players が、戦略の再構築とその展開に入っているといえる。

そうした大企業の戦略的な方向とは真逆に、これまで特殊な装置など資金を必要とする設備が不可欠と考えざるを得なかった研究領域を、机上設置可能な小型で安価な設備で研究することが可能な時代がやってこようとしている。この事は、卓越した技術力はあるが資本力に欠ける存在であっても、大企業に伍していける、過去に比して容易にベンチャースタートアップができる時代がやってくると予想できる。

今まさに、日本の特殊化成品産業・企業が、グローバルコンペティションを睨んで、今後の産業力・企業力強化のためにどんな取組みをすべきかが、問われているのではないだろうか？

I-10（招待講演）

光学活性ビスオキサゾリニル Ru および Rh 錯体を用いる不斉合成

名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻
西山久雄

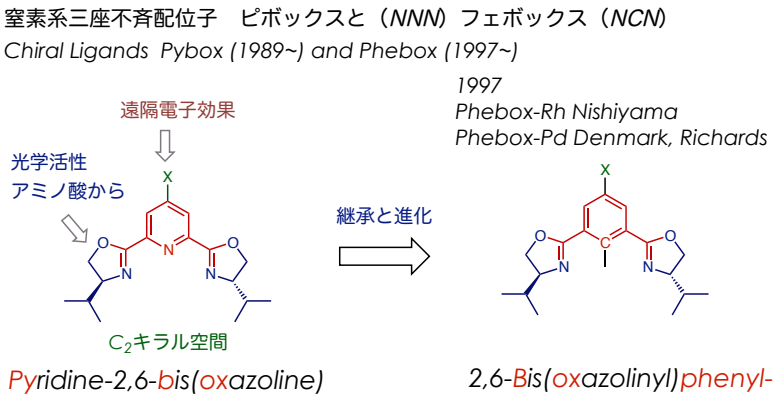
Asymmetric Catalysis with Ru- and Rh-bis(oxazolinyl) Catalysts

Hisao Nishiyama
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Nagoya University
Furo-Cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, 464-8603, Japan
hnishi@apchem.nagoya-u.ac.jp

We have studied on asymmetric catalysis using our original nitrogen-based tridentate ligand bis(oxazolinyl)phenyl (Phebox) to develop highly enantioselective reactions such as hydrosilylation of alkenes and ketones, conjugate reduction of α,β-unsaturated carbonyl compounds, and diboration and subsequent oxidation of alkenes giving optically active 1,2-diols. In addition, I will talk about an old story of Pybox [bis(oxazolinyl)pyridine (Pybox)], which was applied to asymmetric cyclopropanation in industry.

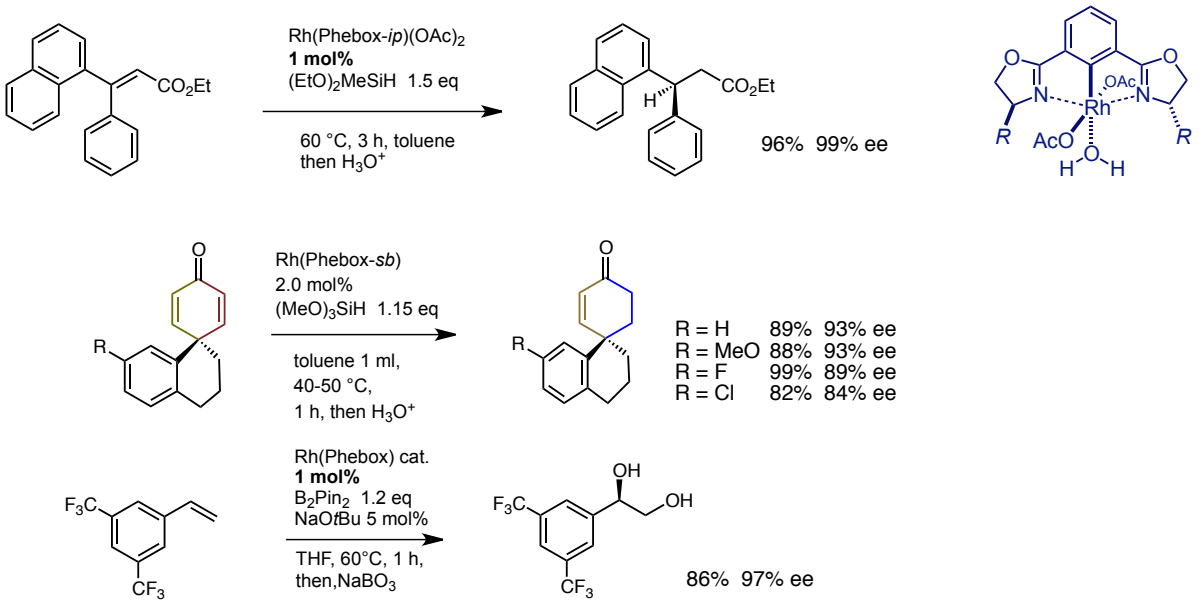
光学活性触媒を用いる不斉合成反応の開発は、機能性材料や医薬品の力強い合成支援法として重要である。その反応が提供する実生産が可能な科学技術の進歩にますます期待が寄せられている。その一つに光学活性金属触媒があり、高い反応性と選択性を確保することが求められ、配位子による性能の付与が課題解決の糸口となる。すなわち新規な配位子の設計概念の創出が不可欠である。

われわれは、１９８０年代後半に光学活性部位を有する不斉触媒のための配位子として光学活性窒素系三座配位子であるビス（オキサゾリニル）ピリジン（Pybox）を開発した。[1] 続いて、その分子設計の概念を継承しながら、新規なビス（オキサゾリニル）フェニル（Phebox）を合成し金属錯体としてヒドロシリル化、共役ヒドロシリル化、ボリル化、還元反応などに適用してきた。[2] Pybox は、種々の金属との組み合わせが可能で市販されていることもあり世界中で使われてきた。



一方、Phebox は錯体として供給されるため、開発にあたっては多機能性を有することを示し利用範囲の広いことを示してきた。

本講演では、最近開発した Phebox-Rh 錯体を用いた不斉共役ヒドロシリル化[3]と不斉 1,2- ジボリル化を経由した光学活性 1,2-ジオール合成[4]について述べる。また、Pybox-Rh 触媒と Phebox-Rh 触媒の違い、Pybox-Ru 触媒と Phebox-Ru 触媒の反応性の比較について考察する。さらに、Pybox-Ru 触媒が、実際のスケールアップした医薬前駆体の合成に利用された例も紹介する。[5]



1) 西山久雄「使ってもらえる光学活性窒素系配位子の開発」、有機合成化学協会誌 第 73 巻 925-931 頁(2015).

2) J. Ito, H. Nishiyama, Synthetic Utility of Chiral Bis(oxazolinyl)phenyl Transition-Metal Complexes, *Synlett*, **23**, 509-523 (2012); accounts.

3) a) Y. Kanazawa, Y. Tsuchiya, K. Kobayashi, T. Shiomi, J.-I. Itoh, M. Kikuchi, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.*, **12**, 63 (2006). b) K. Itoh, A. Tsuruta, J. Ito, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, **77**, 10914 (2012). c) Y. Naganawa, M. Kawagishi, J. Ito, H. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2016) in press.

4) a) K. Toribatake, H. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 11011 (2013). b) K. Toribatake, S. Miyata, Y. Naganawa, H. Nishiyama, *Tetrahedron*, **71**, 3203 (2015).

5) a) J. H. Simpson, J. Godfrey, R. Fox, A. Kotnis, D. Kacsur, J. Hamm, M. Totelben, V. Rosso, R. Meuller, E. Delaney, R. P. Deshpande, *Tetrahedron:Asymmetry*, **14**, 3569 (2003). b) L. R. Marcin, D. J. Denhart, R. J. Mattson, *Org. Lett.*, **7**, 2651 (2005). c) R. Anthes, O. Bello, O. Benoit, C.-K. Chen, E. Corbett, R. M. Corbett, A. J. DelMonte, S. Gingras, R. Livingston, J. Sausker, M. Soumeillant, *Org. Process Res. Dev.*, **12**, 16 (2008)

I-11（招待講演）

工業的な不斉水素化プロセスの開発と実製造への適用

武田薬品工業（株）CMC 研究センター製薬研究所
山田雅俊

Development of industrial asymmetric hydrogenation processes and application to actual manufacturing

Masatoshi Yamada
Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
masatoshi.yamada@takeda.com

We discovered a novel stereoselective hydrogen-mediated rhodium-catalyzed domino cyclization for the (3a*R*, 4*R*, 9b*R*)-hexahydropyrroloquinoline ring (***R*-1**) as a key intermediate in the synthesis of the API for an NK_2 receptor antagonist, TAK-480. The domino reaction consists of the diastereo- and enantioselective hydrogenation of enamine (**7**), followed by carbonyl hydrogenation, dehydration, and intramolecular *cis*-selective cyclization. Also described herein is a highly cost effective asymmetric process *via* a ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation to give the chiral dihydrobenzofuran derivative (***S*-34**) as a key intermediate in the synthesis of the API for a GPR40/FFAR1 agonist, fasiglifam (TAK-875). These asymmetric processes were successfully performed at commercial scale.

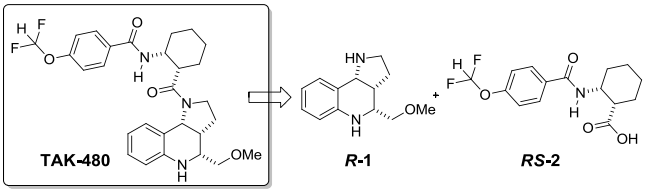
医薬品の製造プロセスを検討する際に最も考慮するのが出発原料から製剤化された医薬品までの製造費用および品質である。中でもプロセスケミストは、化学合成（生物学的合成）を駆使した原薬製造の根幹を決定する役割を担う。当然ながら、安価な原料や試剤を用いて短い工程数で収率よく高い品質の目的化合物を得ることは、製造費用にも大きく貢献する。さらに、立体選択性や位置選択性が望まれるような反応が必要な場合、その制御が可能な触媒反応は有用な手段と言える。

近年の FDA に認可された低分子医薬品のうち約 70%は、不斉点を有する化学構造であり、不斉合成技術を医薬品メーカーが独自に有することは極めて有意義である [1)]。我々は、工業的に実績の高い不斉水素化技術に着目し、これを利用する医薬品製造プロセスの開発研究を続けている。また、独自の触媒合成法を見出すことで、所望のキラルな中間体にマッチした不斉触媒を調製することを可能とした。講演では、以下の医薬品候補化合物の実製造までのプロセス開発についてを述べる。

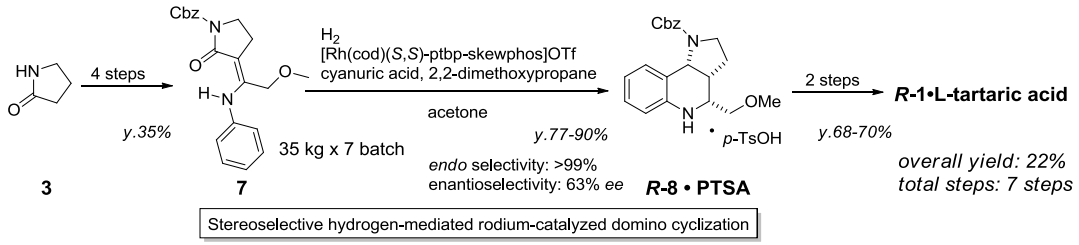
【NK_2受容体拮抗薬：開発コード TAK-480】

TAK-480 は、5 つの不斉点を有しており製造プロセスを開発する上で困難を極めた。合成戦略として光学活性なヘキサヒドロピロロキノリン環(***R*-1**)及び環状βアミノ酸誘導体(***RS*-2**)に分けて合

成することとした。当初、***R*-1** の合成は *aza*-Diels-Alder 反応を経由し光学活性アミンとのジアステレオマー塩光学分割で行われたが総収率 3%で極めて効率が悪かった。

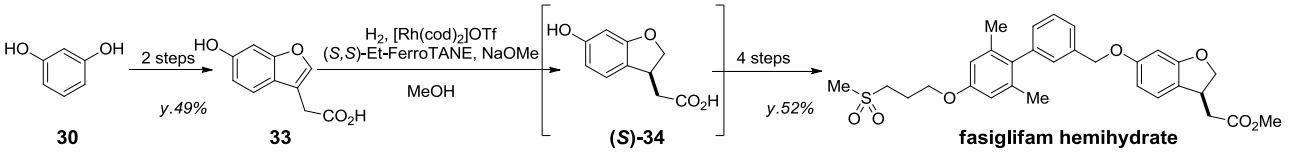


そこで、不斉水素化を中心に検討を行い、新規な Rh 触媒[Rh(cod){(*S*,*S*)-ptbp-skewphos}]OTf を用いる不斉水素化→カルボニル還元→脱水→シス選択的分子内環化が一気に進行する不斉ドミノ反応を最終的に見出し、***R*-1** を構築した。これにより、総収率は 22%まで向上し、先の方法よりも約 1/6 安価な製造法を確立した。実製造においても約 150 kg の ***R*-1**･L-酒石酸塩を取得した。

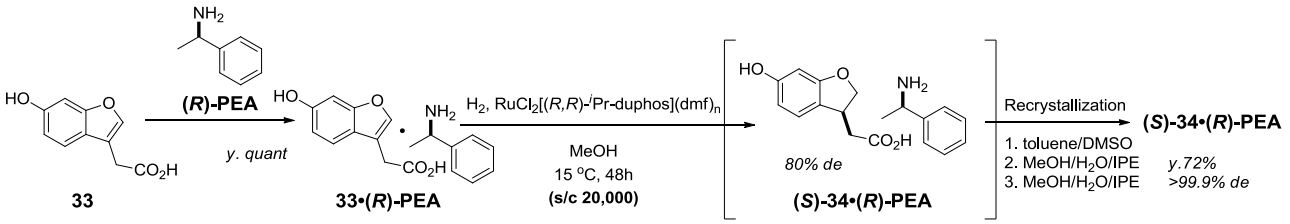


【2 型糖尿病治療薬：開発コード TAK-875 (fasiglifam)】

fasiglifam の合成ルートとしては、ビフェニル骨格部位と不斉点を有するジヒドロベンゾフラン環部位**(*S*)-34** を縮合させる方法が開発された [2]。**(*S*)-34** の合成には、ロジウム触媒を用いる不斉水素化反応が採用されたが、キラルカラムによる精製などの工業的な課題が多かった [3]。



効率的な**(*S*)-34** の製造プロセスの確立を目指して高活性な不斉触媒を探索し、エナンチオ選択性は若干劣るものの不斉ルテニウム触媒 $RuCl_2[(R,R)$-^{i}Pr-duphos$](dmf)_n$ を見出して、安価な**(*R*)-PEA** とのジアステレオマー塩とすることで光学純度を満足する**(*S*)-34** を得た。最終的に収率および不斉水素化の光学純度を損なわずに s/c 20,000 まで触媒量を減じ、わずか 40g の不斉触媒で約 400kg の **33**･**(*R*)-PEA** を不斉水素化した。本製造法は、初期の合成ルートと比較し大幅なコスト削減に貢献した。



References: 1) Takahashi, H. *et. al. PHARM TECH JPN* **2015**, *31*(14). 2) Negoro, N. *et. al. J. Med. Chem.* **2012**, *55,* 3960-3974. 3) Yamashita, M. *et. al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87(*4*), 539-543.

I-12（招待講演）

Opportunities and Chalenges in Generic API process Development

Jeannie Zhang,* Zhigang Xiong, Tao Zhou, Chunpeng Zi,Weiqiang Dong
Alnova Pharmaceuticals, Ltd.
Shanghai “Thousands Plan” Technology Park, Fengxian, Shanghai
xnzhang@alnovapharm.com

The generic pharmaceuticals, representing more than 80 percent of all prescriptions filled, provide affordable treatment for many patients around the world. However, the increased requirements for pharmacovigilance, furious competition and the low price of generic drugs undermine the sustainability of the generic pharmaceutical industry. Meanwhile, the growing demand from the global market and the post-patent cliff arena presents many opportunities to the generic pharmaceutical industry.

Therefore, generic manufacturers need to implement new competitive strategies and to better utilize technological platforms to meet the demand for high quality and cost-effective products, to better face the challenges.

In generic API development, the process chemists need to implement innovative R&D models to challenge the originator’s patents and reduce the cost at the same time by exploring novel synthetic routes, utilizing green chemistry technologies, and developing safe and scalable processes.

In this presentation, we will illustrate our efforts in this regards with examples from the development of a number of APIs including Aliskiren, Olmesartan, Canagliflozin etc.

I-13（招待講演）

効率的なモルヒネ合成への挑戦

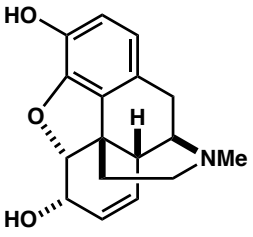
名古屋大学大学院創薬科学研究科
○福山　透

Efforts Directed toward the Efficient Synthesis of Morphine

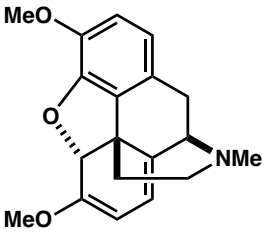
Tohru Fukuyama*
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8601, Japan
fukuyama@ps.nagoya-u.ac.jp

Morphine has been used extensively for controlling severe pain of cancer patients. More recently, however, OxyContin (oxycodone) is gaining popularity because of the ease of administration. While morphine is a main constituent of opium, oxycodone is being manufactured from thebaine, a minor constituent of opium. Any attempts at synthesizing morphine-like molecules from morphine or thebaine should follow the strict government regulations. In order to synthesize a variety of effective analgesics without using opium constituents as starting materials, morphine itself was set as our target molecule to establish a straightforward, preparative route. While we have not yet achieved this goal, our recent progress along this line will be discussed.

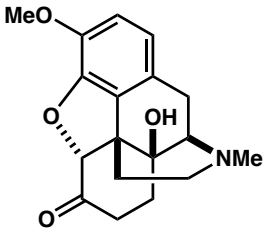
モルヒネ（**1**）は古くから鎮痛剤として用いられてきたが、特にがん患者の疼痛治療には顕著な効果があることが知られている。しかし、嘔吐や便秘などの副作用も多く、近年ではテバイン（**2**）から合成されるオキシコドン（**3**）を徐放剤にしたオキシコンチンが処方されることが多くなった。モルヒネもテバインもケシから得られるアヘンを原料にしており、その取り扱いは政府によって厳重に規制されている。現在使われているオピオイド系の化合物は殆どがモルヒネやテバインから合成されており、原料は勿論、各段階の中間体などの在庫管理などは煩雑であることを耳にする。従って、オピオイド受容体に作用する様々な化合物を、アヘンを原料にせずに高効率的に合成することが出来れば、当面は政府の規制もなく、またモルヒネ等からは誘導できない化合物も自由に得ら



morphine (1)



thebaine (2)



oxycodone (3)

れることになる。この目標を達成させるため、我々はまず高効率的なモルヒネの全合成ルートを確立させることにした。まだ、胸を張って発表できるほどの成果は上がっていないが、徐々に明らかになってきた問題点などを含め大量合成可能な合成ルート確立に向けての努力を紹介したい。

なお、モルヒネ類の全合成研究は我々の既報論文も含めて、Hudlicky の総説を参照されたい[1)]。

参考文献

1) T. Hudlicky and U. Rinner, *Top. Curr. Chem.*, 309, 33-66 (2012)

一 般 講 演 要 旨

第 1 日目（7 月 28 日）

1P-01

新酸化剤　次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶 (SHC5) と危険性情報

[1] 日本軽金属（株）、[2] 産総研
○外山高志[1]・岡田倫英[1]・藤久裕司[2]・後藤義人[2]・秋吉美也子[2]・松永猛裕[2]

Physical properties of crystalline $NaOCl·5H_2O$ (SHC5)

Takashi Toyama*[,1], Tomohide Okada[1], Hiroshi Fujihisa[2], Yoshito Gotoh[2], Miyako Akiyoshi[2], Takehiro Matsunaga[2]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd., 2-2-20, Higashishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo, 421-3203, Japan
[2]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
1-1-1, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8565, Japan
takashi-toyama@ nikkeikin.co.jp

Sodium hypochlorite pentahydrate crystals ($NaOCl·5H_2O$, SHC5) containing less free NaOH and NaCl have been developed, which are now commercially available. These show high volume efficiency and high activity for the oxidation of some organic compounds. Some of the data shown here for SHC5 are DSC, including, test surface reactions with SUS304H, titanium metal, polyethylene and polypropylene and friction and falling data. In addition, we have succeeded in analyzing crystal structure of SHC5 by powder X-ray diffraction.

プロセス化学の要請は所望の化合物を工業レベルで製造できるプロセスを開発することであり、それには反応収率の良さと再現性が求められることに加え、使う試薬の安全性、工程の安全性を担保することも大きなファクターとして含まれる。日本軽金属で開発した次亜塩素酸ナトリウム５水和物（$NaOCl·5H_2O$, SHC5）[1)] は外観が淡黄色の結晶であり、高濃度であるのみならず、従来の NaOCl 水溶液に多量に含まれる NaOH、NaCl が非常に少ない高純度品である。これを酸化剤として使用すると不純物由来の予期せぬ副反応を極力低減でき、反応の信頼性と安全性に大きく寄与できる。

我々は、SHC5 を酸化剤とする有機化学反応を報告してきた。[2)] SHC5 は保存安定性に優れ、7 °C での 1 年間の保存においてわずか 1%の分解に留まっている。このことは実用的場面において非常に重要であり、酸化される基質と厳密に当量数を合わせる場合でも秤量だけで正確に仕込めるということである。従来の NaOCl 水溶液では同じ条件下において、17%の分解があり、反応に用いる場合はその時点の濃度を滴定する必要がある。また分解不純物が引き起こす予期せぬ副反応が懸念される。

本発表では、SHC5 の物性及び危険性に関する情報をまとめた。

１）取扱いと物性

実験室では冷凍庫から SHC5 を取り出し、室温に戻さずに樹脂製スパーテルを使用して、ガラス器具上で秤量する。薬包紙は SHC5 と反応するため使用しない。潮解性があるため手早く反応に使用することが望ましい。

Table 1　Comparison with SHC5 and conventional aqueous NaOCl

	SHC5	Conventional aqueous NaOCl
Melting point (°C)	25-27	―
NaOCl (wt%)	44	13
NaOH (wt%)	0.06	0.8
NaCl (wt%)	0.2	12
pH of the aqueous solution (13wt%)	11	13
Decomposition rate (%/year)	1	17
(NaOCl wt%, 7 °C, 1 year)	(44.2 → 43.7)	(13.6 → 11.3)

２）単体の熱挙動

500 °C までの DSC（示差走査熱量）測定では 100 °C 付近にブロードな発熱ピークが観測された (Fig. 1-1) 。

３）金属との反応性

SUS304H を添加した場合の DSC 曲線は、単体時に比べ 100 °C 付近の発熱ピークが鋭くなり、発熱量も 50 J/g 程度増大した。このデータから SUS 材とは反応することが分かる (Fig. 1-2)。チタンを添加した場合は、DSC 曲線に変化はなかった (Fig. 1-3)。

４）プラスチックとの反応性

低密度ポリエチレン (LD-PE)を添加した場合の DSC 測定を行った。100 °C 付近のブロードピークに対する樹脂添加の影響は観察されなかった。一方、高温域には樹脂添加の影響があるものの、室温付近での使用には問題がないことが確認された (Fig. 1-4)。高密度ポリエチレン、ポリプロピレンでも同様の傾向が見られた。

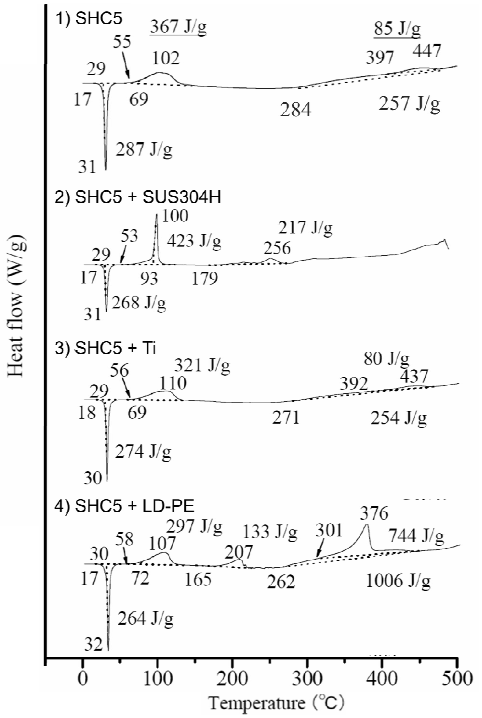


Fig. 1　DSC curves for SHC5

５）摩擦・落つい感度試験

JIS K 4810（火薬類性能試験方法）に定める方法で摩擦・落つい感度試験を行い、SHC5 の爆発性を評価した。どちらの試験でも不爆の結果が得られたことから、通常の取扱いにおける爆発の危険性は低いといえる。

６）結晶構造

粉末X線回折測定とリートベルト解析によりSHC5の結晶構造を調べた。水素の座標は DFT 計算により最適化した。その結果 ClO^- を水分子が取り囲むように配置されていることが分かった。これにより不均化反応による自然分解が抑えられ、高い安定性が得られていると推測される。

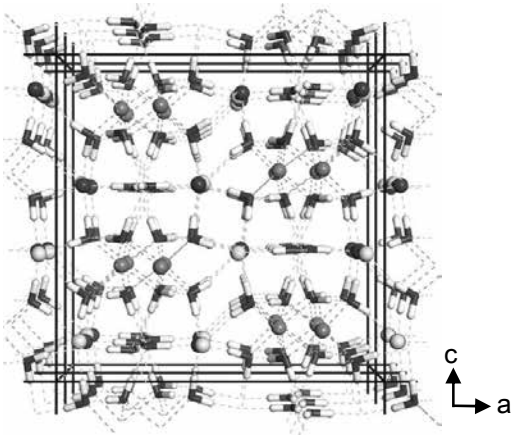


Fig. 2　Analysis for the crystal structure of SHC5

References:

1) 特許 4211130（2008 年）

2) ファインケミカル、**2015**、*44*、53.

1P-02

次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶 (SHC5) を用いる第１級アルコール類のカルボン酸への効率的酸化反応

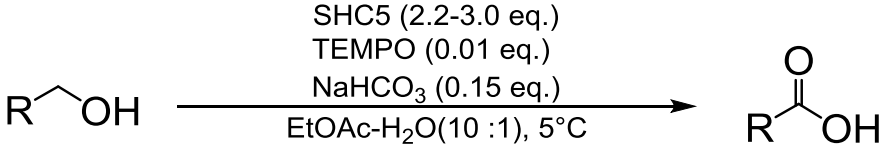
[1] 日本軽金属 (株)、[2] 静岡理工大理工、[3] イハラニッケイ化学工業 (株)
○嶋津英夫[1]・岡田倫英[1]・桐原正之[2]・木村芳一[3]

Effective oxidation of primary alcohols to carboxylic acids using crystalline $NaOCl·5H_2O$ (SHC5)

Hideo Shimazu*[,1], Tomohide Okada[1], Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]R&D Department of Chemicals, Nippon Light Metal Company, Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
[2]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [3]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
hideo-shimazu@nikkeikin.co.jp

Primary alcohols and benzylic alcohols have been oxidized to the corresponding carboxylic acids in good yields with 2.2-3.0 equiv. of $NaOCl·5H_2O$ crystals (SHC5) in the presence of TEMPO (0.01 equiv.) and $NaHCO_3$ (0.15 equiv.) in EtOAc or *n*-PrOAc containing small amount of water. Use of conventional NaOCl aqueous solution gave poor results under the similar conditions.

日本軽金属は次亜塩素酸ナトリウム結晶 ($NaOCl·5H_2O$, SHC5)の工業化に成功し、従来の NaOCl 水溶液に比べて、高濃度・高純度という特性を生かして、種々の有機合成反応への酸化剤としての応用展開を行ってきた。[1)] その 1 つとして SHC5 を酸化剤とする第一級アルコールの TEMPO 触媒酸化で、アルデヒド類を選択的に与えることを報告している。[2)] しかし、同条件下で SHC5 の当量数を増やすだけでは収率良くカルボン酸にすることが出来なかった。この問題を解決するために種々条件検討を行い、第１級アルコールを収率良く相当するカルボン酸に酸化することができたので以下報告する。

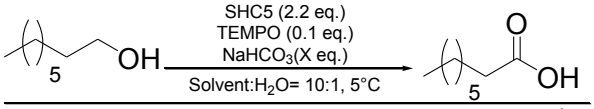


1-オクタノールを基質として TEMPO (0.01 eq.)の存在下、SHC5 2.2 当量を用い、触媒、溶媒、水の添加量の検討を実施した (Table 1)。その結果、酢酸エチルまたは酢酸ノルマルプロピル中、水 (溶媒: 水= 10:1)、$NaHCO_3$ (0.15 eq.)、2.2 当量の SHC5 を 5°C で 1 時間撹拌することで、97%の収率でオクタン酸が得られた。また、市販の 13% NaOCl 水溶液を同一条件にて反応を行った場合、アルデヒドが主生成物となり、オクタン酸への酸化はほとんど進行しなかった。1 時間ではオクタン

酸は得られず、24 時間後でも 52%のオクタン酸が得られるにとどまった。

いくつかの基質で SHC5 を用いたワンポット酸化反応の結果を Table 2 に示す。いくつかの第一級アルコールは 30 分以内に反応が完結し、高収率で目的物が得られた。また、同条件下ではベンジルアルコールを基質とした場合は主生成物がアルデヒドであった。添加する水の割合を減らし、3 当量の SHC5 を用いることで 80%の収率で安息香酸が得られた。パラ置換ベンジルアルコール類の置換基効果を見ると、H＜Cl＜NO_2 の順で良い収率で得られた (Fig. 1) 。TEMPO 以外に 2-ヒドロキシ-2-アザアダマンタン (AZADOL®)等のニトロキシルラジカルを用いることで収率が改善されたことから、嵩高い第一級アルコールからの収率が低いことと合わせてアルデヒドのヘミアセタールからカルボン酸への酸化工程が本反応の鍵段階であると推定している。

Table 1. Oxidation of 1-octanol to octanoic acid with NaOCl



Run	Solvent	NaOCl	$NaHCO_3$ (X eq.)	Time (h)	Yield[b] (%)
1	EtOAc	NaOCl·$5H_2O$	0.15	1	97
2	CH_2Cl_2	NaOCl·$5H_2O$	0.15	1	22
3	toluene	NaOCl·$5H_2O$	0.15	1	89
4	*n*-PrOAc	NaOCl·$5H_2O$	0.15	1	96
5	EtOAc	NaOCl·$5H_2O$	none	3	47
6	EtOAc	NaOCl·$5H_2O$	0.50	1	83
7[a]	EtOAc	NaOCl·$5H_2O$	0.15	1 24	0 35
8	EtOAc	13% NaOClaq.	0.15	1 24	0 52

a: without water b: GC yield using an internal standard

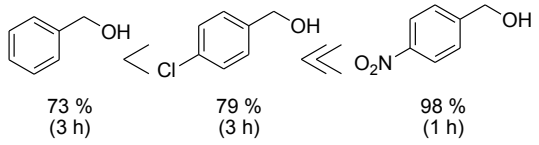
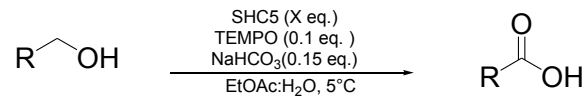
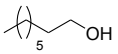
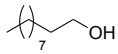
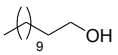
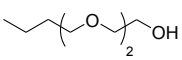
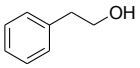
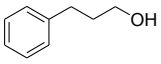
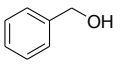
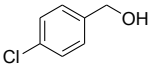
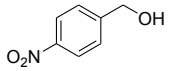


Fig. 1 substituent effect of benzene derivative

Table 2. Examples for oxidation of alcohols with NaOCl·$5H_2O$



Run	Substrate	NaOCl·$5H_2O$ (X eq.)	EtOAc:H_2O (v/v)	Time (h)	Yield[a] (%)
1		2.2	10:1	0.5	97
2		2.4	10:1	0.5	97
3		2.4	10:1	0.5	84
4		2.4	10:1	0.5	94
5		2.4	10:1	0.5	93
6		2.4	10:1	0.5	95
7		2.4 3.0	20:1 20:1	3	73 81
8		2.4	20:1	3	79
9		2.4	20:1	1	98

a: GC yield using an internal standard

以上、述べたように SHC5 を酸化剤として用い条件を選べば、ワンポットで収率よく第一級アルコールをカルボン酸まで酸化できることが判明した。この反応は固体試薬を用いた簡便な方法であり、環境汚染が懸念される重金属触媒を必要としないなどの特徴を有することから、Pinnik-Craus 酸化の代替となることが期待される。

References:

1) ファインケミカル、**2015**、*44*、53.；有機合成化学協会誌、**2016**、*74*、6 月号

2) *Synlett* **2014**, *25*, 596；*Tetrahedron* **2016**, *72*, 2818.

1P-03

次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶 (SHC5) を用いる スルフィド類の選択的酸化反応

[1]日本軽金属（株）、[2]静岡理工大理工、[3]イハラニッケイ化学工業（株）
○岡田倫英[1]・嶋津英夫[1]・松室宏明[2]・北川紗央合[2]・岩井利明[2]・山崎研人[2]・木下由香里[2]
桐原正之[2]・木村芳一[3]

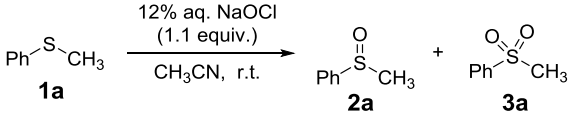
Selective oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones using crystalline $NaOCl·5H_2O$ (SHC5)

Tomohide Okada*,[1], Hideo Shimazu[1], Hiroaki Matsumuro[2], Saori Kitagawa[2], Tosiaki Iwai[2], Kento Yamazaki[2], Yukari Kinoshita[2], Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]R&D Department of Chemicals, Nippon Light Metal Company, Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
[2]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [3]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
tomohide-okada@nikkeikin.co.jp

Oxidation of sulfides with 1.1 eq. of crystalline $NaOCl·5H_2O$ in an aqueous acetonitrile or 2.4 eq. of $NaOCl·5H_2O$ in toluene/water selectively produced the corresponding sulfoxides or sulfones, respectively. The methods are applicable to heterocyclic sulfides as well as aliphatic, benzylic, and aromatic sulfides. Use of conventional aq. NaOCl solution in toluene or acetonitrile gave a mixture of the sulfoxides and sulfones, depending on pH values. The procedure is safe and environmentally-benign.

スルホキシド類、スルホン類は有機合成化学において重要なビルディングブロックであり、現在までに多くの合成方法が開発されてきた。一般に、これらは対応するスルフィド類の酸化により合成されるが、酸化剤が還元された化合物が環境汚染に繋がる場合がある。このような問題点を解決する酸化剤の一つとして、次亜塩素酸ナトリウム(NaOCl)がある。NaOCl を用いた酸化反応で副生成するものは無害な食塩 (NaCl)であるため、環境に配慮した酸化剤と言える。我々は、$NaOCl·5H_2O$ (SHC5)を用いたスルフィド類の酸化反応を種々検討した結果、金属触媒を用いずに高選択的にスルホキシド類またはスルホン類が得られることを見出した。また、これらの選択性が pH と溶媒の種類に強く依存することを明らかにした。

Table 1　pH effect on selectivity of sulfoxide

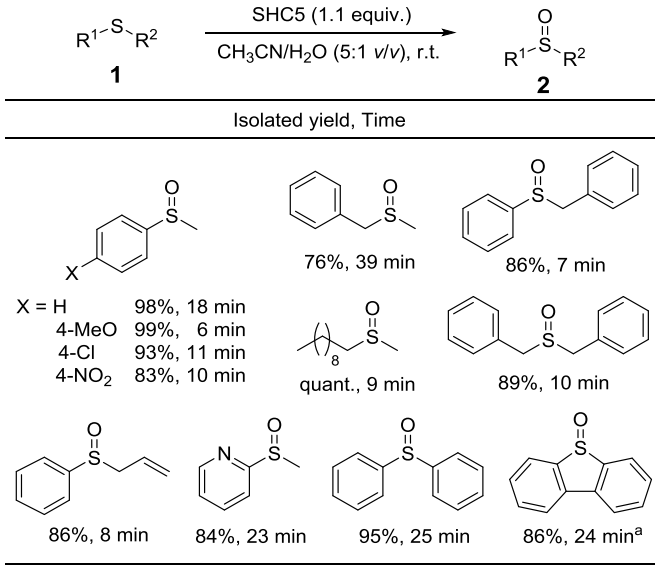


NaOCl	pH	Time	^{1}H NMR ratios (%)		
			1a	**2a**	**3a**
SHC5	11	20 min	1	99	0
Conventional NaOCl + HCl	11	20 min	0	97	3
SHC5 + NaOH	13	4 h	18	66	16
Conventional NaOCl	13	4 h	5	79	16

SHC5 を水に溶かしアセトニトリル溶媒中でチオアニソール (**1a**)を酸化させると、20 分で高収率・高選択的に対応するスルホキシド (**2a**)が得られた。一般品の 12% NaOCl 水溶液を用いると 4 時間後でも原料が残存した上に、スルホンへの過剰酸化が認められた。この選択性は pH に強く依存していることが明らかとなった (Table 1)。溶媒をジクロロメタン、酢酸エチル、トルエンに代えて実験を行ったがアセトニトリル溶媒以外ではスルホン体 (**3a**)への過剰酸化を抑えることは出来なかった。

基質適用範囲を調べたところ、含水アセトニトリル中、$NaOCl{\cdot}5H_2O$ を 1.1 当量使用することで対応するスルホキシド類が高収率で得られた(Table 2)。分子内に不飽和結合やピリジン環を含む基質でも良好な収率で反応が進行した。[1)]

Table 2　Examples of oxidation to sulfoxides

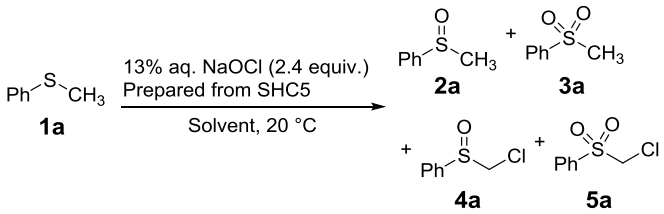


[a] CH_2Cl_2 and Bu_4NHSO_4(0.05 equiv.) was added to dissolve **1** in the solvent.

次に $NaOCl{\cdot}5H_2O$ を 2.4 当量に増やし **3a** が得られるか調査した。その結果、アセトニトリル中では **2a** の他にクロロメチルフェニルスルホキシド (**4a**)、クロロメチルフェニルスルホン (**5a**)の副生を確認した。そこで **3a** への選択的酸化のための溶媒スクリーニングを実施し、トルエン、クロロベンゼン、2-クロロトルエンのような芳香族炭化水素溶媒が適していることがわかった (Table 3)。

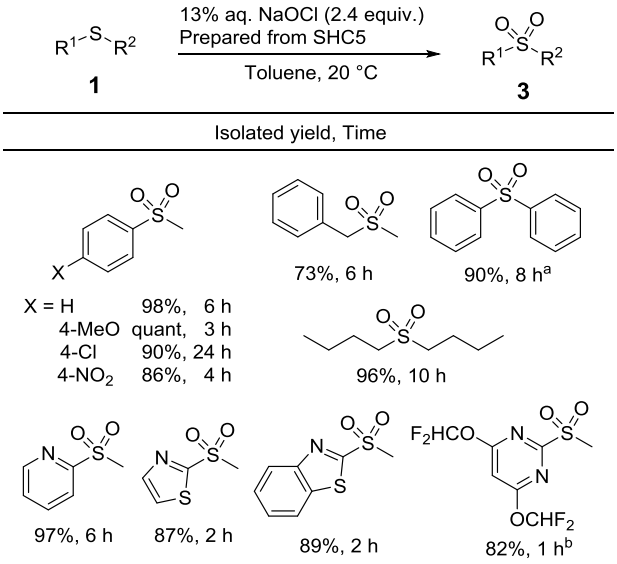
$NaOCl{\cdot}5H_2O$ を用いたスルホン体への酸化反応に対し基質適用範囲を調査した。ジフェニルスルフィドは相間移動触媒 (Aliquat 336)の添加が必要であったが、その他の基質に関しては無触媒でも良好な収率で対応するスルホン体が得られた (Table 4)。

Table 3　Solvent effect for oxidation to sulfone



Solvent	Time (h)	GC area (%)				
		1a	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**
acetonitrile	6	0	8	78	5	9
dichloromethane	6	0	36	62	1	0.1
ethyl acetate	2	0	0	63	36	1
toluene	6	0	0	99	0.3	0.2
chlorobenzene	4	0	0	99	0.4	0.2
2-chlorotoluene	2	0	0	98	0	0.6

Table 4　Examples of the oxidation to sulfones



[a] Aliquat 336 ($(C_{6\sim10})_3NMeCl$, 0.01 equiv.) was added.
[b] NaOCl 3.6 equiv.

References: 1) *Synlett* **2015**, *26*, 2547.

1P-04

高活性第四級アンモニウム塩触媒を用いるエステル交換反応

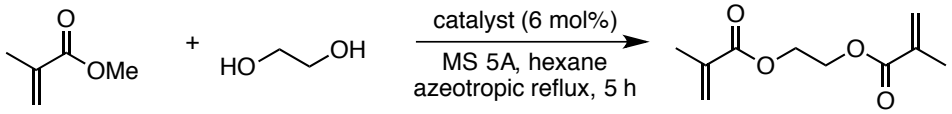
名古屋大学　大学院工学研究科
○波多野 学・吉田 有梨花・多畑 勇志・小倉 義浩・山下 賢二・石原 一彰†

Transesterificaticn Catalyzed by Highly Active Quaternary Ammonium Salts

Manabu Hatano*, Yurika Yoshida, Yuji Tabata, Yoshihiro Ogura, Kenji Yamashita, Kazuaki Ishihara†
Graduate School of Engineering, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

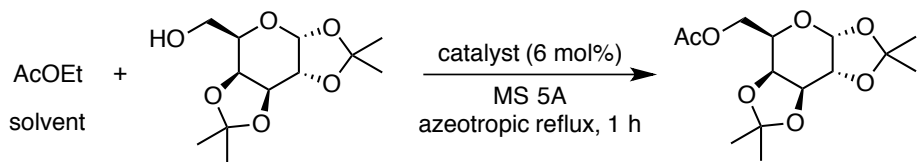
We developed highly active quaternary ammonium salts for transesterification of esters with alcohols. In particular, our ammonium salt catalysts were effective for chelatable substrates, which are not used with conventional metal salt catalysts. In particular, since ammonium salt catalysts with long-chain alky moieties sometimes could not be used for sterically hindered substrates, we developed sterically less-hindered highly active tetramethylammonium methyl carbonate. These quaternary ammonium salts can be readily prepared from inexpensive commercially available compounds, and common solvents such as hexane, toluene, THF, ethyl acetate, dimethyl carbonate (DMC), methyl methacrylate (MMA), etc. can be used. Therefore, this metal-free and environmentally benign catalytic transesterification system might be attractive for not only laboratory use but also industrial use.

種々のエステルとアルコールのエステル交換反応に有効な高活性第四級アンモニウム塩触媒を開発した。従来の金属塩触媒では適用が困難なキレート性のエステル及びアルコールに対して有効である。しかし、長鎖アルキル基を有するアンモニウム塩触媒は嵩高い基質に対しては適用困難なことがあり、この弱点を改善するためにアンモニウムカチオンの嵩高さが触媒活性に与える影響を調べた。その結果、嵩の小さいテトラメチルアンモニウム塩触媒がより高活性であった。本アンモニウム塩触媒は安価な原料から容易に調製できるうえ、使用できる溶媒もヘキサン、トルエン、THF、酢酸エチル、炭酸ジメチル(DMC)、MMA など幅広いため、基質の溶解性の問題解消にも対応できる。したがって、利便性の高い環境調和型エステル交換反応として工業化への展開が十分期待できる [1)]。



$La(NO_3)_3 \cdot H_2O$ + $[Me(n\text{-octyl})_3P]^+[OCO_2Me]^-$: 6%

$[Me(n\text{-octyl})_3N]^+[OCO_2Me]^-$: 87%



$La(NO_3)_3 \cdot H_2O$ + $[Me(n\text{-octyl})_3P]^+[OCO_2Me]^-$: 18%

$[Me(n\text{-octyl})_3N]^+[OCO_2Me]^-$: 66%

$[Me_4N]^+[OCO_2Me]^-$: 91%

References: 1) (a) For a feature article: Hatano, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 1983. (b)「エステル化合物の製造方法」発明者: 石原一彰、古家吉朗、特許第5167483号 (発行日:平成25年3月21日). (c)「エステル製造方法」発明者: 石原一彰、波多野学、特許第5804472号 (発行日:平成28年11月4日).

1P-05

次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いる効率的酸化及び塩素化反応

[1]名古屋大学大学院工学研究科 ・ [2]カネカ（株）化成事業部
○UYANIK Muhammet[1]・石原一彰[1]・桑畑光良[2]・江島靖和[2]

Practical and Efficient Oxidation and Chlorination Reactions Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate

Muhammet Uyanik,[1]* Kazuaki Ishihara,[1] Mitsuyoshi Kuwahata,[2] Yasukazu Ejima[2]
[1] Graduate School of Engineering, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603
[2] Kaneka Corporation, PVC & Chemical Division, 2-3-18, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka 530-8288
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

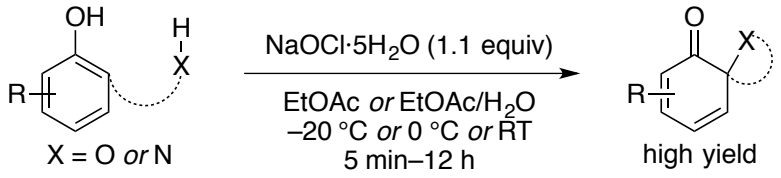
Sodium hypochlorite pentahydrate ($NaOCl \cdot 5H_2O$), which is an inexpensive strong oxidizing agent, creates only sodium chloride and water as side-products. Recently, we developed a highly efficient and practical oxidative dearomatization of phenols using sodium hypochlorite pentahydrate as an oxidant. This method is highly practical since the oxidation reactions proceed very rapidly in the presence of water to give the desired products in excellent yields. Moreover, we developed a phase transfer catalyzed-α-chlorination of carbonyl compounds using sodium hypochlorite pentahydrate as a stable chlorination source. The corresponding α-chloro products were obtained in good yields.

次亜塩素酸ナトリウム水溶液は安価な酸化剤として幅広く用いられているが、その純度や安定性等において様々な問題があり、近年、日本軽金属株式会社[1)]や株式会社カネカ[2)]によって結晶次亜塩素酸ナトリウム五水和物が商品化開発された。次亜塩素酸ナトリウム五水和物は他の酸化剤と比較すると安価であり、水溶液のおよそ 4 倍の有効塩素濃度を有し、塩基性の不純物も少なく、安定性が高いという利点を持つ。

2014 年に、桐原と木村らは、アルコールの TEMPO 酸化において、従来の水溶液の代わりに次亜塩素酸ナトリウム五水和物を酸化剤として用い、より効率的な酸化手法を開発した[3a)]。また、2015 年に同グループは、次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いて、チオールまたはジスルフィドの酸化に続く塩素化反応により、スルホニルクロリドが高収率で合成できることを明らかにした[3b)]。

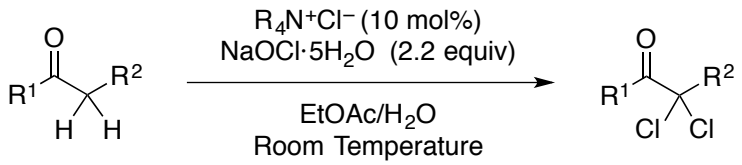
フェノール類の脱芳香環型酸化反応は生物活性物質の合成において鍵反応としてよく用いられ、超原子価ヨウ素の得意とする反応の一つであり、我々はこれまでに超原子価ヨウ素(III)触媒とメタ-クロロ過安息香酸（*m*-CPBA）を用いてフェノール類の脱芳香族型酸化反応を開発してきた[4)]。しかし、これらの反応では、高価で爆発性を有する有機過酸（*m*-CPBA）を用いる必要があり、また反応終了後にそれ由来の残骸（メタ-クロロ安息香酸）を取り除く必要があった。これらの課題を解決すべく、我々は次亜塩素酸ナトリウム五水和物を酸化剤として用いるフェノール類の脱芳香族

型酸化反応を開発した（Scheme 1）[5]。本手法では、酢酸エチルあるいはそれと水の共溶媒中、触媒を用いず次亜塩素酸ナトリウム五水和物のみで酸化反応が円滑に進行し、副生成物は塩化ナトリウムと水のみであった。特に、水を共溶媒として用いることで、反応は短時間で終了し、目的の生成物を定量的に得ることに成功した。また、従来の次亜塩素酸ナトリウム水溶液と比較し、次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いた方が、高い収率で目的の生成物が得られることがわかった。さらに、酸化的スピロラクトン化だけでなくスピロエーテル化やスピロアミド化反応も円滑に進行した。



Scheme 1. Practical Oxidative Dearomatization of Phenols with Sodium Hypochlorite Pentahydrate

一方、カルボニル化合物のα-塩素化反応は様々な生物活性物質や機能性有機材料等の製造において重要である。その従来の合成法では、次亜塩素酸ナトリウム水溶液が塩素化剤として用いられているが、基質は 1,3–ジカルボニル化合物に限られていた[6]。我々は、酢酸エチルと水の二相系溶媒中、相間移動触媒存在下、次亜塩素酸ナトリウム五水和物を塩素化剤として用いることで、モノカルボニル化合物のα-塩素体を高収率で得ることに初めて成功した（Scheme 2）。本反応は安価な相間移動触媒を用いることにより穏和な条件で進行し、二相系とすることで副反応を抑制することに成功した。副生成物は水酸化ナトリウムと水のみであり、環境への負荷が少ない。また、アセトフェノンの塩素化反応では、ハロホルム反応が進行し、アルコール溶媒存在下で対応するエステルは生成するが、次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いた場合は水溶液を用いた場合よりも高収率で選択的に得られることがわかった。



Scheme 2. α-Chlorination of Carbonyl Compounds with Sodium Hypochlorite Pentahydrate

References: 1) Asawa, T.; Tuneizumi, T.; Iwasaki, Y. JP2000-290003, **2000**. 2) Iwata, T.; Nishiumi, K.; Tokimoto, H. JP2014-169215, **2014**. 3) (a) Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Kirihara, M.; Iwai, T.; Kimura, Y. *Synlett.* **2014**, 596. (b) Okada, T.; Matsumuro, H.; Iwai, T.; Kitagawa, S.; Yamazaki, K.; Akiyama, T.; Asama, T.; Sugiyama, Y.; Kimura, Y.; Kirihara, M. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 185. 4) (a) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175. (b) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215. 5) Uyanik, M.; Sasakura, N.; Kuwahata, M.; Ejima, Y.; Ishihara, K. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 381. 6) (a) Baldovini, N.; Bertnard, M.-P.; Carrière, A.; Nouguier, R.; Plancher, J.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3205. (b) VanBrunt, M. P.; Ambenge, R. O.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3323. (c) Meketa, M. L.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4749. (d) Mhasni, O.; Rezgui, F. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 122.

1P-06

アリールヒドラジン類を用いた

アミノヘテロ環へのメタルフリーアリール化反応

1 セイカ（株）生産技術本部研究部
2（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部
3 大阪府立大学大学院　工学研究科物質化学専攻応用化学分野
○谷口寿英[1,3]・井本充隆[1]・竹田元則[1]・松元深[2]・中井猛夫[2]・三原正稔[2]・水野卓巳[2]・野元昭宏[3]・
小川昭弥[3]

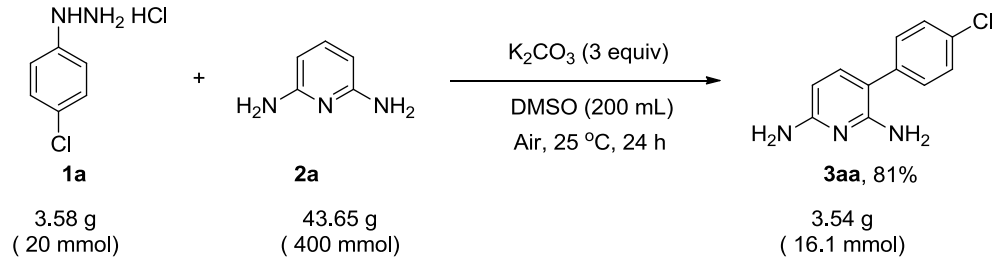
Metal-free C-H arylation of aminoheterocycles with arylhydrazines

Toshihide Taniguchi[1,3]*, Mitsutaka Imoto[1], Motonori Takeda[1], Fukashi Matsumoto[2], Takeo Nakai[2], Masatoshi Mihara[2], Takumi Mizuno[2], Akihiro Nomoto[3], Akiya Ogawa[3]
[1] Seika Corporation, 1-1-82, Kozaika, Wakayama 641-0007, Japan
[2] Osaka Municipal Technical Research Institute, 1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[3] Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University, 1-1, Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan
t-taniguchi@waseika.com

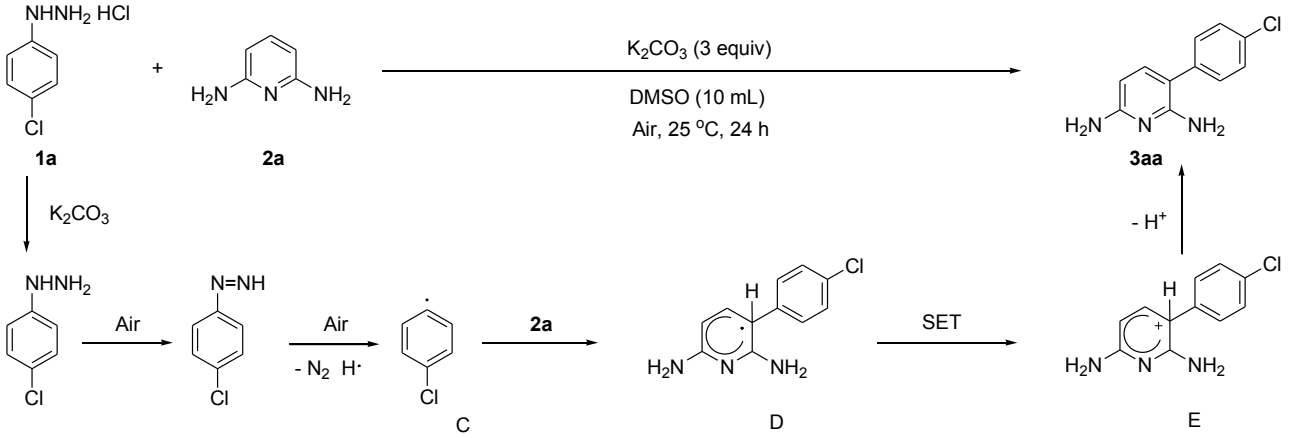
A direct C-H arylation of aminoheterocycles with arylhydrazine hydrochlorides was developed. The reaction proceeds via a homolytic aromatic substitution mechanism involving aryl radicals as the intermediates. The new reaction takes place readily at room temperature in air and in the presence of an inexpensive base. Moreover, the reactivity of this radical arylation correlated with the HOMO energy of aminoheterocycles. This method provides not only a rapid access to diverse arylated heterocycles, but also an atom-efficient alternative to conventional transition-metal-catalyzed cross-coupling between halides and organometallics.

今まで、有用で効率的な遷移金属触媒を用いたカップリング反応は多数報告されている。しかし、工業的な実用化の面では、パラジウム触媒などの遷移金属触媒はそれ自身が高価であり、また、目的物の精製工程における触媒除去にコストがかかるなどの問題がある。これらの理由から、遷移金属を用いないカップリング反応というこれまでとは違うコンセプトでの C-H アリール化反応が注目を浴びつつある。近年、芳香族アミン類に対して、アリールヒドラジンやアリールジアゾニウム塩をアリールラジカル前駆体として用いた C-H アリール化反応が報告された[1)]。しかし、この種の研究はまだ発展途中であり、収率が中程度かつ位置選択性が低いことが欠点である。今回、我々は

アミノピリジン環をアリールラジカルアクセプターとして用い、遷移金属触媒を用いない穏和な条件で、目的物を高収率かつ高選択的に合成する反応を見出したので報告する[2]。



本反応はアリールヒドラジン類の酸化的カップリング反応であり、ラジカル機構を経由していると考えられる。反応機構は下記に示すように、アリールヒドラジン塩酸塩 **1a** からジアゼンを経て、アリールラジカル C が発生する。発生したアリールラジカルに 2,6-ジアミノピリジン **2a** から電子が流れ、シクロヘキサジエニルラジカル D が反応中間体として生成する。その後、一電子移動を経て、炭酸カリウムによる再芳香族化が進行し、目的物 **3aa** が生成すると考えられる。本反応の利点としては酸化剤として空気中の酸素を用いた反応であり、さらに副生物として窒素と水というグリーンケミストリーの観点からも有用なところである。また、本反応は 2,6-ジアミノピリジン環の 3-位に一つのアリール基のみの導入であり、非対称なジアミノピリジン環合成にも有用である。



ポスター発表では本反応における種々化合物の適応について詳細に述べる。また、各化合物の反応性については量子化学計算に基づいた考察結果をより詳細に発表する。

【文 献】

1) (a) Wetzel, A.; Ehrhardt, V.; Heinrich, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9130. (b) Hofmann, J.; Jasch, H.; Heinrich, M. R. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 2314.

2) Taniguchi, T.; Imoto, M.; Takeda, M.; Matsumoto, F.; Nakai, T.; Mihara, M.; Mizuno, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Tetrahedron*, in press.

1P-07

カルボニル化合物類への触媒的トランスオキシム化反応の開発

龍谷大学大学院　理工学研究科　物質化学専攻
○大石尚輝・長谷川源和・兵藤憲吾・内田欣吾

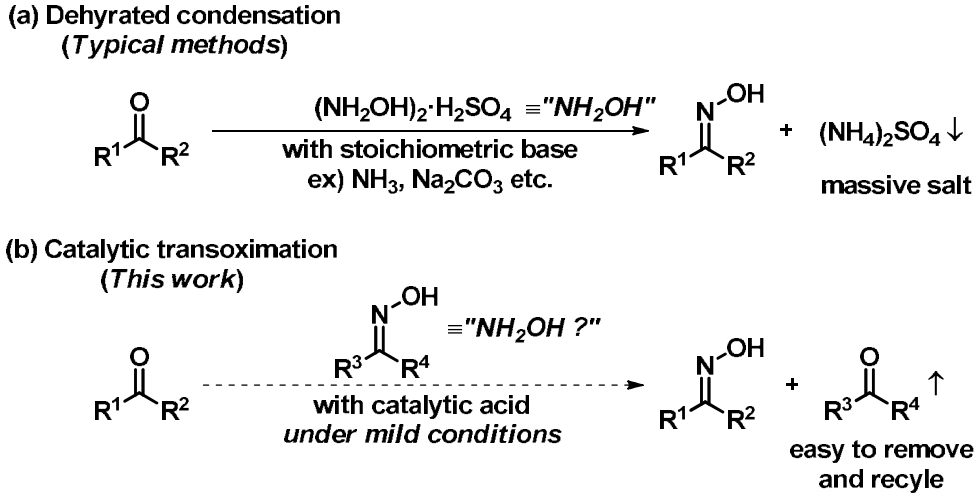
Catalytic Transoximation to Carbonyl Compounds

Naoki Oishi*, Genna Hasegawa, Kengo Hyodo, Kingo Uchida
Department of Material Chemistry, Graduate School of Science and Technology, Ryukoku University
1-5, Yokotani, Seta Oe-cho, Otsu-shi, Shiga, 520-2194, Japan
hyodo@rins.ryukoku.ac.jp

Hydroxylamine is known unstable, explosive and moisture sensitive compounds, which is difficult to handle as a substance. We usually treated as the salt form with inorganic acid, although in order to synthesize oximes, stoichiometric base is required and a large amount of inorganic salt generates after reaction, which sometimes occurs some problem in process chemistry. On the other hand, oxime was highly stable and known to produce via transoximation reaction by enzyme from which was obtained from silkworm in nature. Non-enzymatic catalytic transoximation is also much attractive methods and have been already reported. However these methods were required harsh conditions and stoichiometric acid. Therefore, we attempt catalytic transoximation to aldehydes under mild conditions.

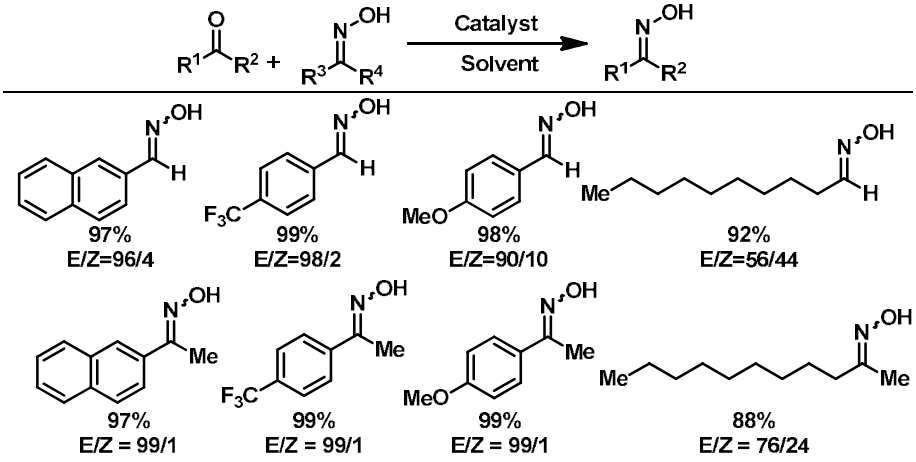
オキシム類は，一般的に高い安定性を持ち，カルボニル化合物の保護基としても知られ[1)]，ベックマン転位によるアミド[2)]やニトリル合成[3)]にも広く利用されている。一般的なオキシムの合成方法はカルボニル化合物とヒドロキシルアミンによる脱水縮合によって合成されるが，ヒドロキシルアミン単体は不安定で爆発性のある化合物である事から，そのリスクの軽減や取り扱いを容易にする為に，その多くは塩酸塩や硫酸塩などの鉱酸塩として用いられている。しかしながら，その使用に際しては化学量論量以上の塩基を必要とし，反応後には大量の塩が生成する事がしばしば問題となる[4)]。そこで，我々は直接ヒドロキシルアミン鉱酸塩の使用を避ける別法として，カルボニル化合物類への触媒的トランスオキシム化反応に着目した。トランスオキシム化反応の副生成物はオキシム反応剤由来のカルボニル化合物を生じるが，低分子量の場合，その留去は減圧下で容易に留去できるだけでなく，回収後アンモオキシメーションによって再生・再利用できる可能性があり，魅力的な合成法である（Figure 1）。これまでにも触媒的トランスオキシム化反応はその報告例があるものの, 当量近い酸触媒や高温で特殊な装置が必要となるなど苛酷な反応条件が求められてきた[5)]。一方，自然界では蚕の蛹に含まれるトランスオキシマーゼによって温和な条件のもと，トランスオキシム化を起こし，オキシムが得られることが知られている[6)]。そこで，我々は酵素反応の例に倣い，温和な条件のもとカルボニル化合物類への触媒的トランスオキシム化反応を目指した。

Figure 1. Oxime synthesis with hydroxylamine acid salt (a) or oxime (b)



触媒的トランスオキシム化反応について種々の反応条件を検討した結果，最適な条件を見出し，基質の汎用性についても高い適用範囲を示し，高収率で目的物を得られることが分かった（Figure 2）。

Figure 2. Scope of substrates for catalytic transoximation



本講演では，その詳細な反応条件の検討や反応機構解析，応用展開について議論する予定である。

References

1) Corsaro, A.; Chiacchio, M. A.; Pistarà, V. *Curr. Org. Chem*. **2009**, *13*, 482-501; 2) Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1886**, *19*, 988-993; 3) Ishihara, K.; Furuya, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *114*, 2983-2986; 4) Cocivera, M.; Fyfe, C. A.; Effio, A.; Vaish, S. P.; Chen, H. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 1573-1578; 5) Goszczyński, S.; Juskowiak, M. *Poland Patent 155466B1*, **1987**; 6) Yamafuji, K. *Nature* **1953**, *171*, 745.

1P-08

不斉酸化反応を有する蛍光菌 HasApf(SanCat-R)

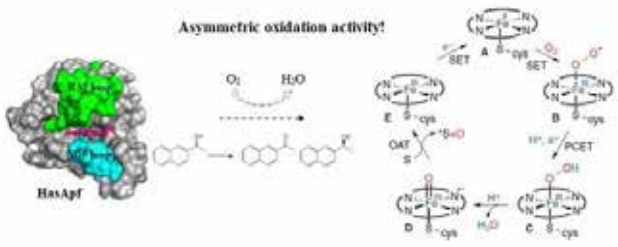
サンヨー食品（株）開発本部開発部 R&D
○永岡宏行

Heterogeneous Enzyme Catalysis using Hemophore HasApf. Application in the Chemoenzymatic Deracemization of sec-alcohols with Sodium Borohydride (SanCat-R).

Hiroyuki Nagaoka*
Sanyo Shokuhin Co., Ltd. R & D, 555-4 Asakura, Maebashi, Gunma 371-0811, Japan
hnagaoka@sanyofoods.co.jp

One of the key structural features that makes cytochrome P450 a good system to activate oxygen and catalyze oxidation reactions is that its heme iron is coordinated by a cysteine ligand in the proximal site and the distal site is open for oxygen binding. For all structures wherein a ligand of hemophore HasA serves as a coordinating ligand, the iron in the proximal site is a histidine and the distal site of the heme is coordinated by a tyrosine. This set of ligands appears to make the heme in HasA an unlikely oxygen-activating system because of the already- coordinated iron.[1] (*SanCat-R*: WAKO-CodeNo. 351-34213(5g))

不斉酸化触媒を有する *SanCat-R*（蛍光菌 HasApf 複合体）の活性中心を探索する目的で “微生物発現蛍光菌 HasApf”を作成、物理化学的解析（ESR、FTIR）を行った。蛍光菌 HasApf ヘムは、近接ヒツチジン（proximal site）と末端チロシン（distal site）の６配位低スピン状態にあり、チトクロームＰ４５０同様、(近接システイン且つ)酸素分子の自由配位可能な末端オープン構造にないため、活性酸素種の反応として充分に議論されてこなかった[1]。今発表では、ホロ HasApf（0.36ｍｇ）／イオン交換水（５mL）／基質２級アルコール（0.4ｍｇ）反応系において、ヘム鉄の低スピン状態（ｇ＝2.8，2.22，1.72）が消失、ＯＨ⁻などの強い配位子場を与える配位子がヘム上下に結合して歪みが生じている為、HasA はヘム鉄活性中心で溶存酸素を活性酸素へ合成できる（Ｐ４５０様の）反応活性種とした。



反応式：Fe^{II} + O_2 → Fe^{III}– OO^- → Fe^{IV}=O（oxidizing *rac*-**1**）→ Fe^{II} + H_2O

更に、*SanCat-R* をプロセス化学的に有用な固定化酵素にする目的で、大腸菌発現 HasA の多孔質セラミック担体への吸着固定化（SanCat-Super）させ、$NaBH_4$ 還元剤とのワンポット・デラセミ化反応を試したので、その成果を報告する[1]。

【参考文献】1. a) H. Nagaoka, *ACS Catal.* 2014, **4**, 553. b) H. Nagaoka, *RSC Adv.* 2014, **4 (31)**, 16333. c) H. Nagaoka, *Dalton Trans.* 2015, **44**, 13384. d) H. Nagaoka, *Catalysts*, 2016, **6(3),** 38.

1P-09

触媒的不斉アルドール反応による 1,3-ポリオール合成法の開発

([1] 東大院薬、[2]ERATO、[3] 北大院薬、[4]ACT-C)
○神崎倭[1]、山本久美子[1]、林禄清[1,2]、三ッ沼治信[1]、松永茂樹[3,4]、金井求[1,2]

Catalytic Asymmetric Cross-Aldol Reactions for the rapid synthesis of 1,3-polyols

Yamato Kanzaki*,[1] Kumiko Yamamoto,[1] Luqing Lin,[1,2] Harunobu Mitsunuma,[1] Shigeki Matsunaga,[3,4] and Motomu Kanai[1,2]

[1]*Grad. Sch. of Pharm. Sci., The Univ. of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan,* [2]*ERATO, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan,* [3]*Fac. of Pharm. Sci., Hokkaido Univ., Kita-12 Nishi-16, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan,* [4]*ACT-C, Tokyo 113-0033, Japan*

kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Catalytic asymmetric cross-aldol reaction between different aldehydes is a straightforward method to access 1,3-polyol structure. However, chemoselective activation of one aldehyde and control of stereoselectivities still remain as extremely challenging problems[1].

Herein we report a copper(I) alkoxide-catalyzed asymmetric cross-aldol reaction. In this system, highly reactive copper enolate[3] is generated through transmetalation of boron precursor which is formed via iridium-catalyzed isomerization[2]. We also applied this system to one-pot sequential aldol reactions. Changing additives made it possible to achieve selective double/triple/quadruple aldol reactions[4]. Mechanistic insight will be also discussed.

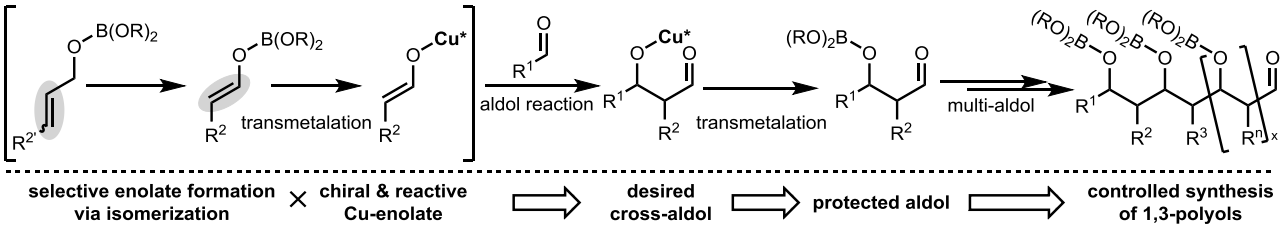
■背景と問題点

医薬品や生物活性物質に頻出する 1,3-ポリオール構造は、原理的にはアルデヒド間での連続的なアルドール反応によって一挙構築が可能である。しかしながら、異なるアルデヒド間での選択的なエノラート生成や自己縮合の制御は未だ困難であり [1]、さらに連続反応後の生成物は糖類似の環状構造を形成しアルデヒド部位が不活性化されてしまうため、更なる連続反応の達成には一段階ごとに水酸基を保護する必要があった。

■反応設計

我々はアリルアルコール誘導体からの異性化によってホウ素エノラートを発生 [2] させることで、異なるアルデヒド間での選択的なエノラート生成の問題を解決することとした。また、生成したホウ素エノラートをトランスメタル化により銅(Ⅰ)エノラートとして活性化 [3] することで、高い反応性と高度な立体制御が実現できると考えた。さらにアルドール付加後、触媒回転と同時に水酸基がホウ素部位によって反応系中で保護されるため、環状構造の形成によるアルデヒドの不活性化も抑制でき、連続反応を達成するにあたって一段階ごとの保護工程が不要になると考えた(Scheme1)。

Scheme 1. Strategy for Catalytic Asymmetric Cross-Aldol Reaction

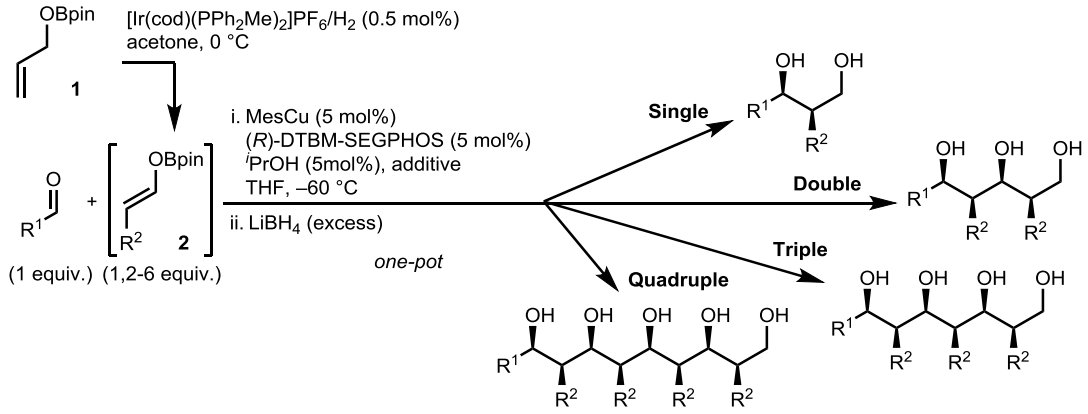


■結果(異種アルデヒド間触媒的不斉アルドール反応)

検討の結果、宮浦らの条件を用いて **1** は **2** へと速やかに異性化することが確認された(Scheme2)。銅触媒存在下、**2** を用いると種々のアルデヒドに対して高いジアステレオ/エナンチオ選択性でアルドール反応が進行した。また本反応では、1 当量の ^{i}PrOH を添加した際に収率が大幅に向上することがわかっているが、プロトン源として *p*-メトキシフェノールを用いると 2 連続反応が、またプロトン源の代わりに適切な 3 級アミンを添加することで、触媒的不斉 3 連続および世界初の 4 連続アルドール反応が選択的に進行することを見出した。

発表では、基質適用範囲および添加剤の変更による反応機構の変化についても述べたい。

Scheme 2. Catalytic Asymmetric Cross-Aldol Reactions



■結語

我々はイリジウム触媒を用いたアリルアルコール誘導体の異性化により系中でホウ素エノラートを選択的に発生させ、これを銅(Ⅰ)エノラートとして活性化することで異種アルデヒド間触媒的不斉アルドール反応を達成した。さらに適切な添加剤の選択により 2 連続、3 連続、および世界初となる 4 連続アルドール反応が進行することを見出した[4]。

■参考文献

1) Trost, B. M.; Ferreira, E. M.; Guitierrez, A. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600.

2) (a) Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10275. (b) Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2974.

3) (a) Krüger, J; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837. (b) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164.

4) Lin, L.; Yamamoto, K.; Mitsunuma, H.; Kanzaki, Y.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15418.

1P-10

オセルタミビルの超迅速 60 分ワンポット合成

東北大学大学院理学研究科
○小笠原新・林雄二郎

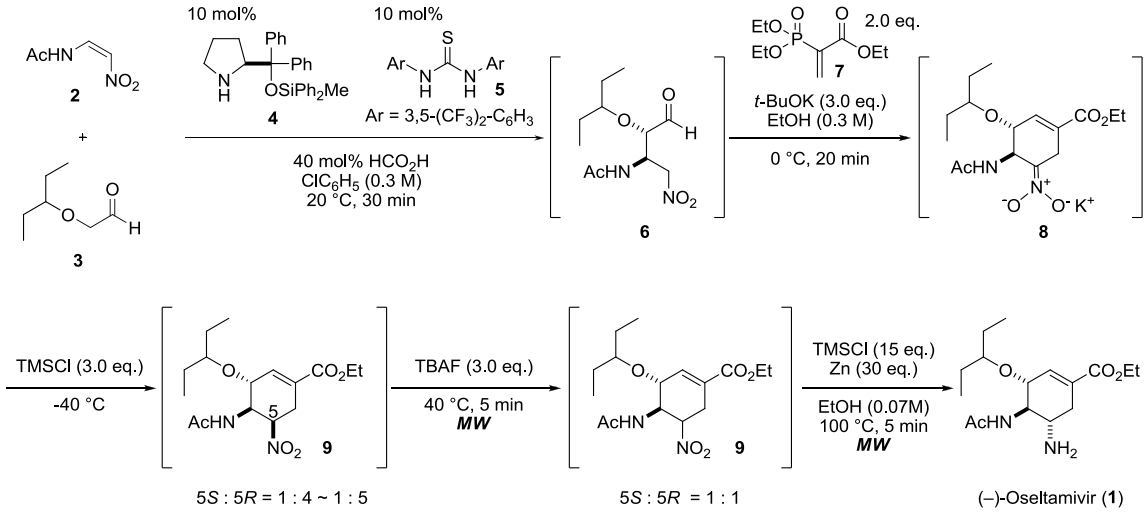
60 Minutes for the Total Synthesis of (–)-Oseltamivir

Shin Ogasawara*, Yujiro Hayashi
Development of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University, 6-3 Aramaki-Aza, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan
sogasawara@dc.tohoku.ac.jp

(–)-Oseltamivir has been extensively used worldwide for the treatment of influeneza. To achieve the short-time synthesis of (–)-oseltamivir, previous one-pot procedure was improved by adopting an alternative method for a rapid isomerization to obtain desired configuration. The addition of a catalytic amount of thiourea derivative accelerated the asymmetric Michael reaction rate without decreasing diastereo- and enantioselectivity. All reactions were optimized in terms of not only yield and selectivity, but also reaction time. (–)-Oseltamivir was successfully obtained for only 60 minutes without isolating any intermediates.

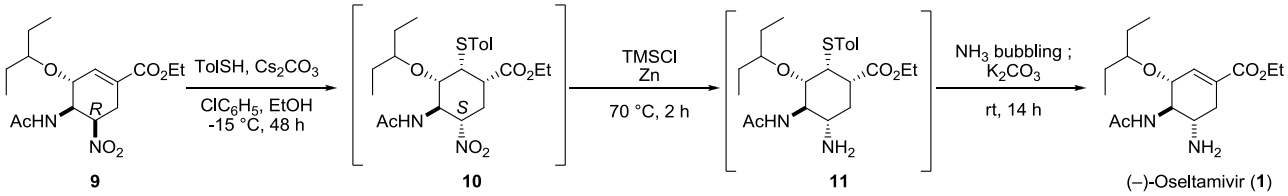
オセルタミビルはインフルエンザ治療薬として世界中で幅広く使用されている。その有用性とシクロヘキセン上に３つの連続した不斉中心を持つユニークな構造から、多くの研究グループによりオセルタミビルの多様な合成法が研究されている。一方で、有用な化合物を短時間で合成することは有機化学者にとって理想の１つである。我々は 2013 年にオセルタミビルの効率的な合成手法としてワンポット合成を報告した。[1)] ワンポット合成は同一容器に順次試薬を投入するため、実験操作の簡略化だけでなく、出発原料から目的物までに後処理工程を一切行わず、中間体の精製・単離を必要としないために合成時間短縮に効果的である。しかしながら、本手法を用いてもオセルタミビルの合成には 57 時間必要であった。今回、我々は本手法を更に改良し、オセルタミビルをワンポット 60 分で短時間合成することに成功したので報告する。

Scheme 1 にオセルタミビル(**1**)の短時間合成の概要を示した。ニトロアルケン **2** とアルコキシアルデヒド **3** の不斉 Michael 反応は触媒量のプロリン誘導体 **4** とギ酸を添加することで高収率・高選択的に進行する。更にこの条件下にチオウレア誘導体 **5** を触媒量添加することにより、ニトロアルケン **2** を活性化させることで選択性を失わずに、反応時間を 30 分に短縮することができた。続く Michael 反応と分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応のドミノ反応により、一挙にオセルタミビルに必要な全炭素を導入したシクロヘキセン **8** を得た。得られたシクロヘキセン **8** の同一容器に TMSCl を添加することで系内に HCl を発生させ、ニトロナート部位を速やかにプロトン化した。しかしながら、得られたニトロシクロヘキセン **9** のニトロ基のα位は期待する立体とは反対である 5*R* 体が



Scheme 1 : Five reaction steps in one-pot sequence, Total yield 15%, Total time 60 minutes

優先された。従来の手法[1)]では、トルエンチオールのマイケル反応により 5*R* 体から期待する 5*S* 体への変換を誘導し（**9** → **10**)、 ニトロ基を還元した後（**10** → **11**）に、チオール部位をレトロマイケル反応により脱離することでオセルタミビル(**1**)を立体選択的に得ていた(scheme 2)。この方法では高選択的、高収率で得られるが、付加反応及び脱離反応に長時間を要する。



Scheme 2 : Isomerization of 5*R* to 5*S* in the previou synthesis.

短時間合成を目指すならば、トルエンチオールの付加反応を省略することが望ましいと考え、塩基による異性化を行い、*S* 体への変換を試みた。*R* 体と *S* 体のエネルギー差が小さいことから、完全に異性化させることは難しかったものの、異性化条件を種々検討した結果、TBAF を用いることで *R* 体と *S* 体を 1 ： 1 に異性化をすることを確認した。また、マイクロウェーブ照射条件下で実施することで異性化時間を 5 分に短縮することができた。最後に、ニトロ基の還元反応をマイクロウェーブ照射条件下で迅速に完結させ、目的物であるオセルタミビル(**1**)を 5 段階、ワンポット、総反応時間 1 時間、総収率 15%で得ることに成功した。

1) T. Mukaiyama, H. Ishiakwa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789.

1P- 11

異種炭素四置換オレフィン型アクリロニトリルの合成とその反応機構

龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻
○遠藤 直輝・金浦茉央・岩澤 哲郎

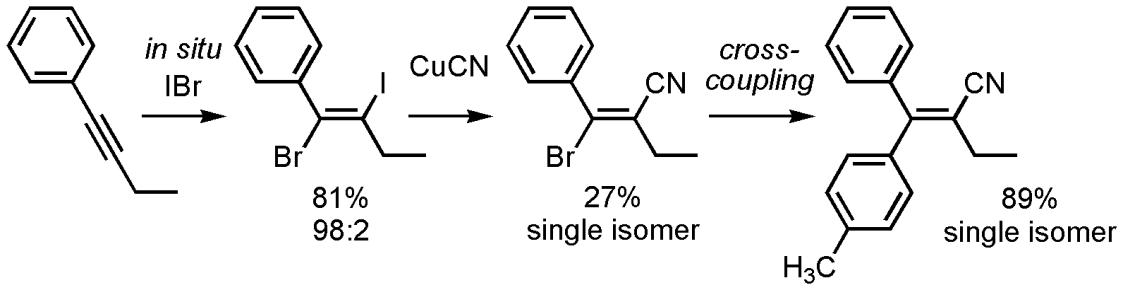
Elucidation of reaction process through beta-halogen elimination in CuCN-mediated cyanation of (*E*)-1-bromo-2-iodoalkene.

Naoki Endo*, Mao Kanaura, Tetsuo Iwasawa
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Tetrasubstituted olefins bearing four different carbon-linked groups have played an important role in organic chemistry. Despite the significance of the differentially all-carbon tetrasubstituted alkenes, their synthetic availability still remains a challenge. Herein we report on a vinylic Rosenmund-von Braun reaction of (*E*)-1-bromo-2-iodoalkene is described, including a description of stereoselective synthesis of differentially all-carbon tetrasubstituted acrylonitriles. We investigated the product structures on the basis of crystallographic analyses and revealed that copper cyanide would form bifurcated paths to deliver the isomeric mixtures.

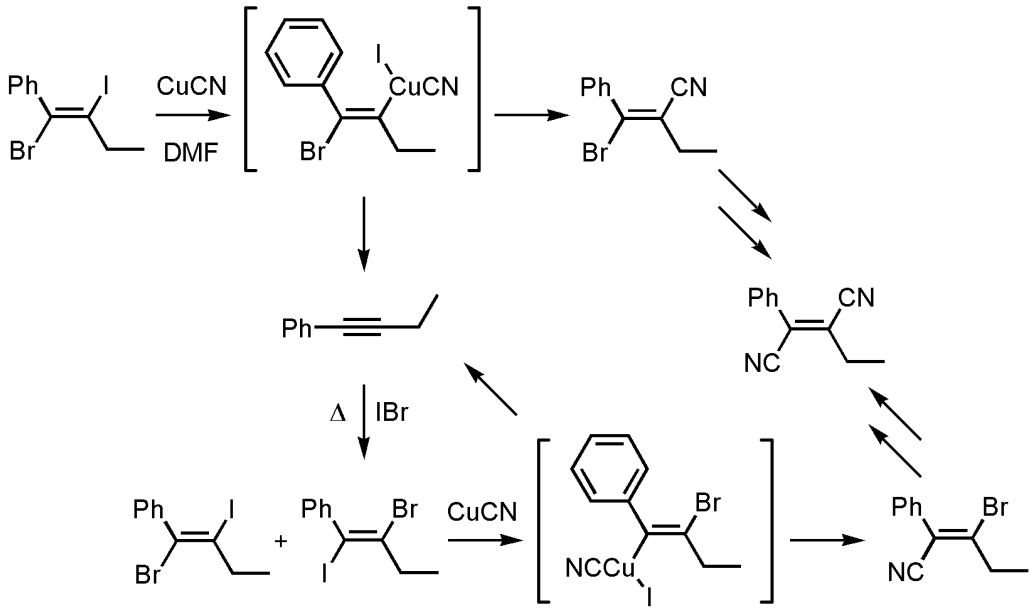
異なる四つの炭素原子が結合したオレフィン類は医薬品化学、材料化学、合成化学といった各種分野において非常に重要な化合物である。しかしながら、その位置および立体選択的な合成は未だ一般化されておらず、難しい課題として知られている [1]。特に「脂肪族」且つ「鎖状」の異種炭素四置換アルケンに関してはカルボメタル化やオレフィンメタセシス、カルボニルオレフィン化といった金字塔の反応方法でさえ立体制御が難しく、異性体混合物が生じてしまう。こういった現状に対して有効な方法論の一つに「テンプレート合成法」が提唱されている。これはハロゲン元素などを選択的に導入したテンプレート分子を足場として、順次置換反応に処すことで立体を保持したまま四つの異なる炭素型置換基をもつオレフィンに誘導するという方法である。そのため、特長ある足場分子による合成手法が少しずつ開発されている。当研究室ではここ数年、この特長ある足場分子の開発に取り組んできた。その過程で、市販の単純脂肪族内部アルキンを出発原料とし、入手容易な市販の TMSBr と NIS を加えると、高い選択性をもってビシナル位にヨウ素と臭素が結合した化合物をグラムスケールで得られるという手法を過去に報告している [2,3]。

今回我々はこの手法により合成した(*E*)-1-ブロモ-2-ヨードアルケンを足場としシアン化銅を作用させることで、ヨウ素選択的なシアノ化反応（Rosenmund-von Braun 反応）が進行するかどうかについて検討を行った。結果、低収率ながら目的としたシアノ化体を得ることができ、続く臭素原子の炭素置換基への変換を通して、異種炭素四置換アルケン型アクリロニトリルへと誘導することに成功した[4]。



Scheme 1. Stereo-defined synthesis of differentially all-carbon tetrasubstituted acrylonitriles.

本反応の反応機構について、X 線結晶構造解析をベースとして検討をしたところ、Scheme 2 に示す通りの反応経路がもっともふさわしいのではないかと考えている。要点は、(*E*)-ビニル銅種が還元的脱離を起こして目的物を与える経路と、β ハロゲン脱離を起こして副生成物を与える経路との二通りを与える点である。



Scheme 2. Plausible reaction paths.

References

1. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745.
2. Ide, M.; Yauchi, Y.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3262-3267.
3. Ide, M.; Yauchi, Y.; Shiogai, R.; Iwasawa, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8532-8538.
4. Endo, N.; Kanaura, M.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 483-486.

1P－12

パラジウム担持モノリス型イオン交換樹脂の触媒活性

オルガノ（株）開発センター[1]、岐阜薬科大学・薬品化学研究室[2]
○高田仁[1]・若山史佳[2]・伊藤良[2]・澤間善成[2]・門口泰也[2]・佐治木弘尚[2]

Catalytic Activities of Palladium-supported Monolithic Ion Exchange Resin

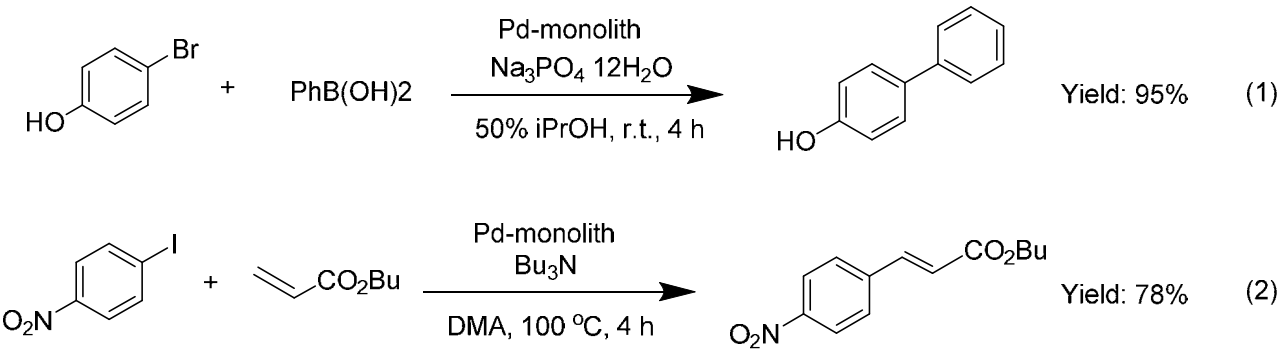
Hitoshi Takada[1]*, Fumika Wakayama[2], Ryo Ito[2], Yoshinari Sawama[2], Yasunari Monguchi[2], Hironao Sajiki[2]
[1]R&D center, Organo Corporation, 4-4-1 Nishionuma, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa, 252-0332, Japan.
[2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University.
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan.
takada-h@organo.co.jp

We have developed a palladium-supported monolithic cation (Pd-KM) and anion (Pd-AM) exchange resin as catalysts. Catalytic activities of Pd-KM and Pd-AM for hydrogenation and cross-coupling reactions such as Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck reaction were investigated. These catalysts indicated efficient catalytic activities toward various cross-coupling reactions. As for hydrogenation, specific chemoselectivities were observed between Pd-KM and Pd-AM. The hydrogenation of diphenylacetyrene was proceeded efficiently within 1 min by the use of a flow reaction system.

イオン交換樹脂は水処理の分野においては非常に良く知られた材料であり、純水や超純水の製造に使われるほか、化学工業分野でも酸触媒、塩基触媒として利用されている。特に超純水分野に置いては近年では超純水の水質に対する要求が厳しくなってきており、水中の酸化性物質が問題視される場合もある。たとえば超純水の製造工程で微量に発生する過酸化水素はパラジウム微粒子を担持させたイオン交換樹脂で分解されることが報告されている。我々はこれまでに連続した細孔構造を有するモノリス状イオン交換樹脂の開発をしてきており、これにパラジウムを担持したパラジウム担持モノリス触媒の過酸化水素分解能力が非常に優れていることを報告している。

一方、パラジウム担持触媒は自動車触媒や医薬品、化成品合成用の触媒として工業的に重要なことは良く知られている。我々はパラジウム担持モノリス触媒の有機合成反応への展開に向けて、パラジウム触媒による代表的反応である接触水素化、およびカップリング反応についての検討を行った。

触媒担体となるモノリス型イオン交換樹脂は陽イオン交換タイプと陰イオン交換タイプの２種類があり、どちらのタイプに対してもパラジウムを担持させることができる。以降陽イオン交換タイプ、陰イオン交換タイプのモノリスにパラジウムを担持させた触媒をそれぞれ Pd-KM、Pd-AM と略記する。



式（1）、（2）に示したような鈴木-宮浦反応、溝呂木-Heck 反応の他に Cu フリー条件で薗頭型の反応も進行した。

続いて接触水素化反応について、様々な還元性官能基を持つ基質を使って官能基選択性を確認した。Pd-KM は Pd/C と比較すると触媒活性はやや低いが、多くの官能基を水素化することができる。一方 Pd-AM は特異な官能基選択性を示した（**Figure 1**）。ジフェニルアセチレンの接触水素化をモデル反応として、これらの Pd 担持モノリス触媒をフロー反応触媒として適用したところ、いずれも、接触時間 1 min でジフェニルエタンが高収率で得られる事が明らかになった（**Figure 2**）。

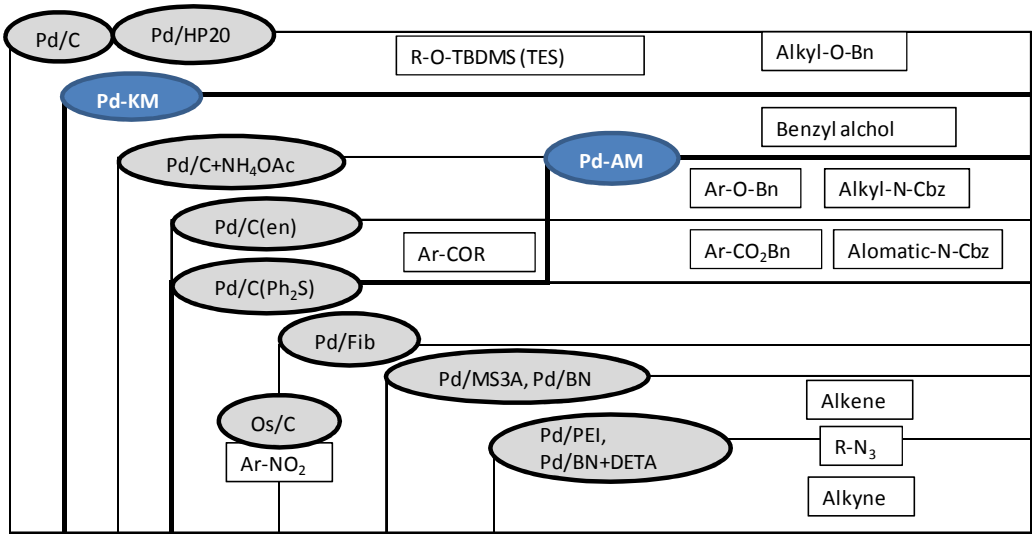
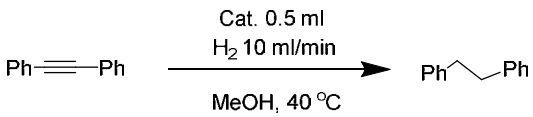


Figure 1.　各種接触水素化触媒と官能基選択性



Catalyst	Time (min)	Yield (%)
Pd-KM	1	96
Pd-AM	1	82

Figure 2.　Pd 担持モノリス触媒の接触水素化（フロー反応）

1P- 13

不均一系触媒による芳香環 C–H 結合の酸素酸化反応の開発

[1] 徳島文理大薬、[2] 九大院総理工、[3] 九大先導研
○松本健司 [1]・太刀川祥平 [2]・飯山晃生 [1]・吉田昌裕 [1]・新藤充 [3]

Aerobic oxidation of aromatic C−H bonds catalyzed by heterogeneous metal catalysts

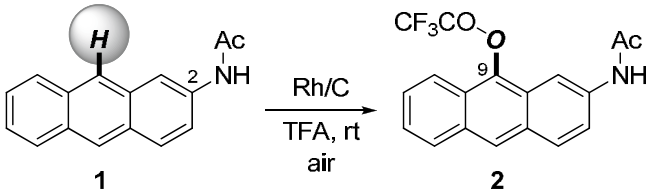
Kenji Matsumoto[1]*, Shohei Tachikawa[2], Kosei Iiyama[1], Masahiro Yoshida[1], Mitsuru Shindo[3]

[1] Faculty of Pharmaceutical, Tokushima Bunri University, 180 Nishihama-Boji, Yamashiro-cho, Tokushima 770-8514, Japan, [2] Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, [3] Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University, 6-1, Kasugako-en, Kasuga, Fukuoka 816-8580
kmatsumoto@ph.bunri-u.ac.jp

Recently direct C−H bond functionalization of arenes has received many attentions as one of the most powerful methods for the formation of C−O bonds. Although the significant progress has been achieved, there are only few heterogeneous metal catalyzed C−H oxygenation reactions. We report the first heterogeneous metal-catalyzed direct trifluoroacetoxylation of arenes with O_2 as a terminal oxidant under mild conditions. This method is advantageous compared to the existing C−H bond oxygen-functionalization methods because of the facile recyclability and reusability of heterogeneous catalyst, and provides an operationally simple and efficient approach for the synthesis of the valuable products.

高度に官能基化されたπ共役化合物は、医薬品や機能物質材料を創製する上で極めて重要な化合物群である。芳香環の C–H 結合を切断し直接的かつ触媒的にヘテロ元素を導入する反応は、入手容易な原料から短工程で官能基化できるため、省工程かつ原子効率の優れた合成法として近年盛んに研究されている。しかし、不均一系触媒による芳香族化合物の直接官能基化反応はほとんど報告されていない。我々は最近、固定化触媒による空気酸化型脱水素ビアリールカップリング反応を見出し、ホモカップリング反応に加えてクロスカップリング反応による非対称ビアリールの高選択的合成法の開発に成功している[1,2]。今回、不均一系触媒存在下、酸素を共酸化剤とする芳香環の酸素官能基化反応を見出したので報告する。

2-アセトアミドアントラセン **1** を空気雰囲気下トリフルオロ酢酸（TFA）中で Rh/C 触媒を作用させたところ、期待したカップリング体は全く得られず、予想外にも 9 位が直接トリフルオロアセトキシ化された **2** が生成した（Scheme 1）。芳香

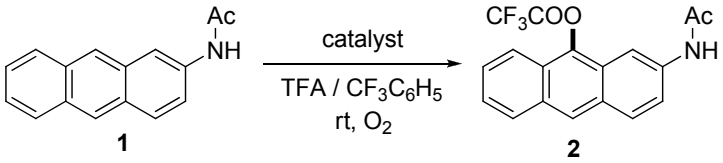


1 **2**

Scheme 1　Rh/C 触媒による直接酸素酸化反応

環の直接アシロキシ化反応としては、化学量論量以上の超原子価ヨウ素試薬や $Tl(TFA)_3$ 等の重金属塩を用いる方法が定法であったのに対し、本反応は空気中室温という温和な条件下で触媒的に進行した点で特徴的である。また、アントラセンの酸化は通常 9,10-アントラキノンまで変換されるため、直接的な酸素官能基化反応は容易でない。そこで本 C–H 酸素官能基化反応の反応条件を精査した（Table 1）。室温、酸素雰囲気下で様々な不均一系金属触媒を検討したところ、5% Rh/C 触媒（10 mol%）を用いた時に最も円滑に進行し最高収率 76%と良好な収率で **2** を与えた（entries 1–6）。分子触媒の 1 つである $[Rh(TFA)_2]_2$ を用いると **2** の収率は大幅に低下した（entry 7）。なお、触媒非存在下では **1** の C–H 酸化反応は全く進行しなかったことから金属触媒は必須である（entry 8）。以上より、本反応には不均一系触媒の中でも Rh/C が最も有効であることが分かった。

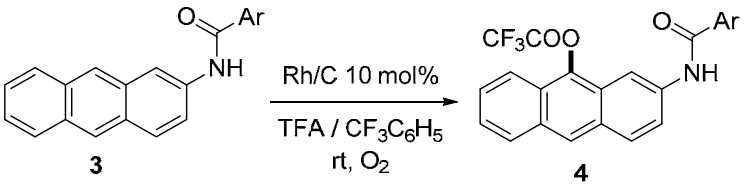
Table 1　触媒の検討



1　　**2**

entry	catalyst	mol %	time (h)	yield (%)
1	5% Rh/C	10	3	76
2	3% Cu/C	10	24	47
3	5% Ru/C	10	24	58
4	10% Pd/C	10	24	14
5	5% Pt/C	10	19	20
6	PtO_2	10	25	73
7	$[Rh(TFA)_2]_2$	5	20	8
8	–	–	38	no reaction

Table 2　Rh/C 触媒の再利用実験



3　　**4**

Ar = 2,4-$(MeO)_2C_6H_4$

recycle	0	1	2	3	4	5	6	7	8
yield (%)	89	92	85	82	76	82	78	67	62
time (h)	1	3	3	7	10	10	24	24	48

2-アセトアミド体 **1** だけでなく、種々の 2-ベンズアミド体 **3** や無置換アントラセンのトリフルオロアセトキシ化反応も進行したことから本反応は高い一般性を有することが示唆された。また、本酸化反応に使用する 5% Rh/C 触媒は、少なくとも 8 回の回収・再利用が可能であったことから、不均一系触媒として実用的な特性も確認することができた（Table 2）。

以上のように、酸素を共酸化剤に用いた不均一系触媒による直接酸素官能基化反応を見出した。アントラセン 2 位のアシルアミノ基は配向基として機能し、9 位選択的に進行することを明らかにした。本反応は温和な条件下における芳香環への置換基導入法として新たな手法の 1 つとなることが期待される。

Reference

1. K. Matsumoto, K. Dougomori, S. Tachikawa, T. Ishii, M. Shindo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4754–4757.

2. K. Matsumoto, M. Yoshida, M. Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5272–5276.

1P- 14

フロー合成装置を用いた様々なタイプの脱水縮合反応への適用

第一三共（株）プロセス技術研究所
○小倉友和・鵜飼和利・中山敬司

Application to Various Dehydration Condensation in Flow Reactor

Tomokazu Ogura*, Kazutoshi Ukai, Keiji Nakayama
Process Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division.,
DAIICHI SANKYO CO., LTD.
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan
ogura.tomokazu.dd@daiichisankyo.co.jp

The flow synthesis is a suitable methodology for continuous multi-step process, and can get target compounds from the injection of raw materials at one sweep[1]. However, the switch from batch methods to flow methods in each reactions and the accumulation of the know-how are necessary for the realization.
Here in this report, we applied the flow synthesis to various dehydration condensation reactions (acetal synthesis, imine-enamine synthesis, Knoevenagel condensation) in high yields.

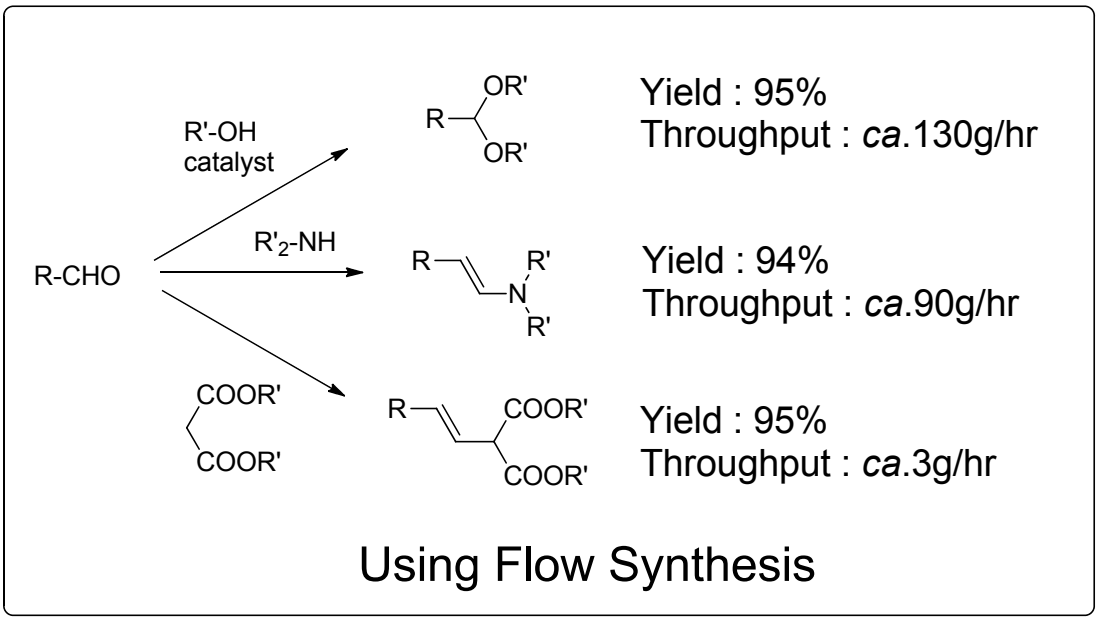
脱水を伴う縮合反応に関する実製造プロセスでの適用例は多く、そのほとんどが一般的な有機合成手法であるバッチ法での実施である。脱水縮合反応の例としては Knoevenagel 縮合反応から、カルボニル化合物のアセタール保護、アミンとの反応によるイミン・エナミンの生成などが挙げられる。

しかし、アセタール反応のような平衡反応として水が関与する場合は共沸脱水操作等で水を除去する必要があり、生成する化学種が水に不安定な場合は直ちに水の除去が必要といった、バッチ法では操作の負荷や合成の難易度が高いものもある。

一方、フロー法は脱水剤や樹脂を詰めたカラムリアクターに原料の溶液を通過させることで共沸脱水操作なく、穏和な条件で速やかに目的の脱水反応が進行する。

フロー法の他の特徴としては、カラムリアクターに詰めた少量の触媒を原料がカラム内を通過する際に装置特性上多量の触媒と反応出来ること、装置の高い除熱効率などから neat 条件かつ理想的な化学当量比で反応を行うことも出来る。このように溶媒も使用せず、触媒や脱水剤の溶出もない条件では後処理操作が不要で、得られた溶液をそのまま単離可能であり、次の工程への連続プロセスも可能となる。

今回、下記に示すようなタイプの脱水縮合反応をフロー法を用いて実施したので、それらの結果と反応のモニタリング例、使用している装置等を併せて報告する。



①アセタール合成

オルトギ酸エステルと対応するアルコールを溶媒として用いた例及び脱水剤と対応するアルコールを試薬量用いた例で反応を行った。反応はほぼ定量的に進行し、1 時間で約 130g の基質を合成することも可能であった。

②イミン・エナミン合成

イミン・エナミンの速やかな生成と、副生する水によるアルデヒドの再生による塩基性下で自己アルドール縮合が競争し、収率が低下し得る反応に対してフロー合成を適用した。脱水剤を用いることで、反応と同時に水分も除去し、高収率・高効率で速やかに目的の生成物が得られた。

③Knoevenagel 縮合

水の副生がさほど生成物の生成平衡に不利ではない Knoevenagel 縮合の場合も同様に目的の化合物が高収率で得られた。

本報告は、バッチ法ではありふれた反応例であるが、方法論的に利点を有するフロー法での反応例の拡充により、多工程連続フロー合成法確立の一助となれば幸いである。

Reference:

1) Neal G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 852-869.

1P- 15

ファインバブル手法を用いた効率的気相－液相反応のメカニズム解明

静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻
○仁科裕樹・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・間瀬暢之

Elucidation of mechanism in gas-liquid phase organic transformations with fine bubbles

Yuki Nishina*, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

Fine bubbles (FB) possess excellent gas dissolution properties in comparison with centimeter and millimeter sized bubbles. We have developed autoclave-free gas-related multiphase reactions such as aerobic oxidation, photooxidation, and hydrogenation using FB. According to measurements of the number of ultra fine bubbles (UFB) and of dissolved gas concentration in various solvents, it was found that the microbubbles (MB) generated by MB generator could maintain supersaturation because the MB shrink to UFB, which then continuously dissolve into liquid phase.

気相－液相反応は、気相を導入することで反応を開始でき、気相を取り除くことで反応を停止できる。したがって、生成物との分離精製が容易であり、シンプルかつクリーンなグリーンケミストリー指向の反応様式である。18 世紀の産業革命の頃に耐圧容器が実用化されて以来、耐圧容器中、高圧下で気相を溶解させることにより気相－液相反応は効率化されてきた。しかし、従来法は安全／コストの面に課題がある。本課題を解決するためには、難溶性の気体をシンプルかつ効率的に分散／溶解させることが重要である。そこで我々はファインバブル（FB）を用いた常圧下での新規気相－液相反応手法を開発した（Figure 1, 上）。FB は直径 50 μm 以下の気泡であり、優れた気体溶解性、液相に長時間滞留など特異な性質を有する。気相が関与す

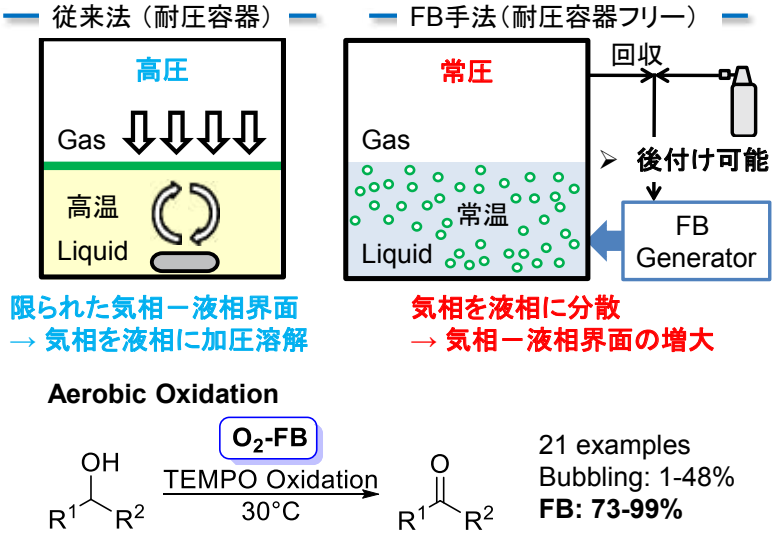


Figure 1. 従来法とFB手法（上）、FB手法の適用範囲（下）

る多相系有機合成反応に FB 手法を適用した結果、空気酸化において bubbling 気体導入手法と比較し、約 3 倍の反応効率化を常圧下で達成した（Figure 1, 下）[1]。

これまで有機合成に FB 手法を適用した例は少なく、有機溶媒中の FB の挙動は未解明であることから、今回、FB 手法による反応性向上メカニズムを考察した。FB 発生装置から発生した FB が自己加圧効果によりウルトラファインバブル（UFB）化し、液相中に溶解することで飽和状態になると考えた。さらに、反応により溶存気体が消費されても、系中に滞在し続けている FB が連続的に液相に溶解するため飽和状態を維持できることが反応性向上に寄与していると推定した。本予測を明らかにするために、異なる FB 発生量となる反応条件を設定し、UFB 数、溶存水素濃度、収率を定量化することで UFB の効果を追究した。モデル反応としてスチレンの接触水素化を選択し、液中のナノ粒子を観測できる NanoSight（ミクロブラウン運動トラッキング解析法）を用いて UFB 個数の定量化をした。その結果、UFB が最も多く観測される条件にて、溶存水素濃度が高くなり、高収率になることが明らかになった（Table 1, entry 3）。

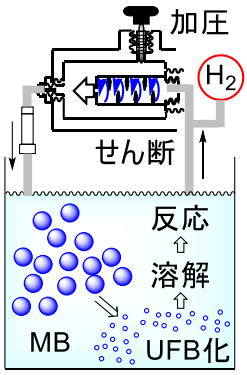
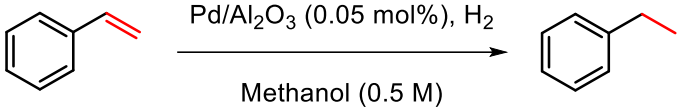


Table 1. スチレンの接触水素化におけるUFB数の水素濃度および収率への影響

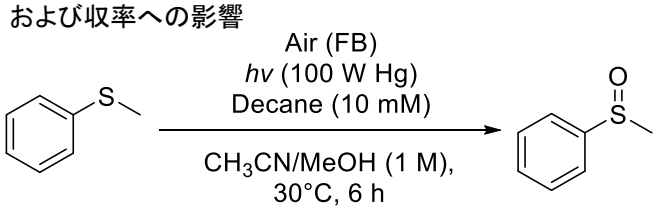


Entry	加圧 (MPa)	せん断	UFB (10^7個/mL)	最大水素濃度 (%)[a]	収率 (%)
1	0	なし	0.00	61	27
2	0	あり	0.32	87	62
3	0.3	あり	2.38	123	99

[a] 水中での測定

光酸化反応においても同様に UFB 数の溶存酸素濃度および収率に与える影響を調査した。光が照射される常圧部分が反応場であることから、UFB 数のみによる反応性への影響を詳細に考察できる。結果、UFB が観測されない条件では、最大酸素濃度及び収率は同程度であった（Table 2, entries 1, 2）。一方、UFB が観測された条件ではされない条件と同程度の最大溶存酸素濃度であったが、反応速度定数が 2.5 倍に向上した（entry 3 vs. 1, 2）。したがって、反応により溶存酸素が消費された際、系中に滞在し続けている UFB が連続的に液相に溶解することで溶存酸素濃度が飽和に維持され、反応性向上に寄与することが明らかとなった。本手法は、耐圧容器フリーの常圧下、安全／低エネルギー消費型／低環境負荷型な反応プロセスであり、様々なファインケミカルズ合成への貢献が期待される。

Table 2. スルフィドの光酸化におけるUFB数の酸素濃度および収率への影響



Entry	加圧 (MPa)	せん断	UFB (10^6 /mL)	最大酸素濃度(%)[a]	収率 (%)
1	0	×	0.00	99	7.1
2	0	○	0.00	104	7.4
3	0.5	○	7.48	104	18.8

[a] CH_3CN/MeOH (*v*/*v*, 5:1)中での測定

1) (a) Mase, N.; Mizumori, T.; Tatemoto, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2086. (b) Mase, N.; Isomura, S.; Toda, M.; Watanabe, N. *Synlett* **2013**, *24*, 2225. (c) Patent application number: 2011-158551, 2012-140292, 2013-152163, and 2014-46542.

1P- 16

フロー型マイクロ波応用有機合成装置を用いた

触媒フリー反応と反応条件最適化手法の開発

静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻
○増田嗣也・阿部雅斗・武田和宏・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・間瀬暢之

Catalyst-free reactions and rapid optimization analysis using continuous flow microwave reactor

Tsuguya Masuda*, Masato Abe, Kazuhiro Takeda,
Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

In the recent chemical and pharmaceutical industries, a sustainable process is required instead of the past mass production/consumption process. Microwave-assisted organic synthesis has been widely applied to various organic reactions due to many advantages; however, scaling up is restricted due to the penetration depth of microwave. Therefore, this study focused on the microwave-assisted continuous flow synthesis for large-scale synthesis. Acetylation in a short time was achieved with the productivity of ~6.4 kg/day. Then, a reaction optimization method using real-time monitoring is also investigated. Based on design of experiments, optimum condition was identified by 14 experiments in several hours.

近年の化学／医薬品産業では、これまでの大量生産／大量廃棄型プロセスから少量多品種、高効率、持続可能な有機合成生産プロセスへの移行が望まれている。高効率な物質生産手法の一つとして、マイクロ波有機合成がある。しかし、マイクロ波の浸透深さに制限があることから大スケール化は困難であった。我々はフラスコを用いたバッチ方式ではなく、パイプを用いたフロー方式のマイクロ波有機合成により、この問題を解決できると考え、本研究において少量多品種合成と難合成のフロー化ならびに反応条件の迅速最適化を追究した（Figure 1）。これにより、医薬品用途　～1 kg/d、特殊化成品用途　～10 kg/d の要望を満たすフローシステムの構築を目指した。

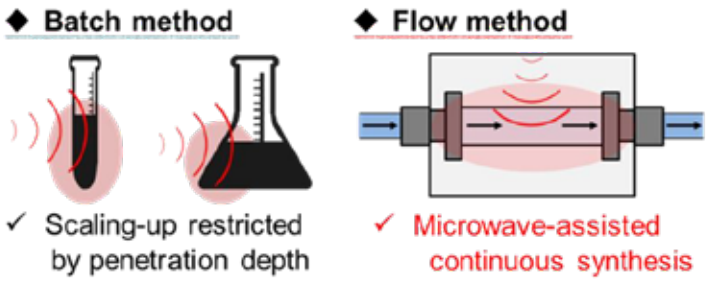


Figure 1. Microwave-assisted continuous flow synthesis

本研究では、（株）サイダ・FDS が設計／開発した「マイクロ波応用フロー型有機合成装置」を用いた。まず、保護／脱保護は医薬品合成過程の約 20%を占め [1]、効率的かつ定量的な手法が求められることから、スケールアップフロー合成のモデル反応としてアルコールのアセチル化を検討した。無水酢酸を用いたアセチル化において一級、二級アルコール、フェノール性水酸基の反応が定量的に進行し、さらにバッチ条件では反応が進行しなかった三級アルコールについても高収率化を達成した。また、各反応系において 2.9~6.4 kg/day (1.1~2.3 ton/year)の収量を得た（Figure 2）。

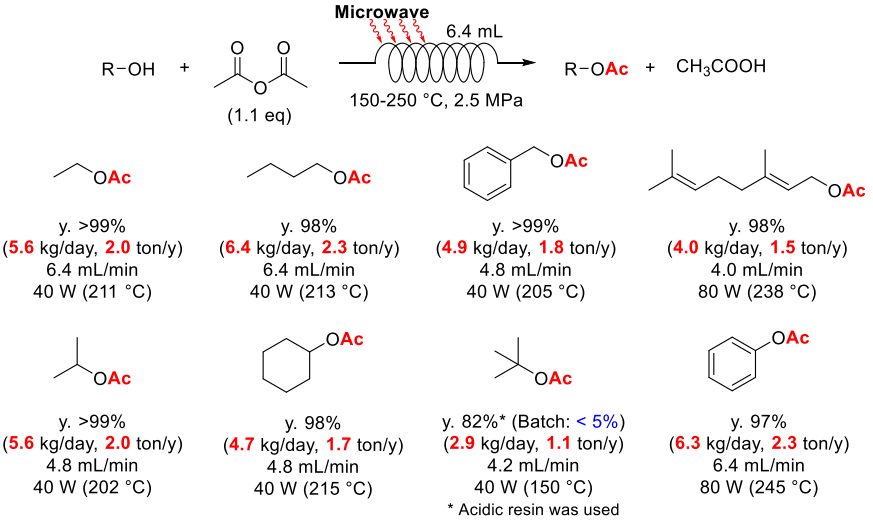


Figure 2. Acetylation of various alcohols

続いて、フロー法による反応条件最適化手法の確立を目指した。フロー法は反応条件を厳密かつ容易に変更可能であることから条件検討に適した手法であり、リアルタイムモニタリングと化学工学の知見に基づく評価を併用することにより最適条件を迅速に特定できると考えた。そこで、アルカロイドや医薬品合成に広く用いられる Fischer インドール合成 [2]をモデル反応として条件を最適化した。実験計画法に基づいた 14 回の条件検討（トータル 3 時間）と、曲面近似による条件最適化の結果、6.2 mL/min, 250 °C, 収率>99%の最適条件を特定した（Figure 3）。本結果は、これまでの最適条件（収率 83%）を上回り、迅速に最適反応条件を特定できることを明らかにした。本手法により基質ごとの最適条件特定、さらには低収率バッチ反応の最適条件探索等への応用が期待される。

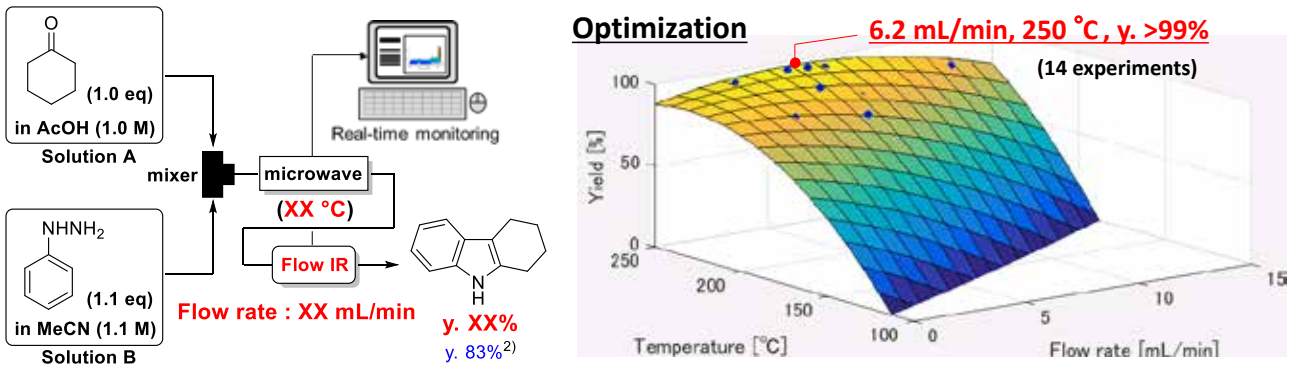


Figure 3. Optimization of Fischer-indole synthesis

1) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

2) Yokozawa, S.; Ohneda, N.; Muramatsu, K.; Okamoto, T.; Odajima, H.; Ikawa, T.; Sugiyama, J.-i.; Fujita, M.; Sawairi, T.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Egi, M.; Akai, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10204.

1P- 17

アルデヒドからニトリルへの簡便な触媒的官能基変換試薬の開発

龍谷大学
○富樫晃典，大石尚輝，兵藤憲吾，内田欣吾

Facile Transformative Reagents for Functional Group from Aldehydes to Nitriles

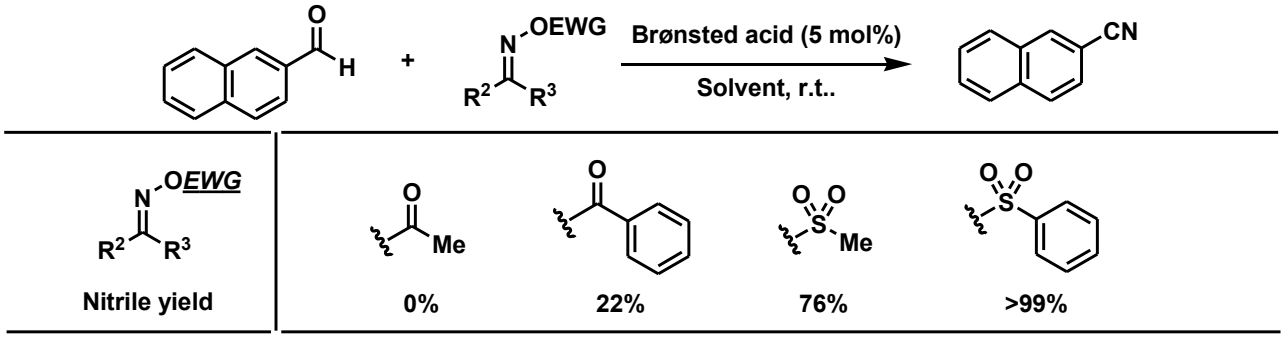
Togashi Kosuke*, Oishi Naoki, Kengo Hyodo, Kingo Uchida
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
1-5 Yokotani, Seta Oe-cho, Otsu, Shiga, 520-2194, Japan
hyodo@rins.ryukoku.ac.jp

The nitrile group is an important functional groups, which exists in many natural products and biologically active molecules. The aldehyde is one of the ideal starting material from its substrate diversity and availability of easy on synthesis of nitrile. However conversion of aldehydes into nitriles have been known methods such as using the unstable explosive hydroxylamine and derivatives with metal catalyst in harsh conditions. Therefore, we have developed a reagent that enabled direct functional groups transformation to nitriles from aldehydes using a low cost and highly versatile catalyst under very mild conditions. Herein, we would like to report on the details.

ニトリル基は有機化合物において一般的な官能基であり，容易にアミン，アミド，カルボン酸，アルデヒド及び複素環を含む官能基変換に用いることができ，天然物，材料，医薬，農薬，染料など幅広い化合物に含まれている．我々は，これまでにニトリルフリーの条件でのニトリル合成に関する研究を行ってきた[1)]。その原料として，アルデヒドは様々な種類の基質が入手容易であり，魅力的な化合物である。アルデヒドからニトリルへの官能基変換する際の窒素源として，ヒドロキシルアミンもしくは，その酸素原子上に電子求引性置換基を有するヒドロキシルアミン誘導体を用いる方法[2)]や，過剰量の TfOH 及びアジ化ナトリウムを用いた Schmidt 反応[3)]，TEMPO/金属触媒存在下アンモニアを用いる方法[4)]などが報告されている．しかしながら，これらの方法は，高温条件や金属触媒を要し，また爆発性を有するヒドロキシルアミン及びその誘導体やアジ化ナトリウムを扱うなどの問題がある．

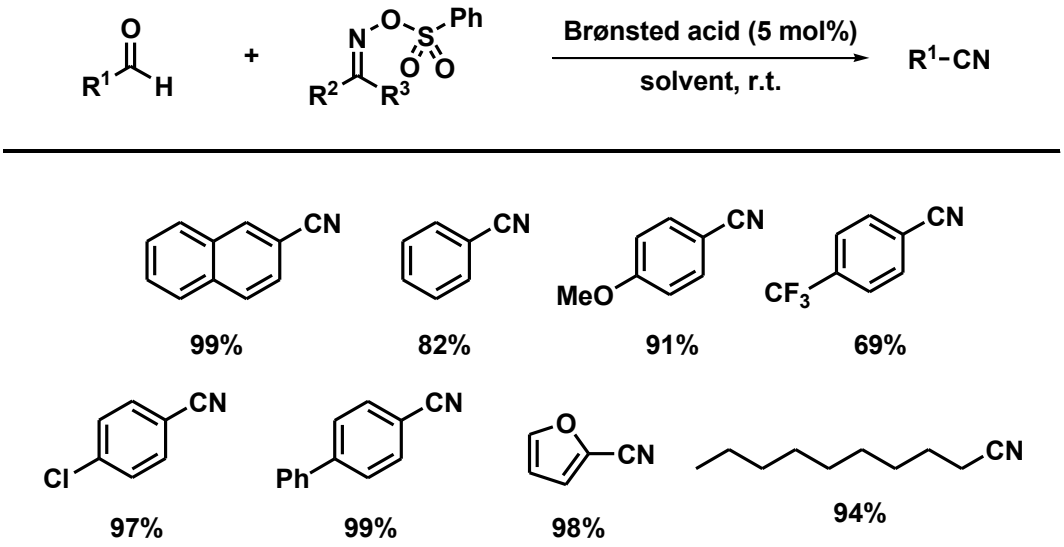
一方，我々は比較的安定なオキシム化合物が不安定で爆発性があるなど安全性に問題を抱えるヒドロキシルアミンの等価体と見做せるトランスオキシム化反応[5)]を見出してきた．今回新たに，MSH 試薬 (*O*-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine)など爆発性が知られる酸素原子上に電子求引性置換基を有するヒドロキシルアミン誘導体の等価体と捉えた，酸素原子上に電子求引性置換基を有するオキシム化合物を合成し，アルデヒドからニトリルへの官能基変換試薬としての可能性を模索した (Figure 1).

Figure 1. Optimization of transformative reagents for catalytic nitrile synthesis from aldehyde



汎用性の高いブレンステッド触媒を用いたアルデヒドからニトリルへの官能基変換反応に対して，種々の電子求引性置換基を保護基として有するオキシム類を検討した結果，ベンゼンスルホニル基を有するオキシム類にて室温という非常に温和な条件のもと，高い収率で目的とするニトリルが得られることが分かった．そして，開発した官能基変換試薬によって，様々なアルデヒドから対応するニトリルへ簡便な官能基変換を可能にした (Figure 2)[6].

Figure 2. Catalytic synthesis of various nitrile



本講演では，アルデヒドからニトリルへの簡便な官能基変換に関する条件検討やその反応機構解析等についてその詳細を報告する．

References

1) Hyodo, K.; Kitagawa, S.; Yamazaki, M.; Uchida, K. *Chem. An Asian J.* **2016**, *11*, 1348-1352.

2) Miller, M. J.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 126-127.

3) Rokade, B. V.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5364-5370.

4) Dornan, L. M., Cao, Q.; Flanagan, J. C. A.; Crawford, J. J.; Cook, M. J.; Muldoon, M. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6030-6032.

5) Hyodo, K.; Oishi, N. *JP-Patent* 2015-047290.

6) Hyodo, K.; Oishi, N.; Togashi, K. *JP-Patent 2016-034751*.

1P- 18

キラルブレンステッド酸触媒を用いた分子内 S_N2'反応による第四級不斉中心の構築

東北大学大学院　理学研究科
○清水雅大・近藤梓・寺田眞浩

Construction of Quaternary Stereogenic Center *via* Intramolecular S_N2' Reaction using Chiral Brønsted Acid Catalyst

Masahiro Shimizu*, Azusa Kondoh, Masahiro Terada
Graduate School of Science, Tohoku University
6-3, Aramaki-aza Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan
mterada@m.tohoku.ac.jp

The construction of a quaternary stereogenic center is one of the most important challenges in organic synthesis. We envisioned the enantioselective S_N2' reaction via activation of a leaving group using chiral Brønsted acid catalyst as a methodology suitable to construct a quaternary stereogenic center because the transitions state of this reaction is stabilized by increasing the number of substituents at the reaction site. As a result of investigation, we successfully developed the enantioselective S_N2' cyclization reaction using the substrate having trichloroacetimidates both as a nucleophile and as a leaving group.

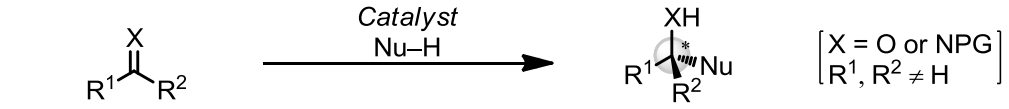
【序論】

触媒的不斉合成による第四級不斉中心の構築は有機合成において重要な課題である。有機分子触媒を用いた第四級不斉中心のエナンチオ選択的な構築法の代表例として、ケトンやケチミンを求電子剤として用いる求核付加反応が挙げられる。多くの優れた方法論が報告されている一方、ケトンやケチミンは一般的に反応性が低いため、それを補うために電子求引基を導入しなければならないなど、用いることのできる求電子剤に依然として多くの制約がある。

これに対し他の方法論として、ブレンステッド酸による脱離基の活性化に基づく求核置換反応が挙げられる。この反応では、置換反応の反応点が多置換であるほど遷移状態が安定化されるため、第四級不斉中心の構築法として優れた方法論になると期待される。中でもアリル位に脱離基を有するアルケンを用いた場合、求核剤はS_N2'型で反応して生成物にアルケンが残るため、その後の変換反応の足がかりとして活用でき、魅力的な反応系になると考えられる。そこで今回、我々はキラルブレンステッド酸触媒を用いた脱離基の活性化に基づくS_N2'型反応によって[1]、第四級不斉中心のエナンチオ選択的な構築を検討したので報告する。

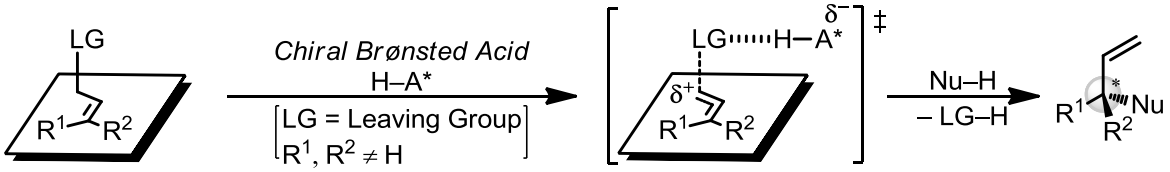
Figure 1. Enantioselective Construction of Quarternary Stereogenic Center by Organocatalyst

»*Conventional Methods* | *Nucleophilic Addition Reaction*



generally less reactive ***limitation of electrophiles***

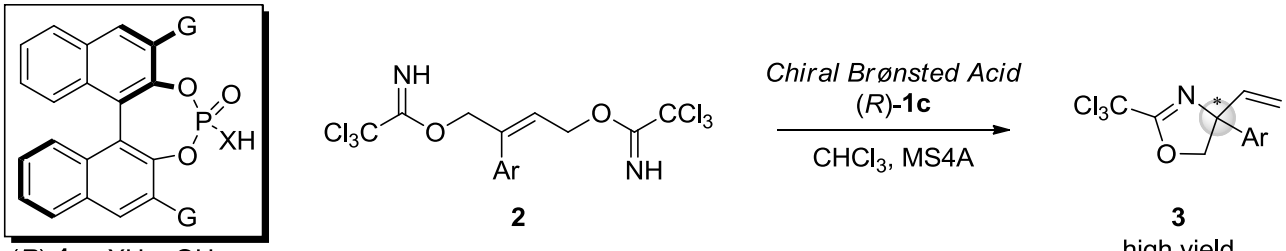
»*Our Approach* | *S_N2' Reaction by Chiral Bronsted Acid Catalyst*



【実験・結果】

2 位にアリール基の置換した(*E*)-2-ブテン-1,4-ジオールから容易に誘導でき、脱離基、求核部位としてともにトリクロロアセトイミデート基を有する基質 **2** を用い、分子内 S_N2'反応による第四級不斉中心の構築を試みた。その結果、本反応はリン酸触媒(*R*)-**1a** では殆ど反応は進行しないものの、より酸性度の高いリン酸イミド触媒(*R*)-**1b** を用いる事で良好な収率及び選択性で目的の環化生成物 **3** が得られることを見出した。更なる検討として、新たに合成したフッ素置換アリール基を有するリン酸イミド触媒(*R*)-**1c** を用い反応を行ったところ、立体選択性の改善が見られた。これらの結果から、本反応の進行には酸性度の高いキラルブレンステッド酸が必要であること、また選択性の向上にリン酸イミドスルホン上の置換基の修飾が有効であり、置換基修飾により触媒の不斉環境の微調整が可能であることが明らかとなった。本反応で得られる環化生成物 **3** は第四級不斉中心を有するアリール基およびビニル基の置換したアミノアルコール誘導体であり、有機合成上有用なビルディングブロックになると期待される。

Scheme1. Intramolecular S_N2' Reaction by Chiral Brønsted Acid Catalyst



(*R*)-**1a** : XH = OH
(*R*)-**1b** : XH = NHTf
(*R*)-**1c** : XH = $NHSO_2C_{10}F_7$, ($C_{10}F_7$= heptafluoro-2-naphthyl)

参考文献

1) Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8263-8266.

1P- 19

光学活性なシクロプロパンスルホン酸塩の工業的プロセス開発

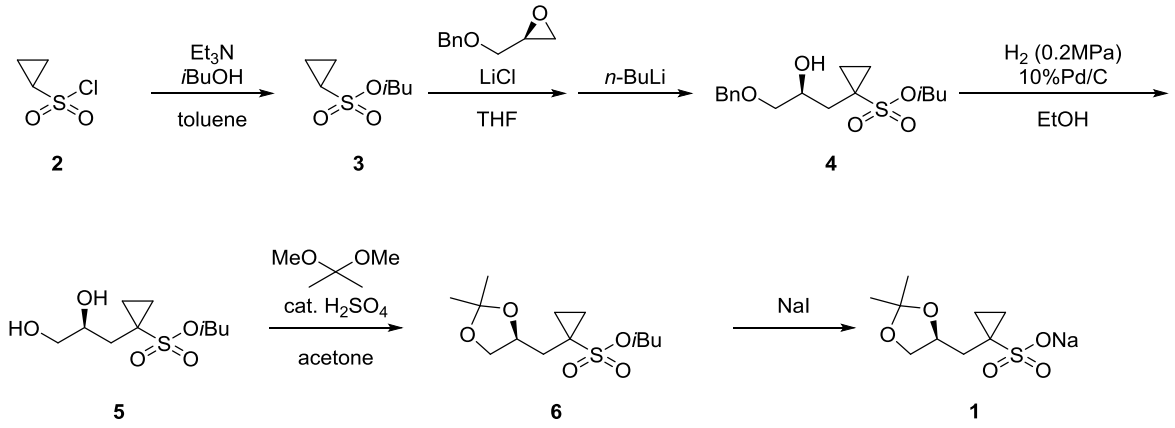
住友化学（株）健康・農業関連事業研究所
○田仲洋平・安岡順一・相川利昭・池本哲哉

Process Development of Chiral Cyclopropanesulfonic Acid Salt

Yohei Tanaka*, Jun-ichi Yasuoka, Toshiaki Aikawa, Tetsuya Ikemoto
Health & Crop Sciences Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.,
1-21, Utajima 3-chome, Nishiyodogawa-ku, Osaka, 555-0021, Japan
tanakay4@sc.sumitomo-chem.co.jp

Sulfonic acid salt **1** has three structural features; 1) quaternary carbon, 2) asymmetric center, and 3) acetonide compatible with sulfonic acid salt. An efficient synthetic process for the large scale preparation of chiral sulfonic acid salt **1** has been developed.

スルホン酸塩 **1** は構造的特徴として、1) 4 級炭素を有する、2) 不斉点を有する、3) アセトナイド部位とスルホン酸部位が同一分子内に共存するという点が挙げられる化合物である。
本化合物の工業的製法として、以下に示すルートを構築した。[Scheme 1 (1st generation synthesis)]



Scheme 1 (1st generation synthesis)

Scheme 1 (1st generation synthesis)の特徴として、以下の 3 つが挙げられる。

1)イソブチルエステル部位の採用

エステル部位は、*n*-BuLi の使用に耐え、かつ最終工程では容易に脱保護できなければならないといった制約があるため、かさ高さと脱保護の容易さを兼ね備えた 1 級アルキル基の一つであるイソブチル基を採用することとした。

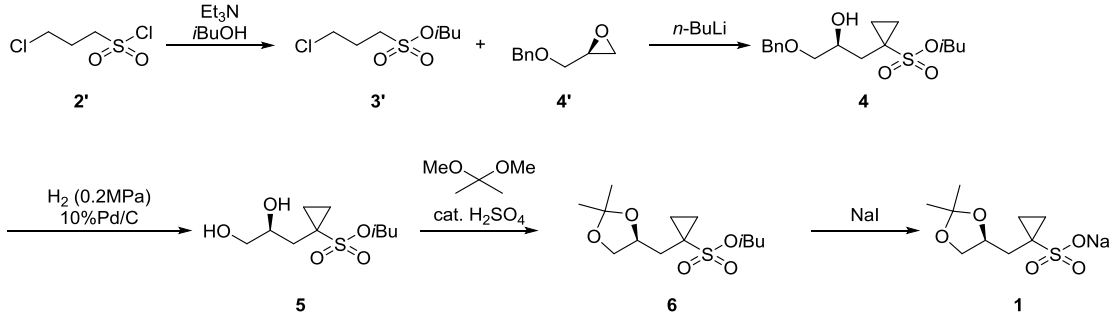
2)光学活性なグリシジルエーテルを不斉源として採用

不斉源かつジオールユニットとして、脱保護容易なベンジルグリシジルエーテルを採用することとした。

3)脱保護剤としてよう化ナトリウムを採用

化合物 **1** は水への溶解度が非常に高いため、簡便な加水分解による脱保護は、取り出しを考慮すると、採用が困難であった。そこで、種々検討した結果、よう化ナトリウムを用いた非水系でのナトリウム塩化を採用することとした。

しかしながら、上記のように構築した 1st generation synthesis には、まだいくつか改善の余地が認められたため、2nd generation synthesis (Scheme 2)の開発にさらに取り組んだ。



Scheme 2 (2nd generation synthesis)

Scheme 2 (2st generation synthesis)の特徴として、以下の 4 つが挙げられる。

1)エステル化の反応性向上

出発原料をシクロプロパンスルホニルクロライド **2** からより安価な 3-クロロプロパンスルホニルクロライド **2'** へ変更することで、エステル化の反応性が向上し、より温和な反応条件で進行するようになった。

2)シクロプロパン化とグリシジルエーテルの開環反応の one-pot 化

出発原料の変更により、シクロプロパン環構築工程が増加することになるが、グリシジルエーテルの開環反応と one-pot 化することにより工程数の増加を回避することができた。

3)Pd/C の使用量削減

出発原料の変更およびエステル化の反応条件が温和になったことから、Pd/C の使用量を削減することができた。

4)化合物 **5** の後処理時の濃縮操作回避プロセスの構築

化合物 **5** は熱安定性が良好ではないため、濃縮操作を回避するプロセスを構築した。

以上、スルホン酸塩 **1** の効率的な製法を開発し、工業的規模での生産を実現した。

1P- 20

ＰＣＢＭのワンフロー製造法

昭和電工(株)先端技術開発研究所[1]、大阪府立大学大学院理学系研究科[2]
○安田　浩[1]、今井直行[1]、吉田俊輔[1]、福山高英[2]、柳　日馨[2]

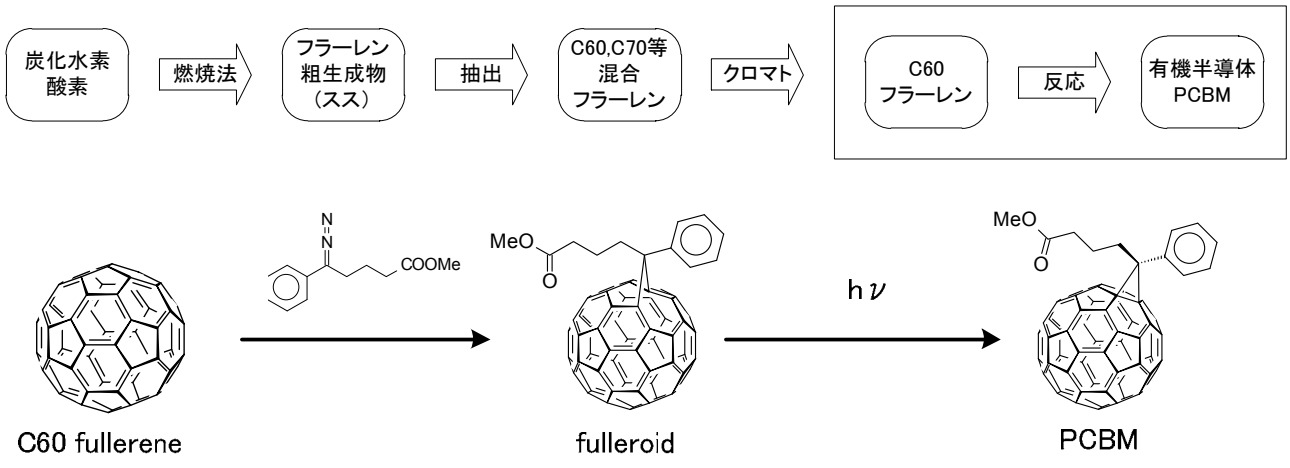
One flow synthesis of PCBM

Hiroshi Yasuda,*[1] Naoyuki Imai,[1] Syunsuke Yoshida,[1] Takahide Fukuyama,[2] Ilhyong Ryu[2]
[1]Institute for Advanced and Core Technology, SHOWA DENKO.K.K., 1-1-1, Ohnodai, Midori-Ku, Chiba-Shi, Chiba 267-0056, Japan
[2]Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka Prefecture University, Sakai, Osaka 599-8531, Japan
yasuda.hiroshi.xhnuc@showadenko.com

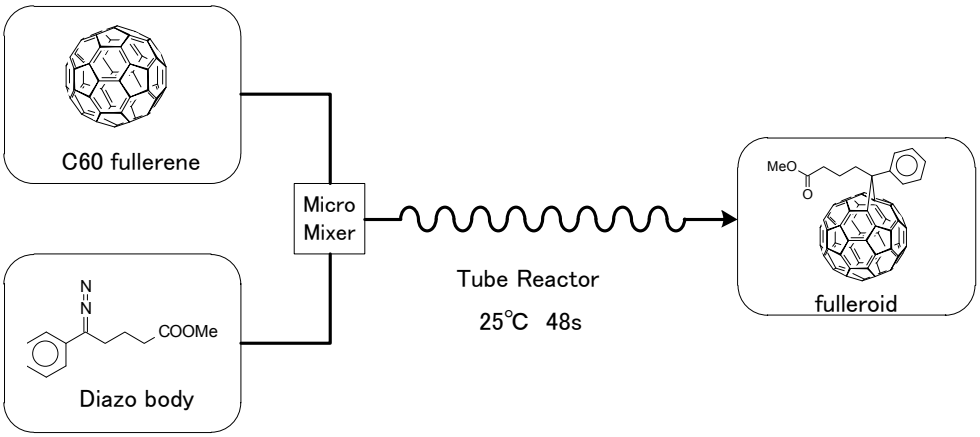
[6,6]-Phenyl-C_{61}-butyric acid methyl ester (PCBM) is widely employed as a standard acceptor molecule in the field of organic photovoltaics (OPV). We developed one flow synthesis of PCBM using sequential microflow systems comprised of tubular reactor and photo micro reactor.

近年、有機薄膜太陽電池(OPV)の研究、開発が行われており実用前段階に差し掛かっており、OPV の n 型材料としてはフラーレン(C_{60})から製造される PCBM が用いられている。

C_{60} の製造は 1)トルエンと酸素を原料とする燃焼法にて煤状のフラーレン粗生成物を生産工程、2)フラーレン粗生成物からトリメチルベンゼン(TMB)にて $C_{60}/C_{70}/C_{>70}$ からなる混合フラーレンを抽出する工程、3)混合フラーレンをクロマト分離により C_{60} を精製する工程により行われている。一方、PCBM は C_{60} フラーレンと PCBM 側鎖に対応する 4-ベンゾイルブタン酸メチル由来のトシルヒドラゾンを塩基存在下で反応させ fulleroid を合成し、続く光異性化により合成できることが知られている[1)]。本研究では、マイクロリアクターを採用することにより、fulleroid 合成と fulleroid の光異性化反応を連続的に行う PCBM のワンフロー合成について検討した。

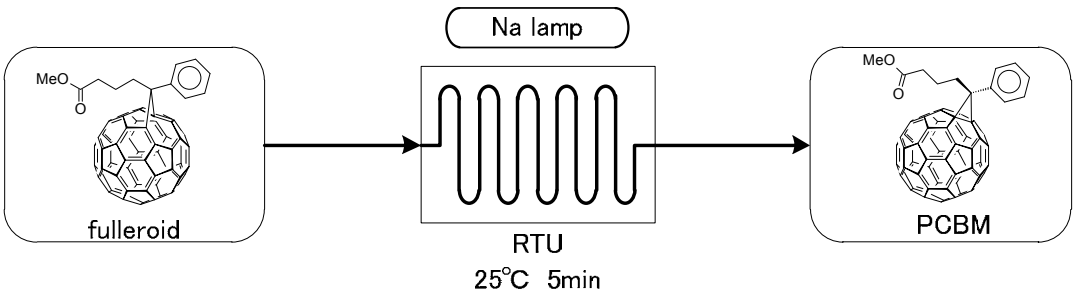


C_{60} とトシルヒドラゾンから誘導したジアゾ化合物との付加反応をバッチ系で検討したところ、反応は 10 分で完結し収率 45%で fulleroid が得られた。一方、本反応を内径 400 μm の流路を有するマイクロミキサーと内径 1.016mm、長さ 246 cm のチューブ型リアクターを用いてフロー系にて検討を行ったところ、反応は 0.5 min で完結し、49%の収率で fulleroid が得られた。本付加反応は逐次反応であり、目的物の FLD の他に、多付加体が生成するが、選択性、収率はバッチ反応と同等であった。



続いて光異性化反応を検討した。幅 2 mm、深さ 1 mm、長さ 3 m の流路を有する MiChS 社製の光マイクロリアクターL−1[2]（写真）を用いて、種々の波長の光源を検討したところ Na ランプを用いた場合にわずか 5 分で異性化が完結し、ほぼ定量的に PCBM が得られた。





また、fulleroid 合成と fulleroid の光異性化反応を連続的に行う PCBM のワンフロー合成にも成功したので合わせて報告する。純度、コストなど含めて実生産レベルでの評価を今後実施していく予定である。

1) Hummelen J. C. *et al. J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 532.
2) 株式会社 MiChS http://www.michs.jp/

1P－21

安価な酸化亜鉛を用いた環境調和型な チオアミドのアミジン化反応の開発

第一三共株式会社 プロセス技術研究所
○武田斉大、金田岳志

Development of Environmentally-Friendly Amidination of Thioamides by Inexpensive Zinc Oxide

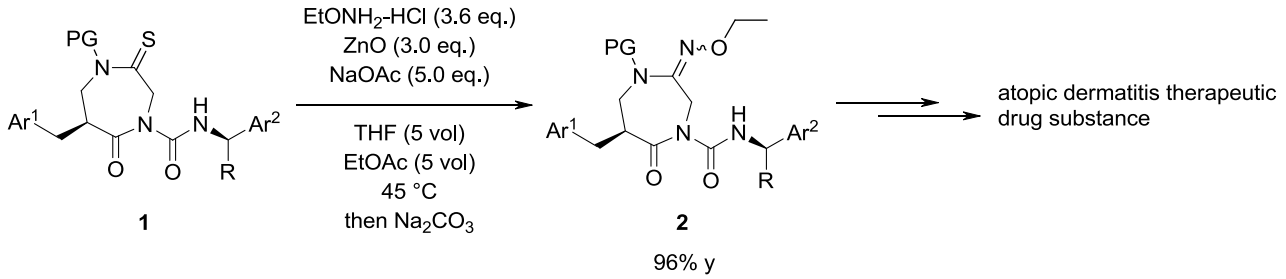
Tadahiro Takeda*, Takeshi Kaneda
Process Development Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co. Ltd.
1-16-13, Kitakasai, Edogawa, Tokyo, 133-8630, Japan
takeda.tadahiro.xi@daiichisankyo.co.jp

A new amidination reaction of thioamides without highly toxic reagents was developed for a large-scale production of the atopic dermatitis therapeutic drug. Zinc oxide – acetic acid system was applied to this reaction as inexpensive and low toxic reagent, and the desired amidine was obtained in high yield from the corresponding thioamide. This new method was applied to manufacture the atopic dermatitis therapeutic drug substance in pilot-scale and was revealed the highly reproducible and scalable method as an industrial process of the atopic dermatitis therapeutic drug substance.

アミジン構造を有する化合物は、医薬品の部分骨格や複素環化合物のビルディングブロックとして有用な化合物であり、広く用いられている。一般にアミジン化合物を取得する手法としてチオアミドとアミンからの合成方法が知られているが、それら既知の手法の多くは、ヨウ化メチルなどを用いてチオカルボニル基をアルキル化して活性化する方法[1]、あるいは水銀を用いて活性化する方法など[2]、有毒な試薬の使用、また、有害・悪臭物質を副生するなど、工業的な製造プロセスとしては好ましくない。銀試薬を用いる方法も知られているが[3]、比較的高価であり、工業的に大量に用いるには適していないと考えられる。当社にて開発したアトピー性皮膚炎治療薬もアミジン構造を有する化合物であり、創薬段階の製法では上記のような有害または高価な試薬を用いる方法が用いられていた。今回、我々はアトピー性皮膚炎治療薬原薬の工業化製法を開発するにあたり、このような問題点を克服するため、より低毒性であり、環境にやさしく、また安価である酸化亜鉛をチオアミドの活性化剤として用いたアミジン化反応を開発したので報告する。

創薬段階において、アトピー性皮膚炎治療薬原薬を合成する際に用いられていた酢酸銀の代替金属試薬として、比較的安価で入手性がよく毒性の低い銅、鉄、亜鉛などの試薬を検討したところ、酢酸亜鉛が比較的良好に反応が進行し、副生成物が少ないことがわかった。更に亜鉛試薬について検討を行ったところ、酢酸亜鉛より酸化亜鉛と酢酸を組み合わせて使用するほうが良好な結果が得られた。酸化亜鉛は入手性・価格ともに非常に良好な亜鉛試薬であるため、この条件を採用することとした。導入する *O*-エチルヒドロキシルアミンの塩酸塩を中和するため系中に塩基を共存させる必要があるが、塩基として酢酸ナトリウムを用いることにより、中和後に遊離する酢酸を利用して酸化亜鉛の反応を行うことができることがわかった。これらの検討の結果、収率 96%にて目的とするアミジン体 **2** を取得できることがわかった。更なる溶媒の検討や、使用した無機塩を効率的に除去するための後処理方法なども併せて検討し、無機塩類の使用量の低減や大スケール化における問題点の改善も達成することができた。

上記検討にて得られた方法を、実際にパイロットスケール製造に適用し、本新規アミジン化反応の大スケールでの再現性と工業的生産への適用可能性について評価した。その結果、95 kg スケールでの製造においても、ラボスケールの実験結果を良好に再現し、スケールアップする上で重要な問題点も見出されなかった。これらの結果より、開発した新規アミジン化反応が、安価で環境調和型な手法であるとともに、技術的にも工業化スケールに対応可能な優れた手法であることを明らかとした。



[1] Burgeson, J. R.; Moore, A. L.; Boutilier, J. K.; Cerruti, N. R.; Gharaibeh, D. N.; Lovejoy, C. E.; Amberg, S. M.; Hruby, D. E.; Tyavanagimatt, S. R.; Allen, R. D.; Dai, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4263.

[2] a) Sauve, G.; Rao, V. S.; Lajoie, G.; Belleau, B. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3089. b) Delcros; J.-G.; Tomasi, S.; Duhieu, S.; Foucault, M.; Martin, B.; Le Roch, M.; Eifler-Lima, V.; Renault; J.; Uriac, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 232.

[3] Shibuya, I.; Gama, Y.; Shimizu, M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 381.

1P- 22

メカノエネルギーを利用した水からの水素発生メカニズムと接触還元反応への応用

[1]岐阜薬科大学 薬品化学研究室、[2]岐阜薬科大学 薬品物理学研究室、

澤間善成[1]、○川尻貴大[1]、新川美紀[1]、笹井泰志[2]、近藤伸一[2]、佐治木弘尚[1]

Mechanistic study of hydrogen generation using mechanochemical activation by stainless-steel balls and its application

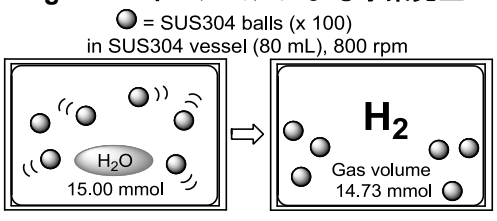
Yoshinari Sawama[1], Takahiro Kawajiri[1]*, Miki Niikawa[1], Yasushi Sasai[2]
Shin-ichi Kondo[2], Hironao Sajiki[1]
[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
[2]Laboratory of Pharmaceutical Physical Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu-shi, Gifu, 501-1113, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

Hydrogen (H_2) is the clean energy source and utilized as an efficient reductant in organic synthesis. We have recently revealed that H_2 could be effectively generated from H_2O by the mechanochemical friction of stainless-steel (SUS304) ball. Among the components (Fe, Cr, Ni) of SUS304, Cr was found to be the significant metal to degrade H_2O into H_2, and Cr and Fe trapped the oxygen atom derived from H_2O. Additionally, Ni could effectively catalyze the hydrogenation of organic compounds accompanied with the SUS304-mediated H_2 generation from H_2O by the friction of H_2O, organic compounds and SUS304 balls.

１．諸言

水素は燃焼して水に変換されるためクリーンなエネルギー源として注目されており、有機反応では古くより還元剤として利用されている。しかし引火性を示すため、ガスとして移送や貯蔵するのではなく、用事調製してそのまま使用する方法が安全面を含めて重要視される。遊星型ボールミルは、医薬品などの粉砕・混合を目的として開発されたが、最近ではメカノエネルギーを利用した有機反応にも応用されている。我々は、ステンレス(SUS304)製ボールの衝突エネルギーにより、水(H_2O)が容易に分解され H_2 が効率良く発生することを見出している。今回、SUS304 の構成金属の役割を明らかにするとともに、有機化合物の還元反応（水素固定化）へと応用したので報告する。

Figure 1. ボールミルによる水素発生

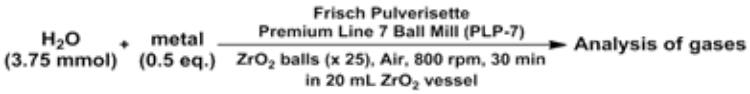


２．実験・結果

Fe、Ni、Cr を主成分とするステンレス SUS304 製の容

器 (80 mL)に水 270 μL (15 mmol)と SUS304 ボール (100 個)を入れて 800 rpm で回転すると、1 時間以内に水は消失し、約 15 mmol の H_2 が定量的に発生する(Figure 1)。GC を用いたガス組成分析により酸素が生成していないことも確認している。次に、SUS304 構成金属が水素発生効率に及ぼす効果を確認した(Table 1)。ZrO_2 製の容器中で ZrO_2 ボールを使用して 800 rpm で回転しても H_2 は全く発生しない。そこで、Cr や Ni もしくは Fe 粉末をそれぞれ添加すると、Ni や Fe では H_2 はほとんど発生せず、Cr を加えた場合に H_2 濃度の顕著な向上が確認された。

Table 1. 金属添加による水素発生効率の比較

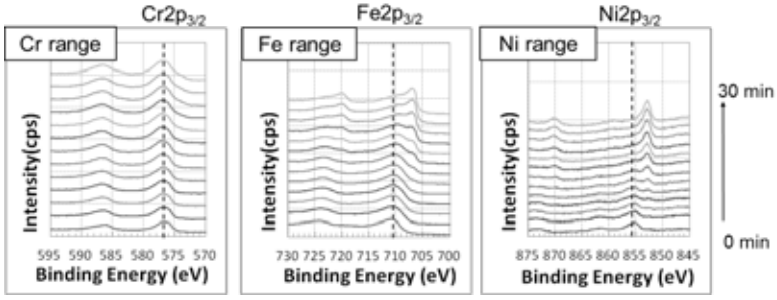


metal	gas volume (mL)[a)]	H_2 (%)	O_2 (%)	N_2 (%)
None	23	0.3	20	78
Cr	56	**47**	4.7	42
Ni	20	2.2	8.0	89
Fe	20	<0.1	13	86

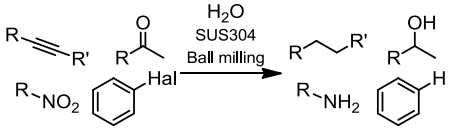
a) 総ガス量(内部ガス+発生ガス)

ところで、SUS304 容器とボールを用いた水の分解では、SUS304 に由来する黒色粉末が副生するので、これを X 線光電子分光法(XPS)で測定して、その素材と金属価数を分析した。黒色粉末の表面は酸素酸化されているため、Ar スパッタリングで内層の価数変化を観測した。未使用の SUS304 内部は 0 価の Fe、Cr、Ni で構成されているが（未表示)、黒色粉末の場合は主として酸化クロムと酸化鉄が観測され、Ni はほとんどが 0 価のままである(Figure 2)。Cr が水素発生に重要な金属であること(Table 1)を考慮すると、水から水素が発生する過程では、Cr から水への電子移動と併せて Cr−Fe 間での電子の授受により H_2 ガスが発生すると共に、水に由来する酸素原子は Cr や Fe に捕捉されていると考えると合理的である。また、Ni はそのほとんどが 0 価を維持しているため、発生した H_2 を利用した Ni 触媒的接触水素化（還元）反応に応用できる(Scheme 1)。SUS304 ボールミル容器内に水と SUS304 ボールおよび還元性官能基(アルキン、ケトン、ニトロ基、ハロゲンなど)を持つ基質を共存させて回転するだけで、見かけ上、水を還元剤とした接触還元が効率よく進行した。

Figure 2. 副生する黒色粉末の XPS スペクトル



Scheme 1. 接触還元反応への応用



３．結論

SUS304 製ボールの衝突によるメカノケミカルエネルギーを利用した、水からの水素発生反応では、SUS304 の構成金属のうち Cr が最も重要な役割を担っており、Fe が相補的に機能していることが示唆された。また、用事調製した水素をそのまま *in situ* で利用して、Ni を触媒とした接触還元反応を進行させることもできる。これらの手法は、次世代エネルギー供給法としても有用であり、引火性水素ガスを外部添加する必要がない安全な還元反応としての応用も期待される。今後、実用化に向けて継続的に研究を遂行していく。

1）*ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 683. 2）*ChemSusChem* **2015**, *8*, 3773.

1P- 23

MEK 阻害剤 *N*-arylaminobenzamide 誘導体の効率的製造法の開発

中外製薬（株）製薬研究部
○池田拓真・村形政利

Process Development for Efficient Synthesis of *N*-arylaminobenzamide as a MEK Inhibitor

Takuma Ikeda*, Masatoshi Murakata
API Process Development Dept., Pharmaceutical Technology Div., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-5-1 Ukima, Kita-ku, Tokyo 115-8543, Japan
ikedatkm@chugai-pharm.co.jp

An efficient process for a synthesis of *N*-arylaminobenzamide as a novel MEK inhibitor is presented. Addition of lithium halides was found to show remarkable effects on the nucleophilic aromatic substitution of a fluorobenzene bearing two carboxyl functional groups. The reaction of thermally unstable hydroxylamine was also accomplished in safety to realize a practical process for manufacturing.

N-arylaminobenzamide **1** は選択的 MEK 阻害を有する抗がん剤として当社で見出された化合物である(Figure 1)[1]。本化合物は，2,3,4-トリフルオロ-5-ヨード安息香酸を原料としてビニル化，2-フルオロ-4-ヨードアニリンとのカップリング，酸化開裂反応，熱的不安定なヒドロキシアミン誘導体の安全な導入などを経て直線 8 工程，全収率 21%で本化合物を製造することができる(**Scheme 1** 開発初期の製造方法)。しかしながら，工業的製法としては課題があった。すなわち，酸化開裂反応によるホルミル基への変換工程には，毒性の高い四酸化オスミウムが使用されていた。その回避策として用いた三塩化ルテニウムも，反応系中で発生する四酸化ルテニウムの毒性が懸念された。

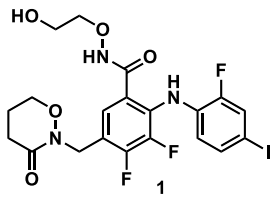
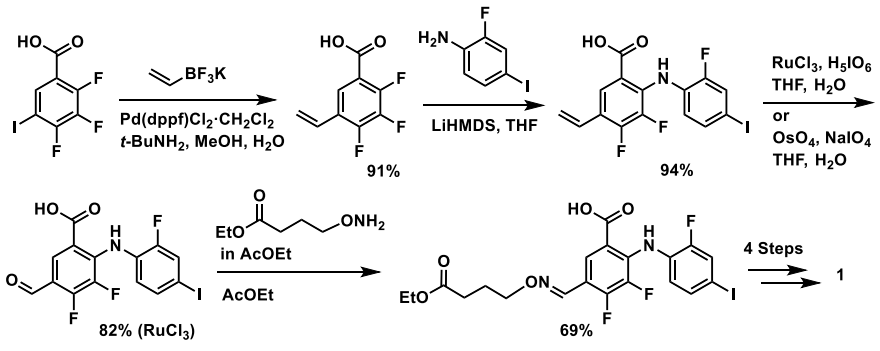


Figure 1

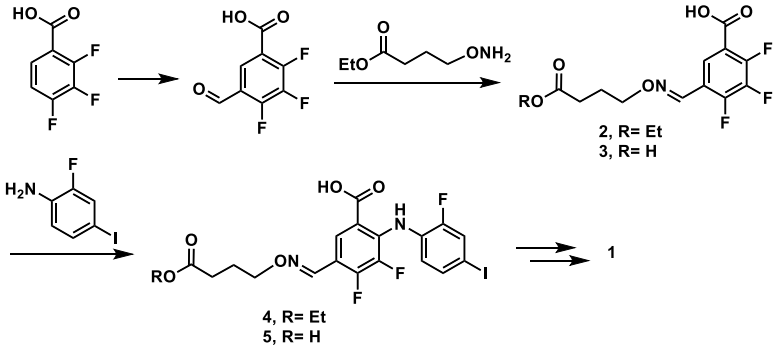


Scheme 1　1st Generation Process

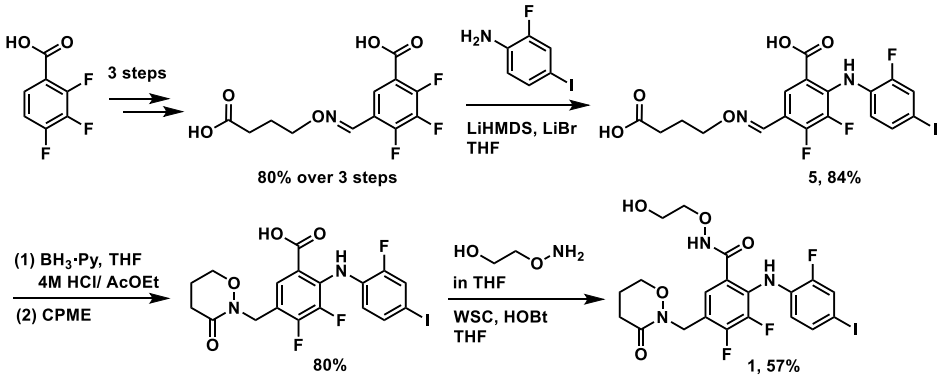
そこで我々は実用的製法の構築を指向した新規な製造ルートの開発に着手した。すなわち，①三塩化ルテニウムおよび四酸化オスミウムを用いた酸化開裂反応を経由しない新規な製法(**Scheme**

2)を考案した。加えて，②高い原料費割合を占める 2-フルオロ-4-ヨードアニリンを下流工程で用いることで原価を低減し，③熱的不安定なヒドロキシアミン誘導体を安全に導入することも考慮し，製法開発に着手した。

2,3,4-トリフルオロ安息香酸を原料とし，塩基性条件下，ホルミル化剤を用いて反応を行ったところ，ホルミル化合物を収率よく取得できた。次に，ヒドロキシアミン誘導体を導入して得られた中間体 **2** と 2-フルオロ-4-ヨードアニリンとのカップリング反応を塩基性条件下で試みたところ，複数の化合物の生成が確認され，ジフェニルアミン **4** は 5%以下の収率であった。エステル部位を有することから，α位プロトンが塩基性条件下で脱プロトン化され，これによって反応系が複雑になったと考察した。そこで，エステル部位を加水分解にてカルボン酸体 **3** へと変換した後に 2-フルオロ-4-ヨードアニリンとのカップリングを試みることとした。THF 溶媒中で LiHMDS を塩基に用いたところ,[2] ジフェニルアミン **5** は 38%の低収率でしか得られなかった。二つのカルボキシル基を有すことから，ジカルボキシレートが生成したために反応系が不均一となり，反応転化率が低くなったためと考えた。興味深いことに，LiCl を添加すると，61%の収率で目的物を得た。添加剤を加えたことで，ジカルボキシレートの aggregation が反応に有利な状態へと変化したためと考えた。そこで添加剤を種々検討したところ，LiBr を用いた場合に，反応溶液は完全に均一になり，収率が劇的に向上し 84%の高収率で得られることを見出した(**Scheme 3**)[3]。



Scheme 2 Outline of New Synthetic Route



Scheme 3 New Process

続いてジフェニルアミン **5** から 3 工程を経て，化合物 **1** の合成を達成し，効率的製造法の確立に成功した。直線 7 工程かつ全収率 31%であり，前製法から 1 工程の短縮，1.5 倍の全収率向上である。本法によれば，化合物 **1** を kg スケールで得ることが可能である。

(1) (a) Isshiki, Y. *et al*. WO 2005/028426 A1, 2005. (b) Isshiki, Y. *et al*. WO 2006/011466 A1, 2006.

(2) (a) Chen, M. H. G. *et al*. WO 2000/64856 A1, 2000. (b) Barrett, S, D. *et al*. WO 2003/062189 A1, 2003.

(3) Murakata, M.; Ikeda, T. WO2014/081024 A1, 2014.

1P－24

アルコールならびにカルボンの酸 MPM 型保護体からの鉄触媒的脱保護法

岐阜薬科大学
澤間善成・○朴貴煥・本田彬恵・横山裕紀・安川直樹
・増田眞大・門口泰也・佐治木弘尚

Novel $FeCl_3$-catalyzed Deprotection Method of Dimethoxyphenylmethyl-Protected Alcohols and Carboxylic acids

Yoshinari Sawama, Kwihwan Park*, Akie Honda, Hiroki Yokoyama, Naoki Yasukawa, Masahiro Masuda, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

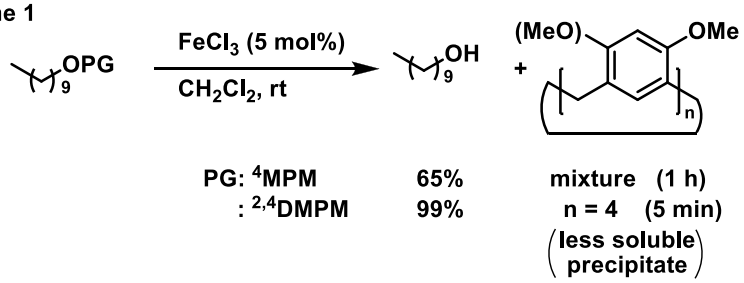
4-Methoxyphenylmethyl (^{4}MPM)–protected alcohols and carboxylic acids are generally deprotected by the use of stoichiometric oxidants [*e.g.*, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ), ceric ammonium nitrate (CAN)] or nucleophiles in the presence of Lewis acid. We have developed a $FeCl_3$-catalyzed deprotection method of MPM-protected alcohols and carboxylic acids via self-condensation mechanism of MPM moiety. It is noteworthy that the sufficiently pure mother alcohols and carboxylic acids could be obtained without purification of silica-gel columm chromatography in the case using ^{2,4}DMPM (2,4-dimethoxyphenylmetyl) group as a protecting group resulting hardly soluble resorcinarene derivative.

保護・脱保護反応は標的化合物を効率良く合成するために重要であり、様々な脱保護法の開発が望まれている。4-メトキシフェニルメチル(^{4}MPM)基はアルコールやカルボン酸の保護基として汎用されており、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン(DDQ)や硝酸セリウムアンモニウム(CAN)などの一電子酸化剤や、ルイス酸存在下求核種を用いて脱保護することができる。しかし、化学当量論以上の試薬を使用する必要があり、保護基に由来する副生物が生じるため、精製工程が必須である。今回我々は、触媒量の塩化鉄($FeCl_3$)のみで求核種を添加することなく進行する MPM 類の脱保護法を確立するとともに、反応後の単純な濾過と抽出のみで純度の高い脱保護生成物を単離することができるクリーンな手法の開発へと応用した。

CH_2Cl_2 中、5 mol%の $FeCl_3$ 存在下、^{4}MPM エーテルの脱保護は円滑に進行し目的とするアルコールが生成する(Scheme 1)。[1] この反応は、^{4}MPM の比較的電子リッチな芳香環が求核種として機能

し、もう一分子のベンジル位を求核攻撃することで、[4]MPM 部が脱離、縮合することでアルコール(脱保護体)が得られる(Scheme 2)。同様の反応が繰り返されてカリックスアレーン誘導体が生成するとともに、脱保護反応が完結する。[4]MPM エーテルを基質とした場合には、様々なカリックスアレーン誘導体が副生するためカラム精製工程が必要であるが、2,4-ジメトキシフェニルメチル ([2,4]DMPM)エーテルの脱保護では、難溶解性の resorcin[4]arene octamethyl ether が選択的に副生し、濾過・抽出のみで純粋なアルコール体を高収率で得ることができる(Scheme 1)。[1,2] 同様の反応はカルボン酸エステルの脱保護にも適用できる。[2] $FeCl_3$ を触媒とした反応条件では、ベンゼン環上に置換基を持たないベンジルエーテルは不活性である。また、酸に不安定な官能基が分子内に共存していても、[4]MPM もしくは [2,4]DMPM で保護されたアルコールやカルボン酸の選択的脱保護が可能である。[2,4]DMPM を保護基とした基質適用例を Table 1 に示したが、いずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製工程なしに高純度の脱保護体が効率良く得られた。

Scheme 1



Scheme 2

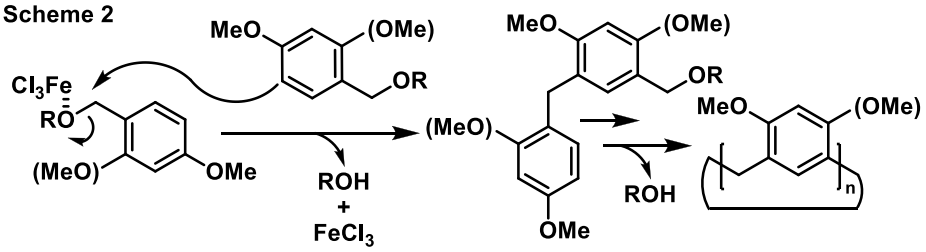
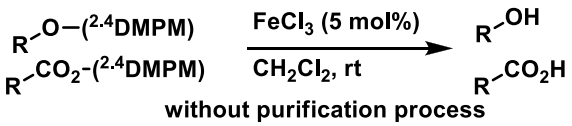


Table 1



Product;			
BnO–(CH2)10–OH (99%, 5 min)	1,3-dioxolane-2-(CH2)8-OH (69%, 5 min)	CH3–(CH2)14–CO2H (69%, 5 min)	Ph–CH=CH–CO2H (94%, 5 min)
TBSO–(CH2)10–OH (Quant, 5 min)	AcO–(CH2)10–(CH2)10–OH (Quant, 5 min)	4-oxo-CO2H (75%, 5 min)	CO2H (87%, 5 min)
Bn–OH (92%, 5 min)	HO–(CH2)10–(CH2)10–OH (99%, 15 min)	2-(CH2)4-CO2H (84%, 5 min)	OTBS-(CH2)4-CO2H (99%, 5 min)

以上、安価で安全な $FeCl_3$ を触媒とした MPM 型エーテルならびにエステルの効率的脱保護法を開発した。これらの反応は MPM 部芳香環の自己集積型機構で進行し、[2,4]DMPM を保護基とした場合には脱保護による副生成物は不溶解性の結晶として容易に分離できる。プロセス化学的に有用な方法論であり、様々なターゲット分子を効率良く合成する過程で有効と考える。

1) *Org. Lett.,* **2015**, *17*, 434. 2) *Chem. Pham. Bull. in press.*

1P- 25

プロパルギルアルコールのバナジウム/リパーゼ触媒動的光学分割とその応用

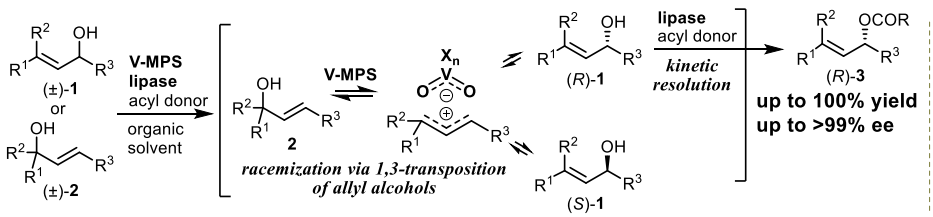
大阪大学大学院　薬学研究科
川西真司・○大木康寛・Kundu Dhiman・杉山公二・赤井周司

Vanadium/lipase combo-catalyzed dynamic kinetic resolution of propargyl alcohols and its application.

Shinji Kawanishi, Yasuhiro Oki*, Kundu Dhiman, Koji Sugiyama, Shuji Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University.
1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
akai@phs.osaka-u.ac.jp

We have recently developed a new method of dynamic kinetic resolution (DKR) of secondary alcohols by the combined use of lipases and immobilized vanadium catalyst V-MPSs. In this study, we have applied our DKR method to propargyl alcohols. Although V-MPS alone catalyzed the racemization of optically active alcohols, the formation of significant amounts of enals via 1,3-transposition of the propargyl alcohols (Meyer–Shuster rearrangement) was also observed as a fatal side reaction. However, under the DKR conditions, this transposition was dramatically suppressed to produce optically active propargyl esters in high chemical and optical yields, which will serve as useful chiral synthons. One synthetic application of the DKR products is shown by the Sonogashira coupling while maintaining its chiral integrity.

光学的に純粋な第 2 級アルコールは、医薬品や生物活性天然物を含む多様な光学活性化合物の原料として極めて重要であり、その効率的な合成法が求められている。中でも加水分解酵素リパーゼを用いるラセミ体アルコールの光学分割法は、簡便かつ安全で信頼性の高い方法として汎用されているが、各鏡像体は最大 50%しか得られない。この問題を解決すべく、当研究室では、ラセミ化触媒となるオキソバナジウムをリパーゼと併用するアリルアルコールの動的光学分割(DKR)法を開発した。[1] 更に我々は、細孔径が約 3 nm の多孔質素材メソポーラスシリカ(MPS3)の細孔内部にラセミ化触媒バナジウムを固定化した V-MPS3 (**Fig. 1**) を開発した。リパーゼとバナジウムが MPS の細孔によって物理的に隔離されたことで、両触媒の共存性が大きく改善された。[2] また、分子サイズの異なる多様な基質 (**1**, **2**) に適した細孔径の V-MPS を用いる DKR によって、対応するエステル **3** が高収率高光学純度で得られるようになった (**Scheme 1**)。[3] 今回我々は、本 DKR 法の更なる基質拡大を目指し、種々の官能基へと変換可能なプロパルギルアルコールに本手法を適用した。



Scheme 1. バナジウム/リパーゼ触媒動的光学分割(DKR)

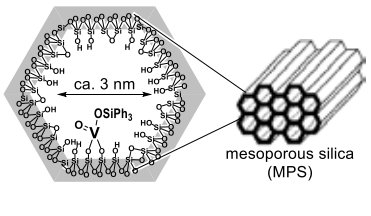
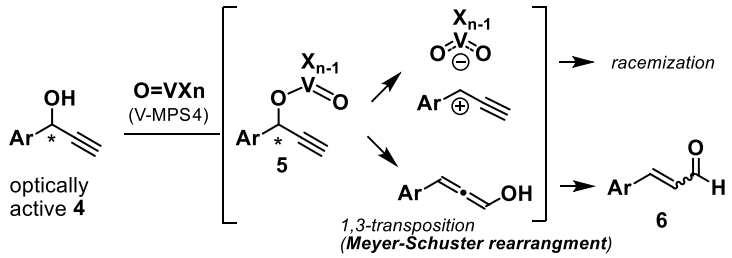
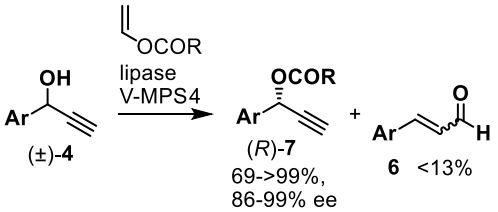


Fig. 1. V-MPS3 の構造

まず、V-MPS による光学活性プロパルギルアルコール **4** のラセミ化を検討した。ラセミ化はバナジウムエステル **5** を経由して進行することから、プロパルギルアルコールではラセミ化と同時にアルコールの 1,3 転位 (Meyer-Shuster 転位) が進行してα,β-不飽和アルデヒド **6** が副生する可能性があった (**Scheme 2**)。検討の結果、非極性溶媒中でラセミ化が促進されることが分かったが、同時に Meyer-Shuster 転位も進行した。しかし、大変興味深いことに、リパーゼが共存する DKR 条件では、**6** の生成は抑えられ、エステル(*R*)-**7** を高収率高光学純度で合成することに成功した(**Scheme 3**)。なお、これらの反応では、細孔径 4 nm の V-MPS4 を用いた。

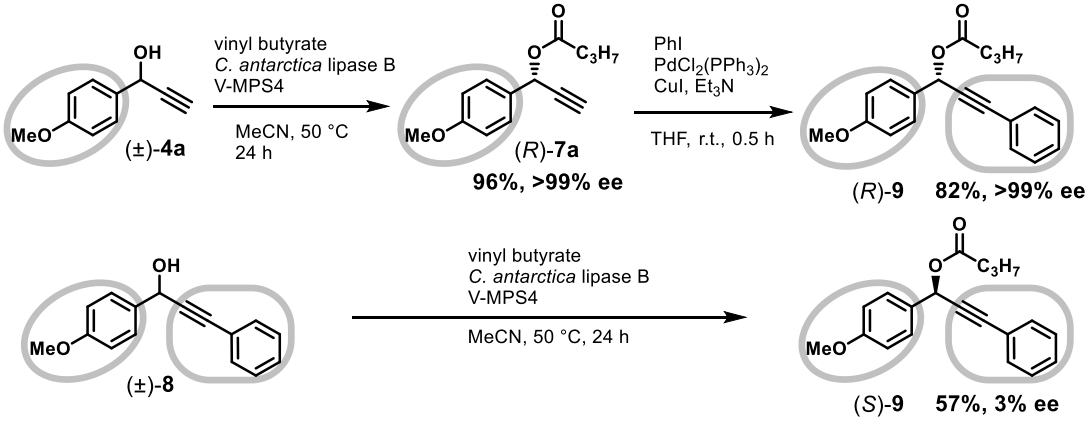


Scheme 2. 光学活性プロパルギルアルコール **4** の V-MPS 触媒ラセミ化



Scheme 3. ラセミ体 **4** の DKR

第 2 級アルコールの両側に嵩高い置換基を有する化合物は、リパーゼ触媒光学分割に於いて反応性またはエナンチオ選択性が低く、DKR では好結果が得られない。実際、(±)-**8** の DKR では、得られたエステル **9** の光学純度は 3% ee であった。一方、DKR の生成物(*R*)-**7a** に薗頭カップリングを適用することにより、光学純度を損なうことなくエステル(*R*)-**9** を合成することに成功した(**Scheme 4**)。



Scheme 4. プロパルギルエステル(*R*)-**7a** の利用例

上記のように、ラセミ体プロパルギルアルコールの DKR と、その後の化学変換によって、光学的に純粋な種々の化合物を不斉合成することが可能となった。

References:

1) S. Akai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592; *Org. Lett*. **2010**, *12*, 4900.

2) S. Akai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3654.

3) S. Akai et al. *Catal. Sci. Technol*. advanced article.

1P- 26

残留軽溶媒シグナルを用いた q-NMR

エーザイ（株）分析研究部
小坂由紀・江奈英里・宮下祐輔・○赤尾淳史・浅井由美・長谷部隆

Quantitative NMR Using A Signal of Residual Protonated Solvent in Deuterated Solvent

Yuki Kosaka, Eri Ena, Yusuke Miyashita, Atsushi Akao*, Yumi Asai, Takashi Hasebe
Analytical Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.
5-1-3 Tokodai, Tsukuba, Ibaraki 300-2635, Japan
a-akao@hhc.eisai.co.jp

A signal of residual protonated solvent in deuterated solvents was used as an internal reference standard for quantitative NMR. This methodology is very useful for process development. Because a mixing of the internal reference standard and the sample is not required in this method, and this method is very easy to manipulate for quantifications. Some examples of this application will be presented.

医薬品開発において核磁気共鳴分光法（NMR）は、主に候補化合物やその中間体の構造確認、また不純物等の構造解明に用いられ、構造解析研究における定性的な分析法として利用されてきた。近年、装置、測定法の進歩と、専用の標準物質が整備されたことにより、NMR による定量分析（q-NMR）が実用的な面から可能となった[1,2,3]。この有用性に対する理解は急速に拡大しており、日本薬局方や USP に詳細に記載されるに至っている[4,5]。

○メリット	●課題
絶対定量が可能	内標準物質と検体を混ぜなければならない
化合物毎の標準品が不要	内標準物質の価格と国外での入手性
他の純度決定法と比べ、実施が容易	さらに簡便な操作が求められる

図 1　q-NMR 法のメリットと課題

q-NMR 法の最大の特長として絶対定量が可能なことが挙げられる。これは種々の混入物に関わらず、試料中に含まれる目的化合物の絶対量の定量が可能であることを意味する。従来の医薬品開発における化合物純度決定法は、マスバランス法（類縁不純物、水分、残留溶媒、無機塩等、それぞれ別の分析法で定量した値を 100%から差し引く方法）と標準品法（純度既知の標準品と分析試料の HPLC エリア比較により純度を求める方法）が一般的であった。しかし NMR では試料溶液中に存在するプロトン原子のモル比を観測するため、定量に用いるシグナルの特異性が確保されていれば、水分や残留溶媒の測定値で補正する事無しに、q-NMR 用内標準物質との比較により直接定量値を算出できる。

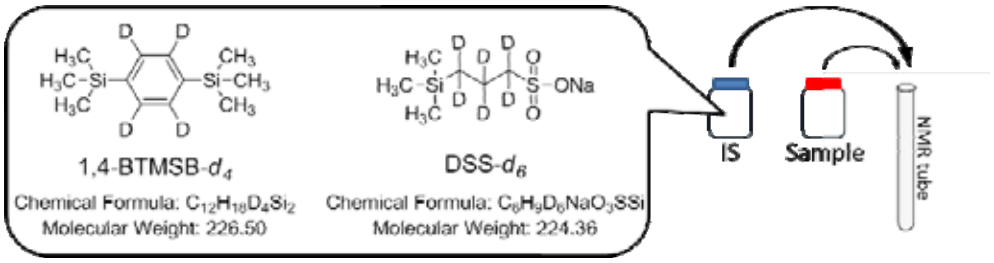


図 2　内標準法による q-NMR

q-NMR 法では、1,4-BTMSB-d_4や DSS-d_6等の内標準物質（IS）[6]と検体を混合するが、検体を回収する場合には、測定後に IS と検体を分離しなければならない課題がある。また、IS と検体が反応してしまう場合にもこの方法は適用できない。これらの課題を解決するには、外標準法や電気信号法が考えられるが、内標準法に比べて高い定量精度を実現することが難しい[7]。そこで我々は、NMR に用いる重溶媒中に残留する軽溶媒シグナル（例えば、DMSO-d_6中の CHD_2SOCD_3 シグナル）を q-NMR であらかじめ定量し、内標準として利用することを考えた。

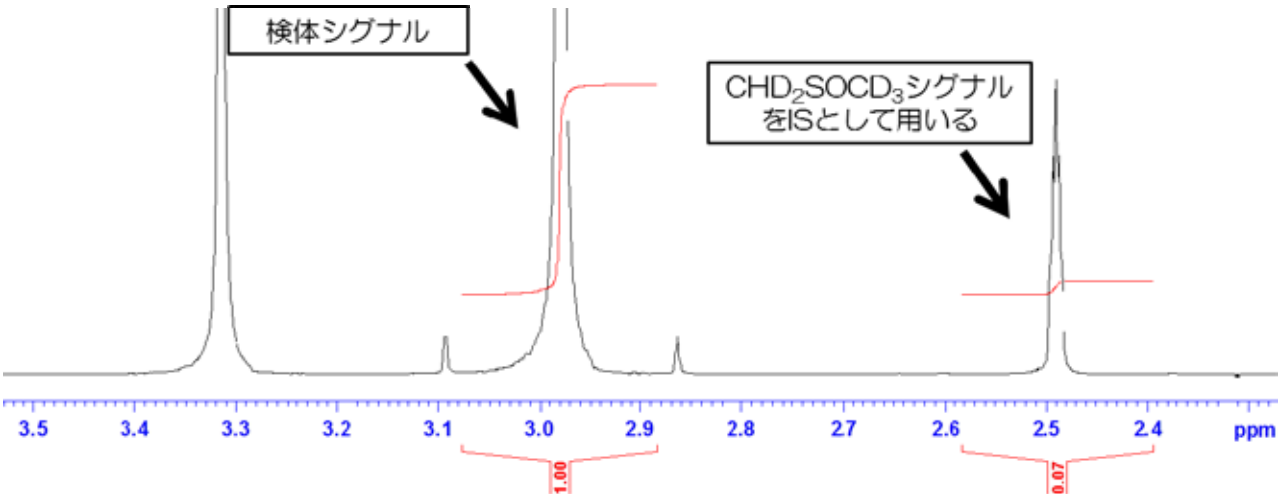


図 3　残留軽溶媒を内標準とした q-NMR

この方法では、濃縮すれば検体を回収することができ、IS と検体とが反応する懸念もない。また検討の結果、この方法は内標準法と同等の定量精度を有することが分かった。本発表では、この残留軽溶媒を用いた q-NMR 法と内標準の q-NMR 法、および HPLC による標準品法の定量値の比較や、プロセス研究への応用例を紹介する。

---

[1] 杉本直樹：日本薬理学雑誌 137. 232-236（2011）
[2] 井原俊英，齋藤剛：日本電子 news Vol44（2012）
[3] 山﨑太一，大槻崇，三浦亨，末松孝子，堀之内嵩暁，村上雅代，齋藤剛，井原俊英，多田敦子，田原麻衣子，合田幸広，穐山浩，中尾慎治，山田裕子，小池亮，杉本直樹：分析化学，Vol63（4），323-329（2014）
[4] 第十七改正日本薬局方
[5] USP39 〈761〉Nuclear Magnetic Resonance
[6] 和光純薬工業株式会社より入手
[7] 斎藤直樹：産総研計量標準報告 Vol9（1），117（2014）

1P- 27

有機ニトロキシラジカル触媒による 1,2-ジオールから α-ヒドロキシ酸への化学選択的酸化反応

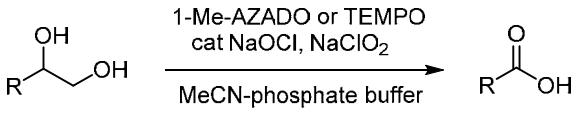
名古屋大学　大学院創薬科学研究科
○澁谷正俊・古川桂佑・山本芳彦

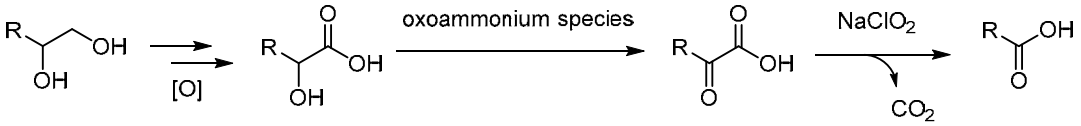
Nitroxy Radical-Catalyzed Chemoselective Oxidation from 1,2-Diols to α-Hydroxy Acids

Masatoshi Shibuya*, Keisuke Furukawa, Yoshihiko Yamamoto
Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa, Nagoya, 464-8601, Japan
m-shibu@ps.nagoya-u.ac.jp

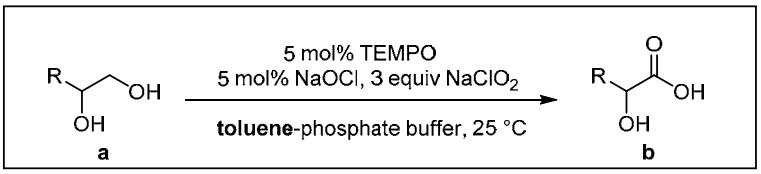
The selective oxidation of 1,2-diols to α-hydroxy acids and the following oxidation of α-hydroxy acids to α-keto acids are promising strategy in organic synthesis. However, a general oxidation method for these transformations is unknown. We have reported that nitroxy radical-catalyzed oxidation of 1,2-diols using cat. NaOCl and $NaClO_2$ afford one-carbon-shorter carboxylic acids. Although the oxidation methods use hydrophilic MeCN and water (phosphate buffer) as solvents, we found that the chemoselective oxidation of 1,2-diols proceed to provide the corresponding α-hydroxy acids in high yield under biphasic conditions consisting of hydrophobic toluene and water. Under reaction conditions, catalytically active species forms a charge transfer complex TEMPO-ClO_2, which plays an important role for the selectivity.

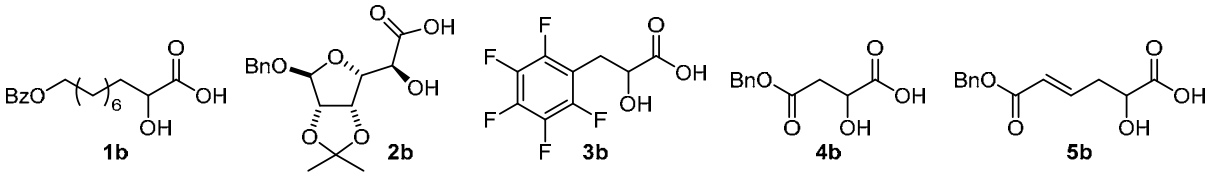
1,2-ジオールは，1 位の第 1 級アルコールがカルボン酸へと酸化されれば，α－ヒドロキシ酸となり，さらに 2 位の第 2 級アルコールも酸化されれば，α－ケト酸となる．α－ヒドロキシ酸やα－ケト酸もしくはその等価体はいずれも，多くの生物活性化合物に含まれ，かつ，合成化学的にも重要な構造単位である．1,2-ジオールの酸化反応は，それらの簡便で有用な合成手法となると考えられるが，一般性にすぐれた有効な手法は知られていない．先の研究において我々は，TEMPO や AZADO 等の有機ニトロキシラジカル型酸化触媒と触媒量の次亜塩素酸ナトリウム（NaOCl）と亜塩素酸ナトリウム（$NaClO_2$）を用いる条件 [1]では，酸化的開裂反応が進行して減炭されたカルボン酸が得られることを報告している [2]．反応機構に関する検討の結果，この反応は，1,2－ジオールがα－ヒドロキシ酸へと酸化された後，α－ケト酸へと酸化され，最後に亜塩素酸ナトリウムによって酸化的開裂反応が進行していることが示唆された．従って，α－ヒドロキシ酸からα－ケト酸への酸化反応を抑制できれば，α－ヒドロキシ酸への酸化手法が開発できると考え，本研究を行った．



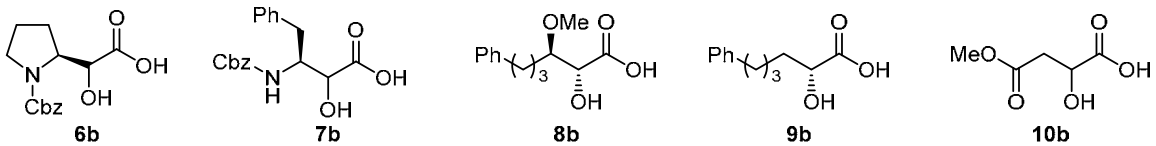


検討の結果，次亜塩素酸ナトリウムと亜塩素酸ナトリウムを用いる条件で用いられる水へ可溶なアセトニトリルから，有機溶媒として水への溶解度の低いトルエン等を用い二層系条件とした場合に高化学選択的に反応が進行し，α－ヒドロキシ酸が高収率で得られることが明らかとなった[3]．本反応条件では，水層に完全に分布する親水性ジオール **10a** では反応が進行しないものの様々な 1,2－ジオール **1-9a** からα―ヒドロキシ酸 **1-9b** が高選択的に得られた．選択性発現機構について検討を行うと，1,2－ジオール，α－ヒドロキシ酸，触媒の有機層と水層への分布様式が重要であることが明らかとなった．興味深いことに，TEMPO の触媒活性種とされるオキソアンモニウム塩は，水層に分布するが，本反応条件下で触媒活性種は，亜塩素酸ナトリウムと速やかに反応して電荷移動錯体 TEMPO-ClO_2 を形成するために有機層に分布していた．基質一般性の詳細や選択性発現メカニズムの検討の詳細について発表する予定である．





85%/1.5 h[a]　96%/1 h[b]　84%/2.5 h　87%/8 h　81%/3.5 h



82%/5 h　85%/1 h[a]　94%/1.5 h　85%/2 h　0%/5 h

[a] Reaction was performed at 50 °C. [b] 20 mol% NaOCl was slowly added using a syringe pump over 1 h.

Reference

1) M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski and P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2564-2566; 2) M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S. Uesugi and Y. Iwabuchi, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5006-5009; 3) K. Furukawa, M. Shibuya and Y. Yamamoto, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2282-2285.

1P- 28

化学選択的な α-ヒドロキシ酸から α-ケト酸への空気酸化手法の開発

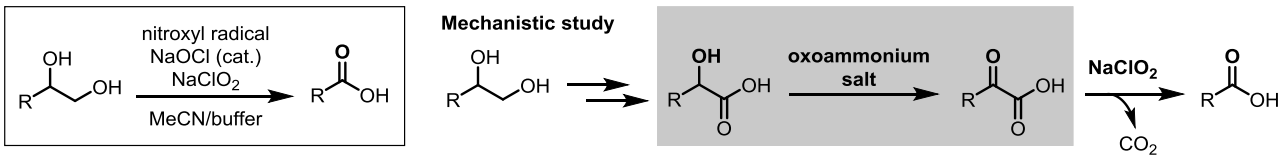
名古屋大学　大学院創薬科学研究科
○古川桂佑・澁谷正俊・山本芳彦

Chemoselective Conversion from α-Hydroxy Acids to α-Keto Acids under Aerobic Oxidation Conditions

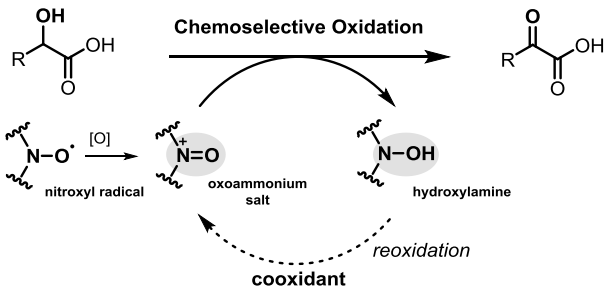
Keisuke Furukawa*, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto
Graduate School of Pharmaceutical Science, Nagoya University.
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8601, Japan
m-shibu@ps.nagoya-u.ac.jp

Various valuable transformations using α-keto acids such as peptide synthesis and decarboxylative coupling reactions have been reported and the demand of their efficient preparation method is increasing. We have recently developed the nitroxyl radical-catalyzed chemoselective oxidation of 1,2-diols to corresponding α-hydroxy acids. Thus if the oxidation from α-hydroxy acids to α-keto acids would be developed, α-keto acids could be efficiently prepared from 1,2-diols in a straightforward manner. Here we found that the use of molecular oxygen as a cooxidant enables the desired transformation without suffering from the concomitant decarboxylation.

近年、α-ケト酸の脱炭酸を利用することでアシル基等価体として用いる反応が注目されており、ペプチド合成やカップリング反応など、幅広い反応の報告例がある。しかし、それらの検討で用いられる α-ケト酸は、調製の難しさから、比較的単純な構造のものに限定されることが多い。従って多様な α-ケト酸の効率的な調製法の開発は、合成化学における解決すべき課題の一つと言える。
α-ヒドロキシ酸の酸化は、α-ケト酸の有用な調製法になると考えられるが、現在までに有効な手法は知られていない。その一つの理由として、原料となる α-ヒドロキシ酸の調製が難しいことが挙げられるが、最近我々は α-ヒドロキシ酸の効率的な調製法を開発した [1]。また、α-ヒドロキシ酸から α-ケト酸への酸化を困難にしているのは、一般的な酸化条件下に進行する開裂反応である。以前に我々は、1,2-ジオールを TEMPO や AZADO などのニトロキシルラジカル型酸化触媒/NaOCl/$NaClO_2$ の酸化条件に付すと、酸化的開裂反応が進行し 1 炭素減炭されたカルボン酸が得られることを報告している [2]。反応解析の結果、開裂反応は 1,2-ジオールが α-ヒドロキシ酸、次いで α-ケト酸へと酸化された後、酸化剤である $NaClO_2$ によって進行することが示唆されている。

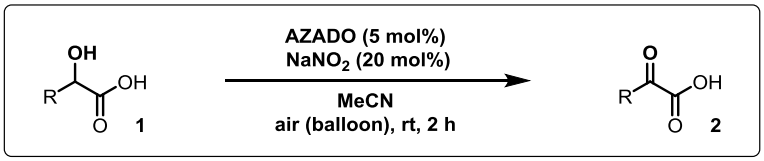


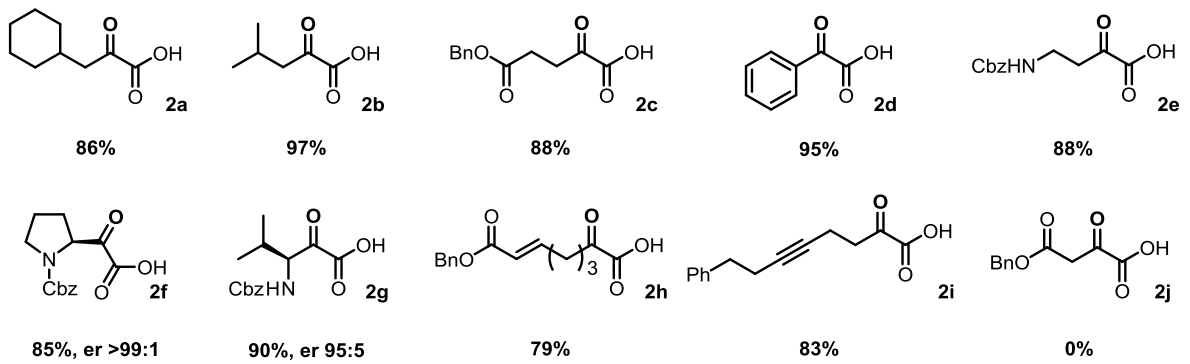
ニトロキシルラジカルによるアルコールの酸化では、触媒活性種であるオキソアンモニウム塩がアルコールを酸化後にヒドロキシルアミンへと還元される。ここで我々は、先の反応において、α-ケト酸の開裂反応が、オキソアンモニウム塩ではなく、酸化剤によって進行することに着目した。すなわち、触媒を再生するための共酸化剤として、ヒドロキシルアミンのみを**化学選択的**に酸化する共酸化剤を用いれば、ニトロキシルラジカル型酸化触媒による α-ヒドロキシ酸から α-ケト酸への酸化手法が確立できると考え、検討を開始した。



共酸化剤について検討を行った結果、ニトロキシルラジカルによる酸化に汎用される NaOCl や $PhI(OAc)_2$ を共酸化剤とした場合には、開裂反応の進行が確認された。一方、AZADO と亜硝酸ナトリウム($NaNO_2$)、空気中の酸素を共酸化剤とする酸化条件 [3]においては、開裂反応を伴わず、良好な収率で α-ケト酸が得られることを見出した。本反応条件では、生成物が活性メチレンを有する α-ケト酸 **2j** を得ることはできなかったものの、多様な α-ケト酸 **2a-2i** が調製可能であった。プロリン誘導体 **1f** からは一切のラセミ化を伴うことなく、目的の β-アミノ-α-ケト酸 **2f** が得られた。また、バリン誘導体 **1g** においても、わずかにラセミ化が進行するのみで β-アミノ-α-ケト酸 **2g** への酸化が可能であった。

本学会では、本反応における溶媒効果や基質適用性の詳細について発表する予定である。





Reference

1) K. Furukawa, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2282-2285.

2) M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S. Uesugi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5006-5009.

3) M. Shibuya, Y. Osada, Y. Sasano, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 6497-6500.

1P- 29

次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いた求電子的ハロゲン化反応

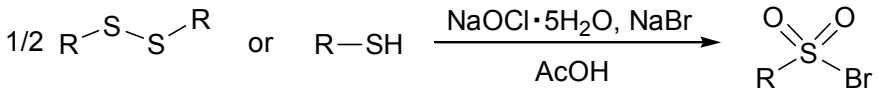
静岡理工大理工
○秋山智美・鈴木梨紗・木下由香里・桐原正之

Electrophilic Halogenation Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate

Tomomi Akiyama,* Risa Suzuki, Yukari Kinoshita, Masayuki Kirihara
Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology,
Shizuoka 437-8555, Japan
kirihara@ms.sist.ac.jp

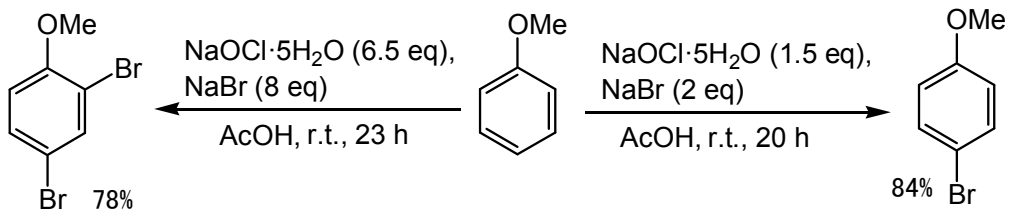
The reaction of disulfides or thiols with sodium hypochlorite pentahydrate in acetic acid in the presence of sodium bromide provide the corresponding sulfoyl bromide in high yields. The reactive species of this reaction is bromocation equivalents derived from the reaction of bromoanion and hypochlorite. The electrophilic bromination of aromatic compounds were achieved by using sodium hypochlorite pentahydrate and sodium bromide. The electrophilic iodination were also attained from the reaction with sodium hypochlorite pentahydrate and sodium iodide.

我々は、ジスルフィドやチオールに対して酢酸中で次亜塩素酸ナトリウム・五水和物（$NaOCl{\cdot}5H_2O$）を反応させると、スルホニルクロライドが高収率で得られることを報告している [1]。この反応を臭化ナトリウム（NaBr）存在下で行うと、スルホニルブロマイドが高収率で得られることが判った。この場合は臭化物イオン（Br^-）が次亜塩素酸ナトリウムによって酸化され、次亜臭素酸イオン（OBr^-）のような臭素イオン（Br^+）等価体が生成して、これが酸化および臭素化反応していると考えている。

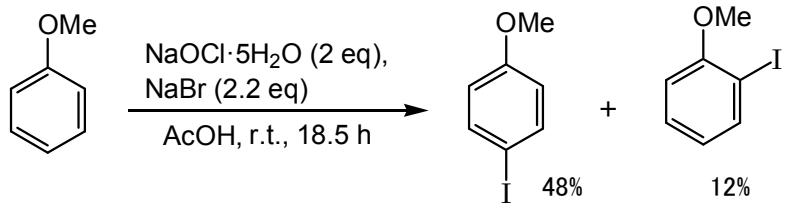


$$Br^- + OCl^- \longrightarrow Cl^- + OBr^- \equiv "Br^+"$$

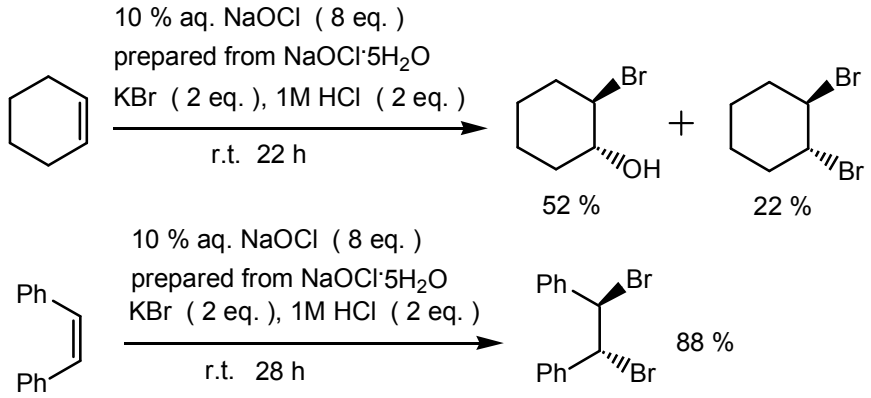
そこで、NaBr と $NaOCl{\cdot}5H_2O$ から発生させた Br^+ 等価体を用いれば、各種求電子的臭素化反応が可能になるのではないかと考え、検討を行った。酢酸中で NaBr と $NaOCl{\cdot}5H_2O$ を反応させ、各種芳香族化合物（ベンゼン誘導体）を加えると、芳香環が臭素化されたものが生成した。例えばアニソールを基質として用いた場合は、試薬の量を変えることによって、モノブロモ体やジブロモ体を選択的に合成することができる。



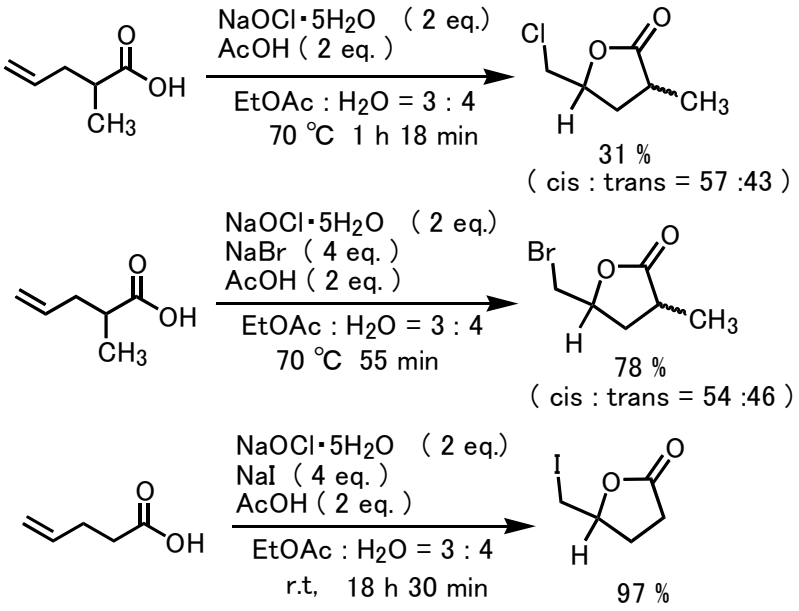
また NaBr の代わりに NaI を用いれば、芳香環のヨウ素化を行うことができた。



一方、アルケンに対して水を溶媒として NaBr と NaOCl·5H₂O を反応させると、対応するジブロモ体やブロモヒドリン体が得られた。



また、酢酸溶媒中での 4-ペンテン酸類との反応では、NaOCl·5H₂O 単独ではクロロラクトン化が進行し、NaBr 存在下ではブロモラクトン化が、NaI 存在下ではヨードラクトン化が進行した。



Reference

1) T. Okada, H. Matsumuro, T. Iwai, S. Kitagawa, K. Yamazaki, T. Akiyama, T. Asawa, Y. Sugiyama, Y. Kimura, M. Kirihara, *Chem. Lett.* **2015***, 44,*185.

1P- 30

ヨードベンゼン触媒-次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いたグリコール開裂

静岡理工大理工
○大杉梨栄・松島諒二・山崎研人・曽根和・米山心・関山秀雄・桐原正之

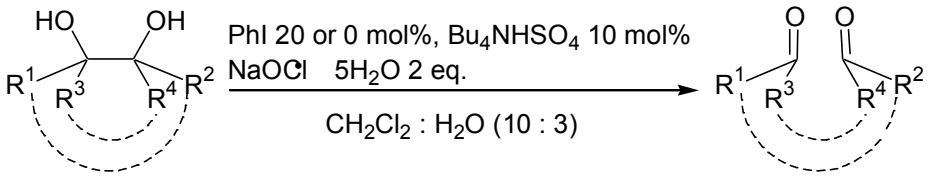
Glycol Cleavage Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate Catalyzed by Iodobenzene

Rie Osugi*, Ryoji Matsushima, Kento Yamazaki, Wataru Sone, Shin Yoneyama,
Hideo Sekiyama, Masayuki Kirihara
Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan
kirihara@ms.sist.ac.jp

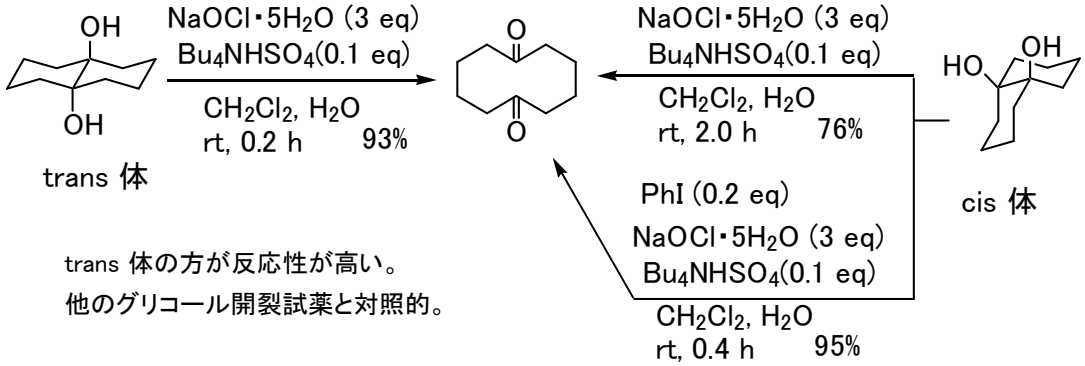
We recently developed the catalytic glycol-cleavage using the iodobenzene-catalyst and sodium hypochlorite pentahydrate ($NaOCl \cdot 5H_2O$). The active spices of this reaction might be hypervalent iodines, which is produced by the reaction of PhI and NaOCl. Interestingly, some glycols (for example, trans-bicyclic glycols) rapidly reacted with NaOCl without catalysts. The glycol cleavage caused by NaOCl alone proceed via Grob-type fragmentation, therefore, the *trans*-bicyclicglycol, whose one hydroxyl group is anti-periplaner to another, is ideal substrates. For the cis-bicyclicglycol, the hypervalent iodines derived from iodobenzen and NaOCl causes glycol-cleavage via a five-membered ring intermediate, therefore, the cis-bicyclicglycol can rapidly react in the presence of the iodobenzene-catalyst.

有機化学においてグリコール開裂反応は重要である。グリコール開裂のための代表的な試薬は、過ヨウ素酸塩や四酢酸鉛などの酸化剤である。過ヨウ素酸塩を用いる方法は最もよく用いられるが、*trans*-環状グリコールなどの反応がおこらない例も多い。四酢酸鉛は、これらの過ヨウ素酸塩と反応しないグリコール類も開裂することができるため広く使われているが、毒性が高いという問題点がある。さらに、反応には化学量論量以上用いる必要があるため、有毒な廃棄物が大量に生じるという欠点もあった。毒性の低い超原子価ヨウ素化合物も、四酢酸鉛と類似の反応性を持ちグリコール開裂を行えるが、化学量論量以上の試薬を必要とするという問題点があった。

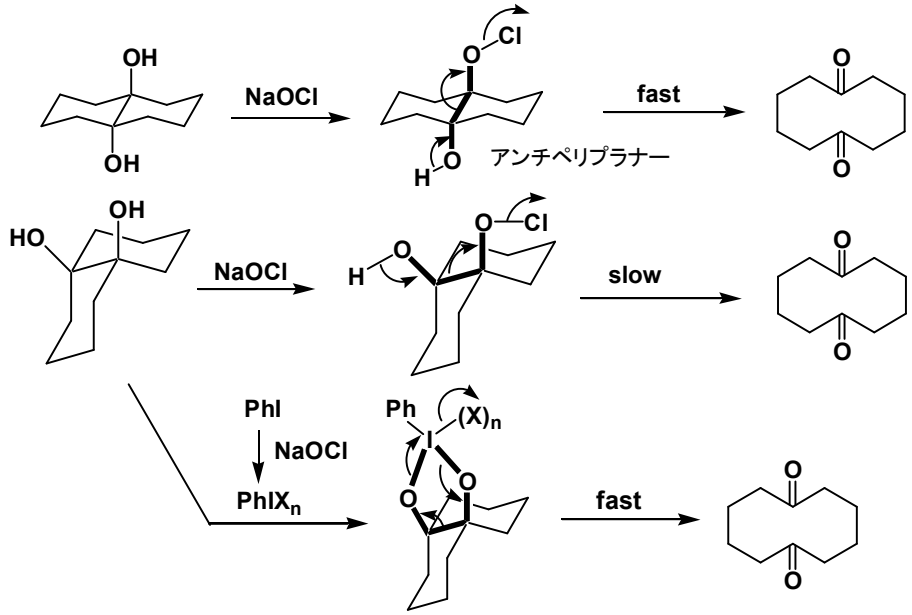
そこで我々は、超原子価ヨウ素化合物によるグリコール開裂の触媒反応化を目指して検討を行なったところ、ヨードベンゼンを触媒として用い、次亜塩素酸ナトリウム（NaOCl）を共酸化剤として用いると、グリコール開裂反応が進行することを見出すことができた。NaOCl は通常の水溶液を用いても反応が進行するが、五水和物結晶（NaOCl・5H2O）であれば、秤量することで正確に試薬量を加えることができるので、これを用いた。なお NaOCl は無触媒でもグリコール開裂が行える場合もあるが、ヨードベンゼン触媒を加えた方が円滑に反応が進行することがわかった。



さらに反応の詳細を明らかにするために、二つの水酸基の向きが固定された二環性グリコールを用いて検討をおこなった。非常に興味深いことに trans-体の場合は NaOCl 単独（ヨードベンゼン触媒無し）で速やかに反応が進行した。一方、cis-体の場合は NaOCl 単独では反応が遅いが、ヨードベンゼン触媒があると速やかに反応が進行した。従来のグリコール開裂試薬は、cis-体では円滑に反応するのに対して、trans-体では反応しないか反応しても速度が極めて遅いのが一般的であったので、NaOCl の反応性は極めてユニークである。



NaOCl 単独で反応する場合は Grob 型の開裂反応が進行していると考えられる。したがって、二つの水酸基がアンチペリプラナーに固定されている trans 体で、速やかに反応が進行する。一方 cis-体では、二つの水酸基が同一平面上になりにくいので、反応が遅い。しかしヨードベンゼンがあると、これが NaOCl と反応して超原子価ヨウ素になる。超原子価ヨウ素はグリコールと５員環中間体を経て反応するため、速やかに反応すると考えている。



1P-31

次亜塩素酸ナトリウム・５水和物を用いる イミン酸化によるオキサジリジン合成

[1]静岡理工大理工、[2]阪大産研
北川紗央合[1]・吉川葉[1]・滝澤忍[2]・○桐原正之[1]

Synthesis of Oxaziridines Using the Oxidation of Imines with Sodium Hypochlorite Pentahydrate

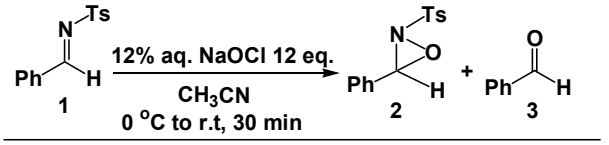
Saori Kitagawa[1], You Kikkawa[1], Shinobu Takizawa[2], Masayuki Kirihara*[1]
[1] Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [2] Inst. Scientific & Industrial Res., Osaka University, Osaka 567-0047, Japan
kirihara@ms.sist.ac.jp

Oxaziridines, such as Davis Reagents, are useful reagents which are used as electrophilic hydroxylation in organic synthesis. Herein, we report the reaction of sulfonylimines with NaOCl-5H_2O in water-MeCN solution produced the corresponding oxaziridines in high yields. This method has these following advantages; 1) an inexpensive oxidant, 2) simple and easy manipulation, and 3) NaCl as a sole side-product.

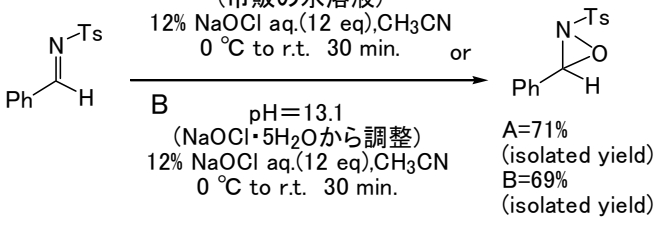
Davis 試薬に代表されるオキサジリジンは、有機化合物への求電子的水酸基導入試薬などの様々な用途があり有機合成化学上重要な試薬である[1]。オキサジリジンの合成法は、イミン類を mCPBA[1b] や Oxone[2] などで酸化する手法が一般的であった。また近年、過酸化水素のような過酸化物を共酸化剤として用いた不斉触媒によるキラルオキサジリジン合成[3]も報告されている。

これまでに我々は、次亜塩素酸ナトリウム・五水和物 (NaOCl-5H_2O) 結晶を用いた酸化反応の研究を精力的に行ってきている。NaOCl-5H_2O は従来の NaOCl 水溶液よりも安定で純度も高く結晶であるため天秤で秤量することにより試薬量を正確に調整できる等の利点がある。また NaOCl は反応終了後、無害な NaCl になることから環境調和型酸化反応プロセスへと展開しやすい。今回我々は、イミンの NaOCl 酸化によるオキサジリジン合成の検討を行ったので報告する。

Table 1



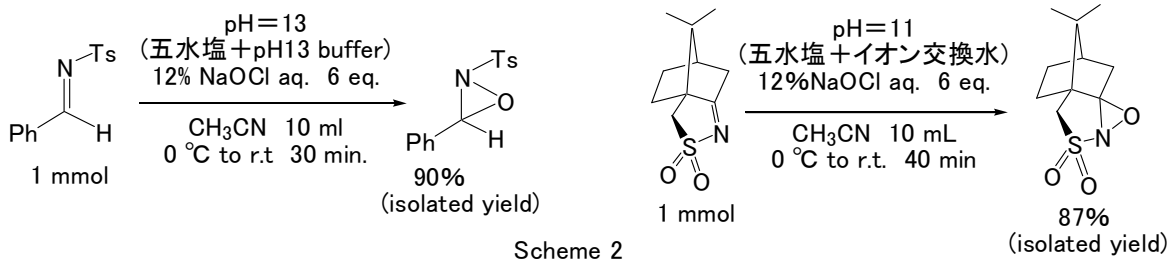
run	12% aq. NaOCl	pH	NMR ratio (%) 2	3
1	Conventional aq. solution	13	85	15
2	Prepared from NaOCl·5H_2O	11	10	90



Scheme 1

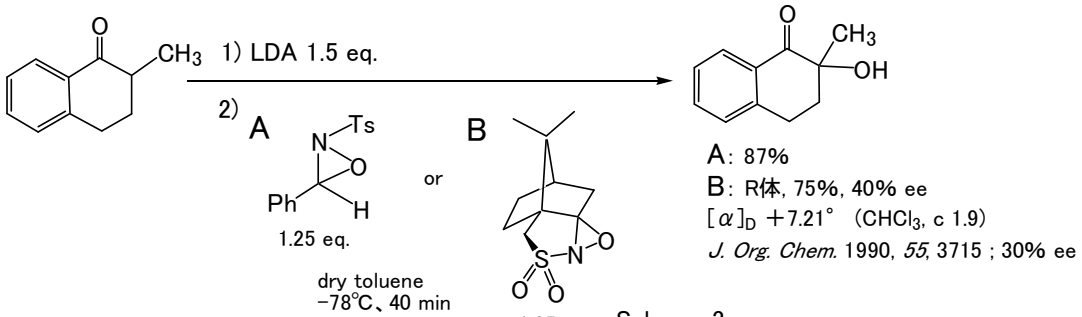
Table 1 に示すスルホニルイミン **1** に対して、アセトニトリル中、室温で 12% NaOCl 水溶液（run

1）を反応させたところ、市販の 12%水溶液を用いた場合、オキサジリジン **2** が収率良く得られるものの、NaOCl-5H_2O から調製した 12%水溶液 (run 2)を用いると目的物 **2** は低収率 (10%)でしか得られず、イミンが加水分解されたアルデヒド **3** が主生成物 (90%)となった。Run 1, 2 で用いた 12%NaOCl 水溶液の差を精査したところ、市販水溶液の pH は 13 であるのに対して、用事調製の水溶液の pH は 11 と低いことが判明した。そこで市販水溶液と用事調製水溶液に NaOH または HCl を添加することで変化する pH 値と、目的生成物の収率の相関を確認した。その結果、pH を 13 にすると、どちらの水溶液を用いても収率良く目的物が得られることがわかった (Scheme 1) 。さらなる収率の向上を目指して検討を行ったところ、基質 1 mmol に対してアセトニトリル 10 mL 中、NaOCl-5H_2O (6 当量)と pH 13 緩衝液から用事調製した 12%NaOCl 水溶液を用いると、目的のオキサジリジンを収率 90%で得ることが出来た。本手法はキラルな Davis オキサジリジン合成にも適用可能であり、NaOCl-5H_2O (6 当量)とイオン交換水から調整した pH 11 の水-アセトニトリル混合溶液中、(+)-カンファースルホニルイミン（1 mmol）を反応させると 87%の単離収率で Davis 試薬を合成することができた (Scheme 2)。



Scheme 2

今回の方法で合成したオキサジリジンの酸化活性を、ケトンのα位への水酸基導入反応にて評価したところ、目的の化合物を収率良く得ることが出来た (Scheme 3) 。



Scheme 3

References

1) (a) Davis, F.A.; Nadir, U.K.; Kluger, E.W. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 25. (b) Davis, F.A.; Stringer, O.D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774. (c) Vishwakarma, L.C.; Stringer, O.D.; Davis, F.A. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203. (d) Vishwakarma, L.C.; Stringer, O.D.; Davis, F.A. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1993**; Collect. Vol. 8, p 546. (e) Williamson, K.S.; Michaelis, D.J.; Yoon, T.P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8016.

2) Davis, F.A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J.C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087.

3) Olivares-Romero, J.L.; Li, Z.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5440; Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8161; Tsutsumi, R.; Kim, S.; Uraguchi, D.; Ooi T. *Synthesis* **2014**, *46*, 871; Takizawa, S.; Kishi, K.; Abozeid, M. A.; Murai, K.; Fujioka, H.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 761.

1P-32

qNMR における基準物質の重要性

[1] 和光純薬工業（株）,[2]JEOL RSONANCE（株）
○中山貴寛[1]・三浦亨[1]・末松孝子[2]・中尾慎治[1]・伊藤友樹[1]・高岡真也[1]・山田裕子[1]

Importance of Reference Standard in qNMR analysis

Takahiro Nakayama[1]*, Toru Miura[1], Takako Suematsu[2], Shinji Nakao[1],
Tomoki Ito[1], Shinya Takaoka[1], and Yuko Yamada[1]
[1]Wako Pure Chemical Industries,Ltd. 1633,Matoba,Kawagoe-shi,Saitama 350-1101 Japan
[2]JEOL RESONANCE Inc. 3-1-2,Musashino,Akishima-shi,Tokyo 196-8558
E-mail: nakayama.takahiro@wako-chem.co.jp

Quantification using ^{1}H NMR with internal standard method, named as AQARI (.*A*ccurate *Q*u*A*ntitative NM*R* with *I*nternal reference material) is one of the absolute quantification method for purity determination of organic compounds. This time we have developed new reference materials for AQARI, including absolute value determined by AQARI, SI traceability and expanded uncertainty.

1. 緒言

定量 NMR 法(qNMR)の中で、内標準法を採用した手法である AQARI(あかり.*A*ccurate *Q*u*A*ntitative NM*R* with *I*nternal reference material)[1)]は、その信頼性の高さから日本薬局方及び食品添加物公定書といった公定法に採用され始めている [2)3)]。さらには今後、日本工業規格に採用予定であり、工業化学分野へも広がりを見せている。

AQARI において正確な定量値を得るための重要な要素としては信頼性の確保された基準物質を使用すること、測定対象物質と基準物質のシグナルが分離すること及びそれぞれが重水素化溶媒中で溶解することなどが挙げられる。以上から当社はこれまで多くの分析対象物質に対応可能な qNMR 用基準物質である 4 種類の CRM（Certified Reference Material）認証標準物質）を開発し頒布してきた（Table1）。これらの基準物質は汎用性が非常に高く、これまでに 500 品目以上の分析用標準品の AQARI を用いた品質保証に適用することができた。今回、AQARI における汎用性をさらに広げるために新たに標準品として qNMR 用基準物質を開発したので報告する。

2. 基準物質の開発

新たな qNMR 用基準物質の候補として、これまでの CRM とケミカルシフトが異なる化合物を選定した。また天秤での正確な秤量を可能とするために吸湿性及び揮発性/昇華性のない化合物を選定した。含量測定は国際単位系（SI）へのトレーサビリティを確保した絶対含量を付与するために AQARI を用いて行った。NMR 装置は株式会社 JEOL RESONANCE 社製 JNM-ECS400 を使用した。

また、含量に信頼性の証である不確かさを付与した。不確かさ要因としては基準物質の純度の不確かさ、天秤の不確かさ及び NMR 測定の不確かさなどを合成し、さらに類似化合物の含有による正確性の低下防止を担保するために qNMR で得られた含量とクロマトグラフで得られた含量を比較した結果を不確かさに合成した。以上の結果、新たに標準品として 5 品目の qNMR 用基準物質を開発した（Table2）。

Table1. Certified Reference Materials for qNMR (Conventional products)

Wako Cat. No.	Product Name	Pkg. Size	Grade	Chemical shift Δppm※
024-17031	1,4-BTMSB-d_4 Reference Material	50 mg	TraceSure®	0.2
044-31671	DSS-d_6 Reference Material	50 mg	TraceSure®	0.0
048-33271	Dimethyl Sulfone Reference Material	100 mg	TraceSure®	3.1
135-17951	Maleic Acid Reference Material	100 mg	TraceSure®	6.4

Table2. Reference Standards for qNMR (New developed products)

Wako Cat. No.	Product Name	Pkg. Size	Grade	Chemical shift Δppm※
207-20411	1,3,5-Trimethoxybenzene Standard	500 mg	for qNMR	3.7, 6.1
204-20421	Triphenylmethane Standard	500 mg	for qNMR	5.6, 7.1～7.3
028-19011	Benzoic Acid Standard	500 mg	for qNMR	7.5, 7.6, 8.0
046-34171	Dimethyl Terephthalate Standard	500 mg	for qNMR	3.9, 8.1
166-27911	Potassium Hydrogen Phthalate Standard	500 mg	for qNMR	7.5, 7.8

※ Chemical shifts may vary according to kind of solvent.

3. まとめ

qNMR 用基準物質を新たに 5 品目開発し頒布することができた。これらの基準物質を使った測定例などの詳細についてはポスター発表にて報告する。なお今回開発した標準品を今後さらに信頼性の高い CRM へ格上げしていく予定である。

【参考文献】

1） 細江潤子,合田幸広他 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.45, No.3 243～250(2014)
2） 第 16 改正日本薬局方第二追補生薬試験法「核磁気共鳴(qNMR)を利用した生薬及び漢方エキスの定量指標成分の定量」
3） 食品衛生法施行規則及び乳及び乳製品に関する省令の一部を改正する命令（平成 23 年内閣府・厚生労働省令第 5 号）

1P-33

Ｃ－Ｏ型配位子－パラジウム触媒を用いた

複素環含有アルコール類の効率的酸化法

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○中島将・佐藤香菜子・栗山正巳・尾野村治

Efficient oxidation of heterocycle-containing alcohols with the palladium/ether-imidazolium chloride system

Sho Nakashima*, Kanako Sato, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki, 852-8521, Japan
bb55615019@ms.nagasaki-u.ac.jp

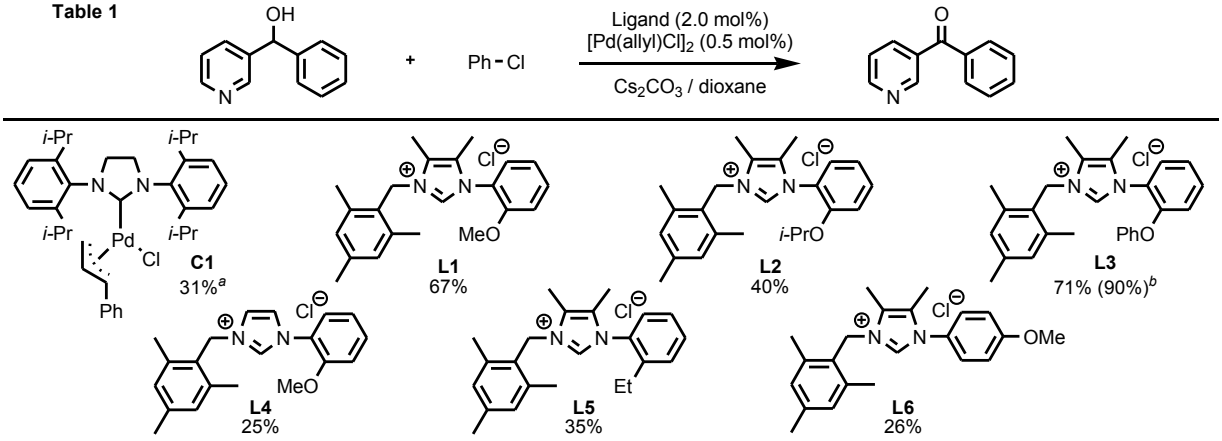
Heterocycle-containing ketones are significant partial structures of various biologically active compounds. Therefore, development of efficient alcohol oxidation is important in synthetic organic chemistry. In our laboratory, ether-imidazolium salts have been developed as ligand precursors and we found that the ether-imidazolium chloride had good effects on a palladium-catalyzed oxidation of secondary alcohols. Furthermore, the catalytic system had applicability to alcohols including heterocycles or amino groups. We will report the detail of optimization study and substrate scope.

複素環含有ケトン類は様々な医薬品や生物活性物質の部分構造として知られており、その効率的合成法の開発が強く望まれている。アルコールの酸化は有力な手法の１つであるが、対応するアルコール類を酸化することにより複素環二置換型ケトンを合成する触媒反応の報告例は少なく、反応効率や基質一般性において課題を残している。そこで我々は、パラジウムと芳香族ハロゲン化物を用いた触媒的酸化法に着目した[1,2]。芳香族塩化物は安価な酸素非含有型酸化剤であるため、優れた経済性及び副反応の抑制が期待できる。また当研究室では、入手容易な原料から簡便に合成可能なＣ－Ｏ型 NHC 配位子前駆体を開発しており、本配位子前駆体とパラジウムから成る錯体触媒は複素環共存下でも芳香族塩化物に対して極めて高い活性を発揮することが明らかとなっている[3,4]。このような背景のもと、当研究室で開発したＣ－Ｏ型配位子を鍵として、芳香族塩化物を酸化剤とする複素環置換アルコールの酸化反応の開発に着手した。

はじめに、phenyl(pyridin-3-yl)methanol をモデル基質として配位子の検討を行った（Table 1)。イミダゾール環の 1 位に 2-methoxyphenyl 基、3 位に 2,4,6-trimethylbenzyl 基、4、5 位に methyl 基を有する **L1** を用いた場合、過去の報告で使用されていた **C1**[2] よりも高い収率で生成物を得ることができた。エーテル部位の構造および置換位置の検討を行った結果、オルト位に酸素原子が存在

する場合に反応は促進され、特に phenoxy 基を有する **L3** が最も高収率でケトン体を与えた。また、溶媒としてジオキサンに代わってトルエンを用いた場合、90%まで収率が向上した。

Table 1

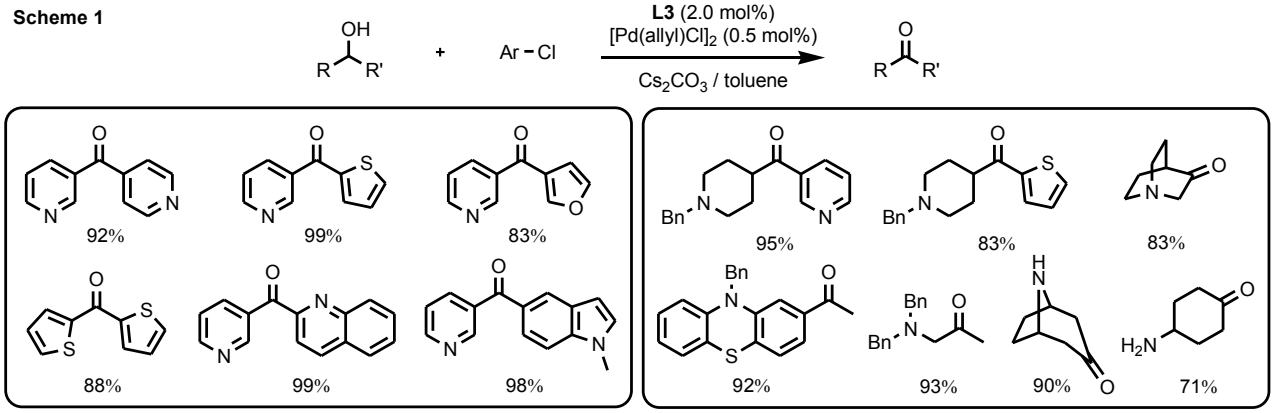


[a] Instead of **L** and Pd, **C1** was used as a catalyst.
[b] Solvent : toluene.

種々検討の後に得た最適条件を用いて、複素環を含む基質における適用範囲の検討を行った(Scheme 1)。ピリジン、チオフェン、フランのいずれを含む場合も本反応は適用可能であり、対応するケトン体を高収率で与えた。このとき、複素環二置換型の基質においても触媒性能は維持され、良好な収率で目的物を得ることができた。

次に我々は、環状アミンを有する基質に対しても検討を行った。このような化合物は電子豊富な窒素原子が共存するため、イミン形成をはじめとする様々な副反応の進行が懸念されるが、本触媒系を用いることにより水酸基のみを選択的に酸化することに成功した。さらに、高難度基質とされる 1,2-アミノアルコール[5]や無保護の窒素を有する基質に対しても本反応は適用可能であった。

Scheme 1



<参考文献>

1) Guram, A. S.; Bei, X.; Turner, H. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2485-2487.
2) Landers, B.; Berini, C.; Wang, C.; Navarro, O. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1390-1397.
3) Kuriyama, M.; Matsuo, S.; Shinozawa, M.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2716-2719.
4) Kuriyama, M.; Shinozawa, M.; Hamaguchi, N.; Matsuo, S.; Onomura, O. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 5921-5928.
5) Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamaaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, *53*, 3236-3240.

1P- 34

不均一系パラジウム触媒とマイクロ波を利用したフロー式溝呂木－Heck 反応

○市川智大[1]，水野将弘[1]，上田舜[1]，横澤早織[2]，大根田訓之[2]，大野良伸[2]，小田島博道[2]，
澤間善成[1]，門口泰也[1]，佐治木弘尚[1]
[1]岐阜薬大，[2]株式会社サイダ・FDS

Flow-Type Mizoroki-Heck Reaction using Heterogeneous Palladium Catalyst and Microwave Irradiation.

Tomohiro Ichikawa[1,*], Masahiro Mizuno[1], Shun Ueda[1], Saori Yokozawa[2], Noriyuki Ohneda[2], Yoshinobu Ohno[2], Hiromichi Odajima[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1], Hironao Sajiki[1]
[1] Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, Gifu, 501-1196, Japan
[2] SAIDA FDS INC., 143-10, Isshiki, Yaizu, Shizuoka, 425-0054, Japam
106005@gifu-pu.ac.jp

Flow-type cross-coupling reactions by sending a reaction mixture to a cartridge containing a reusable heterogeneous palladium catalyst are highly effective for the construction of structural units of functional materials. Microwave-heating enables a direct and rapid heating of substrates and the catalyst to facilitate the reaction progress, compared with traditional external heating methods. We have established a microwave-assisted flow-type Mizoroki–Heck reaction using a palladium catalyst immobilized on the anion-exchange resin (7% Pd/WA30).

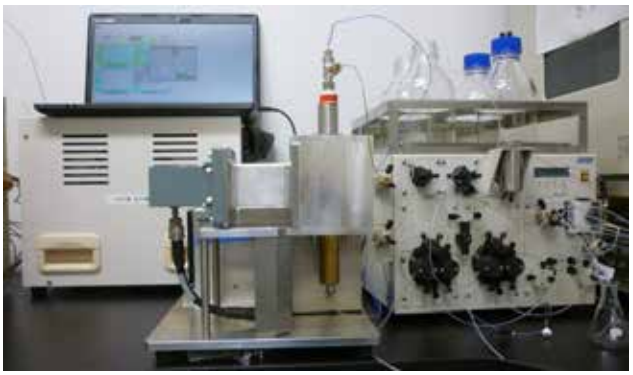
回収再利用が容易な不均一系パラジウム (Pd) 触媒を充填したカートリッジに、基質溶液を連続的に移送するフロー式クロスカップリング反応は、反応試薬と触媒が狭小流路内で確実に接触するため、バッチ式反応よりも反応効率が高い[1)]。また、大気中で乾燥すると発火の危険性が高い不均一系 Pd 触媒をカートリッジに封入して使用するため、酸素が遮断され安全性が向上する。また、熱媒体を使用しないクリーンな熱エネルギー源であるマイクロ波 (MW)は、反応系を素早く均一に昇温することができるため、フロー式反応の熱源として極めて有効であると考えた。

溝呂木－Heck反応は、ハロゲン化アリールとオレフィンとのPd触媒的クロスカップリングである。また有機ハロゲン化物と有機ホウ素化合物のPd触媒的クロスカップリングである鈴木－宮浦反応は、機能性物質の基本骨格としてのビアリール骨格構築法として重要である。当研究室では、ポリスチレン－ジビニルベンゼン系合成吸着剤であるDIAION HP20 (HP20)や、第三級アミノ基をイオン交換基とした陰イオン交換樹脂 DIAION WA30 (WA30)にPdを担持したPd/HP20とPd/WA30を開発し、バッチ式の溝呂木－Heck反応[2)]と鈴木－宮浦反応[2–4)]をリガンドフリーで達成している。演者らは、「MW加熱」と「不均一系触媒的フロ

一式反応」を組み合わせた、効率的フロー式クロスカップリング反応の開発を目指して研究を展開した。

サイダ・FDS社製のマイクロ波応用フロー式反応装置 (Figure 1)を使って、4'ーヨードアセトフェノン、アクリル酸ブチル、トリブチルアミンを様々な溶媒に溶解し、MWを照射しながら、7% Pd/WA30を充填したカートリッジを通過させた。溶媒、マイクロ波照射出力及び送液速度を検討した結果、基質と試薬の*N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA)溶液 (0.1 M)を10 WのMWの照射とともに、0.15 mL/minで触媒カートリッジに移送したところ、目的とする4'ーアセト桂皮酸ブチルが87%の収率で得られた (Scheme 1)。しかし、マイクロ波による加熱効率は、基質依存性を示し、4'ーヨードアセトフェノン以外の基質では、反応効率の低下が認められた。この点については、基質濃度や塩基の使用量を検討するとともに、基質溶液を触媒カートリッジに繰り返し移送する循環送液法を適用することで対応した。その結果、様々なヨードベンゼン誘導体とともに、2当量のアルケン、3–5当量のトリブチルアミンを添加したDMA溶液 (0.25 M)を送液することで、目的とするスチレン誘導体が中程度から良好な収率で生成した (Table 1)。

Figure 1



Scheme 1

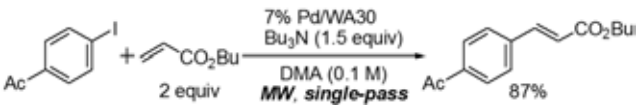
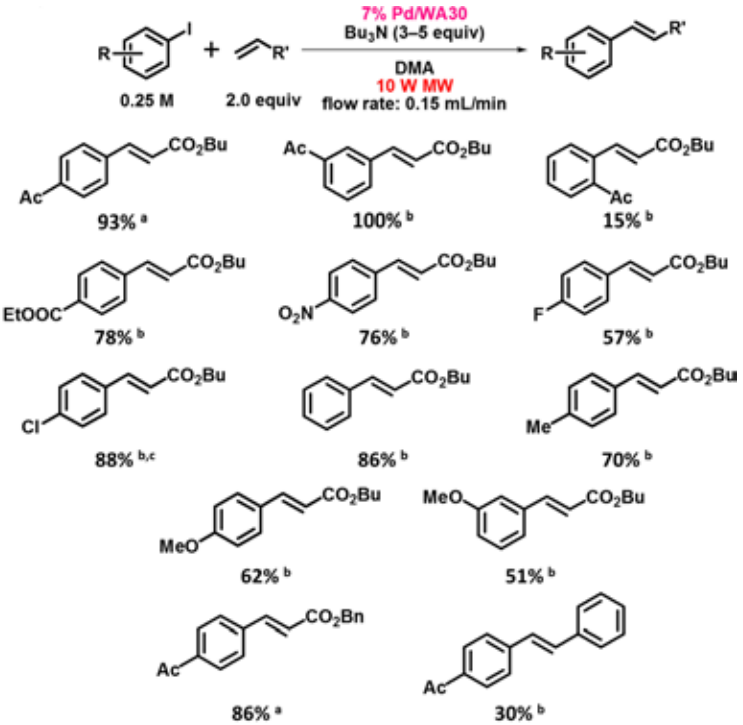


Table 1



【引用文献】

1) *Catalysts* **2015**, *5*, 18; 2) *ChemCatChem* **2012**, *4*, 546; 3) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 834; 4) *Synlett* **2015**, *26*, 2014.

1P- 35

ラジカル反応を経由した電子欠損型含窒素芳香環類への第三級アミド鎖の導入反応の開発

千葉大学大学院　理学研究科
○奥川直紀・東郷秀雄

Introduction of Tertiary Amide Groups onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics via Radical Pathway

Naoki Okugawa*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
okuuuun@chiba-u.jp

Functionalized electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics, such as quinoline and isoquinoline, are important because of their biological activities. There are many reports for the introduction of functional groups, such as alkane, cycloalkane, ether, and aryl groups, onto electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics by using a radical reaction. However, there are few reports for the introduction of amide groups. Additionally, the reported methods require transition-metals. Therefore, there are problems in view of the environmentally benign aspect. Here, we have succeeded in the metal-free introduction of amide groups onto electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics forming C-C bond by carbon radicals arising from benzoyl peroxide and tertiary amides.

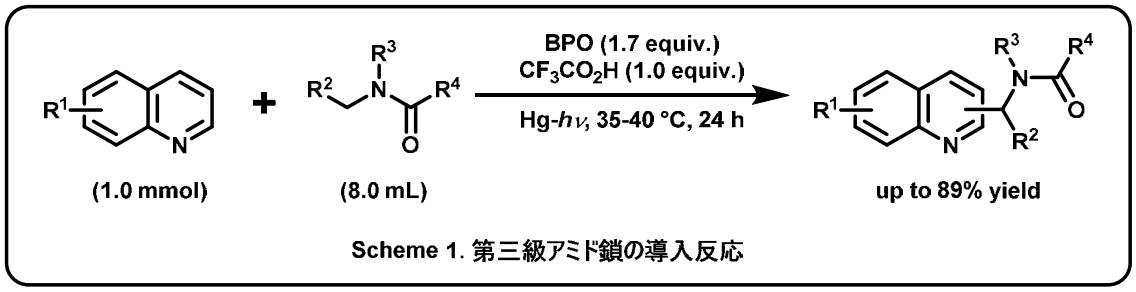
【緒言】

代表的な含窒素芳香環類であるキノリンやイソキノリンは、様々な医薬品や生理活性物質に含まれる骨格であるため、これら化合物への炭素鎖導入法の開発は重要である。芳香環へ炭素鎖を導入する代表的な例として Friedel-Crafts 反応があるが、キノリンやイソキノリンは芳香環の電子密度が低いためその適用は困難である。一方、含窒素芳香環類へ炭素鎖を導入する手法として Minisci 反応[1]が報告されている。この反応は、含窒素芳香環類の窒素原子をブレンステッド酸によりプロトン化することで芳香環の電子密度をさらに下げ、そこへ求核性を持ったラジカルを作用させ炭素鎖を導入している。これまでに Minisci 反応を応用して、アルキル鎖、シクロアルキル鎖、エーテル鎖、及びアリール鎖などを導入する反応が数多く報告されている。しかし、第三級アミド鎖の導入反応は極めて限られており、それら報告例は鉄[2]やチタン[3]といった遷移金属を用いているため、環境面の観点から改善する必要がある。そこで、我々は過酸化ベンゾイル(BPO)と第三級アミド化合物から生じる炭素ラジカルを含窒素芳香環類に作用させることにより、メタルフリーな条件下で

の C-C 結合形成を伴った第三級アミド鎖導入反応を検討した。その結果、様々な基質において良好な収率で目的物を得ることに成功したので、その詳細を報告する。

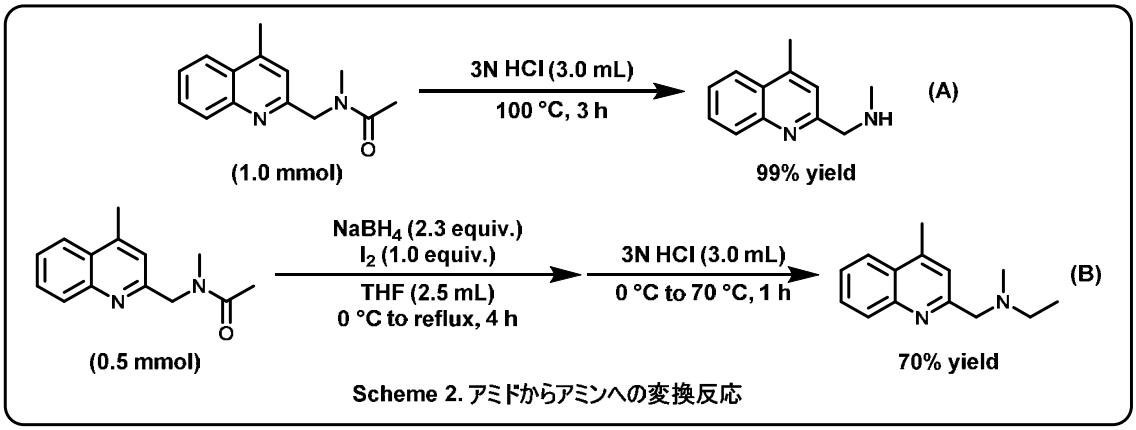
【結果】

条件検討の結果、溶媒に第三級アミド化合物、ラジカル反応試剤に過酸化ベンゾイル(BPO)、ブレンステッド酸にトリフルオロ酢酸(CF_3COOH)を用いて水銀灯照射下で反応させたときに良好な収率で目的物を得ることに成功した(Scheme 1)。含窒素芳香環類の検討を行ったところ、キノリンやイソキノリン、フェナントリジン、及び窒素原子が二つあるキノキサリンにも適用が可能であった。電子供与性のメトキシ基や電子求引性のクロロ基等の置換基が存在しても収率は良好であった。また、第三級アミド化合物の検討を行ったところ、*N,N*-ジメチルアセトアミドや *N,N*-ジメチルプロピオンアミドに加え、ピロリジン骨格を有する *N*-アセチルピロリジンやピロリドン骨格を有する *N*-メチルピロリドンでも良好な収率で目的物を得ることができた。



Scheme 1. 第三級アミド鎖の導入反応

次に、アミド鎖が導入された生成物からアミンへの変換を検討した(Scheme 2)。塩酸中で加熱するとアセチル基が脱離され、第二級アミンが高収率で得られた(**A**)。また、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)とヨウ素を用いた還元条件で反応させると、対応する第三級アミンが良好な収率で得られた(**B**)。



Scheme 2. アミドからアミンへの変換反応

【文献】

1) F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575.

2)A. Citterio, A. Gentile, F. Minisci, M. Serravalle, S. Ventura, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3364.

3) T. Caronna, C. Gambarotti, L. Palmisano, C. Punta, F. Recupero, *Chem. Commun.* **2003**, *18*, 2350.

1P- 36

テトラゾリルホスフェートのフラグメンテーションを用いたケトンからアルキンへの変換反応

大阪薬科大学　有機薬化学研究室
○上村健司・半田直己・宇佐美吉英・米山弘樹・春沢信哉

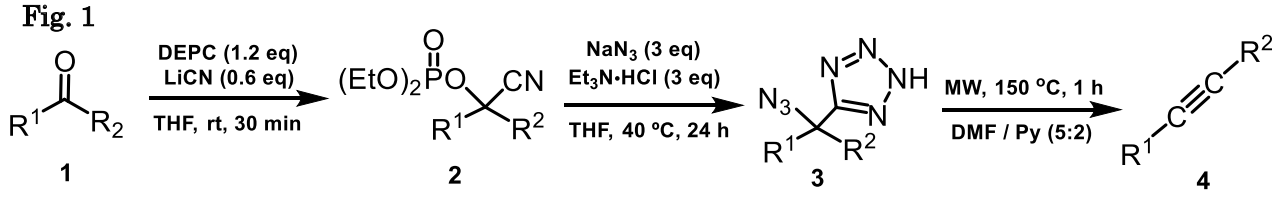
Transformation of ketones into alkynes via fragmentation of tetrazolylphosphates

Kenji Uemura*, Naoki Handa, Yosihide Usami, Hiroki Yoneyama, Sinya Harusawa
Osaka University of Pharmaceutical Sciences.
4-20-1, Nasahara, Takatuki, Osaka, 569-1094, Japan
harusawa@gly.oups.ac.jp

Cyanophosphates (**2**: CPs) are generally prepared by reaction of carbonyl compounds **1** with diethyl phosphorocyanidate (DEPC) in the presence of LiCN. In this presentation, we describe that reaction of ketone-CPs **2** with $TMSN_3$-Bu_2SnO (cat.) easily produces alkynes **4** under newtral condition. Convension of **2** into alkynes **4** might be explained by a plausible mechanism, as shown in Fig. 4: elimination of $TMSOP(O)(OEt)_2$ from tetrazolylphosphate **9** to give tetraazafulvenes **10**, eruption of dinitrogen, generation of alkylidene carbenes **11**, and 1,2-rearrangement.

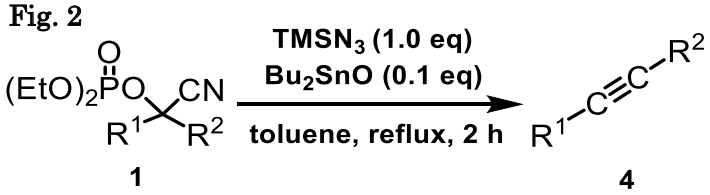
我々の研究室では、カルボニル化合物 **1** とジエチルリン酸シアニド (DEPC) [1] から容易に生成するシアノホスフェート (CPs) **2** [2]を NaN_3 - Et_3N･HCl と THF 中、40 ℃に付すと、α-アジドテトラゾール **3** が生成し、さらに **3** を MW 照射下、150℃で処理するとアルキン **4** が生成する事を昨年の本会で報告した(Fig. 1)。

Fig. 1



しかし、この反応では MW 装置と、高度に窒素化された不安定な **3** の単離を必要とした。今回、新たに **2** を $TMSN_3$ - cat.Bu_2SnO と toluene 中、2 時間還流するだけで一挙に **4** が生成することを見い出した(Fig. 2)。

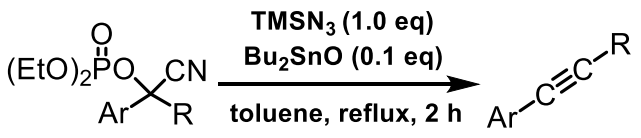
Fig. 2



芳香族ケトンから誘導した CPs に本法を適用したところ、芳香環の官能基が電子供与基、電子吸引基のいずれの場合でもアルキンが生成し、電子吸引基を持つ基質とジアリールケトンからは高い収率でアルキンが生成した(Table. 1)。

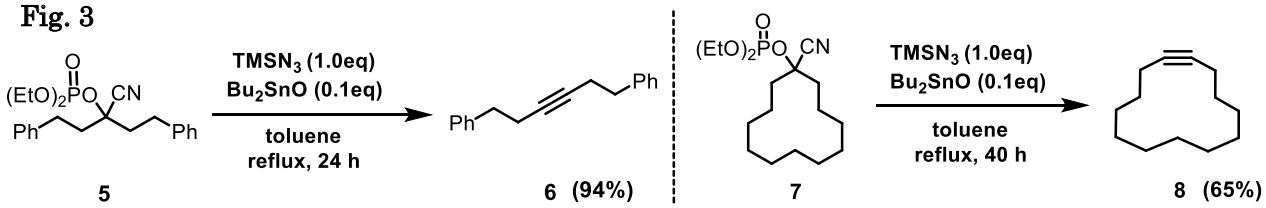
さらに、本法はアルキルーアルキルケトン及び環状ケトンより誘導した CP**5** と **7** からも同様にアルキン **6,8** を得た(Fig. 3) 。

Table. 1



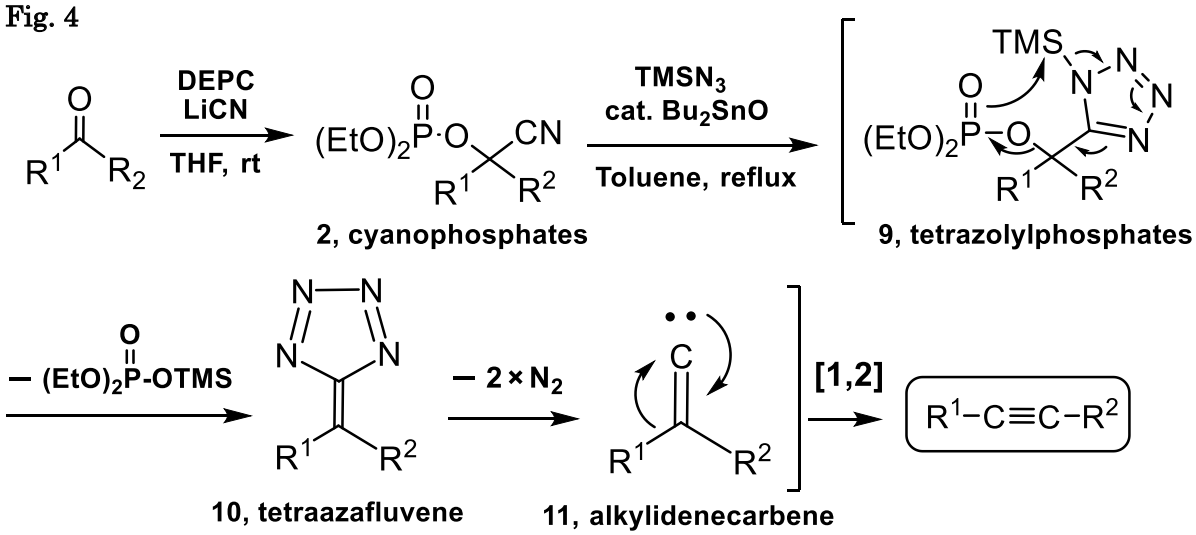
entry	Ar	R	yield (%)	entry	Ar	R	yield (%)
1	*i*Bu	CH_3	60	6	O_2N	CH_3	88
2	OMe	CH_3	72	7	NO_2	CH_3	85
3	Cl	CH_3	63	8	N	CH_3	61
4	F_3C	CH_3	85	9	Ph	Ph	83
5	NC	CH_3	70	10	N	Ph	85

Fig. 3



本反応は、CPs **2** から生成したテトラゾリルホスフェート **9** のフラグメンテーションによって、テトラアザフルベン **10** が生成し、二分子の窒素の脱離によりアルキリデンカルベン **11** を発生し、1, 2 転位によりアルキンが一挙に生成したものと考えている (Fig. 4)。

Fig. 4



1) H.H.Patel, and T. Shioiri, *e-EROS*, Vol **5**, 3737 (2009).

2) S. Harusawa *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 427, (1984).

1P- 37

酵素法による環状ヒドロキシイミノ酸の製法開発

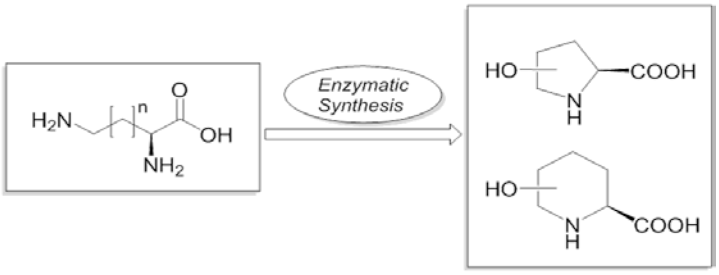
㈱エーピーアイコーポレーション　ヘルスケア研究所[1]、
㈱三菱化学科学技術研究センター バイオ技術研究所[2]
○三宅良磨 1,2，井浦崇敦 1,2，出来島康方 1,2，川端　潤 1,2

Enzymatic synthesis of hydroxy imino acids

Ryoma Miyake*, Takanobu Iura, Yasumasa Dekishima, Hiroshi Kawabata
Process Research & Development Laboratory, API Corporation,
Biotechnology Laboratory, Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center,
1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, 227-8502, Japan
8908000@cc.m-kagaku.co.jp

Optically active cyclic imino acids are widely used as important pharmaceutical intermediates and it is necessary to develop cost effective synthetic method for their production. We have already established one-pot synthesis of L-cyclic imino acids from diamino acids by using *N*-methyl-L-amino acid dehydrogenase (NMAADH) from *Pseudomonas putida*. In order to make this process more efficient, we established a recombinant *Escherichia coli* which expresses NMAADH, lysine racemase from *P. putida* and D-lysine dehydrogenase from *Selenomonas ruminantium* in a single cell. The recombinant *E. coli* makes it possible to reduce additive reagent in the reaction mixture. In addition to this process, novel lysine hydroxylases and pipecolic acid hydroxylases were applied to synthesize optically-active hydroxy imino acids.

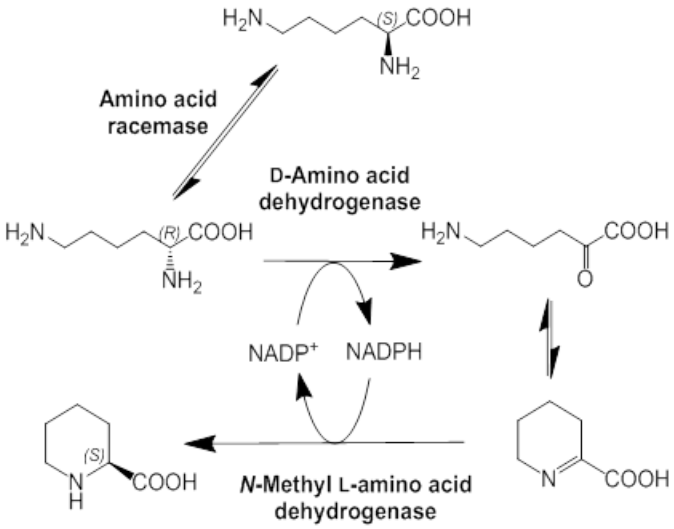
光学活性非天然環状アミノ酸は医薬品の重要中間体として広く利用されており、効率的な合成法の確立が求められている。既に弊社では *N*-methyl L-amino acid dehydrogenase (NMAADH)を用いて、L-lysine 等のジアミノ酸を原料とした one-pot による L-pipecolic acid 等の環状イミノ酸合成プロセスの構築に成功している。従来法をさらに改良することで、助剤添加を抑えたより精製負荷の低い製造が可能となった。さらに、塩基性アミノ酸や環状イミノ酸の水酸化酵素を利用することで光学活性な環状ヒドロキシイミノ酸合成方法も確立した。



Scheme 1: ジアミノ酸を原料とした環状ヒドロキシイミノ酸合成

1) 環状イミノ酸の合成

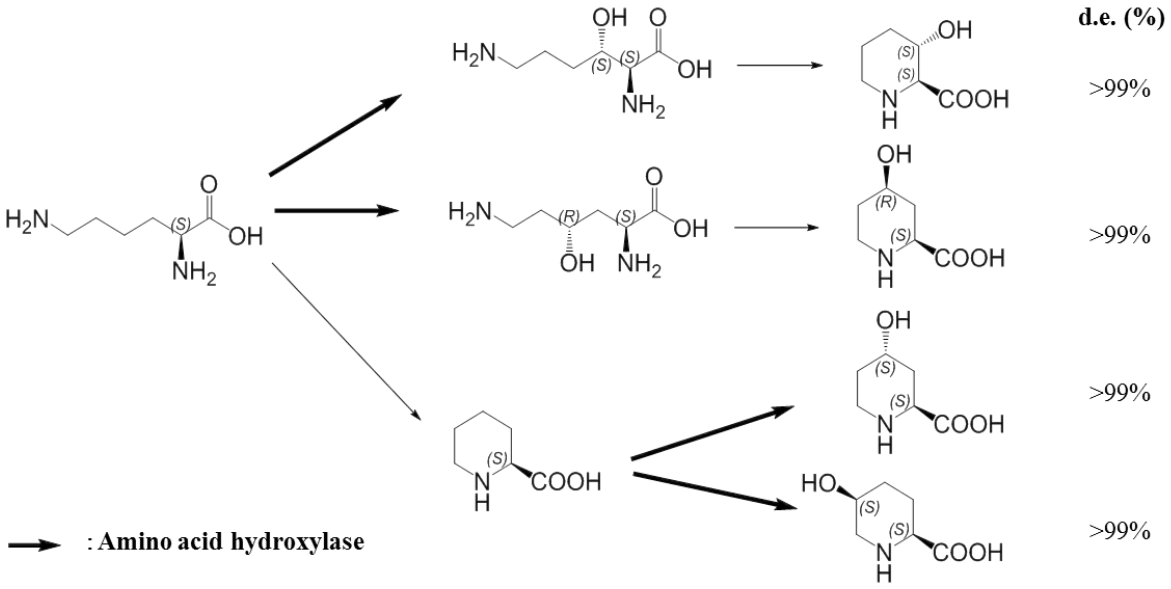
弊社独自のイミン還元酵素 NMAADH により、L-lysine などの安価なアミノ酸を原料として、医薬品の中間体として有用な L-pipecolic acid 等の環状イミノ酸を one-pot で合成が可能である (2014, Tani et al)。従来法では還元酵素が要求する補酵素 NADPH の再生のため、glucose dehydrogenase を利用し glucose から還元力を供給していた。この方法では gluconate の副生を伴い、NaOH 等添加による pH 調整が必要になる。新手法では、*Pseudomonas putida* 由来の amino acid racemase と *Selenomonas ruminantium* 由来の NADP 依存性 D-lysine dehydrogenase を利用することで L-lysine からの還元力供給を可能とした（Scheme 2）。これにより助剤添加が不要となり、精製負荷を低減した製造方法を開発することに成功した。



Scheme 2 : D-lysine 経由の L-pipecolic acid 合成

2) アミノ酸水酸化酵素

このようにして得られた環状イミノ酸や原料のジアミノ酸を酵素的に修飾することで、より付加価値の高い環状イミノ酸を合成することも可能である。L-lysine 等の塩基性アミノ酸や、環状イミノ酸の水酸化酵素を利用し、非天然の環状ヒドロキシイミノ酸を合成する手法を開発した。これにより従来の有機合成法では困難な位置／立体選択的な環状ヒドロキシイミノ酸合成が可能となった。



Scheme 3: 水酸化酵素を利用した環状ヒドロキシイミノ酸の合成

1P- 38

π-ベンジルパラジウムを用いた borrowing hydrogen methodology

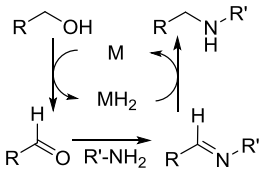
東邦大薬　○氷川英正・小池敏貴・泉京江・吉川晶子・東屋功

Borrowing Hydrogen Methodology Using a π-Benzylpalladium System

Hidemasa Hikawa,* Toshitaka Koike, Kyoko Izumi, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan
hidemasa.hikawa@phar.toho-u.ac.jp

We demonstrate a borrowing hydrogen methodology using the unique reactivity of the π-benzylpalladium system in water, which offers an efficient and environmentally friendly *N*-monobenzylation of electron-deficient anilines or 2-aminopyridine with non-activated benzylic alcohols under neutral conditions. The crossover experiment using benzyl α, α-d_2 alcohol and 3-methylbenzyl alcohol afforded H/D scrambling products, suggesting that the borrowing hydrogen pathway occurred in our catalytic system.

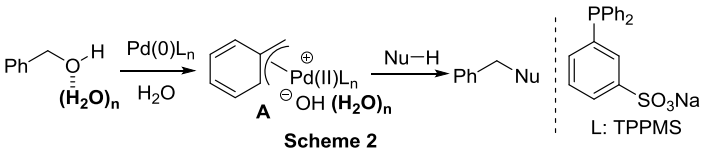
Borrowing hydrogen method はアルコールとアミンから脱水のみによって*N*－アルキル化体を与える原子効率・環境面の両方に優れた方法である。一般的に有機溶媒中、ルテニウムやイリジウムを触媒として、①水素移動に基づくアルコールの酸化、②生成したアルデヒドとアミンの脱水縮合に基づくイミンの形成、③水素のイミンへの付加の３段階がワンポットで連続して進行する反応である（Scheme 1）。求核性の低い基質に対しても有効であり、基質一般性は広い。



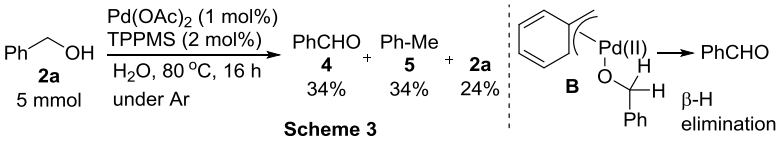
Scheme 1

他の金属触媒として不均一系パラジウム(0)を用いた反応例が数多く知られているが、簡便かつ入手が容易な均一系パラジウム触媒の例はほとんどない。[1]

当研究室では、水の特性を活用したπ－ベンジルパラジウム錯体を活性種とする脱水的 Tsuji-Trost 型反応を開発している（Scheme 2）。[2] 本反応は優れた求核剤に対して有効であるが、求核性の低い基質に対しては反応性が低下する。この課題を解決するために、我々はπ－ベンジルパラジウム錯体（**A**）の水素移動能に着目した。すなわち、Scheme 3 に示すように、錯体（**A**）とベンジルアルコール **2a** から形成される中間体（**B**）のβ－水素脱離によってベンズアルデヒド **4** とトルエン **5**（Pd ヒドリドの還元的脱離によって生成）をそれぞれ与えることから、求核性の低い基質に対して borrowing hydrogen 機構を経由するベンジル化反応



Scheme 2

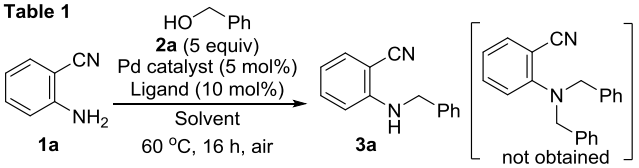


Scheme 3

が進行すると考えた。[3]

はじめに、求核剤として２－アミノベンゾニトリル **1a**、ベンジルアルコール **2a**（5 当量）、$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)及び水溶性ホスフィン配位子 (TPPMS, 10 mol%)を、水中、60℃で 16 時間加熱したところ、*N*－モノベンジル化体（**3a**）を与えた(収率 78%、Table 1、entry 1)。Pd 触媒として $Pd(OAc)_2$ の代わりに $PdCl_2$ 、 $Pd(acac)_2$ 、 $Pd(OTf)_2$ 、 $[PdCl(allyl)]_2$ あるいは $Pd_2(dba)_3$ を用いた場合、同条件では反応が進行しなかった。さらに、$Pd(OAc)_2$ のみ（entry 2）、Pd 触媒の代わりに $Sc(OTf)_3$ や TsOH を用いた場合（entry 3）、水の代わりに有機溶媒を用いた場合（entry 4）の何れにおいても反応は全く進行しなかった。

Table 1

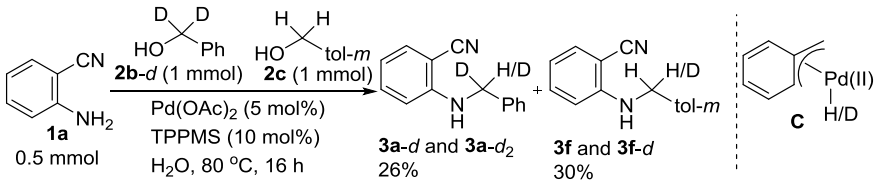


Entry	Catalyst	Solvent	Conv.(%)[a]
1	$Pd(OAc)_2$/TPPMS	H_2O	78 (95)[b]
2	only $Pd(OAc)_2$	H_2O	0
3	$Sc(OTf)_3$ or TsOH[c]	H_2O	0
4	$Pd(OAc)_2$/TPPMS	Toluene or EtOH	0

[a]NMR yields. [b]at 80 °C. [c]10 mol %.

基質一般性を検討したところ、メトキシ、メチル、フルオロ及びトリフルオロメチル基が置換した２－アミノベンゾニトリル (**1**) は、収率よく目的物 (**3**) を与えた。求核剤 (**1**) の Hammett study の結果、反応定数 ρ は－0.71 であることから、置換基の影響を大きく受けないことがわかった。さらに、２－フェニルスルホニルアニリンや２－アミノピリジンにも適用可能であった。しかし、ベンジルアルコールに電子求引基が置換した場合、反応が進行しなかった。

D 化ベンジルアルコール（**2b**-*d*）を用いた交差実験を行ったところ、ベンジル位の H と D が交差した生成物を与えた（Scheme 4)。従って、Pd ヒドリド中間体(**C**)を経由した borrowing hydrogen 機構により反応が進行したと考えられる。

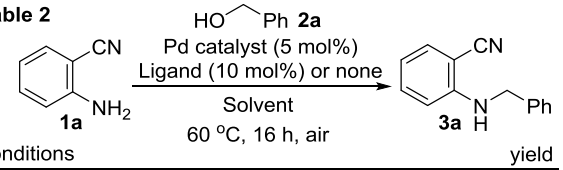


Scheme 4

報告されている均一系パラジウム触媒を用いた borrowing hydrogen 機構による方法[1]と本法を比較した（Table 2)。先行例は緩和な条件（60℃）において、目的物（**3a**）を全く与えなかった。

本法は、塩基を必要とせず、緩和な条件で行うことができる。さらに、副生成物として水のみを生成し、有機溶媒を用いない環境負荷の低い反応である。

Table 2



Conditions	yield
$Pd(OAc)_2$, TPPMS, **2a** (3 equiv), H_2O (our method)	74%
$PdCl_2$, dppe[a], LiOH·H_2O (0.2 equiv), **2a** (3 equiv), neat[b]	0%
$Pd(OAc)_2$, CsOH (1 equiv), **2a** (2 equiv), toluene[c]	0%

[a] 5 mol%. [b] ref.1a. [c] ref.1b

1. (a) Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Shan, S. P.; Seayad, A. M. *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 2536. (b) Martínez-Asencio, A.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Synthesis* **2011**, 3730.
2. (a) Hikawa H.; Toyomoto M.; Kikkawa S.; Azumaya I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11459. (b) Hikawa, H.; Izumi, K.; Ino, Y.; Kikkawa, S.; Yokoyama, Y.; Azumaya, I. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1037. (c) Hikawa, H.; Matsuda, N.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Azumaya, I. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2308. (d) Hikawa, H.; Ino, Y.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7046. (e) Hikawa, H.; Yokoyama, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6512.
3. Hikawa H.; Koike T.; Izumi K.; Kikkawa S.; Azumaya I. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 784.

1P- 39

高活性鉄触媒によるエステル交換反応の開発

九州大学大学院薬学研究院
○堀河力也・藤本千佳・田中尊書・矢崎亮・大嶋孝志

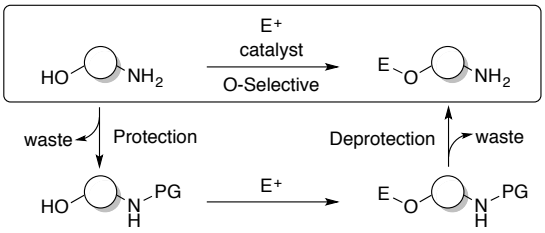
Development of A Highly Active Iron Catalyst for Transesterification

Rikiya Horikawa*, Chika Fujimoto, Takafumi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
1-1, Maidashi 3-chome, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan
3PS16006W@s.kyushu-u.ac.jp

A highly chemoselective and reactive μ-oxo-dinuclear iron(III) salen catalyst for transesterification was developed. The developed iron complex catalyzed acylation of aliphatic amino alcohols with a nearly perfect *O*-selectivity, even when using activated esters, for which chemoselectivity is more difficult to control. In addition, *O*-selective transesterification of *aromatic* amino alcohols was achieved for the first time. High activity of the iron complex enabled the use of sterically congested tertiary alcohols, including unprecedented *tert*-BuOH, in the catalytic transesterification.

【背景・目的】分子内にアミノ基とヒドロキシ基を持つアミノアルコールは求核剤として様々な反応に用いられている。アミノ基とヒドロキシ基の求核性を比較すると、一般的にアミノ基が高い求核性を有しているため、より求核性の高いアミノ基が選択的に反応する。一方、ヒドロキシ基を選択的に反応させるためには、アミノ基の保護・脱保護を行う方法が用いられてきた（Scheme 1、下式）。しかし、保護基を用いる方法では反応ステップ数や廃棄物が多くなるため、触媒によって化学選択性を逆転し直接ヒドロキシ基選択的に反応させる方法が研究されてきた（Scheme 1、上式）。

Scheme 1. Hydroxy Group Selective Reaction of Amino Alcohols



近年、当研究室の亜鉛四核クラスター触媒をはじめ、いくつかの触媒によって、メチルエステルを用いた触媒制御によるアミノ基共存下、ヒドロキシ基選択的アシル化反応が報告されている [1]。しかしながら、反応性が高く選択性の制御が困難である活性エステルや立体障害の大きい三級アルコールを用いた反応は困難であり、報告例は極めて少ない [1b, 2]。そこで、我々は活性エステルを用いた反応においても化学選択性を制御可能であり、三級アルコールを用いたエステル交換反応にも適用可能な高活性触媒の開発を目指し、検討を行った。

【方法・結果】ヒドロキシ基選択的な反応を達成するため、ヒドロキシ基の選択的活性化を企図し、過去の研究から金属アルコキシド種を生成しやすいと考えられる亜鉛、コバルト、銅、鉄などの遷移金属の検討を行ったところ [1c]、鉄が高い反応性・選択性を示すことを新たに見出した。さらなる、反応性・選択性の向上を目指し、種々の配位子、鉄錯体の検討を行ったところ、オキソ架橋鉄二核錯体（Figure 1）が最も高い反応性・選択性を示した。

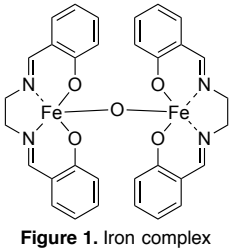


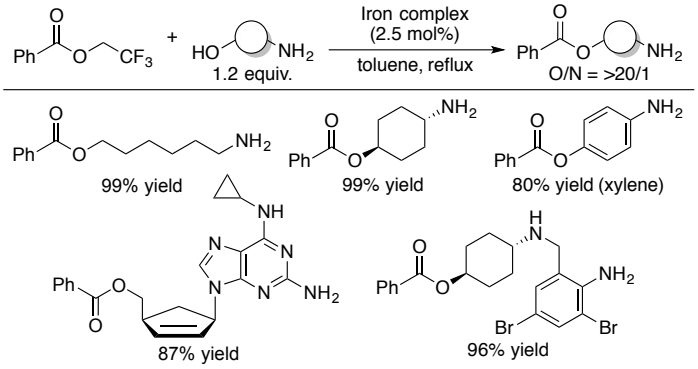
Figure 1. Iron complex

続いて活性エステルを用いたエステル交換反応において、本触媒を用いてアミノアルコールの基質一般性の検討を行った（Scheme 2）。本触媒を用いることで分子内に一級・二級アミノ基が共存する条件下において、一級・二級ヒドロキシ基の選択的なアシル化反応に成功した。また、これまでは求核性が低いため反応が困難であったアミノフェノールへの適用にも初めて成功した。さらに本反応は種々の官能基を有する医薬品を基質に用いた場合においても高収率で目的のアミノエステルを得ることに成功した。

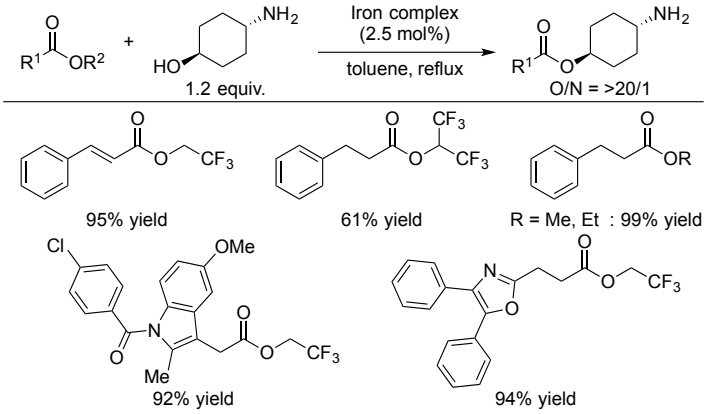
次にエステルの基質一般性の検討を行った（Scheme 3）。本反応は種々の活性エステルに適用可能であり、またメチル・エチルエステルを用いても高収率で目的のアミノエステルを得ることに成功した。さらに医薬品由来の活性エステルを用いた場合においても、同様に高収率で目的のアミノエステルを得ることに成功した。

本触媒が非常に高い活性を示すことがわかったので、続いて、これまでは立体障害のため適用されていない *tert*-ブチルアルコールを用いたエステル交換反応への応用を行った（Scheme 4）。反応条件の最適化を行うことで、目的の *tert*-ブチルエステルを高収率で得ることに初めて成功した。本反応のさらなる有用性を示すため、キラルなアミノ酸メチルエステルを用いて反応を行ったところ、光学純度をほとんど低下させることなく目的の *tert*-ブチルエステルを得ることに成功した。

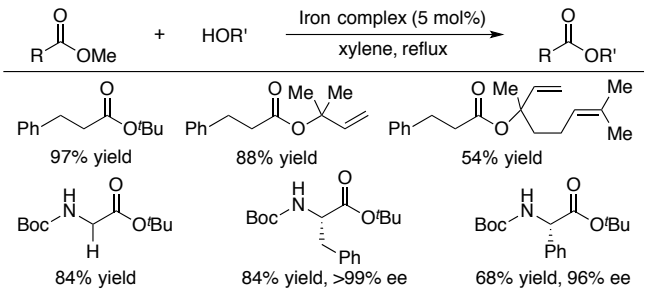
Scheme 2. Chemoselective Acylation of Amino Alcohols



Scheme 3. Chemoselective Acylation using Activated Esters



Scheme 4. Transesterification Using Tertiary Alcohols



【結論】今回、我々は高活性な鉄二核錯体により、選択性の制御が困難な活性エステルを用いたヒドロキシ選択的アシル化反応と立体障害が大きい三級アルコールを用いたエステル交換反応に成功した[3]。本反応は医薬品やアミノ酸エステルにも適用可能であり、既存法と比べて求核剤・求電子剤ともに幅広い基質一般性を有しており、実用性が高いと考えられる。

Reference

(1) (a) T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944. (b) M. Hatano, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1983. (c) Y. Hayashi, S. Santoro, Y. Azuma, F. Himo, T. Ohshima, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6192.

(2) R. C. Samanta, S. D. Sarkar, R. Fröhlish, S. Grimme, A. Studer, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2177.

(3) R. Horikawa, C. Fujimoto, R. Yazaki, T. Ohshima, *submitted*.

1P- 40

Pd/C を触媒としたけい皮アルデヒド類の位置選択的炭素-炭素結合開裂反応

岐阜薬科大学
○服部倫弘・高倉稜弥・市川智大・澤間善成・門口泰也・佐治木弘尚

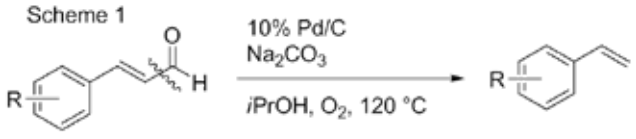
Pd/C-catalyzed site-selective C–C cleavage reactions of cinnamaldehyde derivatives

Tomohiro Hattori *, Ryoya Takakura, Tomohiro Ichikawa,
Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

Carbon–carbon (C–C) bonds are the most fundamental and important structural units of organic compounds and the selective cleavage of the C–C bonds of molecules could be applied to construct different types of structural components. Therefore, the development of selective C–C bond cleavage methods is exceedingly important for synthetic organic chemistry. We have developed several Pd/C-catalyzed regioselective C–C cleavage reactions of cinnamaldehyde derivatives. The addition of Na_2CO_3 promotes the decarbonylation for the formation of styrene derivatives, while the C=C bonds are cleaved in the presence of Cu species and morpholine as additives to afford the corresponding benzaldehyde derivatives.

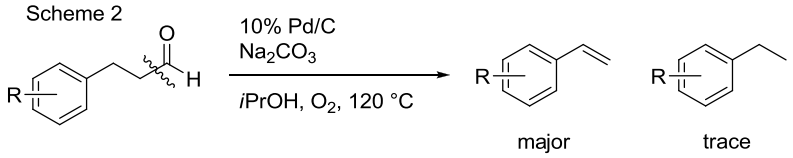
炭素―炭素(以下 C–C)結合は安定で強固であり、ほぼ全ての有機化合物の基本骨格は C–C 結合で構成されている。したがって、化合物中の特定の C–C 結合を開裂する反応の開発により、基本骨格を自在に変換することができる。近年、遷移金属触媒による芳香族アルデヒドあるいは脂肪族アルデヒドの C–C 結合開裂反応が報告されている。例えば、Maiti 等が報告した、酢酸パラジウム触媒的に進行するけい皮アルデヒドからスチレンを合成する反応は、リガンドの用事調製とともに高温(150 °C)を必要とする [1]。また、均一系パラジウム(Pd)触媒を使用するため、反応生成物からの Pd 溶存除去する必要がある。一方、不均一系触媒はろ過のみで金属を反応液から除去でき、再利用も可能であるため、環境に優しく実用的である。これまでに不均一系触媒を使用した脱ホルミル反応としては、メソポーラスシリカ(SBA-15)に Pd を担持した触媒による反応が唯一報告されている [2]。今回、接触還元などで汎用されるパラジウム炭素(Pd/C)を触媒としたけい皮アルデヒドの脱ホルミル反応化を伴うスチレンの合成法を確立した。酸素雰囲気下けい皮アルデヒド誘導体を、10% Pd/C および炭酸ナト

Scheme 1

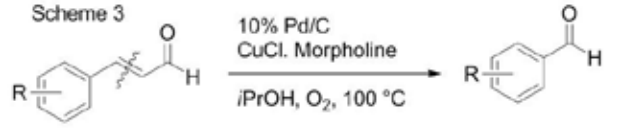


R	Yield (%)
4-NO_2	94
4-MeO	86
3-MeO	80
2-MeO	72

リウムとともに 2-プロパノール中 120 °C で 24 時間撹拌すると、対応するスチレン誘導体が高収率で生成することを明らかにした(Scheme 1)。また、ジヒドロけい皮アルデヒドを基質とした場合には、単純に脱ホルミル化したエチルベンゼンではなく、スチレン誘導体が主生成物として得られる(Scheme 2)。脱ホルミル化は、芳香環の電子的性質や官能基の置換位置に影響されることなく、いずれも効率良く進行する。スチレン誘導体は、様々な化合物に官能基変換できるため、有機合成化学的応用も期待される。

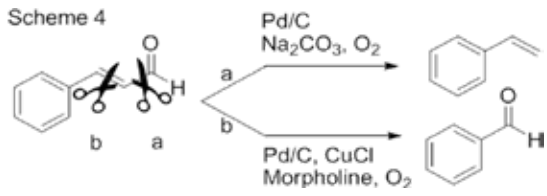


過酸化水素化存在下、けい皮アルデヒドの C=C を開裂してベンズアルデヒドを合成する反応が報告されているが [3]、ベンズアルデヒド以外にも複数の化合物が生成するなど、選択性に問題が残っていた。我々は、酸素雰囲気下、2-プロパノール中不均一系 Pd/C を触媒として、添加剤を炭酸ナトリウムから塩化銅(I)と、モルホリンに代えて反応したところ、けい皮アルデヒド誘導体からベンズアルデヒド誘導体が選択的に合成されることを見出した (Scheme 3)。本反応は基質適用範囲が広く、パラジウムに対する触媒毒性が懸念されるアミノ基が共存しても、ベンズアルデヒド誘導体を高収率で合成できる。なお C=C 開裂反応は、Pd/C が共存しなくとも、2 当量の過酸化水素を添加するのみで効率良く進行する。すなわち、2-プロパノールの脱水素反応 [4] で生成した水素と反応して過酸化水素 [5] が生成し、本反応を推進している事は明らかである。



R	Yield (%)
4-MeO	84
3-MeO	80
2-MeO	70
4-Me_2N	87
4-Br	92

以上、概説したように、10% Pd/C を触媒としたけい皮アルデヒド誘導体の位置選択的 C–C 結合開裂反応を確立した。炭酸ナトリウムの添加により C1–C2 部位が、塩化銅(I)とモルホリンの添加では C2–C3 部位の開裂反応が進行し、それぞれ対応するスチレン誘導体とベンズアルデヒド誘導体を高収率で作り分けることができる (Scheme 4)[6]。これらの反応の条件検討や反応機構の詳細を発表する予定である。



文献

1) D. Maiti, *et al*. *Chem. Commun*, **2012**, *48,* 4253; 2) Y. Fu *et al*. *ChemSusChem* ***2013****, 6,* 1348;

3) Z. Yang *et al. Tetrahedron* **2012**, *68*, 5912;

4) *Green Chem.* **2014**, *16*, 3439; *Adv. Synth. Catal*. **2015**, *357*, 1205;

5) *Adv. Synth. Catal*. **2014**, *356*, 313; 6) *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2737.

1P-41

サリチルイミンを配向基として用いる第一級アミン化合物の炭素―水素結合のワンポットアリール化およびアルキル化反応

[1] 京都大学大学院 工学研究科、[2] 産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター
○矢田陽[1,2]・寥文卿[1]・石原優実[1]・佐藤裕太[1]・村上正浩[1]

Salicylimine as a Directing Group for One-pot C–H Bond Arylation and Alkylation of Primary Amines

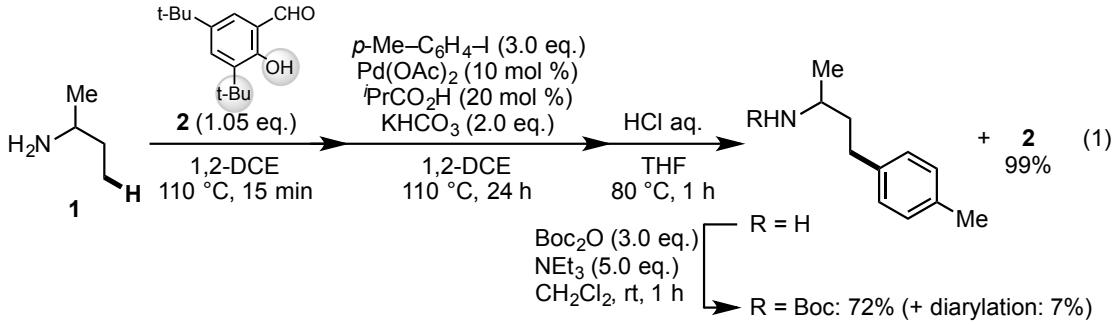
Akira Yada[1,2]*, Wenqing Liao[1], Yumi Ishihara[1], Yuta Sato[1], Masahiro Murakami[1]
[1]Graduate School of Engineering, Kyoto University, Katsura, Nishikyo-ku, Kyoto 615-8510, Japan
[2]Interdisciplinary Research Center for Catalytic Chemistry, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
a-yada@aist.go.jp

Salicylimine is found to serve as a directing group for palladium-catalyzed C–H bond arylation reaction of primary alkylamines. C–H bond arylation and alkylation of benzylamines and aniline derivatives are also achieved in the presence of the palladium catalyst and the salicylaldehyde. Utilization of the salicylaldehyde having a bulky substituent at the 3-position is crucial for achieving this transformation. The one-pot transformation involving introduction of the directing group into the primary amine, palladium-catalyzed C–C bond formation reaction, and removal of the directing group is carried out, which shows the practicality of the present transformation.

遷移金属触媒を用いて炭素―水素結合を官能基化する反応は、原子効率およびステップ効率に優れた反応として、近年盛んに研究されている。通常、炭素―水素結合は強固であるため、遷移金属錯体によって活性化することは非常に困難であるが、有機分子中に存在する官能基を“配向基”として利用して、遷移金属を炭素―水素結合に近づけることで活性化することが可能になる。それによって、炭素―水素結合の触媒的変換反応が多数達成されてきたが、一般的には、官能基を適切な配向基に変換した化合物をあらかじめ合成した後に、炭素―水素結合の触媒的変換反応を別の反応容器で行う必要があった。さらに、反応後に生成物から不要になった配向基の除去も別の反応容器で行わなければならなかった。今回、第一級アミン化合物の炭素―水素結合の触媒的変換反応において、配向基の導入・炭素―水素結合の活性化・配向基の除去をワンポットで連続して行える短工程プロセスの開発に取り組んだ[1)]。

まず、第一級アミンとアルデヒドが容易に縮合してイミンを形成することに着目し、炭素―水素結合の活性化に有効なアルデヒドの検討を詳細に行った。その結果、サリチルアルデヒドを用いる

と目的のプロセスが達成できることが分かった [2)]。例えば、*sec*-ブチルアミン(**1**)と 3,5-ジ-*tert*-ブチルサリチルアルデヒド(**2**)を反応させてサリチルイミンを形成した後に、同じ反応容器にパラジウム触媒・カルボン酸触媒・ヨウ化アリール・塩基を添加して 110 ºC で 24 時間反応させ、最後に塩酸を加えてさらに 80 ºC で 1 時間反応させたところ、炭素―水素結合がアリール化された生成物が収率良く得られた。アリール化生成物は Boc 保護した形で収率 72%で単離した(eq 1)。この分子変換では、サリチルアルデヒドが 3 位にかさ高い置換基を有していることが重要であることがわかった。さらに水酸基をメトキシ基に変えたもので反応を行っても反応が全く進行しなかったことから、水酸基も重要な役割を果たしていることが分かった。



サリチルアルデヒド **2** の存在下、さまざまな第一級アルキルアミンやベンジルアミン、ナフチルアミンの炭素―水素結合のアリール化やアルキル化が、それぞれの基質に適した反応条件を用いることで達成できることがわかった(Chart 1)。

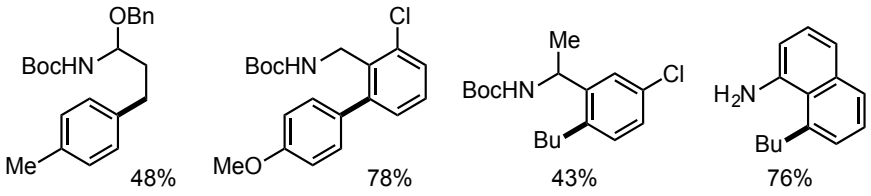
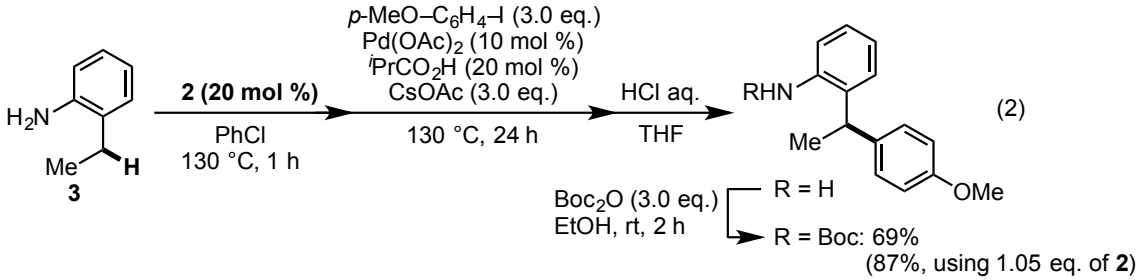


Chart 1. Selected Scope for C–H Bond Arylation and Alkylation of Amine Derivatives

サリチルアルデヒドを触媒的に利用した分子変換も可能である。例えば、2-エチルアニリンのアリール化反応は **2** を 1.05 等量から 20 mol %に減らしても効率よく進行し、目的生成物が収率 69%で得られた(eq 2)。



References:

1) Similar strategy has been demonstrated in C–H bond arylation of carbonyl compounds: Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351*, 252.

2) C–H bond activation of *N*-benzyl substituted salicylimine forming a palladacycle: Hiraki, K.; Ibaraki, S.; Onishi, M.; Ono, Y.; Kawashima, J. K.; Ando, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 199.

1P-42

高温高圧条件下での２相系マイクロリアクター反応

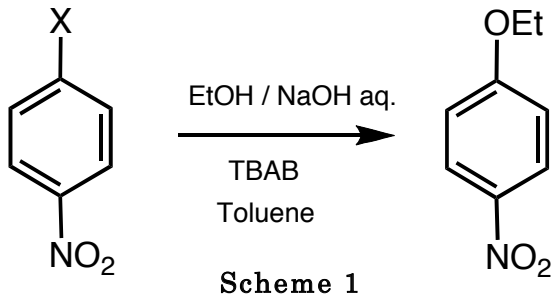
和歌山県工業技術センター
○森　一・土谷　茜・森　めぐみ

Phase Transfer Reaction under High Temperature and Pressure Conditions Using Microreactor Technology

Hajime Mori*, Akane Tsuchitani, Megumi Mori
Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture.
60, Ogura, Wakayama-City, Wakayama, 649-6261, Japan
hmori@wakayama-kg.jp

Synthesis of ethoxybenzene derivatives from halobenzenes was investigated by microreactor technology. Ethoxylation was carried out by two phases system and stable segment flow of organic and aqueous phases was observed under flow conditions. We studied the effects of diameter of PTFE tube, flow rate, and temperature, and realized the synthesis of ethoxybenzene derivatives in good yield. In order to improve the reaction rate, we performed the reaction under high temperature and pressure. In this symposium, we will report the optimized flow and reaction conditions in detail.

マイクロリアクターは１mm 以下の空間を利用した化学反応装置で、従来の大型の反応装置と比べて、（１）高速混合、（２）精密温度制御、（３）精密反応時間制御、（４）高い安全性などの利点を有している。これまでに有機合成において種々の検討がなされ、有用な反応系が数多く見出されている。[1] 我々はマイクロリアクターの高速混合の利点に着目し、相間移動触媒を利用した芳香族求核置換反応のマイクロリアクターでの検討を行ってきた。具体的には強塩基存在下でハロニトロベンゼン類とアルコール類との芳香族求核置換反応によりアルコキシベンゼン類を得る反応である（Scheme 1）。一般的に上記反応は高沸点の極性溶媒中で塩基存在下に反応が行われるが、高価な極性溶媒の使用や溶媒と生成物の分離等が困難などの課題が残されている。安価な非極性有機溶媒と水系の二相系マイクロリアクター反応で実施することができれば、より効率的な反応プロセスの実現が可能となる。



Scheme 1

反応は、基質として 4-フルオロ-ニトロベンゼンを用い、求核剤としてアルカリ条件下のエタノールを用いることで反応を行った。[2] フロー条件では有機相（反応

基質/トルエン）および相間移動触媒 TBAB(Tetrabutylammonium bromide)を含む水相（30%EtOH/2N NaOH aq.）をそれぞれ PTFE チューブで送液し、PTFE 製 3 方ジョイントで混合させる方法で反応を行った（Figure 1 and Table 1)。その結果、反応温度 60～80℃で良好な収率で目的物が得られる条件を見出すことができたが、滞留時間をある程度長くとる必要がある点が問題であった。[3)]

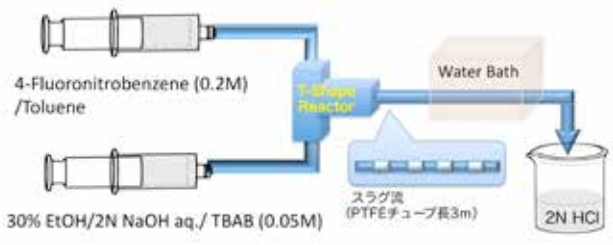


Figure 1

Table 1

Run	Diameter [mm]	Temperature [℃]	Flow rate [mL/h]	Yield (by NMR)[%]
1	0.25	60	0.5	17
2			2	5
3		80	0.5	29
4			2	10
5	0.75	60	0.5	80
6			2	26
7		80	0.5	96
8			2	31

今回、反応の効率化を目指して、高温高圧条件下での上記のフロー反応の検討を行った。反応はこれまでと同様に有機相および水相を T 字型混合器で混合して行う方式で行ったが高温での実施のためリアクターチューブは SUS 製を用い、GC 用オーブン内を通すことで温度制御を行った。また反応系内の圧力制御のため流路出口付近に背圧弁（250 psi）を設置した(Figure 2)。 溶媒の沸点以上の 100℃以上の高温で実施することにより、反応が極めて加速化され滞留時間がこれまでの 1/20 程度の時間で同様の収率で目的物を得ることができた。

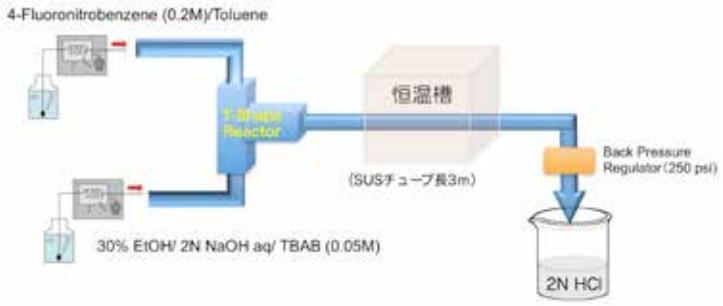


Figure 2

本シンポジウムでは上記装置で行った高温高圧条件下での二相系フロー反応の結果について詳細に報告する。

1) a) Protasova, L.N., Bulut, M., Ormerod, D., Buekenhoudt, A., Berton, J., Stevens, C. V., *Org. Process. Res. Dev.*, **2013**, *17*, 760. b) Mason, B. P.; Price, K.E., Steinbacher, J. L., Bogdan, A. R., McQuade, D. T., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2300.

2) a)Yadav, G.D., Nalk, S. Suguna, *Catalyst Today* **2001**, *66*, 345-354, b) Wang, M.-L., Rajendran, V., Ultrasonics Sonochemistry, **2007**, 14, 368-374

3）森　一、土谷茜、森めぐみ、The 3rd International Symposium on Process Chemistry, 1P-15.

1P-43

Diphenyl Phosphorazidate を用いた アルドキシムからのテトラゾール合成反応の開発

名城大学農学部
○石原稿太朗・川島麻友美・塩入孝之・濱本博三、松儀真人

A Novel Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Aldoximes using Diphenyl Phosphorazidate

Kotaro Ishihara,* Mayumi Kawashima, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501, Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
153561501@ccalumni.meijo-u.ac.jp

A novel method for the synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles using diphenyl phosphorazidate (DPPA) has been developed. Aromatic and aliphatic aldoximes underwent cycloaddition to afford the corresponding 5-substituted 1*H*-tetrazoles. This method enables the preparation of tetrazoles without the use of toxic metals and explosive azide sources, and synthetic procedures are very simple.

【緒言】

テトラゾールは五員環性の芳香族複素環式化合物であり、自然界には存在しない。その構造の特異性から近年注目されており、様々な分野で研究が行われている。特に、医薬化学においてテトラゾール環はカルボン酸の等価体と見なされ、医薬品の部分構造に汎用されている。

一般にテトラゾールは様々な触媒を用いてアジド化合物とニトリル化合物の [3+2] 環化付加反応により合成される。近年では、銅やインジウム触媒存在下においてアルドキシムまたはアルデヒドからテトラゾールを合成する報告がなされているが、これらの方法は毒性をもつ金属試薬や爆発性があるアジド源を使用しなければならない[1]。

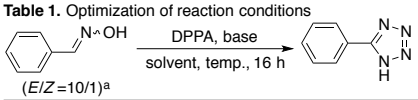
一方、アジド化剤であるジフェニルリン酸アジド (DPPA) はリン原子の作用によりアジドが安定化されていることから爆発性がなく、取り扱いが容易である。したがって、DPPA を用いてテトラゾール環を構築できれば、より安全かつ簡便なテトラゾール合成が可能になる。今回、著者は DPPA をアジド源として用いるアルドキシムからのテトラゾール合成を試みた。

【実験と結果】

モデル基質としてベンズアルドキシムを用い、DPPA を用いたテトラゾール合成の反応条件の検討を行った (**Table 1**)。室温で反応を行ったところテトラゾールは得られなかったが、反応温度を上げるにつれて収率に向上が見られた。結果として、トルエン中で還流することで収率良く目的生成物が得られた。試薬の当量検討では、DPPA に対して塩基である DBU を過剰に用いることで反

応は円滑に進行することがわかった。また、塩基及び反応溶媒の最適化を試みたところ、塩基としては DBU が、反応溶媒としてはトルエンが最適であることがわかった。DPPA の代わりに、より高活性と考えられる *p*-NO_2DPPA を用いて反応を行ったが、収率は低下した。

Table 1. Optimization of reaction conditions



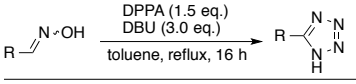
(*E*/*Z*=10/1)[a]

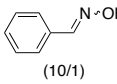
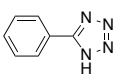
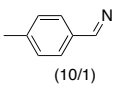
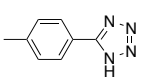
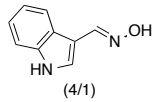
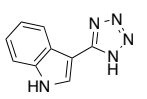
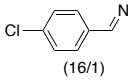
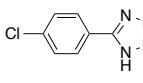
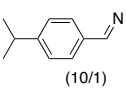
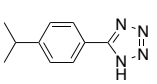
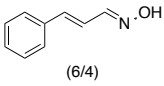
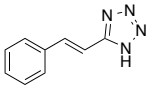
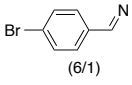
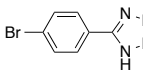
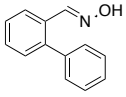
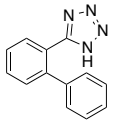
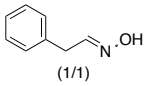
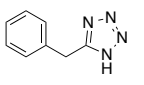
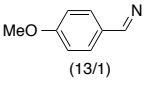
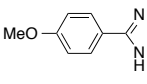
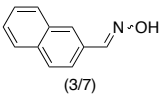
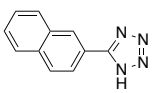
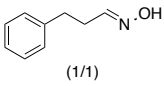
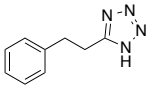
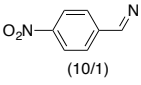
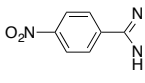
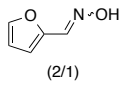
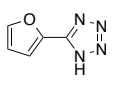
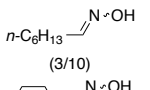
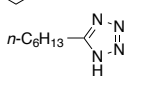
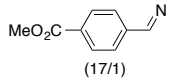
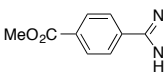
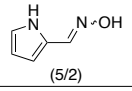
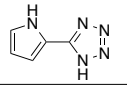
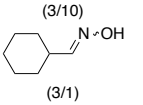
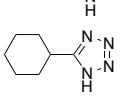
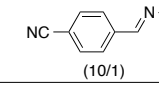
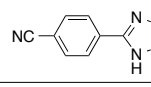
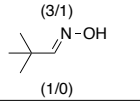
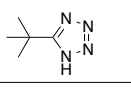
entry	DPPA (eq.)	Base (eq.)	solvent	temp. (°C)	Yield (%)
1	1.5	DBU (3.0)	toluene	rt	nd
2	1.5	DBU (3.0)	toluene	70	9
3	1.5	DBU (3.0)	toluene	90	43
4	1.5	DBU (3.0)	toluene	110	93
5	1.2	DBU (2.5)	toluene	110	83
6	1.5	DBU (2.5)	toluene	110	86
7	1.5	Et_3N (3.0)	toluene	110	43
8	1.5	DIPEA (3.0)	toluene	110	51
9	1.5	DBU (3.0)	DMF	110	70
10	1.5	DBU (3.0)	THF	66	16
11	1.5	DBU (3.0)	MeCN	82	30
12[b]	1.5	DBU (3.0)	toluene	110	56

a) Determined by ^{1}H NMR. b) *p*-NO_2DPPA was used instead of DPPA.

次に、本反応における基質の適用範囲を明らかにするため、様々なアルドキシムを基質として用い反応を試みた (**Table 2**)。芳香族アルドキシムでは収率良く目的生成物を得ることができたが、芳香環に電子求引基を有する基質では反応性に低下が見られた。また、脂肪族アルドキシムでは長い反応時間を要し、収率は中程度であった。一方、立体障害の大きい置換基を有する基質では反応が進行せず、アリルアルドキシムでは副反応が生じたため目的生成物は得られなかった。

Table 2. Synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles from aldoximes



entry	substrate (*E*/*Z*)[a]	product	Yield (%)	entry	substrate (*E*/*Z*)[a]	product	Yield (%)	entry	substrate (*E*/*Z*)[a]	product	Yield (%)
1	 (10/1)		93	8	 (10/1)		85	14	 (4/1)		35
2	 (16/1)		89	9	 (10/1)		80	15	 (6/4)		complex mixture
3	 (6/1)		81	10	 (4/1)		14	16	 (1/1)		41 (71)[b]
4	 (13/1)		81	11	 (3/7)		90	17	 (1/1)		32 (65)[b]
5	 (10/1)		77	12	 (2/1)		92	18	 (3/10)		29 (40)[b]
6	 (17/1)		73	13	 (5/2)		83	19	 (3/1)		22 (33)[b]
7	 (10/1)		38					20	 (1/0)		trace

a) Determined by ^{1}H NMR. b) Reaction time was 48 h.

【まとめ】

DPPA を用いたアルドキシムからのテトラゾール合成を達成した。芳香族・脂肪族アルドキシムともにテトラゾールに変換されたが、立体障害の大きいアルドキシムでは反応が進行しなかった。本反応は毒性をもつ金属試薬や爆発性のあるアジド化合物を必要とせず、簡便に反応が行えることから実用性の高いテトラゾール合成法であると考えている。

【References】

1) (a) Patil, U. B. *et al. Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3706. (b) Heravi, M. M. *et al. Synlett* **2012**, *23*, 2927. (c) Akula, R. K. *et al. Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 440. (d) Abdollahi-Alibeik, M. *et al. New J. Chem.* **2015**, *39*, 2116. (e) Guggilapu, S. D. *et al. Synlett* **2016**, *27*, 1241.

1P－44

アニリン型酸塩基触媒による脂肪族アルデヒドの直接的分子間不斉交差アルドール反応

京都大学化学研究所
○新宮るり・田中雄也・馬場智明・古田巧・川端猛夫

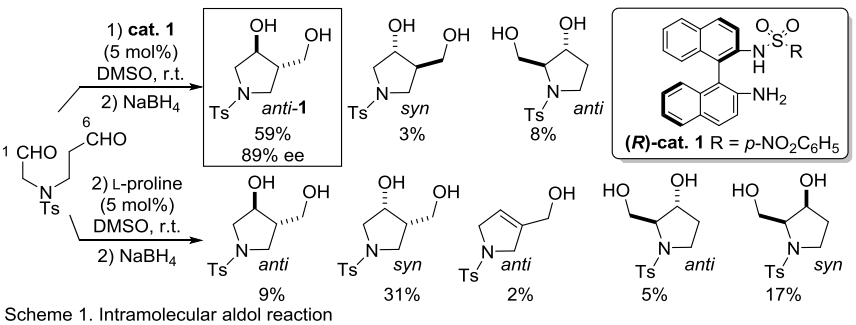
Stereoselective Intermolecular Cross-Aldol Reaction of Aliphatic Aldehydes Promoted by Aniline-Type Acid Base Catalysts

Ruri Shimmiya*, Yuya Tanaka, Tomonori Baba, Takumi Furuta, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University.
Uji, Kyoto, 611-0011, Japan
furuta@fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp

The catalytic asymmetric cross-aldol reaction between enolizable aliphatic aldehydes is highly valuable for constructing β-hydroxyaldehydes, however the reaction is difficult to control due to the formation of the homo-aldol and the undesired cross-aldol adducts. We have achieved regio- and stereoselecive intramolecular cross-aldol reaction of unsymmetric aliphatic aldehydes by virtue of the mild reactivity of aniline-type acid base catalysts. With this successful achievement, we extended the aniline-type catalyst to the intermolecular cross-aldol reaction. In the presence of the aniline-type catalyst, the cross selectivity of this reaction was increased and the products were obtained in high diastereo- and enantioselectivity.

エノール化し得る二つの脂肪族アルデヒドの直接的分子間不斉交差アルドール反応は、ホモアルドール体の副生が避けられず、制御困難な反応として知られている。所望の交差付加体を選択的に得るには、触媒が一方のアルデヒドをアルドールドナー、かつ他方のアルデヒドをアルドールアクセプターとして認識する必要がある。しかし従来このような触媒による識別は達成されておらず、一方のアルデヒドを過剰に用い、かつスローアディションするといった実験的工夫により交差付加体を得ているにすぎない。

当研究室では､アニリン型酸塩基触媒を用いて NTs 基を含む非対称 1,6-ジアールの位置および立体選択的な分子内不斉交差アルドール反応の制御を達成している (Scheme 1)[1]。この反応ではプロリンを触媒

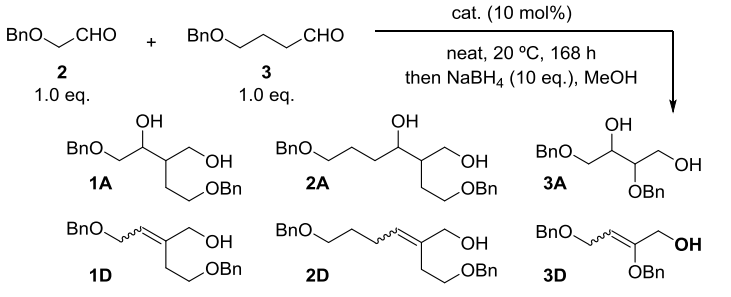


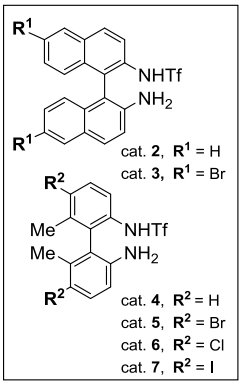
Scheme 1. Intramolecular aldol reaction

として用いると複雑な混合物を与えるが、アニリン型触媒 (*R*)-cat. **1** を用いると、ホルミル基をよく識別し、位置および立体選択的に *anti*-**1** を主生成物として与える。このアニリン型触媒のホルミル基識別能を利用すれば、分子間交差アルドール反応も制御できると考え、研究を展開した。

アルデヒド **2** と **3** を基質として用いた分子間交差アルドール反応は、アニリン型触媒存在下、無溶媒の条件で反応が進行することを見出した。そこで本条件下、触媒の検討を行った (Table 1)。まず当量のアルデヒド **2**, **3** の混合物中にプロリンを触媒として加えたところ、所望の交差付加体は得られるものの、交差選択性は 1.1 : 1 と低いことがわかった (entry 1)。一方ビナフチル骨格を有する cat. **2** と cat. **3** では交差選択性が上昇することを見出した (entries 2, 3)。次に触媒骨格をビフェニルに変更し検討を行った。アニリンのパラ位にハロゲンを導入したところ、交差選択性が向上した (entries 4-7)。特に塩素基をもつ cat. **6** では交差選択性が 6.9 : 1 と最も良い成績を与えた。この検討よりアニリンのパラ位に電子吸引基を導入し、アニリンの反応性と酸部位の酸性度を調節することで交差選択性が向上することを明らかにした。

Table 1. Survey of catalysts



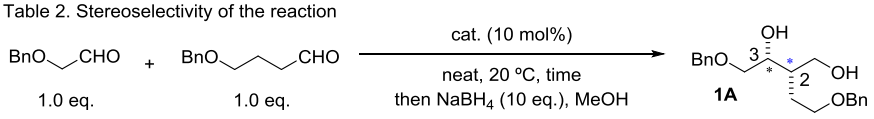


entry	cat.	1A[a]	1D[a]	2A[a]	2D[a]	3A[a]	3D[a]	cross : homo
1	L-proline[b]	23%	9%	13%	2%	8%	7%	1.1 : 1
2	cat. **2**	33%	-	6%	-	15%	<1%	1.6 : 1
3	cat. **3**	21%	-	5%	-	5%	-	2.1 : 1
4	cat. **4**	36%	2%	5%	-	22%	<1%	1.4 : 1
5	cat. **5**	30%	22%	5%	4%	4%	-	4.2 : 1
6	cat. **6**	55%	7%	6%	1%	2%	-	6.9 : 1
7	cat. **7**	58%	5%	7%	<1%	5%	-	4.8 : 1

(a) NMR yield (b) The reaction was carried out in DMSO for 24 h.

続いて本反応の立体選択性を検討した (Table 2)。プロリンの反応では *anti*-**1A** が主ジアステレオマーとして得られる (entry 3)。一方、ビフェニル型の触媒、(*R*)-cat. **5** と (*R*)-cat. **6** はいずれも *syn* を主ジアステレオマーとして与えることがわかった (entries 1, 2)。またその *syn*-**1A** の光学純度は 98% ee で得られ、本反応が高エナンチオ選択的に進行することがわかった。

Table 2. Stereoselectivity of the reaction



entry	cat. (mol%)	time	yield[a]	*syn* : *anti*[b]	ee (*syn*, absolute configuration)
1	(*R*)-cat. **5** (10 mol%) [c]	168 h	30%	7.6 : 1	98% (2*S*,3*R*)
2	(*R*)-cat. **6** (10 mol%)	27 h	55%	7.3 : 1	98% (2*S*,3*R*)
3	L-proline (10 mol%)[d]	24 h	27%	1 : 2.8	81% (2*R*,3*S*)

(a) NMR yield (b) Determined by HPLC analysis.
(c) BHT (0.5 eq.) was added. (d) The reaction was carried out in DMF

以上よりアニリン型酸塩基触媒が、分子間反応においても、プロリン触媒では識別困難なアルデヒド間の微妙な反応性の差を見分けられることを明らかにした。このアルデヒドの識別に基づき、一方の基質の過剰使用やスローアディションに頼ることなく、触媒制御での分子間不斉交差アルドール反応に初めて成功した。

1) Baba, T.; Yamamoto, J.; Hayashi, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Kawabata, T.; Furuta, T. *Chem. Sci*., **2016**, *7,* 3791-3797.

1P－45

超原子価ヨウ素試薬を用いたカルコンのクロロメトキシ化反応と それを利用したインドール合成

近畿大学薬学部[1]　名城大学農学部[2]
○前川智弘[1]・岡村杏子[1]・服部翔[1]・中村光[1]・濱本博三[2]・三木康義[1]

Chloromethoxylation of Chalcone Using Hypervalent Iodine Reagent and Application to Indole Synthesis

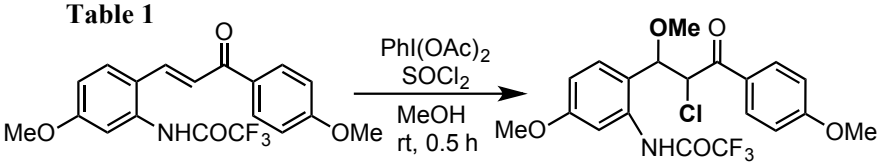
Tomohiro Maegawa[1]*, Kyoko Okamura[1], Sho Hattori[1], Akira Nakamura[1], Hiromi Hamamoto[2], and Yasuyoshi Miki[1]
1 School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University
3-4-1 Kowakae Higashi-Osaka, Osaka 577-8502, Japan
2 Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Meijo Univdersity
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya 468-8502, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

Indole is the one of the most important compound and many synthetic methods have been developed. However, novel synthetic methods are still desired. We planed to synthesize 2-acylindoles by using 2-aminochalcone as a substrate, which is easily prepared by the corresponding aldehyde and ketone. We assumed that the chloromethoxylation of chalcone could afford the corresponding chloromethoxylated chalcone followed by the cyclization of amino group with chloro group could lead to 2-acylindole. The chloromethoxylation of 2-aminochalcone was achieved by the use of $PhI(OAc)_2$ and $SOCl_2$ affording the chloromethoxylated compound. The treatment of the product with K_2CO_3 solution gave the corresponding 2-acylindole in good to high yields.

インドール骨格は、多様な生物学的活性に起因する「プリビレッジド構造」と呼ばれており、医薬品や天然物に多く含まれている。例えば、医薬品として、微小管重合阻害剤、血小板由来増殖因子（PDGF）受容体キナーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）アゴニスト、およびシクロオキシゲナーゼ－ 2（COX-2）阻害剤が挙げられ、これら医薬品の合成には 2-アシルインドールが原料として用いられている。インドールの合成法は、これまでに数多くの合成法が報告されているが、2-アシルインドールの合成方法に関しては、過酷な反応条件や遷移金属触媒あるいは取り扱いにくい試薬を用いなければならない。そこで今回我々は、カルコンを原料とした超原子価ヨウ素試薬を用いる新たな 2-アシルインドール合成法の開発を行うこととした。出発原料として 2-アミノカルコンを用い、超原

子価ヨウ素試薬によるハロメトキシ化により、カルコンをハロメトキシ体へと導き、アミノ基の保護基の脱保護を行ったあと、環化させることで 2-アシルインドールを合成できると考えた。また、2-アミノカルコンは対応するアルデヒドとケトンから容易に合成可能である。まず、2-トリフルオロアセトアミド基を有する 4,4'-ジメトキシカルコンを合成し、$PhI(OAc)_2$ と LiBr によるブロモメトキシ化 [1]を行ったところ、芳香環のブロモ化も進行し、良好な収率では目的のハロメトキシ体を得られなかった。そこで、芳香環の臭素化が起こりにくいと考えられるクロロメトキシ化反応を検討した。ブロモメトキシ化反応を参考に、$PhI(OAc)_2$ と LiCl を用いて反応を行ったが、クロロメトキシ体の収率は 50%程度であった。そこで種々塩素源の検討を行ったところ、$SOCl_2$ を用いることで 75%の収率でクロロメトキシ体が得られた。本条件は種々のアミノカルコンのクロロメトキシ化に有効で良好な収率で目的物を与えたが、R_1 に電子求引基であるブロモ基が置換した場合は、収率の低下が見られた（Table 1）。

Table 1

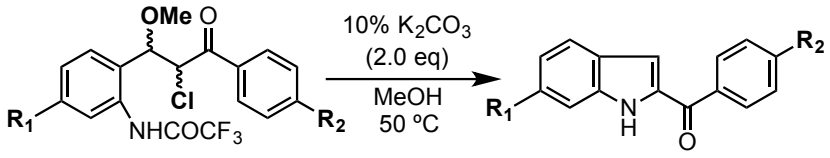


Entry	R_1	R_2	$PhI(OAc)_2$ (eq)	Time (h)	Yield (%)	dr[1)]
1	OMe	OMe	1.2	0.5	73	0 : 100
2	OMe	H	1.2	0.5	71	25 : 75
3	OMe	Cl	1.2	0.5	70	41 : 59
4	H	OMe	3.0	3	68	12 : 88
5	H	H	3.0	3	73	40 : 60
6	H	Cl	3.0	4	78	26 : 74
7	Br	OMe	3.0	4	46	0 : 100
8	Br	H	3.0	4	53	0 : 100
9	Br	Cl	3.0	3	44	0 : 100

1) ジアステレオマー混合物

さらに得られたクロロメトキシ体のアミノ基の保護基であるトリフルオロアセチル基の脱保護条件として、炭酸カリウムを用いた塩基性条件で反応を行ったところ、脱保護に続いて、一挙に環化と芳香化が進行し、目的の 2-アシルインドール体を与えた。本反応ではいずれの基質においても収率よく目的物を与えることが分かった（Table 2）。

Table 2



Entry	R_1	R_2	Time (h)	Yield (%)
1	OMe	OMe	1	89
2	OMe	H	0.5	75
3	OMe	Cl	0.5	92
4	H	OMe	0.5	79
5	H	H	0.5	90
6	H	Cl	1	88
7	Br	H	0.5	85

参考文献

1) N. N. Karade, S. V. Gampawar, G. B. Tiwari, *Lett. Org. Chem*. **2007**, *4*, 419.

1P-46

インライン粒子測定による製品品質の改善とプロセス評価

メトラー・トレド（株）オートケム事業部
○中務　真結・Terry Redman, Benjamin Smith

Inline Particle Size Measurements for Improved Product Quality and Process Performance

Mayu Nakatsukasa*, Terry Redman, Benjamin Smith
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
8F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
Mayu.nakatsukasa@mt.com

Food scientists and engineers are often challenged by processes involving particle or droplet systems. Solid or liquid homogenization, agglomeration, or precipitation can create variability in product stability and manufacturing throughput. To develop and manufacture world class products at competitive costs, scientists and engineers use inline particle size measurements to optimize process conditions and consistently meet product quality specifications, at the bench or in manufacturing.

From suspensions to emulsions to crystallizations, inline particle size, shape, and count measurements are applied at full process concentration and in translucent or opaque systems to understand, optimize, and control a process. Companies including American Crystal Sugar Company1, Proctor & Gamble2, and Nestle3 have successfully applied best practices with inline particle size characterization to improve product stability and consistently meet particle size specifications.

Offline samples are often prepared and altered through dilution, dispersion, or drying, which can change or destroy particle or droplet components, and offline measurements cannot be applied to make real-time process optimization and control decisions.

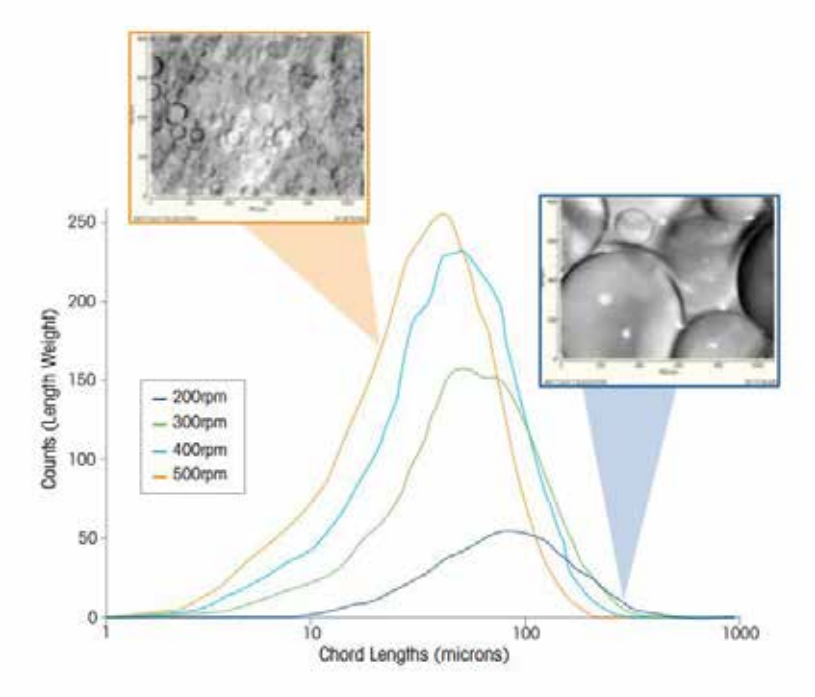
With established inline particle characterization technology (ParticleTrack™ with FBRM® technology and PVM® inline imaging), food scientists and engineers can measure particle and droplet phase behavior in situ without sampling or dilution. This enables real-time decisions to improve process performance and optimize product quality.

FBRM and PVM technology enables users to:

· **Understand** how the particle system responds to changing process parameters

· **Optimize** particle distribution to improve process performance and product quality

· **Control** particle distribution to achieve consistent endpoints, repeatability, and process stability



Conclusions

Inline particle size measurements improve process understanding by avoiding significant measurement errors resulting from routine offline sampling and sample preparation methods. Real-time measurements track the rate and degree of change to particles and droplets as they naturally exist in process. This enables real-time optimization of product quality, formulation stability and process performance whether measuring in laboratory beakers, pipelines or process environments.

References

1. Sobolik, J. In situ Particle Size Analysis, American Crystal Sugar (2002).
2. Riehemann, N.H. FBRM's Role in Characterizing TiO2 Pigment Dispersion, Procter & Gamble(2000).
3. Rousset, P. et al. Fat crystallization in w/o emulsions controlled by shear and cooling conditions, Nestle (2006).
4. Rosa, A. et al. Online Monitoring Particle Reduction Employing a High Shear Mixer, IIPF (2010)

1P－47

新規キラルホスフィン配位子の合成と不斉水素化への応用

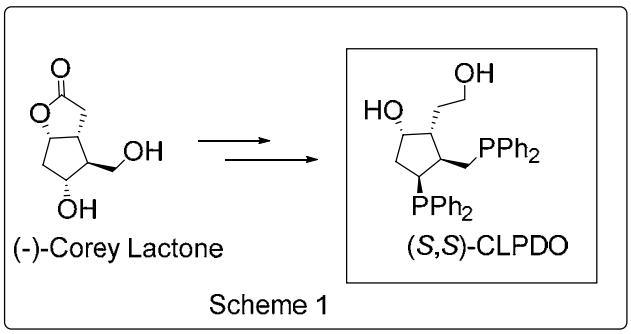
協和ファーマケミカル株式会社
○竹内祐希・渡辺道正・磯部貴弘

Synthesis of New Chiral Ligands and Application of Asymmetric Hydrogenation

Yuki Takeuchi*, Michimasa Watanabe, Takahiro Isobe
Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd.
530, Chokeiji, Takaoka, Toyama, 933-8511, Japan
yuki.takeuchi@kyowa-kirin.co.jp

Chiral Phosphine Ligands are widely used for asymmetric processes. In our research, novel chiral phosphine derivative was prepared from the Corey Lactone. The CLPDO-Rhodium complex demonstrated high enantioselectivity and reactivity in the hydrogenation of β-substituted itaconic acid derivatives. Especially, the isopropyl- and cyclohexyl-substituted derivatives were provided excellent enatioselectivities (>95%ee). On the other hand, $[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP gave high enatioselectivities with the phenyl-substituted derivative (97%ee) and itaconic acid (94%ee) compared to the CLPDO-Rhodium complex (21%ee and 5%ee, respectively). Chiral succinic acid derivatives are effectively synthesized using the novel CLPDO or the classical PhCAPP.

不斉水素化法による光学活性化合物の合成は，効率的な医薬品製造において非常に重要である。我々は BCPM や PhCAPP に代表される不斉ピロリジンビスホスフィン配位子（Figure 1）を用いて様々な基質の不斉水素化を行ってきた [1-3]。今回は，プロスタグランジン類の合成中間体として知られる Corey Lactone から新規不斉配位子 CLPDO を合成し（Scheme 1）[4]，PhCAPP と比較した。その結果，PhCAPP では適合しないイタコン酸誘導体の不斉水素化反応で良好な結果が得られたので報告する。



Scheme 1

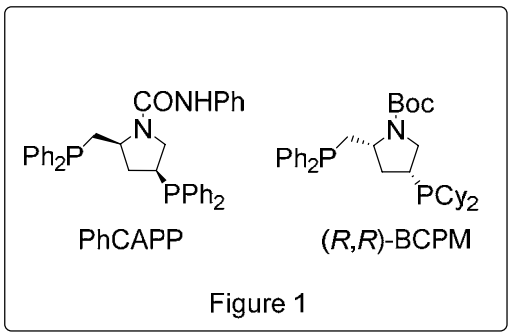
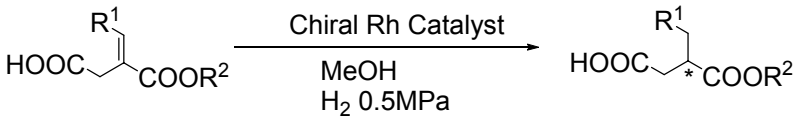


Figure 1

(*S*,*S*)-CLPDO は，(-)-Corey Lactone より合成できた。また，その対掌体(*R*,*R*)-CLPDO は，(+)-Corey Lactone より同様に合成した。得られた CLPDO は，$[Rh(cod)_2]BF_4$ と共に錯体を調製し，種々の基質に対して不斉水素化を行い， $[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP 触媒系と比較した（Table 1）。

Table 1. Asymmetric Hydrogenations of Itaconic Acid Derivatives.



Substrate					Product	
Entry	R^1	R^2	Catalyst	Condition	% ee	Conv.(%)
1	*i*-Pr	Me	$[Rh((S,S)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$	A	96 (*S*)	>99
			$[Rh((R,R)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$	A	96 (*R*)	>99
			$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP	B	17 (*R*)	>99
2	*c*-Hex	Me	$[Rh((S,S)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$	A	96 (*S*)	>99
			$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP	B	35 (*R*)	>99
3	Ph	Me	$[Rh((S,S)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$	A	21 (*S*)	>99
			$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP	B	97 (*S*)	>99
4	H	H	$[Rh((S,S)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$	A	5 (*R*)	>99
			$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP	B	94 (*S*)	>99

Condition A: Temp.45 °C, S/C=200
Condition B: Temp.40 °C, S/C=1000, Et_3N 0.1eq.

その結果，イタコン酸誘導体であるイソプロピリデンコハク酸ハーフエステルおよびシクロヘキシルメチリデンコハク酸ハーフエステルでは$[Rh((S,S)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$を用いた場合に *S* 体が 96%ee と高い選択性であった。しかし，これらの基質に対して$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP を用いた場合には，*R* 体が得られるとともに，選択性は 17~35 %ee であった（Entry 1，2)。一方，ベンジリデンコハク酸ハーフエステルでは，$[Rh((S,S)\text{-clpdo})(cod)]BF_4$を用いると *S* 体 21%ee と低かったが，$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP においては *S* 体が 97%ee の高選択性で得られた（Entry 3)。さらに，イタコン酸でも，$[RhCl(cod)]_2$-PhCAPP のみが適合した（Entry 4)。

イタコン酸誘導体の不斉水素化反応において，今回合成した CLPDO と既存のピロリジン型 PhCAPP を使い分けることで，医薬品の原料として有用な光学活性コハク酸誘導体を効率的に合成できることを見出した。

1) H. Takeda, T. Tachinami, M. Aburatani, H. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 367.　2) 松本義則，竹内祐希，山本浩之，特許 4918252.　3) 竹内祐希，特許 4427266.　4) 渡辺道正，竹内祐希，磯部貴弘，竹内禎，特許 5269452.

1P- 48

大量スケール合成に適用可能な高エナンチオ選択的アシル化反応の開発

岡山大学大学院自然科学研究科応用化学専攻合成プロセス化学研究室
○萬代大樹・藤居一輝・安原　宏・菅　誠治

Highly enantioselective acyl transfer reactions for large scale syntheses

Hiroki Mandai*, Kazuki Fujii, Hiroshi Yasuhara, Seiji Suga
Division of Applied Chemistry, Graduate School of Natural Science and Technology,
Okayama University, 3-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan
mandai@cc.okayama-u.ac.jp

We have developed a new class of chiral *N*,*N*-4-dimethylaminopyridine (DMAP) derivatives with hydrogen bonding substituents at the 3,3′-positions of 1,1′-binaphthyl unit for enantioselective Steglich rearrangement, kinetic resolutions of secondary carbinol and *d,l*-1,2-diols, and desymmetrization of *meso*-1,2-diols with highly efficient manner. Small amounts of catalysts (0.1–5 mol %) are sufficient to facilitate the reactions, and the protocol can be applied to practical scale reactions (>10 g) without loss of efficiency. Several control experiments revealed that hydrogen bonding between *tert*-alcohols of the catalyst and substrate is responsible for enhancing the rate of reaction and achieving high enantioselectivity.

N,*N*-4-Dimethylaminopyridine(DMAP)や 4-pyrrolidinopyridine (PPY)は，アシル化反応を劇的に促進させる求核触媒として知られており，その不斉化は多くの研究者により精力的に研究されている[1]．一方，我々は多彩な構造をもつ DMAP 誘導体をいかに簡便かつ迅速に合成するかに主眼をおき，様々な触媒反応への展開を目指して研究を行っている[2]．近年，入手容易な(*S*)-1,1'-ビ-2-ナフトール[(*S*)-BINOL]を不斉源として，ビナフチル骨格の 3,3′位に極性官能基(FG)を導入した不斉求核触媒を設計，合成した (Figure 1a)．この触媒は（１）触媒合成過程で光学分割を必要としない，（２）触媒の大量合成が簡単，（３）触媒構造の修飾が容易，（４）ピリジン環上に置換基を持たないので高い触媒の求核性が期待できるといった特長をもつ．また触媒中の極性官能基(FG)と求核剤の間で適切な分子間

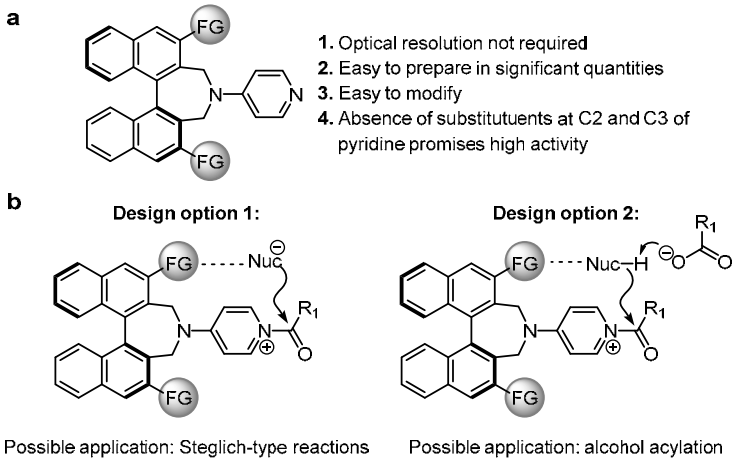


Figure 1. Catalyst structure and possible interaction between **FG** and nucleophile

相互作用が働くことで，反応加速効果およびエナンチオ選択性の向上に期待した(Figure 1b).

本触媒は不斉 Steglich 反応(Figure 2a)，第二級ベンジルアルコール類(Figure 2b)や *d,l*-1,2-ジオール類(Figure 2c)の速度論的光学分割反応，*meso*-1,2-ジオール類の非対称化反応(Figure 2d)など幅広いエナンチオ選択的アシル化反応に適用でき，劇的な反応効果を伴いながら極めて高いエナンチオ選択性で生成物が得られた[2e].

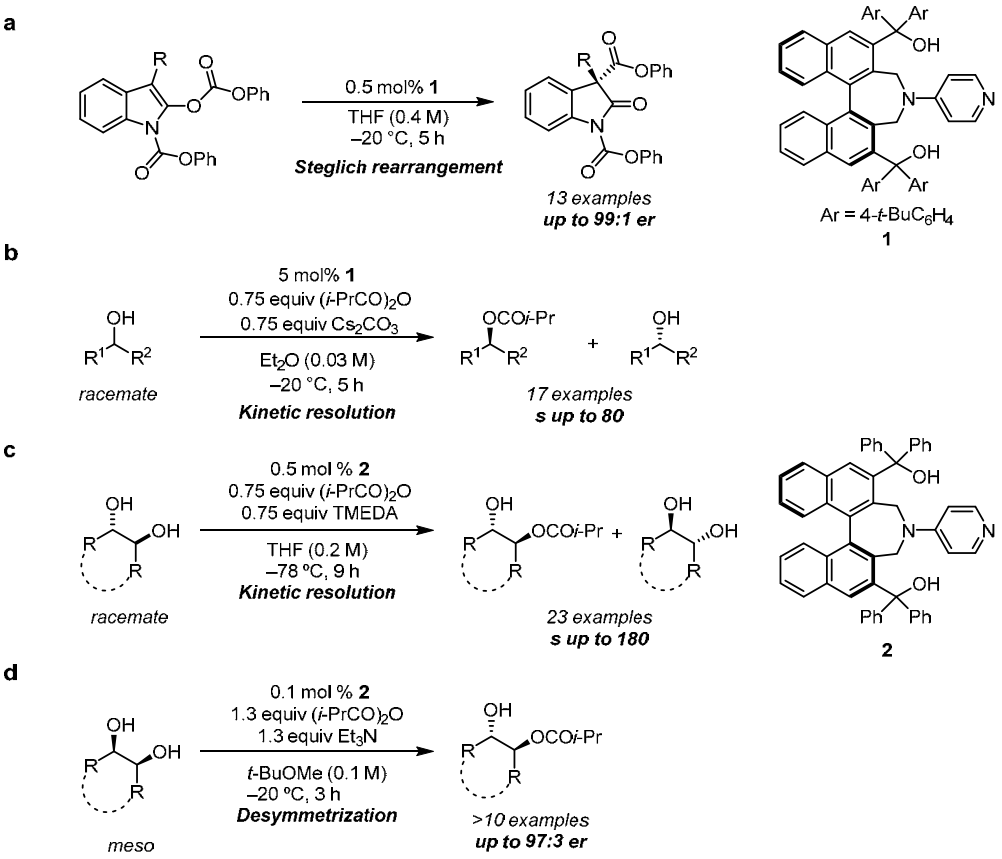


Figure 2. Enantioselective acyl transfer reaction by binaphthyl-based DMAP.

いずれの反応においても適用できる基質の一般性は高く，反応によっては触媒量を 0.5 mol %以下に低減することも可能である．種々の検証実験の結果から FG として水素結合性部位をもつ触媒を用いると明らかに反応速度の加速とエナンチオ選択性の向上が観測された．これは作業仮説（Figure 1b）を強く支持する結果だと考えている．本発表では特に不斉 Steglich 反応と *d,l*-1,2-ジオール類の速度論的光学分割反応を中心に詳細を発表する．また 10 g 以上の大量スケール合成，触媒の回収についても述べる．

参考文献

(1) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570.

(2) (a) Mandai, H.; Irie, S.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Molecules* **2011**, *16*, 8815. (b) Mandai, H.; Murota, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3486. (c) Mandai, H.; Irie, S.; Akehi, M.; Yuri, K.; Yoden, M.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Heterocycles* **2013**, *87*, 329. (d) Mandai, H.; Fujiwara, T.; Noda, K.; Fujii, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4436. (e) Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11297. (f) Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Suga, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89, in press*.

1P-49

二相系マイクロリアクターでの乳化条件の検討

和歌山県工業技術センター
○土谷　茜・森　一・森　めぐみ

Study on the Formation of Emulsion under Microflow Conditions

Akane Tsuchitani*, Hajime Mori, Megumi Mori
Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture
60 Ogura, Wakayama City 649-6261, Japan
tsuchitani_a@wakayama-kg.jp

The formation of emulsion under microflow conditions was investigated, using various types of surfactants (Tween20, sodium dodecyl sulfate (SDS), cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), and sodium laurate). We also studied the effects of the types of organic solvents, flow rate and micromixer. In this symposium, we will report the results of emulsion formation in detail.

マイクロリアクターは 1 mm 以下の微小流路を用いた反応装置で、（１）拡散距離が短いため迅速に混合できる、（２）溶液の表面積が広いため精密な温度制御が可能、（３）取り扱う液量が少ないため爆発性の化合物などを扱う際のリスクが軽減できる、などの利点がある。

我々はこれまでに二相系でのマイクロリアクター反応の検討を行ってきた。その結果、検討を行った流速の範囲内では、全ての系でスラグ流が観察することができた。また、相間移動触媒を用いた芳香族求核置換反応においてバッチ系と同程度の収率（約 80 %）の目的物を半分の反応時間（滞留時間）で得ることができた。[1)] この反応促進効果は接触面積の増大や各液相内の循環流により物質移動が促進されたものであると考えられる。そのためスラグ流よりも接触面積が大きい乳化状態で反応することで、さらなる反応速度の向上が期待される。そこで本研究では、まず水-有機溶媒（トルエン、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン（MIBK））系を用いてマイクロリアクターでの乳化液の調整の検討を行った。

まず、水もしくは有機溶媒に種々の界面活性剤を溶解させ、5 wt%溶液を作製した。この溶液と蒸留水もしくは純粋な有機溶媒をそれぞれ 10 mL ずつ試験管に入れて 500 rpm で 5 分間撹拌した後、溶液の状態を確認した。乳化したものについては、カウンティングチャンバーに溶液を注入し、マイクロスコープを用いて乳化状態を観察した。その結果、Tween20 やラ

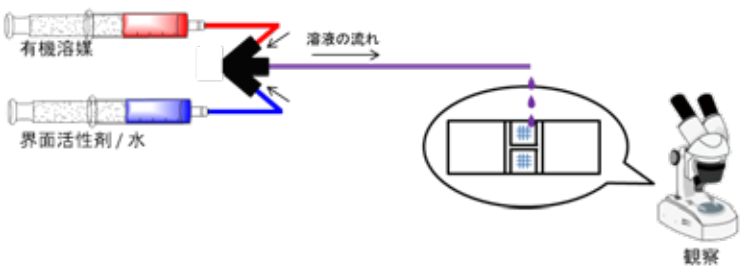


図 1. マイクロリアクターを用いた乳化検討

ウリル硫酸ナトリウム (SDS)、臭化セチルトリメチルアンモニウム（CTAB)、ラウリン酸ナトリウムなどの界面活性剤が適していることが明らかとなった。以上の結果から本研究では、これらの界面活性剤を用いて乳化検討を行うこととした。

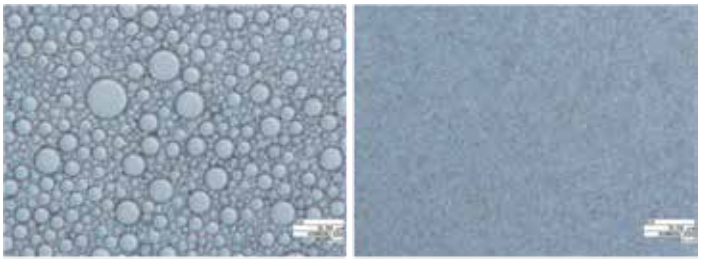


図２　水-トルエン-SDS 系の乳化状態

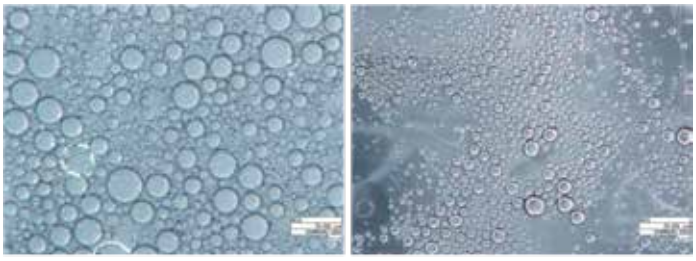


図３　水-トルエン-CTAB 系の乳化状態

マイクロリアクターを用いた乳化検討は、V 字型ミキサー（ピークミキシングティー：GL サイエンス社)、および内径 0.75 ㎜の PTFE チューブを用いて行った(図１)。フロー系での乳化では一般的に高流速の方が高い剪断力が働き、乳化液を形成しやすいことが知られている。本検討では流速による影響も確認するため、種々流速を変化させて実験を行った。乳化状態の確認はバッチ系と同様にマイクロスコープを用いて行った。

その結果、用いた有機溶媒の中ではトルエンが乳化液を形成しやすく、比較的低流速でも乳化が可能なことが明らかとなった（表１)。またマイクロリアクターを用いた方がバッチ系よりも液滴の粒径が均一で小さくなりやすくなることも確認できた。(図２、図３)。

本シンポジウムでは乳化検討結果について詳細に報告する。

表１．乳化状態観察結果

乳化剤	溶媒	流速[mL/h]*	液滴の大きさ
Tween20（非イオン性）	トルエン	5～100	乳化せず
	酢酸エチル	5	10～100μm、白濁
	MIBK	100	～50μm
SDS（アニオン型）	トルエン	5	5～10μm
	酢酸エチル	5	3分で分離
	MIBK	5	～200μm
CTAB（カチオン型）	トルエン	5	～50μm
	酢酸エチル	5～100	乳化せず
	MIBK	50	～200μm
ラウリン酸（アニオン型）	トルエン	5	20μm
	酢酸エチル	5～100	乳化せず
	MIBK	50	～50μm

＊:乳化できた最低流速

Reference

１）土谷茜、森　一、森めぐみ、The 3rd International Symposium on Process Chemistry, 1P-16.

一 般 講 演 要 旨

第2日目（7月29日）

2P-01

不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性

慶應義塾大学薬学部
○恒川龍二・櫻井沙紀・永井利也・名取直輝・畑岡愛佳・木下貴香子・花屋賢悟・庄司 満・須貝 威

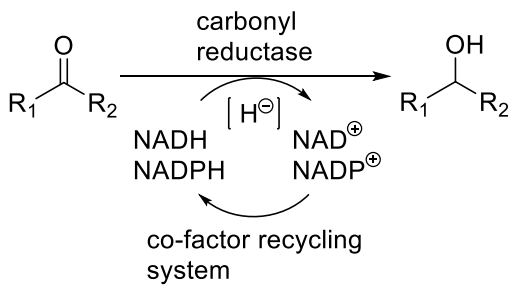
Chiralscreen® OH in the quest of best enzyme catalysts for asymmetric reduction

Ryuji Tsunekawa*, Saki Sakurai, Toshiya Nagai, Naoki Natori, Manaka Hataoka, Takako Kinoshita, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai
Faculty of Pharmacy, Keio University
1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan
ryujitsunekawa@keio.jp

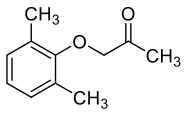
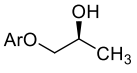
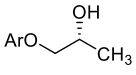
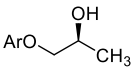
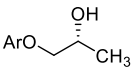
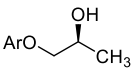
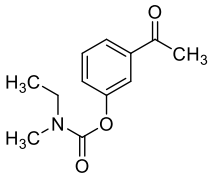
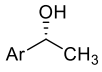
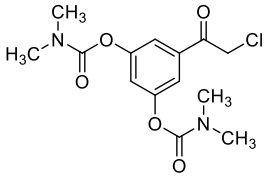
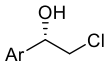
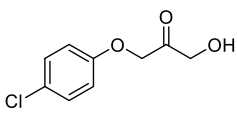
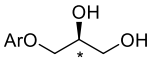
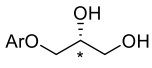
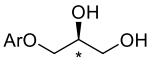
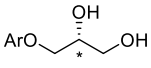
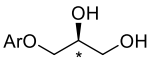
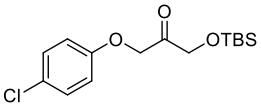
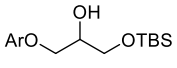
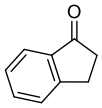
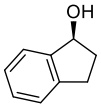
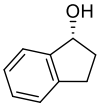
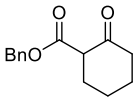
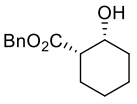
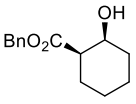
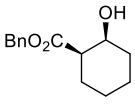
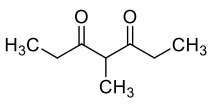
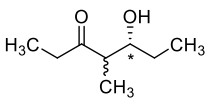
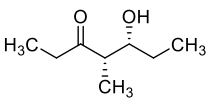
In order to explore proper biocatalysts for asymmetric reduction, we applied, enzyme screening kit, Chiralscreen® OH to the reduction of various ketones and examined the stereoselectivity and conversion of the reduction. Chiralscreen® OH was developed by Daicel Corporation. Overexpressed and purified enzymes which have different origins show different characters in regard to enantiofacial selectivity and substrate specificity are packed together with co-factor recycling system, and we can start screening only by adding purified water and substrates in the pre-equipped vials. Advantages and disadvantages of Chiralscreen® OH were compared with that of whole-cell biocatalysts, which was traditional way for asymmetric reduction.

第二級アルコールの純粋な鏡像異性体は医薬品をはじめとする生理活性物質の合成中間体として有用で、その立体選択的調製において不斉還元酵素触媒は非常に重要である。演者らは不斉還元酵素触媒としてダイセル化学工業から市販されている Chiralscreen® OH を用い、さまざまな鎖状・環状ケトンを基質として立体選択性と反応性を検討した。

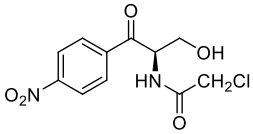
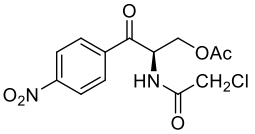
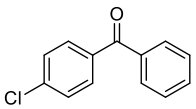
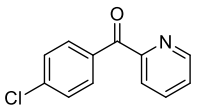
Chiralscreen® OH はカルボニル還元酵素のキットである[1)]。この中に含まれるカルボニル還元酵素がケトンを立体選択的に還元する触媒として働く。水素供与体として必要な補酵素や還元型補酵素を再生する補酵素再生系もキットに含まれ、微生物の前培養や酵素精製などの煩雑な操作は全く必要ない。実際の操作方法はキットを水に溶解し、予め２-プロパノールやジメチルスルホキシドなどの適切な溶媒に溶かした基質を加え 24 時間 30 ℃程度で撹拌する。その後、抽出し ^{1}H-NMR や HPLC で分析する。反応の進行と生成物の立体化学・鏡像体純度をチェックすることにより適切な酵素触媒を簡便にスクリーニングできる。



演者らは以下に示す置換基の立体的特徴がそれぞれ異なる鎖状ケトン、ジケトン、環状ケトンについて、５種類の酵素を含むChiralscreen® OHトライアルキット（E001、E007、E031、E039、E078）を用い不斉還元を試みた。カルボニル基の片側の置換基が比較的に小さな基質では良好な反応性や選択性を示す酵素が見出された。一方で、溶解性が低い基質や立体的に嵩高い置換基を有する基質（表の欄外）は反応が進行しにくかった。上記の予備試験の結果高い立体選択性と転換率を示した酵素を用い、実際の医薬品の合成中間体である光学活性な第二級アルコールを調製することに成功した。【参考文献;１）林　素子、有機合成化学協会誌、**2011**、*69*、517】

Substrate	Abs. config, conv.(%) and ee(%)				
	E001	E007	E031	E039	E078
					
	>99, >99	89, 79	79, >99	>99, >99	30, 93
	–	–	–		–
				74, >99	
	–		–	–	–
		86, >99			
					
	96, >99	93, 43	98,86	97, >99	93, 95
	–		–	–	–
		9, 91			
			–	–	–
	34, >99	9, 46			
	–			–	
		58, 26	94, 94		54, 94
	–		–		–
				>99, >99	

*Absolute stereochemistry was temporary assigned.

were not accepted as substrate.

2P-02

メチレンアセタールの温和な条件下での変換反応

―ブロモホルメート体への変換―

近畿大薬[1]、阪大院薬[2]
前川智弘[1]・○野方美沙[1]・中村光[1]・藤岡弘道[2]

Novel conversion of methylene acetal to bromoformate under mild conditions

Tomohiro Maegawa[1], Misa Nogata*[1], Akira Nakamura[1], Hiromichi Fujioka[2]
[1]School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University
3-4-1, Kowakae , Higashi-Osaka, Osaka, 577-8502, Japan
[2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

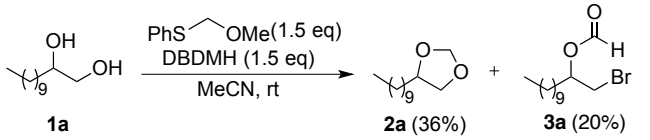
Methylene acetal is rubust protecting group for diol and stable under acidic and strongly basic conditions. However, strongly acid conditions are necessary for deprotection due to its high stability. We found that methylene acetal was cleavaged with $PhSCH_2OMe$ and DBDMH to bromoformate under mild conditions. After optimization, bromoformate was obtained selectively using PhSTMS and NBS with functional group such as ester, benzyl, and halogen remained intact.

メチレンアセタールは、有機合成上、ジオールの強固な保護基として用いられ、強塩基性から中程度の酸性条件まで幅広い範囲で安定であることが知られている。しかし、その高い安定性から、脱保護には、塩酸や三塩化ホウ素、硫酸などの強酸性条件を必要とし、またジオールをメチレンアセタールとして保護する場合にも、水素化ナトリウムや硫酸などの強酸、強塩基条件が必要となる。我々はこれまでに、メチレンアセタールの有用性の向上を目指し、従来より温和な条件下、メチレンアセタールの脱保護および、ジオールのメチレンアセタール保護反応の開発を行ってきた。ジオールのメチレンアセタール保護反応では、メトキシメチルフェニルスルフィド ($PhSCH_2OMe$) と 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (DBDMH) の組み合わせを用いることで、高い基質一般性でメチレンアセタール保護体が得られることを報告している。[1)] ところでこの研究過程において、長鎖の末端ジオール **1a** を基質とした場合、メチレンアセタール保護体 **2a** の副生成物として、ブロモホルメート体 **3a** が得られてくることがわかった (Scheme 1)。この反応の詳細を検討した結果、ブロモホルメート体 **3a** は系中で生じたメチレンアセタール **2a** から得られてくることがわかり、**2a** から実際に反応を行ったところ、ブロモホルメート体 **3a** とそのホルメート部分が加水分解したブロモヒドリン体 **4a** が生成していることを見出した (Scheme 2)。このような温和な条件下、メチレ

ンアセタールが開裂するという報告例は、以前の我々の報告 [2] 以外にない。そこで今回、本開裂反応の詳細について検討した。

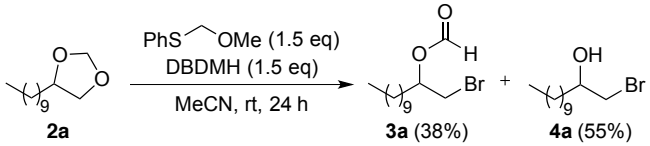
まず、溶媒について検討した結果、MeCN 中で最も効率よく反応が進行することがわかった。続いて、臭素化剤のみで目的の反応が進行するかを確認するため、硫黄化合物を除き、DBDMH のみで反応を行うと目的の反応は全く進行しなかった。このことから目的の反応が進行するには、DBDMH の他に活性剤が必要であることがわかった。そこで、$PhSCH_2OMe$ に代わるスルフィド化合物を種々検討した結果、フェニルチオトリメチルシラン (PhSTMS) を用いた場合に首尾よく反応が進行し、ブロモホルメート体 **3a** を優先的に収率良く与えることがわかった。また、DBDMH に代わり *N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いると **3a** の収率がさらに向上した。そこで、PhSTMS と NBS を最適な試薬の組み合わせとし、当量数を検討した結果、PhSTMS は 1 当量、NBS は 2 当量まで減じても問題なく反応が進行することがわかった。また生成物を詳細に調べたところ、**3** の位置異性体であるブロモホルメート体 **5** がわずかに副生していることが明らかとなった。最適化した条件で基質一般性について種々検討した結果、エステルやベンジル保護基、ハロゲンを有する基質でも効率よく反応が進行しブロモホルメート体が良好な収率で得られた (Table 1, Entry 2-6)。メチレンアセタールに直接 Ph 基が結合した基質ではブロモホルメート体の生成は遅く、さらに他の基質とは異なり **5** のみが選択的に得られた (Entry 7)。このように本反応は温和な条件で開裂反応が進行していることが明らかとなった。

Scheme 1



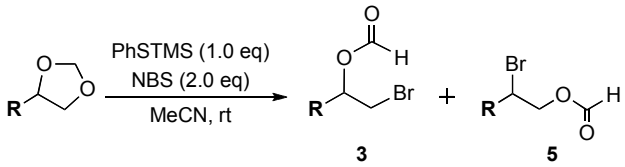
1a　　**2a** (36%)　　**3a** (20%)

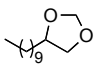
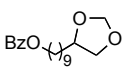
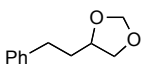
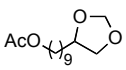
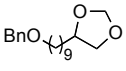
Scheme 2



2a　　**3a** (38%)　　**4a** (55%)

Table 1



Entry	Substrate	Time (h)	Yield (%) (**3** : **5**)	Entry	Substrate	Time (h)	Yield (%) (**3** : **5**)
1		1.5	91 (92 : 8)	5		2	81 (88 : 12)
2		2	85 (89 : 11)	6		1.5	85 (91 : 9)
3		1.5	88 (89 : 11)	7		24	58 (0 : 100)
4		2	77 (95 : 5)				

The ratio of **3** and **5** was determined by ^{1}H NMR.

1) H. Fujioka, *et al., J. Org. Chem.* **2013**, *78,* 3384.

2) H. Fujioka, *et al., Org. Lett*. **2009**, *11*, 5138.

2P-03

脱アセチル化において酵素触媒と化学的方法が示す
相補的な位置選択性を活用した有用ポリフェノール類の短段階合成

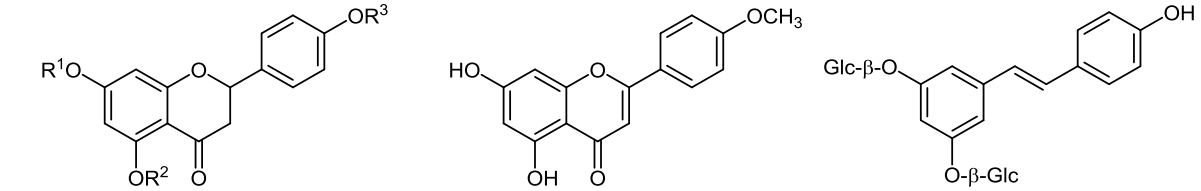
慶應義塾大学薬学部
○山下泰信・花村 駿・Mandal Susanta・花屋賢悟・庄司 満・須貝 威

Short Step Synthesis of Useful Polyphenols by Utilizing Complementary Regioselectivity in Enzymatic and Chemical Deacetylation

Yasunobu Yamashita*, Shun Hanamura, Mandal Susanta, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai
Department of Pharmaceutical Sciences, Keio University
1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan
dra-gons.9.16@z7.keio.jp

Development of synthetic approaches to useful polyphenols, starting from naturally abundant resources, is industrially very important. Regioselective transformation of polyphenols would be very efficient for the short step synthesis. For that, we disclosed enzyme-mediated regioselective deacetylation of peracetylated flavonoids occurring at the least hindered position. This preference was the complementary regioselectivity of the chemical deacetylation. With the combined use of these methods, polyphenols such as sakuranetin, selinone, acacetin and resveratrol 3,5-di-*O*-β-glucopyranoside were synthesized.

天然から豊富に得られるポリフェノール類を位置選択的に変換すれば、付加価値の高い化合物を効率的に合成できる。我々は、酵素触媒と化学的方法が示す相補的な位置選択性を活用し、サクラネチン(**1a**)、セリノン(**1b**)、アカセチン(**2a**)、レスベラトロール配糖体 **3a** を合成した。



sakuranetin (**1a**): $R^1 = CH_3$, R^2 = H, R^3 = H
selinone (**1b**): R^1 = H, R^2 = H, R^3 = prenyl

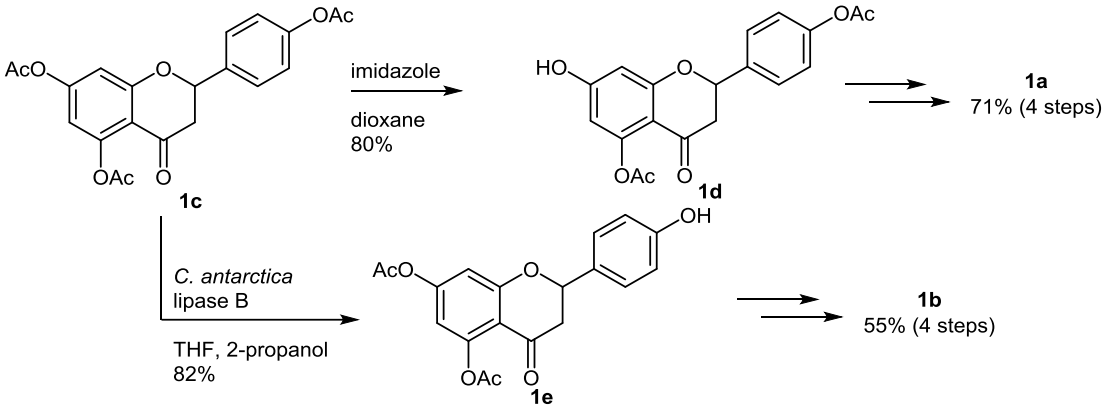
acacetin (**2a**)

resveratrol 3,5-di-*O*-β-glucopyranoside (**3a**)

抗カビ作用を示す、サクラネチンとセリノンの合成 [1)]

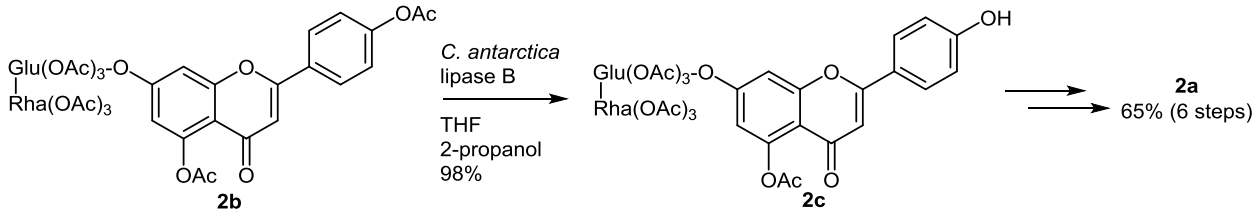
サクラネチン(**1a**)は 1908 年に朝比奈によって桜の木から初めて単離され、後に抗カビ活性が報告されたフラバノンである。セリノン(**1b**)は 1967 年に Seshadri らによって *Selinum vaginatum* Clarke から単離された抗カビ活性を有するフラバノンである。ナリンゲニンをアセチル化して得られたナリンゲニントリアセタート(**1c**)に対し、ジオキサン中イミダゾールを作用させ [2)]、7-位選択的に脱ア

セチル化し **1d** を得た。続くメチル化を経て **1a** を 4 工程総収率 71%で合成した。我々はこれまでに、**1c** に対し *Candida antarctica* リパーゼ B によるエステル交換を試みると 4'-位と 7 位が脱アセチル化されることを報告している [3]。そこで、反応条件を検討し、THF 中 2-プロパノールを求核剤として作用させたところ、化学的方法と相補的な位置選択性を示した 4'-位で脱アセチル化が進行し **1e** を得た。続くプレニル化と脱アセチル化で **1b** を 4 工程総収率 55%で合成した。



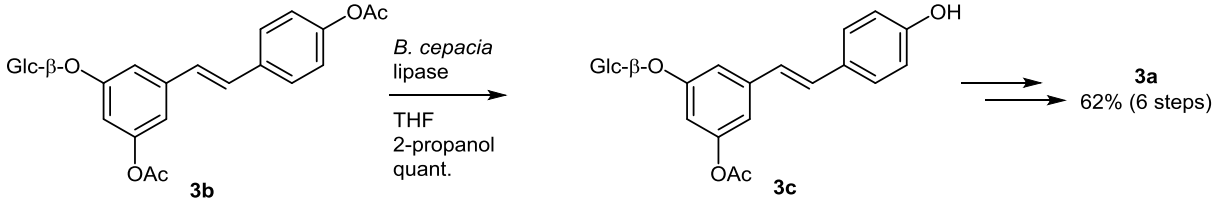
メラニン生合成促進作用を有する、アカセチンの合成 [4]

アカセチン(**2a**)は、メラニン生合成促進作用を有し、白髪予防に期待されているが、天然資源からの供給量が少ない。そこで、ナリンギンから得られるロイフォリンの全ヒドロキシ基をアセチル化した **2b** を基質とし、*C. antarctica* リパーゼ B により 4'-位のみ脱アセチル化し **2c** 得た。遊離のヒドロキシ基のメチル化を経て、**2a** を 6 工程総収率 65%で得た。



抗酸化性物質、レスベラトロール-3,5-ジ-*O*-β-グルコシドの合成 [4]

レスベラトロール-3,5-ジ-*O*-β-グルコシド(**3a**)は、そのアグリコンと比較して水溶性が高く、化粧品などに期待されている。イタドリから得られるピセイドのヒドロキシ基を全てアセチル化した **3b** に対し、*Burkholderia cepacia* リパーゼを用いエステル交換を試みたところ、4'-位のみに脱アセチル化が進行し **3c** を定量的に得た。続く、遊離のヒドロキシ基のシリル基保護と、β-選択的配糖化を経て目的とする **3a** を 6 工程総収率 62%で得た。



1) Y. Yamashita *et al*., *Chem. Pharm. Bull.,* in press 2) J. H. Looker *et al*., *J. Heterocyclic Chem.,* **1964**, *1*, 253-256. 3) R. Kobayashi *et al*., *J. Mol. Catal. B: Enz*., **2013**, *92*, 14-18. 4) S. Hanamura *et al*., *J. Mol. Catal. B: Enz*., **2016**, *128*, 19-26.

2P-04

メタノフラーレン誘導体（[70]PCBM およびビス[70]PCBM）の高位置選択的合成法

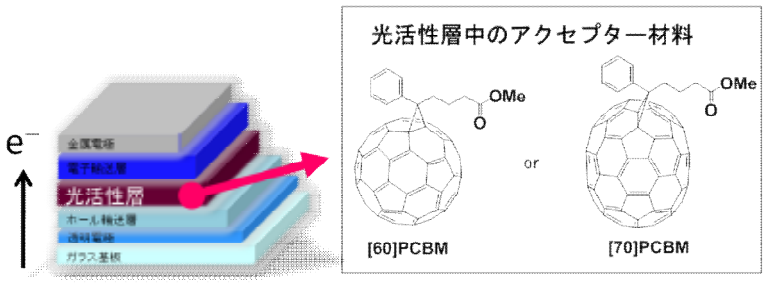
阪市工研[1]、龍谷大理工[2]
○伊藤貴敏[1]・井上裕太[2]・岩澤哲郎[2]・岩井利之[1]・松元深[1]
森脇和之[1]・高尾優子[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]

Regioselective Synthesis of Methanofullerene Derivatives ([70] PCBM and bis [70] PCBM)

Takatoshi Ito,[1]* Yuta Inoue,[2] Tetsuo Iwasawa,[2] Toshiyuki Iwai,[1] Fukashi Matsumoto,[1]
Kazuyuki Moriwaki,[1] Yuko Takao,[1] Takumi Mizuno,[1] Toshinobu Ohno[1]
[1]Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[2]Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
ito@omtri.or.jp

Regioselective synthesis of [70]methanofullerens as electron acceptors for solution-processed bulk-heterojunction solar cells was developed. The α-type [6,6]-Phenyl-C_{71}-butyric acid methyl ester ([70]PCBM) and bis-[70]PCBM were directly synthesized in high purity, by the reaction of [70]fullerene with sterically hindered sulfur ylide derivatives in the presence of base.

有機薄膜太陽電池は、シリコンベースの太陽電池と比べ、軽量、柔軟性、安価な製造コストから、ポストシリコン太陽電池として注目されている。電子アクセプター材料としては標準的に用いられている PCBM（[6,6]-Phenyl-C61/C71-Butyric Acid Methyl Ester）[1)]類を超えるフラーレン材料はあまり見いだされていないのが現状である。



弊所では、有機薄膜太陽電池の製造コスト低減に向けて PCBM をはじめとするメタノフラーレン誘導体を大量・安価に製造する方法の開発を進めている[2-3)]。

C70 は、反応性の異なる二重結合が存在する。このため[70]PCBM の従来合成では、α-type および β-type の位置異性体混合物（約 85：15）を生じる。これらの異性体分離は困難を極めるために通常は混合物として使用されているが、エネルギー準位の異なる異性体の混入は、効率低下の原因として考えられている。精密な分離精製(HPLC)を用いて異性体比率を高めた[70]PCBM の利用により、

変換効率の向上が報告されていることから、高性能な有機薄膜太陽電池を今後普及するためには、大量合成に適した高位置選択的[70]PCBM 合成法の確立が重要である。

これまでに我々は硫黄イリドを経由する PCBM の直接合成法を開発した[4]。この方法を C70 に適用したところ、硫黄イリドの合成前駆体であるスルホニウム化合物の硫黄原子に嵩高い置換基を導入することにより、α 型 : β 型 = 98 : 2の位置選択性で [70]PCBM を合成すること見出したので報告する（Table 1）。

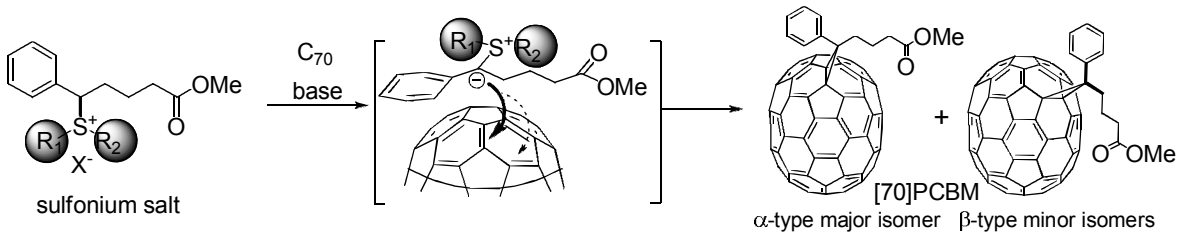


Table 1　[70]PCBM の位置選択的合成[a]

entry	sulfonium salt		temperature (°C)	yield of [70]PCBM[b]	ratio of regioisomers[c]
	R_1	R_2			α-type : β-type
1	Me	Me	rt	33	83 : 17
2	Me	Dodecyl	rt	54	81 : 19
3	Me	iPr	rt	37	95 : 5
4[d]	Me	tBu	rt	26	86 : 14
5	iPr	iPr	rt	51	98 : 2
6	iBu	iBu	rt	42	88 : 12

a) All reactions were carried out with C_{70} (30 μmol) and 3.0 equivalents of various sulfonium salts in the presence of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in orthodichlorobenzene (20 mL) for 18 h.
b) Isolated yields.
c) Retio of regioisomers were determined by ^{1}H NMR spectrum.
d) 5.0 equivarents of sulfonium salt was used.

次に、高い開放電圧を与えることが知られているビス付加体の合成を検討した。フラーレン C70 に対して、4 等量のスルホニウム塩（R_1 = Me、R_2= iPr）を、DBU 存在下、8 時間作用させることにより、対応するビス-[70]PCBM を α 型 : β 型 = 96 : 4の位置選択性、および62%の化学収率で得ることに成功した(Figure 1)。

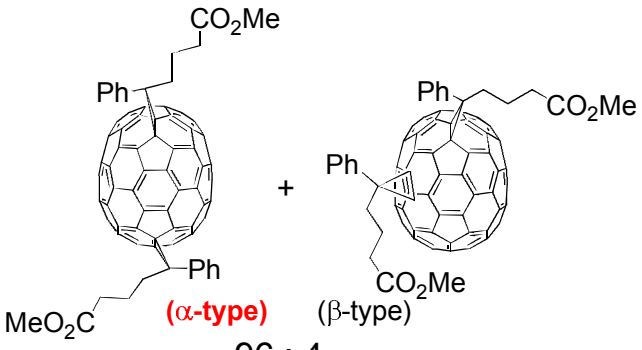


Figure 1　Bis-[70]PCBM

以上、有機薄膜太陽電池の標準アクセプター材料である[70]PCBM 誘導体合成において、硫黄イリドを利用する高選択的合成法を見出した。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。

(1) Hummelen, J. C.et.al. J. Org. Chem. 1995, 60, 532.　(2) Matsumoto, F. et.al. Beilstein J. Org. Chem. 2008, 4, 33. (3) Iwai T. et.al. Synlett , 2015, 26, 960. (4) Ito. T. et.al. Synlett, 2013, 24, 1988.

2P- 05

触媒制御型位置選択的 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反応

京大化研
○権藤匠洋・百武龍一・吉田圭佑・上田善弘・川端猛夫

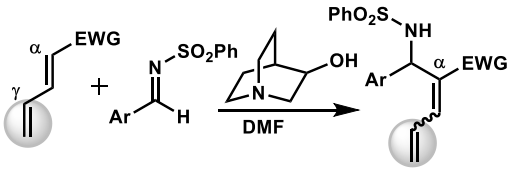
Catalyst-Controlled Regiodivergent Vinylogous *aza*-Morita-Baylis-Hillman reactions

Naruhiro Gondo*, Ryuichi Hyakutake, Keisuke Yoshida, Yoshihiro Ueda, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University
Gokasho, Uji, Kyoto, 611-0011, Japan
kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

aza-Morita-Baylis-Hillman (*aza*-MBH) reaction is an efficient C-C bond forming reaction between α,β-unsaturated carbonyl compounds with imines in the presence of nucleophilic catalyst. This reaction is beneficial in obtaining multi-functionalized compounds possessing carbonyl, olefin and protected amino moiety. Vinylogous *aza*-MBH reaction provides a convenient access to further structurally beneficial products. Although the α-adduct and the γ-adduct can potentially be formed in this reaction, it usually affords the α-adduct. Herein, we report a catalyst-controlled regioselective *aza*-MBH reaction, in which the α-adduct and the γ-adduct could be obtained selectively depending on the catalysts. To the best of our knowledge, this is the first example of the γ-selective *aza*-MBH reaction of conjugated dienes.

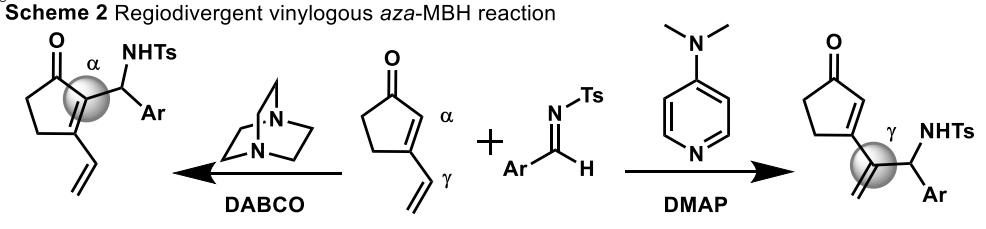
aza-Morita-Baylis-Hillman(*aza*-MBH)反応は、α、β-不飽和カルボニル化合物がα位でイミンと炭素炭素結合を形成し、アリルアミンを与える有用な炭素骨格形成反応である。本反応の長所として生成物はカルボニル基、オレフィン、保護アミノ基を有する多官能基性化合物である点、原子効率に優れる点、有機触媒を用いることで重金属による汚染の心配がない点などが挙げられる。更なる多官能基性化合物の合成を意図した vinylogous *aza*-MBH 反応も開発されているが、α-付加体が得られる例のみ報告されており、γ-付加の報告はされていない(Scheme 1)[1]。今回、vinylogous *aza*-MBH 反応において、触媒制御により α-および γ-付加体の作り分けが可能である事を見出した(Scheme 2)[2]。

Scheme 1 vinylogous *aza*-MBH reaction



EWG=Ts, CO_2Me, C(=O)Ph, C(=O)Me **up to 95% yield**

Scheme 2 Regiodivergent vinylogous *aza*-MBH reaction

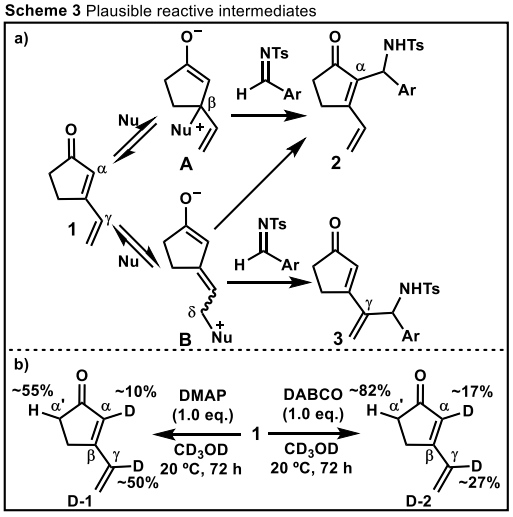


100% regioselectivity **86-96% regioselectivity**

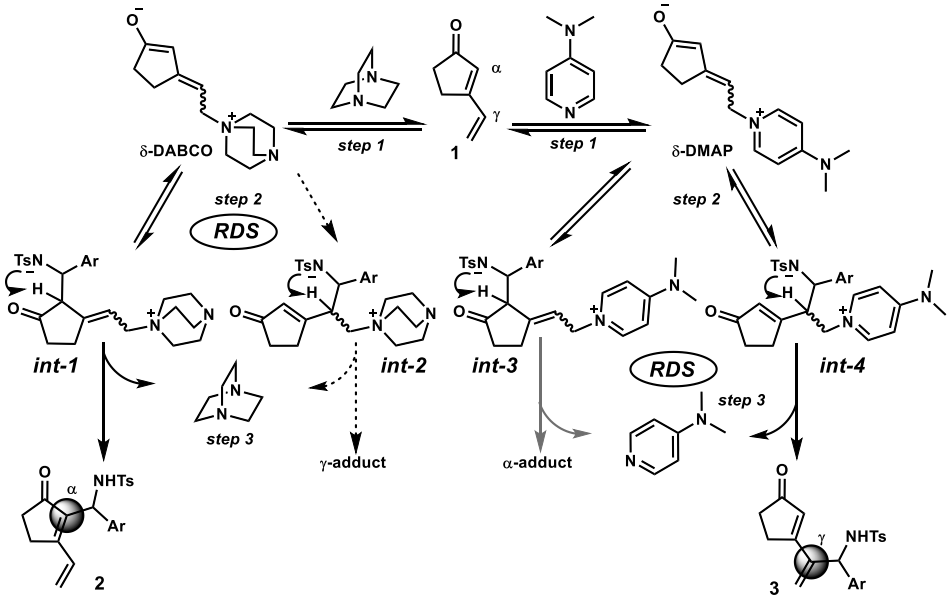
即ち、DABCO 条件下には通常得られる α-付加体が 100%の位置選択性で得られるのに対し、DMAP 存在下には γ-付加体が 86-96%の位置選択性で得られる。これは我々の知る限り vinylogous *aza*-MBH 反応において γ-付加体が選択的に得られる初の例である。

本反応は通常の位置選択性の逆転を伴うため、その発現機構に興味を持ち、反応機構解析を行った。まず求核触媒の付加の位置の確認を行った。求核触媒は β-位または δ-位での付加が可能で、β-付加中間体 **A** からは α-付加体 **2** が得られるのに対し、δ-付加中間体 **B** からは α-および γ-両付加体の生成が可能である(Scheme 3, a)。そこで、**1** の D 化実験を DABCO 及び DMAP 存在下に行った(Scheme 3, b)。その結果、DABCO 存在下には D 化体 **D-2** が、DMAP 存在下には D 化体 **D-1** がそれぞれ得られた。即ち、α-付加体を与える DABCO 条件においても、γ-付加体を与える DMAP 条件においても、主中間体は δ 位付加中間体 **B** であることが示唆された。次に律速段階を調べる目的で速度論的同位体効果を調べた。DABCO 条件下に **1** から α-付加体 **2** を与える反応では k_H/k_D=1.0 で、DMAP 存在下に γ-付加体 **3** を与える反応では k_H/k_D=7.5 であった。また、芳香族 *N*-トシルイミンを用いた DABCO 条件下の反応の Hammet-plot を行った所、ρ 値は 1.3 と正の値を示した。即ち、DABCO 存在下に α-付加体を与える反応の律速段階はエノラートとイミンとの C-C 結合形成であるのに対し、DMAP 存在下に γ 付加体を与える反応ではプロトンの引き抜きに付随する触媒の脱離が律速となる事が分かった。即ち、触媒に依存した反応経路と律速段階を経由することが分かった。

Scheme 3 Plausible reactive intermediates



Scheme 4 A possible mechanism for regiodivergent vinylogous *aza*-MBH reactions



【参考文献】

1) Sorbetti, J. M.; Clary, K. N.; Rankic, D. A.; Wulff, J. E.; Parvez, M.;Back, T. G. *J. Org. Chem*. **2007,** *72***,** 3326-3331.
2) Hyakutake, R.; Gondo, N.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett*. **2016,** *57***,** 1321-1324.

2P-06

不斉 Ti-Claisen-Aldol Domino 反応を鍵とする

鎖状四連続不斉中心形成

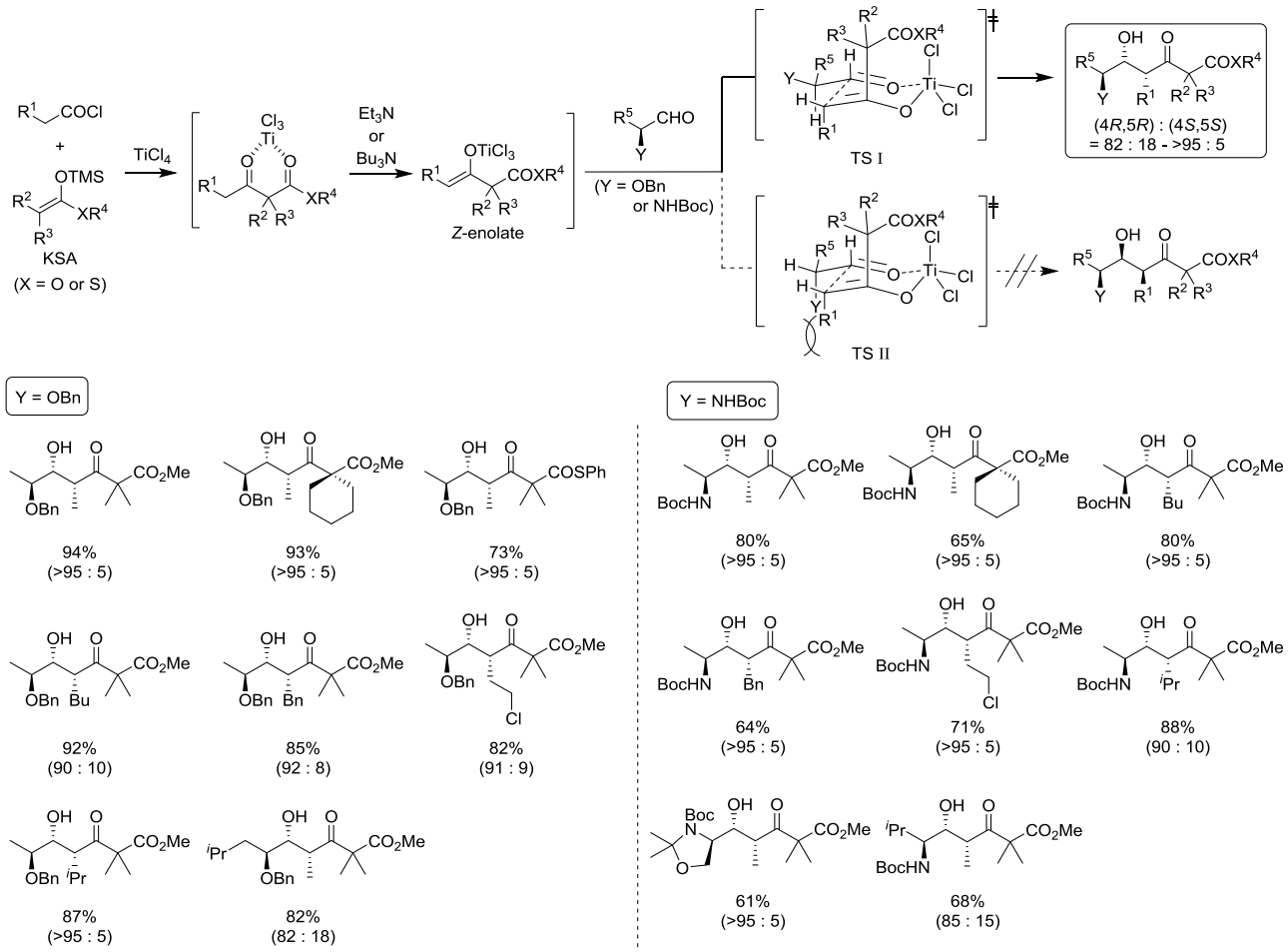
関学大理工
○依田崚平・増山義和・仲辻秀文・田辺陽

Asymmetric synthesis of β-keto esters possessing four contiguous chiral centers utilizing key asymmetric Ti-Claisen-aldol domino reaction sequence

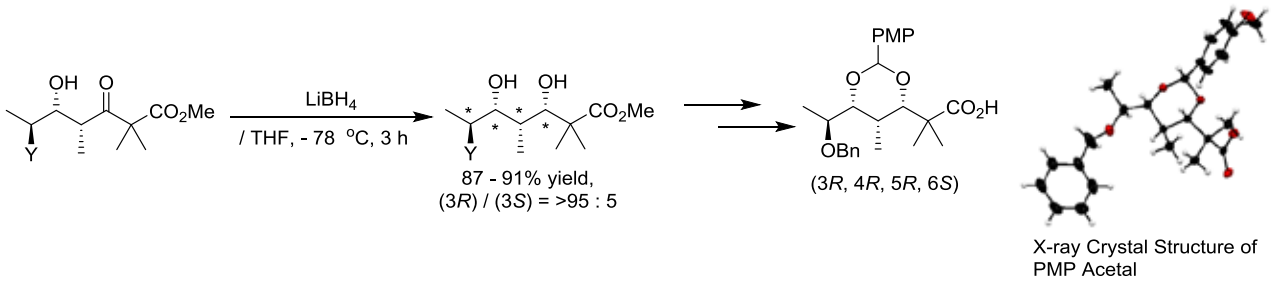
Ryohei Yoda*, Yoshikazu Masuyama, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

Consistent with our continuing studies on Ti-Claisen condensations, we already reported the reaction between ketene silyl acetals (KSAs) and acid chlorides. Herein, we have developed an efficient one-pot asymmetric Ti-Claisen-aldol domino reaction using acid chlorides, KSAs, and readily available chiral aldehydes. The present synthesis involves a multi component reaction (MCR) to afford β-keto esters possesing three contiguous asymmetric centers without any special use of chiral auxiliaries or catalysts. Subsequent diastereoselective reduction of the obtained β-keto esters using $LiBH_4$ gave the target (3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*S*) chiral compounds. The present method will provide a new promising avenue for the preparation of useful acyclic chiral synthon.

プロセス化学において，複雑な有機分子構造を一挙に構築できる Domino 反応は魅力的である．当研究室では，安価・低毒性の Ti-Claisen 縮合を中心とする，効率的炭素‐炭素結合形成反応の開発を行ってきた[1-3]．その中で NaOH 触媒存在下，ケテンシリルアセタール (KSA) ーエステル間での交差型 Claisen 縮合を報告した． 得られた中間体を利用して Tandem 型の Ti-aldol 付加反応への応用が可能であることを報告した[4]． 今回，その展開として，ワンポット不斉 Ti-Claisen-aldol domino 反応による，三連続不斉中心を有する β-ケトエステル合成，続くジアステレオ選択的ヒドリド還元による四連続不斉中心形成が高収率・高立体選択的に進行することを見出した．本反応はまず，KSA‐酸クロリド間での交差型 Ti-Claisen 縮合後，第三級アミンを添加することで形成する *Z*-enolate を利用している．続く入手容易な光学活性アルデヒドを添加することで，立体反発の小さいより安定な六員環遷移状態を経由して (4*R*,5*R*) 体が選択的に得られたと考えられる．



得られたε,δ-ジヒドロキシ-β-ケトエステルに $LiBH_4$ を作用させると高 *syn* 選択的還元が進行し，(3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*S*) 四連続不斉中心を有するエステルが得られた．PMP アセタール体へと誘導した後，X 線結晶構造解析にて，その絶対立体配置を決定した．



本プロセスは，四連続不斉中心を有するエステルを高収率・高立体選択的に得られる点が特徴であり，入手容易なキラル源を用い，非常に容易な操作で多不斉中心を一気に形成可能であるため，新規鎖状キラルシントンのプロセス化学的合成法として期待される．

1) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854.
2) Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y.*Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215.
3) Iida, A.; Osada, J.; Nagase, R.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1859.
4) Iida, A.; Takai, K.; Okabayashi, T.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 3171.

2P-07

固体酸触媒を用いたキノンモノアセタールの活性化による選択的フェノールクロスカップリング反応

[1] 立命館大総研・[2] 立命館大薬
○上田中　徹[1]・坪島昂平[2]・高室ひと穂[2]・土肥寿文[2]・北　泰行[1]

Selective Cross-Coupling Reaction of Phenols by Activation of Quinone Monoacetals Utilizing Solid Acid Catalyst

Tohru Kamitanaka[1]*, Kohei Tsuboshima[2], Hitoho Takamuro[2], Toshifumi Dohi[2], Yasuyuki Kita[1]
[1] Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University
[2] College of Pharmaceutical Science, Ritsumeikan University
1-1-1 Noji-higashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, Japan
t-kmtnk@fc.ritsumei.ac.jp

Since biaryl skeleton having phenol groups is found in various bioactive natural products, pharmaceuticals, and organic functional materials, cross-coupling reaction of two different phenols is an important research method. We have previously developed the regioselective coupling reaction of quinone monoacetals with aromatic nucleophiles promoted by specific solid acid catalyst. This time, we attempted the synthesis of phenol cross-coupling products by introduction of phenols into quinone monoacetals as the application of our reaction. As a result, various phenols were introduced with absolute regioselectivity, and highly oxygenated aromatic compounds were effectively obtained.

キノン系化合物は天然に幅広く存在するだけでなく、医薬、農薬、化成品等の合成における中間体や合成における中間体として含まれており、有機合成上重要な骨格である。反応性に関しては、共役エノン構造を有するため求電子性が高く、様々な求核種との反応が報告されている。[1)] しかし、一分子内に二つのカルボニル基を有しており、環を形成する全ての炭素が求電子的であるため、反応の際に位置選択性が問題となることが多い。このような背景下、我々はキノン類を用いた位置選択的な反応の実現に向けてキノンモノアセタール（QMA）の利用に着目した。QMA はキノンのカルボニル基の一方がアセタール化された非対称な構造を有する化合物で（Figure 1）、超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類の酸化反応により効率的に得られる。QMA は一分子内に共役エノン構造とアリルアセタール構造を有するため求電子性が高く、様々な求核種の導入による官能基化が可能である。しかし、反応点の制御は難しく、カルボニル基への 1,2-付加や 1,4-付加は多数報

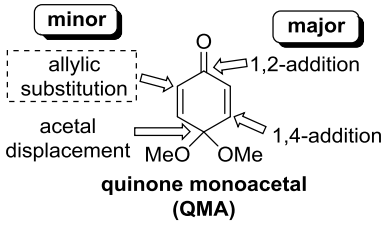
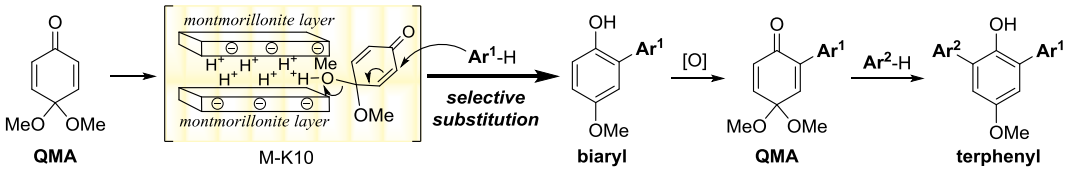


Figure 1.

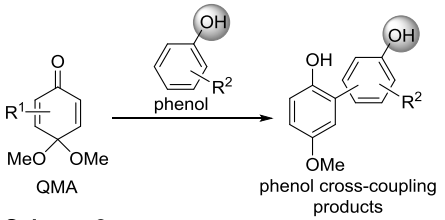
告されてきたが、アセタールへ選択的に置換反応を起こす例はほとんど無かった。そこで我々は、QMA のアリルアセタールへの置換反応を検討した結果、適切な酸の添加によって QMA のアセタールが活性化され、位置選択的に求核種が導入される反応を開発した。[1-6] 本反応はヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）とジクロロメタンの混合溶媒中、適切な Brønsted 酸を添加すると置換反応が進行し、芳香環やアルケンなどのπ炭素求核種が効率的に導入される。なかでも、芳香族求核種の導入では天然由来の層構造固体酸である montmorillonite K10（M-K10）を用いると最も良い結果が得られ、高度に酸素化されたビアリール化合物が得られる。[1]



Scheme 1.

また、得られたビアリールに対して酸化による QMA の生成、芳香族求核種の導入というプロセスをもう一度行うとターフェニルや、更に高度に芳香環が連結したオリゴアレーン類が完全な位置選択性で得られる（Scheme 1）。[2] 固体酸の層間という特殊な反応場を利用した本反応は協奏的な機構で進行するため不安定な活性種を生成せず、幅広い基質に対して求核種の導入が可能である。しかし、本反応で利用できる芳香族求核種はフェニルエーテル類、すなわち保護されたフェノール類がほとんどであり、無保護のフェノール類の導入に関してはほとんど検討されていなかった。我々の研究室では最近、触媒量のヨウ素種と酸化剤の作用によりフェノール同士のクロスカップリングが進行することを報告している。[7] 本反応では、反応系中で生成した超原子価ヨウ素種が二つのフェノールのわずかな反応性の違いを見分けることでクロスカップリング体が選択的に生成する。

このような先行研究を基に、我々が開発した QMA への求核種導入反応が優れたフェノールクロスカップリング体合成法へと展開できるのではないかと考え、種々検討した。その結果、種々のフェノール類の導入が可能であり、高度に官能基化されたフェノールクロスカップリング体が効率的に得られることがわかった（Scheme 2）。QMA へのフェノール類の導入に関しては、ごく最近になってオキソニウム中間体を経由する手法が Kürti らによって報告されたが、我々の結果とは大きく異なっている。本学会では、その比較も含めて本反応の特長について紹介する。



Scheme 2.

【Reference】

[1] T. Dohi, N. Washimi, T. Kamitanaka, K. Fukushima, Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6142. [2] T. Dohi, T. Kamitanaka, S. Watanabe, Y. Hu, N. Washimi, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13614. [3] T. Dohi, Y. Hu, T. Kamitanaka, N. Washimi, Y. Kita, *Org. Lett*. **2011**, *13*, 4814. [4] T. Dohi, Y. Hu, T. Kamitanaka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8424. [5] Y. Hu, T. Kamitanaka, Y. Mishima, T. Dohi, Y. Kita, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 5530. [6] T. Dohi, T. Kamitanaka, H. Takamuro, Y. Mishima, N. Washimi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 3046. [7] K. Morimoto, K. Sakamoto, T. Ohshika, T. Dohi, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652. [8] H. Gao, Q.-L. Xu, C. Keene, M. Yousufuddin, D. H. Ess, L. Kürti, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 566.

2P-08

Julia-Kocienski 試薬スルフィドのアルコールからのワンポット合成

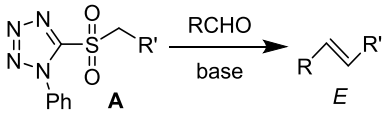
岐阜大学・工学部
○服部潤一郎・安藤香織

One-pot synthesis of Julia-Kocienski sulfides from alcohols and thiols

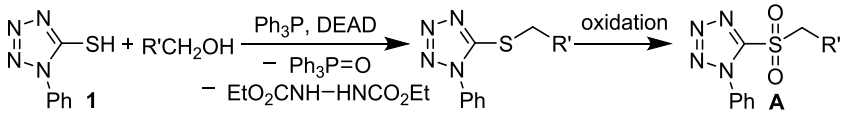
Junichiro Hattori*, Kaori Ando
Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University
Yanagido 1-1, Gifu 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

Julia-Kocienski reaction is a very efficient tool for direct alkene synthesis via metallated tetrazolylsulfones **A** with carbonyl compounds. When the reagents **A** are prepared from alcohols, the corresponding sulfides are generally prepared by Mitsunobu reaction (DEAD, Ph_3P). However, DEAD is expensive and the byproducts are sometimes difficult to be removed. Here we would like to show our results for the preparation of tetrazolylsulfides by mesylation of alcohols and the following reaction with thiol **1** and base in one pot procedure.

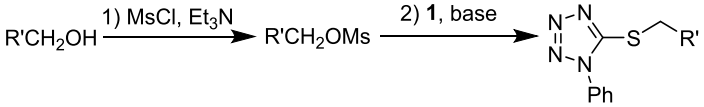
Julia-Kocienski 反応(式 1)は塩基存在下フェニルテトラゾリルスルホン **A** とアルデヒドを反応させて一段階で *E*-アルケンを得る反応で、生理活性物質の合成によく用いられている [1)]。この **A** をアルコールから合成する場合にはトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)などを用いる光延反応によりスルフィド化後、酸化するというのが一般的である(式 2)。しかし、この方法では高価な DEAD を必要とし、副生成物の除去が困難などの問題がある。本研究ではアルコールをメシル化体に変換後、化合物 **1** と塩基を用いてスルフィドを合成するという 2 段階反応をワンポットで行う実用的な方法を開発した（式 3)。アルコールのメシル化反応について検討した所、アルコールに対して MsCl 1.2 当量、Et_3N 1.3 当量、溶媒に THF を用いた時に短時間かつ高収率でメシル化体が得られた。メシル化体を用いるチオールのアルキル化反応では、**1** とメシル化体を THF 中 NaH や *t*-BuOK を用いて反応させれば高収率が得られることが分かった。この 2 つの反応をワンポットで行った。つまりメシル化反応を行ったフラスコに **1** と塩基を加えた所 *n*-ペンタノール **2a** やアリルアルコール **2b**, **2c**、ベンジルアルコー



(1)

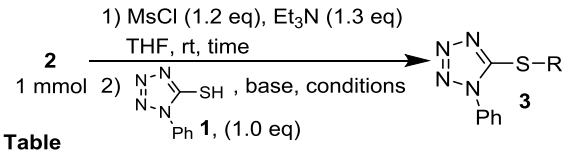


(2)



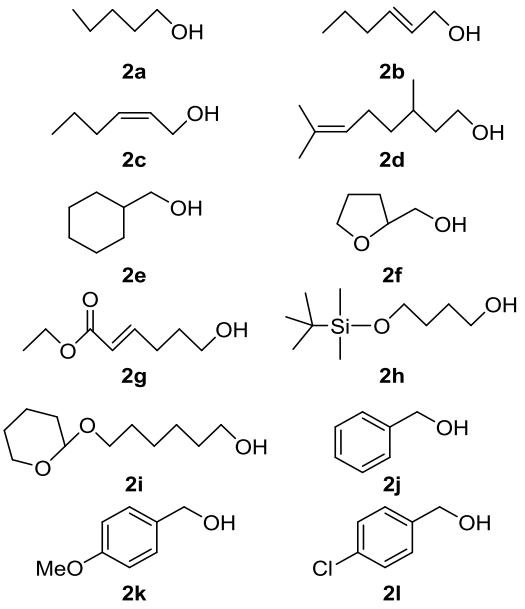
(3)

ル **2j-2l** では室温で反応が進行し対応するスルフィドが 84–96%の収率で得られた。α位に枝分かれのあるアルコール **2e**, **2f** の場合は塩基にカリウム–*t*–ブトキシドを用い reflux 条件で反応させたとき良好な収率が得られた。エステルやシリルエーテルなどの官能基があるアルコールでも良い収率が得られた。本研究で実験に用いたすべてのアルコールの結果を下の Table にまとめた。

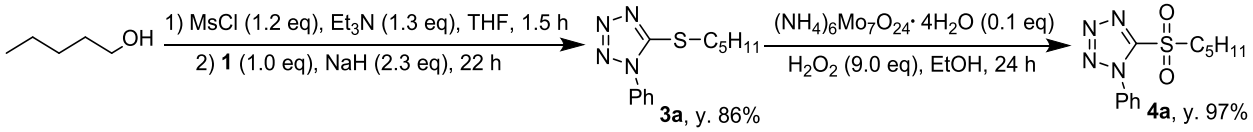


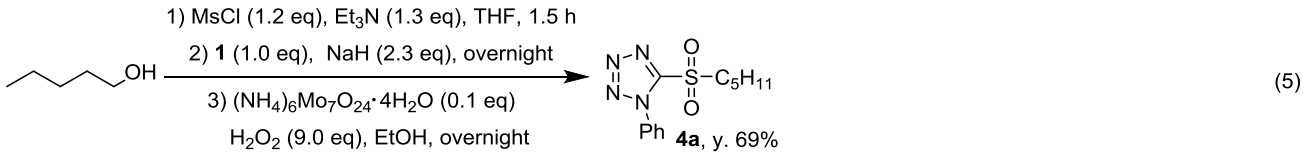
Table

entry	R-OH	time	base (eq)	conditions	yield
1	**2a**	1.5 h	NaH (2.3)	rt, 16 h	86
2	**2b**	2 h	NaH (2.3)	rt, 5 h	84
3	**2c**	1 h	NaH (2.3)	rt, 3 h	89
4	**2d**	1 h	NaH (2.3)	50 °C, 22 h	77
5	**2e**	1 h	*t*-BuOK (2.5)	reflux, 6 h	83
6	**2f**	1 h	*t*-BuOK (2.5)	reflux, 19 h	74
7	**2g**	1 h	NaH (2.3)	reflux, 5.5 h	75
8	**2h**	1 h	NaH (2.3)	50 °C, 7.5 h	84
9	**2i**	1 h	NaH (2.3)	reflux, 7 h	87
10	**2j**	1.5 h	NaH (2.3)	rt, 2 h	95
11	**2k**	1 h	NaH (2.3)	rt, 2 h	91
12	**2l**	1 h	NaH (2.3)	rt, 2 h	96



また *n*–ペンタノールのメシル化、スルフィド化、酸化の 3 段階反応をワンポットで行った所(式 5)、**4a** が 69% の収率で得られた。しかし、スルフィドを単離した後酸化を行う(式 4)反応の通し収率は 83%であり、2 段階で行ったほうが収率が高かった。





[参考文献]

1) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A *Synlett* **1998**, 26.

2P-09

新規 Julia-Kocienski 型試薬を用いる *Z*-1,3-ジエンの高選択的合成

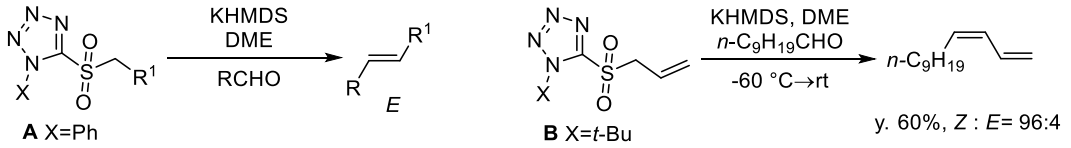
岐阜大学工学部
○杉山貴昭・浅野秀紀・安藤香織

Z-Selective synthesis of 1,3-dienes from new Julia-Kocienski reagents

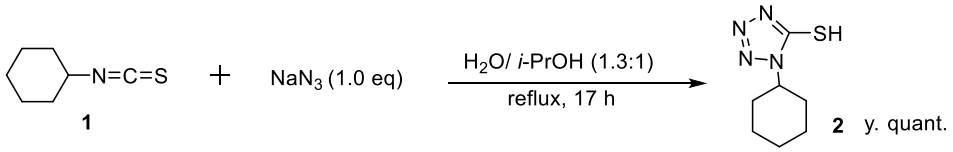
Takaaki Sugiyama*, Hideki Asano, Kaori Ando
Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University.
Yanagido 1-1, Gifu 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

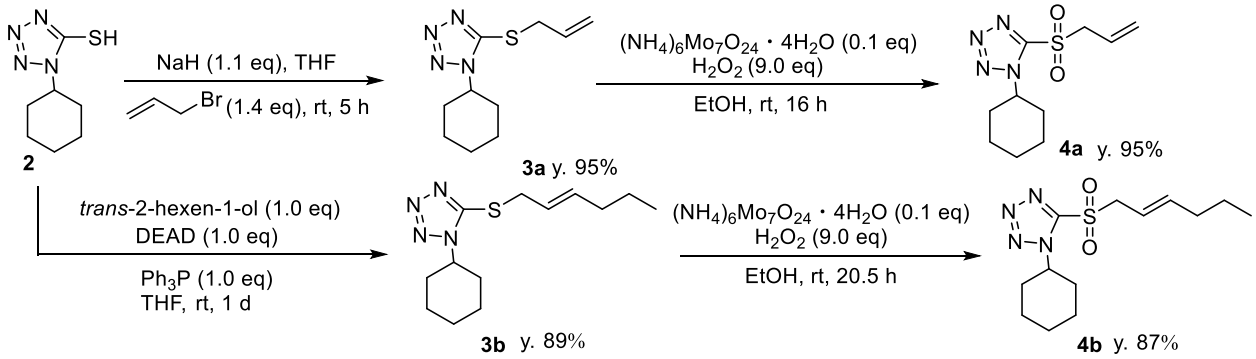
Julia-Kocienski reaction has been widely employed in the preparation of *E*-alkenes from aldehydes and 1-phenyltetrazolylsulfones **A**. When the *N*-substituent of the *S*-allyl reagent was changed to *t*-Bu, the reaction with *n*-decanal gave 3*Z*-1,3-tridecadiene selectively in a moderate yield. In this study, we prepared new Julia-Kocienski reagents for the practical way to construct 3*Z*-1,3-dienes from a variety of aldehydes. Both the terminal and internal 3*Z*-1,3-dienes can be prepared with high selectivity in high yields.

Julia-Kocienski 反応は塩基存在下テトラゾリルスルホン **A** (X=Ph) とアルデヒドから一段階で *E*-二置換アルケンを与える反応で、生理活性物質の合成によく用いられる。[1] 試薬の X を Ph から *t* -Bu に変えると R^1 がビニルの場合 *n*-デカナールとの反応で高い *Z* 選択性を示すと報告されているがこの 1 例のみで収率、試薬の合成にも問題がある。[2]

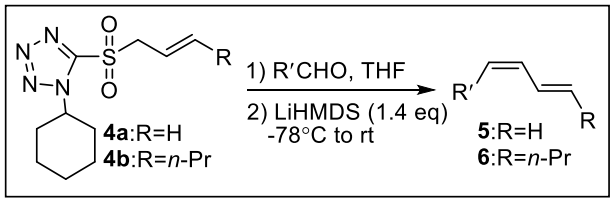


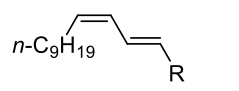
当研究室では立体選択的アルケン合成試薬の開発研究を行っている。その一環として実用的な 3*Z*-1,3-ジエン合成試薬の開発を行ったので報告する。シクロヘキシルイソチオシアネート **1** とアジ化ナトリウムから **2** を得た後、アリル化とモリブデン触媒による酸化反応を行いシクロヘキシル試薬 **4a** を得た。また、**2** と *trans*-2-ヘキセノールを DEAD を用いた光延反応により **3b** へ変換後、酸化して試薬 **4b** を得た。**4a**、**4b** どちらも高収率で合成することができた。



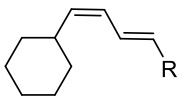


4a と *n*-デカナールとの反応において溶媒として THF, DME, DMF, CPME を、塩基に LiHMDS, NaHMDS を用いた所、DMF 中 NaHMDS を用いた場合を除いていずれも 92-98%の高い *Z* 選択性で 1,3-ジエンが得られた。収率は LiHMDS を用いた場合に高く、THF 中では 95:5 の *Z* 選択性、85%の収率が再現性よく得られた。尚、今回得られた化合物の多くは揮発性で低極性の化合物が多くペンタンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製を行った。この条件を用いて種々の脂肪族アルデヒドとの反応を行った所、75-92%の収率、92-97%の *Z* 選択性で 1,3-ジエンが生成した。芳香族アルデヒドとの反応では THF 中より DME 中での方が収率が高く 61-90%の収率、84-96%の *Z* 選択性が得られた。試薬 **4b** を用いる反応も同様に行い、内部 3*Z*-1,3-ジエンを得ることができた。脂肪族アルデヒドとの反応の時、**4a** から得られる **5** に比べ **6** の方が *Z* 選択性は低下した。芳香族アルデヒドとの反応の時は高い *Z* 選択性、収率で内部 3*Z*-1,3-ジエンを得ることができた。

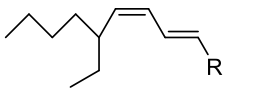




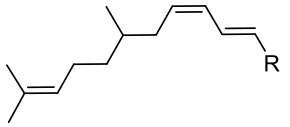
5a y. 85% *Z*:*E* = 95:5
6a 77% 85:15



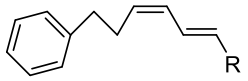
5b y. 85% *Z*:*E* = 92:8
6b 90% 91:9



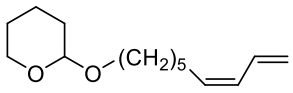
5c y. 92% *Z*:*E* = 96:4
6c 79% 93:7



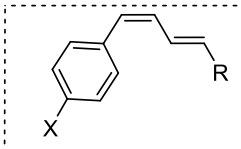
5d y. 84% *Z*:*E* = 96:4
6d 81% 90:10



5e y. 75% *Z*:*E* = 97:3
6e 78% 88:12



5f y. 80% *Z*:*E* = 95:5



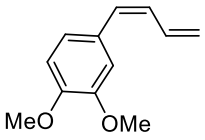
X=H
5g y. 76% *Z*:*E* = 93:7
6g 92% 96:4

X=Cl
5h y. 61% *Z*:*E* = 96:4
6h 93% 98:2

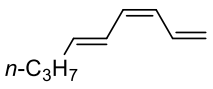
X=OMe
5i y. 90% *Z*:*E* = 91:9
6i 95% 95:5

X=F
5j y. 64% *Z*:*E* = 91:9

X=NO_2
6k y. 86% *Z*:*E* = 95:5



5l y. 89% *Z*:*E* = 84:16



5m y. 64% *Z*:*E* =97:3

【参考文献】

1) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

2) Blakemore, P. R.; Bell, A.; Kocienski, P. J. *Synlett* **2000**, 365.

2P- 10

リン酸触媒を用いるケチミンとピロールの不斉 Aza-Friedel-Crafts 反応

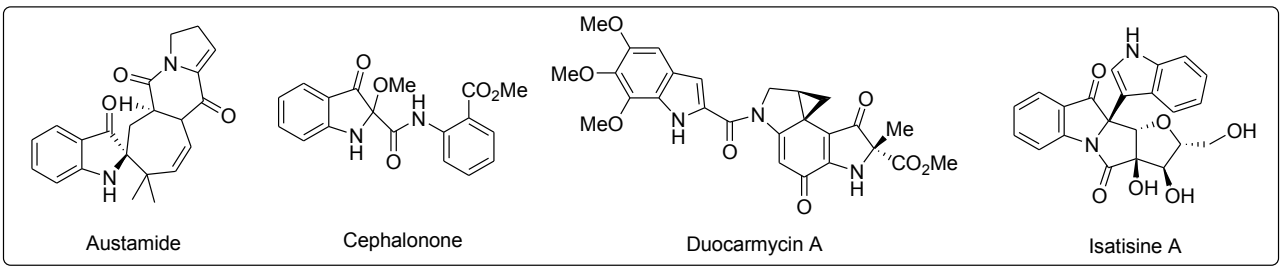
名古屋工業大学大学院工学研究科　未来材料創成工学専攻
○松田奈純・中村修一・小原睦代

Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction of Ketimines with Pyrroles Using Phosphoric Acid Catalysts

Nazumi Matsuda*, Shuichi Nakamura, Mutsuyo Ohara
Graduate School of Engineering Nagoya Institute of Technology
Gokiso, showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Chiral indoline-3-ones having quaternary chiral carbon center at the 2-position are an important class of synthetic targets, because they often exhibit a broad range of biological activities. Therefore, many synthetic strategies for chiral indoline-3-ones were developed. One of the efficient synthetic methods for chiral indoline-3-ones is enantioselective reaction of cyclic ketimines with some nucleophiles. However, there are only a few reports to challenge the difficulty in enantioselective Friedel-Crafts reaction of ketimines with pyrroles. We herein report the organocatalytic enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of cyclic ketimines with pyrroles using imidazoline-phosphoric acid catalysts.

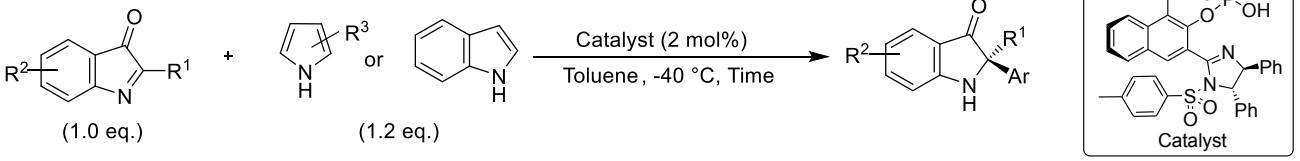
光学活性なインドリン−3−オンは、天然物の Austamide や抗癌剤の Cephalonone、Duocarmycin 及び Isatisine A の部分構造に含まれる非常に重要な骨格である。そのため近年、不斉触媒を用いる光学活性インドリン-3-オン類の不斉合成手法は数多く報告されている。しかし、2 位に四置換不斉炭素を有するインドリン-3-オン類は、立体的な嵩高さのために不斉合成が難しく、高立体選択的な合成反応はほとんど報告例がない。

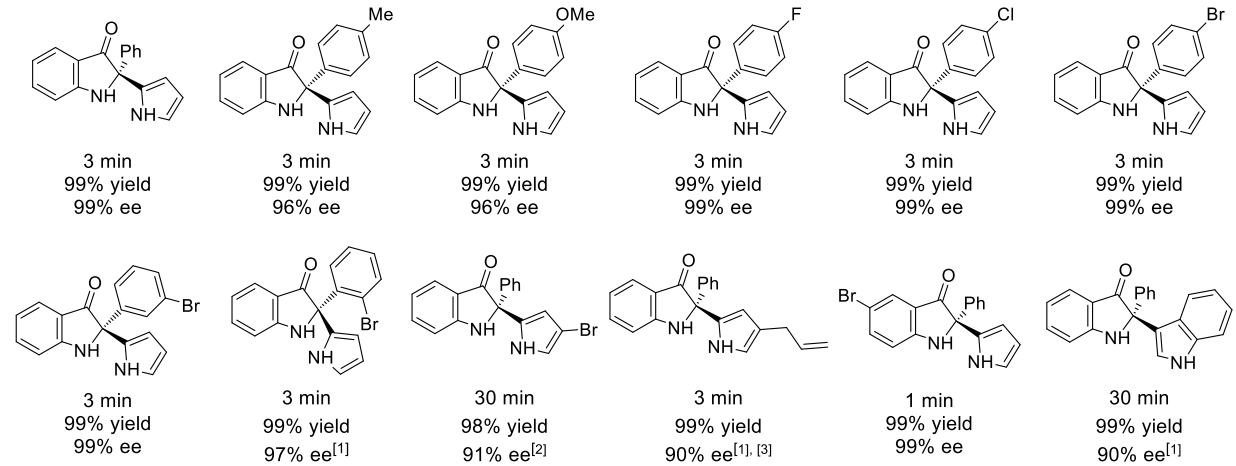


2 位に四置換不斉炭素を有する光学活性インドリン-3-オン類を合成する手法の一つとして、インドリン-3-オン由来の環状ケチミンと求核剤を反応させる手法が挙げられる。しかしながら、環状ケチミンに対して、求核剤としてインドールを用いた光学活性インドリン-3-オン類合成の報告例はあ

るものの、ピロールを用いた報告例はほとんどない。また、触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応はアトムエコノミーの観点から注目されている。そこで、今回、我々は、四置換不斉炭素を有するインドリン-3-オン類の不斉合成手法の開発を目指し、環状ケチミンへのピロールの触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応の検討を行った。

一方、これまでに当研究室では、イミダゾリン骨格に着目した不斉触媒の開発を行っており[1]、キラルリン酸触媒にイミダゾリン環を導入した新規イミダゾリン-リン酸触媒を開発している[2]。今回、ケチミンとピロールを適切な位置に固定化することでより高度な不斉場を実現できると考え、下図の光学活性リン酸触媒に対し 3,3'位にイミダゾリン基を導入した触媒を開発した。反応条件の最適化を行ったところ、トルエン溶媒中、下図の触媒 2 mol%存在下、−40 ºC で反応させたところ、四置換不斉炭素を有するインドリン-3-オン類を高収率、高立体選択的に得ることに成功した。また、さまざまな置換基を導入し、反応を検討したところ、いずれの基質でも高収率、高立体選択性を示した。





[1] At -78 °C. [2] At -60 °C. [3] Nucleophile (1.5 eq.) was used.

また、環状ケチミンに対し、窒素原子上を Cbz 保護したトリプタミンを反応させたところ、高収率、高立体選択的に抗 HIV 活性を有する Trigonoliimine C の前駆体と類似した化合物を得ることに成功した。更に反応スケールを上げる検討として、環状ケチミン 1 g を用い、同条件下で反応を行ったところ、四置換不斉炭素を有するインドリン-3-オンを 99%, 99% ee という高収率、高立体選択的に得ることにも成功した。[3]

[1] Nakamura, S., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 1062.
[2] Nakamura, S.; Ohara, M.; Koyari, M.; Hayashi, M.; Hyodo, K.; Nabisaheb, N. R.; Funahashi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4452.
[3] Nakamura, S.; Matsuda, N.; Ohara, M.; *Chem. Eur. J.* **2016**, asap (doi: 10.1002/chem.201601573)

2P- 11

分子内アリル位 C-H アミノ化反応による環状ウレア構築の立体選択性

名城大学　薬学部
○丹羽恵里佳・前川紗矢香・八橋有香里・久世恵梨子・鶴見浩人・西川泰弘・原　　脩

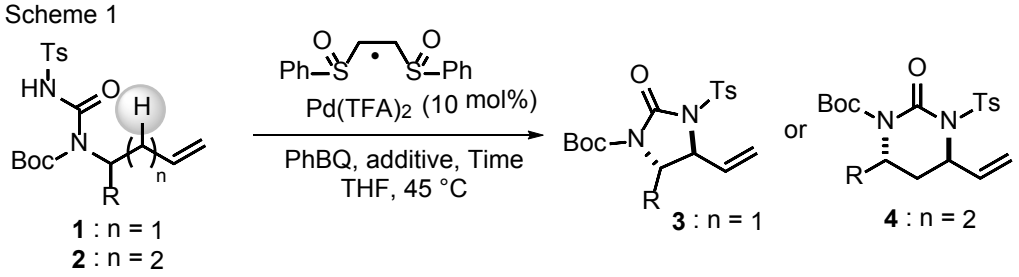
Diastereoselectivity of intramolecular allylic C-H amination for the preparation of cyclic ureas

Erika Niwa*, Sayaka Maegawa, Yukari Yatsuhashi, Eriko Kuze, Hiroto Tsurumi,
Yasuhiro Nishikawa, Osamu Hara
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
oshara@meijo-u.ac.jp

The cyclization of *N*-homoallylurea drivatives **1** bearing bulky group on the homoallylic position and *N*-bishomoallylureas **2** was proceeded with excellent diastereoselectivity to afford 1,2-*anti* and 1,3-*anti* cyclic ureas, respectively. To show the versatility of this method, we demonstrated allylic C-H amination of synthetically attractive substrates such as heptenylureas and homocrotylurea. As expected, in the cyclization of heptenylureas, a 7-membered cyclic urea was observed in moderate yield. Interestingly, a homocrotylurea was cyclized in good yield to afford a 6-membered cyclic urea as a sole product. Further investigation of bishomoallylureas bearing new chiral center on homoallylic position revealed that the stereochemistry of substituent on homoallylic position influences the diastereoselectivity.

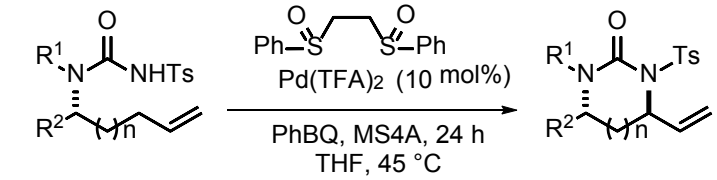
環状ウレアは生理活性化合物に広く見られる構造であるとともに、ジアミン類への前駆体となることから、医薬化学的にも合成化学的にも重要な構造モチーフである。最近我々は、*N*-ホモアリル及び *N*-ペンテニルウレア誘導体 **1**, **2** が、$Pd(TFA)_2$, ビススルホキシド配位子の組み合わせにより、π-アリル錯体を形成後、分子内環化が進行し環状ウレアが生成することを明らかとした[1]。この環化の際には、5 員環、6 員環形成いずれの場合にも 1,3-*anti* 体が優先的に得られた。しかもこれまで検討では、4 級炭素の構築や二重結合上の置換基が存在しても収率なく反応が進行しており、またこれらの環化体は加水分解後、1,2-、及び 1,3-ジアミンを与え、生理活性化合物の合成に有用と考えられる。今回、これまで検討していなかったアルケン側鎖の長さ、置換基の種類や立体配置の反応への影響、さらに環化の立体選択性などについて検討を行った。

Scheme 1



この環化反応では Pd(TFA)$_2$ (10 mol%)と (PhSOCH$_2$)$_2$ (10 mol%)を一定時間撹拌後、PhBQ (Phenyl benzoquinone) 存在下、THF 中 45 ℃に加熱することで反応を検討した（Table 1）。まず、ウレア *N* 原子上の置換基の影響を調査したところ、アルキル基やアミドでは反応は進行せず、この環化反応にはウレタン系の保護基がよいことが明らかとなった。次に環形成可能な大きさについて調査したところ、7 員環までの環化が確認されたが、6 員環、7 員環形成の際には MS4A の添加が必須であった。これまでところ、その効果については明らかとなっていない。一方、二重結合末端にアルキル基を有した化合物では、π-アリル錯体を形成すれば、2 種類の環形成が可能と考えられる。

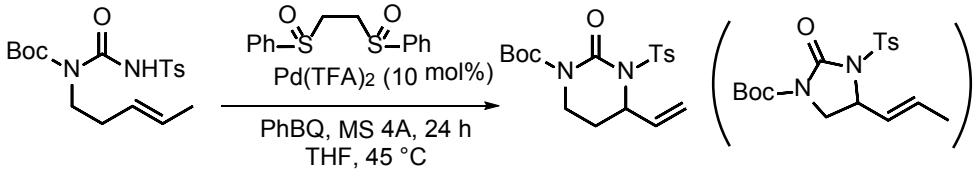
Table 1



Entry	n	R^1	R^2	yield (%)
1	1	CO_2t-Bu	Me	80
2	1	COMe	Me	-
3[a]	0	CO_2t-Bu	H	93
4	1	CO_2t-Bu	H	86
5	2	CO_2t-Bu	H	46

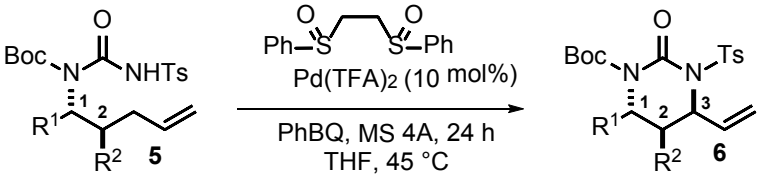
[a] This rxn was carried out in the absence of MS4A.

Scheme 2



興味深いことに、5 員環、6 員環いずれも環形成可能な基質にもかかわらず、6 員環のみが確認され、5 員環の形成はなかった(Scheme 2)。次に連続した不斉中心の構築を考慮し、アミノ酸から誘導したウレア **5** を種々合成し、環化反応を検討した(Table 2)。1,2-*anti* 体 **5** を基質として用いた場合、R^1 の置換基の種類によらず、良好な収率で、しかも高いジアステレオ選択性で 2,3-*syn* 環化体 **6** が得られた。R^2 の水酸基の保護基としては、ベンジル基や MOM 基と行った立体障害の少ない保護基が良好な収率で反応が進行した。一方、1, 2-*syn* 体 **5** を基質とした場合、収率の低下が見られ、その選択性も逆転し 2,3-*anti* 体が優先的に得られることが明らかとなった。

Table 2



Entry	R^1	R^2	yield (%)	*dr* (2,3 - *syn* : *anti*)
1	*i*-Pr	H	83	> 95 : 5
2	*i*-Pr	OMOM	72	> 95 : 5
3	$PhCH_2$	OMOM	78	> 95 : 5
4	*i*-Bu	OMOM	77	> 95 : 5
5[a]	*i*-Pr	OMOM	46	38 : 62

[a] *1,2-Syn compound was used in the place of 1,2-anti.*

本発表ではこの他の基質も含め、立体選択性などについて併せて報告する。

1）Nishikawa, Y.; Kimura, S.; Kato, Y.; Yamazaki, N.; Hara, O. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 888-891

2P－12

カルボニル化合物の溶液中での挙動の NMR による追跡研究

広島工業大学生命学部[1]，室蘭工業大学大学院工学研究科[2]
○平賀良知[1]・庭山聡美[2]

NMR studies of the behaviors of carbonyl compounds in solutions

Yoshikazu Hiraga *[1], Satomi Niwayama[2]
[1] Department of Food Sciences and Biotechnology, Hiroshima Institute of Technology
2-1-1 Miyake, Saeki-ku, Hiroshima 731-5193, Japan
y.hiraga.65@it-hiroshima.ac.jp
[2] Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology
27-1, Mizumoto-cho, Muroran, Hokkaido, 050-8585, Japan
niwayama@mmm.muroran-it.ac.jp

Carbonyl compounds are known to form aggregates by intermolecular forces, such as hydrogen bonding and dipole-dipole interaction, etc. in a solution. Therefore, ^{13}C NMR spectroscopic studies were performed for camphor and a half-ester in various solvents for observation of their behaviors in solutions. Further studies were also performed for the evaluation of their interaction with a surfactant, sodium dodecyl sulfate (SDS).

温度や濃度が不均一な溶液中では表面張力も不均一となり、特に大規模の反応装置ではそのパターンによっては重要な役割を果たす場合がある。カルボニル基を含む化合物は，溶液中において，水素結合や双極子－双極子相互作用などに起因する分子間相互作用により会合状態を形成することが知られている。そこで，カルボニル基を有する化合物が溶液中でどのような会合状態を形成しているのかを解明するため，カルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトに着目し，極性の異なる溶媒中での挙動ならびに表面活性剤との相互作用を ^{13}C NMR を用いて追跡した。

はじめに，水溶液中で表面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム（SDS）とカンファーとの相互作用を調査した。水溶液中での SDS 濃度とカンファーのカルボニル炭素との相関を調べた。1) その結果，SDS 濃度の増加に伴ってカンファーのカルボニル炭素の化学シフトの高磁場シフトが観測された（図１）。このことは，カンファーが，SDS が形成するミセル中に取り込まれることに

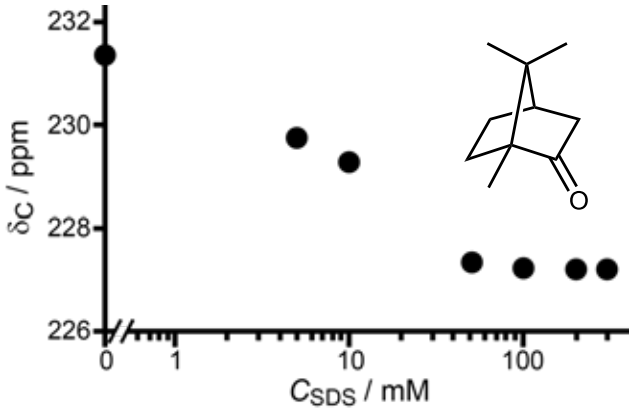


図１　カンファーのカルボニル炭素の化学シフトと SDS の濃度との相関

よって，カンファー分子の周りの状態が SDS の炭素鎖との相互作用によって，疎水性となったためと考えられた。そこで，様々な有機溶媒中でのカンファーのカルボニル炭素の化学シフトと有機溶媒の極性パラメーター（E_T^N）との相関を調べた（図２）その結果，溶媒の極性が低くなるにつれて，カルボニル炭素が高磁場シフトした。したがって，カンファーは，SDS が形成するミセル中に取り込まれることによって，疎水性の環境となったことが示された。

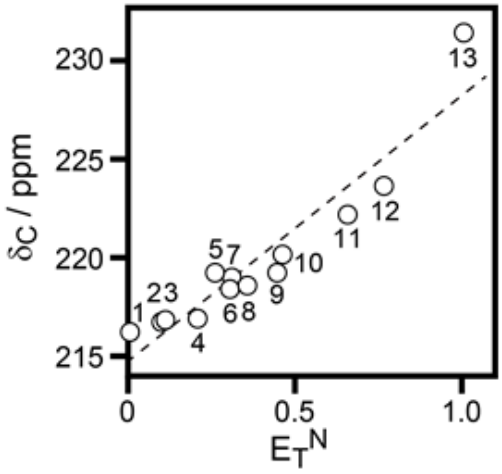


図２　カンファーのカルボニル炭素の化学シフトと溶媒の極性との相関
1 = cyclohexane, 2 = toluene, 3 = benzene, 4 = THF, 5 = $CHCl_3$, 6 = pyridine, 7 = CH_2Cl_2, 8 = acetone, 9 = DMSO, 10 = MeCN, 11 = EtOH, 12 = MeOH, and 13 = H_2O.

次に，分子内にエステル基とカルボキシル基を有するノルボルナジエンハーフエステル[2]を用いて，有機溶媒および水中でのカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトの挙動を比較した。カルボキシル基のカルボニル炭素はベンゼン中ではエステル基のカルボニル炭素より高磁場に観測されたが，溶媒の極性が高くなるにつれて大きく低磁場シフトした（図３(a)）。一方，カルボキシレートのカルボニル炭素は，エステルのカルボニル炭素に比べて，いずれも低磁場に観測された。また，溶媒の極性が高くなるにつれて，低磁場シフトが観測された（図３(b)）。このことは，溶媒の極性が高くなるにつれて，カルボキシレートのカルボニル炭素の電子密度が減少したと考えられる。現在，ハーフエステルのカルボキシレート体と SDS との混合溶液中でのカルボニル炭素の挙動について調査している。

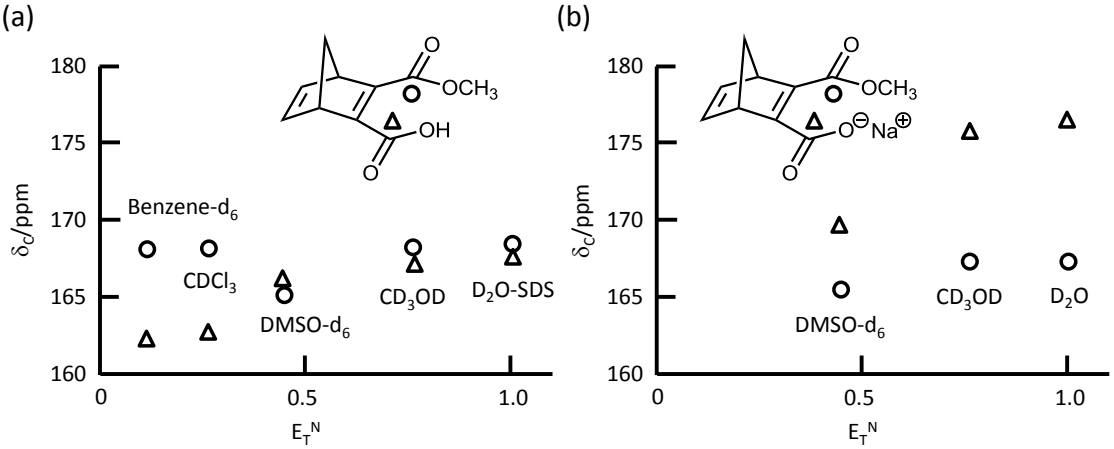


図３　ノルボルナジエンハーフエステルのカルボニル炭素の化学シフトと溶媒の極性と

1) S. Nakata, R. Tenno, A. Deguchi, H. Yamamoto, Y. Hiraga, S. Izumi, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **466**, 40-40 (2015).

2) S. Niwayama, *J. Org. Chem.*, **65**, 5834-5836 (2000).

2P－13

酵素電極を用いた電解還元反応によるキラル化合物の製造

[1]ＪＮＣ株式会社、[2]奥羽大学・薬
○櫻井伸樹[1]・田中恵理[2]・東條直樹[2]・吉田健太郎[2]・小野哲也[2]・柏木良友[2]

Production of chiral compounds by electroenzymatic reduction using electrode immobilizing enzyme.

Nobuki Sakurai[1]*, Eri Tanaka[2], Naoki Toujou[2], Kentarou Yoshida[2], Tetsuya Ono[2], Yoshitomo Kashiwagi[2]

[1]JNC Co., Ltd. 2-2-1 Otemachi, Chiyoda-Ku, Tokyo, 100-8105, Japan
[2]School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University
31-1 Misumido, Tomita-machi, Koriyama, Fukushima, 963-8611, Japan
n.sakurai@jnc-corp.co.jp

A polymers-coated graphite felt electrode immobilizing all bioelectrochemical reaction components of PQQ, NADH, diaphorase and alcohol dehydrogenase in the domain of the polymers layer was applied to reduce electrocatalytically amino acids with high current efficiency and high optical purity. Using enzymes for manufacturing application, there is one of a big deficit to add coenzyme to continue reaction. However, substrate reduction reaction and coenzyme regeneration reaction can occur simultaneously on this electrode. So, this electrode expands the possibilities for industrial use of enzymes. Addition to stereospecific amino acids reduction, we are able to asymmetric reduction of carbonyl compounds with this electrode.

キラル化合物は医薬品や農薬などの合成中間体として広く用いられており、その合成方法については多くの研究がなされている。酸化還元酵素は立体特異的に酸化還元反応を触媒することからキラル化合物の合成には非常に適した触媒であると言える。酵素により触媒される酸化還元反応には基質との間で直接電子やプロトンの授受を行う補酵素と呼ばれる化学物質が必要であり、反応を持続させるためには基質量に見合った量の補酵素が必要である。しかしながら、一般的に補酵素は高価であるため、目的物質を大量に製造する際にはコスト的に不利である。この問題を解決するために我々は、電気化学的手法を用いて目的の反応と補酵素の再生反応をカップリングさせることを考えた。そして、酸化還元酵素としてアルコール脱水素酵素（ADH）、補酵素としてニコチンアミドアデニンジヌケレオチド（NADH）、補酵素再生のための酵素としてジアホラーゼ（DH）、および電子伝達メディエーターとしてピロロキノリンキノン（PQQ）を固定した PQQ−酵素複合固定化電極を作製し、キラル化合物製造への利用について検討を行った。

PQQ−酵素複合固定化電極と対極を、ギ酸を含む溶液に浸し－0.65V vs. SCE の電位で電解反応を行ったところ、ギ酸は ADH により定量的にメタノールに還元され、ギ酸が完全に消費されるまで

反応は進行した。この結果から、ギ酸のメタノールへの還元反応と、それにより消費されたNADHの再正反応が同時に進行していることが明らかとなり、酵素の産業利用へのコスト的問題を解決できる可能性が示された。また、基質としてD,L-アミノ酸混合物を用いた場合、L体のみがエナンチオ選択的に2-アミノアルコールに還元されるとともに、D体は未反応のまま回収された。この結果、PQQ-酵素複合固定化電極はラセミ体の光学分割に利用可能であることが示された。

さらに我々はPQQ-酵素複合固定化電極を用いた電解還元反応により、カルボニルの不斉還元、および二酸化炭素のメタノールへの還元にも成功している。

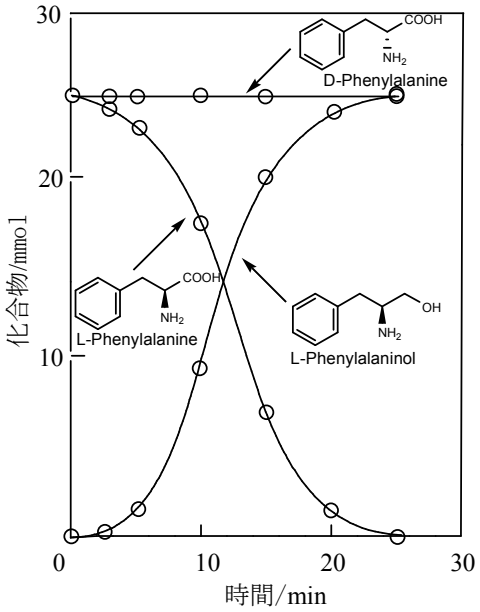


図１．L-フェニルアラニンの電解還元

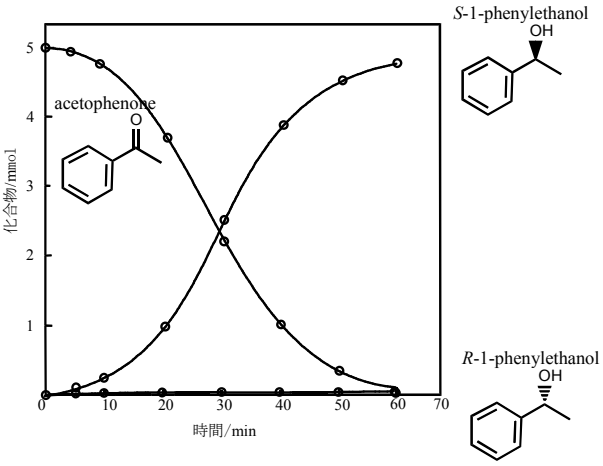


図２．アセトフェノンの不斉還元

表．アミノ酸の電解還元反応まとめ

基質	電解時間 (min)	電流効率 (%)	生成物 (収率(%) %cc)	回収物 (回収率(%) %cc)
D,L-Phenylalanine	30	99.3	L-Phenylalaninol (99.2 99.5)	D-Phenylalanine (99.5 99.5)
D,L-alanine	30	99.1	L-alaninol (99.0 99.5)	D-alanine (99.5 99.5)
D,L-Valine	30	99.2	L-Valinol (99.5 99.5)	D-Valine (99.3 99.5)
D,L-Proline	30	99.5	L-Prolinol (99.2 99.5)	D-Proline (99.5 99.5)
D,L-2-Phenylglycine	30	95.0	(S)-Phenylglycinol (99.5 99.5)	D-Phenylglycine (99.2 99.5)

2P- 14

ペンタフルオロスルファニルピリジン基導入試薬の開発

[1]名工大院工, [2]宇部興産(株)
○高田大裕[1]・Das Prajwalita[1]・徳永恵津子[1]・松崎浩平[1]・斎藤記庸[2]・柴田哲男[1]

Synthesis of Novel Pentafluorosulfanylpyridine Aryliodonium Reagents and Their Application for Pentafluorosulfanyl-heteroarylation

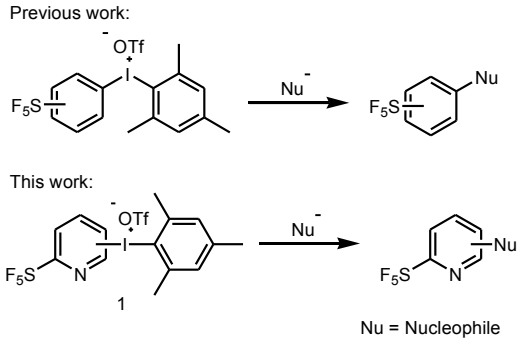
Masahiro Takada[1]*, Prajwalita Das[1], Etsuko Tokunaga[1], Kohei Matsuzaki[1], Norimichi Saito[2], Norio Shibata[1]
[1]Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology,
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555, Japan
[2]Pharmaceutical Division, Ube Industries, Ltd.,
Seavans North Building 1-2-1 Shibaura, Minato-ku, Tokyo 105-8449, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Compounds having pentafluorosulfanyl (SF_5) group have attracted much attention in recent years due to their potential utilities for bioactive compounds, liquid crystals, and organic semiconducting materials. The SF_5 is known as “super CF_3” because of its larger steric hindrance and more electron negativity than those of CF_3. Despite its potential, the method for introducing SF_5 group into organic compounds is very rare. We report herein the novel hypervalent iodine reagents for SF_5-heteroarylation. Unsymmetrical diaryliodonium reagents having SF_5-pyridine have been synthesized in good yields and they were found to be efficient electrophilic reagents for carbon and heretocentered nucleophiles.

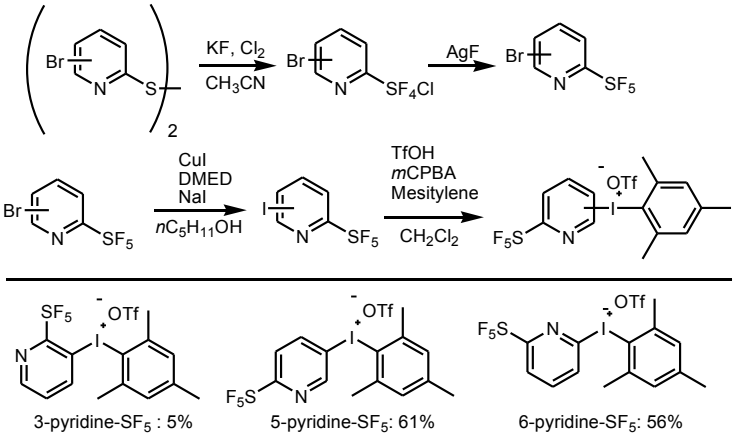
フッ素官能基を含む化合物は医農薬分子や液晶分子など様々な用途があり、フッ素の簡便かつ汎用性の高い導入方法を開発することは重要である。その中でも近年注目されている官能基にペンタフルオロスルファニル(SF_5)基がある。SF_5基は硫黄原子に 5 つのフッ素原子が結合した超原子価の硫黄構造をもつ。ニトロ(NO_2)基に匹敵する強力な電子求引基であり、さらにNO_2基とは真逆の高い脂溶性基としても知られている。また医農薬の探索研究分野で既に多用されているトリフルオロメチル(CF_3)基と比較すると、立体的によりかさ高く電子求引力も高いことから“スーパーCF_3基”とも呼ばれ、親化合物に導入することで生理活性に劇的な変化をもたらすことが期待されている。しかしながら、直接的にSF_5基を化合物へ導入する方法は未開拓の分野であり、合成素子として市販されているものは数少ない。そこで、当研究室ではSF_5アリール基を有する超原子価ヨウ素試薬の開発に着手しその導入反応について過去に報告している。[1)]今回、その応用研究として、SF_5ヘテロアリール基であるSF_5-ピリジン基の導入試薬の合成について検討を行った。(Scheme 1)

まずは、SF_5-ピリジンの合成を行った。ジスルフィドを調製後、四フッ素塩素化により四フッ素塩素化硫黄ピリジン体を得た。さらに、ハロゲン交換およびヨウ素化によってヨードピリジン-2-SF_5

体を合成した。次に、酸化条件のもとメシチレン化を行うことで、3 位、5 位、6 位のヨード-2-SF_5-ピリジン基導入試薬を合成することに成功した。(Scheme 2)



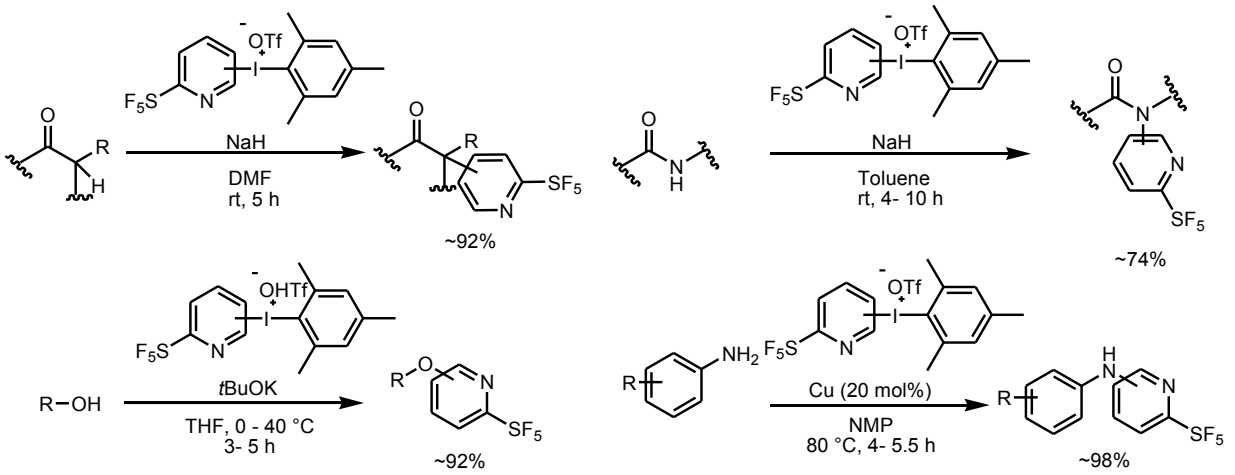
Scheme 1; (a) SF_5-arylation reported by our group.
(b) SF_5-heteroarylation using novel reagents.



Scheme 2; Synthesis of the pyridine-SF_5 aryliodonium reagents.

SF_5-ピリジン基を有するジアリルヨードニウム塩型試薬を合成したあと、求電子的に SF_5-ピリジン基を様々な基質へ導入する手法の検討を行った。β-ケトエステル類やアミド類との反応では塩基存在下、室温で簡便に SF_5-ピリジン基の導入に成功した。アルコール類に対しする導入反応では、反応条件を最適化することで良好な収率で目的物を合成することができた。

一方、従来法を用いてアミンアリール基を導入するには反応系を高温で加熱する必要があり厳しい条件での反応が必要であり研究の余地があった。そこで今回、本試薬と塩基、銅を用いることで温和な条件での SF_5-ピリジン基導入を良好な収率で達成した。(Scheme 3)



Scheme 3; SF_5-heteroarylation of C, N, O nucleophiles

他の求核剤との反応についても各種検討したので、ポスター発表で合わせて報告する。

[Reference]

1) N. Shibata et al. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3038.

2P- 15

パラジウム触媒を用いたカルボニル化合物の簡便な還元法

豊田工大
○細川さとみ・寺本一季・本山幸弘

Palladium-Catalyzed Facile Reduction of Carbonyl Compounds

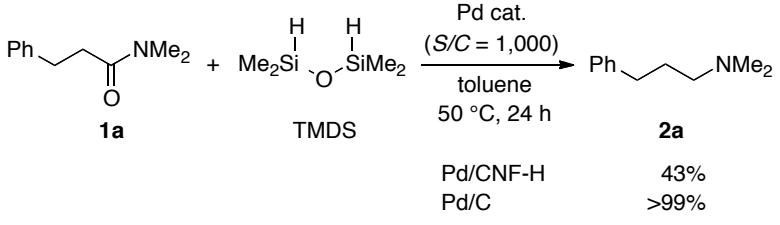
Satomi Hosokawa*, Kazusue Teramoto, Yukihiro Motoyama
Technology, Toyota Technological Institute, Tempaku, Nagoya, 468-8511, Japan
motoyama@toyota-ti.ac.jp

The combination of commercially available palladium on carbon (Pd/C) with 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMDS) was found to be an effective catalyst system for the production tertiary amines by deoxygenative silane-reduction of carboxamides. The reaction proceeded under mild conditions and facile removal of both the metallic species and silane residues can be achieved by simple extraction. Detailed mechanistic studies of the present Pd/C–TMDS system revealed that the catalytically active species is the soluble palladium colloids leached from the palladium particles on the carbon support by treating with TMDS, and carboxamides, amine products, and TMDS act as a stabilizer for the generated palladium colloids in solution.

アミド化合物を還元して得られるアミン類は合成中間体や溶媒など様々な用途があることから，実験室レベルのみならず工業的にも重要な反応である．一般にアミド化合物のアミンへの還元反応には広範にボラン化合物やアルミニウム反応剤が用いられているが，その禁水性ならびに発火性，さらには副生する還元剤残渣と生成物の分離における困難さから，特に大量スケールでの合成において改善が求められている．近年になって，還元剤に安定なヒドロシランを用いた触媒的反応が多数報告されているが，これらは均一系の錯体触媒を用いることが多く，担持型金属粒子を用いた反応例はほとんどない．

これまでに当研究室では，表面微細構造が制御された炭素ナノ繊維(CNF)に担持した金属ナノ粒子(M/CNF)を合成し，これらが芳香環やニトロ基の水素化反応において市販の活性炭担持触媒と比較して高活性かつ高い再利用性を示すことを報告している.[1] 一方，アミド化合物のシラン還元において安価な 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMDS)を用いると，市販の活性炭担持パラジウム(Pd/C)の方が M/CNF よりも高い触媒活性を示すこと，本触媒系は多様な溶媒が適用可能であることを見出している.[2]

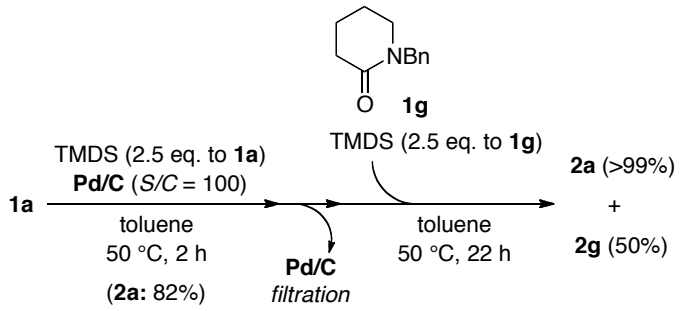
今回，本 Pd/C-TMDS 系における反応について，特に反応のスケールアップやアミン化合物の簡便な単離手法，および反応機構について報告する．

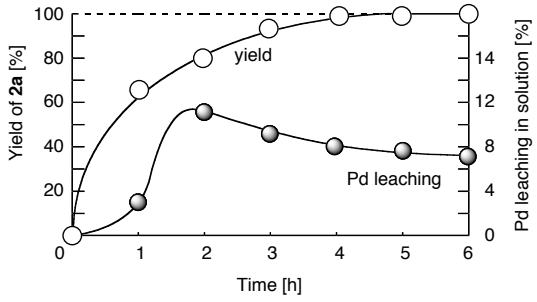


まずグラムスケールの反応を検討した．反応はジヒドロシンナムアミド **1a** (*ca.* 10 mmol)と Pd/C 触媒(0.1 or 0.5 mol%)のトルエン溶液(20 mL)に 2.5 当量の TMDS を加え，50 度で撹拌して行った．反応が終了した後に反応溶液を水に注ぎ，得られた混合溶液をセライトで濾過して触媒を分離した．その後に塩酸を加えて有機層を分離し，引き続き水酸化ナトリウム水溶液で処理することで，シラン残渣を含まない高純度のアミン **2a** が高い収率で得られた．なお，原子発光分析から，生成物中における Pd 残渣は観測限界以下であった．

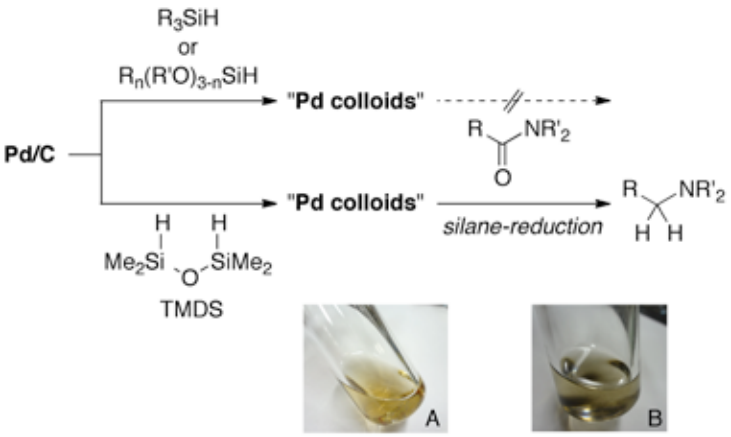
S/C	**1a** [mmol]	time [h]	yield [%]
500	10.01	6	98 (1.61 g)
1,000	9.74	24	89 (1.42 g)

次に，本触媒反応の機構について検討した．一般に金属塩や金属錯体にヒドロシランを作用させるとコロイド状の金属種が生成する場合があることが知られている.[3] 実際に反応溶液は Pd コロイドを示唆する黄茶色を呈していたため，まず **1a** の反応途中で Pd/C 触媒を分離し，その後に新たな基質 **1b** を加えて反応を継続した．その結果，アミン **2a** の増加と共に，新たに **2b** の生成が確認された. さらに原子発光分析を用いて溶液中における Pd 量を測定したところ, 用いた Pd/C 上の 7–10% に相当する Pd 種が担体から溶出していることが明らかとなった．





また，本反応ではアルキルおよびアルコキシモノシランでは全く反応が進行しない．しかしながら，これらのシランを用いても溶液中に Pd コロイドが溶出していることが原子発光分析から確認され，TMDS は還元反応そのものに必須であることも明らかとなった．なお，反応系中に溶出した Pd コロイドは不活性雰囲気下では安定であるが(写真 A)，空気に曝すと数分で黒色の不溶性沈殿物が生成し(写真 B)，溶液中の Pd 量はほとんど検知できなくなる．そのため，反応生成物中への Pd の混入が防げたものと考えられる．詳細は講演時に述べる．



1 a) Y. Moytoyama, S.-H. Yoon, H. Nagashima, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2009**, *67*, 724-734.
b) Y. Moytoyama, S. Hosokawa, *TANSO* **2015**, *266*, 35-40.

2 S. Hosokawa, K. Teramoto, Y. Motoyama, *IKCOC-13 (Kyoto)* **2015**, PB(C)-32.

3 L. N. Lewis, N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7228-7231.

2P-16

QbD(Quality by Design)アプローチに基づく
効率的な頑健性評価テストとデザインスペースの活用

クロムソードジャパン株式会社
○小西一豪・Sergey Galushko

Automated Robustness Study to Develop the Design Space Based on QbD, Quality by Design Approach

Kazuhide Konishi*, Sergey Galushko
ChromSword Japan Co. Ltd.
1-10-10, Nihonbashi Muromachi, Chuo-ku, Tokyo, 330-0064, Japan
info@chromsword.co.jp

Recently, the procedure of HPLC method development based on Quality by Design, QbD approach is recognized to develop more robust HPLC condition in the manufacturing process in pharmaceutical industry. However, the QbD approach in the HPLC method development is required cumbersome process such as DOE experiments with various HPLC parameters, statistical analysis and design space development. In this presentation, automated robustness software, AutoRobust to efficiently perform robustness study for the statistical analysis of HPLC experiments results and the development of design space could be introduced.

昨今、医薬品の製造プロセス確立にQbD(Quality by Design)アプローチを活用した手法が注目されている。HPLCのメソッド開発においても、製造プロセスの初期段階からQbDアプローチを用いた分析法の確立が推奨されている。

しかし、QbDアプローチを活用した分析法の開発では、多数の可変パラメータ（流速、カラム温度、溶媒条件、グラジエントポイント、注入量、平衡化時間など）を変化させた実験計画法の策定、HPLCを用いたそれらの分析、分析結果の統計的解析、デザインスペースの構築など一連の複雑な作業が必要である。しかもこれら作業はかなりの時間がかかるだけでなく、データの統計的解析などの知識・テクニックなどがある程度必要なこと、HPLCの条件設定をマニュアルで行うことによるヒューマンエラーの発生をなくさなければならないことなど、ルーチン作業に落とし込むには煩雑でしばしば実験者を悩ましているのが現状である。

本発表では、HPLCのメソッド開発支援ソフトであるクロムソードソフトウェアの一つである自動頑健性評価テストソフトウェア、AutoRobustを用いた、効率的な頑健性評価テストと、その結果から自動で構築されるデザインスペースの活用を紹介する。

2P- 17

リン原子を活用したイソクロマン及びベンゾオキサジン誘導体の合成

[1]近畿大薬、[2]阪大院薬
前川智弘[1]・○山本晃平[1]・大竹和樹[2]・中村光[1]・藤岡弘道[2]

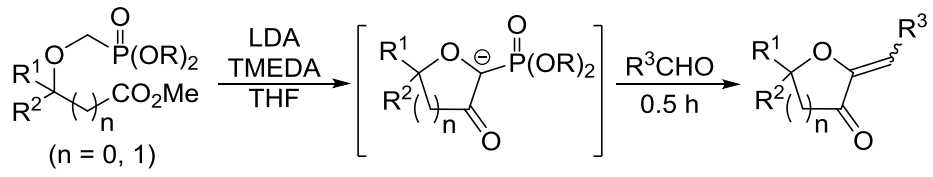
Synthesis of isochroman and benzoxazine derivatives utilizing phosphonate group

Tomohiro Maegawa[1], Kouhei Yamamoto[1]*, Kazuki Otake[2], Akira Nakamura[1],
Hiromichi Fujioka[2]
[1]School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University
3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka 577-8502, Japan
[2]School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

The synthesis method of two types of 6-membered heterocyclic compounds has been developed for the expansion of *O,P*-acetal utility. This transformation proceeded by the sequential reaction of intramolecular cyclization between methylene unit of *O,P*-acetal and its electrophile moiety (ester or protected carbamate) followed by Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction. We herein reported the synthesis of isochroman derivatives and benzoxazine derivatives as well.

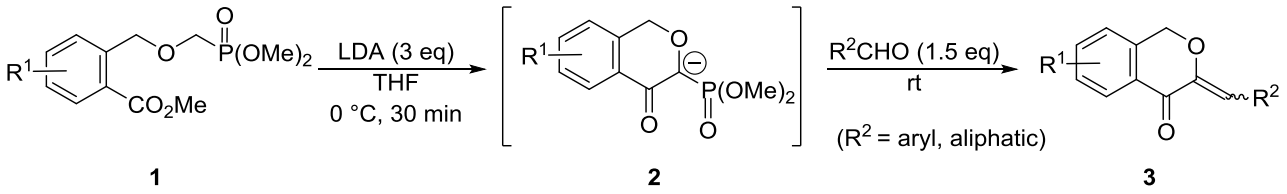
我々の研究室では、アセタールを利用した新規反応の開発研究を行っており、特に *O,P*-アセタールの反応性に着目している。*O,P*-アセタールを利用した反応はあまり知られておらず、これまでにアセタールを出発原料とする簡便な *O,P*-アセタールの合成と、様々な官能基への変換反応を報告している。[1)]

最近 *O,P*-アセタールの性質を連続して活用する複素環合成反応を開発した（Scheme 1）。[2)] すなわち塩基性条件下、*O,P*-アセタールとエステル部位で分子内環化を行い、続いてアルデヒドを加え HWE 反応を行うことで、ワンポットで複素環を構築できる手法である。本手法により合成が難しいオキセタン類など、4 員環および 5 員環複素環化合物の合成が可能である。



Scheme 1. Synthesis of heterocycles from *O,P*-acetal

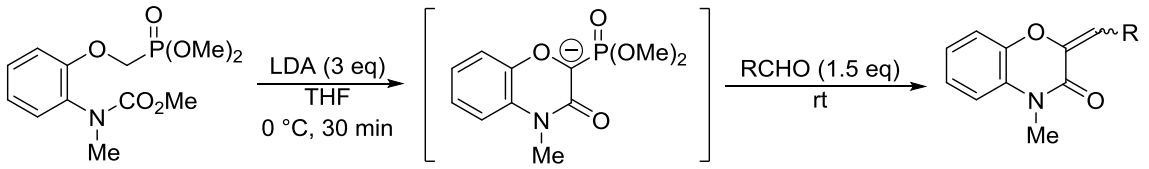
今回、本手法の更なる適応範囲拡大を目指し 6 員環複素環化合物の合成について検討した。*O,P*－アセタール **1** を基質とし、氷冷下で LDA を加え反応を行うと、環化反応が進行した **2** の生成が確認できた。続いて単離することなくアルデヒドを加え HWE 反応を行うことで、収率良くイソクロマン誘導体 **3** をワンポットで得ることができた（Scheme 2）。種々の **1** 及びアルデヒドを用いても良好な収率で反応は進行した。



1 **2** **3**

Scheme 2. Synthesis of isochroman derivatives.

また、分子内の求電子部位をエステルからカルバメートに換え、6 員環の含窒素複素環合成への応用について検討した（Scheme 3）。この手法により得られるベンゾオキサジン環は生物活性化合物中に見られる骨格で、近年もいくつか合成法が報告されている。



4 **5** **6**

Scheme 3. Synthesis of benzoxazine derivatives.

カルバメートの N－H 結合がある場合、期待通りに環化反応が進行しなかったが、メチル基で保護した *O,P*－アセタール **4** を用い反応を行うと首尾よく環化反応が進行し、ベンゾオキサジン類 **6** を良好な収率で合成することができた。

本手法で得られる複素環化合物は二重結合を足がかりとしたさらなる修飾も可能だと考えられ、ビルディングブロックとしての活用や本手法を用いた生物活性化合物の合成を検討中である。

引用文献

1）*Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3976-3978.

2）*Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4798-4801.

2P- 18

プロセス化学における金属スカベンジャーの活用

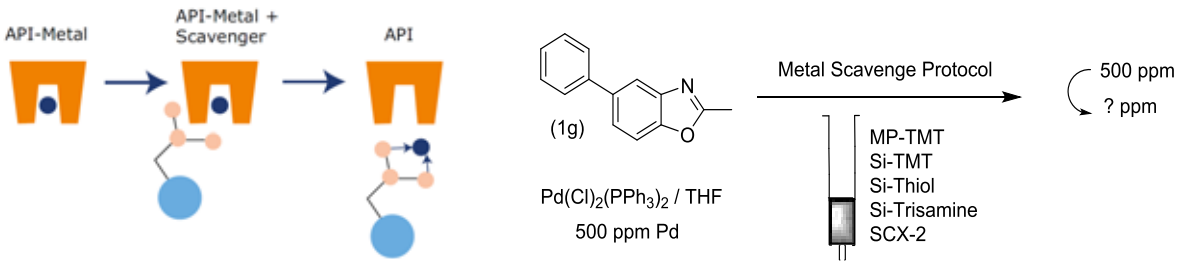
バイオタージ(株)
○熊倉史雄・Geoff Davies・Sunil Rana

Metal Scavengers in Process Chemistry : An Investigative Study

Fumio Kumakura*, Geoff Davies, Sunil Rana
Technical Support Dept, Biotage Japan, Ltd.
Mantomi BLDG 2. 6F, 1-14-4, Kameido, Koto-ku,Tokyo, Japan
japan_info@biotage.com

Process development chemists are under increasing pressure to deliver compounds faster. Utilization of synthetic routes developed in late lead optimization is becoming more widespread as the desire to efficiently confirm pre-clinical compounds has increased. Catalytic reactions using precious metals such as Pd, Pt, Ru and Rh, are becoming more popular in industrial synthesis. However, limits for residual metal in final products/APIs, by FDA and EMEA (with recent ICH Q3D guidance), are becoming increasingly challenging to meet.
This case study illustrates a scavenger screen, for palladium removal, and presents an example scale-up.
We present these key findings, also comparing the application of carbon vs. commercially developed metal scavengers for removal of palladium and subsequent recovery of product.

近年のプロセス化学においては、より迅速な化合物製造が求められている。そのため、Pd, や Pt, Ru, Rh などの金属触媒を用いた効率良い合成が行われることが多いが、その一方で FDA や EMEA、ICH Q3D ガイドラインによる金属含有量基準値が厳しくなっており、最終生成物からの金属除去の必要性が増している。
私たちの研究では、従来法である活性炭と金属スカベンジャーとを比較し報告する。活性炭による除去では金属除去効率が低いことだけではなく、最終生成物のロスが高いが、金属スカベンジャーではその問題が解決できることがわかった。



2P－１９

光学活性なピンサー型ビスイミダゾリンパラジウム触媒を用いた ジクロロアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発

名古屋工業大学　大学院　工学研究科　未来材料創成工学専攻
○杉本 茉未・近藤 健・中村 修一

Enantioselective reactions of dichloroacetonitrile with imines using chiral bis(imidazoline)-palladium catalyst

Mami Sugimoto*, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura
Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya, 466-8555, Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Chiral α, α-dichloro-β-aminonitriles are important chiral building blocks such as chiral aziridines and azirines, which can be transformed to DX-52-1 and Azirinomycin. The racemic reaction of dichloroacetonitriles with some electrophiles are reported, however, there are no reports on the enantioselective reaction using dichloroacetonitriles as nucleophiles. The preparation of α−cyano carbanions of α,α-dichloroacetonitriles is not an easy task because of the low acidity of the α protons. Recently, we reported the efficient activation method for the nitrile groups and highly enantioselective reaction of α-cyano carbanions with imines using palladium pincer complexes with 1,3-bis(imidazolin-2-yl)benzene (Phebim). Herein, we report first highly enantioselective reaction of dichloroacetonitriles with imines using bis(imidazoline)-palladium pincer complexes.

光学活性なα, α−ジクロロ−β−アミノニトリルは、合成的変換によって有用な合成中間体に変換できるため、魅力的な化合物である。例えば、β−アミノニトリルは抗がん剤の一種として知られる DX−52−1 の部分骨格であり、シアノアジリジンは抗がん剤の一種である Mitomycin C、アジリンは抗生物質である Azirinomycine などの生物活性物質合成の鍵中間体となる (Figure 1)。

光学活性なα, α−ジクロロ−β−アミノニトリルの合成手法の一つとして、イミン類に対するジクロロアセトニトリルの不斉求核付加反応が挙

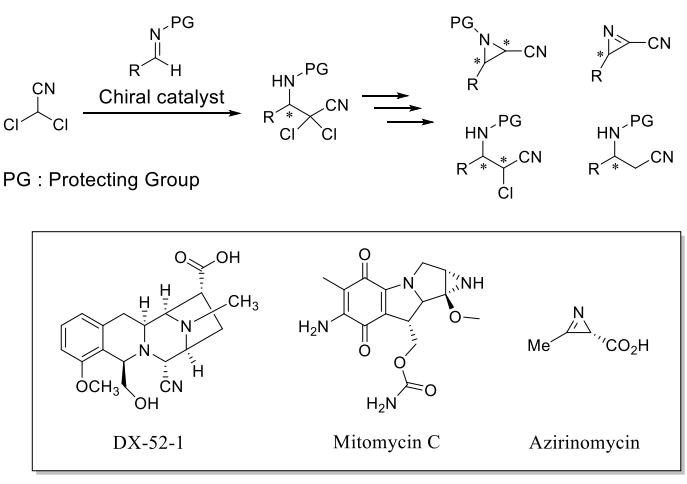
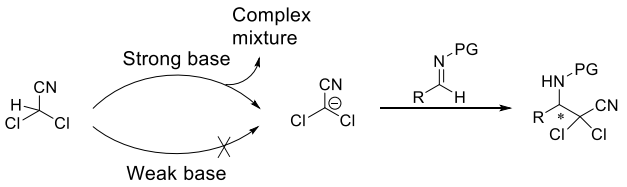
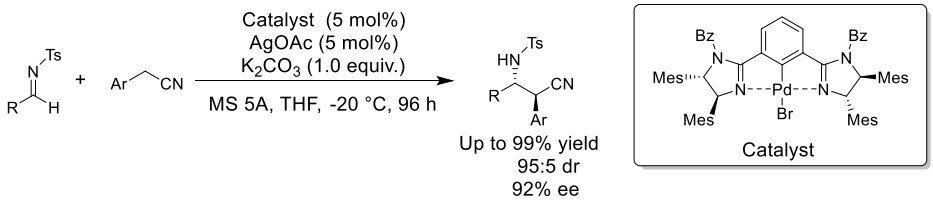


Figure 1

げられる。しかし、ジクロロアセトニトリルのα水素の脱プロトン化によるα–シアノカルボアニオンの調製は非常に困難である。その理由の一つとして、ジクロロアセトニトリルのα水素の酸性度が低いにもかかわらず、クロロ基の脱離反応などの副反応を防ぐために温和な反応条件下でα–シアノカルボアニオンを調製する必要があることが挙げられる (Scheme 1)。最近、当研究室ではシアノ基の特異的な活性化が可能である NCN ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒の開発を行っている。本触媒はイミダゾリン環の置換基を変えることにより電子的・立体的環境の詳細な調整が可能であり、ソフトなルイス酸であるパラジウムがソフトなルイス塩基であるシアノ基を特異的に活性化することが可能となる。これまでに当研究室では本触媒を用いることで、温和な反応条件下でα–シアノカルボアニオンを調製し、様々な光学活性なβ–アミノニトリル化合物の不斉合成手法の開発に成功している[1] (Scheme 2)。



Scheme 1



Scheme 2

そこで今回、我々は本触媒を用いた種々のイミン類に対するジクロロアセトニトリルの不斉求核付加反応を行ったところ、高収率・高立体選択的に目的生成物を得ることに成功した (Table 1)。

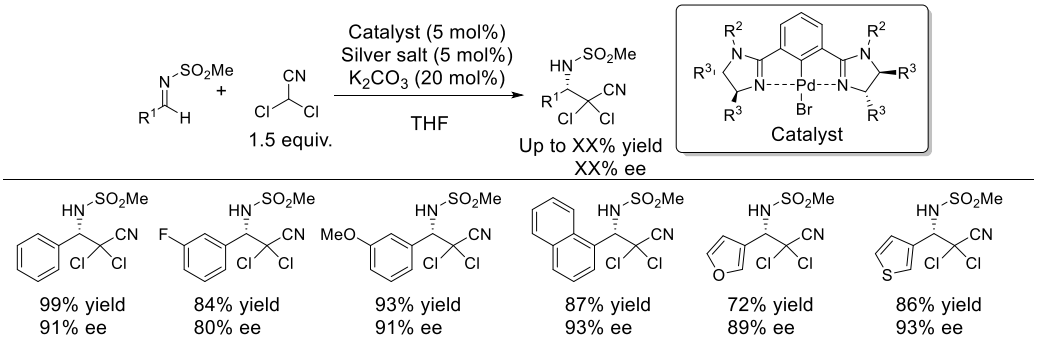
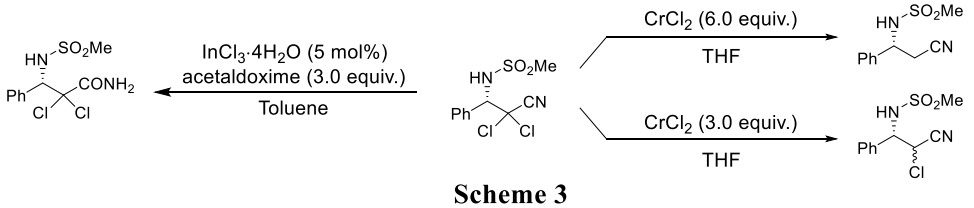


Table 1

また、得られた生成物に対して変換反応を行うことで、光学純度を維持したまま、キラルなβ–アミノニトリル、α–クロロ–β–アミノニトリル、α, α–ジクロロ–β–アミノアミドを得ることに成功した (Scheme 3)。



Scheme 3

[1] S. Nakamura *et al.*, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385.

2P- 20

パラジウム - アルミナ触媒を用いた

分子内酸化的脱水素カップリング反応の開発

[1] 九州大院　総理工、[2] 徳島文理大　薬、[3] 九州大　先導研
○藤本茂伸 [1]・松本健司 [2]・新藤充 [3]

Aerobic Intramolecular Oxidative Coupling Reaction Using Pd on Alumina

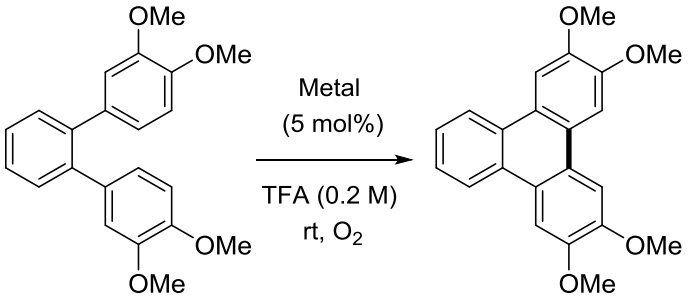
Shigenobu Fujimoto[1]*, Kenji Matsumoto[2], Mitsuru Shindo[3]
[1]Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, [2]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, [3]Institute for Materials Chemistry & Engineering, Kyushu University
6-1, Kasugako-en, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
shindo@cm.kyushu-u.ac.jp

The aerobic heterogeneously catalyzed oxidative intramolecular coupling reaction of aromatic compounds is reported. By using a commercially available recyclable heterogeneous metal catalyst, the coupling reactions of *o*-terphenyls proceeded under mild conditions, that is, at room temperature under oxygen as a co-oxidant almost within one hour, to provide the triphenylene, in excellent yield. This reaction would be useful and practical in process chemistry as well as in synthetic organic chemistry because this is an atom-economical coupling method using recyclable catalysts.

芳香族化合物の酸化的脱水素カップリングは、炭素水素結合を切断し、直接炭素炭素結合を形成する原子効率の高い反応である。従来は量論量以上の酸化剤を用いる反応もしくは共酸化剤存在下での均一系触媒反応の報告が主流であった。近年、我々は不均一系金属触媒である Rh/C を用いた酸素雰囲気下での芳香族アミン類の酸化的ホモカップリング反応及びクロスカップリング反応を見出した[1, 2]。本研究では不均一系金属触媒を用いた芳香族化合物の分子内酸化的脱水素カップリング反応の開発を目的とした。

まず、*o*-terphenyl **1** を用いて、TFA 中、

Table 1. Heterogeneously metal catalyzed oxidative coupling



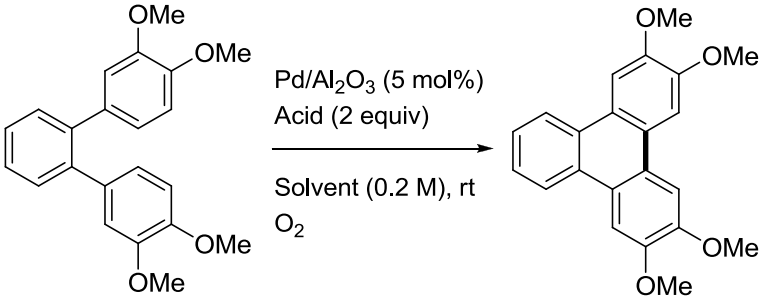
1 **2**

Entry	Metal	Time (h)	Yield (%)
1	5% Rh/C	3.5	91
2	5% Pd/Al_2O_3	0.2	97
3	5% Pt/Al_2O_3	0.4	90
4	$RhCl_3$	-	no reaction

酸素雰囲気下で金属触媒の検討を行った結果、Rh、Pd、Pt 等の不均一系金属触媒を用いて良好な収率で所望の酸化カップリング体 **2** を得ることができた(Table 1)。均一系触媒である $RhCl_3$ では反応が進行しなかった。反応速度の観点から Pd/Al_2O_3 が最適であると判断し、以下検討した。

酸の添加効果を検討したところ、CH_2Cl_2 中、TFA、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、及びメタンスルホン酸 (MsOH) 等の強酸を用いることで、反応は短時間で終結することが判明した。また、酸の当量数は、2 当量まで減少させても、良好な収率で所望の酸化カップリング体が得られた。続いて溶媒の検討を行ったところ、含フッ素溶媒を用いると、良好な結果が得られることがわかった (Table 2)。

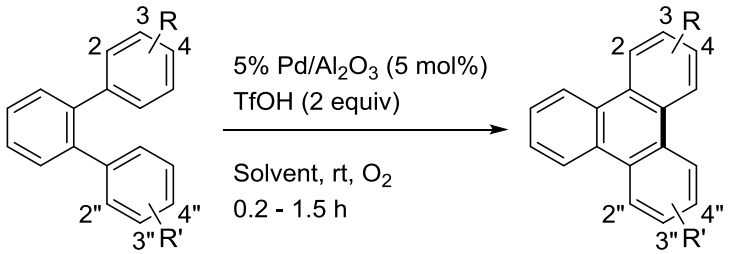
Table 2. Acids and solvents.



		Yield (%), Time		
Entry	Solvent	TFA	MsOH	TfOH
1	CH_2Cl_2	87 (74 h)	87 (4 h)	83 (2 h)
2	CF_3Ph	32 (216 h)	55 (72 h)	90 (1 h)
3	TFE	88 (74 h)	98 (0.5 h)	>99 (0.1 h)
4	HFIP	98 (1.5 h)	80 (0.3 h)	23 (0.3 h)

以上により確立した条件を用いて、基質の適用範囲の検討を行った (Table 3)。メトキシ基のような電子供与性基を有する基質 (Entry 1)、もしくは無置換の基質 (Entry 2) を用いると、所望の酸化カップリング体が得られたが、ニトロ基のような電子吸引性基を有する基質 (Entry 4) を用いると、反応は進行しなかった。非対称な *o*-terphenyl の検討も行った結果、一方の芳香環に 2 つのメトキシ基を導入した基質 (Entry 3) では、反応が進行した。以上の結果から、本酸化反応は比較的電子豊富な芳香環に対して適用可能であると考えられる。

Table 3. Substrates



Entry	R	R'	Solvent	Yield (%)
1	3-OMe	3"-OMe	HFIP	77
2	H	H	HFIP/CH_2Cl_2 (4:1)	96
3	3,4-OMe	4"-Cl	HFIP	54
4	3-NO_2	3"-NO_2	HFIP	no reaction

本発表では上記の検討に加え、スチルベン誘導体、ジアリールアルカン、アミド誘導体等を基質とした分子内カップリング反応、グラムスケールでの反応や触媒の回収再利用についても報告したい。

【参考文献】

[1] Matsumoto, K; Dougomori, K; Tachikawa, S; Ishii, T; Shindo, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4754.

[2] Matsumoto, K; Yoshida, M; Shindo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5272.

2P- 21

アミン触媒による脂肪族カルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応

豊橋技術科学大学大学院工学研究科
○柴富一孝・北原一利・佐々木希・川崎洋平・岩佐精二

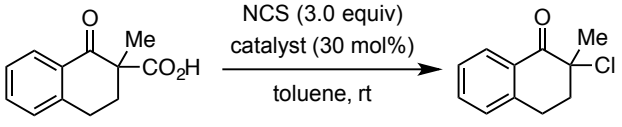
Amine-catalyzed Decarboxylative Halogenation of Aliphatic Carboxylic Acids

Kazutaka Shibatomi*, Kazumasa, Kitahara, Nozomi Sasaki, Yohei Kawasaki, Seiji Iwasa
Department of Environmental and Life Sciences, Toyohashi University of Technology
1-1 Hibarigaoka, Tempaku-cho, Toyohashi, 441-8580, Japan
shiba@ens.tut.ac.jp

Decarboxylative halogenation of carboxylic acids, the so-called Hunsdiecker reaction, is a powerful reaction for preparing highly substituted alkyl halides. However, there are only a few known catalytic methods achieving high chemical yield for halogenation of aliphatic carboxylic acids. Furthermore, enantioselective version of this reaction has not been reported so far. Here, we found that the decarboxylative chlorination of β-keto carboxylic acids was efficiently catalyzed by amines to afford α-chloroketones. We also succeeded in the enantioselective reaction with chiral primary amine catalyst with up to 95% ee.

カルボン酸類の脱炭酸を伴うハロゲン化反応はHunsdiecker反応として知られており、有機ハロゲン化合物を合成する有用な反応である[1)]。本反応で脂肪族カルボン酸を反応基質とする場合、通常は化学量論量の遷移金属存在下で脱炭酸を伴ってアルキルラジカル中間体が生成し、これがハロゲン化剤と反応することでハロゲン化体が生成することが知られている。本反応の触媒化は長く研究されてきたが、最近になってシンプルな脂肪族カルボン酸の触媒的Hunsdiecker反応が見いだされた。2012年にLiらは1価の銀錯体を触媒とすることで、様々な脂肪族カルボン酸の脱炭酸的塩素化およびフッ素化に成功している[2)]。しかしながら本反応の不斉合成への応用に成功した例は未だに報告されていない。このような背景の中、最近我々はアミン触媒を利用したβ- ケトカルボン酸の脱炭酸的不斉塩素化反応を見いだした。さらに、キラルアミン触媒を用いた不斉反応への応用にも成功したので報告する。

Table 1. Decarboxylative chlorination of **1a**.



1a **2a**

Entry	Catalyst	Time [h]	Yield [%]
1	none	24	34
2	Et_3N	24	88
3		1	95
4[a]		1	75

[a] With TEMPO (1 equiv).

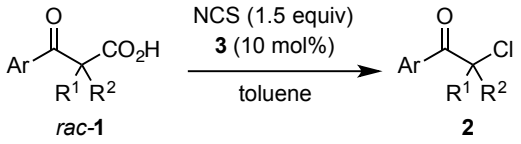
まず、β- ケトカルボン酸 **1a** を 30 mol%のトリエチルアミン存在下で *N*-クロロスクシンイミド（NCS）と反応させたところ、室温24時間で目

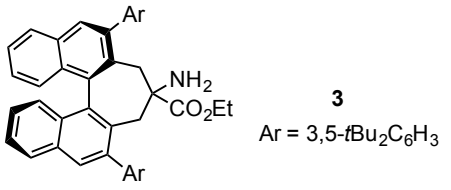
的とするα－クロロケトン **2a** が 88%収率で得られた（Table 1, Entry 2)。本反応は触媒非存在下でもわずかながら進行することを確認している（Entry 1)。次に、キヌクリジンを触媒として反応を行ったところ、わずか 1 時間で原料が消失して **2a** が高収率で得られた（Entry 3)。また、ラジカル捕捉剤として 2,2,6,6－テトラメチルピペリジン 1－オキシル（TEMPO）を加えた場合でも反応は円滑に進行した（Entry 4)。このことから本反応がラジカル中間体を経由せずに進行していることが示唆された。

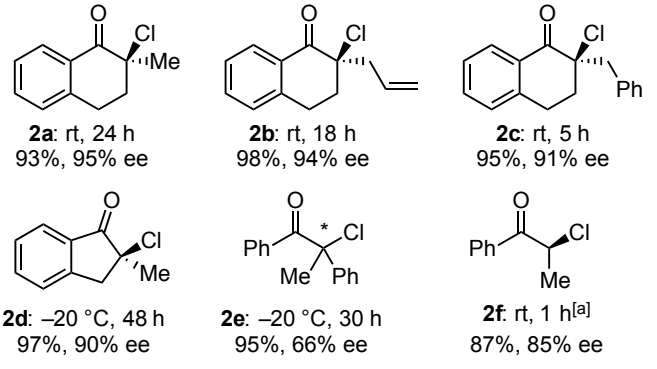
次にキラルアミン触媒を用いた不斉反応を検討した。種々のキラルアミン触媒を検討した結果、最近我々が開発した軸不斉を持つキラルアミン触媒 **3**[3] を用いた場合に 95% ee という極めて高いエナンチオ選択性で目的とする **2a** が得られることが分かった。さらに基質一般性の拡大を行い、種々のα－クロロケトンを高エナンチオ選択的に合成することに成功した（Table 2)。

最後に、得られたα－クロロケトンの S_N2 反応による誘導化を検討した。第三級炭素上での反応となるが、反応点にカルボニル基が隣接していることから円滑に反応が進行するものと期待した[4]。Scheme 1 に示すように、**2a** に対して NaN_3 を求核剤として作用させたところ、対応する置換体が光学純度を損なうこと無く得られた。

Table 2. Enantioselective decarboxylative chlorination.

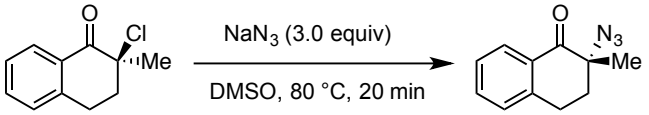






[a] NCS was slowly added.

Scheme 1. S_N2 substitution of **2a**.



References

(1) a) A. Borodine, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1861**, *119*, 121; b) H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1942**, *75*, 291.

(2) a) Z. Wang, L. Zhu, F. Yin, Z. Su, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258; b) F. Yin, Z. Wang, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 10401.

(3) K. Shibatomi, K. Kitahara, T. Okimi, Y. Abe, S. Iwasa, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1388.

(4) K. Shibatomi, Y. Soga, A. Narayama, I. Fujisawa, S. Iwasa, *J. Am. Chem. Soc.,* **2012**, *134*, 9836.

2P- 22

パラジウムエノラートの極性転換を基軸とする多官能性カルボニル化合物の効率的合成

大阪大学　産業科学研究所
○竹中和浩・澤田和弥・Mohanta, Suman C.・笹井宏明

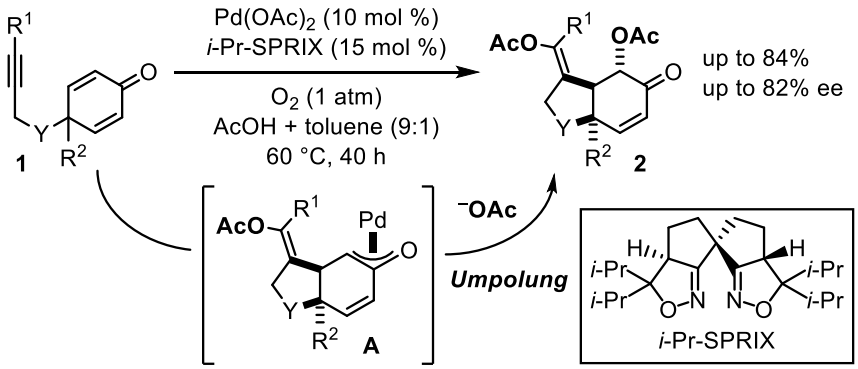
Efficient Synthesis of Versatile Carbonyl Compounds Based on Palladium Enolate Umpolung

Kazuhiro Takenaka*, Kazuya Sawada, Suman C. Mohanta, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University
8-1, Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka, 567-0047, Japan
takena@sanken.osaka-u.ac.jp

Palladium enolates are known to serve as a nucleophile in organic synthesis and thus react only with an electrophile. We have recently developed cyclative diacetoxylation of alkynyl cyclohexadienones, which involves unusual nucleophilic attack on intermediary palladium enolate. To further demonstrate the utility of this unique transformation, the scope of nucleophiles was investigated. We eventually found that halide anion triggered umpolung functionalization by attacking the alkyne component of the substrate to give haloacetoxylated products. When aromatic carboxylic acids were used as the nucleophile, new umpolung transformation, hydroacyloxylation, turned out to proceed smoothly.

π-アリルパラジウム錯体は求核剤と反応し様々なアリル生成物を与える。これは、Tsuji–Trost 反応の鍵段階としてよく知られている。一方、π-アリル配位子にある 1 つの炭素原子を酸素原子に置き換えたパラジウムエノラート種は、他の金属エノラートと同様にアルデヒドなどの求電子剤としか通常反応しない。最近我々は、当研究室で開発したユニークな配位子 SPRIX を活用して、パラジウムエノラート中間体と求核種を反応させる「極性転換」に世界で初めて成功した[1]。本反応は、アルキニルシクロヘキサジエノン基質 **1** のアセトキシパラデーションを契機として進行し、系中で生成するパラジウムエノラート中間体 **A** にアセテートアニオンが求核攻撃して、医薬品原料として期待できる二環式 α-アセトキシカルボニル化合物 **2** を高収率で与える

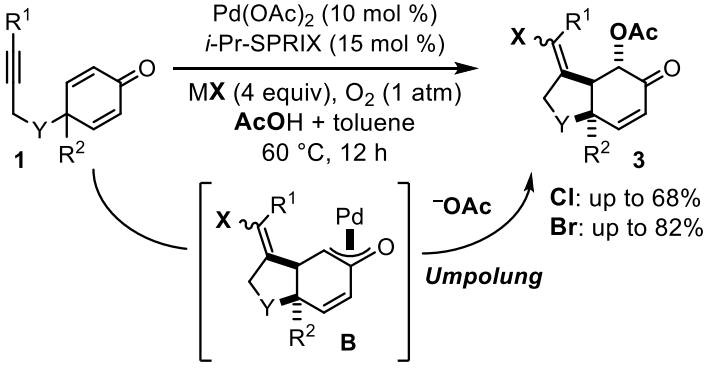
Scheme 1. Pd Enolate Umpolung: Cyclative Diacetoxylation of **1**



（Scheme 1）。その上、触媒的不斉合成への展開も可能であり、光学的に純粋な *i*-Pr-SPRIX を用いると生成物 **2** が最高 82% ee で得られた。この極性転換反応では酢酸を溶媒として用いているにもかかわらず、エノラート中間体 **A** がプロトン化された副生成物はほとんど確認されなかった。

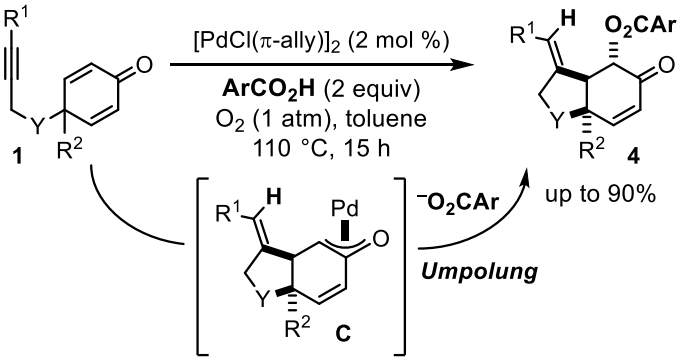
今回、パラジウムエノラート極性転換反応の更なる発展を図るべく、アセテート以外の様々な求核剤の適用を検討した。その結果、反応系中にハロゲン化物塩を共存させると、ビニルハライド部位と α-アセトキシカルボニル部位を持つ多官能性カルボニル化合物 **3** が良好な収率で得られることを見出した（Scheme 2）。この変換では、パラジウム触媒によって活性化された **1** のアルキン部位へアセテートの代わりにクロリドやブロミドが求核攻撃し、その後に生成したパラジウムエノラート中間体 **B** に対して求核的アセトキシ化が起こっていると推察される。すなわち、本触媒的極性転換反応においては、環化を伴いながら生成物に異なる二種類の求核種が化学選択的に導入され、炭素－ハロゲン結合、炭素－炭素結合ならびに炭素－酸素結合を一つの触媒サイクルで連続して形成できた。また、光学純度は最高 57% ee と中程度に留まったものの、光学活性な *i*-Pr-SPRIX を用いた場合に二環式カルボニル化合物 **3** がエナンチオ選択的に得られた。

Scheme 2. Pd Enolate Umpolung: Cyclative Haloacetoxylation of **1**



さらに、上記反応に安息香酸を求核剤として適用したところ、三置換オレフィンの生成が検出できた。そこで種々条件検討を重ねたところ、芳香族カルボン酸存在下、基質 **1** にトルエン溶媒中でパラジウム触媒を作用させると、アシルオキシ基がカルボニル α 位に導入された三置換オレフィン化合物 **4** が効率的に得られた。本反応は Scheme 1 や Scheme 2 に示した反応と異なり、アルキン部位への求核攻撃を含んでいない。その代わり、パラジウム 0 価種にカルボン酸が酸化的付加して生じたパラジウムヒドリド種へのアルキン挿入を経て進行していることが、重水素化安息香酸を基質として用いたラベル実験から支持された。

Scheme 3. Pd Enolate Umpolung: Cyclative Hydroacyloxylation of **1**



上記いずれの反応においても、生成物の X 線結晶構造や各種反応機構解析の結果より、Tsuji–Trost 反応と同様に、生じたパラジウムエノラート中間体に対してパラジウム原子の反対側から求核剤が攻撃していると考えられる。

1) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4675.

2P- 23

有機分子触媒による含窒素複素環のエナンチオ選択的構築

大阪大学産業科学研究所
○岸鉄馬・滝澤忍・Arteaga A. Fernando・笹井宏明

Enantioselective Organocatalyzed Construction of Nitrogen-Containing Heterocycles

Kenta Kishi*, Shinobu Takizawa, Fernando A. Arteaga, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University
8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka, 567-0047, Japan
sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

A facile synthesis of nitrogen-containing heterocycles with a tetrasubstituted carbon stereogenic center is achieved by organocatalytic domino reaction of symmetrical dienones **1** with acryloylchloride or alkynyl ester.

多官能性複素環化合物には、高い生物活性を有するものが多く、様々な医薬品や天然物が知られている。反応基質の活性化に金属を必要としない有機分子触媒を用いてエナンチオ選択的かつ簡便に多官能性複素環化合物を合成できれば、グリーンな医薬品原料合成プロセスへと展開できる。当研究室では、キラルルイス塩基触媒を用いる四置換炭素のエナンチオ選択的構築を基軸とする新規ドミノ反応を開発し、一回の操作かつ one-pot にて多官能性複素環骨格を効率的に合成するプロセス研究を展開してきた(図 1)[1]。

今回我々は、キラルな四置換炭素を有する含窒素多官能性複素環化合物の新たな合成法として、キラルルイス塩基触媒存在下、スルホニルアミド基を有する対称ジエノン **1** とα,β−不飽和カルボニル化合物を反応基質に用いると、α-メチリデン-γ-ブチロラクタム **3**、及び、ジヒドロインドール-5-オン **5** が高収率で得られることを見出したので報告する。

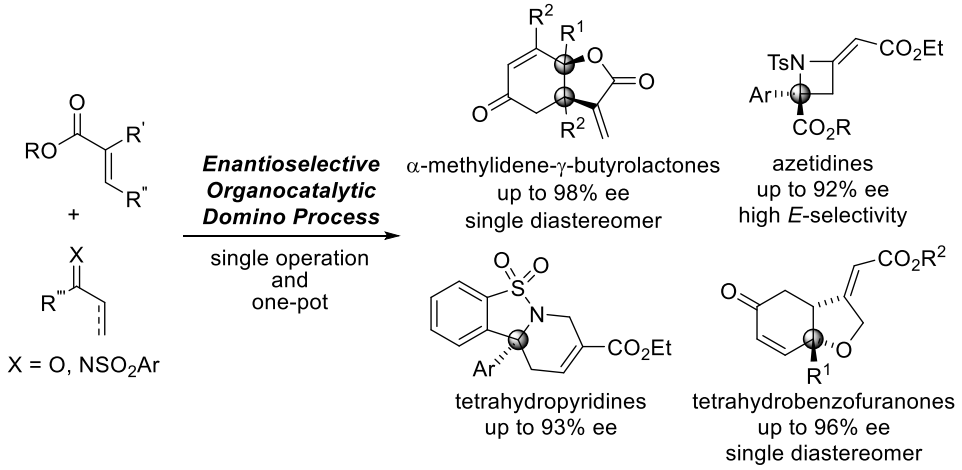


図1. 有機分子不斉触媒を用いるドミノ反応により得られる多官能性複素環化合物

アミド化/分子内 Rauhut-Currier（RC）反応によるα-メチリデン-γ-ブチロラクタムの合成

対称ジエノン **1a** と塩化アクリロイルをトリエチルアミン存在下に反応させると、対応するアクリルアミド体 **2** は得られず、α-メチリデン-γ-ブチロラクタム **3** が 83%収率で得られることを見出した(図2–1)。トリエチルアミンがブレンステッド塩基としてアミド化反応を促進した後、ルイス塩基としてエノンの二量化反応である RC 反応を促進したものと考えられる。別途合成し単離したアクリルアミド **2** に、今回新たに開発したキラルアミン触媒 **4** を作用させるとエナンチオ選択的に分子内 RC 反応が進行し、(*R,R*)-**3** が主生成物として 95%収率、94% ee で得られた(図2–2)。触媒 **4** は酸塩基抽出で定量的に回収でき、触媒活性を失うことなく 5 回以上再利用が可能であった。

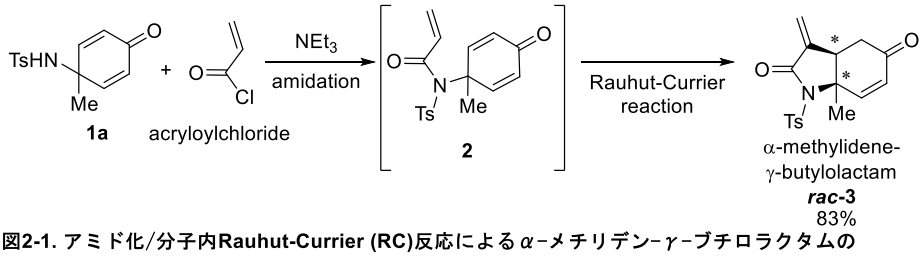


図2-1. アミド化/分子内Rauhut-Currier (RC)反応によるα−メチリデン−γ−ブチロラクタムのラセミ合成

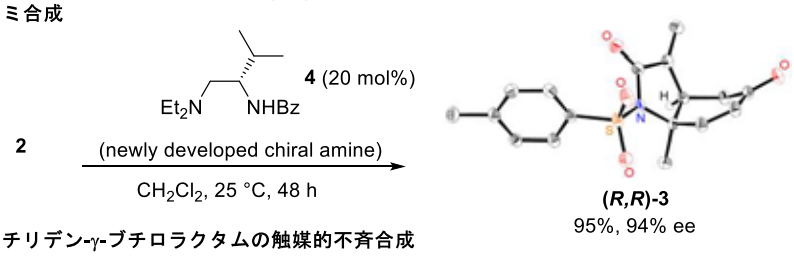


図2-2. α-メチリデン-γ-ブチロラクタムの触媒的不斉合成

アルキニルエステルのα,β−極性転換型ドミノ反応によるジヒドロインドール-5-オンの合成

対称ジエノン **1b** とアルキニルエステルをトリフェニルホスフィン存在下に反応させると、[3+2]型環化反応が進行してジヒドロインドール-5-オン誘導体 **5** のみが 86%収率で得られることを見出した(図3)。本反応は、アルキニルエステルのα位が求核剤である窒素部位、β位が求電子剤であるエノン部位と反応するα,β-極性転換型ドミノ反応であり、トリエチルアミン等の窒素系ルイス塩基触媒を用いると生成物は極性転換を含まない **6** のみとなる。

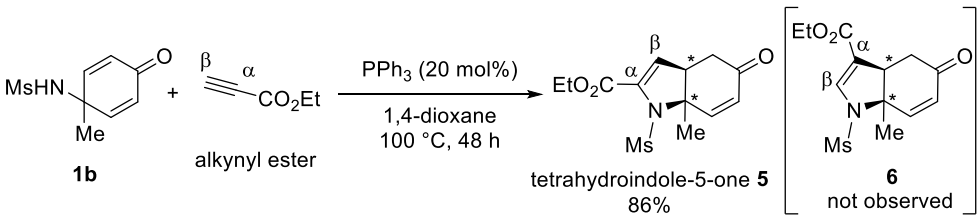


図3. α,β−極性転換型ドミノ反応によるジヒドロインドール−5−オンの合成

本発表では、基質適用範囲、反応機構解析、ジヒドロインドール-5-オン合成の不斉化への展望等についても併せて報告したい。

References:

1. (a) Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2014**, *72*, 781.
   (b) Takizawa, S.; Kishi, K.; Yoshida, Y.; Mader, S.; Arteaga, F. A.; Lee, S.; Hoshino, M.; Rueping, M.; Fujita, M.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15511.

2P- 24

二酸化炭素とグリセロールを原料とするカーボネート類の合成

[1]（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部、[2]龍谷大学　理工学部
○三原正稔[1]、中井猛夫[1]、岩井利之[1]、伊藤貴敏[1]、大野敏信[1]、水野卓巳[1]、諸賀要[2]、岩澤哲郎[2]

Synthesis of Carbonates from Carbon Dioxide and Glycerol

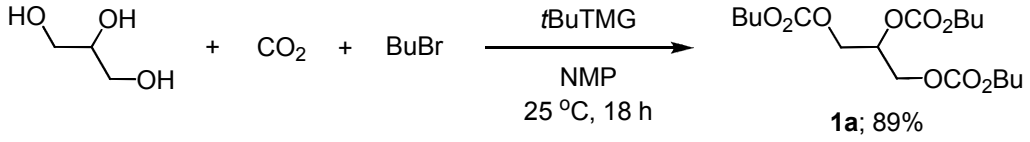
Masatoshi Mihara[1]*, Takeo Nakai[1], Toshiyuki Iwai[1], Takatoshi Ito[1], Toshinobu Ohno[1], Takumi Mizuno[1], Kaname Moroga[2], Tetsuo Iwasawa[2]
[1]Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute, [2]Faculty of Science and Technology, Ryukoku University
[1]1-6-50 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan, [2]1-5 Yokotani, Seta Oe-cho, Otsu, Shiga 520-2194, Japan
mihara@omtri.or.jp

Carbon dioxide and glycerol have attracted attention as an ideal carbon source because of their low cost and nontoxicity. We succeeded in the synthesis of carbonates from carbon dioxide, glycerol, and alkyl halides using *N-tert*-butyl-*N'*, *N'*, *N''*, *N''*-tetramethylguanidine. Linear trialky carbonates of glycerol and cyclic dialkyl carbonates of glycerol were selectively obtained only by changing the reaction conditions. The cyclic dialkyl carbonates are usable as an electrolyte solvent in lithium-ion batteries. Thus, this method that can synthesize carbonates directly from carbon dioxide and glycerol, is regarded an attractive method for converting industrial by-products into valuable products.

二酸化炭素は、温室効果ガスの１つと考えられ、その排出の抑制や有効利用が強く求められている。そのため、毒性や可燃性がない二酸化炭素を、豊富で低コストな C_1 ビルディングブロックとして利用する試みが、積極的に行われている。また、グリセロールも、バイオディーゼルの生産に伴い、その生産量が年々増加しており、再生可能な原料として活発に利用されている。今回我々は、これら両者を原材料として利用し、付加価値物質へ変換するプロセス開発を行った。

既に、有機強塩基を利用することにより、アルコールと二酸化炭素とハロゲン化アルキルからジアルキルカーボネートを合成できることが知られている。本反応では、アルコールと二酸化炭素と塩基からカーボネートの塩が形成され、ハロゲン化アルキルと反応することにより生成物に至る。そこで、我々は、グリセロールと二酸化炭素からカーボネート類を合成するに当たり、*t*BuTMG (*N-tert*-butyl-*N'*, *N'*, *N''*, *N''*-tetramethylguanidine) を有機強塩基として利用し、種々の反応条件を検討した。その結果、下記の条件において、グリセロールと二酸化炭素と臭化ブチルから、鎖状のトリブチルカーボネート **1a** が、効率よく得られることを明らかにした。従来は、ホスゲンから誘導さ

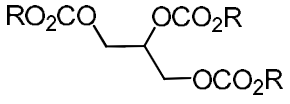
れるクロロギ酸ブチルとグリセロールを反応させて合成するのに対し、本法では、二酸化炭素とグリセロールを直接反応させて **1a** を合成することができる。



1a; 89%

Reaction conditions: glycerol (1 mmol), CO_2 (0.7 MPa), BuBr (10 eq), *t*BuTMG (6 eq), NMP (1 mL)

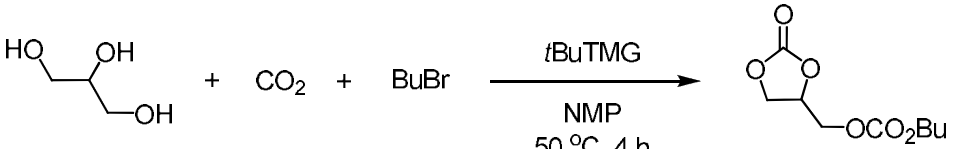
また、本反応は、臭化ブチル以外の様々なハロゲン化アルキルへ適用することができ、１級の臭化ベンジル、臭化アリル、臭化ドデシルや２級の臭化ブチルに加えて、エステル基、シアノ基などの官能基を有する臭化アルキルからも対応するカーボネート **1** が得られた。ただし、３級のハロゲン化ブチルや２位にメトキシ基、エステル基を有するハロゲン化アルキルでは、**1** への変換が全く行えないあるいは低収率となった。



1

R = $PhCH_2Br$: 90%　　*s*BuBr: 61%
$CH_2=CHCH_2Br$: 92%　　$EtOC(O)(CH_2)_3Br$: 81%
$nC_{12}H_{25}Br$: 81%　　$NC(CH_2)_4Br$: 81%

次に、**1** の合成条件を基に、環状のカーボネート **2a** の合成を検討した。上記の反応では、適切な条件を設定しない場合、**1a** と **2a** の混合物が、主生成物として得られる。そこで、**1a** の生成を抑制することを目的に、二酸化炭素常圧下、加温して臭化ブチルを滴下することで、**2a** を選択的に得ることに成功した。ここでは、先の **1a** の合成とは異なり、二酸化炭素を加圧することなく、**2a** を良好な収率で合成できる。従って、反応条件を変えるだけで、**1a** と **2a** を選択的に合成することができた。



2a; 86%

Reaction conditions: glycerol (1 mmol), CO_2 (0.1 MPa), BuBr (6 eq), *t*BuTMG (6 eq), NMP (1 mL), 4 h (drop/stir=3/1)

以上のように、*t*BuTMG を用いることにより、グリセロールと二酸化炭素の原料から、鎖状のトリカーボネート類及び環状のジカーボネート類を選択的に合成することが可能になった。得られた生成物は、リチウム電池用電解質溶液として使用できることが報告されており、本法は、工業的副産物から付加価値製品へ変換する有用な手法の一つとして考えられる。

2P- 25

２座配位性ポルフィリン錯体を用いたフェノール誘導体の光酸化反応

[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]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]・瀬恒潤一郎[2]

Photooxidation of Phenol Derivatives Using Bidentate Porphyrin Complexes

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

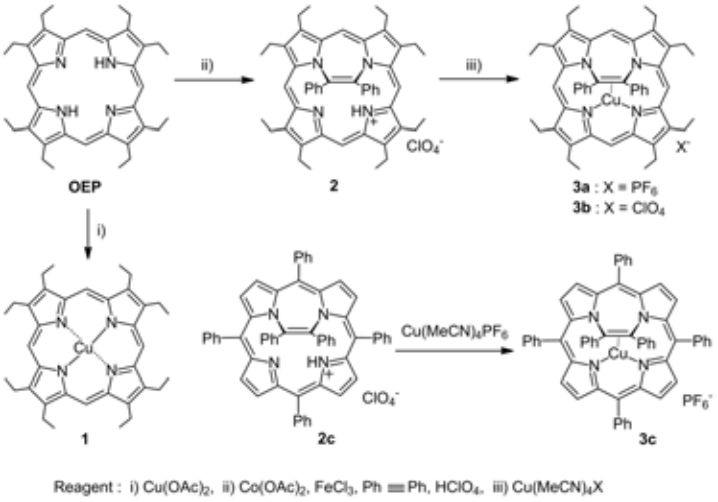
Photooxidation method using oxygen from air and visible light having the largest energy density in solar radiation as unlimited natural resources is regarded as a friendly process for environment. Here preparation of copper complexes with N^{21},N^{22}-etheno bridged porphyrin ligands and application of the complex as a photosensitizer are reported while referring to the case of the palladium complexes. The (hydroxo)metal complex with the bidentate porphyrin ligand promoted photooxidation of phenol derivatives with visible light in homogeneous aerated organic solution and also in heterogeneous aqueous solution as reusable composite photocatalysts.

無尽蔵ともいえる太陽光線の大部分を占める可視光エネルギーと空気中の酸素とを利用した光酸化反応は環境に優しい反応プロセスと考えられ、様々な手法の開発がなされてきている。中でも光吸収効率の高いポルフィリノイド系色素は光増感剤として注目され、より効果的な光酸化反応への利用が図られている。本研究では特異な構造を持つポルフィリン銅錯体を調製し、フェノール誘導体の光酸化反応に及ぼす促進効果について検討を行った。ここでは有機溶媒中での均一反応や固体触媒による水溶液中での不均一反応について、パラジウム錯体の場合との比較も交えて紹介する。

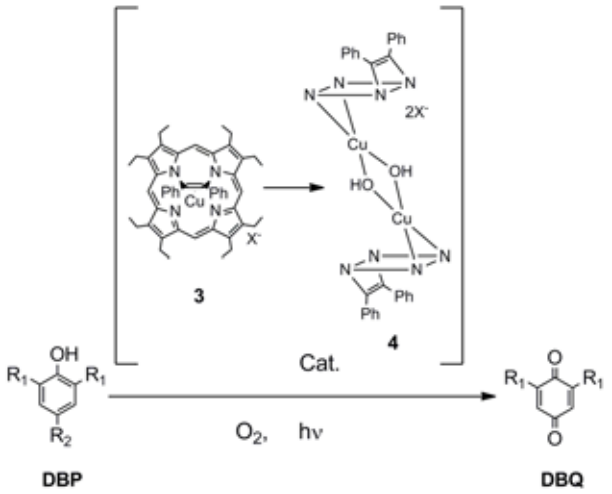
銅錯体の調製については、モノカチオン体で安定に存在する窒素架橋ポルフィリン、N^{21},N^{22}-(PhC=CPh)(OEP)$HClO_4$（**2**）、または、N^{21},N^{22}-(PhC=CPh)(TPP)$HClO_4$（**2c**）と 5 倍モル量の$[Cu(I)(CH_3CN)_4]X$ を室温で反応させることにより、プロトンに換えて銅に配位したポルフィリン Cu(I)錯体（**3a-c**）が得られた（Scheme 1）。この **3a** を 2,6-ジ-*t*-ブチルフェノール（DBP）のアセトニトリル溶液（3mM）に添加し（0.3mM）、90 分間可視光照射を行ったところ、一次酸化物として 2,6-ジ-*t*-ブチル-1,4-ベンゾキノン（DBQ）の生成（80%）が観測された（Scheme 2）。**3** の溶液中における可視吸収スペクトルは光照射により、$Cu(II)_2(OH)_2$ 核を有するビスポルフィリン錯体（**4**）と

同じパターンに変化することから、DBP の光酸化反応は反応系内で発生したジ-(μ-ヒドロキソ)銅(II)錯体によって促進されたと考えられる。一方、ジ-(μ-ヒドロキソ)パラジウム(II)錯体を調製するためには多段階の反応を要したが（Scheme 3)、同様の光酸化反応において、より高い促進効果を示した（96% / 60 分)。

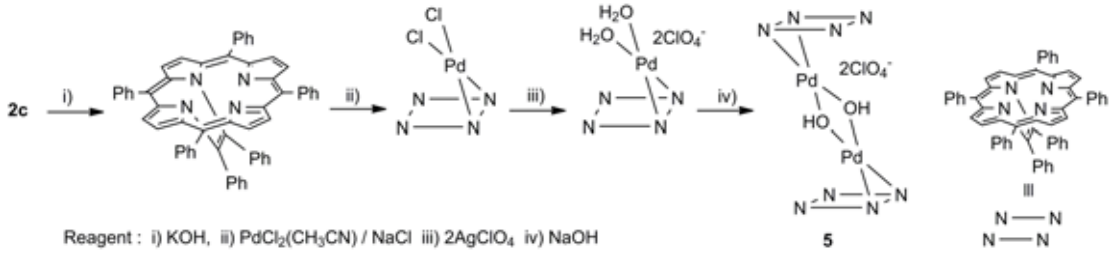
次に、これらをシリカゲルに担持したコンポジットを調製し、水溶液中における不均一光触媒としての効果を検討した。*p-n*-プロピルフェノール（PNPP）の水溶液（1.5mM）に **3a** のコンポジットを添加して可視光照射したところ、ほぼ全量の PNPP が 60 分間で消失した。この錯体は触媒の調製時に速やかに酸化され、ヒドロキソ銅(II)錯体として担持されるために、反応の最初から活性種として機能すると考えられる。さらに、この光触媒は容易に回収、再利用でき、**5** のコンポジットは3回の使用後も90%以上の活性を示した。また、光触媒として重要な高い光安定性や担持率も確認された。



Scheme 1. Preparation of copper(I) complexes with porphyrin or N^{21},N^{22}-(diphenyletheno) bridged porphyrin derivatives



Scheme 2. Generation of active species from bidentate porphyrin Cu complex in photooxidation system



Scheme 3. Preparation of palladium(II) complex with N^{21},N^{22}-(diphenyletheno) bridged tetraphenylporphyrin

1) Nagai, K.; Yasuda, Y.; Abe, T. Jpn. Kokai Tokkyo 2010, JP 2010119996 A.
2) Takao Y.; Ohno T.; Moriwaki K.; Matsumoto F.; Setsune J. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2010, 14, 64.
3) Takao Y.; Matsumoto F.; Moriwaki K.; Mizuno T.; Ohno T.; Setsune J. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2015, 19, 786.

2P- 26

Organic Syntheses 二題

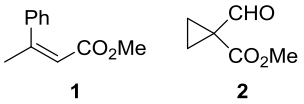
関西学院大学大学院理工学研究科化学専攻
○蘆田　雄一郎，梶本　紗智美，仲辻　秀文，田辺　陽

Two Subjects in *Organic Syntheses*

Yuichiro Ashida,* Satomi Kajimoto, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo, 669-1337, Japan
fuv01029@kwansei.ac.jp

A couple of *Organic Syntheses* methods have been developed: methyl (*Z*)-3-phenylbut-2-enoate **1** and methyl 1-formylcyclopropanecarboxylate **2**. **1** and **2**, being with their simple but hitherto a bit inaccessible structures, serve as valuable building blocks for medicinal and process chemistry. The present synthetic procedures consist of robust and accessible two reaction sequences developed by our laboratory; i) (*Z*)-selective enol tosylation of methyl acetoacetate and subsequent stereoretentive Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction for **1**, ii) Ti-Claisen condensation of methyl γ-chlorobutyrate with methyl formate and subsequent cyclopropane ring formation reaction for **2**. Both methods are carried out using inexpensive materials, reagents, and catalysts. Notably, purification procedures are limited to simple distillation and recrystallization, that is, eliminating column chromatography.

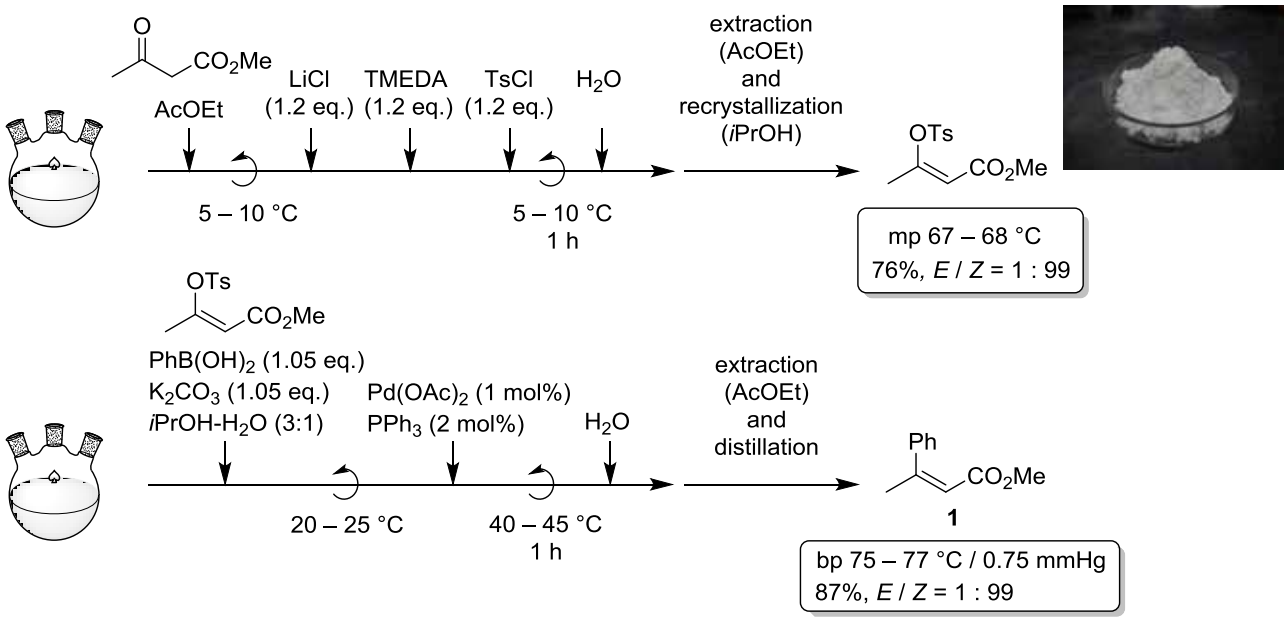
構造はシンプルであるが，これまで簡便な合成法を欠く二つの有用なビルディングブロック **1** および **2** の実用的合成法を開発した．本手法は各々 2 工程からなり，安価で入手容易な原料・反応剤・触媒を用い，簡便・堅牢であり，精製は単蒸留および再結晶のみで，カラムクロマトグラフィーは不要である．反応溶媒と抽出溶媒はできる限り酢酸エチルとした．すなわち *Organic Syntheses* 対応のプロセス化学的な方法論である．



1　　**2**

(i)　(*Z*)-β-メチル桂皮酸エステル 1 の立体選択的簡便合成 [1)]

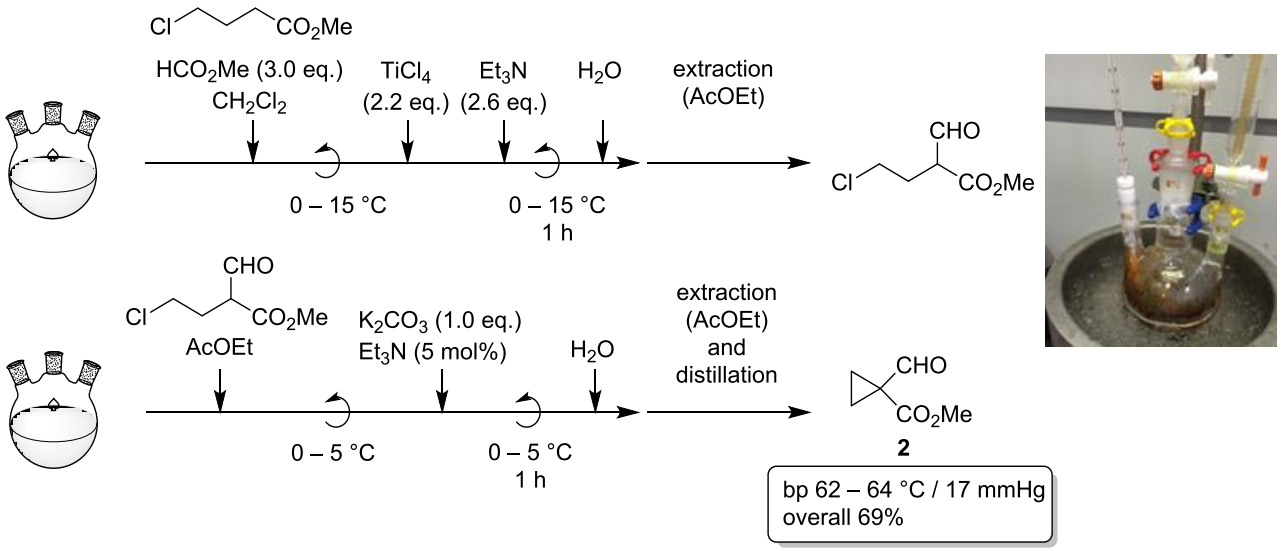
α,β-不飽和エステルは，多置換アルケン合成指向の重要なビルディングブロックであり， Micheal 付加受容体，触媒的不斉水素化反応基質としても汎用されている．中でも，非常にシンプルな構造を有する **1** は，様々有用合成前駆体として期待できる．しかし，既存の (*Z*)-選択的合成は，より生起しやすい (*E*)-選択的合成と比較して非常に限られている．我々は基質一般性の高い (*Z*)-β-メチル桂皮酸エステルを簡便・高立体選択的に合成する手法を開発した．すなわち，アセト酢酸メチルの高 (Z)-選択的エノールトシル化反応および高立体保持鈴木−宮浦クロスカップリング反応により，目的の **1** を高純度かつ高立体選択的（97% 純度, *E* / *Z* = 1:99）に合成することに成功した．



(ii)　1-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチル 2 の簡便合成 [2)]

化合物 **2** は，シクロプロパン環の同一炭素上に異なる二つの官能基を有する特徴的な化合物である．シクロプロパンはジメチル基の重要なアイソスターであり，ビルディングブロック **2** を利用して，特に最近の医薬分子にシクロプロパン骨格が巧みに導入されている．しかし，**2** の合成には極低温や高価な反応剤，迂回した多段階法が必要である，といった問題点があった．

我々は，安価な 4-クロロ酪酸メチルのホルミル化反応（Ti-Claisen 縮合の一種）を鍵段階とする，より直截的で短段階の手法を見出した．塩基法では困難な各種ホルミル化反応にも成功しており，グラムスケールにおいても単蒸留操作のみで目的物を得られる点が特長である．



1), 2) *Organic Syntheses*, accepted (now under checker's reexamination).

2P- 27

N-Cbz-アセトアミドカリウム塩の N-アルキル化反応
—取り扱い容易な N-アセトアミドアニオン等価体—

名城大学薬学部
○笠井聡美・福田愛弓・坂井健男・森　裕二

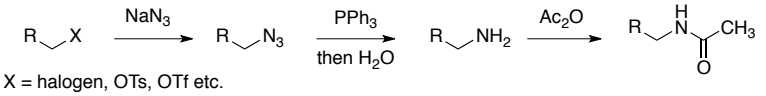
N-Alkylation of *N*-Cbz-Acetamide Potassium Salt
—an Easy-to-Use *N*-Acetamide Anion Equivalent—

Satomi Kasai*, Ayumi Fukuta, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya, 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

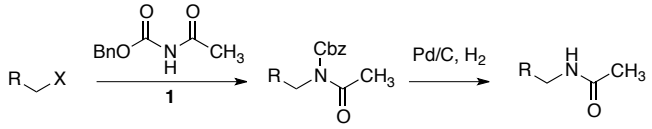
An easy-to-use *N*-acetamide anion equivalent, *N*-Cbz-acetamide potassium salt, has been prepared from commercially available benzyl carbamate in 2 steps. A treatment of alkyl halides or a tosylate with an equimolar amount of *N*-Cbz-acetamide potassium salt afforded N-alkylated product in good yield. The Cbz and acetyl groups were removed selectively by hydrogenation and methanolysis, respectively.

アセトアミドは多くの天然物や医薬品に広く存在する一般的な官能基である。通常、ハロゲン化アルキルやアルキルスルホナートをアセトアミドへと変換する場合、アジド化に続く還元でアミノ基とした後に、アセチル化するのが一般的である(Scheme 1)。しかし、爆発の危険性があるアジド化合物を経由する上に 3 工程も要していたため、窒素上を Cbz 保護したアセトアミド **1** を求核置換させる新規アセトアミド官能基導入法開発を行った(Scheme 2)。既に我々は、brevisamide (**5**)の全合成の際に、*N*-Cbz-アセトアミド(**1**)を KHMDS で脱プロトン化して生じるカリウム塩 **7** が 18-crown-6 存在下でアルキルトリフラート **2** に高収率で求核置換することを報告している[1]。得られた N-アルキル化体 **3** は、20% $Pd(OH)_2$/C 触媒

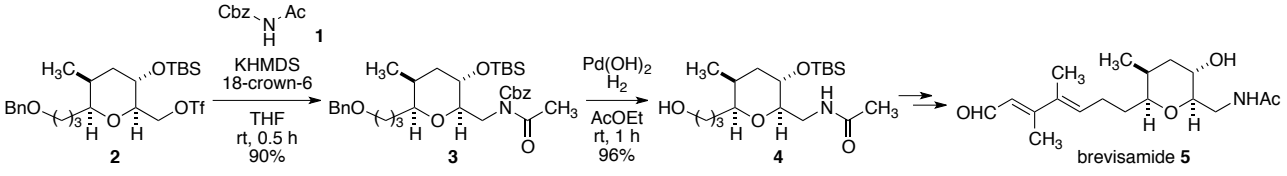
Scheme 1. 一般的なアセトアミド導入法（3工程：アジド化→還元→アセチル化）



Scheme 2. *N*-Cbz-アセトアミドによる求核置換（2工程：求核置換→脱保護）

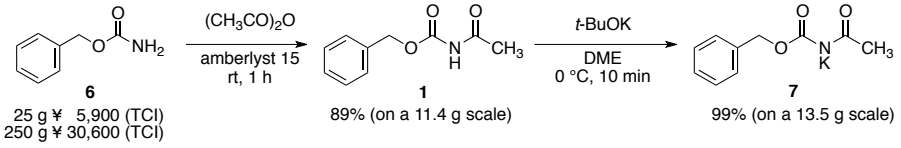


Scheme 3. *N*-Cbz-アセトアミド(**2**)の求核置換反応を用いたbrevisamideのアセトアミド側鎖の導入



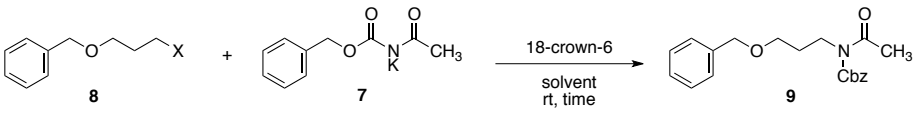
下水素化させて、Cbz 基およびベンジル基を同時に除去して、アセトアミド体 **4** へと誘導し全合成を達成した(Scheme 3)。より簡便な手法とするため、*N*-Cbz-アセトアミド(**1**)のカリウム塩 **7** を反応系中で発生させるのではなく、単離して加える手順の開拓を目指した。市販されているカルバミン酸ベンジル(**6**)を固体酸触媒下でアセチル化して得られた **1** を、DME 中カリウム *t*-ブトキシドで処理するとカリウム塩 **7** が沈殿し、これをろ取して結晶を得た。この２工程にはカラム精製が不要であり、**7** の大量合成は容易である(Scheme 4)。

Scheme 4. *N*-Cbz-アセトアミドカリウム塩の大量合成



ついで、benzyl 3-bromopropyl ether (**8**)を基質とし、アルキル化の条件検討を行なった。まず、カリウム塩 **7**、18-crown-6 の両方を 2.0 当量に固定し溶媒検討を行なったところ、通常の S_N2 反応と同様、極性溶媒を用いた時に高い反応性が見られた(Table 1, entries 1-6)。また、溶媒を用いずに乳鉢と乳棒で混和するだけでも反応が進行したが、やや反応性が低下した (entry 7)。カリウム塩 **7** と 18-crown-6 を 1 当量に減らした場合、反応時間が顕著に延長したものの反応は完結した (entries 8,9)。18-crown-6 を触媒量に減らした場合は大幅に反応時間が延長した (entries 10, 11)。脱離基の検討では、ヨウ化アルキルでは若干の反応性の向上、アルキルトシラートでは反応性の低下が見られたが、共に良好な収率で目的物を与えた (entries 12-15)。

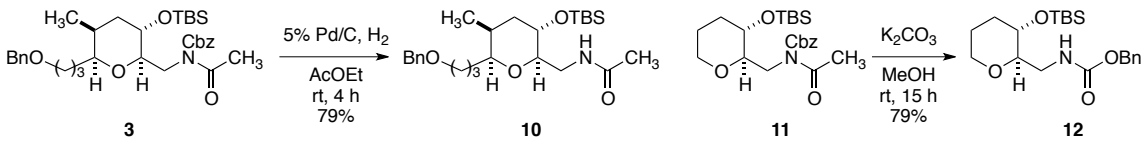
Table 1. アルキル化の条件検討



entry	solvent	X	K salt (equiv)	18-crown-6 (equiv)	time (h)	yield (%)	recover (%)
1	CPME	Br	2.0	2.0	52	10	73
2	CH_2ClCH_2Cl	Br	2.0	2.0	23	41	38
3	CH_2Cl_2	Br	2.0	2.0	17	54	30
4	THF	Br	2.0	2.0	29	88	–
5	CH_3CN	Br	2.0	2.0	4.5	88	–
6	DMF	Br	2.0	2.0	2.0	85	–
7	(neat)	Br	2.0	2.0	2.0	47	26
8	CH_3CN	Br	1.1	1.0	72	85	–
9	DMF	Br	1.1	1.0	20	89	–
10	CH_3CN	Br	2.0	0.1	26	13	66
11	DMF	Br	2.0	0.1	23	82	–
12	CH_3CN	I	2.0	2.0	4.5	98	–
13	CH_3CN	OTs	2.0	2.0	26	91	–
14	DMF	I	2.0	1.0	1.0	98	–
15	DMF	OTs	2.0	1.0	21	90	–

生成物の Cbz 基やアセチル基の官能基選択的脱保護を検討した(Scheme 5)。Brevisamide の合成中間体である **3** を 5% Pd/C 触媒下水素化するとベンジルエーテルを保持したまま Cbz 基のみを除去できた。また、全合成のモデル化合物 **11** を K_2CO_3/MeOH で処理すると脱アセチル化のみが進行した。

Scheme 5. Cbz基とアセチル基の選択的脱保護



1. Sakai, T.; Fukuta, A.; Nakamura, K.; Nakano, M.; Mori, Y. *J. Org. Chem.* **2016,** *81,* 3799–3808.

2P- 28

ヨードイリド型直接的ジフルオロメチルチオ化試薬の開発

名古屋工業大学大学院工学研究科
○松原王起也・有森貞幸・高田大祐・柴田哲男

Development of Novel Shelf-stable Reagents for Direct Difluoromethylthiolation

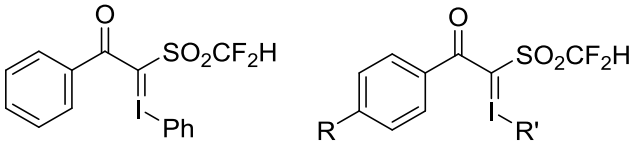
Nagoya Institute of Technology
Okiya Matsubara*, Sadayuki Arimori, Masahiro Takada, Norio Shibata
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Fruorine containing groups are crucial for medicinal and pesticide chemistries. Therefore, many novel fluorofunctionalization reagents have been developed. Among them, the difluoromethylthio group has characteristic physical properties, such as high lipophilicity and electron-withdrawing effect. The development of difluoromethylthiolating reagent, and introduction of SCF_2H group into drug candidates is of great importance. Recently, we reported novel shelf-stable hypervalent iodine type trifluoromethilthiolating reagent **1a** for electrophilic trifluoromethylthiolation. Reagent **1a** can provide various trifluoromethylthiolated products with relevant nucleophiles under copper catalyst. [1] As an extension of this work, we developed novel difluoromethylthiolating reagent **2a**, **2b**, and the difluoromethylation reaction by **2a, 2b** with various nucleophiles, such as enamines, indoles, pyrroles, and β-ketoesters, provided the corresponding difluoromethilated product in high yields. (**Scheme 1**)

含フッ素置換基は，高い脂溶性と高い電子求引性を示す置換基であり，医・農薬品分子に導入することで，代謝安定性の向上，分子の電子的状態を変化させることによる生理活性の向上などの効果が期待できる。そのため，医農薬候補化合物探索分野において，直接的かつ効率的にフッ素原子，あるいは含フッ素置換基を導入できる試薬の開発は重要なテーマである。含フッ素置換基の中でも，ジフルオロメチルチオ基は高い脂溶性と電子求引性を有するだけでなく，弱い酸性度を有する水素原子が水素結合のドナーとして働くことから，新たな効果が期待できるフッ素官能基として注目されている。しかし，これまでにジフルオロメチルチオ基を直接的に導入可能な試薬は数例しか報告例がない。そこで，我々は直接的ジフルオロメチルチオ化試薬の開発を行った。

最近，当研究室では安定で取り扱いの容易な直接的トリフルオロメチルチオ化試薬 **1a** を報告した。超原子価ヨウドイリド型の試薬 **1a** は，様々な求核剤に対して直接的なトリフルオロメチル化が可能である。[1] この知見を利用し，我々は直接的ジフルオロメチルチオ化試薬 **2a**, **2b** の合成を行

い，ジフルオロメチル化反応を検討した。

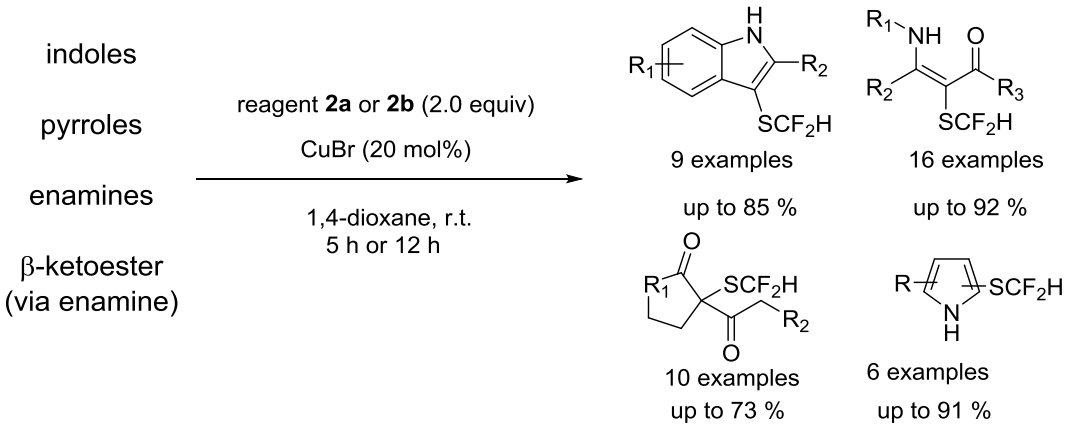


1a　　**2a** : R = H, R' = Ph
2b : R = NO_2, R' = Mes

Figure 1

トリフルオロメチルチオ化反応を参考に，エナミンをモデル基質としてジフルオロメチル化反応の条件検討を行った。その結果，触媒として臭化銅(Ⅰ)，溶媒として 1,4-ジオキサンを用い，室温下で 5 時間の反応を最適条件であることを見出した。

この最適条件下で種々の求核剤に対してジフルオロメチルチオ化反応の一般性を検討した。試薬 **2a**, **2b** は，エナミン類，インドール類，ピロール類に対して効率的にジフルオロメチルチオ化反応を進行させ，良好な収率でジフルオロメチルチオ化体を得ることに成功した。また，β-ケトエステルから誘導したエナミンに対し，ジフルオロメチルチオ化反応を行った後，ワンポットで酸加水分解することで，ジフルオロメチルチオ基を有する β-ケトエステルを高収率で合成することに成功した (**Scheme 1**)。[2]試薬の合成法および反応性，反応機構の詳細についてはポスターセッションにて発表する。



Scheme1

1) (a) Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782. (b) Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094. (c) Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 525. (d) Arimori, S.; Takada, M.; Shibata, N. *Dalton trans.* **2015**, *44*, 19456. (e) Arimori, S.; Takada, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1063.

2) Arimori, S.; Matsubara, O.; Takada, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *R. Soc. Open Sci*. **2016**, *3*, 160102.

2P- 29

チオフェン二量体を有する新規メタノフラーレンの創製と有機薄膜太陽電池デバイスへの応用

阪市工研[1]、龍谷大理工[2]
○森脇和之[1]・原山絢多[2]・岩澤哲郎[2]・松元深[1]・岩井利之[1]・
高尾優子[1]・伊藤貴敏[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]

Creation of Novel Methanofullerenes Having Thiophene Dimer and Application to Photovoltaic Device

Kazuyuki Moriwaki*[1], Ayata Harayama[2], Tetsuo Iwasawa[2], Fukashi Matsumoto[1], Toshiyuki Iwai [1],
Yuko Takao[1], Takatoshi Ito[1], Takumi Mizuno[1], Toshinobu Ohno[1]
[1]Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[2] Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
mori@omtri.or.jp

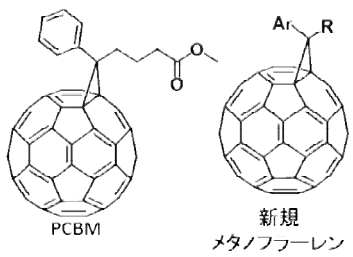
[6,6]-phenyl-C_{61}-butyric acid methyl ester (PCBM) is one of methanofullerenes and recognized widely as the electron acceptor material of organic solar cell which is promising as the next generation photovoltaics. We have performed a series of study for development of acceptor materials having higher performance than PCBM. In this study, we designed and synthesized novel PCBM analogues having a bithiphene moiety substituted by n-hexyl groups appropriately for the purpose of improving miscibility to various electron donor polymers consisting of alkyl thiophenes such as poly(3-hexyl thiophene) (P3HT), and evaluate their characteristics and photovoltaic performance in comparison with PCBM and its device.

太陽電池は近年、環境・エネルギー問題の観点から注目されているが、現在実用化されているシリコン系太陽電池は高い発電効率を有している反面、高い製造コストや重量が問題となり、普及の大きな妨げとなっている。一方、有機薄膜太陽電池は、軽量にして塗布法などの低コスト製法が適用できるため、無機系太陽電池に替わって普及することが期待されているが、実用化のためにはデバイス性能のさらなる向上など解決すべき課題がある。

有機薄膜太陽電池に用いられるドナー材料（p 型有機半導体）については、黎明期から広く用いられていた Poly(3-hexylthiophene) (P3HT)をはじめ多数の材料が開発されている一方で、アクセプター材料（n 型有機半導体）については、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)を発表して以来[1)]事実上のスタンダードとして広く認知されて

いる。とはいえ、PCBM の構造と変換効率の相関関係を解明し、材料分子構造の最適化を目指した系統的な研究はあまり行われておらず、性能を最大限に引き出すためのアクセプター材料の分子設計指針はほとんど得られていない。このような観点から、当研究室では、より高性能な有機薄膜太陽電池用アクセプター材料の開発を目指して種々の PCBM 類縁体を創出し、その物性ならびに太陽電池デバイスの性能評価を行っている [2)]。本講演では、PCBM の類縁体で、n-ヘキシル基で置換したチオフェン二量体を有し P3HT ドナーとの優れた相溶性が期待できるメタノフラーレンアクセプター**3a**~**3g** を新規に設計・合成し、それらを用いた太陽電池デバイスを作成し、従来型 PCBM デバイスとの性能比較を行った。

各種メタノフラーレンアクセプターの第一還元電位(E_{red})をサイクリックボルタンメトリーにより測定し、さらに陽極(ITO)/正孔輸送層(PEDOT:PSS)/活性層(P3HT:メタノフラーレン)/電子輸送層(TiOx)/陰極(Al)の構造を有するバルクヘテロ型有機薄膜太陽電池を作成し測定した性能諸元を表に示した。開放端電圧(V_{OC})は、P3HT ドナーの最高被占軌道(HOMO)準位とメタノフラーレンアクセプターの最低空軌道(LUMO)準位の差に対応しており、各アクセプターの E_{red} と相関していることを見出した。一方、短絡電流密度(J_{SC})については、n-ヘキシル基を導入していない **3a** デバイスと比較すると、n-ヘキシル基で置換したメタノフラーレンデバイスは概ね改善していることから P3HT ドナーとの相溶性向上が示唆されるが、その効果は n-ヘキシル基の置換位置よってかなり差があることを見出した。



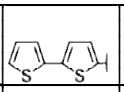
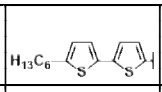
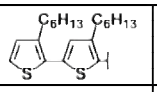
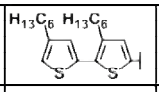
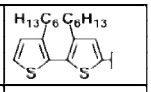
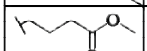
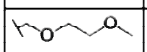
Ar / R					
	BiThCBM (3a)	HBiThCBM (3b)	α-DHBiThCBM (3c)	β-DHBiThCBM (3d)	γ-DHBiThCBM (3e)
n-C_9H_{19}	—	—	α DHBiThCN (3f)	—	—
	—	—	α-DHBiThCMEM (3g)	—	—

表. 合成したメタノフラーレンの還元電位ならびにデバイス性能諸元

ﾒﾀﾉﾌﾗｰﾚﾝｱｸｾﾌﾟﾀｰ	短絡電流密度 J_{SC}(mA/cm^2)	開放端電圧 V_{OC}(V)	曲線因子 FF	光電変換効率 η(%)	第一還元電位 E_{red}(V)*
BiThCBM(3a)	5.73	0.59	0.62	2.11	−1.12
HBiThCBM(3b)	6.50	0.58	0.60	2.30	−1.12
α-DHBiThCBM(3c)	6.72	0.59	0.61	2.41	−1.14
β-DHBiThCBM(3d)	2.20	0.57	0.51	0.64	−1.15
γ-DHBiThCBM(3e)	5.73	0.61	0.63	2.21	−1.16
α-DHBiThCN(3f)	6.73	0.62	0.57	2.37	−1.16
α-DHBiThCMEM(3g)	6.20	0.58	0.52	1.87	−1.13
PCBM	6.58	0.60	0.59	2.36	−1.15

* V vs Ferrocene/Ferrocenium couple (Fc/Fc^+)

1) N. F. Sariciftci et al., *Appl. Phys. Lett*. **2001**, *78*, 841.

2) a) F. Matsumoto et. al. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 33. b) F. Matsumoto et. al. *Synthetic Metals,* **2010**, *160*, 961. c) K. Moriwaki et. al. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7316.

2P- 30

サブフタロシアニン類を用いた赤色光による触媒的トリフルオロメチル化反応の開発

名古屋工業大学大学院工学研究科
○広村知也・松崎浩平・徳永恵津子・柴田哲男

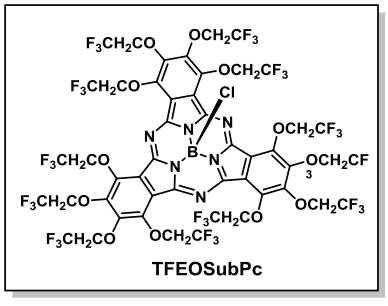
Catalytic Trifluoromethylation Catalyzed by Subphthalocyanines under Red LED

Tomoya Hiromura*, Kohei Matsuzaki, 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

Organofluorine compounds are likely to show biologically activity due to the unique characters of fluorine atom. In particular, trifluoromethylated compounds are well studied as candidates for pharmaceuticals and agrochemicals. In recent years, visible light mediated trifluoromethylation using transition metal complexes or organic dyes as a photocatalysist have been developed rapidly. The photocatalysis reaction has advantages as low-cost, high reactivity, and the reaction requires activation under white or blue light conditions. In this context, we are interested in the use of red light, instead of blue or white one for the photoredox reaction. The red light requires lower energy, thus the reaction would be milder than that by blue or white light conditions. Herein we disclose the red light mediated trifluoromethylation of olefins catalyzed by trifluoroethoxy-coated subphthalocyanine (TFEOSubPc) for the first time.

【緒言】

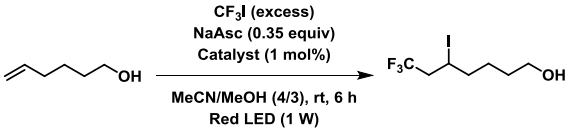
フッ素原子は，全原子中最大の電気陰性度，水素についで小さなファンデルワールス半径であるといった性質を有する。そのため，含フッ素化合物は特異的な性質を示し，生理活性物質として多くの化合物が知られている。中でもトリフルオロメチル基（CF_3 基）を含む化合物は医・農薬分野において広く利用されており，当研究室でもトリフルオロメチル基の導入法の開発が盛んに行われてきた。近年，直接的な CF_3 化反応として，遷移金属錯体や有機色素を光触媒として用いた可視光によるラジカル的導入法が注目されている[1]。従来のラジカル的手法では，有毒な試薬，過酷な反応条件等が要求されてきたが，光触媒による手法はそのような有毒試薬を用いることなく，室温で反応が進行するため, 安全面, エネルギー面において優れた反応である。今回我々は，以前当研究室で開発され，近赤外領域に極大吸収を持つ有機色素であるトリフルオロエトキシサブフタロシアニン



（TFEOSubPc）を光触媒に用いた, 赤色光照射下でのオレフィン類に対する CF_3 化反応を開発した。

【実験・結果】

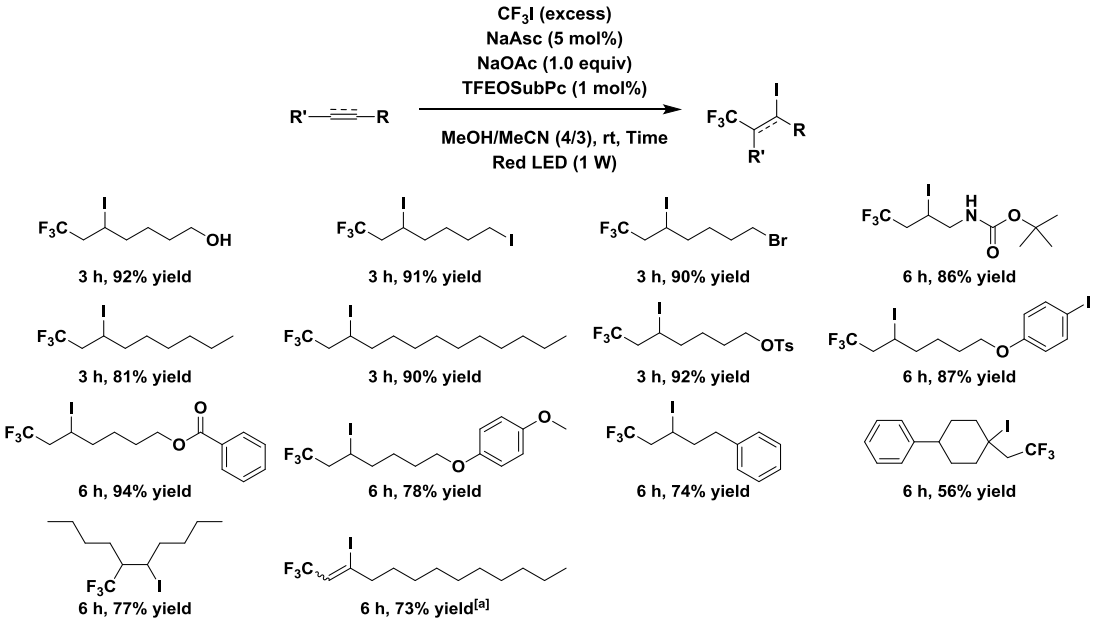
まず触媒検討を行った。モデル基質として 5-ヘキセン-1-オールを用い, アセトニトリル・メタノール混合溶媒中で, CF_3 化試薬としてトリフルオロヨードメタン, 還元剤としてアスコルビン酸ナトリウム (NaAsc), 光触媒を加えた条件で, 赤色光照射下で反応を行った。その結果, 遷移金属触媒であるルテニウム錯体や TFEOSubPc 以外のフタロシアニン類 (TFEOZnPc, SubPc, ZnPc) などを用いた場合はほとんど反応が進行しなかったことに対し, TFEOSubPc を用いた場合は高収率で CF_3 化体が得られた。



Entry	Catalyst	Yield(%)[a]
1	TFEOSubPc	92
2	$[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$	< 5
3	EosinY	< 5
4	TFEOZnPc	12
5	SubPc	<5
6	ZnPc	<5

[a] Yields were determined by ^{19}F NMR

次に種々のオレフィン類に対して基質検討を行った。その結果，水酸基，ハロゲン，アミド，トシラート，エステル，芳香環などの官能基存在下でも高収率で生成物が得られた。また，内部アルケンやエキソオレフィン，末端アルキンについても中程度から良好な収率で CF_3 化体を得ることに成功した。会場では，詳細な反応機構等についても発表する。



[a] 0 equiv of NaOAc, 0.35 equiv of NaAsc were used.

[Reference]

[1] (a) D.W. C. MacMillan, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875. (b) V. Gouverneur, et al. *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 2505.

2P－31

ガラス製フローリアクターによる高効率反応システムの開発

（国研）産業技術総合研究所　集積マイクロシステム研究センター
○井上朋也・陸　明・大瀧憲一郎・平間宏忠

Hghly Efficient Continuous Reaction System Supported by Glass Fabricated Flow Reactor

Tomoya Inoue*, Ming Lu, Kenichiro Ohtaki, Hirotada Hirama
UMEMSME-AIST
1-2-1, Namiki, Tsukuba, Ibaraki, 305-8564, Japan
inoue-tomoya@aist.go.jp

We developed a continuous reaction system based on glass fabricated microchannel reactors. The reaction system was suitable for fixed bed gas-liquid-solid reactions; we applied the system to the direct synthesis of hydrogen peroxide, where balancing the risk of explosion and the promotion of productivity remains challenging. We demonstrated that the flow reactor based on microfluidic channel network served optimized reaction condition so that the productivity was promoted under ambient condition, such as the reaction pressure of 1 MPa, and the reaction temperature of 293 K (without intensive cooling).

Continuous processing has been widely applied among mass chemical production such as petro (chemical) industry and its application gradually expands to various kinds of small scale synthesis. The process can be compact, less wasteful and more automation-friendly compared with batch processes frequently used for small-scale syntheses. Also, the productivity can be optimized in a situation where a reaction is a cascade one and the reaction intermediate is the target product.

The direct synthesis of hydrogen peroxide is a three phase (gas- liquid- solid) reaction in which gas contents (hydrogen and oxygen) dissolved in the liquid phase (basically water) react over the catalyst surface. Currently hydrogen peroxide is produced by a process called anthraquinone process in petrochemical complex, in which organic solution containing anthraquinone is circulated [1]. Considering the variety of hydrogen peroxide applications, the direct synthetic process has the most promising candidate for it is expected to be suitable for on-site and on-demand production that cannot be covered with the anthraquinone process. Still, it remains challenging to balance safety (preventing the risk of explosion) and productivity.

We developed a continuous reaction system suitable for the reaction where the reaction took place within packed bed of 0.6 mm width [2]. Thus narrow channel prevented the explosive propagation and the catalyst served as gas-liquid interface to promote mass transfer. We also designed the reactor networking sub-mm channels and 0.05 mm width channels in order to control gas- and liquid- flow through each packed bed channels. Thus designed reactor is capable of producing 10 wt% of aqueous hydrogen

peroxide solution at the reaction condition of 1 MPa, room temperature [3, 4]. We designed and fabricated the reactor from the single channel packed bed, to the paralleled (up to 32 fold, Fig. 1) packed bed. We were also successfully operated the reactor in parallel (G. A.).

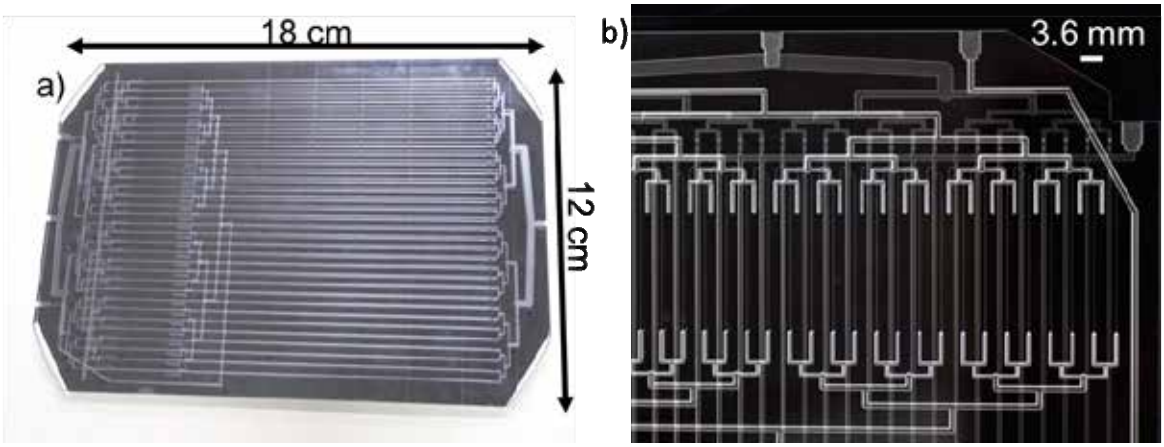


Fig. 1 a) Overview and b) detailed picture of the 32-channel packed bed reactor

Heat accumulation is an issue when larger reactor (as shown in Fig. 1) is used for exothermic reactions, for glass is not good thermal conducting material. We developed a glass based reactor with anodically bonded Si at the bottom. In Fig. 2, we observed the heat dissipation was promoted by Si, and it also promoted the hydrogen peroxide productivity by preventing its hydrogenation to water.

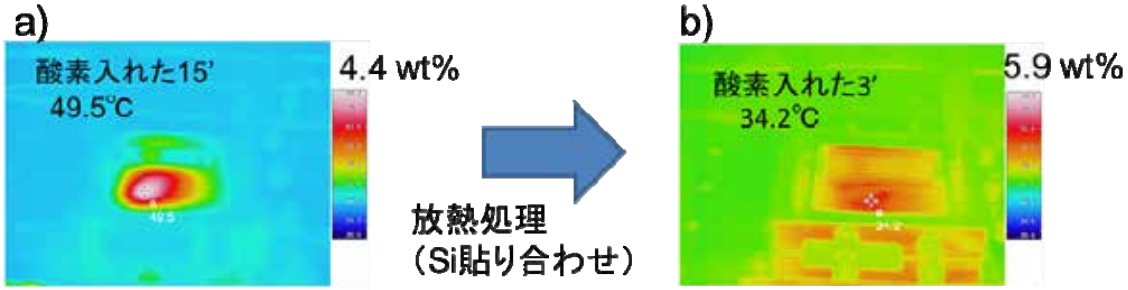


Fig. 2 IR thermography image of a) all-glass reactor, and b) Si-bonded reactor

In conclusion, we developed the glass microfabricated reactor system suitable for potentially hazardous reaction; microchannel network regulated gas- and liquid flow through the catalyst packed bed, and bonded Si promoted heat removal to promote the productivity.

References

[1] G. Goor, J. Glenneberg, and S. Jacobi, “Hydrogen Peroxide”, Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 2000.

[2] T. Inoue, M. A. Schmidt, and K. F. Jensen, Ind. Eng. Proc. Res., **46**, 1153, (2007)

[3] T. Inoue, et al., Catal. Today, **248**, 169, (2015).

[4] T. Inoue, et al., Chem. Eng. J., **278**, 517, (2015).

2P- 32

水素ガスを用いた新規 Pd 除去法の開発

アステラス製薬（株）合成技術研究所

○大場誉徳・吉田信也・古寺哲生・岡田稔

Development of a novel and practical palladium removal method using hydrogen gas

Yasunori Oba*, Shinya Yoshida, Tetsuo Furutera, Minoru Okada
Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
yasunori-oba@astellas.com.

The use of transition metal catalysts is quite useful for the active pharmaceutical manufacturing. Especially, palladium (Pd) is widely used metal for organic synthesis, for example Pd/C catalyzed hydrogenation, Suzuki-Miyaura coupling, Negishi coupling and so on. However we sometimes encounter Pd contamination troubles to the target compound. It is a critical issue from toxicological stand point. Furthermore, residual amount of Pd in drug substance is strictly regulated by ICH guideline.

Widely used Pd removal methods such as treatment with thiol-based scavenger, activated charcoal, silica-gel may have disadvantages from cost, low yield of product due to the adsorption of target compound itself, necessity of complex process stand points. Moreover, sometimes contamination of scavenger itself becomes a problem. Under the circumstances, development of a new, cost effective and simple Pd removal method is required.

To that end, we developed the new practical Pd removal methodology from organic compounds. This newly developed Pd removal methodology is very simple and environmentally friendly, just stirring under hydrogen atmosphere followed by filtration.

Today, we would like to introduce the details of the newly developed Pd removal method.

医薬品の原薬合成の分野において、遷移金属触媒を用いた反応は大変有用である。特に Pd は水素添加反応、鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリング等に幅広く使用されている。しかしながら、目的化合物に Pd が残留してしまうケースに良く遭遇する。医薬品原薬中に残留する Pd は、毒性の観点から厳格に管理する必要があり、ICH ガイドラインにより厳しく規制されている。

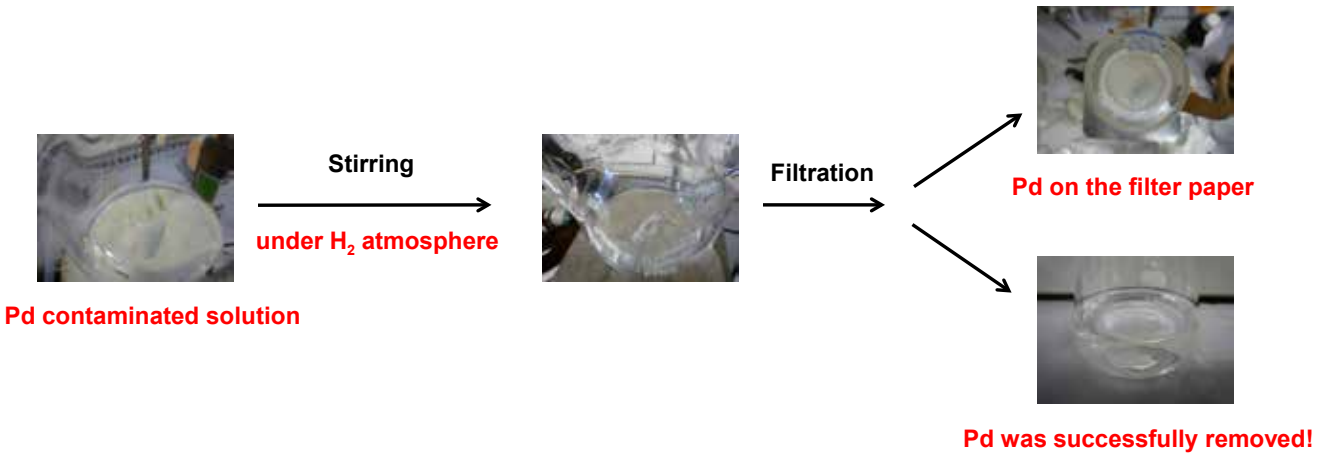
Pd を除去する方法としては、チオール化合物等の金属スカベンジャーを添加する方法や活性炭、シリカゲルカラムを用いる方法等が知られているが、コスト面、吸着ロスによって収率が低下する、煩雑な操作が必要となるなど、不利な場合もある。また、添加剤や吸着剤自身が不純物として目的化合物中に残留することもある。このような状況下、低コストかつ簡便な方法により Pd を効果的に除去する方法の開発が望まれていた。

この目的を達成するために我々は、水素雰囲気下攪拌し、次いで濾過をするのみで Pd を効率的に除去する新しい手法を開発することに成功した。

我々が開発したこの方法は、Pd が混入している様々な有機化合物を溶媒に溶解させ、水素雰囲気下撹拌し、ろ過を実施するだけで Pd を除去できる非常に簡便な方法である。また、添加剤を使用せずに水素ガスのみを使用する点は、品質管理上の面からも非常に有益な Pd 除去法であると言える。その応用性も非常に高く、鈴木 - 宮浦カップリングに用いられる $Pd(PPh_3)_4$ 由来の Pd や水素添加反応に用いる Pd/C 由来の Pd 等、多くの Pd 試薬由来の Pd に効果があり、チオール類を除く様々な官能基を有した有機化合物に対して効果的に Pd を除去できることが確認できている。

本発表において、この水素を用いた Pd 除去方法の詳細について報告する。

Figure 1. How do you remove the trace amount of Pd in the products?



2P- 33

発熱を伴うグリニャール試薬調整のスケールアップ検討

メトラー・トレド（株）オートケム事業部
○原祐樹・Brian Wittkamp・Paul Scholl

Scale-up of Highly Exothermic Grignard Chemistry

Yuki Hara*, Brian Wittkamp, Paul Scholl
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
8F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
yuki.hara@mt.com

Exothermic chemical reactions pose inherent risks – especially on scale-up. These risks include safety hazards such as over pressure, contents discharge, or explosion, as well as product yield and purity degradation associated with any sharp temperature rise. Preparation of Grignard reagents from organic halides and magnesium are common examples of synthetic steps with such risks. Grignard reactions introduce safety concerns associated with the accumulation of the organic halide, which if undetected, can result in a catastrophic event leading to a runaway reaction. Monitoring the reaction with an offline analytical method is difficult since Grignard reactions are moisture sensitive, performed at elevated temperatures, and require continuous monitoring to prevent unsafe organic halide concentration.

In a typical Grignard reaction, the strategy is to charge the reactor with Mg and THF, add <10 % organic halide (R-X), raise temperature to reflux conditions, wait for onset of reaction initiation (by detecting an exothermic temperature rise) and then feed the remaining R-X. However, detection of the exotherm is difficult under reflux conditions at large scale. Therefore, the authors developed a real-time method to detect the reaction onset and subsequent progress by applying *in situ* FTIR (ReactIR™) to monitor the organic halide concentration and the formation of the Grignard reagent. *in situ* FTIR spectra measuring solvent, aryl halide, and Grignard reagent are shown in Figure 1. It is possible to follow each of these reaction components via isolated peaks in their spectra.

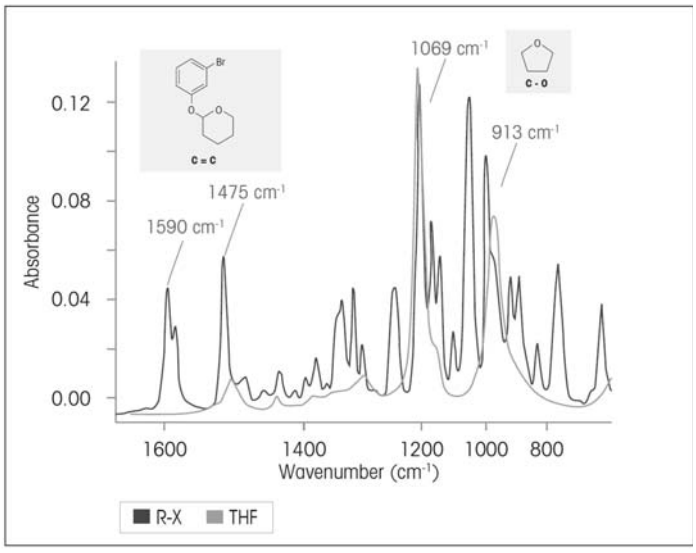


Figure 1. FTIR spectra for R-X and THF.

Figure 2 shows profiles of these peaks along with the reaction mass, trended over time. The point of reaction initiation and the subsequent formation of the Grignard reagent (1556 cm-1) are clearly observed at time = 0.24 hours. The relative R-X concentration trend shows the initial addition of 5 % of the aryl halide (1590 cm-1) at time = 0.

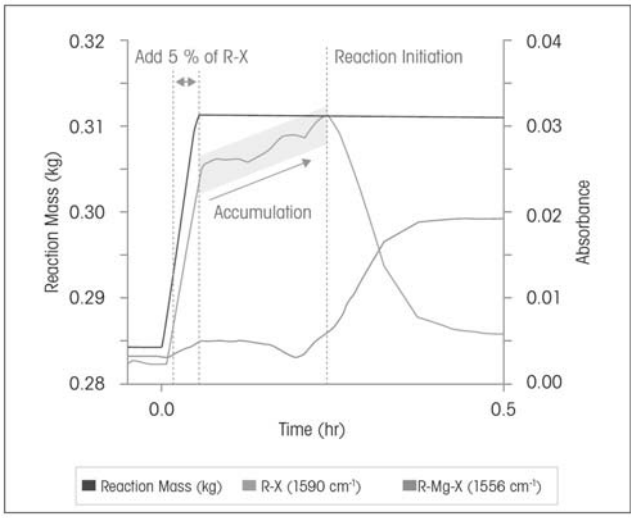


Figure 2. IR monitoring during the initial phase of the reaction.

When scaling up a continuous process, monitoring the flow reaction with in situ FTIR provides immediate detection of process upsets. Ideally a continuous process remains at steady state. However, if deviations occur, FTIR quickly detects the change in real-time and enables scientists to adjust parameters to bring the reaction back to ideal conditions. Like all optical spectroscopy techniques, mid-IR is not a primary analysis method. This means the system has to be calibrated for a particular chemistry before making quantitative measurements. In this example, once the calibration is established, it is possible to measure the concentration of other Grignard solutions in real time. Several FTIR spectra were measured at various concentrations of m-methylphenylmagnesium chloride in THF solution (Figure 3).

These examples demonstrate both the ability to produce Grignard reagents in flow and in batch, as well as the capability to monitor the reactive species in real time to prevent the undesired accumulation of organic halide, which could result in an exothermic runaway reaction and potential by-product formation. Through the use of *in situ* mid-IR spectroscopy, changes to reaction conditions can be made in real time to control and optimize the reaction. This facilitates faster project completion at the lab scale and a more efficient and knowledgeable transfer to pilot or full plant scale operation, while maintaining a highly robust and safe process.

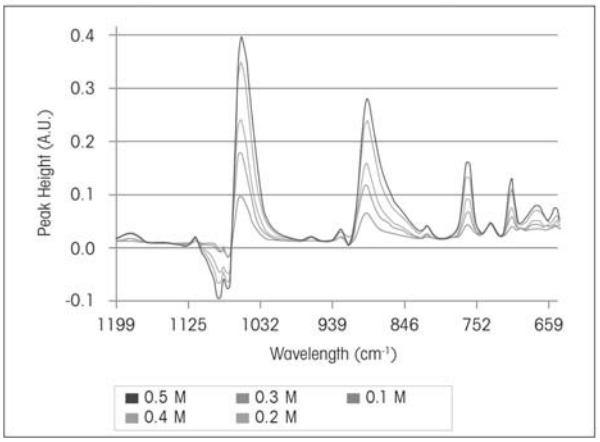


Figure 3. Intensity of FTIR peaks of Grignard reagent

References

1. Am Ende, D. J., Clifford, P. J., DeAntonis, D. M., SantaMaria, C. and Brenek, S. J. Preparation of Grignard Reagents. Org. Process Res. Dev. 3, 319–329 (1999).

2. Broadmann, T., Koos, P., Metzger, A., Knochel, P. and Ley, S.V., Org. Process Res. Dev. 2012.

3. Yue, Sharkey, Leung, Relief vent-sizing for a Grignard reaction, J. Loss PreV. Process Ind. 1994, 7, 413-418.

2P－34

ジフルオロエチレンの新規合成方法の開発

名古屋工業大学大学院工学研究科
○郭　明・住井裕司・徳永恵津子・柴田哲男

Novel Synthesis of 1, 1-diaryl-2, 2-difluoroethenes

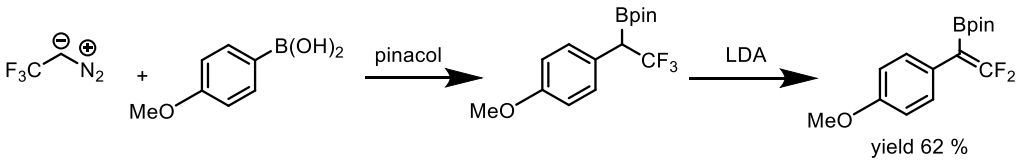
Ming Guo*, Yuji Sumii, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering
Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Difluoroalkenes have attracted much attention in recent years as versatile building blocks for the synthesis of medicinally attractive molecules due to the unique effects of fluorine atom. Moreover, *gem*-difluorovinyl group can be transformed to valuable functionalities. The difluoroalkenes are commonly synthesized via Wittig-type or Julia−Kocienski-type reaction, but there are some limitations for the availability of starting materials. In this context, we are interested in the use of dehydrofluorination reaction of trifluoromethyl (CF_3) compounds for the synthesis of 1,1-difluoroalkenes because of the availability of CF_3-compounds. Herein, we disclose a novel synthetic method for 1,1-difluoroalkenes via difluorovinyl borates from CF_3-compounds. The dehydrofluorination of α-CF_3 borates by LDA provided difluorovinyl borates. The borates were converted into 1,1-diaryl-2,2-difluoroethenes by palladium-catalyzed coupling reaction with arylbromides in good to high yields.

含フッ素有機化合物は高い生理活性や特異な物性をもつことが知られており，フッ素原子を化合物に導入する簡便な方法の開発は，医農薬品開発において極めて重要な研究分野である。そのため，フッ素を含んだ化合物を効率よく合成する手法を開発することが強く求められており，我々はジフルオロアルケン類に興味を持った。

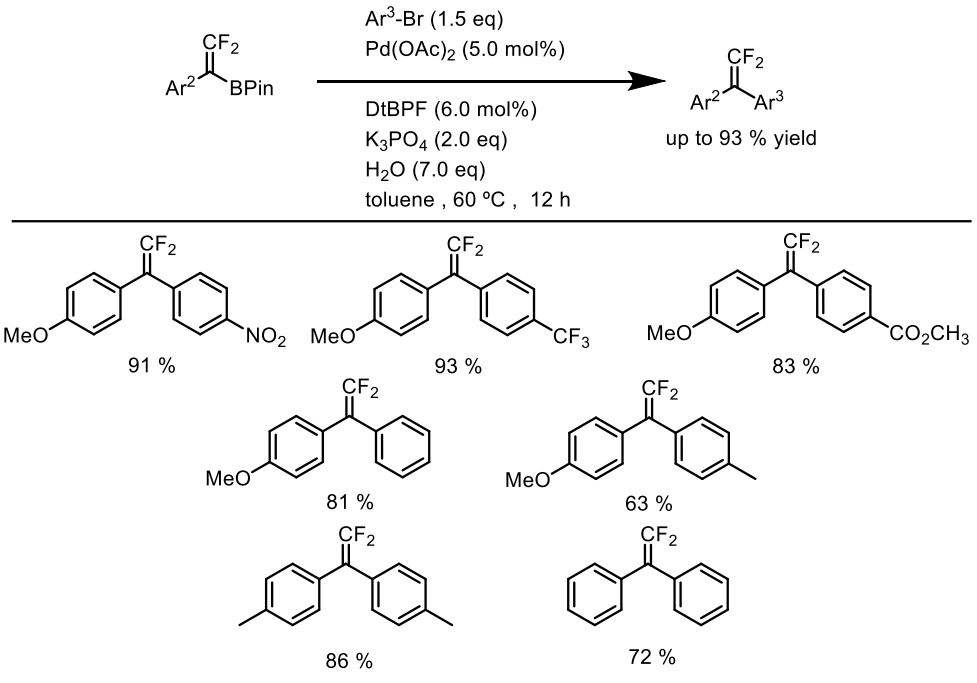
ジフルオロアルケンは，それ自身が生物活性作用を持つことが報告されているだけでなく[1)]，様々な官能基へ誘導化できるなど，合成中間体としても利用価値が高い。そのため，ジフルオロアルケン類の一般性の高い合成手法の確立が望まれている[2)]。ジフルオロアルケン類は，wittig 反応や，Julia-Kocienski 反応のような炭素―炭素結合を伴うオレフィン化によって合成されてきた。また，近年 Hu らによって CF_3 化と続く脱 HF 化によって合成する手法も報告されている。[3)] 我々は，α-トリフルオロメチルボロン酸エステルの脱 HF 化によってジフルオロビニルボレート類が合成できれば，続くカップリング反応によって様々な 1,1-ジアリール-2, 2-ジフルオロエテン類が合成できるのではないかと考えた。

まず，ジフルオロアルケン類を効率良く合成するため，α-トリフルオロメチルボロン酸エステルを用いた脱 HF 化反応を検討した。α-トリフルオロメチルボロン酸エステル化合物の脱 HF 化反応について検討を行った。種々の塩基を用いた結果，THF 溶媒中でリチウムジイソプロピルアミド (lithium diisopropylamide, LDA)を用いたときが最適条件であることを見出した (Scheme 1) 。



Scheme 1. Synthesis of difluorovinyl borates

次に，合成したジフルオロビニルボレート類のカップリング反応について検討した。条件検討の結果，触媒量の $Pd(OAc)_2$ と DtBPF 配位子，2 当量のリン酸カリウムと 7 当量の水の存在下，トルエン溶媒中加熱することで，[4] 目的とする 1,1-ジアリール-2, 2-ジフルオロエテン類が良い収率で得られることを見出した (Scheme 2) 。



Scheme 2. Coupling reaction of difluorovinyl borate

References:

(1) Gouverneur, V.; Müller, K., Eds. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*; Imperial College Press: London, **2012**.

(2) (a) Bobek, M.; Kavai, I.; De Clercq, E. *J. Med. Chem*. **1987**, *30*, 1494. (b) Moore, W. R.; Schatzman, G. L.; Jarvi, E. T.; Gross, R. S.; McCarthy, J. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 360.

(3) Hu, M.; Ni, C.; Li, L.; Han, Y.; Hu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14496.

(4) Morinaga, A.; Nagao, K.; Ohmiya, H.; Sawamura, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15859.

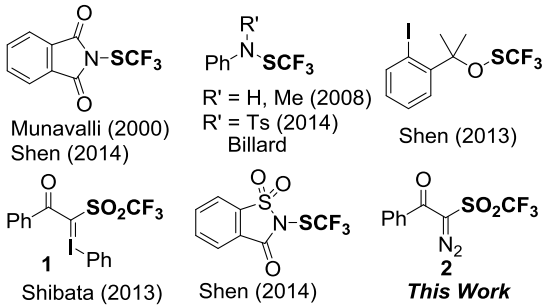
2P- 35

2-Diazo-1-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)ethan-1-one: Another Utility for Electrophilic Trifluoromethylthiolation Reactions

Zhongyan Huang*, Kenta Okuyama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555
z.huang.492@stn.nitech.ac.jp

Considerable attention in the past decade has been devoted to the trifluoromethylthio (SCF_3) group than ever before because of its high potential value as a structural unit of agrochemicals and pharmaceuticals. The development of effective methods for the synthesis of SCF_3 compounds is of great importance in medicinal chemistry. SCF_3 compounds are prepared by a halogen-fluorine exchange reaction, trifluoromethylation of thiols or their derivatives, and direct trifluoromethylthiolation. The direct introduction of a SCF_3 group into target compounds by trifluoromethylthiolation reagents is certainly the most straightforward method possible. However, reagents initially used for this purpose such as $Hg(SCF_3)_2$, $HSCF_3$, $ClSCF_3$ or CF_3SSCF_3 are toxic and/or gaseous in character, which makes them difficult to handle. In this context, shelf-stable electrophilic trifluoromethylthiolation reagents have been drawing attention (Fig. 1). Since the initial report of *N*-trifluoromethylthiophthalimide by Munavalli, several shelf-stable reagents have been reported, including trifluoromethanesulfanylamide reagents (Billard, 2008), a trifluoromethylthio-ether reagent (Shen, 2013), and trifluoromethyl saccharine (Shen, 2105). In 2013, we disclosed trifluoromethanesulfonyl hypervalent iodonium ylide **1** as a novel, shelf-stable reagent for the electrophilic trifluoromethylthiolation of enamines, indoles and β-keto ester, and the utility of **1** was greatly expanded to the functionalization of pyrroles, allylsilanes, and silyl enol ethers, arylamines, boronic acids and allylic alcohols (Figure 1).[1)] Even though **1** is a trifluoromethanesulfonyl (SO_2CF_3) compound, it effectively releases electrophilic SCF_3 species via carbene generation. As part of an ongoing research program committed to trifluoromethylthiolation reactions, we were interested in the potential utility of 2-diazo-1-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)ethan-1-one (**2**) as a shelf-stable reagent for electrophilic trifluoromethylthiolation reactions.

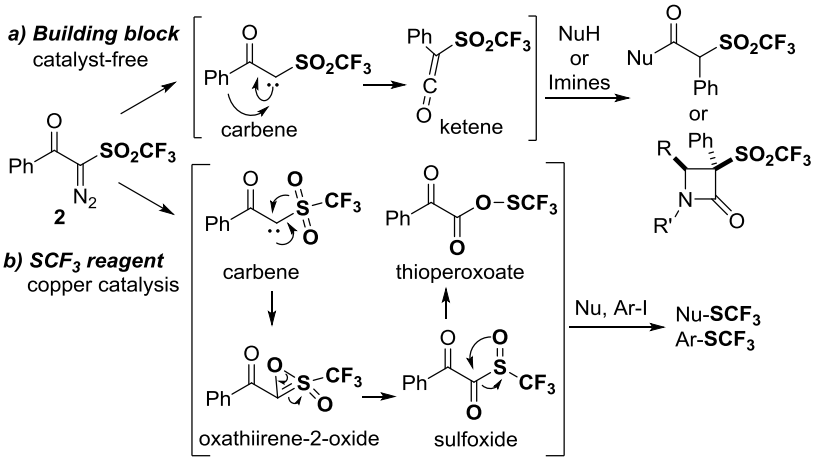
Fig. 1 Shelf-stable reagents for electrophilic trifluoromethylthiolation



Diazo-triflone **2** was originally developed as an effective SO_2CF_3 building block for the synthesis of triflones. Under thermal conditions, **2** reacts with amines and alcohols to afford amide and ester-triflones via the Wolff rearrangement followed by nucleophilic amidation or esterification or reacts with imines to provide multiple substituted β-lactam triflones in essentially quantitative yields via successive carbene-generation, Wolf rearrangement (ketene),

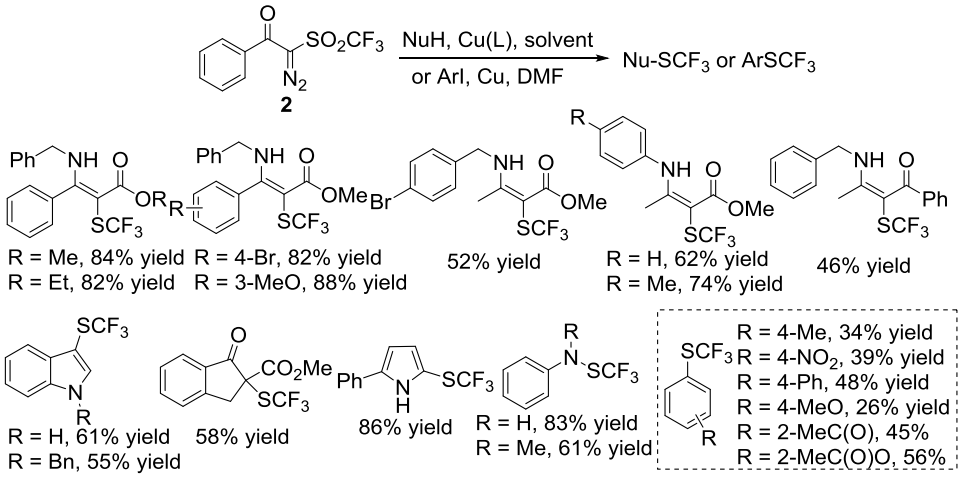
and Staudinger [2+2] cycloaddition (Scheme 1a).[2] The similarity of carbene generation from **2** and that from **1** led us to investigate a new utility of **2** for electrophilic trifluoromethylthiolation, via successive carbene-generation/oxathiirene-2-oxide/ sulfoxide/ thioperoxoate rearrangement (Scheme 1b). Herein, we disclose that **2** is effective for the electrophilic trifluoromethylthiolation of a variety of nucleophiles including enamines, indoles, β-keto esters, pyrroles and anilines under copper catalysis to provide corresponding SCF_3-products in good to high yields. Trifluoromethylthiolation via a coupling-type reaction of aryl iodides was also realized by **2** under copper catalysis providing aryl-SCF_3 compounds in acceptable yields. This is a unique example of the two-sided utility of the fluorinated compound **2** as a fluoro-functionalized reagent (SCF_3 reagent) and a fluorinated building block (SO_2CF_3 building block).

Scheme 1 Two-sided utility of **2** as a SO_2CF_3-building block and a reagent for electrophilic trifluoromethylthiolation reaction (SCF_3-reaction)



Diazo triflone **2** was found to be effective for electrophilic trifluoromethylthiolation of a variety of substrates including enamino esters, enamino ketones, indoles, β-keto esters, pyrroles, and anilines under copper catalysis in good to high yields. The copper-mediated coupling-type trifluoromethylthiolation of aryl iodides was also possible by **2** in acceptable yields.[3]

Scheme 2 Trifluoromethylthiolation of nucleophiles and aryl iodides with reagent **2**



Reference: 1) Xu, X.–H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731–764; 2) Huang, Z.; Wang, C.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5610–5613; 3) Huang, Z.; Okuyama, K.; Wang, C.; Tokunaga, E.; Li, X.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2016**, DOI: 10.1002/open.201500225. We thanks the financial support from Hori foundation.

2P- 36

Gymnocin-B の合成研究－GHI フラグメントの改良合成－

名城大薬

○尾本弓実・波多野良紀・加藤翔大・坂井健男・森裕二

Synthetic Study of Gymnocin-B — an Improved Synthesis of the GHI Fragment —

Yumi Omoto*, Yoshinori Hadano, Shota Kato, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

mori@meijo-u.ac.jp

A second-generation synthesis of the GHI fragment of gymnocin-B has been achieved, which involves an improved process for preparing to the G-ring unit by using the SmI_2-mediated ketyl radical cyclization. The HI ring was constructed based on a convergent strategy using an oxiranyl anion coupling, and the side-chain on the G-ring was elaborated into an epoxysulfone for further coupling with the ABCD fragment.

Gymnocin–B は赤潮形成渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* から単離された 15 環性のポリエーテル化合物である。Gymnocin-B の合成研究は数少なく、全合成は未だ達成されていない。我々は昨年オキシラニルアニオン法による gymnocin-B の G 環トリフラート誘導体の合成を報告したが [1]、多工程を要し低収率であったため大量合成には適さなかった。今回、ケチルラジカル環化による G 環ユニットの改良合成を行い、GHI フラグメントを合成したので報告する。

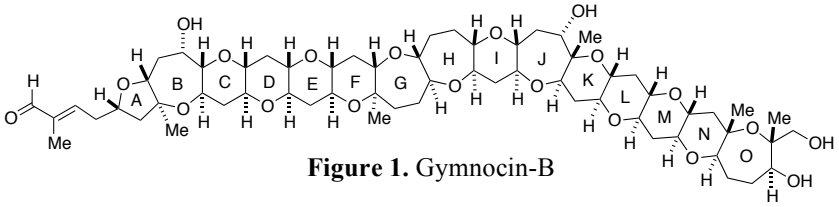
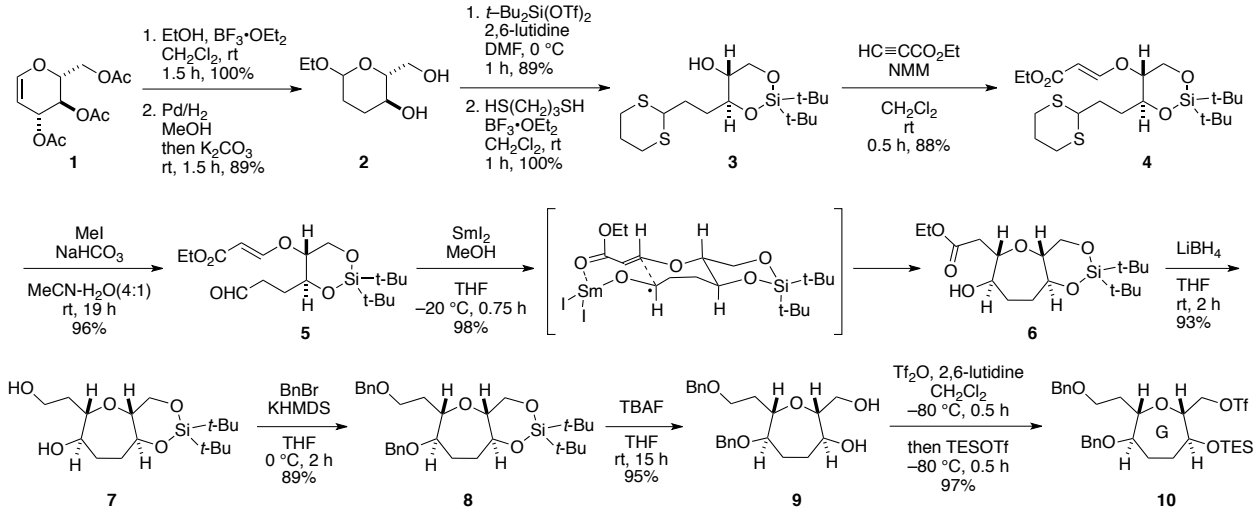


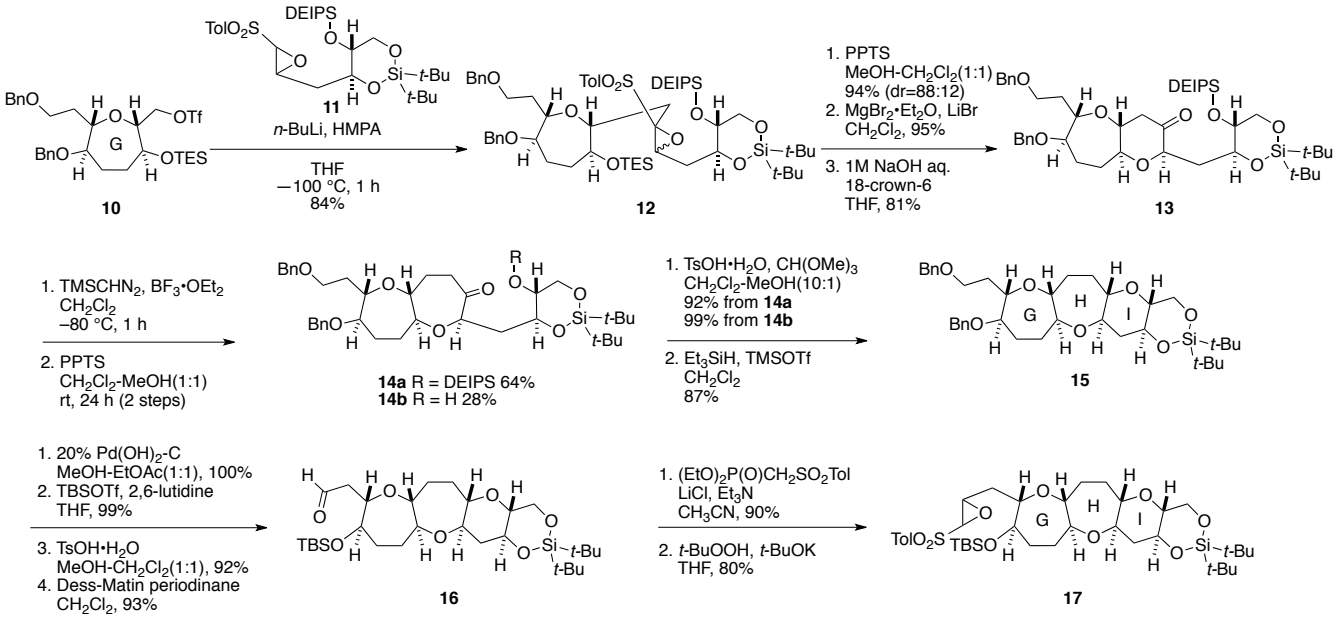
Figure 1. Gymnocin-B

原料の tri-*O*-acetyl-D-glucal (**1**) のエチルグリコシド化、接触還元および脱アセチル化によってジオール **2** を合成した。ジオールのシリレン保護、ジチオアセタール化により第 2 級アルコール **3** とした後に、ヘテロマイケル反応により不飽和エステルを導入しジチオアセタール **4** とした。側鎖部分のジチオアセタールを MeI で除去し環化前駆体のアルデヒド **5** を合成した。これに SmI_2 を用いてケチルラジカル環化を行うと、キレート制御により高立体選択的に目的物の 7 員環ヒドロキシエステル **6** が得られた。側鎖部分のエステルを $LiBH_4$ で還元してジオール **7** とし、ベンジル保護に次ぐシリレン基の脱保護を行いジオール **9** を得た。最後にトリフラート化および TES 化をワンポットで行い G 環トリフラート **10** を合成した。総工程は 11 工程、通算収率は 50%であり、昨年報告したオキシラニルアニオン法による G 環トリフラート合成の 15 工程、通算収率 17%から大幅な改善を果たした。



Scheme 1. Synthesis of the G ring triflate **10**

G 環トリフラート **10** に別途合成したエポキシスルホン **11** をオキシラニルアニオン法により連結して、カップリング体 **12** を得た。PPTS で選択的に TES 基を除去した後、$MgBr_2$ によるブロモケトン化、1M NaOH (aq)を用いた環化エーテル化により 6 員環ケトン **13** を合成した。次いで $TMSCHN_2$ による環拡大反応を行った後、還元的エーテル化反応により GHI 環システム **15** を構築した。G 環側鎖を 4 工程でアルデヒド **16** に変換し、最後に Horner-Wasworth-Emmons 反応でビニルスルホンとした後、エポキシ化して GHI フラグメント **17** の合成を完成した。



Scheme 2. Synthesis of the GHI fragment **17**

1. Kato, S.; Hadano, Y.; Sakai, T.; Mori, Y. Proceedings of the 3rd International Symposium on Process Chemistry (Kyoto) 2015, p. 248.

2P- 37

ベンゾオキサゾールの C-H カップリングを活用する PDE4 阻害剤の短工程プロセス

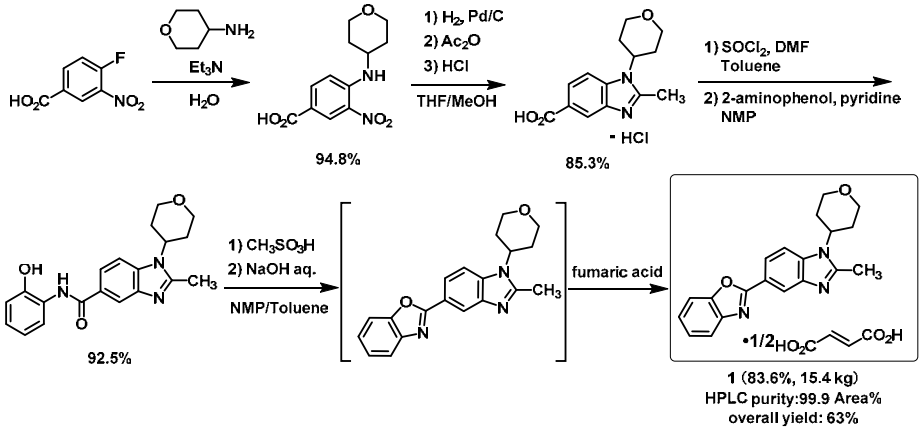
大日本住友製薬（株）[1]技術研究本部プロセス化学研究所、[2]がん創薬研究所
○黒田貴一[1]・露峯信二郎[1]・児玉朋寛[2]

Direct Synthesis of a PDE 4 inhibitor by using C-H Coupling of Benzoxazole

Kiichi Kuroda[1]*, Shinjiro Tsuyumine[1], Tomohiro Kodama[2]
[1]Process Chemistry Research & Development Laboratories, Technology Research & Development Division
[2]DSP Cancer Institute
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan
kiichi-kuroda@ds-pharma.co.jp

A short and practical synthetic route of a PDE4 inhibitor (**1**) was established by using Pd-Cu-catalyzed C-H/C-Br coupling of benzoxazole with a heteroaryl bromide. The combination of $Pd(OAc)_2$-$Cu(OTf)_2$-PPh_3 was found to be effective for this key step. Furthermore, telescoping methods were adopted to improve the yield and manufacturing time, and a two-step synthesis of **1** was accomplished in 71% overall yield.

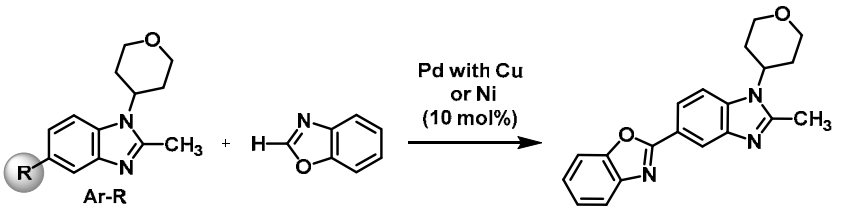
ヘテロビアリール化合物（**1**）はアルツハイマー病治療薬の開発候補化合物である。PDE4 阻害作用による認知機能改善/記憶増強に加え、BDNF シグナル増強（NXF 誘導）作用による神経再生/保護で症状の進行が抑制されることが期待されている。初期のサンプル供給のために確立した第一世代の製法は、創薬研究時の合成法を改良したものである（Scheme 1）。しかし、変異原性物質である



Scheme 1. First-Generation Synthesis.

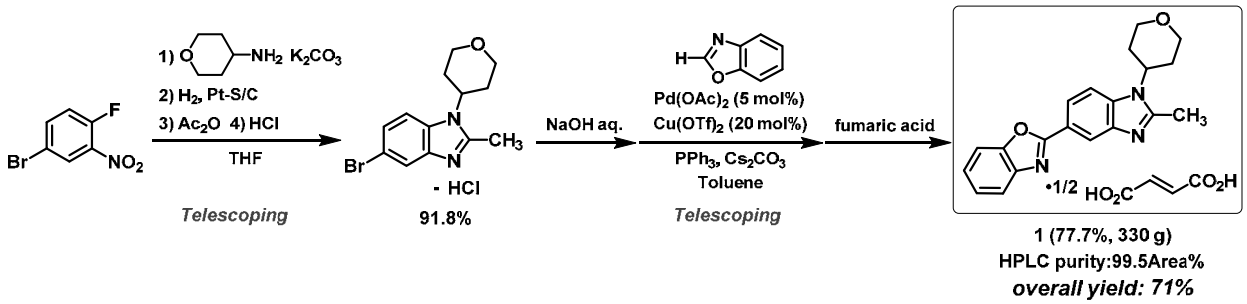
アミノフェノールを使用し、ベンゾオキサゾール構築のための工程数が長いという問題点があった。

そこで、これらの課題を一挙に解決する第二世代製法の開発に着手した。すなわち、ベンゾオキサゾールの C-H カップリングを鍵反応に用いる製法である。ベンズイミダゾール体の置換基（R）を検討した結果、Ar-Br を用いる場合、三浦らの条件（$Pd(OAc)_2$ と CuI の混合触媒）[a] では収率が低かった。しかし、銅塩の添加効果を種々検討した結果、$Cu(OTf)_2$ を用いると収率が大きく向上することを見出した。この新しい条件は Ar-OTf の場合にも有効であったが、基質の合成法の煩雑さや原料の入手性からこれを用いるルートは断念した。また、ニッケル触媒を用いる方法（伊丹・山口ら[b,c]、三浦ら[d]）も試したが収率は低かった。そこで、Ar-Br のカップリング反応で触媒量やリガンド量を最適化した。更に Ar-Br を経由するルートの各工程にテレスコーピングを適用することで、最終的に原薬（1）が実質 2 工程（中間体の単離は 1 回）で合成できることを明らかにした（Scheme 2）[e]。



Run	R	Metal catalyst	Ligand	Base	Yield/%
1[a]	Br	$Pd(OAc)_2$, CuI	PPh_3	Cs_2CO_3	29
2	**Br**	**$Pd(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$**	**PPh_3**	**Cs_2CO_3**	**87 (94)***
3	OTf	$Pd(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$	PPh_3	Cs_2CO_3	91
4[b]	OTf	$Ni(cod)_2$	dcype	Cs_2CO_3	4
5[c]	CO_2Ph	$Ni(cod)_2$	dcype	K_3PO_4	37
6[d]	$B(OH)_2$	$NiBr_2$	bipy	K_3PO_4	3

*Yield increased up to 94% under optimized conditions at 10 g scale.



Scheme 2. Second-Generation Synthesis.

【参考文献】

a) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467. b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169　c) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13574. d) Hachiya, H. ; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1403. e) Kuroda, K.; Tsuyumine, S; Kodama, T. *Org. Process Res. Dev.,* **2016***, ASAP.*

2P- 38

ルテニウム触媒を用いるニトロンからシリルジインへの酸素移動型 [2 + 2 + 1]環化反応によるシリルフランの合成

(名大院創薬)○松井一真・渋谷正俊・山本芳彦

Synthesis of silylfurans via ruthenium-catalyzed transfer oxygenative [2 + 2 + 1] cyclization of silyldiynes using nitrones

Kazuma Matsui*, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto
Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, Chikusa, Nagoya 464-8601,Japan
matsui.kazuma@d.mbox.nagoya-u.ac.jp

Silylfurans have been widely used as versatile building blocks in synthetic chemistry. Moreover, silylfuran motifs are found in biologically active compounds and organic electronic materials. Here, we described the novel ruthenium-catalyzed transfer oxygenative [2 + 2 + 1] cycloadditions of silyldiynes to produce bicyclic silylfurans. This process was realized using nitrones as readily available oxygen atom donors. The bicyclic silylfuran products could be used as platforms for the synthesis of a wide range of functionalized furans.

【研究背景】

有機ケイ素化合物は低毒性かつ取り扱いが容易なため、合成化学的に魅力的な化合物である。特に、シリルフランはフラン誘導体合成における有用なビルディングブロックであることに加え、生理活性物質や太陽電池、有機 LED の材料として利用される汎用性の高い化合物である (図 1)。故に、多様なシリルフランを効率的かつ網羅的に合成する手法の開発は、潜在的な有用分子の開拓につながる。

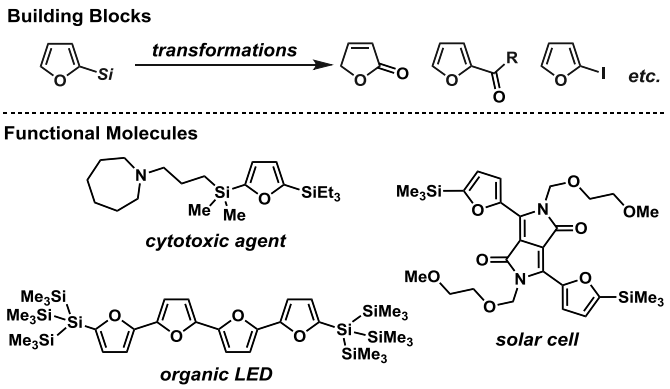


図 1. シリルフランの有用性

当研究室では以前、$[Cp^{'}Ru(MeCN)_3]PF_6$ (Cp^* = C_5Me_5, Cp = C_5H_5)触媒を用いる DMSO からジインへの酸素移動型[2 + 2 + 1]環化反応による二環性フランの合成法を開発している(図 2)[1]。本手法は、合成容易なジイン基質から中性条件で二環性フラン

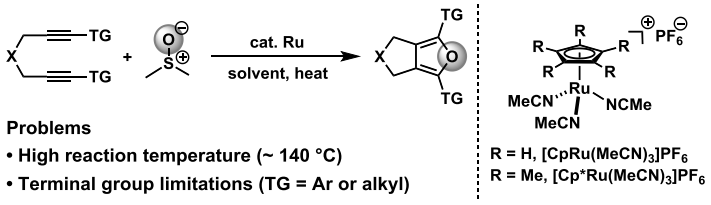


図 2. 以前の研究

を直截的に合成できる利点を有する一方、反応に高温条件が必要なことに加え、アルキン末端置換基がアリール基またはアルキル基に限定される問題があった。そこで本研究では、DMSO に代わる酸素供与剤として、合成容易かつ反応性の調節が容易なニトロンを酸素供与剤に用いることで、より汎用性の高いフラン合成法の開発を目指し研究を行った。その結果、アルキン末端にシリル基をもつジインからシリルフランを触媒合成することに成功したため、本発表ではその詳細について報告する。

【得られた結果】

3 mol%の$[CpRu(MeCN)_3]PF_6$存在下、DMF を溶媒に用い、ニトロン **3** からジイン **1** への酸素移動型[2 + 2 + 1]環化反応を検討した。その結果、DMSO を酸素供与剤に用いる条件よりも温和かつ速やかに反応が完結し、目的のフラン **2** が高収率で得られることを見出した(図 3)。

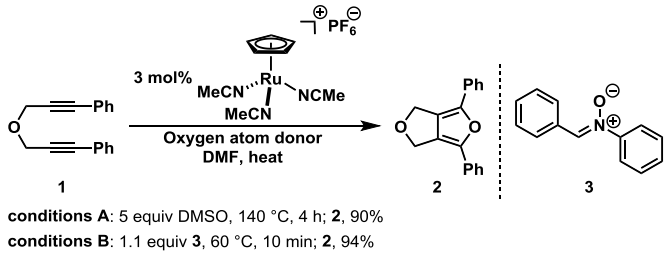


図 3. DMSO とニトロンの反応性比較

続いて、溶媒、反応温度、ニトロンの構造および当量などの反応条件を詳細に検討し、ニトロンからシリルジインへの酸素移動型[2 + 2 + 1]環化反応の条件を最適化した。その結果、$[CpRu(MeCN)_3]PF_6$触媒存在下、酸素供与剤としてニトロン **4** を用い、ジクロロエタン中加熱還流することにより、シリルジイン類から対応するシリルフランが得られることを見出した(図 4)[2]。本反応はエステルやアミド、アセタールなどの官能基を許容することに加え、電子不足な基質や電子豊富な基質、アルキンの片末端に嵩高いシリル基を有する基質を用いても問題なく反応は進行し、概ね高収率でシリルフランが得られる。

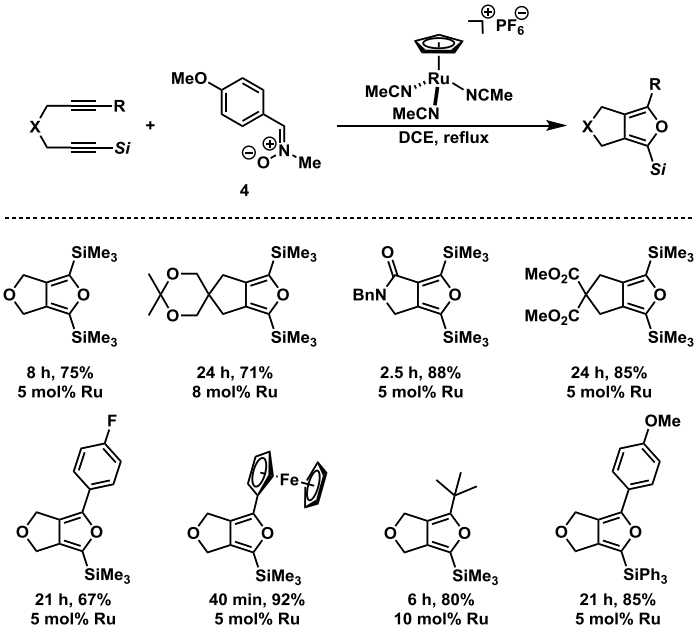


図 4. [2 + 2 + 1]環化反応によるシリルフラン合成

また、合成したシリルフランを変換反応に付すことで、官能基化されたフランへの誘導体化にも成功したため、これらも併せて発表する(図 5)。

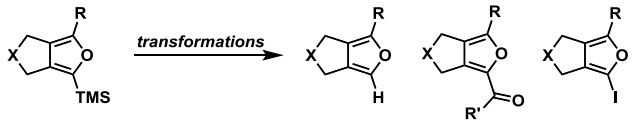


図 5. 合成したシリルフランの変換反応

【参考文献】

[1] Yamashita, K.; Yamamoto, Y.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7660.

[2] Matsui, K.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6468−6472.

2P- 39

効率的な酸素酸化および還元反応を実現する両親媒性ポリマー担持プラチナナノ触媒を用いたフロー反応システムの開発

1 分子研、2 JST-ACCEL、3 理研
○大迫隆男[1,2]・鳥居薫[1,2]・田澤文[1,2]・魚住泰広[1,2,3]

Development of a Continuous-Flow Reaction System Containing Platinum Nanoparticles Dispersed in an Amphiphilic Polymer for Efficient Aerobic Oxidation and Reduction

Takao Osako[1,2,*], Kaoru Torii[1,2], Aya Tazawa[1,2], Yasuhiro Uozumi[1,2,3]
[1,2] Institute for Molecular Science (IMS) and JST-ACCEL
5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, 444-8787, Japan
[3] RIKEN Center for Sustainable Resource Science
2-1 Hirosawa, Wako, 351-0198, Japan
osakot@ims.ac.jp

We have developed a continuous-flow reaction system containing an amphiphilic polymer-dispersion of platinum nanoparticles (ARP-Pt) packed in catalyst cartridges to catalyze the oxidation of alcohols with molecular oxygen and the reduction of olefins, nitrobenzenes, and aldehydes with molecular hydrogen. In the flow system using O_2, various alcohols were fully oxidized within 73 seconds in water at 100-120 °C under 50-70 bar to give the corresponding carbonyl compounds in up to 99% yield. Olefins, nitrobenzenes, and aldehydes underwent hydrogenation with the same flow system under H_2 within 31 seconds at 25-120 °C under 5-60 bar to afford the corresponding alkanes, anilines, and primary alcohols, respectively in up to 99% yield.

不均一系触媒を用いたフロー反応システムは、従来のフラスコ反応よりも高効率な有機分子変換反応を実現するのみならず、反応溶液から触媒を分離する工程を不要とし、クリーンな化合物合成や連続反応によるスケールアップ合成をも可能とすることから、優れた有機分子変換プロセスとして、最近、特に注目を集めている。

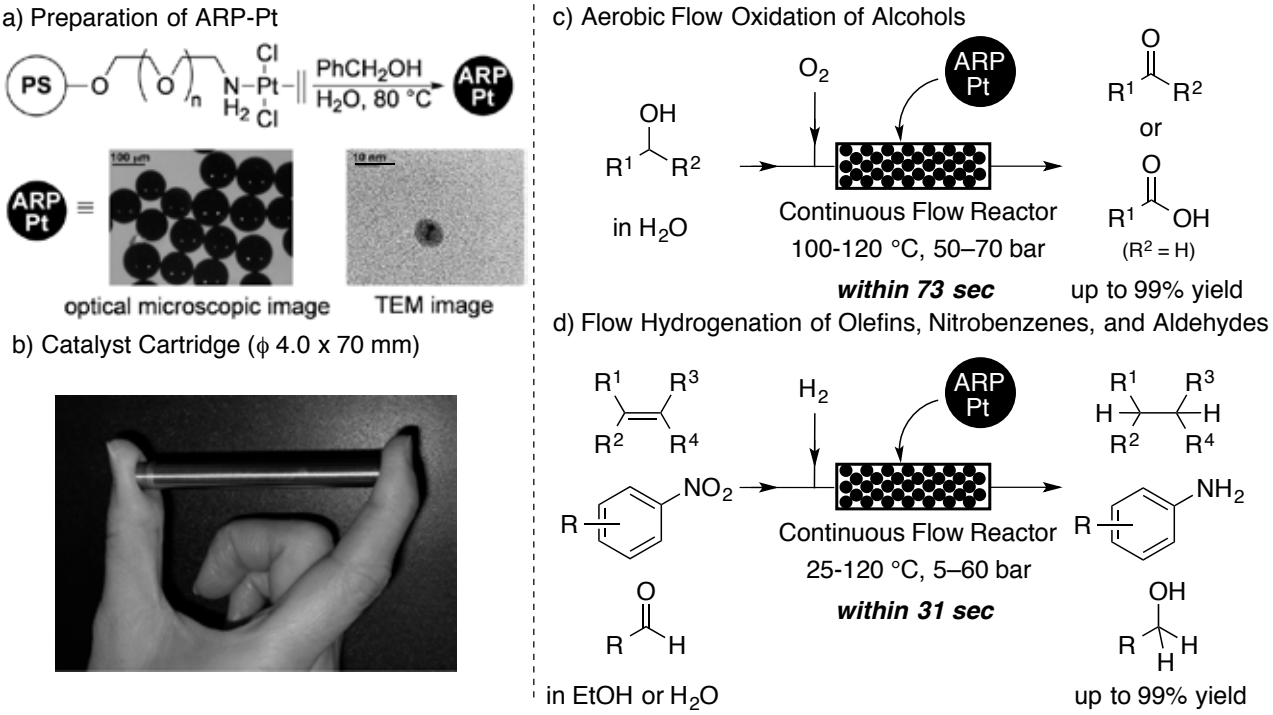
我々は、これまでに両親媒性ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)レジン担持プラチナナノ触媒(ARP-Pt, Scheme 1a)を開発し、バッチ系におけるアルコール類の水中酸素酸化反応に適用してきた。[1,2)] その結果、本触媒は、水中において種々のアルコールを円滑に酸素酸化し、対応するカルボニル化合物を良好な収率で与えることを見出している。そこで本研究では、本担持プラチナナノ触媒のフロー反応への適用による新規フロー反応システムの開発を目指し、両親媒性ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)レジン担持プラチナナノ触媒(ARP-Pt)をカラムカート

リッジ(Scheme 1b, ϕ 4.0 x 70 mm)に充填し、そのカートリッジを装備させたフローリアクタ(X-Cube, ThalesNano 社)を用いて、種々アルコール類の水中フロー酸素酸化反応[3]やアルケン、ニトロベンゼン、およびアルデヒドのフロー水素還元反応[4]について詳細に検討を加えた。

本フローシステムを用いて、種々の一級および二級アルコールの水中フロー酸素酸化反応を検討したところ、100-120 °C、50-70 bar のシステム圧下(酸素 5 vol%)において、73 秒以内で反応が完結し、対応するカルボン酸およびケトンを最高 99%収率で与えることを見出した(Scheme 1c) (*e.g.* $C_5H_{11}COOH$, 92%; $C_4H_9COCH_3$, 92%)。

同様に、本フローシステムをオレフィン、ニトロベンゼン、アルデヒドのフロー水素還元反応に適用したところ、25-120 °C、5-60 bar のシステム圧下(水素 5 vol%)において、31 秒以内で反応が完結し、対応する水素化生成物が最高 99%収率で得られた(Scheme 1d) (*e.g.* PhEt, 89%; $PhNH_2$, 99%; $PhCH_2OH$, 97%)。

Scheme 1.



References:

1) Y. M. A. Yamada, T. Arakawa, H. Hocke, Y. Uozumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 704.

2) Y. M. A. Yamada, T. Arakawa, H. Hocke, Y. Uozumi, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1092.

3) T. Osako, K. Torii, Y. Uozumi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2647.

4) T. Osako, K. Torii, A. Tazawa, Y. Uozumi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45760.

2P- 40

キラル Ag(I)-ビスアミジン触媒を用いたインドールと ニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発

立教大学理学研究科化学専攻
○野本拓実・滝田京子・星野匡弥・山中正浩

Development of Chiral Ag(I)-Bisamidine Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes

Takumi Nomoto*, Kyoko Takita, Masaya Hoshino, Masahiro Yamanaka
Rikkyo University, Department of chemistry
3-34-1, Nishiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8501, Japan
15lb006w@rikkyo.ac.jp

Based on the structural and electronic properties of the resonance-stabilized amidine flamework, chiral Ag bisamidine complex has been developed as a Lewis-Brønsted combined acid catalyst for highly enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes. Since the indole has a privileged structure of biological active compounds, this reaction has been attracted much attention. For a wide range of substrates, high yields and high enantioselectivities were achieved (up to 97 %, 98% ee). In addition, asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with β-nitroacrylate and α-substituted-β-nitroacrylates exhibited the catalytic versatility of the Ag(I)-bisamidine complex to afford the corresponding products with high enantioselectivities. In particular, using α-substituted-β-nitroacrylates as substrate leads to synthetically useful compounds with all-carbon quaternary centers.

1. 序論

我々はアミジン分子の共鳴安定化構造に着目し、2 つのアミジン分子をキラルな架橋鎖で連結した C_2 対称な、新規キラルビスアミジン配位子を開発している。アミジンにカチオン性金属を配位させることで、金属部位のルイス酸と NH 部位のブレンステッド酸の両機能を有する複合酸触媒として作用することが期待できる。金属ビスアミジン触媒によりニトロ基がルイス酸部位とブレンステッド酸部位の双方により強力に活性化される事が期待されたため、本研究ではインドールとニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応について検討を行った。

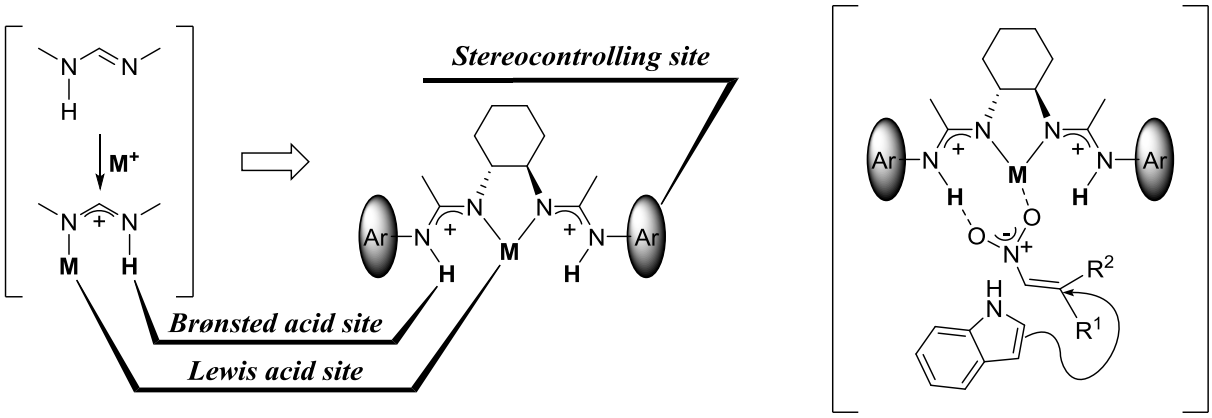
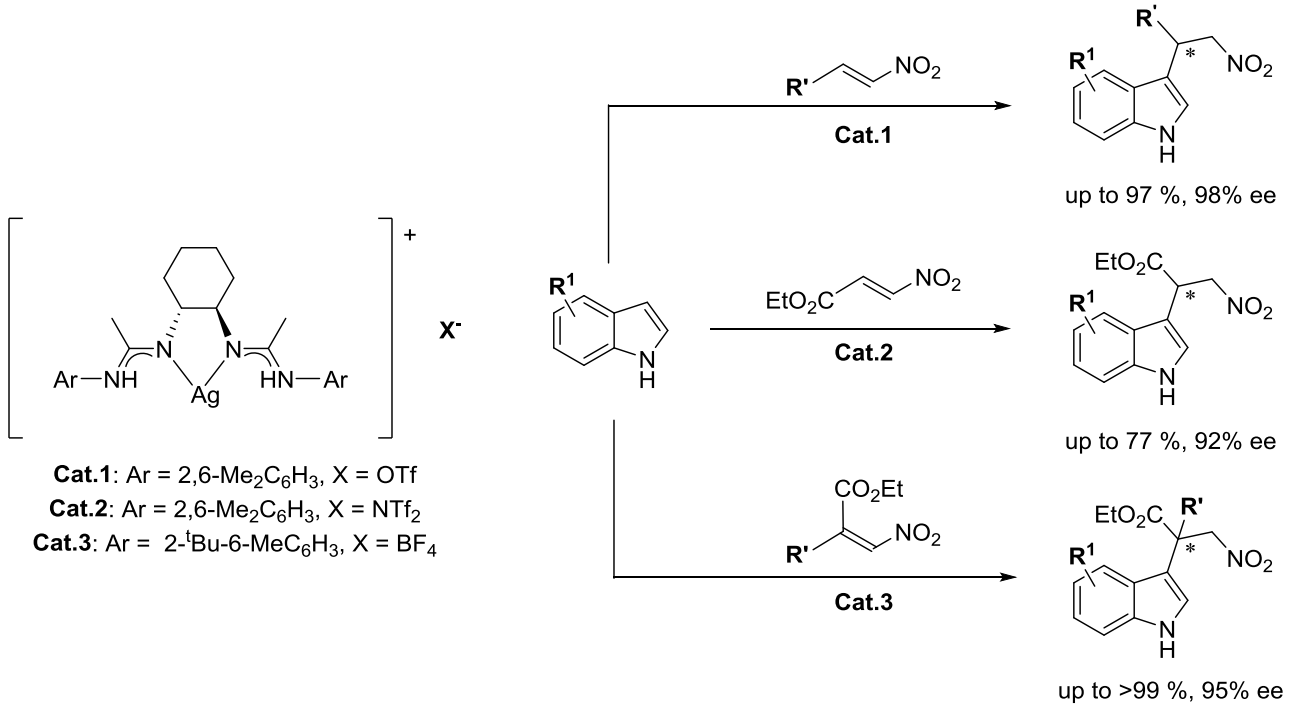


Figure 1. 触媒設計概念とインドールとニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応

2. インドールとニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応

インドールとニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応によって得られる生成物は、トリプタミン類、自然界に幅広く存在するβ-カルボリン類、β²-アミノ酸、β²,²-アミノ酸など様々な有用物質へと誘導可能である。これまでに有機分子触媒やルイス酸触媒を用いた研究例が報告されているが、触媒量や基質一般性などに改善の余地が残されているため、実践的な応用に向けてより効率的な触媒開発が望まれている。そこで、キラルビスアミジン配位子と AgX より調製した Ag(I)-ビスアミジン触媒 (**Cat.**)を用いて検討を行った。まず、インドールとニトロスチレンに対し **Cat.1** (Ar = 2,6-$Me_2C_6H_3$, X = OTf)を用いて検討を行ったところ、種々の置換基を有するインドールやニトロスチレンに対し目的の生成物を高収率・高エナンチオ選択的に与えた(up to 97 %, 98% ee)。また、ニトロスチレンの置換基がエステル置換基であるβ-ニトロアクリレートとインドールの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応では、重合反応が促進されてしまい収率が低下するものの、**Cat.2** (Ar = 2,6-$Me_2C_6H_3$, X = NTf_2)を用いることで種々の置換基を有するインドールに対し、高エナンチオ選択的に目的の生成物を与えた(up to 77 %, 92% ee)。さらに、基質適用範囲の拡張として、β-ニトロアクリレートのα位に置換基を導入したα-置換-β-ニトロアクリレートに対しても検討を行った。本反応によって得られる生成物は特に不斉四級炭素骨格を構築するという点でも合成化学的に有用である。そこで、**Cat.3** (Ar = 2-^{t}Bu-6-MeC_6H_3, X = BF_4)を用いたところ、α位に種々の置換基を有するα-置換-β-ニトロアクリレートに対して高収率・高エナンチオ選択性を達成した(up to >99 %, 95% ee)。



Scheme 1. インドールとニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応

2P－41

リン酸トリメチルを水酸基活性化剤としたジオールから環状エーテルへの変換

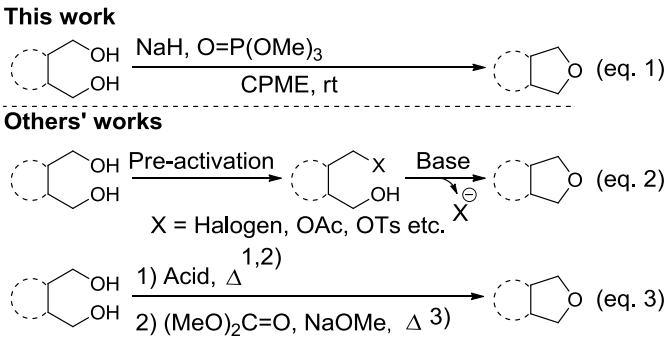
岐阜薬科大学
○浅井彰太・加藤万帆・門口泰也・佐治木弘尚・澤間善成

Efficient Synthesis of Cyclic Ethers from Diols using Trimethylphosphate as an Activator of Hydroxyl Groups

Shota Asai*, Maho Kato, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Yoshinari Sawama
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Digaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
1312001@gifu-pu.ac.jp

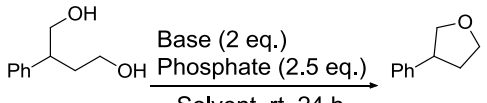
Cyclic ethers are important fundamental structures of functional materials, such as pharmaceuticals, natural products and so on and directly constructed by the acid-catalyzed intramolecular cyclization of diols or stepwise synthesis, such as the selective pre-activation of one hydroxyl groups and the following deprotonation of another hydroxyl group under basic conditions. We have established an efficient cyclic ether synthesis via an intramolecular cyclization of diols using an inexpensive and easily handling trimethylphosphate/NaH combination. The present cyclization method of diols could proceed in cyclopentyl methyl ether (CPME) at room temperature and 5-7 membered cyclic ethers were efficiently constructed.

環状エーテルは生物活性物質や天然物を構成する基本骨格であり、その効率的構築法の開発は全合成の鍵反応あるいは、合成前駆体の調製法として重要である。ジオールを基質とした反応では、一方の水酸基を予めハロゲンやアセトキシ基、トシルオキシ基などの脱離性官能基に変換した上で、塩基で活性化したもう一方の水酸基の求核攻撃により段階的に環状エーテル化する必要がある(eq. 2)。また、ジオールを直接環化する反応は、通常強酸性条件（ブレンステッド酸・ルイス酸）[1,2]下進行する。最近では、塩基存在下炭酸ジメチルを用いる合成法[3]も開発されている(eq. 3)が、いずれも加熱が必須条件である。今回我々は、安定で安価なリン酸エステルで水酸基を活性化する、ジオールから環状エーテルを効率的に合成する方法の開発を目指して研究に着手した(eq. 1)。



2-フェニル-2,4-ブタンジオール(**1a**)を基質として塩基（２当量）存在下、リン酸エステル（２．５当量）を添加し室温下２４時間撹拌した(Table 1)。Cyclopentyl methyl ether (CPME)中、リン酸トリメチル[$O=P(OMe)_3$]存在下、NaOH や NaOMe を塩基とした場合には反応の進行は遅く、NaH の使用により環状エーテル体であるテトラヒドロフラン誘導体(**2a**)が高収率で生成した(Entries 1-3)。また、リン酸エステルの置換基も重要であり、アルキル鎖が Me から Et、*n*-Bu と大きくなるに従い、反応性が低下した(Entries 3-5)。この反応はエーテル系溶媒である CPME (Entry 3)や THF (Entry 6)ならびにヘキサン(Entry 7)中で効率良く進行するが、ジクロロエタン(Entry 8)中では全く進行しない。安全性を考慮して過酸化物が副生しにくい CPME を選択し、リン酸トリメチルと NaH を組み合わせて基質適用性を検討した(Table 2)。脂肪族アルコールのみならず、第１ならびに第２級ベンジルアルコールやフェノール性水酸基を含む基質においても環化反応が進行し、対応する５員環環状エーテル(**2a-d**)が収率良く得られた。またこの反応は、６員環(**2e**)や７員環(**2f**)環状エーテル合成にも適用できる。

Table 1. Optimization

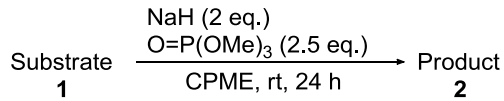


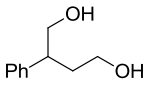
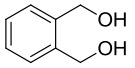
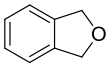
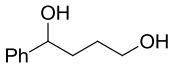
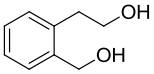
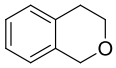
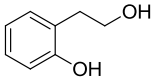
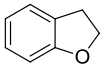
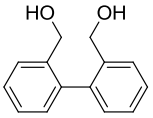
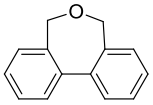
1a **2a**

Entry	Base	Phosphate	Solvent	Yield 1a	Yield 2a
1	NaOH	$O=P(OMe)_3$	CPME	56	35
2	NaOMe	$O=P(OMe)_3$	CPME	79	13
3	NaH	$O=P(OMe)_3$	CPME	0	88
4	NaH	$O=P(OEt)_3$	CPME	56	40
5	NaH	$O=P(On\text{-}Bu)_3$	CPME	63	27
6	NaH	$O=P(OMe)_3$	THF	0	88
7	NaH	$O=P(OMe)_3$	Hexane	5	85
8	NaH	$O=P(OMe)_3$	$(CH_2Cl)_2$	98	0

CPME: cyclopentyl methyl ether

Table 2. Scope of substrates



Substrate	Product	Substrate	Product
			
1a	**2a**; 86%	**1d**	**2d**; 67%
			
1b	**2b**; 91%	**1e**	**2e**; 45%
			
1c	**2c**; 90%	**1f**	**2f**; 76%

以上、安価な NaH (60% oil suspension)とリン酸トリメチルを鍵とした、ジオールから環状エーテルを効率的に合成する方法を確立した。この反応は室温で進行するとともに操作性に優れている。また５－７員環環状エーテル合成にも適用できることから、更なる大環状エーテル合成としての適用拡大にも挑戦している。プロセス化学的に有用な CPME を溶媒としていることからも環状エーテルの実用的合成法としての工業的応用が期待される。

References 1) M. Hellal, F. C. Falk, E. Wolf, M. Dryzhakov, J. Moran, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5990. 2) J. Kim, D.-H. Lee, N. Kalutharage, C. S. Yi, *ACS Catal*. **2014**, *4*, 3881. 3) F. Aricò, P. Tundo, A. Maranzana, G. Tonachini, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1578.

2P-42

クロマト技術を使用した高純度キラル試薬の開発

ダイセルキラルテクノロジーズ(チャイナ)
○宮澤賢一郎、王梨、楊洋、向琴

Development of high purity chiral reagents using chromatographic techniques

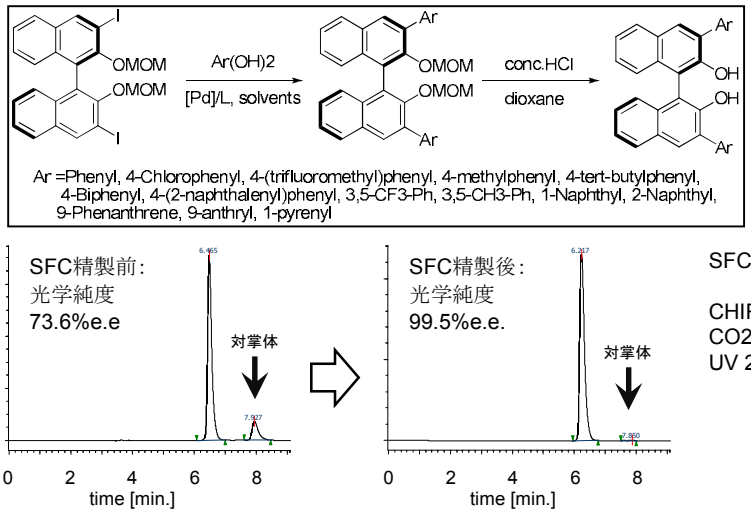
Kenichiro Miyazawa*, Li Wang, Yang Yang, Qin Xiang
Daicel Chiral Technologies (China) Co., LTD.
3F, No.32, HeXiang Road, Pilot Free Trade Zone, Shanghai, China
kn_miyazawa@jp.daicel.com

Chiral reagents which guaranteed >99%e.e. as optical purity have been developed in our company since 2011. According to development of the products, It is frequently difficult to achieve the target of purity. In some case, combination of asymmetric synthesis and preferential crystallization is still insufficient, simultaneously, removal of residual by-product may fall into troublesome work. Meanwhile, for many years we have accomplished plenty of purification of chiral products successfully by using chromatographic technique, includimg Supercritical Fluid Chromatography (SFC) and Simurated Moving Bed (SMB), this method have worked effective to meet the target for many case. In the poster session we will discuss about some concrete examples of the highly optimized purification.

当社では 2011 年より光学純度 99%e.e.以上を保証した高純度キラル試薬の販売を展開している。2016 年 4 月現在、販売リスト品目は 2000 余りに達しており、さまざまな合成反応のための不斉合成触媒などの用途として大学や研究機関、製薬企業向けに広く活用されている。キラル試薬の候補化合物を開発していく上で、製品の光学純度を 99%e.e.以上に設定することは困難であり、多くの場合で不斉合成と優先晶析の併用では不十分か、あるいは効率的でない。また、(光学異性体ではない)副生不純物の精製が問題となることもある。一方、当社では以前より SFC(超臨界流体クロマトグラフィー)や SMB(擬似移動床法)を駆使した光学異性体の受託分離を実施しており、高効率・大スケールの精製実績がある。クロマト法を併用した高純度キラル試薬の開発例についていくつか述べる。

[開発例 1]　(R)-3-3'-Bis(3,5-bis(methyl)phenyl)-1,1'-bi-2-naphthol

次項に示す経路にて合成したところラセミ化が生じ、最終生成物の光学純度を 98%e.e.以上に維持できなかった。このため最終精製に SFC 法を用い、純度を確保した。

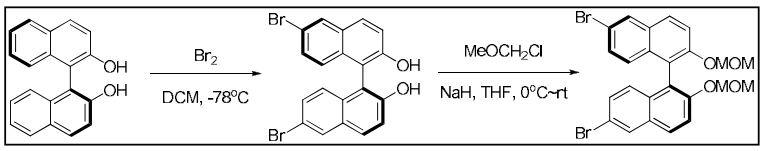


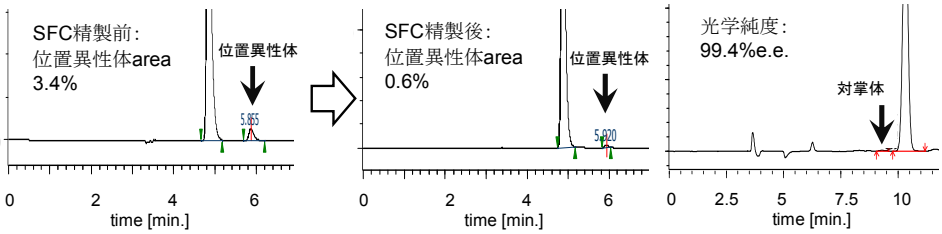
SFC条件:

CHIRALPAK ID,
CO2/MeOH=60/40(v/v),
UV 220nm,35 ℃

[開発例 2]　(1S)-6,6'-Dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene

最終生成物に臭素の位置異性体が含まれ、一般的な化学精製手法では高純度品取得が困難であった。位置異性体除去はキラルカラムでも可能であることが分かり、SFC による精製処方を確立した。



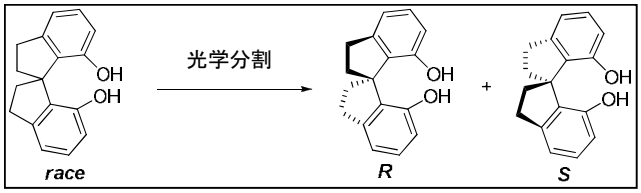


SFC精製条件:
CHIRALPAK ID,
CO2/MeOH=60/40(v/v),
UV 220nm,35 ℃

光学純度測定条件:
CHIRALPAK IA,
Hexane/IPA/TFA=98/2/0.1(v/v),
UV 254nm,35 ℃

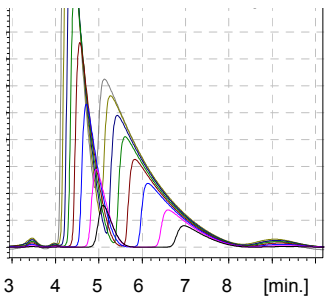
[開発例 3]　(R)-SPINOL

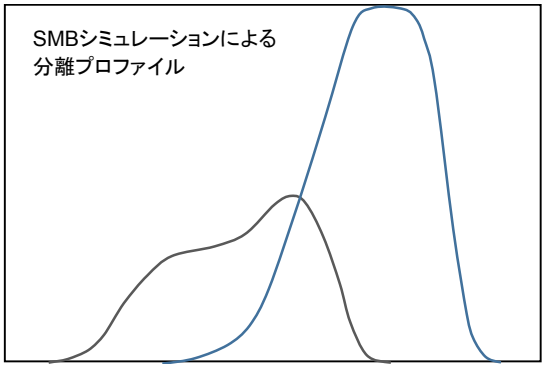
目下、中～大量スケールの不斉合成技術が確立されておらず、ラセミ体からの光学分割による開発を進めた。SMB 法によるクロマト精製条件を検討し、kg スケールの光学異性体を獲得した。



SMBシミュレーションのための
負荷クロマト取得:

CHIRALPAK IF,
MeOH = 100%,
UV 270nm,30℃
100mg/mL in MeOH,
5μL - 70μL injection





↓ Extract　↓ Feed　↓ Raffinate

R･S体両成分分画の光学純度: >99%e.e.
充填剤1kgあたりの光学異性体精製効率 : 0.6kg//day

2P- 43

マイクロフロー条件下でのベンザイン反応の効率化：フルオロベンゼン合成への応用

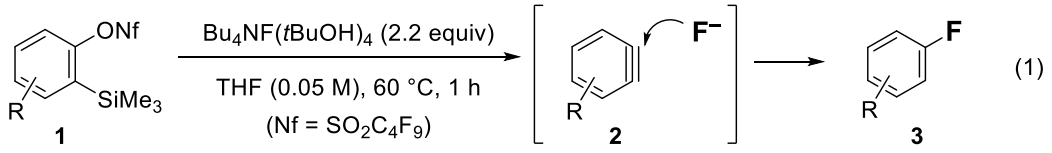
大阪大学大学院薬学研究科
○増田茂明・井川貴詞・赤井周司

Efficient Fluorination of Benzynes under Microflow Conditions

Shigeaki Masuda*, Takashi Ikawa, Shuji Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
ikawa@phs.osaka-u.ac.jp; akai@phs.osaka-u.ac.jp

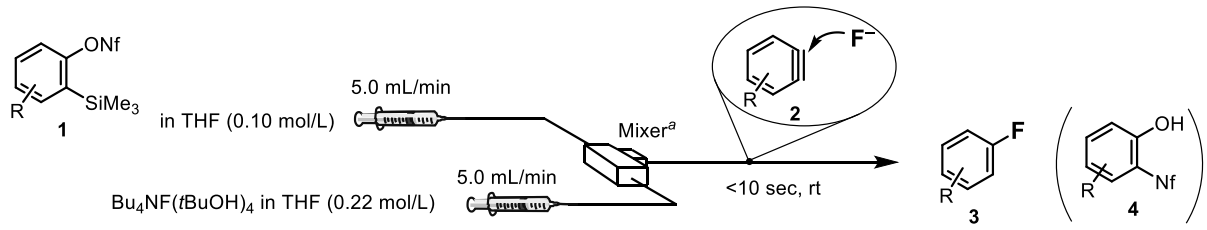
The fluorination of substituted benzenes using fluoride ions under mild reaction conditions has been one of the most important challenges for the synthesis of biologically active compounds; however, only a few synthetically useful methods are known. Recently, we have reported the nucleophilic fluorination of benzynes generated from 2-(trialkylsilyl)phenyl nonafluorobutanesulfonates for the synthesis of fluorinated aromatic compounds.[1] In this symposium, we are going to present the improved version of our benzyne fluorination using a microflow reactor. This method has enhanced the yields of fluorinated compounds and also the total mass balance of the reactions due to the extremely efficient mixing under microflow conditions.

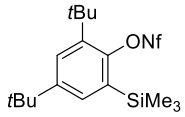
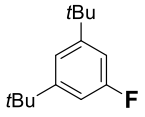
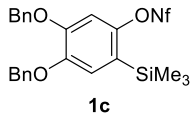
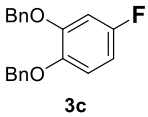
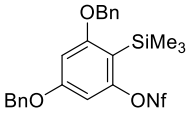
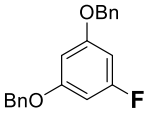
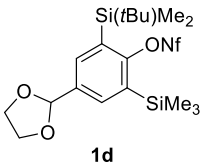
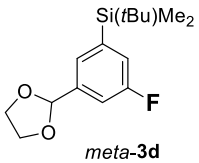
【目的と背景】フッ素原子は低分子医薬品の約 20%に含まれており、その中でも約半数は芳香環に直接フッ素が置換したフルオロベンゼン誘導体である。したがって、芳香環をフッ素化する手法の開発は医薬品開発において重要な研究課題の一つであり、古くから活発に研究が行われてきた。一方、ベンザインは極めて求電子性の高い反応中間体であり、多様な分子との求核付加反応や環化付加反応、遷移金属触媒反応を起こすことが知られている。中でも、求核付加反応は、緩和な条件下、電子豊富なベンゼン環に様々な求核剤を簡便に導入できことが特筆される。我々は最近、前駆体 **1** に $Bu_4NF(tBuOH)_4$ を作用させると、ベンザイン **2** の発生とフッ素アニオンの求核付加が連続進行し、フルオロベンゼン誘導体 **3** が一挙に合成できることを報告した(eq 1)。[1] しかし、フッ素アニオンの相対反応性が低く、発生した **2** の一部がフッ素アニオンと反応する前に分解してしまい、**3** の収率が中程度(約 40～60%)に留まっていた。そこで今回我々は、マイクロフローリアクターによって反応系を効率的に混合することで、超短寿命ベンザインをフッ素アニオンによって迅速に捕捉することができれば、**3** の収率改善が可能と考え、研究に着手した。



【結果と考察】まず、前駆体 **1a** からのベンザイン発生と、それに続く求核的フッ素化反応をモデル反応として、ミキサーの種類と流速、**1a** やフッ素源の濃度等のパラメーターを種々検討した。その結果、混合効率の高い Comet X-01 をミキサーとして用い、**1a** の 0.1 M THF 溶液と $Bu_4NF(tBuOH)_4$ の 0.22 M THF 溶液をそれぞれ流速 5.0 mL/min で送液した場合に最も効率よくフッ素化反応が進行し、室温、10 秒以内で反応が完結することが分かった。また、得られたフッ素化反応生成物 **3a** の収率は、フラスコ中で行った反応(バッチ反応)の収率より高くなった(Table 1, Entry 1)。さらに、バッチ反応では反応前後の物質収支が合わないのに対して、本フロー系反応の場合、**3a** と主な副生成物である Thia-Fires 転位生成物 **4a** の収率を合わせるとほぼ定量的であった。この結果より、本フロー反応系中で発生したベンザイン **2a** は、ほぼ定量的にフッ素化されていることがわかった。次に、得られた最適条件下、種々の置換基を有する前駆体 **1b**–**1d** から、バッチ反応より高い収率でフルオロベンゼン誘導体 **3b**–**3d** を得た(Entries 2–4)。この際、非対称なベンザインとの反応における位置選択性はバッチ反応と大差は無く、嵩高い *t*-ブチル基やシリル基が置換した場合や(Entries 1 and 4)、3 位に誘起的電子求引性の酸素が置換した場合には(Entry 2)、置換基のメタ位へフッ素アニオンが求核付加した **3a**, **3b**, **3d** を選択的に与えた。

Table 1. Substrate scope of fluorination under microflow conditions.



Entry	Substrate	Product	Yield (%)[b]	Entry	Substrate	Product	Yield (%)[b]
1	 **1a**	 **3a**	76 (58)[c]	3	 **1c**	 **3c**	74[d] (72)[c,d]
2	 **1b**	 **3b**	73 (64)[c]	4	 **1d**	 *meta*-**3d** (*meta*-**3d** : *ortho*-**3d** = 6.4 : 1)	60 (44)[c]

[a]Comet X-01 was used as a mixer. [b]Isolated yield. [c]Performed under batch conditions (1 h, 60 °C). [d]Determined by GC.

【結語】今回我々は、マイクロフローリアクターを用いて、ベンザインへの求核的フッ素化反応を改善することに成功した。本法では、マイクロリアクターの高い混合効率を利用することにより、発生したベンザインをほぼ定量的にフルオロベンゼン誘導体へと変換する特徴的な手法である。また、連続運転によりフルオロベンゼン誘導体の大量合成も実現可能であり、今後の含フッ素医薬品及び機能性分子の工業プロセスへの応用が期待できる。

【参考文献】1) Ikawa, T.; Masuda, S.; Nishiyama, T.; Takagi, A.; Akai, S. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 475.

2P- 44

Ullmann 反応を利用するエラジタンニン類の合成

富山大学大学院　理工学教育部
○加藤由泰・小倉大知・石倉慎吾・堀野良和・阿部仁

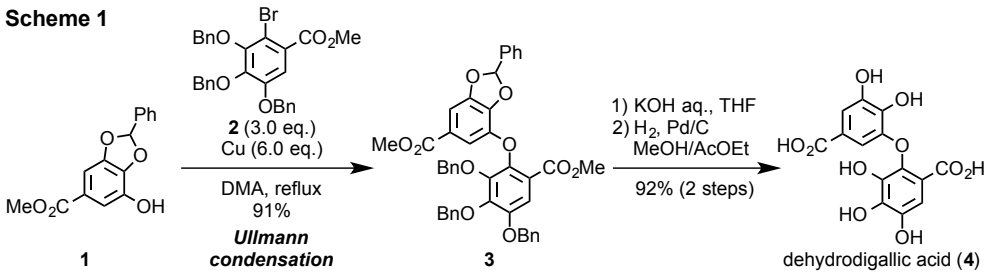
Synthesis of Ellagitannins Using Ullmann Reaction

Yoshiyasu Kato*, Daichi Ogura, Shingo Ishikura, Yoshikazu Horino, Hitoshi Abe
Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama
3190 Gofuku, Toyama, 930-8555, Japan
abeh@eng.u-toyama.ac.jp

Since the Ullmann reaction is a useful transformation to construct a highly functionalized diaryl ether skeleton, we recently applied this method to the facile synthesis of dehydrodigallic acid (**4**) and valoneic acid dilactone (**7**). As a further extension, we performed the total synthesis of ellagitannin, both coriariin B and oenothein C.

Ullmann 反応は高度に官能基化されたジアリールエーテル骨格の構築に有用であり、この方法を利用して我々は最近、植物性フェノール酸の一種である dehydrodigallic acid (**4**) の簡便合成を報告した。[1] すなわち、容易に調製可能な **1** を既知のブロモ体 **2** と Ullmann 縮合することでジアリールエーテル **3** を効率良く得た後、2 工程で dehydrodigallic acid (**4**) を合成した（Scheme 1）。

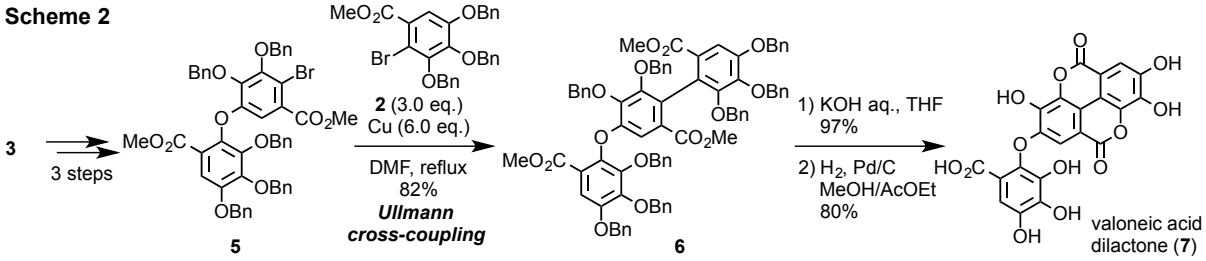
Scheme 1



本法を用いて更なる高次構造を有する valoneic acid dilactone (**7**) の合成を試みた。**3** を 3 工程の官能基変換により **5** へと導き、続く **2** との Ullmann cross-coupling によって **6** を得た。その後、加水分解及び接触還元を行うことで valoneic acid dilactone (**7**) の合成を達成した（Scheme 2）。[2]

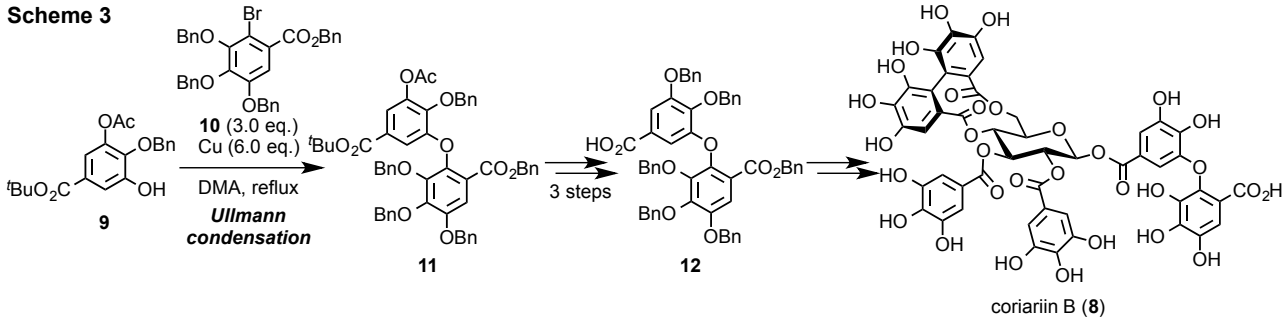
本研究ではその応用として、植物性ポリフェノールの一種であるエラジタンニン類の合成に着手した。まず初めに、dehydrodigallic acid (**4**) を部分構造とする coriariin B (**8**) の合成を試みた。その結果、没食子酸から調製した **9** を **10** との Ullmann 縮合により **11** へと導き、さらなる官能基変

Scheme 2



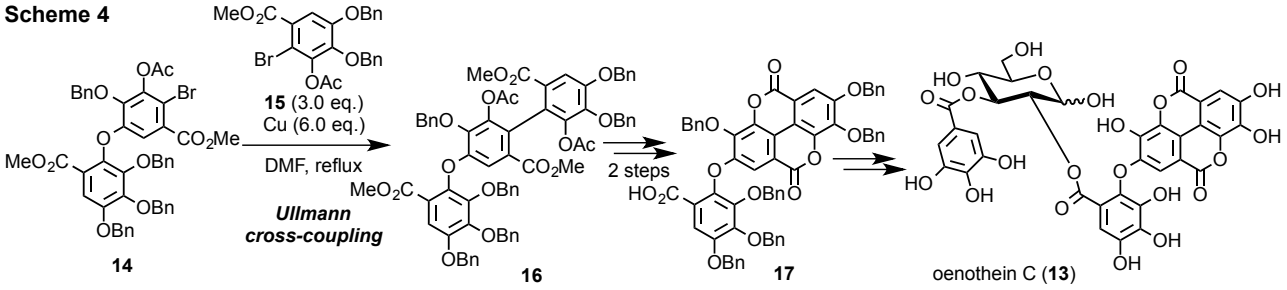
換により dehydrodigallic acid 誘導体 **12** を合成した。続く糖との Schmidt グリコシル化[3] 及び芳香環同士の分子内酸化的フェノールカップリング[4] を経由し、coriariin B (**8**) の全合成を達成した（Scheme 3）。

Scheme 3



次に、valoneic acid dilactone (**7**) を部分構造とする oenothein C (**13**) の合成を試みた。ジアリールエーテル **14** と **15** を Ullmann cross-coupling により **16** へと導いた後、valoneic acid dilactone 誘導体 **17** を得た。さらに、**17** を別途に調製したグルコース誘導体と縮合及び官能基変換によって oenothein C (**13**) の全合成を達成した（Scheme 4）。

Scheme 4



References

1) Shioe, K.; Ishikura, S.; Horino, Y.; Abe, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1308.
2) Abe, H.; Ishikura, S.; Horino, Y. *Synlett* **2016**, *27*, 859.
3) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396.
4) Michihata, N.; Kaneko, Y.; Kasai, Y.; Tanigawa, K.; Hirokane, T.; Higasa, S.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319.

2P- 45

バナジウム触媒を活用する

エナンチオ選択的炭素-炭素結合形成反応の開発と応用

大阪大学産業科学研究所
○佐古真・滝澤忍・笹井宏明

Enantioselective C-C bond forming reactions catalyzed by vanadium(V) complex

Makoto Sako*, Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University
8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan
sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

A vanadium complex-catalyzed sequential reaction for the construction of heterohelicenes will be presented. Newly developed catalyst **3** promotes oxidative coupling/cyclization of **1** to give oxahelicene **2**. The reaction of **1** with benzylamine produces helicene **4** through oxidation/Friedel–Crafts-type reaction/cyclization processes.

ヘリセンは複数の芳香環がオルト位で縮環した非平面性らせん状化合物である。その特徴的な構造からこれまで光学・電子機能性材料研究の対象として、近年その光学活性体は不斉配位子や有機分子触媒等へも応用されている（図 1）[1]。ヘリセン分子の効果的な不斉合成法として、キラル遷移金属触媒を用いるアルキン類の[2+2+2]環化付加反応が知られているものの、副反応を防ぐために高希釈条件が必要であり、また反応基質の合成に多段階工程を必要とする等の問題があった[2]。

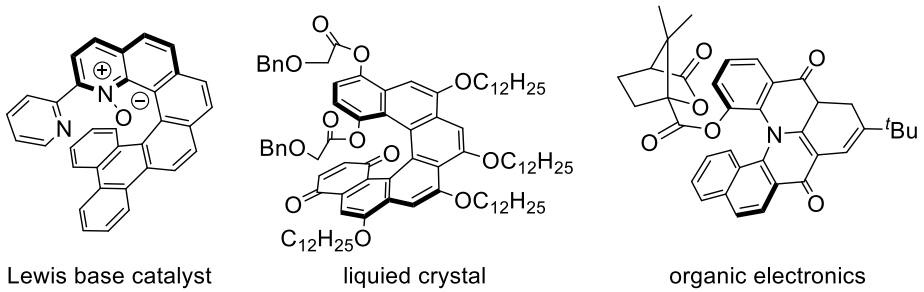


図1. ヘリセン型分子の応用例

そこで我々は、(*S*)-アミノ酸と(*R*)-BINOL 部位を持つシッフ塩基型配位子から調製したバナジウム触媒[3,4]を用いるヘテロヘリセンの合成研究を行った。その結果、新規に開発した 5 価の単核バナジウム錯体 **3** を、2-ヒドロキシベンゾ[*c*]フェナントレン誘導体 **1** に、酸素雰囲気下、作用させるとフラン環あるいはイソオキサゾール環を含むヘテロヘリセン誘導体が簡便に合成できることを見出したので報告する。

1) 酸化的カップリング/分子内環化連続反応によるオキサ[9]ヘリセンのエナンチオ選択的合成

バナジウム触媒 (*R*a,*S*)-**3** を酸素雰囲気下、多環式フェノール誘導体 **1** と反応させると、**1** の不斉酸化的カップリングおよびそれに続く脱水閉環の連続反応が進行し、オキサ[9]ヘリセン誘導体 **2** が良好な収率かつ最高 94% ee で得られることを見出した（図 2)。本ドミノ反応はバナジウム錯体のレドックス/酸触媒作用により進行していると考えられる。本反応で得られる光学活性な **2a** (R = H) は一回の再結晶操作により、光学的に純粋な化合物へと導くことが出来、X 線単結晶構造解析により左巻きの *M* 体が主生成物で得られていることが明らかとなった。

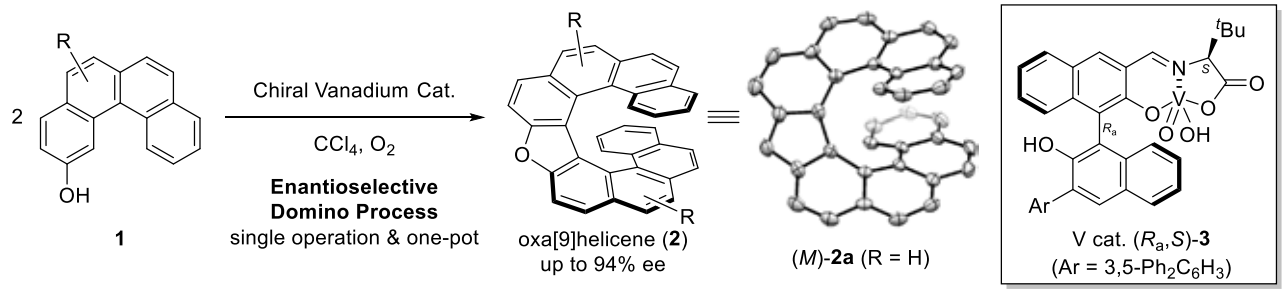


図2. キラルバナジウム触媒を用いるオキサ[9]ヘリセン類のエナンチオ選択的合成

2) 酸化/フリーデル–クラフツ反応/分子内環化反応による含イソオキサゾールヘリセンの合成

酸素雰囲気下、**1a** とベンジルアミンをバナジウム触媒 (*R*a,*S*)-**3** と反応させるとイソオキサゾール環を含むヘテロヘリセン誘導体 **4** が得られることを見出した（図 3)。本反応はバナジウム触媒によるベンジルアミンの酸化、酸触媒作用によるフリーデル–クラフツ反応、窒素-酸素結合形成反応および芳香族化の四段階を経て進行していると考えられる。現在のところ、得られた **4** はアキラルであると考えられる。現在、より嵩高い置換基の配置や基質の選択により不斉反応への展開を検討している。

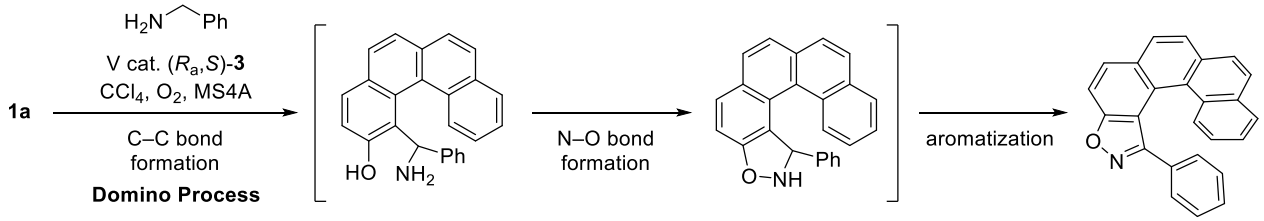


図3. バナジウム触媒を用いる含イソオキザゾールヘリセンの合成

References:

1) a) Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463. b) Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051.

2) a) Jančařík, A.; Rybáček, J.; Cocq, K.; Chocholoušová, J. V.; Vacek, J.; Pohl, R.; Bednárová, L.; Fiedler, P.; Císařová, I.; Stará, I. G.; Starý, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9970. b) Tanaka, K.; Kimura, Y.; Murayama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 375.

3) a) Takizawa, S.; Katayama, T.; Sasai, H. *Chem. Commun*. **2008**, 4113. b) Takizawa, S.; Kodera, J.; Yoshida, Y.; Sako, M.; Breukers, S.; Enders, D.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1786. c) Sako, M.; Takizawa, S.; Yoshida, Y.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 613.

4) Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Kodera, J.; Nagata, Y.; Sasai, H. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11787.

2P- 46

多糖系キラル TLC プレート”2L-ChiralTLC®”を用いた 鏡像体過剰率の見積り手法

株式会社　ダイセル　CPI カンパニー
○永井寛嗣・岩下由紀・内村誠一・大西敦

Estimation of Enantiomeric Excess by Polysaccharide-Based Chiral Thin-Layer Chromatography Plate, “2L-Chiral TLC®”

Kanji Nagai*, Yuki Iwashita, Seiichi Uchimura, Atsushi Ohnishi
Life Sciences Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation
1239, Shinzaike, Aboshi-ku, Himeji, Hyogo, 671-1283, Japan
chiral@jp.daicel.com

DAICEL corporation launched two-layered chiral thin-layer chromatography plates as “2L-ChiralTLC®” for the purpose of preliminary method development of the medium pressure liquid chromatography (MPLC) columns “CHIRALFLASH®” for preparative sample separation. So far, 2L-ChiralTLC screening technique enabled us to readily and rapidly optimize a process for MPLC. In this study, we focused our attention on estimation of enantiomeric excess for various racemates by 2L-ChiralTLC.

1. はじめに

当社では中圧クロマトグラフィー用キラルカラム”CHIRALFLASH®”のメソッド検討用途として、2 層構造のキラル TLC プレート“2L-ChiralTLC®”を上市した。これまでに、2L-ChiralTLC を用いたスクリーニングにより、中圧クロマトグラフィーのメソッド検討の簡便化・高速化に有効であることを明らかにしてきた。本発表では 2L-ChiralTLC を用いた応用展開として、鏡像体過剰率(e.e.)の簡便な見積もり手法を開発を検討したので報告する。

2. 実験

2L-ChiralTLC の下端にサンプルをスポットした後、様々な溶媒で展開を行なった。UV 照射下スマートフォンを用いて撮影した写真データを、無料画像解析ソフトウェアである ImageJ を用いて解析を行なった。

3. 結果・考察

2L-ChiralTLC IC プレート上に、様々な鏡像体過剰率の 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol をスポットし、*n*Hex/IPA/TFA = 90/10/5 で展開した。展開後、UV 254 nm 照射下、スマートフォン

で撮影した写真を図 1 に示す。この写真のスポットを濃度積分し、e.e.の値を算出した。図 2 の縦軸は本手法で見積もられた e.e.値であり、横軸は実際の e.e.値である。この手法で見積もられた e.e.値は、真値と比較的近い値であった。以上のことから、2L-ChiralTLC と無料ソフトウェアを用いた検出法により、簡便かつ迅速に e.e.を見積もることに成功した。

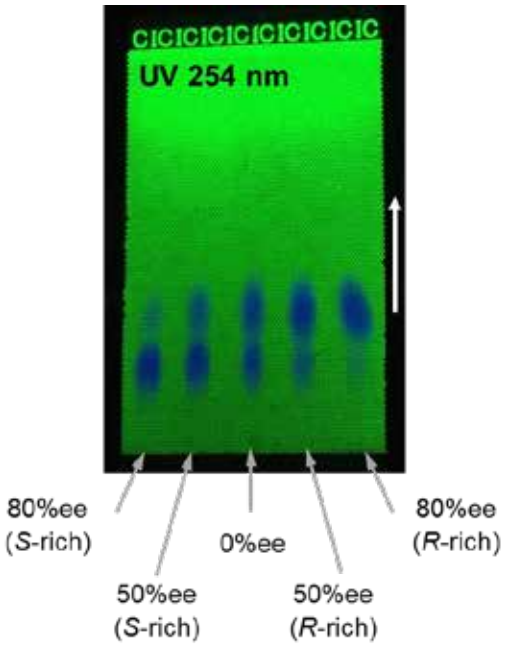


Figure 1. Separation of 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol with various e.e on "2L-ChiralTLC® IC": eluent, *n*-hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid (90/10/5). White arrow indicates developing direction.

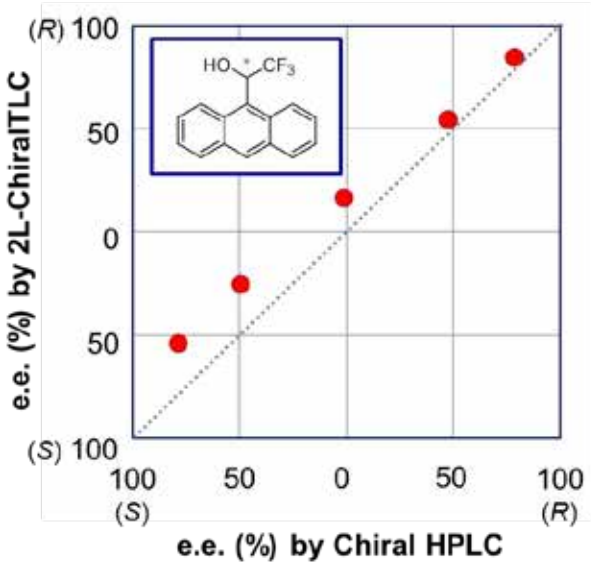


Figure 2. Plots of e.e. values calculated by chiral HPLC (CHIRALCEL-OD) versus those calculated by 2L-ChiralTLC® IC and ImageJ.

2P-47

耐溶剤型キラルカラム CHRIALPAK IG の高い不斉識別能力

(株)ダイセル CPI カンパニー ライフサイエンス開発センター
○上田卓典・谷真孝・濵嵜亮太

High Chiral Recognition Ability of Polysaccharide Based Immobilized Column "CHIRALPAK IG"

Takunori Ueda*, Masataka Tani, Ryota Hamasaki
Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation
1-1, Shinko-cho, Myoko-shi, Niigata 944-8550 Japan
chiral@jp.daicel.com

HPLC column have been usually used for analysis and separation of chiral compounds. Chiral stationary phases (CSPs) based on polysaccharide derivatives show high chiral recognition abilities for a broad range of racemic compounds [1]. Nowadays, immobilized type CSPs have enabled to use various solvents for analyses and separations. Immobilized type columns (CHIRALPAK® IA, IB, IC, ID, IE, and IF) achieve high success rate of enantiomer resolution. Recently, we launched a new immobilized type CSP "CHIRALPAK® IG" using amylose tris(3-chloro-5-methylphenylcarbamate) as a chiral selector (Fig. 1). This selector has high chiral recognition ability for wide range of racemic compounds. This time we report a separation ability of the new chiral selector and comparison with existing immobilized type columns.

近年、医薬品、農薬、食品などの分野において、光学異性体の分離・分析の重要度が高まっている。光学異性体が存在する場合、その純度やそれぞれの異性体の生理活性が重要となることが多い。光学異性体の分離および分析には HPLC 用カラムが広く用いられており、特にセルロース・アミロースカルバメートなどの多糖誘導体を不斉識別剤としたキラルカラムは幅広い化合物に対して高い識別能力を有することから最も使用されている HPLC 用カラムである [1]。その担持様式は使用溶剤が制限された従来型のコーティング型カラムから、耐溶剤型カラムへと進化し、使用可能な溶剤の種類が増え、幅広い化合物に対して分離の可能性が広がっている。これまで、多糖誘導体の耐溶剤型キラルカラムとして 6 種類を上市している。これらの耐溶剤型のキラルカラムは互いに相補的な分離性能を示すように設計されており、6 種のカラムを使用することで多くの化合物を分離できる。

今回、新規耐溶剤型のキラルカラムとして、アミロース トリス(3-クロロ-5-メチルフェニルカルバメート)誘導体を不斉識別剤とした CHIRALPAK® IG を上市した。このカラムは、幅広い化合物が分離できる化合物選択性とこれまでの耐溶剤型カラムでは分離できなかった化合物に対する分離相補性を有することをコンセプトに開発を行った。本報告では CHIRALPAK® IG の幅広い化合物

選択性および分離特性について種々の化合物群の分離例を中心に紹介し、その有用性を示す。

アミロース トリス(3-クロロ-5-メチルフェニルカルバメート)誘導体（Fig.1）を 5 μm シリカゲル上に固定化することで得られた充填剤(IG)をカラムサイズ 0.46 ϕ×25 cmL のカラムに充填した。このカラムを用い n-Hexane/2-Propanol および n-Hexane/Ethanol を移動相として、順相系で耐溶剤型の 6 種（CHIRALPAK® IA, IB, IC, ID, IE, IF）のカラムとの分離傾向の比較を行った。

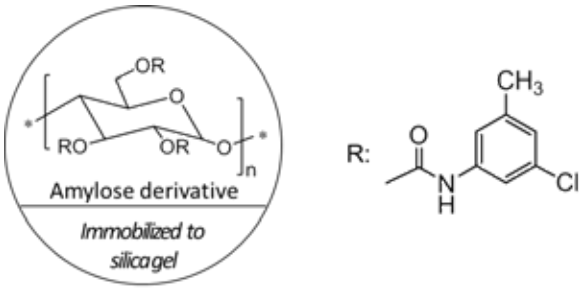


Fig.1 CHIRALPAK® IG

その結果、既存の耐溶剤型カラムを上回る幅広い化合物選択性を示すことがわかった。既存カラムとの相補性な分離特性について Ritodrine を評価サンプルとして分析した場合、IG のみベースライン分離を達成した(Fig.2)。発表では化合物群ごとの分離傾向について詳細に報告する。

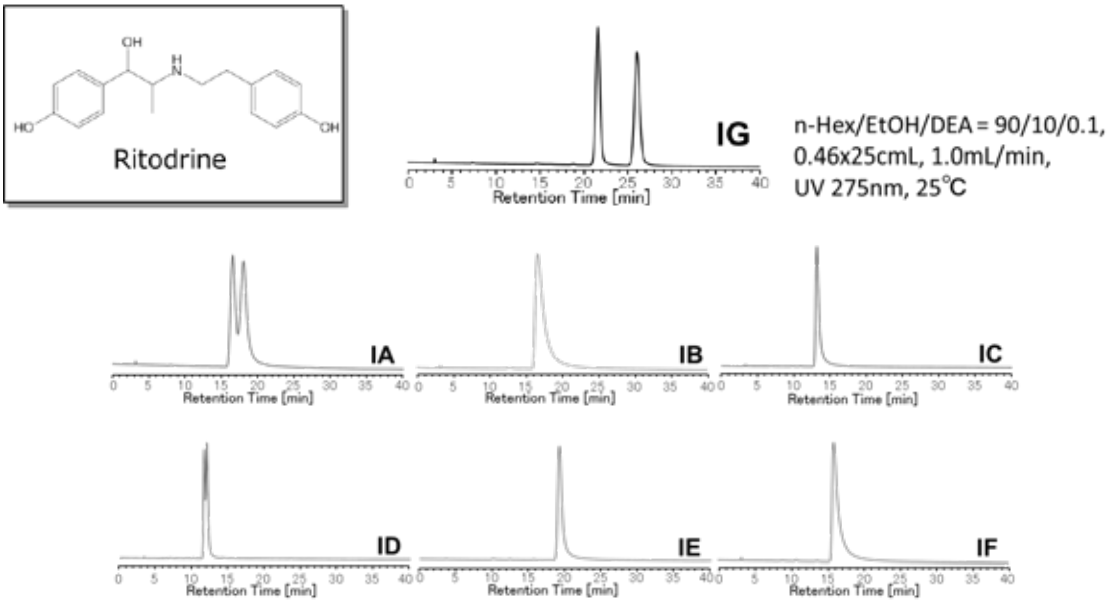


Fig.2

Reference

1) J. Shen and Y. Okamoto, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 1094-1138.

2P－48

充填層型コンパクトリアクタ内の気液流動様式推定

京都大学大学院 工学研究科 化学工学専攻
○殿村修・荒居直道・谷口智・長谷部伸治

Estimation of Gas-Liquid Flow Pattern in Packed Bed Compact Reactors

Osamu Tonomura*, Naomichi Arai, Satoshi Taniguchi, Shinji Hasebe
Department of Chemical Engineering, Kyoto University
Nishikyo, Kyoto, 615-8510, Japan
tonomura@cheme.kyoto-u.ac.jp

When gas and liquid are supplied to packed bed compact reactors, different flow patterns are observed: trickle flow, pulse flow and bubble flow. The control of these flow patterns is of great interest in the chemical and pharmaceutical industry. The flow patterns are related to heat and mass transfer, pressure drop, hold-up, and so on. Nevertheless the flow pattern has been investigated mostly on the basis of visual observation. To identify the flow pattern objectively and quantitatively, in this study, an estimation method of flow pattern using pressure and/or voltage fluctuations is developed. The effectiveness of the developed method was demonstrated experimentally.

化学・製薬産業の気液固混相反応プロセスにおいて，リアクタ内径がミリメートルのオーダーで，比表面積が大きく迅速な物質移動を実現可能な充填層型コンパクトリアクタの活用が試みられている。しかし，その設計・操作法は確立されておらず，リアクタ壁がSUS製の場合は流動様式を観察することすら困難である。本研究では，充填層型コンパクトリアクタの設計・操作法の構築を目指して，電圧または差圧を測定し，リアクタ内の流動様式を推定する手法を開発した。開発した手法の有効性を実験的に検証した結果，測定された電圧あるいは差圧の形状から Trickle flow と Pulse flow の流動様式を判別できること，測定値の周波数解析によって気液の混合度合いを知る上で有用となる Pulse flow の脈動周波数（＝パワースペクトル密度(PSD)のピーク周波数）を推定できることを示した。以下では，これらの内容と結果について詳細に報告する。

実験システムの概略図を Fig.1 に示す。シリンジポンプを用いて水を，マスフローコントローラを用いて窒素を一定流量で供給する。気液混合用T字ミキサにはSUS製T字ユニオンを用い，気液スラグ流が形成されて充填層型コンパクトリアクタに供給される。T字ミキサ出口にファイバセンサを設置し,気液スラグの生成周波数を測定する。Fig.2 に示すように,リアクタとして内径 3.2 ㎜, 長さ 150 ㎜の透明な PTFE チューブを用い，直径 1.0 ㎜のジルコニア製白色球を充填する。リアクタ出口は大気開放である。電極および圧力センサはリアクタ入口から 10 ㎜, 60 ㎜, 110 ㎜の 3 箇所に設置する。

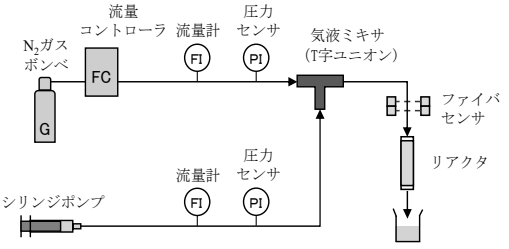


Fig.1 構築した実験システム

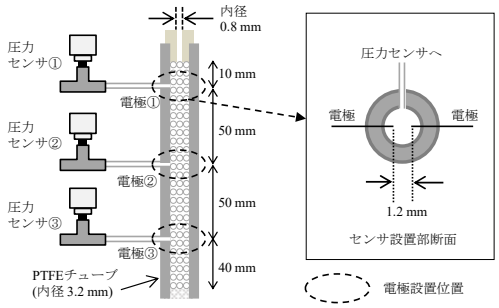


Fig.2 充填層型コンパクトリアクタ

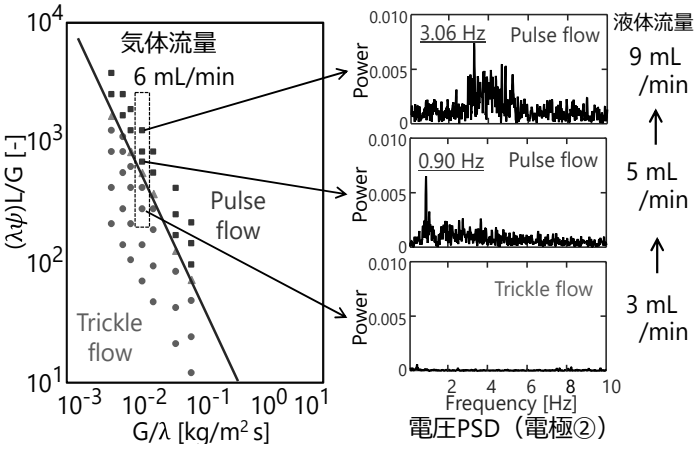


Fig.3 気液流量と流動様式の関係（左）および
測定された電圧の周波数解析結果（右）

内径 1.3 mm の T 字ミキサを用い，気体供給流量を 2～35 mL/min，液体供給流量を 0.5～9 mL/ min で変化させながらリアクタ内の流動を観察した。このとき，Trickle flow と Pulse flow の 2 種類の流動様式が観測された。Trickle flow とは気液界面の位置が変化しない流れである。Pulse flow とは，ホールドアップが大きい液体パルスと小さい気体パルスが交互に流れ，見かけ上気液界面の位置が変化する流れを指す。Charpentier and Favier[1)]の方法に倣って，本研究で観測された流動様式をプロットした流動様式図を Fig.3（左）に示す。流動様式図において，Trickle flow のときには電圧，差圧ともに変動は見られず，Pulse flow のときには電圧と差圧ともに周期的な変動が見られた。その電圧および差圧を周波数解析して得られた PSD を Fig.3（右）に示す。なお，Pulse flow のときに得られたピーク周波数が気体・液体パルスの通過に由来するものであることは，動画解析により確認している。以上の結果から，測定された電圧あるいは差圧の形状から流動様式を推定可能であること，測定値の周波数解析によって気液の混合度合いを知る上で有用となる Pulse flow の脈動周波数を推定できることがわかった。次に，T 字ミキサの内径を変えながら，リアクタ直前の気液スラグの長さの違いがリアクタ内の Pulse flow の脈動周波数に与える影響について調査した。その結果，T 字ミキサの内径を小さくすることで，気液スラグの長さが短くなり，Pulse flow の脈動周波数が大きくなって気液混合度の向上に繋がるものの，リアクタ入口で気液スラグが合一してしまうため，Pulse flow の脈動周波数は頭打ちになることがわかった。今後気液混合度のより大きなプロセスを開発するために，短い気液スラグを生成可能な気液ミキサの設計のみならず，リアクタ自体の設計も重要になることが示唆された。

1) J. C. Charpentier and M. Favier; *AIChE J.*, **21**, 1213-1218 (1975)

著　者　索　引

著者索引 （○は演者を示す）

	【あ】	
	相川　利昭	1P-19
	赤井　周司	1P-25
	赤井　周司	2P-43
○	赤尾　淳史	1P-26
○	秋山　智美	1P-29
	秋吉　美也子	1P-01
○	浅井　彰太	2P-41
	浅井　由美	1P-26
	浅野　秀紀	2P-09
○	蘆田　雄一郎	2P-26
	東屋　功	1P-38
	阿部　仁	2P-44
	阿部　雅斗	1P-16
	荒居　直道	2P-48
	有森　貞幸	2P-28
	安藤　香織	2P-08
	安藤　香織	2P-09
	【い】	
	飯山　晃生	1P-13
	井浦　崇敦	1P-37
	井川　貴詞	2P-43
○	池田　拓真	1P-23
	池本　哲哉	1P-19
	石倉　慎吾	2P-44
	石原　一彰	1P-04
	石原　一彰	1P-05
○	石原　稿太朗	1P-43
	石原　優実	1P-41
	泉　京江	1P-38
	磯部　貴弘	1P-47
○	伊丹　健一郎	I-3
○	市川　智大	1P-34
	市川　智大	1P-40
○	伊藤　貴敏	2P-04
	伊藤　貴敏	2P-24
	伊藤　貴敏	2P-29
	伊藤　友樹	1P-32
	伊藤　良	1P-12
○	井上　朋也	2P-31
	井上　裕太	2P-04
	今井　直行	1P-20
	井本　充隆	1P-06
	岩井　利明	1P-03
	岩井　利之	2P-04
	岩井　利之	2P-24
	岩井　利之	2P-29
	岩佐　精二	2P-21
	岩澤　哲郎	1P-11
	岩澤　哲郎	2P-04
	岩澤　哲郎	2P-24
	岩澤　哲郎	2P-29
	岩下　由紀	2P-46
	【う】	
	上田　舜	1P-34
○	上田　卓典	2P-47
	上田　善弘	2P-05
○	上村　健司	1P-36
	魚住　泰広	2P-39
	鵜飼　和利	1P-14
	宇佐美　吉英	1P-36
	内田　欣吾	1P-07
	内田　欣吾	1P-17
	内村　誠一	2P-46
	【え】	
	江島　靖和	1P-05
	江奈　英里	1P-26
○	遠藤　直輝	1P-11
	【お】	
	王　　梨	2P-42
○	大石　尚輝	1P-07
	大石　尚輝	1P-17
○	大木　康寛	1P-25
○	大迫　隆男	2P-39
	大嶋　孝志	1P-39
○	大杉　梨栄	1P-30
	大瀧　憲一郎	2P-31
	大竹　和樹	2P-17
	大西　敦	2P-46
	大根田　訓之	1P-34
	大野　敏信	2P-04
	大野　敏信	2P-24
	大野　敏信	2P-25
	大野　敏信	2P-29
	大野　良伸	1P-34
○	大場　誉徳	2P-32
○	小笠原　新	1P-10
	岡田　倫英	1P-01
	岡田　倫英	1P-02
○	岡田　倫英	1P-03
	岡田　稔	2P-32
	岡村　杏子	1P-45
	小川　昭弥	1P-06
○	奥川　直紀	1P-35
	奥山　健太	2P-35
	小倉　大知	2P-44
○	小倉　友和	1P-14
	小倉　義浩	1P-04
	小田島　博道	1P-34
○	小田島　博道	I-9
	小野　哲也	2P-13
	尾野村　治	1P-33
	小原　睦代	2P-10
○	尾本　弓実	2P-36
	【か】	
○	郭　　明	2P-34
○	笠井　聡美	2P-27
	梶本　紗智美	2P-26
	柏木　良友	2P-13
	加藤　翔大	2P-36
	加藤　万帆	2P-41
○	加藤　由泰	2P-44
	金井　求	1P-09
	金浦　茉央	1P-11
	金田　岳志	1P-21
○	上田中　徹	2P-07
	川崎　洋平	2P-21
	川島　麻友美	1P-43
○	川尻　貴大	1P-22
	川西　真司	1P-25

	川端　猛夫	1P-44
	川端　猛夫	2P-05
	川端　潤	1P-37
○	神崎　倭	1P-09
	【き】	
○	岸　鉄馬	2P-23
	北川　紗央合	1P-03
	北川　紗央合	1P-31
	北原　一利	2P-21
	北　泰行	2P-07
	吉川　晶子	1P-38
	吉川　葉	1P-31
	木下　貴香子	2P-01
	木下　由香里	1P-03
	木下　由香里	1P-29
	木村　芳一	1P-02
	木村　芳一	1P-03
	桐原　正之	1P-02
	桐原　正之	1P-03
	桐原　正之	1P-29
	桐原　正之	1P-30
○	桐原　正之	1P-31
	【く】	
	久世　恵梨子	2P-11
○	熊倉　史雄	2P-18
	栗山　正巳	1P-33
○	黒田　貴一	2P-37
	桑畑　光良	1P-05
	【こ】	
	小池　敏貴	1P-38
○	小出　和則	I-1
	向　　琴	2P-42
	小坂　由紀	1P-26
	児玉　朋寛	2P-37
	後藤　義人	1P-01
○	小西　一豪	2P-16
	近藤　梓	1P-18
	近藤　伸一	1P-22
○	権藤　匠洋	2P-05
	近藤　健	2P-19
	【さ】	
	斎藤　記庸	2P-14
	坂井　健男	2P-27
	坂井　健男	2P-36
	櫻井　沙紀	2P-01
○	櫻井　伸樹	2P-13
○	佐古　真	2P-45
	笹井　宏明	2P-22
	笹井　宏明	2P-23
	笹井　宏明	2P-45
	笹井　泰志	1P-22
	佐々木　希	2P-21
	佐治木　弘尚	1P-12
	佐治木　弘尚	1P-22
	佐治木　弘尚	1P-24
	佐治木　弘尚	1P-34
	佐治木　弘尚	1P-40
	佐治木　弘尚	2P-41
	佐藤　香菜子	1P-33
	佐藤　浩平	1P-15
	佐藤　浩平	1P-16
	佐藤　裕太	1P-41
	澤田　和弥	2P-22
	澤間　善成	1P-12
	澤間　善成	1P-22
	澤間　善成	1P-24
	澤間　善成	1P-34
	澤間　善成	1P-40
	澤間　善成	2P-41
	【し】	
	塩入　孝之	1P-43
○	塩入　孝之	基調講演
	柴田　哲男	2P-14
	柴田　哲男	2P-28
	柴田　哲男	2P-30
	柴田　哲男	2P-34
	柴田　哲男	2P-35
○	柴富　一孝	2P-21
○	澁谷　正俊	1P-27
	澁谷　正俊	1P-28
	渋谷　正俊	2P-38
○	嶋田　薫	I-2
○	嶋津　英夫	1P-02
	嶋津　英夫	1P-03
○	清水　雅大	1P-18
	庄司　満	2P-01
	庄司　満	2P-03
	新藤　充	1P-13
	新藤　充	2P-20
○	新宮　るり	1P-44
	【す】	
	末松　孝子	1P-32
	須貝　威	2P-01
	須貝　威	2P-03
	菅　誠治	1P-48
○	杉本　茉未	2P-19
	杉山　公二	1P-25
○	杉山　貴昭	2P-09
○	杉山　幸宏	I-4
	鈴木　梨紗	1P-29
	住井　裕司	2P-34
	【せ】	
	関山　秀雄	1P-30
	瀬恒　潤一郎	2P-25
	【そ】	
	曽根　和	1P-30
	【た】	
	高岡　真也	1P-32
	高尾　優子	2P-04
○	高尾　優子	2P-25
	高尾　優子	2P-29
	高倉　稜弥	1P-40
○	高田　仁	1P-12
○	高田　大祐	2P-14
	高田　大裕	2P-28
	高室　ひと穂	2P-07
	滝澤　忍	1P-31
	滝澤　忍	2P-23
	滝澤　忍	2P-45
	滝田　京子	2P-40

○	竹内　祐希	1P-47
	武田　和宏	1P-16
○	武田　斉大	1P-21
	竹田　元則	1P-06
○	竹中　和浩	2P-22
	田澤　文	2P-39
	太刀川　祥平	1P-13
	田中　恵理	2P-13
	田中　尊書	1P-39
	田中　雄也	1P-44
○	田仲　洋平	1P-19
	田辺　陽	2P-06
	田辺　陽	2P-26
	谷口　智	2P-48
○	谷口　寿英	1P-06
	谷　真孝	2P-47
	多畑　勇志	1P-04
	【つ】	
	土谷　茜	1P-42
○	土谷　茜	1P-49
○	恒川　龍二	2P-01
	坪島　昂平	2P-07
	露峯　信二郎	2P-37
	鶴見　浩人	2P-11
	【て】	
	出来島　康方	1P-37
	寺田　眞浩	1P-18
	寺本　一季	2P-15
	【と】	
	東郷　秀雄	1P-35
	東條　直樹	2P-13
○	富樫　晃典	1P-17
	徳永　恵津子	2P-14
	徳永　恵津子	2P-30
	徳永　恵津子	2P-34
	徳永　恵津子	2P-35
○	殿村　修	2P-48
	土肥　寿文	2P-07
○	外山　高志	1P-01
	鳥居　薫	2P-39
	【な】	
○	永井　寛嗣	2P-46
	中井　猛夫	1P-06
	中井　猛夫	2P-24
	永井　利也	2P-01
○	永岡　宏行	1P-08
	中尾　慎治	1P-32
○	中島　将	1P-33
○	中務　真結	1P-46
	仲辻　秀文	2P-06
	仲辻　秀文	2P-26
	中村　光	1P-45
	中村　光	2P-02
	中村　光	2P-17
	中村　修一	2P-10
	中村　修一	2P-19
	中山　敬司	1P-14
○	中山　貴寛	1P-32
	名取　直輝	2P-01
	鳴海　哲夫	1P-15
	鳴海　哲夫	1P-16
	【に】	
	新川　美紀	1P-22
	西川　泰弘	2P-11
○	仁科　裕樹	1P-15
○	西山　久雄	I-10
○	丹羽　恵里佳	2P-11
	庭山　聡美	2P-12
	【の】	
○	野方　美沙	2P-02
○	野尻　増俊	I-7
	野元　昭宏	1P-06
○	野本　拓実	2P-40
	【は】	
○	朴　貴煥	1P-24
	長谷川　源和	1P-07
	長谷部　伸治	2P-48
	長谷部　隆	1P-26
	畑岡　愛佳	2P-01
○	波多野　学	1P-04
	波多野　良紀	2P-36
○	服部　潤一郎	2P-08
	服部　翔	1P-45
○	服部　倫弘	1P-40
	花村　駿	2P-03
	花屋　賢悟	2P-01
	花屋　賢悟	2P-03
	馬場　智明	1P-44
	濵嵜　亮太	2P-47
	濱本　博三	1P-43
	濱本　博三	1P-45
	林　雄二郎	1P-10
	原　　脩	2P-11
	原山　絢多	2P-29
○	原　祐樹	2P-33
	春沢　信哉	1P-36
	半田　直己	1P-36
	【ひ】	
○	氷川　英正	1P-38
	百武　龍一	2P-05
	兵藤　憲吾	1P-07
	兵藤　憲吾	1P-17
○	平賀　良知	2P-12
	平間　宏忠	2P-31
○	広村　知也	2P-30
	【ふ】	
	福田　愛弓	2P-27
	福山　高英	1P-20
○	福山　透	I-13
	藤居　一輝	1P-48
	藤岡　弘道	2P-02
	藤岡　弘道	2P-17
	藤久　裕司	1P-01
○	藤本　茂伸	2P-20
	藤本　千佳	1P-39
	古川　桂佑	1P-27
○	古川　桂佑	1P-28
	古田　巧	1P-44
	古寺　哲生	2P-32

	【ほ】	
	星野　匡弥	2P-40
○	細川　さとみ	2P-15
○	堀河　力也	1P-39
	堀野　良和	2P-44
	本田　彬恵	1P-24
	【ま】	
	前川　紗矢香	2P-11
○	前川　智弘	1P-45
	前川　智弘	2P-02
	前川　智弘	2P-17
○	増田　茂明	2P-43
○	増田　嗣也	1P-16
	増田　眞大	1P-24
	増山　義和	2P-06
	間瀬　暢之	1P-15
	間瀬　暢之	1P-16
○	松井　一真	2P-38
	松儀　真人	1P-43
	松崎　浩平	2P-14
	松崎　浩平	2P-30
	松島　諒二	1P-30
○	松田　奈純	2P-10
	松永　茂樹	1P-09
	松永　猛裕	1P-01
○	松原　王起也	2P-28
	松室　宏明	1P-03
○	松本　健司	1P-13
	松本　健司	2P-20
	松元　深	1P-06
	松元　深	2P-04
	松元　深	2P-25
	松元　深	2P-29
○	萬代　大樹	1P-48
	【み】	
	三浦　亨	1P-32
	三木　康義	1P-45
	水野　卓巳	1P-06
	水野　卓巳	2P-04
	水野　卓巳	2P-24
	水野　卓巳	2P-25
	水野　卓巳	2P-29
	水野　将弘	1P-34
	三ッ沼　治信	1P-09
	三原　正稔	1P-06
○	三原　正稔	2P-24
○	三宅　良磨	1P-37
○	宮澤　賢一郎	2P-42
	宮下　祐輔	1P-26
	【む】	
	村形　政利	1P-23
	村上　正浩	1P-41
	【も】	
	本山　幸弘	2P-15
○	森　　一	1P-42
	森　　一	1P-49
	森　めぐみ	1P-42
	森　めぐみ	1P-49
	森　裕二	2P-27
	森　裕二	2P-36
	森脇　和之	2P-04
	森脇　和之	2P-25
○	森脇　和之	2P-29
	諸賀　要	2P-24
	門口　泰也	1P-12
	門口　泰也	1P-24
	門口　泰也	1P-34
	門口　泰也	1P-40
	門口　泰也	2P-41
	【や】	
	矢崎　亮	1P-39
	安岡　順一	1P-19
	安川　直樹	1P-24
○	安田　浩	1P-20
	安原　宏	1P-48
○	矢田　陽	1P-41
	八橋　有香里	2P-11
	山崎　研人	1P-03
	山崎　研人	1P-30
	山下　賢二	1P-04
○	山下　泰信	2P-03
○	山田　雅俊	I-11
	山田　裕子	1P-32
	山中　正浩	2P-40
	山本　久美子	1P-09
○	山本　晃平	2P-17
○	山本　尚	I-6
	山本　芳彦	1P-27
	山本　芳彦	1P-28
	山本　芳彦	2P-38
	【よ】	
	楊　　洋	2P-42
	横澤　早織	1P-34
	横山　裕紀	1P-24
	吉田　圭佑	2P-05
	吉田　健太郎	2P-13
	吉田　俊輔	1P-20
	吉田　信也	2P-32
	吉田　昌裕	1P-13
	吉田　有梨花	1P-04
○	依田　崚平	2P-06
	米山　心	1P-30
	米山　弘樹	1P-36
	【り】	
	寥　文卿	1P-41
	柳　日馨	1P-20
	林　禄清	1P-09
	【る】	
	陸　　明	2P-31
	【わ】	
	若山　史佳	1P-12
	渡辺　修治	1P-15
	渡辺　修治	1P-16
	渡辺　道正	1P-47

	Bu Xiaodong	I-1
	Chen Fanglei	I-5
	Davies Geoff	2P-18
	Dhiman Kundu	1P-25
	Dong Weiqiang	I-12
	Fernando A. Arteaga	2P-23
	Galushko Sergey	2P-16
	Guo Weifeng	I-5
○	Guo Zhenrong	I-5
○	Huang Zhongyan	2P-35
	Jo Junyong	I-1
	Prajwalita Das	2P-14
	Rana Sunil	2P-18
	Redman Terry	1P-46
	Scholl Paul	2P-33
	Smith Benjamin	1P-46
	Suman C. Mohanta	2P-22
	Susanta Mandal	2P-03
○	Tao Alex	I-8
	Tracey P. Matthew	I-1
○	UYANIK Muhammet	1P-05
	Welch J. Christopher	I-1
	Williams J. Michael	I-1
	Wittkamp Brian	2P-33
	Xiong Zhigang	I-12
	Ye Yunsheng	I-5
○	Zhang Xini	I-12
	Zhou Tao	I-12
	Zi Chunpeng	I-12

企 業 展 示 会

展示時間：7月28日　10：00～18：00
7月29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
㈱旭製作所
味の素㈱
アジレント・テクノロジー㈱
アライドラボラトリーズ㈱
Albany Molecular Research Inc.（AMRI）
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 ジャパン㈱ 触媒部
エボニック ジャパン㈱ ヘルスケア部
江守商事㈱
㈱大阪合成有機化学研究所
オルガノ㈱

【カ行】
㈱化学工業日報社
㈲化学品イー・データ開発
㈱カネカ
関東化学㈱
関東電化工業㈱
㈱クラレ
㈱ケー・エヌ・エフ・ジャパン
広栄化学工業㈱
神戸天然物化学㈱
コンフレックス㈱

【サ行】
Scientific Idea
㈱サイダ・ＦＤＳ
讃岐化学工業㈱
サノフィ㈱
サルティゴ／ランクセス
サンヨーファイン㈱
㈱ JEOL RESONANCE
昭光サイエンティフィック㈱
㈱システムプラス
柴田科学㈱
十全化学㈱
シリスジャパン㈱
住商ファーマインターナショナル㈱
住友精化㈱
スルザージャパン㈱
積水メディカル㈱
セントラル硝子㈱
㈱創晶

【タ行】
ダイキン工業㈱
㈱ダイセル
立山化成㈱
中間物商事㈱
DKSH ジャパン㈱
東京化成工業㈱
東京理化器械㈱
東ソー㈱
東ソー・エフテック㈱
東ソー有機化学㈱

【ナ行】
㈱ナードケミカルズ
㈱中村超硬
ナミキ商事㈱
日星産業㈱
日曹商事㈱
日本軽金属㈱
ニッポン高度紙工業㈱
日本ゼオン㈱
日本マイクロバイオファーマ㈱
ネオケミカル㈱

【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
パセオン㈱
㈱ハックウルトラ
浜理薬品工業㈱
ＢＡＳＦジャパン㈱
富士シリシア化学㈱
富士フイルムファインケミカルズ㈱
㈱伏見製薬所
保土谷化学工業㈱／
　保土谷 JRF コントラクトラボ㈱

【マ行】
マナック㈱
丸善薬品産業㈱
三木産業㈱
メトラー・トレド㈱

【ヤ行】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
ユラボジャパン㈱

【ラ行】
ロックウッドリチウムジャパン㈱

【ワ行】
㈱ワイエムシィ
和光純薬工業㈱

次回のお知らせ

日本プロセス化学会
２０１６ウインターシンポジウム

日　時：2016年11月11日(金)

会　場：タワーホール船堀（東京都江戸川区）

世話人：家田　成（アステラス製薬）

秋山隆彦（学習院大）

第 11 回プロセス化学ラウンジ

日　時：2016年12月2日(金)～3日(土)

会　場：和光純薬工業㈱　湯河原研修所
（静岡県熱海市）

世話人：道田　誠（第一三共）

日本プロセス化学会
２０１７サマーシンポジウム

日　時：2017年8月3日(木)～4日(金)

会　場：大阪国際交流センター（大阪市天王寺区）

世話人：笹井弘明（阪大産研）

満田　勝（カネカ）

日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム（名古屋）

世話人

佐治木　弘尚

岐阜薬科大学 薬品化学研究室
〒 501-1196 岐阜県岐阜市大学西 1-25-4
Tel：058-230-8109
Fax：058-230-8109
e-mail：sajiki@gifu-pu.ac.jp

廣瀬　芳彦

EnzymeWorks, Inc.
〒 503-0997 岐阜県大垣市長松町 733
Tel：0584-92-2455
Fax：0584-92-2455
e-mail：yoshihiko.hirose@enzymeworking.com

発行日　2016 年 7 月 1 日

■広告掲載企業

㈱カモソフトウェアジャパン	表２広告
ハイカルジャパン	後付広告１
東京化成工業㈱	後付広告２
和光純薬工業㈱	後付広告３
東京理化器械㈱	表３広告
日本軽金属㈱	表４広告



Research, Pune

RD

・４プロセス研究室を増設しました。
・高生理活性物質の専用研究室も新設しました。
・ジェネリック医薬品の開発を進め、
年5～6件のDMFを申請しています。

スケールアップ

研究室から製造をシームレスにつなぐため
RDの管轄するDevelopment & Launch Plant(Unit-2)を
新設しました。
・クリーンルーム、超低温、高温、高真空設備



Unit-2, Bangalore



USFDA approved Bangalore Site

製造

・事前通告なしの
USFDA査察にも
対応しました。

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
・Contract Manufacturing
・Intermediates & APIs

Experience the right chemistry at Hikal

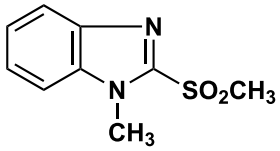
HIKAL®

E-mail: toshiaki_hashimoto@hikal.com
www.hikal.com

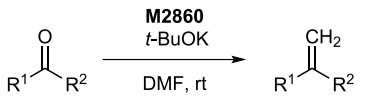
有機反応試薬　新製品

温和な条件で反応するカルボニル化合物のメチレン化剤

1-Methyl-2-(methylsulfonyl)benzimidazole　1g 9,100円 / 5g 31,700円 **[M2860]**



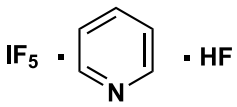
- 温和な条件下，ワンポットで反応が進行
- 副生するベンゾイミダゾール誘導体は分液での除去が可能



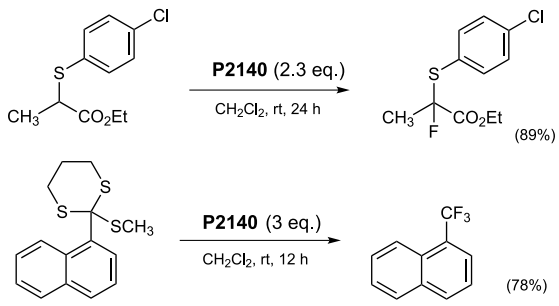
K. Ando, T. Kobayashi, N. Uchida, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2554.

安定で取り扱いの容易なフッ素化剤

Hara Reagent (IF_5-Pyridine-HF)　1g 7,600円 / 5g 24,900円 / 25g 85,600円 **[P2140]**



- 空気に安定で非吸湿性
- 取扱いが容易な結晶性化合物
- 数々のスルフィドをフッ素化



S. Hara, M. Monoi, R. Umemura, C. Fuse, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10145.



2016年3月発行

TCI総合カタログ "Research Chemicals" No.43

試験研究用試薬など 約26,000品目収録

無料でお届けします・お申込みはウェブサイトで ▶▶▶ www.TCIchemicals.com/ja/jp/catalog-pr/

東京化成工業株式会社

お問い合わせは　本社営業部　Tel: 03-3668-0489　Fax: 03-3668-0520
大阪営業部　Tel: 06-6228-1155　Fax: 06-6228-1158

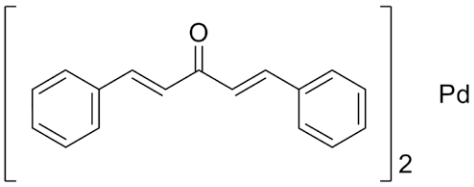
Wako

Johnson Matthey社製
カップリング反応用貴金属触媒

この度、ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社の協力のもと、同社の高活性な貴金属触媒の取り扱いを始めました。
今回、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のような汎用的なパラジウム触媒の他にBuchwald Ligandなど主要10品目を取り揃えております。大入り包装のご注文も承ります。

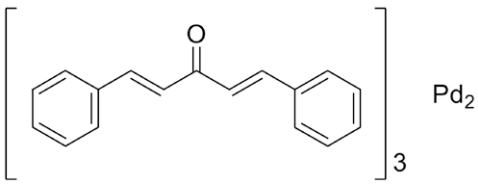
パラジウム(0)価触媒

$Pd(dba)_2$



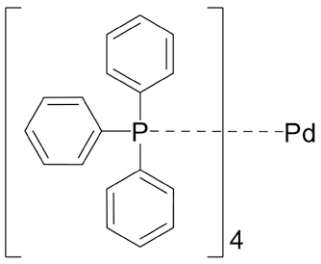
024-18871 1g
020-18873 5g

$Pd_2(dba)_3$



202-20221 1g
208-20223 5g

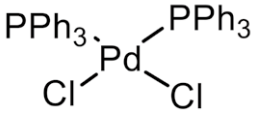
$Pd(PPh_3)_4$



209-20231 1g
205-20233 5g
207-20232 25g

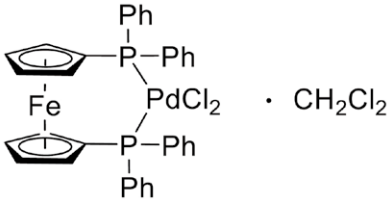
パラジウム(II)価触媒

$PdCl_2(PPh_3)_2$



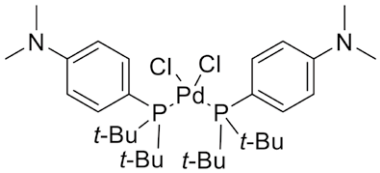
041-34001 1g
047-34003 5g
049-34002 25g

$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$



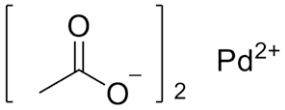
021-18881 1g
027-18883 5g

$(Amphos)_2PdCl_2$



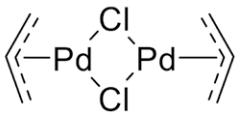
048-34011 250mg
044-34013 1g
042-34014 5g

$Pd(OAc)_2$



164-27571 1g
162-27572 5g
160-27573 25g

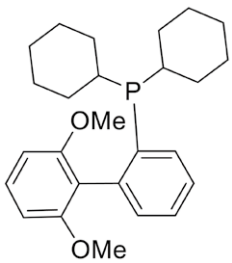
$[PdCl(C_3H_5)]_2$



045-34021 1g
041-34023 5g

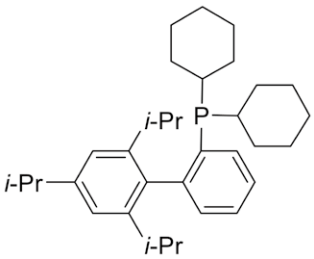
Buchwald Ligand

S-Phos



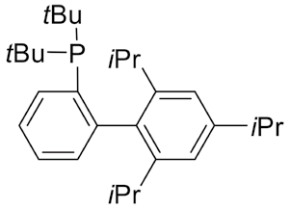
046-34051 1g
042-34053 5g

X-Phos



043-34061 1g
049-34063 5g

*t*Bu-X-Phos



047-34101 1g
043-34103 5g

和光純薬工業株式会社

本　　社：〒540-8605　大阪市中央区道修町三丁目1番2号
東京本店：〒103-0023　東京都中央区日本橋本町二丁目4番1号
営 業 所：北海道・東北・筑波・藤沢・東海・中国・九州

問い合わせ先
フリーダイヤル：0120-052-099　フリーファックス：0120-052-806
URL：http://www.wako-chem.co.jp
E-mail：labchem-tec@wako-chem.co.jp

EYELA

フローケミストリーの実験環境を低コストで実現

フロー式(カラム仕様)はバッチ式に比べ、効率的・高収率で合成反応が行なえる合成手法です。新規反応、プロセス開発の研究、触媒の活性評価、スクリーニングに適しています。

New

カラム型フローリアクター (PAT,P)

シンプルフロー SynpleFlow™ MCR-1000型

■高精度のアルミブロック式恒温槽です。
■温度調節範囲 50～200℃
■お手持ちの触媒やポンプと組合せて最小限の導入コストでシステムを組めます。
■レバー操作で簡単に、触媒カラム管の装着ができます。
■反応容器のカラムは、SUS・ガラスの2種類があります。サイズ径はφ3・5・10㎜をご用意しています。(オプション)



東京理化器械株式会社

アイラ・カスタマーセンター
0120-076-554
http://www.eyela.co.jp

札 幌 Tel.011-709-8101
仙 台 Tel.022-227-3761
那 須 Tel.0287-62-6000
筑 波 Tel.029-851-8241
埼 玉 Tel.048-722-3713
千 葉 Tel.043-275-0043
東 京 Tel.03-6757-3388
神奈川 Tel.0463-21-4321
横 浜 Tel.045-473-5477
静 岡 Tel 054-267-1616
名古屋 Tel.052-571-3171
関 西 Tel.06-6131-0905
広 島 Tel.082-511-1531
福 岡 Tel 092-621-5870

ニッケイジアソー 5 水塩
SHC5($NaOCl \cdot 5H_2O$)

CAS 10022-70-5
化審法　(1)-237



強力な酸化作用 新たな酸化剤

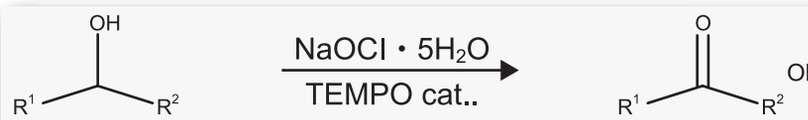
高濃度（有効塩素 ４２%）
高い容積効率！　排水削減！
任意に濃度調整可能！

安定な結晶

高純度 過剰アルカリの無い弱アルカリ性

日本プロセス化学会 2014JSPC 優秀賞受賞

アルコールの酸化反応への応用

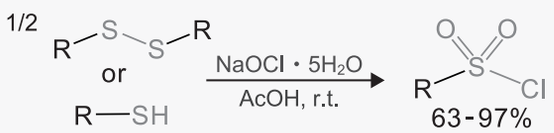


Okada, T, et. al, *Synlett*, **25** , 596 (2014)

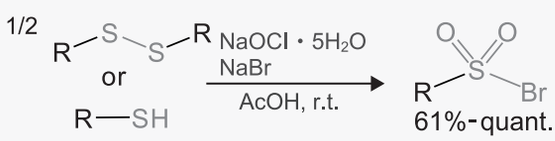
その他の応用例

1. ジスルフィド・チオールからのスルホニルクロライド合成

Chem. Lett. **2015**, *185.*

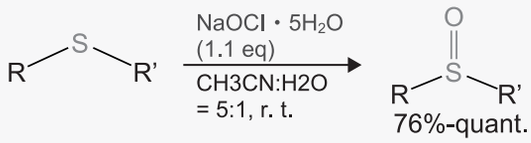


2. ジスルフィド・チオールからのスルホニルブロマイド合成

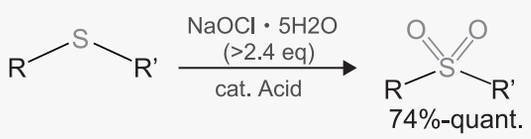


3. スルフィドのスルホキシドへの選択的酸化反応

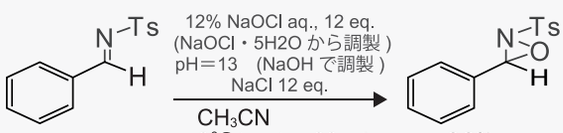
Synlett, **26**, 2547 (2015)



4. スルフィドのスルホンへの酸化反応



5. オキサジリジンの合成反応



6. グリコール開裂反応



trans 体の方が反応性が高い。他のグリコール開裂試薬と対照的。

日本軽金属株式会社
NIPPON LIGHT METAL CO., LTD.

〒140-8628 東京都品川区東品川 2-2-20
化成品事業部　市場開発部・化学品部
TEL：03-5461-8565　FAX:03-5461-8186