

日本プロセス化学会 2004 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	2004年 7月15日(木) ~ 7月16日(金)
会 場	京都テルサ
主 催	日本プロセス化学会
協 賛	日本薬学会・日本化学会・日本農芸化学会 有機合成化学協会・化学工業日報社

日本プロセス化学会 2004 サマーシンポジウム

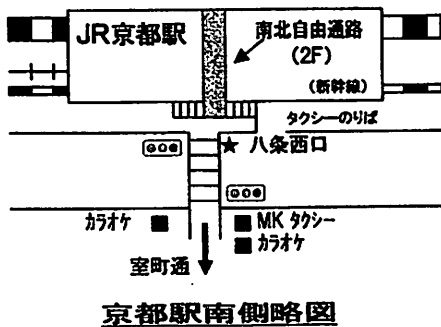
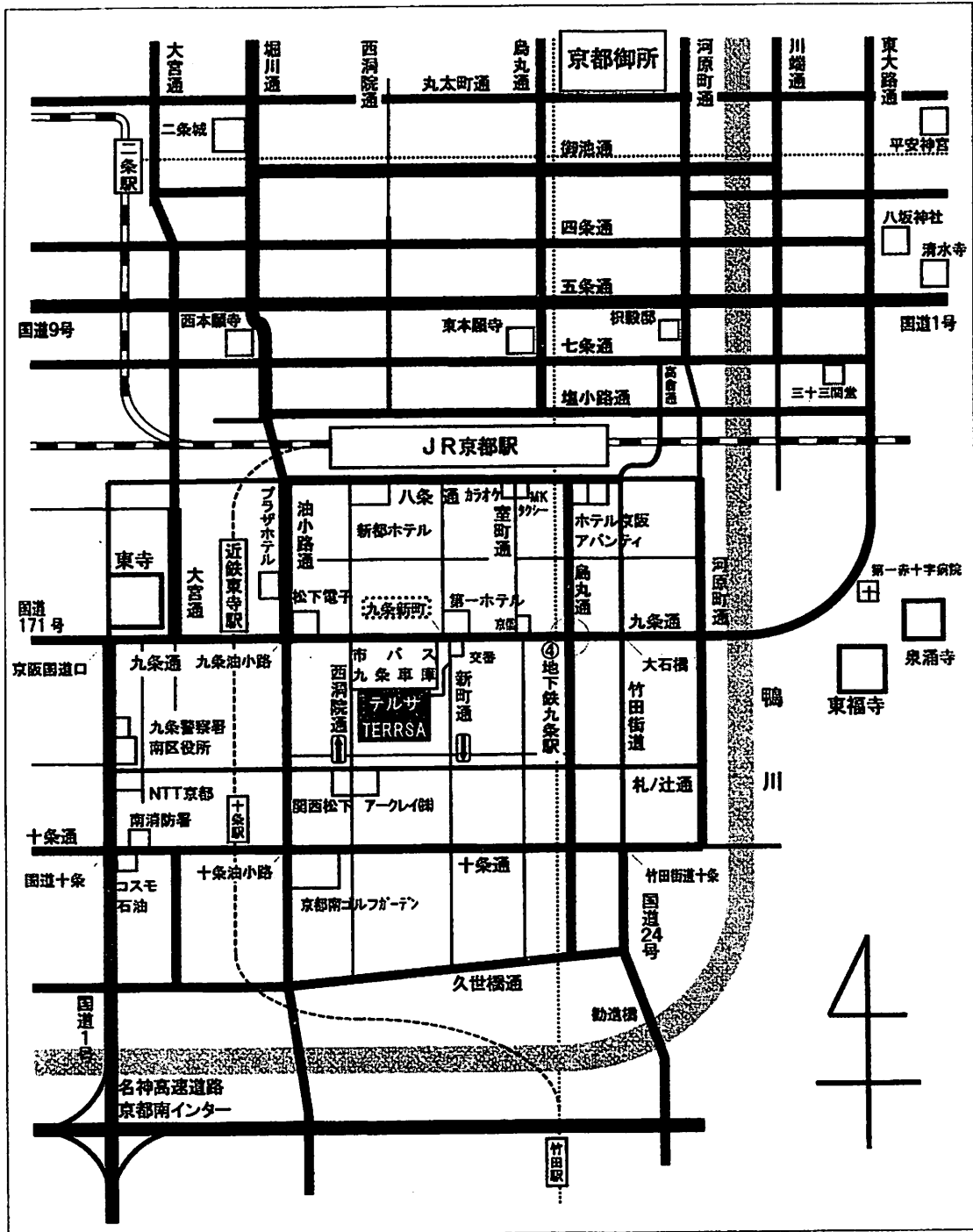
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for process Chemistry

会 期	2004年 7月15日(木) ~ 7月16日(金)
会 場	京都テルサ
主 催	日本プロセス化学会
協 賛	日本薬学会・日本化学会・日本農芸化学会 有機合成化学協会・化学工業日報社

京都テルサまでのご案内



京都テルサ

TEL 075-692-3400(代)

京都市南区新町通九条下ル FAX 075-692-3402

京都府民総合交流プラザ内 地下駐車場190台(有料)

○JR京都駅(八条口西口)より南へ徒歩約10分

○近鉄東寺駅より東へ徒歩約5分

○地下鉄九条駅④番出口より西へ徒歩約5分

○市バス九条車庫南へすぐ

○名神京都南インターより国道1号北行き市内方面へ九条通を東へ、九条新町交差点を南へ、進入路あり

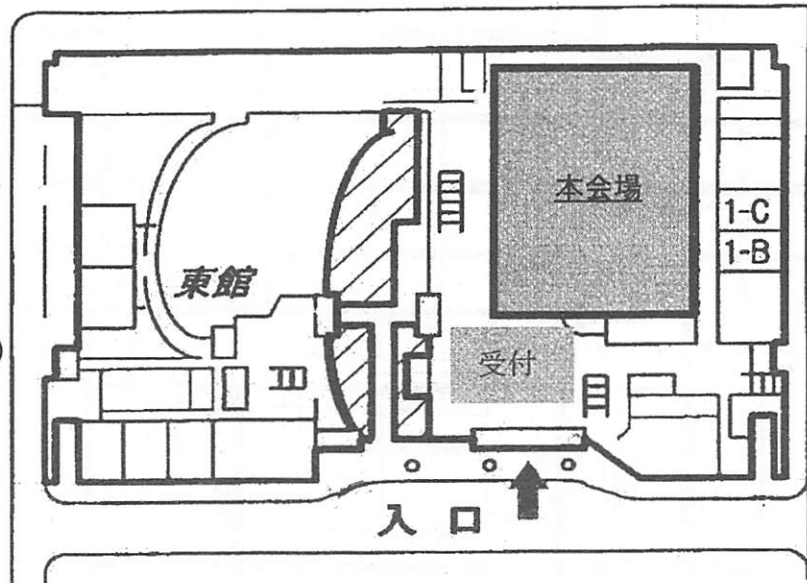
【URL】 <http://www.kyoto-terra.or.jp>

京都テルサ館内のご案内

1 階

受付
西館正面

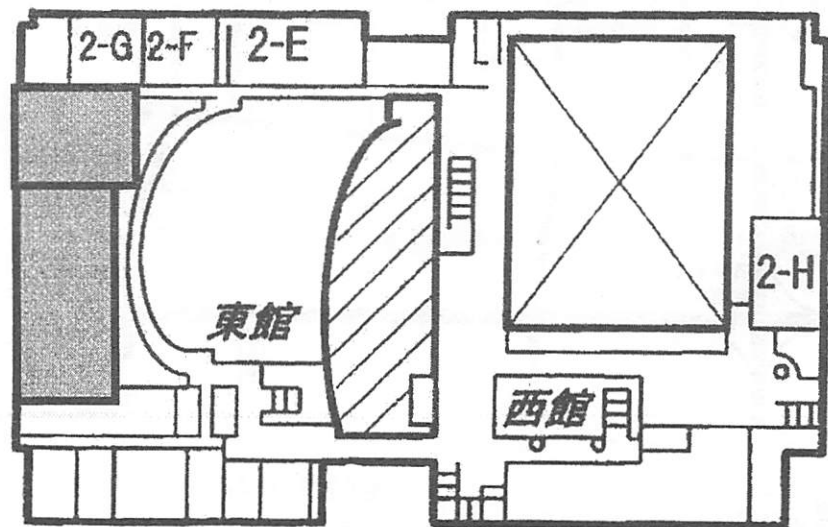
本会場
テルサホール
(情報交換会場)



2 階

ポスター会場
東館 中会議室

企業展示場
東館 セミナー室



日本プロセス化学会 2004 サマーシンポジウム・プログラム

第1日目 [7月15日(木)]

- 9:25- 9:30 開会の辞 長 秀連 (日本たばこ産業)
- 9:30-10:10 (招待講演 I-1) 触媒的不斉合成のための新しい不斉環境
林 民生(京大院・理) (座長) 富岡 清 (京大院・薬)
- 10:10-10:30 (2003JSPC 優秀賞受賞講演 W-1) 抗心不全薬 FK664 の工業化研究
○五島俊介, 坪井弘行, 山中敦夫, 向井浩二, 加々良耕二
(藤沢薬品・合成技術研究所) (座長) 浮田辰三 (田辺製薬)
- 10:30-10:50 (2003JSPC 優秀賞受賞講演 W-2) 消化性潰瘍治療薬 S-0509 の製造プロセス開発
○樺木幹雄, 小池晴夫* (塩野義製薬・生産技術研究所, 日亜薬品*) (座長) 井澤邦輔 (味の素)
- 10:50-11:10 (2003JSPC 優秀賞受賞講演 W-3) ニトリルを用いる新規アルキル化法
芳香族アミン類の環境負荷低減型モノアルキル化 ○井川貴詞,
佐治木弘尚, 廣田耕作(岐阜薬大) (座長) 田辺 陽 (関学大・理工)
- 11:10-11:40 (招待講演 I-2) 抗痙攣剤 FK 960 の工業化研究—人と環境に優しい
プロセスへの取り組み
橋本典夫(藤沢薬品・合成技術研究所) (座長) 吉田幸吉 (武田薬品)
- 11:40-13:00 <昼食休憩>
- 13:00-14:10 (一般講演 P1-1 から P1-23) ポスタープレゼンテーション (各 3 分)
(座長) 竹本佳司 (京大院・薬)
- 14:15-15:45 ポスター会場討論
- 15:50-16:20 (招待講演 I-3) 頻尿・尿失禁治療薬コハク酸ソリフェナシンの工業化
及び類縁物質に関する研究
稲越正俊(山之内製薬・合成技術研究所) (座長) 竹林繁矩 (三共)
- 16:20-16:50 (招待講演 I-4) スケールアップにおけるトラブルと対策の実例
羽嶋 誠(塩野義製薬・生産技術研究所) (座長) 小林 榮 (和光純薬)
- 16:50-17:30 (招待講演 I-5) 結晶特性の制御
大嶋 寛 (阪市大院・工) (座長) 長 秀連 (日本たばこ産業)
- 18:00-19:30 情報交換会 (懇親会)
- (企業の付設展示会場は両日とも 10:00-17:00)

第2日目 [7月16日(金)]

- 9:00- 9:30 (招待講演 I-6) 新規インドール系痙性麻痺治療剤のプロセス研究
—製法開発における課題解決
宮澤 守(エーザイ・プロセスケミストリー研究所) (座長) 加々良耕二(藤沢薬品)
- 9:30-10:00 (招待講演 I-7) 固定化触媒のプロセス化学への応用
白木一夫 (和光純薬) (座長) 廣田耕作 (岐阜薬大)
- 10:00-10:30 (招待講演 I-8) L-Carnosine 関連化合物のプロセス開発
森脇浩樹 (浜理薬品) (座長) 只野金一 (慶大・理工)
- 10:30-11:00 (招待講演 I-9) 光学活性医薬品中間体のプロセス開発—バイオ技術と
有機合成を駆使して
古川喜朗 (ダイソー) (座長) 野出 學 (京薬大)
- 11:00-11:40 (招待講演 I-10) グリーンケミストリーを指向した新しい反応場
—イオン性液体やマイクロリアクター
北爪智哉 (東工大院・生命理工) (座長) 左右田 茂 (エーザイ)
- 11:40-13:00 <昼食休憩>
- 13:00-13:25 総会と2003JSPC 優秀賞表彰式 (座長) 塩入孝之 (会長)
- 13:30-14:45 (一般講演 P2-24 から P2-47) ポスタープレゼンテーション (各 3 分)
(座長) 松村功啓 (長崎大院・医歯薬)
- 14:50-16:20 ポスター会場討論
- 16:25-16:55 (招待講演 I-11) プロテアーゼ阻害剤中間体の合成プロセス開発
谷田貝正宜 (味の素・アミノサイエンス研究所) (座長) 末宗 洋 (九大院・薬)
- 16:55-17:25 (招待講演 I-12) アウトソーシングを考慮した候補化合物のプロセス研究
富松公典 (武田薬品・製薬研究所) (座長) 鴻池敏郎 (塩野義製薬)
- 17:25-17:30 2004JSPC 優秀賞発表と閉会の辞 富岡 清 (副会長)

一般講演・ポスター発表

第1日目 [7月15日] (○印は発表者)

- P 1-1 一酸化炭素、硫黄を用いるチオカーバメート系除草剤の実用的な合成
(大阪市立工業研究所) ○水野卓巳、岩井利之、伊藤貴敏
- P 1-2 ロジウム錯体を用いる分子間 ヒドロアシル化反応の開発
(九大院・薬) ○田中啓太郎、田中正一、今井幹典、末宗 洋
- P 1-3 新規キノロン系抗癌剤 AG-7352 のプロセス研究
(大日本製薬・化学研究所) ○筑木保知、冨田恭司、水野和弘、千葉勝巳
- P 1-4 光学活性コバルト錯体による触媒的不斉合成反応
(慶大・理工) ○山田 徹、池野健人
- P 1-5 置換安息香酸無水物を用いる実用的縮合反応
(東京理大・理) 椎名 勇、○橋爪みな子、窪田真理、川北洋一
- P 1-6 亜硝酸塩によるアルコール等の効率的酸化
(長崎大院・医歯薬総合) ○松村功啓、山本 裕、古久保茂、尾野村治
- P 1-7 trans-4 位置換シクロヘキサンカルボン酸誘導体の実用的合成法
(田辺製薬・製薬研究所) ○岡部智之、初田正典、矢木信博、吉田真一、関 雅彦
- P 1-8 新規縮合剤 BBDI を用いる N-Protected Amino Acids のエステル化
(東北薬大) 斎藤有香子、渡辺公和、○高畑廣紀
- P 1-9 3-Arylaziridine-2-carboxylates の選択的環開裂反応の開発
(千葉大院・薬) 間中知幸、熊本卓哉、○石川 勉
- P 1-10 抗エイズ薬 JE-2147 重要中間体 Boc-AHPBA の立体選択的合成
(長瀬産業・研究開発センター) 生中雅也、○松本 淳
- P 1-11 ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応
(東大院・薬) ○金井 求、加藤信樹、鈴木理人、増本秀治、臼田裕之、柴崎正勝
- P 1-12 電子供与性保護基を有する 2,3-エポキシアルコール誘導体の酸転位反応
(阪大院・薬) 藤岡弘道、○松田 聡、井野口良子、Jnaneshwara K. Ganesh,
北 泰行
- P 1-13 写真用シアンカプラーの効率的な合成プロセスの開発
(コニカミノルタケミカル) ○門馬良成、本多 滋、三浦勇一

- P 1-14 塩酸エピナスチンのプロセス開発
(コニカミノルタケミカル) ○池田 伸、佐々木涼介、鈴木良信、高橋康弘
- P 1-15 Pd/C-Mg-MeOH を用いる新規フェノール性水酸基除去法の開発
(岐阜薬大) ○森 昭則、佐治木 弘尚、廣田耕作
- P 1-16 銅-キラルアミドホスフィン触媒を用いた有機亜鉛試薬の N-スルホニルイミンへの不斉付加反応
(京大院・薬) ○添田貴宏、長井和包、藤原秀豪、富岡 清
- P 1-17 温和な酸条件下での2級アルコールのアルコキシメチルエーテル化
(住化ファインケム・総合研究所) ○渡邊要介、池本哲哉
- P 1-18 反応速度解析によるシミュレーション手法を利用したプロセス最適化研究
(塩野義製薬・生産技術研究所) ○尾張琢也、中西勇夫、武内好行、
泉 鉦治、海野知宏
- P 1-19 水溶液中でのルイス酸を用いたフリーデルクラフツ反応による 2-アセチル-5-ベンジルフランの合成
(塩野義製薬・生産技術研究所) ○菅田良英、上仲正朗、清水純夫、泉 鉦治、
樺木幹雄
- P 1-20 媒晶剤を用いた塩酸セフマチレン水和物の晶癖制御
(塩野義製薬・生産技術研究所) ○小林達哉、増井義之、北浦陽二、後藤義久、
安藤 悟、奥山 彰、高橋久紀
- P 1-21 ロジウム錯体を用いる水中でのジスルフィド交換反応
(東北大院・薬) ○諏訪篤志、有澤美枝子、山口雅彦
- P 1-22 マイクロミキシングによる化学反応の選択性の飛躍的向上
(京大院・工) ○永木愛一郎、筒井大和、菅 誠治、吉田潤一
- P 1-23 不斉ストレッカー合成による光学活性 α 、 α -ジ置換アミノ酸の合成
(阪市大院・理) ○品田哲郎、川崎昌紀、難波康祐、大船泰史

一般講演・ポスター発表

第2日目 [7月16日] (○印は発表者)

- P 2-24 リウマチ治療薬 MX-68 の工業化研究
(中外製薬・合成技術研究部) ○丸山典昭、杉山孝司、牧野真士、
渡辺正志、清水裕仁、加藤昌宏
- P 2-25 立体的嵩高さの小さい第三アミン触媒を用いるアルコールの効率的・実用的
スルホニル化
(関学大・理工) ○森田順一、若杉和紀、飯田 聖、田辺 陽
- P 2-26 脱水型 Ti-Dieckmann 環化を用いる 1β-メチルカルバペネムの実用的合成
(関学大・理工*、住友製薬) ○永瀬良平*、萬田尚紀*、御前智則*、田辺 陽*、
砂川 洵、佐々木 章
- P 2-27 微生物によるピリジンカルボン酸類の水酸化反応
(有機合成薬品・東京研究所) ○野田哲治、佐々木美江、松本清一郎
- P 2-28 対称性 1,2-及び 1,3-ジオール由来ジフロアート類のリパーゼ触媒不斉非対称化法
(阪大院・薬) ○赤井周司、辻野俊明、秋山絵美、北 泰行
- P 2-29 グリーンな有機合成プロセス—シリカー水系反応場のアジリジン合成への応用
(阪大院・工) ○南方聖司、院田佳昭、大平落洋二、小松満男
- P 2-30 抽出蒸留による光学異性体の工業的分割技術の確立
(日本化成・技術開発センター) ○加藤雄一、菅原 勉、岡田和己
- P 2-31 BF_3 ・モレキュラーシーブス混合触媒系を用いたスチレン誘導体の実用的な
カルボニル—エン反応の開発
(三共・製薬技術研究所) ○岡地隆弘、藤本克彦
- P 2-32 キラル相間移動触媒を用いたニトロアルカンの不飽和マロン酸エステルへの不斉
マイケル付加反応の開発と応用
(京大院・理) ○藤岡真悟、大井貴史、丸岡啓二
- P 2-33 新規多機能型有機触媒を用いた nitroolefin への不斉 Michael 付加反応
(京大院・薬) ○帆足保孝、古川富博、沖野友孝、竹本佳司
- P 2-34 ピリミジン誘導体の工業化研究 / クロルピリミジンの置換反応における特異な
N,O-選択性
(藤沢薬品・合成技術研究所) ○福田直弘、岡本 工、橋本典夫、五島俊介、
加々良耕二

- P 2-35 β -3 アゴニスト FR249233 の工業化研究
(藤沢薬品・合成技術研究所) ○溝端祥二、木下 昇、家田 成、加々良耕二
- P 2-36 不純物としての異性体を副生させないアルキンのヒドロシリル化反応の開発
(北大・触媒化学研究センター) ○鮑 峰玉、小笠原正道、高橋 保
- P 2-37 量論的なアセン類合成法の触媒プロセスへの展開
(北大・触媒化学研究センター) ○黄 文迎、周 欣、菅野研一郎、高橋 保
- P 2-38 Pd/C(en)触媒を用いる官能基選択的接触水素化反応への応用
(岐阜薬大、和光純薬・試薬研究所*) 佐治木弘尚、○大野桂二*、前川智弘、
廣田耕作
- P 2-39 Benztryptophan 類の合成研究
(東邦大・薬) ○横山祐作、山口智之、佐藤正史、谷 正宣、村上泰興、奥野洋明
- P 2-40 Withdraw
- P 2-41 抗リウマチ薬 TAK-603 のプロセス研究及び代謝物合成
(武田薬品・製薬研究所) ○水野正博、稲垣敦士、前田祥治、中谷 浩、
山下 誠、相馬紀江、澤井泰宏、中本幸治、後藤充孝
- P 2-42 キラルブレステッド酸を用いた含チッ素化合物の不斉合成反応
(学習院大・理) ○秋山隆彦、伊藤淳二、森田尚志、淵辺耕平
- P 2-43 キラルアミド触媒による不斉炭素-炭素結合生成反応
(東工大院・理工) ○渡辺正人、五十川文子、王 輝、碓屋隆雄
- P 2-44 改良型無臭有機硫黄試薬の開発
(京都薬大) Pranab. K. Patra、○的場 学、西出 喜代治、野出 學
- P 2-45 4'-fluoro-3'-nitroacetophenone の工業的製造法の検討
(明治製薬・開発技術研究所) ○鷺見信二郎、宗形幹雄
- P 2-46 微生物反応によるL-リボースの製造
(三菱化学科学技術研究センター) ○安田磨理、上田 誠、出来島康方
- P 2-47 化学-酵素法を相補的・相乗的に活用する光学活性アミノ酸・アミノアルコール類
の合成
(慶大・理工) ○須貝 威、鈴木麻珠三、黒川真行、二村康彦、西山 繁

招 待 講 演 要 旨

両日 (7月15日, 16日)

触媒的不斉合成のための新しい不斉環境

(京都大学大学院理学研究科)

林 民生

A new Type of Chiral Ligands for Catalytic Asymmetric Reactions

Tamio Hayashi

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto 606-8502, Japan

Abstract: As a new type of chiral ligands, C_2 -symmetric norbornadiene derivatives (1*R*,4*R*)-2,5-dialkylbicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes were prepared by use of the palladium-catalyzed asymmetric hydrosilylation of norbornadiene as a key step, and they were used for the rhodium-catalyzed asymmetric addition of organoboron and -tin reagents to α,β -unsaturated ketones, which gave high yields of the 1,4-addition products with up to 99% enantioselectivity.

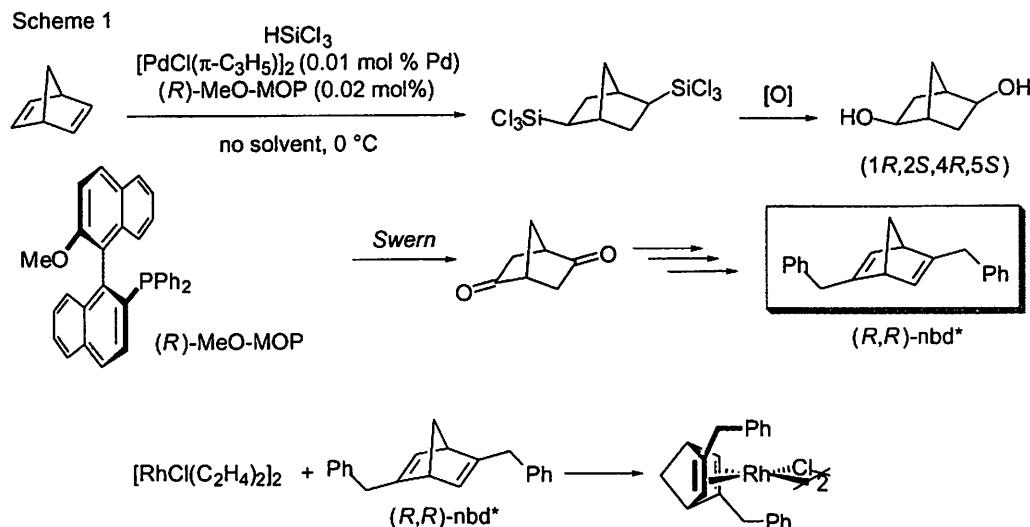
触媒的不斉合成の研究を行う上で最も重要な課題の一つとして触媒活性と立体選択性の向上がある。そのためには適切な反応温度や溶媒など反応条件の選択も重要であるが、最も決定的な要素は触媒金属を取り巻く不斉配位子にある。中心金属の周りに反応基質の立体認識に必要な不斉環境を構築した反応を速やかに進行させるための適切な電子的効果を触媒金属に与える不斉配位子の設計・合成が重要課題となる。後周期遷移金属錯体を触媒とする不斉反応には、リン原子や窒素原子を金属への配位点とするものが数多く考案され用いられてきた。軸不斉ビナフチル骨格をもつ binap に代表されるキラルビスホスフィンやホスファイトなどをはじめとしてオキサゾリン骨格を含む窒素配位子など毎年 50 例以上の不斉配位子が報告され続けている。中にはこれまでの配位子とは異なるユニークな構造をもち新しい機能を示すものもあるが、大部分は従来の不斉配位子の延長上にあり、新規性に乏しい。

われわれは全く前例のない新規な不斉配位子としてキラルな構造をもつジエンを初めて合成し、これがロジウム触媒不斉 1,4-付加反応の良好な不斉配位子となることを見出した。シクロオクタジエンやノルボルナジエンが後周期遷移金属錯体の良好な配位子となることは良く知られているが、これらに不斉構造を導入して触媒的不斉合成のキラル配位子として用いた例は全くなかった。

1. キラルなジエン配位子の触媒的不斉合成

軸不斉単座ホスフィン MOP を配位子とするパラジウム錯体がノルボルナジエンの不斉ヒドロシリル化反応の高立体選択的な触媒となることをわれわれは既に報告している。¹⁾ この不斉反応によって得られるジシリルノルボルナンから容易に誘導されるジケトンを経中間体としてキラルジエンを合成した (Scheme 1)。ノルボルナジエン骨格上に二つのベンジル基をもち、光学的に純粋な C_2 対称構造をもつキラルジエン (*R,R*)-nbd* である。ノルボルネンの不斉ヒドロシリル化反応では立体選択性は 94% 程度であるが、ノルボルナジエンの場合は二つのアルケンへの

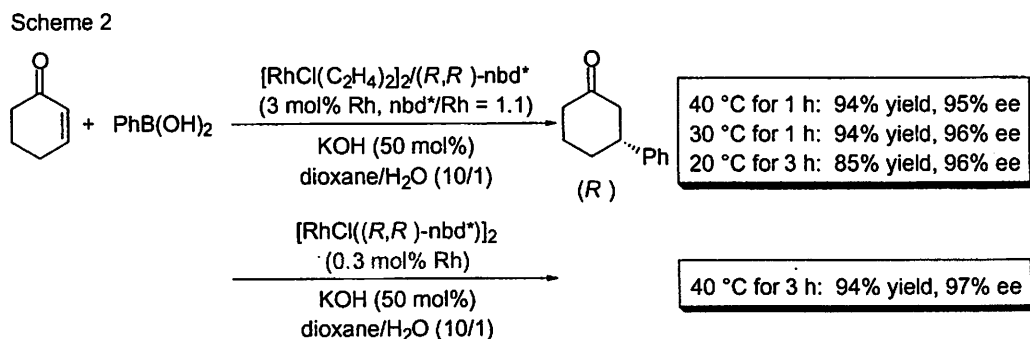
2回の不斉反応により *meso* 体が 5% 程度副生し, *chiral* 体の鏡像異性体過剰率は 99% ee を超える. その結果, ここで得られた (*R,R*)-*nb*d* は光学的にほぼ純粋である. このキラルジエン(*R,R*)-*nb*d* は 1 価のロジウムに配位して安定な錯体を形成する.



2. キラルジエン配位子を用いたロジウム触媒不斉 1,4-付加反応

キラルジエン(*R,R*)-*nb*d* を配位子とするロジウム錯体はアリールまたはアルケニルボロン酸の α, β 不飽和ケトンへの 1,4-付加反応²⁾において高い触媒活性と立体選択性を示した.³⁾ビスホスフィン配位子である binap を用いた場合と比べると立体選択性はやや劣るが, 触媒活性は極めて高く, 反応温度 20 °C でもまた触媒量を 0.3 mol % にまで減らしても収率良く 1,4-付加反応が進行した.

さらに高い立体選択性を目指して, 他の置換基やノルボルナジエンとは異なる基本骨格をもつキラルジエンを合成中である. また他の遷移金属錯体触媒反応への応用も検討中である.



References: 1) Uozumi, Y.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7185. 2) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829. 3) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11508.

抗痴呆剤 FK960 の工業化研究
—人と環境に優しいプロセスへの取り組み—

(藤沢薬品工業(株) 合成技術研究所)

○橋本典夫、古寺哲生、馬場久幸、神田篤、河合隆範、田淵良彦、向井浩二、加々良耕二

Technological Development of FK960 (anti-dementia drug)

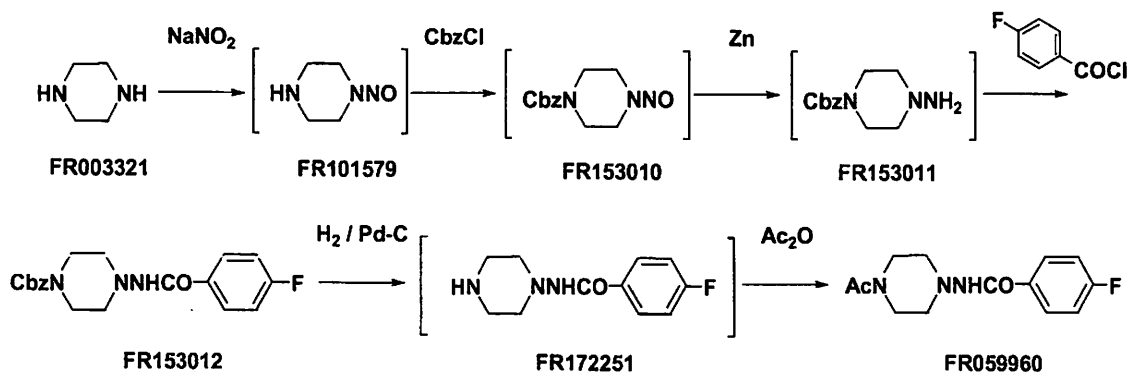
—Approach to a personally and environmentally friendly process—

Norio Hashimoto,* Tetsuo Furutera, Hisayuki Baba, Atsushi Kanda,
Takanori Kawai, Yoshihiko Tabuchi, Kooji Mukai and Kooji Kagara
Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
1-6, Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

Abstract: FK960 was developed as an anti-dementia drug. The early-stage synthesis route to this compound was not satisfactory for large-scale preparation due to use of zinc, dichloromethane and involvement of a carcinogenic intermediate. We now disclose a totally new process for FK960 involving a Hofmann-rearrangement as the key reaction, which makes the whole process shorter, simpler and safer. In addition, the final drying procedure was improved for industrial scale production to obtain mono-hydrate crystals directly.

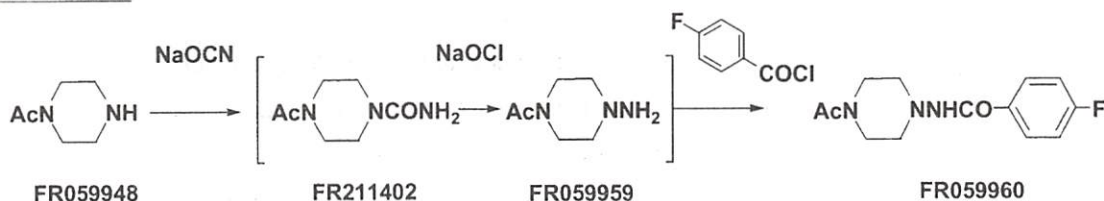
本シンポジウムでは、藤沢薬品工業で抗痴呆剤として開発された FK960(FR059960)のプロセス研究について述べる。FK960 は分子量 265 の、ピペラジン骨格を有する比較的単純な構造であるが、窒素分子上へのアミノ基の導入が必要であり、メディシナル法ではピペラジンへの選択的モノニトロソ化後、Cbz 基の導入、ニトロソ基の亜鉛還元により N-アミノ体(FR153011)を得、非単離でパラフルオロ安息香酸クロリドとのアシル化、Cbz 基の接触還元による除去、最終反応工程で N-アセチル化を行い目的とする FK960 を合成している。本法により初期評価用原末 130kg(6lots)を製造したが、スケールアップ上の主な問題点として下記の4点が挙げられた。①金属 Zn 残さの濾過性が非常に悪く、作業時間が延長し、濾液中の N-アミノ体が不安定で分解する。②中間体として経由する N-ニトロソ体、N-アミノ体は何れも変異原性物質であり、取り扱い時に十分な注意を要する。③接触還元反応における、脱フッ素化体の抑制が困難。④FK960 は1水和物であるが、乾燥工程で無水和物として単離し、その後調湿する必要があるため操作が煩雑である。

Medicinal Route



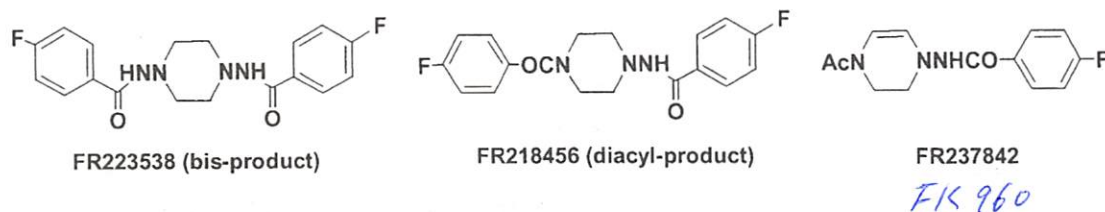
しかし、これらの課題は亜鉛や Pd など金属試薬の使用を回避すれば殆ど解決できると判断し、金属試薬を回避する種々の合成ルートを検討した。その結果、窒素原子上でのホフマン転位を利用する下記の合成法を見出した。本合成法により metal-free プロセスになったばかりでなく、大幅な製造工数の短縮と廃棄物の削減が達成され、作業者にも、又環境にも優しいプロセスが確立された。

Hofmann Route



検討当初、ピペラジン窒素上へのアミノ基の導入は、Medicinal Route で用いられたニトロソ化・還元による方法¹⁾²⁾のみであった。Hofmann Route 導入に当たっては、水溶液中でのイソシアナ酸 Na によるウレア化反応、次亜塩素酸 Na によるクロル化反応、反応全般に亘る pH コントロールなど、精密に反応条件を最適化することにより、脱炭酸を伴いながら目的とする Hofmann 転位体 FR059959 を与える事が判明した。FR059959 は低融点の結晶であるが、保存中に分子間での自己縮合が確認されたこと、簡易変異原性が陽性であったこと、水溶性が高く効率的な回収が困難であったこと等から、単離せずに水溶液のままアシル化反応を試みた。p-フルオロ安息香酸クロリドは非水溶性のため、2 層系或いは含水溶媒系でのアシル化反応を種々検討した結果、水溶液にアセトニトリルを添加することで、FR059948 から 55% の収率で FK960 が得られる one-pot プロセスを確立することができた。一方、既に Medicinal Route で製造された FK960 原末により P1 臨床試験が実施されていたことから、Hofmann Route で得られた原末中に認められた新規類縁物質の除去が課題となった。新規類縁物質は従来の 20% 含水エタノール再結晶では除去困難であったため、構造解析を行い、生成機構を明らかにすると共に効率的な精製法を確立した。更に、FK960 は一水和物結晶であるが、通常真空乾燥条件では容易に水分子が脱離して無水和物として得られるので、一水和物に調湿する必要があった。そこで、FK960 の吸湿特性データを基に乾燥条件を設定することにより、具体的には真空度をコントロールすることによりウエット結晶から直接一水和物を製造し、原末の均一性と作業性を大幅に改善した新乾燥法を確立した。これらの改良法に従い 1500L スケールでスケールアップ実験を実施し、品質、収率、作業性ともに問題無く、ラボスケールを再現することが出来た。

FK960 中の主な新規類縁物質



参考文献

- 1) *Acta. Poloniae Pharmaceutica*, 38(5), 539-43, 1981.
- 2) *Organic Synthesis*, 65, 173, 1986.

頻尿・尿失禁治療薬コハク酸ソリフェナシンの工業化及び類縁物質に関する研究

(山之内製薬(株) 合成技術研究所)

○ 稲越正俊、石井裕介、中川秀一、高岡幸二、坂本修一、間瀬年康

Process Development of Solifenacin Succinate for
the Treatment of Urinary Frequency and Urinary Incontinence.

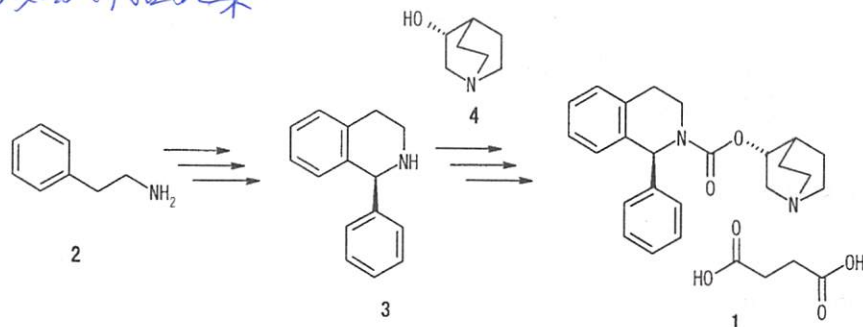
Masatoshi Inakoshi,* Yusuke Ishii, Shuichi Nakagawa, Kouji Takaoka,
Shuichi Sakamoto, Toshiyasu Mase

Chemical Technology Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., LTD.
160-2, Akahama, Takahagi, Ibaraki 318-0001, Japan

Abstract: Solifenacin succinate **1** will be launched soon as a M3 antagonist for the treatment of urinary frequency and urinary incontinence. We have successfully accomplished the synthesis of solifenacin succinate as manufacturing scale. On the way of the process development of solifenacin succinate **1**, an unique by-product **5** that was alkylated at the C2 atom of quinuclidine was detected. In this symposium, the process development of solifenacin succinate as well as this alkylation reaction will be presented.

コハク酸ソリフェナシン **1** (商品名 Vesicare®) は、昨年 10 月、米国 FDA より承認可能通知を受領した頻尿・尿失禁治療薬である。我々はコハク酸ソリフェナシンの工業化研究の結果、ファネチルアミン **2** から (S) 1-フェニルテトラヒドロイソキノリン **3** を経てコハク酸ソリフェナシン **1** を合成する製造法を見出し、プロセスバリデーションを経て生産工場への技術移行に成功した。

イソカリ M3 拮抗薬 (頻尿治療薬)



Scheme 1

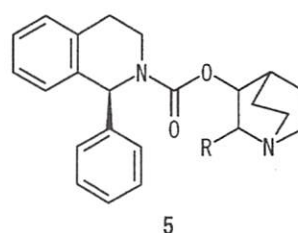
1. 合成経路の決定

(S) 1-フェニルテトラヒドロイソキノリン **3** は文献記載の方法で容易に合成できる¹⁾。一方、**3** からコハク酸ソリフェナシン **1** の合成法は以下に示すいくつかの方法が考えられる。i) CDI を用い **3** を活性ウレアに誘導し、これと **4** を反応させる方法、ii) CDI の代わりにホスゲン誘導体を用いる方法、iii) **3** にクロロギ酸エステルを作用させ、低級アルキルカルバメートに誘導し、これと **4** を反応させる方法、iv) **4** にクロロギ酸エステルを作用させ、キヌクリジン 炭酸エステルに誘導

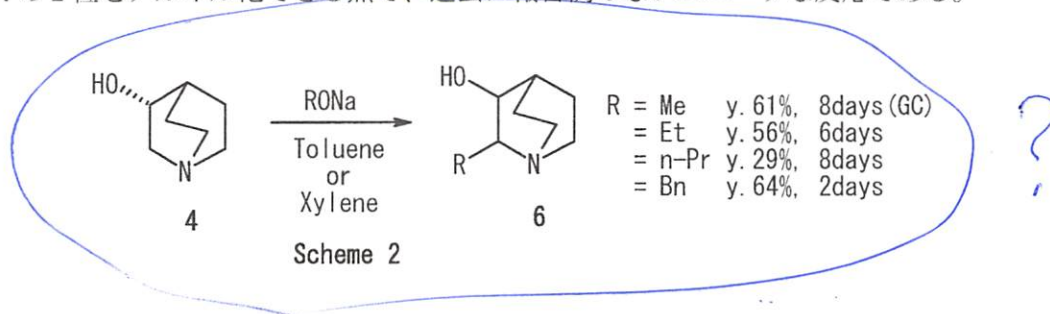
し、これと 3 を反応させる方法。我々はこれらの合成経路の検討を行い、製造コスト、品質、安全性、環境面を考慮し、i) と iii) が大量合成に最も相応しい製造方法であることを見出した。

2. 特異な類縁物質の生成

製造方法 iii) の検討過程で、必ず 0.5% 程度の類縁物質が検出された。その構造を LC-NMR を用い解析したところ、キヌクリジン部の 2 位がアルキル化されたソリフェナシン 5 であると推定された。そこで我々は文献記載の方法²⁾を参考に、キヌクリジン-3-オンと対応するアルデヒドから 3 工程で 2-アルキルキヌクリジン-3-オールへ誘導し、これを 5 へ導いて、類縁物質の構造を決定した。



ここでモデル実験として 5 の生成メカニズムを検討する目的で、4 を出発物質としてトルエン又はキシレン溶媒中、一級の低級アルキルアルコール存在下で加熱を行うと、キヌクリジンの 2 位がアルキル化された 6 に変換されることを見出した (Scheme 2)。この反応は 1 工程でキヌクリジン-3-オール 4 の 2 位をアルキル化できる点で、過去に報告例のないユニークな反応である。



3. コハク酸ソリフェナシンの晶析条件検討

工業化研究では結晶の性質をコントロールすることも重要な研究課題の一つとなりえる。コハク酸ソリフェナシンは凝集性を有する結晶であり、乾燥機からの排出の際に閉塞する現象が確認された。大量合成ではこのような閉塞現象は作業性に著しく影響を及ぼす。我々は粉体の流動性を左右する因子として圧縮度に着目し、ライブニング晶析法を用いて従来 50~100 μm 程度であったコハク酸ソリフェナシン結晶を数百 μm の結晶に成長させ圧縮度の改善に成功した。これにより、実生産において閉塞することなくコハク酸ソリフェナシン結晶を排出することができた。

本講演ではコハク酸ソリフェナシンの合成経路の決定、特異な類縁物質の生成、晶析条件の検討のほかに自動化された大型汎用設備についても説明する。

- References: 1) Ivan Lantos, Debkumar Bhattacharjee, Drake S. Eggleston, *J. Org. Chem.* **51**, 4147 (1986)
 Wolfgang Leithe, *Monatsh Chem.* **54**, 956 (1929)
 2) David A. Forsyth, Vichukorn Prapansiri, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 4548 (1989)

スケールアップにおけるトラブルと対策の実例

(塩野義製薬(株) 生産技術研究所) ○羽嶋 誠

Most troubles or accidents in chemical plants happen during a scale-up, and they often lead to a delay of drug development and serious loss of company assets. Common cause of troubles is a lack of understanding differences between experiments and pilot-production. Scrutinizing experimental data in the labs from a chemical engineer's viewpoint is important for anticipating a potential risk in a pilot-plant. Accidents can be prevented by controlling crucial factors affecting a chemical reaction, which are obtained by scale-down experiments.

1. はじめに

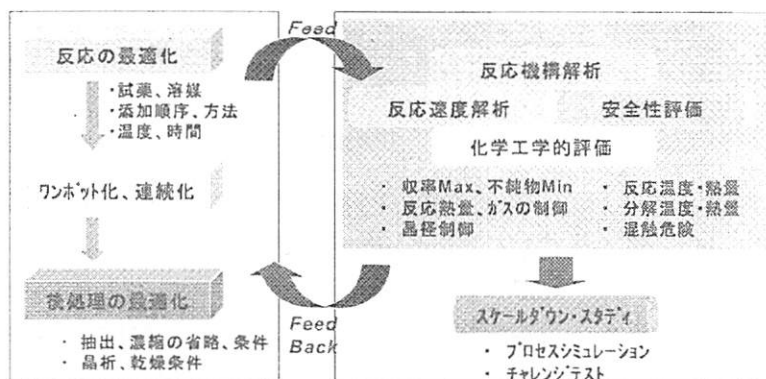
医薬品の製造法開発は工業的合成ルートの探索から始まり、反応・試薬・溶媒等のスクリーニングと最適化、次いで反応のワンポット化・連続化等による生産性の向上、並行して安全性を評価してスケールアップ、設備設計へと進む。近年、この一連のプロセスのスピードアップが望まれている。製薬企業におけるスケールアップは、通常、治験原薬の製造の場であり、トラブルや事故は開発のスピードに影響を与えるばかりでなく、企業に多大な損失を与える。

本講演では、スケールアップで考慮すべき因子（発熱制御、不均一反応、装置特性等）とそれらに起因するトラブルと対策の事例を紹介する。

2. スケールアップにおける留意点

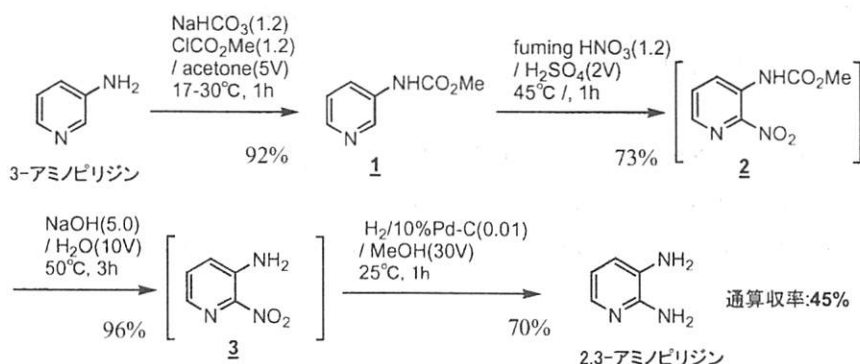
合成ルートを決めると、各反応条件の最適化、次いで反応のワンポット化や連続化を検討し、最後に後処理の最適化を行って製造条件を設定する。しかし、この一連の作業だけでは、フラスコでの収率と品質をスケールアップで再現し、トラブルを無くすには不十分である。安全を確保するためには得られたデータから反応機構解析、反応速度解析、安全性評価および化学工学的評価を行って、製造条件を検証する必要がある。また、パイロット製造で使用する機器と相似形の小型器具を用いて反応や晶析などのシミュレーションやチャレンジテストでの検証（スケールダウン・スタディ）が重要な手段となる。

以下に具体例を紹介する。



3. 2, 3-ジアミノピリジン製造のスケールアップ

2, 3-ジアミノピリジンは以下のスキームに示したように、3-アミノピリジンを出発原料とし、アミノ基の保護、ニトロ化、脱保護、最後にニトロ基をアミノ基へ還元して合成する。



この合成法はしばしば暴走反応が報告されているニトロ化反応¹⁾を含み(1→2)、また3から2, 3-ジアミノピリジンへの固/液/気の不均一系の接触還元反応もある。先に述べた工学的評価やスケールダウン・スタディにより、反応条件の検証を行った。まず、DSC 測定と RC1 測定により安全性を評価し、問題点を抽出した。この結果、ニトロ化反応と接触還元反応は反応熱量も大きく(断熱昇温で試薬/溶媒の沸点に至ることが判明)、詳細な検討の必要性が示唆された。以下に、反応解析と安全確保の手段を工程ごとに述べる。

① 1のニトロ化反応

本反応のポイントは発生する反応熱の発熱制御と暴走反応の誘発防止である。発熱を制御するには、硝酸を滴下し、滴下と同時に基質と反応させて硝酸を蓄積させないことである。RC1 での熱量測定と HPLC での反応追跡の結果、反応温度 45℃では硝酸を2時間以上かけて滴下すると、硝酸の滴下量と目的物の生成率が相関しており硝酸の蓄積はほとんどないことが分った。パイロット製造での硝酸の滴下時間は、徐熱速度の計算結果から2時間に設定した。しかし、生成物2は、DSC 測定の結果、硫酸中で不安定であり 130℃で分解し反応液は 253℃に達すること、さらに硝酸が過剰な系では分解温度が低下し2当量では 100℃から分解が開始することが分った。このため、硝酸2当量を一気に加えた系で 70℃、15 時間反応させた場合と 75℃で硝酸を滴下した場合のチャレンジテストを実施した。結果、収率は低下するものの暴走は認められないことが分った。以上の結果から、反応温度 45℃で硝酸(1.2 当量)を2時間かけて滴下する方法は安全上問題ないことが検証できた。

② 3の接触還元反応

本反応のポイントは、反応中間体のヒドロキシルアミン体を蓄積させないことと、高い反応熱の発熱制御である。ヒドロキシルアミン体の蓄積に関しては、実際、1976 年に DuPont で起こった接触還元反応時の爆発事故²⁾の例がある。これは前工程の残留物が混入し触媒活性が低下してヒドロキシルアミン体が蓄積したことが原因であると結論されている。以上のような背景があり反応速度論的観点から、3から2, 3-ジアミノピリジンの接触還元反応でのヒドロキシルアミン体の蓄積、および前工程から混入の可能性がある水および NaOH の触媒活性への影響を検証した。結果、ヒドロキシルアミン体の蓄積は最大で 7.5%であった。この時点の反応液を DSC で熱分析したところ、発熱等異常を認めなかったことから安全性に問題ないと判断した。また水および NaOH の触媒活性への影響は認めなかった。次に反応熱の発熱制御であるが、反応は固/液/気の不均一系であることから、発熱速度は混合効果に依存する。しかし実験で使用した RC1 とパイロット反応器では攪拌羽根形状(反応器はマックスブレンド翼)が異なり、RC1 でパイロットの反応器の混合状態を再現することは困難であった。このため、より安全サイドに評価を行うため、RC1 の最大攪拌回転数で各種データを採取し、反応速度解析とバッチシミュレーションにより発熱パターンを検証した。以上の結果から、パイロット製造では、反応濃度を 1/2 にし、更に水素圧を下げることにした。しかし、反応濃度を下げるとバッチ当たりの得量が低下するため、反応後再度同量の原料を投入して反応を繰り返すことで生産性を維持することとした。

上記①②の検討により再設定した条件でパイロット製造を実施した結果、3-アミノピリジン 25.0kg から2, 3-ジアミノピリジン 15.9kg (収率 61.6%) をトラブルもなく安全に計画通りの日程で製造した。

4. おわりに

スケールアップは欧米ではケミカルエンジニアの職分であるが、日本ではケミストが担っているケースが多い。トラブルや事故を未然に防止するためには両者の協力が必須であり、ベンチケミストからプロセスケミストとして大いに活躍するには、基礎的な化学工学の知識も必要である。

Reference

- 1) J.W.Clark-Lewis; M.J.Thompson., *J.Chem.Soc.*, **1957**, 442
- 2) Chemical Development and scale-Up in the Fine Chemical Industry, Text Book
W.R.Tong, *Loss Prevention*. **1978**, 11, 71

結晶特性の制御

(大阪市立大学大学院工学研究科)

*大嶋 寛

Control of Characteristics of Crystals

Hiroshi Ooshima

Graduate School of Engineering, Osaka City University

3-3-138 Sugimoto, Sumiyoshi-ku, Osaka, 558-8585, Japan

Abstract: Industrial crystallization is required to produce crystals having a desired characteristic. In this report, control of particle size and its distribution and polymorphs are discussed. A novel method of the production of large crystals with a narrow size distribution using a novel WWDJ-batch crystallizer is introduced. And also, the precipitation of polymorphs is discussed on the basis of super-saturated solution structure.

晶析は医薬品の製造に欠くことのできない技術である。晶析には、「目的の物資を、共存する他の物質から分離して回収する」という分離技術としての役割以外に、「所望の特性の結晶を生産する」という結晶製造技術としての役割がある。さらに、晶析が重要な技術である以上、所望の結晶を「再現性よく確実に製造する」ことも要求される。結晶特性には様々なものがあるが、代表的な結晶特性は、結晶形状・粒径・粒径分布・純度・多形・結晶化度である。ここでは、結晶粒径と粒径分布、および多形の制御について述べる。

1. 粒径と粒径分布の制御

均一粒子径の結晶を得る、あるいはろ過性のよい大きな結晶を得るということは、迅速な晶析を行う上で重要である。微結晶を抑えて粒子径分布を狭く、また粒子径を大きくする方法には、大きく分けて、1) 微結晶を生成しない晶析操作を行う、2) 生成した微結晶を溶解する、の2つの方法がある。前者については、過飽和度を大きくとらないで徐々に析出させる、とくに溶解度曲線近傍の準安定領域で成長させるという操作が以前から行われてきた。しかし、この方法は、よいと信じられている割には成功していない。そこで、析出する結晶量の数%から15%という大量の種晶を添加することによって、過飽和分をすべて種晶の成長に消費させ、新たな結晶核の生成を抑制するという方法が提案されている¹⁾。添加する種晶の最適量は、4、5回の実験で決定することができる。この方法は、種晶を添加しても良い場合には優れて実用的である。上記2)の微結晶を溶解する方法には、一旦微結晶を含むスラリーを得てからスラリー全体の温度を上げて微結晶を優先的に溶解する方法、微結晶

を晶析槽外部の溶解槽に導き、そこで加熱溶解した後晶析槽にもどす方法、結晶スラリーを晶析槽内で高温部に循環させる内部循環法がある。内部循環法は、WWDJ (Wall WetterTM and Double-decked Jacket) 型回分晶析装置を用いて行える²⁾。WWDJ 型回分晶析装置は、上下2段のジャケットを有し、槽内部に、下段のジャケットに覆われた晶析槽から上段のジャケットに覆われた上部空間槽内壁面にスラリーを振りかけるウォールウェッターTMを装備している。上段のジャケットによって、上部空間槽内壁面を高温に保ち、ウォールウェッターTMによって散布されたスラリーが壁面を流下するときに微結晶が溶解する。生じた過飽和分は下部の晶析槽で大きな結晶の成長に消費される。これを繰り返すことによって、粒径分布が狭くなるとともに大きい方に移動する。この方法は、種晶を添加する場合にも添加しない場合にも適用できる。また、WWDJ 型回分晶析装置は、外部循環型に比較して晶析槽内の洗浄が容易である。

2. 多形の制御

結晶多形の析出は、溶媒の種類と組成、種晶の多形、過飽和達成法と速度、不純物の種類と濃度、初期過飽和度、温度、攪拌強度などに支配されている。グリシン水溶液をメタノールやエチレングリコールに添加する貧溶媒晶析では、準安定な β 形が析出するが、メタノールを貧溶媒とすると β 形よりも安定な α 形が析出する方が多い。IPAを用いると、 α 形が析出する。また、別の化合物では析出する多形が、種晶に依存する場合としない場合がある。このような違いがなぜ起こるのか。この疑問に答えるためには、溶液中での溶質の挙動を理解する必要がある。結論としては、どの多形が析出するかは、溶液の状態で決まっているということである。溶液から結晶核が形成されるまでに溶液中で何が起きているのかを理解することが重要である。NMRで測定した溶質のコンフォメーションと会合に関する知見を基に議論する³⁾。また、多形の析出を理解するためには、溶解度曲線に代表される平衡論と、平衡に到達するまでの速度論の両方で議論すべきである。これらについて、いくつかの例を挙げる。

上記の WWDJ 型回分晶析装置を用いた多形制御の例を紹介する。

TM: Wall Wetter、ウォールウェッターは、関西化学機械製作(株)の登録商標である。

- 1) D. Jagadesh, N. Kubota, M. Yokota, A. Sato, and N.S. Tavaré, *J. Chem. Eng. Japan*, **29**, 865-873 (1996); N. Doki, N. Kubota, A. Sato and M. Yokota, *AIChE J.*, **45**, 2527-2533 (1999)
- 2) G. Shan, K. Igarashi, H. Noda, and H. Ooshima, *Chem. Eng. J.*, **85**, 161-167 (2002); G. Shan, K. Igarashi, H. Noda, and H. Ooshima, *Chem. Eng. J.*, **85**, 169-176 (2002); K. Igarashi, Y. Sasaki, M. Azuma, H. Noda, and H. Ooshima, *Eng. Life Sci.*, **3**, 159-163 (2003)
- 3) S. Maruyama and H. Ooshima, *J. Crystal. Growth*, **212**, 239-245 (2000); A. Saito, K. Igarashi, M. Azuma and H. Ooshima, *J. Chem. Eng., Japan*, **11**, 1133-1139 (2002)

新規インドール系痙攣性麻痺治療剤のプロセス研究

—製法開発における課題解決—

(エーザイ (株) プロセスケミストリー研究所)

○宮澤守、清水寿一、千葉博之、リンダ・ブラジンスキー、松井誠、中宏行、浦和世志雄

Process research of a new indole anti-spastic agent

Mamoru Miyazawa,* Toshikazu Shimizu, Hiroyuki Chiba, Linda J. Brzezinski,

Makoto Matsui, Hiroyuki Naka, Yoshio Urawa

Process Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

22-Sunayama, Hasaki-machi, Kashima-gun, Ibaraki, 314-0255, Japan

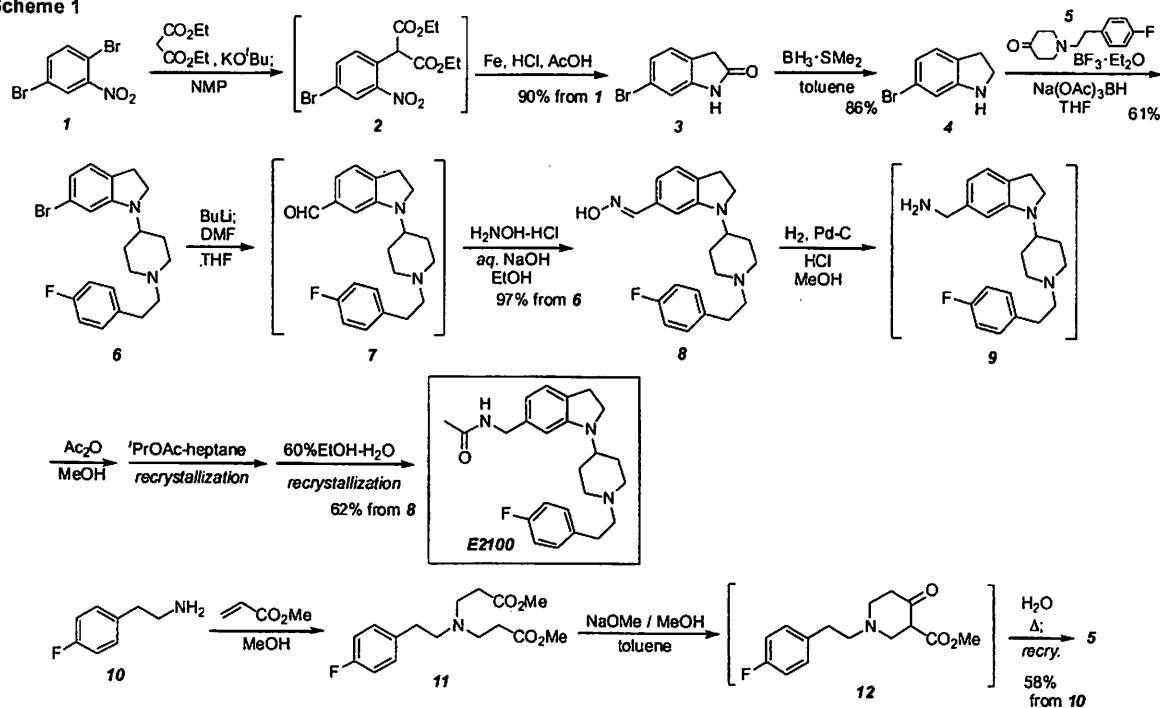
In this symposium, we present a process research to produce a drug substance of a new indole anti-spastic agent (E2100) on multikilogram scale. Problems in chemical conversions of early synthesis, such as $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ reduction and super-low temperature conditions, are pointed out from the viewpoint of large-scale production, and “solutions” for them are exhibited.

5-HT拮抗作用に基づく痙攣性麻痺治療剤（開発コード：E2100¹⁾）の治験用原薬製造へ向けてのプロセス研究について述べる。

1. 初期ステージにおける原薬製造法

E2100 は当初 **Scheme 1** の通り合成されていた。

Scheme 1

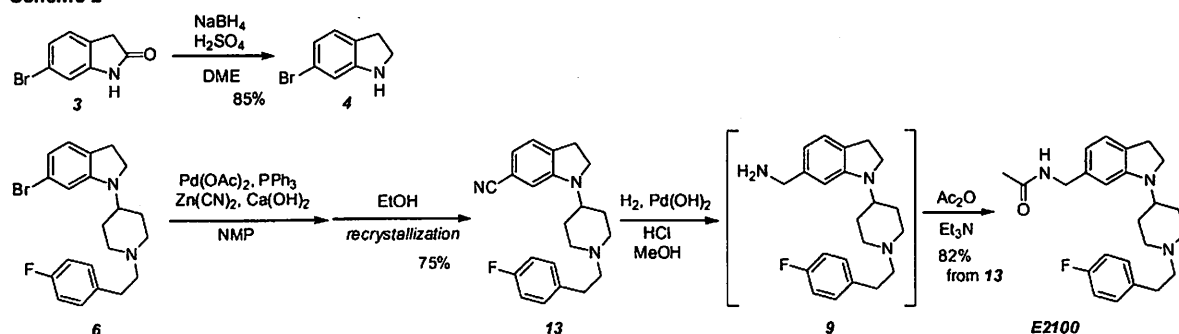


この合成法には工業的実施が極めて困難な $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ による還元反応 (**3**→**4**) や、弊社では設備面の理由から当時実施できなかった超低温工程 (**6**→**7**) が存在し、これらの工程を国内外へ委託すると開発スケジュールに影響する状況であった。そこで既存設備に合わせたプロセスの構築を目指し、原料の入手性、設備、期間短縮に加えて工程の安全性、コスト等の観点から見直し、製造ルートと工程の検討を開始した。

2. 治験用原薬の製造へ向けた検討と課題解決

課題解決の結果を **Scheme 2** に示した。

Scheme 2

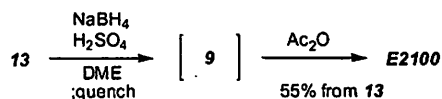


オキシインドール **3** の還元工程については発火性があり反応制御が困難な LiAlH_4 などを避け、 NaBH_4 と添加剤での検討を開始した。その結果、DME を溶媒とし NaBH_4 - TiCl_4 系により生成させた $\text{BH}_3 \cdot \text{DME}$ 錯体が本還元を効率よく進行させることがわかり、さらに入手性が良くハンドリング・反応制御が容易となる NaBH_4 - H_2SO_4 系が同様の成果をもたらすことを見出した。

また、この還元反応をパイロットプラントの反応缶において実施するにあたっては、1) H_2SO_4 を予め DME に希釈しておき滴下の際には反応液へ直接落とす、2) $\text{BH}_3 \cdot \text{DME}$ 調製時およびクエンチ時に発生する H_2 量を算出し N_2 によって燃焼範囲以下とし加湿して排出する、といった安全対策を講じた。

一方、大幅な合成ルートの変更をせずに超低温反応を回避するために、Br 体 **6** から CN 体 **13** とし還元によりアミン **9** へ合流する CN ルートを考案し、検討を行った。パイロット設備の加熱能力を考慮し高温での CN 置換反応ではなく Pd 触媒を用いた反応を志向することとなり、各種の Pd 錯体・添加剤を用い検討を展開した結果、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - PPh_3 より系中で生成した触媒が最も再現性よく **13** を与えることが判明した。さらに幸運にも、EtOH からの結晶化が高い精製効果を発揮することを見出した。

Scheme 3



13 から **9** への還元法として **3** の還元に使った NaBH_4 - H_2SO_4 系を試してみたところ、同様の処理に H_2SO_4 を追加することによって **9** が生成し、クエンチ後に Ac_2O を加えることにより E2100 へ変換するワンポット法を開発することができた (**Scheme 3**)。治験用原薬製造では実施されなかったが、オートクレーヴ等の設備を用いることなく CN 基の還元を可能とする方法である²⁾。

References: 1) 北澤則孝ら W098/43956. 2) 宮澤守、千葉博之 特開平 11-246552.

固定化触媒のプロセス化学への応用

(和光純薬工業株式会社 化成品研究所) ○白木一夫

Development of Polymer Supported Catalyst in Process Chemistry

Kazuo Shiraki*

Chemical Products Research Laboratories, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

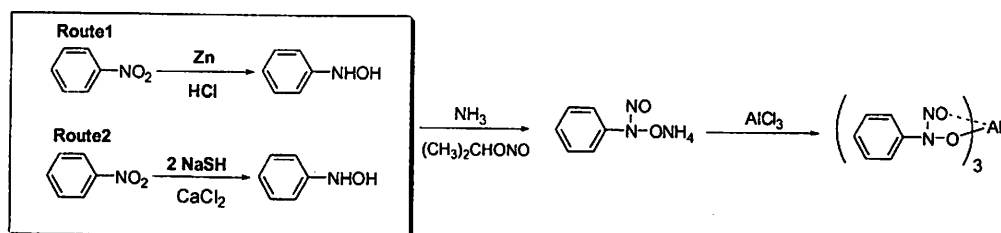
1633 Matoba, Kawagoe, Saitama 350-0011

Abstract: Polymer supported catalysts have been developed as “Green Chemistry” oriented reagents. The polymer supported platinum catalyst was employed to establish the new process of N-nitroso phenylhydroxylamine useful as polymerization inhibitor. On this process, this catalyst gave the 98% selectivity on reduction of nitrobenzene to phenylhydroxylamine. This catalyst also gave the 30times reusable capability.

近年、環境汚染や廃棄物の問題がクローズアップされるようになり、化学産業界においてもグリーンケミストリーへの関心が急速に高まっている。この様な中であって、われわれは、グリーンケミストリー用試薬として様々な固定化触媒の品揃えを進めてきた。しかし、プロセス化学の立場からすると、それらの触媒をどの様に実際の製造に利用するかということが極めて重要となる。ここでは、当社ですでに製造して販売している商品に固定化触媒を応用した例を紹介し、固定化触媒の有用性を示したい。

N-nitroso phenylhydroxylamine は、ラジカル重合において hydroquinone や t-butyl catechol などと比べて強い禁止効果を有することで知られ、工業的に広く用いられている。特に、その aluminum salt は感光性塗料や UV インクの保存安定剤として、年間数十 ton 単位で消費されている。

この化合物の工業的な製法としては、主にコスト上の理由から下記の古典的な方法が現在も採用されている。

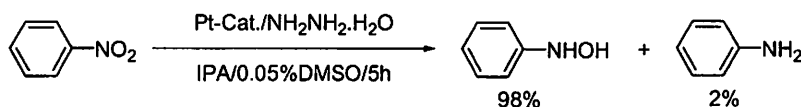


しかし、第一工程の nitrobenzene から phenylhydroxylamine への還元は、これらの古典的な方法では反応を完全に hydroxylamine で止めることができず、還元がさらに進行した aniline の生成が避けられない。また、反応時間が長すぎると hydroxylamine の生成率は約 60% を頂点として減少に転じ、逆に反応を止めるタイミングが早すぎると原料の nitrobenzene が残存する。結果として、この反応の制御が hydroxylamine の単離収率に大きく影響する。また、Route1 を選択すれば廃棄物として多量の亜鉛化合物が生成し、Route2 を選択すればカルシウム濃度の高い廃液が多量に生成するなど、環境への負荷も大きい。金属錯体を触媒とする還元方法も検討されている²⁾が、コスト面から実用化にはいたっていない。

この反応に固定化触媒の技術が応用できれば、反応選択性の問題と環境への負荷の低減という課題

を一挙に解決できる可能性がある。

検討にあたっては、まず選択性のある触媒を見出すことから始めた。還元方法を最も環境負荷の小さい接触還元に絞り、配位させる金属の種類や担持部位の構造を種々変えて最適な触媒を探索した結果、ジアミノ化合物を粒子表面に分散したポリマーに Pt を担持させた固定化触媒が最も選択性に優れていた。しかし、接触還元法では水素の還元力が強すぎて実用化できるほどの選択性は見出せなかった。そこで、還元力が水素より弱く、環境への影響が小さいヒドラジン還元により同様な検討を行ったところ、98%以上の選択性で hydroxylamine の合成が可能となり、従来の方法では 50%程度であった単離収率を 85%近くまで向上させることに成功した。



ここで、次に問題となるのは、固定化触媒を何回再利用できるかということである。触媒に高価な Pt を使用するため、一回限りの使用では、触媒のコストだけで製品価格を上回り、工業的製法としては成り立たない。できる限り繰り返し使用する回数を増やして、バッチ当たりの触媒コストをいかに低減できるかが工業化の鍵になる。

そこで、繰り返し使用の検討を行なった結果、今回採用した固定化触媒を用いれば、30 回の繰り返し使用でも活性、選択性共に変化しないことが確認できた。触媒を繰り返し使用することから、反応収率の向上と環境負荷の低減という 2 つの課題を同時に解決すると同時に、製造原価も従来の方法に比べて大幅に低減することができた。

Table 1. 繰り返し使用回数と生成率

Run No.	Nitrobenzene	Phenylhydroxylamine	Aniline
1	0%	99.7%	0.3%
10	0%	99.1%	0.9%
20	0%	98.6%	1.4%
30	0%	98.9%	1.1%

以上、当社で実用化した固定化触媒の例を紹介したが、固定化触媒を実用化するにあたっては、

- ・適用する反応に適した金属触媒の選択(触媒活性の調整, 反応選択性の付与)
- ・反応条件に適した担体の選択(耐熱性、耐薬品性、耐溶媒性)
- ・単体と触媒の結合方法の選択(単体からの剥離/漏れ出し/分解の回避)

などの課題を検討し、適用しようとする反応に適した固定化触媒をデザインすることが最も重要である。

Reference

- 1) A. Sano, K. Okamoto: *ファインケミカル*, 29, 8, 58 (2000)
- S. Kobayashi, M. Endo and S. Nagayama: *J. Org. Chem.*, 63, 6094 (1998)
- 2) X. Regina: *J. polym. Sci., Part A. polym. Chem.* 30, 2665 (1992)
- Kushch, S. D.: *Eurasian Chemico-Technological Journal*, 4, 19 (2002)

L-Carnosine 関連化合物のプロセス開発

(浜理薬品工業(株) 研究開発部)

○森脇浩樹、山岡長寿、平岡勝行、江川広、竹中繁和

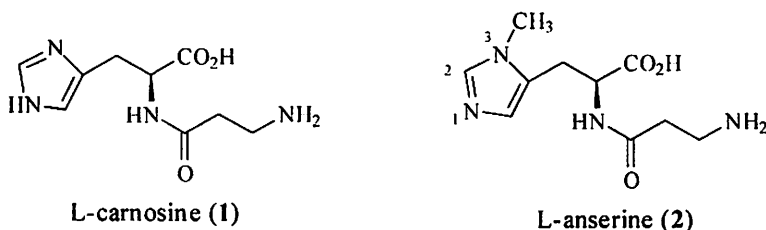
Process developments of L-carnosine derivatives

Hiroki Moriwaki,* Nagahisa Yamaoka, Katsuyuki Hiraoka, Hiroshi Egawa, Shigekazu Takenaka
Research & Development Department, Hamari Chemicals, Ltd.

4-29, 1-Chome, Kuniyima, Higashiyodogawa-ku, Osaka, 533-0024, Japan

Abstract: Hamari Chemicals has been manufacturing the naturally occurring dipeptide "L-carnosine (β -Ala-His)" (1), for more than three decades. This peptide is the key intermediate for the peptic ulcer drug known as "polaprezinc", which is currently being used in Japan and has recently become very popular in the US as a dietary supplement. Hamari has successfully developed two new commercially feasible methods for the synthesis of L-carnosine (1) and its 3-methyl derivative, L-anserine (2). L-Carnosine (1) was prepared without protecting the amino acids in 65% yield. L-Anserine (2) was synthesized in 70% yield using phthaloyl-L-carnosine (3) as the starting material.

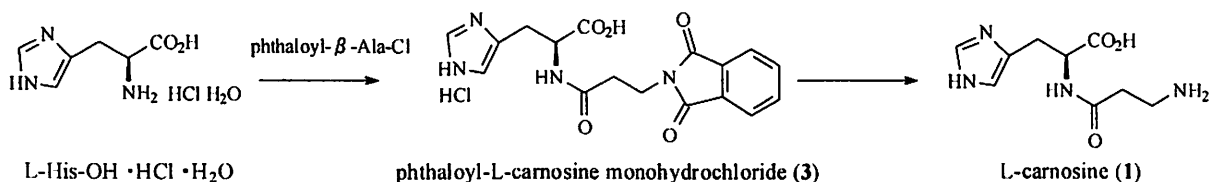
浜理薬品工業は、オリゴペプチド(2~10 amino acids)について液相法を用いて受託合成を行っており、既に30年以上の経験がある。本シンポジウムでは、我々の主力製品、抗潰瘍薬 polaprezinc の原料化合物であり、近年欧米で健康食品素材としても需要が高まっている天然ジペプチド L-carnosine (1) の新規合成方法の開発と、同じく天然ジペプチドである L-anserine (2) の実用的な合成方法の開発について主に紹介する。



1. L-Carnosine の新規合成法

一般に L-carnosine はアミノ基を保護したフタロイル β -アラニンの酸クロライドと L-ヒスチジンのカップリング反応で合成されている。

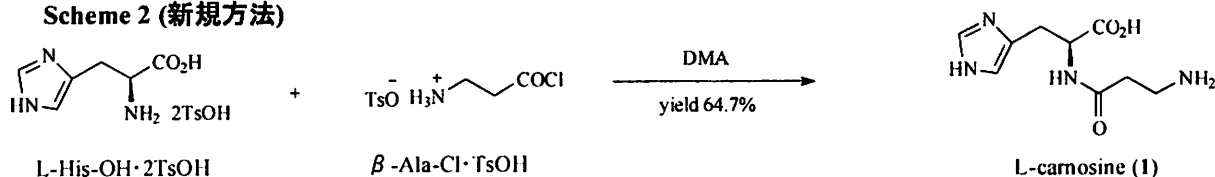
Scheme 1 (従来の方法)



しかし、この方法では、 β -アラニンのアミノ基の保護及び脱保護を必要とし、操作法を最適なものとし、収率及び品質を高めたとしても、工程数が長くなり、コスト面では満足のいく結果は得られない。

今回、我々は通常の保護基を用いることなく、 β -アラニンの酸クロライドとL-ヒスチジンとを反応させてL-carnosine (1) を合成することを考え、アシル化試薬として、 β -アラニンの酸クロライドを酸塩の形で用いることによってこれが可能であることを見いだした。アミノ基の求核性による β -アラニンの分子間での自己縮合が考えられるが、酸塩としてアミノ基の求核性を抑制することにより副反応を押さえることが可能となった。

Scheme 2 (新規方法)



最適な例として、L-ヒスチジン 2 トシル酸塩を *N,N*-dimethylacetamide (DMA) に溶解し、窒素雰囲気下、 -10°C で β -アラニン酸クロライドのトシル酸塩を添加することにより $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ でカップリング反応を行う。その後、強酸性及び弱塩基性イオン交換樹脂を用いて脱塩し、エタノールから再結晶すると、化学純度 99% 以上、光学純度 99% ee 以上の純度で L-carnosine (1) が得られた。収率は 64.7% であった。

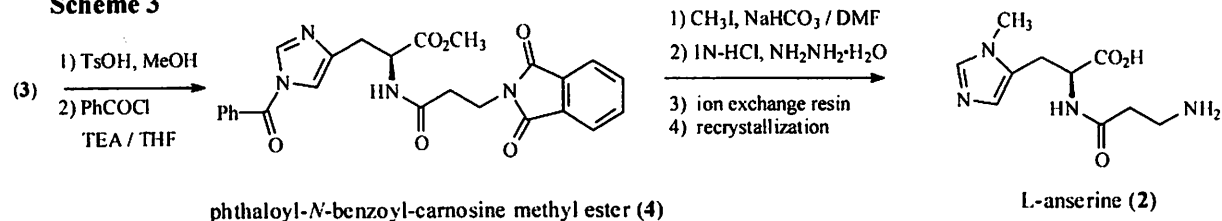
2. L-Anserine の新規合成法

L-Anserine (2) も L-carnosine (1) 同様に動物の筋肉に存在する天然ジペプチドで、経口摂取された鉄などの微量元素のキャリアーとして機能し、その吸収を促進することから、米国などで健康補助食品としての利用が検討されている。

従来の合成法は全て 3-メチル-L-ヒスチジンから合成する方法であるが、3-メチル-L-ヒスチジンは L-ヒスチジンから出発し、複雑な工程を経て製造しなければならない上、3-メチル-L-ヒスチジンからの収率も 30% 前後と低収率である。

我々は、L-carnosine (1) の合成中間体である phthaloyl-L-carnosine (3) を出発原料とする L-anserine (2) の新しい合成法の開発を検討した。この中間体 (3) をエステル化し、イミダゾール環の 1 位の N 原子をベンゾイル基で保護し、得られた化合物 (4) を DMF に溶解し、ヨードメタンと炭酸水素ナトリウムを用いてメチル化する。この反応でメチル化と同時にアシル保護基は脱保護され、phthaloyl L-anserine methyl ester が生成する。更に、1N 塩酸に溶解し、ヒドラジン水和物を用いて、フタロイル基とエステルを同時に脱保護する。最後に強酸性イオン交換樹脂を用いて脱塩し、エタノールから再結晶すると、目的とする L-anserine (2) が L-ヒスチジンからの収率 53%、中間体 (3) からの収率 70%、化学純度 99.7%、光学純度 100% ee で得られた。

Scheme 3



この合成ルートは商業的に L-anserine (2) を提供することを可能にする新規な合成方法であり、特に弊社で製造している L-carnosine (1) の合成中間体を利用することから、採算性にも優れた製造方法である。

光学活性医薬品中間体のプロセス開発ーバイオ技術と有機合成を駆使してー

(ダイソー株式会社研究所)

古川 喜朗

Process Development of Optically Active Pharmaceutical Intermediates

Yoshiro Furukawa

Research Laboratories, Daiso Co., Ltd.,

9, Otakasu-cho, Amagasaki, Hyogo, 660-0842, Japan

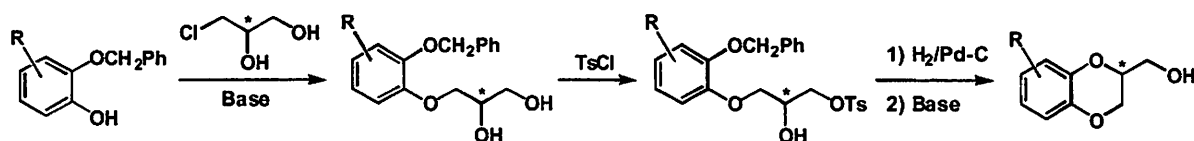
Abstract: We produce C3 and C4 chiral building blocks on an industrial scale by stereoselective microbial assimilations and hydrolytic kinetic resolution with Jacobsen catalyst as our core technologies. And we have been developing the large-scale production of optically active pharmaceutical intermediates starting from them. In this paper, process development of these pharmaceutical intermediates will be discussed. Additionally, the recent development of cinchona alkaloid-catalyzed kinetic resolution of UNCA and desymmetrization of meso cyclic anhydrides, new technologies that we licensed recently from Brandeis University, will also be described.

我々は、微生物を用いる立体選択的発酵分割法や Jacobsen 触媒を用いるエポキシ化合物の速度論的光学分割法をコアテクノロジーとして光学活性エピクロロヒドリンをはじめとする C3・C4 キラルビルディングブロックの生産およびそれらを出発原料とする光学活性医薬品中間体の生産、更には受託合成を展開している。

今回は、これらを出発原料とする光学活性医薬品中間体のプロセス開発を述べるとともに、2001 年に米国 Brandeis 大学から技術導入した触媒的速度論的光学分割法に関する最新の開発成果についてもあわせて紹介する。

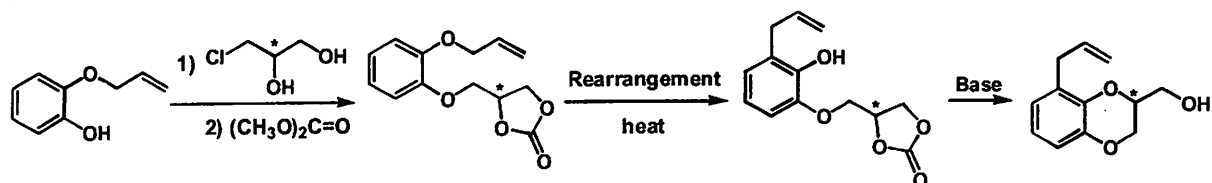
1. 光学活性 C3 キラルビルディングブロックを用いる医薬品中間体合成のプロセス開発

光学活性 2-ヒドロキシメチル-1,4-ベンゾジオキサン誘導体は抗鬱・抗不安薬などの合成中間体として有用な化合物である。光学活性アリールグリシジルエーテルを出発原料として用いる方法が一般的であるが、光学純度の高い光学活性アリールグリシジルエーテルを合成するには、以前、我々が開発した CsF 触媒存在下、グリシジルノシレートを用いるグリシジル化反応などがあるが、グリシジルノシレートが比較的高価なことが欠点である。我々は、光学活性 3-クロロ-1,2-プロパンジオールを出発原料としてトシル化、閉環を経るより安価な合成法を確立した (Scheme 1)²⁾。



Scheme 1

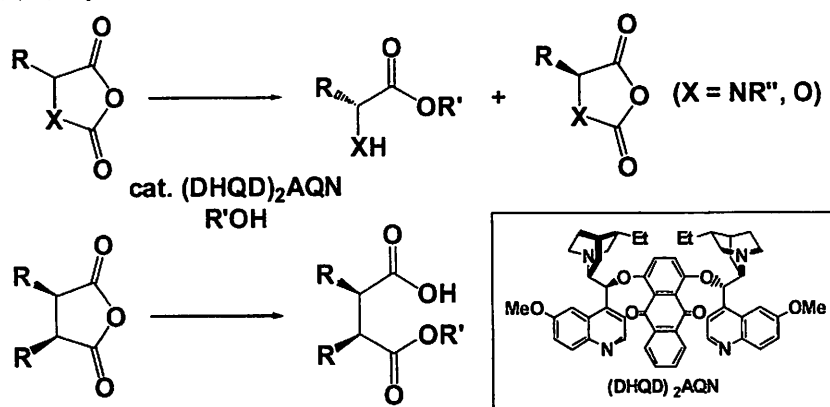
さらにスルホニル体が不安定な化合物の場合、スルホニル体が変わって、カーボネート体を用いる新たな合成法を確立した(Scheme 2)。今回は、これら光学活性 2-ヒドロキシメチル-1,4-ベンゾジオキサン誘導体の合成法について紹介する³⁾。



Scheme 2

2. 光学活性アルカロイド触媒を用いる実用的不斉合成のプロセス開発

Brandeis 大学の Deng 教授らは、光学活性アルカロイドを触媒としてウレタン保護アミノ酸無水物(UNCA)や 1,3-ジオキソラン-2,4-ジオン誘導体のアルコリスによる速度論的光学分割を行い、光学活性 N-保護アミノ酸やヒドロキシカルボン酸を効率よく得る方法を見出した(Scheme 3)⁴⁾。本反応は、目的物の単離生成が酸-塩基抽出操作のみで容易に行えるうえ、触媒の回収・再利用が可能であるなど、プロセス的に優れた反応である。さらに一部の基質では Dynamic Kinetic Resolution を行うことができることに加え⁵⁾、メソ酸無水物の非対称化反応にも応用できるなど⁶⁾、技術的に広範な展開も可能である。我々は一連の反応のライセンスを受け、工業化への検討を行っており、本発表では最新の開発成果について報告する⁷⁾。



Scheme 3

References

- 1) K. Kitaori, Y. Furukawa, H. Yoshimoto, J. Otera, *Tetrahedron*, **55**, 14381 (1999).
- 2) 古川喜朗、北折和洋、竹中圭司、特許公報、特許第 3235448 号 (2001).
- 3) 古川喜朗、北折和洋、松井尚平、再公表特許、WO 98/51680 (1998).
- 4) J. Hang, S.-K. Tian, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12696 (2001); L. Tang, L. Deng, *ibid.*, **124**, 2870 (2002).
- 5) J. Hang, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.*, **4**, 3321 (2002).
- 6) Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9542 (2000).
- 7) 石井裕、三木康史、古川喜朗、再公表特許、WO 03/064420 (2003).

グリーンケミストリーを指向した新しい反応場
イオン性液体やマイクロリアクター

(東京工業大学大学院・生命理工学研究科)

北爪智哉

New reaction systems for the green chemistry

Tomoya Kitazume

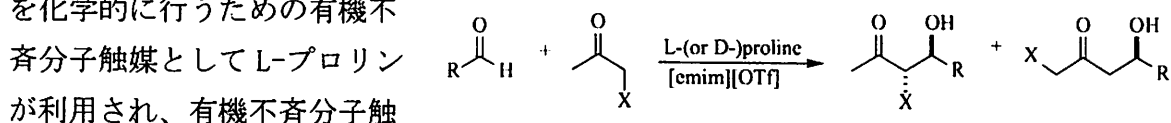
Graduate School of Bioscience & Biotechnology, Tokyo Institute of Technology, 4259 Nagatsuta,
Midori-ku Yokohama 226-8501, Japan.

Abstract: The challenge in fluorine chemistry is to develop new products, practical processes, reaction media, conditions and/or utility of materials based on the idea of green chemistry is having one of the most important issues. In this meeting, I would like to take up the new reaction systems based on the ionic liquids and the synthetic processes in microreactors.

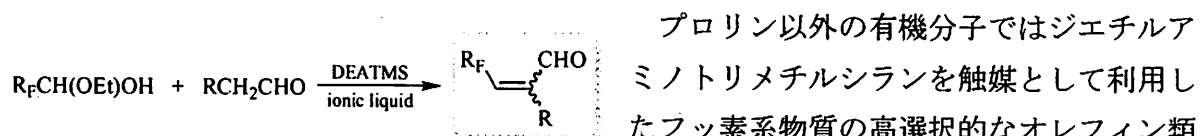
この講演では、イオン性液体を反応場とする物質生産やマイクロリアクターを用いる物質創製における選択的な合成反応のいくつかを紹介するとともに、イオン性液体やマイクロリアクターを操作していく上での課題点について述べてみたい。

1. イオン性液体を反応場とする立体制御

立体制御を行いながら炭素—炭素結合形成反応を行うことは有機合成化学の重要な課題点であり、酵素によるアルドール反応はそのひとつの例である。この酵素アルドール反応を化学的に行うための有機不

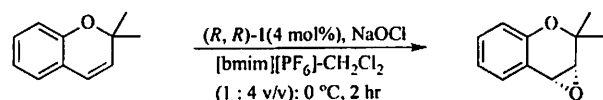


媒-イオン性液体反応場が構築され不斉合成法が知られている。



の合成が見いだされている。光学活性なイオン性液体は、光学活性なアミン系物質を出発原料として合成されているものが多く、反応場としているものは少ない。ニコチン由来の光学活性なイオン性液体の調製も知られている。ハロゲン交換法を用いる合成法の一段階目で得られるニコチンの臭素塩は固体であるが、LiNTf₂でアニオン交換を行うと、粘度

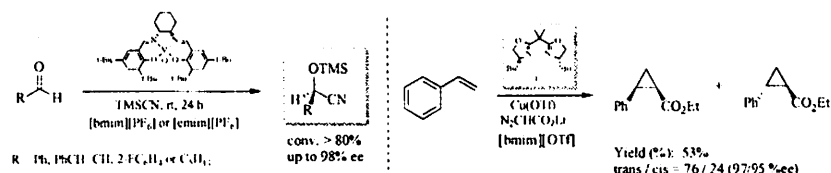
は高いものの、イオン性液体が得られている。 ^{13}C NMR の測定結果から、エチル基はピリジン環の窒素原子上に結合していると確認されている。また、合成中間体として注目されているエポキシ化合物類もイオン性液体中で合成されている。一般的なオレフィン類の不



斉エポキシ化反応は知られていないが、不斉触媒を利用した環状化合物の不斉エポキシ化反応が報告されている。

アルデヒド類の不斉シアノ化反応でも不斉触媒を活用することにより、光学純度が 98% ee 程度の目的生成物を得ており、イオン性液体の反応場としての有用性を示唆している。また、ジアゾ化合物を使用するシクロプロパン化反応では生成するシス体とトランス体の幾何異性比はそれほど高く

はないがそれぞれの光学純度はかなり高いものが得られている。



2. 反応場としてのマイクロリアクター

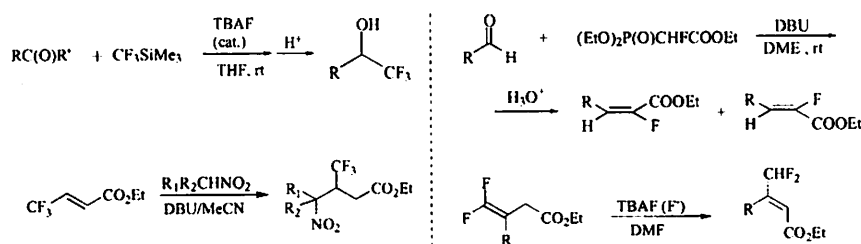
グリーンケミストリー的な反応場という観点から展開されている技術にマイクロリアクターという反応システムがある。流路巾数百 μm 、流路長数十～数百 mm の反応器にシリンジポンプを用いマイクロシリンジ

から基質や試料を導入し拡散現象を利用した反応器である。このマイクロリアクターというシステムの特徴とこのシステムでの期待と効果を表にまとめた。この反応器の特徴は表面積が大きいことであり、そのために反

マイクロリアクターの特長・期待と効果

特 長	期待と効果
1. 反応容積が小さい (μl オーダー) 表面積効果 (加熱冷却) ... 熱交換が効率的	1. 温度制御が効率的 ○ 発熱反応・爆発反応に迅速に適応 ○ 不安定な化合物・毒性の高い化合物に適用可能 !! ○ オンサイト合成(必要ときに必要量)による省エネ
2. Reynolds数が小さい粘性力 層流	2. 不均一反応に適応可能 !!
3. 拡散混合支配 拡散反応時間 $t \sim L^2/D$ D : 拡散係数 (例: $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$) L : 長さ (100 μm) 物質移動 10 sec	3. 反応時間の短縮
4. 反応速度が速い !!	4. 少量の試薬量 ... コスト・廃棄物の低減、環境負荷の低減
5. 収率が高い。	5. マイクロファクトリーの構築による生産経費の低減
	6. 少量生産に有利
	7. スケールアップに対する化学工学的検討が不要

応で発生した熱放出に優れていることである。この講演では、この特徴をいかした選択的



なオレフィン合成法(E:Z=

>99:<1)、Hörner-Wadsworth-Emmons 反応、マイケル付加反応等について紹介する。

プロテアーゼ阻害剤中間体の合成プロセス開発

(味の素株式会社 アミノサイエンス研究所)

谷田貝 正宣

Synthetic Process Development of Intermediates for Protease Inhibitors

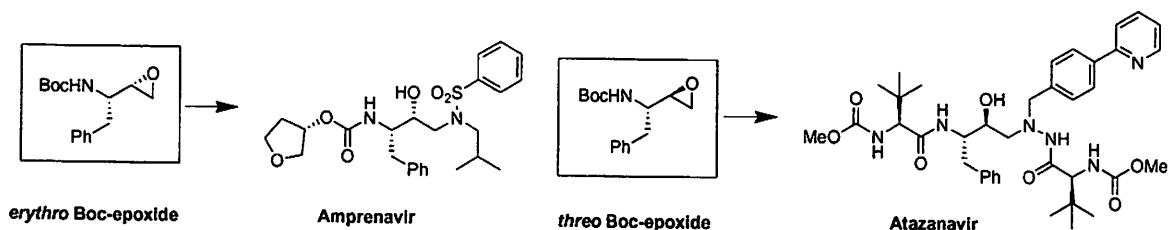
Masanobu Yatagai

AminoScience Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.

1-1 Suzuki-cho, Kasawaki-ku, Kawasaki-shi, 210-8681 Japan

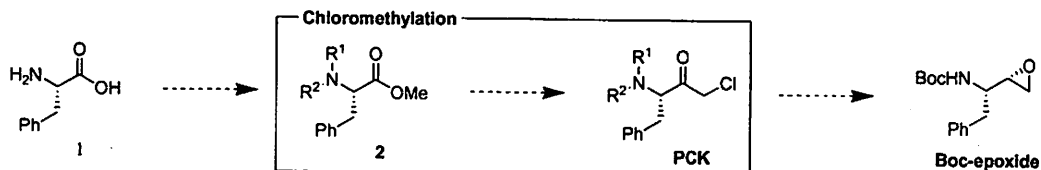
Abstract: New synthetic process for N-Boc-aminoepoxide, an important intermediate for protease inhibitors, was developed. The chloromethylation reaction of Methyl (2S)-2-benzylideneamino-3-phenylpropanoate, which was derived from L-Phenylalanine, with chloromethyl lithium generated *in situ* was followed by hydrolysis to afford (2S)-3-amino-1-chloro-4-phenylbutan-2-one (PCK). Boc-protection of PCK was succeeded under proper control of pH in the reaction mixture to suppress a by-product efficiently. Boc-protected PCK was reduced with sodium borohydride to a chloroalcohol, which was finally converted to the N-Boc-aminoepoxide in high yield.

α -アミノアルキルエポキシド類は、プロテアーゼ阻害剤などに見られるヒドロキシイソスター・サブユニットの構築に必要とされる重要合成中間体である。具体的な例をあげれば、既にエイズ治療薬として使われているアンプレナビル(GlaxoSmithKline)やアタザナビル(Bristol-Myers Squibb)の製造には、*erythro*・及び *threo* Boc-epoxide が用いられている。本講演では、*erythro* Boc-epoxide を例として、当社でこれまでに行われてきた工業化に向けた合成プロセス開発について紹介する。



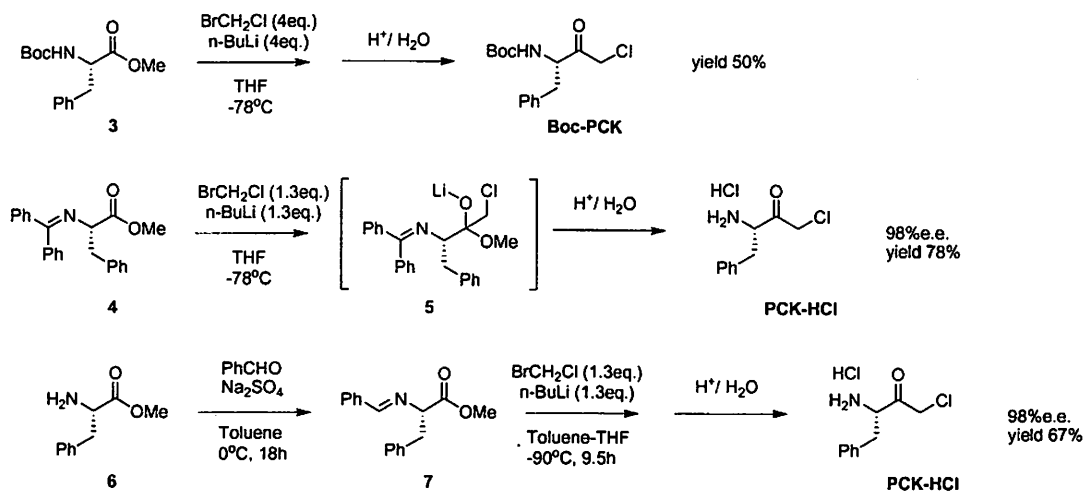
1. 製法ルートの選定

医薬品製造に用いられる中間体は、品質は言うまでもなく、安価に大量供給が可能な合成プロセスの開発が求められる。自社内で大量調達可能なL-フェニルアラニン(1)を出発原料とすることは、この要求を満たすものである。製法開発の鍵は、エステル(2)をクロロメチルケトン体(PCK)へと効率的に変換できる方法を見出すことであった。PCKは、N-Boc化した後、還元によりクロロアルコール体へと変換し、さらにアルカリ条件下でエポキシ化することによって Boc-epoxide への誘導が可能と考えた。



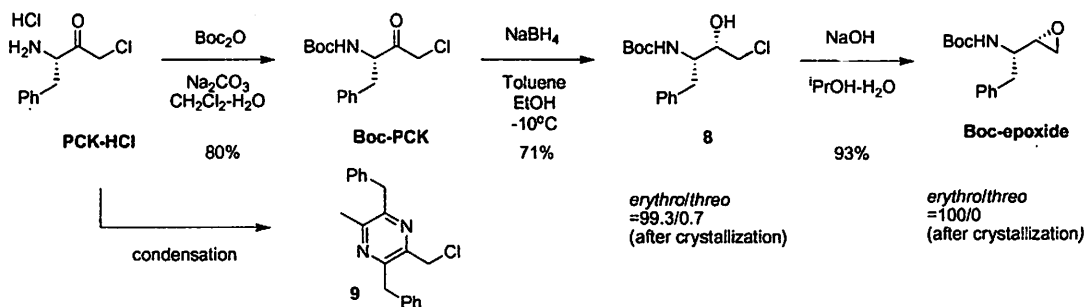
2. クロロメチル化反応の追究

クロロメチル化反応では、反応系内でプロモクロロメタンと *n*-ブチルリチウムから調製可能なクロロメチルリチウム(ClCH_2Li)を用いることにした。まず、Boc-L-フェニルアラニンメチルエステル(3)を直接クロロメチル化する方法を試したが、収率は50%程度である上に大過剰の試薬を必要とした。アミノ基上に水素原子が残っていることが原因であると推測されたことから、クロロメチル化反応に適した保護基の選定が大きな課題となった。構造的にラセミ化しやすいとの懸念があったにもかかわらず、イミン型の保護基が最適であることがわかった。ベンゾフェノンイミン型の基質(4)では、ラボスケールではほぼ定量的にクロロメチル化反応が進行し、反応による光学純度の低下はほとんど観測されなかった。その後、より安価なイミン体(7)の簡便な調製が可能となり、PCK-HCl 製造の基本プロセスを確立するに至った。クロロメチル化反応では、6,000Lの低温反応槽においても実験室と同等の反応収率が得られることが確認され、PCK-HCl の工業的な規模での製造が可能となった。



3. 工業化に向けたプロセス構築

PCK-HCl を Boc 化する工程では自己縮合による副生成物(9)の抑制が課題となったが、反応中の pH を適切に管理することによって Boc-PCK の収率は大幅に改善された。水素化ホウ素ナトリウムによる還元では、反応選択性に改善の余地はあるものの目的とする立体のクロロアルコール体(8)を結晶として取上げることができた。最終工程では、含水溶媒中でエポキシ化が円滑に進行することを見出し、高純度の Boc-epoxide を得ることが可能となった。



アウトソーシングを考慮した候補化合物のプロセス研究

(武田薬品工業(株) 製薬研究所)
富松公典

Process Research of a Candidate Compound in Consideration of Outsourcing

Kiminori Tomimatsu

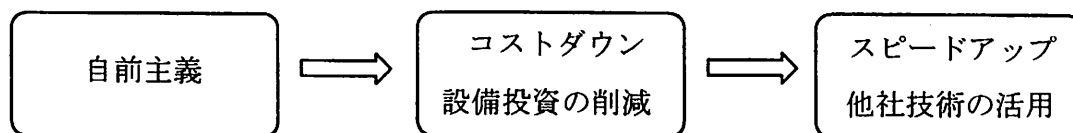
Chemical Development Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd., 2-17-85, Jusohonmachi,
Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

Abstract: The time of manufacturing a candidate compound altogether in one's company was finished. Now, outsourcing for speeding up new medicine development rather than outsourcing for a cost cut is important for pharmaceutical company in early development stage. The process research which includes outsourcing about the intermediates of candidate compound is reported.

ゲノム創薬が輝かしい発展を遂げれば、これまで多くの部分で試行錯誤であり極めて成功確率の低かった新薬開発が、論理的で成功確率の高いものに一変するかも知れない。しかし、現在はまだゲノム創薬の黎明期であり、従来型の新薬開発が中心である。短時間に多くの化合物の合成や評価を可能にしたコンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニングは多くのシードまたはリード化合物の発見をもたらしたが、同時に候補化合物の分子量増加や構造の複雑化を招いている。また、臨床試験段階での副作用発現や薬効不足による中止は増加傾向にあるのではないだろうか。その結果メーカーの生命線である新薬の上市数は減少傾向にあり研究開発費ばかりが増大している。そこで、新薬メーカーでは優れた医薬品の創製に必要な莫大な研究開発費を捻出するために研究開発以外の部門に関するアウトソーシングを盛んに行っている。特に製造に関しては、各社とも改正薬事法施行に合わせて分社化を中心としたコストダウン戦略を進めており、新薬開発のたびに設備投資を行ってきた自前主義は消え去ったと考えられる。本講演では、新薬メーカーとして生き残るために最も重要とされるパイプライン充実のために、アウトソーシングを組み込んだ候補化合物のプロセス研究を委受託に関する一般論と共に紹介する。

1. アウトソーシングの考え方

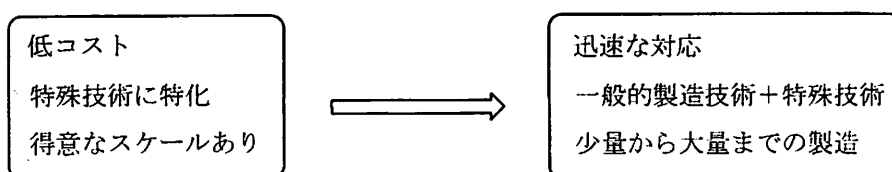
今や工業的に入手可能な原料から最終の原薬までのすべてを自社で製造するというケースは極めて例外的であり、現在では以下のようにアウトソーシングの考え方が変化している。新規設備投資の削減や安定供給を睨んだリスク分散のためのアウトソーシングは今後も重要な位置を占めるが、安い人件費を基にしたコストダウン戦略は採算の合わない医薬品を中心に進められる。新薬開発にとって極めて重要とされるのが上市までのスピードアップであり、そのために必要なあらゆる技術を自社で保有することは現実的ではなく、他社技術の積極的な活用が欠かせない。自社で保有すべき技術を明確にし、世界中の有用な



技術を活用することにより、スピードアップを図ることが得策である。少なくとも中間体に関してはほとんどのメーカーがこの方法を採用している。創薬ベンチャーでは、原薬製造プロセスの研究開発を全面委託をすることになるが、新薬メーカーはプロセス開発部門を有しており、スピードアップでは格段に有利な立場にある。

2. アウトソーシング先の選定（開発の初期段階）

既存品のコストダウンのためにアウトソーシングを行う場合の選定基準については、多くのメーカーですでに確立されていると考えられる。また、受託企業の製造能力と比べると既存品は極めて少なく企業間の受託競争は激化しているが、委託側から見ると開発初期から後期のステージまでスピーディーな対応ができる受託先は少ない。開発初期の候補化合物中間体を委託する場合、受託企業には以下のようなことを期待している。

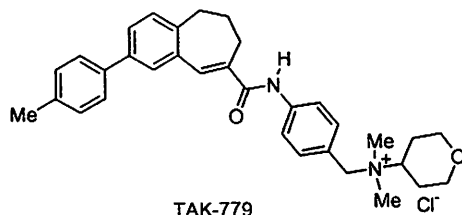


特に受託可否の回答が速いこと、多くの工程を一ヶ所で製造できるように一般的な反応の他に特殊な製造技術（高温、極低温、高圧反応や光学活性体の製造技術）を1つ以上保有することが望ましい。また、実際の担当者とタイムリーに連絡がとれることやSOPの遵守の他に知的財産に関する議論が速やかに解決できることが必要である。

開発初期ではスピーディーな対応を優先し、新薬開発をできるだけ早める協力関係を構築する必要がある。

3. アウトソーシングを組み込んだ実際のプロセス研究

限られた人数で多くの候補化合物のプロセス研究をスピーディーに行うためには、他社技術の活用が欠かせない。基本的な方針をいくつか示すが、講演では初期の研究課題に関して中間体のアウトソーシングを含めたプロセス研究の方法をTAK-779等の製造法開発を具体例にして報告する。製造法検討時には大量供給ができなくても原料と判断すれば得意なメーカーに任せ、自社では製造ルートの開発に注力し、実際の中間体製造は委託先に任せる。光学活性体の製造にはスピードを重視しキラルカラム分割を含むあらゆる手段を用いる。また、初期の委託に対する実績から品質に対する企業の取り組みを判断し、開発後期や商業生産の委託先を決定することも重要である。



但し、初期のアウトソーシングにおいてトラブルはつきものである。研究スピードアップを優先した、技術を含む相互の協力関係をうまく構築できた企業同士が今後の新薬開発で成功を収められると考えている。

受 賞 講 演 要 旨

第1日目 (7月15日)

抗心不全薬 FK664 の工業化研究

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) ○五島俊介, 坪井弘行, 山中敦夫, 向井浩二, 加々良耕二

Process Development of FK664: A Potent Cardiotonic Agent

Shunsuke Goto, Hiroyuki Tsuboi, Atsuo Yamanaka, Kouji Mukai, Kooji Kagara

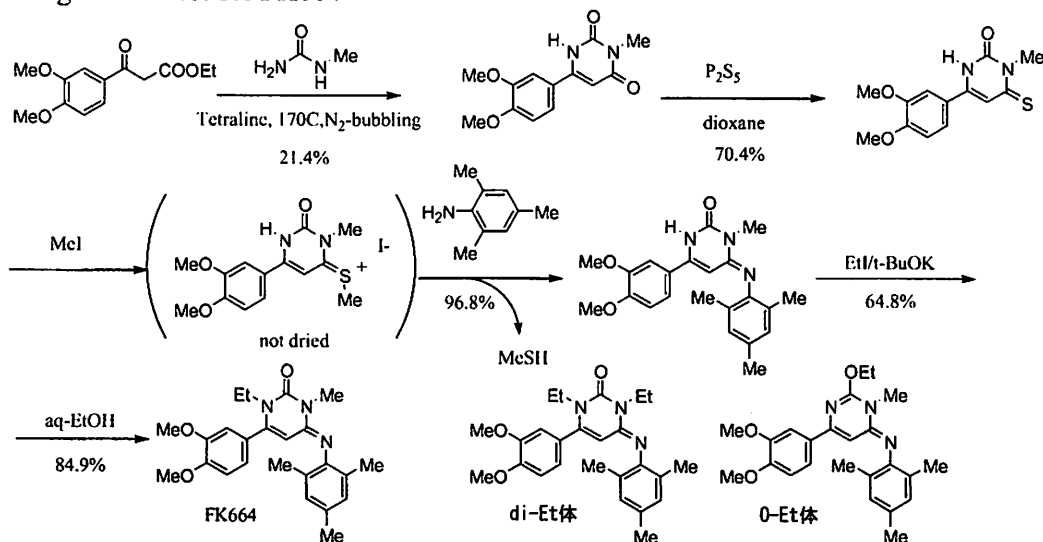
Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

Process development of a potent cardiotonic agent FK664 is presented. Original process suffered from low yield, disgusting by-products and tedious procedures. We have developed a new efficient procedure to synthesize 6-substituted uracil skeleton. The complicated process to obtain iminouracil moiety was substituted to simple direct condensation avoiding methylmercaptane. O-Et compound, the major impurity, was transformed into N-Et compound via Hilbert-Johnson reaction.

FK664 は Milrinone に匹敵する抗心不全剤として開発された化合物であるが、ウラシル骨格合成時の高温反応・低収率・不純物混入、イミノ化反応に際してのメチルメルカプタン発生、除去困難な不純物（ジエチル体、O-エチル体）の混入など、大量合成には多くの問題を含んでいた。

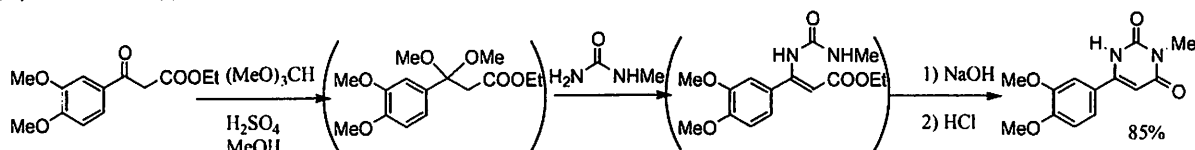
Original Process for FK664



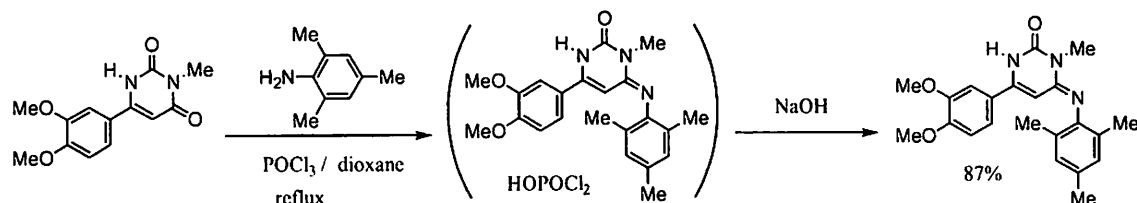
特に、最初のウラシル合成反応は、高温条件下メチルウレアの分解により発生するメチルアミンを窒素バブリングで追い出しながら反応するものの、主生成物はアミド体であり、目的物収率は20%強にとどまった。また、この際脱メチル化された不純物が混入し後の工程で Et 化されることで、極めて除去困難な不純物であるジエチル体を副生した。イミノ化反応は、毒物である P_2S_5 を用いてチオカルボニル化した後、有害なヨウ化メチルにより Me 化して得られるやや不安定なスルホニウム塩を一旦単離した後、湿結晶を過剰のメシジン中加熱することで実施された。これら一連の反応

は、硫化水素やメチルメルカプタンの発生を伴い、スケールアップ上問題の多い工程であった。

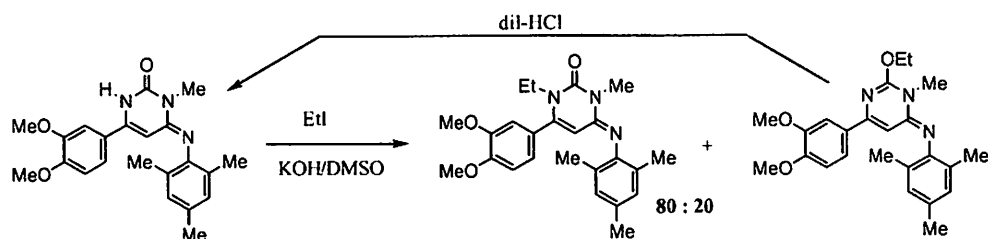
β -ケトエステルとウレアによるウラシルの合成は、古典的な反応にも関わらず効率的・簡便な方法は知られていなかったが、我々は、 β -ケトエステルを一旦アセタールに変換後、ワンポットでウレアと反応させることでウレア付加体を得、これをアルカリ条件で閉環して簡便かつ高収率で6-置換ウラシルを得るという新法を開発した。新法では、操作性・収率の向上を達成したのみならず、ジエチル体の生成も回避出来た。また、その一般性も確認できた。¹



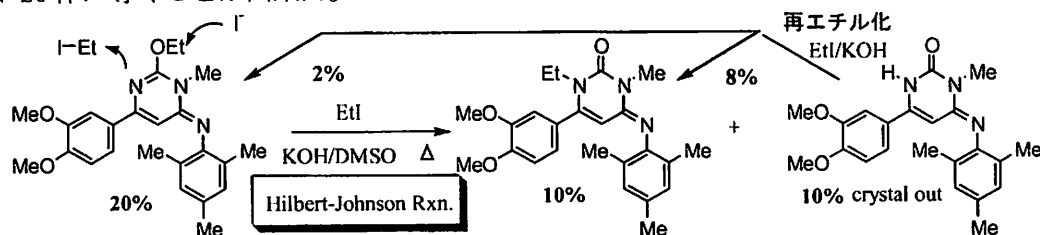
次に我々は、縮合反応に関して検討し、原料ウラシルとメシジン、オキシ塩化リンをジオキサン溶液中加熱するだけで目的の縮合反応が簡便かつ高収率で進行することを見出した。



N-Et 化反応に関しては、オリジナルの EtI / t-BuOK / DMF 系に替えて、より安全な EtI / KOH / DMSO 系を採用したが、N-, O-選択性はほぼ同等 (80:20) であった。副生した OEt 体の除去は極めて困難で、従来法では、希塩酸加水分解によって原料(NH 体)に戻し、溶解性の差で分離していた。



その後、O-Et 体は過剰の EtI 共存下に加熱すると Hilbert-Johnson 反応によって N-Et 体及び原料 (N-H 体) に変換される事を見出した。ここで更に再エチル化反応を行うと 20%の O-Et 体を 18%まで N-Et 体へ導くことが出来た。



以上のような改良の結果、従来法での通算 8.4%から、25kg 仕込みで通算 45%まで収率を向上させると共に、操作性・安全性に優れた新規製造法を開発することが出来た。興味ある結晶多形挙動に関しても述べる。

Ref. 1. Goto, S et. al. *Chemistry Express*, 1988, 3, 211-214

消化性潰瘍治療薬 S-0509 の製造プロセス開発

(塩野義製薬株式会社 生産技術研究所 製薬研究部) ○樺木 幹雄
(現 日亜薬品工業) 小池 晴夫

Process Development of Gastrointestinal Ulcer Therapeutic Agent S-0509

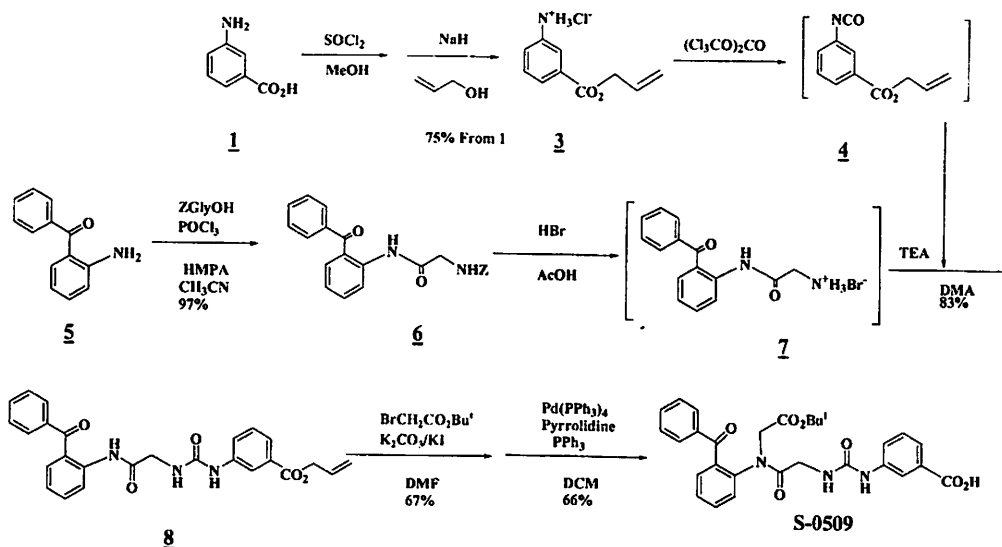
*MIKIO KABAKI, HARUO KOIKE

Bulk Chemicals R & D Dept., Manufacturing Technology R & D Laboratories, SHIONOGI & CO.,LTD.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-813

Process development of gastrointestinal ulcer therapeutic agent S-0509 is described. In the medicinal chemistry route, it had some problems, i.e.; the use of highly toxic reagents, expensive reagents and commercially unavailable reagents in large quantities. After process development studies, highly efficient process was conceived. Notable features are mono-alkylation of aminobenzophenone, selective preparation of the amide without any protection, and one pot procedure of the urea part, which generated through phenylcarbamate from aminobenzoic acid. Finally over 50 Kg of S-0509 was prepared in 4 steps resulting in a 44% overall yield.

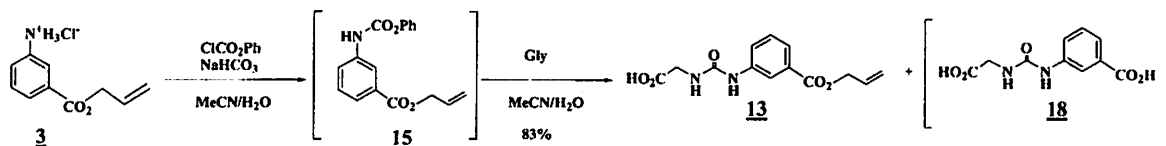
S-0509 は塩野義製薬株式会社研究所で化学合成された Gastrin/CCK-B 受容体拮抗作用を有する消化性潰瘍治療薬である。創薬段階の合成経路においては、保護基の多用、高価あるいは毒性が強く大量入手困難な試薬の使用、選択性の低い反応の存在など大量合成を行う上で解決すべき問題が数多くあった。

Medicinal Chemistry Route



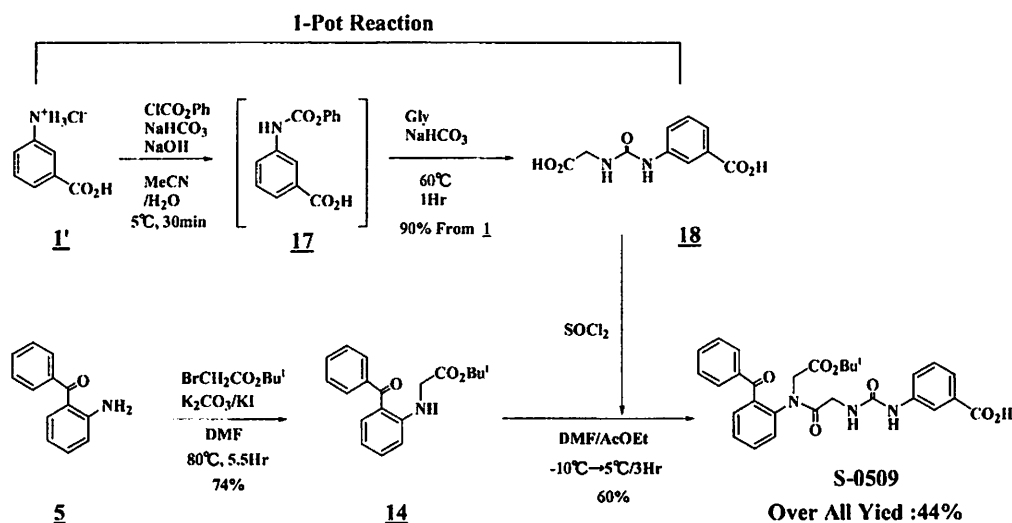
そこで、我々はこれらの問題を解決できる工業的合成法を検討した。まず、ウレア部分(**13**)の合成法を検討し、フェニルカーバメート(**15**)を経由する方法を開発した。この反応においては、グリシンのカルボン酸の保護が不要であることを見出した。さらにこの反応は連続的に7ポットでも実施できた。

Preparation of the urea part



この反応は水系で反応を行うため、一部加水分解が起こりアリル基が外れたジカルボン酸(**18**)が副生成物として認められる。この **18** 自身はアリルエステルではなくアミノ安息香酸(**1**)から同様に合成できた(下図参照)。ここで、**18** 中の2種のカルボン酸の反応性に違いを利用して、**18** の選択的アミド化を検討したところ、下のスキームに示すように目的のアリル側のみで選択的に反応が進行することが判明した。以上の検討によりアリル保護、パラジウムによる脱保護無しで選択的に目的物を得る方法を構築できた。

Pilot Production Route



上に示した様に合成経路の変更を含む大幅な製造法の変更をおこなった結果、保護・脱保護反応をまったく含まず、毒性の強い試薬や高価な試薬を使用しない工業的な製造法を構築することができた。また、この改良により反応数が8から4に半減した。精製においては、加圧分離を用いず、結晶化のみで品質の制御を行うことが可能となった。この新規製造法によって50 Kg以上のS-0509を短期間で容易に合成することができた。

ニトリルをアルキル化剤として用いる芳香族アミン類の環境負荷低減型 モノアルキル化法の開発

(岐阜薬科大学) ○井川貴詞、佐治木弘尚、廣田耕作

Environmental Benign *Mono*-alkylation of Aromatic Amines Using Nitriles as an Alkylating Reagent

Takashi Ikawa,* Hironao Sajiki, Kosaku, Hirota

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585

Abstract: A novel and efficient *mono*-alkylating method of primary aromatic amines was developed using nitriles as an alkylating agent under Pd/C-catalyzed hydrogenation conditions. Aromatic amines react with various nitriles to afford corresponding secondary amines.

二級アミン類の合成法として従来よりアルキルハライドによる直接的アルキル化反応が用いられているが、アミン類の高い求核性に基づく三級アミンや四級アンモニウム塩の副生と等量の無機塩の生成が欠点である。また、保護基を利用して二級アミンを選択的に合成する手法も知られているが、保護・脱保護の工程が増えるため実用性・効率性といった点で問題がある。

一方、アルデヒド類を用いた一級アミン類の還元的アルキル化は二級アミンを合成する有力な方法の一つである。例えば Emerson らは、芳香族アミンを Raney Ni を用いた接触還元条件下で反応を行なうと三級アミン類の副生が 10%程度に抑えられ、二級アミンが選択的に合成できることを報告している。¹⁾ しかし、アルデヒド類は一般に高い毒性を有しており²⁾ 突然変異を誘発する可能性も指摘されている。更にその高い反応性のためにアルデヒドを用いた還元的アルキル化では、三級アミンが副生し、収率低下が避けられない場合が多い。³⁾ 従って、新規で選択的かつ効率的な二級アミン合成法の開発は有機合成において極めて重要である。

今回、Pd/C を触媒として用いることで芳香族アミンがアセトニトリル中で効率よくモノエチル化されることを見出した。この反応条件を最適化するとともにその適用性を確認することで芳香族アミンの一般性あるモノアルキル化法として確立することに成功した。

反応条件の最適化

アセトニトリル中アニリンを基質として 10% Pd/C を触媒とした接触還元を行ったところ、アニリンのモノエチル化が効率よく (98%) 進行した。アセトニトリルの当量数及び溶媒の検討を行ったところ試薬量のアセトニトリル (5 equiv) でもメタノール (89%)、トルエン (98%)、酢酸エチル (100%)、THF (100%) など検討したすべての溶媒中で効率的にモノエチル化が進行することが明らかとなった。メタノール中では特に反応効率が高く、2 当量のアセトニトリルを用いるのみので、モノエチル化は定量的 (100%) に進行した。そこで、反応効率、環境負荷、価格及び汎用性を考慮し、メタノールを溶媒として使用し、試薬量のニトリルでモノアルキル化を行う反応条件を選択した。

適用性の拡大

種々の芳香族アミンやニトリルを用いてモノアルキル化反応を検討したところ、直鎖のニトリルの場合には芳香族アミン類のモノアルキル化が高選択的に進行することが明らかとなった (Entries 1-5)。一方、分岐状ニトリルについては反応性が低く低収率であったが、ニトリルを蒸留した後に使用することで収率を大幅に改善することができた (Entries 6-9)。又、電子吸引性基 (Entries 10-12) の置換したアニリン誘導体の場合は若干反応性が低い、水素圧の上昇または酢酸アンモニウムの添加により収率が改善された。電子供与性基の置換した芳香族アミンは反応性が高く効率的なモノエチル化を達成することができた (Entries 13-15)。しかし、2,6-ジメチルアニリンは立体障害のため満足な収率が得られなかった (Entry 16)。

本反応はアルデヒド及びハロゲン化アルキルを使用することなく簡便にモノアルキル化反応が達成されることから、環境負荷の少ないアルキル化法として極めて有用であると考えられる。

$\text{ArNH}_2 \xrightarrow[\text{RCN (5 eq), MeOH}]{10\% \text{ Pd/C, H}_2 \text{ (balloon)}} \text{ArNHCH}_2\text{R}$				
Entry	ArNH ₂	RCN	Product	Yield (%) ^a
1	PhNH ₂	MeCN ^b	PhNHEt	100
2	PhNH ₂	BuCN	PhNHC ₅ H ₁₁	100
3	PhNH ₂	BnCN	PhNHCH ₂ Bn	100
4	PhNH ₂	HO(CH ₂) ₂ CN	PhNH(CH ₂) ₃ OH	100
5	PhNH ₂	(MeO) ₂ CH(CH ₂) ₂ CN	PhNH(CH ₂) ₃ CH(OMe) ₂	100
6	PhNH ₂	ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	11
7	PhNH ₂	dist. ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	100
8	PhNH ₂	ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	50
9	PhNH ₂	dist. ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	100
10 ^c	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ NHEt	100
11	4-CF ₃ C ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-CF ₃ C ₆ H ₄ NHEt	35
12 ^d	4-CF ₃ C ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-CF ₃ C ₆ H ₄ NHEt	100
13	4-MeOC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN ^b	4-MeOC ₆ H ₄ NHEt	92
14	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ NH ₂	MeCN ^b	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ NHEt	100
15	2- ⁱ PrC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	2- ⁱ PrC ₆ H ₄ NHEt	92
16	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NH ₂	MeCN	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NHEt	28

^aDetermined by ¹H NMR. ^b2 equiv of the nitrile was used. ^cUnder 5 atm pressure of H₂. ^d1 mmol of NH₄OAc was added.

なお、最近の研究成果として、脂肪族アミン類のモノアルキル化法への本法の適用も可能となりつつある。今後、本法をすべてのアミン類の高選択的モノアルキル化法として確立すべく検討していく予定である。

References: 1) Emerson, W. S.; Waters, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2023. 2) Skog, E. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1950**, *6*, 229. 3) Emerson, W. S.; Robb, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3145.

一般講演要旨

第1日目 (7月15日)

一酸化炭素、硫黄を用いるチオカーバメート系除草剤の実用的な合成

(阪市工研) ○水野卓巳、岩井利之、伊藤貴敏

**Practical synthesis of S-alkyl thiocarbamate herbicides
by carbonylation of amines with carbon monoxide and sulfur**

Takumi Mizuno,* Toshiyuki Iwai, and Takatoshi Ito

Osaka Municipal Technical Research Institute, 1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan

Abstract: An industrial and economic carbonylation of amines with carbon monoxide and sulfur has been developed for the synthesis of S-alkyl thiocarbamate herbicides. In the presence of potassium carbonate and solvent DMSO, S-alkyl thiocarbamates, such as thiobencarb and orbencarb are synthesized in excellent yields from amines, carbon monoxide, sulfur, and alkyl halides under mild conditions (1 atm, 20 °C).

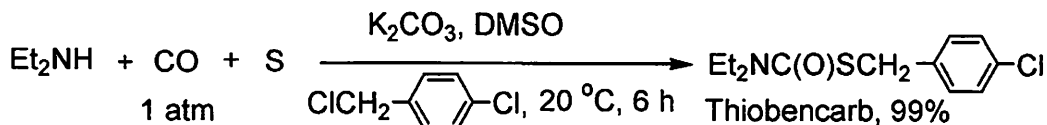
チオカーバメート類は、除草剤として大量に製造されている化合物である。例えば Thiobencarb (S-4-クロロベンジル N,N-ジエチルチオカーバメート) が稲作用除草剤として、年間数千トン製造されている。また、Orbencarb (S-2-クロロベンジル N,N-ジエチルチオカーバメート) はゴルフ場用の除草剤として生産されている (クミアイ化学、イハラケミカル)。

しかし、その製造法においては、一酸化炭素と硫黄から高温条件で毒性の高い硫化カルボニルを発生させ、その硫化カルボニルとアミン、アルキルハライドを反応させる 2 段階法が採用されている。この方法では、高温条件での反応を必須であり、さらに毒性が高く、法規制の厳しい硫化カルボニルを扱う必要があり問題がある。

また、一酸化炭素、硫黄、アミン、アルキルハライドから 1 段階でチオカーバメート系除草剤を合成する方法も開発されてきたが、この場合加圧加温の条件が必要である。また、常温常圧の反応条件の場合、毒性のあるセレン触媒を用いるか、低温条件でリチウム試薬、あるいは強塩基である DBU を用いなければならず、実用性・経済性に欠ける面があった。今回、常温常圧の温和な反応条件下、一酸化炭素、硫黄、アミン、アルキルハライドから、炭酸カリウムと DMSO を組み合わせて用いることによって、チオカーバメート系除草剤を簡便にかつ経済的に合成する方法を開発したので報告する。

1. 炭酸カリウムと DMSO を組み合わせたチオカーバメート系除草剤の合成¹⁾

実用的なチオカーバメート系除草剤の製造法を開発するため、常温常圧の条件下、一般的で安価な無機系の塩基と溶媒の検討を行った。結果を Table 1 に示す。



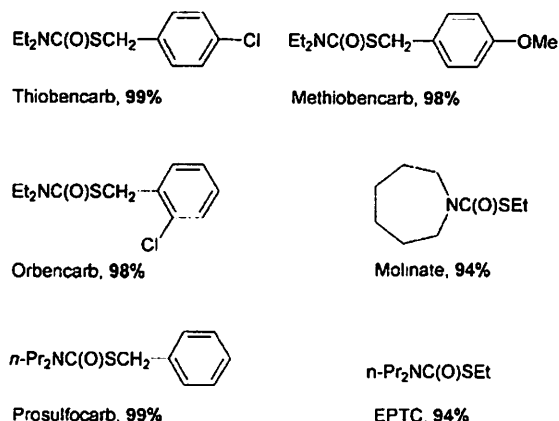
塩基として炭酸カリウムを、溶媒として DMSO を組み合わせて用いたカルボニル化反応において、定量的に Thiobencarb (1a) が得られた (Entry 1)。しかし、炭酸カリウムの量を減らしたり、DMSO 以外の溶媒、炭酸カリウム以外の塩基を使用した場合、収率が低下した。また、反応中間体のチオカーバメート塩 (3) がジエチルアミンの塩と成るためか、2 当量のジエチルアミンが必要であった。

炭酸カリウムと DMSO を組み合わせた反応条件で、種々のチオカーバメート系除草剤を合成した結果を示す。いずれのチオカーバメート系除草剤も収率よく合成できた。また、100 mmol 程度のスケールで合成した場合も、一酸化炭素の吸収に若干時間がかかるものの、収率の低下も無く良好に合成可能であった。

Table 1. Influence of bases (15 mmol) and solvents (20 mL) on the synthesis of Thiobencarb (1a).

Entry	Base	Solvent	Yield % ^a
1	K ₂ CO ₃	DMSO	99
2	K ₂ CO ₃	DMSO	29 ^b
3	K ₂ CO ₃ ^c	DMSO	69
4	K ₂ CO ₃ ^d	DMSO	66
5	K ₂ CO ₃	DMF	68
6	K ₂ CO ₃	NMP	48
7	K ₂ CO ₃	Sulfolanc	18
8	K ₂ CO ₃	THF	10
9	Na ₂ CO ₃	DMSO	60
10	KHCO ₃	DMSO	50
11	NaHCO ₃	DMSO	43
12	KOH	DMSO	54
13	NaOH	DMSO	47
14	AcONa	DMSO	70
15	none	DMSO	39

^aReaction conditions: diethylamine (2.07 mL, 20 mmol), sulfur (321 mg, 10 mmol), base (15 mmol), 4-chlorobenzyl chloride (1.39 mL, 11 mmol), solvent (20 mL), CO (1 atm), 20 °C, 5 h for carbonylation and 1 h for alkylation. ^bEt₃NH (10 mmol) was used. ^cK₂CO₃ (10 mmol) was used. ^dK₂CO₃ (5 mmol) was used.



2. 反応経路

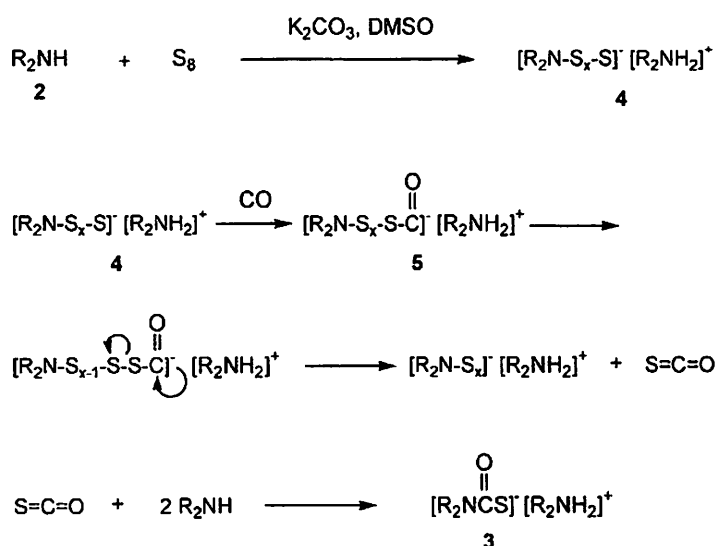
本カルボニル化反応の反応経路をまとめる。炭酸カリウムと DMSO 存在下、8 員環構造の硫黄の開環反応によってチオレートアニオン 4 が生成する。チオレートアニオン 4 と一酸化炭素が容易に反応し、系中で硫化カルボニルの脱離を伴って、最終的にチオカーバメートのアンモニウム塩 3 が生成するものと考えられる。

3. まとめ

炭酸カリウムと DMSO を組み合わせて、常温常圧の温和な条件下、一酸化炭素、硫黄、アミン、アルキルハライドから直接的に、チオカーバメート系除草剤を高収率で得る新規合成法を開発した。本法は、反応条件がマイルドで使用する試薬が一般的かつ経済的であるため、チオカーバメート系除草剤の一般的な製造法と成り得るものと考えられる。

4. 文献

1. Mizuno, T.; Iwai, T.; Ito, T. *Tetrahedron* 2004, 60, 2869-2873.



ロジウム錯体を用いる分子間ヒドロアシル化反応の開発

(九大院・薬) ○田中啓太郎, 田中正一, 今井幹典, 末宗 洋

Development of Intermolecular Hydroacylation using Rh-complex

Keitaro Tanaka,* Masakazu Tanaka, Masanori Imai, Hiroshi Suemune

Graduated School of pharmaceutical Sciences, Kyushu University

Fukuoka 812-8582, Japan

Abstract: Intermolecular hydroacylation between salicylaldehyde and 1,4-penta- or 1,5-hexadienes by Rh-catalyst proceeded under mild reaction conditions to give a mixture of *iso*- and *normal*-hydroacylated products. In the hydroacylation reaction, chelation of both salicylaldehyde and diene to the Rh-complex play a crucial role. The ratio of *iso*- and *normal*-hydroacylated products could be regulated by the addition of salicylic acid or amines. The effects of various Rh-complexes, solvents, and additives were examined, and the plausible mechanisms of the catalytic cycle were proposed on the basis of the basis of the deuterium-labeling salicylaldehyde experiments.

遷移金属を用いた C-H 結合の活性化による C-C 結合形成は、現代の有機化学の分野で最も重要な研究課題のひとつである。我々はこれまで、遷移金属の一種であるロジウム錯体を用いて分子内ヒドロアシル化反応の開発を行ってきた。今回、RhCl(PPh₃)₃ (Wilkinson 錯体) を用いたサリチルアルデヒドと 1,4- および 1,5- ジエンとの分子間ヒドロアシル化反応の開発を行った。

1. サリチルアルデヒドとオレフィンとの反応

ロジウム錯体によるアルデヒドの分子間ヒドロアシル化反応は、副反応であるロジウム錯体の脱カルボニル反応のため困難とされていた。我々は、アルデヒドのオルト位に配位可能な水酸基を有するサリチルアルデヒドが脱カルボニル化を抑える事に着目し、室温でサリチルアルデヒドと種々のオレフィンとの分子間ヒドロアシル化反応を検討した(Table 1)。1-ヘキセン2との反応は、低収率ながらも進行し、生成物として *normal*-アシル化体を与えた(entry 1)。これに対して 1,5-ヘキサジエン3との反応は、定量的に進行して *iso*:*normal*= 4:1 でヒドロアシル化生成物を与えた(entry 2)。また本反応は 1,4-ジエンとも進行し、特に 1,4-ペンタジエン-3-オール5との反応ではレジオ選択的に反応が進行し、*normal*-アシル化体のみを高収率で与えた(entry 3-4)。

次に我々は、1,5-ヘキサジエンと種々のサリチルアルデヒドとの反応を検討した(Table 2)。5,4,3 位置換サリチルアルデヒドはそれぞれ室温で進行し、対応するアシル化体を与えた。生成物は全般的に高収率で得られたが *iso* 体と *normal* 体の選択性の向上は観察されなかった。

Table 1

entry	olefin (6.0 eq.)	reaction time (h)	products	yield % (ratio of products)
1	2	72	8b	4
2	3	24	7a, 7b	quant. (4 : 1)
3	4	2	8a, 8b	91 (3 : 5)
4	5	1	9b	93

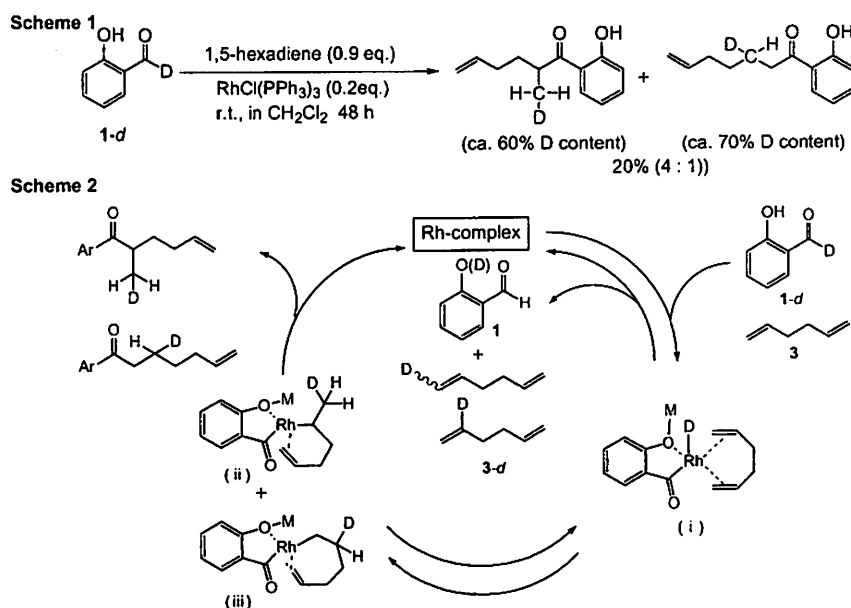
Table 2

Reaction scheme showing the reaction of substituted salicylaldehydes (X-C₆H₃(OH)-CHO) with olefins (R-CH=CH₂) in the presence of $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (6.0 eq.) in CH_2Cl_2 at room temperature to yield two types of products: iso (a) and normal (b).

entry	aldehyde	X ^a	reaction time (h)	products	results	yield % (ratio)
1		10: OH	72			90 (3 : 1)
2		11: OMe	24			quant. (3 : 1)
3		12: Cl	4			quant. (4 : 1)
4		13: NO ₂	24	18a-21a	18b-21b	73 (2 : 1)
5		14: OH	72			58 (3 : 1)
6		15: OMe	24	22a-23a	22b-23b	quant. (3 : 1)
7		16: OH	72			75 (4 : 1)
8		17: OMe	24	24a-25a	24b-25b	quant. (2 : 1)

2. 推定反応機構の検討

ロジウム錯体による分子間ヒドロアシル化反応の反応機構の解析としてアルデヒドの H を重水素化したサリチルアルデヒド 1-d を合成し、1,5-ヘキサジエン 3 との反応を検討した。3 (6.0 eq.) と反応を行うと生成物への重水素の導入は確認されなかった。そこで 3 の当量数を 0.9 当量に下げて反応を行うと、重水素が生成物に導入が ¹H-NMR から確認された (Scheme 1)。この結果から 1-d と 3 は、ロジウム錯体と相互作用することで重水素が転位してサリチルアルデヒド 1 を生成する経路が存在する事が考えられる。これらの知見を基に我々は Scheme 2 に示す推定反応機構を考えた。本反応ではジエンとサリチルアルデヒドの両方がロジウム錯体に配位した“ダブルキレーション中間体(i)”を形成し、これが分子間ヒドロアシル化反応を促進する重要な役割を果たすと考えられる。



この他に、サリチルアルデヒドとノルボルネン、ノルボルナジエンとの反応についても言及する。

参考文献

- M. Tanaka, H. Suemune, *et al.*, *Org. Lett.*, 2003, 5, 1365
M. Tanaka, H. Suemune, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 1144

新規キノロン系抗癌剤 AG-7352 のプロセス研究

(大日本製薬 化学研究所) ○筑木保知、富田恭司、水野和弘、千葉勝巳

Process Research of a Novel Quinolone Antitumor Agent, AG-7352

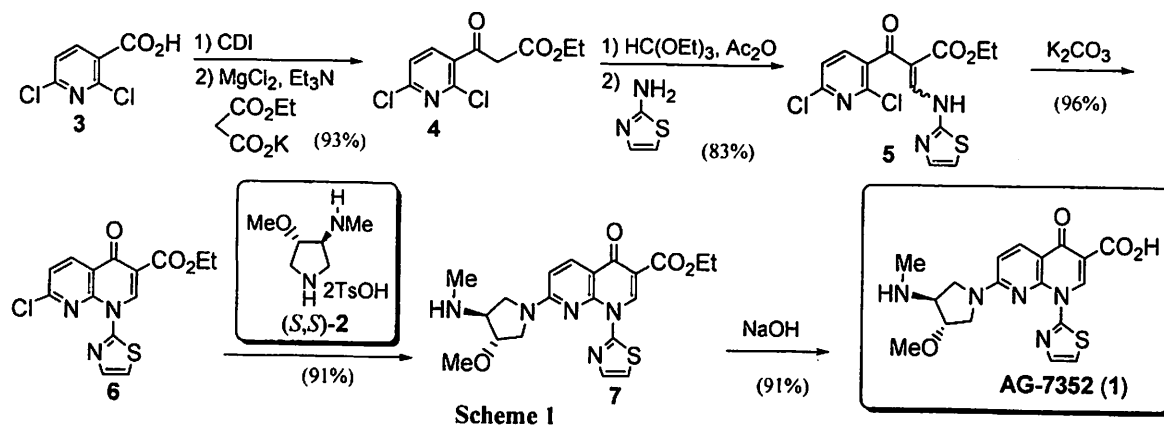
Yasunori Tsuzuki,* Kyoji Tomita, Kazuhiro Mizuno, and Katsumi Chiba

Chemistry Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.,

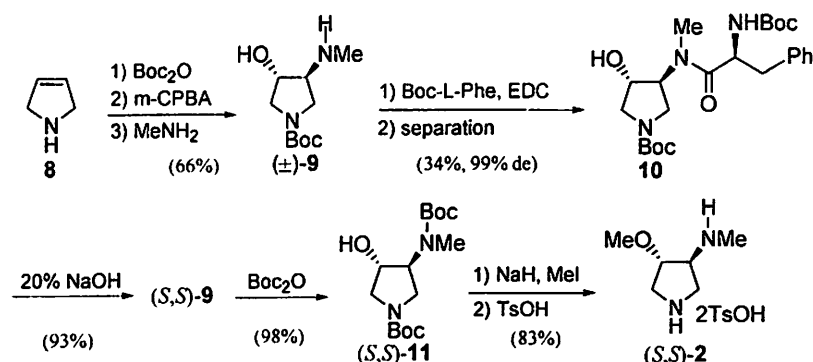
Enoki 33-94, Suita, Osaka, 564-0053, Japan

AG-7352, a novel quinolone antitumor agent that exhibits potent antitumor activity, possesses a (*S,S*)-3-methoxy-4-methylaminopyrrolidinyl group at C-7 position of the naphthyridine ring. Practical large-scale manufacturing process of this amine part was established. The process is free of chromatography and affords high purity.

我々は、新規キノロン系抗癌剤の開発を目的に1,8-ナフチリジン誘導体の探索研究を行い、開発候補化合物AG-7352(1)を見出した。¹⁾ AG-7352は、シスプラチンやエトポシドより優れた抗腫瘍活性を示す。本化合物は、Scheme 1に示すように合成されるが、7位に光学活性な(*S,S*)-3-メトキシ-4-メチルアミノピロリジン((*S,S*)-2)を有するために、この光学活性アミンの合成法を確立する必要があった。初期のルートは工程数が多く、アジド化合物やLiAlH₄を使用するという問題点から(*S,S*)-2の簡便な合成法の開発を目指して検討した。なお、保護基と塩を種々検討した結果、骨格に置換するアミンとしては結晶で安定なトシル酸塩を選択した。



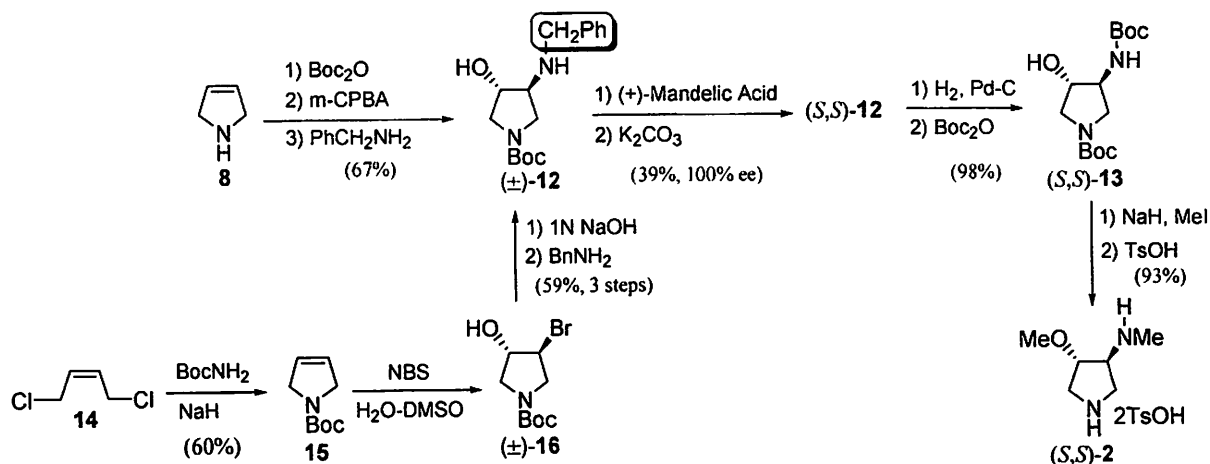
3-pyrolone(8)から3工程で得られる3-ヒドロキシ-4-メチルアミノピロリジン((±)-9)を用いて光学分割を試みたが、結晶性が悪いために分割できなかった。そこで(±)-9をBoc-L-Pheでジアステレオマーに誘導すると、ジアステレオマー間の極性の相違により容易に分離が可能であった。得られた単一のジアステレオマーから4工程で(*S,S*)-2を合成できた (Scheme 2)。この方法は初期の方法と比べると短工程であり、アジド化合物やLiAlH₄を使用しない点から数グラム量の(*S,S*)-2の合成には優れた方法である。しかし、工程中にカラム分離の必要があるため、やはり大量スケールの合成法としては適当ではない。そこで更なる合成法の検討を行った。



Scheme 2

ピロリジン環上のメチルアミノ基をよりかさ高いベンジルアミノ基に変換すると、その塩が結晶しやすくなることを予想し、以下の検討を行なった。すなわち、(±)-**12**を用いて分割剤および溶媒の検討を種々行なった結果、CH₃CN-H₂O中、(+)-マンデル酸を用いることで単一のエナンチオマーが得られることがわかった。ここで得られた(*S,S*)-**12**から4工程で(*S,S*)-**2**を収率良く得た。こうして(*S,S*)-**2**の簡便な合成法を確立できた。この方法はカラム精製の必要がなく、大量合成にも適用可能である。さらに、この方法で用いる重要中間体(±)-**12**の別合成法として、高価な**8**および大量合成では危険性のあるm-CPBAの使用を回避する方法を検討した。その結果、入手容易な1,4-ジクロロ-2-ブテン(**14**)から(±)-**16**を経由して4工程で(±)-**12**を得る方法を見出し、工業的に実施可能な合成法を確立する事ができた (Scheme 3).²⁾

なお、AG-7352の立体配置に関して、(*S,S*)-**2**を酒石酸から立体特異的な反応により合成することで、化学的に決定することができたのであわせて紹介する。³⁾



Scheme 3

References

- 1) (a) K. Tomita, Y. Tsuzuki, K. Shibamori, M. Tashima, F. Kajikawa, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, K. Hino, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5564–5575. (b) Y. Tsuzuki, K. Tomita, K. Shibamori, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2097–2109.
- 2) Y. Tsuzuki, K. Chiba, K. Mizuno, K. Tomita, K. Suzuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2989–2997.
- 3) Y. Tsuzuki, K. Chiba, K. Hino, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1793–1799.

光学活性コバルト錯体による触媒的不斉合成反応

(慶應義塾大学理工学部)

○山田 徹・池野 健人

Enantioselective Catalysis by Optically Active Cobalt Complexes

Tohru Yamada,* Taketo Ikeno

Department of Chemistry, Keio University

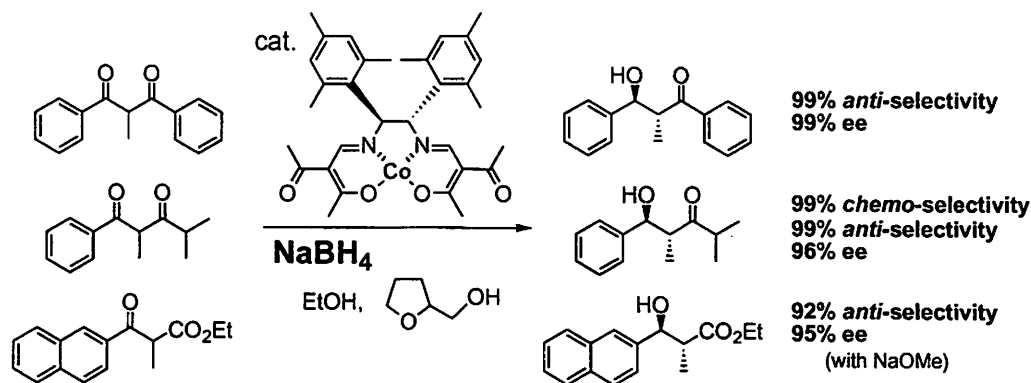
Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, 223-8522 Japan

Abstract: The optically active ketoiminatocobalt complexes were employed as efficient catalysts for enantioselective borohydride reduction of carbonyl compounds, enantioselective cyclopropanation of styrenes with diazoacetates, and enantioselective Lewis acid catalysis, eg, the hetero Diels-Alder reaction, carbonyl-ene reaction, 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrones, the Henry reaction, and chemical fixation of carbon dioxide.

光学活性 1,2-ジアリールエチレンジアミンと 1,3-ジカルボニル化合物から簡便に調製される光学活性 β -ケトイミナトコバルト錯体は様々な不斉合成反応の触媒として有効に機能する¹⁾.

1. 水素化ホウ素ナトリウムによるカルボニル化合物の不斉還元反応

触媒量(0.1~5mol%)のコバルト錯体の存在下, 適切なアルコールで修飾した水素化ホウ素ナトリウムを還元剤として用いると, ケトン類やイミン類が定量的かつ高い不斉収率で速やかに対応するアルコールないしアミンに変換される. 特に, 1,3-ジカルボニル化合物に対しては, 速度論的光学分割ないし動的速度論的光学分割の結果, *anti*-アルドール体が高いエナンチオ選択性で得られる²⁾.

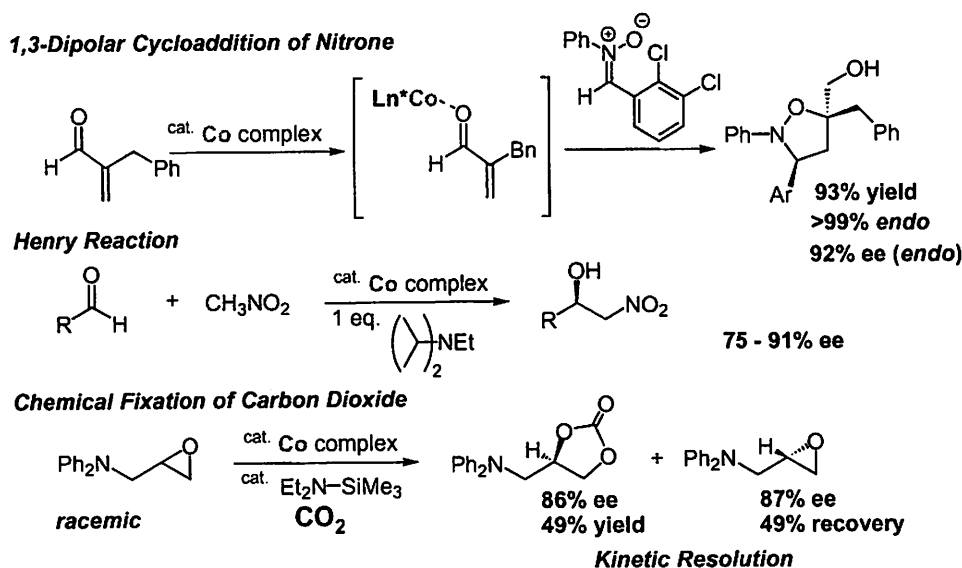


2. ジアゾ化合物とスチレン誘導体の不斉シクロプロパン化反応

同様の錯体は, ジアゾ酢酸エステルとスチレン類のシクロプロパン化反応の触媒としても作用する. *N*-メチルイミダゾールなどの電子供与性化合物の共存条件ではこれらがコバルト錯体触媒の軸配位子として作用する結果, 反応の加速とともに, エナンチオ選択性も改善される³⁾. 理論化学的な検討から, カルベン錯体の構造⁴⁾を明らかにするとともにこれらの効果は合理的に理解されている⁵⁾.

3. 特徴的なルイス酸触媒として機能する光学活性コバルト錯体

このコバルト錯体は、ヘテロ Diels-Alder 反応⁶⁾やカルボニル-エン反応⁷⁾の不斉ルイス酸触媒として機能する。特にニトロノやアミンなどのルイス塩基の存在下にもルイス酸触媒として有効に作用する。例えば、ニトロノの共存下でもアルケナールを活性化し、不斉 1,3-双極子付加環化反応⁸⁾を触媒し、対応するイソキサゾリン誘導体を高い位置選択性・エンド選択性・エナンチオ選択性で与える他、第3級アミンの共存条件でニトロメタンとアルデヒド類の不斉 Henry 反応⁹⁾の触媒として作用し対応するニトロアルコールを高い不斉収率で与える。また、コバルト錯体で活性化されたエポキシドが第3級アミンで開環し、二酸化炭素を捕捉、環状カーボネートとなる反応では、速度論的光学分割の結果、高い光学純度の環状カーボネートとともに、未反応のエポキシドも高い光学純度で回収されることがわかった¹⁰⁾。

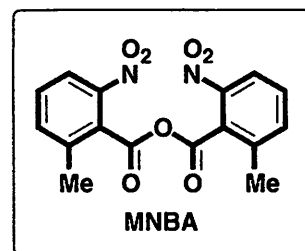


References: 1) 光学活性コバルト錯体触媒は東京化成工業(株)から販売されている。品番 B1844, B1845. 2004 年夏にさらに 1 品目発売予定。 2) T. Yamada, T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yoroze, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.*, **9**, 4485-4509 (2003). 3) T. Ikeno, M. Sato, H. Sekino, A. Nishizuka, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 2139-2150 (2001). 4) T. Ikeno, I. Iwakura, S. Yabushita, and T. Yamada, *Org. Lett.*, **4**, 517-521 (2002). 5) T. Ikeno, I. Iwakura, and T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 15152-15153 (2002). 6) S. Kezuka, T. Mita, N. Ohtsuki, T. Ikeno, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 1333-1342 (2001). 7) S. Kezuka, Y. Kogami, T. Ikeno and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 49-58 (2003). 8) S. Kezuka, N. Ohtsuki, T. Mita, Y. Kogami, T. Ashizawa, T. Ikeno, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2197-2207 (2003). 9) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno, and T. Yamada, *Chem. Lett.*, **33**, 614-615 (2004). 10) H. Tanaka, Y. Kitaichi, M. Sato, T. Ikeno, and T. Yamada, *Chem. Lett.*, in print.

置換安息香酸無水物を用いる実用的縮合反応

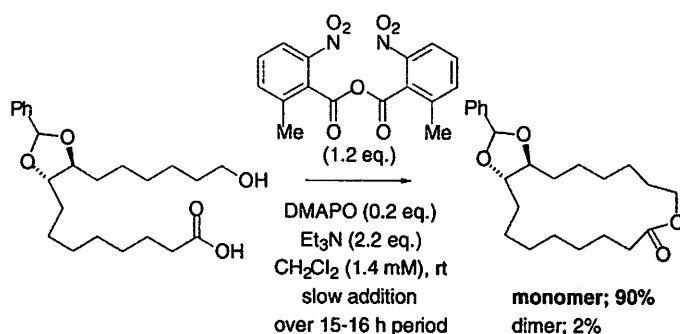
(東理大理) 椎名 勇○橋爪みな子、窪田真理、川北洋一

ごく最近、我々の研究室ではMNBA（2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物）を脱水縮合剤とする高速なカルボン酸エステルおよびラクトン形成反応を開発した。今回、置換安息香酸無水物法の実用性および基質一般性の拡張を目的とし、触媒量の活性化剤を用いるラクトン化ならびに化学選択的アミド化の研究を行ったので結果について報告する。



1. アリューロン酸の触媒的ラクトン化反応

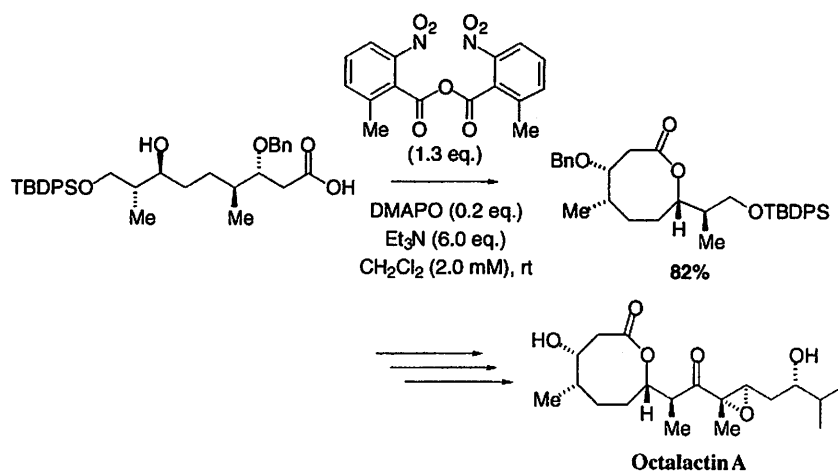
トリオキシ基を有する長鎖カルボン酸であるアリューロン酸を原料として用い、この環化により対応する 17 員環ラクトンの合成を検討した。まず、アリューロン酸のビシナルジオール部位をパラメトキシベンジリデンアセタールで保護し、原料となるセコ酸を調製した。次に、種々の置換基を有する安息香酸無水物を合成し、これと 20 mol% のDMAPOの存在下でセコ酸の環化反応を試みた。その結果、電子吸引基を含む置換安息香酸無水物を用いた場合に化学選択性が向上し、良好な収率（約 70%）で単量体ラクトンが得られた。さらに触媒構造の精査を行ったところ、DMAPOの酸化物（DMAPO）が高活性な反応剤として機能することが明らかとなり、これを用いた場合の単量体ラクトンの収率は90%にまで達した。



2. オクタラクチン類の8員環ラクトン部の触媒的合成

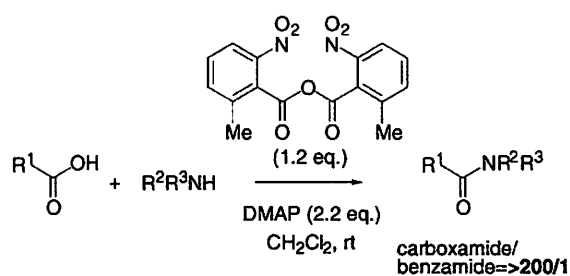
オクタラクチンAおよびBは海洋バクテリアから単離された天然有機化合物であり、基本骨格内に8員環ラクトン部を含む特異な構造を有することが知られている。オクタラクチン類のラクトン部の閉環には高い活性化エネルギーが必要とされるが、置換安息香酸無水物法をこの合成に適用すれば目的とする中員環部が効率的に得られるものと考え検討を行った。実際に、下図のセコ酸に対してMNBAと触媒量のDMAPOを混合したところ目

的とする閉環反応が室温で円滑に進行し、13 時間の攪拌の後に対応する 8 員環ラク톤を 82% の収率で得ることができた。この結果から、DMAPO により触媒される置換安息香酸無水物法は中員環状ラク톤の合成にも有効に活用できることが明らかとなった。



3. カルボン酸アミド類の簡便かつ実用的な合成

カルボン酸とアミンの脱水縮合によりカルボン酸アミドを合成する際に最も一般的に用いられる試剤はジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) であるが、DCC は皮膚に接触すると炎症を引き起こすことが知られており、また、吸湿性が高いために塊状となり取扱いに困難を要することも多い。これらの問題を回避するため、安全かつ安定な縮合剤である MNBA を脱水剤とし、これと塩基を組み合わせることで上記の反応を試みたところ、目的とするカルボン酸アミド類が良好な収率で得られた。



Entry	Carboxylic Acid	Amine	Yield / %
1	Ph(CH ₂) ₂ CO ₂ H	1-adamantyl-NH ₂	96
2	Ph(CH ₂) ₂ CO ₂ H	PhCH ₂ NHMe	96
3	Ph(CH ₂) ₂ CO ₂ H	piperidine	81
4	PhCHMeCOOH	1-adamantyl-NH ₂	92
5	PhCHMeCOOH	PhCH ₂ NHMe	93
6	PhCHMeCOOH	piperidine	82

亜硝酸塩によるアルコール等の効率的酸化

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

○松村功啓、山本 裕、古久保茂、尾野村治

Efficient Oxidation of Organic Compounds such as Aliphatic Alcohols by Sodium Nitrite

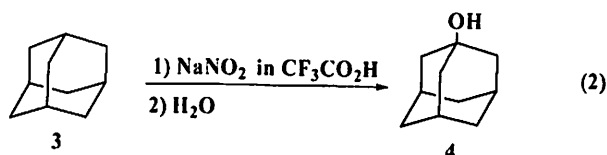
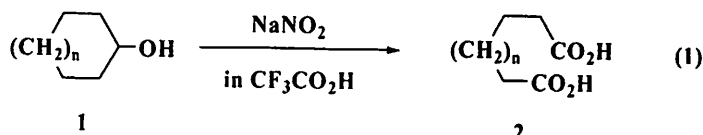
Yoshihiro Matsumura,* Yutaka Yamamoto, Shigeru Furukubo, Osamu Onomura

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,

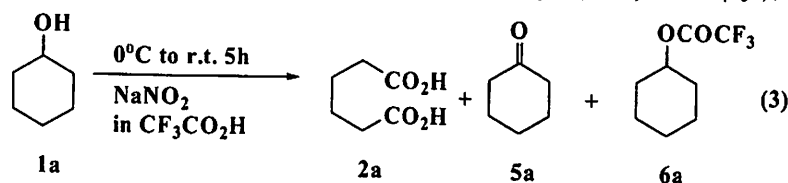
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

Abstract—Oxidation of aliphatic cycloalkanols by sodium nitrite in trifluoroacetic acid gave α,ω -dicarboxylic acids in good yields. Adipic acid was obtained in a quantitative yield from cyclohexanol using one equivalent of sodium nitrite under an oxygen atmosphere but the oxidation was less effective under a nitrogen atmosphere condition. The method was applicable to the oxidation of adamantane.

硝酸酸化は NO^+ 及び NO_2^+ の酸化力を利用した反応であり、シクロヘキサノールをアジピン酸に酸化する方法として知られている。しかし、 NO^+ 及び NO_2^+ を制御しつつ反応させ、目的の有機化合物を高収率で得るためには、 Cu(II) 、 V(V) 等の金属触媒を必要とする、高温を必要とする、等の欠点があった。本研究で、トリフルオロ酢酸を溶媒とすれば亜硝酸ソーダにより容易にシクロヘキサノール等の環状2級アルコール **1** がアジピン酸等のジカルボン酸 **2** に高収率で酸化できること (式1)、また、同様の条件下にアダマンタンの酸化も効率的に起こること (式2) を見いだした。



1.環状アルコールの酸化：トリフルオロ酢酸は酸化され難いという性質に着目し、これを溶媒とし、酸化剤として安価な亜硝酸ソーダを用いてシクロヘキサノール(**1a**)のアジピン酸(**2a**)への酸化を行った。この酸化は酸素雰囲気下に室温で定量的に進んだ。一方、この酸化を空气中、および窒素雰囲気下で行うと、酸素雰囲気下よりも効率が落ち、シクロヘキサノン(**5a**)あるいはシクロヘキシルトリフルオロ酢酸



エステル(6a)が生成した (式 3, Table 1)。このことから、NO'は 1a を酸化したのち酸素により再生され则认为られる。

次いで、環状飽和アルコール 1b-g の酸化を酸素雰囲気下に行い、その結果を 1a の結果と合わせて Table 2 に示す。

Table 1. Oxygen Effect on the NaNO₂ Oxidation of 1a

entry	atmosphere	NaNO ₂ (equiv.)	yield (%)		
			2a	5a	6a
1	N ₂	1	12	65	18
2	N ₂	3	62	33	0
3	air	1	69	25	0
4	air	2	100	0	0
5	O ₂	0.5	53	43	0
6	O ₂	1	99	0	0

Table 2. Oxidation of Cycloalkanols 1 to α,ω-Dicarboxylic Acids 2 by NaNO₂ in CF₃CO₂H^a

entry	Cycloalkanols	reaction time (hr)	Dicarboxylic Acids	yield(%)	Ketones	yield(%)
1	Cyclohexanol 1a	5	HO ₂ C(CH ₂) ₄ CO ₂ H 2a	100	Cyclohexanone 5a	0
2	Cycloheptanol 1b	5	HO ₂ C(CH ₂) ₅ CO ₂ H 2b	58	Cycloheptanone 5b	30
3	1b	12	2b	73	5b	18
4	Cyclooctanol 1c	5	HO ₂ C(CH ₂) ₆ CO ₂ H 2c	94	Cyclooctanone 5c	trace
5	Cyclododecanol 1d	5	HO ₂ C(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H 2d	80	Cyclododecanone 5d	10
6	4- <i>t</i> -Bu-cyclohexanol 1e	5	HO ₂ CCH ₂ CH(CH ₂) ₂ CO ₂ H 2e	92	— ^b	
7	2-Me-cyclohexanol 1f	5	HO ₂ C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CO ₂ H 2f	14	— ^b	
			HO ₂ C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CO ₂ H 2f'	52		
8	3-Me-cyclohexanol 1g	5	HO ₂ C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CO ₂ H 2g	60	— ^b	
			HO ₂ C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CO ₂ H 2g'	30		

a) reaction condition; alcohol(1mmol), NaNO₂(2equiv.), CF₃CO₂H(5ml), 0°C to r.t.

b) not tried to isolate

2. アダマンタンの酸化：アダマンタン(3)の官能基化は価値が高い。そこで、3 の酸化をトリフルオロ酢酸溶媒・0.2 当量の NaNO₂により行った (式 2)。酸素雰囲気下ではアダマンタノール(4)の収率は 96%であった。また、この条件では NaNO₂の量を 2mol%にしても収率の低下が無いことを見いだした。一方、同じ反応を 0.2 当量の NaNO₂を用い空気雰囲気下で行うと 39%、窒素雰囲気下では 10%であった。これらの結果から、反応機構を示す。

trans-4位置換シクロヘキサンカルボン酸誘導体の実用的合成法

(田辺製薬(株) 製薬研究所) ○岡部智之、初田正典、矢木信博、吉田真一、関 雅彦

Practical Synthesis of *trans*-4-Substituted Cyclohexanecarboxylic Acid Derivatives

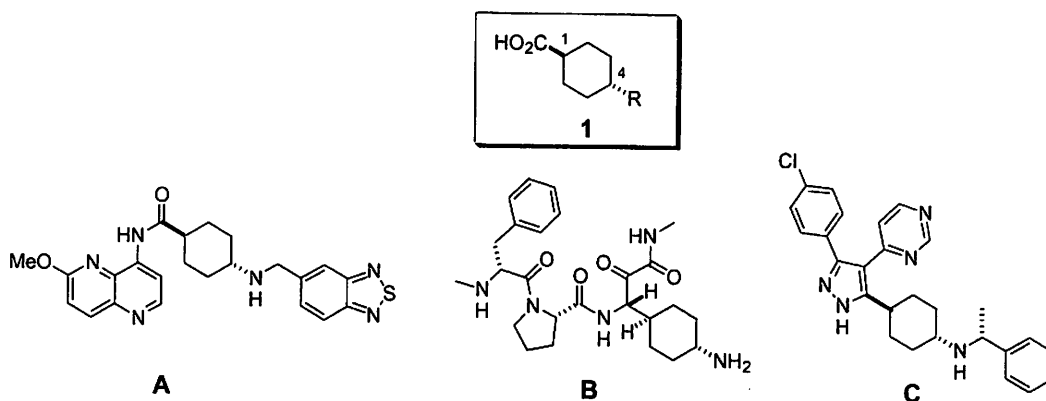
Tomoyuki Okabe*, Masanori Hatsuda, Nobuhiro Yagi, Sin-ichi Yoshida, Masahiko Seki

Process Chemistry Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

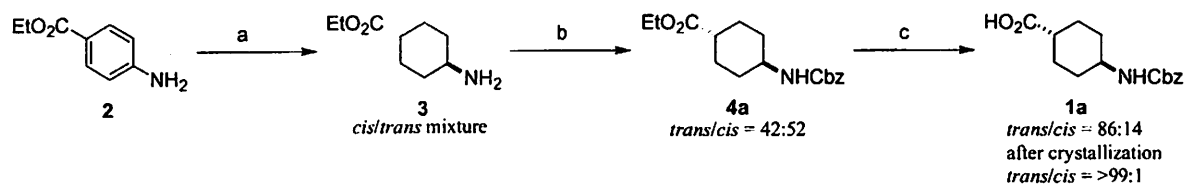
3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8505

A practical synthesis of *trans*-4-substituted cyclohexanecarboxylic acid derivatives **1**, which are key intermediates of some medicines, have been achieved by isomerization of ester **4**. *trans/cis*-Mixture **3** was easily prepared by reduction of ethyl 4-substituted benzoate **2** under low hydrogen pressure. After modification of the amino moiety of **3**, isomerization and hydrolysis with ^tBuOK in THF containing a small amount of water at 5 °C to room temperature gave *trans*-**1** in good yield.

trans-4位置換シクロヘキサンカルボン酸誘導体 **1** は合成化学上有用な化合物群であり、現在医薬品等の合成中間体として種々利用されている。例えば化合物 **A** は抗菌剤として開発されており、またトロンビン阻害活性を有する化合物 **B**、p38 α kinase 阻害活性を有する化合物 **C** が、4位置換シクロヘキサンカルボン酸を出発物質として開発されている。

**Figure 1.**

これまで *trans*-**1** の製法としては、4位置換シクロヘキサンカルボン酸 **1** のシス体とトランス体の異性体混合物を塩基存在下異性化させる条件が知られている¹⁾。しかしながら、この方法は高温条件を必要とし、収率も必ずしも満足のいくものではなかった。また他の例としてはシクロヘキサンカルボン酸エステルの4位が四置換の異性体混合物に対し、塩基および水存在下に反応を行うと、異性化を伴う加水分解反応が進行しエクアトリアルカルボン酸の比率が向上する反応が報告されているが、4位が四置換であり、その置換基が高高い基質に限定されていた²⁾。これらに対し今回演者らは、安価で入手容易な安息香酸誘導体を原料に用いる、*trans*-**1** の実用的な合成法を開発したので報告する。



Reagents and Conditions; a: Rh/C (5 mol%), H₂ (0.7 MPa), AcOH (1.05 equiv), EtOH, 80 °C, 100%; b: Na₂CO₃ (1.5 equiv), CbzCl (1.0 equiv), toluene, H₂O, 99%; c: (i) *t*-BuOK (2.0 equiv), THF, (ii) H₂O (2.0 equiv), THF, 5 °C, 56%.

Scheme 1

まず *trans*-Cbz アミノシクロヘキサンカルボン酸 **1a** の合成を行った (Scheme 1)。すなわち 4-アミノ安息香酸エチルエステル **2** を出発物質とし、ロジウム炭素触媒存在下エタノール中で酢酸を 1.05 当量加えることにより、水素圧 1 MPa 以下で核水添が進行し、シス/トランス混合物として 4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル **3** を定量的に得た。続いて **3** のアミノ基を Cbz で保護することにより、異性化前駆体である化合物 **4a** へと変換した。得られた異性化前駆体 **4a** に対し、THF 中 5 °C で *t*-BuOK (2 equiv) を作用させたのち、2 当量の水を加えることにより加水分解を伴いながら異性化が進行し、トランス/シス比 86:14 で **1a** が得られることを見出した。その後結晶化により高純度の *trans*-**1a** を 3 工程総収率 53% で得ることが出来た。

本異性化反応は、種々の基質に対し適応可能である (Table 1)。すなわち Boc 基置換体 **4b** を用いて同様に異性化反応を行うことにより、トランス/シス比 >99:1 で目的物 **1b** を得ることが出来た (Entry 2)。また立体的に嵩高いピロリドン誘導体、2-オキソモルフォリン誘導体を用いた場合、さらに選択性は向上し、それぞれ異性化後のトランス/シス比 95:5 以上で対応する目的物を取得することが出来た (Entries 3 and 4)。

反応のメカニズムは次のように考えている。すなわち、カルボン酸エステル **4** は塩基により異性化しシス/トランス平衡混合物となる。その後系内に水を加えることによりエステルが加水分解されるが、この時 *trans*-**4** の加水分解速度が *cis*-**4** よりも速いため、*trans*-**1** が選択的に得られるものと考えられる。

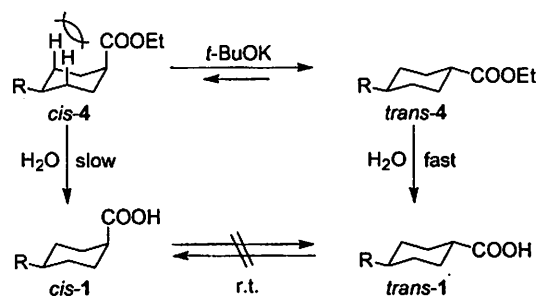
以上のように、安価な安息香酸誘導体を原料として、低圧条件での核水添、常温での異性化を組み合わせることにより、*trans*-4 位置置換シクロヘキシルカルボン酸 **1** の実用的な合成法を開発することに成功した。本法は、従来合成法と比較して操作性に優れ、入手容易な試薬を用い、3 段階で高収率に目的物を得ることができ、工業的にも実施可能な優れた合成法である。

Table 1 Isomerization and hydrolysis.

Entry	4	Conditions	<i>trans</i> / <i>cis</i> ^a	Yield [%]
1	a, R = NHCbz	5 °C, 3 h	86:14 (>99:1) ^c	- (53)
2	b, R = NHBoc	5 °C, 3 h	87:13 (>99:1) ^c	93 (64)
3	c, R =	r.t., 2 h	95:5	89
4	d, R =	5 °C, 10 h	95:5 ^b	91

^a Determined by HPLC. ^b Determined by NMR.

^c After crystallization.



Scheme 2

References; (1) (a) Hikota, M.; Koga, Y. WO03/078381. (b) Hara, Y.; Takahashi, Y. JP12198760. (2) (a) Badham, N. F.; Chen, J.-H.; Cummings, P. G.; Dell'Orco, P. C.; Diederich, A. M.; Eldridge, A. M.; Mendelson, W. L.; Mills, R. J.; Novack, V. J.; Olsen, M. A.; Rustum, A. M.; Webb, K. S.; Yang, S. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 101. (b) Caron, S.; Vazquez, E. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 587.

新規縮合剤 BBDI を用いる *N*-Protected Amino Acids のエステル化

(東北薬科大学薬学部)

斎藤有香子、渡辺公和、○高畑廣紀

Esterification of *N*-Protected Amino Acids using BBDI as A New Condensing Reagent

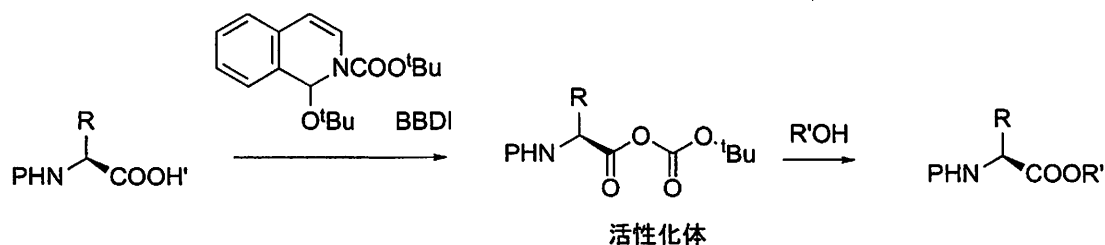
Yukako Saito, Tomokazu Watanabe, Hiroki Takahata*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Pharmaceutical University

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai 981-8558, Japan

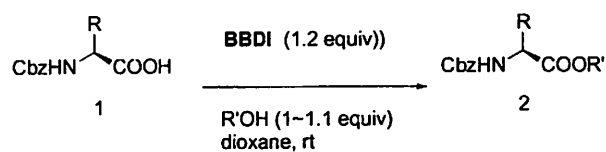
We present a novel condensing reagent: 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI) readily available from Boc_2O and isoquinoline. Treatment of *N*-protected amino acids with nearly equimolar amounts of alcohols in the presence of BBDI gave the corresponding esters in good yields. In addition, use of catalytic amount of BBDI provided *N*-protected amino acid esters in similar yields.

カルボン酸類のエステル化は有機合成化学において基本重要反応の一つであり、今なお新規縮合剤の開発研究が盛んに行われている。当量ずつのカルボン酸とアルコールから、中性に近い温和な条件下、高収率でエステル化が進行することが望ましい。我々は、イソキノリンと Boc_2O から容易に生成する 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI) がカルボン酸と速やかに反応して三級ブチル炭酸エステル体が生成することを報告している。¹ このものはアシル活性化体とみなすことができる。今回、生物活性化合物合成の中間体として有用な *N*-保護アミノ酸エステルの合成に、縮合剤として BBDI を用いることを検討した。



結果は Table 1,2 に示されている。One-flask 反応で、試薬由来の化合物は分液操作で容易に除去でき、いずれもラセミ化せず高収率で進行した。

Table 1. Esterification of *N*-Cbz-amino acids with BBDI.



entry	1	R'	product	yield% ^a
1	Cbz-Ala	CH ₃	2a ^b	86
2	Cbz-Ala	C ₂ H ₅	2b ^b	83
3	Cbz-Ala	C ₆ H ₅	2c ^c	90
4	Cbz-Ala	allyl	2d ^c	85
5	Cbz-Ala	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2e ^c	90
6	Cbz-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂	2f ^b	88
7	Cbz-Ala	2-TMSCH ₂ CH ₂	2g ^b	90
8	Cbz-Phe	allyl	2h ^c	91
9	Cbz-Phe	C ₆ H ₅ CH ₂	2i ^c	82
10	Cbz-Met	allyl	2j ^c	89
11	Cbz-Met	C ₆ H ₅ CH ₂	2k ^c	92
12	Cbz-Pro	allyl	2l ^b	84
13	Cbz-Val	allyl	2m ^d	81
14	Cbz-Phe	(CH ₃) ₃ CH	2n ^c	84

^a Isolated yield. ^b Reaction time: 20 h. ^c Reaction time: 5 h. ^d Reaction time: 72 h. ^e Reaction time: 24h.

Table 2. Esterification of *N*-Boc- and *N*-Fmoc-amino acids with BBDI.

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{PGHN}-\text{C}-\text{COOH} \\ | \\ \mathbf{3, PG = Boc} \\ \mathbf{4, PG = Fmoc} \end{array} & \xrightarrow[\text{R'OH (1-1.1 equiv) dioxane, rt}]{\text{BBDI (1.2 equiv)}} & \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{PGHN}-\text{C}-\text{COOR'} \\ | \\ \mathbf{5, PG = Boc} \\ \mathbf{6, PG = Fmoc} \end{array}
 \end{array}$$

entry	N-PG-AA	R'	product	yield% ^a
1	Boc-Ala	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	5a ^b	95
2	Boc-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂	5b ^c	91
3	Boc-Ala	allyl	5c ^b	83
4	Boc-Phe	allyl	5d ^a	85
5	Boc-Phe	C ₆ H ₅ CH ₂	5e ^a	96
6	Boc-Met	allyl	5f ^a	88
7	Fmoc-Ala	allyl	6a ^a	85
8	Fmoc-Phe	allyl	6b ^a	90

^a Isolated yield. ^b Reaction time: 5 h. ^c Reaction time: 24 h.

本反応は、触媒量の BBDI でも収率的に損傷なく進行する条件も見いだすことができた。これらの詳細についても発表する。

1. Ouchi, H.; Saito, Y.; Yamamoto, Y.; Takahata, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 585

3-Arylaziridine-2-carboxylates の選択的環開裂反応の開発

(千葉大学大学院薬学研究院)

間中知幸、熊本卓哉、○石川 勉

Stereoselective Ring-opening Reactions of 3-Arylaziridine-2-carboxylates

Tomoyuki Manaka, Takuya Kumamoto, Tsutomu Ishikawa*

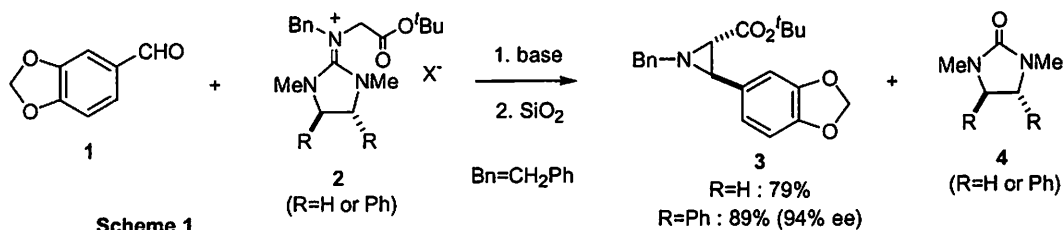
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

1-33 Yayoi, Inage, Chiba 263-8522, Japan

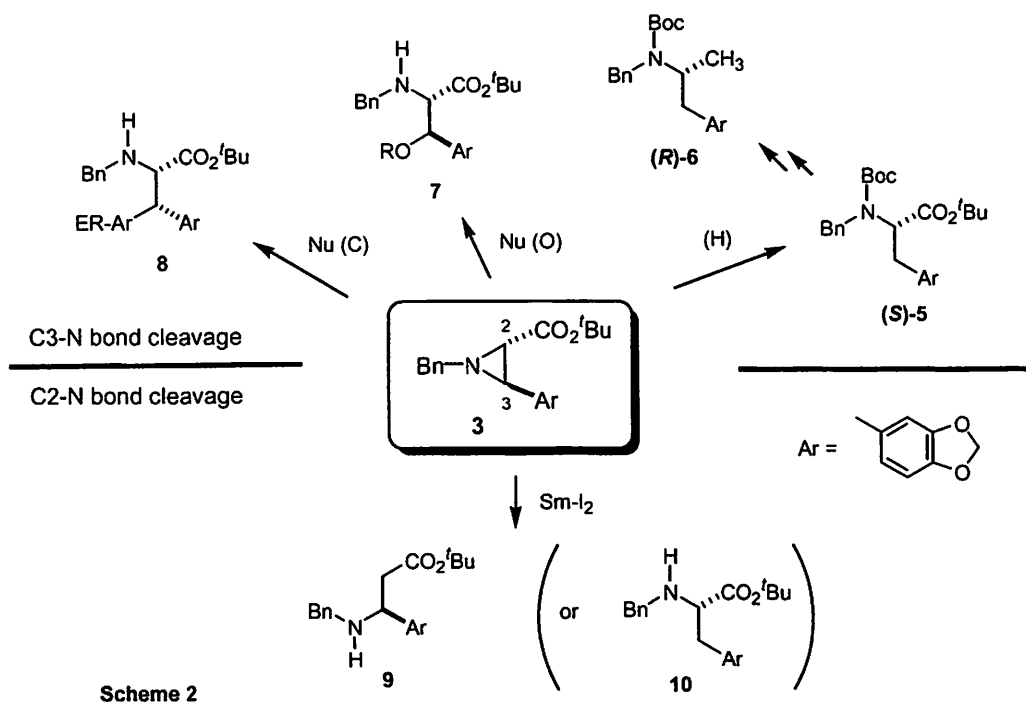
Abstract: 3-Arylaziridine-2-carboxylates are very important synthetic intermediates for biologically active nitrogen-containing compounds including unnatural amino acids. We have established effective cycle asymmetric synthesis of 3-arylaziridine-2-carboxylates from guanidinium salts and aryl aldehydes, in which guanidinium ylides act as nucleophiles. In order to uncover the reactivity of unactivated aziridines stereoselective ring-opening reactions of aziridine products were examined under various conditions.

Aziridine は高いひずみのため反応性に富む。中でも aziridine-2-carboxylates は、位置および立体選択的な開裂で α - または β -アミノ酸へと導くことが可能なことより、非天然型アミノ酸を含む生理活性含窒素有機化合物の有用な合成中間体であり、その利用価値は高い。Aziridine は、その反応性から窒素原子上にトシル基やアシル基など電子吸引性基が置換した “activated aziridine” と、アルキル基などの電子供与性基が置換した “unactivated (or non-activated) aziridine” に分類できる。前者については精力的な研究が行われているが、後者についての報告は必ずしも多くない。我々はグアニジニウム塩から発生させたイリドが芳香族アルデヒドと反応して 1-alkyl-3-arylaziridine-2-carboxylates を効率的に与え、かつこの反応は不斉合成にも応用できることを見出した。¹⁾ 今回この反応で得られる unactivated aziridine の有機合成ツールとしての利用を視野に入れ、種々の条件下選択的な環開裂反応を試みたところ、プロセス化学にも応用可能と思われる有用な知見を得た。

Aziridine (3) の合成: *trans*-1-Benzyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)aziridine-2-carboxylate (3) を開裂反応の原料に用いた。そのラセミ体および光学活性体は、塩基存在下 piperonal (1) と対応するグアニジニウム塩 2 (R=H or Ph) を反応させた後、SiO₂ と処理することで、収率良く合成した (Scheme 1)。



環開裂反応：試みた開裂反応を Scheme 2 にまとめた。ベンジル位に相当する C3-N 結合の開裂に関しては、還元的開裂に加え、酸素および炭素求核剤の導入を試みた。前者では (2*S*, 3*R*)-3 を原料に Boc₂O 存在下接触還元を行うと、目的とする光学活性 α-アミノ酸誘導体 (5)-5 が収率良く得られてきた。このものは官能基変換により光学活性 2-amino-3-phenylpropane 誘導体 (6)-6 の合成に展開した。酸素求核剤 [Nu (O)] による開裂も問題なく進行した。生成物のジアステレオ選択性は用いた求核種や反応条件に依存するが、主生成物 7 は立体保持の反応で得られることが判った。一方、炭素求核剤 [Nu (C)] との反応では、indole や 1,3-dimethoxybenzene のような電子豊富な芳香族化合物 (ER-Ar) を用いた場合にのみ反応が進行した。興味深いことに、ここでの主生成物 8 は、ジアステレオ選択性において、酸素求核剤の場合と逆転することが判明した。



一方、C2-N 結合の還元的開裂により β-アミノ酸誘導体 9 に導く試みは、金属サマリウムとヨウ素を用い、系内でヨウ化サマリウムを発生させることで成功した。この際、ヨウ素の量を過剰にすると、C3-N 結合の開裂した α-アミノ酸誘導体 10 が得られるという新知見も得た。

文献 1. Hada, K.; Watanabe, T.; Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7705-7706.

抗エイズ薬 JE-2147 重要中間体 BocAHPBA の立体選択的合成

(長瀬産業・研究開発センター)

生中雅也、○松本 淳

**A stereoselective synthesis of (2*S*, 3*S*)-BocAHPBA,
a chiral building block for JE-2147, an HIV protease inhibitor**

Masaya Ikunaka and Jun Matsumoto*

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

2-2-3 Murotani, Nishi-ku, Kobe 651-2241

Abstract: A scalable synthesis of (2*S*, 3*S*)-3-*N*-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid (BocAHPBA) **1** has been developed which can serve as a chiral building block in assembling JE-2147 (KNI-764) **2**, a potent HIV protease inhibitor. The synthesis of (2*S*, 3*S*)-BocAHPBA **1** is achieved from (*S*)-2-*N,N*-dibenzylamino-3-phenylpropanal **4a** in 41% overall yield and 5 steps where Tamao's reagent [Me₂(*i*-PrO)SiCH₂MgCl] is employed for the one-carbon homologation and Zhao's oxidation protocol (TEMPO/NaClO₂/NaClO) is applied to convert a 1,2-glycol moiety into the α-hydroxy acid.

(2*S*, 3*S*)-BocAHPBA **1** は、抗エイズ薬 JE-2147 (KNI-764) **2** に代表される HIV プロテアーゼ阻害剤の重要中間体であり¹、2,3-*erythro*-アミノアルコールの立体選択的構築をめくり、すでに複数の合成アプローチが展開されている (Chart 1)。しかしながら、そのほとんどは、L-フェニルアラニンから誘導された α-アミノアルデヒド誘導体に対し、カルボン酸と等価な ⁻CN や ⁻CH₂NO₂ などの C₁ 単位を、立体選択的に求核付加させたのち、これを加水分解する点で共通している²。

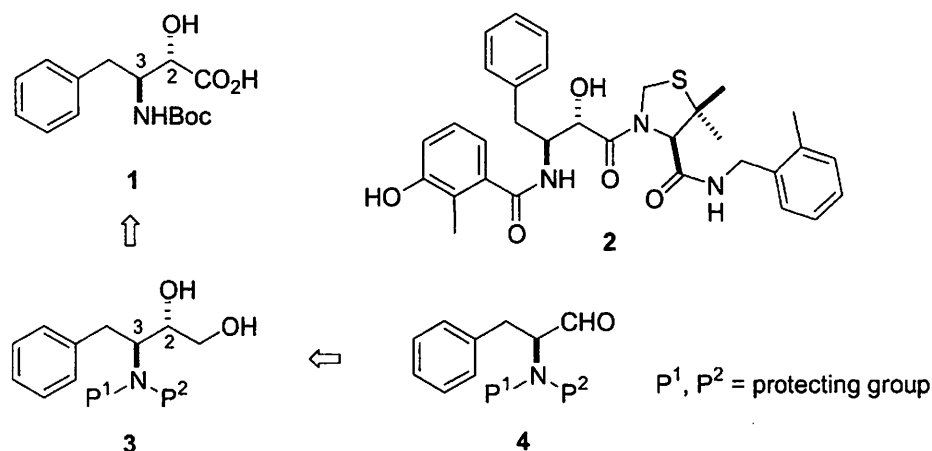


Chart 1

他方、(2*S*, 3*S*)-BocAHPBA **1** の合成に、(2*S*, 3*S*)-*erythro*-3-アミノ-1,2-ジオール **3** を利用した例は、過去に報告がない (Chart 1)。また、**3** のような化合物の立体選択的合成法が開発できれば、(2*S*, 3*S*)-BocAHPBA **1** 以外にも、その類縁化合物の合成にも応用できるはずである。そこで、ヒドロキシメチルアニオン ($^-\text{CH}_2\text{OH}$) の等価体を、*L*-フェニルアラニンから誘導される α -アミノアルデヒド誘導体 **4** に立体選択的に付加させることができれば、目的とする **3** が合成できると考えた。そして、**4** のアミノ基の保護基 (P^1, P^2) には、高い *erythro* 選択性が期待されるベンジル基を採用した³。

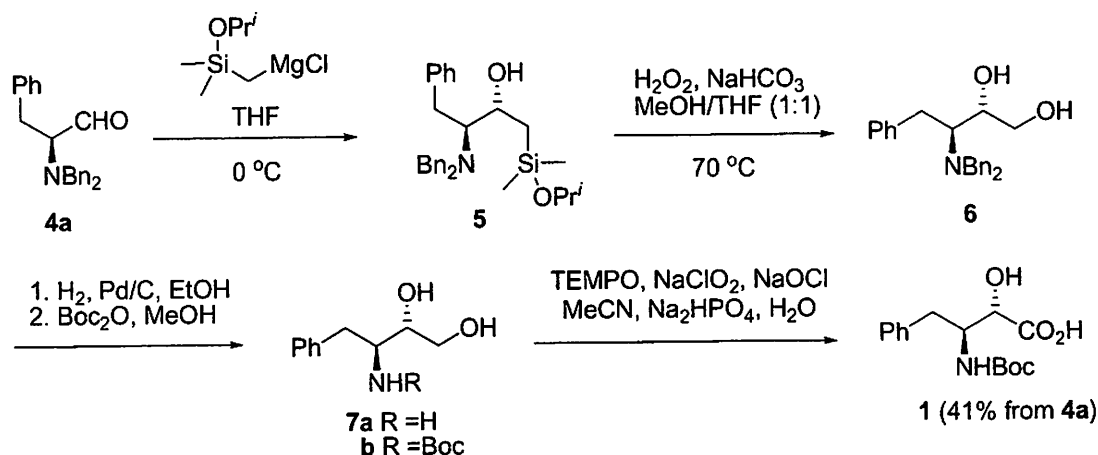


Chart 2

Ngらの方法⁴で調製した **4a** に、ヒドロキシメチルアニオンの等価体として $\text{Me}_2(\text{i-PrO})\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ を作用させ、温和な条件下に酸化すると⁵、純粋な *erythro* ジオール **6** が得られた。ついで、精製することなく接触還元が付すと、3-アミノ-1,2-ジオール **7a** が結晶として得られた。そして、アミノ基を Boc 化した後、**7b** を Zhao の条件 ($\text{TEMPO}/\text{NaOCl}/\text{NaClO}_2$)⁶ で酸化すると、1 級水酸基のみが位置選択的に酸化され、目的とする **1** を、**4a** から通算収率 41%で得ることができた⁷ (Chart 2)。

References

1. Kiso Y. et al. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1789.
2. (a) Nogami, H. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 702. (b) Terashima, S. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 733.
3. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1535.
4. Ng, J. S. et al. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6397.
5. (a) Tamao, K. et al. *Org. Synth.* **1990**, 69, 96. (b) Kitazaki, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 360.
6. Zhao, M. et al. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564.
7. Ikunaka, M. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1201.

ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応

(東京大学大学院薬学系研究科, PRESTO)

○金井求、加藤信樹、鈴木理人、増本秀治、白田裕之、柴崎正勝

Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines

Motomu Kanai,* Nobuki Kato, Masato Suzuki, Shuji Masumoto, Hiroyuki Usuda, and Masakatsu Shibasaki
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan, and PRESTO, Japan Science and Technology Corporation

Abstract: The highly general and practical catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines using chiral gadolinium complex prepared from $Gd(OiPr)_3$ and the D-glucose-derived ligand was developed. This reaction is applicable to various ketoimines (aromatic, heteroaromatic, aliphatic, and α,β -unsaturated ketoimines) and the products can be easily converted to α,α -disubstituted α -amino acids and their derivatives. The practicality was clearly demonstrated by application to an efficient synthesis of an important pharmaceutical lead, sorbinil.

天然および非天然 α -アミノ酸は各種工業品の間mediateならびに医薬品、食品添加物などの重要な物質であり、現在までに様々な合成法が報告されている。なかでも触媒的不斉 Strecker 反応による α -アミノ酸の合成はイミンよりキラルな α -アミノ酸をわずか 2 段階で合成できる強力な方法である。数多くの触媒的不斉 Strecker 反応が開発されているが、それら多くの適用範囲はアルドイミンに止まり、より低選択性、低反応性が問題となるケトイミンに適用できる例はごくわずか、基質一般性も十分ではなかった。ケトイミンの触媒的不斉 Strecker 反応生成物から誘導されるキラル α,α -ジ置換アミノ酸は様々な生物活性物質（酵素阻害剤等）や機能性材料（配座固定型ポリペプチド等）のキラルビルディングブロックとして有機合成化学上極めて重要な位置を占めており、広範囲のケトイミンに適用できる触媒的不斉 Strecker 反応の開発は、有機合成化学上極めてチャレンジングなテーマである。我々は効率的かつ広範囲のケトイミンに対して適用可能な触媒的不斉 Strecker 反応の開発を目的とし、研究を開始した。

当研究室では、既に糖由来の不斉配位子 **1a** と希土類金属から調製した錯体による高収率かつ高エナンチオ選択性をもつケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応を報告している^{1,2}。この触媒系がケトイミンの触媒的不斉 Strecker 反応にも応用できると考え、不斉配位子、反応基質、中心金属を種々検討した結果、芳香環部に電子吸引基として2つのフッ素原子をもつ不斉配位子 **1b**、反応基質としてホスフィノイルイミン **2**、中心金属をガドリニウムとした反応系により目的のアミノニトリル **3** が高収率、高エナンチオ選択性で得られることがわかった³。また、2,6-ジメチルフェノールをプロトン源として添加すると反応性、不斉収率、基質一般性が飛躍的に向上することを見出した⁴。この最適条件下、わずか 1 mol %という低触媒量で芳香族、複素環、脂肪族、環状、 α,β -不飽和ケトイミンを α -アミドニトリルへと高収率かつ高エナンチオ選択性で変換できた (Table 1)。本反応は、複素環および環状ケトイミンに対して高収率かつ高エナンチオ選択性を実現した初めての触媒的不斉 Strecker 反応である。さらに、ほとんどのアミドニトリル **3** の結晶性は良く、再結晶により 99% ee 以上の光学純度にするのができた。アミドニトリル **3** は酸加水分解によりアミノ酸および

各種誘導体への変換が容易に可能であり、本法により様々な非天然置換 α -アミノ酸の合成が可能である。また、ESI-MS により 2,6-ジメチルフェノールの効果を調べたところ、2,6-ジメチルフェノールは、プロトン源として生成物の触媒からの解離を促進するだけでなく、 $\text{Gd}(\text{O}i\text{Pr})_3$ 、不斉配位子と TMSCN から生じた 2つのシリルエーテルをもつ触媒 **A** (Gd : 不斉配位子=2:3) をより活性が高く、より高いエナンチオ選択性を与える脱シリル化された触媒 **B** (Gd : 不斉配位子=2:3) へと触媒構造を変化させていることが示唆された(Scheme 1)。

本反応の有用性を示すため、本反応を用いたアルドース還元酵素阻害剤 sorbinil の合成を行った(Scheme 2)。2h の触媒的不斉 Strecker 反応は、1 mol %の触媒量、10 g スケールでも容易に実施可能で、高収率、高エナンチオ選択性で目的の 3h を与えた。得られた 3h は再結晶により光学的に純粋となり、その後数段階で sorbinil へと変換でき、本反応の有用性を示すことができた。

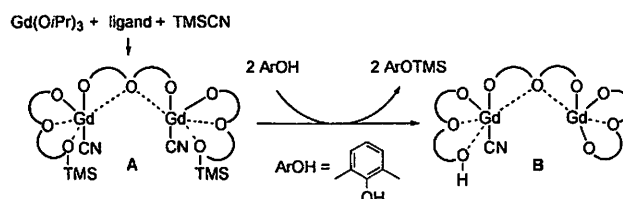
最近、安価な HCN をシアニド源およびプロトン源としたよりアトムエコノミーに優れた反応系の構築に成功した(Scheme 3)⁵。本反応系では、反応性が劇的に向上し、触媒量を 0.1 mol %まで低減することが可能である。触媒量の TMSCN の添加は必須であり、TMSCN を添加しない場合反応は全く進行しない。TMSCN は反応の活性種と考えているガドリニウムシアニド生成に関わっていると考えられる。以上、我々は効率的で基質一般性の非常に高い触媒的不斉 Strecker 反応の開発に成功した⁶。現在、本反応の詳細な反応機構を解析中である。

【文献】1) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412. 2) Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908. 3) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634. 4) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147. 5) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153. 6) 不斉配位子 1a, 1b は純正化学株式会社 (fax: 03-3270-5461) から市販されている。

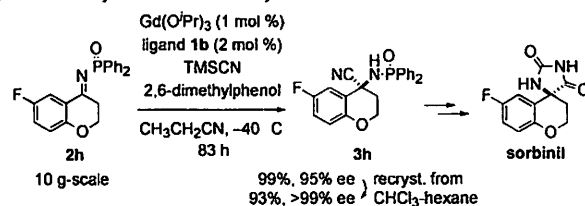
Table 1. Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines

$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)_2 + \text{R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}, -40^\circ\text{C}]{\text{Gd}(\text{O}i\text{Pr})_3 (1 \text{ mol } \%), \text{1b} (2 \text{ mol } \%), \text{TMSCN} (1.5 \text{ equiv}), \text{2,6-dimethylphenol} (1 \text{ equiv})} \text{R}^1-\text{C}(\text{CN})(\text{H})-\text{N}(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)_2 + \text{1a X=H, 1b X=F}$					
entry	substrate	R	time (h)	yield (%)	ee (%)
1		R = H (2a)	30	94	92 (S)
2		R = Cl (2b)	13	93	95
3		R = Me (2c)	38	89	87 (S)
4		2d	43	73	90
5		2e	38	93	96 (S)
6		2f	16	90	95
7		2g	22	92	92 (S)

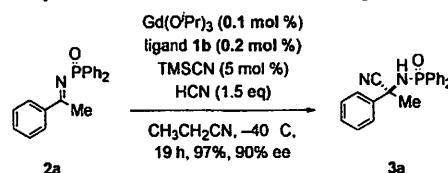
Scheme 1. Active Catalyst Generation



Scheme 2. Catalytic Enantioselective Synthesis of Sorbinil



Scheme 3. Catalytic Enantioselective Strecker Reaction Using HCN



電子供与性保護基を有する 2,3-エポキシアルコール誘導体の酸転位反応

(阪大院薬) 藤岡弘道、○松田 聡、井野口良子、Jnaneshwara K. Ganesh、北 泰行

Acid Rearrangement of 2,3-Epoxy Alcohol Derivatives With Electron-donating Protective Groups

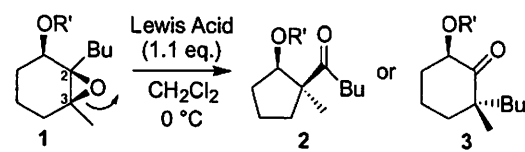
Hiromich Fujioka, Satoshi Matsuda*, Ryoko Inoguchi, Jnaneshwara K. Ganesh, Yasuyuki Kita
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita,
Osaka 565-0871, Japan

Abstract: The rearrangement of tetrasubstituted 2,3-epoxy-1-alcohols with Lewis acids was examined in detail. In this meeting we present two types of methods for controlling the stereoselectivity of rearrangement of 2,3-epoxy alcohol derivatives. One type is the control by changing Lewis acid and the other type is by changing a protective group of the alcohol.

近年、光学活性なエポキシアルコール及びその誘導体が容易に得られるようになり、これらの転位反応によって光学活性カルボニル化合物を効率的に合成する方法が注目されている。しかし、エポキシドの開裂方向や転位する置換基によって、得られるカルボニル化合物が異なるので、目的の転位反応を選択的に起こさせるためには、反応の位置選択性や立体選択性を制御することが必要となる。我々は既に、電子求引性のアシル基、スルホニル基によって保護された 2,2,3,3-四置換エポキシアルコール類が、位置選択的に 3 位カルボカチオンを経て進行する酸転位反応を見出した¹⁾。今回、水酸基を保護していない四置換 2,3-エポキシアルコール類の転位反応において、同じ基質からルイス酸を使い分けることにより、2 種の転位体を位置および立体選択的に合成できることを明らかにした。また、水酸基をシリル基、ベンジル基などの電子供与性基で保護し、ルイス酸条件下での反応を行なうと、水酸基の電子供与性保護基が転位反応の立体選択性に影響を及ぼすという新知見を得た。

1. 環状 2,3-エポキシアルコール類の転位反応のルイス酸および保護基による立体選択性の制御

Table 1 Monocyclic System



Entry	R'	Lewis Acid	2 Yield (%)	3
1	1a; H	BF ₃ · Et ₂ O	47	-
2	1b; Bn	//	81	-
3	1c; TBS	//	34	-
4	1a; H	SnCl ₄	-	98
5	1b; Bn	//	20	44
6	1c; TBS	//	94	-

6 員環の 2,3-エポキシアルコール(1a)に対し、単座配位型ルイス酸である BF₃ · Et₂O を用いて反応させると、主生成物として環縮小が起こった 5 員環生成物(2a)を与えた。一方、二座配位型ルイス酸である SnCl₄を用いると、側鎖のブチル基の転位が起こった生成物(3a)を与えることがわかった。反応はいずれも 3 位炭素陽イオン形成を経て進行している。

次に、2,3-エポキシアルコールを用いて保護基に

ついて検討した。その結果、ルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いた場合には、ベンジル、TBS のどちらの保護基を用いても反応の立体選択性に大きな変化は見られなかった。一方、 SnCl_4 を用い、ベンジル基で保護した場合は、水酸基が無保護の場合と同様の置換基が転位し、ブチル基が転位した生成物(3b)を主として与え、水酸基を TBS 基で保護した場合は、水酸基が無保護の場合と異なる置換基が転位し、環縮小体(2a)を与える傾向があることがわかった。

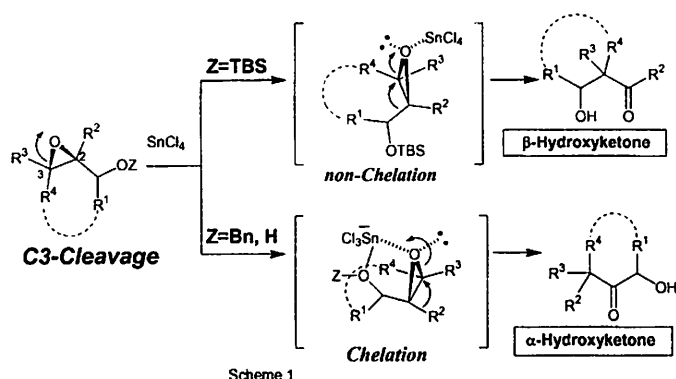
2. 鎖状 2,3-エポキシアルコール類の転位反応の電子供与性保護基による立体選択性の制御

Table 2 Acyclic System

<i>cis</i> -A				<i>trans</i> -A					
Entry	R	R'	Yield (%) B	Yield (%) C	Entry	R	R'	Yield (%) B	Yield (%) C
1	cyclohexyl	H	-	76	1	cyclohexyl	H	27	56
2	Ph	//	39	52	2	Ph	//	42	53
3	cyclohexyl	Bn	-	94	3	cyclohexyl	Bn	-	55
4	Ph	//	13	68	4	Ph	//	11	80
5	cyclohexyl	TBS	65	-	5	cyclohexyl	TBS	47	-
6	Ph	//	78	-	6	Ph	//	89	-

次に、分子の自由度の高い鎖状の 2,3-エポキシアルコールとその水酸基をベンジル基や TBS 基などの電子供与性保護基で保護して反応を検討した (Table2)。その結果、ルイス酸として SnCl_4 を用いたところ、環状の系と同様に転位反応の立体選択性に対する保護基の効果が見られた。即ち、水酸基を TBS で保護した場合は、水酸基が無保護の場合と異なる置換基が転位し、 β -ヒドロキシケトン (B) を与え、ベンジル基で保護した場合は、水酸基が無保護の場合と同様の置換基が転位し、 α -ヒドロキシケトン (C) を与える傾向があることがわかった。

3. 反応機構の考察



2,3-エポキシアルコールの水酸基の保護基が TBS 基の場合はかさ高い TBS 基との立体反発を避け、非キレーション中間体を経て、 SnCl_4 と反対側のヒドロキシメチル部分が転位し、 β -ヒドロキシケトンを与えると考えられる。一方、水酸基が無保護の場合、及びベンジル基の場合は、キレーションが可能となり、 SnCl_4 と反対側の R^2 が転位し、 α -ヒドロキシケトンを与えるものと考えている (Scheme1)。

このように、一つの 2,3-エポキシアルコールから、ルイス酸及び保護基を選択することにより、 α -ヒドロキシケトンおよび、 β -ヒドロキシケトンを作り分けることができた。さらに、光学活性なエポキシアルコール体を出発原料として用いた光学活性カルボニル化合物の合成への応用についても述べる。

Reference: 1) 藤岡弘道, 吉田 裕, 北 泰行, 有合化, **61**, 133 (2003).

写真用シアンカプラーの効率的な合成プロセスの開発

コニカミノルタケミカル株式会社

○門馬良成、本多滋、三浦勇一

Development of Efficient Synthesis Process for Cyan Dye-Forming Coupler of Photography

Yoshinari Momma*, Shigeru Honda, Yuichi Miura

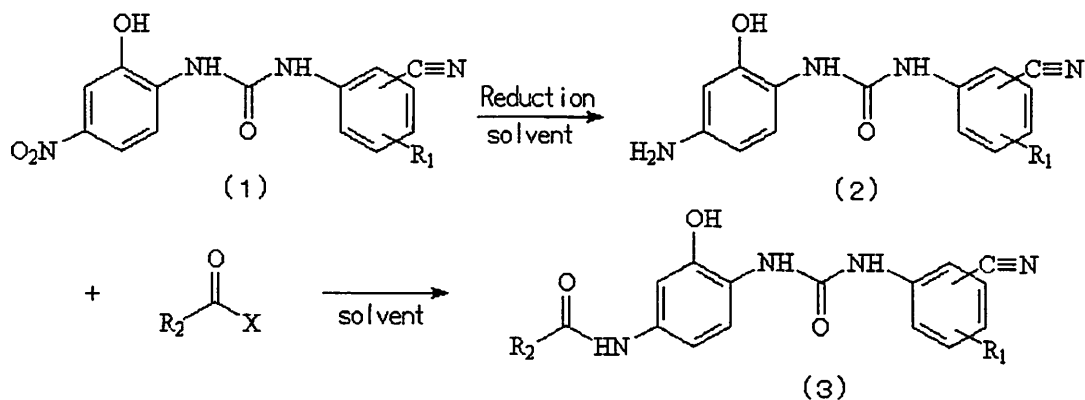
Research & Development Division, KONICA MINOLTA CHEMICAL CO., LTD.

3-2 Nihonbashi, Odenma-cho, Chuo-ku, Tokyo 103-0011, Japan

2,5-Diacylamino phenols are useful for Cyan Dye-Forming Coupler of photography. We found the clean and economical method in the synthetic process.

2, 5-ジアシルアミノフェノール類は写真用シアンカプラーとして有用であり、その歴史は古く現在においても数多く実用化されている。フェノール水酸基のパラ位が現像試薬の酸化体とカップリング反応し、青紫を呈する色素となり画像形成される。写真用のシアンカプラーには、色調や色再現性の観点からシアノ基置換ウレイドタイプ (3) のシアンカプラーを採用する頻度が高い。

このウレイドタイプのシアンカプラーを合成する一般的ルートを下記に示す。2-アミノ-5-ニトロフェノールを出発原料として (1) のウレイドニトロ体へ誘導し、ニトロ基を還元して (2) のアミン体とした後に、酸ハライドと反応させ最終のウレイドタイプシアンカプラー (3) を得る。



(1) から (2) へ導く方法として、工業的な見地に立てば、接触水素化反応が安価であり、なおかつ廃棄物が少なくクリーンであるため有利と考えられる。しかしながら、この場合 Na₂S₂O₄、Na₂S などのイオウ系還元剤などによる化学還元が採用される。接触水素化反応を採用できないのは、以下のような理由があるためである。

- ① 化合物 (1) 及び (2) が一般有機溶媒に対して極めて難溶性であり、還元反応終了後に行う金属触媒の分離除去が困難である。また、反応が完結しない可能性がある。
- ② 接触水素化反応の場合、シアノ基までも還元される危険性が高く反応条件の選択が非常に難しい。

上記シアノ基含有ウレイドタイプのシアンカプラーをより安価に且つクリーンに製造するため、新たな製造プロセスを開発した。その結果、接触水素化反応法を採用できる新規製造プロセスを確立した¹⁾。

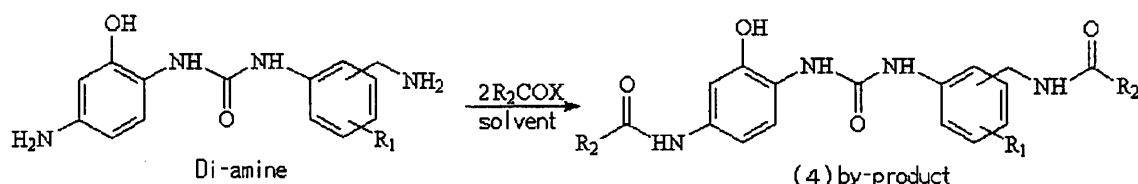
①及び②の問題は、下記の如く解決した。

<①の解決策>

接触水素化反応は原料のニトロ体、生成物のアミン体ともに反応系内で完溶していなくとも反応が完結することを見出した。(3)まで誘導すれば、親油性の置換基が導入されるため溶媒に対する溶解性は格段に向上する。接触水素化反応で(2)とし、金属触媒を除去することなく(3)へ導き、その後金属触媒を分離除去するというプロセスを開発した。

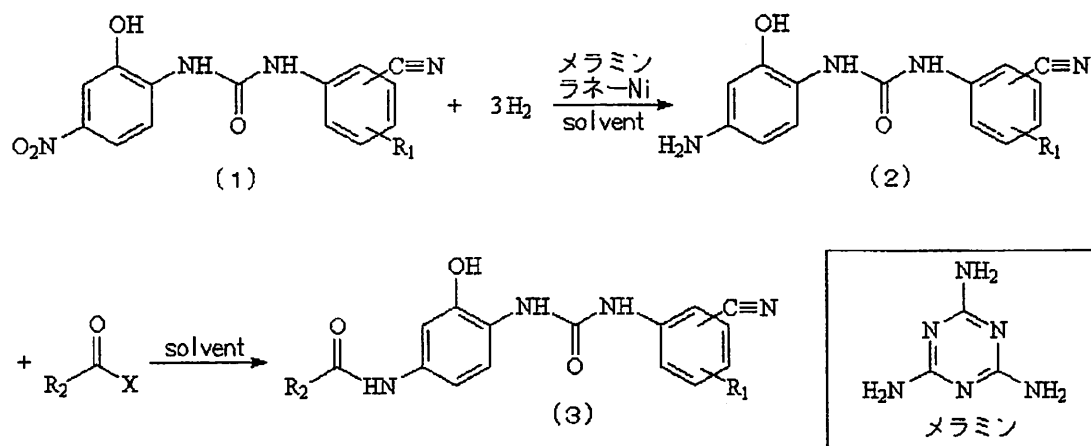
<②の解決策>

あらゆる触媒を試すも、シアノ基が一部還元されジアミン体を経て下記不純物(4)が副生した。この(4)は、最終物にまで持ち込まれカプラーの純度を低下させるばかりでなく、再結晶の際に目的物の結晶化を妨げ、大幅な収量低下を招くという2次的弊害をも起こした。



試行した中で、ラネーニッケル触媒が最も還元を選択性が高かった。それでも不純物(4)は3%以下という目標生成率に対し、10%前後生成してしまう。反応温度、反応溶媒種、触媒量等では反応制御に限界があったため、触媒を不完全に被毒させて活性を落とし、還元選択性を高めるという開発方針に切り換えた。

触媒の活性を抑える還元抑制剤ともいべき化合物を種々検討した結果、メラミンが極めて良好な結果を与えることを見出した。この還元抑制剤を反応基質である(1)に対して数重量%添加することで、問題の不純物(4)は2%以下にまで抑えることが可能になった。



この接触水素化反応法を採用することで(1)から(3)へのトータル収率が、化学還元時の62%に対し77%へ飛躍的に向上し、品質も従来同等で、大幅なコストダウンを実現した。また、廃棄物の大幅な削減を達成した。

References

- 1) 門馬良成、特開2001-316348

塩酸エピナスチンのプロセス開発

コニカミノルタケミカル株式会社

○池田伸、佐々木涼介、鈴木良信、高橋康弘

Development of Process for manufacturing Epinastine Hydrochloride

Shin Ikeda*, Ryosuke Sasaki, Yoshinobu Suzuki, Yasuhiro Takahashi

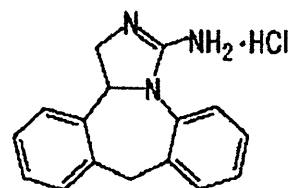
Research & Development Division, KONICA MINOLTA CHEMICAL CO., LTD.

3-2 Nihonbashi-odenmachi, Chuo-ku, Tokyo, 103-0011, Japan

We developed the efficient synthesis process for manufacturing of Epinastine Hydrochloride. This process includes two one-pot reaction. One is the reduction and dechlorination of 2-amino-5-chlorobenzophenone 6 to get 2-Benzylaniline 1, the other is the reduction and deprotection of 6-phthalimidomethyl-5H-dibenz[b,e]azepine 2 to lead to 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine 5.

塩酸エピナスチンはアレルギー性疾患治療剤として知られている。(Fig.1) その製造法として、Scheme1に示すように2-ベンジルアニリン1を原料として数工程を経て得られるアミノメチル体5を環化、最後に塩酸塩とするプロセスが報告されている。¹⁾

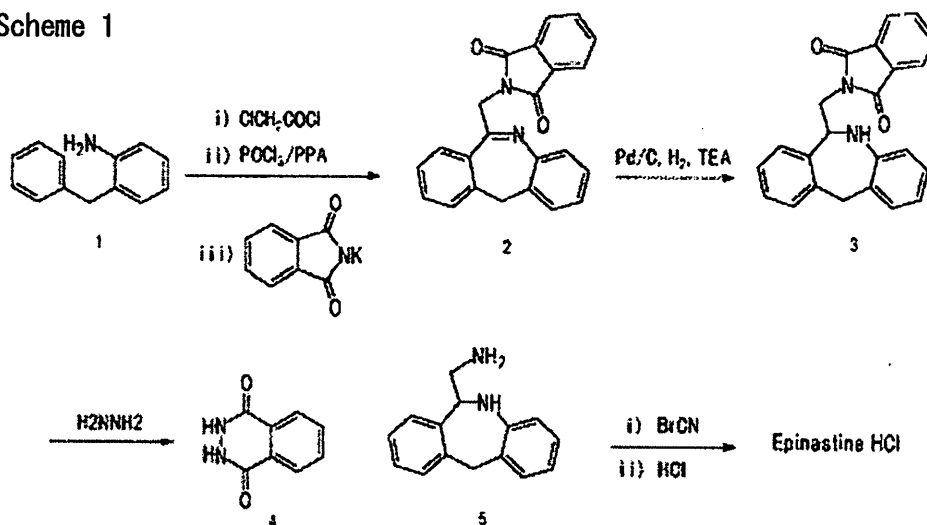
この従来法は、原料の2-ベンジルアニリン1の入手が困難であること、鍵化合物のアミノメチル体5生成時の副生物であるジクトフトラジン4の除去工程が煩雑なことなど、工業生産上の問題がある。我々はより工業化に適した製造プロセスを確立したので報告する。



Epinastine HCl

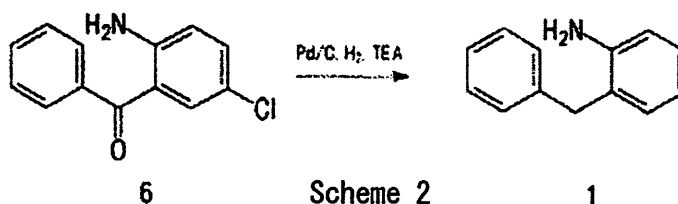
Fig. 1

Scheme 1



原料となる2-ベンジルアニリン1は、一般的化成品としては流通していない。通常知られている合成法は、2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン6を脱ハロゲン化²⁾して生成した2-アミノベンゾフェノンを経過した後、金属ナトリウム還元³⁾するものである。我々はより効率的なプロセスを追及した結果、0.7当量のトリエチルアミン存在下、水素化分解条件にて反応させるワンポット反応を開発した。この方法は、ハロゲン基およびカルボニル基の水素化分解が同一容器内で可能であり、約

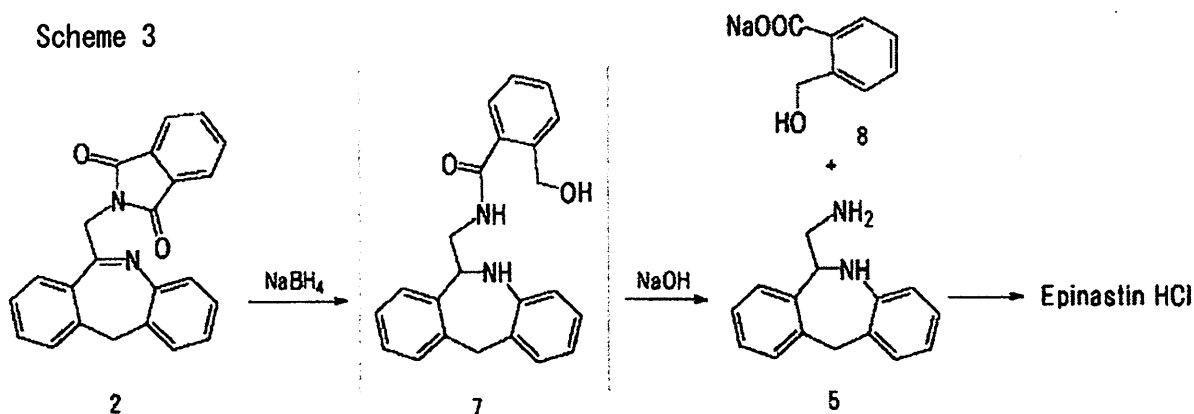
95%の収率で2-ベンジルアニリン1を得ることができる(Scheme2)⁴⁾。生成物は高純度であり精製することなく次工程に使用可能である。



合成上の鍵化合物であるアミノメチル体5の従来製法は、フタルイミド体2のイミノ基を還元した後、脱保護にヒドラジンを使用している。ヒドラジンは発癌性物質であり工業的使用は好ましくない。解決策として、フタルイミド体2を還元的条件下に脱保護できればより効率的なプロセス開発が期待できる。我々は化合物2に水素化ホウ素ナトリウムを反応させると、イミンならびにフタルイミドが還元された α -ヒドロキシメチル安息香酸誘導体7が得られることを見出した。この化合物を含む反応液を水酸化ナトリウムで処理すると、速やかにアミノメチル体5と α -ヒドロキシメチル安息香酸ナトリウム8を生成した。反応液を塩基性条件下水洗することで8が除去され、容易に目的のアミノメチル体5を抽出することが可能である⁵⁾。フマル酸塩として、収率85%でアミノメチル体5を得ることができた(Scheme3)。

以上のように、2種のワンポット反応プロセスを開発したことで、特殊な設備を必要としない工業的に優れた塩酸エピナスチン製造プロセスを確立した。

Scheme 3



Reference

- 1) ハイナリッヒ シュナイター (特許 平 04-010415)
- 2) 国方賢治 (特開平 7-70015)
- 3) Yates, P.; Schwartz, D. A. *Can. J. Chem.* 1983, 61, 509-518.
- 4) 池田伸、高橋康弘 (W02004002936)
- 5) 池田伸、高橋康弘 (W003084932)

Pd/C-Mg-MeOH を用いる新規フェノール性水酸基除去法の開発

(岐阜薬科大学 薬品化学教室) ○森昭則、佐治木弘尚、廣田耕作

Development of Novel Removal Method of Phenolic Hydroxyl Groups Using Pd/C-Mg-MeOH System

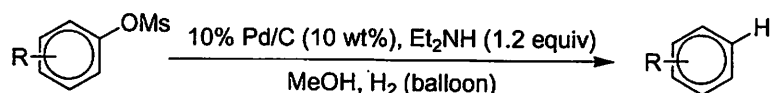
Akinori Mori,* Hironao Sajiki, Kosaku Hirota

Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-Higashi, Gifu, 502-8585

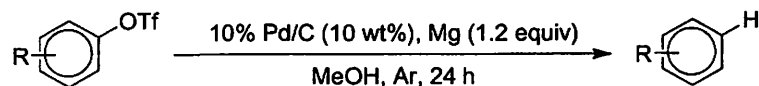
Abstract: Simple, convenient and hydrogen gas free removal method of phenolic hydroxyl groups via triflates using Pd/C-Mg-MeOH system was developed. Trifluoromethanesulfonyloxy groups can be easily eliminated from aromatic rings at room temperature.

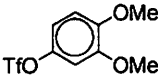
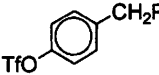
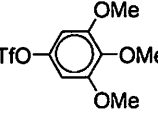
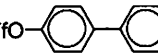
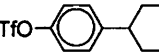
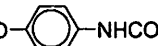
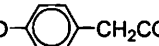
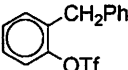
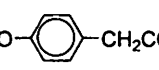
フェノール性水酸基は天然物や医薬品をはじめとする多くの生物活性物質の部分構造である。そのため、それらの水酸基を除去した誘導体の合成は構造活性相関の研究において重要なプロセスである。天然から得られるフェノール誘導体から、フェノール性水酸基のみを容易に除去することができれば、化合物ライブラリーの作成等に極めて有用である。しかし、フェノール性水酸基は化学的に安定なため、その除去は一般に困難である。従ってフェノール性水酸基を持たない誘導体は小分子量のシントロンから多段階工程を経て合成していく必要があった。一方、フェノール性水酸基を脱離性の高い官能基へと誘導した上で除去する方法がいくつか報告されており、テトラゾール¹⁾やイソウレア²⁾のような特殊な脱離基へと変換して除去する方法や、トリフレート (TfO)³⁾ やトシレート (TsO)⁴⁾ のようなスルホン酸エステルへと誘導して還元的に除去する方法が知られている。しかし、いずれの方法も基質適用性が低い、脱離基の加水分解が併発するといった問題点を有している。

最近演者らは、フェノール性水酸基をメタンスルホン酸エステル化すると、Et₂NH 存在下 Pd/C を用いた接触還元条件下に容易に水素化分解を受けることを見出し、穏和な条件下でのフェノール性水酸基の除去法として確立した。⁵⁾

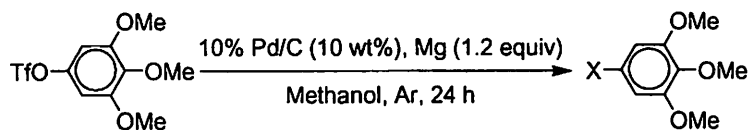


今回本反応のメカニズム解明を目的として種々検討を加えていく過程で、水素を添加しなくてもメタノール中トリフルオロメタンスルホン酸エステルと Mg 金属を常温常圧下に撹拌するだけで、脱トリフレート化反応、すなわちフェノール性水酸基の脱離が進行することを新たに見出した。3,4,5-trimethoxyphenyltrifluoromethanesulfonate を基質として、添加する金属の種類及び溶媒の検討を詳細に行った結果、基質に対して 10 重量%の 10% Pd/C を触媒として、1.2 当量の Mg 金属を添加し、Ar 雰囲気下メタノール中撹拌するとほぼ定量的に脱トリフルオロメタンスルホン酸エステル化が進行することが判明した。



Entry	Substrate	Yield (%)	Entry	Substrate	Yield (%)
1		95	6		98
2		89	7		90
3		90	8		99
4		88	9		80
5		93	10		0

次に、本反応条件を用いて種々の基質への適用を検討した。その結果、電子供与性基及び電子求引性基いずれが置換した基質においても、効率よく脱トリフレート化反応が進行した (entries 1-9)。しかし、メタンスルホン酸エステルを脱離基とした場合には反応が全く進行しなかった (entry 10)。



Entry	Methanol	X
1	CH ₃ OH	H
2	CD ₃ OH	H
3	CH ₃ OD	D
4	CD ₃ OD	D

さらに本反応の水素源を明確にすべく、重メタノールを用いて検討した。その結果、水素はメタノールのメチル基ではなく水酸基の水素、すなわち酸性プロトンが導入されていることを明らかにした。本反応は、見かけ上 Mg と 2 分子のメタノールから 1 分子の水素が発生し、これが基質の還元的脱トリフルオロメタンスルホン酸エステル化に使用されていると考えられる。しかし、詳細な反応機構は不明である。実験的にはわずかに 1.2 当量の Mg を使用しているのみであり、発生する水素がほぼ定量的に効率良く基質に転写されており極めて環境負荷の低い反応である。本法はトリフレート加水分解を伴うことなく選択的に脱離が進行する、比較的穏和な条件下でのフェノール性水酸基の除去法として有用である。

【文献】

- 1) Hussey, B. J.; Johnstone, R. A. W.; Entwistle, I. D. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3775.
- 2) Vowinkel, E.; Baese, H. J. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1213.
- 3) Cassi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E. Ortari, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541.
- 4) Wang, F.; Chiba, K.; Tada, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 1897.
- 5) 第 29 回反応と合成の進歩シンポジウム発表要旨集 p 40 (2003).

銅-キラルアミドホスフィン触媒を用いた有機亜鉛試薬の *N*-スルホニルイミンへの不斉付加反応

(京大院・薬) ○添田貴宏、長井和包、藤原秀豪、富岡清

Asymmetric Alkylation of *N*-Toluenesulfonylimines with Dialkylzinc Reagents Catalyzed by Copper-Chiral Amidophosphine

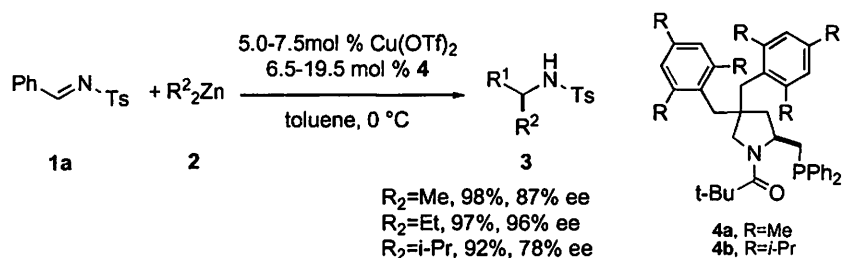
Takahiro Soeta*, Kazushige Nagai, Hidetaka Fujihara, and Kiyoshi Tomioka

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,

Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

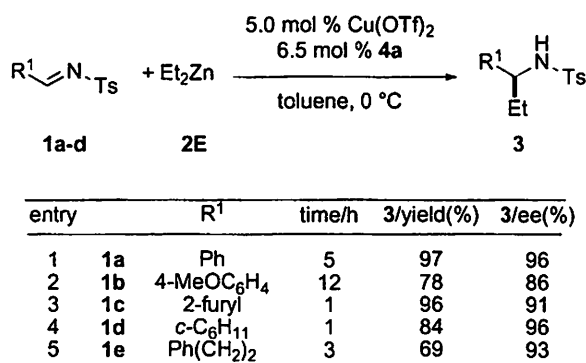
Abstract: Asymmetric reaction of dialkylzinc reagent with *N*-toluenesulfonylimine **1** of benzaldehyde under a catalysis of an amidophosphine **4** and copper in toluene provided a solution, which gave the alkylated amide **3** in high yield and enantioselectivity up to 96%. A survey of copper sources and solvents revealed that copper(II) ditriflate and copper(I) triflate-benzene complex as good copper sources and toluene as a choice of solvent. *N*-Toluenesulfonylimines **1** of arylaldehydes, furfural, and alkanals were successfully ethylated with diethylzinc to give the corresponding *N*-toluenesulfonylamides **3** in satisfactorily high yields and high enantioselectivities.

触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応は重要であり、効率の高い不斉触媒の発明と開発は基礎的で重要な研究課題のひとつとなっている。最近、当研究室では、銅塩とアミドホスフィンからなる錯体を触媒とすると、有機亜鉛試薬の *N*-スルホニルイミンへの付加が加速するとともに不斉化され、最高 93% 収率、94% ee にて対応する *N*-スルホンアミドが得られることを報告している。しかしながらこの際、付加体の不斉収率も満足のいく結果ではなく、また導入可能なアルキル基もエチル基のみといった制限があった。そこで今回我々はキラルアミドホスフィンリガンドの立体的修飾、すなわちピロリジン環上にかさ高い置換基を導入したアミドホスフィンを合成し反応に用いたところ、ジエチル亜鉛の付加反応が速やかに進行し不斉収率は 96% ee に向上することを見い出した。また、ピロリジン環上にさらにかさ高い triisopropylbenzyl 基を導入したアミドホスフィンを用いると、ジメチル亜鉛の付加はほぼ定量的に進行し、87% ee にて付加体を得られた。さらにジイソプロピル亜鉛の付加においても 92% 収率、78% ee と適度に高い不斉収率で付加体を得られ導入可能なアルキル基の拡張が達成された(Scheme 1)。



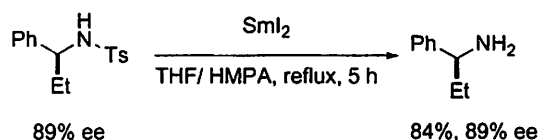
Scheme 1

銅塩として Cu(OTf)_2 , アミドホスフィン **4a** を用い、様々の *N*-toluenesulfonylimines へのジエチル亜鉛の付加反応について検討した (**Scheme 2**)。興味深いことに、エノール化しやすい脂肪族イミン **1d**、**1e** においてもエチル付加が進行し、対応する付加体を高収率、高選択的に得ることができた。



Scheme 2

本反応で得られた *N*-toluenesulfonamide のスルホニル基は THF/HMPA 中にて SmI_2 と加熱還流下反応させると脱スルホニル化でき、ラセミ化を伴うことなく 84%収率にて光学活性アミンを得ることができた (**Scheme 3**)。



Scheme 3

Reference

- 1) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056.
- 2) Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 8-9.
- 3) Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723-9727

温和な酸条件下での2級アルコールのアルコキシメチルエーテル化

(住化ファインケム (株) 総合研究所)

○渡邊要介、 池本哲哉

New alkoxymethyl etherification of secondary alcohols under mild acidic conditions

Yosuke Watanabe and Tetsuya Ikemoto

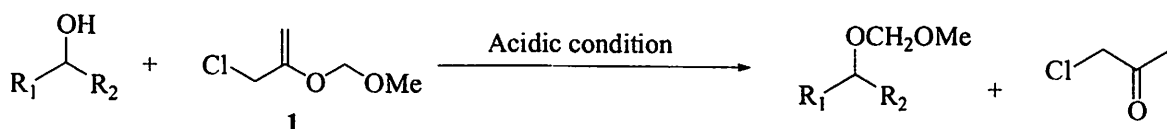
Central Research Laboratories, Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.

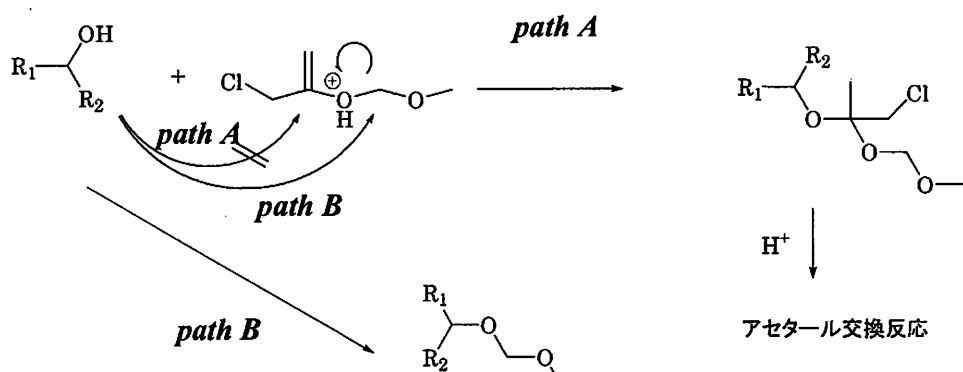
3-1-21, Utajima Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0021, Japan

Various kinds of hydroxyl protecting groups are known. Of such groups, alkoxymethoxy group is one of the most widely used protecting groups. We report here a new type of formation of alkoxymethyl ether for secondary alcohols. We have found that 2-(chloromethyl)-3,5-dioxahex-1-ene (Okahara's reagent), which is well known as a reagent for acetonylation, is also an efficient reagent for alkoxymethyl etherification especially of secondary alcohols.

アルコキシメチル (ROM) エーテルは、ヒドロキシル基の保護基として最も広く使用されている保護基の一つである。ROMエーテル化の方法としては、主に2つのタイプ、すなわち、アルコキシメチルハライドを使用する方法と強酸下でのジアルコキシメタンによる平衡反応を利用する方法が知られている。しかしながら、前者は、アルコキシメチルハライドの毒性が強いため、作業者の健康を考慮した場合、必ずしも好ましい方法ではない。また、後者は、強酸に不安定な官能基がある場合やβ-脱離がocこりやすい系では使用できない等の問題もある。

ここに報告する方法は、ROM化の新しい方法である。化合物1は、アセトニル化剤として知られている通称「岡原試薬」と呼ばれる化合物¹⁾であるが、この化合物が、一般的な2級アルコールに対してピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (PPTS) のような弱酸条件下でも、対応するROMエーテルを、高収率、高純度で与えることを見出した。本法は、一般的な1級アルコールに対しては、やや複雑な混合物を与えることがわかったが、一般的な2級アルコールに対しては、通常の後処理のみで、対応するROMエーテルを収率、純度良く与える。





Entry	Alcohol	Catalyst	Reaction time	Yield (%) ^{a)}
1a		p-TsOH (0.1mol%)	14hr	94%
1b		PPTS (10mol%)	60hr	98%
2a		p-TsOH (0.1mol%)	2hr	94%
2b		PPTS (10mol%)	32hr	95%
3a		p-TsOH (0.1mol%)	2hr	84%
3b		PPTS (10mol%)	40hr	86%
4a		p-TsOH (0.1mol%)	4hr	84%
4b		PPTS (10mol%)	54hr	85%
5a		p-TsOH (0.1mol%)	2hr	51% ^{b)}
5b		PPTS (10mol%)	24hr	44% ^{b)}

a) Isolated yield b) Column chromatography was necessary to obtain pure MOM ether.

1 級アルコールでは、一部、酸触媒による通常のビニルエーテルへの付加反応が進行し (*Path A*)、その後アセタール交換などが進行するため、やや複雑な混合物を与える傾向にあるが、2 級アルコールでは、立体障害のため、*path A* はほとんどおこらず、アセタール炭素へのアタックがおこり、クロロアセトンの脱離を伴って、対応するアルコキシメチルエーテルが得られるものと考えている (*Path B*)。

本反応は、毒性の強いアルコキシメチルハライドを用いず、温和な酸条件で進行することから、プロセス化学的にも興味ある ROM 化の新しい方法として期待できる。

References

- 1) (a) X.-P. Gu, I. Ikeda, M. Okahara, Bull. Chem. Soc. Jpn, 60, 397 (1987)
(b) X.-P. Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, J. Org. Chem., 52, 3192 (1987)

反応速度解析によるシミュレーション手法を利用したプロセス最適化研究

(塩野義製薬(株) 生産技術研究所 製薬研究部)
○尾張琢也、中西勇夫、武内好行、泉鉉治、海野知宏

Study on Process Optimization Using the Simulation Technique in Reaction Kinetics Analysis

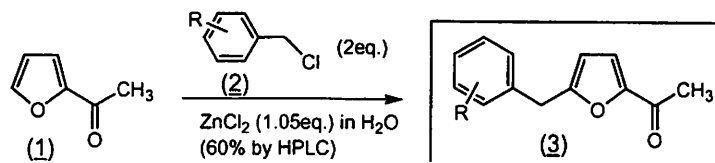
Takuya Owari*, Hayao Nakanishi, Yoshiyuki Takeuchi, Kenji Izumi, Tomohiro Unno

Bulk Chemicals Process R&D Department Manufacturing Technology R&D Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

1-3, Kuise Trajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan

Abstract: Friedel Crafts reaction was employed for a manufacturing process of the intermediate for a drug candidate. We estimated a frequency factor and an activation energy of the each elementary reaction of the Friedel Crafts reaction with the experimental data. The HPLC conversion of the reaction was simulated in some conditions based on the parameters in order to optimize the reaction conditions. We have achieved the economical and the efficient process by the simulation technique.

開発化合物の合成中間体である化合物(3)の工業化製造法の構築を行った。化合物(3)の合成は、種々の製造ルートにより達成できたが、原料の入手性・価格、ステップ数等を考慮した結果、水を溶媒としたフリーデルクラフツ反応によって化合物(3)を得る方法を工業化製造法として選択し、反応プロセスの最適化を行った(Scheme1)。その際、本反応の反応速度解析を行うことにより、種々の反応条件における化合物(3)の転化率をシミュレーションし、その結果をもとに化合物(3)の原料費と生産効率の両面から反応条件の最適化を実施した。



(Scheme1)

シミュレーションとプロセス最適化

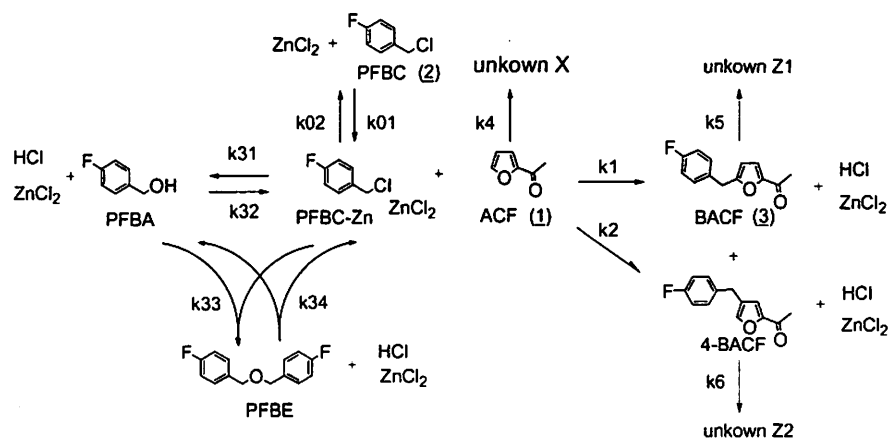
Scheme1 に記したフリーデルクラフツ反応を素反応に分解し(Scheme2)、それぞれの反応速度式を定義した。実験で得られた反応温度 75℃, 85℃, 100℃における化合物(1), (2), (3)の実測値(Table1)へのデータフィッティングから各素反応の頻度因子と活性化エネルギーを求め、各条件の反応速度定数($k_{01}-k_6$)を推定した。この反応速度定数を用いて試薬モル比や反応温度などを変えてフリーデルクラフツ反応のシミュレーションを行った(Table2)。本シミュレーションでは、化合物(1), (2)の仕込み量、HCl初期濃度、反応温度を可変パラメータとしてインプットすることができ、アウトプットとしては任意の反応時間における化合物(1), (2)の濃度変化、化合物(3)の転化率を得ることができる。

反応プロセスの最適化を目的とし、原料である化合物(1), (2)のモル比に対する化合物(3)の転化率、原料費および生産効率をシミュレーションした。種々の条件でシミュレーションを実施したが、目的物である化合物(3)が酸性下で生成と同時に分解するため、75~100℃の範囲においては化合物(1), (2)のモル比が 2.0 mol eq.以下の条件で転化率の最大値はおおよそ 60%であった。Figure1 に反応温度 95℃での化合物(2)のモル比に対する化合物(3)の転化率と原料費の関係を示した。モル比の増加により転化率は上昇するが、化合物(3)の原料費が最小となるのは化合物(2)のモル比が 0.9~1.0 mol eq.付近であった。Figure2 には化合物(2)のモル比と生産効率(フリーデルクラフツ反応における単位容量当りの化合物(3)の生成量)の関係を示した。モル比が 1.3~1.5 mol eq.付近で生産効率は最大になり、1.0 mol eq.と 2.0 mol eq.では差がなかった。以上の結果から、生産効率については最大値を

やや下回るが、化合物(3)の原料費が最小となり、現行の反応時間および生産効率を維持できる次に示す反応条件を選択した。

(現行条件) 反応温度: 85℃, 反応時間: 6Hr, 化合物(2)モル比: 2mol eq.

(改良条件) 反応温度: 95℃, 反応時間: 6Hr, 化合物(2)モル比: 1mol eq.



(Scheme2)

Table1

化合物(1) (eq)		1	1	1
化合物(2) (eq)		2	2	2
Reaction	temp (°C)	75	85	100
	time (h)	16	9	4
HPLC conversion (%)		実測値	58	60

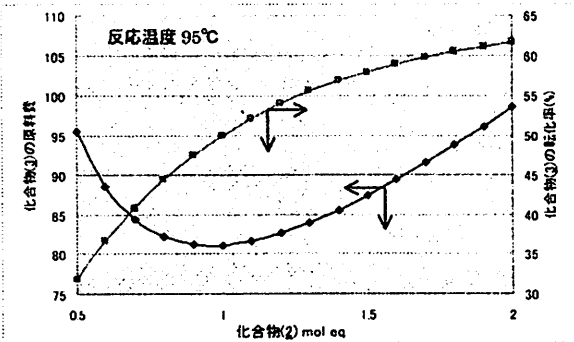
Table2

化合物(1) (eq)		1	1	1	1
化合物(2) (eq)		1	1.3	1.5	1.7
Reaction	temp (°C)	95	85	85	85
	time (h)	6	12	11	10
Conversion (%)	シミュレーション値	50	55	57	59
生産効率		101.5	103.6	103.7	102.7
化合物(3)の原料費		81.1	85.3	88.8	92.9

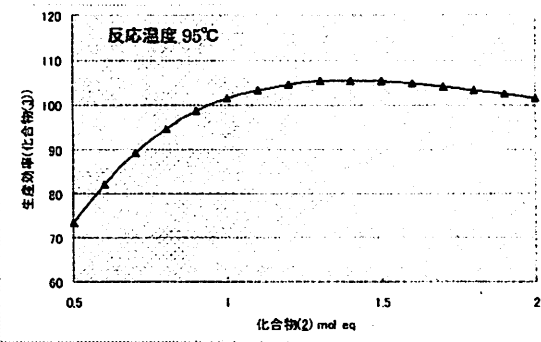
注) 反応温度 85℃、化合物(2) 2.0mol eq. の条件下、化合物(3)の原料費および生産効率

(フリーデルクラフツ反応における単位容量当りの化合物(3)の生成量)を 100 とした。

化合物(3)の原料費のうち、副原料費は微少であることから無視して計算した。



(Figure1)



(Figure2)

(Reference) 河田亨三, 長井正彦, 樺木幹雄, 上仲正朗, 遠藤毅, PCT No. WO 00 / 75122

水溶液中でのルイス酸を用いたフリーデルクラフツ反応による
2-アセチル-5-ベンジルフランの合成

(塩野義製薬(株) 生産技術研究所 製薬研究部)
○菅田良英、上仲正朗、清水純夫、泉鉉治、樺木幹雄

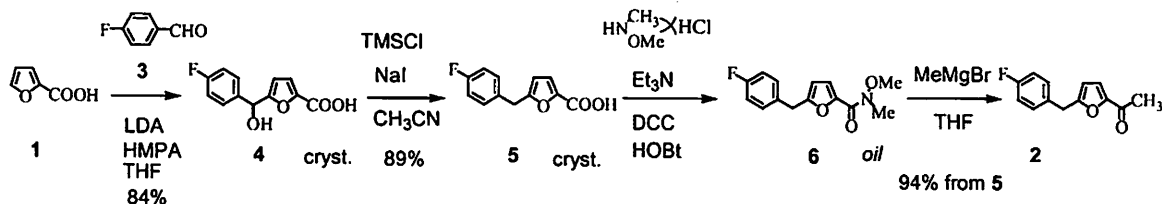
Synthesis of 2-Acetyl-5-benzylfuran by Friedel -Crafts Reaction Using Aqueous Lewis Acid
Yoshihide Sugata,* Masaaki Uenaka, Sumio Shimizu, Kenji Izumi,
Mikio Kabaki

Bulk Chemicals Process R & D Department, Manufacturing Technology R & D Laboratories,
SHIONOGI & CO., LTD., 1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-813

Abstract: 2-Acetyl-5-benzylfuran (2) is a key intermediate for the synthesis of some drug candidates on our laboratories. It has been previously synthesized in four-steps from 2-furoic acid (1). One-step synthesis of 2 was achieved by Friedel-Crafts reaction using aqueous zinc chloride as Lewis acid from 2-acetylfuran (7). We developed an efficient and practical synthesis of 2, which has been carried out on several hundred-kilogram scales for preparation of the drug candidates for clinical evaluation.

フラン環を有する開発候補化合物の原薬を調製する上で、中間体 2-アセチル-5-ベンジルフラン(2)を大量に製造する必要が生じた。創薬段階の合成方法においては、2-フランカルボン酸(1)を出発原料として、ベンズアルデヒド(3)とカップリングさせ、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、カルボキシル基を活性化して、メチルマグネシウムブロミドを反応させて、目的物質 2 を合成していた。本方法は工程数が多く、取り扱いが難しい n-BuLi や Grignard 試薬等の金属を用いる反応があり、大量化に適したルートではなかった。

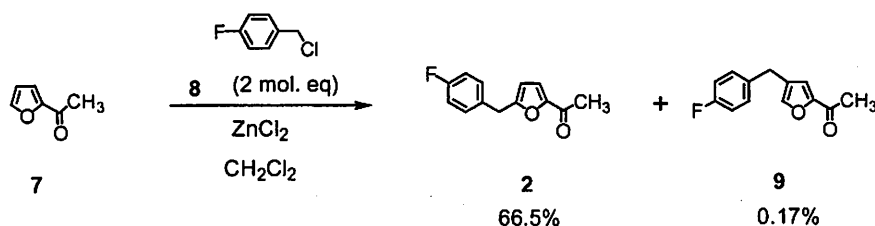
Synthetic Route in Medicinal Chemistry



そこで、2-アセチルフラン(7)からフリーデルクラフツ反応により、2-アセチル-5-ベンジルフラン(2)へ変換する方法を検討した。反応条件のスクリーニングの結果、Lewis acid を塩化亜鉛、溶媒を塩化メチレンまたは無溶媒の条件において収率 67%で目的物質 2 を得ることが出来た。溶媒に塩化メチレンを用いた場合、2 のみが亜鉛錯体の結晶として反応液中より析出することが分かり、錯

塩を濾別後、希塩酸中に加え酢酸エチル抽出することにより、2を高純度で得ることが出来た。しかしながら、この方法は塩化メチレンを用いる点で環境面に問題があり、一方、無溶媒の条件の場合は反応のコントロールが困難であり、安全性において大量化に適切な方法ではなかった。

Synthesis of 2-Acetyl-5-benzylfuran (2) by Friedel-Crafts Reaction

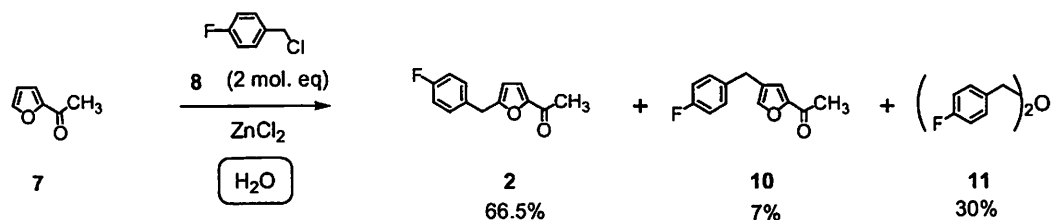


entry	Lewis acid 1.5 eq	solvent	temperature °C	2 %
1	TiCl_4	dichloromethane	25	8
2	AlCl_3	"	"	0
3	BF_3	"	"	0
4	SnCl_4	"	"	34
5	MgCl_2	"	"	0
6	ZnCl_2	"	40	60

entry	Lewis acid 1.5 eq	solvent	temperature °C	2 %
7	ZnCl_2	chloroform	50	32
8	"	chlorobenzene	"	24
9	"	ethyl acetate	"	22
10	"	trifluoromethylbenzene	"	30
11	"	acetone	"	4
12	"	"	25	61

これらの問題点を解決するため、溶媒を水に代え反応条件を再検討したところ、上記の条件と同等のコンバージョンで2を得ることができた。副生物 p-フルオロベンジルエーテル(11)の一部と7及び重合物や分解物等は蒸留で除け、結晶化することにより混入した11と異性体10を除くことができ、大量化可能な製造法が構築できた。この新規製造法によって4反応から1反応に工程の短縮化が図られ、1バッチ当たり約500Kgの2-アセチル-5-ベンジルフラン(2)を製造することができた。本発表ではその詳細について述べる。

Synthetic Route for Pilot Production



Reference 上仲正朗, 長井正彦, 樺木幹雄, 遠藤毅, 河田亨三, PCT No. WO 00 / 75122

媒晶剤を用いた塩酸セフマチレン水和物の晶癖制御

(塩野義製薬(株) 生産技術研究所 製薬研究部)

○小林達哉、増井義之、北浦陽二、後藤義久、安藤悟、奥山彰、高橋久紀

Control of Crystal Habit of Cefmatilen Hydrochloride Hydrate with a Habit Modifier

Tatsuya Kobayashi,* Yoshiyuki Masui, Yoji Kitaura, Yoshihisa Goto, Satoru Ando,

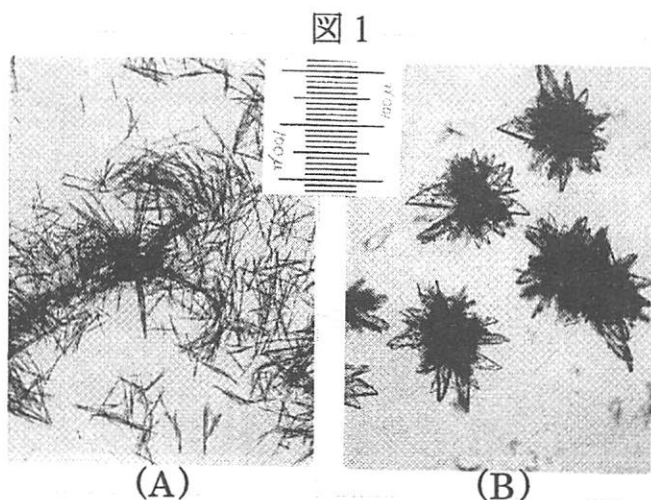
Akira Okuyama, and Hisanori Takahashi

Bulk Chemicals Process R & D Department, Manufacturing Technology R & D Laboratories,
Shionogi & Co., Ltd., 1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan

Abstract: Cefmatilen is a new orally active cephalosporin antibiotic. In this meeting we present a process by controlling crystal habit and size of cefmatilen hydrochloride hydrate (1) with a habit modifier. Impurity 2, one of related substances, which has diphenylmethyl group at N(3)-position of triazolyl group of cefmatilen, acted as a habit modifier. Since the formation of impurity 2 can be controlled by temperatures during adding AlCl_3 in the deprotection step, crystal habit and size of 1 can be controlled by the temperatures of addition of AlCl_3 . Besides hydroxyalkylcelluloses or polyvinyl derivatives modified crystal habit and size of 1.

医薬品有効成分である原薬の物理的特性(結晶多形、粒度、晶癖など)は、溶解速度やバイオアベイラビリティなどに影響する重要な因子である。これらを制御することは、プロセス化学の重要なテーマの一つである。本発表では、塩野義製薬株式会社創薬研究所で見出された新規セファロsporin系経口抗生剤の塩酸セフマチレン水和物(1)¹⁾の媒晶剤による晶癖制御について報告する²⁾。

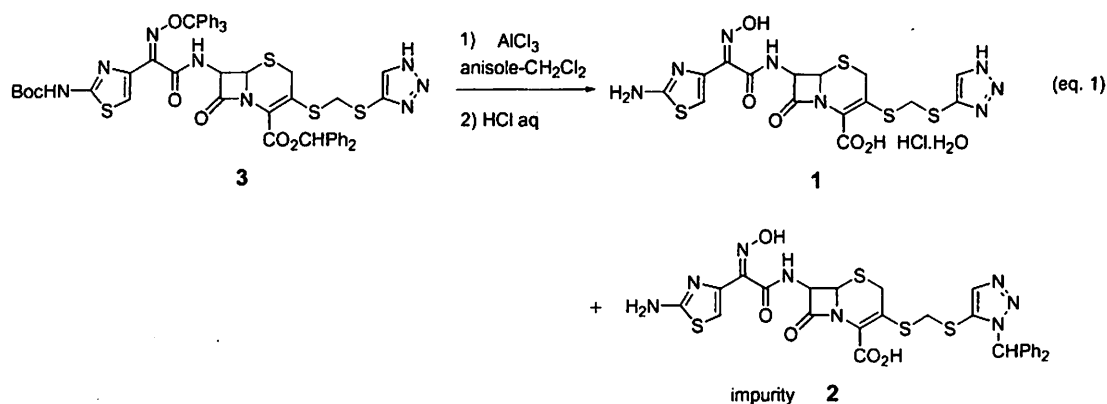
治験薬のパイロット製造の際に、通常 B(図1)の様であった1の晶癖が微細な針状結晶 A(図1)



となる現象が観察された。結晶の流動特性が良く、製剤化に適した晶癖 B を恒常的に得るために原因を究明した。原薬および中間体の不純物プロファイルと原薬の粒度および晶癖を比較したところ、①原薬中の不純物の一つである化合物 2 を多く含むロットほど原薬の粒度が大きいことと、②化合物 2 の含有量が少ないロットにのみ晶癖 A が出現することを見出した。化合物 2 を別途合成し、晶析系に添加する実験で、上述の現象①と②をフラスコスケールで再現でき、2 が媒晶剤であることを証明した。化

合物 2 は最終中間体 3 の AlCl_3 による脱保護反応の際に、アニソールでトラップされるべきベンズヒド

リル カチオンが目的物 1 のトリアゾール基にトラップされる副反応で生成する(eq. 1)。2 は AlCl_3 /アニソール溶液を 3 の懸濁液に滴下する際に生成するため、2 の生成量は滴下温度で制御できた。これにより晶析系での 2 の存在量を制御し、目的物 1 の晶癖と粒度を制御することができた(Table 1)。



内在する媒晶剤の他に、外来の媒晶剤をスクリーニングした。その結果、製剤用添加物や食品添加物であるヒドロキシアルキルセルロースやポリビニル化合物などが 1 の晶癖に影響することを見出した(Table 2)。

Table 1. Effect of Content of Impurity 2 on Crystallization of Compound 1^a

entry	% content ^b of impurity 2 in the crystallizing system	resulted crystals of 1		
		specific surface area (SSA), ^c m ² /g	% content of impurity 2	crystal habit ^d
1	0.06	1.61	0.03	A
2	0.20	0.66	0.11	B
3	0.26	0.48	0.13	B
4	0.50	0.33	0.35	B
5	1.24	0.14	1.00	B

^a Crystallization conditions are described in the reference.²
^b % area measured on HPLC analysis.
^c Measured on Sub-Sieve Sizer.
^d (A) Fine needle-shaped crystals; (B) aggregation of blade-shaped crystals (see Figure 1)

Table 2. Habit Modifier Screening^a

Entry	additive (wt %) ^b	crystal habit of compound 1
1	none	fine needle-shaped
2	hydroxypropylcellulose (HPC-M, ^c 0.01)	fine needle-shaped
3	hydroxypropylcellulose (HPC-M, ^c 0.1)	aggregation of needle-shaped
4	hydroxypropylcellulose (HPC-M, ^c 0.2)	aggregation of blade-shaped
5	hydroxypropylcellulose (HPC-L, ^c 0.2)	aggregation of blade-shaped
6	poly(vinylpyrrolidone) (0.05)	aggregation of needle-shaped
7	poly(vinylpyrrolidone) (0.2)	adhesive solid
8	poly(vinyl alcohol) (0.2)	no crystallization occurred
9	methylcellulose (0.03)	aggregation of needle-shaped
10	methylcellulose (0.1)	no crystallization occurred
11	ethylcellulose (0.05)	aggregation of needle-shaped

^a Crystallization conditions are described in the reference.²

^b Additives were dissolved in an amorphous suspension.

^c HPC is classified by the viscosity of its 2% aqueous solution.

Viscosity at 20 °C (CPS): HPC-L, 6-10; HPC-M, 150-400.

以上、目的物 1 の晶癖と粒度を媒晶剤を用いて制御することに成功した。本発表ではその詳細について述べる。

References

- (1) (a) Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, H.; Motokawa, K.; Nakano, M. *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 177-192. (b) Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, H.; Motokawa, K. *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 316-330. (c) Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, H.; Motokawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 758-762. (2) Masui, Y.; Kitaura, Y.; Kobayashi, T.; Goto, Y.; Ando, S.; Okuyama, A.; Takahashi, H. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 334-338.

ロジウム錯体を用いる水中でのジスルフィド交換反応

(東北大学大学院薬学研究科) ○諏訪篤志・有澤美枝子・山口雅彦

Rhodium Catalyzed Disulfide Exchange Reaction in Water

Atsushi Suwa*, Mieko Arisawa and Masahiko Yamaguchi

Department of Organic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

Tohoku University

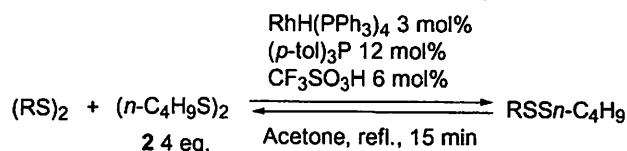
Aoba, Sendai 980-8578, Japan

Abstract: $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ catalyzes disulfide exchange reaction, which proceeds rapidly at ambient temperature under neutral conditions. The catalyst turned out to be active in water, and the disulfide bond of glutathione, a peptide disulfide, can be reacted for the exchange.

ジスルフィド結合は、タンパク質の三次元構造形成に重要な役割を果たしている。従って、ジスルフィド結合を切断再結合する反応は、生物活性物質の開発において興味を持たれる。従来は、酸や塩基、光または加熱条件下で行うことが一般的であったが、しばしば厳しい条件が必要であったり、脂肪族ジスルフィドは溶液中で反応が遅いという問題があった。先に当研究室では、ロジウム錯体が有機ジスルフィド化合物の交換反応を速やかに起こすことを見出した。¹⁾ この方法を用いると、脂肪族ジスルフィドの交換反応を中性条件下で速やかに行うことができる。

$\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mol%), (*p*-tol) $_3\text{P}$ (12 mol%) および $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (6 mol%) 存在下、ビス(2-ベンゾイルオキシエチル)ジスルフィド **1** とジブチルジスルフィド **2** (4 eq.) をアセトン還流下 15 分間作用させると、(2-ベンゾイルオキシエチル)ブチルジスルフィド **3** が収率 86% で得られた (Table 1, entry 1)。ロジウム錯体、ホスフィンおよびスルホン酸の添加はいずれも必須である。この方法を用いて数種の脂肪族ジスルフィドと **2** の交換反応を行った (entry 2-4)。芳香族ジスルフィドと **2** の反応は dppe を用いるとよい結果を与え、脂肪族ジスルフィドよりも速やかに進行した (entry 5,6)。この反応では、配位子の影響を受けることがわかっている。また平衡反応であり、一方のジスルフィドを用いることで生成物の収率が向上する。本触媒は比較的長い寿命を持っているので、この平衡混合物にジスルフィドを添加すると生成物が増加することもわかっている。

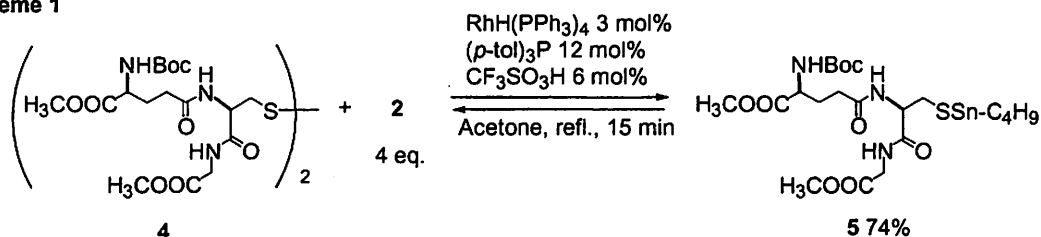
Table 1. Rhodium-catalyzed Exchange Reaction of Symmetrical Disulfides



entry	R	Yield% ^a
1	BzO(CH ₂) ₂ 1	86
2	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	77
3	PhCH ₂	81
4	<i>t</i> -BuMe ₂ SiO(CH ₂) ₆	84
5 ^b	Ph	19
6 ^c		90

^a Yield based on the RS group. ^b The reaction was conducted at room temperature for 5 min in the presence of $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ (0.75 mol%) and (*p*-tol) $_3\text{P}$ (3 mol%). ^c The reaction was conducted at room temperature for 5 min in the presence of $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ (0.75 mol%) and 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe) (1.5 mol%).

この反応は保護したペプチドジスルフィド誘導体にも適用できる (Scheme 1)。



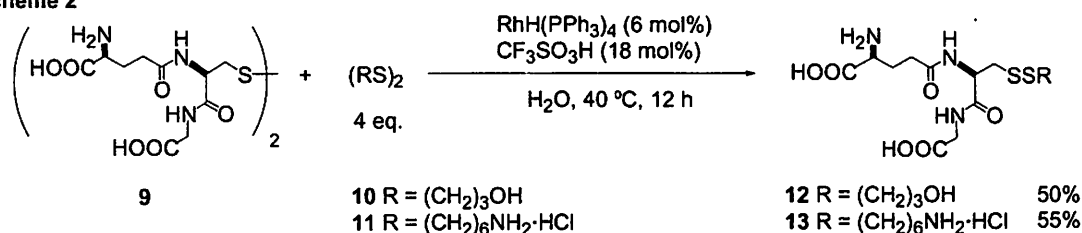
次に、ジスルフィド交換反応をタンパク質やペプチドジスルフィドの修飾に利用する目的で、水中での反応について検討した。RhH(PPh₃)₄ (6 mol%) 存在下、ジスルフィド **6** と **7** (4 eq.) を水中 40 °C で 6 時間作用させると、非対称ジスルフィド **8** が収率 42% で得られた (Table 2)。この錯体が水中でも触媒活性を示すことがわかった。また、他の数種のロジウム (I) 錯体も同様の活性を示した。なおこの場合、ロジウム錯体の添加は必須であるが、ホスフィンおよび CF₃SO₃H の添加効果は認められなかった。

Table 2. Effect of Rhodium Complex

$[\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{S}]_2 + [\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{S}]_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 40 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\text{Rh Complex (6 mol\%)}} \text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{SS}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$		
6	7 4 eq.	8
Rh Complex	Yield (%) ^a	Rh Complex
None	N.D.	Yield (%) ^a
$\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$	42	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+\text{BF}_4^-$
$\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$	37 ^b	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{NH}_3)_2]^+\text{PF}_6^-$
$[\text{RhCl}(\text{nbd})_2]$	50	Rh-C
$\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$	43	$[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$
		$\text{Rh}(\text{acac})_3$

^a N.D.: Not detection. ^b The Reaction was conducted in the presence of (*p*-MeOC₆H₄)₃P (24 mol%) and CF₃SO₃H (18 mol%).

本反応は保護してないグルタチオン **9** にも有効であり、水溶性ジスルフィド化合物 **10** または **11** と反応して、グルタチオン誘導体 **12** または **13** を与えた (Scheme 2)。



ロジウム錯体を用いるジスルフィド交換反応は、有機溶媒中のみでなく水中でも温和な条件下で行うことができる。今後、タンパク質の修飾等に展開したいと考えている。

1) Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6624.

マイクロミキシングによる化学反応の選択性の飛躍的向上

京都大学工学研究科合成生物化学専攻

○ 永木愛一郎・筒井大和・菅 誠治・吉田潤一

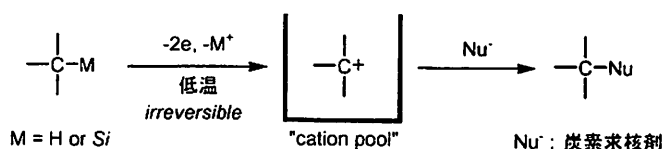
Micromixing Greatly Enhances Selectivities of Chemical Reactions

Aiichiro Nagaki*, Yamato Tsutsui, Seiji Suga, Jun-ichi Yoshida

*Department of Synthetic Chemistry & Biological Chemistry, Graduate School of Engineering**Kyoto University, Kyoto 615-8510, Japan*

With the advancement of microfabrication technology, development of new synthetic methodologies based upon the inherent features that exist at the micrometer scale is strongly needed. It is generally expected that extremely fast and exothermic reactions can be conducted in highly controlled manner in micro-structured reactors by virtue of the advantages of efficient mixing and heat transfer. We report herein examples of reactions in which micromixing greatly enhances the selectivity of the product.

最近当研究室では、有機化合物を低温下で電解酸化することで不可逆的に発生させた炭素カチオンを一旦蓄え、これに対して炭素求核剤を作用させることにより炭素-炭素結合形成を行うという「カチオンプール法」の開発を行ってきた (Scheme 1)¹⁾。

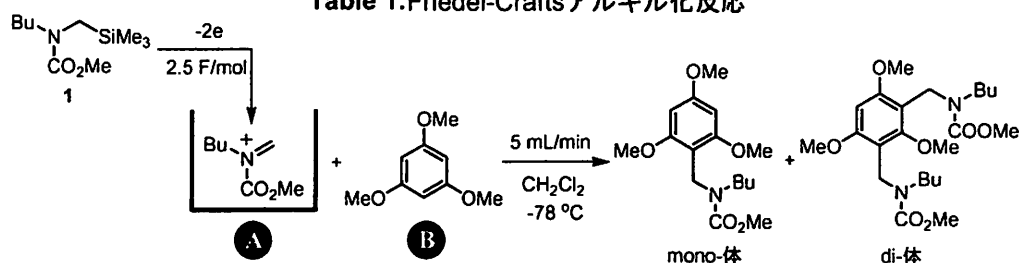
**Scheme 1. カチオンプール法を用いた炭素-炭素結合形成**

今回、この *N*-アシルイミニウムイオンのプールに対して芳香族化合物や種々のアルケンやアルキンマイクロリアクターを用いて反応させることで、選択的な Friedel-Crafts モノアルキル化反応²⁾および [4+2]付加環化反応³⁾が進行することを見出したので報告する。

(1) 選択的な Friedel-Crafts モノアルキル (アミノメチル) 化反応

カチオンプール法を用いて、窒素の α 位炭素上にケイ素置換基を有するカルバメート **1** を -78°C で電解酸化することで *N*-アシルイミニウムイオンのプール **A** を発生させた。これに高い反応性の芳香族化合物であるトリメトキシベンゼン **B** を反応させて、アミノメチル化反応を試みた。通常のバッチ型の反応器を用いて反応させた場合には、いずれの混合方法を用いても、モノ置換体とジ置換体の混合物が約 1 : 1 の比で得られた。これに対して、マイクロリアクター (IMM 社製のマイクロミキサー) を用いて反応を行ったところ、モノ体が 92% の収率で得られ、ジ体の生成をわずか 4% に抑えることができた。これは、**A** と **B** が効率的かつ高速に 1:1 の比率で混合されたことによるものと考えられる (Table 1)。

Table 1. Friedel-Craftsアルキル化反応



混合方法		mono-体	di-体
バッチ	B に A を加える	33	33
	A に B を加える	37	32
	A と B を同時に加える	34	30
マイクロリアクター		92	4

(2) [4+2]付加環化反応におけるマイクロミキシングの効果

カチオン A は各種アルケンと反応し[4+2]付加環化生成物を与える。この際、アルケンとしてスチレン誘導体を用いた場合には[4+2]付加環化体の他に副生成物としてポリマーが生じた。このポリマーは、カチオンを重合開始剤とするスチレン誘導体の重合反応によるものと考えられる。この反応を上記のマイクロミキサーを用いて行った場合には、ポリマーの生成が抑えられ、付加環化体の収率が大きく向上した (Table2)。この現象も、A とスチレンが効率的に 1:1 の比率で混合されたために、重合反応が抑制されたことに起因すると考えられる。

Table 2. [4+2]付加環化反応

Reaction scheme showing the [4+2] cycloaddition of cation A ($\text{Bu-N}^+=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) with an alkene B (Ar-CH=CH_2) in the presence of Et_3N at -78°C with a flow rate of 5 mL/min . The products are a cycloadduct and styrene polymer.

B alkene	cycloadduct	% yield			micro-mixing
		Addition of A to B	Addition of B to A	Addition of A and B	
		20	57	55	79
		12	43	54	70
		16	45	58	66

References: (1) (a) Yoshida, J.; Suga, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2650. (b) Suga, S.; Watanabe, M.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14824. (2) Suga, S.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2003**, 354. (3) Suga, S.; Nagaki, A.; Tsutsui, Y.; Yoshida, J. *Org.lett.* **2003**, *5*, 945.

不斉転写型ストレッカー合成法による光学活性
 α 、 α -ジ置換アミノ酸類の合成研究

(大阪市立大学大学院理学研究科)
 ○品田哲郎、川崎昌紀、難波康祐、大船泰史

Improved Process for the Asymmetric Strecker Synthesis and its Application to the Synthesis of
 α , α -Disubstituted Amino Acids

Tetsuro Shinada,* Masanori Kawasaki, Kosuke Namba, Yasufumi Ohfune
 Graduate School of Science, Osaka City University,
 Sugimoto, Sumiyoshi, Osaka 558-8585, Japan

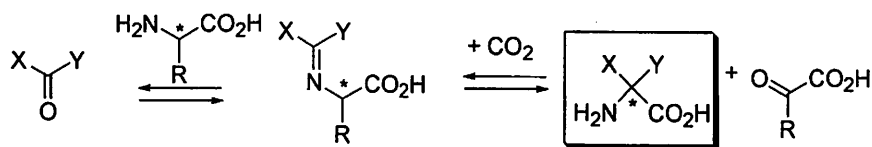
Abstract: We have reported an asymmetric version of the Strecker synthesis (asymmetric transferring Strecker synthesis (ATS)) to access various classes of β -hydroxy- α -substituted α -amino acids **4** in an optically active form. The synthesis consists of the following 5 steps: (i) synthesis of an α -acyloxy ketone **1**, (ii) formation of a cyclic ketimine, (iii) addition of a CN group to give an α -amino nitrile **2**, (iv) oxidation to an imine **3**, and (v) hydrolysis. Improved processes of this reaction by means of Cu-catalyzed insertion reaction of diazoketones to *N*-Boc amino acids (step i) and novel ozone oxidation of **2** to **3** (step iv) are described.

α 、 α -ジ置換アミノ酸類は、天然に遊離の状態、或いは含窒素生理活性天然物及び生理活性ペプチドの部分構造として、しばしば見出されている。コンホメーション固定、脂溶性増大、加水分解酵素ならびにラセミ化耐性の獲得などが期待できるアミノ酸ユニットとして注目を集め、ラセミ体及び光学活性体の合成研究が盛んに行われている。

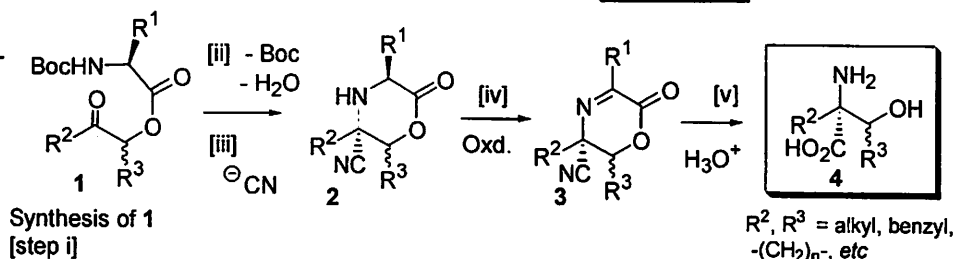
天然由来の光学活性 α 、 α -ジ置換アミノ酸の生合成としては、ケトンとアミノ酸から生成する光学活性ケチミンへ、カルボン酸ユニットが不斉転写を伴って選択的に付加する経路が提唱されている。本仮説に基づき、我々は、ケチミンを原料とするストレッカー合成法を不斉転写型へと拡張した合成法(ATS)を開発し、様々な光学活性 β -ヒドロキシー α 、 α -ジ置換アミノ酸類の合成と天然物全合成研究を行ってきた。

¹⁾ 今回、基質 **1** の合成法[step i]、並びに酸化工程[step iv]について、適用範囲の拡大と収率の向上にむけた研究成果を報告する。

生合成仮説

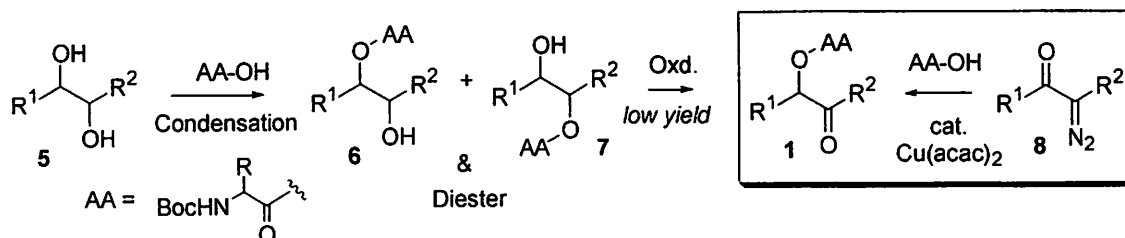


不斉転写型
 ストレッカー
 合成 (ATS)



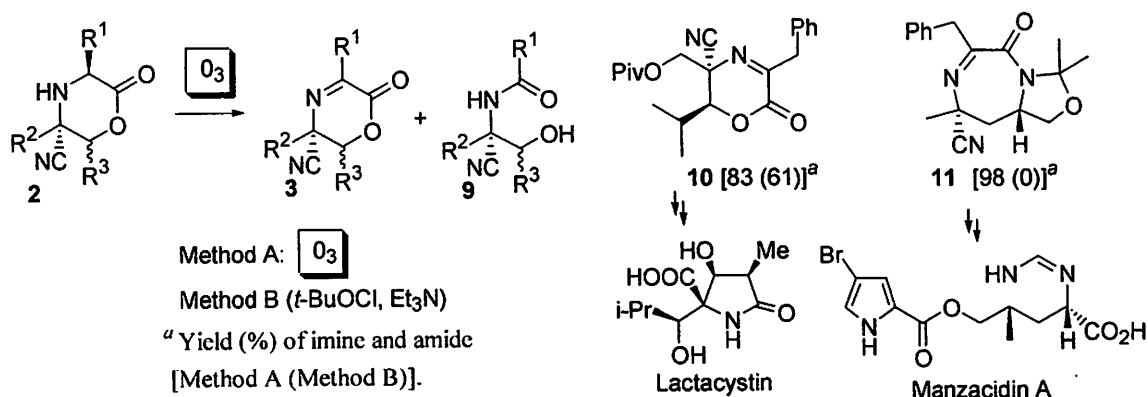
1. α -ジアゾケトン 8 のアミノ酸への挿入反応による α -アシロキシケトン 1 の合成

基質 1 は、ジオールへのモノアシル化と続く酸化によって合成可能である。しかしながら、非対称ジオール 5 から 1 を合成する場合、モノアシル化体 6 および 7 の混合物が得られ、さらにジアシル化体も副生する。確実に 1 を合成する方法として、金属触媒を用いたアミノ酸への α -ジアゾケトン 8 の挿入反応を想定した。反応条件を精査した結果、2価銅試薬を触媒とする条件下、良好な収率で目的物を合成できた。²⁾ 対称および非対象 α -ジアゾケトン類の合成法は数多く報告されている。それらとの組み合わせによって、ATS 反応基質の確実な位置制御合成法が確立できた。



2. α -アミノニトリル 2 の α -イミノニトリル 3 への酸化

α -アミノニトリル 2 は、 α -イミノニトリル 3 への酸化と、続く加水分解条件下における不斉転写基の除去とニトリルのカルボン酸への変換によって、アミノ酸に誘導できる。イミン 3 への変換は、従来 $t\text{-BuOCl}$ と Et_3N の組み合わせ系を用いてきた。本法を、天然物合成中間体である、かさ高いエステル体 10 やアミド体 11 へ適用すると、未反応あるいは低収率などの課題が生じた。その解決に向け、種々の酸化剤を精査した。その結果、オゾンが優れた酸化剤であることを見出した。³⁾ 本反応はイミン体 3 の生成とともに、形式的に一炭素が除去されたアミド体 9 を与える興味深い反応様式を示す。両生成物は、いずれも光学純度の低下を伴うことなくアミノ酸へ誘導できた。これより、金属酸化物や過酸化物を必要としない、簡便かつ適用範囲の広い酸化プロセスを確立するとともに、ラクタシスチン Corey 中間体⁴⁾ やマンザシジン⁵⁾ の全合成を成功に導いた。



References: 1) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2003, 76, 1115-1129. 2) *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3757-3760. 3) *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3733-3736. 4) *Synlett* 2000, 1631-1633. 5) *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 112, 10708-10709.

一 般 講 演 要 旨

第 2 日 目 (7 月 16 日)

リウマチ治療薬 MX-68 の工業化研究

(中外製薬・合成技術研究部) ○丸山 典昭、杉山 孝司、牧野 真士、渡辺 正志、
清水 裕仁、加藤 昌宏

Process Development of MX-68 : Anti Rheumatoid Arthritis Agent

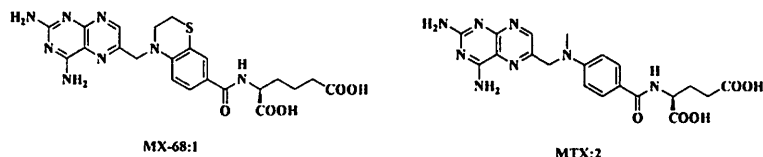
Noriaki Maruyama*, Takashi Sugiyama, Masashi Makino, Masashi Watanabe, Hirohito Shimizu,
and Masahiro Kato

Synthetic Technology Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

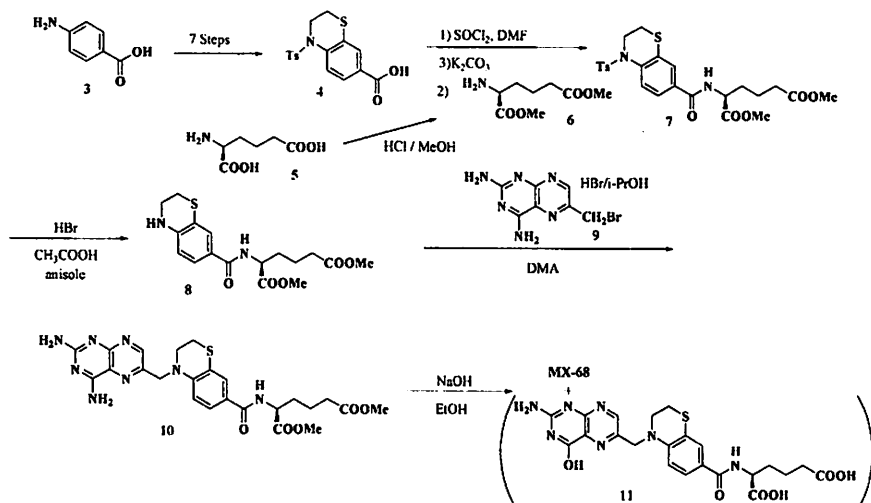
5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543

A new MTX derivative bearing dihydro-2*H*-1,4-benzothiazine moiety, MX-68 has been developed for treatment of rheumatoid arthritis. In this study, a large-scale synthetic process for MX-68 was studied in order to supply the drug substance for toxicity test and clinical study. The original synthetic route (the medicinal chemistry route) had some problems: use of corrosion reagents, low yield at a deprotection step, purification by column chromatography using haloalkane solvent, and major impurity generation at the final step. Therefore, we have solved the problems and accomplished preparation of amide compound without any protecting groups, elimination of column chromatography, and selective hydrolysis to the final product.

MX-68 1は、その生物学的プロファイルからリウマチ治療にも使用されている MTX 2と同等の薬理作用を示し、MTX 投与で問題となる肝障害や肺の繊維化などの副作用を大幅に低減する化合物として開発中の検体である。



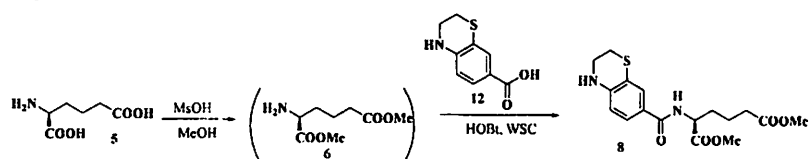
初期の薬効・毒性試験用検体を供給するために設計されたルートを以下に示す。



このルートにより大量合成を行うには大きな問題点として以下の四点が挙げられる。

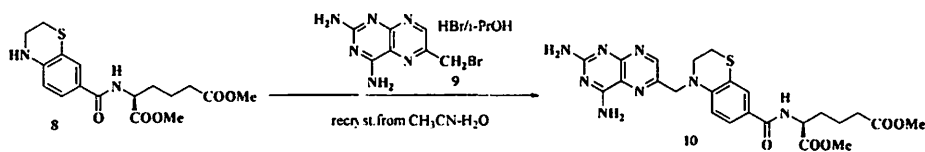
- ① 4から7の縮合において、腐食性の高い $\text{SOCl}_2, \text{HCl}$ を使用している
- ② 保護基である Ts の除去後の 8 の単離収率が低い
- ③ 10 の精製にクロロホルムを溶媒として使用したカラムクロマトが必要である
- ④ 10 のエステル加水分解反応時に、11 が副生成物として生成する

これらの問題点を改善するために以下の検討を行った。まず、①と②を解決するため、4 のアミノ基無保護である 12 を用い、各種縮合剤を用いて検討を行った結果、カルボキシル基の活性化剤として HOBt を用い、縮合剤として WSC を用いた結果、8 が高収率で得られることがわかった。

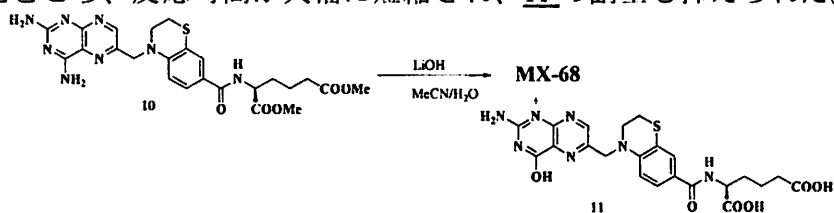


この際、5 のエステル化反応を MeOH 中 MsOH で行くと、反応溶液を濃縮することなくそのままアミド化に用いることが可能となり濃縮操作を省くことができた。

10 の精製においては、当初ハロゲン系溶媒である $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ でのカラム精製を行っていたが、種々精製法を検討した結果、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ での再結晶を繰り返すことで、ほぼ同等の純度と回収率で 10 が取得できることを見出した。



10 のエステルの加水分解は、当初 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ で行っていたが、この溶媒系で行うとエステル交換がおこるため、生成するエチルエステルの加水分解反応が遅いことから副生成物の 11 が避けられなかった。また、11 の生成は温度依存的に増大することも確認されたことから、エステル交換が起こらない溶媒系として $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ を選択し、反応温度を 0°C で反応を行ったところ、反応時間が大幅に短縮され、11 の副生も抑えられた。



これらの改良を加えた方法により、従来の通算収率 17% から 36% と 2 倍以上の収率 up が図られ、また、カラム精製回避等による大幅な作業性の向上が達成できた。現在、この方法を用いることで、kg スケールでの検体供給を実施している。

立体的嵩高さの小さい第三アミン触媒 を用いるアルコールの効率的・実用的スルホニル化

(関学大・理工学研究科) ○森田順一, 若杉和紀, 飯田 聖, 田辺 陽

Efficient and Practical Sulfonylation of Alcohols using Catalytic Amount of Sterically Unhindered Tertiary Amines

Jun-ichi Morita, Kazunori Wakasugi, Akira Iida, Yoo Tanabe*

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansai Gakuin University,
2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

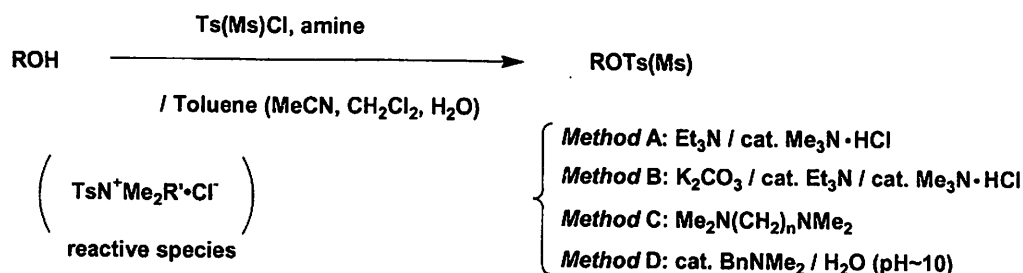
Abstract: We present a series of efficient methods for the sulfonylations of a variety of alcohols utilizing RSO_2Cl ($\text{R} = p\text{-Ts}$ or Me) and catalytic sterically unhindered tertiary amines ($\text{Me}_2\text{NR}'$) as a key protocol. These amines ($\text{Me}_2\text{NR}'$) are considered to form reactive sulfonylammonium intermediates between RSO_2Cl and amines, whose speculation is supported by the ^1H NMR monitoring experiment. The present concept was extended to practical esterification, thioesterification, and amide formation utilizing specific sulfonyl chlorides (TsCl and $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$).

アルコールのスルホニル化は基本的に重要な反応であるが、トシル化は従来 TsCl / Pyridine 法が伝統的であった。この方法は、(i) 反応性が不十分、(ii) 環境に負荷の大きいピリジンが過剰量必要、(iii) 一旦生成したトシラートがクロリドに転化し易い、といった問題があった。

(1) $\text{Ts}(\text{Ms})\text{Cl}$ / $\text{Me}_2\text{NR}'$ 系反応剤を用いるアルコールの強カトシル化・メシル化 (ピリジン・フリー法)¹⁾

最近、立体的嵩高さの小さい第三級アミン ($\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$, $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NMe}_2$ など) を用いるとスルホニル化の反応性が格段に向上することを見出した。

- ◆ 立体的に小さい第三級アミンの使用がカギ!
- ◆ 反応性は伝統的ピリジン・トリエチルアミン法に比べかなり大。
- ◆ 環境に負荷の大きいアミン量削減。
- ◆ 副反応 ($\text{ROTs} \rightarrow \text{RCl}$) 抑制 (アリルアルコールでも可)。
- ◆ 高反応性スルホニウムアンモニウム活性中間体の存在を ^1H NMR でモニタリングできた。

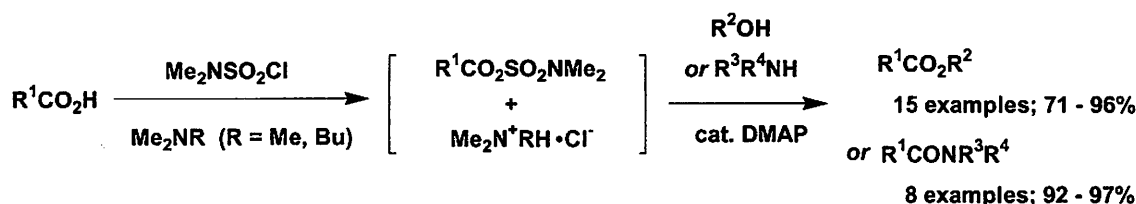


この方法は、医薬品・天然物合成で利用され、工業プラントが稼動しているものもある。例えば、福山・徳山らは Vinblastine の全合成に用いた [JACS, 124, 2137 (2002)]。

(2) *N,N*-ジメチルスルファモイルクロリド縮合剤を用いるエステル化・アミド化²⁾

スルホン化の展開として、新規 $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ / $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ または *N,N*- Me_2NBu 縮合剤を用いるエステル化・アミド化法を見出した。

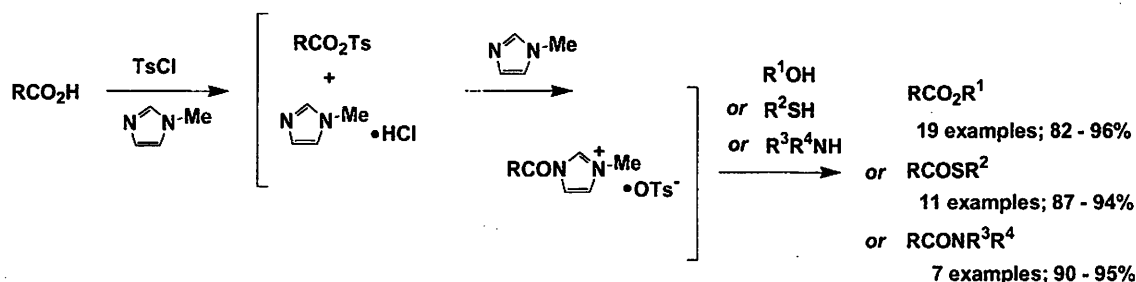
- ◆ カルボン酸 : アルコール (またはアミン) = 1 : 1
- ◆ 温和で高い反応性・高収率
- ◆ 両反応剤とも比較的安価に入手でき、構造もシンプルでアトムエコノミー良。
- ◆ 官能基選択性: $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ はカルボン酸と選択的に混合酸無水物を形成する。すなわち、カルボン酸とアルコールが共存下でも可能で、実験操作が簡便。α,β-不飽和カルボン酸のエステル化・アミド化で α,β-不飽和体の立体異性化なし。



この方法は、抗発がん性天然物ジエンアミド化合物 Coumapherine の合成に応用できた。

(3) *p*-トシルクロリド / *N*-メチルイミダゾールを用いるエステル化・チオエステル化・アミド化³⁾

$\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ 法のさらなる改良法として、最近、非常に安価で入手容易な *p*-トシルクロリド (TsCl) / *N*-メチルイミダゾール縮合剤を用いる方法を見出した。



- ◆ カルボン酸 : アルコール (またはチオール, アミン) = 1 : 1
- ◆ 従来法に比べ高い反応性・温和で一般的・経済的 (反応剤のコスト $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ 法の約 1/10)。
- ◆ *N*-Boc アミノ酸でもラセミ化なし (HPLC 分析: >99% cc)。
- ◆ DMAP を使わない!
- ◆ 1β-メチルカルバペネム抗生物質重要中間体、ピレスロイド殺虫剤プラレスリンなど複雑な化合物に適用可。
- ◆ 高反応性アシルアンモニウム活性中間体の存在を ^1H NMR でモニタリングできた。

この方法は、現在、医薬合成分野で使われ始め、将来、高付加価値・高性能のファインケミカルズの合成などに適用可能であると考えている。なお、*Organic Process Research & Development* 誌の Highlight [8, 138-145 (2004)] に掲載された。

References

- 1) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 297 (1995); *Tetrahedron*, **55**, 2183 (1999); *Synthesis*, 1633 (1999).
- 2) *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7427-7430 (2001); *Tetrahedron*, **59**, 5337-5345 (2003).
- 3) *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1209-1214 (2003).

脱水型 Ti-Dieckmann 環化を用いる 1 β -メチルカルバペネムの実用的合成(関学大・理工学部, 住友製薬¹⁾)○永瀬良平・萬田尚紀・御前智則・砂川 洵¹・佐々木 章¹・田辺 陽Practical Synthesis of 1 β -Methylcarbapenem Utilizing a New Dehydration Ti-Dieckmann CondensationRyohei Nagase,* Naoki Manta, Tomonori Misaki, Makoto Sunagawa,¹ Akira Sasaki,¹ Yoo Tanabe

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

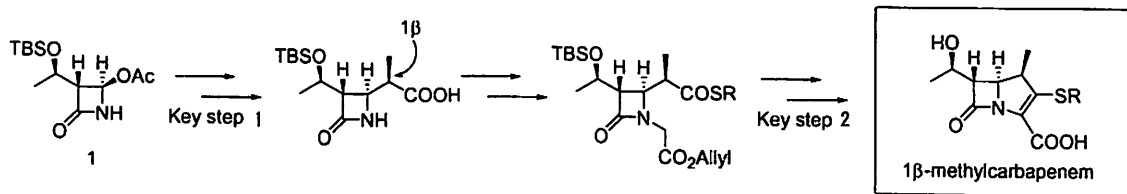
2-1 Gakuen Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

¹ Development Research Laboratories II, Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd.,

3-1-98, Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan

Abstract: Consistent with our continuous study in the Ti-Claisen condensation and aldol reaction, an efficient, practical, and stereocontrolled synthesis of 1 β -methylcarbapenems has been performed utilizing a new dehydration type of Ti-Dieckmann (intramolecular Ti-Claisen) condensation. This cyclization reaction has the advantage of direct incorporation of the thiol moiety into the target 1 β -methylcarbapenem, compared with the traditional basic Dieckmann condensation. Another advantage is the use of environmentally benign (low toxicity and safe) reagents (TiCl₄ and Et₃N or Bu₃N).

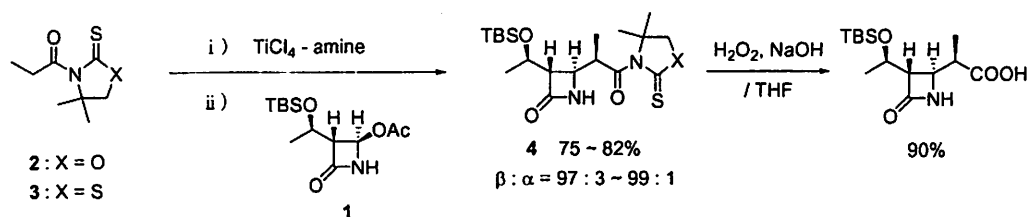
1 β -メチルカルバペネムはグラム陽性菌・陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトル, 高い抗菌活性, 及び難代謝分解性を有する代表的な β -ラクタム系抗生物質である。1 β -メチルカルバペネムの合成法として, 工業的に供給されているアセトキシアゼチジノン **1** に 1 β -メチルカルボン酸ユニットを立体選択的に導入 (Key step 1) し, 引き続き炭素 5 員環形成 (Key step 2) の 2 つを鍵段階とするものが代表的である。しかし, β -選択性が十分でない, または基質・反応剤が高価となる点から実用的な例は少なく, Merck-日本曹達の Rh-カルベン法¹⁾と住友製薬の塩基-Dieckmann 環化法²⁾などに限られる。従って, より効率の良い 1 β -メチルカルバペネムの合成反応の開発が求められている。そこで今回, 当研究室で開発した TiCl₄-amine 反応剤をそれぞれの鍵反応に応用した。

1. アセトキシアゼチジノン **1** とのカップリング反応

TiCl₄-amine 反応剤を用いたアセトキシアゼチジノン **1** とのカップリング反応において, 基質として安価で合成容易な 2-オキサ(チア)ゾリジンチオン **2** 及び **3** を用いたところ, 良好な収率かつ極めて高

い β -選択性でアルドール型カップリング反応が進行した。この反応は 1 β -メチルカルバペネムを合成する上で重要な中間体となるカルボン酸の実用的合成法の 1 つであるといえる。

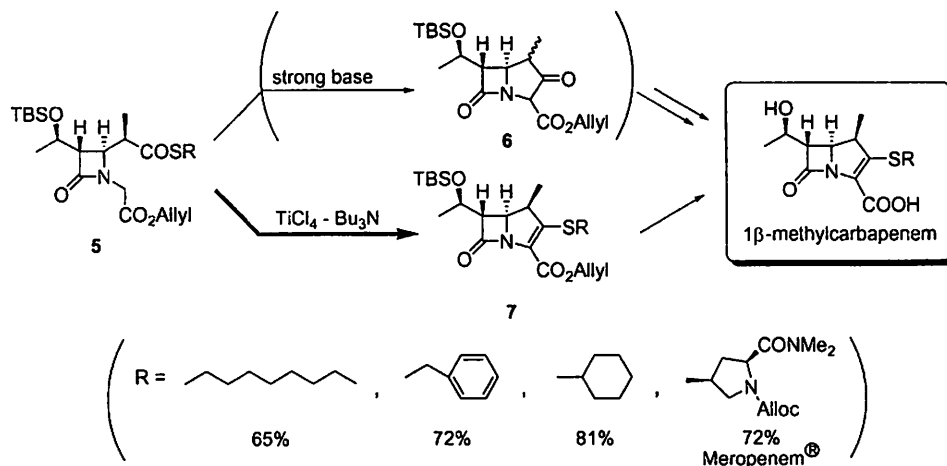
Key step 1



2. 炭素 5 員環形成反応³⁾

チオエステル前駆体 5 に TiCl_4 - Bu_3N 反応剤を作用させ炭素 5 員環形成反応を試みた。その結果、従来の強塩基法によって生成する β -ケトエステル 6 ではなく、一般的に脱離しやすいと考えられるチオール部位が残存した化合物 7 が得られた。この反応はこれまでに例のない新規脱水型 Ti-Dieckmann 環化であり、この反応によりこれまでより短工程で、かつ β -位のラセミ化も伴わない実用的な 1 β -メチルカルバペネムの合成法を見出した。さらに今後の新しい 1 β -メチルカルバペネムの効率的な合成として期待される。さらに、この方法は高性能抗生物質メロペネム®にも応用することができた。

Key step 2



Reference: 1) (a) R. W. Ratcliff, T. N. Salzmann, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 31. (b) D. H. Shih, F. Baker, L. Cama, B. G. Christensen, *Heterocycles*, **1984**, 21, 29. (c) T. J. Sowin, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4154. (d) M. A. Williams, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1807. (f) N. Yasuda, C. Yang, K. M. Wells, M. S. Jensen, D. L. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 427. 2) M. Sunagawa, A. Sasaki, H. Matsumura, K. Goda, K. Tamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1381. 3) Y. Tanabe, N. Manta, R. Nagase, T. Misaki, Y. Nishii, M. Sunagawa, A. Sasaki, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 967

微生物によるピリジンカルボン酸類の水酸化反応

(有機合成薬品工業株式会社 東京研究所)

○ 野田 哲治 佐々木 美江 松本 清一郎

Bacterial Hydroxylation of Pyridine Carboxylic Acids

*Tetsuji Noda, Mie Sasaki, Seiichiro Matsumoto

Tokyo Research Laboratory, Yuki Gosei Kogyo Co.,Ltd.,

3-37-1, Sakashita, Itabashi-ku, Tokyo, 174-0043, Japan

Multifunctional pyridines are important materials for pharmaceuticals, agrochemicals and synthetic resins. Several routes have been reported for functionalising of pyridine compounds. Bacterial hydroxylation of pyridine compound is superior in the regioselectivity and the consumption of energy to the synthetic methods. Microorganisms catalyzed hydroxylation of pyridine compounds by the metabolic pathway utilize the substrates for the source of carbon, nitrogen and energy. We focused on the effective utilization of several materials by metabolic control for the wild type of strains. In this study, isolated strains which have potent ability for regioselective hydroxylation were investigated for the growth factors, carbon sources and reactivities. The optimization of several conditions have enabled the industrial production of 6-hydroxypicolinate (6HPA).

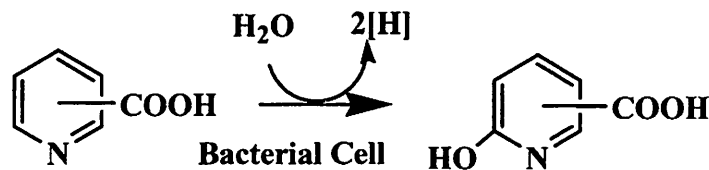
多置換ピリジンは医薬中間体、農薬中間体、又は合成樹脂原料として用いられ、産業上重要な化合物である。

ピリジン骨格への置換基導入には、種々の合成方法が知られているが、酵素反応による水酸基の導入は、位置選択性に優れ、常温、常圧の温和な条件、水溶媒での反応が可能であり、工業生産上優位な方法である。

通常、触媒として用いる微生物は、基質または生成物を誘導物質として変換酵素を生産し、かつ、生成物を炭窒素源またはエネルギー源として利用するため、生成物の代謝分解による収率の低下が生じる。このことから、微生物変換を行う場合、生成物の分解を抑制し、かつ酵素生産菌の生育、酵素生産性を向上させる必要がある。

我々が単離した picolinate(PA)資化菌は、PA を唯一の炭窒素源として生育する。この菌株の特徴として、PA の位置特異的水酸化反応により 6-hydroxy picolinate(6HPA)を生成するが、6HPA の分解能力が低いため、生成物を培地中に蓄積する能力を有している。

今回、PA 資化菌を用いて、反応解析、生育因子、炭窒素源の検討を行い、野生型細菌を用いた高効率な 6HPA の製造プロセスを確立したので報告する。



PA 資化菌は pH7.5~9.0、24.5~35.5℃において良好に生育する。また、PA のキレート作用による抗菌性のため、PA 濃度 1%以上では菌の生育が完全に停止し、PA 濃度 0.3%以下で生育が開始する。

PA の 6 位水酸化反応を触媒する酵素は、pH7.5、45℃で最大反応速度が得られ、pH6~7、25℃以下の条件下で高い安定性を示す。

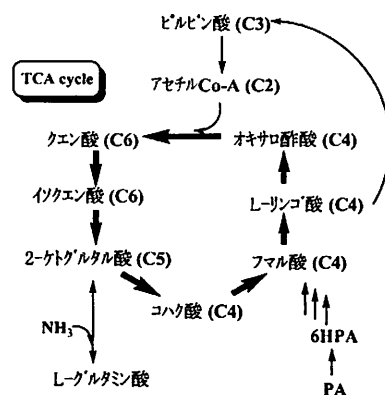
これらのことから、菌の生育、酵素生産性、酵素反応速度、酵素の安定性を考慮し、pH7、25℃で、6HPA 蓄積培養を行った。また、基質 PA の添加方法としては、菌の生育、変換酵素の安定性を考慮し、PA 濃度 0.1%以下になるように、流加する方法を採用した。

各種金属塩について、培地への添加効果を確認した結果、 Mo^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mg^{2+} に関して、変換酵素生産または炭窒素源の代謝・エネルギー生産系へ関与していることがわかった。 Mo^{2+} は、酵素活性の発現に必須である。 Fe^{2+} は電子伝達系物質としての役割を有しており、酵素活性の発現、炭窒素源の代謝、菌の生育に関与している。 Mg^{2+} は、酵素活性の発現には関与していないが、TCA cycle での炭素源の代謝に関与しており、菌体の増殖に重要である。

アミノ酸、有機酸、糖類を炭窒素源として培地へ添加し、PA 資化菌の生育、酵素活性、酵素生産効率(6HPA 消費あたりの酵素生産量)を測定した。

有機酸 10 種の内、TCA cycle 代謝中間体の有機酸に関して、生育速度、菌体濃度の上昇により酵素生産性が向上した。TCA cycle 代謝中間体の中でもリンゴ酸が菌体の増殖に最も有効であり、アセチル Co-A (C2 ユニット) とオキサロ酢酸 (C4 ユニット) の供給が菌体生育のポイントになっていることが推測された。

アミノ酸 17 種の内、ピルビン酸または 2-ケトグルタル酸へ代謝されるステップ数が少ないアミノ酸において、生育速度、菌体濃度の上昇により、酵素生産性が向上した。中でも、グルタミン酸に関しては、代謝制御による酵素生産阻害が小さいと思われ、高い酵素生産効率を得られた。



反応解析、生育因子、炭窒素源の検討により得られた知見を反映させ、培養条件、培養方法、培地組成の最適化を行った結果、高効率な 6HPA の製造プロセスを確立した。

対称性 1,2-及び 1,3-ジオール由来ジフロアート類のリパーゼ触媒不斉非対称化法

(大阪大学大学院薬学研究科)

○赤井周司, 辻野俊明, 秋山絵美, 北 泰行

Lipase-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Difuroates Derived from Symmetrical 1,2- and 1,3-Diols

Shuji Akai,* Toshiaki Tsujino, Emi Akiyama, and Yasuyuki Kita

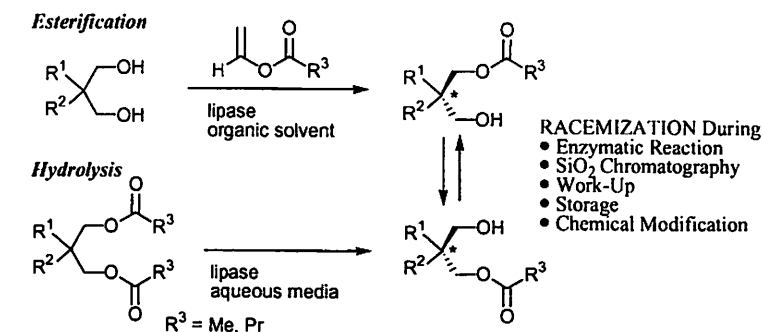
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

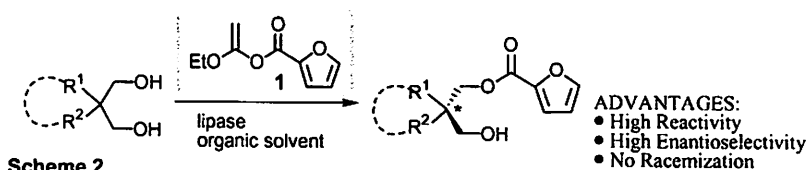
Abstract: Despite the usefulness of the lipase-catalyzed hydrolytic desymmetrization of diesters derived from symmetrical diols, it has often suffered from racemization of the products. This is because the commonly employed lower aliphatic acyl groups such as an acetyl group are prone to easily migrate to the neighboring hydroxyl group. In this symposium, the lipase-catalyzed hydrolytic desymmetrization of the furoates (**3**, **5**, and **7**) derived from the prochiral 1,3-diols and the meso 1,2-diol is presented to afford the optically active, racemization-resistant mono esters (**2**, **6**, and **8**) with 75–99% ee.

加水分解酵素リパーゼを用いる対称性 1,2-および 1,3-ジオール類の非対称化は, ジオールのエステル化と, ジオール由来ジエステルの加水分解の 2 通りの方法で行われ, いずれも簡単で安全な操作で高光学純度の光学活性モノエステルを高収率で与えるため, 広く利用されている (Scheme 1). しかし, 両反応において, 生成するモノエステルのラセミ化がしばしば問題となっていた. 通常, 両反応ともに R^3 として Me や Pr 基などの低級脂肪族エステルが汎用されるが, 酵素反応, 精製, 保存, 化学変換などの種々の過程で生成物のアシル基が分子内転位してラセミ化する. したがって, 両反応において転位を抑える根本的な解決策が求められていた.

我々は最近, エステル化反応における解決法として新規アシル化剤 1-エトキシビニル 2-フロアート **1** を開発した. この反応剤は, 現在のアシル化剤の主流である酢酸ビニルと比べ, 反応性やエナンチオ選択性が同等かそれ以上で, かつ生成物のフロイル基は分子内アシル基転位が抑えられ, ラセミ化は殆ど起こらない (Scheme 2). ¹⁾ 今回この知見を活かし, ジオール由来ジフロアートを用いて加水分解を検討し, ラセミ化問題の解決策を見出したので発表する.



Scheme 1

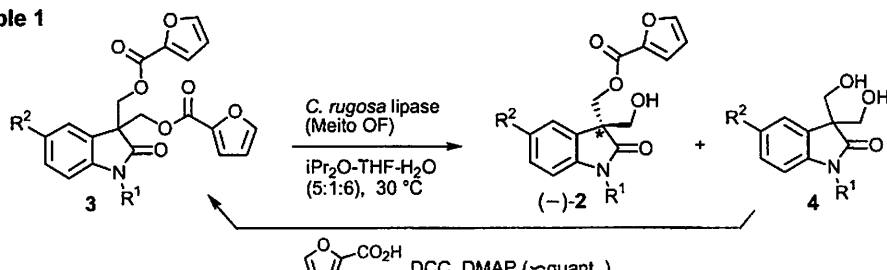


Scheme 2

我々は最近, **1** を用いる上記の酵素触媒エステル化による非対称化法で 3 位に不斉第四級炭素を有するオキシインドール類 (+)-**2** の不斉合成法を見出した. ²⁾ この研究に関連して, 対応するジ

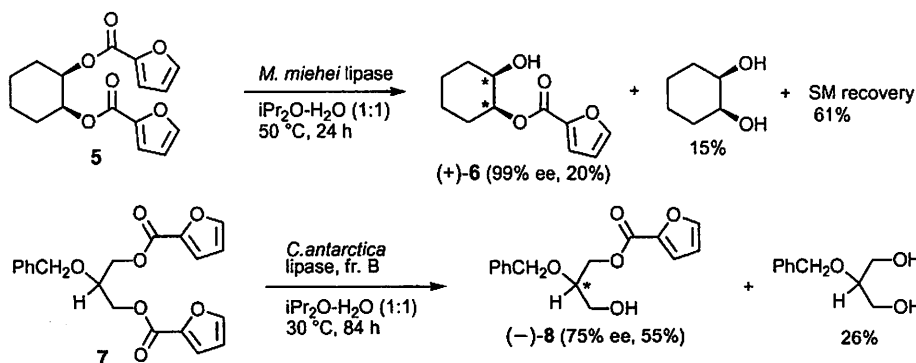
フロアート **3** の酵素触媒加水分解による非対称化を検討した。これまで数多くの対称性ジオール由来ジエステル類の酵素触媒加水分解反応の報告例があるが、芳香族カルボン酸エステルでの成功例は無い。反応条件を種々検討した結果、先のエステル化に有効であった $i\text{Pr}_2\text{O}$ -THF 混合溶媒に等量の水を加え、エステル化と同じ *Candida rugosa* リパーゼを用いると、エステル化反応とは逆の絶対配置を有する (–)-**2** が 97~99% ee 以上の光学純度で得られることが分かった。ただし、酵素反応途中で (–)-**2** が一部加水分解を受けてジオール **4** が副生したが、**4** から **3** が定量的に再生できるので基質の損失は無い (Table 1)。また、(–)-**2** は、クロマトグラフィーによる精製過程や保存中もラセミ化は一切起こらなかった。さらに、グラムスケールでも反応性、選択性、収率は同等であった。本生成物は、光学純度を保ったままフィゾスチグミン等へ誘導できた。³⁾

Table 1



Entry	3		Time (h)	(–)-2		4 Yield (%)
	R ¹	R ²		Ee (%)	Yield (%)	
1	Boc	H	72	>99	33	63
2	Boc	OMe	120	>99	40	51
3	Cbz	H	48	>99	29	61
4	Ac	H	24	97	34	61
5	Me	H	4.5	>99	46	50
6	Bn	H	24	98	40	58
7	MOM	H	39	98	57	43

本法は、ラセミ化が報告されていたメソシクロヘキサン 1,2-ジオールや 2-*O*-アルキルグリセリン類にも適用できた。すなわち、対応するジフロアート (**5**, **7**) の加水分解によりモノフロアート体 (**6**, **8**) が良好な光学純度で得られ、種々の条件下で生成物の安定性が確認された (Scheme 3)。³⁾ 反応条件の最適化によって収率や光学純度の改善が可能であると考えている。



Scheme 3

以上、我々は 1,2-および 1,3-ジオール類のエステル化および加水分解を経る 2 通りの酵素触媒非対称化にフロイルエステルを適用し、ラセミ化問題を解決した。2 通りの方法は互いに鏡像体を与えるので、高光学純度の両鏡像体の作り分けが可能になった。

References:

- 1) *Chem. Commun.*, **2000**, 1461–1462; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4015–4018; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 411–419.
- 2) *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7315–7317. 3) *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2478–2486.

グリーンな有機合成プロセス - シリカ - 水系反応場のアジリジン合成への応用

(大阪大学大学院 工学研究科)

○南方 聖司、堀田 隆宏、大平落 洋二、小松 満男

Green Process for Organic Synthesis: Application to Aziridination Using Silica-Water System

Satoshi Minakata,* Takahiro Hotta, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu

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

Yamadaoka 2-1, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Abstract: The combination of silica and water was found to be an effective medium for the synthesis of aziridines from olefins using a Chloramine-T/I₂ system. A variety of olefins were successfully converted into the corresponding aziridines in water. Moreover, the ring opening of the resulting aziridine with an azide or a cyanide ion proceeded in the same media, silica and water.

近年、有害物質を使用したり、あるいは生成したりしない環境面でのケアを考慮した、すなわちグリーンケミストリーの概念に則った合成プロセスが注目を集めている。このような観点から、既存の有機合成の方法論を改善することは重要な課題である。一方、我々は既に、安価で入手容易なクロラミンTを窒素源とする、塩化銅¹⁾あるいはヨウ素触媒²⁾による効率的なオレフィン類のアジリジン化法を見出している。アジリジンは環歪みを有することから開環反応や環拡大反応に用いられ、機能性物質あるいはその合成中間体に容易に変換できる有用なビルディングブロックである。また、アジリジン骨格そのものも生理活性物質や天然物中に多数存在することから、アジリジン合成は主要課題の一つである。しかし、我々が開発した方法も含め、これらの方法はいずれも重金属の必要性や、有機溶媒の不可欠性など環境にやさしい新しい有機合成プロセスの開発という現在の課題に当然のごとく満足できるものではない。クロラミンTは有機化合物であるが、ナトリウム塩を形成しているため水への溶解性は高い。この特性を利用すれば、水中においてN1ユニット導入試剤としてアジリジン環の構築に利用でき、グリーンな反応系を確立できると考えられる。そこで本研究では、我々が既に報告しているクロラミンT-ヨウ素系によるオレフィン類のアジリジン化反応を取り上げ、本法の水系への展開について検討した。

一般にシリカゲルは、実験室およびファインケミカルズ製造プロセスにおいて有機物質の分離・精製剤として汎用されている。本質的にシリカゲル表面と有機物質との間には静電的な相互作用が働く。この状態に水が存在すれば、反応物質が系内に均一に分散するだけでなく、水との静電反発によりシリカ

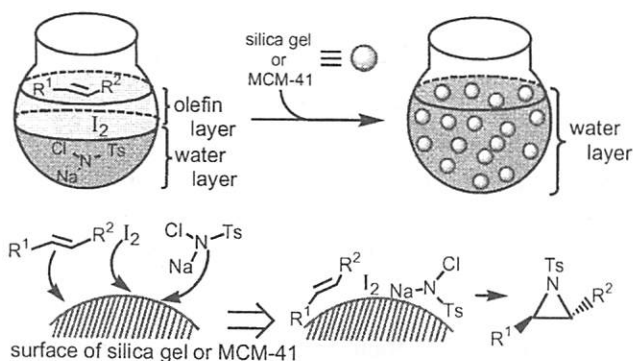
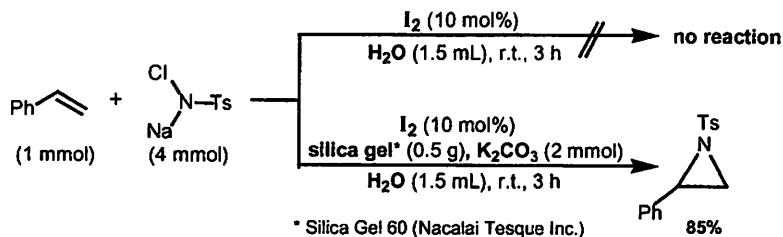


Figure 1. Proposed pathway for aziridination utilizing a water-silica system.

ゲル表面への吸着が促進される。このような概念に基づき、シリカゲルを添加し、クロラミンT-ヨウ素触媒系によるオレフィンのアジリジン化を水中で行ったところ、目的の反応が進行するという興味深い結果を得た。³⁾しかし、シリカゲルを用いない場合は反応が全く進行しなかった。



シリカとして分離・精製に使用されている Silica Gel 60 (ナカライテスク社製) と近年開発されたメソ多孔質シリカである MCM-41 について、種々のオレフィンの水中でのアジリジン化を比較した。その結果、いずれのシリカでも目的の反応が水中で進行することが明らかになり、環境に優しいアジリジン化の合成プロセスが構築できた。ここで、さらに興味あることは用いるオレフィンの種類とシリカ (MCM-41 および Silica Gel 60) の細孔径との間に相関関係があるという点である。即ち、Silica Gel 60 はその名の通り平均 6 nm の細孔を有しているのに対し、MCM-41 は 2~3 nm であり、この径が小さいものでは動的な自由度が比較的大きい分子の吸着が困難となり反応が進行しにくいという傾向がみられ、選択的な有機合成へ展開できる可能性を見出すことができた。

また、本シリカ-水系は上記のアジリジン化のみならず、水溶性の求核種によるアジリジンの開環反応にも適用可能であることが判った。例えば、ヘキシル基が置換した *N*-トシルアジリジンをシリカ存在下、水中でアジ化ナトリウムあるいはシアン化カリウムと反応させたところ、いずれのシリカ (Silica Gel 60 あるいは MCM-41) を用いても効率よく開環反応が進行することを明らかにした。

Table 1 Aziridination of olefins in water: MCM-41 vs. Silica Gel 60.^a

alkene	yield (%)	
	MCM-41	Silica Gel 60
	75	68
	75	68
	64	53
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -CH=CH ₂	7	49
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -CH=CH-Me	4	42
	56	58

^a Reaction conditions: olefin (1.0 mmol), CT (2.0 mmol), I₂ (20 mol%), K₂CO₃ (2.0 mmol), silica (MCM-41; 0.25 g or Silica Gel 60; 1.0 g), H₂O (1.5 mL), r.t., 3 h.

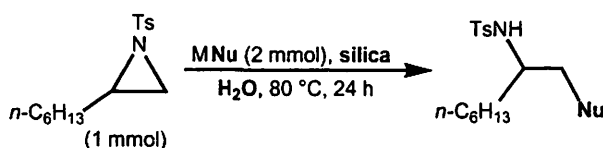


Table 2 Ring opening of an aziridine.

silica (g)	MNu	yield (%)
Silica Gel 60 (1.0)	NaN ₃	89
MCM-41 (0.5)	NaN ₃	83
Silica Gel 60 (1.0)	KCN	69
MCM-41 (0.5)	KCN	60

References: 1) T. Ando, S. Minakata, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron Lett.* **39**, 309 (1998). 2) T. Ando, D. Kano, S. Minakata, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron* **54**, 13485 (1998). 3) S. Minakata, D. Kano, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 79 (2004).

抽出蒸留による光学異性体の工業的分割技術の確立

(日本化成 技術開発センター) ○加藤雄一、菅原勉、岡田和己

Resolution technology of racemic mixtures using distillation technique in industrial scale

Yuuichi Katou,* Tsutomu Sugawara, Kazumi Okada

Research and Technology Development Center, Nippon Kasei Chemical Co. Ltd.

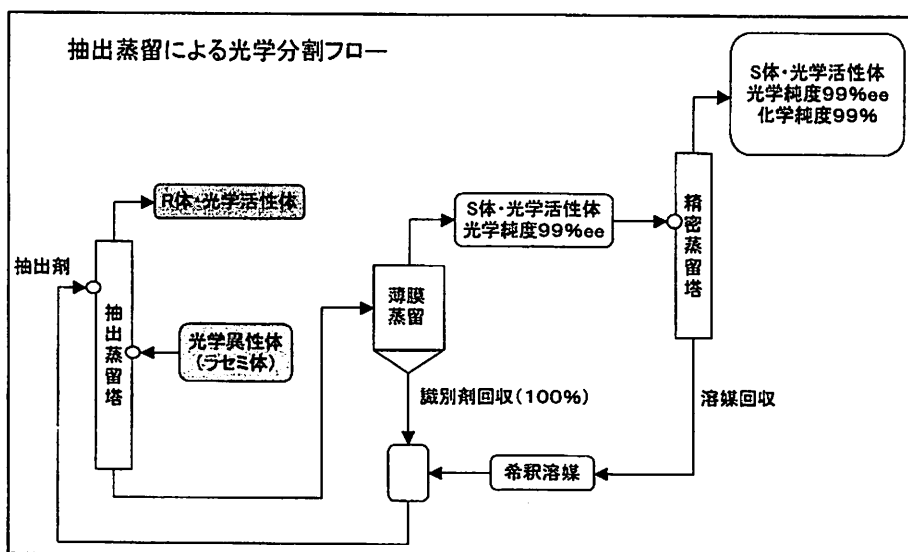
34, Aza Takayama, Onahama, Iwaki-city, Fukushima, 971-8101, Japan

Abstracts; We have established the new industrialized isolation technique of the stereoisomeric enantiomers by the distillation of the racemic mixtures, which were utilized by the faculty of chiral discrimination of clathrate compound. We succeeded to obtain (S)-Epichlorohydrin and Methyl (R)-2-Chloropropionate of >99% ee optical purity and of >99% chemical purity from racemic mixtures of Epichlorohydrin and Methyl 2-Chloropropionate. And, using process parameters gotten by our distillation experiments, we developed the process simulation program of the optical resolution by this distillation technique. Now we can estimate the cost and properties of the optical resolution by industrial scale distillation plant, easily and rapidly.

医薬品を中心に年々重要性を増している光学活性体を製造する方法には光学分割法、キラルプール法、酵素法、不斉合成法などがある。我々は今までにない抽出蒸留により光学活性体を製造する新しい工業的技術を開発した。本検討は識別剤の分子認識能力を利用するもので、抽出蒸留により光学異性体（ラセミ体）を分割する工業的技術である。光学異性体を識別する物質として2, 6-ジオクチル-3-トリフルオロアセチル-β-シクロデキストリン（CD）を用い、光学異性体はエピクロロヒドリンおよび2-クロロプロピオン酸メチルを分割対象として工業規模の設備で検討した。

1. 開発プロセスの概要

本検討では一般的な抽出蒸留技術を利用している。つまり、溶剤に溶解させたCDを識別剤として蒸



留塔塔頂よりフィードし、光学分割対象のラセミ体を蒸留塔中段よりフィードすることで、蒸留塔内において接触させ、R体またはS体の一方のみを包接させることによって揮発度差を生じさせて分割する方法である。

2. 実証設備による実証結果

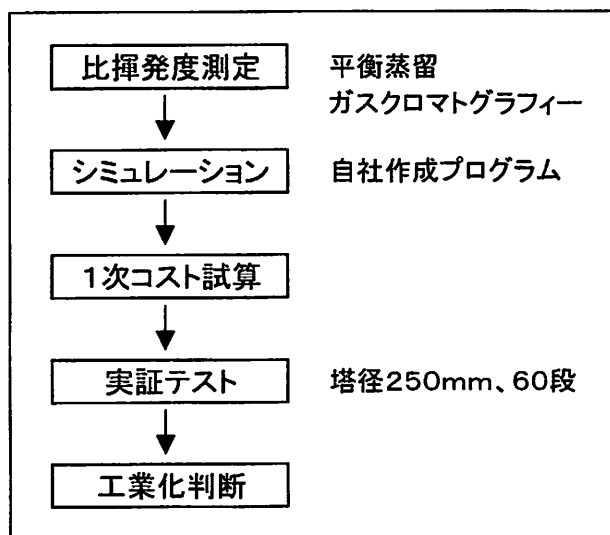
実機スケール（蒸留塔径 250mm、60 段）でエピクロロヒドリンを分割した結果、抽出蒸留ボトム液に CD に包接された S-エピクロロヒドリンを 99.5%ee で得ることに成功した。次に薄膜蒸留により包接された S-エピクロロヒドリンを脱着し、精密蒸留することで化学純度 99.7%、光学純度 99.5%ee のサンプル製造に成功した。また、2-クロロプロピオン酸メチルでは抽出蒸留塔塔頂より R 体を光学純度 99%ee 以上で分離することにも成功している。

3. シミュレーションプログラムの開発

本検討では製造プロセス開発時間短縮のため、分割を対象とする光学異性体の性状と装置の条件等から設備の分割能力が計算できる蒸留シミュレーションプログラムも同時に開発した。対象とする光学異性体の比揮発度を測定し、操業条件をインプットすれば、対象とするラセミ体からの分割の状態、コスト等が計算で簡単に予測できる。

4. 実証技術の特徴

① 本技術の特徴は、実機製造までの検討時間が短いことからプロセス開発コストを安価にできることである。



蒸留が可能であれば適用可能であり、第1段階として、平衡蒸留、若しくはガスクロマトグラフィーにより求められる比揮発度測定により分割可否判断ができる。第2段階として、分割の可能性があれば弊社開発のシミュレーションプログラムによってコストを推算し、短時間で経済性まで把握できる。更に、要求に合えば塔径 250mm、60 段の実証設備による実験により最終（工業化）判断まで可能である。

② 設備的に簡単な連続プロセスであるため、安定運転が可能で、識別剤、溶剤を循環使用できるため、工業規模の製造コストも安くできる。

5. 今後の計画

包接化合物のホスト・ゲストの関係を持つ分子は他にも種々の組み合わせが知られており、非常に広い範囲に応用できると期待している。識別剤をうまく選定すれば、光学分割のみならず、分離し難い混合物の中から、特定の物質のみを狙って分離することにも応用できる技術である。現在は応用できる光学異性体及び分離対象混合物の探索中である。

BF₃・モレキュラーシーブス混合触媒系を用いたスチレン誘導体の実用的なカルボニル-エン反応の開発

(三共株式会社 製薬技術研究所)

○岡地 隆弘、藤本 克彦

Practical Promotion System for Carbonyl-Ene Reactions of Styrenes with Paraformaldehyde – The Combined Use of Boron Trifluoride and Molecular Sieves

Takahiro Okachi,* Katsuhiko Fujimoto

Process Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

1-12-1, Shinomiya Hiratsuka Kanagawa, 254-8560, Japan

Abstract: A combined system of boron trifluoride and molecular sieves is an efficient promoter for the carbonyl-ene reaction of α -methylstyrenes with paraformaldehyde. The coexistence of BF₃·OEt₂ and molecular sieves 4A is essential for obtaining high yields of ene products. We investigated the role of molecular sieves by using X and Y-type zeolites containing different amounts of basic sites, and found that the BF₃-promoted carbonyl-ene reaction was significantly influenced by the number of basic sites on zeolites. These results suggest that molecular sieves function as a proton-scavenger (i.e. solid base) in this reaction system. In addition, the function of molecular sieves as solid base was evaluated in more detail based on powder X-ray analysis of the solids.

ルイス酸を用いるカルボニル-エン反応はホモアリルアルコールの合成手法として有用であるが、酸に不安定な α -メチルスチレン誘導体を基質とするカルボニル-エン反応は一般に困難である。これは、生成物であるホモアリルアルコールとルイス酸から反応系中で生成する活性なプロトンが副反応を促進することによる¹⁾。本発表では安価で入手容易なトリフルオロボラン錯化合物 (BF₃・OEt₂) およびモレキュラーシーブス (MS) 存在下、カルボニル-エン反応が円滑に進行することを見出し、ホモアリルアルコールの簡便な合成法を確立したのでその結果について報告する²⁾。また、モレキュラーシーブスの役割についても、粉末 X 線回折により解析した結果に基づいて議論する。

種々の酸を用いてカルボニル-エン反応を検討した結果、BF₃・OEt₂ と MS 4A 共存下、3,4-ジクロロ- α -メチルスチレンとパラホルムアルデヒド [(HCHO)_n] とのカルボニル-エン反応が円滑に進行することが明らかとなった。本反応には反応促進剤である BF₃・OEt₂ と MS が必須であり、BF₃・OEt₂ を単独で用いると反応は複雑になる。また、MS 単独では反応は進行しない。

次に、本反応の適用範囲を明らかにするために、種々の α -メチルスチレン誘導体を用いてカルボニル-エン反応を試みた (Table 1)。その結果、電子供与性の置換基をベンゼン環上に有する基質を用いた場合、反応が複雑となるが、無置換または電子吸引性置換基を有する基質では比較的良好に反応が進行した。

Table 1. BF_3 -Promoted Carbonyl-Ene Reactions in the Presence of Molecular Sieves

Entry	R ₁	R ₂	Conditions ^{a)}	Yield (%) ^{b)}
1	F	F	A	72
2	H	F	A	59
3	Cl	Cl	A	72
4	H	H	B	41
5	H	Me	B	trace ^{c)}

a) A: MS 4A 1 weight equivalent with respect to the starting material (weight equiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 1.2 eq, $(\text{HCHO})_n$ 1.0 eq; B: MS 4A 3 weight equiv., $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 1.0 eq, $(\text{HCHO})_n$ 1.0 eq. b) Determined by ^1H NMR using chloroacetone as the internal standard. c) Polymeric products were formed as by-products.

また、塩基点量の異なる MS (X-MS, Y-MS) を用いて本反応を検討したところ、反応は MS の塩基点量に大きく影響を受けることが判明した。この結果は MS が活性プロトンの捕捉剤 (固体塩基) として機能していることを強く示唆している (Fig. 1)。さらに、塩基点量のことなる MS と酸との相互作用を解析することで MS の固体塩基性を検証した。すなわち、酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて MS を処理し、その処理前後の結晶構造の変化を粉末 X 線回折により解析した。その結果、塩基点量の多い MS の X 線回折パターンには大きな変化が確認されたが、塩基点量の少ない MS のそれは小さく、また、常温・減圧処理で容易にその X 線回折パターンが回復する現象も確認された。この結果は MS が固体塩基として機能しているというメカニズムを支持している。

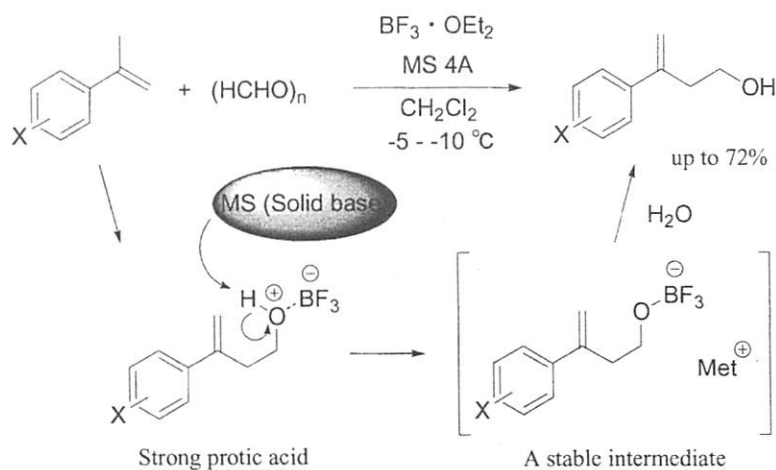


Figure 1. Proposed Function of Molecular Sieves

References: 1) Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p 527. 2) Okachi, T.; Fujimoto, K.; Onaka, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1667.

キラル相間移動触媒を用いたニトロアルカンの不飽和マロン酸エステルへの
不斉マイケル付加反応の開発と応用

(京都大学大学院 理学研究科)
○藤岡真悟・大井貴史・丸岡啓二

Asymmetric Michael Addition of Nitroalkanes to Alkylidenemalonates by
the Phase-Transfer Catalysis of Chiral Quaternary Ammonium Salts

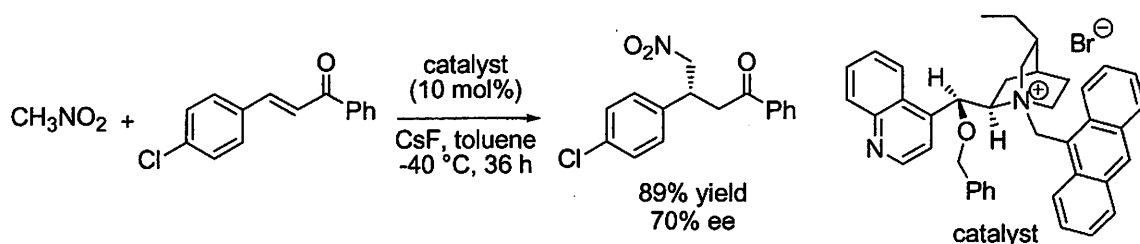
Shingo Fujioka,* Takashi Ooi, Keiji Maruoka

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University,
Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan

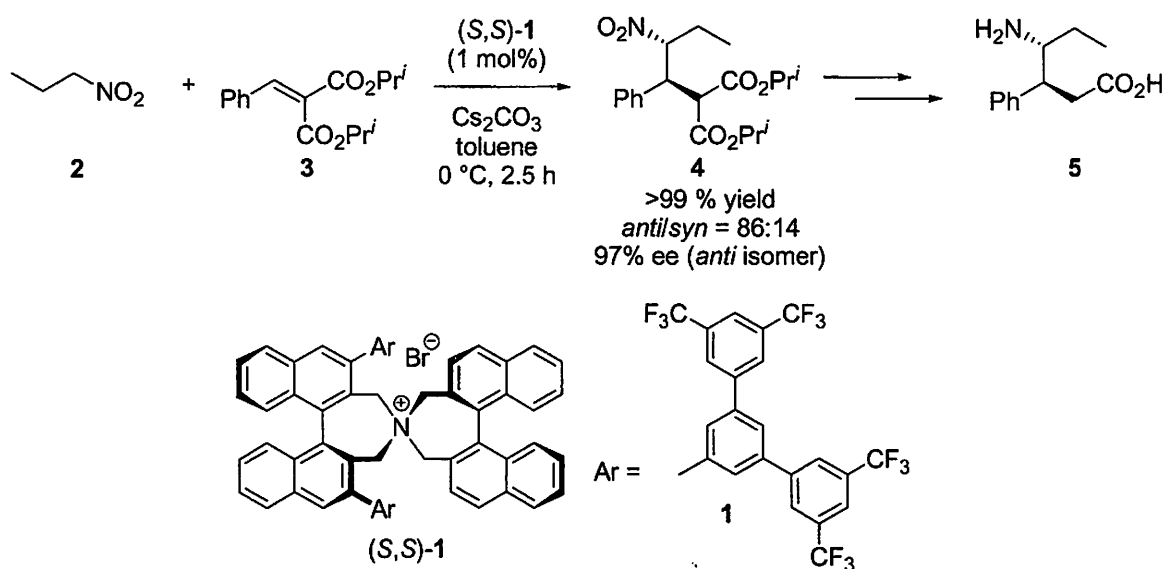
Highly enantioselective conjugate addition of nitroalkanes to alkylidenemalonates has been accomplished for the first time by the utilization of efficient phase-transfer catalysis of *N*-spiro C_2 -symmetric chiral quaternary ammonium bromide **1**. For instance, simple mixing of nitropropane (**2**), diisopropyl benzylidenemalonate (**3**), Cs_2CO_3 (1 equiv) and (*S,S*)-**1** (1 mol%) in toluene at 0 °C for 2.5 h gave rise to the desired conjugate addition product **4** quantitatively (*anti/syn* = 86:14) with 97% ee (*anti* isomer). The general applicability of this procedure has been demonstrated with other representative alkylidenemalonates and nitroalkanes. Since **4** can be readily transformed into the corresponding γ -amino acid **5** without loss of diastereo- and enantioselectivity, the present method provides a new and practical access to various optically active γ -amino acid derivatives.

1. ニトロアルカンの α,β -不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加反応は、炭素-炭素結合形成と同時に種々の官能基に変換可能なニトロ基を導入できるため有機合成化学的に極めて有用である。そのため、不斉触媒化が重要な課題となっているが、その報告例は非常に限られている。代表的なものとしては、光学活性金属触媒あるいは L-プロリンなどの有機触媒を用いた系が挙げられるが、いずれも適用範囲が限られていることに加え、触媒活性が低く、十分な収率、不斉収率の獲得には至っていない。

一方、相間移動触媒を用いた反応は、温和な条件下で行うことが可能なため、実験操作が簡便であるなど数々の合成化学的利点を有する。また、金属を使用しないにも関わらず高い活性が期待できるため、環境調和型の反応システムとしても注目されている。最近 Corey らが、シンコナアルカロイド誘導体を用いた相間移動条件下でのニトロメタンのカルボン誘導体への不斉マイケル付加反応を報告しているが、その一般性は明らかにされておらず、反応性、選択性ともに不十分な結果にとどまっている。¹



このような状況で我々は、独自にデザインした光学活性四級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いた、ニトロアルカンの不斉マイケル付加反応の開発に着手した。その結果、光学活性四級アンモニウム塩 (S,S)-1² を触媒として用いることで、ニトロアルカンの不飽和マロン酸エステル 3 への不斉マイケル付加反応が相間移動条件下、高収率、高立体選択的に進行することを見出した。同時に、得られた付加体 4 が、相当する γ -アミノ酸 5 へと効率的に変換可能であることを明らかにしたので、一連の研究について詳細に報告する。



2. 不飽和マロン酸エステル 3 (0.2 mmol) と光学活性四級アンモニウム塩 (S,S)-1 (1 mol%) のトルエン溶液 (4 mL) に炭酸セシウム (0.2 mmol) を加えた後、0 °C でニトロプロパン 2 (1 mmol) を滴下し、2.5 時間激しく攪拌した。通常の後処理と精製の後、相当する γ -ニトロマロン酸エステル 4 がジアステレオマー混合物 (anti/syn = 86:14) として定量的に得られ、主生成物の光学収率は 97% ee であった。

Reference

- (1) Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4257.
- (2) Ooi, T.; Taniguchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4542.

新規多機能型有機触媒を用いた nitroolefin への不斉 Michael 付加反応

(京大院・薬) ○帆足保孝、古川富博、沖野友孝、竹本佳司

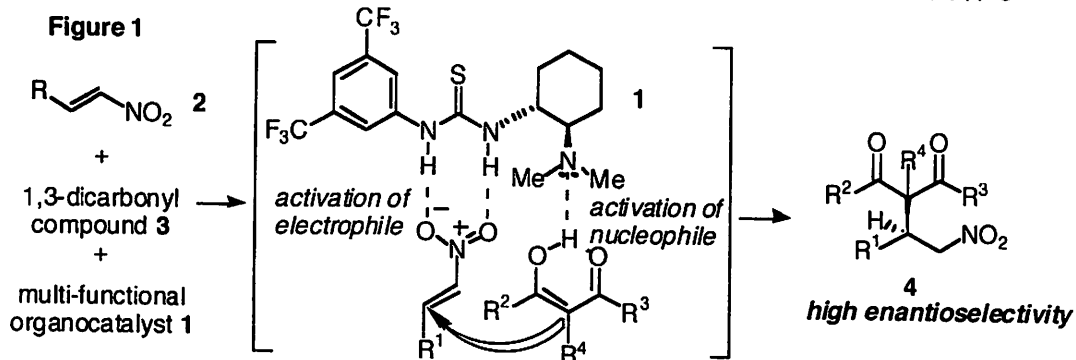
Enantioselective Michael Addition to nitroolefins catalyzed by novel Multi-functional organocatalysts

Yasutaka Hoashi,* Tomihiro Furukawa, Tomotaka Okino, Yoshiji Takemoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Abstract: From the viewpoint of the environmentally benign nature, safety, and cost of the reaction process, metal-free organocatalysts recently attracted much attention to organic chemists and are intensively studied. However there are a few reactions catalyzed by urea derivatives as acid catalysts due to their weak activity. We found that thiourea-catalysts with additional basic group, which can activate both of electrophile and nucleophile, catalyzed Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins with high enantioselectivity.

これまで数々の高収率、高立体選択的な触媒反応系が開発されたが、その多くは希少金属や有害金属を触媒とするものであり、反応プロセス自体の環境調和性、安全性、経済性を考えると好ましいとは言えない。この問題の解決策の一つとして、有機触媒に注目が集まっている。有機触媒の中でも、ウレア誘導体は、ルイス酸様の活性を示すことから高度に発展した金属ルイス酸触媒の知見を活かすことも可能であり、今後大きな発展が期待できる。しかしながら、水素結合による求電子種の活性化は金属ルイス酸によるものに比べ弱いものであり、実際、ウレア誘導体を触媒として用いた反応例は数少ないものとなっている。そこで、触媒の活性を高めるため、求核種を活性化する官能基を同一分子内に組み込むこととし、求核種を活性化する官能基としてジメチルアミノ基を持つキラルな多機能型チオウレア誘導体を合成した。我々は、この触媒を用い nitroolefin に対する対称なマロ



ン酸ジエステルの不斉 Michael 付加反応に成功しており¹、今回はプロキラルな 1,3-ジカルボニル化合物を用い nitroolefin に対する不斉 Michael 付加反応を検討した (Figure 1)。

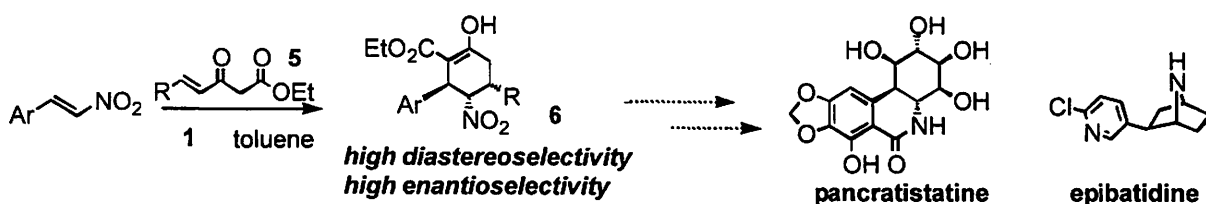
Table 1

entry	ketoester	yield (%)	de (%)	ee (%) major	entry	ketoester	yield (%)	de (%)	ee (%) major
1		91	11	89	4		93	92	85
2		89	55	91	5		97	90	90
3		96	85	93	6		94	86	81

プロキラルな 1,3-ジカルボニル化合物を求核剤に用いた場合、連続した不斉中心を持つ Michael 付加体 **4** が得られる (Table 1)。 α 位に置換基を持たない非対称な 1,3-ジカルボニル化合物では、求核剤側の不斉点において容易に異性化するため、ジアステレオ選択性の制御はできないが、高エナンチオ選択的に反応は進行した (entry 1)。次に α 位に置換基を持つ種々の 1,3-ジカルボニル化合物について検討したところ、非環状の 1,3-ジカルボニル化合物においては低いジアステレオ選択性となったが (entry 2)、環状の 1,3-ジカルボニル化合物において、高ジアステレオ選択的に目的成績体 **4** が得られた (entries 3-6)。

続いて、種々の不飽和な 1,3-ジカルボニル化合物 **5** を用いて、タンデム反応を検討したところ、天然物へと誘導可能な環状化合物 **6** を高い選択性で得ることに成功した (Scheme 1)。

Scheme 1



参考文献

(1) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.

ピリミジン誘導体の工業化研究 / クロルピリミジンの置換反応における特異な *N, O*-選択性

(藤沢薬品工業(株) 合成技術研究所)

○福田直弘、岡本工、橋本典夫、五島俊介、加々良耕二

**Process Development of Pyrimidine Derivatives: Unique *N, O*-Selectivity in Substitution
Reaction of 4-Chloropyrimidine**

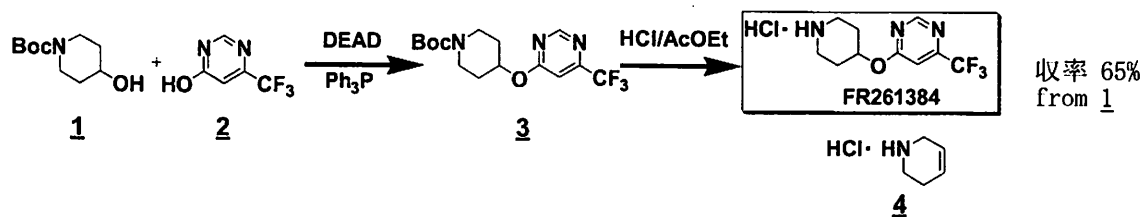
Naohiro Fukuda,* Takumi Okamoto, Norio Hashimoto, Shunsuke Goto, Kooji Kagara

Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

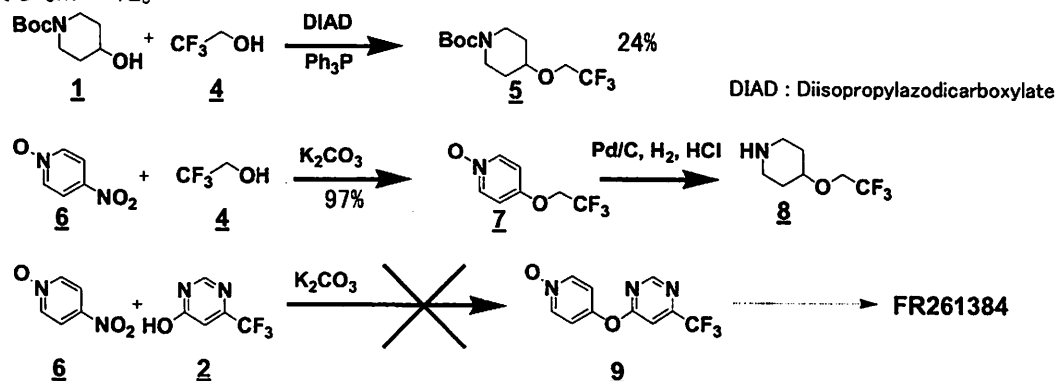
1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

Abstract: FR261384 is an intermediate of certain API. Scalable route to FR261384 is described in which many scale-up issues were overcome to provide efficient, cost effective, “green” route. The developed process has been run on a multikilogram scale successfully. In this process development, we have found the unique chemoselective substitution reaction of 4-chloropyrimidine with various substrates.

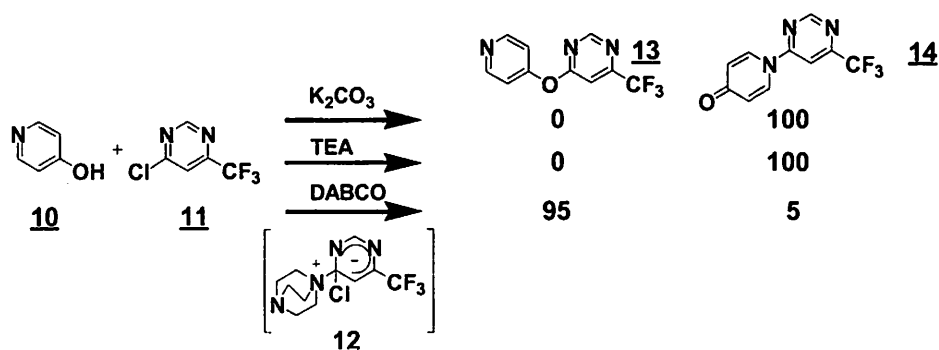
FR261384 は原薬合成のための重要中間体である。本化合物のメディシナル合成法は *N*-Boc ピペリジノール **1** を出発原料とし、4-トリフルオロメチルピリミジン **2** との光延反応、その後、脱 Boc 化反応によって得られる。しかし本ルートでは、1) 多量に生成する反応後試剤 (DEAD の還元体、 Ph_3PO) の除去工程の導入 2) 光延反応において副生する除去困難なトリフルオロメチルピリミジン **4** の混入等の問題点があった。



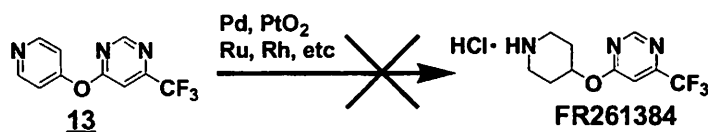
以前の検討では、トリフルオロエタノール **4** を用いた場合、光延反応は低収率であった。しかし、2-トリフルオロメチルピリジン **6** との置換反応は良好に進行し、ピリジンエーテル **7** を与えており、続く核還元によって容易にピペリジンエーテル **8** を得ることができている。しかし、この反応を 4-トリフルオロメチルピリミジン **2** に用いるとエーテル体 **9** は全く生成しなかった。



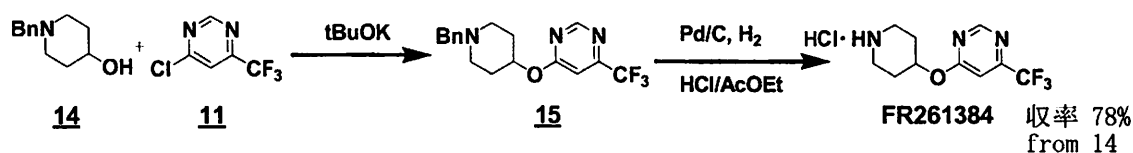
次に4-ヒドロキシピリジン **10** と4-クロロピリジン **11** との反応を検討した。その結果、用いる塩基によって、*N*および*O*-アルキル化の選択性が大きく異なることが明らかとなった。炭酸カリウム、三エチルアミンを用いた場合はピリジン環の窒素原子において置換反応が進行し、**14** が選択的に得られ、DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane)を用いた場合は水酸基が求核攻撃し、**13** が選択的に得られた。これらの反応機構を考察すべく検討を行なった結果、DABCO がまず4-クロロピリジン **11** に求核攻撃し、Meisenheimer complex **12** を形成しているために、通常とは異なる選択性を発現していることが確認された。さらに、4-クロロピリジンとの反応性、選択性を調べるために、様々な基質(アルコール類、フェノール類)、塩基を用いて検討し、基質の酸性度が重要な役割を担っていることが明らかとなった。



得られた **13** のピリジン環の核還元を種々検討したが、エーテル結合の開裂等のため、目的物を得ることはできなかった。



さらに検討を行ない、最終的には **1** よりも安価な *N*-Bn ピペリジン **14** を出発原料にすることで、効率よく、環境負荷が小さく、また除去困難な不純物 **4** 等が混入しない下記の合成ルートを確認した。



本ルートによるスケールアップ製造を行い、FR261384 を 28 kg 得ている。また、新合成法と従来のメディシナル合成法での E-factor はそれぞれ 40、83 である。

β -3 アゴニスト FR249233 の工業化研究

(藤沢薬品工業(株) 合成技術研究所)

○溝端祥二、木下昇、家田成、加々良耕二

Process Development of FR249233: A Novel β -3 Agonist

Shoji Mizobata,* Noboru Kinoshita, Shigeru Ieda, Koji Kagara

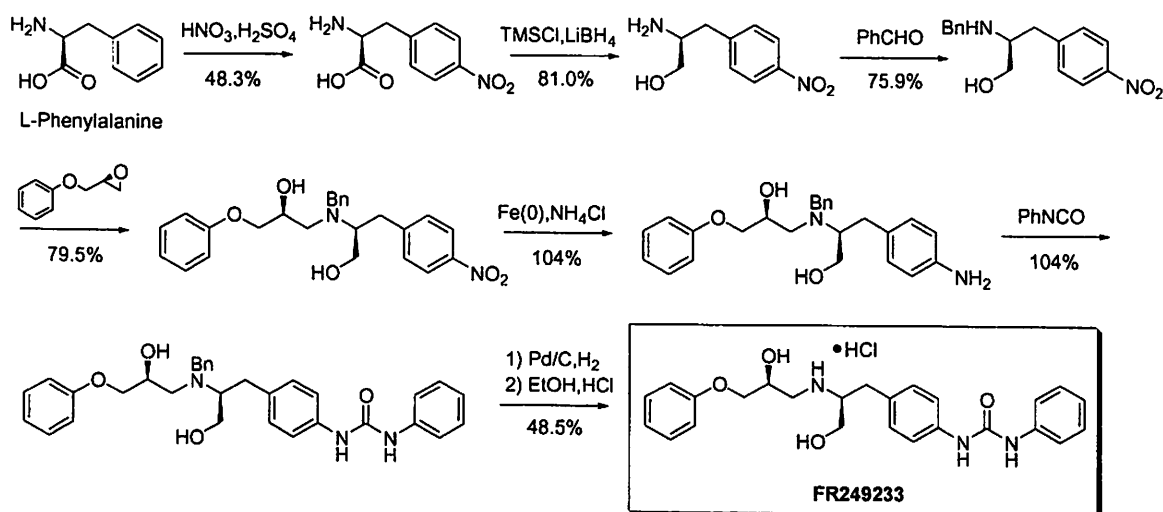
Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

Abstract: Process development of a novel β -3 agonist FR249233 is described. Original process has been suffered from some hazardous factors and tedious work-up. We ensured safety of the nitration by ARC etc., and controlled disgusting by-products with a chromatography-free process in a reasonably good yield.

脂肪組織に存在する β -3 受容体は、脂肪分解や熱産生に関与しており、この選択的作動薬を肥満や糖尿病、さらに糖尿病合併症の治療薬として利用する研究がなされている。我々は、この新たな作用機序に基づく新薬候補品として FR249233 を見出し、工業化可能な合成法の開発を行った。

本化合物のオリジナル合成法は、L-Phenylalanine を出発原料とし、アミノアルコールと光学活性グリシドール誘導体から得られるエポキシドとのカップリング反応を鍵反応とするものであるが、1) 芳香族ニトロ化反応における潜在的な危険性、2) LiBH_4 によるアミノ酸の還元反応、3) $\text{Fe}(0)$ による Chemoselective な還元反応、4) シリカゲルカラム精製など、大量合成には多くの問題を含んでいた。

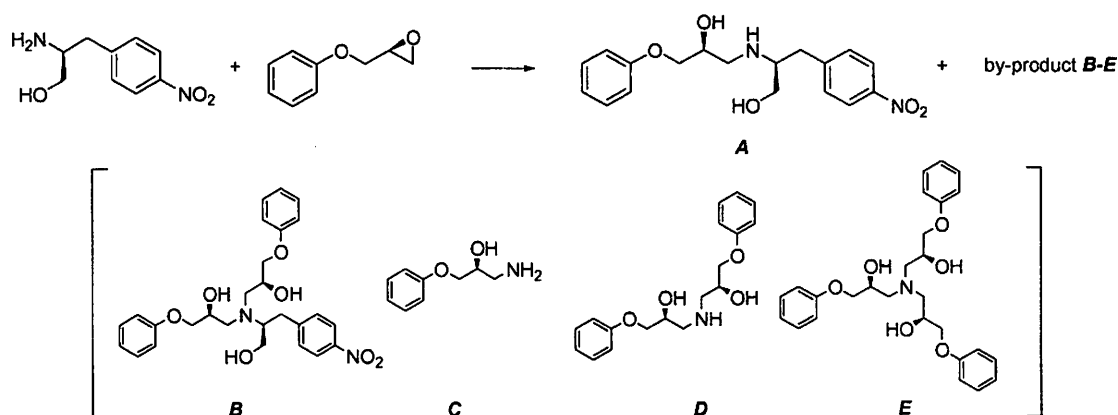
Original Process for FR249233

ニトロ化反応の危険性評価

ニトロ化反応における工業的合成法は、1834年に Mitscherich が発見した硝酸単独、又は硫酸と併用して行うものがその起源であり、現在でも唯一の実用的な合成法として広く採用されている。しかしながらこの方法は、大量の強酸を用いる為、操作上の危険・耐酸設備・発熱制御などの避けて通れない技術的な課題を抱えている。今回、この反応の発熱挙動(溶解熱:91kJ/mol、反応熱:173kJ/mol)を ARC およびオートメートによって評価し、より安全なプロセス設計を行った。

合成検討

Fe(0)還元を回避する為、保護基の変更を検討したところ、Boc 保護した中間体が良好な結晶性を示し、シリカゲルカラム精製の回避が可能であることが分かった。しかしながら、Boc 保護したアミノアルコールとエポキシドは反応が全く進行せず、また無保護条件下では、不純物 B-E の生成により収率が 30% 以下に低下してしまった。不純物 C-E の生成原因を追究した結果、この副反応には前工程処理で残留した pyroborate(ホウ砂)が関与していることがわかり、この混入を回避することで 73%の収率で目的物を得ることが可能となった。最終的には、中間体の安定性や物性的観点から、A の Boc 化を行ない Pd/C 還元、ウレア化、脱 Boc 化を行うことで、高収率・高品質な FR249233 を得ることに成功している。



以上、危険性評価による安全なプロセス設計や不純物の生成メカニズムと抑制法検討詳細などについて報告する。

不純物としての異性体を副生させないアルキンのヒドロシリル化反応の開発

(北大触セ・SORST)

○鮑 峰玉、高 国華、小笠原正道、高橋 保

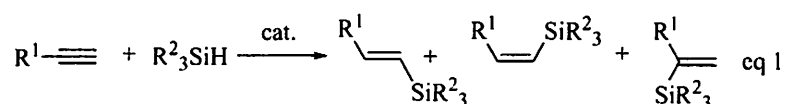
Development of Hydrosilation of Alkynes without Formation of Isomers as Impurities

Fengyu Bao,* Guohua Gao, Masamichi Ogasawara and Tamotsu Takahashi

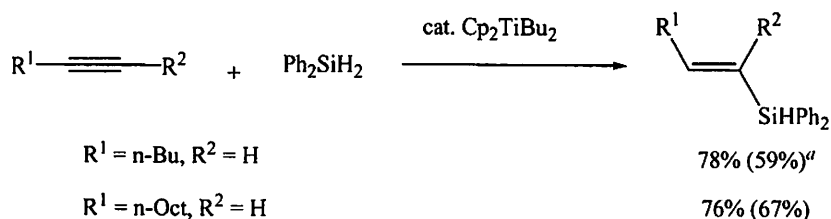
Catalysis Research Center and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,
SORST, Japan Science and Technology Corporation (JST), Sapporo 060, Japan

Abstract: Late transition metals catalyzed hydrosilation of alkynes usually affords a mixture of three isomeric vinylsilanes, thus their utility has been limited. We developed a novel catalytic hydrosilation of alkynes using titanocene complex which gave a single isomer. Both internal and terminal alkynes could be used for this reaction

Hydrosilation of alkynes provides an efficient direct method for preparation of alkenylsilanes which are very useful building blocks in organic synthesis. However the key or the problem is how to control its regio and stereoselectivity. Late transition metals catalyzed hydrosilation of alkynes usually affords a mixture of three isomeric vinylsilanes¹(eq 1). The utility have been very limited, since the separation of these isomers is very difficult.



On the other hand, early transition metals display improved regio and stereoselectivity. In 1991, our group reported a highly regioselective zirconium-catalyzed hydrosilation of alkenes², however group 4 metal (except Lewis acid-catalyzed trans-hydrosilation of alkynes using MCl_4 ($\text{M} = \text{Ti}, \text{Zr}$, and Hf))³ catalyzed hydrosilation of alkynes remained to be studied. In this presentation, we would like to report a novel catalytic hydrosilation of alkynes using titanocene complex which gives a single isomer..

^aGC yields. Isolated yields are given in parenthesis.

. A typical reaction was carried out as follows: To a solution of Cp_2TiCl_2 (0.20 mmol, 50mg)

and THF (5 ml) was added 2 equiv. of *n*-BuLi (1.60 mol/l, 0.25 ml, 0.40mmol) at -78 °C. The solution was stirred for 1 h at -78 °C. Then diphenylsilane (1.1mmol, 0.20ml) and 5-decyne (1.0 mmol, 0.18 ml) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h. Only E-isomer of hydrosilation product was obtained as a single product. This indicates that the reaction proceeded in a regioselective syn-addition manner. In order to investigate on this novel reaction, various silanes and substrates were used. The results are shown in the table.

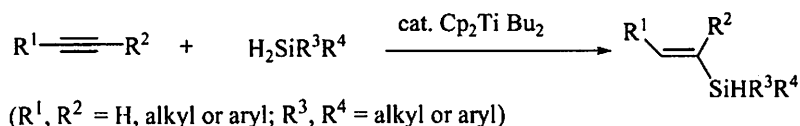


Table 1 Hydrosilylation of different alkynes giving vinylsilanes ^a

Alkyne	silane	Products	Yield(%) ^b
$n\text{-Pr} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} n\text{-Pr}$	Ph_2SiH_2	$n\text{-Pr} \text{---} \text{C} = \text{C} \begin{matrix} n\text{-Pr} \\ \text{SiHPh}_2 \end{matrix}$	87(70)
$n\text{-Pr} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} n\text{-Pr}$	MePhSiH_2	$n\text{-Pr} \text{---} \text{C} = \text{C} \begin{matrix} n\text{-Pr} \\ \text{SiHPhMe} \end{matrix}$	97(66)
$\text{TMS} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Me}$	MePhSiH_2	$\text{TMS} \text{---} \text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{SiHPhMe} \end{matrix}$	82(54)
$\text{TMS} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Me}$	PhSiH_3	$\text{TMS} \text{---} \text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{SiHPh}_2 \end{matrix}$	68(44)
$n\text{-Oct} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{H}$	PhSiH_3	$(n\text{-Oct} \text{---} \text{C} = \text{C})_2 \text{SiHPh}$	52(31)

^a Cp_2TiCl_2 : 0.20 eq., *n*-BuLi: 0.40eq., Ph_2SiH_2 : 1.1 eq., alkyne: 1.0 eq. ^bGC yields. Isolated yields are given in parentheses.

In summary, we developed a novel catalytic hydrosilation reaction of alkynes using the titanocene derivative as a catalyst. The reaction proceeded with excellent regioselectivity and stereoselectivity.

Reference:

- 1) (a) Ojima, I. In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; John Wiley: Chichester, 1989; p 1479. (b) Hiyama, T.; Kusumoto, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, p 763.
- 2) Takahashi, T.; Hasegawa, M.; Suzuki, N.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Fanwick, P. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8564.
- 3) (a) Asao, N.; Sudo, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7654. (b) Sudo, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2494. (c) Sudo, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8919.

量論的なアセン類合成法の触媒プロセスへの展開

(北大触セ・SORST)

○黄 文迎、周 欣、菅野研一郎、高橋 保

Development of Catalytic Process from Stoichiometric Way for Preparation of Acene

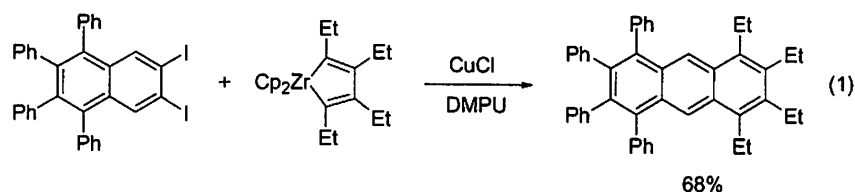
Wenying Huang,* Xin Zhou, Ken-ichiro Kanno and Tamotsu Takahashi

Catalysis Research Center and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido

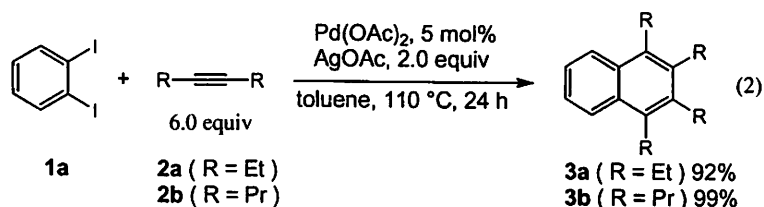
University and SORST, Science and Technology Corporation (JST), Kita-ku, Sapporo 001-0021

Abstract: An efficient catalytic aromatic ring extension method from *o*-dihaloarenes was found. This palladium-catalyzed reaction of *o*-dihaloarenes with alkynes starts from readily accessible *o*-dihaloarenes, and produces naphthalenes or anthracenes in good to excellent yields. The novel multi-substituted polyacenes, which have their promising applications in material science, can be constructed by this synthetic method.

Straightforward aromatic ring extension methods to construct substituted polyacenes have received considerable attention in organic synthesis due to the increasing potential application of polyacenes in material science.¹ We have recently reported two methods via zirconacyclopentadienes. One is homologation of linear polycyclic compounds.^{2a} The other is a coupling reaction of diiodoarenes with zirconacyclopentadienes in the presence of CuCl (eq (1)).^{2b, c} For the latter reaction, we expected the development of catalytic reaction is very attractive. Here we would like to report our recent result for aromatic ring extension reaction from dihaloarenes.



After trying many transition metals and using various additives, palladium catalyzed reaction was found finally as shown in eq (2). The *o*-diiodobenzene reacted with alkynes in the presence of a catalytic amount of Pd(OAc)₂ with 2 equiv of AgOAc to give **3** in excellent yields. There is no report for the catalytic aromatic ring extension from *o*-dihaloarenes, to our best knowledge, although some catalytic reactions using mono- or difunctionalized benzene have been known.



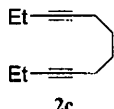
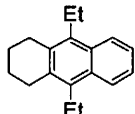
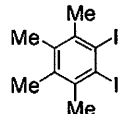
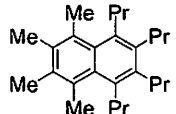
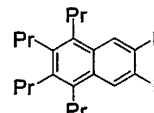
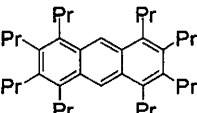
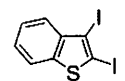
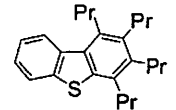
A representative procedure is as follows: To a solution of *o*-diiodobenzene **1a** (1 mmol), Pd(OAc)₂ (5

mol%) and AgOAc (2 mmol) in toluene (6 ml) was added. 3-hexyne **2a** (6 mmol) at room temperature. After stirring the mixture for 6 h at 110 °C, 1,2,3,4-tetraethyl-naphthalene **3a** was formed in 92% yield along with 16% hexaethylbenzene as determined by GC analysis.

It is worth noting that a silver salt plays an important role in this reaction. In the absence of the salt, this reaction could not proceed at any reaction temperature. If the amount of AgOAc was less than 2.0 equiv, the starting material **1a** could not be consumed completely, and the yield of **3b** was relatively low. We also changed the additive to other silver reagents, such as Ag₂CO₃, Ag₃PO₄ and AgNO₃, and found these silver salts gave lower yields compared with AgOAc under the same conditions. Other bases such as K₂CO₃, Cs₂CO₃ and triethylamine also gave very low yields of **3b**.

To investigate the scope of this reaction, several kinds of alkynes and iodoarenes (**1b-d**) were used. These iodoarenes could be easily prepared from either direct iodination of aromatic compounds³ or our previously reported method via zirconacyclopentadiene.^{2a} Table 1 summarizes the results of the reactions of various *o*-diiodoarenes with alkynes catalyzed by Pd(OAc)₂ in the presence of AgOAc.

Table 1. Palladium-Catalyzed Ring Extension Reactions of Various *o*-Diiodoarenes with Alkynes^a

Entry	Iodoarene	Alkyne	Product	Yield/% ^a
1	1a			3c (83)
2		1b		3f 68 (42)
3		1c		3g 71 (62)
4		1d		3h (68)

^a GC or NMR yields. Isolated yields are given in parentheses.

In summary, we established a palladium-catalyzed ring extension reaction of *o*-diiodobenzene with alkynes (eq (2)). This result led our previous stoichiometric reaction to a catalytic one, and extended the methods to construct novel substituted polyacenes.

References:

- 1) M. D. Watson, A. Fethtenkötter, and K. Müllen, *Chem. Rev.*, **101**, 1267 (2001)
- 2) a) T. Takahashi, M. Kitamura, B. Shen, and K. Nakajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12876 (2000). b) T. Takahashi, R. Hara, Y. Nishihara, and M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 5154 (1996). c) T. Takahashi, Y. Li, P. Stepnicka, M. Kitamura, Y. Liu, K. Nakajima, and M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 576 (2002).
- 3) a) D. L. Mattern, *J. Org. Chem.*, **49**, 3051 (1984). b) H. Suzuki, *Org. Syn.*, **51**, 94 (1971).

Pd/C(en)触媒を用いる官能基選択的接触水素化反応への応用

(岐阜薬科大学 薬品化学教室) 佐治木弘尚、前川智弘、廣田耕作
(和光純薬工業 試薬研究所) ○大野桂二

Chemoselective Hydrogenation Using Pd/C(en) Catalyst

Hironao Sajiki, Keiji Oono,* Tomohiro Maegawa, Kosaku Hirota

Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-Higashi, Gifu, 502-8585

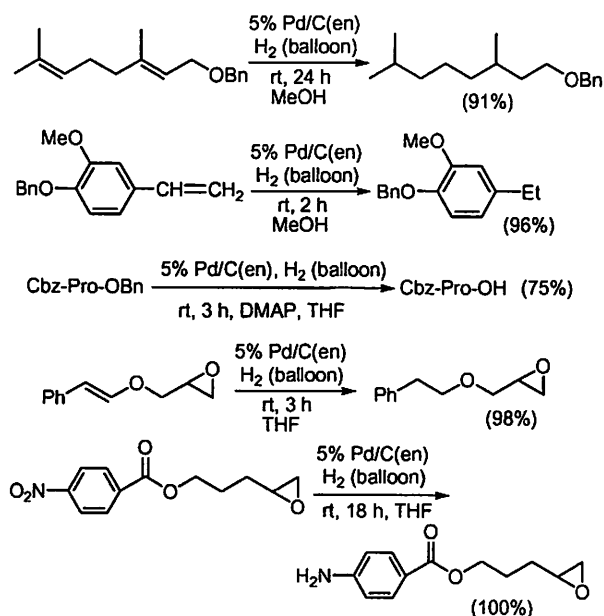
Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 1633 Matoba, Kawagoe, Saitama, 350-1101

Abstract: We have found that a Pd/C catalyst formed an isolable complex with the ethylenediamine (en) employed as catalytic poison, and its complex catalyst [Pd/C(en)] chemoselectively hydrogenated a variety of reducible functionalities distinguishing *O*-benzyl, *N*-Cbz and *O*-TBDMS protective groups, benzyl alcohols and epoxides.

パラジウム炭素(Pd/C)は、主として接触還元反応に用いられ、副反応が少なく、触媒の保存、取り扱い、反応後の回収、再利用が容易であるとともに、穏和な中性条件下様々な官能基を効率的に還元できるため、atom economy が極めて高い環境調和型触媒として広範に用いられている。しかし、Pd/C の持つ幅広い還元触媒能のために、官能基選択性や位置選択性を達成することは困難であった。

我々は、Pd/C を用いた接触還元系に、弱い触媒毒として知られる窒素性塩基を添加すると Pd/C の還元触媒能力が低下し、アルコールの保護基として繁用されるベンジル基の水素化分解が選択的に抑制されることを見いだした。¹⁾ 更にこの知見を拡大し、市販の Pd/C をエチレンジアミンで長時間処理することで、単離可能な官能基選択的 Pd/C-エチレンジアミン複合体触媒[Pd/C(en)]の調製に成功した。^{2a)}

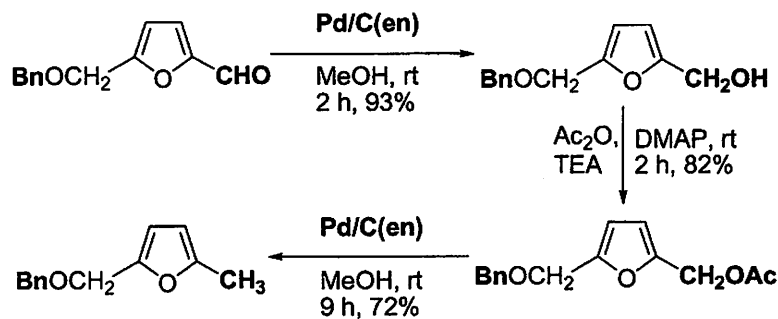
本触媒は不均一系触媒であるため、ほぼ中性条件下で接触還元を行うことができ、触媒を濾去して濾液を濃縮するだけで目的物が得られる点に加えて、数回の繰り返し使用に耐え、通常の Pd/C に見られる発火性を全く示さず、試薬瓶中での長期保存(少なくとも5年間以上)が可能となる点に特長がある。さらに、ベンジルーテルに対する還元活性が選択的に消失しているとともに、溶媒として THF やジオキサンの様な環状エーテル類を使用した場合には、*N*-Cbz 保護基の水素化分解やエポキシド基の還元的環開裂反応を抑制することも明らかとなった。すなわち脂肪族及び芳香族ベンジルーテル、*N*-Cbz 保



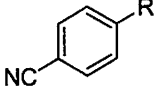
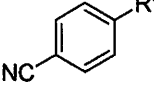
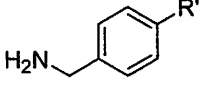
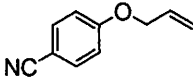
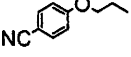
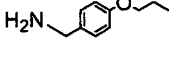
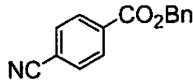
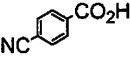
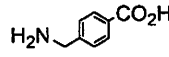
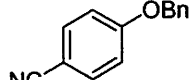
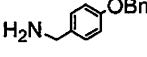
Scheme 1

護基、エポキシド基並びにシリルエーテル存在下での、オレフィン、アセチレン、ベンジルエステル、アジド基あるいはニトロ基の官能基選択的接触還元が達成できた。²⁾

今回、Pd/C(en)を複素環誘導体の官能基選択的接触還元に応用した。たとえば左図に示すようにフラン環に結合したベンジルエーテルを水素化分解せずに芳香属性アルデヒドをアルコールに更にこれをアセチル化することでメチル基まで選択的に還元できた。



一方、市販の Pd/C では容易に還元を受ける芳香族ニトリルを還元せずに、ベンジルエステル、ベンジルエーテル及びアリールエーテルを選択的に接触還元する手法の確立にも成功した。

	10% Pd/C or 5% Pd/C(en), H ₂ THF, rt, 24 h		or	
	5% Pd/C(en) 10% Pd/C	 96 0		 trace 82
	5% Pd/C(en) 10% Pd/C	 78 0		 — 66
	5% Pd/C(en) 10% Pd/C	 100 0		 0 75

【文献】

- a) H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3465 (1995). b) H. Sajiki, K. Y. Ong, *Tetrahedron*, **52**, 14507 (1996).
 c) H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 399 (1997). d) H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota,
Tetrahedron Lett., **39**, 7127 (1998). e) H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **54**, 13981 (1998). f) H. Sajiki,
 K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 320 (2003).
- a) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **63**, 7990 (1998). b) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J.*
Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 4043 (1998). c) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2200
 (2000). d) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **56**, 8433 (2000). e) K. Hattori, H. Sajiki, K.
 Hirota, *Tetrahedron*, **57**, 4817 (2001). f) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5711
 (2000). g) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **57**, 2109 (2001). h) 佐治木弘尚, *薬学雑誌*,
120, 1091 (2000). i) 佐治木弘尚、廣田耕作, *有機合成化学協会誌*, **59**, 109 (2001).

Benztryptophan 類の合成研究

(東邦大学薬学部)

○横山祐作、山口智之、佐藤正史、谷 正宣、村上泰興、奥野洋明

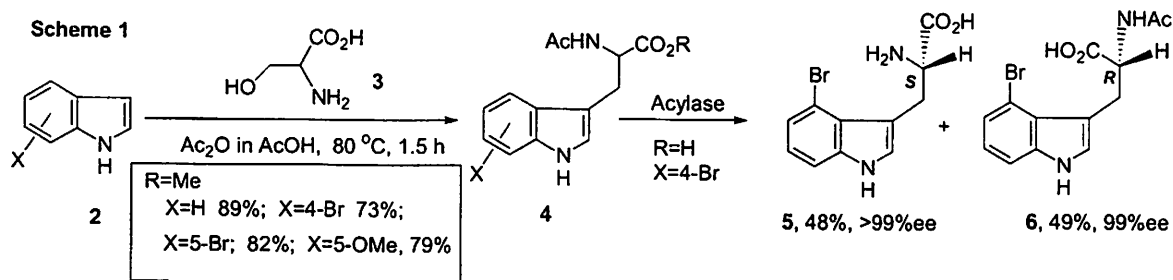
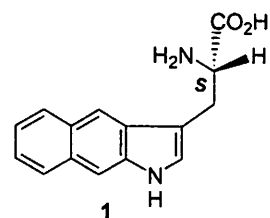
Synthetic Study of Benztryptophan Derivatives

Yuusaku Yokoyama,* Tomoyuki Yamaguchi, Masashi Sato, Masanobu Tani,
Yasuoki Murakami, Hiroaki Okuno

Abstract : The reaction of benz[*e*]-, benz[*f*]-, benz[*g*]indoles (**7a-c**) with *dl*-serine (**3**) in the presence of Ac₂O in AcOH at 50 - 60 °C gave the corresponding *dl*-*N*-acetylbenztryptophanes (**8a-c**) in 42 - 59% yield accompanied with 2,3-di-substituted derivatives (**9a, c**) as by-products. Kinetic resolution of **8a-c** by *Aspergillus* acylase gave corresponding optically pure benztryptophans (**S-11a-c**).

Introduction

Benz[*f*]tryptophan (**1**) は、最近インドール 2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 阻害活性を有する化合物として注目されており、その合成法もいくつか報告されている。¹ それらは、いずれも多段階合成であり満足出来るものではなかった。我々は、ベンゼン環に置換基を有するインドール (**2**) とセリン (**3**) から対応する *N*-Acetyltryptophan 誘導体 (**4**) を一行程で収率よく得る方法を見出した。² さらに、アシラーゼで光学分割することにより光学的に純粋な 4-Bromotryptophan (**5**) が得られることも見出した (Scheme 1)。今回我々は、この方法論を応用して、光学的に純粋な各種ベンズトリプトファン類の合成に成功したので報告する。



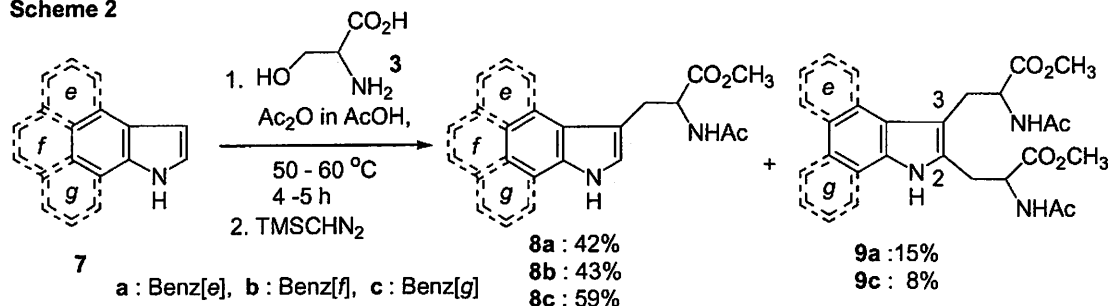
Results and Discussion

1) Benzindole 類とセリンとの反応

当初、インドール類との反応と同条件下を試みたところ、いずれも 30% 台の低収率であった。収率は、得られたカルボン酸 (*dl*-**10**) を TMSCHN₂ によりメチルエステル (**7**) として精製した後算出した。Benz[*f*]indole (**7b**) との反応では、原料回収もないため、低収率の原因はこの骨格自体が不安定であると考えられた。しかし、Benz[*e*]-あるいは Benz[*g*]indole (**7a, 7c**) の場合には、インドールとの反応時には全く得られなかった 2 位にもセリン (**3**) が反応した 2,3-ジ置換体 (**9a, 9c**) が同程度の収率で生成した。そこで、反応温度、時間あるいは試薬のモル数など反応条件を種々検討した結果、Benz[*e*]-あるいは Benz[*g*]tryptophan (**8a, 8c**) の収率を向上させると同時に、副生成物の生成を抑えることに成功

した (Scheme 2)。Benz[*f*]tryptophan (**8b**) に関しては、収率を向上させることには成功したが副生成物は全く得られなかった。

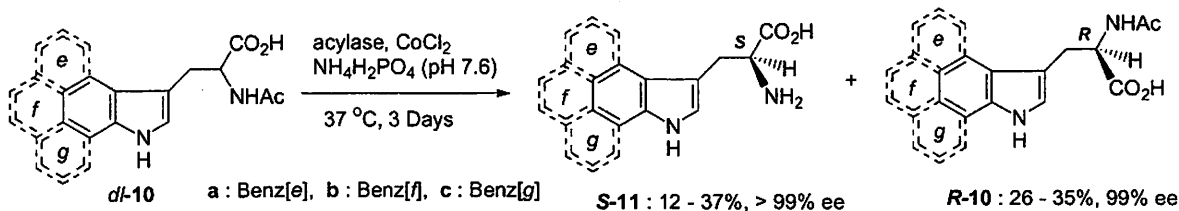
Scheme 2



2) アシラーゼによる光学分割

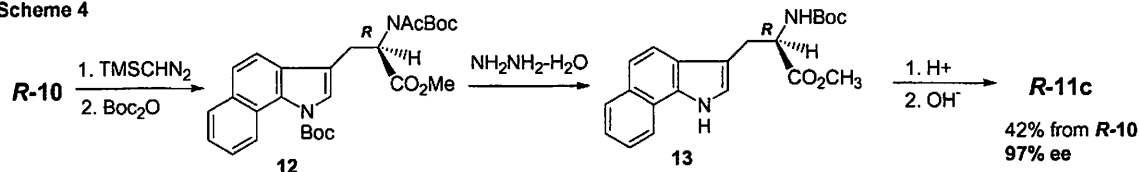
N-アセチル体 (*dl*-**10**) のアシラーゼによる光学分割は、いずれも予想通り進行し、光学的に純粋な Benztryptophan 類 (**S-11**) を得ることが出来た。また、回収された *N*-アセチル体 (*R*-**10**) も光学的に純粋であった (Scheme 3)。これらの光学純度は、光学活性カラムで確認した。

Scheme 3



加水分解されなかった *N*-Acetylbenz[*g*]tryptophan (*R*-**10c**) については、Scheme 4 に従ってラセミ化を伴わない脱アセチル化を行い、光学的に純粋な *R*-**11c** を得た。従って、Benz[*g*]tryptophan (**10c**) については光学的に純粋な両エナンチオマーを得たことになる。

Scheme 4



絶対配置についてはアシラーゼで加水分解が進行した方が、天然型の *S* 体であることが予想されたが、トリプトファンと Benztryptophan 類の CD スペクトルの比較を行い、アシラーゼによって加水分解が進行した方が *S* 体であることを確認した。

Refernece

1. a) C. Ma, X. Liu, X. Li, J. Flippen-Anderson, S. Yu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4525-4542.
b) T. S. Yokum, P. K. Tungaturithi, M. L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5111-5114.
2. Y. Yokoyama, H. Hikawa, M. Mitsuhashi, A. Uyama, H. Hiroki, Y. Murakami, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1224-1253.

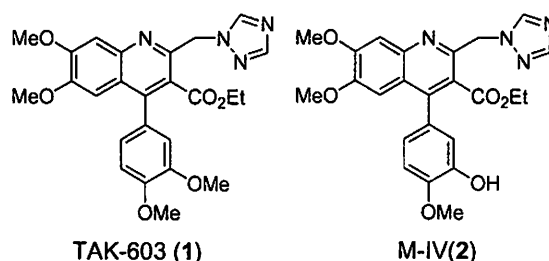
抗リウマチ薬 TAK-603 のプロセス研究及び代謝物合成

(武田薬品工業(株) 製薬研究所)

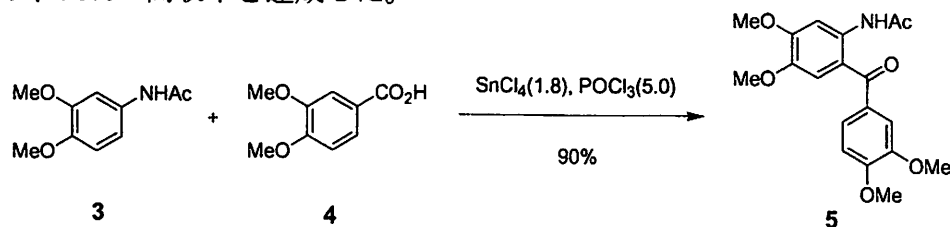
○水野正博、稲垣敦士、前田祥治、中谷浩、山下誠、
相馬紀江、澤井泰宏、中本幸治、後藤充孝**Process Development of Antirheumatic Drug TAK-603 and Synthesis of Metabolite**Masahiro Mizuno, Atsushi Inagaki, Yoshiharu Maeda, Hiroshi Nakatani, Makoto Yamashita,
Norie Soma, Yasuhiro Sawai, Koji Nakamoto, Mitsutaka Goto*Chemical Development Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd., 2-17-85, Jusohonmachi,
Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan*

Abstract: A practical method for the preparation of TAK-603, an antirheumatic drug, has been developed. As a result of the optimization of the Friedel-Crafts reaction in the presence of $\text{SnCl}_4/\text{POCl}_3$, 2-aminobenzophenone skeleton, the key intermediate of TAK-603, were formed in good yield. The selective substitution reaction of 1,2,4-triazole has been accomplished by using of 4-amino-1,2,4-triazole and deamination. In the case of the synthesis of M-IV, the metabolite of TAK-603, we found the methanesulfonyl group was a good protective group of the phenols for the Friedel-Crafts reaction.

TAK-603(1)は、慢性関節リウマチを抑制・治療する薬として開発が進められた。¹⁾ 本シンポジウムでは、工業化に向けた最適化研究から得られたいくつかの知見と共に、1の代謝物M-IV(2)の効率的合成法の開発についても紹介する。

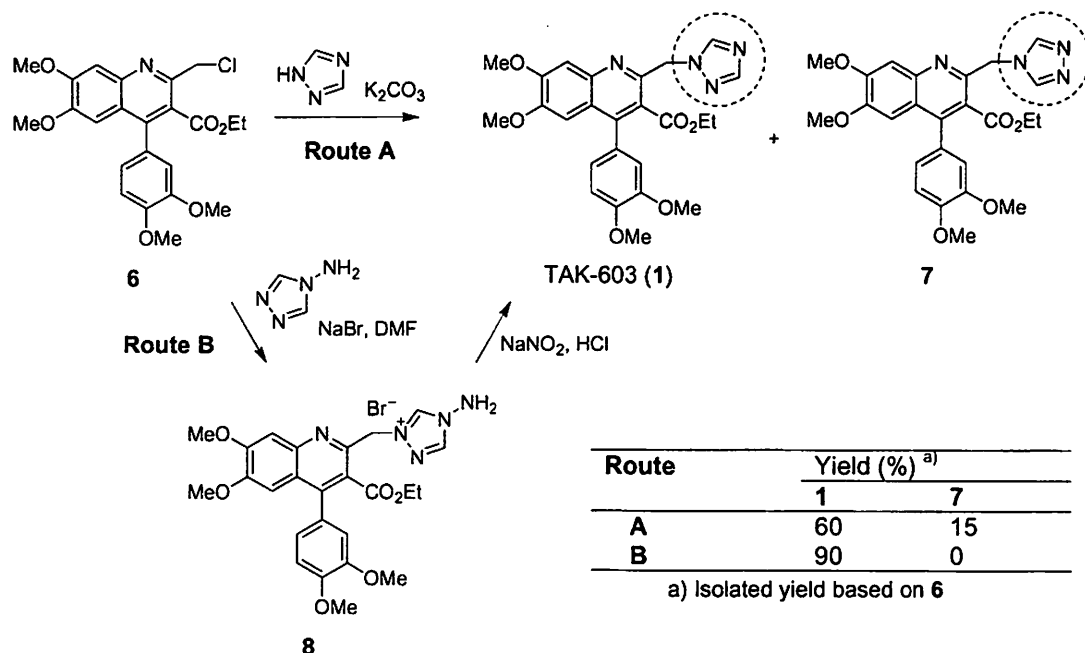
1. Friedel-Crafts反応の最適化

2-アミノベンゾフェノン骨格を鍵中間体とする合成経路を設定し、その構築方法について種々検討した。その結果、N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide (3)と3,4-dimethoxybenzoic acid (4)とのFriedel-Crafts反応を選択し、最適化検討を実施することにした。当初は粘調で取扱い難いポリリン酸にて反応させていたが、副生成物の制御が困難で収率が62%を超えることが出来なかった。これに対し、四塩化錫/オキシ塩化リンの反応系にて当量を最適化することにより、90%の高収率を達成した。²⁾

2. トリアゾール環の位置選択的置換反応

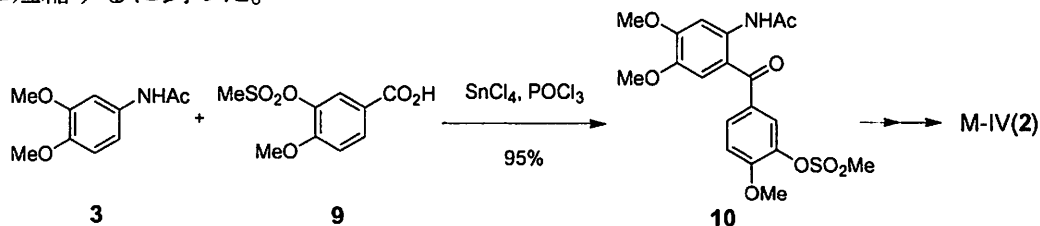
初期の合成法においては、クロロメチル体(6)と1,2,4-triazoleとの塩基性条件下での求核置換反応を行っていたが、その場合には目的物(1)が60%の収率であるのに対して、位置異性

体(7)が約15%副生するため、シリカゲルカラムクロマト操作が不可欠であった。(Route A) 解決策を種々検討した結果、4-amino-1,2,4-triazoleを用いて位置選択的に1位で置換させた後に脱アミノ化させる方法にて反応条件を精査することにより、7が生成することなく1を90%の高収率で得ることが出来た。(Route B)³⁾



3. Friedel-Crafts反応に耐えるフェノール保護基の利用

代謝物M-IV(2)を合成するにあたり、フェノール性水酸基を如何に制御するかがポイントであった。当初は、イソプロピル基で保護して四塩化チタンにて脱保護する戦略であったが、イソプロピル基はFriedel-Crafts反応で脱保護されて副反応が起こるため迂回経路を取らざるを得ず、一貫収率は3%に過ぎなかった。これに対し、メタンスルホニル基で保護した化合物9と3とのFriedel-Crafts反応は問題なく進行し、収率95%で2-アミノベンゾフェノン骨格10を得ることが出来た。これに伴い、一貫収率は32%まで向上すると共に、合成期間も大幅に短縮するに到った。



References: 1) (a) Baba, A.; Kawamura, N.; Makino, H.; Ohta, Y.; Taketomi, S.; Sohda, T. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 5176. (b) Ohta, Y.; Fukuda, S.; Baba, A.; Nagai, H.; Tsukuda, R.; Sohda, T.; Makino, H. *Immunopharmacology*, **1996**, 34, 17. (c) Baba, A.; Makino, H.; Ohta, Y.; Sohda, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 1130. 2) Nakatani, H.; Yamashita, M.; Kuroda, K. JP10182573. 3) Maeda, Y.; Inagaki, A. WO9600223.

キラルブレンステッド酸を用いた含チッ素化合物の不斉合成反応

(学習院大学理学部)

○秋山隆彦・伊藤淳二・森田尚志・渕辺耕平

Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Nitrogen-containing Compounds

Takahiko Akiyama,* Junji Itoh, Hisashi Morita, and Kohei Fuchibe

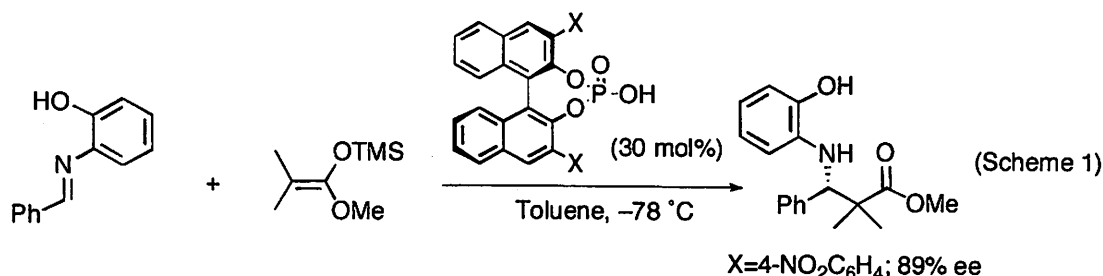
Department of Chemistry, Gakushuin University

1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8588 Japan

Abstract: Organo-catalyzed asymmetric reactions have attracted much attention of synthetic organic chemists because chiral compounds were obtained in the absence of organometallic catalysts. We have designed and synthesized a new organo-catalyst. A chiral phosphate, which was prepared starting from (*R*)-binaphthol, was found to be a useful chiral catalyst. Chiral Brønsted acid-catalyzed Mannich-type reaction of ketene silyl acetals with imines proceeded smoothly to give β -amino esters in high yields with good to excellent enantiomeric excesses.

(序) エナンチオ選択的な不斉合成反応における不斉触媒としては、これまで不斉配位子が金属に配位したキラル有機金属触媒が一般的に用いられており、高い不斉収率が達成されている。一方、近年金属を用いない有機触媒による不斉合成反応が注目を集めている。我々は既にイミンに対するシリルエノラートの求核付加反応がブレンステッド酸触媒により効率良く進行することを見いだしている¹⁾。そこで、光学活性なブレンステッド酸触媒を用いれば、新たな有機触媒として働くのではないかと考え、今回、(*R*)-ビナフトールよりリン酸誘導体をデザインし合成した。本講演では、この新規なキラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ選択的マンニッヒ型反応について述べる²⁾。

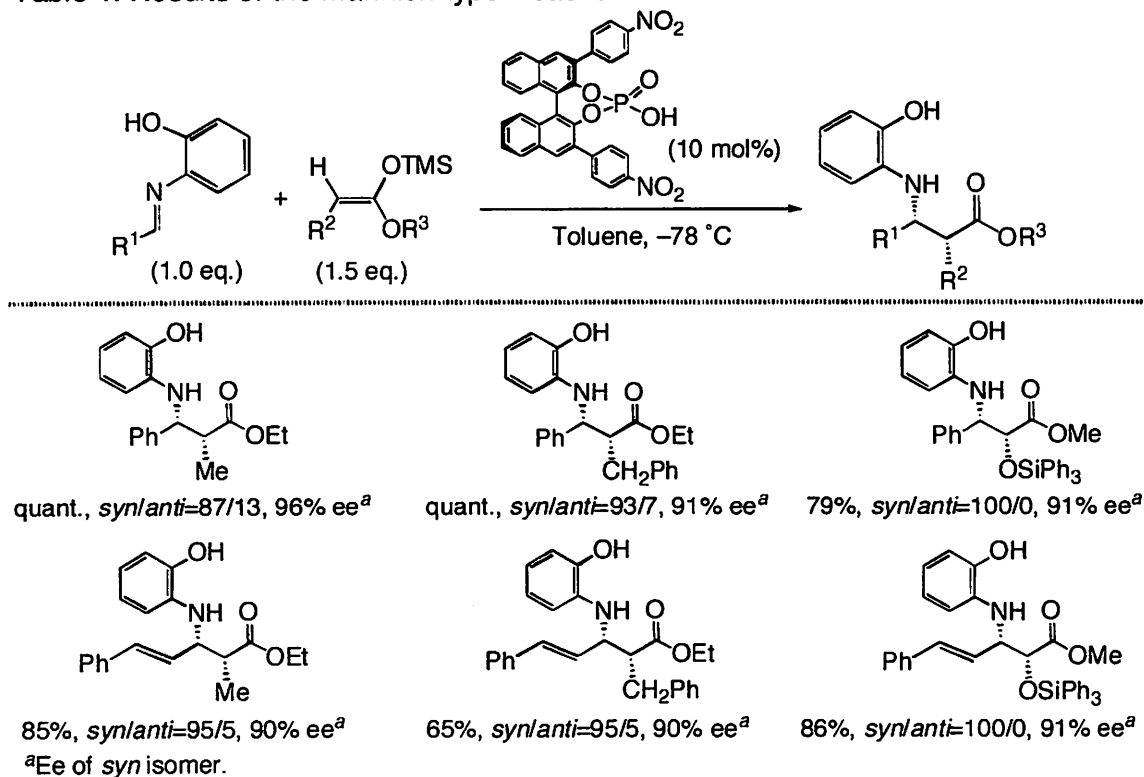
(結果と考察) 最初に、種々の酸触媒(30 mol%)存在下、ケテンシリルアセタールにイミンを作用させた。無置換のリン酸(X-H)を用いると不斉誘起は全く観測なかったが、ビナフトールの3,3'-位に芳香環を導入することにより不斉収率が向上し、4-ニトロフェニル基の置換したブレンステッド酸を用いることにより不斉収率は89% eeまで向上した(Scheme 1)。



本反応は芳香族系溶媒中において高い不斉収率が発現し、プロトン性溶媒中ではラセミ体が生成した。

次にこのプレnstedd酸を用いて様々なイミンおよびケテンシリルアセタールとのマンニッヒ型反応の結果を示す。シン体が優先的に生成し、シン体は最高 96% ee の不斉収率で得られた (Table 1)。

Table 1. Results of the Mannich-type Reaction



(結語) 新たに合成した(R)-ビナフトール由来のキラルプレnstedd酸が、マンニッヒ型反応の不斉触媒として高いエナンチオ選択性が発現することを明らかにした。本触媒は、新たな有機触媒としての発展が期待され、現在、他の求核剤を用いたイミンへの付加反応についても検討中である。

References: 1) T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Synlett*, **1999**, 1045. T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Synlett*, **1999**, 1426. T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4025 (2001). T. Akiyama, J. Takaya, and H. Kagoshima, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 338 (2002). T. Akiyama, J. Itoh, and K. Fuchibe, *Synlett*, **2002**, 1269. 2) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, and K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 1566 (2004).

キラルアミド触媒による不斉炭素-炭素結合生成反応

(東工大院理工・フロンティア創研)

○ 渡辺正人、[†]五十川文子、王輝、碓屋隆雄Catalytic Asymmetric C-C bond forming reactions with Chiral Ruthenium Amido Complexes
Masahito Watanabe,* Ayako Ikagawa, Hui Wang, and Takao IkariyaGraduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology and
Frontier Collaborative Research Center, O-okayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552, Japan

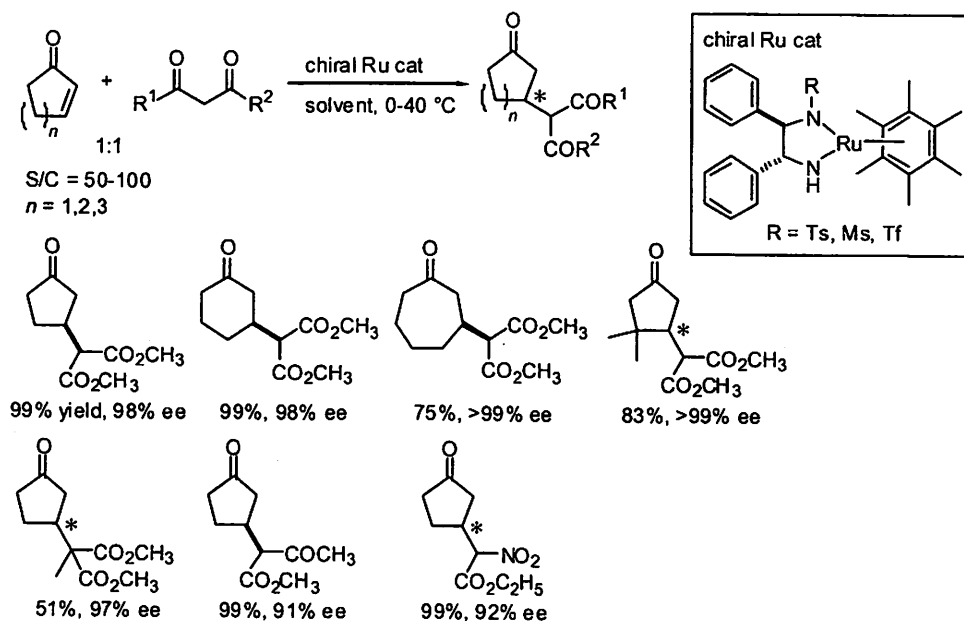
Abstract: Well-defined chiral Ru amido complexes with chiral diamine ligands efficiently effected the asymmetric Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds such as malonates and β -ketoesters to cyclic enones and nitroalkenes to give the Michael adducts in excellent yields and ee's. The catalyst performance in terms of reactivity and enantioselectivity was highly influenced by the structure of the arene and diamine ligands as well as the reaction conditions; the enantiomeric excess of the adduct reaching up to 99%.

われわれは、これまでケトンやイミンの不斉水素移動型還元触媒として実用性に優れた光学活性ジアミン配位子をもつ不斉ルテニウムアミド錯体 Ru(diamine)(*η*-arene)が、高いプレンステッド塩基性を有することに着目して新たな不斉炭素-炭素結合生成反応を探索してきた。その結果、不斉 Ru 錯体が環状 α 、 β -不飽和ケトン類やニトロオレフィンと、1、3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応の触媒として有用であり、対応するマイケル付加体を高効率で与えることを見いだした。¹⁻³⁾

1. 環状 α 、 β -不飽和ケトン類と 1、3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応

不斉 Ru アミド錯体存在下、環状 α 、 β -不飽和ケトン類とマロン酸ジエステル類は円滑に反応し、スキーム 1 に示すように高収率、高エナンチオ選択的にマイケル付加体を与えた。反応効率はいりるアミド錯体のアレーン配位子の構造に影響を受ける。多置換アレーン配位子をもつアミド錯体はケトン類の不斉還元反応では高い選択性を示すものの低活性である。⁴⁾ しかし、本マイケル反応ではアレーン配位子が嵩高く、電子供与性の増加とともに反応性および選択性は向上し、最高 99% ee のマイケル付加体が得られた。さらに、マイケルドナーとして β -ケトエステルやニトロ酢酸エステルの反応も円滑に進行し、90% ee を超えるマイケル付加体が高収率で得られた。特に、 β -ケトエステルの反応では、反応基質と触媒の構造が反応結果に多大な影響を及ぼすことがわかった。

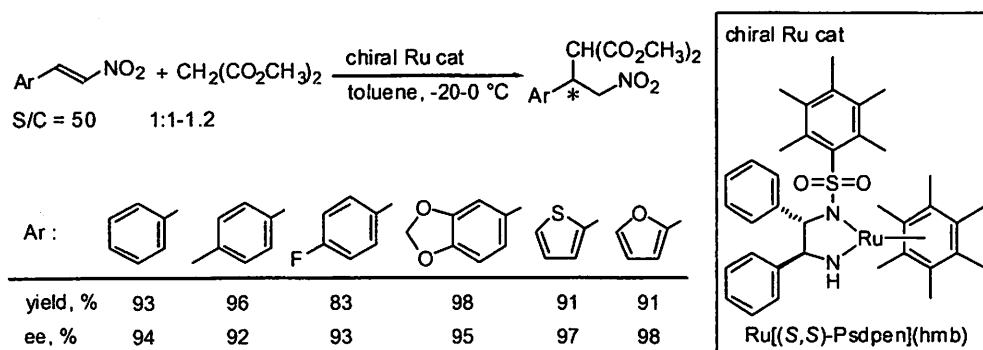
スキーム 1



2. ニトロアルケン類と1, 3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応

光学活性ジアミン配位子をもつ不斉ルテニウムアミド錯体 Ru(diamine)(*η*⁶-arene)は、スキーム2に示すように、芳香族置換ニトロアルケン類とマロン酸ジエステルとの共役付加反応の触媒としても有効であり、対応する高い光学純度の光学活性ニトロ化合物を高い収率で与えることを見いだした。反応結果は環状エノン類と同様に、錯体のアレーン配位子やジアミン配位子の構造に大きく影響され、嵩高いアレーン配位子を有する錯体が高い触媒活性を示し、高い光学純度のマイケル付加体を与えた。特に、スルホニル基上の置換基の効果は絶大であり、ペンタメチルベンゼンスルホニル基をもつジアミンを用いた場合に最も良い結果が得られた。さらに、β-ケトエステルや1, 3-ジケトンとの反応も円滑に進行し、90% ee を超えるマイケル付加体を与えることがわかった。

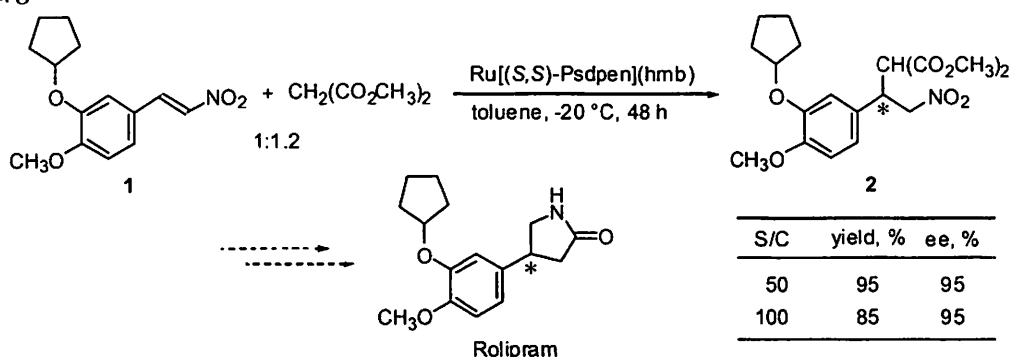
スキーム2



本反応は抗うつ剤ロリプラムの中間体³合成に応用可能であり、スキーム3に示すように、不斉ルテニウムアミド錯体 Ru[(S,S)-Psdpen](hmb) (Ps = pentamethylbenzenesulfonyl, hmb = hexamethylbenzene)の存在下、ニトロアルケン1とマロン酸ジメチルから、95% ee のロリプラム中間体2が高収率で得られることがわかった。

以上のように本マイケル反応は不斉アミド錯体の電子のおよび立体的微調整によって容易に最適化され、実用性にも優れている。また、アミド錯体とマイケルドナーとの反応から活性中間体と考えられる錯体が単離でき、その錯体の反応性を調べることで反応機構に関する知見が得られた。

スキーム3



References and notes

[†] 関東化学(株)中央研究所

- 1) K. Murata, H. Konishi, M. Ito, T. Ikariya, *Organometallics* **21**, 253 (2002).
- 2) M. Watanabe, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 7508 (2003).
- 3) T. Ikariya, H. Wang, M. Watanabe, K. Murata, *J. Organomet. Chem.* **689**, 1377 (2004).
- 4) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 7562 (1995).
- 5) D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenbergcr, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 13097 (2002).

改良型無臭チオール類の開発

(京都薬科大学 薬品製造学教室)

Pranab K. Patra, ○的場 学, 西出喜代治, 野出 学

Studies on the Improvement of Odorless Thiols and Sulfides

Pranab K. Patra, Manabu Matoba*, Kiyoharu Nishide, Manabu Node

Department of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University

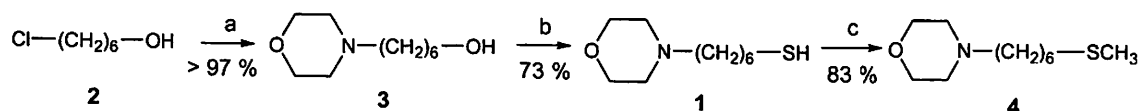
1 Shichono-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

Abstract: *N*-Morpholinohexylthiol (MHT, 1), *N*-Morpholinohexyl methyl sulfide (MMS, 4), and *N*-Morpholinohexyl methyl sulfoxide (MMSO, 5) were prepared as the new odorless organosulfur reagents, which can be easily separated from the products of dealkylation with NaH-sulfur nucleofiles system, Corey-Kim and Swern oxidation by conventional acid-base extraction.

【目的】 先に演者らは、悪臭を伴うジメチルスルフィド (Me₂S) やエタントチオール (EtSH) に代わる有機硫黄試薬として無臭のドデカンチオール (Dod-SH), ドデシルメチルスルフィド (Dod-S-Me) を開発し、Corey-Kim 酸化, オゾニド処理, AlCl₃-硫黄求核剤組合せ系による脱アルキル化に適応して有機合成における有用性を見出してきた。また、ドデシルメチルスルホキシド (Dod-SO-Me) をジメチルスルホキシドの代替品として用いることでSwern酸化を無臭で行なえる系を開発してきた。しかし、これら無臭の有機硫黄試薬は高沸点であり、反応生成物からの分離操作は Me₂S, EtSH 程に容易ではない。そこで今回、演者らは生成物との分離が酸・塩基抽出で可能な無臭チオール・スルフィドの開発を指向し、モルホリン環を有する硫黄試薬のプロセス化学における有用性を検討した。

【結果】 演者らは、既に炭素数 10 の側鎖を有するチオール・スルフィドが無臭であることを見出し、モルホリン環が 4 個の炭素を持っていることから合計で 7~10 個の炭素を持つ *N*-モルホリノプロピルチオール (MPT), *N*-モルホリノブチルチオール (MBT), *N*-モルホリノアミルチオール (MAT) *N*-モルホリノヘキシルチオール (MHT, 1) を改良型無臭チオールとして調製して臭覚試験を行なった。その結果、MPT, MBT, MAT の順に悪臭は軽減し、1 に至っては完全に無臭であった。MHT (1) の調製は極めて容易であり、6-クロロヘキサノール (2) とモルホリンを反応させ 6-モルホリノヘキサノール (3) へと誘導し、3 の水酸基をチオ尿素とそれに続くアルカリ分解によりメルカプト基へと変換し 1 を高収率で得た。また 1 をメチル化して改良型無臭スルフィド (*N*-モルホリノヘキシルメチルスルフィド: MMS, 4) を合成した (Scheme 1)。

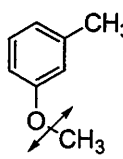
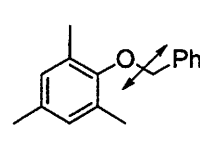
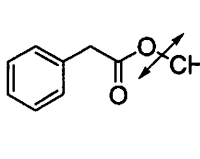
Scheme 1



a) morpholine, 100 °C b) thiourea, c) HBr, 120 °C, and then NaOH aq., 120 °C c) MeI, NaOH aq., rt.

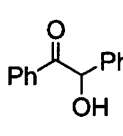
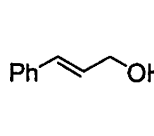
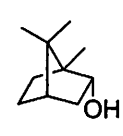
次に 1 を利用した NaH-硫黄求核剤組合せ系による脱アルキル化 (Table 1), 及び 4 を利用した Corey-Kim 酸化 (Table 2) を行い, 反応収率および 1, 4 の酸・塩基抽出による回収率を検討した。その結果, いずれの反応においても, 優れた収率, 回収率を得ることができた。

Table 1 Dealkylation with NaH - Organosulfur System

		
Yield 81 %	83 %	92 %

Reaction Condition: 1 (5 eq), NaH (6 eq), DMF, 120 °C

Table 2 Corey-Kim Oxidation of Alcohols

		
Yield 98 %	96 %	94 %
Recd. 4 81 %	81 %	89 %

Reaction condition: 4 (1.5 eq), NCS (1.5 eq), Et₃N (3 eq) CH₂Cl₂, -40 °C to rt.

さらに, 2 を塩化アセチル, *m*-CPBA で酸化して得られる *N*-モルホリノヘキシルメチルスルフィド (MMSO, 5) を用いて Swern 酸化を行い, 反応収率および MMS (4) の回収率を検討した。結果はいずれも良好であった (Scheme 2, Table 3)。

Scheme 2

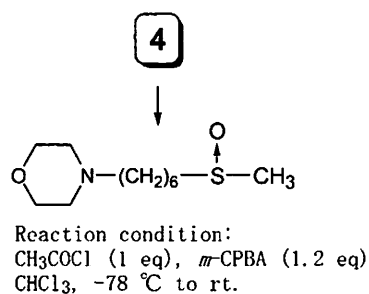
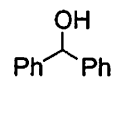
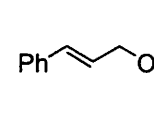
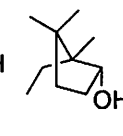


Table 3 Swern Oxidation of Alcohols

		
Yield 94 %	94 %	92 %
Recd. 4 84 %	87 %	81 %

Reaction condition: 5 (2.0-3.0 eq), (COCl)₂ (1.5-2.5 eq), Et₃N (3.0-6.0 eq) CH₂Cl₂, -60 °C to rt.

最後に MMS をボラン (BH₃) 錯体の配位子として利用し, ハイドロボレーション-酸化およびエステル還元を試み, BH₃・Me₂S 錯体を利用した場合と比べて遜色無い結果を得た。

【結論】以上, 生成物からの分離容易な無臭の有機硫黄反応剤として MHT (1), MMS (4) および MMSO (5) を開発することができた。これらの反応剤は調製容易であり, また反応後の回収率も高いため再利用可能であり, 環境に優しいプロセス化学に有効な手法を与える。

【参考文献】 K. Nishide, P. K. Patra, M. Matoba, and M. Node ; *Green Chem.* 2004, 6, 142-146.

K. Nishide, P. K. Patra, K. Fuji, and M. Node ; *Synthesis* 2004, 1003-1006.

4'-Fluoro-3'-nitroacetophenone の工業的製造法の検討

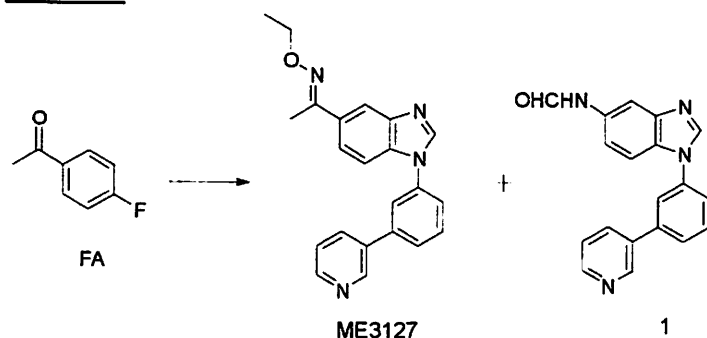
明治製菓株式会社 開発技術研究所
○鷺見信二郎, 宗形幹雄

1. 緒言

ME3127 は、市販の 4'-Fluoroacetophenone (以下 FA と記す) より数工程を経て合成される抗不安薬の候補化合物である。ME3127 の開発用の原薬が変異原性を示すことが明らかになり原因の調査を行った。その結果、ME3127 原薬中に微量含まれる類縁物質の一つである化合物 1 が変異原性を示すこと、並びに化合物 1 を含まない原薬は変異原性を示さなかったことから化合物 1 が変異原性発現の原因物質であることを確認した (Scheme1)。化合物 1 は、ME3127 合成の終盤でのクロマト処理、または数度の再結晶化により除去可能であったが、大量の原薬の供給を考えた場合、より作業性が良く経済性に優れた精製法の開発が必要となった。一方、化合物 1 の生成過程を調査した結果、第 1 工程のニトロ化の際の副生成物である 2,4-Dinitrofluorobenzene (以下 DNF と記す) が工程の進行とともに化合物 1 に変換されていることが判明した。

以上の結果から、原薬中の化合物 1 を除去するためには、ニトロ化の段階で DNF を除去することが効率的であると考え、反応条件の改良による DNF の生成抑制方法、及びその除去方法の検討を実施した。

Scheme 1



2. ニトロ化条件の検討

置換芳香族化合物のニトロ化では、一般にニトロ基の位置異性体が副生成するが、置換基の種類によってはイプソ置換反応が起こることも良く知られている¹⁾。FA のニトロ化においてもイプソ置換反応が起こり、目的とする 4'-Fluoro-3'-nitroacetophenone (以下 FNA と記す) の他に DNF 及び 4-Nitrofluorobenzene が生成した。現行の濃硫酸-発煙硝酸中に FA を添加する条件では、DNF が 1~5% 生成することが判明したため反応条件の検討を実施したが、DNF の生成を完全に抑制することは困難であった。しかしながら、低温下、反応系内に塩化メチレンを添加し二層系で反応を行うことにより、DNF 含量を約 0.5% まで低減することが可能となった。

3. DNF 除去方法の検討

DNF の除去方法の検討を実施するにあたり高感度な評価系が必要になったため、その分析方法として LC/MS 法を確立し、その許容限度値を調査することとした。その結果、DNF 含量が 10ppm 以下である FNA を原料として合成した原薬中には、化合物 1 は検出されず、変異原性も認められなかった。このことから、DNF の許容限度値は 10ppm であると判断し、その残存目標値を 5ppm 以下と設定した。

当初、DNF の結晶化により FNA 中の DNF を除去することを試みたが、上記目標値まで DNF を除去することは困難であったため、FNA と DNF の構造上の違いに着目した。即ち、DNF では、その芳香環上のフッ素置換基に対してオルト位とパラ位に電子吸引性のニトロ基を有しているが、FNA では、芳香環上のニトロ基はフッ素置換基のオルト位にただ一つ存在するのみであることから、これら化合

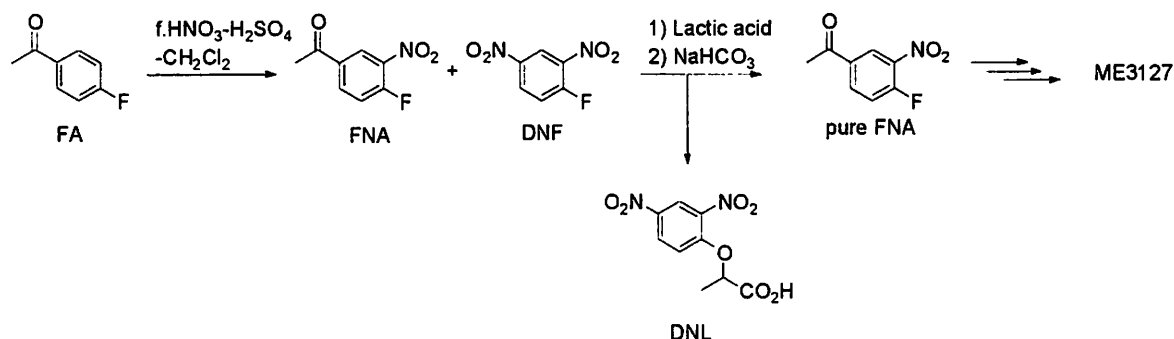
物に対する芳香族求核置換反応の反応性に違いが生じることが予想された²⁾。そこで、FNA と DNF の混合物と各種求核剤との反応を調査したところ、1 級アミン、2 級アミン及び 1 級アルコールは全く特異性を示さず FNA、DNF いずれの化合物とも反応したが、2 級アルコール、3 級アルコール、フェノールなどは DNF とのみ特異的に反応することが判明した。

DNF と特異的に反応した化合物の中から、経済性、操作性等を考慮してイソプロパノールを選択し検討を行った。DNF とイソプロパノールとの反応で生成した 1-Isopropoxy-2,4-dinitrobenzene は、次工程では反応せずそのまま残存し、結晶化の際に除去できたことから、イソプロパノールで処理した FNA をそのまま次工程以降の反応に用いることとした。しかしながら、この FNA を用いて原薬を合成したところ、原薬中にイソプロパノール由来の新規な類縁物質が存在する事が判明し、何らかの方法でこの化合物を除去する必要があるが生じた。しかし、この類縁物質の除去は難しく原薬の類縁物質プロファイルが変化することが予想されたため、イソプロパノールでの検討を中止し新たな求核剤をあらためて選択することとした。

DNF と特異的に反応する 2 級水酸基を有すること、反応生成物が洗浄等で容易に除去できること、さらに入手容易で安価であることを考慮して乳酸を選択した。塩化メチレン中、トリエチルアミン存在化、DNF 含む FNA を過剰の乳酸と処理することにより、DNF のみが乳酸と特異的に反応し

O-(2,4-Dinitro-phenyl) lactic acid (以下 DNL と記す) が生成した。さらに、生成した DNL は重曹水洗浄することで容易に除去可能であった。これら一連の処理において FNA は 90% 以上の収率で回収され、また得られた FNA 中の DNF 含量は 2ppm 以下と目標値を満足した。以上を持って DNF を含有しない FNA の工業的な製造法を確立することができた (Scheme 2)³⁾。

Scheme 2



4. まとめ

抗不安薬の候補化合物である ME3127 の開発用の原薬が変異原性を示すことが明らかになり原因調査及び除去方法の検討を実施した。その結果、第 1 工程の副生成物である DNF が変異原性発現の原因物質であることが判明し、乳酸処理・アルカリ洗浄による効率的な除去方法を確立した。この除去方法に従って精製した FNA から合成した ME3127 には化合物 1 は検出されず、変異原性も認められなかった。さらに、原薬の類縁物質プロファイルも変化しなかったことから、開発用原薬の大量供給が可能となった。

5. 参考文献

- 1) T. Yoshida, K. Fujiwara, T. Ando Senryo to Yakuhin, **1976**, 21,271.
- 2) S. Raepfel, F. Raepfel, J. Suffer Sylett, **1998**, 794
- 3) 宗形幹雄、鷲見信二郎 特願平 10-20105

微生物反応による L-Ribose の製造

(株) 三菱化学科学技術研究センター ライフサイエンス研究所

○安田 (原) 磨理、 出来島康方、 上田 誠

Microbial production of L-Ribose

Mari Hara Yasuda, Yasukata Dekishima, Makoto Ueda

Mitsubishi Chemical Group Science & Technology Research Center, Inc.

Life Science Laboratory, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama 227-8502, Japan

Tel: 045-963-3477 Fax: 045-963-4462 E-mail: 2702885@cc.m-kagaku.co.jp

Abstract: L-Ribose is in the demand recently for the intermediates of anti-virus agents. It has been produced by chemical or enzymatic reaction from L-arabinose. L-Arabinose is expensive as starting material and the yields of these reactions are not so high. Therefore we decided to investigate the new process of L-ribose production. We have had erythritol fermentation technology, which has been commercially produced for over 10-years. We thought the same technology would be applied to the ribitol fermentation. We found that some microorganisms produced ribitol mainly in their fermentation. We have selected most highly producing yeast and investigated the ribitol fermentation. On the other hands, Professor Izumori found L-ribose isomerase, which converted L-ribulose to L-ribose. It is well known that ribitol is easily oxidized to L-ribulose by some bacteria. Combining these three types of biotransformation, we had developed new L-ribose production method starting with glucose. L-Ribose has been produced at pilot scale.

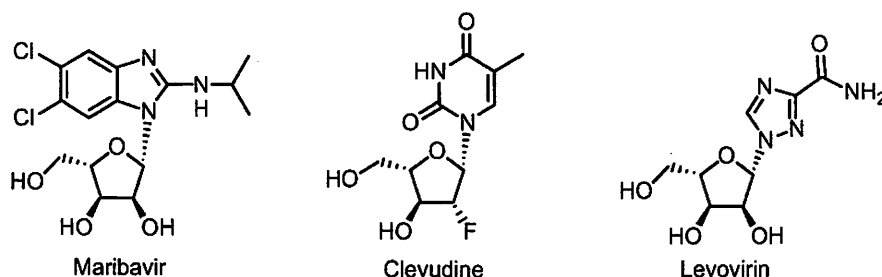


図1 L-リボースを用いた抗ウイルス剤

抗ウイルス剤は様々な薬効のものが開発されているが、その中で核酸に類似した骨格を

もつタイプのものが多く開発されている。天然ヌクレオシドの糖が D-リボースを持つことから、非天然型である L-リボースを用いた抗ウイルス剤が開発されてきており（図 1）、L-リボースはこれらの中間体として需要が高まっている。従来の L-リボースの製造は L-アラビノースからの化学的な合成法と、近年の酵素的な方法が知られている¹⁾。しかしながら原料の L-アラビノースは高価であり、反応の収率も低くいため、L-リボースは極めて高価な糖であった。そこで我々は新規に安価な L-リボースの製法を開発すべく研究を開始した。

我々はすでに糖アルコールであるエリスリトールの発酵技術を有していた。一方リビトールも同じペントースリン酸経路で経路で生成されること知られていた。そこで我々は同様な発酵技術でリビトールの製造が可能と考え、微生物を天然界から探索するとリビトールを主に発酵生産する菌が多数発見された。中でも最も生産性の良いものは *Tricosporonoides megachiliensis* あった²⁾。本菌株の培養条件の検討、および変異株による生産性の向上の検討を行い、リビトールの生産性を大幅に向上することが出来た。リビトールは酢酸菌等により容易に酸化され L-リブロースとなることが知られていたが、我々は当社保有の菌株の中から最も生産性の良い *Gluconobacter* 属の菌株を見つけ、リビトールの酸化反応に用いた。

一方何森教授らのグループが L-リブロース⇌L-リボースの異性化反応を触媒する新規なイソメラーゼを発表していた³⁾。この酵素を最終的に組み合わせることにより L-リボースのグルコースからの製造が可能となった（図 2）。現在、L-リボースは三菱化学グループのエーピーアイコーポレーションにて、パイロットスケールで製造されている。

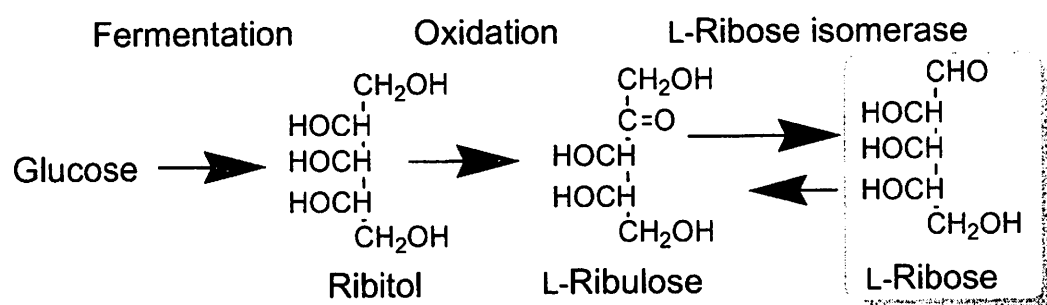


図 2 L-リボースの製造ルート

文献

- 1) A. Vuolanto et al., Xylose isomerase catalyzed monosaccharide C2 epimerization. The 5th spring meeting of the division of synthetic chemistry, May 14-15, Turku, Finland. (2001)
- 2) 川口智子ら, 特開 H10-210994
- 3) T. Shimonishi and K. Izumori, J. Ferment. Bioeng., 81, 493(1996)

化学—酵素法を相補的・相乗的に活用する光学活性アミノ酸・アミノアルコール類の合成

(慶應義塾大学理工学部化学科)

○須貝 威、鈴木麻珠三、黒川真行、二村康彦、西山 繁

Enantiomers of Amino Acids and Aminoalcohols by the Integrated Chemo-enzymatic Synthesis

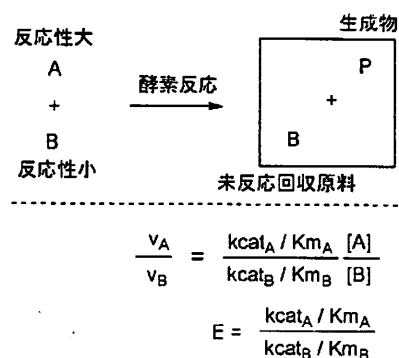
Takashi Sugai,* Masumi Suzuki, Masayuki Kurokawa, Yasuhiko Futamura, Shigeru Nishiyama

Department of Chemistry, Keio University, Hiyoshi, Yokohama 223-8522, Japan.

Abstract: In attempts for the preparation of enantiomerically pure compounds (β -amino alcohols and substituted pyrrolidine-2-carboxylates) by enzyme-catalyzed kinetic resolution of racemate, three important aspects are emphasized. 1) The functional group design of substrates susceptible to enzyme-catalyzed reaction, with the high activity as possible; 2) the reaction conditions which support the reproducibly high activity of enzymes; 3) the choice of substrate toward the short-step and high-yield synthesis both in the pre- and post-enzymatic reaction.

1. 速度論的光学分割によって光学活性体を調製する

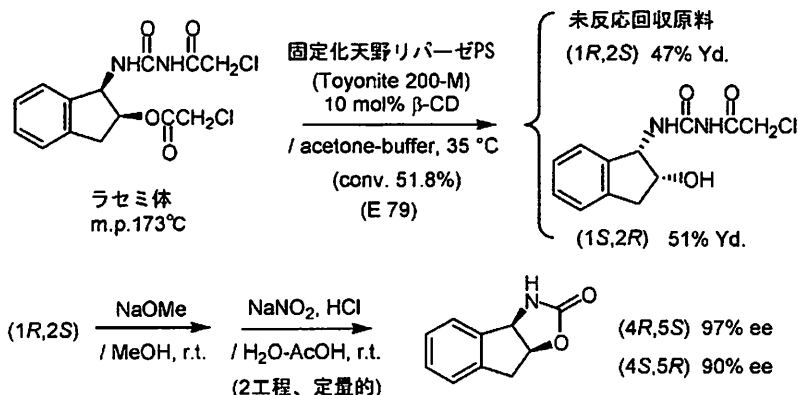
近年、市販の入手容易な加水分解酵素を用い、ラセミ体の速度論的光学分割で光学活性体を調製する手法が盛んに試みられている¹⁾。両鏡像体A、Bの反応速度比は、 k_{cat}/K_m および基質濃度([A]、[B])によって表される。 k_{cat}/K_m の比を、鏡像体選択率(E 値)といい、大きいほど分割の切れ味がよいが²⁾、E 値が大きい酵素を見つけるのみならず、反応が完結する、すなわち酵素に対して高い反応性を示すよう基質を設計・合成し、反応条件も十分に検討する必要がある。本発表では2例について得られた知見を紹介する。



2. アミノインダノール誘導体の酵素分割

医薬品中間体、不斉合成誘導試剤として有用なアミノインダノールを分割しようとする際、窒素原子の保護基としてカルバミル基を設定した。このものはニトロソ化—活性化により閉環して直接オキサゾリジノンになり、一方末端窒素に電子求引性置換基が導入(アシル化)できるので、酵素加水分解を受けやすい基質に誘導可能という利点を持つ。

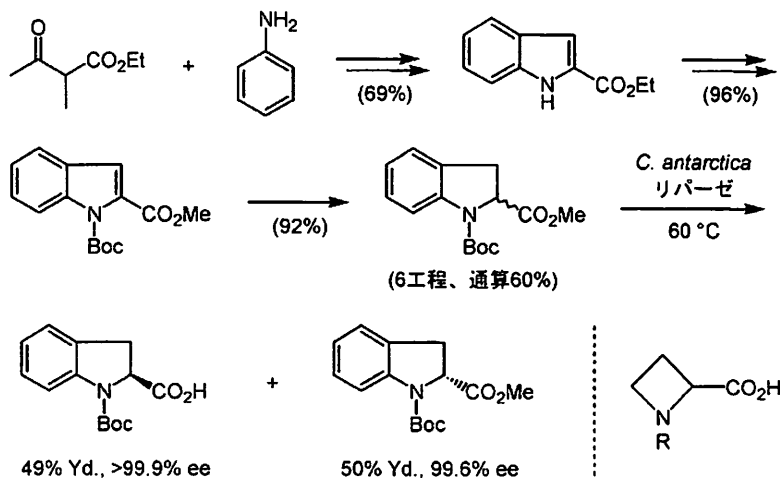
entry		conv. (%)
1	反応性大 	2.7
2		52.9
3		67.1
4	反応性小 	1.8
5		2.1



体の融点が 50°C も高く、溶解性が非常に低いため酵素反応が起こりにくいと結論された。種々の問題点は、酵素を固定化（耐溶媒性向上）した上で、水溶液の反応系に有機溶媒（この場合にはアセトン）を添加するという方法で解決した³⁾。

3. ヘテロ環状アミノ酸の分割

発酵法で得られないアミノ酸では、光学分割は重要である。我々は、種々の有用ヘテロ環状アミノ酸の酵素反応に取り組み、例えば、ラセミ体 Boc-インドリン-2-カルボン酸メチルエステルに対し、*Candida antarctica* リパーゼ⁴⁾が高い鏡像体選択性(E >100)を示すことを明らかにした。基質が結晶・難溶性のため反応は遅かったが、



この場合融点 (54.1- 54.5 °C) を超える 60 °C という温度で融解させることにより、50%にまで転換率が向上し、純粋な両鏡像体を得られるようになった⁵⁾。

ここで、化学-酵素法の利点を主張するには、効率のよい基質合成が不可欠である。 α -メチルアセト酢酸エチルとアニリンから出発、Japp-Klingemann アゾエステル合成及び Fischer 環化を経由し、6 段階、収率 60%にてラセミ体基質を合成する効率のよいルートを確認した。現在、アゼチジンカルボン酸誘導体について同様の検討を行っているが、これまでエステルの(S)-体が迅速に加水分解されることを見出し、効率よい基質合成ルートを探索中である。

References 1) 新開一郎監修、「キラル医薬中間体のプロセス技術-開発・製造とアウトソーシングの動向」、技術情報社 (2001).; 2) 黒川真行、須貝 威、日本農芸化学会誌、**76**, 1094-1097 (2002).; 3) M. Suzuki, C. Nagasawa, T. Sugai, *Tetrahedron*, **57**, 4841-4848 (2001).; 4) M. Kurokawa, T. Shindo, M. Suzuki, N. Nakajima, K. Ishihara, T. Sugai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1323-1333 (2003).; 5) M. Kurokawa, T. Sugai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 1021-1025 (2004).

著 者 索 引

著 者 索 引 (○印は発表者)

[あ]		岡地 隆弘	○ P2-31
赤井 周司	○ P2-28	岡部 智之	○ P1-7
秋山 絵美	P2-28	岡本 工	P2-34
秋山 隆彦	○ P2-42	沖野 友孝	P2-33
有澤 美枝子	P1-21	奥野 洋明	P2-39
安藤 悟	P1-20	奥山 彰	P1-20
[い]		尾野村 治	P1-6
飯田 聖	P2-25	尾張 琢也	○ P1-18
家田 成	P2-35	[か]	
碓屋 隆雄	P2-43	加々良 耕二	W-1, I-2, P2-34, P2-35
井川 貴詞	○ W-3	加藤 信樹	P1-11
生中 雅也	P1-10	加藤 昌宏	P2-24
池田 伸	○ P1-14	加藤 雄一	○ P2-30
池野 健人	P1-4	金井 求	○ P1-11
池本 哲哉	P1-17	樺木 幹雄	○ W-2, P1-19
石井 裕介	I-3	河合 隆範	I-2
石川 勉	○ P1-9	川北 洋一	P1-5
泉 鉉治	P1-18, P1-19	川崎 昌紀	P1-23
五十川 文子	P2-43	神田 篤	I-2
伊藤 淳二	P2-42	[き]	
伊藤 貴敏	P1-1	北 泰行	P1-12, P2-28
稲垣 敦士	P2-41	北浦 陽二	P1-20
稲越 正俊	○ I-3	北爪 智哉	○ I-10
井野口 良子	P1-12	木下 昇	P2-35
今井 幹典	P1-2	[く]	
岩井 利之	P1-1	窪田 真理	P1-5
院田 佳昭	P2-29	熊本 卓哉	P1-9
[う]		黒川 真行	P2-47
上田 誠	P2-46	[こ]	
上仲 正朗	P1-19	小池 晴夫	W-2
臼田 裕之	P1-11	五島 俊介	○ W-1, P2-34
浦和 世志雄	I-6	後藤 充孝	P2-41
海野 知宏	P1-18	後藤 義久	P1-20
[え]		小林 達哉	○ P1-20
江川 広	I-8	小松 満男	P2-29
[お]		[さ]	
大井 貴史	P2-32	斎藤 有香子	P1-8
大嶋 寛	○ I-5	坂本 修一	I-3
大野 桂二	○ P2-38	佐々木 章	P2-26
大船 泰史	P1-23	佐々木 美江	P2-27
小笠原 正道	P2-36	佐々木 涼介	P1-14
岡田 和己	P2-30	佐治木 弘尚	W-3, P1-15, P2-38

佐藤 正史	P2-39
澤井 泰宏	P2-41
[し]	
椎名 勇	P1-5
品田 哲郎	○ P1-23
柴崎 正勝	P1-11
清水 寿一	I-6
清水 純夫	P1-19
清水 裕仁	P2-24
白木一夫	○ I-7
[す]	
末宗 洋	P1-2
菅 誠治	P1-22
須貝 威	○ P2-47
菅田 良英	○ P1-19
菅野 研一郎	P2-37
菅原 勉	P2-30
杉山 孝司	P2-24
鈴木 理人	P1-11
鈴木 麻珠三	P2-47
鈴木 良信	P1-14
砂川 洵	P2-26
鷺見 信二郎	○ P2-45
諏訪 篤志	○ P1-21
[せ]	
関 雅彦	P1-7
[そ]	
相馬 紀江	P2-41
添田 貴宏	○ P1-16
[た]	
大平落 洋二	P2-29
高岡 幸二	I-3
高橋 保	P2-36, P2-37
高橋 久紀	P1-20
高橋 康弘	P1-14
高畑 廣紀	○ P1-8
武内 好行	P1-18
竹中 繁和	I-8
竹本 佳司	P2-33
田中 啓太郎	○ P1-2
田中 正一	P1-2
田辺 陽	P2-25, P2-26
谷 正宣	P2-39

田淵 良彦	I-2
[ち]	
千葉 勝巳	P1-3
千葉 博之	I-6
[つ]	
辻野 俊明	P2-28
筒井 大和	P1-22
筑木 保知	○ P1-3
坪井 弘行	W-1
[て]	
出来島 康方	P2-46
[と]	
富岡 清	P1-16
富田 恭司	P1-3
富松 公典	○ I-12
[な]	
中 宏行	I-6
長井 和包	P1-16
中川 秀一	I-3
永木 愛一郎	○ P1-22
永瀬 良平	○ P2-26
中谷 浩	P2-41
中西 勇夫	P1-18
中本 幸治	P2-41
難波 康祐	P1-23
[に]	
西出 喜代治	P2-44
西山 繁	P2-47
[の]	
野田 哲治	○ P2-27
野出 學	P2-44
[は]	
橋爪 みな子	○ P1-5
羽嶋 誠	○ I-4
橋本 典夫	○ I-2, P2-34
初田 正典	P1-7
馬場 久幸	I-2
林 民生	○ I-1
[ひ]	
平岡 勝行	I-8
廣田 耕作	W-3, P1-15, P2-38
[ふ]	
福田 直弘	○ P2-34

藤岡 真悟	○ P2-32	[む]	
藤岡 弘道	P1-12	向井 浩二	W-1, I-2
藤本 克彦	P2-31	宗形 幹雄	P2-45
藤原 秀豪	P1-16	村上 泰興	P2-39
二村 康彦	P2-47	[も]	
古川 富博	P2-33	森 昭則	○ P1-15
古川 喜朗	○ I-9	森田 順一	○ P2-25
古久保 茂	P1-6	森田 尚志	P2-42
古寺 哲生	I-2	森脇 浩樹	○ I-8
[ほ]		門馬 良成	○ P1-13
帆足保孝	P2-33	[や]	
本多 滋	P1-13	矢木 信博	P1-7
[ま]		安田 磨理	○ P2-46
前川 智弘	P2-38	谷田貝 正宣	○ I-11
前田 祥治	P2-41	山岡 長寿	I-8
牧野 真士	P2-24	山口 智之	P2-39
増井 義之	P1-20	山口 雅彦	P1-21
増本 秀治	P1-11	山下 誠	P2-41
間瀬 年康	I-3	山田 徹	○ P1-4
松井 誠	I-6	山中 敦夫	W-1
松田 聡	○ P1-12	山本 裕	P1-6
松村 功啓	○ P1-6	[よ]	
松本 清一郎	P2-27	横山 祐作	○ P2-39
松本 淳	○ P1-10	吉田 潤一	P1-22
的場 学	○ P2-44	吉田 真一	P1-7
間中 知幸	P1-9	[わ]	
丸岡 啓二	P2-32	若杉 和紀	P2-25
丸山 典昭	○ P2-24	渡辺 公和	P1-8
萬田 尚紀	P2-26	渡辺 正志	P2-24
[み]		渡辺 正人	○ P2-43
三浦 勇一	P1-13	渡邊 要介	○ P1-17
御前 智則	P2-26	[外国人欄]	
水野 和弘	P1-3	周 欣	P2-37
水野 卓巳	○ P1-1	鮑 峰玉	○ P2-36
水野 正博	○ P2-41	黄 文迎	○ P2-37
溝端 祥二	○ P2-35	王 輝	P2-43
渕辺 耕平	P2-42	Jnaneshwara K. Ganesh	P1-12
南方 聖司	○ P2-29	Linda J. Brzezinski	I-6
宮澤 守	○ I-6	Pranab. K. Patra	P2-44

併 設 展 示 会

展示会場： 2階（東館）

展示期間： 両日とも 10：00—17：00

展 示 会 社 一 覧 表

会 社 名	住 所	TEL
		FAX
1) アドバンテック・ディーワイ(株)	532-0002 大阪市淀川区東三国1-12-15	06-6397-0412 06-6397-0414
2) アビシア社	541-0041 大阪市中央区北浜2-6-26 大阪グリーンビル4F	06-6202-9815 06-6229-0335
3) アルゴノートテクノロジー(株)	141-0031 東京都品川区西五反田2-26-9 イツワビル6F	03-5719-1239 03-5719-1203
4) 伊那食品工業(株)	565-0851 大阪府吹田市千里山西4-33-33	06-6339-8500 06-6339-8872
5) イハラケミカル工業(株)	110-0008 東京都台東区池之端1-4-26	03-3822-5212 03-3828-9887
6) インタクト(株)	600-8813 京都市下京区中堂寺南町134 京都リサーチパーク1号館2F	075-315-3006 075-315-3009
7) Wave function, Inc.	105-0003 東京都港区西新橋1-2-9 日比谷セントラルビル14F	03-5532-7335 03-5532-7373
8) 宇部興産(株)	105-8449 東京都港区芝浦1-2-1 シーバンスN館	03-5419-6178 03-5419-6257
9) (株)エーピーアイコーポレーション	103-0028 東京都中央区八重洲1-5-20 石塚八重洲ビル5F	03-5205-0630 03-5205-0640
10) (株)エス・ティ・ジャパン	573-0094 大阪府枚方市南中振1-16-27	072-835-1881 072-835-1880
11) (有) 化学品イー・データ開発	103-0007 東京都中央区日本橋浜町3-19-2 日本橋ユウキビル	03-3663-1988 03-3663-1911
12) 関東化学(株)	103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5	03-3663-7631 03-3667-8277
13) 関東電化工業(株)	100-0005 東京都千代田区丸の内1-2-1 東京海上ビル新館	03-3216-4568 03-3216-4581
14) (株)キロテクノロジー研究所	340-0121 埼玉県幸手市上吉羽1870-16	0480-48-0512 0480-48-0517
15) SAS Institute Japan(株)	104-0054 東京都中央区勝どき1-13-1 イヌイビル・カチドキ7F	03-3533-3887 03-3533-1600
16) シグマアルドリッチジャパン(株)	140-0002 東京都品川区東品川2-2-24 天王洲セントラルタワー4F	03-5796-7340 03-5796-7345
17) (株)システムズエンジニアリング	113-0021 滋賀県近江八幡市古川町1192-52	0748-31-3942 0748-31-3943
18) 柴田科学(株)	110-8701 東京都台東区池之端3-1-25	03-3822-2113 03-3822-1109

会 社 名	住 所	TEL
		FAX
19) 純正化学(株)	103-0023 東京都中央区日本橋本町4-4-16	03-3270-5424 03-3270-5418
20) ジョンソン・マッセイ・ジャパン ・インコーポレイテッド	101-0011 東京都千代田区内幸町1-1-1 帝国ホテルタワー14F	03-5511-8555 03-5511-8561
21) (株)シンキー	101-0032 東京都千代田区神田佐久間町3-21-5 三共ビル2F	03-5833-5221 03-3865-7827
22) 住友精化(株)	675-0145 兵庫県加古郡播磨町宮西346-1	0794-37-2151 0794-37-2635
23) 相互薬工(株)	100-0004 東京都千代田区大手町2-6-2	03-3279-6891 03-3279-6630
24) ダイキン化成成品販売(株)	101-0042 大阪市淀川区西中島5-5-15	06-6838-3511 06-6390-3740
25) ダイセル化学工業(株)	108-8230 東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル	03-6711-8221 03-6711-8228
26) ダイソー(株)	660-0842 尼崎市大高洲町9 ダイソー(株)研究所内	06-6409-1391 06-6409-1392
27) 立山化成(株)	939-0302 富山県射水郡小杉町大江1133	0766-55-3700 0766-55-1545
28) 田辺製薬(株)	102-8355 東京都千代田区三番町26	03-3230-6765 03-3230-6675
29) ディー・エス・エム・ジャパン(株)	105-0011 東京都港区芝公園2-6-15 黒龍芝公園ビル3F	03-3437-7609 03-3437-7680
30) 東京理化器械(株)	103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-6 ワカ末ビル	03-5201-6524 03-3231-6588
31) ナカライテスク(株)	604-0855 京都市中京区二条通烏丸西入 東玉屋町498	075-211-2703 075-211-2673
32) 日産化学工業(株)	101-0054 東京都千代田区神田錦町3-7-1 興和一橋ビル	03-3296-8391 03-3296-8360
33) 日本ウォーターズ(株)	148-0001 東京都品川区北品川1-3-12	03-3471-7982 03-3471-7118
34) 日本MDLインフォメーション システムズ(株)	102-0084 東京都千代田区二番町5-6 あいおい損保二番町ビル	03-3230-8028 03-3230-2761
35) 日本シibelヘグナー(株) 科学機器部	108-8360 東京都港区三田3-4-19	03-5730-7610 03-5730-7606
36) 日本ゼオン(株)	100-8323 東京都千代田区丸の内2-6-1	03-3216-0542 03-3216-1303
37) 日本ミリポア(株)	108-0073 東京都港区三田1-4-28 三田国際ビル	03-5442-9415 03-5442-9736

会 社 名	住 所	TEL
		FAX
38) バイオタージ・ジャパン(株)	180-0004 東京都武蔵野市吉祥寺本町1-31-11	0422-28-1233
		0422-28-1236
39) (株)伏見製薬所	101-0044 東京都千代田区鍛冶町1-9-9 石川LKビル	03-5209-5701
		03-5209-5703
40) ヒドラス化学(株)	101-0047 東京都千代田区内神田3-2-12	03-3258-5031
		03-3258-6535
41) 富士通(株)	261-8588 千葉市美浜区中瀬1-9-3	043-299-3680
		043-299-3019
42) 武蔵エンジニアリング(株)	181-0013 東京都三鷹市下連雀8-7-4	0422-76-7111
		0422-76-7122
43) メトラー・トレド(株)	143-0006 東京都大田区平和島6-1-1 東京流通センターアネックス5F	03-5762-0743
		03-5762-0758
44) (株)モリテックス	604-8277 京都市中京区西洞院通姉小路上ル 三坊西洞院町NOA高松殿ビル3F	075-223-3801
		075-223-3807
45) (株)ワイエムシィ	923-8557 石川県小松市国府台5-28	0761-47-8217
		0761-47-8218
46) 和光純薬工業(株)	103-0023 東京都中央区日本橋本町4-5-13	03-3244-0306
		03-5201-7544

日本プロセス化学会 2004 サマーシンポジウム（京都）

世話人

長 秀連

富岡 清

日本たばこ産業株式会社

医薬総合研究所

569-1125 大阪府高槻市紫町 1-1

Tel:072-681-9700

FAX:072-681-9725

E-mail:hidetsura.cho@ims.jti.co.jp

京都大学大学院薬学研究科

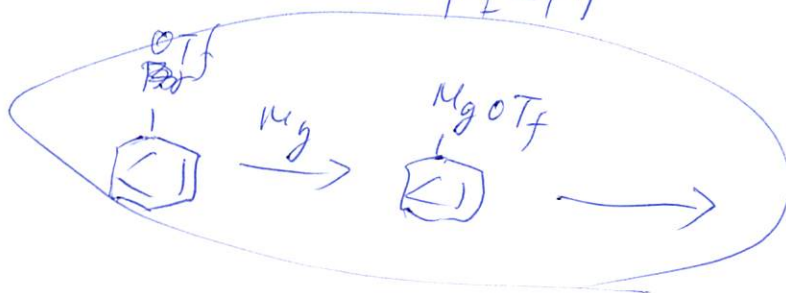
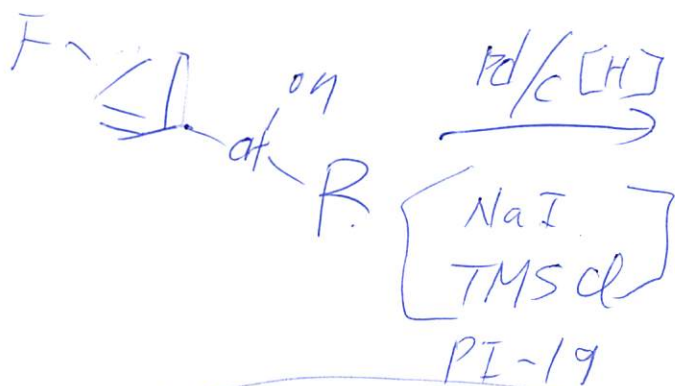
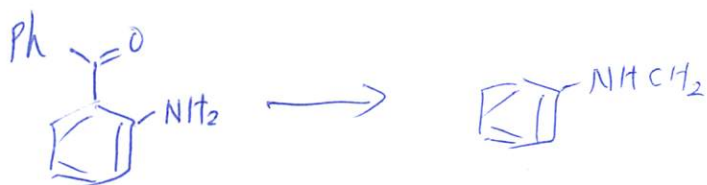
606-8501 京都市左京区吉田

下阿達 46-29

Tel:075-753-4553

FAX:075-753-4604

tomioka@pharm.kyoto-u.ac.jp



green chemistry

