JSPC10周年記念シンポジウム

日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

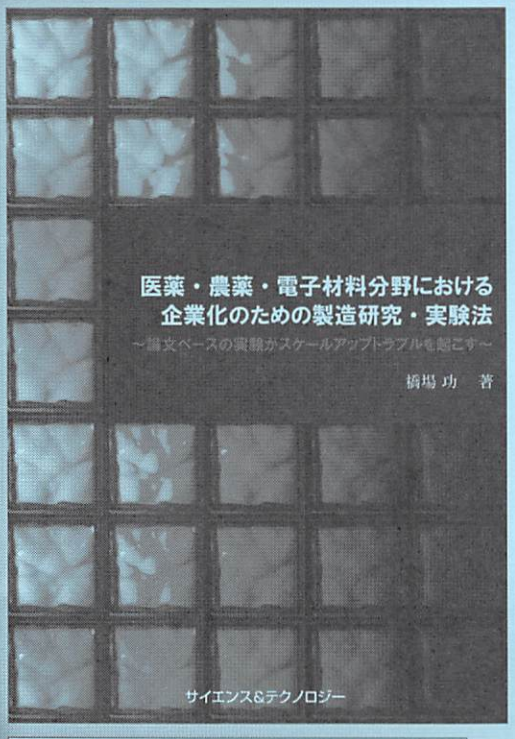
The Japanese Society for Process Chemistry

■会 期　2012年7月19日(木)～7月20日(金)
■会 場　京都テルサ
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

医薬・農薬・電子材料分野における企業化のための製造研究・実験法

～論文ベースの実験がスケールアップトラブルを起こす～

著者：純正化学(株) 顧問　橋場 功　氏　[元 日産化学工業(株)]



2012年5月29日発刊 / A5　135頁 / 通常価格：¥3,800(税込)
書籍番号：P068(企業化実験法)

P068 企業化実験法　で検索！

ラボ実験だけでスケールアップトラブルの未然防止はできる!

製造研究というのは各社秘密なのでなかなか技術レベルが分からないものであるが,どうも文献ベースの実験が多く,スケールアップトラブルの元になっていることが分かった。

論文の化学実験法では,企業化はできないと言っていい。企業化には企業化の実験方法がある。1つは計画である。経済性の計画,スケジュールの計画,実験の設計,各実験の計画,問題点解決の計画,パイロットの計画,プラント建設の計画,最初から最後まで計画である。

論文と企業化では実験方法の違いがある。企業で行うスケールアップとはラボ実験どおりパイロット実験することで,データの伝達が重要である。実験したとおり工場に伝えることである。理屈も分かった方がよい。その為,反応形式は恒温滴下反応が重要である,温度が一定だとそれだけでトラブル,事故はほとんどなくなる。たくさん実験することが,人と技術のレベルアップ,トラブルの未然防止になる。その為には実験スピードが早くないといけない。技術のレベルアップ,ブレークスルー,スケジュール管理にも実験スピードは極めて重要である。

論文の化学実験を忘れて,企業化のための実験を実施しないとスケールアップトラブルは起きる。トラブルで重要なことは,未然防止である。

本書ではラボ実験だけでできるトラブルの未然防止法を,製造研究格言集風にまとめてみた。考え方,実験方法,トラブルの原理などわかるであろう。

かつて,ある人から「あなたの失敗は公開した方がよい,日本中で失敗するロスは国として無駄である」と言われたことがある。秘密保持契約があるので,そうも行かないが。もう1度言う,ラボ実験だけでスケールアップトラブルの未然防止はできる。　～まえがきより

目次:

第1章　企業化
第2章　会社の風土, 研究風土, 学会の風土
第3章　製造研究とスケールアップ検討
第4章　スケールアップの原理
第5章　大きな装置
第6章　実験のスピードアップ
第7章　反応検討
第8章　後処理, 抽出, 濃縮
第9章　晶析
第10章　トラブルの未然防止と事故の未然防止
第11章　フローシートの作成
第12章　計画
第13章　教育
第14章　製造研究の為の経済性
第15章　管理者

◆サンプルプレゼント!◆

「医薬・農薬・電子材料分野における企業化のための製造研究・実験法」をお申込みの方に限り、特別に以下書籍のサンプルをプレゼントいたします。
お申込みの際、通信欄に「日本プロセス化学会員」とご入力ください。

- スケールアップのすべて
- バッチプロセスのスケールアップとラボ検討の進め方
- 光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術



光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術
—法規制・特許・品質管理・工業化の留意点—

21世紀のキラルプロセス開発についてすべてが詰まった1冊!

新しい光学活性化合物の製造技術
新薬開発競争が著しい医薬品業界の現況と課題
医薬品づくりに欠かせない法規制・特許・品質管理・コスト
医薬品およびプロセス化学の研究開発状況

P062 キラル　で検索！

2011年12月22日発刊 / B5判上製本421頁 / 通常価格：¥63,000(税込)
書籍番号：P062(光学活性医薬品)

最新情報、お申込みはインターネットで！

HP　http://www.science-t.com

お問い合わせはお電話で　03-5733-4188

※お申込みの際、通信欄に「日本プロセス化学会員」と必ずご記載ください

サイエンス & テクノロジー
研究・技術・事業開発のためのセミナー/書籍

JSPC10周年記念シンポジウム

日本プロセス化学会 2012 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　2012年7月19日(木)～7月20日(金)
■会 場　京都テルサ
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

＜参加者の皆様へ＞

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

◇クロークの場所と受付時間は次の通りです。終夜預かりはできません。

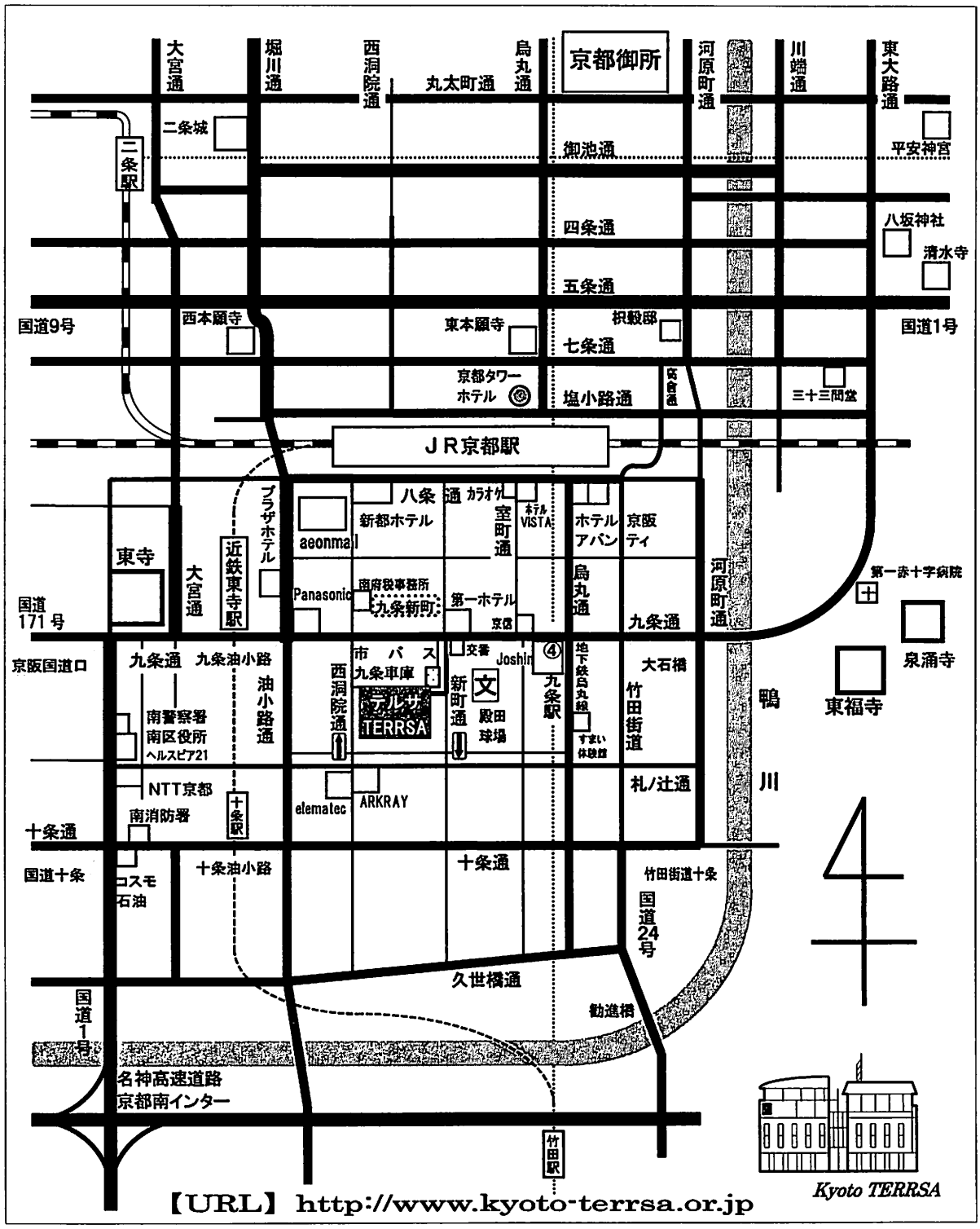
・テルサホール前ロビー（1Ｆ）
7月19日（木）　8:30～20:00（情報交換会終了時まで）
7月20日（金）　8:30～18:30

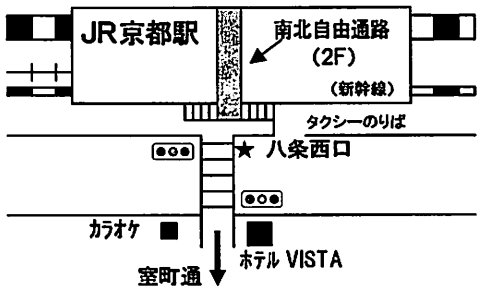
◇展示会ガイドブックにランチマップが記載されております。ご利用下さい。

◇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。

京都テルサまでのご案内





京都駅南側略図

京都テルサ TEL 075-692-3400(代)

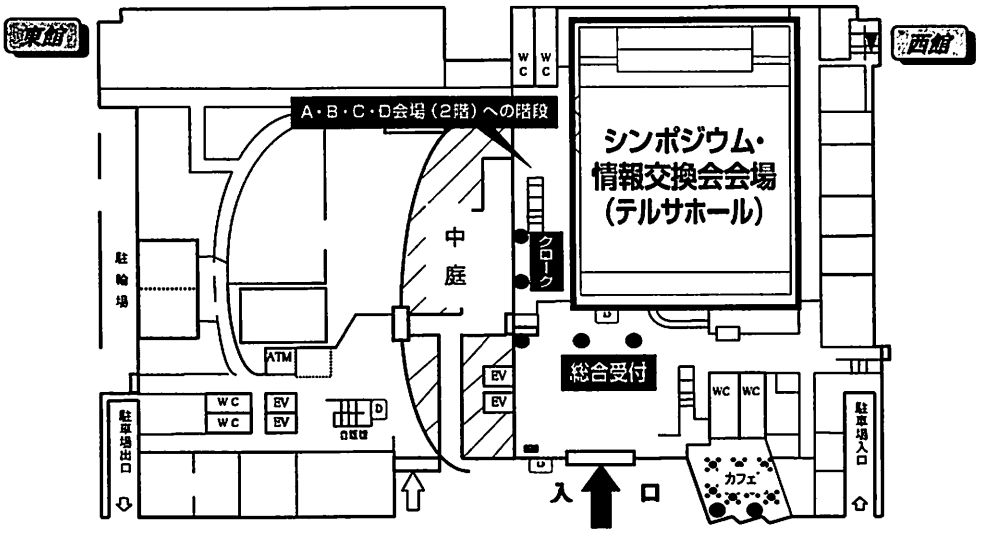
京都市南区新町通九条下ル FAX 075-692-3402

京都府民総合交流プラザ内 地下駐車場180台(有料)

- oJR京都駅(八条口西口)より南へ徒歩約15分
- o 近鉄東寺駅より東へ徒歩約5分
- o 地下鉄九条駅④番出口より西へ徒歩約5分
- o 市バス九条車庫南へすぐ
- o 名神京都南インターより国道1号北行き市内方面へ
  九条通を東へ、九条新町交差点を南へ

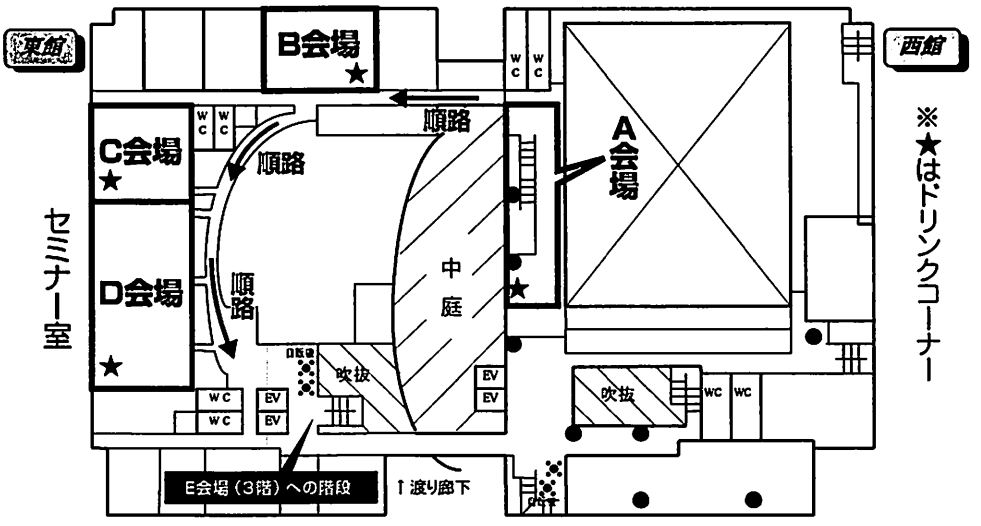
京都テルサ館内のご案内

1F　シンポジウム・情報交換会会場、総合受付、クローク

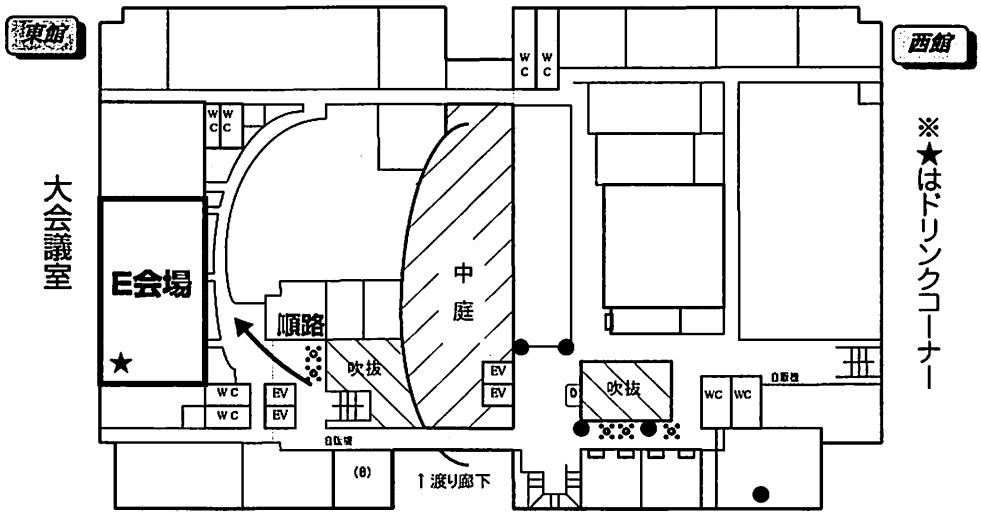


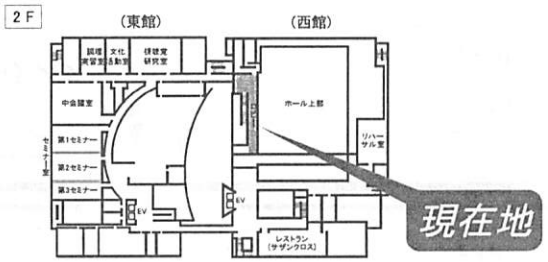
2F

A会場（2Fロビー）＝企業展示会場
B会場（視聴覚研究室）＝ポスター、企業展示会場
C会場（中会議室）＝ポスター、企業展示会場
D会場（セミナー室）＝ポスター、企業展示会場



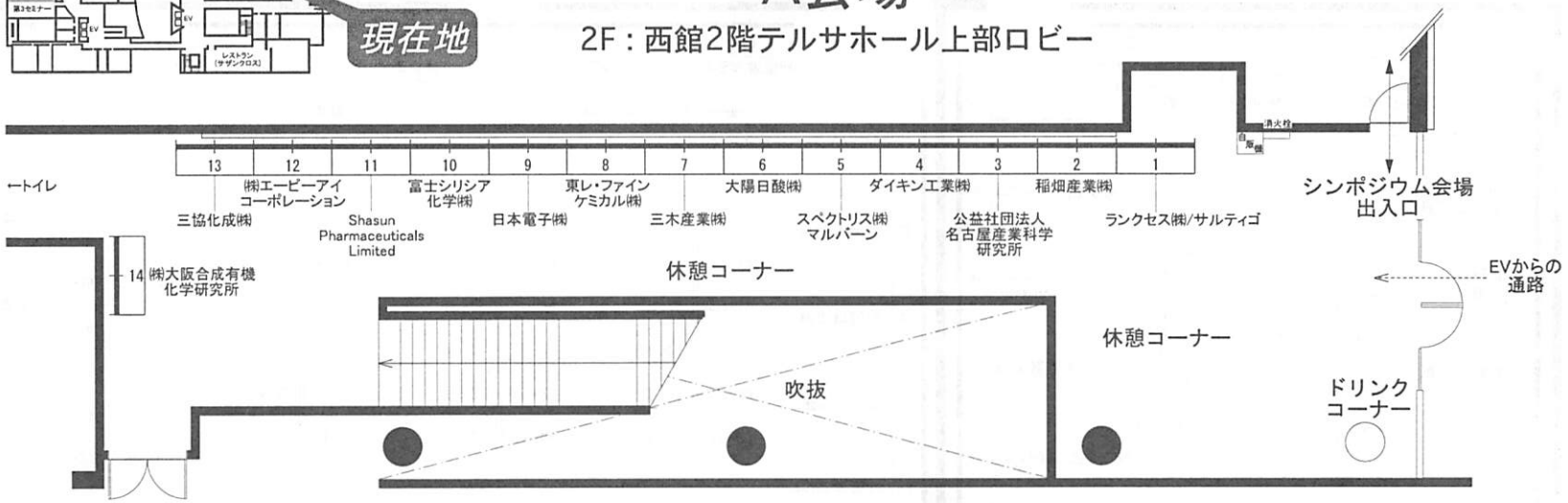
3F　E会場（大会議室）＝ポスター、企業展示会場

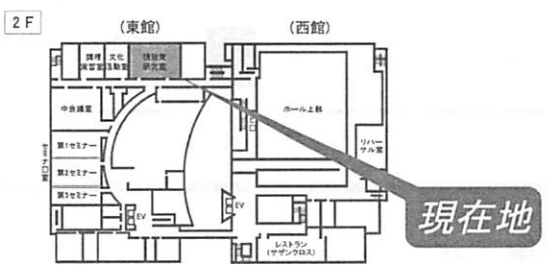




A会場（企業展示会会場・休憩コーナー）

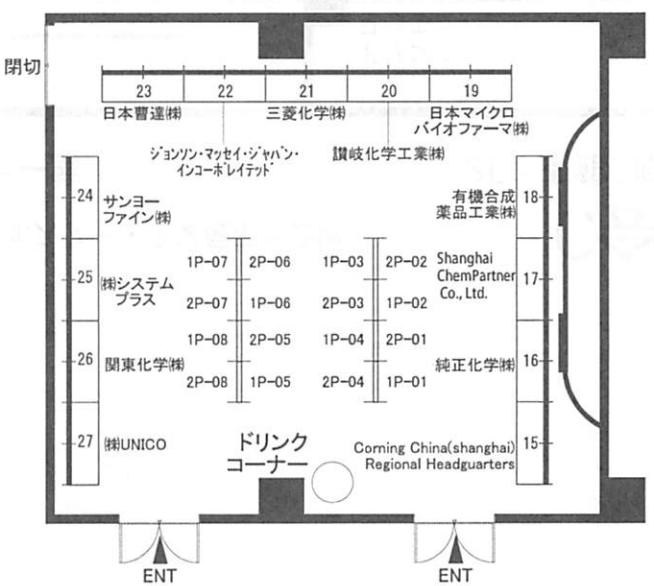
2F：西館2階テルサホール上部ロビー



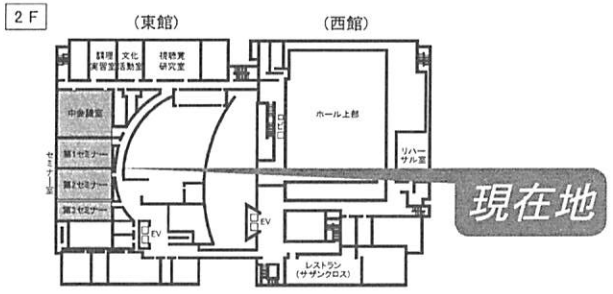


B会場（ポスター・企業展示会会場）

2F：東館2階視聴覚研究室



1P-01 ～ 1P-08
2P-01 ～ 2 P-08

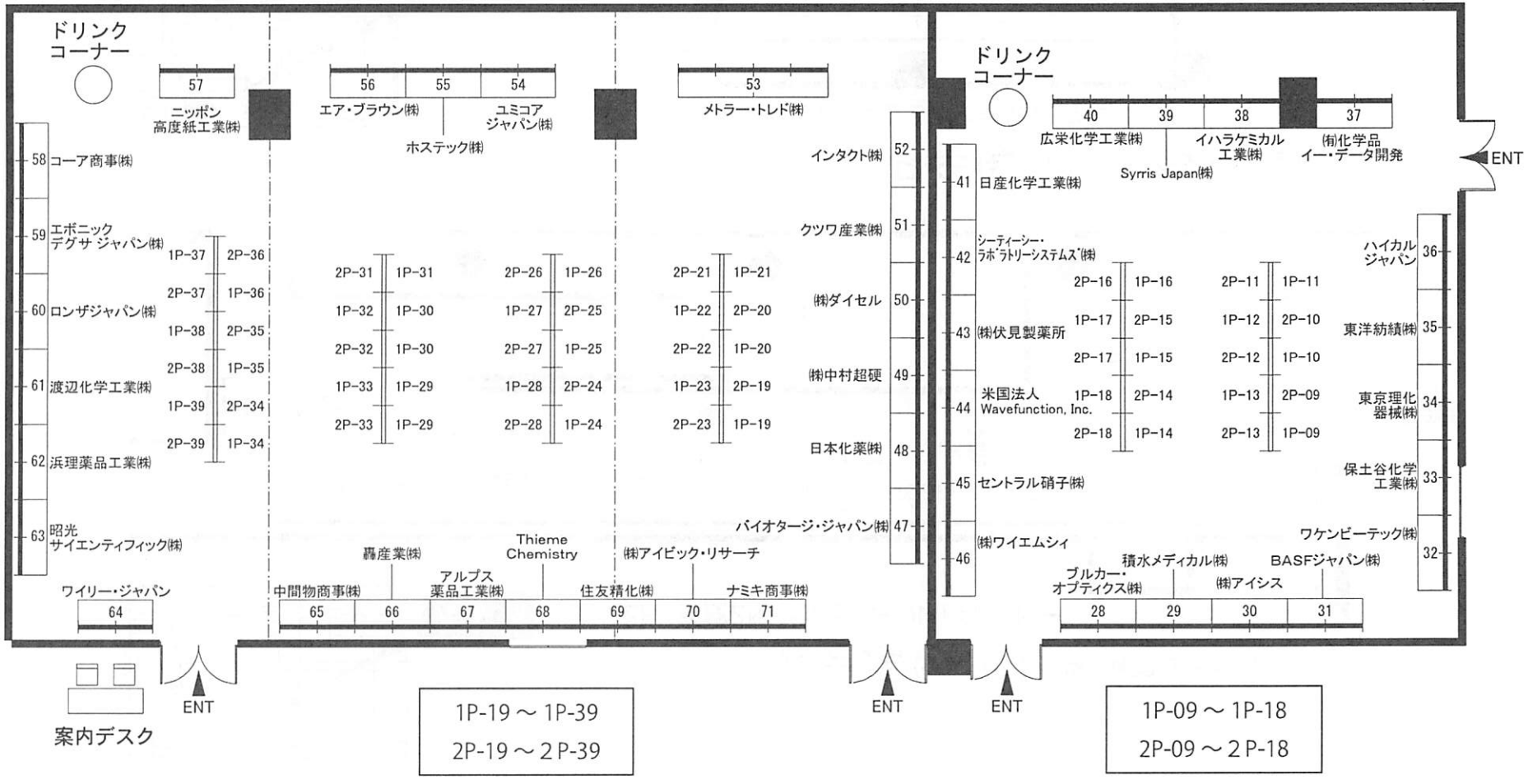


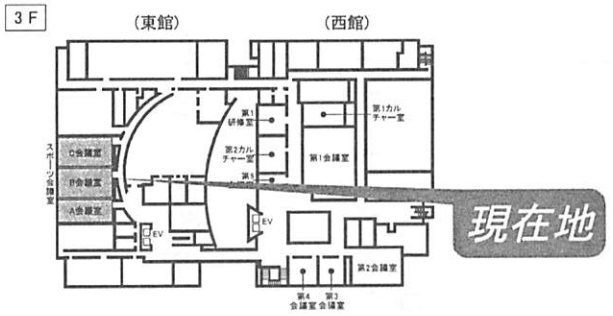
D会場（ポスター・企業展示会会場）

2F：東館2階セミナー室

C会場（ポスター・企業展示会会場）

2F：東館2階中会議室

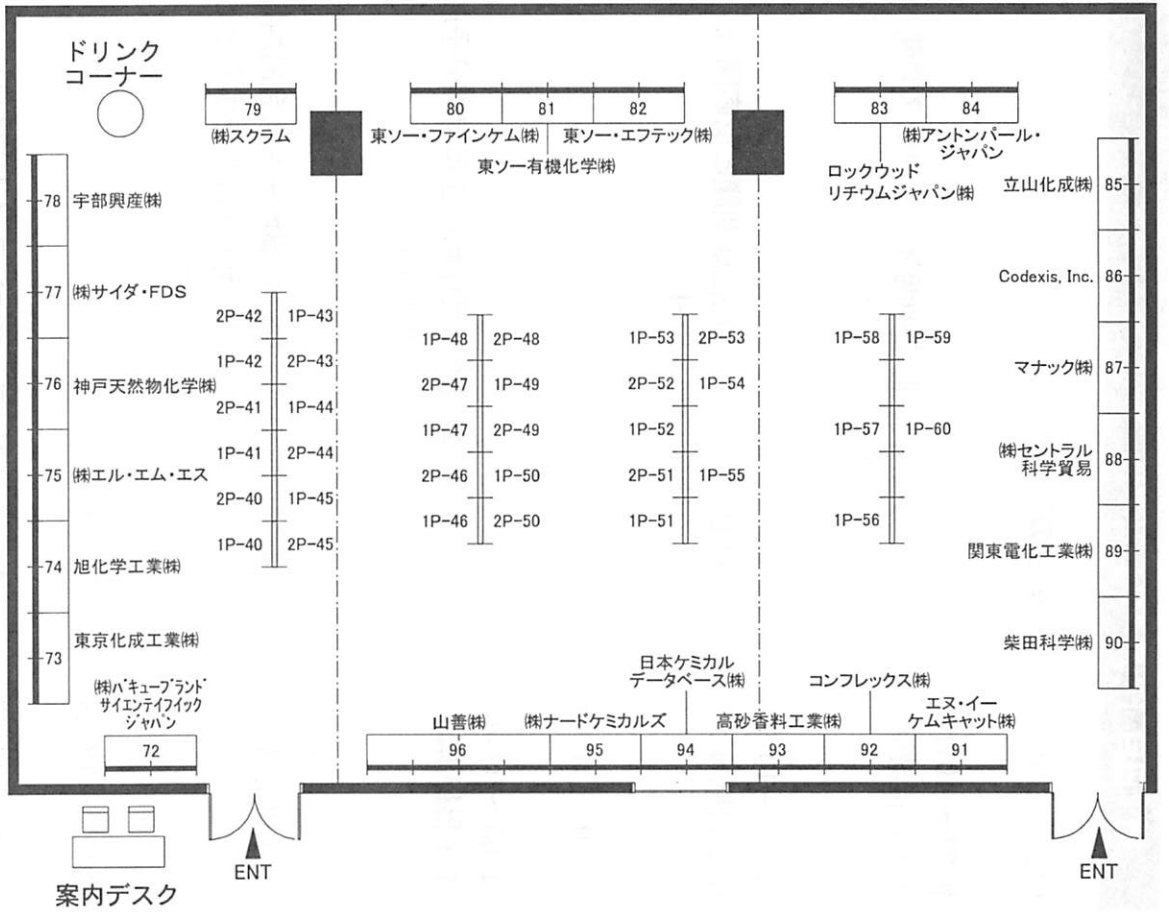




E会場（ポスター・企業展示会会場）

3F：東館3階大会議室

1P-40 ～ 1P-60
2P-40 ～ 2P-53



JSPC10周年記念シンポジウム
日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム　プログラム

第1日目【7月19日（木）】

9:25 ～ 9:30	開会の辞	高橋 和彦（大日本住友）
9:30 ～ 10:10 (I-1 招待講演)	アゾール系抗真菌剤中間体のプロセス開発 満田 勝（カネカ）	座長：田上 克也（エーザイ）
10:10 ～ 10:50 (I-2 招待講演)	プロセス化学からみた合成問題と反応開発 村形 政利（中外）	座長：丸山 庄治（田辺三菱）
10:50 ～ 11:05	コーヒーブレーク	
11:05 ～ 11:45 (I-3 招待講演)	水素結合を戦略的相互作用とする有機分子触媒の創製 寺田 眞浩（東北大院理）	座長：池本 哲哉（住友化学）
11:45 ～ 12:25 (I-4 招待講演)	工業的に応用可能な最先端均一系貴金属触媒 －クロスカップリング用Pd触媒を中心として－ 堀口 良昭（ユミコアジャパン）	座長：田形 剛（広栄化学）
12:25 ～ 13:25	昼食休憩	
13:25 ～ 14:55	オーラルプレゼンテーション（1P-01 ～ 1P-60）	座長：鬼頭 真（大日本住友）
14:55 ～ 15:35 (I-5 招待講演)	トリアジンの特性を利用した新反応剤の開発 国嶋 崇隆（金沢大院医薬保）	座長：加藤 敏久（味の素）
15:35 ～ 17:30	ポスター会場討論	
17:30 ～ 19:30	情報交換会	

※企業展示会開催時間は、
<19日> 10:00～17:30　<20日> 10:00～17:00

第2日目【7月20日（金）】

9:00 ～ 9:40
（I-6 招待講演）　**カルバペネム系抗生物質 Razupenem (SMP-601) のプロセス開発**
佐々木 幹雄（大日本住友）　座長：間瀬 俊明（Meiji Seika）

9:40 ～ 10:20
（I-7 招待講演）　**Lipase 不斉加水分解を鍵反応とした p38 MAP Kinase 阻害剤のプロセス研究**
吉田 信也（アステラス）　座長：貴志 直文（第一三共）

10:20 ～ 10:35　**コーヒーブレーク**

10:35 ～ 11:15
（I-8 招待講演）　**Scalable Processes to Pharmaceutical Intermediates and APIs Using Evolved Enzymes**
Steve Collier（Codexis）　座長：川端 潤（API コーポレーション）

11:15 ～ 11:55
（I-9 招待講演）　**"ジョンソン・マッセイの金属除去技術"**
南 卓（ジョンソン・マッセイ・ジャパン）　座長：齊藤 隆夫（高砂香料）

11:55 ～ 12:20　**総会**　座長：富岡 清　会長

12:20 ～ 13:20　**昼食休憩**

13:20 ～ 14:40　**オーラルプレゼンテーション（2P-01 ～2P-53）**
座長：鬼頭 真（大日本住友）

14:40 ～ 16:20　**ポスター会場討論**

16:20 ～ 17:00
（I-10 招待講演）　**海外（US を中心にした）API の PAT および QbD の実情**
平野 勝久（CTC ラボラトリーシステムズ）
座長：北村 英之（塩野義）

17:00 ～ 17:40
（I-11 招待講演）　**ポリケチド由来天然物の合成**
宍戸 宏造（徳島大院 HBS 研）　座長：梶野 正博（武田）

17:40 ～ 17:45　**2012JSPC 優秀賞発表**　選考委員長

17:45 ～ 17:50　**閉会の辞**　高須 清誠（京大院薬）

一般講演・ポスター発表

第一日目　7月19日(木)

○印は演者

1P-01　シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）：グリーンケミストリーと不斉合成反応への貢献
(日本ゼオン) ○渡辺澄

1P-02　アシル基の脱保護を指向したアンモニウム塩を用いるアミド交換反応の開発
(九大院薬) ○清水悠平，張明，森本浩之，大嶋孝志

1P-03　非溶媒滴下晶析の最適化とスケールアップ
(メトラー・トレド) ○高井浩希，Jochen Scholl，(SSPC) Mark Barrett，(UCD) Brian Glennon

1P-04　Buchwald-Hartwig アミノ化反応を利用したパラジウム炭素触媒的インドール合成
(岐阜薬大) ○丸本貴久，高松春樹，澤間善成，門口泰也，佐治木弘尚

1P-05　有機リチウムを用いた保護基フリー合成へのフローマイクロリアクターからのアプローチ
(京大院工) ○永木愛一郎，金熙珍，森脇佑也，松尾知佳，吉田潤一

1P-06　フェノール誘導体の *ipso*-Friedel-Crafts 型スピロ環化反応を経由する新規骨格転位反応
(千葉大院薬) ○横坂卓也，根本哲宏，濱田康正

1P-07　フローリアクターを用いたモレキュラーシーブフリーな“触媒的”香月シャープレス不斉エポキシ化反応
(日産化学) 山口智裕，○小沢征巳，尾田隆

1P-08　四置換 α，β－不飽和エステルの高 (*E*)-，(*Z*)－立体補完的合成
(関学大理工) ○佐藤有華，仲辻秀文，田辺陽

1P-09　キラル（次）亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応による光学活性 2-アシルクロマン誘導体の合成
(名大院工) ○林裕樹，Uyanik Muhammet，石原一彰

1P-10　E5564 合成中間体の結晶形制御によるろ過性改善
(エーザイ) ○松本郁美，松尾公博，阿部太一，石塚博之，中宏行

1P-11　リパーゼ触媒を用いた光学活性 ε－ラクトン類の合成方法
(北見工大) ○霜鳥慈岳，青山政和，(明大) 宮腰哲雄

1P-12　1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類の開環反応によるチオサリチル酸誘導体の合成
(産総研) ○清水政男，安藤亘（東理大理工）吉田哲也，小中原猛雄

1P-13　高選択的リン吸着ポリマー TRK-390 の製造法開発
(東レ医薬研) ○村上正徳，井上淳，皆神賢，都築正博，菅野孝巳（東レ医薬 CMC 企画室）須山和晴

1P-14　新規C－O二座型配位子を用いた触媒的複素環式ビアリール合成
(長崎大院医歯薬) ○松尾星来，篠澤美奈，栗山正巳，尾野村治

1P-15　亜鉛触媒を用いたアミド結合の加アルコール分解反応およびセリン選択的ペプチド結合切断反応
(阪大院基礎工) ○西井祐二，樋口貴史，喜多祐介，真島和志

1P-16　キラルリン酸触媒による非対称化／速度論的光学分割の連続不斉臭素化反応を基軸とする光学活性ビアリールの不斉合成研究
(学習院大理) ○小林真奈人，市川夕貴，森啓二，秋山隆彦

1P-17　11 β HSD1 阻害薬 DSP-0011 のプロセス研究 (1)：鍵中間体 5-アミノピラゾール-3-カルボン酸の効率的製造法の開発
(大日本住友) ○須田仁志，堀内良浩，宇野晋策，高本孝二，瀬波賢人，近藤知明，内山勝也，橘詰美紀

1P-18　11 β HSD1 阻害薬 DSP-0011 のプロセス研究 (2)：鍵中間体 *E*-4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミドの効率的製造法の開発
(大日本住友) 近藤知明，瀬波賢人，高本孝二，○内山勝也，宇野晋策，堀内良浩，須田仁志

1P-19　*C,N*-環状 *N'*-アシルアゾメチンイミンとイソシアニドの [5+1] 付加環化反応とその応用
(金沢大院自然化学) ○添田貴宏，田村要，宇梶裕

1P-20　キラルリン酸触媒を用いたベンゾチアゾリンを水素供与体とする鎖状ケトン誘導体の不斉還元的アミノ化反応
(学習院大理) ○齊藤巧泰，秋山隆彦

1P-21　新規な架橋型ビフェニル系不斉相間移動触媒の開発
(京大院理，日本曹達) ○久保田靖，白川誠司，井上勉，丸岡啓二

1P-22　ヘテロアレーンスルホニル基を有する新規不斉有機触媒を用いた AG-041R の不斉合成研究
(名工大院工) ○佐野正英，原範之，中村修一，柴田哲男

1P-23　近赤外／赤外一体型分光分析計を用いたアルコール低温発酵過程の連続モニタリング
(横河電機，関学大理工) ○渡正博，(筑波大学生命環境，関学大理工) 源川拓磨，(関学大理工) 西井崇，石川大太郎，尾崎幸洋

1P-24　SO_3H シリカを用いた脱保護反応
(北里大薬) ○藤井秀明，山田貴明，嶋田修之，大多和正樹，桑田美稀，長光亨，牧野一石，長瀬博，(富士シリシア) 信原一敬

1P-25　金属ナノ粒子を含有した無機／有機ナノハイブリッド型触媒
(ニッポン高度紙) ○豊永真由，佐鹿雅敏，澤春夫
(ICCOM-CNR) Pierluigi Barbaro, Francesca Liguori, Claudio Bianchini

1P-26　入手容易な金属触媒を用いるエステル・アミン間の触媒的アミド化反応
(関学大理工) ○林皓太，三木佑也，田中章裕，田辺陽

1P-27　合成吸着剤によるペプチド分離
（三菱化学）○足立正，（日本錬水）大倉幸洋，西村公志

1P-28　第一級アルコール選択性を示す高活性ニトロキシルラジカル型酸化触媒の開発
（東北大院薬）○土井龍輔，（名大院創薬）澁谷正俊，（東北大院薬）岩渕好治

1P-29　LC-MS を用いた反応解析ープロセス理解を志向してー
（エーザイ）○赤尾淳史，宮下祐輔，大江浩志，小坂由紀，新島淳，堀昌樹

1P-30　不斉アザマイケル付加 - アルキル化 - 環化連続反応による含窒素複素環の合成
（京大院薬）○原田慎吾，山田健一，高須清誠，（同志社女大薬）山本康友，
富岡清

1P-31　アミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化による Javaberine A の合成研究
（同志社女大薬）○山本康友，田渕友梨，宮脇あかり，富岡清
（京大院薬）馬場廣海

1P-32　高効率な還元的アミノ化触媒の開発
（関東化学）　○渡辺正人，田中浩一，村田邦彦

1P-33　*trans*-1,2- ビス（フェニルスルホニル）エチレンの工業的合成法の開発
（三協化成）○川島和彰，五島俊介

1P-34　ロジウム (II) 錯体を用いた分子内 C-H 挿入反応を機軸とするブレクニン酸の
触媒的不斉合成研究
（北大院薬）○浪江亮介，Janakiraman Krishnamurthi，南部寿則，橘本俊一

1P-35　示差型加速速度熱量計を用いた DTBP の熱安定性評価に関する研究
（安衛研）○木村新太

1P-36　マイクロナノバブルを用いた常温・常圧下での接触水素化反応プロセスの開発
（静岡大工）○磯村省吾，永野利久，間瀬暢之

1P-37　4 級炭素含有アルドール反応における蛍光モニタリングを用いた
効率的有機分子触媒探索
（静岡大工）○伊藤大史，佐々木愛子，間瀬暢之

1P-38　マイクロリアクターを用いる光酸素酸化反応の実用化への展開
（岐阜薬大）○伊藤彰近，多田教浩，信田智哉，平島真一，三浦剛

1P-39　カネカ - キラルビルディングブロックを用いる各種非天然アミノ酸の改良合成法
（カネカ）○藤井章雄，山本昇平，満田勝（AnaSpec）Aimin Song，Jianjun He

1P-40　塩化鉄 / シリカゲルによる無溶媒下での *O*- アセチル化
（阪市工研）○三原正稔，中井猛夫，岩井利之，伊藤貴敏，大野敏信，水野卓巳

1P-41　オキソテザー型ルテニウム錯体を用いた、ケトン類の不斉還元反応の開発
（高砂香料工業）○峠太一郎，袴田智彦，奈良秀樹，小林透，佐用昇，齊藤隆夫
（東工大院理工）樫木啓人，碇屋隆雄

1P-42　Tenuecyclamide B のフルオラスミクスチャー合成：Tenuecyclamide B 天然型異性体
の効率的合成ルートの確立
（名城大農）○江口文崇，宮崎惇，塩入孝之，濱本博三，松儀真人

1P-43　ライトフルオラスタグを有する Fmoc 試薬の大量合成
(名城大農) ○石原一輝，杉村昌浩，塩入孝之，濱本博三，松儀真人
1P-44　化学ー酵素相補的・相乗的アプローチによる生物活性物質の高効率合成
(慶大薬) 須貝威，○小林遼平，山下泰信，栗原徹，堀口剛伸，花屋賢悟，庄司満
1P-45　原薬研究における遺伝毒性不純物 (GTIs) の定量
(エーザイ) ○大江浩志，鴨東美絵，尾田光生，渡邊知仁
1P-46　酵素的非対称化を利用した光学活性アミノ酸 VCPA の製法開発
(エーピーアイコーポレーション，三菱化学科学技術研究センター) ○阿須間夕紀，川端潤，三宅良磨，(エーピーアイコーポレーション) 日高次彦，竹原潤
1P-47　ペプチドの類縁物質を突き止めろ！～その生成機構の特定と品質制御技術～
(塩野義) ○高木陽平，上谷亮人，國谷亮介，北郷真輝，長谷川愛子，福井雄樹，西耕一
1P-48　電子求引性シクロペンタジエニドの合成法開発
(名城大薬) 坂井健男，○瀬尾昭平，尾藤真梨子，森裕二
1P-49　ヘテロポリ酸を用いるプロパルギルアルコールの 1,3- 転位反応：α，β- 不飽和カルボニル化合物の立体選択的合成
(静岡県大薬) ○江木正浩，梅村めぐ美，川井拓也，赤井周司
1P-50　ReactIR™ による反応理解に基づいた不純物制御
(塩野義) ○尾田真一，保積靖之，細谷昌弘，武内好行，高木懇
1P-51　多置換クロメノインドール骨格の簡便合成法と抗ガン剤への応用
(岡山大院自然科学)　彭維，王力，枝澤由樹，○龐璀卿，井口勉
1P-52　カルシウム感受性受容体 (CaSR) 拮抗薬 TAK-075 のプロセス研究
(武田薬品工業) ○矢部治，小西隆博，山下誠，伊藤達也，瀬良美佐代，武藤英吾，大内卓，山下真之，山野徹，山野光久，(浜理薬品) 多和田紘之
1P-53　Ag- ビスアミジン触媒を用いたインドールとニトロアルケンの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発
(立教大院理) ○滝田京子，山中正浩
1P-54　光照射によるヘテロ原子の導入を伴う不飽和結合の One-Pot ペルフルオロアルキル化反応
(阪府大院工) ○玉井太一，三田村健範，野元昭宏，小川昭弥
1P-55　アルコールの酸化と HWE 反応による Z-α，β- 不飽和エステルのワンポット合成
(岐阜大工) ○鷹羽千花，安藤香織
1P-56　新しい Julia-Kocienski オレフィン化試薬の開発
(岐阜大工) ○河野大喜，瀬見井優，安藤香織
1P-57　Efficient heterogeneous catalytic oxidation using molecular oxygen or air under continuous flow conditions
(ThalesNano, Inc.) ○László Kocsis, Viktor Gyóllai, Gellért Sipos, Richard V. Jones, Ferenc Darvas

1P-58　窒素含有炭素ナノ繊維担持金属ナノ粒子触媒による官能基選択的水素化反応
（九大先導研，九大院総理工）○本山幸弘，李榮振，辻啓太，永島英夫
1P-59　優先富化現象を用いたケトプロフェンの光学分割
（京大院人間環境）○杉分隆介，岩間世界，ゴナーダ ラジャッシュ，
コチュヌーニィ マノジ，高橋弘樹，津江広人，田村類
1P-60　溶媒中の有機過酸化物がGrignard試薬生成反応の誘導期に及ぼす影響
（横国大環情）○田中邦賢，熊崎美枝子，三宅淳巳

一般講演・ポスター発表

第二日目 7月20日(金)

○印は演者

2P-01 ビルスマイヤー試薬の新規合成法とそれを用いる酸クロリドのクリーン製造プロセス
(イハラニッケイ化学) ○松浦大輔, 木村芳一

2P-02 PBO fiber 原料 ジアミノレゾルシノールの一酸化炭素・硫黄によるカルボニル化反応
(阪市工研) ○水野卓巳, 中井猛夫, 三原正稔

2P-03 トリクロロメチル基からジクロロメチル基へのPt/C触媒的モノ脱塩素化と:水素化トリブチルスズの添加効果
(岐阜薬大) ○今西崇宏, 澤間善成, 門口泰也, 佐治木弘尚

2P-04 フローマイクロリアクターを用いたビニルリチウムの発生ならびに反応
(京大院工) ○高橋裕輔, 松尾知佳, 山田重之, 原木優, 森脇佑也, 金松希, 永木愛一郎, 吉田潤一

2P-05 Pd触媒を用いたシアノ化によるベンゾニトリル誘導体のスケールアップ
(田辺三菱) ○宇津木雅之, 小澤宏樹, 初田正典

2P-06 マイクロリアクターと連続反応による危険な化学反応の制御
(ロンザ) ○ドミニク ロベルジュ, 早川道也, 田中大祐

2P-07 磁石で回収可能な固定化酸化オスミウム触媒の開発
(産総研) ○藤田賢一, 梅木哲史, 安田弘之

2P-08 Pd触媒を用いた水中での無保護メルカプト安息香酸へのベンジルアルコールのS-ベンジル化反応
(東邦大薬) ○氷川英正, 横山祐作

2P-09 イリジウム錯体を用いたイソキノリン類の触媒的不斉水素化反応
(阪大院基礎工) ○飯室敦弘, 山地健太, 長野卓人, 喜多祐介, 真島和志

2P-10 Fmoc-His (π-MBom) を用いたヒスチジン残基のラセミ化抑制
(ペプチド研) ○響野元, 西内祐二

2P-11 Lewis塩基触媒による2つのケトン間の不斉交差アルドール反応
(熊本大院先導機構) ○小谷俊介 (熊本大薬) 青木彰平, 杉浦正晴, 中島誠

2P-12 キレート合成樹脂担持型銅触媒を使用したHuisgen環化反応
(岐阜薬大) ○野﨑慶, 前嶋寿英, 澤間善成, 門口泰也, 佐治木弘尚

2P-13 白金触媒を用いたアルキニルアミドの位置選択的7-endo環化反応
(京大院薬) ○塚野千尋, Girard Anne-Lise, 栗林俊文, 榎本太郎, 竹本佳司

2P-14 Lewis塩基触媒タンデム反応による γ-アミノアルコールおよび1,3-ジアミンの立体選択的合成
(熊本大薬, 熊本大院先導機構) ○柏木健, 小谷俊介, 中島誠, 杉浦正晴

2P-15　酵素的 Pictet-Spengler 反応によるテトラヒドロイソキノリン類の不斉合成
(カネカ) ○西八條正克, 平井義則, 川野茂, 西山章, 八十原良彦, (石川県大) 南博道, 片山高嶺, 熊谷英彦, (京大院生命) 佐藤文彦
2P-16　活性 DMSO 種を用いたアミドの脱水反応と応用
(富山県大工) ○中島範行
2P-17　シリルエチニルアレンからの一段階 α - ヨードビニル化反応の開発
(龍谷大院理工) ○佐藤明広, 三原森典, 筑後拓也, 大橋和弘, 岩澤哲郎
2P-18　クロマン -4- オン誘導体の実践的合成法
(大日本住友) 西田友明, ○吉永英史, 豊田知宏, 戸島実
2P-19　ルテニウム - イミダゾール触媒系を用いる分子内ヒドロエステル化反応
(第一三共, 静岡県大薬) ○上田剛, (静岡県大薬) 小西英之, 眞鍋敬
2P-20　ピンサー型ビスイミダゾリン - パラジウム触媒を用いた高効率、直截的不斉シアノメチル化反応の開発
(名工大院工) ○近藤健, 兵藤憲吾, 中村修一, 柴田哲男
2P-21　キラル亜鉛触媒を用いた亜リン酸エステルによるメソアジリジンの不斉開環反応
(名工大院工) ○塩見法行, 林真志, 中村修一, 柴田哲男
2P-22　新規塩基性物質分離用シリカゲル
(富士シリシア) 信原一敬, 河合真, 上村光浩, ○本田博文, 佐々木昌良
2P-23　トリフルオロメチル化ピリジノンの新規合成経路
(東農工大院工) ○高須賀(川崎)智子, 山崎孝
2P-24　シクロペンチルメチルエーテルのラジカル反応溶媒としての応用
(阪工大工) 小林正治, ○黒田洋行, 益山新樹 (日本ゼオン) 渡辺澄
2P-25　触媒的不斉アリル位酸化反応
(神戸大院理) ○石井昌美, 岩永和也, 譚啓濬, 林昌彦
2P-26　溶媒媒介転移を利用する ALK 阻害剤 ASP3026 の結晶多形制御
(アステラス) ○平澤俊, 小樫和義, 竹口和宏, 織井亮毅, 家田成, 岡田稔
2P-27　重水素化ベンゾチアゾリンを用いたリン酸触媒によるケトイミンの不斉重水素還元反応
(学習院大理) ○酒本翼, 森啓二, 秋山隆彦
2P-28　アルコール空気酸化反応における AZADO 触媒の構造 - 活性相関研究
(東北大院薬) ○長澤翔太, 長田祐二, 笹野裕介, (名大院創薬) 澁谷正俊, (東北大院薬) 岩渕好治
2P-29　Pd-BRIDP® 錯体の合成とカップリング反応への応用
(高砂香料工業) ○横山直太, 中山裕治, 奈良秀樹
2P-30　水素源の選択および不斉 Ru 触媒の改良を鍵とする野依水素移動型不斉還元反応の高効率化
(関東化学) ○畠山泰斗, 片山武昭, 内海典之, 堀順一, 堤邦彦, 渡辺正人, 村田邦彦

2P-31　ニトリルから第一級アミン類への選択的接触還元法
(岐阜薬大) ○高橋徹, (エヌ・イーケムキャット) 小松晃, 新村優, 吉村昌寿, 高木由紀夫, (岐阜薬大) 澤間善成, 門口泰也, 佐治木弘尚
2P-32　C-N 軸性不斉エノラートを経由する分子間共役付加反応の開発とその応用
(京大化研) ○木下智彦, 吉岡広泰, 吉村智之, 川端猛夫
2P-33　光学活性トリフルオロメチルイミン誘導体のジアステレオ選択的反応
(東ソー・エフテック) 香川巧, ○重弘大樹, 河田恒佐
2P-34　新規マイクロナノバブル手法を用いたアルコールの空気酸化反応による効率的アルデヒド・ケトン合成
(静岡大工) ○酒井拓磨, 水森智也, 稲澤克幸, 間瀬暢之
2P-35　実用化を指向した超臨界二酸化炭素中有機分子触媒的ポリマー合成
(静岡大工, リコー) 間瀬暢之, ○熊澤史浩, 加藤貴大, 山本翔司, 岡島いづみ, 佐古猛, 田中千秋, 根本太一
2P-36　*O,P*-アセタールを利用した複素環化合物の簡便合成法
(阪大院薬) ○前川智弘, 大竹和樹, 廣澤渓一, 後藤章広, 藤岡弘道
2P-37　２位置換テトラゾール誘導体の合成法
(藤本化学製品) ○梅本英彰, 大中卓也
2P-38　光学活性酒石酸を用いた２－メチルピペラジンの光学分割におけるキラル認識機構の解明
(東レ・ファインケミカル) ○森本正雄, 酒井健一
2P-39　光学活性なフェニル酢酸誘導体の実用的合成法の開発
(アステラス) ○山下陽平, 森永泰浩, 髙濱佑次, 藤本めぐみ, 大東篤, 橋本典夫, 高橋工, 岡田稔
2P-40　Zn/Cu を用いる Simmons-Smith 反応の速度と収率の改善
(兵庫県大院物質理) ○藤井香那美, 杉村高志
2P-41　In Situ FTIR を用いたフローリアクタのリアルタイム最適化
(メトラー・トレド) Jon G Goode, Brian L. Wittkamp, ○藤澤吉文
2P-42　キラルリン酸触媒を用いたイミンの不斉移動水素化反応の理論的研究
(立教大院理) ○柴田幸大, 山中正浩
2P-43　前駆体カルボン酸のジアステレオマー法分割によるキラル第一級アルコールの取得
(滋賀県大工) ○井上吉教, 米澤渚, 松浦慧, (東北大多元研) 松本高利, (東北薬大) 竹下光弘, (滋賀県大工) 渡辺政隆, 熊谷勉
2P-44　改良型 EDC 塩酸塩の特性及び DPP-4 阻害剤への応用例
(大阪合成有機化学研究所) ○中田裕之, 小橋修
2P-45　シンプルで高選択的な不斉水素化触媒の開発と応用
(浜理薬品工業) 前田貞行, 道慶一豊, 川島徹也, ○佐藤達典, 目黒寛司
2P-46　Razupenem (SMP-601) 側鎖製造のプロセス開発
(大日本住友) ○渡邊昇治, 佐々木幹雄, 小川貴徳, 下前勝成, 高本孝二

2P-47　シス選択的ビニルスルホン合成法開発
（名城大薬）○工藤大介，浅野晴日，坂井健男，森裕二
2P-48　実用的な系内調製濾過フリー有機亜鉛試薬によるイミンへの不斉付加反応
（住友化学）○Léopold Mpaka Lutete，池本哲哉
2P-49　多置換インドールキノリン骨格の簡便合成法と抗マラリア剤への応用
（岡山大院自然）梅振武，王力，○陸文傑，王明斉，Ibrahim El-Sayed，井口勉
2P-50　シクロペンタジエンを用いる光学活性シクロペンタノイドの合成
（岡山理大工）○藤野佑介，尾松力也，藤井一彦，坂本泰一，野上潤造
2P-51　触媒制御による非対称ジオールアシル化の位置選択性の逆転
（京大化研）吉田圭佑，○繁田尭，古田巧，川端猛夫
2P-52　溶媒中のNBSの安全性評価
（塩野義）○今村良明，上木達夫，清水純夫
2P-53　高*E*選択的無溶媒HWE反応の開発
（岐阜大工）○内田成晃，山田恭平，安藤香織

Graphical Abstract

Day 1 〔July 19〕

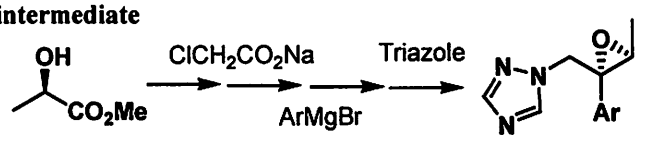
I-1

Process development of an azole-type antifuangal intermediate

Masaru Mitsuda

Frontier Biochemical & Medical Research Laboratories

Kaneka Corporation

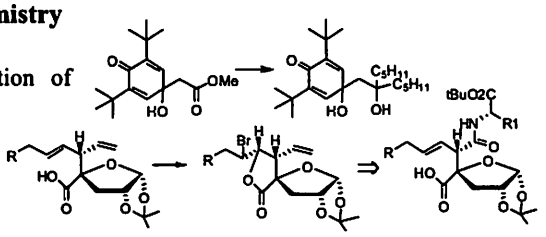


Ar = difluorophenyl

I-2

Reaction Developments for Synthetic Issues of Process Chemistry

The selective addition of Grignard reagents to the ester group of active methylene compound, and the selective halolactonization of di-olefin compound followed by regeneration of olefin are described.



Masatoshi Murakata

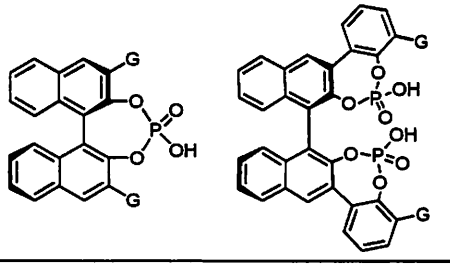
API Process Development Dept., Chemical Technology,
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

I-3

Development of Organocatalysts on the Basis of Hydrogen Bonds as Strategic Intereaction

Masahiro Terada*

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University



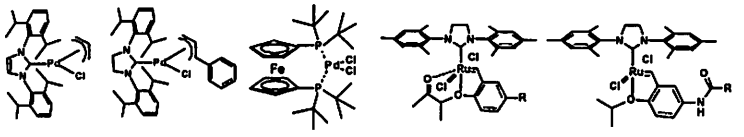
I-4

Industrially Applicable Leading-Edge Homogeneous Precious Metals Catalysts

- Featuring Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions -

Yoshiaki Horiguchi*

Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK

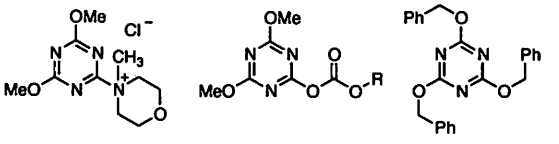


I-5

Development of New Reagents Based on 1,3,5-Triazine

Munetaka Kunishima

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

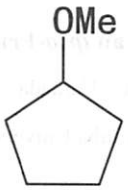


1P-01

Cyclopentyl Methyl Ether(CPME),contribution to Green Chemistry and Asymmetric Reactions

Kiyoshi Watanabe*

Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION.



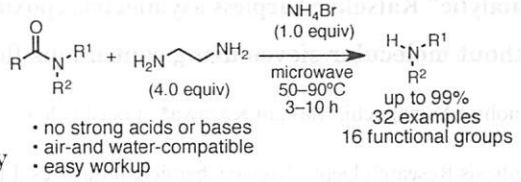
1.resist peroxide formation
2.high hydrophobicity
3.high bp,low mp
4.low heat vaporization
5.relatively stable to acid or base
6.narrow explosion area
7.low solubility of salts

1P-02

Development of Ammonium Salt-Mediated Amide Exchange Reaction for Deacylation

Yuhei Shimizu*, Ming Zhang, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University



1P-03

The Optimization and Scale-Up of an Anti-Solvent Crystallization

Hiroki Takai[1]*, Jochen Scholl[2], Mark Barrett, Brian Glenon[3]

LAB Instruments Business Unit, Mettler Toledo K.K.[1]

Solid State Pharmaceutical Cluster[2]

University College Dublin[3]



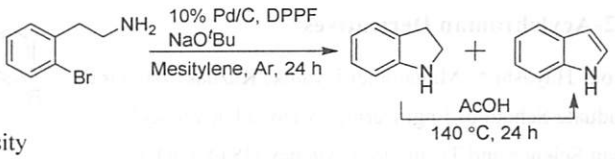
1P-04

Indole synthesis using palladium on carbon-catalyzed intramolecular Buchwald-Hartwig amination

Takahisa Marumoto*, Haruki Takamatsu, Yoshinari Sawama

Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



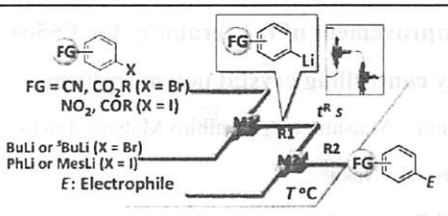
1P-05

A flow-microreactor approach to protecting-group free synthesis using organolithium compounds

Aiichiro Nagaki*, Heejin Kim, Yuya Moriwaki, Chika Matsuo,

Jun-ichi Yoshida

Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University

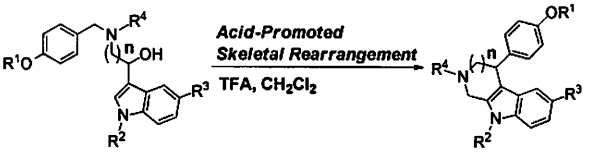


1P-06

Novel Skeletal Rearrangement through an *ipso*-Friedel-Crafts type Spirocyclization of Phenols

Takuya Yokosaka*, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University.

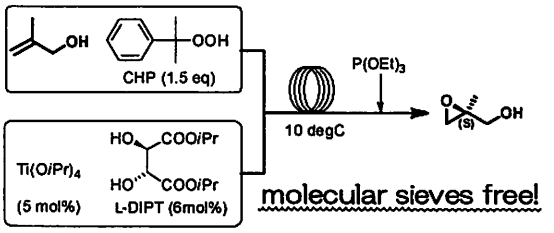


1P-07

"Catalytic" Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation without molecular sieves using continuous flow reactor

Tomohiro Yamaguchi, Masami Kozawa*, Takashi Oda

Synthesis Research Dept., Nissan Chemical Industries, Ltd.

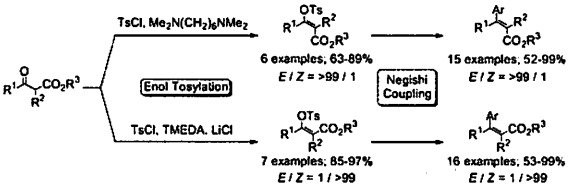


1P-08

General, robst, and (*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary preparation of tetra-substituted α, β-unsaturated

Yuka Sato*, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

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



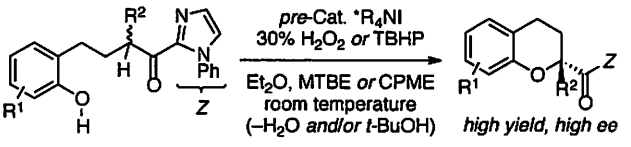
1P-09

Chiral (Hypo)iodite Catalyzed Enantioselective Intramolecular Oxidative Etherification to 2-Acylchroman Derivatives

Hiroki Hayashi,*[1] Muhammet Uyanik,[1]Kazuaki Ishihara[1,2]

Graduate School of Engineering, Nagoya University[1]

Japan Science and Technology Agency (JST), CREST[2]

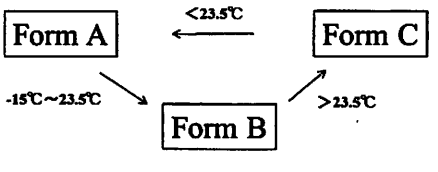


1P-10

Improvement of fi l terability for E5564 synthetic intermediate by controlling crystal polymorphism

Ikumi Matsumoto*, Kimihiro Matsuo, Taichi Abe, Hiroyuki Ishizuka, Hiroyuki Naka

API Research laboratories., Eisai Co., Ltd.



Good filterability: Form A, Form C
Bod filterability: Form B

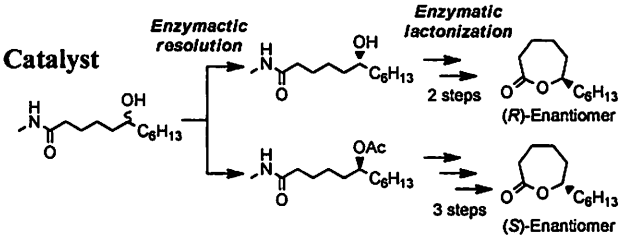
1P-11

Synthesis of Optically Active ε–Lactones with Lipase Catalyst

Yasutaka Shimotori*, Masakazu Aoyama, Tetsuo Miyakoshi

Department of Biotechnology and Environmental Chemistry

Kitami Institute of Technology



1P-12

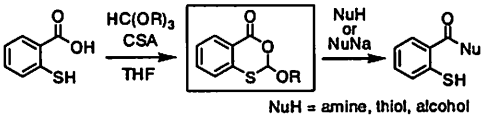
Synthesis of Thiosalicylic Acid Derivatives

by Ring Opening Reaction of 1,3-Benzoxathiin-4-ones

Masao Shimizu,*[1] Tetsuya Yoshida,[2] Wataru Ando,[1] Takeo Konakahara[2]

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

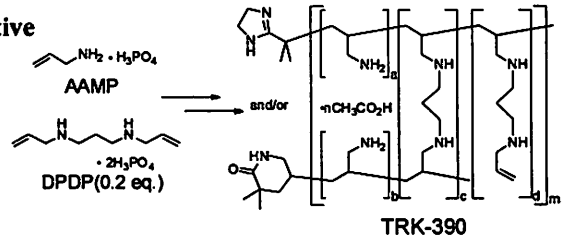
[2]Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science



1P-13

Development of Manufacturing Processes for Highly Selective Phosphate-Binding Polymer TRK-390

Masanori Murakami*, Atsushi Inoue, Satoshi Minakami,
Masahiro Tsuzuki, Takami Kanno,
Pharmaceutical Research Laboratories, Toray Industries, Inc.
Kazuharu Suyama
CMC Planning Dept., Toray Industries, Inc.

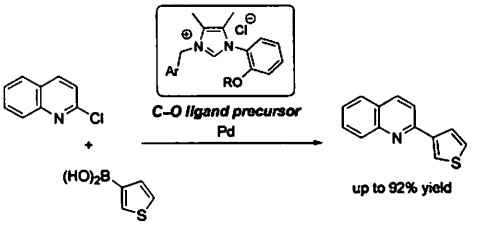


1P-14

Catalytic cross-coupling for the synthesis of heterobiaryls with ether-imidazolium carbene ligands

Seira Matsuo*, Mina Shinozawa, Masami Kuriyama, Osamu Onomura

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

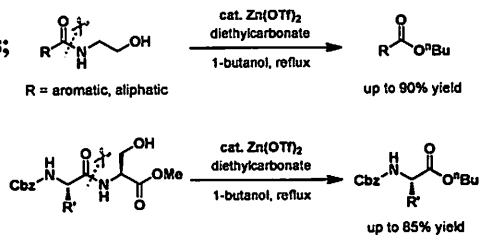


1P-15

Zinc catalyzed amide-cleaved esterification of β-hydroxyethylamides; sequence-selective peptide bond cleavage at serine residues

Yuji Nishii*, Takafumi Higuchi, Yusuke Kita, Kazushi Mashima,

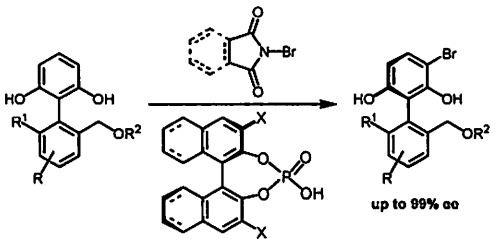
Graduate School of Engineering Science, Osaka University



1P-16

Efficient Approach to Optically Active Tetra-substituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Bromination

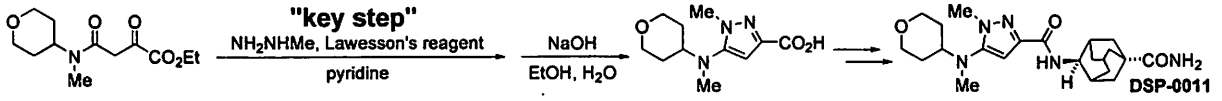
Manato Kobayashi*, Yuki Ichikawa, Keiji Mori, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University.



1P-17

Process Development of the 11βHSD1 Inhibitor DSP-0011 (1): Efficient Synthesis of the Key Intermediate 5-Aminopyrazole-3-carboxylic Acid

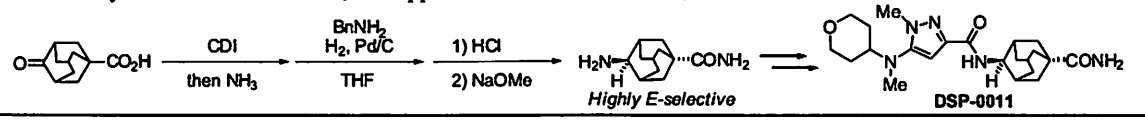
Hitoshi Suda[1]*, Yoshihiro Horiuchi[1], Shinsaku Uno[1], Koji Takamoto[2], Kento Senami[2], Tomoaki Kondo[2], Katsuya Uchiyama[2], Miki Hashizume[3]: [1] Chemistry Research Laboratories, [2] Process Chemistry Research & Development Laboratories, [3] Drug Research, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.



1P-18

Process Development of the 11βHSD1 Inhibitor DSP-0011 (2): Efficient Synthesis of the Key Intermediate *E*-4-Aminoadamantane-1-carboxamide

Tomoaki Kondo[1], Kento Senami[1], Koji Takamoto[1], Katsuya Uchiyama[1]*, Shinsaku Uno[2], Yoshihiro Horiuchi[2], Hitoshi Suda[2]
[1] Process Chemistry Research & Development Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
[2] Chemistry Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

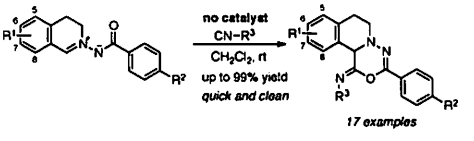


1P-19

[5+1]Cycloaddition of *C,N*-Cyclic *N'*-Acyl Azomethine Imines with Isocyanide and its Application

Takahiro Soeta*, Kaname Tamura, Yutaka Ukaji

Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

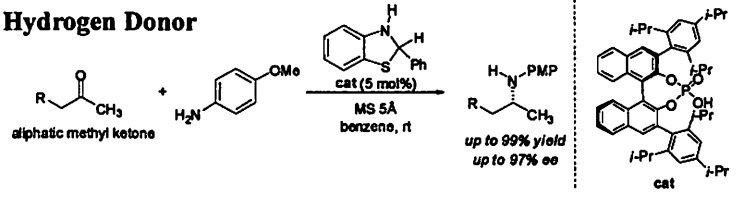


1P-20

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Reductive Amination of Aliphatic Ketones using Benzothiazoline as Hydrogen Donor

Kodai Saito*, Tahiko Akiyama

Department of Chemistry, Gakushuin University

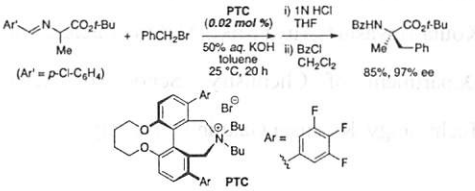


1P-21

New chiral phase-transfer catalysts possessing a 6,6'-bridged ring on biphenyl unit

Yasushi Kubota*[2)], Seiji Shirakawa[1)], Tsutomu Inoue[2)], Keiji Maruoka[1)]

[1)] Laboratory of Synthetic Organic Chemistry and Special Laboratory of Organocatalytic Chemistry, Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan
[2)] Nippon Soda Co., Ltd, 345, Takada, Odawara, Kanagawa, 250-0280, Japan

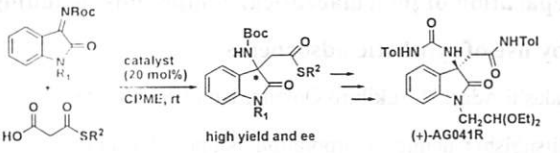


1P-22

Enantioselective synthesis of AG-041R using novel *N*-heteroarenesulfonyl organocatalyst

Masahide Sano*, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata

Nagoya Institute of Technology

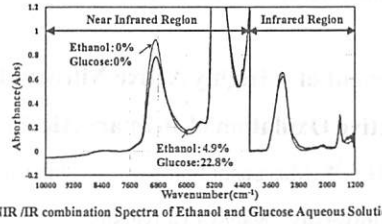


1P-23

Continuous Monitoring of Alcohol Fermentation at Low Temperature by using NIR/IR Dual Wavelength System

Masahiro Watari* [1), 2)], Takuma Genkawa [2), 3)], Takashi Nishii [2)], Daitaro Ishikawa[2)], Yukihiro Ozaki [2)]

[1)] Yokogawa Electric Corp. 2-9-32 Nakacho, Musashino, Tokyo, Japan
[2)] Kwansei Gakuin University. 2-1 Gakuen, Sanda Hyogo, Japan
[3)] University of Tsukuba. 1-1-1 Ten'nodai, Tsukuba Ibaraki, Japan



NIR /IR combination Spectra of Ethanol and Glucose Aqueous Solution

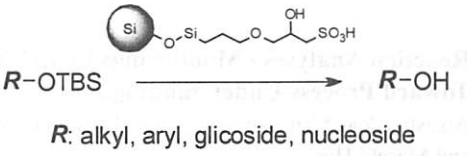
Glucose + Yeast ⟹ Ethanol + CO_2

1P-24

Application of SO_3H Silica to Deprotection Reactions

Hideaki Fujii[a,*], Takaaki Yamada[a], Naoyuki Shimada[a], Masaki Ohtawa[a], Miki Kuwada[a], Kazunori Nobuhara[b], Tohru Nagamitsu[a], Kazuishi Makino[a], Hiroshi Nagase[a]

[a] School of Pharmacy, Kitasato University and [b] FUJISILYSIA CHEMICAL LTD.

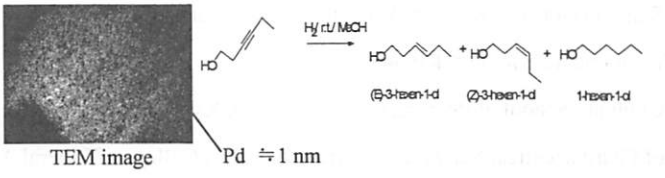


1P-25

Inorganic/Organic Nano-Hybrid Catalysts Containing Metal Nano-Particles

Mayu Toyonaga[1]*, Masatoshi Sashika[1], Haruo Sawa[1], Pierluigi Barbaro[2], Francesca Liguori[2], Claudio Bianchini[2]

[1]Nippon Kodoshi Corporation, [2]ICCOM-CNR

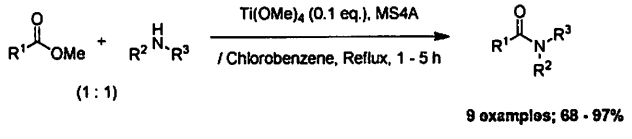


1P-26

Catalytic amide formation reaction between 1 : 1 mixture of esters and amines

Kouta Hayashi*, Yuya Miki, Akihiro Tanaka, Yoo Tanabe

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

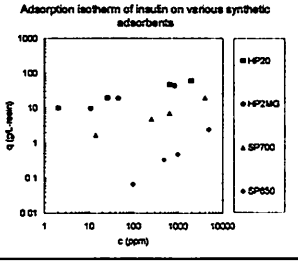


1P-27

Separation of pharmaceutical compounds including peptides by use of synthetic adsorbents

Tadashi Adachi*, Yukihiro Ookura, Kouji Nishimura

Mitsubishi Chemical Corporation, Nippon Rensui Co.

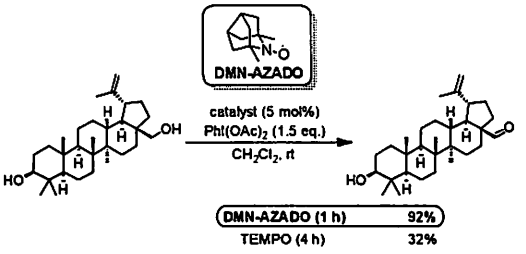


1P-28

Development of a Highly Active Nitroxyl Radical Catalyst for Selective Oxidation of Primary Alcohols

Ryusuke Doi [1]*, Masatoshi Shibuya [2], Yoshiharu Iwabuchi [1]

[1]Tohoku University, [2]Nagoya University

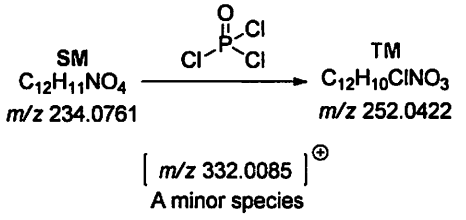


1P-29

Reaction Analyses / Monitorings by LC-MS; Toward Process Understandings

Atsushi Akao,* Yusuke Miyashita, Hiroshi Oe, Yuki Kosaka, Jun Niijima and Masaki Hori

API Research, Eisai Product Creation Systems



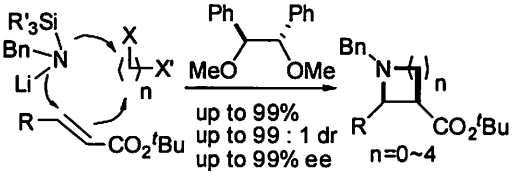
1P-30

Syntheses of Heterocycles by Asymmetric Conjugate Amination-Alkylation-Annulation Process

Shingo Harada[1]*, Ken-ichi Yamada[1], Kiyosei Takasu[1]

Yasutomo Yamamoto[2], Kiyoshi Tomioka[2]

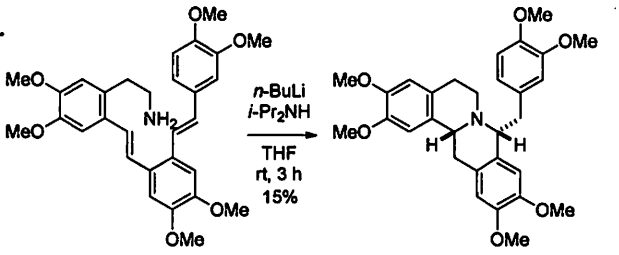
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University[1], Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts[2]



1P-31

Synthetic Studies of Javaberine A by an Intramolecular Hydroamination of Aminoalkenes

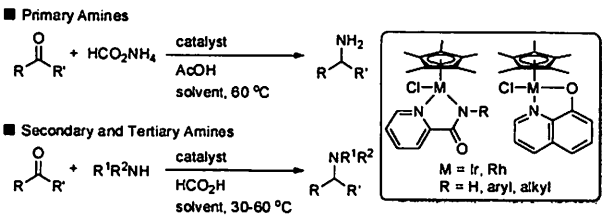
Yasutomo Yamamoto[1]*, Hiromi Baba[2], Yuri Tabuchi[1],
Akari Miyawaki[1], Kiyoshi Tomioka[1]
[1]Doshisha Women's College of Liberal Arts
[2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University



1P-32

Highly Efficient Catalysts for Reductive Amination of Carbonyl Compounds

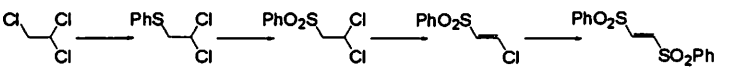
Masahito Watanabe*, Kouichi Tanaka, Kunihiko Murata
Central Research Laboratory,
Technology & Development Division,
KANTO CHEMICAL CO., INC.



1P-33

Development of the Industrial Synthesis of

***trans*-1,2-Bis(Phenylsulfonyl)Ethylene**



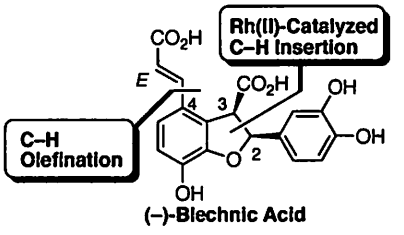
Kazuaki Kawashima*, Shunsuke Goto

Research & Development Division, SANKYO KASEI Co., Ltd.

1P-34

Studies on Asymmetric Synthesis of Blechnic Acid via Rh(II)-Catalyzed Intramolecular C–H Insertion Reaction

Ryosuke Namie*, Janakiraman Krishnamurthi
Hisanori Nambu, Shunichi Hashimoto
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

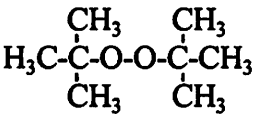


1P-35

Study on the Thermal Stability Evaluation of di-tert butyl peroxide by Using Differential Accelerating Rate Calorimeter

Arata Kimura*

Chemical Safety Research Group, National Institute of Occupational Safety and Health, Japan



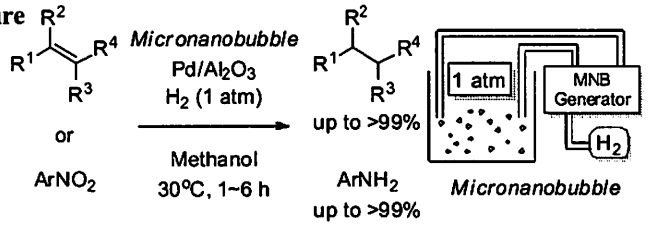
Di-tert-butyl peroxide

1P-36

Hydrogenation at ambient pressure and temperature with micronanobubble of hydrogen gas in organic solvent

Shogo Isomura*, Toshihisa Nagano, Nobuyuki Mase

Shizuoka University

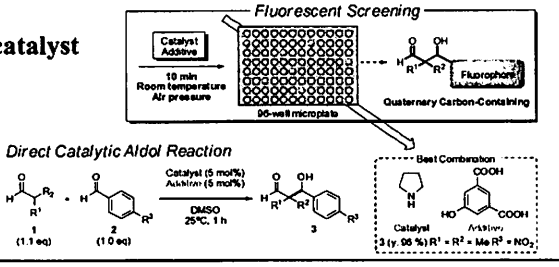


1P-37

Fluorescence-based Rapid Screenings for Superior Organocatalyst in Synthesis of Quaternary Carbon-Containing Aldols

Hiroshi Ito,* Aiko Sasaki, Nobuyuki Mase

Shizuoka University

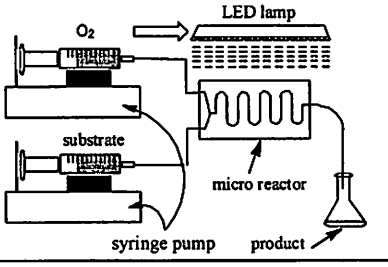


1P-38

Deployment to Utilization of Aerobic Photooxidation with Micro Reactor

Akichika Itoh*, Norihiro Tada, Tomoya Nobuta, Shin-ichi Hirashima, Tsuyoshi Miura

Gifu Pharmaceutical University

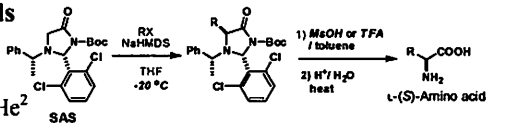


1P-39

Improved Synthetic Method for Diverse Unnatural Amino Acids Using Kaneka's Building Block

Akio Fujii,[1]* Shohei Yamamoto,[1] Masaru Mitsuda,[1] Aimin Song,[2] Jianjun He[2]

[1]Frontier Biochemical & Medical Research Laboratories , Kaneka Corporation, [2]AnaSpec, Inc.



1P-40

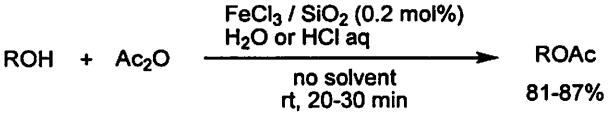
Iron chloride/silica gel-catalyzed *O*-acethylation under solvent-free conditions

Masatoshi Mihara*, Takeo Nakai, Toshiyuki Iwai,

Takatoshi Ito, Toshinobu Ohno, Takumi Mizuno

Organic Materials Research Division,

Osaka Municipal Technical Research Institute



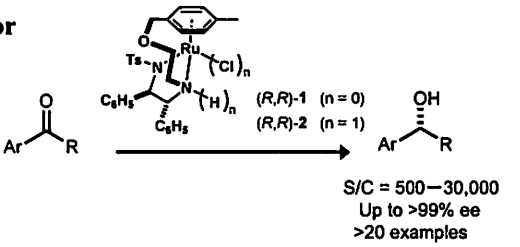
1P-41

Oxo-tethered Ruthenium Complex as a Bifunctional Catalyst for Asymmetric Transfer Hydrogenation and H_2-Hydrogenation

Taichiro Touge*[1], Tomohiko Hakamata[1], Hideki Nara[1], Tohru Kobayashi[1], Noboru Sayo[1], Takao Saito[1], Yoshihito Kayaki[2], Takao Ikariya[2]

[1] Takasago International Corporation

[2] Tokyo Institute of Technology



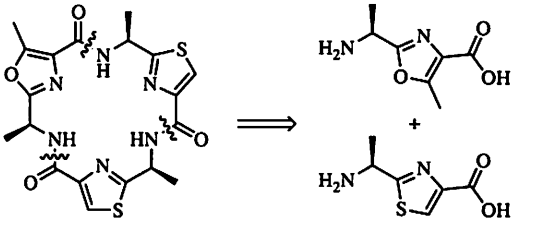
1P-42

Fluorous Mixture Synthesis of All Stereoisomers of Tenuecyclamide B: Establishment of Effective Synthetic Route of Tenuecyclamide B Natural-isomer

Fumitaka Eguchi*, Atsushi Miyazaki,

Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University



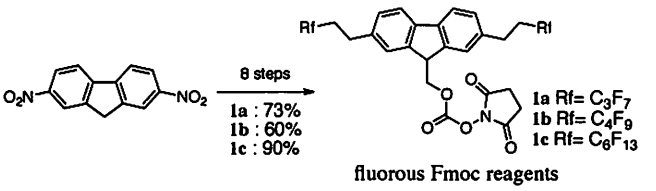
1P-43

Large Scale Syntheses of Fmoc Reagents Bearing Light Fluorous Tag

Kazuki Ishihara*, Masahiro Sugimura, Takayuki Shioiri,

Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University

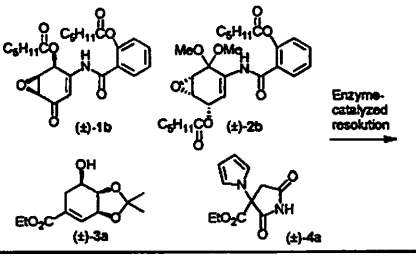


1P-44

Efficient Syntheses of Biologically Active Substances Based on Complementary and Integratred Chemo-enzymatic Approaches

Takeshi Sugai, Ryohei Kobayashi*, Yasunobu Yamashita, Toru Kurihara, Takanobu Horiguchi, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji

Faculty of Pharmacy, Keio University



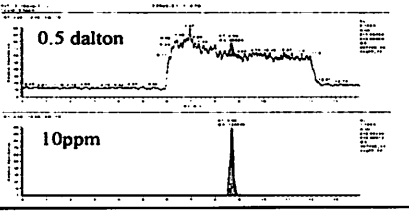
1P-45

Quantitation of the genotoxic impurities in the development of the drug substance

Hiroshi Ohe*, Mie Kamoto, Mitsuo Oda, Tomohiro Watanabe

Analytical Development Research, API Research,

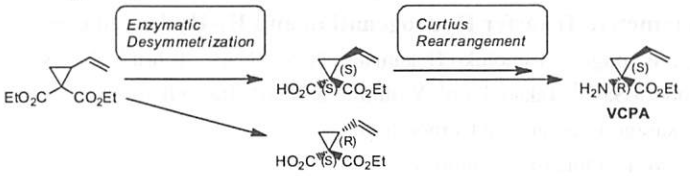
Pharmaceutical Science & Technology Eisai Co., Ltd.



1P-46

Process development of chiral amino acid VCPA using enzymatic desymmetrization

Yuuki Asuma*, Hiroshi Kawabata, Ryouma Miyake,
Tsugihiko Hidaka, Jun Takehara.
API Corporation,
Mitsubishi Chemical Group Science and Technology
Research Center, Inc.,

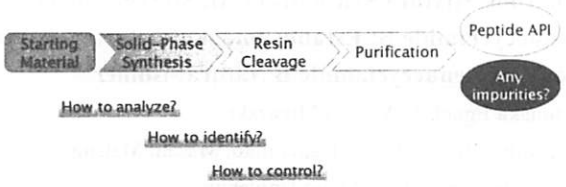


1P-47

Find out the origin of impurities in peptide APIs

～How to identify impurities and how to control quality～

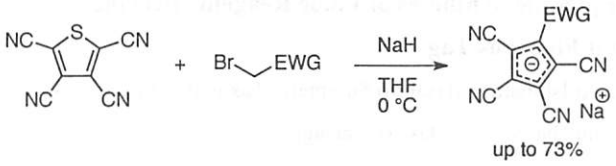
Youhei Takagi*, Akihito Kamitani, Ryosuke Kunitani,
Masaki Kitago, Aiko Hasegawa, Yuuki Fukui, Koichi Nishi
CMC Development Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.



1P-48

Synthesis of Electron-Deficient Cyclopentadienides

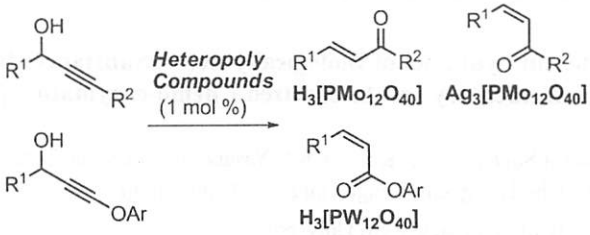
Takeo Sakai, Syohei Seo*, Mariko Bito, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University



1P-49

Heteropoly Compound-Catalyzed 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols: Stereoselective Synthesis of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds

Masahiro Egi*, Megumi Umemura, Takuya Kawai, Shuji Akai
University of Shizuoka



1P-50

Control of Impurities Based on Process Understanding Using ReactIR™

Shinichi Oda*, Yasuyuki Hozumi, Masahiro Hosoya, Yoshiyuki Takeuchi,
Makoto Takagi
Chemical Development Center, Shionogi & Co., Ltd.

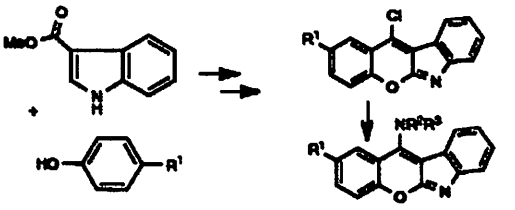


1P-51

Benign synthesis of poly-substituted chromenoindoles and application to anticancer agents

W. Peng, Y. Edazawa, C. Pang*, M.-Q. Wang, T. Inokuchi

Okayama University

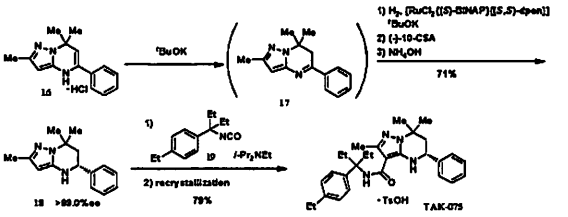


1P-52

Process Research on calcium-sensing receptor (CaSR) antagonist TAK-075

Osamu Yabe*, Takahiro Konishi, Makoto Yamashita, Tatsuya Ito, Misayo Sera, Eigo Muto, Takashi Ouchi, Masayuki Yamashita, Tooru Yamano, Mitsuhisa Yamano

Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited

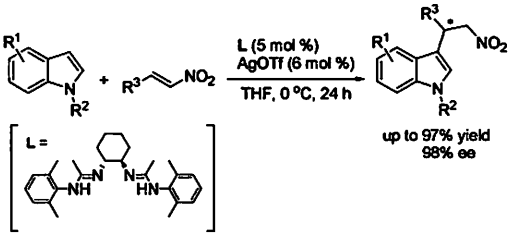


1P-53

Development of Ag-Bisamidine Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitoroalkenes

Kyoko Takita*, Masahiro Yamanaka

Department of Chemistry, Rikkyo University

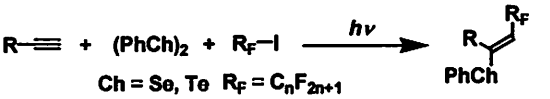


1P-54

Photoinduced One-Pot Perfluoroalkylation of Unsaturated Compounds with Heteroatom Manipulation

Taichi Tamai*, Takenori Mitamura, Akihiro Nomoto, Akiya Ogawa

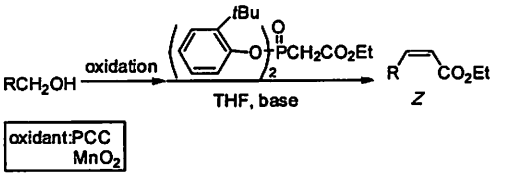
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University



1P-55

One-pot preparation of *Z*-α,β-unsaturated esters by oxidation of alcohols and the *Z*-selective Horner-Wadsworth-Emmons reaction

Chika Takaba*, Kaori Ando, Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu-University

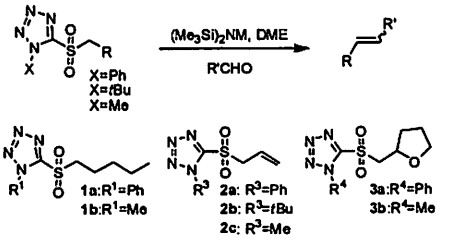


1P-56

Development of new Julia-Kocienski reagent

Daiki Kawano*, Yutaka Semii, Kaori Ando

Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu-University

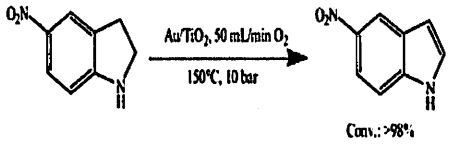


1P-57

Efficient heterogeneous catalytic oxidation using molecular oxygen or air under continuous flow conditions

László Kocsis*, Viktor Gyóllai, Gellért Sipos, Richard V. Jones, Ferenc Darvas

ThalesNano Inc., Záhony u. 7., Budapest, H-1031, Hungary



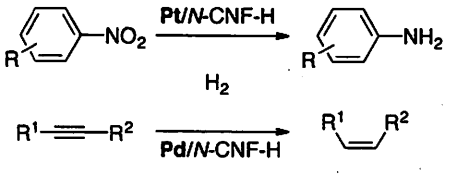
1P-58

Chemo-Selective Hydrogenation by Using Metal Nanoparticles Supported on Nitrogen-Doped Carbon Nanofiber

Yukihiro Motoyama,* Youngjin Lee, Keita Tsuji, Hideo Nagashima

Institute for Materials Chemistry and Engineering,

Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University

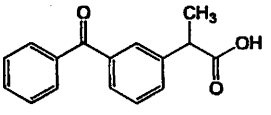


1P-59

Application of Preferential Enrichment to Ketoprofen

Ryusuke Sugiwake＊, Sekai Iwama, Rajash G. Gonnade, Kochunnoonny Manoj, Hiroki Takahashi, Hirohito Tsue, Rui Tamura

Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University



Ketoprofen

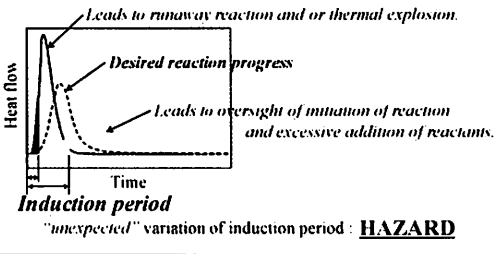
1P-60

The Influence of Peroxide in Solvent on the Induction Period of Grignard Reagent Formation

Kuninori Tanaka*, Mieko Kumasaki, Atsumi Miyake

Graduate School of Environment and Information Sciences,

Yokohama National University



Day 2 〔July 20〕

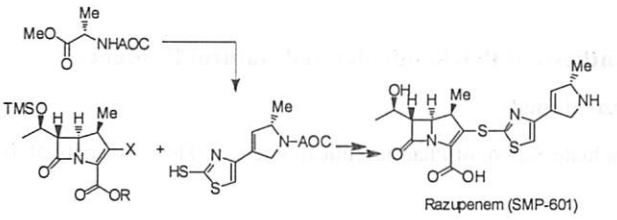
I-6

Process Development for Razupenem (SMP-601)

Mikio Sasaki

Technology R&D Management,

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

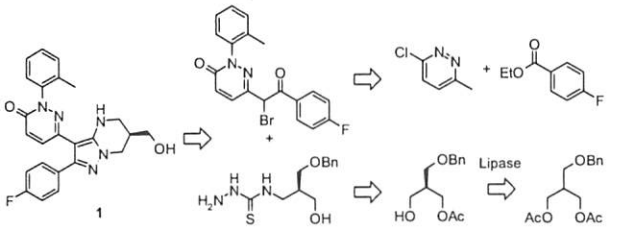


I-7

Process Research of a p38 MAP Kinase Inhibitor Using Lipase-catalyzed Enantioselective Hydrolysis as a Key Reaction

Shinya Yoshida

Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

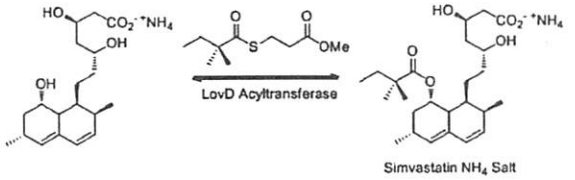


I-8

Scalable Processes to Pharmaceutical Intermediates and APIs Using Evolved Enzymes

Steve Collier

Codexis Laboratories Singapore Pte Ltd

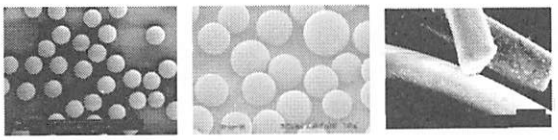


I-9

Scavenging Technologies from Johnson Matthey

Suguru Minami*

Precious Metal Products Division, Johnson Matthey Japan G.K.



I-10

PAT and QbD for API based on case-studies in US

Katsuhisa Hirano*

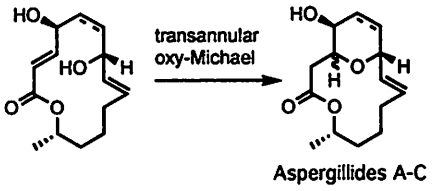
LIMS Business Department, CTC Laboratory Systems Corporation

I-11

Synthesis of Polyketide-derived Natural Products

Kozo Shishido

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima



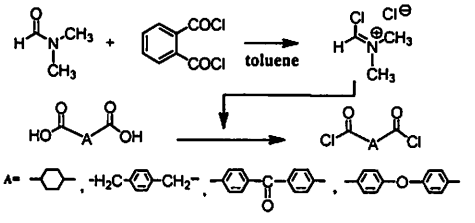
Aspergillides A-C

2P-01

New Preparation Method for Vilsmeier Reagent and Green Process to Acid Chlorides

Daisuke Matsuura*, Yoshikazu Kimura

R& D, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd.

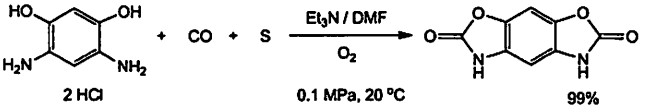


2P-02

Facile sulfur-assisted carbonylation of diaminoresorcinol with carbon monoxide

Takumi Mizuno*, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara

Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute

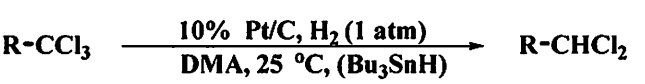


2P-03

Pt/C-catalyzed reduction control mono-dechlorination of trichloromethyl to *gem*-dichloromethyl group and : Additive effect of Bu_3SnH

Takahiro Imanishi*, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

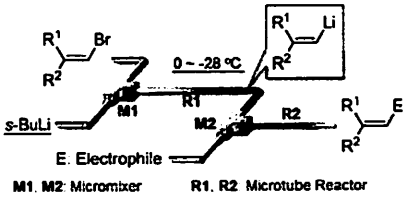


2P-04

Generation and Reactions of Vinyllithium Compounds Using Flow Microreactor Systems

Yusuke Takahashi*, Chika Matsuo, Shigeyuki Yamada, Suguru Haraki, Yuya Moriwaki, Songhee Kim, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida

Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University

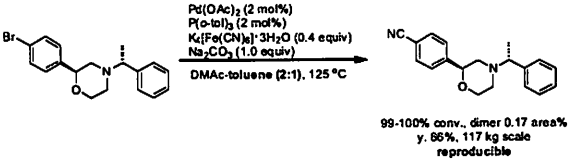


2P-05

Scale-up Studies on Synthesis of Benzonitrile Derivative via Pd-Catalyzed Cyanation

Masayuki Utsugi*, Hiroki Ozawa, Masanori Hatsuda

Process Chemistry Research Laboratories, CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



2P-06

Control of Hazardous Reactions in Continuous Flow / MicroReactors

Dominique M. Roberge*, Michiya Hayakawa, Daisuke Tanaka
Lonza Custom Manufacturing, Lonza AG / Lonza Japan Ltd

Lonza

FlowPlate™ MicroReactor

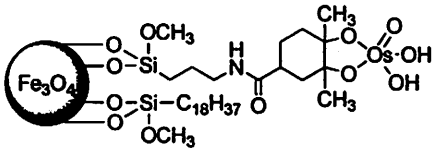
Lonza is developing microreactors applicable for GMP manufacturing of pharmaceuticals. The use of microreactors and mini plant systems enable the control of hazardous and demanding reactions. The concept is embedded in the design of the "Factory of Tomorrow".

2P-07

Magnetically Recoverable Osmium Catalyst

Ken-ichi Fujita,* Satoshi Umeki, Hiroyuki Yasuda

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)



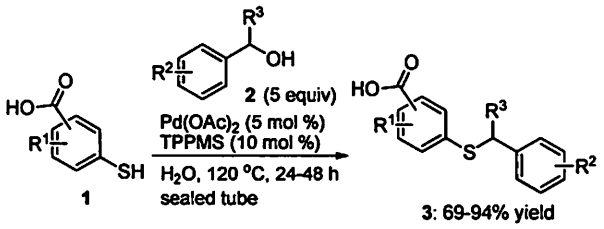
Magnetically Recoverable Osmium Catalyst for Dihydroxylation of Olefins

2P-08

Palladium-catalyzed *S*-benzylation of unprotected mercaptobenzoic acid with benzyl alcohols in water

Hidemasa Hikawa*, Yuusaku Yokoyama

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

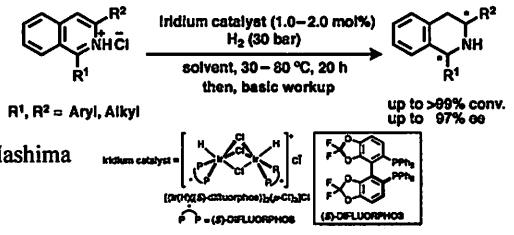


2P-09

Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolines Catalyzed by Iridium (III) Complexes

Atsuhiro Iimuro*, Kenta Yamaji, Takuto Nagano, Yusuke Kita, Kazushi Mashima

Graduate School of Engineering Science, Osaka University

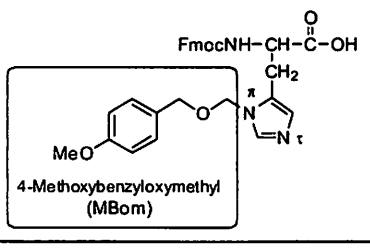


2P-10

Fmoc-His(π-MBom): Development of an N^{π}-Protecting Group for Histidine that Can Eliminate Side-Chain-Induced Racemization in Solid Phase Peptide Synthesis

Hajime Hibino*, Yuji Nishiuchi

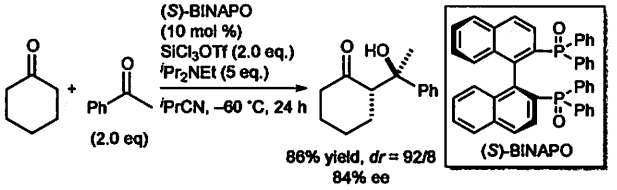
Peptide Institute, Inc.



2P-11

Enantioselective directed cross-aldol reaction of two simple ketones catalyzed by Lewis base

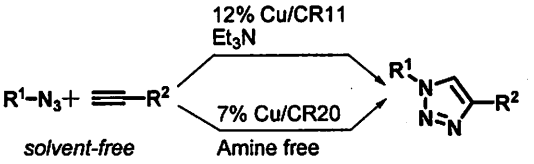
Shunsuke Kotani*[a], Shohei Aoki[b], Masaharu Sugiura[b],
Makoto Nakajima[b]
[a] Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University, [b] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University



2P-12

Huisgen cycloaddition using chelate resin-supported copper catalyst

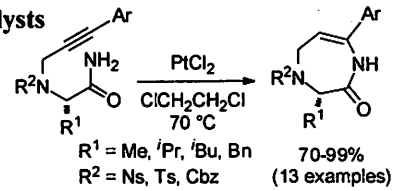
Kei Nozaki*, Toshihide Maejima, Yoshinari Sawama,
Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



2P-13

Regioselective 7-Endo Cyclization of Alkynylamides using Platinum Catalysts

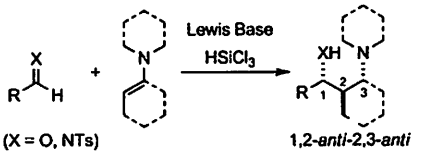
Chihiro Tsukano*, Anne-Lise Girard, Toshifumi Kuribayashi, Taro Enomoto,
Yoshiji Takemoto
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University



2P-14

Stereoselective Synthesis of γ–Aminoalcohols and 1,3–Diamines by Lewis Base–catalyzed Tandem Reactions

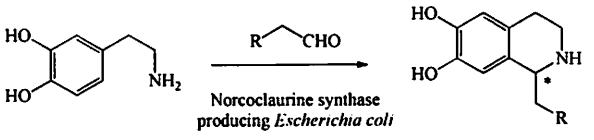
Takeru Kashiwagi*, Shunsuke Kotani, Makoto Nakajima, Masaharu Sugiura
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University



2P-15

Asymmetric Synthesis of Tetrahydroisoquinolines by Enzymatic Pictet-Spengler Reaction

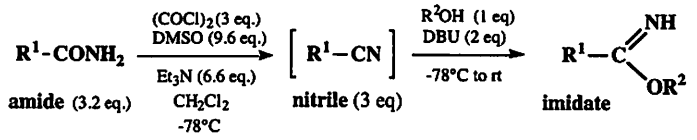
Masakatsu Nishihachijo,*[1] Yoshinori Hirai,[1] Shigeru Kawano,[1]
Akira Nishiyama,[1] Hiromichi Minami,[2] Takane Katayama,[2]
Yoshihiko Yasohara,[1] Fumihiko Sato,[3] Hidehiko Kumagai [2]
[1]Kaneka Corporation, [2]Ishikawa Prefectural University,
[3]Kyoto University



2P-16

Activated Dimethyl Sulfoxide Dehydration of Amide and Its Application

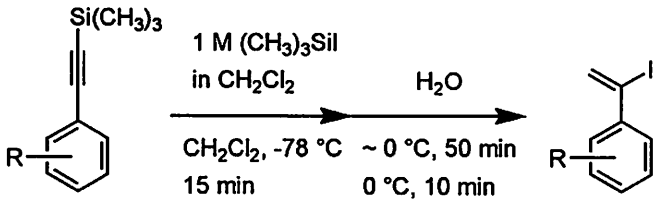
Noriyuki Nakajima*, Toyama Prefectural University



2P-17

One-step synthesis of (1-iodovinyl)arenes from trimethylsilyl ethynylarene through the iodotrimethylsilane-mediatedhydroiodation.

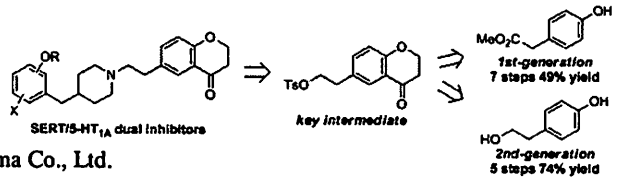
Akihiro H. Sato*, Shigenori Mihara, Takuya Chikugo, Kazuhiro Ohashi, Tetsuo Iwasawa
Ryukoku University



2P-18

Practical Syntheses of Chroman-4-one Derivative

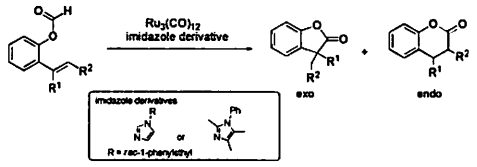
Tomoaki Nishida, Hidefumi Yoshinaga*, Tomohiro Toyoda, Minoru Toshima
Chemistry Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.



2P-19

Intramolecular Hydroesterification with Ru-Imidazole Catalyst System

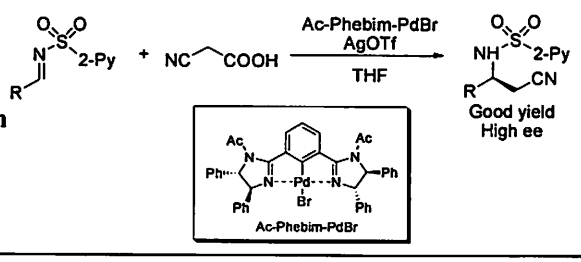
Tsuyoshi Ueda*,†,‡, Hideyuki Konishi†, Kei Manabe†
†School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
‡Process Technology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.



2P-20

Palladium(II) NCN-pincer Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands Catalyzed High Efficient and Direct Asymmetric Cyanomethylation

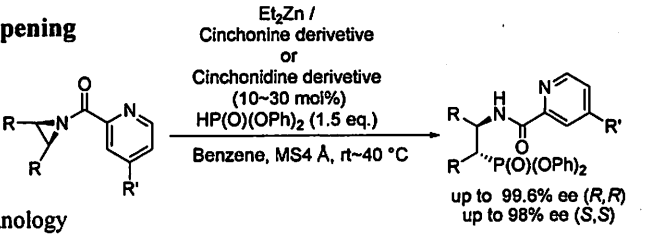
Masaru Kondo*,Kengo Hyodo, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Nagoya Institute of Technology



2P-21

Chiral zinc complex catalyzed asymmetric ring-opening reaction of meso-aziridine with phosphite

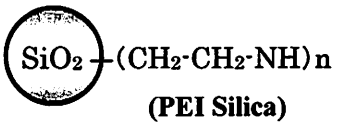
Noriyuki Shiomi*, Masashi Hayashi,
Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



2P-22

New types of Silica gel for the purification of basic substances

Kazunori Nobuhara, Makoto Kawai, Mitsuhiro Kamimura,
Hirofumi Honda*, Masayoshi Sasaki
Fuji-Silysia Chemical Ltd.

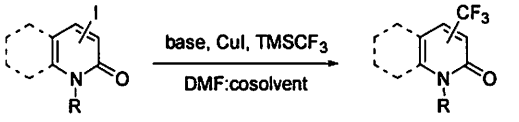


(PEI Silica)

2P-23

The novel route to access trifluoromethylated pyridinones

Tomoko Kawasaki-Takasuka*, Takashi Yamazaki
Graduate School of Engineering, Tokyo Univ. Agri. Tech.



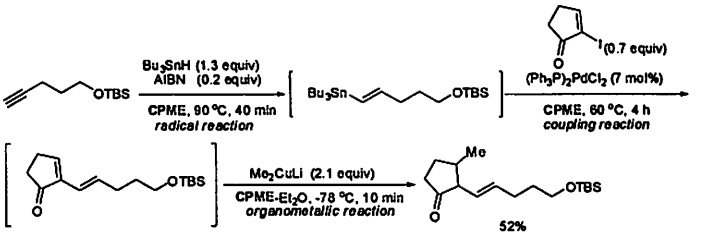
R = Me, PMB, Ph

Y. 68 - 99%

2P-24

Application of Cyclopentyl Methyl Ether to Radical Reactions

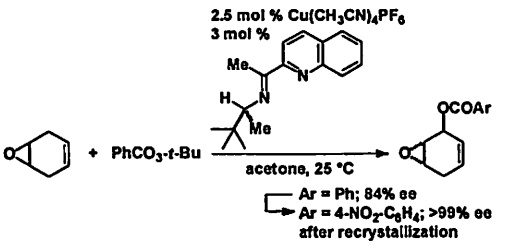
Shoji Kobayashi, Hiroyuki Kuroda*, Kiyoshi Watanabe, Araki Masuyama
Osaka Institute of Technology, ZEON Corporation



2P-25

Catalytic asymmetric allylic oxidation

Masami Ishii*, Kazunari Iwanaga, Qitao Tan, Masahiko Hayashi
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kobe University

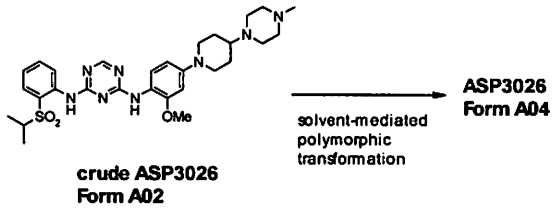


2P-26

Polymorphic Control of Novel ALK Inhibitor ASP3026 via Solvent-Mediated Polymorphic Transformation

Shun Hirasawa*, Kazuyoshi Obitsu, Kazuhiro Takeguchi, Ryoki Orii, Shigeru Ieda, Minoru Okada

Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.

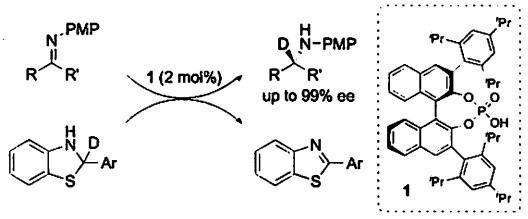


2P-27

Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Transfer Deuteration of Ketimines by Use of Deuterated Benzothiazoline

Tsubasa Sakamoto*, Keiji Mori, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



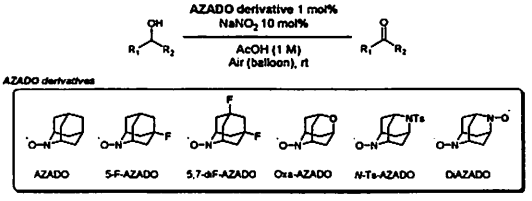
2P-28

Structure-Activity-Relationship of AZADOs as Catalysts for Aerobic Alcohol Oxidation

Shota Nagasawa*[a], Yuji Osada[a], Yusuke Sasano[a], Masatoshi Shibuya[b], Yoshiharu Iwabuchi[a]

[a]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

[b]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University

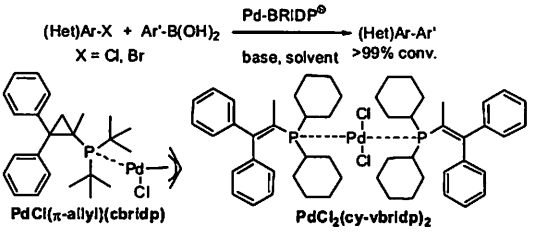


2P-29

Synthesis and application of Pd-BRIDP® complex

Naota Yokoyama*, Yuji Nakayama, Hideki Nara

Corporate Reseach & Development Division, Takasago International Corporation

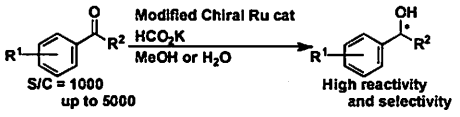


2P-30

Improvement of Noyori Asymmetric Transfer Hydrogenation by a Proper Choice of Hydrogen Donor with Modified Chiral Ruthenium Catalysts

Taito Hatakeyama*, Takeaki Katayama, Noriyuki Utumi, Jyunichi Hori, Kunihiko Tusumi, Masahito Watanabe, Kunihiko Murata

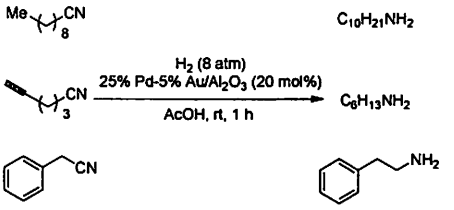
Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Ltd.



2P-31

Selective Synthesis of Primary Amines using Nitriles under Hydrogenation Conditions

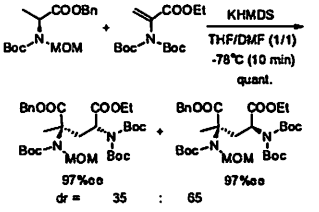
Tohru Takahashi[1]*, Akira Komatsu[2], Masaru Niimura[2], Masatoshi Yoshimura[2]
Yukio Takagi[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1], Hironao Sajiki[1]
[1]Gifu Pharmaceutical University, [2]N.E. Chemcat Corporation



2P-32

Development and Application of Asymmetric Intermolecular Conjugate Addition Reactions via C-N Axial Chiral Enolates

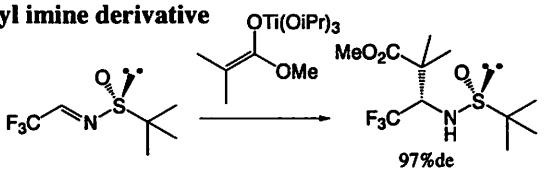
Tomohiko Kinoshita*, Hiroyasu Yoshioka, Tomoyuki Yoshimura and Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University



2P-33

Diastereoselective reaction of optically active trifluoromethyl imine derivative

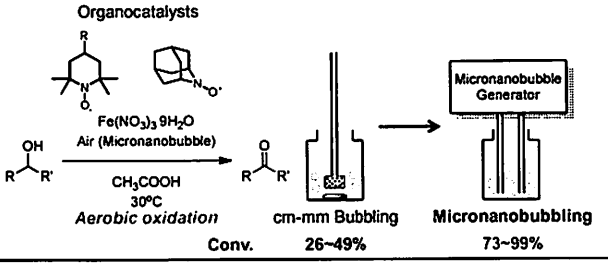
Takumi Kagawa, Daiki Shigehiro*, Kosuke Kawada
Research Laboratory, Tosoh F-tech, Inc.



2P-34

Efficient synthesis of aldehydes and ketones via aerobic oxidation of alcohols using micronanobubbles strategy

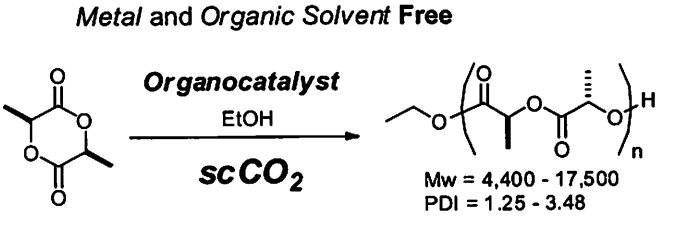
Takuma Sakai*, Tomoya Mizumori, Katsuyuki Inazawa,
Nobuyuki Mase, Shizuoka University



2P-35

Practical organocatalytic polymerization in supercritical carbon dioxide

Nobuyuki Mase, Fumihiro Kumazawa,* Takahiro Kato,
Shoji Yamamoto, Izumi Okajima, Takeshi Sako
Shizuoka University
Chiaki Tanaka, Taichi Nemoto
Ricoh

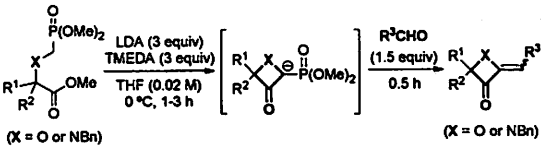


2P-36

Facile and divergent synthesis of heterocyclic compounds

Tomohiro Maegawa*, Kazuki Otake, Keiichi Hirosawa, Akihiro Goto, Hiromichi Fujioka

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

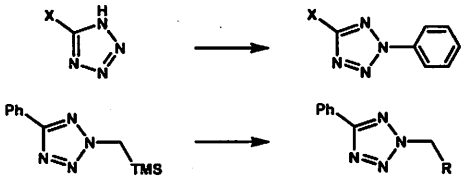


2P-37

Synthetic methods of 2-substituted tetrazole derivatives

Hideaki Umemoto*, Takuya Onaka

Business Development Department, Fujimoto Chemicals Co., Ltd.

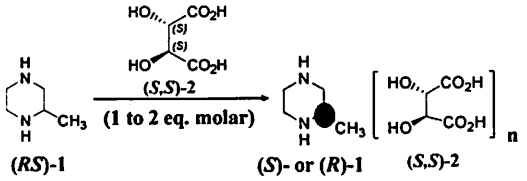


2P-38

Clarification of Chiral Recognition Mechanism in Resolution of Racemic 2-Methylpiperazine with Enantiopure Tartaric Acid

Masao Morimoto*, Kenichi Sakai

Specialty Chemicals Technology Development Dept., Toray Fine Chemicals Co., Ltd.



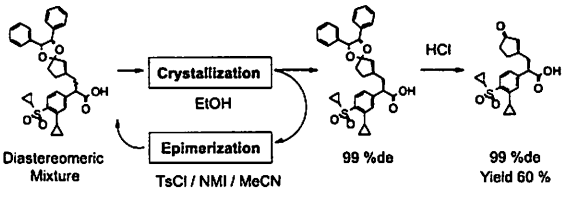
'n' depends on molar ratios charged.

2P-39

Development of a Practical Synthesis for a Chiral Phenylacetic Acid Derivative

Yohei Yamashita*, Yasuhiro Morinaga, Yuji Takahama, Megumi Fujimoto, Atsushi Ohigashi, Norio Hashimoto, Takumi Takahashi, Minoru Okada

Process Chemistry Laboratories, Technology, Astellas Pharma Inc.

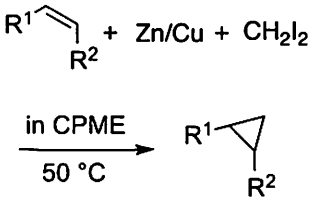


2P-40

Improvement in required time and product yield in Simmons-Smith reaction with Zn/Cu

Kanami Fujii*, Takashi Sugimura

Graduate School of Material Science, University of Hyogo

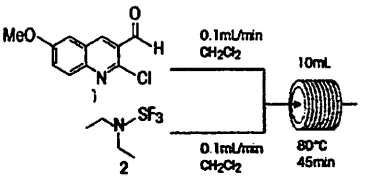


2P-41

Enhanced Development and Control of Continuous Processes Using Real-Time In Situ FTIR What's Happening in Your Flow Chemistry?

Jon G Goode , Brian L. Wittkamp, Yoshifumi Fujisawa*

Mettler Toledo K.K.

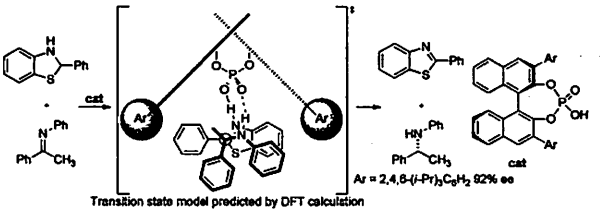


2P-42

Theoretical Study of Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imine

Yukihiro Shibata*, Masahiro Yamanaka

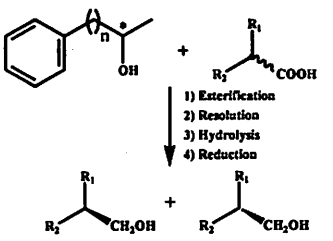
Department of Chemistry, Rikkyo University



2P-43

Synthesis of Chiral Primary Alcohols by Diastereoisomeric Resolution of Carboxylic Acids

Yoshinori Inoue*, Nagisa Yonezawa, Kei Matsuura, Takatoshi Matsumoto, Mitsuhiro Takeshita, Masataka Watanabe, Tsutomu Kumagai
Dept. Materials Sci., The Univ. Shiga Prefecture Institute of Multidisciplinary Res. for Advanced Materials, Tohoku Univ. Tohoku Pharm. Univ. Dept. Materials Sci., The Univ. Shiga Prefecture

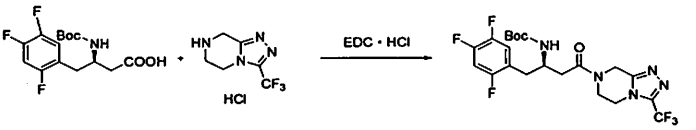


2P-44

Charactristics of improved EDC hydrochloride and the application example for DPP-4 inhibitor

Hiroyuki Nakata※, Osamu Kobashi

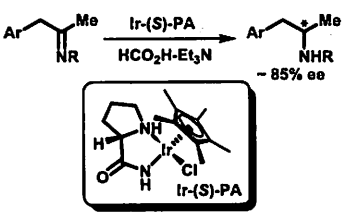
Osaka Synthetic Chemical Laboratories, Inc.



2P-45

Development of highly efficient "simple" catalysts for asymmetric transfer hydrogenation and their application to the synthesis of chiral pharmaceuticals

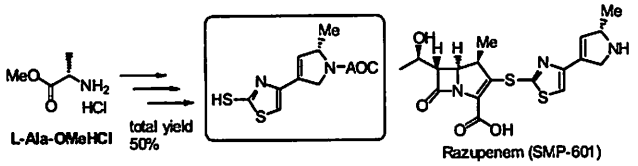
Sadayuki Maeda, Kazutoyo Dokei, Tetsuya Kawashima, Tatsunori Sato*, Kanji Meguro
Hamari Chemicals, Ltd.



2P-46

Process development of side chain of Razupenem (SMP-601)

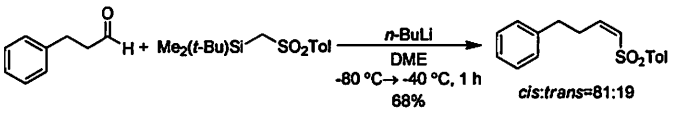
Shoji Watanabe*, Mikio Sasaki, Takanori Ogawa,
Katsunari Shimomae, Koji Takamoto
Process Chemistry Research & Development Laboratories,
Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.



2P-47

Selective Synthesis of *cis*-Vinylsulfones

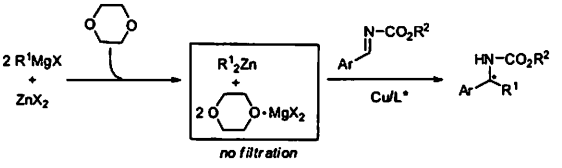
Daisuke Kudo*, Haruka Asano, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University



2P-48

Practical Filtration Free-Asymmetric Addition of *in situ* Prepared Diorganozinc Reagents to Imines

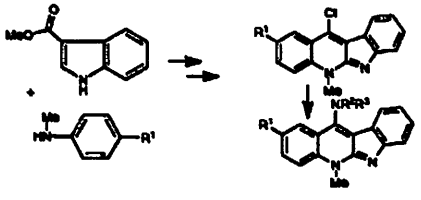
Léopold Mpaka Lutete*, Tetsuya Ikemoto
Health and Crop Sciences Research Laboratory
Sumitomo Chemical Co.,Ltd.



2P-49

Benign synthesis of poly-substituted indolequinolines and application to anticancer agents

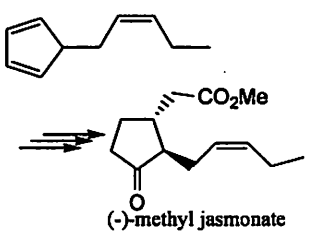
Z.-W. Mei, L. Wang, C. W.-J. Lu*, M.-Q. Wang, I. El-Sayed,T. Inokuchi
Okayama University



2P-50

Synthesis of optically active cyclopentanoids from cyclopentadiene

Yusuke Fujino*, Rikiya Omatsu, Kazuhiko Fujii, Hirokazu Sakamoto, Junzo Nokami
Okayama University of Science, Faculty of Engineering

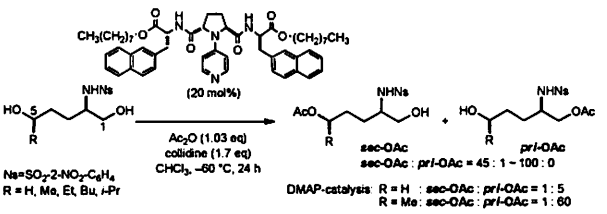


2P-51

Catalyst-controlled reversal of chemoselectivity in acylation of 2-aminopentane-1,5-diol derivatives

Keisuke Yoshida, Takashi Shigeta*, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

Institute for Chemical Research, Kyoto University

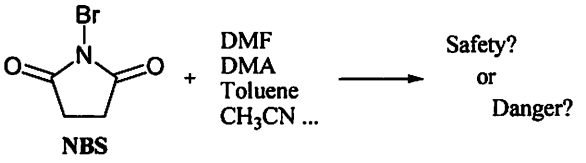


2P-52

Safety Assessment of NBS in Solvents

Yoshiaki Imamura*, Tatsuo Ueki, Sumio Shimizu

CMC Development Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

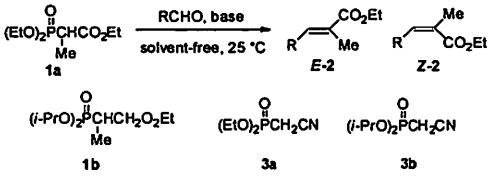


2P-53

Highly *E*-selective solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction

Nariaki Uchida*, Kyohei Yamada, Kaori Ando

Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu-University



招待講演者プロフィール

I-1



満田　勝　　Masaru Mitsuda, Ph.D.
株式会社カネカ　フロンティアバイオ・メディカル研究所
上席幹部　高度専門研究者　　博士(薬学)

＜学歴＞
1987年　関西学院大学　理学部卒
1989年　大阪市立大学　大学院理学研究科　　博士課程前期修了
2008年　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　博士課程後期修了

＜職歴＞
1989年　鐘淵化学工業株式会社(現・株式会社カネカ)入社
1989－1991年　生物化学研究所　工業化研究室
1991－1997年　総合研究所高砂研究所
1997－2007年　精密化学品事業部　精密化学品研究グループ
2003年　基幹研究員(課長職)昇進
2008－現在　　フロンティアバイオ・メディカル研究所　有機合成グループ統括リーダー
2012年　上席幹部(部長職)昇進　高度専門研究者認定

＜著書＞
1) Masaru Mitsuda, "Regent-controlled Diasteroselective Nitroaldol Reactions of a-Amino Aldehydes", 林民生、富岡清、米光宰編、Asymmetric Synthesis Graphical Abstracts and Experimental Methods, 講談社, 1998, 132.
2) Kenji Inoue, and Masaru Mitsuda,"Practical Conversion of Phenylalanine to Chiral Pharmaceutical Intermediates"有機合成化学協会編, 有機合成創造の軌跡126のマイルストーン(化学同人),2002, 42.
3) 満田勝、「キラルテクノロジーの使い分けによる光学活性医薬中間体のプロセス開発」、大橋武久監修「キラル医薬品・医薬中間体の開発」、2005 年、CMC出版、p220-230.
4) Kazumi Okuro, Yasuhiro Saka, Ikuhiro Suzuki and Masaru Mitsuda, "Novel Chiral Template for Preparation of α-Amino Acids", ACS Symposium Series 1009: "Current Frontiers in Asymmetric Synthesis and Application of alpha-Amino Acids.", 2009, 89.
5) 満田勝、「使える！有機合成反応 241 実践ガイド」, 化学同人, 2010, 246.
6) 西山章、満田勝、「光学活性医薬品開発とプロセス化学技術－法規制・特許・品質管理・コストの留意点－」、サイエンス＆テクノロジー社、2011、130.

＜所属学会＞　日本化学会、日本薬学会、有機合成化学協会、日本プロセス化学会、近畿化学協会、日本ペプチド学会
＜学会役職＞　日本プロセス化学会理事(2008～)、有機合成化学協会関西副支部長(2012)
＜受賞歴＞　　2010年度日本プロセス化学会優秀賞
＜専門分野＞　不斉合成化学、プロセス化学
＜興味分野＞　有機触媒、ケミカルバイオロジー

以上

I-2



村形政利 Masatoshi Murakata

中外製薬株式会社
製薬研究部　合成技術
Principal scientist

【略歴】
1984年　東京理科大学修士課程修了
1984年　日本曹達（株）（～1987年）
1988年　東京大学大学院博士課程
1991年　薬学博士
1991年　東京理科大学　助手
2001年　東京理科大学　講師
2002年～中外製薬（株）

I-3



[氏名]

寺田眞浩　（てらだまさひろ）

[講演題目]

水素結合を戦略的相互作用とする有機分子触媒の創製

[勤務先・役職名]

東北大学・大学院理学研究科・化学専攻　教授

理学研究科　（附属）巨大分子解析研究センター　センター長

[略歴]

＜学歴＞

1986 年　東京工業大学　工学部卒業

1988 年　東京工業大学大学院　理工学研究科修士課程　化学工学専攻修了

1989 年　東京工業大学大学院　理工学研究科博士課程　化学工学専攻中退

1993 年　工学博士号取得（東京工業大学）

＜職歴＞

1989 年４月～2001 年６月　東京工業大学 工学部 化学工学科　助手

2001 年７月～2006 年３月　東北大学大学院 理学研究科 化学専攻　助教授

2006 年４月～現在　東北大学大学院 理学研究科 化学専攻　教授

1999 年９月～2000 年８月　米国　Harvard 大学　Shair 研究室
博士研究員（文部省　在外研究員）

2011 年４月～　巨大分子解析研究センター　センター長

2011 年７月～　新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」領域代表

[専門分野]

有機合成化学、有機金属化学、不斉合成

[受賞歴等]

1995 年度　井上科学振興財団　井上研究奨励賞

2003 年度　有機合成化学協会　有機合成化学奨励賞

2006 年度　Asia Core Program Lectureship Award 2006, China

2008 年度　日本化学会　学術賞

2010 年度　有機合成化学協会　Mukaiyama Award

2010 年度　Asia Core Program Lectureship Award 2010, Hong Kong

2010 年度　Asia Core Program Lectureship Award 2010, China

2011 年度　有機合成化学協会　企業冠賞　第一三共・創薬有機化学賞

2012 年度　万有生命科学振興国際交流財団　名古屋シルバーメダル

I-4



堀口　良昭　Yoshiaki Horiguchi

ユミコアジャパン株式会社
貴金属化成品　ジェネラルマネージャー

【略歴】

1983 年　東京工業大学理学部化学科卒業
1985 年　東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻修士課程修了
1988 年　同博士課程修了（博士号取得：理学博士）
1988 年～1993 年　東京工業大学理学部化学科化学第五講座　助手（桑嶋研究室）
1993 年～1998 年　同助教授
1996 年～1997 年　米国カリフォルニア工科大学化学科留学（A. G. Myers 教授）
1999 年～2001 年　デグサジャパン株式会社 貴金属化成品事業部　技術課長
2002 年～2006 年　武田薬品工業株式会社 医薬研究本部化学研究所　主席研究員
2004 年～2005 年　有機合成化学協会事業委員
2006 年～　ユミコアジャパン株式会社　貴金属化成品　ジェネラルマネージャー
2007 年～2008 年　有機合成化学協会事業委員

I-5



国嶋　崇隆　Munetaka Kunishima

金沢大学　教授

【略歴】

1984年　岐阜薬科大学卒業
1986年　京都大学大学院薬学研究科薬学専攻修士課程修了
1989年　京都大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程修了（薬学博士）
1989年　神戸学院大学薬学部　助手
1994年　米国ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校博士研究員（S. E. Rokita 教授）
1995年　米国メリーランド大学カレッジパーク校博士研究員（S. E. Rokita 教授）
1997年　神戸学院大学薬学部　講師
2002年　科学技術振興事業団戦略的創造研究推進事業　さきがけタイプ　研究員（兼任）
2003年　神戸学院大学薬学部　助教授
2005年　フルオラス研究会　評議員
2007年　神戸学院大学薬学部　教授
2008年　金沢大学大学院自然科学研究科薬学系　教授
2008年　金沢大学医薬保健研究域薬学系　教授　（改組のため）

【受賞歴】

2002年　シクロデキストリン奨励賞　受賞
2007年　日本薬学会学術振興賞　受賞
2011年　有機合成化学協会関西支部賞　受賞

I-6



佐々木　幹雄　Mikio Sasaki

大日本住友製薬（株）
技術研究本部　技術研究統括部

【略歴】

1990年　東京大学卒業（工学部反応化学科・吉田忠雄教授）
1992年　東京大学大学院修士課程修了（工学系研究科反応化学専攻・田村昌三教授）
1992年　住友化学工業（株）有機合成研究所入社
2001～2003年　カナダ・トロント大学研究員（A. K. Yudin 教授）
2004年　住友製薬（株）出向
2007年　京都大学大学院論文博士（工学研究科・吉田潤一教授）
2008年　大日本住友製薬（株）プロセス化学研究所　転籍
2010年～　技術研究統括部（現職）

【受賞歴】

なし

I-7



吉田　信也　Shinya Yoshida

アステラス製薬株式会社　合成技術研究所

【略歴】

1995 年　明治大学理工学部工業化学科 卒業
1997 年　明治大学大学院理工学研究科工業化学専攻 修了（倉田武夫 教授）
1997 年　アステラス製薬株式会社 合成技術研究所 入社（旧 山之内製薬株式会社）
2004 年　アステラス製薬株式会社 創薬研究本部化学研究所 研修派遣
2005 年　アステラス製薬株式会社 合成技術研究所 帰任
2009 年　University of California, Irvine 研修派遣（Scott D. Rychnovsky 教授）
2010 年　アステラス製薬株式会社 合成技術研究所 帰任
現在に至る

I-8

Steve Collier



Codexis Laboratories Singapore Pte, Ltd
61 Science Park Road, 03-15/24 The Galen
Singapore Science Park II
Singapore 117525

EDUCATION

1994 B. Sc. (Hons), Chemistry with Industrial Chemistry, *University of Liverpool,* UK

1998 Ph.D. Organic Chemistry, *University of Liverpool,* UK.

EMPLOYMENT HISTORY

1996 Research Assistant (Industrial Placement), *ICI Corporate Colloids Science Group*, Runcorn UK

1998 Contract Researcher (Temp), *Zeneca Process Technology Dept*, Huddersfield, UK

1999 Contract Researcher (Temp), *GlaxoWelcome, Dartford*, UK

1999 Senior Chemist, then Project Team Leader, *Ultrafine Chemicals Ltd*, Manchester, UK.

2001 Senior Research Chemist, then Senior Research Scientist II, Chemical Development, *AMRI*, Albany USA.

2005 Team Leader, *Albany Molecular Research, Singapore Research Center*

2008 Head of Chemical Development, *Codexis Laboratories Singapore*

2009 Director of R&D and General Manager, *Codexis Laboratories Singapore*

RESEARCH AREAS

Synthetic organic chemistry

Process development, optimization and scale up.

Directed enzyme evolution and biocatalysis

Route design and selection

Biocatalytic saccharification of biomass.

PROFESSIONAL QUALIFICATIONS AND RESPONSIBILITIES

1997 Royal Society of Chemistry: *Chartered Chemist, Member* (CChem, MRSC).

2002 European Communities Chemistry Council: *European Chemist (*EurChem).

2004 UK Science Council: *Chartered Scientist* (CSci)

2007 American Academy of Project Management: *Certified International Project Manager (*CIPM).

2010 Member of Editorial Advisory Board, *Organic Process Research and Development.*

2010 Division of Chemistry and Biological Chemistry, Nanyang Technological University, Singapore: *Adjunct Associate Professor*

2011 Singapore-GSK Partnership for Green and Sustainable Manufacturing: *Member, Industrial Advisory Group.*

I-9



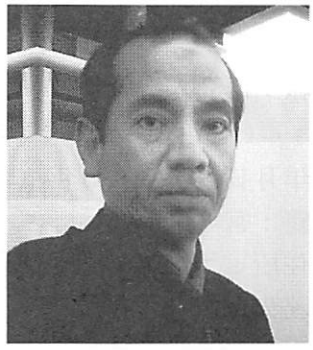
南　卓 Suguru Minami

ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社
テクニカルセールス

【略歴】

2002年　埼玉大学卒業
2005年　埼玉大学大学院博士前期課程修了
2006年　東洋精米機製作所株式会社 入社
2008年　東洋精米機製作所株式会社 退社
2008年　埼玉大学研究生
2009年　ジョンソン・マッセイ・インコーポレイテッド　入社

I-10



平野　勝久　Katsuhisa Hirano

CTC ラボラトリーシステムズ株式会社　コンサルタント

【略歴】

1982 年　九州大学理学部生物学科卒業
1982 年　バイエル薬品株式会社　入社
1997 年　バイエル薬品滋賀工場　品質管理部所属
2004 年　バイエル薬品　退職
2011 年　製剤技術学会　PAT 委員会　委員

I-11



宍戸　宏造（ししど　こうぞう）

現職：徳島大学特任教授
　　（大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・薬学系）
生年月日：１９４６年（昭和２１年）１１月８日
本籍：宮城県
現住所：〒770-0856　徳島市中洲町２−３８−３０１
勤務先住所：〒770-8505　徳島市庄町１−７８−１

学歴
昭和４５年３月　東北大学医学部薬学科卒業
昭和４７年３月　東北大学大学院薬学研究科修士課程修了
昭和４７年４月　東北大学大学院薬学研究科博士課程退学
昭和５１年３月　薬学博士（東北大学）

職歴
昭和４７年５月１日：東北大学薬学部助手
昭和５３年８月：Postdoc. Department of Chemistry, Texas A&M University （１年間）
昭和５４年８月：Postdoc. Department of Chemistry, UCLA （１年間）
平成　元年５月１日：徳島大学薬学部助教授
平成　６年１月１日：徳島大学薬学部教授
平成１０年７月：Department of Chemistry and Biochemistry, UCLA 客員教授（２ヶ月間）
平成１６年４月１日：徳島大学大学院教授（部局化に伴う配置換）
平成１９年１月：徳島大学薬学部附属医薬創製教育研究センター長
平成２０年４月：徳島大学評議員
平成２２年６月：Universite de Rouen/CNRS (France) 客員教授（１ヶ月間）
平成２４年３月３１日：徳島大学定年退職
平成２４年４月１日：徳島大学特任教授

社会活動
平成１５年４月〜：日本薬学会医薬化学部会幹事
平成１８年１月〜：日本学術振興会科学研究費委員会専門委員
平成１９年４月〜：有機合成化学協会中国四国支部幹事
平成２１年４月〜：日本プロセス化学会四国支部代表幹事
平成２２年７月〜：日本プロセス化学会理事
平成２２年８月〜：日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会委員
平成２４年４月〜：日本化学会医農薬化学ディビジョン幹事

受賞
KAMETANI AWARD 2010 (Japan Institute of Heterocyclic Chemistry and Elsevier, May 24, 2010)
徳島新聞賞（科学賞）（２０１１年６月）

専門分野
有機合成化学

招待講演要旨

両日（7月19日、20日）

I-1（招待講演）

アゾール系抗真菌剤中間体のプロセス開発

株式会社カネカ　フロンティアバイオ・メディカル研究所
満田　勝

Process development of an azole-type antifuangal intermediate

Masaru Mitsuda
Frontier Biochemical & Medical Research Laboratories, Kaneka Corporation
1-8, Miyamae-machi, Takasago-cho, Takasago city, Hyogo 676-8688, Japan
masaru.mitsuda@kaneka.co.jp

An efficient synthetic process to the optically active triazole-eopxide, a common intermediate for potent azole-type antifungal agents, has been developed. The process includes highly diastereoselective addition of Grignard reagent to chloroketone derived from commercially available D-lactic acid. The Grignard adduct was easily converted to triazole-epoxide via two "one-pot" reaction systems.

カンジダ属菌等の真菌類は、日常生活環境下に広く存在する常在菌であり、健常人に対して重篤な影響を引き起こすものではない。ところが免疫抑制状態においては日和見感染症の原因となり、しばしば致命的となる。また、真菌は細菌と異なり、動物と同じ真核生物であるため、生体内において真菌の細胞のみを特異的に攻撃する薬剤の開発が容易ではない。現在、真菌による深部臓器感染症の第一選択薬となっているポリエン系抗生物質アムホテリシンBは、真菌の細胞膜を構成するエルゴステロールに結合してこれを破壊する。しかし、発熱と悪寒戦慄の副作用が必発とされており、投与には十分な注意を必要とする。一方、同様に真菌症の治療薬として広く使用されているアゾール系抗真菌剤は、真菌におけるエルゴステロールの生合成を阻害する薬剤である。ポリエン系よりも抗真菌活性は低いが、圧倒的に副作用が軽減されている。それゆえ、副作用を小さく維持したまま、より抗真菌活性を高めたアゾール系抗真菌剤の研究開発が精力的に進められている。

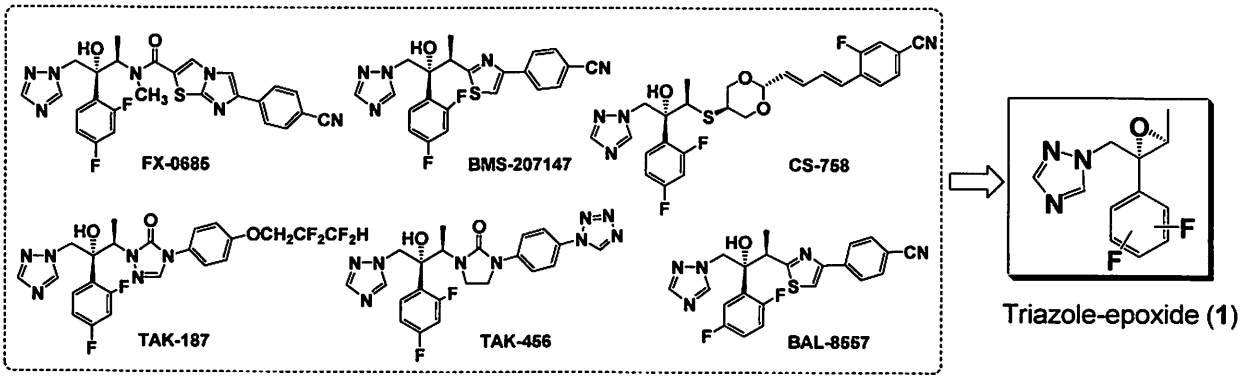
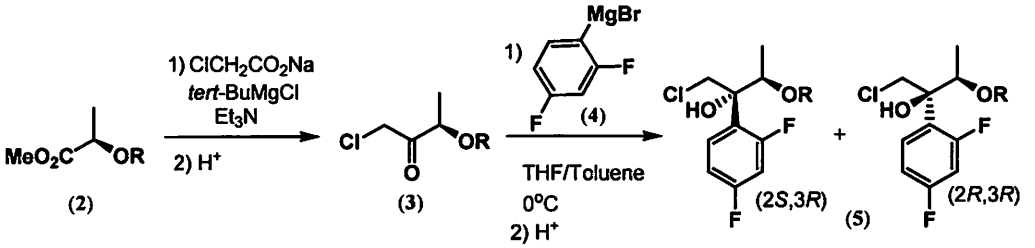


fig 1　2003年当時に開発中のアゾール系抗真菌剤

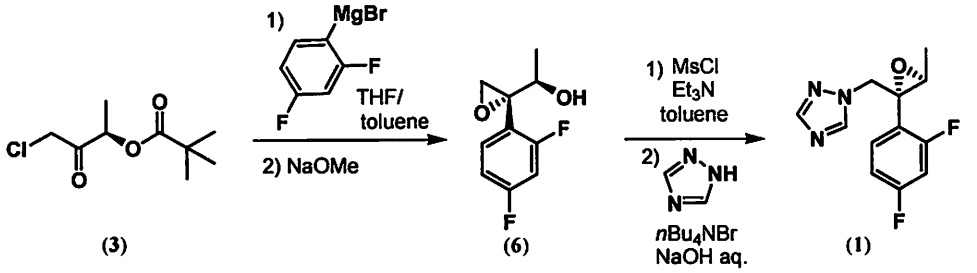
我々は、本研究を開始した２００３年当時、研究開発途上にあったアゾール系抗真菌剤の合成上共通して使用されているトリアゾールエポキシド（1）に着目し、（1）の効率的な製造プロセスを開発すべく研究に着手した（fig 1）。

徹底的な文献調査と入手可能な原料の調査、そして種々の合成アイデアに基づく試行錯誤の結果、安価かつ安定的に調達可能なD-乳酸メチルを出発物質に設定し、カルボニル基への高立体選択的なGrignard試薬の付加反応を鍵とする以下の合成ルートを開発するに至った。[1)]

乳酸誘導体（2）から付加前駆体（3）への変換には、過去に我々のグループで開発したクロロ酢酸マグネシウムエノレートを用いる反応[2)]を採用した。引き続く付加工程の立体選択性は水酸基保護基（R）の影響を大きく受け、安価なピバロイル基を保護基とした時に最も良好な結果を得た（2*S*/3*R*比 93:7、94%収率）。



尚、付加体（5）の水酸基を脱保護の後塩基処理して得られるエポキシアルコール（6）は、既知の方法[3)]によってトリアゾールエポキシド（1）に誘導できることが知られている。我々は、水酸基保護基をピバロイル基にするもうひとつの利点として、Grignard付加反応が終了した時点で反応液にナトリウムメトキシドを添加すれば水酸基の脱保護とエポキシ閉環が同時に進行し、付加前駆体（3）からエポキシアルコール（6）をワンポットで取得できることを見出した。さらに、エポキシアルコール（6）の水酸基に脱離基を導入し、トリアゾールの求核付加とエポキシ再閉環を経てトリアゾールエポキシド（1）に導く過程において、反応溶媒にトルエンを選択することにより、エポキシアルコール（6）からトリアゾールエポキシド（1）へのワンポット変換を可能とした。



以上のようにして、出発物質であるD-乳酸メチルから、短段階で、安価な原料のみを使用し、有害あるいは危険な試薬を使用せず、温和な条件下、高収率かつ高選択的にアゾール系抗真菌剤の共通中間体を合成するプロセスを開発した。講演ではここに至る経緯について詳しく議論する。

1) 田中辰佳、大黒一美、満田勝、特許第4651969号； 大黒一美、田中辰佳、満田勝、井上健二、特許第4859461号.

2) 西山章、菅河忠志、真鍋肇、井上健二、吉田典隆、特許第3665343号

3) 老田貞夫、田島和、鴻巣俊之、武田憲子、宮岡武男、岩田正之、中西逸朗、特開平2-191262

I-2（招待講演）

プロセス化学からみた合成問題と反応開発

中外製薬（株）　製薬研究部合成
村形政利

Reaction Developments for Synthetic Issues of Process Chemistry

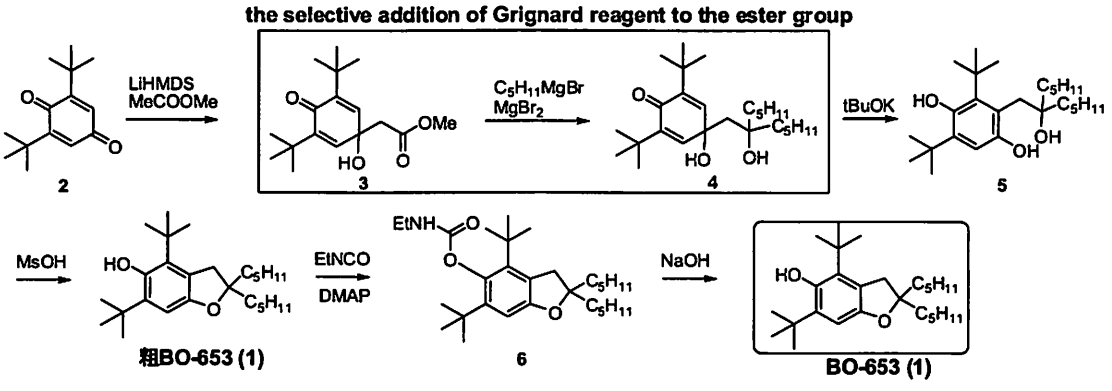
Masatoshi Murakata
API Process Development Dept., Chemical Technology, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome, Kita-Ku, Tokyo, 115-8543 Japan
murakatamst@chugai-pharm.co.jp

An alternative procedure capable of producing benzofuranol derivative (BO-653) has been established in 47% overall yield by the application of the selective addition of Grignard reagent to the ester group of active methylene compound in the key step. The citric acid derivative (NA-808) was synthesized by way of the highly selective Ireland-Claisen rearrangement and regioselective bromolactonization-regeneration of olefin to develop a methodology for the formation of crystalline intermediates.

工業的な合成法を確立する際には、初期合成法を別の視点から見ることにより新たな課題が生じてくる場合がある。本発表では、そのような合成課題として、工程数短縮（コスト低減）、中間体の結晶性（クロマトグラフィー回避精製法）、に焦点をあてて、反応開発の観点からそれら問題の解決へ向けてアプローチした合成法開発例を示す。

Synthesis of BO-653：工程数短縮，クロマトグラフィー回避精製法

BO-653(1)は、当社で見出された抗動脈硬化作用を有する酸化剤である。当初の製造方法は、hydroquinone monomethyl ether を出発原料とした、9工程、全収率10%であった。工業的な合成を行うためには、収率向上・アルミナカラム精製回避など課題が多くあった。上記問題点を解決した合成経路を Scheme に示した。



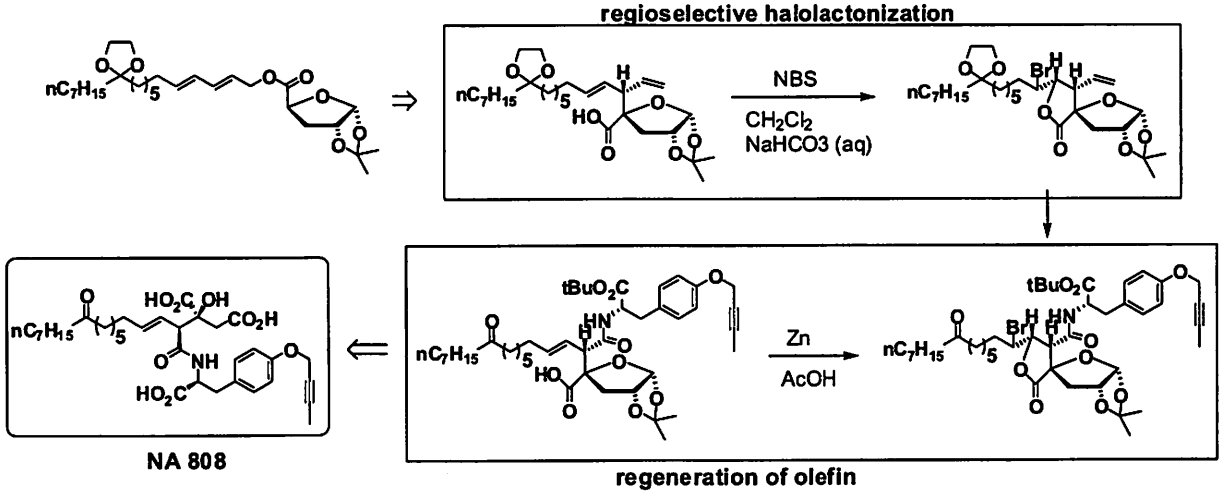
最終生成物 1 が油状物であることから、その精製に際しては、結晶性の化合物 6 へ誘導し、再結晶により精製する戦略とした。また、この戦略では、精製操作により必然的に二工程費やされるので、粗 BO-653(1')の合成を、できるだけ短工程にする必要がある。鍵反応は、ジエノンーフェノール転位反応の前駆体 4 を得る為の ester 3 への選択的アルキル基導入反応である。

活性水素を有する enone-ester への求核的アルキル化反応の開発

ester 3 には、enone 部、カルボニルα位の活性水素が存在する。ester 3 と Grignard 試薬 $C_5H_{11}MgBr$ との反応を種々検討したが、収率、変換率ともに満足いく結果ではなかった。一方、$MgBr_2$ を系内に添加することで反応は殆ど完璧な変換率となり、収率も満足できるものになった(88%)。また、本手法は様々な Grignard 試薬にも適用できることが判明した。本手法を駆使することにより、短工程、telescoping 反応で、BO-653 を全収率 47%で合成した。

Synthesis of NA-808：結晶性中間体の創造

NA-808 は、当社で見出されたC型肝炎ウイルスの複製阻害活性を有する化合物である。本化合物は、長いアルキル鎖を有しており、当初の製造方法では、多くの合成中間体が油状物となる。そこで、意図的に結晶性中間体を創造しそれらを経由する合成法を考えた。分子構造を 5-5-5 環状として conformation を固定することで、各中間体が結晶となることを期待した。合成経路概略を Scheme に示した。鍵反応は、Ireland-Claisen 転移により得られたジエン-カルボン酸の選択的ハロラクトン化反応とそれに続く olefin の再生である。



選択的ブロモラクトン化反応と olefin 再生反応の開発

二種類の olefin を区別して一方のみをハロラクトン化する反応例は意外にも少ない。ＮＢＳを用いたブロモラクトン化反応において、種々塩基、溶媒を検討した。ジクロロメタンを溶媒とすると、選択性が劇的に向上し、内部 olefin とのラクトン化反応が優先的に進行した（選択性 12：1)。また、得られたラクトン化合物は、長鎖のアルキル鎖を有していても、期待したとおり結晶性化合物として得られ、容易に精製可能であった (EtOH-H20)。続く官能基変換後の中間体も結晶性化合物として得られた。続いて亜鉛処理により、ブロモラクトン部を olefin へ再生した。本手法を駆使することにより、主要な中間体を結晶性化合物として経由して NA-808 を全収率 8%で合成した。

I-3（招待講演）

水素結合を戦略的相互作用とする有機分子触媒の創製

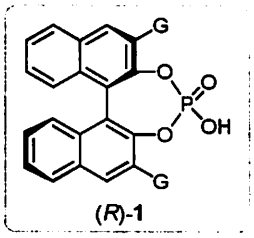
東北大学　大学院理学研究科　化学専攻
○寺田眞浩

Development of Organocatalysts on the Basis of Hydrogen Bonds as Strategic Intereaction

Masahiro Terada*
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University
6-3, Aza-Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan
mterada@m.tohoku.ac.jp

Chiral phosphoric acids have become one of the most versatile types of chiral Brønsted acid catalysts identified to date and have been applied to a broad range of enantioselective transformations. In our continuing efforts to broaden the scope of enantioselective catalysis by chiral phosphoric acids, an activation of the functional groups other than imines were investigated. Hemiaminal ethers and electron-rich double bonds such as enamides and vinylethers were successfully activated by chiral phosphoric acids to afford the corresponding products in high diastereo- and enantioselectivities. In addition, a triply axially chiral bis-phosphoric acid was also developed as a highly active and efficient enantioselective catalyst.

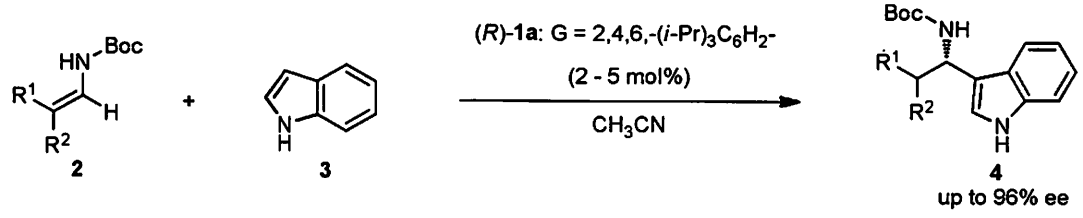
Brønsted酸は有機変換反応における最も古典的かつ汎用性の高い触媒である。この最もポピュラーな触媒である Brønsted 酸に不斉認識や分子認識などの基質認識能を付与した有機分子触媒を設計することができれば、酸触媒反応における革新的なアプローチが期待される。我々の研究室では、他の有機酸には見られない構造的な特徴と適度に強い酸性度を有するリン酸に着目し、ビナフトール由来のキラルリン酸触媒(**1**)の開発に成功した。これまでイミンの活性化に基づく反応開発を中心に進めてきたが [1]、本講演では電子豊富多重結合や酸素官能基の活性化を中心に、新たな展開を目指して取り組んできた最近の成果を紹介したい。



(*R*)-**1**

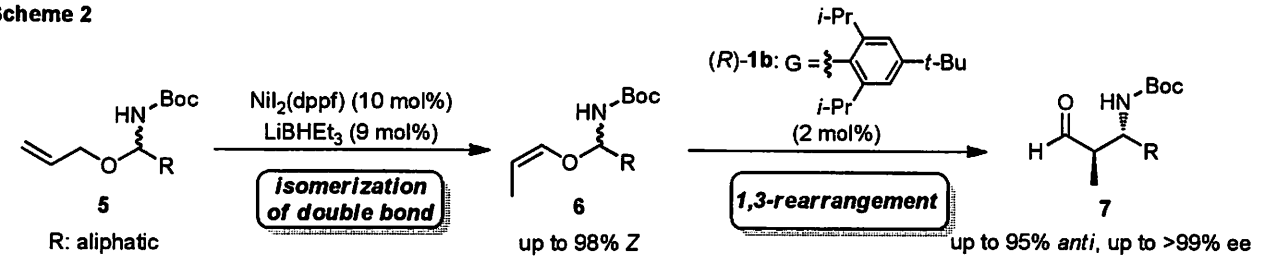
[1] エンカルバマートの活性化： キラルリン酸がBrønsted酸であることに着目し、電子豊富な二重結合であるエンカルバマート(**2**)をプロトン化（異性化）し、系中で脂肪族イミンを発生させることでインドール(**3**)とのエナンチオ選択的Friedel-Crafts反応の開発に成功した(Scheme 1)[2]。

Scheme 1



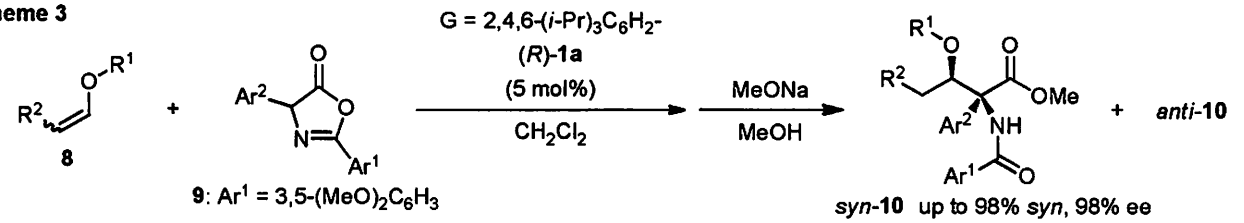
[2] ヘミアミナールエーテルの活性化： ビニルヘミアミナールエーテル **6** の 1,3－転位反応によるβ－アミノアルデヒド **7** の立体選択的合成を試みた。Ni 触媒による **5** の Z-選択的な異性化、得られる *Z*-**6** のキラルリン酸触媒 **1b** による 1,3－転位反応により、β－脂肪族アルキル基置換 β－アミノアルデヒド **7** を高い *anti*-ならびにエナンチオ選択性で得ることに成功した(**Scheme 2**)[3]。

Scheme 2



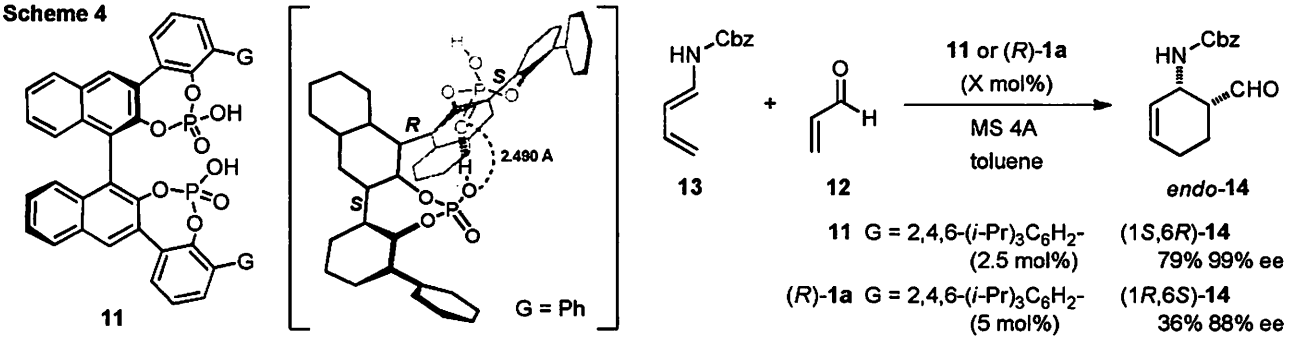
[3] ビニルエーテルの活性化： 電子豊富二重結合を有する反応基質としてビニルエーテル(**8**)を用い、キラルリン酸触媒(**1**)による活性化を検討した。キラルリン酸触媒(**1a**)存在下、プロ求核種として用いたアズラクトン(**9**)との反応において、極めて高いジアステレオならびにエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功した(**Scheme 3**)[4]。

Scheme 3



[4] 新規ビスリン酸触媒の開発に基づくアクロレインの活性化： 高活性なキラル Brønsted 触媒開発のためには酸性度の向上が必須となるが、酸性官能基を複数導入し、それらの分子内水素結合による酸性度の向上を目的として、ビスリン酸触媒(**11**)を設計開発した(**Scheme 4**)[5]。**11** はアクロレイン(**12**)とアミドジエン(**13**)との Diels-Alder 反応の優れた不斉触媒として機能し、従来のモノリン酸触媒(**1**)よりも高い活性ならびにエナンチオ選択性で生成物(**14**)を与えた。

Scheme 4



(1) (a) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929-1982. (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**; 4097-4112. (c) Terada, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227-2256. (2) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293. (3) Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354-6355. (4) Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430-3431. (5) Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, T.; Iwamoto, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294-19297.

I-4（招待講演）

工業的に応用可能な最先端均一系貴金属触媒

- クロスカップリング用 Pd 触媒を中心として -

ユミコアジャパン（株）貴金属化成品
○堀口良昭

Industrially Applicable Leading-Edge Homogeneous Precious Metals Catalysts

- Featuring Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions -

Yoshiaki Horiguchi*
Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK
Aoyama Building 5th Floor, 2-3, Kita-Aoyama 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0061, Japan
yoshiaki.horiguchi@ap.umicore.com

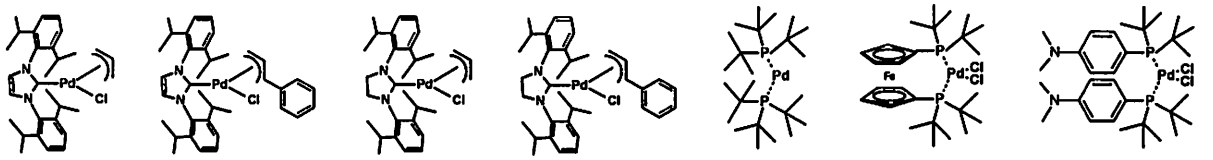
Pd-catalyzed cross coupling reactions and metatheses are representative leading-edge precious metal-based homogeneous catalytic reactions and are being of industrial use. This presentation mainly features advanced Pd-catalyzed cross coupling catalysts and their various reaction examples both from academia and industries, especially focusing on *N*-heterocyclic carbene Pd as well as highly active phosphine Pd complexes. In addition, brief introduction of versatile Ru-based metathesis catalysts, which would be a powerful tool for broad range of industrial applications, will be given.

Pd 触媒を用いたクロスカップリング反応は実験室での合成に留まらず、工業プロセスでも盛んに用いられている実用的で重要な反応である[1)]。医農薬中間体の製造、液晶や有機 EL 等の電子材料の製造を始めとして幅広く実プロセスで使用されている。次世代の Pd 触媒として含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)Pd 錯体が近年注目されており[2)]、精力的にこれら錯体の合成および反応研究が進められ、鈴木ー宮浦カップリング、Buchwald−Hartwig アミノ化、ケトン α 位の直接アリール化等多くのクロスカップリング反応に有用であることが示されている[3)]。その特長としては、①極めて触媒活性が高く原料として塩化アリールも用いることが出来る、ヘテロ環の反応も可能、②酸素に対して安定であり、保存中、取扱い時、反応時のいずれにおいても特段の脱気をする必要が無い、③触媒量を減じても（最高で 10 ppm まで）所望のカップリング生成物を収率良く得られる、④後処理が容易、等々。ここに列記した特長は、クロスカップリング反応を工業スケールで実施するに当たっても、有利に働くと考えられる。Umicore では一連の NHC Pd 錯体の工業的な生産法を確立しており（Umicore CX シリーズ）、1-数 10 kg スケールでの安定提供が可能である。NHC Pd 触媒に加えて、現在汎用されている有機リン系 Pd 触媒の中でも特に活性の高い触媒の反応例を工業スケールでの応用例も織り交ぜて概説する。

クロスカップリング用Pd触媒

NHC-Pd触媒(Umicore CXシリーズ)

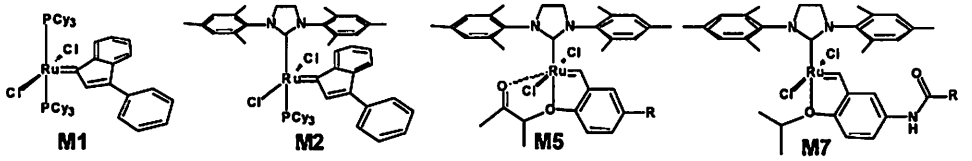
高活性Pd-リン錯体触媒



CX21　CX31　CX23　CX32

メタセシスは Grubbs 触媒の開発により飛躍的にその有用性が高まったと言っても過言ではない[4]。従来型の W、Mo を中心金属とする Schrock 型の触媒と比較して、Ru を中心金属とするメタセシス用触媒は酸や水に対して安定であり、また、様々な官能基を有するオレフィンのメタセシスが可能である。一般に反応性が高い官能基が反応に関与することなく、炭素－炭素二重結合を選択的に反応させることが出来る。その特性から学術研究では複雑な天然物の全合成等に広く汎用されているに対して、工業的な応用は比較的限定的であった。しかし、近年になって、漸く工業的な使用が本格化し始めている。応用分野としては、RCM による医薬品間体の製造、ROMP による高機能性ポリマーの製造、CM によるバイオマスフィードストックの再生可能燃料等への変換と多岐にわたる。特に欧米ではその取り組みが加速しているようである。ここでは、特徴的な Ru 系触媒の比較と工業的な使用例を紹介する。

メタセシス用触媒(Umicore Mシリーズ)



M1　M2　M5　M7

【文献】

1) "*Palladium Reagents and Catalysts-New Perspectives for the 21st Century*" edited by J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, 2004, and the references cited therein.
2) "*N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*" edited by S. P. Nolan, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, and the references cited therein.
3) For review: W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290; S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1815. For original papers: K. Selvakumar, A. Zaph, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3901; N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101; O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5142, and the references cited therein.
4) *"Handbook of Metathesis"* edited by R. H. Grubbs, Wiley-VCH: Weinheim, 2003, and the references cited therein.

I-5（招待講演）

トリアジンの特性を利用した新反応剤の開発

金沢大院医薬保
○国嶋 崇隆

Development of New Reagents Based on 1,3,5-Triazine

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

1,3,5-Triazine has attracted attention among nitrogen-containing heteroaromatic compounds because of its π-electron deficient character, reactivities, and the cost for its preparation. Our research has been focused on developing useful and practical reagents for organic synthesis exploiting the properties of 1,3,5-triazine. In this lecture, we will describe our efforts on the design and synthesis of several new reagents based on 1,3,5-triazine ring, for example, the reaction of a novel dehydrocondensing reagent, DMT-MM, which enables the formation of amide bonds from carboxylic acids and amines in aqueous or alcoholic solvents.

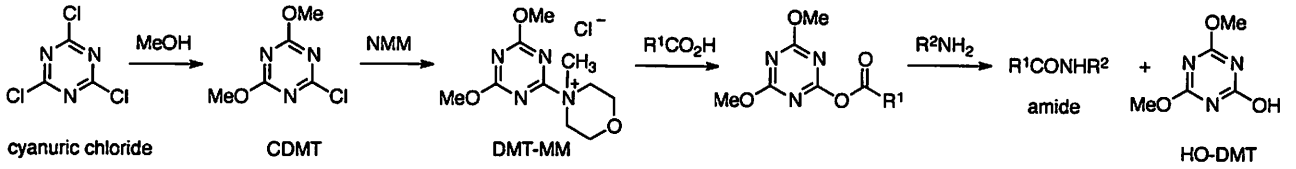
1,3,5-トリアジンは含窒素芳香族化合物の中でも特にイオン化ポテンシャルが大きいπ電子不足な化合物である。炭素と窒素が三つずつそれぞれ交互に環状に配された C_3 対称性を有しており、二つの窒素に挟まれた炭素は容易に求核攻撃を受ける。この炭素に電子求引性基が結合すると更に電子不足となり、最近ではそのアニオン受容体としての機能にも興味が持たれている[1]。また、炭素上に導入されたフェニル基はビフェニルに見られるオルト位水素間の反発がないため、トリアジン環との共平面性が高く、共役系が効果的に拡張され得る[2]。トリアジン環の 2,4,6 位に塩素を有する塩化シアヌルは、上述の理由から容易に芳香族求核置換反応を受けるため、塩素置換基を様々な求核剤で置換した多様な誘導体へと変換可能である。塩化シアヌルは塩化シアンの三量化によって大量合成が可能な工業原料でありコスト面でも魅力である。

以上のような物理的特性、化学反応性、経済性に着目し、我々は 1,3,5-トリアジン化合物の特性を利用した新しい反応剤の開発を行ってきた。本講演ではその概要について紹介したい。

（1）水系溶媒中で利用できる脱水縮合剤 DMT-MM の開発とその応用[3]

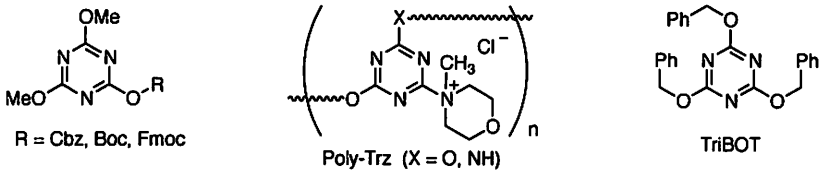
塩化シアヌルから簡単に合成できるクロロジメトキシトリアジン（CDMT）に、メチルモルホリン（NMM）を作用させると第四級アンモニウム構造を有する脱水縮合剤 DMT-MM が定量的に生成する。従来の縮合剤と比較して DMT-MM の最も優れた特徴は、水やアルコール中でも化学量論量のカルボン酸とアミンが選択的に反応し、高収率にアミドを与えることである。これによって通

常の有機溶媒には難溶な極性カルボン酸やアミン類のアミドへの変換が簡単に行える。特に水酸基が競合的に反応しないことから糖酸やアミノ糖の誘導化に有効である。



（2）アミノ基の保護基導入剤[4)]

DMT-MM の反応では活性エステル中間体の脱離基となる HO-DMT の性質が重要であり、その程よい反応性のために水中でアミノ基と優先的に反応することが可能になっていると考えられる。そこでこの脱離性を利用して、Cbz, Boc および Fmoc 基を導入するアミノ基の保護基導入剤を開発した。これらを用いると水系溶媒中でもアミノ酸の保護が収率良く進行する。



（3）ポリマー型脱水縮合剤[5)]

化学量論量を必要とする脱水縮合剤の固定化は、その製造コストや担体に由来する多量な廃棄物の点から実用に耐えうるものではなかった。我々は DMT-MM の二つのメトキシ基をジオールやジアミン類等で置換して相互に連結することによって、トリアジン自身を単量体とした不溶性のポリマー型脱水縮合剤（Poly-Trz）を開発した。従前のポリマー担持型脱水縮合剤と比べて合成が簡単で、担持率も格段に高く、環境面でも優れている。

（4）新規酸触媒 *O*-ベンジル化剤の開発

トリベンジルオキシトリアジン（TriBOT）は水や空気にも安定で室温下長期保存可能な固体であるが、触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸存在下でアルコールと処理すると *O*-ベンジル化が進行することを見出した。酸触媒ベンジル化剤として現在もっともよく使用されているベンジルトリクロロアセトイミダートが熱や湿気に弱く高価であることを考えると、TriBOT は安価に合成でき、アトムエコノミーも高いことから、今後の利用が高まることが期待される。

References

1) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed.; Longman Scientific & Technical: Essex, U.K., 1992; p 29. Mascal, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6274. Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 68.

2) John, I. G.; Pierens, R. K.; Ritchie, G. L. D. *J. Chem. Soc., Perkin II* **1977**, 1818.

3) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Morita, J.; Terao, K.; Iwasaki, F.; Tani, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159. Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551.

4) Hioki, K.; Kinugasa, M.; Kishimoto, M.; Fujiwara, M.; Tani, S.; Kunishima, M. *Synthesis* **2006**, 1931. Hioki, K.; Fujiwara, M.; Tani, S.; Kunishima, M. *Chem. Lett.* **2002**, 66.

5) Kunishima, M.; Yamamoto, K.; Hioki, K.; Kondo, T.; Hasegawa, M.; Tani, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2604.

I-6（招待講演）

カルバペネム系抗生物質 Razupenem（SMP-601）のプロセス開発

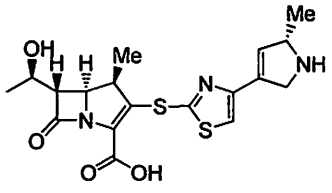
大日本住友製薬（株）技術研究本部　技術研究統括部
佐々木幹雄

Process Development for Razupenem (SMP-601)

Mikio Sasaki
Technology Research and Development Management, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, 541-0045, Japan
mikio-sasaki@ds-pharma.co.jp

Razupenem is a 1β-methylcarbapenem antibiotic having superior anti-MRSA activity, which was found by Sumitomo Pharmaceuticals (current Dainippon Sumitomo Pharma). From the aspect of process chemistry, the difficulty in the medicinal chemistry method included 1) low yield in side chain synthesis, 2) low yield and poor operatability in condensation step between carbapenem skeleton and side chain, and 3) unstability of razupenem in solution. This presentation shows how these issues were overcome and the improved process was established which affords scale up with high yield and purity.

カルバペネム系抗生物質 Razupenem（SMP-601）は、住友製薬（株）（現在の大日本住友製薬（株））で創出された化合物であり、優れた抗 MRSA 活性を有する。その工業化検討においては、既に大日本住友製薬にて上市され大量生産されていた Meropenem の経験を利用することにより効率的に検討できると考えられていたが、Meropenem との構造上および物性上の違いにより種々の課題が工業化検討の中で明らかになっていった。その一方で、抗生物質は臨床試験期間が短いことや投与量が比較的多くなることから早期から比較的大量の治験用のサンプルの提供が求められる状況であり、各ステージで相応の工業的製法を確立し、サンプルを提供していく必要があった。

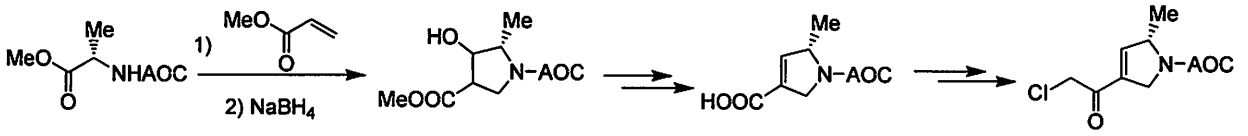


Razupenem (SMP-601)

1)　側鎖の収率向上

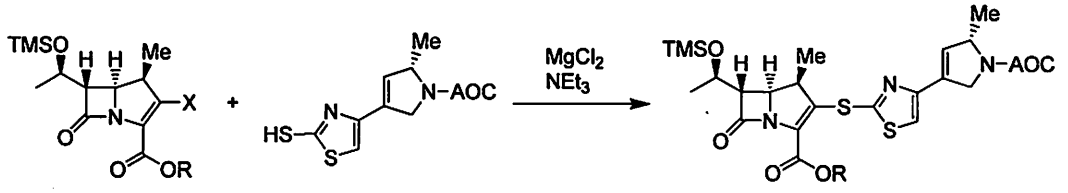
Razupenem の合成は、Meropenem との共通中間体であるカルバペネムユニットと、側鎖ユニットを縮合することにより達成される。しかし、光学活性なピロリニルメルカプトチアゾールの合成は容易ではなく、創薬段階の方法では前臨床試験用の kg オーダーのサンプルを提供することすら困難であった。そこで、特に問題であった光学活性ピロリジンの環形成反応条件の最適化、およびピ

ロリニルカルボン酸からハロゲノケトンへの変換方法の検討に注力し、大量スケールに耐え得る製法を確立し得た。



2) 縮合反応

側鎖ユニットとカルバペネムユニットの縮合反応では、創薬段階あるいは開発初期の製造時には、水素化ナトリウムまたはリチウムアミドなどの強塩基により一旦チオール基を金属塩としてから縮合反応を実施していた。しかしそのような条件では塩基性が強すぎることから反応条件でカルバペネム化合物が不安定となり収率が低下し、またスケールアップで操作時間が延びるとさらに収率が悪化することが懸念された。そこで最適な塩基を見つけるべく塩基のスクリーニングを実施したが、その中でルイス酸を添加することによりトリエチルアミンのような比較的弱い塩基でも縮合反応が効率良く進行することを見出した。さらにルイス酸のスクリーニングの結果、特に塩化マグネシウムをルイス酸として用いた場合に定量的に縮合反応が進行することがわかった。これにより、低製造コストで効率良く、かつスケールアップ可能な工業的製法を確立することが可能となった。



3) Razupenem の安定性

縮合後、脱保護した後に晶析することにより Razupenem の結晶を得るが、後処理・晶析時の Razupenem の不安定さのために、特に開発後期のスケールアップ時における収率および品質の低下が懸念されていた。そこで工業化検討の中で各パラメータの影響を詳細に調べていくと、ある条件の範囲をはずれると急激に Razupenem の安定性が悪化することを見出した。その後のさらなる最適化により、操作時間が延長しても十分な収率・品質を達成しうる製造条件を確立した。

4) 各ステージでの工業的製法の確立度

医薬品原体の工業化検討においては、各開発ステージに相応の工業的製法の確立が重要であり、前臨床や P1 用では製造コストよりも治験用（あるいは非臨床試験用）サンプルの供給のスピードが、P2b 用以降では製造コスト、スケールアップおよびプロセスの堅牢性が重要視される。Razupenem の開発においては開発スピードが早い上に開発後期では 100kg 以上の大量合成が必要であったため、特に各ステージにおけるプロセス確立度の目標を明確にし、プロセス開発とサンプル供給を平行して実施していく必要があった。ここではその開発の進め方についても報告させていただく。

I-7（招待講演）

Lipase 不斉加水分解を鍵反応とした p38 MAP Kinase 阻害剤のプロセス研究

アステラス製薬（株）合成技術研究所
吉田 信也

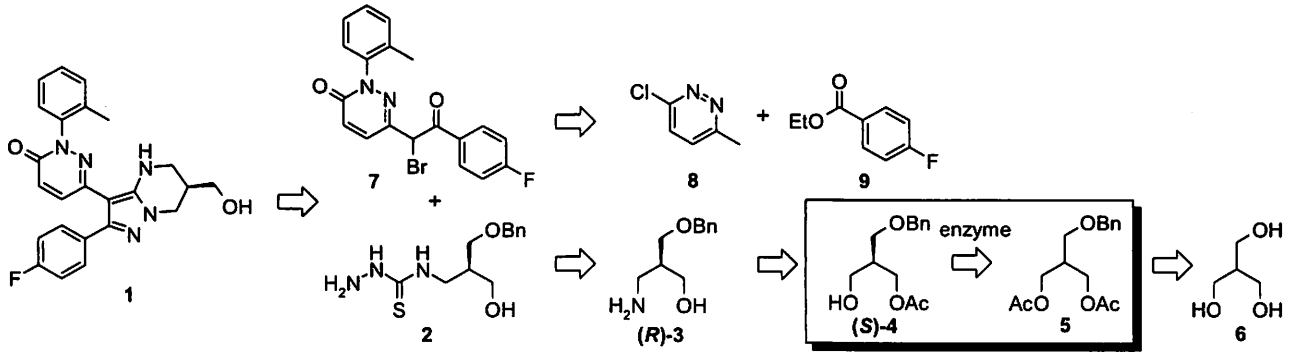
Process Research of a p38 MAP Kinase Inhibitor Using Lipase-catalyzed Enantioselective Hydrolysis as a Key Reaction

Shinya Yoshida
Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
shinya.yoshida@astellas.com

Compound **1** is a potent p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase inhibitor. To date, however, no practical and scalable synthetic method for compound **1** has been available. In the medicinal chemistry synthetic route, the final product was separated by chiral column chromatography. Further, chiral synthesis of **1** has been attempted using reported methods via preparation of a chiral amine unit, but these approaches appeared to be problematic for scale-up synthesis. Against this background, we developed a practical synthetic route via a useful (*R*)-chiral amine unit that was prepared using lipase-catalyzed enantioselective hydrolysis as a key reaction. Here, we discuss challenges in the process development of compound **1**.

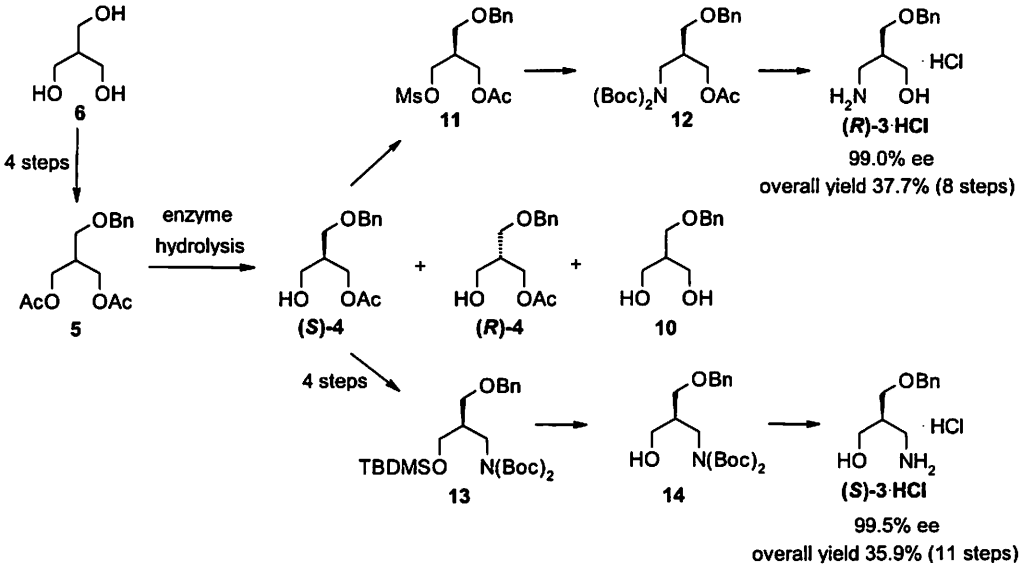
化合物 **1** は p 38 mitogen-activated protein (MAP) kinase 阻害剤として創薬研究が行われ、自己免疫疾患治療薬として期待されている。本化合物の開発を進めるに当たり、15 kg 以上の原薬が必要とされたが、メディシナルケミストによって見出された 2 種類の不斉合成法および最終工程でキラルカラムを用いる光学分割法には、大量合成を実施するにあたり数多くの問題があった。そこで我々は、酵素を用いた不斉加水分解を鍵反応とした合成ルートを考案し(**Scheme 1**)、スケールアップへ向けた検討を行った。

Scheme 1



C-4 キラルアミンビルディングブロックのプロセス研究 (Scheme 2)

Scheme 2

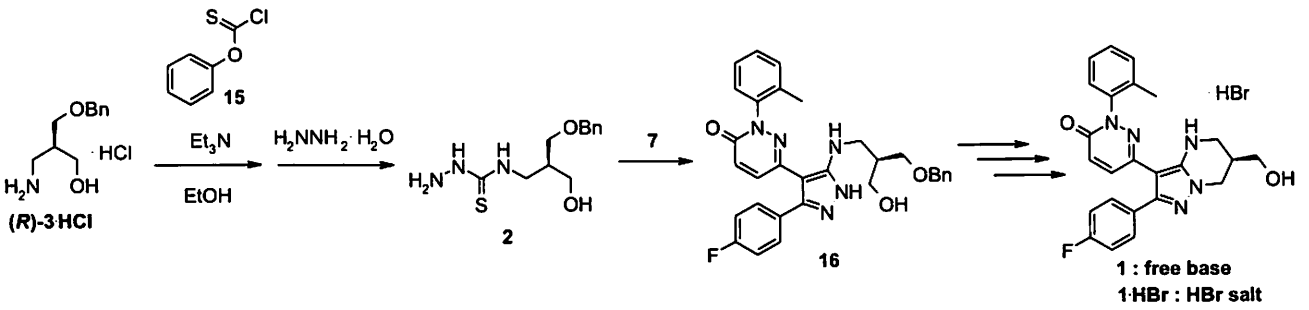


先ずは、不斉加水分解について、酵素のスクリーニング検討を実施した。その結果、Lipase AK (Amano)を使用することで 90% ee のモノアルコール体**(*S*)-4** を得ることに成功した。しかし、初期条件には、反応速度が極めて速く、ジオール体 **10** への加水分解の抑制が困難であること、反応濃度が極めて希薄であることなど、プロセス化するには大きな問題点があった。その後、pH、共溶媒等を最適化することで、これらの課題を克服できた。更に、所望のアミン体**(*R*)-3** へと導き、塩酸塩としての結晶化により、光学純度を> 99% ee まで向上させることに成功した。また、本方法において保護基を工夫することにより、エナンチオマー**(*S*)-3·HCl** も高効率的に合成することができた。これら C-4 キラルアミンは、医薬品等のビルディングブロックとして有用であると考えている。

p38 MAP Kinase 阻害剤のプロセス研究 (Scheme 3)

上記に開発したキラルアミン**(*R*)-3·HCl** を鍵中間体として用いることで、光学純度 99.5% ee の最終化合物**(1·HBr)**を 17 kg 製造することに成功した。

Scheme 3



本講演では、新規合成ルートの探索から First scale-up 製造の結果について報告する。

I-8（招待講演）

Scalable Processes to Pharmaceutical Intermediates and APIs Using Evolved Enzymes

Steve Collier*

Codexis Laboratories Singapore Pte Ltd

61 Science Park Road, #03-15/24 The Galen, Singapore Science Park II, Singapore 117525

steve.collier@codexis.com

Biocatalysis has become an increasingly important tool for the process chemist, and biocatalytic reactions can be leveraged to provide products of exquisite stereopurity. The development of directed evolution technologies has played a crucial role in enabling the delivery of enzymes as green, efficient and robust catalysts at commercial scale. This presentation will discuss the basic philosophy of directed evolution and its application to a number of different targets and processes, using a diverse range of enzymes including transaminases, acyltransferases, and oxidative enzymes.

I-9（招待講演）

"ジョンソン・マッセイの金属除去技術"

ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社　貴金属地金製品事業部
○南 卓

"Scavenging Technologies from Johnson Matthey"

Suguru Minami*
Precious Metal Products Division, Johnson Matthey Japan G.K.
The Imperial Hotel Tower 14th Floor, 1-1-1 Uchisaiwai-Cho,Chiyoda-ku, Tokyo, 100-0011, Japan
suguru.minami@mattheyasia.com

The demand on scavenging technology of metal from reaction media has been increasing from year to year, especially in pharma industry and fine chemicals field. Not only the scavenging performance but also the compatibility to various solvents are keys for such scavengers. Three ranges of scavengers have been commercially available from Johnson Matthey; based on polyolefin fiber (Smopex), polystyrene beads (QuadraPure) and silica beads (QuadraSil). Some case studies of these scavengers will be presented.

近年、鈴木-宮浦カップリング反応などに代表される金属触媒を用いた有機合成法は、その有用性から多くの分野、用途に使用されている。しかしながら、これらの合成法は同時に反応系からの金属の除去という課題を併せ持つ。特に医薬、電子材料の分野において、反応液中に混在する溶出貴金属は、貴金属のロスや製品への汚染といった深刻な問題を引き起こす。

また、昨今は製品中残留金属の規制強化や、後段でカップリング反応を行うケースが以前よりも多くなってきており、反応系からの金属の除去はますます重要になってきている。

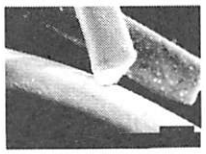
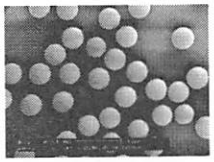
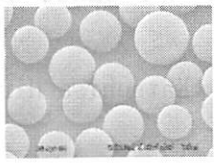
このような需要に応えるため、弊社では一般的な除去方法であるクロマトグラフィー、活性炭、抽出、蒸留や晶析に加え、固体担体表面に官能基を導入して金属を選択的に固定するスカベンジャーの使用を提案している。反応系、用途に合わせ、大きく分けて下記3種類の製品レンジが揃っている。

1）Smopex：ポリオレフィンファイバー担体

2）QuadraPure：ポリスチレンビーズ担体

3）QuadraSil：シリカビーズ担体

上記スカベンジャーは弊社触媒と同様研究レベルからプラントレベルの供給に対応している。

特にSmopex及びQuadraPureは廃液からの貴金属の回収のためにも使用されており、触媒メーカーである弊社でも触媒製造プロセスから出るppmオーダーの貴金属を含む廃液からの貴金属の回収にこれらのスカベンジャーを効果的に使用している。

本講演では、弊社の幅広いレンジのスカベンジャーの特徴、及びその使用例等を紹介させて頂きます。

I-10（招待講演）

海外（USを中心にした）APIのPATおよびQbDの実情

CTCラボラトリーシステムズ（株）LIMS事業部
○平野勝久

PAT and QbD for API based on case-studies in US

Katsuhisa Hirano*

LIMS Business Department, CTC Laboratory Systems Corporation

US case studies on PAT(Process Analytical Technology) and QbD(Quality by Design) are very useful to solve issues of both PAT process and QbD process for API in Japan. Case studies says that following points. CQAs of should be defined based on planned dosage formulation profile. After a definition of CQAs of API, CPPs are defined. PAT tool is very useful to API process control for defining CQAs and CPPs, such as crystallization and others. If we apply QbD and PAT to API process without any stress, a knowledge management systems using IT technology is necessary.

海外（US）の事例をベースにQbDおよびPATについて述べる。QbD（Quality by Design）とはCPP（Critical Process Parameter）とCQA（Critical Quality Attribute）により製造方法と製品品質のバラツキを最小現にするための方法である。これを実現するためには、工程パラメータ（PP：Process Parameter）と品質特性(QA：Quality Attribute)を同時にリアルタイムに管理（Control）することが必要となる。ICH Q11では「従来の（traditional）」方法と「より進んだ（enhanced）」方法について言及しているが、本稿では、「より進んだ（enhanced）」方法について述べる。ICH Q11で「製造工程の開発は最低限①CQAを特定する②適切な製造工程を定める③管理戦略を定める」と記述されている。また、「製造工程の開発に対するより進んだ手法」として「①CQAに影響を及ぼしえる物質特性及び工程パラメータの特定②物質特性及び工程パラメータと原薬のCQAを関連付ける機能的関係の明確化」と定義している。さらに品質リスクマネジメントと組み合わせて活用することにより、デザインスペースやリアルタイムリリース試験（RTRT）の提案を含む管理戦略の構築についても言及している。ICH Q11でのCQAは、要求される製品品質を確実にするため、適切な限度内、範囲内、又分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質と定義されている。CQAとPPを関連付けるためには、「①工程変動の潜在的な原因の特定②原薬の品質に最も大きな影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの特定③ CQAに対する物質特性及び工程パラメータのつながりと関連性を特定・確認のための実験や機構的な研究の設計・実施④デザインスペースの設定などの適切な範囲を確立の為のデータの分析及び評価」を順に実施する。

CQAを決定していく方法は、「①どの製剤（DF：Dosage Form）のAPIであるかを決定する②製剤の品質に影響を与える可能性のあるAPIの物理学的特性を決定する」である。②については、過去の類似しているDF(Dosage Form）が存在するのであれば、その情報を集積（ナレッジ化）して多変量解析等で解析し可能性のある物理化学的特性を決定することで可能となる。もしAPIが全くの新規化合物であれば、製剤のモデルを作成し、そのモデルより多変量解析等で解析し可能性のある物理化学的特性を決定する。ただしこの場合も、APIのCQAとDFのCQAの関連性についてのナレッジが必要となるので、APIの設計とDFの設計はかなり早期より協力して実施する必要があると考える。

CQAに移行する可能性があるAPIの物理的特性（原薬特性/AMA：API Material Attributeとする）が決定されたら、各AMAが製造工程で生産される中間品（合成工程の場合は、中間体）の品質に与える影響とその工程およびPPを同定する作業を開始する。

CQAと関連する工程およびPP（工程パラメータ）を特定するための方法としてPAT（Process Analytical Technology）がある。FDAのPATガイダンスで述べられているPATツールは、「①多変量の設計、データ取込および分析（解析）ツール②工程解析ツール③工程管理ツール④継続的改善とナレッジマネージメントのツール」である。

FDAのガイダンスにもあるように、PATツールを使用しインラインでデータを集積し、分析・解析し工程完了の判断をすることで最終製品のロバストな品質を保証することが可能となる。APIの工程での、PATツールの適用の一つのポイントとしては、晶析工程の管理である。晶析工程では、製品の生物学的利用率などに影響のある粒子径のコントロールが必要なため特に重要となる。晶析の工程では、溶解曲線、MSZW（Metastable Zone Width）、結晶径などのコントロールのためにPATツールを適用することによりCPPおよびCQAを決定するための検証が実施できる。

PATツールで、工程管理を行う目的としては「①製品の品質の確立②高収率の達成③一定時間内での工程の完了④製品の安全性（工程起因）の確立④環境への影響の最適化」である。これらのことを考慮しながら、CPPとなる可能性のあるPPとCQAとなる可能性のある品質特性を検証していく作業を各工程や各スケールで繰り返していく。これらの作業の流れは、「①QTPP作成②リスクアセスメント③実験計画法を含む様々な検証作業④CPPとCQAの決定⑤デザインスペースとディシジョンツリーの作成」となる。このような作業では、「①製造・検査データやそれ以外の製造関連メタデータの蓄積管理②工程のリアルタイムな計測と計測データのリアルタイムな工程データ管理③ナレッジデータベースと工程データのリアルタイムな多変量解析・分析と評価・判定」が必要となる。すでに製造部門にはMES、LIMS、ヒストリアン、ERP、CAPAシステムなどのITシステムが導入されているためこれらのシステムの特徴を生かし、現在不足しているPATツール機能をITシステムとして導入することが効率的な投資的なポイントから重要となる。

最後に、QTPPを作成し、APIのCQAやCPPを決めていくには、製剤（Dosage Form）の設計が重要となる。常に、API設計と製剤設計の間でナレッジの共有とリアルタイムの解析・分析さらには評価を共有しながら実施することがQbDやPATのポイントとなる。そのためにはナレッジデータベースの構築と多変量解析を含む多様な検証・分析・解析を実施できる環境を整えることが最優先事項である。欧米に比べて、ナレッジデータベースの導入が遅れていることが今の日本の弱点かもしれない。

I-11（招待講演）

ポリケチド由来天然物の合成

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部（薬学系）
宍戸　宏造

Synthesis of Polyketide-derived Natural Products

Kozo Shishido
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima
1-78-1 Sho-machi, Tokushima 770-8505, Japan
shishido@ph.tokushima-u.ac.jp

Enantiocontrolled total syntheses of the aspergillides A, B and C have been accomplished. These natural products exhibit cytotoxicity against mouse lymphocytic leukemia cells (L1210) and possess unique chemical structures. The key features of our synthesis include: i) completion of efficient total syntheses of the aspergillides A, B and C from readily accessible bicyclic optically active building block; ii) the first application of a highly efficient and diastereoselective transannular oxy-Michael reaction for the construction of *syn*- and *anti*-hydropyrans from common 14-membered macrolactones; and iii) the first demonstration of the successful conversion of the *syn*-pyran to the *anti*-isomer employing basic conditions.

Aspergillide A~C（１～３）は、2008 年に楠見らにより海洋糸状菌の２次代謝産物として単離、構造決定されたポリケチドであり、マウス白血病細胞に対し細胞毒性を示すことが報告されている[1]。構造的特徴はピラン環を含む１４員環マクロライドであり、ピラン環上の側鎖がシン及びアンチに結合した構造を有しており、合成化学的にも魅力的な化合物である。我々は、渡環型 oxy-Michael (TAOM) 反応を用いた置換ピラン環の立体選択的構築を機軸とする新たな戦略により aspergillide A, B 及び C の効率的な全合成を達成することが出来たので紹介したい。(Figure 1)

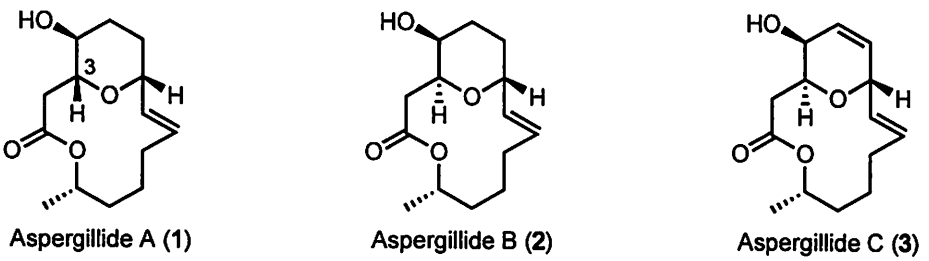
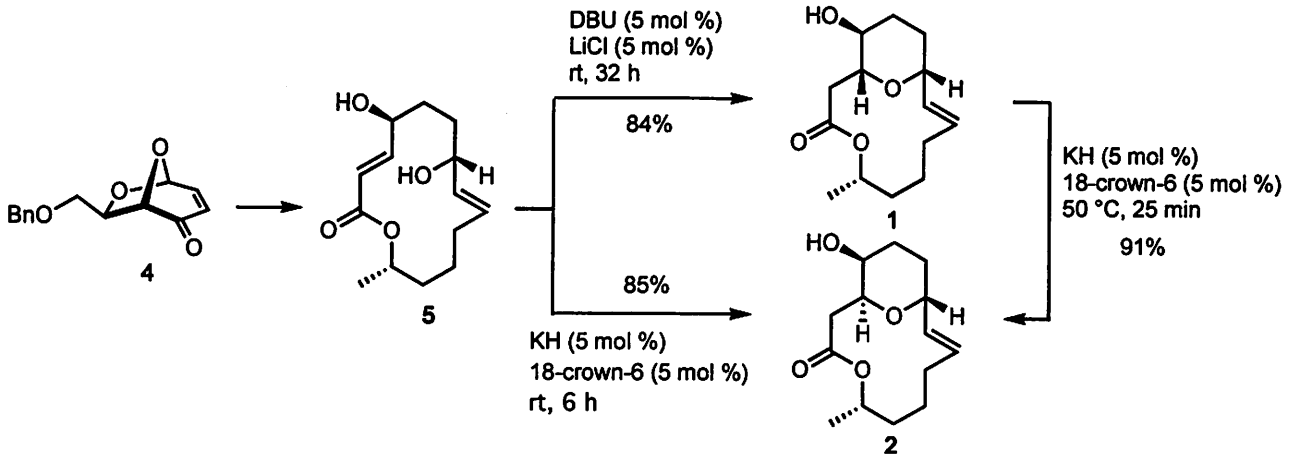


Figure 1. Structures of Aspergillides A, B and C

1. Aspergillide A および B の合成[2]

二環性光学活性エノン（**4**）より導いた１４員環マクロライド（**5**）の TAOM 反応を検討した。

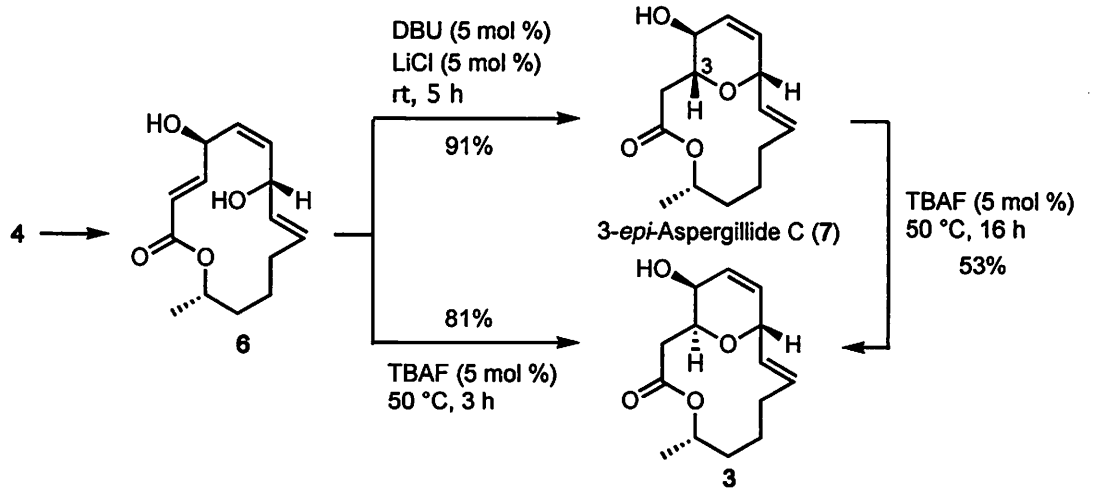
触媒量の DBU と LiCl を用いてキレーション制御条件下に反応を行なうと aspergillide A（**1**）が、一方、KH と 18-crown-6 で処理するとそのC3エピマーである aspergillide B（**2**）が完璧な選択性で得られることが明らかになった。さらに、**1** を後者の条件に付すことにより、**2** へと変換できることも示すことができた。(Scheme 1)



Scheme 1. Synthesis of Aspergillides A and B

2. Aspergillide C および 3-*epi*-Aspergillide C の合成[3)]

光学活性エノン（**4**）に含まれる *Z*-二重結合を取り込んで**6** を合成後、これに対し TAOM 反応を試みた。この場合も、反応条件を選択することにより aspergillide C（**3**）と 3-*epi* 体（**7**）を作り分けることができた。また、**7** から **3** への変換も達成できた。(Scheme 2)



Scheme 2. Synthesis of Aspergillide C and 3-*epi*-Aspergillide C

References

1. Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225; Ookura, R.; Kito, K.; Saito, Y.; Kusumi, T.; Ooi, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 384.
2. Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2618.
3. Kobayashi, H.; Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7440.

一般講演・オーラルプレゼンテーション発表予定時刻

＜一般発表の皆様へ＞

※ 時間区分の開始時間10分前に、会場左側前列にお集まり下さい。
※ オーラルプレゼンテーションは1分30秒（終鈴1分30秒）です。
1分30秒以内で終わるようにお願いします。
※ ポスター討論会場は2Ｆ：Ｂ会場（視聴覚室）Ｃ会場（中会議室）
Ｄ会場（セミナー室）3Ｆ：E会場（大会議室）です。
※ ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（15:35）まで
には貼付を終え、2日間通して掲示をお願いします。
ポスターの撤収は2日目のポスター討論終了後（16:20）に開始し、
シンポジウム閉会の17:50には終了していただくようお願いします。

＜7月19日（木）＞

講演番号	発表予定時間
1P-01～1P-10	13:25～13:40
1P-11～1P-20	13:40～13:55
1P-21～1P-30	13:55～14:10
1P-31～1P-40	14:10～14:25
1P-41～1P-50	14:25～14:40
1P-51～1P-60	14:40～14:55

＜7月20日（金）＞

講演番号	発表予定時間
2P-01～2P-10	13:20～13:35
2P-11～2P-20	13:35～13:50
2P-21～2P-30	13:50～14:05
2P-31～2P-40	14:05～14:20
2P-41～2P-50	14:20～14:35
2P-51～2P-53	14:35～14:40

一般講演要旨

第1日目（7月19日）

1P-01

シクロペンチルメチルエーテル(ＣＰＭＥ)

グリーンケミストリーと不斉合成反応への貢献

日本ゼオン(株)化学品事業部
○渡辺澄

Cyclopentylmethylether(CPME);contribution to Green Chemistry and Asymmetric Reactions

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

kw@zeon.co.jp

CPME is a one of green solvents which corresponds to eight of "The Twelve Principles of Green Chemistry".For example,the seven physical features of CPME correspond to two (Design for Energy Efficiency and Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention) of them.Moreover,CPME's manufacturing process composed of the catalytic addition of MeOH to cyclopentene(in one step) in the presence of the solid acid in the flow process correspond to six of them.Hereinafter,we report the details of greenness of CPME and some recent asymmetric reactions using CPME.

ＣＰＭＥは、グリーンケミストリー12条の８項目に該当するグリーン溶媒である。その７つの物性上の特徴は、同12条の２項目(低環境負荷と経済性及び危険性の回避の観点)に該当する。また、ＣＰＭＥの製造プロセスは、固体酸触媒存在下、シクロペンテンへのメタノールの一段階付加を連続的に行うものであり、該６項目に該当する。本稿では、ＣＰＭＥのグリーンケミストリー及び不斉合成反応への貢献について報告する。

１．ＣＰＭＥのグリーンケミストリーへの貢献(図-1)

１－１．７つの物性上の特徴は、グリーンケミストリー12条中、２項目に該当

ＣＰＭＥの水への低溶解性等は、廃水廃液の低減(低環境負荷と経費削減)が可能である。危険な過酸化物生成が少ない(化学事故につながりにくい物質の使用)特性は、工業上重要である。

１－２．製造プロセスの特徴は、グリーンケミストリー12条中、６項目に該当

ＣＰＭＥの製造は、固体酸触媒(触媒反応)存在下、シクロペンテンへのメタノールの一段階(補助物質を減らす、修飾反応を避ける)の付加(廃棄物は出さない)を連続的におこなうプロセス(無駄にしない、プロセス計測を導入)から成り立っている。

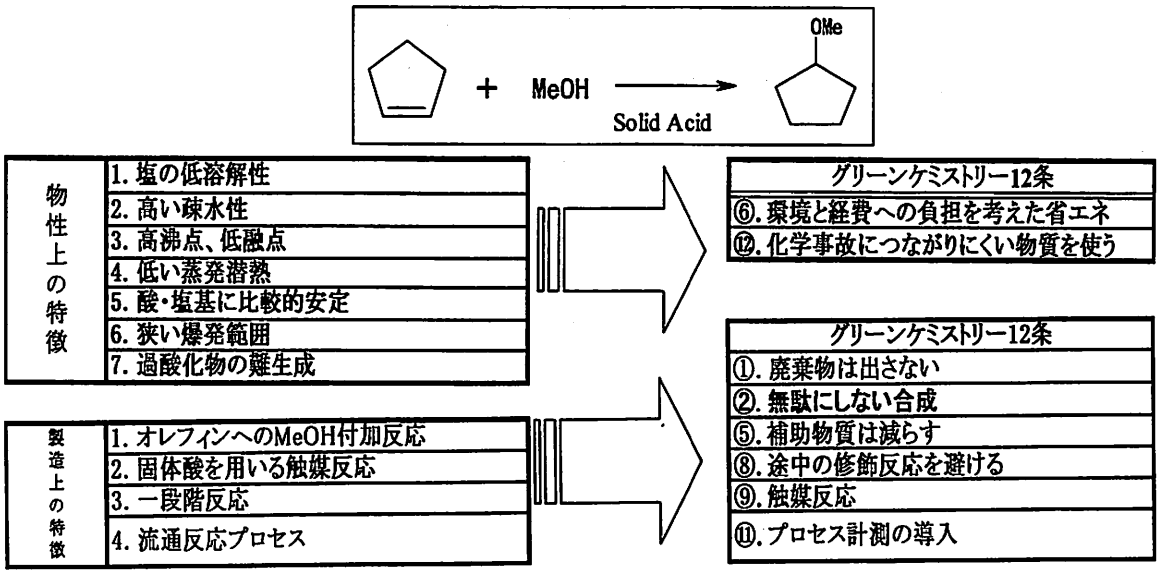


図-1　CPMEのグリーンケミストリーへの貢献

2．ＣＰＭＥの不斉合成反応への貢献(最新例)

ＣＰＭＥ中、分子触媒を用いた最近の不斉反応例として、阪大・松原教授(図-2)や米・Yale大・Ellman教授(図-3)の報告を紹介したい。これらの反応では、ＣＰＭＥは、最適溶媒である。

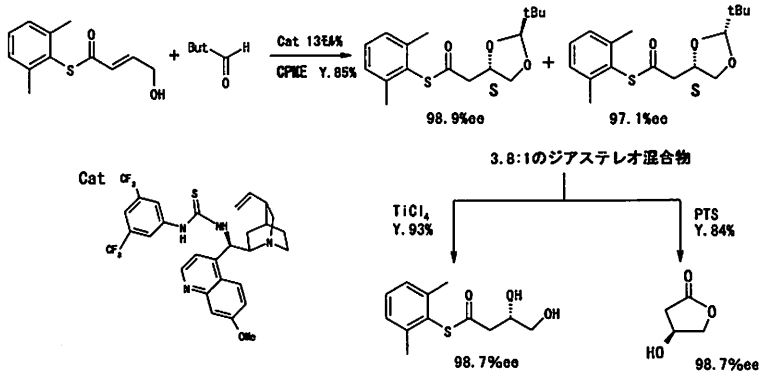


図-2　オキシマイケル付加反応

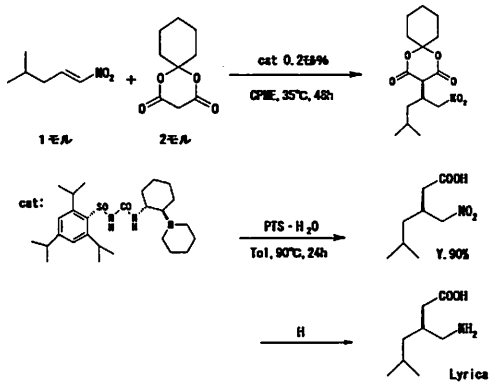


図-3　不斉付加反応

3．文献

①. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1998, p.30.

②. ゼオン, 特開 2004-292358, 300076;特開 2005-002067, 082510;特開 2006-206536, 282558; 特開 2008-179638;WO 2003/002500; WO 2007/058251

③. Takaaki Okamura , Keisuke Asano and Seijiro Matsubara, *Chem. Commun.*, **2012**, Advance Article.

④. Kyle L. Kimmel, Jimmie D. Weaver and Jonathan A. Ellman,*Chem. Sci.*, **2012**,*3*,121.

1P-02

アシル基の脱保護を指向した アンモニウム塩を用いるアミド交換反応の開発

九州大学大学院薬学研究院
○清水悠平・張明・森本浩之・大嶋孝志

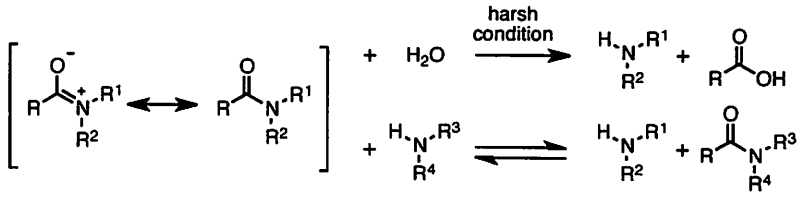
Development of Ammonium Salt-Mediated Amide Exchange Reaction for Deacylation

Yuhei Shimizu*, Ming Zhang, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,
Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan.
ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

Acyls have been used as useful amine protecting group, and recently, much attention has been paid because they are utilized in important reactions, such as C–H activation reactions and kinetic resolution. But cleavage of amide bonds generally requires harsh reaction conditions. Such conditions cause substrate limitations in terms of the compatibility of their functional groups. In this work, we developed microwave-assisted transamidation for the deacylation of unactivated amides to amines. Reactions proceed at 50–90 °C with readily available ammonium salts and ethylenediamine as reagents. This method is applicable to a variety of acylated amines and compatible with a wide range of functional groups.

アシル基は古くからアミノ基の保護に用いられ、重要な保護基として利用されてきた。近年では、C-H 結合の活性化や速度論的光学分割など、有用な反応にアシル基が利用されるようになり、その重要性はさらに高まっている。しかし、アシル基の脱保護には一般に強酸や強塩基を用いる激しい反応条件が必要であり、用いることの出来る基質に制限があった(Scheme 1, Top)。一方、当研究室では Pt 触媒を用いるアミノアルコールの直接アミノ化反応を以前に報告している[1]。この反応において溶媒に DMF を用いた場合、DMF に対してアミド交換反応による脱アシル化反応が進行することを発見した(Scheme 1, Bottom)。

Scheme 1. Deacylation of amides to amines.

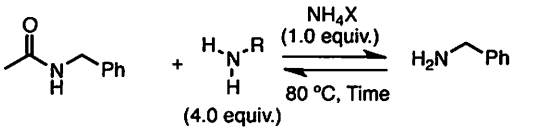


そこで、我々は種々条件検討を行った結果、上記の直接アミノ化反応において $PtCl_2$ から Pt(0)の生成に伴い系中発生するアンモニウム塩が脱アシル化反応を促進することを発見した[2]。アンモニウム塩を用いる脱アシル化反応を確立するため、反応条件の最適化を行ったところ求核剤としてエチレンジアミンを用いた場合に他のアミンには見られない反応性の向上が見られた(Table 1, Entries 1–3)。これは反応が進行する際、エチレンジアミンが安定な遷移状態を形成し得るためだと考えている(Scheme 2)。アンモニウム塩

としては安価で取り扱いが容易であり、高い収率を与えた臭化アンモニウムを用いることとした(Entry 4)。さらなる反応性向上のため、反応加速効果があるとして知られるマイクロ波照射下での反応を検討したところ、大幅な収率の向上と反応時間の短縮を確認出来た(Entry 5)。

そこでこれを最適条件とし、次に基質一般性の検討を行った(Table 2)。本反応では高い立体障害を有する基質や、様々な官能基を有する基質に関しても適用可能であることがわかった。特に、酸性条件に弱いMOM、MEM、THP基や塩基性条件に弱いTBS、TIPS基に関しても本反応は適用可能であり、これは従来の強酸や強塩基を用いる条件では適用出来ない官能基である。また本反応に用いるアンモニウム塩やエチレンジアミンは特別な精製を必要とせず、空気下や水存在下で反応を行っても反応は問題なく進行した。本反応は従来の反応と比べ穏和な条件下、基質一般性の高い反応である。また、安価で取り扱いの容易な市販されている試薬を用いる点も本反応の特色である。本反応は上述のC-H結合の活性化や速度論的光学分割だけでなく、アシル基を用いる様々な反応の脱アシル化に利用可能であり、アミン合成において非常に有用な反応と成り得る。

Table 1. Optimization of reaction conditions.



Entry	Amine	NH_4X	MW[a]	*t* [h]	Yield [%][b]
1	**1a**	NH_4Cl	–	18	7
2	**1b**	NH_4Cl	–	18	29
3	**1c**	NH_4Cl	–	18	10
4	**1b**	NH_4Br	–	18	36
5	**1b**	NH_4Br	+	5	90 (isolated)

[a]MW = Microwave. [b]Determined by ^1H NMR analysis.

Scheme 2. Proposed mechanism.

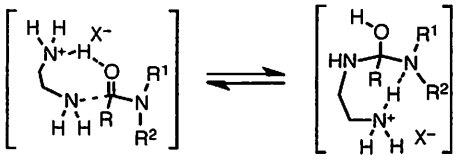
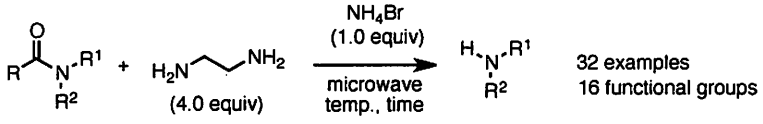
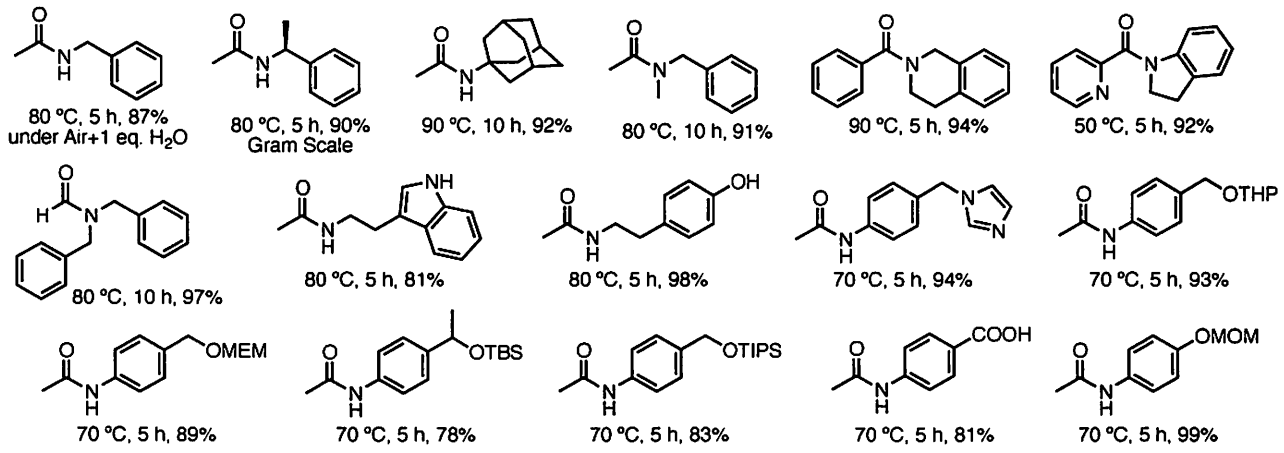


Table 2. Scope and limitations of amides.





参考資料 1) Ohshima, T.; Mashima, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317–14328. 2) (a) Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Zhang, M.; Ohshima, T. *submitted.* (b) 大嶋孝志、森本浩之、清水悠平 特願2012-46588.

1P-03

非溶媒滴下晶析の最適化とスケールアップ

メトラー・トレド(株)[1]・Solid State Pharmaceutical Cluster[2] (SSPC)・University College Dublin[3] (UCD)

○高井浩希[1]・Jochen Scholl[1]・Mark Barrett[2]・Brian Glennon[3]

The Optimization and Scale-Up of an Anti-Solvent Crystallization

Hiroki Takai*, Jochen Scholl, Mark Barrett, Brian Glennon

LAB Instruments Business Unit, Mettler Toledo K.K.

1F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohara, Taito-ku, Tokyo 110-0008, Japan

Hiroki.takai@mt.com

Real-time monitoring of the crystal population using Process Analytical Technology (PAT) such as FBRM® and PVM®, provides the ability to fully understand and characterize fundamental crystallization mechanisms (including nucleation, growth, agglomeration, etc.) for better optimization and control of the crystallization process as it is developed in the laboratory and scaled up to the manufacturing plant. This poster highlights a case study from the laboratory and the plant to illustrate the application of in situ process analytical technologies in the understanding and optimization of batch crystallization.

晶析工程においてFBRM/PVMといったPATツールを使用し核化、成長、凝集といった晶析メカニズムを理解することは工程の理解と制御につながるとともにラボからプラントへのスケールアップの最適化を手助けする。本研究では、スケールアップが困難として知られている非溶媒滴下晶析において各種のPATツール(FBRM, PVM, ReactIR)および計算流体力学シミュレーションを適用し、500mL(図1)スケールにおいて再現性があり、スケールアップを容易に行える最適化されたプロセスを構築した。また、最終的には2L, 100Lの晶析槽で500mLの晶析が再現できることを目標とした。

FBRM, PVMは*In Situ*で粒子の特性評価を行うことができるプロセス開発機器である。サンプリングすることなくリアルタイムで結晶、液滴のサイズ、個数、形状をモニタリングすることができるために、晶析工程の動的な変化を捉えることができ、一度の実験で多くの情報を得ることができる。本研究ではBenzoic Acidをエタノール/水の混合溶液に溶解させ、非溶媒である水を滴下し結晶を析出させた。析出した結晶の個数はFBRMにより測定され、PVMにより画像が撮影された。

非溶媒である水を滴下するフィードパイプの直径を変更することでFBRMデータの1-5μmのカウント数の挙動に違いが見られた。(図2)フィードパイプが細いほど、微小結晶のカウント数は少なく、また二次核も発生していないことが観察された。これはフィードパイプの直径が細いほど滴下に勢いがあるために系内の局所的な過飽和が緩和され、核化が抑制できているためであると考えら

れる。計算流体シミュレーションにおいてもフィードパイプの直径が細いほど、短時間で過飽和が全体に行き渡り、濃度勾配が抑制されていることが判明した。

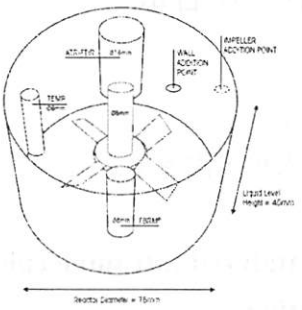


図1　500mL 晶析槽

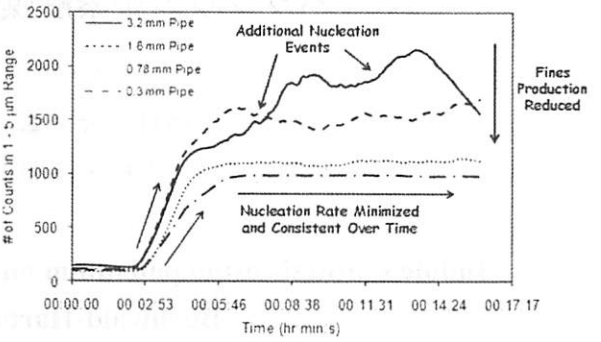


図2　微小結晶のカウント数の推移

PVM 画像からは 1.6mm のフィードパイプを使用すると結晶が凝集（図 3）している様子が明らかとなった。また、0.3mm のフィードパイプを使用すると結晶が成長（図 4）している様子が観察できた。非溶媒の滴下速度（g/sec）が一定であっても、フィードパイプの直径を変更することで結晶の核化、成長、凝集状態を大きく改善できた。



図3　PVM 画像（1.6mm）

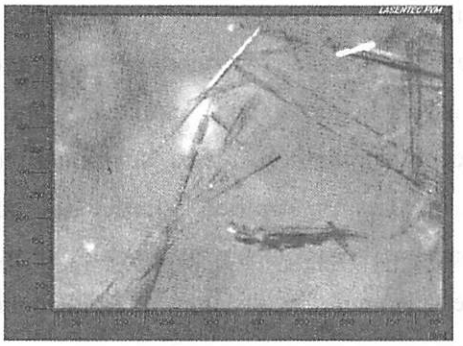


図4　PVM 画像（0.3mm）

非溶媒滴下晶析では、非溶媒のフィードポイント、フィードパイプの直径を最適化することで局所的な過飽和を抑制し再現性のある晶析工程を構築できることが示された。計算流体力学シミュレーションで過飽和の広がりをシミュレーショし、FBRM や PVM といった PAT ツールで結晶の挙動を観察することで、定量的かつ科学的なアプローチによりプロセスのスケールアップを理解することができ、バッチの再現性、収率の改善、サイクルタイムの減少および製造コストの削減を達成できることが示唆された。

1P-04

Buchwald-Hartwigアミノ化反応を利用した パラジウム炭素触媒的インドール合成

岐阜薬大・薬品化学研究室
○丸本貴久・高松春樹・澤間善成・門口泰也・佐治木弘尚

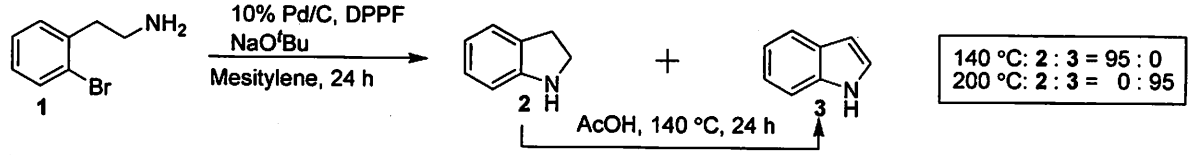
Indole synthesis using palladium on carbon-catalyzed intramolecular Buchwald-Hartwig amination

Takahisa Marumoto*, Haruki Takamatsu, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University.
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan
076041@gifu-pu.ac.jp

Indole motifs have been recognized as a substructure of diverse natural products and pharmaceuticals. We recently developed a heterogeneous palladium on carbon (Pd/C)-catalyzed Buchwald-Hartwig reaction between aryl halides and amines. The Pd/C-catalyzed Buchwald-Hartwig amination of 2-bromophenetylamine derivatives was found to smoothly proceed in intramolecular fashion and the subsequent *in-situ* aromatization afforded the corresponding indoles in excellent yields. Furthermore, a one-pot *N*-arylindole synthesis was achieved by the combination of the intramolecular amination of 2-bromophenetylamine with the intermolecular cross-coupling between the resulting indole and bromoarenes.

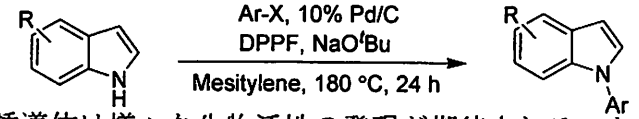
インドール骨格は神経伝達物質であるセロトニンやインドメタシンに代表される医薬品の重要な部分構造である。また、インドール環1位に4-フルオロフェニル基を持つセルチンドールは抗精神病作用を示すなど*N*-アリールインドール誘導体には生物活性の発現が期待される。Buchwaldと Hartwig らはそれぞれ独立して、パラジウムを触媒とした芳香族ハロゲン化合物とアミン類によるクロスカップリング反応を開発し、芳香環へのアミノ基の直接導入を可能とした[1]。しかし、これらの反応では溶媒に溶解して作用する均一系触媒が使用されており、反応液の分離・回収や生成物中への金属の残留を考慮した方法論の開発が望まれている。最近我々は、不均一系触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)を用いたハロゲン化アリールとアミン類とのクロスカップリング反応を開発している[2]。今回、分子内に芳香族ハロゲンとアミノ基を合わせ持つ2-ブロモフェネチルアミン(**1**)を基質とすることで、Buchwald-Hartwig型のクロスカップリング反応を分子内で進行させ、インドリン(**2**)及びインドール(**3**)の選択的合成に成功した。

1. インドリンとインドールの温度依存的選択的合成法



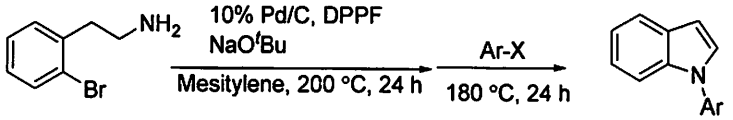
溶媒、温度、リガンドなどの様々な反応条件を詳細に検討した結果、10% Pd/C を触媒として 2-ブロモフェネチルアミン(**1**)、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン(DPPF)及びナトリウム ターシャリーブトキシド(NaO^{t}Bu)をメシチレン中 140 °C で撹拌するとインドリン(**2**)が、また反応温度を 200 °C に昇温するとインドール(**3**)がそれぞれ単一の生成物として高収率で得られた。さらに、インドリン(**2**)が生成した後の反応液に酢酸を添加すると、200 °C まで昇温することなく、140 °C でもインドール(**3**)への芳香化が効率よく進行することが明らかとなった。

2. インドール誘導体とハロゲン化アリールによる分子間クロスカップリング反応



N-アリールインドール誘導体は様々な生物活性の発現が期待されることから、効率的合成法の開発は重要な研究課題である。上述の分子内アミノ化反応と同様に、Pd/C、DPPF 及び NaO^{t}Bu 存在下、1 位が無保護のインドール誘導体とハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応を検討したところ、インドール環 1 位の窒素原子上に様々な芳香環を導入することができた。芳香環上に電子求引性官能基(R)を持つハロゲン化アリールの場合には、NaO^{t}Bu に代えて炭酸セシウム(Cs_2CO_3)を使用することで反応収率が向上した。

3. *N*-アリールインドール誘導体のワンポット合成



ワンポット合成は、中間生成物の単離精製を必要としないため、時間、労力及びコストを大幅に削減することができる。そこで 2-ブロモフェネチルアミンを基質としたインドール合成とハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応を組み合わせた一段階の *N*-アリールインドール合成を検討した。すなわち、Pd/C を触媒として 2-ブロモフェネチルアミンを 200 °C で分子内アミノ化し、インドールの生成を TLC 分析で確認した後、反応液にハロゲン化アリールを添加したところ、「分子内芳香族アミノ化」、「芳香化」及び「分子間クロスカップリング」がワンポットで進行し、対応する *N*-アリールインドールを簡便に効率よく合成することができた。

以上我々は、2-ブロモフェネチルアミン誘導体を出発原料としたインドリンとインドールの温度依存型選択的合成法及び酢酸の添加によるインドリンからインドールへの芳香化反応を開発するとともに、含窒素芳香族ヘテロ環とハロゲン化アリールとのクロスカップリングによる *N*-アリール化反応を確立し、これらをワンポット *N* アリールインドール合成法として応用した。

1) Hartwig, J. F. et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
Buchwald, S. L. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *35*, 1348.
2) *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2767.

1P-05

有機リチウムを用いた保護基フリー合成への フローマイクロリアクターからのアプローチ

京都大学大学院工学研究科
○永木愛一郎・金熙珍・森脇佑也・松尾知佳・吉田潤一

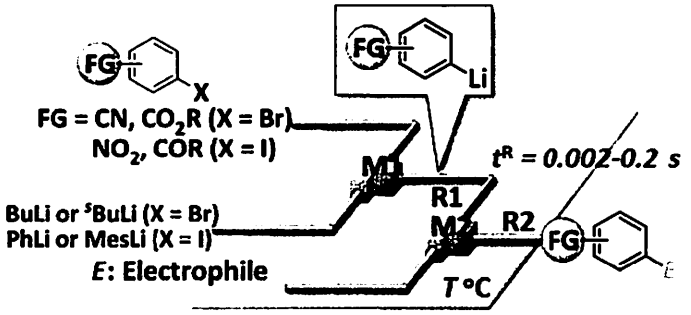
A flow-microreactor approach to protecting-group free synthesis using organolithium compounds

Aiichiro Nagaki*, Heejin Kim, Yuya Moriwaki, Chika Matsuo, Jun-ichi Yoshida
Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
anagaki@sbchem.kyoto-u.ac.jp

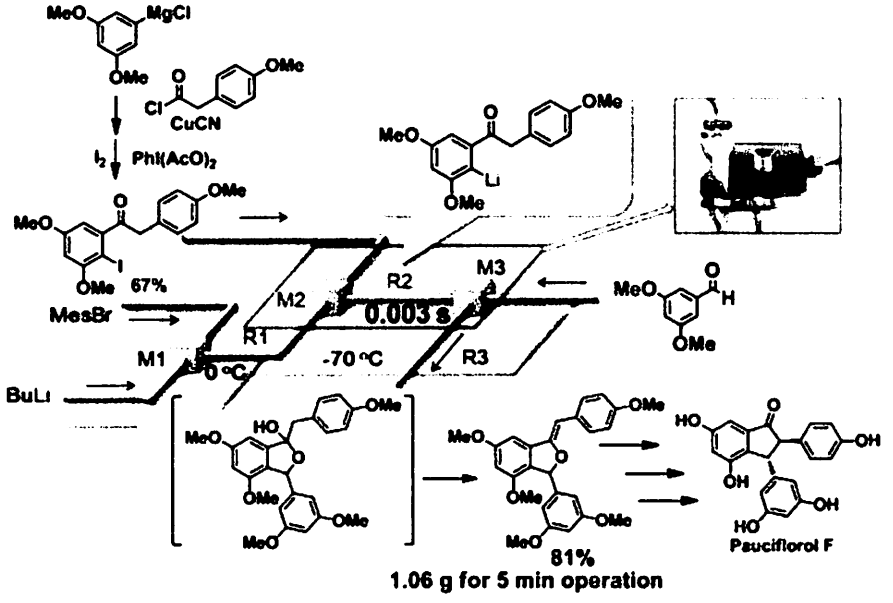
Protecting-group-free synthesis has received significant recent research interest in the context of ideal synthesis and green sustainable chemistry. Here we report that a flow microreactor enables such protecting-group-free organolithium reactions by choosing the appropriate reaction temperature and residence time. Aryllithium species bearing electrophilic functional groups such as alkoxycarbonyl, cyano, nitro, and ketone carbonyl group are generated by halogen–lithium exchange reactions of the corresponding aryl halides with a lithiating reagent and are reacted with various electrophiles without affecting such functional groups using a flow-microreactor system.

合成化学において、複数の官能基を有する基質に対し一つの官能基のみの選択的反応を実現するのは容易ではない。そのため、多数の官能基を有する複雑な分子を合成する場合、ターゲットとする官能基以外を保護した上で臨みの変換反応を行うことがこれまでの常識であった。しかし、このような保護・脱保護に依存する分子変換反応から脱却することはアトムエコノミー、ステップエコノミーの観点から、合成上最も重要な研究課題の一つであり、このような保護基フリーの合成反応の開発は近年大きな注目を集めている [1]。一方、われわれはマイクロリアクターの高い反応制御性に着目して研究を進めており、従来のバッチ型反応器を用いる場合には不可能とされていた分子変換反応を達成してきた [2]。このような背景の基、フローマイクロリアクターの特長を活かして、保護しない求電子官能基を有する不安定有機リチウム種を鍵中間体とする一般性の高い新規な合成法の開発に取り組んだ。

マイクロミキサー (**M1**, **M2**) とマイクロチューブリアクター (**R1**, **R2**) からなるフローマイクロリアクターを用い、求電子官能基を有するベンジルハライド類のハロゲン-リチウム交換反応ならびにその後の求電子剤との反応を、滞留時間 (t^{R1}) と反応温度 (T) を変化させて検討を行った。



反応温度と滞留時間（t^R = 0.1秒～1秒）を精密に制御することにより各種求電子性官能基（アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基）を有するアリールリチウム種を速やかに発生させるとともにそれらが分解する前に後から加えた求電子剤と作用させることが可能となった[3]。また、滞留時間（t^R）を3ミリ秒～1.5ミリ秒と極めて短く精密に制御することにより、非常に反応性の高いケトンカルボニル基を有するアリールリチウム種も素早く発生させ、分解する前に求電子剤との反応に利用できることが明らかとなった。さらに、本手法に基づき、ケトンカルボニル基を有するアリールリチウム種を鍵中間体とするPauciflorol Fの形式合成も達成した。



参考文献

[1] Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193.

[2] Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450.

[3] (a) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7833. (b) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063. (c) Nagaki, A.; Kim, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1212. (d) Nagaki, A.; Kim, H.; Moriwaki, Y.; Matsuo, C.; Yoshida, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11167. (e) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nature Commun.* **2011**, *2*, 264.

1P-06

フェノール誘導体の *ipso*-Friedel-Crafts 型スピロ環化反応を経由する新規骨格転位反応

千葉大院薬
○横坂卓也・根本哲宏・濱田康正

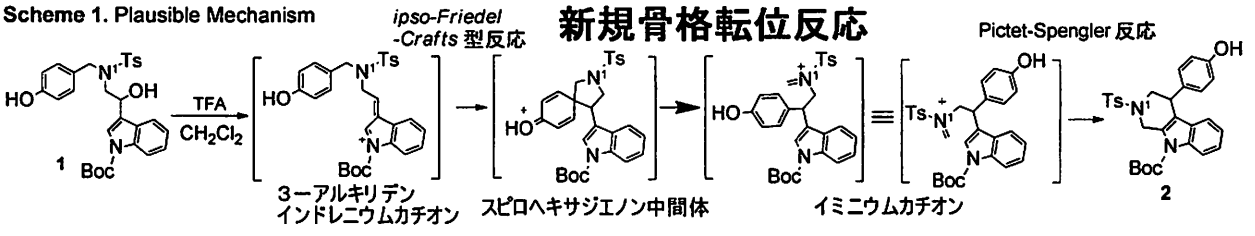
Novel Skeletal Rearrangement through an *ipso*-Friedel-Crafts type Spirocyclization of Phenols

Takuya Yokosaka*, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University.
1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8675, Japan
t.yokosaka@chiba-u.jp

Polycyclic molecular frameworks with indole units are attractive synthetic targets because of their potential for diverse biological activities. Therefore, the development of an efficient synthetic method of such indole derivatives has gained considerable attention. Now we report a novel innovative method for synthesizing tricyclic indole derivatives through an acid-promoted novel skeletal rearrangement. Structurally diverse indole derivatives were obtained in good yield under mild and simple reaction conditions. The results herein would attract attention from the field of organic synthesis and medicinal chemistry.

多環式インドール骨格は生物活性を持つ様々な化合物に見られる構造であり、創薬化学的観点から極めて魅力的な骨格である。今回我々は３環性インドール骨格を新規骨格転位反応により構築することに成功した[1]ので報告する。当研究室ではこれまでにフェノール類を炭素求核剤として利用した *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位置換反応を用いるスピロシクロヘキサジエノン合成に初めて成功している[2]。一方で生成物のシクロヘキサジエノンは、酸性条件下においてジエノンーフェノール転位が進行することからもわかるように高い反応性を持ち合わせている。そこで我々は、フェノール類からのスピロシクロヘキサジエノン合成とそれに続く転位反応により、これまでにないカスケード反応を見付け出せると考え、研究を重ねた結果、下記のような新規骨格転位反応を見出した（Scheme 1）。

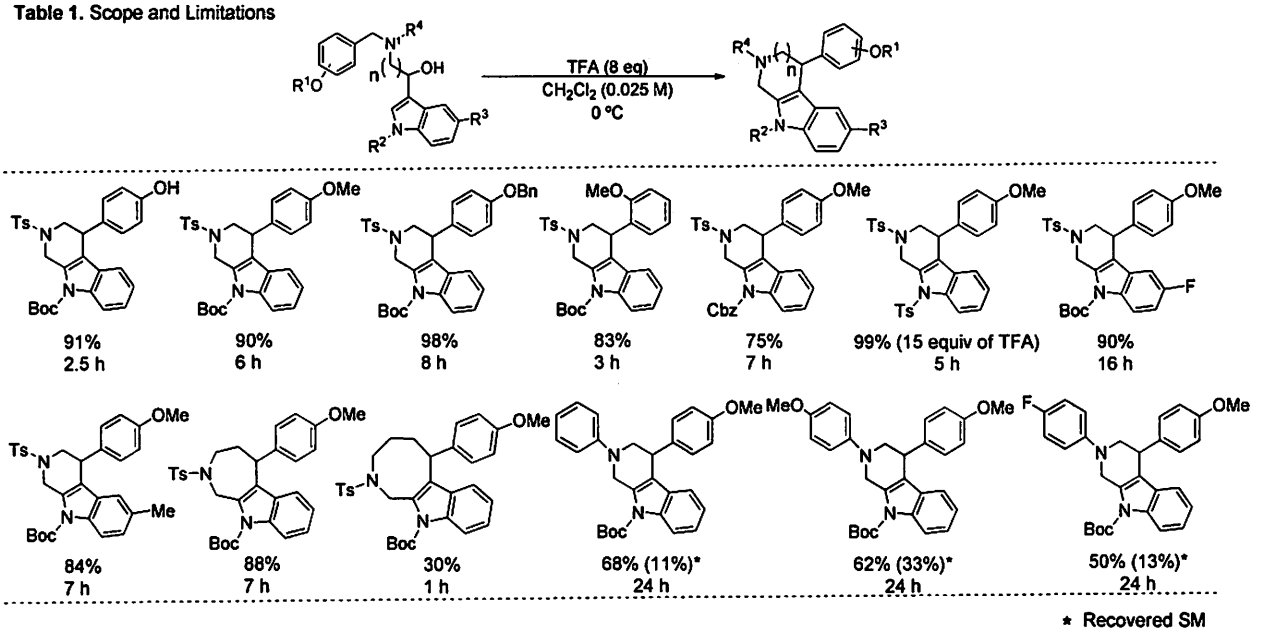
Scheme 1. Plausible Mechanism



基質１を酸性条件に付すとインドールのベンジル位に存在する水酸基は脱離し、３－アルキリデンインドレニウムカチオンが生成する。これは非常に高い求電子性を有しており、フェノールからの *ipso*-Friedel-Crafts 型反応が進行し、スピロヘキサジエノン中間体を生成する。続いて窒素（N^1）からの電子の押し出しにより芳香族性の回復とイミニウムカチオンの生成が起こり、最後に Pictet-Spengler 反応が進行し、インドール誘導体２が得られると考察している。なお、本反応機構は重水素実験からも裏付けされている。

本反応の基質一般性を調べたところ下記のような結果が得られた（Table 1）。

Table 1. Scope and Limitations



フェノール性水酸基をメチル基やベンジル基で保護した基質やオルト置換の基質においても同様に反応は進行し、高収率にて目的物が得られた。またインドール窒素の保護基は Boc 基のほか Cbz 基や Ts 基でも目的物が得られ、更にインドールに電子求引性のフッ素や電子供与性のメチル基を導入した基質においても反応は進行した。また本反応では６員環形成のみならず、７員環形成も効率良く進行する。更に３０％収率と未だ改善の余地は残っているものの本反応によって８員環形成も可能であることが示された。また窒素（N^1）には Ts 基のほか、フェニル基やパラメトキシフェニル基、パラフルオロフェニル基などの芳香族系置換基も有効であることがわかった。

本反応の試薬はトリフルオロ酢酸（TFA）とジクロロメタン（CH_2Cl_2）のみであり、減圧濃縮のみで反応剤を除くことが出来る。そのため、更なる構造変換をワンポットにて行うことも可能であり、創薬化学的観点のみならず、プロセス化学的観点からも魅力的な反応であると言える。

1) Yokosaka, T.; Nemoto, T.; Hamada, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5431.

2) Nemoto, T.; Ishige, Y.; Yoshida, M.; Kohno, Y; Kanematsu, M.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5020.

1P-07

フローリアクターを用いたモレキュラーシーブフリーな "触媒的"香月シャープレス不斉エポキシ化反応

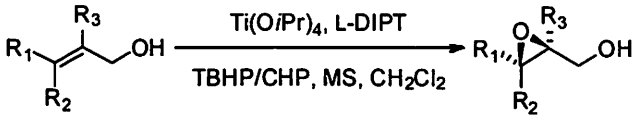
日産化学工業（株）物質科学研究所合成研究部
山口智裕・○小沢征巳・尾田隆

"Catalytic" Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation without molecular sieves using continuous flow reactor

Tomohiro Yamaguchi, Masami Kozawa*, Takashi Oda
Chemical Research Laboratories, Synthesis Research Dept., Nissan Chemical Industries, Ltd.
2-10-1, Tsuboi-nishi, Funabashi, Chiba, 274-8507, Japan
kozawam@nissanchem.co.jp

Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation is useful method for the preparation of chiral epoxides. In this method molecular sieves (MS) are necessary beside the chiral titanium complex for "catalytic" reaction. Without MS, titanium complex is needed as stoichiometric amount.
However, we found that "catalytic" Katsuki-Sharpless reaction can be achieved without MS if using continuous flow reactor. The reason of this drastic improvement is not clear. Additionally flow reactor can make it easy to control the reaction because of its great heat exchange ability. We studied the scale up of the epoxidation of methallyl alcohol and operated at 13mmol/min for an hour.

アリルアルコールを立体選択的にエポキシ化する香月シャープレス不斉エポキシ化反応(Scheme)[1,2]は、不斉合成反応の先駆けとしてシャープレスらによって見出され、今でも工業的に用いられる有用な反応である。



Scheme: Catalytic Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation

この不斉反応は当初、基質に対し等量の触媒を用いる反応として報告されたが [1]、後にモレキュラーシーブス(MS)を加えることで触媒量を10mol%以下へと低減できることが見出され、真に触媒的な反応へと発展した [2]。今回我々は、フローリアクターで香月シャープレス不斉エポキシ化反応を実施すると、MSの存在がなくとも10mol%以下の触媒量で反応進行することを見出した。

主に検討したのはβ-メタリルアルコール(**1**)の不斉エポキシ化であり、エポキシ化合物(**2**)を *p*-ニトロベンゼンスルホネートとした化合物(**3**)は、キラルシントンとして医薬開発品に用いられている。

本不斉エポキシ化反応は酸化剤滴下時の発熱が大きく、反応温度を制御するためには、除熱効率の観

点から装置が大きくなればなるほど酸化剤の滴下時間が長くなる。しかしながら、生成物のエポキシ化合物(**2**)は、滴下時間が長くなり反応時間が延びると分解が顕著となり収率が低下してしまう。従って大容量反応槽へのスケールアップが困難であった。

その解決手段として、除熱効率に優れたフローリアクターでの検討を開始した。当初はMSを充填したカラムに反応液を流通させるシステムを想定していたが、予想に反し、MSカラムを介さずとも問題なく反応進行することが判明した。その理由については分かっていないものの、反応条件の最適化の後、下記のフロー反応システムにて、触媒的に光学活性エポキシ(**2**)を得られるようになった(**Figure**)。

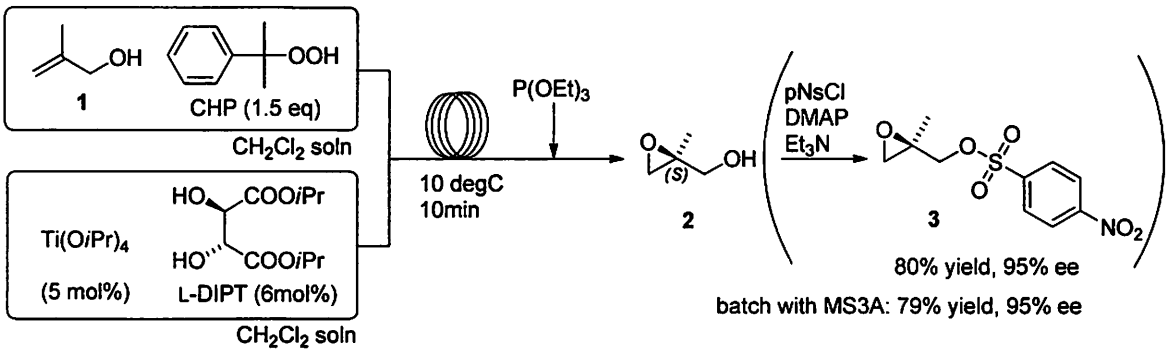
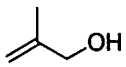
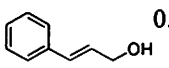


Figure: Continuous flow "catalytic" Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation system

つづいてスケールアップの検討を行った。処理量の増加に伴いミキサーの高性能化、滞留時間の延長、ミキサー温度の低温化が必要になったが、基質処理量13mmol/min (全流量16mL/min)での反応が可能となった(**Table**, entry 3)。本条件にて1時間運転し、得られた反応液を常法に従い誘導化、晶析精製することで124gの**2**を得た。品質もバッチ反応由来の場合と比べ遜色ないものであった。また本反応はシンナミルアルコールの酸化にも適用できることが確認でき(entry 6)、広く香月シャープレス反応に適用できるものと思われる。

Table: Continuous flow Katsuki-Sharpless epoxidation without MS compared with batch reaction

entry	substrate	flow rate substrate (mmol/min)	flow rate total (mL/min)	$Ti(OiPr)_4$ (mol%)[1]	CHP (eq)	temp (°C)	residence time (h)	yield (%)	ee (%)	
1		**0.34**	0.40	5	1.5	10	0.17	**80**[2]	**95**[2]	T-shape mixer
2		**1.7**	2.0	5	1.5	10	0.65	**79**[2]	**93**[2]	static mixer
3		**13.3**	16.0	5	1.5	-10/10	0.82	**81**[2]	**92**[2]	static mixer
4		batch		5	1.6	1	4	79[2]	95[2]	with MS3A
5		batch		5	1.6	-10	23	26[2]	72[2]	without MS
6		0.037	0.14	8	2	-10	1	**91**	**91**	
7[3]		batch		5	2 (TBHP)	-20	3	89	92	with MS4A

[1] DIPT = 1.2 x $Ti(OiPr)_4$, [2] *p*-Nosylate derivative(**3**), [3] 文献(ref.2)記載値

[参考文献]

1) Katsuki. T., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

2) a) Hanson, R. M., Sharpless, K.B, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1922-1925. b) Sharpless, K. B. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5779.

1P-08

四置換 α, β-不飽和エステルの高 (*E*)-,(*Z*)-立体補完的合成

関学大理工
○佐藤有華・仲辻秀文・田辺　陽

General, robst, and (*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary preparation of tetra-substituted α, β-unsaturated esters

Yuka Sato*, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen, Sanda-shi, Hyogo, 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

Consistent with our continued synthetic study on (*E*)-, (*Z*)-stereocomplementary α,β-unsaturated esters, we have developed an efficient, robust, and cost-effective (*E*)-, and (*Z*)-stereocomplementary method for the preparation of various tetra-substituted α,β-unsaturated esters utilizing (*E*)-, (*Z*)-stereoselective enol tosylation and successive cross-coupling reactions. α-Substituted β-ketoesters, which were prepared by Ti-Claisen condensations, underwent smooth stereoselective (*E*)-, (*Z*)-eonl tosylation to give the corresponding stereodefined (*E*)-, (*Z*)-enol tosylates, respectively. The Negishi coupling using these (*E*)-, (*Z*)-enol tosylates proceeded successfully to give the corresponding stereoretentive (*E*)- and (*Z*)-tetra-substituted α,β-unsaturated esters.

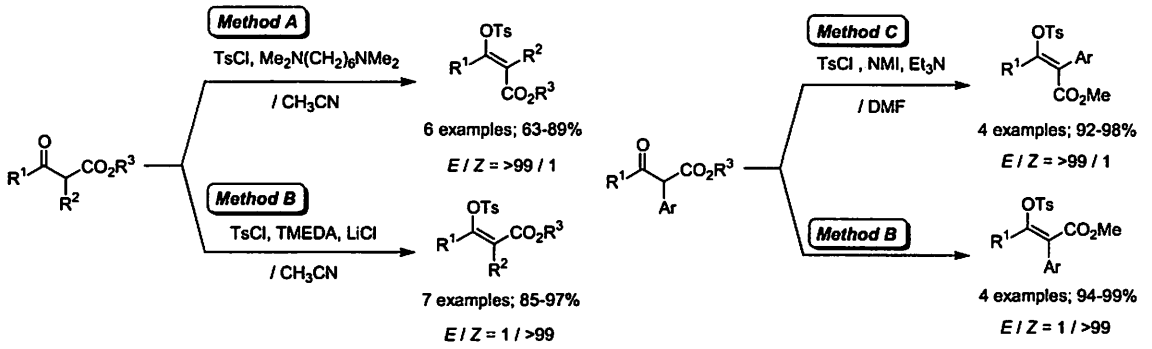
多置換オレフィンは，医農薬・生理活性天然物の基本構造として広く存在する．中でも，四置換オレフィンの高 (*E*)-, (*Z*)-立体選択的合成は現在においても困難であるため，その前駆体である四置換 α, β-不飽和エステルの立体補完的合成は，有機合成上重要である．当研究室では，二・三置換 α,β-不飽和エステルの高立体補完的合成法を報告している [1].

今回，交差型 Ti-Claisen 縮合により合成容易な α-置換-β-ケトエステルを基質とし，高 (*E*)-, (*Z*)-立体選択的にエノールトシル化が進行することを見出した．得られた種々の (*E*)-, (*Z*)-エノールトシラートをクロスカップリングパートナーとして適用することにより，多様な四置換 α, β-不飽和エステルの高 (*E*)-, (*Z*)-立体補完的合成に成功した．

1．α-置換-β-ケトエステルの (*E*)-, (*Z*)-立体選択的エノールトシル化反応

α-アルキル置換の基質に，TsCl－$Me_2N(CH_2)_6NMe_2$ を作用させると高 (*E*)-選択的に (***Method A***)，TsCl－TMEDA－LiCl を作用させると高 (*Z*)-選択的に反応が進行した

(***Method B***). また, α-アリール置換の基質に関しては, TsCl－NMI－Et_3N 系で (*E*)-体, ***Method B*** の条件で (*Z*)-体が各々高選択的に得られた (***Method C***) (**Scheme1**).

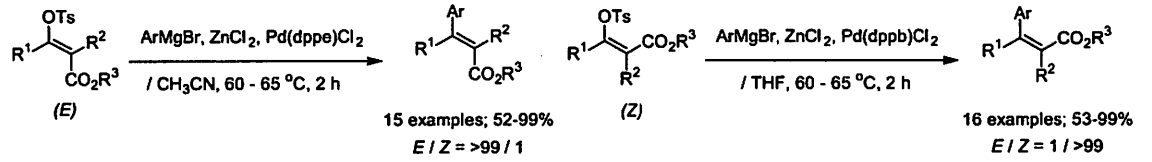


Scheme 1　高 (*E*)-, (*Z*)-立体選択的エノールトシル化反応

これらの方法は，温和，安価で低毒性の反応剤を使用する点，また，***Method A, B*** に関して，類型の塩基を用い LiCl の有無のみで (*E*)-, (*Z*)-選択性を発現させる点が大きな特徴である．また，これまで困難とされていた γ-Ph 置換体にも適用できる．

<u>2．立体保持根岸カップリングを利用する四置換 α, β-不飽和エステルの高立体補完的合成</u>

得られた (*E*)-, (*Z*)-エノールトシラートは，根岸カップリングパートナーとして適用可能であり，Pd 触媒を選択することでほぼ完全に (*E*)-, (*Z*)-立体保持で進行する (**Scheme 2**). 鈴木・宮浦カップリングも進行するが，現在，基質一般性を確立中である．この方法は，実用的で堅牢な四置換 α, β-不飽和エステルのプロセス化学的合成法として期待できる．



Scheme 2　高立体保持根岸カップリング反応

また，この方法の応用として，乳がん治療剤 Tamoxifen (**Figure 1**) の新規合成法を検討中である．

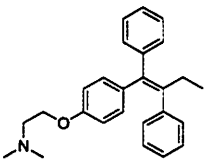


Figure 1　**Tamoxifen**

References

1) a) Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131.　Selected as *SYNFACTS* b) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4258.　c) Nishikado, H.; Nakatsuji, N.; Ueno, K.; Nagase, R.; Tanabe, Y. *Synlett,* **2010**, 2087.

1P-09

キラル(次)亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応による光学活性2-アシルクロマン誘導体の合成

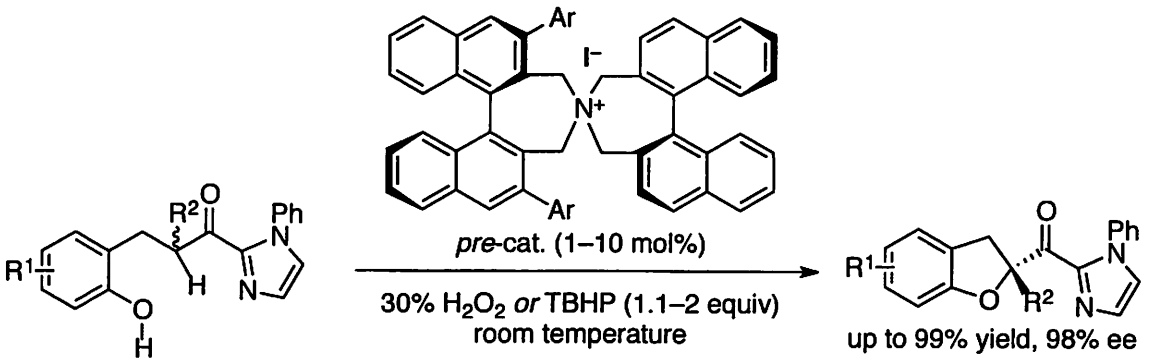
名古屋大学大学院工学研究科[1]、科学技術振興機構CREST[2]
○林 裕樹[1]・Uyanik Muhammet[1]・石原 一彰[1,2]

Chiral (Hypo)iodite Catalyzed Enantioselective Intramolecular Oxidative Etherification to 2-Acylchroman Derivatives

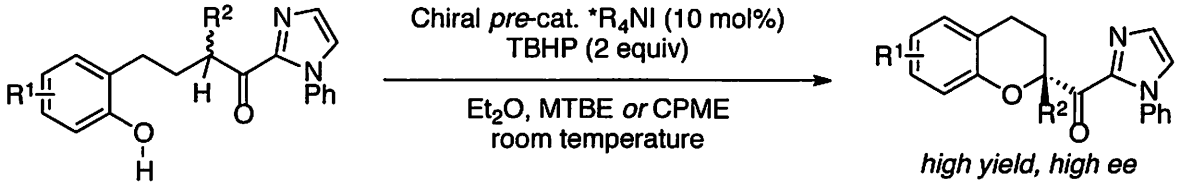
Hiroki Hayashi,*[1] Muhammet Uyanik,[1]Kazuaki Ishihara[1,2]
Graduate School of Engineering, Nagoya University,[1] Japan Science and Technology Agency (JST), CREST[2]
Furo-cho Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

2-Acylchroman is a key skeleton of many biologically active compounds. We succeeded in chiral (hypo)iodite-catalyzed intramolecular oxidative cyclization of oxophenols to 2-acylchroman derivatives. (Hypo)iodite species are generated *in situ* from a chiral quaternary ammonium iodide and hydrogen peroxide or *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) as a co-oxidant. The asymmetric synthesis of a key intermediate of α-tocopherol was also achieved by this enantioselective oxidative cycloetherification as a key step. In the course of our study, we found that the acidity of the phenols was important for both the reactivity and enantioselectivity of this reaction.

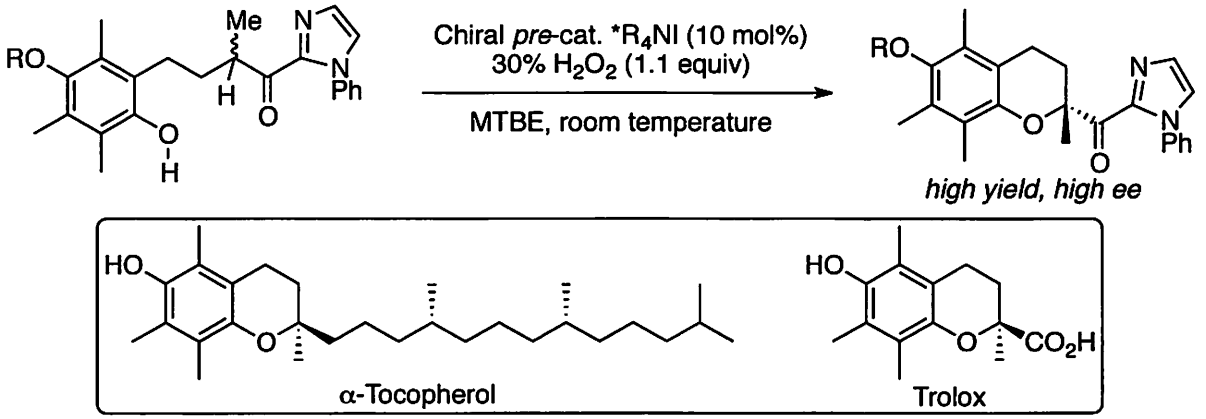
光学活性2-アシルクロマンは数多くの生理活性物質に含まれる重要な骨格であり、その効率的不斉合成法の開拓は強く求められている。これまでに数多くの不斉合成法が報告されているが、その多くは遷移金属（レアメタル）触媒によるものであり、元素戦略上あまり好ましくない[1]。当研究室では、触媒量の第四級アンモニウムヨージドと過酸化水素または *tert*-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸アンモニウム塩（$R_4N^+{}^-O$–I）、或は亜ヨウ素酸アンモニウム塩（$R_4N^+{}^-O$–I=O）を触媒に用いた酸化的変換反応を開発している[2]。本触媒システムは穏和な条件下で反応が進行し、副生成物は水または *t*-BuOH のみであり、環境低負荷型酸化反応である。既に我々は、この触媒システムを用いてオキソフェノールの不斉酸化的環状エーテル化反応を行い、多くの天然物や生理活性物質に含まれるジヒドロベンゾフラン誘導体を高い不斉収率で定量的に合成することに成功した[3]。ここでヨージドのカウンターカチオンには京都大学の丸岡らが開発した光学活性ビナフチル由来スピロ型アンモニウムカチオンを用いた[4]。この反応では基質のケトン隣接基を *N*-フェニルイミダゾールにすることで、高い不斉収率を達成している。また、イミダゾイル補助基はアミド、アルデヒド、カルボン酸等さまざまな官能基へ容易に変換することができるため、有用性が高い。



今回我々は、この反応系において、メチレン鎖の一つ長い基質である 4-(2-ヒドロキシアリル)-1-(*N*-フェニルイミダゾリル)ブタノン誘導体の触媒的酸化的エーテル環化反応に拡張した。詳細に条件検討を行った結果、過酸化水素水の代わりに TBHP を共酸化剤として用いることで、工業的に有用な CPME のようなエーテル系溶媒中で反応が効率よく進行し、2-アシルクロマン誘導体を高い不斉収率でほぼ定量的に得ることに成功した。



さらに、本酸化的エーテル環化反応を抗酸化剤のα-tocopherol や trolox の鍵中間体合成に展開し、対応する 2-アシルクロマンを高い化学及び不斉収率で得ることに成功した。ここで、基質のフェノールの酸性度が反応活性及び選択性に大きく影響を与えることを見出し、共酸化剤として過酸化水素水を用いることができるようになった。



References:

1. H. C. Shen *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3931.
2. (a) M. Uyanik, S. Suzuki, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331. (b) M. Uyanik, K. Ishihara, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 177.
3. M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376.
4. T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *46*, 4222.

1P-10

E5564 合成中間体の結晶形制御によるろ過性改善

エーザイ（株）原薬研究部
○松本郁美・松尾公博・阿部太一・石塚博之・中宏行

Improvement of filterability for E5564 synthetic intermediate by controlling crystal polymorphism

Ikumi Matsumoto*, Kimihiro Matsuo, Taich Abe, Hiroyuki Ishizuka, Hiroyuki Naka
API research and laboratories., Eisai Co., Ltd.
22, Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 315-0255, Japan
i-matsumoto@hhc.eisai.co.jp

ER-116065 is a synthetic intermediate of E5564 that has been considered as a drug candidate as an antagonist of endotoxin. We found that ER-116065 has three types of polymorph; Form A , Form B and Form C during investigations . These polymorphs have different filterability (Form A and Form C(Good), Form B(Bad)). In order to obtain good filterability crystals, we have to control polymorphs by changing crystallization conditions. Finally we established new crystallization method which could be obtained Form C crystal as stable form.

【概要】

エンドトキシン拮抗薬である E5564 の合成中間体 ER-116065 には 3 つの結晶多形(Form A, Form B, Form C)があり、それぞれの結晶形によりろ過性が大きく異なる。晶析条件を最適化し、ろ過性の優れた Form C 結晶を得る工業的製造方法を確立した。

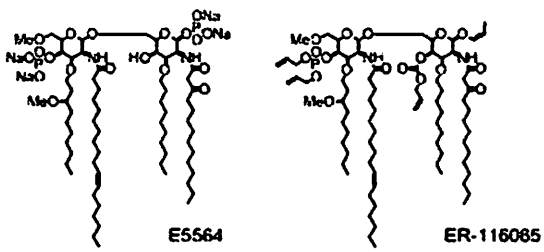


Fig.1 E5564 と ER-116065 の構造式

【初期の検討】

初期に提案した結晶化方法(H_2O=15vol%、結晶化温度=15℃→-15℃、滴下時間=40min)では準安定形である Form A 結晶が析出していたが、しばしばろ過性が非常に悪く安定形である Form B 結晶に転移してしまい問題となっていた。ろ過性の良い Form A 結晶を得るために貧溶媒添加方法を変化させたが、Form A 結晶は全ての操作温度で準安定形であるため常に安定形である Form B 結晶へ転移する懸念があった。

【多形の相関関係】

ろ過性改善検討を行なう過程で、高温条件で安定な新たな結晶形 Form C を発見した。そこで、各温度における安定形結晶を調べ 3 つの結晶形の多形相関関係を整理した（Fig.2)。その結果、

ER-116065 は互変系結晶であり、23.5℃以上では Form B から Form C へ安定形が入れ替わることが判明した。
また SEM 写真を取得したところ Form C 結晶は Form B 結晶と比べてよく成長しており、ろ過性の改善が期待できた(Fig.3)。

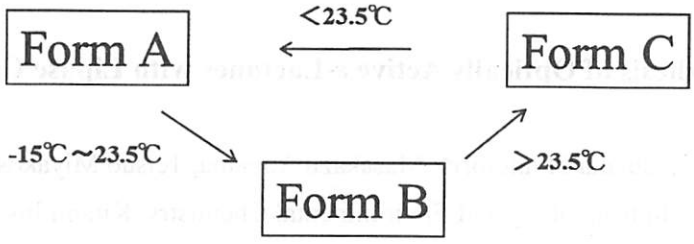


Fig.2 Polymorph system

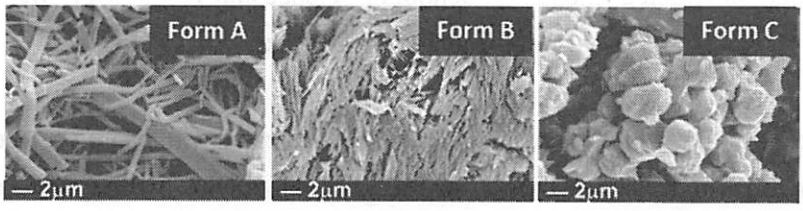


Fig.3 Form A, Form B, Form C の SEM 写真

【ろ過試験】

各結晶形のろ過試験を行ないろ過速度の比較を行なった結果、Form C 結晶と Form A 結晶のろ過時間はほぼ同等であった。これらの結果から、安定形でろ過性の良い Form C 結晶を大スケールでの製造に適した結晶形として選択した。

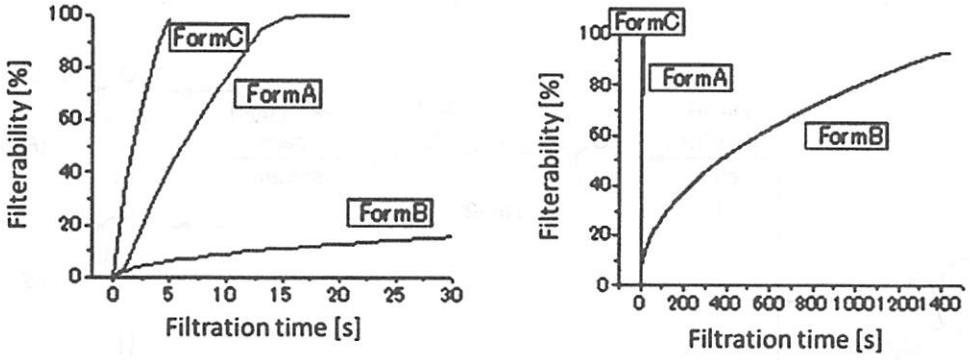


Fig. 4 Form A, Form B, Form C のろ過試験結果（ER-116065 スラリー150ml 分）

Form C 結晶の取得ため、各種製造パラメータの最適化を行なって、工業的製法を確立した。
本発表ではその経緯と結果を紹介する。

1P-11

リパーゼ触媒を用いた光学活性 ε-ラクトン類の合成方法

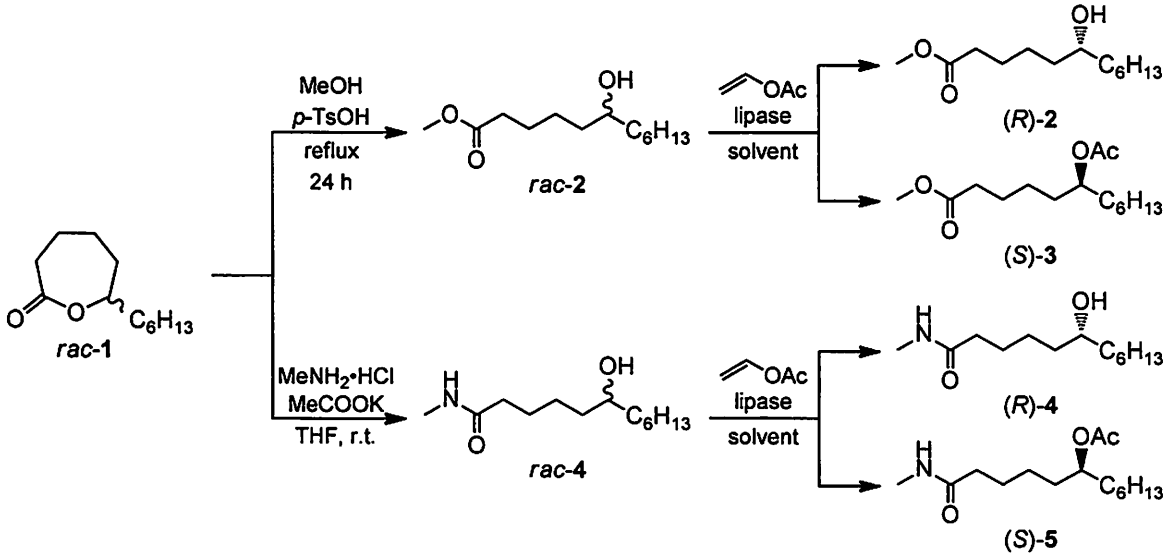
a)北見工業大学、b)明治大学
○霜鳥慈岳[a]・青山政和[a]・宮腰哲雄[b]

Synthesis of Optically Active ε-Lactones with Lipase Catalyst

Yasutaka Shimotori*, Masakazu Aoyama, Tetsuo Miyakoshi
a) Department of Biotechnology and Environmental Chemistry, Kitami Institute of Technology
165, Koen-cho, Kitami, Hokkaido, 090-0019, Japan
yasu@mail.kitami-it.ac.jp
b) Department of Applied Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University
1-1-1, Higashi-mita, Tama-ku, Kawasaki, 214-8571, Japan

Synthesis of optically active ε-dodecalactone (**1**) by lipase-catalyzed enantioselective acetylation with racemic methyl 6-hydroxydodecanoate (*rac*-**2**) or racemic *N*-methyl-6-hydroxydodecanamide (*rac*-**4**) as a substrate was attempted. Lipase PS (derived from *Burkholderia cepacia*) -catalyzed acetylation using *rac*-**2** as a substrate progressed, but both enantiomers of **1** were obtained with only 40-50% optical purities. In contrast, lipase PS-catalyzed acetylation using *rac*-**4** progressed efficiently, and both enantiomers of **1** were obtained with over 90% optical purities.

γ-ラクトン類やδ-ラクトン類は桃やマンゴー、ココナッツなど様々な果物中に香気成分の一つとして含まれている。また、不斉炭素を有するために２つの鏡像異性体が存在し、異性体間では香味が異なることが分かっている。果物中のラクトン類はどちらか片方の異性体に偏っていることから、



食品香料として利用するためには目的の異性体比に調合することが求められる。一方、ε-ラクトン類は天然中にはほとんど存在しないが、甘くココナッツや桃の香りを有するために食品香料として用いられている。しかし、それぞれの異性体における香味の報告例はなく、効率的な光学活性体の合成例は少ない。本研究ではリパーゼを用いた光学分割法による合成方法の検討を行ったので報告する。

ラセミ体のε-ドデカラクトン(**1**)から調製した6-ヒドロキシドデカン酸メチル(*rac*-**2**)に種々のリパーゼを触媒として用いてアセチル化を行った(**Table 1**)。その結果、Lipase PS 以外のリパーゼを用いた場合には、反応時間 24 時間ではほとんど反応の進行が見られなかった。また、Lipase PS を用いた場合においてもアセチル化は進行したが、30~40%程度の立体選択性しか示さなかった。

Table 1. Lipase-catalyzed acetylation of *rac*-2[a)]

Entry	Lipase	Temp. [°C]	Solvent	Yield / Enantiomeric excess [% e.e.][b)]	
				(*R*)-**2**	(*S*)-**3**
1	Lipase PS	50	*n*-hexane	48 / 35	40 / 43
2			*i*-Pr_2O	35 / 43	57 / 29
3	Lipase AYS	45	*n*-hexane	88 / -	5 / -
4			*i*-Pr_2O	91 / -	5 / -
5	PPL	30	*n*-hexane	89 / -	6 / -
6			*i*-Pr_2O	76 / -	5 / -
7	Lipozyme RM IM	55	*n*-hexane	34 / -	trace / -
8			*i*-Pr_2O	74 / -	5 / -

a) *rac*-**2**: 1.0 mmol, vinyl acetate: 2.0 mmol, lipase: 0.5w/w, solvent: 20 ml, 24 h
b) Determined from the corresponding **1** and by GC using InertCap CHIRAMIX column.

そこで、基質を *rac*-**2** から *N*-メチル-6-ヒドロキシドデカンアミド(*rac*-**4**)に変え同様の検討を行った(**Table 2**)。その結果、*rac*-**2** の場合と同様に Lipase PS 以外のリパーゼではほとんど反応の進行が見られなかった。しかし、Lipase PS を用いて *n*-ヘキサン中でアセチル化を行うと両異性体を 90%以上の鏡像異性体過剰率で得ることができた。

Table 2. Lipase-catalyzed acetylation of *rac*-4[a)]

Entry	Lipase	Temp. [°C]	Solvent	Time [h]	Yield / Enantiomeric excess [% e.e.][b)]	
					(*R*)-**4**	(*S*)-**5**
1	Lipase PS	50	*n*-hexane	30	44 / 98	52 / 90
2			*i*-Pr_2O		45 / 83	49 / 86
3	Lipase AYS	45	*n*-hexane	72	91 / -	2 / -
4			*i*-Pr_2O		94 / -	1 / -
5	PPL	30	*n*-hexane	72	96 / -	3 / -
6			*i*-Pr_2O		99 / -	trace / -
7	Lipozyme RM IM	55	*n*-hexane	72	91 / -	3 / -
8			*i*-Pr_2O		89 / -	7 / -

a) *rac*-**4**: 1.0 mmol, vinyl acetate: 2.0 mmol, lipase: 0.5w/w, solvent: 20 ml
b) Determined from the corresponding **1** and by GC using InertCap CHIRAMIX column.

得られたヒドロキシアミド[(*R*)-**4**]およびアセトキシアミド[(*S*)-**5**]をアルカリ加水分解し6-ヒドロキシドデカン酸とした後、ラクトン化するとラセミ化することなくε-ドデカラクトンの両鏡像異性体を 90%以上の高い鏡像異性体過剰率で合成することができた。さらに同様の方法を用いることでε-デカラクトンの両鏡像異性体を 80%程度の鏡像異性体過剰率で合成することにも成功した。

1P-12

1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類の開環反応による チオサリチル酸誘導体の合成

産業技術総合研究所環境化学技術研究部門[1]・東京理科大学理工学部[2]
○清水政男[1]・吉田哲也[2]・安藤　亘[1]・小中原猛雄[2]

Synthesis of Thiosalicylic Acid Derivatives by Ring Opening Reaction of 1,3-Benzoxathiin-4-ones

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

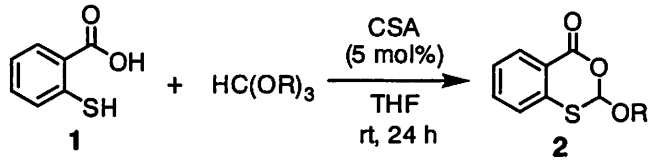
2-Alkoxy-1,3-benzoxathiin-4-ones were synthesized by the reaction of thiosalicylic acid with orthoformates in the presence of acid. When these heterocycles were treated with nucleophiles, such as amines, thiols, and alkoxides, the nucleophilic reaction occurred at the carbonyl groups of the benzoxathiinone ring and ring opening reaction proceeded to form amides, *S*-thioesters, and esters of thiosalicylic acid in good yields, respectively. 1,3-Benzoxathiin-4-ones were operated as synthetic equivalents of *S*-protected thiosalicyl chlorides toward nucleophiles.

チオサリチル酸は、種々の含硫黄複素環化合物の出発原料として有用な化合物である。しかし、その誘導体であるアミド類やエステル類の合成において、反応に活性なチオール基があるため、硫黄原子の保護や特殊な反応条件を必要とする場合があり、収率良く目的物を製造するにあたっては、対応するジスルフィドを合成した後、還元反応により合成する必要がある。一方、サリチル酸誘導体の合成原料として1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類を用いる方法があるが、アミン等の求核試薬との反応で開環反応が起こるものの、生成するチオール基が酸化されてジスルフィド誘導体が得られることが報告されている[1]。本研究では2位にアルコキシ基を有する新規1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類を合成して、求核試薬との反応によりチオサリチル酸誘導体の合成を行った。

1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類は、通常酸触媒の存在下、チオサリチル酸（**1**）とアルデヒドあるいはアセタールの反応により合成される。そこで、同様な反応条件でオルト酢酸エステルを用いて2-アルコキシ-1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類（**2**）の合成を試みたが、得られた生成物は2-アルキルチオ安息香酸エステルで目的の環状生成物は全く得られなかった。しかし、オルトギ酸エステルとの反応においては、新規化合物である**2**を得ることに成功した（Table 1）。

合成した 2-アルコキシ-1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類(**2**)は、2-アルキル置換1,3-オキサチイン-4-オンに比べて開環反応を起こしやすいことが示された。すなわち、2,2-ジメチル-1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン(**3**)をメタノール中で加熱を行っても全く反応は進行しないが、**2a** は容易に開環反応が進行してチオサリチル酸を与えた。このように 2-位にアルコキシ基を有することにより、反応後の脱離基がケトンやアルデヒドからエステルに代わり、反応性の向上が起こることを期待して、**2** に対して各種求核試薬との反応を行った。

Table 1. Synthesis of 2-alkoxy-1,3-benzoxathiin-4-ones (**2**).



1 **2**

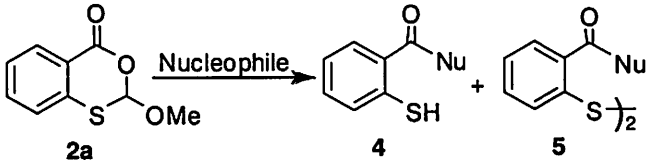
R	Product	Yield (%)
Me	**2a**	66
Et	**2b**	62
Pr	**2c**	56
i-Pr	**2d**	42

1: 4.5 mmol; orthoformate: 5 mL;THF: 5 mL.
CSA = 10-Camphorsulfonic acid.

まずアミン類の反応として、**2a** とベンジルアミンをトルエン中で加熱した。その結果、得られた生成物は 2,2'-ジチオジベンズアミド誘導体であった。そこで、過剰量のブチルアミンを用い窒素雰囲気下で封管中加熱すると、チオサリチルブチルアミドが収率よく得られた。この条件下においては、他のアミンの場合にもジスルフィド誘導体は得られなかった。次に、求核剤としてチオール類の反応を行った。トリエチルアミンの存在下、アセトニトリル中室温で **2a** にオクチルチオールを反応させると、チオサリチル酸 *S*-チオエステルが得られた。チオール類との反応においては、空気中の反応においても、ジスルフィド類を与えることなく *S*-チオエステル類を合成することができた。最後に、アルコール類との反応を試みた。**2a** とナトリウムメトキシドとの反応は速やかに進行して、0℃３０分の反応によりチオサリチル酸メチルが得られた。フェノキシドとの反応では、反応が遅く室温３時間の反応においてチオサリチル酸フェニルを合成できた(Table 2)。

以上の様に、新規に合成した 2-アルコキシ-1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類は、種々の求核剤と反応してチオサリチル酸誘導体を与えた。このことは、2-アルコキシ-1,3-ベンゾオキサチイン-4-オン類が求核剤に対して硫黄原子が保護されたチオサリチル酸クロリドと同等な性質を有していることを示している。

Table 2. Reaction of **2a** with nucleophilles.



2a **4** **5**

Nucleophile (NuH or NuNa)	Solvent	Atmo-sphere	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) 4	5
$BuNH_2$	-	N_2 a)	100	3	82	1
$PhCH_2NH_2$	-	N_2 a)	100	3	94	-
Oct-SH/Et_3N	MeCN	air	r.t.	5	71	-
MeONa	MeOH	air	0	0.5	81	-
PhONa	MeOH	air	r.t.	3	60	8

a) In a sealed tube.

[参考文献]

1) (a) Siedlecka, R.; Skarzewski, J. *Polish J. Chem.* **2000**, *74*, 1369; (b) El-Barbary, A. A.; Hammouda, H. A.; El-Borai, M. *Indian J. Chem.* **1984**, *23B*, 770; (c) El-Barbary, A. A.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3309.

1P-13

高選択的リン吸着ポリマーTRK-390の製造法開発

東レ（株）医薬研究所創薬化学研究室
○村上正徳・井上淳・皆神賢・都築正博・菅野孝巳
東レ（株）医薬CMC企画室
須山和晴

Development of Manufacturing Processes for Highly Selective Phosphate-Binding Polymer TRK-390

Masanori Murakami*, Atsushi Inoue, Satoshi Minakami, Masahiro Tsuzuki, Takami Kanno
Pharmaceutical Research Laboratories, Chemistry Research Laboratory, Toray Industries, Inc.
10-1, Tebiro 6-chome, Kamakura, kanagawa, 248-8555, Japan
Masanori_Murakami@nts.toray.co.jp
Kazuharu Suyama
CMC Planning Dept., Toray Industries, Inc.
4845, Mishima, shizuoka, 411-8652, Japan
Kazuharu_Suyama@nts.toray.co.jp

Polyallylamines are one of the most popular materials used for chemical, medical, pharmaceutical and other several industries. Herein, we discovered a highly selective phosphate-binding cross-linked polyallylamine, TRK-390 as a drug for hyperphosphatemia. TRK-390 is a 40% acetate of copolymer of allylamine phosphate (AAMP) and *N,N'*-diallyl-1,3-propanediamine diphosphate (DPDP) as a molar ratio of 5 : 1. In the development of manufacturing process of TRK-390, we had several problems. The first problem was the solidification of the whole reaction mixture when the copolymerization was performed in water, unsuitable for scale up. This was solved by the change of polymerization system from aquatic polymerization to reverse-phase suspension polymerization. Accompanied with the change for reverse-phase suspension polymerization, some problems were arose about preparation of the solution of monomers, mixing of monomers and the radical initiator, selection of the organic solvent, control of the diameter of polymer particle and so on. We found the solutions of these problems and succeeded scale-up manufacture of TRK-390 using 1500 L reactor. Father details will be discussed at the poster session.

東レ（株）医薬研究所では、高リン酸選択的かつ低膨潤性を達成した新規架橋ポリアリルアミンTRK-390を創出し、高リン血症治療薬として有効で有ることを見出している[1]。TRK-390は、モノアリルアミンリン酸塩（AAMP）と*N, N'*-ジアリル-1,3-プロパンジアミン二リン酸塩（DPDP）をラジカル共重合し、塩交換により酢酸塩とすることで得ることができる（図1）。

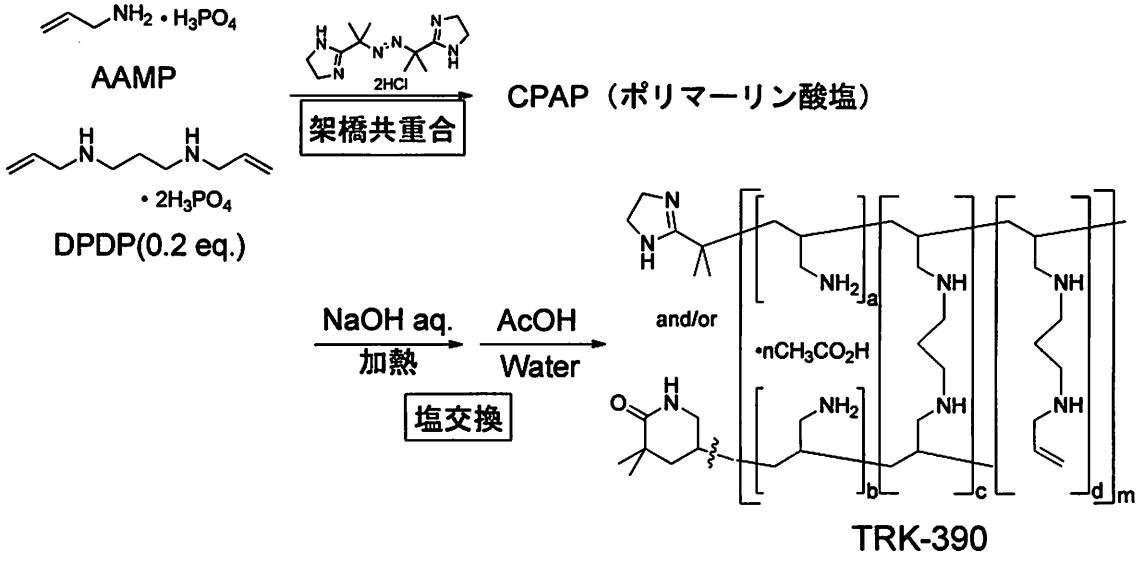


図 1 TRK-390 の製法

重合工程では、当初水中重合法を用いていたが、反応混合物全体が固化していまい、簡便に取り出しができず、スケールアップに不向きであった。この問題は、重合法を水中重合から逆相懸濁重合法に代えることで解決した。重合法の変更に伴い、モノマーの仕込み法、モノマーとラジカル開始剤の混合法が問題となったが、図 2 に示すように両者を別途調製し、ポンプで送液しながらスタティックミキサーを通過させることで混合し、有機溶媒中に滴下することで解決できた。この方法は、精製するポリマーの粒子径制御にも有用であった。

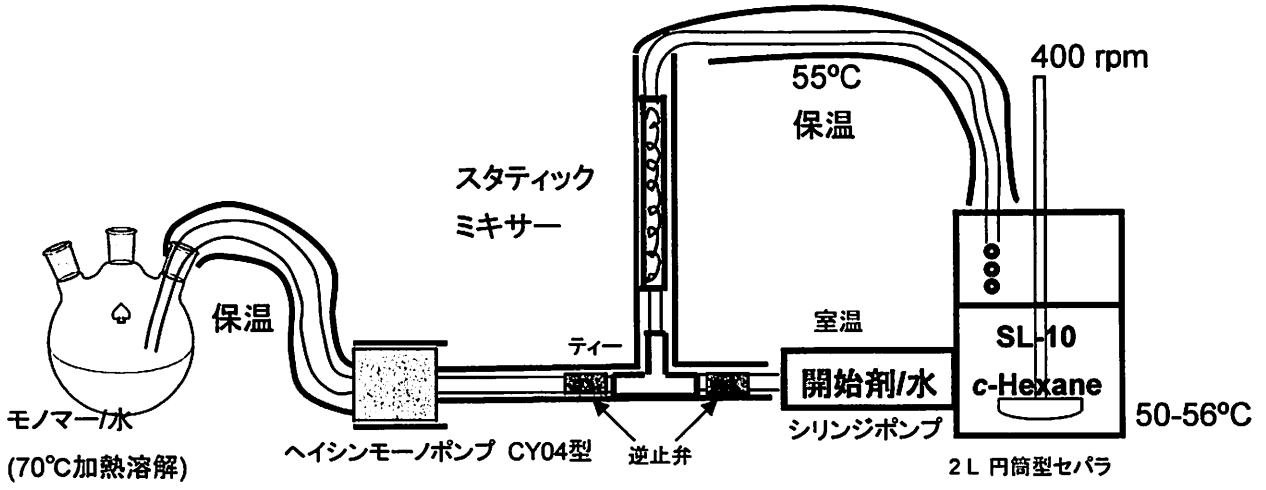


図 2 重合装置略図

この方法をスケールアップすることで、これまでに 1500 L 反応槽を用いて TRK-390 90 kg の製造に成功した。また、ラボ実験と 1500 L 試作実績での撹拌動力と粒子径の関係から目標粒子径を得るのに必要な所要撹拌動力を推定し、200 L 反応槽へのスケールダウンにおいても粒子径制御に成功し、目標の粒子径を持つ TRK-390 を得られた。詳細はポスターセッションの際に議論する。

1P-14

新規C－O二座型配位子を用いた触媒的複素環式ビアリール合成

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○松尾星来・篠澤美奈・栗山正巳・尾野村治

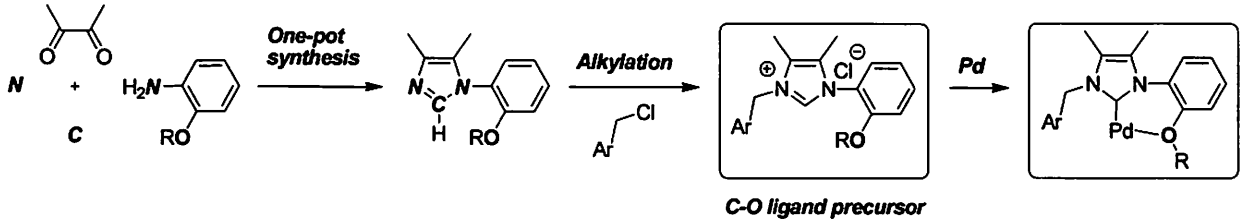
Catalytic cross-coupling for the synthesis of heterobiaryls with ether-imidazolium carbene ligands

Seira Matsuo*, Mina Shinozawa, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki, 852-8521, Japan
onomura@nagasaki-u.ac.jp

Heterobiaryl compounds are an important substructure in pharmaceuticals and biologically active molecules. Transition metal-catalyzed cross-coupling reactions are known as synthetic methods for heterobiaryl compounds. Recently, *N*-heterocyclic carbenes have attracted considerable attention as ligands in catalytic cross-coupling reactions. We developed novel bidentate ether-imidazolium carbenes and the catalysts composed of these ligands and palladium were effective in Suzuki-Miyaura coupling using heterocyclic substrates affording to give heterobiaryl compounds in high yields, which proved that ether-imidazolium carbenes are a promising class of ligands for catalytic synthesis of heterobiaryls.

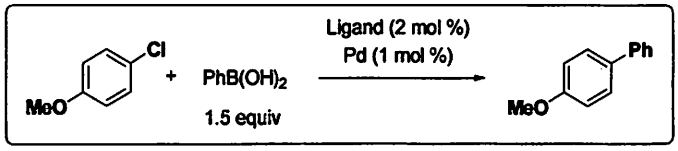
ヘテロビアリール骨格は、医薬品や天然物の重要な構成要素である。その効率的合成を指向して、配位性元素の存在下においても優れた触媒活性を維持する新規触媒系の開発が活発に試みられている。近年、塩化物を用いた鈴木－宮浦反応において、ホスフィン配位子を用いた触媒系が開発され、ヘテロ芳香族化合物のカップリングが可能となった。しかし、ホスフィン配位子は、高価かつ不安定であり、また構造修飾も容易ではないため、改善の余地が残されている。そこで我々は、安定かつ合成容易な含窒素複素環カルベン前駆体を母核とする新規C－O二座型配位子の開発に着手した。本配位子前駆体は、安価な出発原料を用いたイミダゾールのワンポット合成およびアルキル化によりわずか二工程で簡便に合成可能である(Scheme 1)。

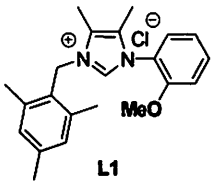
Scheme 1.



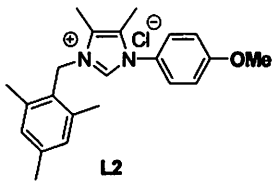
本手法を用いて多様な構造を有する配位子群 L1－L5 を合成し、塩化物を原料とする鈴木－宮浦クロスカップリング反応に対して適用を試みた(Scheme 2)。まず、4-chloroanisole と phenylboronic acid を基質として用いて配位子 L1 を検討したところ、収率 88%で目的生成物を与えた。一方、パラ位にメトキシ基を有する配位子 L2 またはオルト位にエチル基を有する配位子 L3 を用いて反応を行った場合には、ほとんど目的物が得られなかった。酸素原子上の置換基としてイソプロピル基を有する配位子 L4、また、フェニル基を有する配位子 L5 では、共に収率 94%で目的生成物が得られた。このことから、配位子上の酸素原子が副配位部として機能することで優れた触媒活性が引き出されることが示唆された。

Scheme 2.

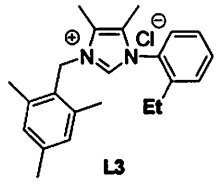




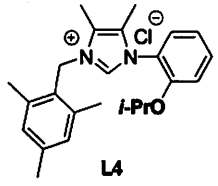
L1
88%



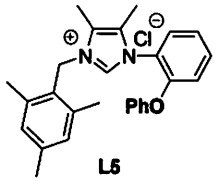
L2
0%



L3
4%



L4
94%

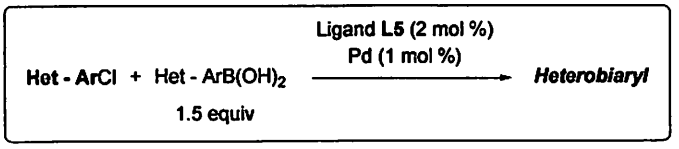


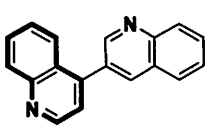
L5
94%

続いて、最適化された反応条件を用いて、基質適用範囲の検討を行った(Scheme 3)。まず、ヘテロ芳香環塩化物を 4-chloroquinoline に固定し、種々のヘテロアリールボロン酸の検討を行った。窒素原子を有する 3-quinolineboronic acid の適用を試みたところ、収率 99%で目的生成物を与えた。また、硫黄原子、酸素原子を有するヘテロアリールボロン酸を用いた場合にも問題なく反応が進行した。次に、ヘテロ芳香環塩化物の検討を行った。その結果、反応点の隣接部位にヘテロ原子を有する 2-chlroquinoline および 2-acetyl-5-chlorothiophene を基質とした場合であっても良好な収率で目的生成物が得られた。

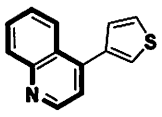
これらの結果から、新規Ｃ－Ｏ二座型配位子を組み込んだ錯体触媒は、配位性元素を有する基質を用いた場合にも優れた触媒活性を維持し、ヘテロ芳香族化合物を基質としたカップリングにも適用可能であることが明らかとなった。本発表では、配位子構造の最適化および基質適用範囲の詳細について報告する。

Scheme 3.

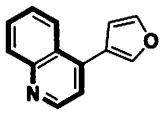




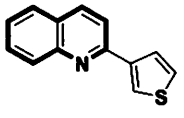
99%



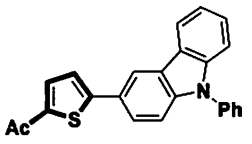
89%



95%



92%



85%

1P-15

亜鉛触媒を用いたアミド結合の加アルコール分解反応
およびセリン選択的ペプチド結合切断反応

（阪大院基礎工）○西井祐二・樋口貴史・喜多祐介・真島和志

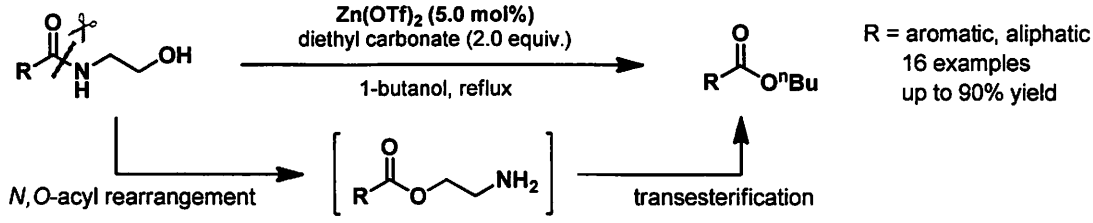
Zinc catalyzed amide-cleaved esterification of β-hydroxyethylamide; sequence-selective peptide bond cleavage at serine residues

Yuji Nishii*, Takafumi Higuchi, Yusuke Kita, Kazushi Mashima
Graduate School of Engineering Science, Osaka University,
1-3, Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan
nishii@organomet.chem.es.osaka-u.ac.jp

We developed an $Zn(OTf)_2$ catalyzed amide-cleaved esterification of β-hydroxyethylamides; first *N,O*-acyl rearrangement followed by subsequent transesterification of ester intermediates to give the corresponding ester and aminoalcohol. This reaction required diethyl carbonates, which acts as the aminoalcohol-capture reagent to shift the equilibrium and to achieve a high-yielding esterification. Notable features of this catalyst system are that the amide bond can be cleaved under neutral conditions, and more attractively, peptide bonds can be cleaved selectively at serine residues. This is the first example of selective peptide bond cleavage reaction using a catalytic amount of metal complexes.

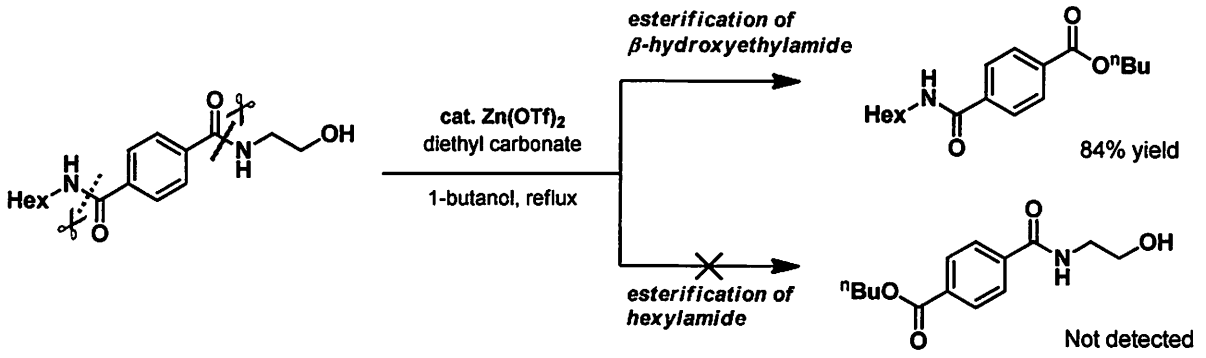
アミド結合は、窒素原子上の孤立電子対の共役により強く安定化された非常に強固な結合であり、その生成が比較的容易であるのに対して、アミド結合の切断を伴う変換反応は困難な反応であり、一般に強酸性または強塩基性条件下での長時間の加熱が必要となる。このような厳しい反応条件は、共存する官能基や分子構造自体を損なうために、実用性の観点から、穏和な条件下でアミド結合を切断する優れた触媒反応の開発は重要な課題である。このような背景のもと我々は、$Zn(OTf)_2$触媒とカーボネート化合物が共存する条件下において、βヒドロキシエチルアミドの加アルコール分解反応が、中性条件下で進行することを見出した (Scheme 1)[1]。

Scheme 1 Esterification of β-hydroxyethylamides *via N,O*-acyl rearrengement



本触媒反応は、水酸基への分子内*N,O*アシル転位反応によりエステル中間体を生じ、続くエステル交換反応により生成物を与えることから、複数の異なるアミド部位を持つ化合物に対して、βヒドロキシエチルアミド選択的にエステル化を進行させることができた (Scheme 2)。

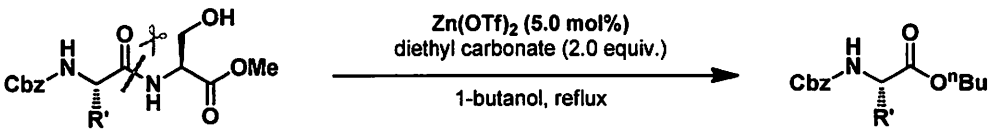
Scheme 2 Selective esterification of β-hydroxyethylamides



一般にアミドのエステル化反応では、脱離したアミンがエステルと反応し、出発物質のアミドへ戻る逆反応が優先するため、生成物のエステルを効率良く得ることはできない。この点に対して本触媒系では、脱離するアミンをカーボネート化合物で効果的に捕捉することで、熱力学的に不利なエステルへの変換反応を、中性条件かつ触媒的に達成することに成功した。実際、生成物であるエステルとともに、カーボネート化合物とアミノアルコールとの縮合により生成する環状カーバメートが単離できたことから、カーボネート化合物がアミン捕捉剤として働いていることが確認できた。

本反応はペプチドに対しても適用可能であり、基質の立体を保持したまま、βヒドロキシエチルアミドと同様の構造を有するセリン選択的に、ペプチド結合を切断することができた (Scheme 3)。このようなペプチド鎖の選択的切断反応は、タンパク質の構造解析や、金属酵素の機構研究モデルなどとして応用されている。当量以上の金属錯体を用いた選択的ペプチド鎖切断反応は、いくつか報告されているのに対して[2]、本反応は触媒量の金属錯体を用いて達成した初めての報告例であり、単純な触媒系でありながら優れた基質特異性を達成した。

Scheme 3 Sequence-selective peptide bond cleavage reaction at serine residues



Cbz-Aa-***Ser***-OMe
(Aa = Amino acids)

Cbz-Aa-O^{n}Bu
up to 85% yield

1) Kita, Y.; Nishii, Y.; Higuchi, T.; Mashima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* in press. 2) Selected examples; (a) Milović, N. M.; Kostić, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003,** *125,* 781. (b) Yashiro, M.; Sonobe, Y.; Yamamura, A.; Takarada, T.; Komiyama, M.; Fujii, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003,** 629. (c) Suh, J.; Moon, S.-J. *Inorg. Chem.* **2001,** *40,* 4890.

1P-16

キラルリン酸触媒による非対称化／速度論的光学分割の連続不斉臭素化反応を基軸とする光学活性ビアリールの不斉合成研究

学習院大理
○小林　真奈人、市川　夕貴、森　啓二、秋山　隆彦

Efficient Approach to Optically Active Tetrasubstituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Bromination

Manato Kobayashi*, Yuki Ichikawa, Keiji Mori, 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

Optically active biaryl skeleton is frequently encountered in many biologically active compounds. We report herein a novel method for the asymmetric synthesis of sterically encumbered biaryls by sequential enantioselective bromination catalyzed by chiral phosphoric acid. Treatment of C_s-symmetric biaryl with NBP in the presence of chiral phosphoric acid afforded desired mono-brominated biaryls with excellent enantioselectivities.

軸不斉ビアリールは、生理活性天然物や不斉配位子、また近年ではキラルブレンステッド酸触媒などの主骨格に含まれる、有機化学分野における重要な化合物群の一つである。その最も直截的な不斉構築法として、立体選択的なカップリング反応が盛んに研究されているが、立体障害の高いビアリール構造の構築は必ずしも容易ではなく、新しい方法論の開拓が強く求められている。

これに対し当研究室では、鏡面対称型ビアリール **1** の非対称化反応に着目し、特にキラルリン酸触媒を用いた不斉臭素化反応の開発を目指し研究に取り組んできた。その結果、本反応では望みの非対称化反応が高いエナンチオ選択性を伴って進行するだけでなく、2 度目の臭素化反応において速度論的光学分割が起きることを見出し、目的の軸不斉ビアリール **2** を極めて高い選択性で得ることに成功した(Figure 1)。

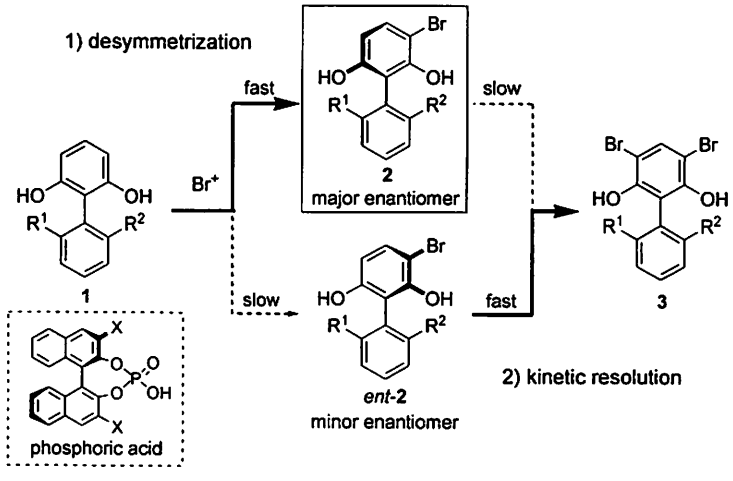
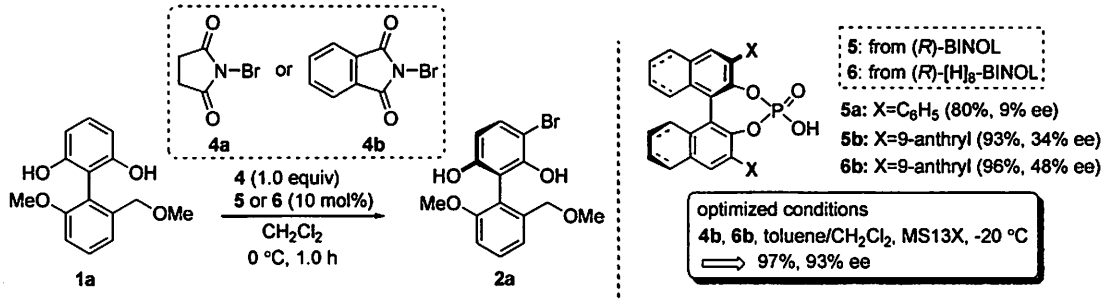


Figure 1: 鏡面対称型ビアリール**1**に対する不斉臭素化反応

まず、鏡面対称型ビフェノール **1a** を原料とし、NBS (**4a**)を用いた臭素化反応における触媒検討を行った(Scheme 1)。始めに 3,3'-位に C_6H_5 基を持つ **5a** を用いたところわずかに選択性が生じ、目的のモノブロモ化体 **2a** を 9% ee で得た。電子求引性を示す *p*-$NO_2C_6H_4$ 基や、

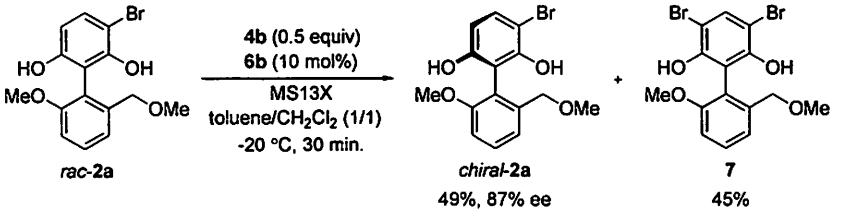
立体的に嵩高い 2,4,6-$^{i}Pr_3C_6H_2$ 基を持つ触媒では選択性の向上は見られなかった。更なる触媒検討の結果、9-anthryl 基を持つリン酸 **5b** を用いると 34% ee という比較的高い選択性で **2a** が得られることが分かった。また、本反応では触媒の母核の選択も重要であり、オクタヒドロビナフチル骨格を持つリン酸 **6b** を用いると、選択性が 48% ee まで向上した。詳細な反応条件検討の結果、フタルイミド型臭素化剤 **4b** を用い、トルエンとジクロロメタンの混合溶媒中、-20℃で反応を行うことで、93% ee にまで選択性を向上させることができた。

Scheme 1. リン酸触媒検討・条件検討



更に検討を重ねた結果、本臭素化反応は速度論的光学分割にも応用できることが分かった (Scheme 2)。すなわち、ラセミ体のモノブロモ化体 **2a** に対し 0.5 モル当量の **4b** を作用させたところ、一方のエナンチオマーから優先的に反応が進行し、未反応の **2a** が光学活性体として得られた (87% ee)。興味深いことに、本反応で回収された **2a** と非対称化で得られた **2a** の主エナンチオマーが一致していることが、HPLC 解析により明らかとなった。

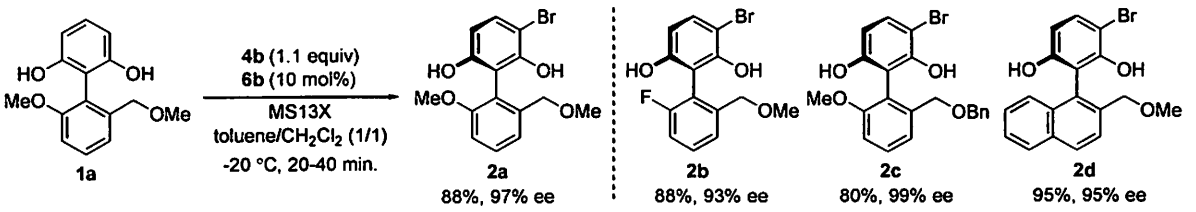
Scheme 2. 速度論的光学分割



以上の結果から、これら二つの不斉反応を組み合わせることで更に優れた高立体選択的反応の達成が期待できる。すなわち、**1** に対して小過剰量の **4** を加えることで、非対称化が進行した後に余剰分の **4** により速度論的光学分割が起こる、連続的な不斉反応を想定した。実際に、**1a** に対し 1.1 モル当量の **4b** を加えて最適条件下で反応を行ったところ、期待した非対称化／速度論的光学分割が起こり、目的の **2a** を 97% ee という極めて高い選択性で得ることに成功した(Scheme 3)。

なお、本反応は様々な誘導体に適用可能であり、温度や臭素化剤の当量など反応条件を微調整することで、下部芳香環に電子求引性基やベンジルオキシメチル基を持つ基質、1-ナフチル誘導体を持つ軸不斉ビアリールを高収率・高エナンチオ選択的に与えた。

Scheme 3. 非対称化と速度論的光学分割を組み合わせた連続不斉反応



1P-17

11βHSD1 阻害薬 DSP-0011 のプロセス研究(1):
鍵中間体 5-アミノピラゾール-3-カルボン酸の効率的製造法の開発

大日本住友製薬（株）化学研究所[1]，プロセス化学研究所[2]，研究本部[3]
○須田仁志[1]・堀内良浩[1]・宇野晋策[1]
高本孝二[2]・瀬波賢人[2]・近藤知明[2]・内山勝也[2]・橋詰美紀[3]

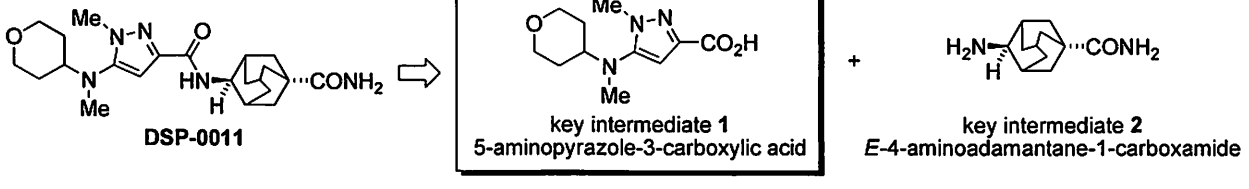
Process Development of the 11βHSD1 inhibitor DSP-0011 (1): Efficient Synthesis of the Key Intermediate 5-Aminopyrazole-3-carboxylic Acid

Hitoshi Suda[1]*, Yoshihiro Horiuchi[1], Shinsaku Uno[1]
Koji Takamoto[2], Kento Senami[2], Tomoaki Kondo[2], Katsuya Uchiyama[2], Miki Hashizume[3]
[1]Chemistry Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
33-94 Enoki-cho, Suita, Osaka 564-0053, Japan
[2]Process Chemistry Research & Development Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
1-5-51 Ebie, Fukushima-ku, Osaka 553-0001, Japan
[3]Drug Research, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
33-94 Enoki-cho Suita, Osaka 564-0053, Japan
hitoshi-suda@ds-pharma.co.jp

5-Aminopyrazole-3-carboxylic acid **1** is one of key intermediates for synthesis of the 11β-hydroxyl steroid dehydrogenase type 1 (11βHSD1) inhibitor DSP-0011. In lead optimization, synthesis of the pyrazole ring was performed by a reaction of thiosemicarbazide **4** with ethyl bromopyruvate to generate a stoichiometric amount of sulfur as by-product, and so column chromatography purification was essential to remove it. As a result of process development research, it was found that **6** (the precursor of **1**) was practically synthesized from β-carbonyl-γ-ethoxycarbonylamide **8**, methylhydrazine and Lawesson's reagent with simple extraction work-up. This synthetic method enabled us to manufacture **1** on several dozen kilograms.

DSP-0011 は内臓脂肪型肥満症治療薬として当社で創出した 11βHSD1 阻害薬であり、5 位に 3 級アミノ基を有するピラゾール環と *E*配座の2置換アダマンタンを構造的特徴としている(Scheme 1)。

Scheme 1. Retrosynthesis of **DSP-0011**



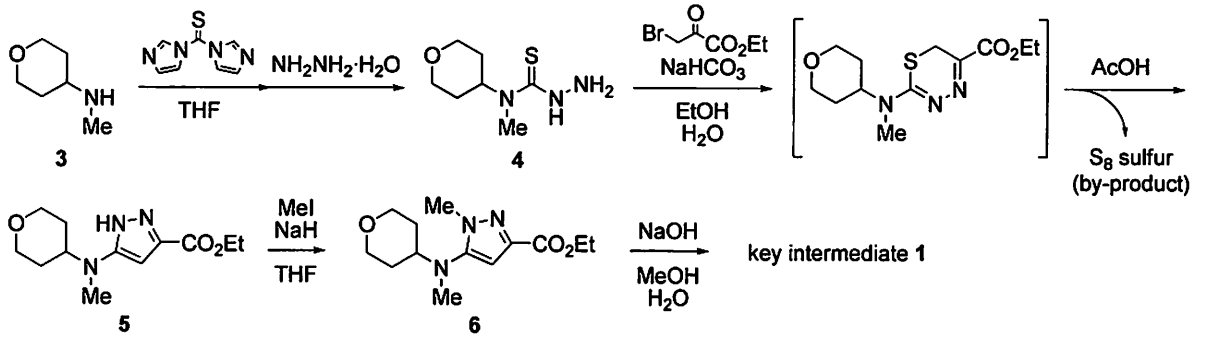
5-アミノピラゾールカルボン酸 **1** および *E*-4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミド **2** は、DSP-0011 製造における重要な鍵中間体であり、本発表では鍵中間体 **1** のプロセス開発について報告する。

1. 探索合成における合成法

探索合成段階における鍵中間体 **1** の合成ルートを Scheme 2 に示す。メチルアミンと 4-ピラノンを出発原料として得られたアミン **3** をチオセミカルバジド **4** へと誘導した。**4** をブロモピルビン酸エチルと反応させた後、酢酸を加えることで **5** を得た。次いで、THF 中、**5** にヨードメタンを反応させることで選択的に 1-メチル体 **6** を得た後、加水分解により鍵中間体 **1** を合成した。

パイロット製造に向けた本合成ルートの主課題として、**5** の合成時に、硫黄が化学量論量副生するためシリカゲルカラム精製が必要であることが挙げられた。

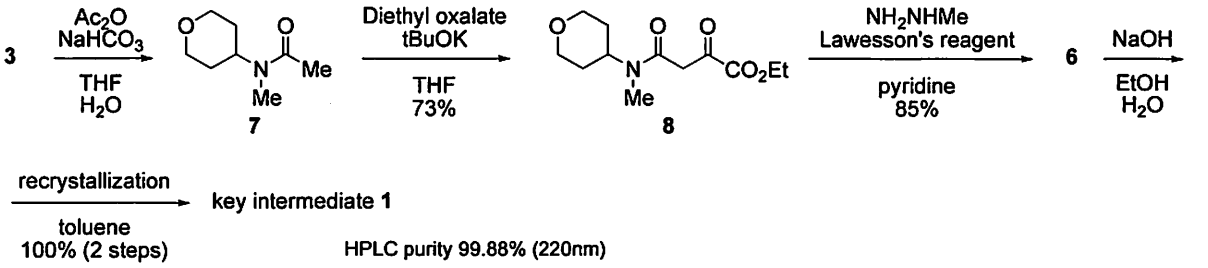
Scheme 2. Med Chem synthetic route for key intermediate **1**



2. パイロット製造における合成法

探索合成時の課題である精製の簡便化について検討した結果、Scheme 3 に示す合成法を見出した。tBuOK 存在下、アセトアミド体 **7** とシュウ酸ジエチルとの反応により、β-カルボニル-γ-エトキシカルボニルアミド体 **8** に誘導した。次に、ピリジン中で Lawesson 試薬共存下に **8** とメチルヒドラジンとの反応を行い、反応系の分液処理のみによって **6** を得た。**6** を加水分解反応に付し、得られた **1** をトルエン晶析することにより、高純度の **1** を取得した。これにより、探索合成段階におけるシリカゲルカラム精製の必要性を回避することができた。本製造法をパイロットスケールの製造に適用した結果、鍵中間体 **1**（20 kg）を製造することに成功した。

Scheme 3. Process synthetic route for key intermediate **1**



1P-18

11βHSD1阻害薬DSP-0011のプロセス研究(2)：

鍵中間体*E*-4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミドの効率的製造法の開発

大日本住友製薬（株）プロセス化学研究所[1]，化学研究所[2]

近藤知明[1]・瀬波賢人[1]・高本孝二[1]・○内山勝也[1]・宇野晋策[2]・堀内良浩[2]・須田仁志[2]

Process Development of the 11βHSD1 Inhibitor DSP-0011 (2): Efficient Synthesis of the Key Intermediate *E*-4-Aminoadamantane-1-carboxamide

Tomoaki Kondo[1], Kento Senami[1], Koji Takamoto[1], Katsuya Uchiyama[1]*,

Shinsaku Uno[2], Yoshihiro Horiuchi[2], Hitoshi Suda[2]

[1] Process Chemistry Research & Development Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

1-5-51 Ebie, Fukushima-ku, Osaka 553-0001, Japan

[2] Chemistry Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

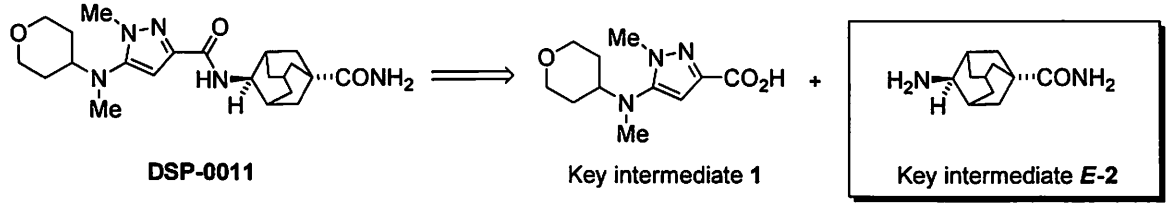
33-94 Enoki-cho, Suita, Osaka 564-0053, Japan

katsuya-uchiyama@ds-pharma.co.jp

E-4-Aminoadamantane-1-carboxamide (***E*-2**) is a key intermediate for the 11βHSD1 inhibitor DSP-0011. The medicinal synthetic route of ***E*-2** has three disadvantages, low *E*/*Z* selectivity in the reductive amination of **4**, column purification, and an extra deprotection step of phenylethyl group. As a result of investigation for large scale production, the *E*-selective reductive amination of **4** is achieved by heterogeneous hydrogenation in the presence of palladium catalyst and benzylamine in tetrahydrofuran solvent. Instead of column purification, crude ***E*-2** is purified by crystallization of hydrochloride salt followed by treatment with sodium methoxide. These improvements enable us to produce ***E*-2** with high quality in large scale production.

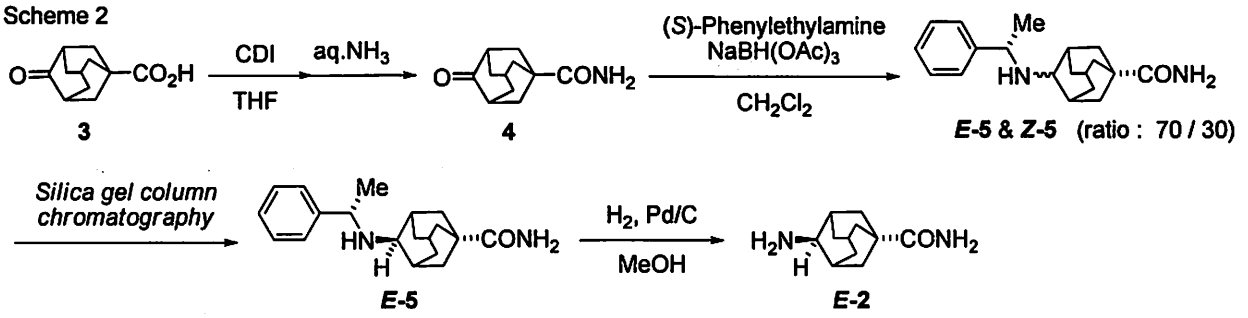
DSP-0011は11βHSD1阻害活性を有し、内臓脂肪型肥満症治療薬として期待される化合物であり、*E*-4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミド(*E*-2)は、5-アミノピラゾール-3-カルボン酸(1)と同様、DSP-0011製造における重要な鍵中間体である(Scheme 1)。本発表では、*E*-2の探索合成段階の合成法を改良し、効率的に品質の高い*E*-2が得られる製造法を開発したことについて報告する。

Scheme 1



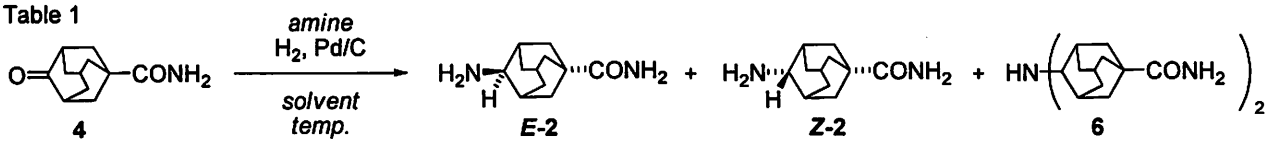
Scheme 2 に示す *E*-2 の探索合成段階における合成ルートには、製造のスケールアップに際し、光学活性フェニルエチルアミンを使用しても 4 の還元的アミノ化反応時の *E*/*Z* 選択性が 70/30 にとどまること、*E*-5 の単離にカラム精製を必要とすること、フェニルエチル基の脱保護工程が余分に加わること、の 3 つの問題があった。これらの問題を解決するため、ルート改良検討を実施した。

Scheme 2

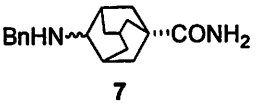


4 の還元的アミノ化反応は、アミン存在下 Pd 触媒を用いる不均一系接触水素化により行うことを考えた。アミンとしてアンモニアを用いた場合、探索合成段階の合成法より *E* 選択性は向上する一方、二量体 6 の副生が増加することがわかった (Table 1, Entry 1)。*Z*-2 と 6 の副生を抑えるため、アミンの種類・溶媒・温度などの反応条件を詳細に検討した結果、アミンとしてベンジルアミンを、溶媒として THF をそれぞれ用い、温度を 10℃ (4 の消失確認後に中間体 7 の脱ベンジル化促進のため 50℃へ昇温) とした場合、最も *E*-2 選択的に反応が進行することを見出した (Table 1, Entry 2)。

Table 1



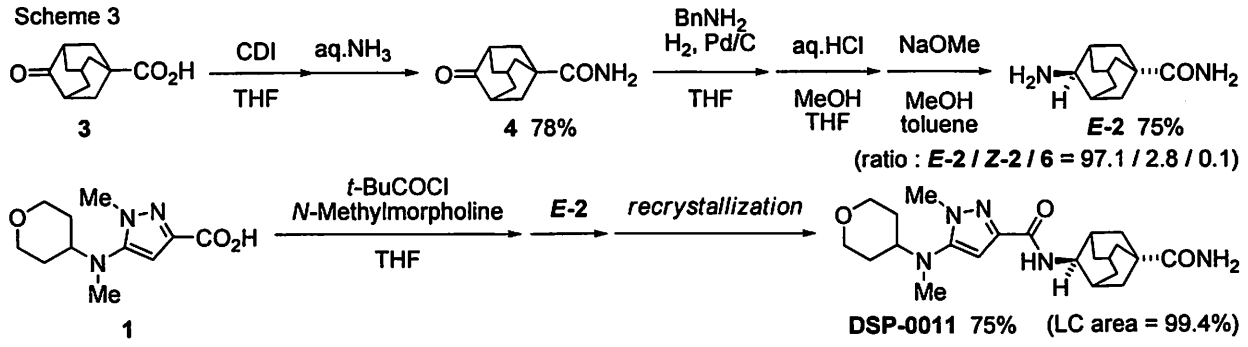
Entry	amine	solvent	temp. (℃)	ratio (%) *E*-2	*Z*-2	6
1	NH_3	MeOH	25	80	13	7
2	$BnNH_2$	THF	10 then 50	90	8	2



E-2 粗製物の精製は、塩酸塩形成を経る晶析及びナトリウムメトキシドを用いる塩フリー化により行い、カラム精製を実施すること無く *E*-2 の品質を十分に向上することができた。

以上述べた改良法をパイロットスケールの製造に適用した結果、良好な品質の鍵中間体 *E*-2 (13.5 kg) を製造することに成功した。さらに、鍵中間体 1 と *E*-2 の縮合反応及び再結晶を経て、臨床試験用原薬の規格に適合した DSP-0011 (18 kg) を製造することができた (Scheme 3)。

Scheme 3



1P-19

C,N-環状 *N'*-アシルアゾメチンイミンとイソシアニドの [5+1]付加環化反応とその応用

金沢大院・自然科学
○添田貴宏・田村　要・宇梶　裕

[5+1] Cycloaddition of *C,N*-Cyclic *N'*-Acyl Azomethine Imines with Isocyanides and its Application

Takahiro Soeta*, Kaname Tamura, Yutaka Ukaji
Division of Material Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma, Kanazawa, 920-1192, Japan.
soeta@se.kanazawa-u.ac.jp

A catalyst-free [5+1] cycloaddition reaction between isocyanides and *C,N*-cyclic *N'*-acyl azomethine imines as the "isocyanophile" leading to novel heterocycles has been developed. These reactions proceeded quickly and cleanly to afford the corresponding imin-1,3,4-oxadiazin-6-one derivatives in high to excellent yields. A wide range of *C,N*-cyclic *N'*-acyl azomethine imines and isocyanides were applicable to this reaction.

イソシアニドは、一酸化炭素と等価なカルベンであり、炭素原子上に求核性と親電子性の両方の性質を有する。特に、カルボン酸、イソシアニド、およびアルデヒドまたはイミンを用いる反応は、重要な多成分反応であり、アミド誘導体を効率的に得ることができる(**Figure 1**)。

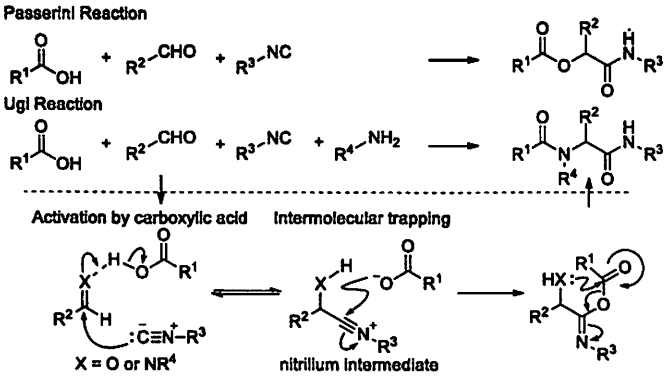
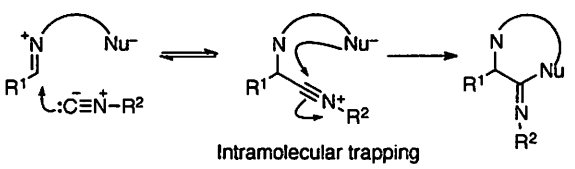


Figure 1. Isocyanide-based Multicomponent Reactions

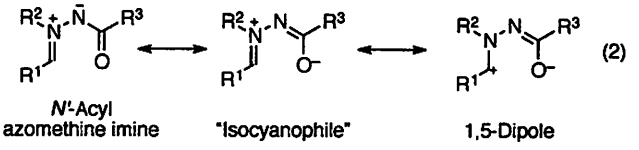
これらの反応ではカルボン酸が重要な役割を果たしている。すなわち、カルボン酸によって活性化されたアルデヒドまたはイミンに対してイソシアニドが求核付加し、ニトリリウム中間体を生じる。このニトリリウム中間体は可逆的に生じるが、カルボン酸由来のカルボキシレートアニオンの求電子的なトラップによって、反応が生成系へと移行する。すなわち本反応を進行させるためにはカルボン酸は必要不可欠であり、これによって生成物の構造多様性が制限されているといえる。

本研究では、カルボン酸を必要としない革新的付加－捕捉手法の開拓というコンセプトに基づき、新規 Ugi 型反応の開発を行った。すなわち、同一分子内に求電子部位($C=N^+$)と求核部位(Nu^-)



(1)

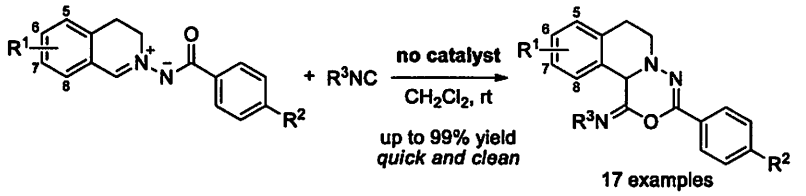
を有する化合物を用いれば、ニトリリウム中間体の分子内捕捉が可能であり、対応する含窒素複素環が得られると考えた(eq 1)。



(2)

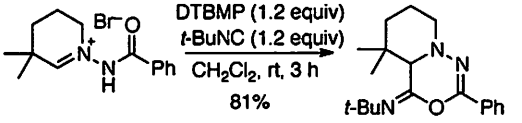
イミン等価体であるアゾメチンイミンは 1,3-双極子付加環化反応に用いられるだけでなく、炭素− 炭素結合形成反応のための受容体となることが知られているが、*C,N*− 環状 *N'*− アシルアゾメチンイミンはその共役構造から 1,5− 双極子として機能し、イソシアニドと[5+1]付加環化反応が進行すると期待した(eq 2)。

そこでまず、*C,N*− 環状 *N'*− アシルアゾメチンイミン (R^1, R^2 = H)とイソシアニド (R^3 = *t*–Bu)の付加反応を CH_2Cl_2 中、室温で行ったところ、反応は 10 分で完結し、対応する 1,3,4–オキサジアジン–6–オン誘導体を 96%で得た。本反応は Lewis 酸などの触媒を全く必要とせず、また–20 ℃においても充分な反応性を示すことがわかった。さらに、種々のイソシアニドおよび *C,N*–環状 *N'*–アシルアゾメチンイミンを用いて反応の基質一般性を検討したところ、脂肪族、芳香族のイソシアニドや、様々な置換基を有する *C,N*–環状 *N'*–アシルアゾメチンイミンのいずれの組み合わせであっても、反応は速やかに進行し、最高 99%の収率で生成物を得ることができた(**Scheme 1**)。



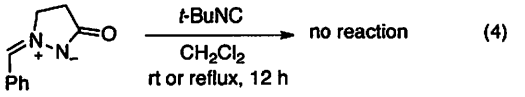
Scheme 1. [5+1] Cycloaddition of *C,N*-Cyclic *N'*-Acyl Azomethine Imines with Isocyanides

本反応は、芳香環に縮環していない基質を用いてもイソシアニドとの反応は速やかに完結し、81%で対応する生成物が得られた(eq 3)。



(3)

また、*N,N'*–環状アゾメチンイミンを基質として用いた際には、加熱還流下であってもイソシアニドの付加反応は進行しなかった。このことから、本反応を進行させるためには、アミドカルボニル基の方向が重要であることが分かった(eq 4)。



(4)

以上、本研究ではイソシアニドと *C,N*− 環状 *N'*− アシルアゾメチンイミンの[5+1]付加環化反応の開発を行い、新規含窒素複素環を高効率的に得ることができた。本反応は触媒を必要とせず、迅速かつクリーンに反応が進行し、広い基質多様性を示す事がわかった。

Reference) Soeta, T.; Tamura, K,; Ukaji, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1226–1229.

1P-20

キラルリン酸触媒を用いたベンゾチアゾリンを水素供与体とする鎖状ケトン誘導体の不斉還元的アミノ化反応

学習院大学理学部
○齊藤巧泰・秋山隆彦

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Reductive Amination of Aliphatic Ketones using Benzothiazoline as Hydrogen Donor

Kodai Saito*, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Gakushuin University
1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

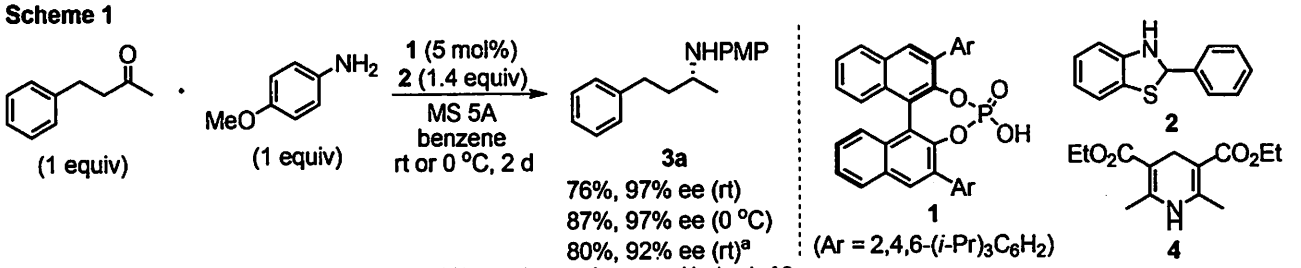
We have recently reported that benzothiazoline functioned as a novel reducing agent in the chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketimines, giving rise to the corresponding amine derivatives with excellent enantioselectivities. As a result of our continuing efforts towards the development of chiral Brønsted acid catalyzed reactions, the chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective reductive amination of aliphatic ketones with aromatic amines was successfully achieved by the use of benzothiazoline as the hydrogen donor. Corresponding chiral aliphatic amines were obtained in good yields with excellent enantioselectivities under mild reaction conditions.

近年、キラルな化合物の需要は創薬や生化学などの分野において急速に増大している。特にキラルなアミン誘導体はこれらの研究分野において非常に重要な化合物群として認識されているため、立体中心を有する炭素-窒素結合の新たな構築法の開発は極めて重要な課題である。キラルなアミンの合成法の中で最も直裁的な手法の一つにケトイミン誘導体の不斉水素化があり、遷移金属触媒を用いる方法を始めとして、特に近年では有機分子触媒を用いる手法が活発に研究されている。しかしながら、芳香族ケトイミン誘導体の不斉水素化については多くの報告がある一方で、脂肪族ケトイミン誘導体は不安定であるがゆえに報告は少ない。その点において、還元的アミノ化反応はケトンとアミンを混合し、中間体を単離することなく還元するため、キラルな脂肪族アミン誘導体を合成する上で有効且つ簡便な手段であるが、不斉反応の例は非常に少ない[1]。

また、有機分子触媒を利用する不斉水素化では Hantzsch エステルを水素供与体として利用するものがそのほとんどであったのに対し、近年我々はベンゾチアゾリン誘導体が新たな水素供与体として機能し、キラルなリン酸触媒存在下で芳香族ケトイミン誘導体から対応するアミン誘導体を高エナンチオ選択的に与えることを報告している[2]。これらの背景から、今回我々はキラルなリン酸

触媒を用いたベンゾチアゾリン誘導体を水素供与体とする脂肪族ケトン誘導体の不斉還元的アミノ化反応を開発したので報告する[3]。

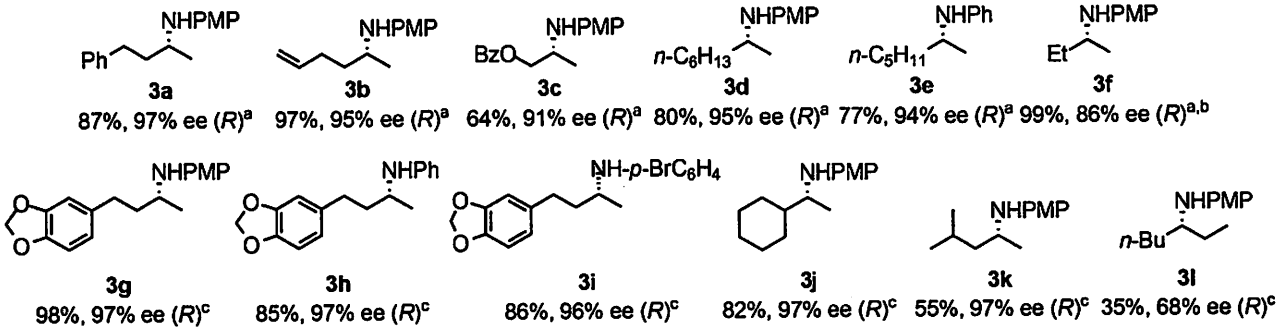
Scheme 1



a) Hantzsch ester 4 was used instead of 2.

初期検討として、等モル量のベンジルアセトンと 4-メトキシアニリンを触媒量のリン酸 1、過剰量の 2-フェニルベンゾチアゾリン 2、MS 5A 存在下ベンゼン中にて室温で反応を行ったところ、生成物 3a が 76%、97% ee と良好な収率且つ高エナンチオ選択的に得られた(Scheme 1)。より詳細な検討を行ったところ、反応温度を 20 ℃ とした際に 87%まで収率が向上した。また Hantzsch エステルを用いて同様の反応を行った場合、収率は向上するもののエナンチオ選択性は低下することがわかった。

Scheme 2



a) Reaction was carried out at 0 °C. b) Ketone (1.5 equiv) was used. b) Reaction was carried out ar rt.

上記の反応条件に基づき、本反応の基質一般性を検討した(Scheme 2)。様々な置換基を有するメチルケトン誘導体を用いた場合にも、反応は問題なく進行し、対応する生成物を良好な収率、且つ非常に高いエナンチオ選択性で与えた。一方でエチルケトン誘導体である 3-ヘプタノンを基質として反応を行った場合、生成物 31 は 35%、68% ee とメチルケトン誘導体に比べ、収率及びエナンチオ選択性において低下が見られた。

以上の結果より、水素供与体であるベンゾチアゾリン誘導体が鎖状ケトン誘導体の不斉還元的アミノ化反応に有効であることが明らかとなった。本手法はこれまでの有機分子触媒を用いた不斉還元的アミノ化の反応条件に比べ、非常に温和な反応条件下で進行する点からも、キラルな脂肪族アミン誘導体合成への有用な反応系であると言える。

【参考文献】

1) R. I. Stoere, D. E. Carrere, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 84. 2) C. Zhu, T. Akiyama, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4180. 3) K. Saito, T. Akiyama, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4573.

1P-21

新規な架橋型ビフェニル系不斉相間移動触媒の開発

京都大学大学院理学研究科[1]・日本曹達（株）[2]
○久保田靖[2]・白川誠司[1]・井上勉[2]・丸岡啓二[1]

New chiral phase-transfer catalysts possessing a 6,6'-bridged ring on biphenyl unit

Yasushi Kubota*[2], Seiji Shirakawa[1], Tsutomu Inoue[2], Keiji Maruoka[1]
[1] Laboratory of Synthetic Organic Chemistry and Special Laboratory of Organocatalytic Chemistry, Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan
[2] Nippon Soda Co., Ltd, 345, Takada, Odawara, Kanagawa, 250-0280, Japan
y.kubota@nippon-soda.co.jp

A new chiral phase-transfer catalyst possessing a 6,6'-bridged ring on biphenyl unit has been developed. This catalyst shows very high activity for the asymmetric alkylation of an alanine derivative to give a,a-dialkyl-a-amino acid derivatives. A remarkable feature of the catalyst system is that the reaction proceeds under mild reaction condition (KOH as a base, room temperature) with extremely low catalyst loading (0.02 mol%) and high enantioselectivities (97% ee).

四級アンモニウム塩に代表される相間移動触媒は金属を含まない有機分子触媒であり、これを用いる相間移動反応は環境負荷が小さく、温和な反応条件で行え、反応操作が簡便である等の利点を兼ね備えた非常に有用な有機合成プロセスである。近年、これを不斉反応に展開した、すなわち不斉相間移動触媒の反応例が多数報告されている。[1]

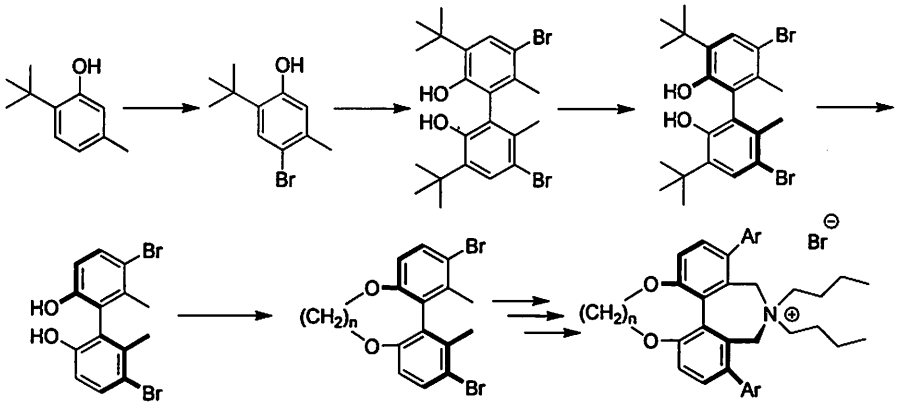
ところで、光学活性α,α-ジアルキルアミノ酸は近年のペプチド医薬向けに需要が拡大し注目されている。しかしながら、この光学活性α,α-ジアルキルアミノ酸は天然にはほとんど存在しないため人工的に合成しなければならない。このためには、α位の不斉四級炭素を構築する必要があるが、α-アルキルアミノ酸のように不斉水素化や分割・ラセミ化を経由するアプローチの適用は困難である。

前記の不斉相間移動触媒によってアラニンシッフ塩基を不斉アルキル化して対応するα,α-ジアルキルアミノ酸類が高選択的に合成出来ることが知られている。[2] しかし、従来法には触媒効率・反応条件等を含めた総合的見地からはまだ課題があり、光学活性α,α-ジアルキルアミノ酸の実用的製造プロセスが確立されているとは言い難い。

今回、我々はビフェニルを基本骨格とする不斉相間移動触媒の新規合成法を開発し、ビフェニルの6,6'位水酸基を適切な長さのメチレン鎖で繋いだ架橋型不斉相間移動触媒を創製した。この触媒(0.02 mol%)を用い水酸化カリウムを塩基としてα,α-ジアルキルアミノ酸を合成したところ、97% eeを与えた。

1）触媒合成

市販の 6-*tert*-butyl-*m*-cresol を出発原料として、水酸基のパラ位を臭素化し、酸化的カップリングを施し、ビスフェノールに導いた。このビスフェノールを 1,2-diphenylethylenediamine を分割剤として光学分割し、キラルビスフェノールを得た。



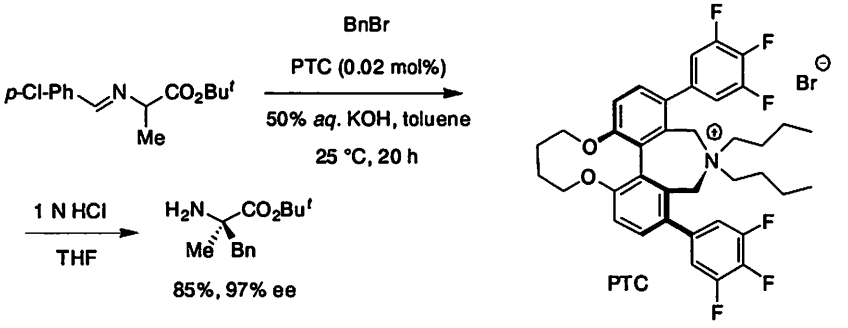
キラルビスフェノールを種々の長さのアルキル鎖で閉環後、常法に従い触媒に導いた。[3)]

2）光学活性ジアルキルアミノ酸類の合成

1で合成した各種触媒をグリシンシッフ塩基の不斉ベンジル化で評価したところ、架橋炭素数 4 の触媒（Dioxeazepine 触媒）が最も高い不斉誘起能を有していることが判った。

次に、Dioxeazepine 触媒によるアラニンシッフ塩基への不斉アルキル化反応を検討した。その結果、この触媒が極めて高い活性を有していることが明らかとなった。即ち、活性ハロゲン化合物による不斉アルキル化においては、0.02 mol%、97% ee、ヨードアルカンの場合でも、0.1 mol%、92% ee であった。

なお、本触媒反応系の塩基は、従来法が一般的に用いる、高価な水酸化セシウムを必要とせず水酸化カリウムで反応が進行した。



以上より、我々は Dioxeazepine 触媒がアラニンシッフ塩基への不斉アルキル化反応を、低触媒量・安価な塩基・温和な反応条件下に、高選択的に進行させることを見出した。本触媒反応系は光学活性 α, α - ジアルキルアミノ酸実用的合成法の有力な選択肢となりうる。

参考文献

1) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.

2) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549

3) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Arimura, Y.; Wang, X.; Maruoka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1702.

1P-22

ヘテロアレーンスルホニル基を有する新規不斉有機触媒を用いた AG-041R の不斉合成研究

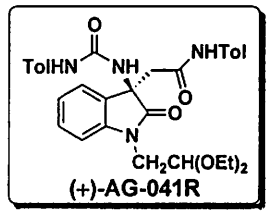
名工大院工
○佐野正英・原範之・中村修一・柴田哲男

Enantioselective synthesis of AG-041R using novel *N*-heteroarenesulfonyl organocatalyst

Masahide Sano*, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology,
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
e-mail: snakamur@nitech.ac.jp

Recently, we clarified that insertion of heteroarenesulfonyl groups to organocatalysts increased their catalytic activity and the enantioselectivity of the products. The organocatalytic enantioselective decarboxylative addition of malonic acids half thioesters to ketimines derived from isatins using novel *N*-heteroarenesulfonyl cinchona alkaloidamide catalysts afforded products with high enantioselectivity. And the obtained products could be converted to optically active (+)-AG-041R, which is a gastrin/cholecyctokinin-B receptor antagonist and effective reagent for the repair of particular cartilage defects. X-ray crystallographical analysis elucidated that the hydrogen bonding between the sulfonimide proton and the 8-quinolyl nitrogen atom plays an important role in exerting the enantioselectivity of the reaction.

(+)-AG041R は gastrin/cholecyctokinin-B レセプターアンタゴニストとして働き、逆流性食道炎や胃潰瘍治療薬として期待される四置換不斉炭素を有する高生理活性物質である。一方、我々はヘテロアレーンスルホニル基を用いる不斉合成手法の開発を行っており、分子内水素結合によって高度な不斉反応場を構築し、反応性・立体選択性が制御できることを見出してきた **(Figure 1)**[1]。また、有機合成化学の分野において、マイルドな条件下でのエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成反応は非常に重要であり、以前に我々は、エステルエノラート等価体として働くマロン酸ハーフチオエステルのイサチンに対する不斉アルドール反応の開発を行い、有用な天然物の不斉全合成にも成功している[2]。今回我々は新規に開発した有機触媒を用い、イサチン由来のケチミンに対する脱炭酸型マンニッヒ反応を行うことにより、四置換不斉炭素を有するアミノオキシインドール骨格を構築し、(+)-AG041R の重要な鍵骨格になると考え、以下詳細に検討を行った**(Table 1)**。



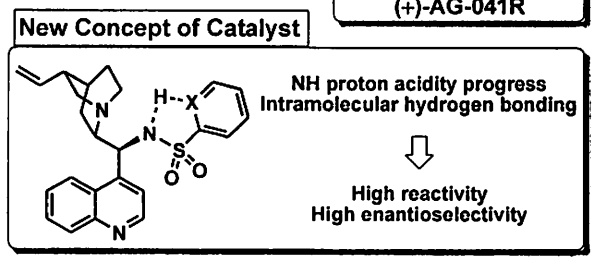


Figure 1

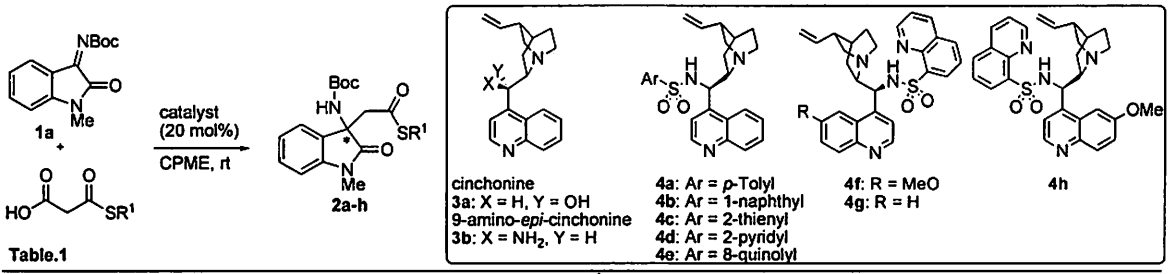


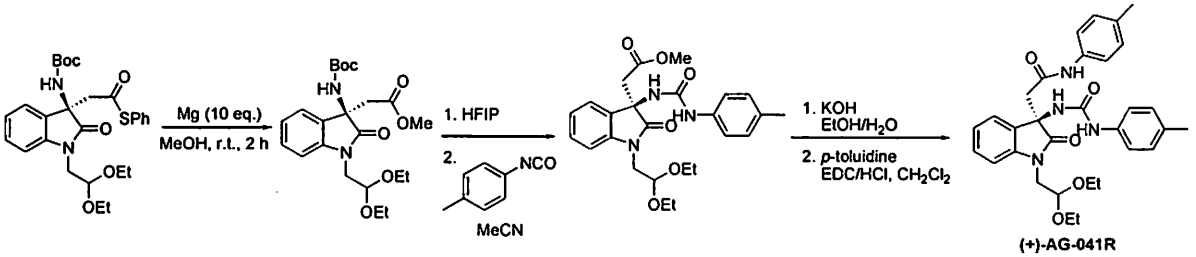
Table.1

run	catalyst	R^1	2	Yield (%)	Ee[a,b] (%)	run	catalyst	R^1	2	Yield (%)	Ee[a,b] (%)
1	3a	Ph	2a	92	44 (*S*)	10	4h	Ph	2a	75	75 (*S*)
2	3b	Ph	2a	13	16 (*S*)	11	4g	*p*-MeC_6H_4	2b	78	79 (*S*)
3	4a	Ph	2a	73	25 (*R*)	12	4g	*p*-$MeOC_6H_4$	2c	68	78 (*S*)
4	4b	Ph	2a	69	54 (*R*)	13	4g	*p*-ClC_6H_4	2d	70	82 (*S*)
5	4c	Ph	2a	70	30 (*R*)	14	4g	2-Naphthyl	2e	72	81 (*S*)
6	4d	Ph	2a	52	33 (*R*)	15[c]	4g	$PhCH_2$	2f	90	77 (*S*)
7	4e	Ph	2a	69	75 (*R*)	16[c]	4g	*t*-Bu	2g	75	70 (*S*)
8	4f	Ph	2a	65	80 (*S*)	17[c]	4g	Cyclohexyl	2h	79	73 (*S*)
9	4g	Ph	2a	69	83 (*S*)	18[d]	4g	Ph	2a	91	83 (*S*)

[a] Ee was determined by HPLC analysis. [b] The absolute configuration of 2 is provided in parentheses. [c] 48 h. [d] MAHT (2.2 equiv.) is used.

反応条件として *N*-Boc 保護したイサチン由来のケチミンに対しマロン酸ハーフチオエステルを加え、CPME 溶媒中で種々の触媒検討行ったところ、8-キノリルスルホニル基を有するシンコナアルカロイド触媒を用いた時に、高エナンチオ選択的に目的化合物を得た。また、その他のマロン酸ハーフチオエステルやケチミン類に対しても高立体選択的に反応が進行した。

得られた化合物は (+)-AG041R へと光学純度を保持したまま効率よく変換することが可能である **(Scheme 1)**。



Scheme 1

$[\alpha]_D^{25}$ +28.3 (*c* 0.37, $CHCl_3$)
lit. $[\alpha]_D^{25}$ +27.9 (*c* 3.05, $CHCl_3$)

反応機構の考察として、触媒の X 線結晶構造解析及び分子軌道計算を行い、スルホンイミドのプロトンと 8-キノリル基の窒素原子が水素結合を形成し、不斉場の構築と反応の活性化に重要な役割を果たすことが明らかとなった**(Figure 2)**。これらの反応は、<u>初のケチミン類への脱炭酸型マンニッヒ反応であるとともに、高生理活性物質 (+)-AG041R の初の有機触媒的な不斉合成法である[3]</u>。

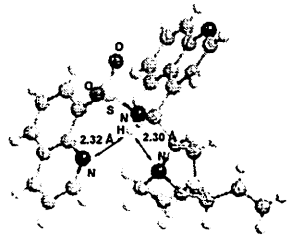


Figure 2. X-ray crystallography of Catalyst

References :

1) N. Hara, R. Tamura, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Org. Let.* **2011**,*13*, 1662–1665; N. Hara, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.***2010**, *352*,1621-1624; N. Hara, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6790-6793; S. Nakamura, N. Hara, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8079-8081.

2) N. Hara, S. Nakamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2976–2980.

3) N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Chem. Eur. J.* **2012**, ***Accepted.***

1P-23

近赤外／赤外一体型分光分析計を用いたアルコール低温発酵過程の連続モニタリング

○渡正博[1),2)]、源川拓磨[2),3)]、西井崇[2)]、石川大太郎[2)]、尾崎幸洋[2)]

1) 横河電機（株）IA-MK 本部事業企画部業種 MK 室

2) 関西学院大学理工学部化学科

3) 筑波大学大学院生命環境科学研究科

Continuous Monitoring of Alcohol Fermentation at Low Temperature by using NIR/IR Dual Wavelength System

Masahiro Watari*[1),2)], Takuma Genkawa[2),3)], Takashi Nishii[2)], Daitaro Ishikawa[2)], Yukihiro Ozaki[2)]

1)Yokogawa Electric Corp. 2-9-32 Nakacho, Musashino, Tokyo, Japan

2)Kwansei Gakuin University. 2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo, Japan

3)University of Tsukuba. 1-1-1 Ten'nodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan

QbD (Quality by Design) and PAT (Process Analytical Technology) are key terms for the next generation drug manufacturing. Particularly process understanding is a significant point for the realization of QbD and PAT. We have developed an on-line near-infrared/mid-infrared dual-wavelength system (NIR/IR-DWS) as a tool of process understanding to bridge the gaps among lab, pilot, and commercial process. In this presentation, we introduce the basic construction of NIR/IR-DWS. And the alcohol fermentation at low temperature is applied to NIR/IR-DWS for the evaluation as a PAT tool. The result of the fermentation indicates that NIR/IR-DWS has some possibilities as a PAT tool for bio-pharmaceutical process.

【はじめに】

近赤外分光法と赤外分光法は基本的には同じ原理でありながら、波長域の違い（近赤外領域：1～2.5μm、赤外領域：2.5～25μm）、吸収強度の違いからくる試料の厚さの違い等からそれぞれ独自に発達してきた。近赤外域では石英光ファイバーを100m以上延ばしてRemote測定が可能で防爆域等での使用も出来るためプロセス分析等に多用され、PAT の導入を実現する実用的な分光法として注目されている。一方赤外分光法は、豊富なデータベースとスペクトルピークの帰属の容易さを生かし研究室等で利用され、学問的な解析に使用される機会が多い。医薬品の研究段階でも赤外分光法が頻繁に使用される。

原薬の製造でも研究段階から商業段階に近づけば近づくほど、実用的な分光法である近赤外分光法が使用可能となる機会が増えてくると予想される。しかし開発時に得られた赤外スペクトル情報が、スケールアップ後に使用される近赤外分光分析計に有効に活用されるとは言い難い。これらを背景として我々はプロセス理解と迅速なスケールアップ実現を目的とした原薬工程のプロセスモニターとして近赤外/赤外一体型分析計（NIR/IR-DWS）を開発してきた。

今回のプレゼンテーションでは、NIR/IR-DWSの基本構成及びBio-Pharmaへの応用を目標にしたアプリケーション例として低温状態でのアルコール発酵連続モニターを紹介する。

【近赤外/赤外一体型分析計の基本構成】

NIR/IR 分光分析計は、広波数範囲が測定可能な干渉計（FT-NIR/IR）と近赤外検出器（InAs（インジウム・ヒ素））、赤外検出器（MCT（水銀・カドミウム・テルル））、近赤外用の径が小さい(φ16mm)狭光路長（1mm）透過型挿入プローブ、赤外用中空ファイバ付 ATR（全反射）型プローブ、メカニカル光スイッチ等から構成される。

分析計全体の制御は、既成のPAT用分光器ソフトウエアSymbion™をベースに、近赤外及び赤外スペクトルの自動合成、実時間2次元相関分光分析、ModBusを使用した光スイッチの切り替え、検量線を用いたOn-line予測、波数シフト等を行うソフトウエアを開発し、NIR/IR-DWS用Analyzer Managementソフトウエアとした。

ModBusによる電磁弁切換えモジュール、光スイッチ切換え空気回路、パージ用窒素、InAs検出器用電源等を新たに開発設計したユーティリティBOXに収め、近赤外/赤外スペクトルの連続測定を可能にした。図１に試作したプロトタイプ器の構成を示す。

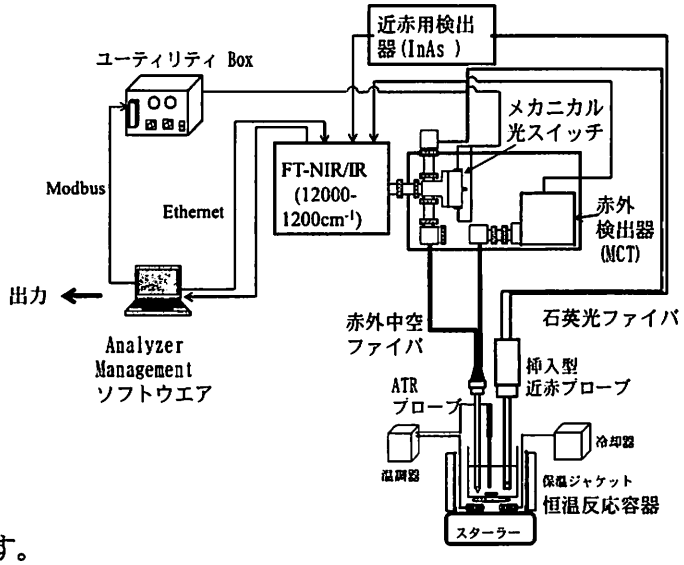


図 1. 試作近赤外/赤外一体分析計の構成

【アルコール低温発酵の連続モニター】

試作 NIR/IR-DWS の総合評価用に開発した小型の恒温反応槽（3℃～70℃可変）を用いてアルコール発酵の連続モニターを行った。恒温反応槽は、高価な薬品サンプルを少量（最小：30cc）で測定することが可能で最大 500cc まで反応容器を変えることが出来る。

乾燥酵母（日清フーズ：スーパーカメリアドライイースト）、を用い固定化酵母を作成し、ブドウ糖（大丸本舗：夢のくちどけ）溶液を使用し低温でのアルコール発酵を行った。

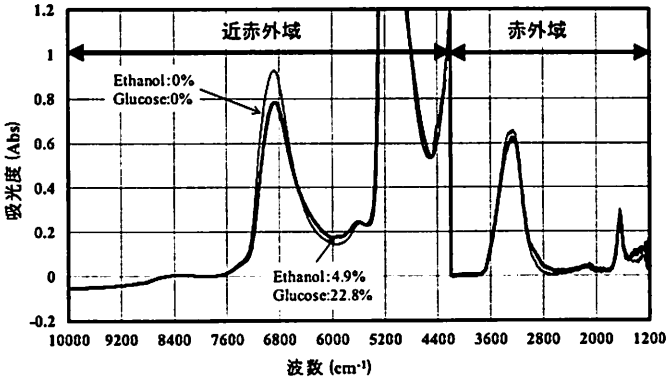


図 2. グルコース/エタノール混合水溶液の近赤外/赤外合成スペクトル

尚実験に先立ち酒類試験製造免許を取得している。アルコール濃度は測定スペクトルより予測し、発酵終了後国税庁所定分析法の浮ひょう法により測定したアルコール濃度と付き合わせを行った。図 2 に検量線作成用に測定したグルコース/エタノール混合水溶液の近赤外/赤外合成スペクトル（測定温度 15℃）を示す。6600cm^{-1}, 3300cm^{-1} 付近に主に Glucose の濃度に依存する OH 基による変化、4400cm^{-1}, 2900cm^{-1} 付近にエタノールの濃度変化に起因する CH 基の吸光度変化が見える。

【謝辞】

本研究は（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO) 事業の補助を得て行われた。

1P-24

SO_3H シリカを用いた脱保護反応

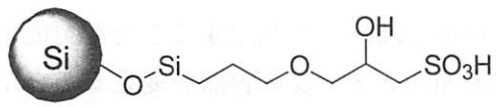
[a] 北里大学薬学部, [b] 富士シリシア化学（株）
○藤井秀明[a]・山田貴明[a]・嶋田修之[a]・大多和正樹[a]・桑田美稀[a]
信原一敬[b]・長光亨[a]・牧野一石[a]・長瀬博[a]

Application of SO_3H Silica to Deprotection Reactions

Hideaki Fujii[a],*, Takaaki Yamada[a], Naoyuki Shimada[a], Masaki Ohtawa[a], Miki Kuwada[a],
Kazunori Nobuhara[b], Tohru Nagamitsu[a], Kazuishi Makino[a], Hiroshi Nagase[a]
[a] School of Pharmacy, Kitasato University, 5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo, 108-8641, Japan
[b] FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD., 1846,2-Chome, Kozoji-Cho, Kasugai-Shi, Aichi, 487-0013, Japan
fujiih@pharm.kitasato-u.ac.jp

We have reported that a silica gel whose surface was modified by alkylsulfonic acid groups (SO_3H silica) was applicable to deprotection of alkyl or aryl silyl ethers. The procedure could access to desilylation reactions without purification. The solid state ^{29}Si NMR analysis of SO_3H silica, which was used in the deprotection reaction, suggested that the residues of silyl group would be captured by the silanol groups on the SO_3H silica. This procedure could be applicable to the deprotection reaction of various silyl ethers including silylated glicosides and nucleosides.

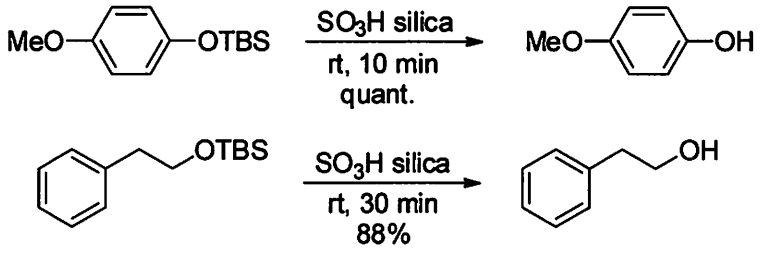
固相担持試薬は、反応における廃棄物の減少や環境に優しいプロセスに有効であると期待され、近年、広く用いられるようになってきた[1,2]。実際、固相担持試薬は、反応混合物から濾過により容易に除去ができ、更に再使用が可能である。我々は、既に酸性物質の精製および塩基性不純物の除去を目的に開発されたSO_3Hシリカ[3](図１）がシリルエーテルの脱シリル化反応に利用できることを見出している（スキーム１）。SO_3H シリカを用いた脱シリル化反応の特徴は、１）粗生成物中にシリル基由来の副生成物が認められず、精製不要のプロセスになることと、２）SO_3H シリカが再使用可能であることである。１）の特徴は、SO_3H シリカを再使用（10 回目）した場合においても認められた[4]。



形状:　球状
粒子径:　100 μm
細孔径:　7 nm
官能基量:　約0.5 mmol/g

図１．SO_3Hシリカ

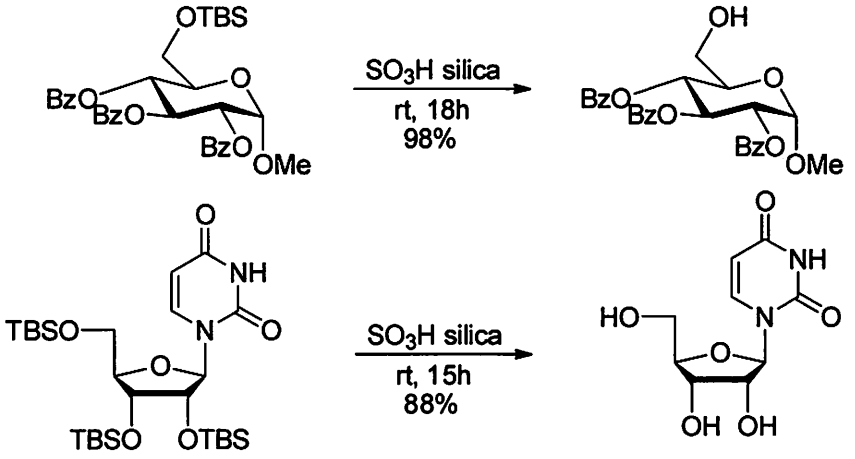
10 回脱シリル化反応に用いた SO_3H シリカと使用前の SO_3H シリカについて固相 ^{29}Si NMR を測定したところ、使用後の SO_3H シリカにおいて 18 ppm 付近に新たなシグナルが観察された。このシグナルは $\boldsymbol{Si}C_3$(O-Si)、すなわちシラノール基に結合したトリアルキルシリル基由来であると帰属された。この結果から、脱シリル化反応により生じたシリル基由来の副生成物は、シリカゲル表面



スキーム 1. アリールまたはアルキルシリルエーテルの SO_3H シリカを用いた脱シリル化反応の例

のシラノール基により補足されたことが強く示唆された。

SO_3H シリカを用いた脱シリル化反応は、水酸基をシリル基で保護したグリコシドやヌクレオシドを基質とした場合にも適用可能であった（スキーム２）。これらを基質にした場合においても、粗生成物中にシリル基由来の副生成物は認められなかった。



スキーム 2. TBS 基で保護したグリコシドやヌクレオシドの SO_3H シリカを用いた脱シリル化反応の例

SO_3H シリカを用いた本脱保護反応の、シリル基以外の保護基（アセタール、Boc 基等）への応用についても報告する。

References and notes

1) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 3815-4195.

2) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 199-250.

3) DPR シリカとして、富士シリシア（株）より市販されている.

4) Fujii, H.; Nobuhara, K.; Kawai, M.; Honda, H.; Hayashida, K.; Wada, N.; Nagase, H. The 2nd International Symposium on Process Chemistry, 1P-20, Kyoto, 2011.

1P-25

金属ナノ粒子を含有した無機/有機ナノハイブリッド型触媒

[1]ニッポン高度紙工業（株），[2]ICCOM-CNR
○豊永真由[1]・佐鹿雅敏[1]・澤春夫[1]
Pierluigi Barbaro[2]・Francesca Liguori[2]・Claudio Bianchini[2]

Inorganic/Organic Nano-Hybrid Catalysts Containing Metal Nano-Particles

Mayu Toyonaga[1]*, Masatoshi Sashika[1], Haruo Sawa[1],
Pierluigi Barbaro[2], Francesca Liguori[2], Claudio Bianchini[2]
[1]Nippon Kodoshi Corporation, 648 Hirooka-kami, Haruno-Cho, Kochi-City, Kochi, 781-0395, Japan
[2]ICCOM-CNR, Area di Ricerca di Firenze via Madonna del Piano, 10-50019, Sesto Fiorentino (Firenze), Italy
toyonaga@kodoshi.co.jp

The new heterogeneous catalysts based on the original inorganic / organic nano-hybrid materials are developed. The nano-hybrid materials consist of the nano-scaled hybrid compounds of inorganic oxides and organic polymers, containing a large amount of metal nano-particles. The catalysts show high chemical and thermal stability owing to the properties of inorganic oxides and have flexibility of organic polymers as well. Reactants can be absorbed into the catalysts due to swelling by solvent uptake, so the chemical reactions proceed not only on the surface but in the catalysts. For that reason, the catalysts exhibit high reaction activity, durability and recyclability.

ニッポン高度紙が開発した無機/有機ナノハイブリッド化合物は、有機ポリマーと無機酸化物がナノレベルで化合した新しい素材であり、さまざまな分野へ応用することができる（Fig. 1）。このナノハイブリッド膜中に平均粒子径が 1nm 程度の金属ナノ粒子を多量に含有させ、分散・固定化したまったく新しいタイプの不均一系触媒である無機/有機ナノハイブリッド型触媒を開発した（Fig. 2）。この触媒は従来の金属ナノ粒子固定化触媒と異なり、金属ナノ粒子はハイブリッド化合物の内部に固定化されているため、凝集、成長、離脱の問題は起こらず、触媒活性を長期的に維持することができる。すなわち触媒のリサイクル性に優れる。また、有機ポリマーの柔軟性を備えており、従来のセラミックやカーボンなどの基材と異なり破砕されることが少ない。

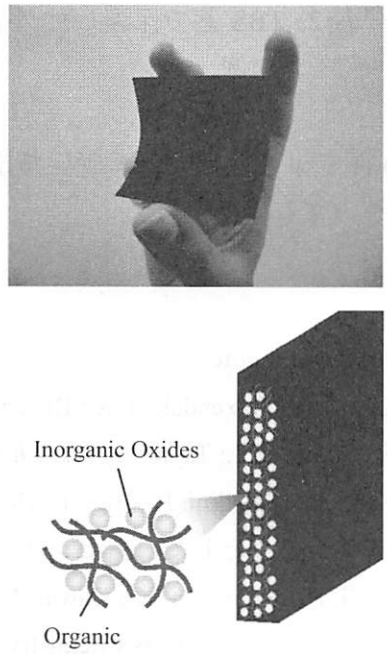


Fig. 1 Inorganic/organic nano-hybrid membrane

それでいて無機酸化物の性質を反映して極めて高い化学的安定性（耐有機溶媒性、ラジカル耐性、耐酸化還元性）と200℃以上でも使用できる高耐熱性を併せ持つため、さまざまな反応条件下で使用することができる。

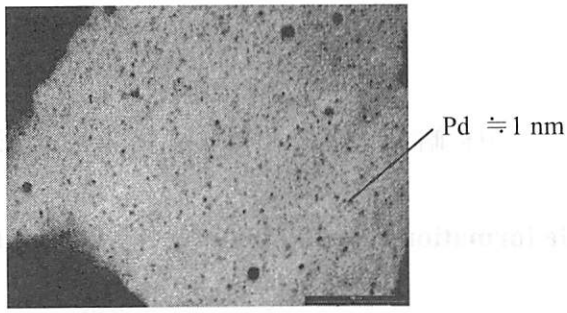
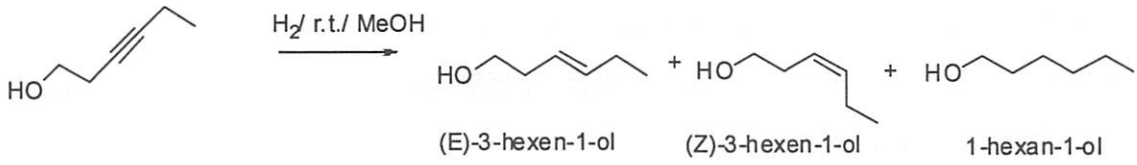


Fig.2　TEM image

このナノハイブリット型触媒は、有機溶媒を吸収して大きく膨潤し、反応物を触媒内部まで取り込むことが可能である。そのため、表面のみならず触媒内部でも反応を進行させることができ、金属溶出を防止しながら高い触媒活性と高い耐久性を示すことができる。

ナノハイブリッド型触媒は、水素化反応など金属ナノ粒子触媒が適用可能なさまざまな反応に使用できることが確認された。例えばTable 1 に3-hexen-1-olの水素化反応に適用した例を示す。十分な反応活性を示すとともに高選択性を示し、繰り返し使用に対しても高い活性、選択性を維持し、金属溶出は常に0.006ppm未満であった。このナノハイブリッド触媒は膜状だけでなく、例えばビーズ状にすることも可能である。

Table 1. Hydrogenation reaction of 3-hexen-1-ol with the catalysts



Cycle n.	Time (h)	Yield (%)	TOF (h^{-1})	Selectivity 3-hexen-1-ol (%)	E/Z (%)	Pd leaching (ppm)
1	2	49.50	434	65.2	72 (Z)	<0.006
2	2	55.30	485	73.3	75 (Z)	<0.006
3	2	62.39	547	78.7	76 (Z)	<0.006
4	2	78.90	692	83.4	77 (Z)	<0.006
5	15	99.30	116	81.9	74 (Z)	<0.006
6	2	58.18	510	90.25	84 (Z)	<0.006

Pd Content:0.3% w/w for ICP-analysis; P=5 bar, r.t., MeOH, Conc. Substrate=0.019M

1P-26

入手容易な金属触媒を用いるエステル・アミン間の触媒的アミド化反応

関学大理工
○林 皓太・三木 佑也・田中 章裕・田辺 陽

Catalytic amide formation reaction between 1 : 1 mixture of esters and amines

Kouta Hayashi*, Yuya Miki, Akihiro Tanaka, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen, Sanda-shi, Hyogo, 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

Amide formation is a well-recognized and frequently used reaction for the process chemistry. We have found that several Ti and Zr alkoxide catalysts, which is cost-effective, available, and easy to handle, efficiently promoted the amide formation between 1 : 1 mixture between esters and amines in good to excellent yield under mild reaction conditions. It should be noted that a significant synergy effect was observed for the co-existence of molecular sieves 4A in the case using $Ti(OMe)_4$.

アミド化はプロセス化学的に基本的かつ重要な汎用反応である．しかしながら，エステルおよびアミンを基質として用いる場合，金属触媒を用いる基質一般性の高い触媒的反応は現在まで報告例は少ない [1]．今回，$Ti(OMe)_4$ を用いるエステル及びアミン（1 : 1）間の触媒的アミド化反応を見出した．$Ti(OMe)_4$ は入手容易かつ空気中にて比較的安定であり取扱い容易な固体触媒である．ここで，モレキュラーシーブス類，中でも４Ａを添加すると有意なシナジー効果が認められることが特徴的である (Figure 1) (Table 1).

Figure 1

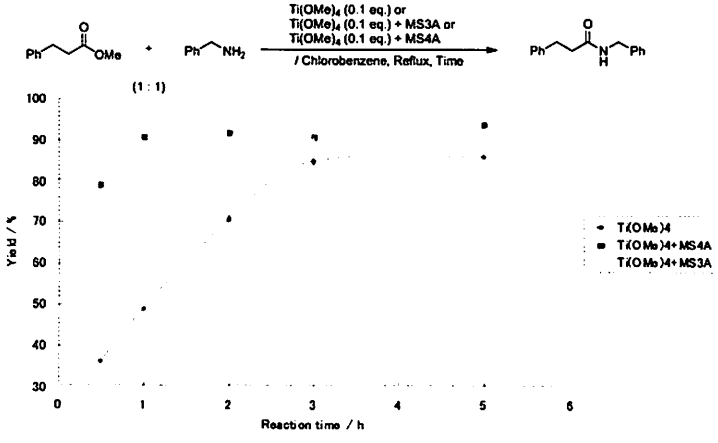
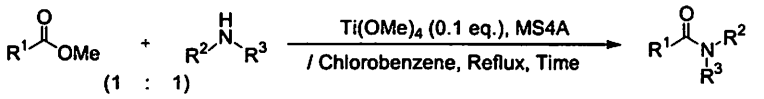
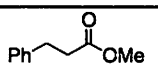
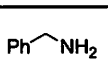
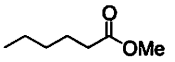
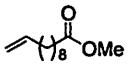
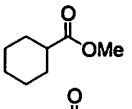
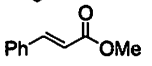
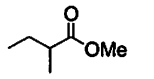
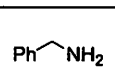
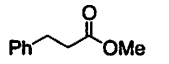
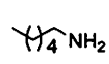
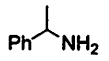
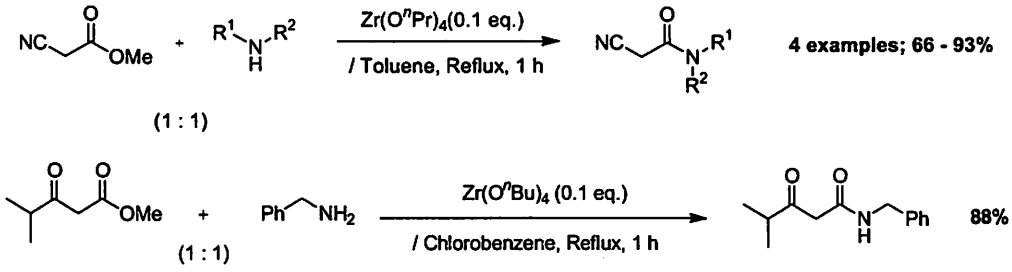


Table 1



Entry	Ester	Amine	Time / h	Yield / %
1			1	91
2				84
3			3	81
4			5	82
5				77
6			5	73
7			3	97
8			5	75
9				68

この知見を基に，シアノ酢酸エステル，β-ケトエステルを基質とする触媒的アミド化反応を現在検討中である (Scheme 2)．ここでは，$Zr(OR)_4$ 触媒が有効であった．



Scheme 2

1) (a) Tae, B. S.; Nung, M. Y. *Synlett* **1994**, 827. (b) Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767. (c) Price, K. E.; Larrivée-Aboussafy, C.; Lillie, B. M.; McLaughlin, R. W.; Mustakis, J.; Hettenbach, K. W.; Hawkins, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2003

1P-27

合成吸着剤によるペプチド分離

三菱化学（株）開発研究所　イオン交換樹脂開発室
○足立正
日本錬水（株）分離精製センター
大倉幸洋・西村公志

Separation of pharmaceutical compounds including peptides by use of synthetic adsorbents

Tadashi Adachi*
Separation Materials Laboratories, R&D Center, Mitsubishi Chemical Corporation.
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 806-0004, Japan
1104883@cc.m-kagaku.co.jp
Yukihiro Ookura, Kouji Nishimura
Purification Process Development Center, Nippon Rensui Co.
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 806-0004, Japan

Synthetic adsorbents are used for separation processes of peptides, but most of them are natural, fermented and cultivated ones. But, taking into consideration the separation capability of synthetic adsorbents, applicability of synthetic adsorbents to separation processes could be expanded to semi-synthetic and synthetic peptides. In this research, examples of peptide separation on synthetic adsorbents will be presented.

合成吸着剤はこれまで醗酵・培養系からのペプチド分離精製プロセスに多用されてきたが、今後は合成ペプチドの分離精製プロセスにも適用範囲が広がるものと考えられる。合成吸着剤のペプチド分離精製プロセスへの適用性について、特に選択性の観点から検討を行ったので報告する。

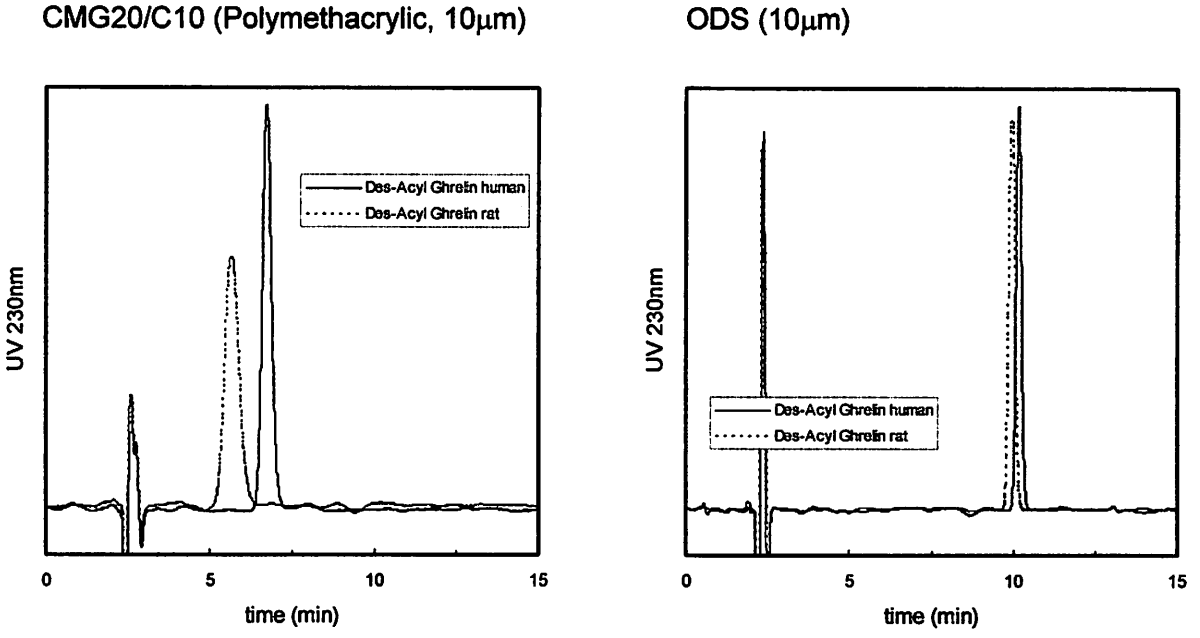
合成吸着剤は多孔性架橋ポリマーから成り溶媒不溶性かつ酸・アルカリへの化学的耐久性が高いこと、真球状であること、数μmから数百μmまでの広範囲な粒径ラインアップがあり、それぞれの粒径において分離プロセスに適切な粒度分布を有すること、多孔性においても広範囲なラインアップがあること等から、ペプチド分離精製プロセスのみならず、各種医薬品およびＡＰＩの分離精製プロセスに用いられている。

これまでに、同一の化学構造・細孔構造を有し、粒子径が異なる合成吸着剤においてスケールアップ性が保たれることが実験的[1)]、理論的[2)]に明らかとなっていることから、分離精製プロセス構築のスタートとして小粒径の合成吸着剤が充填されたカラムを用いてＨＰＬＣにより検討を行うことが有効である。

小粒径のポリスチレン系合成吸着剤およびポリメタクリル系合成吸着剤が充填されたＨＰＬＣカラムを用い、複数のペプチドをモデル物質として逆相クロマトグラフィー評価を行ったところ、比較対象としたＣ１８基導入シリカゲルとは異なる選択性を示す事例が見出された。

図１に食欲亢進ペプチドであるグレリンのデスアシル体のクロマトグラムを示す。粒子径１０μｍのポリメタクリル系合成吸着剤が充填されたＣＭＧ２０／Ｃ１０ではヒト由来とラット由来のデスアシルーグレリンの分離が可能であるが、同一分離条件にてＯＤＳでは選択性が不充分となっている。この選択性の差異については現在考察中であるが、ＯＤＳでは分離対象物全体の疎水性が保持に影響するのに対し、合成吸着剤の場合は合成吸着剤と分離対象化合物とのπ－π相互作用や水素結合形成が保持に影響することが要因として考えられる。

ポリメタクリル系合成吸着剤の通常の低分子化合物に対する平衡吸着量はポリスチレン系合成吸着剤より低いものの、ペプチドに対しては同等の平衡吸着量を示す[3]ことから、ポリスチレン系合成吸着剤のみならずポリメタクリル系合成吸着剤においても実用的なペプチド分離精製プロセスを構築することが期待できる。



Conditions: Column size, 150 x 4.6mmI.D.; Flow rate, 1.0ml/min;
Eluent A, 0.1% TFA; Eluent B, 0.1% TFA in AcCN; Gradient, 10-60%B over 25min;
Sample, Des-acyl Ghrelin 0.1mM; Injection, 10μl;
Temperature, 40deg-C; Detection, UV 230nm.

図１：デスアシルーグレリンの逆相クロマトグラム

1) T. Adachi, S. Ando, J. Watanabe, J. Chromatogr. A, 944 (2002) 41.
2) S. Yamamoto, M. Hakoda, T. Oda, M. Hosono, J. Chromatogr. A, 1162 (2007) 50.
3) T. Adachi, E. Isobe, J. Chromatogr. A, 1036 (2004) 33.

1P-28

第一級アルコール選択性を示す
高活性ニトロキシルラジカル型酸化触媒の開発

東北大院薬[1]，名大院創薬[2]
○土井龍輔[1]・澁谷正俊[2]・岩渕好治[1]

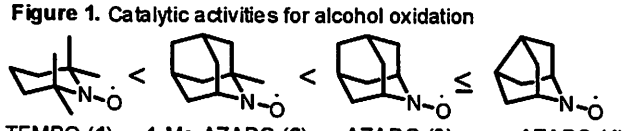
Development of a Highly Active Nitroxyl Radical Catalyst for Selective Oxidation of Primary Alcohols

Ryusuke Doi [1]*, Masatoshi Shibuya [2], Yoshiharu Iwabuchi [1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3, Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan
[2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
Furocho, Nagoya, 464-8601, Japan
y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

2-Azaadamantane *N*-oxyl derivatives (AZADOs) have been shown to exhibit superior catalytic activity to TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl) in alcohol oxidation. We designed 1,5-dimethyl-nor-AZADO (DMN-AZADO) possessing sterically bulky substituents near the catalytic center, and synthesized it. Selective oxidation of primary alcohols using DMN-AZADO proceeded with a less amount of catalyst loading than that employed for TEMPO, and provided desired products in high yields.

短工程化を実現する合成手法の開発は，複雑な構造を有する化合物の合成や合成化合物を用いた応用研究に供する量的供給のために重要である．通常，保護基によって区別される水酸基を触媒制御によって区別化が可能となれば，有用な手法となる．アルコール酸化反応は合成上有用なカルボニル化合物を与える手段であり，TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl, **1**) を触媒として用いる酸化がその一つの手法として知られている．当研究室ではこのTEMPO酸化での立体障害による反応性の低下を改善する目的で，アザアダマンタン型ニトロキシルラジカルである1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl (1-Me-AZADO, **2**) 及びAZADO (**3**) を開発した (**Figure 1**)[1]. さらに最近ではアザアダマンタン骨格よりもコンパクトな骨格を有するニトロキシルラジカルである nor-AZADO (**4**) がAZADOをわずかに上回るアルコール酸化触媒として見出された [2].

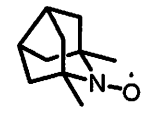
Figure 1. Catalytic activities for alcohol oxidation



一方，TEMPO 酸化は官能基共存性が高く，第一級アルコール選択的に酸化が進行する反応であ

るため，天然物合成において水酸基の区別化のための重要な手法として位置づけられている．そのため，TEMPO と同様の第一級アルコール選択的酸化反応をより効率的に進行させる反応が開発できれば．有用な手法となるはずである．そこで，我々はこれまで当研究室で行われてきた高活性ニトロキシルラジカル型酸化触媒の開発で得られた知見を応用して，高活性第一級アルコール選択的な酸化触媒の開発に着手した．

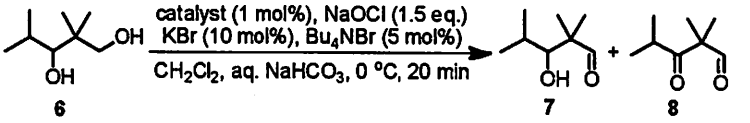
我々はこれまで当研究室で開発された触媒の中で，高活性で最もコンパクトな構造を有する nor-AZADO のニトロキシルラジカル α 位に 2 つのメチル基を配置した 1,5-dimethyl-9-azanoradamantane *N*-oxyl (DMN-AZADO, **5**) を第一級アルコール選択的酸化触媒として新たにデザインした．



DMN-AZADO (5)

グルタリルクロライドから 8 工程で調製した DMN-AZADO を触媒とし NaOCl を用い，1,3-ジオール **6** を基質として第一級アルコール選択的酸化反応について検討を行った (**Table 1**)．あわせて 1-Me-AZADO，TEMPO の触媒活性についても比較評価した．その結果，TEMPO では反応が途中で停止し，目的成績体 **7** の収率は中程度に留まった．1-Me-AZADO では第二級アルコールの酸化が競合し，ケトアルデヒド **8** が副生成物として得られた．一方，DMN-AZADO を用いると，第一級アルコール選択的に酸化が進行し，目的成績体 **7** が 94%と高収率で得られた．以上の結果から，NaOCl を共酸化剤として用いる条件下，DMN-AZADO の高活性な第一級アルコール選択性が示された．

Table 1. Comparison of catalytic efficiencies toward diols under Anelli's condition

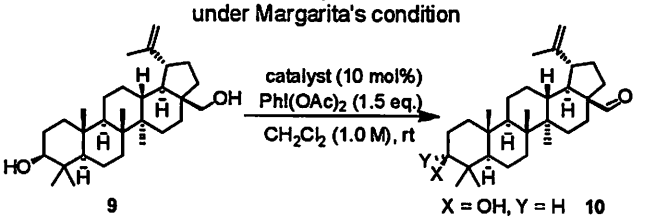


entry	catalyst	yield		
		7	**8**	SM
1	TEMPO	69%	-	17%
2	1-Me-AZADO	70%	24%	-
3	**DMN-AZADO**	**94%**	-	trace

続いて，官能基共存性に優れた共酸化剤 $PhI(OAc)_2$ を用い，Betulin をジオール基質として比較検討した (**Table 2**)．その結果，この場合も同様に DMN-AZADO を用いると，短時間，高収率，高選択的に第一級アルコールのみが酸化された目的物を与えた．

本シンポジウムでは，本手法の基質適用性とカルボン酸へのワンポット酸化，酸化的ラクトン化反応への応用について紹介する．

Table 2. Comparison of catalytic efficiencies toward Betulin under Margarita's condition



entry	catalyst	time	yield		
			10	**11**	SM
1	TEMPO	2 h	56%	-	26%
2	1-Me-AZADO	15 min	49%	51%	-
3	DMN-AZADO	45 min	97%	3%	-

References

1) Iwabuchi, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412. 2) Iwabuchi, Y. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570.

1P-29

LC-MSを用いた反応解析－プロセス理解を志向して－

エーザイ㈱　原薬研究部
○赤尾淳史，宮下祐輔，大江浩志，小坂由紀，新島淳，堀昌樹

Reaction Analyses / Monitorings by LC-MS; Toward Process Understandings

Atsushi Akao,* Yusuke Miyashita, Hiroshi Oe, Yuki Kosaka, Jun Niijima and Masaki Hori
API Research, Eisai Product Creation Systems
22-Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 314-0255, Japan
a-akao@hhc.eisai.co.jp

Eisai is a human health care (*hhc*) company which gives first thought to patients and their families, and to increasing the benefits health care provides. In recent years, a paradigm shift for the quality assurance of pharmaceutical drugs is ongoing. "Quality by Design" (QbD) is a systematic approach to development that strives to design robust and well understood manufacturing processes founded upon good science and risk-based decision making to ensure product quality. Process analytical technology (PAT) is a powerful tool for Process understandings, which is a basis of the QbD. We utilized a liquid chromatography (LC) / mass spectrometry (MS) as a PAT tool. A result of reaction analysis and monitoring is presented.

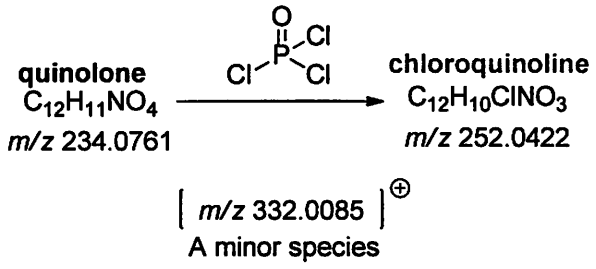
エーザイは、患者様と生活者の皆様の喜怒哀楽を考え、そのベネフィット向上を第一義とし、世界のヘルスケアの多様なニーズを充足することを企業理念とした、ヒューマン・ヘルスケア（*hhc*）企業である。我々は、高品質で優れた薬効を示す新薬を、迅速に上市することにより、患者様と生活者の皆様のベネフィット向上に貢献したいと考えている。

近年、医薬品の品質保証のパラダイムシフトが進行しており、「最適の製造方法を確立することで品質を作り込む」手法として、「Quality by Design (QbD)」という概念が注目されている。 QbDとは、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法である[1]。QbD の基礎となるのが「Process understanding (プロセス理解) 」であり、Process analytical technology (PAT)はその強力なツールとなる。PAT とは、米国食品医薬品局(FDA)により定義された概念で[2]、リアルタイムな計測により、医薬品製造工程の設計、分析、管理を行い、最終的に製品の品質を保証するシステムをいう。PAT に用いられる分析機器として、中赤外、遠赤外およびラマン分光スペクトルなどが一般的に知られており、我々は質量分析計 (MS) に着目した。MS は近年、しばしば有機反応機構の解析に利用されている[3]。質量分析計は、一般的に①分析時間が短く、②高感度で（IR、NMR で検出不可能なマイナー種を検出できる)、③選択性が高く混合物から各成分を容易に同定できる、という特長を持つ。本発表では、これらの特長を生かし、プロセスの反応機構を解析し、プロセス理

解を深め、プロセス最適化に貢献できた一事例を報告し、リアルタイムな計測についての研究状況についても言及する。

MSにより反応中間体等を検出するには、それらの化学種をイオン化する必要がある。多くの文献ではこの方法として、ソフトなイオン化法であるエレクトロスプレーイオン化法（ESI）が用いられてきた[3]。しかし、ESIで検出できる反応中間体等は、これら文献においても報告事例としてはカチオン性化学種や、カチオン性の標識を取り付けた化学種がほとんどであり、中性で、不安定かつマイナーな反応中間体をイオン化し、検出するのは容易ではない[3]。加えて、LC-MSによる分析においては、[M+H]および[M+Na]の競合や、マトリックス効果によるイオン化抑制が、しばしばマイナー種検出の感度低下の原因となり、副反応における不安定な中性反応中間体を検出することは、非常に困難である。

我々は、ある医薬品候補化合物のクロル化工程において、反応の再現性が低く、時に、反応が途中で停止し、原料が残留する問題に直面した。プロセス検討の結果、反応温度を低くし、クロル化剤の増量や、素早い添加が反応完結に効果的であることが見出されたため、本事象の要因を突き止めることでプロセス理解を深め、プロセスを十分に制御することを目的として、MSによる反応解析、および反応追跡を行った（Scheme 1）。



Scheme 1　Chlorination step; occasional reaction stoppings

分析条件の検討の結果、[M+H]／[M+Na]イオンのアライメントと、マトリックス効果の軽減が可能となり、副反応におけるマイナー中性反応中間体の検出に成功した。この解析結果から、反応停止の原因を推定することができ、プロセスを改良することが出来た。詳細は、ポスターセッションにて議論する。

---

[1] ICH-Q8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

[2] FDA-Guidance for Industry “PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance”

[3] 一例として、Santos, L. S. *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 4330.

1P-30

不斉アザマイケル付加-アルキル化-環化連続反応による含窒素複素環の合成

京大院薬[1]、同志社女大薬[2]
○原田　慎吾[1]、山田　健一[1]、高須　清誠[1]、山本　康友[2]、富岡　清[2]

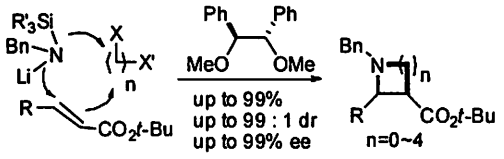
Syntheses of Heterocycles by Asymmetric Conjugate Amination-Alkylation-Annulation Process

Shingo Harada[1]*, Ken-ichi Yamada[1], Kiyosei Takasu[1], Yasutomo Yamamoto[2], Kiyoshi Tomioka[2]
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University[1]
Yoshida, Kyoto 606-8501, Japan
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts[2]
Kodo, Kyotanabe 610-0395, Japan
harada.shingo.43z@st.kyoto-u.ac.jp

Enantio- and diastereoselective one-pot synthesis of 3 to 7 membered *cis*-azaheterocycles was achieved by using a triggered asymmetric conjugate addition reaction of lithium amide with an enoate followed by an alkylation of resulted lithium enolate with α,ω-dihaloalkane and finally *N*-alkylation. The four-step asymmetric synthesis of *Nemonapride* highlighted the general utility of the methodology.

含窒素ヘテロ環骨格は多くの生理活性天然物、医薬品、有機触媒分子等に見られる基本骨格であり、様々な構築法が報告されている。しかしそれらはそれぞれ決まった大きさの環を構築する手法であり、異なる大きさの環構造、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンなどの構築に広く適用可能な一般合成法は知られていない。

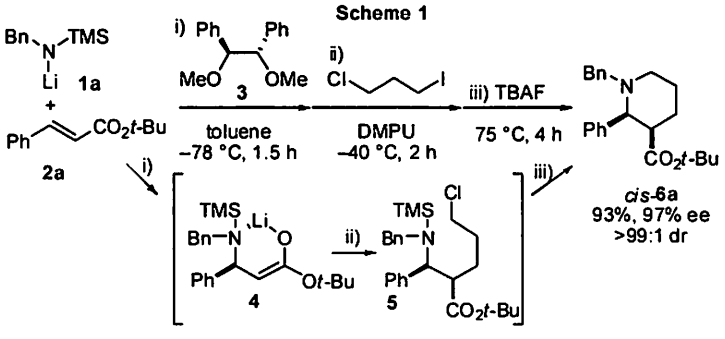
今回、単純な同一原料から 3〜7 員環の β-アミノ酸型の含窒素環をワンポットで立体選択的に合成する反応:[1+2+n]-cyclization を開発した。



1. 【不斉アザマイケル付加-アルキル化-環化連続反応】

不斉アザマイケル付加-アルキル化[1)]-環化連続反応による含窒素環の合成を検討した。本反応の以下のように進行する

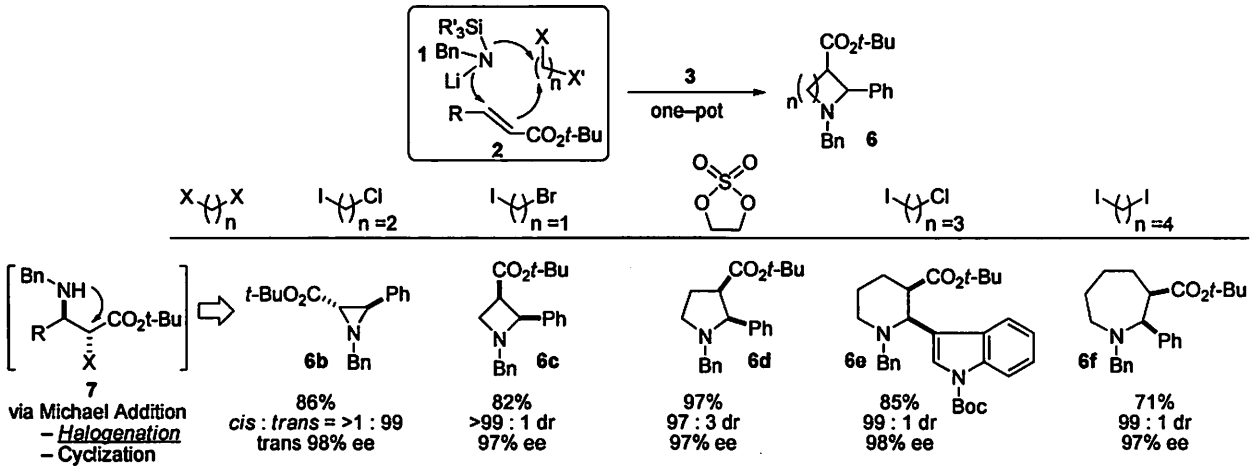
Scheme 1



(**Scheme 1**)。i) 独自に開発したキラル配位子 **3** 制御によるリチウムアミド **1a** の不飽和エステル **2a** への不斉共役付加、ii) 生じるエノラート **4** とクロロヨードプロパンとのアルキル化、iii) **5** の分子内*N*-アルキル化による閉環を経て進行し、光学活性ピペリジン体 **6a** を 93%収率、97%ee、単一ジアステレオマーとして得た。

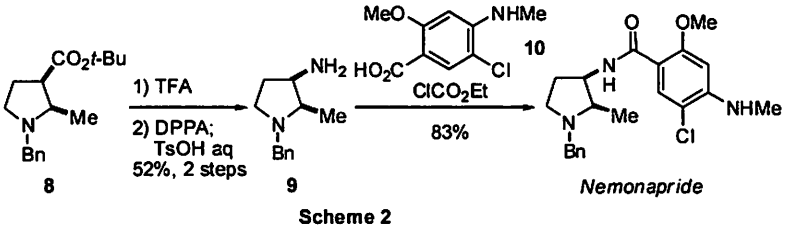
次に開発した連続反応で使用するアルキル化剤の炭素数を増減させ、異なる大きさの含窒素複素環の合成を試みた (**Table 1**)。カップリングさせるアルキル化剤を検討した結果、三員環から七員環まで高収率・高立体選択的に複素環を合成する条件を確立した。興味深いことに、どちらも二炭素のアルキル化剤であるが、環状アルキル化剤;エチレンサルフェイトを用いると五員環 **6d**、非環状アルキルジハライド; クロロヨードエタンを用いると三員環 **6b** と、完全に異なる生成物が得られるということを見出した。なお、三員環形成は不斉アザマイケル付加によって生じたリチウムエノラート **4** の<u>ハロゲン化</u>とその環化反応を経由していると推測している。

Table 1. One-Pot Asymmetric Formation of Aziridine, Azetidine, Pyrrolidine, Piperidine and Azepane in *β*-amino acid form



2.【合成へ展開】

本手法で得られるピロリジン **8** を TFA で処理して *tert*-ブチル基の除去を行い、ジフェニルリン酸アジドを用いる Curtius 転位で生じるイソシアネートを、酸加水分解し第 1 級アミン **9** に変換した。その後カルボン酸 **10** と縮合させ、市販の *tert*-ブチルクロトネートから 4 工程 3 ポット・全収率 30%で *Nemonapride* へと誘導した。これまでの *Nemonapride* の最短合成ルートは 9 工程を要しており、本連続反応が光学活性含窒素複素環化合物の短段階合成に有効であることを示した。



Scheme 2

1) (a) Tomioka, K. *et al. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4706. (b) Tomioka, K. *et al. Org. Lett.* **2009**, *11*, 653.

1P-31

アミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化による Javaberine A の合成研究

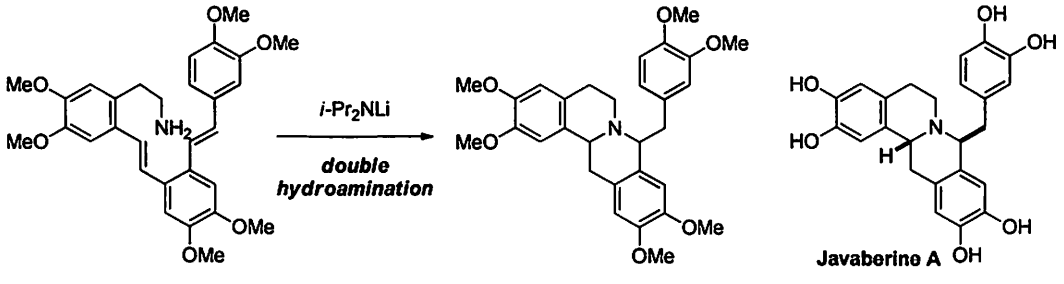
同志社女子大薬[1]・京大院薬[2]
○山本康友[1]・馬場廣海[2]・田渕友梨[1]・宮脇あかり[1]・富岡清[1]

Synthetic Studies of Javaberine A by an Intramolecular Hydroamination of Aminoalkenes

Yasutomo Yamamoto*, Hiromi Baba, Yuri Tabuchi, Akari Miyawaki, Kiyoshi Tomioka
Faculty of Pharmaceutical Sciences , Doshisha Women's College of Liberal Arts
Kodo, Kyotanabe 610-0395, Japan
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
yayamamo@dwc.doshisha.ac.jp

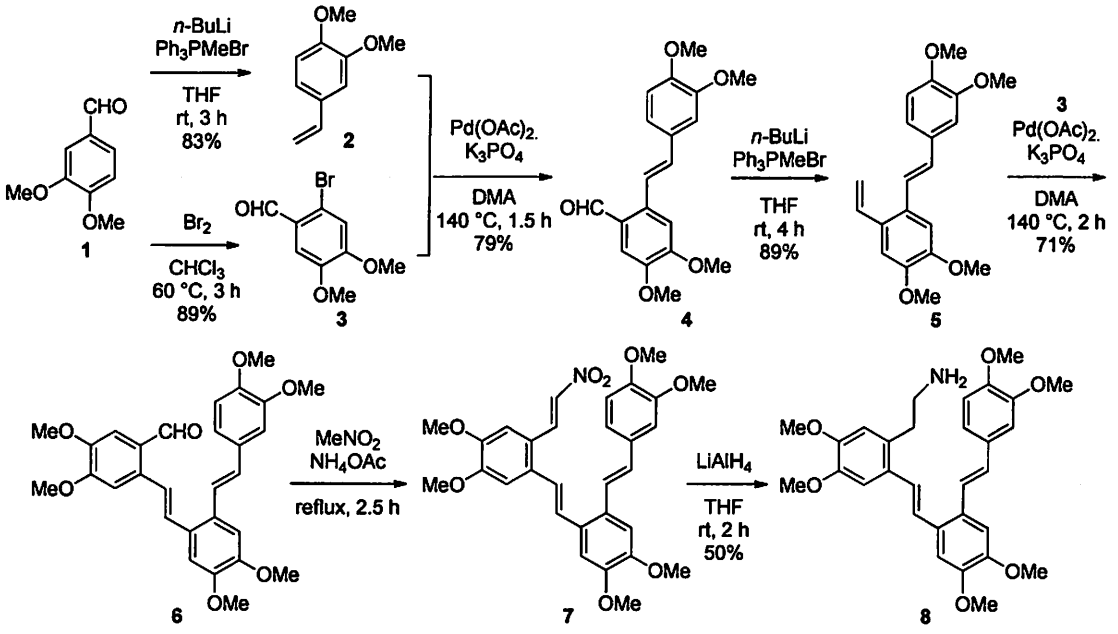
Efficient construction of biologically active nitrogen-containing heterocycles is one of the most important research fields in organic synthesis. An addition of a nitrogen nucleophile to an intramolecular carbon–carbon multiple bond (i.e., hydroamination) is one of the most powerful method to synthesize *N*-heterocycles.[1] We have already reported the catalytic asymmetric addition of a lithium amide to an intramolecular C–C double bond.[2] We report herein that synthetic studies of tetrahydroprotoberberine alkaloid, javaberine A[3] by intramolecular double hydroamination of aminoalkenes.

含窒素複素環は生理活性化合物に数多く見られる構造であり、その効率的構築法の開発は有機合成化学上重要な課題の一つである。分子内の適当な部位に配置した窒素原子と炭素原子の間で自在に結合形成が出来れば、種々の含窒素複素環が構築可能となる。炭素－炭素多重結合のヒドロアミノ化反応はこの要求を満たす格好の反応であり、その原子効率の高さも相まって近年盛んに研究されている。我々の研究グループではリチウムアミドを窒素求核剤とするオレフィンの分子内不斉ヒドロアミノ化反応を既に報告している。今回、アミノジアルケンを用いたダブルヒドロアミノ化反応による２つの C–N 結合形成を鍵として、javaberine A の合成研究に取り組んだ。



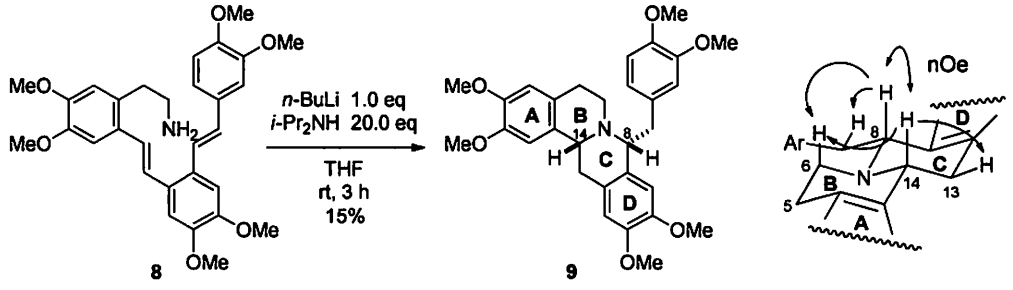
Scheme 1. Double hydroamination for the synthesis of tetrahydroprotoberberine alkaloid, javaberine A.

環化前駆体であるアミノアルケンは3,4-ジメトキシベンズアルデヒド**1**を原料として合成した。**1**をWittig反応でメチリデン化しスチレン**2**を、臭素化して**3**をそれぞれ得た。**2**と**3**をHeck反応でカップリングさせて**4**とし、Wittig反応によりアルデヒドをメチリデン化して**5**とした。これをHeck反応で再度**3**とカップリングさせ**6**とし、Henry反応によりニトロアルケン**7**を、引き続く還元により環化前駆体のアミノジアルケン**8**を合成した。



Scheme 2. Synthesis of cyclization precursor **8**.

8のダブルヒドロアミノ化を行なった。**8**のTHF溶液に20当量の*i*-Pr_2NH、1当量の*n*-BuLiを加え室温で3時間撹拌したところ、環化体**9**が15%収率で得られ、ダブルヒドロアミノ化によるベルベリン骨格B環、C環の一挙構築に成功した。環化体の相対立体配置はnOeよりH^8-H^{14}が*cis*、すなわち天然のjavaberine Aのエピマーに相当することが分かった。



Scheme 3. Double hydroamination.

引用文献

[1] Müller, T. E.; Hultzsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.

[2] Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.;Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6648–6650.

[3] Shimoda, H.; Nishida,N.; Ninomiya, K.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; *Heterocycles* **2001**, *55*, 2043-2050.

1P-32

高効率な還元的アミノ化触媒の開発

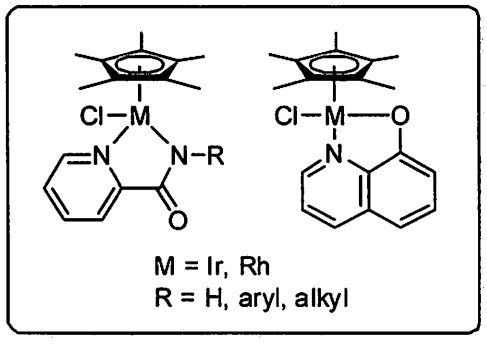
関東化学（株）中央研究所
○渡辺正人・田中浩一・村田邦彦

Highly Efficient Catalysts for Reductive Amination of Carbonyl Compounds

Masahito Watanabe*, Kouichi Tanaka, Kunihiko Murata
Central Research Laboratory, Technology & Development Division, KANTO CHEMICAL CO., INC.
7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, Japan 340-0003
watanabe-masahito@gms.kanto.co.jp

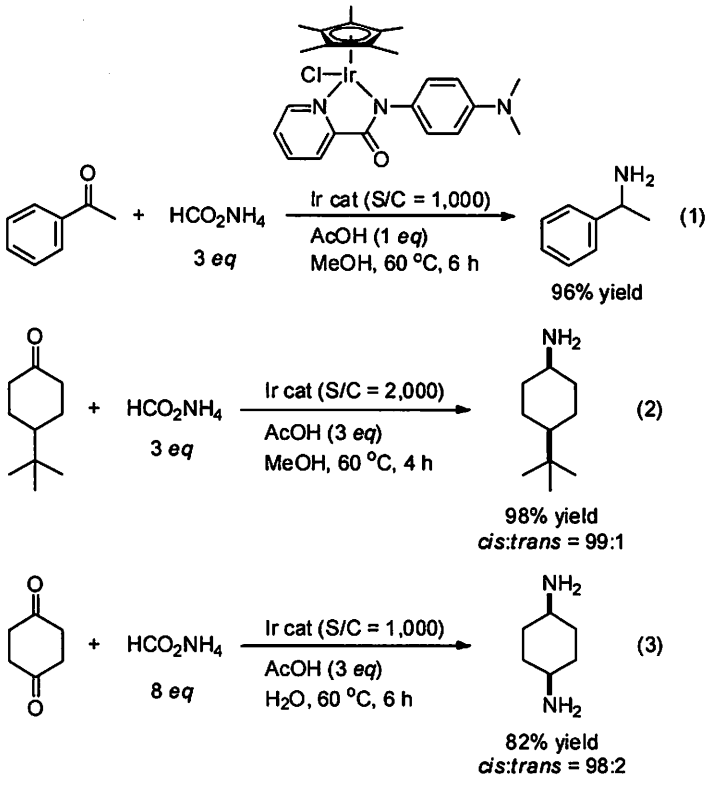
Reductive amination of carbonyl compounds is a useful and practical method to obtain amine compounds via a short step, because the *in situ* generated imines or enamines can be reduced without the isolation of these unstable intermediates. Recentry, we have developed highly efficient iridium and rhodium catalysts that catalyze the reductive amination of carbonyl compounds by transfer hydrogenation with safe, inexpensive formate, providing high activity and chemoselectivity along with wide substrate scope. The reaction is clean and operationally simple and proceeds at low temperature.

カルボニル化合物の還元的アミノ化反応は、反応中間体であるイミンやエナミンを単離せずにワンポットでアミン類を合成できる実用性に優れた方法である。一般的には、$NaBH(OAc)_3$ やピリジン - ボランなどの量論反応剤を用いた還元反応[1]、あるいは Raney Ni などの固体触媒を用いた水素化反応[2]が多用されるが、これらの反応剤や触媒を用いた方法は多量の廃棄物が副生したり耐圧容器を必要とするなど、環境調和性や安全性の面から改良の余地が残されている。これらの問題点を解決する手法として、ロジウム、ルテニウム、イリジウム錯体などの均一系触媒存在下、ギ酸塩を水素源に用いる還元的アミノ化反応が報告されている。最近、我々は 8 - キノリノールやピコリンアミドを配位子にもつ Cp*イリジウム錯体および Cp*ロジウム錯体が、ギ酸やギ酸アンモニウムを水素源とする水素移動型条件下での還元的アミノ化反応において極めて高い触媒活性を示し、容易な反応操作で第一級アミンから第三級アミンまで取得できることを見出したので以下報告する[3]。



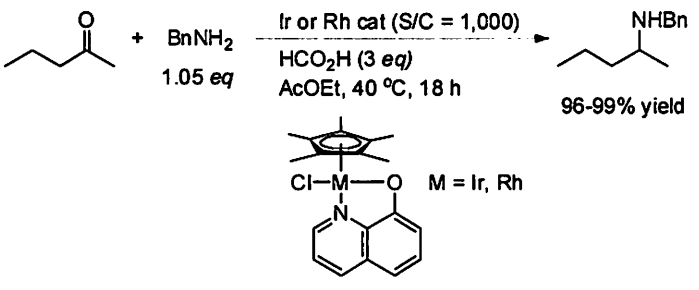
【第一級アミンの合成】

第一級アミンの合成においては、窒素上に置換基をもつピコリンアミド配位子を有するCp*イリジウム錯体が高い触媒性能を示す。例えば、式（1）に示すようにアセトフェノンとギ酸アンモニウムとの反応ではメタノール中、60 ℃で反応を行なうことにより対応するフェニルエチルアミンを高収率で与える。アルコール体の副生は僅かであり、簡便な反応操作で第一級アミンを取得できることから、実用性に優れた手法といえる。開発した触媒は、置換基を有する環状ケトン類のジアステレオ選択的な還元的アミノ化反応にも極めて有効である。式（2）に示すように、4 - *tert* - ブチルシクロヘキサノンとギ酸アンモニウムとの反応では、円滑に反応が進行し、対応するシス - 4 - *tert* - ブチルシクロヘキシルアミンを高収率、高ジアステレオ選択的に与える。さらに、本触媒系は反応溶媒に水が使用可能であり、1, 4 - シクロヘキサンジオンとギ酸アンモニウムとの反応では、式（3）に示すように高ジアステレオ選択的に反応が進行し、対応するシス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミンを高収率で与える。また、開発したイリジウム触媒は官能基選択的な反応に適用可能であり、ベンゼン環上にニトロ基やシアノ基を有するアセトフェノン類の反応では、官能基を損なうことなく対応するアミン類が高収率で得られる。



【第二級アミンの合成】

第二級アミンの合成の場合、8 - キノリノールを配位子にもつ Cp*イリジウム錯体、および Cp* ロジウム錯体が優れた触媒性能を示す。例えば、本触媒存在下、ギ酸を水素源として用い、2 - ペンタノンとベンジルアミンとの還元的アミノ化反応を穏和な条件下で行なうと対応する第二級アミンが定量的に得られる。反応操作が容易であり、低触媒量、かつ室温付近で反応を実施できることから、実用性に優れた触媒系であるといえる。



References

1) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.* **2002**, *59*, 1.
2) Emerson, W. S. *Org. React.* **1948**, *4*, 174.
3) Watanabe, M. The Fourth Novel Chiral Chemistries Japan 2012, Tokyo, Japan, Mar **2012**, 特開 2010-235604, 特開 2012-62270.

1P-33

trans-1,2-ビス（フェニルスルホニル）エチレンの工業的合成法の開発

三協化成（株）開発本部
○川島和彰・五島俊介

Development of the Industrial Synthesis of *trans*-1,2-Bis(Phenylsulfonyl)Ethylene

Kazuaki Kawashima*, Shunsuke Goto
Research & Development Division, SANKYO KASEI Co., Ltd.
4234, Mitsu, Akitsu-cho, Higashihiroshima-city, Hiroshima, 739-2402, Japan
k-kawashima@sankyo-kasei.com

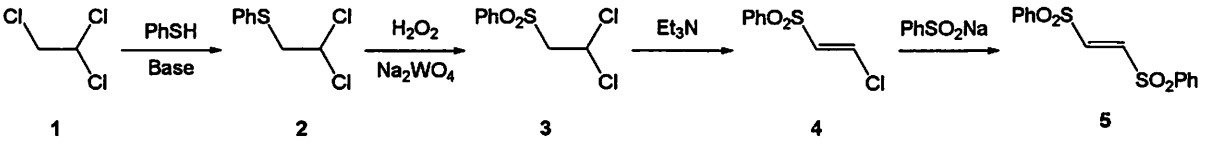
Trans-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene is a useful compound as a raw material for the synthesis of isoindole polymer and benzoporphyrins, which are promising for organic electronic devices or conductive materials. Although several synthetic methods for the preparation of this compound were reported, most of them were not suitable for industrial scale manufacturing. We report that we have developed an efficient synthetic method of trans-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene by using 1,1,2-trichloroethane as a starting material, which enables large amount supply of this compound.

当社は、種々の有機硫黄化合物の研究開発及び製造・販売を行っている。アセチレン等価体である*trans*-1,2-ビス(フェニルスルホニル)エチレン(5)は、取扱い易く、親ジエンとして機能し、高い反応性で Diels-Alder 反応を容易に起こす。この化合物は、有機電子デバイスや導電性材料として有望なベンゾポルフィリンやイソインドールポリマーの合成原料として有用な化合物である[1)~3)]。

しかし、(5)の合成法は、これまでにいくつか報告例があるものの、何れも工業的に実施困難なものとされていた[4)~6)]。今回我々は、同化合物の大量供給を可能とし、様々な応用展開を図るべく検討を行った。その結果、1,1,2-トリクロロエタン(1)を出発原料とする工業的に有利で、効率的な合成方法を開発したので報告する。

まず、塩基存在下、1,1,2-トリクロロエタン(1)とチオフェノールを反応させ、1,1-ジクロロ-2-(フェニルチオ)エタン(2)を得た。この時、ジ置換体やクロロ脱離体が副生するものの、後の反応で全て目的物に収束するため、精製せずトルエンで抽出し、タングステン酸ナトリウム－相間移動触媒存在下、過酸化水素水との2相系酸化反応によって、1,1-ジクロロ-2-(フェニルスルホニル)エタン(3)を合成した。続けて2相系のままトリエチルアミンを加えることによりワンポットの反応で、1-クロロ-2-(フェニルスルホニル)エチレン(4)に変換できた。分液・洗浄後に得られた(4)のトルエン溶液に、ベンゼンスルフィン酸ナトリウムの水溶液を滴下し、2相系で付加・脱離反応を行うと、trans-1,2-ビス(フェニルスルホニル)エチレン(5)が結晶として得られた。

上記のように、適切な相間移動触媒を選択することで、トルエンと水の2相系で(2)→(5)のワンポット連続反応が可能となった。



1　　2　　3　　4　　5

本合成方法は、中間体を単離することなく、(5)までの反応をトルエン溶液で通すという極めて簡便な操作であり、最終的に得られる(5)の結晶は、HPLC純度99%以上と高純度のものであった。また、チオフェノールからの通算収率は86%と高く、工業的に大量合成が可能で、操作性や経済性に優れた合成法である。

References

1) S. Ito, T. Murashima and N. Ono, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3161.

2) S. Ito, N. Ochi, T. Murashima, H. Uno, and N. Ono, *Heterocycles*, **2000**, *52*, 399.

3) S. Ito, T. Murashima, H. Uno, and N. Ono, *Chem. Comm.*, **1998**, 1661.

4) W. E. Parham, and J. Heberling, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*,1175.

5) O. De Lucchi, V. Lucchini, L. Pasquato, and G. Modena, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 596.

6) S. Cossu, O. De Lucchi, R. Durr, and F. Fabris, *Synth. Commun.*, **1996**, *26(2)*, 211.

1P-34

ロジウム(II)錯体を用いた分子内 C–H 挿入反応を機軸とするブレクニン酸の触媒的不斉合成研究

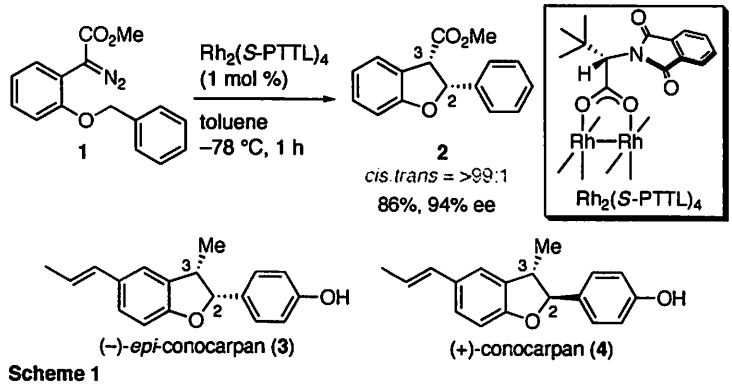
北海道大学薬学研究院　薬品製造化学研究室
○浪江亮介・Janakiraman Krishnamurthi・南部寿則・橋本俊一

Studies on Asymmetric Synthesis of Blechnic Acid via Rh(II)-Catalyzed Intramolecular C–H Insertion Reaction

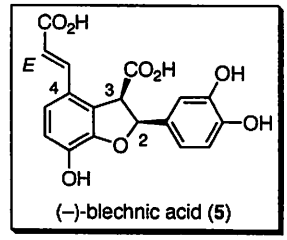
Ryosuke Namie*, Janakiraman Krishnamurthi, Hisanori Nambu, Shunichi Hashimoto
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo 060-0812, Japan
hsmt@pharm.hokudai.ac.jp

Synthetic studies of (–)-blechnic acid employing an enantioselective intramolecular C–H insertion of aryldiazoacetates catalyzed by Rh(II) carboxylates and a Pd(II)-catalyzed C–H olefination reaction as key steps are described. The C–H insertion reaction of 7-methoxymethoxyaryldiazoacetate catalyzed by Rh_2(*S*-PTTL)$_4$ provided 3-allyloxycarbonyl-2-aryl-7-methoxymethoxy-2,3-dihydrobenzofuran with perfect *cis* selectivity and high enantioselectivity (80% ee).

我々の研究室では、アリールジアゾアセタートを基質とする分子内 C–H 挿入反応において、光学活性なロジウム(II)錯体 Rh_2(*S*-PTTL)$_4$ を用いると、完璧なジアステレオ選択性かつ最高 94%の不斉収率でシス配置の 2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が得られることを報告している(スキーム 1)[1]。また、最近、本反応を鍵工程とする(–)-エピコノカルパン (**3**)と(+)-コノカルパン (**4**)の触媒的不斉合成を達成している[2]。今回我々は、本反応を機軸とする(–)-ブレクニン酸 (**5**)の不斉合成に着手した[3]。なお、これまでに **5** の合成は報告されていない。

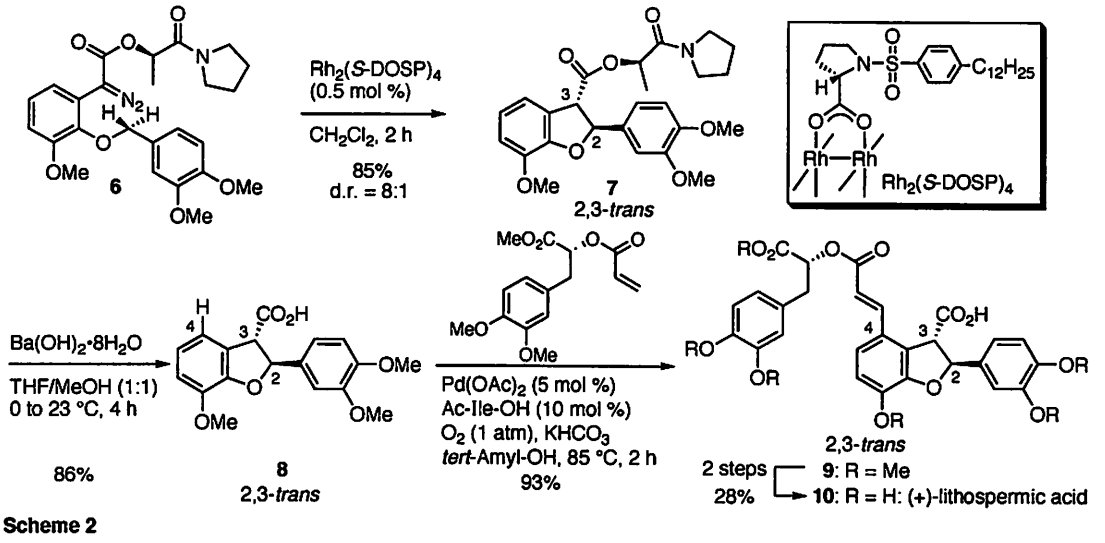


Scheme 1



最近、Yu らは福山先生、菅先生らが開発した不斉補助基を用いたロジウム(II)錯体を触媒とする分子内 C–H 挿入反応[4]と Yu らが報告しているパラジウム(II)触媒を用いた C–H オレフィン化を鍵工程とするリソスペルミン酸の全合成を報告している(スキーム 2)[5]。彼らはジアゾ化合物 **6** を基質とする分子内 C–H 挿入反応によって得た 2,3-トランス配置のジヒドロベンゾフラン誘導体 **7** のエステルを脱保護しカルボン酸 **8** とした後、C–H オレフィン化によって C4 位にアクリル酸誘導体を導入することでリソスペルミン酸 (**10**)の全合成を達成した。この報告を受けて、我々はアリールジアゾアセタートの分子内 C–H 挿入反応と C–H

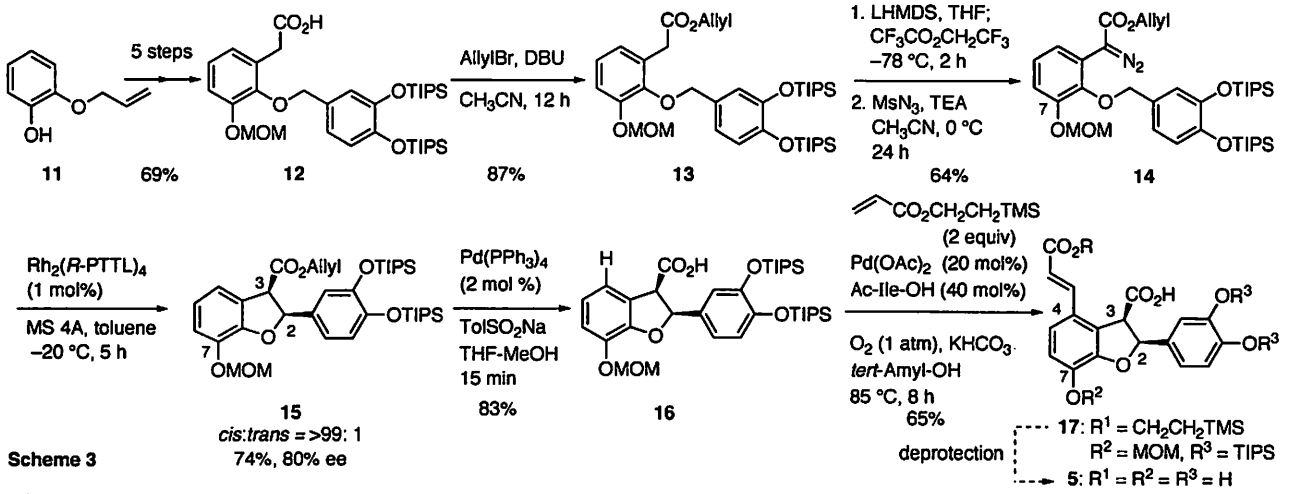
オレフィン化を用いたシス配置のジヒドロベンゾフラン骨格をもつブレクニン酸 (**5**)の不斉合成を目指した。本合成では、



Scheme 2

2,3-シス配置のジヒドロベンゾフラン誘導体が C–H オレフィン化に適用可能かが鍵となる。

文献既知化合物 **11** から 6 工程でアリールアセタート **13** へと変換した後、ジアゾ転移反応によってジアゾ化合物 **14** を合成した (スキーム 3)。Rh_2(*R*-PTTL)$_4$ 存在下、**14** を基質とする分子内 C–H 挿入反応を検討したところ、–20 ℃において、74%の収率、80%の不斉収率でシス配置の環化生成物 **15** を得た。その後、環化生成物 **15** のアリルエステルの脱保護を行いカルボン酸 **16** とした後、C–H オレフィン化によってカルボン酸 **17** まで導いた。今後、エステルとフェノール性水酸基の脱保護を経て(–)-ブレクニン酸 (**5**)の合成を行うと共に C–H 挿入反応の不斉収率の改善を行う予定である。



Scheme 3

参考文献

1) Saito, H.; Oishi, H.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3887.

2) Natori, Y.; Tsutsui, H.; Sato, N.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4418.

3) Wada, H.; Kido, T.; Tanaka, N.; Murakami, T.; Saiki, Y.; Chen, C-M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2099.

4) (a) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2003**, 1028. (b) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112.

5) (a)Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 576. (b) Baxter, R. D.; Sale, D.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4600.

1P-35

示差型加速速度熱量計を用いたDTBPの熱安定性評価に関する研究

独立行政法人　労働安全衛生総合研究所　化学安全研究グループ
○木村新太

Study on the Thermal Stability Evaluation of di-tert butyl peroxide by Using Differential Accelerating Rate Calorimeter

Arata Kimura*
Chemical Safety Research Group, National Institute of Occupational Safety and Health, Japan
1-4-6, Umezono, Kiyose, Tokyo, 204-0024, Japan
kimuraa@s.jniosh.go.jp

Accelerating Rate Calorimeter is developed by Dow Chemicals in 1970's, and is good technique for evaluating thermal hazard of chemicals under the adiabatic condition. Nowadays, the differential type ARC, improved by heat compensation techniques, has been developed by OmniCal Inc..

In this study, in order to obtain a better understanding of the thermal hazard evaluation performance of differential type ARC, two types of adiabatic calorimetries were carried out. Based on the experimental results, comparison of the thermal stability evaluation by differential type ARC with non-differential type ARC was performed.

貯槽等において蓄えられた大量の化学物質は、蓄熱して反応暴走に至りやすい。このような危険性を評価するために、1970 年代に DowChemicals 社によって開発された加速速度熱量計(ARC: Accelerating Rate Calorimeter、以降 ARC と略す)は、断熱下における化学物質の熱的危険性を評価する有用な技法である。当研究所において、これまでに ARC を用いた反応性化学品の熱的危険性評価手法について報告がなされている[1)2)]。最近、熱補償技術を備えた示差型の ARC が OmniCal 社によって新しく開発された。

本研究では、示差型 ARC の熱的危険性評価性能について知見を得るため 2 つの ARC 測定を実施した。実験結果を基に、二つの ARC による熱安定性評価の比較を行った。

1.示差型 ARC の動作原理

従来型 ARC では、一定の雰囲気温度に試料容器を設置し、試料の発熱があれば、試料温度と同じ温度になるよう雰囲気温度をヒーターによって追従させ、雰囲気への熱の散逸が無い断熱状態を作り出している。しかしながら、試料の発熱は試料だけでなく容器の温度上昇にも消費されるため、得られた温度上昇データに対して「熱補正」を行う必要がある。

これに対して新しく開発された示差型ARCでも同様に試料の発熱は試料と容器の温度上昇となるが、試料の発熱によって試料側と参照側で生じた温度差が無くなるよう試料容器に取り付けられた熱補償

ヒーターにより補償熱を加える。この補償熱は発熱のうち試料容器の温度上昇に消費した熱量に等しく、参照側だけでなく試料側に同量の補償熱を与えることで、試料容器の温度上昇に消費した熱量が補償される。この制御を繰り返し続けることで、試料の発熱はすべて試料の温度上昇に使用され、「熱補正」による換算ではなく実際に試料がその温度に到達した発熱挙動を得ることができる。

2. 実験条件

示差型 ARC は、OmniCal 社製 dARC を用いた。試料容器は、ハステロイ C 製 8mL の密封容器を用いた。一方、従来型 ARC は Thermal Hazard Technology 社製 ARC を用いた。試料容器はハステロイ C 製の 8mL 球形容器を用いた。Merck 製の 98% Di-tert-butyl peroxide 溶液(以降 DTBP と略す)を 20wt%となるようトルエンで希釈した溶液を試料として用いた。

図 1 に dARC の装置概要を示す。

3. 実験結果と考察

図 2 に得られた温度と発熱速度の関係を示す。

dARC では、ARC と比較して発熱速度が高いことから、DTBP の発熱に対して ARC より優れた断熱制御の追従性があることがわかった。一方で、dARC では測定条件を変えると断熱温度上昇(ΔT)にばらつきがみられた。

本来、熱補償ヒーターの補償熱は断熱系として考える容器と試料部分にのみ補償が行われなければならない。よって、それ以外の部分の加熱に消費すれば補償熱のロスとなって過小に評価することとなる。一方、試料の発熱による温度上昇を検知するための熱電対がこの熱を検知すれば、補償熱と試料の発熱を混同して試料の発熱以上の発熱を検出し、過大に評価することになると考えられる。

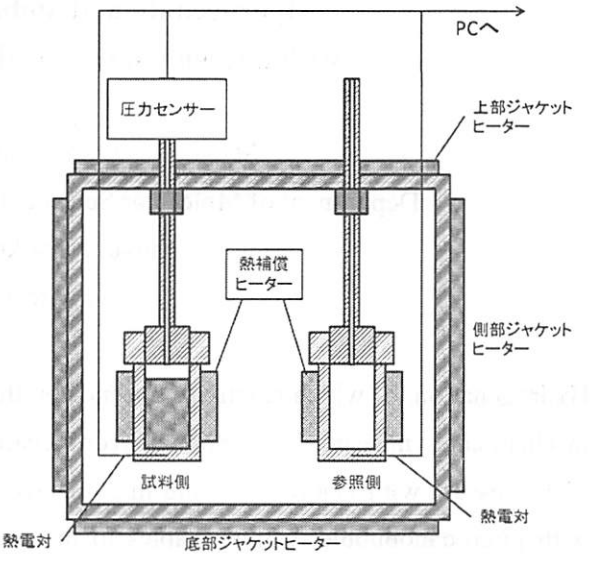


図 1　dARC の装置概要

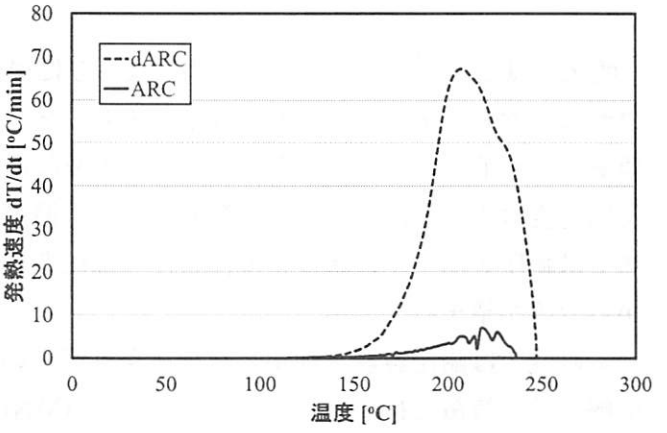


図 2　温度-発熱速度曲線の比較

4. まとめ

示差型 ARC は、従来の ARC よりも発熱に対する断熱制御の追従性が良く、断熱下における発熱の激しさをより感度良く測定することができる。一方、熱補償ヒーターを据え付ける位置や試料量など測定条件によっては、熱的危険性評価の結果が過小評価や過大評価になる可能性があることが分かった。

参考文献　(労働安全衛生総合研究所 HP より入手可　http://www.jniosh.go.jp/publication/index.html)

1) 森崎繁, 安藤隆之, 化学物質の熱危険性の解析と予測, 産業安全研究所 安全資料, (1988)

2) 森崎繁, 駒宮功額, 内藤道夫, 反応性物質の熱安定性に関する研究 -熱分析及び断熱測定-, 産業安全研究所 特別研究報告, (1983)

1P-36

マイクロナノバブルを用いた常温・常圧下での接触水素化反応プロセスの開発

静岡大・工
○磯村省吾・永野利久・間瀬暢之

Hydrogenation at ambient pressure and temperature with micronanobubble of hydrogen gas in organic solvent

Shogo Isomura*, Toshihisa Nagano, Nobuyuki Mase
Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Hydrogenation, of which reactivity depends on the partial pressure of hydrogen, is one of the core reactions in chemical syntheses. Conventional hydrogenation using heterogeneous solid catalysts generally requires high pressure with vigorous stirring in autoclave. We have developed autoclave-free hydrogenation process with micronanobubble, which enables to maintain high concentration of hydrogen into liquid phase. An efficient reduction of olefin and/or nitro group was achieved by using hydrogen micronanobubble.

幅広い基質に対する高い還元能力、ならびに後処理の簡便さゆえに接触水素化は有機合成反応プロセスにおいて広く用いられる反応であり、オレフィンやアルキン、ニトロ基の還元体は香料・医農薬・ファインケミカルズ合成における重要な中間体となる。気相－液相－固相の3相系水素化の反応速度は水素分圧に依存し、溶液中の水素濃度を高めることにより加速される。そのため、従来法では耐圧容器中で、激しい撹拌を伴う加圧条件が一般的に用いられており、可燃性・操作性の面から改善が望まれている。

本研究では耐圧容器を利用した加圧条件下での水素化ではなく、気体を液相中に効率的に分散・溶解させる特徴を持つマイクロナノバブル（MNB)の性質に着目し、常圧下・耐圧容器を必要としない接触水素化反応の高効率化を目指した（Figure 1)。マイクロナノバブルは数十 μm～ 数百 nm前後の直径を有する微細な気泡と定義され、cm～mmスケールの気泡とは異なる性質を持つ。例えば、水中におけるマイクロナノバブルは浮力が小さいため系中に長時間滞在することが可能であり、表面のζ電位が負のために互いに反発する（Figure 1-2)。また、負の圧力により自己消滅（圧壊)するなどの特徴がある（Figure 1-3)。これらの性質によりマイクロナノバブルを液相中に大量に発生させることで、微細な気泡が高度に分散した懸濁状になり、気相－液相界面の大幅な増加、および高い溶存気体濃度を長時間維持可能である。

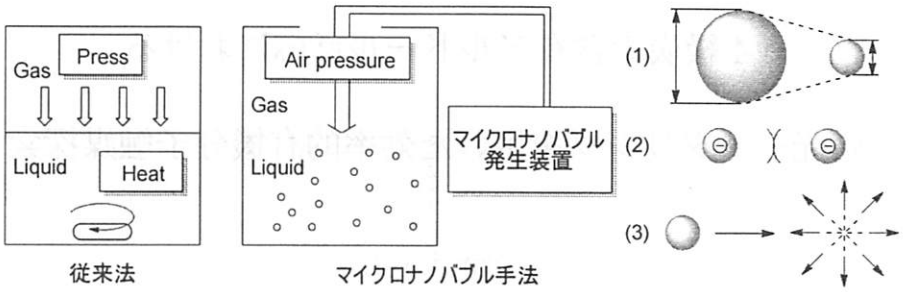


Figure 1. 従来法とマイクロナノバブル手法の比較

接触水素化を行うにあたり、(株) アスプと共同開発したマイクロナノバブル発生装置を用いた手法と、一般的なバブリング手法における水中での溶存水素濃度を測定した。その結果、マイクロナノバブル発生装置を用いた場合、短時間で水素が効率的に系中へ溶解することが明らかになった (**Figure 2**)。

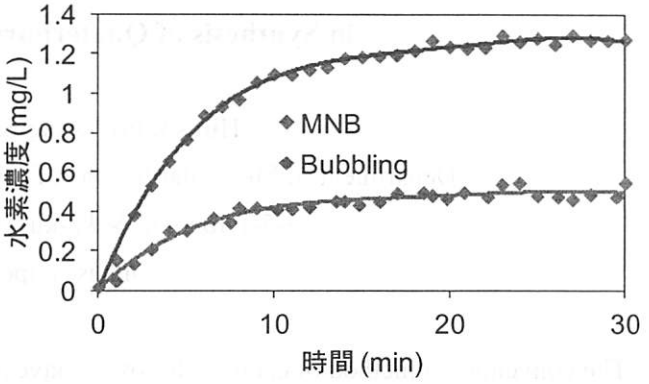


Figure 2. 水中での溶存水素濃度測定

モデル反応として、パラジウム／アルミナ存在下、スチレンとニトロベンゼンの接触水素化を検討した。スチレンにおいて、一般的なバブリング手法では38%以下の転換率であったのに対し、マイクロナノバブルを利用した場合では、100%の転換率で目的の還元体が得られた。同様に、ニトロ基の還元においてもバブリング手法では1%以下であったのに対し、マイクロナノバブルは100%の転換率でアニリンが得られた (Figure 3)。

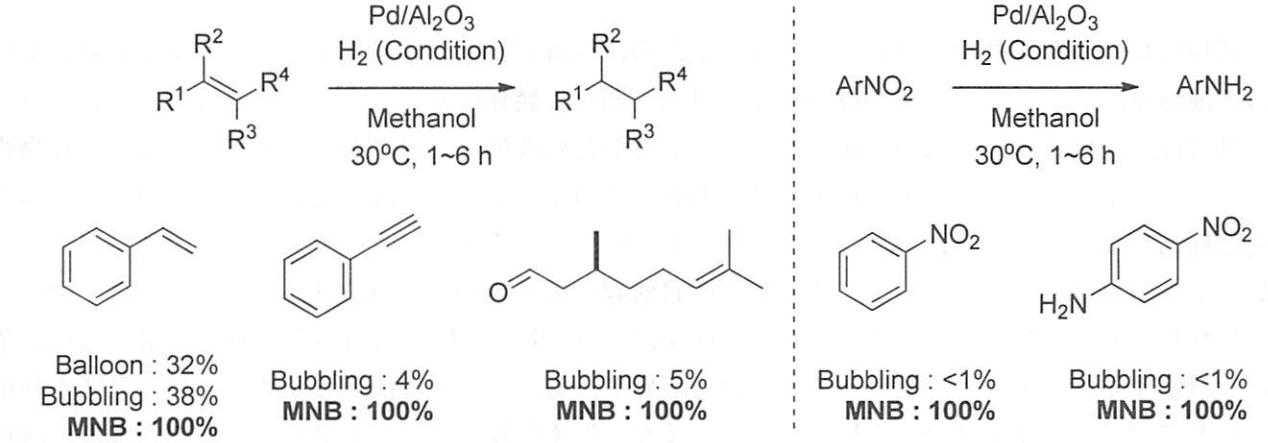


Figure 3. オレフィンとニトロ化合物の水素導入法での比較

以上の結果からマイクロナノバブルを利用することにより、有機溶媒中においても水素を高濃度で溶解させることができると考えられ、耐圧容器を必要としない高効率な接触水素化反応が進行した。なお、基質適応範囲についても合わせて報告する。

1P-37

4級炭素含有アルドール反応における
蛍光モニタリングを用いた効率的有機分子触媒探索

静岡大・工
○伊藤大史・佐々木愛子・間瀬暢之

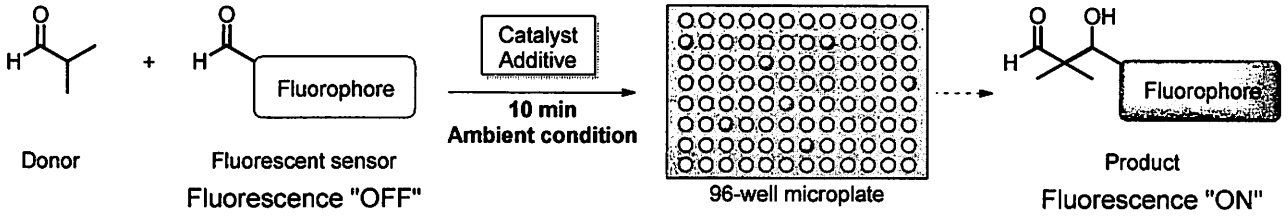
Fluorescence-based Rapid Screenings for Superior Organocatalyst in Synthesis of Quaternary Carbon-Containing Aldols

Hiroshi Ito,* Aiko Sasaki, Nobuyuki Mase
Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

The conventional method of catalyst discovery have a disadvantage with respect to time and labor cost due to comprehensive evaluation of the reagent combination one after one. Herein we report a fluorescence-based rapid screening method for superior organocatalyst discovering. Real time monitoring of 96 samples for 10 min was achieved by this method. From screening results, it exhibited that using 5 mol% of pyrrolidine as a catalyst and 5 mol% of 5-hydroxy isophthalic acid as an additive served as a superior combination to obtain quaternary carbon-containing aldol product in 96% yield after 1 hour at ambient temperature.

新規な反応や触媒開発において、研究室独自の研究背景に沿った触媒設計・反応条件検討、または人海戦術的スクリーニングが行われており、予期せぬ発見がブレークスルーとなりうる。より高い触媒能を発現するために高度かつ緻密に設計された触媒開発が多数報告されているが、既知物質に添加剤を加えることで反応を促進する例も報告されている。我々は既知物質の組み合わせを網羅的に探索することにより、新たな触媒設計の手掛かりとなるテンプレートを特定し、さらにテンプレートのファインチューニングにより新規改良触媒の開発を迅速に確立することを目的とした。

しかし、従来のバッチ式手法を用いて条件検討を行う場合、膨大な組み合わせから最適な反応条件を特定するには労力・時間・コストの面で限界がある。これを解決するために、蛍光分子を利用したモニタリング法が従来から検討されているが、生体触媒の分野で発展してきたことから、酸化還元・加水分解などの検出例に限られている。本研究では炭素－炭素結合形成反応を検出可能な新規蛍光分子センサーによるスクリーニング法の開発を行った (Scheme 1)。本探索システムの特徴として、常温・常圧・空気雰囲気下の条件において、96通りのサンプルを短時間 (10 min)でリアルタイムに評価できることが挙げられる。従って、特定された触媒反応条件は温和であり、環境調和型合成につながると考えられる。



Scheme 1. 蛍光分子を用いた結合形成反応のモニタリング

直接的アルドール反応は効率的に炭素－炭素結合形成が可能な手法の 1 つであるが、触媒的に 4 級炭素を構築するのは困難である。したがって、反応評価のモデルに酸－塩基触媒を用いたアルドール反応による 4 級炭素構築を選択した。触媒のライブラリとして 30 種類のアミンに対して 96 種類の添加剤の組み合わせを検討した結果、pyrrolidine に添加剤を加えることで反応が促進されることが示唆された。次に、蛍光とモデル反応との関係を確認した結果、蛍光増大と蛍光強度がモデル反応の収率と相関があることが明らかとなった (Figure 1)。

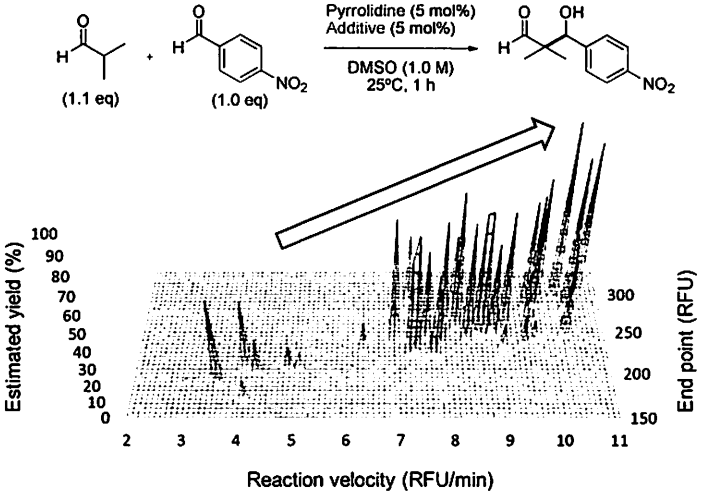
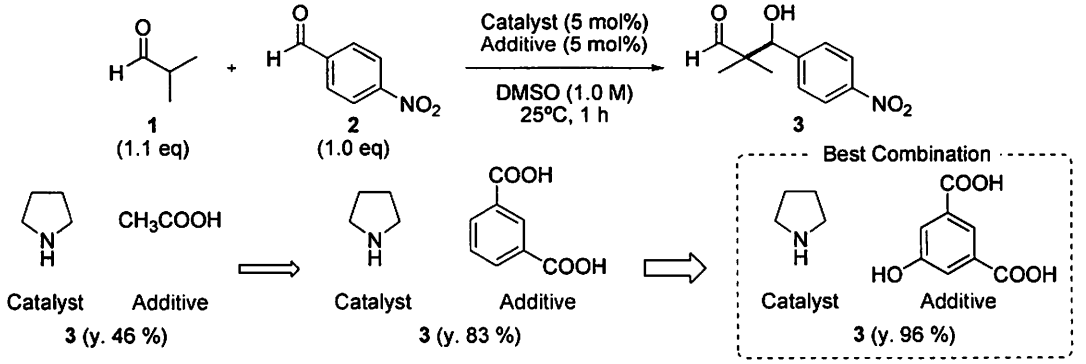


Figure 1. 蛍光モニタリングとモデル反応の相関性

このように、約 3000 通りに及ぶ条件検討により、高活性な添加剤(isophthalic acid)を特定することができた。さらに、添加剤のファインチューニングを行うことで、さらに高い触媒能を有する添加剤 (5-hydroxy isophthalic acid)の組合せを見出した。触媒と添加剤をそれぞれ 5 mol%加えた場合、反応は速やかに進行し、96%の収率で aldol 体 3 が得られた (Scheme 2)。

以上、新規 OFF - ON 型蛍光分子センサーを用いたモニタリング法により、有機触媒的 4 級炭素含有アルドール反応における最適反応条件を見出した。この手法は、炭素－炭素結合形成反応おける迅速かつ効率的な触媒探索を可能にする。



Scheme 2. アルドール反応における触媒の最適な組み合わせ

1P-38

マイクロリアクターを用いる光酸素酸化反応の実用化への展開

岐阜薬大
○伊藤彰近，多田教浩，信田智哉，平島真一，三浦剛

Deployment to Utilization of Aerobic Photooxidation with Micro Reactor

Akichika Itoh*, Norihiro Tada, Tomoya Nobuta, Shin-ichi Hirashima, Tsuyoshi Miura
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
itoha@gifu-pu.ac.jp

We examined an aerobic photooxidation with micro reactor, and found that methyl aromatics were oxidized directly to the corresponding carboxylic acids with photosensitizer under 375 nm LED irradiation in good yield. In this symposium, we will report scope and limitation of the aerobic photo-oxidation of methyl aromatics in the presence of a catalytic amount of anthraquinone derivatives.

化学技術の発展による環境汚染が懸念される中、「ヒトと環境にやさしい持続可能な化学技術」であるグリーンケミストリーに注目が集まっている。その中でも特に、高度に還元された炭化水素である"石油"を扱う石油化学工業において 50%を占めると言われている酸化反応に関するプロセス改善は、グリーンケミストリーを実現する上で非常に重要な位置を占める。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反する問題点を有するものがほとんどであった。[1] 一方、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も幾つか報告されているが、[2] 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い。このような背景において、申請者は酸素雰囲気中、触媒としてハロゲンソースや光増感剤存在下、紫外光或いは可視光を照射することで、様々な基質（官能基）を効率的に酸化することに成功している（**Fig. 1**）。[3] 本反応は常温・常圧下でスムーズに反応が進行すると共に、従来法に比較して廃棄物が少なく、操作も簡便であることから有機合成化学の見地から非常に興味深い新規酸化法と言うことができる。

そこで、実用化を視野に入れたスケールアップを目指し、通常のフラスコを用いるバッチ方式によるモルスケール（数百 g）反応を行ったところ、原料が 15%w/w（１モル溶液）という高濃度でも高収率

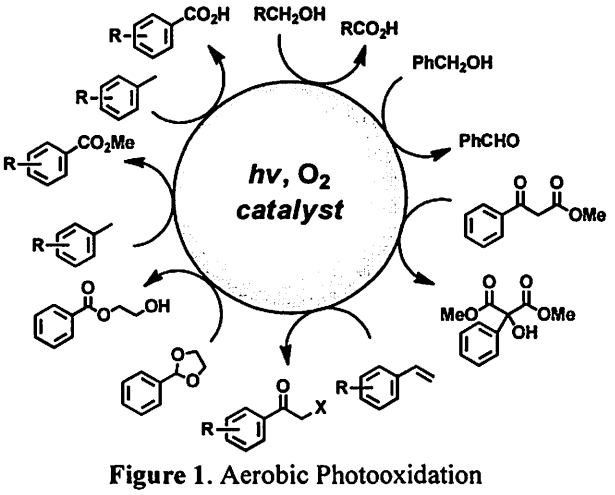


Figure 1. Aerobic Photooxidation

で目的物を得ることができるが、基質および試薬濃度の上昇に伴う光透過性の低下により、反応速度が大幅に低下（反応時間 24 時間→200 時間）することが分かった。既存の丸底フラスコへの外部照射では効率的な照射は望めないことから、基質濃度は高濃度のままで、照射効率を向上させ反応速度を上げるためには、光源及び反応容器に工夫が必要である。そこで、光源として消費エネルギーが小さく、長寿命、低放熱で高い指向性を有し、しかも構造体に水銀を含有しない発光ダイオード（375 nm）、反応容器として反応溶液への光照射効率をアップさせるためにマイクロリアクターを用いるフローシステム（ソニーケミカル&インフォメーションデバイス（株）製, **Fig. 2**）による検討を試みた。フローシステムは連続的に原料を供給することができ、また反応生成物も装置より連続的に排出されるため、バッチ方式より反応速度への依存度を小さくすることができる。また、爆発領域を有する酸素が長時間容器中に滞留せず安全性の面でも優れている。さらにマイクロリアクターは、省スペースが特長で、装置を並列に並べる（ナンバリングアップ）だけでそのままスケールアップへと結びつけることができる利点を有する。その結果、目的であるカルボン酸を、バッチ方式と比較してより短時間で効率的に得ることに成功した（**Table 1 & Fig.3**）。

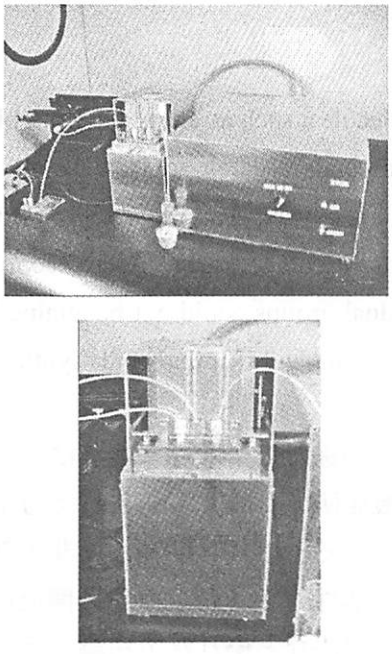
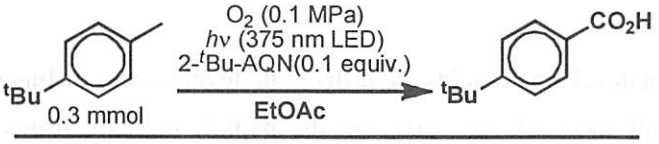


Figure 2. Micro Reactor (Sony Chemical & Information Device Co.)

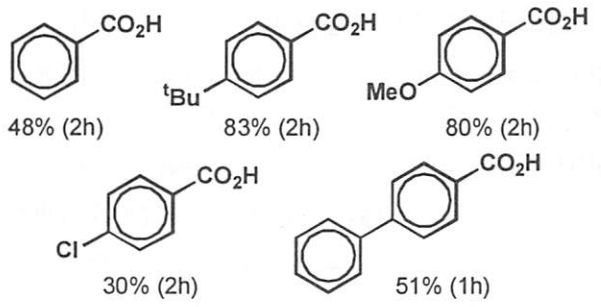
Table 1. Optimization of Reaction Conditions



solution (mol/L)	rate (μL/min)	time (hr)	yield (%)[a]
0.5	2	5	76
0.5	5	2	83
0.5	10	1	70

[a] ^{1}H NMR yields.

Figure 3. Scope & Limitation



References

1) "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*" ed by Larock R. C., Wiley-VCH, New York, 1999.
2) For recent examples of oxidation of alcohols to the corresponding carboxylic acids with molecular oxygen, see: (a) Figiel, P. J.; Sobczak, J. M.; Ziolkowski, J. J. *Chem. Commun.*, 244 (2004). (b) Ebitani, K.; Ji, H.-B.; Mizugaki, T.; Kaneda, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **212**, 161 (2004). (c) Baucherel, X.; Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 286 (2004). (d) Matsumura, Y.; Yamamoto, Y.; Moriyama, N.; Furukubo, S.; Iwasaki, F.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8221 (2003). (e) Uozumi, Y.; Nakao, R. *Angew.Chem., Int. Ed.*, **42**, 194 (2003).
3) (a) S. Hirashima, A. Itoh; *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 66, 748 (2008), and references cited there in. (b) N. Tada, K. Hattori, T. Nobuta, T. Miura, A. Itoh, *Green Chem.*, 13, 1669 (2011).

1P-39

カネカ-キラルビルディングブロックを用いる 各種非天然アミノ酸の改良合成法

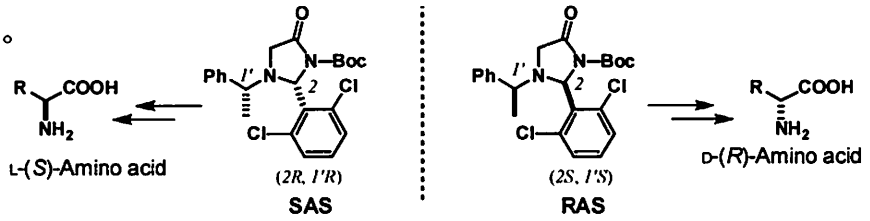
(株) カネカ　フロンティアバイオ・メディカル研究所[1)]，AnaSpec, Inc.[2)]
○藤井章雄[1)]・山本昇平[1)]・満田勝[1)]・Aimin Song[2)]・Jianjun He[2)]

Improved Synthetic Method for Diverse Unnatural Amino Acids Using Kaneka's Building Block

Akio Fujii,[1]* Shohei Yamamoto,[1] Masaru Mitsuda,[1] Aimin Song,[2] Jianjun He[2]
[1]Frontier Biochemical & Medical Research Laboratories, Kaneka Corporation.
1-8, Miyamae-mach, Takasago, Hyogo 676-8688, Japan
[2]AnaSpec, Inc., 34801 Campus Drive Fremont, CA 94555, USA
Akio.Fujii@kaneka.co.jp

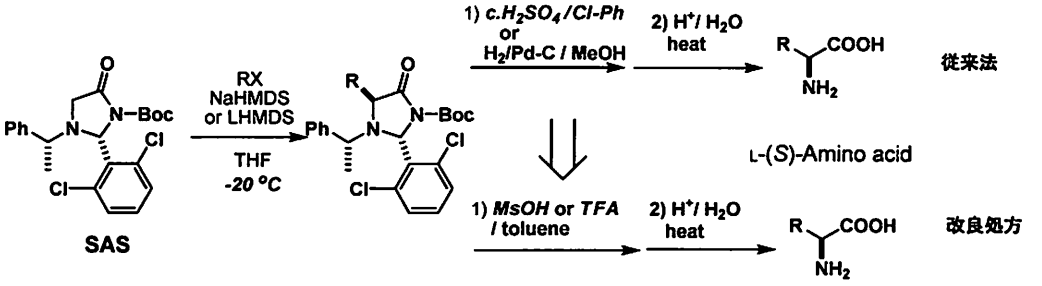
Unnatural amino acids are utilized in development of functional molecules, such as chiral building blocks for small molecule pharmaceuticals, peptide-mimetic drugs and medicinal research tools. Kaneka's chiral building blocks SAS/RAS are versatile synthetic tools for such various unnatural amino acids. Because the original transformation from SAS/RAS to target amino acids involved strong acid condition or hydrogenation, some desired compounds which have sensitive residual groups could not be attained. Here we report our improved synthetic methods and applications for diverse unnatural amino acids syntheses.

非天然アミノ酸は、光学活性な低分子医薬品の合成ブロック用途だけでなく、近年はペプチド医薬品の立体配座制御や動態改善、あるいは生体系システムの機能研究目的で開発された分子プローブに組み込まれるなど、様々な機能性分子の開発に利用されている。それらの多様な非天然アミノ酸の多くは人工的に合成するしか調達方法がない。一方、光学活性アミノ酸合成法の開発は、有機合成研究の中心課題の一つであり、触媒的不斉合成法や酵素利用法など優れた方法論が多数開発されてきた。しかし、多様な構造のアミノ酸が迅速かつ高い光学純度で要求される探索研究や所期のプロセス研究段階では、操作が簡便で汎用的に用いられる「キラルビルディング法」の有用性は今もなお非常に高い。我々は、キラルビルディングブロックＳＡＳ／ＲＡＳを開発し、既に報告しているが、[1)] 今回これらを用いたアミノ酸合成法の改良を施し、アプリケーション範囲の拡張に成功したので報告する。



Scheme 1. SAS/RAS : Chiral Building Block for Unnatural Amino Acids

ＳＡＳ／ＲＡＳは、①これらを工業的スケールで製造可能なプロセスを開発していること、②温和な条件（−20℃）でアルキル化反応を実施でき、高ジアステレオ選択性かつ高収率で目的物を取得できることを特徴としている。本法により各種フェニルアラニン誘導体、飽和アルキルアミノ酸、β−ヒドロキシアミノ酸などが調製可能である。但し、従来法はキラル補助基の除去に濃硫酸処理またはＰｄ／Ｃ触媒での接触還元を含むため、Ｃ−Ｃ不飽和結合のような反応性の高い官能基を含む場合には適用できなかった。一方、冒頭で述べた機能性アミノ酸として、不飽和結合を含有するアミノ酸が重要視されており、官能基に優しいアミノ酸変換法の開発を目指して処方改善に取り組んだ。実際に、アミノ酸残基に不飽和結合を有する化合物を用いて、不飽和結合に影響を与えず、かつ脱フェネチル反応が進行する条件を探索した結果、メタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸で処理することによって、不飽和結合を保持しつつ、目的物が取得できることを見出した。取り扱いにくい濃硫酸の使用回避という点で操作面での改良につながったと考えている。



Scheme 2. Improved Method for Unnatural Amino Acid Synthesis

上記の改良法で合成した非天然アミノ酸の例をＦｉｇ．１に示す。クリックケミストリーによるペプチド・タンパク修飾で有用なプロパルギルグリシンも三重結合を損なうことなく合成できた。臭素置換フェニルアラニンは臭素を足がかりに各種官能基の導入が可能である。また、環状構造構築によるペプチドの立体配座制御は、低分子ペプチド創薬の有力な手段の一つである。そのCrosslinkingアミノ酸用のビルディングブロックも合成できた。

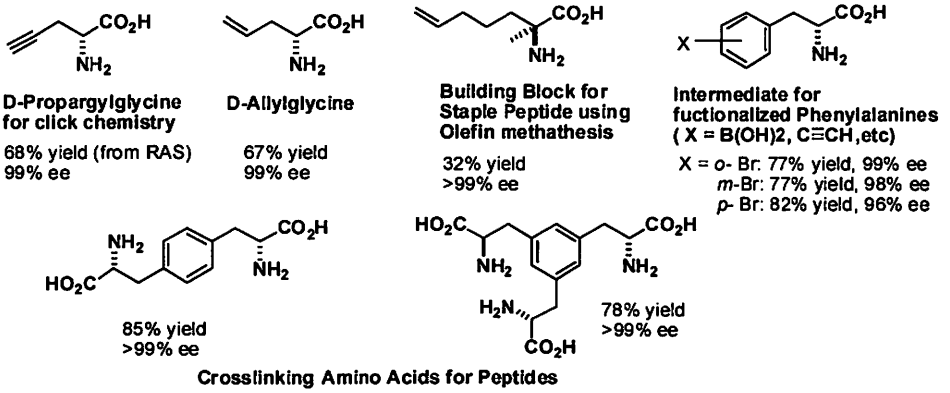


Fig. 1. Unnatural Amino Acids by Improved Process using RAS.

以上のように、改良ＳＡＳ／ＲＡＳ法により、操作性の改善とアプリケーション拡張を実現することができた。アミノ酸を基盤とするケミカルバイオロジー領域や創薬の探索研究を支えるツールとして、本方法の有用性は一層高まったと考えている。

参考文献：1) K. Okuro, S. Saka, I. Suzuki, M. Mitsuda, *ACS Symposium Series*, **1009**, 89 (2009). 大黒一美，満田勝，ファインケミカル，38 (5)，64 (2009).

1P-40

塩化鉄/シリカゲルによる無溶媒下での *O*-アセチル化

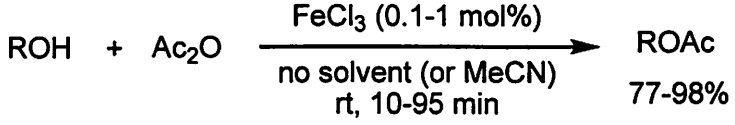
（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部
○三原正稔・中井猛夫・岩井利之・伊藤貴敏・大野敏信・水野卓巳

Iron chloride/silica gel-catalyzed *O*-acethylation under solvent-free conditions

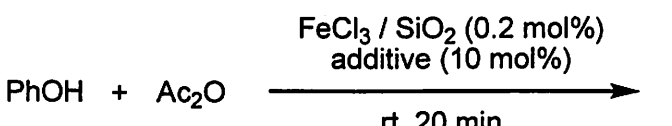
Masatoshi Mihara*, Takeo Nakai, Toshiyuki Iwai, Takatoshi Ito, Toshinobu Ohno, Takumi Mizuno
Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan
mihara@omtri.or.jp

New useful *O*-acetylations are still in strong demand from the viewpoint of green chemistry, although a number of methods have already been developed. We recently succeeded in the acylation of alcohols and phenols by the use of iron chloride under solvent-free conditions. Herein, iron chloride supported on silica gel was applied to *O*-acetylation for the purpose of the recovery and reuse of the catalyst. It was found that iron chloride/silica gel was a reusable catalyst for *O*-acetylation of phenol and alcohols under solvent-free conditions.

アルコール類やフェノール誘導体のアセチル化は、それらの保護反応として重要であり、効率的で環境にやさしい *O*-アセチル化触媒の開発は、現在も強く求められている。これまでに、金属塩化物や金属トリフレートなどの多くの酸触媒が報告されているが、最近我々も、無溶媒下で塩化鉄を用いることにより、効率的なアセチル化の開発に成功している[1]。

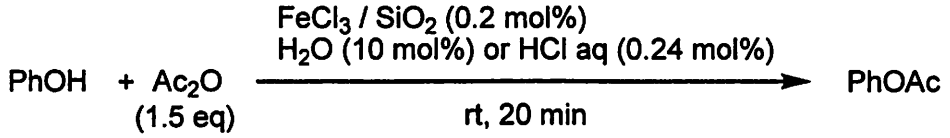


そこで今回は、塩化鉄をシリカゲルへ担持し、触媒の回収・再利用を試みた。まず、ゾルーゲル法を用いて、塩化鉄とオルトケイ酸テトラエチルから、塩化鉄/シリカゲルを調製し、フェノールの *O*-アセチル化を検討した。その結果、0.2 mol%の塩化鉄/シリカゲル存在下、1.5 当量の無水酢酸をアセチル源として用いることにより、89 %の変換率で *O*-アセチル化物が得られることが明らかになった。さらに、本系へ水を添加することにより、変換率を向上することができた。



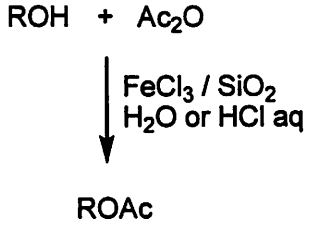
additive	conversion (%)
—	89
H_2O	100

次に、上記の条件下で塩化鉄/シリカゲルの回収・再利用を検討した。反応後、反応溶液から塩化鉄/シリカゲルをろ過により回収し、エーテルで洗浄した。次いで、特別な処理をすることなく、回収した触媒を再利用したところ、４回目まで高い変換率が確認された。しかし、７回目に、急激な変換率の低下が見られた。一方、水の代わりに塩酸を２回目以降添加したところ、変換率は７回目も維持され、触媒を再利用できることが明らかになった。

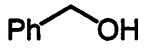
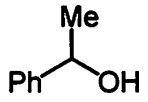


cycle		1	2	3	4	5	6	7
conversion (%)	H_2O (1~7 cycle)	100	99	97	95	88	69	9
	H_2O (1) or HCl aq (2~7)	98	100	100	99	99	95	99

また、塩化鉄/シリカゲルを無溶媒下で利用する本反応は、フェノールに加えて、ベンジルアルコールや1-フェニルエチルアルコールのような脂肪族アルコールへも適用することができた。以上のように、本反応は、有機溶媒を使用することなく、触媒の廃棄も回避できることから、環境にやさしいO-アセチル化法と考えられる。



Reaction conditions:
ROH (10 mmol), Ac_2O (15 mmol),
$FeCl_3/SiO_2$ (0.2 mol%),
H_2O (10 mol%), HCl aq (0.24 mol%),
rt, 20 min,
H_2O and HCl aq were added
in cycles 1 and 2, respectively.

entry	ROH	conversion (%) cycle 1 (2)	yield (%)[a]
1		100 (100)	87
2[b]		95 (98)	81
3	PhOH	98 (100)	85

[a] Isolated yields given in a cycle 2.
[b] 30 min.

1) M. Mihara, T. Nakai, T. Iwai, T. Ito, T. Ohno, T. Mizuno. *Synlett*, **2010**, 253.

1P-41

オキソテザー型ルテニウム錯体を用いた、ケトン類の不斉還元反応の開発

(高砂香料工業(株)　研究開発本部)
○峠太一郎・袴田智彦・奈良秀樹・小林透・佐用昇・齊藤隆夫
(東工大院理工)
椹木啓人・碇屋隆雄

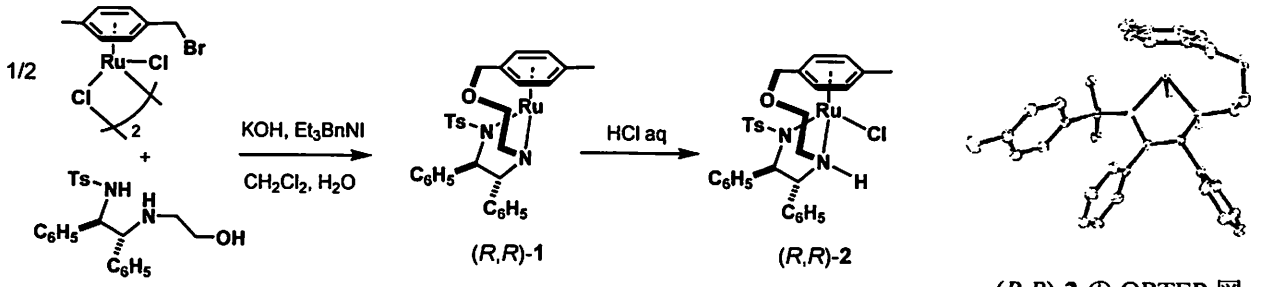
Oxo-tethered Ruthenium Complex as a Bifunctional Catalyst for Asymmetric Transfer Hydrogenation and H_2-Hydrogenation

Taichiro Touge*[1], Tomohiko Hakamata[1], Hideki Nara[1], Tohru Kobayashi[1], Noboru Sayo[1], Takao Saito[1], Yoshihito Kayaki[2], Takao Ikariya[2]
[1]Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation, 4-11, Nishiyawata 1-Chome, Hiratsuka City, Kanagawa254-0073, Japan
[2]Department of Applied Chemistry, Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology, O-okayama, Meguroku, Tokyo 152-8522, Japan

taichiro_touge@takasago.com

Newly developed oxo-tethered Ru amido complex (*R*,*R*)-**1** and its HCl adducts (*R*,*R*)-**2** exhibited excellent catalytic performances for both asymmetric transfer hydrogenation and hydrogenation of ketonic substrates under neutral conditions in the absence of any additives to afford chiral secondary alcohols with high levels of enantioselectivity. In the transfer hydrogenation reaction of acetophenone, catalyst (*R*,*R*)-**2** provided the highest activity among a known series of (arene)Ru-Tsdpen complexes. (*R*,*R*)-**2** maintained its catalytic ability even after 4 days of reaction time, and enantioselectivity remained >97% ee at loadings as low as S/C = 30 000. We will present the substrate scopes for both transfer hydrogenation and hydrogenation and discuss rationales why the introduction of an oxygen atom in the tether led to the marked improvement of catalytic activity and selectivity.

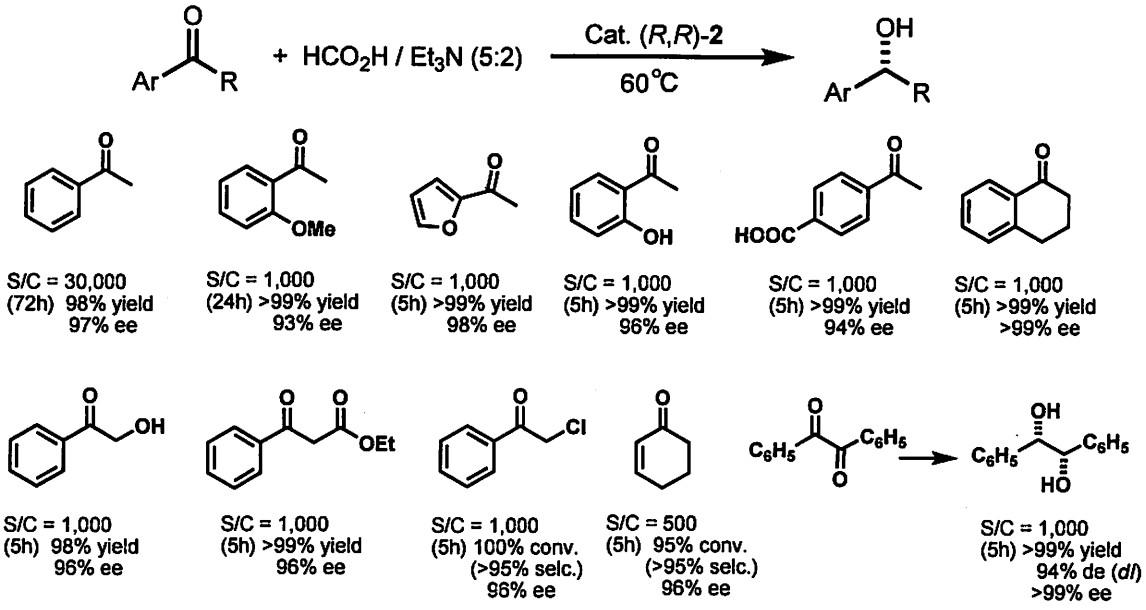
われわれは、これまでにアレーンルテニウム-ジアミン錯体を用いた、水素移動反応や水素化反応を報告してきた。今回、アレーン部位とジアミン部位を繋ぐテザー部位に酸素原子を導入したオキソテザー型ルテニウム錯体 (*R*,*R*)-**1** を、ベンジルブロミド由来のルテニウムアレーンダイマーと、側鎖にヒドロキシル基を持つTsDPEN誘導体を塩基性条件下でエーテル化反応と同時にジアミン部位とルテニウム原子との錯化を行うことにより合成し、さらに(*R*,*R*)-**1** を HCl 水溶液で処理することにより(*R*,*R*)-**2** を合成し、ケトン類の不斉水素移動反応および不斉水素化反応への展開を試みた。



(*R*,*R*)-**2** の ORTEP 図

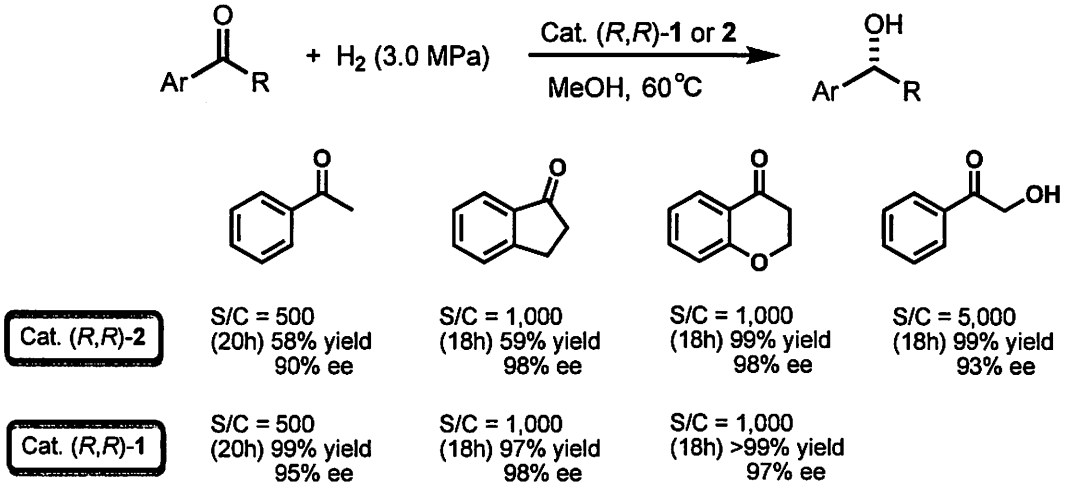
その結果、ギ酸を水素源とする水素移動反応においてこれらの錯体は、今までに報告されている錯体と比較して非常に高い活性を示し、最高で基質／触媒比 = 30,000 という条件においても反応が進行した。基質の適応範囲も広く、得られたアルコールの光学純度も非常に高いものであった。

～Transfer Hydrogenation～



また、この錯体を用いて水素化反応も試みた。その結果、錯体の塩素原子を他のアニオン種などに変えたようなカチオン性錯体や additive などを加える系にすることなくメタノール溶媒中、中性条件下において速やかに還元反応が進行し、高い光学純度のアルコールが生成することが分かった。

～Hydrogenation～



今回酸素原子を導入することにより非常に高い反応性を与えるに至った理由についても議論する。

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

1P-42

Tenuecyclamide B のフルオラスミクスチャー合成: Tenuecyclamide B 天然型異性体の効率的合成ルートの確立

名城大学大学院　農学研究科
○江口文崇・宮崎惇・塩入孝之・濱本博三・松儀真人

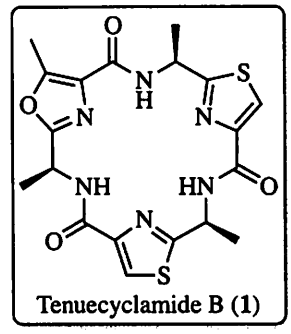
Fluorous Mixture Synthesis of All Stereoisomers of Tenuecyclamide B: Establishment of Effective Synthetic Route of Tenuecyclamide B Natural-isomer

Fumitaka Eguchi*, Atsushi Miyazaki, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
123561005@ccalumni.meijo-u.ac.jp

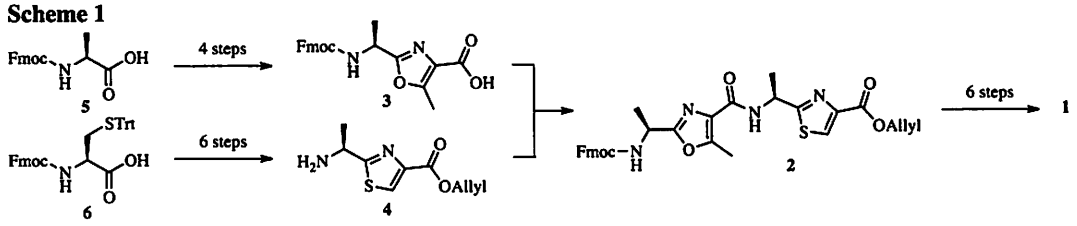
Tenuecyclamide B isolated from *Nostoc spongiaeforme* var. *tenue* is a macro peptide analogue which exhibits antitumor activity. An effective synthetic route of natural Tenuecyclamide B was accomplished for the fluorous mixture synthesis of all stereoisomers of the compound.

含フッ素化合物はフッ素含有量の違いに基づき Fluorous Solid Phase Extraction [1] によって簡便に分離できる。したがって、フッ素含有量の異なるフルオラスタグを導入した Fmoc 試薬 [2] を用いて立体配置の異なるアミノ酸の *N* 末端を保護した後、これらを混合しスプリット型のミクスチャー合成を行うことで、立体配置の異なる多様なペプチド類縁体の液相コンビナトリアル合成 (Fluorous Mixture Synthesis: FMS) [3] が可能となる。

我々は、抗腫瘍活性を有する環状ペプチド類縁体である Tenuecyclamide B (1) [4] を標的化合物とし、 **1** の 8 種類すべての立体異性体を FMS により一挙に合成することを計画した。本合成戦略を達成するため、これまでに *N* 末端を基点とする天然型 **1** の合成ルートの検討を行い、合成中間体 **2** までの合成ルートを報告している [5]。今回、オキサゾール環フラグメント **3** 、およびチアゾール環フラグメント **4** の合成条件の再検討、また **2** から天然型 **1** の合成ルートの検討を行い、天然型 **1** の効率的合成ルートを確立したので報告する (Scheme 1)。

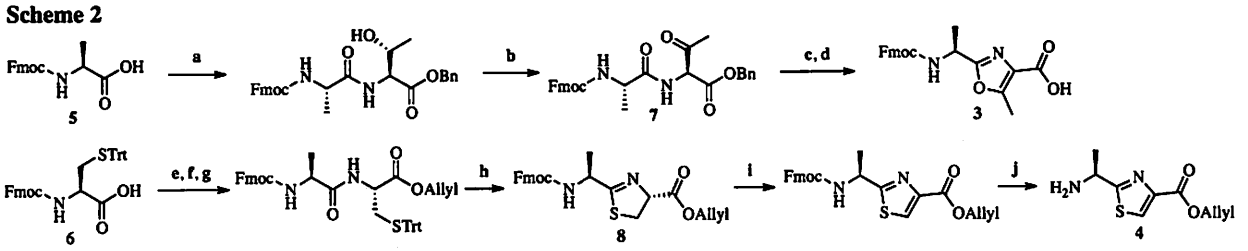

Tenuecyclamide B (1)

Scheme 1



Fmoc-L-アラニン **5** および Fmoc-*S*-トリチル-L-システイン **6** を出発原料とし、オキサゾール環フラグメント **3** およびチアゾール環フラグメント **4** を以下のルートでそれぞれ得た (Scheme 2) 。ジペプチド体 **7** への Dess-Martin 酸化では、還流条件下であれば 4.0 当量の Dess-Martin 試薬の使用で **7** が首尾よく得られることがわかった。また、チアゾリン体 **8** の活性 MnO_2 による酸化反応では、還流条件であれば、 MnO_2 の使用量を減らすことができ、反応時間も短縮できることがわかった。

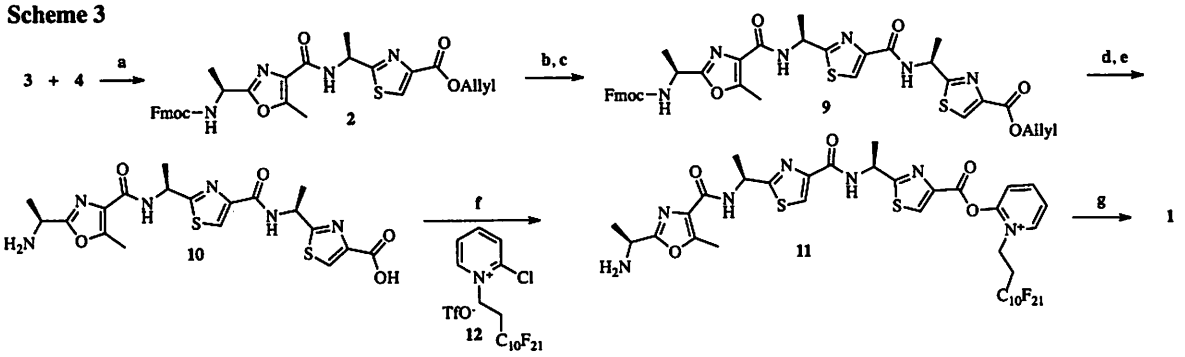
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) HOBt, HBTU, DIEA, L-Thr-OBn, DMF, rt, 8 h, quant.; (b) Dess-Martin reagent (4.0 equiv), CH_2Cl_2, reflux, 2 h, 93%; (c) Ph_3PO, Tf_2O, dry-CH_2Cl_2, 0 °C, 2 h, 94%; (d) Pd/C, H_2, CH_3OH/THF, rt, 24 h, 96%; (e) HOBt, HBTU, DIEA, allyl alcohol, DMF, rt, 24 h, 94%; (f) DEA, CH_3CN, rt, 30 min; (g) **5**, HOBt, HBTU, DIEA, DMF, rt, 8 h, 95% (2 steps); (h) Ph_3PO, Tf_2O, dry-CH_2Cl_2, 0 °C, 2 h, 96%; (i) activated MnO_2 (10 w/w), dry-$CHCl_3$, reflux, 30 min, 67%; (j) DEA, CH_3CN, rt, 30 min. HOBt = 1-hydroxybenzotriazole, DIEA = *N*,*N*-diisopropylethylamine, HBTU = 2-(1 *H*-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, DMF = *N*,*N*-dimethylformamide, THF = tetrahydrofuran, DEA = diethylamine.

次に、得られた **3** と **4** を縮合させ、合成中間体 **2** とした後、アリル基を脱保護し、さらに **4** と縮合させることでマクロラクタム化前駆体 **9** を得た。最後に、 **9** の Fmoc 基およびアリル基を脱保護し、脱保護体 **10** とした後、活性エステル **11** を経由して 2 段階でマクロラクタム化を行うことで、望む天然型 **1** の全合成に成功した (Scheme 3) 。本マクロラクタム化では、当研究室で開発したミディアムフルオラス向山試薬 **12** [6] を用いることにより最も高い収率で目的の **1** を得ることができた。

Scheme 3



Reagents and conditions: (a) HOBt, HBTU, DIEA, DMF, rt, 8 h, 71%; (b) $Pd(PPh_3)_4$, $PhSiH_3$, dry-CH_2Cl_2, rt, 30 min; (c) **4**, HOBt, HBTU, DIEA, DMF, rt, 8 h, 75% (2 steps); (d) DEA, CH_3CN, rt, 30 min; (e) $Pd(PPh_3)_4$, $PhSiH_3$, dry-CH_2Cl_2, rt, 30 min; (f) **12**, TEA, DMF, rt, 1 h; (g) DMAP, DMF (0.5 mM), 50 °C, 24 h, 64% (4 steps). TEA = triethylamine, DMAP = *N*,*N*-dimethyl-4-aminopyridine.

今回、フルオラスミクスチャー合成を指向した *N* 末端を基点とする天然型 **1** の合成ルートを検討し、効率的全合成ルートを確立することができた。今後、本合成ルートに基づき **1** の全立体異性体のフルオラスミクスチャー合成を行う予定である。

References

1) Matsugi, M. et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1636. 2) Matsugi, M. et al. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 713. 3) Curran, D. P. et al. *Science* **2001**, *291*, 1766. 4) Carmeli, S. et al. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1248. 5) 日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム 講演要旨集 p 156. 6) Matsugi, M. et al. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6573.

1P-43

ライトフルオラスタグを有する Fmoc 試薬の大量合成

名城大学大学院 農学研究科

○石原一輝・杉村昌浩・塩入孝之・濱本博三・松儀真人

Large Scale Syntheses of Fmoc Reagents Bearing Light Fluorous Tag

Kazuki Ishihara*, Masahiro Sugimura, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

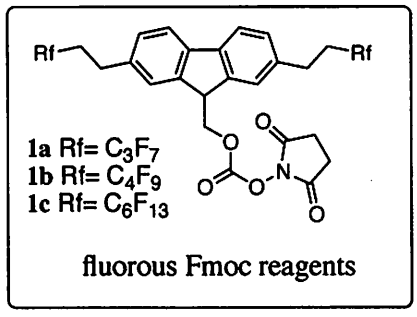
Faculty of Agriculture, Meijo University

1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan

123561002@ccalumni.meijo-u.ac.jp

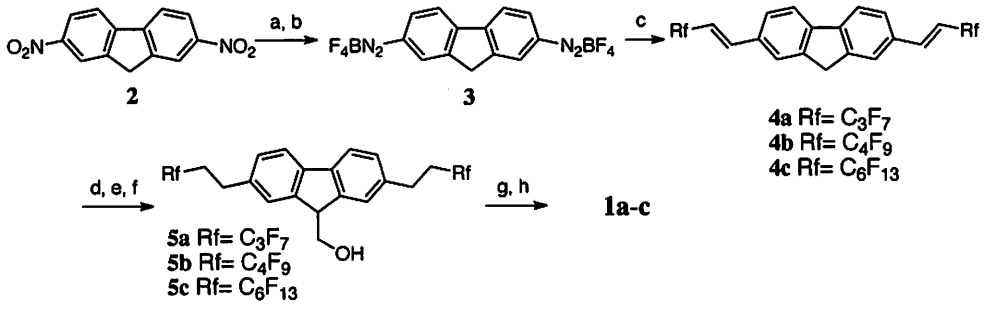
An effective synthetic route for the large scale synthesis of fluorous Fmoc reagent was investigated. Fmoc reagents bearing C_3F_7, C_4F_9 or C_6F_{13} tag were prepared in 8 steps and the overall yield was 73%, 60%, 90% each.

含フッ素化合物はフッ素含有量の違いに基づき、 Fluorous Solid Phase Extraction (FSPE) [1] により簡便に分離できる。したがって、フッ素含有量の異なるフッ素タグを導入した Fmoc 試薬 (f-Fmoc 試薬) [2] **1a-c** を用いて、異なるアミノ酸を保護した後、これらを混合しスプリット型の液相コンビナトリアル合成を行えば、多様なペプチド類のエンコード化された液相ミクスチャー合成が可能となる。



f-Fmoc 試薬の合成法として、これまでに我々は、2,7-dinitrofluorene **2** を出発原料とした全 8 段階反応の合成ルートを報告したが **(Scheme 1)** 、鍵反応となる C_3F_7 タグのオレフィンを基質とする Heck 反応、及び最終段階でのサクシンイミド基導入反応において収率が芳しくなかった。今回、これらの反応における条件を改良した合成ルートにより、本試薬 **(1a-c)** の大量合成を行ったので、詳細を報告する。

Scheme 1

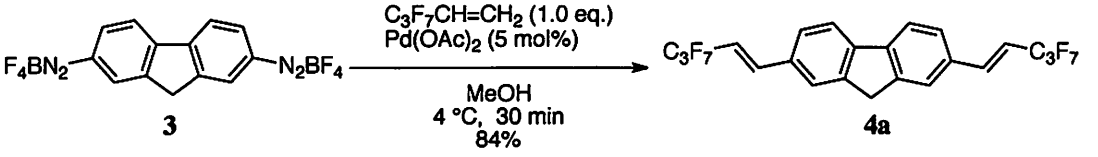


Reagents and conditions: (a) Pd/C, H_2, MeOH/THF, rt, 24 h, quant; (b) $NaNO_2$, 48% aq. HBF_4, MeOH, 0 °C-rt, 30 min, quant; (c) $RfCH{=}CH_2$, $Pd(OAc)_2$, MeOH, 40 °C, 30 min, C_3: 63%, C_4: 83%, C_6: 99%; (d) Pd/C, H_2, MeOH/THF, rt, 24 h, quant; (e) NaH, HCO_2Et, dry-diethylether, reflux, 1 h; (f) $NaBH_4$, dry-MeOH/dry-THF, 0 °C-rt, 30 min , C_3: 87%, C_4: 72%, C_6: 93% (2 steps); (g) triphosgene, *N,N*-dimethylaniline, dry-CH_2Cl_2, rt, 15 h; (h) sodium salt of *N*-hydroxysuccinimide (NaOSu), dry-CH_2Cl_2, rt, 3 h, C_3: 60%, C_4: 64%, C_6: 76% (2 steps).

Heck 反応における反応条件検討

本合成ルートにおいて鍵反応となるジアゾニウム塩 **3** の Heck 反応では、C_3F_7 タグを有するオレフィンを反応基質に用いた場合のみ、収率が 63% と低かった。これまで本反応は加熱条件下にて行っていたことから、沸点が 18.2 °C と低い反応基質のオレフィン (C_3F_7 タグ) を反応系外に損失している可能性があった。そこで反応温度の影響を調べたところ、室温でも反応は首尾良く進行し、69% の収率で **4a** を与えることがわかった。さらに反応温度を 4 °C まで低下させても、本反応は問題なく進行することがわかり、これまでで最も高い 84% の収率で **4a** を得ることができた (**Scheme 2**) 。

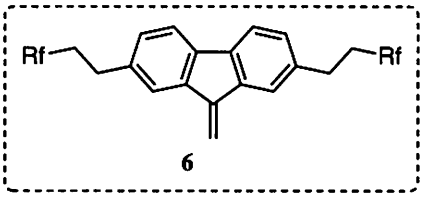
Scheme 2



3 **4a**

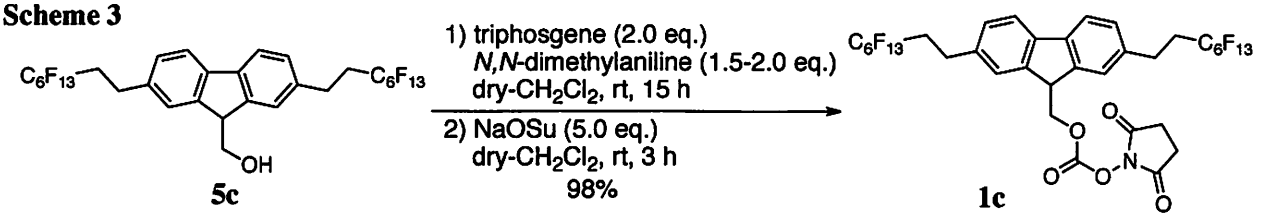
サクシンイミド基導入における反応条件検討

サクシンイミド基を導入する最終段階での収率は、60-76% とあまり芳しくなかった。本条件下では、*N,N*-dimethylaniline の過剰量使用により目的物の **1c** がジベンゾフルベン体 **6** へと分解していることがわかったので、*N,N*-dimethylaniline の添加量の影響を調べることにした。その結果、1.5-2.0 当量の範囲で用いることにより、**6** の生成を抑制し、**1c** をほぼ定量的に得ることに成功した (**Scheme 3**) 。



6

Scheme 3



5c **1c**

f-Fmoc 試薬 (C_3F_7, C_4F_9, C_6F_{13} タグ) の大量合成

Heck 反応、及びサクシンイミド基導入反応における最適反応条件を用いた改良合成ルートにより、3 種類の f-Fmoc 試薬 (**1a-c**) の大量合成を行った。その結果、目的とする **1a-c** を、それぞれ 8 段階収率で、**1a**: 73%, **1b**: 60%, **1c**: 90% と極めて収率よく合成することに成功した (**1a**: 14.6 g, **1b**: 23.3 g, **1c**: 2.5 g) 。

まとめ

今回、 f-Fmoc 試薬の合成ルートにおける、C_3F_7 タグのオレフィンを基質とする Heck 反応、及びサクシンイミド基導入反応の反応条件を改良した合成ルートにより、 f-Fmoc 試薬 (**1a-c**) を効率的に大量合成することができた。得られた **1a-c** は今後、ペプチド類の液相ミクスチャー合成に供される。

References

1) Matsugi, M. et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1636.
2) Matsugi, M. et al. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 713.

1P-44

化学ー酵素相補的・相乗的アプローチによる生物活性物質の高効率合成

慶應義塾大学薬学部
須貝 威・○小林遼平・山下泰信・栗原 徹・堀口剛伸・花屋賢悟・庄司 満

Efficient Syntheses of Biologically Active Substances Based on Complementary and Integratred Chemo-enzymatic Approaches

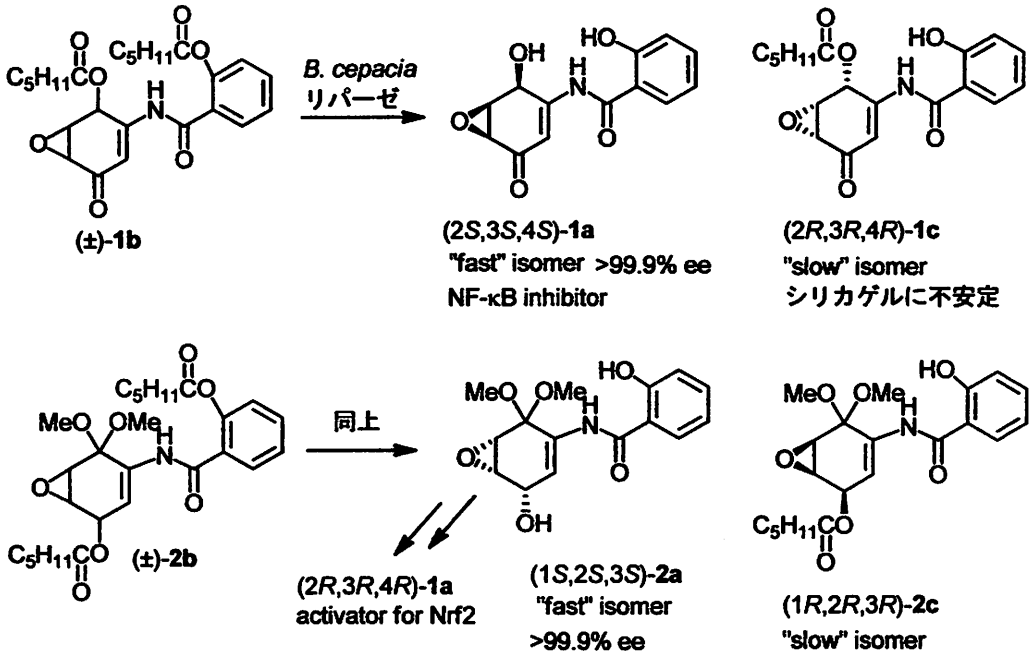
Takeshi Sugai, Ryohei Kobayashi*, Yasunobu Yamashita, Toru Kurihara,
Takanobu Horiguchi, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji
Faculty of Pharmacy, Keio University
1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan
sugai-tk@pha.keio.ac.jp

Enzyme-catalyzed synthesis, especially hydrolase-catalyzed kinetic resolution of enantiomers is nowadays generally recognized as the potent tool for process chemistry. To secure high enantioselectivity and efficiency, however, "substrate molecular technology" is very important, to gain 1) higher k_{cat} for fast enantiomer, 2) the way for escape from the interference by undesired enantiomer, and 3) the design of synthetic pathway so that both enantiomers would be derived to target enantiomers. We present three topics which involve 1) both enantiomers of DHMEQ, 2) new route for (3*R*,4*S*,5*R*)-shikimic acid from racemic substrate, and 3) an approach for the precursor for (*R*)-ranirestat.

加水分解酵素を用いるラセミ体の速度論的光学分割は実施が容易であることから、治験サンプル調製などに広汎に利用されている。しかし、プロセス化学的視点からは、1) fast isomer の速度定数（k_{cat}）が高いこと、2) 分割（反応・後処理）の際、逆の鏡像異性体による妨害を受けにくいこと、3) ラセミ体を分割した後、両鏡像体のどちらからも収束的に標的物質に誘導できること、が望まれる。これらの難題には酵素改変のみでは限界があり、新たな「基質分子工学」が必須である。

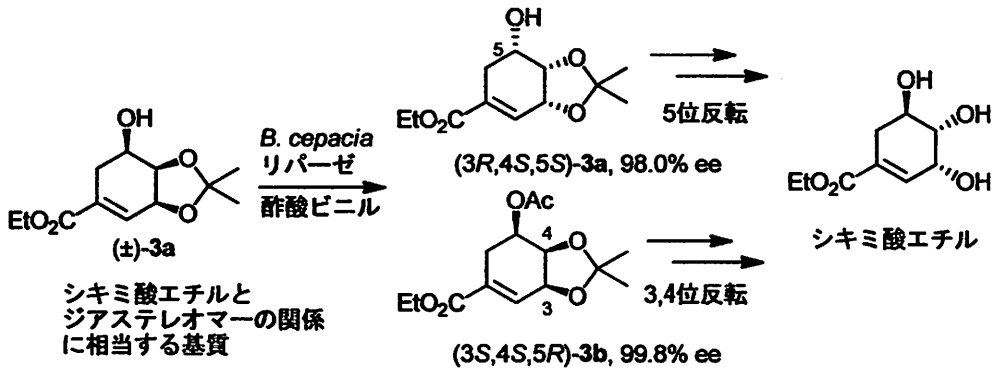
1) (2*S*,3*S*,4*S*)- および(2*R*,3*R*,4*R*)-DHMEQ の合成

がん・炎症の治療薬として期待されるDHMEQ (**1a**)のNF-κB阻害活性本体は(2*S*,3*S*,4*S*)-体であり、ラセミ体に中鎖脂肪酸を導入したヘキサン酸エステル **1b** のリパーゼによる加水分解、続く分別結晶により光学分割に成功した。中鎖脂肪酸の導入が鍵で、反応後分別結晶のみで(2*S*,3*S*,4*S*)-**1a** を回収できる[1]。酢酸エステルではモノエステルとの溶解性の差が低くクロマトグラフィー分離が必須になるが、その際 (2*R*,3*R*,4*R*)-**1c** がシリカゲル上で不均化して(2*S*,3*S*,4*S*)-DHMEQ にコンタミネーションしてしまう。一方、Nrf2 活性化に関与する(2*R*,3*R*,4*R*)-**1a** はフェノールを遠ざけた基質 **2b** を設計し、分割した (1*S*,2*S*,3*S*)-**2a** から合成した[2]。



2) ラセミ体基質から出発する、(3*R*,4*S*,5*R*)-シキミ酸エチルの収束的合成

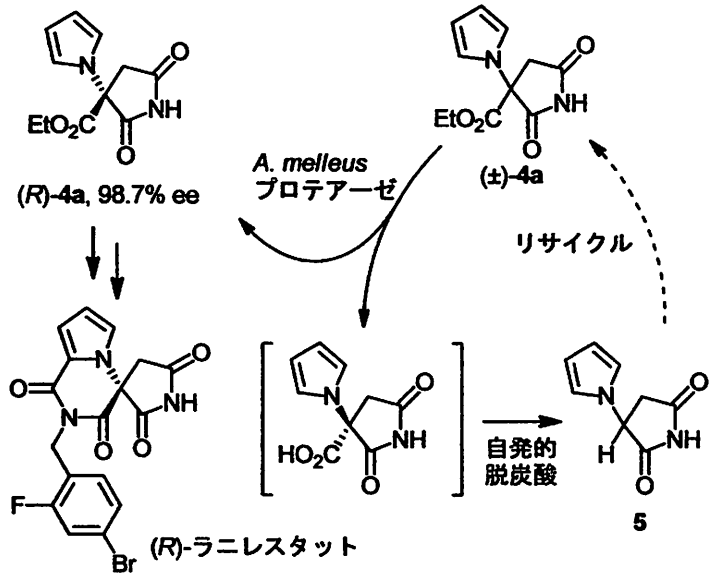
リン酸オセルタミビルの原料、(3*R*,4*S*,5*R*)-シキミ酸エチルは不斉中心を三か所含むので、(±)-**3a** を光学分割した。得られた fast isomer からは二か所、slow isomer からは一か所の立体反転でどちらも目的物へと誘導した。



3) (*R*)-ラニレスタットの合成：

不要鏡像体のリサイクルに向けて

糖尿病性神経障害に有効なラニレスタットの合成中間体 **4a** を設計、合成した。(±)-**4a** はプロテアーゼによって光学分割が可能であった。不要な鏡像体はカルボキシル基が脱炭酸し **5** に変化するので、(±)-**4a** へリサイクル可能な候補として期待される。



1) *Tetrahedron*, **66**, 7083 (2010).
2) *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 4635 (2011).

1P-45

原薬研究における遺伝毒性不純物(GTIs)の定量

エーザイ（株）原薬研究部原薬研究室
○大江浩志・鴨東美絵・尾田光生・渡邊知仁

Quantitation of the genotoxic impurities in the development of the drug substance

Hiroshi Ohe*, Mie Kamoto, Mitsuo Oda, Tomohiro Watanabe
Analytical Development Research, API Research, Pharmaceutical Science & Technology Eisai Co., Ltd.
22-Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
h-oe@hhc.eisai.co.jp

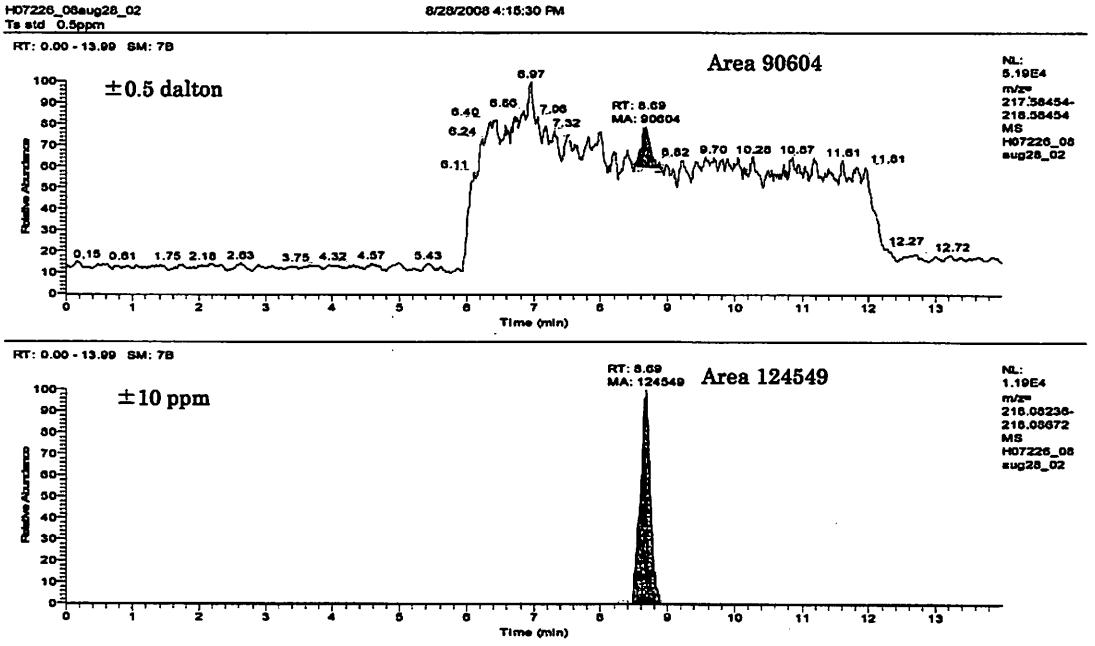
The guideline for genotoxic impurities (GTI) was published by EMA in 2007, and is discussing at the FDA and ICH. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) value is recommended to be 1.5 μg/day (EMA guideline). During the clinical trials, we can use the staged TTC value. The establishment of GTI quantitation method, which has higher specificity and lower quantitation limit, is requisite for effective development of drug substance. In general, LC/MS and GC/MS are suitable instruments for this purpose. Currently, many kinds of GTIs are measured by these systems in our laboratory.

新規開発の医薬品原薬中の不純物は、国際調和会議の品質に関するガイドライン ICH Q3A(一般不純物)／Q3C(残留溶媒)に従いその残留量を管理している。近年，医薬品品質の厳格化に伴い，遺伝毒性を有する不純物についてより厳しいレベルでの管理が求められ、M7 でのガイダンス策定が進められている。また、遺伝毒性不純物の最大暴露量（TTC）は EMA にて 1.5μg/day とされているが、臨床開発段階においてはその段階に応じた Staged TTC の採用も可能となっている。

遺伝毒性不純物の適正な管理は臨床導入初期から求められており、開発初期段階にあるテーマにおいても、最新のレギュレーションに迅速，かつ適切に対応すべく高感度測定法の早期開発・導入を進めている。
遺伝毒性不純物の分析においては，その管理レベルから高感度測定が必要となる場合が多く，十分な検出感度と特異性、精度を有した測定法開発が必要である。
LC/MS(/MS)および GC/MS はこれらの条件に合致し一般的にも活用されている。我々分析研究者は 2 台の LC/MS と 1 台の GC/MS を用いてこれまでに種々の GTI 定量法を開発し、原薬工業化研究へ貢献してきた。

一例として LC/MS を用いたトシル酸エステルの高感度定量法を示す。本試験法は Graham[1] らの方法を参考としている。MS を用いた定量では通常 MS/MS 法を用いるが、試験法開発当時に定量用

LC/MS/MS を保有しておらず構造解析用の定性分析装置 Orbitrap を用いて検討を行った。Orbitrap が質量軸の安定性が高い電場型 FTMS であることを利用し、通常の Scan データから精密質量数（小数点以下 5 桁）±10ppm の範囲を対象範囲としたクロマトグラムを抽出することで十分な定量感度を有する分析法を確立することができた。以下に、質量範囲を±0.5dalton および±10ppm とした際のマスクロマトグラムを示す。質量範囲を狭めることでノイズが除去され、かつイオン強度の減少も認められていない。一般的な MS ではイオンビームの拡散があり、ビームを絞ることで高分解能を得ておりイオン強度の減少が著しいが、FTMS の場合にはビームの拡散が少なくイオン積算時間の延長で高分解能を得るためその強度に変化は少ない。



Orbitrapでの定量は通常のScan条件を採用可能で、複数イオンが対象でも個々のイオンに対するMRMの設定が不要となる利点がある。また、不純物標品を確保できない段階でも精密質量で抽出するため簡便にGTIの有無を確認も可能である。Orbitrapは開発初期段階でのGTI定量法の検討には有用な装置と考えられる。

Orbitrapでの分析例に加えて、その後導入したLC/MS/MSやGC/MSでの分析例ならびに溶液状態で不安定なGTIに関する分析事例について報告する。

*1) Graham E. Taylor, Mark Gosling, Andrea Pearce, Journal of Chromatography A, 1119 (2006) 231-237

1P-46

酵素的非対称化を利用した光学活性アミノ酸 VCPA の製法開発

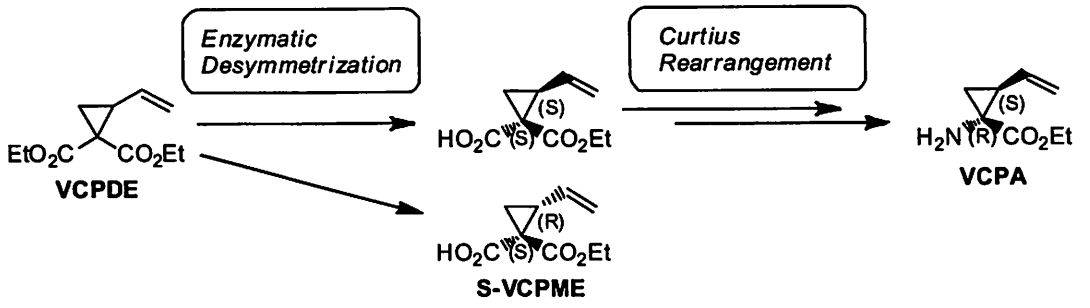
㈱エーピーアイコーポレーション　ヘルスケア研究所[1]、
㈱三菱化学科学技術研究センター バイオ技術研究所[2]
○阿須間夕紀[1,2]，川端潤[1,2]，三宅良磨[1,2]，日高次彦[1]，竹原潤[1]

Process development of chiral amino acid VCPA using enzymatic desymmetrization

Yuuki Asuma*, Hiroshi Kawabata, Ryouma Miyake, Tsugihiko Hidaka, Jun Takehara
Process Research & Development Laboratory, API Corporation
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, 806-0004, Japan
Biotechnology Laboratory, Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.
1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, 227-8502, Japan
8907316@cc.m-kagaku.co.jp

(1R,2S) -ethyl 1 -amino -2 -vinylcyclopropanecarboxylate (VCPA) is a key building block for Anti -Hepatitis C Virus Drugs. We have found efficient synthetic route of VCPA using enzymatic desymmetrization and Curtius rearrangement. By enzymatic desymmetrization, one ester group of 2 -vinylcyclopropane -1,1 -dicarboxylate (VCPDE) is selectively hydrolyzed to form (1S,2S) -1 -(ethoxycarbonyl) -2 -vinylcyclopropanecarboxylic acid (VCPME). After the optimization of process and enzyme selectivity, we have succeeded in the commercial scale production of VCPA hemisulfate.

(1R,2S) -ethyl 1 -amino -2 -vinylcyclopropanecarboxylate (VCPA)は各製薬会社で開発が進んでいるC型肝炎ウイルス治療薬の中間体として有用であり、我々は2009年度よりVCPAの新規な合成ルートの開発を進めてきた。その結果、㈱三菱化学科学技術研究センターが保有する酵素的非対称化技術とクルチウス転位反応を組み合わせることで、効率的かつ安価にVCPAを製造できることを見出した (Scheme1)。酵素改変やプロセス検討を経て、現在では工業化スケールでの製造が可能となっている。今回の発表では、鍵工程となる非対称化の技術とクルチウス転位反応を中心に報告する。



Scheme1: VCPA の製造ルート概略

1) 酵素的非対称化

(1S,2S) -1 -(ethoxycarbonyl) -2 -vinylcyclopropanecarboxylic acid (VCPME)の合成法として、diethyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (VCPDE)を原料として、酵素的光学分割を経るルートを3パターン検討した。その結果、VCPDEのジエステルの一方のエステルのみを加水分解し、光学活性モノエステルを得る酵素的非対称化ルートにおいて、酵素スクリーニングによりBacillus subtilis等が高い選択性を発揮することを見出した。本反応に関与する酵素の特定を試みた結果、p-nitrobenzyl esterase (PNBE)が本反応を触媒していることを見出した。また、反応の選択性向上のため、本酵素ホモログのスクリーニングと基質結合部位近辺のアミノ酸残基の改変を行い、工業的なプロセスにも適用可能な選択性を有したPNBE変異体を取得することに成功した。

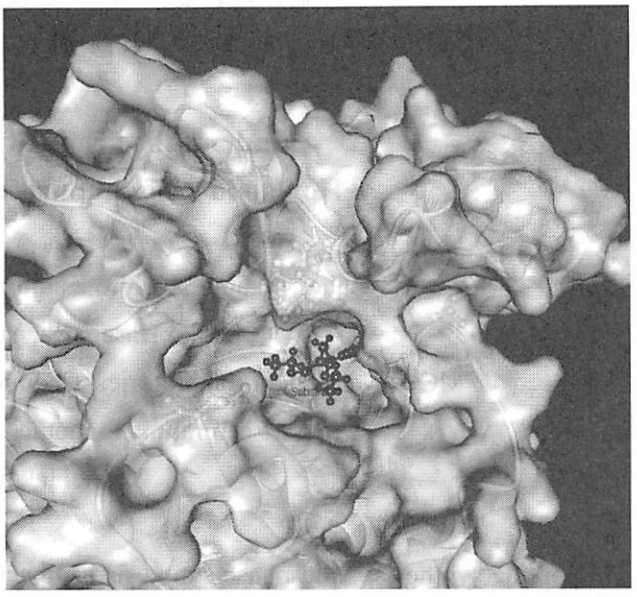
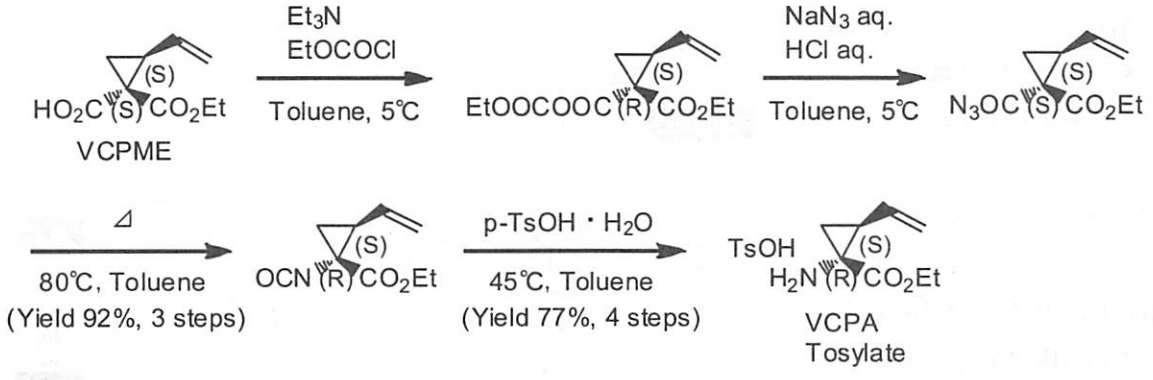


Figure1: PNBE 基質結合構造モデル

2) クルチウス転位(Scheme2)

酵素的非対称化で得られた(1S,2S)-VCPMEをトルエン中、トリエチルアミン、クロロギ酸エチルで混合酸無水物化した後、アジ化ナトリウム水溶液を加えることによりトルエン-水の2層系で酸アジドを合成した。続いて、酸アジドを加熱してクルチウス転位を起こし、得られたイソシアネートをパラトルエンスルホン酸一水和物で加水分解することにより(1R,2S)-VCPAへと変換し、合成ルートの貫通を達成した。酸アジド化工程においては、塩酸を添加することによりアジド化の加速及び分液性が向上することを見出した。しかし、アジ化ナトリウムと強酸を混合すると、毒性及び爆発性の高いアジ化水素が発生することから、本格製造に向けて安全性の確保が課題となった。そこで、製造プロセス中のアジ化水素のマスバランスを評価し対策を打つことで、安全に製造できるプロセスを確立することに成功した。



Scheme2: クルチウス転位工程

1P-47

ペプチドの類縁物質を突き止めろ！～その生成機構の特定と品質制御技術～

塩野義製薬（株）CMC 技術研究所　製薬研究センター
○高木陽平・上谷亮人・國谷亮介・北郷真輝・長谷川愛子・福井雄樹・西耕一

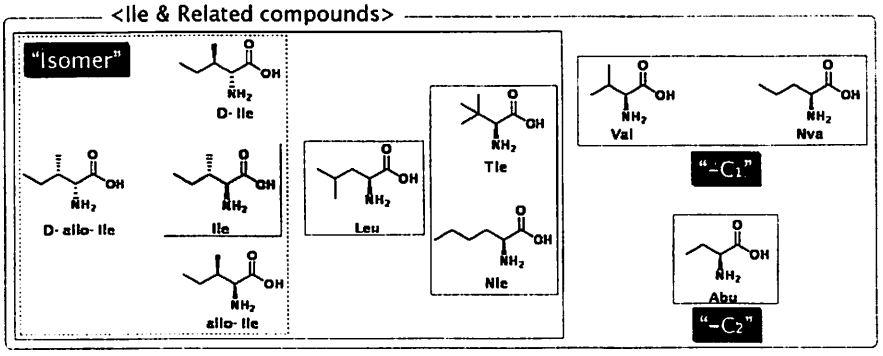
Find out the origin of impurities in peptide APIs
～How to identify impurities and how to control quality ～

Youhei Takagi*, Akihito Kamitani, Ryosuke Kunitani, Masaki Kitago,
Aiko Hasegawa, Yuuki Fukui, Koichi Nishi
CMC Development Laboratories, Chemical Development Center, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
Youhei.takagi@shionogi.co.jp

In peptide synthesis, solid-phase synthesis has been widely used for a high yield and an easy handling. On the other hand, individual control of the related substances is often difficult due to a multi-step reaction without any isolation. In this presentation, we describe the technical development to reveal the formation mechanism of these related substances and to achieve quality control of peptide drug substances.

ペプチド合成において広く用いられている固相合成法では，短期間･高収率で目的物を得られる一方で，多段階の反応を経て一気に原薬を得るため，様々な要因に由来する多数の類縁物質を同定・制御することが困難となる場合が多い．これら類縁物質の生成機構について理解するためには出発原料中の不純物は勿論のこと，一般的な固相合成プロセスであるペプチド鎖伸長工程，樹脂からの切り出し工程および精製工程の各工程におけるパラメータがそれぞれどのような影響を及ぼしているかを精査する必要がある．

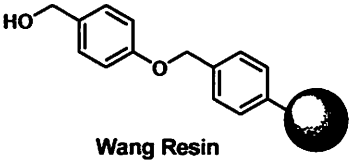
まず原料品質が原薬に与える影響について，キラル HPLC-MS にて評価した．Ile を例にとると，以下に示すように Ile にはエナンチオマーやジアステレオマーだけでなく，Leu をはじめとする構造異性体や Val などの側鎖炭素数の異なるアミノ酸を不純物として想定することができる．種々原料メーカーの複数ロットについて分析を行った結果，幾つかのロットにおいて Ile 中には Val や Nva 等の炭素数の異なるアミノ酸が検出され，樹脂上に導入した Ile の場合では D-allo-Ile が多く含まれていることがわかった．この



ような不純物がペプチド鎖に組み込まれた場合，多くの場合原薬との分離精製が困難となったことから，異性体をはじめとする構造の類似した不純物を原料で管理することは極めて重要である．またペプチド分析において広く用いられている LC-MS 分析では，同質量である原薬の異性体を特定することは困難であることから，エナンチオマーラベリング法[1]による構造推定手段についても検討し，原薬中に異性体が確認された場合でもその異性化部位を特定することにより品質制御を可能とした．

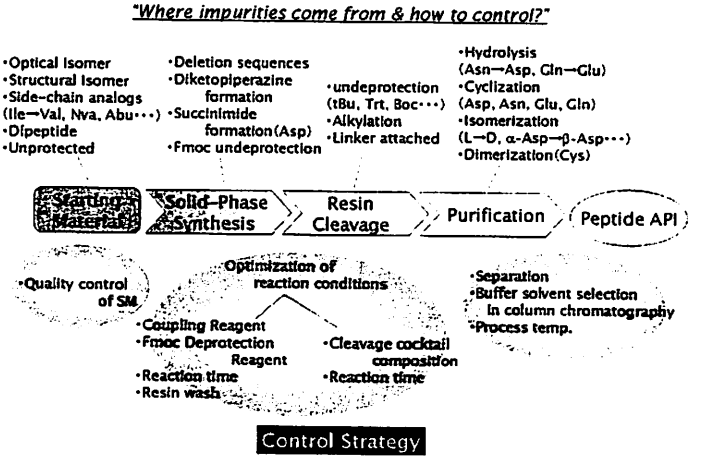
続いて固相合成によるペプチド鎖伸長工程においては，反応不足によるアミノ酸欠損ペプチドの副生に注意することはもとより，各アミノ酸固有の性質によって引き起こされる副反応についても気を配る必要がある．よく知られている副反応として Asp の環化によるスクシンイミド形成[2]があるが，本発表では反応条件を改善することにより副生量を改善した実例について述べる．

樹脂からのペプチド鎖切り出し工程においては，アミノ酸側鎖に導入されている各種保護基を完全に除去することが求められるが，その一方で反応過程において生じる各種カチオン種によるペプチド鎖の再修飾が問題となる．中でも Fmoc 固相合成において安価で汎用されている Wang Resin[3]を用いた場合，そのリンカー部位に相当するヒドロキシメチルフェノキシ基が切り出し反応時に遊離してカチオン種を形成し，特定アミノ酸の再修飾を引き起こすことがわかった．本発表では，その反応機構および修飾部位を特定するための分析手法について紹介する．



ペプチドの一般的な精製手段である逆相クロマト精製においても，類縁物質副生のリスクは残されている．クロマト精製においては対象となるペプチドの物性を考慮し，十分な溶解度を有する試料溶媒や移動相を選択する必要があるが，溶解度を大きく左右する pH の選択は，特定のアミノ酸残基の化学変換と密接に関わっている．発表においては，製造法開発の過程で確認された類縁物質と pH との関係性についての考察を述べる．

以上述べてきたペプチドの類縁物質の生成機構と品質制御に向けた対策を総括したものを右図に示した．なお，本発表では触れていないが固相合成における反応場を提供している樹脂自体の品質についても原薬品質に少なからず影響を与えることがわかっていることから，その品質制御についても更なる検討を行っている．



<参考文献>

1) H. Frank et al., *J. Chrom.*, **167**, 187 (1978)

2) R. Dölling et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 853 (1994)

3) S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1328 (1973)

1P-48

電子求引性シクロペンタジエニドの合成法開発

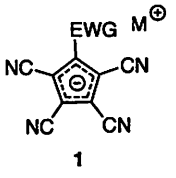
名城大学薬学部
坂井健男・o瀬尾昭平・尾藤真梨子・森裕二

Synthesis of Electron-Deficient Cyclopentadienides

Takeo Sakai, Syohei Seo*, Mariko Bito, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

Cyclopentadienes substituted with four or five cyano groups were known to be superacids. Despite of their interesting planer and pentagonal shapes, their use and studies were limited in the field of organic chemistry because of synthetic difficulties in preparing their analogs. Therefore, we developed a new synthetic method of tetra- and pentacyanocyclopentadienides **1**. Reaction of bromoacetate and tetracyanothiophene in the presence of NaH in THF afforded sodium tetracyanocyclopentadienide **1**·**Na** (R = CO_2Et) in good yield. Various salts of **1** could be prepared from sodium salt **1**·**Na** though ion exchange reactions.

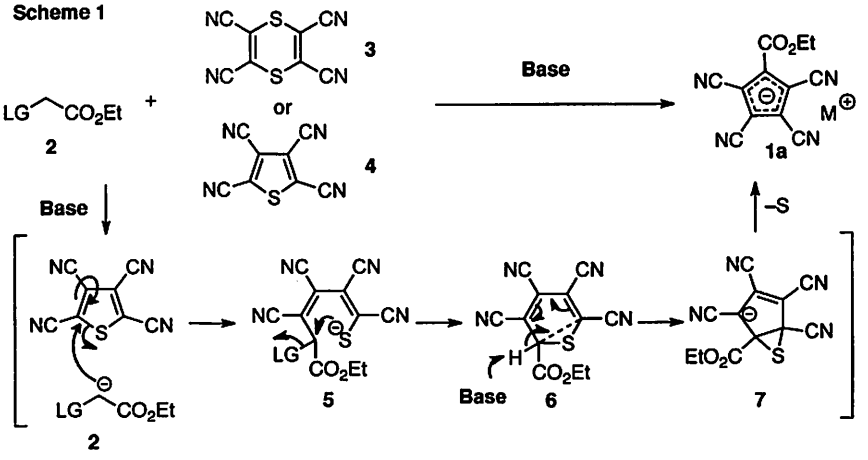
４つ以上のシアノ基によって置換されたシクロペンタジエンはトリフルオロメタンスルホン酸などの超強酸にも匹敵する強い酸性度を有することが知られている。その対アニオンである **1** は五角形の平面構造をもち、他の芳香族分子と π-π 複合体を形成可能であるという他の超強酸アニオンには無い特徴を持つ。しかしながら、その誘導体合成の報告例は少なく、**1** の塩はこれまであまり有機合成分野で用いられていない。そこで今回、**1** の塩の新規合成法を開発したので報告する。



1

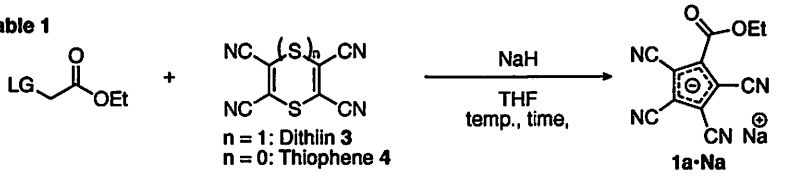
我々は、テトラシアノジチイン **3** あるいはテトラシアノチオフェン **4** を用いた Scheme 1 に示す戦略を立てた。括弧内には **4** を用いた時の作業仮説が示してあるが、α位に脱離基 (LG) を有するエステル **2** より発生させたアニオンを **4** に作用させれば、付加脱離がおこり、生じたチオラート **5** が分子内環化したのち脱硫し、一気に **1** が得られるのではないかと期待して検討を開始した。

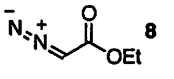
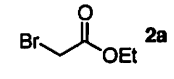
Scheme 1



5 から **6** への分子内環化反応の素早い進行を期待して、脱離基としては最強の部類に属する N_2^+基を有するジアゾエステルを初めは検討した。ジアゾエステル **8** は潜在的にα位に負の電荷を有するので、まずは **3** と混ぜるだけの反応を試みたが、原料回収に終わった (Table 1, Entry 1)。そこで、α位活性化のためにNaHによる脱プロトン化の後に反応を行ったが、**3**、**4** のいずれを用いても低収率に終わった(Entry 2-3)。

Table 1

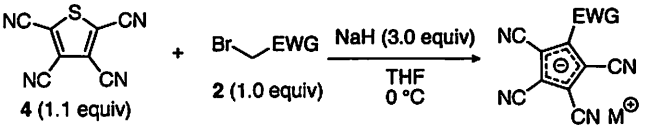


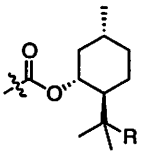
Entry	Ester	Electrophile	NaH (equiv)	Condition	Yield (**1a•Na**)
1	 **8**	Dithiin **3**	0	rt, 1 h	No Reaction
2		Dithiin **3**	1.2	rt, 1 h	<25%
3		Thiophene **4**	1.2	rt, 2 h	15%
4	 **2a**	Dithiin **3**	3.0	0 °C, 20 min	52%
5		Thiophene **4**	3.0	0 °C, 20 min	73%

次に、ブロモ酢酸エステルに変更して検討したところ **1** が53%の収率で得られた。更に、脱硫回数の減少による収率の向上を期待して、テトラシアノチオフェン **4** を用いて反応を試みたところ、**1** が73%まで改善がみられた(Entry 4-5)。

本手法の基質一般性を検討した。やや嵩高いメンチル **2b**,あるいは8-ナフチルメンチルエステル **2c** でもそれぞれ57%および51%と良好な収率で **1** が得られたが、**2c** を用いた場合は、反応性が低下し反応時間がやや延長した。また、エステル以外のブロモアセトニトリル **2d** でも良好な収率で反応は進行し、ペンタシアノシクロペンタジエニド塩 **1d•Ag** を良好な収率で得ることに成功した。なお、その後のイオン交換反応を見据えて、Entry 3 と 4 はそれぞれ銀塩として単離生成を行った(Table 2)。

Table 2

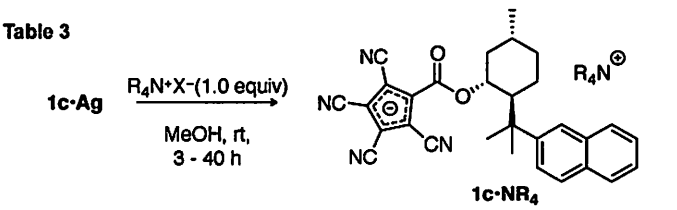


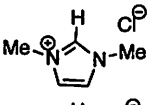
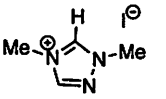
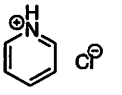
Entry	2	EWG	Time	Yield
1	**2a**	CO_2Et	20 min	**1a•Na**: 73%
2	**2b**	 R = H	20 min	**1b•Na**: 57%
3	**2c**	R = 2-Napht	2 h	**1c•Ag**: 51%[a]
4	**2d**	CN	20 min	**1d•Ag**: 52%[a]

[a] The yield after the ion-exchange reaction with $AgNO_3$ (1.5 equiv) in MeOH.

最後に、本手法により得られた銀塩 **1c•Ag** を各ハロゲン化物塩で処理してイオン交換反応を行い難溶性のハロゲン化銀を濾去することで、種々の塩を合成した。ベンゾイン縮合に用いられるイミダゾリウム塩 **1c•imid**、トリアゾール塩 **1c•tri** やマイルドな酸として機能するピリジン塩 **1c•py** を合成したので、今後それぞれの塩を用いた不斉反応の検討を行っていきたい(Table 3)。

Table 3



Entry	$R_4N^+X^-$	**1c•NR_4**	Yield
1		**1c•Imid**	99 %
2		**1c•tri**	87 %
3		**1c•py**	83 %

1P-49

ヘテロポリ酸を用いるプロパルギルアルコールの 1, 3-転位反応: α, β-不飽和カルボニル化合物の立体選択的合成

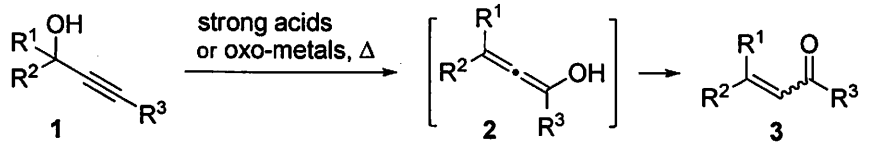
静岡県立大学薬学部
○江木正浩・梅村めぐ美・川井拓也・赤井周司

Heteropoly Compound-Catalyzed 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols: Stereoselective Synthesis of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds

Masahiro Egi*, Megumi Umemura, Takuya Kawai, Shuji Akai
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,
52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, Shizuoka 422-8526, Japan
egi@u-shizuoka-ken.ac.jp

We have developed the stereoselective synthesis of both (*E*)- and (*Z*)-α,β-unsaturated carbonyl derivatives via the heteropoly compound-catalyzed Meyer–Schuster rearrangement of propargyl alcohols. Thus, the use of $H_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ led to the exclusive formation of (*E*)-α,β-unsaturated ketones, whereas $Ag_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ preferentially produced the thermodynamically unfavorable *Z*-isomers, whose practical synthesis has been limited. This methodology was also applicable to the synthesis of (*Z*)-α,β-unsaturated esters.

α,β-不飽和カルボニル化合物は生物活性天然物、医薬品及び農薬などの重要な合成中間体として広く活用されている。その有用性からこれまで多数の合成法が開発されているが、近年、アトムエコノミーに優れた Meyer–Schuster 転位に注目が集まっている (eq 1)。本法は、プロパルギルアルコール **1** の水酸基 1,3-転位によりアレノール中間体 **2** が生じた後、異性化により不飽和カルボニル化合物 **3** を与える反応である。効率的な触媒の開発研究がこれまで盛んに行われてきたが、ほとんどの方法は強酸や高温下にオキソメタルを用いる反応条件のため、収率、基質汎用性や立体選択性が必ずしも満足できるものではなかった。



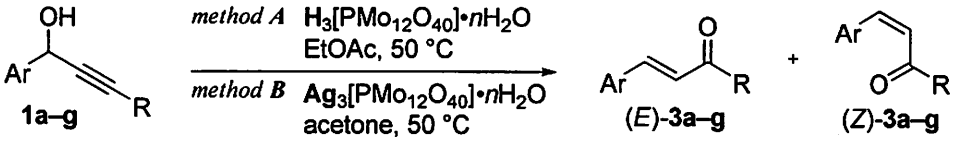
(eq 1)

今回我々は、酸化反応や酸触媒反応の触媒として工業レベルで使用され、安全性や取り扱いに優れたヘテロポリ酸 $H_m[XM_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ (X = P, Si; M = W, Mo etc.)を用い、(*E*)-及び(*Z*)-不飽和カルボニル化合物 **3** の立体選択的な合成に成功した。

【α,β-不飽和ケトンの立体選択的合成】[1] 合成容易な **1a** を用いて、ヘテロポリ酸や溶媒などを種々検討した結果、EtOAc 中 50 °C で 1 mol %の $H_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ を反応させると(*E*)-**3a** がほぼ単一で得られた (Table 1, entry 1; method A)。一方、カチオン部をアルカリ金属や遷移金属に変えると(*Z*)-**3a**

を優先的に与えることが分かった。特に、アセトン中 $Ag_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ を用いると Z 体の比率が 11:1 へと向上した (entry 2; method B)。両反応条件は種々の基質に適応可能であり、$H_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ では (*E*)-**3b–d** を独占的に与え (entries 3, 5, 7)、$Ag_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ を用いた場合、Z 選択的に収率良く **3b–g** が得られた (entries 4, 6, 8–11)。これまで Meyer–Schuster 転位による Z 体の合成例は、水酸基をアセチル化した **1** に Au 化合物と NIS を反応させる例[2]のみであり、プロパルギルアルコール **1** を直接(*Z*)-**3** に変換できる方法は初めてである。また、50 °C の反応条件下、熱力学的に不安定な Z 体が優先的に得られたことは注目すべき点である。

Table 1

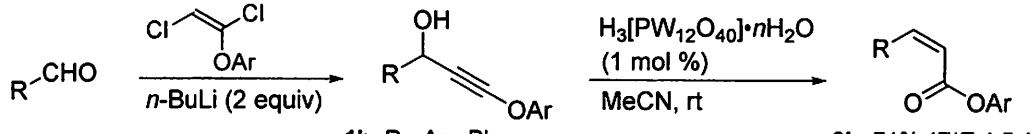


entry	substrate 1			method[a]	time (h)	product 3		
		Ar	R				*E* (%)	*Z* (%)
1	**1a**	Ph	*n*-C_6H_{13}	A	6	**3a**	89	1
2	**1a**	Ph	*n*-C_6H_{13}	B	1	**3a**	8	88
3[b]	**1b**	*p*-MeC_6H_4	*n*-C_6H_{13}	A	3 days	**3b**	85	1
4[b]	**1b**	*p*-MeC_6H_4	*n*-C_6H_{13}	B	1	**3b**	8	90
5	**1c**	*p*-ClC_6H_4	*n*-C_6H_{13}	A	6	**3c**	86	1
6	**1c**	*p*-ClC_6H_4	*n*-C_6H_{13}	B	3.5	**3c**	11	69
7	**1d**	Ph	Me	A	5	**3d**	80	1
8	**1d**	Ph	Me	B	1.5	**3d**	9	74
9	**1e**	Ph	*t*-Bu	B	24	**3e**	79 (*E*/*Z* 7:93)[c]	
10	**1f**	Ph	Ph	B	5	**3f**	83 (*E*/*Z* 20:80)[c]	
11	**1g**	Ph	1-cyclohexenyl	B	0.33	**3g**	57 (*E*/*Z* 7:93)[c]	

a) Method A: $H_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ (1 mol %), 0.3 M in EtOAc, 50 °C; Method B: $Ag_3[PMo_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ (1 mol %), 0.05 M in acetone, 50 °C. b) Run at room temperature. c) The products were obtained as an inseparable mixture of *E*- and *Z*-isomers.

詳細な反応機構解明実験から、本転位反応ではヘテロポリ酸のカチオン成分にかかわらず優先的に(*Z*)-**3** が生じ、その後の Z 体から E 体への異性化速度の違いが生成物の立体化学を決定することが明らかになった。

【(*Z*)-α,β-不飽和エステルの合成研究】 ヘテロポリ酸による転位反応を α,β-不飽和エステル合成に応用した。原料 **1h–j** は MeCN 中、$H_3[PW_{12}O_{40}]\cdot nH_2O$ を用いると室温で転位を起こし、対応する α,β-不飽和エステル **3h–j** が Z 体優先的に得られた(Scheme 1)。また、アセチレン末端の ArO 基は収率に影響を与えることが分かった。現在、立体選択性の向上及び基質適用性の拡張を検討しており、本シンポジウムではこれら結果についても発表する予定である。



1h: R = Ar = Ph
1i: R = Ph, Ar = *p*-ClC_6H_4
1j: R = *c*-C_6H_{11}, Ar = *p*-ClC_6H_4

3h: 71% (*Z*/*E* 4.5:1)
3i: 92% (*Z*/*E* 4.8:1)
3j: 44% (*Z*/*E* 5.9:1)

Scheme 1

References 1) Egi, M.; Umemura, M.; Kawai, T.; Akai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12197–12200; Egi, M. *Yakugaku Zasshi* **2011**, *131*, 1453–1460. 2) Wang, D.; Ye, X.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2088–2091.

1P-50

ReactIR™による反応理解に基づいた不純物制御

塩野義製薬（株）CMC技術研究所製薬研究センター
○尾田真一・保積靖之・細谷昌弘・武内好行・高木懇

Control of Impurities Based on Process Understanding Using ReactIR™

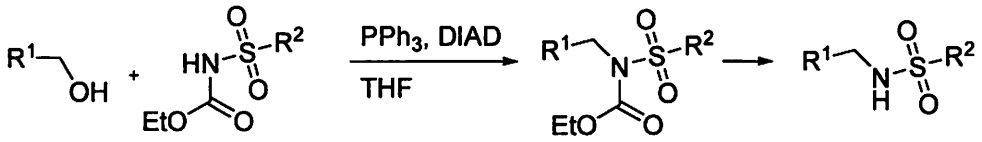
Shinichi Oda*, Yasuyuki Hozumi, Masahiro Hosoya, Yoshiyuki Takeuchi, Makoto Takagi
CMC Development Laboratories, Chemical Development Center, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
shinichi.oda@shionogi.co.jp

It is said that PAT forms a crucial component of QbD because it generates process understanding. However, practical use of PAT tools for QbD is still a challenging theme. Herein, we report control of impurities in Mitsunobu reaction of alkylalcohol with sulfonylcarbamate based on mechanistic study using ReactIR™. Design Space and proven acceptable range to control the impurities could be developed based on the presumptions about rate determining step and generation mechanism of the impurities. The result would be helpful data to achieve QbD.

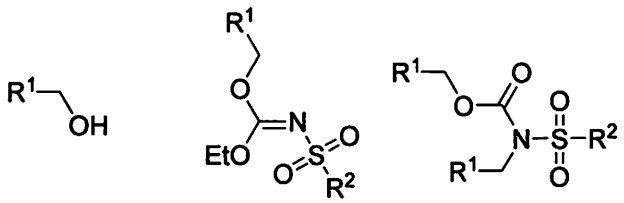
医薬品製造におけるPATとは最終製品の品質を保証することを目的として，原料や中間体の重要な品質パラメータや品質に影響する機能特性をタイムリーに計測することによって，製造プロセスを設計，解析，管理するシステムのことである．すなわち，医薬品の製造プロセスにおいて何が起きているか，医薬品の品質を担保するうえで種々の変動要因のうちのどれがキーとなる要因であるか，その要因をどのようにコントロールすればよいかを明らかにすると共に，こうした解析結果を製造工程にフィードバックしてその改善に役立てることやその要因をリアルタイムでモニターして品質の担保の指標とするものである．PATは近年推奨されているQbD実践への有効なツールとしての期待からFDAによりイニシアチブがとられたが，原薬製造工程における有効利用はいまだにチャレンジングなテーマである．

そういった状況の中，弊社ではPATの目的に最もよく合致すると考えられるReactIR™，FBRM®，PVM®などのインラインモニタリングツールを用いた製法開発を検討してきた．本ポスター発表ではその一例であるReactIR™による光延反応のメカニズム解析に基づいた不純物制御について報告する．

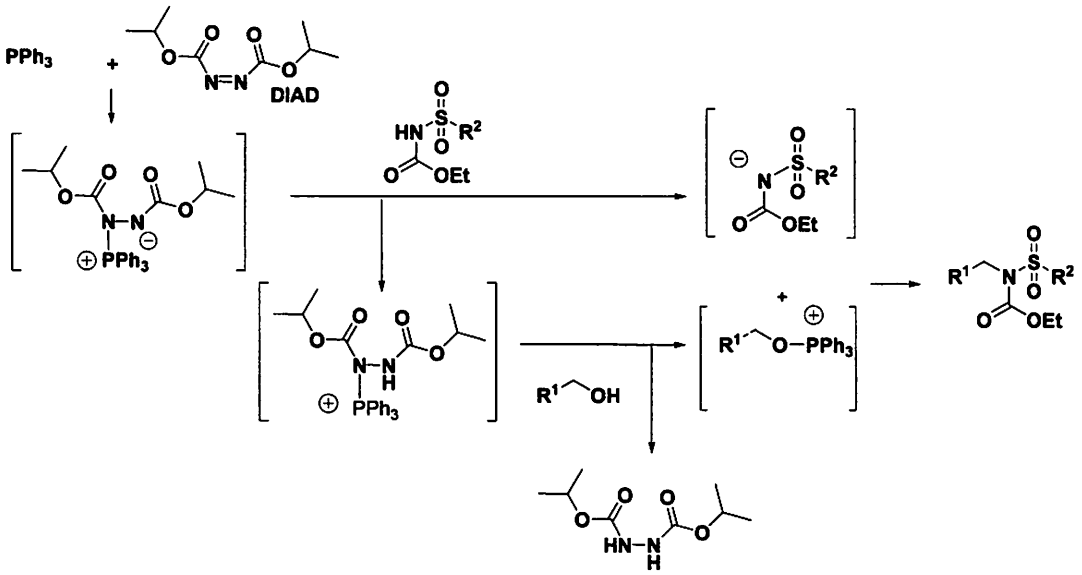
光延反応はアルコールのヒドロキシル基をトリフェニルホスフィン，アゾカルボン酸存在下に求核剤で置換する非常に汎用性の高い反応である[1]．我々はアルコールとスルホニルカルバメートの光延反応とそれに引き続く脱保護を鍵とする原薬製造プロセスを構築した．その際，問題となったのが原薬中に主原料であるアルコールが不純物として残存することであった．



その由来を調べたところ，光延反応における下記の不純物からアルコールに変換することが分かった．そのため光延反応でのこれらの不純物の制御が製品の品質制御に不可欠であった．



以下に一般的な光延反応の推定メカニズムを示すが，アルコールとスルホニルカルバメートの反応における律速段階や中間体の構造についての詳細な報告例はなかった．



今回，ReactIR™により光延反応を観察することで，律速段階や不純物の生成メカニズムを推定し，その結果に基づいて，反応速度論解析によるデザインスペースの構築，OVAT 実験による挙証許容範囲の確認を実施した．その結果，上記の不純物の生成量をコントロールできる製法を開発することが可能となった．このデータは商用生産における QbD の実現へ向けた有用な知見となると考えている．

Reference

1) Mitsunobu, O.; Yamada, M. Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, *40*, 935-939

1P-51

多置換クロメノインドール骨格の簡便合成法と抗ガン剤への応用

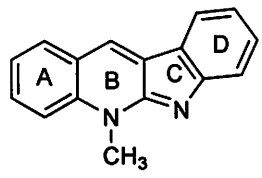
岡山大学大学院自然科学研究科化学生命工学専攻
彭　維・王　力・枝澤　由樹○龐　璀卿・井口　勉

Benign synthesis of poly-substituted chromenoindoles and application to anticancer agents

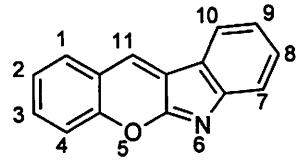
Wei Peng, Li Wang, Yoshiki Edazawa, Cuiqing Pang, and Tsutomu Inokuchi*
Division of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, Tsushima-naka, Kita-Ku, 3-1-1, Okayama, 700-8530, Japan
inokuchi@cc.okayama-u.ac.jp

The synthesis of the chromeno[2,3-*b*]indole structure involves the cyclization of 2-phenoxy-3-indolecarboxylates **3**, accessible from the indole-3-carboxylate **1** and phenols **2**, producing the chromeno[2,3-*b*]indol-11(6*H*)-ones **4**, which is followed by dehydroxychlorination with phosphorus oxychloride to afford the 11-chlorochromeno[2,3-*b*]indoles **5**. The treatment of **5** with various amines produced the corresponding 11-aminated **6–9**, while some of the 11-(w-aminoalkylamino) derivatives **6–9** were transformed into the 11-(w-sulfonylaminoalkylamino) derivatives **11** and **12**.

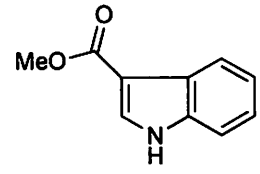
植物由来のインドール[2, 3-b]キノリン誘導体は抗バクテリア、抗菌、抗マラリア、抗ガン等の活性を有し、この構造をリードにする医用分子の開発が検討されている。しかし、インドール[2, 3-b]キノリン系分子は強くDNAに相互作用して毒性が懸念される。これよりも低毒性で優れた特性を目的として、インドール[2, 3-b] キノリンの5位を酸素原子で置き換えたクロメン[2, 3-b]インドールをリード化合物に選び、これに置換基の導入が可能な合成法を立案して、創薬ライブラリーの構築を検討した。原料はインドールカルボン酸エステル1を用いた。



5-Methyl-5*H*-indolo[2,3-*b*]quinoline
(Neocryptolepine)



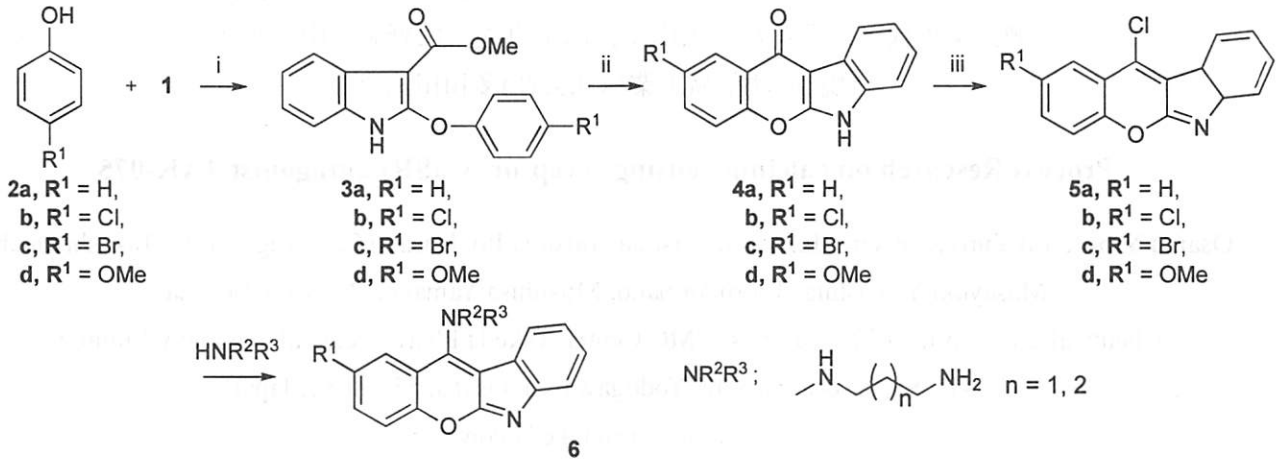
Chromeno[2,3-b]indoles



1

11位にハロゲン基を持つクロメン[2, 3-b]インドール誘導体6の簡便な合成法を開発した。まず、1とフェノール誘導体2を原料に用いて、中間体3を合成した。続いてポリリン酸の存在下で加熱して環化したところ、クロモンキノリン骨格4を得た。このものは塩化ホスホリルで脱水と塩素化を行って、11-クロロクロメン[2, 3-b]インドール骨格5を得た。本合成法によればフェノールのパラ、メタ、オル

ト位に置換基を導入しておくとそれらは11-クロロクロメン[2,3-b]インドール骨格のC2、３、４位の置換基に反映される。置換基として各種ハロゲン、アルコキシ、アミノ基の導入が可能である。



Reagents: (i) a. *N*-chlorosuccinimide, 1,4-dimethylpiperazine, b. trichloroacetic acid. (ii) diphenyl ether, reflux. (iii) $POCl_3$, reflux.

11位へのアミノ基の導入はアミンと加熱して行った。アミンの種類として、アミノアルキルアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、環状アミン、アリールアミン、トリプタミン等を用いた。さらに11-アミノアルキアミンはアミノ基をトシル化してスルホンアミドに誘導した。

クロメン[2,3-b]インドール誘導体6とインドール[2,3-b]キノリン誘導体のDNAにインタカレートする程度をUV-Vis吸光度スペクトルで追跡した。図より、6はDNAとの相互作用が弱いことがわかる。

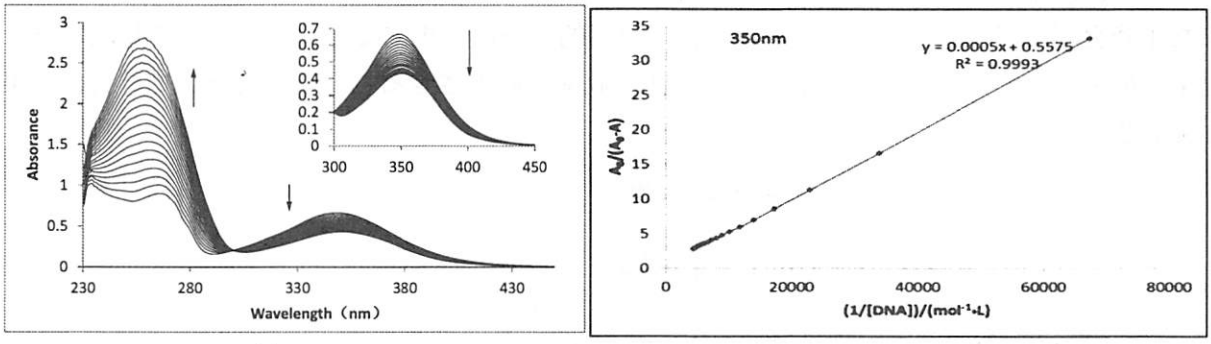


Fig.2(a)UV-Vis absorption spectra of compound 6-DNA at R.T.

(1) Li Wang, Wen-Jie Lu, Tomohito Odawara, Zhen-Wu Mei, Wei Peng, Ibrahim El-Tantaway El-Sayed, Tsutomu Inokuchi, *J.* Heter. *Chem.,* 2012, in press.

(2) Wei Peng, Marta Świtalska, Zhen-Wu Mei, Yoshiki Edazawa, Li Wang, Ibrahim El-Tantawy El-Sayed, Joanna Wietrzyk, Tsutomu Inokuchi, Eur. J. Med. Chem., accepted for publication (2012).

(3) Li Wang, Marta Świtalska, Zhen-Wu Mei, Wen-Jie Lu, Yoshito Takahara, Xing-wen Feng, Ibrahim El-Tantawy El-Sayed, Joanna Wietrzyk, Tsutomu Inokuchi, Bioorg. Med. Chem., in press.

カルシウム感受性受容体（CaSR）拮抗薬 TAK-075 のプロセス研究

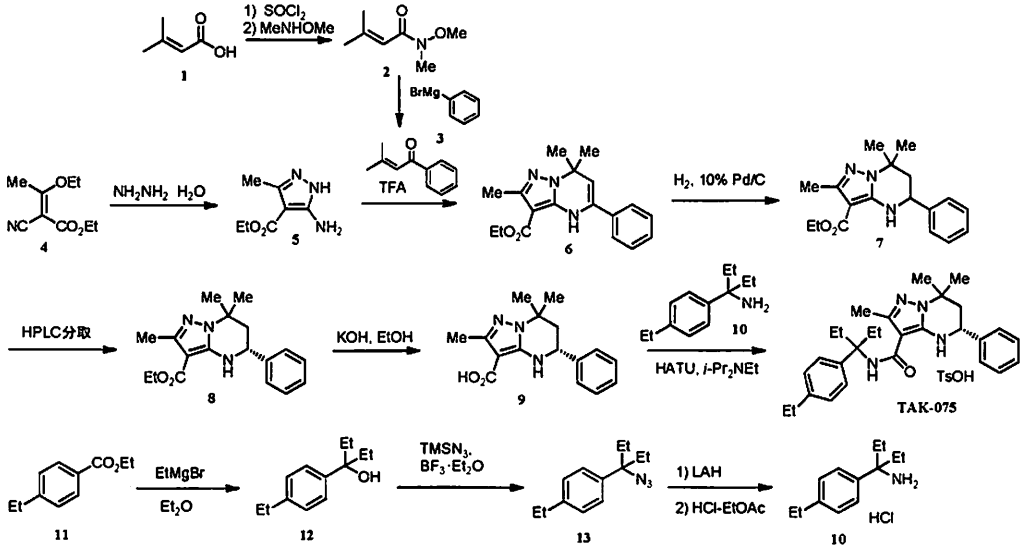
(武田薬品工業株式会社) ○矢部治、小西隆博、山下誠、伊藤達也、
瀬良美佐代、武藤英吾、大内卓、山下真之、山野徹、山野光久、
(現 浜理薬品工業株式会社)多和田紘之

Process Research on calcium-sensing receptor (CaSR) antagonist TAK-075

Osamu Yabe*, Takahiro Konishi, Makoto Yamashita, Tatsuya Ito, Misayo Sera, Eigo Muto, Takashi Ouchi,
Masayuki Yamashita, Tooru Yamano, Mitsuhisa Yamano, Hiroyuki Tawada
Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited,
2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
osamu.yabe@takeda.com

An efficient synthetic process for the large scale preparation of calcium-sensing receptor antagonist, **TAK-075**, has been developed. We have found new type C-C bond formation reaction to introduce the carboxamide unit at the 3-position of pyrazoro[1,5-*a*]pyrimidine ring. After optimizing the reaction condition, we have applied to their large scale syntheses successfully. Moreover, we have developed a highly efficient asymmetric synthesis of **TAK-075** by asymmetric hydrogenation using [$RuCl_2$\{(*S*)-binap\}\{(*S*,*S*)-dpen\}].

当社で CaSR 拮抗薬の開発候補化合物として選択された **TAK-075** の製造プロセス研究において、主要骨格の pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 環 3 位へのカルボキサミド導入について、イソシアナート **19** を 3 位炭素と直接反応させることにより構築する方法を確立し、kgスケールでの製造を実施した。また不斉発現はイミン **17** の不斉水素化により目的物を高選択的に得られる条件を見出した。この結果、従来の方法と比較して飛躍的に操作性と収率を向上させることができたので、この成果について報告する。



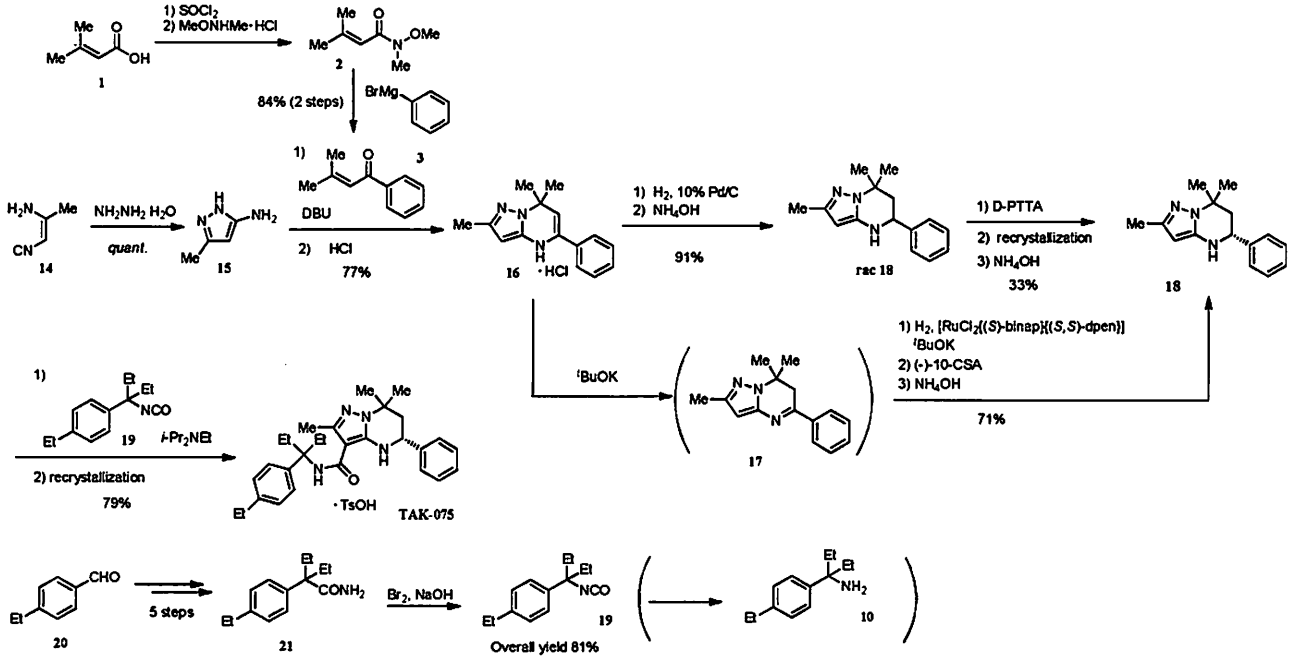
Scheme 1

1. pyrazoro[1,5-*a*]pyrimidine 環 3 位へのカルボキサミド構築法

創薬研究段階[1]では pyrazoro[1,5-*a*]pyrimidine 骨格の 3 位にカルボキシル基を有する **9** を合成し、これとベンジルアミン **10** とを縮合剤 HATU を用いて **TAK-075** を合成していた。しかし HPLC 分取で光学活性体 **8** を得ているという点、高価な縮合剤 HATU を使用しているという点、**9** のカルボキシル基が脱炭酸しやすいという点および **10** の合成に工業的に不向きな試薬を用いている点が問題であった（Scheme 1）。プロセス研究の結果、**10** の合成は **20** から 6 工程で合成する方法を確立したが、その過程で **21** の Hofmann 転位により得られる中間体 **19** がその嵩高さに起因して安定性が高く、単離可能であることが判明した。一方、カルボキシル基を持たない **18** の合成法及び酒石酸誘導体を用いるジアステレオマー塩再結晶による光学分割法が確立できたので、**19** と **18** を用いたカルボキサミドの構築法を研究した。その結果、良好な収率で **TAK-075** が得られる条件を見出した。本合成法を最適化した後、数kgスケールでの合成を行った（Scheme 2）。

2. イミン体の不斉水素化検討

より効率的で収率の高い合成法を指向し、イミン **17** の不斉水素化法を研究した。触媒として [$RuCl_2$\{(*S*)-binap\}\{(*S*,*S*)-dpen\}]を用いると高いエナンチオ選択性で目的とする **18** が得られるが、**17** が酸素に対して不安定で分解しやすいことから s/c を向上させることができなかった。これを改善するために、**17** の前駆体である **16** から酸素を遮断した状態で **17** へ異性化させ、これを one pot で不斉水素化することで s/c=1000 でも反応が進行するようになった。不斉水素化後の **18** の光学純度は 95%ee 前後であったが、比較的安価な(-)-10-カンファースルホン酸を用いてジアステレオマー塩とし、これを晶析させることで 99.0%ee 以上の **18** を得ることができた（Scheme 2）。



Scheme 2

References ； 1) Yoshida, M.; Mori, A.; Morimoto, S.; Kotani, E.; Oka, M.; Notoya, K.; Makino, H.; Ono, M.; Shirasaki, M.; Tada, N.; Fujita, H.; Ban, J.; Ikeda, Y.; Kawamoto, T.; Goto, M.; Kimura, H., Baba, A.; Yasuma, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1881.

1P-53

Ag-ビスアミジン触媒を用いたインドールとニトロアルケンの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発

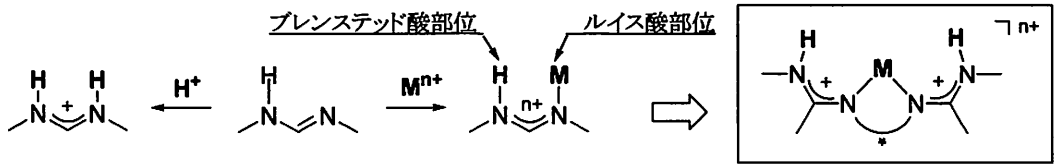
立教大学
○滝田京子・山中正浩

Development of Ag-Bisamidine Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitoroalkenes

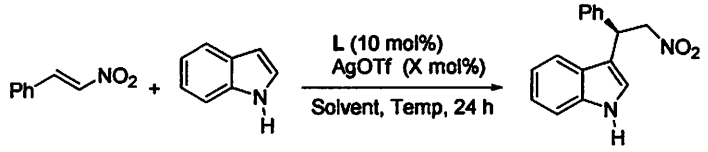
Kyoko Takita*, Masahiro Yamanaka
Department of Chemistry, Rikkyo University
3-34-1 Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-8501, Japan
myamanak@rikkyo.ac.jp

Focusing on the structural and electronic properties of the resonance-stabilized amidine flamework, chiral cationic Ag-bisamidine catalyst has been developed. The chiral Ag-bisamidine catalyst efficiently promoted asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes and exhibited high yields and high enantioselectivities for a wide range of substrates (up to 97%, 98% ee). This reaction, in particular, could be extended to 2-methyl indole and aliphatic nitroalkene with high enantioselectivities.

アミジンをプロトン化すると、共鳴安定化により両窒素原子に正電荷が非局在化される。そこでプロトンの代わりにカチオン性金属錯体を配位させることで、金属部位のルイス酸と NH 部位のブレンステッド酸の両機能を持つ複合酸触媒が構築できると考えた。本研究では、２つのアミジン分子をキラルな骨格で連結したビスアミジン配位子から、キラル銀(Ⅰ)-ビスアミジン触媒を調製し、ニトロアルケンとインドールの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の検討を行った。

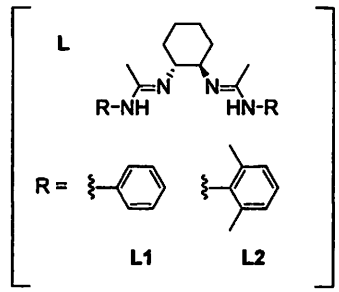


まず反応条件の最適化のため、キラルビスアミジン配位子として L1、中心金属として AgOTf を用いて、CH_2Cl_2 中、室温にてニトロスチレンとインドールの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応を検討した。L1(10 mol%)と AgOTf(12 mol%)より調製した Ag-ビスアミジン触媒が中程度の収率及びエナンチオ選択性で生成物を与えることが分かった(65 %, 63% ee)。さらに溶媒、反応温度について検討したところ、THF 中、0 ℃にて反応を行うことでエナンチオ選択性が向上した。最終的に 2, 6-$Me_2C_6H_3$ 基を導入した L2 を用いることで、93 %, 99% ee で目的の生成物を与えることが分かった。

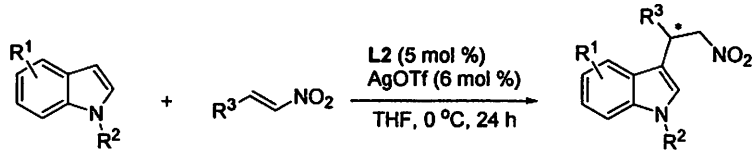


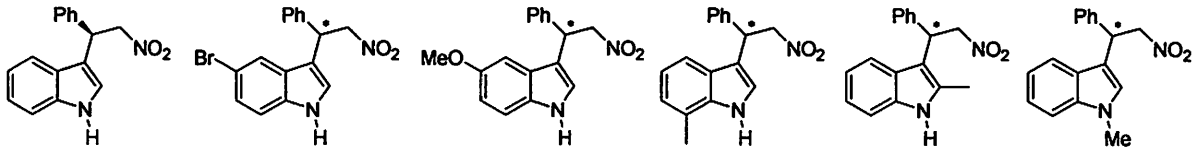
Entry	L	X	Solvent	Temp (°C)	yield (%)[a]	ee (%)[b]
1	L1	10	CH_2Cl_2	rt	91	33
2	L1	12	CH_2Cl_2	rt	65	63
3	L1	20	CH_2Cl_2	rt	39	65
4	L1	12	THF	rt	85	87
5	L1	12	THF	0	51	90
6	L2	12	THF	0	93	99

[a] Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude mixture.
[b] Determined by chiral HPLC analysis.

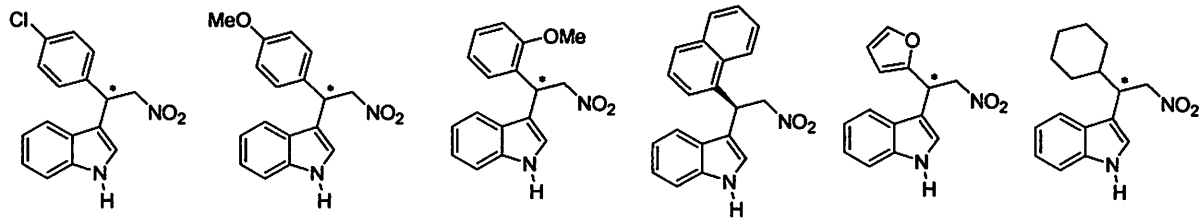


次に同様の反応条件下、触媒量を半分に低減して種々の反応基質に対して検討を行った。置換インドールについては、電子求引基または電子供与基のどちらを有するものでも高収率、高エナンチオ選択的に生成物を与えることが分かった。特筆すべきは、反応点に近い2-位に置換基を導入しても反応は円滑に進行し、92% ee の高いエナンチオ選択性で生成物が得られることである。一方、N-メチルインドールを用いた場合には反応は全く進行しなかった。ニトロアルケンについては、電子求引基または電子供与基を有する置換ニトロスチレンのみならず、ナフチル基やフリル基を有するニトロアルケンについても高収率かつ高エナンチオ選択的に生成物を与えた。また、かさ高いシクロヘキシル基を有するニトロアルケンでは収率が大きく低下したものの、高いエナンチオ選択性を達成した。以上のように、ニトロアルケンとインドールの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応に対して、Ag-ビスアミジン触媒は高い不斉触媒機能を有し、基質一般性にも優れることを見出した。





89 %, 98% ee | 85 %, 98% ee | 90 %, 98% ee | 83 %, 99% ee | 92 %, 92% ee | 168 h, n.r., n.d. [a]



73 %, 97% ee | 90 %, 95% ee | 97 %, 98% ee | 98 %, 96% ee | 70 %, 97% ee | 168 h, 31 %, 98% ee [a]

[a] 10 mol% of catalyst was used.

1P-54

光照射によるヘテロ原子の導入を伴う不飽和結合の One-Pot ペルフルオロアルキル化反応

大阪府立大学　大学院工学研究科　応用化学分野
○玉井太一・三田村健範・野元昭宏・小川昭弥

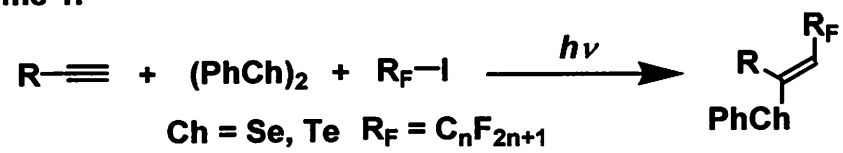
Photoinduced One-Pot Perfluoroalkylation of Unsaturated Compounds with Heteroatom Manipulation

Taichi Tamai*, Takenori Mitamura, Akihiro Nomoto, Akiya Ogawa
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University
1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan
ogawa@chem.osakafu-u.ac.jp

Organic selenium and tellurium compounds are known to be useful synthetic intermidiates, bioactive compounds, and new materials[1]. Therefore, development of new synthetic methods of organic selenium and tellurium compounds is of great importance. We have developed a series of photoinduced addition reactions of organoselenium and tellurium compounds to unsaturated compounds[2]. In this paper, we will report photoinduced perfluoroalkylselenation and -telluration of terminal alkynes[3]. Fluorous group containing organoselenium and tellurium compounds are promising as synthetic intermediates, because of easy purification and their bioactivities.

ヘテロ原子を導入した化合物は特異な物性や生化学的活性を示すことが知られている。このため、ヘテロ原子を炭素骨格に導入する手法の開発は重要である。一方、ペルフルオロアルキル基を有機分子に導入することにより、生成物の効果的な分離・精製が可能となることが最近注目されている。そこで、有機分子にヘテロ原子とペルフルオロアルキル基を同時に導入することが可能となれば、プロセス化学的応用は多大と期待される。本研究では、光照射下、セレンやテルル官能基の導入を伴った、不飽和化合物のペルフルオロアルキル化反応を開発したので報告する。

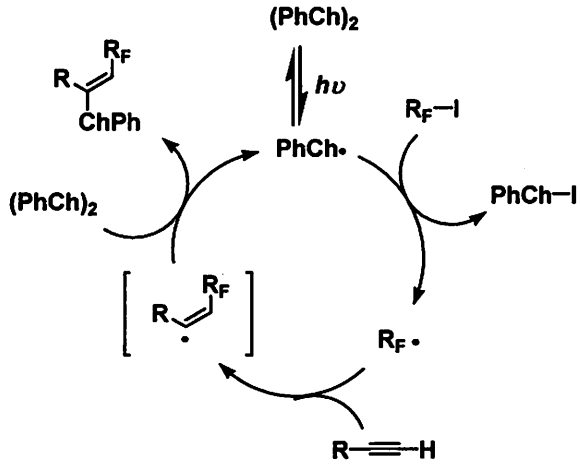
Scheme 1.



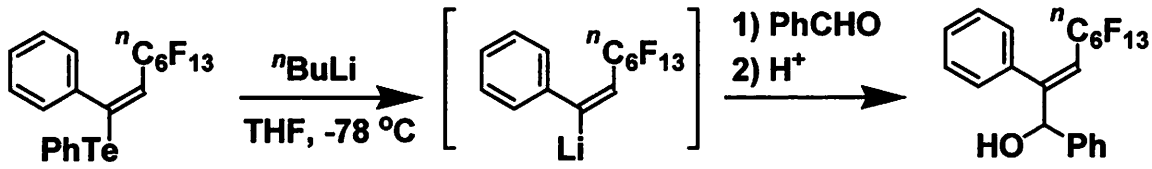
ジフェニルジカルコゲニドおよびペルフルオロアルキルヨージドは、光照射を行うことによって結合がホモリティックに解裂し、対応するラジカル種を生成することが知られている。そこで、これらを複合的に用いることによって、不飽和結合に対する、ヘテロ原子とペルフルオロアルキル基の同時導入が可能ではないかと考え詳細に検討した。このようなヘテロ原子やペルフルオロアルキル基の炭素骨格への導入反応は脱離基を伴った反応や、遷移金属触媒を用いたものが主流となっている。そこで、本反応では光を駆動力とした付加反応を利用することにより、環境に調和した手法が確立できるものと考えた。

本反応を詳細に検討したところ、位置および立体選択的にヘテロ原子の導入を伴った不飽和結合のペルフルオロアルキル化が進行することを見出した。得られた生成物はペルフルオロアルキル基を有していることから、フッ素溶媒を用いた分液操作によって容易な単離精製が可能であり、プロセス化学的な応用が期待される。また、本反応によって導入したセレンやテルルといったヘテロ官能基は、有機リチウム試薬を用いることによってビニルアニオンに変換でき、続く分子変換反応が可能であり、合成中間体として有用である。

Figure 1.



Scheme 2.



(1) A. Nomoto, A. Ogawa, In *Patai Series: The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Z. Rappoport (Ed.), John Wiely & Sons Ltd., Vol. 3, **2012**, 623.

(2) A. Nomoto, A. Ogawa, In *Hand book of Reagents for Organic Synthesis; Fluorine-Containing Reagents*, L. A. Paguette (Ed.), John Wiley & Sons Ltd., **2007**, 289.

(3) K.Tsuchii, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8777.

1P-55

アルコールの酸化とHWE反応による Z-α,β-不飽和エステルのワンポット合成

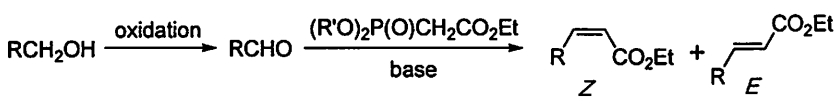
岐阜大工
○鷹羽千花・安藤香織

One-pot preparation of *Z*-α,β-unsaturated esters by oxidation of alcohols and the *Z*-selective Horner-Wadsworth-Emmons reaction

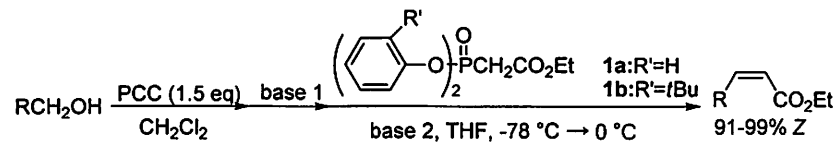
Chika Takaba*, Kaori Ando
Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu University, Yanagido 1-1, Gifu 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

One-pot processes in which oxidations of primary alcohols are combined with the *Z*-selective Horner-Wadsworth-Emmons reaction of the resulting aldehydes were studied. After the PCC oxidation of various primary alcohols, the reaction mixture was neutralized by NaOAc and then treated with the anion derived from the *Z*-selective HWE reagent **1b** at low temperature. *Z*-α,β-unsaturated olefins were obtained with 91-99% *Z* selectivity in 55-85% yields. Allylic and benzylic alcohols were oxidized with activated MnO_2 in the presence of **1b** and base in CH_3CN to give *Z*-olefins selectively. The stepwise method gave *Z*-olefin with higher selectively (91-99% *Z*).

アルコールの酸化とオレフィン化によりα,β-不飽和エステルを合成する際、酸化で得られるアルデヒドの不安定性や揮発性のために低収率になることがある。2つの反応をワンポットで行うことができればアルデヒドの単離が不要となり、収率の改善と反応操作の簡素化が期待できる。実際、*E*-オレフィンの合成では酸化とオレフィン化をワンポットで行い好結果が得られている[1)]。しかし、*Z*-α,β-不飽和エステルの合成では MnO_2 酸化と Ando 試薬を用い 2:1 の選択性が報告されているだけで反応条件の検討が必要である[2)]。本研究では酸化剤として安価な PCC および MnO_2 を用い、オレフィン化には *Z* 選択的 EHW 試薬 1 を使用したワンポット酸化-高*Z*選択的HWE反応の開発を行った。



PCC を用いる反応は、種々のアルコールを CH_2Cl_2 中 PCC 酸化した後低温にして中和のための base1 を、続いてリン試薬のアニオンの THF 溶液を加え昇温する方法で行った。*n*-octanol の反応で **1a**(R'=H)を用いた所 80:20 の低い選択性であったが、かさ高い **1b**(R'=*t*Bu)を用いることで 96:4 の選択性になった。種々の官能基をもつアルコールについてもリン試薬 **1b** を用い塩基の検討を行

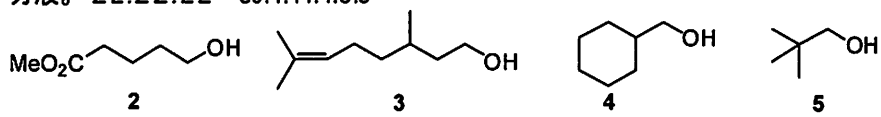


うことにより 91-99%の *Z* 選択性、収率 55-85%でオレレフィンを得ることに成功した(Table 1)。

Table 1 PCCを用いたワンポット反応の結果

entry	RCH_2OH	R'	time	base 1	base 2	conditions[1]	yield%	*Z:E*
1	*n*-octanol	H	2 h	NaOAc	NaH	-78 °C → 0 °C	84	80:20
2	*n*-octanol	*t*-Bu	2 h	NaOAc	NaH	-78 °C → 0 °C	72	96:4
3	$PhCH_2CH_2OH$	*t*-Bu	2 h	NaOAc	NaH	-78 °C → 0 °C	55[2]	99:1
4	$MOMO(CH_2)_6OH$	*t*-Bu	1 h	NaOAc	NaH	-78 °C → 0 °C	64[3]	97:3
5	**2**	*t*-Bu	2 h	NaOAc	NaH	-78 °C → 0 °C	73	96:4
6	**3**	*t*-Bu	2 h	NaOAc	NaH	-40 °C → 0 °C	69	96:4
7	**4**	*t*-Bu	2 h	NaOAc	NaH	-78 °C → 0 °C	79	97:3
8	**5**	*t*-Bu	3 h	NaOAc	NaH	-20 °C → rt	56	96:4
9	*E*-2-hexene-1-ol	*t*-Bu	1 h	NaOAc	*t*-BuOK	-78 °C → 0 °C, 2 h	85	91:9
10	*Z*-2-hexene-1-ol	*t*-Bu	1 h	NaOAc	*t*-BuOK	-78 °C → 0 °C, 2 h	81	92:8[4]
11	$PhCH_2OH$	*t*-Bu	1 h	NaOAc	*t*-BuOK	-78 °C, 1 h	78	99:1
12	*p*-$MeOC_6H_4CH_2OH$	*t*-Bu	1 h	NaOAc	*t*-BuOK	-78 °C, 1 h	66	93:7
13	*p*-$NO_2C_6H_4CH_2OH$	*t*-Bu	1 h	NaOAc	*t*-BuOK	-78 °C, 1 h	86	96:4

[1] 昇温は1-2時間で行った。後処理は濾過後濃縮。[2] PCCを1.1 eqにした。[3] 後処理は濾過後分液。[4] *ZE:ZZ:EE* = 80.1:11.4:8.5



2　　3　　4　　5

アリルおよびベンジルアルコールの酸化に用いられる MnO_2 の反応は Tandem 法と Stepwise 法で行った。Tandem 法では塩基に K_3PO_4 を、溶媒に CH_3CN を用いベンジルアルコールから 92:8 の *Z* 選択性、収率 98%でオレフィンを得た。溶媒に CH_2Cl_2 を用いると選択性は 66:34、収率も 29%に低下した。MnO_2 酸化は通常 CH_2Cl_2 中 10-20 当量の MnO_2 を用いて行われるが、CH_3CN 中で行うことにより、5 当量でも比較的速やかに反応が進行し、*Z* 選択性も高いことがわかった(Table 2)。*E*-2-hexene-1-ol、*Z*-2-hexene-1-ol からも溶媒に CH_3CN を用い塩基を検討することによって、良い収率、良い選択性で目的物を得た。

Stepwise 法は MnO_2 酸化の後リン試薬 **1** のアニオンを加えて行い *E*-2-hexene-1-ol、*Z*-2-hexene-1-ol 、ベンジルアルコール、p-メトキシ、p-ニトロベンジルアルコールから 92-99%の *Z* 選択性、64-92%の収率であった。この場合も MnO_2 酸化の溶媒を CH_3CN にすることで良い結果が得られることを見出した。MnO_2酸化後HWE反応を低温で行えるためより高い *Z* 選択性で目的物オレフィンが得られた。脂肪族アルコールの *n*-octanol では MnO_2 酸化が進まなかった。

Tandem法

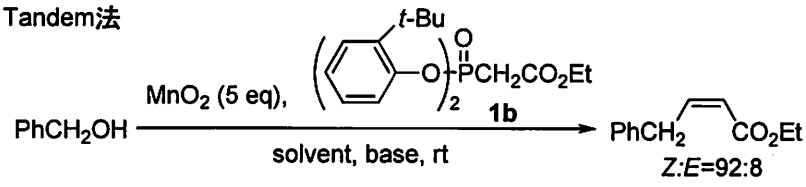
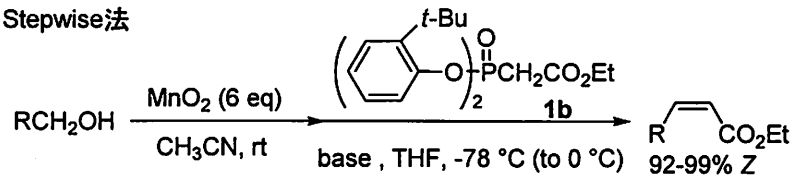


Table 2 ベンジルアルコールを用いたTandem法の結果

entry	base	solvent	time	yield%	*Z:E*
1	K_2CO_3	CH_3CN	18 h	62	91:9
2	K_3PO_4	CH_3CN	25 h	98	92:8
3	K_3PO_4	CH_2Cl_2	24 h	29	66:34

Stepwise法



参考文献

1) Taylor, R. J. K., Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851-869.

2) Blackburn, L.; Pei, C.; Taylor, R. J. K. *Synlett.* **2002**, 215-218.

1P-56

新しい Julia-Kocienski オレフィン化試薬の開発

岐阜大工
○河野大喜・瀬見井優・安藤香織

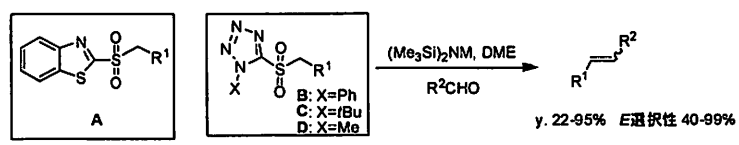
Development of new Julia-Kocienski reagent

Daiki Kawano*, Yutaka Semii, Kaori Ando
Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu-University, Yanagido 1-1, Gifu, 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

The stability and the stereoselectivity of the newly prepared 1-methyl-*1H*-tetrazol-5-yl sulfones **D** in the Julia-Kocienski olefination reactions were compared with those of the Kocienski reagents 1-phenyl-*1H*-tetrazol-5-yl sulfones **B**. The improved stability of **D** enhances the efficiency of the olefination reactions and gives higher yields of the product olefins. High *E*-selectivity and high yields were obtained from the reaction of **1b** with PhCHO, while the *Z*-olefin was mainly obtained from the reaction of **2b**. The stereoselectivity of **D** was not so sensitive to the change of base counter ion compared with **B**.

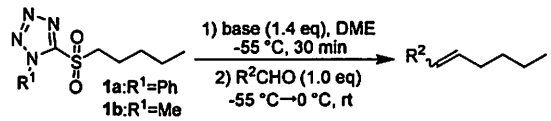
【緒言】Julia 反応はフェニルアルキルスルホンとカルボニル化合物を基質としてアルケンを得る手法であり、トランス-2 置換アルケンの合成法としてよく用いられてきた。しかし、多段階反応が必要であるため Julia らは 2-ベンゾチアゾリルスルホン **A** を用いる一段階反応を考案した。このワンポット Julia 反応の *E,Z* 選択性は低く、収率も高くないことから Kocienski らはテトラゾリルスルホン **B**（X=Ph）を用いる反応を開発した（Scheme 1）[1]。この Julia-Kocienski 反応は **B** とアルデヒドからアルケンをワンポットで生成する反応で、トランス-2 置換アルケンの合成法として最近頻繁に用いられている。しかし、この反応においても低収率あるいは低選択性のために反応条件の詳細な検討が必要となる場合も多い[2]。本研究では、一般性の高いトランス-2 置換アルケンの合成法の開発を目指して、新しい Julia-Kocienski オレフィン化試薬の合成と反応条件の検討を行った。試薬 **B** のフェニル基は嵩高い電子吸引基であり一般に高い *E* 選択性を示す。試薬 **C**（X=*t*Bu）では嵩高い電子供与基である *t*-ブチル基が用いられており R^1 がアルキル基の時中程度の *E* 選択性を、フェニル基の時に高い *Z* 選択性を示すことが報告されている[3]。本研究では小さい電子供与基のメチル基を持つ試薬 **D** の合成を行ないオレフィン化反応の収率や立体選択性を調べた。

Scheme 1



【結果・考察】Kocienski 試薬 **1a** と新オレフィン化試薬 **1b** を合成し種々のアルデヒドとの反応を行った（Table 1）。*n*-オクタナールとの反応では **1a** は NaHMDS を用いると収率 60%、*E*:*Z*=83:17 で

Table 1



entry	1	R^2	base	yield%	*E*:*Z*
1	1a	*n*-C_7H_{15}	NaHMDS	60	83:17
2	1a	*n*-C_7H_{15}	KHMDS	50	90:10
3	1b	*n*-C_7H_{15}	NaHMDS	74	85:15
4	1b	*n*-C_7H_{15}	KHMDS	78	84:16
5	1a	Ph	NaHMDS	63	98:2
6	1a	Ph	KHMDS	31	98:2
7	1b	Ph	NaHMDS	93	98:2
8	1b	Ph	KHMDS	91	98:2
9	1a	*c*-Hexyl	NaHMDS	62	84:16
10	1a	*c*-Hexyl	KHMDS	53	94:6
11	1b	*c*-Hexyl	NaHMDS	74	86:14
12	1b	*c*-Hexyl	KHMDS	67	88:12

Scheme 2

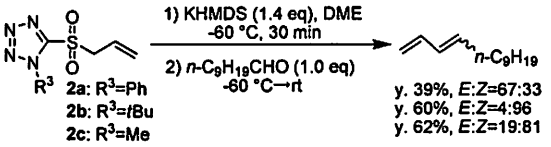
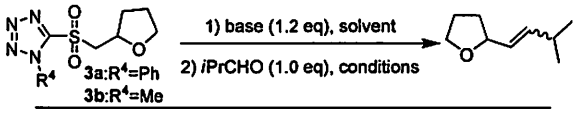


Table 2



entry	3	base	solvent	conditions	*E*:*Z*
1	3a	NaHMDS	THF	-78 °C, 1 h -78 °C→rt	15:85
2	3a	KHMDS	THF	-60 °C, 1 h -60 °C→rt	60:40
3	3a	KHMDS	DMF	-60 °C, 1 h -60 °C→rt	90:10
4	3b	KHMDS	DMF	-60 °C, 1 h -60 °C→0 °C, rt, 1 h	62:38

目的物が得られ、塩基を KHMDS に変えると選択性は 90:10 に向上し収率は低下した（entry1, 2）。**1b** との反応では NaHMDS を用いると収率 74%、*E*:*Z*=85:15 となり、KHMDS でも同様の結果となった（entry 3, 4）。ベンズアルデヒドとの反応では **1a** と **1b** は選択性がほぼ同じであり、収率は **1b** の方が高かった（entry 5-8）。シクロヘキサンカルボキシアルデヒドとの反応では **1a** は NaHMDS を用いると収率 62%、*E*:*Z*=84:16 だったが塩基を KHMDS に変えると選択性は 94:6 に向上し収率は低下した（entry 9, 10）。**1b** との反応では NaHMDS を用いると収率 74%、*E*:*Z*=86:14、KHMDS では収率 67%、*E*:*Z*=88:12 になった（entry 11,12）。文献では **1a** を DME 中-60℃で KHMDS と反応させ 2 時間後にクエンチしたところ、20%しか回収されないと報告されている [3]。**1b** について同じ実験を行なった所 61%回収され、**1b** のアニオンが比較的安定であることが分かった。**1b** を用いるとアニオンの安定性のため収率が向上すること、塩基による選択性の変化は小さいことが分かった。

Kocienski らはアリル基をもつ試薬 **2a**、**2b** と *n*-デカナールとのオレフィン化反応を報告している（Scheme 2）[3]。フェニル試薬 **2a** を用いると収率 39%、*E*:*Z*=67:33 と低い *E* 選択性が得られるのに対し、*t*-ブチル試薬 **2b** では収率 60%、*E*:*Z*=4:96 と高い *Z* 選択性が得られているためメチル試薬 **2c** の反応の選択性に興味がもたれた。そこで **2c** を合成し文献反応との比較を行ったところ収率 62%、*E*:*Z*=19:81 となり中程度の *Z* 選択性が得られた 。

テトラヒドロフリル基を持つ **3a** とイソブチルアルデヒドとの反応は溶媒や塩基により選択性が *Z* から *E* へ大きく変化することが報告されている （entry 1-3 in Table 2） [2]。**3b** を合成し entry 3 と同条件で反応を行なったところ、選択性は *E*:*Z*=62:38 となり **3a** より低下した（entry 4）。

合成したメチル試薬はフェニル試薬より一般に収率が高いが選択性はフェニル試薬と *t*-ブチル試薬との間となり主に電子的影響で選択性が決まっていることが分かった。

【参考文献】

1) Blackmore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett*, **1998**, 26-28.

2) Esteban, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4843-4846.

3) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett*, **2000**, 365-366.

1P-57

連続フロー条件下で空気または酸素の使用で効率的不均一系触媒による酸化

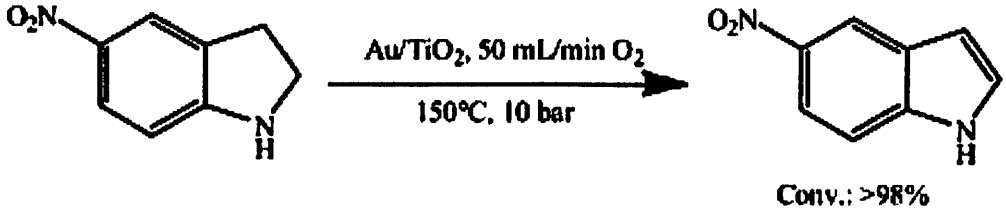
Efficient heterogeneous catalytic oxidation using molecular oxygen or air under continuous flow conditions

László Kocsis*, Viktor Gyóllai, Gellért Sipos, Richard V. Jones, Ferenc Darvas
ThalesNano Inc., Záhony u. 7., Budapest, H-1031, Hungary
laszlo.kocsis@thalesnano.com

The oxidation processes of bulk chemical industries predominantly involve the use of molecular oxygen or air as the primary oxidant. Their success depends largely on the use of transition metal catalysts to promote both the rate of reaction and the selectivity to partial oxidation products.
In the poster presentation we demonstrate the ability of a new, multi-purpose version of the heterogeneous flow reactor (H-Cube Pro) with various oxidation reactions including formation of structurally diverse carbonyl compounds from various precursors as well as the selective synthesis of epoxides using multifunctional starting materials.

触媒による酸化は、高酸化状態の製品に重要なビルディング･ブロックおよび中間体に変換するためのキー技術です。
アルカンはアルコールに切り替え、アルコールはカルボニル化合物および/または酸に変更することができます。最後に、アルケンはエポキシドやラクトンに変換することができます。
これらの化合物の百万トンが毎年世界中で生産されており、そのような医薬品やファインケミカルなどの化学産業のあらゆる分野で使用されています。
バルク化学産業で使用される酸化プロセスは、通常、主要な酸化剤として分子状酸素または空気の使用を必要とします。
プロセスの成功は大きく、選択した遷移金属触媒の影響を受けています。目的は、高い反応速度と部分酸化生成物に対する選択性を達成することです。
反応器は、外部ソースからの種々のガス（例えば、CO として、CO2、彼は、N2、N2O、O2）を使用するために、ガスモジュールが装備されています。
反応器の最大動作条件 は 150℃の温度と 100bar の圧力です。ガスの流量は最大 60 mL / min（大気気体）で可能です。

ポスター発表では、様々な酸化反応を実行するために、フロー炉の能力を示しています。
この例は、さまざまな前駆体から構造的に多様なカルボニル化合物の形成と同様に、多機能の出発物質を使用してエポキシドの選択的合成が含まれています。



1P-58

窒素含有炭素ナノ繊維担持金属ナノ粒子触媒による官能基選択的水素化反応

九大先導研、大学院総理工
○本山幸弘・李榮振・辻啓太・永島英夫

Chemo-Selective Hydrogenation by Using Metal Nanoparticles Supported on Nitrogen-Doped Carbon Nanofiber

Yukihiro Motoyama,* Youngjin Lee, Keita Tsuji, 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

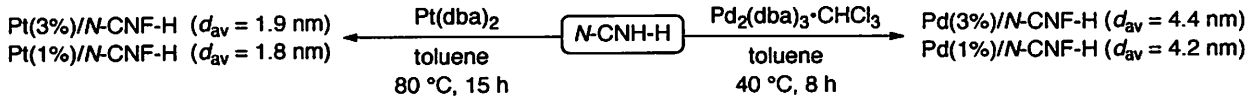
Platinum and palladium nanoparticles supported on nitrogen-doped, herringbone-type carbon nanofiber (*N*-CNF-H) are synthesized by pyrolysis of $Pt(dba)_2$ and $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ [dba = dibenzylideneacetone] in the presence of *N*-CNF-H, and used as hydrogenation catalysts. Platinum nanoparticles supported on *N*-CNF-H (Pt/*N*-CNF-H) act as an efficient catalyst for the nitro-selective hydrogenation of functionalized nitroarenes to the corresponding anilines and *N*-aryl hydroxylamines, while palladium nanoparticles supported on *N*-CNF-H (Pd/*N*-CNF-H) efficiently catalyze the partial hydrogenation of internal alkynes to the corresponding (*Z*)-alkenes.

担持型金属ナノ粒子触媒を用いた水素化反応は実験室レベルのみならず工業的にも広範に用いられているが、これらは均一系分子触媒と比較して特定の官能基を選択的に化学変換することが困難であることが多い。しかしながらアミンや硫黄化合物を触媒毒として用いると、本来の触媒能が低下して反応性の高い官能基を選択的に還元できる場合があることが知られている。

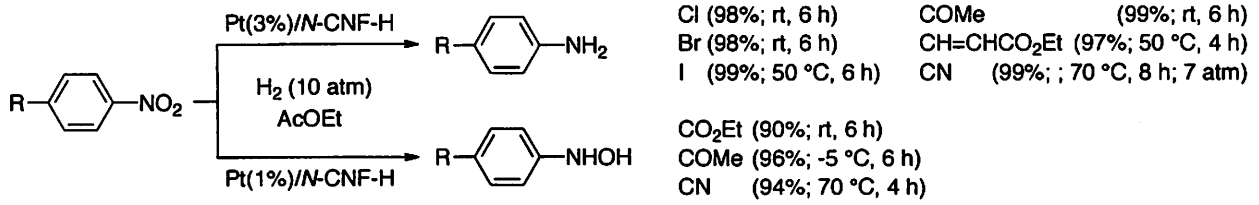
既に我々は、芳香環の水素化やニトロ化合物の還元反応において炭素ナノ繊維(CNF)に担持した金属ナノ粒子が高い触媒活性ならびに繰返し耐久性を示す優れた触媒となることを報告している[1]。今回我々は、CNF 中に５％の窒素原子を導入したヘリングボーン型含窒素 CNF(*N*-CNF-H)への白金ならびにパラジウムナノ粒子の担持に成功し、Pt/*N*-CNF-H が芳香族ニトロ化合物のニトロ基選択的還元反応による置換アニリンならびにヒドロキシルアミン合成に、また Pd/*N*-CNF-H が内部アルキンの *Z*-選択的部分還元の優れた触媒となることを見出したので報告する[2]。

N-CNF-H 上への白金およびパラジウムナノ粒子の担持は、これまでの CNF と同様にトルエン中で０価のオレフィン錯体である $Pt(dba)_2$ および $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (dba = ジベンジリデンアセトン)

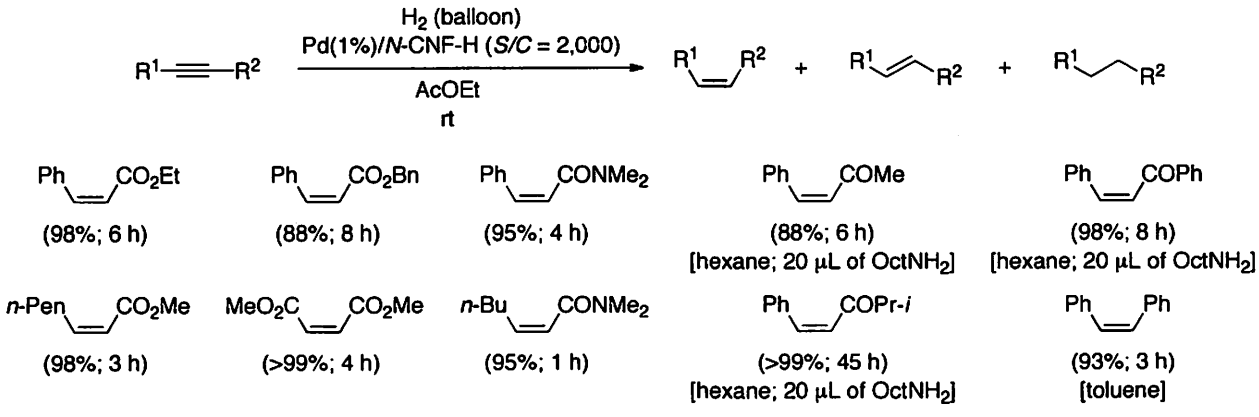
の熱分解により行った[3]。得られた *N*-CNF-H 担持金属ナノ粒子の形状ならびに粒子径分布は、窒素を含まない通常の CNF に担持したものと同様であることが TEM 解析により明らかとなった。



今回合成した *N*-CNF-H の中で、Pt(3%)/*N*-CNF-H は下式に示すように芳香族ニトロ化合物の水素化反応において、ハロゲンの水素化分解やカルボニル基、アルケン、ならびにニトリル基の還元反応を伴うこと無く、ニトロ基選択的還元による様々な官能基を有する置換アニリン合成の優れた触媒となる。さらに Pt 担持量が少ない Pt(1%)/*N*-CNF-H を用いると、芳香族ニトロ化合物からアニリン誘導体への還元反応における中間体である *N*-アリールヒドキシルアミンが高選択的に得られることを見出した。



一方 Pd/*N*-CNF-H は、いずれの場合も内部アルキンの部分還元による *Z*-アルケン合成の優れた触媒となる。特に Pd(1%)/*N*-CNF-H を用いると、ベンジルエステル部位の水素化分解やカルボニル基の還元反応は全く進行しない。アルキニルケトンの場合には *E*-アルケンやアルカンの副生が確認されるが、溶媒にヘキサンを用い、さらに少量のアミンを反応系に添加することで *Z*-アルケンが高選択的に得られる。また、ジフェニルアセチレンの反応では、溶媒にトルエンを用いると *Z*-スチルベンが高選択的に得られる。



1) 本山幸弘、尹 聖昊、永島英夫、*有機合成化学協会誌*、**2009**, *67*, 724-734.

2) (a) Motoyama, Y.; Lee, Y.; Tsuji, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1578-1581. (b) Lee, Y.; Motoyama, Y.; Tsuji, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *ChemCatChem* DOI: 10.1002/cctc.201200058.

3) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1601-1604.

1P-59

優先富化現象を用いたケトプロフェンの光学分割

京大院人間・環境
○杉分隆介・岩間世界・ゴナーダ ラジャッシュ・
コチュヌーニイ マノジ・高橋弘樹・津江広人・田村類

Application of Preferential Enrichment to Ketoprofen

Ryusuke Sugiwake*, Sekai Iwama, Rajash G Gonnade, Kochunnoonny Manoj,
Hiroki Takahashi, Hirohito Tsue, Rui Tamura
Graduate School of Human and Environmental Studies,
Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

Preferential enrichment is an unusual symmetry-breaking enantiomeric resolution phenomenon that is initiated by the solvent-assisted solid-to-solid transformation of a metastable polymorphic form into a thermodynamically stable one during crystallization from the supersaturated solution of a certain kind of racemic crystals. We have searched the compounds which satisfy the requirements for the occurrence of preferential enrichment by using Cambridge Structure Database (CSD). Consequently, we have found that racemic compound (*RS*)-Ketoprofen characterized satisfies the requirements and indeed shows an efficient preferential enrichment phenomenon.

優先富化現象は単純な再結晶による光学分割法の一つであり、ある種のラセミ化合物型ラセミ混晶に適用可能である（図 1）。優先富化現象を誘起する条件として、ラセミ体が以下の４つの条件を満たす必要がある。①結晶構造中にホモキラルな一次元鎖とヘテロキラルな二量体構造を有する。②結晶化の際に多形転移を起こす。③純鏡像体の溶解度がラセミ体よりも高い。④過飽和溶液からの結晶化により非ラセミ体の混晶が析出する[1]。最近、ラセミ化合物に分類される、アミノ酸のアラニンやロイシン[2]、フェニルアラニンとフマル酸の共結晶[3]などに、優先富化現象が適用可能であることを明らかにした。

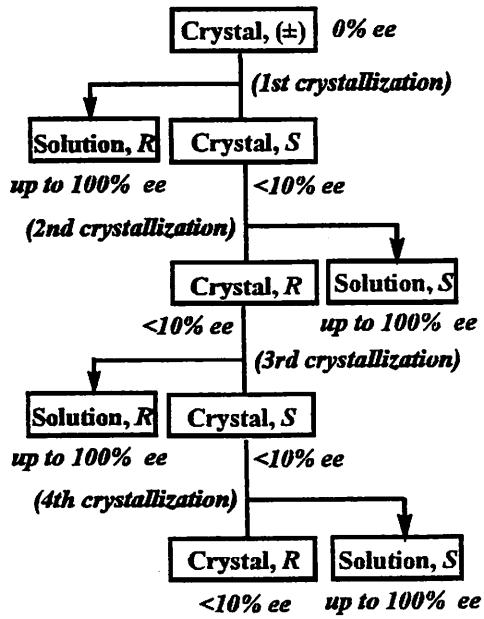


図 1. 優先富化現象の模式図

本研究では、さらなる適用範囲の拡大を目的として、ラセミ化合物に分類される医薬への適用を検討した。まず、ケンブリッジ結晶構造データベース (CSD) を用いて、優先富化現象が起こる必要条件である①ラセミ体の結晶中にホモキラルな一次元鎖とヘテロキラルな二量体鎖構造をともに含む化合物を検索した。その結果、医薬の一

つで、抗炎症剤として用いられている(*RS*)-ケトプロフェンがこの条件を満たすことを見出した。また、in situ ATR-IR スペクトル測定の結果、(*RS*)-ケトプロフェンの過飽和溶液中と析出結晶の IR スペクトルは異なっており、条件②である結晶化の際に多形転移を起こすことが明らかになった。さらに、溶解度測定から、条件③を満たしたので、優先富化現象を示すか否かを検討した。溶媒として水とエタノールの混合溶媒 (v/v 1:1)を用いて過飽和度 10 倍、−16℃で再結晶を繰り返すと、母液中で過剰のエナンチオマーの富化 (最大 68% *ee*)と、析出結晶中において他方のエナンチオマーが小過剰となり (1〜2% *ee*)、優先富化現象が再現性高く起こることが判明した (図 2)。また、析出結晶 (1〜2% *ee*) の性質を調べるために粉末 X 線回折測定を行った。その結果、析出結晶 (*S* 体過剰, 1.2% *ee*) と *S* 体のパターンは異なり、析出結晶はラセミ混合物ではないということが分かった。また、単結晶からシミュレートしたパターンと析出結晶 (*S* 体過剰, 1.2% *ee*) のパターンがほぼ一致したので、ケトプロフェンを過飽和条件下において速度論的結晶化を行うと非ラセミ体の混晶が析出することが分かった (図 3)。

以上の結果より、ラセミ化合物に分類されるケトプロフェンについても優先富化現象を用いた光学分割が可能であることが明らかになった [4]。

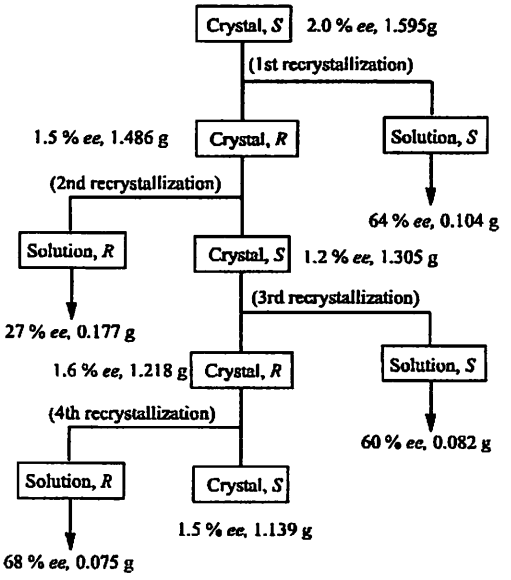
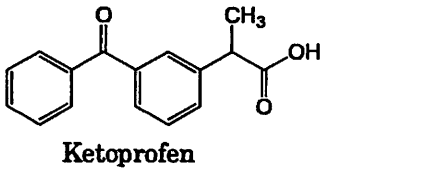


図 2. ケトプロフェンの優先富化現象

過飽和度 : 10 倍, 再結晶温度 : –16℃, 再結晶時間 : 4 日



Ketoprofen

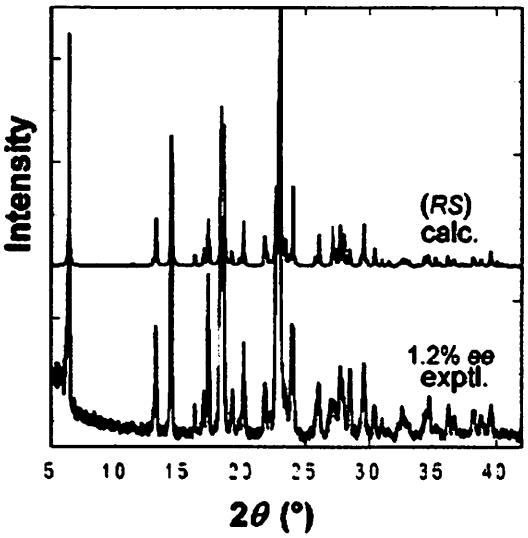


図 3. 粉末 X 線回折パターンの比較

参考文献

1) Reviews: R. Tamura, S. Iwama, R. G Gonnade, *CrystEngComm*, **2011**, *13*, 5269-5280. R. Tamura, S. Iwama, H. Takahashi, *Symmetry*, **2010**, *2*, 112-135. R. Tamura, H. Takahashi, D. Fujimoto, T. Ushio, *Top. Curr. Chem.*, **2007**, *269*, 53-82.
2) S. Iwama, M. Horiguchi, H. Sato, Y. Uchida, H. Takahashi, H. Tsue, R. Tamura, *Cryst. Growth Des.*, **2010**, *10*, 2668-2675.
3) R. G Gonnade, S. Iwama, Y. Mori, H. Takahashi, H. Tsue, R. Tamura, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, 607-615.
4) R. G Gonnade, S. Iwama, R. Sugiwake, K. Manoj, H. Takahashi, H. Tsue and R. Tamura, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 2791 - 2793

1P-60

溶媒中の有機過酸化物が Grignard 試薬生成反応の誘導期に及ぼす影響

横浜国立大学大学院環境情報学府
○田中邦賢・熊崎美枝子・三宅淳巳

The Influence of Peroxide in Solvent on the Induction Period of Grignard Reagent Formation

Kuninori Tanaka*, Mieko Kumasaki, Atsumi Miyake
Graduate School of Environment and Information Sciences,
YokohamaNational University
Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, 240-8501, Japan
tanaka-kuninori-bw@ynu.ac.jp

When induction period precedes heat release in a reaction, a hazard of uncontrollable reaction emerges because no apparent changes can be perceived. If induction period is lengthened by unexpected factors, one may misjudge the reaction progress or deem the reaction doesn't happen. This can lead to incorrect operation such as excessive addition of reactants or raising the operation temperature and result in a runaway reaction. To prevent an accident caused by induction period, it is necessary to clarify factors affecting the induction period. This study focused on the induction period of Grignard reagent formation which requires ether solvent producing peroxides by autoxidation. The effect of peroxides in solvent was examined as a factor affecting the induction period. To investigate the influence of peroxide in solvent on the induction period, the exothermic behavior of Grignard reagent formation including peroxide in THF was measured. The solvent for the experiments was prepared by being kept under O_2.

化学反応の中には誘導期が存在し、物質を混合してもすぐには反応が進行しない場合がある。誘導期が存在する場合すぐには変化が現れないため反応しないものと誤断し、ある時急激に反応が進行して反応暴走などの事故に至る危険性がある。また、誘導期が存在することが知られている反応であっても何らかの因子によって誘導期が想定より増大した場合、反応が進行していないと判断してしまい、原料の追加投入や運転温度を上げるなどの誤操作につながる危険性がある。誘導期による事故を防ぐためには誘導期に影響を及ぼす因子を解明する必要がある。

本研究では誘導期による多くの事故が発生している Grignard 試薬生成反応に着目した。Grignard 試薬生成反応ではエーテル溶媒を用いるため、空気酸化などにより溶媒中に意図せず有機過酸化物が生成する可能性がある。そこで、溶媒中の有機過酸化物が Grignard 試薬生成反応の誘導期に及ぼす影響を検討するため、酸素加圧することで過酸化物を生成させた THF を用いて Grignard 試薬の生成を行い、その際の反応の熱挙動を反応熱量計により測定することで誘導期の算出および比較を行った。なお、本研究における誘導期は「総発熱量の 10 %の発熱が起こるまでの時間」とした。

Grignard 試薬生成反応の熱挙動測定

本研究では粉末状マグネシウム (99.9 %, 粒径 212~600 μm) 約 32 mg とブロモエタン (98 %) 約 0.2 g 、THF (99.5 %) 約 0.9 g を試料として Grignard 試薬の生成を行った。試料は全て和光純薬工業製をそのまま使用した。Grignard 試薬生成反応の発熱挙動測定には OmniCal 製小型反応熱量計 SuperCRC を用いた。測定は大気雰囲気で行い、反応温度は 30 °C とした。

溶媒中の過酸化物が誘導期に及ぼす影響の検討

THF の酸化を促進し過酸化物を生成させるために酸素加圧を行った。安定剤を含まない THF 約 4 mL を SUS 製耐圧容器に採取後、0.99 MPa の酸素で加圧し 70 °C で保持した。THF は酸化されることでまずヒドロペルオキシドを生成する [1]。そこで、酸素加圧した試料中のヒドロペルオキシド量をヨウ素滴定により定量した。過酸化物の生成量と誘導期の関係を明らかにするため、加圧時間の異なる THF を溶媒として Grignard 試薬の生成を行い、その際の発熱挙動を測定した。

結果および考察

試薬のままの THF および酸素加圧した THF を用いた際の発熱挙動の測定結果を Fig. 1 に示す。図は各試料について複数回測定を行ったうち、最も誘導期が長くなった場合の結果である。また、ヨウ素滴定により定量したヒドロペルオキシド生成量および発熱挙動から算出した誘導期を Table 1 に示す。ヒドロペルオキシド生成量と誘導期の間に相関関係は見出せなかったが、酸素加圧した THF を用いて反応を行った場合いずれの試料においても誘導期が増大し発熱量が低下した。また、過酸化物生成量が多い sample 5, 6 については 4 時間以上経過しても発熱が観測されなかった。Grignard 試薬生成反応は、ハロゲン化アルキルが Mg 表面でラジカルを生成することで進行すると考えられている [2]。溶媒中に過酸化物が存在することで、Mg 表面で生じたラジカルが Grignard 試薬を生成するよりも速く過酸化物によって捕獲され、誘導期が増大したと考えられる。また、sample 4 については、反応後に溶液が黄色になるという特徴的な結果が得られた。従って、他の試料の場合とは異なる反応が促進された可能性がある。

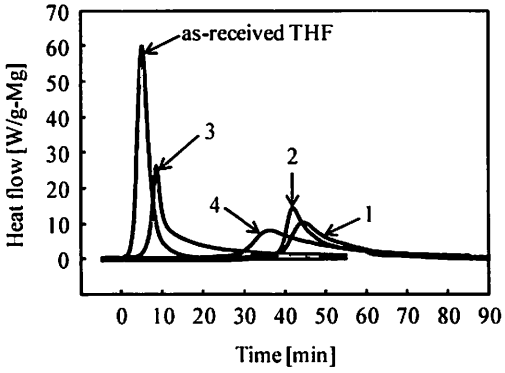


Fig. 1 Exothermic behavior of Grignard reagent formation using as-received and O_2-pressured THF.

Table 1 Concentration of hydroperoxide and induction period of each sample.

index	titer [mL]	C_{PO} [wt.%]	induction period [min]
1	25.7	6.9	41.6
2	11.3	3.1	39.8
3	16.8	4.4	7.5
4	20.3	5.3	32.5
5	45.2	11.8	-
6	48.0	12.3	-

まとめ

酸素加圧することで過酸化物を生成させた THF を用いて Grignard 試薬の生成を行ったところ誘導期が増大し、ヒドロペルオキシド量が 10 wt.%より多い試料では発熱は測定されなかった。また、過酸化物を含む溶媒を用いた場合 Grignard 試薬の生成だけでなく異なる反応が生じている可能性が示された。誘導期による事故を防止するには、用いる溶媒中の過酸化物量を把握し、誘導期の存在を事前に予期しておくことが必要である。

References

1) H. Rein, R. Criegee, *Angew. Chem.*, *62*, 120, 1950

2) J.F. Garst, M.P. Soriaga, *Coordin. Chem. Rev.*, *248*, 623-652, 2004

一般講演要旨

第2日目（7月20日）

2P-01

ビルスマイヤー試薬の新規合成法と それを用いる酸クロリドのクリーン製造プロセス

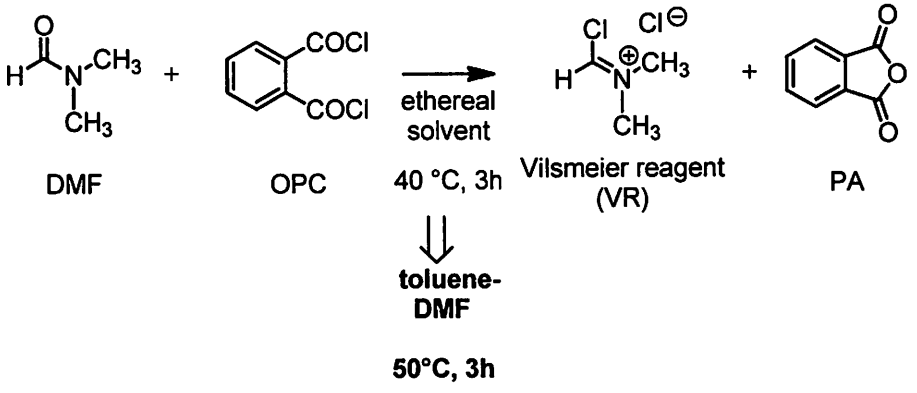
イハラニッケイ化学工業（株）研究開発部
○松浦大輔・木村芳一

New Preparation Method for Vilsmeier Reagent and Green Process to Acid Chlorides

Daisuke Matsuura*, Yoshikazu Kimura
Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd.
5700-1, Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan
kimura.yoshikazu@iharanikkei.co.jp

An environmentally benign and practical preparation method for Vilsmeier reagent (VR) was developed, by using phthaloyl dichloride (OPC) with DMF in toluene or 2-chlorotoluene. Phthalic anhydride by-product was recovered by simple filtration in high yield. Several aromatic and aliphatic acids could be transformed to the corresponding acid chlorides in good yields, by employing the isolated VR or VR prepared in situ from OPC with catalytic amount of DMF.

我々はジオキサン中、ＤＭＦとフタル酸ジクロリド（ＯＰＣ）からビルスマイヤー試薬（ＶＲ）が温和な条件下で合成単離でき、各種変換反応に利用できることを報告した。[1) 2)] 副生する無水フタル酸（ＰＡ）はジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒に可溶であり、ろ過により純度の高いＶＲ結晶を得ることができた。今回、エーテル系溶媒をトルエン系溶媒に代えた改良合成法を開発したので以下報告する。



１．ＶＲの改良合成法

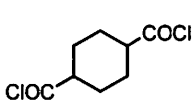
DMF ２当量と OPC １当量をトルエンまたは２－クロロトルエン（ＯＣＴ）を溶媒として５０℃で３時間撹拌後、３５℃以上で熱ろ過するとＰＡを全く含まない純度の高いＶＲを８０－８５％収

率で単離することができた。mp 126.0-127.4℃。^{1}H－NMRスペクトルはＰＡおよびＯＣＴが全く含まれていないことを示した。δ($CDCl_3$)＝３．９８(s、６H)，１１．２０(s、１H)。DMFに相当するピークおよび遊離の塩化水素(δ＝１２．１５)と思われるピークが８～１０%観測された。

また、熱ろ過したＯＣＴを減圧濃縮し、トルエン/ヘキサン １：４混合溶媒に懸濁させろ過乾燥すると、９１%収率でほぼ純粋な無水フタル酸を回収した。mp 131.0-131.4℃。

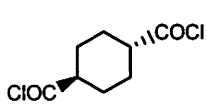
２．単離したＶＲによる酸クロリドの合成

上記の方法で調製したＶＲと各種ジカルボン酸をトルエンまたはＯＣＴ中、３０～６０℃で１～４時間攪拌し、溶媒を減圧留去すると純度の高いカルボン酸クロリドが良好な収率で得られた。結果の一部を以下に記載する。それぞれの融点沸点は文献値と良く一致した。



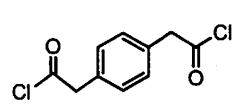
CHDOC

88%
bp 120-121°C/5torr



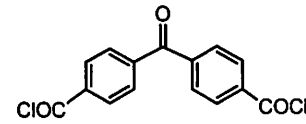
t-CHDOC

98%
mp 65-66°C



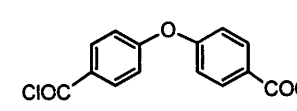
PXDOC

97%
mp 64-65°C



BPOC

96%
mp 133-134°C

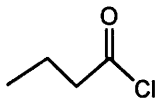


OBBOC

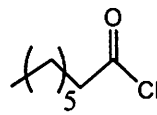
70%
mp 89.4-89.7°C

３．ＯＰＣと触媒量のＤＭＦを用いる一括法酸クロリドの合成

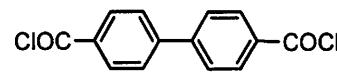
単離したＶＲとカルボン酸の反応では塩化水素とＤＭＦのみが副生するので、トルエンまたはＯＣＴを留去後、真空乾燥するだけで純度の高い酸クロリドが得られるのでほとんどのカルボン酸に適応できる。しかしＶＲは吸湿性が高いので、その取り扱いは窒素雰囲気下で行うという煩雑さがある。生成するカルボン酸クロリドが蒸留できる場合、あるいは副生するＰＡに比べて酸クロリドの溶媒への溶解度が低い場合は、カルボン酸、ＯＰＣ，触媒量のＤＭＦで一括反応し蒸留または晶析によりPAを含まない酸クロリドを合成することができる。脂肪族カルボン酸の場合は無溶媒で、芳香族カルボン酸の場合はジオキサンまたはジメトキシエタンを溶媒に用いた反応例を以下に示した。いずれも、沸点または融点が文献値と良く一致し、GC-MSによりPAをほとんど含まないことを確認した。反応溶媒にトルエンまたはOCTを用いると中程度の収率となり、改良の余地がある。



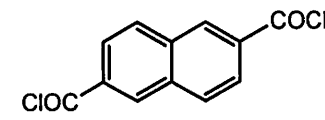
87%
bp 64-67°C/110 torr



GC96%



79%
mp 186.0-187.4°C



85%
mp 190.6-191.2°C

文献

1) Matsuura, D; Kimura, Y; Hanawa, T; Kobayashi, Y. The 2nd International Symposium on Process Chemistry, 2011, Kyoto 1P36.

2) Kimura, Y; Matsuura, D; Hanawa, T; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1116 - 1118.

2P-02

PBO fiber 原料　ジアミノレゾルシノールの一酸化炭素・硫黄によるカルボニル化反応

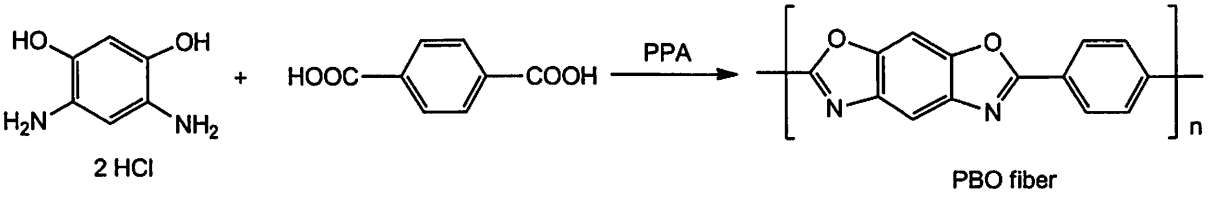
（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部
○水野卓巳・中井猛夫・三原正稔

Facile sulfur-assisted carbonylation of diaminoresorcinol with carbon monoxide

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

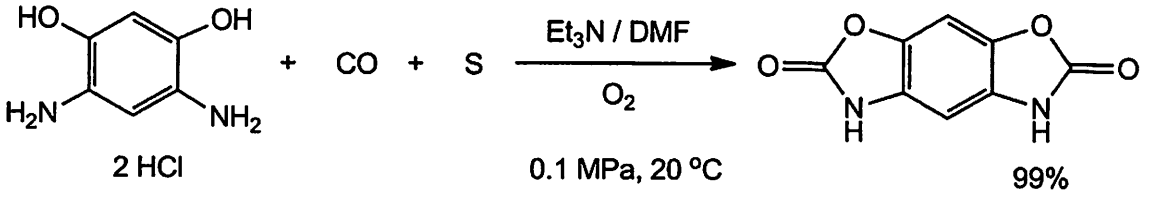
4,6-Diaminoresorcinol which is a raw material of ZYLON® (PBO fiber) has an instability in air atmosphere. Therefore, very stable benzo[1,2-d:5,4-d']bis-2(3H)-oxazolone is recognized a useful equivalent of 4,6-diaminoresorcinol during the stages of produce, storage and transportation. By combined the sulfur-assisted carbonylation of 4,6-diaminoresorcinol dihydrochloride with carbon monoxide and triethylamine under 0.1 MPa at 20 °C for 4 h in DMF with the oxidation of resulting hydrogen sulfide salt with molecular oxygen for 2 h, benzo[1,2-d:5,4-d']bis-2(3H)-oxazolone was obtained in quantitative yield.

Zylon®(PBO 繊維) などが NASA の宇宙開発事業において、世界最高強度、高耐熱性の新素材（スーパー繊維）として開発された。この次世代スーパー繊維は、宇宙開発、航空用材料、防弾チョッキなどの素材として注目されている。しかし、スーパー繊維の原料(ジアミノレゾルシノール塩酸塩)が製造、輸送及び保存時において、空気によって酸化されやすく不安定であり、新しい安定な原料中間体が求められている。そこで、空気に安定な新規中間体の提案とその合成法の開発を行った。

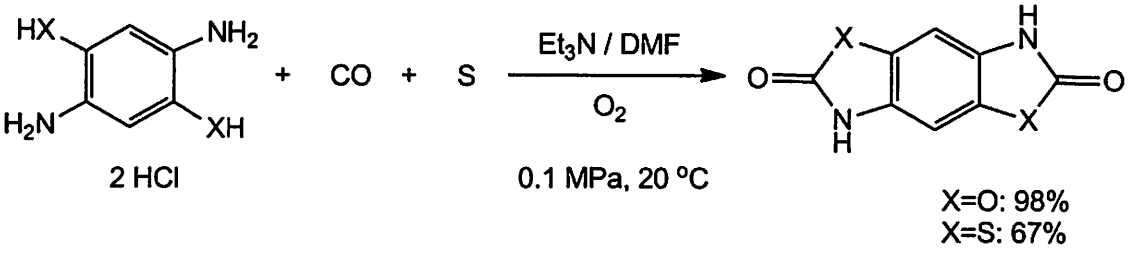


スーパー繊維原料のジアミノレゾルシノール塩酸塩を用いて、一酸化炭素と硫黄を利用した新規カルボニル化反応を開発し、 ジアミノレゾルシノール塩酸塩を空気中で安定なヘテロ環型のジカーバメートに高収率で変換する方法を開発した。このヘテロ環型のジカーバメートは、濃塩酸によって定量的にジアミノレゾルシノール塩酸塩に戻ることが知られており、スーパー繊維原料のジアミノレゾルシノール塩酸塩の代替中間原料として有望な化合物である。

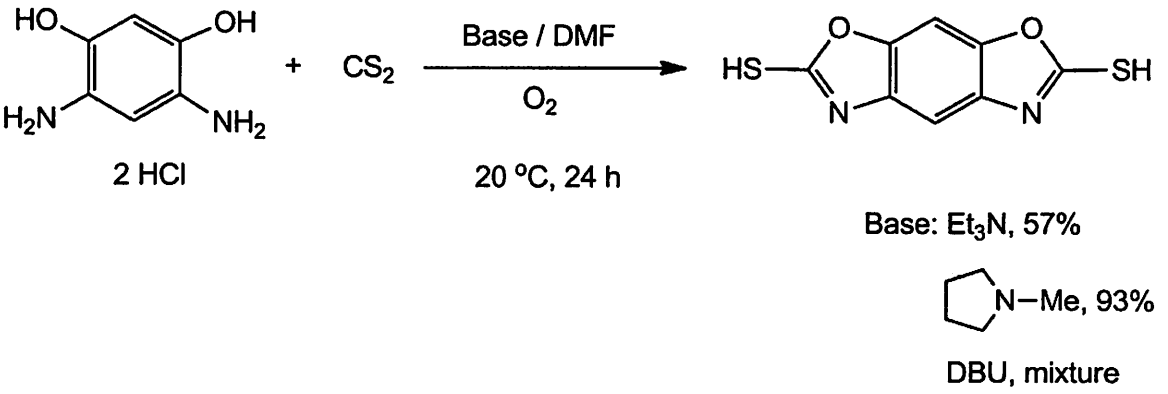
すなわち、ジアミノレゾルシノール塩酸塩、硫黄、トリエチルアミンを DMF 中に加え、常圧常温(0.1 MPa, 20 °C)で一酸化炭素中で 4 時間、カルボニル化反応を行った。その後、酸素に置換して、さらに 2 時間撹拌した。その結果、ヘテロ環型のジカーバメート(benzo[1,2-d:5,4-d']bis-2(3H)-oxazo-lone)を 99%の収率で得た。



また、類似したジアミノレゾルシノール塩酸塩やジアミノベンゼンジチオール塩酸塩から、一酸化炭素・硫黄によって、高収率で対応するヘテロ環化合物を合成することができた。



さらに、ジアミノレゾルシノール塩酸塩と二硫化炭素によってチオカルボニル化反応が進行し、ヘテロ環型のジカーバメート(2,6-mercaptobenzo[1,2-d:5,4-d']bisoxazole)が高収率で得られた。



このように、一酸化炭素・硫黄、二硫化炭素によって、カルボニル化やチオカルボニル化を行いヘテロ環化合物を合成することによって、スーパー繊維の原料(ジアミノレゾルシノール塩酸塩)を代替原料に変換することが可能となった。

1) T. Mizuno, T. Nakai, M. Mihara, T. Ito, *Heteroatom Chem.*, 2012, **23**, 111-116.

2P-03

トリクロロメチル基からジクロロメチル基への Pt/C 触媒的モノ脱塩素化と：水素化トリブチルスズの添加効果

岐阜薬科大学創薬化学大講座　薬品化学研究室
○今西崇宏，澤間善成，門口泰也，佐治木弘尚

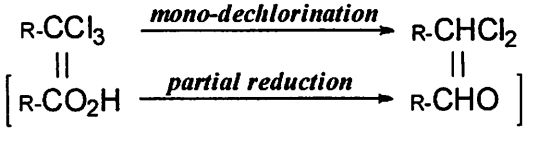
Pt/C-catalyzed reduction control mono-dechlorination of trichloromethyl to *gem*-dichloromethyl group and : Additive effect of Bu_3SnH

Takahiro Imanishi*, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The *gem*-dichloromethyl group (-$CHCl_2$) is an important partial structure of functional materials such as pharmaceuticals (chloramphenicol, trichlormethiazide) and an equivalent functionality of the corresponding aldehyde. While *gem*-dichloromethyl groups could be directly synthesized by the mono-dechlorination of the trichloromethyl groups (-CCl_3), the suppression control of the over-reduction to form chloromethyl (-CH_2Cl) or methyl (-CH_3) functionalities is still quite difficult technique. We found that Pt/C could efficiently catalyze mono-dechlorination of trichloromethyl to *gem*-dichloromethyl group in DMA 25°C under H_2 atmosphere. Furthermore, the addition of Bu_3SnH, which can be completely removed from the reaction mixture using K_2CO_3-containing silicagel chromatography, significantly improved the reaction efficiency.

gem-ジクロロメチル基は、抗菌薬であるクロラムフェニコールや利尿薬のトリクロルメチアジドなどの医薬品や農薬の部分構造として重要であるとともに、塩基性条件下で容易にアルデヒドに加水分解されるため、アルデヒド等価体として利用される。なお、トリクロロメチル基はカルボン酸等価体であるため、*gem*-ジクロロメチル基への変換反応は有機化学的に困難であるカルボン酸からアルデヒドへの選択的還元と等価であり、極めて重要な研究対象である (Scheme 1)。*gem*-ジクロロメチル基の合成法としては、トリクロロメチル基の塩素を一つ取り除く、いわゆる脱モノ塩素化反応が研究対象となるが、トリクロロメチル基の置換位置により反応性が大きく異なるため、3 つある塩素の内 1 つだけを選択的に除去する、すなわち還元反応の制御が困難であり一般性ある手法は存在しない。今回我々は、回収・再利用が容易な不均一系触媒によるトリクロロメチル体から *gem*-ジクロロメチル

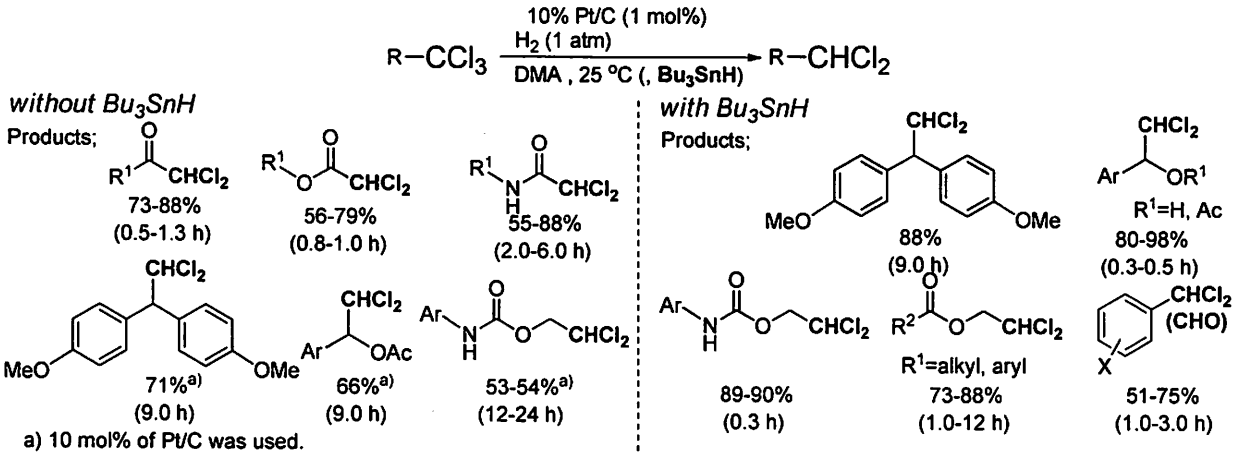
Scheme 1. Mono-dechlorination of the trichloromethyl group to the gem-dichloromethyl group.



体への一般性ある還元的変換法を開発した。

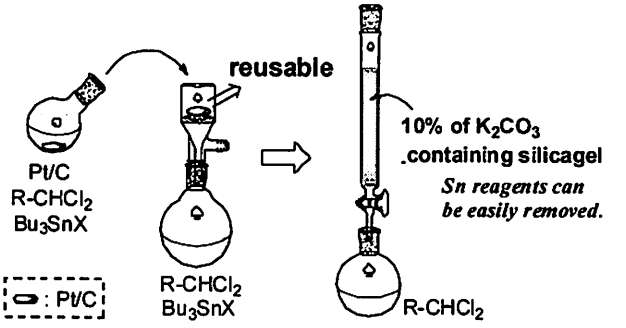
まず、反応性が高く還元制御が困難である α,α,α-トリクロロメチルカルボニル類を基質として10%プラチナカーボン(Pt/C: 1 mol%)を触媒とした接触還元条件下でのモノ脱塩素化反応を検討した(Scheme 2、左)。その結果、水素雰囲気下 *N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)中 25℃で撹拌することで、良好な収率で *gem*-ジクロロメチルカルボニル体が生成した[1]。なお、ベンジル位に置換したトリクロロメチル基やアミンの保護基として知られる 2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基の還元では、反応を効率的に進行させるためには触媒の増量が必要であった。これらの場合には、反応のさらなる効率化を目指し水素化トリブチルスズ(Bu_3SnH)を添加することで、反応効率が劇的に改善され、短時間・高収率で目的のジクロロ体を得ることができた(Scheme 2、右)。

Scheme 2. Mono-dechlorination under Pt/C-H_2-DMA conditions



水素化トリブチルスズに代表される有機スズ試薬は毒性が高く、生成物からの除去が困難であることが知られている。最近、10 重量%の炭酸カリウム含有シリカゲルをカラムクロマトグラフィーの固定相としたスズ化合物の効率的除去法が報告され、スズ試薬に対する認識が変わりつつある[2]。Scheme 2 の右欄に示したスズ試薬を使用した反応生成物の精製過程を Figure 1 に示した。反応終了後、Pt/C をろ取し、ろ液を 10%炭酸カリウム含有シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製した結果、スズ化合物は完全に除去され、高純度で目的とする *gem*-ジクロロメチル体を単離することができた。また、回収した Pt/C は再使用可能であることも確認している。

Figure 1. Purification process after the reaction



以上我々は、Pt/C-H_2-DMA(-Bu_3SnH)を組み合わせたトリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への一般性ある変換法を確立した。Pt/C の簡便な回収・再利用が可能であるだけでなく、添加物であるスズ試薬の除去も容易であるため、生物活性物質の合成過程でも利用できる有用な手法であると考えている。

1) *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 771-776.

2) Harrowven D. C. et al., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335–6337.

2P-04

フローマイクロリアクターを用いたビニルリチウムの発生ならびに反応

京都大学大学院工学研究科
○高橋 裕輔、松尾知佳、山田重之、原木 優、森脇 佑也、金松希、永木 愛一郎、吉田 潤一

Generation and Reactions of Vinyllithium Compounds Using Flow Microreactor Systems

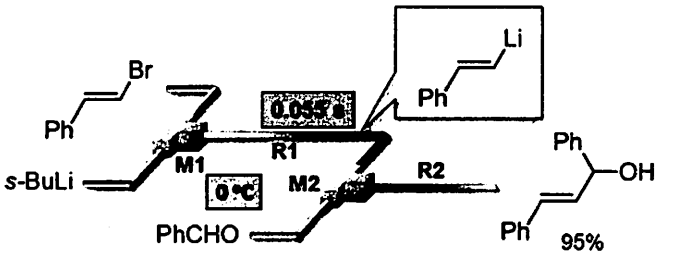
Yusuke Takahashi*, Chika Matsuo, Shigeyuki Yamada, Suguru Haraki, Yuya Moriwaki, Songhee Kim, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida
Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
takahashi.yusuke.64n@st.kyoto-u.ac.jp

Vinylmetals serve as powerful and versatile reagents for making organic compounds having carbon-carbon double bonds. Among various vinylmetals involving vinyllithiums, -magnesiums and -aluminiums, vinyllithiums have enjoyed a wide range of applications because of their high reactivity. We report here that vinyllithiums can be effectively generated by bromine-lithium exchange reaction of vinyl bromides with one equivalent of *s*-BuLi in a flow microreactor system at 0 °C or 20 °C, although two equivalents of *t*-BuLi and much lower temperatures are required for a conventional macro batch reaction.

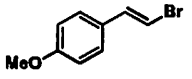
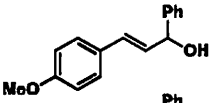
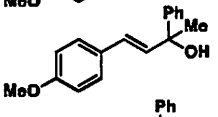
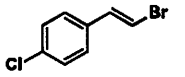
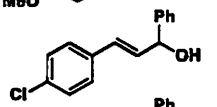
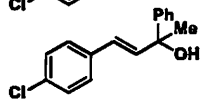
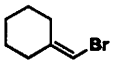
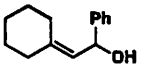
有機金属化合物は現代の有機合成化学において重要な役割を果たしており、その中で有機リチウム化合物は最も重要なものの一つである。しかし、一般に、有機リチウム化合物の多くは非常に不安定であるため、従来のマクロバッチ型反応器を用いる場合、極低温下ゆっくりと滴下する等の慎重な操作の下反応を行わなければならず、さらに、そのような操作を行っても反応の制御が困難である場合も少なくない。このような問題点は有機リチウム化合物を鍵中間体とする分子変換を行う上で大きな制限となる。一方、最近、マイクロリアクターの特長を活かすことにより、上記の問題点を解決することができ、有機リチウム化合物を工業的な観点からも比較的容易に利用できることが明らかとなってきた [1]。有機リチウム化合物の反応は大きな発熱を伴うことが多いが、マイクロリアクターの大きな比表面積に由来する精密温度制御が可能であるという特長を活かすことにより、反応熱の効率的な除去を行える。また、マイクロリアクターの滞留時間を短く精密に制御できるという特長も有機リチウム化合物の反応制御にとって極めて有効である。今回、フローマイクロリアクターの特長を活かした反応の精密制御に基づき、ビニルリチウム種の発生ならびに反応 [2] に取り組んだ。

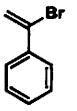
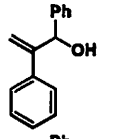
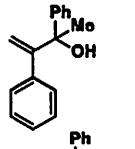
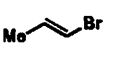
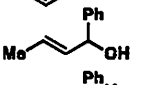
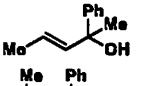
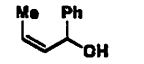
臭化ビニル類のハロゲン－リチウム交換反応は、有用なビニルリチウム種の発生法の一つである。

しかしながら、バッチ型の反応器では、-78 度といった低温で 2 当量の *tert*-ブチルリチウムを用いて行わなければならないことが知られている[3]。そこで、マイクロミキサー (**M1**, **M2**) とマイクロチューブリアクター (**R1**, **R2**) から構成されるフローマイクロリアクターを用い、β-ブロモスチレン類の Br-Li 交換反応ならびにその後の求電子剤との反応の検討を行った。反応温度と **R1** の滞留時間を変化させ検討を行ったところ、滞留時間を極めて短く (t^{R1} = 0.05 秒) 制御することにより、0 °C といった温度で、しかも 1 当量の *sec*-ブチルリチウムを用いてハロゲン－リチウム交換反応が行えることがわかった[4]。



さらに、様々な臭化ビニルからのビニルリチウム種の発生ならびに反応を効率的に行えることがわかった。

substrate	electrophile	product	yield (%)
			89
			98
			77
			56
			63

substrate	electrophile	product	yield (%)
			93
			87
			72
			65
			43

参考文献

[1] (a) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7833. (b) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063. (c) Nagaki, A.; Takizawa. E.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1654. (d) Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayashi, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543. (e) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nature Commun.* **2011**, *2*, 264. (f) Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744. (d) Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3245.

[2] (a) Baldwin, J. E.; Williams, R. M. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* Pregamon, Amsterdam, 2002. (b) Knochel, P. *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (c) Chinkov, N.; Chechik, H.; Majumdar, S.; Liard, A.; Marek, I. *Synthesis* **2002**, *17*, 2473.

[3] (a) Neumann, H.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4839. (b) Boykin, D. W.; Parham, W. E. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 424.

[4] Nagaki, A.; Takahashi, Y.; Yamada, S.; Matsuo, C.; Haraki, S.; Moriwaki, Y.; Kim, S.; Yoshida, J *J. Flow Chem.* **2012**, *in press*.

2P-05

Pd触媒を用いたシアノ化によるベンゾニトリル誘導体合成のスケールアップ

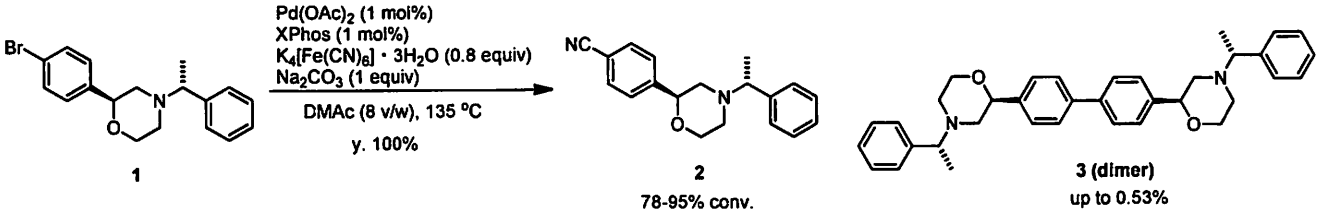
田辺三菱製薬（株）CMC本部プロセス化学研究所
○宇津木雅之・小澤宏樹・初田正典

Scale-up Studies on Synthesis of Benzonitrile Derivative via Pd-Catalyzed Cyanation

Masayuki Utsugi*, Hiroki Ozawa, Masanori Hatsuda
Process Chemistry Research Laboratories, CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8505, Japan
Utsugi.Masayuki@mp.mt-pharma.co.jp

A practical and reproducible synthetic method of a benzonitrile derivative via Pd-catalyzed cyanation reaction was established. Furthermore, the optimization was examined by design of experiment (DoE) to obtain excellent reaction conversion and reduce a major impurity, and the desired benzonitrile derivative was successfully obtained with high yield and quality at manufacturing scale.

ベンゾニトリル誘導体は医薬品やその中間体に幅広く用いられている化合物である．ベンゾニトリル誘導体の合成を目的とし，NaCN, KCN, $Zn(CN)_2$などのシアンソースとPdを用いた反応の触媒化に関する研究が盛んに実施されてきた[1]．なかでもシアンソースとして，安全に取り扱うことのできる$K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$を用いたシアノ化反応は工業的製法として非常に魅力的である[2]．しかし，触媒的シアノ化反応は一般的に触媒の失活を伴い，$K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$を用いた場合には固液二相系反応となるため，スケールアップが困難な反応の1つであり，工業化に成功した例は少ない[3]．今回我々は$K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$を用いたPd触媒によるシアノ化反応を，臨床試験用原薬の中間体であるベンゾニトリル誘導体 (**2**) の合成に適用し，反応上の課題を克服し，スケールアップに成功したのでここに報告する．



Scheme 1. 触媒的シアノ化反応の初期条件．

本反応の初期条件では，再現性，品質制御，関連特許の存在，製造コストなど，実製造に向けて克服すべき課題があった．すなわち，1）反応が途中で停止し，抽出操作による触媒毒の除去と再反応が必要であること（再現性），2）後工程で除去困難なhomo coupling dimer (**3**)（以下dimer）が約0.5%生じること（品質制御），3）特許により保護されたリガンドの使用（特許の存在），4）$K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$の粉砕品の入手が

困難であること（製造コスト）の４つの課題である．

反応の再現性，品質制御，および特許の回避を目的としたリガンドスクリーニングにより，入手性が良く，dimer の生成量の少ない P(*o*-tol)$_3$ を見出した（Table 1, run 1 vs run 2）．粉砕した $K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$ の入手については，入手可能なメーカーの粒度を調査し，比較的粒度の細かい $K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$ に変更することで粉砕品と同等の結果が得られることを確認した．

前述のような変更を実施したものの，依然として反応の再現性が得られなかった．一般的に，Pd(0)触媒によるシアノ化反応は，共存する酸素による酸化（Pd(0) → Pd(II)）と系内のシアン濃度により，$Pd(CN)_3^-$, $Pd(CN)_4^{2-}$などの不活性な錯体が生じ，触媒が失活する [4]．そこで，触媒の不活化を防ぐため，系内に還元剤（Zn, $Zn(OAc)_2$）を添加したところ， dimer の量が増加した（run 3, dimer 0.48-0.54 area%）．シアン濃度の低減を目的として，溶媒に toluene を添加し還元剤を用いない条件で反応を実施すると，再現性良く反応が完結することを見出した（run 5）．さらに，toluene の添加により dimer の副生量が低減する知見を得た．反応の頑健性確認と dimer の副生量の低減のために，実験計画法を利用して最適点を見出した（run 6）．

Table 1. 最適化検討.

run	$Pd(OAc)_2$ (mol%)	ligand (mol%)	$K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$ (equiv)	additive (mol%)	solvent (v/w)	temp. (°C)	time (h)	conv. (%)	dimer (area%)
1[a]	1	XPhos (1)	0.8	-	DMAc (4)	135	3-5	78.3-94.6	0.35-0.53
2	1	P(*o*-tol)$_3$ (1)	0.8		DMAc (4)	135	2-9	94.2-99.8	0.31-0.35
3	1	P(*o*-tol)$_3$ (1)	0.4	Zn (4), $Zn(OAc)_2$ (4)	DMAc (4)	135	4-8	70.1-95.3	0.48-0.54
4	2	P(*o*-tol)$_3$ (2)	0.4	Zn (4), $Zn(OAc)_2$ (4)	DMAc (4), toluene (2)	135	6	100	0.50
5	2	P(*o*-tol)$_3$ (2)	0.4	-	DMAc (4), toluene (2)	125	8	100	0.18
6	1.9	P(*o*-tol)$_3$ (1.9)	0.4	-	DMAc (3.4), toluene (2.6)	125	6	100	0.07

conditions: Na_2CO_3 (1.0 equiv).

a) Initial condition.

反応の最適化検討を実施したが，固液反応のスケールアップは難しく，dimer 生成量は反応容器及び撹拌翼ごとに異なることが認められた．製造予定の反応釜の相似形容器を用いたスケールダウン実験では，$K_4[Fe(CN)_6]$の槽底部への溜まりこみが認められた．そのため，槽底部から窒素をバブリングして $K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$ の分散性を改善させた結果，問題のない結果が得られることを確認した（Table 1 run 5 の条件にて実施, reaction time 5 h, 99.2% conv., dimer 0.21 area%）．

以上の検討結果に基づいて 160 kg（1000 L 反応釜）へのスケールアップし，同等以上の反応成績でシアノ化を実施でき（reaction time 8 h , 100.0% conv., dimer 0.17 area%），収量・品質ともに良好な **2** を取得することに成功した（117 kg, y. 86%, purity 99.40%）．

References

1) For recent papers of Pd-catalyzed Cyanation see: Anbarasan, P; Schareina, T.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049-5067.

2) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1388-1389.

3) Weissman, S. A.; Zewge, D.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1508-1510.

4) Erhardt, S.; Grushin, V. V.; Kilpatrick, A. H.; Macgregor, S. A.; Marshall, W. J.; Roe, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4828-4845.

2P-06

マイクロリアクターと連続反応による危険な化学反応の制御

ロンザジャパン（株）　受託製造事業部有機合成受託部門
○ドミニクロベルジュ・早川道也・田中大祐

Control of Hazardous Reactions in Continuous Flow / MicroReactors

Dominique M. Roberge*, Michiya Hayakawa, Daisuke Tanaka
Lonza Custom Manufacturing
Continuous Flow / MRT Technology
Lonza AG: CH-3930 Visp, Switzerland
Lonza Japan Ltd: 39F St. Luke's Tower, 8-1, Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo, 104-6591, Japan
dominique.roberge@lonza.com, daisuke.tanaka@lonza.com

The key concept behind the utilization of flow is to achieve extreme process intensification. The intensification process enables inherently safer conditions that lead to the development of new processes, so-called "Flash Chemistry," that could otherwise never be performed under batch conditions. In a microreactor it is possible to perform highly energetic reactions, work with unstable intermediates, employ more reactive reagents, and use more active catalysts that enable new, out-of-the-box chemistry. In addition, the workspaces can be designed for high temperature and high pressures reactions; a new domain for a typical organic chemist. A microreactor will be at the heart of flow processes to control the "Flash Reaction" but will be implemented in parallel with other flow unit operations such as liquid-liquid extraction, distillation and crystallization. The outcome will lead to highly intensified mini-plant approaches that will be the basis of the "Factory of the Future." The ultimate results of the initiative are more sustainable, greener, and economical processes for producing a wide range of pharmaceuticals.

我々ロンザ社では、医薬品原薬の受託製造事業の中で、前期臨床試験で必要な少量製造から、後期臨床試験あるいは商業生産で必要なトン・スケールでの工業製造まで一貫して対応可能な、ｃＧＭＰ対応のマイクロリアクターを開発している。既に実製造にも適用しており、ある製品に関しては数週間の製造期間で数トンの製造を行った実績がある。

連続フロープロセス利用の背景にあるキーコンセプトは、有機合成化合物の製造プロセスを飛躍的に強化することである。製造プロセスの強化することで、従来のバッチ式反応では不可能であった「瞬間反応」とも言うべき有機合成反応を、より安全な条件下で安定的に操業することが目的である。マイクロリアクターを用いることで、高エネルギー反応を制御したり、不安定な中間体を介

した反応を安定化したり、より多くの反応資材あるいは触媒を一度に投入したり、といった画期的な有機合成反応が可能である。加えて、典型的な有機合成反応を実施する場合でも、より高温・高圧な反応条件下で効率的に実施することが可能となる。

マイクロリアクターは「瞬間反応」を制御する連続フロープロセスの中心部であるが、一般のフロー反応と同様に、化学合成プロセスのその他の単位操作（抽出、蒸留、晶析、等）の装置と一緒に組み上げられる。すなわち、マイクロリアクターをコアとして、非常に高性能なミニプラントが作られる。これが我々が提唱する「Factory of the Future」のコンセプトの基礎であり、最終的には、環境負荷を低減し、持続可能な、しかも経済的な製造プロセスを、幅広い医薬品原薬の製造に提供していきたいと考えている。

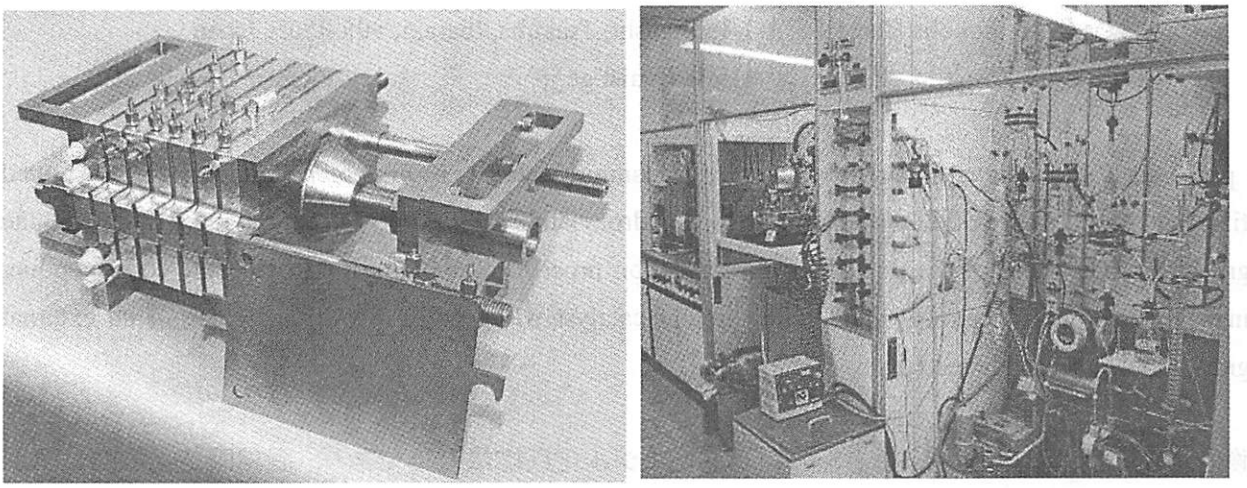


Figure 1. Lonza FlowPlate™ MicroReactor and integration in a MiniPlant System.

2P-07

磁石で回収可能な固定化酸化オスミウム触媒の開発

産業技術総合研究所
○藤田賢一・梅木哲史・安田弘之

Magnetically Recoverable Osmium Catalyst

Ken-ichi Fujita,* Satoshi Umeki, Hiroyuki Yasuda
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

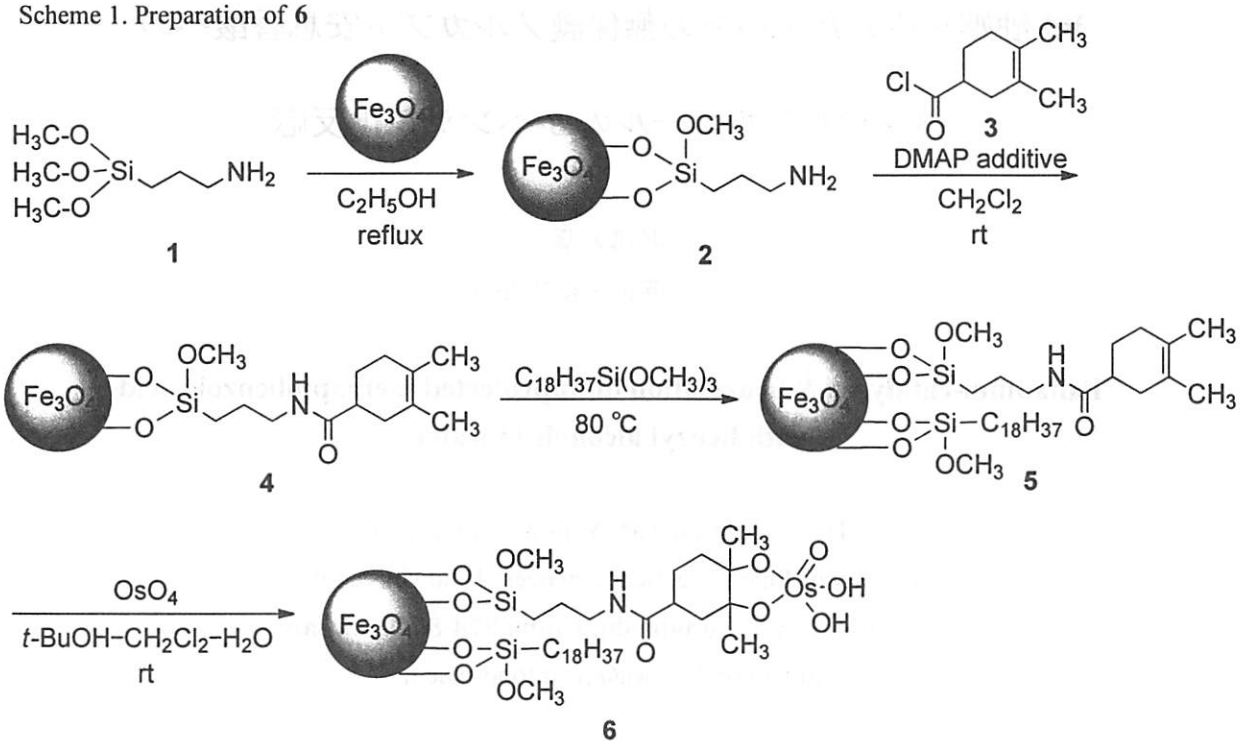
We prepared a magnetic nanoparticle-immobilized osmium catalyst by use of magnetite, tetrasubstituted olefin, and osmium tetroxide, and applied it to dihydroxylation of olefins. By employing 2 mol% of the magnetic osmium catalyst, the dihydroxylation reaction proceeded smoothly to provide the corresponding vicinal diol in a good chemical yield. The osmium catalyst was readily recovered by use of an external magnet, and was reused repeatedly.

酸化オスミウム触媒はオレフィンのジヒドロキシル化反応に有効であり、固相固定化触媒の濾別回収や液液二層分離等による触媒のリサイクルが報告されている。また最近、マグネタイト (Fe_3O_4) 等の磁性ナノ粒子に触媒活性種を固定化した、磁石を用いて回収可能な固定化遷移金属触媒が各種報告されている。今回我々は、触媒の簡便かつ迅速な回収を図る目的で、四酸化オスミウムとマグネタイト上に導入した四置換オレフィンよりマグネタイト固定化酸化オスミウムを新規に調製し、オレフィンのジヒドロキシル化反応における触媒活性およびリサイクル性能を明らかにしたので以下に報告する。

マグネタイト固定化酸化オスミウム **6** は Scheme 1 に従い合成した。エタノール中で (3-アミノプロピル) トリメトキシシラン **1** とマグネタイトを加熱還流することにより、マグネタイト固定化一級アミン **2** を得た。次にジクロロメタン中 **2** と四置換オレフィン骨格を有する酸塩化物 **3** とを反応させることにより、マグネタイト固定化四置換オレフィン **4** を合成した。さらに **4** をトリメトキシ (オクタデシル) シラン中 80 ℃で撹拌することにより、マグネタイト表面上にオクタデシルシリル基を有する **5** を合成した。そして、**5** と四酸化オスミウムを *t*-BuOH-CH_2Cl_2-H_2O 中室温で撹拌することにより、マグネタイト固定化酸化オスミウム **6** が得られた。いずれの合成においても、得られたマグネタイト含有体は磁石を近づけることで吸い寄せられ、反応溶液のデカンテーションにより回収可能であった。

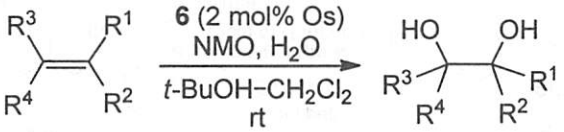
オレフィンのジヒドロキシル化反応は、*t*-BuOH-CH_2Cl_2 中で共酸化剤として *N*-メチルモルホリン N-オキシド (NMO) を、触媒として **6** (2 mol%) をそれぞれ用いて行った。Table 1 に示すよう

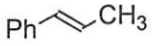
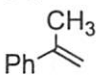
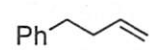
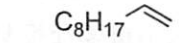
Scheme 1. Preparation of **6**



に、様々なオレフィンのジヒドロキシル化反応が円滑に進行し、良好な収率で対応するジオール体を得ることができた。また Figure 1 に示すように、反応終了後磁石を近づけることにより、オスミウム触媒は簡便に回収された。そこで、ジヒドロキシル化反応における触媒のリサイクルを試みた。Table 2 に示すように、何れの場合も円滑にオスミウム触媒を再利用でき、5 回目の反応でも収率良く対応するジオール体が得られ、本マグネタイト固定化酸化オスミウム触媒の有効性が明らかになった。また、マグネタイト上の長鎖アルキル基は、ジヒドロキシル化反応におけるオスミウムの溶出抑制に有効であることが分かったので、これらの結果も併せて報告する。

Table 1. Various dihydroxylations by use of **6**



Olefin	Time (h)	Yield (%)
	8	95
	8	97
	9	84
	32	90
	48	99
	48	97

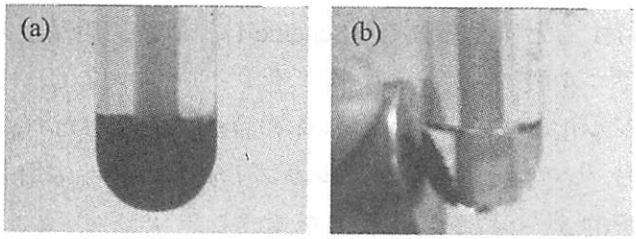
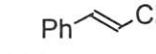
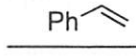


Figure 1. (a) Reaction mixture (b) Recovery of **6**

Table 2. Catalyst recycling in dihydroxylations by use of **6**

Olefin	Yield (%)				
	1st	2nd	3rd	4th	5th
	95	96	99	96	97
	97	94	95	93	91

2P-08

Pd 触媒を用いた水中での無保護メルカプト安息香酸への ベンジルアルコールの *S*-ベンジル化反応

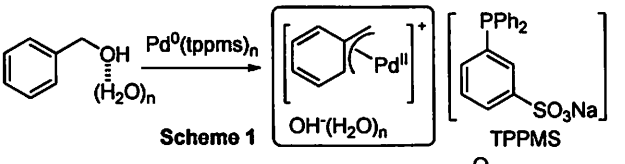
東邦大薬
○氷川英正・横山祐作

Palladium-catalyzed *S*-benzylation of unprotected mercaptobenzoic acid with benzyl alcohols in water

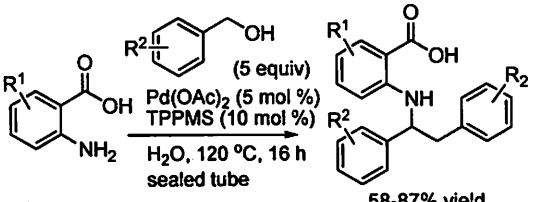
Hidemasa Hikawa*, Yuusaku Yokoyama
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan
hidemasa.hikawa@phar.toho-u.ac.jp

Palladium-catalyzed *S*-benzylation of unprotected mercaptobenzoic acids with benzyl alcohols gave only *S*-benzylated mercaptobenzoic acids in good yields. Water may play an important role for the smooth generation of the (η^3-benzyl)palladium species by activation of the hydroxyl group of the benzyl alcohol.

一般的にベンジルアルコールは反応性が低く、Pd(0)への酸化的付加は起こりにくい。しかし、水酸基を水和により活性化することで、ベンジルパラジウム中間体を経由したベンジル化反応が進行すると考えられる（Scheme 1）。最近、無保護アントラニル酸への *N*－ベンジル化／ベンジル位 C－H ベンジル化によるジベンジル体の合成に成功した（Scheme 2）[1]。今回、無保護メルカプト安息香酸へ応用し、選択的 *S*－ベンジル化反応を達成した[2]。



Scheme 1



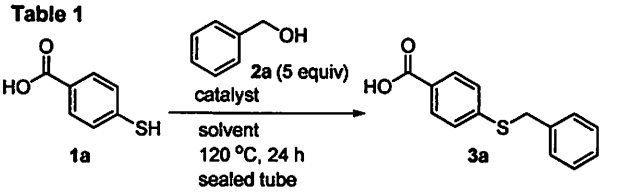
Scheme 2

1．触媒及び溶媒の影響

4-メルカプト安息香酸 **1a**、$Pd(OAc)_2$ (5 mol %)、水溶性リガンド TPPMS（10 mol %）、ベンジルアルコール **2a**（5 当量）及び水をシールドチューブ中、120 ℃、24 時間加熱したところ、*S*-ベンジル体 **3a** が収率 88%で得られた（Table 1, entry 1）。本反応には Pd 触媒が必要であり（entry 2）、0 価の $Pd_2(dba)_3$ や $PdCl_2$ を用いても収率良く目的物を与えた（entry 3, 61%; entry 4, 87%）。興味深いことに水溶性リガンドの代わりに $PdCl_2(PPh)_3$ や $Pd(PPh_3)_4$ を用いても反応は進行した（entry 5, 86%; entry 6, 87%）。DMSO、EtOH 及び酢酸中では反応が進行しないことから、本反応において水が重要な役割

を果たしている（entry 7）。また、塩基性条件下では反応が進行せず、酸性条件下では収率 86%で目的物を与えた（entry 8 及び 9）。

Table 1

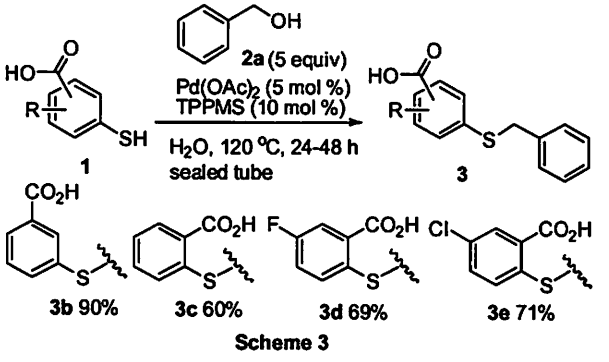


entry	catalyst	solvent	yield (%)[b]
1	$Pd(OAc)_2$/TPPMS	H_2O	88
2	none	H_2O	0
3	$Pd_2(dba)_3$[c]/TPPMS	H_2O	61
4	$PdCl_2$/TPPMS	H_2O	87
5	$PdCl_2(PPh_3)_2$	H_2O	86
6	$Pd(PPh_3)_4$	H_2O	87
7	$Pd(OAc)_2$/TPPMS	DMSO, EtOH or AcOH	trace
8	$Pd(OAc)_2$/TPPMS	1N NaOHaq.[d]	0
9	$Pd(OAc)_2$/TPPMS	H_2O/AcOH[d]	86

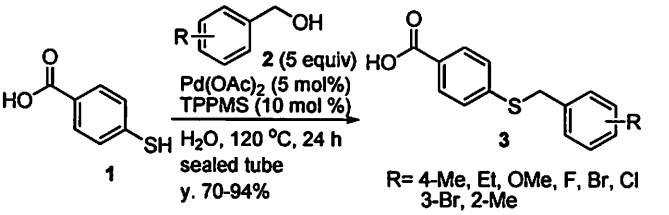
[a] Pd catalyst (5 mol %), ligand (10 mol %), benzyl alcohol 2 (5 equiv), solvent (0.25 M), 120 °C, 24 h in sealed tube. [b] Yield of isolated product. [c] 2.5 mol %. [d] 4 equiv was used.

2. 基質一般性

種々のメルカプト安息香酸 **1** を用いた結果を Scheme 3 に示す。3-メルカプト安息香酸は、収率 90%で目的物 **3b** を与えた。2-メルカプト安息香酸及びその誘導体もまた、立体障害があるにも関わらず、60-71%の収率で目的物 **3c-e** を与えた。



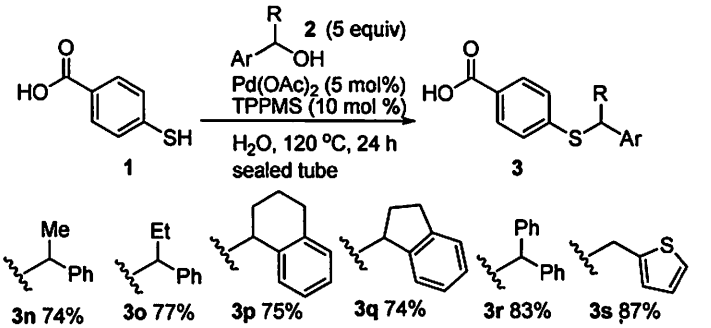
Scheme 3



Scheme 4

次に、ベンゼン環上に様々な置換基を有するベンジルアルコール **2** を用いた結果を Scheme 4 に示す。電子供与性基である 4-メチル、4-エチル及び 4-メトキシ基、立体障害のある 2-メチル、及びハロゲンが置換したベンジルアルコールもまた、収率 70-94%で目的物を与えた。

さらに、種々のベンジルアルコール **2** を用いた結果を Scheme 5 に示す。β-水素脱離が起こりうるα-アルキルベンジルアルコールを用いた反応も収率良く目的物のみを与えた（**3n**, 74%; **3o**, 77%）。また、立体障害のある環状ベンジルアルコール、疎水性のジフェニルメタノールまたはチオフェンメタノールも収率 74-87%で目的物 **3p-s** を与えた。



Scheme 5

2-メルカプト安息香酸メチルエステルは反応が進行しないことから、基質のカルボキシル基もまた、水と同様に本反応において重要な役割を果たしていると推察した。

一般的に、金属触媒を用いた有機合成化学において水は排除すべきものと考えられていたが、本研究は、逆に水を積極的に利用する新規反応の開発であり、これまでの有機溶媒中での知見とは異なる新しい発見またはユニークな反応性、選択性を見出せる可能性を秘めている。

1) Hikawa, H.; Yokoyama, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6512.

2) Hikawa, H.; Yokoyama, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2942.

2P-09

イリジウム錯体を用いたイソキノリン類の触媒的不斉水素化反応化

大阪大学大学院基礎工学研究科
○飯室敦弘・山地健太・長野卓人・喜多祐介・真島和志

Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolines Catalyzed by Iridium (III) Complexes

Atsuhiro Iimuro*, Kenta Yamaji, Takuto Nagano, Yusuke Kita, Kazushi Mashima
Graduate School of Engineering Science, Osaka University
1-3, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan
iimuro@organomet.chem.es.osaka-u.ac.jp

Chiral substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (THIQs) are categorized as an important class of alkaloids possessing bioactivities; however, traditional synthetic methods such as Pictet-Spengler reaction require more than stoichiometric amounts of a chiral auxiliaries. Thus, development of a new efficient synthetic method for preparing chiral THIQs is highly demanded. Since asymmetric hydrogenation of isoquinolines has been regarded as the most direct and environmentally benign synthetic route to THIQs but such the hydrogenation has not been achieved, we herein report the first successful asymmetric hydrogenation of 1- and 3-substituted-isoquinolines using chiral Iridium catalysts to give the corresponding THIQs with high enantioselectivities.

光学活性環状アミンは様々な生理活性化合物に含まれる重要な構造であり、中でも 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン骨格を有する光学活性イソキノリンアルカロイドは強い生理活性作用を持つため、製薬、農薬の分野で最も重要な化合物群の一つである (Figure 1)。そのため効率的なテトラヒドロイソキノリン類の合成法の開発が望まれているものの、従来の合成法は、Pictet-Spengler 反応に代表されるように、当量以上のキラル試薬を必要とする場合が多く、そのキラル試薬由来の廃棄物も伴うため、経済的・環境的観点からイノベーションが必要である。一方、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類の合成法として最も合理的な反応は、イソキノリン類を触媒的不斉水素化反応により直接不斉還元する方法である。この方法は、水素を還元剤として用いるため、供生成物を生じない環境調和性に優れた反応であるが、イソキノリン類は、芳香環の安定性のため反応性が低く、イソキノリン類から 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類への直接不斉還元に成功した報告は未だない [1]。我々はすでに光学活性なジホスフィン配位子を有するイリジウム二核錯体 (Figure 2)が含窒素複素芳香環化合物であるキノリン塩類 [2]、キノキサリン類 [3] の触媒的不斉水素化反応にお

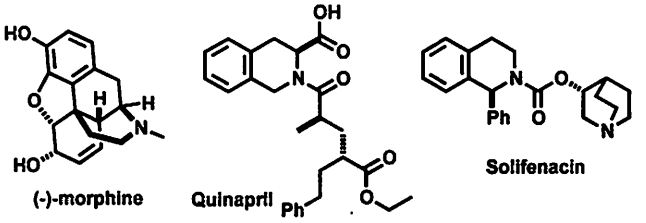


Figure 1. Bioactive Isoquinoline Alkaloids

いて高い反応性、高いエナンチオ選択性を示すことを報告している。今回、イソキノリン類を塩酸により活性化することで、3位および、1位に置換基を有する種々のイソキノリン塩酸塩類を高い反応性かつ高いエナンチオ選択性で直接不斉水素化し、対応する 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を得ることに成功したので、その詳細について報告する。

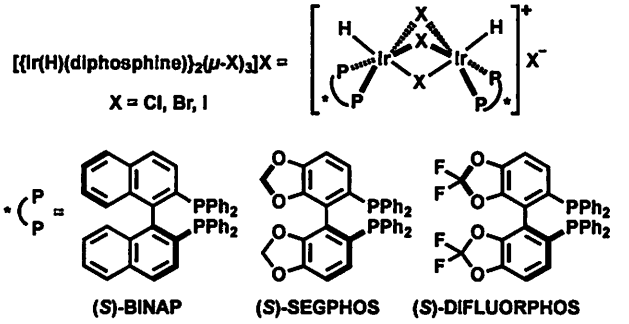
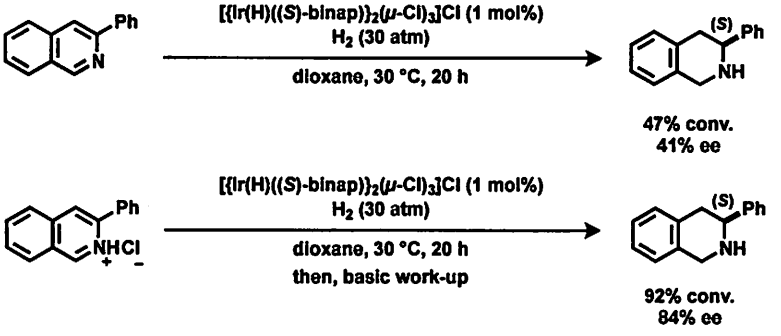


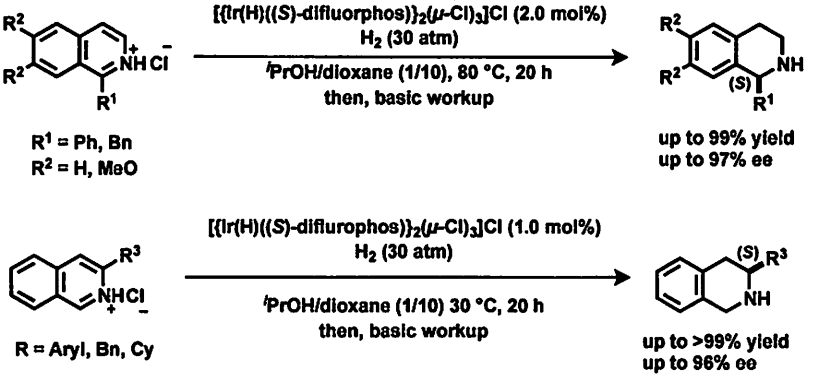
Figure 2. Structures of Iridium (III) Dimers

モデル基質として、3-フェニルイソキノリン、触媒として [{Ir(H)((*S*)-binap)}$_2$(μ-Cl)$_3$]Cl を用いて触媒的不斉水素化反応を試みたところ、中程度の反応性およびエナンチオ選択性であったが、目的の 3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを得た。この低い反応性は生成物がイリジウム中心に配位することにより触媒の失活を引き起こしていると考えられる。そこで基質を塩酸塩と変換することで、系中に存在する塩酸が生成物を補足することを期待し、検討を行った。その結果、反応性およびエナンチオ選択性が大幅に向上することを見出した (Scheme 1)。本反応では、反応後の塩基処理により、容易にキラルな環状アミンへと誘導可能である。

Scheme 1. Asymmetric Hydrogenation of 3-Phenylisoquinline and its HCl Salt



Scheme 2. Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolinium Chloride



最適化された反応条件を用いて、光学活性な配位子を有するイリジウム触媒存在下、種々の 1位および 3 位に置換基を有するイソキノリン塩酸塩類の触媒的不斉水素化反応を検討したところ、対応する 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を良好な転化率、エナンチオ選択性で得られたので詳細を報告する (Scheme 2)。

<References>

1) S.-M. Lu, Y.-Q. Wang, X-.W. Han, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260.
2) H. Tadaoka, D. Cartigny, T. Nagano, T. Gosavi, T. Ayad, J.-P. Genêt, T. Oshima, V. Ratovelomanana-Vidal, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990.
3) (a) D. Cartigny, T. Nagano, T. Ayad, J.-P. Genêt, T. Ohshima, K. Mashima, V. Ratovelomanana-Vidal, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1886. (b) D. Cartigny, F. Berhal, T. Nagano, P. Phansavath, T. Ayad, J.-P. Genêt, T. Ohshima, K. Mashima, V. Ratovelomanana-Vidal, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4544. (c) T. Nagano, A. Iimuro, Y. Kita, K. Mashima, *submitted.*

2P-10

Fmoc-His(π-MBom)を用いたヒスチジン残基のラセミ化抑制

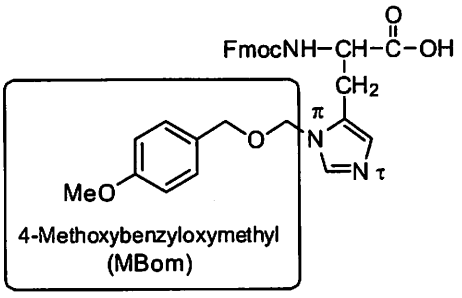
ペプチド研
○響野元・西内祐二

Fmoc-His(π-MBom): Development of an N^{π}-Protecting Group for Histidine that Can Eliminate Side-Chain-Induced Racemization in Solid Phase Peptide Synthesis

Hajime Hibino*, Yuji Nishiuchi
Peptide Institute, Inc.
7-2-9, Saito-Asagi, Ibaraki-shi, Osaka, 567-0085, Japan
hibino@peptide.co.jp

The 4-methoxybenzyloxymethyl (MBom) group was introduced at the N^{π}-position of histidine, and its utility was examined under the conditions for peptide synthesis by the Fmoc strategy. The N^{π}-MBom group proved to possess all of the chemical properties required for Fmoc chemistry and to prevent the risk of racemization during incorporation of the His residue. The side reaction associated with formaldehyde generated from the N^{π}-MBom group upon acidolysis could be effectively prevented by performing the standard TFA treatment in the presence of methoxyamine hydrochloride ($MeONH_2 \cdot HCl$).

ペプチド合成では、ペプチド鎖の伸長に関わるカルボン酸とアミノ基を選択的かつ効率的に縮合させると同時に、導入する各アミノ酸残基がラセミ化しないことが求められる。通常、アミノ酸のα-アミノ基をウレタン型保護基(Fmoc, Boc, Z 等)で保護し、アミノ酸の活性化とアシル化時に伴うラセミ化を抑制している。しかし、ヒスチジン(His)残基の場合、例えα-アミノ基をウレタン型保護基で保護していても、容易にラセミ化は進行する。イミダゾール基のπ窒素の求核性および塩基性が、分子内で直接または触媒としてラセミ化機構に関与し、これを促進させるからである。従って、His のラセミ化を排除するには、π 窒素の保護が必須となる。この目的で π 窒素保護基(*t*-butoxymethyl, 1-adamantyloxymethyl 等)が開発されてきたが、何れの誘導体も合成操作が煩雑な上にクロマト精製を必要とするため、大量合成には不適であり実用には至っていない。一方、τ 窒素を trityl(Trt)基で保護した Fmoc-His(τ-Trt)は、調製が簡便であるため実際のペプチド合成に汎用されている。τ-Trt 基は、ラセミ化に参画するπ窒素をマスクしていないものの、その嵩高さとπ窒素の塩基性を低下させる電子効果により、一定のラセミ化抑制に寄与している。しかし、τ-Trt 基では完全にラセミ化を抑制できず、また弱酸条件での不安定性が懸念される。今回、我々は大量合成可能

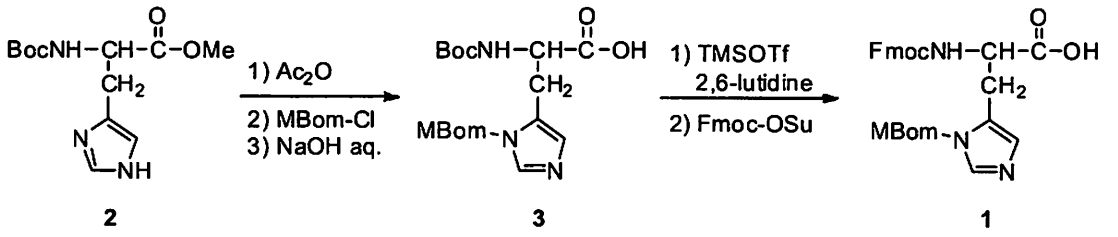


1

な新規な π 窒素保護基として、4-Methoxybenzyloxymethyl(MBom)基を開発し、その Fmoc 誘導体 Fmoc-His(π-MBom) (1)がラセミ化を顕著に抑制することを確認した。

1. Fmoc-His(π-MBom)の合成

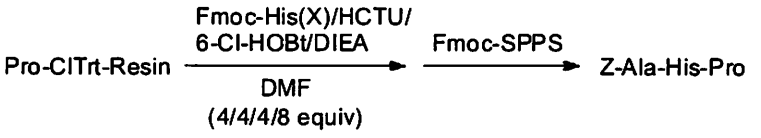
Boc-His-OMe (2)より 5 段階にて合成した。Boc-His(MBom) (3)での晶析による精製で、τ-MBom 体を含む副生物を効率的に除去することができた。また、TMSOTf を用いた選択的な脱 Boc 化反応、続く Fmoc 化により Fmoc-His(MBom) (1)を総収率 68%で合成することができた。なお全ての工程においてシリカゲルカラムなどのクロマト精製を一切用いない工程を達成した。



2 3 1

2. Fmoc-His(π-MBom)と Fmoc-His(τ-Trt)のラセミ化量の比較

モデルペプチドとして Z-Ala-His-Pro を合成し、そのラセミ化量を検定した。Fmoc-His(τ-Trt)を用いた場合、2-3%ラセミ化するが、Fmoc-His(π-MBom) (1)を用いることで、0.2% (検出限界) 以下に抑えることができた。



保護基	ラセミ化 (%)
MBom	<0.1
Trt	2.8

3. MBom 基と Trt 基の安定性

Trt 基は弱酸を用いた保護ペプチド切り出し条件で一部が欠落し、その後の反応の際に副反応の原因となることが知られている。今回合成した MBom 基はこの弱酸処理には極めて安定である一方、トリフルオロ酢酸を用いた酸処理には速やかに副反応を伴うことなく脱保護することができる。MBom 基から副生するホルムアルデヒド、および 4-メトキシベンジルカチオンに対して、それぞれをメトキシアミン塩酸塩、チオフェノールが完全に副反応を抑制することがわかった。

	安定性 (%)	
酸処理条件	MBom	Trt
DCM/TFE/AcOH (3/1/1)	100	88
DCM/TFA (99/1)	100	72
TFA/H_2O (95/5)	0	0

各種酸処理条件下における回収率

これらの結果より、Fmoc-His(π-MBom)は Fmoc-His(τ-Trt)に代わる新たな Fmoc-His 誘導体としてペプチド合成に幅広く利用できることを証明した。

2P-11

Lewis 塩基触媒による２つのケトン間の不斉交差アルドール反応

熊本大院先導機構[a], 熊本大薬[b]
○小谷俊介[a]・青木彰平[b]・杉浦正晴[b]・中島 誠[b]

Enantioselective directed cross-aldol reaction of two simple ketones catalyzed by Lewis base

Shunsuke Kotani[a]*, Shohei Aoki[b], Masaharu Sugiura[b], Makoto Nakajima[b]
[a]Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University
[b]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto, 862-0973, Japan
skotani@gpo.kumamoto-u.ac.jp

The aldol reaction is one of the most important and effective processes in organic synthesis and can provide β-hydroxycarbonyl compounds containing contiguous two chiral centers. However, the enantioselective aldol reaction of ketone acceptors has remained a challenging issue, due to their lower reactivity and stereoselectivity in comparison to that of aldehydes. We have developed the enantioselective cross-aldol reaction of two ketones by using trichlorosilyl triflate and a chiral phosphine oxide as an organocatalyst and found that the desired cross-aldol adducts were obtained in good yields and stereoselectivities.

アルドール反応は、連続する２つの不斉中心を持つβ-ヒドロキシカルボニル化合物を与える、有機合成上最も重要かつ効果的な合成プロセスの一つである。これまでに、数多くの不斉アルドール反応が開発されてきたが、２つのケトン間の不斉アルドール反応は依然として少ない。これは、ケトン受容体はアルデヒドと比較して立体的かつ電子的な影響により求電子性が低いことやエナンチオ面の選択がより困難であること、生成物のレトロアルドールなどの問題に起因している。すなわち、ケトンをアルドール受容体とする不斉アルドール反応では、触媒による基質の強力な活性化と不斉空間の厳密な制御が要求される。

これまでに我々は、塩化ケイ素化合物をホスフィンオキシド触媒により活性化し、アルドール供与体をトリクロロシリルエノールエーテルへ変換し、アルデヒド（アルドール受容体）と連続して反応させる直接的不斉アルドール反応を開発している[1,2]。今回、我々はトリクロロシリルトリフラートとホスフィンオキシド BINAPO を利用した２つの異なるケトン間の不斉交差アルドール反応を開発し、高収率かつ高立体選択的に望みとする交差アルドール付加体を得ることに成功したので以下に報告する(図１)。

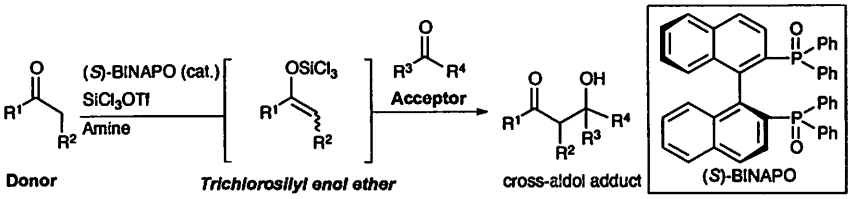


Figure 1. Asymmetric aldol reaction between two ketones catalyzed by BINAPO

まず、アセトンおよびBINAPOのプロピオニトリル溶液にトリクロロシリルトリフラート、ジイソプロピルエチルアミンを加えた後、アセトフェノンを添加したところ、高い化学収率で得られた交差アルドール付加体には良好なエナンチオ選択性が観測された。さらに、２つのケトンの添加順を逆にすると、供与体と受容体の関係が逆になったアルドール付加体が得られることを見出し、ケトンの添加順によってアルドール生成物を制御できることがわかった。

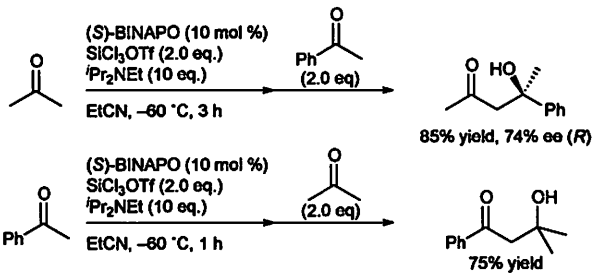
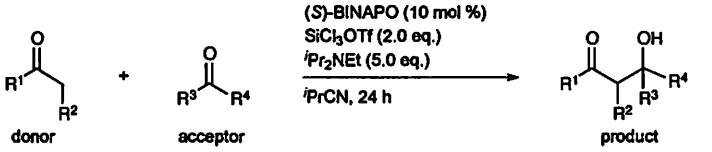


Figure 2. Cross-aldol reaction of acetone and acetophenone

アセトンとアセトフェノンの反応において、種々条件検討を行った結果、ジイソプロピルエチルアミンを5当量まで減量し、イソブチロニトリル中–78度にて反応を行うことで、エナンチオ選択性を83%まで向上させることに成功した（表1、エントリー1）。2-ブタノンを供与体として反応を行ったところ、メチル基側で反応したアルドール生成物が優先して得られ、良好な選択性が観測された（エントリー2）。シクロヘキサノンとアセトフェノンの反応では、高ジアステレオかつエナンチオ的にアルドール付加体が得られた（エントリー3）。

Table 1. Enantioselective directed cross-aldol reaction between various ketones



entry	donor	acceptor	temp., °C	major product	yield, %	dr	ee, %
1			–78		88	-	83
2			–60		65	-	74
3			–60		86	92/8	84
4			–60		81	94/6	83
5			–60		87	90/10	84
6			–40		55	63/37	80
7			–60		85	74/26	68

シクロヘキサノンを供与体として、様々なアルドール受容体との反応を行ったところ、アセトフェノン誘導体との反応では、いずれも高収率かつ高立体選択的にアルドール付加体が得られた（エントリー4,5）。プロピオフェノンとの反応では反応性は若干低下するものの、良好なエナンチオ選択性が観測された（エントリー6）。ベンジルアセトンを受容体とした場合でも中程度のエナンチオ選択性が観測されたことから、触媒がケトンの両端の置換基の立体的な差を効果的に識別していると考えられる（エントリー7）。

以上、我々は、ケトンの添加順によりアルドール受容体と供与体としての機能を制御し、単純な２つのケトンを基質とした不斉交差アルドール反応を開発することに成功した[3]。現在、立体選択性の改善と基質適用範囲の拡大を目指し、さらなる検討を行っている。

1) Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602-4605.

2) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2834–2836.

3) Aoki, S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5524–5526.

2P-12

キレート合成樹脂担持型銅触媒を使用したHuisgen環化反応

岐阜薬科大学・薬品化学研究室
○野﨑慶・前嶋寿英・澤間善成・門口泰也・佐治木弘尚

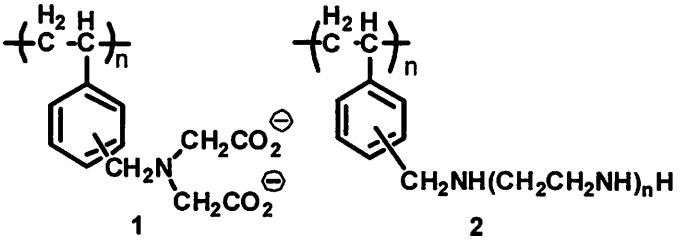
Huisgen cycloaddition using chelate resin-supported copper catalyst

Kei Nozaki*, Toshihide Maejima, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of azides to mono-substituted alkynes is a usefull reaction due to the reliable and regioselective construction of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole nuclei, which are often found in the structure of biologically active compounds. The use of heterogeneous transition metal catalysts is recently expected for the easy removal of metal species from the reaction media by a simple filtration. The elimination of organic solvents from the reaction processes is also an important issue from the viewpoints of green sustainable chemistry. In this symposium we present a development of heterogeneous copper catalysts supported on chelate resin (DIAION CR11 and DIAION CR20), which have been widely used as the heavy metal scavenger, and their use for heterogeneously catalyzed solvent-free Huisgen cycloaddition.

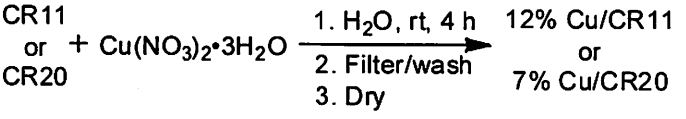
Huisgen環化反応はアジドとアルキンから1,2,3-トリアゾール環を簡便に構築する反応であり、銅触媒下では位置選択的に1,4-ジ置換トリアゾールを合成することができる。溶媒に溶解して作用する均一系銅触媒によるHuisgen環化反応は多くの報告例がある[1]。一方、単純なろ過のみで回収再利用できる不均一系銅触媒は操作性に優れているが、これまでに報告されている不均一系銅触媒によるHuisgen反応では[2]、触媒の調製に長時間を要するなどいまだ改善すべき点が残っている。ところで、ポリスチレン－ポリビニルベンゼン系有機ポリマーにイミノジ酢酸残基あるいはポリアミノ残基を導入したキレート樹脂である三菱化学製ダイヤイオンCR11 (**1**)およびダイヤイオンCR20 (**2**)は重金属スカベンジャーとして使用される(Fig. 1)。今回、我々はCR11 (**1**)とCR20 (**2**)に銅イオンを強固に固定化した触媒（12% Cu/CR11および7% Cu/CR20）を開発し、これらが不均一系Huisgen環化反応を効率的に触媒することを明らかとした。

Figure 1. Structure of CR11 and CR20.



1　　2

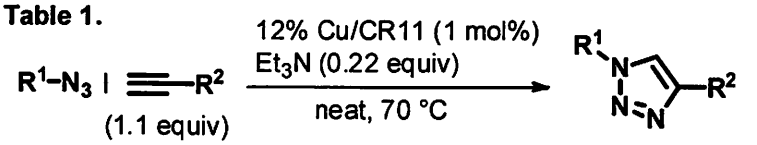
Scheme 1. Preparation of copper catalyst



硝酸銅三水和物水溶液中でCR11 (**1**)とCR20 (**2**)をそれぞれ4時間懸濁撹拌し、淡青色触媒を調製した。誘導結合プラズマ発光分光測定により、CR11には12重量%、CR20には7重量%の銅種が担持されており(12% Cu/CR11および7% Cu/CR20) (Scheme 1)、走査透過型電子顕微鏡及び電子線マイクロアナライザを用いた分析の結果、12% Cu/CR11の場合は粒子径約3 nmの銅クラスターが触媒全体に均一に分布しているのに対し、7% Cu/CR20の銅クラスター(粒子径3〜5 nm)は担体の表面付近に比較的高濃度で分布している。

12% Cu/CR11を触媒とするアジド化合物とアルキンとのHuisgen環化は、溶媒を使用しなくとも、0.22当量のトリエチルアミン存在下70 °Cで位置選択的に効率よく進行し、対応する1,4-ジ置換トリアゾール体が高収率で得られた(Table 1)。この反応は、基質の側鎖置換基の種類に依存しない一般性ある反応である。

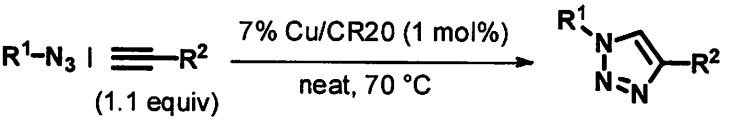
Table 1.



Entry	R^1	R^2	Time (h)	Yield (%)
1	Bn	Ph	4	92
2	Ph	Ph	3	89
3	$Me(CH_2)_5$	Ph	4	87
4	Bn	4-MeC_6H_4	3	92
5	Bn	4-$MeOC_6H_4$	2	84
6	Bn	*n*-hexyl	8	94

一方、CR20 (**2**)は分子内にポリアミン構造を有するため、7% Cu/CR20を触媒とすることで、アミンの添加なしに位置選択的Huisgen環化反応が進行するものと考えた。事実、トリエチルアミンを添加しなくとも無溶媒Huisgen環化が効率よく進行した(Table 2)。なお、脂肪族アルキンを基質とした場合には顕著な反応効率の低下が認められたが、この点は触媒量の増量により対応することができた(entry 6)。

Table 2.



Entry	R^1	R^2	Time (h)	Yield (%)
1	Bn	Ph	4	93
2	4-MeOBn	Ph	4	92
3	$Me(CH_2)_5$	Ph	12	98
4	Bn	4-MeC_6H_4	3	86
5	Bn	4-$MeOC_6H_4$	4	92
6	Bn	*n*-butyl	12	72[a)]

a) 7 mol% of 7% Cu/CR20 was used

無溶媒Huisgen環化に使用した12% Cu/CR11はCH_2Cl_2添加後ろ過により回収可能であり、4回目までは触媒活性の低下なしに再使用することができた。なお、5回目以後反応効率の低下が認められた。12% Cu/CR11から反応系中へわずかながら銅種の遊離(3重量%)が観測されており、5回目以後の反応効率の低下は、銅種の剥離とともに撹拌による触媒の機械的な損傷に由来するものと考察している。

今回開発した12% Cu/CR11および7% Cu/CR20は短時間で簡便に調製でき、無溶媒条件下でのHuisgen環化を触媒するため、1,4-ジ置換トリアゾールの実用的合成触媒としての適用が期待される。

1. For a review: M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
2. For example: B. H. Lipshuz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235; C. Girard, E. Önen, M. Aufort, S. Beauvière, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689.

2P-13

白金触媒を用いたアルキニルアミドの位置選択的 7-endo 環化反応

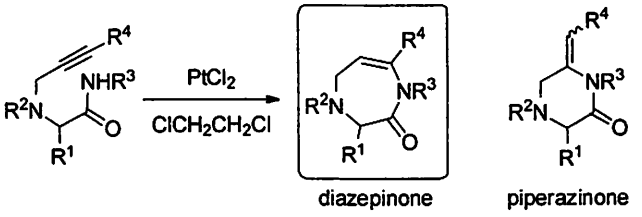
京都大学大学院薬学研究科
○塚野千尋・ジラルド アン-リズ・栗林俊文・榎本太郎・竹本佳司

Regioselective 7-Endo Cyclization of Alkynylamides using Platinum Catalyst

Chihiro Tsukano*, Anne-Lise Girard, Toshifumi Kuribayashi, Taro Enomoto, Yoshiji Takemoto
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
46-29, Yoshida Shimo-adachimachi, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501, Japan
tsukano@pharm.kyoto-u.ac.jp

The platinum catalyzed 7-endo cyclization of internal alkynyl amides was investigated, and the reaction scope and limitations were disclosed. Several aryl groups on alkyne, protecting groups of nitrogen and substituents at α-position of amide could be employed. The substitution of aryl group on alkyne gave better results presumably due to stabilizing a transition state.

分子内の適切な位置にアルキンを有するアミド、アミン、カルボン酸等の分子内環化反応はエナミド、エナミン、エノールエーテル構造等をもつ環状化合物を一段階で合成できる優れた反応である。これら反応に用いるルイス酸触媒や位置選択性の制御等は多くのグループにより検討されており、パラジウム、金、白金、ビスマス化合物等が効率的な触媒となることが報告されている。我々のグループは、これまでに末端アルキンを分子内に有するアミドの白金触媒による 7-エンド環化、および、ビスマス触媒による 6-エキソ環化を報告している [1] (Scheme 1, R^4 = H)。得られるジアゼピノンやピペラジノンは生物活性を有する天然物や医薬品に見いだされる構造であり、その効率的合成は重要である。今回、本法を発展させて内部アルキンを分子内に有するアミド($R^4 \neq$ H)の白金触媒による 7-エンド環化反応について基質適用範囲について詳細に検討したので報告する [2]。



Scheme 1. 7-*Endo dig* hydroamidation of alkynyl amide.

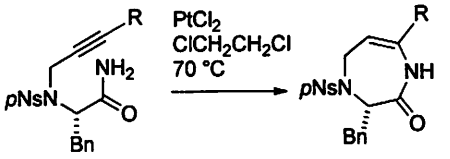
フェニル置換アルキン(Scheme 1, R^1 = Bn, R^2 = *p*Ns, R^3 = H, R^4 = Ph)を有するアミドをジクロロエタン中、70 ℃、触媒量の塩化白金で処理すると反応は円滑に進行して環化体を 99%収率で与えた。Mitchell らの報告 [3]から内部アルキンを有するアミドに本法を適用すると位置選択性が逆転し

て6-エキソ環化が進行する可能性があったため、この生成物の構造について精査した。その結果、エックス線結晶構造解析により生成物はジアゼピノン構造を有しており、内部アルキンを有するアミドを用いても7-エンド環化反応が進行することが明らかとなった。

次にアルキンの置換基 R について検討した(Table 1)。2,4-ジメトキフェニル基やメトキシフェニル基、トルイル基が置換した電子密度の高いアリール置換基でも(entries 1-3)、クロロフェニル基やトリフルオロメチルフェニル基が置換した電子密度の低いアリール置換基でも(entries 4, 5)、アルキニルアミド 1a-e の7-エンド環化反応は円滑に進行して、良好な収率で目的の環化体 2a-e を与えた。一方で、ニトロフェニル基の置換したアルキニルアミド 1f ではアルキンの電子密度が大きく低下したためか反応は全く進行しなかった (entry 6)。

また、アルキニルアミドのアミドα位の置換基 R^1 の効果、および、二級アミンの保護基 R^2 についても検討した(Table 2)。アミドα位の置換基については、そのかさ高さに関係なく環化反応は円滑に進行して目的の環化体 4a-c を良好な収率で与えた(entries 1-3)。これは既に報告した末端アルキンを有するアミドの環化反応[1]とは異なった結果であり、白金触媒の配位により活性化されたアルキンがフェニル基の置換基効果により安定化されたためと解釈できる。また、二級アミンの保護基には Ns 基に以外に Ts 基や $CO_2{}^i$Pr 基や Cbz 基を利用することが可能であった(entries 4-6)。

Table 1. 7-*Endo-dig* hydroamidation of aryl alkynyl amides.

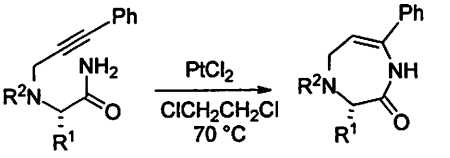


1a-f　　2a-f

entry	alkyne	R	product	yield[a]
1	**1a**	2,4-$(MeO)_2C_6H_3$	**2a**	72%
2	**1b**	*p*$MeOC_6H_4$	**2b**	82%
3	**1c**	*p*MeC_6H_4	**2c**	70%
4	**1d**	*p*ClC_6H_4	**2d**	99%
5	**1e**	*p*$CF_3C_6H_4$	**2e**	99%
6	**1f**	*p*$NO_2C_6H_4$	**2f**	0%

[a] Isolated yield.

Table 2. Effect of substitution at the α-position of alkynyl amides in the 7-*endo-dig* hydroamidation.



3a-g　　4a-g

entry	alkyne	R^1	R^2	product	yield[a]
1	**3a**	^{t}Bu	*p*Ns	**4a**	84%
2	**3b**	^{i}Pr	*p*Ns	**4b**	84%
3	**3c**	Me	*p*Ns	**4c**	82%
4	**3d**	Bn	Ts	**4d**	92%
5	**3e**	Bn	$CO_2{}^i$Pr	**4e**	98%
6	**3f**	Bn	Cbz	**4f**	72%

[a] Isolated yield.

以上、本反応は内部アルキンを有するアミドを基質として用いることも可能であり、種々の多置換ジアゼピノンの合成に有用である。本法は、ジアゼピノン構造を含む生物活性天然物や医薬品を迅速に合成する手法となりうるであろう。本発表においては、さらに詳細な基質適用範囲と推定反応機構について報告する。

参考文献

1. A.-L. Girard, T. Enomoto, S. Yokouchi, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 1321.
2. C. Tsukano, S. Yokouchi, A.-L. Girard, T. Kuribayashi, S. Sakamoto, T. Enomoto, Y. Takemoto *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *in press*.
3. Y. Yu, G. Stepenseon, D. Mitchell, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3811.

2P-14

Lewis 塩基触媒タンデム反応によるγ-アミノアルコールおよび1,3-ジアミンの立体選択的合成

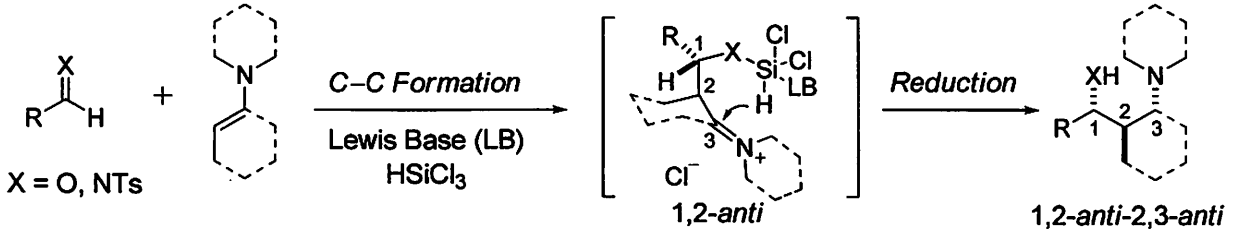
熊本大薬[a]・熊本大院先導機構[b]
○柏木健[a]・小谷俊介[b]・中島誠[a]・杉浦正晴[a]

Stereoselective Synthesis of γ-Aminoalcohols and 1,3-Diamines by Lewis Base-catalyzed Tandem Reactions

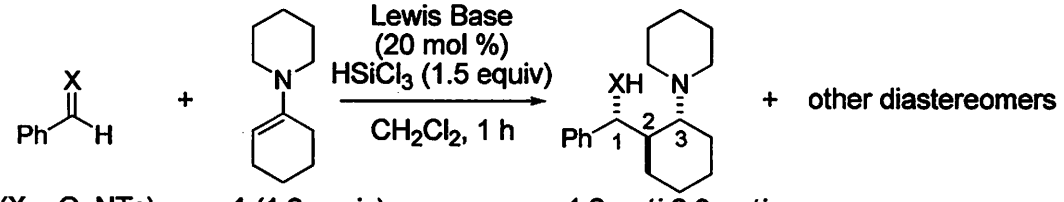
Takeru Kashiwagi[a]*, Shunsuke Kotani[b], Makoto Nakajima[a], Masaharu Sugiura[a]
[a]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
[b]Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University
5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto, 862-0973, Japan
110y9004@st.kumamoto-u.ac.jp

Tandem reactions are efficient synthetic processes, because multiple reactions can be conducted in one-pot without isolation and purification of intermediates. Our laboratory has developed several tandem reactions in the presence of a Lewis base catalyst. Here, we disclose diastereoselective synthetic methods of γ-amino alcohols and 1,3-diamines from aldehydes or imines, enamines, and trichlorosilane in the presence of a Lewis base catalyst. These methods consist of a tandem C-C bond formation/reduction. The first C-C bond formation affords an iminium ion intermediate, which is then intramolecularly reduced by hydrosilane group to give a desired product.

複数の結合を一挙に構築するタンデム反応は、効率的な有機合成法である。これまで当研究室では、Lewis 塩基触媒によるトリクロロシランの活性化に基づくタンデム反応を数例報告している[1,2]。今回我々は、Lewis 塩基触媒存在下、アルデヒドもしくはイミンと、エナミンおよびトリクロロシランから炭素-炭素結合形成とそれに続く分子内還元反応により、1,2-*anti*-2,3-*anti*-配置のγ-アミノアルコール[3]もしくは1,3-ジアミンをジアステレオ選択的に合成する手法を見出したので報告する。

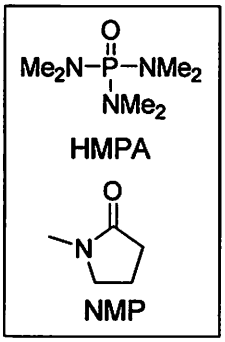


ベンズアルデヒド、エナミン**1**、トリクロロシランの反応は、–40 ℃にて無触媒でも進行し低収率ながら目的とするγ–アミノアルコールを高いジアステレオ選択性で与えた。Lewis 塩基触媒として Ph_3PO や HMPA を用いると収率は向上するものの選択性が低下した。一方、NMP を用いると選択性を低下させることなく収率を向上させることができた。また、ベンズアルデヒドに代わり対応する *N*–トシルイミンを用いたところ、アルデヒドの場合とは異なり HMPA を用いた際でも選択性を低下させることなく高い収率で 1,3–ジアミンが得られることがわかった。

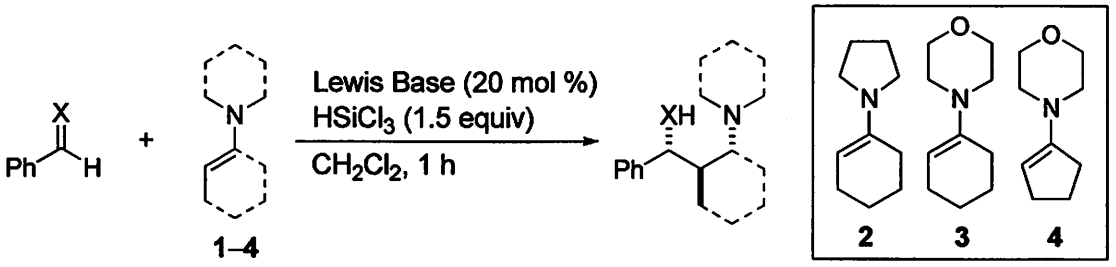


With PhCHO (X = O, –40 °C)			With Imine (X = NTs, 0 °C)	
Lewis Base	Yield (%)	Dr[a]	Yield (%)	Dr[a]
none	35	96 / 4	26[b]	94 / 6
Ph_3PO	67	89 / 11	27[b]	95 / 5
HMPA	80	82 / 18	82	98 / 2
NMP	64	96 / 4	74	99 / 1

a) *anti-anti* / Σ other isomers b) For 2 h



次に、種々のエナミンとの反応を検討した。アルデヒドとの反応では、エナミン**2**、**4** を用いた際に収率と選択性の低下が見られたのに対し、イミンとの反応では、いずれのエナミンを用いても良好な収率と高い選択性で目的物が得られた。



	1	**2**	**3**	**4**
X = O (NMP, –40 °C)	64% Dr = 96 / 4	13% Dr = 87 / 13	73% Dr = 98 / 2	37% Dr = 60 / 40
X = NTs (HMPA, 0 °C)	82% Dr = 98 / 2	83% Dr = 94 / 6	62% Dr = 97 / 3	67% Dr = 98 / 2

現在、基質適用範囲の拡大、選択性の発現機構、不斉触媒化等を検討している。

1) M. Sugiura, N, Sato, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Commun.* **2008**, 4309-4311.

2) M. Sugiura, M. Kumahara, M. Nakajima, *Chem. Commun.* **2009**, 3584-3587.

3) T. Kashiwagi, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 531-539.

2P-15

酵素的 Pictet-Spengler 反応によるテトラヒドロイソキノリン類の不斉合成

[1] (株) カネカ　フロンティアバイオ・メディカル研究所、[2]石川県立大学　生物資源工学研究所、
[3]京都大学大学院　生命科学研究科
○ 西八條正克[1]・平井義則[1]・川野茂[1]・西山章[1]・南博道[2]・片山高嶺[2]・八十原良彦[1]・
佐藤文彦[3]・熊谷英彦[2]

Asymmetric Synthesis of Tetrahydroisoquinolines by Enzymatic Pictet-Spengler Reaction

Masakatsu Nishihachijo, *[1] Yoshinori Hirai, [1] Shigeru Kawano, [1] Akira Nishiyama, [1] Hiromichi Minami, [2]
Takane Katayama, [2] Yoshihiko Yasohara, [1] Fumihiko Sato, [3] Hidehiko Kumagai [2]
[1]Frontier Biochemical & Medical Research Laboratories, Kaneka Corporation
1-8, Miyamae-machi, Takasago-cho, Takasago, Hyogo 676-8688, Japan
[2]Research Institute for Bioresources and Biotechnology, Ishikawa Prefectural University
1-308, Suematsu, Nonoichi, Ishikawa 921-8836, Japan.
[3]Division of Integrated Life Science, Graduate School of Biostudies, Kyoto University
Oiwake-cho, Kitashirakawa, Sakyo-ku, Kyoto 606-8502, Japan.
Masakatsu_Nishihachijo@kn.kaneka.co.jp

Norcoclauline synthase (NCS) catalyzes stereoselective Pictet-Spengler reaction between dopamine and 4-hydroxyphenylacetaldehyde as the first step of benzylisoquinoline alkaroid biosynthesis in plants. We have developed a new synthetic method of optically active 1-substituted tetrahydroisoquinolines using NCS producing recombinant *Escherichia coli*. Analysis of substrate specificity of NCS indicated that this enzyme has a potential as catalyst for condensation reaction of dopamine with various alkyl and aromatic aldehydes. Furthermore, using NCS, some 1-substituted tetrahydroisoquinolines could be prepared with high optical purity (95-98%e.e.).

イソキノリンアルカロイドは様々な生理活性物質を含む有用な化合物群である。例えば、モルヒネ（鎮痛剤）、パパベリン（鎮痙剤）、ベルベリン（抗菌・抗炎症剤）など実際に医薬品として利用されている化合物も存在する。これまでに様々な植物から多様な構造をもつイソキノリンアルカロイドが多数単離されており、その生合成経路も明らかとなっている(Fig. 1)。植物体内ではチロシンから誘導されたドーパミンと 4-ヒドロキシフェニルアセトアルデヒドがノルコクラウリンシンターゼ（NCS）の作用により縮合し、(*S*)-ノルコクラウリンが合成する。本化合物はさらに(*S*)-レチクリンへ誘導された後、各種酵素により生理活性のある化合物に変換される。我々はテトラヒドロイソキノリン骨格を形成する NCS に着目し、本酵素を用いた各種光学活性 1-置換テトラヒドロイソキノリンの製造方法の確立を目指した。

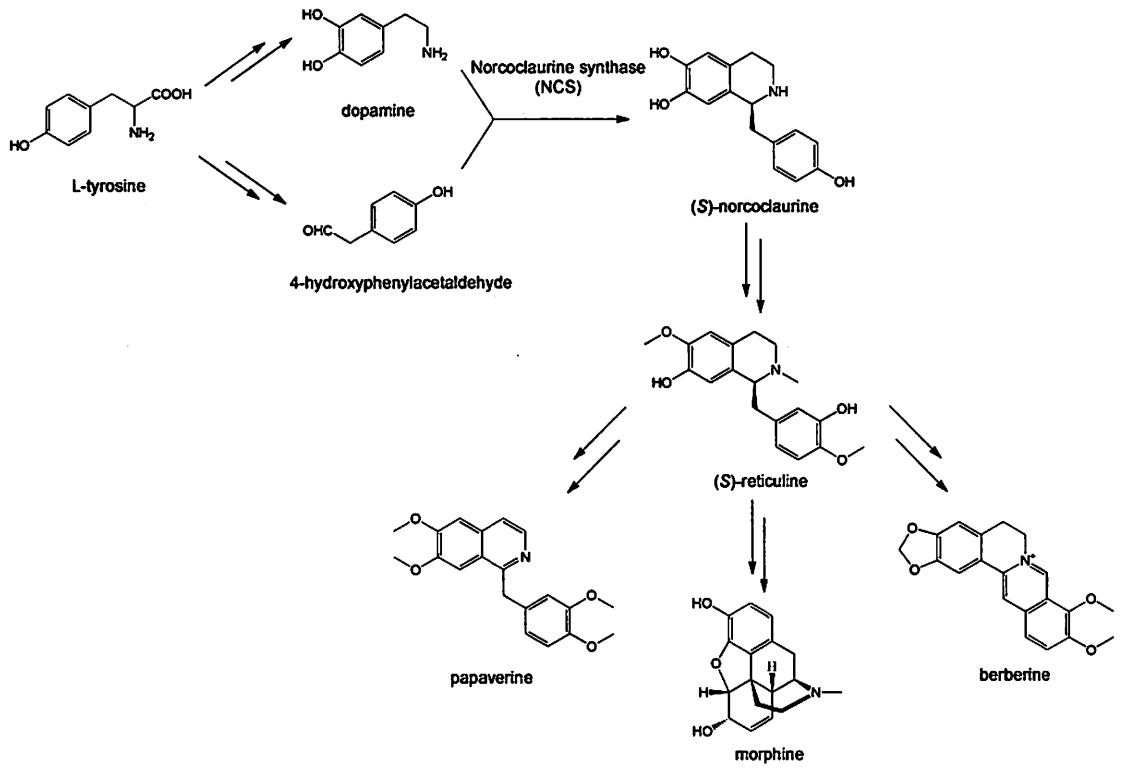


Fig. 1 Biosynthesis of benzylisoquinoline alkaloids in plants

医薬品中間体として有用な光学活性 1-置換テトラヒドロイソキノリンは、光学分割や不斉還元反応、不斉 Pictet-Spengler 反応により合成できる。しかし、これらの方法はいずれも多段階の反応を必要とし、さらに、分割法は収率が低く、触媒を利用した方法では高価な貴金属や配位子を利用するという課題がある。一方、NCS による酵素的 Pictet-Spengler 反応では、高価な試薬を使わずに一段階の反応で光学活性 1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体を立体選択的に合成することが可能である。

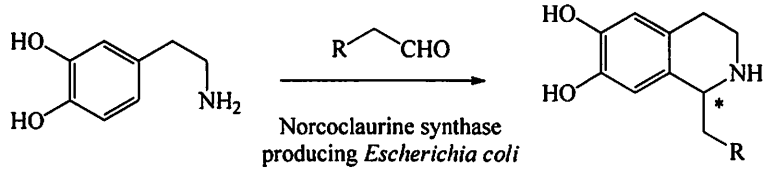


Fig. 2 Enzymatic Pictet-Spengler Reaction

キンポウゲ科の植物の一種であるオウレン（*Coptis japonica*）由来の NCS を遺伝子組換え大腸菌で生産し、この菌体をそのまま利用して NCS の基質特異性を評価したところ、植物体内で基質として利用されるフェニルアセトアルデヒドよりもアルキル側鎖の長い芳香族アルデヒドや、直鎖状・分岐鎖状のアルキルアルデヒドなどにも作用することが分かった。そこで、ドーパミンとヒドロシンナムアルデヒド及び *n*-ブチルアルデヒドとの縮合反応をそれぞれ試みた結果、いずれにおいても高い変換率で高光学純度の生成物が得られた。本研究により NCS は様々な光学活性 1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体を効率的に合成可能な生体触媒であることを示せた。

2P-16

活性 DMSO 種を用いたアミドの脱水反応と応用

富山県大工　○中島範行

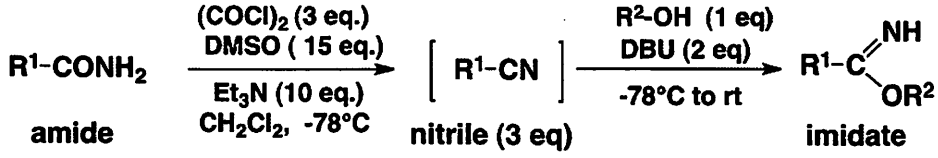
Activated Dimethyl Sulfoxide Dehydration of Amide and Its Application

Noriyuki Nakajima*
Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University,
5180 kurokawa, imizu, Toyama 939-0398, Japan
nori@pu-toyama.ac.jp

Various types of primary amides were treated under an activated dimethyl sulfoxide (DMSO) species as a dehydrating agent to obtain nitriles in excellent yield. This dehydration system was extended to a one-pot preparation of perfluoroimidates *via* volatile perfluoronitriles from perfluoroamides. Benzyl, allyl and sugar perfluoroimidates can be prepared in good yield as more stable imidates than the trichloro analogue.

1．アミドの脱水反応とイミダートの合成 [1)]

有機合成上重要な官能基であるニトリル化合物は、種々の官能基への変換が可能であるため、その調製法は古くから多くの研究者により先駆的研究がなされてきた。我々は、一般に水酸基の酸化条件と呼ばれる活性 DMSO 種を用いた反応により、一級アミドからニトリルへの脱水反応が収率よく進行することを見いだした。本反応条件を適用することにより多くの不斉中心を有する基質や、他の反応条件では副反応が避けられない基質においても、アミドの脱水反応が進行しニトリルが生成することを見出した。さらに本反応の特徴は-78℃の低温下で脱水反応が進行することであり、この利点を生かし揮発性の高い含フッ素ニトリル類の合成に応用した。生成するニトリル類に系中でアルコールを加えることでイミダートとして補足するペルフルオロイミダート類の簡便な合成法を開発した(**Scheme 1**)。



Scheme 1

2．ベンジルペルフルオロイミダート類の合成 [2)]

Scheme 1 に従い、4 種のペルフルオロアミド [R^1 = ClF_2C(A), F_3C(B), $F(CF_2)_2$(C), $F(CF_2)_3$(D)] から対応するニトリルを発生させた後、3 種類のベンジルアルコール [R^2 = Bn ($C_6H_5CH_2$)、4-MPM

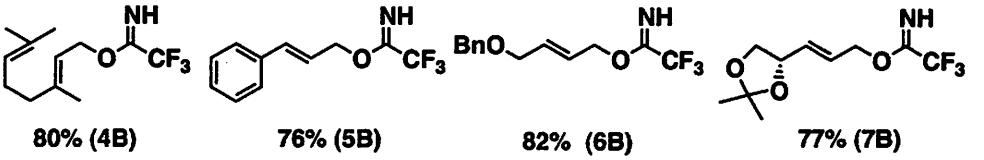
($MeOC_6H_4CH_2$)、3,4-DMPM {$(MeO)_2C_6H_3CH_2$}] で補足し、**1A～3D** の 12 種類のベンジルペルフルオロイミダートを収率 64～82%でそれぞれ合成した (**Table 1**)。これらペルフルオロイミダートは、相当するトリクロロイミダートに比べ酸や熱に対する安定性に優れ、カラムや蒸留操作での精製が容易となり、精製後の長期保存も可能であった。

Table 1. One-pot preparation of benzyl-type perfluoroimidates

Entry	R^1	R=$C_6H_5CH_2$	R=4-$MeOC_6H_4CH_2$	R=3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2$
1	CF_2Cl	81% (1A)	83% (2A)	81% (3A)
2	CF_3	64% (1B)	85% (2B)	81% (3B)
3	CF_2CF_3	78% (1C)	80% (2C)	82% (3C)
4	$CF_2CF_2CF_3$	77% (1D)	80% (2D)	70% (3D)

3．アリルペルフルオロイミダート類の合成 [2)]

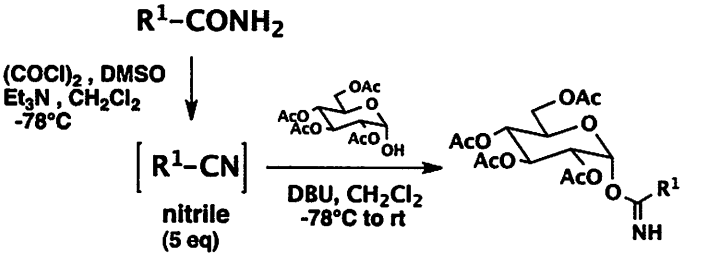
系内で発生させたトリフルオロアセトニトリルにアリルアルコールを反応させ、4 種のトリフルオロアセトイミダート (**4B～7B**) を収率 76～82%でそれぞれ合成した (**Scheme 2**)。



Scheme 2

4．グリコシルペルフルオロイミダート類の合成 [2)]

同様に発生させた 4 種のペルフルオロニトリル [$R^1 = ClF_2C$ (A), F_3C (B), $F(CF_2)_2$ (C), $F(CF_2)_3$ (D)] に糖誘導体を反応させ、4 種のイミダート (**8A～8D**) を収率 27～52%で合成した (**Scheme 3**)。



Entry	R^1	Yield (%)
8A	CF_2Cl	52
8B	CF_3	43
8C	C_2F_5	29
8D	C_3F_7	27

Scheme 3

合成したこれらペルフルオロイミダートを用いて　1）水酸基の保護、2）3,3-シグマトロピー転位、3）グリコシル化反応の検討を行った結果を合わせて報告する。

文献

1) Nakajima, N. et al. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2099-2102. 2) Nakajima, N. et al. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3561-3577 and 3579-3588.

2P-17

シリルエチニルアレンからの一段階α - ヨードビニル化反応の開発

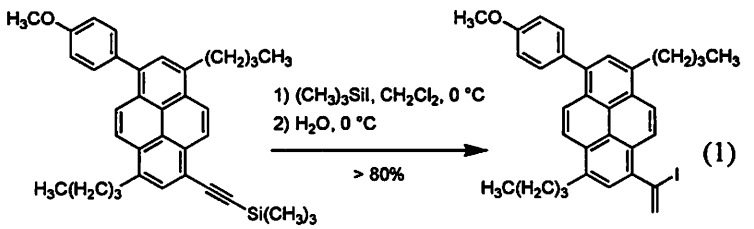
龍谷大学大学院理工学研究科物質化学専攻
○佐藤明広・三原森典・筑後拓也・大橋和弘・岩澤哲郎

One-step synthesis of (1-iodovinyl)arenes from trimethylsilyl ethynylarene through the iodotrimethylsilane-mediated hydroiodation

Akihiro H. Sato*, Shigenori Mihara, Takuya Chikugo, Kazuhiro Ohashi, Tetsuo Iwasawa
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520- 2194, Japan
t11m056@mail.ryukoku.ac.jp, iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

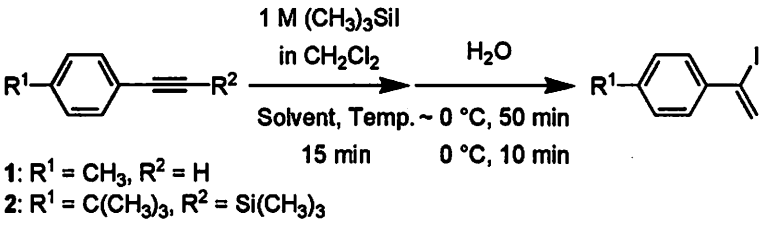
Herein we report a simple synthesis of (1-iodovinyl)arenes from both ethynylarenes as well as trimethylsilyl ethynylarenes. Commercially available TMSI was useful for the direct transformation of both of these functional groups into styrene-type α-vinyl iodide units in high yield and in one step. Our synthetic protocol does not require operations for desilylation, which is superior to a conventional step-by-step approach. Deuteration experiments suggest that the reaction pathway of α-vinyl iodation is different between ethynylarenes and trimethylsilyl ethynylarenes. This approach afforded a wide variety of new and potentially useful (1-iodovinyl)arenes.

α-ヨードビニル基は立体障害が小さく、炭素-ヨウ素結合も弱い結合であるので、反応性が極めて高い。そのため、複雑な化合物を合成する際の出発原料として価値が高い。しかしながら、α-ヨードビニル基の簡便な調製は未だ困難な課題の１つとして知られる。なぜなら、ヨウ化水素のアルキンへの付加が容易でないからである[1]。別法としてヒドロメタル化を経る方法[2]があるが、余計な実験操作や工程数が増えてしまう。これに対して我々は、トリメチルシリルエチニル基に in situ で発生させた HI を付加させて α-ヨードビニル化体を得る方法を見出した[3] (**eq 1**)。今回、この α-ヨードビニル化法の基礎的な知見の収集に取り組んだ (**Scheme 1**)。特記すべきは、脱シリル化を行う実験操作が不要な点と園頭反応を使って出発原料の調製が容易な点である[4]。また、水の代わりに飽和塩化アンモニウム水溶液を用いたところ反応性が向上することも見出した。



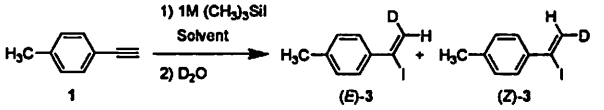
(1)

Scheme 1 Synthesis of (1-iodovinyl)arenes from **1** and **2**



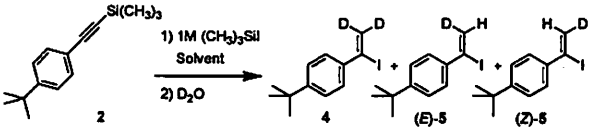
重水素化実験を通じて反応機構を考察した。エチニルアレンの重水素化実験を行ったところ、(*E*)-**3** が優先して生成したが（**Table 1**）、トリメチルシリルエチニルアレンを用いたところ、化合物 **4** と(*E*)-**5** と(*Z*)-**5** の 3 種類が観測され (*E*)/(*Z*) 比は 1：1 であった（**Table 2**）。**Table 1** と **Table 2** の結果の違いを顕在化させる観点から、軽水 10 当量と重水 10 当量を混ぜた反応剤を用いて実験を行った。その結果、**1** と **2** のヒドロヨウ素化の反応機構は明確に異なることが強く示唆された（**Scheme 2 and 3**）。

Table 1 Deuteration experiments of **1**



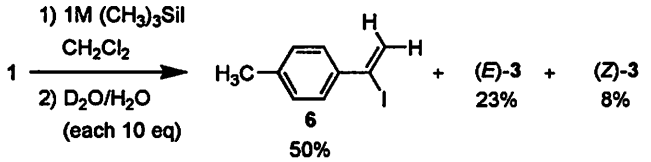
Entry	Solvent	Yield (%)		% D
		(*E*)-3	(*Z*)-3	
1	CH_2Cl_2	59	23	87
2	Toluene	62	16	80
3	Hexane	71	2	89

Table 2 Deuteration experiments of **2**

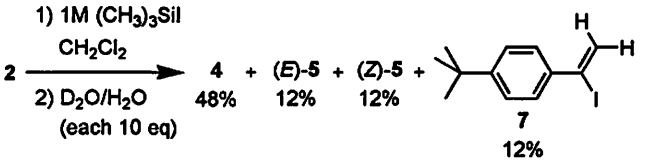


Entry	Solvent	Yield (%)		
		4	(*E*)-5	(*Z*)-5
1	CH_2Cl_2	83	2	2
2	Toluene	71	3	3
3	Hexane	61	3	3

Scheme 2 α-vinyl iodation of **1** with a mixture of D_2O (10 eq) and H_2O (10 eq)



Scheme 3 α-vinyl iodation of **2** with a mixture of D_2O (10 eq) and H_2O (10 eq)



References.

1. Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett* **1990**, 675-676.
2. Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10961-10963.
3. Sato, A. H.; Maeda, M.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6284-6287.
4. Sato, A. H.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.05.004.

2P-18

クロマン-4-オン誘導体の実践的合成法

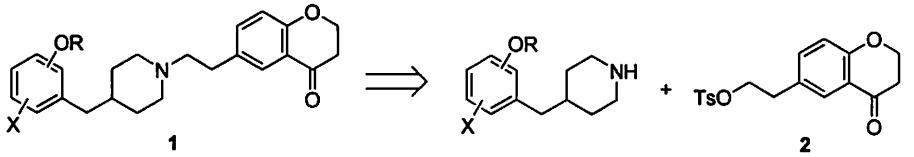
大日本住友製薬（株）研究本部化学研究所[1]・技術研究本部プロセス化学研究所[2]
西田友明[1]・○吉永英史[1]・豊田知宏[1]・戸島実[2]

Practical Syntheses of Chroman-4-one Derivative

Tomoaki Nishida, Hidefumi Yoshinaga*, Tomohiro Toyoda, Minoru Toshima
Chemistry Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan
hidefumi-yoshinaga@ds-pharma.co.jp

Chroman-4-one derivatives **1** are highly potent SERT/5-HT_{1A} dual inhibitors. To supply the derivatives for pre-clinical study, we have made efforts to establish multi-kilogram scale synthesis in an efficient and practical manner. As a result, we developed two synthetic approaches for large-scale of the key intermediate **2** as a precursor of the derivatives **1**. The approaches feature a mild and efficient to construct a chroman-4-one scaffold and enable the synthesis of derivatives containing base-sensitive functionalities without chromatographic purification.

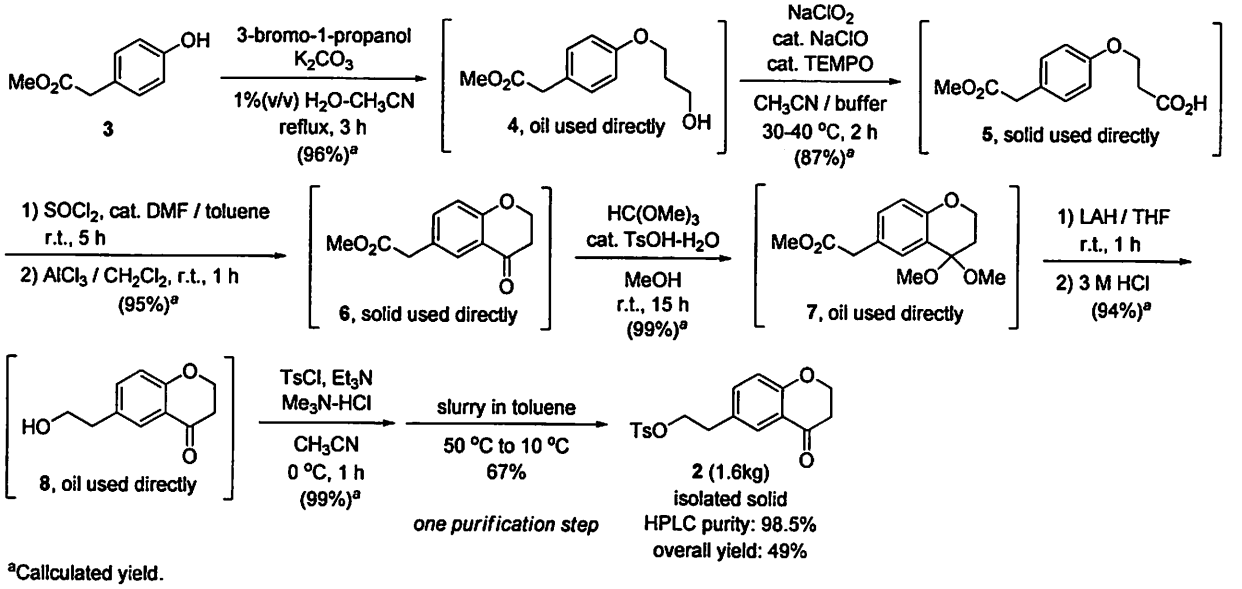
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)はうつ病治療の第一選択薬として広く使われているが、抗うつ作用発現が遅いことが問題の一つとして挙げられる。一方、臨床試験での報告から、セロトニントランスポーター(SERT)阻害活性と 5-HT_{1A}受容体拮抗作用を併せ持つ化合物は作用発現の早い有望な抗うつ薬になると期待される。我々は鋭意検討の結果として、クロマン-4-オン構造を有する誘導体 **1** が強力な SERT/5-HT_{1A}デュアルインヒビターであることを明らかにした。



1 **2**

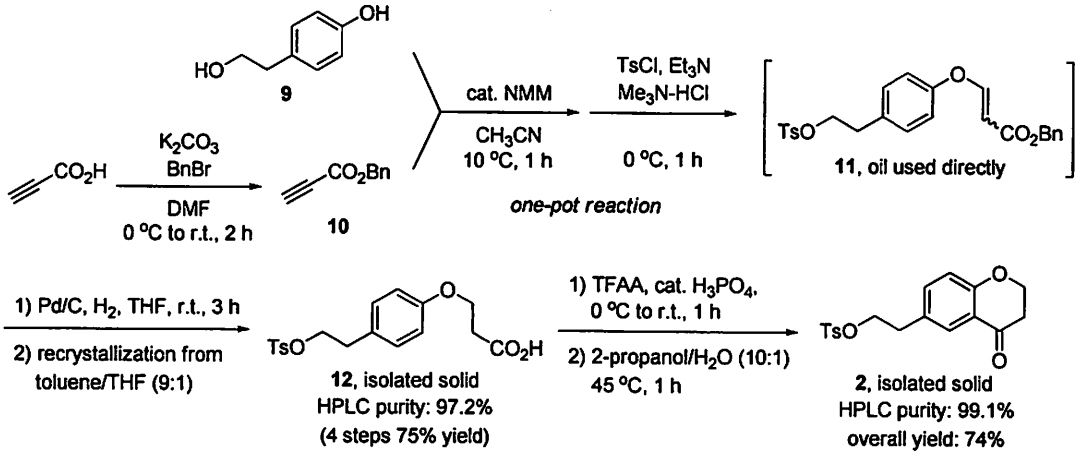
誘導体 **1** の前臨床試験実施に備え、重要中間体であるクロマン-4-オン誘導体 **2** のマルチキログラムスケールでの製造に適応可能な合成法の確立が必要となった。スクリーニングサンプルの合成法では、PDC を用いた酸化反応やポリリン酸（PPA）を用いた Friedel-Crafts 反応が必要であり、操作性の改善や環境保護の観点から適当な反応剤への変更が望まれた。検討の結果、上述の PDC 酸化については TEMPO 酸化への変更が可能となり、Friedel-Crafts 反応についてはカルボン酸 **5** を酸クロリドへ変換の後、$AlCl_3$ を用いることで操作性よく実施することが可能となった。さらに各合成段階の反応条件を最適化することで、総収率が大きく向上し、クロマトグラフィー精製することなく高純度のクロマン-4-オン誘導体 **2** の合成が可能な第一世代合成法を確立した。また、本法に

より化合物 **2** のキログラムスケールでの合成できることを確認した。



[a]Callculated yield.

第一世代合成法においては、スクリーニング合成法に比して収率面及び操作性面で大きな改善がなされたものの、さらなる合成ルートの短縮化ならびに LAH 還元工程や酸化工程の回避が好ましい。そこで、我々はマルチキログラムスケールでの製造に対応可能な第二世代合成法として、4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール **9** を出発原料とした以下の合成法を検討した。化合物 **9** のフェノール性水酸基にベンジルプロピオレイト **10** を選択的に付加した後、水酸基のトシル化続く接触還元により短工程で化合物 **12** を得られた。続いて化合物 **12** の TFAA を用いた環化反応を行うことで高純度の化合物 **2** の合成が可能となり、第一世代合成法の問題点を改善した第二世代合成法を確立した。



以上のように、我々は高効率・高収率でクロマン-4-オン誘導体 **2** の合成を可能とする 2 種の合成法を確立した。これらの合成法はメチルエステル基やトシル基といった化学的安定性の低い置換基を有する誘導体合成も実施可能であり、優れたクロマン-4-オン誘導体合成法である。

参考文献) Nishida, T.; Yoshinaga, H.; Toyoda, T.; Toshima, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 625-634.

2P-19

ルテニウム-イミダゾール触媒系を用いる分子内ヒドロエステル化反応

静岡県立大学薬学部[1]・第一三共（株）プロセス技術研究所[2]
○上田剛[1, 2]・小西英之[1]・眞鍋敬[1]

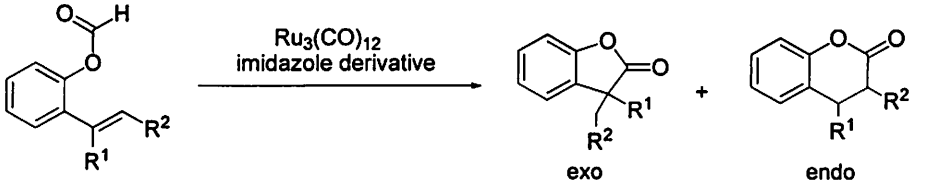
Intramolecular Hydroesterification with Ru-Imidazole Catalyst System

Tsuyoshi Ueda*[,†,‡], Hideyuki Konishi[†], Kei Manabe[†]
[†]School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526
[‡]Process Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan
manabe@u-shizuoka-ken.ac.jp

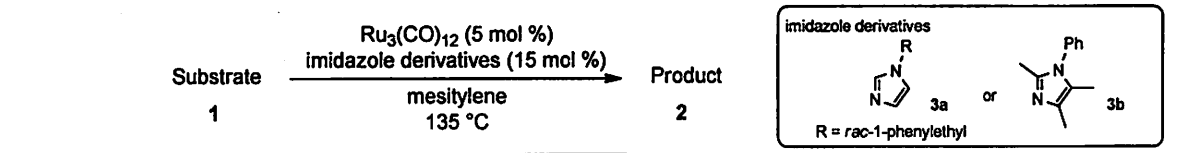
Ru-catalyzed intramolecular hydroesterification with substrates bearing both alkenyl and formyl groups is promoted by the addition of catalytic amounts of imidazole derivatives. The reaction proceeds without external CO source, directly furnishing various lactones. Terminal alkenes, germinal disubstituted alkenes, and sterically congested trisubstituted alkenes react intramolecularly with the formyl group. Furthermore, this Ru-imidazole catalyst system is also applicable to intramolecular hydroamidation furnishing desired lactams.

アルケンの触媒的ヒドロエステル化反応は、アルケンから一炭素増炭したエステルが得られることから有機合成上、非常に有用性の高い反応である。特にReppe反応に代表されるような遷移金属触媒によるCOガス雰囲気下でのアルケンとアルコールのカルボニル化反応は工業的にも実用化され、様々な応用例がこれまでに報告されている。しかしながら、毒性が高く、可燃性のCOガスの取り扱いは、その安全管理上の問題から、実験室および中規模でのスケールアップにおいて未だに問題点として挙げられ、それ故に反応の適用範囲は限定的なものに留まっている。

近年上記のような問題点を解決するために、様々なCO源を用いた反応が報告されている[1)]。最近、我々のグループでは、触媒量の$Ru_3(CO)_{12}$とイミダゾール誘導体によって、アルケンとギ酸エステルの分子間ヒドロエステル化反応が劇的に加速され、目的とするエステル体が高収率で得られることを見出している[2)]。しかしながら、COガスを用いないギ酸エステルの分子内ヒドロエステル化反応はこれまでに報告例がなく、今回、ルテニウムーイミダゾール触媒系を用いて検討を実施した。

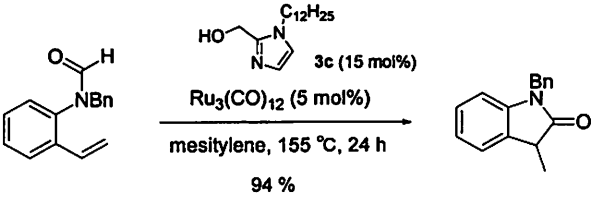


ギ酸エステルおよびアルケンを分子内に両方有する基質(**1a-1h**)を合成し、Ru-イミダゾール触媒系での分子内ヒドロエステル化反応により、オキシベンゾフランまたはクマリン骨格の構築を試みた。検討の結果、$Ru_3(CO)_{12}$ 5 mol%, *N*-アルキルイミダゾール **3a** または四置換イミダゾール **3b** 15 mol%, メシチレン中、135 ℃の条件において反応は良好に進行し、目的とするラクトン体を高収率で得ることができた。反応はエキソ選択的に進行し、四級炭素を有するオキシベンゾフラン骨格やスピロ骨格を有する化合物を選択的に合成することができた。これは、CO ガスを使用しないギ酸エステルによる分子内ヒドロエステル化反応の初めて例である。



Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1	1a	2aa + 2ab	75 (90:10)
2	1b	2ba + 2bb	82 (86:14)
3	1c	2ca + 2cb	>99 (90:10)
4	1d	2da + 2db	87 (82:18)
5	1e	2ea + 2eb	92 (90:10)
6	1f	2fb	99
7	1g	2ga + 2gb	75 (63:37)
8	1h	1ha + 1hb	>99 (72:28)

また、Ru-イミダゾール触媒系は下記に示す様な分子内ヒドロアミド化反応においても有効に働き目的とするオキシインドール骨格を高収率で合成することができた。



現在、詳細な反応機構および本反応の応用展開に関して検討を継続中である。

1) A review on carbonylation without CO gas, see: Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580.

2) 武藤 崇, 小西 英之, 眞鍋 敬, 日本薬学会第 132 年会(2012), 30E08-am10S.

2P-20

ピンサー型ビスイミダゾリン - パラジウム触媒を用いた 高効率、直截的不斉シアノメチル化反応の開発

名工大院工
○近藤健・兵藤憲吾・中村修一・柴田哲男

Palladium(II) NCN-pincer Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands Catalyzed High Efficient and Direct Asymmetric Cyanomethylation

Masaru Kondo*, Kengo Hyodo, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555
snakamur@nitech.ac.jp

β-Amino nitriles are useful compounds, since they are easily converted into various compounds such as chiral 1,3-diamino compounds or β-aminocarboxylic acids. Their structure are included in many biologically active compounds and medicines. In this work, we performed direct and highly efficient asymmetric cyanomethylation of aldimines catalyzed by palladium pincer complexes with bis(imidazoline) ligands. In this reaction, α-cyano carboanion was easily prepared from α-cyanoacetic acids under mild reaction conditions without strong bases such as LDA and phosphazenes.

光学活性なβ-アミノニトリルは，β-アミノ酸やキラルジアミンなどさまざまな化合物に誘導できる魅力的な化合物である（**Figure 1**）。それらの構造は，様々な生理活性物質や医薬品などに含まれるため，工業的にも重要な化合物である。

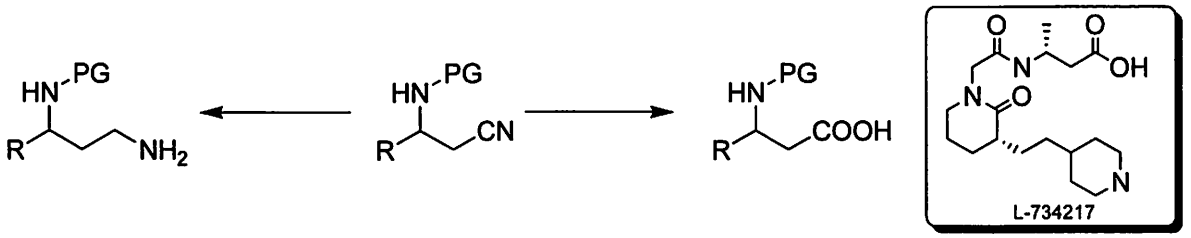


Figure 1

その直截的な合成法の１つとして，アセトニトリルのカルボアニオンをイミンへ不斉求核付加させる不斉シアノメチル化反応が挙げられるものの，アセトニトリルの酸性度が低く，その調製には強塩基が必要となるため，効率的な不斉合成手法はほとんど開発されていない。また，TMS 化されたアセトニトリルをアセトニトリルカルボアニオン前駆体として用いる間接的な手法も検討さ

れているものの，イミンに対するエナンチオ選択的反応への適用例はない。そこで，我々は，より効率的なシアノメチル化手法を開発するために，シアノメチル化源として，安価で入手容易なシアノ酢酸を用いたイミンへの不斉シアノメチル化反応を検討した（**Figure 2**）。

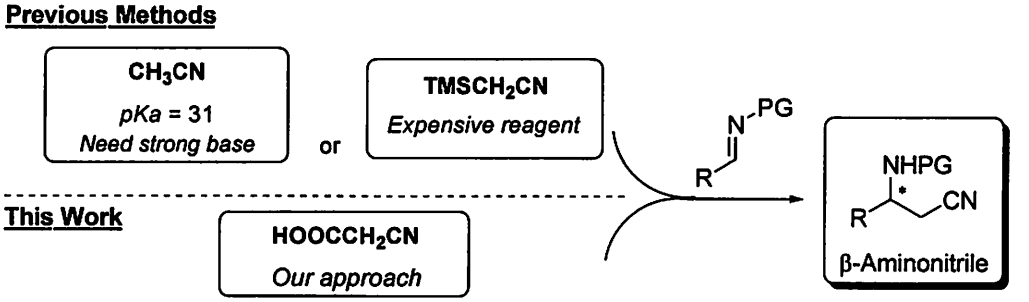
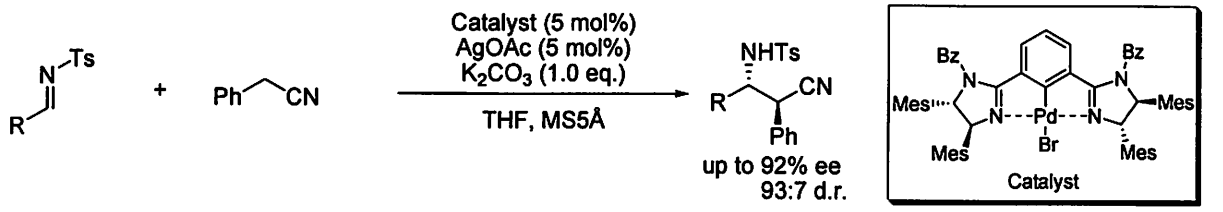


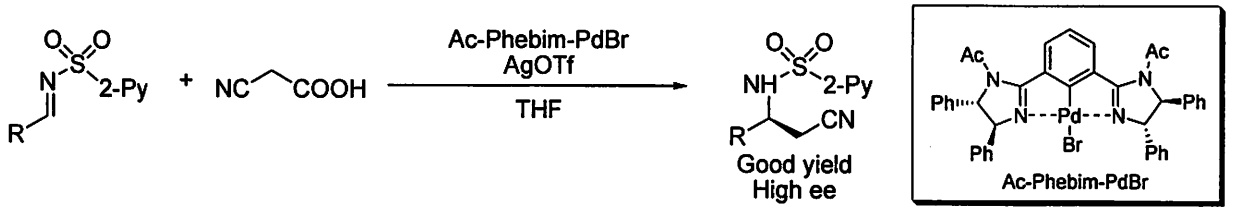
Figure 2

不斉触媒として，当研究室で開発してきたピンサー型ビスイミダゾリン－パラジウム触媒を用いた。本触媒はイミンへのベンジルシアニドによる不斉求核付加反応において，目的生成物を高収率，高立体選択的に得ることに成功している[1]（**Scheme 1**）。



Scheme 1

今回，本触媒を用いて，シアノ酢酸とイミンの反応を検討したところ，穏やかな反応条件下でシアノ酢酸の脱炭酸反応が起こり，イミンに対して不斉求核付加反応することで，高立体選択的にβ-アミノニトリルを与えた（**Scheme 2**）。



Scheme 2

本反応は，脱炭酸反応を経由して，副生成物は二酸化炭素のみであり，アトムエコノミーに優れることから，プロセス化学の観点からも魅力的な反応である。発表においては，触媒構造の選択性・反応性に与える影響や反応機構について議論する。また種々の基質に対するシアノメチル化反応やイミンの保護基の効率的な脱保護やニトリルの官能基変換についても報告する。

---

[1] Hyodo, K.; Nakamura, S.; Tsuji, K.; Ogawa, T.; Funahashi, Y.; Shibata, N.; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385.

2P-21

キラル亜鉛触媒を用いた亜リン酸エステルによる メソアジリジンの不斉開環反応

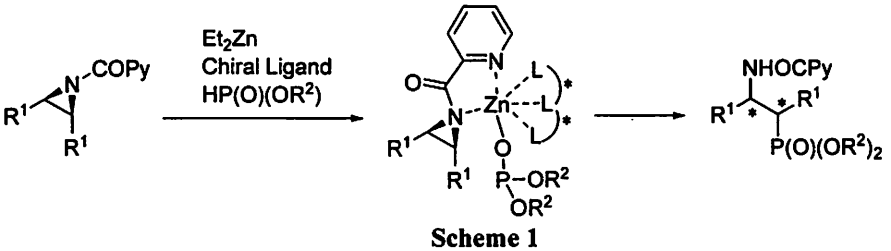
名工大院工
○塩見法行，林真志，中村修一，柴田哲男

Chiral zinc complex catalyzed asymmetric ring-opening reaction of meso-aziridine with phosphite

Noriyuki Shiomi*, Masashi Hayashi, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555
snakamur@nitech.ac.jp

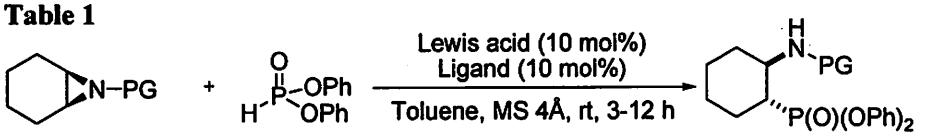
Optical active β-Aminophosphonic acid and their derivatives are important structures as biologically active compounds such as antibacterial agents or enzyme inhibitors. The enantioselective desymmetrization of meso-aziridines offers the opportunity to generate two stereogenic centers in a single step. Although there are many reports on the enantioselective desymmetrization of meso-aziridines with various nucleophiles, there are no reports for desymmetryzation of aziridine with phosphorus nucleophiles. We herein report the chiral zinc complex catalyzed asymmetric ring-opening reaction of meso-aziridines with phosphite.

光学活性なαもしくはβ-アミノホスホン酸及びその誘導体は生理活性物質のビルディングブロックとして重要な化合物である。当研究室ではこれまでに、シンコナアルカロイドやキラルビスイミダゾリン-亜鉛触媒を用いたアルジミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応により、光学活性なα-アミノホスホン酸の合成を行っている[1]。また反応性の低いケチミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応により、四置換不斉炭素を有する光学活性なα-アミノホスホン酸の合成にも成功している[2]。一方、光学活性なβ-アミノホスホン酸誘導体の効率的な合成法の1つとして、アジリジン類の亜リン酸エステル類による触媒的不斉開環反応が挙げられ、メソアジリジンを開環する場合、1段階の反応で一挙に2つの不斉点を構築することができる。しかしながら、亜リン酸エステルによるアジリジンの不斉開環反応はこれまで全く報告されていない。今回我々は、ジエチル亜鉛に対してシンコナアルカロイド由来のリガンドを配位させたキラル亜鉛触媒を用いて、亜リン酸エステルによる不斉開環反応を行い、光学活性β-アミノホスホン酸の合成を行った（Scheme 1）。

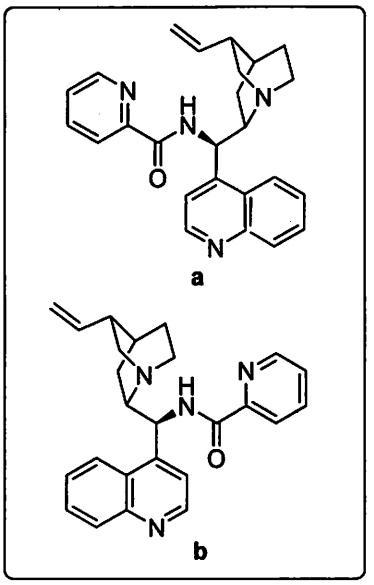


Scheme 1

Table 1

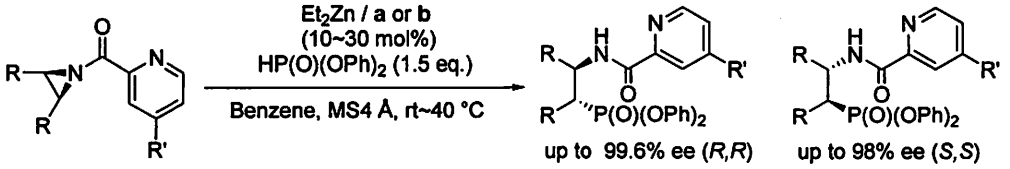


Entry	PG	Lewis acid	Ligand	Yield (%)	Ee (%)
1	Bz	Et_2Zn	-	-	-
2	PyCO	Et_2Zn	-	68	-
3	$PySO_2$	Et_2Zn	-	17	-
4	$3,5\text{-}(CF_3)_2Bz$	Et_2Zn	-	-	-
5	$3,5\text{-}(NO_2)_2Bz$	Et_2Zn	-	-	-
6	4-OMeBz	Et_2Zn	-	-	-
7	PyCO	Et_2AlCl	-	trace	-
8	PyCO	$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$	-	trace	-
9	PyCO	Et_2Zn	**a**	84	99 (*R,R*)
10	PyCO	Et_2Zn	**b**	80	98 (*S,S*)



アジリジンの保護・活性化基の検討を行ったところ（Entries 1-6）、ピコリノイル基を有するアジリジンを用いた場合に、中程度の収率で目的物が得られた（Entry 2）。また、ルイス酸の検討を行ったが、いずれも目的物はほとんど得られなかった（Entries 7,8）。続いて種々の不斉触媒を検討した結果、シンコニン或いはシンコニジン由来のピコリンアミドを用いることで高収率・高エナンチオ選択的にβ-アミノホスホン酸エステルが得られた（Entries 9,10）。

さらにピコリノイル基の4位に置換基を導入したところ、最高99.6% eeの不斉収率にて目的物が得られ（Scheme 2）、本生成物から光学純度を低下させることなくβ-アミノホスホン酸を得ることにも成功した。



Scheme 2

Reference

1) S. Nakamura, H. Nakashima, A. Yamamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1209-1212., M, Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285–3289.

2) S. Nakamura, M. Hayashi, Y. Hiramatsu, N. Shibata, Y. Funahashi, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18240-18241.

2P-22

新規塩基性物質分離用シリカゲル

富士シリシア化学(株)新種製品開発グループ
信原一敬、河合真、上村光浩、○本田博文、佐々木昌良

New type of Silica Gel for the purification of basic substances

Kazunori Nobuhara, Makoto Kawai, Mitsuhiro Kamimura, Hirofumi Honda*, Masayoshi Sasaki
New Product Development Group, Fuji Silysia Chemical Ltd.
1846, 2-Chome,Kozoji-cho,Kasugai-shi,Aichi-ken,Japan,487-0013

New types of silica gel was synthesized by chemical bond with poly ethylene imine(PEI) polymer. The chemical properties and chromatographic separation properties were compared with two types of amino type silica gels. PEI silica was expected as new type of media for the separation of basic compounds..

医薬品中間体など、試験合成後の有機化合物精製操作は「クロマトグラフィー」と呼ばれる手法で行われることが多い。一般には、シリカゲルのような極性を有する充填剤と非極性溶剤とを使用する「順相クロマトグラフィー」と呼ばれる方法が用いられている。しかしながら対象物質がアミノ基を有する塩基性化合物の場合は、シリカゲルとの相互作用が強く良好な分離が出来ないため表面をアミノ基で修飾したシリカゲルが使用されてきた。本研究では新しくシリカゲル表面にポリエチレンイミンを修飾させた充填剤を作成し、種々の塩基性物質の分離挙動について従来のアミノ型シリカゲルと比較検討した。

1 ポリエチレンイミン修飾シリカゲルの調製

球状シリカゲル（細孔径 10nm,粒子径 30μm）をγ-グリシドキシプロピルトリメトキシシランでエポキシ化した。続いて水溶媒還流下でポリエチレンイミン（分子量：1,200）と反応させることでポリエチレンイミン固定化シリカゲルを作成した（以降 PEI シリカと表示)。また、同じシリカゲルベースを使用してアミノシリカゲル(NH シリカ)、ジアミンシリカゲル（DNH シリカ）も作成し、元素分析、ｐH 値、イオン交換能について比較した。(Table1)

Table 1　Properties of three kinds of amino type silica gels

種類	官能基	元素分析		ｐH 値	イオン交換能
		C%	N%	(5%水スラリー)	mmol/g
NH シリカ	$-C_3H_6-NH_2$	4.9	1.5	10.0	0.9
DNH シリカ	$-C_3H_6-NH-C_2H_4-NH_2$	5.2	2.3	10.9	1.4
PEI シリカ	$-(CH_2-CH_2-NH)n$	9.7	3.8	9.2	2.1

PEI シリカは NH シリカ、DNH シリカと比べ窒素含有量、イオン交換能が高いがｐH 値は低い特徴を有していた。

2．各種アミノシリカのクロマトグラフィー特性

各試料をカートリッジカラム（内径 28mm,長さ 100mm,容量約 60ml）に充填した。ポンプ、検出器を有したクロマトグラフ装置に取り付け、分離特性を比較した。

（条件）移動相：酢酸エチル/n-ヘキサン(5:95)(wt.)

流速　：28ml/min　検出：UV254nm　0.32aufs

2-1　中性物質の分離

試料　1．ベンゼン(t_0)　2．フタル酸ジブチル（DBP）3．フタル酸ジメチル(DMP)

Fig.1 にフタル酸エステル類のクロマトグラムを示した。NH シリカに較べ DNH シリカはやや保持が低いが、PEI シリカは保持が 1/2 以下でさらに吸着力は低かった。

2-2　塩基性物質の分離

試料　1．ベンゼン(t_0)　2．エチルピリジン　3．ピリジン　4．ニコチン

Fig.2 に塩基性物質類のクロマトグラムを示した。PEI シリカはニコチンのような強塩基性物質に対してテーリングの無い良好な分離が示された。

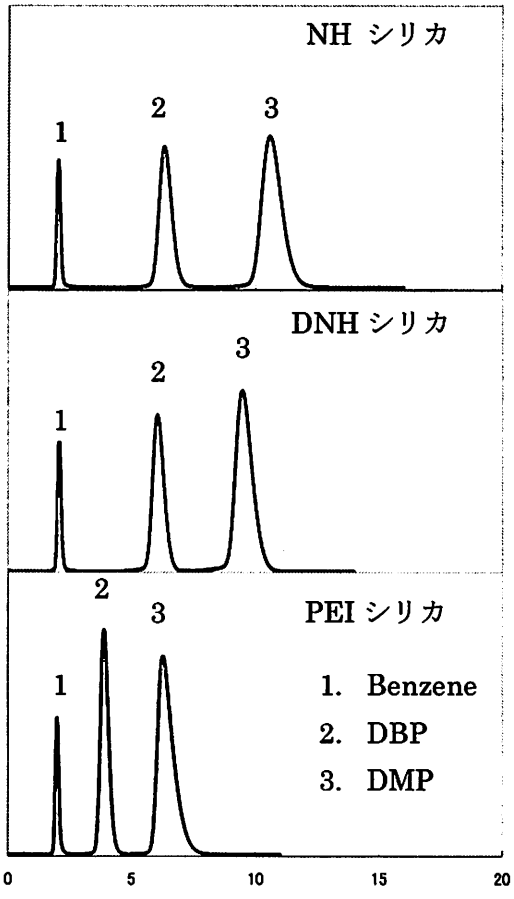


Fig.1 Chromatogram of the separation of neutral compounds by three kinds of amino silica.

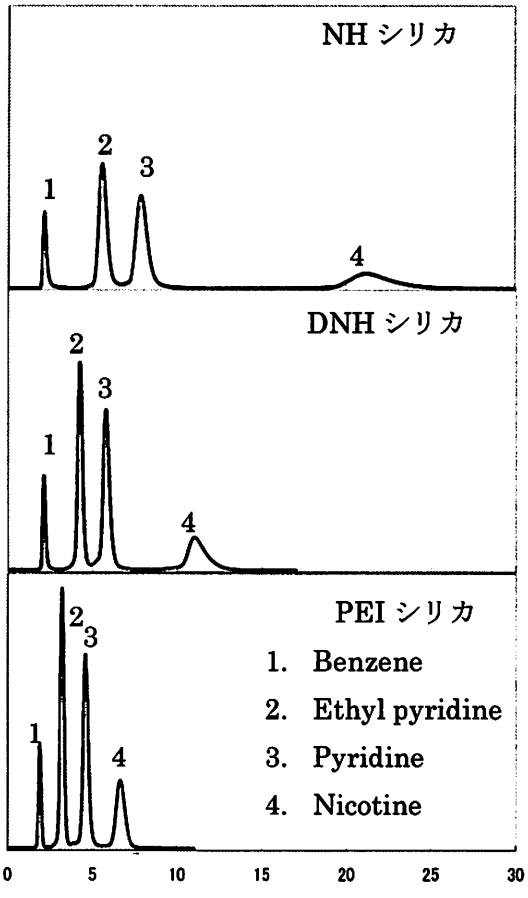


Fig.2 Chromatogram of the separation of basic compounds by three kinds of amino silica.

3．結言

新しく試作した PEI シリカは、従来のアミノシリカと同様に塩基性物質の分離に良好に行うことができた。特に強塩基性化合物の分離特性に優れていた。

2P-23

トリフルオロメチル化ピリジノンの新規合成経路

東京農工大学大学院工学府　応用化学専攻
○高須賀（川崎）智子・山崎　孝

The novel route to access trifluoromethylated pyridinones

Tomoko Kawasaki-Takasuka*, Takashi Yamazaki
Graduate School of Engineering, Tokyo Univ. Agri. Tech.
2-24-16 Nakamachi, Koganei, Tokyo 184-8588, Japan
takasuka@cc.tuat.ac.jp

The pyridin-2(1*H*)-one structure has been paid much attention from a view point of lead compounds for pharmaceuticals and agrochemicals. For development of medicines, introducing a trifluoromethyl (CF_3) group instead of a methyl group is one of the fundamental methods to modify or increase the original biological activities. However, although introduction of a CF_3 group has been performed in various manners, there have been few methods for its incorporation to electron-deficient pyridinones. So we optimized the reaction conditions and found out that the KF/CuI/TMSCF_3 reagent system in DMF was proved to be readily applicable to iodopyridinones and CF_3 substituted products were obtained in good to excellent yields.

ピリジノン構造は天然物に広く分布しており、医薬品のリード化合物としても注目を集めている(Fig. 1)。一方医薬品開発において、既存のメチル基をトリフルオロメチル基に変換することは、活性向上のための１つの開発戦略となっている[1]。しかしながら、ピリジノン化合物に対するトリフルオロメチル化反応はあまり検討されていないのが現状であった[2]。

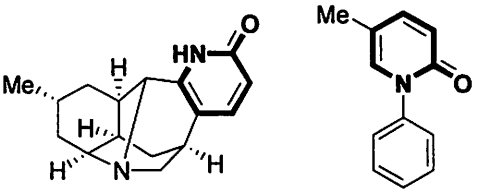


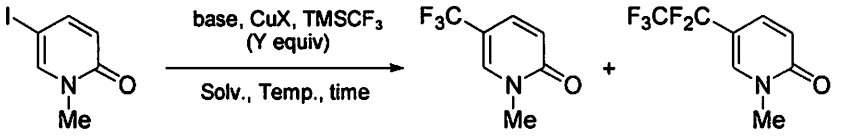
Fig.1 Biologically important pyridinones

我々は、ピリジノン１を既知のトリフルオロメチル化反応の条件[3]に付したが、望むトリフルオロメチルピリジノン２を得ることはできなかった(Table 1, entry 1)。試薬の当量を増加させても目的化合物は得られず、原料回収であったことから反応温度を上昇させたところ、80 ℃で目的化合物２を 65%の収率で得ることができた(entry 4)。試薬の当量をさらに増加させると、目的化合物２の他に、ペンタフルオロエチル基が導入されたピリジノン３も副生した(entry 5)。次に共溶媒を検討した結果、NMP や DMPU では効果が認められなかった(entries 6-7)。HMPA を加えた場合に収率が大幅に向上したが(entries 8-9)、HMPA の影響は、塩基に *t*-BuOK を使用した時には顕著ではなかった(entries 14-15)。反応時間とハロゲン化銅を変化させたところ、いずれも収率の低下が認められた(entries 10-13)。また CsF を用いた時は、共溶媒がなくても 82%の好収率となった(entry 16)。

以上の結果より entry 9 の条件を最適として、種々の基質に適用したところ、窒素上の置換基は

メチル基のほか、*p*-メトキシベンジル基やフェニル基でも良い収率が達成できた(Fig. 2)。また単環式だけでなく、縮環ピリジノンにおいても好収率でトリフルオロメチル化体を得ることができた。

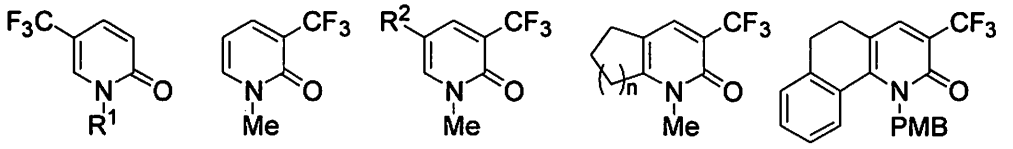
Table 1 Optimization of trifluoromethylation



1 2 3

entry	base	CuX	Y (equiv)	Solv.[a]	Temp. (°C)	time (h)	^{19}F NMR yield (%) 2	3
1	KF	CuI	1.1	DMF	rt	6	0	0
2	KF	CuI	2.6	DMF	rt	6	0	0
3	KF	CuI	2.6	DMF	50	6	43	0
4	KF	CuI	2.6	DMF	80	6	65	0
5	KF	CuI	3.9	DMF	80	6	77	28
6	KF	CuI	2.6	DMF:NMP	80	6	25	0
7	KF	CuI	2.6	DMF:DMPU	80	6	49	0
8	KF	CuI	2.6	DMF:HMPA[b]	80	6	89	0
9	KF	CuI	2.6	DMF:HMPA	80	6	Quant.	0
10	KF	CuI	2.6	DMF:HMPA	80	3	67	0
11	KF	CuI	2.6	DMF:HMPA	80	1	70	0
12	KF	CuBr	2.6	DMF:HMPA	80	6	30	10
13	KF	CuCl	2.6	DMF:HMPA	80	6	29	9
14	*t*-BuOK	CuI	2.6	DMF	80	6	70	0
15	*t*-BuOK	CuI	2.6	DMF:HMPA	80	6	67	0
16	CsF	CuI	2.6	DMF	80	6	82	0

a) DMF:cosolvent=1/1 (v/v). In case of HMPA, CuI: HMPA=1:5.5 (mol/mol). b) CuI:HMPA = 1:1 (mol/mol).



R^1=Me; Y. 84%
R^1=PMB; Y.68%
R^1=Ph; Y.78%

Y. 87%

Y.70%
(R^2: I:CF_3=2:1)

n=1; Y. 98%
n=2; Y. 99%

Y. 87%

Fig.2 Results of various trifluoromethylated pyridinones

1) V. A. Petrov, "*Fluorinated heterocyclic compounds*", Wiely, New Jersey, **2009**. 2) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98. 3) Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327.

2P-24

シクロペンチルメチルエーテルのラジカル反応溶媒としての応用

大阪工業大学・日本ゼオン株式会社
小林正治・○黒田洋行・渡辺澄・益山新樹

Application of Cyclopentyl Methyl Ether to Radical Reactions

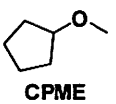
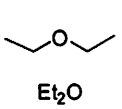
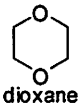
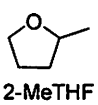
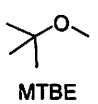
Shoji Kobayashi, Hiroyuki Kuroda*, Kiyoshi Watanabe, Araki Masuyama
Osaka Institute of Technology, Osaka Prefecture University, ZEON CORPORATION
16-1, Omiya 5-chome, Asahi-ku, Osaka, 535-8585, Japan
m1m11502@st.oit.ac.jp

We have explored the potential of cyclopentyl methyl ether (CPME) as a solvent for radical reactions. In the case of tributyltin-mediated radical additions, radical cyclizations, and radical reductions, yields were comparable to those achieved with other conventional solvents. To enhance the applicability of CPME further, one-pot reactions consisting of a radical addition, a Pd-coupling, and an organometallic addition were investigated to approach the cyclopentanone derivatives.

1. 序論

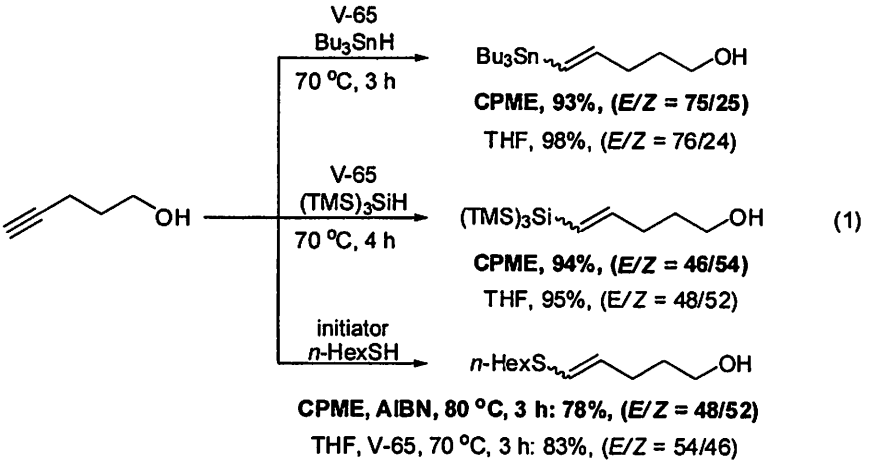
新規疎水性エーテル系溶剤シクロペンチルメチルエーテル(CPME)は、液体状態範囲が広い（–140~106 °C）、酸や塩基に対する安定性が高い、過酸化物が生成しにくいなどの性質を持つことから、THF やエーテルの代替溶媒としての利用が期待されている(Table 1)[1]。最近、工業的に反応溶媒として用いられるようになってきたが、体系的な評価は行われておらず、またラジカル反応への適用実績は報告されていない。本研究では CPME がラジカル反応溶媒として利用可能であるかどうかを、主にラジカル付加、ラジカル環化、ラジカル還元に関して検討した。

Table 1. CPME と様々なエーテル系溶媒の物性値 [1]

	 CPME	 THF	 Et_2O	 dioxane	 2-MeTHF	 MTBE
density (20 °C) / g/cm^3	**0.86**	0.89	0.71	1.03	0.85	0.74
boiling point/ °C	**106**	65	34.6	101	80	55
melting point/ °C	**-140**	-108.5	-116.3	11.8	-136	-108.7
solubility in water at 23 °C/ g/ 100 g	**1.1**	∞	6.5	∞	14	4.8
flash point/ °C	**-1**	-14.5	-45	12	-11	-28
ignition point/ °C	**180**	205	270	224	180~90	180
explosion range/ vol %	**1.1-9.9**	1.84-11.8	1.5-8.9	1.6-8.4	1.85-48	2-22

2. 結果

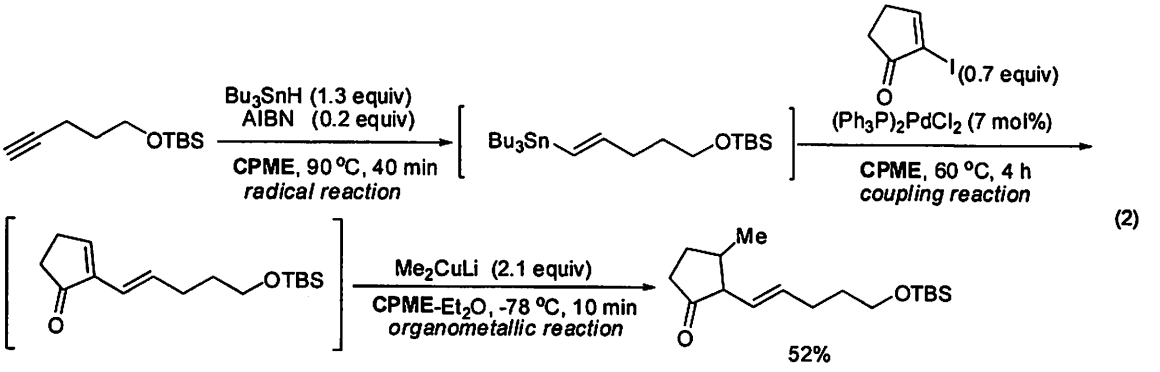
末端アルキンのラジカルヒドロメタル化反応では、THF の場合とほぼ同等の収率と *E/Z* 立体選択性で生成物が得られた（式 1）。また、反応後の溶媒を減圧蒸留によって回収し、再使用した結果、数回の再利用では反応収率に影響がないことがわかった。4 回リサイクルした CPME(初期純度:99.9%)を GC-MS 分析したところ、回収品の純度は 99.4%と僅かに低下しており、CPME 由来の分解物としてメチルペンタノエート、シクロペンタノン、シクロペンタノール、シクロペンテノールが極微量生成していることがわかった。



(1)

一方、キサントゲン酸エステルを基質とするラジカル還元反応では、1 級および 2 級アルコールの還元に関して、トルエンや THF を用いた場合と同様の結果が得られた。また、3 級ブロミドの還元反応についても概ね良好に進行した。

さて、ラジカルヒドロメタル化反応の主生成物であるビニルスズ化合物は、カップリングやハロゲン-メタル交換反応を利用して様々な化合物に誘導できるため、有機合成的に有用な中間体である。そこで CPME を溶媒とした連続反応を検討した。式 2 に示すようにラジカル付加、Pd 触媒カップリング、有機銅付加反応を連続的にワンポットで行い、シクロペンタノン誘導体を合成することに成功した。現在、本手法を応用してプロスタグランジン誘導体の合成を検討中である。



(2)

1) Watanabe, K.; Yamagiwa, N.; Torisawa, Y. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 251-258.

2P-25

触媒的不斉アリル位酸化反応

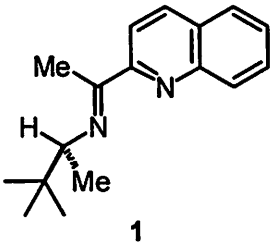
神戸大学大学院　理学研究科 化学専攻
○石井昌美・岩永和也・譚　啓濤・林　昌彦

Catalytic asymmetric allylic oxidation

Masami Ishii*, Kazunari Iwanaga, Qitao Tan, Masahiko Hayashi
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kobe University
1-1, Rokkodai-cho, Nada, Kobe, 657-8501, Japan
mhayashi@kobe-u.ac.jp

Asymmetric allylic oxidation of 4,5-epoxycyclohex-1-ene with *tert*-butyl perbenzoate took place in the presence of 2.5 mol % of $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ and 3 mol % of chiral *N,N*-bidentate ligand to afford (3*S*,4*S*,5*S*)-3-benzoyloxy-4,5-epoxycyclohex-1-ene (**2**) in 84% ee, which was increased to >99% ee after recrystallization of compound **4**. This method generates three carbon stereogenic centers in one reaction. Futhermore, we synthesized *O*-protected cyclic azido-diol and triol using optical pure **4**.

tert-ブチル過安息香酸を用いた不斉アリル位酸化反応は有機合成において有用性があり、今までに数多くの例が報告されている。しかしながら、基質に制限があることや反応性が低いこと等、克服すべき課題が多い。さらに、これまでこの反応に用いられてきた基質は単純な構造の環状オレフィンに限られ、他の官能基をもつオレフィンが基質として用いられることはほとんど無かった。

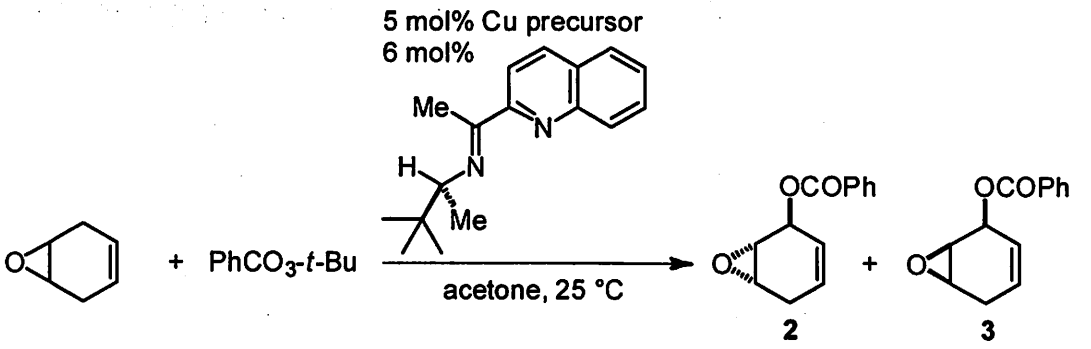


1

そこで私たちは、当研究室で開発され、単純な環状オレフィンに対するアリル位酸化反応において良好な結果を得ている光学活性な *N,N*-二座配位子 **1** を用いて、エポキシドをもつシクロヘキセンに対してアリル位酸化反応を行い、良好な不斉収率を得られたので報告する。

まず、種々の銅－キラル配位子 **1** を用いて、反応性とエナンチオ選択性への効果について検討した(Table 1)。その結果、$Cu(CH_3CN)_4PF_6$ を用いた場合、トランス体 **2** とシス体 **3** が化学収率 75%で得られ、不斉収率はそれぞれ、85%、89%であった。また、反応時間を 16 時間から 40 時間に延ばした場合、トランス体とシス体の生成比が>99/1 となった。

Table 1. Enantioselective Allylic Oxidation of 4,5-Epoxycyclohex-1-ene

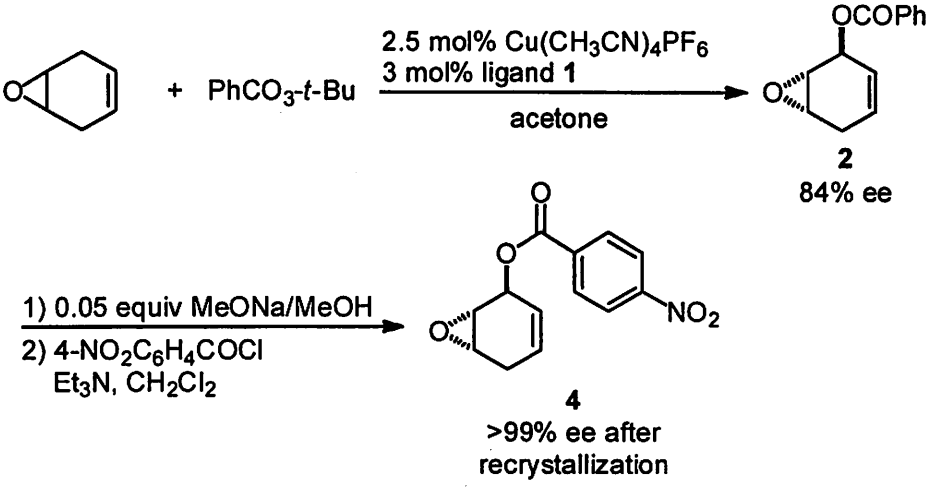


entry	Cu precursor	time/h	yield/%[a]	2/3	ee of 2[b]	ee of 3[c]
1	$Cu(OTf)_2$	5	trace			
2	$Cu(OTf)_2$–$PhNHNH_2$	3	trace			
3	$CuOTf{\cdot}0.5C_6H_6$	15	40	1/1	82	79
4	$Cu(CH_3CN)_4PF_6$	16	75	1/1	85	89
5[d]	$Cu(CH_3CN)_4PF_6$	72	46	1/1	90	92
6	$Cu(CH_3CN)_4PF_6$	40	32	>99/1	85	

[a] Isolated yield of **2** and **3**. [b] Determined by ^1H NMR and HPLC. [c] Determined by HPLC (Chiralpak AS). [d] The reaction was carried out at 0 °C.

次に、化合物 **2** を *p*-ニトロベンゾイル基に官能基変換した後、再結晶をすることにより、化合物 **4** を光学純度>99%で得た(Scheme 1)。 また、触媒量を 2.5 mol%まで下げてもエナンチオ選択性にほとんど影響がないことが分かった。

Scheme 1



さらに、光学活性な化合物 **4** を用いて環状アジドジオールや環状トリオールを合成したことも併せて発表する。

2P-26

溶媒媒介転移を利用する ALK 阻害剤 ASP3026 の結晶多形制御

アステラス製薬（株）　技術本部　合成技術研究所
○平澤俊・小櫃和義・竹口和宏・織井亮毅・家田成・岡田稔

Polymorphic Control of Novel ALK Inhibitor ASP3026 via Solvent-Mediated Polymorphic Transformation

Shun Hirasawa*, Kazuyoshi Obitsu, Kazuhiro Takeguchi, Ryoki Orii, Shigeru Ieda, Minoru Okada
Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
shun.hirasawa@astellas.com

We investigated a manufacturing process for ASP3026, an ALK inhibitor. Given the existence of five polymorphs, the key for scale-up was the crystallization process. Form A04 was found to be the most thermodynamically stable and therefore the desired polymorph. Through our investigations, form A04 was selectively obtained via solvent-mediated polymorphic transformation. We subsequently successfully demonstrated the selective crystallization process for form A04 in large-scale synthesis of ASP3026.

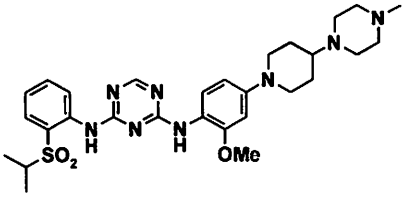
概要

ASP3026 は，弊社が創製した ALK 阻害剤であり，肺がんを含む固形がんを適応症として開発中の化合物である．

ASP3026 には A01～A05 形の 5 つの結晶多形が存在することが，結晶形スクリーニングなどにより確認された．初期研究段階では A01 形および A02 形の混合晶として ASP3026 を取得していたが，我々は熱力学的に最安定である A04 形結晶を選択的に取得すべく検討を行った．

その結果，準安定形 A02 形からの溶媒媒介転移を用いることで，選択的に A04 形を得る製造プロセスを開発することに成功した．さらに，本製造プロセスにてパイロットプラントでのスケールアップ製造を行い，再現性よく A04 形単一晶を取得できることも確認できた．

本発表では，溶媒媒介転移による結晶多形制御法やスケールアップ結果について報告する．



ASP3026

結晶多形制御

各結晶形について，DSC 曲線およびメチルエチルケトン（MEK）中での溶解度曲線をそれぞれ **Figure 1, 2** に示す.

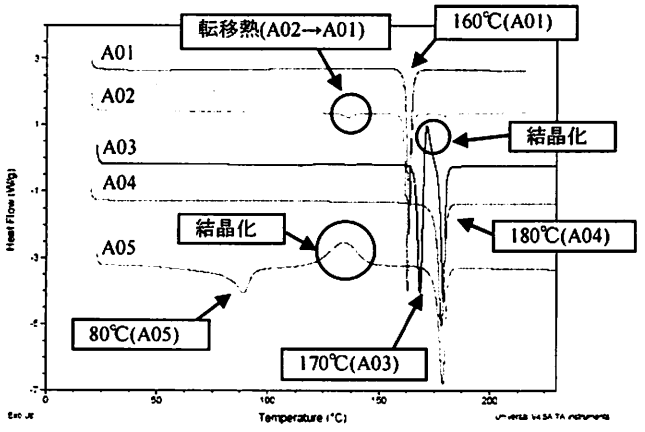


Figure 1 DSC 曲線

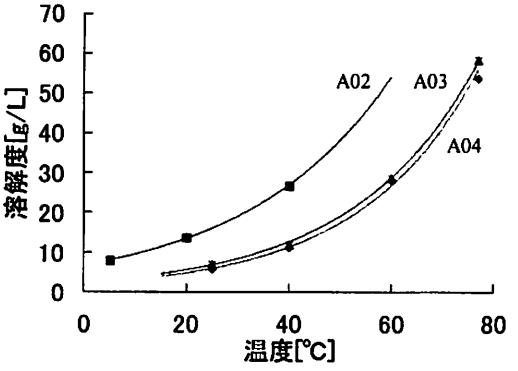


Figure 2 MEK 中での溶解度曲線

DSC および溶解度測定の結果から，室温付近での結晶形の安定性は A04＞A03＞A02＞A01＞A05 と判明した．5 つの結晶多形の中で，最安定形である A04 形結晶の取得を目指し検討した.

結晶形制御検討の過程において多くのロットで A03 形と A04 形の混合晶が得られた．さらに，A03 形結晶から A04 形結晶への溶媒媒介転移についても検討したが，良好な結果は得られなかった．準安定形 A03 形と安定形 A04 形は溶解度差が小さく，熱力学的安定性準位が極めて近接していることが，A04 形単一晶の取得を困難にしているものと考えられた.

一方，粗結晶は A03 形や A04 形よりも不安定な A02 形の単一結晶として取得できたことから，A02 形からの溶媒媒介転移の検討を行った.

その結果，高温条件下で A02 形から溶媒媒介転移を行い，安定形 A04 形単一晶を取得するプロセスを確立できた．準安定形 A02 形から安定形 A04 形への結晶形転移における DSC 曲線の経時的変化を **Figure 3** に示す.

また，A02 形は鱗片状結晶，A04 形は板状結晶であるため，FBRM によるリアルタイムでのモニターも可能であることを見出した.

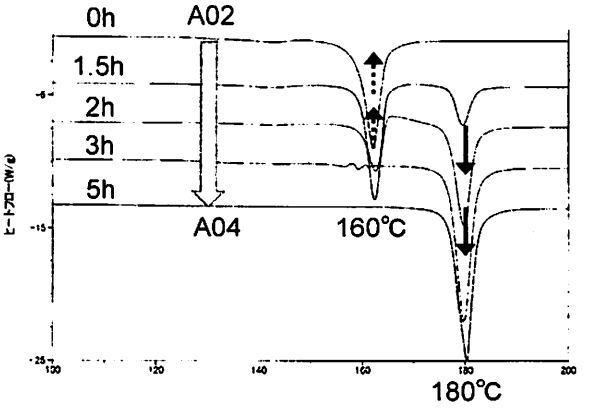


Figure 3 溶媒媒介転移における DSC 曲線の経時的変化

2P-27

重水素化ベンゾチアゾリンを用いた リン酸触媒によるケトイミンの不斉重水素還元反応

学習院大理
○酒本翼・森啓二・秋山隆彦

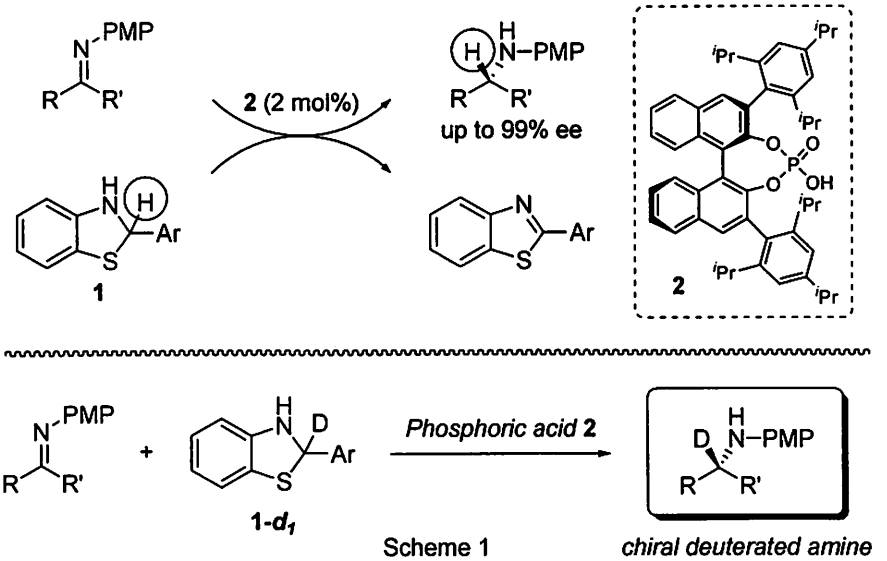
Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Transfer Deuteration of Ketimines by Use of Deuterated Benzothiazoline

Tsubasa Sakamoto*, Keiji Mori, 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

Deuterated compounds are an important class of materials that are used in various areas. Recently, deuterated drugs have emerged as novel drugs that exhibit better stability and/or bioavailability than their hydrogen analogs. Although a number of practical methods for the deuteration, asymmetric deuteration is underexplored. We developed phosphoric acid catalyzed asymmetric transfer deuteration of ketimine as a versatile reaction for the preparation of chiral α-deuterated amine.

重水素化合物は、有機 EL・光ファイバー等の電子工業材料や、薬物動態の調査、化学・酵素反応の機構の解明など、様々な分野で用いられてきた。加えて近年では、重水素を導入することで医薬品の薬理活性が向上することが知られており、その重要性がますます高まっている。重水素の導入法として、不飽和結合への重水素添加反応やカルボニル化合物の重水素還元反応、化合物中の水素を直接重水素へと変換する水素-重水素置換反応などが挙げられるが、キラルな重水素化合物の合成報告例は極めて限られており、重水素化反応における優れた不斉合成法の開発は有機合成化学における重要な課題の一つである。

当研究室では、リン酸触媒 **2** 存在下ベンゾチアゾリン **1** を水素供与体として用いることにより、様々なイミン誘導体の不斉還元反応が高いエナンチオ選択性で進行することを報告している。[1] 今回我々は、重水素化されたベンゾチアゾリン **1-d_1** を用いることで、イミン誘導体の不斉重水素置換反応へと展開できると考え、研究を行った (Scheme 1)。

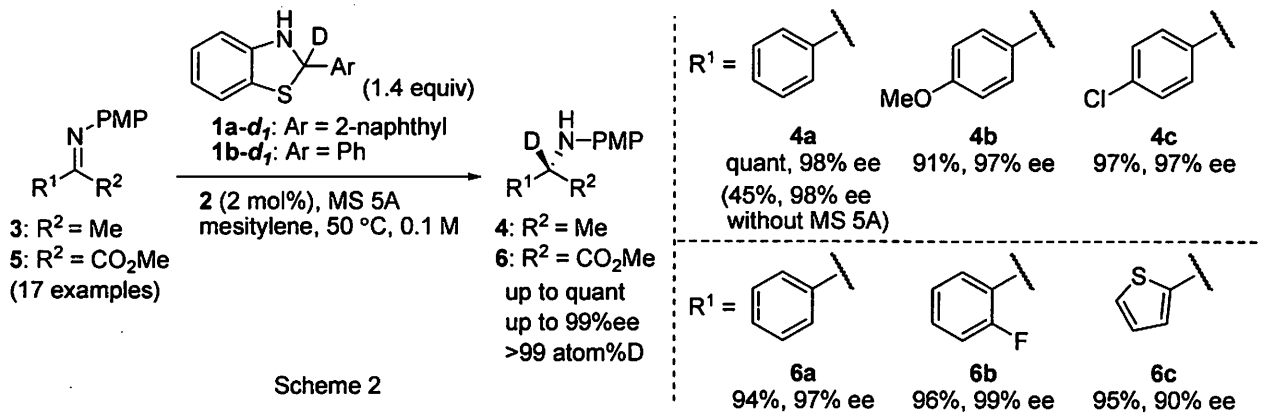


Scheme 1

chiral deuterated amine

まず、重水素化ベンゾチアゾリンの重水素化剤としての機能を検討した。ケトイミン **3a** および重水素化ベンゾチアゾリン **1a-d_1** に対し、メシチレン溶媒中 50℃でリン酸 **2** を作用させると、極めて高い光学純度とほぼ 100%の重水素化率でα-重水素置換アミン **4a** が得られた(45%, 98% ee)。このとき、還元反応に優先してイミンの分解反応が進行したが、MS 5A を加えることで分解反応を抑え、重水素置換アミンを定量的かつ良好なエナンチオ選択性で得ることに成功した(Scheme 2)。

本重水素還元反応は、重水素化ベンゾチアゾリンの置換基を変換することで、ケトイミンだけでなくイミノエステルにも適用できる。様々なケトイミン **3** およびイミノエステル **5** に対し、リン酸 **2** 存在下重水素化ベンゾチアゾリン **1a-d_1** または **1b-d_1** を作用させると、水素移動型の還元反応が進行し、電子供与性基や電子求引性基、複素環など、様々な置換基を有するα-重水素置換アミン **4** およびアミノエステル **6** が極めて良好なエナンチオ選択性および重水素化率で得られた(Scheme 2)。



Scheme 2

本反応の律速段階に重水素が関与していると考え、競争実験を行った。ベンゾチアゾリン **1a** および **1a-d_1** 共存下、ケトイミンの還元反応を行うと、顕著な速度論的同位体効果が観測され、対応するアミンがおよそ 5 対 1 の割合で得られた。すなわち、本反応における律速段階はベンゾチアゾリンの炭素-重水素結合開裂反応であり、デューテリドとしてイミンを還元していることが示唆された(Figure 1)。

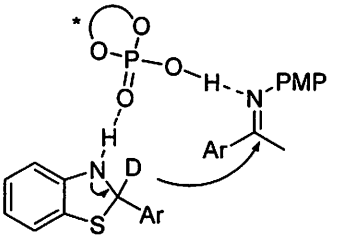
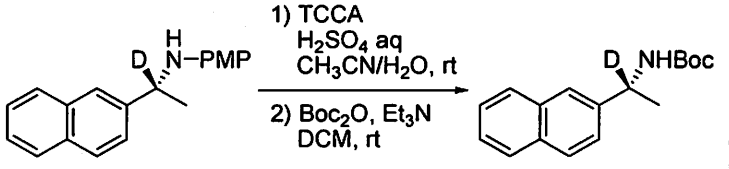


Figure 1

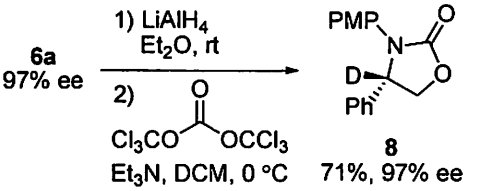
得られたアミンは様々なキラルビルディングブロックへと変換可能である。アミン **4d** から、トリクロロイソシアヌル酸(TCCA)による *p*-メトキシフェニル基の除去および Boc 基の導入を行い、アミン **7** を得た(Scheme 3)。また、アミノエステル **6a** に対し、エステル基の還元およびカルボニル化を行い、重水素置換したオキサゾリジノン **8** を合成した (Scheme 4)。



4d >99% ee
(recryst from hexane)

Scheme 3

7
74%, >99% ee



Scheme 4

8
71%, 97% ee

[1] a) C. Zhu and T. Akiyama, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180. b) C. Zhu and T. Akiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1846. c) A. Henseler, M. Kato, K. Mori, and T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180. d) C. Zhu and T. Akiyama, *Synlett* **2011**, 1251. e) Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2112**, *48*, 4573.

2P-28

アルコール空気酸化反応における AZADO 触媒の構造-活性相関研究

[1]東北大院薬，[2]名大院創薬
○長澤翔太[1]・長田祐二[1]・笹野裕介[1]・澁谷正俊[2]・岩渕好治[1]

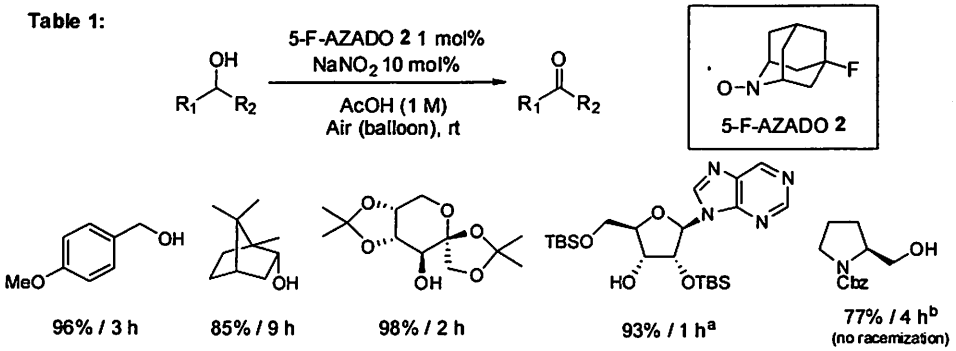
Structure-Activity-Relationship of AZADOs as Catalysts for Aerobic Alcohol Oxidation

Shota Nagasawa*[a], Yuji Osada[a], Yusuke Sasano[a], Masatoshi Shibuya[b], Yoshiharu Iwabuchi[a]
[a]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3 Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan
[b]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
Furocho, Nagoya, 464-8601, Japan
y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

Previously, we developed a highly efficient and widely applicable catalytic aerobic alcohol oxidation system consisting of 5-fluoro-2-azaadamantane *N*-oxyl (5-F-AZADO), $NaNO_2$, and AcOH. To improve this system and to elucidate the substituent effect of the catalyst structure, we have investigated the structure-activity relationship of AZADOs. As a result, we found that fluorine atoms introduced in AZADO skeleton reduce the initial reaction rate. It is also found that newly synthesized AZADO derivatives whose skeletons are substituted by heteroatom (oxygen or nitrogen) at C6 position, Oxa-AZADO, *N*-Ts-AZADO, DiAZADO exhibits almost same catalytic activity for aerobic oxidation of alcohol as 5-F-AZADO.

分子状酸素を共酸化剤として用いる酸化反応は，酸素が入手容易である点，ならびに副生物として水のみを与える環境調和性の高いシステムが構築できる点が特徴である．そのため，将来的に酸素の安全・簡易な取り扱いが可能となれば，プロセス的に有用な反応となり得る．先に我々は，アザアダマンタン型ニトロキシルラジカルである 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO, **1**) 誘導体の 5-F-AZADO (**2**) を触媒とするアルコールの空気酸化反応の開発に成功している．すなわち，

Table 1:



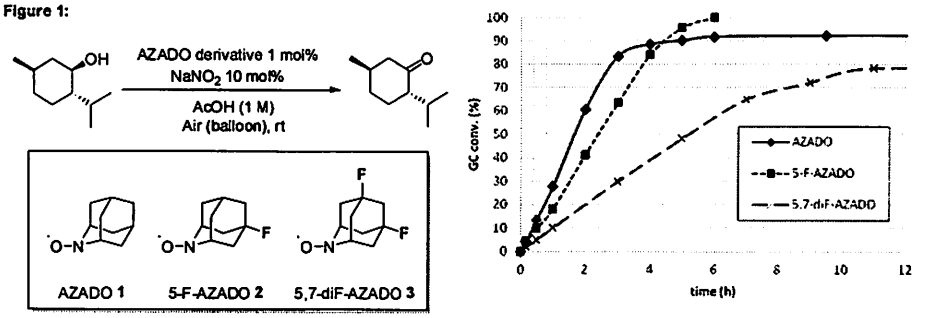
[a] 3 mol% of 5-F-AZADO (2) and AcOH (0.4 M) was used. [b] 5-F-AZADO (2) 1 mol%, $NaNO_2$ 10 mol%, AcOH 2 eq., MeCN 1 M

5-F-AZADO (**2**) 触媒と，触媒量の $NaNO_2$ を用いることで，酢酸溶媒中，常温・常圧空気という温和な条件下，高度に官能基化された基質を含む多様なアルコールが速やかに酸化され，対応するカルボニル化合物を

高い収率で与えることを見出している(**Table 1**). [1)]

今回我々は，本空気酸化反応の高活性発現要因の解明と更なる効率化を指向し，触媒構造が反応速度に与える影響についてより詳細に検討した．まずは，触媒である 5-F-AZADO (**2**) の 5 位に導入されたフッ素原子が触媒活性に与える影響を明らかにすべく，AZADO (**1**) の 5 位と 7 位にフッ素原子を導入した 5,7-diF-AZADO (**3**) を合成し，AZADO (**1**), 5-F-AZADO (**2**) , 5,7-diF-AZADO (**3**) それぞれの反応活性をガスクロマトグラフィーを用いて比較した．その結果，AZADO にフッ素原子が導入されるほど反応の初速度が低下することが示された．

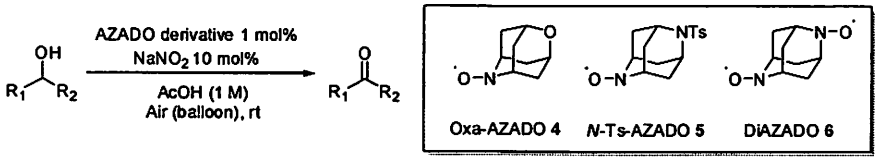
Figure 1:

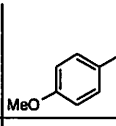
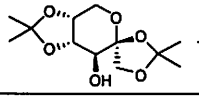
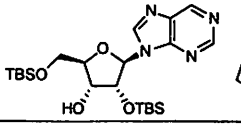
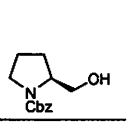


さらに，本反応条件にて AZADO (**1**) 1 mol% を触媒として用いると，反応が 90% 程度で停止してしまうことが明らかとなった (**Figure 1**).

一方我々は先の空気酸化反応条件の検討過程において，AZADO 骨格 5 位への電子求引性基の導入が触媒活性の有意な向上をもたらすことを見出している [1)]．このことから，ヘテロ原子が AZADO 骨格内に組み込まれた誘導体も高い空気酸化触媒活性を示すものと期待し，触媒設計・合成を行った．その結果，AZADO 骨格 6 位をヘテロ原子で置換した Oxa-AZADO (**4**), *N*-Ts-AZADO (**5**), さらに，一つの AZADO 骨格上に二つのニトロキシルラジカル部位を有する DiAZADO (**6**) という三種の AZADO 誘導体が，空気酸化反応において 5-F-AZADO (**2**)とほぼ同等の触媒活性，ならびに基質適用性を持つことが明らかになった (**Table 2**) .

Table 2:



					
Oxa-AZADO 4	93% / 3 h	80% / 8 h	95% / 1.5 h	88% / 1.5 h[a]	69% / 4 h[c] (no racemization)
N-Ts-AZADO 5	86% / 2 h	80% / 6.5 h	94% / 1.5 h	86% / 2 h[b]	74% / 4 h[c] (no racemization)
DiAZADO 6	100% / 2 h	83% / 8.25 h	92% / 1.5 h	90% / 3 h[b]	74% / 3.5 h[c] (no racemization)

[a] 5 mol% of Oxa-AZADO (4) and AcOH (0.4 M) was used. [b] 3 mol% of *N*-Ts-AZADO (5) or DiAZADO (6) and AcOH (0.4 M) was used
[c] AZADO derivetives 1 mol%, $NaNO_2$ 10 mol%, AcOH 2 eq., MeCN 1 M

ポスターでは，上記の結果についての考察を含めた本空気酸化反応システムの詳細なメカニズム解析についても発表する．

Reference

1). Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497

2P-29

Pd-BRIDP®錯体の合成とカップリング反応への応用

高砂香料工業（株）研究開発本部
○横山直太・中山裕治・奈良秀樹

Synthesis and Application of Pd-BRIDP® Complex

Naota Yokoyama*, Yuji Nakayama, Hideki Nara
Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation
4-11, 1-Chome, Nishi-Yawata, Hiratsuka City, Kanagawa 254-0073, Japan
naota_yokoyama@takasago.com

Two types of Pd-BRIDP® complexes [PdCl(π-allyl)(cbridp) and $PdCl_2$(cy-vbridp)$_2$] were successfully synthesized in quantitative yield. Pd-BRIDP® complexes were air stable and easy to handle. Pd-BRIDP® complexes showed excellent catalytic activity for Suzuki-Miyaura reaction, and various aryl halides were converted into desired coupling products at low catalyst loading (Ar-Br: S/C = ~100,000, Ar-Cl: S/C = ~50,000). Other coupling reactions and mechanistic insight also will be discussed.

当社はこれまでに、触媒的 *N*-アリール化反応[1),2)]、鈴木－宮浦反応[3),4)]、ケトンのα－アリール化反応[4)]といったPd触媒によるカップリング反応の配位子として有用な、BRIDP®の開発に成功している[5),6)] (Figure 1)。BRIDP®は電子豊富で嵩高いホスフィン配位子でありながら、空気に対して安定で取り扱いが容易であるという特長を有している。本研究で我々は、カップリング反応のプロセスの簡便化を目指し、Pd-BRIDP®錯体の合成を行い、種々のカップリング反応に応用したので報告する。

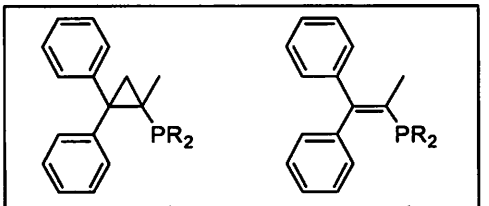


Figure 1. BRIDP®.

BRIDP®と種々の Pd 塩を用いて錯体を合成した結果、cBRIDP と[PdCl(π-allyl)]$_2$ および Cy-vBRIDP と $PdCl_2$(MeCN)$_2$ の組み合わせが安定な錯体を形成することを見出し、それぞれの錯体を定量的に得ることに成功した (Figure 2)。この錯体は空気中で安定であり、秤量も容易に行うことができる。

次に、得られた錯体を用いて（ヘテロ）アリールハライドとフェニルボロン酸の鈴木－宮浦反応を行った (Table 1)。その結果、PdCl(π-allyl)(cbridp)、$PdCl_2$(cy-vbridp)$_2$ どちらの錯体

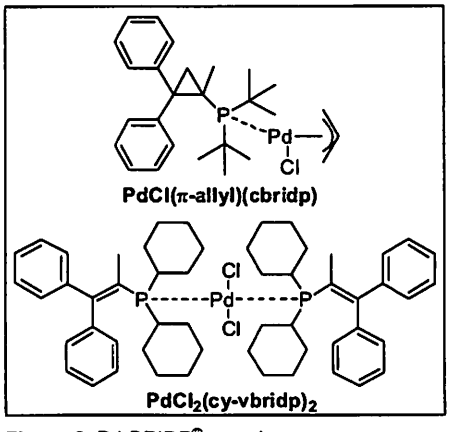
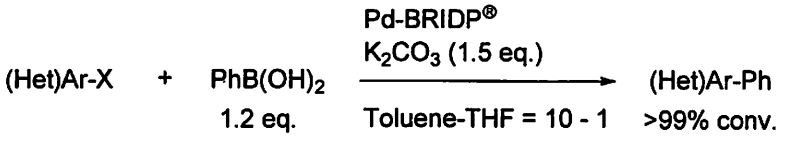


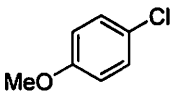
Figure 2. Pd-BRIDP® complex.

も、カップリング反応で一般的に反応性が低いとされるアリールクロライドに対し高い触媒活性を示した(S/C = 2,000~50,000)。また、アリールブロマイドを基質として用いるとS/C = 100,000においても反応が完結し、更に、水を共溶媒とすることで温和な条件で反応が進行することがわかった。

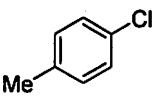
Table 1. Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by Pd-BRIDP®.



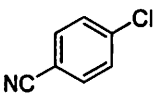
PdCl(π-allyl)(cbridp)[a]



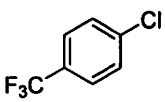
S/C = 2,000
80 °C, 2.0 h



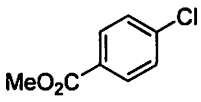
S/C = 5,000
80 °C, 2.0 h



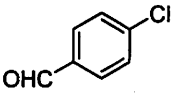
S/C = 20,000
80 °C, 2.0 h



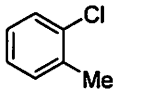
S/C = 50,000
80 °C, 6.0 h



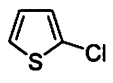
S/C = 20,000
80 °C, 2.5 h



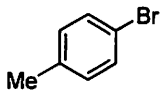
S/C = 2,000
80 °C, 1.0 h



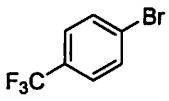
S/C = 5,000
80 °C, 2.0 h



S/C = 2,000
80 °C, 2.0 h

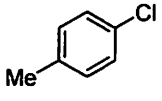


S/C = 1,000 [b]
30 °C, 18 h

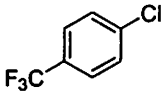


S/C = 1,000 [b]
30 °C, 5.0 h

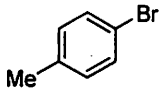
$PdCl_2$(cy-vbridp)$_2$



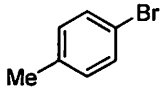
S/C = 2,000
80 °C, 3.0 h



S/C = 20,000
80 °C, 3.0 h



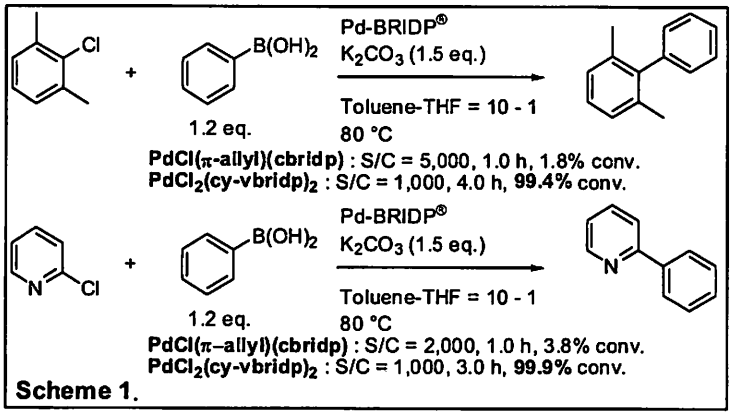
S/C = 100,000
reflux (107 °C), 1.0 h



S/C = 1,000 [b]
40 °C, 16 h

[a] cBRIDP (1 eq. vs Pd) was added.
[b] Water was used as co-solvent.

$PdCl_2$(cy-vbridp)$_2$は鈴木ー宮浦反応において基質適応範囲が広く、PdCl(π-allyl)(cbridp)では活性が乏しい基質に対しても、円滑に反応が進行した(Scheme 1)。発表では、錯体間の活性の差に関する考察や基質一般性、また、他のカップリング反応にPd-BRIDP®錯体を応用した結果も合わせて報告する。



Scheme 1.

References:

1) K. Suzuki, Y. Hori, T. Nishikawa, T. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 2089.; 2) K. Suzuki, Y. Hori, T. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 652.; 3) K. Suzuki, A. Fontaine, Y. Hori, T. Kobayashi, *Synlett* **2007**, 3206.; 4) K. Suzuki, T. Sawaki, Y. Hori, T. Kobayashi, *Synlett* **2008**, 1809.; 5) T. Kobayashi, K. Suzuki, N. Sayo, The First International Symposium on Process Chemistry [ISPC 08], 2008, 1P-30.; 6) Y. Nakayama, T. Kobayashi, *Summer Symposium of the Japanese Society for Process Chemistry*, **2010**, 2P-25.

2P-30

水素源の選択および不斉 Ru 触媒の改良を鍵とする 野依水素移動型不斉還元反応の高効率化

関東化学（株）技術・開発本部　中央研究所
○畠山泰斗・片山武昭・内海典之・堀順一・堤邦彦・渡辺正人・村田邦彦

Improvement of Noyori Asymmetric Transfer Hydrogenation by a Proper Choice of Hydrogen Donor with Modified Chiral Ruthenium Catalysts

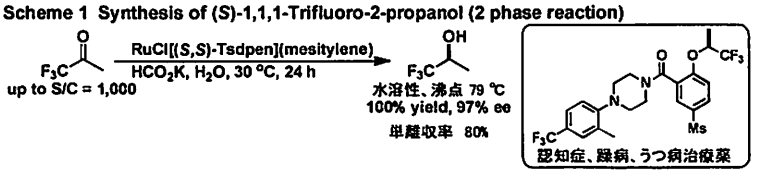
Taito Hatakeyama*, Takeaki Katayama, Noriyuki Utumi, Jyunichi Hori,
Kunihiko Tutumi, Masahito Watanabe, Kunihiko Murata
Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.
7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, 340-0003, Japan
hatakeyama-taito@gms.kanto.co.jp

RuCl(Tsdpen)(η^6-arene) (TsDPEN: *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine) has been extensively investigated as a practical asymmetric reduction catalyst to produce optically active alcohols or amines from ketones and imines. Recently, we developed powerful method and modified chiral Ru catalysts for this use. This method and these catalysts improved enantioselectivity and reactivity. In this symposium, we present the importance of choice of hydrogen donor and performance of the modified catalysts.

RuCl(Tsdpen)(*p*-cymene)に代表されるアレーンとスルホニルジアミンを配位子とする不斉ルテニウム触媒は、ケトン類やイミン類の不斉還元触媒として実用性に優れている[1]。不斉ルテニウム触媒を用いるケトン類の還元は、初出の論文[1]では 2-プロパノールを水素源として行われたが、S/C(基質触媒比)や、熱力学的平衡に起因して基質濃度などの制約が見受けられた。その後、ギ酸を水素源とすることで、これらの問題は解決され、多くの応用検討は、ギ酸/トリエチルアミンを水素源として実施されたが[2]、この反応においてもより高い触媒活性が求められた。

これらの問題点を解決するため、その後、ギ酸塩を水素源とする方法が開発された[3]。反応はギ酸塩を含む水とケトン基質(ケトンが固体の場合には、溶媒を添加する)との二相系反応で実施される。この反応は比較的沸点が低く、かつ、水溶性の高い 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノールの合成などに応用すると効力を発揮する(Scheme 1)。溶媒を使用しないため、有機相はほぼ目的物のアルコールのみになっており、乾燥、蒸留精製により、

Scheme 1 Synthesis of (*S*)-1,1,1-Trifluoro-2-propanol (2 phase reaction)



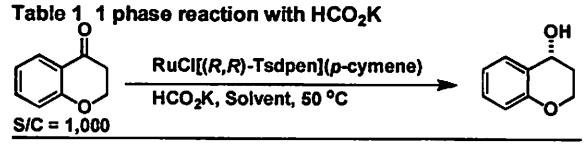
97% ee の(*S*)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールが高回収率で得られる。しかしながら、二相系反応は高活性であるものの、アルコールの構造によってはラセミ化が進行し、生成物光学活性アルコールの光学純度が数パーセント低下することがわかってきた。触媒と生成物のアルコールが有機相にあるのに対し、水素源であるギ酸塩が水相にあるため、反応の後半において生成物のアルコールからの脱水素が進行し、光学純度の低下が顕著になるものと推測した。

この度我々は、触媒の近傍にギ酸塩が存在する均一系反応条件を見出し、ギ酸塩の高い反応性を維持したまま光学純度の低下を抑制することで、各種ケトン類の高効率的な不斉還元反応が実現できたので報告する[4]。例えば、Table 1 に示す 4-クロマノンの不斉還元反応において、Entry 1 の二相系条件では、24 時間で 90% ee の(*R*)-4-クロマノールを与えるのに対し、Entries 2 - 6 の均一系条件では 98～99% ee の目的物を定量的に与える。また、Table 2 に示すように、種々の置換基を有するケトン基質でも良好な結果が得られている。

一方、触媒の改良という点では、この触媒には、アレーン配位子、ジアミン、スルホニル基という調節可能な配位子部位が複数あることに着目した。特に、容易に調製可能な、スルホニル基を改良した触媒がより高いエナンチオ選択性を発現する場合があることを見出している(Table 3)[5]。

本発表では、種々のケトン基質に適した水素源を選択することの重要性や、改良型不斉還元触媒の性能、医薬品原料の製造を目的としたプロセス開発などについて発表する。

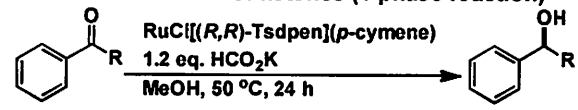
Table 1 1 phase reaction with HCO_2K



Entry	Solvent	3 h Yield (%), ee (%)	24 h Yield (%), ee (%)	Phase
1	Toluene / H_2O	90, 92	100, 90	2 phase
2	MeOH / H_2O	100, 99	100, 98	1 phase
3	EtOH / H_2O	100, 99	100, 98	1 phase
4	DMF / H_2O	100, 98	100, 98	1 phase
5	DMSO / H_2O	100, 98	100, 99	1 phase
6	MeOH	100, 99	100, 99	1 phase
7[a]	-	66, 99	100, 99	1 phase

[a] HCO_2H / $N(C_2H_5)_3$, S/C = 500

Table 2 Asymmetric transfer hydrogenation of ketones (1 phase reaction)

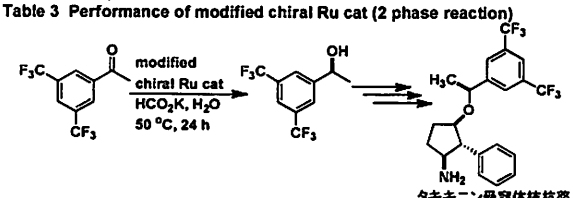


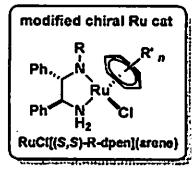
S/C = 1,000

Entry	R	Yield, %	ee, %
1[a]	CH_2Cl	99	98
2	CH_2OH	100	95
3	CH_2CN	91	95
4	$CH_2CO_2CH_3$	100	97

[a] 20 °C, 44 h

Table 3 Performance of modified chiral Ru cat (2 phase reaction)





R	arene	S/C	Yield, %	ee, %
Ts	*p*-cymene	3000	82	81
$BnSO_2$	*p*-cymene	5000	94	91
	mesitylene	4000	89	95
2',6'-$(CH_3)_2BnSO_2$	*p*-cymene	5000	100	96
	mesitylene	5000	83	97
i-$BuSO_2$	*p*-cymene	5000	100	91
	mesitylene	2000	100	83
(S)-Cs	*p*-cymene	5000	92	76

Reference

1) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117,* 7562.

2) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118,* 2521.

3) Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* 2004, *2,* 1818

4) 光学活性アルコールの製造方法　特開 2011-236180

5) 不斉触媒およびこれを用いた光学活性アルコール類の製造方法　特開 2010-248091

2P-31

ニトリルから第一級アミン類への選択的接触還元法

岐阜薬科大学　薬品化学研究室[1]　エヌ・イー ケムキャット株式会社[2]
○高橋徹[1]・小松晃[2]・新村優[2]・吉村昌寿[2]・高木由紀夫[2]・澤間善成[1]・門口泰也[1]・佐治木弘尚[1]

Selective Synthesis of Primary Amines using Nitriles under Hydrogenation conditions

Tohru Takahashi[1]*, Akira Komatsu[2], Masaru Niimura[2], Masatoshi Yoshimura[2], Yukio Takagi[2]
Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1], Hironao Sajiki[1]
[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
[2]Catalyst Development Center, N.E. Chemcat Corporation
678, Ipponmatsu, Numazu 410-0314, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The hydrogenation of nitrile functionalities is an attractive method for the synthesis of primary amines. Although Raney catalysts including Ni and Co are widely used for the hydrogenation of nitriles, these catalysts are difficult to handle and require severe reaction conditions. On the other hand, heterogeneous palladium catalysts, such as Pd/C, catalyze the hydrogenation of nitriles under mild conditions, but substantial amount of secondary and tertiary amines are formed as byproducts. In this symposium, we report an effective synthetic method for the preparation of primary amines based on the selective hydrogenation of nitriles using heterogeneous Pd-Au catalyst in acid media.

ニトリルの還元反応は第一級アミン類の簡便合成法ではあるが、通常は、水素化リチウムアルミニウム等の金属ヒドリド試薬を過剰量使用する必要があり、クエンチした際の激しい水素ガスの発生や多量の金属廃棄物が問題となる。ニッケルやコバルトを含有するラネー触媒を用いたニトリルの接触水素化反応は、廃棄物を産出しないため環境保全の観点から優れているが、高温・高圧等の過酷な反応条件を必要とするとともに、発火性のために工業化は困難である。一方パラジウム炭素に代表される不均一系白金族触媒は、取り扱いが容易であり、穏和な条件でニトリルの水素化を触媒するが、ニトリルが還元されて生成するイミン中間体が二量化及び三量化（還元的アミノ化反応）するため第一級、第二級及び第三級アミン類の混合物が生成する（Fig. 1）。最近我々は、パラジウムとロジウム炭素を使い分けることにより、接触還元条件下における脂肪族ニトリルからの第二級あるいは第三級アミン類の選択的合成法を確立した[1)]。一方、Beller らは、均一系ルテニウム触媒を用いたニトリルから第一級アミン類への効率的変換法を報告しているが、35 気圧以上の高水素圧と 80°C 以上の加熱が必須であるとともに、脂肪族ニトリルへの適用例はわずか 2 例で、いずれも低収率である[2)]。本シンポジウムでは、不均一系触媒によるニトリルを出発原料とした第一級アミン類への選択的変換反応の開発について詳細に発表する。

通常ニトリルを接触還元すると、第一級、第二級及び第三級アミン類の混合物が得られる。すなわち、ニトリルの水素添加により生成した第一級アミンがイミン中間体を求核攻撃し、新たに得られたイミン中間体が水素化されることで第二級アミンが生成する。さらに、第二級アミンによるイミン中間体への求核攻撃、接触還元を経て第三級アミンが生成する (Fig. 1)。従って、生成したアミン類の求核性を低減することで、第二級及び第三級アミン類の副生を抑制できるものと考え、酢酸中、水素雰囲気下、*n*-デカンニトリルを基質として触媒のスクリーニングを実施した。その結果、25%パラジウム 5%金アルミナ (25%Pd-5%Au/Al_2O_3)を触媒とした場合に、対応する第一級アミン類が最も効率良く生成することが明らかとなった (Table 1)。この反応を、メタノール中で行うと、第一級アミンは全く生成せず、原料、第二級アミン及び第三級アミンの混合物が得られることから酸の添加効果は明らかである。

Figure 1

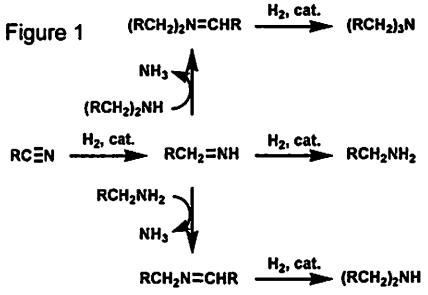
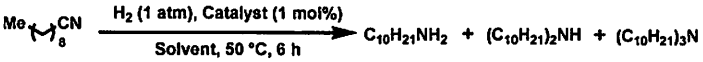


Table 1

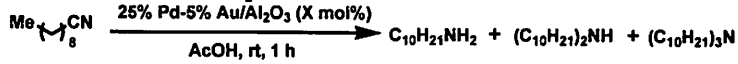


1 2 3 4

Catalyst	Solvent	1 : 2 : 3 : 4
10% Pd/C	AcOH	20 : 44 : 12 : 24
10% Pd/Al_2O_3	AcOH	16 : 48 : 27 : 9
25% Pd/Al_2O_3	AcOH	17 : 49 : 28 : 6
25% Pd-5% Au/Al_2O_3	AcOH	5 : 62 : 10 : 23
25% Pd-5% Au/Al_2O_3	MeOH	36 : 0 : 45 : 19

次に、25%Pd-5%Au/Al_2O_3 を触媒として、水素圧と触媒量を最適化した。触媒の増量と水素圧の向上に伴って第一級アミン類の生成比が増加し、最終的に触媒量を 20 モルパーセント、水素圧 8 気圧とすることで室温 1 時間で第一級アミンが単一の生成物として得られた (Table 2)。

Table 2



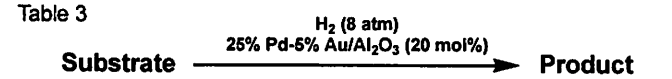
1 2 3 4

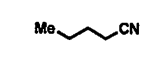
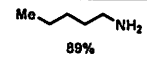
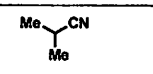
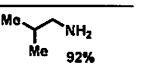
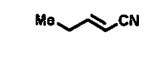
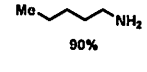
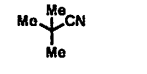
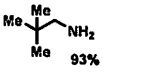
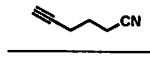
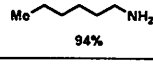
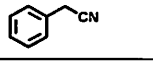
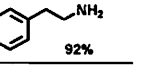
H_2 (atm)	X (mol%)	Temp. (°C)	1 : 2 : 3 : 4
1	10	rt	0 : 91 : 9 : 0
1	20	rt	0 : 93 : 7 : 0
7	20	rt	0 : 97 : 3 : 0
8	20	rt	0 : 100 (94%) [a] : 0 : 0

a) Isolated yield.

本反応では、単純な脂肪族ニトリルは対応する第一級アミン類へと選択的に還元される。また、分子内にアルケンあるいはアルキンが共存する場合は、これらの官能基の還元を伴って第一級アミンが生成する。立体的にかさ高いイソブチロニトリルやピバロニトリルを基質とした場合も反応は効率的かつ選択的に進行した。さらに、ベンジルニトリルの水素化では芳香環の還元は全く進行せず、第一級アミンのみを単一生成物として得られることから、この反応は芳香族化合物にも適用可能である。

Table 3



Substrate	Product	Substrate	Product
	 89%		 92%
	 90%		 93%
	 94%		 92%

以上、アルミナに担持された Pd–Au 複合触媒によるニトリル化合物から第一級アミン類への選択的接触水素化法を確立することができた。本研究により、触媒依存的な第一級、第二級及び第三級アミンの選択的合成が可能となり、工業化に向けた展開が期待される。

Reference 1) Manuscript in preparation

2) Beller, M. et al. *Chem. Eur. J.* **2008,** *14*, 9491.

2P-32

C-N 軸性不斉エノラートを経由する分子間共役付加反応の開発とその応用

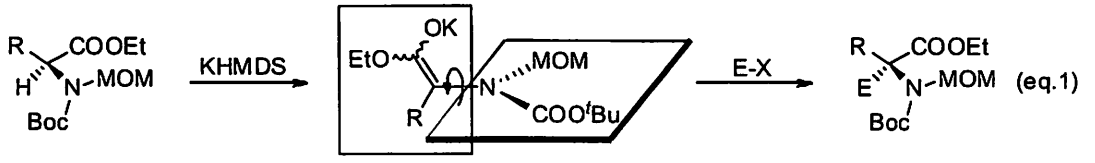
京大化研
○木下智彦・吉岡広泰・吉村智之・川端猛夫

Development and Application of Asymmetric Intermolecular Conjugate Addition Reactions via C-N Axial Chiral Enolates

Tomohiko Kinoshita*, Hiroyasu Yoshioka, Tomoyuki Yoshimura and Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Kyoto 611-0011, Japan.
E-mail: kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

We have reported a synthetic methodology for the synthesis of unnatural amino acids containing tetrasubstituted carbon from α-amino acids via memory of chirality. This provides a direct method for the construction of a tetrasubstituted chiral carbon via C-N axially chiral enolate without the use of chiral catalysts or auxiliaries. While the intramolecular conjugate addition reaction via memory of chirality has been developed, the development of the intermolecular reaction has been our long-standing objective. In this presentation, we disclose the intermolecular conjugate addition reaction via C-N axially chiral enolate and its application to the synthesis of manzacidin A which belongs to physiologically active bromopyrrole alkaloids.

当研究室では、これまでに不斉記憶型反応を利用した様々な四置換炭素含有非天然アミノ酸の合成法を報告している[1]。この方法は C-N 軸性不斉エノラート **A** を経由することで、不斉触媒や不斉補助基を用いることなく不斉誘導ができることから、四置換炭素構築の最も直接的な方法である (eq. 1)。この方法を利用し、不斉記憶型分子内共役付加反応の開発にも成功している[2]。一方で、合成法としてより自由度の大きい分子間反応はこれまで開発されていない。そこで今回、不斉記憶型分子間共役付加反応の開発を目的に研究を行った。さらに、この反応により得られるγ-アミノグルタミン酸誘導体を利用してブロモピロールアルカロイドの一種である manzacidin A の全合成を行った。



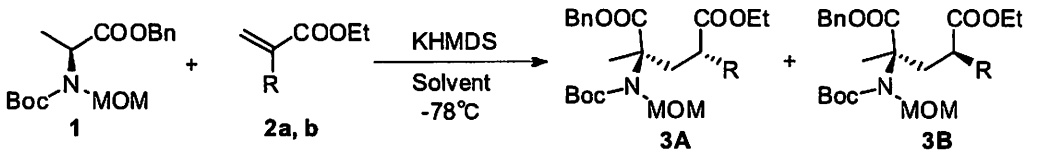
A

R = Bn : $t_{1/2}$ = 22 h (-78 °C)
Me : $t_{1/2}$ = 1.1 h (-78 °C)

まず、マイケル供与体としてラセミ化半減期が -78 °C で 1.1 時間と短いアラニン誘導体 **1** を用いて反応検討を行うことにした。不斉記憶型反応では中間体のキラルエノラートのラセミ化と目的

とする反応が常に競合する。特に分子内反応に比べて反応速度の遅い分子間反応では、この問題が顕著になる。従って、 **1** より生じる C-N 軸性不斉エノラート **A** (R = Me) の短いラセミ化半減期を考慮して、より速い分子間共役付加反応を設計する必要がある。そこで、塩基に KHMDS を用いる系で、-78 °C で求電子剤の検討を行った (Table 1)。求電子剤としてアクリル酸エチル (**2a**) を用いた場合は、付加体を殆ど与えなかったのに対し (entry 1)、反応後のエノラートアニオンの安定化を考慮しデザインした $N(Boc)_2$ 基を有するアクリレート **2b** を用いると短時間で反応が進行し、74%収率、84%ee を達成した (entry 2)。さらに溶媒検討では、THF/DMF (1/1) の混合溶媒が最適であった (entry 3)。この反応では、基質と KHMDS の添加方法も重要であった。エノラートを発生させた後のアクリレートの添加は光学純度を大幅に低下させ (entry 4)、基質 **1** および **2** の混合溶液への KHMDS の添加が最良であることも分かった (entry 5)。この反応はスケールアップへの対応も可能であり、グラムスケールでの反応にも耐えうることが確認できた (entry 6)。

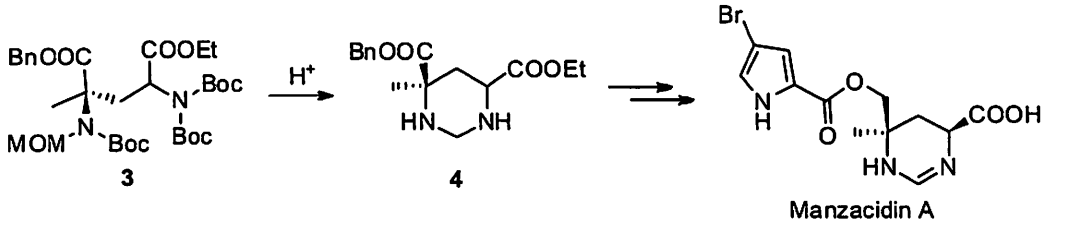
Table 1.



entry	R	Solvent	Time (min)	Yield (%)	dr (3A / 3B)	ee(%) 3A	ee(%) 3B
1[a]	H (**2a**)	toluene/THF (1/4)	10	trace	- [b]		
2[a]	$N(Boc)_2$ (**2b**)	toluene/THF (1/4)	10	74	50 / 50	87	84
3[a]	$N(Boc)_2$ (**2b**)	THF/DMF (1/1)	10	83	30 / 70	93	93
4[c]	$N(Boc)_2$ (**2b**)	THF/DMF (1/1)	10	70	35 / 65	22	22
5[d]	$N(Boc)_2$ (**2b**)	THF/DMF (1/1)	10	quant.	35 / 65	97	97
6[d,e]	$N(Boc)_2$ (**2b**)	THF/DMF (1/1)	10	98	35 / 65	97	98

a) A solution of substrates **1** and **2** was added to a base solution.
b) Not determined
c) After treatment of **1** with KHMDS for 30 min, a solution of **2** was added dropwise to the mixture.
d) A KHMDS solution was added to a solution of **1**+**2**.
e) A gram scale reaction

上記反応により得られたγ-アミノグルタミン酸誘導体 **3** は、酸処理により脱 Boc 化と *N*-MOM 基より生成するイミニウムへのアミンの付加により分子内環化体 **4** が得られた。**4** から 9 工程で manzacidin A の全合成を達成した。また、この合成により、分子間共役付加反応が立体保持で進行することも明らかになった。



参考文献

1) (a) Kawabata, T. *et al.*, *J. Am. Chem Soc.*, **2008**, 130, 4153-4157.(b) Watanabe, H. *et al.*, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5346-5348.

2) Kawabata, T. *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1609-1611.

2P-33

光学活性トリフルオロメチルイミン誘導体のジアステレオ選択的反応

東ソー・エフテック（株）研究所
香川巧・○重弘大樹・河田恒佐

Diastereoselective reaction of optically active trifluoromethyl imine derivative

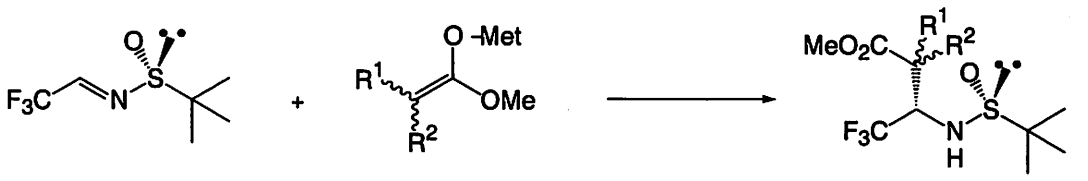
Takumi Kagawa, Daiki Shigehiro*, Kosuke Kawada
Research Laboratory, Tosoh F-tech, Inc.
4988, Kaisei-cho, Shunan, Yamaguchi, 746-0001, Japan
shigehiro@f-techinc.co.jp

N-[(trifluoromethyl)methylene]-tert-butanesulfinimide (F3TBSI) is optically active trifluoromethyl imine derivative and it is known as synthetic material of amine derivatives which contain optically active trifluoromethyl group. It shows good diastereo selectivity in various reactions. Synthetic examination of various chiral compounds using high purity F3TBSI was performed. We found out that high diastereoselectivity was shown in various reactions such as Mannich reaction, Hetero Diels-Alder reaction, Arylation, Phenylation, Reformatsky reaction and Strecker reaction. Especially Mannich reaction showed very high selectivity and yield.

光学活性トリフルオロメチルイミン誘導体である N-[(trifluoromethyl)methylene]-tert-butanesulfinimide (F3TBSI) は、光学活性トリフルオロメチル基含有アミン誘導体の合成原料として知られており、これまで、Grignard 試薬との反応[1]、芳香族リチウム試薬との反応[2]、亜鉛を用いたアリル化反応[3]において満足できる範囲のジアステレオ選択性が発現することが報告されている。今回、高純度の光学活性 F3TBSI を用い、Mannich 反応、Hetero Diels-Alder 反応等の各種反応を検討したところ、非常に高いジアステレオ選択性を発現することを見出したので報告する。

1．Mannich 反応

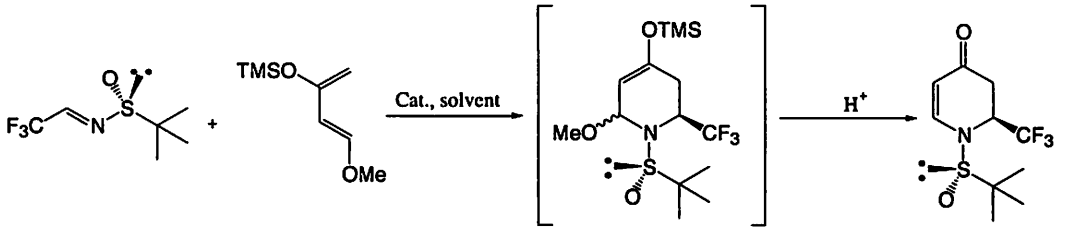
各種エステルエノラートと光学活性 F3TBSI の反応において、90%以上の高収率、95%de 以上の高ジアステレオ選択性を発現した。また、エノラートのE/Z異性体が存在する場合においても、生成物の syn 体及び anti 体ともに高ジアステレオ選択性となり、トリイソプロポキシチタニウム（IV）のエノラートでE体のみのエノラートを形成できる系においては、syn 体のみが高収率、高ジアステレオ選択性で生成した。リチウムエノラートの場合も高収率、高ジアステレオ選択性を示した。



R1	R2	エノラート	Solvent	Condition	%de	Yield(%)
Me	Me	Ti(OiPr)3	THF	-80℃ x 3hrs	97	89
Me	H	Ti(OiPr)3	THF	-80℃ x 3hrs	97	97(syn体のみ)
Me	Me	Li	THF	-80℃ x 3hrs	-	99

2．Hetero Diels-Alder 反応

Danishefsky’s diene との Hetero Diels-Alder 反応では、ルイス酸触媒として Ti(OiPr)4、BF3･OEt2、Yb(OTf)3 及び Al(OEt)3 を使用した系で、77～83%de の高ジアステレオ選択性を発現し、また収率は 67～72%となった。一方、嵩高いルイス酸として Cp2TiCl2 を用いた場合は、配位子の影響で立体選択性が 56%de に低下した。



Catalyst	Solvent	Condition	%de	Yield(%)
Ti(OiPr)4	THF	-80℃ x 16hrs	81	72
BF3･OEt2	THF	-40℃ x 16hrs	80	70
Yb(OTf)3, MS-4A	THF	-40℃ x 16hrs	83	67
Al(OEt)3	THF	-80℃ x 16hrs	77	62
Cp2TiCl2	THF	-80℃ x 16hrs	56	47

3．その他の反応

他の反応として、アリル化反応（収率 86%，90%de）、フェニル化反応（収率 85%，96%de）、Reformatsky 反応（収率 62%，88%de）及び Strecker 反応（収率 28%，93%de）においても高いジアステレオ選択性を発現した。

参考文献

1) 西村裕，河合英樹，新田亜衣子，大山倫史，熊谷洋紀，特開 2010-070514。
2) Vouy Linh Truong, Madelaine S. Menard, and Isabelle Dion, Org. Lett., (2007), 9(7), 1423。
3) Vouy Linh Truong, Madelaine S. Menard, and Isabelle Dion, Org. Lett., (2007), 9(4), 683-685。

2P-34

新規マイクロナノバブル手法を用いたアルコールの空気酸化反応による効率的アルデヒド・ケトン合成

静岡大・工
○酒井拓磨・水森智也・稲澤克幸・間瀬暢之

Efficient synthesis of aldehydes and ketones via aerobic oxidation of alcohols using micronanobubbles strategy

Takuma Sakai,* Tomoya Mizumori, Katsuyuki Inazawa, Nobuyuki Mase
Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Micronanobubbles possess different properties from usual cm-scale bubbles, especially, gas phase highly disperse in water using micronanobubbles. Here we report catalytic aerobic oxidations of alcohols using air micronanobubbles. Catalytic aerobic oxidations of alcohols are one of the most important reactions in environmentally friendly organic synthesis; however, high pressure and temperature have been generally employed in previous method to produce the corresponding carbonyl compound in high yield. An efficient synthesis of an aldehyde or ketone was achieved by using air micronanobubbles (flow rate: 3 mL/min) in catalytic aerobic TEMPO and/or AZADO oxidation of alcohols.

マイクロナノバブルは直径が数十 μm から数百 nm の微細な気泡であり、一般的な cm-mm スケールの気泡と比較すると浮力が極めて小さい (Figure 1)。そのため、水中にマイクロナノバブルを発生させた場合、系中に長時間滞在し、溶存酸素を短時間で持続的に過飽和状態にする。また、気体成分をマイクロナノバブル化することで、通常のバブリングよりも気－液界面が大幅に増加し、長時間維持されることで気相－液相反応を効率的に進行させることが期待される。

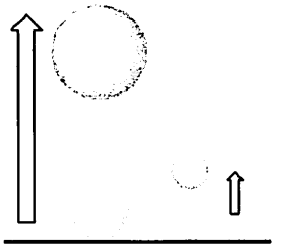


Figure 1 マイクロナノバブルの性質

有機合成化学において気相－液相反応は空気酸化や接触水素化、還元的アミノ化など工業的にも汎用される極めて重要な反応形式である。特に酸素を用いたアルコールの触媒的空気酸化は多数報告されている。しかし、酸素を用いて酸化反応を行う場合、従来法では気体の溶存濃度および反応速度向上のため、高温・高圧下で助燃性の酸素を可燃性の有機溶媒に接触させ、激しく撹拌しながら反応させる方法が一般的であった。本研究では通常とは異なるマイクロナノバブルの特長を活用し、1 級および 2 級アルコールの空気酸化反応について検討した。

有機溶媒耐性型マイクロナノバブル発生装置を使用し、酢酸中で溶存酸素飽和率を測定した。マイクロナノバブルを用いた場合、開放系バブリングと比較し、溶存酸素飽和率がより短時間で増大することが明らかとなった (Figure2)。

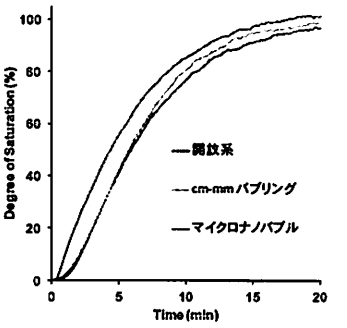
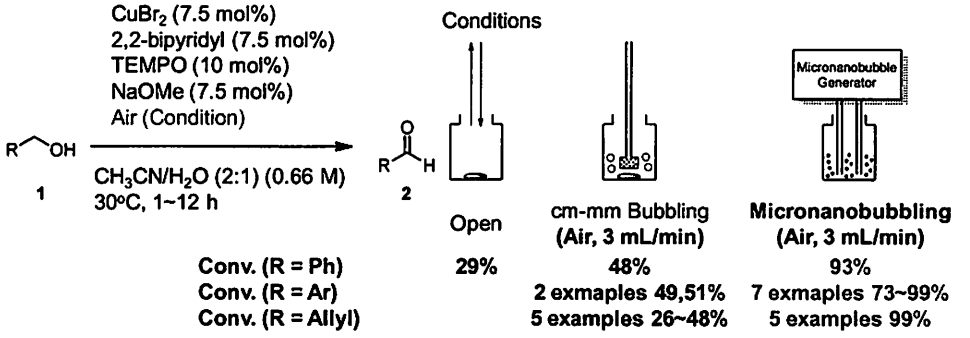


Figure 2 酢酸中での溶存酸素飽和率変化

銅錯体触媒を用いた室温下での TEMPO 酸化反応が 2004 年に Sheldon らによって報告されている。この反応系をモデルとし、1 級アルコール **1** の空気酸化をマイクロナノバブルと開放系、cm-mm バブリングにより行い、転換率の比較検討を行った (Scheme 1)。その結果、マイクロナノバブル手法では、基質に benezyl alcohol (**1**, R = Ph)を用いた場合、2 時間で 93%の転換率であったことから、従来行われてきた cm-mm バブリング手法と比較して、マイクロナノバブルを用いると反応が効率的に進行することが明らかとなった。

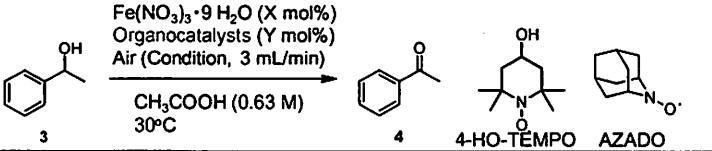


Scheme 1. 1 級アルコールの空気酸化反応における気体導入手法の比較

2008 年に Wang らが報告した Iron(III) nitrate/4-HO-TEMPO 触媒系は 2 級アルコールの酸化に適用できることから、1-phenylethanol (**3**)の空気酸化反応についても 1 級アルコールと同様の検討を行った (Table 1)。その結果、マイクロナノバブルを用いた場合、他の手法に比べ高い転換率で acetophenone (**4**)が得られた (entry 3)。さらに、4-OH-TEMPO よりも高活性な AZADO を用いた場合、反応時間が 1 時間に短縮された (entry 5)。また、触媒量を 0.5 mol%まで低減しても効率的に反応することが明らかとなった (entry 8)。

以上の結果からマイクロナノバブルを利用することにより、空気中の酸素を再酸化剤とした 1 級および 2 級アルコールの酸化反応が速やかに進行し、従来法の open 系や cm-mm バブリングよりも低触媒量・高収率で対応するアルデヒド、ケトンの合成を達成した。

Table 1. 2 級アルコールの空気酸化反応結果



Entry	X (mol%)	Organocatalyst	Y (mol%)	Condition	Time (h)	Conv. (%)[a]
1	10	4-HO-TEMPO	6	Open	2	63
2	10	4-HO-TEMPO	6	Bubbling	2	85
3	10	4-HO-TEMPO	6	Micronanobubble	2	95
4	10	AZADO	6	Bubbling	1	91
5	10	AZADO	6	Micronanobubble	1	98
6	2	AZADO	1	Bubbling	6	72
7	2	AZADO	1	Micronanobubble	6	99
8	1	AZADO	0.5	Micronanobubble	7	92

[a] Determined by GC (TC-17).

参考文献: Mase, N.; Mizumori, T.; Tatemoto, Y. *Chem. Commun.* 2011, *47 (7)*, 2086-2088.

2P-35

実用化を指向した超臨界二酸化炭素中有機分子触媒的ポリマー合成

静岡大・工、㈱リコー
間瀬暢之・○熊澤史浩・加藤貴大・山本翔司・岡島いづみ・佐古　猛・田中千秋・根本太一

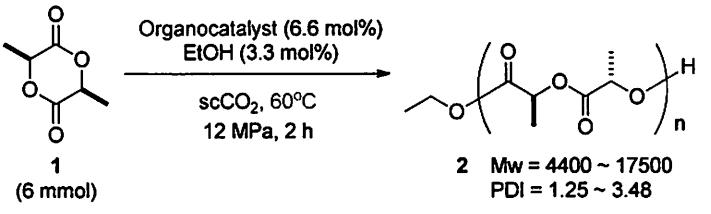
Practical organocatalytic polymerization in supercritical carbon dioxide

Nobuyuki Mase, Fumihiro Kumazawa,* Takahiro Kato, Shoji Yamamoto
Izumi Okajima, Takeshi Sako, Chiaki Tanaka, Taichi Nemoto
Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Polylactide (PLA) is generally available as biodegradable polymer and biocompatible material. Ring-opening polymerization of $_L$-lactide is a general industrial synthetic method of PLA, which catalyzed by metal catalysts. Recently, organocatalytic ring-opening polymerization was accomplished as an alternative method, however, these reactions were performed in toxic and volatile organic halogenated solvent. Here we report metal- and organic solvent-free organocatalytic ring-opening polymerizations of $_L$-lactide in supercritical carbon dioxide ($scCO_2$).

ポリ乳酸 (PLA)は生分解性、生体適合性が高く、カーボンニュートラルの観点からも近年注目を集めている材料である。ポリ乳酸の工業的製法は、乳酸の環状二量体であるラクチド (1)の開環重合が主流となっている。しかし、開環重合においては 2-エチルヘキサン酸スズ(II)等の金属触媒が用いられており、安全性が危惧される金属のポリ乳酸への混入が避けられない[1]。金属触媒を用いた手法の代替法として、有機分子触媒を用いた反応例が報告されているが[2]、毒性の高いハロゲン系有機溶媒中での溶液重合反応であり、生体適合材料への応用は難しい。これらの問題点を解決するため、安全かつ工業的な利用が可能な超臨界二酸化炭素 (以下 $scCO_2$)を溶媒とし、有機分子触媒を用いることで金属・有機溶媒フリー環境調和型ポリ乳酸合成を検討した。

ジメチルアミノピリジン (DMAP)等の求核有機触媒存在下、エタノールを反応開始剤としてラクチドの開環重合反応を検討した (Scheme 1)。$scCO_2$ 中で重合反応は迅速かつ定量的に進行し、減圧操作による CO_2 の放出のみで金属・有機溶媒を含まないポリ乳酸が得られた。

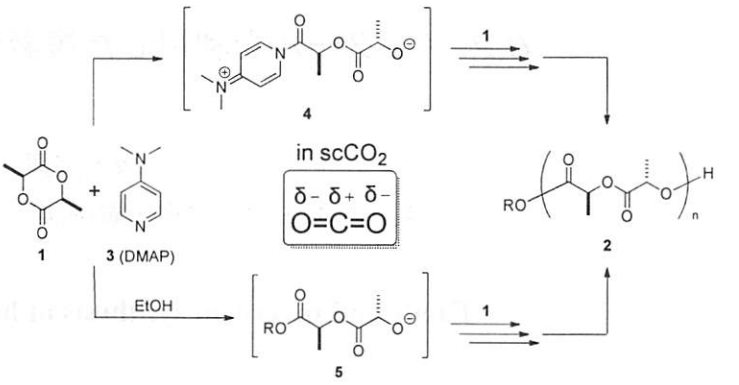


Scheme 1. $scCO_2$ 中における有機分子触媒的開環重合

従来の 2-エチルヘキサン酸スズ(II)を触媒とした塊状重合で必要とされ

る140～180℃の高温条件と比較して、本反応は低温条件下 (60℃)で実施できるため、実用化に向けての省エネルギー化が期待でき、さらに高温条件において問題となるポリ乳酸 (2)の着色も観測されなかった。

また、反応終了後にモノマーを加えることにより、分子量が直線的に増加することを確認した。本反応はアニオンを生長末端とした重合反応でありながら、ルイス酸性を有する $scCO_2$ 中においてもリビングアニオン的に重合が進行しており、$scCO_2$ の溶媒利用として新たな可能性を示した結果といえる (Scheme 2)。



Scheme 2. $scCO_2$ 中におけるリビングアニオン的重合

さらに、これまで硬い塊状で得られていたポリ乳酸が、界面活性剤の添加により粒子状で得られ、反応容器からの生成物の回収が容易になった (Figure 1)。反応容器中で界面活性剤がミセルを形成するため粒子状で得られたと考えられる。ポリ乳酸を製品として成形するには、これまで塊状ポリ乳酸のペレット化が必要であったが、直接的に粒子状のポリ乳酸を得ることで製造プロセスの簡略化が期待できる。

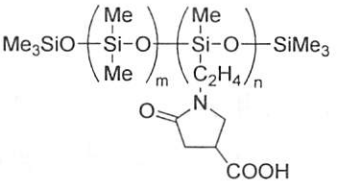
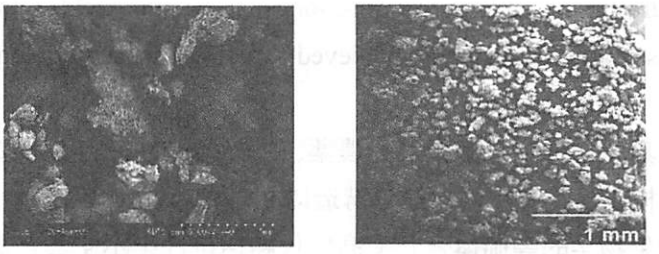
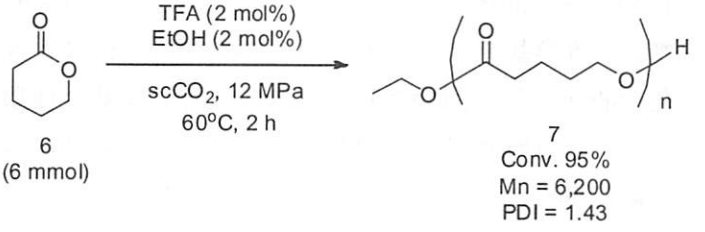


Figure 1. 界面活性剤の効果



界面活性剤なし　　界面活性剤あり

本手法は他の生分解性ポリマーの開環重合においても応用可能であり、トリフルオロ酢酸 (TFA)存在下、エタノールを開始剤とすることで δ－バレロラクトン (6)の開環重合が迅速かつ定量的に進行した (Scheme 3)。



Scheme 3. ポリバレロラクトン合成への応用

以上、$scCO_2$ ならびに有機分子触媒を活用した環境調和性が高い手法によるポリ乳酸合成を達成した[3)]。また、本手法は省エネルギー、安全性向上、生産性向上、品質向上、VOC 規制対応、低コストなど、従来法にない利点を有しており、ポリ乳酸製造プロセスへの実用化・工業化が期待される。

1) Industrial PLA synthesis : Negi, Y. S. *et al. Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34 (1)*, 99-124.

2) Organocatalytic ring-opening polymerization : Hedrick, J. L. *et al. Chem. Rev.* **2007**, *107 (12)*, 5813-5840.

3) (a) 特願2010-173296　(b) 特願2010-176518　(c) Mase, N. *Fine Chemicals* **2011**, *40 (9)*, 47-53.

2P-36

O,P-アセタールを利用した複素環化合物の簡便合成法

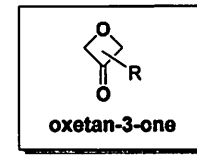
阪大院薬
○前川智弘・大竹和樹・廣澤溪一・後藤章広・藤岡弘道

Facile and divergent synthesis of heterocyclic compounds

Tomohiro Maegawa*, Kazuki Otake, Keiichi Hirosawa, Akihiro Goto, Hiromichi Fujioka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6 Yamada-oka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
maegawa@phs.osaka-u.ac.jp

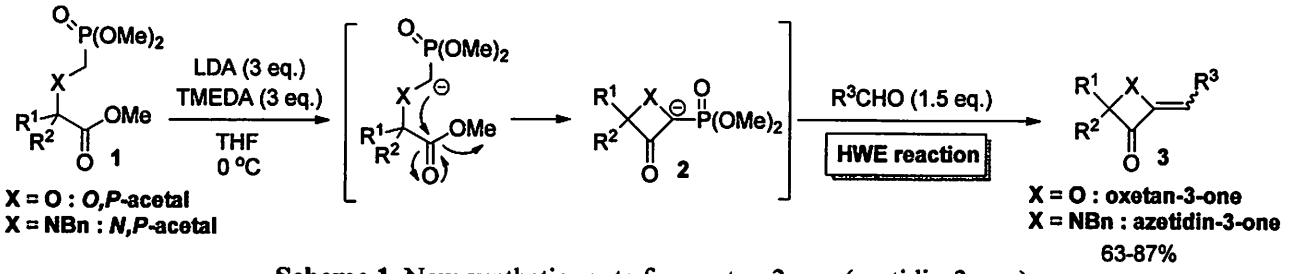
We have developed a facile and divergent synthesis of oxetan- and azetidin-3-one derivatives from the corresponding α-hydroxy or α-amino ester via *O,P*- and *N,P*-acetals. Cyclization of *O,P*- and *N,P*-acetals followed by Horner-Wadsworth-Emmons reaction led to the corresponding 2-alkenyloxetan- and azetidin-3-ones in one-pot. This methodology is applicable to the five-membered heterocycles, 2-alkenyl dihydrofuran- and pyrrolidin-3-ones in good yields. In addition, short and efficient synthesis of (±)-pseudodeflectusin was achieved by using our methodology.

複素環化合物は医薬品や農薬、また機能性材料として現在広く利用されている。その中でオキセタン構造は、天然物の部分構造に見られるだけでなく、最近ではカルボニル化合物や *gem*-ジメチル基の生物学的等価体として高い代謝拮抗性を示すことが報告され、創薬分野においても注目を集めている化合物群である。[1] オキセタン-3-オンはオキセタン化合物の合成中間体として用いられているが、その合成法はあまり報告されていない。特に、置換基を有するオキセタン-3-オンの従来の合成には爆発性を有するジアゾ化合物を原料に用いたり、導入できる置換基の種類が限られていた。



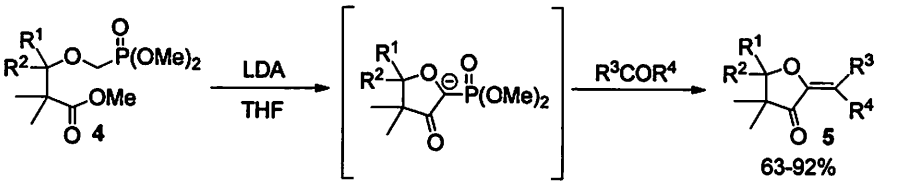
oxetan-3-one

一方、当研究室では *O,P*-アセタールの反応性について研究を行い、その反応性を利用した独自の反応を開発してきた。[2] そのさらなる展開として、今回 *O,P*-アセタールを利用するオキセタン-3-オン誘導体合成法を計画した。すなわち、α-ヒドロキシエステルから合成した *O,P*-アセタールを塩基で処理し、分子内環化反応によってオキセタン骨格が構築できると考えた。種々条件検討を行った結果、*O,P*-アセタール **1** を LDA、TMEDA で処理することにより分子内で環化した化合物 **2** が得られた。続いて、このものを単離することなく Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応を行うことによって、**3** のような多置換オキセタン-3-オンを一挙に得ることに成功した (Scheme 1)。また、α-アミノエステルから合成した *N,P*-アセタールを用いることによりアゼチジン-3-オンの合成にも成功した。さらに、得られた生成物 **3** は 2 位のオレフィンを足がかりとした変換が可能であり、様々なオキセタン-3-オン誘導体を合成することができた。



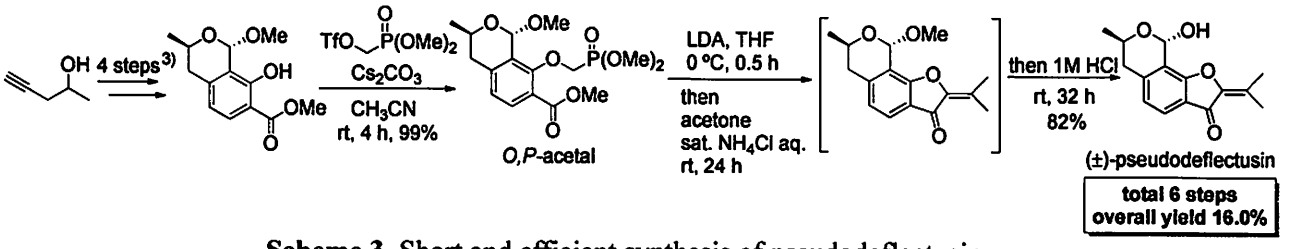
Scheme 1. New synthetic route for oxetan-3-one (azetidin-3-one)

次に本法を 5 員環であるジヒドロフラン-3-オンの合成に適用した。特に 2 位にオレフィンを有するジヒドロフラン-3-オン (2-メチレンジヒドロフラン-3-オン) 骨格は、pseudodeflectusin や photinide A のような天然物に見られる構造であるが、従来法では爆発性を有するジアゾ化合物を原料に用いていたり、多工程が必要であった。そこで *O,P*-アセタールを利用した手法が 5 員環合成にも適用できれば、2-メチレンジヒドロフラン-3-オン骨格を一挙に合成できると考え、まず初めに *O,P*-アセタール **4** を用いて検討したところ、対応する 2-メチレンジヒドロフラン-3-オン **5** を収率良く得ることができた（Scheme 2)。



Scheme 2. Application to the synthesis of dihydrofuran-3-one

さらにこれを応用して、ジヒドロフラン－3－オン骨格を有する天然物 pseudodeflectusin の短工程での効率的合成にも成功した（Scheme 3)。



Scheme 3. Short and efficient synthesis of pseudodeflectusin

References

1) E. M. Carreira et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227.

2) a) *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3976; b) *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5648.

3) H. Takikawa et al., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9333.

2P-37

2位置換テトラゾール誘導体の合成法

藤本化学製品（株）新規事業部
○梅本英彰・大中卓也

Synthetic methods of 2-substituted tetrazole derivatives

Hideaki Umemoto*, Takuya Onaka
Business Development Department, Fujimoto Chemicals Co., Ltd.
1-2-38 Kinrakuji-cho, Amagasaki, Hyogo, 660-0806, Japan
h-umemoto@fujimoto-chem.co.jp

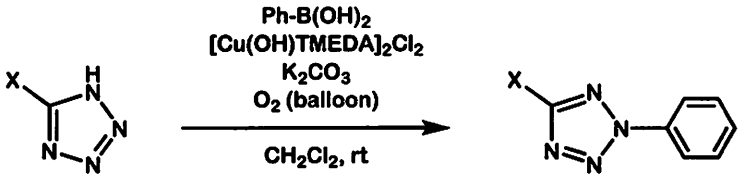
Tetrazole is one of the important parts of medicines. In recent years, use of 2-substituted tetrazoles in investigational drugs is increasing. But, there are no satisfying synthetic methods of 2-substituted tetrazoles. Here in, we report synthetic methods of 2-substituted tetrazoles. 2-Aryltetrazoles are synthesized by regioselective 2-arylation of 5-substituted tetrazoles with phenylboronic acid. 2-Alkyltetrazoles are synthesized by use of 2-silylmethyltetrazoles as a synthon.

テトラゾールは，医薬品の重要な骨格のひとつである．近年，2-置換テトラゾールや2,5-二置換テトラゾールを有する医薬品の開発が多く行われているが，満足のいく合成方法は報告されていない．今回，我々は2-アリールテトラゾールの汎用性の高い合成方法と2-シリルメチルテトラゾールをシントンとする2-アルキルテトラゾールの合成方法を見出したので報告する．

2-アリールテトラゾールの合成法は，主にヒドラゾン誘導体とジアゾニウム塩を用いてテトラゾール環を構築する方法[1]と5-置換テトラゾールのカップリング反応による方法[2]の２種が報告されているが，5-アリールテトラゾールに限定的な方法である．

今回，我々は入手が容易であるフェニルボロン酸と5-フェニルテトラゾールを$[Cu(OH)TMEDA]_2Cl_2$触媒存在下で反応を行うことにより，２位選択的にカップリング反応が進行することを確認した．このとき，５位置換基はフェニル基だけでなく，アルキル基やエステル，臭素においても反応が進行することを確認した(Scheme 1)．ポスター発表では，置換基を導入したフェニルボロン酸との反応についても紹介する．

Scheme 1

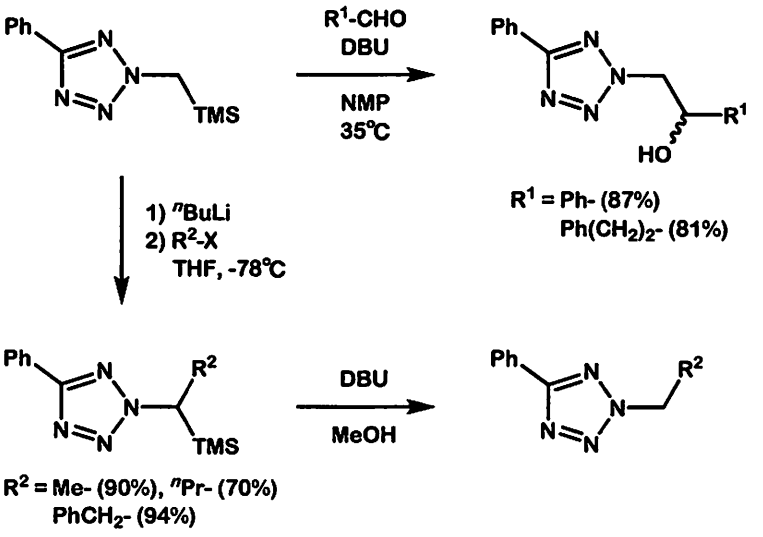


X	Yield (%)	X	Yield (%)
Ph-	81%[a]	Me-	67%
4-MePh-	79%	$PhCH_2$-	76%
4-BrPh-	75%	MeS-	62%
4-Pyridyl-	31%	EtOOC-	53%[a]
		Br-	52%

a: LiCl added

また, 2-シリルメチルテトラゾールを用いる 2-アルキルテトラゾールの合成を検討したので紹介する. 2-アルケニルテトラゾールは 2-シリルメチルテトラゾールの Peterson 反応により得られることが報告[3]されている. 今回, 2-ヒドロキシエチルテトラゾールや 2-アルキルテトラゾールにおいても, 対応するアルデヒドやハロゲン化アルキルとの反応により収率よく得られることを確認した.

Scheme 2



<参考文献>

1) (a) S. Ito, *et al*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1920. (b) Y. Wang, *et al*, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3570.

2) (a) P. Y. S. Lam, *et al*, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2941. (b) A. Y. Fedorov, *et al*, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2747. (c) I. P. Beletskaya, *et al*, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6221.

3) (a) C. J. Moody, *et al*, *J. Chem.Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 323. (b) L. Ademeo, *et al*, WO2011/029633.

2P-38

光学活性酒石酸を用いた２－メチルピペラジンの光学分割におけるキラル認識機構の解明

東レ・ファインケミカル（株）機能ケミカル技術開発室
○ 森本正雄・酒井健一

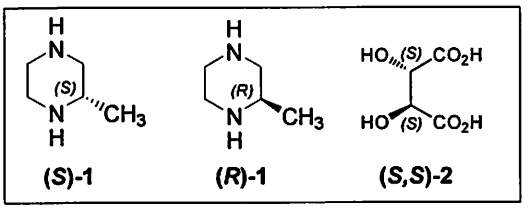
Clarification of Chiral Recognition Mechanism in Resolution of Racemic 2-Methylpiperazine with Enantiopure Tartaric Acid

Masao Morimoto*, Kenichi Sakai
Specialty Chemicals Technology Development Dept., Toray Fine Chemicals Co., Ltd.
9-1, Oe-Cho, Minato-ku, Nagoya, 455-8502, Japan
masao_morimoto@tfc.toray.co.jp

During the diastereomeric resolution of racemic 2-methylpiperazine ((*RS*)-**1**) with (2*S*, 3*S*)-tartaric acid ((*S*, *S*)-**2**), the interesting phenomenon that the molar ratios charged completely controlled the resolution behaviors was observed. The molar ratios of (*S*, *S*)-**2**/(*RS*)-**1** and absolute configurations (chiralities) of the resulting less-soluble salts drastically changed, corresponding to the molar ratios charged. The X-ray crystallographic analyses of the less-soluble salts obviously revealed that the resolution proceeds via two kinds of chiral recognition mechanisms.

光学活性酒石酸は安価に入手可能なジカルボン酸であり、ラセミ体アミンのジアステレオマー塩光学分割（以下、光学分割と記載）における分割剤として工業的プロセスにおいて広く用いられている。特に、ラセミ体ジアミンと光学活性酒石酸及びその誘導体の組み合わせでは、得られる難溶性塩結晶は、必ずしもアミノ基とカルボキシル基が等モル比で存在する中性塩になるわけでなく、しばしばそれら官能基の存在比に偏りが生じて酸性塩や塩基性塩となることが知られている。この様に、ラセミ体ジアミン－光学活性酒石酸の光学分割系は興味深い挙動を示すにも関わらず、キラル認識機構の解明に関する報告例はない。そこで、ラセミ体2-メチルピペラジン－光学活性酒石酸の光学分割系における、光学分割挙動と結晶構造解析の関係について検討した結果を報告する。

光学活性2-メチルピペラジンは、種々の医薬品及びその候補物質として用いられる、大変有用な化合物である。その代表的な製造法として、(2*S*, 3*S*)-酒石酸（以下、(*S*, *S*)-**2** と記載）を用いたラセミ体2-メチルピペラジン(以下、(*RS*)-**1** と記載）の光学分割が挙げられ、(*S*, *S*)-**2**／(*RS*)-**1** 仕込みモル比が1.0及び2.0の場合に、得られる難溶性塩結晶中のモル組成比が、それぞれ(*S*, *S*)-**2**／(*S*)-**1**=1.0 及び(*S*, *S*)-**2**／(*R*)-**1**=2.0 となり、光学活性体**1**のキラリティが反



転する事が報告されている。つまり、仕込み組成比をコントロールすることで、目的の光学活性体**1**（(*S*)-**1** または(*R*)-**1**）を選択的に得ることが可能と言える。

そこで、仕込み組成比と得られる難溶性塩結晶中の化学組成の関係を詳しく調べた結果、難溶性塩結晶中の(*S*, *S*)-**2**／光学活性体-**1** モル比は仕込み組成比と常に等しくなり、その比が 1.5 においてキラリティの逆転が起こることが判明した。そこで、(*S*, *S*)-**2**／(*RS*)-**1** 仕込みモル比=1.0 と 2.0 の単結晶をそれぞれ調製して単結晶X線結晶構造解析を行った。その結果、いずれの結晶においても 2_1 らせん軸を有する構造から成り立っていたが、前者の場合、(*S*)-**1** が(*S*, *S*)-**2** と交互に並んだカラム（交互カラム）を形成している[1]のに対して、後者の場合、(*S*, *S*)-**2** のみから成るカラムが形成した二次元状のシート（スーパーモレキュラーシート）の間に(*R*)-**1** が挟まれた構造を形成している[2]ことが分かった。また、水分子は、結晶中のキラルな空隙を埋めることで結晶安定化に寄与していることが示唆された。

以上より、本光学分割系では、仕込み組成比に応じて異なるキラル認識機構を経由して光学分割が進行し、組成及びキラリティの異なる結晶が生成することが明らかになった。[3]

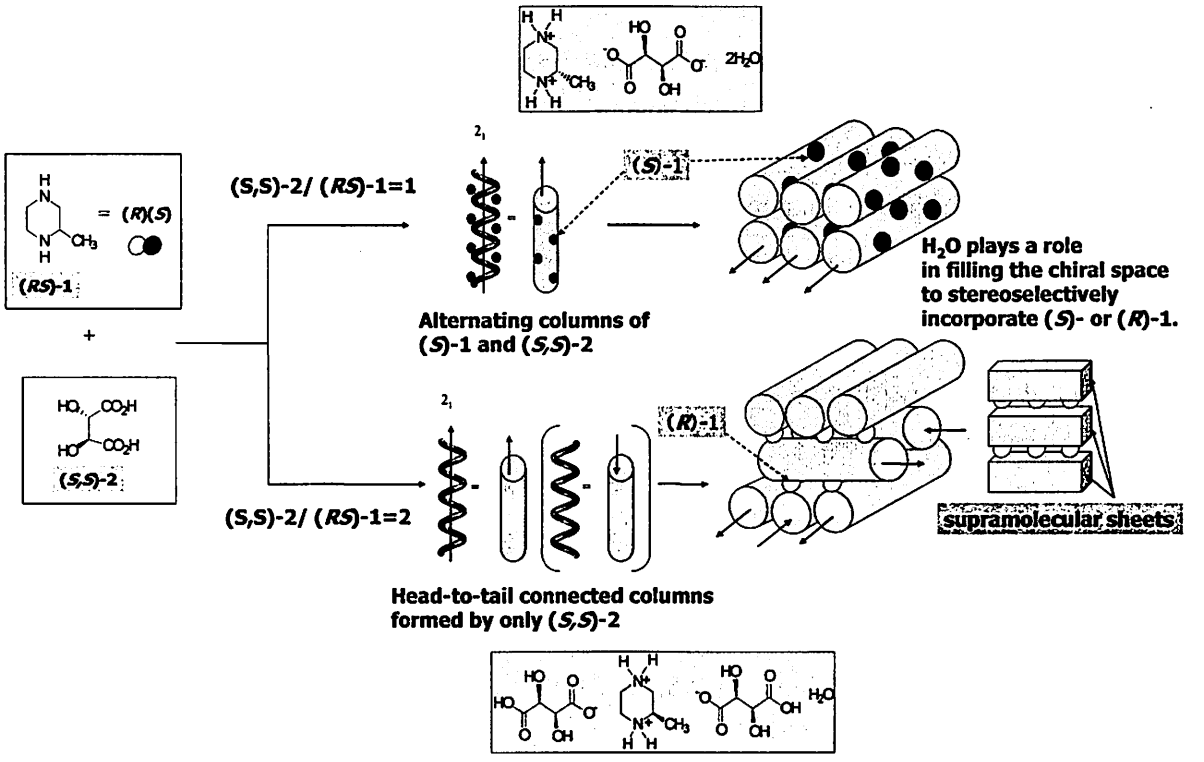


Figure 1. A schematic representation of the diastereomeric resolution of (*RS*)-**1** with (*S,S*)-**2** when the (*S,S*)-**2**/(*RS*)-**1** molar ratios were 1.0 and 2.0.

1）H. Katagiri, M. Morimoto, K. Sakai, *Acta Cryst.* **2009**, *C65*, 357-369.

2）H. Katagiri, M. Morimoto, K. Sakai, *Acta Cryst.* **2010**, *C66*, 20-24.

3）M. Morimoto, H. Katagiri, K. Sakai, 22nd International Symposium on Chirality 2010 (ISCD-22),PA-37.

2P-39

光学活性なフェニル酢酸誘導体の実用的合成法の開発

アステラス製薬（株）　技術本部　合成技術研究所
○山下陽平・森永泰浩・高濱佑次・藤本めぐみ・大東篤・橋本典夫・高橋工・岡田稔

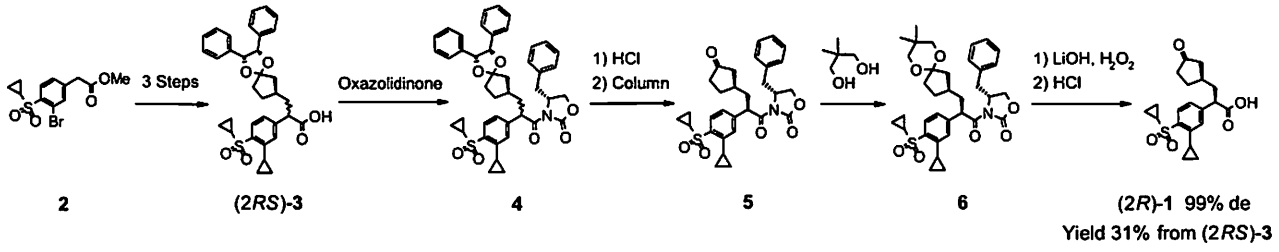
Development of a Practical Synthesis for a Chiral Phenylacetic Acid Derivative

Yohei Yamashita*, Yasuhiro Morinaga, Yuji Takahama, Megumi Fujimoto, Atsushi Ohigashi,
Norio Hashimoto, Takumi Takahashi, Minoru Okada
Process Chemistry Laboratories, Technology, Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
yohei.yamashita@astellas.com

We developed a practical method of synthesizing a chiral phenylacetic acid derivative (2*R*)-**1**, an important intermediate for a new drug candidate compound. Our method involves diastereomeric separation via crystallization in ethanol as a key step and avoids using silica-gel chromatography, chiral auxiliary or protection. A large-scale synthesis in a pilot plant was successfully conducted, ultimately yielding 28 kg of (2*R*)-**1**. Further, the unwanted diastereomer was able to be reused via epimerization and recovery. These results indicate an improved yield of (2*R*)-**1** from 31% to 60%.

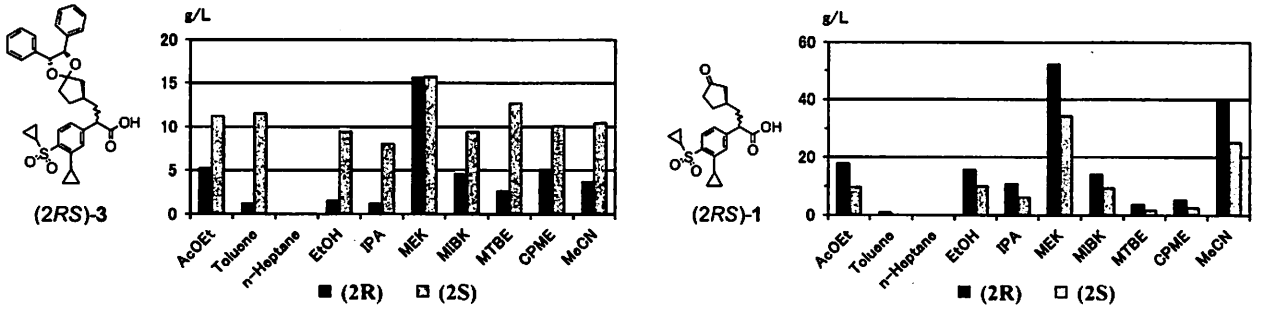
フェニル酢酸誘導体(2*R*)-**1** は医薬品候補化合物の重要中間体であり，構造的特徴としてカルボン酸の２位と４位に２つの不斉炭素を有している．この度，分別結晶によるジアステレオマー分割法，およびエピメリ化回収法の開発により(2*R*)-**1** を高収率で得ることに成功したので報告する．さらにジアステレオマー分割の鍵となる，カルボン酸(2*R*)-**3** の立体構造についても考察する．

開発初期の合成法では，カルボン酸の２位に関して１：１のジアステレオマー混合物である(2*RS*)-**3** から所望のジアステレオマーを得るために，不斉補助基を導入し，脱ケタール化後にシリカゲルカラムによる分割を行っていた（(2*RS*)-**3**→**5**）．さらに不斉補助基を除去するためにケトンの保護，脱保護を必要とした（**5**→(2*R*)-**1**）．

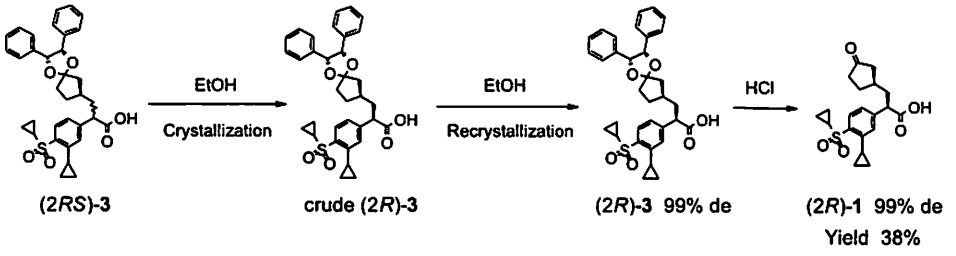


そこで(2*R*)-**1** を大量合成するにあたり，シリカゲルカラム，不斉補助基，保護基を不要とする実用的合成法の開発に向けて検討に着手した．

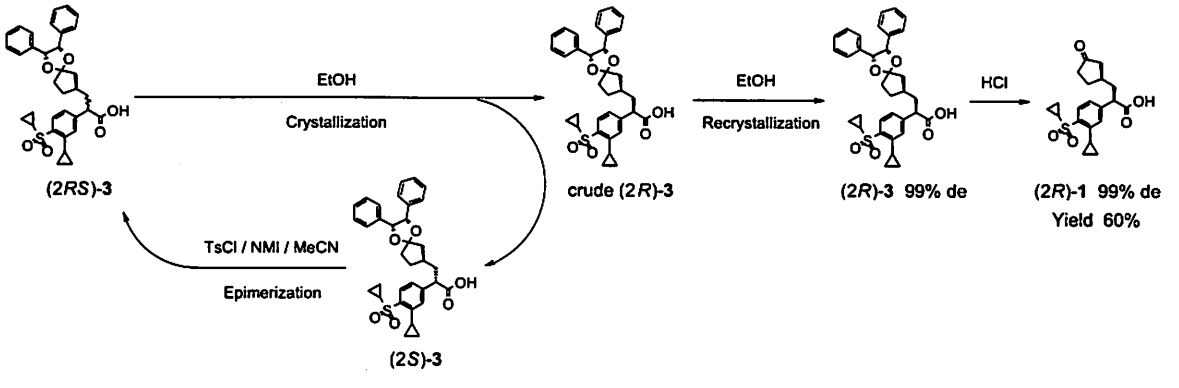
まずジアステレオマー混合物のカルボン酸(2*RS*)-**3**，および脱ケタール化した(2*RS*)-**1** についてHPLC における(2*R*)-体，(2*S*)-体の分離条件を見い出した．そして種々の溶媒中における(2*R*)-体，(2*S*)-体の溶解度を測定した．その結果，(2*RS*)-**3** では全ての溶媒中で(2*R*)-体の方が低い溶解度を示したのに対し，(2*RS*)-**1** については逆に(2*S*)-体の方が低い溶解度を示した．この結果から(2*RS*)-**3** を再結晶することにより，所望の(2*R*)-**3** を得られる可能性が示唆された．



更なる検討の結果，(2*RS*)-**3** からエタノール晶析にて粗結晶を取得し，さらに同溶媒で 1 回再結晶することで(2*R*)-**3** を 99% de で得ることに成功した．次いで脱ケタール化により(2*R*)-**1** を 99% de で得た．この手法にてパイロットプラントにてスケールアップ製造を実施し，(2*R*)-**1** を再現良く収率 38%で 28 kg 製造した．



さらに濾液中の不要なジアステレオマー(2*S*)-**3** をエピメリ化，回収するプロセスの検討を実施した．エピメリ化条件のスクリーニングを実施した結果，TsCl / *N*-メチルイミダゾール(NMI)の条件が最も良好な結果を与えた．そこでスケールアップ製造で得た濾液を用いて実施したところ，(2*S*)-**3** から再現良くエピメリ化が進行して(2*RS*)-**3** を得た．次いでエタノール晶析，再結晶により良好な品質で(2*R*)-**3** を回収できた．この回収プロセスにより，(2*R*)-**1** の収率を 60%に向上させる事ができた．



2P-40

Zn/Cu を用いる Simmons-Smith 反応の速度と収率の改善

兵庫県立大学大学院物質理学研究科物質科学専攻
○藤井香那美・杉村高志

Improvement in required time and product yield in Simmons-Smith reaction with Zn/Cu

Kanami Fujii*, Takashi Sugimura
Graduate School of Material Science, University of Hyogo
3-2-1, Kohto, Kamigori, Ako-gun, Hyogo 678-1297, Japan
Sugimura@sci.u-hyogo.ac.jp

A proper solvent to perform the original Simmons-Smith reaction was reinvestigated. Among available solvents, CPME (cyclopentyl methyl ether), a newly developed ethereal solvent was found to be the best so far. Comparing with diethyl ether of the most common solvent, the reaction was completed within a much shorter time. The product yields and selectivities were mostry identical with those in diethyl ether, but were much better in some cases. The high performance of CPME was mainly due to the moderate polarity and high boiling point, but the high product yield may indicate some specific favorable solvation effects.

銅活性化亜鉛（Zn/Cu）と CH_2I_2 を用いるシクロプロパン化は、Simmons-Smith 反応としてよく知られているが、収率が低い場合が多く、使用できる溶媒は Et_2O にほぼ限られている。Et_2O の場合、Grignard 反応と異なりはっきりした開始点がなく、反応終了までには長時間の還流(～2 日)が必要である[1]。それらの問題に関してはジエチル亜鉛を用いる Furukawa 法により改良がなされているが大量合成には不向きである。また、銅活性化を必要としない高純度 Zn を用いる手法も知られているが、Zn/Cu を用いる手法の方がより汎用性が高い。今回、Zn/Cu を用いる Simmons-Smith 反応の速度と収率の向上を試みたのでその結果を報告する。

これまでの報告から、Et_2O は亜鉛活性種の生成速度が遅く、THF は亜鉛活性種生成が速いものの亜鉛活性種の反応性が低いと考えられた。そこで、CPME（シクロペンチルメチルエーテル）の極性が Et_2O と THF の間にあり（$\varepsilon_r = 4.76$）、また融点が低く（-140 ℃）、沸点の高い（106 ℃）ことから反応溶媒として着目した。

まず、電子密度の高い基質 1 と Zn/Cu および CH_2I_2 の反応を行い、NMR で反応の進行を追跡した(Scheme 1)。2 時間および 14 時間後の結果を Table 1 に示す。

Scheme 1

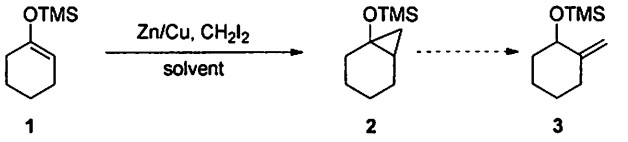


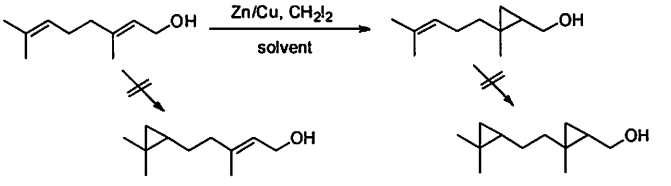
Table 1 Competition of **2** or **3** in (**1+2+3**)

		2h		14h	
solvent	temp.	**2**	**3**	**2**	**3**
Et_2O	reflux	0	0	>99	0
THF	reflux	35.2	0	49.3	0
CPME	50°C	**96.7**	0	-	-
CPME	70°C	62.6	37.4	-	-
Dioxane	50°C	71.1	0	>99	0

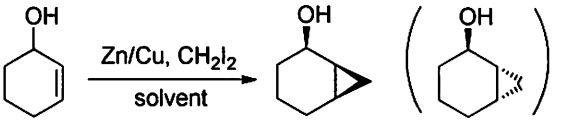
沸点の低い Et_2O は、基質消失までに長時間を有するが、沸点の高い CPME は短時間で基質が消失し、反応温度 50℃ では 2 時間で反応を終了することができた。反応温度 70℃ では 2 次生成物である化合物 3 も確認された。一方、THF は還流条件下でも反応は 50% 程度しか進行しなかった。Dioxane、t-BuOMe、$(i\text{-Pr})_2O$、DME なども検討したが CPME を凌駕することはできなかった。新たに開発した CPME/50℃ の条件は、単純なオレフィンである Cyclooctene にも高収率、高効率で適用することができ、短時間で従来と同じ収率が達成できた。

次に、Simmons-Smith 反応に特長である水酸基の配向性を利用した位置あるいは立体選択的反応を行った。Geraniol (Scheme 2) への反応は位置選択制が高いことが知られているが、CPME/50℃ で行っても高い選択性が維持され、短時間に同等の結果を得た (1h、71% yield)。また、2-Cyclohexene-1-ol (Scheme 3) のシクロプロパン化は、高立体選択性を保ったまま、56%と収率も改善できた。発表では基質 4 を利用した遠隔立体制御 (Scheme 4) [2]についても報告する。

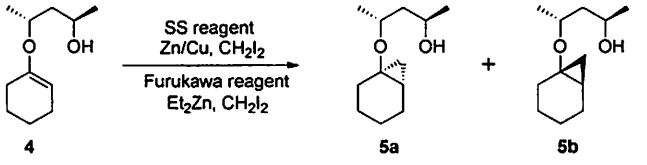
Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4



[1] For a review, see: A. B. Charette, A. Beauchemin, *Organic Reactions*, **2001**, *58*, 1-145.

[2] T. Sugimura, M. Yoshikawa, T. Futagawa, A. Tai, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 955-5966.

2P-41

In Situ FTIRを用いたフローリアクタのリアルタイム最適化

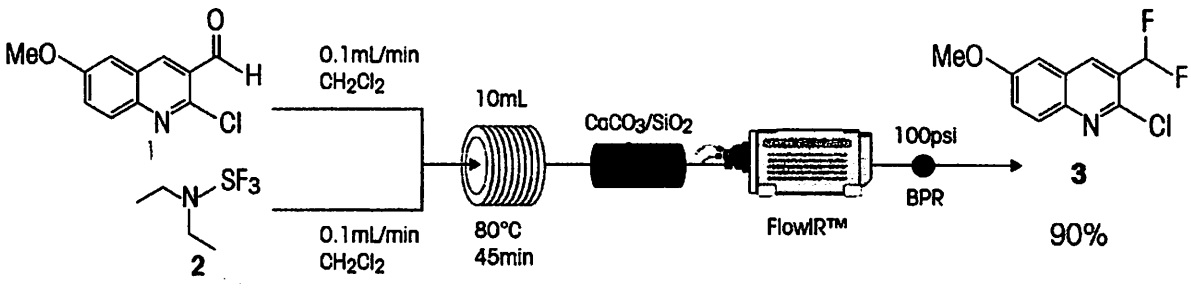
メトラー・トレド株式会社　ラボラトリー・システム事業部
Jon G Goode・Brian L. Wittkamp・○藤澤吉文

Enhanced Development and Control of Continuous Processes Using Real-Time In Situ FTIR – What's Happening in Your Flow Chemistry?

Jon G Goode , Brian L. Wittkamp, Yoshifumi Fujisawa*
LAB Instruments Business Unit, Mettler Toledo K.K.
6F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku, Tokyo 110-0008, Japan
Yoshifumi.fujisawa@mt.com

In the chemical development and manufacturing environment, improvements in product quality, yield, synthetic route, safety and overall time efficiency have become key factors in driving chemists and engineers to seek alternative chemical development methods.
Modern continuous flow reactor technologies provide the opportunity to address many of these issues as they allow for rapid testing, optimization, and scaling of chemical sequences. However, a common limiting factor with these methods relates to inline monitoring as this is of great importance with respect to optimization and synchronized control of multi-step reactions.
One of the most convenient and nondestructive methods for real-time inline monitoring is mid-infrared (IR) spectroscopy. Not only does this technique allow the formation of products and reactive intermediates to be monitored in real time but immediate reaction feedback is also possible on the effect of changing a process parameter (flow rate, reaction temperature, stoichiometry etc) which can lead to an improved understanding and a faster optimization of the flow process.

The Vapourtec R2+/R4 flow chemistry system in combination with solid-supported reagents and scavengers has been used to perform fluorination reactions in a continuous mode. Using an inline analysis tool such as FlowIR™, the affect of the solid supported reagents and scavengers on the product stream can be investigated



FlowIR™ has proven to be an effective inline reaction analysis tool. However, it also demonstrates quite clearly the effectiveness of the scavenging column and proves that the dispersion effect that inline columns have on the shape and length of the plug can be quite significant. Using this information it should be possible, for example, to extend the length of the silica gel column inline to achieve a separation of the product from the starting material by means of chromatography; i.e. performing flash column chromatography inline.

METTLER TOLEDO FlowIR™ is a compact Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrometer which has been designed specifically for in situ, real-time monitoring of a continuous flow stream. The sensor consists of an integrated 9 bounce attenuated total reflectance (ATR) crystal (Diamond or Silicon) that provides access to the full infrared spectral region. The compact nature of FlowIR™ means it can be connected inline at any point of the flow reaction setup, depending on the issue that needs to be addressed (monitoring product formation, monitoring intermediates, etc.).

2P-42

キラルリン酸触媒を用いたイミンの不斉移動水素化反応の理論的研究

立教大院理
○柴田幸大・山中正浩

Theoretical Study of Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imine

Yukihiro Shibata*, Masahiro Yamanaka
Department of Chemistry, Rikkyo University
3-34-1 Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-8501, Japan
myamanak@rikkyo.ac.jp

Chiral phosphoric acid derived from (*R*)-BINOL efficiently catalyzed enantioselective transfer hydrogenation of imine using benzothiazoline as a hydrogen source. To elucidate the reaction mechanism and the steric control mechanism, DFT calculations were carried out. Both imine and benzothiazoline could be synergetically activated by the Brønsted acidic proton and the Lewis basic phosphoryl oxygen of chiral phosphoric acid to accelerate aromatization of benzothiazoline as well as reduction of imine. The steric interaction induced by the 3,3'- substituent groups (2,4,6-(i-Pr)$_3$C$_6$H$_2$) on chiral phosphoric acid would be essential to achieve the high enantioselectivity.

(*R*)-BINOL から誘導されるキラルリン酸触媒が、ベンゾチアゾリンを水素源に用いたイミンへの不斉移動水素化反応を促進することが報告されている[1] (Figure 1)。本反応では、3, 3'-位置換基が 2, 4, 6-(i-Pr)$_3$C$_6$H$_2$(TRIP)のときに高エナンチオ選択的に移動水素化反応が進行するのに対して、3, 3'-位置換基が 9-anthryl(Anth)のときにエナンチオ選択性が中程度まで低下する。そこで本研究では、本反応の反応機構および立体制御機構の解明を目的として、量子化学計算を用いた理論的検討を行った。

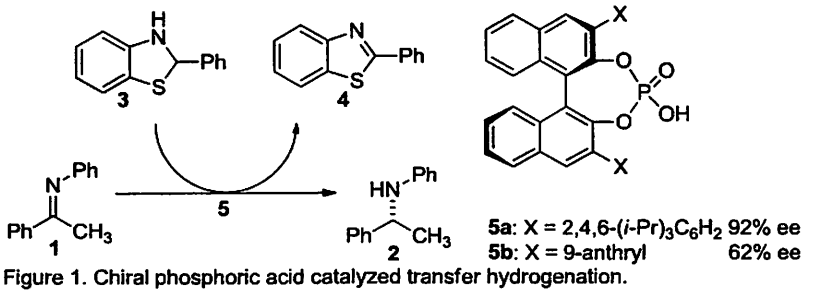


Figure 1. Chiral phosphoric acid catalyzed transfer hydrogenation.

まず、簡略化した化学モデルを用いて反応機構の探索を行った(B3LYP/6-31G*)。本反応は、キラルリン酸触媒のホスホリル酸素部位の配位によって活性化されたベンゾチアゾリンが芳香族化し

ながら、ブレンステッド酸部位によって活性化されたイミンを還元して進行すると考えられる(Figure 2)。そこで、キラルリン酸触媒と基質がリン酸のブレンステッド酸部位のみと相互作用する一点配位経路と、ブレンステッド酸部位・ルイス塩基部位の両方と相互作用する二点配位経路について比較検討した。その結果、二点配位経路の方がエネルギー的に安定であり、イミンとベンゾチアゾリンの攻撃面にはエネルギー的に有利な組み合わせが存在することを見出した。

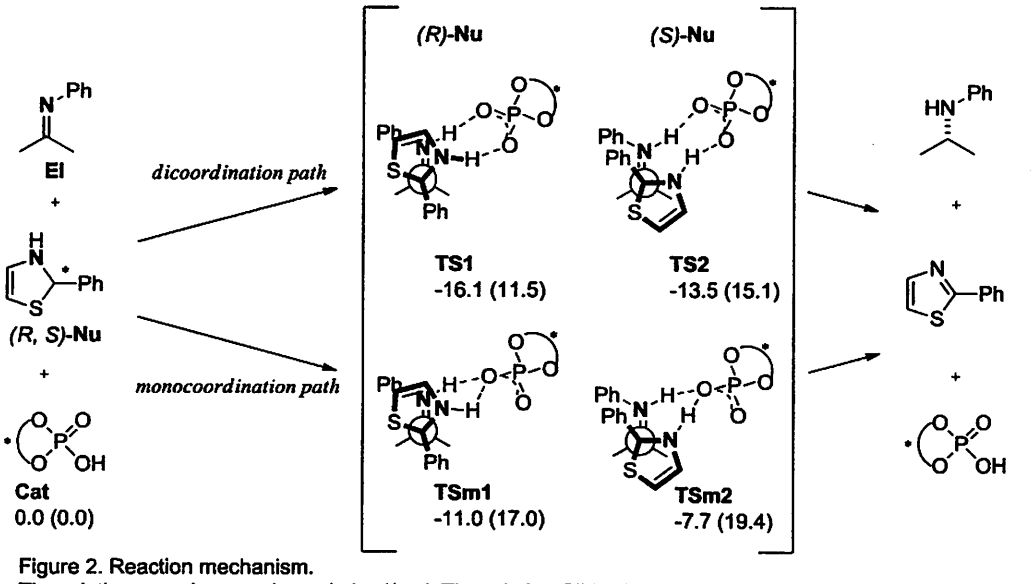
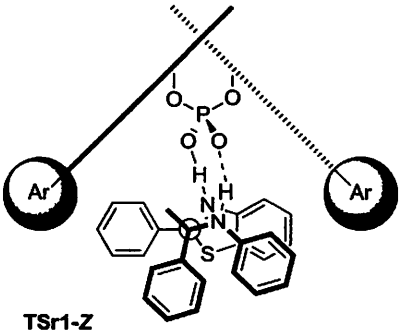
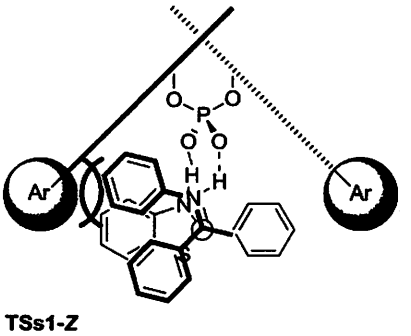


Figure 2. Reaction mechanism.
The relative energies are shown in kcal/mol. The relative Gibbs free energies are shown in parentheses.

以上の反応機構解析に基づいて、立体制御機構ついて検討を行った(Figure 3, ONIOM (B3LYP/6-31G*:HF/3-21G))。その結果、キラルリン酸触媒の 3,3'-位置換基が TRIP の場合、実験的に優先して得られる *R*体を与える遷移状態(**TSr1-*Z***)が、対応する *S*体を与える遷移状態(**TSs1-*Z***)より 4.9 kcal/mol 安定であった。これは、TRIP と基質との間に生じる立体反発のためと考えられる。一方、3,3'-位置換基が Anth の場合では、*R*体及び *S*体を与える遷移状態間のエネルギー差が 1.5 kcal/mol まで縮まり、実験的なエナンチオ選択性の低下と良い一致を示した。



TSr1-*Z*
Ar = 2,4,6-(*i*-Pr)$_3$C$_6$H$_2$ 0.0 kcal/mol[a](0.0[b], *0.0*[c])
Ar = 9-anthryl 0.0 kcal/mol[a](0.0[b], *0.0*[c])



TSs1-*Z*
Ar = 2,4,6-(*i*-Pr)$_3$C$_6$H$_2$ 7.9 kcal/mol[a](7.0[b], *4.9*[c])
Ar = 9-anthryl 4.5 kcal/mol[a](4.3[b], *1.5*[c])

[a]ONIOM(B3LYP/6-31G*:HF/3-21G). [b]Single point energy calculation using B3LYP/6-31G*. [c]Single point energy calculation using M05-2X/6-31G*.
Figure 3. Steric control mechanism.

1) Akiyama, T.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183

2P-43

前駆体カルボン酸のジアステレオマー法分割による キラル第一級アルコールの取得

滋賀県大工・東北大多元研[1]・東北薬科大[2]
○井上吉教・米澤渚・松浦慧・松本高利[1]・竹下光弘[2]・渡辺政隆・熊谷勉

Synthesis of Chiral Primary Alcohols by Diastereoisomeric Resolution of Carboxylic Acids

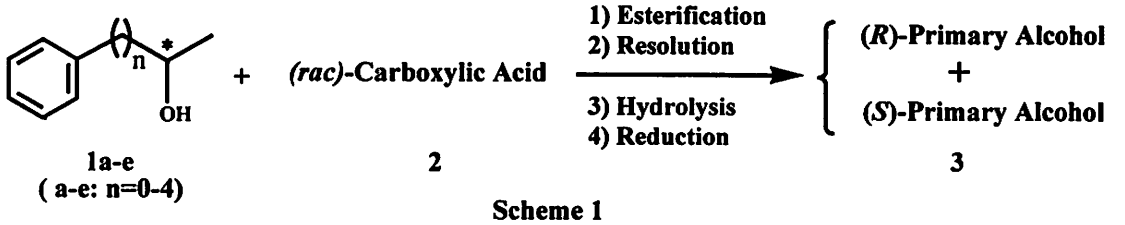
Yoshinori Inoue*, Nagisa Yonezawa, Kei Matsuura, Takatoshi Matsumoto[1], Mitsuhiro Takeshita[2], Masataka Watanabe, Tsutomu Kumagai
Department of Materials Science, School of Engineering, The University of Shiga Prefecture
2500, Hassaka-cho Hikone Shiga, 522-8533, Japan
inoue@mat.usp.ac.jp
Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University[1]
2-1-1, Katahira, Aoba-ku Sendai Miyagi, 980-0812, Japann
Tohoku Pharmaceutical University[2]
4-4-1, Kamatsushima, Aoba-ku Sendai Miyagi, 981-0905, Japann

Chiral primary alcohols are very valuable intermediates in asymmetric synthesis of fine chemicals such as pharmaceuticals, pheromones, and perfumes. But direct optical resolutions of primary alcohols take a lot of time and are seriously difficult due to low stereo selectivity in kinetic resolution by enzyme. In this study, we attempted to obtain the chiral carboxylic acids by diastereoisomeric resolution using secondary alcohols as a chiral auxiliary, and the target chiral primary alcohols by following hydrolysis and reduction.

キラルな第一級アルコール類は医薬品をはじめ農薬や香料、フェロモンなどのファインケミカルの合成中間体として極めて重要である。しかしそれらの直接的な光学分割は時間がかかり、酵素による速度論的分割は低立体選択性のため極めて困難である。今回我々は、第二級アルコール(**1**)をキラル補助試薬として用い、第一級アルコールの前駆体カルボン酸(**2**)のジアステレオマー法分割によるキラルカルボン酸とその加水分解、還元により目的とする第一級アルコールの取得を試みたので、その結果について報告する。

キラル化合物の入手法としては，不斉合成法，光学分割法、キラルビルディングブロック法などが挙げられる。これまで、キラルな第一級アルコール類を得る目的で、直接的な酵素による速度論的光学分割や、キラル補助試薬である 2-Methoxy-2-(1-naphtyl)propionic acid(**2k**) (MαNP acid)を用いたジアステレオマー法による光学分割を検討してきた。しかし、エステル結合を利用したジアステレオマー法によるカルボン酸の光学分割としては L-メントール(**1f**)による **2k** の例以外ほとんど知られていない。本研究ではこの方法をキラル第一級アルコールの取得に適用すべく、前駆体カル

ボン酸 (Figure 1) を第二級アルコールのエステルに導き、ジアステレオマー法による光学分割、次いで加水分解、還元を試みた。**(Scheme 1)**



1a-e
(a-e: n=0-4)

2

3

Scheme 1

キラル補助試薬である第二級アルコールとしては高純度活性体の合成容易な **1a-e** および天然の **1f** を用いた。一方、カルボン酸は **2k**, MTPA(**2l**)を含め 12 種類検討した。**(Figure 1)**

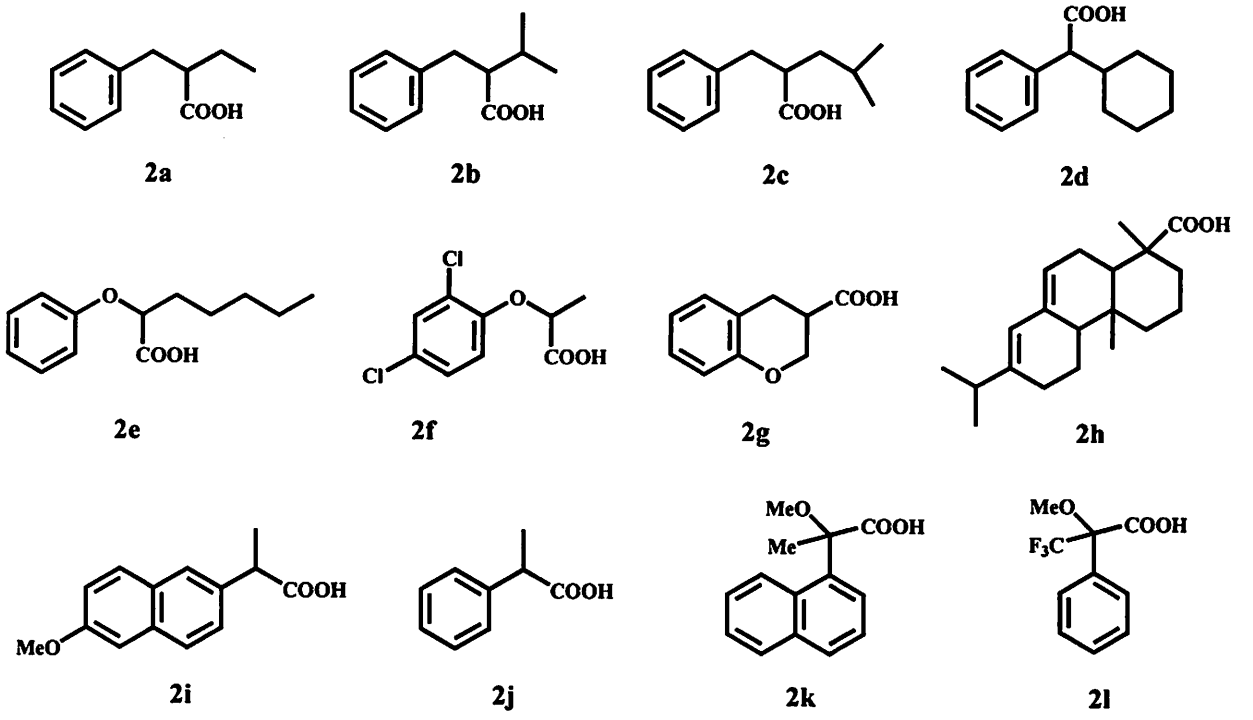


Figure 1

予備試験を行った結果、本実験の第二級アルコールのうち、**1a, 1b, 1e** および **1f** をキラル補助試薬として用いた場合は、いずれのカルボン酸もジアステレオマー分割が極めて困難であった。これに対し、 **1c** および **1d** を用いると、３つのカルボン酸 **2c**, **2i** および **2k** のジアステレオマー分割が可能であると判明した。本実験では **2i** および **2k** と **1c** および **1d** から得られたジアステレオマー分割の容易さを考慮し、キラル補助試薬に **1c** を用いて、**2i** および **2k** の光学分割を行い、それぞれ相当するキラル第一級アルコールを得た。

なお、**1d** による **2c** の光学分割や相当するキラル第一級アルコールの取得の詳細については既に報告した。[1)]

1) KeiMatsuura et al., The 2nd International Symposium on Process Chem., Abstracts pp232-233(2011)

2P-44

改良型 EDC 塩酸塩の特性及び DPP-4 阻害剤への応用例

株式会社　大阪合成有機化学研究所　研究技術部
○中田　裕之・小橋　修

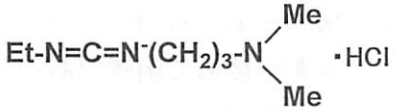
Charactristics of improved EDC hydrochloride and the application example for DPP-4 inhibitor.

Hiroyuki Nakata*, Osamu Kobashi
Osaka Synthetic Chemical Laboratories, Inc.
1-1-2, Nishinomiyahama , Nishinomiya, Hyogo, 662-0934, Japan

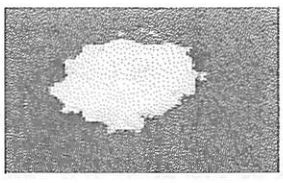
Ester or amide bond formation is one of fundamental reactions for the synthesis of active pharmaceutical ingredients. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC hydrochloride) is widely used for this purpose. This paper reports about charactristics of improved EDC hydrochloride and the application example for DPP-4 inhibitor.

エステル及びアミド結合の形成は多くの医薬品合成における基本的な反応であり、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（以下 EDC 塩酸塩と記載）はこの目的に汎用的に用いられる試薬である。この報告においては、工業的に扱いやすくした改良型 EDC 塩酸塩の特性並びに DPP-4 阻害剤合成への応用例に関して述べる。

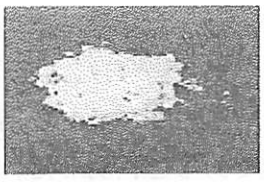
EDC 塩酸塩は縮合反応に一般的に使用される縮合剤であるが、取扱いを容易にする目的と長期保管で固化に至ることを低減したいため、改良型 EDC 塩酸塩を開発した。改良型 EDC 塩酸塩は EDC 塩酸塩従来品を造粒し粒形を大きくしたものであり、従来品と比較して容積は 2/3 程度になっており、より小さな場所での保管が可能となっている。



EDC塩酸塩



従来品



改良型品

以下に 20 kgの EDC 塩酸塩の容積を表に示す。

	改良型 EDC 塩酸塩	EDC 塩酸塩従来品
容積	35～40L	50～60L

また、長期保管での固化（圧着現象）については、200 kgを梱包し、1ヶ月間保管した場合を想定し、単位面積当たりに相当する圧力を加える圧密測定を行い、状態を比較した。

従来品は圧着しているのに対し、改良型品は弱い力でほぐれることが確認された。

固着についても改善されている。

次に粉体の流動性の指標となる安息角を示す。

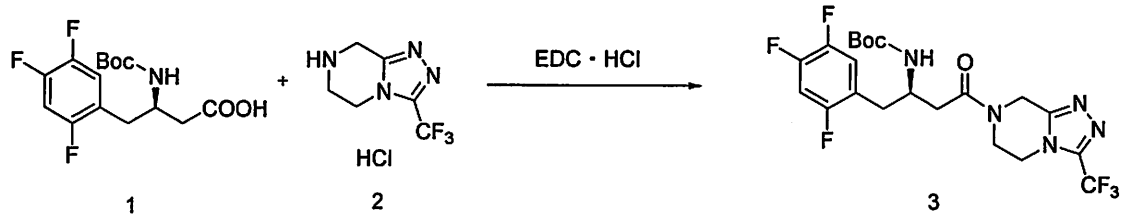
	安息角
改良型 EDC 塩酸塩	50 度
EDC 塩酸塩従来品	60 度

改良型 EDC 塩酸塩は従来品と比較して、安息角が小さくなり、粉体流動性が増していることを表している。

改良型 EDC 塩酸塩は、6 カ月の安定性試験の結果、従来品と同等であることを確認している。

続いて反応性について、合成による比較評価を実施した。シタグリプチン前駆体の製法開発を例に挙げて紹介する。

経口血糖降下薬で知られているシタグリプチンリン酸塩水和物の前駆体であるアミド体 3 は、化合物 1 及び 2 から、改良型 EDC 塩酸塩、EDC 塩酸塩従来品をそれぞれ用い、以下に示す方法で合成することができた。[1)]



1　　2　　3

収率９６％

いずれも高収率で同等の品質のシタグリプチン前駆体が取得でき、反応性においても差異は認められず、同等であると結論づけられた。

まとめ

今回我々が開発した改良型 EDC 塩酸塩は、工業的に用いる場合、

① 保管スペースが小さくコンパクトになっている。

② 従来品に認められた、圧着性が改善されている。

③ 粉体の流動性が向上していることから仕込み操作が簡便になる。

改良型 EDC 塩酸塩は、従来品と比較して反応性は同等であり、一段と取扱い易くなっていることから本品を使用すれば生産性が向上できるものと考えている。

1) *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**,48,141-151.

2P-45

シンプルで高選択的な不斉水素化触媒の開発と応用

浜理薬品工業（株）
前田貞行・道慶一豊・川島徹也・○佐藤達典・目黒寛司

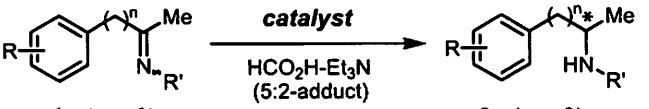
Development of highly efficient "simple" catalysts for asymmetric transfer hydrogenation and their application to the synthesis of chiral pharmaceuticals

Sadayuki Maeda, Kazutoyo Dokei, Tetsuya Kawashima, Tatsunori Sato*, Kanji Meguro
Hamari Chemicals, Ltd.
1-4-29, Kunijima, Higashi-Yodogawa-ku, Osaka, 533-0024, Japan
tatsunori-sato@hamari.co.jp

Highly efficient Ir(III) and Ru(II) catalysts containing structurally "simple" prolinamide and its derivatives as a chiral ligand for asymmetric transfer hydrogenation (ATH) have been developed. By using these catalysts, ATH of the phenylacetone-derived imines affords the α-methyl-β-phenethylamines with unprecedentedly high enantioselectivities, which have never been achieved by using conventional chiral catalysts such as Ru-TsDPEN. The present method is successfully applied to the synthesis of chiral pharmaceuticals and their intermediates such as arformoterol, tamsulosin・HCl and silodosin. Furthermore, this catalytic system provides good to excellent enantioselectivities (74–99% ee) in ATH of the 2-substituted quinolines and β/α-tetralones, yielding the chiral 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines and β/α-tetralols, respectively.

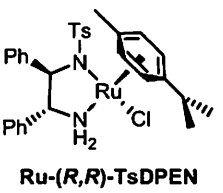
数多くの医薬品に存在するキラルなアミン構造の構築法として、プロキラルな非対称イミンの不斉水素化反応を用いる方法は医薬品製造における最も重要な合成プロセスの一つである[1]。なかでも、野依・碇屋らによって開発されたキラルな Ru(II)錯体(**Ru-TsDPEN**)を触媒とする水素移動型不斉還元反応（ATH）は大量スケールでの実施が容易であり、簡便かつ実用性に優れた方法である。本法は芳香族ケトンと同様に、それから誘導されるイミン類（**1a**）を基質としても効率良く進行し、α-置換ベンジルアミン（**2a**）を極めて高い不斉収率で与えることが広く知られている[2]。

一方、**1a** の一炭素伸長ホモローグであるフェニルアセトン型イミン **1b** を基質とする実用的な不斉水素化反応は未だ確立されていない。

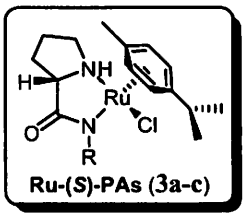


1a (n = 0)
1b (n = 1)

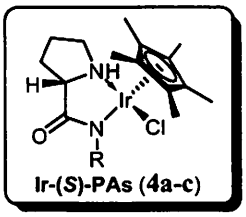
2a (n = 0)
2b (n = 1)



Ru-(*R*,*R*)-TsDPEN



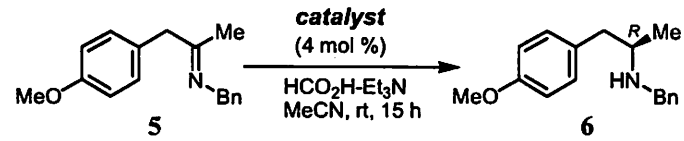
Ru-(*S*)-PAs (3a-c)



Ir-(*S*)-PAs (4a-c)

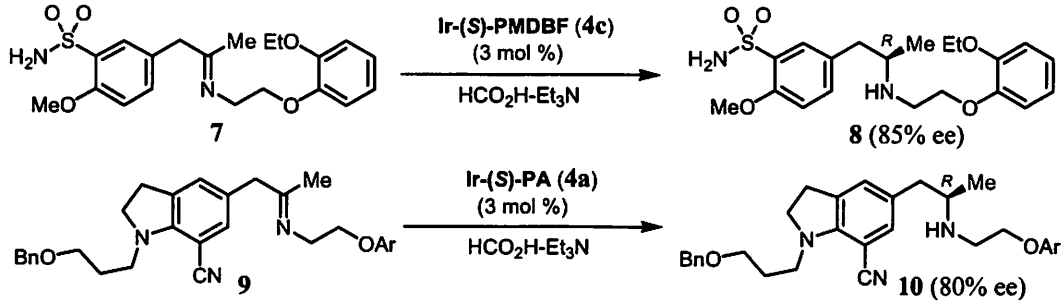
a: R = H (PA); **b**: R = 6-quinolyl (PQA);
c: R = 2-methoxydibenzofuran-3-yl (PMDBF)

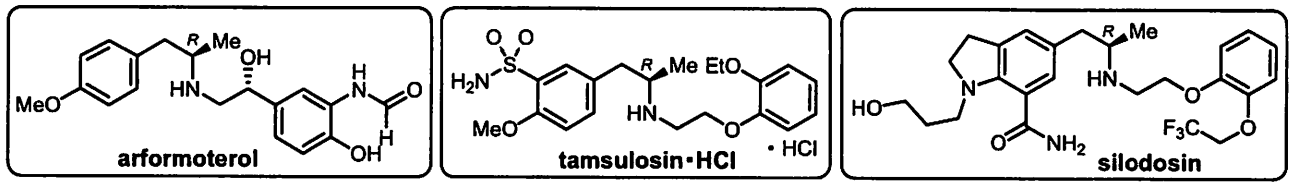
我々は医薬品製造法開発の一環として **1b** の不斉水素化反応について詳細に検討した結果、L - プロリンのアミド化合物をキラル配位子とする Ru(II)錯体[Ru-(*S*)-PAs (**3a-c**)]や Ir(III)錯体[Ir-(*S*)-PAs (**4a-c**)]を触媒として用いることにより、Ru-TsDPEN 等の従来の触媒では達成できなかった高い不斉収率でα - 置換 - β - フェネチルアミン **2b** が得られることが判明した。即ち、イミン **5** を基質として、プロリンアミド類を配位子とする Ru(II)錯体 (**3a** や **3b**)を用いた ATH では、還元体 **6** が 31~33% ee で得られた。また、中心金属を Ir(III)に変えたところ、不斉収率は 50 及び 83% ee (それぞれ **4a** 及び **4b**)と著しく向上した。なお、検討当初に実施した Ru-(*R,R*)-TsDPEN を触媒とする ATH の不斉収率は 19~21% ee 程度に止まっている。本反応の還元成績体 **6** は COPD 治療薬である arformoterol の重要合成中間体である。



catalyst	conversion (%)	ee (%)
3a	96	33
3b	95	31
4a	96	50
4b	98	83
Ru-(*R,R*)-TsDPEN	94	19–21

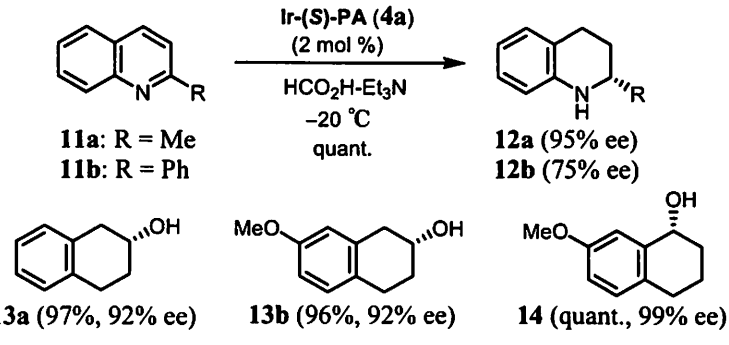
本触媒を用いる ATH は、共に排尿障害治療薬である tamsulosin・塩酸塩や silodosin の中間体合成においても従来にない高い不斉収率で目的とする還元成績体 (それぞれ **8** 及び **10**) を与えた。





これまで、キノリンの高選択的 ATH は数例が知られるのみである。Ir(III)錯体 **4a** は 2 位置換キノリン **11a,b** の ATH においても極めて効率的な触媒として機能し、高い不斉収率で還元成績体 **12a,b** を収率良く与えることを見出した。

さらに、環状ケトンであるβ - 及びα - テトラロンを基質とする ATH でも高い不斉収率で還元成績体 **13a,b** 及び **14** を与えることを明らかにした。



1) T. C. Nugent and M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 753 (2010).

2) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4916 (1996).

2P-46

Razupenem (SMP-601) 側鎖製造のプロセス開発

大日本住友製薬（株）プロセス化学研究所
○渡邊昇治、佐々木幹雄、小川貴徳、下前勝成、高本孝二

Process development of side chain of Razupenem (SMP-601)

Shoji Watanabe*, Mikio Sasaki, Takanori Ogawa, Katsunari Shimomae, Koji Takamoto
Process Chemistry Research & Development Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
5-51, Ebie 1-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553-0001, Japan
shoji-watanabe@ds-pharma.co.jp

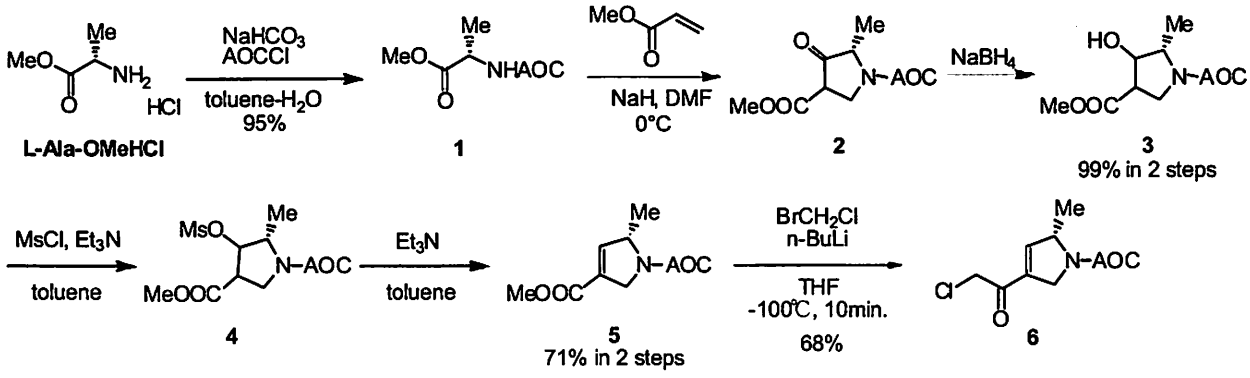
Razupenem is a 1β-methylcarbapenem antibiotic having superior anti-MRSA activity. Optically active 4-(3-pyrrolinyl)-2-mercaptothiazol **7** is a key intermediate for Razupenem. It was found that a practical process development of **7** could increase the total yield and purity.

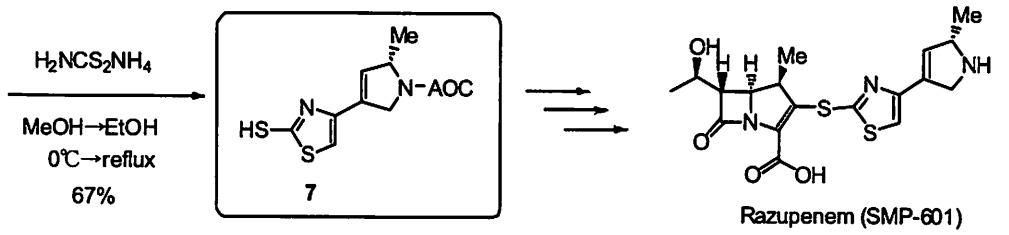
ラズペネムは当社で創出された抗 MRSA 作用を持つカルバペネム系抗生物質である。光学活性４－（３－ピロリニル）－２－メルカプトチアゾール７はラズペネムの重要合成中間体である。創薬段階の合成法を改良し、高収率かつ高品質に７が得られる実用的プロセスを開発した。

1. 創薬段階での製造法

創薬段階の合成法は **Scheme 1** に示すようにL-アラニンメチルエステルから７工程で７を合成するルートであるが、このルートには主に２つの問題があった。１つは、２の閉環反応で塩基にNaHを用いており水素ガスに対する安全措置が必要なこと、もう１つは６の製造で不安定なクロロメチルリチウムを用いるため反応温度が－100℃と過酷で収率もばらつくことである。これらの課題を解決すべくプロセス改良検討を行った。

Scheme 1



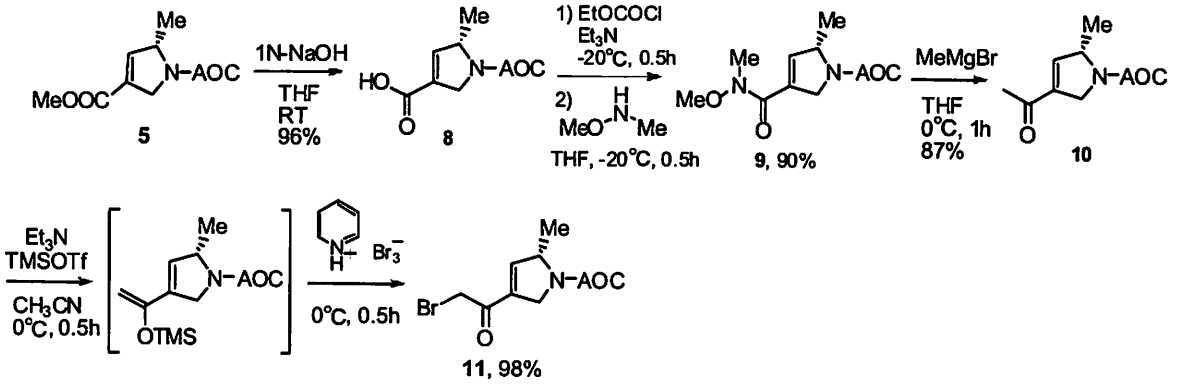


AOC = allyloxycarbonyl

2. ハロケトン製造工程の最適化

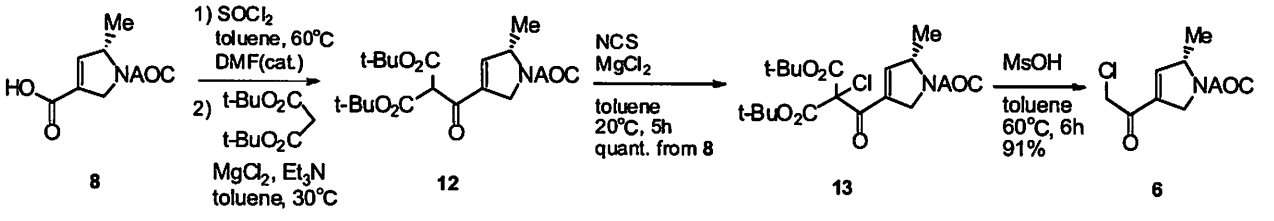
室温付近で製造が行なえるように工程数は3工程増えるがカルボン酸、Weinreb amide、ケトン化とそれに引き続くα－ブロモ化によるブロモケトン製造法について検討した。Scheme 2に示すように温和な条件かつ満足すべき収率で5から11が得られた。このルートにより7の2.5kg初期製造を行ない、アラニンメチルエステルからの総収率は15.3%であった。

Scheme 2



さらにコストや安全面で優れた、カルボン酸8を酸クロライドとしマロン酸エステルと縮合、活性メチレンをクロロ化した後脱炭酸で6を得るルートを開発した。マロン酸ｔ－ブチルがやや高価であるものの高収率かつ温和な条件で6を製造することが出来るようになった。その他の部分も改良を加え160kgの製造を行い総収率は50%に向上した。

Scheme 3



3. ピロリジン環製造工程の最適化

ピロリジン閉環工程の塩基スクリーニングではt-BuONaが最も良い結果を与えた。溶液として加えられるので操作性も向上し、1から5までの収率が旧法の70%から90%まで向上した。

原料2	塩基	収量	2	3
0.40g[1)]	$LiNH_2$	0.12g	0.01g(3%)	0.00g(0%)
0.40g[1)]	KOtBu	0.73g	0.00g(1%)	0.42g(80%)
1.00g[2)]	NaOtBu	2.03g	0.02g(2%)	1.06g(82%)

2P-47

シス選択的ビニルスルホン合成法開発

名城大学薬学部
○工藤大介・浅野晴日・坂井健男・森 裕二

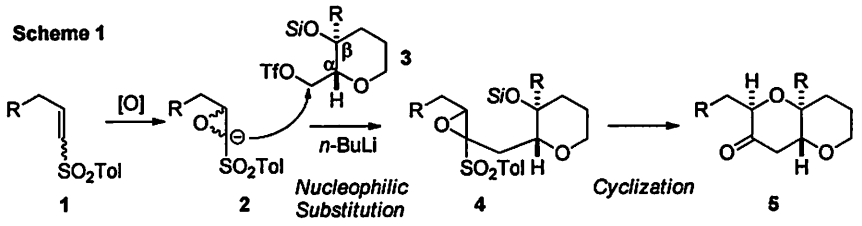
Selective Synthesis of *cis*-Vinylsulfones

Daisuke Kudo*, Haruka Asano, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

In the course of synthetic studies toward the polycyclic ethers using nucleophilic substitution reaction of alkyl triflates with oxiranyl anions which was generated from epoxysulfones, we noticed a tendency for higher reactivity of *cis*-epoxysulfones than *trans*-isomer in the reaction with triflate **6** having a quaternary center at the β-position. In order to synthesize *cis*-epoxysulfones selectivity, we examine the method for preparing *cis*-vinylsulfones by Peterson olefination. Peterson reaction using bulky silylmethyl tolyl sulfones provided vinylsulfones with up to 81:19 *cis*-selectivity.

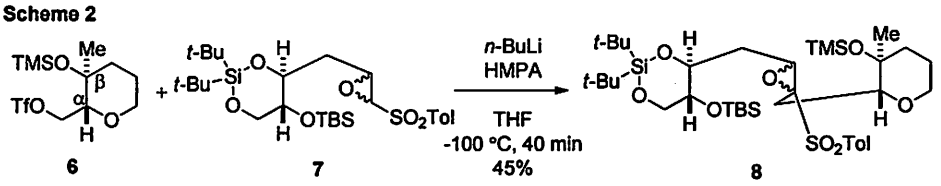
当研究室では、Scheme 1 に示す求核置換反応を鍵反応に用いてポリ環状エーテル類の合成研究を行っている。ビニルスルホン**1**を酸化して得たエポキシスルホン**2**より発生させたオキシラニルアニオンとトリフラート**3**との反応により**4**を合成し、これを環化させてエーテル環を構築している。これまでは、用いるエポキシスルホン**2**の立体配置が、求核置換反応の反応性に大きく影響することはなく、また、**4**のすべての異性体は環化反応の条件下で単一の**5**へと収束するため、エポキシスルホンの立体配置は問題とならなかった。しかし、トリフラート近傍に4級炭素を持つ **6** (R = Me)を、*trans* 体のエポキシスルホン**7**と反応させたところ、満足のいく収率ではカップリング体**8**が得られなかった (Scheme 2)。一方、*cis* 体のエポキシスルホン**9**と**6**を反応させ

Scheme 1



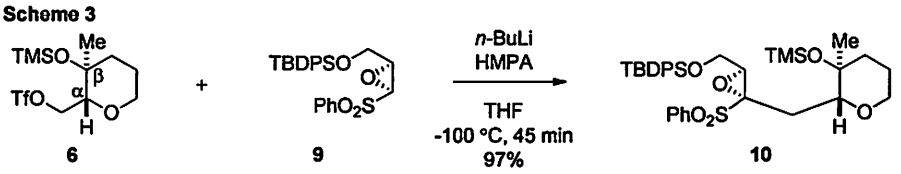
1 2 4 5

Scheme 2



6 7 8

Scheme 3

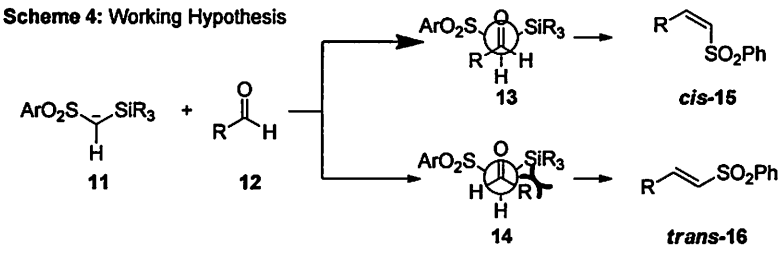


6 9 10

ると、97%とほぼ定量的にカップリング体 **10** が得られていることから *cis* 体のエポキシスルホンの方が **6** との求核置換反応には有利であると推定した。そこで、より *cis* 体豊富なビニルスルホンを合成する手法の確立を目指し、嵩高いシリルメチルスルホンを用いて Peterson 反応の検討を行った。

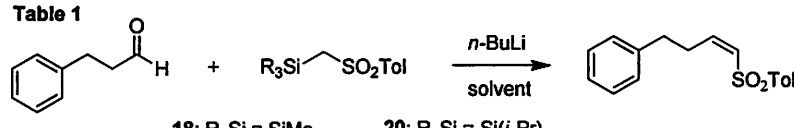
従来より、当研究室では(トリメチルシリル)メチル基を有するスルホン **18** を用いた Peterson 反応により中程度の選択性で *cis*-ビニルスルホンを合成してきた。Scheme 4 に示すように、リチオスルホンとアルデヒドが接近するとき、シリル基とアルデヒド上の置換基 R とが、その立体反発を避けるようにアンチの位置で接近するため、結果としてシスビニルスルホン **15** の割合が増えたものと説明される。

Scheme 4: Working Hypothesis



そこで、より嵩高いシリル基をスルホンに導入すれば、**14** での立体反発が大きくなり、更に *cis* 選択性が向上するのではないかと期待し、単純なアルデヒド **17** を用いて反応を検討した。初めに、$SiMe_3$ 基を持つスルホン **18** を用いて反応を行ったが、*cis* : *trans* = 58 : 42 と選択性は見られなかった(Table 1, entry 1)。そこで、$SiMe_3$ 基の代わりに $Si(t\text{-}Bu)Me_2$ 基を導入した嵩高いスルホン **19** を用いたところ、*cis* : *trans* = 81 : 19 へと大幅に *cis* 選択性が向上した(entry 2)。また、溶媒を DME から THF に変えたところ、収率は上がったが選択性が大幅に低下した(entry 3)。DME 中–40 ℃の条件では、収率は改善されたものの選択性は低下した(entry 4)。更に嵩高い $Si(i\text{-}Pr)_3$ 基を持つスルホン **20** を用いた場合には反応性が落ち(entry 5)、$Si(t\text{-}Bu)Ph_2$ 基を有するスルホン **21** を用いると選択性が低下することが明らかとなった(entry 6)。

Table 1

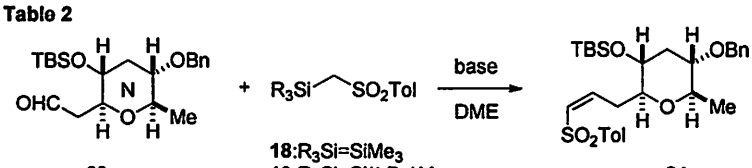


17 **18**: $R_3Si = SiMe_3$ **19**: $R_3Si = Si(t\text{-}Bu)Me_2$ **20**: $R_3Si = Si(i\text{-}Pr)_3$ **21**: $R_3Si = Si(t\text{-}Bu)Ph_2$ **22**

entry	sulfone	SiR_3	solvent	temp, time	yield (%)	*cis*:*trans*
1	**18**	$SiMe_3$	DME	-80 °C, 1 h → -60 °C, 1 h	75	58:42
2	**19**	$Si(t\text{-}Bu)Me_2$	DME	-80 °C, 1 h → -40 °C, 0.5 h	68	**81:19**
3	**19**	$Si(t\text{-}Bu)Me_2$	THF	-80 °C, 45 min	88	43:57
4	**19**	$Si(t\text{-}Bu)Me_2$	DME	-40 °C, 2 h	90	76:24
5	**20**	$Si(i\text{-}Pr)_3$	DME	-80 °C, 2 h → -60 °C, 1 h	9	76:24
6	**21**	$Si(t\text{-}Bu)Ph_2$	DME	-80 °C, 0.5 h → -60 °C, 1.5 h	84	70:30

次に、現在全合成研究中の Gymnocin-A の N 環ユニットであるアルデヒド **23** との反応を検討した(Table 2)。アルデヒド **23** に **18** を反応させたところ *cis* : *trans* = 75 : 25 で得られたのに対し、嵩高い **19** を用いた場合では、*cis* : *trans* = 77 : 23 と、わずかではあるが *cis* 選択性が向上した。また、塩基として NaHMDS や KHMDS を用いると、*trans* 体が優先する結果が得られた。

Table 2



23 **24**

entry	sulfone	SiR_3	base	temp, time	yield (%)	*cis*:*trans*
1	**18**	$SiMe_3$	*n*-BuLi	-80 °C, 25 min → -60 °C, 25 min	80	75:25
2	**19**	$Si(t\text{-}Bu)Me_2$	*n*-BuLi	-80 °C, 30 min → -60 °C, 1 h	66	**77:23**
3	**19**	$Si(t\text{-}Bu)Me_2$	NaHMDS	-80 °C, 20 min → -60 °C, 50 min	99	31:69
4	**19**	$Si(t\text{-}Bu)Me_2$	KHMDS	-80 °C, 1 h	18	17:83

2P-48

実用的な系内調製濾過フリー有機亜鉛試薬によるイミンへの不斉付加反応

住友化学㈱　健康・農業関連事業研究所　プロセス探索グループ
○ Léopold Mpaka Lutete・ 池本哲哉

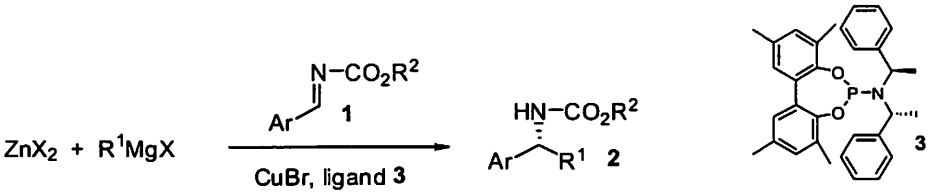
Practical Filtration Free-Asymmetric Addition of *in situ* Prepared Diorganozinc Reagents to Imines

Léopold Mpaka Lutete*, Tetsuya Ikemoto
Health and Crop Sciences Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co.,Ltd.
1-21, Utajima 3-Chome, Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0021, Japan
ikemotot2@sc.sumitomo-chem.co.jp

The catalytic asymmetric addition of diorganozinc reagents to imines is an essential method for the preparation of α-chiral amines, which are used as building blocks in the synthesis of drugs and other biologically interesting compounds. However, this transformation has been performed nearly exclusively with commercially available solutions of dimethylzinc and diethylzinc.

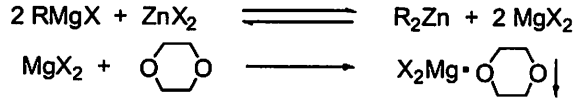
A few reports of asymmetric addition of *in situ* prepared diorganozinc reagents to carbonyl compounds are known.[1-3] Typically, Grignard reagents are treated with zinc salts, the resulting suspensions are filtered to get rid of the formed magnesium salts and the obtained solutions are then used in the enantioselective addition reactions. Filtration of mixtures containing fine solid materials under strictly inert conditions constitutes an arduous undertaking, especially in large scale syntheses. We anticipated that an adequate choice of the structure of substrates and the use of conditions maximizing the insolubility of magnesium salts would render the filtration step unnecessary.

Recently, the Alexakis group has reported an efficient asymmetric addition of diethylzinc to a variety of Boc-protected imines at -40℃.[4] The remarkable reactivity of Boc-imines at low temperature meant they were ideal substrates for our investigation. Herein, we report an enantioselective addition of diorganozinc compounds, prepared *in situ* from Grignard reagents and zinc chloride, to alkoxycarbonyl imines without removal of magnesium salts from the reaction mixture (Scheme 1).



Scheme 1. Asymmetric Addition of *in situ* Prepared Diorganozinc Compounds to Alkoxycarbonyl Imines

Under optimized conditions, RMgX and ZnX_2 were combined in Et_2O or n-Bu_2O at room temperature to generate R_2Zn and 1,4-dioxane was added to facilitate the precipitation of MgX_2 (Scheme 2).[1]



Scheme 2. Generation of Diorganozinc Compounds and Formation of Magnesium Complexes

To the –35℃ cooled suspension was added a solution of CuBr, phosphoramidite **3** and imine **1** in Et_2O or n-Bu_2O. Various imines were submitted to the present conditions and the results are summarized in Table 1. All substrates reacted with *in situ* generated R_2Zn to afford addition products in good to high yields with remarkably high levels of enantioselectivities. Both the chloride and bromide Grignard reagents were effective, although the former gave a slightly better outcome in terms of enantiomeric excess.

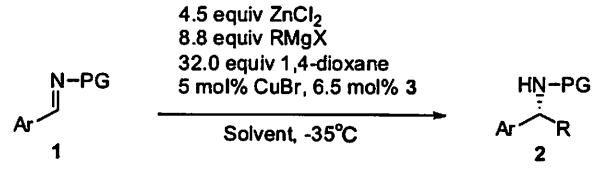
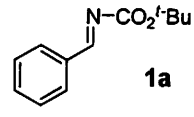
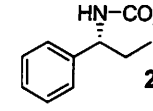
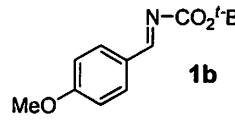
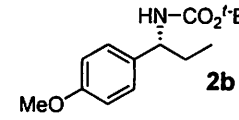
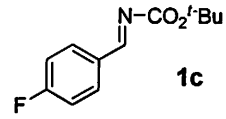
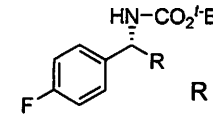


Table 1. Asymmetric Addition of *in situ* Prepared R_2Zn to Alkoxycarbonyl Imines

entry	substrate	RMgX	solvent	product	yield (%)	ee (%)
1	 **1a**	EtMgCl	n-Bu_2O	 **2a**	78	94
2	 **1b**	EtMgCl	n-Bu_2O	 **2b**	71	97
3		EtMgBr	n-Bu_2O		70	90
4	 **1c**	EtMgCl	Et_2O	 R = Et, **2c**	75	97
5		EtMgBr	Et_2O	R = Et, **2c**	77	93
6		n-HexMgBr	n-Bu_2O	R = n-Hex, **2c'**	78	87

In summary, we have developed a practical method for the preparation of α-chiral amines by the enantioselective addition of *in situ* generated diorganozinc reagents to alkoxycarbonyl imines without separation of magnesium salts. The prospect of using a wide range of easily accessed Grignard reagents further demonstrates the usefulness of this method for industrial applications.

References

1. Seebach, D., Behrendt, L., Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 108
2. Cote, A.; Charette, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771
3. Yamada T.; Ishihara K. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1149
4. Perron, Q.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1871

2P-49

多置換インドールキノリン骨格の簡便合成法と抗マラリア剤への応用

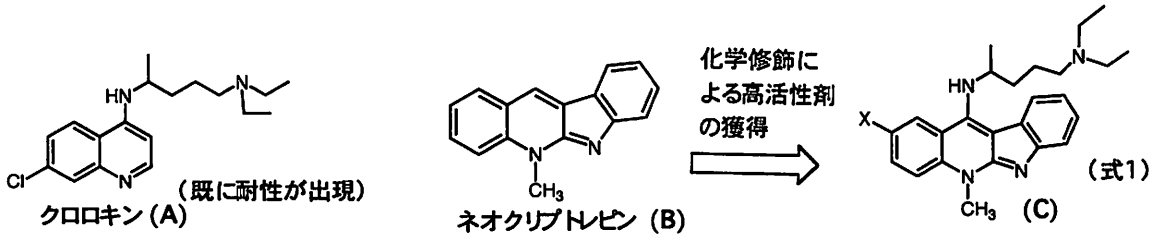
岡山大学大学院自然科学研究科化学生命工学専攻
梅　振武・王　力○陸　文傑・王　明斉・Ibrahim El-Sayed・井口　勉

Benign synthesis of poly-substituted indolequinolines and application to antimalarial agents

Zhen-Wu Mei, Li Wang, Wen-Jie Lu, Wang Ming-Qi, Ibrahim El-Sayed, and Tsutomu Inokuchi*
Division of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, Tsushima-naka, Kita-Ku, 3-1-1, Okayama, 700-8530, Japan
inokuchi@cc.okayama-u.ac.jp

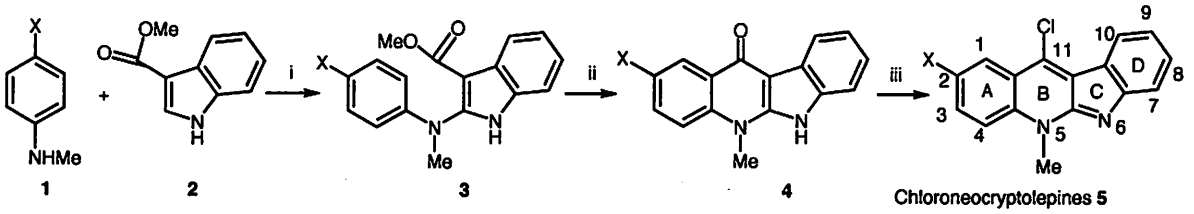
Various 11-chloro-5-methyl-5*H*-indolo[2,3-b]quinolines (neocryptolepines) with different substituents on the quinoline ring, key intermediates for antimalaria agents, are prepared from the substituted *N*-methylanilines and indole-3-carboxylate as a counterpart. 11-Chloroneocryptolepines are amenable to the nucleophilic substitution at the C11 position with amines, some of products were submitted to the antimlarial testing against *Plasmodium falciparum* NF54 cell, showing potent activity.

マラリア治療薬として、これまでキナ樹皮から得られるキニーネを改良したクロロキン（A）が多用されてきた。しかし、クロロキンには耐性原虫の出現によって、その重要性が低下した。今回、我々はアフリカ原産植物 *Cryptolepis sanguinolenta* の根からの抽出物が西および中央アフリカでマラリア治療や癌などの病気治療に利用されていることに着目し、この植物成分ネオクリプトレピン(B)等のインドールキノリン誘導体を創薬リード化合物とする、抗マラリア剤および抗ガン剤の開発を検討した。すなわち、インドールキノリン母核にハロゲンやアミノアルキルアミノ基が置換した各種誘導体を化学合成し、その抗マラリア活性をした。（式1）



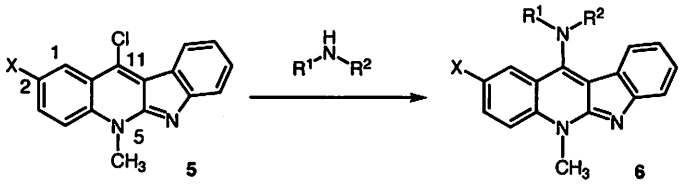
以下に示すルートで、簡便かつ大量供給が可能なインドールキノリン骨格の合成法を設計し、そこから医薬品候補化合物を探索した。すなわち、*N*-メチルアニリン 1 とインドール-3-カルボン酸エステル 2 を連結して中間体 3 を合成し、続いて環化を惹起してインドール-キノロン骨格 4 を得

た。このものは塩化ホスホリルで脱水と塩素化してインドール-キノリン骨格 5 に導いた。

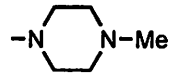
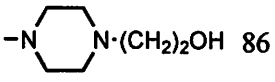
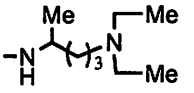
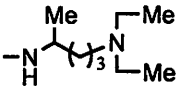
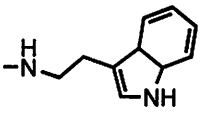


Chloroneocryptolepines 5

Reagents and conditions: (i) a. *N*-chlorosuccinimide, 1,4-dimethylpiperazine, b. trichloroacetic acid. (ii) diphenyl ether, reflux. (iii) $POCl_3$, toluene, reflux.



この母核の 11 位に各種のアミンを置換させて 6 を作り、さらに化学修飾して化合物 7 を得た。11位へのアミノ基の導入はアミンと加熱して行った。アミンの種類として、アミノアルキルアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、環状アミン、アリールアミン、トリプタミン等を用いた。さらに11-アミノアルキアミンはアミノ基をトシル化してスルホンアミドに誘導した。それらの抗マラリア活性のデータを以下に示す。

No.	R^1	R^2	Yield /%	IC_{50} /*u*M
6a	2-Br	11- Cl	73	56.9
6b	2-CF_3	11- Cl	77	53.9
7a	2-CF_3	11- 	88	5.69
7b	2-CF_3	11- 	86	6.23
7c	2-Br	11- 	82	<1.0
7d	2-CF_3	11- 	79	<1.0
7e	2-Cl	11- 	78	<1.0

(1) Li Wang, Wen-Jie Lu, Tomohito Odawara, Zhen-Wu Mei, Wei Peng, Ibrahim El-Tantaway El-Sayed, Tsutomu Inokuchi, *J.* Heter. *Chem.*, 2012, in press.

(2) Wei Peng, Marta Świtalska, Zhen-Wu Mei, Yoshiki Edazawa, Li Wang, Ibrahim El-Tantawy El-Sayed, Joanna Wietrzyk, Tsutomu Inokuchi, Eur. J. Med. Chem., accepted for publication (2012).

(3) Li Wang, Marta Świtalska, Zhen-Wu Mei, Wen-Jie Lu, Yoshito Takahara, Xing-wen Feng, Ibrahim El-Tantawy El-Sayed, Joanna Wietrzyk, Tsutomu Inokuchi, Bioorg. Med. Chem., in press.

2P-50

シクロペンタジエンを用いる光学活性シクロペンタノイドの合成

岡山理大・工
○藤野佑介・尾松力也・藤井一彦・坂本泰一・野上潤造

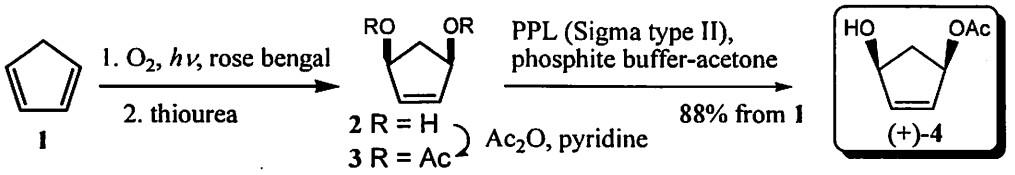
Synthesis of optically active cyclopentanoids from cyclopentadiene

Yusuke Fujino*, Rikiya Omatsu, Kazuhiko Fujii, Hirokazu Sakamoto, Junzo Nokami
Okayama University of Science (OUS), Faculty of Engineering, Department of Applied Chemistry.
1-1, Ridai-cho, Kita-ku, Okayama, 700-0005, Japan
nogami@dac.ous.ac.jp

(+)-Brefeldin A, (-)- and (+)-Carbovir, and (-)-Neplanocin A have been prepared via highly diastereoselective nucleophilic 1,2- or 1,4-addition of the corresponding carbanion of the side chain equivalent into optically active cyclopent-2-enenone derivatives, **5** and **6**, which were obtained via enantioselective enzymatic acetylation of *cis*-cyclopent-2-ene-1,3-diol **2**. On the other hand, (-)-Untenone A and (-)-methyl Jasmonate have been synthesized from substituted cyclopentadienes (**9** and **10**), prepared by nucleophilic alkylation of cyclopentadienyl anion with the corresponding alkyl halides, via optically active **12** and (+)-**14** which were obtained by enzymatic acetylation of *cis*-diols **11** and **13**, respectively.

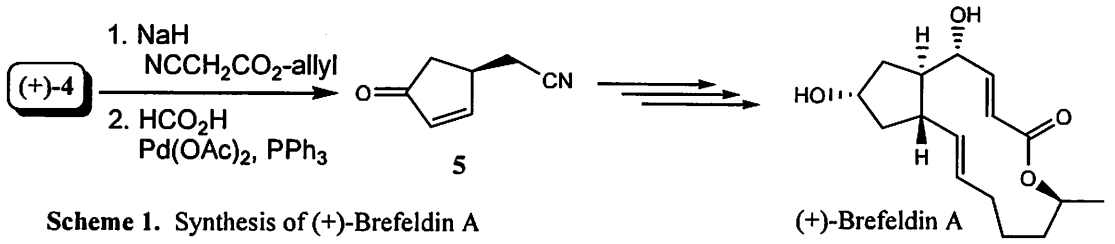
シクロペンタジエンを原料とし，官能基および側鎖の導入を経て，光学活性シクロペンタノイドの合成を行ってきた．(+)-Brefeldin A,[1] (-)- および(+)-Carbovir,[2] (-)-Neplanocin A[3] など以前の合成と，最近の(-)-Untenone[4] や(-)-methyl Jasmonates[5] の合成についてまとめて発表する．またこれらの光学活性体の合成に用いた効率的な酵素反応；メソ体ジオールのエナンチオ選択的アセチル化とラセミ体ジオールの速度論的分割について発表する．

● (1*S*,4*R*)-4-acetoxycyclopent-2-en-1-ol, (+)-**4** を用いる合成.
シクロペンタジエンから効率よく (+)-**4** を調製する方法を確立した（式－１）.

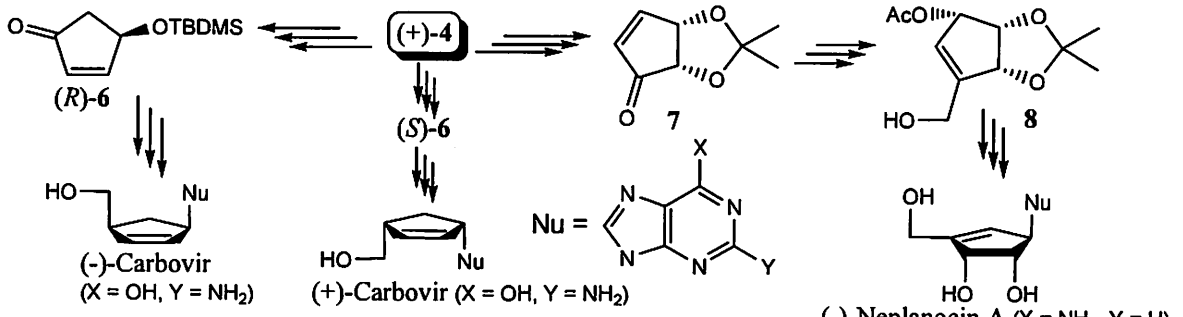


(1)

この (+)-**4** をもとにそれぞれの原料を調製し (+)-Brefeldin A, (-)-, (+)-Carbovir, (-)-Neplanocin A を合成した(Scheme 1) (Scheme 2). 環上の側鎖置換基はいずれも求核剤として環に導入した.



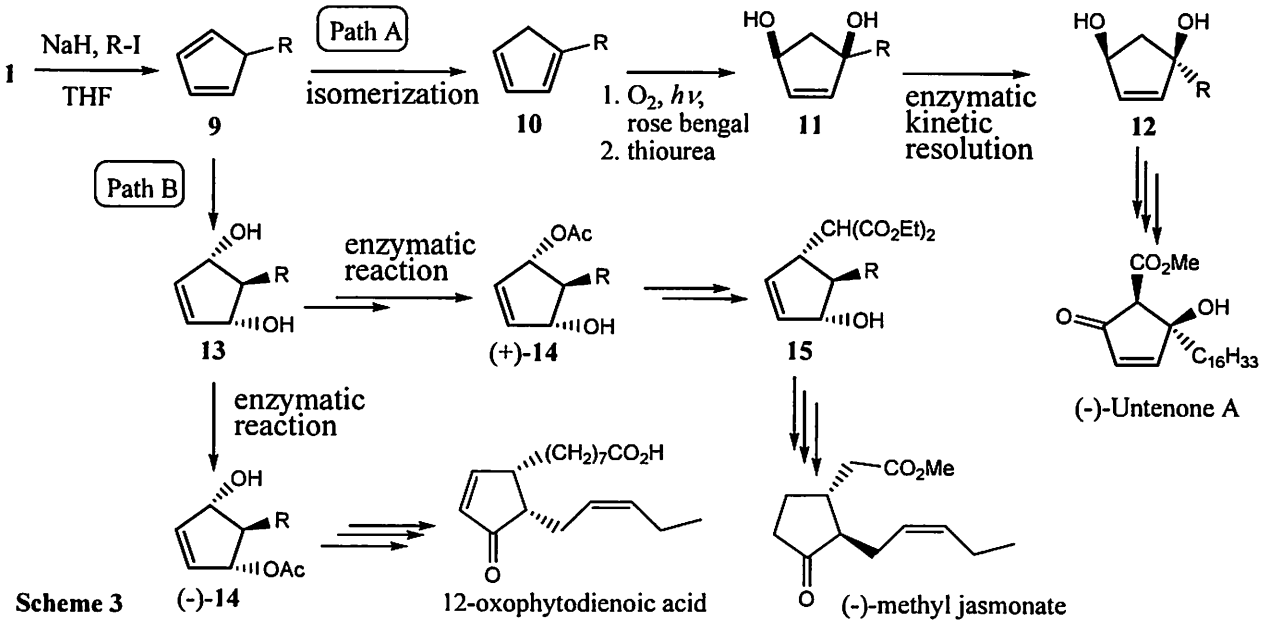
Scheme 1. Synthesis of (+)-Brefeldin A



Scheme 2. Synthesis of (+)-, (-)-Carbovirs and (-)-Neplanocin A

● 置換シクロペンタジエンを用いる合成.

シクロペンタジエニルアニオンに求電子的に置換基を導入し，置換シクロペンタジエン **9, 10** を調製したのち光酸化によってシス-ジオール体 **11, 13** を得た．ラセミ体ジオール **11** の酵素による分割を経て(-)-Untenone (Path A)，メソ体ジオール **13** の酵素による光学活性体 **14** への変換を経て (-)-methyl Jasmonate, 12-oxophytodienoic acid (Path B) を得た.



Scheme 3

謝辞：酵素反応に大変有効な溶媒 CPME をご提供いただいた日本ゼオン(株) に感謝いたします.

1. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2409. 2. *Chem. Lett.* **1994**, 1071. 3. *Synlett* **1994**, 491. 4. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5525. 5. 未発表.

2P-51

触媒制御による非対称ジオールアシル化の位置選択性の逆転

京大化研
吉田圭佑・○繁田尭・古田巧・川端猛夫

Catalyst-Controlled Reversal of Chemoselectivity in Acylation of 2-Aminopentane-1,5-Diol Derivatives

Keisuke Yoshida, Takashi Shigeta*, Takumi Furuta, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University
Uji, Kyoto 611-0011, Japan
kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

Highly chemo- and regioselective acylation of 2-aminopentane-1,5-diol derivatives has been achieved by organocatalysis. An acyl group can be chemoselectively introduced onto the sterically hindered secondary hydroxyl group in the presence the primary one by virtue of the molecular recognition event of the catalyst.

【背景】

我々は有機触媒を用いる糖類などの多官能基性化合物の位置選択的官能基化に取り組んでいる。特に基質の反応性に準拠した選択性ではなく、より自在な分子変換を目的として触媒制御による位置選択性の制御を検討している。例えば、触媒 **1** を用いるグルコース誘導体 **3** のアシル化は、基質本来の反応性が高い 6 位第 1 級水酸基ではなく、反応性の低い 4 位第 2 級水酸基上で排他的に進行する[1]。また 1,5-ジオール **4** の触媒 **1** を用いるアシル化ではモノアシル化体 **5** のみを与え、通常は制御困難なジアシル体の副生を伴わない。これは触媒 **1** がジオール構造 **4** とそのアシル化体 **5** を高度に識別できることに基づいている (触媒 **1** によるアシル化の速度比 **4**/**5**=113、DMAP によるアシル化の速度比 **4**/**5**=1.0)[2]。また触媒 **2a** は 4 置換アルケンジオール **6** の高 *E*-選択的アシル化に有効である[3]。この場合、NHNs (Ns=SO_2-2-$NO_2C_6H_4$) 基が選択発現性の鍵を握っている。本反応では伸長した 1,4-アミノアルコール構造が触媒により識別されると考えられる。そこで今回は、分子内に 1,4-アミノアルコール構造と 1,2-アミノアルコール構造が共存する Ns 保護された 2-アミノ-1,5-ペンタンジオール **7** を用いて、そのアシル化の位置選択性を調べた。

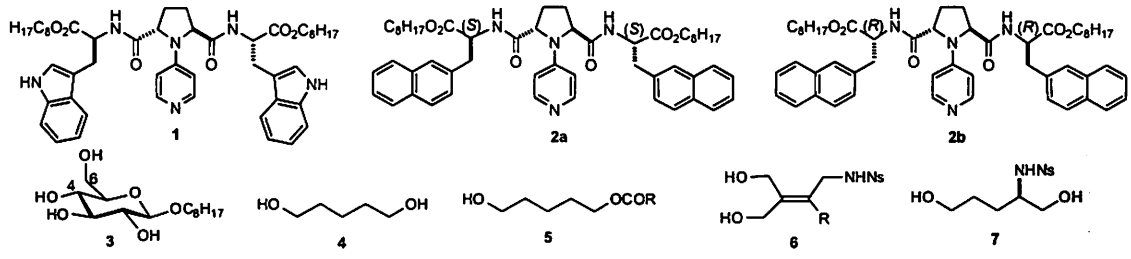
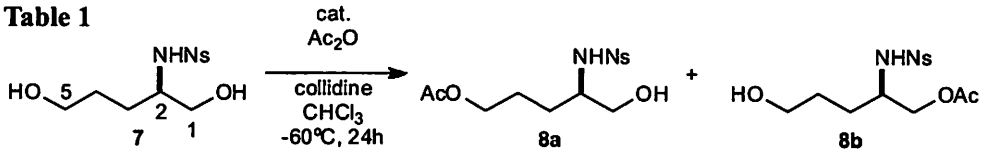


Figure 1

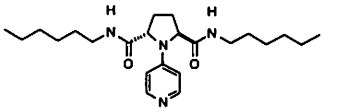
【方法・結果】

まず基質 **7** の本来の反応性を調べる目的で、DMAP を触媒としそのアシル化の位置選択性を調べた。基質 **7** をクロロホルム溶媒中、10 mol%の DMAP と 1.03 当量の Ac_2O 及び 1.7 当量の 2,4,6-collidine 存在下－60 ℃で反応を行うと、モノアシル体が収率 38%で 1 位でのアシル化体 **8b** が主生成物として得られた (**8a**:**8b**=1:5, entry 1)。このことは 1 位水酸基がより高い反応性を持つことを示している。次に触媒 **9** を用いて反応を行うと、5 位水酸基のアシル化体 **8a** が主生成物となり (**8a**:**8b**=5:1) モノアシル体の収率も向上した (75%, entry 2)。さらに触媒 **2a** を用いると 5 位選択性が向上した (8a:8b=26:1, entry 3)。触媒 **2b** を用いるアシル化では、単一のモノアシル化体 **8a** が、95%収率で得られ、ジアシル体の生成は 3%のみであった (entry 4)。DMAP を用いるアシル化ではジアシル体が多く副生することを考えると、触媒 **2b** を用いると加速性を伴った 5 位選択的アシル化が進行する。以上の結果は 5 位アシル化が触媒制御により達成されることを示している。本選択性は触媒による NHNs 基と水酸基間の距離認識に基づいて発現すると想定しているが、一方 5 位水酸基の、より小さい立体環境を識別している可能性もある。この点を検証するため、5 位に置換基を導入し第 2 級水酸基とした基質 **10** を用いてアシル化の位置選択性を調べた。

Table 1



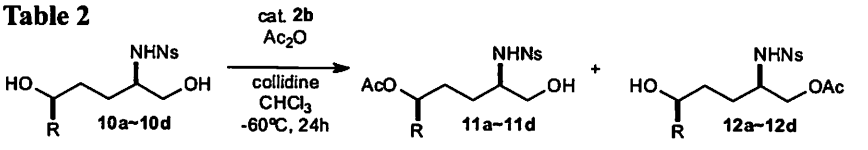
entry	cat.	monoacylate	8a : 8b	diacylate
1	DMAP	38%	1 : 5	30%
2	**9**	75%	5 : 1	12%
3	**2a**	88%	26 : 1	7%
4	**2b**	95%	100 : 0	3%



9

10a (R=Me) では DMAP 触媒を用いると 1 位第 1 級水酸基が主にアシル化を受ける。これに対し触媒 **2b** を用いると、5 位第 2 級水酸基のアシル化が進行する。立体的には圧倒的に不利な基質 **10d** (R=*i*-Pr) でも、第 2 級水酸基上でアシル化が高選択的 (50:1、81% 収率) に進行する [4]。炭素鎖長の 1 つ異なる 2-アミノ-1,4-ジオール誘導体ではこのような位置選択性が消失する。以上の結果は触媒 **2b** によるアシル化の位置選択性発現が水酸基の立体環境を見分けるのではなく、NHNs 基と水酸基間の厳密な官能基間距離認識に基づいて発現することを示している。

Table 2



entry	R	monoacylate	11 : 12	diacylate
1[a]	Me (10a)	90%	1 : 60	4%
2	Me (10a)	79%	50 : 1	11%
3	Et (10b)	78%	45 : 1	12%
4	Bu (10c)	76%	49 : 1	13%
5	^{i}Pr (10d)	81%	50 : 1	10%

a) DMAP was used as a catalyst. (20 mol%)

【参考文献】

1) (a) Kawabata, T.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12890-12895. (b) Kawabata, T.; et al. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8802-8805.

2) Kawabata, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 4990-4994.

3) 日本薬学会年会第 130 年会、講演要旨集 2、p 81.

4) Kawabata, T.; et al. *Chem. Commun.*, in Press.

2P-52

溶媒中の NBS の安全性評価

塩野義製薬（株）CMC 技術研究所 製薬研究センター
○今村良明・上木達生・清水純夫

Safety Assessment of NBS in Solvents

Yoshiaki Imamura*, Tatsuo Ueki, Sumio Shimizu
Chemical Development Center, CMC Development Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 660-0813, Japan
yoshiaki.imamura@shionogi.co.jp

NBS known as brominating agents is the reagent with high flexibility frequently used in development and manufacture of drug substances. When DSC known as a reliable method for evaluating the thermal stability of compounds estimated the stability in the various solvents of NBS, the heat generations were observed at low temperature. Since the results of DSC restricted some solvents to be used, we further evaluated the thermal stability using ARSST, RC1e.

臭素化剤として知られている NBS は，製薬の工業化においても頻繁に用いられる汎用性の高い試薬である．化合物の熱安定性を評価するための信頼性の高い方法として DSC が知られているが，NBS の各種溶媒中での安定性を DSC（Differential Scanning Calorimetry，示差走査熱量測定，金メッキセル）で評価すると，低温から大きな発熱が観測された．このデータについて金属への接触を回避した方法，すなわちガラス容器，テフロン温度センサーを用いた ARSST（Advanced Reactive System Screening Tool，簡易断熱熱量計）および RC1e(反応熱量計)による高次評価を行ったので紹介する．[1]

Figure 1. NBS in DMF, CH_3CN (Temperature, Pressure)

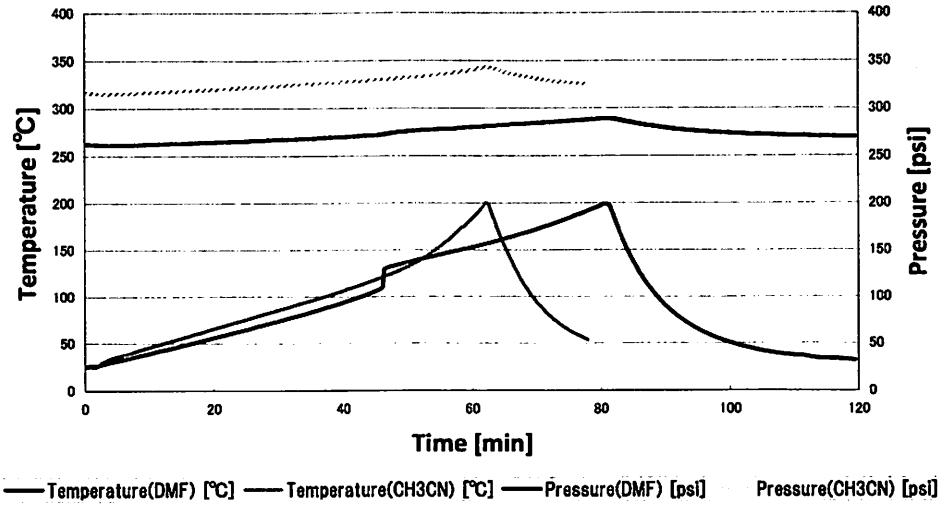


Table 1. Effects of Solvents

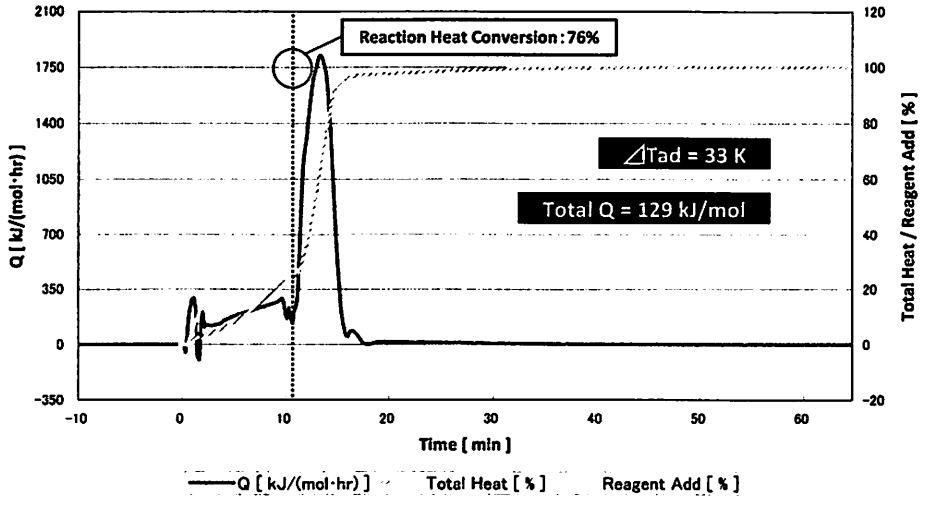
	DSC			ARSST			RC1e	
	Exothermic onset temp	Onset	Total heat	Onset	ADT24 *1	⊿Tad *2	⊿Tad	Reaction heat
	[degC]	[degC]	[J/g]	[degC]	[degC]	[K]	[K]	[kJ/mol]
NBS	181.9	185.4	500					
DMF	29.7	29.8	112	107.7	92.2	20	33	129
DMA	40.0	74.4	100	59.5	9.2	22	28	100
NMP	48.0	70.7	320	45.0	-50.2	10		
MeCN	75.4	141.4	327	> 200	-	-		
CH_2Cl_2	-	-	-	> 150	-	-		
Toluene				107.7	78.3	20	28	104
AcOEt				129.8	83.7	4		
THF				69.3	11.3	28		

NBS in solvents : 10wt%
ARSST was measured at 250-350 psi.
*1 : Temperature from which time to maximum rate is 24 hours.
*2 : ⊿Tad estimation by chart of ARSST.

種々溶媒中の NBS の熱安定性を評価するために ARSST (Figure 1 and Table 1)を実施した. アセトニトリル (200℃), 塩化メチレン (150℃) で発熱は観測されておらず, NBS を扱う適切な溶媒として推奨できる. NMP, DMA, THF については低温から発熱が観測され, DMF とトルエンについては 110℃付近からの発熱が観測された. NBS のアミド溶媒中の安定性について DMF>DMA>NMP の結果となり, 常温では DMA, NMP は使用困難であり, DMF についても温度および時間を管理した使用が推奨される. 擬似断熱条件下の ARSST での断熱昇温は 4℃～28℃と大きくばらついたが, 多くは 20℃～30℃程度の昇温が観測された.

発熱量を正確に評価するために RC1e による熱量測定を実施した (Table 1 and Figure 2). DMF 中では, 80℃において NBS の DMF 溶液の滴下終了直後に急激な発熱が起こった. トルエン中では, 80℃において NBS 添加 30 分後から徐々に発熱を開始し, 淡黄色スラリーが赤褐色溶液へと変化した. その後 90 分ほどで発熱が収まり, 溶液が無色へと変化した. DMA 中では, 40℃において緩やかな発熱が観測され, 滴下終了後 2 時間程度発熱し続けた. 断熱昇温は約 30℃となり ARSST の観測値の約 1.5 倍と評価された.

Figure 2. NBS in DMF (80degC) Reaction Heat



本発表では, PAT を用いた種々の発熱時における反応機構などの詳細についても述べる予定である.

1) DMF 中の安定性について (2007 年 10 月 製薬協 プロセス安全研究会 エーザイ 篠原誉)

2P-53

高 *E* 選択的無溶媒 HWE 反応の開発

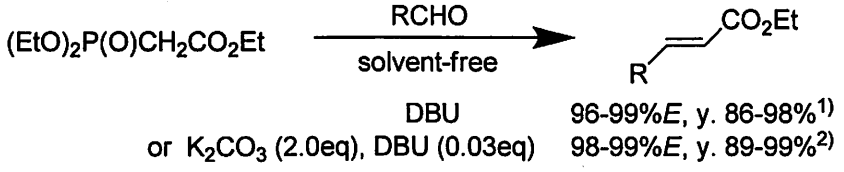
岐阜大工
○内田成晃・山田恭平・安藤香織

Highly *E*-selective solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction

Nariaki Uchida*, Kyohei Yamada, Kaori Ando
Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu University, Yanagido 1-1, Gifu 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

The solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction of triethyl phosphonopropionate **1a** with a variety of aldehydes was studied. Although the *E*-selectivity was moderate using DBU (1.5 eq) or K_2CO_3-DBU (2 and 0.03 eq, respectively), LiOH (2.0 eq) improved the selectivity and gave trisubstituted olefins with 92-98% *E*-selectivity in high yields except for the α-branched aldehydes. When the HWE reaction with α-branched aldehydes, cyclohexanecarboxaldehyde and 2-methylpentanal was performed using the diisopropyl phosphonate reagent **1b** and LiOH (2 eq), the trisubstituted olefins were obtained with 92-93% *E*-selectivity. Thus, the solvent-free condition improved the synthesis of trisubstituted olefins.

Horner-Wadsworth-Emmons（HWE）反応はリン試薬とアルデヒドから塩基性条件下、α,β-不飽和エステル類を合成する反応で、通常 *E* 体が主に得られるが選択性の低い場合もありさらなる研究が続けられている。最近、環境問題や資源の有効利用の観点から無溶媒反応が注目されているが、当研究室でも 1.5 eq の DBU 又は K_2CO_3 と触媒量の DBU を用いる無溶媒 HWE 反応を報告した（Scheme 1）[1)2)]。2 置換オレフィンの合成では、溶媒を用いないというだけでなく極めて高い *E* 選択性と高収率を得ることに成功している。しかし、3 置換オレフィンの合成については改善の余地が残されていた。本研究では無溶媒 HWE 反応による 3 置換オレフィンの合成に関する研究を行った。

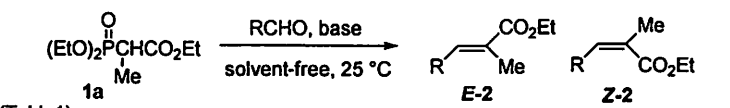


Scheme 1

α メチル試薬 **1a** とアルデヒドとの HWE 反応による 3 置換オレフィンの合成を行なった。**1a** とベンズアルデヒドとの反応で塩基を DBU から LiOH・H_2O に代えると選択性が *E*:*Z*=98:2 へと向上し、30 分で 96%の収率が得られた(entry 1, 3)。種々の置換基をもつ芳香族アルデヒドとの反応も同様の方法で *E*:*Z*=97:3 以上の高い選択性を示した。*p*-クロロベンズアルデヒドと *p*-ニトロベンズアルデヒドは固体であるため撹拌がうまくいかず低収率となったが、少量の THF 又は塩化メチレンを

用いることで高い収率が得られた。脂肪族アルデヒドである *n*-オクタナール、ケイ皮アルデヒド、シトロネラールとの反応でも水酸化リチウムを用いると 92-94% の高い *E* 選択性が得られた。一方、α位に枝分かれをもつシクロヘキサンカルボキシアルデヒドなどでは低い *E* 選択性となった(entry 12-14)。これらについても *i*-Pr 試薬 **1b** を用いた所 92-93%の *E* 選択性が得られた(Table2)。なお、**1b** を用いると *n*-オクタナールとの反応でも 97:3 の高い選択性を与えた。

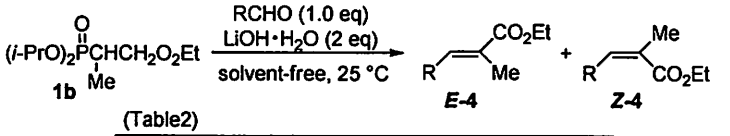
ニトリル試薬 **3** の無溶媒 HWE 反応も行った。**3a** とベンズアルデヒドとの反応は K_2CO_3 を用いると *E*:*Z*=84:16、収率 92% で目的物 **4** が得られたが LiOH・H_2O を用いると選択性、収率ともに低下した。*i*-Pr 試薬 **3b** を用いても選択性はごくわずかしか向上しなかった。Barone と Scettri らは **3a** とヒドロキシアセトンとの反応が THF 溶媒中 LiOH を用いて高い *E* 選択性で進行することを報告している [3]。**3a** とヒドロキシアセトンとの反応を無溶媒条件下で行なった所 LiOH・H_2O、K_2CO_3、DBU いずれの塩基を用いても高い選択性となった(entry 5-7)。尚 THP 保護した化合物では低い選択性が得られている(entry 8)。4-ヒドロキシ-2-ブタノンとの反応でも THP 保護体に比べ選択性の向上が見られた。この効果についてはさらに現在検討中である。



(Table1)

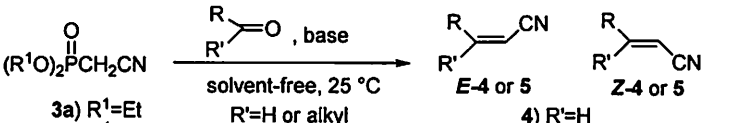
entry	RCHO	base (eq)	time	yield%	*E*:*Z*
1	Ph	DBU (1.5)	7 h	98	81:19
2	Ph	K_2CO_3 (2.0), DBU (0.03)	9 h	94	92:8
3	Ph	LiOH·H_2O (2.0)	0.5 h	96	98:2
4	*p*-MeC_6H_4	LiOH·H_2O (2.0)	2 h	89	98:2
5	*p*-ClC_6H_4	LiOH·H_2O (2.0), THF (2.0)	3 h	97	98:2
7	*p*-$NO_2C_6H_4$	LiOH·H_2O (2.0), CH_2Cl_2 (10.0)	6 h	98	97:3
8	*p*-$MeOC_6H_4$	LiOH·H_2O (2.0)	6 h	90	98:2
9	$CH_3(CH_2)_6$	LiOH·H_2O (2.0)	1 h	90	92:8
10	PhCH=CH	LiOH·H_2O (2.0)	29 h	78	93:7
11	Citronellal	LiOH·H_2O (2.0)	7 h	93	94:6
12	cycl-Hex	LiOH·H_2O (2.0)	1 h	81	61:39
13*	cycl-Hex	LiOH·H_2O (1.5)	1 h	78	72:28
14	$CH_3(CH_2)_2CHMe$	LiOH·H_2O (2.0)	3 h	80	60:40

*70 °C



(Table2)

entry	R	time	yield%	*E*:*Z*
1	$CH_3(CH_2)_6$	4 h	70	97:3
2	cycl-Hex	5 h	77	93:7
3	$CH_3(CH_2)_2CHMe$	5 h	73	92:8



(Table3)

entry	R^1	RC(O)R'	base	time	yield%	*E*:*Z*
1	Et	PhCHO	K_2CO_3 (2.0)	3 h	92	84:16
2	Et	PhCHO	LiOH·H_2O (2.0)	3 h	90	76:24
3	*i*-Pr	PhCHO	LiOH·H_2O (2.0)	4 h	83	84:16
4	*i*-Pr	PhCHO	K_2CO_3 (2.0)	6 h	66	86:14
5	Et	$H_3C-C(=O)-CH_2OH$	LiOH·H_2O (2.0)	2 h	65	98:2
6	Et	〃	K_2CO_3 (1.5)	4 h	50	98:2
7	Et	〃	DBU (1.5)	3 h	60	96:4
8	Et	$H_3C-C(=O)-CH_2OTHP$	LiOH·H_2O (2.0)	4 h	93	76:24
9	Et	$H_3C-C(=O)-CH_2CH_2OH$	LiOH·H_2O (2.0)	4 h	64	84:16
10	Et	$H_3C-C(=O)-CH_2CH_2OTHP$	LiOH·H_2O (2.0)	4 h	80	74:26

参考文献

1) Ando, K.;Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3297.

2) Ando, K.;Yamada, K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1143.

3) Barone, Scettri, A. et al *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1333-1337.

著者索引

著者索引 （○は演者を示す）

	【あ】	
	青木　彰平	2P-11
	青山　政和	1P-11
	赤井　周司	1P-49
○	赤尾　淳史	1P-29
	秋山　隆彦	1P-16
	秋山　隆彦	1P-20
	秋山　隆彦	2P-27
	浅野　晴日	2P-47
○	阿須間　夕紀	1P-46
○	足立　正	1P-27
	阿部　太一	1P-10
	安藤　香織	1P-55
	安藤　香織	1P-56
	安藤　香織	2P-53
	安藤　亘	1P-12
	【い】	
○	飯室　敦弘	2P-09
	家田　成	2P-26
	碇屋　隆雄	1P-41
	池本　哲哉	2P-48
○	石井　昌美	2P-25
	石川　大太郎	1P-23
	石塚　博之	1P-10
	石原　一彰	1P-09
○	石原　一輝	1P-43
○	磯村　省吾	1P-36
	市川　夕貴	1P-16
○	伊藤　彰近	1P-38
	伊藤　貴敏	1P-40
	伊藤　達也	1P-52
○	伊藤　大史	1P-37
	稲澤　克幸	2P-34
	井上　淳	1P-13
	井上　勉	1P-21
○	井上　吉教	2P-43
	井口　勉	1P-51
	井口　勉	2P-49
○	今西　崇宏	2P-03
○	今村　良明	2P-52
	李　榮振	1P-58
	岩井　利之	1P-40
	岩澤　哲郎	2P-17
	岩永　和也	2P-25
	岩渕　好治	1P-28
	岩渕　好治	2P-28
	岩間　世界	1P-59
	【う】	
	上木　達生	2P-52
○	上田　剛	2P-19
	宇梶　裕	1P-19
○	内田　成晃	2P-53
	内山　勝也	1P-17
○	内山　勝也	1P-18
○	宇津木　雅之	2P-05
	内海　典之	2P-30
	宇野　晋策	1P-17
	宇野　晋策	1P-18
	梅木　哲史	2P-07
	梅村　めぐ美	1P-49
○	梅本　英彰	2P-37
	【え】	
○	江木　正浩	1P-49
○	江口　文崇	1P-42
	枝澤　由樹	1P-51
	榎本　太郎	2P-13
	【お】	
	王　力	1P-51
	王　力	2P-49
	大内　卓	1P-52
	大江　浩志	1P-29
○	大江　浩志	1P-45
	大倉　幸洋	1P-27
	大嶋　孝志	1P-02
	大竹　和樹	2P-36
	大多和　正樹	1P-24
	大中　卓也	2P-37
	大野　敏信	1P-40
	大橋　和弘	2P-17
	大東　篤	2P-39
	岡島　いづみ	2P-35
	岡田　稔	2P-26
	岡田　稔	2P-39
	小川　昭弥	1P-54
	小川　貴徳	2P-46
	尾崎　幸洋	1P-23
	長田　祐二	2P-28
	小澤　宏樹	2P-05
○	尾田　真一	1P-50
	尾田　隆	1P-07
	尾田　光生	1P-45
	尾野村　治	1P-14
	小樋　和義	2P-26
	尾松　力也	2P-50
	織井　亮毅	2P-26
	【か】	
	香川　巧	2P-33
○	柏木　健	2P-14
	片山　高嶺	2P-15
	片山　武昭	2P-30
	加藤　貴大	2P-35
	上谷　亮人	1P-47
	上村　光浩	2P-22
	鴨東　美絵	1P-45
	樫木　啓人	1P-41
	川井　拓也	1P-49
	河合　真	2P-22
○	川島　和彰	1P-33
	川島　徹也	2P-45
	河田　恒佐	2P-33
	川野　茂	2P-15
○	河野　大喜	1P-56
	川端　猛夫	2P-32
	川端　猛夫	2P-51
	川端　潤	1P-46
	菅野　孝巳	1P-13
	【き】	
	北郷　真輝	1P-47
	喜多　祐介	1P-15
	喜多　祐介	2P-09

○	木下　智彦	2P-32
	金　松希	2P-04
	金　熙珍	1P-05
○	木村　新太	1P-35
	木村　芳一	2P-01
	【く】	
○	工藤　大介	2P-47
○	国嶋　崇隆	I-5
	國谷　亮介	1P-47
○	久保田　靖	1P-21
	熊谷　勉	2P-43
	熊谷　英彦	2P-15
	熊崎　美枝子	1P-60
○	熊澤　史浩	2P-35
	栗林　俊文	2P-13
	栗原　徹	1P-44
	栗山　正巳	1P-14
○	黒田　洋行	2P-24
	桑田　美稀	1P-24
	【け】	
	源川　拓磨	1P-23
	【こ】	
	小坂　由紀	1P-29
○	小沢　征巳	1P-07
○	小谷　俊介	2P-11
	小谷　俊介	2P-14
	コチュヌーニイ　マノジ	1P-59
	後藤　章広	2P-36
	五島　俊介	1P-33
	ゴナーダ ラジャッシュ	1P-59
	小中原　猛雄	1P-12
	小西　隆博	1P-52
	小西　英之	2P-19
	小橋　修	2P-44
	小林　正治	2P-24
	小林　透	1P-41
○	小林　真奈人	1P-16
○	小林　遼平	1P-44
	小松　晃	2P-31
	近藤　知明	1P-17
	近藤　知明	1P-18
○	近藤　健	2P-20
	【さ】	
○	齊藤　巧泰	1P-20
	齊藤　隆夫	1P-41
	酒井　健一	2P-38
○	酒井　拓磨	2P-34
	坂井　健男	1P-48
	坂井　健男	2P-47
○	酒本　翼	2P-27
	坂本　泰一	2P-50
	佐古　猛	2P-35
	佐々木　愛子	1P-37
	佐々木　昌良	2P-22
○	佐々木　幹雄	I-6
	佐々木　幹雄	2P-46
	笹野　裕介	2P-28
	佐鹿　雅敏	1P-25
	佐治木　弘尚	1P-04
	佐治木　弘尚	2P-03
	佐治木　弘尚	2P-12
	佐治木　弘尚	2P-31
○	佐藤　明広	2P-17
○	佐藤　達典	2P-45
	佐藤　文彦	2P-15
○	佐藤　有華	1P-08
○	佐野　正英	1P-22
	佐用　昇	1P-41
	澤　春夫	1P-25
	澤間　善成	1P-04
	澤間　善成	2P-03
	澤間　善成	2P-12
	澤間　善成	2P-31
	【し】	
	塩入　孝之	1P-42
	塩入　孝之	1P-43
○	塩見　法行	2P-21
○	繁田　尭	2P-51
○	重弘　大樹	2P-33
	宍戸　宏造	I-11
	篠澤　美奈	1P-14
	柴田　哲男	1P-22
	柴田　哲男	2P-20
	柴田　哲男	2P-21
○	柴田　幸大	2P-42
	澁谷　正俊	1P-28
	澁谷　正俊	2P-28
	嶋田　修之	1P-24
	清水　純夫	2P-52
○	清水　政男	1P-12
○	清水　悠平	1P-02
○	霜鳥　慈岳	1P-11
	下前　勝成	2P-46
	庄司　満	1P-44
	白川　誠司	1P-21
	ジラルド　アン-リズ	2P-13
	【す】	
	須貝　威	1P-44
	杉浦　正晴	2P-11
	杉浦　正晴	2P-14
	杉村　高志	2P-40
	杉村　昌浩	1P-43
○	杉分　隆介	1P-59
○	須田　仁志	1P-17
	須田　仁志	1P-18
	須山　和晴	1P-13
	【せ】	
○	瀬尾　昭平	1P-48
	瀬波　賢人	1P-17
	瀬波　賢人	1P-18
	瀬見井　優	1P-56
	瀬良　美佐代	1P-52
	【そ】	
○	添田　貴宏	1P-19
	【た】	
○	髙井　浩希	1P-03
	髙木　懇	1P-50
	髙木　由紀夫	2P-31
○	髙木　陽平	1P-47
○	髙須賀（川崎）智子	2P-23

	髙須　清誠	1P-30
	髙橋　工	2P-39
○	髙橋　徹	2P-31
	髙橋　弘樹	1P-59
○	髙橋　裕輔	2P-04
○	鷹羽　千花	1P-55
	髙濱　佑次	2P-39
	髙松　春樹	1P-04
	髙本　孝二	1P-17
	髙本　孝二	1P-18
	髙本　孝二	2P-46
○	滝田　京子	1P-53
	武内　好行	1P-50
	竹口　和宏	2P-26
	竹下　光弘	2P-43
	竹原　潤	1P-46
	竹本　佳司	2P-13
	多田　教浩	1P-38
	田中　章裕	1P-26
○	田中　邦賢	1P-60
	田中　浩一	1P-32
	田中　大祐	2P-06
	田中　千秋	2P-35
	田辺　陽	1P-08
	田辺　陽	1P-26
	田渕　友梨	1P-31
○	玉井　太一	1P-54
	田村　要	1P-19
	田村　類	1P-59
	多和田　紘之	1P-52
	譚　啓漪	2P-25
	【ち】	
	筑後　拓也	2P-17
	張　明	1P-02
	【つ】	
	津江　広人	1P-59
○	塚野　千尋	2P-13
	辻　啓太	1P-58
	都築　正博	1P-13
	堤　邦彦	2P-30
	【て】	
○	寺田 眞浩	I-3
	【と】	
○	土井　龍輔	1P-28
	道慶　一豊	2P-45
○	峠　太一郎	1P-41
	戸島　実	2P-18
	富岡　清	1P-30
	富岡　清	1P-31
○	ドミニク　ロベルジュ	2P-06
	豊田　知宏	2P-18
○	豊永　真由	1P-25
	【な】	
	中井　猛夫	1P-40
	中井　猛夫	2P-02
○	永木　愛一郎	1P-05
	永木　愛一郎	2P-04
○	長澤　翔太	2P-28
○	中島　範行	2P-16
	永島　英夫	1P-58
	中島　誠	2P-11
	中島　誠	2P-14
	長瀬　博	1P-24
○	中田　裕之	2P-44
	仲辻　秀文	1P-08
	長野　卓人	2P-09
	永野　利久	1P-36
	中　宏行	1P-10
	長光　亨	1P-24
	中村　修一	1P-22
	中村　修一	2P-20
	中村　修一	2P-21
	中山　裕治	2P-29
○	浪江　亮介	1P-34
	奈良　秀樹	1P-41
	奈良　秀樹	2P-29
	南部　寿則	1P-34
	【に】	
	新島　淳	1P-29
	新村　優	2P-31
	西井　崇	1P-23
○	西井　祐二	1P-15
	西内　祐二	2P-10
	西　耕一	1P-47
	西田　友明	2P-18
○	西八條　正克	2P-15
	西村　公志	1P-27
	西山　章	2P-15
	【ね】	
	根本　太一	2P-35
	根本　哲宏	1P-06
	【の】	
	野上　潤造	2P-50
○	野﨑　慶	2P-12
	信田　智哉	1P-38
	信原　一敬	1P-24
	信原　一敬	2P-22
	野元　昭宏	1P-54
	【は】	
	梅　振武	2P-49
	袴田　智彦	1P-41
	橋詰　美紀	1P-17
	橋本　俊一	1P-34
	橋本　典夫	2P-39
	長谷川　愛子	1P-47
○	畠山　泰斗	2P-30
	初田　正典	2P-05
	花屋　賢悟	1P-44
	馬場　廣海	1P-31
	濱田　康正	1P-06
	濱本　博三	1P-42
	濱本　博三	1P-43
	早川　道也	2P-06
○	林　皓太	1P-26
○	林　裕樹	1P-09
	林　真志	2P-21
	林　昌彦	2P-25
	原木　優	2P-04
○	原田　慎吾	1P-30

	原　範之	1P-22
○	廊　璀卿	1P-51
	【ひ】	
○	氷川　英正	2P-08
	樋口　貴史	1P-15
	日髙　次彦	1P-46
	尾藤　真梨子	1P-48
○	樫野　元	2P-10
	兵藤　慈吾	2P-20
	平井　義則	2P-15
○	平澤　俊	2P-26
	平島　真一	1P-38
○	平野　勝久	I-10
	廣澤　渓一	2P-36
	【ふ】	
	福井　雄樹	1P-47
○	藤井　章雄	1P-39
	藤井　一彦	2P-50
○	藤井　香那美	2P-40
○	藤井　秀明	1P-24
	藤岡　弘道	2P-36
○	藤澤　吉文	2P-41
○	藤田　賢一	2P-07
	藤本　めぐみ	2P-39
○	藤野　佑介	2P-50
	古田　巧	2P-51
	【ほ】	
	細谷　昌弘	1P-50
	保積　靖之	1P-50
	堀内　良浩	1P-17
	堀内　良浩	1P-18
	堀口　剛伸	1P-44
○	堀口　良昭	I-4
	堀　順一	2P-30
	堀　昌樹	1P-29
	彭　維	1P-51
○	本田　博文	2P-22
	【ま】	
○	前川　智弘	2P-36
	前嶋　寿英	2P-12
	前田　貞行	2P-45
	牧野　一石	1P-24
	真島　和志	1P-15
	真島　和志	2P-09
	益山　新樹	2P-24
	間瀬　暢之	1P-36
	間瀬　暢之	1P-37
	間瀬　暢之	2P-34
	間瀬　暢之	2P-35
	松浦　慧	2P-43
○	松浦　大輔	2P-01
	松尾　公博	1P-10
○	松尾　星来	1P-14
	松尾　知佳	1P-05
	松尾　知佳	2P-04
	松儀　真人	1P-42
	松儀　真人	1P-43
○	松本　郁美	1P-10
	松本　高利	2P-43

	眞鍋　敬	2P-19
	丸岡　啓二	1P-21
○	丸本　貴久	1P-04
	【み】	
	三浦　剛	1P-38
	三木　佑也	1P-26
	水野　卓巳	1P-40
○	水野　卓巳	2P-02
	水森　智也	2P-34
	三田村　健範	1P-54
○	満田　勝	I-1
	満田　勝	1P-39
	皆神　賢	1P-13
○	南　卓	I-9
	南　博道	2P-15
	三原　森典	2P-17
○	三原　正稔	1P-40
	三原　正稔	2P-02
	三宅　淳巳	1P-60
	三宅　良磨	1P-46
	宮腰　哲雄	1P-11
	宮崎　惇	1P-42
	宮下　祐輔	1P-29
	宮脇　あかり	1P-31
	【む】	
	武藤　英吾	1P-52
○	村形　政利	I-2
○	村上　正徳	1P-13
	村田　邦彦	1P-32
	村田　邦彦	2P-30
	目黒　寛司	2P-45
	【も】	
○	本山　幸弘	1P-58
	森　啓二	1P-16
	森　啓二	2P-27
	森永　泰浩	2P-39
	森本　浩之	1P-02
○	森本　正雄	2P-38
	森　裕二	1P-48
	森　裕二	2P-47
	森脇　佑也	1P-05
	森脇　佑也	2P-04
	門口　泰也	1P-04
	門口　泰也	2P-03
	門口　泰也	2P-12
	門口　泰也	2P-31
	【や】	
	安田　弘之	2P-07
	八十原　良彦	2P-15
○	矢部　治	1P-52
	山口　智裕	1P-07
	山崎　孝	2P-23
	山地　健太	2P-09
	山下　誠	1P-52
	山下　真之	1P-52
	山下　泰信	1P-44
○	山下　陽平	2P-39
	山田　恭平	2P-53
	山田　健一	1P-30

	山田　重之	2P-04
	山田　貴明	1P-24
	山中　正浩	1P-53
	山中　正浩	2P-42
	山野　徹	1P-52
	山野　光久	1P-52
	山本　翔司	2P-35
	山本　昇平	1P-39
	山本　康友	1P-30
○	山本　康友	1P-31
	【よ】	
○	横坂　卓也	1P-06
○	横山　直太	2P-29
	横山　祐作	2P-08
	吉岡　広泰	2P-32
	吉田　圭佑	2P-51
	吉田　潤一	1P-05
	吉田　潤一	2P-04
○	吉田　信也	I-7
	吉田　哲也	1P-12
○	吉永　英史	2P-18
	吉村　智之	2P-32
	吉村　昌寿	2P-31
	米澤　渚	2P-43
	【り】	
○	陸　文傑	2P-49
	【わ】	
○	渡辺　澄	1P-01
	渡辺　澄	2P-24
○	渡邊　昇治	2P-46
	渡邊　知仁	1P-45
	渡辺　政隆	2P-43
○	渡辺　正人	1P-32
	渡辺　正人	2P-30
○	渡　正博	1P-23
	王　明斉	2P-49

	Aimin Song	1P-39
	Brian Glennon	1P-03
	Brian L. Wittkamp	2P-41
	Claudio Bianchini	1P-25
	Ferenc Darvas	1P-57
	Francesca Liguori	1P-25
	Gellért Sipos	1P-57
	Ibrahim El-Sayed	2P-49
	Janakiraman Krishnamurthi	1P-34
	Jianjun He	1P-39
	Jochen Scholl	1P-03
	Jon G Goode	2P-41
○	László Kocsis	1P-57
○	Léopold Mpaka Lutete	2P-48
	Mark Barrett	1P-03
	Pierluigi Barbaro	1P-25
	Richard V. Jones	1P-57
○	Steve Collier	I-8
	Uyanik Muhammet	1P-09
	Viktor Gyóllai	1P-57

企 業 展 示 会

展示時間：19 日　10：00 ～ 17：30
20 日　10：00 ～ 17：00

企業展示会出展者一覧

【ア】
㈱アイシス
㈱アイビック・リサーチ
旭化学工業㈱
アルプス薬品工業㈱
㈱アントンパール・ジャパン
稲畑産業㈱
イハラケミカル工業㈱
インタクト㈱
米国法人 Wavefunction, Inc.
宇部興産㈱
エア・ブラウン㈱
㈱エーピーアイ コーポレーション
エヌ・イー　ケムキャット㈱
エボニック デグサ ジャパン㈱
㈱エル・エム・エス
㈱大阪合成有機化学研究所
【カ】
㈲化学品イー・データ開発
関東化学㈱
関東電化工業㈱
クツワ産業㈱
広栄化学工業㈱
神戸天然物化学㈱
コーア商事㈱
Corning China (Shanghai) Regional Headquarters
Codexis, Inc.
コンフレックス㈱
【サ】
㈱サイダ・ＦＤＳ
讃岐化学工業㈱
三協化成㈱
サンヨーファイン㈱
シーティーシー・ラボラトリーシステムズ㈱
㈱システムプラス
柴田科学㈱
Shasun Pharmaceuticals Limited
Shanghai ChemPartner Co., Ltd.
純正化学㈱
昭光サイエンティフィック㈱
ジョンソン・マッセイ・ジャパン・インコーポレイテッド
Syrris Japan ㈱
㈱スクラム
スペクトリス㈱ マルバーン
住友精化㈱
積水メディカル㈱
㈱セントラル科学貿易
セントラル硝子㈱
【タ】
ダイキン工業㈱
㈱ダイセル
大陽日酸㈱
高砂香料工業㈱
立山化成㈱
中間物商事㈱
Ｔｈｉｅｍｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ
東京化成工業㈱
東京理化器械㈱
東ソー・エフテック㈱
東ソー・ファインケム㈱
東ソー有機化学㈱
東洋紡績㈱
東レ・ファインケミカル㈱
轟産業㈱
【ナ】
㈱ナードケミカルズ
㈱中村超硬
公益社団法人名古屋産業科学研究所
ナミキ商事㈱
日産化学工業㈱
日本化薬㈱
ニッポン高度紙工業㈱
日本ケミカルデータベース㈱
日本曹達㈱
日本電子㈱
日本マイクロバイオファーマ㈱
【ハ】
バイオタージ・ジャパン㈱
ハイカルジャパン
㈱バキュームブランド　サイエンテイフイックジャパン
浜理薬品工業㈱
ＢＡＳＦジャパン㈱
富士シリシア化学㈱
㈱伏見製薬所
ブルカー・オプティクス㈱
ホステック㈱
保土谷化学工業㈱
【マ】
マナック㈱
三木産業㈱
三菱化学㈱
メトラー・トレド㈱
【ヤ】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
㈱ UNICO
ユミコアジャパン㈱
【ラ】
ランクセス㈱ / サルティゴ
ロックウッドリチウムジャパン㈱〔旧：ケメタルジャパン㈱〕
ロンザジャパン㈱
【ワ】
㈱ワイエムシィ
ワイリー・ジャパン
ワケンビーテック㈱
渡辺化学工業㈱

■広告掲載企業

サイエンス＆テクノロジー㈱	表２広告
ハイカルジャパン	後付広告 1
柴田科学㈱	後付広告 2
純正化学㈱	後付広告 3
㈱セントラル科学貿易	後付広告 4
東京化成工業㈱	後付広告 5
㈱システムプラス	表３広告
Thieme Chemistry	表４広告

次回のお知らせ

第７回プロセス化学ラウンジ

日　時：2012年11月29日(木)～30日(金)

会　場：和光純薬工業㈱　湯河原研修所

（静岡県熱海市）

日本プロセス化学会
２０１２ウィンターシンポジウム

日　時：2012 年 12 月 7 日(金)

会　場：静岡グランシップ　（静岡県静岡市）

日本プロセス化学会
２０１３サマーシンポジウム

日　時：2013年7月18日(木)～19日(金)

会　場：つくば国際会議場　（茨城県つくば市）

日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム（京都）

世話人

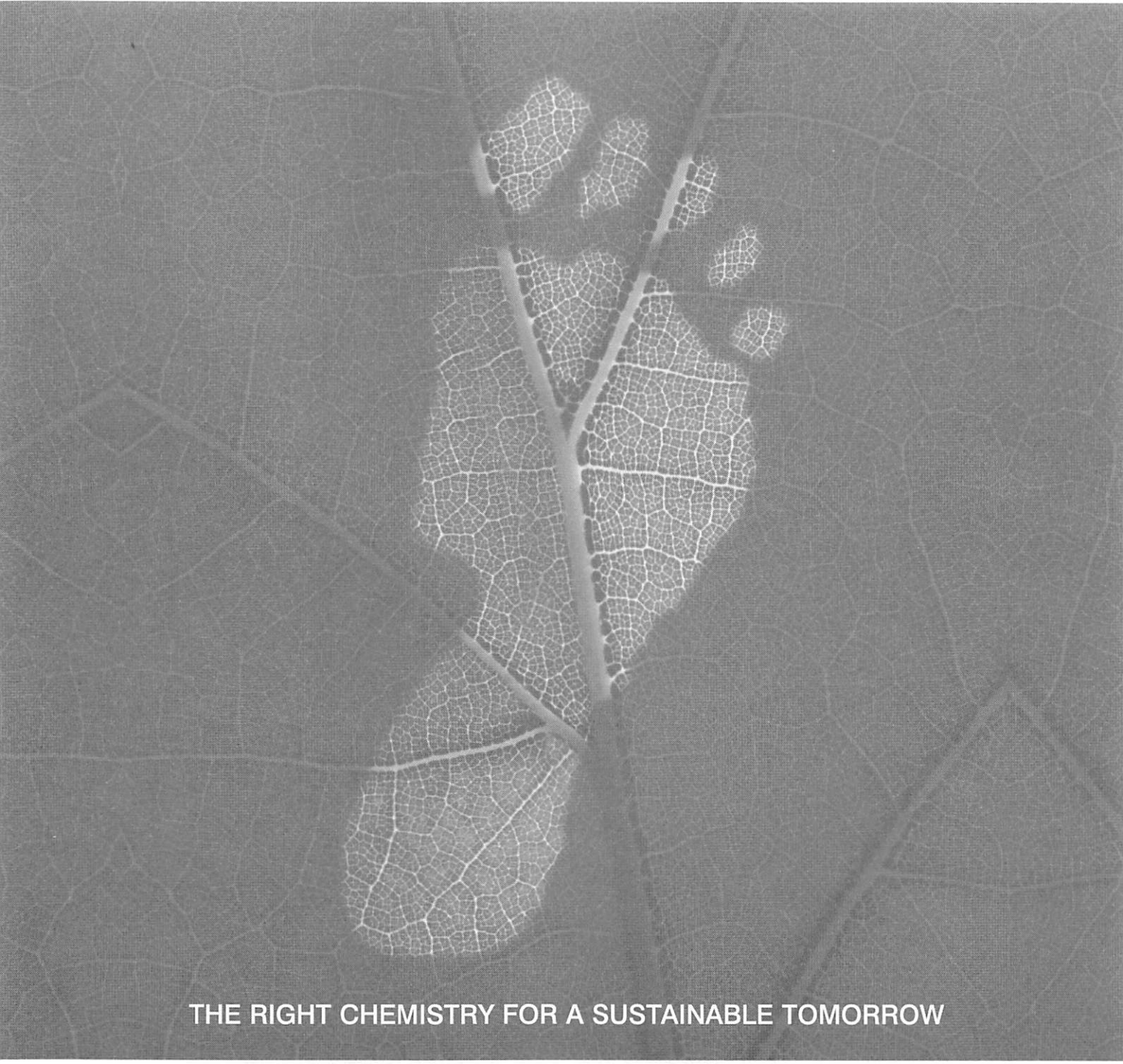
高橋　和彦

大日本住友製薬株式会社
　技術研究本部　プロセス化学研究所
〒 554-0022
大阪市此花区春日出中 3-1-98
TEL：06-6439-8083
FAX：06-6466-5459
E-mail：kazuhiko-takahashi@ds-pharma.co.jp

高須　清誠

京都大学大学院薬学研究科
　薬品合成化学分野
〒 606-8501
京都市左京区吉田下阿達町 46-29
TEL：075-753-4553
FAX：075-753-4604
E-mail: kay-t@pharm.kyoto-u.ac.jp

発行日　2012 年 6 月 25 日



HIKAL / ACORIS の受託提案がさらに充実しています

HIKAL / ACORIS は受託研究、受託製造においても、常に“グリーン・ケミストリー”を念頭に入れています。ラボからキロラボ、パイロット、商業生産まで、環境保護が最重要課題です。時代を先取りした最新鋭のエコフレンドリー工場では、溶媒の回収は１日当たり70m^3、廃水もリサイクルして再使用して外部には放出しないシステムになっています。
世界でもトップレベルの約 200 名の研究員が皆様の研究のお役に立ちたいと願っています。

HIKAL®

JUST THE RIGHT CHEMISTRY

E-mail: **toshiaki_hashimoto@hikal.com** Website: **www.hikal.jp**

SIBATA

合成・反応装置ケミストプラザシリーズ

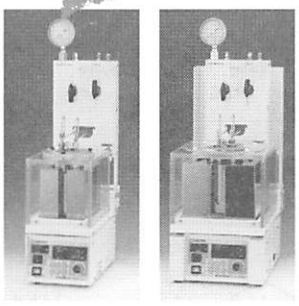
CP-300シリーズ
アルミブロックによる加熱・冷却制御システム

300℃タイプ



300℃加熱ブロック

加圧タイプ



容量70mLタイプ　容量120mLタイプ

200mLタイプ



1Lタイプ

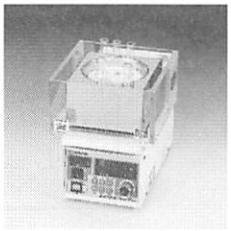


■ブロック部とコントロール部が独立
■設定温度範囲：−30〜200℃・室温〜300℃
■温度・撹拌・時間のプログラムが可能
■反応容器容量：120mL〜1L

ブロック部マルチ仕様 CP-300用

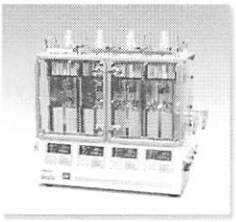
NEW マルチタイプ

■ナスフラスコや丸底フラスコ、試験管等様々な容器を使用して、320℃までの加熱、撹拌が行えます。

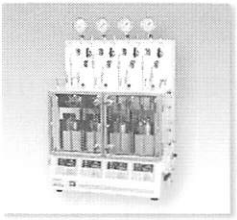


CP-200シリーズ
大容量での反応条件実験や加圧反応実験に

■4ブロックの個別温調・個別撹拌が可能
■昇温・撹拌・時間の個別プログラムが可能



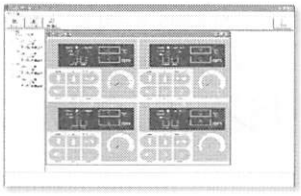
大容量タイプ　CPG-2110　CPG-2120

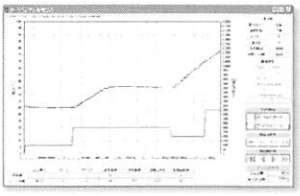


加圧タイプ　CPP-2210　CPP-2220

CP-200用ソフトウェア

■実験データの保存・リアルタイムモニタリング・温度・時間・撹拌の設定等がPCで可能です。



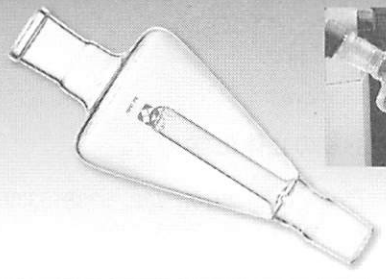


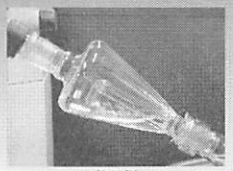
プラントサイズへのスケールUPもトータルサポート。お気軽にご相談ください。

実験用　ガラス器具の新提案

三角トラップ

■液だまり防止により、濃縮・蒸留作業効率をUP！

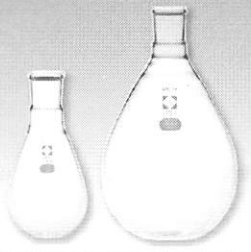




使用例

平底ナスフラスコ

■自立型ナスフラスコ
■エバポレーターに使用可能（190Pa30分間の減圧に対応）



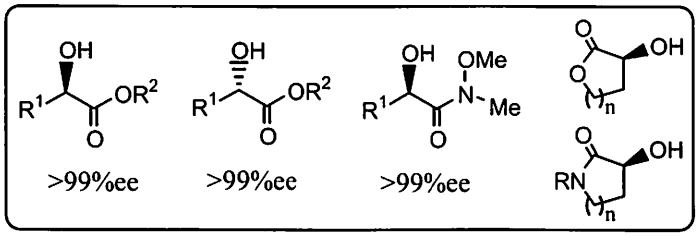


その他、多数展示しております。ぜひ当社ブースへお立ち寄りください。

柴田科学株式会社
本社　〒340-0005 埼玉県草加市中根1-1-62
URL：http://www.sibata.co.jp/　Eメール：csc@sibata.co.jp
カスタマーサポートセンター（製品の技術的サポート専用）：0120-228-766 FAX：048-933-1590
営業所　仙台：☎022-308-6341　東京：☎03-3822-2111　名古屋：☎052-263-9310　大阪：☎06-6356-8131　福岡：☎092-471-5515

純正化学の新しい試薬類

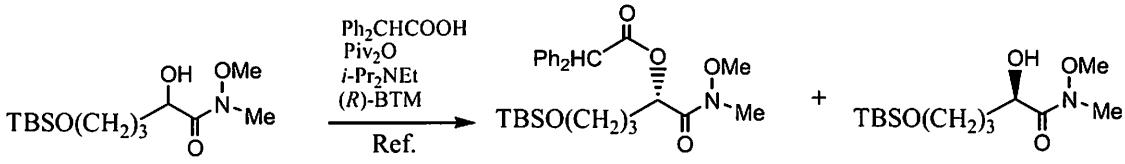
○光学活性カルボニル化合物(*R*)and(*S*)体のご案内



[2-ヒドロキシエステル
2-ヒドロキシアミド
ラクトン・ラクタム]

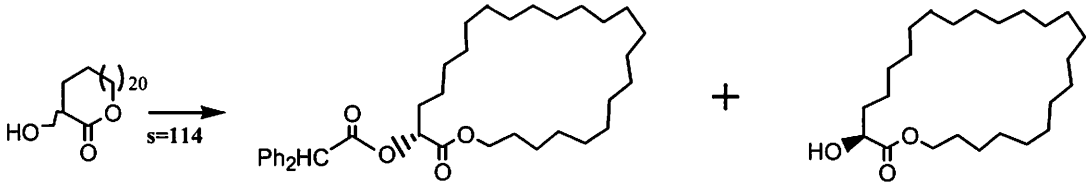
天然物および医薬品合成中間体、
不斉配位子として利用可能な各種
光学活性化合物

調製例)



54%,94%ee　　s=181　　46%,99%ee

実施例) シロアリの外敵防御物質 2-Hydroxytetracosanolide の両エナンチオマー合成

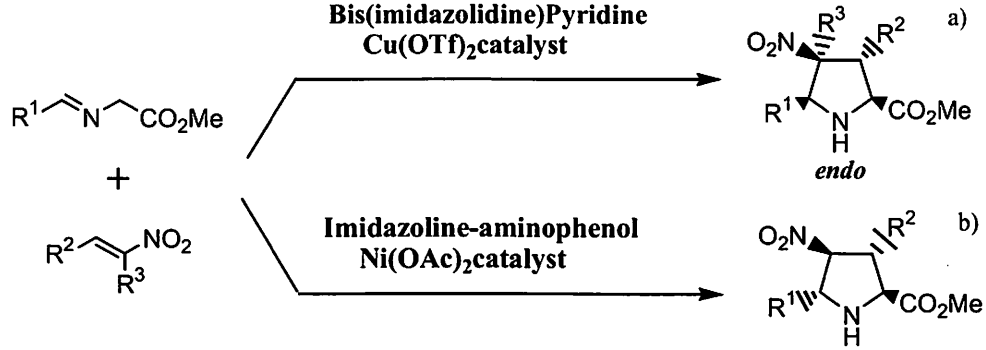


47%,95%ee
(+)-2-Hydroxytetracosanolide前駆体

50%,91%ee
(-)-2-Hydroxytetracosanolide

Ref) Shiina, I.; Nakata, K.; Sugimoto, M.; Sekiguchi, A. *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 167-172.

○光学活性ピロリジン化合物のご案内



世界初の立体化学

Ref) a) Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 5338-5339.
b) Arai, T.; Yokoyama, N.; Mishiro, A.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 7895-7898.

JUNSEI　純正化学株式会社

〒343-0844 埼玉県越谷市大間野町1－6

営業本部 学術担当　TEL:048-988-3621 FAX:048-988-6689 E-mail:shiyaku-t@junsei.co.jp

THALESNano

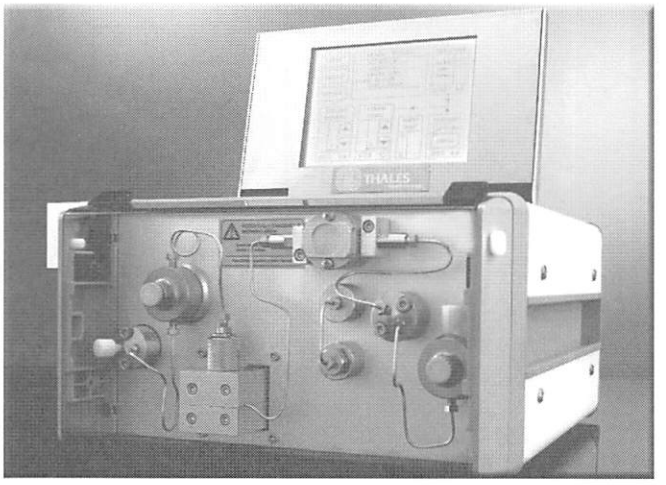
H-Cube™ Next Generation Hydrogenation

製造元 Thales Nano Inc.
http://thalesnano.com/

画期的な連続式水素還元装置

特　長

- ●水素は水を電気分解して供給されるので安全。
- ●条件設定は100℃、100Bar迄操作パネルから設定することが可能。
- ●スターティングマテリアルからプロダクツ生成まで約4分(1mL／min)でとても迅速。
- ●従来の方法に比べ安全(シリンダー不要、触媒を濾過不要)。
- ●コンパクトな設計で研究室のドラフトで使用可能。
- ●触媒はカートリッジに入っているので外部と接触せず、また簡単に交換が可能。



Asynt

DrySyn heating blocks

製造元 Asynt Ltd.
http://www.asynt.com/

オイルバス,マントルヒーターに代わる安全で環境にやさしいヒーティングブロック

特　長

- ●交換式フラスコベースにより様々なサイズのフラスコの加熱撹拌が可能。
- ●オイルを使用しないためフラスコ洗浄が容易で、オイル破棄の必要がない。
- ●マントルヒーターの電熱線やシリコンオイルに引火する危険性が無い。
- ●オイルバスやマントルヒーターと同等以上のヒーティング性能。
- ●JIS、ISO規格のフラスコに対応。
- ●各社スターラーにも対応。





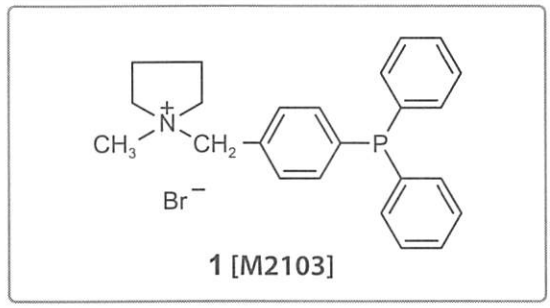
日本総代理店
株式会社 セントラル科学貿易

本　　社　〒111-0052　東京都台東区柳橋1-8-1　TEL.03-5820-1500(代)
http://www.cscjp.co.jp/　E-mail: tokyo@cscjp.co.jp
大阪支店　TEL. 06-6325-3171(代)　E-mail: osaka@cscjp.co.jp
福岡営業所　TEL. 092-482-4000(代)　E-mail: fukuoka@cscjp.co.jp
札幌営業所　TEL. 011-764-3611(代)　E-mail: csc-matsuda@cscjp.co.jp

イオン固定型トリフェニルホスフィン

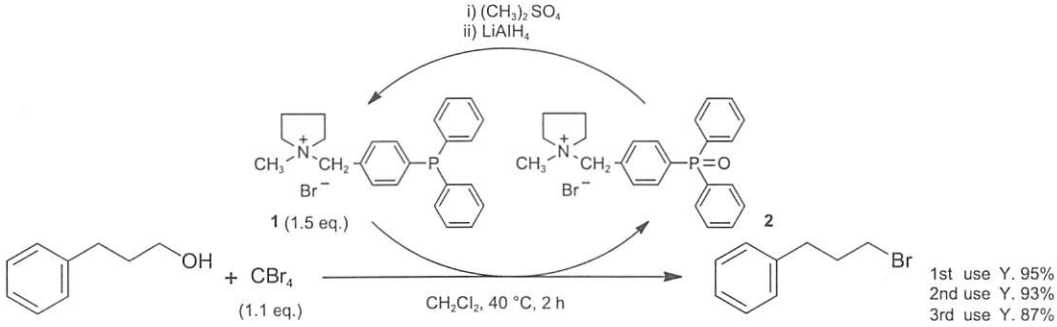
1-Methyl-1-[4-(diphenylphosphino)benzyl]pyrrolidinium Bromide (1)

1g 21,600円 **[M2103]**

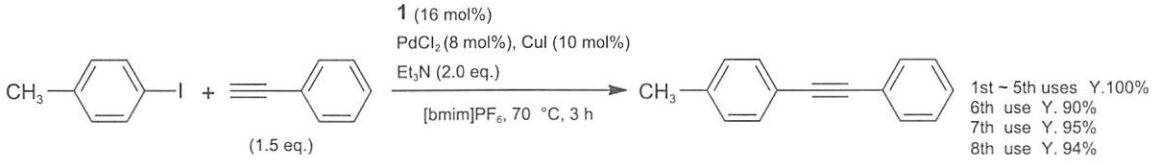


1 [M2103]

1-メチル-1-[4-(ジフェニルホスフィノ)ベンジル]ピロリジニウムブロミド(**1**)は，東郷らが開発した空気中で安定なイオン固定型トリフェニルホスフィンです。**1**を用いたアルコールのハロゲン化，光延反応によるカルボン酸のエステル化では，副生するホスフィンオキシド**2**がエーテルに溶けにくいため，反応終了後，生成物をエーテル抽出してろ過することにより，90%以上の回収率で**2**を容易に分離することができます。**2**はジメチル硫酸によるO-メチル化，$LiAlH_4$による還元により**1**を再生し，再利用することが可能です。



また，**1**は溝呂木－ヘック反応や薗頭反応などの金属触媒の配位子としても有用です。**1**およびパラジウム触媒を含むイオン液体反応溶媒は再利用することが可能で，繰り返し用いても高収率を維持します。



実験例： アルコールの臭素化

1 (1320 mg, 3.0 mmol)を真空ポンプで70 ℃で2時間乾燥させる。**1**を入れたフラスコに3-フェニル-1-プロパノール (272 mg, 2.0 mmol) と四臭化炭素 (729 mg, 2.2 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液を加え，アルゴン雰囲気下，40 °Cで2時間撹拌する。反応終了後，エーテル (10 mL) を加え，室温で40分撹拌する。ろ過し，エーテルで洗浄した後，ろ液を溶媒留去することにより，粗製が得られる(純度70–75%，副生成物$CHBr_3$を含む)。シリカゲルのショートカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより，純粋な3-フェニル-1-ブロモプロパンが得られる。副生成物**2**はろ液から93%回収される。

Y. Imura, N. Shimojuh, Y. Kawano, H. Togo, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3421.

東京化成工業株式会社

お問い合わせは 東京化成販売(株) Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
大阪営業所 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158
モバイルサイト－いつでもどこでも弊社製品が検索できます

NMRスペクトルから副生成物を同定したい方限定!!

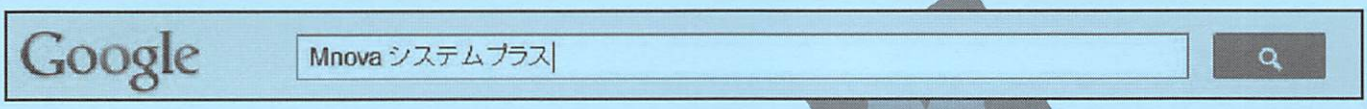
先着20名様限定 Mnova 45日間

NMRスペクトル処理ソフトウェア

無料モニター募集!

NMRスペクトル処理ソフトウェア **"Mnova"** トライアル使用＆サポート
使用方法を動画で解りやすく解説

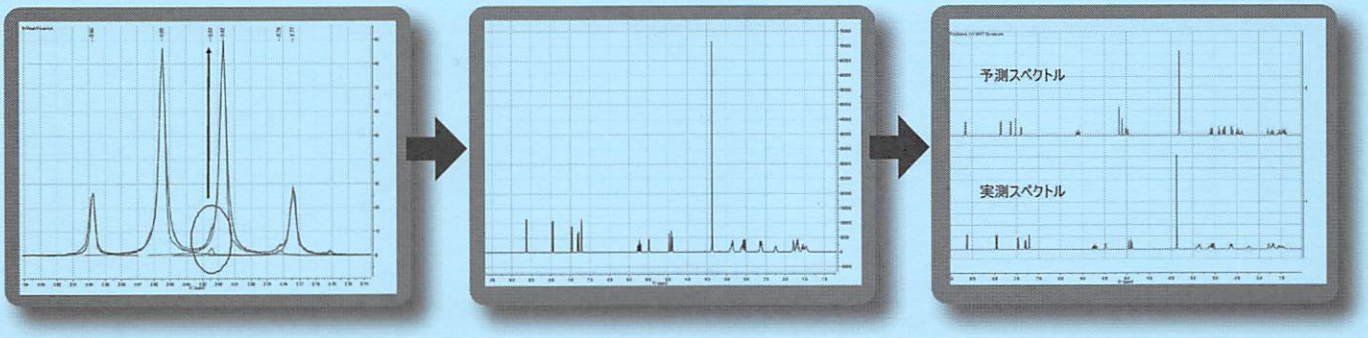
《今すぐ　弊社ホームページから　お申し込みを!》



Q.ピーク裾に埋もれて検出できなかった弱いピークから、副生成物の構造が解れば便利ですよね?

Mnova
NMRスペクトル処理ソフトウェア

Mnova なら・・・



Mnovaオリジナルのアルゴリズムにより、
- ピーク裾に埋もれた弱いピークも見逃さず検出
- 副生成物だけのスペクトルを抽出

- 副生成物のスペクトルと予測スペクトルを比較し、副生成物の構造確認が可能
- NMRデータだけで構造確認ができ、他の分析にかかる時間を短縮

副生成物の構造解析にかかる時間を大幅短縮!!

本件に関するお問い合わせ

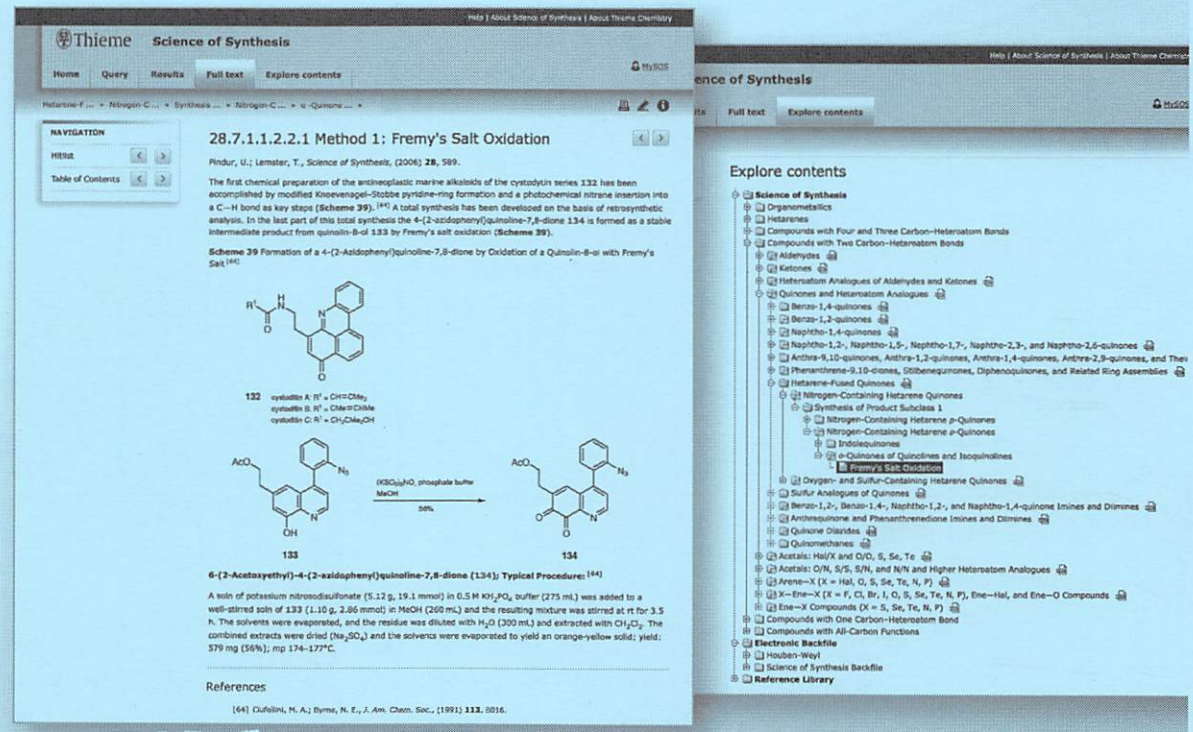
Mnova 日本国内販売元:株式会社 システムプラス　　担当:化学事業部　梅本
TEL : 045-941-7057　FAX : 045-948-4371

Thieme

www.thieme-chemistry.com

Science of Synthesis 4.0

Best methods. Best results.



このたび ニューリリース！

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

新バージョンをお試しください。フリートライアル受付中!

詳細お問い合わせは下記までお願いします。

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

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

Thieme