

日本プロセス化学会 2007 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 2007 年 8 月 2 日(木)～8 月 3 日(金)
- 会 場 タワーホール船堀
- 主 催 日本プロセス化学会
- 協 賛 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



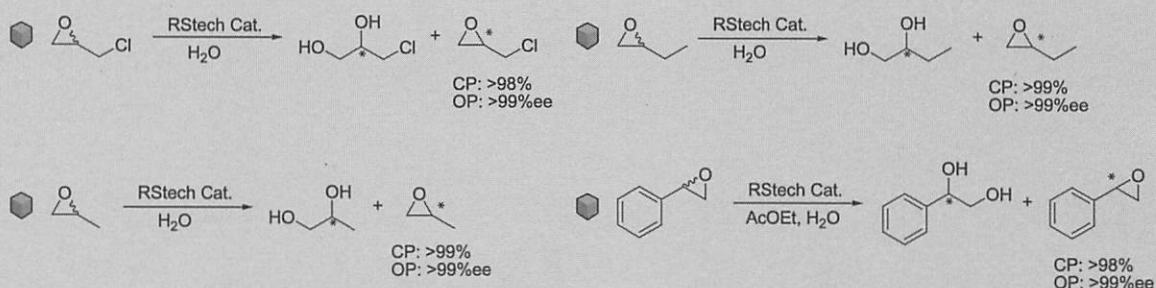
www.rstechcorp.com

A company focusing on Chirotechnology

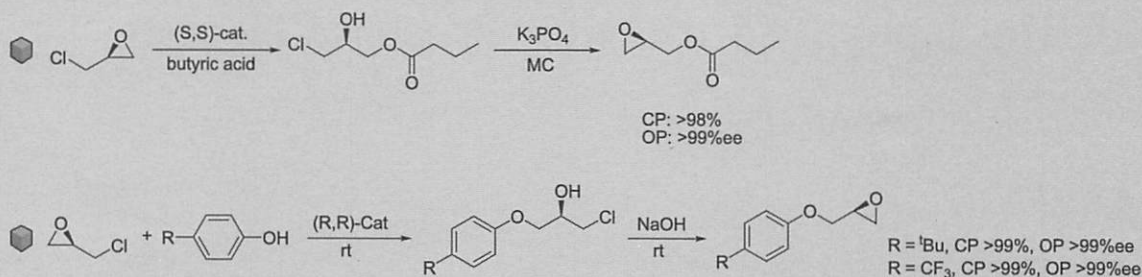
RStech Corporation established prominent HKR(Hydrolytic kinetic resolution) technologies using novel chiral catalysts developed by RStech.

Various racemic epoxides can be efficiently resolved into each chiral epoxides, From here, complicated chiral pharmaceutical intermediates can be built with the highest quality in the most cost effective way.

Hydrolytic Kinetic Resolution of Epoxides >>>



Ring Opening Reaction of Epoxides >>>



Chiral Building Blocks >>>

Epoxides		Diols	
Hydroxy esters		Pyrrolidine derivatives	
Glycidol derivatives		Other chiral intermediates	

日本総代理店



〒104-6233 東京都中央区晴海 1-8-12 晴海トリトスクエア
住商ファーマ インターナショナル株式会社 東京医薬ケミカル部
TEL: 03-3536-8776 FAX: 03-3536-8781

Website: www.summitpharma.co.jp E-mail: t-chemical@summitpharma.co.jp

日本プロセス化学会 2007 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 2007 年 8 月 2 日(木)～8 月 3 日(金)
- 会 場 タワーホール船堀
- 主 催 日本プロセス化学会
- 協 賛 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

<一般発表の皆様へ>

◇オーラルプレゼンテーションは2分間（予鈴1分50秒、終鈴2分）です。

2分以内で終わるようにお願いします。

ポスター会場は展示ホール（1F）です。ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（14：30）までには貼付を終え、2日間通して掲示をお願いします。

ポスターの撤収は2日目のポスター討論終了後（16：20）に開始し、シンポジウム閉会の17：50には終了していただくようお願いします。

<参加者の皆様へ>

◇5F会場前で受付をお済ませになり、参加証ホルダーをお受け取りください。
シンポジウム終了後、ホルダーは回収いたします。

◇クロークの場所と受付時間は次の通りです。終夜預かりはできません。

- ・シンポジウムクローク 402会議室（4F）
8月2日・3日 8：30～18：30
- ・情報交換会クローク 松（2F）
8月2日 17：00～20：00

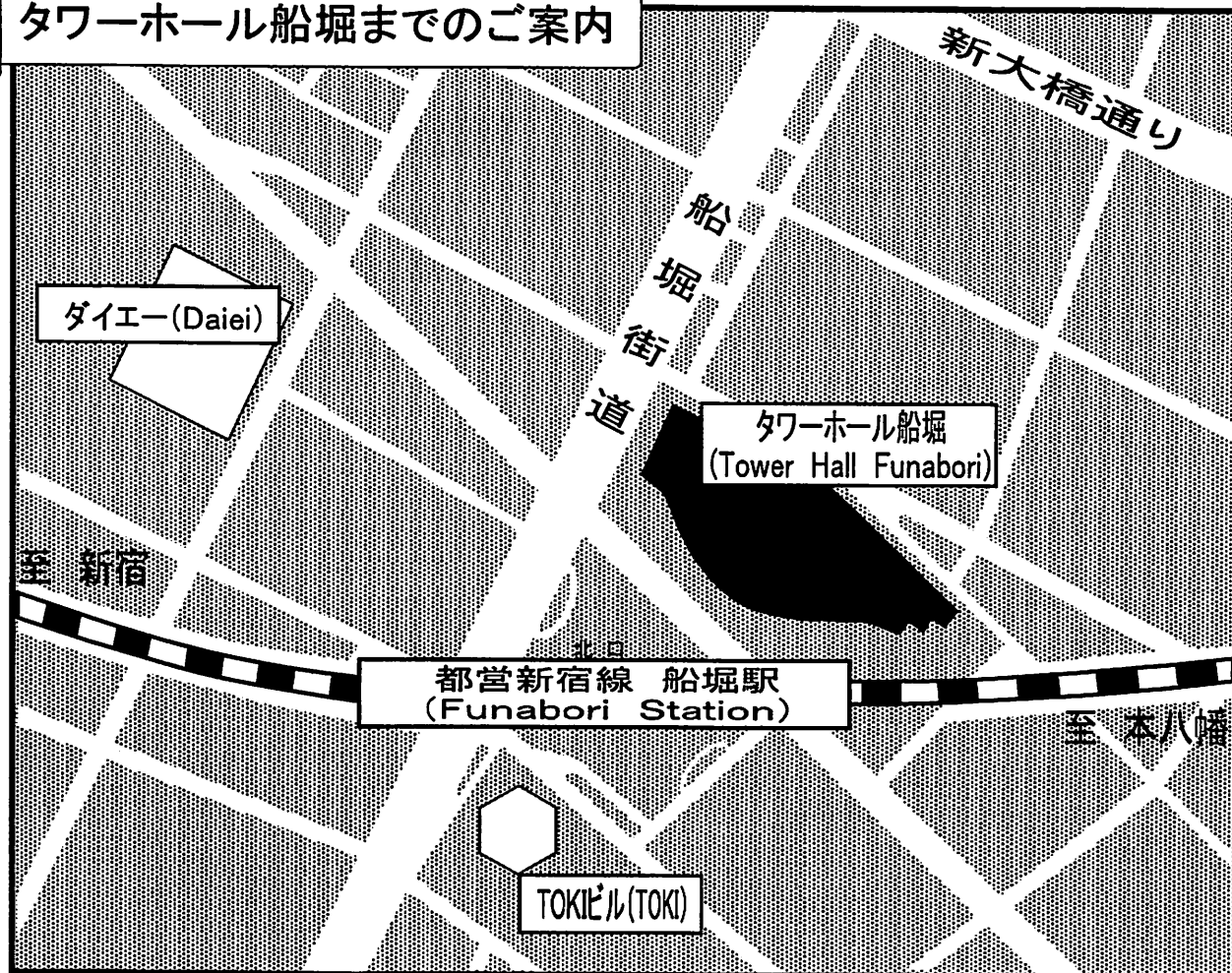
※シンポジウムクローク「402会議室」に荷物を預け、引き続き情報交換会へ参加される方の荷物は、情報交換会クローク「松」にて返却いたします。

◇展示会ガイドブックにランチマップが記載されております。ご利用下さい。

◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影は禁止します。

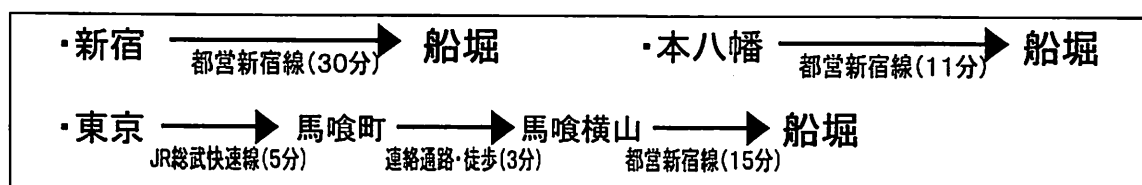
◇当日は、クールビズ（軽装）での参加をお願いします。

タワーホール船堀までのご案内



【交通】

電 車 : 都営新宿線 船堀駅下車(北口 徒歩1分)



都バス : 船堀駅下車

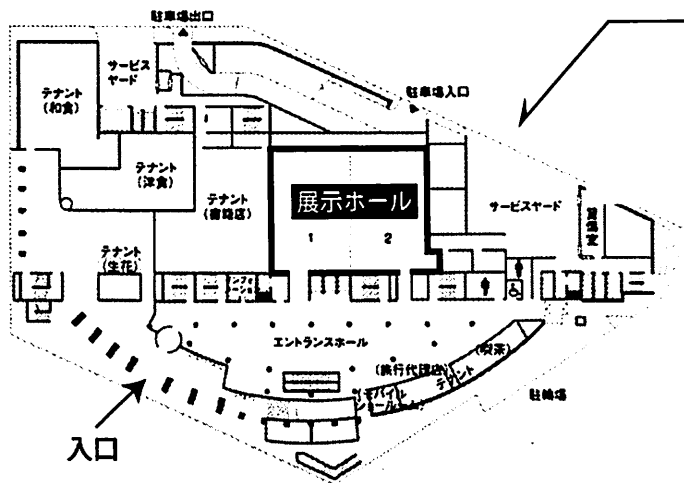
- | | |
|--------------------|------------------|
| ・新小21系統 [新小岩⇄西葛西間] | ・錦25系統 [錦糸町⇄葛西間] |
| ・船28系統 [船堀⇄篠崎間] | ・葛西24系統 [葛西⇄船堀間] |

タワーホール船堀 住所: 東京都江戸川区船堀4丁目1番1号

電話: 03-5676-2211 FAX: 03-5676-2501

<http://www.towerhall.jp>

【タワーホール船堀館内のご案内】

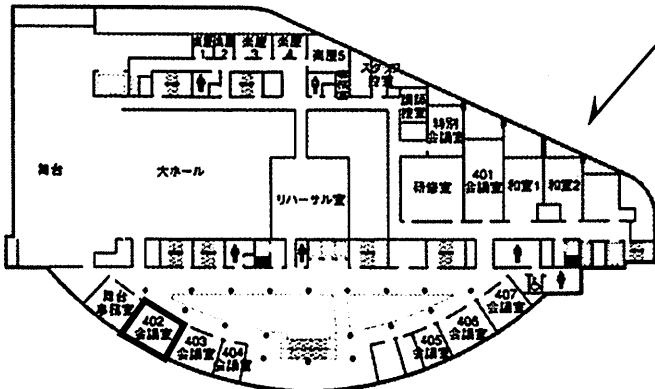
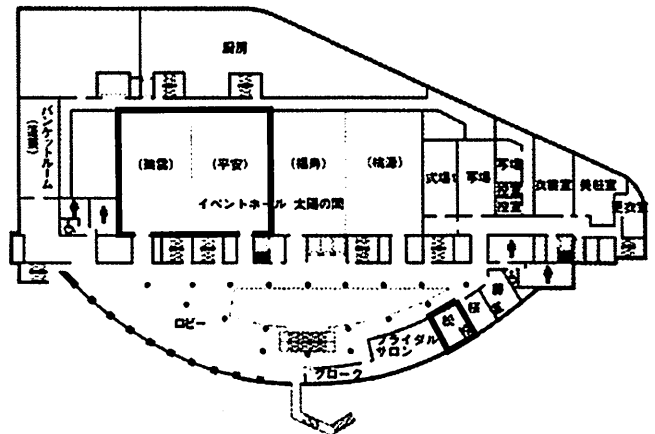


1階 (展示ホール)

- ポスター会場
●企業展示会会場

2階 (瑞雲) (平安)

- 情報交換会(懇親会)会場
情報交換会クローク(松の間)
8月2日 午後5時～午後8時

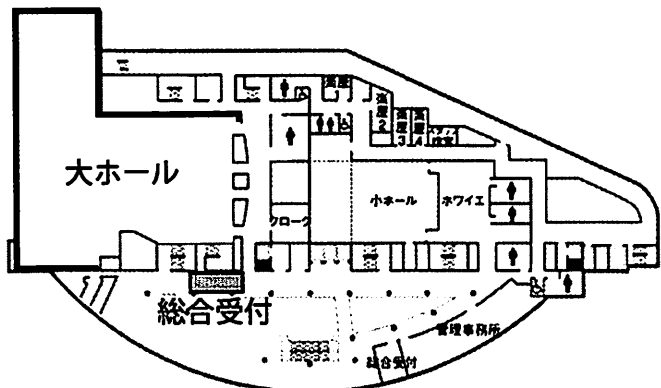


4階 (402 会議室)

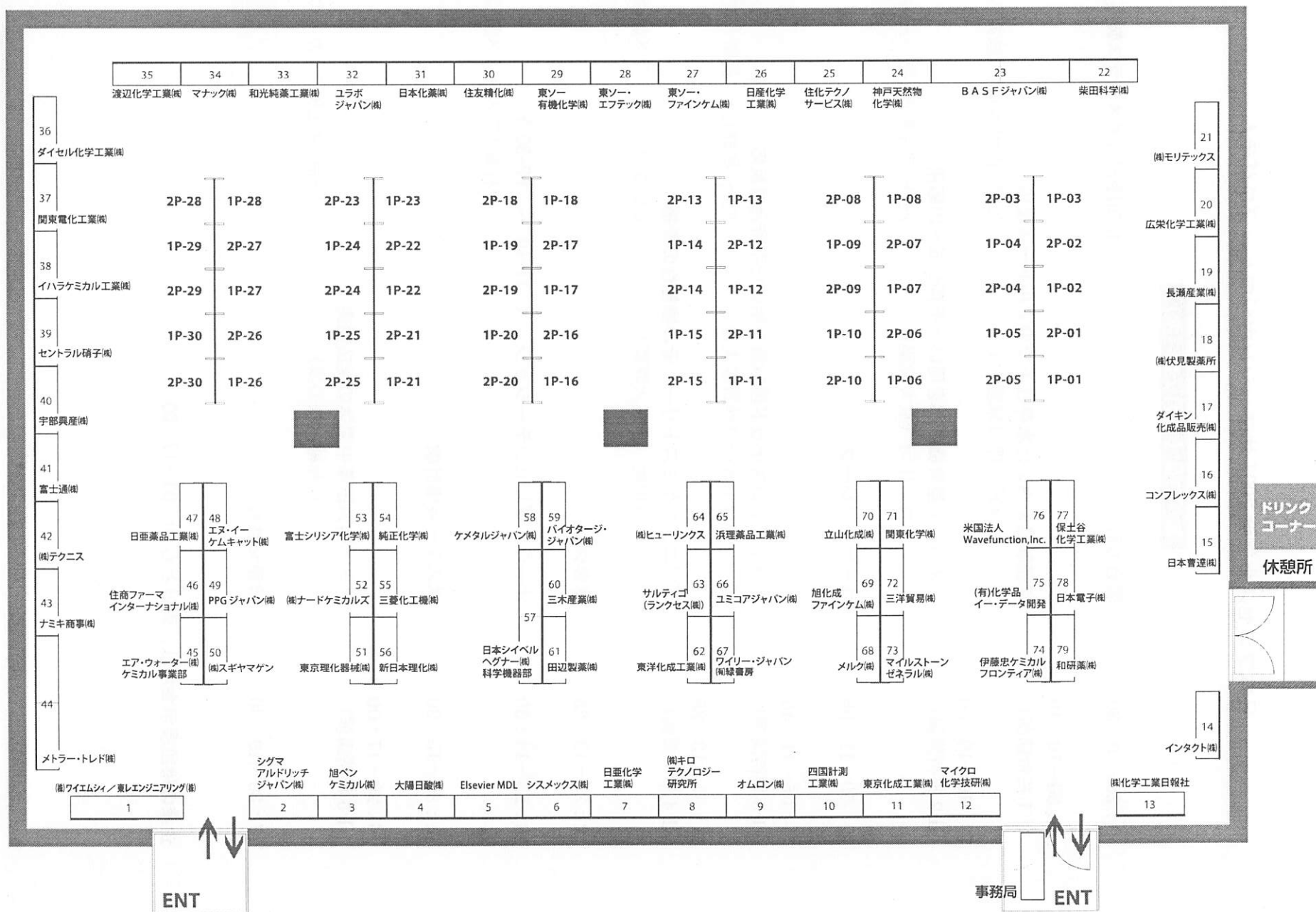
- シンポジウムクローク
8月2日・3日
午後8時30分～午後6時30分

5階 (大ホール)

- シンポジウム会場
●総合受付



ポスター・企業展示会場(1F:展示ホール)



日本プロセス化学会 2007 サマーシンポジウム プログラム

第1日目【8月2日(木)】

9:25-9:30	開会の辞	棕田隆司 (アステラス製薬)
9:30-10:10 (I-1 招待講演)	有機触媒を用いた水存在下でのアルドール反応	林雄二郎 (東理大工) 座長: 佐治木弘尚 (岐阜大)
10:10-10:50 (I-2 招待講演)	チオウレア型有機触媒を用いた不斉合成への応用	竹本佳司 (京大院薬) 座長: 宮寺彰彦 (第一三共)
10:50-11:05	コーヒーブレーク	
11:05-11:45 (I-3 招待講演)	キラルブテンステッド酸触媒を用いた不斉合成反応	秋山隆彦 (学習院大理) 座長: 尾野村治 (長崎大院)
11:45-12:25 (I-4 招待講演)	グアニジンケミストリー: その機能性の発掘	石川勉 (千葉大院薬) 座長: 五島俊介 (アステラス製薬)
12:25-13:25	昼食休憩	
13:25-14:30	オーラルプレゼンテーション (1P-01 ~ 1P-30)	座長: 中村真 (アステラス製薬)
14:30-16:20	ポスター会場討論	
16:20-17:00 (I-5 招待講演)	アミノ酸系医薬中間体の製法開発	井澤邦輔 (味の素) 座長: 井上健二 (カネカ)
17:30-19:30	情報交換会	

企業の付設展示会場は、両日とも 10:00-17:00

第2日目【8月3日（金）】

- 9:00-9:40
(I-6 招待講演) The Emerging Face of Indian Pharma Industry
 H.ガルグ（エーザイ） 座長：間瀬俊明（万有製薬）
- 9:40-10:20
(I-7 招待講演) 光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の製造プロセス開発
 –アンチ選択的不斉水素化の実用化–
 小林英樹（日産化学工業） 座長：藏岡悟（田辺製薬）
- 10:20-10:35
 コーヒーブレイク
- 10:35-11:15
(I-8 招待講演) 治験原薬製造におけるスケールアップの問題点～製造の立場から～
 増井稔昭（塩野義製薬） 座長：田中巧（和光純薬）
- 11:15-11:55
(I-9 招待講演) 相転移による対称性の破れに起因する2つの複雑系化学現象
 –「優先富化現象」と「有機ラジカル液晶の強磁性的挙動」–
 田村類（京大院人間・環境） 座長：町谷晃司（アステラス製薬）
- 11:55-12:25
 総会 座長：塩入孝之会長
- 12:25-13:25
 昼食休憩
- 13:25-14:30
 オーラルプレゼンテーション （2P-01 ～ 2P-30）
 座長：中村真（アステラス製薬）
- 14:30-16:20
 ポスター会場討論
- 16:20-17:00
(I-10 招待講演) 遠心分離機による固液分離操作
 高橋邦壽（住友化学） 座長：鴻池敏郎（塩野義製薬）
- 17:00-17:40
(I-11 招待講演) 医薬品原末の真空乾燥における乾燥速度・乾燥選択性の測定と
 乾燥機構の解析
 吉田正道（富山大工） 座長：加々良耕二（大原薬品工業）
- 17:40-17:45
 2007JSPC 優秀賞発表 選考委員長
- 17:45-17:50
 閉会の辞 竜田邦明（早稲田大院）

一般講演・ポスター発表

第1日目【8月2日】(○印は演者)

(13:25~14:30)

- 1P-01 CPME を用いる有機合成反応**
(日本ゼオン) ○渡辺澄 (高崎健康福祉大薬) 山際教之, 鳥澤保廣
- 1P-02 光学活性アミノ酸合成のための汎用キラルシントンの開発と応用**
(カネカ) ○大黒一美, 坂泰宏, 満田勝
- 1P-03 イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-オン類の新規合成方法**
(産総研) ○清水政男 (東理大理工) 樋口雄介, 小中原猛雄
- 1P-04 光学活性 C₂ 対称ピロリジン誘導体の合成とその有機触媒としての利用**
(長崎大院医歯薬) ○尾野村治, 塚田真介, 田中俊充, 出水庸介, 松村功啓
- 1P-05 微生物水酸化反応による 2 置換ピリジンの合成**
(有機合成薬品工業 東京研究所) ○佐々木美江, 野田哲治
- 1P-06 溶媒効果の量子化学計算による予測とマイクロリアクタ実験による検証**
(日立機械研) ○浅野由花子, 富樫盛典
- 1P-07 ヘテロ環化合物の脱水素反応開発—HMG-CoA 阻害剤の合成プロセス研究—**
(BMS) ○山本佳奈, Ye Grace Chen, Frederic Buono
- 1P-08 テトラヒドロピランの製造プロセス開発**
(昭和電工 研究開発センター) ○安田浩, 前田喜彦
(茨城大理) 折山剛, 千葉亮一
- 1P-09 プロリン触媒による不斉交差アルドール反応を鍵とする
抗エイズ薬共通中間体の実用的製造法の開発**
(住友化学精密研) ○池本哲哉, 渡邊要介, 友川淳一, 川上武彦, 上北泰生,
栗本勲
- 1P-10 微生物不斉還元を用いる光学活性アルコールの合成と応用**
(慶大理工) ○阿部智香, 平岡千尋, 松田将明, 浅野正義, 須貝威
- 1P-11 プロセス化学を指向した高効率のエステル化・アミド化・チオエステル化
: N-メチルイミダゾールと TMEDA のシナジー効果**
(関学大理工) ○森本真実, 仲辻秀文, 御前智則, 田辺陽
- 1P-12 ケテンシリルアセタールを用いる α, β -不飽和エステルへの
触媒的 Michael 付加および Michael 付加・Claisen 縮合タンデム反応**
(関学大理工) ○名和手裕也, 岡林智仁, 飯田聖, 田辺陽
- 1P-13 シクロプロパンカルボン酸の実用的光学分割法
: ピレスロイドおよび Chirality Exchange ベンズアヌレーションへの応用**
(関学大理工) ○田中章裕, 愛宕孝之, 安河内宏明, 西井良典, 田辺陽

- 1P-14 5-アセタミド-4-ベンジルアミノ-6-メチルピリミジン誘導体の製造プロセス開発
(三菱ウェルファーマ) ○岩村寛, 戸澤孝, 井之川晴基, 白坂正
- 1P-15 オキソアンモニウム塩を触媒とする1級アルコールからカルボン酸への
高効率酸化
(東北大院薬) ○佐藤貴恒, 富澤正樹, 澁谷正俊, 岩渕好治
- 1P-16 無保護アミノ酸とアルデヒドの反応; アミノアルコールの一行程合成(赤堀反応)
(東邦大薬) ○横山祐作, 椿なつめ, 山口智嗣, 奥野洋明
- 1P-17 有機触媒を用いた不斉アルドール反応によるプロリン誘導体の合成
(千葉大院薬) ○牧野一石, 吉富弥生, 濱田康正
- 1P-18 キラルプレンステッド酸触媒を用いたインドールとニトロアルケンとの
エナンチオ選択的Friedel-Craftsアルキル化反応
(学習院大理) ○伊藤淳二, 淵辺耕平, 秋山隆彦
- 1P-19 RStech 触媒の応用—キラル中間体用 Dimetallic salen catalyst
(RStech) ○Geon-Joong Kim, Kwang-Sik Park (Inha University) Kwang-Yeon Lee,
Rahul B. Kawthekar
- 1P-20 均一系触媒反応のケーススタディー —経済性に優れた受託合成を目指して
(ランクセス) ○栗田壮太 (サルティゴ) ストーレ アンドレアス
- 1P-21 gem-ジハロシクロプロパン類の高立体選択的・連続的 C-C 結合形成反応と
(-)-サイレニン全合成への応用
(信大繊維) ○西井良典, 長野貴男, 本吉谷二郎
(関学大理工) 細見幸平, 永瀬良平, 御前智則, 田辺陽
- 1P-22 アリルアルコールの構造変化を伴うリパーゼ触媒動的光学分割
(静岡県大薬) ○江木正浩, 山口淑子, 藤原登, 赤井周司
(阪大院薬) 金尾由木子, 北泰行
- 1P-23 レドックス介在型ドナー・アクセプター二官能性触媒—アリル保護基の新展開—
(名大物質国際研) ○田中慎二, 北村雅人* (名大院理) 佐分元, 平川拓矢
- 1P-24 新規 sp²N/sp³N 混合系 4 座配位子 R-BINAN-R'-Py: 芳香族ケトン類の
不斉水素化機能
(名大物質国際研) ○吉村正宏, 北村雅人* (名大院理) 津田和臣, 宮田健吾
- 1P-25 フルオレニルメチルスルホニル(FMS)基-ペプチド合成に向けた新仮保護基—
(名大物質国際研) ○石橋圭孝, 北村雅人* (名大院理) 木村隆浩, 宮田健吾
- 1P-26 有機ヨウ素触媒を用いるフェノール誘導体の酸化的スピロラクタム形成反応
(阪大院薬) ○丸山明伸, 南辻裕, 武永尚子, 土肥寿文, 北泰行
- 1P-27 Dendroamide A の全合成—直鎖状前駆体の環化サイトと配座の関係—
(東北大多元研) ○松本高利 (コンプレックス社) 森下栄一
(名城大薬) 塩入孝之

- 1P-28 安価な触媒と酸素を用いる光酸化によるカルボニル化合物製造法**
(岐阜薬大) 平島真一, 水貝太一, 中山弘基, ○伊藤彰近
- 1P-29 エーテル系有機溶媒の熱安定性評価**
(横浜国大) ○木村新太, 長沢敬太, 三宅淳巳 (日本ゼオン) 渡辺澄
- 1P-30 ピコリンボランを用いる還元的アルコキシアミノ化反応と
アルコキシアミン誘導体の one-pot 合成**
(東京薬大薬) ○山岸丈洋, 川瀬靖, 久津間輝雄, 横松力

一般講演・ポスター発表

第2日目【8月3日】(○印は演者)

(13:25~14:30)

- 2P-01 イソシアノ酢酸エステルを原料とした非天然アミノ酸誘導体の製造**
(日本合成化学工業) 蔭山秀樹, ○藤田智也, 鷺尾典幸, 平尾純考, 田中晋一
- 2P-02 NEP-ACE 二重阻害剤 ER-40133 のプロセス研究**
(エーザイ 原薬研究所) ○田上克也, 栢野明生, 小松雄毅, 下村直之, 中宏行
(エーザイ 筑波研究所) 根木茂人, 須田眞次
- 2P-03 ルテニウム3核クラスター触媒の実用的な合成法の開発と
アミド官能基の選択的還元反応**
(九大先導研) ○永島英夫, 本山幸弘
(九大院総理工) 笹熊英博, 原田斉明, 堤大典
- 2P-04 炭素ナノ繊維担持ルテニウムナノ粒子触媒による効率的芳香環水素化反応**
(九大院総理工) ○高崎幹大 (九大先導研) 本山幸弘, 永島英夫
- 2P-05 白金触媒とヒドロシランによるアミド化合物の還元反応**
(九大先導研) ○本山幸弘, 永島英夫 (九大院総理工) 堤絵美, 花田汐理
- 2P-06 Pd/C と同等の活性を有する新規ポリマー担持型 Pd 触媒の開発**
(岐阜薬大) ○長岡久美, 藤田有希, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
(エヌ・イー ケムキャット) 鷹尾忍, 高木由紀夫
- 2P-07 官能基選択的パラジウム触媒 Pd/C[Ph₂S] (H₂O) の開発**
(岐阜薬大, エヌ・イー ケムキャット) ○水崎智照
(エヌ・イー ケムキャット) 鷹尾忍, 高木由起夫
(岐阜薬大) 河瀬優美, 森昭則, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 2P-08 不均一系白金族触媒を用いたカルボニル化合物の α 位酸素添加反応**
(岐阜薬大) ○門口泰也, 高橋徹, 飯田祐介, 藤原佑太, 稲垣佑也, 前川智弘,
佐治木 弘尚
- 2P-09 Pd/C-CuI 触媒を用いた環境負荷低減型ホスフィンリガンド
及び塩基フリー1,3-ジイン誘導体の合成法**
(岐阜薬大) ○栗田貴教, 阿部真沙美, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 2P-10 固・固・気相での Pd/C 触媒的接触還元法**
(岐阜薬大) ○藤田有希, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 2P-11 不均一系触媒を用いたアルカンの効率的 H-D 交換反応**
(岐阜薬大) ○藤原佑太, 稲垣佑也, 江寄啓祥, 前川智弘, 門口泰也,
佐治木弘尚
- 2P-12 硫化水素無臭等価体の開発**
(京都薬科大) ○的場学, 梶本哲也, 野出學

- 2P-13 **ゼオライト膜を用いたプロセス強化研究**
(産総研 CCP) ○井上朋也, 長瀬多加子, 長谷川泰久, 濱川聡, 水上富士夫
(日大工) 根本雄太, 西出利一
- 2P-14 **光学活性 β -ヒドロキシアミノ酸の工業的製造法**
(エーピーアイ) ○佐々木智子, 上原久俊, 鈴木竜哉, 桂田学, 安田(原)磨理,
平岡宏敏
- 2P-15 **選択的 SSTR2 アゴニスト活性を有する新規テトラヒドロキノリン誘導体の
実用的製法の開発**
(武田薬品工業 製薬研究所) ○澤井泰宏, 川口信治, 山田雅俊, 山野光久
(武田薬品工業 生産管理部) 山根太平 (武田薬品工業 化学研究所) 寺内淳
- 2P-16 **中枢性アデノシン拮抗剤 FR274496 の工業的合成法**
(アステラス製薬 合成技術研究所) ○織井亮毅, 菊地孝, 橋本典夫, 五島俊介
- 2P-17 **ナノホスフィン錯体触媒を用いた触媒プロセスの効率化**
(産総研) ○藤田賢一, 園目理人, 服部初彦
- 2P-18 **動的速度論分割を利用した生体触媒による不斉還元反応の検討
ー高光学純度 β -ヒドロキシアミノ酸製造への応用**
(エーピーアイ) ○安田(原)磨理, 平岡宏敏, 佐々木智子, 上原久俊
- 2P-19 **糖尿病性末梢神経障害改善薬エパルレスタットの製造プロセス開発**
(DNP ファインケミカル) ○小野澤隆, 高橋康弘, 鈴木良信, 池田伸, 大山哲也
- 2P-20 **不斉転換晶析による 2-ピリジル-L-アラニンの工業的製造法**
(アステラス製薬 合成技術研究所) ○菊地孝, 岡本工, 橋本典夫, 五島俊介
- 2P-21 **直鎖状対称ジエステルのモノ加水分解反応**
(Texas Tech University) ○庭山聡美, Hanjoung Cho
- 2P-22 **Removal of Trace Metal Contaminants from Reaction Mixtures
– An Example of Process Intensification**
(Reaxa) ○David Pears, Michael Pitts
- 2P-23 **遊離のカルボン酸をアシルドナーとして用いる不斉エステル化反応**
(東理大理) ○中田健也, 牛山久也, 杉本益弘, 恩田雄介, 小野圭輔, 山下浩平,
椎名勇
- 2P-24 **光学活性 cis-2, 5-二置換-1, 3-ジオキソラノン (Seebach と Fráter の
キラルテンプレート) のカラム精製を用いない堅牢な実用的合成法**
(関学大理工) ○小國祐美子, 永瀬良平, 御前智則, 田辺陽
- 2P-25 **Pd/C を触媒とした芳香族塩素簡便除去法の開発と PCB 分解プラントへの応用**
(長良バイオニクス, 岐阜薬大) ○石原慎師 (長良バイオニクス) 和田末男
(岐阜薬大) 久米啓, 前川智弘, 門口泰也, 永瀬久光, 佐治木弘尚

- 2P-26 ペプチド連続液相合成法の開発**
(カネカ) ○森尾健一郎, 村尾博, 満田勝 (阪大蛋白研) 相本三郎
- 2P-27 ペンチスケールのマイクロ波化学反応装置の開発**
(四国計測工業) ○曾我博文, 吉岡正樹, 香川英二, 堀川栄
- 2P-28 新規関節炎治療薬 S-2474 の製造プロセス開発**
(塩野義製薬 CMC 開発研究所) ○尾田勝男, 樋田壮真, 野草秀夫
(塩野義製薬 工業技術研究所) 増井稔昭
- 2P-29 脂質二分子膜上における A β の金属酵素様活性
～メンブレノームからみた Alzheimer 症の新側面～**
(阪大院基礎工) 久保井亮一, 馬越大, ○島内寿徳
- 2P-30 抗酸化 One-Pot 反応を志向したリボソーム触媒の設計開発 ～LIP0zyme～**
(阪大院基礎工) ○馬越大, 森本研吾, 島内寿徳, 久保井亮一

Graphical Abstract

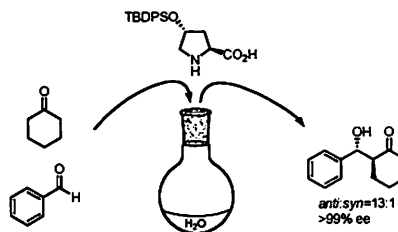
Day 1 [August 2nd]

I-1

Asymmetric aldol reaction using organocatalyst in the presence of water

Yujiro Hayashi

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

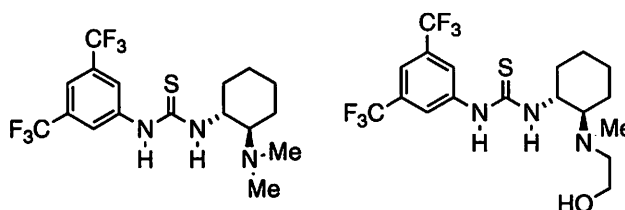


I-2

Asymmetric Synthesis of Chiral Compounds Using Bifunctional Thioureas

Yoshiji Takemoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

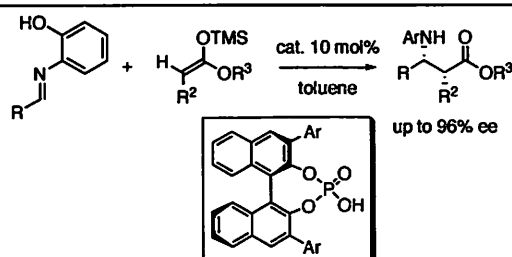


I-3

Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Reactions

Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Gakushuin University.

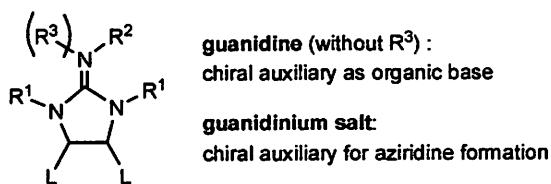


I-4

Guanidine Chemistry: Disclosure of its Potential Functionality

Tsutomu Ishikawa*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

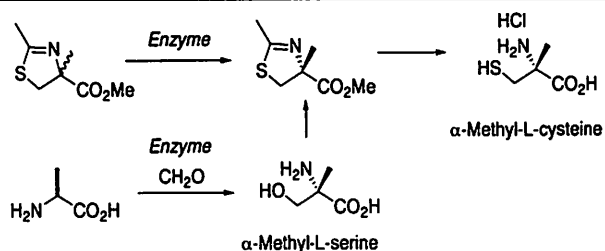


I-5

Development of Novel Processes for Pharmaceutical Intermediates relevant to Amino Acids

Kunisuke Izawa*

AminoScience Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.



1P-01

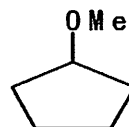
Welfare

Synthetic Applications using CPME

Kiyoshi Watanabe^{1*}, Noriyuki Yamagiwa², Yasuhiro Torisawa²

¹*Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION,

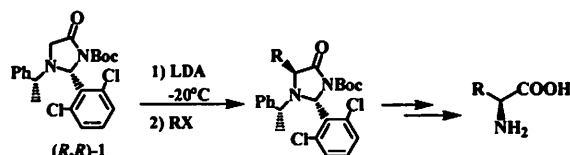
² Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and



1P-02

Development of a new chiral synthon for non-racemic amino acid syntheses, and its applications

Kazumi Okuro,* Yasuhiro Saka, Masaru Mitsuda
Fine Chemicals Research Laboratories,
Kaneka Corporation

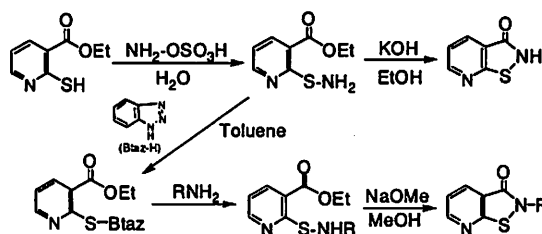


1P-03

A New Synthetic Method of Isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-ones

Masao Shimizu,¹⁾ Yusuke Higuchi,²⁾ Takeo Konakahara²⁾

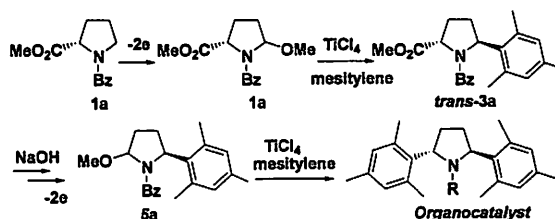
1) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST); 2) Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science



1P-04

Preparation of Optically Active C₂ Symmetrical Pyrrolidine Derivatives and Their Application to Organocatalysts

Osamu Onomura,* Shinsuke Tsukada, Toshimitsu Tanaka, Yosuke Demizu, Yoshihiro Matsumura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University



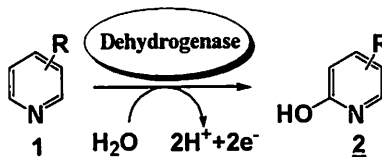
1P-05

Synthesis of Di-substituted Pyridines by Microbial Hydroxylation

* Mie Sasaki, Tetsuji Noda

Tokyo Research Laboratory,

Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.



Accumulation conc. of **2** ;

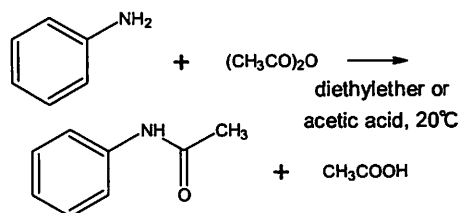
R= 4-CONH ₂	199	g/L
R= 4-CH=NOH	26	g/L
R= 2- or 4-CO ₂ H	92~ 206	g/L
R= 2- or 3- or 4-COCH ₃	2~ 36	g/L
R= 3- or 4-COCH ₂ CH ₃	2~ 11	g/L
R= 2- or 3- or 4-COPh	0.2~ 4	g/L

1P-06

Prediction of Solvent Effects by Quantum Chemical Calculations and their Experimental Validation by Microreactors

Yukako Asano,* Shigenori Togashi

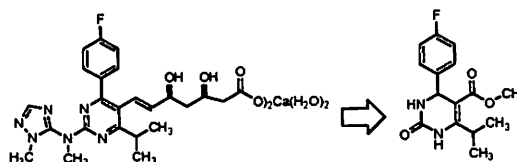
Mechanical Engineering Research Laboratory, Hitachi, Ltd.



1P-07

Development of Dehydrogenation of Dihydropyrimidines – Process Development for HMG CoA inhibitor

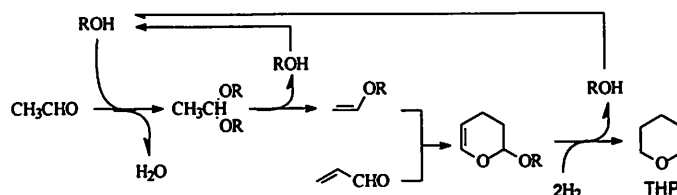
Kana Yamamoto,* Ye Grace Chen, Frédéric Buono
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute.



1P-08

Process Development of Tetrahydropyran

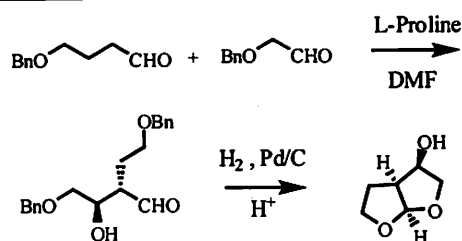
Hiroshi Yasuda,* Yoshihiko Maeda
Corporate R&D Center, Showa Denko K.K.
Takeshi Oriyama, Ryoichi Chiba
Faculty of Science, Ibaraki University



1P-09

Process development of a key building block for anti-AIDS drugs by proline catalyzed enantio-selective direct cross aldol reaction

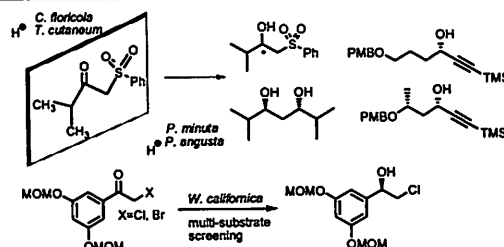
Tetsuya Ikemoto,* Yosuke Watanabe, Junichi Tomokawa,
Takehiko Kawakami, Yasuo Uekita, Isao Kurimoto
Fine Chemicals Research Laboratories,
Sumitomo Chemical Co., Ltd.



1P-10

Synthesis of optically active alcohols based on the microbial reduction and its application

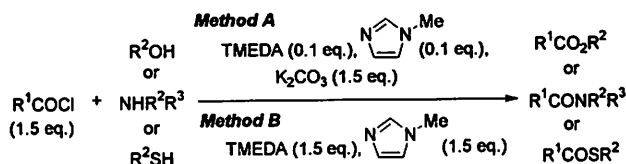
Chika Abe,* Chihiro Hiraoka, Masaaki Matsuda, Masayoshi Asano, Takeshi Sugai
Department of Chemistry, Keio University



1P-11

Practical and robust method for esterification, amide formation, thioesterification between acid chlorides and alcohols, amines, thiols, respectively, promoted by combined amines: Synergy between *N*-methylimidazole and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA)

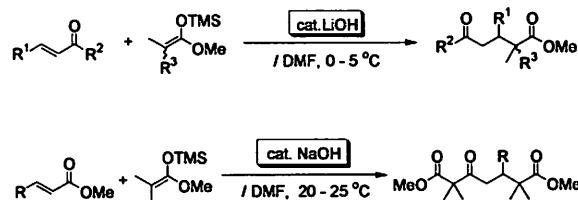
Mami Morimoto, Hidefumi Nakatsuji, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology,
Kwansei Gakuin University



1P-12

Catalytic Michael addition and Michael addition-Claisen condensation tandem reaction of ketene silyl acetals with α,β -unsaturated esters

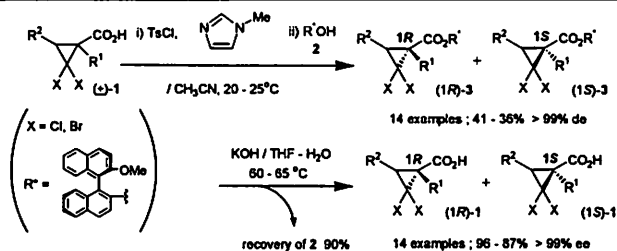
Yuuya Nawate*, Tomohito Okabayashi,
Akira Iida, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology,
Kwansei Gakuin University



1P-13

Practical and general method for the optical resolution of cyclopropanecarboxylic acids using chiral 1,1'-binaphthol monoether: Its application to synthesis of pyrethroid and Chirality Exchange Benzannulation

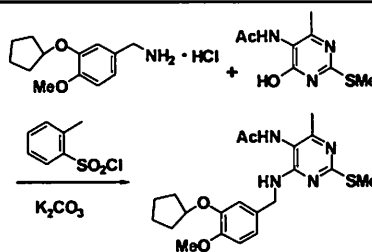
Akihiro Tanaka,* Takayuki Atago, Hiroaki Yasukouchi, Yoshinori Nishii, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University



1P-14

Chemical development of 5-acetamido-4-benzylamino-6-methylpyrimidine derivative

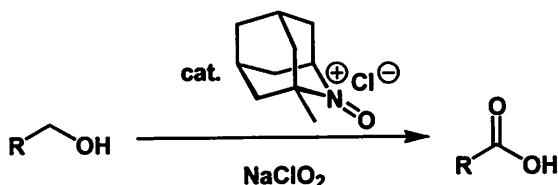
Hiroshi Iwamura,^{1*} Takashi Tozawa,² Haruki Inokawa,² Tadashi Shirasaka¹
Process Chemistry laboratories¹ and Chemistry Laboratories², Mitsubishi Pharma Corporation.



1P-15

Oxoammonium salt-catalyzed one-pot oxidation of primary alcohols to carboxylic acids

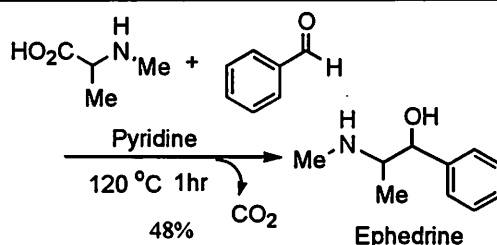
Takahisa Sato,* Masaki Tomizawa, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University



1P-16

Reaction of Free Amino Acids with Aldehydes; One-Step Synthesis of Amino Alcohol (Akabori Reaction)

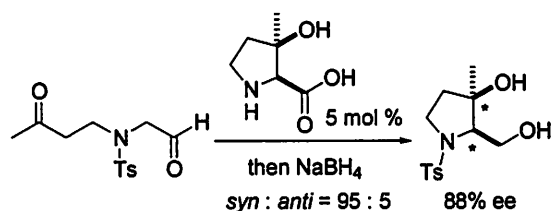
Yuusaku Yokoyama,* Natsume Tsubaki, Tomotsugu Yamaguchi, Hiroaki Okuno
Department of Pharmaceutical Sciences, Toho University



1P-17

Synthesis of the Proline Derivatives by Organocatalytic Asymmetric Aldol Reaction

Kazuishi Makino,* Yayoi Yoshitomi, Yasumasa Hamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

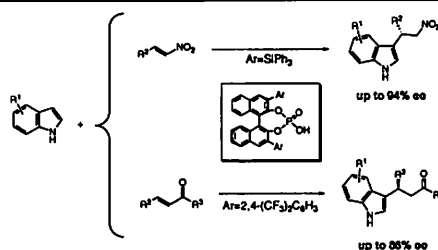


"Organocatalytic Intramolecular Asymmetric Aldol Reactions"

1P-18

Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes

Junji Itoh,* Yukio Tamura, Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



1P-19

Application of the RStech catalyst;

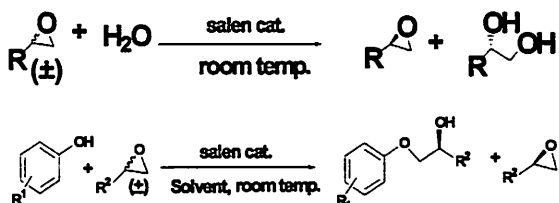
A dimeric salen catalyst for chiral intermediates

Kwang-Yeon Lee ^a, Rahul B. Kawthekar ^a, Kwang-Sik Park ^b,

Geon-Joong Kim ^{a,b} *

^a Department of Chemical Engineering, Inha University

^b RStech Corp.

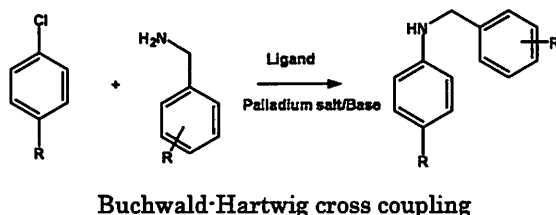
**1P-20**

Case study of homogenous catalytic reaction-toward highly economic custom synthesis

Sota Kurita, [†] Andreas Stolle [‡]

[†] Business Line Saltigo, Pharma, Lanxess K.K.

[‡] Process development, Saltigo GmbH

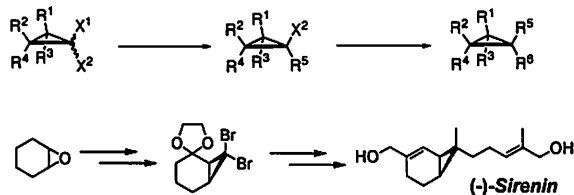
**1P-21**

Highly Stereoselective and Sequential C-C bond Forming Reaction of *gem*-Dihalocyclopropanes and Its Application to Total Synthesis of (-)-Sirenin

Yoshinori Nishii, ^{*} Takao Nagano, Jiro Motoyoshiya, Kohei

Hosomi, Ryohei Nagase, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe

Shinshu University, Kwansei Gakuin University

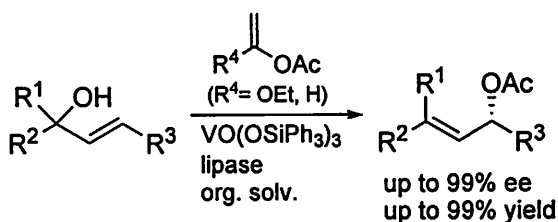
**1P-22**

Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Allyl Alcohols through Structural Rearrangement

Masahiro Egi, ^{1*} Yoshiko Yamaguchi, ¹ Noboru Fujiwara, ¹ Shuji Akai, ¹ Yukiko Kanao, ² Yasuyuki Kita ²

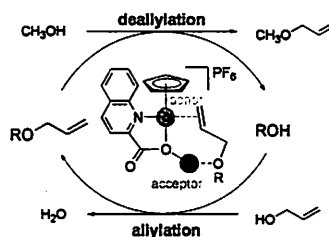
¹ School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

**1P-23**

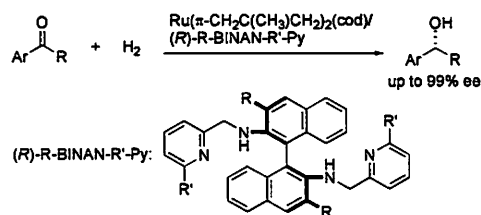
Redox Mediated Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst–New Development of Allyl Protection Chemistry–

Shinji Tanaka, ^{*} Hajime Saburi, Takuya Hirakawa, Masato Kitamura. Research Center for Materials Science and Dept. of Chemistry, Nagoya Univ.

**1P-24**

New *sp*²N/*sp*³N Combined Chiral Tetradentate Ligands R-BINAN-R'-Py: Application to Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones

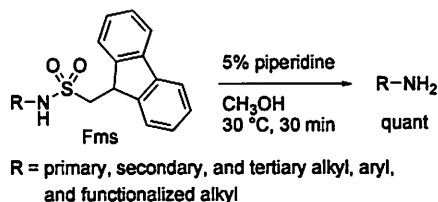
Masahiro Yoshimura, ^{*} Kazuomi Tsuda, Kengo Miyata, Masato Kitamura. Research Center for Materials Science and Dept. of Chemistry, Nagoya Univ.



1P-25

Fluorenylmethylsulfonyl Group —A New Protecting Group for Primary Amines—

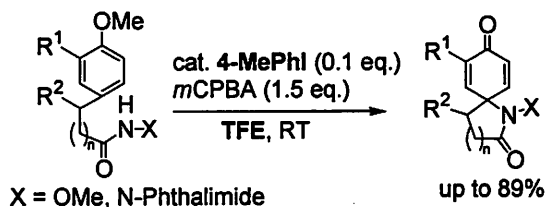
Yoshitaka Ishibashi,* Takahiro Kimura, Kengo Miyata,
Masato Kitamura. Research Center for Materials Science
and Dept. of Chemistry, Nagoya Univ.



1P-26

Oxidative Spirolactam Forming Reaction of Phenol Derivatives Using Organoiodine Catalyst

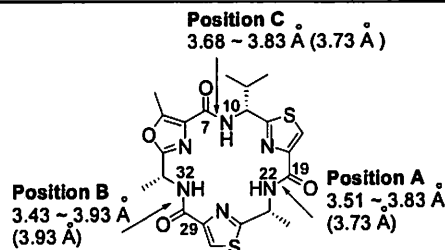
Akinobu Maruyama,* Yutaka Minamitsuji,
Naoko Takenaga, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Osaka University



1P-27

Total Synthesis of Dendroamide A – The Relationship between Macrocyclization Sites and Conformers -

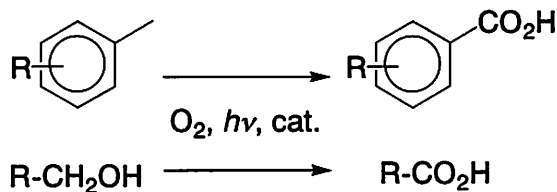
Takatoshi Matsumoto,* Eiichi Morishita, Takayuki Shioiri
IMRAM Tohoku Univ., CONFLEX Co. and Meijo Univ.



1P-28

Preparation of Carbonyl Compounds through Aerobic Photo-oxidation with Inexpensive Catalyst

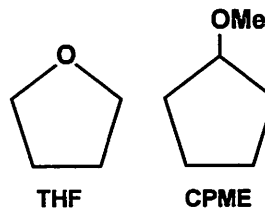
Shin-ichi Hirashima, Taichi Sugai, Hiroki Nakayama,
Akichika Itoh*
Gifu Pharmaceutical University



1P-29

Thermal stability of new ethers solvent CPME

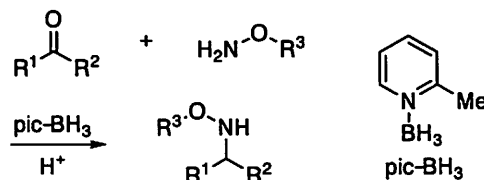
Arata Kimura^{1*}, Keita Nagasawa¹, Atsumi Miyake¹,
Kiyoshi Watanabe²
¹ Yokohama National University
² Zeon Corporation



1P-30

One-pot Synthesis of Alkoxyamine Derivatives by reductive Alkoxyamination with Picoline Boranes

Takehiro Yamagishi, Yasushi Kawase,
Teruo Kutsuma, Tsutomu Yokomatsu*
School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life
Sciences



Day 2 [August 3rd]

I-6

The Emerging Face of Indian Pharma Industry

H. Garg, Ph. D.

Senior Advisor,

Asia, Oceania and Middle East Business Headquarters

Eisai Co., Ltd.

I-7

Process Development of Optically Active β -Hydroxy- α -Amino Acid – Practical Application of *anti*-Selective Asymmetric Hydrogenation –

Hideki Kobayashi

Technical Development Division, Onoda Plant,

Nissan Chemical Industries, Ltd.



I-8

Case study on trouble in practical pilot plant production ~manufacturing view~

Toshiaki Masui

Industrial Technology Laboratories, Clinical Manufacturing Unit, Shionogi & Co., Ltd

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

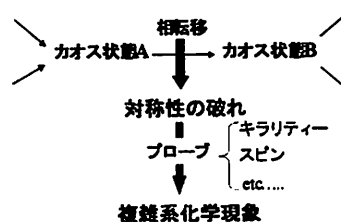
I-9

Two Complexity Phenomena in Chemistry Caused by Symmetry-Breaking

Rui Tamura

Graduate School of Human and Environmental Studies,

Kyoto University



I-10

Solid-Liquid Separation by a Centrifuge in Batch Crystallization Process

Kunitoshi Takahashi

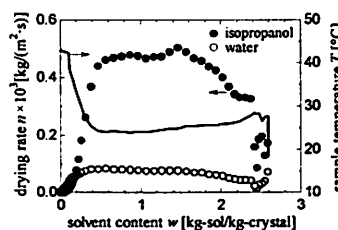
Utajima Pilot Production Dept., Sumitomo Chemical Co., Ltd.

This lecture presents Scale-up techniques from experimental small scale to commercial manufacturing scale

I-11

Measurements of Drying Rates and Selectivity during Vacuum Drying of Pharmaceuticals and Analysis of the Mass Transfer Mechanism in a Layer of Crystalline Particles

Masamichi Yoshida, Toyama University

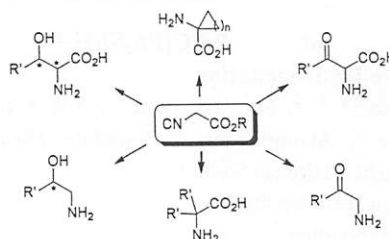


Partial drying rates of isopropanol and water for vacuum drying of crystals of reductase inhibitor.

2P-01

Synthesis of Unnatural Amino Acids Derived from Isocyanoacetate Esters.

Hideki Kageyama, Tomoya Fujita,* Noriyuki Washio,
Yoshiyuki Hirao, Shinichi Tanaka
The Nippon Synthetic Chemical Industry CO., LTD.



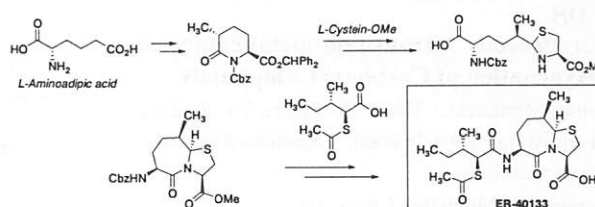
2P-02

Process Research on ER-40133

Katsuya Tagami,^{a,*} Akio Kayano,^a Yuki Komatsu,^a Naoyuki Shimomura,^a Hiroyuki Naka,^a Shigeto Negi,^b Shinji Suda^b

^aAPI Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

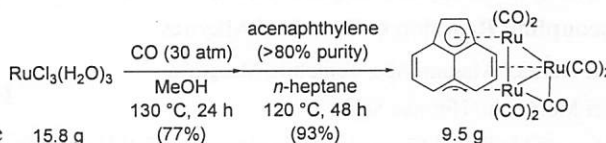
^bTsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.



2P-03

Development of Practical and Scalable Synthesis of Triruthenium Cluster Catalyst and Amide-Selective Silane Reduction

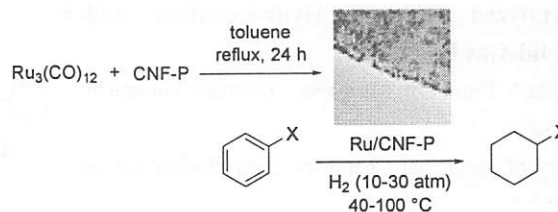
Hideo Nagashima,* Hidehiro Sasakuma, Nariaki Harada,
Hironori Tsutsumi, Yukihiro Motoyama
Institute for Materials Chemistry and Engineering, Graduate
School of Engineering Sciences, Kyushu University



2P-04

Carbon Nanofiber-Supported Ruthenium Nanoparticles as Efficient Catalyst for Arene Hydrogenation

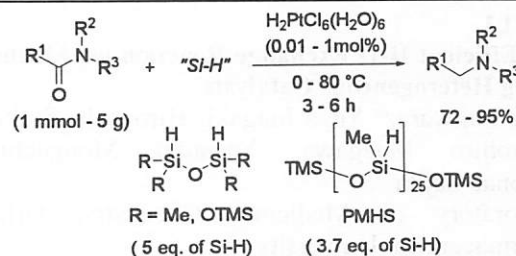
Mikihiro Takasaki,* Yukihiro Motoyama,
Hideo Nagashima
Graduate School of Engineering Sciences, Institute for
Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University



2P-05

Platinum-Catalyzed Reduction of Carboxamides with Hydrosilanes

Yukihiro Motoyama,* Emi Tsutsumi, Shiori Hanada,
Hideo Nagashima
Institute for Materials Chemistry and Engineering, Graduate
School of Engineering Sciences, Kyushu University

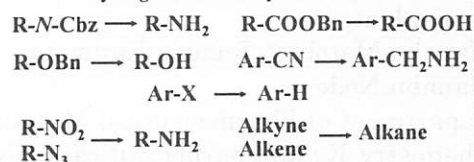


2P-06

Novel polymer-supported Pd catalyst with high activity

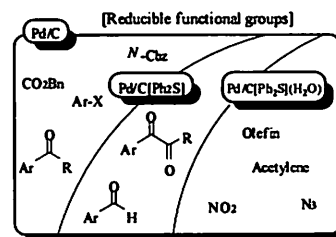
Kumi Nagaoka*¹, Yuki Fujita¹, Tomohiro Maegawa¹,
Yasunari Monguchi¹, Hironao Sajiki¹, Shinobu Takao², Yukio Takagi²
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University¹
N.E. Chemcat Corporation, Technical Center of Chemical Catalysts²

Pd/HP20 catalyst possessing comparable
catalyst activity to Pd/C
<Hydrogenation activity of Pd/HP20>



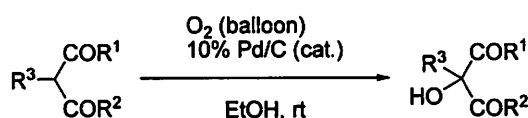
2P-07
Development of Pd/C(Ph₂S)(H₂O) for Chemoselective Hydrogenation

Tomoteru Mizusaki* ^{1,2}, Shinobu Takao ², Yukio Takagi ²,
 Masami Kawase ¹, Akinori Mori ¹, Tomohiro Maegawa ¹,
 Yasunari Monguchi ¹, Hironao Sajiki ¹
 Gifu Pharmaceutical University ¹
 N.E. Chemcat Corporation ²



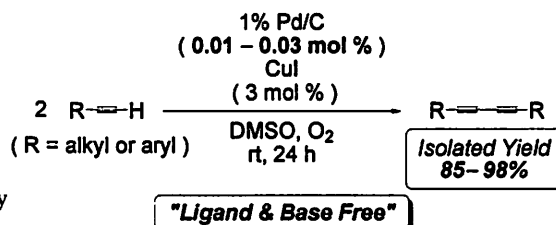
2P-08
Heterogeneous Transition-metal-catalyzed α -Oxygenation of Carbonyl Compounds

Yasunari Monguchi,* Tohru Takahashi, Yusuke Iida,
 Yuta Fujiwara, Yuya Inagaki, Tomohiro Maegawa,
 Hironao Sajiki
 Laboratory of Medicinal Chemistry
 Gifu Pharmaceutical University



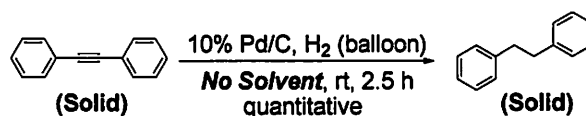
2P-09
Pd/C-CuI Catalyzed, and Ligand- and Base-Free Homocoupling Reaction of Terminal Alkynes

Takanori Kurita,* Masami Abe, Tomohiro Maegawa,
 Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
 Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



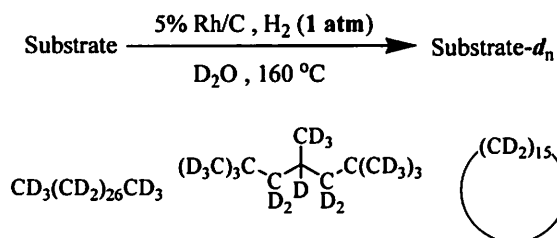
2P-10
Pd/C-catalyzed Efficient Hydrogenation under Solid-Solid-Gas Phases

Yuki Fujita,* Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi,
 Hironao Sajiki
 Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



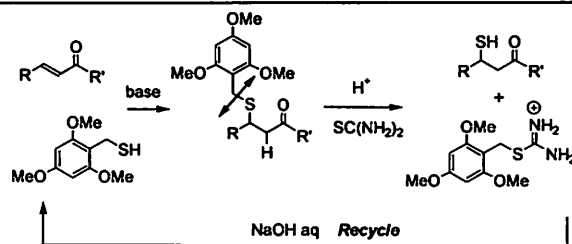
2P-11
An Efficient H-D Exchange Reaction on Alkane using Heterogeneous Catalysts

Yuta Fujiwara,* Yuya Inagaki, Hiroyoshi Esaki,
 Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi,
 Hironao Sajiki
 Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



2P-12
Development of Odorless Hydrogen Sulfide Equivalent

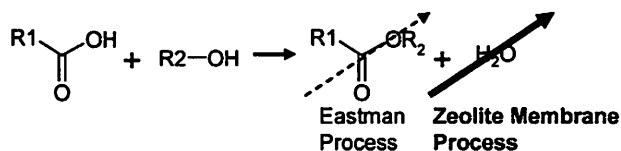
Manabu Matoba,* Tetsuya Kajimoto,
 Manabu Node
 Department of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University



2P-13

Process Intensification assisted by Zeolite Membrane

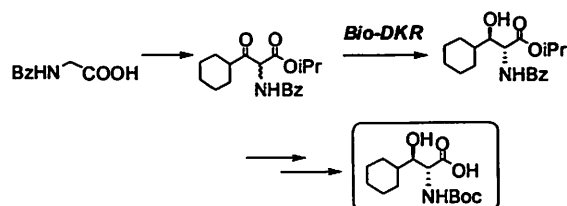
T. Inoue*, T. Nagase, Y. Hasegawa, Y. Kiyozumi, S. Hamakawa, F. Mizukami, Y. Nemoto^a, and T. Nishide^a
CCP-AIST, and Nihon University^a



2P-14

Novel and Practical Process for Optically-Active β -Hydroxyamino acid

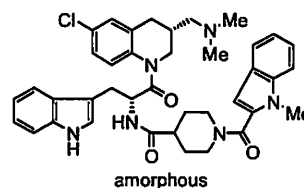
Tomoko Sasaki*, Hisatoshi Uehara, Tatsuya Suzuki, Manabu Katsurada, Mari Hara, Hirotooshi Hiraoka, Bio&Chemical Process Discovery Laboratory, API Corporation.



2P-15

Development of Practical Preparation for Novel Tetrahydroquinoline Derivatives as Selective SS2R2 Agonists

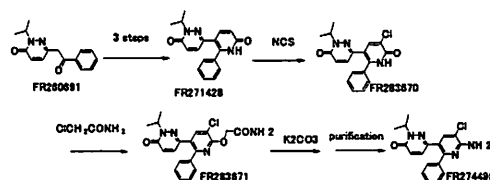
Yasuhiro Sawai,* Taihei Yamane, Shinji Kawaguchi, Masatoshi Yamada, Jun Terauchi and Mitsuhsa Yamano
Takeda Pharmaceutical Company Limited



2P-16

Process Development for a Large-Scale Synthesis of FR274496

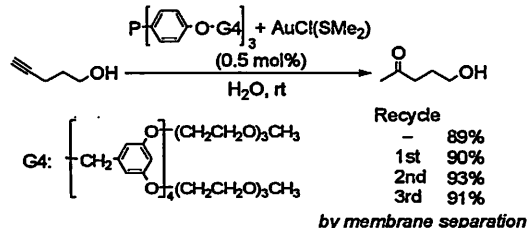
Ryoki Orii,* Takashi Kikuchi, Norio Hashimoto, Shunsuke Goto
Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.



2P-17

Efficient Catalytic Process by Employing Nano Phosphine-Metal Catalyst

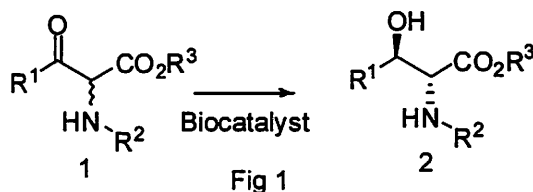
Ken-ichi Fujita,* Masato Kujime, Hatsuhiko Hattori
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)



2P-18

Biocatalytic asymmetric reduction via dynamic kinetic resolution

Mari Hara Yasuda,* Hirotooshi Hiraoka, Tomoko Sasaki, Hisatoshi Uehara
Bio&Chemical Process Discovery Laboratory, API Corporation..

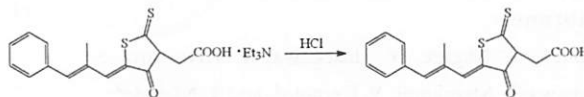


2P-19

Development of Process for Manufacturing

Epalrestat

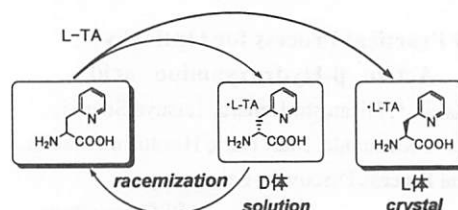
Takashi Onozawa,* Yasuhiro Takahashi, Yoshinobu Suzuki,
Shin Ikeda, Tetsuya Ooyama,
R&D and Sales Dept., DNP Fine Chemicals Co., Ltd.



2P-20

Large-scale synthesis of 2-pyridyl-L-alanine by crystallization-induced asymmetric transformation

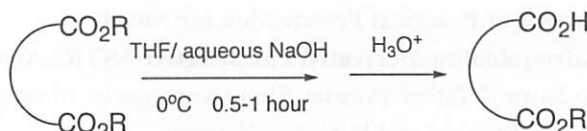
Takashi Kikuchi,* Takumi Okamoto, Norio Hashimoto,
Shunsuke Goto
Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.



2P-21

Selective Monohydrolysis of Linear Symmetric Diesters

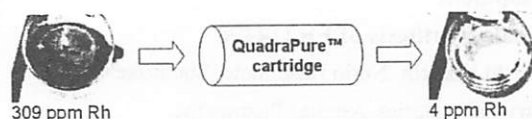
Satomi Niwayama,* Hanjoung Cho
Department of Chemistry and Biochemistry, Box 41061,
Texas Tech University, Lubbock, Texas, 79409-1071, U.S.A.



2P-22

Removal of Trace Metal Contaminants from Reaction Mixtures – An Example of Process Intensification

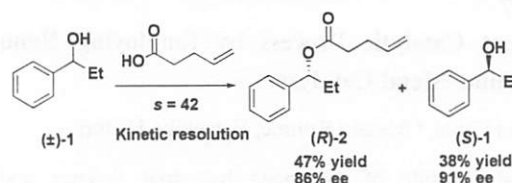
David A. Pears,* Michael R. Pitts
Reaxa Ltd., Manchester, U.K.



2P-23

Asymmetric Esterification of Free Carboxylic Acids with Alcohols Using Benzoic Anhydrides

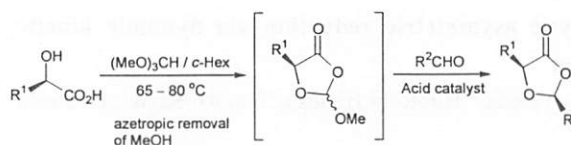
Kenya Nakata,* Hisaya Ushiyama, Masuhiro Sugimoto, Yusuke Onda, Keisuke Ono, Kouhei Yamashita, Isamu Shiina*
Faculty of Science, Tokyo University of Science



2P-24

Practical and robust method for the preparation of Seebach and Fráter's chiral template, cis-2,5-disubstituted-1,3-dioxolan-4-ones

Yumiko Oguni,* Ryohei Nagase, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology,
Kwansei Gakuin University

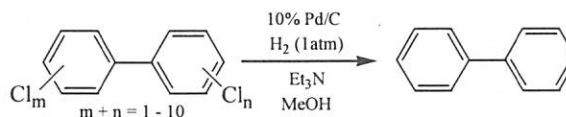


2P-25

Development of facile procedure for Pd/C catalyzed hydrodechlorination of aromatic chlorides and application to degradation plant for PCBs

Shinji Ishihara,^{a,b} Suetō Wada,^a Akira Kume,^b Tomohiro Maegawa,^b Yasunari Monguchi,^b Hisamitsu Nagase,^b Hironao Sajiki^b

^aNagara Bionics Co., Ltd., ^bGifu Pharmaceutical University



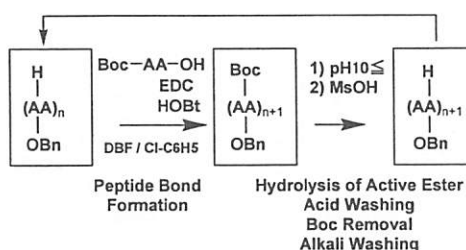
2P-26

Development of Continuous Solution Phase Peptide Synthesis

Ken-ichiro Morio¹⁾, * Hiroshi Murao¹⁾, Masaru Mitsuda¹⁾, Saburo Aimoto²⁾

1) KANEKA Corporation.

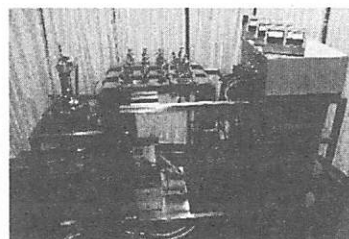
2) Institute for Protein Research, Osaka University.



2P-27

Development of Microwave Chemical Reactor for Bench Scale

Hirofumi Soga *, Masaki Yoshioka, Eiji Kagawa, Sakae Horikawa
Shikoku Instrumentation Co., Ltd.

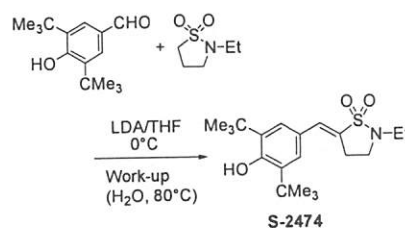


2P-28

Development of Process Route for the New Antiarthritic Candidate S-2474

Katsuo Oda,* Toshiaki Masui, Hideo Nogusa, Takemasa Hida

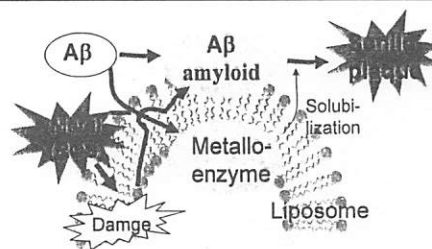
CMC Development Laboratories, Chemical Development Dept. and Industrial Technology Laboratories, Clinical Manufacturing Unit., Shionogi & Co., Ltd.



2P-29

Metalloenzyme-Like Activity of Aβ on Phospholipid Bilayer Membrane ~Another Aspect of Alzheimer's Disease Based on Membranome~

Ryoichi Kuboi, Hiroshi Umakoshi, Toshinori Shimanouchi
Grad. Sch. Eng. Sci., Osaka Univ.

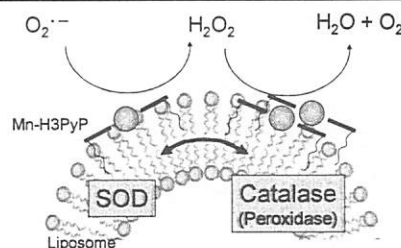


2P-30

Design and Development of Liposome-Based Catalysis for Anti-Oxidative One-Pot Reaction ~LIPOzyme~

Hiroshi Umakoshi, Kengo Morimoto, Toshinori Shimanouchi, Ryoichi Kuboi*

Grad. Sch. of Engineering Science, Osaka University



招待講演要旨

両日（8月2日、3日）

I-1 (招待講演)

有機触媒を用いた水存在下でのアルドール反応

東京理科大学工学部工業化学科

林 雄二郎

Asymmetric aldol reaction using organocatalyst in the presence of water

Yujiro Hayashi

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan

hayashi@ci.kagu.tus.ac.jp

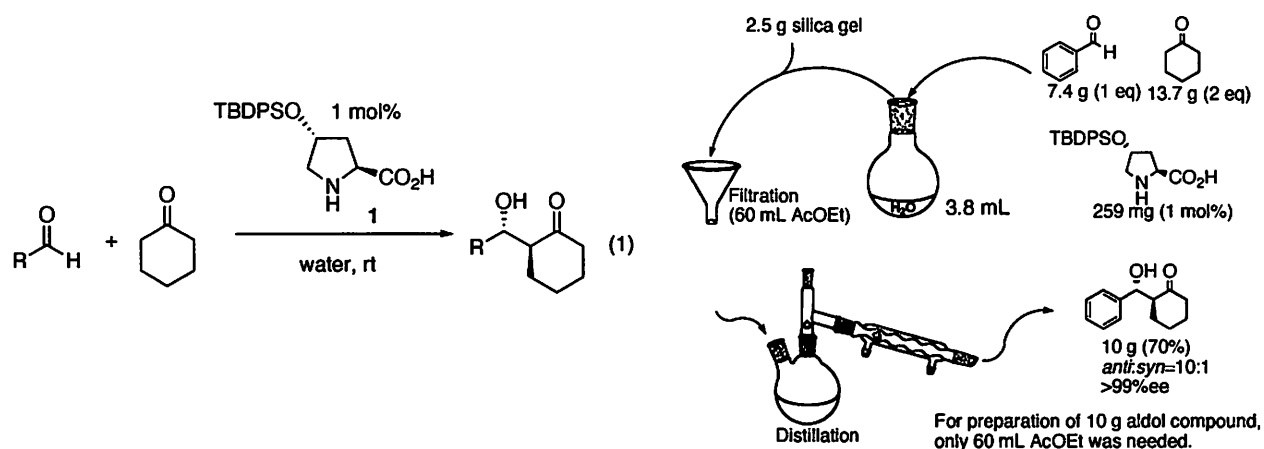
Green reactions are currently a very important topic in chemistry, and enantioselective reactions in the presence of water without metal catalyst would provide an ideal, environmentally friendly process for the synthesis of chiral molecules. However such processes have been regarded as belonging to the realm of high molecular weight enzymes. We have shown for the first time that the synthetically very important aldol reaction can proceed in the presence of water with excellent enantioselectivity when catalyzed by small, synthetic organic molecules such as a siloxy proline and a combined proline-surfactant organocatalyst.

不斉有機触媒は一般に安価であり、金属を使用しないため環境に優しい。また水や酸素に安定なため厳密な無水・無酸素条件が必要でなく、実験操作上の利点も有する。一方、低コスト性、無毒性、安全性の面から、「水」を有機合成反応の溶媒として用いる環境調和型の化学プロセス開発に注目が集まっている。今回、有機合成化学上重要な反応であるアルドール反応が水存在下、高エナンチオ選択的に進行することを見出した。

ケトン-アルデヒド間の不斉アルドール反応^{1,2}

ケトン-アルデヒド間の不斉触媒アルドール反応において、4-シロキシプロリン **1** を用いると多量の水存在下でも反応が円滑に進行し、対応するアルドール体を高いジアステレオ、エナンチオ選択性で与える(式1)。なお、用いる触媒は1mol%でよい。水を添加しなくても(neat)反応は進行するが、ジアステレオ、およびエナンチオ選択性は低下する。大量合成には用いる水は少ない方が良いため、300mol%が最適である。スキーム1に一例を示す。ベンズアルデヒド7.4g、シクロヘキサノン13.7g、触媒1mol%、水3.8mLの条件下、室温で反応を行う。触媒を除去するために60mLの有機溶媒を使用し、ろ液をそのまま蒸留した。その結果、収率70%、不斉収率>99%eeでアルドール体が得られた。10gのアルドール体を得るために用いた有機溶媒の量は、反応の精製段階を含め60mLであり、有機溶媒をほとんど用いない、環境に優しい不斉触媒反応の開発に成功した。

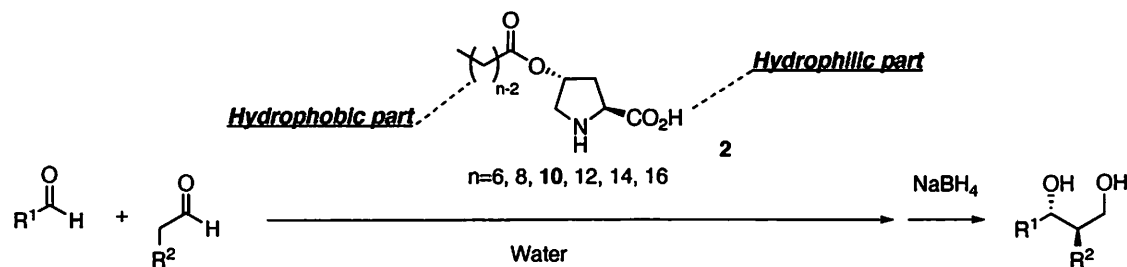
反応は油滴と水滴に分かれており、攪拌しなくても反応は進行する。反応は有機層で進行していると考えている。



Scheme 1

アルデヒド-アルデヒド間の不斉アルドール反応³

アルデヒドを求核剤とする水存在下のアルドール反応を検討した。プロパナールを用いた反応にシロキシプロリンを適用したところ、非常に高い不斉収率が得られたが、中程度の収率であった。中程度の収率の原因は、プロパナールの水溶性により、その有機層への移動が効率的に行われていないためと考え、親水性部位と疎水性部位を合わせ持つ相関移動型の触媒 **2** を設計、合成した。その結果、4 位側鎖の炭素数が反応の収率に大きな影響を与えることを見だし、炭素数が 10 ($n=10$) の時に良好な収率、不斉収率でアルドール付加体を得ることができた。



プロリンを触媒とする無溶媒不斉触媒アルドール反応⁴

安価で、入手容易な低分子有機化合物を触媒とし、有機溶媒を使用しない不斉触媒アルドール反応の開発は合成化学上、重要な課題である。我々は反応性の高いアルデヒドを求電子剤として用いた場合、精製段階を含め、少量の有機溶媒を用いるだけで、高い不斉収率を有するアルドール付加体が見出された。例えば、シクロヘキサノンと α -クロロベンズアルデヒドとの反応は 30 mol% のプロリン、3 当量の水存在下進行し、水で有機層を洗浄しプロリンを除去後、そのまま蒸留することにより、精製段階を含め、全く有機溶媒を用いないプロセスを達成することができた。

文献

- 1) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 958 (2006).
- 2) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 8103 (2006).
- 3) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 5527 (2006).
- 4) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Sumiya, M. Shoji, *Chem. Commun.*, **2007**, 957.

I-2 (招待講演)

チオウレア型有機触媒を用いた不斉合成への応用

京都大学大学院薬学研究科

竹本 佳司

Asymmetric Synthesis of Chiral Compounds Using Bifunctional Thioureas

Yoshiji Takemoto

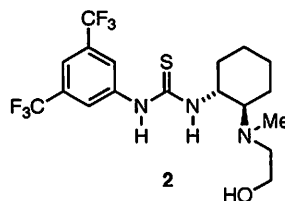
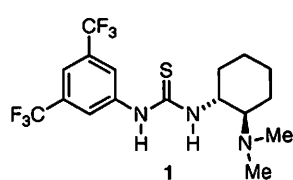
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

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

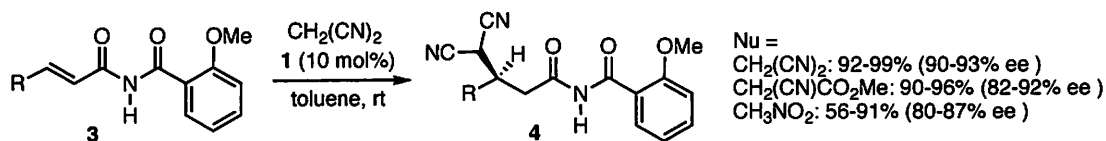
takemoto@pharm.kyoto-u.ac.jp

We have developed chiral bifunctional thiourea catalysts bearing a tertiary amino group, which were derived from (*R,R*)- or (*S,S*)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate. These thioureas can be applied to the catalytic enantioselective Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes and α,β -unsaturated imides as well as several catalytic 1,2-addition reactions such as nitro-Mannich (aza-Henry) reaction, Mannich reaction, and hydrazination. Furthermore, we recently found that newly designed thiourea catalysts bearing an 1,2-amino alcohol moiety catalyzed the Petasis-type nucleophilic addition of alkenylboronic acids to quinolines with high enantioselectivity.

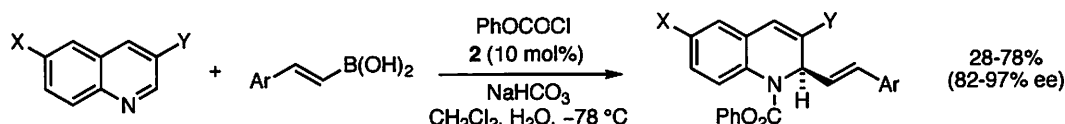
触媒的不斉反応の開発は有機合成化学上の有用性のみならず、環境に対する負荷の低減という観点からも重要な研究課題の一つとなっている。特に、取り扱いの簡便さ、再利用の容易さ、経済性などの利点から金属を含まない有機触媒が注目されている。我々の研究室では、2つの N-H 結合を介した水素結合により求電子剤を活性化しうるウレアやチオウレア誘導体に着目し、それらの特異な一般酸触媒能に一般塩基触媒能を付加することにより不斉反応への適用範囲を拡大できるのではないかと考え、多機能性チオウレア触媒の設計とそれを用いた不斉反応の開発に取り組んでいる。これは活性部位に複数個の官能基を持ちその協同作用を利用して反応を促進する酵素反応のモデル化としても興味深い。本稿では、最近我々が見いだしたアミノチオ尿素触媒 **1** あるいはアミノヒドロキシチオ尿素触媒 **2** を利用した不斉求核付加反応について紹介する。



触媒 **1** が 1, 3-ジカルボニル化合物の β -ニトロスチレン誘導体へのマイケル付加反応を効果的に促進し、付加体を高エナンチオ選択的に与えることは既に報告している¹⁾。そこで、光学活性な γ -ジカルボン酸あるいはピペリジン誘導体の不斉合成への適用を目指して、ニトロアルケン以外のマイケル受容体を種々探索した結果、同触媒が α, β -不飽和イミド体 **3** へのマロノニトリルのマイケル付加にも利用可能であり、付加体 **4** を収率良くかつ高エナンチオ選択的に与えることを見出した。本反応では、2-メトキシベンズイミド誘導体を基質に用いることが必須であり、収率と選択性の若干の低下は見られるが、求核剤として α -シアノエステルやニトロメタンも適用可能である²⁾。



次に、キラルなチオウレア触媒を用いたイミン体に対する触媒的不斉 1, 2-付加反応を検討した。その結果、求核剤としてニトロアルカンを用いた aza-Henry 反応や 1, 3-ジカルボニル化合物を用いた Mannich 反応など種々の 1, 2-付加反応についても触媒 **1** がエナンチオ選択的に促進することを見出した³⁾。また、キノリン誘導体のような芳香環内のイミンへの不斉付加反応については、有機リチウム試薬や有機ケイ素試薬 (TMSCN, ketene silyl acetal, etc.) 等の求核剤を用いた触媒的不斉付加反応の報告はなされていたが、有機ホウ素試薬での成功例は知られていなかった。そこで、スチリルボロン酸を求核剤に用いてキノリンへの不斉付加反応を検討した。その結果、既存のアミノチオウレア触媒 **1** は無力であったが、クロル炭酸フェニル共存下、1, 2-アミノアルコール部を有する新たなチオウレア触媒 **2** を用いることによって、アルケニル基が高エナンチオ選択的に導入可能であることを見出し、初めての触媒的不斉ペタシス反応に成功した⁴⁾。



参考文献

- (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
 (b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (c) Miyabe, H.; Tsuchida, S.; Yamauchi, M.; Takemoto, Y. *Synthesis* **2006**, 3295.
- (a) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032. (b) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413.
- (a) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625. (b) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466. (c) Xu, X.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Takemoto, Y. *Synlett* **2006**, 137.
- Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* *in press*.

キラルブテンステッド酸触媒を用いた不斉合成反応

学習院大学理学部

秋山隆彦

Chiral Brønsted Acid-catalyzed Asymmetric Reactions

Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University

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

takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

Recently, chiral Brønsted acid catalyst has emerged as a new type of chiral catalyst. We have synthesized chiral phosphoric acid diesters starting from (*R*)-BINOL. The phosphoric acid diesters exhibited excellent catalytic activity as chiral Brønsted acid in the addition reaction toward aldimines such as Mannich-type reaction and hydrophosphonylation reactions. Aza Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene and Brassard's diene also proceeded smoothly to furnish the corresponding aza heterocycles with excellent enantioselectivity. We would like to propose 9-membered transition state model for the Mannich-type reaction based on the theoretical study.

イミンに対するエナントio選択的な求核付加反応, 付加環化反応は含チッ素化合物を光学純度良く得る有用な手法の一つである。これまで, キラルルイス酸触媒が不斉触媒として一般的に用いられてきた。しかし, 近年キラルブテンステッド触媒¹⁾が, 新たな有機触媒として大きな注目を集めている。我々は, イミンに対するシリルエノラートの求核付加反応であるマンニッヒ型反応が含水溶媒あるいは水中において, 触媒量の HBF_4 を用いることにより効率良く進行し, 対応する β -アミノエステルが良好な収率で得られることを報告している²⁾。そこで, 新規なキラルブテンステッド酸触媒の開発を目指して検討を行った。

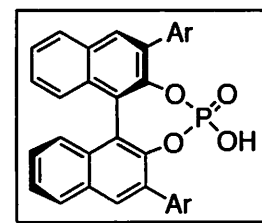
(1) 適度の酸性を有していること

(2) 環状構造を有していること

の2点に着目し, (*R*)-BINOL より環状リン酸ジエステル **1** をデザインし, 合成したところ, **1** が優れたキラルブテンステッド酸触媒として機能することを見いだした。

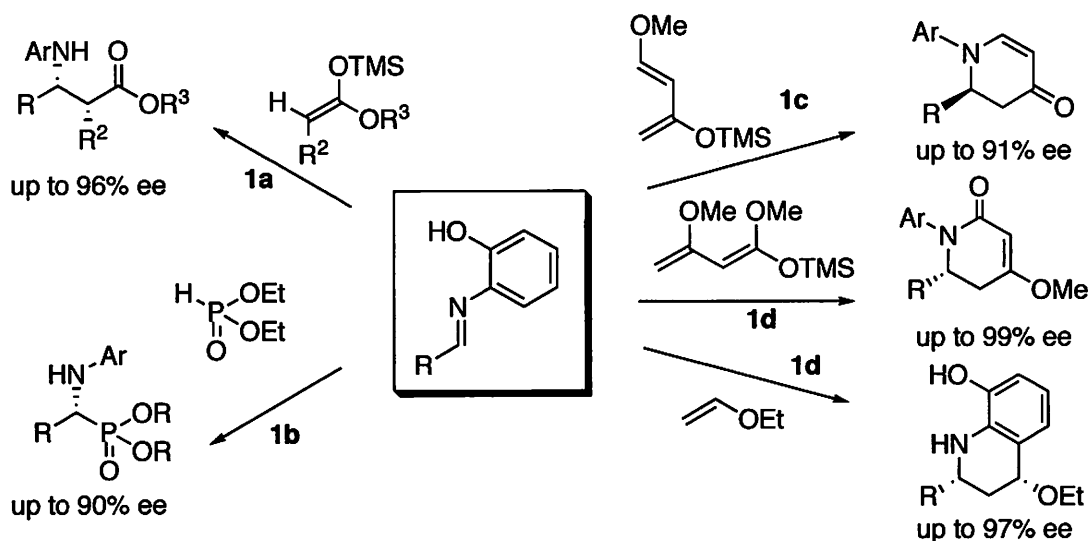
1. イミンに対する求核付加反応

1 を酸触媒として用いて, イミンに対するシリルエノラートの付加反応であるマンニッヒ型反応を検討した。3,3'-位の置換基を検討したところ, 4-ニトロフェニル基を導入したリン酸ジエステル **1a** (10 mol%)を用いることにより対応する β -アミノエステルが最高 96% ee で得られることを見い



1a; Ar=4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
1b; Ar=3,5- $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$
1c; Ar=2,4,6- $(i\text{-Pr})_3\text{C}_6\text{H}_2$
1d; Ar=9-anthryl

だした³⁾。理論化学計算により、9員環の遷移状態を経て進行していると考えている。更に、イミンに対する亜リン酸ジエステル求核付加反応により、 α -アミノホスホン酸が光学純度良く得られた⁴⁾。



2. イミンに対する付加環化反応

次に、イミンと電子豊富ジエンとの付加環化反応を検討した。Danishefsky's ジエンとの反応は、1c (5 mol%)を用いることにより効率良く進行した⁵⁾。また、より反応性の高い Brassard's ジエンを用いた場合には、1d のピリジン塩(3 mol%)が効果的であった⁶⁾。更に、電子豊富アルケンとアザジエンとの逆電子要請型アザ Diels-Alder 反応も効率良く進行し、対応するテトラヒドロキノリン誘導体が高い光学純度で得られた⁷⁾。

結語：これまで、中性のキラルプレンステッド酸触媒は報告されていたが、強酸性を示すキラルプレンステッド酸触媒は報告例がなかった。プレンステッド酸触媒は、酸素、水等に安定であり、取り扱いも容易であることから、新たな有機触媒として更なる展開が期待される。

参考文献

- (1) キラルプレンステッド酸触媒の総説; Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.
- (2) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 1062-1068.
- (3) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568. Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5756-5764. TADDOL由来のリン酸を用いたマンニッヒ型反応; Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523-1526
- (4) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585.
- (5) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141-143.
- (6) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796-4798.
- (7) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071.

I-4 (招待講演)

グアニジンケミストリー：その機能性の発掘

千葉大学大学院薬学研究院

石川 勉

Guanidine Chemistry: Disclosure of its Potential Functionality

Tsutomu Ishikawa

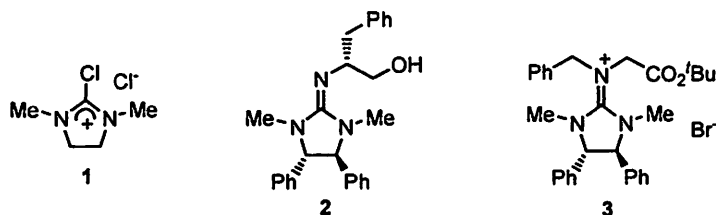
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

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

benti@p-chiba-u.ac.jp

We have developed guanidine chemistry to disclose its potential functionality. Introduction of chiral centers into guanidine moiety afforded new chiral auxiliaries, which act as organic bases in asymmetric synthesis in both catalytic and stoichiometric modes. In addition, treatment of guanidinium salts with aryl (or unsaturated) aldehydes, including heterocycles, under basic condition, provides aziridines together with recyclable ureas. This cycle aziridination can be expanded to asymmetric synthesis, in which satisfactory stereoselectivity is observed dependent upon the electronic character of the aldehydes used.

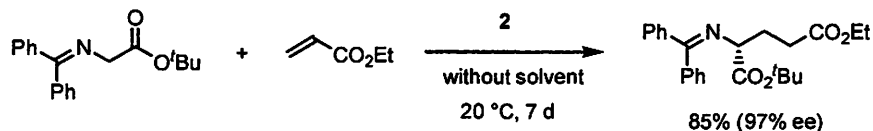
演者らは、脱水縮合剤として開発した塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム (DMC)¹⁾ (1) がアミンと容易に反応することを認めた。それが契機となり、グアニジン型化合物の有機合成ツールとしての潜在的可能性を発掘すべく、下記に示すような関連グアニジン型化合物 (2 や 3 など) を合成し、それらのキラル補助剤としての役割に焦点をあてたグアニジンケミストリーを展開してきた。本シンポジウムでは、これまでに得られた結果について紹介したい。



1. グアニジンをキラル補助剤として利用

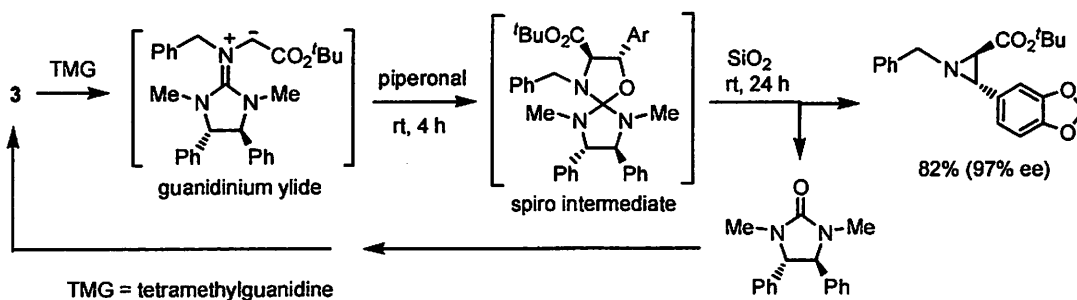
演者らはグアニジンが塩基あるいは求核種として作用し、共鳴安定化されたグアニジニウム塩を与えるという事実にもとづき、キラルグアニジンを用いれば、容易に不斉環境を持つグアニジニウム塩中間体が形成され、それは不斉合成におけるキラル補助剤として機能を発揮した後、反応系から再利用可能な形で回収される筈であるという極めて単純なコンセプト²⁾を立てた。そして合成した各種キラルグアニジン³⁾を用い、マイケル付加⁴⁾などの触媒反応や二級アルコールのシリル化⁵⁾

などの化学量論反応におけるその機能性を検証した。ここではその例として、イミノ酢酸とアクリル酸エチルとのマイケル付加反応を挙げる。キラルグアニジン **2** 存在下無溶媒条件にて反応させた場合に、高い不斉誘導能が認められた⁴⁾。



2. グアニジニウム塩をキラルテンプレートとして利用

一方、塩基存在下グアニジニウム塩 **3** をキラルテンプレートしたアリールアルデヒドとの反応でアジリジンが生成し、副生するウレアは再利用可能というユニークな「循環型不斉アジリジン形成反応」⁶⁾を発見した。下記例のように、本反応のエナンチオ選択性は一般に高く、ジアステレオ選択性は用いるアルデヒド基質上の置換基に依存し、電子供与基ではトランス、電子吸引基ではシスが優先する、ことを明らかにした。⁷⁾さらにビニルアルデヒド由来のアジリジンを用いてスフィンゴシンの不斉全合成を試み本反応の有用性⁸⁾を示すとともに、想定スピロ中間体の存在を X 線結晶解析⁹⁾により証明した。



以上、グアニジン型化合物の有機合成ツールとしての可能性について不斉識別能を中心に検証してきた。観察された不斉誘導は必ずしも満足いくものだけではないが、グアニジル基が関与し得る反応範囲の広さに加え、グアニジン型化合物がアミンに比べ高い構造修飾多様性を持つため、その機能性に着目したグアニジンケミストリーの展開は新しい有機塩基の創製だけでなく、新規機能性試薬の誕生にもつながると考え、現在も研究を続けている。

なお本研究は、千葉大学大学院薬学研究院薬品製造学研究室の学生諸君の多大なる努力の結果であり、ここに彼らに謝意を表したい。

文献 1) Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64: 5832-5835; 6984-6988; 6989-6992.
 2) Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 552-557. 3) Isobe, T. *et al. J. Org. Chem.* 2000, 65, 57770-7773; 7774-7778; 7779-7785. 4) Ishikawa, T. *et al. Chem. Commun.* 2001, 245-246.
 5) Isobe, T. *et al. Chem. Commun.* 2001, 243-244. 6) Hada, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7705-7706 (*Chem. & Eng. News* Aug. 133, 32). 7) Haga, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* 2005, 61, 2857-2869. 8) Desadee, W.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* 2005; 70: 9399-9406. 9) Desadee, W. *et al. J. Org. Chem.* 2006; 71: 6600-6603.

アミノ酸系医薬中間体の製法開発

味の素（株）アミノサイエンス研究所
井澤邦輔

Development of Novel Processes for Pharmaceutical Intermediates relevant to Amino Acids

Kunisuke Izawa*

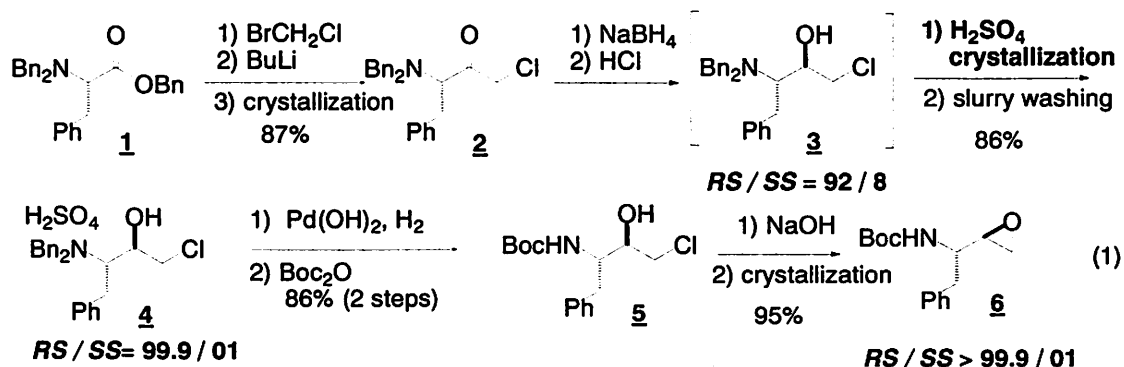
AminoScience Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.

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

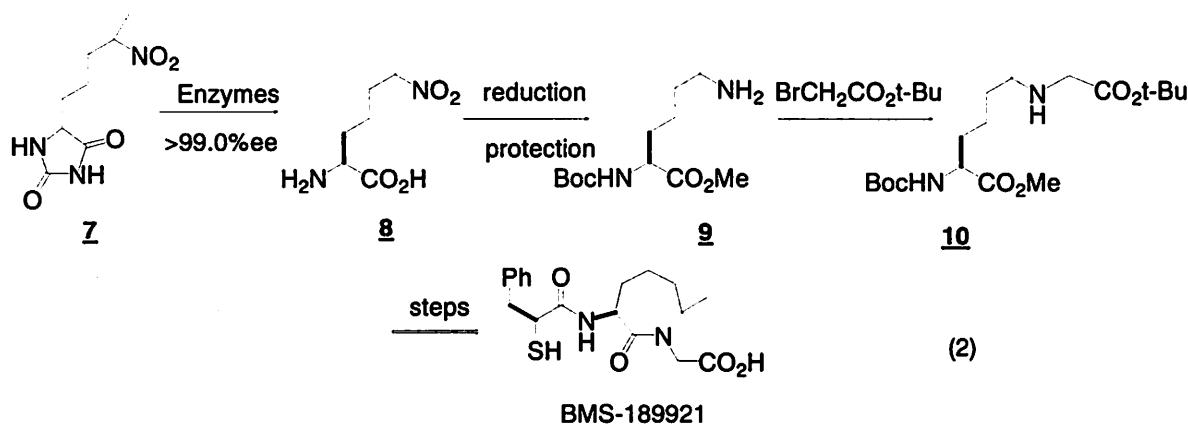
kunisuke_izawa@ajinomoto.com

Recently, optically active α -amino acids have attracted much attention because they constitute important building blocks for the synthesis of pharmaceuticals. We have developed several processes for the key intermediates of HIV protease inhibitors and ACE/NEP dual inhibitor. In addition, a new synthetic route to α -methyl-L-cysteine was developed by the enzymatic resolution of racemic 2,4-dimethyl-4-methoxycarbonylthiazoline which can be easily derived from chloroacetone in 4 steps. An alternative pathway to α -methyl-L-cysteine from α -methyl-L-serine will also be discussed.

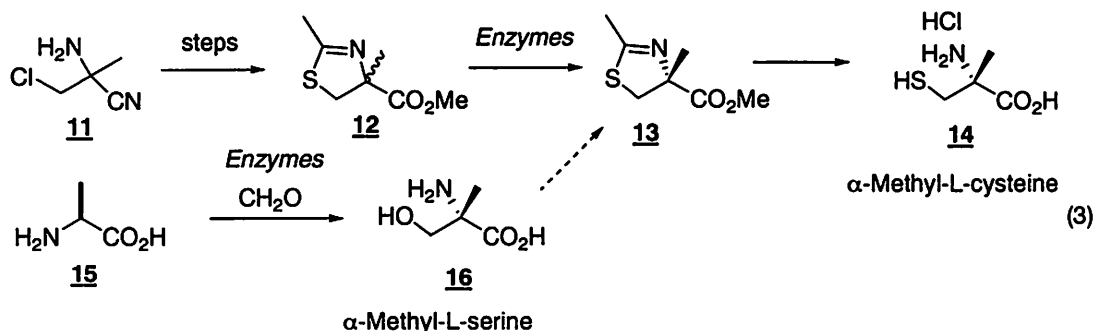
我々は既に (S) -フェニルアラニンメチルエステル誘導体のクロロメチル化を鍵反応とする HIV プロテアーゼ阻害剤中間体 (S, S) -Boc エポキシドの製法を開発し報告した。¹⁾ 一方, Atazanavir の鍵中間体となる (R, S) - Boc エポキシド **6** の合成においては, N, N-Bn₂ 保護フェニルアラニン誘導体からクロロメチル化・還元を経るルートを選択した。その方法ではケトン **2** の NaBH₄ 還元で、望みのスレオ型クロロアルコール **3** を高い選択性で得ることができた。しかしながら、クロロメチル化段階で副生成物（ビスクロロメチル体）が生成し、さらに (R, S) クロロアルコール **5** が対応する (S, S) 体よりも結晶性が悪いこともあり、その精製は難航を極めた。そこで中間体を各種の塩として精製することを検討した結果、**4** が硫酸塩として結晶化出来ることを見出し、高純度のエポキシド **6** を安定して得る堅牢なプロセスを確立できた（式 1）。²⁾



6, 6-ジメチルリジンは血圧降下剤として開発が進められている BMS-189921 の鍵中間体である。その合成法として、我々は酵素触媒による光学活性ニトロ基含有アミノ酸の合成とニトロ基の還元を鍵段階とするルートを開発した。既に味の素では、ヒダントイン類を酵素触媒で選択的に加水分解して光学活性 L-および D-アミノ酸を合成するプロセスを開発している。この方法では、使用する菌にヒダントインラセマーゼが含まれているため、ラセミ体 7 からほぼ定量的に目的の L-体 8 を得ることができる。脂肪族ニトロ基の還元は 5%Pt-0.5%Fe/C を用いることにより速やかに反応が進行し、93%の収率で目的とするジメチルリジン誘導体 9 が得られた (式 2)。9 は塩基の存在下、プロモ酢酸 t-ブチルで処理して公知の鍵中間体 10 に誘導できた。³⁾



近年、光学活性 α -メチルアミノ酸が医薬開発品の中間体・構成成分として注目を集めている。それらの合成法について既に多くの報告があるが、中でも α -メチルシステインの合成は環境面から問題のある方法が多かった。そこで、我々はクロロアセトンから 4 段階で容易に合成できる 2,4-dimethyl-4-methoxycarbonylthiazoline 12 の酵素的な加水分解を経る方法を開発した。さらに、光学活性 α -メチルセリン 16 が L-アラニンから 1 段階で収率良く合成できる酵素が見いだされた。それを用いる α -メチルシステインの合成検討の結果も紹介する (式 3)。⁴⁾



文献

- 1) K. Izawa, T. Onishi, *Chem. Review*, **106**, 2811 (2006) and references cited therein.
- 2) Y. Otake, T. Onishi, N. Hirose, M. Yatagai, K. Izawa, 231st ACS National Meeting, (2006), ORGN-141.
- 3) M. Nakazawa, K. Izawa, N. Onishi, K. Yokozeki, *Amino Acids*, **29**, 69 (2005).
- 4) M. Yatagai, T. Hamada, H. Nozaki, S. Kuroda, K. Yokozeki, K. Izawa, 233rd ACS National Meeting, (2007), ORGN-269.

The Emerging Face of Indian Pharma Industry

H. Garg, Ph. D.

Senior Advisor,

Asia, Oceania and Middle East Business Headquarters

Eisai Co., Ltd.

The Indian healthcare sector and Pharmaceutical industry has evolved significantly in the last three decades. The U.S.\$11.2 Billion (domestic U.S.\$6.8 Billion and export U.S.\$4.4 Billion), Indian pharmaceutical industry offers a unique proposition in the pharma value chain. India has established itself as a reliable source of drug intermediates and pharmaceutical formulation and its strength in manufacturing quality medicines at affordable prices. The expansion of the nation's economy is opening up new doors of opportunity for multinational companies.

I-7 (招待講演)

光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の製造プロセス開発

— アンチ選択的不斉水素化の実用化 —

日産化学工業（株）小野田工場 技術開発室

小林 英樹

Process Development of Optically Active β -Hydroxy- α -Amino Acid - Practical Application of *anti*-Selective Asymmetric Hydrogenation -

Hideki Kobayashi

Technical Development Division, Onoda Plant, Nissan Chemical Industries, Ltd.

6903-1, Onoda, Sanyoonoda-shi, Yamaguchi 756-0093, Japan

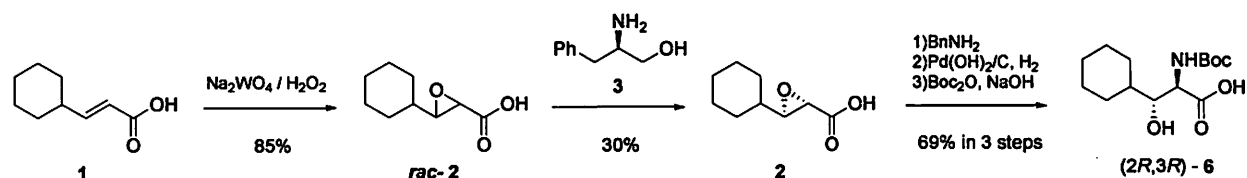
hkobayashi@nissanchem.co.jp

A practical synthesis of chiral *anti*- β -hydroxy- α -amino acid derivative **6**, an important pharmaceutical intermediate, is reported. First, we developed optical resolution method including a recycle system of resolving agent **3** (phenylalanine derivative). Second, with joint research with Prof. Hamada (Chiba University, Japan), his group found the direct *anti*-selective asymmetric hydrogenation. Consequently, we adopted an effective synthesis for obtaining **6** derived from glycine derivative as a starting material via α -amino- β -ketoester hydrochloric salt **4**. In addition, we made many breakthroughs as problems existed in the new process and optimized the scale-up parameters while ensuring high quality.

β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、異常アミノ酸として様々な生物活性を有する天然有機化合物や医薬品の構成成分として知られている。今回我々は、当社ファインテック®事業（開発研究参加型 医薬品原薬・中間体事業）において抗エイズ薬の重要中間体である光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体 **6** を、高品質、高効率かつ環境へ与える負荷の小さい手法で工業的に製造する事に成功した。

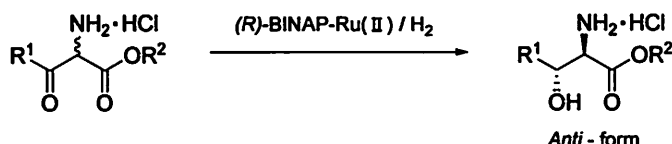
1. 光学分割法の開発

6 は、従来シクロヘキシルアルデヒドから誘導される 9 工程の合成法が知られていたが、製造コストの観点から工業化に際し問題があった。そこで、種々検討した結果、シクロヘキシルアルデヒドとマロン酸を Knoevenagel 縮合したシクロヘキシルアクリル酸 **1** をタングステン酸ナトリウム/過酸化水素系にて直接酸化し、得られるラセミ体のエポキシカルボン酸 **rac-2** をフェニルアラニン誘導体 **3** でジアステレオマー塩分割する効率的製造法を見出した。又、光学分割剤 **3** を使用後アルディミンに変換するリサイクルプロセスを確立した。

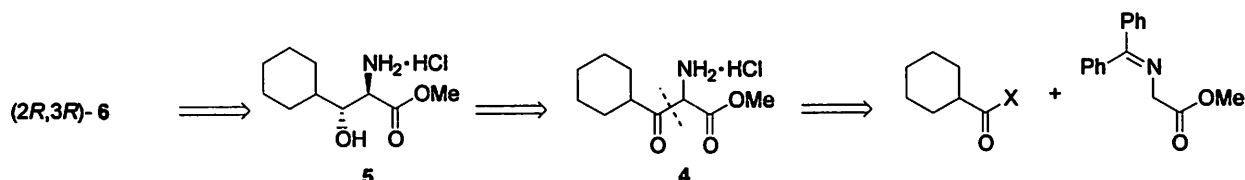


2. 不斉水素化法の開発

更なる大量製造を考えた場合、光学分割剤のリサイクルプロセスによる実質的な工程数の多さや、不要な光学異性体で代表される廃棄物量が環境に与える負荷の大きさを考慮すると、グリーンケミストリーの観点から光学分割法よりも優れた製造法を開発する必要があった。そこで我々は、更に高効率で環境に与える負荷の小さい製造法を確立すべく、あらためて不斉合成による効率的な合成法を種々検討した。その結果、千葉大濱田教授との共同研究により、 α -アミノ- β -ケトエステルの *anti* 選択的不斉水素化が見出された¹⁾。



我々はこの反応を用い、シクロヘキシルカルボン酸ハライドとグリシン誘導体から誘導できる α -アミノ- β -ケトエステル塩酸塩 **4** を不斉水素化し加水分解、Boc 化する合成戦略を選択した。



3. 生産性向上と品質制御

不斉水素化をスケールアップすると、反応終盤において反応速度が極端に遅延するというラボ検討とは異なる挙動が観察された。そこでこの原因究明を行ったところ、検討結果は触媒調製時間の延長等による触媒活性種の経時的な失活を支持した。触媒活性種の失活を克服する為に触媒調製法について検討した結果、水素化反応速度次数が 0 次となる触媒調製法を見出した。更にこの調製法はジアステレオ、エナンチオ選択性を保持しつつ触媒量を 0.1mol% まで低減する事を可能とし、スケールメリットを生かしつつ生産性の高い不斉水素化製造プロセスを確立した。

その他、 α -アミノ- β -ケトエステル塩酸塩 **4** の品質制御及び相間移動触媒を必要としない二相系 Boc 化反応による生産性向上についても併せて紹介する。

文献

- 1) a) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 882-884.
b) WO2005/005371

I-8（招待講演）

治験原薬製造におけるスケールアップの問題点～製造の立場から～

塩野義製薬（株） 工業技術研究所 治験薬製造室
増井稔昭

Case study on trouble in practical pilot plant production ～manufacturing view～

Toshiaki Masui

Industrial Technology Laboratories, Clinical Manufacturing Unit, Shionogi & Co., Ltd.

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

toshiaki.masui@shionogi.co.jp

In recent years of Process Chemistry, a number of reports regarding problems occurred on scaling up have been published from Chemical Engineering point of view. In practical field of Pilot Production, however, some troubles have been seen, because most manufacturing methods used in Pilot Production is still under investigation for Commercial Production. I will introduce some troubles occurred in our pilot plant due to the scale-up factors.

1. はじめに

開発品の治験原薬製造では実験室(1L 未満)で構築された製造法を用いてパイロットスケール(～1000L 程度)での製造を主に実施している。治験原薬製造の主目的は開発スケジュールにあわせてタイムリーに必要な量の治験原薬を供給すると同時に実験室で構築された製造法が商用製造法として耐え得るかどうかの検証を行なうことである。近年のプロセス化学分野では、化学工学的な視点から見たスケールアップの問題点やスケールアップ手法に関するテーマは数多く報告されている。しかし、開発品の治験原薬製造の現場においては製造法の完成度自体が低いこと、また若年技術者の製造現場に関する経験不足や技術者と現場作業者のコミュニケーション不足よりトラブルが発生している。これは不十分な技術移転や現場作業者の製造法の理解度低下によるものである。今回、我々が経験したトラブルの中から、これらの要因により発生した事例について紹介する。

2. 内容

2000 年以降にわれわれの治験原薬製造の現場で発生したトラブルについて、要因をいくつかに類別すると主に以下の 4 点が考えられ、それらが重複してトラブル発生につながる場合が多い。

- ①原料・試薬・中間体の性状、品質に対する理解の不足によるもの
- ②反応や後処理条件等の製造法の検討不足によるもの
- ③フラスコ実験と実機製造との設備能力差の理解不足によるもの
- ④現場作業者と技術者とのコミュニケーション不足によるもの

①の原料・試薬・溶媒等の性状、品質では、フラスコ実験で使用する高品質の試薬グレードの試薬・溶媒等と実生産で使用する工業用原料等との性状、品質の差異が主反応・副反応及び反応速度におよぼす影響について注意しなければならない。これは主な試薬や原料だけでなく、通常副原料

と呼ばれるようなものについても同様である。不均一系での反応の場合は、特に固体試薬の粒度・表面積といった性状が反応速度の遅延、副生成物の増加等のトラブル要因となる。

②に関しては、反応に対する詳細な考察・検討の不足が挙げられる。主反応ではなく、副反応、過剰試薬の分解、またはそこから生成する副生成物と溶媒を含む系内に存在する他の物質との反応がある。通常、主反応に関しては、目的物の収率・品質に直結する部分であり、開発初期においても十分に検討される為、スケールアップにおいて大きなトラブルにつながる可能性は低い。しかし、後処理で発生する物質やその反応性については、見過ごされることが多く、大きなトラブルに発展する危険性がある。弊社で過去に起こった例を挙げると、次のようなものがある。

（事例）：酸性条件下、亜硝酸ソーダを用いて反応後、Onepot で次反応へ進めたが副反応により目的物とは別の化合物が生成し、1Lot の製造が完全に無駄となった。直接の原因は系内に残存した亜硝酸ガスが連続する次反応で使用するメタノールと反応、それにより生成した亜硝酸メチルが中間体と反応したことによる。

この事例には③に該当するフラスコ実験と実機製造の設備の差があった。フラスコ実験では、過剰に存在する亜硝酸ガスは小スケール、開放系ということもあり、1段階目の反応中にほぼ完全に系外に放散されていたので、このような現象はおこらなかった。しかし、ほぼ密閉状態に近い実機設備においては、ガスの放散が遅く、亜硝酸ガスが系内に残存していたことが原因であった。興味深いことには、この設備で製造を実施するのが初めてではなく、2回目であった。前回の製造では反応後、反応液をそのまま終夜放置後、次反応へ進めたことから夜間に溶存していたガスが放出されたのではと考えている。実機製造設備はフラスコ実験で使用するガラス器具や装置と比べ、機器の特性や能力面で大きな相違が存在する。反応機の攪拌効率や加熱・冷却効率、溶媒の濃縮や抽出、結晶の晶析条件等は、スケールアップの分野ではよく注目されるファクターであるが、それ以外の特性についてもよく理解しておくことが必要である。

最後に、④の場合である。弊社では開発研究部門と製造部門が完全に分離している。そのため技術者と現場作業者の事前の意思疎通が非常に重要である。通常、技術者と現場作業者の間で、製造前に技術移転が行なわれるが製造法や工程管理のちょっとした Know How は 1～2 回程度のミーティングや書面では伝えきれない場合があり、それが原因でトラブルが発生することも多い。pH 調整を例に挙げると、pH メーターと pH 試験紙とでは対象となる溶液中の含水率や塩濃度及び pH 試験紙の読み取り誤差を含めると値に乖離が生じる場合が多い。この為、溶液の pH が重要且つ制御の許容幅が小さい場合は、単に pH 値だけでなく測定方法等についても詳細に連絡しておかなければ思わぬトラブルを起こす原因となる。

3. まとめ

治験原薬製造におけるトラブルに関して、通常よく報告される有機化学又は化学工学上の視点に基づいた事例紹介ではなく、製造の立場から、技術者が見過ごしやすい点や生産設備の特性、現場作業員への技術移転（意思疎通）の重要性等、日常的に意識していればトラブルを回避可能な項目について紹介した。反応機構の考察やスケールアップを想定したシミュレーション等はプロセス化学の研究者にとって、興味があり、やりがいのある仕事である。しかし、製造のトラブルに関しては限られた項目だけでなく、幅広い要因で発生するものであり、スケールアップを成功させるには、製造法、設備、人に関係するあらゆる観点から、プロセス全体をフォローする姿勢が重要である。

相転移による対称性の破れに起因する 2 つの複雑系化学現象 —「優先富化現象」と「有機ラジカル液晶の強磁性的挙動」—

京都大学大学院人間・環境学研究科

田村 類

Two Complexity Phenomena in Chemistry Caused by Symmetry-Breaking

Rui Tamura

Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

tamura-r@mbox.kudpc.kyoto-u.ac.jp

Two unusual physicochemical phenomena are described which are regarded as an event of a complexity system. One is “Preferential Enrichment”, an enantiomeric resolution phenomenon observed upon crystallization of a certain kind of racemic mixed crystals (or solid solutions) composed of the two enantiomers from organic solvents. This phenomenon is associated with a symmetry-breaking in chirality upon polymorphic transition during crystallization. The other is the ferromagnetic behavior of purely organic radical compounds in their liquid crystalline (LC) state, allowing the attraction of the LC particles and grains on water by a weak permanent magnet. This behavior is related to a magnetic symmetry-breaking by an application of magnetic fields.

21 世紀は複雑系 (Complexity) の科学の時代と言われて久しい¹⁾。複雑系の大きな特徴として、非平衡準安定秩序状態であるカオス間の相転移により容易に対称性が破れることが知られている。しかし、対称性の破れに基づく複雑系化学現象が確認された例はなかった。本講演では、偶然発見した 2 つの複雑系化学現象について紹介する。

1. 優先富化現象²⁾

1996 年に、我々はラセミ混晶 (通称「固溶体」) に分類される、ある一群のキラルなグリセロール誘導体のラセミ体の異常な光学分割現象を発見し、「優先富化現象」(Preferential Enrichment) と命名した (図 1)³⁾。この現象のメカニズムを検討し、結晶化の際に起こる準安定結晶相から安定結晶相への多形転移が引き起こすキラリティーの対称性の破れが主な原因であることを突き止めた⁴⁾。さらに、析出結晶から溶液中への一方のエナンチオマーの選択的な

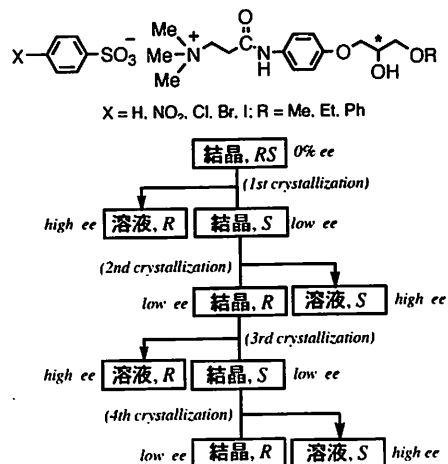


図 1. 優先富化現象の原理と光学分割

再溶解による溶液中でのキラル増幅は、複雑系に特徴的な収穫逓増現象 (increasing return) として理解できる。複雑系相転移は種々の外的要因の影響を受けることが知られているので、優先富化現象についてもその点を検討した。その結果、単独では優先富化現象を示さなかった類縁化合物のラセミ体の過飽和溶液に、適切な種結晶を添加して多形転移の様式を制御することにより、優先富化現象を誘起させることができた⁵⁾。また、優先富化現象を起こす多形転移の様式は一義的ではなく、状況に応じて多様性と柔軟性を示すことも確認した。

以上の結果より、当初は、優先富化現象はある種のラセミ混晶の場合に限定された現象と考えていたが、ある一定の条件を満たせば通常のラセミ化合物結晶の場合でも優先富化現象が発現する可能性は高いと、現在考えている。

2. 有機ラジカル液晶の強磁性的挙動⁶⁾

結晶と液晶の中間相である液晶は、分子の配向秩序と流動性をあわせもち、分子の協働運動を起こしやすく、外的要因により簡単に超構造の対称性が破れる。一方、常磁性有機ラジカル化合物は磁場中で Zeeman 分裂を起こすことにより、ボルツマン則にしたがってスピンの対称性が破れ、より安定なアップスピン(+1/2, 磁場と同じ向き)の総数がダウンスピン(-1/2, 磁場と反対向き)の総数より多くなることが知られている (図2)。そこで、有機ラジカル液晶 **1a** と **1b** を合成し、磁場中で液晶のドメイン構造が磁氣的ドメインの形成 (強磁性的相互作用) を誘起できるか否かを検討した。**1a** と **1b** の磁化率の温度依存性を測定したところ、結晶状態では常磁性を示すのみであったが、液晶状態では明瞭な強磁性的相互作用を示した。この強磁性的相互作用は、ネマチック(N)相 < コlestリック(Ch)相 < スメクチック C (SmC)相の順に大きくなり、液晶の相構造と強磁性的相互作用の大きさに相関関係があることが判明した。

次に、常磁性液晶 **1a** と **1b** を水に浮かべて、永久磁石(< 0.5 テスラ)を近づけたところ、液晶は磁石に引きつけられ (図3)、やはり N 相 < Ch 相 < SmC 相の順に動きが速くなり、強磁性的相互作用の大きさと一致した。

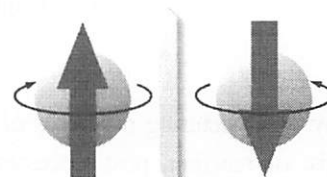


図2. スピン対称性

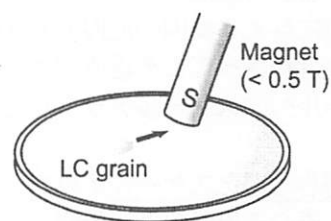
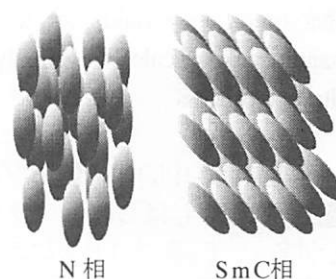
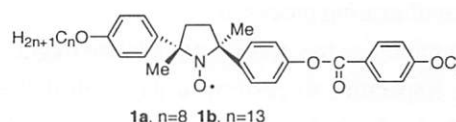


図3. 磁石に引きつけられる液晶

文献

- 1) K. Mainzer, *Symmetry and Complexity: The Sprit and Beauty of Nonlinear Science*, World Scientific, Singapore, 2005. 2) *Top. Curr. Chem.*, **269**, 53 (2007); *Enantiomer Separation*, F. Toda (ed), Kluwer, Dordrecht. p 135, 2004. 3) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **35**, 2372 (1996) & **37**, 2876 (1998). 4) *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13139 (2002); *Cryst. Growth Des.*, **3**, 973 (2003). 5) *Chem. Eur. J.*, **12**, 3515 (2006). 6) 液晶, **9**, 96 (2005); *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3677 (2004); *Adv. Mater.*, **18**, 477 (2006); *Ferroelectrics*, **343**, 119 (2006).

遠心分離機による固液分離操作

住友化学（株）大阪工場歌島試製部
○高橋邦壽

Solid-Liquid Separation by a Centrifuge in Batch Crystallization Process

*Kunitoshi Takahashi

Utajima Pilot Production Dept., Sumitomo Chemical Co., Ltd.
1-21, Utajima 3-Chome, Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0021, Japan
Takahashik5@sc.sumitomo-chem.co.jp

Many manufacturing processes of active pharmaceutical ingredients (APIs) and their manufacturing intermediates consist of reaction, post-processing, crystallization, filtration and drying operations. Particularly in the filtration operation, we sometimes have operational troubles, which would cause product quality deterioration, and a great decrease of productivity and work efficiency. Therefore, it is important to stabilize the filtration operation in the API manufacturing processes.

To minimize the possible trouble we might encounter when we scale-up in the centrifugal filtration process, it should be imperative to perform a thorough deliberation beforehand by combining key techniques and knowledge from “Basic physical properties measurement technique on the filtration”, “Understanding of factors which affect filtration operation, and experimental technique”, “Knowledge of manufacturing equipment and operational technique” and “Theory based Scale-up techniques”.

This time, we would like to introduce “Scale-up techniques from experimental small scale to commercial manufacturing scale” by mainly focusing on operational condition setting for key parameters in the centrifugal filtration process.

医薬原薬、中間体の製造プロセスの多くは反応、後処理、晶析、ろ過、乾燥操作で構成されている。ろ過操作では、しばしばトラブルが発生し品質低下、生産性低下および作業効率の大幅な低下につながるものが多く、医薬プロセスにおいてろ過操作を安定化することは重要である。

遠心ろ過機のスケールアップ時のトラブルを最小限するためには「製造設備知識と運転技術」「ろ過操作に与える要因の把握・実験技術」「ろ過の基礎物性測定技術」「理論に基づくスケールアップ技術」が組み合わさってこそ達成できると考えている。今回は運転条件設定を中心に「小スケール実験から製造スケールへのスケールアップ」について紹介する。

遠心ろ過とスケールアップ

遠心ろ過は給液、脱液、洗浄、脱液、振り切り、掻き取り、濾床剥離操作を1サイクルとし、数サイクルで晶析マスのろ過を行っている。スケールアップに必要なデータを小スケール実験で取得し実機へのスケールアップができれば、データ取得のための中スケール実験も不要となり研究の効率化が図れるため検討を行った。その結果、給液・洗浄操作、脱液操作のスケールアップ手法について確立することができた。

給液・洗浄操作

遠心ろ過操作においても加圧・減圧ろ過同様に、ろ過の推進力は圧力差 ΔP であり、平均ろ過比抵抗を測定し圧力一定でスケールアップすることでスケールアップ時のろ過時間の推定が可能である。遠心ろ過のスケールアップを遠心効果が等しいという条件で行うと、圧縮性の高いケーキの場合圧密されたケーキが形成されるので、ケーキ割れ、ろ過速度低下、洗浄効率低下、ろ床剥離不良を起こす可能性が

高くなる。このことは、スケールアップすることで加重圧力が高くなるため、ケーキの圧縮現象で説明できる。

平均ろ過比抵抗 α_{av} 、圧縮指数 n の測定

平均ろ過比抵抗の測定方法としては、定圧ろ過テスト装置（東洋ステンレス製）および部分ろ過比抵抗 α_p （計算により平均比抵抗 α_{av} に変換）を求める圧縮透過試験機が活用されている。定圧ろ過テスト装置（加圧）での測定は、ろ過面にスケールアップ時に使用するろ布をセットしてスラリーを仕込み蓋を閉める。加圧下流出する液量を時間とともに測定する。この結果を、Ruth のろ過方程式で解析して平均ろ過比抵抗 α_{av} 、圧縮指数 n を算出する。

失敗のないスケールアップを行うには、安定した測定方法の確立、ろ過性の振れ要因を想定できる平均ろ過比抵抗 α_{av} 、圧縮指数 n を測定することが重要である。圧縮透過試験機にくらべて定圧ろ過テスト装置ではろ過圧力 ΔP と平均ケーキ比抵抗の関係が得られにくい、測定方法を工夫することによって、両装置で優位差のない結果が得られることを確認した。

脱液操作

ろ過ケーキの含液率は、ろ過比抵抗を測定することである程度推定できるが、振れ幅が大きい、乾燥能力を推測するためには含液率を正確に把握しておく必要がある。小スケールでは小型遠心機 ($D=150\text{mm}$)、中スケールでは中型遠心機 ($D=370\text{mm}$) を使用し遠心ろ過実験行っていたが、よりサンプル量が少量で実験ができる方法を検討した。その結果、卓上遠心機を使用し含液率を少量サンプルで簡単に求めることが可能となった。

卓上遠心機による脱液データ取得

卓上遠心機（コクサン製）の脱液実験方法を示す。ろ過管に濾紙を敷き、湿潤ケーキを入れる。次にろ過管を遠心沈降管に挿入し、卓上遠心機にセットする。スケールアップ時の運転条件に近いろ過圧力になるように回転数を設定。回転数、脱液時間とろ過管の重量変化を測定することで、ウェットケーキの含液率を把握する。

卓上遠心機と実機遠心機の平衡含液率比較

圧縮性の高いケーキは、脱液時にろ材面近傍のケーキが過度に圧密される可能性があるが、（ケーキ厚み $H \times$ 平均遠心効果 Z_{av} ）をスケールアップ予定条件と同一として小型遠心機や卓上遠心機の実施することでスケールアップ時の最終含液率の推定、ケーキの圧密による不具合の発生についても予測し、スケールアップ条件の決定に反映させることが可能となる。

卓上遠心機と実機遠心機の平衡含液率の結果を比較すると、ケーキ厚みあたりの脱液時間と平衡含液率は非常に良く一致した。

まとめ

1. 遠心分離機による固液分離操作のスケールアップは、小スケール実験結果から可能である（スケールアップデータ取得のための中スケール実験は省略可能）。
2. ケーキの平均ろ過比抵抗 α_{av} 、圧縮指数 n を把握することで、給液、洗浄操作のスケールアップ時のろ過時間の推定は可能である。
3. 卓上遠心機を使用し、スケールアップ時の遠心脱液みかけ圧力を考慮した脱液データを取得することで、スケールアップ脱液後の平衡含液率を推定できる。

参考文献

1) 塩尻、岡橋、高橋、岩田：遠心分離機における脱液操作のスケールアップ 世界濾過工学会濾過分離シンポジウム(2001.11)

I-11（招待講演）

医薬品原末の真空乾燥における乾燥速度・乾燥選択性の測定と乾燥機構の解析

富山大学工学部物質生命システム工学科

吉田正道

Measurements of Drying Rates and Selectivity during Vacuum Drying of Pharmaceuticals and Analysis of the Mass Transfer Mechanism in a Layer of Crystalline Particles

Masamichi Yoshida

Faculty of Engineering, Toyama University

3190, Gofuku, Toyama, 930-0887, Japan

myoshida@eng.u-toyama.ac.jp

Although vacuum drying of a layer of crystalline particles containing two or more solvents is a commonly conducted important operation in pharmaceutical industry, experimental and theoretical investigations are not enough to explain and predict the drying behavior of pharmaceutical particles. For this reason, a new system has been developed for the measurement of vacuum drying rates. The system, analyzing exhaust stream of a vacuum pump, enables continuous, noncontact measurements. Moreover, the system can detect drying rates of each solvent separately. These features are found to be effective for precise analysis of vacuum drying.

医薬品原末（原薬の結晶粉末）の製造は液相反応→晶析→濾過→洗浄→真空乾燥といった手順を経るのが一般的である。この中で最終工程に位置する乾燥操作は製品の性状や品質に直接影響するため品質管理上非常に重要であり実に様々な要求が課せられるが、乾燥所要時間の短縮が困難、当局が規定する溶媒許容残存量の達成が困難、薬理作用を持つ結晶形や水和状態の維持が困難、など問題が多い。このような問題の解決にあたっては操作条件と乾燥挙動（結晶内の熱と物質の移動現象）の因果関係を知る必要があるが、医薬品原末の真空乾燥に関する理論は未だ十分確立されておらず、その関係を理論的に予測できる段階には達していない。これは医薬品原末の真空乾燥が以下に示すような理由から理論的にも実験的にも非常に取扱いの難しい現象となっているためである。

第1に、湿潤原末には複数の溶媒が含まれるのが一般的であるが、溶媒多成分系の乾燥に関する研究は真空乾燥に限らず現象が複雑で実験も難しいことから余り進展していないこと。第2に、真空乾燥における乾燥速度の測定が難しいため、単一溶媒系の真空乾燥理論でさえ十分な実験的検証は行なわれていないこと。一般に真空乾燥の理論と考えられているものは蒸発の理論であり、材料内の物質移動抵抗が無視できない場合には適用できない。第3に、湿潤原末層には吸着水、結晶水、結晶間隙の毛管水など様々な形態の溶媒が存在し、移動形態も異なるため物質移動速度の記述が非常に複雑になること。第4に、原末の性状変化（水和物、結晶多形）が起こる場合、熱・物質移

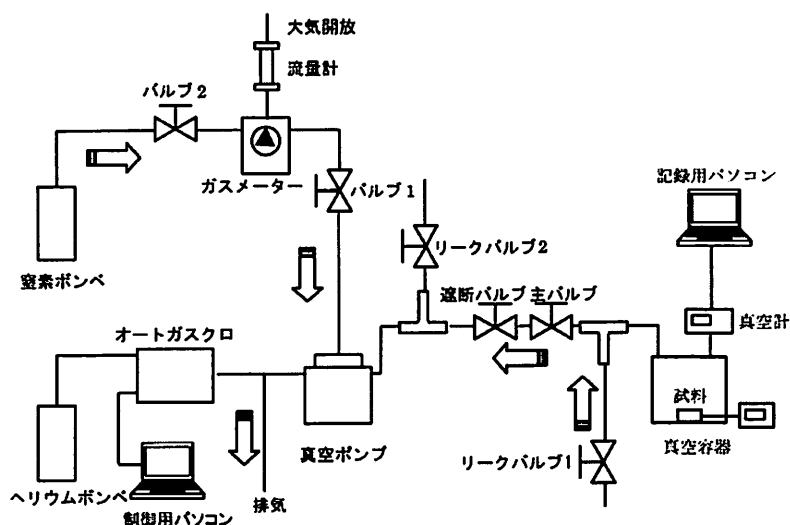


Fig. 1 Drying rate measurement system for vacuum drying of pharmaceuticals wetted with multicomponent solution

動と相互に影響し合い、特異な現象を引き起こすこと。

中でも医薬品の真空乾燥過程の実験的解析を困難にしている最大の理由は、結晶中に含まれる複数の溶媒の乾燥速度を個別にしかも連続的に測定するのが極めて困難であったという点にある。そこで筆者らは、「真空蒸発もしくは真空乾燥における個々の溶媒の除去速度をブレークせず連続的かつ正確に測定する手法」の開発を試みた。

様々な試行錯誤の結果得られ

た装置の概略図を Fig. 1 に示す。モデル乾燥器としてアクリル製容器を使用し、これにドライポンプを接続して減圧する。真空ラインに窒素ガスを導入してポンプ内の蒸発溶媒が常に未飽和状態となるようにし、ポンプの排気口から強制的に溶媒蒸気を排出させる。これを連続的に自動サンプリングし、ガスクロを用いて分析することにより各溶媒の濃度を算出する。これを流量に換算すれば、乾燥速度を極微量まで正確に測定することができる。

Fig. 2 はある還元酵素阻害剤の含イソプロパノール水溶液湿潤結晶を 50mm 四方、深さ 3mm のトレイに充填し、底面温度を 50℃として真空乾燥した場合の乾燥速度曲線と温度履歴を示す。真空ポンプの実効排気速度 S を変えても含液率 w が 0.4 以下の領域では乾燥速度に影響が及ばないことが分かる。Fig. 3 は $S=5$ L/min における個々の成分の乾燥速度曲線である。ここで重要なのは含液率 w が 0.2 以下の領域でイソプロパノールと水の乾燥速度が拮抗することである。この領域では低沸点成分であるアルコールの方が水よりも乾燥速度は大きいという常識が通用しない。

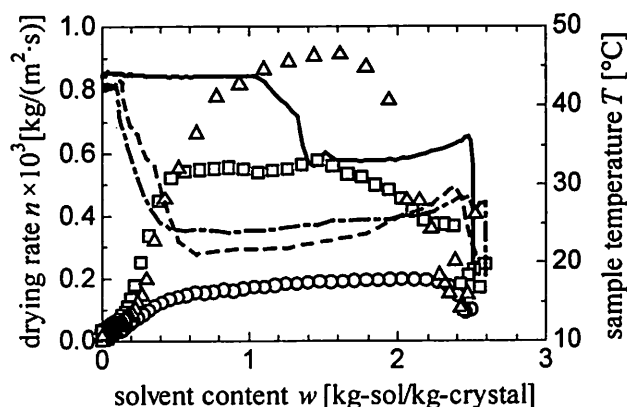


Fig. 2 Influence of effective exhaust velocity S on drying history for crystals of reductase inhibitor. Lines are for T and keys for n . Δ , ---: $S=10$ L/min, $\square$, - · - · -: $S=5$ L/min, $\circ$, —: $S=1$ L/min.

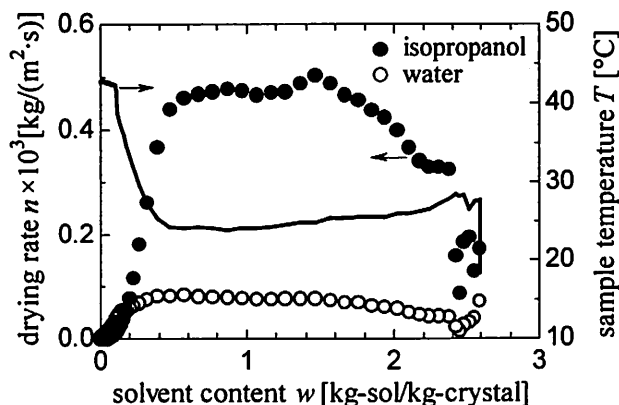


Fig. 3 Partial drying rates of isopropanol and water for vacuum drying of crystals of reductase inhibitor. Initial solvent content $w_0=3.45$ and effective exhaust velocity $S=5$ L/min.

一般講演要旨

第1日目（8月2日）

CPMEを用いる有機合成反応

日本ゼオン（株）化学品事業部¹、高崎健康福祉大学薬学部²

○渡辺 澄¹、山際教之²・鳥澤保廣²

Synthetic Applications using CPME

Kiyoshi Watanabe^{1,*}, Noriyuki Yamagiwa², Yasuhiro Torisawa²

^{1,*}Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION,

1-6-2 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8246, Japan

kw@zeon.co.jp

² Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, Takasaki, Gunma 370-0033, Japan

Cyclopentyl methyl ether (CPME) has become available in commercial quantities since Nov. 2005 from Zeon Corporation with approval by Toxic Substances Control Act (TSCA) and European List of Notified Chemical Substances (ELINCS). High boiling point (106 °C) as well as preferable characters like low formation of peroxides, relative stability under acidic and basic conditions, formation of azeotropes with water coupled with narrow explosion range render CPME an alternative to other ethereal solvents such as tetrahydrofuran (THF), 2-methyl tetrahydrofuran (2-MeTHF), dioxane, and 1, 2-dimethoxyethane (DME).

CPME is applicable not only for general organometallic reactions including Grignard reactions, enolate formation, Claisen condensation, general reductions but also for some reactions under acidic conditions.

CPMEは、2005年末に上市されて以来、多くの有機合成反応や重合反応に使用されているほか、その特性を生かした製造プロセス溶剤（反応・抽出・結晶析出）としての使用が急速に広がっている。日米欧韓の安全性審査に対応済であり、現在中国での化審法にも対応中である。国内外で試薬として入手可能なほか、メチルリチウムのCPME溶液（低ハロゲン）や塩化水素含有CPME溶液（脱保護試薬）も販売されている。CPMEを使用した反応例やプロセスでの適用例を報告する。

1. 反応溶剤としての使用例（～2006年5月まで、約30例報告済）

塩基性や中性条件下の反応に加え、エーテル系溶剤の使用が困難な酸性下での反応例が増えている。従って、一部ハロゲン系溶剤の代替例もある他、マイクロ化学反応における溶剤（低粘度による層流形成）としての使用も可能である。

2. 溶剤単一化による製造プロセス溶剤（反応・抽出・晶析）としての使用例

医薬品中間体等の合成において、例えば、THFで反応を行い、抽出溶剤に酢酸エチルを用い、晶析溶剤に炭化水素（貧溶剤）を用いるケースが多く見られる。このような場合、複数の溶剤を使用

するので、製造原価が上昇する。これに対し、CPMEはいずれの単位操作でも使用できるので、溶剤単一化による工程短縮化が可能となり、生産革新に結びつく事例が増加している。その一例として、ピンナー反応を取り上げる。

=ピンナー反応=

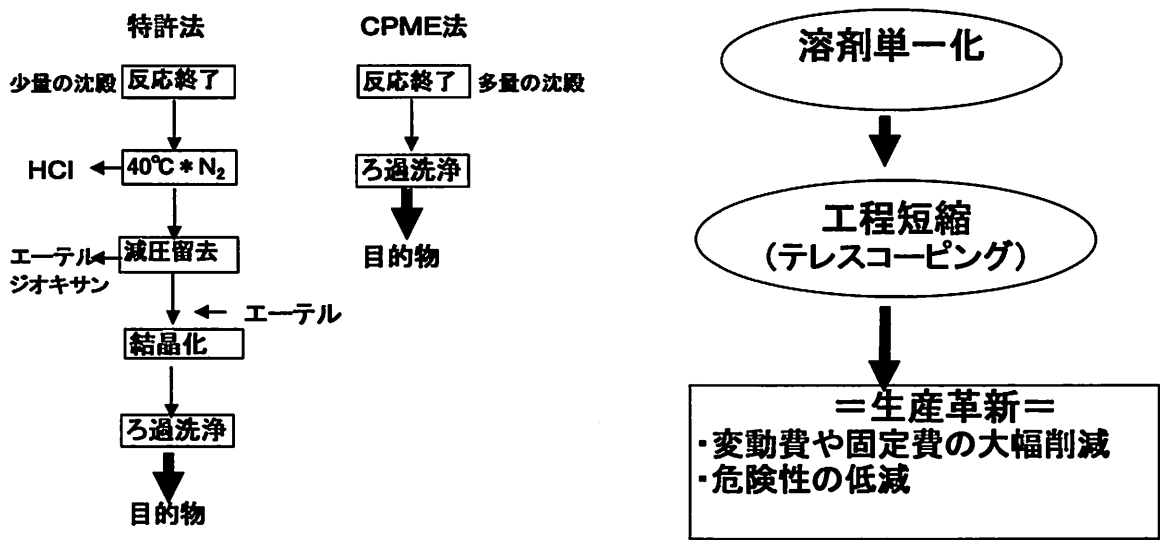
$$R-CN \xrightarrow[\text{solvent, } 0^{\circ}\text{C, 1 h, then } 0-5^{\circ}\text{C, 48 h}]{4M-HCl \text{ solution, } CH_3OH} R-\overset{NH}{\underset{OCH_3}{C}}-HCl$$

R	solution	solvent	Yield (%)
	1,4-Dioxane	Et ₂ O	86 ^{a)}
	CPME	CPME	90 ^{b)}
	CPME	CPME	89 ^{b)}
	CPME	CPME	91 ^{b)}

- a) U.S.Pat.No.: US 6806380 B2
- b) Work-up of CPME process is only filtration and washing.

塩化水素存在下、ニトリルへのメタノール付加反応プロセスを、米国特許と比較した。特許では、危険な溶剤(ジオキサン-エーテル)の使用に加えて、溶剤濃縮及び貧溶剤(エーテル)の添加工程が必須であるのに対し、CPME溶剤では、単にろ過・洗浄するのみで収率90%以上で目的物が得られた。即ち、溶剤単一化による顕著な工程短縮化が見られた。本反応以外にも、工程短縮化(テレスコーピング)の例が増加している。

=ピンナー反応でのプロセス比較=



光学活性アミノ酸合成のための汎用キラルシントンの開発と応用

(株)カネカ ファインケミカル研究グループ

○大黒 一美、坂 泰宏、満田 勝

Development of a new chiral synthon for non-racemic amino acid syntheses, and its applications

Kazumi Okuro,* Yasuhiro Saka, Masaru Mitsuda

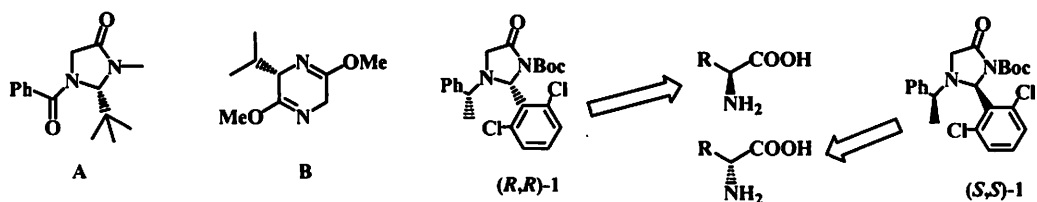
Fine Chemicals Research Laboratories, Kaneka Corporation

1-8, Miyamae-machi Takasago-cho Takasago, Hyogo, 676-8688, Japan

A novel chiral imidazolidinone-type synthon (1) for synthesizing non-racemic α -amino acids has been developed. The synthon (1) was prepared from α -phenylethylamine as a chiral source, chloroacetoamide, and 2,6-dichlorobenzaldehyde in 4 steps. The process includes crystallization-induced dynamic resolution (CIDR) of a diastereomeric 1:1 mixture of an imidazolidinone ((*R,R/S*)-3) to give a nearly single diastereomer ((*R,R*)-3) in 84 % yield. The synthon ((*R,R*)-1) thus developed reacted with electrophiles such as alkyl halides in a highly stereoselective manner under mild conditions to afford alkylated products, which were transformed in 2 steps into optically active α -amino acids.

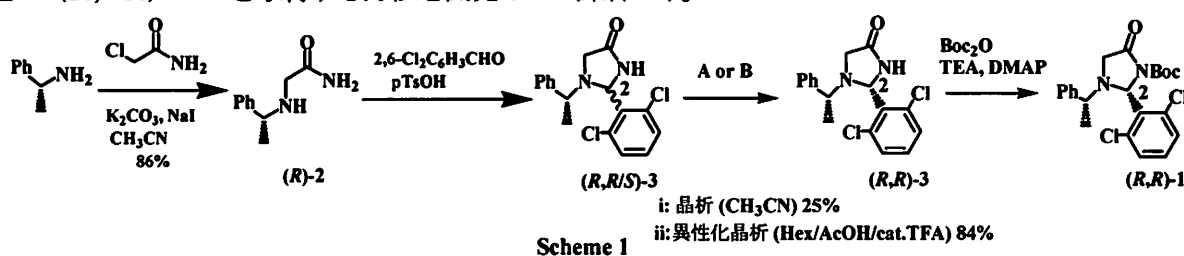
効率的な光学活性 α -アミノ酸合成法の開発は有機合成化学に課せられたひとつの重要な課題であり、今日までに酵素法や触媒的不斉合成法など数多くの手法¹⁾が開発されてきた。しかし、一般的かつ実用的な方法が十分に準備されているとは未だ言い難い。演者らは、アミノ酸の基本骨格すなわちグリシンへの置換基導入を立体選択的に行なうことが、最も直接的かつ汎用的な光学活性 α -アミノ酸合成法になると考え、各種アミノ酸の汎用的前駆体としてグリシン骨格をベースにしたキラルシントンを設計し、これを用いる実用的光学活性アミノ酸合成法の確立を目指した。

1. キラルシントンの設計と合成法: グリシン由来のキラルシントンとしては、既に Seebach (A)²⁾ や Schöllkopf (B)³⁾ らの先駆的な研究が知られているが、シントン自体の合成が困難であったり、目的とするアミノ酸への誘導の際、高い立体選択性を得るために極低温下での反応を必要とするなど、実用的観点から改善すべき課題が多く残されていた。演者らは、立体選択性発現時の遷移状態が制御しやすい環状キラル化合物を基本骨格とし、①不斉源には安価でかつ入手容易な原料を用いる、②シントンを効率的かつ簡便に合成できる、③シントンからアミノ酸への誘導を工業的に許容される反応条件にて簡便に実施できる、新規

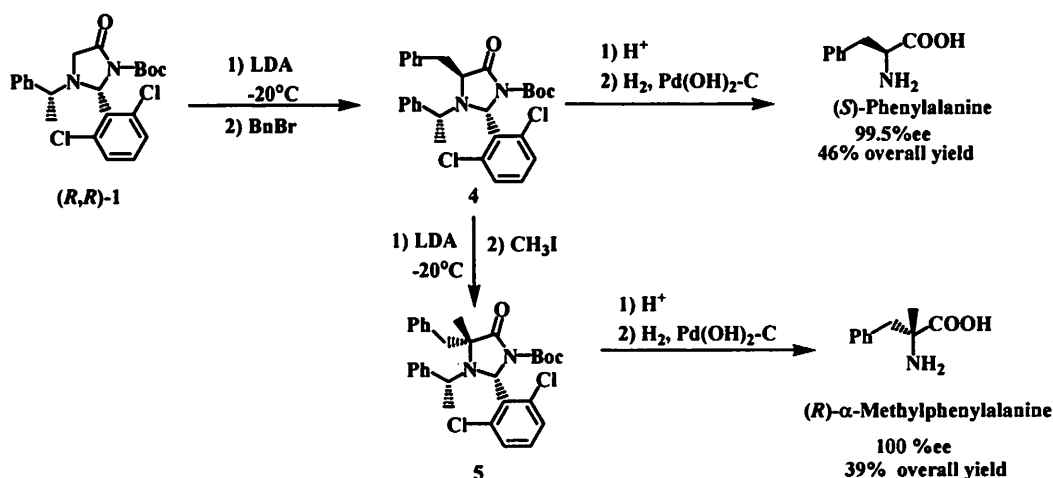


なキラルシントンを設計し、検討を行った。その結果、不斉源に光学活性 α -フェネチルアミンを用いたイミダゾリジノン誘導体((*R, R*)-1、(*S, S*)-1)が有用なキラルシントンとなることを見出した。

シントン(*R, R*)-1は、(*R*)- α -フェネチルアミンとクロロアセトアミドから得られる(*R*)-2と2, 6-ジクロロベンズアルデヒドを縮合させてイミダゾリジノン誘導体3とし、アミド窒素をBoc化することにより合成できる(Scheme 1)。ただし、縮合反応で生成する3は、2-位のキラリティーがほぼ1:1のジアステレオマー混合物((*R, R/S*)-3)であり、当初はアセトニトリルから晶析する、いわゆる事実上の光学分割で単一ジアステレオマー(*R, R*)-3を得ていた(条件 i)。しかし、その後の検討で動的分割(異性化晶析)により1:1ジアステレオマー混合物から最高84%の収率で99%以上の(*R, R*)-3を取得する方法を開発した(条件 ii)。



2. 光学活性 α -アミノ酸の合成例: (*R, R*)-1を -20°C でLDA、次いで臭化ベンジルと作用させると4が得られた。これを酸加水分解、続いて水素化分解することにより99%以上の光学純度で(*S*)-フェニルアラニンが得られた。一方、(*R, R*)-1のアルキル化を2回繰り返せば一般に合成が困難な光学活性4級アミノ酸合成へと応用できる。例えば、4をさらにメチル化した後、アミノ酸まで誘導すると、光学的に純粋な(*R*)- α -メチルフェニルアラニンが得られた。



本シントンは、アルデヒドとも立体選択的に反応し、光学活性な β -ヒドロキシー α -アミノ酸を合成することができる。その詳細はポスターにて報告する。

4. 参考文献: General review: 1)(a)Hruby, V. J.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6329. (b)Williams, R. M. *Synthesis of optically active α -amino acids*, 1989, Pergamon Press. (c)Seebach, D.; Imwinkelried, R.; Weber, T. *Modern Synthetic Methods* **1986**, *4*, 128. 2)Fitzi, R.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 345. 3)Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085.

イソチアゾロ[5, 4-*b*]ピリジン-3-オン類の新規合成方法

¹産業技術総合研究所環境化学技術研究部門, ²東京理科大学理工学部

○清水政男¹, 樋口雄介², 小中原猛雄²

A New Synthetic Method of Isothiazolo[5,4-*b*]pyridin-3-ones

Masao Shimizu,^{*,1} Yusuke Higuchi,² Takeo Konakahara²

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

1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8567, Japan

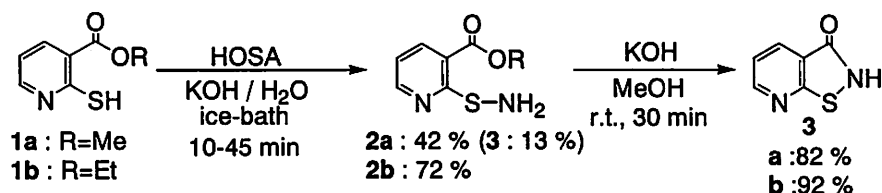
²Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science, Yamazaki, Noda, Chiba, 278-8510 Japan

m.shimizu@aist.go.jp

The chlorine gas-free synthesis of 1,2-benzisothiazolin-3-ones was applied to pyridine derivatives. 2-Sulfenamoylnicotinates were prepared by the reaction of 2-mercaptonicotinates with hydroxylamine-*O*-sulfonic acid (HOSA). Amine exchange reactions occurred by heating the sulfenamides with benzotriazole to give *N*-sulphenylbenzotriazoles. *N*-Substituted pyridinesulfenamides were synthesized by the reaction of *N*-sulphenylbenzotriazoles with amines. *N*-Unsubstituted and *N*-monosubstituted sulfenamides cyclized to isothiazolo[5,4-*b*]pyridin-3-ones under basic conditions.

工業用殺菌剤である1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン (BIT) のピリジン誘導体にあたるイソチアゾロ[5, 4-*b*]ピリジン-3-オン類は、同様に抗菌作用などの生理活性が報告されている興味深い化合物である¹⁾。通常はチオールもしくはジスルフィドを出発原料として塩素ガスを使った塩化スルフェニル類を反応中間物質として合成されるものであるため、塩素ガスを使わない安全な合成方法の開発が望まれている。我々はこれまで、塩素ガスを使わないスルフェンアミド類や1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン類の合成方法について報告してきた²⁾。そこで、これらの方法をピリジンスルフェンアミド類の合成に応用して、イソチアゾロ[5, 4-*b*]ピリジン-3-オン類の合成を行った。

2-メルカプトニコチン酸エステル(1)に対し、水酸化カリウム水溶液中ヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸(HOSA)を反応させると、2-スルフェナモイルニコチン酸エステル(2)が白色固体として析出した。メチルエステル 1a の場合は 2a の収率が低い、生成した 2a の溶媒に対する溶解度が高いため溶媒に溶けた 2a の環化反応が進行するからであり、溶媒中からイソチアゾロ[5, 4-*b*]ピリジン-3-オン(3)の形で回収することができた。得られたスルフェンアミド(2)に対して、エタノールを溶媒として水酸化カリウムを作用させると環化反応が進行して、イソチアゾロ[5, 4-*b*]ピリジン-3-オン(3)が高収率で得られた。



2-スルフェナモイル安息香酸エステルの場合、種々のアミン類に対してトルエン中、加熱することによりアミン交換反応が起こり、対応する *N*-置換スルフェンアミドが合成できた³⁾。しかし、

2-スルフェナモイルニコチン酸エチル(2b)の場合は、通常のアミン類ではアミン交換反応が起こらず、ベンゾトリアゾールの様な酸性プロトンを有するアミン類の場合のみアミン交換反応が進行して *N*-スルフェニルベンゾトリアゾール(4)が合成できた。そこで、4に対してアミン類を反応させることにより目的とする 2-(*N*-置換スルフェナモイル)ニコチン酸エチル(5)を合成することができた (Table 1)。

得られた *N*-モノ置換スルフェンアミド類(5)に対し、ナトリウムメトキシドを塩基としてメタノール中、3時間加熱還流をすることにより環化反応が容易に進行して 2-置換イソチアゾロ[5,4-*b*]ピリジン-3-オン類(6)を合成することができた (Table 2)。5は *N*-スルフェニルベンゾトリアゾール4とアミン類の反応において合成できるので、4とアミン類を反応した後スルフェンアミドを単離することなく塩基を加えることによりワンポットの反応でイソチアゾロ[5,4-*b*]ピリジン-3-オン(6)を得ることも可能である。

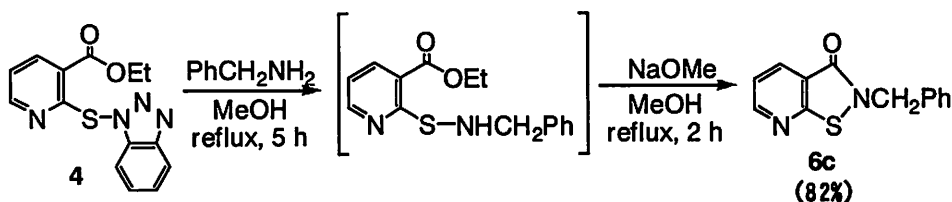
Table 1. Reaction of *N*-Sulphenylbenzotriazole (4) with Amines.

R ¹	R ²	Time	Product	Yield (%)
Ph	H	4	5a	52
PhCH ₂	H	5	5b	80
PhMeCH	H	4	5c	97
PhMe ₂ C	H	4 ^a	5d	71
Et	Et	5 ^b	5e	62
-(CH ₂) ₄ -		5 ^b	5f	86
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		4	5g	99
-(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ -		4	5h	96

^a Toluene, 100°C. ^b 80°C in sealed tube.

Table 2. Synthesis of Isothiazolo[5,4-*b*]pyridine-3-ones (6).

R ¹	Product	Yield (%)
Ph	6a	58
<i>p</i> -Tol	6b	84
PhCH ₂	6c	82
PhCH ₂ CH ₂	6d	96



[参考文献]

- 1) たとえば W. Malinka, *et al.*, *Farmaco*, 56, 905 (2001); M. Pregnolato, *et al.*, *Farmaco*, 55, 669 (2000); G. Pagani, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43, 199 (2000).
- 2) 清水政男, “サルファーケミカルズのフロンティア” (中山重蔵監修), シーエムシー出版, 2007, p.107-118.
- 3) M. Shimizu, *et al.*, *Heterocycles*, 60, 1855 (2003); *Tetrahedron*, 62, 2175 (2006).

光学活性 C₂ 対称ピロリジン誘導体の合成とその有機触媒としての利用

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

○尾野村治・塚田真介・田中俊充・出水庸介・松村功啓

Preparation of Optically Active C₂ Symmetrical Pyrrolidine Derivatives and Their Application to Organocatalysts

Osamu Onomura,* Shinsuke Tsukada, Toshimitsu Tanaka, Yosuke Demizu, Yoshihiro Matsumura

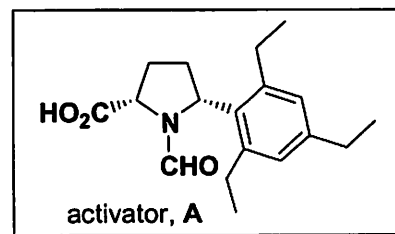
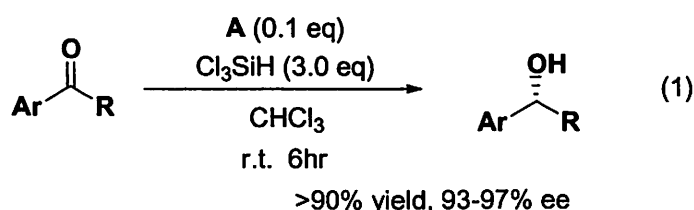
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

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

onomura@nagasaki-u.ac.jp

Optically active C₂-symmetrical α,α' -diarylated pyrrolidines (**6a,7,8**) were prepared from L-proline by several steps as follows. Electrochemical α' -methoxylation of methyl *N*-benzoyl-L-prolinate (**1a**) and subsequent Lewis acid catalyzed arylation of oxidized product **2a** proceeded with high *trans*-selectivity to afford **3a**. Next electrochemical oxidation of hydrolyzed *trans*-**4a** gave α' -methoxylated pyrrolidine **5a**, which was transformed into C₂-symmetrical pyrrolidines **6a,7,8**. *N*-Picolinated **8** efficiently activated Cl₃SiH, which reduced imines to afford optically active amines.

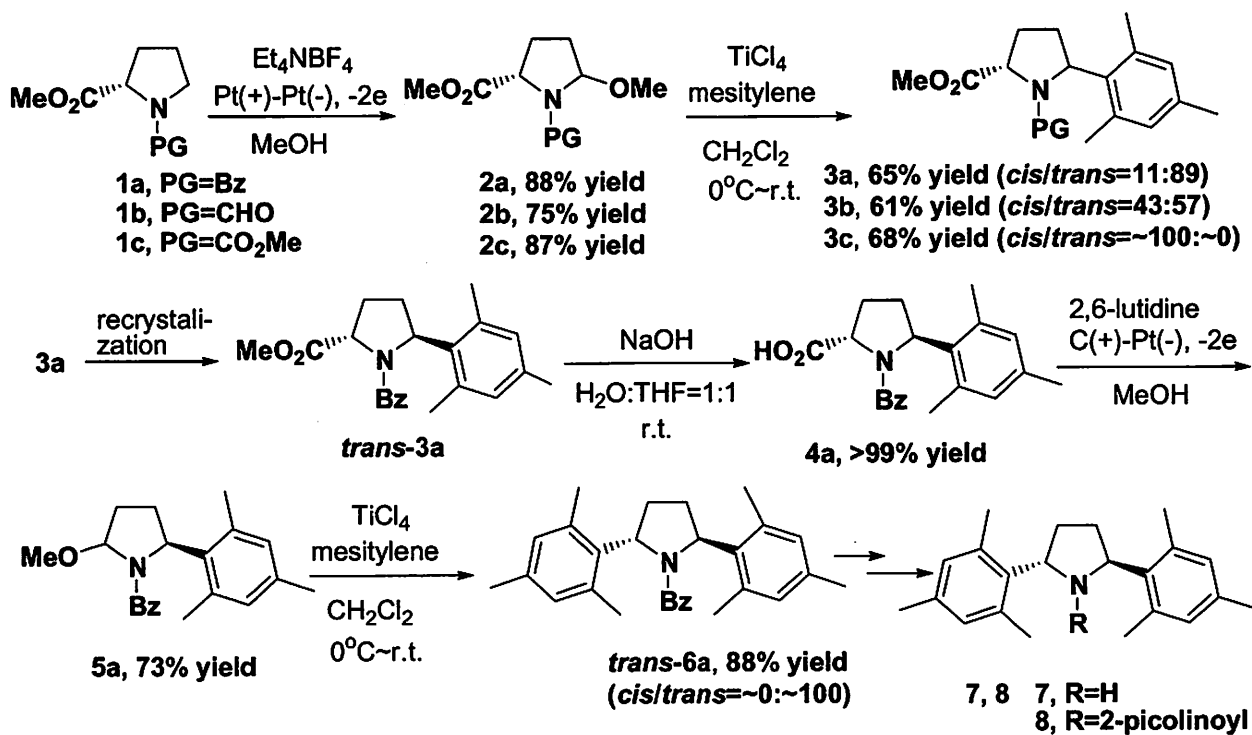
入手容易な L-proline を位置及び立体選択的に化学修飾できれば、光学活性医薬品中間体や有機触媒の効率的合成法になりうる。そのような観点から、我々は既に L-proline 類の電極酸化を用いてその α' 位に求核剤を導入する方法を開発し¹⁾、この方法を用いて合成した *N*-formyl-*cis*- α' -arylated-L-proline(**A**)がトリクロロシラン (Cl₃SiH) の活性化剤として働き芳香族ケトンを高効率に不斉還元できることも報告した (式1)²⁾。



同様に、光学活性 C₂ 対称 2,5-ジアリールピロリジン及びその誘導体も有機触媒や配位子としての可能性を有すると考えられ、これらを L-proline から簡便に合成できれば価値が高い。そのためには proline 環上 α' 位にトランス選択的な置換基導入法が必要であったが、これまでそのような方法はほとんど知られていない^{1,2)}。今回、L-proline の窒素上保護基と求核剤導入反応条件のトランス選択性に及ぼす影響を精査した。その結果、光学活性 C₂ 対称 2,5-ジアリールピロリジン及びそ

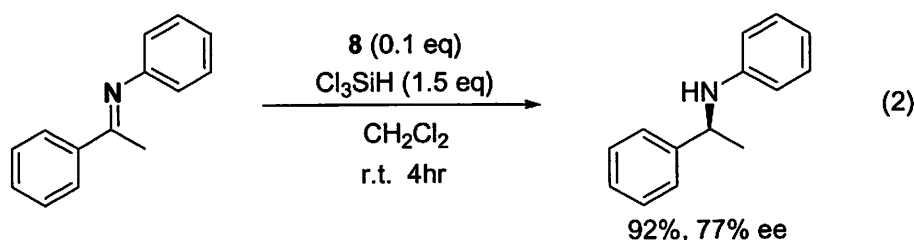
の誘導体合成が可能となったので、それらの有機触媒としての利用と併せて報告する。

Scheme 1 に示すように、まずベンゾイル保護された L-プロリンメチルエステル (**1a**)、ホルミル体 **1b** とホルミル体 **1c** の電極酸化により得られた **2a-c** を四塩化チタン存在下、メシチレンと反応させた。唯一トランス選択的 (*cis/trans*=11:89) に α' 位メシチレン化された *N*-ベンゾイル体 **3a** を再結晶すると、光学的に純粋な *trans*-**3a** が得られた。さらに、加水分解、電極酸化を行うことにより、メトキシ体 **5a** に変換できた。続くメシチレンによる置換反応は *trans*-**6a** のみを与えた。このベンゾイル基を脱保護すると **7** が、続いて 2-ピコリノイル基で保護すると **8** が、それぞれ単一のエナンチオマーとして得られた。



Scheme 1

得られた 2-ピコリノイル体 **8** は Cl_3SiH を触媒的に活性化し³⁾、イミンを効率的に不斉還元できる有機触媒であることもわかった (式 2)。



1) T. Shono, Y. Matsumura, et al., *J. Org. Chem.*, **51**, 2590 (1986).

2) Y. Matsumura, O. Onomura et al., *Organic Lett.*, **8**, 3789 (2006).

3) O. Onomura, Y. Matsumura et al., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3751 (2006).

微生物水酸化反応による 2 置換ピリジンの合成

有機合成薬品工業（株）東京研究所

○佐々木美江・野田哲治

Synthesis of Di-substituted Pyridines by Microbial Hydroxylation

* Mie Sasaki, Tetsuji Noda

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

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

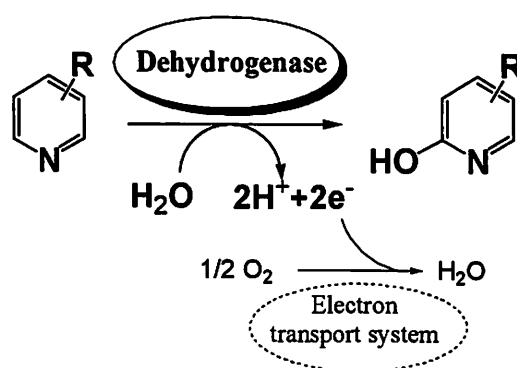
msasaki@yuki-gosei.co.jp

Di-substituted pyridines are utilized for synthesis of pharmaceutical compounds or polymer. Microbial hydroxylation of mono-substituted pyridines is an advantageous process to produce di-substituted pyridines because it proceeds regioselectively and it requires only H_2O and O_2 (Scheme 1). We isolated about 300 microorganisms decomposing mono-substituted pyridines. By those microorganisms, various mono-substituted pyridines were efficiently converted to the corresponding α -hydroxy derivatives (Table 1). Especially, 2-hydroxyisonicotinamide (2HINAA) was accumulated in concentration of 199g/L by the strain *Crabtreeella* sp. YGK-A443 (Fig. 1). A novel compound, 2-hydroxy-4-pyridinealdoxime (2H4ALDP), was also accumulated. 2HINAA or 2H4ALDP is chemically changed to 2-hydroxy-4-cyanopyridine, 2-chloro-4-pyridinealdehyde, etc., which are more useful compounds.

2 置換ピリジンは、医薬品、高分子素材、合成樹脂等の原料として用いられ、産業上重要な化合物である。

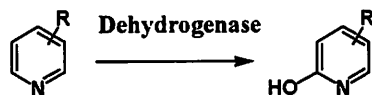
微生物による 1 置換ピリジンの水酸化反応は、デヒドロゲナーゼにより H_2O 分子由来の OH 基が導入される反応であり、生じた電子は電子伝達系を通り、 O_2 を還元して反応が完結する (Scheme 1)¹⁾。そのため、水中で、エアレーションを行うのみで反応が進行し、環境負荷が少ない反応である。また、酵素反応は位置選択性が高いため、高純度の 2 置換ピリジンが得られる。

我々は、1 置換ピリジンの変換活性（ α 位水酸化活性、資化分解活性等）を有する微生物約 300 株を土壌試料より取得している²⁾。これらの取得株について、種々の置換基を有するピリジンの α 位水酸化活性をスクリーニングした結果、新規な高活性株を見出した。各菌株について、培養炭素源、窒素源、酵素誘導物質等の検討を行って高密度・高活性培養条件を求め、 α -ヒドロキシ-1 置換ピリジンを、いずれも高純度で効率的に反応液中に蓄積させることを可能とした (Table 1)。



Scheme 1

Table 1



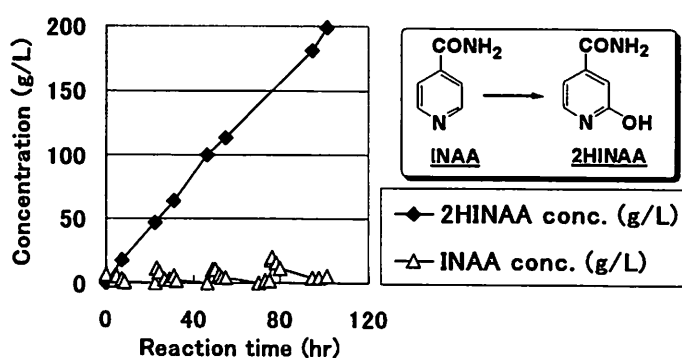
Entry	Product	Accumulation conc. (g/L)	Yield (%)	Strain
1		92	64	<i>Delftia</i> sp. YGK-A649
2		199	95	<i>Crabtreeella</i> sp. YGK-A443
3		26	100	<i>Delftia</i> sp. YGK-C217
4		11	43	<i>Crabtreeella</i> sp. YGK-A443
5		2	56	<i>Crabtreeella</i> sp. YGK-A443
6		0.2	19	<i>Crabtreeella</i> sp. YGK-A443

Entry	Product	Accumulation conc. (g/L)	Yield (%)	Strain
7		36	97	<i>Comamonas</i> sp. YGK-141
8		11	95	<i>Comamonas</i> sp. YGK-141
9		4	89	<i>Comamonas</i> sp. YGK-141
10		206	80	<i>Pseudomonas putida</i> YGK-703
11		2	30	<i>Pseudomonas putida</i> YGK-703
12		0.2	28	<i>Pseudomonas putida</i> YGK-703

特に、2-ヒドロキシイソニコチン酸アミド (2HINAA)の蓄積反応では、酵素の安定性の高さに加え、生成物が析出して反応系外へ除かれるため、酵素に対する阻害が少なく、2HINAAが高濃度で蓄積した (Table 1 Entry 2, Fig.1)。新規化合物である 2-ヒドロキシ 4-ピリジンアルドキシム(2H4ALDP)も効率よく蓄積した (Table 1 Entry 3)。また、かさ高い置換基を持つアシルピリジン類に対しても α 位水酸化が進行した (Table 1 Entry 6, 9, 12)。

官能基変換により 2HINAA, 2H4ALDP から 2-ヒドロキシ-4-シアノピリジンや 2-クロロ-4-ピリジンアルデヒドなどが効率的に合成でき、微生物水酸化反応と化学合成を組み合わせ、さらに反応性や汎用性が高い 2 置換ピリジンへの展開が可能である。

Fig.1 Accumulation of 2HINAA



1) B. Hurh, T. Yamane, and T. Nagasawa, *J. Ferment. Bioeng.*, 78(1), 19-26, 1994

2) 日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム講演要旨集 p.82

溶媒効果の量子化学計算による予測とマイクロリアクタ実験による検証

(株)日立製作所 機械研究所
○浅野由花子・富樫盛典

Prediction of Solvent Effects by Quantum Chemical Calculations and their Experimental Validation by Microreactors

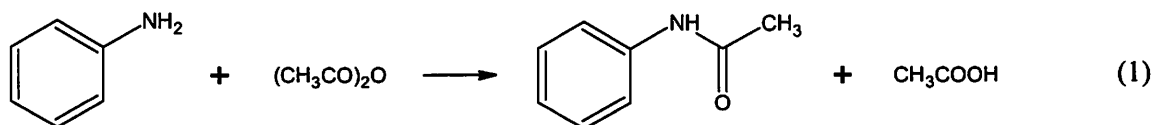
Yukako Asano,* Shigenori Togashi
Mechanical Engineering Research Laboratory, Hitachi, Ltd.
832-2, Horiguchi, Hitachinaka, Ibaraki, 312-0034, Japan
yukako.asano.dp@hitachi.com

We examined the solvent effects on the reaction rates in acetylation of aniline. Density functional theory calculations suggested that the species in the transition state have charge separation, and electron-accepting solvents will lead to more stabilization of them. Diethylether and acetic acid were considered as solvents with different acceptor properties. We predicted that the reaction rate in acetic acid is higher than that in diethylether with calculations. The experimental dependence on the solvent effects with microreactors was also obtained, which was in agreement with the calculated one. Moreover, this reaction had the diffusion-controlled process in acetic acid, which had the reaction-controlled one in diethylether.

1. 緒言

数 μm から数百 μm の微細流路を有するマイクロリアクタは、迅速混合、精密温度制御などの特徴をもっている¹⁾。この迅速混合による反応速度増大、収率向上などの効果は、拡散律速の反応系で発現する。しかし、反応律速の反応系でも、反応速度を増大させ、拡散律速に変える方法が見つかれば、迅速混合による効果を発現することが可能である。

反応速度を増大させる方法の一つに溶媒の変更がある。しかし、溶媒の種類は非常に多く、全部の溶媒を実験で試すことはできないため、予め溶媒効果による反応系への影響を予測することが望まれる。そこで、本研究では、(1)式に示すアニリンのアセチル化反応を対象とし、溶媒をジエチルエーテル（以下エーテルと記載する）もしくは酢酸として、溶媒効果による反応速度の変化を量子化学計算により予測した。そして、マイクロリアクタ実験により検証を行った。



2. 計算方法

(1)式の反応物および生成物、遷移状態の構造をエネルギーが最小となるように最適化し、その最適化構造において基準振動解析を行った。計算には、DFT（Density Functional Theory）法を用い、交換相関項は PBE1PBE 関数、基底関数は 6-31G(d,p) とした。溶媒効果は、溶媒反応場内の空洞内に溶質が存在すると仮定した PCM（Polarized Continuum Model）法により考慮した。計算プログラムには Gaussian 03 を用いた²⁾。また、反応速度定数 k は Kramers の理論に基づき計算した³⁾。

3. 実験方法

Fig.1 に示すように、中心縮流型で多層型の流路構造をもつマイクロリアクタを用いて⁴⁾、0.052 mol/l のアニリン溶液および無水酢酸溶液を等量で混合させ、20℃で反応させた。本マイクロリアクタでは 1 s 以下で混合するため、攪拌・対流の反応系への影響は無視できる。また、バッチ法による実験も行った。

4. 結果および考察

初めに、気相中を仮定した溶媒がないときの計算を行った。Fig.2 に、アニリンが無水酢酸に作用して形成される遷移状態の分子構造の計算結果を示す。丸で囲んだ2つの C-O 結合の距離がほぼ等しくなっており、酢酸イオン構造として負電荷が局在化している。従って、この負電荷部分と相互作用するアクセプタ性（電子受容性）溶媒を用いると、遷移状態への溶媒和が起こりやすいと考えられる。そこで、特に溶媒のアクセプタ性に着目し、エーテルと酢酸というアクセプタ性の異なる2つの溶媒について検討した。

Fig.3 に計算で求めたアニリンのアセチル化反応のエネルギー相関図を示す。アクセプタ性が大きい酢酸のほうが、溶媒和による遷移状態の安定度が增大して活性化エネルギー E_a が小さくなる。

Table 1 にエーテル中 ($k_{\text{エーテル}}$) に対する酢酸中 ($k_{\text{酢酸}}$) の反応速度定数比を、Table 2 に反応時間の実験値を示す。Table 1 に示すように、計算では E_a の小さい酢酸中のほうが反応速度定数が大きく求められ、マイクロリアクタ実験でも同様の結果を得た。さらに、Table 2 に示すように、エーテル中では反応律速であるが、酢酸中では、マイクロリアクタを用いることにより、反応時間をバッチ法の約 1/14 に短縮でき、拡散律速であることがわかった。

5. 参考文献

- 1) 富樫ら、マイクロリアクタテクノロジー、エヌ・ティー・エス、pp.41 (2005)
- 2) Gaussian 03, Revision D.02, Frisch *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2004)
- 3) Steinfeld ら著、佐藤 訳、化学動力学、東京化学同人 (1995)
- 4) 富樫ら、マイクロ化学反応装置、特開 2007-69137 (2007)

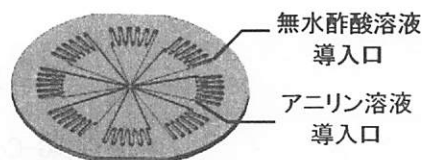


Fig.1 実験で用いたマイクロリアクタ

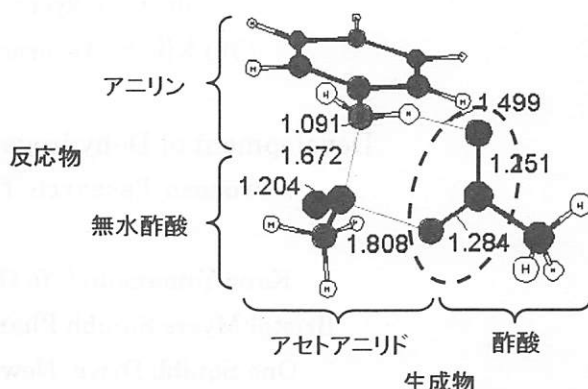


Fig.2 アニリンが無水酢酸に作用して形成される遷移状態の分子構造（気相中）（単位：Å (10⁻¹⁰ m)）

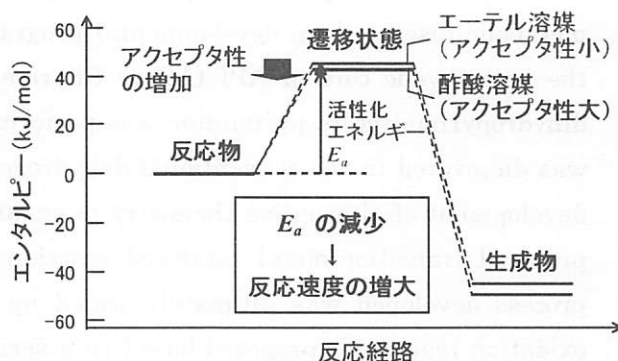


Fig.3 アニリンのアセチル化反応のエネルギー相関図

Table 1 反応速度定数比 $k_{\text{酢酸}}/k_{\text{エーテル}}$

計算値	マイクロリアクタ
3.2	5.5

Table 2 反応時間（単位：s）

溶媒	バッチ法	マイクロリアクタ
エーテル	3600	3600
酢酸	1200	88.5

ヘテロ環化合物の脱水素反応開発

—HMG-CoA 阻害剤の合成プロセス研究—

Bristol-Myers Squibb 製薬研究所

○山本佳奈, Ye Grace Chen, Frédéric Buono

Development of Dehydrogenation for Dihydropyrimidines

- Process Research for HMG CoA inhibitor -

Kana Yamamoto,* Ye Grace Chen, Frédéric Buono

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute

One Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 USA

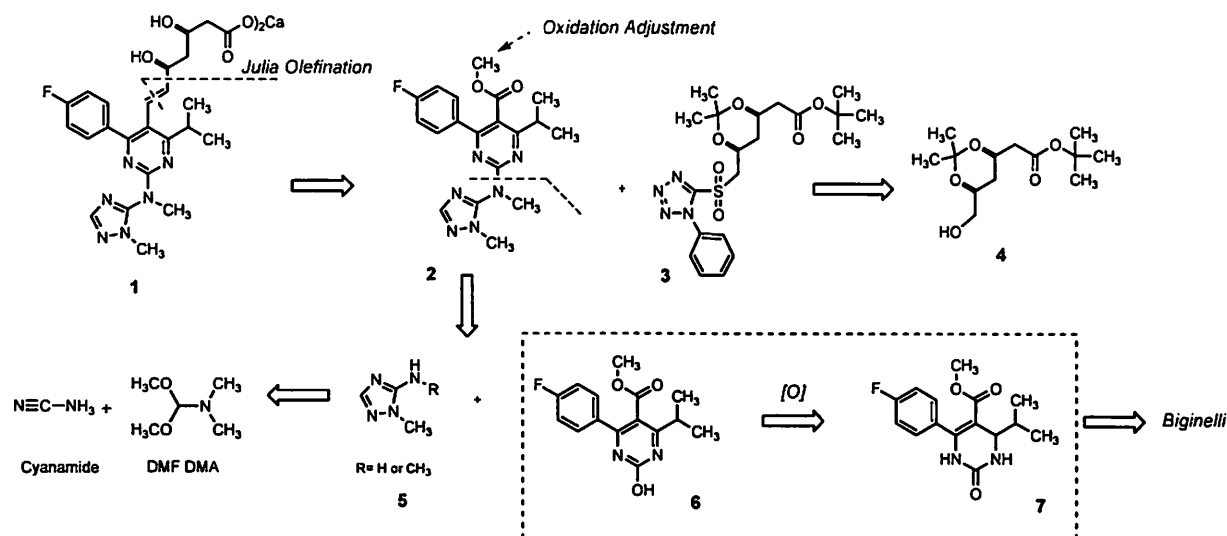
kana.yamamoto@bms.com

Presented in this poster is a part of the process development studies performed to support a metabolic disease drug developmental program at Bristol-Myers Squibb. In preparation of the heterocyclic core of API (Active Pharmaceutical Ingredient), a dehydrogenation of the dihydropyrimidine to pyrimidine was performed. A thermochemical runaway characteristic was discovered in the conventional dehydrogenation conditions (*conc.* HNO₃), which required development of alternative chemistry to ensure a safe scale-up. Further exploratory studies provided transition-metal catalyzed reaction conditions with improved safety profile. The process developed was ultimately scaled up to ~400 kg. A plausible mechanism for this oxidation reaction is proposed based on a series of control experiments as well as analyses of reaction performance.

化合物 (1) は新コレステロール低下剤の開発を目的とした HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)である。現在同じメカニズムによる薬剤として最大のシェアを占めるリピトール(ファイザー)よりも更に効果的で副作用の少ない薬剤を目指し本社のディスカバリーグループより開発された。今回のプロセス開発研究は原薬の IND Tox/FIH 臨床試験必要量(3-5 kg) のデリバリーを目的に 2002-2004 年にかけて行われた。

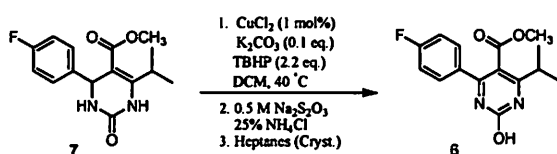
工程検討の結果得られた合成ルートを下に示す。まず、コンバージェンシーを考慮し全体の構造を 3 つのフラグメントに分割する。キラルなジオール (3) はカネカアルコール (4) から 3 工程 (1 単離) で得ることとし、またキラリティの安定性が懸念されたため、側鎖付加は最終ステップの直前に行うこととした。アミノトリアゾール (5) の合成は、従来法では得られない側鎖のパターンから困難が伴ったが、サイアナミドを用い一段階で得ることができた。中心核となるピリミジンは 6 工程 (5 単離) の合成ルートを確認後アウトソ

ーシングにより確保し、鍵となる最終 4 工程はインハウスで行った。今回の発表は、ジヒドロピリミジン (7) からピリミジン (6) への脱水素化反応に関して行った研究を中心に取り上げたい。



初期に用いた反応条件は固体の反応物を濃硝酸で処理するというシンプルなものであり、過去のスケールアップの記録も見られたが、反応溶液は不安定で摂氏 40 度まで加熱すると暴走することがわかった。このような場合には普通 50 度以上の安全枠を設けるが、この条件下では反応は進行せず、急遽反応条件の変更を余儀なくされた。

ジヒドロピリミジンからピリミジンへの脱水素化にはさまざまな試薬が適用できるが、主に DDQ, CAN, 二酸化マンガン、電気酸化などが使われる。しかし、この化合物に関しては反応プロファイル、生成物の単離、精製の問題等から、上記のいずれの試薬も適用できなかった。そのため触媒的酸化反応を検討した。



HNO_3 (conc.)
Exothermic runaway @ 40 °C;
Adiabatic Temp rise: 205 °C;
Heat of Reaction: 158 kcal/g



Metal-catalyzed Procedure:
“Self-heating” event @ 170 °C;

その結果、酸化剤としては $t\text{-BuOOH}$ 、触媒は Pd/C , $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ あるいは Cu(I) , Cu(II) 塩が最適であった。また反応の進行に塩基（本研究では K_2CO_3 ）が必須で、溶媒としては CH_2Cl_2 が適していることがわかった。このプロセスは熱力学的には 170 度までは安定であることも確認できた。また、本プロセスはスケールによる収率・精製度への影響は殆ど見られず 400 k g (インプット) までほぼ一定した収率および精製度を保つことができ、大量合成にも適用可能であった。更に本反応の一般性の検討、反応精製物の証査などから反応メカニズムについての示唆も得られたので紹介したい。

テトラヒドロピランの製造プロセス開発

昭和電工（株）研究開発センター ○安田 浩・前田 喜彦
茨城大学 理学部 折山 剛・千葉 亮一

Process Development of Tetrahydropyran

Hiroshi Yasuda,* Yoshihiko Maeda

Corporate R&D Center (Kawasaki), Showa Denko K.K.

5-1, Ogimachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-0867 Japan, Hiroshi_Yasuda@sdk.co.jp

Takeshi Oriyama, Ryoichi Chiba

Faculty of Science, Ibaraki University, 2-1-1, Bunkyo, Mito 310-8512 Japan, tor@mx.ibaraki.ac.jp

The innovative new process of tetrahydropyran(THP) preparation, which utilizes acetoaldehyde, acrolein, and hydrogen as a raw material, was developed. The process of THP preparation consists of four steps of reactions, and a by-product is only water. 99.9% or more purity of THP was obtained by the hydrogenation of the dihydroalkoxypyran which was newly found out. THP has the advantageous feature to be separated from water, and be stable to an acid and a base. Peroxide is not easily accumulated in THP, and THP can be available as an organic solvent for various reactions.

【緒言】テトラヒドロピラン(THP)は6員環状エーテルである。5員環状エーテルのテトラヒドロフラン(THF)や同じく6員環状の1,4-ジオキサンが汎用的な溶媒であるにもかかわらず、類縁体のTHPは一般的に溶媒として使用されていない。THPの基本物性の研究は十分におこなわれていないばかりか用途も不明確であり、産業上の利用も皆無である。

この理由としてTHPはアジピン酸製造時の副生物を原料としているので工業原料として十分な量を確保できないことと、市販されている試薬の純度が低く溶媒として利用しにくいことなどがあげられる。

THPが6員環状エーテルとして高い物理的安定性及び化学的安定性をもちかつ環状構造由来の極性による高い溶解力を有するなどの優れた溶媒性能を示すものと期待し、THPの新規製法の開発をおこなった。

表1 環状エーテル溶媒の物性比較(298.2K)

溶媒	THP	THF	ジオキサン
構造			
沸点(°C)	88	65	101.3
融点(°C)	-45	-108.5	11.8
水共沸(°C/水分wt%)	75/12	64/6	75/14
溶解度(水の/水中)	2.5/8.1	∞/∞	∞/∞
比誘電率	5.61	7.58	2.21
双極子モーメント(D)	1.63	1.75	0.45

【製法】THPの属するC₅(炭素数5)化学では他のC₄化学などと異なり、汎用性のある鎖状で両末端に酸素官能基をもつC₅化合物に誘導することができる適当なC₅不飽和化合物がなく、伝統的な石油化学の酸化反応、続いて官能基変換という手法が使いにくい。そこで、C₅骨格を石油化学原料に直接求め

るのではなく、石油化学原料の酸化反応により得られた一次誘導体であるC₂化合物のアセトアルデヒド(ALD)とC₃化合物のアクロレイン(ACR)を原料とし、C₂+C₃=C₅の方法論でC₅骨格の構築をおこないC₅化合物群へ誘導する方法を選択した。すなわちアセトアルデヒドから変換されるビニルエーテルとアクロレインの高選択的な炭素-炭素結合反応によりグルタルアルデヒド等価体(DRP: C₅)に誘導し、これを還元することにより新規なTHPの合成法の開発に成功した(図1)。

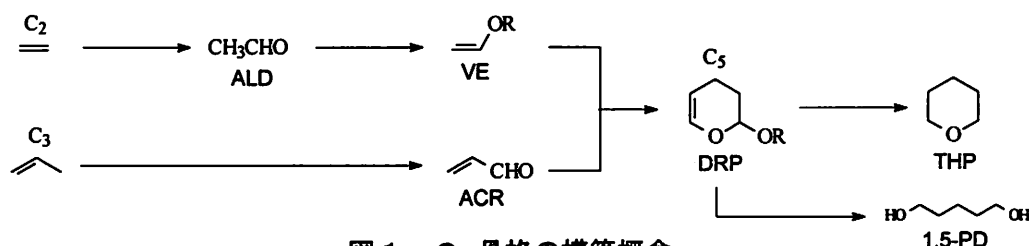


図1. C₅骨格の構築概念

THPの合成反応は4段階からなる(図2)。**[第1反応]** ALDとアルコールを常温、常圧で酸触媒下で流通させ連続的にアセタールを合成する。ALDの転化率80%、選択率は95%以上である。**[第2反応]** アセタールを固体酸存在下、250℃以上で接触熱分解によりVEを合成する。アセタールの転化率95%以上、VEの選択率は90%以上である。**[第3反応]** VEとACRを130℃無触媒で環化させDRPを合成する。ACRの転化率99%以上、選択率95%以上である。**[第4反応]** 遷移金属触媒の存在下室温でDRPの二重結合を還元した後、酸を添加し、水素圧1MPaで水素化分解を行いTHPとアルコールの混合反応液を得る。DRPの転化率100%、THPの選択率は98%以上である。

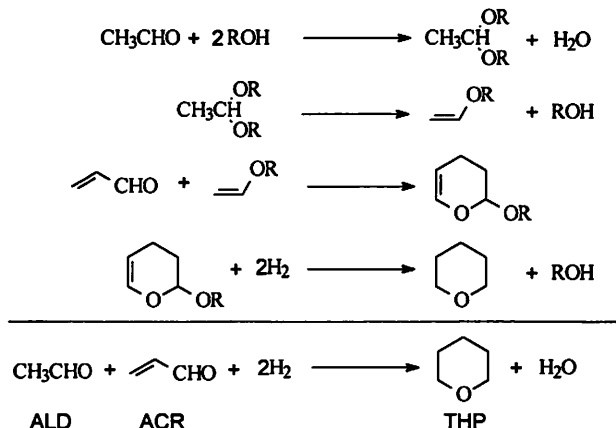


図2. THP新製法

THPの新合成法において、第4反応がキーステップとなる。アセタールの水素化分解反応により生成するTHPと等モル生成するアルコールの分離が解決すべき課題となる。水素化分解反応はプロトン酸存在下、遷移金属触媒による水素還元で解決し、アルコールの分離はTHPと共沸しないアルコールを見出すことにより達成できた。

THPの新製法の特徴は、1)ヘテロディールスアルダー反応によるC₅骨格形成、2)高い原子利用率(83%)、3)新合成ルートの水素化分解反応、4)副生物が水のみグリーンプロセスなどである。

【用途】 THPは強酸強塩基に安定、過酸化物が蓄積しにくい、水と分離するなどの特徴を有し、大半の有機合成反応溶媒として用いることができる。例えば、グリニャール試薬、アルキルリチウムなどを用いるカルバニオンの反応や、ヒドリド還元ではTHFとほぼ同等の反応性を示す。また、スズヒドリド、チオールなどのラジカル反応ではトルエンと同等の反応成績である。THPは水と分離することから、反応溶媒と抽出溶媒を兼ねることができ、プロセス的にも有利である。

プロリン触媒による不斉交差アルドール反応を鍵とする

抗エイズ薬共通中間体の実用的製造法の開発

住友化学（株）精密化学品研究所

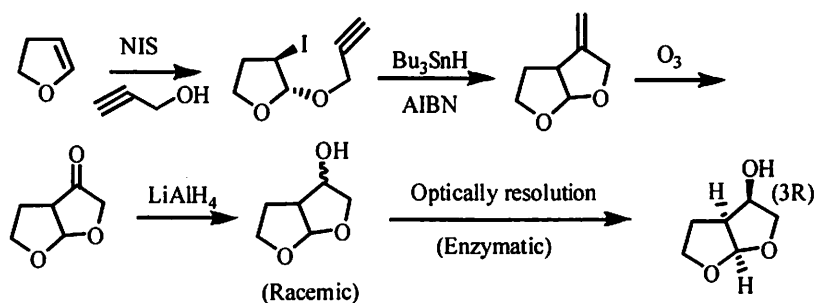
○池本哲哉、渡邊要介、友川淳一、川上武彦、上北泰生、栗本勲

Process development of a key building block for anti-AIDS drugs by proline catalyzed enantioselective direct cross aldol reaction

Tetsuya Ikemoto,* Yosuke Watanabe, Junichi Tomokawa, Takehiko Kawakami, Yasuo Uekita, Isao Kurimoto
Fine Chemicals Research Laboratories, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
3-1-21, Utajima, Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0021, Japan
ikemotot2@sc.sumitomo-chem.co.jp

A practical stereoselective synthesis of (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, a key building block for HIV protease inhibitors, using proline catalyzed direct cross-aldol reaction between aldehydes is reported. This synthetic method was proved to be environmentally friendly and economical on an industrial scale.

(3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ [2,3-*b*]フラン-3-オール **1** は、抗エイズ薬共通中間体として有用な化合物である。従来知られていた化合物 **1** の合成法は、Scheme 1 に示すように、工業的に困難な方法や、光学分割を必要とするなどの問題があり、改善の余地があった。¹⁾

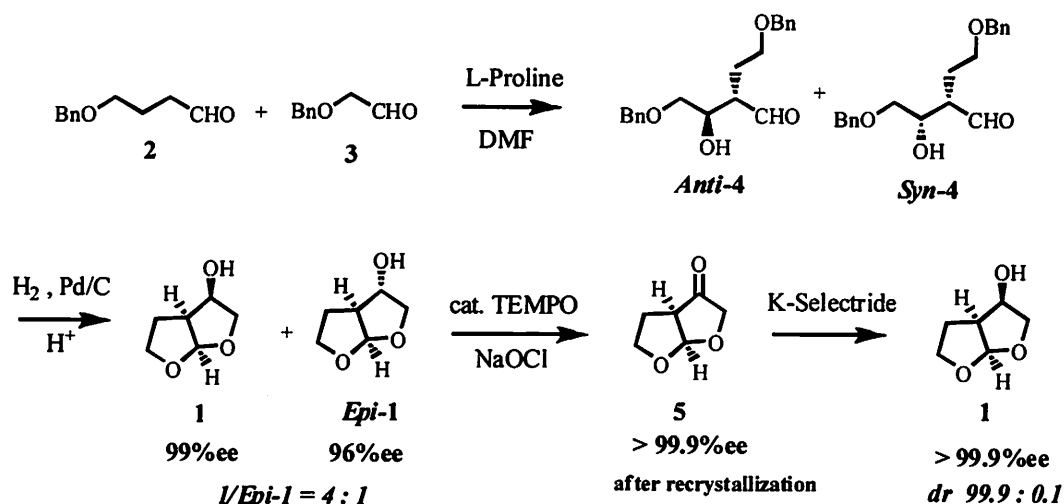


Scheme 1

一方、2000 年の List, Lerner, Barbas らによる、有機触媒を用いる分子間の直接的な不斉触媒アルドール反応²⁾に関する報告を契機に、近年、プロリン及びプロリン誘導体を有機分子触媒とした不斉合成反応が数多く報告されるようになってきており、我々のグループも、昨年の本学会において、プロリン触媒による不斉 4 級炭素構築に関する報告を行っている。³⁾

MacMillan らは、2002 年、プロリン触媒によるアルデヒド間の交差アルドール反応が光学純度よくアンチ生成物を主生成物として与えることを報告した。⁴⁾本報告は、これまでの常識を覆す衝撃

的なものであったが、工業的観点から見ると、過剰に用いるアルデヒドの自己アルドール反応物や、望まない交差アルドール反応が種々生成し、これらのβ-ヒドロキシアルデヒドは物性が類似している上、不安定であり、分離精製が問題になると思われた。ただし、仮に化合物2と化合物3の間で不斉アルドール反応が望みどおりに進行すれば、環化工程を引き続き導入することにより、安定なビスフラノール体1に導け、他の自己、交差アルドール物との分離が容易になり、本系においては、工業的にも適用の可能性があると考えた。そこで適用を試みたところ、望むアルドール生成物が主生成物として得られ、*Anti*-4と*Syn*-4あわせて、アルデヒド3に対して60%程度の収率で与えることがわかった。しかしながら、本アルドール生成物はやはり不安定であり、スケールアップによって濃縮操作や続く還元環化反応の時間が延びるにつれ、収率が低下する傾向にあった。そこで、種々検討した結果、濃縮操作を行わず、酸性溶液中に水素加圧条件でアルドール体を滴下していくことにより、ビスフラノール体1及びそのエピマー*Epi*-1を定量的に与えることがわかり、他の自己、交差アルドール生成物とも概ね分離することが可能であった。しかしながら、1/*Epi*-1の選択性は4:1程度であったため、さらなる精製が必要であった。そこで、いったん混合物を酸化してケトン体5に変換して再結晶することにより、ほぼ純粋のケトン体(>99.9%ee)に導き、さらに、K-Selectride®で還元することにより、ジアステレオマー比 99.9:0.1 のビスフラノール体1(>99.9%ee)が得られることがわかった。



以上、我々は、プロリン触媒による直接的な不斉交差アルドールを鍵とする抗エイズ薬中間体1の効率的な工業的合成法を開発することに成功した。本製造法は、反応式的には2モルのトルエンのみが副生物であり、また実際、有害な試剤を使用することのない環境調和型プロセスである。

References

- 1) Ghosh, A. K.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 505.
- 2) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- 3) (a) 徳田、高、池本、加納、丸岡 日本化学会 2006 サマーシンポジウム講演要旨集 1P-05;
(b) Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W. -G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103.
- 4) (a) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
(b) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152.

微生物不斉還元を用いる光学活性アルコールの合成と応用

慶應義塾大学理工学部化学科

○阿部智香・平岡千尋・松田将明・浅野正義・須貝 威

Synthesis of optically active alcohols based on the microbial reduction and its application

Chika Abe,* Chihiro Hiraoka, Masaaki Matsuda, Masayoshi Asano, Takeshi Sugai

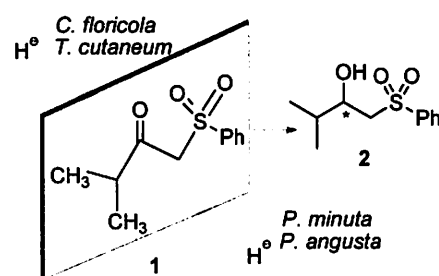
Department of Chemistry, Keio University

3-14-1 Hiyoshi, Yokohama 223-8522, Japan, sugai@chem.keio.ac.jp

Towards the synthesis of sterically hindered optically active secondary alcohols, two groups of yeast strains showing complementary enantiofacial selectivity [(*C. floricola*, *T. cutaneum*) and (*P. minuta*, *P. angusta*)] were developed by a screening with an isopropyl ketone (1) as the substrate. Microbial asymmetric reductions with these newly found four strains were applied to the synthesis of DMHD (4a) and optically active propargyl alcohols (7, 8). Other groups of yeast strains involving *W. californica*, which are effective for sterically hindered aromatic substrate (9a), were selected by means of newly developed “multi-substrate screening”.

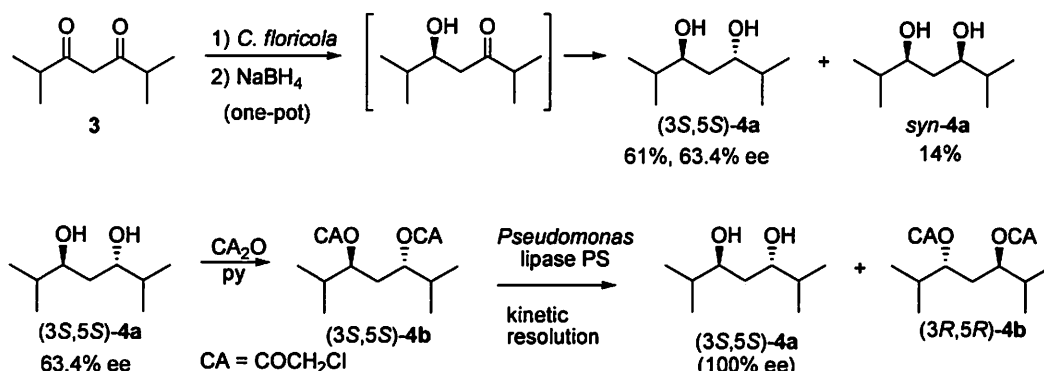
古くから用いられて来たパン酵母によるカルボニル基の不斉還元は、光学活性物質を簡便に得る方法だが、反応性や選択性が基質の構造に大きく依存する。例えばイソプロピルケトンのように立体障害の大きい基質の還元は困難で、新規に酵母菌株を探索する必要がある。

カルボニル基にイソプロピル基を直結した化合物 1 をモデル基質とし、酵母菌株をスクリーニングした。(S)-2 を与える菌株として *Pichia minuta* と *Pichia angusta* を、(R)-2 を与える菌株として *Candida floricola* と *Trichosporon cutaneum* を選抜した¹⁾。

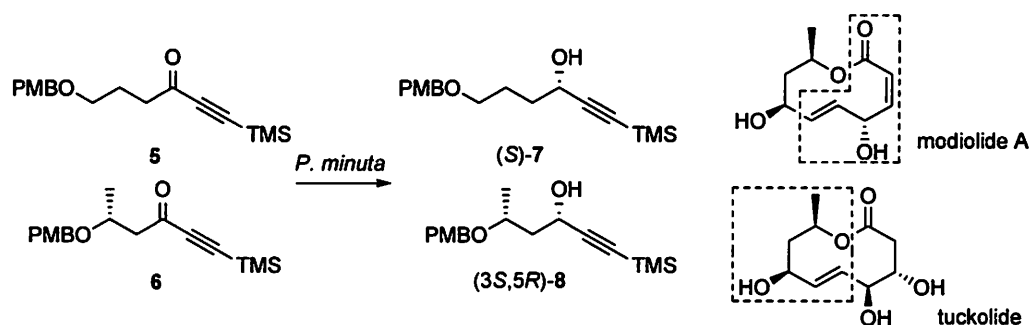


選抜された酵母菌株の基質特異性、反応性や立体選択性の解明は、応用への観点から非常に重要である。まず、対称な構造を持つジイソプロピルケトン(3)を基質とした反応を試みたが、生成物として想定される光学活性なジオール(DMHD, 4a)は、不斉補助剤として各種不斉合成に有用な化合物である。*C. floricola* を用いた酵母還元では、図示のヒドロキシケトンの段階で還元が停止したので、Singh らの報告²⁾を参考に水素化ホウ素ナトリウムを反応混合物水溶液(培地)にそのまま添加し、*anti* 選択的にジオール(4a)へ還元した(収率 61%, 63.4% ee)。このものから純粋な鏡像異性体を得るべく、さらに酵素を用いた速度論的分割の組み合わせを検討した。ジオール(4a)をアシル誘導体とし、様々な加水分解酵素を比較したところ、ビスクロロ酢酸エステル(4b)のリパーゼを用いた加水分解において、両鏡像体間で著しく反応速度が異なり、ジオ

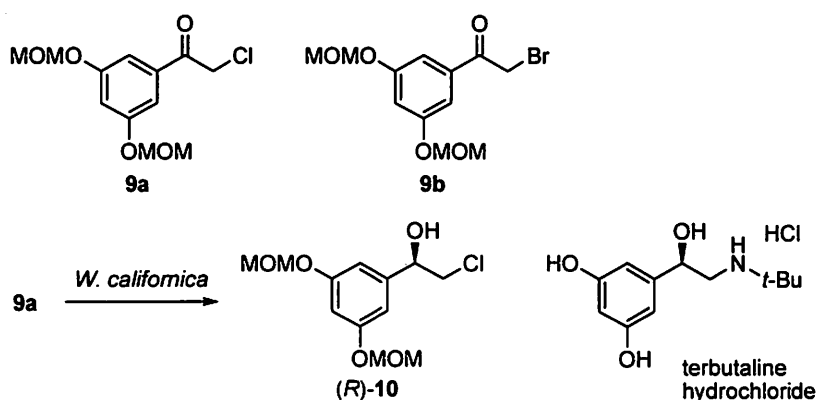
ールを純粋な鏡像異性体として得られることが判明した¹⁾。



次いで、イソプロピルケトンと同様に立体障害が大きく、カルボニル基との間にアセチレンを挿入したプロパルギルケトン型基質の還元を試みた。選抜した4菌株のうち、*P. minuta*が基質(5, 6)を不斉還元し、アルコール(7, 8)を高い選択性・収率で与えた。このものを鍵中間体として用い、modiolide A及びtuckolideなどの天然10員環ラクトン類の全合成を達成した。



ところが、薬理作用を示すアリアルエタノールアミン類(例: terbutaline, 気管支拡張作用を持つ喘息薬)の前駆体として有用なハロアルコール(10)の調製には、上記方法で選抜した酵母菌株は無力であった。新たに酵母菌株をスクリーニングするにあたり、不斉還元の基質としてクロロケトン(9a)及びブロモケトン(9b)を想定した。二種類の基質、及びそれから得られて来る生成物にはそれぞれ得失があり、効率的な不斉還元を見出すには、化合物の構造と微生物の種類という二つの変数の最適な組み合わせを見つける必要がある。そこで、複数の基質を同一系内に共存させ微生物を作用させるという、「コンビナトリアルスクリーニング」という新しい発想を試みた。その結果、酵母の一種 *Williopsis californica* を用いると、クロロケトンから望みとする(R)-10が高い選択性(99.8% ee)、良好な収率(94%)で得られるようになった。



1) *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3357.; 2) *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1685.

プロセス化学を指向した高効率のエステル化・アミド化・チオエステル化： *N*-メチルイミダゾールと TMEDA のシナジー効果

(関学大理工)

○森本真実, 仲辻秀文, 御前智則, 田辺 陽

Practical and robust method for esterification, amide formation, thioesterification between acid chlorides and alcohols, amines, thiols, respectively, promoted by combined amines: Synergy between *N*-methylimidazole and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA)

Mami Morimoto, Hidefumi Nakatsuji, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe

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

2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan

An efficient practical method for esterification between acid chlorides and alcohols were developed using combining cheap and available amines, *N*-methylimidazole and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA). The present robust reaction was performed by two methods A and B. Method A uses catalytic *N*-methylimidazole and TMEDA with equimolar amount of K_2CO_3 , whereas Method B uses equimolar amounts of *N*-methylimidazole and TMEDA. Amide formation between acid chlorides and primary or secondary amines as well as thioesterification between acid chlorides and thiols were also performed by Methods A and B. The salient features are as follows. (i) A dramatic synergy effect between *N*-methylimidazole and TMEDA was observed. The catalytic amines have two different roles: *N*-methylimidazole forms highly reactive ammonium intermediates with acid chlorides and TMEDA acts as an effective HCl binder. (ii) With regard to the reactivity, Method B was superior to Method A for the esterification and thioesterification, whereas Method A was superior to Method B for the amide formation (vice versa).

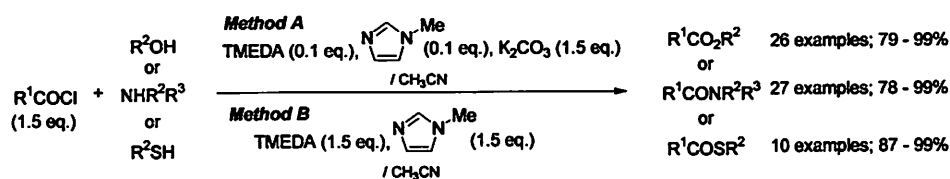
エステル化・アミド化・チオエステル化は有機合成上基本的かつ重要であり、医農薬・香料等のファインケミカルズの合成における汎用反応である。酸クロリドとアルコール・アミン・チオールとの縮合による方法は最も一般的であるが、求核剤の反応性が低い場合、収率が劣ることがしばしばあり、脱塩酸剤であるアミンを通常当量以上使用する。この処理には大量の BOD (Biological oxygen demands) や COD (Chemical oxygen demands) を要し、プロセス化学的に問題が残されている。

◆ 実用的で堅牢なエステル化・アミド化・チオエステル化：

N-メチルイミダゾールと TMEDA のシナジー効果¹⁾

当研究室では、これまでに「イミダゾール系分子触媒」が *C*-, *O*-, *N*-アシル化の有効な活性化触媒であることを報告している²⁾。さらに、水溶媒中で pH 制御による *N*-メチルイミダゾール – TMEDA 触媒による酸クロリド、アルコール間の効率的エステル化・アミド化を示した³⁾。これらの展開として、より「簡便で堅牢な」アミン触媒による高効率のエステル化・アミド化・チオエステル化を開発した。す

なわち、 K_2CO_3 を主塩基とし、活性化剤である *N*-メチルイミダゾールと TMEDA を

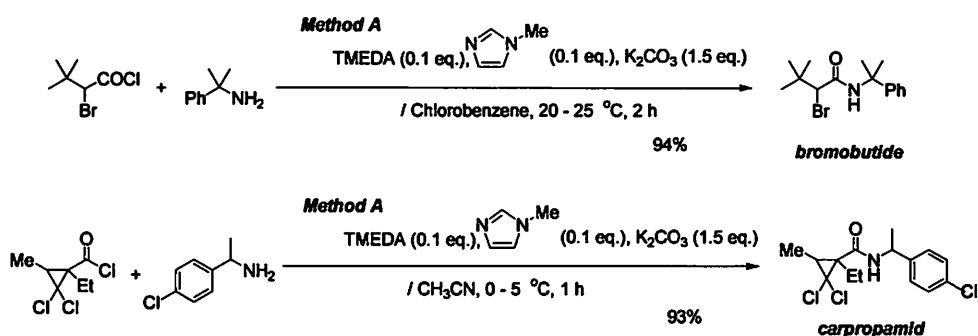


触媒化する環境調和型で cost-effective な方法 (**Method A**) と両アミンを当量用いる非常に強力な方法 (**Method B**) である。その結果、両方法とも、異なる 2 種のアミン間に顕著なシナジー効果が認められた。すなわち、両アミン触媒の役割が異なり、*N*-メチルイミダゾールは酸クロリドの活性化、TMEDA は脱 HCl 剤として作用する。さらにアミド化やチオエステル化にも適用可能である。2,6-ジクロロアニリンや Weinreb アミンのような求核性の弱いアミンを用いても高収率で反応は進行し、非常に強力な方法である。最大の特徴は、エステル化・チオエステル化においては、予想どおり **Method B** の方が強力であったが、アミド化において、意外にも cost-effective な **Method A** の

方が **Method B** を凌

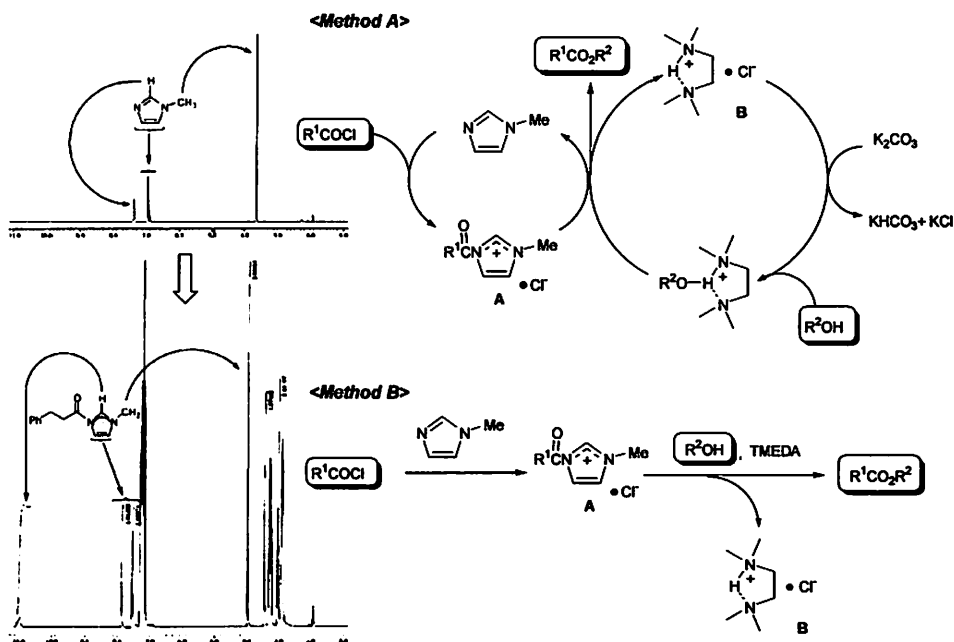
駕するという点である。

実施例は 66 例におよび、一般性が高く、除草剤 bromobutide[®], carpropamid[®] の最終鍵段階の合成も従来法より温和で高速に進行する。



◆ 反応機構の解析

N-メチルイミダゾールが酸クロリドと活性なアシルアンモニウム塩中間体 **A** を形成し、目的のエステル化を促進する。TMEDA は、脱 HCl 剤として働く。さらに、**Method A** では HCl 塩 **B** が K_2CO_3 により中和され、TMEDA を再生する。アシルアンモニウム塩中間体 **A** の形成に関しては、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ での精密な ^1H NMR 測定実験からも支持される。



アシルアンモニウム塩中間体 **A** の形成に関しては、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ での精密な ^1H NMR 測定実験からも支持される。

これらの方法は、脱酸剤であるアミンを低減または触媒化し、温和な条件下、反応性が非常に高い。操作性・環境面においてプロセス化学を指向した堅牢でトータルな意味での cost-effective で有用なエステル化・アミド化・チオエステル化であり、実用化が期待される。

- (1) Nakatsuji, H.; Morimoto, M.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* under review. (2) (a) Wakasugi, K.; Iida, A.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1209. (b) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. (c) Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006** *8*, 5215. (3) Nakatsuji, H.; Morita, J.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2057.

ケテンシリルアセタールを用いる α,β -不飽和エステルへの触媒的 Michael 付加および Michael 付加・Claisen 縮合タンデム反応

(関学大理工)

○名和手裕也・岡林智仁・飯田 聖・田辺 陽

Catalytic Michael addition and Michael addition-Claisen condensation tandem reaction of ketene silyl acetals with α,β -unsaturated esters

Yuuya Nawate*, Tomohito Okabayashi, Akira Iida, Yoo Tanabe

*Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University,
2-1 Gakuen sanda, Hyogo 669-1337, Japan*

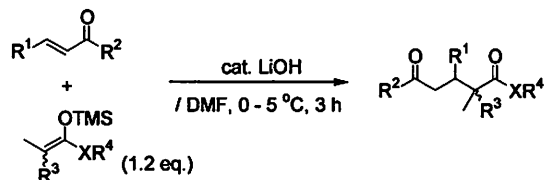
Catalytic Michael addition is well recognized as an useful C-C bond forming reaction. Among them, the Mukaiyama Micheal reaction between ketene silyl acetals and α,β -unsaturated carbonyl compounds is a representative method. Despite the extensive study, there is very few examples using α,β -unsaturated esters due to their poor reactivity. In connection with our continuing study of catalytic Claisen condensations and acylations, we report here a LiOH catalyzed Michael addition of ketene silyl acetals to not only α,β -unsaturated ketones but also esters α,β -unsaturated. In addition, first NaOH catalyzed Michael addition – Claisen condensation is also presented.

ケテンシリルアセタール (KSA) を用いる触媒的交差型 Claisen 縮合¹や α -アシル化^{2, 3}を検討している。その中で KSA とメチルエステル – NaOH 触媒系での効率的な交差型クライゼン縮合の知見を活かし Michael 付加反応への展開した。すなわち, KSA を求核体として反応性の劣る α,β -不飽和エステルを受容体とする LiOH 触媒の Michael 付加を見出した。さらに, NaOH 触媒を用いる, これまで例の無い Michael 付加・Claisen 縮合タンデム反応が進行した。

1. ケテンシリルアセタールを用いる α,β -不飽和エステルへの LiOH 触媒的 Michael 付加

Michael 付加反応は, 代表的な炭素 – 炭素結合形成反応である。特に, エノールシリルエーテルを求核体とする向山-Michael 付加反応は, 高い反応性と選択性を有し有機合成において重要な役割を果たしている⁴。通常, 求電子体として α,β -不飽和ケトンを用いる。すなわち, 反応性の劣る α,β -不飽和エステルを用いる一般性の高い報告例は酸触媒を用いる数報に限られ^{5, 6}, α,β -不飽和エステルを求核体と「塩基触媒型」での一般性の高い報告例は無いと言って良い。そこで, 当研究室で開発した KSA とメチルエステルを基質とする NaOH 触媒系での効率的な交差型 Claisen 縮合¹の展開として, 塩基触媒を用いる α,β -不飽和カルボニル化合物および KSA 間での Michael 付加反応を検討した。 α,β -不飽和ケトンの結果を Table 1 に, α,β -不飽和エステルの結果を Table 2 に示す。

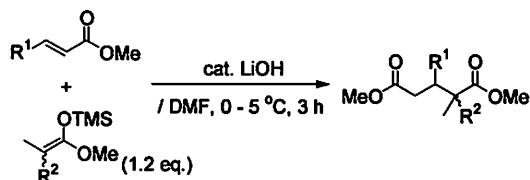
Table 1



Entry	R ¹	R ²	R ³	XR ⁴	Yield / % ^{a)}
1 ^{b)}	Ph	Ph	Me	OMe	95
2 ^{b)}			Et		97
3 ^{b)}			Me	SOct	84
4	CH ₃ (CH ₂) ₄ -		Me	OMe	81
5			Et		72
6			Me	SOct	71
7 ^{b)}	- ₂ (CH ₂)-		Me	OMe	99
8 ^{b)}			Et		85
9	- ₃ (CH ₂)-		Me		86
10			Et		91

a) Isolated yield. b) Reaction time was 1 h.

Table 2



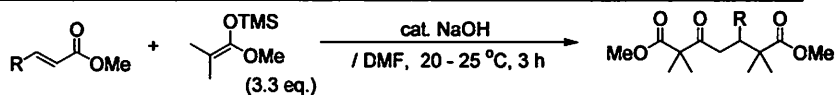
Entry	R ¹	R ²	Yield / % ^{a)}
1	Me	Me	70
2		Et	74
3	Ph	Me	93
4		Et	98
5	<i>p</i> -MeOPh	Me	96
6		Et	81
7	<i>p</i> -ClPh	Me	86
8		Et	83
9 ^{a)}		Me	81
10 ^{a)}		Et	92

a) Reaction time was 4 h.

LiOH 触媒を用いて温和な条件下、種々の基質を用いて高収率で目的物を得た。注目すべきは、比較的反応性の低い α,β -不飽和エステルでも、高収率で反応が進行することである。さらに、KSA の類縁体であるケテンシリルチオアセタール (KSTA) を求核体とする場合も、 α,β -不飽和ケトンに対して良好な結果が得られた。興味深いことに、この反応では通常の Michael 付加と異なり、立体的に嵩高い KSA ほど収率が高い点が特徴的である。実用的な Michael 付加反応として期待できる。

2. ケテンシリルアセタールを用いる NaOH 触媒的 Michael 付加–Claisen 縮合タンデム反応

NaOH 触媒を用いると、これまで例のない Michael 付加に続く Claisen 縮合が進行するタンデム反応を見出した。この方法は、多種多様な四級炭素有する化合物を構築できる点で魅力的で、今後、交差型 Michael 付加–Claisen 縮合への展開を図る。



Entry	R	Yield / % ^{a)}
1		48
2		57
3	<i>p</i> -ClPh	80
4	<i>p</i> -MeOPh	80
5	Ph	85

a) Isolated yield.

References

- (1) A. Iida, K. Takai, T. Okabayashi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Commun.*, **2005**, 1628. (2) A. Iida, S. Nakazawa, T. Okabayashi, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.*, **8**, 5215 (2006). (3) A. Iida, J. Osada, Ryohei Nagase, T. Misaki, and Y. Tanabe, *Org. Lett.*, ASAP. (4) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1974**, 1223. (5) N. Minowa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1987**, 1719. (6) M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988** 61, 2157.

シクロプロパンカルボン酸の実用的光学分割法：ピレスロイドおよび

Chirality Exchange ベンズアヌレーションへの応用

(関学大理工)

○田中章裕, 愛宕孝之, 安河内宏明, 西井良典, 田辺 陽

Practical and general method for the optical resolution of cyclopropanecarboxylic acids using chiral 1,1'-binaphthol monoether: Its application to synthesis of pyrethroid and Chirality Exchange Benzannulation.

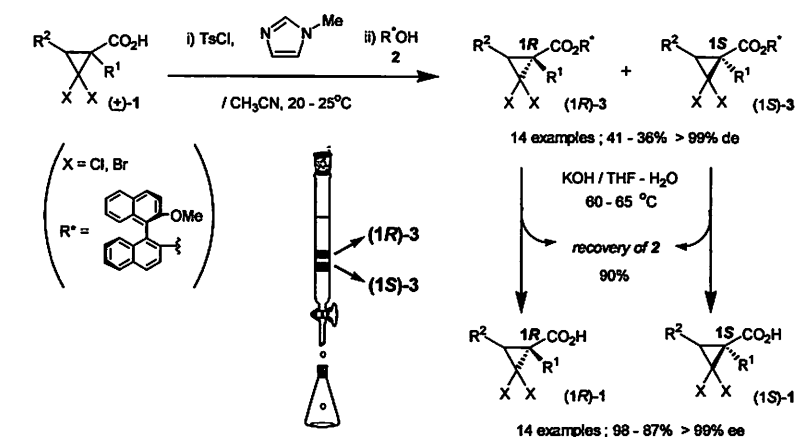
Akihiro Tanaka, Takayuki Atago, Hiroaki Yasukouchi, Yoshinori Nishii, Yoo Tanabe
 Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
 2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan

We performed an efficient practical optical resolution method for *gem*-dihalocyclopropanecarboxylic acids **1** utilizing chiral 1,1'-binaphthol monomethyl ether **2** as the key auxiliary. Direct esterification of **1** with **2** using TsCl – *N*-methylimidazole reagent gave two diastereomeric esters **3** with marked different R_f values. Both diastereomers **3** were easily separated using column chromatography. The obtained diastereomers **3** were easily hydrolyzed to the desired enantiopure acids **1** (>99%) with recovery of **2**, both in good to excellent yields. The present protocol was successfully applied to an efficient synthesis of a pyrethroid with three asymmetric centers in much better yield compared with the previously reported method. In addition, optical resolution of acids **1** lacking α -proton were also successfully performed without use of column chromatography.

gem-ジハロシクロプロパン化合物は、官能基変換可能な *gem*-ジハロゲノ基を有し、シクロプロパンの特徴的な性質をもち合わせ、これを組み合わせれば種々の有機合成への応用展開が期待できる。しかし、不斉合成への展開は十分でない。光学活性 *gem*-ジハロシクロプロパン化合物の合成法として天然光学活性アミンや微生物を用いる分割法が3例報告されているが¹⁾、基質に制限があり、収率も低く一般的といえない。 sp^3 不斉から軸不斉への Chirality Exchange Benzannulation¹⁾を展開のため、さらに重要な課題であるピレスロイド殺虫剤の光学活性菊酸類の実用的分割法のため、光学活性ビナフトール誘導体を利用する方法を見出した。

1. *gem*-ジハロシクロプロパンカルボン酸のカラムクロマトグラフィーを用いる光学分割²⁾

gem-ジハロシクロプロパンカルボン酸と光学活性ビナフトール誘導体のエステルのお二ジアステレオマーが、カラムクロマトグラフィーで効率的に分離精製できた。 R_f 値は、0.05 – 0.11 の差が

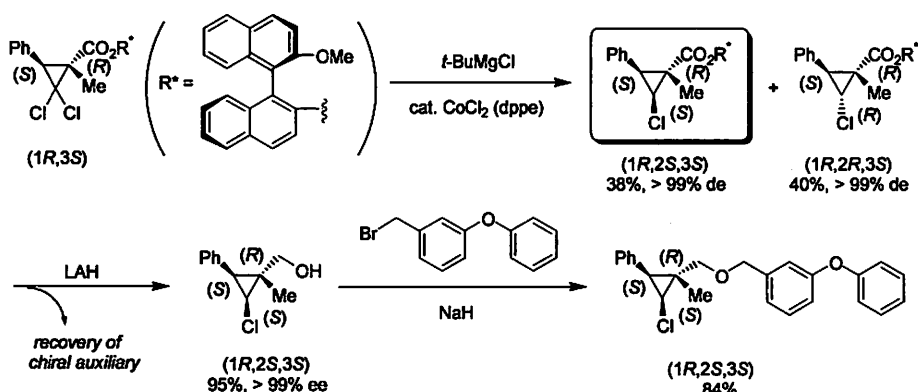


あり, (1*S*) 体 > (1*R*) 体 という一般性がある。これらは既知物との照合や X 線結晶構造解析から帰結した。

さらに, *gem*-ジハロシクロプロパンエステルを *t*-BuMgCl - cat. Co(dppe)Cl₂ 反応剤を用いて脱モノハロゲン化³⁾し, 対応するモノハロシクロプロパンカルボン酸エステルの両ジアステレオマーも光学分割できた。

光学活性 *gem*-ジハロおよびハロシク

ロプロパンエステルは加水分解で目的のカルボン酸へ容易に導ける。不斉助剤は簡便に回収でき,

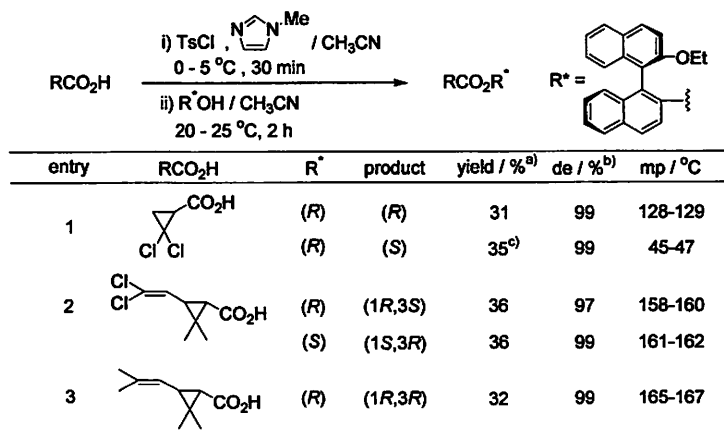


実験室的に有用な分割法といえる。この方法は種々の *gem*-ジハロおよびハロシクロプロパン化合物にも適用でき一般性が高い。この方法を利用して 3 不斉中心ピレスロイド殺虫剤を従来法⁴⁾と比べ, 40 倍以上の高収率で合成することができた。

2. α-水素を有するシクロプロパンカルボン酸の実用的光学分割

α 位が無置換のシクロプロパンカルボン酸類では, 両ジアステレオマー間に生じる結晶性の違いを利用する光学分割法を見出した。

カラムクロマトグラフィーが不要で, 有用な菊酸系シクロプロパン化合物, 特に重要な *trans*-ジクロロビニル菊酸も光学分割できた。加水分解も容易で不斉助剤もほぼ回収可能であることから, プロセス化学的分割法として期待できる。



a) Isolated by recrystallization. b) Determined by ¹H NMR.
c) Isolated by column chromatography.

- (1) a) Baird, M. S.; Licence, P.; Tverezovsky, V. V.; Bolesov, I. G.; Clegg, W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2773. b) M-X. Wang, G-Q. Feng, Q-Y. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 695. c) Nishii, Y.; Wakasugi, K.; Koga, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358. (2) Yasukochi, H.; Atago, T.; Tanaka, A.; Yoshida, E.; Kakehi, A.; Nishii, Y.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* under review. (3) Nishii, Y.; Wakasugi, K.; Tanabe, Y. *Synlett*, **1998**, 67. (4) a) Y. Nishii, K. Wakimura, T. Tsuchiya, S. Nakamura, Y. Tanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1243. b) Nishii, Y.; Maruyama, N.; Wakasugi, K.; Tanabe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 33.

5-アセタミド-4-ベンジルアミノ-6-メチルピリミジン誘導体の

製造プロセス開発

三菱ウェルファーマ（株）製薬本部製薬技術センタープロセス研究所¹三菱ウェルファーマ（株）創薬研究本部化学研究所²○岩村寛¹、戸澤孝²、井之川晴基²、白坂正¹

Chemical development of 5-acetamido-4-benzylamino-6-methylpyrimidine derivative

Hiroshi Iwamura,^{*1} Takashi Tozawa,² Haruki Inokawa,² Tadashi Shirasaka¹

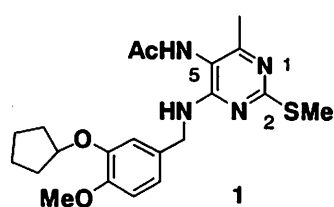
1. Process Chemistry Laboratories, Mitsubishi Pharma Corporation. 14, Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 314-0255, Japan

2. Chemistry Laboratories, Mitsubishi Pharma Corporation. 1000, Kamoshida, Aoba, Yokohama, 227-0033, Japan.

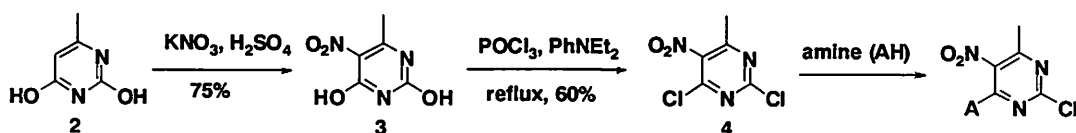
Iwamura Hiroshi@ma.m-pharma.co.jp

An efficient process for the large-scale preparation of 5-acetamido-4-benzylamino-6-methylpyrimidine (**1**), an intermediate of active pharmaceutical ingredient, has been developed. Two synthetic intermediates of **1**, 4-hydroxypyrimidine (**8**) and 3,4-dialkoxybenzylamine (**11**) were manufactured from inexpensive and easily accessible ethylacetoacetate (**5**) and isovanilin (**9**), respectively. Coupling reaction of **8** and **11** in the presence of *o*-toluenesulfonyl chloride and potassium carbonate gave **1** in 90% yield. The process was successively scaled up to pilot plant facility on several-ten kg scale.

5-アセタミド-4-ベンジルアミノ-6-メチルピリミジン (**1**) は弊社・医薬開発化合物の中間体である。ここで、2 位のメチルチオ基はアミノ基やアルコキシ基などへの変換が可能であり、5 位の置換基についてはアセトアミド基、アミノ基が後半の原薬製造工程に適している。既知の合成例より **1** の類縁体の合成例を検討したところ、容易に入手可能な 6-メチルウラシル (**2**) をニトロ化して



得られる、ニトロピリミジン (**3**) をジクロロ化する反応を鍵工程とするものが候補ルートとして挙げられた。¹⁾ 大量スケールでの製造を志向した詳細なプロセス開発研究に先立ち、化合物 **3** および **4** の CHETHA 計算および DSC 測定により危険性を評価した結果、これらニトロ化合物の使用を回避した新規な製造ルートを開発することとした。

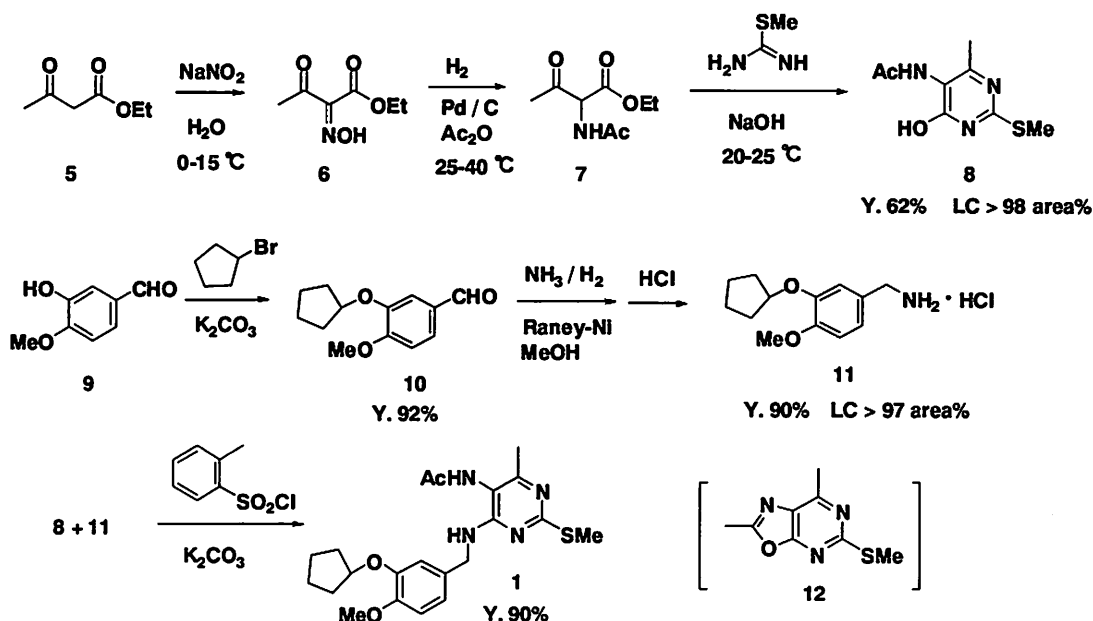


安価に大量入手可能なアセト酢酸エチル (5) のヒドロキシイミノ化、還元・アシル化および Pinner 型ピリミジン合成反応²⁾ により、高純度で 4-ヒドロキシピリミジン (8) を合成するプロセスを見出した。スケールアップ製造に先立つ危険性評価において、ヒドロキシイミノ体 (6) は、DSC において比較的大きな発熱が 144 °C より観察されたが、反応熱量計データとパイロット設備での徐熱能力を勘案して NaNO₂ 試薬の滴下温度・滴下時間を設定し、安全な反応操作条件を確立した。さらに、反応後処理後の酢酸エチル抽出液の濃縮を行わずに還元・アシル化を行うことにより、濃縮・乾燥操作における 6 の熱的分解リスクを排除した安全および製造効率において優れたプロセスを確立した。

3,4-ジアルコキシベンジルアミン (11) については、安価に大量入手可能なイソバニリン (9) をシクロペンチル化し、Raney-Ni 触媒を用いたアルデヒド体 (10) の還元アミノ化により得られた 11 の粗生成物を塩酸塩として晶析精製することにより、収率よく高純度で合成するプロセスを構築した。

プロセス化検討初期においては、8 の 4 位クロロ体を経由して 11 とのカップリングを実施していたが、クロロ化の際にオキサゾール (12) が 20 % 程度混入した。この副生成物の抑制を目的として反応条件を検討したところ、酢酸エチル / 水混合溶媒中、炭酸カリウム塩基存在下 *o*-トルエンスルホニルクロライド (*p*-トルエンスルホニルクロライドが約 25% 程度混在) を用いる方法により 1 を収率 90% で取得した。

上記のような検討により、数 10 kg スケールでの 1 の製造を可能とする安全かつ操作面で優れた製造プロセスを確立した。



1) Hodgetts, K. J.; Yoon, T.; Huang, J.; Gulianello, M.; Kieltyka, A.; Primus, R.; Brodbeck, R.; Lombaert, S. D.; Doller, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2497.

2) Pinner, A. *Ber.* **1893**, *26*, 2122.

オキソアンモニウム塩を触媒とする

1 級アルコールからカルボン酸への高効率酸化

東北大院薬

○佐藤貴恒・富澤正樹・澁谷正俊・岩渕好治

Oxoammonium salt-catalyzed one-pot oxidation of primary alcohols to carboxylic acids

Takahisa Sato,* Masaki Tomizawa, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

6-3 Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan

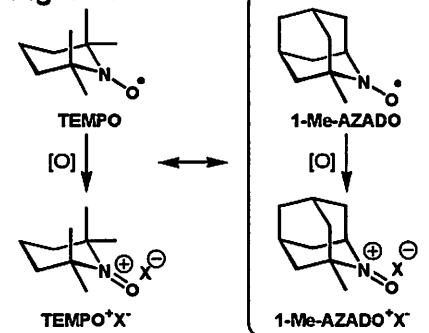
iwabuchi@mail.pharm.tohoku.ac.jp

The development of a highly efficient one-pot oxidation of primary alcohols to carboxylic acids catalyzed by an oxoammonium salt is reported. This method is operationally simple and shows a wider substrate applicability than the Zhao et al.'s method using cat. TEMPO / cat. NaOCl / NaClO₂. 1-Me-AZADO⁺·Cl⁻ exhibits superior catalytic activity compared to TEMPO⁺·Cl⁻ in this particular system.

第1級アルコールからカルボン酸を得る酸化反応は、我々の生活にとって必須な医薬品・化学製品などの合成の場においてしばしば用いられる重要な反応のひとつである。この反応はアルコールからのアルデヒドへの変換と、アルデヒドからカルボン酸への変換という二段階の酸化反応から成り、これをワンポットで一挙に進行させることが出来れば、合成の効率性を向上させることが出来る。それ故に様々な優れた手法が開発されてきたが、未だにそれらのワンポット酸化反応の適応は一部に限られており、第1級アルコールの酸化により一旦アルデヒドを単離し、NaClO₂等を用いてカルボン酸を得るという二段階の手法が多用されている。近年、触媒量のニトロキシラジカルと共酸化剤を用いる TEMPO 酸化(TEMPO; 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy)の優れた効率性と環境調和性が認められ、工業プロセスへ適用可能な手法として盛んに活用されているが、依然として基質適応性の観点で課題を残している。

これまで我々は TEMPO 酸化の課題となっていた嵩高い第2級アルコールの酸化へ有効な触媒開発に取組み、触媒活性中心近傍の立体障害を軽減した 1-Me-AZADO (1-methyl-2-azaadamantane-*N*-oxyl) を合成し(Figure 1)、このものが立体要求性の大きなアルコールの酸化を効率的に進行させる触媒として機能すること、また、第1級アルコールのアルデヒドへの酸化においても TEMPO を大きく上回る酸化速度を有することを

Figure 1



明らかにした^{1,2}。今回我々は、TEMPO 酸化の改良により基質適応性と環境調和性を併せ持つ、第 1 級アルコールのカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発を目指して研究を行った。

TEMPO を酸化触媒とし第 1 級アルコールをカルボン酸へとワンポットで酸化する手法として、特に Zhao³や残華⁴らによって報告された触媒量の NaOCl と化学量論量の NaClO₂ を用いる手法は環境調和性・経済性・基質適応性の面で優れていることから、近年その適用例が増加している。しかし、この手法は NaOCl を用いることから不飽和結合を含む基質に対しての適用が制限される点、希釈した触媒量の NaOCl 水溶液を長時間かけて滴下しなければならない点などで課題を残している。我々は系中に存在する NaOCl の量を、酸化反応を十分進行させつつも可能な限り低減させる方法を追究した結果、オキソアンモニウム塩を触媒とし、NaClO₂ を共酸化剤とする高効率酸化手法を確立することが出来た (Scheme 1)。本法は反応操作上の利便性と基質適応性の双方を大幅に向上させることに成功している。すなわち、Zhao らの手法では塩素化が問題となり酸化困難とされた電子豊富な芳香環や不飽和結合を有する第 1 級アルコールの酸化も本法には適用可能であり、またいずれの基質においても 1-Me-AZADO⁺·Cl⁻は TEMPO⁺·Cl⁻を上回る良好な触媒として機能することが判明した (Table 1)。

Scheme 1

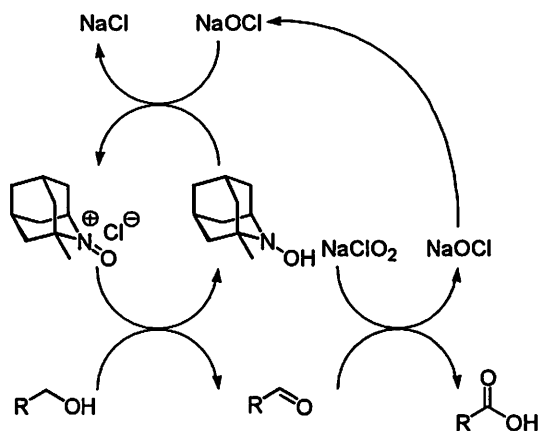


Table 1

1. cat. (5 mol%), NaClO ₂ (5 eq.), CH ₂ Cl ₂ (0.3 M), aq. NaH ₂ PO ₄ (1 eq.), 25 °C 2. CH ₂ N ₂			
alcohol	time [hr]	yield [%]	
	1.5	77	97
	1.5	63	93
	4.5	20	91
	10	25	90
	24	ca. 16 ^a	ca. 75 ^a
	3	13 ^{a,b}	92 ^{a,b}

^a slightly chlorination observed. ^b cat. 20 mol%

References (1) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8412. (2) 岩渕好治、澁谷正俊、富澤正樹、服部貴宗、佐藤貴恒 日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム講演要旨集、2P-10、p.140. (3) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschäen, D. M.; Grawski, E. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2564. (4) Zanka, A. *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51(7), 888.

無保護アミノ酸とアルデヒドの反応： アミノアルコールの一行程合成 (赤堀反応)

東邦大学薬学部

○横山祐作、椿なつめ、山口智嗣、奥野洋明

Reaction of Free Amino Acids with Aldehydes; One-Step Synthesis of Amino Alcohol (Akabori Reaction)

Yuusaku Yokoyama,* Natsume Tsubaki, Tomotsugu Yamaguchi, Hiroaki Okuno

Department of Pharmaceutical Sciences, Toho University

2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

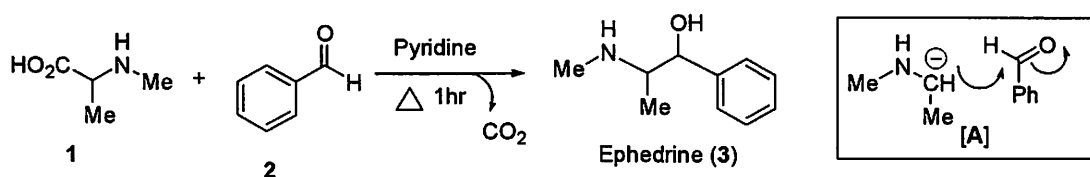
yokoyama@phar.toho-u.ac.jp

We established the one-pot synthesis of ephedrine by the reaction of N-methylalanine with benzaldehyde by improvement of the reported reaction by Akabori in 1942. The formation of unstable oxazolidine was newly detected based on NMR analysis. After the reaction, the mixture was directly heated with aqueous AcOH to give ephedrine in 48% yield. The reaction of benzaldehyde having electron donating group on benzene ring gave excellent yield (87%). This reaction is a new type of the reaction of amino acid that is involved a decarboxylative C-C forming reaction on the asymmetric carbon atom.

アミノ酸は、安価な不斉源として有用な合成原料である。しかし、副反応の抑制や有機溶媒への可溶化のために、アミノ酸を保護してから変換反応を行うことが常識であった。我々は、これまでほとんど、検討されてこなかった無保護アミノ酸を合成原料として用いることにより、アミノ酸の新しい性質や反応をみだし、¹ また保護、脱保護の行程を必要としない短行程での天然物の合成も可能であることを示してきた。² 今回我々は、無保護アミノ酸の脱炭酸を伴う炭素-炭素結合形成反応を利用したアミノアルコール類の実用的合成法を開発したので報告する。

赤堀等は、1942 年に N-メチルアラニン(1) とベンズアルデヒド(2)をピリジン中加熱することにより、低収率 (16%) ながらエフェドリン(3)が一行程で得られることを報告した (Scheme 1)。³ この反応はアミノ酸の不斉炭素上において脱炭酸を伴って炭素-炭素結合を生じるというユニークな反応形式[A]であるため、その後も、1951 年から 1961 年にかけて高木、江本等によって詳細に検

Scheme 1 赤堀反応 (1942)



Scheme 2 One-Step Synthesis of Amino Alcohols

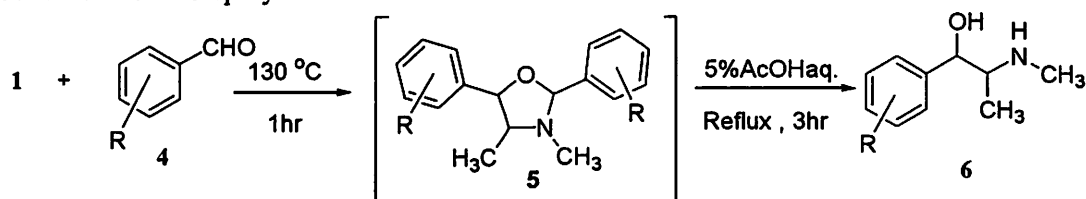


Table					
Run	Aldehyde (4)	Amino Alcohol Yield 6 (%)	Run	Aldehyde (4)	Amino Alcohol Yield 6 (%)
1	R = H	48 (1:1)	4	R = 4-Me	55 (1:1.3)
2	R = 4-Br	43 (1:1)	5	R = 4-OMe	83 (1:1.3)
3	R = 4-NO ₂	45 (1:1)	6	R = 3,4-OCH ₂ O-	87 (1:1.6)

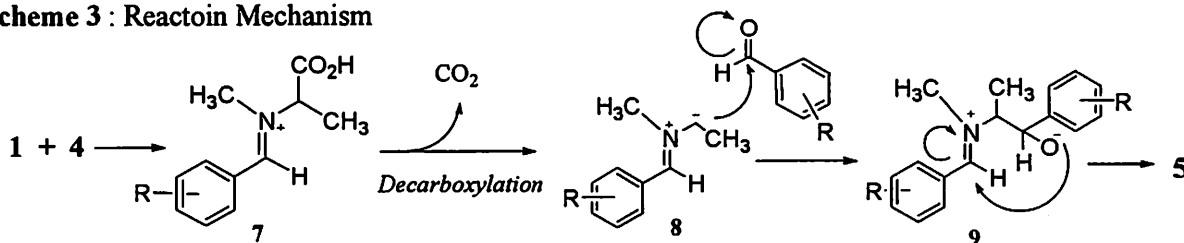
(): Diastereomeric Ratio Determined by ¹H-NMR

討されたが、収率の向上には成功しなかった。⁴ この反応は、医薬品の基本骨格として多く含まれるアミノアルコールが無保護アミノ酸から一行程で得られるため、有用な合成反応になる可能性を秘めている。

我々は、無保護アミノ酸の反応という観点からこの反応に興味を持ち、再検討を行った(Scheme 2)。N-メチルアラニン(1)とベンズアルデヒド(4, R=H)を無溶媒で 130°C、1hr 加熱したところ、エフェドリン(6, R=H)は赤堀等の報告と同様に低収率でしか得られなかったが、反応混合物を精査したところ、Oxazolidine 体 (5) が生成していることが、NMR の測定から明らかとなった。この化合物 (5) は、不安定で単離が困難であることから、反応液を直接 AcOH 水溶液で加水分解したところ、収率は大幅に改善しジアステレオマーの混合物として、6 が 48% の収率で得られた。さらにこの反応を、種々の置換基を有するベンズアルデヒドで行ったところ、電子供与基を有するベンズアルデヒドの方がよい収率を与え、最高 87% の収率が向上した(Table、Run 6)。Oxazolidine 体 (5) の生成は、中間体としてシッフ塩基(7)の生成を強く示唆している。すなわち、シッフ塩基 (7) の生成を引き金として脱炭酸がおこり、Zwitter Ion (8)を生じ、続いて、ベンズアルデヒドとのアルドールタイプの反応の後、生成した 9 の分子内閉環反応が起こり、5 が生成したと考えられる(Scheme 3)。

発表では、N-メチルアラニン以外のアミノ酸を用いた場合や、溶媒の検討、光学活性体を用いた場合の結果等も合わせて報告する予定である。

Scheme 3 : Reactoin Mechanism



1) Y. Yokoyama, *et. al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 1715-1719; Y. Yokoyama, *et. al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1431-1434. 2) Y. Yokoyama, *et. al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1244-1253. 3) 赤堀四郎、日本化学会誌 **64**, 608-611 (1943). 4) 高木等、薬学雑誌 **71**, 648-662 (1951), **72**, 712-715 (1952), **73**, 1086-1092 (1953); 江本等、日本農藝化学会誌 **35**, 663-671, 957-967, 1027-1033 (1961).

有機触媒を用いた不斉アルドール反応によるプロリン誘導体の合成

千葉大学大学院薬学研究院
○牧野一石・吉富弥生・濱田康正

Synthesis of the Proline Derivatives by Organocatalytic Asymmetric Aldol Reaction

Kazuishi Makino,* Yayoi Yoshitomi, Yasumasa Hamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University
Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba, 263-8522, Japan
hamada@p.chiba-ua.ac.jp

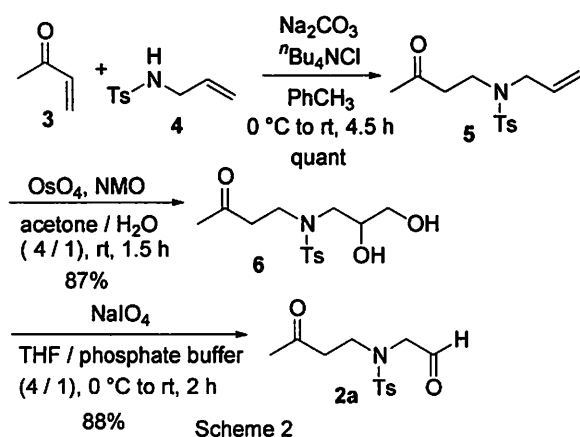
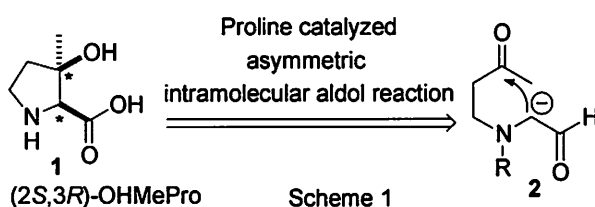
An efficient synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline (OHMePro), a component of polyoxypeptins, and relatives was achieved, in which an intramolecular asymmetric aldol reaction of the ketoaldehyde using OHMePro itself as an organocatalyst constitutes a key step.

(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン (OHMePro, **1**)は Polyoxypeptin などの環状デプシペプチドに含まれる構造異常アミノ酸のひとつである。我々は **1** の合成に関していくつかの方法論をすでに報告してきたが¹⁻³, 今回プロリン誘導体を用いた触媒的分子内不斉アルドール反応による合成について検討を行ったので報告する⁴。

合成法についてはケトアルデヒド **2** の有機触媒による分子内不斉アルドール反応により **1** の立体選択的な合成を行うこととした (Scheme 1)。

アルドール前駆体 **2a** の合成については、メチルビニルケトン **3** とアリルトシルアミド **4** との相間移動触媒を用いた共役付加反応によりアルケン **5** へと量的に変換後、末端アルケンの四酸化オスミウムによるジヒドロキシル化、NaIO₄によるジオールの酸化開裂反応により収率よく合成した (Scheme 2)。

最初に有機触媒として(*S*)-プロリンを用いて **2a** の分子内不斉アルドール反応の検討を行った (Table1)。その結果、CH₂Cl₂やCH₃CN中では目的とする環化反応は進行するものの、エナンチオ選択性はほとんど得られなかった。しかしながら溶媒を THF としたところ、収率はやや低下したものの、シン体を優先して与え、その光学純度は 49% ee を示した。興味深いことに、今回合成ター

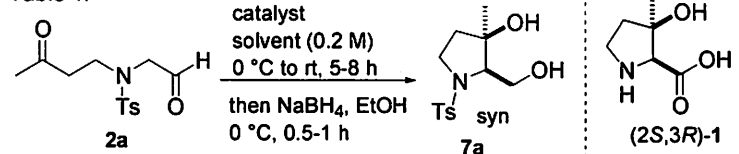


ゲットである(2*S*,3*R*)-OHMePro(**1**)を触媒として用いると高いシン選択性で収率よくアルドール反応が進行することが見出された。光学純度に関しても(*S*)-プロリンを用いた場合より向上し、その絶対立体化学は用いた触媒と同一のものを優先して与えた。そこで有機触媒を**1**、溶媒を THF に固定し、水の効果について検討した。その結果、基質に対して5当量の水を添加することにより、エナンチオ選択性が62% ee から85% ee へと大きく向上した。次に水5当量の存在下に触媒量の検討を行ったところ、収率、選択性の損なうことなく5mol %まで触媒量を低減することに成功した。続いて本反応を用いて(2*S*,3*R*)-OHMePro の合成を行った(Scheme3)。有機触媒**1**存在下、**2a**の

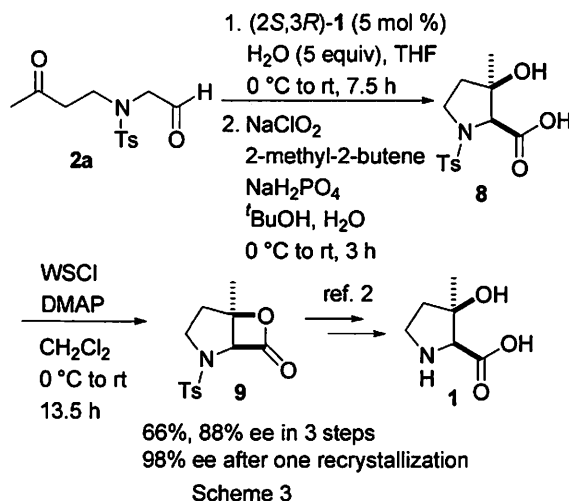
分子内不斉アルドール反応、アルデヒドのカルボン酸への変換、分子内エステル化を行い、β-ラクトン **9** を得た。(2*S*,3*R*)-OHMePro への変換は、**9** を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより光学純度を向上させたのちに、酸加水分解により(2*S*,3*R*)-OHMePro(**1**)へと導いた。

本反応系はC3 位に様々な置換基をもつプロリン誘導体に応用可能であることから、いくつかの基質に対して検討を行った(Table2)。その結果、R² のアルキル鎖を延長したものに対して良好な収率、選択性が得られることを確認している。

Table 1.



entry	catalyst (mol %)	solvent	H ₂ O	yield (%) ^{a)}	syn : anti ^{b)}	% ee ^{c)}
1	(<i>S</i>)-proline (30)	CH ₂ Cl ₂	-	79	64 : 36	1
2	(<i>S</i>)-proline (30)	CH ₃ CN	-	59	67 : 33	4
3	(<i>S</i>)-proline (30)	THF	-	58	78 : 22	49
4	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 1 (30)	THF	-	64	95 : 5	62
5	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 1 (30)	THF	5 equiv	69	96 : 4	85
6	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 1 (30)	THF	10 vol %	79	92 : 8	81
7	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 1 (10)	THF	5 equiv	74	95 : 5	89
8	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 1 (5)	THF	5 equiv	73	95 : 5	88



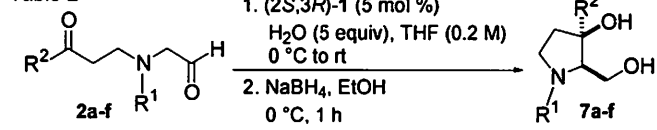
1) Makino, K.; Kondoh, A.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4695-4698.

2) Makino, K.; Suzuki, T.; Hamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1649-1653.

3) Makino, K.; Nagata, E.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8159-8162.

4) Yoshitomi, Y.; Makino, K.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, ASAP.

Table 2



entry	2	R ¹	R ²	time (h)	yield (%)	syn : anti	% ee
1	2a	Ts	-CH ₃	5.5	73	95 : 5	88
2	2b	Cbz	-CH ₃	48	49	89 : 11	80
3	2c	SO ₂ Bn	-CH ₃	24	90	91 : 9	73
4	2d	Ts	-CH ₂ CH ₃	24	74	90 : 10	80
5	2e	Ts	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	24	67	> 99 : 1	76
6	2f	Ts	Ph	24	30	nd	30

キラルブレンステッド酸触媒を用いたインドールとニトロアルケンとの エナンチオ選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応

学習院大理
○伊藤淳二・湊辺耕平・秋山隆彦

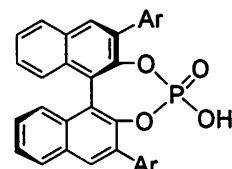
Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes

Junji Itoh,* Kohei Fuchibe, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University,
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8588, Japan
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

The development of highly efficient chiral catalyst continues to be an important goal of synthetic organic chemistry. Considerable attention has recently been paid on the development of chiral organocatalyst. We have designed and synthesized chiral phosphoric acid, from (*R*)-BINOL, as novel chiral Brønsted acid. We have focused on nitroalkene as an electrophile, and have disclosed chiral Brønsted acid catalyzed enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes. Treatment of indole with β -nitrostyrene in the presence of a chiral phosphoric acid in benzene/dichloroethane at 0 °C gave indole derivatives with high enantioselectivities. This reaction could be extended to aliphatic nitroalkene to give the corresponding adducts with excellent enantioselectivities. When α,β -unsaturated ketone was reacted with indole, the corresponding indole derivatives were obtained with high enantioselectivities.

[序論] 新しい不斉触媒の開発は、有機合成化学においてきわめて重要な課題の一つである。当研究室では、(*R*)-ビナフトールより誘導したリン酸 **1** がキラルブレンステッド酸触媒として機能し、イミンに対する様々な求核付加反応が高エナンチオ選択的に進行することを報告した¹⁾。今回我々は、求電子剤としてニトロアルケンに着目し、リン酸 **1** をキラルブレンステッド酸触媒として用いることによりインドールとニトロアルケンの Friedel-Crafts アルキル化反応が、高エナンチオ選択的に進行することを見出したので報告する。

[結果] インドール **2**、 β -ニトロスチレン **3** をトルエン溶媒中、室温でリン酸 **1a** (10 mol%) を作用させると Friedel-Crafts アルキル化反応が進行し、対応するインドール付加体 **4** が 35%, 4% ee で得られた。触媒の検討を行った結果、(*R*)-ビナフトールの 3,3'位にトリフェニルシリル基の置換した触媒 **1c** を用いると 65%, 73% ee でインドール誘導体 **4** が得られた。



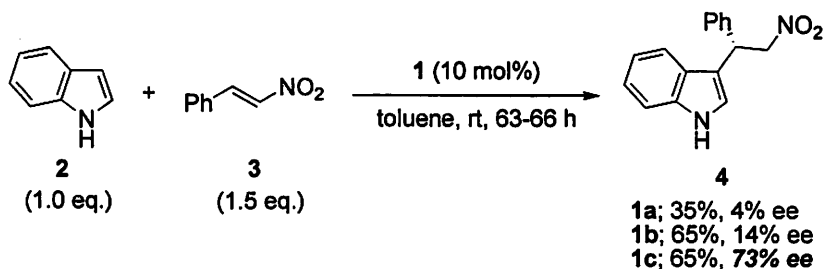
Chiral Phosphoric Acid

1a; Ar=Ph

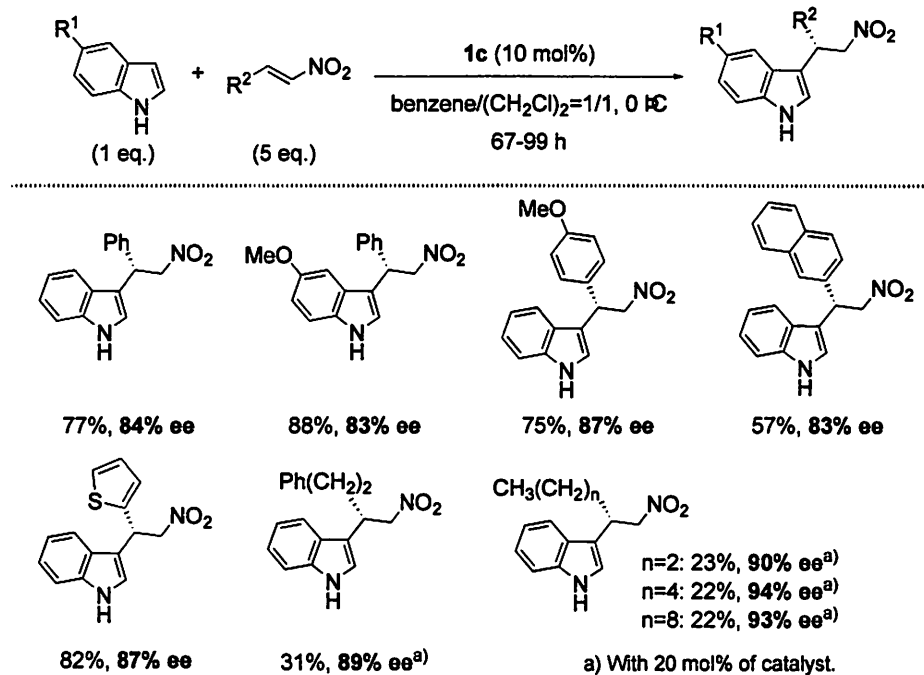
1b; Ar=4-NO₂C₆H₄

1c; Ar=SiPh₃

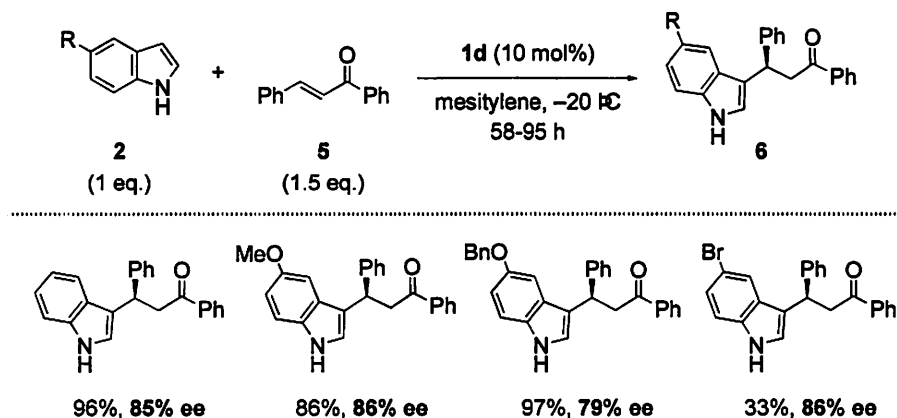
1d; Ar=2,4-(CF₃)₂C₆H₃



反応条件の最適化を行った結果、ベンゼン/ジクロロエタン混合溶媒中、0 °C で反応を行うと不斉収率が 84% ee まで向上した。以上の最適条件をもとに、本反応の基質一般性の検討を行った。その結果、電子供与性基である 4-メトキシフェニル基、かさ高いナフチル基や複素環であるフリル基など、様々な置換ニトロアルケンとの反応において、高いエナンチオ選択性が発現した。更に、フェネチル基や直鎖のアルキル基を有する脂肪族ニトロアルケンにおいては 90% ee を超える高いエナンチオ選択性が発現し、中でも 1-ニトロ-1-ヘプテンを用いた場合に最も高い 94% ee で対応するインドール誘導体が得られた。



更に、リン酸 **1** を用いた Friedel-Crafts アルキル化反応は、 α,β -不飽和ケトンにも適用することが可能である。すなわち、インドール **2** とカルコン **5** をメシチレン溶媒中、-20 °C でリン酸 **1d** (10 mol%) を作用させると 1,4-付加反応が進行し、対応するインドール付加体 **6** が 85% ee で得られた。また、インドールの 5 位に電子供与性基や電子求引性基を有するインドールを用いても高いエナンチオ選択性が発現した。



[文献]

1) a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568. b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.

Application of the RStech catalyst-A dimeric salen catalyst for chiral intermediates

Kwang-Yeon Lee^a, Rahul B. Kawthekar^a, Kwang-Sik Park^b, and Geon-Joong Kim^{a,b,*}

^a Department of Chemical Engineering, Inha University, 253 Yonghyun-dong, Nam-gu, Incheon 402-751, Republic of Korea

^b RStech Corp. #305 Venture Town, 1688-5, Sinil-dong, Daedeok-gu, Daejeon 306-230, Republic of Korea
kingji@inha.ac.kr

Design of simple and efficient chiral catalyst for asymmetric reactions is one of the most important tasks in organic synthesis. Quite recently, several groups made significant progress towards the design and use of chiral homo- and heterodinuclear complex for asymmetric catalysis, with particularly important contributions. Homo- and heterodinuclear complexes have enormous potential to revolutionize asymmetric catalysis. They can activate both components of bimolecular reaction simultaneously, overcome entropy barriers associated with bringing the two reagents together, minimize the energy barrier that arises from solvent shell rearrangements during the reaction, and recognize prochiral faces or groups within the reagent through predetermination of the reaction trajectory. The stereoselective synthesis of chiral terminal epoxide is of immense academic and industrial interest due to their utility as versatile starting materials as well as chiral intermediates for the preparation of bioactive molecules [1]. Hydrolytic kinetic resolution (HKR) technology is the very prominent way to prepare optically pure terminal epoxides among available methods. In the asymmetric ring opening of epoxides catalyzed by chiral [(salen)Co] complexes the reaction involved two separate chiral salen-metal species in the rate limiting step of the reaction and subsequently, very efficient oligomeric catalysts were developed based on this principle. However, multistep and complicated synthesis method of oligomeric catalysts and solubility problem during HKR make it less attractive strategy.

Pursuant to our own efforts directed towards the designing of the di- and multimeric chiral (salen)Co catalysts [2]. Herein we report the catalytic activity of new easily synthesized homogeneous and heterogeneous dinuclear chiral (salen)Co-MX₃ catalyst for the enantioselective kinetic resolution of terminal epoxides with H₂O and other nucleophiles and asymmetric cyclization reaction. The dimeric salen catalysts show remarkable enhanced reactivity and may be employed substantially lower loadings than its monomeric analogues without suffering solubility problem and their deactivation.

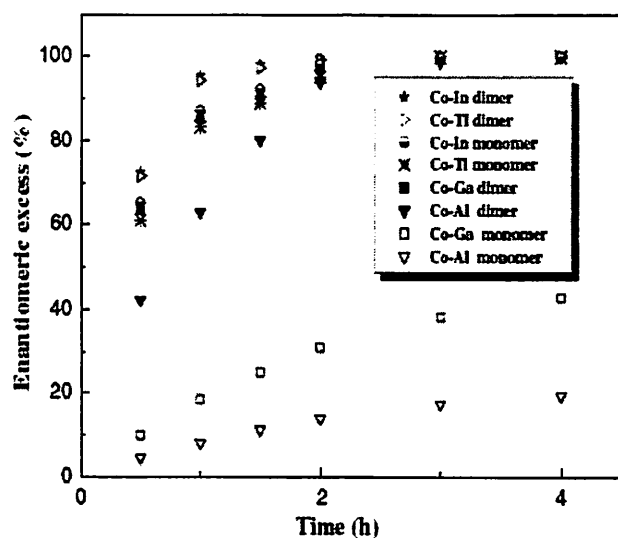
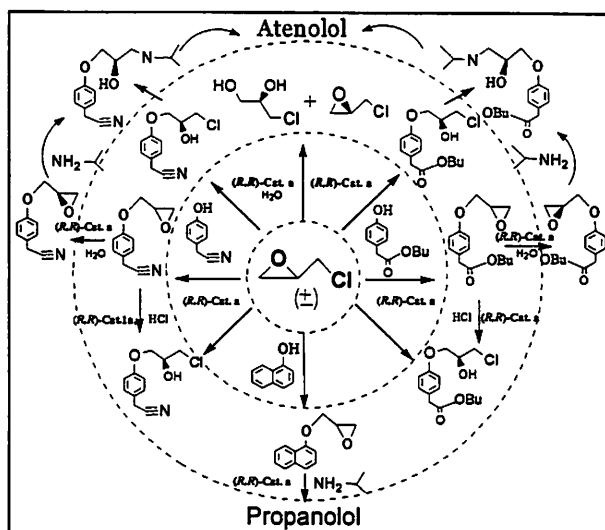


Figure 1. Comparison of reactivities and enantioselectivities of Co-MX₃ catalysts for the HKR reaction of epichlorohydrin.



Scheme 1. Coupled routes for the synthesis of chiral intermediates.

The catalytic activities and enantioselectivities of monomeric and dinuclear catalysts for HKR of epichlorohydrin are shown in Figure 1. The order of reactivity for dimeric salen complexes were found to be Co-In>Co-Ti>Co-Ga>Co-Al. Scheme 1 shows Coupled route for the synthesis of chiral intermediates. The resolved ring opened product combined with ring closing in the presence of base and catalyst afforded terminal epoxides in high ee and quantitative yield.

In summary, we have synthesized homogeneous and heterogeneous chiral dinuclear complex and demonstrated their catalytic activity and selectivity for the asymmetric ring opening of terminal epoxides with variety of nucleophiles and for asymmetric cyclization to prepare optically pure terminal epoxides in one step. A new dinuclear chiral Co(salen) complexes bearing group 13 metals have been synthesized and characterized. The easily prepared complexes exhibited very high catalytic reactivity and enantioselectivity for the asymmetric ring opening of epoxides with H₂O, chloride ions and carboxylic acids and consequently provide enantiomerically enriched terminal epoxides (>98% ee). It also catalyzes the asymmetric cyclization of ring opened product, to prepare optically pure terminal epoxides in one step. The catalyst can be easily synthesized by readily commercially available precatalyst Co(salen) in both enantiomeric forms. Potentially, the catalyst may be used on an industrial scale. Further studies concerning the mechanism and scope of binuclear catalysts, for asymmetric catalytic reactions are currently under investigation for a broad applicability as a general catalyst.

References

- [1] S. K. Kim, and E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.*, 43 (2004) 3952.
- [2] S. S. Thakur, W. Li, C. K. Shin, and G. J. Kim, *Catal. Lett.* 104 (2005) 151.

均一系触媒反応のケーススタディ - 経済性に優れた受託合成を目指して

*ランクセス(株)サルティゴ医薬ビジネスライン・**Saltigo GmbH Business line Pharma
○*栗田 壮太・**ストーレ アンドレアス

Case study of homogenous catalytic reaction- toward highly economic custom synthesis

Sota Kurita,*[†] Andreas Stolle[‡]

[†] Business Line Saltigo, Pharma, Lanxess K.K.

1-6-5, Marunouchi Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8215, Japan

sota.kurita@lanxess.com

[‡] Process development, Business line Pharma, Saltigo GmbH

Katzbergstr. 1, Langenfeld/Rheinland, 40764, Germany

Andreas.Stolle@saltigo.com

Based on the pioneering work by Steven Buchwald, the palladium-catalyzed aminations play an increasingly important role in the development of drug candidates. However limitations due to unavailability of the necessary but rather complex ligand system and lack of experience of this coupling at scale limited the method to early projects. Our achievements demonstrate major improvements over state-of-the-art methods with significant reduction in costs, allows for the use of a broad range of starting materials and has been demonstrated to be run on scale.

均一系触媒を利用した C-C, C-N 或いは C-O カップリング反応は、特に医薬中間体の合成等の分野で近年その重要性を益々増している。その中でも、MIT の Buchwald らが見いだした C-N クロスカップリング反応、いわゆる Buchwald-Hartwig reaction¹⁾は芳香族ハロゲン化物と含窒素化合物を直接カップリングする反応として、これまで用いられてきた反応と比較して、有機スズ化合物等の毒性の高い化合物や高温など厳しい反応条件を必要とせず、複雑な芳香族窒素化合物を比較的穏和な条件下で経済的に合成できるという点で非常に有用な反応である。その一方、従来その工業化には必要なリガンドの供給や工業的に実施可能な安定したプロセスの構築などの障壁が存在していた。我々は、この反応の有用性に注目し Buchwald らと共にその工業化に向けて多くの検討を行ってきた。その結果、リガンドの工業的製法と安定なプロセスの構築に成功し²⁾、経済性に優れたパラジウム触媒による芳香族アミノ化反応を、多岐にわたる複雑な医薬品中間体の製造に対して工業的規模で適用している。

本発表では、これまで我々が工業的規模で実施してきた、他の一般的な均一系触媒カップリング反応の実施例と共に、特に Buchwald-Hartwig 反応に重点を置いてグラムスケールの合成から 1,000L スケールでの生産までのプロセス開発と最適化について、実際の例をふまえたケーススタディーを紹介する。更に、リガンドの量産に対する障壁とその解決までのプロセスも併せて紹介する。

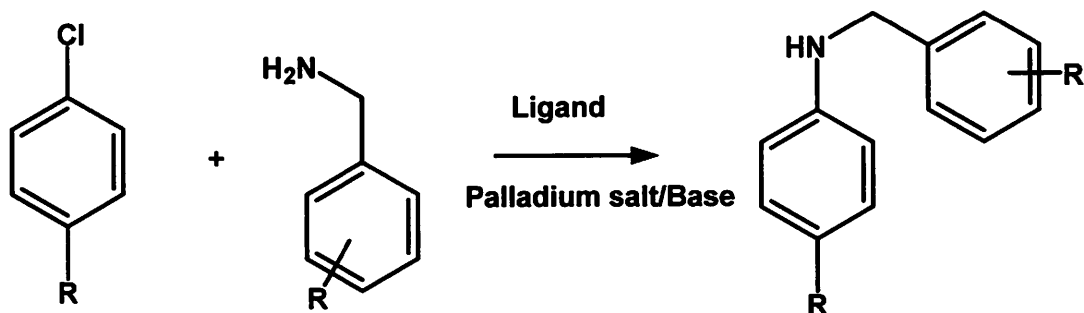


Fig 1 Buchkwald-Hartwig reaction

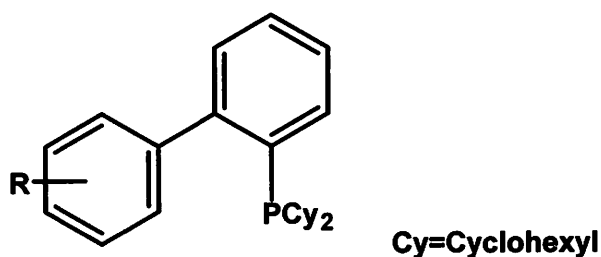


Fig 2 Ligand

- 1) John P. Wolfe, Seble Wagaw and Stephen L. Buchwald J. Am. Chem. Soc., 118: 7215, (1996)
Recent review in, C & EN., 82(36), 62, (2004)
- 2) Steven Kaye, Joseph M. Fox, Frederick A. Hicks, Stephen L. Buchwald, Adv. Synth. Cat., 343(8), 789, (2001)

gem-ジハロシクロプロパン類の高立体選択的、 連続的 C-C 結合形成反応と (-)-sirenin 全合成への応用

(信州大繊維) ○西井良典、長野貴男、本吉谷二郎
(関学大理工) 細見幸平、永瀬良平、御前智則、田辺 陽

Highly Stereoselective and Sequential C-C bond Forming Reaction of *gem*-Dihalocyclopropanes and Its Application to Total Synthesis of (-)-Sirenin

Yoshinori Nishii,* Takao Nagano, Jiro Motoyoshiya

Kohei Hosomi, Ryohei Nagase, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, Faculty of Textile Science and Technology, Shinshu University, Ueda, Nagano
386-8567, Japan. [†]Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University,
Sanda, Hyogo 669-1337, Japan.

nishii@shinshu-u.ac.jp

Novel and sequential intermolecular radical additions of 2,3-*cis*-disubstituted *gem*-dibromocyclopropanes to electron-deficient olefins proceeded in highly stereoselective *exo*-face attack manner (*trans/cis* = >99/1-95/5).² The second step addition also took place at *exo*-face to give *trans*-adduct (*trans/cis* = 98/2-95/5). Additionally, A couple of radical carbonylations of *gem*-dihalocyclopropanes using CO and Bu₃SnH (formylation) or Bu₃Sn(CH₂CH=CH₂) (allylacylation) successfully proceeded to give *trans*- and *cis*-adducts with good to excellent stereoselectivity (*trans/cis* = >99/1-75/25 or 17/83-1/99).³ The formylation of 2,3-*cis*-disubstituted 1,1-dihalocyclopropanes enhanced *trans*-selectivity (*trans/cis* = >99/1-95/5), whereas both 2,3-*cis*-disubstituted and 2-monosubstituted 1,1-dihalocyclopropanes underwent allylacylation with nearly complete *trans*-selectivity (*trans/cis* = >99/1). Total synthesis of (±)-sirenin using the highly stereoselective intermolecular radical additions as a key step was also demonstrated. Following the method, the total synthesis of (-)-sirenin is now under progress.

1. 電子求引性オレフィンへの連続的高立体選択的ラジカル分子間付加

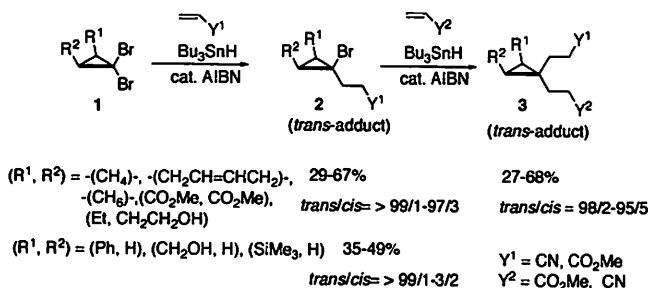
我々は、*gem*-ジハロシクロプロパンを利用する有用有機反応の開発を、カチオンの・ラジカル的・アニオンのと、有機反応の多面的角度からアプローチしている¹⁾。その過程で、cat. AIBN - Bu₃SnH による *gem*-ジブロモシクロプロパン類の電子求引性オレフィンへの連続的高立体選択的ラジカル分子間付加を見いだした (Scheme 1)²⁾。特に 2,3-*cis*-二置換-1,1-ジブロモシクロプロパンの場合、一段階目 (*trans/cis* = > 99/1-97/3)、二段階目 (*trans/cis* = 98/2-95/5) とともに高立体選択的に *trans* 付加体を与える。二段階目の付加は反転を伴い *trans*-付加が高立体選択的に進行する。

2. 一酸化炭素を用いる高立体選択的ラジカルカルボニル化³⁾

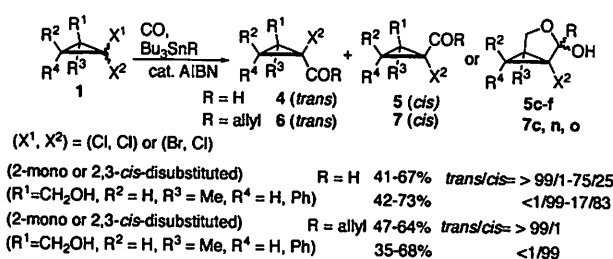
次に、*gem*-ジクロロおよびブロモシクロプロパン類のラジカルカルボニル化反応: CO (80 atm) 雰囲気下、Bu₃SnH - cat. AIBN を作用させるホルミル化および、CO (40 atm) 雰囲気下、Bu₃Sn(CH₂CH=CH₂) - cat. AIBN によるアリルアシル化 (Scheme 2) を見いだした。モノ置換ジクロロシクロプロパンでは *trans*-付加体 4 を優先して与えた (*trans/cis* = 75/25)。CH₂OH 基 (R¹) を有する基質では *trans*-付加が優先し (*trans/cis* =

75/25)、Me (R³) や Ph (R⁴) を導入した基質では、選択性が逆転し *cis*-付加体であるラクトール **5** を与えた (*trans/cis* = 17/83- $<1/99$)。2,3-*cis*-二置換-1,1-ジクロロシクロプロパンでは、*trans*-付加体を高立体選択的に与えた (*trans/cis* = $>99/1$ -95/5)。gem-ブロモシクロシクロプロパンを用いると反応性が高まり、立体選択性を保ったまま収率を向上させることができる。アリルアシル化 (アシルラジカルの生成後、連続的アリル化) (R = CH₂-CH=CH₂) 反応も高立体選択的に進行し、2,3-*cis*-二置換-1,1-ジハロシクロプロパンだけでなく、2-モノ置換-1,1-ジハロシクロプロパンにおいても *trans*-, *cis*-ともにほぼ完全な高立体選択性を示した (*trans/cis* = $>99/1$ および *trans/cis* = $<1/99$)。一方、CH₂OH 基 (R¹)、Me (R³) や Ph (R⁴) を有する基質では、ほぼ完全な *cis*-選択性を示す。最終のアリル化段階が選択性を増幅していると考えられる。

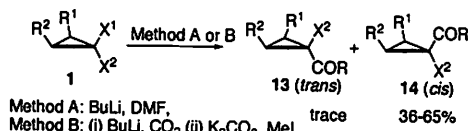
Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3



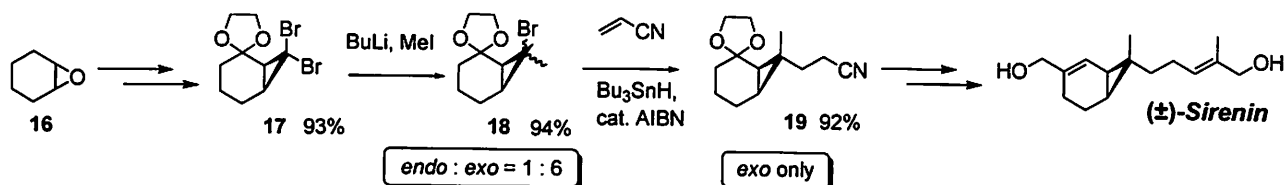
3. アニオンの高立体選択的ホルミル化およびカルボキシル化

2,3-*cis*-二置換 および 2-モノ置換-1,1-シクロプロパンのリチオ化、続く DMF によるホルミル化 (Method A) または CO₂ によるカルボキシル化-メチル化 (Method B) は、ほぼ完璧な *cis*-選択性で進行した (Scheme 3)。この反応は前述のラジカルカルボニル化と立体相補完的であり、有機合成上有用である。

4. 高立体選択的ラジカル付加反応を用いる (-)-サイレニンの合成研究

(-)-サイレニン (**15**) はミズカビの雌性配偶子から放出され、雄性配偶子が濃度 10⁻¹⁰ M でも非常に強力な活性を示し、しかもユニークな構造を有す誘引物質である。

まず、ラセミ体の全合成を検討した。(±)-エポキシシクロヘキサン **16** から 5 段階で gem-ジブロモシクロプロパン **17** へ導き、BuLi・MeI を作用させメチル体 **18** を立体異性体混合物 (*endo*:*exo* = 6:1) として得、鍵反応であるラジカル付加を行い、ニトリル **19** を高収率かつ高 *exo* 選択的に得ることができた。*endo*:*exo* 混合物のままでも高立体選択的に進行することがポイントである。**19** から 7 段階を経由して、従来法よりも短段階の (±)-サイレニンの合成に成功した。現在、この方法に準拠し、光学活性 (-)-サイレニン (**15**) の全合成を進めている。



1) Nishii, Y.; Yoshida, T.; Asano, H.; Wakasugi, K.; Morita, J.; Aso, Y.; Yoshida, E.; Motoyoshiya, J.; Aoyama, H.; Tanabe, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2667. Other references cited therein.

2) Tanabe, Y.; Wakimura, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1837.

3) Nishii, Y.; Nagano, T.; Gotoh, H.; Nagase, R.; Motoyoshiya, J.; Aoyama, H.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 563.

アリルアルコールの構造変化を伴うリパーゼ触媒動的光学分割

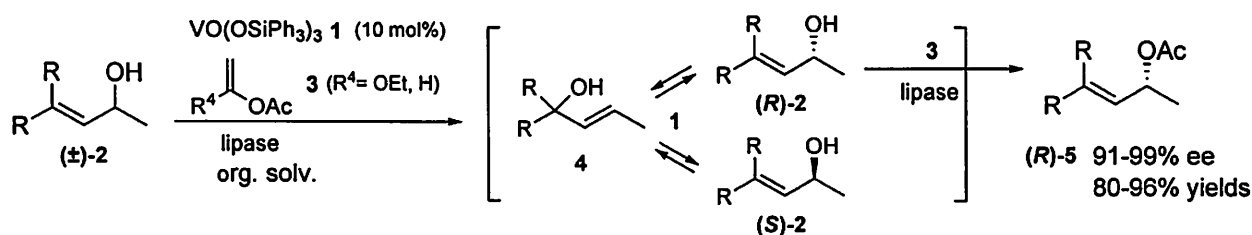
¹静岡県立大学薬学部, ²大阪大学大学院薬学研究科○江木正浩¹・山口淑子¹・藤原 登¹・赤井周司¹・金尾由木子²・北 泰行²

Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Allyl Alcohols through Structural Rearrangement

Masahiro Egi,^{1*} Yoshiko Yamaguchi,¹ Noboru Fujiwara,¹ Shuji Akai,¹ Yukiko Kanao,² Yasuyuki Kita²¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
egi@u-shizuoka-ken.ac.jp

The title reaction was developed by the collaborative catalysis of a lipase and VO(OSiPh₃)₃. Thus, the optically active esters of secondary alcohols (**5**, **7**, **9**) were obtained from readily available achiral or racemic allyl alcohols (**4**, **6**, **8**) through the structural rearrangement. This method features the high chemo- and stereo-selectivities, and the products were obtained with up to 99% ee in 65-100% yields.

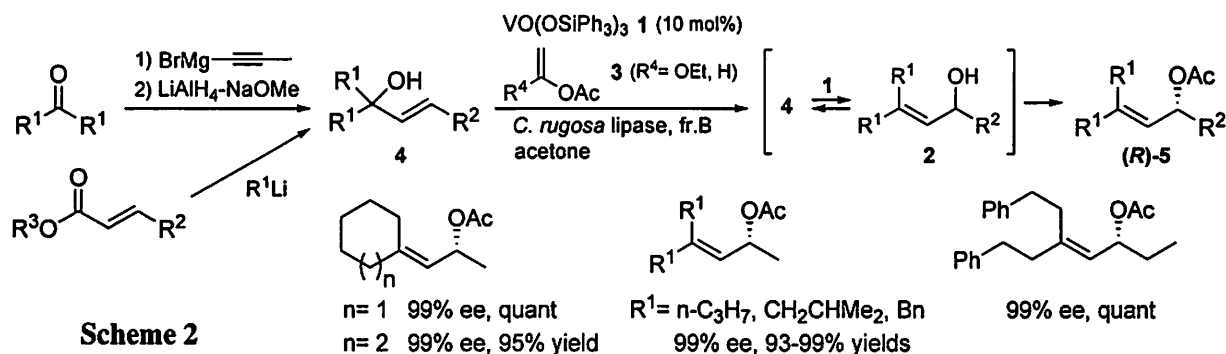
光学活性なアリルアルコールやその誘導体は、生物活性天然物、医薬品、農薬などの合成中間体として幅広く利用されており、これまで、主に化学触媒を利用する種々の方法で不斉合成されてきた。一方で、加水分解酵素リパーゼを触媒とする光学分割法は、環境調和性の観点から最近注目を集めている。中でも、光学分割で残る片方の光学活性アルコールを、酵素反応途中にラセミ化するリパーゼ触媒動的光学分割は、光学活性体を高収率で与える極めて有用な方法である。我々は最近、リパーゼとバナジウム試薬 VO(OSiPh₃)₃ (**1**)を用いる 2 級アリルアルコール **2** の全く新しい動的光学分割法を見出し、アリルアセート (**R**)-**5** (91-99% ee) を最高収率 96% で得た。これは、**1** が、酵素反応条件下にアリルアルコール **2** の 1,3-転位反応を触媒し、その過程でラセミ化が進行することにより達成できた (Scheme 1)。¹⁾ 我々は本法の更なる適用拡大を図るべく、様々なアリルアルコールについて検討を行った結果、3 級アリルアルコール **4** を出発原料に用いた場合、その構造変化を伴いながら動的光学分割が進行し、同じ光学活性体 (**R**)-**5** を高収率・高光学純度で与えることを見出したので、今回報告する。



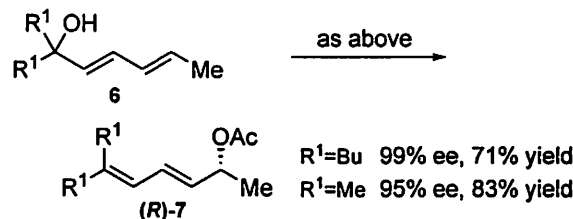
Scheme 1

1. 対称型 3 級アリルアルコールから光学活性 2 級アリルアセタートの合成

対称性を有する 3 級アリルアルコール **4** は 1) ケトンのアルキニル化と、続く $\text{LiAlH}_4\text{-NaOMe}$ による還元反応、または 2) 不飽和エステルへのリチウム試薬の 1,2-付加反応、などにより容易に合成できた。**4** をバナジウム化合物 **1**、アシル化剤 **3** 及びリパーゼと共に有機溶媒中で攪拌すると、**1** の作用により **4** と **2** の平衡状態となり、酵素は(*R*)-**2** のみを化学選択的及びエナンチオ選択的にエステル化して生成物(*R*)-**5** を高収率・高光学純度で与えた。また、本条件は様々な対称型 3 級アリルアルコール **4** に対して適応可能であった。以下に結果の一部を示す(Scheme 2)。

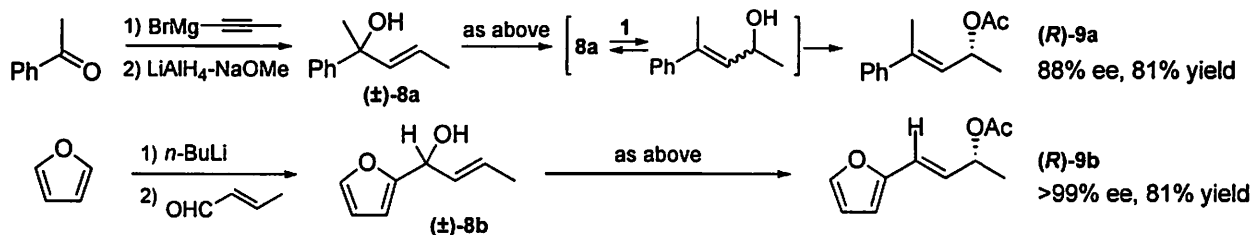


本法をジエン構造を有する 3 級アリルアルコール **6** に応用すると、1,3-転位が 2 回進行して生じたアリルアルコールのみをリパーゼが認識し、アセチル体(*R*)-**7** が高収率かつ高光学純度で得られた。



2. 非対称型アリルアルコールから光学活性 2 級アリルアセタートの合成

本法は、非対称性のラセミ体アリルアルコール **8** にも適用できた。この場合も、同様の 1,3-転位を経てラセミ化が進行し、また、*E,Z*-オレフィンの混合物が生じたが、リパーゼはその中で *E*-アルコールを選択的にアセチル化して、**9** を高エナンチオ選択的に高収率で与えた(Scheme 3)。



結論 上記のリパーゼとバナジウム化合物を併用する動的光学分割法は、1,3-転位反応を経るラセミ化が特長である。このような構造変化を伴う動的光学分割法では、2 種の構造異性体(例えば **2** と **4**) が等価な原料として利用できるため、入手容易な原料から短工程で光学活性なアリルアルコール誘導体を合成できる新しい不斉合成手法である。

Reference

1) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592-2595.

レドックス介在型ドナー・アクセプター二官能性触媒 —アリル保護基の新展開—

名大物質国際研・名大院理

○田中慎二・佐分元・平川拓矢・北村雅人

Redox Mediated Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst —New Development of Allyl Protection Chemistry—

Shinji Tanaka,* Hajime Saburi, Takuya Hirakawa, Masato Kitamura

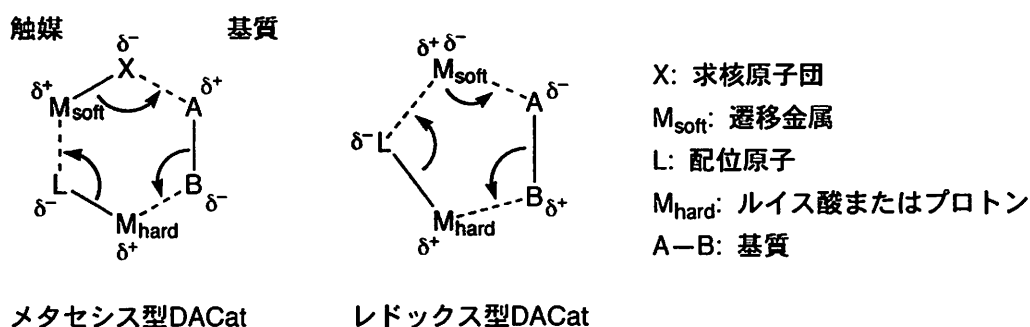
Research Center for Materials Science and Department of Chemistry, Nagoya University,

Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan

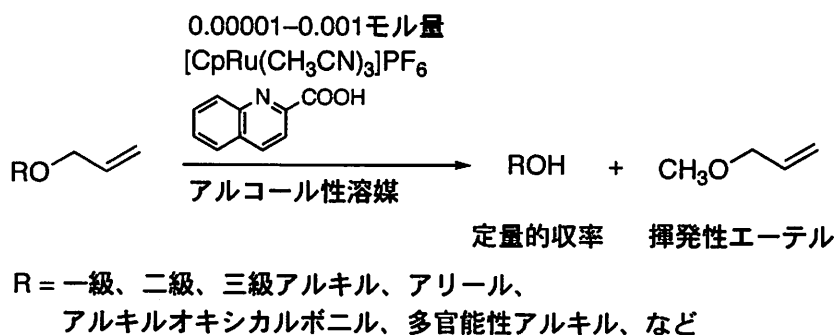
kitamura@os.rcms.nagoya-u.ac.jp

A new $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6/2\text{-quinolinecarboxylic acid}$ combined catalyst has been found, through combinatorial screening based on "redox-mediated donor-acceptor bifunctional catalyst" concept, to show high reactivity and chemoselectivity toward the cleavage of stable allyl ether. The reaction proceeds in alcoholic solvents without any additional nucleophiles that are required for the conventional Pd-based methods. The coproduct is only volatile ether. The simple and clean condition has realized the operational simplicity as well as the easy isolation of products, especially such as bio-related polar oligomers. The CpRu method has been applied to dehydrative allylation of alcohols with one mole amount of allyl alcohol.

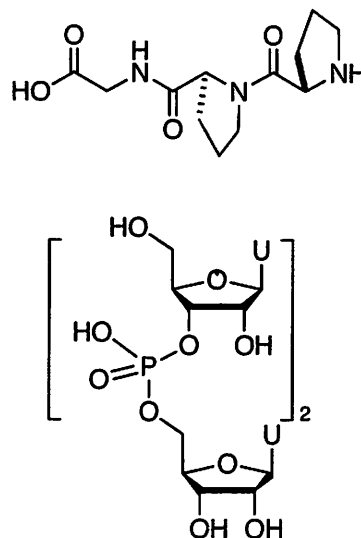
金属錯体触媒反応はメタセシス型とレドックス型に分類される。有機亜鉛化合物のアルデヒド類への触媒的不斉 1,2 付加反応の機構解明研究で提唱した「ドナー・アクセプター二官能性触媒 (DACat)」の基本概念は、1,4 付加、水素化、移動水素化、ニトロアルドール等の反応において新型の触媒系を続々と生み出してきた(下図)。いずれも基質と反応剤の結合組み替えに基づく物質変換であり、中心金属の酸化還元は伴わない。本研究者はこのメタセシス型 DACat 概念をさらに展開して、新しいレドックス型 DACat の開発を目指した。



中心金属自身を求核原子とし、配位基の電子的・立体的調整によってその求核性を高めるとともに、配位子上に組み入れたルイス酸性金属あるいはブレンステッド酸によって基質を活性化する。その相乗効果によって通常不活性な触媒反応系を実現する。この指導原理のもとに、アリルエーテルの切断反応を取り上げ、「無添加・アルコール系溶媒」を大前提に、遷移金属錯体と配位子を行列的に探索した。その結果、 $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ と 2-キノリンカルボン酸(QCOOH) の 1:1 混合触媒系が有効であることを見いだした(下図)。本条件下、アシル系、エーテル系、アセタール系、シリル系の保護基は影響されない。アルコール類のアリルエーテル保護体の有用性を著しく向上した。アリルエステル結合切断にも適用することができ、触媒回転数は百万に至る。酸を組み合わせ、アリルカルバミン酸エステルを対応するアンモニウム塩に変換することもできる。



ペプチド合成における常在保護基や仮保護基にアリル基を組み入れ、右図に示すコラーゲンの構成単位であるトリペプチドの新しい合成法を確立した。さらに、アリルエーテルの不活性特性を最大限に活用して、オリゴリボヌクレオチド合成に展開した。アリル保護ウリジンの三量体からアリル基を選択的に切断し、定量的に右図の 3-5 U を得ることに成功した。DNA に比較してヒドロキシ基が一つ多く、この保護の選択が合成効率の鍵を握る。アリル基は理想ではあるが、これまで温和な除去法がなく、複雑な保護基によって代替されている状況にあった。本触媒法の成功は RNA 合成に新しい道を示すものであり、今後の展開が大いに期待される。



カチオン性 CpRu/QCOOH 触媒はアリルエーテル切断だけでなく、アルコール類とアリルアルコールの 1:1 混合物を対応するアリルエーテルに効率的に変換することができる。溶媒を用いなくてもよい。原子効率、E ファクター、操作性、安全性等のいずれの観点からも従来法に圧倒的に優る。Williamson のエーテル合成以来 150 年、懸案の課題を解決した方法として注目される。

新規 sp^2N/sp^3N 混合系 4 座配位子 R-BINAN-R'-Py: 芳香族ケトン類の不斉水素化機能

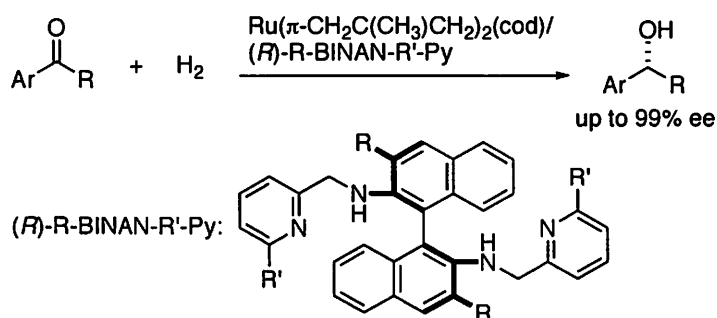
名大物質国際研・名大院理
○吉村正宏・津田和臣・宮田健吾・北村雅人

New sp^2N/sp^3N Combined Chiral Tetradentate Ligands R-BINAN-R'-Py: Application to Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones

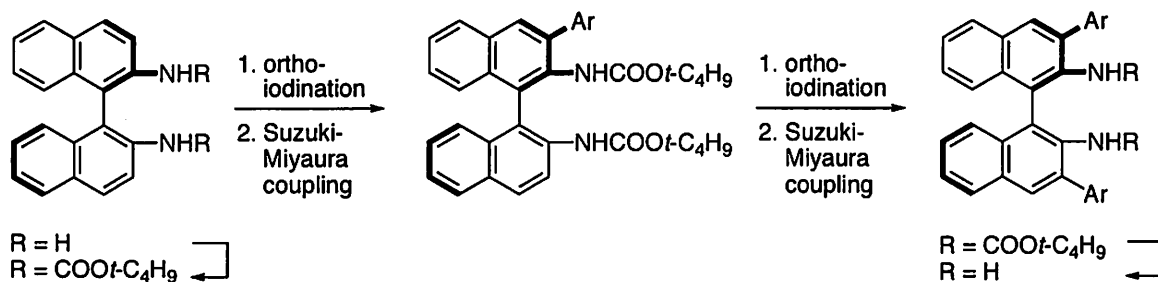
Masahiro Yoshimura*, Kazuomi Tsuda, Kengo Miyata, Masato Kitamura
Research Center for Materials Science and Department of Chemistry, Nagoya University,
Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan
kitamura@os.rcms.nagoya-u.ac.jp

Goodwin-Lions-type sp^2N/sp^3N hybrid ligands R-BINAN-R'-Py possessing a C_2 axis binaphthyl skeleton have been designed and synthesized. Combination of the new non-phosphine ligand with $Ru(\pi-CH_2C(CH_3)CH_2)_2(cod)$ has been revealed to catalyze the hydrogenation of aromatic ketones with high enantioselectivity of up to 99% ee. The reaction proceeds essentially without the need for any bases, but the reactivity is enhanced by the addition of $KOt-C_4H_9$ attaining an S/C ratio of up to 10 000. The success should expand the range of possibilities in designing catalysts not only for hydrogenation but also for many other reactions.

BINAP-Ru 錯体触媒を用いる β -ケトエステル類の不斉水素化法が 1986 年に、BINAP-Ru-ジアミン錯体触媒を用いる芳香族ケトン類の不斉水素化が 1995 年に報告されて以来、ホスフィン系配位子の重要性は一層高まり、最も大きな配位子群を形成するに至っている。当研究グループではこの主流からあえて離れ、非ホスフィン系配位子に焦点を置いて研究を進めている。その流れの中で、今回、Goodwin-Lions 型の sp^2N/sp^3N 混合系の 4 座配位子 R-BINAN-R'-Py (3,3'-R,R-N2,N2'-ビス(6-R'-ピリジン-2-イルメチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン) を考案しその合成法を確立するとともに、そのルテニウム錯体がホスフィンジアミン系には及ばないもののケトン類の水素化に有効であることを見いだした。



まず、光学活性体の入手が容易な 2,2'-ジアミノ-1,1'-ビナフチルを出発原料に用いて、ジアミン部を Boc 保護後、オルトメタル化/ハロゲン化/鈴木-宮浦カップリングによりモノフェニルジアミン体を得た。この操作を繰り返し Boc 基を除去することによりジフェニル体へと変換した。この Ph-BINAN をピリジン-2-カルボキシアルデヒドと反応してイミン体へと導き、水素化ホウ素ナトリウムで還元し、目的とする配位子を 83% の収率で得た。この手法によって、様々な R 置換基、R' 置換基を導入することができる。



$[(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py}] = [\text{Ru}] = [\text{KOt-C}_4\text{H}_9] = 2 \text{ mM}$ 、 $[\text{アセトフェノン}] = 2 \text{ M}$ 、2-プロパノール溶媒、無触媒熟成、50 気圧、25 °C を標準として、様々なルテニウム前駆体を調査した結果、 $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ を用いると、反応は円滑に進行し、15 時間後には、96.5:3.5 の鏡像面選択性で(R)-1-フェニルエタノールと S 体が定量的に得られることを見いだした。ホスフィン系にて一般的に用いられる $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ や $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ を用いたり、3,3'位のフェニル置換基のない H-BINAN-H-Py 配位子を用いると反応性・選択性ともに著しく低下する。この触媒系は芳香族ケトン類に対して高い一般性を有する。アセトフェノンのパラ位に電子供与性の置換基がつくと選択性が向上する傾向にある。電子吸引性の CF_3 を導入すると 80% まで ee は低下するが、メトキシ基を導入すると 98% ee になる。アセトフェノンのメチル基を一級アルキル基、二級アルキル基、三級アルキル基に変えることもできる。環構造を導入しても選択性は低下しない。インダノンは α 位のプロトンの酸性度が高く、塩基が必要な触媒系であると反応が進行しないが、本触媒系では塩基を加えなくてもよいので、定量的に高い不斉収率でインダノールを得ることができる。

	R	% yield	% ee		R	% yield	% ee
	H	>99	93 (R)		C ₂ H ₅	>99	98
	CH ₃	>99	96		n-C ₈ H ₁₇	>99	94
	CH ₃ O	>99	98		i-C ₃ H ₇	>99	98
	CF ₃	>99	80		o-C ₆ H ₁₁	>99	97
					t-C ₄ H ₉	>99	86
		>99%	95%			>99%	94%
		>99%	99%			>99%	93%

フルオレニルメチルスルホニル(FMS)基 —ペプチド合成に向けた新仮保護基—

名大物質国際研・名大院理

○石橋圭孝・木村隆浩・宮田健吾・北村雅人

Fluorenylmethylsulfonyl Group

—A New Protecting Group for Primary Amines—

Yoshitaka Ishibashi*, Takahiro Kimura, Kengo Miyata, Masato Kitamura

Research Center for Materials Science and Department of Chemistry, Nagoya University,

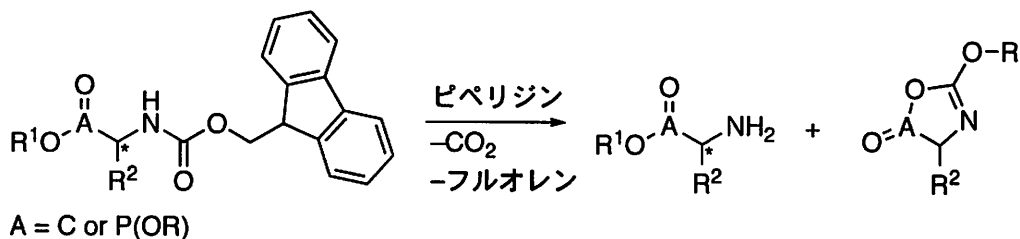
Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan

kitamura@os.rcms.nagoya-u.ac.jp

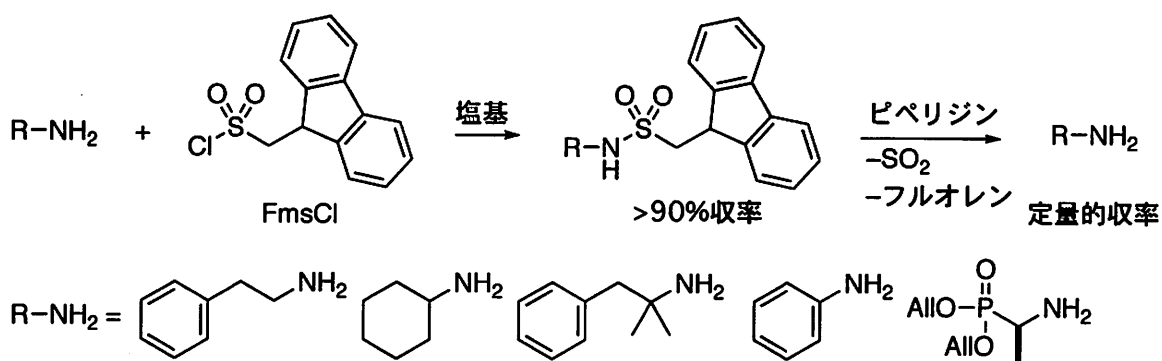
9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) group is well established as a standard temporally protecting group (TPG) in the synthesis of carboxylic acid-based peptides. Removal of Fmoc using piperidine followed by condensation of monomer elongates the chain from C to N direction. In some cases, however, Fmoc group causes the formation of oxazolidine-derivatives because of the high nucleophilicity of carbamate C=O oxygen atom. The problem becomes more significant in the synthesis of non-carboxylic acid-based peptides. Taking the situation into consideration, we have developed 9-fluorenylmethylsulfonyl (Fms) group that can protect amines as the less nucleophilic sulfonamide.

多段階合成において保護基の選択は合成の成否を握る。特にペプチドや核酸等の生体関連重合体の合成においては、鎖長延長毎に必要となる仮保護基の除去効率が全収率に与える影響は級数的となる。1970年に Carpino らにより発見された 9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基は酸に安定であり、ピペリジン等の二級アミン共存下速やかに除去される。この高い化学選択性が、今日、ペプチド合成の主流となる所以であり、液相・固相合成において広く用いられる。アミノカルボン酸単量体間の縮合を繰り返す重合体合成において強力な手段を提供するが、非カルボン酸系アミノ酸重合体の合成において、しばしば N 末端アミノ酸部と仮保護部が反応して対応するアズラクトンを脱離することが知られる(図)。高い P-O 親和性と六配位五価リン原子の性質がこの環化反応の一因であり、アミノホスホン酸の重合体を合成する際には、大きな問題となっている。本研究では、この問題を解決すべく、Carpino 以来の Fmoc アミノ酸合成手法に基づき、Fmoc 脱保護条件を変化させることなく、新規アミノ保護基の確立を目指した。具体的には、Fmoc 基のカルバミン酸エステル構造をスルホン酸アミドに置き換えた 9-フルオレニルメチルスルホニル構造を保護基の基本骨

格とし、1級アミンをスルホンアミド保護することで閉環問題解決の指針とした。スルホンアミドにおいては、Fmoc 基分極 $N^+=C-O^-$ 構造とは異なり、スルホンアミド $S=O$ 酸素原子の求核性は低く、このような互変異性効果が弱いためである。スルフィン酸の二級アミン補助条件下における β 脱離能と、安定な SO_2 分子の非可逆的な発生が、本脱保護反応の原動力となる。



保護反応剤・フルオレニルメチルスルホン酸クロリド(FmsCl)は、市販のフルオレニルメタノールを出発原料に、塩化チオニル処理、チオ硫酸ナトリウムを用いてスルホン酸化し、五塩化リンを作用することで得た(62%通算収率)。通常のバイアル保存が可能であり、ヘクトグラム規模での合成にも耐えうる。図に、Fms 法の保護、脱保護の結果を示す。一級アミンに 1.5 モル量の FmsCl を 1.5 モル量のトリエチルアミン存在下、ジクロロメタン中で、室温下、作用することで、90%程度の収率で Fmoc 化することができた。これらの Fms 化体を Fmoc 脱保護条件と全く同じ条件にさらすと、定量的に脱保護することができた。一級アルキル、二級アルキル、三級アルキルの一級アミンやアリアルアミンを用いることができる。反応条件下、アセタール系の THP、アシル系のベンゾイル、シリル系のジメチル *t*-ブチルシリル基等の保護基は全く影響されない。



本 Fms アミン保護は、非カルボン酸系ペプチドの合成にも適用できる。*N*-Fmoc 保護アミノホスホン酸のモノエステル体をフェニルエチルアミンとジイソプロピルエチルアミン存在下、DIC と HOAt で脱水縮合反応すると、対応する環化体を生成する。しかし、この *N*-Fms 保護のアミノホスホン酸モノエステル体を全く同じ条件で反応すると、ほぼ定量的に脱水縮合体を得ることができた。対応する環化体はまったく得られない。アミノホスホン酸ペプチドの合成に役立つとともに、通常のペプチド合成においても Fmoc 法と相補的に利用できるのではないかと考えている。スルホン酸系保護基ライブラリーを充実化するものであり、保護基の化学に新たなエントリーとして加えられよう。

有機ヨウ素触媒を用いるフェノール誘導体の酸化的スピロラクタム形成反応

大阪大学大学院薬学研究科

○丸山明伸・南辻 裕・武永尚子・土肥寿文・北 泰行

Oxidative Spirolactam Forming Reaction of Phenol Derivatives Using Organoiodine Catalyst

Akinobu Maruyama,* Yutaka Minamitsuji, Naoko Takenaga, Toshifumi Dohi, and Yasuyuki Kita

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

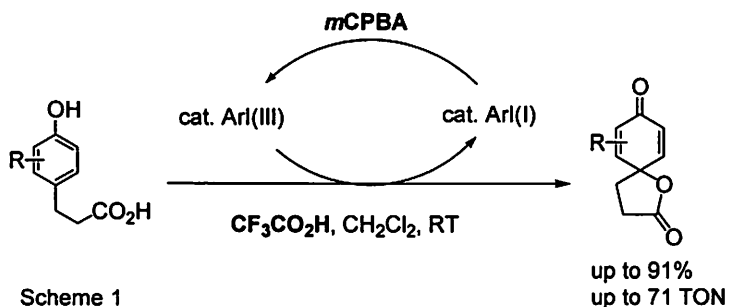
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

kita@phs.osaka-u.ac.jp

A protic solvent, 2,2,2-trifluoroethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$), was successfully introduced into hypervalent iodine(III)-involved catalytic cycles as an effective solvent, and the first iodoarene-catalyzed intramolecular carbon-nitrogen bond forming reaction was achieved under strong acid-free and mild conditions.

[はじめに]

超原子価ヨウ素反応剤は、その毒性の低さや重金属酸化剤と類似した反応性、取り扱いやすさから注目され、ここ二十年来、全合成等に盛んに用いられている。中でも、phenyliodine diacetate (PIDA) や phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) 等に代表される3価の超原子価ヨウ素反応剤は、爆発性のない緩和で有用な反応剤であるが、通常量論量以上用いられるため、大量のヨードベンゼンを副生することが環境調和型合成の観点から問題となる。このため、反応剤を回収、再利用および触媒化し、よりクリーンな反応へと導くことが強く望まれている。こうした背景下、最近我々はメタクロロ過安息香 (*m*CPBA) を共酸化剤として用いることで、触媒的に超原子価ヨウ素(III)反応剤を用いる方法を開発し、フェノール類のスピロ閉環反応へと応用した。(Scheme 1)^{1), 2)} しかし、本系では高いTONを得るために強酸が必要で、基質の制限があり、他反応へ展開するためには新たな触媒系を構築する必要があった。



今回、我々は強酸を用いない緩和な触媒系として、溶媒にトリフルオロエタノール (TFE) を用いる効果的な系の構築に成功した。本方法は、ヨードアレーンを触媒量用いたスピロラクタム形成反応やニトロニウムイオン中間体を経る含窒素フェノール誘導体のスピロラクタム形成反応の優れた方法となった。

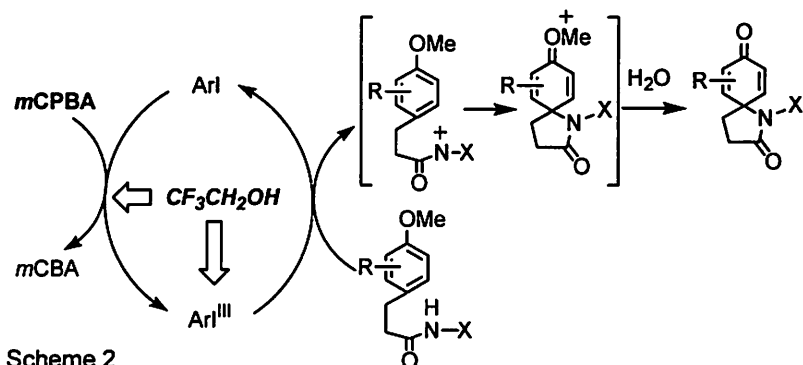
[新規触媒系の構築] 超原子価ヨウ素(III)反応剤を用いる側鎖アミドの活性化によるフェノール誘導体のスピロ閉環反応では、有用な合成中間体であるスピロジエノンラクタムが得られる。³⁾ この反応で、塩化メチレンの代わりに TFE を溶媒に使い、*m*CPBA を共酸化剤とする有機ヨウ素触媒反応を検討したところ、収率良くスピロラクタム類が得られることを見出した (Table 1)。添加剤は必要なく、逆に、酸や塩基を添加すると副反応が起こり収率は低下した。また、ヨードアレーンの触媒量については、5 mol%まで下げても収率はほとんど変わらなかった。本反応は広範な基質に対して適用できる一般性の高い触媒反応であり、有機ヨウ素触媒を用いる炭素-窒素結合形成反応の最初の例である。⁴⁾

Table 1

X = OMe, N-Phthalimide

Entry	R ¹	R ²	n	X	time (h)	yield (%)
1	H	H	1	NPhth	4	84
2	Me	H	//	//	8	82
3	H	Me	//	//	7	75
4	H	H	//	OMe	2.5	86
5	Ac	H	//	//	7	53
6	H	H	0	//	2	84
7	H	H	2	//	11	64

[触媒サイクル] メカニズムは以下のように考えられる。まず、*m*CPBA との反応によりヨードアレーンから 3 価の超原子価ヨウ素種が系中で発生し、続いて側鎖のアミド部と反応することで、ニトロニウムイオンを生じる。これは速やかに芳香環の分子内求核攻撃を受け、



オキソニウム中間体を経て、加水分解によりスピロラクタムとなる。TFE の興味深い効果については二つ考えられる。一つは触媒系において強酸と同様に働き、有機ヨウ素種の 1 価から 3 価への変換を加速する。もう一つは、リガンドとして作用し、反応性の低いヨードソベンゼンポリマーの生成を抑え、活性の高い 3 価のヨウ素種を発生させることである (Scheme 2)。

[References]

- 1) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193.
- 2) Review: (a) T. Dohi, Y. Kita, *Kagaku*, **2006**, *61*, 68; (b) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402.
- 3) Y. Kikugawa, A. Nagashima, T. Sakamoto, E. Miyazawa, M. Shiiya, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739 and references cited therein.
- 4) T. Dohi, A. Maruyama, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2007**, 1224; *Chem. Sci.* **2007**, *4*, C9-C16.

Demdroamide A の全合成—直鎖状前駆体の環化サイトと配座の関係—

東北大多元研¹, コンフレックス社², 名城大薬³

○松本高利¹・森下栄一²・塩入孝之³

Total Synthesis of Dendroamide A

— The Relationship between Macrocyclization Sites and Conformers —

Takatoshi Matsumoto,* Eiichi, Morishita and Takayuki Shioiri

¹IMRAM, Tohoku University, 2-1-1, Katahira, Aoba, Sendai 980-8577, Japan

²CONFLEX Co., Ltd., 2nd Teikei Building 2F, 4-30, Yotsuya, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004, Japan

³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, Yagotoyama, Tempaku, Nagoya 468-8503, Japan
matsu@tagen.tohoku.ac.jp

The systematic conformational analysis of three linear precursors for the synthesis of dendroamide A has revealed that these three precursors have the distance between the *N*- and *C*-terminals in the range of 3.43 ~3.93 Å, which suggests the possibility of macrocyclization. This result coincides with the results of the actual synthesis of dendroamide A, but contradicts the reported calculated results.

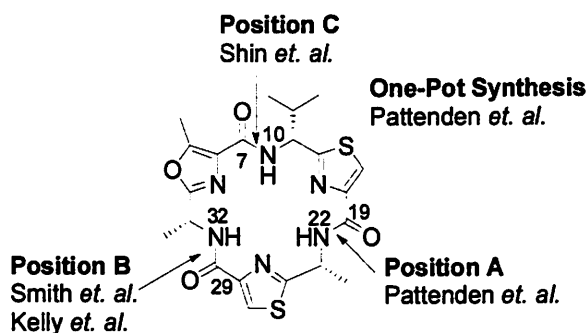


Figure 1 The structure of dendroamide A (1) and the macrocyclization point reported by each group.

Dendroamide A (1)は1996年にシアノバクテリアの1つである *Stigonema dendroideum fremy* から単離された oxazole 及び thiazole 核を有する環状ペプチドであり、腫瘍細胞の多剤耐性に対する抵抗性を持つことから、様々な誘導体の研究がされている。Bertram と Pattenden により 1 の最初の全合成[1]が達成された後、Smith 等[2], Kelly 等[3], Shin 等[4]も合成に成功した。これら4グループの合成法は、Figure 1 に示すように全合成での最終環化位置が異なる。つまり、A~C の3つの環化位置

で全て合成可能であることが示された。一方、Smith 等は3つの切断で生ずる acyl-azide linear precursor について Chem3D の MM2 及び MOPAC を用いて各々の最安定配座を求め、環化の可能性を検討した。Table 1 に示すように、環化位置 B で *N* 末端と *C* 末端の距離が最も近接する結果を得た。Smith 等の示した概念は合理的かつユニークである。しかし、3つの環化位置で合成が可能であること、Pattenden 等が3種類のアミノ酸を加えただけの One-pot 合成でも合成できる[5]ことを示したことから、Smith 等が示した結果には疑問が持たれる。そこで、Smith 等の概念を検証するため、我々は全配座空間の詳細な配座解析を行った。

計算対象となる3つの切断箇所は、C末側はカルボン酸とし、N末端はアミンとした構造を計算対象とした。配座発生と構造最適化は、CONFLEX 5 を用いて Linux クラスタ上で行った。

詳細な配座解析の結果、3つの前駆体のC末端とN末端の距離はFigure 2 及び Table 1 に示すように、3つの前駆体の最安定エネルギー配座において3.70 Å~3.93 Å の範囲内にあり、有機合成において環化可能な距離にあった。今回の結果から、4つの研究グループが全合成したという事実が示すように、どの切断位置においても環化可能であることと合致する。更に、Pattenden 等が示した One-pot 合成の事実とも符号する。つまり、Smith 等の概念で示した数値問題は、3つの前駆体を持つ全配座空間を正確に探索しきれていないことに起因していたことが明らかとなった。しかし、Smith 等が示した概念は、有機合成戦略上において極めて合理的かつユニークであることは変わらない。Smith 等の概念を今後の環状ペプチド合成に対して応用する上で、環化前の前駆体について全配座空間の探索が重要であることが示された。

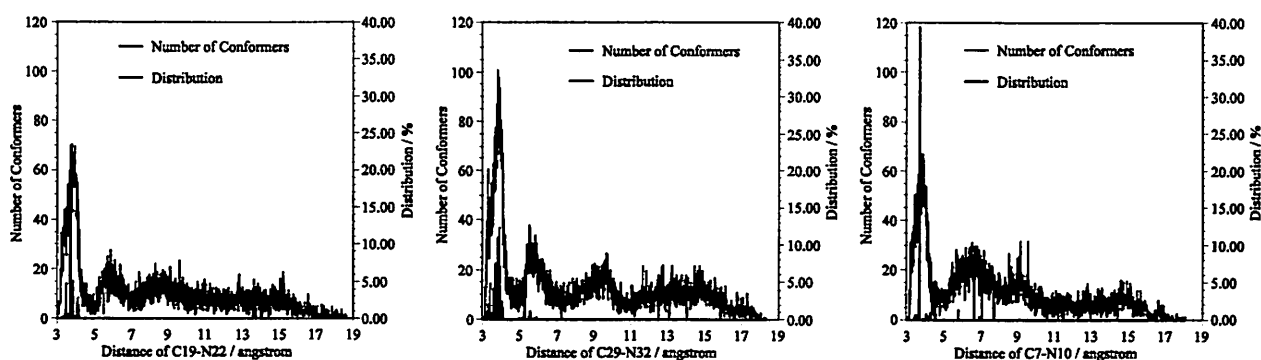


Figure 2 Plots of number of conformers and distribution based on Gibbs energy against the distance of (a) C19-N22 at cyclization position A, (b) C29-N32 at cyclization position B and (c) C7-N10 at cyclization position C.

Table 1. Distances between the N-terminal nitrogen and C-terminal carbon in the cyclization intermediates

Cyclization Point	MM2 (Å)	MOPAC (Å)	This work (Å)
Precursor A	12.76	13.85	3.51~3.83 (3.73)*
Precursor B	3.56	6.14	3.43~3.93 (3.93)*
Precursor C	8.03	10.25	3.68~3.72 (3.70)*

*A value in the brackets means the distance for the most stable conformer of each precursor.

References

- [1]. Bertram, A.; Pattenden, G; *Synlett*, **2000**, *10*, 1519-1521.
- [2]. Xia, Z.; Smith, C. D.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3459-3466.
- [3]. You, S. -L.; Kelly, J. W.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9506-9509
- [4]. Yonezawa, Y.; Tani, N.; Shin, C. -G.; *Heterocycles*, **2005**, *65*, 95-105.
- [5]. Bertram, A.; Pattenden, G; *Heterocycles*, **2002**, *58*, 521-561.

安価な触媒と酸素を用いる光酸化によるカルボニル化合物製造法

岐阜薬大

平島真一・水貝太一・中山弘基・○伊藤彰近

Preparation of Carbonyl Compounds through Aerobic Photo-oxidation with Inexpensive Catalyst

Shin-ichi Hirashima, Taichi Sugai, Hiroki Nakayama, Akichika Itoh*

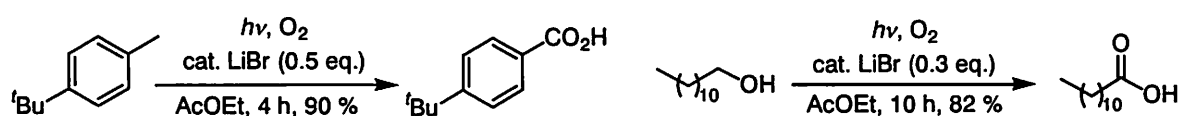
Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585 Japan

itoaha@gifu-pu.ac.jp

We examined a new oxidation method with the catalysis of a bromo source and molecular oxygen, and, in the course of our study of photo-oxidation, we have found that methyl groups at aromatic nucleus and alcohols were oxidized directly to the corresponding carboxylic acids in the presence of a catalytic amount of LiBr, *N*-bromosuccinimide, Br₂ or hydrobromic acid in oxygen atmosphere under UV irradiation by a high-pressure mercury lamp in good to high yield. Furthermore, we have found that a catalytic amount of metal bromide, especially MgBr₂·Et₂O, enables us to carry out the same aerobic photo-oxidation even under irradiation of VIS from a general-purpose fluorescent lamp.

酸化反応は有機合成における大きな柱である。しかしながら、従来の酸化反応は重金属や複雑な有機試薬、或いは高温が必要、さらには後処理が面倒で廃棄物が大量に副生するなど“グリーンケミストリー”の概念に相反する問題点を有するものがほとんどであった。これに対して、近年分子状酸素をターミナルオキシダントとして用いる酸化反応が幾つか報告されている。しかしながら、その反応系は遷移金属や他の有機化合物等の組み合わせによる複雑なものが多く、大量スケールへの移行は必ずしも容易ではない。そのような背景において、我々は固体触媒の光反応活性についての検討を行う過程において、触媒量のアルカリ金属ハライド (LiBr など) 存在下、紫外光 (<400 nm) を照射すると、芳香環上メチル基や一般のアルコール類を相当するカルボン酸へ収率良く酸化できることを見出した。¹⁾



また、より環境負荷の低い無限のクリーンエネルギーである太陽光を利用すべく反応条件を精査したところ LiBr の代わりに NaBr と、Ti-HMS などのメソポーラスシリカや Amberlyst 15 などのイオン交換樹脂等の固体触媒を組み合わせることにより、太陽光下でも収率良く上記酸化反

応が進行することを見出した。²⁾ 一方、上記反応のさらなる効率化ならびに反応機構の解明を目指して、各種プロモソースによるスクリーニングを中心とした反応条件の精査を行ったところ、HBr や Br₂ を用いることにより、より効率的に本反応を進行させることに成功した (Table 1)。³⁾

このように種々のプロモソースを用いて酸化反応を行うことに成功したが、これらの反応はいずれも紫外光の照射を必要とする。しかしながら、紫外光はその照射に特殊な光源を必要とし、また人体への影響も懸念される。そこで、より簡便かつ安全で経済的に上記酸化反応を行うために可視光 (400–700 nm) 照射における検討を行ったところ、少量 (ミリモル) スケールにおいて、MgBr₂ を触媒量用いることにより、汎用の蛍光灯による照射でも芳香環上メチル基ならびにアルコール類を目的のカルボン酸等へ高収率で変換することに成功した (Table 2)。⁴⁾

これらの方法は空気中の酸素など安価で安全な試薬類を用いている点、廃棄物が少ない点などの特長を有しており、従来用いられてきた一般的な酸化法と比較して“グリーンケミストリー”の概念に叶った反応と言うことができる。本会ではこれから反応の詳細について報告させて頂く。

References

- 1) (a) Itoh, A.; Hashimoto, S.; Kodama, T.; Masaki, Y. *Synlett*, 2107-2109 (2005). (b) Itoh, A.; Hashimoto, S.; Masaki, Y. *Synlett*, 2639-2640 (2005).
- 2) Itoh, A.; Hashimoto, S.; Kuwabara, K.; Kodama, T.; Masaki, Y. *Green Chemistry*, 7, 830-832 (2005).
- 3) (a) Hirashima, S.; Itoh, A. *Synthesis*, 1757-1759 (2006). (b) Hirashima, S.; Hashimoto, S.; Masaki, Y.; Itoh, A. *Tetrahedron*, 62, 7887-7891 (2006).
- 4) (a) Hirashima, S.; Itoh, A. *Green Chemistry*, 9, 318-320 (2007). (b) Hirashima, S.; Itoh, A. *Photochem. & Photobiol. Sci.*, 6, 521-524 (2007)

Table 1. Aerobic Photo-oxidation under UV Irradiation in the Presence of aq. HBr

entry	substrate (0.3 mmol)	O ₂ , 400W Hg Lamp (UV) aq. HBr (0.2 equiv.) EtOAc or MeCN		product	yield (%) ^a
		time (h)			
1		10			69
2		10			57
3		R = <i>t</i> -Bu	10		99
4		R = OMe	10		92
5		R = Cl	10		100
6		10			100
7		10			83
8		R = <i>t</i> -Bu	10		98
9		R = OMe	10		87
10		R = Cl	10		50
11		R = NO ₂	36		87
12		R = CN	10		53

^aAll yields are for pure, isolated products.

Table 2. Aerobic Photo-oxidation with Fluorescent Lamp

entry	substrate (0.3 mmol)	O ₂ , fluorescent lamp (VIS) MgBr ₂ ·OEt ₂ (0.2 equiv.) EtOAc, without stirring		product	yield (%) ^a
		time (h)			
1		10			84
2		36			49
3		R = <i>t</i> -Bu	10		98
4		R = OMe	10		99
5		R = NO ₂	36		90
6					81
7		R = <i>t</i> -Bu	10		98
8		R = OMe	10		99
9		R = Ph	10		99
10		R = Cl	10		87
11		R = NO ₂	36		90
12		R = CN	36		86

^aAll yields are for pure, isolated products.

エーテル系有機溶媒の熱安定性評価

1)横浜国大 2)日本ゼオン株式会社

○木村 新太¹⁾ 長沢 敬太¹⁾ 三宅 淳巳¹⁾ 渡辺 澄²⁾

Thermal stability of ethers solvents

Arata Kimura^{1*}, Keita Nagasawa¹, Atsumi Miyake¹, Kiyoshi Watanabe²

¹ Yokohama National University

79-7, Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama 240-8501, Japan

² Zeon Corporation

1-6-2, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8246, Japan

Corresponding author : atsumi@ynu.ac.jp

Cyclopentylmethylether (CPME) is a newly developed ethers solvent which has relatively a low solubility to water and a high tolerance of formation of peroxides, and is expected to be an alternative solvent to conventional solvent such as tetrahydrofuran (THF). In this study, to obtain quantitative information on autoxidation behaviour and safety characteristic of CPME, accelerated stability test was performed at 40 °C and thermal and infrared spectroscopic analyses were carried out and the experimental data was compared with those of THF.

はじめに エーテル系溶媒は化学品合成等に用いられる有用な物質であるが、空気酸化により熱的に不安定な過酸化物を生成し、反応系の安定性に影響を与える可能性を有している。本研究ではエーテル系有機溶媒の代表的な物質であるテトラヒドロフラン(THF)と、過酸化物が生成しにくく THF の代替溶媒として期待されているシクロペンチルメチルエーテル(CPME)について、種々の条件で等温貯蔵を行い、熱分析および分光分析を用いてこれらの物質の酸化安定性に関して検討を行った。

実験方法 試料として、酸化防止剤抜きの THF および CPME を、それぞれ 4ml ステンレス製球形耐圧容器(容積 8ml)に封入し、1MPa の酸素加圧下において等温貯蔵した。貯蔵条件として、THF は 40℃、70℃、CPME は 40℃で貯蔵した。時間毎にサンプリングし、DSC を用いて熱測定を行い、また FT-IR を用いて反応生成物の同定を行った。

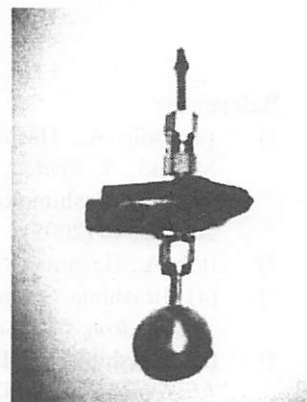


図1 耐圧容器

結果および考察 DSC を用いた熱測定の結果、40℃貯蔵の THF は貯蔵日数の増加とともに発熱量が増大し、貯蔵 66 日目では 1600J/g の大きな発熱が観測され、過酸化物の蓄積が確認された。

また、70℃貯蔵の THF では貯蔵 12 日目で発熱量が約 250[J/g]で最大となった後、減少する傾向が見られた。これは、THF 過酸化物が 70℃付近から発熱分解することにより起因しており、70℃貯蔵では過酸化物の生成と同時に分解が進行するため、過酸化物が蓄積しにくいと考えられる。

一方、CPME は貯蔵日数の経過に伴わずに発熱量の増大が見られたが、最大発熱量は貯蔵 70 日で 360J/g であり、THF と比較し熱的安定性は高いと考えられる (図 2)。

40℃貯蔵の THF の IR 測定において、貯蔵後試料では O-H 伸縮に起因する 3330cm^{-1} 、C=O 伸縮に起因する 1675cm^{-1} 、 1720cm^{-1} に吸収ピークが新たに出現した。これよりヒドロペルオキシド、ラクトン、カルボン酸の生成が示唆された (図 3)。

40℃貯蔵の CPME の IR 測定結果を図 4 に示す。42day において、O-H 伸縮に起因する 3330cm^{-1} 、C=O 伸縮に起因する 1740cm^{-1} の吸収ピークが出現した。さらに、環伸縮に起因する 1068cm^{-1} のピーク強度に変化がみられないため開環は起きていないことが考えられる。これより、CPME の酸化分解生成物として、シクロペンタノール及びシクロペンタノンの生成が推察された。

まとめ CPME は THF と比較して酸化しにくく過酸化物が蓄積しにくいため、酸化安定性が高い。このため THF 代替溶媒として有用性が高いことが明らかとなった。

参考文献

A.Robertson : Tetrahydrofuran hydroperoxide, Nature, 152, pp153(1948)

長沢, 三宅, 小川 : 熱測定によるエーテル系溶媒の安定性解析, 第 39 回安全工学研究発表会, 35-36, 東京(2006)

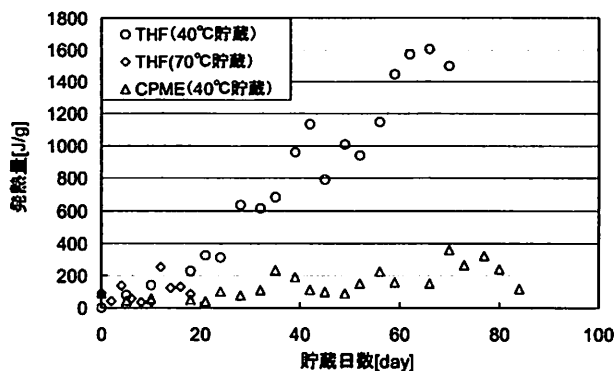


図 2 経過日数と発熱量の関係

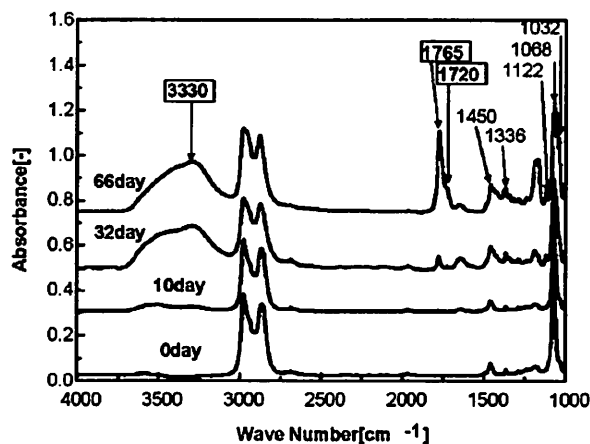


図 3 THF40℃貯蔵 IR 測定結果

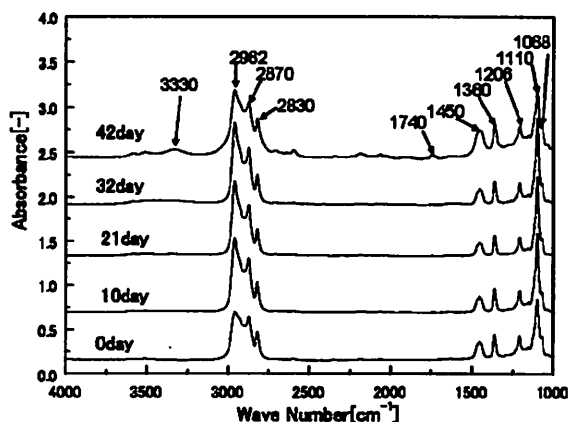


図 4 CPME40℃貯蔵 IR 測定結果

ピコリンボランを用いる還元的アルコキシアミノ化反応と アルコキシアミン誘導体の one-pot 合成

東京薬大薬

○山岸丈洋・川瀬靖・久津間輝雄・横松力

One-pot Synthesis of Alkoxyamine Derivatives by Reductive Alkoxyamination with Picoline Boranes

Takehiro Yamagishi, Yasushi Kawase, Teruo Kutsuma, Tsutomu Yokomatsu*

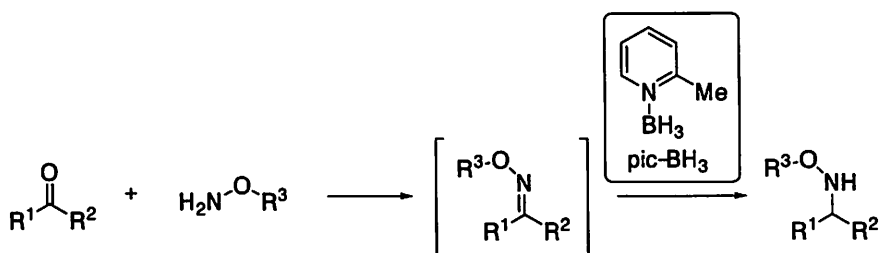
School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science

1432-1 Horinouchi, Hachioji-city, Tokyo, 192-0392, Japan

yokomatsu@ps.toyaku.ac.jp

One-pot synthesis of alkoxyamine derivatives was examined through reductive alkoxyamination of carbonyl compounds with picoline boranes, which were stable to heat and stored for long periods without noticeable decomposition. The reductive methoxyamination of benzaldehyde was found to proceed in MeOH-AcOH 10:1 in the presence of 10% HCl affording a methoxyamine derivative with a good yield. In this method, aromatic aldehydes bearing electron-donating group, aliphatic aldehydes, and aliphatic ketones could be also converted into corresponding alkoxyamine derivatives in good yields.

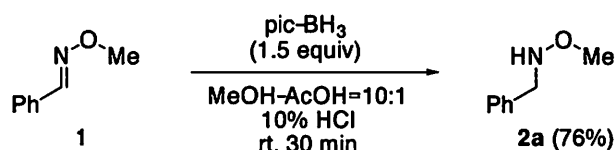
還元的アミノ化反応はカルボニル化合物から one-pot でアミン誘導体を合成することが出来、有機合成上極めて有用な反応の一つである。¹⁾ これまで、多くの還元的アミノ化試薬が報告されており、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ およびピリジンボラン (pyr-BH_3) などが代表例として挙げられる。しかしながら、これらの試薬は毒性が強い (NaBH_3CN)、反応溶媒に塩素系溶媒を用いる ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、熱に不安定で 54°C 以上で自己発熱により分解する (pyr-BH_3)、長時間保存すると分解する (pyr-BH_3) などプロセス化学的に問題点を残していた。一方、2-ピコリンボラン (pic-BH_3) は 1) 加熱 (140°C) しても分解しない、2) 長時間保存しても顕著な分解はしない、3) プロトン性有機溶媒や水中においても安定である等の特徴を有し、新しい還元的アミノ化試薬として注目されている。²⁾ しかしながら、本試薬を用いた反応における基質の適用と限界などの詳細は未だ明らかにされていない。著者等は pic-BH_3 を用いるオキシムエーテルの還元およびカルボニル化合物からアルコキシアミン誘導体の one-pot 合成を新たに検討した。



オキシムエーテルの還元

まず、ベンズアルデヒドから調製したオキシムエーテル **1** の還元を検討した。pic-BH₃ を用いたアルデヒドの還元的アミノ化は MeOH-AcOH=10:1 中室温にて速やかに進行することが報告されている。²⁾ この条件に準じ、**1** と pic-BH₃ の反応を行なったところ、反応の進行は認められず原料回収に留まった。この結果は **1** の反応性が対応するイミンと比較して低下していることに起因すると考えられる。そこで、種々反応条件を検討した

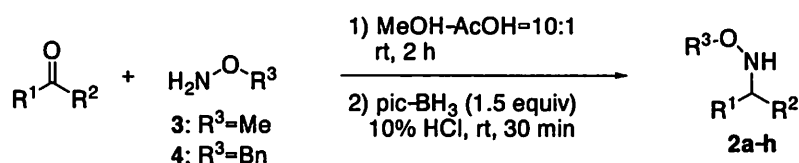
ところ、上記の条件に 10% HCl を添加すると最も良好な収率 (76%) で生成物 **2a** が得られることが明らかとなった。



アルコキシアミン誘導体の one-pot 合成

以上の知見に基づき、カルボニル化合物からアルコキシアミン誘導体の one-pot 合成を検討した。ベンズアルデヒドとメトキシアミン **3** を MeOH-AcOH=10:1 中室温にて作用させた後、pic-BH₃ および 10% HCl で処理したところ、生成物 **2a** が収率 78% で得られた (entry 1)。本反応においてアルデヒドが還元されたアルコール体の生成は観察されなかった。同条件を用い、数種類のアルデヒドおよびケトンとメトキシアミン **3** あるいはベンジルオキシアミン **4** の反応を検討した。電子供与基を有する芳香族アルデヒドの

反応においては収率良く生成物が得られたが (entry 2)、電子吸引基を有する芳香族アルデヒドおよび芳香族ケトンの反応においては収率の低下が観察された (entries 3 and 4)。一方、脂肪族アルデヒドおよびケトンを用いた場合は何れも良好な収率で生成物が得られた (entries 5-8)。カルボニル化合物からアルコキシアミン誘導体の one-pot 合成は他の還元剤を用いた場合においても報告例が少なく、以上の検討結果は有用な知見を提供するものと考えられる。



entry	carbonyl	amine	product	yield (%)
1	PhCHO	3	2a	78
2	4-MeO-C ₆ H ₄ CHO	3	2b	91
3	4-Br-C ₆ H ₄ CHO	3	2c	33
4	Ph-C(=O)-Me	3	2d	18
5	Cyclohexyl-CHO	4	2e	99
6	Hexyl-CHO	4	2f	83
7	Cyclohexyl-C(=O)-Me	4	2g	94
8	Hexyl-C(=O)-Me	4	2h	87

引用文献

- 1) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.* **2002**, *59*, 1.
- 2) Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899.

一 般 講 演 要 旨

第2日目 (8月3日)

イソシアノ酢酸エステルを原料とした非天然アミノ酸誘導体の製造

日本合成化学工業（株）研究開発本部 中央研究所
 蔭山秀樹・○藤田智也・鷲尾典幸・平尾純孝・田中晋一

Synthesis of Unnatural Amino Acid Derivatives Derived from Isocyanoacetate Esters

Hideki Kageyama, Tomoya Fujita,* Noriyuki Washio, Yoshiyuki Hirao, Shinichi Tanaka
 Specialty Creative Center, Central Research Laboratory, The Nippon Synthetic Chemical Industry CO., LTD.
 13-1, Muroyama 2-chome, Ibaraki, Osaka, 567-0052, Japan
 ngkh14@mail.nichigo.co.jp

Isocyanoacetate Esters are valuable compounds as intermediates for pharmaceuticals and agrichemicals, and show high demand in various forms such as amino acid derivatives and heterocyclic derivatives. While there are many synthetic reports on the applications of Isocyanoacetate esters, few technologies are applicable for industrial process. In this symposium, we will give a presentation on a process development of a chiral β -hydroxyamino acids from Ethyl Isocyanoacetate.

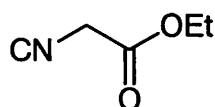
イソシアノ酢酸エステルは同一分子内にイソニトリル基と活性メチレンを有するエステル化合物であり、様々な親電子剤と反応させることによりアミノ酸誘導体またはヘテロ環化合物へと変換できる(Scheme 1)。これまでにイソシアノ酢酸エステルを用いた医薬品中間体の合成例は多数報告されているが、工業的に応用されている例は少ない。その理由として、イソシアノ酢酸エステルは比較的不安定で着色しやすく特有の臭気を有することから工業的に製造供給できるメーカーがなかったことが考えられる。

近年、弊社はエチルイソシアノ酢酸(Ethyl Isocyanoacetate：略称 EICA)の量産化に成功し、種々の重要中間体への展開を進めている。

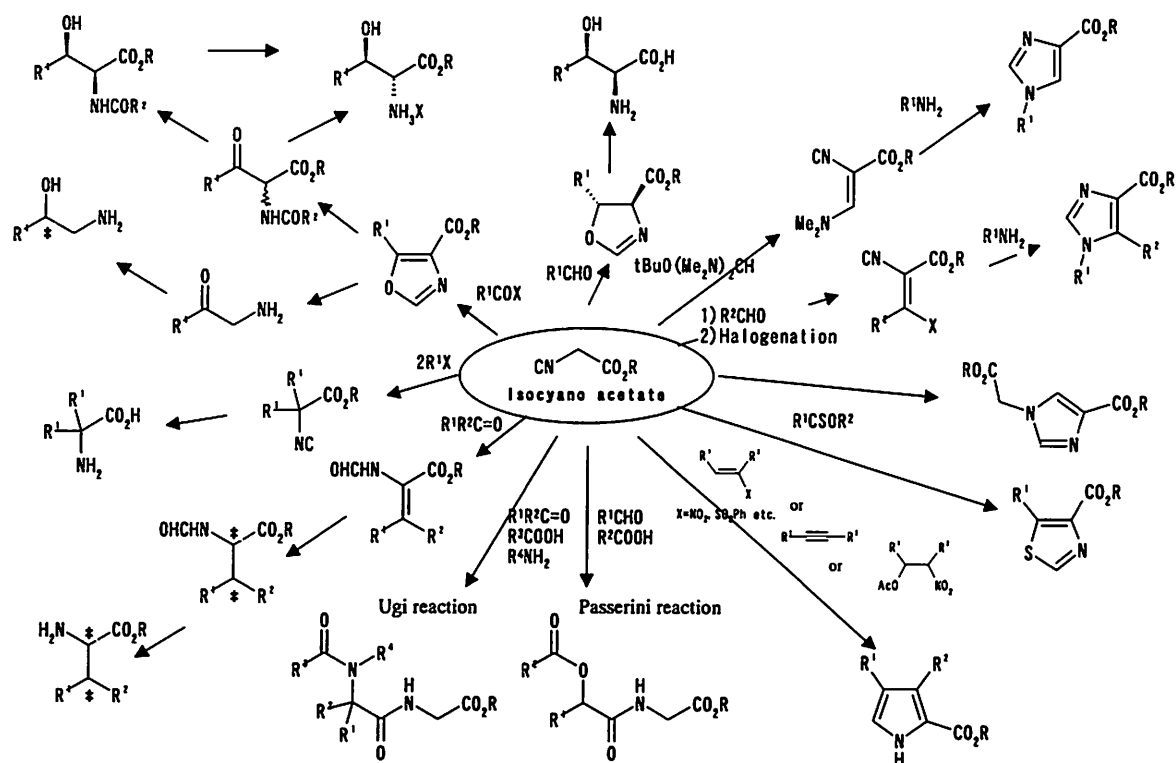
今回の発表では EICA を用いた光学活性 β -ヒドロキシアミノ酸誘導体の製造プロセス開発、特に不斉還元工程および精製工程について報告する(Scheme 2)。

Ethyl isocyanoacetate

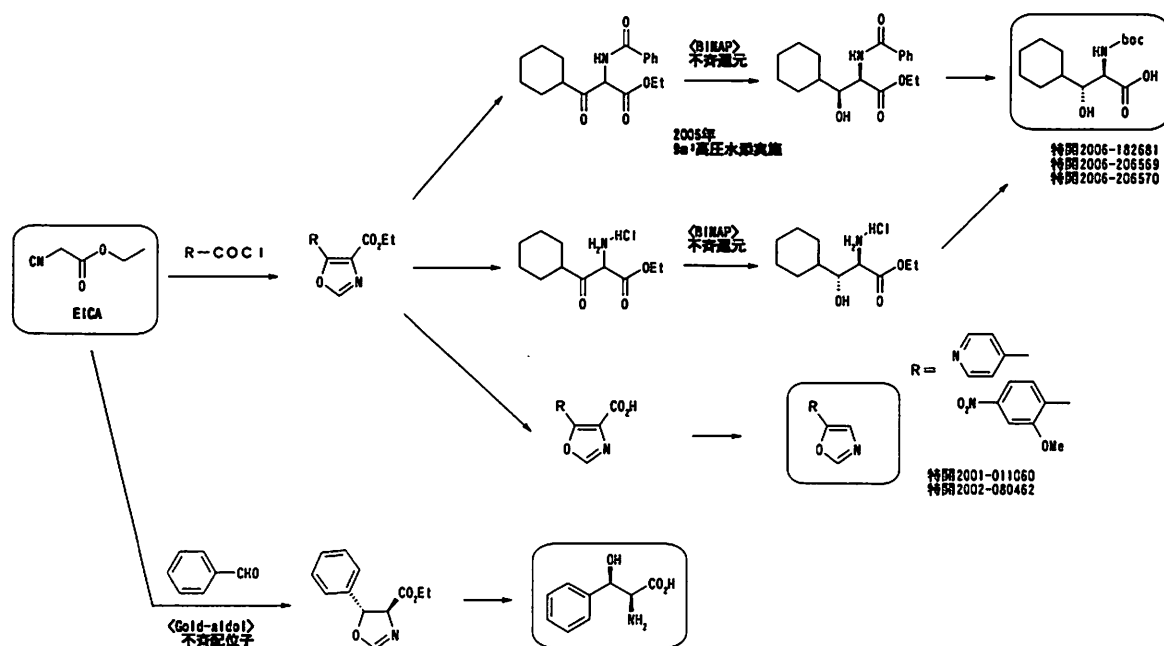
構造式：



組成式	: C ₅ H ₇ NO ₂
CAS-No.	: 2999-46-4
分子量	: 113.12
外観・性状	: 無色～褐色の液体、特有の臭気を有する
沸点	: 194-196℃
EINECS-No.	: 221-077-9
化審法	: 新規化学物質



Scheme 1



Scheme 2

弊社は EICA 量産メーカーの強みを活かし開発初期の合成ルート提案、プロセス研究、製造に至る各段階の医薬品受託開発に取り組んでいます。

エーザイ（株）原薬研究所 ○田上克也、栢野明生、小松雄毅、下村直之、中宏行
エーザイ（株）筑波研究所 根木茂人、須田眞次

Process Development of NEP-ACE dual inhibitor ER-40133

Katsuya Tagami,* Akio Kayano, Yuki Komatsu, Naoyuki Shimomura, Hiroyuki Naka,

API Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

22 Sunayama, Kamisu-Shi, Ibaraki, 314-0255, Japan

Shigeto Negi, Shinji Suda

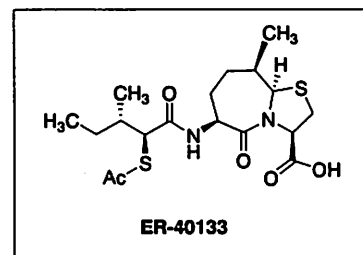
Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

1-3 Tokodai 5-Chome, Tsukuba-Shi, Ibaraki, 300-2635, Japan

ER-40133 is a novel dual inhibitor of Neutral Endopeptidase (NEP) and Angiotensin Converting Enzyme (ACE), which is expecting synergic effects in a treatment of hypertension and heart failure. The chemical structure of ER-40133 is quite challenging. In order to develop a practical manufacturing method, a selective and efficient construction of six asymmetric centers and [5.7]-bicyclic backbone system is required. In this presentation, we describe the preparation of the backbone by stereoselective methylation of protected 6-oxopipelic acid ester and intramolecular amidation as key transformations.

1. はじめに

ER-40133 は Neutral Endopeptidase (NEP) と Angiotensin Converting Enzyme (ACE) の新規二重阻害剤であり、高血圧、心不全治療剤としてそれぞれ単独の阻害剤の効果に比べ相乗的な治療効果が期待されている。ER-40133 の製造プロセス開発のためには 6 個の不斉点と母核となる [5.7]-縮環化合物の選択的かつ効率的構築法の開発が必須である。本発表では 2-アミノアジピン酸のラクタム誘導体への立体選択的メチル化反応、並びにラクタム環の還元的開裂後に *L*-システイン処理で得られるチアゾリジン誘導体の立体選択的分子内アミド化反応を基軸とする ER-40133 の母核合成プロセスの開発について述べる。



2. 基本戦略

Fig.1 に逆合成解析を示した。側鎖 7 は *L*-イソロイシンから誘導することとし、母核 8 とのカップリング反応を最終工程とすることとした。母核 8 は、チアゾリジン誘導体 9 の立体選択的な分子内アミド化による閉環反応で構築することとした。9 は *L*-2-アミノアジピン酸誘導体 10 と *L*-システインから誘導することとした。10 のキラルな 5-メチル基の導入に関しては、*L*-2-アミノアジピン酸のラクタム誘導体 12 への立体選択的なメチル化反応により達成できると考えた。

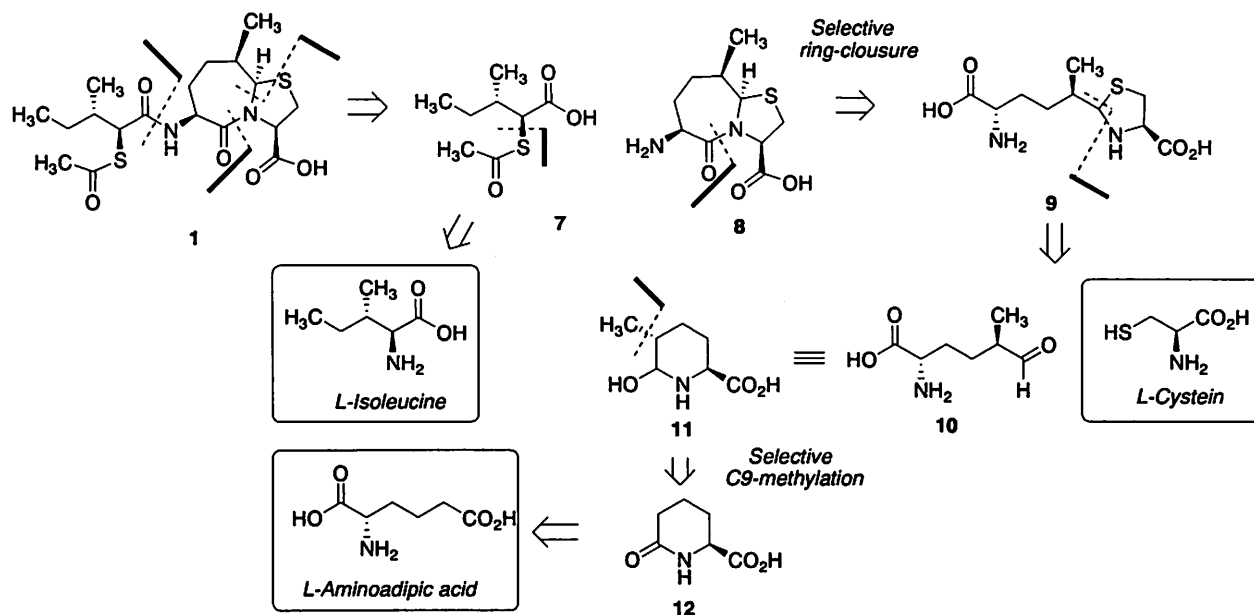
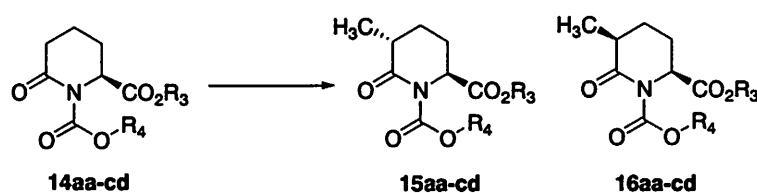


Fig. 1. Retrosynthetic analysis of ER-40133 (1)

3. 立体選択的メチル化反応¹⁾

アミドおよびカルボキシルの各種保護基の組み合わせによりメチル化の選択性が変化し、14ca ($R_3 = \text{CHPh}_2$, $R_4 = \text{Bn}$) の場合に 4 : 1 と良好な選択性を与えることが分かった (Table 1)。

Table 1. Effect of protective groups on diastereoselectivity



conditions: LHMDs (1.1 equiv), THF (20 vol.), -78 °C; MeI (3 equiv)

a: Isolated yield. b: Determined by ^1H NMR. c: 1.05 equiv of LHMDs.

Substrate	R_3	R_4	yield ^{a)}	15 : 16 ^{b)}
14aa	$t\text{Bu}$	Bn	85%	1.5 : 1
14ac	$t\text{Bu}$	CH_3	90%	2 : 1
14ba	Bn	Bn	62% ^{c)}	2 : 1
14ca	CHPh_2	Bn	84%	4 : 1
14cb	CHPh_2	$t\text{Bu}$	78%	3 : 1
14cc	CHPh_2	CH_3	82%	2.5 : 1
14cd	CHPh_2	C_6H_5	64%	2 : 1

4. 分子内アミド化反応²⁾

分子内アミド化反応は、縮合剤としてクロルギ酸エチルトリエチルアミンを用いることにより非常に高い選択性で望む 7 員環を構築することができた。

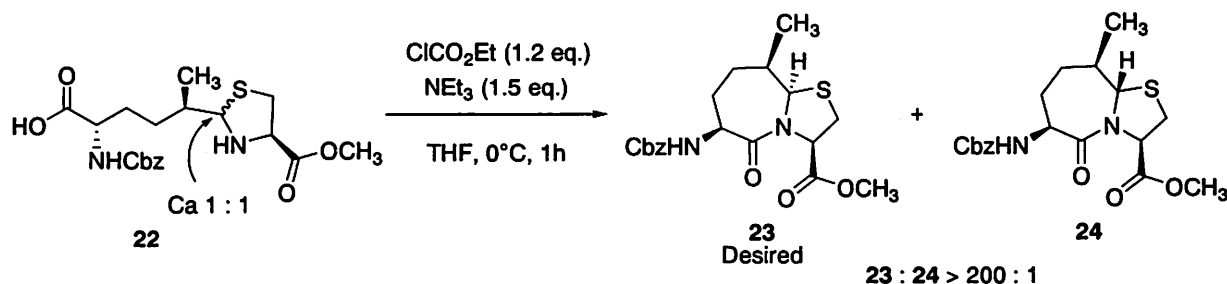


Fig. 2. Intramolecular Cyclization of 22

References: 1) Akasaka, K.; Akamatsu, H.; Kimoto, Y.; Komatsu, Y.; Shimidzu, T.; Shimomura, N.; Tagami, K.; Negi, S. *Chem Pharm Bull.* 1999, 47, 1525. 2) Akasaka, K.; Komatsu, Y.; Tagami, K.; Shimidzu, T.; Shimomura, N.; Naka, H.; Hayashi, K.; Negi, S. *ibid.* 1999, 47, 1532.

ルテニウム 3 核クラスター触媒の実用的な合成法の開発と

アミド官能基の選択的還元反応

九大・先導研、大学院総理工

○永島英夫・笹熊英博・原田斉明・堤大典・本山幸弘

Development of Practical and Scalable Synthesis of Triruthenium Cluster Catalyst and Amide-Selective Silane Reduction

Hideo Nagashima, * Hidehiro Sasakuma, Nariaki Harada, Hironori Tsutsumi, Yukihiro Motoyama

Institute for Materials Chemistry and Engineering, Graduate School of Engineering Sciences,

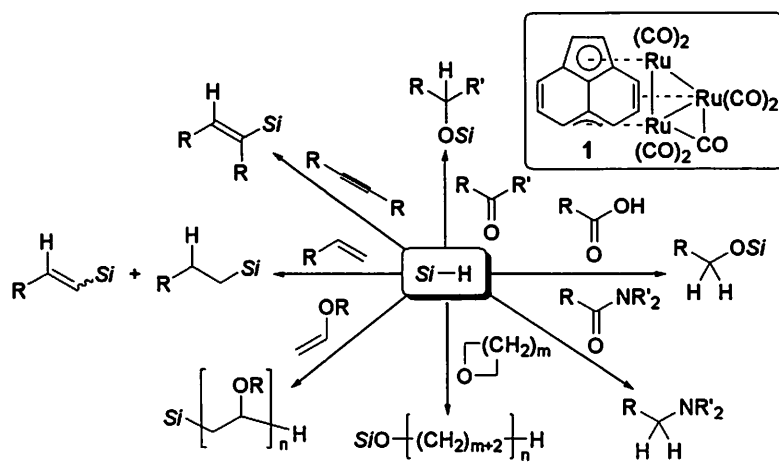
Kyushu University

6-1, Kasuga-koen, Kasuga, Fukuoka, 816-8580, Japan

nagashima@cm.kyushu-u.ac.jp

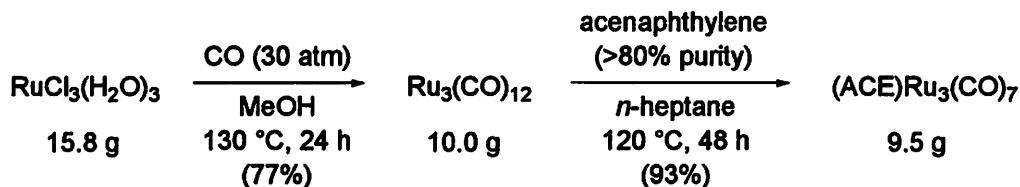
A ruthenium cluster complex, $(\mu_3, \eta^2: \eta^3: \eta^5\text{-acenaphthylene})\text{Ru}_3(\text{CO})_7$ (**1**), acts as an efficient catalyst for silane-reduction of carbonyl compounds, silane-induced polymerization of cyclic ethers and vinyl ethers. In this presentation, we wish to report an economical and scalable process to synthesize the complex **1** from commercially available acenaphthylene (>80% purity) in reasonable price: the total cost is one twelfth lower than the original synthetic method. Amide-selective silane reduction by **1** without affecting the ester or ketone groups is also presented.

アセナフチレンを架橋配位子とするルテニウム 3 核カルボニルクラスター（**1**）は、空气中で安定かつ長期保存も可能な錯体である。この錯体は穏和な条件下で安定なヒドロシランの Si-H 結合を活性化し、アルケンやアルキンのヒドロシリル化反応のみならず、カルボニル化合物のシラン還元や環状エーテルの開環重合、ならびにビニルエーテルの付加重合反応に高い触媒活性を示す¹⁾。従来、この錯体 **1** は三塩化ルテニウムから $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ を合成し、得られた $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ とアセナフチレン（純度>99%）を加熱還流後、少量副生する 4 核ルテニウム錯体をシリカゲルカラムで分離精製し

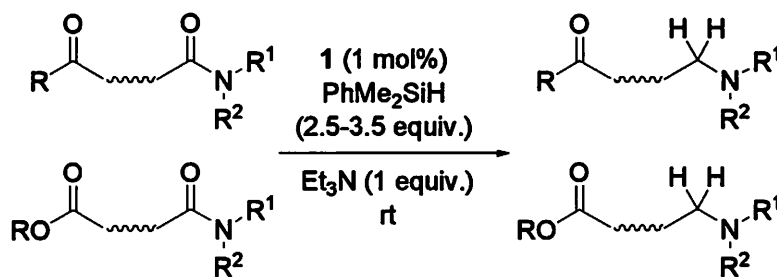


て合成していた²⁾。しかしながら、高純度のアセナフチレンが高価なこと (¥14,700/100 mg)、さらにカラム時に多量の溶媒を必要とすること (エーテル 2.6 L; ヘキサン 1.5 L/1 g) が、経済性のみならずスケールアップを困難にしていた。今回我々は、安全性かつ経済性に優れた本錯体の実用的合成法を開発したので報告する。

第一工程では、攪拌せずに反応を行なうことで、反応終了後に室温に放冷するとただちにオレンジ色の結晶が生成し、メタノール洗浄のみで純粋な $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ が簡便に得られることを見出した (収率 77%)。続く第二工程では、高純度のアセナフチレンの代わりにアセナフテンを不純物として含む安価な試薬 (純度 >80%; ¥7,400/25 g) を用いても、錯体 1 が問題なく合成、かつ精製できた。すなわち、本錯体合成においてアセナフテンは反応せず、反応後のヘキサン洗浄のみで未反応のアセナフチレンと共に完全に除去される。さらに副生する 4 核ルテニウム錯体は、目的錯体 1 より溶解性が高いため、塩化メチレン-ヘキサン系からの再結晶により容易に分離可能であった。なお、本合成法は高い再現性を示すと共に、10 g スケールでも問題なく実施できることを確認した。このようにクロマト精製を省くことで精製に要する溶媒量が 1/20 以下に低減でき、さらに安価な原料を用いることで、錯体合成のコストを従来法の 1/12 にすることができた。



錯体 1 とトリアルキルシランを用いたカルボニル化合物の還元反応は、ケトン、エステル、アミドのいずれの場合も室温で数時間以内に終了する。最近我々は、本触媒系において反応系中にアミンが存在すると、ケトンならびにエステルの還元が阻害されることを見出した。この「官能基選択的触媒被毒」を用いることで、同一分子内にアミド基とケトン基、アミド基とエステル基を有する基質の反応において、ケトンやエステル基を還元することなくアミド基の選択的還元が達成できる。なお、反応の詳細については講演時に述べる。



References: (1) a) 松原公紀、永島英夫、*有機合成化学協会誌*, **2005**, 63, 122. b) Nagashima, H.; Suzuki, A.; Iura, T.; Ryu, K.; Matsubara, K. *Organometallics* **2000**, 19, 3579. c) Matsubara, k.; Iura, T.; Maki, T.; Terasawa, J.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4985. d) Matsubara, K.; Terasawa, J.; Nagashima, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 660, 145. e) Nagashima, H.; Itonaga, C.; Yasuhara, J.; Motoyama, Y.; Matsubara, K. *Organometallics* **2004**, 23, 5779. (2) a) Nagashima, H.; Fukahori, T.; Aoki, K.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10430. b) Motoyama, Y.; Itonaga, C.; Ishida, T.; Takasaki, M.; Nagashima, H. *Org. Synth.* **2005**, 82, 188.

炭素ナノ繊維担持ルテニウムナノ粒子触媒による 効率的芳香環水素化反応

九大・大学院総理工、先導研
○高崎幹大・本山幸弘・永島英夫

Carbon Nanofiber-Supported Ruthenium Nanoparticles as Efficient Catalyst for Arene Hydrogenation

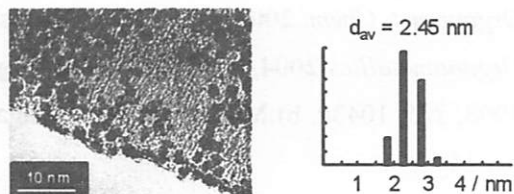
Mikihiro Takasaki,* Yukihiro Motoyama, Hideo Nagashima

Graduate School of Engineering Sciences, Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu
University, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
ng-taka@mm.kyushu-u.ac.jp

Facile synthesis of ruthenium nanoparticles supported on the carbon nanofibers (CNFs) is accomplished by pyrolysis of $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ in the presence of CNFs; ruthenium species on the platelet-type CNF are dispersed homogeneously and selectively on the edge of the graphite layers with narrow size distributions (2-4 nm) and behaves as an excellent catalyst for arene hydrogenation without leaching of Ru species. Use of poly(ethyleneglycol)s (PEGs) as a solvent made possible biphasic catalytic hydrogenation of toluene. After the reaction, methylcyclohexane formed was separated by decantation. Insoluble PEG phase containing all of the Ru/CNF was recoverable and reusable as the catalyst.

芳香族化合物の環水素化反応は、医薬品や機能性材料の合成中間体であるシクロヘキサン誘導体を直接的に合成できることから、実験室のみならず工業的スケールにおいても重要な反応である。一般に芳香族化合物の環水素化は、高表面積を有する固体担体に貴金属粒子、特に安価な Ru、Pd、Ni 粒子を分散させた不均一系触媒が用いられるが、高温・高圧あるいは酸性・塩基性条件を必要とすることが多い。また、金属種の溶出や凝集に伴う触媒劣化や生成物の汚染、さらにはヘテロ官能基を有する芳香族化合物の反応では、水素化分解による副生成物の低減が問題点として挙げられる。我々は、0 価の $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 錯体を金属粒子前駆体とし、表面微細構造の制御された炭素ナノ繊維 (CNF) を担体に用いることで、高活性かつ高耐久性を有する芳香環の水素化触媒を開発した¹⁾。

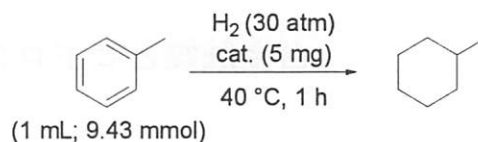
ルテニウム担持 CNF (Ru/CNF) は、筒状 (T)、かご積層 (H)、平板積層 (P) の 3 種類の構造をもつ CNF のトルエン懸濁液に $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ を加えて 24 時間加熱還流した後、トルエンならびにエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して合成した。得られた Ru 微粒子の形状は、用いた CNF の構造で大きく異なり、T 型ではヘキサゴナル平面上に一部粒子の凝集が確認され、H 型は構造欠陥部に局所的に担持されるのに対し、P 型では 1.6-1.7wt% のルテニウム微粒子が比較的均一な粒子径 (2.5 nm) でグラファイト層のエッジ部に選択的かつ高分散に担持されていた。



まず、得られた3種のRu/CNFと市販のRu/Cの触媒能を、トルエンの水素化を用いて再現性を含め検証した。その結果、CNF構造による活性の顕著な差が観測された。すなわち、T型は活性が低く、H型では反応に再現性が見られなかったのに対し、P型では高い活性ならびに繰り返し耐久性を示した。なお市販のRu/Cは、同条件下では反応が進行しない。

今回合成したRu/CNF-Pは様々な芳香族化合物の環水素化反応に高い触媒活性を示した。特にヘテロ官能基を有するフェニルエーテル類やアニリン類の環水素化においては、水素化分解による副生成物が生じることなく定量的に目的とする水素化体が得られた。また、光学活性フェネチルアルコールやフェネチルアミンの水素化では、水素化分解ならびに不斉中心のラセミ化を起こさず、光学純品としてシクロヘキシル誘導体が定量的に得られる。これらの結果はAngeliciらによりこれまでに最高の活性として報告されているRh担持触媒と同等ないしはそれを凌ぐ活性を示している²⁾。

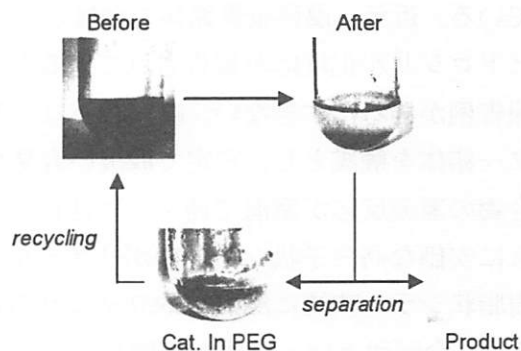
金属含有触媒の問題点に、金属のリーチング、および繰り返し再利用による効率的な触媒の使用があるが、Ru/CNF-Pはその点でも優れており、トルエンの水素化実験において活性の低下なく5回の繰り返し再利用が可能である。各回毎に生成物中のルテニウム溶出量をICP-MSで確認したが、全くリーチングが観測されない。これらの実験ではRu/CNF-Pを反応終了後にろ過して再利用しているが、炭素のPEGへの高い分散性を利用することにより、2相系での反応が可能である。右図にトルエンの水素化の写真を示す。反応前の均一溶液が反応後に2相に分かれており、下のPEG相にRu/CNF-Pは固定化されている。上相を除去して再度トルエンを加えて反応することにより、5回以上の繰り返し再利用が可能である。とくにPEG1000は室温で樹脂状であり、デカンテーションは容易である。この場合も、生成物中へのRuのリーチングは観測されない。



catalyst	yield (%)
Ru/CNF-P (1.6-1.7 wt%)	89-94
Ru/CNF-H (1.1-1.6 wt%)	9-24
Ru/CNF-T (1.1-3.8 wt%)	<1
Ru/C (5 wt%)	<1

substrate	product	TON / TOF*
X = CO ₂ Et	X = CO ₂ Et	8,300 / 1,660
OMe	OMe	11,600 / 2,300
NH ₂	NH ₂	13,900 / 600
NMe ₂	NMe ₂	9,420 / 390
		7,970 / 1,590
		13,400 / 560
Y = OH	Y = OH	5,250 / 1,750
NH ₂	NH ₂	9,320 / 390

TON = mol (sub)/mol (Ru); TOF = TON/h



□ **References:** (1) Motoyama, Y.; Takasaki, M.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 876. (2) Yang, H.; Gao, H.; Anjelici, R. J. *Organometallics* **2000**, 19, 622.

白金触媒とヒドロシランによるアミド化合物の還元反応

九大・先導研、大学院総理工
○本山幸弘・堤絵美・花田汐理・永島英夫

Platinum-Catalyzed Reduction of Carboxamides with Hydrosilanes

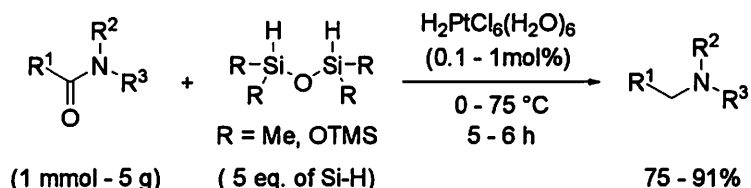
Yukihiro Motoyama,* Emi Tsutsumi, Shiori Hanada, Hideo Nagashima
Institute for Materials Chemistry and Engineering, Graduate School of Engineering Sciences,
Kyushu University
6-1, Kasuga-koen, Kasuga, Fukuoka, 816-8580, Japan
motoyama@cm.kyushu-u.ac.jp

Combination of commercially available platinum catalysts with siloxanes containing more than two Si-H groups is found to be an efficient catalyst system for the reduction of carboxamides to amines. The reaction of *N,N*-dimethylbenzamide with 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane in the presence of $\text{H}_2\text{PtCl}_6(\text{H}_2\text{O})_6$ (0.1 mol%) at 50 °C for 5 h afforded *N,N*-dimethylbenzylamine in 83% yield after distillation. While in the reaction with polymethylhydrosiloxane, facile removal of silicon and platinum residues from the product can be achieved because the insoluble silicon resin formed soaked up the platinum species (98-99%). Effects of hydrosilanes and results of other platinum catalysts used are also presented.

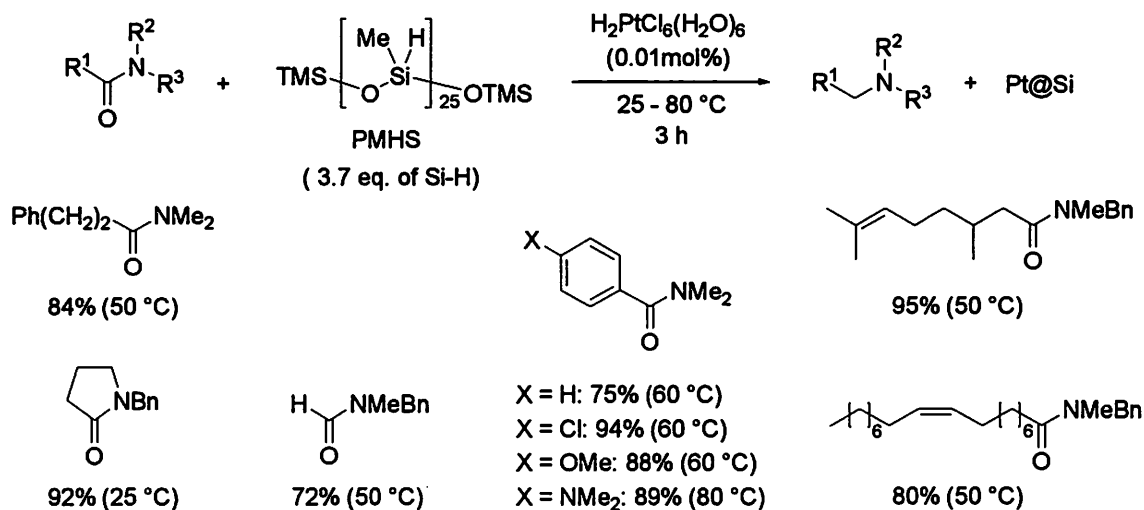
アミド化合物を還元して得られるアミン類は、合成中間体など様々な用途があることから、実験室レベルのみならず工業的にも重要な反応である。一般にアミド化合物のアミンへの還元反応には広範にアルミニウム反応剤が用いられているが、その禁水性や発火性、さらには副生するアルミニウム残渣と生成物の分離における困難さから、特に大量スケールでの合成において改善が求められている。近年、遷移金属錯体を触媒とし、安定なヒドロシランを還元剤とするカルボニル化合物のヒドロシリル化反応が報告されているが、アミド化合物のヒドロシリル化活性は低く、いくつかの報告例があるにすぎない。既に我々は、アセナフチレンを架橋配位子とするルテニウム3核クラスター錯体を触媒とし、安定で取扱い容易なトリアルキルシランを還元剤に用いることで、アミド化合物の還元反応が室温で速やかに進行すること¹⁾、10g スケールの反応にも適応可能なこと²⁾、さらに安価な高分子状シランのポリメチルヒドロシロキサン(PMHS)を用いると、反応により生成する樹脂状シラン残渣に触媒が取り込まれるため、アミンが簡便な操作で分離できることを報告している³⁾。今回我々は、合成が必要な上記ルテニウム触媒の代わりに、市販の白金触媒を用い、安価なジシロキサンやPMHSによる効率的なアミド還元反応を開発したので報告する⁴⁾。

通常、白金触媒のカルボニル基に対するヒドロシリル化能は高くなく、例えば塩化白金酸とヒドロシランでは生成物は得られない。しかし、分子内に2つのSi-H基を有するジシロキサン

$[(R_2SiH)_2O: R = Me, OTMS]$ を用いると反応は速やかに進行し、対応するアミンが収率良く得られた。白金種としては、 $PtCl_2(COD)$, $Pt(dba)_2$ ならびに Karstedt's 触媒なども用いることができる。また、トルエンなどの芳香族溶媒、また THF, THP, DME などのエーテル系溶媒でも問題なく反応が進行し、基質も芳香族や脂肪族アミド、ラクタムなど幅広く適応可能である。さらに現段階では、5 g スケールの反応まで適応可能なことを確認している。なお、 α -水素を有するアミド化合物ではエナミンが副生成物として生ずる場合があるが、反応温度ならびに触媒量を調整することでアミンのみを選択的に合成することが可能である。



一方、塩化白金酸(0.01 mol%)を触媒とし、ポリシランである PMHS(Si-H=3.7 等量)を用いると、反応は3時間程度で終了する。その際、先のルテニウム触媒系と同様に、反応後に生成する不溶性ケイ素樹脂中に、使用した白金触媒の98-99%が取り込まれており、単に溶媒抽出するだけで生成物であるアミンが金属の混入なく得られる。本触媒系も芳香族や脂肪族アミド、ラクタム、ホルムアミドなどは問題なく反応が進行する。また、分子内に二重結合を有する基質については、 α , β -不飽和ならびに末端にアルケンを有するアミドの還元はうまく進行しないものの、内部オレフィンを有するアミド化合物については収率良く生成物が得られる。なお現段階では、5 g スケールの反応まで適応可能なことを確認している。



以上のように、分子内に2つ以上の Si-H 基を有するシランと市販の白金触媒を用いることで、広範なアミド化合物に適応可能な還元反応の開発に成功した。詳細は講演時に述べる。

References: (1) a) Nagashima, H.; Suzuki, A.; Iura, T.; Ryu, K.; Matsubara, K. *Organometallics* **2000**, *19*, 3579. b) Matsubara, K.; Iura, T.; Maki, T.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985. (2) Motoyama, Y.; Itonaga, C.; Ishida, T.; Takasaki, M.; Nagashima, H. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 188. (3) Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150. (4) Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173.

Pd/C と同等の活性を有する新規ポリマー担持型 Pd 触媒の開発

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室¹
 エヌ・イー ケムキャット (株) 化学触媒技術センター²
 ○ 長岡久美¹・藤田有希¹・前川智弘¹・門口泰也¹
 佐治木弘尚¹・鷹尾忍²・高木由紀夫²

Novel polymer-supported Pd catalyst with high activity

Kumi Nagaoka*¹, Yuki Fujita¹, Tomohiro Maegawa¹, Yasunari Monguchi¹,
 Hironao Sajiki¹, Shinobu Takao², Yukio Takagi²
 Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University¹
 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp
 N. E. Chemcat Corporation, Technical Center of Chemical Catalysts²
 678 Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka, 410-0314, Japan

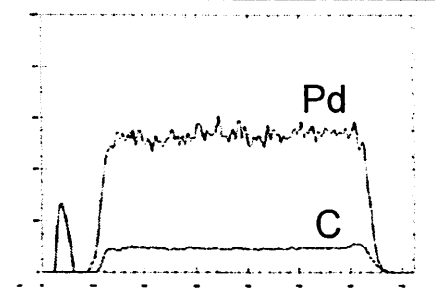
A highly active and polymer-supported palladium catalyst (Pd/HP20) was developed. Pd/HP20 was simply prepared from a methanol solution of Pd(OAc)₂ and a synthetic absorbent, Diaion HP20[®] purchased from Mitsubishi Chemical Inc. as a reliable support in quality. The electron probe micro analysis and scanning transmission electron microscope analysis of Pd/HP20 indicated that the palladium particles were highly and evenly dispersed on the support. Pd/HP20 was demonstrated to be very active toward either the hydrogenation of alkynes and nitro groups or hydrogenolysis of benzyl esters and *N*-Cbz groups, being comparable with Pd/C.

Pd/C は接触還元反応やカップリング反応等広範囲に利用される不均一系触媒である。しかし、担体である活性炭が泥炭やおが粉等の天然資源から調製されるために、産地やメーカーあるいはロットごとに重金属などの含有不純物の構成比が異なり、触媒活性にばらつきが生じる。このため Pd/C と同等の触媒活性・基質適用性を有するとともに、均質な不均一系パラジウム触媒の開発が検討されてきたが、触媒活性の発現に困難を伴い、Pd/C の代替となる触媒は開発されていない。従って、均一性が保障される合成ポリマーを担体とした、均質かつ Pd/C と同等の高触媒活性を有する不均一系パラジウム触媒の調製が可能となれば極めて有用性が高いと考えた。

今回我々は三菱化学製ポリスチレン系合成吸着剤ダイヤイオン HP20 (以下 HP20 と省略) を担体とした Pd 触媒の調製を検討し、極めて接触還元活性の高い触媒を開発することができたので詳細を発表する。

HP20 は多数のベンゼン環を持つことから、パラジウムの π 電子相互作用による安定・固定化が

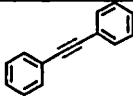
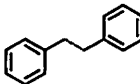
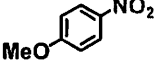
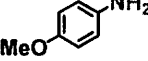
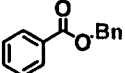
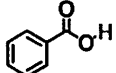
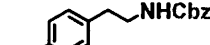
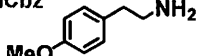
Scheme 1 -EPMA-



期待される。また、比較的大きな表面積（約 600 m²/g）を有するため、パラジウム粒子が高度に分散され高い活性を発現するものと予測した。触媒の調製は、すでに発表している Pd/Fib 触媒の調製法に準じて実施した¹⁾。すなわち、酢酸パラジウムのメタノール溶液中 HP20 を室温下で 4 日間攪拌し、黒味を帯びた固体（以下 Pd/HP20）を吸引ろ取、減圧下乾燥した。Pd/HP20 の、電子顕微鏡写真(STEM)や電子プローブマイクロアナライザー（EPMA）等の機器分析

を測定したところ、Pd 金属は HP20 上あるいは内部に極めて細かく、高度に分散されていることが明らかとなり、高い触媒活性が期待された(Scheme 1)。

Pd/HP20 を触媒として様々な還元性官能基を有する基質の接触還元反応を検討した。その結果、アルキン、アルケン、ニトロ基の接触水素化反応やベンジルエステル、*N*-Cbz 保護基等の水素化分解反応に対して Pd/HP20 は Pd/C に近い、高い活性を示した (Table 1)。加えて、回収・再利用が可能 (Table 2) であり、反応溶液中へのパラジウムの溶出は全く観測されなかった。以上の結果から、これまで困難とされていた合成ポリマーを担体とした高活性不均一系ポリマー触媒、Pd/HP20 の調製を可能とした。Pd/HP20 は、その高い基質適用性と安定性から、Pd/C の代替となる広範囲に利用可能な触媒として期待される。

Substrate		Catalyst (10 wt %)	Product	
		H ₂ , MeOH, rt		
Substrate	Product	Catalyst		
		10% Pd/HP20	10% Pd/C	
		Time (h)	24	24
		Yield (%)	100	100
		Time (h)	2	1
		Yield (%)	89	93
		Time (h)	5	1
		Yield (%)	90	95
		Time (h)	2	1
		Yield (%)	100	100

All reactions were completed. Yield indicates isolated one.

Substrate		10% Pd/HP20 (10 wt %)		Product	
		H ₂ , MeOH, rt			
Substrate	Product	Run	Time(h)	Yield(%)	Recovery of catalyst(%)
		1 st	2	100	-
		2 nd	2	97	97
		3 rd	2	95	95
		4 th	2	91	92
		5 th	2	81	95

[引用文献] 1) *Tetrahedron*. 2005, 61, 2217

官能基選択的パラジウム触媒 Pd/C[Ph₂S](H₂O)の開発

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室¹

エヌ・イー ケムキャット (株) 化学触媒技術センター²

○水崎 智照^{1,2}・鷹尾 忍²・高木 由紀夫²・河瀬 優美¹・森 昭則¹・前川 智弘¹
門口 泰也¹・佐治木 弘尚¹

Development of Pd/C[Ph₂S](H₂O) for Chemoselective Hydrogenation

Tomoteru Mizusaki*^{1,2}, Shinobu Takao², Yukio Takagi², Masami Kawase¹, Akinori Mori¹, Tomohiro Maegawa¹, Yasunari Monguchi¹, Hironao Sajiki¹

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University¹

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

sajiki@gifu-pu.ac.jp

N.E. Chemcat Corporation, Technical Center of Chemical Catalysts²

678 Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka, 410-0314, Japan

The development of modified Pd catalysts for chemoselective hydrogenation has been a major interest in organic chemistry. While many catalyst poisons have been evaluated to obtain chemoselective catalytic systems, only a few studies, such as the Lindlar catalyst and Rosenmund reaction, have been accepted as applicable methodologies. Recently, we developed a heterogeneous Pd/C-Ph₂S complex (Pd/C[Ph₂S]) that selectively catalyzed the hydrogenation of multiple bonds, azides and aromatic nitro functionalities with aromatic ketone, aryl chloride, *N*-Cbz, and benzyl ester. Furthermore, we found that the Pd/C-Ph₂S complex prepared in H₂O, Pd/C[Ph₂S](H₂O), selectively suppressed the hydrogenation of aromatic aldehyde and 1,2-diketone.

Pd/C は様々な官能基の還元によく利用されている。しかし、高い触媒活性を有するため特定の官能基のみを選択的に化学変換することは困難である。従って、官能基選択的接触還元法を開発できれば、複数の還元性官能基間での選択的還元が可能となり有機合成戦略を立てる上で新たな選択肢を提供できる。

最近我々は MeOH 中 5 日間の攪拌により、Pd/C 上に硫黄化合物ジフェニルスルフィドを固定化した触媒 Pd/C[Ph₂S]の開発に成功し、これを用いた芳香族ケトン、芳香族ハロゲン、ベンジルエステル及び *N*-Cbz 保護基共存下での、オレフィン、アセチレン、ニトロ基及びアジドの官能基選択的接触還元法を確立している。¹⁾

今回我々は Pd/C[Ph₂S]を水中で調製することで、ジフェニルスルフィドと Pd/C との間の疎水性相互作用により、ジフェニルスルフィドの Pd/C 上への担持量が増加することを見出した。従って、

MeOH 中で調製したものと異なる還元活性が期待できる。かかる背景から、水中で調製した触媒 $[\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}](\text{H}_2\text{O})]$ の官能基選択的還元を詳細に検討した。

その結果、 H_2O 中で調製した触媒 $[\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}](\text{H}_2\text{O})]$ は MeOH 中で調製した $\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}]$ と類似の還元活性を示したが、芳香族アルデヒド及び 1,2-ジケトン化合物の還元に対して全く触媒活性を示さないという特徴を有することが明らかとなった (Table 1, entries 7 and 8)。

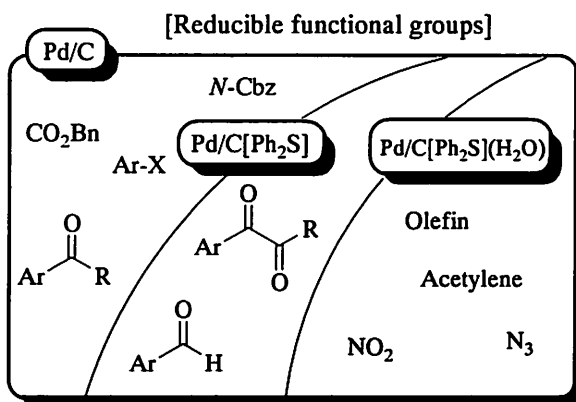
Table 1

Substrate		Pd/C[Ph ₂ S] or Pd/C[Ph ₂ S](H ₂ O) (10 wt %)		Product	
		MeOH or MeCN, H ₂ (balloon), 24 h			
Entry	Substrate	Product Isolated yield (%)	Entry	Substrate	Product Isolated yield (%)
1 ^{a)}		 (97 %)	5 ^{a)}		 (99 %)
2 ^{a)}		 (97 %)	6 ^{a)}		 (99 %)
3 ^{a)}		 (98 %)	7 ^{b)}		 (98 %)
4 ^{a)}		 (99 %)	8 ^{b)}		Recovery (98 %)

^{a)} $\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}]$, MeOH. ^{b)} $\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}](\text{H}_2\text{O})$, MeCN.

以上、我々は $\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}]$ とは異なる官能基選択性を有する新規パラジウム触媒 $\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}](\text{H}_2\text{O})$ の開発に成功した。したがって、本触媒 $[\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}](\text{H}_2\text{O})]$ 、 Pd/C あるいは $\text{Pd/C}[\text{Ph}_2\text{S}]$ の使い分けにより、多様な官能基選択的接触還元が可能となった (右図)。

[引用文献] 1) 日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム講演要旨集 2006, 76.



不均一系白金族触媒を用いたカルボニル化合物の α 位酸素添加反応

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室

○門口泰也・高橋徹・飯田祐介・藤原佑太・稲垣佑也・前川智弘・佐治木弘尚

Heterogeneous Transition-metal-catalyzed α -Oxygenation of Carbonyl CompoundsYasunari Monguchi,* Tohru Takahashi, Yusuke Iida, Yuta Fujiwara, Yuya Inagaki, Tomohiro Maegawa,
Hironao Sajiki

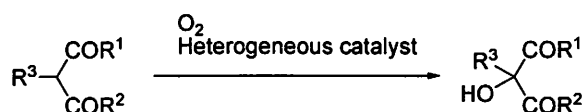
Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

monguchi@gifu-pu.ac.jp

Direct introduction of an oxygen atom adjacent to a carbonyl group is one of the simplest methods to prepare α -hydroxy ketones, which structural units present in a variety of natural products and pharmaceuticals. The oxidizing reagents so far used for this transformation are harmful heavy-metal reagents or molecular oxygen combined with strong bases or metal-centered Lewis acids. In this presentation we report a milder and more environmentally benign α -oxygenation of 1,3-dicarbonyl compounds using molecular oxygen as a harmless oxygen source and a catalytic amount of heterogeneous palladium on carbon which could be recovered and reused.

カルボニル基 α 位への酸素添加反応は α -ヒドロキシカルボニル化合物合成において極めて有用なツールである。この反応では酸化剤として酢酸鉛や MoOPH などの重金属試薬が使われてきたが、毒性の点から最近では酸素分子を酸素源とした手法へと移行している。しかし、これまでのところ酸素を用いた α -酸素添加反応を進行させるには 50%水酸化ナトリウム水溶液などの強塩基や毒性の高い均一系遷移金属触媒の使用が必須であった。一方、不均一系白金族触媒は空气中で安定、後処理の際に濾過のみで除去が可能、さらに回収再利用が可能であるなど多くの利点を有し、有機合成化学のみならず環境的観点からも優れた触媒である。我々はこれら不均一系白金族触媒の特性を活用した環境負荷低減型カルボニル基 α 位酸素添加反応の開発を検討した (Scheme 1)。



Scheme 1

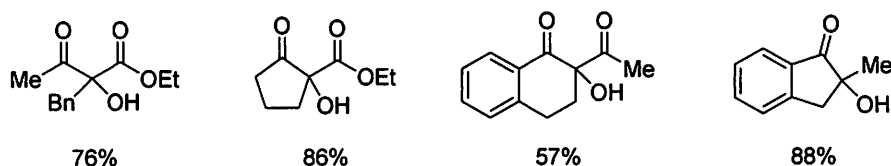
2-フェニルマロン酸ジエチル(1)をエタノール中酸素雰囲気下室温で、様々な不均一系白金族触媒とともに攪拌したところ (Table 1, Entries 1-7)、10%パラジウム炭素 (Pd/C) を触媒に用いた場合に最も効率よく反応が進行することが明かとなった (Entry 1)。本酸素添加反応は触媒量のト

リエチルアミンの添加により加速され(Entry 8)、添加量を 1.1 当量に増量すると 12 時間以内で完結し定量的に第三級アルコール(2)を与えた(Entry 9)。なお、本反応の進行には Pd/C の存在が必須であった(Entry 10)。さらに、酸素が存在しないと反応は全く進行しないことから(Entry 11)、本反応の酸素源は分子状酸素であることが示された。

次に、2-ベンジルマロン酸ジエチル(3)を基質として酸素添加反応の適用性を検討した(Table 2)。この場合、カルボニル基の α 位がホモベンジル位に相当するため 1 と比較して反応性が低く、トリエチルアミンを添加しても反応が全く進行しなかった(Entry 2)。しかし、より強力な塩基であるナトリウム・エチラートを触媒量添加したところ、劇的に反応効率が向上し、単離収率 94%で対応する α 位酸素添加体(4)が得られた。(Entry 3)。

本酸素添加反応は鎖状および環状 β -ケトエステルの他、環状 1,3-ジケトンに適用可能であった。さらに、本法を用いると、1,3-ジカルボニル化合物と比較して反応性が低いモノカルボニル化合物の α 位にも効率よく酸素が導入された。

今回報告するカルボニル基 α 位への酸素添加反応は、基質によっては極少量の塩基の添加を必要とするものの、回収可能な不均一系 Pd/C を触媒とし、かつ分子状酸素を酸素源とするもので、従来法と比較して環境に優しい方法で、工業的適用に期待が持たれる。



Scheme 2

Table 1. Evaluation of heterogeneous catalysts

$ \begin{array}{ccc} \text{Ph}-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2 & \xrightarrow[\text{EtOH, rt, 12 h}]{\text{O}_2 \text{ (balloon) Catalyst (30 wt \%)}} & \text{Ph}-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2-\text{OH} \\ \text{1} & & \text{2} \end{array} $			
Entry	Catalyst	Base (equiv)	Ratio (1 : 2)
1	10% Pd/C	—	39 : 61
2	10% Ni/C	—	57 : 43
3	10% Rh/C	—	98 : 2
4	10% Ru/C	—	98 : 2
5	10% Ir/C	—	92 : 8
6	10% Pt/C	—	100 : 0
7	10% Au/C	—	90 : 10
8	10% Pd/C	Et ₃ N (0.2)	17 : 83
9	10% Pd/C	Et ₃ N (1.1)	2 : 98% 単離収率
10	—	Et ₃ N (1.1)	100 : 0
11 ^a	10% Pd/C	—	100 : 0

^a The reaction was carried out under Ar.

Table 2. Application to diethyl 2-benzylmalonate

$ \begin{array}{ccc} \text{Bn}-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2 & \xrightarrow[\text{EtOH, rt, 24 h}]{\text{O}_2 \text{ (balloon) 10\% Pd/C (30 wt \%) Base}} & \text{Bn}-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2-\text{OH} \\ \text{3} & & \text{4} \end{array} $		
Entry	Base (equiv)	Results
1	—	No reaction
2	Et ₃ N (1.1)	No reaction
3	EtONa (0.15)	4 : 94% 単離収率

Pd/C-CuI 触媒を用いた環境負荷低減型ホスフィンリガンド及び塩基フリー

1, 3-ジイン誘導体の合成法

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室
 ○栗田貴教・阿部真沙美・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

Pd/C-CuI Catalyzed, and Ligand- and Base-Free Homocoupling Reaction of Terminal Alkynes

Takanori Kurita,* Masami Abe, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
 Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan
 yakuhin@gifu-pu.ac.jp

A facile and environmentally-friendly synthetic method for a variety of symmetrical 1,3-diyne derivatives based on the Pd/C-CuI-catalyzed homocoupling reaction of terminal alkynes has been developed. The reaction was efficiently catalyzed by the extremely low loading (0.01–0.03 mol %) of Pd/C and CuI (3 mol %) in the presence of molecular oxygen (O₂) as an oxidant without any phosphine ligands and bases.

1, 3-ジイン誘導体は、天然物や抗菌薬等の医薬品の合成中間体、直鎖状 π 共役オリゴマーやポリマー及び機能性ホスト分子の合成原料として利用されている。また、最近ではナノメートルスケールの分子ワイヤ等有機分子材料におけるコア官能基としても注目を集めている。

対称 1, 3-ジインは当量または触媒量の銅塩及びアミンの存在下、末端(一置換)アルキンの酸化的ホモカップリングにより合成されてきたが、近年では均一系パラジウム及び銅塩を組み合わせた触媒系が温和な反応条件と幅広い基質適用性を有するため汎用されている。これら従来法では触媒量の均一系パラジウム及び銅塩に加え、ホスフィンリガンド、当量以上もしくは溶媒量のアミン及び酸化剤が必要であった。最近、グリーンケミストリーを指向した新たな触媒システムの開発が盛んに行われており、末端アルキンのホモカップリング反応においても、ホスフィンフリーもしくは分子状酸素を酸化剤とした手法が報告されている。しかしながら、未だこれら両者を兼ね備えた反応系は確立されておらず、加えて、不均一系パラジウム触媒の適用も報告されていない。

最近、当研究室では Pd/C を触媒とした炭素-炭素結合形成反応の開発過程において、Pd/C、CuI 及び O₂ 存在下、フェニルアセチレン(1a)のホモカップリング反応が進行することを見出した。そこで、これをアミン及びホスフィンリガンドを用いない Pd/C-CuI 触媒による環境負荷低減型対称 1, 3-ジイン誘導体合成法として確立すべく検討した。

はじめに、本反応における最適溶媒を検討すべく、それぞれ 5 mol % の 10% Pd/C 及び CuI を用い、

O₂雰囲気下、フェニルアセチレン(1a)を基質として、室温下、24時間反応した。その結果、CH₂Cl₂、THF、トルエン及びプロトン性溶媒(H₂O及びMeOH)中では目的の1,3-ジイン(1b)はほとんど得られなかったが、DMSO、DMF及びMeCN等の非プロトン性極性溶媒中では中程度の収率で反応は進行し、中でもDMSOを用いた場合に1bを69%の収率で得ることができた(Table 1, entry 1)。

次に、さらなる収率の向上を目指し、触媒量の詳細な検討を実施したところ、驚くべきことに、Pd/Cの使用量を減量することで収率の顕著な向上が認められ、わずか0.01 mol %の1% Pd/Cを使用した場合に最も良い結果が得られた(Table 1, entry 3)。さらに、基質濃度を2.0 Mとしたところ、ほぼ定量的に2aが得られたため(entry 5)、これを最適条件と決定し、基質一般性を検討した(Table 2)。

その結果、芳香族末端アルキンのホモカップリング反応は電子供与性または求引性基のいずれが置換した基質でも定量的に進行した(entries 1 and 2)。一方、同条件下、脂肪族末端アルキンへの適用を検討したところ、対応する1,3-ジインの収率低下が認められたが(entry 3)、1% Pd/Cを0.03 mol %に増量することで、ほぼ定量的な収率を得ることができた(entries 4-6)。

また、最適条件下、フェニルアセチレン(1a)を基質として、空气中で反応を実施したところ、反応性の低下が認められた(収率: 77%)。しかしながら、1% Pd/C量を0.05 mol %とすると、94%の収率で対応する1,3-ジイン(1b)を得ることができた(Scheme 1)。すなわち、本反応は空气中の酸素を酸化剤として用いることも可能であり、実用性及び工業的適用の観点からも有用な手法であると考えられる。

以上、分子状酸素を酸化剤、極少量(0.01-0.03 mol %)の不均一系Pd/C及びCuIを触媒とした末端アルキンのホモカップリングによる対称1,3-

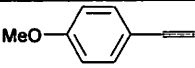
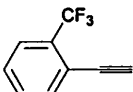
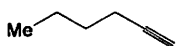
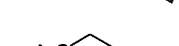
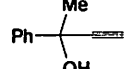
ジイン誘導体合成法の確立に成功した。本反応は、室温下、アミン及びホスフィンリガンドを全く添加しなくても、効率的に進行する。従って、反応系が中性であるため、従来法に比べ、種々の官能基の共存が可能であり、廃棄物も極めて少なく、今後、様々な分野での利用が期待される。

Table 1 Optimization of Catalyst Loading

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{DMSO (0.5 M), O}_2, \text{rt, 24 h}]{\text{Pd/C, Cul}} \text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}-\text{Ph}$			
Entry	Pd/C (mol %)	Cul (mol %)	Isolated yield (%)
1	5 ^a	5	69
2	0.05 ^b	5	85
3	0.01 ^b	5	87
4	0.01 ^b	3	89
5 ^c	0.01 ^b	3	98

^a 10% Pd/C was used. ^b 1% Pd/C was used. ^c 2.0 M of phenylacetylene was used.

Table 2 Pd/C-Cul-Catalyzed Homocoupling Reaction

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{DMSO (2.0 M), O}_2, \text{rt, 24 h}]{\text{1\% Pd/C (0.01-0.03 mol \%), Cul (3 mol \%)}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}-\text{R}$		
Entry	Substrate	Isolated yield (%)
1 ^a		98
2 ^a		96
3 ^a		80
4 ^b		92
5 ^b		87
6 ^b		96

^a 0.01 mol % of 1% Pd/C was used. ^b 0.03 mol % of 1% Pd/C was used.

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{DMSO (2.0 M), Air, rt, 24 h}]{\text{1\% Pd/C, Cul (3 mol \%)}} \text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}-\text{Ph}$		
1a	1% Pd/C (mol %)	Isolated yield (%)
	0.01	77
	0.05	94

Scheme 1 Under an Air Atmosphere

固・固・気相での Pd/C 触媒的接触還元法

岐阜薬科大学 薬品化学教室

○藤田有希・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

Pd/C-catalyzed Efficient Hydrogenation under Solid-Solid-Gas Phases

Yuki Fujita,* Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

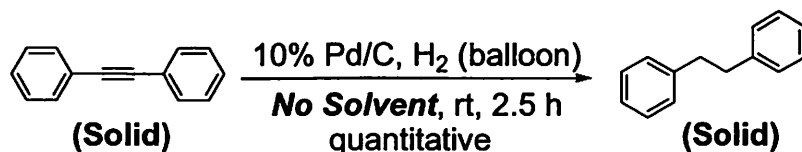
5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Development of solvent-free reactions has been of increasing importance from the environmental point of views, to reduce the amount of harmful organic waste. In the course of our investigation of Pd/C-catalyzed hydrogenation, we found that a catalytic and solvent-free hydrogenation efficiently proceeded only by blending the solid substrates and Pd/C under hydrogen atmosphere at room temperature. It is noteworthy that even solid products were effectively obtained under the solid(substrate)-solid(Pd/C)-gas(H₂) phase conditions.

不均一系 Pd/C 触媒は、接触還元をはじめ、鈴木—宮浦カップリングなど様々な反応に利用される遷移金属触媒であり、空气中で安定なため取り扱いやすく、反応後も濾過のみで回収・再利用が可能といった多くの利点を有している。また、均一系触媒と比較して安価であり、生成物への残留金属量が極めて少ないため、経済および環境両面において優れている。最近、Pd/C を触媒とした接触還元反応の検討過程で、溶媒を全く使用せずとも、室温・水素雰囲気下、固体試薬であるジフェニルアセチレンと触媒量の Pd/C を攪拌するのみで接触還元反応が効率的に進行し、固体の還元生成物である 1,2-ジフェニルエタンが定量的に得られる極めて興味深い固・固・気相系反応を見出した (Scheme 1)。

Scheme 1 Hydrogenation of Diphenylacetylene under the Solvent-free Conditions

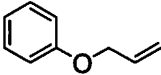
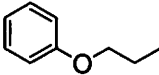
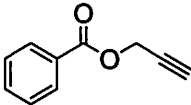
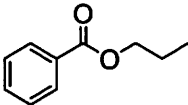
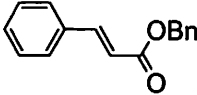
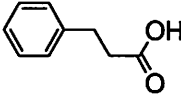
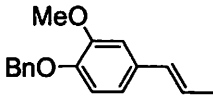
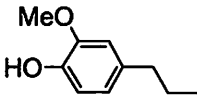


無溶媒反応では、環境負荷が高い有機溶媒を全く必要としないためグリーンケミストリーの概念に合致すると共に、低コストプロセスの確立に大きく貢献するものと考えられる。これまでに固体基質を用いた無溶媒反応は、戸田らにより報告されているが、固体の基質と固体の不均一系触媒そして気体の水素による触媒的接触還元が進行した事例は報告されておらず、学術的にも興味深い。今

回、溶媒を全く用いない、固・固・気相系での一般性ある Pd/C 触媒的接触還元法の確立を目指し、研究に着手した。

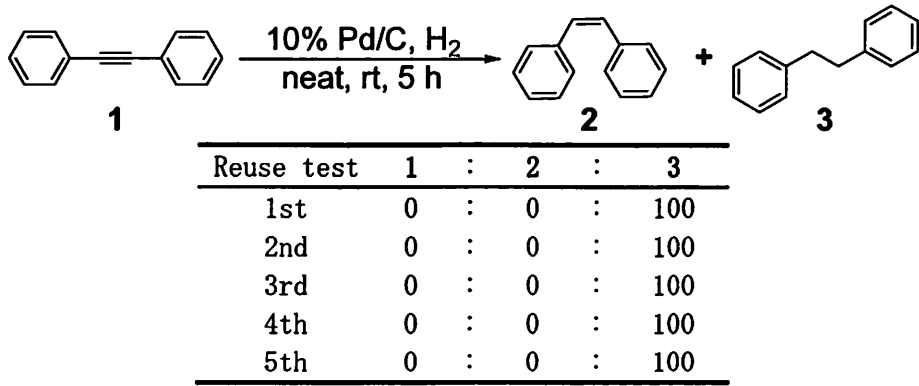
その結果本反応系は、アルケン、アルキン、*N*-C b z 基、さらにはベンジルエステル、ベンジルエーテル等、様々な還元性官能基の接触還元に応用可能であることが明らかとなった (Table 1)。

Table 1 Scope and Limitation

Entry	Substrate	Product	1	:	2	Yield (%)
1			0	:	100	83
2			0	:	100	96
3	Cbz-Gly-OH	Gly-OH	0	:	100	90
4			0	:	100	100
5			0	:	100	100

また、本反応における触媒の再利用を検討したところ、触媒活性の低下なしに 5 回の再利用が可能であった (Table 2)。

Table 2 Reuse of Pd/C



以上、還元性官能基を有する固体の基質と固体の不均一系触媒 Pd/C を混合し、室温・水素雰囲気下、反応するのみで接触還元反応が進行し、固体あるいは液体の還元体のみが定量的に得られること、すなわち固・固・気相系での接触還元反応が効率的に進行することを見出し、その一般性を確立した。本法は、「溶媒を使用しない」、「触媒の再利用が可能である」などの利点を有する環境負荷低減型手法である。工業的にはボールミルなどを反応容器とした合成に応用可能であり、溶解性の極めて低い基質の還元にも有用な手法となると期待される。

不均一系触媒を用いたアルカンの効率的 H-D 交換反応

岐阜薬科大学創薬化学大講座 薬品化学研究室

○藤原佑太・稲垣佑也・江寄啓祥・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

An Efficient H-D Exchange Reaction on Alkane using Heterogeneous Catalysts

Yuta Fujiwara,* Yuya Inagaki, Hiroyoshi Esaki, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan

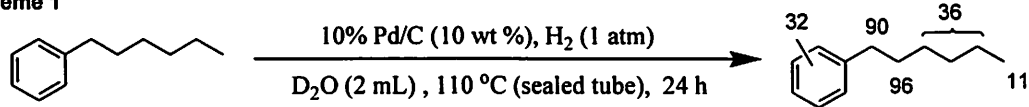
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Deuterated alkanes are expected to be new chemical markers for the identification of illegal diesel fuel. Although quite a few methods for the preparation of deuterated alkanes are reported, these reactions require drastic reaction conditions. It has, therefore, been difficult to employ deuterated alkanes as the chemical markers because of the cost problem. During the course of our study to develop the H-D exchange reaction using Pd/C-D₂O-H₂ system, we found that *non-activated* aliphatic alkanes such as *n*-dodecane also deuterated under the similar conditions, while the deuterium efficiency was not satisfied. Use of Rh/C as a catalyst drastically improved the efficiency to give the deuterated alkanes with excellent deuterium contents.

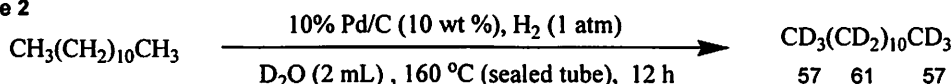
【研究背景】重水素標識化合物は、GC-MS あるいは LC-MS を用いた微量定量分析や、化学反応機構の解明、生体高分子の高次構造解析など様々な分野で利用されている。特に、重水素標識アルカンは近年社会問題となっている不正軽油のマーカースとしての適用が検討されている¹。しかし、官能基を持たない不活性アルカンの C-H 結合は安定であり、重水素を直接導入するには、高温・高圧 (250 °C, 5 MPa) 条件 (亜臨界条件)²、あるいは高価な D₂ ガス中で長時間 (約一ヶ月近く) 加熱攪拌³ が必要である。従って、アルカンの多重重水素標識体を内部標準物質として適用するには技術面に加えてコストが大きな障壁となっていた。

一方、我々は Pd/C-D₂O-H₂ の組み合わせによるアルキルベンゼン誘導体の重水素標識法 (Scheme 1)⁴ の研究過程において、効率は良くないが、ドデカンのような脂肪族アルカンにも重水素が導入されることを見出した (Scheme 2)。この知見に基づき、反応条件の最適化等による低コスト、かつ効率的なアルカンの H-D 交換反応を確立すべく検討を開始した。

Scheme 1



Scheme 2



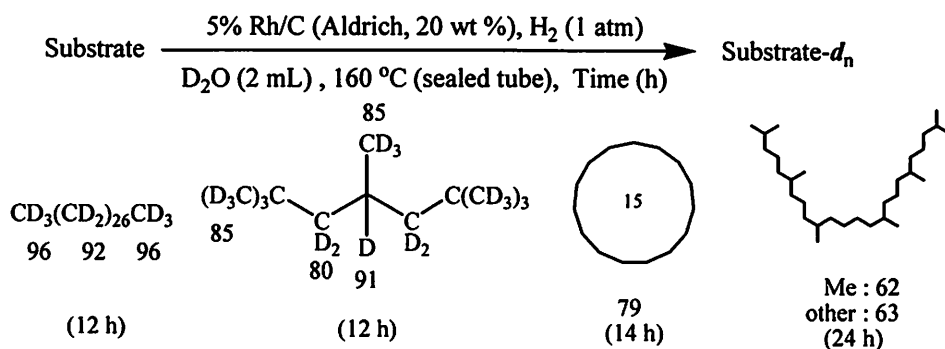
【実験・結果】重水中、水素雰囲気下 160 °C で、活性炭に担持された種々の不均一系白金族触媒を用いて、n-Dodecane の重水素化を検討した。その結果、Rh/C を触媒とすることで効率的に重水素が導入されることが明らかとなった。中でも Aldrich 社製の 5% Rh/C を用いた場合に 90% 以上の重水素化率で重水素が導入された (Table 1, Entry 6)。

Table 1

n-Dodecane			Catalyst, H ₂ (1 atm) D ₂ O, 160 °C (sealed tube), 12 h			n-Dodecane-d _n		
Entry	Catalyst	D content (%)	Entry	Catalyst	D content (%)			
1	10% Pd/C (N. E. Chemcat)	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 57 61 57	4	5% Pt/C (wako)	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 18 18 18			
2	10% Ru/C (N. E. Chemcat)	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 12 14 12	5	10% Rh/C (N. E. Chemcat)	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 80 81 80			
3	10% Ir/C (N. E. Chemcat)	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 45 34 45	6	5% Rh/C (Aldrich)	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 91 90 91			

得られた最適重水素化条件を多様な脂肪族アルカンに適用した (Figure 1)。その結果、直鎖状長鎖アルカンのみならず、立体的に嵩高い分枝鎖状アルカン及び環状アルカンにおいても重水素化効率に差が見られるものの、従来法と比較してはるかに効率よく重水素が導入された。

Figure 1



本反応は、従来法に比べて穏和な条件下（常圧、160 °C）で不活性 C-H 結合を効率的に C-D 結合へと変換でき、後処理も濾過による不均一系触媒の除去のみであり簡便である。また、得られるアルカンの重水素標識体が環境汚染対策に応用可能であるため、学術、経済面のみならず環境的社会貢献が可能である。

References

- (1) Suzuki, Y et al. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 532. (2) Matsubara, S et al. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 294.
 (3) Atkinson, J. G. et al. *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 1511. (4) Sajiki, H. et al. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1485.

硫化水素無臭等価体の開発

京都薬科大学 薬品製造学教室

○的場学・梶本哲也・野出學

Development of Odorless Hydrogen Sulfide Equivalent

Manabu Matoba,* Tetsuya Kajimoto, Manabu Node

Department of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University

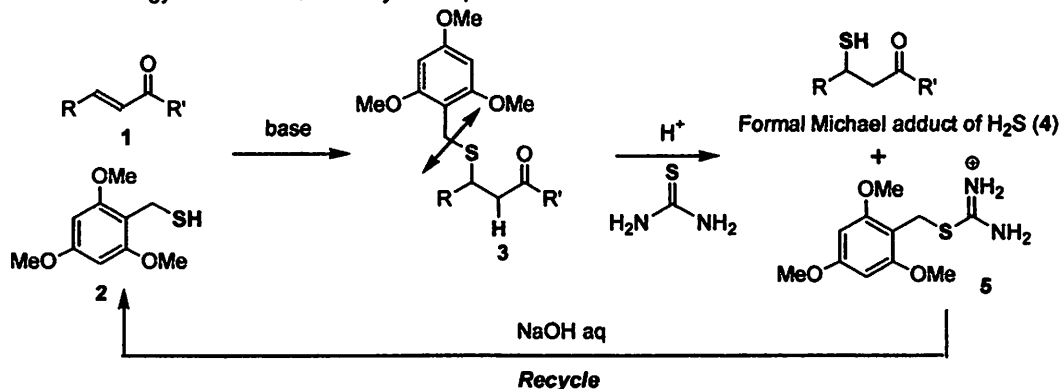
1 Shichono-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

node@mb.kyoto-phu.ac.jp

We developed a new method utilizing 2,4,6-trimethoxybenzyl mercaptan (**2**) as an odorless equivalent of hydrogen sulfide. Namely, Michael adduct **3** derived from α,β -unsaturated carbonyl compounds **1** and **2** was treated with trifluoroacetic acid and thiourea to afford thiol **4**, a formal Michael adduct of hydrogen sulfide to the α,β -unsaturated carbonyl compounds **1**. Moreover, 2,4,6-trimethoxybenzyl isothiuronium salt **5**, which is a side-product obtained on debenzylation, could be converted by alkali hydrolysis to **2** and its disulfide **6**. The disulfide was reduced to **2** with LiAlH_4 .

硫化水素は、二重結合への付加反応によってメルカプト基を与える有機合成上有用な試薬である。しかし、強い悪臭・毒性を有することや気体であることから、その取り扱いに注意が必要である。一方、ベンジルメルカプタンは良好な求核性を有しており、 α,β -不飽和カルボニル化合物への Michael 付加反応により付加体を高収率で与える。さらにこの付加体を Birch 還元によって処理すると、ベンジル基が除去されたチオールが得られる。このチオールは元の α,β -不飽和カルボニル化合物から見ると硫化水素の付加体であり、ベンジルメルカプタンは硫化水素の等価体であると言える。しかし、ベンジルメルカプタンは耐え難い悪臭を有する化合物であり、また Birch 還元では危険な液体アンモニアを用いるために、その操作には細心の注意を払わなければならない。

Scheme 1. Strategy of new odorless benzyl mercaptan **2**

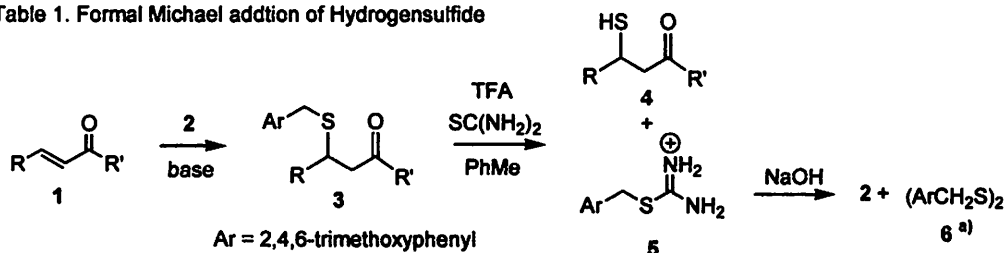


そこで、今回 2,4,6-trimethoxybenzyl mercaptan (**2**) を硫化水素無臭等価体として開発することを計

画した。この戦略を Scheme 1 に示す。 α,β -不飽和カルボニル化合物 **1** と **2** との Michael 付加体 **3** は、酸性条件下、チオ尿素と反応させると **1** の硫化水素付加体である **4** 及びチオ尿素由来のイソチオロニウム塩 **5** を生成する。さらに、**5** はアルカリ加水分解によって元のチオール **2** に変換することが出来、**2** は再利用可能であると予想された。

まず、種々の α,β -不飽和カルボニル化合物 **1** と **2** との Michael 付加反応と、付加体 **3** の脱ベンジル化反応、**1** のアルカリ加水分解による再生反応の結果を Table 1 に示す。イソチオロニウム塩 **5** のアルカリ加水分解による **2** への変換反応では、空気酸化によると推察されるチオール **2** のジスルフィド体 **6** の生成が観察された。そこで、**6** を LiAlH_4 によって **2** へと還元できることを確認した。

Table 1. Formal Michael addition of Hydrogensulfide

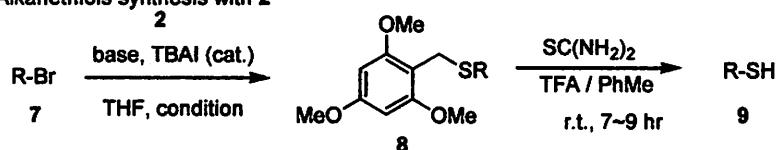


Entry	R	R'	base	Yield		
				3	4	2 + 6 (2 : 6)
1	Ph	OBn	TBAF	91	94	78 (3.3 : 1)
2	4-BrPh	OBn	TBAF	97	92	70 (2.2 : 1)
3	4-MeOPh	OBn	TBAF	100	94	77 (1.0 : 1.8)
4	Ph	Ph	NaOH	90	96	72 (1.0 : 1.2)

a) **6** was reduced to **2** with LiAlH_4 (87 %)

次に、アルキルブロミド類 **7** をアルカンチオール **9** に変換する反応に **2** を適用することを検討した (Table 2)。まず、アルキルブロミド **7** と **2** より対応するスルフィド **8** を合成し、次いで TFA を用いる脱ベンジル化反応によってチオール **9** に高収率にて変換することが出来た。

Table 2. Alkanethiols synthesis with **2**



Entry	R-Br	Condition			Yield (%) (2 steps)
		base	°C	Time (hr)	
1	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{-Br}$	K_2CO_3	60	12	93
2		TBAF NaHCO_3	r.t.	2	90
3	$\text{AcO}(\text{CH}_2)_{12}\text{-Br}$	TBAF NaHCO_3	60	3	91

ゼオライト膜を用いたプロセス強化研究

(独) 産総研 CCP・日大工*

○井上朋也・長瀬多加子・長谷川泰久・濱川聡・水上富士夫
根本雄太*・西出利一*

Process Intensification assisted by Zeolite Membrane

Tomoya Inoue*, Takako Nagase, Yasuhisa Hasegawa, Yoshimichi Kiyozumi, Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami, Yuta Nemoto^a, and Toshikazu Nishide^a

Research Center for Compact Chemical Process (CCP), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Sendai, Miyagi, 983-8551

^aGraduate School of Engineering, Nihon University, Kohriyama, Fukushima, 963-8642
inoue-tomoya@aist.go.jp

We successfully developed pervaporation (PV) aided dehydration reaction process that enabled ester condensation reactions stoichiometrically at nearly room temperature. The advantage of PV aided dehydration reaction became apparent in ester condensation reactions with alcohols, in which the ester yields exceeded by more than 20 % from equilibrium conversion without distillation. Also, compared with conventional reactive distillation process (Eastman Process), our reaction process does not alter volatility of the product because water is removed from the reaction system in any combination of substrates. We regard that the reaction process will show advantages for dehydration reaction dealing with lower alcohols (methanol, ethanol etc.), such as free acid treatment in biodiesel fuel (BDF) production processes or perfume synthesis.

パーベーパーレーション (pervaporation, PV) 法による膜分離法は、液相からの直接分離が可能な分離手段であることから、省エネルギーの観点から蒸留プロセス代替手法として精力的に研究が行われている。¹⁾とくに近年では可逆反応に対し特定の成分を選択的に除去する特徴を利用して、温和な条件で反応を促進させるプロセス強化への応用も検討されている。²⁾しかし、従来のポリマーベースの分離膜では分離性能や耐有機溶媒性に問題がある。ゼオライト膜の利用により、ポリマー分離膜では実現困難な高い分離性能を実現できることがアルコール脱水プロセスの実用化により証明されているものの、実用化されたゼオライト膜は耐有機溶媒性において未だ課題を残している。³⁾

最近、われわれは耐有機溶媒性を強化したゼオライト膜の開発に成功しており、これまでに酢酸の脱水による濃縮や、反応溶液からの選択的脱水を応用したプロセス強化が可能であることを示し

てきている。⁴⁾⁻⁶⁾たとえばメチルエステル化反応において平衡を上回る転化率を得るには、従来はエステルを反応蒸留により留去する方法であった(Eastman Process)。⁷⁾この方法は、エステルの蒸気圧が水やメタノールよりも高い場合にのみ有効である。ポリマーベースの分離膜によるパーバレーションでは、メタノールのような低級アルコールと水の分離能力が十分でなく、また実用化されたゼオライト膜では耐酸性が十分でないため、反応溶液中のカルボン酸による劣化が問題となっていた。われわれの開発した新規ゼオライト膜はメタノール・カルボン酸・エステル共存下から選択的に水を除去する能力を持ち、いわば、“汎用的な Eastman Process”を実現するものである。

⁵⁾(Figure 1)

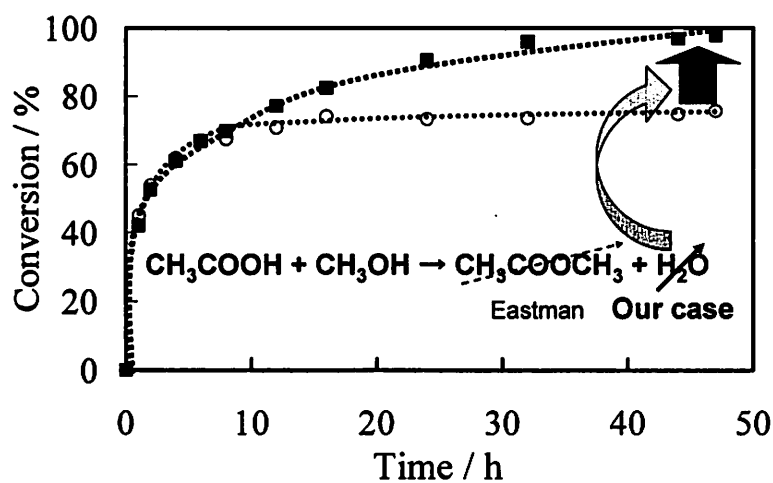


Figure 1. PV assisted ester condensation reaction between methanol and acetic acid at 313 K. PV was conducted using CHA membrane. Blank test (non-pervaporated batch) was also conducted (○), with the same condition except PV.

このようなゼオライト膜によるプロセス強化は、メチルエステルやエチルエステルといった香料原料の合成、さらにはバイオディーゼル製造関連のエステル化にとくに有効であると考えられる。

⁵⁾本発表ではエステル化反応への適用例、および膜=触媒複合リアクターによる効率的リアクターデザインについてあわせて紹介したい。

[References]

- 1) Xianshe Feng and Robert Y. M. Huang, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 36 (1997), 1048-1066.
- 2) Maria Teresa Sanz and Juergen Gmehling, *Chem. Eng. J.*, 123 (2006), 1-8.
- 3) Masakazu Kondo, et al., *J. Membr. Sci.*, 133 (1997), 133-141.
- 4) Tomoya Inoue, et al., *Chem. Lett.*, 35 (2006), 76-77.
- 5) Tomoya Inoue, et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 46 (2007), 3743-3750.
- 6) Takako Nagase, et al., *Chem. Lett.*, 36 (2007), 594-595.
- 7) H. Scott Fogler, *Elements of Chemical Reaction Engineering* 3rd ed. (Prentice Hall), 1999.

光学活性 β -ヒドロキシアミノ酸の工業的製造法

(株) エーピーアイコーポレーション 基盤研究所

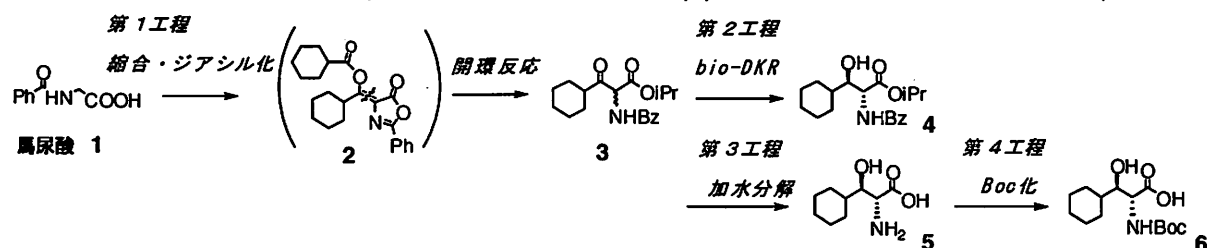
○佐々木智子・上原久俊・鈴木竜哉・桂田学・原磨理・平岡宏敏

Novel and Practical Process for Optically Active β -Hydroxyamino acid

Tomoko Sasaki*, Hisatoshi Uehara, Tatsuya Suzuki, Manabu Katsurada, Mari Hara, Hirotoshi Hiraoka,
Bio&Chemical Process Discovery Laboratory, API Corporation
1000 Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, 227-8502, Japan
5502895@cc.m-kagaku.co.jp

We have established a new synthetic method of β -Hydroxyamino acid by using our biotransformation technology as a key-step. At the first step, hyppuric acid was effectively converted to β -Ketoamino ester in one step. At the second step, by using biotransformation, β -Ketoamino ester was dramatically converted to β -Hydroxyamino ester, with two enantiomeric centers, in enantiomerically pure form (100%e.e., 100%d.e.). After functional group transformation, β -Hydroxyamino acid derivative was obtained in overall 50% yield.

エーピーアイコーポレーションでは、三菱化学グループの保有するバイオ技術により、様々な不斉反応を高選択的に実施している。この生体触媒反応をコアテクノロジーとして効率よく合成手法に取り込むことで実用的な合成法を開発、医薬中間体・原体の受託製造を行っている。その一例として、生物変換を利用した β -ヒドロキシアミノ酸 (6) の製造検討について紹介する (Scheme 1)。



Scheme 1. β -ヒドロキシアミノ酸 (6) 合成スキーム

光学活性な β -ヒドロキシアミノ酸は医薬中間体として有用な化合物であるが、我々が研究を着手した時点での (6) の既存の合成技術は、高価な不斉補助基やエポキシ化試薬を使用していた。我々は、容易にラセミ化する β -ケトエステル (3) に生体触媒反応を用いた還元反応を行うことで DKR により 2 つの不斉中心を構築して (4) とし、 β -ヒドロキシアミノ酸 (6) を合成しようと考えた。以下、 β -ケトエステル (3) の合成について焦点をあて、述べる。

○ 第1工程前段：縮合・ジアシル化反応の検討

生体触媒反応の基質としてβ-ケトエステル(3)が最適であることが分かり、(3)の合成法を検討した。馬尿酸(1)を出発原料として下記のルート(Scheme 2)を検討し²、合成法を確立するにいたったが、Friedel-Crafts アシル化反応での塩化スズ(IV)の使用は工業的に不利であるため、より効率的なルートの確立をめざしさらに検討を行った。



Scheme2. Friedel-Crafts アシル化ルート

その結果、新たに(2)を経由した合成手法を見出した^{3,4}。種々検討の結果、塩基としてγ-ピコリンを使用した場合に縮合反応及びジアシル化反応が速やかに進行した。γ-ピコリンの使用量を5モル比まで削減し、90%の収率で(2)を取得した。

○ 第1工程後段：開環反応の検討

(2)から(3)への変換を検討した。イソプロピルアルコールのみでは反応が遅く、低収率であったため、各種添加剤の検討を実施したところ、特に4-DMAPを使用した場合に反応が選択的に進行することが分かった。4-DMAPを0.2モル比、γ-ピコリンを1モル比使用した条件にて、86%の収率で(3)が生成した。

○ 第1工程：ワンポット化検討

上記の通り、(1)から(2)及び(2)から(3)の反応条件がおおよそ確定し、これらのワンポット化が可能だと考え、検討を実施した。第一工程の前段を実施後、系内にイソプロピルアルコールを5倍量及び4-DMAPを0.2モル比添加した場合に一貫収率80%で(3)が生成した。

○ 結語

当社のバイオ還元反応は他の様々なケトンに対しても適用性があり、立体選択性及び環境への配慮の点を含め、極めて有用な技術である。また今回は、安価な馬尿酸から容易にラセミ化する基質を合成し、生体触媒反応に適用させ、DKRにより2つの連続する不斉中心を100%e.e.かつ100%d.e.にて構築した。当社の強みは高立体選択的なバイオ反応を生かしたルート提案力であり、それらについても紹介したい。

(References) *1:JP2005-185819 *2:JP2005-185818 *3:JP2005-250203

*4: S. I. Zav'yalov et al., Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci., 1982, 31, 2223.

選択的 SSTR2 アゴニスト活性を有する新規テトラヒドロキノリン誘導体の 実用的製法の開発

武田薬品工業（株）製薬研究所,¹ 生産管理部², 化学研究所³
○澤井泰宏,¹ 山根太平,² 川口信治,¹ 山田雅俊,¹ 寺内淳,³ 山野光久¹

Development of Practical Preparation for Novel Tetrahydroquinoline Derivatives as Selective SSTR2 Agonists

Yasuhiro Sawai,*¹ Taihei Yamane,² Shinji Kawaguchi,¹ Masatoshi Yamada,¹ Jun Terauchi³ and Mitsuhsa Yamano¹

¹Chemical Development Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

²Production Control Department, Takeda Pharmaceutical Company Limited

³Medicinal Chemistry Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited

Sawai_Yasuhiro@takeda.co.jp

A robust process for the preparation of **A**, highly potent and selective SSTR2 agonist, in kilogram quantities has been developed. Tetrahydroquinoline derivative *rac*-**B** was synthesized from commercially available **1** in 5 steps, and resolved *via* the diastereomeric salt formation with inexpensive *N*-tosyl-*D*-leucine to provide (*S*)-**B** with high enantiomeric excess. (*S*)-**B** was converted to **C**, which was purified using the cation exchange resin column chromatography followed by the crystallization of $\text{C} \cdot 1/4\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$. The coupling reaction of $\text{C} \cdot 1/4\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ with **D** was optimized to provide 4kg of **A** as an amorphous solid with high quality in good yield.

新規テトラヒドロキノリン誘導体 **A** は、内分泌系の抑制ホルモンであるソマトスタチンの 2 型受容体（SSTR2）に極めて強力な親和性（ $\text{IC}_{50} : 0.3\text{nM}$ ）およびグルカゴン分泌抑制作用（ラット）を示す¹⁾。アモルファス化合物である **A** の初期合成法は、スケールアップに関して多くの課題があり大量製造困難であった。改良検討を実施した結果、特殊な操作や設備を必要とせず、高品質な **A** を大量に製造できる方法を開発するに至ったので報告する。

1. 光学分割による(*S*)-**B** の製法

大量入手可能な **1** から 5 工程で *rac*-**B** を得る製法を確立した。光学分割剤をスクリーニングして、安価な *N*-トシル-*D*-ロイシン(TDL)が *rac*-**B** の分割に有効なことを見出した。一連の反応は容易にスケールアップでき、高い光学純度を有する(*S*)-**B** を multi-kg スケールで製造できた。

中枢性アデノシン拮抗剤 FR274496 の工業的合成法

アステラス製薬（株） 合成技術研究所 技術開発研究室

○織井亮毅・菊地孝・橋本典夫・五島俊介

Process Development for a Large-Scale Synthesis of FR274496

Ryoki Orii,* Takashi Kikuchi, Norio Hashimoto, Shunsuke Goto

Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc..

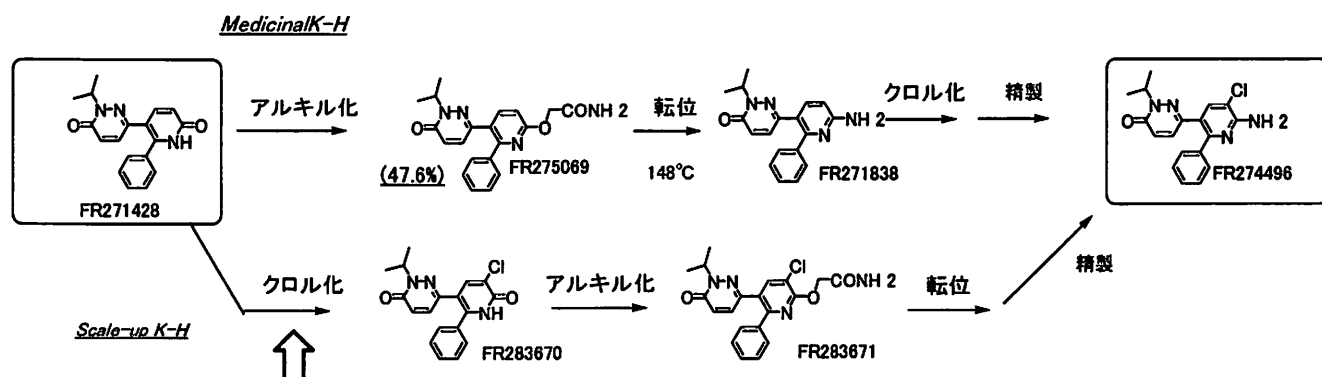
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan

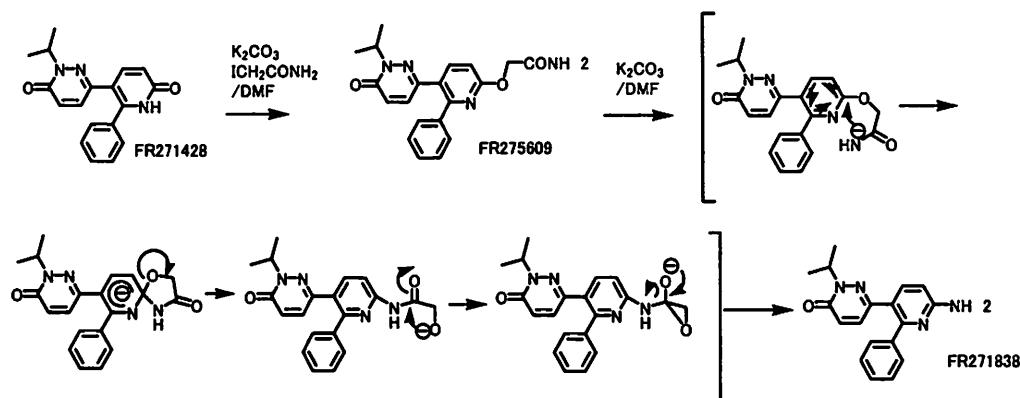
ryoki.ori@jp.astellas.com

We present process research of a new adenosine A1/A2a receptor antagonist FR274496 to prepare a drug substance for clinical trials. Original process needed high reaction temperature and chromatography purifications, and generated many waste from metal reagent. We developed a new process which is safe, rugged, and chromatography-free, and does not need any specialized equipment.

パーキンソン病治療薬として開発が期待されるアデノシン拮抗剤 FR274496 は Medicinal K-H では、ピリジン環にアミノ基を導入する転位反応において 140℃ という高温条件が必要でありスケールアップ上の設備的な問題となっていた。また収率的にも O-アルキル化～転位の 2 工程で 47.6% しか得られておらず低収率の原因も不明であった。さらに安全上問題の NaH 使用や、金属廃棄物が多く環境上問題のある MnO₂ による酸化反応、更に複数工程においてカラムクロマトグラフィー精製も必要としている。そこで設備的制約が無く、スケールアップに適した K-H 確立を目指してプロセス化学的な見地から検討を実施した。

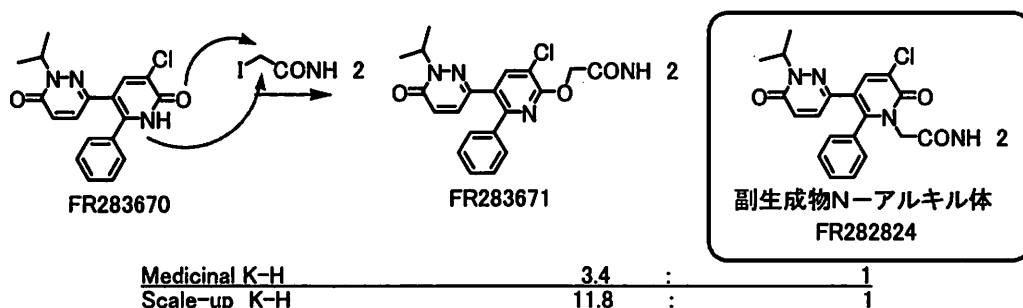
高温での転位反応については芳香族求核置換 S_NAr 反応のメカニズムを考察し検討を進めた。転位反応中間体の Meisenheimer 錯体が電子吸引基であるクロル基の I 効果により安定化が図られ、転位温度低温化が期待できると考えた。その考察に基づき転位反応前にクロル基を導入する合成ルートを検討した。





その結果転位温度低温化と転位速度向上が可能となり、Medicinal 条件における 140℃終夜反応から 100℃5 時間まで低温短時間化でき汎用設備により製造可能な K-H とすることができた。

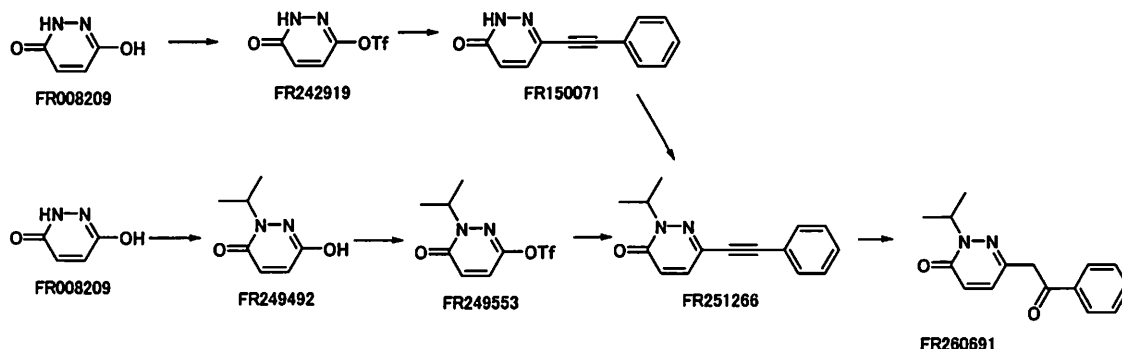
また転位反応の O-アルキル化については低収率の原因が副生成物 N-アルキル体 FR282824 の生成であることを確認し、種々最適化検討実施した結果、クロロアセトアミド-THF-炭酸カリウム条件にて O/N 比が 11.8/1 迄大幅に向上することを見出した。(従来 3.4/1)



また、NaH に関しては KO^tBu に MnO₂ についても CuCl₂ に代替でき、溶解度データに基づいた晶析条件を確立することで全工程においてシリカゲルカラム精製を省略するプロセスを確立した。

この新規プロセスを用いて臨床用原薬 14.3kg を製造した。

さらに重要中間体 FR260691 の合成方法についても種々検討を行ったので報告する。



ナノホスフィン錯体触媒を用いた触媒プロセスの効率化

独立行政法人産業技術総合研究所
○藤田 賢一・關目 理人・服部 初彦

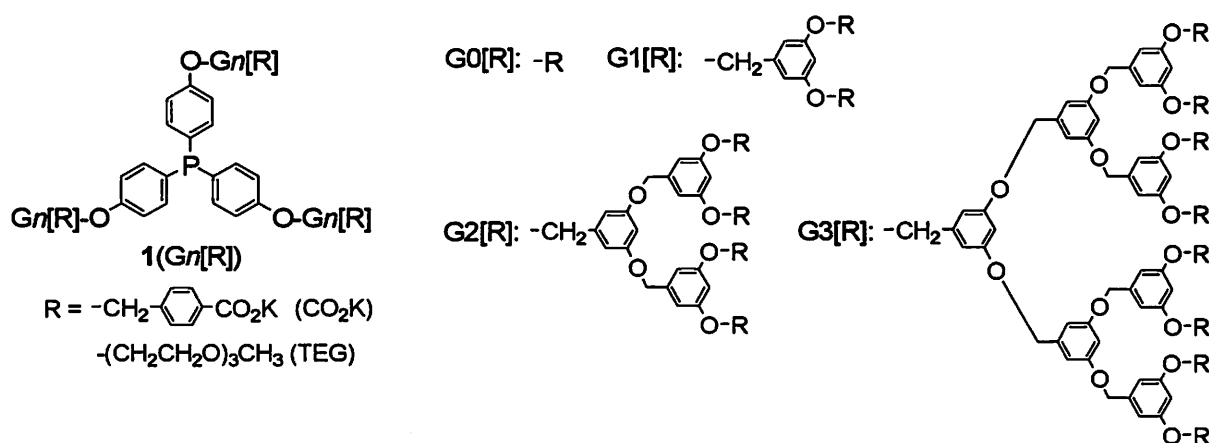
Efficient Catalytic Process by Employing Nano Phosphine-Metal Catalyst

Ken-ichi Fujita,* Masato Kujime, Hatsuhiko Hattori

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
AIST Tsukuba Central 5, 1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan
k.fujita@aist.go.jp

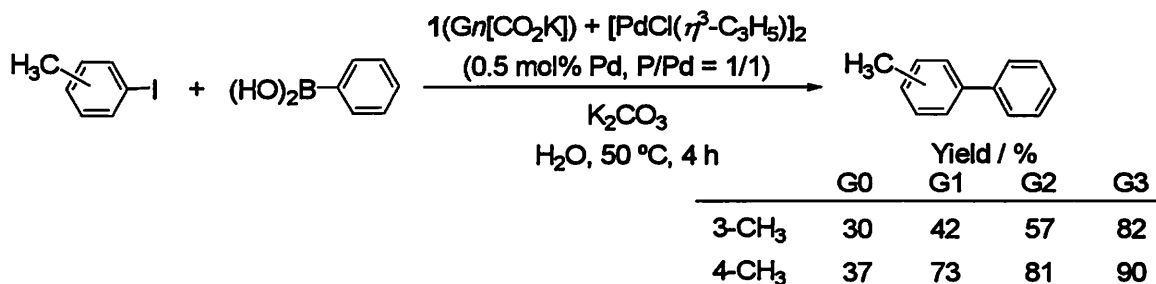
A series of amphiphilic dendritic ligands with a triarylphosphine core and poly(allylamine)-bound phosphine ligand were synthesized in fair yields. By employing the corresponding phosphine-metal complexes as catalysts, the aqueous media Suzuki-Miyaura cross-coupling and hydration of an alkyne were performed. These catalytic processes were applied to the recycling of the catalysts based on membrane separation.

近年化学プロセスにおける有機溶媒の削減を目的として、水中でも高活性な錯体触媒が開発されている。また最近錯体触媒のポリマー固定化に基づく新規反応場の有効性が報告され¹、この場合可溶性ナノポリマーでの固定化により触媒活性を維持でき、またナノサイズ故ナノ膜での分離により触媒のリサイクルや連続反応化も可能となる。そこで我々は触媒プロセスの環境調和性と効率化を図り、均一系錯体触媒のナノサイズへの拡張に基づく触媒反応における有効性を検証した。その結果デンドリマー等のナノポリマー固定型ホスフィン錯体触媒を用いることにより、水中での有機合成における収率の向上や膜分離に基づく錯体触媒のリサイクルを達成したので以下報告する。

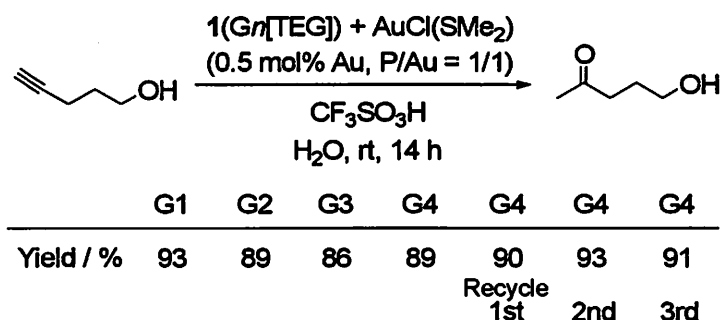


我々はまず水中有機合成用均一系錯体触媒の設計において、水中での有機合成において反応促進の鍵となるミセルに着目した。そこでポリ（ベンジルエーテル）型デンドロン $Gn[R]$ を有するデンドリマーの最外層に親水性のカルボキシレート基を有する両親媒性デンドリマー固定型ホスフィ

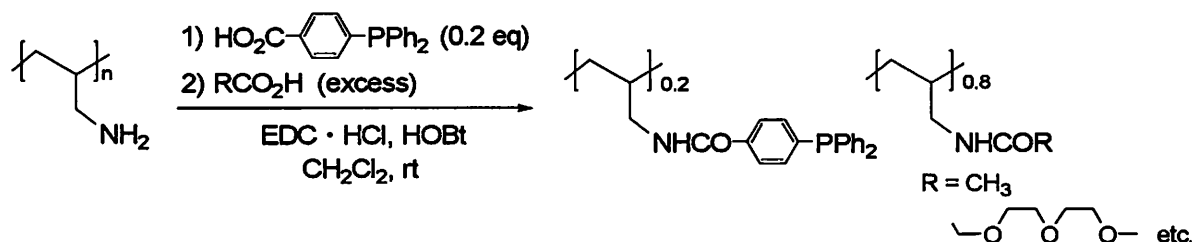
ン配位子 $1\text{Gn}[\text{CO}_2\text{K}]$ と $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ より新規単分子ミセル型ホスフィン-パラジウム錯体触媒を調製し、これを用い水中で鈴木-宮浦反応を行った。その結果 dendroimer の世代伸長に伴い収率が向上し (dendroimer 効果)、汎用される TPPTS 錯体を用いた場合 (4-CH₃: 76%) よりも良好な収率でカップリング体を得られ、水中プロセスにおける新規単分子ミセル型錯体触媒の有効性が明らかになった。



また最外層にトリエチレングリコール基を有する dendroimer 型ホスフィン配位子と $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ より調製した新規 dendroimer 固定型金 (I) 錯体触媒を用い、酸性条件下室温でアルキンの水和反応を行ったところ反応は円滑に進行し、特に第 4 世代の錯体触媒を用いた場合、ナノ膜濾過器により触媒を濾別回収でき、さらにこれを用い錯体触媒の効率的なリサイクルが達成された。



さらに新規ナノサイズホスフィン配位子として、ジクロロメタン中ポリ (アリルアミン) とカルボキシル基を有するトリアリールホスフィンとの反応により、可溶性ポリマー固定型ホスフィン配位子を新規合成した。これらを用いた遷移金属触媒反応についても併せて報告する。



本研究は平成 16 年度産業技術研究助成事業(NEDO)の助成により実施された。

Reference

1) Our previous reports: K. Fujita, T. Muraki, H. Hattori, T. Sakakura, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4831 (2006). T. Muraki, K. Fujita, D. Terakado, *Synlett*, **2006**, 2646.

動的速度論分割を利用した生体触媒による不斉還元反応の検討

高光学純度β-ヒドロキシアミノ酸製造への応用

(株) エーピーアイ コーポレーション 基盤研究所
○安田 (原) 磨理・平岡宏敏・佐々木智子・上原久俊

Biocatalytic asymmetric reduction via dynamic kinetic resolution

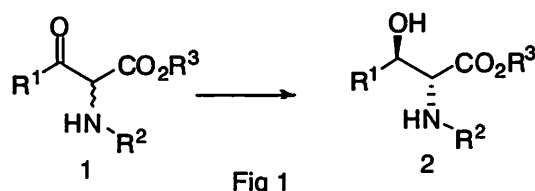
Its application to the production of highly diastereo- and enantiomerically pure beta-hydroxy amino acids

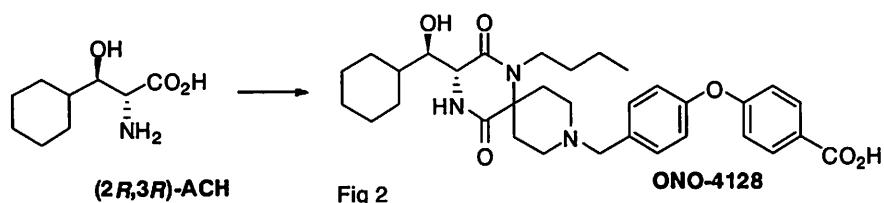
Mari Hara Yasuda,* Hirotoshi Hiraoka, Tomoko Sasaki, Hisatoshi Uehara
Bio&Chemical Process Discovery Laboratory, API Corporation.
1000, Kamoshida, Aoba, Yokohama 227-8502 Japan
e-mail : 2702885@cc.m-kagaku.co.jp

We have succeeded to develop a new asymmetric synthetic method of β-Hydroxy-α-amino acids by biocatalytic asymmetric reduction via dynamic kinetic resolution. At first, we tried various compounds for the enzymatic reaction and found best substrate. Then we developed the mutant enzyme which reaction velocity was improved 1000 times up. We also investigated substrate specificity of the enzyme. Our enzyme showed high enantio- and diastereoselectivity not only toward aliphatic and aromatic substituents but also toward small and bulky substituents. Thus, we can conclude that our process is the most versatile one to produce optically pure β-hydroxy-α-amino acids.

目的) 我々は医薬中間体の開発研究において、有機合成と微生物変換反応を組み合わせ、最も競争力のある製造プロセスの構築を目指している。特に微生物のもつカルボニル還元酵素を利用したケトン不斉還元反応による光学活性アルコールの製法は 1997 年から工業化実績があり、現在は組換え還元酵素のライブラリーも充実し、検討開始からパイロットに至るまで数ヶ月で完成する例もあるほど、技術が確立されてきている。

一方 Dynamic Kinetic Resolution (DKR) はラセミの原料から 100%の収率で目的の光学活性体を得られる有用な手法であり多くの報告がなされている。¹⁻³⁾ 特にα-置換-β-ケトエステルを反応基質とした不斉還元では隣接する二つの不斉中心を一つの反応で決定することが出来る優れた手法である。今回我々はこれを光学活性β-ヒドロキシアミノ酸製造に応用し、ほぼ完璧なジアステレオ及びエナンチオ選択性で目的物が得られるプロセスを構築したので報告する。





方法および結果) ラセミ体の反応基質 1 を立体選択的に還元し光学活性な β -ヒドロキシアミノ酸 2 を生成する還元酵素を探索した (Fig1)。抗 HIV 治療薬 ONO-4128 (Fig2) の重要中間体である (2R, 3R)-2-Amino-3-hydroxy-3-cyclohexylpropanoic acid (以下 (2R, 3R)-ACH と略) をターゲットとし、検討を開始した。アミノ基の保護基およびエステルアルキル基を酵素反応にとって最良のものにするために合成研究者と共に試行錯誤しながら検討した。すなわち、候補の基質が合成されると直ちに我々の保有する不斉還元酵素ライブラリーで還元反応を検討し、反応性の有無、および立体選択性を分析した。検討の結果、N 保護基としてベンゾイル基、エステルのアルキル基はイソプロピル基が今回の反応にとって最良の基質であった。

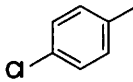
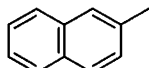
この基質で改めて微生物をスクリーニングし、様々な微生物に還元活性があることを見出した。また、活性のあった還元酵素をさらに反応速度を高めるために酵素の Directed Evolution を行った。

Error prone PCR 法により遺伝子にランダム変異を入れ酵素活性の向上した変異体を選ぶという作業を繰り返し、結果として活性が 1000 倍以上向上した変異体を得ることが出来た。この変異体遺伝子を組換えた大腸菌を用いて (2R, 3R)-ACH の工業化検討を行った。

また R¹ が各種アルキル基やアリール基の基質を合成し、我々の酵素の基質特異性について検討した (Table1)。メチル基の様な小さなものから t-ブチル基といった嵩高い基質まで、またフェニル基やナフチル基といった芳香族のものもすべて酵素の基質となりいずれに於いても高いジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を示した。

以上より我々のプロセスは応用範囲が広く、極めて高い光学純度で β -ヒドロキシアミノ酸を得ることが出来る製造ルートである事が示された。



Table 1			
R ¹	Yield %	de %	ee %
Me	100	100	98.3
Et	100	100	99.8
iPr	100	100	100
nPr	100	100	99.6
tBu	41	100	100
decyl	81	100	100
	100	100	100
	100	100	100
	100	100	99.7
	100	100	100

¹⁾ K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882,

²⁾ R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134,

³⁾ N. Washio, S. Hirao, A. Katsuura (Nippon Gohsei Co. Ltd.), JP06206569, 2006

糖尿病性末梢神経障害改善薬エパルレスタットの製造プロセス開発

株式会社 DNP ファインケミカル 開発営業部
○小野澤隆・高橋康弘・鈴木良信・池田伸・大山哲也

Development of Process for Manufacturing Epalrestat

Takashi Onozawa,* Yasuhiro Takahashi, Yoshinobu Suzuki, Shin Ikeda, Tetsuya Ooyama
R&D and Sales Department, DNP Fine Chemicals Co., Ltd.
26 Aza-Kasaya, Ebisawa, Odaka-ku, Minamisouma-shi, Fukushima, 979-2143, Japan

Abstract: We developed the efficient process for manufacturing of epalrestat, which was synthesized by condensation of 3-carboxymethyl rhodanine and α -methyl cinnamaldehyde with triethylamine, then depositing crystals as triethylamine salt in satisfactory yield. The salt was treated with aqueous HCl afforded highly pure epalrestat. We also studied about photolysis of epalrestat in solid phase.

アルドース還元酵素阻害作用を有するエパルレスタット 1 は、糖尿病性の抹消神経障害に伴う自覚症状を改善する薬剤として使用されている。その製造法として、塩基存在下 α -メチル桂皮アルデヒド 2 と N-カルボキシメチルロダニン 3 をアルドール縮合させるプロセスがこれまでに報告されており、^{1,2)} 塩基に酢酸ナトリウムが、溶媒に酢酸が主に用いられている。この方法をトレースしたところ、副生成物として構造異性体 4 が多く生成するため収率が数十%低下することが確認された。したがって、粗結晶取得の段階で 4 の割合を低減させれば、収率向上とその後の精製回数の低減が図れると考え、反応に用いる溶媒と塩基の種類について検討を行った。

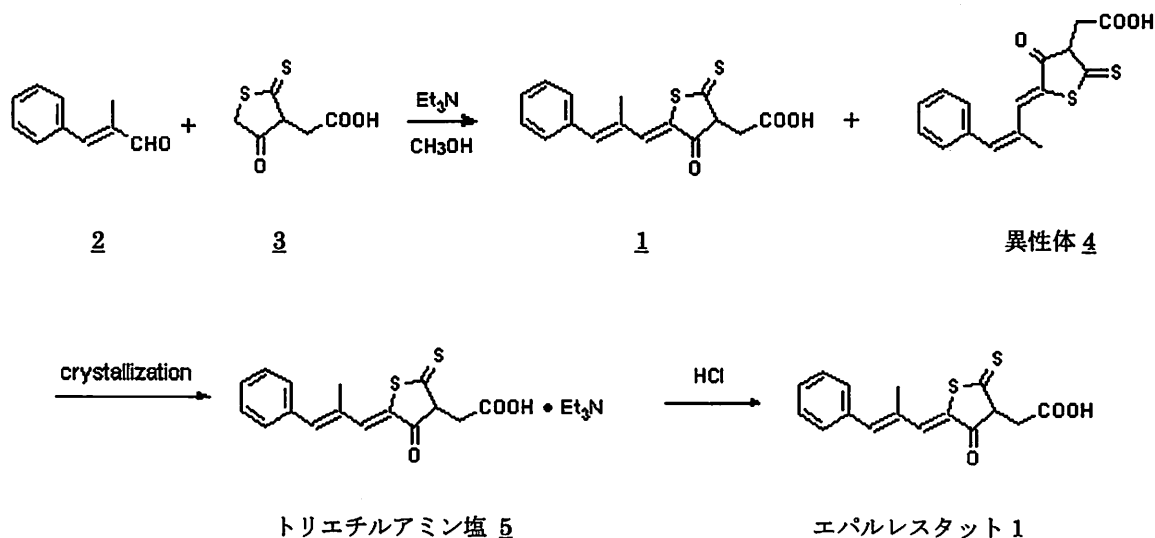


図 1. エパルレスタットの製造工程

塩基にトリエチルアミンを溶媒にメタノールを用い60℃にて反応させたところ6時間で3が消失し1が生成したが、塩基に酢酸ナトリウムを用いた場合と同様に4の生成が確認された(図1)。反応終了後水を加えると1のトリエチルアミン塩5が析出するが、晶析前に存在した4の大半がトリエチルアミン塩として結晶化する際1の比率が増加すること(表1)を見出した。³⁾生成した(Z,Z)-異性体を再結晶にて除去していたこれまでの製法に対し4を活用できるため、高収率でエパルレスタットを得ることができた。⁴⁾

表 1. 塩基種類と反応成績

塩基種類	塩基等量	反応温度	反応時間	4:1(HPLC 面積比)		収率
				反応液	結晶	
酢酸ナトリウム	1.1	114℃	6 時間	20:80	16:84	55%*
トリエチルアミン	1.0	60℃	6 時間	11:89	0.1:99.9	74%

*:モル吸光係数⁵⁾を適用して求めたモル比から1の収率を算出した

さらに、トリエチルアミン塩として結晶を取り出す過程で、塩酸を加えフリー化して結晶を取り出す方法と比べて類縁物質をより高い効率で取り除くことができ、精製方法としても有効であることがわかった(表2)。

表 2. エパルレスタット結晶中の不純物含量

晶析方法	1に対する HPLC 面積比			
	不純物 a	不純物 b	不純物 c	4
塩酸添加し1として晶析	0.58	3.34	0.09	0.32
トリエチルアミン塩5として晶析	-	0.14	-	0.05

エパルレスタットは、溶液への光照射により異性化が促進されることが報告されている。⁵⁾また、製造プロセス開発途上で、エパルレスタット結晶への光照射によりエパルレスタットが容易に分解して不純物が生成することが確認された。以上の情報から、不純物を除去する機能がない精製工程以降において、光照射の管理はエパルレスタットの品質管理上最も重要であると考え、詳細な検討を行った。その結果から、結晶を取り扱う環境を整えることにより不純物生成のリスクを低減させる手法を開発した。検討結果および考察については、当日報告する。

Reference

1) 田村忠男、川村雅範、阿島彰男、毛利哲也、林正樹、寺島宏、平田文雄、森村武士、特公昭 63-24974.
2) Luo X N, Wang X C, Chin. J. Pharm., 1996, 27(1), 5.
3) 池田伸、小野澤隆、鈴木良信、特開 2006-104064.
4) 小野澤隆、大山哲也、鈴木良信、特開 2007-099680.
5) T. Ishida, Y. In, Y. Ueno, C. Tanaka, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 959.

不斉転換晶析による 2-ピリジル-L-アラニンの工業的製造法

アステラス製薬（株）合成技術研究所技術開発研究室

○菊地孝・岡本工・橋本典夫・五島俊介

Large-scale synthesis of 2-pyridyl-L-alanine by crystallization-induced asymmetric transformation

Takashi Kikuchi,* Takumi Okamoto, Norio Hashimoto, Shunsuke Goto

Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

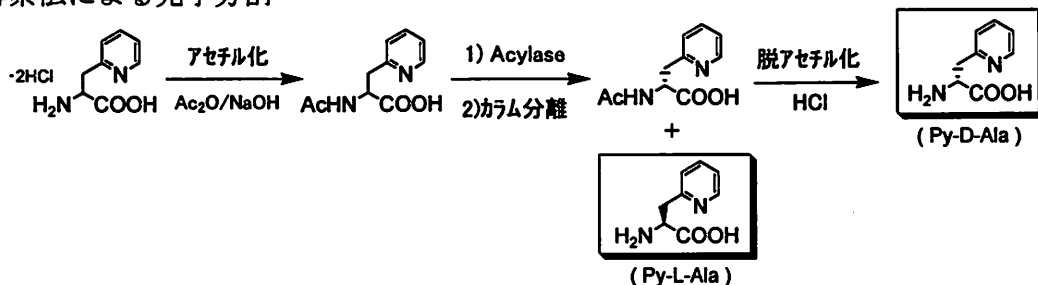
160-2, akahama, Takahagi, Ibaraki, 318-0001, Japan

takashi.kikuchi@jp.astellas.com

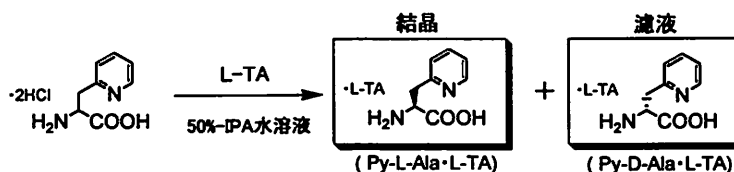
We have developed a practical synthesis of 2-pyridyl-L-alanine by crystallization-induced asymmetric transformation, not traditional optical resolution. An asymmetric transformation of racemic pyridyl-alanine into one of its optical active forms was carried out by a combination of preferential crystallization of a desired enantiomer and the simultaneous racemization of the antipode in the presence of racemizing agent salicylaldehyde.

キラルピリジルアラニンは iNOS 阻害剤を始めとする医薬品開発候補化合物の重要な合成原料である。従来法ではラセミ体から、①酵素法による光学分割、②ジアステレオマー塩法による光学分割、の 2 法にてキラルピリジルアラニンを得る手法を確立していた。しかしながら、これらの手法は収率が低く（最大 50%）、単離操作が煩雑であり、安定供給が困難であること及び製造コストが高いなどの問題があった。

①酵素法による光学分割

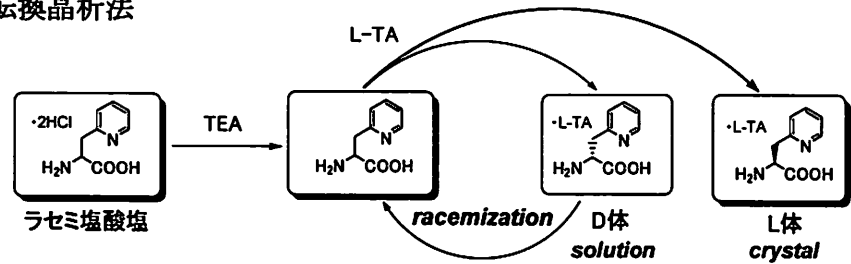


②ジアステレオマー塩法による光学分割



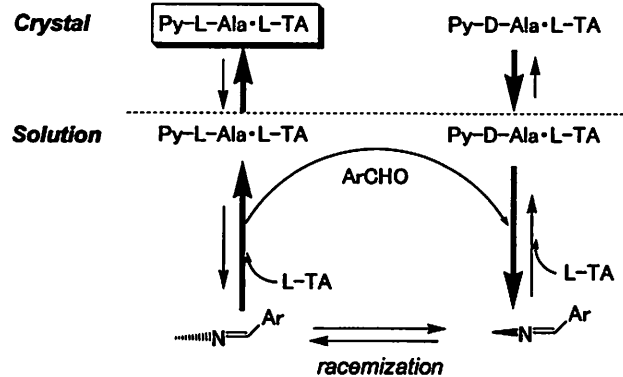
我々は、これらの問題点を克服した不斉転換晶析法による 2-ピリジル-L-アラニン合成法を見出したので報告する。すなわち、晶析による光学分割と溶液中に残存する一方の光学活性体のラセミ化反応を同じ反応系内で同時に行うことにより、所望の光学活性体に不斉転換し晶出させる手法である。

不斉転換晶析法

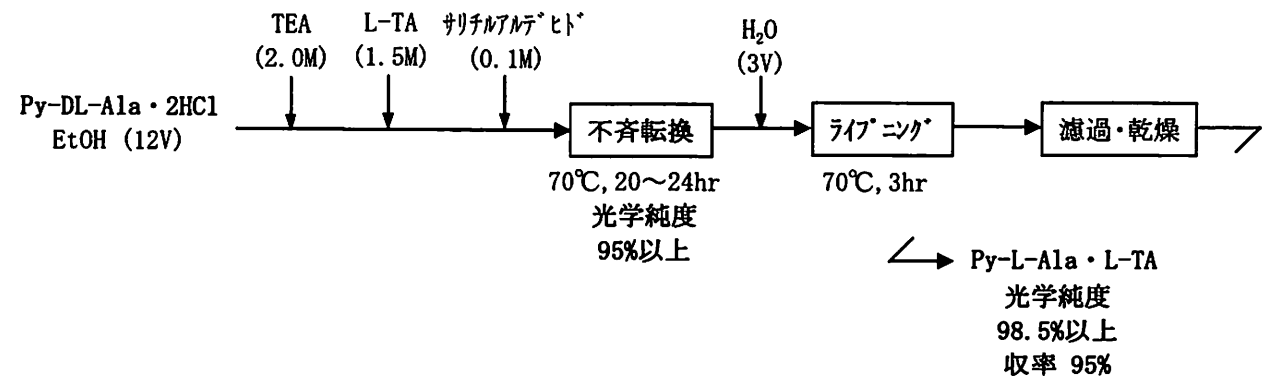


不斉転換晶析法では、系内で結晶化とラセミ化が順次繰り返されることから、その反応速度は晶析速度またはラセミ化速度に支配される。ラセミ化条件としてはサリチルアルデヒドを共存させ、Schiff 塩基を形成することにより、温和な条件でのラセミ化を可能にした。

不斉転換による分割メカニズム



また、不斉転換晶析に影響を及ぼす因子と考えられるアルデヒド・酒石酸の添加量、攪拌速度、転換温度の影響に関しても詳細に精査し、約 95%まで光学純度を向上させた。さらに両ジアステレオマー塩の溶解度データに基づき、不斉転換後、連続的に水添加によるライプニング操作を導入することで粗結晶の単離・精製工程を回避し、目標の 98.5%以上の光学純度を有する結晶を効率的に 1 段階で得ることができた。以上、不斉転換晶析法の開発により、2-ピリジル-L-アラニンのより簡便かつ高収率で大幅に安価な工業的製造法を開発した。



直鎖状対称ジエステルのモノ加水分解反応

Department of Chemistry and Biochemistry

Texas Tech University

○庭山聡美、Hanjoung Cho

Selective Monohydrolysis of Linear Symmetric Diesters

Satomi Niwayama,* Hanjoung Cho

Department of Chemistry and Biochemistry,

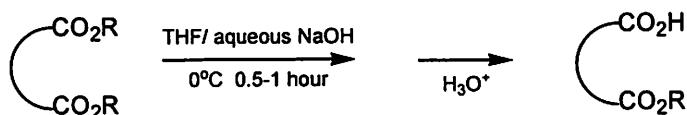
Texas Tech University, Lubbock, TX 79409-1061, U. S. A.

E-mail: satomi.niwayama@ttu.edu

Half-esters are very versatile building blocks in organic synthesis. They have been primarily obtained by enzyme reactions of symmetric diesters, which do not provide any basis for prediction of reactivity. Classical saponification of symmetric diesters usually does not produce the desired half-esters in high yields. Earlier we reported highly efficient and practical non-enzymatic reaction for selective monohydrolysis of symmetric diesters. With the use of this reaction, many types of half-esters were obtained in moderate to near-quantitative yields. The reaction mixtures were quite clean; therefore, isolation and purification was quite straightforward. This procedure was especially effective for symmetric cyclic 1,2-diester, but recently we have modified the procedure for some linear diesters to maximize their yields. The modified procedure also represents a practical approach for monohydrolysis of symmetric diesters.

ハーフエステルは有機合成化学にはきわめて重要なシントーンである。その合成にあたり最も一般的な方法の一つは対称ジエステルの片方のエステル基のみを選択的に加水分解することであるが、そのためには従来は酵素に頼る以外に系統だった研究報告例はなかった。酵素加水分解法はそのメカニズムがまだ解明されていないため、結果の予測が困難であり、酵素と基質をランダムにスクリーンする以外に方法がない。従来の古典的な鹼化反応では、ハーフエステルとジカルボン酸、原料ジエステルの複雑な混合物が得られるにすぎない事が多く、高収率でハーフエステルが得られる例は限られていた。¹ しかし我々は THF-水系による二相反応を用いることによって、様々な対称ジエステルが高収率で選択的にモノ加水分解することを以前報告した。²

Scheme 1



この反応は従来の鹼化反応に比べ、反応溶媒を水溶性の高いプロトン性のアルコールから水溶性のやや劣る非プロトン性のテトラヒドロフラン (THF) に変えて、二相で0℃ という低温で行うという非常に簡単なものであるが、種々の対称ジエステルにおいて、高収率で対応するハーフエステルを得ることに成功している。反応溶液も古典的な鹼化反応と異なりクリーンであり、複雑な混合物は生じないため、ハーフエステルの単離精製はきわめて簡単である。このモノ加水分解反応は極めて実用的でプロセス化学を含めて有機合成化学上の有用性が期待される。

この反応では以前発表したデータによれば、特に環状1、2-ジエステルなどの場合に選択性が非常に良く、対応するハーフエステルが定量的に得られてくるのであるが、直鎖状の対称ジエステルのモノ加水分解ではやや収率が低下するという問題が残った。そこで我々は最近直鎖状の対称ジエステルのモノ加水分解反応において、より高い収率を得るためにその反応条件を若干変え、例えばマロン酸のジエステルやアジピン酸のジエステルなどのモノ加水分解反応において収率を向上する事に成功しつつあるので、本発表ではこの反応の詳細について報告する。

<参考文献>

1. 例えば以下の例が報告されている。
 - (a) Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5897-5905.
 - (b) Vecchi, A.; Melone, G. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 109-110.
 - (c) Strube, R. E. *Org. Synth.* **1963**, Col. Vol. IV, 417-419.
 - (d) Hutchinson, C. R.; Nakane, M.; Gollman, H.; Knutson, P. L. *Org. Synth.* **1990**, Col. Vol. VII, 323-326.
 - (e) Robertson, A.; Sandrook, W. F., *J. Chem. Soc.* **1933**, 1617-1618.
2.
 - (a) Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5834-5836.
 - (b) *Chemical and Engineering News*, January 22nd issue, 2001, 92-94.
 - (c) Niwayama, S.; Hiraga, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8567-8570.
 - (d) Niwayama, S.; Rimkus, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 498-500.

Removal of Trace Metal Contaminants from Reaction Mixtures – An Example of Process Intensification

***David A. Pears, Michael R. Pitts**

Reaxa Ltd.

Hexagon Tower, Blackley, Manchester, M9 8ZS, U.K.

david.pears@reaxa.com

With increasingly complex molecular architecture required for selectivity of pharmaceutical ingredients, ever more elaborate reactions are employed in their manufacture. Homogeneous precious-metal catalyzed processes contribute a large proportion of these. Such methods are tolerant of a wide range of functional groups, and demonstrate excellent chemo- and stereo-selectivity.

However, with strict guidelines limiting precious metal levels in pharmaceuticals, there is a growing need for practical methods for removal of residual metals from reaction products and waste streams.

Herein, we demonstrate the versatility and numerous practical benefits of a range of functionalised resins for selective removal of metal contaminants (QuadraPure™) in continuous flow using pre-packed cartridges compatible with existing process equipment.

遊離のカルボン酸をアシルドナーとして用いる不斉エステル化反応

(東理大・理) ○中田健也・牛山久也・杉本益弘・恩田雄介・小野圭輔・山下浩平・椎名 勇*

Asymmetric Esterification of Free Carboxylic Acids with Alcohols Using Benzoic Anhydrides

Kenya Nakata, Hisaya Ushiyama, Masuhiro Sugimoto, Yusuke Onda, Keisuke Ono, Kouhei Yamashita,
Isamu Shiina*

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science,
Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
shiina@rs.kagu.tus.ac.jp

A novel asymmetric esterification has been developed. A variety of optically active carboxylic esters are produced by the kinetic resolution of racemic secondary alcohols using free carboxylic acids as acyl components with benzoic anhydride catalyzed by tetramisole derivatives. 4-Methoxybenzoic anhydride (PMBA) is the best reagent to give the corresponding esters with high ee when the reaction is catalyzed by (+)-benzotetramisole (BTM); whereas, the resulting optically active alcohols are obtained with high selectivities when benzoic anhydride (Bz₂O) is used as a coupling reagent.

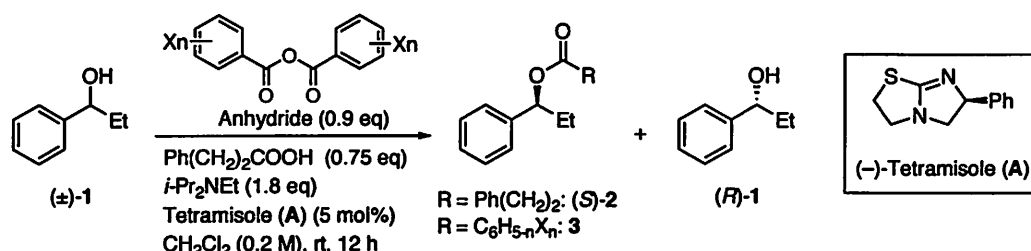
【緒言】 これまでに多くのエステル化の手法が開発されているが、最も簡便かつ直接的なエステル合成法は当量のカルボン酸とアルコールからなる脱水縮合であると考えられる。この方法は遊離のカルボン酸をアシルドナーとして用いるため、得られるエステルの多様性に関して極めて優れている。また、不斉アシル化による第2級アルコールの速度論的光学分割は合成的価値の高い光学活性化合物を容易に入手するための有用な手段であり、すでにいくつかの効率的な不斉アシル化の例が報告されている。しかしながら、それらの方法ではアシル化剤として用いる酸無水物や酸塩化物の構造が限定されているため、いずれも反応開発の域を超えず現実的な化合物合成への応用は成されていない。

我々の研究室では置換安息香酸無水物を脱水縮合剤として用いる遊離のカルボン酸とアルコールの効率的なエステル化に関する研究・開発を行っているが^[1]、ごく最近、Birman らの見出した触媒^[2]、すなわち市販のテトラミソール (A)が上記反応を促進し目的のエステルが良好な収率で得られることを明らかとした^[3]。今回、置換安息香酸無水物法にテトラミソール誘導体 (A ならびに B) を触媒として適用し、これを不斉エステル反応へ発展させたので詳細を報告する。

【結果及び考察】 まず、テトラミソール (A)の存在下、3-フェニルプロピオン酸をアシルドナーとしたラセミ第2級アルコール (±)-1 の速度論的光学分割をモデル反応に用いて酸無水物上の置換基の効果について検討した (Table 1)。その結果、いずれも高い化学選択性で目的のエステルを与えた (2:3 = >90:<10)。DMAP を触媒として用いた際に最も良い結果を与えた縮合剤である 2-メチル 6-ニトロ安息香酸無水物 (MNBA)をこの反応に適用したところ、興味深いことに目的の反応はほと

んど進行しなかった (Entry 1)。種々の条件を調査したところ、安息香酸無水物 (Bz₂O) または 4-メトキシ安息香酸無水物 (PMBA) を用いたときに良好な *s* 値 (*k*_{fast}/*k*_{slow}) を与えることが分かった (Entries 2 and 5)。

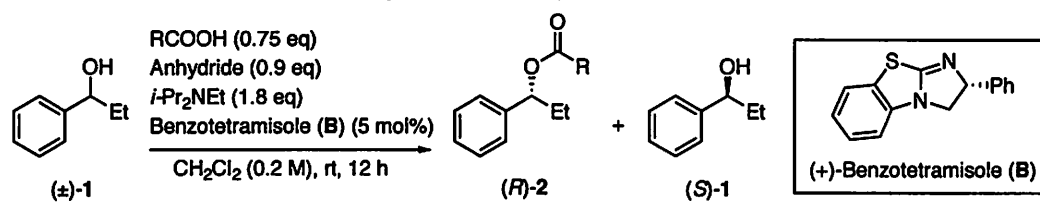
Table 1. Kinetic Resolution of (±)-1 Using Various Benzoic Anhydride Derivatives



Entry	X _n	Yield of 2 [%]	2 / 3	Yield of 1 [%]	ee (2 / 1) [%]	<i>s</i>
1	2-Me-6-NO ₂ [MNBA]	4	nd	nd	nd / nd	nd
2	H [Bz ₂ O]	14	94 / 6	68	90 / 17	22
3	4-Me	38	98 / 2	42	77 / 66	15
4	2-Me	5	96 / 4	66	67 / 17	6
5	4-MeO [PMBA]	29	98 / 2	63	88 / 36	22
6	3,5-(MeO) ₂	35	97 / 3	51	81 / 63	18
7	4-Cl	60	97 / 3	25	16 / 31	2
8	2,6-Cl ₂	12	93 / 7	73	42 / 4	2

さらに、ベンゾテトラミソール (B) の存在下、最適化した条件のもとで様々なカルボン酸をアシルドナーとして適用したところ、いずれにおいてもラセミアルコールが効率的に分割された。

Table 2. Kinetic Resolution of (±)-1 Using Benzoic Anhydride Esterification



Entry	R	Anhydride	Yield (2 / 1) [%]	ee (2 / 1) [%]	<i>s</i>
1	Ph(CH ₂) ₂	Bz ₂ O	48 / 47	89 / 85	46
2	Et	Bz ₂ O	47 / 30	86 / 87	38
3	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂	Bz ₂ O	49 / 40	82 / 90	31
4	Ph(CH ₂) ₂	PMBA	41 / 46	90 / 75	43
5	Et	PMBA	40 / 40	89 / 76	39
6	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂	PMBA	43 / 38	83 / 71	23

今回、遊離のカルボン酸をアシルドナーとして用いるラセミ第2級アルコールの有効な速度論的光学分割法を開発した。本手法はアシル化剤をカルボン酸から系内で直接形成させる反応であるため、基質一般性に優れた実用的な不斉エステル化に成り得るものと考えられる。

[参考文献]

- 1) For reviews: (a) Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239. (b) Shiina, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587.
- 2) (a) Birman, V. B.; Li, X. *Org. Lett.* **2006**, *7*, 1351. (b) Birman, V. B.; Guo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859.
- 3) 椎名勇・中田健也 特願 2007-128540.

光学活性 *cis*-2,5-二置換-1,3-ジオキソラノン (Seebach と Fráter の
キラルテンプレート) のカラム精製を用いない堅牢な実用的合成法

(関学大理工)

○小國祐美子・永瀬良平・御前智則・田辺 陽

**Practical and robust method for the preparation of Seebach and Fráter's chiral template,
cis-2,5-disubstituted -1,3-dioxolan-4-ones**

Yumiko Oguni,* Ryohei Nagase, Tomonori Misaki, Yoo Tanabe

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

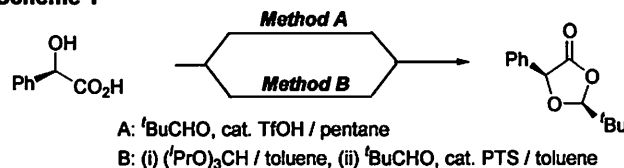
A practical and highly stereoselective method for the preparation of *cis*-2-substituted 5-methyl (*or* phenyl)-1,3-dioxolan-4-ones (Seebach and Fráter's chiral template) and of new modified analogues has been developed. The present robust method utilized reactive 2-methoxy-1,3-dioxolane intermediate and the reaction proceeded more smoothly under milder reaction conditions than in previously reported methods. Desired products were easily purified by distillation or recrystallization, i.e. column chromatographic purification, was not necessary. This protocol was successfully applied to the preparation of chiral α -alkylmandelic acids and 1,4-dioxane-2,5-diones. We now investigate the asymmetric version of Ti-crossed-Claisen condensation utilizing 1,3-dioxolanes as chiral auxiliary. To demonstrate the utility of the present method, we achieved a short formal asymmetric synthesis of natural product, Alternaric acid.

Seebach や Fráter のキラルテンプレートである *cis*-2,5-二置換-1,3-ジオキソラノンは、天然物や医薬中間体の合成に広く用いられている。従来合成法として、 α -ヒドロキシカルボン酸とアルデヒドを酸触媒下、共沸脱水するオリジナル法がある¹⁾。最近、マンデル酸を用いる 1,3-ジオキソラノンの *cis* 選択的合成法として、ペンタン溶媒中 TfOH を触媒として用いる直接法 (Method A)²⁾、 $(^t\text{PrO})_3\text{CH} - ^t\text{BuCHO}$, PTS 触媒を用いる萬有・メルク法 (Method B)³⁾ が報告されている (Scheme 1)。

しかし、(i) 反応性が低く長時間を要し、*trans*-異性化を併発しやすい、(ii) 工業的に取り扱いが困難なペンタンを用いる、(iii) 比較的高価な $(^t\text{PrO})_3\text{CH}$ を用いる、などプロセス化学的に問題がある。

そこで、今回、既存法よりも反応が温和で速く、異性化を抑制し、カラムを用いず簡便に精製できる「堅牢」な方法を見出した。効率を格段に向上させることができたと言え、プロセス化学的に有用であると考えられる。

Scheme 1



1. マンデル酸を用いる 光学活性 *cis*-1,3-ジオキソラノンの合成法⁴⁾

(^tPrO)₃CH - ^tBuCHO 法より安価な (MeO)₃CH - 1-Naphthaldehyde を用いる光学活性マンデル酸からの光学活性 *cis*-1,3-ジオキソラノンの合成を検討した。マンデル酸と (MeO)₃CH の縮合によるオルト環状エステル中間体の形成

Scheme 2

段階で MeOH を常圧で留去し

((^tPrO)₃CH - ^tBuCHO 法は特殊な減圧法が必要), 続いて CSA 触媒存在下, 1-ナフトアルデヒドを作用させ目的物を高 *cis* 選択的

(92% de) に得ることができた (Scheme 2).

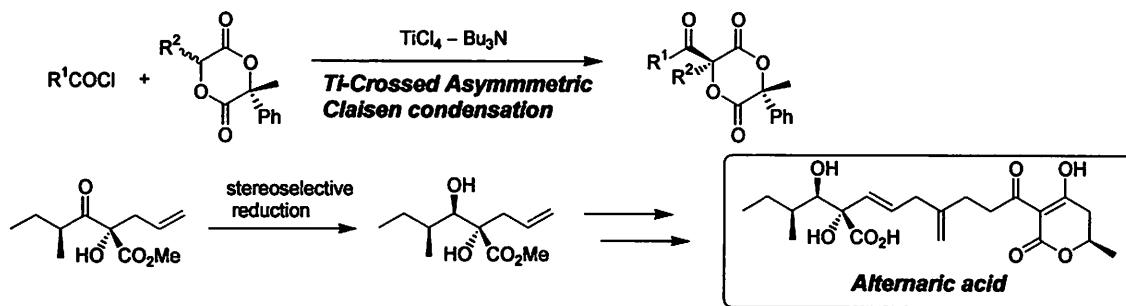
生成物は, 結晶性が良く, 1 回の再結晶 (トルエン) で容易に精製することができた (74%, >99% de).

得られた光学活性 *cis*-1,3-ジオキソラノンのテンプレート効果を用いた立体選択的メチル化, 続く加水分解により光学活性アトロラクチン酸, さらに 1,4-ジオキササン-2,5-ジオンの合成に展開できた (Scheme 3).

<原報⁴⁾では幾つかのアナログの合成もリストアップ>

最近, 当研究室ではこの 1,4-ジオキササン-2,5-ジオンを不斉補助剤とするテンプレート効果を用いる不斉 Ti-Claisen 縮合の開発に成功した. さらにこの反応を用い, 植物毒性天然物光学活性アルタナル酸の形式合成を達成した (Scheme 4).

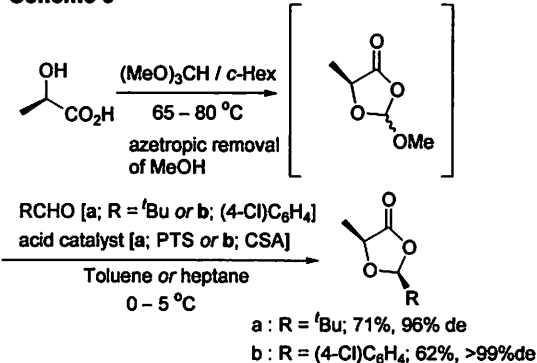
Scheme 4



2. 乳酸を用いる光学活性 1,3-ジオキソラノンの合成法⁵⁾

光学活性乳酸を用いる光学活性 *cis*-1,3-ジオキソラノンも検討した. ここでは ^tBuCHO と PTS 触媒を用いて目的物を良好な収率かつ高 *cis* 選択的に得ることができ, 蒸留により容易に精製することができる. また, 結晶化できる新規アナログ合成を目的として, ヘプタン溶媒中, 安価な 4-クロロベンズアルデヒドを用いて目的物を得た. 一回の再結晶で容易に精製することができる.

Scheme 5



Reference; 1) Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313. 2) Dounay, A. B.; Urbanek, R. A.; Frydrychowski, V. A.; Forsyth, C.J.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 938. 3) Mase, T.; Houpi, I. *et.al. J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6775. 4) Misaki, T.; Ureshino, S.; Nagase, R.; Oguni, Y.; Tanabe, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 500. 5) Nagase, R.; Oguni, Y.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Synthesis (PSP)*. **2006**, 3915.

Pd/C を触媒とした芳香族塩素簡便除去法の開発と PCB 分解プラントへの応用

長良バイオニクス (株) ^a・岐阜薬科大学 ^b

○石原慎師 ^{a,b}・和田末男 ^a・久米啓 ^b・前川智弘 ^b・門口泰也 ^b・永瀬久光 ^b・佐治木弘尚 ^b

Development of facile procedure for Pd/C-catalyzed hydrodechlorination of aromatic chlorides and application to degradation plant for PCBs

Shinji Ishihara,^{*ab} Sueo Wada,^a Akira Kume,^b Tomohiro Maegawa,^b Yasunari Monguchi,^b Hisamitsu Nagase,^c
Hironao Sajiki^b

^a Development Section, Nagara Bionics Co., Ltd.

47 Nakano, Kasamatsu-cho. Hashima-gun, Gifu, 501-6034, Japan

^b Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

^c Laboratory of Hygienics, Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

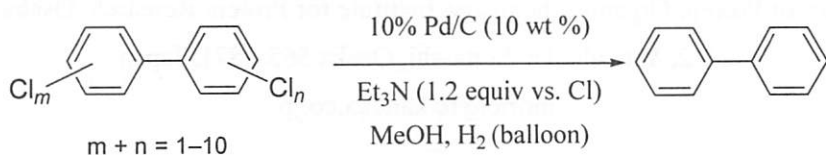
ishihara.shinji@nabic.info

Polychlorinated biphenyls (PCBs), which are persistent toxic pollutants, have been saved by the owners under the supervision of governmental law for over 30 years. The risk of accidental leak such as fire, earthquake, and so on, however, has increased during such long period of storage. The development of the efficient degradation methods of PCBs, therefore, is demanded. We found that a variety of aromatic chlorides were effectively dechlorinated by the addition of triethylamine to the Pd/C-catalyzed hydrodechlorination conditions. In this presentation we demonstrate the system was applicable to the degradation of PCBs from the laboratory scale to the test plant using a 60 L reactor.

PCB は化学的に極めて安定であることから熱媒体や絶縁油などとして広く使用されてきた。しかしカネミ油症事件が発端となり、その毒性、残留性と環境ホルモン様物質としての環境汚染が社会問題となり、1974 年に製造・輸入・新規使用が全面禁止となった。しかし、PCB はその安定性がゆえに分解・無毒化が困難であるため、使用済 PCB は各事業所ごとに保管が義務付けられている。ところが 30 年以上経過し、保管コストのみならず、保管管理の点でも問題が多く、不法投棄や漏出などが社会問題化している。PCB は基本的に 1100 °C 以上で焼却することができるが、温度が下がるとダイオキシンを発生するため安全性や焼却施設近隣の住民合意が得られないなどの問題点があり化学的処理の開発が望まれていた。かかる背景から多様な化学的分解法が開発されたが、どれも高温・高圧並びに強塩基性条件下での分解法であり、特殊な設備や操作を必要とする。特に高温分解では PCB を蒸気化するので、ガス化した PCB の漏洩などの危険性があり、実際に事故も発生し

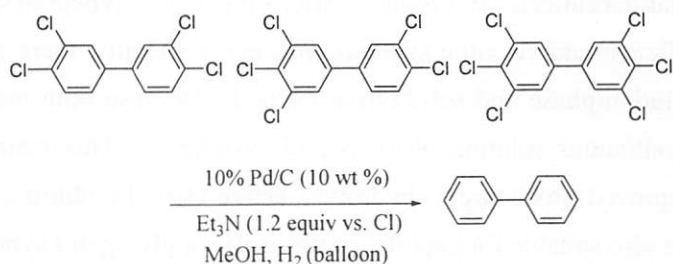
ている。

一方、我々の研究室では、10% Pd/C 触媒を用いた接触還元系に、安価で工業的にも使用されているトリエチルアミンを添加すると、芳香族塩素化合物の脱塩素化反応（水素化分解反応）が、常温・常圧条件下、極めて効率的に進行することを見出し、芳香族塩素化合物の一般性ある脱塩素化法として確立した。¹また、この方法を PCB の脱塩素化に適用することで、還元的脱塩素化に基づく PCB の分解無毒化法として適用可能であることを示した (Scheme 1)。²すなわち、モンサント社製 PCB、Aroclor 1254 (平均 4.96 個の塩素原子が置換) を MeOH 中、トリエチルアミンを添加して 10% Pd/C を触媒に常温・常圧下で接触水素化したところ、わずか 1 時間で完全な脱塩素化（無害化）が進行し、塩素を保有しない無毒のビフェニルのみが生成した。本法は様々な PCB 異性体の脱塩素化に適用可能であり、ダイオキシン類と同様の毒性をもつコプラナー PCB に対しても一時間以内に脱塩素化が完結した (Scheme 2)。



Scheme 1 PCBの脱塩素化

また、本 PCB 無毒化法の実用化を視野に入れ、60 L 反応釜を用いた試作プラント (Figure 1) を構築した。スケールが大きくなったことで攪拌条件の最適化を要したが、効率よく PCB が分解された。本法では PCB を常温・常圧下で中性に近い極めて穏和な条件で完全に分解するため効率と安全性に優れている。また、耐圧・耐熱・耐試薬性の特殊施設を必要せず、生成物はビフェニルとトリエチルアミン塩酸塩のみであることから、Pd/C とともにメタノール及びトリエチルアミンの回収・再利用が可能であり、コストの大幅な削減や、廃棄物の低減につながり実用化に期待がもたれる。



Scheme 2 コプラナーPCBの無毒化

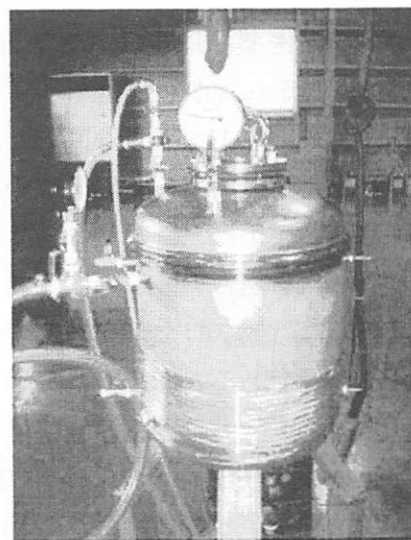


Figure 1 試作プラント

文献

- 1) Sajiki, H. et al. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7247; Monguchi, Y. et al. *Tetrahedron* 2006, 62, 7926.
- 2) Sajiki, H. et al. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7251; Monguchi, Y. et al. *Tetrahedron* 2006, 62, 8384.

ペプチド連続液相合成法の開発

(株) カネカ ファインケミカル研究グループ¹⁾
 大阪大学 蛋白質研究所蛋白質有機化学研究室²⁾
 ○森尾健一郎¹⁾・村尾博¹⁾・満田勝¹⁾・相本三郎²⁾

Development of the continuous solution phase peptide synthesis

Ken-ichiro Morio^{*1)}, Hiroshi Murao¹⁾, Masaru Mitsuda¹⁾, Saburo Aimoto²⁾

1) Fine Chemicals Research Laboratories, Kaneka Corporation

1-8, Miyamae-machi, Takasago-cho, Takasago-shi, Hyogo 676-8688, Japan

2) Laboratory of Protein Organic Chemistry, Institute for Protein Research, Osaka University

3-2, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

morio@fc.kaneka.co.jp

The market of peptide pharmaceuticals is expected to grow due to the expansion of protein-based pharmaceuticals. To produce various types of polypeptides in large scale, it would be desirable to establish an efficient and versatile synthetic process. Generally, there are two methods to synthesize peptides chemically, solution-phase and solid-phase methods. Because both methods have pros and cons, we have developed the “continuous solution phase peptide synthesis”. This method is based on the solution-phase synthesis with improved procedure to hydrolyze active ester. In addition, we employed water-separative polar solvents that are also suitable for peptide synthesis. By applying our synthetic process to a leucine-enkephalin derivative and leuprolide, we have demonstrated that our process is robust and versatile.

ペプチド医薬品はポストゲノム時代の創薬対象として蛋白医薬と同様に今後の成長が期待されている。しかしながら、長鎖ペプチド化合物の製造コストは極めて高価であり、このことがペプチド創薬を進める上で大きな問題となっている。実際に、現存するペプチド医薬品の薬価ベースの単価は数億～百億円/kg以上にのぼり、低分子医薬品と比べると桁違いに高い。それゆえ、ペプチド医薬品の使用は、一般に、既存の低分子医薬品で適応困難な重篤な疾患に対し、低用量の使用で効果が得られる場合のみに限定されているのが実状である。従って、長鎖ペプチド化合物の汎用的かつ経済的な合成プロセスを開発することは、今後のペプチド創薬の発展を期する上で無視できない重要な課題であると考えられている。

一方、ペプチドの化学的合成法には、固相担体上で合成する固相法と、溶液中で合成を行う液相法の2種類が存在する。固相法は操作性および汎用性の高い方法であるが、高純度製品が得られ難く、スケールアップが困難な方法である。一方、液相法では、高純度品を得ることが容易であり、スケールアップに適した方法であるが、一段階毎に抽出・洗浄・単離などの単位操作を要するため

操作性、汎用性は低い。これら2種類の方法は、それぞれ相対する欠点を有しているため、両者の欠点を克服し利点を併せ持つ、高効率かつ汎用的な合成法の確立が望まれている。

我々は、設備上の制約が少ない液相法を基調としながら、その欠点である操作性及び汎用性の低さを克服するために、下記の2点の課題を解決し「連続液相法」と呼ぶ汎用的ペプチド合成の基本プロセスを開発した（下図）。

1) 活性エステルの簡便な分解除去方法の開発

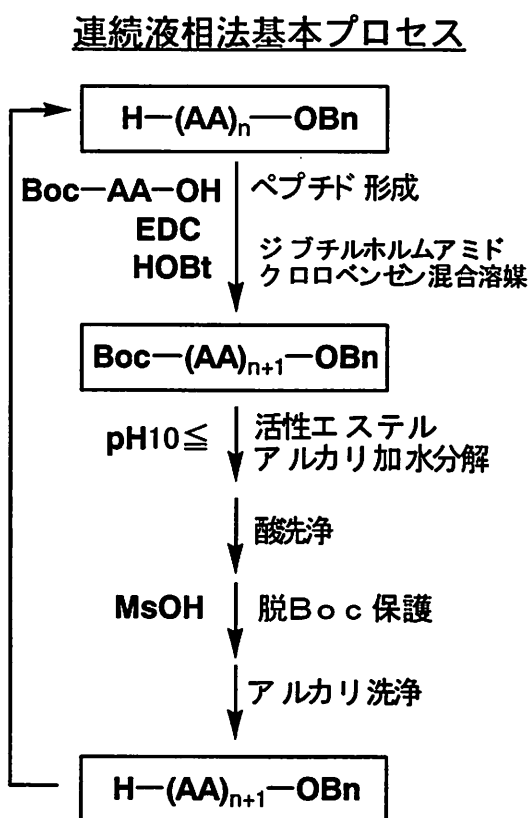
液相法／固相法を問わず、ペプチドの縮合反応を完全に進行させるため、過剰量のカルボン酸活性エステルを必要とする。この活性エステルが微量でも残存する状態で次の工程に進めると、次の縮合工程において副生成物の生成につながる。それゆえ、従来の液相法では、生成したペプチドと余剰活性エステルを分離するために毎工程で中間体ペプチドを単離するなど煩雑な操作を必要としていた。そこで余剰活性エステルの安価かつ簡便な分解除去方法について検討したところ、アルカリ加水分解においてpHを管理することにより、活性エステルを完全に分解できることがわかり、簡便な洗浄操作だけで中間体ペプチドを純化する方法を開発した。

2) ペプチド溶解性の改善

一般にペプチドは有機溶媒に対する溶解性が低い。配列によっては3残基の短鎖ペプチドでも一般的な溶媒にほとんど溶けないものがある。DMFやDMSO等の極性溶媒はペプチドの溶解性が高く反応溶媒としてよく用い

られているが、水と混和するため上記の連続液相法には適用できない。そこで、今回、分液操作が可能でペプチド高溶解性の溶媒を探索した結果、長鎖脂肪鎖を有するアミド系溶媒（あるいはその混合溶媒）が、本目的に好適な溶媒系であることをみいだした。

以上の知見を基に構築した「連続液相法」基本プロセスの汎用性を実証するため、本法を用いてleucine-enkephalin 保護ペプチド（7mer）及びleuprolide（9mer）の合成を検討した。その結果、中間体ペプチドを途中で単離することなく、高効率かつ高純度にて、これらのペプチドを合成できることを確認し、基本プロセスの汎用性及び有用性を実証した。



ベンチスケールのマイクロ波化学反応装置の開発

四国計測工業（株）

○曾我博文・吉岡正樹・香川英二・堀川栄

Development of Microwave Chemical Reactor for Bench Scale

Hirofumi Soga*, Masaki Yoshioka, Eiji Kagawa, Sakae Horikawa

Shikoku Instrumentation Co., Ltd.

777, Osa-cho, Zentsuji, Kagawa 765-0052 Japan

Sogahi1193@yonkei.co.jp

The microwave heating is applied to many variety of fields such as drying, sterilization, crush and material composition. Recently, the study of utilization especially for chemical reactions has been promoted. It is confirmed that unprecedented phenomena such as an improvement of the yield and purity, incomparable reaction velocity and so on, which were not able to be obtained with conventional heating methods.

We have performed the development and production sale for various experimental applications to help study on microwave chemical reaction. However, because of the recent rapid growth of the expectation for industrial scale, we have developed a microwave-chemical-tank reactor for bench scale.

マイクロ波加熱は、乾燥、殺菌、破碎、物質合成等の様々な分野に利用されている。特に最近では化学反応への利用について研究が進められ、「収率・純度の向上」や、「桁違いの反応速度の向上」など、従来の加熱法では得られない特異な現象が確認されている。

当社では、これまで研究を支援するためのマイクロ波化学実験装置の開発及び製造販売を行ってきたが、最近、実用化装置への期待が急速に高まっていることから、ベンチスケールの釜型マイクロ波化学反応装置を開発した。

1. 基本仕様及び特徴

今回開発した、ベンチスケールの釜型マイクロ波化学反応装置の外観及び、反応容器部をそれぞれ図1及び、図2に示す。

（基本仕様）

- | | |
|-------------|-------------------------------|
| (1) 容量 | 6.5 リットル |
| (2) 釜形状 | φ 200 mm x h 400 mm (ステンレス製) |
| (3) マイクロ波出力 | 4.5 kW (1.5 kW x 3台) 2.45 GHz |
| (4) マイクロ波制御 | 出力制御 or パルス制御 |
| (5) 使用温度 | 200℃ (Max.) |

(特長)

- ・ 3方向からマイクロ波を照射する事により6.5リットルの対象物を均一に加熱
- ・ 高い温度制御性を実現
- ・ マイクロ波の反射を低減し、エネルギー効率の良いマイクロ波加熱を実現
- ・ 電波漏れや、攪拌軸、熱電対の自己加熱の危険性を大幅に改善
- ・ 還流条件や不活性雰囲気等、様々な条件、雰囲気での反応が可能
- ・ 観測用窓の設置により、目視、ファイバースコープによる観測及び、リアルタイムでの分光計測が可能

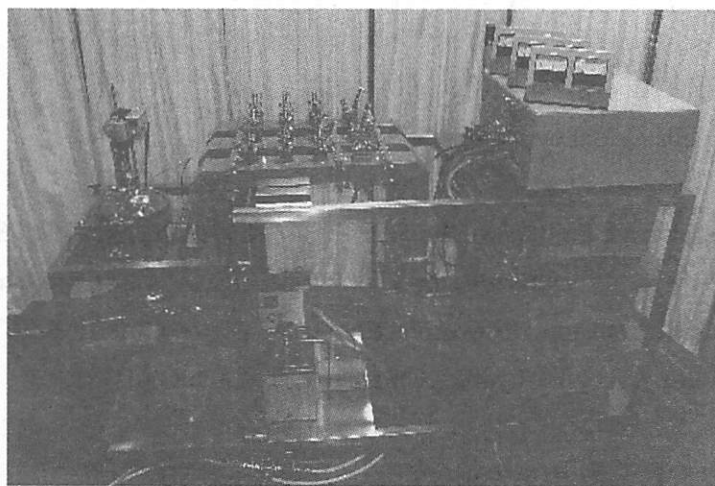


図1 釜型マイクロ波化学反応装置の外観

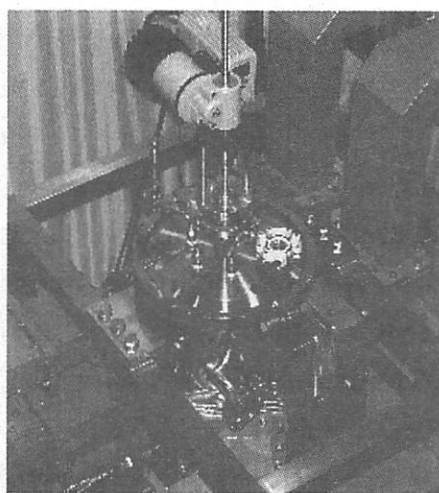


図2 反応容器部分

2. 電磁界シミュレーターによる窓形状の最適化

本装置のマイクロ波導入部（導波管と反応釜の接続部）には、マイクロ波透過性の窓が設置されており、窓の形状によって対象物に照射されるマイクロ波の分布が変化する。化学反応に対してマイクロ波の効果が最も発揮できる様な照射方法が選択できるように、電磁界シミュレーターを用い窓形状の最適化を行った。

3. まとめ

マイクロ波を用いた化学反応に対して、実用化装置への期待が急速に高まっていることから、効果的、効率的且つ、安全に6.5リットルの対象物を処理する事ができる釜型ベンチスケールマイクロ波化学反応装置を開発した。

当日は、現在開発中のベンチスケール管型マイクロ波化学反応装置に関しても報告する。

新規関節炎治療薬 S-2474 の製造プロセス開発

塩野義製薬 (株) ¹CMC 開発研究所製薬研究部, ² 工業技術研究所治験薬製造室○尾田勝男 ¹・増井稔昭 ²・野草秀夫 ¹・樋田壮真 ¹

Development of Process Route for the New Antiarthritic Drug S-2474

Katsuo Oda, ^{1*} Toshiaki Masui, ² Hideo Nogusa, ¹ Takemasa Hida ¹¹ CMC Development Laboratories, Chemical Development Dept., Shionogi & Co., Ltd.² Industrial Technology Laboratories, Clinical Manufacturing Unit., Shionogi & Co., Ltd.

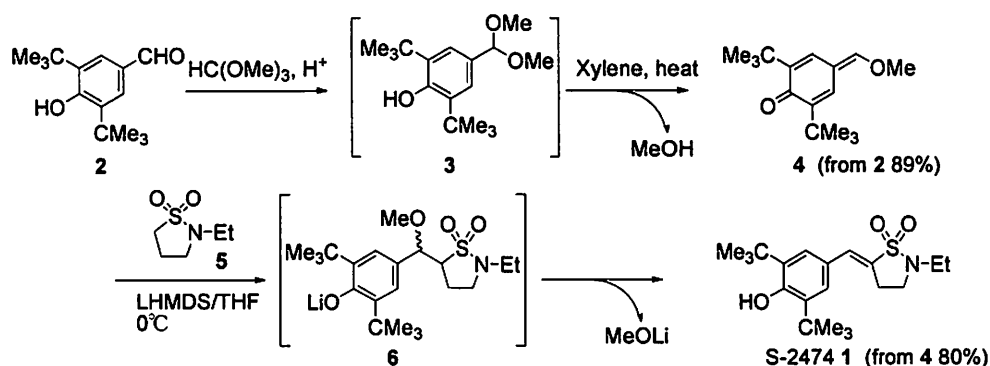
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 663-0813, Japan

katsuo.oda@shionogi.co.jp

We have developed a very short and highly *E*-selective process route of an antiarthritic drug candidate (*E*)-(5)-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2-ethyl-1,2-isothiazolidine-1,1-dioxide (S-2474). Compared with a conventional route, total steps are reduced from four to two reactions. One-pot reaction to S-2474 from condensation of *N*-ethyl- γ -sultam and 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzaldehyde is achieved.

S-2474 **1** は γ -サルタム骨格を有する新規な慢性関節リウマチ治療薬として塩野義製薬創薬研究所で見出されたシクロオキシゲナーゼ(COX)-2 選択的阻害剤である。¹ **1** の大量合成法は既に稲垣らにより報告されているが(Scheme 1)、^{2,3} 工業化するには問題点があった。すなわちアセタール **3** から鍵中間体であるキノンメチド **4** への変換が 160℃以上の高温反応であること、さらに **4** は昇華性物質であるため取り扱いが困難な点である。

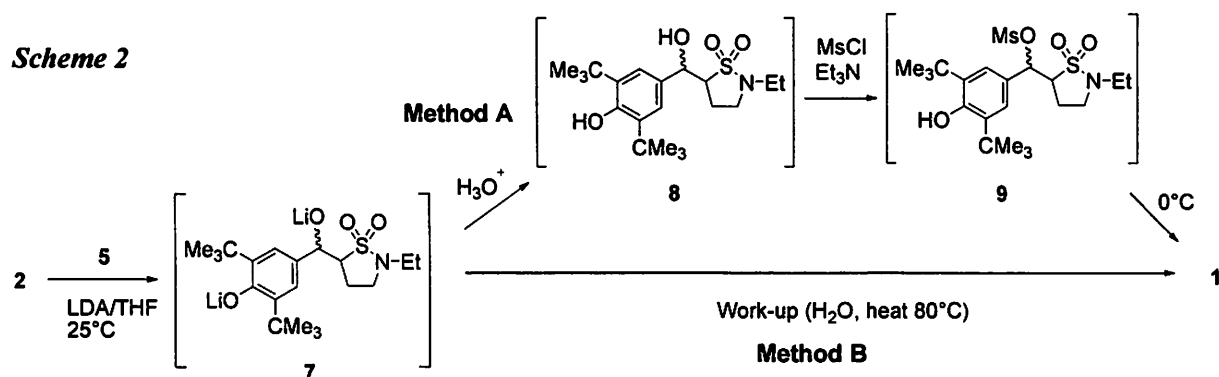
Scheme 1



そこで **4** を経由しない工業化ルートの開発に着手した。**2** と **5** を縮合させると **7** がエリトロ体とトレオ体の混合物(エリトロ体:トレオ体=約 4:3)で得られる。その後、酸でクエンチして **8** として抽出し、抽出液でメシル化に付してそれを脱離させることで **1** が立体選択的に得られた(Scheme 2, Method A)。Method A は十分に

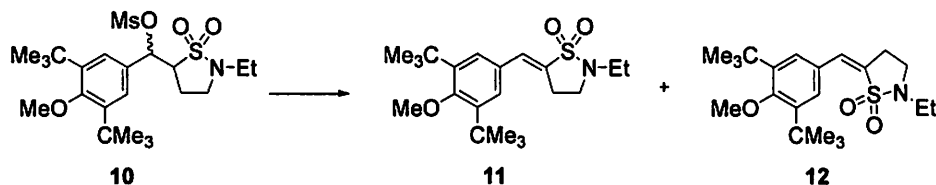
スケールアップ可能であったが、我々は 7 のクエンチでわずかながらも 1 が生成することに気づき、後処理の最適化によっては直接 1 を得られるのではないかと考えた。検討の結果、酸ではなく水のみでクエンチして塩基性条件下で加熱すると、立体選択的に脱水反応が高収率で進行して 1 が得られることを見出した (Scheme 2, Method B)。よって、Method B を最適化し、2 種類の結晶多形もコントロールした工業的製造法を確立した。本ルートは保護反応も脱離基の導入も全く不要であり、アトムエコノミーの観点からも優れた製造ルートである。

Scheme 2



フェノールがメチルで保護されている場合、立体選択性が著しく低下する (Scheme 3)。本発表では立体選択的脱離についても論じる。

Scheme 3



参考文献

1. Inagaki, M., Tsuru, T., Jyoyama, H., Ono, T., Yamada, K., Kobayashi, M., Hori, Y., Arimura, A., Yasui, K., Ohno, K., Kakudo, S., Koizumi, K., Suzuki, R., Kato, M., Kawai, S., Matsumoto, S., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2040.
2. Ingaki, M., *Yakugaku Zasshi*, **2003**, 123, 323.
3. Ingaki, M., Haga, N., Kobayashi, M., Ohta, N., Kamata, S., Tsuru, T., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 125.

脂質二分子膜上における A β の金属酵素様活性 ～メンブレノームからみた Alzheimer 症の新側面～

大阪大学大学院・基礎工学研究科
久保井 亮一, 馬越 大, ○島内 寿徳

Metalloenzyme-Like Activity of A β on Phospholipid Bilayer Membrane ～Another Aspect of Alzheimer's Disease Based on Membranome～

Ryoichi Kuboi*, Hiroshi Umakoshi, Toshinori Shimanouchi
Graduate School of Engineering Science, Osaka University
1-3 Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan
kuboi@cheng.es.osaka-u.ac.jp

Alzheimer's disease (AD) is one of Amyloidosis caused by the conformational change of the pathogenic protein A β . Another aspect of Amyloidosis has gradually been revealed from the viewpoint of "membranome", where, (i) the biomembrane could be regenerated through the formation of microdomain structure of the amyloid and oxidized lipids, (ii) the metalloenzyme-like activity/antioxidative activity could be elucidated on the biomembrane self-assembled with the A β or other stressed amyloidogenic peptides, and (iii) the amyloid could be solubilized by the dopamine oxidized with the A β -metal complex. The above results show that the AD could be originally caused by the oxidative stress and A β could induce the potential functions for the quality control of the biomembrane. It can therefore be accepted that the A β could play even positive roles to search and sense the damaged state of the biomembrane and recover its original/native state.

近年, タンパク質の構造異常化が関与する様々な疾病群(アミロイドーシス, 例えば, 透析症, アルツハイマー症(AD), 狂牛病など)が社会的問題になっている. AD の場合, Amyloid β -Peptide (A β) というペプチドを対象として, ゲノム/プロテオーム研究が盛んに行われ, A β がアミロイドといわれる線維状の剛直なニードル状の凝集体を形成し, アミロイドが細胞膜表面に沈着する事で AD の症状が誘導されるという考え方が一般的になってきている(アミロイド仮説). その仮説では A β が原因タンパク質として考えられており, 従来の治療法では, (i) A β 生成に対する阻害薬剤の設計, あるいは, (ii) A β 分解を促進する治療方法を開発するといった方針が大勢を占めており, その根本的な原因の究明は充分とは言えない現状である. 近年, AD に別の原因の可能性も指摘されつつあり, アミロイドーシスに共通する原因やメカニズムは未だ明らかにされていない.

我々の注目したのは, 上記の構造異常化が関与する疾病はいずれも生体膜異常に関連する点である. 従来から, 生体膜は様々な物質を内封する物理的な隔壁と考えられ, ストレス条件(環境の変動)下における潜在機能を顕在化については見逃されがちであった. その生体膜の特性を体系的・網羅的に理解するための研究領域『メンブレノーム(Membranome)』を展開している. 『メン

ブレノーム』を主眼とした一連の研究により、アミロイドーシスの異なる側面が明らかになってきたので、ここではその概要を記す。

(i) 生体膜上ではアミロイドと酸化脂質が複合体を形成し、過度の劣化損傷を抑制する

活性酸素種(Reactive Oxygen Species; ROS)が生体膜に作用すると、リン脂質などが酸化され、損傷脂質がミクロドメイン構造を生成することが分かった。

さらにこのドメインはアミロイド性タンパク質と強く相互作用し、さらなる脂質の酸化劣化を抑制することが明らかになった。さらに、(ii)とも関連するが、ROS 発生源が金属イオンである場合は、金属イオンと錯体を形成することで劣化損傷を抑制する。

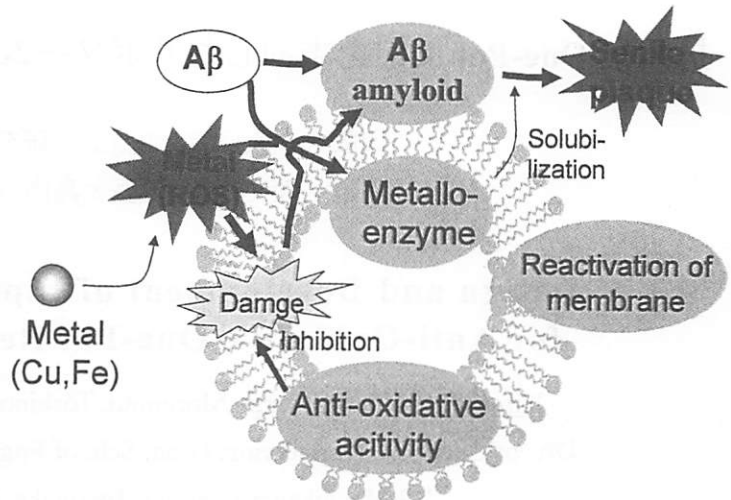
(ii) 生体膜は Aβ やペプチドなどと相互作用して金属酵素様活性/抗酸化活性を示す

ROS 発生源である金属イオン(銅、鉄など)は Aβ に強く配位し、酸化酵素様機能を有するペプチド/金属複合錯体(Aβ/Cu など)を形成する。特に、ドーパミンや L-DOPA(パーキンソン病治療薬にもなっている)、コレステロールの酸化を触媒するので、生体膜上における代謝過程との関連性も挙げられる。

(iii) ドーパミンを酸化してアミロイドを再可溶化する

AD の発症原因とされているアミロイド線維は原因タンパク質 Aβ の構造異常化に伴う凝集によって考えられている。ドーパミンならびに酸化ドーパミンはアミロイドを可溶化することが分かった。また、速度論的検討の結果、酸化ドーパミンの方がアミロイド可溶化能力が高い。したがって、Aβ/Cu の生理学的意味として、過度のアミロイド生成に対する品質管理に関与している可能性を示唆している((i)と関連)。

一連の結果は互いに相関し合っており、AD の本質的な原因は生体膜に対する酸化ストレスである事、そして、Aβ はしなやかな損傷しやすい生体膜/細胞機能を適切に品質管理するために潜在機能を誘導している可能性を示唆している。即ち、Aβ は従来から考えられていた negative な役割だけでなく、生体膜の損傷状態を探索し解消するための非常にポジティブな役割を併せ持つ事を示唆している。上記の例は、Membranome ならではの知見であり、生体膜にこそ、AD 発症のダイナミクスが隠されている事を示唆している。



抗酸化 One-Pot 反応を志向したリポソーム触媒の設計開発 ～LIPOzyme～

大阪大学大学院 基礎工学研究科 化学工学領域
○馬越 大・森本 研吾・島内 寿徳・久保井 亮一*

Design and Development of Liposome-Based Catalysis for Anti-Oxidative One-Pot Reaction ～LIPOzyme～

Hiroshi Umakoshi, Kengo Morimoto, Toshinori Shimanouchi, Ryoichi Kuboi*

Div. of Chemical Engineering, Grad. Sch. of Engineering Science, Osaka University

1-3 Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan

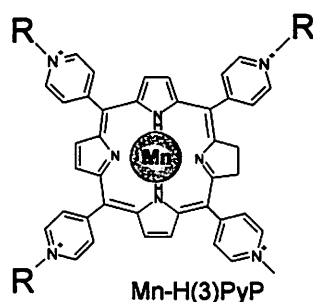
kuboi@cheng.es.osaka-u.ac.jp

LIPOzyme which can induce the superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)-like activities was developed by using the liposome modified with functional ligand, Mn(II)-trihexadecanoyl-porphyrin for the one-pot elimination of reactive oxygen species on the membrane surface. It was found that both activities of SOD and CAT were dependent on the membrane property of liposome surface and clustering state of the ligands on the membrane surface. The reaction yield of the one-pot reaction which can convert the superoxide to water and oxygen by way of hydrogen peroxide was finally compared with that of natural enzymes.

生体内環境における活性酸素種(ROS)を完全に消去するには、スーパーオキシドアニオン($\cdot\text{O}_2^-$)を酸素と過酸化水素に分解する Superoxide Dismutase(SOD)ならびに過酸化水素を水と酸素に分解する Catalase(CAT)が必要である。これまで、Mn(II)-ポルフィリン錯体誘導体をリポソームに修飾することで SOD 様活性を発現できる事が報告されている¹⁾。本研究は Membrane Stress Biotechnology の観点から自律応答型・多機能型の抗 ROS LIPOzyme を設計開発する事を目的とする¹⁻⁴⁾。リポソーム膜中に SOD/CAT の活性中心となる金属/リガンド錯体を配向し、天然 SOD/CAT 様活性の制御ならびにメンブレン one-pot 反応系(Fig.1)の構築を目指す。特に SOD 活性の発現について検討した結果を中心に紹介する。

各脂質の相転移温度を横軸に、Mn-H(3)PyP 修飾リポソームにおける SOD 活性($\text{pIC}_{50}=-\log\text{IC}_{50}$, IC_{50} : $\cdot\text{O}_2^-$ を 50% 阻害する濃度), CAT 活性を示す。併せてそれと関連性が高いと予想される 4 つのパラメーターを縦軸として示し、SOD 活性の発現条件について評価した。

(a) Mn-H(3)PyP の構造



(b) SOD/CAT 活性(概念図)

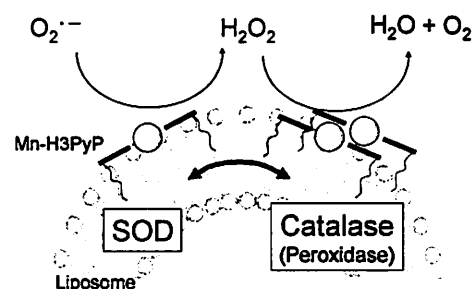


Fig.1 抗酸化 One-Pot 反応を触媒する LIPOzyme(概念図)

【実験】

5,10,15,20-tetrakis(1-hexadecyl-pyridinium-4-yl)-21H,23H-porphyrin(THPyP)に bromo-hexadecane を反応させ、アルキル基を導入した。カラム分離により H(3)PyP を回収し、マンガン塩の添加により金属錯体とした。中性のリン脂質 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine(DSPC) , 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine(DPPC) , 1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine(DMPC) , 1,2-dilauroyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine(DLPC)にリガンド(Mn-H(3)PyP)を修飾したリポソームを、凍結・融解法および extrusion 法により粒径 100nm に調製した。膜流動性($1/P_{DPH}$)および Mn-H(3)PyP 分子の運動状態($1/P_{Mn-H(3)PyP}$)は、それぞれ 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene(DPH), Mn-H(3)PyP の蛍光分極率により評価した。また、Mn-H(3)PyP 由来の円二色性(CD)分光スペクトル(θ_{460})によって解析し、脂質膜中でのリガンド分子の秩序性を評価した。鉛直方向における Mn-H(3)PyP の局在位置は、ポルフィリンの吸収スペクトルと溶媒極性との関係に基づいて推算した。SOD 活性は、xanthine / xanthine oxidase 系により発生させた $\cdot O_2^-$ によるマーカー分子(NBT)の還元体生成の阻害率により測定した。CAT 活性は、過酸化水素によるメタノールの酸化反応(ホルムアルデヒド生成反応)に基づいて測定した。

【結果および考察】

1. 膜流動性および Mn-H(3)PyP 分子の運動状態評価 相転移温度が異なるリポソームを用いて膜流動性を解析した。DPH および Mn-H(3)PyP をプローブ分子とした場合、相転移温度が低い脂質で高い流動性を示した。従来から、常温(25℃)において DLPC は液晶相、DMPC は混合相 DSPC, DPPC はゲル相である事が報告されており、上記の知見と一致している。特に、DPH と同様の蛍光が観察された事から、Mn-H(3)PyP 自体の運動性は脂質膜の状態に強く影響を受ける事が示唆された。

2. ポルフィリンの膜局在位置ならびに会合性の評価 4 つの脂質間での誘電率(ϵ)はほぼ一定であり、膜鉛直方向での局在位置に大きな違いは見られなかった。アキラルな分子はキラリティーをもつ分子との相互作用により、誘起的な円二色性を示すことが知られている。実験の結果により、液晶相ではリガンド分子と膜脂質との強い相互作用が見られず、Mn-H(3)PyP の膜内でのランダムな運動状態が示唆された。逆にゲル相では膜との強い相互作用によって、Mn-H(3)PyP 分子が膜中へ高い秩序性をもって配向していることが示唆された。

3. SOD/CAT 活性 脂質の相転移温度が低い ($T_m < 25^\circ\text{C}$) 場合で SOD 活性は増加し、逆に相転移温度が高い脂質($T_m > 25^\circ\text{C}$)では活性が低下する事がわかった。CAT 活性の場合、DMPC リポソームにおいて最大値を示す事がわかった。

以上の結果により、SOD 活性は膜鉛直方向における Mn-H(3)PyP の局在位置と関連性はなく、膜流動性およびリガンド分子の膜内での運動状態と強い関わりがあることが示唆された。膜特性を適切に制御し、リガンドの集合状態を適切に制御する事により SOD/CAT 両活性を制御できることが示された。以上の知見に加え、CAT 活性の発現条件との合理化を図ることにより、抗 ROS 機能を有した one-pot 反応系を構築した。今後、膜界面に複数の触媒活性点を組上げた生体膜ミメティックな高機能性触媒の開発へと展開できると期待される。

(1) H. Nagami *et al.*, *Biochem. Eng. J.*, **21**, 221 (2004), (2) H. Nagami *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.*, **99**, 423 (2005), (3) N. Yoshimoto *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.*, **100**, 455 (2005), (4) R. Kuboi and H. Umakoshi, *Solv. Extr. Res. Dev., Jpn.*, **13**, 9 (2006)

著 者 索 引

著者索引 (太字は演者を示す)

【あ】		小野 圭輔	2P-23
相本 三郎	2P-26	小野澤 隆	2P-19
赤井 周司	1P-22	尾野村 治	1P-04
秋山 隆彦	1-3, 1P-18	織井 亮毅	2P-16
浅野 正義	1P-10	折山 剛	1P-08
浅野 由花子	1P-06	恩田 雄介	2P-23
愛宕 孝之	1P-13	【か】	
阿部 真沙美	2P-09	香川 英二	2P-27
阿部 智香	1P-10	蔭山 秀樹	2P-01
【い】		梶本 哲也	2P-12
飯田 聖	1P-12	桂田 学	2P-14
飯田 祐介	2P-08	金尾 由木子	1P-22
池田 伸	2P-19	栢野 明生	2P-02
池本 哲哉	1P-09	川上 武彦	1P-09
井澤 邦輔	1-5	川口 信治	2P-15
石川 勉	1-4	川瀬 靖	1P-30
石橋 圭孝	1P-25	河瀬 優美	2P-07
石原 慎師	2P-25	【き】	
伊藤 彰近	1P-28	菊地 孝	2P-16, 2P-20
伊藤 淳二	1P-18	北村 雅人*	1P-23, 1P-24
稲垣 佑也	2P-08, 2P-11		1P-25
井上 朋也	2P-13	北 泰行	1P-22, 1P-26
井之川 晴基	1P-14	木村 新太	1P-29
岩渕 好治	1P-15	木村 隆浩	1P-25
岩村 寛	1P-14	【く】	
【う】		關目 理人	2P-17
上北 泰生	1P-09	久津間 輝雄	1P-30
上原 久俊	2P-14, 2P-18	久保井 亮一	2P-29, 2P-30
牛山 久也	2P-23	久米 啓	2P-25
馬越 大	2P-30, 2P-29	栗田 壮太	1P-20
【え】		栗田 貴教	2P-09
江木 正浩	1P-22	栗本 勲	1P-09
江崙 啓祥	2P-11	【こ】	
【お】		五島 俊介	2P-16, 2P-20
大黒 一美	1P-02	小中原 猛雄	1P-03
大山 哲也	2P-19	小林 英樹	1-7
岡林 智仁	1P-12	小松 雄毅	2P-02
岡本 工	2P-20	【さ】	
小國 祐美子	2P-24	坂 泰宏	1P-02
奥野 洋明	1P-16	佐々木 智子	2P-14, 2P-18
尾田 勝男	2P-28	佐々木 美江	1P-05

笹熊 英博	2P-03
佐治木 弘尚	2P-06, 2P-07
	2P-08, 2P-09
	2P-10, 2P-11
	2P-25
佐藤 貴恒	1P-15
佐分 元	1P-23
澤井 泰宏	2P-15
【し】	
椎名 勇	2P-23
塩入 孝之	1P-27
澁谷 正俊	1P-15
島内 寿徳	2P-29, 2P-30
清水 政男	1P-03
下村 直之	2P-02
白坂 正	1P-14
【す】	
水貝 太一	1P-28
須貝 威	1P-10
杉本 益弘	2P-23
鈴木 竜哉	2P-14
鈴木 良信	2P-19
須田 眞次	2P-02
【そ】	
曾我 博文	2P-27
【た】	
鷹尾 忍	2P-06, 2P-07
高木 由紀夫	2P-06, 2P-07
高崎 幹大	2P-04
高橋 邦壽	1-10
高橋 徹	2P-08
高橋 康弘	2P-19
田上 克也	2P-02
武永 尚子	1P-26
竹本 佳司	1-2
田中 俊充	1P-04
田中 章裕	1P-13
田中 晋一	2P-01
田中 慎二	1P-23
田辺 陽	1P-11, 1P-12
	1P-13, 1P-21
	2P-24
田村 類	1-9
【ち】	
千葉 亮一	1P-08

【つ】	
塚田 真介	1P-04
津田 和臣	1P-24
堤 絵美	2P-05
堤 大典	2P-03
椿 なつめ	1P-16
【て】	
出水 庸介	1P-04
寺内 淳	2P-15
【と】	
富樫 盛典	1P-06
戸澤 孝	1P-14
土肥 寿文	1P-26
富澤 正樹	1P-15
友川 淳一	1P-09
鳥澤 保廣	1P-01
【な】	
長岡 久美	2P-06
長沢 敬太	1P-29
永島 英夫	2P-03, 2P-04
	2P-05
長瀬 多加子	2P-13
永瀬 良平	1P-21, 2P-24
永瀬 久光	2P-25
中田 健也	2P-23
仲辻 秀文	1P-11
長野 貴男	1P-21
中 宏行	2P-02
中山 弘基	1P-28
名和手 裕也	1P-12
【に】	
西井 良典	1P-21, 1P-13
西出 利一	2P-13
庭山 聡美	2P-21
【ね】	
根木 茂人	2P-02
根本 雄太	2P-13
【の】	
野草 秀夫	2P-28
野田 哲治	1P-05
野出 學	2P-12
【は】	
橋本 典夫	2P-16, 2P-20
長谷川 泰久	2P-13
服部 初彦	2P-17

花田 汐理	2P-05	宮田 健吾	1P-24, 1P-25
濱川 聡	2P-13	【む】	
濱田 康正	1P-17	村尾 博	2P-26
林 雄二郎	1-1	【も】	
原田 斉明	2P-03	本山 幸弘	2P-05, 2P-03
【ひ】			2P-04
樋口 雄介	1P-03	本吉谷 二郎	1P-21
樋田 壮真	2P-28	森 昭則	2P-07
平岡 宏敏	2P-14, 2P-18	森尾 健一郎	2P-26
平岡 千尋	1P-10	森下 栄一	1P-27
平尾 純考	2P-01	森本 研吾	2P-30
平川 拓矢	1P-23	森本 真実	1P-11
平島 真一	1P-28	門口 泰也	2P-08, 2P-06
【ふ】			2P-07, 2P-09
藤田 賢一	2P-17		2P-10, 2P-11
藤田 智也	2P-01		2P-25
藤田 有希	2P-10, 2P-06	【や】	
藤原 登	1P-22	安河内 宏明	1P-13
藤原 佑太	2P-11, 2P-08	安田 浩	1P-08
洲辺 耕平	1P-18	安田 (原) 磨理	2P-18, 2P-14
【ほ】		山岸 丈洋	1P-30
細見 幸平	1P-21	山際 教之	1P-01
堀川 栄	2P-27	山口 智嗣	1P-16
前川 智弘	2P-06, 2P-07	山口 淑子	1P-22
	2P-08, 2P-09	山下 浩平	2P-23
	2P-10, 2P-11	山田 雅俊	2P-15
	2P-25	山根 太平	2P-15
【ま】		山野 光久	2P-15
前田 喜彦	1P-08	山本 佳奈	1P-07
牧野 一石	1P-17	【よ】	
増井 稔昭	2P-28	横松 力	1P-30
増井 稔昭	1-8	横山 祐作	1P-16
松田 将明	1P-10	吉岡 正樹	2P-27
松村 功啓	1P-04	吉田 正道	1-11
松本 高利	1P-27	吉富 弥生	1P-17
的場 学	2P-12	吉村 正宏	1P-24
丸山 明伸	1P-26	【わ】	
【み】		鷺尾 典幸	2P-01
御前 智則	1P-11, 1P-21	和田 末男	2P-25
	2P-24	渡邉 要介	1P-09
水上 富士夫	2P-13	渡辺 澄	1P-01, 1P-29
水崎 智照	2P-07		
満田 勝	1P-02, 2P-26		
南辻 裕	1P-26		
三宅 淳巳	1P-29		

【外國人名】

David Pears	2P-22
Frederic Buono	1P-07
Geon-Joong Kim	1P-19
H. Garg	I-6
Hanjoung Cho	2P-21
Kwang-Sik Park	1P-19
Kwang-Yeon Lee	1P-19
Michael Pitts	2P-22
Rahul B. Kawthekar	1P-19
"Stolle, Andreas"	1P-20
Ye Grace Chen	1P-07

企 業 展 示 会

展示時間：両日とも 10：00～17：00

企業展示会出展社一覧

〈あ〉

旭化成ファインケム(株)

〒 882-0861 宮崎県延岡市別府町 2741-1 Tel : 0982-33-2025 Fax : 0982-22-2936

旭ペンケミカル(株)

〒 290-0058 千葉県市原市五井海岸 10 Tel : 0436-23-3161 Fax : 0436-23-3151

伊藤忠ケミカルフロンティア(株)

〒 107-0061 東京都港区北青山 2-5-1 伊藤忠ビル Tel : 03-3497-4431 Fax : 03-3497-4543

イハラケミカル工業(株)

〒 110-0008 東京都台東区池之端 1-4-26 Tel : 03-3822-5258 Fax : 03-3828-9887

インタクト(株)

〒 600-8813 京都府京都市下京区中堂寺南町 134 京都リサーチパーク 1 号館

Tel : 075-315-3006 Fax : 075-315-3009

米国法人 Wavefunction, Inc.

〒 102-0083 東京都千代田区麹町 3-5-2 BRUEX 麹町 Tel : 03-3239-8339 Fax : 03-3239-8340

宇部興産(株)

〒 105-8449 東京都港区芝浦 1-2-1 シーバンスN館 Tel : 03-5419-6178 Fax : 03-5419-6257

エア・ウォーター(株) ケミカル事業部

〒 105-0001 東京都港区虎ノ門 3-18-19 Tel : 03-3578-7844 Fax : 03-3578-7828

エヌ・イー ケムキャット(株)

〒 105-6124 東京都港区浜松町 2-4-1 世界貿易センタービル

Tel : 03-3435-5493 Fax : 03-3435-5485

Elsevier MDL

〒 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

Tel : 03-3230-8029 Fax : 03-3230-2761

オムロン(株)

〒 141-0032 東京都品川区大崎 1-11-1 ゲートシティ大崎ウエストタワー

Tel : 03-3779-9022 Fax : 03-3779-9415

〈か〉

(株)化学工業日報社

〒 103-8485 東京都中央区日本橋浜町 3-16-8 Tel : 03-3663-7932 Fax : 03-3663-7275

(有)化学品イー・データ開発

〒 103-0007 東京都中央区日本橋浜町 3-10-2 神田ビル Tel : 03-3663-1988 Fax : 03-3663-1911

関東化学(株)

〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-11-5 マルサンビル Tel : 03-3663-7631 Fax : 03-3667-8277

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 Tel : 03-3216-4568 Fax : 03-3216-4581

(株)キロテクノロジー研究所

〒 340-0120 埼玉県幸手市上吉羽 1870-16 幸手工業団地内 Tel : 0480-48-0512 Fax : 0480-48-0517

ケメタルジャパン(株)

〒 101-0062 東京都千代田区神田駿河台 1-7-10 Tel : 03-3259-2092 Fax : 03-3259-2065

広栄化学工業(株)

〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-7-2 シオノギ本町共同ビル

Tel : 03-6667-8274 Fax : 03-6667-8289

神戸天然物化学(株)

〒 651-2271 兵庫県神戸市西区高塚台 3-2-34 Tel : 078-993-2121 Fax : 078-993-2122

コンフレックス(株)

〒 141-0021 東京都品川区上大崎 2-15-19 アイオス目黒駅前ビル

Tel : 03-6380-8290 Fax : 03-6380-8299

〈さ〉

サルティゴ (ランクセス㈱)

〒100-8215 東京都千代田区丸の内 1-6-5 Tel: 03-5293-8015 Fax: 03-5219-9776

三洋貿易㈱

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 4-2-5 Tel: 03-5296-9569 Fax: 03-3252-2882

シグマアルドリッチジャパン㈱

〒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
Tel: 03-5796-7376 Fax: 03-5796-7345

四国計測工業㈱

〒765-0052 香川県善通寺市大麻町 777 Tel: 0877-63-7690 Fax: 0877-63-7691

シスメックス㈱

〒141-0032 東京都品川区大崎 1-2-2 アートビレッジ大崎 Tel: 03-5434-8556 Fax: 03-5434-8557

柴田科学㈱

〒110-8701 東京都台東区池之端 3-1-25 Tel: 03-3822-2117 Fax: 03-3822-2126

純正化学㈱

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-4-16 Tel: 03-3270-5424 Fax: 03-3270-5418

新日本理化㈱

〒541-0051 大阪府大阪市中央区備後町 2-1-8 Tel: 06-6203-3964 Fax: 06-6202-7784

㈱スギヤマゲン

〒113-0033 東京都文京区本郷 2-34-9 Tel: 03-3814-0285 Fax: 03-3815-3045

住化テクノサービス㈱

〒665-0051 兵庫県宝塚市高司 4-2-1 Tel: 0797-74-2080 Fax: 0797-74-2083

住商ファーマインターナショナル㈱

〒104-6233 東京都中央区晴海 1-8-12 Tel: 03-3536-8776 Fax: 03-3536-8781

住友精化㈱

〒675-0145 兵庫県加古郡播磨町宮西 346-1 Tel: 079-437-2151 Fax: 079-437-2635

セントラル硝子㈱

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 3-7-1 興和一ツ橋ビル Tel: 03-3259-7816 Fax: 03-3259-7363

〈た〉

ダイキン化成成品販売㈱

〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島 5-5-15 Tel: 06-6838-3511 Fax: 06-6390-3740

ダイセル化学工業㈱

〒108-8230 東京都港区港南 2-18-1 Tel: 03-6711-8222 Fax: 03-6711-8228

太陽日酸㈱

〒142-8558 東京都品川区小山 1-3-26 Tel: 03-5788-8320 Fax: 03-5788-8709

立山化成㈱

〒939-0302 富山県射水市大江 1133 Tel: 0766-55-3700 Fax: 0766-55-1545

田辺製薬㈱

〒102-8355 東京都千代田区三番町 26 Tel: 03-3230-6765 Fax: 03-3230-6675

㈱テクニス

〒102-0082 東京都千代田区一番町 27-2 松下ビル Tel: 03-3230-2944 Fax: 03-3230-2945

東京化成工業㈱

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-10-2 Tel: 03-5640-8858 Fax: 03-5640-8868

東京理化器械㈱

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-3-4 日本橋本町ビル Tel: 03-5201-6545 Fax: 03-3245-1225

東ソー・エフテック(株)

〒105-0014

東京都港区芝 3-8-2 芝公園ファーストビル Tel: 03-5427-5490 Fax: 03-5427-5493

東ソー・ファインケム(株)

〒105-0014 東京都港区芝 3-8-2 芝公園ファーストビル Tel: 03-5427-5460 Fax: 03-5427-5462

東ソー有機化学(株)

〒105-8623 東京都港区芝 3-8-2 芝公園ファーストビル Tel: 03-5427-5168 Fax: 03-5427-5199

東洋化成工業(株)

〒530-0004 大阪府大阪市北区堂島浜 1-2-6 新ダイビル Tel: 06-6346-6747 Fax: 06-6346-6715

東レエンジニアリング(株)

〒103-0021 東京都中央区日本橋本石町 3-3-16 Tel: 03-3241-1973 Fax: 03-3241-1533

〈な〉

(株)ナードケミカルズ

〒660-0805 尼崎市西長洲町 2-6-1 Tel: 06-6482-7010 Fax: 06-6482-8020

長瀬産業(株)

〒550-8668 大阪府大阪市西区新町 1-1-17 Tel: 06-6535-2325 Fax: 06-6535-2480

ナミキ商事(株)

〒160-0022 東京都新宿区新宿 5-5-3 建成新宿ビル Tel: 03-3354-4026 Fax: 03-3352-2196

日亜化学工業(株)

〒774-8601 徳島県徳島市川内町平石夷野 224 Tel: 088-665-2311 Fax: 088-665-5292

日亜薬品工業(株)

〒771-0132 徳島市川内町平石夷野 224-20 Tel: 088-665-2312 Fax: 088-665-2728

日産化学工業(株)

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 3-7-1 興和一ツ橋ビル Tel: 03-3296-8005 Fax: 03-3296-8360

日本化薬(株)

〒102-8172 東京都千代田区富士見 1-11-2 東京富士見ビル Tel: 03-3237-5176 Fax: 03-3237-5086

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 シーベルヘグナー三田ビルディング
Tel: 03-5730-7610 Fax: 03-5730-7606

日本曹達(株)

〒100-8165 東京都千代田区大手町 2-2-1 Tel: 03-3245-6183 Fax: 03-3245-6059

日本電子(株)

〒190-0012 東京都立川市曙町 2-8-3 Tel: 042-528-3340 Fax: 042-528-3385

〈は〉

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 2-4-14 Tel: 0422-28-1233 Fax: 0422-28-1236

浜理薬品工業(株)

〒533-0024 大阪府大阪市淀川区柴島 1-4-29 Tel: 06-6322-0191 Fax: 06-6323-2115

BASF ジャパン(株)

〒102-8570 東京都千代田区紀尾井町 3-3 Tel: 03-3238-2376 Fax: 03-3238-2514

PPG ジャパン(株)

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷 2-15-1 Tel: 03-5778-2530 Fax: 03-5778-2550

(株)ヒューリンクス

〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-23-13 南新宿星野ビル
Tel: 03-5363-9043 Fax: 03-5363-9040

富士シリシア化学(株)

〒487-0013 愛知県春日井市高蔵寺 2-1846 Tel: 0568-51-2511 Fax: 0568-51-8912

富士通(株)

〒261-8588 千葉県千葉市美浜区中瀬 1-9-3 Tel : 043-299-3680 Fax : 043-299-3019

(株)伏見製薬所

〒763-8605 香川県丸亀市中津町 1676 Tel : 0877-22-7285 Fax : 0877-22-4716

保土谷化学工業(株)

〒212-8588 神奈川県川崎市幸区堀川町 66-2 Tel : 044-549-6615 Fax : 044-549-6630

〈ま〉

マイクロ化学技研(株)

〒213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1KSP 東棟 212 Tel : 044-811-6521 Fax : 044-814-5545

マイルストーンゼネラル(株)

〒206-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1KSP Tel : 044-850-3811 Fax : 044-819-3036

マナック(株)

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-1-7 OP 日本橋ビルディング
Tel : 03-3242-2561 Fax : 03-3242-2564

三木産業(株)

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-15-5 Tel : 03-3271-4162 Fax : 03-3281-5366

三菱化工機(株)

〒210-8560 神奈川県川崎市宮前町 1-2 Tel : 044-246-7350 Fax : 044-246-7352

(有)緑書房

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル
Tel : 06-6831-2828 Fax : 06-6831-2847

メトラー・トレード(株)

〒102-0075 東京都千代田区三番町 3-8 Tel : 03-3222-7192 Fax : 03-3222-7119

メルク(株)

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー Tel : 03-5434-6569 Fax : 03-5434-5076

(株)モリテックス

〒225-0012 神奈川県横浜市青葉区あざみ野南 1-3-3 Tel : 045-913-5808 Fax : 045-913-5802

〈ゆ〉

ユミコアジャパン(株)

〒107-0061 東京都港区北青山 1-2-3 青山ビル Tel : 03-5413-9335 Fax : 03-5413-9313

ユラボジャパン(株)

〒567-0825 大阪府茨木市園田町 8-18 ビアリッツ茨木 Tel : 072-638-7200 Fax : 072-638-7201

〈わ〉

(株)ワイエムシィ

〒600-8106 京都市下京区五条通烏丸西入醍醐町 284YMC 烏丸五条ビル
Tel : 075-342-4522 Fax : 075-342-4530

ワイリー・ジャパン

〒102-0073 東京都千代田区九段北 1-5-9 九段誠和ビル Tel : 03-3556-9762 Fax : 03-3556-9763

和研薬(株)

〒606-8171 京都府京都市左京区一乗寺西水干町 17 Tel : 075-711-7171 Fax : 075-711-6019

和光純薬工業(株)

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-5-13 Tel : 03-3244-0306 Fax : 03-5201-7544

渡辺化学工業(株)

〒730-0853 広島県広島市中区堺町 2-2-5 Tel : 082-231-0540 Fax : 082-231-1451

日本プロセス化学会 2007 サマーシンポジウム（東京）

世話人

竜田 邦明

早稲田大学大学院 理工学術院
〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1
Tel : 03-5286-3095
FAX : 03-3200-3203
E-mail : tatsuta@waseda.jp

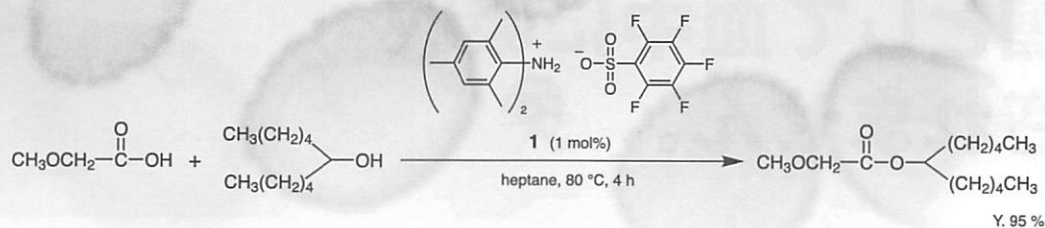
棕田 隆司

アステラス製薬株式会社
〒318-0001 茨城県高萩市赤浜 160-2
Tel : 0293-23-4114
FAX : 0293-24-2708
E-mail : takashi.mukuta@jp.astellas.com

発行日 2007 年 7 月 9 日

有用な脱水縮合触媒，脱水縮合剤

Dimesitylammonium Pentafluorobenzenesulfonate (1) 1g 9,800円 [D3293]

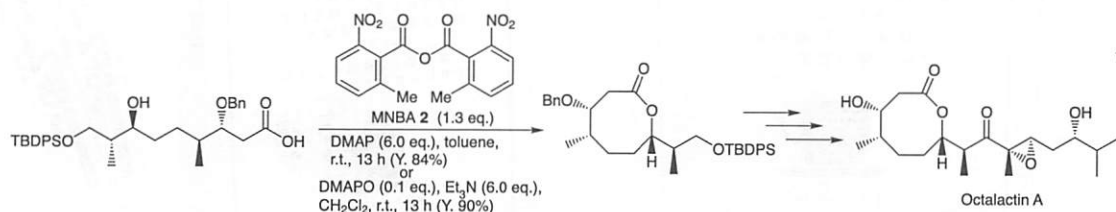


近年，石原らは，嵩高いジアリールアミンと弱酸のペンタフルオロベンゼンスルホン酸(pKa = 11.07, 重酢酸中)から調製されるアンモニウム塩1が，脱水縮合触媒として有用であることを見出しました。1を用いる脱水縮合反応は，副生する水に反応が阻害されることなく，等モル量のカルボン酸とアルコールから対応するエステルを収率良く得ることができます。これは，アンモニウムカチオン，カウンターアニオン両方の嵩高さによる疎水効果に起因するものと推測されています。また，1を用いる方法は，嵩高いアルコールやカルボン酸，酸に不安定なアルコールにも適用可能で，汎用性の高いエステル化法といえます。

K. Ishihara, S. Nakagawa, A. Sakakura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 4168.; A. Sakakura, S. Nakagawa, K. Ishihara, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 422.

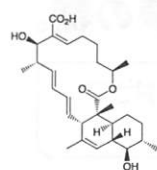
2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride (MNBA) (2)

25g 48,000円 5g 13,700円 1g 5,300円 [M1439]

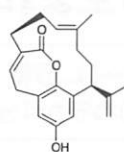


近年，椎名らは，塩基性条件下，脱水縮合剤MNBA(2)を用いることにより，ほぼ当量のカルボン酸とアルコール，アミンから，対応するエステル，アミドが収率良く得られることを報告しています。また，2を用いる手法は分子内環化反応にも応用されています。例えば，海洋バクテリアから単離されたオクタラクチン類の不斉全合成におけるラクトン環構築に利用されています¹⁾。

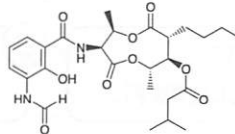
2は，取り扱いの容易な試薬で，2を用いる脱水縮合反応は簡便かつ高収率で目的物が得られます。そのため，多くの研究グループが天然物ならびにその関連化合物の合成に利用しています。



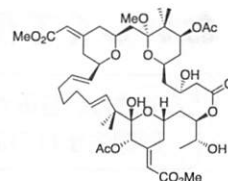
Tubelactomicin A
Tatsuta Group (2006) ²⁾



Floresolide B
Nicolaou Group (2006) ³⁾



(+)-Antimycin A_{3b}
Wu Group (2006) ⁴⁾



Ring-expanded bryostatin analogue
Trost Group (2007) ⁵⁾

1) I. Shiina, M. Hashizume, Y. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 6601; 2) S. Hosokawa, M. Seki, H. Fukuda, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2439; 3) K. C. Nicolaou, H. Xu., *Chem. Commun.*, **2006**, 600; 4) Y. Wu, Y.-Q. Yang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4296; 5) B. M. Trost, H. Yang, O. R. Thiel, A. J. Frontier, C. S. Brindle, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 2206; 6) I. Shiina, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 239.



試験成績書 on ホームページ

MSDS、規格表、在庫状況に続き公開しました。
試験成績書もホームページでご覧ください！

東京化成工業株式会社

TEL: 03-3241-0573 FAX: 03-3246-2094
www.tokyokasei.co.jp



ジー・エフ・ツー

健康 Open!

Meiji

**GF2 顆粒は、
有機酸として吸収されるため、
糖として血中に吸収
されません。**



300g袋

価格:3,150円(税込) 内容:300g



スティックタイプ

価格:580円(税込) 内容:45g (1.5g×30本)

手
軽な
使
い
き
り
サ
イ
ズ
!



おいしくて使いやすい、砂糖から生まれた夢の糖。

- ① やさしい甘みが広がる
砂糖生まれのおいしい甘味料。
- ② カロリーは、砂糖と同じ甘さで
砂糖のわずか4分の1。
- ③ 料理はもちろん、冷たい飲み物
にもサッと溶ける使いやすさ。
- ④ 湿気を吸わないから、いつも
サラサラのおいしさ。

※調理や保存方法によっては、「GF2」の一部が砂糖と同様の成分に変わる可能性があります。

〈使用上の注意〉

●酢や果汁を含む料理や飲料には使用しないでください。(例:レモンティ、酢の物、寿司、ジャムなど)

●「GF2顆粒」を入れた飲料を長時間ボット等で高温保存することや、カラメル・飴作り等に使用することはおやめください。

●一度に大量にとると、体調によりおなかのゆるくなる場合がありますが、一過性のものです。

原材料名:GF2(1-ケストース)、甘味料(スクラロース、アセスルファムK)、香料

商品に関するお問い合わせ先
健康サポートダイヤル

0120-858-660

●受付時間 9:00~12:00 13:00~17:00
(土曜・日曜・祝日・年末年始を除く)

明治製菓株式会社
104-8002東京都中央区京橋2-4-16

豊かな社会を創造する 科学技術シンポジウム

2007

9.27(木) - 28(金)

大阪国際交流センター
大阪市天王寺区上本町 8-2-6

9月27日(木) 13:00~

●人類存続のための知の統合

野依 良治

理化学研究所 理事長

●自然免疫による病原体侵入の感知システム

審良 静男

大阪大学微生物病研究所

生体防御研究部門自然免疫学分野 教授

●デザイン型キラル有機分子触媒を活用する非天然型有用アミノ酸の実用的不斉合成プロセスの開拓

丸岡 啓二

京都大学大学院理学研究科化学専攻 教授

●DNAの配向フィルム化と電子材料への応用

岡畑 恵雄

東京工業大学フロンティア創造共同研究センター 教授/同 大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻 教授

●コンビナトリアル生合成と微生物

堀之内 末治

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻 教授

9月28日(金) 9:10~

●イノベーションの創出に向けて
~ひとづくり ものづくり~

相澤 益男

東京工業大学 学長

●Design and Application of
Olefin Metathesis Catalysts

Robert H. Grubbs

カリフォルニア工科大学 教授

●ユニークな微生物機能の探索・開発と産業への利用

清水 昌

京都大学大学院農学研究科

応用生命科学専攻 教授

●細胞表層提示技術によるバイオプロセス革新

福田 秀樹

神戸大学自然科学系先端融合研究環 環長

●二中心不斉触媒の限りなき可能性：
希土類錯体の動的構造変化

柴崎 正勝

東京大学大学院薬学系研究科 教授

主催：財団法人 長瀬科学技術振興財団

<http://www.nagase-f.or.jp/>

後援：文部科学省、経済産業省、長瀬産業株式会社

協賛：日本プロセス化学会、日本化学会、日本生化学会、日本農芸化学会、日本薬学会、日本放線菌学会、日本農薬学会、日本バイオマテリアル学会、有機合成化学協会、近畿化学協会、大阪工研協会、化学技術戦略推進機構
ナガセケムテックス、ナガセ医薬品、

参加申込方法：当財団HPよりお申し込みください。
(定員になり次第締め切ります)

財団法人 長瀬科学技術振興財団

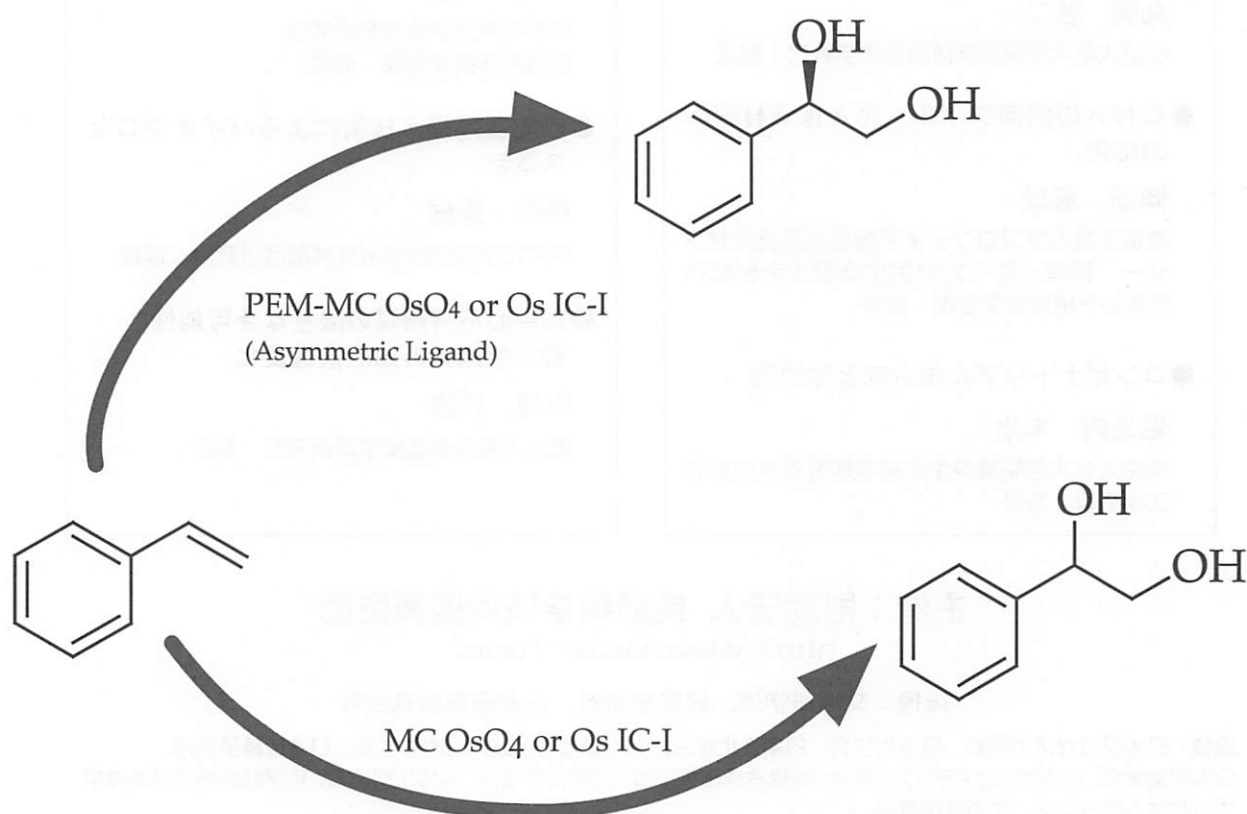
大阪市西区新町 1-1-17 TEL 06-6535-2117

E-mail: nstf@nagase.co.jp

OSMIUM(VIII) OXIDE

酸化オスミウムを使用した
ジオール、不斉ジオールの製造は
和光純薬工業におまかせ下さい

マイクロカプセル化や固定化した酸化オスミウムを使用し、
工業的にご要望のジオール、不斉ジオールをご供給致します。



和光純薬工業株式会社
化成品開発部

TEL. 03(3244)0306 FAX. 03(5201)7544
E-mail spec-chem@wako-chem.co.jp
103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-5-13

基礎実験から工業化までをサポートする

よんけいのマイクロ波反応システム



● 実験用マイクロ波反応装置

【特長】

- ・プログラム温度調節が可能
- ・さまざまな容器に対応
- ・マイクロ波出力、温度データの収集
- ・攪拌機能付き

【仕様】

- ・庫内寸法 320W×320D×220H
- ・発振出力 2.45GHz、770W(可変)
- ・制 御 自動温度制御／出力固定

● 連続管型マイクロ波反応装置

【特長】

- ・実用化に向けた反応が可能
- ・プログラム温度調節が可能
- ・連続処理／省スペース化が可能

【仕様】

- ・容 量 1.65リットル×3連続
- ・発振出力 2.45GHz、1.5kW×3
- ・制 御 プログラム式PID温度制御
(連続出力制御、パルス制御)



● パイロットプラント

カスケード型マイクロ波反応装置

【特長】

- ・連続釜方式を採用
- ・精密な温度制御が可能
- ・反応時間の短縮が可能

【仕様】

- ・処 理 量 400ml／分
1.5リットル釜×3基
- ・発振出力 2.45GHz、1.5kW×3台



四国電力グループ



よんけい
四国計測工業株式会社
SHIKOKU INSTRUMENTATION CO.,LTD.

<http://www.yonkei.co.jp/>

■ 善通寺工場 営業部
〒765-0052 香川県善通寺市大麻町 777
TEL:(0877)63-7690 FAX(0877)63-7691



化学結合型キラルカラム®

CHIRALPAK®

化学結合型キラルカラムは、従来のコーティング型キラルカラムでは使用できなかった酢酸エチル、THF、ハロゲン系溶媒、DMSO等を移動相として用いることが可能です。

IA/IB/IC

耐溶剤性

いろいろな有機溶媒
が使えます

高分離能

幅広い種類の化合物
に適用できます

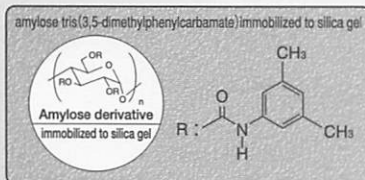
高分取効率

良溶媒を用いることで
分取を効率化できます



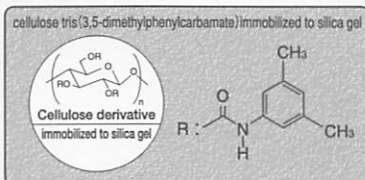
AD-Hの化学結合型

CHIRALPAK® IA



OD-Hの化学結合型

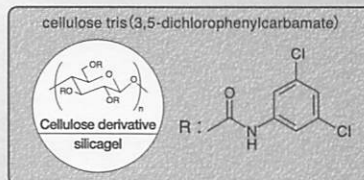
CHIRALPAK® IB



新規キラルセクター

NEW

CHIRALPAK® IC



キラルカラム® 選択はダイセル化学へ

少量のサンプルを提供していただき、ダイセル化学が化合物の光学分割に最適なキラルカラム・分析条件をお探しします。

電話またはe-mailにて分析依頼のお問い合わせ

(※1)

分析依頼書の記入

サンプルの送付

カラム・分析条件の選択

分析結果のご報告

(※1) 必要に応じて秘密保持契約を結ばさせていただきます。

商品/キラルカラム® 選択に関する
お問い合わせは、

ダイセル化学工業 CPI カンパニー 開発営業部

☎ 0120-780-104

または

e-mail :
chiral@daicel.co.jp まで



Innovation for Tomorrow

ダイセル化学工業株式会社

CPIカンパニー Chiral Pharmaceutical Ingredients

- 東日本：〒108-8230 東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル14F
TEL.03-6711-8222 (直) FAX.03-6711-8228
- 西日本：〒541-0052 大阪市中央区安土町2-3-13 大阪国際ビル30F
TEL.06-6263-4878 (直) FAX.06-6263-4838
- <http://www.daicelchiral.com/> ● E-mail: chiral@daicel.co.jp