日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

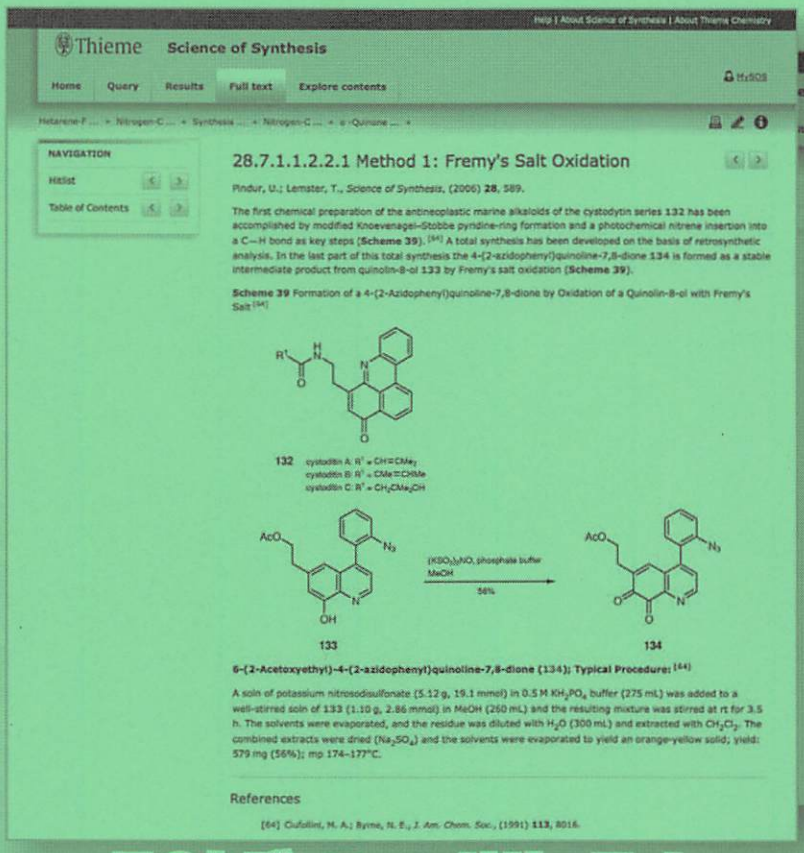
■会 期　2014年7月31日（木）～8月1日（金）
■会 場　タワーホール船堀
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

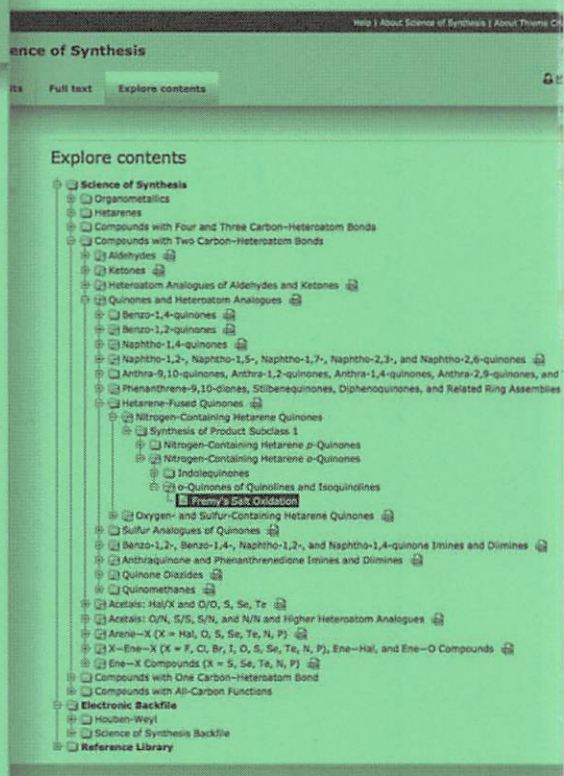
Thieme

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

日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

■会 期　2014年7月31日(木)～8月1日(金)
■会 場　タワーホール船堀
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
■協 力　化学工業日報社

＜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。

＊シンポジウムクローク　総合受付前ロビー（5F）

7月31日（木）　8:30～17:30　　8月1日（金）　8:30～18:30

＊情報交換会クローク　松、桜、藤(2F)　7月31日（木）　17:00～20:00

※シンポジウムクローク　「総合受付前ロビー」 に荷物を預け、引き続き情報交換会へ参加される方の荷物は、情報交換会クローク「藤」にて返却いたします。

◇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。

◇ランチマップを展示会ガイドブックに掲載しています。ご利用下さい。

＜一般発表の皆様へ＞

◇下記の時間区分の開始10分前に、会場左側前列にお集まり下さい。

◇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：A会場（桃源）1F：B会場（展示ホール）です。

◇ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（14:40）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。

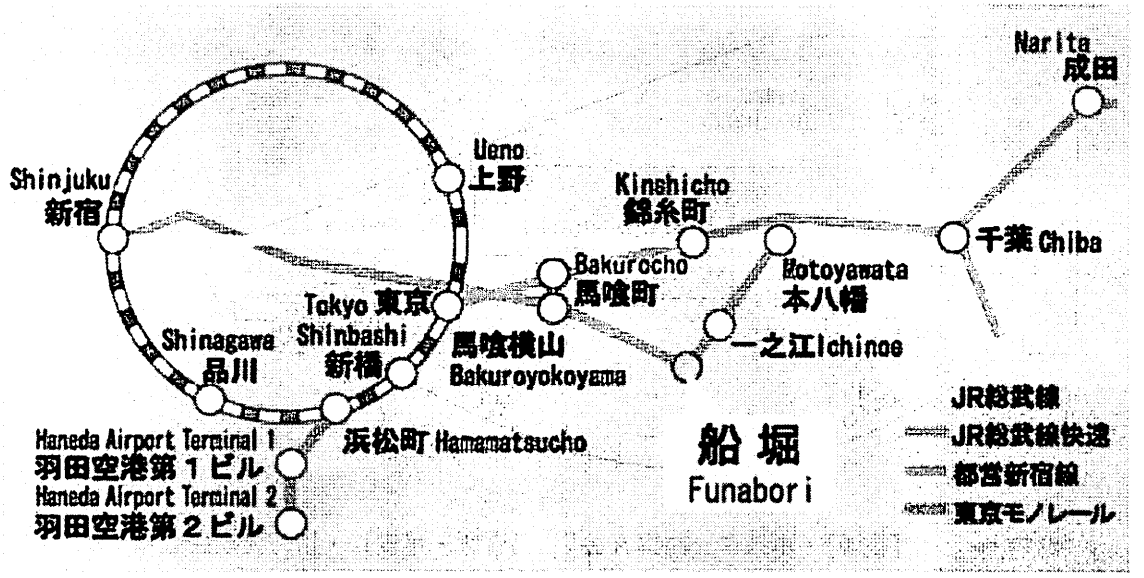
7月31日（木）

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

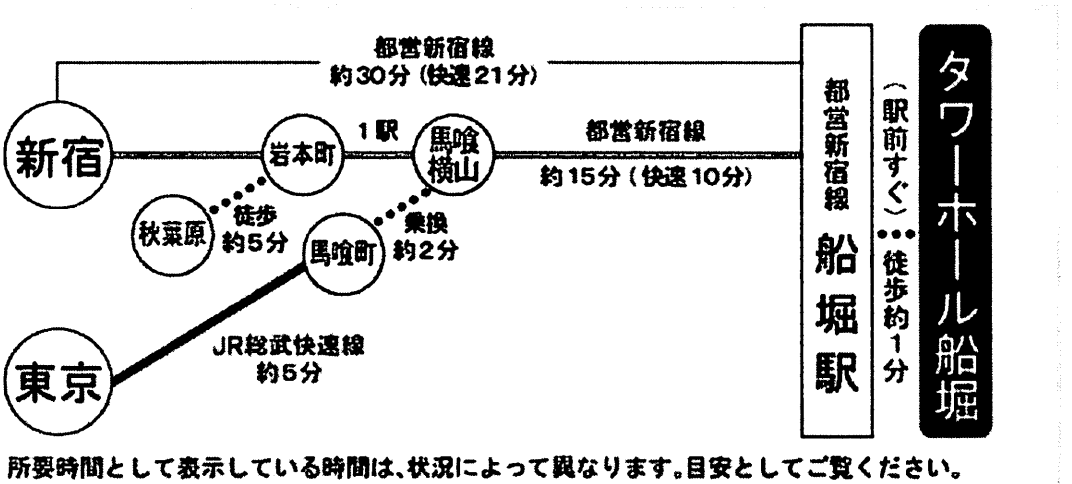
8月1日（金）

講演番号	発表予定時間
2P-01～2P-10	13:25～13:40
2P-11～2P-20	13:40～13:55
2P-21～2P-30	13:55～14:10
2P-31～2P-40	14:10～14:25
2P-41～2P-50	14:25～14:40

タワーホール船堀までのご案内



・新宿駅より「都営新宿線」にて本八幡方面へ約30分。
　船堀駅下車、徒歩約１分。
・東京駅より「ＪＲ総武快速線」馬喰町駅にて乗換。
　馬喰横山駅から「都営新宿線」で船堀駅下車、徒歩約１分。



所要時間として表示している時間は、状況によって異なります。目安としてご覧ください。

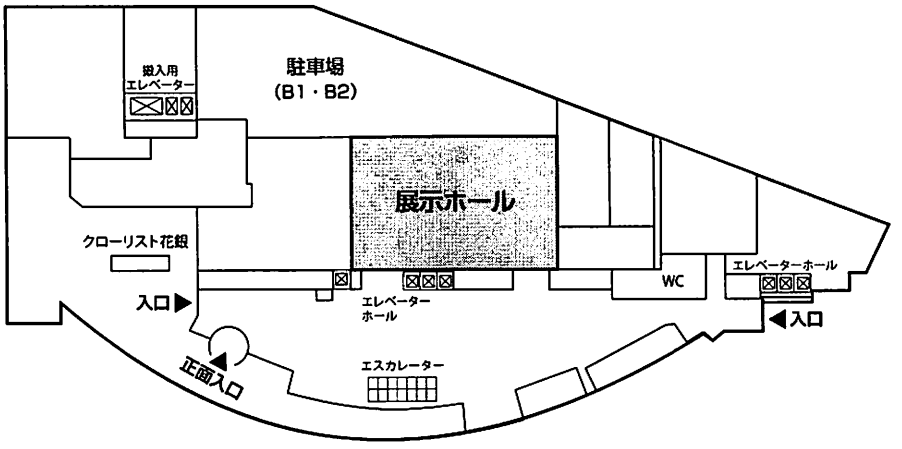
タワーホール船堀

東京都江戸川区船堀4-1-1
電話：03-5676-2211　FAX：03-5676-2501
http://www.towerhall.jp

■会場案内

1階

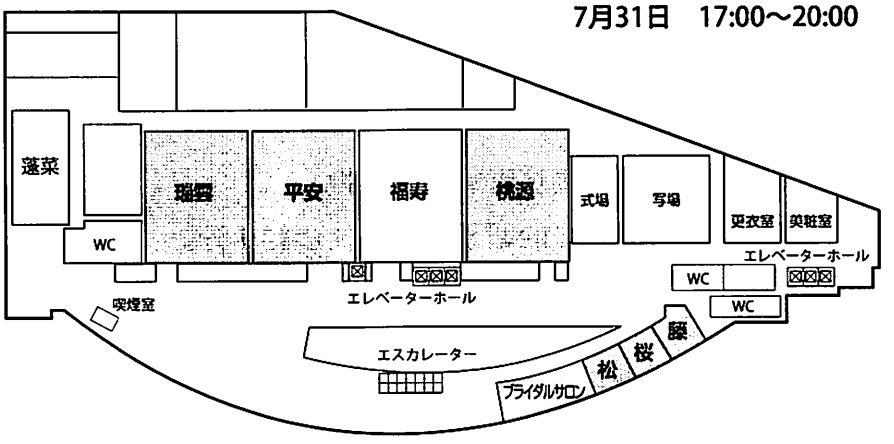
【展示ホール】・ポスター討論 B 会場
・企業展示会 B 会場



2階

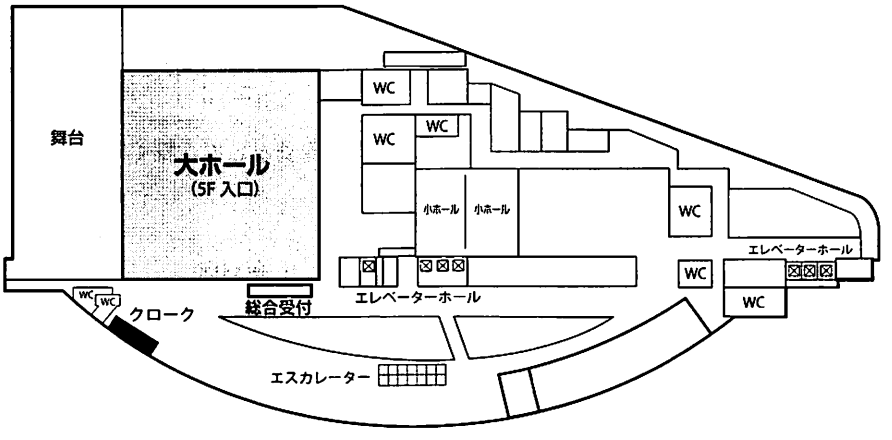
【桃源】・ポスター討論 A 会場
・企業展示会 A 会場

【瑞雲・平安】・情報交換会会場
情報交換会クローク（松、桜、藤）
7月31日　17:00～20:00



5階

【大ホール】シンポジウム会場・総合受付
【クローク】シンポジウム専用
7月31日 8:30～17:30、8月1日 8:30～18:30

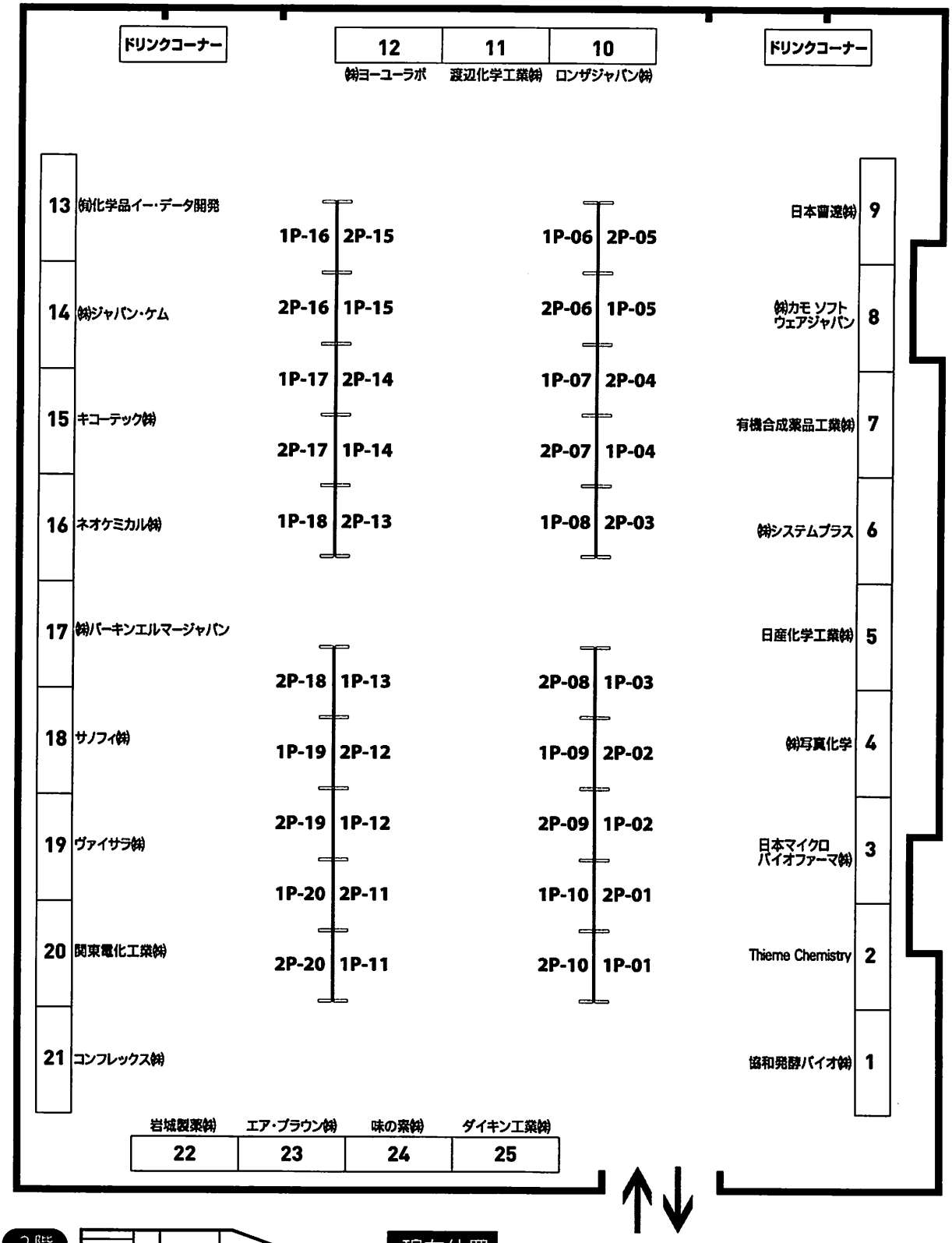


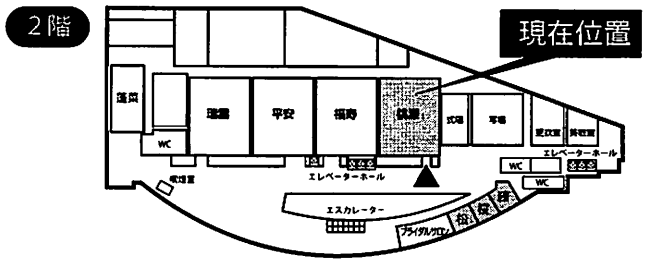
A会場

(ポスター・企業展示会会場)

2階：桃源

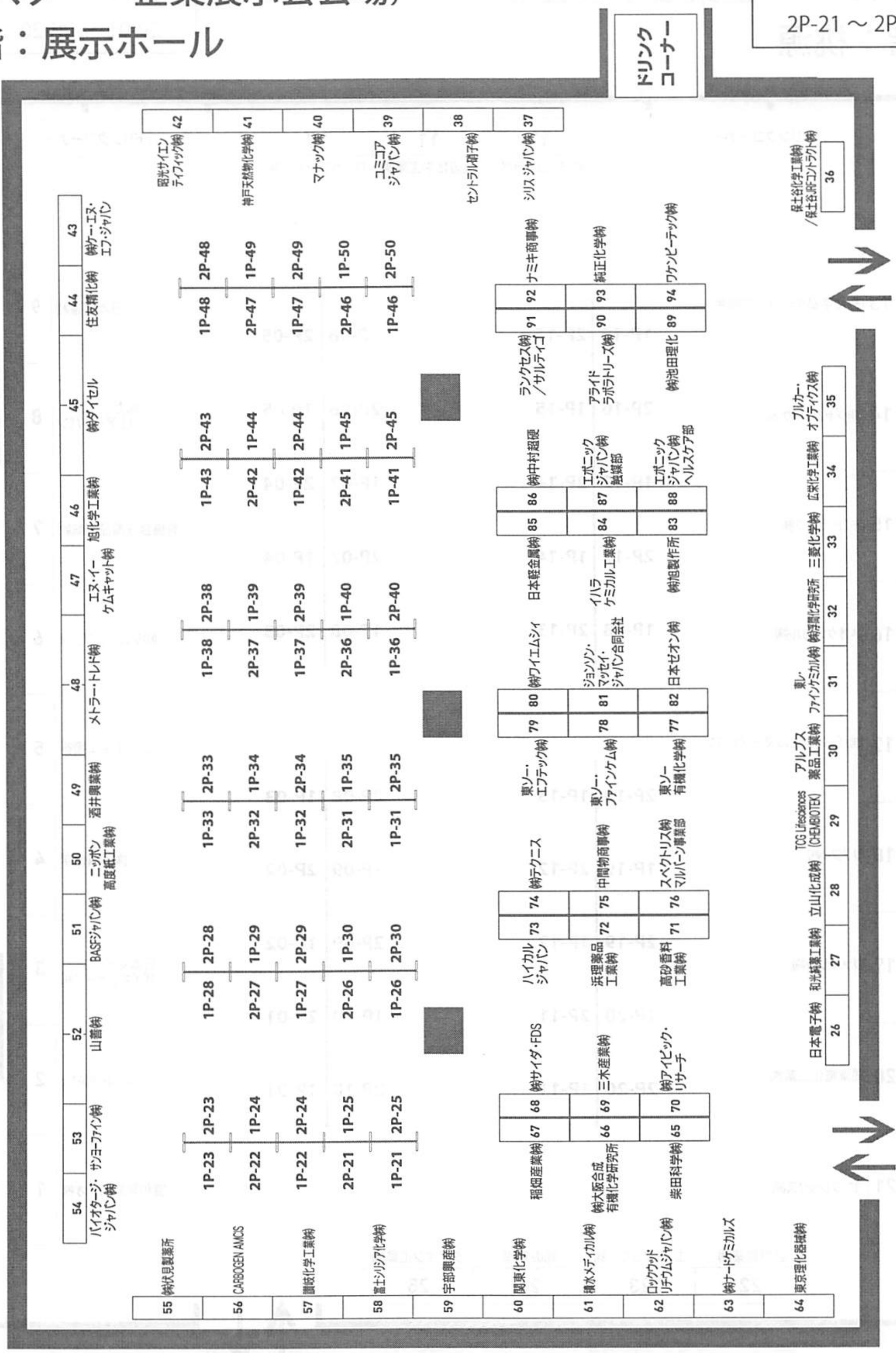
1P-01 ～ 1P-20
2P-01 ～ 2P-20

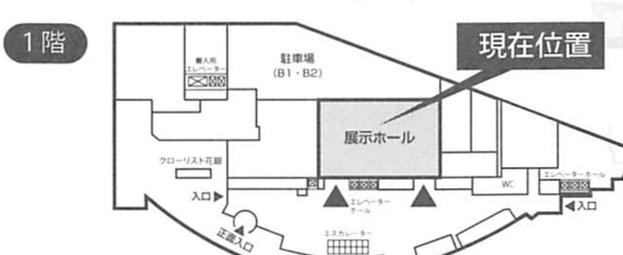




B会場
（ポスター・企業展示会会場）
1階：展示ホール

1P-21 ～ 1P-50
2P-21 ～ 2P-50





日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム　プログラム

第1日目　7月31日(木)

9：25 ～ 9：30　開会の辞　村井　安（大蔵製薬）

9：30 ～ 10：10　結晶スポンジ法：結晶化を必要としないX線結晶構造解析
(I－1招待講演)　藤田　誠（東大院工）　座長：稲葉　隆之（JT）

10：10 ～ 10：50　The Art of Process Chemistry
(I－2招待講演)　安田　修祥（メルク）　座長：加藤　敏久（味の素）

10：50 ～ 11：05　コーヒーブレーク

11：05 ～ 11：45　遷移金属触媒を用いるホスフィン配位子を使わない炭素骨格構築法
(I－3招待講演)　神戸　宣明（阪大院工）　座長：水船　秀哉（武田薬品工業）

11：45 ～ 12：25　Application of Chemical Engineering in Pharma Industry-Sustainable & Growth Enabling
(I－4招待講演)　Bangaru Babu Rongali(GVK-BIO)　座長:高橋　和彦(大日本住友製薬)

12：25 ～ 13：25　昼食休憩

13：25 ～ 14：40　オーラルプレゼンテーション（1P-01 ～ 1P-50）
座長：池田　慎也（Meiji Seika ファルマ）

14：40 ～ 16：20　ポスター会場討論

16：20 ～ 17：00　プロセス化学を指向した酸塩基複合触媒の開発
(I－5招待講演)　石原　一彰（名大工）　座長：貴志　直文（第一三共）

17：30 ～ 19：30　情報交換会　（2F　瑞雲・平安）

※企業展示会開催時間は ＜7月31日＞ 10：00～17：00

第2日目　8月1日(金)

9：00～ 9：40　**理論計算と元素化学のインテグレーション反応開発・機能創製**
(I－6 招待講演)　内山　真伸（東大院薬）　座長：満田　勝（カネカ）

9：40～10：20　**開発スピードへの原薬研究の取り組み**
(I－7 招待講演)　栢野　明生（エーザイ）座長：間瀬　俊明（Meiji Seika ファルマ）

10：20～10：35　**コーヒーブレイク**

10：35～11：15　**医薬品開発の潮流：開発効率化を目指した製剤研究**
(I－8 招待講演)　松井　康博（大日本住友製薬）　座長：田上　克也（エーザイ）

11：15～11：55　**開発スピードアップに対応した合成プロセスの段階的危険性評価**
(I－9 招待講演)　織井　亮毅（アステラス製薬）　座長：加藤　昌宏（中外製薬）

11：55～12：25　**総会**　座長：富岡　清　会長

12：25～13：25　**昼食休憩**

13：25～14：40　**オーラルプレゼンテーション（2P-01～2P-50）**
座長：今井　貴弘（Meiji Seika ファルマ）

14：40～16：20　**ポスター会場討論**

16：20～17：00　**メディシナルケミストからの提言**
(I－10 招待講演)　内川　治（武田薬品工業）　座長：岡田　稔（アステラス製薬）

17：00～17：40　**ハイブリッド天然物に学ぶ**
(I－11 招待講演)　鈴木　啓介（東工大院理工）　座長：鴻池　敏郎　副会長

17：40～17：45　**２０１４JSPC 優秀賞発表**　選考委員長

17：45～17：50　**閉会の辞**　秋山　隆彦（学習院大）

※企業展示会開催時間は <8月1日> 10：00～17：00

一般講演・ポスター発表

第1日目　7月31日(木)

○印は演者

1P-01　四置換オレフィン合成を指向したイナミドの位置及び立体選択的なヨードブロモ化
(龍谷大院理工) ○井手将貴, 矢内悠太, 岩澤哲郎

1P-02　水溶媒中における脱水反応を伴った三成分連結型不斉アルキニル化反応の開発
(名工大院工) ○原善睦, 小原睦代, 中村修一

1P-03　両親媒性デンドリマー固定化金錯体触媒を用いたプロパルギルアミンの水中でのカルボキシル化ー環化反応
([1]産総研, [2]茨城大院理工, [3]明大理工) 藤田賢一[1], ○佐藤潤一[2], 井上賢亮[3], 土本晃久[3], 安田弘之[1, 2]

1P-04　キャリブレーションフリーの過飽和制御手法を用いたパラセタモールの自動冷却晶析
(メトラー・トレド) ○高井浩希, Jon Goode, Ian Haley

1P-05　ボランによる求電子的な活性化を利用した含窒素ヘテロ芳香族化合物の位置選択的なトリフルオロメチル化反応
([1]東大院薬, [2]ERATO-JST) ○井田悠[1], 西田友明[1], 國信洋一郎[1, 2], 金井求[1, 2]

1P-06　$PhSiH_3$ の酸化的活性化によるアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応の開発
(名大院創薬) ○藤田将史, 阿部柾律, 澁谷正俊, 山本芳彦

1P-07　$PhSiH_3/I_2$ および NIS の反応性開発に関する研究
(名大院創薬) ○澁谷正俊, 阿部柾律, 藤田将史, 山本芳彦

1P-08　次亜塩素酸ナトリウム5水和物(結晶) を用いるアルコール類の効率的酸化反応
([1]日本軽金属, [2]静岡理工科大理工, [3]イハラニッケイ化学) ○岡田倫英[1], 浅輪智丈[1], 杉山幸宏[1], 桐原正之[2], 岩井利明[2], 木村芳一[3]

1P-09　フローマイクロリアクターを用いた選択性制御. 有機リチウム種と多官能性求電子剤の反応
(京大院工) 永木愛一郎, ○石内聡史, 今井啓太, 吉田潤一

1P-10　フローマイクロリアクターを用いたベンジルリチウム種の発生と反応
(京大院工) 永木愛一郎, ○土橋祐太, 原木優, 吉田潤一

1P-11　キラルブレンステッド酸触媒による分子間アセタール化反応を利用したアミノアルコールの速度論的光学分割
(東北大院理) ○山中卓人, 近藤梓, 寺田眞浩

1P-12　Vascular Adhesion Protein-1 阻害剤 AS2500149-FMA のプロセス研究
(アステラス製薬) ○橋本隆雄, 川添聡一郎, 平澤俊, 古寺哲生, 岡田稔

1P-13　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1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体の不斉水素移動型還元反応
(学習院大理) ○堀口耕作, 齊藤功泰, 秋山隆彦

1P-14 **Boc 保護アミナールを用いた相間移動条件での不斉マンニッヒ型反応の開発**
（京大院理）○小林遼平，加納太一，丸岡啓二

1P-15 **マイクロバブル・ナノバブル手法を用いた酸化反応プロセスの開発**
（静岡大院工）○稲澤克幸，坪井拓矢，鳴海哲夫，渡辺修治，間瀬暢之

1P-16 **超臨界二酸化炭素中における有機分子触媒的高分子合成： 金属・有機溶媒・残存モノマーフリーポリ乳酸**
（静岡大院工）○山本翔司，鳴海哲夫，渡辺修治，間瀬暢之

1P-17 **ミー散乱原理による粒子径評価技術を用いた晶析工程の in-situ 分析**
（スペクトリス マルバーン事業部）○佐藤文章，早内愛子，笹倉大督

1P-18 **四置換不斉炭素を有する光学活性 N, S-アセタールの合成開発研究**
（名工大院工）○高橋駿，中村修一

1P-19 **PAT とケモメトリクスを活用した API の晶析挙動のモニタリング**
（大日本住友製薬）○柄澤智哉，近藤知明，上野敦史

1P-20 **粒子形態の精密数値化技術を用いた医薬品原薬結晶解析の基礎的検討**
（スペクトリス マルバーン事業部）○早内愛子，佐藤文章，笹倉大督

1P-21 **不斉トリフルオロメチル化反応を用いたエイズ治療薬 Efavirenz の触媒的合成法開発**
（名工大院工）○安田吉将，大楠賢，河合洋幸，北山卓，杉田豊，徳永恵津子，柴田哲男

1P-22 **超強酸共役塩基 $C_5(CN)_4$ アニオンを特徴とするマイルドな不斉ルイス酸の開発**
（名城大薬）○松岡純平，坂井健男，森裕二

1P-23 **MeO-F_{12}-BIPHEP の大量合成法の開発と酒石酸トルテロジン合成法への応用**
（[1]関東化学，[2]岩手大工）○竹本年秀[1]，安田俊尚[1]，畠山泰斗[1]，田中浩一[1]，渡辺正人[1]，堤邦彦[1]，是永敏伸[2]

1P-24 **不均一系触媒による効率的なフロー式核還元反応の開発**
（岐阜薬大）○服部倫弘，井田孝，澤間善成，門口泰也，佐治木弘尚

1P-25 **安定同位体で標識された有機化合物および質量分析を用いるタンパク質の実用的定量法**
（[1]Texas Tech University,[2]阪大院医,[3]和光純薬）○庭山聡美[1],Masoud Zabet-Moghaddam[1]，黒野定[2,3]，Hanjoung Cho[1]，Aarif Shaikh[1]，Lauren Jones[1]，河村智子[1]，八谷恵美[1]

1P-26 **不斉有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的 aza-MBH 型ドミノ反応の開発**
（阪大産研）○平田修一，滝澤忍，井上直人，Fernando A. Arteaga，吉田泰志，鈴木通恭，笹井宏明

1P-27 **極微量のルテニウム触媒を用いる不斉水素化反応を利用した fasiglifam 製造プロセスの開発**
（武田薬品工業 [1]CMC 研究センター製薬研究所，[2]製薬本部製薬技術部）○山田雅俊[1]，小西隆博[1]，山下真之[1]，後藤充孝[2]，二瓶卓[1]，中岡圭一郎[1]，山本哲寛[1]，山野光久[1]

1P-28 **ライトフルオラスサレンマンガン錯体を用いた芳香族オレフィンの不斉エポキシ化反応**
（名城大農）○杉山祐也，小林佑基，犬飼紗絵，濱本博三，塩入孝之，松儀真人

1P-29 **回収・再利用可能な高分子坦持型有機ニトロキシルラジカル触媒の開発**
（名城大農）濱本博三，○磯部哉冴，兼岩里穂，塩入孝之，松儀真人

1P-30 4 級炭素上での S_N2 反応 - アルコールの一工程アジド化
（名城大農）石原稿太朗，塩入孝之，濱本博三，松儀真人
1P-31 アセチルアセトンを用いたアルデヒドの高感度分析法の検討と開発
（エーザイ）○柿田穣，赤尾淳史，田上健一
1P-32 スケールアップにおける残留 Pd 制御と製造効率の向上 -PI3Kα 阻害剤 CH5132799 の事例 -
（中外製薬）○細谷洋介，川瀬朗，前田賢二，市毛孝弘，村形政利
1P-33 複核亜鉛ビスアミジナート触媒による α- ケトエステルの不斉アルキル化反応
（立教大院理）○土岐将太郎，山中正浩
1P-34 亜鉛ビスアミジナート触媒を用いた α- ケトエステルの不斉ヒドロホスホニル化反応
（立教大院理）○市之瀬篤，海津渓介，山中正浩
1P-35 二点水素結合に基づく超分子型不斉分子触媒の開発
（立教大院理）○宍戸健人，山中正浩
1P-36 アンモニウム塩加速効果を活用したアミド結合切断反応の開発
（九大院薬）清水悠平，○野下めぐみ，向井裕理，森本浩之，大嶋孝志
1P-37 希土類トリフラートを触媒とするエステルの直接アミド化反応の開発
（九大院薬）○森本浩之，藤原理沙，清水悠平，森崎一宏，大嶋孝志
1P-38 フロー型マイクロ波照射装置を利用した効率的連続合成
([1] サイダ・FDS, [2] 静岡県大薬, [3] 産総研, [4] 阪大院薬）横澤早織[1]，大根田訓之[1]，村松賢[1]，小田島博道[1]，○藤田将司[2]，江上寛通[2]，杉山順一[3]，岡本正[1]，井川貴詞[4]，濱島義隆[2]，赤井周司[4]
1P-39 NMR による定量分析技術 "AQARI(Accurate Quantitative NMR with Internal Substance)" の日本薬局方試薬への応用
([1]JEOL RESONANCE, [2] 国立衛研, [3] 和光純薬, [4] ツムラ, [5] 常磐植物化学研究所）○末松孝子[1]，細江潤子[2]，杉本直樹[2]，三浦亨[3]，山田裕子[3]，早川昌子[3]，鈴木裕樹[3]，勝原孝雄[4]，西村浩明[4]，菊池祐一[4]，山下忠俊[5]，合田幸広[2]
1P-40 四置換不斉炭素を有する光学活性な δ- アミノ -γ- ブテノライドの直截的合成法の開発
（名工大院工）○山地遼太，林真志，中村修一
1P-41 速度論解析によるアクリル酸マイケル付加反応の危険性の検討
([1] 横浜国立大学, [2]PHA コンサルティング）○藤田道也[1]，飯塚義明[2]，三宅淳巳[1]
1P-42 3, 3, 3- トリフルオロプロピオン酸誘導体の効率的合成
（関東電化工業）○岡本敏明，岡崎千瑞子
1P-43 かさ高いケトン基質に適応可能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，堤邦彦
1P-44 アクセプターを連結した *N*- アルキル置換ポルフィリン誘導体の合成と物性
([1] 阪市工研, [2] 神戸大院理）○高尾優子[1]，松元深[1]，森脇和之[1]，水野卓巳[1]，大野敏信[1]，瀬恒潤一郎[2]

1P-45　水系二層系反応によるメタノフラーレン類の合成とフローマイクロ合成への応用
([1]阪市工研，[2]龍谷大理工）○岩井利之[1]，細川恵[2]，岩澤哲郎[2]，松元深[1]，森脇和之[1]，高尾優子[1]，伊藤貴敏[1]，水野卓巳[1]，大野敏信[1]
1P-46　イオウイリドを利用するフラーレン C70 誘導体（[70]PCBM）の高位置選択的合成
([1]阪市工研，[2]龍谷大理工）○伊藤貴敏[1]，巴山佳祐[2]，岩澤哲郎[2]，岩井利之[1]，松元深[1]，森脇和之[1]，高尾優子[1]，水野卓巳[1]，大野敏信[1]
1P-47　新規ビルディングブロック剤芳香族 SF5 化合物の効果的合成プロセスの開発
（宇部興産）○齋藤記庸，親潤一
1P-48　エナミンのドミノ反応もしくはイミノエン型反応による 1，3- ジアミンの立体選択的合成
（熊本大院薬）○杉浦正晴，柏木健，伊東真意，小谷俊介，中島誠
1P-49　水溶性 N-F 型フッ素化試薬とその反応の開発
（名工大院工）○福士和伸，鈴木悟，加茂智浩，徳永恵津子，柴田哲男
1P-50　フローリアクションによるオゾン酸化（ラボから商業 GMP 製造まで）
（ロンザジャパン）○ Dominique M.Roberge，早川道也，田中大祐

一般講演・ポスター発表

第2日目　8月1日(金)

○印は演者

2P-01　温和な塩基性条件において除去可能、かつ、強い塩基性条件において安定である保護基
(理研) ○眞鍋史乃, 伊藤幸成

2P-02　新規パラジウム触媒を用いた官能基選択的接触還元反応の開発
([1]兵庫医大, [2]岐阜薬大, [3]阪大電顕センター) ○江嵜啓祥[1], 服部倫弘[2], 坪根綾[2], 三林聡子[1], 坂田孝夫[3], 澤間善成[2], 門口泰也[2], 保田英洋[3], 野坂和人[1], 佐治木弘尚[2]

2P-03　α-ビニル位を窒素とハロゲンで置換されたエテン、共役ジエンおよび共役エニンの簡便合成法開発
(龍谷大学) ○井手将貴, 大橋和弘, 岩澤哲郎

2P-04　リアルタイム *in situ* FTIR を用いたポリマー合成の理解と制御の改善
([1]メトラー・トレド, [2]Mettler-Toledo AutoChem, Inc) ○原 祐樹[1], Jennifer Andrews[2], Laurent Zoppi[2]

2P-05　メチルアレーン類のベンジル位への C- ヘテロ原子結合ワンポット構築反応
(千葉大院理) ○下條寛幸, 森山克彦, 東郷秀雄

2P-06　ジアリールヨードニウム塩を用いたオキシムからベンゾフランの遷移金属フリーなワンポット合成反応
(千葉大院理) ○宮城貢太郎, 森山克彦, 東郷秀雄

2P-07　触媒配位子用ホスフィン化合物の開発と応用
(北興化学工業) ○鈴木健太, 藤澤直毅, 伊藤伸浩, 田原義博, 隈元信満

2P-08　無機試薬を用いたメチルアレーン類のワンポット芳香族ニトリル化反応
(千葉大院理) ○川越勇介, 森山克彦, 東郷秀雄

2P-09　多置換アレーンの 1, 3- ジブロモ -5, 5- ジメチルヒダントイン (DBDMH) による臭素化反応の検討
([1]愛媛大理, [2]愛媛大総合科学研究支援セ, [3]マナック) ○金田知子[1], 森重樹[2], 谷弘幸[2], 宇野英満[1], 福田晃大[3], 江崎孝二[3]

2P-10　新規リン吸着剤ポリマー TRK-390 の製造における重合開始剤由来不純物の同定とその管理
([1]東レ 医薬研究所, [2]東レ 医薬 CMC 推進室) ○村上正徳[1], 井上淳[2], 菅野孝巳[1], 須山和晴[2]

2P-11　次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 (結晶) を用いる有機硫黄化合物の効率的酸化反応
([1]静岡理工科大理工, [2]日本軽金属, [3]イハラニッケイ化学) ○桐原正之[1], 松室宏明[1], 岩井利明[1], 山崎研人[1], 北川紗央合[1], 岡田倫英[2], 浅輪智丈[2], 杉山幸宏[2], 木村芳一[3]

2P-12　キラルリン酸触媒を用いたインドリンを水素供与体とするケトイミン誘導体の不斉水素移動型還元反応
(学習院大理) ○宮下博光, 齊藤巧泰, 秋山隆彦

2P-13　**推定構造からの工程理解　－DOSY スペクトルの応用－**

（エーザイ）○赤尾淳史，浅井由美，後藤田正晴

2P-14　**速度論解析による共存成分の存在する水相中のビタミン B_2 の光分解**

（日本大院生物資源）○佐藤大樹，陶慧，今井正直

2P-15　**ホルマリンを用いるアリールホウ素化合物の触媒的ヒドロキシメチル化反応**

（相模中研）○山本哲也，Zhumagazin　Azamat，古澤拓馬，山川哲

2P-16　**触媒的ヒドロチオーレションに基づくアセタール誘導体の高原子効率合成プロセスの開発**

（大阪府立大）○玉井太一，小川昭弥

2P-17　**Cp*Co(III) 触媒の特性を活かした *N*- 縮環インドール骨格構築法の開発**

([1] 東大院薬，[2] 星薬科大，[3]ACT-C-JST）○池本英也[1]，吉野達彦[1]，坂田健[2, 3]，松永茂樹[1, 3]，金井求[1]

2P-18　**シアノホスフェートからアルキリデンカルベンの発生：ケトンからアルキンへの変換反応**

（大阪薬大）○沼田雅博，米山弘樹，宇佐美吉英，春沢信哉

2P-19　**合成吸着剤を用いたペプチド医薬品の分離精製プロセス検討**

([1]日本錬水，[2]三菱化学）○西村公志[1]，足立正[2]

2P-20　**インドールジカルボン酸ジメチルのハロゲン化反応における窒素上の置換基の影響について**

([1]近畿大薬，[2]名城大農）○前川智弘[1]，平田有佳理[1]，藤田絵美[1]，牧野範子[1]，中村光[1]，濱本博三[2]，三木康義[1]

2P-21　**ギ酸誘導体を一酸化炭素源として用いる環状カルボニル化合物の新規合成法の開発**

（静岡県大薬）○長瀬浩揮，小西英之，眞鍋敬

2P-22　**バッチおよびフロー条件における不安定化合物の in-situ 分析**

（第一三共）○長澤大史，中山敬司，鵜飼和利，戸森浩

2P-23　**新規 NHC 配位子－パラジウム触媒による塩化アリール類の重水素化法の開発**

（長崎大院医歯薬）○濱口典久，佐藤香菜子，矢野玄馬，栗山正巳，尾野村治

2P-24　**カンデサルタンシレキセチルの工業的製法の開発**

（大日本印刷）○土屋康典，大山哲也，池田伸，門馬良成

2P-25　**不均一系触媒を用いた芳香族アミン類の空気酸化型脱水素カップリング**

([1] 九大先導研，[2] 九大総理工）○松本健司[1]，堂籠健斗[2]，新藤充[1]

2P-26　**酸触媒ベンジル化剤 TriBOT を用いた低環境負荷型エステル化反応の開発**

([1] 金沢大院医薬保，[2] ナードケミカルズ）山田耕平[1]，吉田紗季[1]，○吉村和真[2]，藤田光[1]，北村正典[1]，河合伸高[2]，国嶋崇隆[1]

2P-27　**アミノ酸誘導体を用いたジアステレオマー法による光学活性ウイスキーラクトンの合成**

([1] 明治大学，[2] 北見工大）○岡部勇人[1]，池田佳隆[1]，霜鳥慈岳[2]，宮腰哲雄[1]

2P-28　**定量 NMR(qNMR) を用いた標準品の開発**

([1] 和光純薬，[2] 国立衛研，[3]JEOL，[4] ツムラ，[5] 常磐植物化学）○三浦亨[1]，中尾慎治[1]，高岡真也[1]，合田幸広[2]，杉本直樹[2]，細江潤子[2]，末松孝子[3]，西村浩昭[4]，菊地祐一[4]，勝原孝雄[4]，山下忠俊[5]，山田裕子[1]

2P-29　リパーゼによる desymmetrization を利用した *N*-Cbz (*S*)-α-メチルセリンの実用的合成プロセスの開発

(安田女大薬) ○西村良夫, 雲地早紀, 久常由加里, 岡水涼, 森川瞳, 西博行, 生中雅也

2P-30　実用性を指向した水酸基含有ターフェニルホスフィンリガンド (DHTP) の改良合成法の開発

(静岡県大薬) ○鈴木康平, 山口深雪, 眞鍋敬

2P-31　Buchwald リガンドの工業的製法

(日本化学工業) ○高根澤聖, 田村健, 大原宣彦, 今本恒雄, 杉矢正

2P-32　抗菌活性を目的とした光学活性チオアミドの合成検討

([1] 北見工大, [2] 明大) ○霜鳥慈岳[1], 星雅之[1], 岡部勇人[2], 宮腰哲雄[2]

2P-33　グルコース誘導体の位置選択的アシル化における触媒量の低減化

(京大化研) ○柳正致, 津田亜由美, 上田善弘, 古田巧, 川端猛夫

2P-34　エピナスチン微量不純物の探索 (1) : 簡便な同定合成

([1]DNP ファインケミカル宇都宮, [2] 大日本印刷, [3] 高崎健康福祉大) ○半杭正彦[1], 髙橋康弘[1], 鈴木良信[1], 北広幸[1], 松本孝文[1], 門馬良成[2], 池田伸[2], 小野澤隆[2], 星道康[2], 安田実[2], 鳥澤保廣[3]

2P-35　エピナスチン微量不純物の探索 (2) : 生物活性の予測と実測

([1]DNP ファインケミカル宇都宮, [2] 大日本印刷, [3] 高崎健康福祉大) ○鈴木良信[1], 髙橋康弘[1], 半杭正彦[1], 北広幸[1], 松本孝文[1], 門馬良成[2], 池田伸[2], 小野澤隆[2], 星道康[2], 安田実[2], 鳥澤保廣[3]

2P-36　アルキリデンマロネートおよび類縁体の *E/Z* 選択的な合成法の開発

(京大院薬) ○藤原慎一, 山岡庸介, 高須清誠, 山田健一

2P-37　鉄触媒的自己集積型機構に基づく *O*-MPM 型保護基の脱保護

(岐阜薬大) 澤間善成, ○増田眞大, 後藤諒太, 永田沙織, 門口泰也, 佐治木弘尚

2P-38　対称分岐型オリゴグリセロールの製造法とその医薬品誘導体合成への応用

(徳島大学薬) ○根本尚夫, 笠原真一郎, 伊藤智弘

2P-39　光学活性なα－アリールプロピオン酸の大量合成に向けたプロセス開発

(田辺三菱製薬) ○山上高史, 平松元, 小林亮, 盛谷恭典

2P-40　銅触媒を用いたアレンの位置選択性な分子間オキシアリール化反応の開発

(東大院薬) ○伊藤太亮, 清水洋平, 金井求

2P-41　フロー合成を活用した有機合成の効率化

(東北大院薬) 吉田将人, ○大髙紘享, 土井隆行

2P-42　光学活性 1-(2, 6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethanol の実用的製法の開発

([1] 関東化学 中央研究所, [2] 北大院工フロンティア化学セ) ○片山武昭[1], 新井則義[2], 難波孝則[2], 村田邦彦[1], 堤邦彦[1], 大熊毅[2]

2P-43　Cp* イリジウム触媒によるアルコールの酸化反応

([1] 関東化学, [2] 京大院人環) ○大澤康子[1], 渡辺正人[1], 堤邦彦[1], 藤田健一[2], 山口良平[2]

2P-44　**チオウレア触媒を用いた不斉アルドール反応の開発 - 光学活性なオキサゾリジノン合成と天然物合成への応用 -**

(京大院薬) 坂本翔太, ○数見直哉, 小林祐輔, 塚野千尋, 竹本佳司

2P-45　**Kornblum-DeLaMare 転位反応の触媒プロセスへの展開**

(東北大院薬) ○久我哲也, 笹野裕介, 岩渕好治

2P-46　**硫黄 - 鉄触媒存在下, Redox-Neutral 反応による 2- ニトロフェノールと 2, 6- 二置換 *p*- クレゾールからの 2- フェニルベンズオキサゾール合成**

([1] 本州化学工業, [2] 阪市工研) ○西原匡彦[1], 芦田一仁[1], 里見亨史[1], 岩井利之[2], 中井猛夫[2], 三原正稔[2], 伊藤貴敏[2], 水野卓巳[2]

2P-47　**ジメチルスルホキシドの分解に及ぼす有機酸の影響**

([1] 横国大院環, [2]PHA コンサルティング) ○馬場崎勇太[1], 飯塚義明[2], 三宅淳巳[1]

2P-48　**α - アミノ酸を唯一の不斉源として用いる α- アリールアミノ酸誘導体の不斉合成**

(京大化研) ○笠松幸司, 吉村智之, 川端猛夫

2P-49　**分子内シクロプロパン化反応を利用したトリフルオロメチルシクロプロパン類の不斉合成**

(豊橋技科大院工) ○柴富一孝, 琴崎真任, 岩佐精二

2P-50　**ユミコアの NHC-Pd 触媒を用いるクロスカップリング反応**

(ユミコアジャパン) ○堀口良昭

Graphical Abstract

Day 1 〔July 31〕

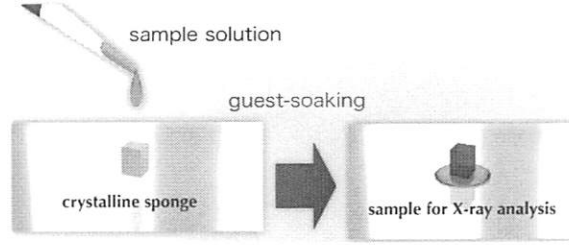
I-1

Crystalline Sponge Method:

X-ray Structure Determination without Crystallization

Makoto Fujita

School of Engineering, The University of Tokyo



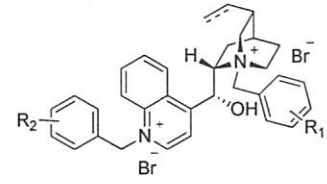
I-2

The Art of Process Chemistry

Nobuyoshi Yasuda*

Department of Chemistry, Merck Research Labs,

PO Box 2000, Rahway, NJ 07065, USA



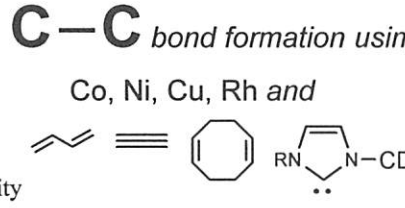
New Class of Phase Transfer Catalyst

I-3

Construction of Carbon Skeletons Catalyzed by Transition Metals Not Using Phosphine Ligands

Nobuaki Kambe*

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



I-4

Application of Chemical Engineering in Pharma Industry - Sustainable & Growth Enabling

Bangarubabu Rongali, GVK Biosciences Private Limited.

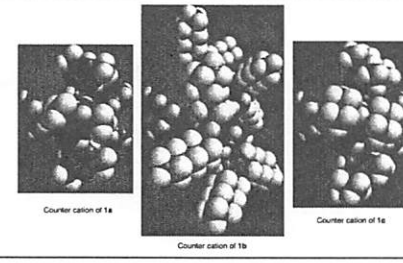
The pharmaceutical industry, in particular active ingredient manufacturing has wide range of chemical engineering applications during scale-up. The chemical engineering inputs in understanding reaction kinetics and the parameters influencing reaction conversion gives good insights to the scientist during process development. First time right scale-up plays critical role not only in the sustenance of industry, but also it can be growth enabling factor.

I-5

Development of Acid–Base Combined Catalysts Directed towards Process Chemistry

Kazuaki Ishihara*

Graduate School of Engineering, Nagoya University

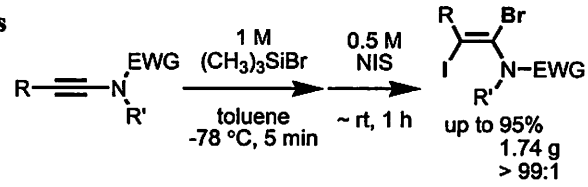


1P-01

Regio-, and stereoselective iodobromination of ynamides for synthesis of (*E*)-1-bromo-2-iodoenamides.

Masataka Ide*, Yuta Yauchi, Tetsuo Iwasawa

Ryukoku University



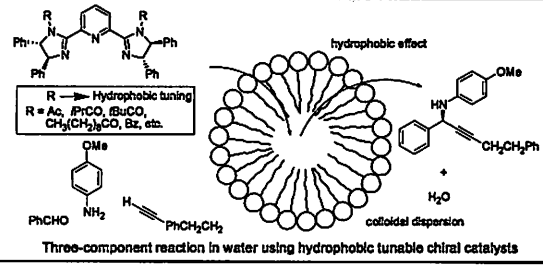
1P-02

Direct Enantioselective Three-Component Alkynylation Accompanied by the Dehydration in Water

Yoshichika Hara*, Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura

Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering,

Nagoya Institute of Technology



Three-component reaction in water using hydrophobic tunable chiral catalysts

1P-03

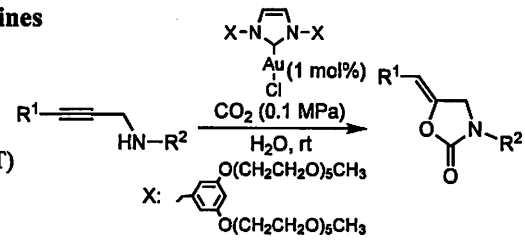
Aqueous Media Carboxylative Cyclization of Propargylic Amines Catalyzed by Amphiphilic Dendritic Gold(I) Complexes

Ken-ichi Fujita,*[1] Junichi Sato,[2] Kensuke Inoue,[3] Teruhisa Tsuchimoto,[3] Hiroyuki Yasuda[1,2]

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

[2]Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University

[3]School of Science and Technology, Meiji University

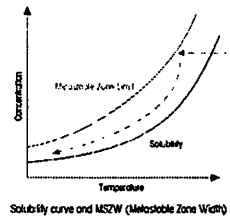


1P-04

Automated Cooling Crystallization of Paracetamol Using the 'Calibration-Free' Direct Supersaturation Control Method

Hiroki Takai*, Jon Goode, Ian Haley

AutoChem Team, Mettler Toledo



Solubility curve and MSZW (Metastable Zone Width)

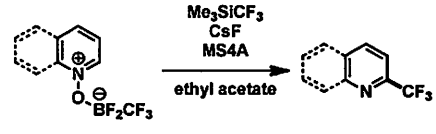
1P-05

Regioselective Trifluoromethylation of *N*-Heteroaromatic Compounds Using Electrophilic Activation by Borane

Haruka Ida*[1], Tomoaki Nishida[1], Yoichiro Kuninobu[1,2], Motomu Kanai[1,2]

[1] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

[2] Japan Science and Technology Agency (JST), ERATO, Kanai Life Science Catalysis Project

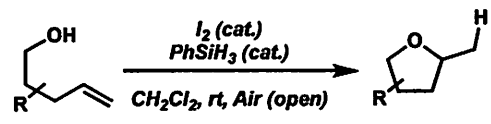


1P-06

Intramolecular Hydroalkoxylation of Unactivated Alkenes Induced by Oxidative Activation of $PhSiH_3$

Shoji Fujita*, Masanori Abe, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University.

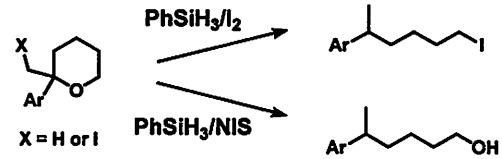


1P-07

Investigating the Reactivities of $PhSiH_3/I_2$ and $PhSiH_3$/NIS

Masatoshi Shibuya*, Masanori Abe, Shoji Fujita, Yoshihiko Yamamoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University.

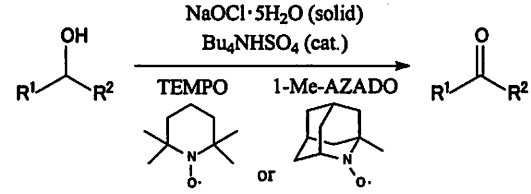


1P-08

Practical Oxidation Reaction of Alcohols with Sodium Hypochlorite Pentahydrate ($NaClO\text{-}5H_2O$) Crystals

Tomohide Okada*, Tomotake Asawa, Yukihiro Sugiyama, Masayuki Kirihara, Toshiaki Iwai, Yoshikazu Kimura

Nippon Light Metal Co., Ltd., Shizuoka Institute of Sci. & Tec., Iharanikkei Chemical Ind. Co., Ltd.

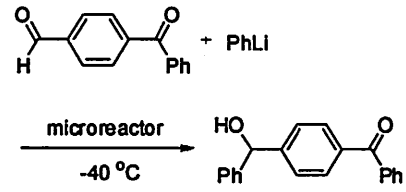


1P-09

Selectivity Control Using Flow Microreactors. Reactions of Organolithiums with Polyfunctional Electrophiles

Aiichiro Nagaki, Satoshi Ishiuchi*, Keita Imai, Jun-ichi Yoshida

Graduate School of Engineering, Kyoto University

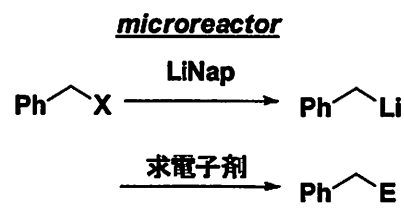


1P-10

Generation and Reactions of Benzyl Lithiums Using Flow Microreactor Systems

Aiichiro Nagaki, Yuta Tsuchihashi*, Suguru Haraki, Jun-ichi Yoshida

Graduate School of Engineering, Kyoto University

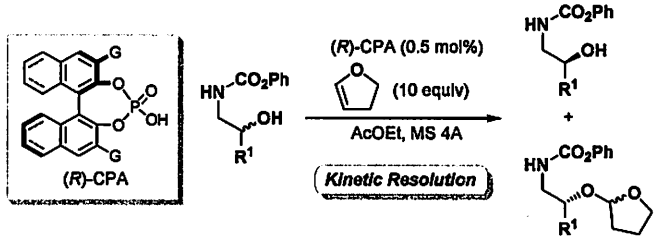


1P-11

Optical Kinetic Resolution of Aminoalcohols through Intermolecular Acetalization Catalyzed by Chiral Brønsted Acid

Takuto Yamanaka*, Azusa Kondoh, Masahiro Terada

Graduate School of Science, Tohoku University



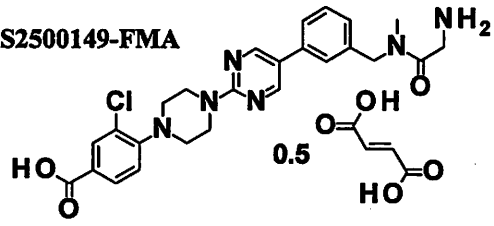
1P-12

Process development of Vascular Adhesion Protein-1 inhibitor AS2500149-FMA

Takao Hashimoto*, Souichirou Kawazoe, Shun Hirasawa,

Furutera Tetsuo, Minoru Okada

Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

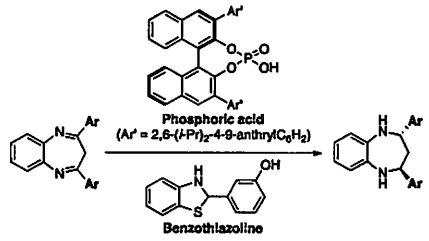


1P-13

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of 1,5-Benzodiazepine Derivatives Using Benzothiazoline As a Hydrogen Donor

Kosaku Horiguchi*, Kodai Saito, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University.

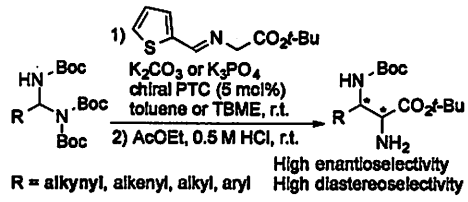


1P-14

Development of Asymmetric Mannich-Type Reaction with *N*-Boc-Protected Aminals under Phase Transfer Conditions

Ryohei Kobayashi*, Taichi Kano, Keiji Maruoka

Graduate School of Science, Kyoto University



1P-15

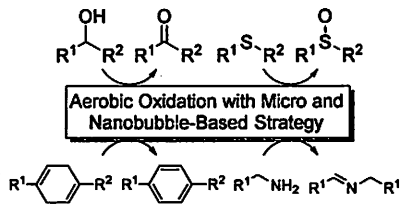
Development of Practical Aerobic Oxidation Process with Micro and Nanobubble-Based Strategy

Katsuyuki Inazawa*, Takuya Tsuboi, Tetsuo Narumi,

Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase

Department of Applied Chemistry and Biochemical Engineering,

Shizuoka University



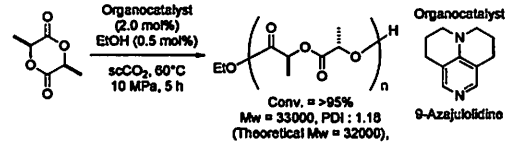
1P-16

Organocatalytic Polymer Synthesis in Supercritical Carbon Dioxide: Metal-, Organic Solvent-, and Residual Monomer-Free Polylactide

Shoji Yamamoto*, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase

Department of Applied Chemistry and Biochemical Engineering,

Shizuoka University

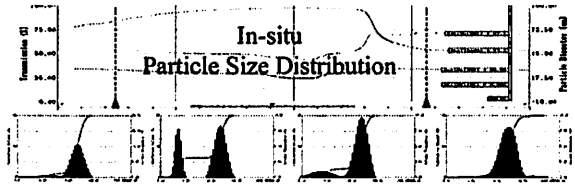


1P-17

In-situ Analytical of Crystal Process on Evaluation of Particle Size in Mie Scattering Theory

Fumiaki Sato*, Aiko Hayauchi, Daisuke Sasakura

Malvern Instruments A division of Spectris Co., Ltd.

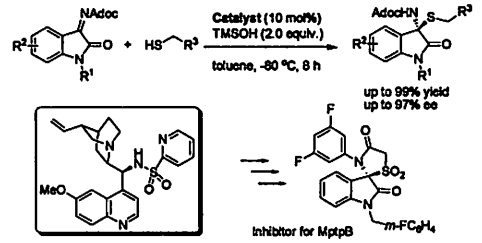


1P-18

Asymmetric synthesis of optically active N,S-acetals having a quaternary carbon center

Shun Takahashi*, Shuichi Nakamura

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



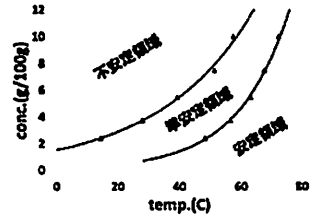
1P-19

In-situ monitoring of crystallization of API using PAT and chemometrics

Tomoya Karasawa*, Tomoaki Kondo, Atsushi Ueno

Process Chemistry Research & Development Laboratories,

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

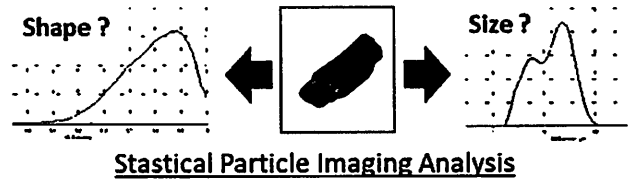


1P-20

Feasibility Classification of Study of The Crystal Particle of Pharmaceutical Drugs by Latest Precise Particle Analysis Technics

Aiko Hayauchi *, Fumiaki Sato, Daisuke Sasakura

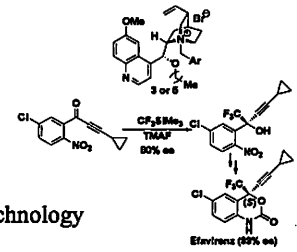
Malvern Instruments A division of Spectris Co., Ltd.



1P-21

A Catalytic Synthetic Approach to Efavirenz through Enantioselective Trifluoromethylation

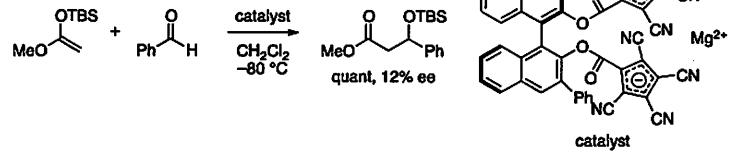
Yoshimasa Yasuda*, Satoshi Okusu, Hiroyuki Kawai, Yutaka Sugita,
Takashi Kitayama, Etsuko Tokunaga, and Norio Shibata
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



1P-22

Synthesis of the $C_5(CN)_4$-derived chiral Lewis acid catalysis

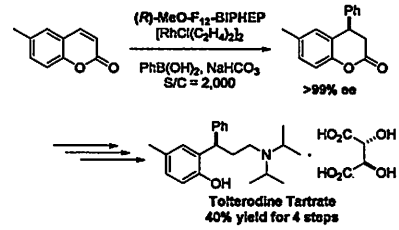
Junpei Matsuoka*, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University



1P-23

Proces Development of MeO-F_{12}-BIPHEP and the Application to Synthesis of Tolterodine Tartrate

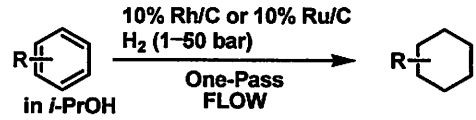
Toshihide Takemoto*[1], Toshihisa Yasuda[1], Taito Hatakeyama[1], Kouichi Tanaka[1], Masahito Watanabe[1], Kunihiko Tsutumi[1], Toshinobu Korenaga[2]
[1]Kanto Chemical Co., Inc. [2] Iwate University



1P-24

Development of effective arene hydrogenation under heterogeneously catalyzed flow conditions

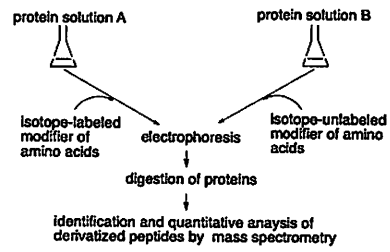
Tomohiro Hattori*, Takashi Ida, Yoshinari Sawama,
Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University



1P-25

Practical Method for Quantitative Analysis of Proteins Using Isotope-labeled Small Organic Compounds and Mass Spectrometry

Satomi Niwayama,[1]* Masoud Zabet-Moghaddam,[1] Sadamu Kurono,[2,3]
Hanjoung Cho,[1] Aarif Shaikh, [1] Lauren Jones,[1] Tomoko Kawamura,[1] Emi Yatagai[1]
1. Texas Tech University, U.S.A. 2. Osaka University, Japan
3. Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan

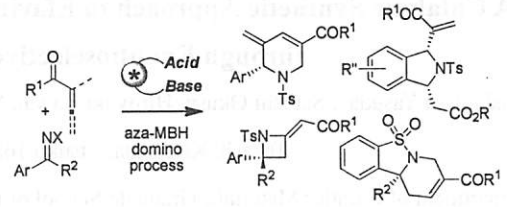


1P-26

Enantioselective Organocatalyzed Domino Process Based on aza-Morita-Baylis-Hillman-type (aza-MBH) Reaction

Shuichi Hirata*, Shinobu Takizawa, Naohito Inoue, Fernando A. Arteaga, Yasushi Yoshida, Michitaka Suzuki, Hiroaki Sasai

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

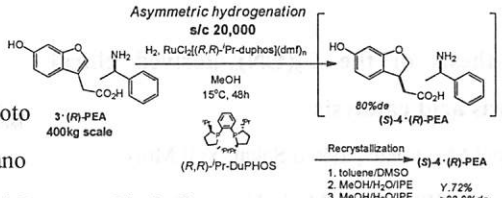


1P-27

Development of manufacturing process for fasiglifam via asymmetric hydrogenation with trace ruthenium catalyst

Masatoshi Yamada*, Takahiro Konishi, Masayuki Yamashita, Mitsutaka Goto Takashi Nihei, Keiichirou Nakaoka, Tetsuhiro Yamamoto, Mitsuhisa Yamano

Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited

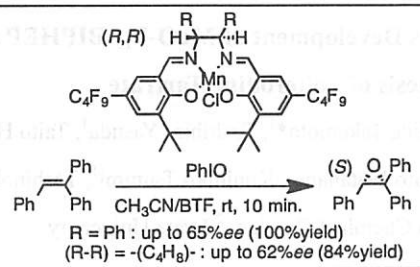


1P-28

Asymmetric Epoxidation of Aromatic Olefins Using Light-Fluorous Salen Complex

Yuya Sugiyama *, Yuki Kobayashi, Sae Inukai, Hiromi Hamamoto, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University

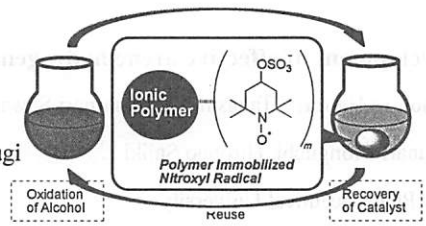


1P-29

Development of Reusable Nitroxyl Radical Catalysts Utilizing Ionic Acrylamide Polymers

Hiromi Hamamoto, Kanasa Isobe*, Riho Kaneiwa, Takayuki Sioiri, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University

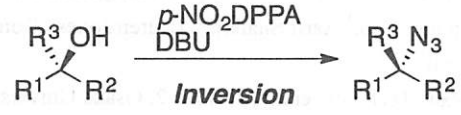


1P-30

S_N2 Reaction on Quaternary Carbon Atoms - Direct Preparation of Azides from Alcohols

Kotaro Ishihara*, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

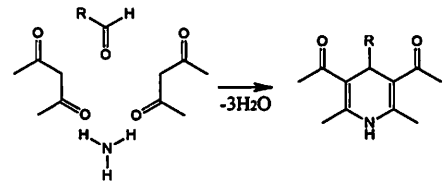
Faculty of Agriculture, Meijo University



1P-31

Development of highly sensitive analytical method of aldehydes with acetylacetone

Minoru Kakita*, Atsushi Akao, Kenichi Tagami
Analytical Development Reaserch, API Research, Eisai Product Creation Systems, Eisai Co., Ltd.

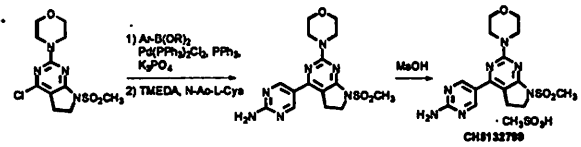


1P-32

Efficient Synthesis of Pyrimidine Derivative, CH5132799: Controls of Residual Pd Amount in API

Yosuke Hosoya*, Akira Kawase, Kenji Maeda, Takahiro Ichige, Masatoshi Murakata

Pharmaceutical Technology Div., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

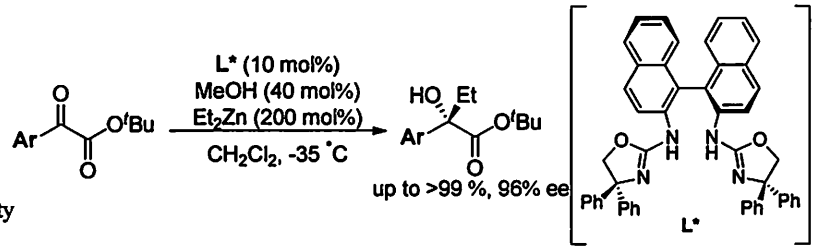


1P-33

Multinuclear Zinc Bisamidinate Catalyzed Asymmetric Addition of Et_2Zn to α-Ketoesters

Shotaro Doki*, Masahiro Yamanaka

Department of Chemistry, Rikkyo University

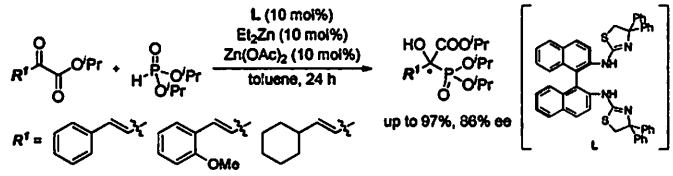


1P-34

Zinc Bisamidinate Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of α-Ketoesters

Atsushi Ichinose*, Keisuke kaizu, Masahiro Yamanaka

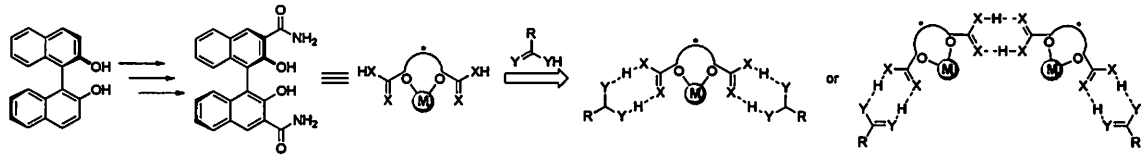
Department of Chemistry, Rikkyo University



1P-35

Development of Chiral Supramolecular Catalysts Based on Two-point Hydrogen Bonding Interaction

Takehito Shishido*, Masahiro Yamanaka, Department of Chemistry, Rikkyo University

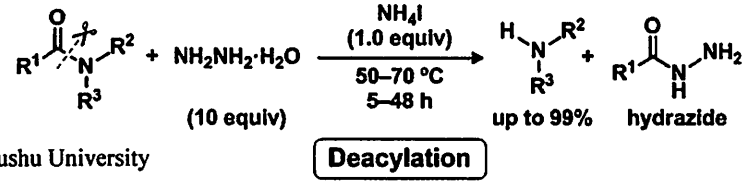


1P-36

Development of Ammonium Salt-Accelerated Cleavage of Unactivated Amide Bonds

Yuhei Shimizu, Megumi Noshita*, Yuri Mukai, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

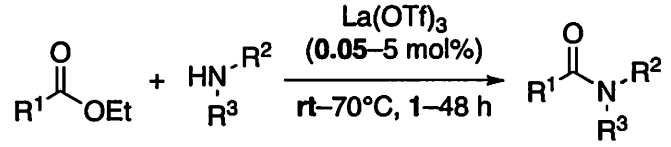


1P-37

Lanthanum(III) Triflate-Catalyzed Direct Amidation of Esters

Hiroyuki Morimoto*, Risa Fujiwara, Yuhei Shimizu, Kazuhiro Morisaki, Takashi Ohshima

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

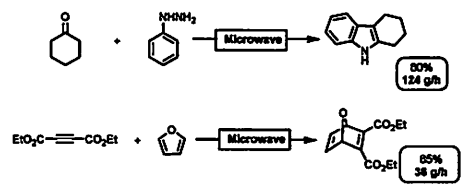


1P-38

Development of flow type microwave applicators and their applications to continuous organic synthesis

Saori Yokozawa[1], Noriyuki Ohneda[1], Ken Muramatsu[1], Hiromichi Odajima[1], Masashi Fujita[2*], Hiromichi Egami[2], Jun-ichi Sugiyama[3], Tadashi Okamoto[1], Takashi Ikawa[4], Yoshitaka Hamashima[2], Shuji Akai[4]

[1]SAIDA FDS INC., [2]University of Shizuoka, [3]AIST, [4]Osaka University



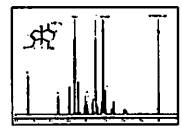
1P-39

Application of AQARI to the reagents in the Japanese Pharmacopoeia

Takako Suematsu [1]*, Junko Hosoe[2], Naoki Sugimoto[2], Toru Miura[3], Yuko Yamada[3], Masako Hayakawa[3], Hiroki Suzuki[3], Takao Katsuhara[4], Hiroaki Nishimura[4], Yuichi Kikuchi[4], Tadatoshi Yamashita[5], Yukihiro Goda[2]

[1] JEOL RESONANCE Inc. [2]National Institute of Health Science (NIHS),

[3] Wako Pure Chemical Industries, Ltd.,[4] TSUMURA&CO. ,[5]TOKIWA PHYTOCHEMICAL CO., LTD.

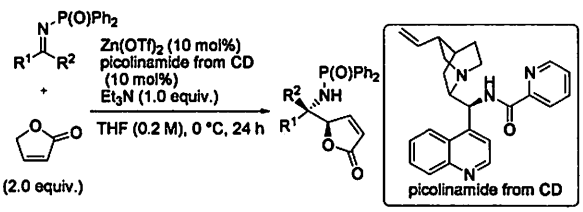


1P-40

Direct asymmetric synthesis of optically active δ-amino γ-butenolides having a chiral quaternary carbon center

Ryota Yamaji*, Masashi Hayashi, Shuichi Nakamura

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

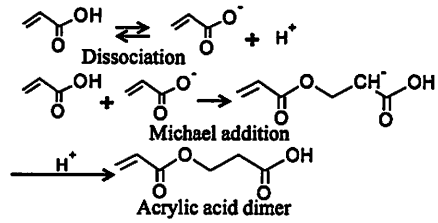


1P-41

Thermal hazard and chemical kinetics analyses on Michael addition of acrylic acid

Michiya Fujita[1]*, Yoshiaki Iizuka[2], Atsumi Miyake[1]

[1]Yokohama National University, [2]PHA consulting Co., Ltd.

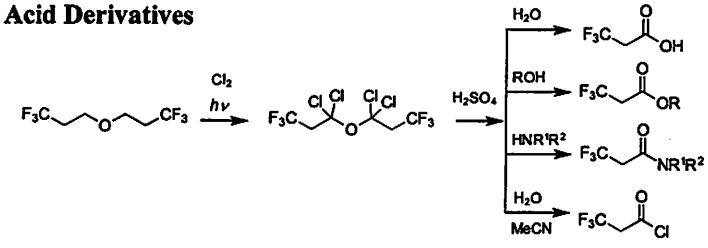


1P-42

Efficient Synthesis of 3,3,3-Trifluoropropionic Acid Derivatives

Toshiaki Okamoto*, Chizuko Okazaki

Kanto Denka Kogyo Co., Ltd.

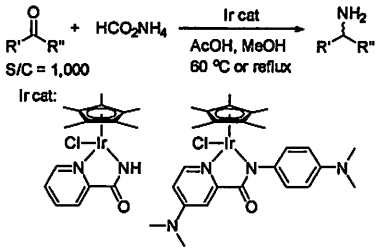


1P-43

Highly Efficient Catalysts for Reductive Amination of Sterically Bulky Ketones

Masahito Watanabe*, Kouichi Tanaka, Kunihiko Murata, Kunihiko Tsutsumi

Central Research Laboratory, KANTO CHEMICAL CO., INC.



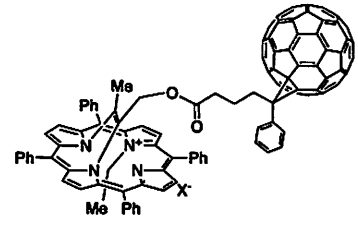
1P-44

Synthesis and Properties of *N*"-Alkylated Porphyrin Derivatives Containing an Acceptor Linked to *N,N'*-Bridge Substituent

Yuko Takao*[1], Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki [1],

Takumi Mizuno [1], Toshinobu Ohno [1], Jun-ichiro Setsune [2]

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

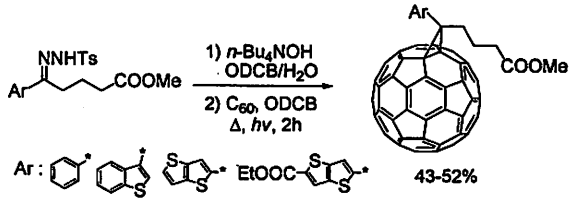


1P-45

Synthetic Method of Methanofullerenes in an Aqueous Two-Phase System and Application for Flow Micro Synthesis

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

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

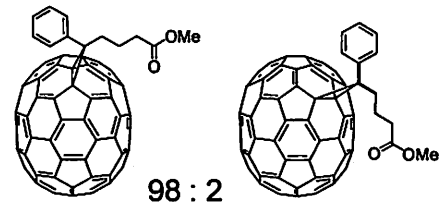


1P-46

Regioselective Synthesis of [6,6]-Phenyl-C_{71}-Butyric Acid Methyl Esters ([70]PCBM) for Bulk-Heterojunction Solar Cell

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

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



1P-47

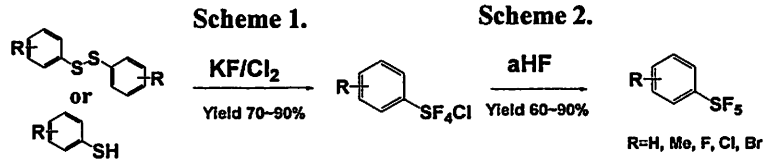
Development for highly effective preparation method for aromatic building blocks contains SF5 group

Norimichi Saito*, Junichi Chika

Pharmaceutical.Div.,

Organic Chemistry Research Laboratory,

Ube Industries, Ltd.

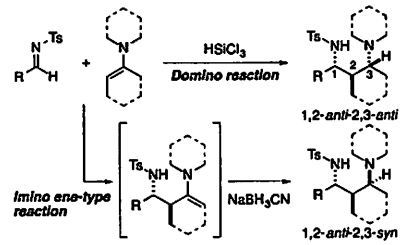


1P-48

Stereoselective Synthesis of 1,3-Diamines by a Domino Reaction or an Imino Ene-type Reaction of Enamines

Masaharu Sugiura*, Takeru Kashiwagi, Mai Ito, Shunsuke Kotani, Makoto Nakajima

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University



1P-49

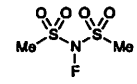
Development of a water-soluble N-F type fluorination reagent

Kazunobu Fukushi*, Tomohiro Kamo, Satoru Suzuki,

Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology.

New N-F type fluorination reagent



Me-NFSI
(*N*-Fluorobis(methansulfonyl)imide)
MW = 191
soluble in water

1P-50

Ozonolysis from laboratory to ton scale cGMP production in continuous flows

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

Lonza

Ozonolysis is more sustainable and cost effective for the oxidative treatment of organic unsaturated compounds than other oxidation technologies. Lonza has developed a novel approach that combines Microreactors, a bench-scale reactor, and a large scale production reactor to successful large scale manufacturing.

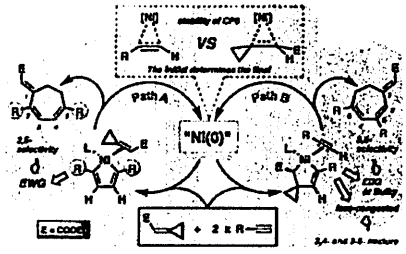
Day 2 〔August 1〕

I-6

New Reactions, New Materials, and New Functions based on Integration of Theoretical Calculation and Elements Chemistry

Masnobu Uchiyama*

Grad. School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo/ RIKEN

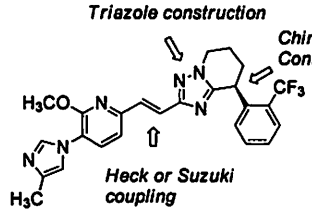


I-7

Contribution and Effort of API Research to Accelarating Drug Development

Akio Kayano

Kashima Chemical Research, API Research, Eisai Co., Ltd.



Challenges for short-term development at earlystage
- Rapid discovery of a scalable synthetic route
- Quality control strategy based on process understanding

etc.

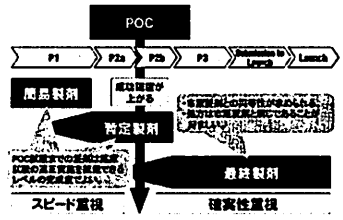
I-8

The Recent Trend of Formulation Research and Development towards Accelerated Development of New Medicines

Yasuhiro Matsui

Formulation Research & Development Laboratories

Technology Research Development , Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.



I-9

Safety Risk Assessment of New Chemical Entities for Scale-up in accordance with Development Stage

Ryoki Orii*

Environmental Safety Research & Administration, Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

I-10

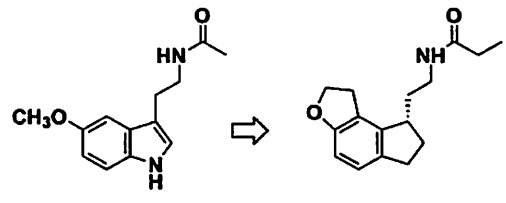
Some messages from a standpoint of medicinal chemist

Osamu Uchikawa*

Medicinal Chemistry Research Laboratories,

Pharmaceutical Research Division,

Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.



Melatonin **Ramelteon (Rozerem)**

I-11

Lessons from Total Synthesis of Hybrid Natural Products

Keisuke Suzuki*

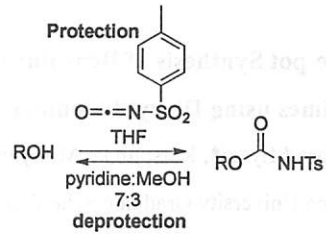
Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology

2P-01

Unique Protecting Group for Hydroxy Group: Protecting Group Stable under Severe Conditions and Labile under Mild Conditions

Shino Manabe*, Yukishige Ito

RIKEN

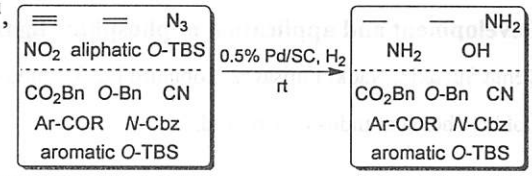


2P-02

Highly Chemoselective Hydrogenation Method Using A Novel Palladium Catalyst

Hiroyoshi Esaki[1]*, Tomohiro Hattori[2], Aya Tsubone[2], Satoko Mibayashi[1], Takao Sakata[3], Yoshinari Sawama[2], Yasunari Monguchi[2], Hidehiro Yasuda[3], Kazuto Nosaka[1], Hironao Sajiki[2]

[1]Department of Chemistry, Hyogo College of Medicine
[2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
[3]Research Centre for Ultra-High Voltage Electron Microscopy, Osaka University

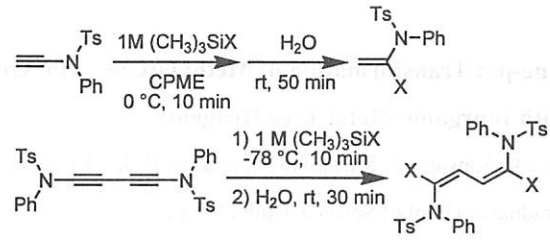


2P-03

Regio-, and stereoselective hydrohalogenation of ynamides in terminal alkynes and 1,3-diynes.

Masataka Ide*, Kazuhiro Ohashi, Tetsuo Iwasawa

Ryukoku University

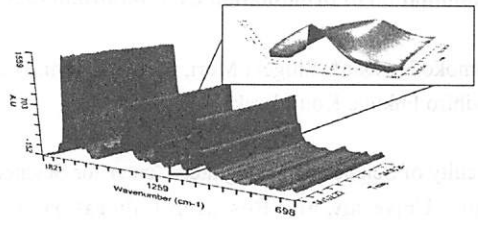


2P-04

Improving the Understanding and Control of Polymer Synthesis Using Real-Time In Situ FTIR

Yuki Hara*, Jennifer Andrews, Laurent Zoppi

AutoChem Team, Mettler-Toledo

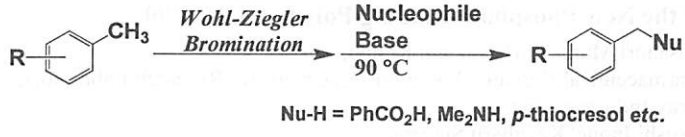


2P-05

One-Pot C-Heteroatom Bond Formation of Methylarenes at Benzylic Position

Hiroyuki Shimojo*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba Univ.

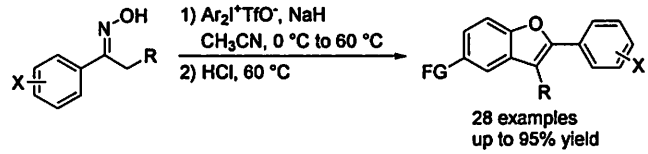


2P-06

One-pot Synthesis of Benzofurans from Oximes using Diaryl Iodonium Salts

Kotaro Miyagi*, Katsuhikko Moriyama, Hideo Togo

Chiba University Graduate School of Science.

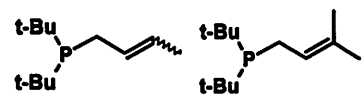


2P-07

Development and application of phosphine ligands for catalyst

Kenta Suzuki*, Naoki Fujisawa, Nobuhiro Ito, Yoshihiro Tahara, Nobumichi Kumamoto

Hokko Chemical Industry, Co., Ltd.

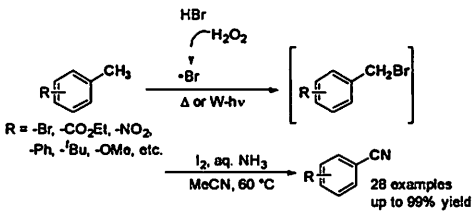


2P-08

One-pot Transformation of Methylarenes into Aromatic nitriles with Inorganic Metal-Free Reagents

Yusuke Kawagoe*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University

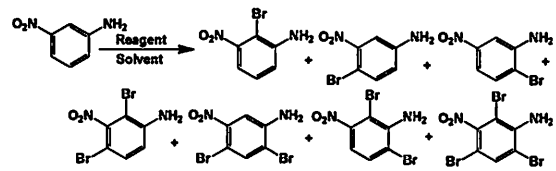


2P-09

Examination of bromination by 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin(DBDMH) of a multi-substituted arene

Tomoko Kanada*, Shigeki Mori, Hiroyuki Tani, Hidemitsu Uno, Akihiro Fukuta, Kouji Ezaki

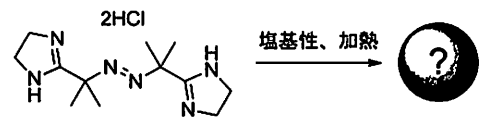
Faculty of Science and Integrated Center for Sciences, Ehime University, and Research Laboratory, Manac Inc.



2P-10

Identification and Control of the Impurities Derived from the Radical Initiater in the Manufacturing Process of the New Phosphate-Binding Polymer TRK-390

Masanori Murakami*, Takami Kanno,
Pharmaceutical Research Laboratories, Chemistry Research Laboratory,
Toray Industries, Inc.
Atsushi Inoue, Kazuharu Suyama
CMC Planning Dept., Toray Industries, Inc.

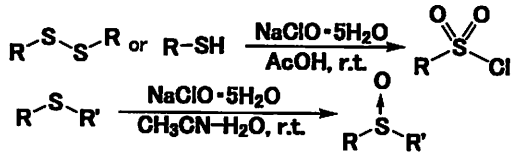


2P-11

Practical Oxidation Reaction of Organosulfur Compounds with Sodium Hypochlorite Pentahydrate ($NaClO\text{-}5H_2O$) Crystals

Masayuki Kirihara*, Hiroaki Matsumuro, Toshiaki Iwai,
Kento Yamazaki, Saori Kitagawa, Tomohide Okada, Tomotake Asawa,
Yukihiro Sugiyama, Yoshikazu Kimura

Shizuoka Institute of Sci. & Tec., Nippon Light Metal Co., Ltd.,
Iharanikkei Chemical Ind. Co., Ltd.

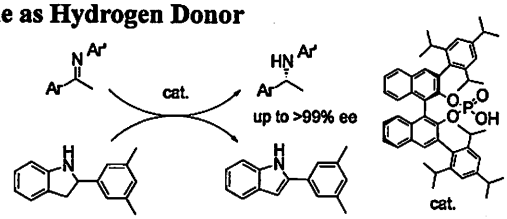


2P-12

Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketimines by Indoline as Hydrogen Donor

Hiromitsu Miyashita*, Kodai Saito, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University

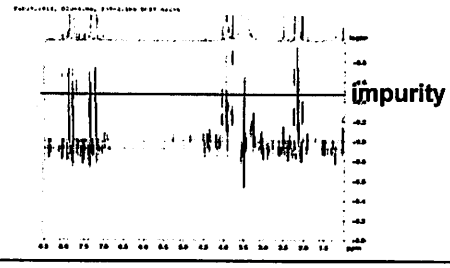


2P-13

Process Understanding by using LC-MS and DOSY

Atsushi Akao,* Yumi Asai and Masaharu Gotoda

Structural Analysis Group,
Analytical Research Laboratories, Eisai Product Creation Systems

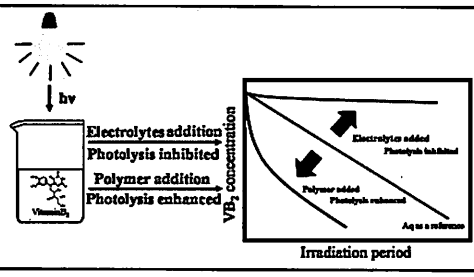


2P-14

Rate study of the photolysis of vitamin B2 with presence of co-cactors (Chemicals, pH, Temperature)

Hiroki Sato*, Kei Tao, Masanao Imai

Graduate School of Bioresource Science , Nihon University

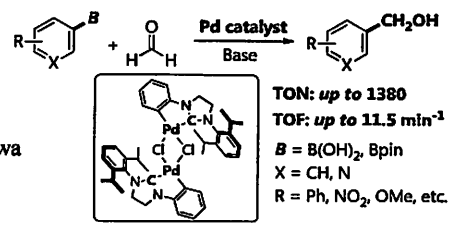


2P-15

Pd-Catalyzed Hydroxymethylation of Arylboron Compounds Using Formalin

Tetsuya Yamamoto*, Azamat Zhumagazin, Takuma Furusawa, Tetsu Yamakawa

Catalysis Group, Sagami Chemical Research Institute

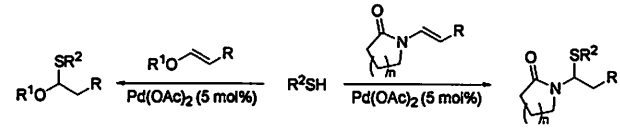


2P-16

Development of Synthesis Process of Acetal Derivatives with High Atom Economy Based on Catalytic Hydrothiolation

Taichi, Tamai*, Akiya, Ogawa

Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University

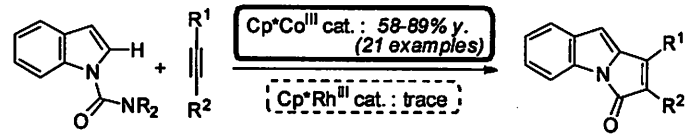


2P-17

Synthesis of *N*-fused Indole Core with the Unique Reactivity of Cp*Co-Catalyst

Hideya Ikemoto[1]*, Tatsuhiko Yoshino[1], Ken Sakata[2,3], Shigeki Matsunaga[1,3], Motomu Kanai[1]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]Hoshi University, [3]ACT-C-JST

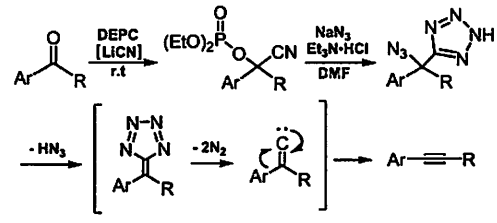


2P-18

Generation of alkylidenecarbene from cyanophosphate : Conversion of ketons into alkynes

Masahiro Numata*, Hiroki Yoneyama, Yosihide Usami, Sinya Harusawa

Osaka University of Pharmaceutical Sciences.

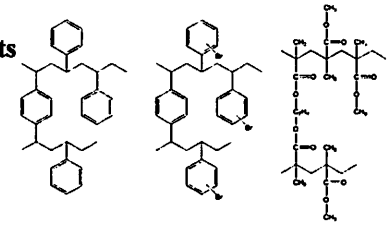


2P-19

Adsorption purification process of peptide drug using synthetic adsorbents

Kouji Nishimura*, Tadashi Adachi

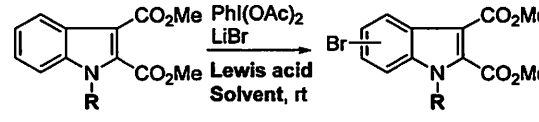
Nippon Rensui Co. Mitsubishi Chemical Corporation



2P-20

Effect of Substituent on Nitrogen of Indole Ring for Halogenation Reaction of Dimethyl Indole Dicarboxylate

Tomohiro Maegawa[1]*, Yukari Hirata[1], Emi Fujita[1], Noriko Makino[1], Hiromi Hamamoto[2], Akira Nakamura[1], Yasuyoshi Miki[1] [1]School of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, [2]Faculty of Agriculture, Meijo University

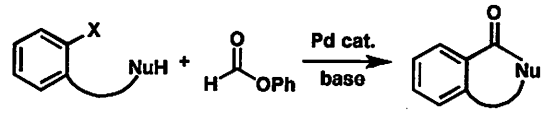


2P-21

Development of novel synthetic methods for synthesis of cyclic carbonyl compounds utilizing formic acid derivatives as carbon monoxide sources

Hiroki Nagase*, Hideyuki Konishi, Kei Manabe

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

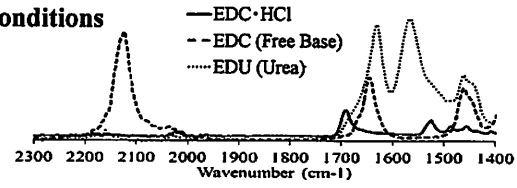


2P-22

In-Situ Analyses of Unstable Compounds in Batch and Flow Conditions

Hiroshi Nagasawa*, Keiji Nakayama, Kazutoshi Ukai, Hiroshi Tomori

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

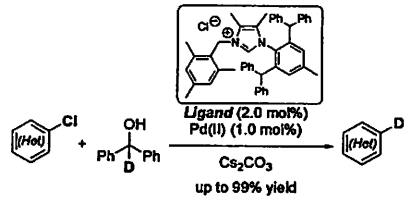


2P-23

The development of palladium-catalyzed deuterodechlorination of aryl chlorides with *N*-heterocyclic carbenes

Norihisa Hamaguchi*, Kanako Sato, Genba Yano, Masami Kuriyama,

Osamu Onomura. Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

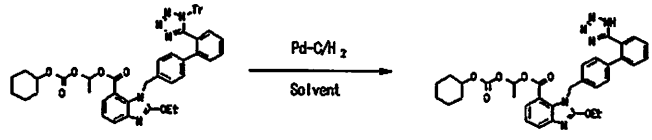


2P-24

Development of Practical Detritylation for Synethesis of Candesartan Cilexetil

Yasunori Tsuchiya*, Tetsuya Ooyama, Sin Ikeda, Yosinari Monma

Dai Nippon Printing Co., Ltd., Business Development Center

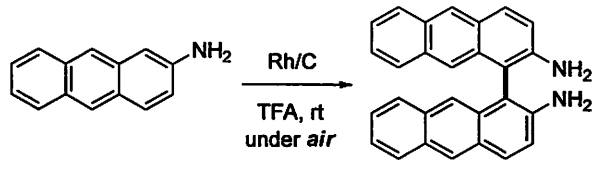


2P-25

Aerobic Oxidative Dehydrogenative Coupling of Aryl Amines Using Heterogeneous Catalysts

Kenji Matsumoto[1]*, Kento Dougomori[2], Mitsuru Shindo[1]

[1] IMCE, Kyushu University, [2] IEggS, Kyushu University



2P-26

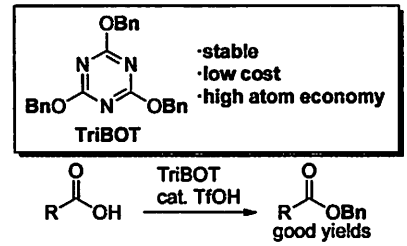
Eco-Friendly Esterifications

Using an Acid-Catalyzed Benzylating Reagent (TriBOT)

Kohei Yamada[1], Saki Yoshida[1], Kazuma Yoshimura[2]*

Hikaru Fujita[1], Masanori Kitamura[1], Nobutaka Kawai[2], Munetaka Kunishima[1]

[1]Kanazawa University, [2]NARD CHEMICALS, LTD.

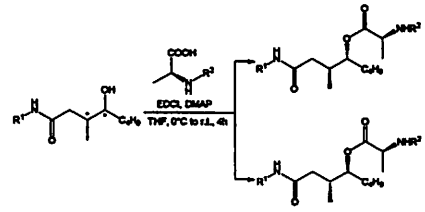


2P-27

Synthesis of optically active whisky lactone by diastereomer method using amino acid derivatives

Hayato Okabe*[1], Yoshitaka Ikeda[1], Yasutaka Shimotori[2], Tetsuo Miyakoshi[1]

[1]Meiji University, [2]Kitami Institute of Technology



2P-28

Development of quantity Analytical Standard by Using qNMR

Toru Miura[1]*, Shinji Nakao[1], Shinya Takaoka[1], Yukihiro Goda[2], Naoki Sugimoto[2], Junko Hosoe[2],

Takako Suematsu[3], Hiroaki Nishimura[4], Yuuichi Kikuchi[4], Takao Katsuhara[4], Tadatoshi Yamashita[5], Yuko Yamada[1]

[1]Wako Pure Chemical Industries,Ltd. [2]NIHS [3]JEOL RESONANCE Inc. [4]TSUMURA&CO.

[5]TOKIWA PHYTOCHEMICAL CO.,LTD.

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

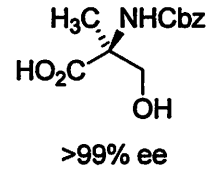
2P-29

Process Development for a Practical Synthesis of *N*-Cbz (*S*)-α-Methylserine via Lipase-catalyzed Desymmetrization

Yoshio Nishimura*, Saki Kumoji, Yukari Hisatsune, Ryo Okamizu,

Hitomi Morikawa, Hiroyuki Nishi, Masaya Ikunaka

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Yasuda Women's University

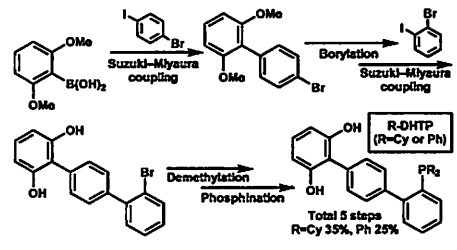


2P-30

Development of improved synthetic method of dihydroxyterphenylphosphine (DHTP) ligands for practical use

Kohei Suzuki*, Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe

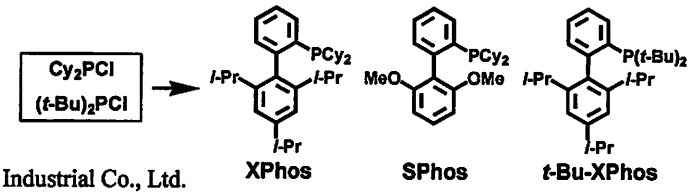
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



2P-31

Industrial Production of Buchwald Ligands

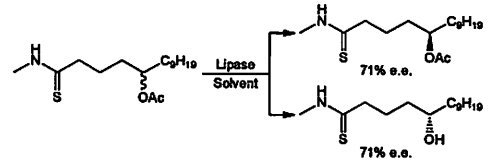
Satoru Takanezawa*, Ken Tamura, Nobuhiko Oohara,
Tsuneo Imamoto, Masashi Sugiya
Specialty Products R&D Department, Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.



2P-32

Synthesis of Chiral Thioamides aimed at Antibacterial Properties with Lipase Catalyst

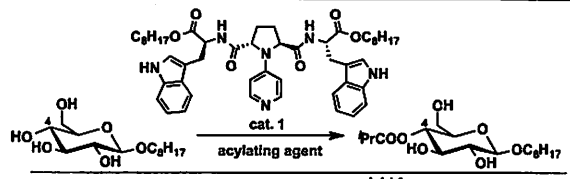
Yasutaka Shimotori*, Masayuki Hoshi, Hayato Okabe, Tetsuo Miyakoshi
1) Department of Biotechnology and Environmental Chemistry,
Kitami Institute of Technology
2) Department of Applied Chemistry, Meiji University



2P-33

Reduction of the catalyst loading in regioselective acylation of glucose derivatives

Masanori Yanagi*, Ayumi Tsuda, Yoshihiro Ueda,
Takumi Furuta, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University

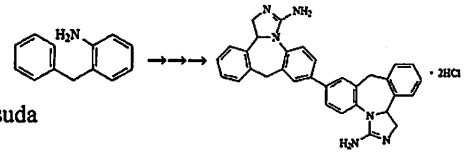


mol% of cat. 1	acylating agent	time	yield for monoacylation	regioselectivity
0.02	^{i}PrCOCl / ^{t}BuCO$_2$H	25 min.	97%	96%
0.1	(^{i}PrCO)$_2$O	24 h	66%	97%

2P-34

Unexpected Minor Contaminant of Epinastine (1): Identification by the Synthesis

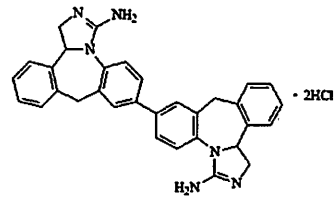
Masahiko Hangui , Yasuhiro Takahashi, Yoshinobu Suzuki, Hiroyuki Kita,
Takafumi Matsumoto :DNP Fine Chemicals Utsunomiya Co., Ltd.
Yoshinari Monma, Sin Ikeda, Takashi Onozawa, Michiyasu Hoshi, Minoru Yasuda
:Dai Nippon Printing Co., Ltd. Yasuhiro Torisawa :Takasaki University



2P-35

Episastin Dimeric Contaminant (2) : Reliable and Decisive Toxicity Investigation

Yoshinobu Suzuki, Yasuhiro Takahashi, Masahiko Hangui ,Hiroyuki Kita,
Takafumi Matsumoto :DNP Fine Chemicals Utsunomiya Co., Ltd.
Yoshinari Monma, Sin Ikeda, Takashi Onozawa, Michiyasu Hoshi, Minoru Yasuda
:Dai Nippon Printing Co., Ltd. Yasuhiro Torisawa :Takasaki University

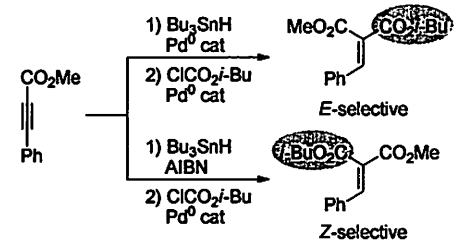


2P-36

Stereoselective Synthesis of Alkylidenemalonates and Related α,β-Unsaturated Esters

Shinichi Fujiwara,* Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada

The Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University



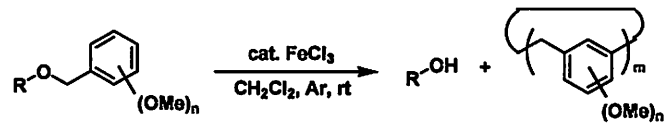
2P-37

Clean Deprotection of Methoxyphenylmethyl Type Ethers via Iron-Catalyzed Self-Assembling Mechanism

Yoshinari Sawama, Masahiro Masuda*, Ryota Goto,

Saori Nagata, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki.

Gifu Pharmaceutical University

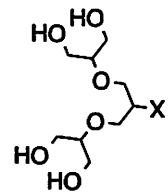


2P-38

A method for the Preparation of Symmetrically Branched Oligoglycerols and its Application to the Synthesis of the Derivatives for Medicinal Use

Hisao Nemoto*, Shin-ichiro Kasahara, Tomohiro Itou

Dep. Pharm. Chem., Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima



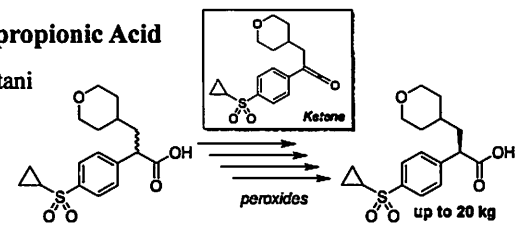
2P-39

Process Development for Scalable Synthesis of a Chiral α-Arylpropionic Acid

Takafumi Yamagami*, Hajime Hiramatsu, Ryo Kobayashi, Yasunori Moritani

Process Development Laboratories, CMC Division,

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

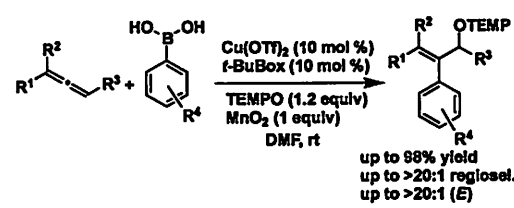


2P-40

Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intermolecular Three-Component Oxyarylation of Allenes

Taisuke Itoh*, Yohei Shimizu, Motomu Kanai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

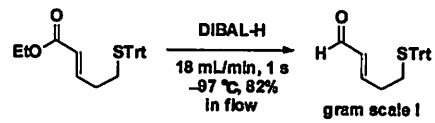


2P-41

Synthetic Study of Spiruchostatin A Utilizing a Flow Reactor

Masahito Yoshida, Hiroyuki Otaka*, Takayuki Doi.

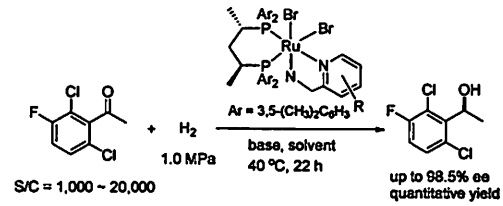
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University.



2P-42

Development of practical synthesis of optically active 1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethanol

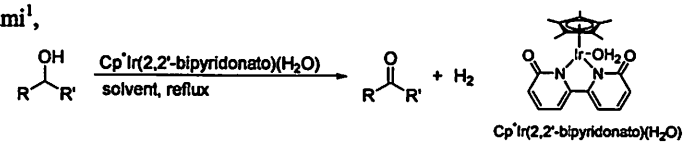
Takeaki Katayama[1)], Noriyoshi Arai[2)], Nanba Takanori[2)],
Kunihiko Murata[1)], Kunihiko Tsutsumi[1)], Takeshi Ohkuma[2)]
[1)]Central Research Laboratory, KANTO CHEMICAL Co., Inc.
[2)]Division of Chemical Process Engineering and FCC, Faculty of Engineering, Hokkaido University



2P-43

Dehydrogenative Oxidation of Alcohols with Cp* Ir Catalysts

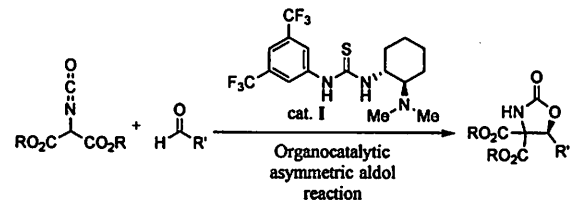
Yasuko Osawa[1]*, Masahito Watanabe[1], Kunihiko Tsutsumi[1],
Ken-ichi Fujita[2], Ryohei Yamaguchi[2]
[1]Kanto Chemical Co., Inc. [2]Kyoto University



2P-44

Thiourea catalyzed enantioselective aldol reaction and application to natural product synthesis

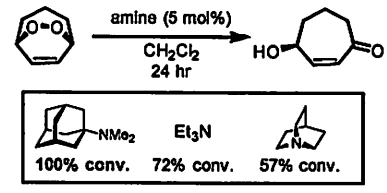
Shota Sakamoto, Naoya Kazumi*, Yusuke Kobayashi,
Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto
Guraduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University



2P-45

Development of a Catalytic Process for Kornblum-DeLaMare Rearrangement

Tetsuya Kuga*, Yusuke Sasano, Yoshiharu Iwabuchi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

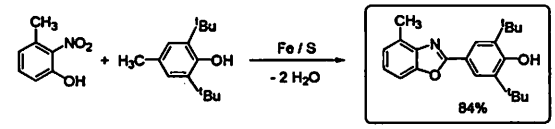


2P-46

Redox-Neutral Iron-Sulfur Promoted Transformation of 2-Nitrophenols and 2,6-Disubstituted p-Cresols into 2-Arylbenzoxazoles

Masahiko Saibara*[1], Kazuhito Ashida[1], Kouji Satomi[1], Toshiyuki Iwai[2], Takeo Nakai[2], Masatoshi Mihara[2], Takatoshi Ito[2], and Takumi Mizuno[2]

[1] Research Center, Honshu Chemical Industry Co., Ltd.
[2] Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute



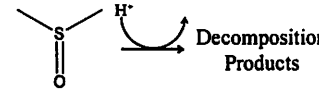
2P-47

The influence of organic acids on the decomposition of dimethyl sulfoxide

Yuta Babasaki[1]*, Yoshiaki Iizuka[2], Atsumi Miyake[1]

1. Graduate School of Environment and Information Science, Yokohama National University

2. PHA consulting Co., Ltd.

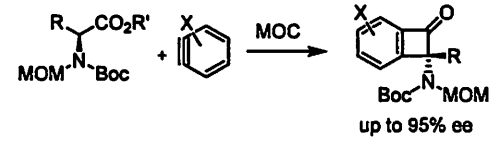


2P-48

Asymmetric Synthesis of α-Aryl Amino Acid Derivatives Using α-Amino Acids as the Sole Chiral Source

Koji Kasamatsu*, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

Institute for Chemical research, Kyoto University

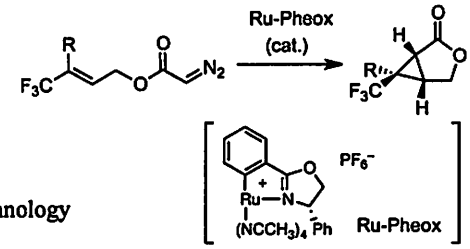


2P-49

Enantioselective Synthesis of Trifluoromethylated Cyclopropanes by Intramolecular Cyclopropanation

Kazutaka Shibatomi*, Manato Kotozaki, Seiji Iwasa

Department of Environmental and Life Sciences, Toyohashi University of Technology



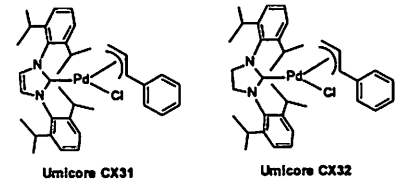
2P-50

Umicore's Leading-Edge NHC-Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions

Yoshiaki Horiguchi*

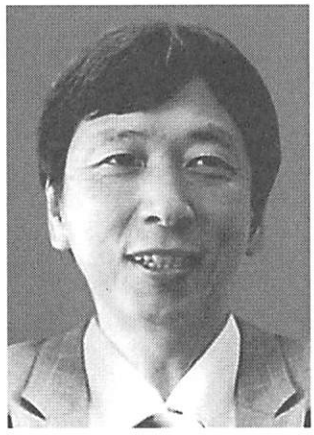
Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK

Samples (CX31 & CX32) are available at Umicore's booth (#39).



招待講演者プロフィール

I-1



藤田　誠　Makoto Fujita

東京大学　教授

【略歴】

1980年　千葉大学卒業
1982年　千葉大学大学院工学系研究科修士課程修了
1982年　相模中央化学研究所　研究員
1987年　東京工業大学工学博士
1988年　千葉大学工学部　助手
1991年　同講師
1994年　同助教授
1997年　分子科学研究所　助教授
1999年　名古屋大学大学院工学研究科　教授
2002年～　東京大学大学院工学系研究科　教授

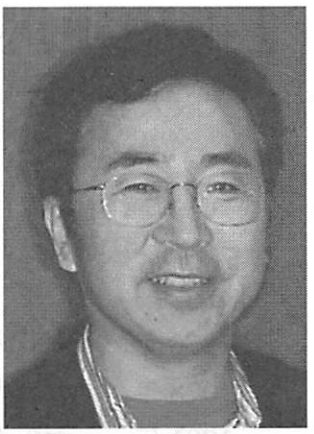
【受賞歴】

1994年　有機合成化学奨励賞　受賞
2000年　日本化学会学術賞　受賞
2001年　東京テクノフォーラム21　ゴールドメダル賞　受賞
　　日本IBM科学賞　受賞
2003年　名古屋メダル　銀メダル　受賞
2004年　13th Internatonal Izatt-Christensen Award(超分子・大環状化学国際賞)　受賞
2007年　中国人民大学化学科　名誉教授
2009年　文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）受賞
2010年　第7回江崎玲於奈賞　受賞
　　錯体化学会賞　受賞
2012年　第3回トムソンロイター・リサーチフロントアワード　受賞
2013年　第65回日本化学会賞　受賞
　　Artur C.Cope Award(アメリカ化学会賞)　受賞
2014年　ISNSCE Nanoprize 受賞

I-2

安田　修祥 Nobuyoshi Yasuda

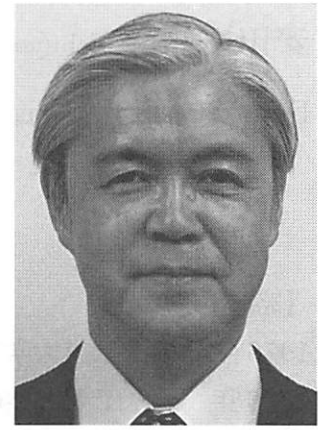
Department of Process Chemistry, Merck Research Laboratories



【略歴】

1976 年　東京工業大学理学部卒業
1978 年　東京工業大学総合理工修士卒業
1978 年　藤沢薬品工業株式会社入社
1987 年　東京工業大学総合理工博士号取得
1988-1989 年　Colorado State University, Post Doc. (Prof. Robert M. Williams)
1990 年　藤沢薬品工業株式会社退職
1990 年　Department of Process Chemistry, Merck Research Laboratories

I-3



神戸　宣明　Nobuaki Kambe

大阪大学　教授

【略歴】

1976 年　大阪大学卒業
1978 年　大阪大学大学院博士前期課程修了
1981 年　大阪大学大学院博士後期課程修了（工学博士）
1981 年　大阪大学　助手
1982 年　コロラド州立大学博士研究員（1984 まで）
1988 年　同講師
1989 年　同助教授
1999 年～　大阪大学　教授
2004 年　石油学会　理事
2007 年　日本化学会　理事
2009 年　近畿化学協会　理事
2009 年　学術振興会　学術システム研究センター専門委員（2012 まで）

【受賞歴】

1988 年　日本化学会進歩賞
1993 年　石油学会奨励賞

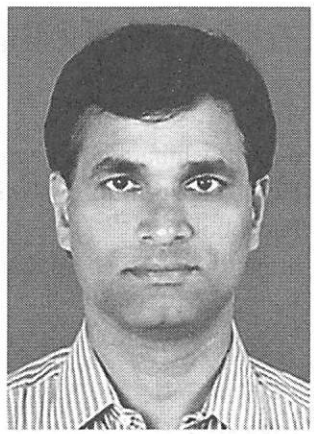
I-4

Bangarubabu Rongali

GVK Biosciences Private Limited

28A, IDA, Nacharam

Hyderabad 500076, India



EDUCATION

1993	B.Tech, Chemical Engineering, Andhra University, Visakhapatnam, India
2011	Senior Management Program, Indian Institute of Management, Kolkata, India

EMPLOYMENT HISTORY

1993	Project Engineer, United Phosphorus Limited, Vapi, India
1999	Senior Executive, Technical Services, United Phosphorus Limited, Vapi, India
2003	Assistant Manager, Technical Services, Dr.Reddy's Laboratories Limited, Vizag, India
2007	Senior Manager, API Product Development, Dr.Reddy's Laboratories Limited, Hyderabad, India
2009	Director, API Product Development, Dr.Reddy's Laboratories Limited, Hyderabad, India
2011	General Manager, Manufacturing, GVK Biosciences Private Limited, Hyderabad, India
2013	Director, Manufacturing & Technical, GVK Biosciences Private Limited, Hyderabad, India

AREAS OF EXPERTISE

Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients, Chemicals

Process engineering and Process development

Project design and execution

Technology transfer

I-5

石原　一彰　Kazuaki Ishihara

名古屋大学　教授
e-mail: ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp
Homepage：http://www.ishihara-lab.net/
Facebook page：
https://www.facebook.com/pages/K-Ishihara-Laboratory/1435913863334157

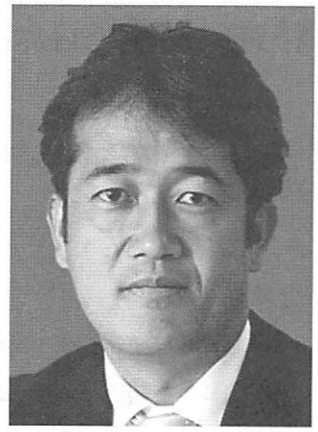
【略歴】

1986 年 3 月　名古屋大学工学部応用化学科卒業
1988 年 3 月　名古屋大学大学院工学研究科博士前期課程応用化学専攻修了
1988 年 6–8 月　米国カリフォルニア大学バークレー校短期研究留学（C. H. Heathcock 教授）
1991 年 3 月　名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程応用化学専攻修了　工学博士（山本尚教授）
1991 年 4 月　米国ハーバード大学博士研究員（E. J. Corey 研究室）
1992 年 7 月　名古屋大学助手（工学部物質化学科）に採用
1997 年 4 月　名古屋大学助教授（難処理人工物研究センター）に昇進
2002 年 8 月　名古屋大学教授（大学院工学研究科生物機能工学専攻）に昇進
2004 年 4 月　名古屋大学教授（大学院工学研究科化学・生物工学専攻）に所属名称変更
2009 年 10 月–2015 年 3 月　JST 戦略的創造研究推進事業 CREST 研究代表者
研究課題名：「酸・塩基複合型超分子動的錯体を鍵とする高機能触媒の創製」、
研究領域：「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」、
研究総括：入江 正浩（立教大学 理学部 教授）

【受賞歴】

1994年　第10回井上研究奨励賞
1996年　第45回日本化学会進歩賞
2001年　Thieme Chemistry Journal Award
2003年　第2回グリーン・サステイナブルケミストリー文部科学大臣賞
2005年　第1回日本学術振興会賞、BCSJ Award
2006 年　Asian Core Program Lectureship Awards (Taiwan and Korea)
2007 年　Japan/UK GSC Symposium Lectureship、第 21 回日本 IBM 科学賞
2008 年　Asian Core Program Lectureship Award (Hong Kong)
2009 年　Mukaiyama Award
2011 年　第 27 回井上学術賞
2013 年　英国王立化学会フェロー、2012 年度第一三共・創薬有機化学賞、2012 年度矢崎学術賞（功績賞）、市村学術賞（貢献賞）
2014 年　2013–2014 Abbvie Lectureship in Organic Chemistry (Host: Professor Scott Denmark, University of Illinois at Urabana–Champaign)
2015 年　The 2014/2015 Pacific Rim Frontiers in Chemistry Lectureship (Host: Professor Dennis Hall, University of Alberta)

I-6



内山 真伸 Masanobu Uchiyama

東京大学　教授
理化学研究所　主任研究員/チームリーダー

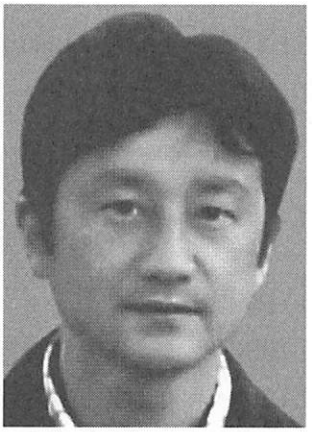
【略歴】

1993 年　東北大学卒業
1995 年　東京大学大学院修士課程修了
1995 年　東北大学薬学部　助手
1998 年　博士号取得（博士（薬学）：東京大学）
2001 年　東京大学大学院薬学系研究科　助手
2001 年　科学技術振興事業団 さきがけ研究者（兼務　～2005.3）
2003 年　同講師
2006 年　理化学研究所　准主任研究員
2010 年～　東京大学大学院薬学系研究科　教授
2010 年～　理化学研究所　チームリーダー（兼務）
2010 年～　東京理科大学　客員教授
2013 年～　理化学研究所　主任研究員（兼務）

【受賞歴】

1998 年　日本薬学会東北支部奨励賞　受賞
1999 年　萬有奨励賞　受賞
2001 年　日本薬学会奨励賞　受賞
2002 年　井上研究奨励賞　受賞
2007 年　有機合成化学協会　奨励賞　受賞
2009 年　文部科学大臣表彰　若手科学者賞　受賞
2013 年　長瀬研究振興賞　受賞
2014 年　有機合成化学協会　日産化学・有機合成新反応/手法賞　受賞

I-7



栢野　明生 Akio Kayano

エーザイ株式会社
原薬研究部　プロセス化学鹿島研究室　室長

【略歴】

1991年　千葉大学工学部　合成化学科　卒業
1993年　千葉大学大学院　修士課程　修了
1996年　千葉大学大学院自然科学研究科　卒業（工学博士）
1996年　エーザイ化学（株）入社
1998年　エーザイ（株）プロセスケミストリー研究所二室
2002-04年　カリフォルニア工科大学　客員研究員（D.W.C. MacMillan 教授）
2004年　エーザイ（株）プロセスケミストリー研究所二室
2006年　エーザイ（株）原薬研究所　プロセス化学鹿島研究室
2007年　同原薬研究所　プロセス化学筑波研究室
2010年～　現職
2008-09年～　有機合成化学協会事業委員会　事業委員

【受賞歴】

I-8

松井 康博 Yasuhiro Matsui

大日本住友製薬（株）
技術研究本部 製剤研究所
主席研究員

【略歴】

1996年　京都大学 工学部 卒業（高分子化学）
1998年　京都大学大学院 工学研究科 博士前期課程修了（高分子化学専攻）
1998年　住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）入社し、製剤研究（製剤分析業務を含む）に従事。現在に至る。

【専門】

固形製剤の処方設計及び製法設計
固形製剤のスケールアップ及び技術移管

I-9

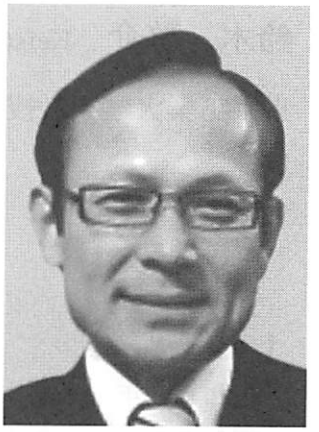
織井　亮毅　Ryoki Orii

アステラス製薬株式会社
合成技術研究所
合成研究推進グループ

【略歴】
1988 年　東京理科大学薬学部卒業
1990 年　東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了
1990 年　藤沢薬品工業（株）入社　（生産技術研究所）
2005 年　アステラス製薬（株）に合併（合成技術研究所）
2012 年　合成技術研究所　合成研究推進グループへ部内異動
現在に至る

【受賞歴】
2011 年　JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞　受賞

I-10



内川　治　Uchikawa Osamu

武田薬品工業（株）　医薬研究本部　化学研究所　所長

【略歴】

1982 年　九州大学理学部化学科卒業
1984 年　九州大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了
1984 年　武田薬品工業（株）入社（中央研究所　化学研究所）
1997 年　九州大学にて学位取得（理学博士）
1997 年　化学研究所　主席研究員
2006 年　化学研究所　リサーチ・マネージャー
2011 年　化学研究所　所長

2008 年	東京大学薬学部	非常勤講師
2012 年	京都大学生命科学研究科	非常勤講師
2012 年～	横浜市立大学大学院	客員教授
2014 年	京都大学大学院薬学研究科	非常勤講師

【受賞歴】

2002 年	日本薬学会　医薬品科学部会賞	受賞
2008 年	日本薬学会　創薬科学賞	受賞

I-11

鈴木　啓介　Keisuke Suzuki

東京工業大学　教授

【略歴】

昭和５３年	東京大学理学部化学科卒業
昭和５５年	東京大学理学系大学院化学専門修士課程修了
昭和５８年	東京大学理学系大学院化学専門博士課程修了（理学博士）
昭和５８年	慶應義塾大学理工学部化学科助手
昭和６２年	慶應義塾大学理工学部化学科専任講師
平成　元年	慶應義塾大学理工学部化学科助教授
平成　６年	慶應義塾大学理工学部化学科教授
平成　８年	東京工業大学理学部化学科教授
平成１０年	東京工業大学大学院理工学研究科教授（改組）
この間	＊スイス連邦工科大学客員助教授（平成２年３月～平成３年３月）
	＊レーゲンスブルク大学客員教授(平成２２年６月～平成２２年８月)

【受賞歴】

昭和６２年	日本化学会進歩賞
平成　６年	日本 IBM 科学賞
平成１１年	名古屋シルバーメダル
平成１５年	有機合成化学協会賞
平成１８年	文部科学大臣表彰科学技術賞
平成２１年	日本化学会賞
平成２１年	フンボルト賞
平成２２年	紫綬褒章

平成２５年２月～　　有機合成化学協会　会長

招待講演要旨

両日（7月31日、8月1日）

I-1（招待講演）

結晶スポンジ法：結晶化を必要としないX線結晶構造解析

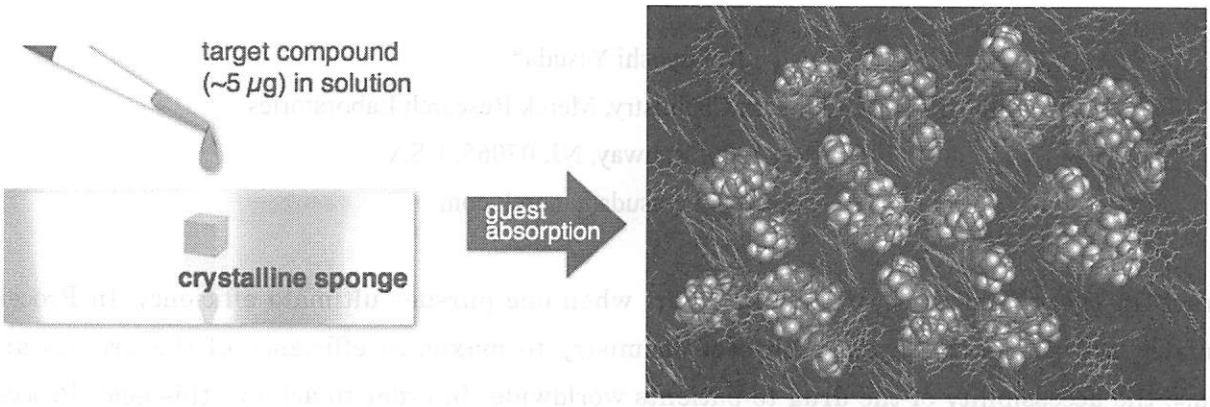
東京大学大学院工学系研究科
○藤田　誠

Crystalline Sponge Method: X-ray Structure Determination without Crystallization

Makoto Fujita
Department of Applied Chemistry, School of Engineering, The University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656, Japan
mfujita@appchem.t.u-tokyo.ac.jp

X-ray single crystal diffraction (SCD) analysis has the intrinsic limitation that the target molecules must be obtained as single crystals. In this talk, a new protocol for SCD analysis that does not require the crystallization of the sample. In our method, tiny crystals of porous complexes are soaked in the solution of a target, where the complexes can absorb the target molecules. The crystallographic analysis clearly determines the absorbed guest structures along with the host frameworks. As the SCD analysis is carried out with only one tiny crystal, the required sample amount is of the nano-to-microgram order. With chiral guests, the space group of the crystal turned into chiral (C2 or P1), enabling the determination of absolute configuration of the guests from the anomalous scattering from the host ZnI_2 component. We demonstrate that even ~50 ng of a sample is enough to be analyzed. When combined with high performance liquid chromatography (HPLC), multiple fractions were directly characterized, establishing a prototypical LC-SCD analysis.

分子の構造を知ることは、さまざまな化学研究の基本である。そのための手段として最も頼りにされている単結晶X線構造解析法であるが、回折計の性能が飛躍的に進化を遂げた現在においても避けては通れない「結晶化」という大きな壁がある。最近我々は、細孔性錯体が単結晶の中に作り出すナノ空間の性質を利用して、サンプルを結晶化することなくX線構造解析用の単結晶試料を作製する手法を開発した。この手法を用いれば、油状の化合物やサンプル量が少なく結晶化が困難な天然物まで、細孔性結晶ホストをサンプル溶液に漬けるだけの簡単な操作で単結晶の調製が可能になる。本講演では、この手法の開発に至るまでの経緯と最新の構造解析結果、将来展望について紹介する。



REFERENCES

1. M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, and K. Ogura *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1151.
2. Y. Inokuma, T. Arai, and M. Fujita Nature Chem. **2010**, 2, 780-783.
3. Y. Inokuma, G.-H. Ning, and M. Fujita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2379-2381.
4. Y. Inokuma, N. Kojima, T. Arai, and M. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19691-19693.
5. K. Ikemoto, Y. Inokuma, and M. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16806-16808.
6. Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, and M. Fujita, *Nature*, **2013**, *495*, 461-466.
7. Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, M. Fujita, *Nat. Protocols* **2014**, *9*, 246-252.

I-2（招待講演）

The Art of Process Chemistry

Nobuyoshi Yasuda*
Department of Process Chemistry, Merck Research Laboratories
PO Box 2000, Rahway, NJ, 07065, USA
nobuyoshi_yasuda@merck.com

Abstract: In every field, it becomes state of art when one pursues ultimate efficiency. In Process Chemistry, the goal is to develop the best chemistry to maximize efficiency of the process and increase the accessibility of the drug to patients worldwide. In order to achieve this goal, Process Chemistry should be sublimed into the statue of art though a deep understanding of chemistry. A few examples will be discussed.

I-3（招待講演）

遷移金属触媒を用いるホスフィン配位子を使わない炭素骨格構築法

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻
○神戸宣明

Construction of Carbon Skeletons Catalyzed by Transition Metals Not Using Phosphine Ligands

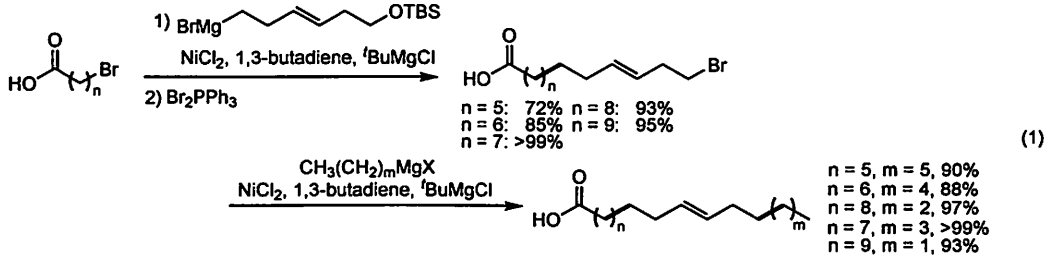
Nobuaki Kambe*
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University
Yamadaoka 2-1, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
kambe@chem.eng.osaka-u.ac.jp

Transition metal complexes carrying a heteroatom ligand(s) such as phosphines and amines are frequently employed as the catalysts in a variety of synthetic reactions. In some cases, however, unsaturated hydrocarbons including olefins, dienes, and alkynes as well as carbenes play important roles as the ligands to promote the catalytic reactions efficiently. These ligands are inexpensive, easily available, less toxic and suitable for large scale production of organic compounds. We have developed carbon-carbon bond forming reactions catalyzed by Co, Ni, Cu, and Rh complexes with combined use of carbon ligands.

遷移金属触媒を用いる炭素－炭素結合生成反応は、有機化合物の炭素骨格を構築する手段として、最も有用かつ汎用性の高い手法の一つである。遷移金属錯体の挙動は配位子により大きく影響され、多くの触媒反応においてホスフィンやアミン等、ローンペアで金属に結合するヘテロ原子配位子が用いられる場合が多い。我々は、不飽和炭化水素やカルベンの様な炭素配位子を用いる新しい触媒反応系の創出を目指して研究を進め、以下に示す炭素骨格形成の新手法を開発した。

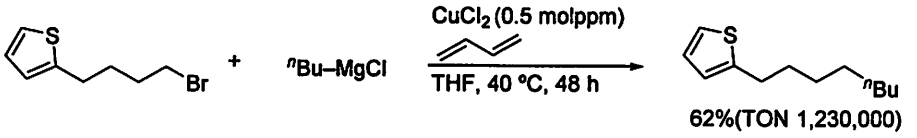
1．　sp^3-炭素間のクロスカップリング反応

ニッケル触媒存在下、ブタジエンを添加することにより、アルキルグリニャール試薬とハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応が効率進行する。この反応は温和な条件下で素早く進行し、カルボニル基やシアノ基を有する基質を用いた場合にもクロスカップリング体が優先的に生成する。一つの応用例として、様々な炭素鎖を有するカルボン酸を合成した（式１）。

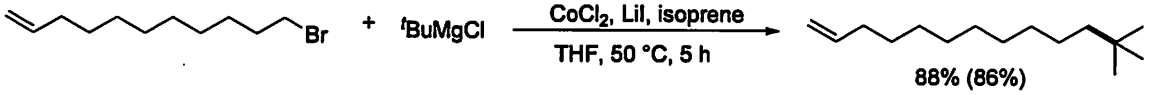


(1)

銅はブタジエンやアルキン共存下で高い触媒能を示し、アルキル基どうしのクロスカップリングにおいて百万を超える触媒回転数（TON）を達成した（式２）。また、銅やコバルト触媒を用いると、３級アルキル基とのクロスカップリングも効率よく進行した（式３）。



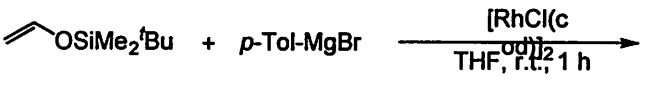
(2)



(3)

２．ビニルエーテルのクロスカップリング反応

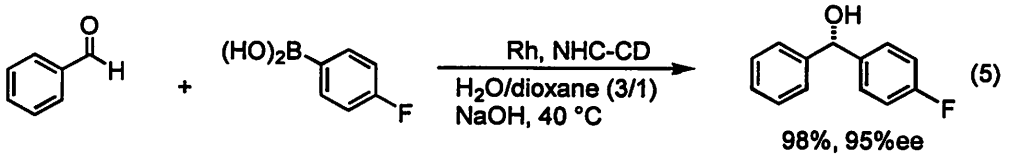
ロジウムを触媒として用いると、ビニルエーテルとアリールグリニャール試薬とのクロスカップリングが温和な条件下で進行し、スチレン誘導体を与えた。本触媒系では、カップリング反応がビニル炭素上で選択的に進行し、芳香環上の臭素やメトキシ置換基は影響を受けない。



(4)

３．アルデヒドの不斉アリール化反応

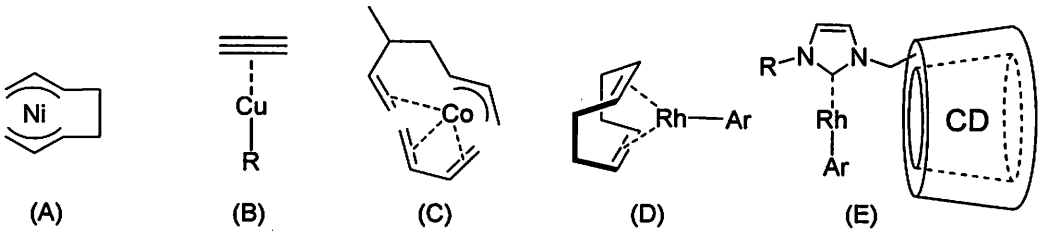
含窒素複素環カルベン配位子(NHC)は強いσ供与性を示し、強く金属と結合して触媒活性種を安定に保つことが可能であり、またアゾリウム塩などを前駆体として容易に発生させることができることから、ホスフィンフリーの環境調和型の配位子として有用である。我々はシクロデキストリン（CD）にNHC配位子を連結したNHC-CD配位子を合成し、種々の遷移金属触媒反応に用いたところ、ロジウム錯体がアリールボラン酸によるアルデヒドの不斉アリール化に高い触媒活性を有することを見いだした。



(5)

４．まとめ

これらの反応は、下記に示す炭素配位子を持つ錯体(A～E)を触媒活性種として進行すると考えている。これらの配位子およびその前駆体はいずれも安価であり、入手が容易で毒性も低く、反応後の後処理も簡単である事から、特に大量合成に適していると考えられる。



(A) (B) (C) (D) (E)

I-4（招待講演）

Application of Chemical Engineering in Pharma Industry - Sustainable & Growth Enabling

*Bangarubabu Rongali,
GVK Biosciences Private Limited, Plot No.28 A, IDA, Nacharam, Hyderabad, 500076 - India
bangaru.rongali@gvkbio.com

Pharmaceutical industry has been successfully guided by two major sciences, pharmacy and organic chemistry for many years. In recent past, over a period of last two to three decades, this industry has seen wide range of application of chemical engineering.

Process engineering, process development and scale-up, project engineering, equipment design are few examples of application of chemical engineering. Chemical engineers are employed, across the pharmaceutical industry, in R&D through to full scale manufacturing in both technical and management capacities.

However, most of these applications were treated as supplements to organic chemistry or pharmaceutical science, as is the case applicable. It is interesting to watch phenomenal change in application of chemical engineering in the industry - as an enabling scientific tool to industry not only to sustain, but also in creating competitive edge.

Few case studies are illustrated here to provide emphasis on the application of chemical engineering science to process development and scale-up to active pharmaceutical ingredients. These case studies shall also provide guidance for "first time right" scale-up methods by integrating both process chemistry and chemical engineering in right blend.

Case Study-1:

A multiphase reaction involving reduction was scaled-up at multi kilo scale. It was noticed that diffusion rate and diffusion flux were playing vital role in improving reaction conversion. After calculating diffusion rate and diffusion flux, attempts were made to increase the flux by increasing residence time.

The influence of diffusion flux on reaction conversion was studied and applied on large scale. Interesting results were achieved with respect to conversion with more than 95% when compared to below 50% conversion during initial pilot trial. This principle has been successfully applied at a scale of 100 Kg and consistent results are achieved.

Case Study-2:

Scale up of gas-liquid exothermic reactions which are both time and temperature dependent is always challenging. This case study deals with understanding of heat of reaction and there by establishing cooling requirements and piping design to achieve 'first time right' scale- up.

Preparation of 3,5-dichlorobenzyl alcohol involves addition of 3,5-dichloro benzoyl chloride to the mixture of tetra butyl ammonium bromide, toluene, water and potassium carbonate. As per the laboratory study,

both addition temperature and addition rate have impact on reaction conversion and undesired impurities formation.

Using reaction calorimeter, heat of reaction was studied and accordingly, rate of heat removal was calculated. The utility requirement and piping design was done to achieve desired addition rate and temperature. The reaction was completed with limited impurity formation and achieved maximum conversion in the first attempt of 100 Kilo plant scale batch.

Case Study-3:

Achieving polymorphic conversions in batch reactors poses new challenges for process chemists. The conditions and factors influencing the polymorphic conversion do not limit to process conditions like temperature, solvent ratio, rate of cooling etc. but also extend to the type of mixing, type of agitator and their physical characteristics. This case study deals with the kind of study carried-out during laboratory scale and pilot batch to understand most influencing parameters on polymorphic conversion.

After fixing process parameters like temperature, solvent volume and type of agitation, it was interesting to notice that tip speed and power consumed per unit volume were playing important role in achieving desired polymorphic conversion. After conducting several experiments in Radley type of reactor with varied speeds, tip speed and power per unit volume were fixed. When the scale-up batch was executed with recommended tip speed and power per unit volume at 100 Kg scale, the results were achieved right first time.

It is important to believe that 'first time right' scale-up provides lot of benefits to process chemist and chemical engineer in terms of economy, speed, time and also in minimizing the waste. Blend of inputs from both chemist and chemical engineer right at the beginning stage of process development always beneficial to the industry and thus to the society.

I-5（招待講演）

プロセス化学を指向した酸塩基複合触媒の開発

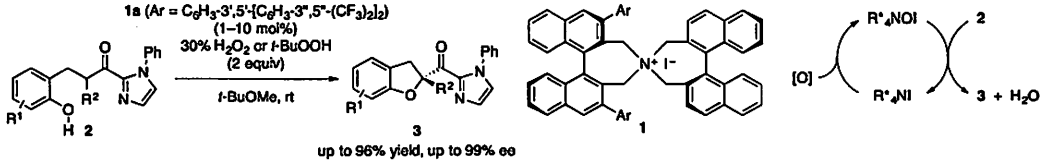
名古屋大学　工学研究科　化学・生物工学専攻
○石原一彰

Development of Acid–Base Combined Catalysts Directed towards Process Chemistry

Kazuaki Ishihara*
Graduate School of Engineering, Nagoya University
B2-3(611), Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

We succeeded in enantioselective synthesis of 2-acylchromans using chiral hypoiodite-catalyzed oxidative cycloetherification of the γ-(2-hydroxyphenyl)alkanones. Chiral hypoiodite salts are generated *in situ* from corresponding chiral quaternary ammonium iodides in the presence of alkyl peroxides as co-oxidants. The catalyst loading was reduced using inorganic base additives. Furthermore, chiral hypoiodite-catalyzed enantioselective oxidative cycloamination of the *N*-(arenesulfonyl)aminoalkanones to the corresponding 2-acylindoline or 2-acylpyrrolidine derivatives was achieved.

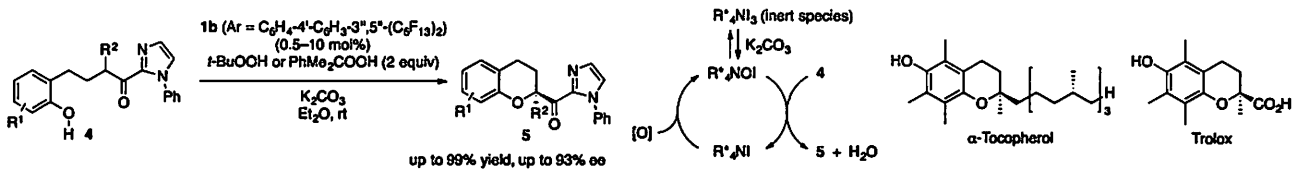
当研究室では、*in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる環境調和型酸化的カップリング反応の開発を行っている[1-4]。2010年にはエナンチオ選択的分子内炭素–酸素結合形成反応を開発した(Scheme 1)。触媒前駆体にはキラルスピロ型第四級アンモニウムヨージド **1a** を、酸化剤には過酸化水素あるいは *tert*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を用い、β-(2-ヒドロキシフェニル)アルカノン **2** の閉環反応を行ない、高収率、高エナンチオ選択的にジヒドロベンゾフラン誘導体 **3** を合成した。本反応では有害な物質を副生せず、室温という穏やかな条件で反応が進行する点が大きな利点である。触媒前駆体 **1a** の対カチオンは丸岡・大井等によって開発されたキラル相間移動触媒[5]の対カチオンと同じであり、次亜ヨウ素酸アニオン近傍にキラル反応場を構築し、この酸化的カップリング反応においても高い不斉誘導を発現した。



Scheme 1. Catalytic Enantioselective Oxidative Five-membered Cyclization

今回、本酸化システムをγ-(2-ヒドロキシフェニル)アルカノン**4**のエナンチオ選択的分子内炭素–酸素結合形成反応に展開した[6]。その結果、エーテル環化反応では、5員環に比べ6員環の形成が遥かに遅いことがわかった。反応性の低い基質を用いると触媒活性種が失活する傾向があり、**3**の反

応と同条件では、4の反応は長時間撹拌しても収率よく進行せず、またエナンチオ選択性も中程度であった。種々検討した結果、TBHP又はクメンヒドロペルオキシド存在下、**1b**を用いると2-アシルクロマン誘導体**5**を高い収率、高エナンチオ選択的に得られた。本反応の生成物は、抗酸化作用を示すα-トコフェロールやトロロックス、抗癌作用を示すC48、チロシナーゼ活性阻害剤であるダエダリンA等を全合成するための光学活性鍵中間体となる。補助基のイミダゾリル基はエステルやアミドなど様々な官能基へ容易に変換できる。興味深いことに、この6員環形成反応では酸化力の強い過酸化水素水を用いると触媒はすぐに失活した。また、炭酸カリウムのような無機塩基を添加すると触媒回転数(TON)が200まで向上した。そこで、本反応の触媒機構の詳細を明らかにするために、触媒活性種をUVやラマン分光を用いて調べたところ、活性種である次亜ヨウ素酸と不活性種であるトリヨージドの生成、更に塩基による活性種の再生を確認した。これらの知見を考慮するとScheme 2に示す触媒サイクルを提案できる。こうして塩基が触媒サイクルの効率化に大きく効果を発揮し、触媒量を大幅な低減に繋がった。エナンチオ選択性についてもペルフルオロヘキシル基を置換基として導入した**1b**が効果的であったことは興味深い。



Scheme 2. Catalytic Enantioselective Six-membered Cyclization

含窒素ヘテロ環化合物は、多くの天然物や医薬品等の生物活性物質の重要な骨格であり、これまでにも様々な不斉合成法が開発されている。しかしその多くはパラジウム等の遷移金属触媒を用いるアザ-ワッカー型の酸化的カップリング反応の例であり、より良い合成法の開発が望まれている。そこで今回、本エナンチオ選択的酸化触媒システムをアミノケトン類 **6** の酸化的炭素—窒素結合形成反応に拡張するため検討した [7]。共酸化剤に TBHP を用い、触媒前駆体には **1c** (Ar = C_6H_3-3',5'-{C_6H_3-3",5"-[$CF(CF_3)_2]_2$}$_2$ を用いて反応を行うと、対応する芳香族アミノケトンのみならず脂肪族アミノケトン由来のスルホンアミドが基質 **6** として有効であり、対応する 2-アシルインドリン、2-アシルテトラヒドロキノリン、2-アシルアジリジン、2-アシルアゼチジン、2-アシルピロリジン、2-アシルピペリジン誘導体等の幅広い骨格の含窒素ヘテロ環化合物をそれぞれ高い化学及び不斉収率で得られた。生成物の *N*-スルホニル基は光学純度を下げることなく脱保護できたので、生成物をベンザスタチンや PF-3823863 などの医薬品の光学活性鍵中間体となる。本手法は、(1)比較的安全・安価な H_2O_2 や TBHP を共酸化剤とし、(2)温和な条件下で反応が進行し、(3)副生成物は水と *t*-ブチルアルコールのみである等の特長がある。

1) (a) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara *Science* **2010**, *328*, 1376. 2) M. Uyanik, S. Suzuki, T. Yasui, K. Ishihara *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331. 3) M. Uyanik, K. Ishihara *Chimica Oggi-Chemistry Today*, **2011**, *29*, 18. 4) M. Uyanik, K. Ishihara *ChemCatChem* **2012**, *4*,177. 5) T. Ooi, K. Maruoka *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. 6) M. Uyanik, H. Hayashi, K. Ishihara *Science* **2014**, accepted. 7) M. Uyanik, D. Suzuki, H. Okamoto, K. Ishihara, manuscript in preparation.

I-6（招待講演）

理論計算と元素化学のインテグレーション反応開発・機能創製

東京大学大学院薬学系研究科/理化学研究所
○内山 真伸

New Reactions, New Materials, and New Functions based on Integration of Theoretical Calculation and Elements Chemistry

Masnobu Uchiyama*
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan; Advanced Elements Chemistry Research Team, RIKEN Center for Sustainable Resource Science, and Elements Chemistry Laboratory, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan
uchiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Our main research aims include include development of innovative chemical reactions, and design and synthesis of new functional molecules.. We are conducting fundamental and applied research in these areas not only by means of experimental approaches based on synthetic organic chemistry, elements chemistry, and spectroscopy, but also from a theoretical viewpoint based on computational chemistry.

有機化学の世界には、「手に取り出すことのできないもの」「目には見えないもの」などが多数存在します。この不安定活性種をいかに合理的にデザインするかがとても重要です。有機合成における試薬、不安定活性種、遷移構造などもその例です。私たちの研究室では、実験と理論計算を組み合わせることによって、元素の特性を理解し、機能をデザインすることで、いくつかの分子触媒、合成反応、機能性材料を開発してきました。本講演では、実験と理論による「新反応開発」ならびに「機能性材料開発」についていくつか紹介いたします。

実験と理論による反応開発

目的の反応を実現させるためには、試薬、基質をデザインし、反応条件（反応温度・時間・溶媒）の選択を行います。時には、反応活性種の結晶解析を行ってみたり、スペクトルによる反応の経時変化の追跡や速度論的な実験を行うこともあります。これらは、反応経路に関する情報、すなわち反応系における試薬や中間体の構造、あわよくば反応の遷移状態に関する情報を得ることを目的としています。遷移状態（あるいは遷移構造）は、選択的な化学変換の実現に決定的な役割を果たすからです。しかしながら、実験的手法では、遷移構造を直接『見る』ことはできません。唯一、その姿を直接『覗く』ことができる方法が『計算化学・理論化学』です。

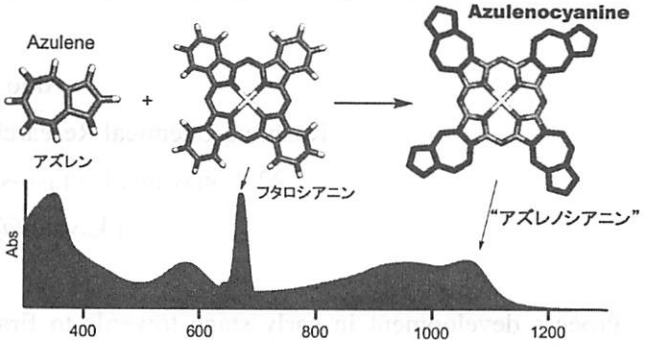
私たちは理論計算を用いて、「アート錯体などの多核金属錯体の反応機構解析（*JACS* 2014 など）」「多成分連結反応（*JACS* 2013 など）」「連続反応（タンデム反応、カスケード反応など）（*JACS* 2010 など）」

の未解明機構解析を行い、その機構を理論的に明らかにするのと同時に新反応開発のきっかけに用いてきました。このいくつかを紹介いたします。

理論と実験の融合による物質科学 ～近赤外光を利用する拡張芳香族分子の設計と創製～

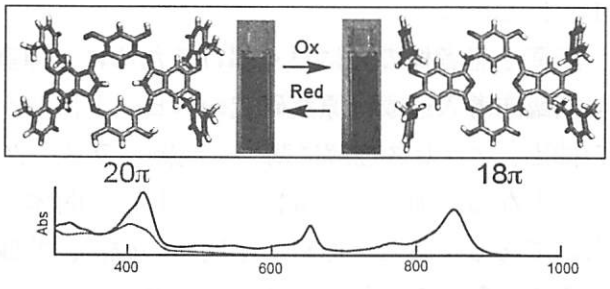
近赤外光を利用できる有機分子は、癌の光化学療法や分子イメージングに大変期待されています。近赤外光は、組織透過性が高く細胞の隅々まで届かせることができるからです。次世代有機太陽電池にも、近赤外光を活用できる分子の創製が求められています。しかしながら、有機化合物は、紫外・可視光を利用するのは得意ですが、近赤外光をうまく利用できる分子創製は大変難しいことが知られます。

・熱に安定な近赤外光利活用分子の創製



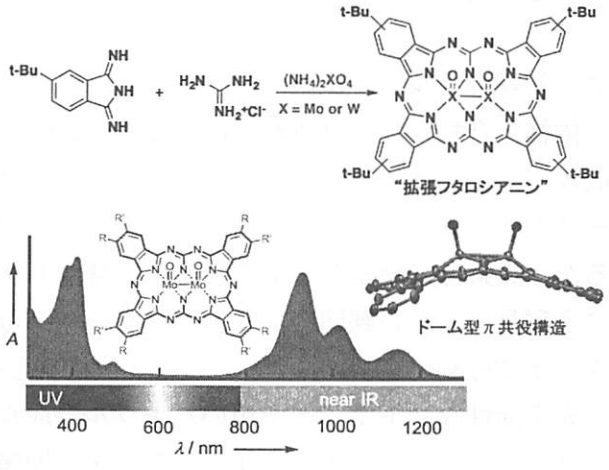
色素の吸収を長波長化する手段として、ベンゼン環などのπ共役分子を縮環させる方法がよく用いられます。たとえば、フタロシアニンのベンゼン環部位をナフタレン環としたナフタロシアニンが合成され、吸収スペクトルの長波長化を実現しています。しかしながら、この手法では縮環させるごとにHOMOが上昇してしまうため、化合物の不安定化（空気による酸化）が問題となります。私たちはアズレン分子の特性に着目し、正に帯電した7員環部分を利用することでLUMOを強力に安定化できないかと考え "アズレノシアニン" を設計し、理論計算を行ったところ、予想通りHOMOを上昇させずLUMOのみを強力に安定化できることが予想されました。有機合成によりアズレノシアニンを合成し、1100 nmを超える近赤外光吸収をもつ安定有機分子であることを確認しました（上図、*JACS* 2010）。

・外部刺激で ON/OFF 可能な近赤外色素の設計と創製



外部刺激に応答する近赤外色素は、光線力学療法、3Dイメージングなど各分野での期待が高く、その開発が急がれています。最近私たちは、酸化還元（右図、*JACS* 2012）あるいは互変異性（*ACIE* 2014）の制御によって芳香属性を変化させる近赤外色素の創製に成功しました。

・環拡張反応の開発



一般に、π共役系を拡張すると、より長波長の光を吸収できるようになります。私たちは最近、新たなフタロシアニンの合成を試みている最中に、新奇な近赤外色素が得られることを偶然見いだしました（右図、*JACS* 2012）。この新奇分子は、中心に金属元素（Mo or W）を2つ有する大環状化合物であり、全く新しい骨格を有していました。ドーム型をしたこの新奇分子は、可視領域に吸収を持たず近赤外領域に吸収を持つことが判明しました。

本講演では、これら分子の開発の経緯について、理論計算、元素化学の観点から詳細を述べます。

I-7（招待講演）

開発スピードへの原薬研究の取り組み

エーザイ（株）原薬研究部　プロセス化学鹿島研究室
○栢野明生

Contribution and Effort of API Research to Accelarating Drug Development

Akio Kayano*
Kashima Chemical Research, API Research, Eisai Co., Ltd.
22, Sunayama Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
a-kayano@hhc.eisai.co.jp

Process development in early stage towards to first clinical introduction is one of the keys to accelarate overall development of a new drug candidate. In this presentation, Eisai API research's activities to contribute short-timeline for an early stage development by introducing development of a novel candidate compound **1** for Alzheimer's disease will be discussed.

１．はじめに

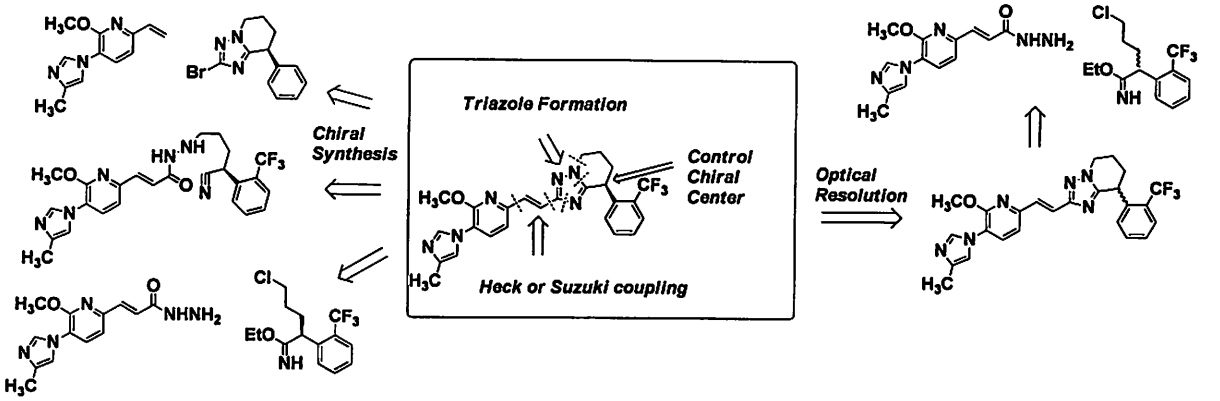
新薬を患者様の元に早く届けるために、原薬研究が開発研究の律速になってはならない。特に、早期臨床導入達成は原薬研究のスピードに懸かり、迅速な合成ルート決定とスケールアップリスクの抽出、プロセス理解に基づく制御パラメーターの設定と不純物プロファイルの把握が重要なポイントとなる。加えて、精製を意図した中間体・最終物の物性（特に塩を含む結晶性）を掴むことも大切である。また、原料・中間体の確保、非臨床研究・CMC 関係部署と連携して各機能をサポートする原薬を適時供給することも鍵である。本発表では、弊社の取り組みを事例を交えて紹介する。

２．初期合成ルート探索

候補化合物が絞り込まれる段階より、合成ルート探索に着手するが、弊社原薬研究部では探索合成ルートの評価に加え、新たな別ルート案をプロセスケミストで議論し、優先順位をつけてプロジェクトチームがルート探索を展開する。化合物１は、アルツハイマー治療薬の開発候補化合物であるが、探索合成段階から不斉中心、二環性トリアゾール骨格、二重結合部位の構築がスケールアップ上難易度の高い課題であり、ゼロベースからルート探索に取り組む必要があった。特にキラル合成か光学分割の選択、トリアゾール部位構築とその段階設定を重視しながら、ルート案を評価した。

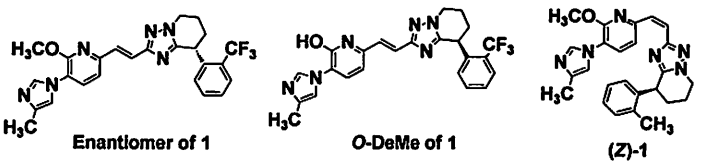
光学活性なヒドラジドを用いたキラル合成ルートは、ルート接続は可能なものの、工程数や収率及びスケールアップ上の課題やラセミ化が問題となった。一方、1 の D-DBTA による光学分割法を見出すことに成功し、同時に母液からの回収プロセスの可能性も見出した。また、Imidazole 存在下

ヒドラジドとイミデートから分子内アルキル化を経由するトリアゾール環形成が高選択的かつ温和な条件で進行することが分かり、最終的にヒドラジド/イミデート/光学分割ルートを採用した。



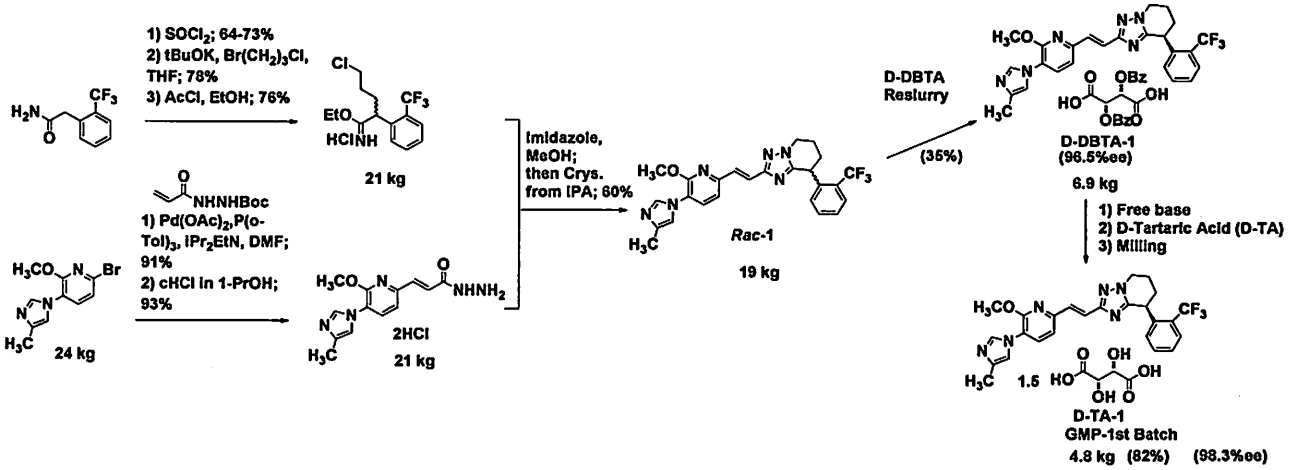
3．プロセス理解と品質コントロール戦略

より早く工程最適化を進める上で、出発原料や中間体、副原料の変異原性のアセスメントや、プロセス不純物の原薬品質への影響の有無、原薬及び製剤分解物の情報を適時入手することが重要である。例えば、ラボバッチを利用して不純物の挙動をLC/MS等で捉え、プロセス不純物の推移をマッピングし（Impurity Fate Map）、工程内管理と安全性試験用ロットに反映させる。1の場合、将来の原薬品質を考慮し、エナンチオマー、脱O-メチル体及び幾何異性体（(Z)-1）を安全性試験ロットで担保した。なお、(Z)-1の合成は光反応で高希釈条件が必要なため、フロー反応を適用した。



4．初回GMP治験用原薬製造

Convergentな合成ルートは中間体での品質管理や製造期間短縮のメリットがある。1の場合も、基本処方が定まった段階で直ちにイミデートとヒドラジン中間体の委託製造を立ち上げ、並行して自社で原薬までの製造プロセスの確立を進め、4.8kgのGMPロット製造に成功した。本発表では、安全性試験ロット合成デザインとその結果、並びに光学分割後の母液の回収利用についても述べる。



Ref. 中村,松田,長谷川,星野,稲永,磯村,佐藤,吉澤,西川, Moniz, Hu, Wilkie, Fang PCT/US2009/055079

I-8（招待講演）

医薬品開発の潮流：開発効率化を目指した製剤研究

大日本住友製薬（株）技術研究本部 製剤研究所
松井 康博

The Recent Trend of Formulation Research and Development towards Accelerated Development of New Medicines

Yasuhiro Matsui
Formulation Research & Development Laboratories, Technology Research Development
Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
3-45, Kurakakiuchi 1-Chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-0878, Japan
yasuhiro-matsui@ds-pharma.co.jp

To improve the R&D productivity has been a challenge for the pharmaceutical industry for recent years. Pharmaceutical companies have to launch new medicines with the limited R&D budget to survive the competition. The role of CMC department is not only to supply clinical trial materials in timely manner along with clinical trials but also to commercialize the products successfully at lower cost. For that purpose, we attempt to take the different approaches before or after establishing proof of concept (POC) of a drug candidate. It is anticipated that an extemporaneous formulation and continuous processing are the key technologies to streamline formulation research and development.

【概要】
国内外のビジネス環境の大きな変化により、製薬企業は生き残りのために画期的な新薬を継続的に上市する必要性に迫られており、各企業では限られたリソースを有効活用して研究開発の生産性向上に取り組んでいる。このような環境下で、CMC（Chemical, Manufacturing and Control）部門には臨床試験スケジュールにあわせてタイムリーに治験薬を提供しつつ、高品質の製品を低コストで製品化する体制を構築することが求められる。本発表では加速化を目指した製品開発手法に関して、製剤研究における最近の潮流を当社での取り組みを交えて紹介する。

【製剤研究の近年のトレンド】
イーライリリー社の Paul らにより医薬品開発のコストを評価するためのモデルが提唱されている[1)]。それによると、1つの新薬を上市するためには 12.4 化合物の非臨床試験を実施する必要があり、そのうち POC（Proof of Concept）が確認され、第2相試験を突破できるのは 1.6 化合物である。一方、第2相試験を突破すれば上市まで至る可能性は高くなる。つまり、開発初期は必要最小限のリソースでより多くの化合物を並行評価することにより POC の成功確度を上げ、開発後期は POC を突破した化合物を確実に“医薬品”とすることが求められる。このような状況下で、効率的に製剤研究を行うための開発初期及び開発後期における最近のトレンドを以下で述べる。

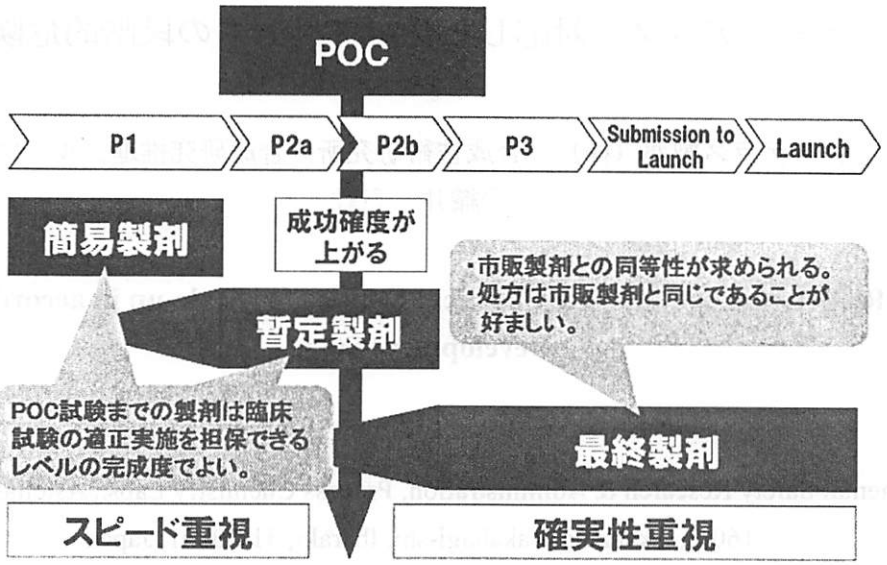


図１　製剤開発スキームの概略

（１）開発初期段階（フェーズⅠからPOCまで）における製剤研究

この段階では被験者の安全を確保することが最優先で、製剤の完成度は臨床試験の適正実施を担保できるレベルでよい。近年、フェーズⅠに製剤設計や調製が簡便な“簡易製剤”(Extemporaneous formulation) が利用されることが多くなった。簡易製剤の活用により、限られたリソースで多くの化合物を並行して短期間で設計可能である。更に、製剤研究に使用する原薬の削減効果もあるため、開発が中止になる可能性の高い初期段階の研究費削減効果も得られる。

（２）開発後期段階（POCから上市まで）における製剤研究

この段階ではQbD（Quality by Design）の利用が推奨されるようになったことに加えて、商用生産のためにスケールアップが必要であり、多大なリソースを要する。従って、如何に商用生産に耐えうる品質を確保しつつ効率的に製剤研究を行うかがこの段階の課題である。この段階のリソース削減のために“連続製造”が注目されている[2)]。連続製造の利用により期間短縮と原薬使用量の大幅な削減が可能であるだけでなく、従来のバッチ式と同等かそれ以上の品質も期待できる。

【まとめ】

製剤研究分野における医薬品の開発加速化の最近のトレンドについて紹介した。本講演で紹介した簡易製剤及び連続製造は海外の製薬企業では利用が進んでいるが、日本ではこれから利用が進むと考えられる技術である。これらの技術を活用し、高品質な画期的新薬を病気に苦しむ患者様に早く届けることが製薬企業で製剤研究を行う者の責務であると考えている。

【参考文献】

1）Steven M Paul et al, Nature Reviews Drug Discovery, 9 (2010), pp. 203-214
2）Patricia Hurter et al, AAPS Newsmagazine, August 2013, pp. 14-19

I-9（招待講演）

開発スピードアップに対応した合成プロセスの段階的危険性評価

アステラス製薬（株）　合成技術研究所　合成研究推進グループ
○織井　亮毅

Safety Risk Assessment of New Chemical Entities for Scale-up in accordance with Development Stage

Ryoki Orii*
Environmental Safety Research & Administration, Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
ryoki.orii@astellas.com

The drug development is more accelerated recently, especially in the oncology area. In the early stage, the pressure to prepare the drug substance has been increased in accordance with the drug development schedule. Suitable safety risk assessment of new chemical entities should be performed before the scale-up with limited amount of samples and time. Process safety researchers need to collaborate closely with process chemists. Safety risk assessment systems and their practical examples in our laboratories are showed in the presentation.

医薬品開発は近年一層難しくなっており，新薬開発の成功率は一般的には 3 万分の 1[1] とも言われている。また国内外の製薬企業の多くは抗癌剤のような所謂アンメットメディカルニーズの分野に新薬開発の比重を高めており，このような領域で厳しい開発競争が行われている。開発においては POC(Proof of concept)を如何に早期に確認するかが大きな鍵となっている。POC の確認により成功確率は大きく高まるが，一方で POC までの開発プロジェクト数は従来以上の増加傾向となっており，これらの医薬品開発には候補化合物のスケールアップが必須である。特に開発初期段階においては早期のスケールアッププロセス確立が常に求められている。このような状況下で製薬企業のプロセス開発の現場では，プロセスケミストは限られた検討期間で最善のプロセスを目指して日々検討に取り組んでいる。

スケールアップにおいては合成プロセスの危険性評価が必須となる。危険性評価は主に“化学物質”，“反応”，“使用設備”及び“スケールアップ操作”について検討する。スケールアップ上問題となるものの一つに製造プロセスの発熱制御がある。熱的制御のし易さの 1 つの指標となる反応容器の表面積/容量（cm^2/cm^3）はスケールアップすることで著しく低下し，200L 反応容器の場合は 100ML フラスコの場合の 1/10 以下となり，さらに 2000L 容器では 100ML フラスコの 1/20 以下となる[2]。その為，開発初期段階から細心の注意が必要となり，合成プロセスの安全性確保は全てに優先する。

最初のスケールアップの前は“化学物質”及び“反応”に起因する熱的危険性について TG-DTA, DSC による熱分析を中心に危険性評価実施する。さらに危険性に応じて ARC, ARSST™等による断熱下の危険性評価或いは RC1, Super CRC による反応熱量を評価する。合成プロセス研究者とプロセス安全研究者の連携は極めて重要である。合成プロセス研究者の実験中に観察された発熱情報等に基づく追加の危険性評価，或いは危険性評価結果に基づく合成ルート変更等もタイムリーに行われる必要がある。また開発初期段階は危険性評価に使用できるサンプル量が限られていること，さらに種々の制約（製造設備，製造スケジュール等）も多い。その為，限られたデータを基に判断すること，使用設備に対応する仕込み方法や操作条件等をプロセス安全研究者から合成プロセス研究者に提案することも必要となる。

スケールアップは製造委託先 CMO(Contract Manufacturing Organization)にて実施する場合も多い。CMO への技術移管前には合成プロセス研究者を交えて，危険性評価結果，製造 Know-How 及びスケールアップ操作の確認を行い，具体的な操作方法や使用設備も含めて詳細に議論する。これらの危険性評価結果を製造 Know-How, SDS 等に反映して技術移管として正確に CMO へ伝える必要がある。特に最初のスケールアップでは CMO の技術研究者と密に連携をとりながら進め，必要に応じてスケールアップ製造に立ち会いを行っている。スケールアップ製造後には CMO から実製造の発熱等の様子について詳細な報告を頂くことで次回製造への課題を抽出し，製造 Know-How へフィードバックしている。また次回製造において合成ルート及び反応条件等の変更がある際は最初のスケールアップ同様に熱的危険性評価及び必要に応じて粉じん爆発危険性の評価を行う。

危険性評価項目には熱的危険性，着火燃焼性，機械的衝撃感度，粉塵爆発危険性，静電気特性が含まれている。熱的危険性以外の項目は最初のスケールアップ以降に危険性評価する場合が大部分である。静電気特性，粉塵爆発危険性についても最初のスケールアップ時の合成サンプルにて評価となるが，スケールアップにおいては常に静電気対策（使用機器のアース接続，窒素雰囲気条件等）の確実な実施による事故防止を心がけている。特に大きな事故に繋がるリスクのある静電気については研究所及び製造工場にて毎年セミナーを行うことで安全意識を高めるように努めている。

また各 PJ の危険性評価データは研究所内で一元化しデータベース化することで，各自の PC から検索できる仕組みを作っている。

今回は開発スピードアップに対応した合成プロセスの段階的危険性評価として，弊社研究所における危険性評価システム及び実際の危険性評価事例～スケールアップ製造結果等について紹介する。

Ref.
1) 日本製薬工業協会「DATA BOOK 2014」より
2) Pfaudler Inc.資料より

I-10（招待講演）

メディシナルケミストからの提言

武田薬品工業（株）医薬研究本部　化学研究所
○内川　治

Some messages from a standpoint of medicinal chemist

Osamu Uchikawa*
Medicinal Chemistry Research Laboratories, Pharmaceutical Research Division,
Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.
26-1, Muraoka-Higashi 2-Chome, Fujisawa, Kanagawa 251-8555, Japan
osamu.uchikawa@takeda.com

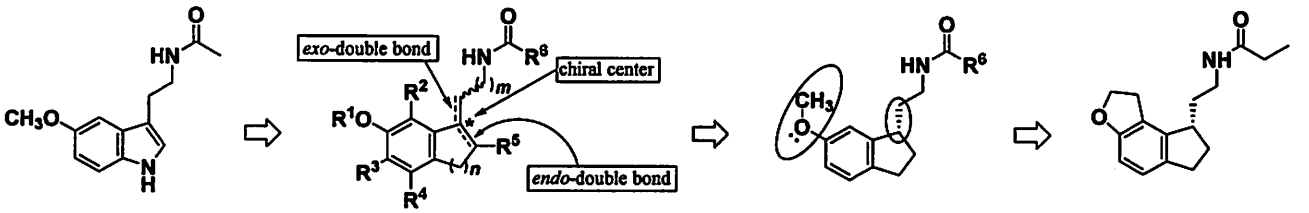
Ramelteon, marketed as Rozerem, is the first in a new class of sleep medication that selectively binds to the MT_1 and MT_2 receptors in the suprachiasmatic nucleus (SCN), instead of binding to the traditional $GABA_A$ receptors. Through this drug discovery research we encountered various situations and gained many valuable experiences. As you know, stronger ties between process chemists and medicinal chemists are very essential and the lifeblood of the pharmaceutical company. It would be a happy if our experiences can provide a useful clue as to your research approach and the ideal organization.

睡眠は人生の 1/3～1/4 もの時間を占めており、快活で充実した人生を送る上で、質の高い睡眠の確保は欠かせない。これまではとりわけ高齢者における睡眠が問題視されてきたが、文明社会、国際化社会、ストレス社会などと形容され、24 時間眠らない現代社会においては、高齢者に限らず実に幅広い年代の方々が睡眠に関する悩みを抱えている。1991 年 10 月、当時世界で圧倒的なシェアを誇っていた睡眠薬に警告を発したドキュメンタリー番組が全世界に向けて配信された[1]。誤って多量服用すると、「不安感や異常思考、異常行動、運動障害、依存性などを招き、殺人事件までもが発生している危険性」がこの番組によって指摘され、世界中の人々に大きな衝撃を与えた。

睡眠は、ご承知のように脳や身体の休息のみならず、成長ホルモンや免疫に関連するホルモンの分泌、記憶の定着などの重要な役割をも担っており、糖尿病や高血圧などの生活習慣病との関連性についても近年多くの報告がなされている。

私たちは、「現在広く普及している睡眠薬は、本当に身体に優しい薬剤だろうか?」、「自然で健やかな眠りを誘う安全な睡眠薬とは、一体どのような薬剤だろうか?」、「人々に自然な眠りをもたらす物質が、もしも身体の中で枯渇しているとすれば、その物質に着目した薬剤を創出することができないだろうか?」という疑問に応えるべく、次世代の睡眠薬探索プロジェクトを開始した。

私達が選択したターゲットは、夜間に脳の松果体から分泌されて睡眠・覚醒サイクル（概日リズム）を司っている生体ホルモン・メラトニンであった[2]。眠りや体内リズムに深く関与するメラトニンの脳内からの分泌量は、実は加齢と共に大きく減少していく。減少するメラトニンを補完する安全な薬剤を見出すことができれば、従来の睡眠薬とは一線を画する優れた薬剤を創製できるのではないかと私達は考えた。思い描いた通りの化合物を創り上げることができるかどうかは、私達合成屋（創薬のデザイナー）のみに与えられた特権であり、腕の見せどころであり、醍醐味でもある。



Melatonin　Benzocycloalkene Derivatives　Favorable Configuration　Ramelteon (Rozerem)

見えない競合他社との駆け引きを含む茨の道を突き進んでようやく見出された世界初の睡眠薬ラメルテオン（ロゼレム®）は光学活性体であり[3-5]、毒性試験に供するためのバルク合成法の確立は困難を極めた。物理的分割による合成、酵素的分割による合成で当座をしのぎながら、数多くの試行錯誤の末にようやく化学合成法の確立に至った。

さまざまな部門の方々の献身的な協力に支えられ、いくつもの苦難を乗り越えて生まれたラメルテオンは、既存の睡眠薬とはメカニズムを全く異にする世界で初めてのノンスケジュール薬（米国司法省麻薬取締局による規制を受けない薬剤）という優れたプロファイルを持ち、自然睡眠を誘発する身体に極めて優しい睡眠薬である。快活で充実した人生を送るために不可欠な自然睡眠の重要性が広く認知され、本来必要とされるメラトニンの分泌量を補う有用な薬剤として、本剤が病に苦しむ多くの患者さんやそのご家族に福音をもたらすことを願ってやまない。

ラメルテオンを開発するに至った時代背景、経緯、研究過程でのこぼれ話を通じて、創薬研究の難しさや生みの苦しみ、魅力や素晴らしさに加えて、連携の重要性、組織のあり方などについても私見を述べたい。本講演が、聴講される皆さんにとっての何らかの気づき、想い、行動に繋がれば幸いである。そして世界に誇る日本の創薬力が、今後も世界を牽引して、多くの人々に笑顔をプレゼントすることを大いに期待したい。

1) 1992年1月25日にNHK BS-1で放映された。

2) Reiter, R. J., *Endocr. Rev.*, **12**, 151-180 (1991).

3) Fukatsu, K., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **45**, 4212-4221 (2002).

4) Uchikawa, O., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **45**, 4222-4239 (2002).

5) Yamano, T., *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 184-190 (2006).

I-11（招待講演）

ハイブリッド天然物に学ぶ

東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻
○鈴木啓介

Lessons from Total Synthesis of Hybrid Natural Products

Keisuke Suzuki*
Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology
2-12-1, O-okayama, Meguro-ku, Tokyo, 152-8551, Japan
ksuzuki.chem@titech.ac.jp

Discussed herein will be the strategies and tactics developed through our synthetic studies directed toward hybrid natural products, that is, composite structures of two or more moieties of distinct biogenetic origin. The targets include, 1) the aryl *C*-glycoside antibiotics, 2) the polyketide-derived polycyclic compounds, and 3) the anthocyanidin-class polyphenol oligomers.

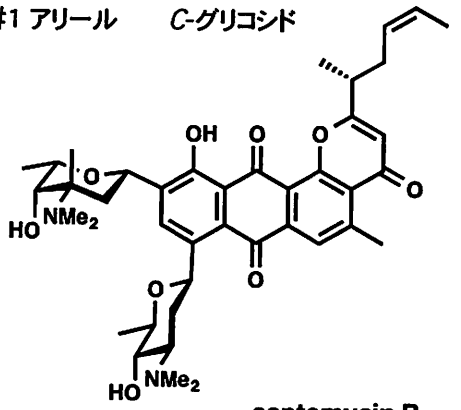
天然物合成は、歴史的に天然から単離された化合物に関し、提案構造をつくり、その一致を以て構造を確定する役割を果たしてきた。また、標的となる化合物の構造によっては、それまで合成手法や合成戦略が十分でないような場面もあり、有機合成自体を鍛える場ともなってきた。しかし、反応剤や触媒等の合成手法、また機器分析手段の発展した今日では、もはや天然物合成はその使命を終えたとの見方もある。ところが皮肉なことに、最近、新たに登場した天然物を“作ってみたが、構造がちがった！”という事例が続出し、総説が書かれるほどになっている[1]。これは何を意味するのだろうか？まだまだ、ということだろうか？

約4半世紀前、私たちはマクロライドの全合成を目指していた。二つの糖を導入に向け、フッ化糖を用いたグリコシル化反応（向山–正田法）[2]を試みたが、ことは容易でなかった。苦心惨憺、活性化剤としてハフノセン錯体を見出し、ようやく目的を達した[3]。“この大変さは何だったのだろう？”と省みると、標的分子が複合構造であるためであったことに気づいた。たとえば糖タンパクが標的だとすると、糖の合成法とタンパクの合成法とが仲良く働いてくれるとは限らないので、こうした複合構造の標的には高次の問題が浮上する。全合成はよく登山にたとえられるが、私達はあえて登攀困難な山（ハイブリッド天然物）を目指し、遭遇する問題に取り組むことにした[4]。

本講演では、これまで私たちが取り組んできた天然物合成を概観し、その中で何を学んだかについて、話題提供したい。

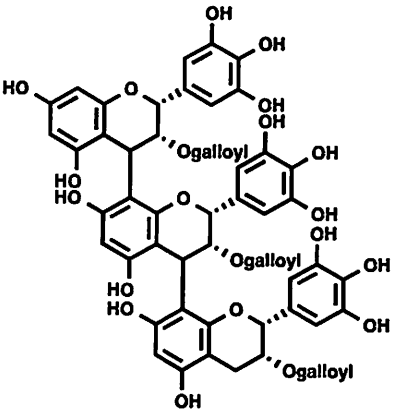
＃1 アリールC-グリコシド抗生物質の合成：プルラマイシン類　サプトマイシンB[5]
＃2 ポリケチド生合成経路により産生される多環式構造の合成：セラガキノンA[6]、BE-43472B[7]
＃3 カテキンオリゴマーの合成：ホモオリゴマー[8a]、ヘテロオリゴマー[8b]、A型オリゴマー[9]

#1 アリール　C-グリコシド



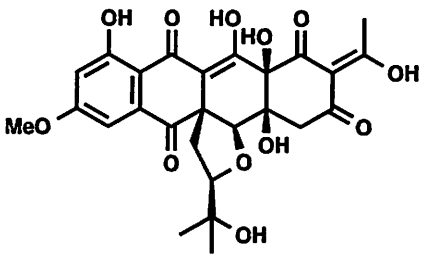
saptomycin B

#3 カテキンオリゴマー

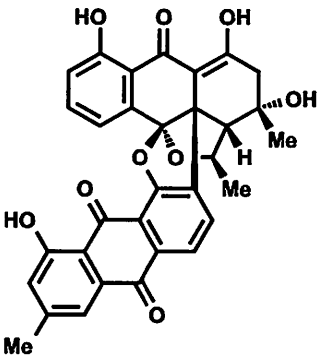


EGCG trimer

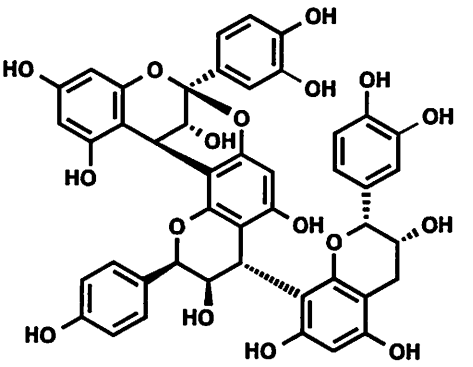
#2 ポリケチド系多環式化合物



seragakinone A



BE-43472B



cinnamtannin 1

謝辞　本研究は科学研究補助金特別推進研究（No. 23000006）によって行われたものであり、ここに記して深謝する。

引用文献

1）K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1012 (2005).

2）S. Shoda, Y. Murai, T. Mukaiyama: *Chem. Lett.*, **1981**, 431.

3）T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3575 (1988).

4）K. Suzuki, *Chem. Rec.*, **10**, 291 (2010)

5）a) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 1258 (2014).
b) K. Kitamura, Y. Maezawa, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *ibid.*, **53**, 1262 (2014).

6）A. Takada, Y. Hashimoto, K. Hikita, H. Takikawa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 2297 (2011).

7）Y. Yamashita, Y. Hirano, A. Takada, H. Takikawa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 6658 (2013).

8）a) K. Ohmori, T. Shono, Y. Hatakoshi, T. Yano, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4862 (2011).
b) T. Yano, K. Ohmori, H. Takahashi, T. Kusumi, K. Suzuki, *Org. Biol. Chem.*, **10**, 7685 (2012).

9）Unpublished results, Y. Ito.

一般講演要旨

第1日目（7月31日）

1P-01

四置換オレフィン合成を指向した

イナミドの位置及び立体選択的なヨードブロモ化

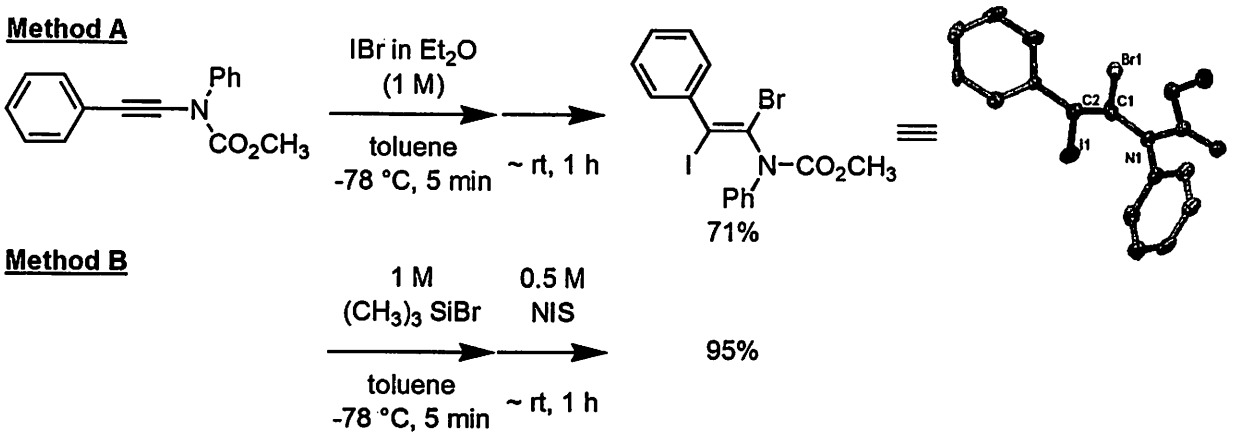
龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻
○井手 将貴・矢内 悠太・岩澤 哲郎

Regio-, and stereoselective iodobromination of ynamides for synthesis of (*E*)-1-bromo-2-iodoenamides.

Masataka Ide*, Yuta Yauchi, Tetsuo Iwasawa
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520- 2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

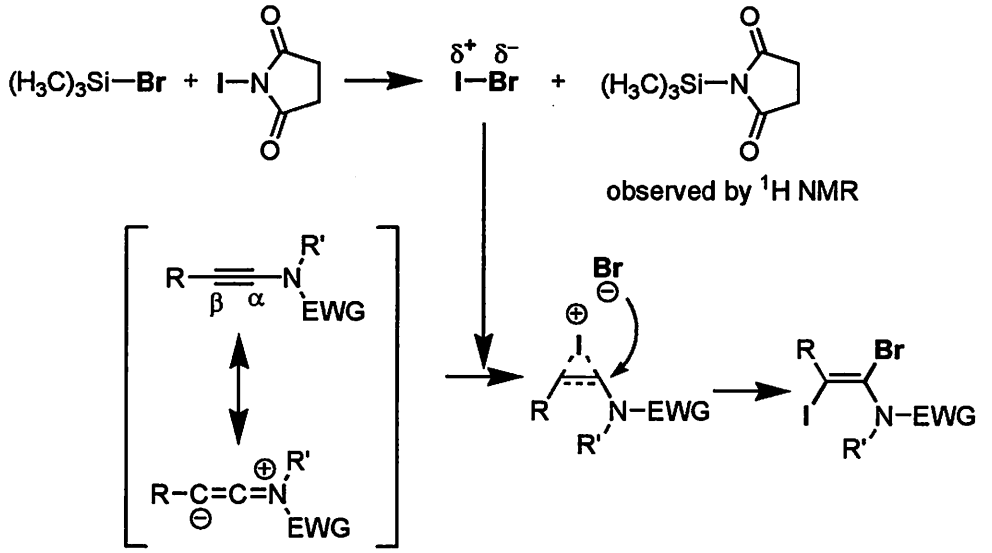
Dihaloenamides are valuable building blocks in organic synthesis. The reactive bonds between sp^2 carbon and halogen are advantageous to chemical transformation, and this beneficial point would expand the possibilities and importance of enamide structure. Despite the utility of vicinal dihaloenamides, their synthetic availability still remains a challenge due to the inherent difficulty in regio-, and stereoselective iodobromination of the corresponding ynamides. Herein we report the simple protocols enable a highly efficient regio- and stereoselective iodobromination of the triple bond in gram-scale with *anti*-mode, and provide a potentially diverse scaffold for preparation of tetra-substituted olefins.

エナミドはビルディングブロックとして、有機合成において価値の高い単位構造である[1]。さらに近年では、立体選択的な炭素 - 炭素結合や炭素 - 窒素結合形成を行う新しいタイプの求核剤としても知られる[2]。この観点から、エナミドに 2 つのハロゲンがついた「ジハロエナミド」は、一般化された合成テンプレートとして大変意義深い。電子豊富なオレフィンや、ハロゲン-炭素間の結合が高い反応性を有するため、含窒素型の複雑な分子を合成する際に有用であると期待されるからである。しかしながら、ジハロエナミドの効率合成は容易ではない[3]。最もシンプルな合成法である炭素－炭素三重結合の直接的ヨードブロモ化を効率よく行うことが難しいからである。今回我々はこの問題に取り組み、ビシナル型ジハロエナミドを単一異性体として、対応するアルキン、すなわちイナミドから効率良く合成する手法を見出した[4] (Scheme 1)。この合成は「市販の臭化ヨウ素」を用いる方法と「系中発生型臭化ヨウ素」を用いる方法の二つの手法で達成された。構造の決定は単結晶のエックス線結晶構造解析により行った。「市販の臭化ヨウ素」は吸湿性が高く、有毒な試薬であるため、「系中発生型臭化ヨウ素」はその代替法としての価値をもつ。



Scheme 1. Regio-, and stereoselective iodobromination of ynamide to synthesize a bromoiodoenamide.

系中発生型臭化ヨウ素を用いたヨードブロモ化は、2段階で進行すると考えている。ブロモトリメチルシランと *N*-ヨードスクシンイミドから *in situ* 臭化ヨウ素が発生し、ほとんどアンチ付加でヨードブロモ化が進行したと考えられる。



Scheme 2. A plausible mechanism for the *in situ* IBr mediated-iodobromination.

References

1. (a) Dehli, J. R.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2005**, 973; (b) Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis* **1983**, 517; (c) Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1975**, *38*, 1982; (d) Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3363; (e) Lenz, G. R. *Synthesis* **1978**, 489.
2. Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292 and references therein.
3. (a) Bellina, F.; Colzi, F.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10175; (b) Tendil, J.; Verney, M.; Vessiere, R. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 579; (c) Uemura, S.; Okazaki, H.; Onoe, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 676.
4. Ide, M.; Yauchi, Y.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3262-3267.

1P-02

水溶媒中における脱水反応を伴った三成分連結型不斉アルキニル化反応の開発

名工大院工
○原善睦・小原睦代・中村修一

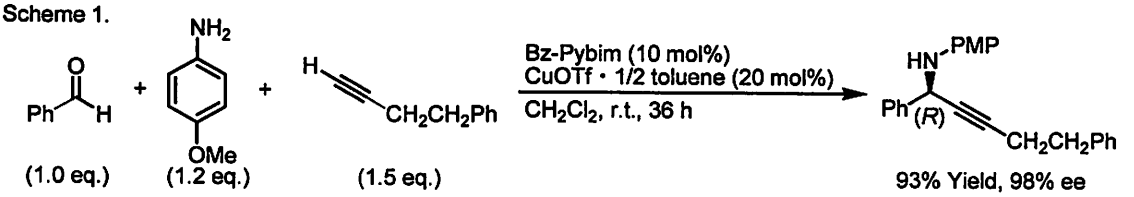
Direct Enantioselective Three-Component Alkynylation Accompanied by the Dehydration in Water

Yoshichika Hara*, Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering,
Nagoya Institute of Technology,
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
snakamur@nitech.ac.jp

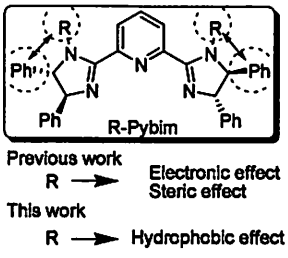
Optically active propargylamines have been proved to be useful building blocks for the preparation of biologically active compounds. Therefore, development of environmentally friendly synthetic process is highly desired. Three-component reaction of aldehydes, amines and alkynes in water is one of the most attractive approach for the synthesis of optically active propargylamines. We report the three-component reaction using various substituted imidazoline and surfactant to afford propargylamines in high yield with high enantioselectivity in water.

光学活性プロパルギルアミンは生理活性物質の基本骨格やその誘導体として用いられている。グリーンケミストリーを目指す上で，このような有用な骨格の簡便かつ環境低負荷な合成手法の確立は重要であり，既存の手法の改善が求められている。そこで以前，我々はハロゲン溶媒を用いて，アルデヒド，アミン，アルキンによる三成分連結型アルキニル化反応を検討し，光学活性プロパルギルアミンの不斉合成に成功している(Scheme 1)[1]。本手法は中間体のイミンを単離精製する必要がなく，更にこれまで立体制御が困難であった脂肪族アルキンを中心に高い収率・立体選択性を得られたが，プロセス化学の観点からはハロゲン溶媒を用いているため，環境調和型合成手法を目指す上で，さらなる改善の余地が残っていた。

Scheme 1.

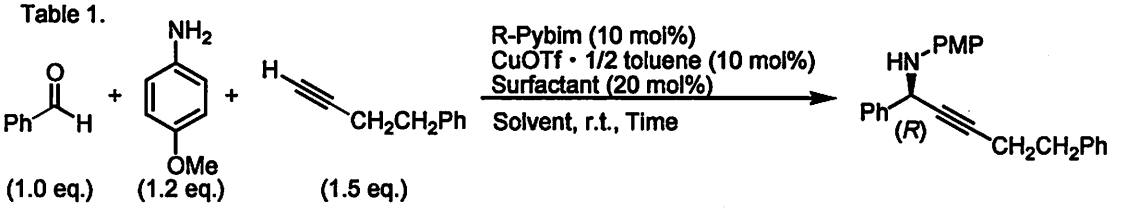


よりプロセス化学を意識した手法の一つとして，社会インフラを通じて安定した品質で安価に入手できる無害・無毒な水を代替溶媒とする光学活性プロパルギルアミンの不斉合成法が挙げられるが，これまでの報告では単離したイミンや加熱条件下で事前に調製したイミンを用いる必要があった[2]。さらに利用可能なアルキンは芳香族アルキンに限られ，有機溶媒中での合成に比べて収率・立体選択性が低下するため，これら弱点を克服できる反応系の開発が望まれている。



一方で，我々の研究室はイミダゾリンの窒素原子上に置換基を容易に導入できるビスイミダゾリンを有する配位子に注目し，反応基質に応じて電子・立体効果を詳細に検討することで，不斉場を高度に最適化できることを見出している。今回，イミダゾリンの置換基検討で疎水性効果を最適化し，水中における三成分連結型不斉アルキニル化の高立体選択性の発現を目指した(Table 1)。

Table 1.



Entry	R	Surfactant	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Bz	-	Pure water	84	1	45
2	Bz	SDS	Pure water	48	41	88
3	*t*BuCO	SDS	Pure water	18	99	98
4	*t*BuCO	SDS	CH_2Cl_2	18	22	96
5	*t*BuCO	SDS	Tap water	48	87	98
6	*t*BuCO	SDS	Seawater	72	73	96

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

まず，塩化メチレン中の反応で最適であったベンゾイル基を修飾した配位子を水中で用いたところ，反応性と立体選択性は大きく低下したが，界面活性剤を添加したところ，イミンの安定化に寄与し，収率と立体選択性が向上した(Entries 1-2)。次に，直鎖・分枝アルキル基を置換基とする配位子を種々検討したところ，ピバロイル基を有するビスイミダゾリンを用いた時，高い反応性・立体選択性が得られた(Entry 3)。この配位子は塩化メチレン中では反応性が低下し，水道水や海水を用いても高い収率と立体選択性が得られた (Entries 4-6)。また，アルデヒドと脂肪族アルキンを中心に 21 例の基質一般性の検討をおこなったところ，有機溶媒における我々の先行研究より立体選択性は 14 例で向上し，4 例で維持された[3]。

(1) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360-2362.

(2) (a) C. Wei, C-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.

(b) C. Wei, J. T. Mague, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5749-5754.

(3) M. Ohara, Y. Hara, T. Ohnuki, S. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2014**, asap.

1P-03

両親媒性デンドリマー固定化金錯体触媒を用いた プロパルギルアミンの水中でのカルボキシル化ー環化反応

産業技術総合研究所[1]・茨城大学大学院理工学研究科[2]・明治大学理工学部[3]
藤田賢一[1]・○佐藤潤一[2]・井上賢亮[3]・土本晃久[3]・安田弘之[1,2]

Aqueous Media Carboxylative Cyclization of Propargylic Amines Catalyzed by Amphiphilic Dendritic Gold(I) Complexes

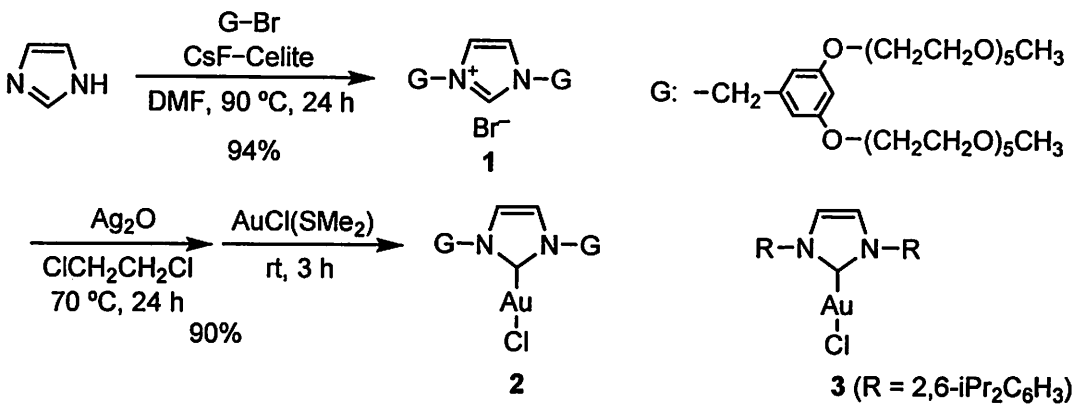
Ken-ichi Fujita,*[1] Junichi Sato,[2] Kensuke Inoue,[3] Teruhisa Tsuchimoto,[3] Hiroyuki Yasuda[1,2]
[1]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
Tsukuba Central 5, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan
[2]Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University
2-1-1 Bunkyo, Mito, Ibaraki 310-8512, Japan
[3]Department of Applied Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University
Higashimita, Tama-ku, Kawasaki, Kanagawa 214-8571, Japan
k.fujita@aist.go.jp

We prepared amphiphilic dendritic *N*-heterocyclic carbene–gold(I) complexes having penta(ethylene glycol) units at the peripheral layer. By employing 1 mol% of the dendritic *N*-heterocyclic carbene–gold(I) complex, the aqueous media carboxylative cyclization of propargylic amines proceeded smoothly under atmospheric pressure of CO_2 at room temperature to provide the corresponding 2-oxazolidinone.

デンドリマー固定化遷移金属触媒は、デンドリマーの特異な三次元構造に基づくコア部ナノ反応場の構築や最外層置換基の最適化により、触媒活性種の長寿命化や触媒活性の向上が可能である[1]。今回我々は、両親媒性デンドリマー固定化含窒素複素環カルベン–金錯体 **2** を新規に合成し、これを触媒として用いることにより、二酸化炭素固定化反応として知られるプロパルギルアミンのカルボキシル化ー環化反応が水中室温で収率よく進行することを見出したので以下に報告する。

デンドリマー固定化含窒素複素環カルベン–金錯体 **2** は Scheme 1 に従い合成した。DMF 中 90 ℃ でイミダゾールとペンタ（エチレングリコール）鎖を有する G–Br を反応させ、イミダゾリウム塩コアデンドリマー **1** を合成した。この 1,2-ジクロロエタン溶液に 70 ℃ で酸化銀を加え、対応する含窒素複素環カルベン–銀錯体を調製し、$AuCl(SMe_2)$ との反応により新規両親媒性デンドリマー固定化含窒素複素環カルベン–金錯体 **2** を得た。金錯体 **2** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離精製した。

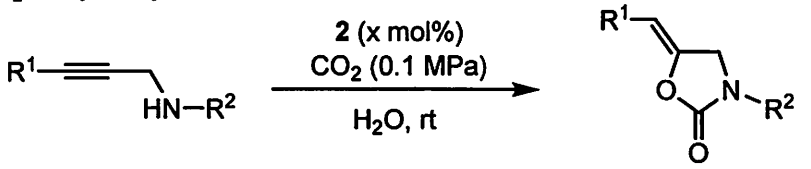
最近碇屋らは、含窒素複素環カルベン–金錯体 **3** がプロパルギルアミンのカルボキシル化ー環化



Scheme 1. Synthesis of **2**

反応の触媒として有効であることを報告している [2]。そこで我々は、両親媒性デンドリマー固定化金錯体 **2** を用いて水溶媒中でプロパルギルアミンのカルボキシル化－環化反応を試みた。反応は二酸化炭素常圧下、水中室温で行った [3]。Table 1 に示すように、内部に三重結合を有するプロパルギルアミンを用いた場合、金錯体 **2** を 1 mol% 用いて、Entry 1 では 24 時間、また Entry 2–4 では 48 時間反応を行ったところ、良好な収率で対応する 2-オキサゾリジノンが得られた。一方、末端に三重結合を有するプロパルギルアミンを用いた場合、Entry 5 に示すように金錯体 **2** を 2 mol% 用いても反応は遅く、72 時間反応を行っても対応する 2-オキサゾリジノンの収率は 49% であった。プロパルギルアミンの追加による連続反応も検討したので、これらの結果も併せて報告する。

Table 1. Aqueous media carboxylative cyclization of various propargylic amines with CO_2 catalyzed by **2**



Entry	R^1	R^2	x (mol%)	Time (h)	Yield (%)*
1	Ph	Me	1	24	82
2	4-MeC_6H_4	Me	1	48	87
3	Me	$PhCH_2$	1	48	74
4	Et	$PhCH_2$	1	48	72
5	H	Me	2	72	49

* Determined by ^1H NMR

References

1) T. Muraki, K. Fujita, M. Kujime, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7863–7870.

2) S. Hase, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2013**, *32*, 5285–5288.

3) K. Fujita, J. Sato, K. Inoue, T. Tsuchimoto, H. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3013–3016.

1P-04

キャリブレーションフリーの過飽和制御手法を用いたパラセタモールの自動冷却晶析

メトラー・トレド（株）オートケムチーム
○高井浩希・Jon Goode・Ian Haley

Automated Cooling Crystallization of Paracetamol Using the 'Calibration-Free' Direct Supersaturation Control Method

Hiroki Takai*, Jon Goode, Ian Haley
AutoChem Team, Mettler Toledo
8F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku, Tokyo 110-0008, Japan
Hiroki.Takai@mt.com

Many pharmaceutical and fine chemical compounds are manufactured via cooling crystallization from a solvent. Obtaining the optimum crystal size is essential to achieve consistent product quality and desired product performance. During a cooling crystallization the crystal size is governed by the relative rates of nucleation and growth. These in turn are driven thermodynamically by the level of supersaturation. At high supersaturation levels, nucleation tends to dominate, giving rise to a preponderance of smaller crystals. At low supersaturation levels, growth tends to dominate, resulting in fewer but larger crystals.

Typically, a cooling crystallization will proceed by cooling at a constant pre-determined rate over a pre-determined temperature range. While this is quite straightforward from a process control perspective, it often means that supersaturation levels – and thus the relative rates of nucleation and growth – can vary during cooling. This can lead to batch-to-batch inconsistency and an undesired crystal size.

This poster describes the use of a 'calibration-free' method where the temperature during a cooling crystallization is controlled automatically in a water/IPA solvent in order to maintain a constant level of supersaturation. In this work, a seeded solution of Paracetamol in water/IPA was cooled automatically using two levels of supersaturation. The cooling was carried out in a OptiMax 1 litre synthesis workstation together multiple real-time monitoring probes. A Mid IR-ATR (ReactIR 15) system was used to directly measure the level of Paracetamol in solution - which acted as an input to the reactor temperature set-point control during cooling. PaticleTrack G400 provided real time measurement of crystal size and crystal population and a PVM V819 in situ imaging probe provided additional insight into particle shape and particle structure.

The absorbance band at 1516 cm^{-1} by ReactIR was chosen for this study and two set points (5C and 2.5C) were used. (Fig.1) OptiMax were used to control temperature based on offset points. The population of small particles, (<10 microns), and the population of larger particles (80-300 microns) taken by ParticleTrack was shown (Fig.2), along with the cooling profiles generated by the automated set-point control. At the higher set-point (greater level of supersaturation) the rate of increase of both small particles and large particles is greater than at the lower set-point. This data tells us that the relative rates of both nucleation and growth have increased as a function of increasing the supersaturation level.

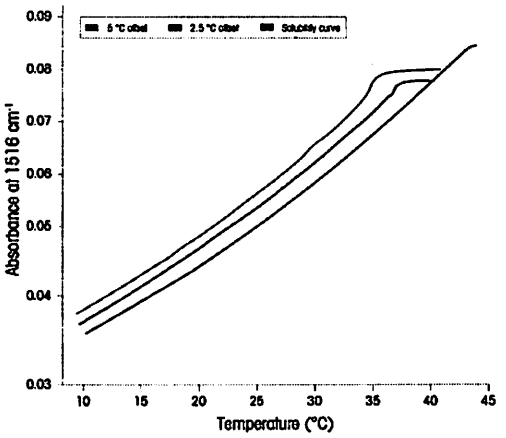


Figure 1. Temperature vs. Peak height at 1516 cm^{-1}

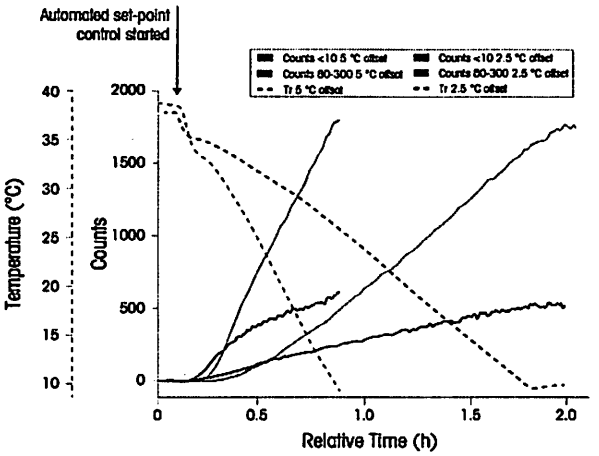


Figure 2. Comparative ParticleTrack data for the two supersaturation-controlled cooling runs

As a conclusion of this study, through this method a better understanding, and possibly a shorter process development time, can be realized by quickly isolating the ideal cooling profile and targeted particle size.

- The thermodynamic and kinetic process map derived by this method can be applied to minimize cycle times
- ParticleTrack and PVM facilitates a detailed understanding of nucleation and growth rate consistency through tech transfers and scale-up
- ReactIR enables automated supersaturation control via single peak height assessment
- Using the 'calibration-free' method enables scientists to derive optimal cooling / anti-solvent profiles and ensures product quality is maintained on scale

References

1. Du, D., Barrett, M., & Glennon, B. (2013). Novel, Calibration-Free Strategies for Supersaturation Control in Antisolvent Crystallization Processes Published as part of a Crystal Growth and Design virtual special issue of selected papers.
2. Barrett, M., McNamara, M., Hao, H. X. H., Barrett, P., & Glennon, B. (2010). Supersaturation Tracking for the Development, Optimization and Control of Crystallization Processes. Chemical Engineering Research and Design, 2010, 88 (8), pp 1108-1119

1P-05

ボランによる求電子的な活性化を利用した 含窒素ヘテロ芳香族化合物の位置選択的なトリフルオロメチル化反応

[1]東大院薬・[2]ERATO-JST
○井田悠[1]・西田友明[1]・國信洋一郎[1,2]・金井求[1,2]

Regioselective Trifluoromethylation of *N*-Heteroaromatic Compounds Using Electrophilic Activation by Borane

Many important drugs, agrochemicals, and functional materials contain trifluoromethyl (CF_3) group(s). Direct C-H trifluoromethylation of organic molecules is the ideal method of introducing CF_3 group(s). Despite the recent important advances in C-H trifluoromethylation of *N*-heteroaromatic compounds, which produces important components of bioactive molecules, regioselective C-H trifluoromethylation of six-membered heteroaromatic compounds has yet to be achieved. Herein we present a general and reliable method for the synthesis of CF_3-containing *N*-heteroaromatics through highly regioselective addition of a CF_3 nucleophile to 6-membered *N*-heteroaromatics such as pyridine, quinoline, and quinine *N*-oxides activated by trifluoromethyldifluoroborane (BF_2CF_3). The C-H trifluoromethylation proceeds under mild conditions in gram-scale with high functional group tolerance. This method will be useful in both laboratory and industrial processes.

【背景・研究目的】トリフルオロメチル基（CF_3 基）は医薬品、農薬、機能性材料などに含まれる重要な官能基である。近年、C-H 結合の直截的な CF_3 化反応が盛んに研究されている。しかし、医薬品として重要な、ピリジンおよびキノリン骨格の CF_3 化は CF_3 ラジカルを用いた反応例に限られており、ピリジンおよびキノリン骨格への位置選択的な CF_3 基の導入は実現していない。そのため、六員環含窒素ヘテロ芳香族化合物の位置選択的な CF_3 化反応の開発は重要な課題である。今回、我々は位置選択的な CF_3 化反応を実現すべく、反応性の低い CF_3 アニオンを用いた求核的 CF_3 化反応を試みた。CF_3 アニオンは求核能が低いため、ピリジンおよびキノリンの *N*-オキシドをボラン BF_2CF_3 により電子的に活性化することで、2位選択的な求核的 CF_3 化が温和な条件下、良好な収率、高い官能基許容性で進行した。

【研究結果】[1] 一般的に、ピリジンへの芳香族求核置換反応を進行させるには、窒素原子を酸化してピリジン *N*-オキシドとした後に、アシル基、トシル基などの電子求引基を導入することでピリジン環の電子密度を低下させる方法があるが、これらの活性化基を用いた場合には求核的 CF_3 基導入反応は進行しなかった。我々は、ピリジン誘導体の求電子性をさらに高めるデザインを行うことを目的に DFT 計算を用いて各種誘導体の LUMO エネルギーを計算した（図1）。その結果、ボランとの複合体が低い LUMO エネルギーをもつことを見出した。BF_3 に比べてさらに高い Lewis 酸性を

有する BF_2CF_3 基を選択し、キノリンおよびピリジン *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体を基質とした CF_3 化反応を検討することにした。

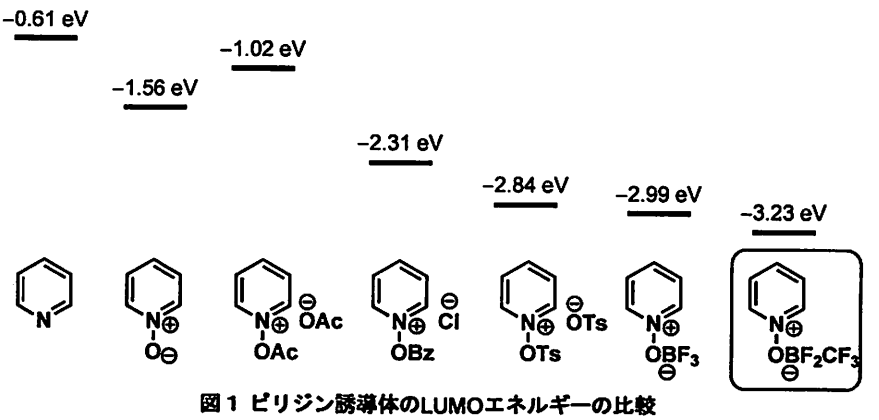


図1 ピリジン誘導体のLUMOエネルギーの比較

キノリンおよびピリジン *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体は図2に示す方法で調製した。本錯体は空気中室温で安定に存在し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離精製が可能であった。

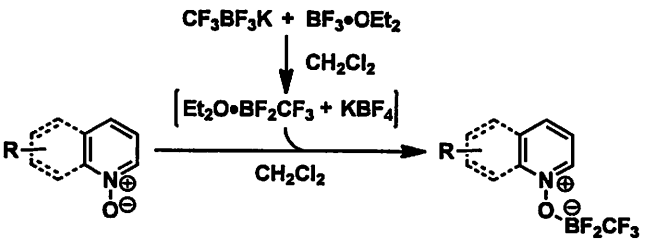


図2 キノリンおよびピリジン-OCF_2CF_3複合体の合成

キノリン *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体の CF_3 化の反応条件を検討したところ、Ruppert-Prakash 反応剤（Me_3SiCF_3＋CsF）が効果的であり、完全な2位選択性かつ高収率にて目的物が得られることが分かった（図3）。さらに、キノリンと比較して求核攻撃を受けにくいとされるピリジンの *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体からも対応する 2-CF_3 化体が得られた。さらに本反応をキニーネ *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体に対して適用したところ、ヒドロキシ基や第三級アミノ基を保護することなく、キノリン骨格の2位での CF_3 化反応が位置選択的に進行した。本結果は多数の官能基を有する含窒素ヘテロ芳香族化合物であっても、合成終盤における位置選択的な CF_3 化反応が可能なことを示す重要な結果であり、CF_3 基を含む医薬化合物の迅速供給および研究進展への貢献が期待される。

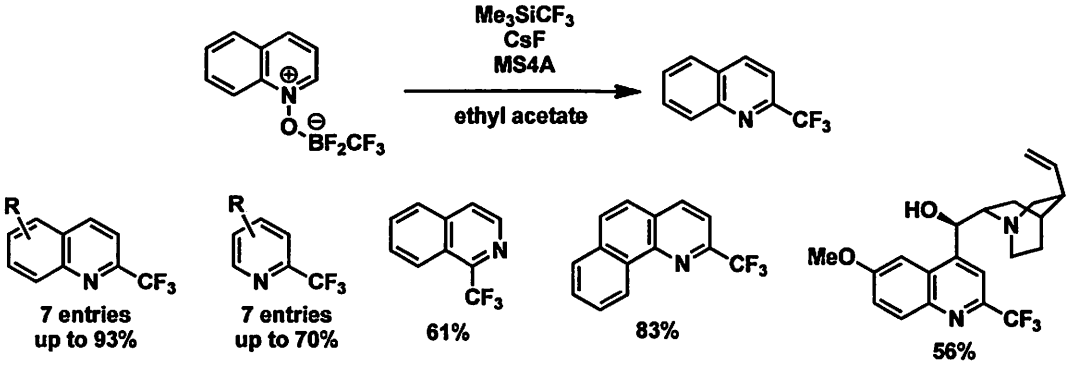


図3 含窒素ヘテロ芳香族化合物のCF_3化反応

1) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.

1P-06

$PhSiH_3$の酸化的活性化による アルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応の開発

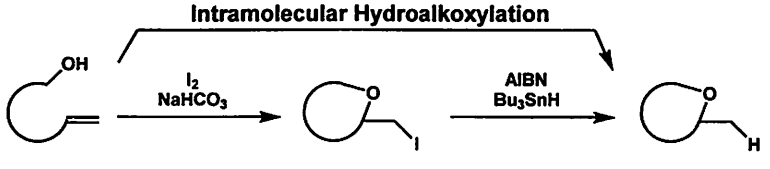
名大院創薬
○藤田将史・阿部柾律・澁谷正俊・山本芳彦

Intramolecular Hydroalkoxylation of Unactivated Alkenes Induced by Oxidative Activation of $PhSiH_3$

Shoji Fujita*, Masanori Abe, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University.
Chikusa, Nagoya, 464-8601, Japan
fujita.syouji@c.mbox.nagoya-u.ac.jp

We focus on the development of economical reactions for future organic processes. Intramolecular hydroalkoxylation can be regarded as the isomerization from alkenyl alcohols to cyclic ethers, which are atom- and energy- economical reaction. Herein, we present efficient intramolecular hydroalkoxylation of unactivated alkenes using catalytic amount of iodine and phenylsilane. From mechanistic studies, new species generated from oxidative activation of phenylsilane are indicated as active catalytic species. Catalytic activation of phenylsilane by iodine also promotes reductive intramolecular hydroalkoxylation of unactivated alkynes.

現在までに多種多様な有機合成手法が開発されてきたが、医薬候補化合物など目的化合物を、原子ロスやエネルギーロスを最小限に抑え合成するためには、それらの手法は未だに十分とは言えない。このような無駄のない合成プロセスの実現のためには、原子効率の高い触媒的手法が重要となる。また、環境負荷の軽減、高純度医薬品の合成を指向した場合には、遷移金属を用いない反応が望ましい。このような観点から発表者は、鎖状アルケニルアルコールを環状エーテルへと変換する分子内ヒドロアルコキシ化反応に着目した。本反応は異性化反応に位置づけることができる原子ロスの無い反応である。同様の変換はヨードエーテル化に続く脱ハロゲン化によって可能であるが、C-I結合の形成・開裂の段階で原子ロス・エネルギーロスがある(Scheme1)。



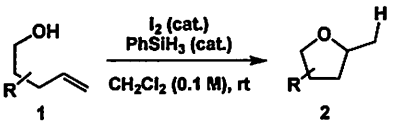
Scheme1

発表者らは、穏和な酸化剤であるヨウ素と、穏和な還元剤であるシランに着目し、酸化還元介在型の新規分子内ヒドロアルコキシ化反応の開発を目指し検討を行った。その結果、触媒量のヨウ素とフェニルシランを混合し、アルケニルアルコールを添加すると空気下で速やかに分子内ヒドロアルコキシ化反応が進行することを見出した。ヨウ素とフェニルシランを混合するとヨードフェニルシランが生成することが Keinan ら[1]によって報告されていることから、本反応はヨードフェニルシランによって触媒されるものと考察している(Scheme2)。

$$I_2 + PhSiH_3 \xrightarrow[CDCl_3]{} PhSiH_2I + HI$$
$$HI + PhSiH_3 \xrightarrow[CDCl_3]{} SiH_3I + PhH$$

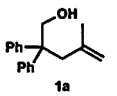
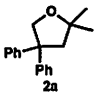
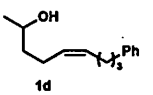
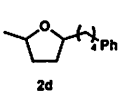
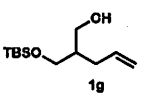
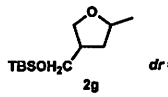
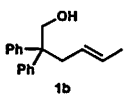
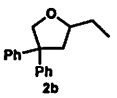
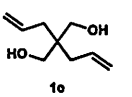
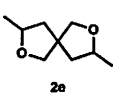
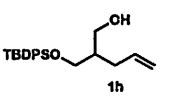
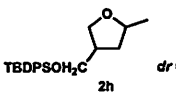
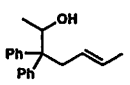
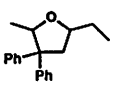
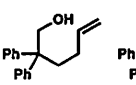
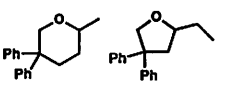
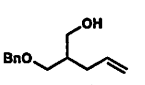
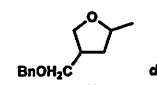
Scheme2

基質適用範囲の検討結果を(Table1)に示す。2 置換 *exo* オレフィンを有するアルコール **1a**、2 置換 *endo* オレフィンを有するアルコール **1b** のいずれからも高収率で環状エーテル **2a,2b** が得られた。2 級アルコール **1c,1d** からも比較的良好な収率で環状エーテル **2c,2d** が得られた。スピロ環 **2e** の構築も効率的に進行した。一方、末端オレフィンを有するアルコール **1f** からは 6 員環エーテル **2f** が 46%、末端オレフィンが内部異性化した基質から生成した 5 員環エーテル **2f'** が 15%得られた。続いて官能基共存性を調べる目的で、シリルエーテル保護基を有する **1g,1h**、ベンジル保護基を有する **1i** について検討を行ったところ、いずれの基質も良好な収率で環状エーテル **2g-2i** が得られた。以上、発表者はヨードフェニルシランを活性種とする新規分子内ヒドロアルコキシ化反応の開発に成功した。本反応は有機合成的活用の報告が全くないヨードフェニルシランを触媒とする、低毒性かつ環境調和型の新規触媒プロセスである。

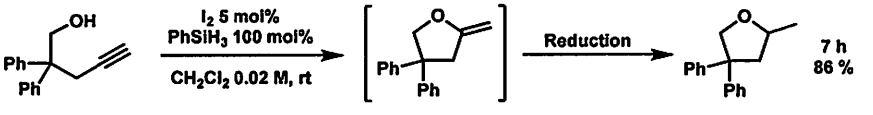


1 2

Table1

Substrate 1	Product 2	I_2/$PhSiH_3$ (mol%)	Substrate 1	Product 2	I_2/$PhSiH_3$ (mol%)	Substrate 1	Product 2	I_2/$PhSiH_3$ (mol%)
 1a	 2a	5/5 2 h 98%	 1d	 2d	10/10 17 h 78% *dr* = 78:22	 1g	 2g	5/10 3 h 81% *dr* = 76:24
 1b	 2b	10/10 1 h 95%	 1e	 2e	5/10 3 h 83% >2 diastereomers	 1h	 2h	5/10 16 h 85% *dr* = no data
 1c	 2c	10/10 12 h 70% *dr* = 93:7	 1f	 2f 2f'	10/20 2 h 46%/15%	 1i	 2i	20/40 24 h 79% *dr* = 70:30

一方、アルキニルアルコールに対してヨードフェニルシランを用いた分子内ヒドロアルコキシ化反応を試みたところ、分子内ヒドロアルコキシ化に続いて還元が進行した飽和環状エーテルが得られた(Scheme3)。反応条件の検討と基質適用範囲について、本発表で報告する。



Scheme3

[1] E. Keinan *et al*, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4846.

1P-07

$PhSiH_3/I_2$ および NIS の反応性開発に関する研究

名大院創薬
○澁谷正俊・阿部柾律・藤田将史・山本芳彦

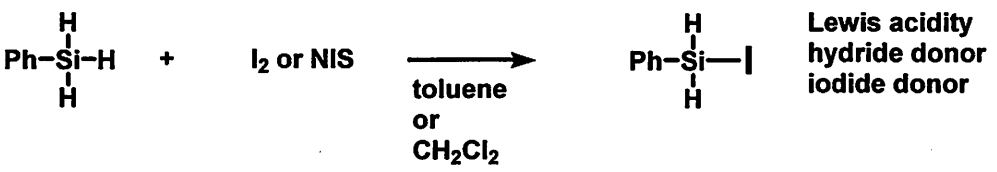
Investigating the Reactivities of $PhSiH_3/I_2$ and $PhSiH_3$/NIS Condition

Masatoshi Shibuya*, Masanori Abe, Shoji Fujita, Yoshihiko Yamamoto
Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Phamaceutical Sciences, Nagoya University.
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8601, Japan
m-shibu@ps.nagoya-u.ac.jp

We have recently developed intramolecular hydroalkoxylation to unactivated olefins under $PhSiH_3/I_2$ and $PhSiH_3$/NIS conditions. From the mechanistic studies, $PhSiH_2I$ are suggested as the active species. The reactivity of $PhSiH_2I$ is unknown and there are no reports about application in organic synthesis. To clarify its reactivity, we commenced with development of reactions induced by $PhSiH_2I$ based on its structure. As the results, it found that $PhSiH_3/I_2$ and $PhSiH_3$/NIS promote a series of reactions for iodoether **1** and cyclic ether **2** consisting of deiodination, hydroalkoxylation, reductive ring opening, and iodination.

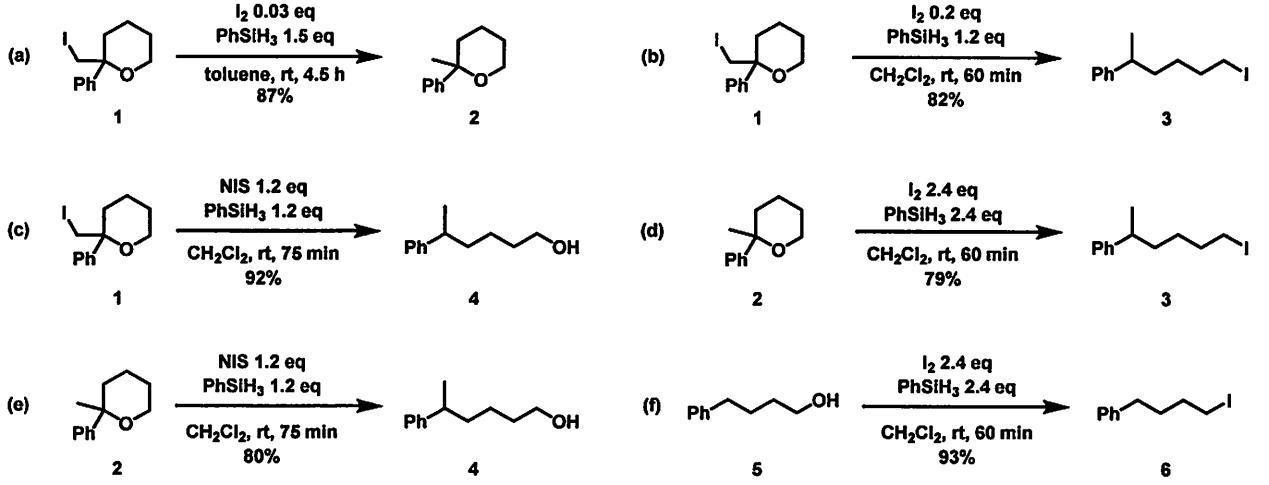
グリーンかつクリーンな有機合成手法の確立を目的として、我々は入手容易かつ環境負荷の低い反応剤による新規反応活性種の創出を目指し研究を行っている。その研究において、最近、触媒量のフェニルシランとヨウ素によって、活性化されていないアルケンに対する分子内ヒドロアルコキシル化反応が進行することを見出した。反応機構に関する研究から、本反応は、ヨードフェニルシランを触媒活性種として進行していることが示唆された。我々の知る限りヨードフェニルシランは、これまで反応性に関して全く報告のない新規反応活性種である。そこで、その反応性に関する基礎的知見を得るため、ヨードフェニルシランの構造から予想されるルイス酸性、還元性、ヨウ化物イオン供与性を利用した反応開発を行った。その結果、ヨードエーテルの脱ヨウ素化反応、還元的開環反応を始めとする様々な反応が効率よく進行することが明らかとなった。

B



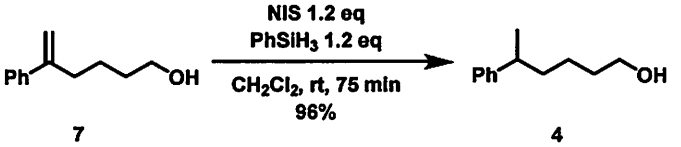
ヨードフェニルシラン（$PhSiH_2I$）の反応性開発

分子内ヒドロアルコキシル化反応の開発過程で、偶然見出したヨードエーテル**1**の脱ヨウ素化反応の最適化から検討を開始した。その結果、脱ヨウ素化反応は、トルエン中 3 mol%のヨウ素とフェニルシランによって収率良く反応が進行した(a)。一方で、ジクロロメタン中で触媒量のヨウ素と1.2 当量のフェニルシランを混合した後、ヨードエーテル**1**を添加すると、還元的開環反応が進行したヨウ化アルキル**3**が得られた(b)。興味深いことに、本反応は触媒量のヨウ素によって進行することから、ヨードエーテル**1**のヨウ素がリサイクルされ開環したヨウ化アルキル**3**を与える。さらに、ジクロロメタン中、*N*-ヨードスクシンイミドとフェニルシランからヨードフェニルシランを調製し、ヨードエーテル**1**を添加すると、還元的開環反応のみが進行した第 1 級アルコール**4**が高収率で得られた(c)。これら一連の反応は、脱ヨウ素化によって得られる環状エーテル**2**を経て進行していると考えられることから、別途調製した環状エーテル**2**を基質として検討を行った。その結果、還元的開環-ヨウ素化反応 (d)、還元的開環反応 (e) が収率良く進行した。開環したヨウ化アルキル**3**が第 1 級アルコール**4**を経て進行していることを確認するため、第 1 級アルコール**5**をヨウ素とフェニルシラン存在下に添加すると速やかにヨウ素化が進行した(f)。



水酸基を配向基とするオレフィンの還元

上記の検討から、環状エーテルの還元的開環反応が速やかに進行することが明らかとなった。従って、アルケニルアルコール**7**を基質としヒドロアルコキシ化反応と還元的開環反応が連続的に進行すれば、オレフィンが還元された飽和アルコール**4**が得られる。検討の結果、4 炭素離れた水酸基を配向基として還元反応が進行することが明らかとなった。



1P-08

次亜塩素酸ナトリウム５水和物（結晶）を用いる アルコール類の効率的酸化反応

[1]日本軽金属（株）化成品事業部 開発部、[2]日本軽金属（株）化成品事業部 市場開発部、
[3]静岡理工大理工、[4]イハラニッケイ化学工業（株）
○岡田倫英[1]・浅輪智丈[1]・杉山幸宏[2]・桐原正之[3]・岩井利明[3]・木村芳一[4]

Practical Oxidation Reaction of Alcohols with Sodium Hypochlorite Pentahydrate (NaClO-5H2O) Crystals

Tomohide Okada*[,1], Tomotake Asawa[1], Yukihiro Sugiyama[2], Masayuki Kirihara[3], Toshiaki Iwai[3], Yoshikazu Kimura[4]

[1]R&D Department of Chemicals, Nippon Light Metal Company, Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan [2]Market Development Department, Nippon Light Metal Company, Ltd., Tokyo 140-8628, Japan [3]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [4]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
tomohide-okada@nikkeikin.co.jp

Sodium hypochlorite pentahydrate crystals ($NaOCl•5H_2O$) containing less free NaOH and NaCl have been developed, which is now commercial available, high volume efficiency, and high activity for the oxidation of alcohols. Primary and secondary alcohols have been oxidized to the corresponding aldehydes and ketones with $NaOCl•5H_2O$ in the presence of TEMPO/Bu_4NHSO_4. This new oxidation method is applicable to sterically hindered secondary alcohols.

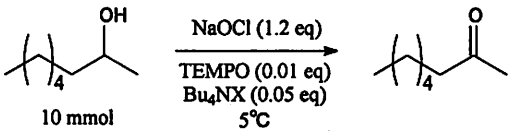
TEMPO[1]、AZADO[2] に代表されるニトロキシルラジカルを触媒とするアルコール類の次亜塩素酸ナトリウム酸化は経済性と環境調和型を併せ持つ手法であるが、1）TEMPO では嵩高い２級アルコールの酸化は低収率である、2）AZADO 誘導体の合成が多段階である、3）次亜塩素酸ナトリウムは約 10%水溶液で容積効率が悪い、4）酸化反応を効率よく進行するためには pH を 8～9 に調整する必要がある、など改良の余地がある。

我々は、独自の手法により次亜塩素酸ナトリウム 5 水塩結晶（$NaOCl•5H_2O$）を製造する方法を開発した[3]。その結晶は、有効塩素濃度が約 42%であり水溶液に比べて 3～4 倍の容積効率で反応が行える。また遊離の NaOH、NaCl の含量が市販品水溶液に比べ 1/10～1/30 と少ない特徴がある。

まず、0.01 当量の TEMPO 触媒存在下、10 ミリモルの 2-オクタノールを基質として種々の酸化条件を検討した結果を Table 1 に示す。ジクロロメタン中、相間移動触媒として硫酸水素テトラブチルアンモニウムを用い、1.2 当量の $NaOCl•5H_2O$ を 5℃で一度に加え 1 時間撹拌すると、97%の収率で 2-オクタノンが生成した。13% NaOCl 水溶液を同一条件で用いた場合は 2 時間で 2%の収率であった。また、市販の 13% NaOCl 水溶液では、高活性な 1-Me-AZADO を触媒として用いてもわずか 14%の収率であった。相間移動触媒の種類及びいくつかの条件を検討した結果、Bu_4NHSO_4 は相間

移動触媒と遊離の NaOH を中和する両方の働きをしていると思われる。

次に、いくつかの基質で $NaOCl•5H_2O$ の酸化反応を行った結果を Table 2 に示す。0.01 当量の TEMPO の存在下、各種アルコール類は 1 時間以内に高い収率で相当するアルデヒドまたはケトンに変化した。立体障害の大きな 2 級アルコールは TEMPO/NaOCl 水溶液では pH を 8 程度に調整してもほとんど酸化が進行しないか低収率であることが報告されている [2]。しかし、$NaOCl•5H_2O$ を用いると立体障害の大きい L-メントール、2,6-ジメチル-4-ヘプタノールでも少し時間をかければ、良好な収率で相当するケトンを与えた。また、触媒を 1-Me-AZADO にすると短時間且つ高収率で相当するケトンを与えた [4]。

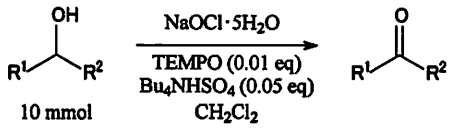


10 mmol

Table 1. Oxidation of 2-octanol to 2-Octanone with NaOCl

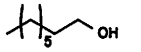
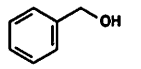
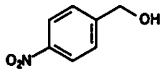
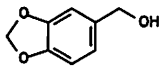
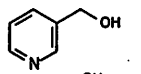
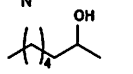
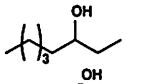
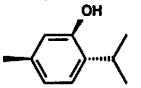
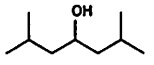
Run	Solvent	Catalyst	X	NaOCl	Time (h)	Yield[a] (%)
1	CH_2Cl_2	——	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	24	78
2	CH_2Cl_2	——	HSO_4	NaOCl aq	27	9
3	CH_2Cl_2	TEMPO	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	1	97
4	CH_2Cl_2	TEMPO	Br	$NaOCl•5H_2O$	2	14
5	CH_2Cl_2	TEMPO	Cl	$NaOCl•5H_2O$	2	10
6	CH_2Cl_2	TEMPO	Cl	$NaOCl•5H_2O$	2	89[b]
7	CH_2Cl_2	TEMPO	HSO_4	NaOCl aq	2	2
8	CH_2Cl_2	TEMPO	——	$NaOCl•5H_2O$	2	0.1
9	$C_6H_5CF_3$	TEMPO	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	2	55
10	EtOAc	TEMPO	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	2	97
11	CH_3CN	TEMPO	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	2	53
12	AcOH	TEMPO	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	2	78[c]
13	CH_2Cl_2	1-Me-AZADO	HSO_4	$NaOCl•5H_2O$	1	100
14	CH_2Cl_2	1-Me-AZADO	HSO_4	NaOCl aq	1	14

a: GC yield using an internal standard and little water b: addition of $NaHSO_4•H_2O$(0.05 eq) c: room temperature



10 mmol

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

Substrate	$NaOCl·5H_2O$ (eq)	CH_2Cl_2 (mL)	Temp. (℃)	Time (h)	Yield[a] (%)
	1.1	30	5	1	91
	1.1	30	5	1	99
	1.1	30	5	0.5	98
	1.2	10	15	0.5	83
	1.1	30	5	0.5	94
	1.2	30	5	1	97 (95)
	1.2	30	5	1	97 (96)
	1.6	10	15	2	96 (92)
	1.4	30	r.t.	0.5	98[b]
	1.8	10	15	6	88
	1.4	30	r.t.	0.5	95[b]

a: GC yield using an internal standard (isolated yield)
b: 1-Me-AZADO was used instead of TEMPO

工業化を念頭に 20 倍のスケールアップ検討を行った。操作性を考慮して、原料滴下とした。即ち、酢酸エチル溶媒(70 mL)に $NaOCl•5H_2O$(39.5 g)と TEMPO(0.314 g) / Bu_4NHSO_4(3.39 g)を仕込み、温度を 0～15℃にコントロールをしながら滴下ロートにて 2-オクタノール 26.1 g を 25 分かけて滴下した。滴下ロート内を酢酸エチル(10 mL)で洗い入れ、滴下開始から 1 時間後に GC 分析をした結果、2-オクタノンを内標収率 97%で得た。

References:

1) P. L. Anelli, *et al.*, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. 2) Y. Iwabuchi, *et al.*, *J. Am. Chem.* Soc., **2006**, *128*, 8412. 3) 浅輪智丈、常泉徳次、岩崎好美、特許 4211130 (2008 年). 4) T. Okada, *et al.*, Synlett, **2014**, *25*, 596.

1P-09

フローマイクロリアクターを用いた選択性制御.
有機リチウム種と多官能性求電子剤の反応

京都大学大学院工学研究科
永木愛一郎・○石内聡史・今井啓太・吉田潤一

Selectivity Control Using Flow Microreactors.
Reactions of Organolithiums with Polyfunctional Electrophiles

Aiichiro Nagaki, Satoshi Ishiuchi*, Keita Imai, Jun-ichi Yoshida

Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
ishiuchi.satoshi.33w@st.kyoto-u.ac.jp

We disclosed that flow microreactors are quite effective for selectivity control in reactions of functionalized organolithiums with polyfunctional electrophiles.

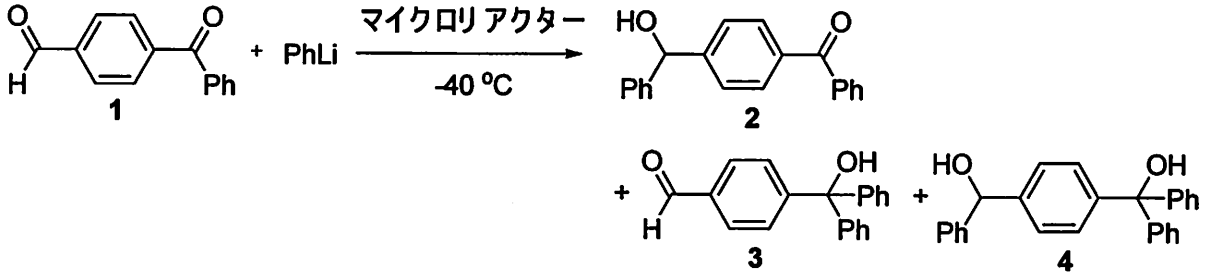
合成化学において、複数の官能基を有する基質に対して、一つの官能基のみを選択的に反応させることは一般的には容易ではない。そのため、多数の官能基を有する複雑な分子を合成する場合、反応させたい官能基以外の官能基を反応に対して不活性な別の官能基に変換して保護したのち望む分子変換反応を行うことが、これまでの常識であった。反応後、保護した官能基を元の官能基に戻して、次の分子変換を行う。しかし、このような保護・脱保護を必要としない分子変換法が開発できれば、アトムエコノミー、ステップエコノミーの高い環境にやさしく効率の高い合成法が構築できる。このような保護基フリーの合成反応の開発は有機合成上最も重要な課題の一つであり、近年大きな注目を集めている[1]。

一方、近年、フローマイクロリアクターを用いた有機合成反応の開発が盛んに行われている[2]。当研究室でもこれまでにフローマイクロリアクターの特長を活かした有機合成反応の開発に取り組んでおり、精密滞留時間制御の特長を利用することにより、求電子性官能基を有するアリールリチウム種などの不安定中間体を経由する反応の制御に極めて効果的であることを報告している[3]。また、反応の選択性制御に対し、フローマイクロリアクターの高速混合の利用が極めて有効であることも報告している[4]。

本研究では、マイクロリアクターの特長を活かし、ハロゲン－リチウム交換反応により発生させた求電子性官能基を有する各種アリールリチウム種と多官能性求電子剤との反応の選択性を制御することにより、複数の官能基を有する分子を迅速合成可能とする新規保護基フリー合成法の開発を目指し検討を行った。

マイクロミキサーとマイクロチューブリアクターから構成されるフローマイクロリアクターを

用い、4-ベンゾイルベンズアルデヒド(1)（多官能性求電子剤）と一当量のフェニルリチウムとの反応の検討を行った。マイクロミキサーと溶液導入流量を変化させ検討を行ったところ、ミキサーの内径が小さく流量が速い場合に、ケトンカルボニル基とホルミル基の両方にフェニルリチウムが付加した4（di-付加体）の副生が抑えられ、ホルミル基のみが反応した2（mono-付加体）が高選択的に得られた。このことは、本反応の選択性制御に高速混合が極めて重要であることを示す結果である。



マイクロミキサーの内径 (μm)	総流量 (mL/min)	変換率 (%) 1	収率 (%) 2	3	4
800	15	65	23	3	40
500	15	71	34	3	32
250	15	83	66	2	15
250	5.0	74	42	5	29
250	0.63	61	7	5	40
250	25	78	70	2	8
250	30	81	73	1	8
macrobatch		65	23	7	26

さらに、ケトンカルボニル基以外のメトキシカルボニル、ニトロ、シアノ基などの各種求電子性官能基を有するベンズアルデヒドと各種不安定アリールリチウム種との反応においても、高速混合によりホルミル基のみを選択的に反応させることができた。

References

(1) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* 2007, *446*, 404.

(2) Nagaki, A.; Imai, K.; Kim, H.; Yoshida, J. *RSC Adv.* 2011, *1*, 758.

(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) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nat. Commun.* 2011, *2*, 264.

(4) Nagaki, A.; Togai, M.; Suga, S.; Aoki, N.; Mae, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc*, 2005, *127*, 11666.

1P-10

フローマイクロリアクターを用いた ベンジルリチウム種の発生と反応

京都大学大学院工学研究科
永木愛一郎・○土橋祐太・原木優・吉田潤一

Generation and Reactions of Benzyl Lithiums Using Flow Microreactor Systems

Aiichiro Nagaki, Yuta Tsuchihashi*, Suguru Haraki, Jun-ichi Yoshida

Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
tsuchihashi.yuta.37n@st.kyoto-u.ac.jp

It is well known that generation of benzyllithiums from benzyl halides in the absence of electrophiles using batch macro reactors is difficult because Wurtz-type reactions took place. Herein we report that the generation and reactions of benzyllithiums in the absence of electrophiles can be achieved using flow microreactor systems. Flow microreactors enable the generation of benzyllithiums bearing electrophilic functional groups and their reactions with electrophiles.

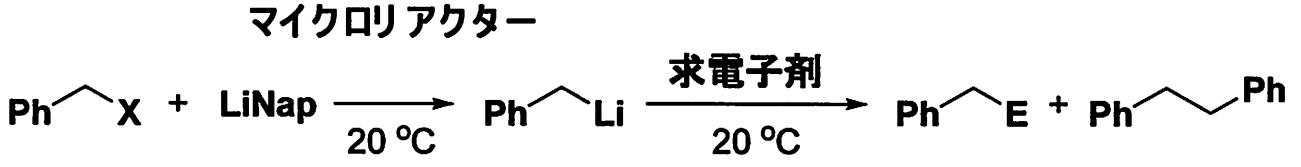
ベンジルリチウム種は、対応する他のベンジル金属種（亜鉛、マグネシウムなど）と比較して反応性が高いため、アニオン重合や不斉合成などの様々な反応に利用できる魅力的な活性種である。しかし、その発生では、Wurtz カップリング反応等の副反応が大きな問題となる[1]。

一方、当研究室ではフローマイクロリアクターの特長を活かした有機合成反応の開発に取り組んでおり、精密滞留時間制御の特長を利用することにより、従来のバッチ型反応器では不可能であった求電子性官能基を有するアリールリチウム種の発生と反応を達成している[2]。また、反応の選択性制御にはフローマイクロリアクターの高速混合が重要であることも報告している[3]。

このような背景のもと、本研究では、フローマイクロリアクターの特長を活かしたベンジルリチウム種の還元的リチオ化による発生と求電子剤との反応を検討した。

マイクロミキサーとマイクロチューブリアクターから構成されるフローマイクロリアクターを用い、ハロゲン化ベンジル（臭化ベンジル、塩化ベンジル）に対してリチウムナフタレニドによる還元的リチオ化、その後の求電子剤との反応を検討した。ミキサーの内径が小さく流量が大きい場合に、Wurtz 型カップリング体（ビベンジル）の副生を抑えることができ、目的の生成物が収率よく得ら

れることが明らかとなった。このことは、高速混合がWurtz型カップリングの抑制に極めて重要であることを示すものである。



X	マイクロミキサーの内径 (μm)	総流量 (mL/min)	求電子剤	収率 (%) 生成物	ビベンジル
Cl	500	9.3	MeOH	70	14
	250	9.3	MeOH	90	4
	250	9.3	PhCHO	80	1
	250	9.3	PhCOPh	93	1
Br	500	9.3	MeOH	23	36
	250	9.3	MeOH	73	10
	250	18.6	MeOH	90	4
	250	18.6	PhCHO	75	—
	250	18.6	PhCOPh	71	—

さらに、マイクロチューブリアクターの滞留時間を精密に制御することにより求電子性官能基を有するベンジルリチウム種の発生ならびに反応も可能となった。

References

(1) (a) Yus, M.; Ramon, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 398. (b) William, E. P.; Lawrence, D. J.; Yousry, A. S. *Org. Chem.* 1976, *41*, 7. (c) Smith, K.; Hou, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1995, *1*, 185.

(2) (a) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, *47*, 7833. (b) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nature Commun.* 2011, *2*, 264. (c) Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 3245.

(3) (a) Nagaki, A.; Togai. M; Suga, S.; Aoki, N.; Mae, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 11666. (b) Nagaki, A.; Takabayashi, N.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Org. Lett.* 2008, *10*, 3937.

1P-11

キラルブレンステッド酸触媒による分子間アセタール化反応を利用したアミノアルコールの速度論的光学分割

東北大学大学院　理学研究科
○山中卓人・近藤梓・寺田眞浩

Optical Kinetic Resolution of Aminoalcohols through Intermolecular Acetalization Catalyzed by Chiral Brønsted Acid

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

Optical kinetic resolution of secondary alcohols is a useful method to obtain enantio-enriched secondary alcohols. While acylation, which proceeds under basic reaction conditions, is well-established method for this purpose, the kinetic resolution utilizing intermolecular acetalization has never been reported so far, because acid-catalyzed acetalization proceeds under equilibrium condition. Hence a well-designed reaction system is required to achieve optical kinetic resolution through intermolecular acetalization. Herein, we report optical kinetic resolution of amino alcohols utilizing intermolecular acetalization catalyzed by chiral phosphoric acid. Intramolecular hydrogen bond of the aminoalcohol was found to play an important role in the efficient optical kinetic resolution.

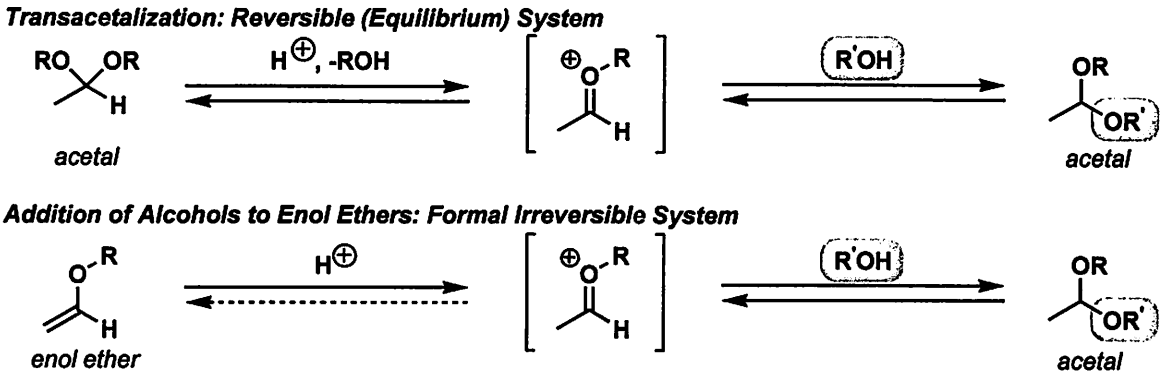
【序論】

第二級アルコール類の速度論的光学分割は光学活性なアルコールを得る有用な方法として広く用いられている。その中で、水酸基のアシル保護を利用した速度論的光学分割は最も一般的な手法の一つとして古くから研究され、優れた方法論が多数報告されている。一方、アセタール化は酸触媒による保護・脱保護が容易であるため、アルコールの保護法として代表的な方法論である。そのため、アセタール化による速度論的光学分割は、塩基性条件下で進行するアシル化の相補的な方法論になると期待される。しかしながら、一般に酸触媒を用いて行うアセタール化反応は平衡反応であるため、速度論生成物を得なければ成り立たない光学分割法には適さないと考えられていたためか、これまで報告例は無かった。従って、酸触媒によるアセタール化反応を速度論的光学分割法に適用するには形式的な不可逆反応となるように反応系を工夫する必要がある。こうした不可逆反応系を構築する上で最も簡単な方法論として分子内アセタール化反応が挙げられる。実際、逆反応が起こりにくい分子内アセタール化反応を不斉触媒反応へと展開した例が最近になっていくつか報

告されている。しかしながら、アルコールの保護といった観点からアセタール化反応を考えた場合、分子内アセタール化反応を適用することはできない。あくまで分子間アセタール化反応を形式的な不可逆反応系にしない限り、アセタール化による速度論的光学分割法は成り立たない。

酸触媒による分子間アセタール化反応には、主なものとしてアセタール交換反応とエノールエーテルに対するアルコールの付加反応の二つがある。ここで、前者は平衡反応となるため、不斉触媒化することは困難である。一方で後者は、エノールエーテルとアセタールの熱的な安定性から、アセタールが一方的に形成される。したがって生成系が圧倒的に有利なこの付加反応を用いれば、形式的な不可逆反応により、分子間アセタール化反応による光学分割が実現できると考えた。今回我々はキラルブレンステッド酸触媒としてキラルリン酸 **1** を用い、エノールエーテルへの付加反応による分子間アセタール化を利用し、第二級アルコール類の速度論的光学分割を試みた。

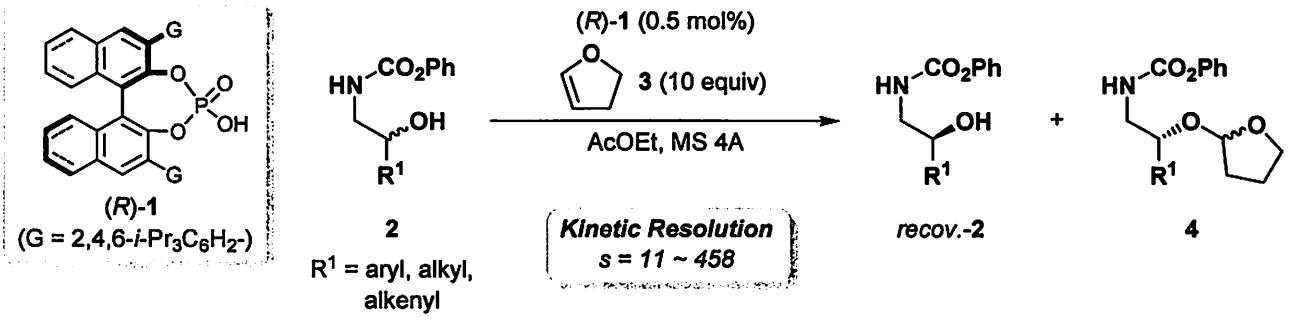
Figure 1. Mechanistic Differences in Intermolecular Acetalizations



【実験・結果】

今回、光学分割を行う基質としてアミノアルコール **2** を用いることにした。反応はキラルリン酸触媒(*R*)-**1** (G = 2,4,6-*i*-$Pr_3C_6H_2$-) 0.5 mol%存在下、エノールエーテルとして 2,3-ジヒドロフラン **3** を用い、酢酸エチル溶媒中、モレキュラーシーブ 4A を添加し、撹拌して行った。その結果、種々の置換基 R^1 を有するアミノアルコールに対して良好な選択性で光学分割を行うことに成功した。特に、嵩高い置換基を有する基質を用いた場合に非常に高い選択性の光学分割を達成した。このアセタール化による速度論的光学分割の実現には、アミノアルコールの分子内水素結合が大きく影響していることを示唆する結果が得られた。

Scheme 1. Kinetic Resolution of Aminoalcohols Utilizing Intermolecular Acetalization



1P-12

Vascular Adhesion Protein-1 阻害剤

AS2500149-FMA のプロセス研究

アステラス製薬（株）合成技術研究所
○橋本隆雄，川添聡一郎，平澤俊，古寺哲生，岡田稔

Process development of Vascular Adhesion Protein-1 inhibitor AS2500149-FMA

Takao Hashimoto*, Souichirou Kawazoe, Shun Hirasawa, Furutera Tetsuo, Minoru Okada
Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0002, Japan
takao_hashimoto@astellas.com

AS2500149-FMA was discovered as a potent and selective Vascular Adhesion Protein-1 inhibiter witch was found by optimizing an *in silico* screening hit compound. Toward the scale-up synthesis, there were several problems in the medicinal procedure. For example, six time silica-gel chromatography purification was necessary to remove impurities, and the filtration for clarification in the last step was difficult due to low solubility of the final product.. We solved these problems and accomplished 30.8kg synthesis of AS2500149-FMA.

AS2500149-FMA[1] は，社内化合物ライブラリからの *in silico* screening によって得られたシード化合物を最適化することで見出された強力かつ選択的な Vascular Adhesion Protein-1 阻害剤として創生された化合物である．

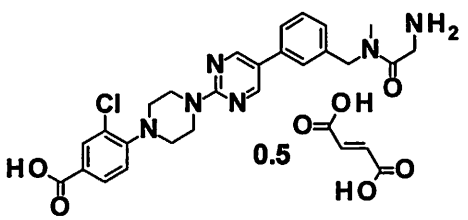


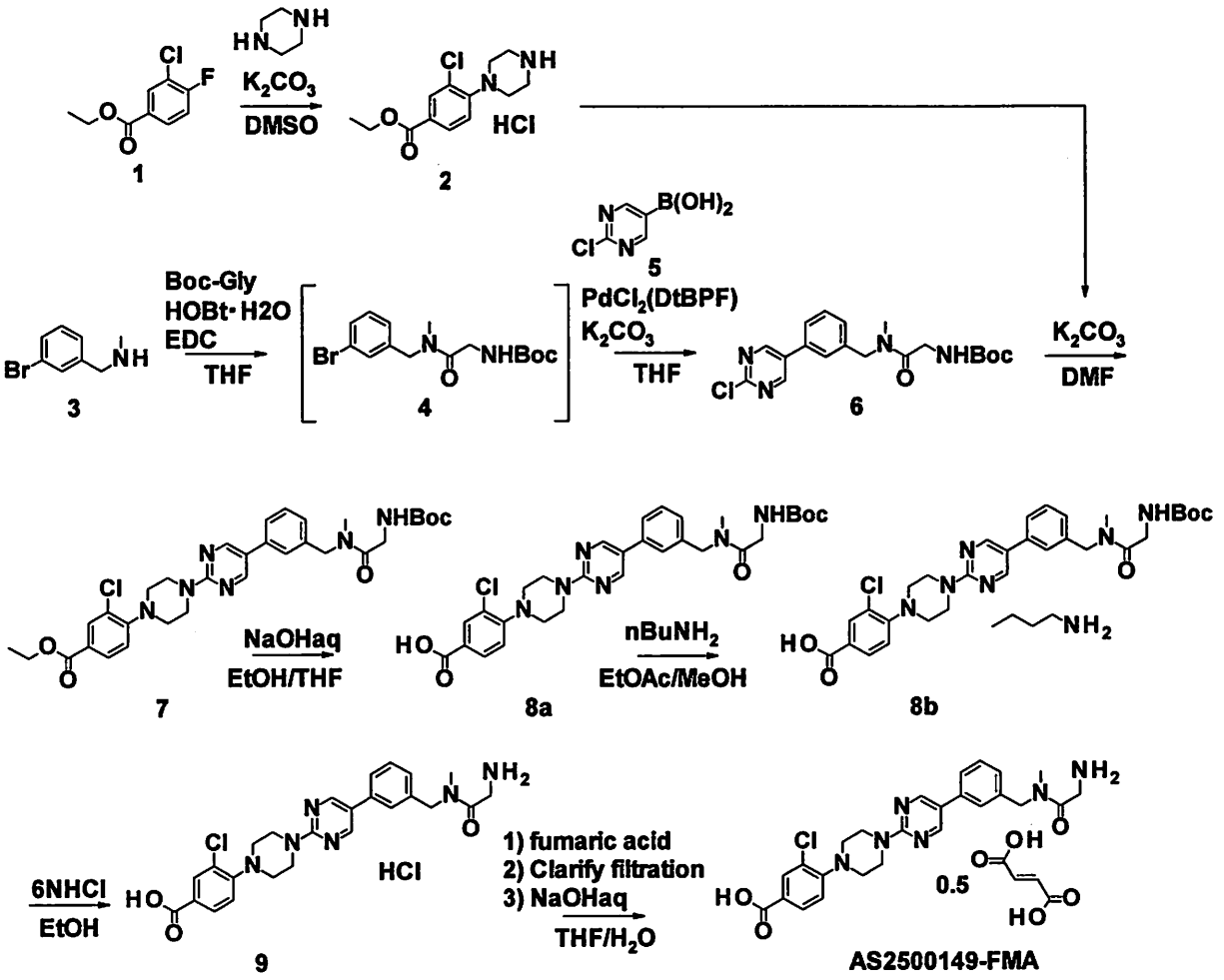
Figure 1　AS2500149-FMA

創薬研究過程で見出された合成法はシリカゲルカラムを用いること，多くのオイル状中間体を経由することから大量製造に不向きであり，開発形態である 1/2 フマル酸塩は種々の有機溶媒，水に対して溶解度が低く，清澄濾過を行うことが非常に困難であった．

また，本化合物はPdと親和性が高く残留Pdを除去しにくいという性質も併せ持っていた。プロセス検討の結果，中間体8aのブチルアミン塩8bを経由することで，除去困難であった不純物を取り除くことに成功し，シリカゲルカラムの使用を回避した。また，残留Pdの除去については，効率的に除去できるポイントに絞って精製を行うことで最終原薬中のPd残留レベルの低減に成功した。9からAS2500149-FMAへの塩変換については塩酸とフマル酸の共存により低溶解性の問題を克服し，且つ清澄濾過後に水酸化ナトリウムを用いて所望の 1/2 フマル酸塩のみを選択的に析出させるプロセスを導入することで，治験原薬の効率的な製造法を構築した.

スケールアップ製造の結果，小スケール実験を再現し30.8kgの開発用原薬を得た.

Scheme 1　AS2500149-FMAのスケールアップ合成法



Reference

1 WO2011/034078A1

1P-13

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 1, 5--ベンゾジアゼピン誘導体の不斉水素移動型還元反応

学習院大理
○堀口耕作・齊藤巧泰・秋山隆彦

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of 1,5-Benzodiazepine Derivatives Using Benzothiazoline As a Hydrogen Donor

Kosaku Horiguchi*, Kodai Saito, 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

1,5-Benzodiazepines and their derivatives constitute an important class of heterocycles with pharmacological activities. However, the asymmetric synthesis of enantiomerically pure 1,5-benzodiazepine derivatives has been scarcely investigated. We have examined chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of 1,5-benzodiazepine derivatives using benzothiazoline as a hydrogen donor to give 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzodiazepines with good to excellent diastereoselectivities and excellent enantioselectivities. Interestingly, the reaction proceeded exclusively using 2-(3-hydroxyphenyl)-benzothiazoline as a hydrogen donor.

1,5-ベンゾジアゼピンとその誘導体は、様々な薬剤に散見される重要な化合物群であるが、効率的な不斉合成はほとんど報告されていなかった。近年、金属触媒を用いた 1,5-ベンゾジアゼピンの不斉水素化反応が報告されたが、高圧水素条件を必要としており、より温和な条件での反応の開発が望まれている [1]。最近、高圧水素を用いない水素化反応として、有機分子触媒を用いた水素移動型還元反応が注目を集めており、当研究室では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不斉水素移動型還元反応によって、様々なケトイミン類の高立体選択的な水素化反応を達成している [2]。本研究では、ベンゾチアゾリンの更なる基質一般性の拡充を目指し、1,5-ベンゾジアゼピン類の不斉水素移動型還元反応を検討した。

まずベンゾチアゾリン **3** の 2 位の置換基効果を検討した(Table 1)。2,4-ジフェニル 1,5-ベンゾジアゼピン **1a** に対して加熱条件下、リン酸 **2a** および 2 位に様々な置換基を有するベンゾチアゾリン **3** を作用させ反応を検討した。その結果、興味深いことに 3-ヒドロキシフェニル基を有するベンゾチアゾリン **3e** を用いた場合に反応が特異的に進行し、目的の還元体 **4a** が 86%収率、95% ee、ジアステレオマー比 6.9/1 で得られた(Entry 5)。次にジアステレオ選択性の向上を目指しリン酸触媒を種々検

討した。その結果、触媒 **2a** の 3,3'位の芳香環上の 4 位の置換基をイソプロピル基から 9-アントリル基へと変えたリン酸 **2b** を用いた際にジアステレオ選択性が飛躍的に向上し、ジアステレオマー比 20/1 以上でテトラヒドロジアゼピン **4a** が得られた(Entry 6)。

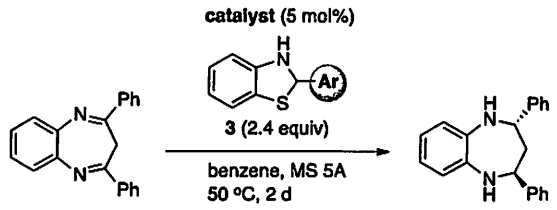
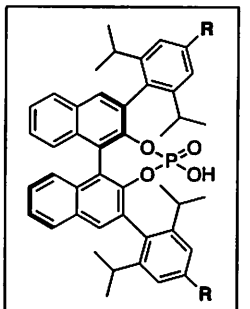


Table 1 **1a** **4a**

Entry	Ar	catalyst	Yield (%)	ee of *trans* (%)	dr (*trans/cis*)
1	2-naphthyl (**3a**)	**2a**	7	92	4.7/1
2	4-$NO_2C_6H_4$ (**3b**)	**2a**	0	nd	nd
3	4-HOC_6H_4 (**3c**)	**2a**	10	nd	nd
4	2-HOC_6H_4 (**3d**)	**2a**	0	nd	nd
5	**3-HOC_6H_4 (3e)**	**2a**	86	95	6.9/1
6[a)]	**3-HOC_6H_4 (3e)**	**2b**	**99**	**>99**	**>20/1**

a) Reaction was performed at rt.



catalyst

リン酸 **2b** とベンゾチアゾリン **3e** との組み合わせを最適条件とし、基質一般性の検討を行った(Table 3)。2,4 位に様々な置換基を有する芳香環が置換したベンゾジアゼピン **1** を用いて反応を検討した。その結果、いずれの基質においても高収率かつ優れたエナンチオ選択性で目的物が得られた。メタ位に置換基を有する基質 **1d** ではジアステレオ選択性が低下したものの、その他の基質では高い選択性が発現した。

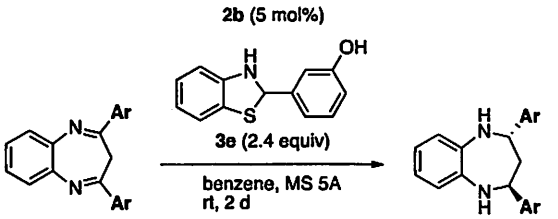
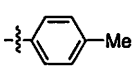
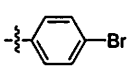
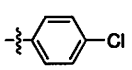
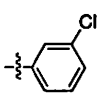
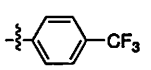


Table 2 **1** **4**

Ar =					
	>99, >99% ee, dr = >20/1[a)]	98%, >99% ee, dr = 15.5/1[a)]	89%, >99% ee, dr = 13.1/1[a)]	90%, >99% ee, dr = 6.4/1[a)]	86 %, >99% ee, dr = >20/1[a)]
	4a	**4b**	**4c**	**4d**	**4e**

a) Yield, ee of trans isomer, dr (trans/cis).

1) Ding, Z.-Y.; Chen, F.; Qin, J.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5706.

2) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180. Henseler, A.; Kato, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5706. Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4573.

1P-14

Boc保護アミナールを用いた

相間移動条件での不斉マンニッヒ型反応の開発

京大院理

○小林遼平・加納太一・丸岡啓二

Development of Asymmetric Mannich-Type Reaction with *N*-Boc-Protected Aminals under Phase Transfer Conditions

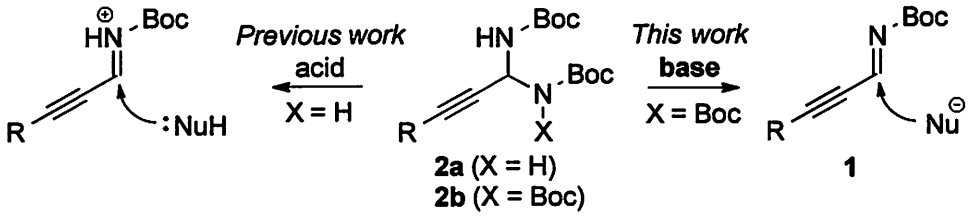
Ryohei Kobayashi*, Taichi Kano, Keiji Maruoka

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

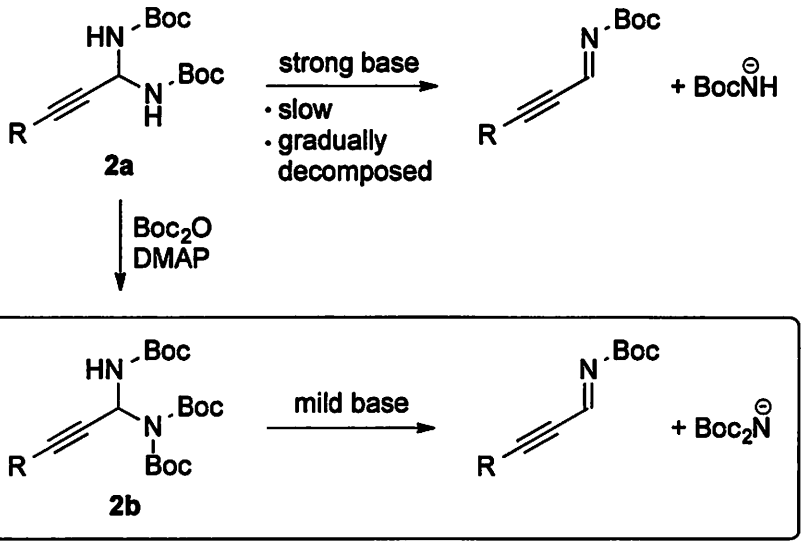
maruoka@kuchem.kyoto-u.ac.jp

N-Boc-protected *C*-alkynyl imines **1** are important building blocks to construct highly substituted nitrogen-containing compounds. We have previously prepared *N*-Boc-protected aminals **2a** that enable in-situ generation of the corresponding unstable imines. However, this transformation is performed under acidic conditions and anionic nucleophiles are not applicable. To solve this problem, new precursors **2b**, which are expected to generate corresponding imines under basic conditions, were elaborated. In the presence of a chiral phase transfer catalyst, the Mannich-type reaction of **2b** with a glycine Schiff base proceeded smoothly to afford unprecedented alkynyl-substituted α,β-diamino acid derivatives in a highly stereoselective fashion. This result indicated that the desired imines were generated under basic conditions. Moreover, alkenyl, alkyl and aryl substituted aminals were also found to be applicable to this reaction.

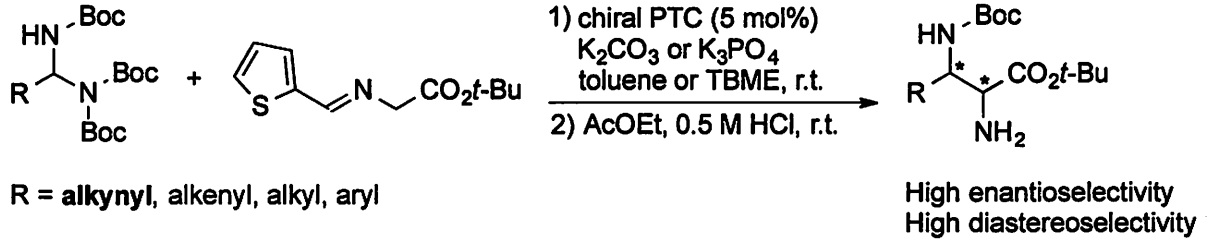
アルキニル基で置換されたBoc保護イミン**1**は、高度に官能基化された含窒素化合物のビルディングブロックとして重要である。しかしながら本化合物の高い反応性のためか、従来法による合成・単離の報告例はなかった。そこで最近、当研究室ではアルキニル基を有するBoc保護イミン前駆体として安定で取り扱いの容易なBoc保護アミナール**2a**（X＝H）を合成し、対応するイミンを系中で発生させる手法を開発した[1]。しかしながら、この手法では酸性条件でイミンを系中発生させるため、中性の求核剤しか適用できず、アニオン性の求核剤が使用できないという制限があった。そこで本研究では、塩基性条件でイミンを系中発生させる手法を新たに開発し、相間移動触媒を用いた不斉マンニッヒ型反応に応用したので報告する。



Boc 保護アミナール **2a** からカルバメートアニオン（$BocNH^-$）は脱離しにくいことから、強塩基を用いたイミンの系中発生を試みたが、イミンの形成は遅く、また強塩基による基質の分解も見られた。そこでカルバメートアニオンの脱離能向上を目指し、Boc 保護アミナール **2a** に対し Boc_2O 及び触媒量の DMAP を作用させ、Boc 基をさらに導入した新たなイミン前駆体 **2b** を調製した。**2b** からイミドアニオン（Boc_2N^-）の脱離はより温和な塩基性条件で進行することが期待できる。



まず、炭酸カリウム、テトラブチルアンモニウムブロミド存在下、相間移動条件でイミン前駆体 **2b** に対してグリシンシッフ塩基を求核剤として用いたマンニッヒ型反応を試みた。目的の反応は速やかに進行し、従来合成できなかったアルキニル基を有する α, β-ジアミノ酸誘導体を高収率で得ることができた。この結果より、イミン前駆体 **2b** から温和な塩基性条件でイミンを系中発生させられることがわかった。そこで次に、触媒として当研究室で開発されたビナフチル骨格を有するキラル相間移動触媒を用いたところ、α, β-ジアミノ酸誘導体が高立体選択的に得られた。得られた生成物のアルキニル基への官能基変換を施すことで、多様な側鎖部位の構築が可能である。また本反応の基質適用範囲は広く、アルキニルアミナールのみならず、アルケニルやアルキル、アリール基を有するアミナールにおいても高立体選択的に反応が進行することを確認した。



1) (a) T. Kano, T. Yurino, D. Asakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5532.
(b) T. Kano, T. Yurino, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11509.

1P-15

マイクロバブル・ナノバブル手法を用いた酸化反応プロセスの開発

静岡大院・工
○稲澤克幸・坪井拓矢・鳴海哲夫・渡辺修治・間瀬暢之

Development of Practical Aerobic Oxidation Process with Micro and Nanobubble-Based Strategy

Katsuyuki Inazawa*, Takuya Tsuboi, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase
Department of Applied Chemistry and Biochemical Engineering,
Graduate school of Engineering, Shizuoka University
3-5-1 Johoku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Micro and nanobubbles show different properties from centi and miribubbles, especially, oxygen-micro and nanobubbles immediately enable to increase gas-liquid interfacial surface and dissolve oxygen into liquid phase. Here we report efficient aerobic oxidation of primary and secondary alcohols using oxygen-micro and nanobubbles under ambient temperature and pressure without mechanical stirring. Furthermore, we have developed efficient oxidative dehydrogenations and addition reactions with singlet molecular oxygen with micro and nanobubble-based method. Since reactive gases are easily removed from a reaction mixture to isolate products, this new technology can open a way to clean gas-liquid reaction systems.

マイクロバブル・ナノバブル (以下 MNB)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 MNB 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 (Figure 1-1)、表面のζ電位が負であるために互いに反発する (Figure 1-2)。また、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 MNB 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された懸濁状になり、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。そこで我々は、MNB を有機合成反応へと応用するべく、気相を含む多相系反応に着目した。気相－液相反応の反応速度は気体分圧に依存するために、従来法では高温・高圧下で気相を液相へ接触させ、激しい撹拌により溶存気体濃度を向上させ、反応効率の改善を図ってきた。一方、MNB は常温・常圧下において気相－液相界面を大幅に増加させ、系中の溶存気体濃度を高濃度かつ長時間維持可能であるため、反応条件の

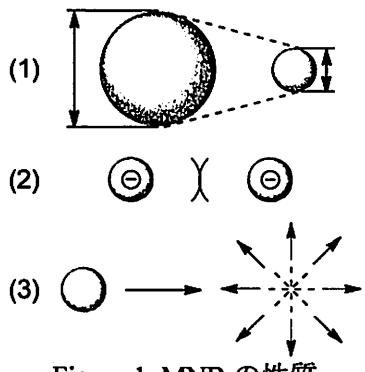


Figure 1. MNB の性質

改善と反応効率の向上を同時に達成できると考えた。本研究では代表的な気相－液相反応である空気酸化、及び一重項酸素を用いた光酸化反応を、常温・常圧下、耐圧容器を必要としない条件においても短時間かつ定量的に進行させる新規 MNB 有機合成手法の開発を目指した。

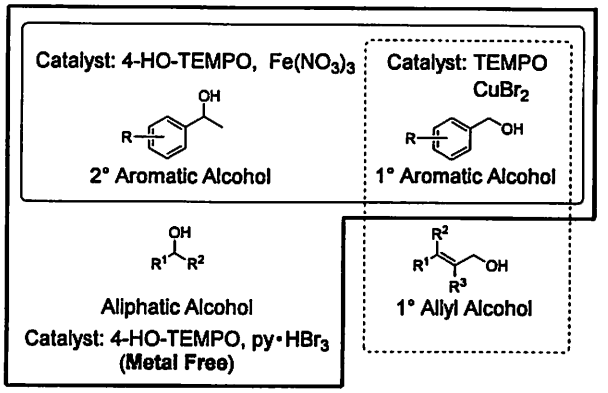
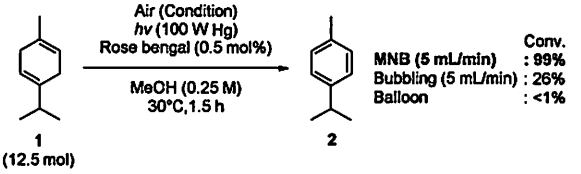


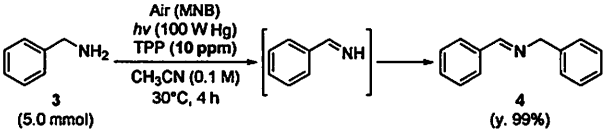
Figure 2. 各触媒の基質適用範囲

まず MNB を利用した室温・常圧下、機械的撹拌を必要としない少流量の空気によるアルコールの空気酸化を検討した。その結果、空気を MNB 化することで、TEMPO／$CuBr_2$ を触媒とする 1 級アルコールの空気酸化反応を常温・常圧下、高転換率で達成した (*Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2086.)。しかしながら、本触媒系では立体的に嵩高い 2 級アルコールの酸化は困難であった。そこで 4-HO-TEMPO／$Fe(NO_3)_3$ を触媒とする 2 級アルコールの空気酸化反応について検討した結果、MNB 化した空気を導入することにより、99%の転換率で 2-phenylethanol が acetophenone に変換された。通常のバブリングを行った場合、同様の条件下における転換率は 41%であった。さらに、触媒の再酸化剤として O_2 と NO_2 を用いた金属フリー条件における空気酸化反応についても検討した。種々の添加剤を検討した結果、py・HBr_3 を添加することで円滑に反応が進行した。また、本反応系では 1 級および 2 級の芳香族アルコールだけでなく、反応性の低い鎖状アルコールについても空気酸化反応が進行した (Figure 2)。



Scheme 1. γ-Terpinene の $^1O_2$ による酸化的脱水素化

続いて、これまでの MNB 発生装置を用いた反応で培ったノウハウを生かし、光反応と MNB を組み合わせることを検討した。光反応は光の ON－OFF で反応を制御でき、また、気相－液相反応は反応性気体を取り除くことで合成物を精製可能であることから、いずれも環境調和型反応である。まず、$^1O_2$ による γ-terpinene (**1**)の酸化的脱水素化反応について検討した。その結果、増感剤として rose bengal (0.5 mol%)を用いた条件下において、MNB 発生装置による空気導入を行った場合、5 mL/min の bubbling と比較し最大 4 倍反応速度が向上し、脱水素化された *p*-cymene (**2**)が生成することが明らかになった (Scheme 1)。続いて、酸化的脱水素化による benzylamine (**3**)のホモカップリングを検討した結果、増感剤として TPP (5,10,15,20-tetraphenylporphine)を 10 ppm (0.001 mol%)用いた条件で、定量的にイミンのホモカップリング体 **4** が得られた。光反応装置に MNB を組み合わせることで、$^1O_2$ による酸化反応が ppm オーダーの増感剤存在下でも進行することを明らかにした (Scheme 2)。



Scheme 2. Benzylamine のホモカップリング

以上より、MNB と各触媒系を組み合わせることにより、TEMPO 系触媒を用いた常温・常圧下におけるアルコールの効率的空気酸化を達成した。また、光反応に単位操作として MNB を導入することで $^1O_2$ による酸化反応が円滑に進行することが実証された。

1P-16

超臨界二酸化炭素中における有機分子触媒的高分子合成:

金属・有機溶媒・残存モノマーフリーポリ乳酸

静岡大院・工

○山本翔司・鳴海哲夫・渡辺修治・間瀬暢之

Organocatalytic Polymer Synthesis in Supercritical Carbon Dioxide: Metal-, Organic Solvent-, and Residual Monomer-Free Polylactide

Shoji Yamamoto*, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, Nobuyuki Mase

Department of Applied Chemistry and Biochemical Engineering,

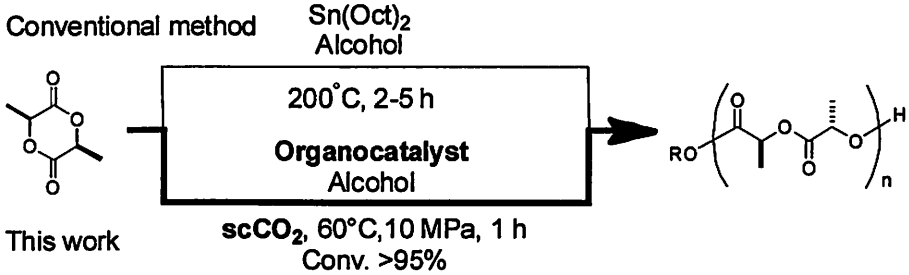
Graduate school of Engineering, Shizuoka University

3-5-1 Johoku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan

tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Polylactides are useful material in various fields because of their biodegradable and biocompatible characteristics. Recently, we have developed an organocatalytic synthesis of polylactide in $scCO_2$; consequently metal-, organic solvent-, and residual monomer-free polylactides have been produced. In order to use polylactides as a versatile polymer material with high-strength and high-resisting property, high-molecular-weight polylactides are required. Here, we report the synthesis of highly pure and high-molecular-weight polylactides under organocatalytic polymerization conditions in $scCO_2$.

ポリ乳酸を汎用性高分子材料に活用するには、強度・耐熱性の観点から高分子量化が必要とされ、オクチル酸スズ触媒によるラクチドの開環重合が用いられてきた。しかし、高温(200℃)、長時間 (2-5 h)の反応を必要とするため、エネルギー消費型のプロセスであり、高分散度・残存モノマーの存在による強度の低下が問題視されている。また、ポリ乳酸はその高い生分解性から生体適合材料への応用が期待されているが、従来法では金属・有機溶媒などの不純物が混入する可能性があり、安全性の観点から応用例は限られている。これまで我々は、超臨界二酸化炭素($scCO_2$)中での有機分子触媒的ポリ乳酸合成を検討し、従来法と比較して低温条件下 (60℃)、短時間 (1 h)での金属・有機溶媒・残存モノマーフリーポリ乳酸合成を達成した (Scheme 1)[1]。しかし、



Scheme 1. $scCO_2$ 中での有機分子触媒的ポリ乳酸合成

ポリ乳酸の分子量は 5,000 程度であり、汎用性高分子材料として使用するには高分子量のポリ乳酸合成が必要とされる。さらに、生体適合材料に用いるには触媒の残留の問題を解決する必要がある。よって、本手法の適用範囲の拡大を指向し、純度および強度・耐熱性の向上した高品質なポリ乳酸合成プロセスの開発を目指した。

高分子であるポリ乳酸は $scCO_2$ への溶解度が低いため、$scCO_2$ 中に溶解可能な物質は、反応終了後の混合物から超臨界抽出によって、容易に系外に取り出すことが可能であると考えられる (Figure 1)。まず触媒である DMAP を用いて、抽出条件を検討したところ、低温・高圧条件下で抽出効率が向上した。実際に、ポリ乳酸と DMAP の混合物から超臨界抽出により 40℃、20 MPa、5 h で 95%以上の触媒が除去されたため、ポリ乳酸の高純度化が可能になった。

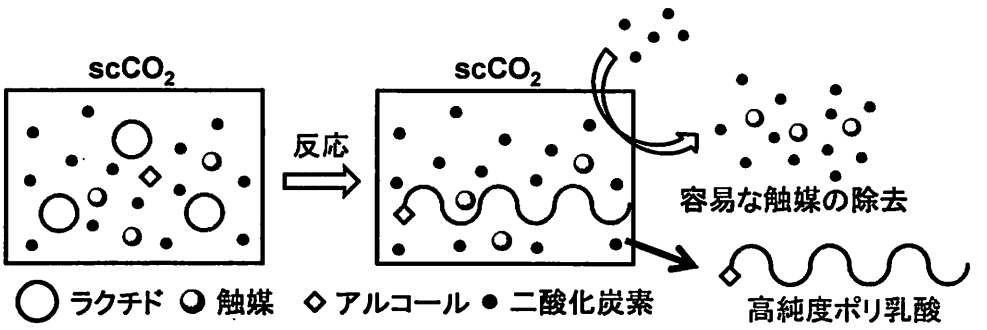


Figure 1. 超臨界抽出による触媒の除去

また本手法において、反応剤であるエタノールの当量数を制御することで高分子量ポリ乳酸合成の達成が見込まれる。しかし、触媒に DMAP を用いて、理論分子量 1 万以上のポリ乳酸合成を検討したところ、理論値と比較して低分子量化することを確認した。その原因として、分子内エステル交換 (Back-biting、Figure 2)による低分子量化の可能性が考えられたため、求核触媒へ置換基を導入し、立体障害による分子量の制御を試みた。ピリジン環の 2 位への置換基の導入は求核性の大幅な低下につながることから、ピリジン環の 3 位と 5 位に置換基を持つ 9-azajulolidine を検討したところ、理論分子量曲線に沿った高分子量のポリ乳酸が得られた (Figure 3)。また、生成物は従来のポリ乳酸 (PDI = 2〜3)と比較し、均質なポリマー(PDI = 1.18)となった。

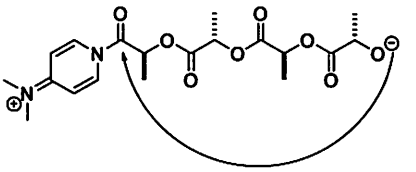


Figure 2. 中間体の Back-biting

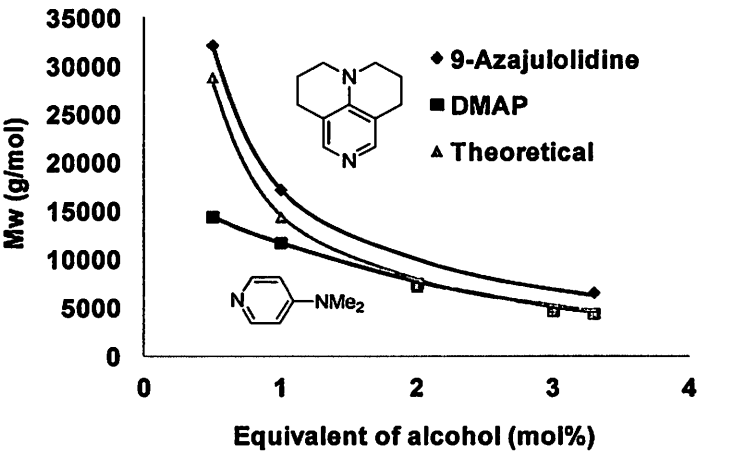


Figure 3. ポリ乳酸の高分子量化

以上から、本手法で得られるポリ乳酸は金属・有機溶媒・残存モノマーを含まず、さらに触媒の除去による安全性の向上、ならびに高分子量化による強度・耐熱性の向上に寄与できることが明示された。よって、本手法の汎用性高分子材料ならびに生体適合材料の合成プロセスへの応用が期待される。

1) (a) 特願 2010-173296 (b) 特願 2010-176518 (c) Mase, N. *Fine Chemicals* **2011**, *40* (9), 47-53.

1P-17

ミー散乱原理による粒子径評価技術を用いた晶析工程の in-situ 分析

スペクトリス（株）マルバーン事業部
○佐藤文章・早内愛子・笹倉大督

In-situ Analytical of Crystal Process on Evaluation of Particle Size in Mie Scattering Theory.

Fumiaki Sato*, Aiko Hayauchi , Daisuke Sasakura
Malvern Instruments A division of Spectris Co., Ltd.
Tsukasamachi Building 5F 2-6 Kandatsukasamachi Chiyoda-ku
Tokyo, 101-0048, Japan
Fumiaki.sato@malvern.com

The crystallization process is commonly used to the pharmaceutical drug manufacture for the active ingredients. One of interest of this process is the particle size distribution (PSD) control of product. Due to PSD characterization would be given verification of quality control of process based on solubility come from a surface area effect such as Noyes-Whitney equation. An in-situ real time PSD observation technique will be suggested approach for resolve to control of PSD in process. Modern technics for the observation of PSD was used by the laser light scattering technics based on Mie theory. However, that technics was applied on a lab environment and batch to batch approach. The purpose of this study is the feasibility study of in-situ PSD measurement by equipment based on Mie theory.

1．緒言

医薬品原薬製造工程において、高品質な晶析プロセスの制御と品質の最適化が重要な項目となっている。その理由として、Noyes-Whitney の式で示されるように、濃度勾配が一定の場合、粒子の表面積を増大させると溶解速度が増大し、結果として結晶の大きさが溶解性に強い影響を及ぼすからである。結晶の成長過程では、微結晶の凝集や成長結晶の破砕現象などが起こり、現象が複雑で成長速度も個々の結晶によって異なる。このため晶析工程において、結晶の粒径分布をリアルタイムにその場（In-situ）オンラインで観測し、この情報をもとにフィードバック制御をすることにより、最終粒径のより精密な管理を行うことは重要視されつつある。本研究では、当該技術の有用性を確認し、いくつかのモデル実験を介して、原薬結晶粒子の結晶粒径における In-situ でリアルタイム分析を行い、反応開始、中間点、反応終点の評価を行ったので報告する。

2．レーザー回折粒子径測定装置

晶析プロセスに関する In-situ 粒子径測定装置は、収束ビーム反射測定 (FBRM)技術が一般的に知られている。FBRM は粒子径と粒子数を測定し、粒度分布の時間変化を観察・測定する装置であり、測定部プローブを流動するスラリーに浸し、集光レーザーがプローブウィンドウの表面をスキャンして、個々のコード長（粒子径、形状、個数）をモニタリングする。一方、レーザー回折のミー散

乱法を利用したオンラインIn-situ粒子径測定装置は、当該分野では比較的新規の手法である。この原理を以下に述べる。適切に液中、気中に分散された粒子試料にレーザー光を照射すると、分散系中粒子の大きさに依存して、光の散乱強度は変化する。その散乱角度変化を適切な角度に配置された検出系を用いて検出しMie理論に基づいて計算し、粒度分布を算出する。得られる粒子径は、球換算された体積基準粒子である。本手法はISOにも記載された長い歴史をもつ手法であり、サブミクロンオーダー粒子も容易に測定可能で、キャリブレーションを必要としない等の利点をもつ。

3．実験及び機器

イブプロフェンをモデル薬物に選択し、酸塩基中和反応をモデル反応に選択した。測定機器は、インライン粒子計測システムInsitec (Malvern Instruments) と湿度分散ユニット HydroSM (Malvern Instruments) 及び専用のフローセルを用いた。具体的には、撹拌速度を一定とし、イブプロフェンを0.2g加え、濃度と粒度分布値が安定し、均一な分散液であることを確認したのち、水酸化ナトリウム0.5mol溶液を一定間隔で滴下し塩基条件下とした。次に塩酸0.5mol溶液を一定間隔で滴下することで中和反応とした。本操作における、晶析液中の濃度と粒度分布変化をIn-situモニタリングした。

4.結果

得られた結晶粒子群の平均粒径の経時変化をFig.1に示した。水中で分散されたイブプロフェンの粒度分布が安定した状態を確認し、水酸化ナトリウムの滴下を開始した。その結果、塩基条件下における粒子の溶解に伴うDv50の小粒子化、光透過率Trans(%)の減少を確認した（図①）。さらに水酸化ナトリウムを加えると、ある時点から平均粒径16um分布と0.5umの微粒子の分布がみられた。これは溶解が進み粒子径全体が小さくなる過程で微結晶が一時的に発生したと考えられる（図②）。塩酸を加えることで、0.5umの微結晶の粒子径が減少し（図③）さらに塩酸を加えることでTrans(%)の上昇、粒子数の増加、および結晶の析出が観測できた（図④）。

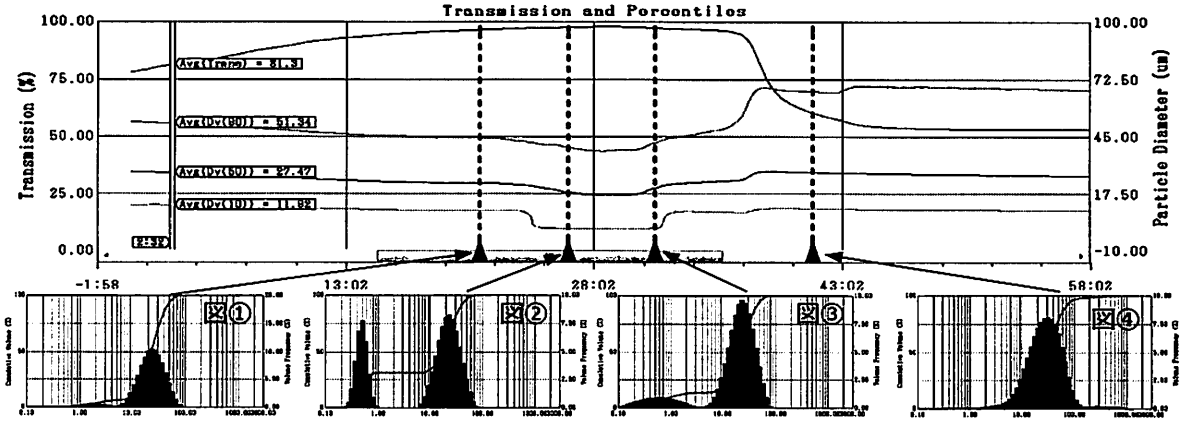


Fig.1 All of the result of a particle size distribution and a light transmission in percentage

5.まとめ

レーザー回折のミー理論を用いて、実験系をモデル的に構築し、計測を行った結果、結晶粒度分布変化を In-situ かつ、リアルタイムにモニタリング可能であることを示せた。今後の薬品製造工程において、晶析プロセスの制御と品質管理の最適化に役立つものと考える。

1P-18

四置換不斉炭素を有する
光学活性 N, S-アセタールの合成開発研究

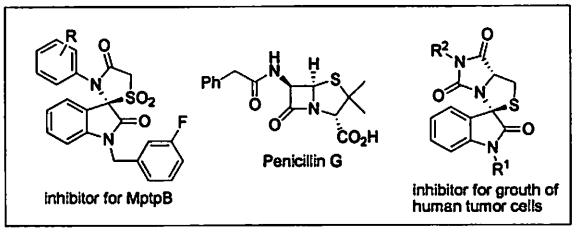
(名工大院工)
○高橋駿・中村修一

Asymmetric synthesis of optically active *N,S*-acetals having a quaternary carbon center

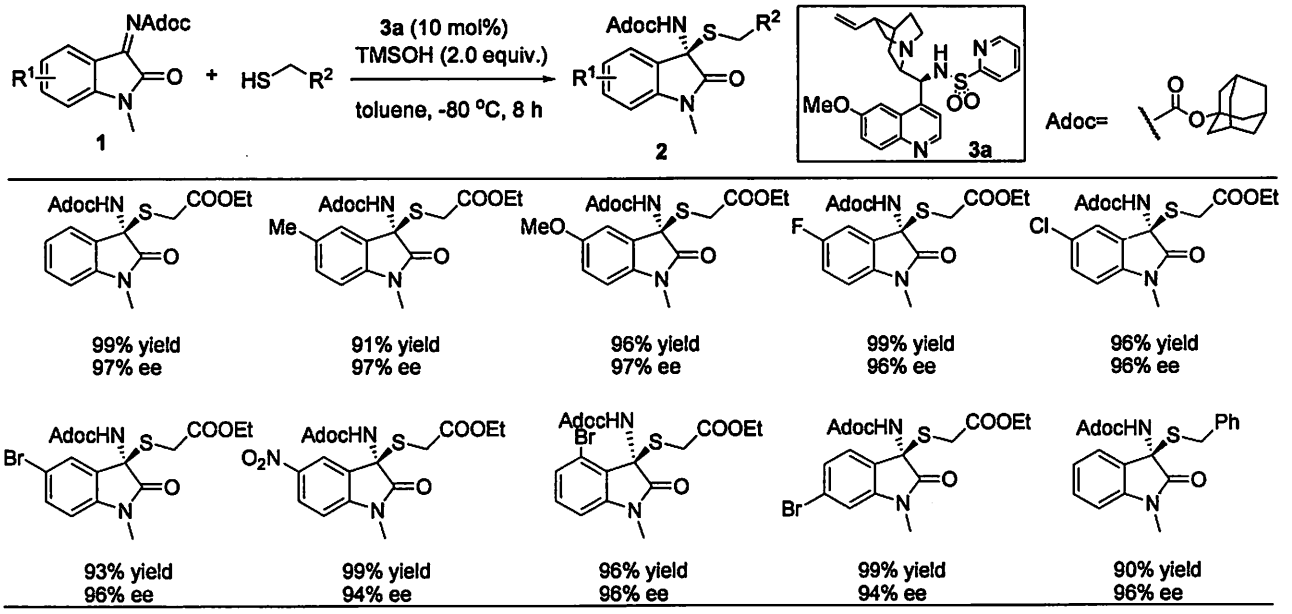
Shun Takahashi*, Shuichi Nakamura
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Chiral *N,S*-acetals are receiving considerable attention due to their wide applications in the synthesis of biologically active compounds, such as β-lactam antibiotics and the inhibitor for Micobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatases β (Mptpβ). In this context, the asymmetric reaction of thiols with ketimines attracts a great deal of interest, as it provides efficient access to chiral *N,S*-acetals having quaternary carbon center. However, there was no report due to the difficulty of the stereocontrol of the reaction. In this report, we developed the asymmetric addition of thiols to ketimines derived from isatins using our original chiral cinchona alkaloid catalysts. This approach is the first example of catalytic asymmetric formation of N,S-acetals having a quaternary carbon center from the reaction of ketimines.

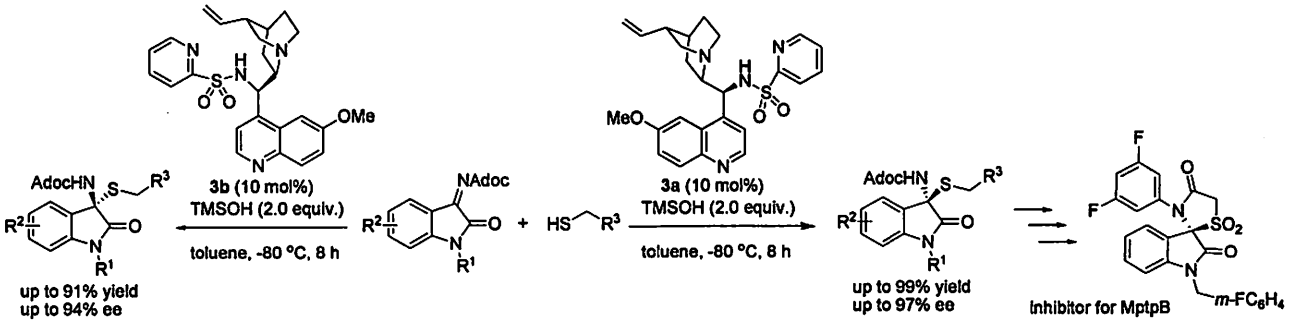
光学活性な *N, S*-アセタールは抗結核菌薬として期待されるチロシンフォスファターゼβ (Mptpβ) 阻害剤に代表されるように医薬品や生理活性物質に数多くみられる有用な骨格であり(下図)、その効率的な不斉合成法の開発が強く望まれている。その合成法の一つとしてイミンに対するチオールの不斉付加反応が挙げられ、これまでにアルジミンに対する不斉反応が数例報告されている[1]。しかし、四置換不斉炭素を有する光学活性な *N, S*-アセタールの合成はケチミンの反応制御の難しさから報告例は存在しない。一方、当研究室ではヘテロアレーンスルホニル基を有するシンコナアルカロイド由来の不斉有機触媒の開発を行い、イサチン由来にケチミンに対するマロン酸ハーフチオエステルを用いた脱炭酸型不斉マンニッヒ反応の開発に成功している[2]。そこで、今回我々は不斉有機触媒を用いたイサチン由来のケチミン対するチオールの不斉付加反応による光学活性な *N, S*-アセタールの合成を行った。



詳細な反応条件検討の結果、様々なイサチン由来のケチミン類 **1** に対して、キニン由来の 2-ピリジンスルホニル基を有する触媒 **3a** とトリメチルシリルアルコール存在下、エチルチオグリコレートを反応させることで高収率・高立体選択的に目的物を得ることに成功した。また、チオールはベンジルチオールにおいても良好な結果が得られることも明らかとなった。



さらにキニンの擬似エナンチオマーであるキニジン由来の触媒 **3b** を用いることにより、目的物の鏡像異性体が良好な収率・選択性で得られることも明らかとした。これらの得られた化合物は結核治療候補薬として期待されるチロシンフォスファターゼβ阻害剤の重要な鍵骨格であり、この反応は有用であるといえる。本手法は世界初のケチミン類に対するチオールの不斉付加反応例であると同時に、四置換不斉炭素を有する光学活性な N, S-アセタールの合成法である。



References

1) a) G. K. Ingle, M. G. Mormino, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4822-4825.

b) X. Fang, Q.-H. Li, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 327-331.

2) N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi. N. Shibata, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276-9280

1P-19

PATとケモメトリクスを活用したAPIの晶析挙動のモニタリング

大日本住友製薬（株）プロセス化学研究所
○柄澤智哉・近藤知明・上野敦史

In-situ monitoring of crystallization of API using PAT and chemometrics

Tomoya Karasawa*, Tomoaki Kondo, Atsushi Ueno
Process Chemistry Research & Development Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka, 554-0022, Japan
tomoya-karasawa@ds-pharma.co.jp

Crystallization is one of the most important purification methods in pharmaceutical industry. Quality attributes such as shape, purity, particle size and polymorphism are strongly affected by this unit operation, thus deeper understanding of crystallization is critical to the quality of the product. Herein we report the optimization process of the recrystallization by using PAT and chemometrics. With aid of FBRM and ReactIR technology, automatic determination of the metastable zone width and in-situ monitoring of the supernatant concentration of API have been accomplished.

晶析は、溶解度の差を利用して溶液から目的成分を結晶化させ、選択的に分離する操作である。医薬品産業では、中間体および原薬の単離精製法として多く使われている。また最終工程の晶析は、純度、粒径、結晶多形、晶癖などの品質特性に大きな影響を与えるため、製品価値を決定する上で最も重要なプロセスの1つとなっている。

晶析プロセスを設計する上で大切なことは、晶析挙動をいかに正確に把握するかということである。その鍵となるのが、Process Analytical Technology (PAT)の活用である。PATツールを用いれば、結晶の析出や成長、また上澄み濃度の変化をリアルタイムにモニタリングできるため、晶析の深い理解につながり、より完成度の高い製法を確立することができる。

今回我々は、メトラー社のFBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)とReactIRの2種類のPATツールとケモメトリクスを活用し、TK-01 原薬の晶析挙動をリアルタイムにモニタリングする検討を実施したので報告する。

1．FBRMを用いた準安定領域の自動測定

従来、準安定領域の測定は、様々な温度で結晶懸濁溶液の上澄み濃度を定量して求めていたが、サンプリング時の誤差が問題となる場合があった。一方、Barret らによるFBRMを用いた手法[1]では、結晶の析出・溶解を直接観測出来るため、データの精度が向上する。さらに、冷却、昇温、溶媒添加を繰り返すことで測定を自動化でき、作業にかかる手間を大幅に削減できる。今回、FBRMを用いてTK-01の2-プロパノール中での溶解度曲線、過溶解度曲線の自動取得を試みた。

1P-48

エナミンのドミノ反応もしくはイミノエン型反応による 1,3-ジアミンの立体選択的合成

熊本大学大学院生命科学研究部（薬）
○杉浦正晴・柏木　健・伊東真意・小谷俊介・中島　誠

Stereoselective Synthesis of 1,3-Diamines by a Domino Reaction or an Imino Ene-type Reaction of Enamines

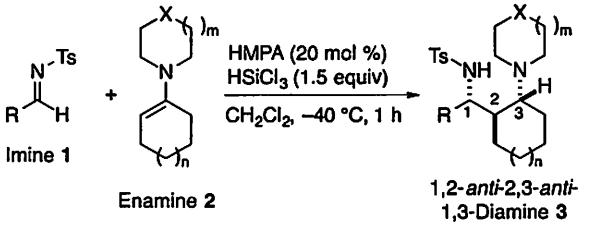
Masaharu Sugiura*, Takeru Kashiwagi, Mai Ito, Shunsuke Kotani, Makoto Nakajima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto, 862-0973, Japan
msugiura@kumamoto-u.ac.jp

We have developed stereoselective synthetic methods for 1,3-diamines: (1) a domino reaction between *N*-sulfonylimines, enamines, and trichlorosilane (C–C bond formation/intramolecular reduction) which affords 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamines; (2) an enantioselective domino reaction between cyclic imines, enamines, and trichlorosilane using a chiral Lewis base catalyst which affords optically active 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamines; (3) an imino ene-type reaction between *N*-sulfonylimines and enamines followed by an intermolecular reduction with $NaBH_3CN$ which affords 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-diamines.

キラルな1,3-ジアミンは、天然物や生物活性物質、不斉補助基や不斉触媒に見られる重要な部分構造である。しかし、1,3-ジアミンの立体選択的な合成法は、1,2-ジアミンに比べ例が少なく、多工程を必要とするものも少なくない。今回我々は、1,3-ジアミンを立体選択的に与える３つの手法を見出したので報告する。

（１）触媒量のHMPAの存在下、*N*-トシルイミン **1a** の塩化メチレン溶液に、−40 ℃にてトリクロロシランおよびエナミン **2a** を順次滴下したところ、1,2-*anti*-2,3-*anti* 配置の1,3-ジアミン **3aa** を高いジアステレオ選択性で得ることができた（表１、エントリー 1）。この反応は、イミン **1a** と他の環状エナミン **2b-d** 間でも良好に進行した（エントリー 2–4）。また、様々な *N*-トシルイミン **1b-g** とエナミン **2a** との反応も良好に進行し、高いジアステレオ選択性を示した（エントリー 5–10）。本反応では、HMPAの配位に

Table 1. 1,3-Diamine Synthesis *via* Domino Reaction.



Entry	R in imine (1)	Enamine (2) X, m, n	Product 3	Yield (%)	Dr[a]
1[b]	Ph (1a)	CH_2, 1, 1 (2a)	3aa	83	99/1
2[b]	Ph (1a)	CH_2, 0, 1 (2b)	3ab	83	94/6
3[b,c]	Ph (1a)	O, 1, 1 (2c)	3ac	79	98/2
4[b,c]	Ph (1a)	O, 1, 0 (2d)	3ad	74	99/1
5	*p*-$MeOC_6H_4$ (1b)	CH_2, 1, 1 (2a)	3ba	75	99/1
6	*p*-$NO_2C_6H_4$ (1c)	CH_2, 1, 1 (2a)	3ca	70	97/3
7	2-Naphthyl (1d)	CH_2, 1, 1 (2a)	3da	95	99/1
8	2-Furyl (1e)	CH_2, 1, 1 (2a)	3ea	81	99/1
9[d]	PhCH=CH (1f)	CH_2, 1, 1 (2a)	3fa	61	95/5
10[b]	Cyclohexyl (1g)	CH_2, 1, 1 (2a)	3ga	41	99/1

[a] Dr = 1,2-*anti*-2,3-*anti* isomer/Σ other isomers. [b] At 0 °C. [c] For 20 h. [d] At −20 °C.

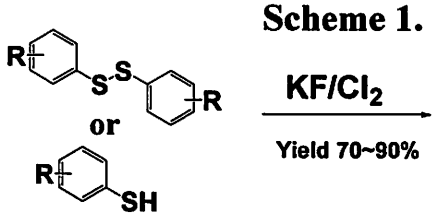
オクタヘドラル（バイピラミッド）構造を有し、その物理的サイズはCF3基をはるかにしのぐ。この物理的なサイズの違いと分子の静電特性の差異から、生体内の種々のレセプターへの結合に対して、CF3とSF5での明確な差異が実証されつつある[3]。

このように生物活性の点から注目されているSF5ではあるが、芳香族SF5化合物の実質的な合成方法は少ない。直接合成法として、フッ素ガスあるいはそれに相当する強力な酸化剤が使用される手法が検討されてきたが、収率は41%に留まる。また、酸化反応での原料硫黄化合物の分解を防ぐために原料はニトロ体に限定されるため、多様な芳香族SF5化合物を使用した応用研究の発展につながらなかった。

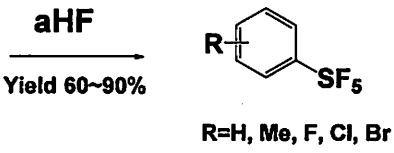
弊社では、フッ素化剤の開発過程で、偶然にもその同じプロセスを拡張することで、SF5の中間体である芳香族クロロテトラフルオロ硫黄（SF4Cl）化合物の効果的な合成法を見出した。この中間体SF4Clの合成は、出発原料として有機硫黄化合物（チオールあるいはジスルフィド化合物）を使用して、アセトニトリル溶媒中、フッ化カリウム（KF）の存在下、塩素ガスで有機硫黄化合物を酸化し、逐次的にKFによりフッ素化することで合成される（KF/Cl2法、Scheme 1）。塩素での酸化反応のために反応は非常にマイルドで、室温でも十分に反応が進行し、反応中の発熱も僅かである。収率は概ね70-90%で進行し、無置換体のPhSF4Clの場合、減圧蒸留により単離可能である。

第2ステップは、第1ステップで得られたSF4Cl化合物を出発原料として、無水フッ酸（aHF）中でリフラックス（20℃）することで得られる（HF法、Scheme 2）。反応は非常にマイルドで、収率は概ね60-90%で進行する。

Scheme 1.



Scheme 2.



以上より、我々の開発したプロセスは、以下の優れた特性を有する。（1）使用原材料は汎用の化学薬品（塩素、フッ化カリウム、無水フッ酸）を使用し、高収率で目的とする芳香族SF5化合物が合成できる。（2）第1および第2ステップともに反応は非常にマイルドで、室温付近で進行する。このため、スケールアップが容易で、工業規模での大量生産に適したプロセスである。（3）反応がマイルドであることから、原料の有機硫黄化合物をニトロ体に限定する必要がなく、多様な有機硫黄化合物を反応系に適用できる。このために、複雑な置換基を有する芳香族SF5化合物をより短い反応工程で提供できる。学会ではキロラボでの実証結果を中心にご報告する。

1) R.W. Winter, R.A. Dodean, G.L. Gard, in: V.A. Soloshonok (Ed.), Fluorine-Containing Synthons, American Chemical Society, Washington, DC, 2005, pp. 87–118.
2) P. Kirsch, Modern Fluoroorganic Chemistry, WILEY-VCH, Weinheim 2004.
3) S. Altomonte and M.Zanda, Journal of Fluorine Chemistry, 143 (2012), pp.57-93

1P-47

新規ビルディングブロック剤芳香族SF5化合物の効果的合成プロセスの開発

宇部興産（株）医薬事業部・有機化学研究所
○齋藤記庸・親潤一

Development for highly effective preparation method for aromatic building blocks contains pentafluorosulfanyl (SF5) group

Norimichi Saito*, Junichi Chika
Pharmaceutical Division*, Organic Chemistry Research Laboratory, Ube Industries, Ltd.
Seavans North Bldg., 1-2-1 Shibaura, Minato-ku, Tokyo, 105-8449, Japan
nsaito@ube-ind.co.jp

Recently pentafluorosulfanyl (SF5) group draws attractive attentions in pharmaceuticals, because of its unique biological activity as well as excellent physiochemical properties such as high thermal stability, strong electron withdrawing and high lipophilic properties. In contrast of the remarkable interests, however, only a few methods so far have been developed in the preparation of aromatic SF5 containing compounds. We recently have successfully developed the new methods, which comprise 2 reactions, to prepare aromatic SF5 compounds in high yields. In the first reaction, the organic sulfur compound (thiol or disulfide) is oxidized by chlorine in the presence of potassium fluoride (KF) in acetonitrile at room temperature, and affords the corresponding intermediate, aromatic sulfur chlorotetrafluoride (SF4Cl) in high yields (70-90%). Then, in the second reaction, the obtained SF4Cl is stirred in anhydrous HF under reflux (20°C), and gives the corresponding aromatic SF5 compound in high yields (60-90%). Both 2 reactions were demonstrated in kilogram scale and the details of the process development works will be discussed in the conference.

強力な電子吸引性を有するフッ素原子の有機化合物への導入は、分子の耐酸化性の向上や分子内の電荷分布を変化させることで、その代謝性能や目標とする基質への結合の選択性を高めることから、医薬品の開発になくてはならない技術の一つとなっている。ペンタフルオロスルファニル(SF5)基は、その官能基中に多数のフッ素を有することから、フッ素の持つ優れた特性が、より顕著に発揮された官能基である。中でも、ベンゼン環にSF5基を有する芳香族ペンタフルオロスルファニル（SF5）化合物は、優れた熱・化学安定性を有するSF6の有機体に相当し、SF6と同様の優れた熱安定性（350℃）と高い化学安定性を有する[1)]。更に、SF5基は強力な電子吸引性と、高い脂溶性から、芳香族トリフルオロメチル（CF3）化合物の特性をより増強した官能基として“スーパートリフルオロメチル（CF3）化合物”と呼ばれている[1),2)]。一方で、近年の研究からは、CF3と異なるSF5の生物学的な特異性が明らかになってきている。立体化学的には、CF3基は反転円錐形でエチル基と生物学的に等価であるとされるが、SF5基はその生物学的等価体については検討中であるものの、

な利用が進められている。C70 フラーレンの構造は、球形の C60 と異なり歪んだ構造を持ち、反応性の異なる二重結合が存在する。このため[70]PCBM の従来合成では、α-type およびβ-type の位置異性体混合物(約 85:15)を生じる (Figure 1)[2]。これらの異性体分離は困難を極めるために通常は混合物として使用されているが、エネルギー準位の異なる異性体の混入は、効率低下の原因として考えられている。精密な分離精製(HPLC)を用いて異性体比率を高めた[70]PCBM の利用により、変換効率の向上が報告されていることから [3]、高性能な有機薄膜太陽電池を今後普及するためには、大量合成に適した高位置選択的[70]PCBM 合成法の確立が重要である。

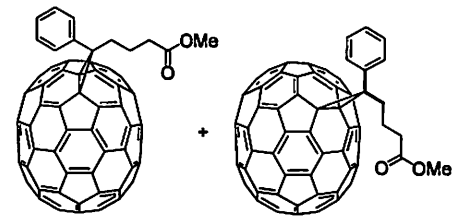
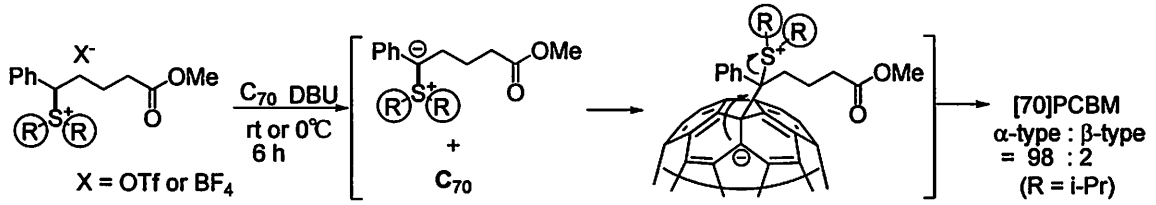


Figure 1. Regioisomeres of [70]PCBM

これまでに我々はイオウイリドを経由する PCBM の直接合成法を開発した [4]。この方法を C70 に適用したところ、イオウイリドの合成前駆体であるスルホニウム化合物のイオウ原子に嵩高い置換基を導入することにより、98 : 2 の高い位置選択性で [70]PCBM を合成すること見出したので報告する(Scheme 1)。



Scheme 1. イオウイリドを利用する位置選択的[70]PCBM の合成

原料となる各種スルホニウム化合物は、5-フェニル吉草酸メチルより 2 段階(ベンジル位臭素化、アルキルスルフィドによる置換) にて合成した。得られた各種スルホニウム化合物と C70 との反応は、DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 塩基の存在下、オルトジクロロベンゼン溶媒中で行った。位置異性体の比率は、^{1}H-NMR を用いてメチルエステルのシグナル比を基に決定した。スルホニウム塩のイオウ原子にメチル基が置換した場合、位置選択性は 83 : 17 と低く、トシルヒドラゾンを付加原料とする従来法と同程度であった。嵩高いイソプロピル基で置換した場合に位置選択性は向上し、98 : 2 の[70]PCBM を 41%の化学収率で得ることができた。

以上、有機薄膜太陽電池の標準アクセプター材料である PCBM 合成において、イオウイリドを利用する反応により高い位置選択性で[70]PCBM が合成できることを見出した。本法は、大量合成にも適応でき、今後の利用が期待できる。

1) Sariciftci, N. *et al. Appl. Phys. Lett.* **2001**, *78*, 841. 2) Janssen, A. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3371. 3) Suzuki, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho.* JP 2009076683 A 2009409. 4) Ito, T. *et al. Synlett.* **2013**, *24*, 1988.

1P-46

イオウイリドを利用するフラーレンC70 誘導体（[70]PCBM）の高位置選択的合成

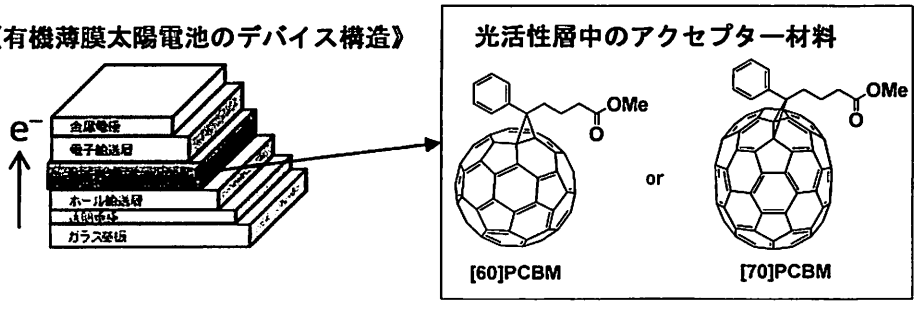
阪市工研[1]、龍谷大理工[2]
○伊藤貴敏[1]・巴山佳祐[2]・岩澤哲郎[2]・岩井利之[1]・松元深[1]
森脇和之[1]・高尾優子[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]

Regioselective Synthesis of [6,6]-Phenyl-C_{71}-Butyric Acid Methyl Esters ([70]PCBM) for Bulk-Heterojunction Solar Cell

Takatoshi Ito,[1]* Keisuke Hayama,[2] Tetsuo Iwasawa,[2] Toshiyuki Iwai,[1] Fukashi Matsumoto,[1]
Kazuyuki Moriwaki,[1] Yuko Takao,[1] Takumi Mizuno,[1] Toshinobu Ohno[1]
[1]Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[2]Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
ito@omtri.or.jp

Regioselective synthesis of [70]methanofullerens as electron acceptors for solution-processed bulk-heterojunction solar cells was developed. The α-type [6,6]-Phenyl-C_{71}-butyric acid methyl ester ([70]PCBM) was directly synthesized in high purity, by the reaction of [70]fullerene with sterically hindered sulfur ylide derivatives in the presence of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

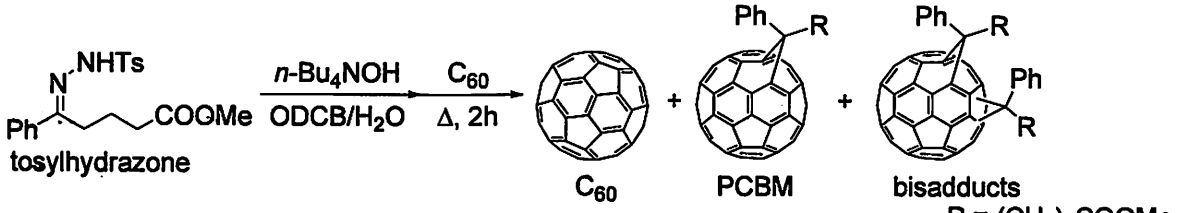
有機薄膜太陽電池は、軽量・柔軟性・予見される安価な製造コストから、次世代の太陽電池として注目されている。Sariciftci ら[1)]によるフラーレン誘導体[6,6]-Phenyl-C_{61}-Butyric Acid Methyl Ester（[60]PCBM）と導電性高分子で構成されるバルクヘテロ接合型のデバイスが報告されて以来、デバイスの改良や長波長領域まで吸収する低バンドギャップ型ドナー材料の開発が進められ、変換効率は飛躍的に向上した。一方アクセプター材料においても、フラーレン誘導体の改良が図られているが、今なお PCBM 類（[60]PCBM, [70]PCBM）が最も標準的な材料として利用されている。



[70]PCBM は、[60]PCBM と比べて可視光領域の吸収が大きく、高い変換効率の達成が期待されるため活発

成比や再現性が大きく影響をうけることを我々は確認しており、合成法としてだけでなく、製造コストの観点からも、PCBM の簡便で選択的な合成法の開発が必要とされている。

Hummelen らの無水条件に対して、我々は四級アンモニウムヒドロキシドを塩基とした水-ODCB の二層系反応を試み、反応は短時間かつ良好に進行し収率の改善もみられた。Hummelen らは PCBM の合成を厳密な無水条件下で行っているが、トシルヒドラゾンのジアゾ化反応や[2+3]付加環化反応などの一連の素反応は必ずしも無水条件を必要とするものではない。一方アルコールなどの極性溶媒はフラーレンに対して貧溶媒であり、容易にフラーレンが析出してしまうために用いることができない。ここでは水を溶媒として積極的に用いることでフラーレンを析出させることなく、簡便かつ短時間で PCBM やさまざまな PCBM 誘導体の合成を行うことができた



Entry	Tosylhydrazone (eq.)	n-Bu_4NOH (eq.)	Temp. (°C)	LC yields (%)		
				C_{60}	PCBM	bisadducts
1	0.8	0.8	110	36	49	14
2	1.0	1.0	110	24	49	19
3	1.2	1.2	110	16	48	26
4	1.5	1.5	110	8	42	36
5	1.0	1.0	70	41	47	11
6	1.0	1.0	90	26	52	20
7[a)]	1.0	1.0	110	22[b)]	52[b, c)]	20[b, c)]
8[a, d)]	1.0	1.0	110	20[b)]	49[b, c)]	17[b, c)]

a) Incandescent lamp(375W) was irradiated. b) Isolated yields.
c) [6,6] Methanofullerenes were obtained.
d) C_{70} was used instead of C_{60}.

更に収率、選択性を改善すべく、フローマイクロリアクターを用いた合成法の検討を行った。その結果、わずか 1 分前後の滞留時間にもかかわらず PCBM がバッチ法と同等の収率で得られ、ビスアダクトの副生も抑えられることを見いだした。

1) a) Matsumoto, F. *et. al. Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 33. b) Matsumoto, F. *et. al. Synthetic Metals,* **2010**, *160*, 961. c) Moriwaki, K. *et. al. Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7316.
2) Hummelen, J. C. *et. al. J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 532.

1P-45

水系二層系反応によるメタノフラーレン類の合成と フローマイクロ合成への応用

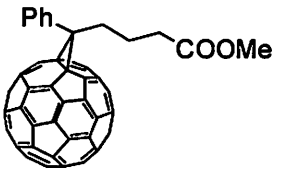
阪市工研[1]、龍谷大理工[2]
○岩井利之[1]・細川恵[2]・岩澤哲郎[2]・松元深[1]・森脇和之[1]・
高尾優子[1]・伊藤貴敏[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]

Synthetic Method of Methanofullerenes in an Aqueous Two-Phase System and Application for Flow Micro Synthesis

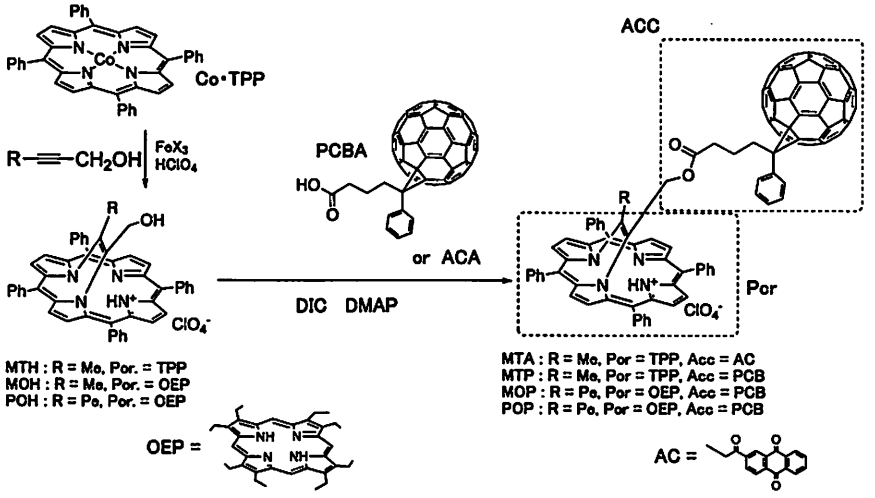
Toshiyuki Iwai*[1], Megumi Hosokawa[2], Tetsuo Iwasawa[2], Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki[1], Yuko Takao[1], Takatoshi Ito[1], Takumi Mizuno[1], Toshinobu Ohno[1]
[1]Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[2] Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
iwai@omtri.or.jp

In the field of organic thin-film photovoltaics, [6,6]-phenyl-C_{61}-butyric acid methyl ester (PCBM) is widely recognized as a standard acceptor molecule, and numerous studies have been continuing to develop novel acceptor materials based on the modification of PCBM. However, preparation method of PCBM and its analogues is limited to only Hummelen's one-pot procedure. The reaction is performed under severe anhydrous condition and PCBM is obtained in relatively low yield together with unreacted C_{60} and higher adducts. On our investigation, an aqueous two-phase system with quaternary ammonium hydroxide was found to be a better system and PCBM was obtained in good yield. The adaptation of this reaction to flow microreactor will be described.

有機薄膜太陽電池の分野では、PCBM が標準的なアクセプター分子として広く認識されている。より高効率の有機薄膜太陽電池の開発に向けて、PCBM の改良を含め新規なアクセプター分子の開発がすすめられており、我々のグループにおいても、新規なフラーレン誘導体の合成・評価を進めている。[1)] しかしながら PCBM 誘導体の合成法は、ピリジン、ODCB 中 NaOMe を塩基に用い、C_{60} と対応するトシルヒドラゾンを反応させる Hummelen らの厳密な無水条件を必要とするワンポット法[2)] に限られていた。この反応では PCBM は比較的低収率でしか得られないだけでなく、微量の水分により反応物の生

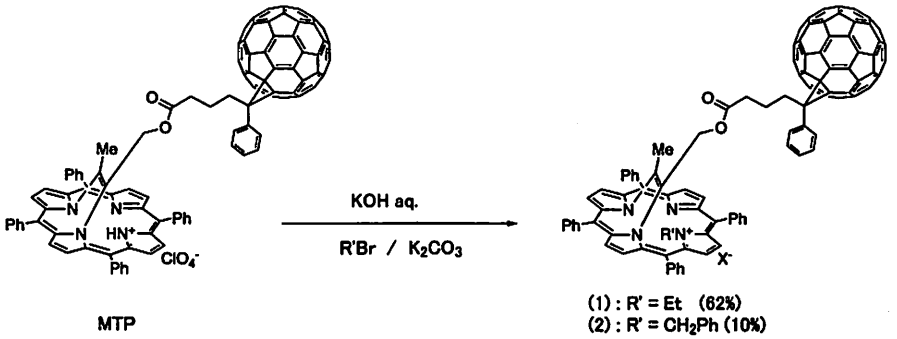


[6,6]-phenyl-C_{61}-butyric acid methyl ester ([6,6]-PCBM)



Scheme 1

つまり、この連結系分子材料はポルフィリン骨格部の構造や環境次第でエネルギー状態や電子特性が大きく変化すると考えられる。そこで、さらにポルフィリン骨格の第３の窒素にアルキル基を導入した誘導体が得られたので、その合成と物性について報告する。*N,N'*-(1-メチル-2-ヒドロキシメチルエテノ)架橋基を有するテトラフェニルポルフィリン(TPP)とフェニルメタノフラーレンブタン酸をDIC-DMAP法でエステル縮合させて得られた連結体(MTP)を用い、これを塩基処理することで生成したフリーベースTPP連結体にK_2CO_3を加えた臭化アルキルを反応させることにより、さらに*N*"位にアルキル基を有する誘導体を合成した(Scheme 2)。



Scheme 2

誘導体(1)の *o*-ジクロロベンゼン中における紫外可視吸収スペクトルでは、MTPに比べて、フラーレンに由来する吸収帯は同様であるが、TPPのソーレ帯は14nm長波長シフトし、Q帯はパターンの変化と共に約30nm長波長シフトしており、TPPの*N*"位に置換基を導入することにより生じる環構造の歪みがTPP骨格の電子状態やエネルギーレベルに与える影響[2]を示唆しているものと考えられる(Figure 1)。

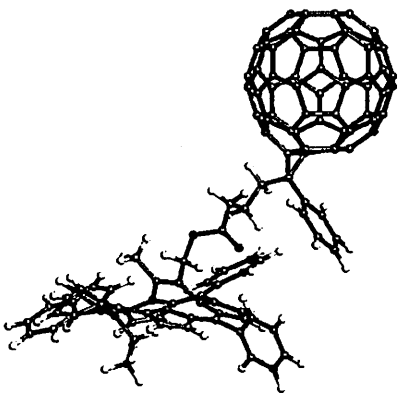


Figure 1. Optimized structure of (1)

1) Y. Takao et al. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 64.
2) S. U. Lee et al. *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 1341.

1P-44

アクセプターを連結した*N*-アルキル置換ポルフィリン誘導体の合成と物性

[1]（地独）大阪市立工業研究所　有機材料研究部、[2]神戸大学大学院　理学研究科
○高尾優子[1]・松元深[1]・森脇和之[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]・瀬恒潤一郎[2]

Synthesis and Properties of *N*''-Alkylated Porphyrin Derivatives Containing an Acceptor Linked to *N,N'*-Bridge Substituent

Yuko Takao*[1], Fukashi Matsumoto[1], Kazuyuki Moriwaki[1], Takumi Mizuno[1],
Toshinobu Ohno[1], Jun-ichiro Setsune[2]
[1]Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[2]Graduate School of Science, Kobe University
1-1, Rokkodai, Nada-ku, Kobe 657-8501, Japan
yuktakao@omtri.or.jp

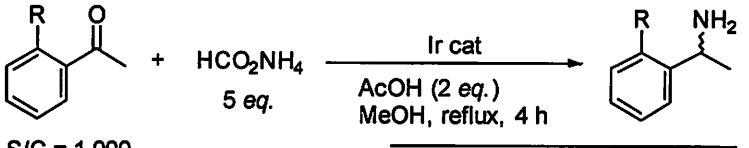
Recently, various efforts have been made to develop organic photovoltaic cells, which are attractive in view of their lightness, flexibility, and potential for easy and inexpensive manufacturing processes compared with inorganic ones. Some porphyrin derivatives containing an electron acceptor covalently linked to *N,N'*-etheno bridge substituent have been synthesized as materials for organic solar cells in our study. Furthermore, *N*''-alkylated derivatives of such a dyad compounds containing fullerene were obtained by reaction of a free base porphyrin dyad and alkyl bromide. Here synthesis and correlation of the properties with the structure of the alkylated dyad derivatives are reported.

近年、クリーンで再生可能なエネルギーへの需要が増す中、有機薄膜太陽電池は軽量性や柔軟性、材料の構造多様性や利用形態の多様性、溶液法による大量生産の可能性などから、次世代型太陽電池としてその開発が期待されている。また、可視光領域の光を効率よく吸収する機能性色素を利用した材料やその応用に関する研究が多々進められている。演者らはこれまで *N,N'*-架橋ポルフィリン錯体の合成やその光反応への応用性などについて検討を行ってきており[1]、さらに架橋基に電子受容体を結合した連結型誘導体の開発とその応用研究を展開している（Scheme 1)。この連結誘導体は架橋ポルフィリンがフリーベース状態の場合にはDFT計算やピリジン中での蛍光消光実験の結果よりD-A型の弱い電荷移動相互作用が示唆されるが、実際にはポルフィリン部がモノカチオン型で安定に存在し、エネルギーレベルは深くなるためアクセプター材料として利用し、p型高分子半導体と混合したバルクヘテロ型有機薄膜太陽電池材料への応用性についても検討を行ってきた。

上を図ることで、かさ高いケトン基質に対する反応性が向上するものと考えた。このような観点から、錯体 **1a** の窒素上の置換基を水素原子に置きかえた、よりコンパクトな構造の錯体 **1b**、および、ピリジン環のパラ位に電子供与性基を導入した錯体 **1c** を設計した。

オルト位に置換基をもつアセトフェノン類の還元的アミノ化反応について、スキーム１に示すように、S/C（基質/触媒モル比）= 1,000 の条件で錯体 **1a** と **1b** との比較検討を行った。置換基 R がメチル基、塩素基、臭素基をもつ基質の反応では、錯体 **1a** の場合、対応する第一級アミンの収率は中程度にとどまったが、錯体 **1b** を用いると収率が向上し、特に、置換基Rがメチル基の時にほぼ定量的に目的物を与えた。

スキーム1

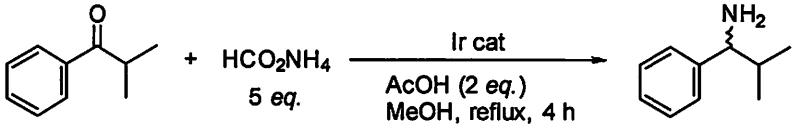


S/C = 1,000

	Yield (%)	
R	Ir cat **1a**	Ir cat **1b**
CH_3	40	98
Cl	54	77
Br	30	83

つぎに、アセトフェノンの側鎖に置換基をもつ基質として、スキーム２に示すように、イソプロピルフェニルケトンの反応を検討した。本基質の反応でも錯体 **1a** は中程度の収率であったが、錯体 **1b** を用いると反応は円滑に進行し、対応する第一級アミンを 96%の高収率で与えることがわかった。

スキーム2

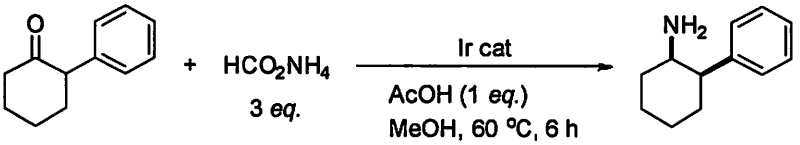


S/C = 1,000

Ir cat **1a**: 63% yield
Ir cat **1b**: 96% yield

さらに、脂肪族ケトンの反応として、スキーム３に示すように、2-フェニルシクロヘキサノンの反応を検討した。錯体 **1a** を用いると高シス選択的に反応が進行するものの、収率 71%と中程度の反応性であったが、錯体 **1c** を用いると収率が 90%まで向上することがわかった。

スキーム3



S/C = 1,000

Ir cat	Yield (%)	*cis*/*trans*
1a	71	98:2
1c	90	98:2

References

(1) 渡辺正人、田中浩一、村田邦彦　日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム講演要旨集、1P-32、p.128.

(2) 特開 2010-235604, 特開 2012-62270.

1P-43

かさ高いケトン基質に適応可能な還元的アミノ化触媒の開発

関東化学（株）技術・開発本部 中央研究所
○渡辺正人・田中浩一・村田邦彦・堤邦彦

Highly Efficient Catalysts for Reductive Amination of Sterically Bulky Ketones

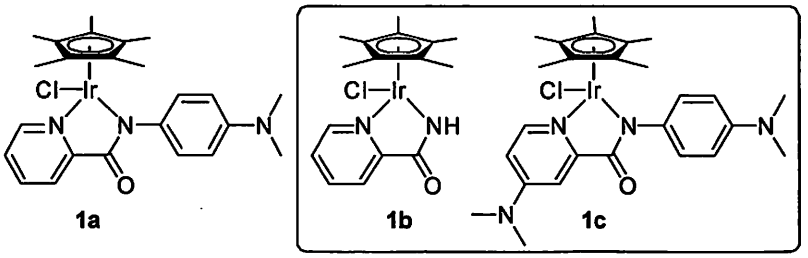
Masahito Watanabe*, Kouichi Tanaka, Kunihiko Murata, Kunihiko Tsutsumi
Central Research Laboratory, Technology & Development Division, KANTO CHEMICAL CO., INC.
7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, 340-0003, Japan
watanabe-masahito@gms.kanto.co.jp

Cp*Ir complexes bearing picoline amide ligands are effective catalysts for the direct reductive amination of carbonyl compounds to give primary amines under transfer-hydrogenation conditions with ammonium formate as both the nitrogen and hydrogen source. The activity and chemoselectivity are excellent with a substrate/catalyst ratio (S/C) of 1000. The reaction is clean and operationally simple and proceeds at low temperature. Sterically bulky amines are obtained in high yields with this method.

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。しかしながら、本法による実用性に優れた第一級アミンの合成法となるとその手法は限られ、一般的には、アンモニアの存在下、Pd/Cやラネー Ni などの不均一系触媒を用いる水素化反応が汎用される。しかし、これらの不均一系触媒を用いる反応では、耐圧容器を必要とすることから安全性の面で改良の余地が残されており、さらに、官能基選択性が問題となる場合もある。

これらを解決する方法として、弊社では図 1 に示すようにピコリンアミド配位子をもつ Cp*イリジウム錯体 **1a** を開発し、これがギ酸アンモニウムをアミン源、および、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、穏和な反応条件と簡便な反応操作で第一級アミンを効率的に取得できることを見いだした[1,2]。しかしながら、カルボニル基の近傍に置換基をもつかさ高いケトン基質の場合、反応が円滑に進行しない場合があることがわかった。そこで、本触媒の基質一般性を高めるために、かさ高いケトン基質に適応可能な還元的アミノ化触媒の開発に着手した。ケトン基質と触媒との立体的な相互作用の低減、および、触媒活性種と考えられるヒドリド錯体の求核性の向

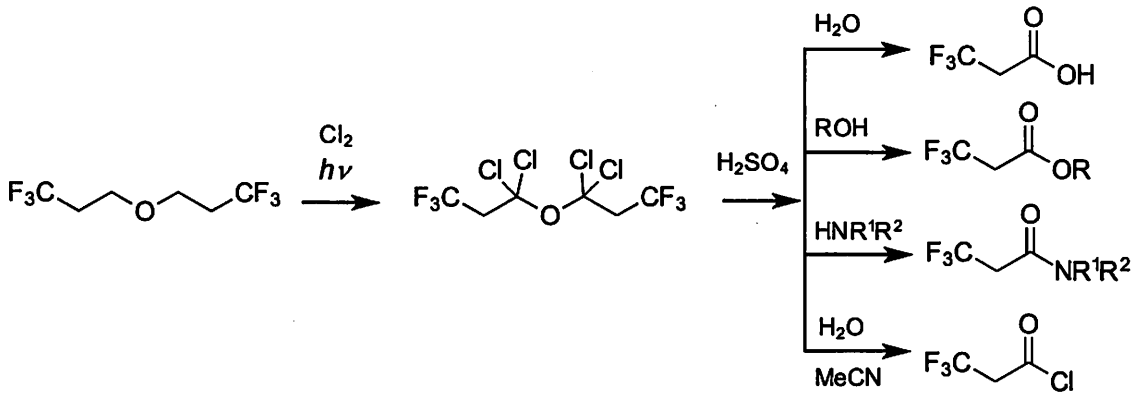
図1



検討の結果、さまざまな3,3,3-トリフルオロプロピオン酸誘導体に変換可能な前駆化合物、ビス(1,1-ジクロロ-3,3,3-トリフルオロプロピル) エーテル(5)を見出した。

(5)はエーテル(4)をラジカル塩素化することで得られる。ラジカル塩素化においては（イ）2位の塩素化物が副生することが懸念されたが、3位に存在するフッ素の電子求引効果により、2位の反応性を抑え、さらには（ロ）1位の水素引き抜き反応の遷移状態での酸素の電子供与性効果による反応性の向上が加わって、目的とする1位の塩素化物(5)が87%の選択率で合成できた。

(5)は、氷冷化、硫酸と反応したのち、水で加水分解することで2分子のカルボン酸(1)に変換できた。また、水の代わりに、アルコールを使用すると対応するエステルが、アミンを使用するとアミドが、ワンポットで合成可能であった。さらに、水とアセトニトリルのような反応に関与しない極性物質を加えて減圧下、加熱濃縮すると、留分として3,3,3-トリフルオロプロピオン酸クロリドが得られた。反応の詳細についてはポスター発表にて報告する。



Scheme 2

本研究で確立した3,3,3-トリフルオロプロピオン酸(1)およびその誘導体の合成法は、室温、常圧下といった温和な反応条件で進行すること、また、フッ酸が生じないためガラス反応器で実施可能であるなど実用性が高い。また、溶媒を必要としないため、生産効率の優れた製造法でもある。

Reference:

1) (a) T. Yokozawa, *et al. Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3987-3990. (c) T. Shimada, *et al. Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1129-1131. (d) X. Franck, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, *45*, 1-4.

2) (a) T. Komata, *et al. J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 35-39. (b) N. M. Jpseph, *et al.* WO 2007/123786 A1, **2007**. (c) M. Vèronique, *et al.* WO 2007/020267 A1, **2007**.

1P-42

3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸誘導体の効率的合成

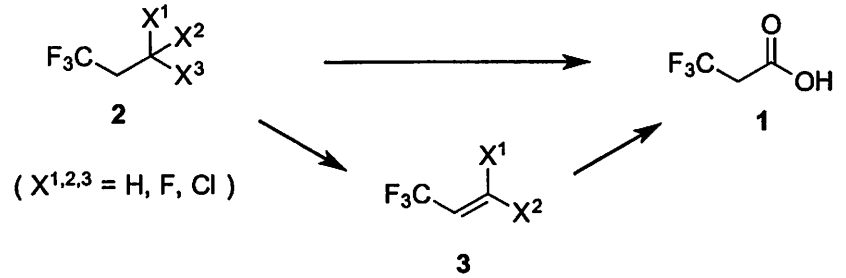
関東電化工業（株）新製品開発本部　水島開発研究所
○岡本 敏明・岡﨑 千瑞子

Efficient Synthesis of 3,3,3-Trifluoropropionic Acid Derivatives

Toshiaki Okamoto*, Chizuko Okazaki
Mizushima Development Research Lab., New Products Development Div., Kanto Denka Kogyo Co., Ltd.
4-4-8, Matsue, Kurashiki, Okayama, 712-8533, Japan
Toshiaki.Okamoto@kantodenka.co.jp

We have developed a mild and efficient synthesis for 3,3,3-trifluoropropionic acid derivatives. The key intermediate bis(1,1-dicholoro-3,3,3-trifluoropropyl)ether (**5**) was prepared from bis(3,3,3-trifluoropropyl)ether (**4**) by selective radical chlorination. **5** can be convert to various 3,3,3-trifluoropropionic acid derivatives, such as carboxylic acid, acyl chloride, esters and amides.

3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸は、医農薬の側鎖として利用されるだけでなく、シリルエノラートからの向山アルドール反応によって、CF_3 基とカルボン酸基を同時に導入できる有用な化合物でもある [1]。この様な背景から 2000 年代に入りフッ素化合物メーカー各社からその製造特許が出願されており、注目が高まっている。工業的に重要な合成法としては、3 位のハロゲン化された 1, 1, 1-トリフルオロプロパン(**2**)や、この誘導体である 3, 3, 3-トリフルオロプロペン類(**3**)の分解による製法がある [2]。



Scheme 1

しかし、これらの合成法は反応条件が厳しく、ガス状あるいは低沸点の原料をオートクレーブ中で反応させるものである。また、分解される 3 位のハロゲンがフッ素の場合は、フッ酸が副生することも製造装置上の制限となる。

本研究では、これらの工業生産上での諸課題を解決するため、より温和な条件で、かつフッ酸の副生が無い合成方法を開発した。

に重合禁止剤 *p*-メトキシフェノール(MQ)0.02 wt%(最適濃度[1])添加したアクリル酸の昇温試験(昇温速度 2 K min^{-1}、温度範囲 30~300°C)を行った。その結果、150°C からラジカル重合と考えられる発熱が検知された。次に、反応速度、発熱量が小さなマイケル付加反応の発熱量を把握するために、MQ2 wt%添加したアクリル酸の昇温試験(昇温速度 0.01 K min^{-1}、温度範囲 90~140°C)を行った。測定の結果、発熱量は 100 J g^{-1} であった。アクリル酸モノマーの変化率からマイケル付加反応熱(Q)を算出するために、熱量測定後の試料のモノマー濃度を、ゲル浸透クロマトグラフィ(GPC)を用いた絶対検量線法により定量した。測定の結果、アクリル酸モノマーの濃度は 23.7 wt%であった。したがって、モノマーの変化率は 100-23.7=76.3 wt%となり、変化率が 100 wt%のときの発熱量を算出した結果、Q は 131 J g^{-1} となった。

マイケル付加反応の速度定数 k を算出するために、アクリル酸の等温試験を行った。重合禁止剤 *p*-メトキシフェノール濃度が 2 wt%となるよう試料を調製し、120, 125, 130, 135°C で等温試験を行った。経時的に反応液をサンプリングし、GPC によりアクリル酸モノマー濃度を定量した。マイケル付加反応に関して、反応次数が二次の二量体生成反応と仮定し、モノマー濃度の経時変化から各温度における k を求めた。Fig.2 に縦軸を ln$k$、横軸を $1/T$ [K^{-1}]としたアレニウスプロットを示す。アレニウスプロットから見かけの活性化エネルギーE_a [kJ mol^{-1}]、頻度因子 A [wt%$^{-1}$ min^{-1}]を求めることで任意の温度 T における速度定数の式(1)を導出した。

$$k\left[\text{wt\%}^{-1}\ \text{min}^{-1}\right]=1.17\times10^{8}\times\exp\left(-\frac{1.03\times10^{4}}{T[\text{K}]}\right) \quad (1)$$

アクリル酸比熱 C_p(2.089 J K^{-1} g^{-1})は、温度によらず一定とし、断熱温度上昇ΔT_{ad} を次式(2)より求めた。計算結果より、任意の初期温度における断熱状態の経時的な温度上昇を予測した。

$$\Delta T_{ad} = Q/C_p \quad (2)$$

Fig.3 に予測結果を示す。C80 の結果から 重合開始温度が 150°C だとすると、初期温度が 90°C 以上の場合、マイケル付加反応による温度上昇で重合が開始する危険性があることが明らかとなった。

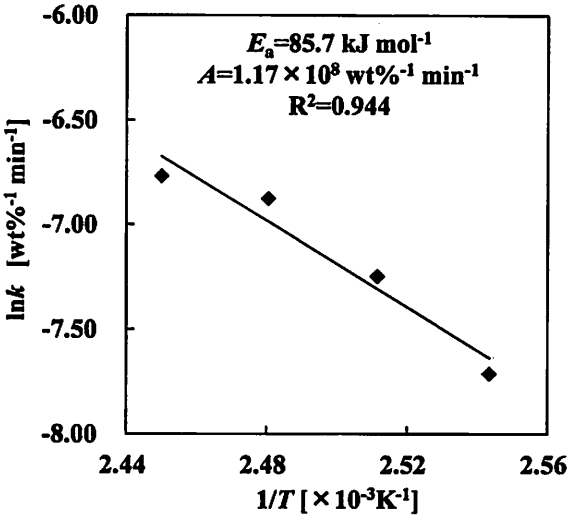


Fig.2 Arrhenius plot of Michael addition of acrylic acid

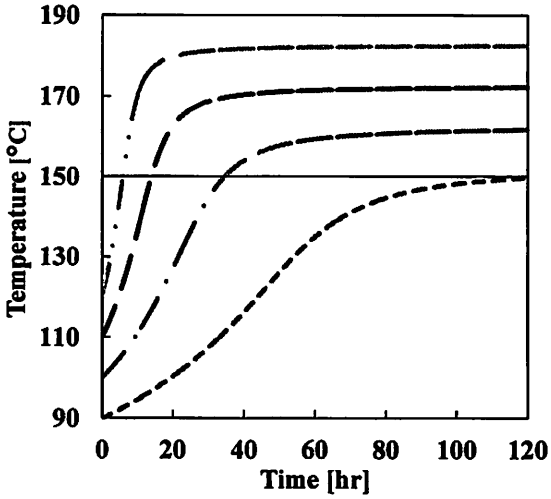


Fig.3 Prediction for adiabatic temperature rise of Michael addition

3.まとめ

アクリル酸マイケル付加反応の高感度熱量測定、反応速度論解析を行った結果から断熱状態の温度上昇を予測した。結果より、プロセス温度が 90°C 以上の場合、アクリル酸マイケル付加反応の発熱により、重合が開始する危険性があることが明らかとなった。

4.参考文献

[1]アクリル酸エステル工業会、アクリル酸およびアクリル酸エステル類取扱安全指針 (2008)

1P-41

速度論解析によるアクリル酸マイケル付加反応の危険性の検討

[1]横浜国立大学・[2]PHA コンサルティング
○藤田道也[1]・飯塚義明[2]・三宅淳巳[1]

Thermal hazard and chemical kinetics analyses on Michael addition of acrylic acid

Michiya Fujita[1]*, Yoshiaki Iizuka[2], Atsumi Miyake[1]
[1]Yokohama National University, 79-7, Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa, 240-8501, Japan
[2]PHA consulting Co., Ltd. , 3462-1, Nakatsu, Aikawa-cho, Aiko-gun, Kanagawa, 243-0303, Japan
fujita-michiya-pn@ynu.jp

Unexpected polymerization of acrylic acid has been caused many accidents. It is considered that temperature rise caused by Michael addition is one of the causes of the accidents. To prevent the accidents of acrylic acid, an investigation on thermal hazard of Michael addition is important. The purpose of this study is to obtain a better understanding of thermal characteristics of Michael addition. To predict adiabatic temperature rise, the heat of Michael addition was measured with calvet calorimeter and the reaction rate constant was obtained from chemical kinetic analysis.

1.はじめに

アクリル酸は、優れた透明性と高吸水性をもつポリマーの原料として需要が高いモノマーである。一方で、高反応性を有するため重合が進みやすく、事故の原因物質とされる。通常、アクリル酸は重合禁止剤を添加して取り扱うが、常温域で重合禁止剤では防げないマイケル付加反応による二量体生成反応(Fig.1)を呈する。管理温度(25°C[1])を逸脱すると、加速したマイケル付加反応の発熱により系内温度が重合禁止剤の活性限界温度を超過し、ラジカル重合が開始する可能性がある。重合により反応暴走に至ると、重合物の分解やモノマーの気化による圧力発生で装置が破壊され災害を引き起こす危険性がある。したがって、災害の未然防止のためにはマイケル付加反応による温度上昇の把握が重要となる。

本研究はアクリル酸マイケル付加反応の熱的危険性の検討を目的とし、マイケル付加反応の熱特性を解析した。カルベ式熱量計 C80 から測定したマイケル付加反応の発熱量および速度論解析により算出した速度定数から断熱状態におけるアクリル酸マイケル付加反応による温度上昇を予測した。

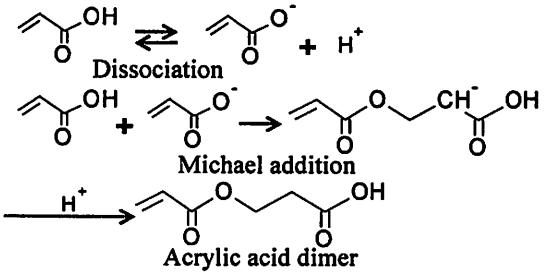


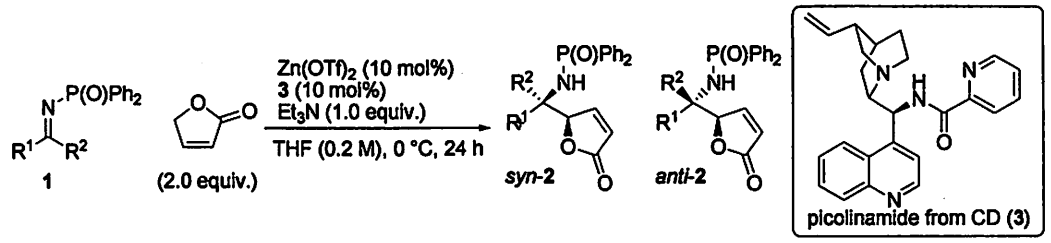
Fig.1 Michael addition of acrylic acid

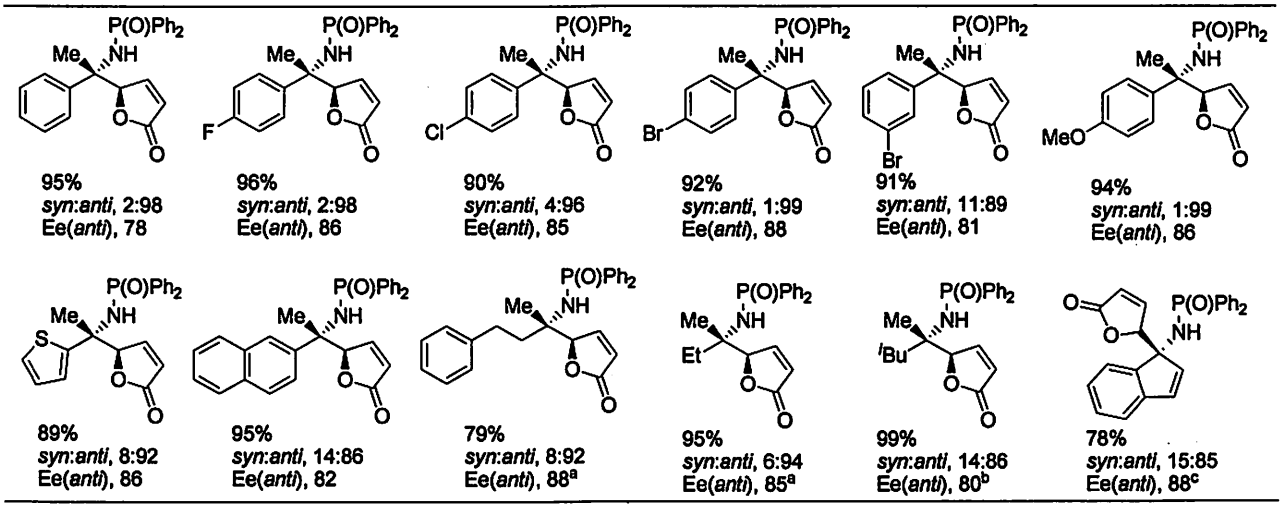
2.実験および結果

高感度熱量測定が可能なカルベ式反応熱量計 Setaram C80 により熱分析を行った。測定条件は、ガラス内筒入り SUS304 耐圧セル、試料量 1 g、空気雰囲気とした。まずアクリル酸の熱挙動を把握するため

一に優れた反応とは言えない。そこで今回我々は、シンコナアルカロイド-亜鉛触媒を用いたケチミン類に対する直截的不斉ビニロガスマンニッヒ型反応の開発を行った。

詳細な条件検討を行った結果、様々なケチミン類 **1** に対して、シンコニジン由来のピコリンアミド **3a** とトリフルオロメタンスルホン酸亜鉛（II）存在下、γ-ブチロラクトンを反応させることで、高収率・高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に目的生成物 *anti*-**2** が得られることを見出した。本反応系では、一般的に立体制御が困難であるジアルキル置換されたケチミンにおいても良好な結果を与えることを見出した。さらに、シンコニジンの疑似エナンチオマーであるシンコニン由来のピコリンアミド触媒を用いることで、鏡像異性体の *anti*-**2** を高収率・高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に得ることにも成功している。





(a) At -10 °C (b) At r.t. (c) The reaction was carried out in CH_2Cl_2 : THF =1:1 (0.2 M).

References

1) Wielan, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570–576.

2) Yin, L.; Takada, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7310–7313.

3) Hayashi, M.; Sano, M.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5557–5560.

1P-40

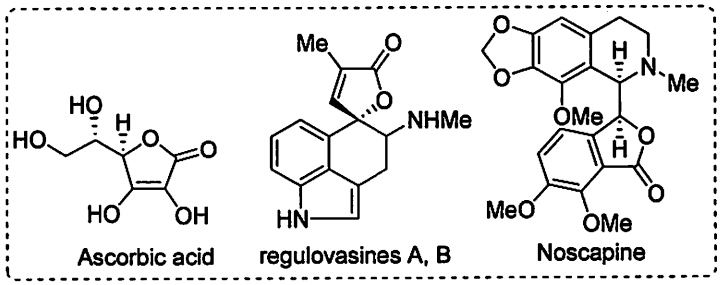
四置換不斉炭素を有する光学活性な δ-アミノ-γ-ブテノライドの直截的合成法の開発

(名工大院工)
○山地遼太・林真志・中村修一

Direct asymmetric synthesis of optically active δ-amino-γ-butenolides having a chiral quaternary carbon center

Ryota Yamaji*, Masashi Hayashi, Shuichi Nakamura
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Optically active γ-butenolides having a chiral quaternary carbon center are useful building blocks for the preparation of pharmaceutical targets. Therefore, the development of stereoselective synthesis for γ-butenolide derivatives is highly desirable. One of the efficient methods to synthesize optically active γ-butenolides is asymmetric vinylogous Mannich reaction of ketimines, however it is difficult to get products in high yield with high stereoselectivity due to the low reactivity of ketimines, and siloxyfurans should be prepared in advance. We herein examined the direct asymmetric vinylogous Mannich reaction of ketimines with γ-crotonolactone using our original cinchona alkaloid amide/zinc(II) catalysts.



光学活性なγ-ブテノライド誘導体は、ビタミンCや香料、医農薬品合成の中間体として広く用いられるため（右図）、その不斉合成法は盛んに研究されてきた。特に、光学活性な4置換不斉炭素を有するδ-アミノ-γ-ブテノライド類を合成する有力な手法としては、ケチミン類に対するγ-ブテノライド類の不斉求核付加反応が挙げられる。これまでに報告された例としては反応基質にエステル基をもつ活性型ケチミンを用いた例[1]や、チオホスフィノイル基を保護基として導入したケチミンを用いた場合[2]などがある。当研究室でも以前に、ルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒の開発を行い、ルイス酸とシンコナアルカロイドピコリンアミド触媒を用いてケチミン類に対するシロキシフランの不斉求核付加反応を行い、高収率、高立体選択的に目的物を得ることに成功した[3]。しかしながら、この反応では求核剤にシリルエーテルを用いているため、アトムエコノミ

障の１つとなる。本発表ではその中でqNMRの標準物質への応用を取り上げる。

日本薬局方では、生薬及び漢方処方エキスの医薬品としての安全性と有効性を担保するために、定量法が定められている。定量法は指標成分の含量測定であり、多くが液体クロマトグラフ法により行われる。生薬及び漢方処方エキスの指標成分は天然由来の化合物であり、定量用標品の設定はいくつかの問題が指摘されている。例えば、原料や単離工程の差によるロット間の品質コントロールが難しい点、そして定量用標品としての目的のため高純度のものが必要とされることから精製工程にかなりのコストと時間がかかる点である。とはいえ、定量用標品の品質は定量分析における信頼性を確保するための大きな要素であり、この問題はユニバーサルな視点からも解決が望まれている。私達はこのような問題を解決する方法として、NMRによる定量分析法のうち、内部標準法であるAQARI(accurate quantitative NMR with internal reference substance)を定量用標品の純度分析に応用することを提案し、様々な検討を行っている。AQARIで値付け（純度評価）された定量用標品によってクロマトグラフ法による定量分析の精度向上につながることが期待される。そこで、私たちは天然由来成分の標準物質をターゲットとして、より信頼性の確保された純度評価法の確立を目指すためにAQARIの活用のための基礎研究を行った。

２）検討事項

①　バリデーション実験

この方法の妥当性確認として、これまで合成有機化合物に対する研究は行われてきており、共同試験の結果より不確かさ1%程度の精度が見込まれることが示されている。しかし、ここでのターゲットは天然由来成分であり冒頭に述べた問題点を解決する事が目的であるため、定量指標成分として日本薬局方で取り上げられている天然由来成分についてAQARIを利用した純度評価のバリデーションを実施した。参加機関は５機関であり、各機関で試料調製及び測定を実施した。サンプル調製は３本、測定は各サンプル非連続で３回行い、計９つの結果を評価した。

②　プロトコル及び注意点

共同試験などを通して、NMR測定パラメータ設定だけでなく、試料調製やスペクトルの分解能の質、またqNMR基準物質や測定対象物不純物が分析結果に与える影響を考察した。

３）まとめ

いくつかの検討結果からAQARIは、分子量300程度の天然由来成分に対しおよそ10mg/mLの試料調製条件下において、有効数字２桁の精度で純度分析を行えることを確認した。詳細はポスター発表にて報告する。

参考文献

１）細江潤子,合田幸広他　医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス　Vol.45, No.3 243～250(2014)

1P-39

NMRによる定量分析技術 “AQARI(Accurate Quantitative NMR with Internal Substance)”の日本薬局方試薬への応用

[1] (株) JEOL RSONANCE, [2]国立医薬品食品衛生研究所 ,
[3]和光純薬工業 (株) , [4](株)ツムラ, [5](株)常磐植物化学研究所
○末松孝子[1]・細江潤子[2]・杉本直樹[2]・三浦亨[3]・山田裕子[3]・早川昌子[3]・鈴木裕樹[3]・勝原孝雄[4]・
西村浩昭[4]・菊地祐一[4]・山下忠俊[5]・合田幸広[2]

Application of AQARI to the reagents in the Japanese Pharmacopoeia

Takako Suematsu [1]*, Junko Hosoe[2], Naoki Sugimoto[2], Toru Miura[3], Yuko Yamada[3],
Masako Hayakawa[3], Hiroki Suzuki[3], Takao Katsuhara[4], Hiroaki Nishimura[4], Yuichi Kikuchi[4],
Tadatoshi Yamashita[5], Yukihiro Goda[2]
[1] JEOL RESONANCE Inc. 3-1-2,Musashino, Akishima-shi, Tokyo 196-8558
[2]National Institute of Health Science (NIHS) 1-18-1.Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501
[3] Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 1633,Matoba, Kawagoe-shi, Saitama 350-1101 Japan
[4]TSUMURA&CO. 3586 Yoshiwara, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-1192
[5]TOKIWA PHYTOCHEMICAL CO., LTD. 158 Kinoko, Sakura-shi, Chiba 285-0801
tfujimot@jeol.co.jp

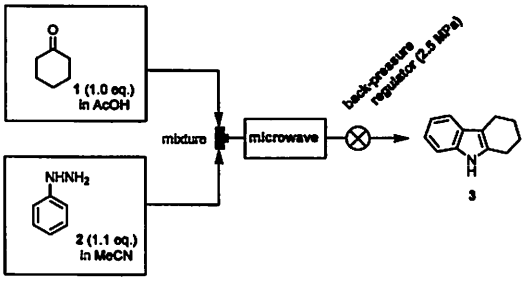
Quantitative analysis method utilizing NMR (qNMR) has been drawing considerable attention in many fields, since it provides accurate quantitative value without reference compounds which is as same as the analyte. In addition, qNMR with SI traceable analysis is made possible by using the appropriate protocol. Therefore, qNMR qualifies as a method to evaluate reference materials. We have conducted research on AQARI as a purity test to reagents derived from natural sources since 2008. AQARI is able to determine the purity of natural low molecular secondary metabolites with the accuracy of 2 significant digits through the validation test and additional studies.

1) 緒言

NMRによる定量分析 (qNMR) は、測定対象物と同一の標準物質を必要とせず有機化合物の含量測定を行うことが出来る。そして適切なプロトコルで分析を実施することにより、計量トレーサビリティの確保された有機化合物の純度分析ができることから近年,様々な分野で注目されている。有機化合物の純度を知ることは、その化合物そのものの物性あるいは活性評価、またその化合物を合成原料とし使用する場合はその後の工程での合成と評価、そしてまた標準物質として使用した時には一般的な定量分析 (例えばクロマトグラフ法) の信頼性の確保など、様々な用途に対する品質保

<Fisher インドール合成>

改良前の装置（100 W）を用いたときでは照射電力 70 W、流速 7.2 mL/min でインドール **3** の単位時間当たりの収量は 1.34 g/min であった(entry 2)。今回 200 W 機を用いることで照射電力を 190 W まで上げることができ、加熱効率が格段に向上したことから、流速を 15 mL/min まで引き上げることができるようになった。そのため、単位時間当たりの収量の向上を実現することができた(entry 3)。実際 1 時間の連続運転を行い、単離収量 124 g でインドール **3** を得ることに成功した。

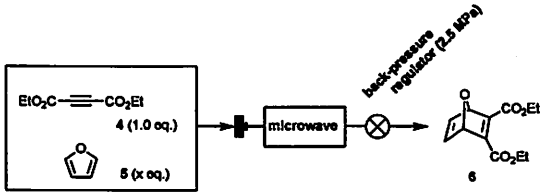


entry	ketone 1 (M)	Flow rate (mL/min) / residence time (s)	Power (W) / temp. (℃)	yield (%) [a] / scale (g/min)
1[b]	2.0	6.4 / 18	70 / 232	85 / 0.93
2[b]	3.0	7.2/ 16	70 / 239	72 / 1.34
3[c]	2.0	15 / 21	190 / 235	81 / 2.1

a) GC yield b) with old type c) with new type

<Diels-Alder 反応>

アセチレンジカルボキシレート **4** とフラン **5** を基質とする Diels-Alder 反応を検討した。本反応は、高温条件で収率が低下することや得られた Diels-Alder 生成物を反応条件下にて処理した場合 retro Diels-Alder 反応が進行したことより当該反応は本質的に平衡反応であり、適切な基質濃度、温度、反応時間の設定が重要であることが示唆された。*n*-PrOH 中にて用いるフランの当量を増やしたところ、単位時間当たりの生産量の向上を達成することができた(entry 3)。さらに溶媒をより高沸点かつマイクロ波吸収効率の良い DMF へと変更することで、収率を維持したまま流速の増加、即ち単位時間当たりの生産量向上を可能とし、1 時間当たりの生産量 37 g と良好な結果を得た(entry 4)。本反応はフロー型マイクロ波装置の特徴を活かし、高温かつ短時間で反応を終了させることで、高温を必要とする反応系において逆反応の抑制に成功し、目的物の収率改善を実現した。



entry	solv.	Furan (M)	Flow rate (mL/min) / residence time (min)	Power (W) / temp. (℃)	yield (%) [a] / scale (g/h)
1	*n*-PrOH	2.0	1.0 / 1.9	70 / 179	75 / 5.3
2	*n*-PrOH	2.0	2.0 / 3.0	40 / 180	76 / 22
3	*n*-PrOH	4.0	2.0 / 3.0	40 / 170	83 / 24
4	DMF	8.0	3.0 / 2.0	40 / 172	85 / 37

a) NMR yield b) with old type c) with new type

今回装置の改良を行い、Fisher インドール合成及び Diels-Alder 反応をモデル反応として検討した。結果として今回開発したフロー型マイクロ波装置を用いることで、連続運転による大量合成が十分に期待できる結果を得た。今後、本装置の適応拡大を目指し、新たな反応を検討していく。

参考文献

1) Dallinger, D. *et al* , *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry,* 2nd Ed.. Wiley-VCH, 2012.
2) 横澤沙織他, 2013 年プロセス化学会サマーシンポジウム 1P-32

1P-38

フロー型マイクロ波照射装置を利用した効率的連続合成

[1]サイダ・FDS, [2]静岡県大薬, [3]産総研, [4]阪大院薬
横澤早織[1]・大根田訓之[1]・村松賢[1]・小田島博道[1]・○藤田将司[2]・江上寛通[2]・
杉山順一[3]・岡本正[1]・井川貴詞[4]・濱島義隆[2]・赤井周司[4]

Development of flow type microwave applicators and their applications to continuous organic synthesis

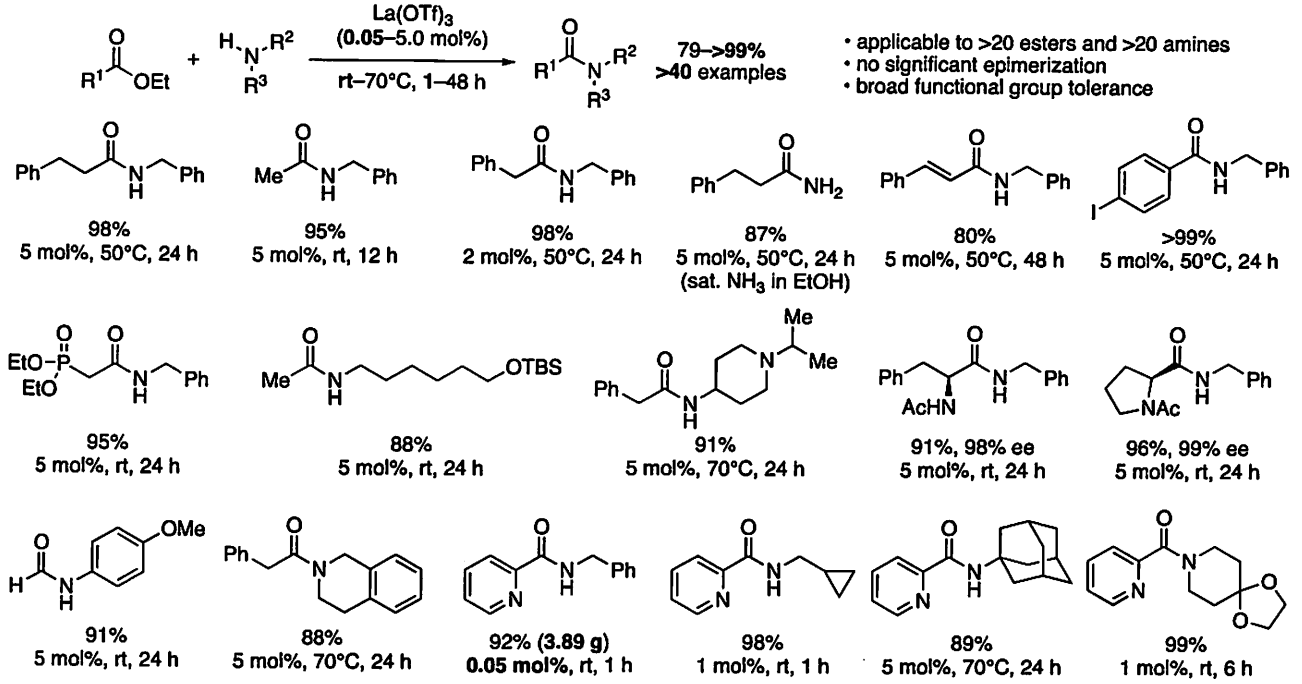
Saori Yokozawa[1], Noriyuki Ohneda[1], Ken Muramatsu[1], Hiromichi Odajima[1], Masashi Fujita[2*],
Hiromichi Egami[2], Jun-ichi Sugiyama[3], Tadashi Okamoto[1], Takashi Ikawa[4],
Yoshitaka Hamashima[2], Shuji Akai[4]
[1]SAIDA FDS INC., [2] School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,
[3]AIST, [4]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526, Japan
m10097@u-shizuoka-ken.ac.jp

To date, microwave-assisted organic synthesis is a current topic due to benefit for accelerating the reaction rate. Although many examples using microwave apparatus have been reported, most reactions have met problems during the scale-up. In order to overcome these problems, therefore, we have developed a new microwave applicator combined with a flow system. In this presentation, we will disclose the improved device whose irradiation power was enhanced from 100W to 200W and its application to Fisher indole synthesis and Diels-Alder reaction. We believe that this compact apparatus will contribute to the shift of the organic synthesis from a batch reactor to a continuous flow system.

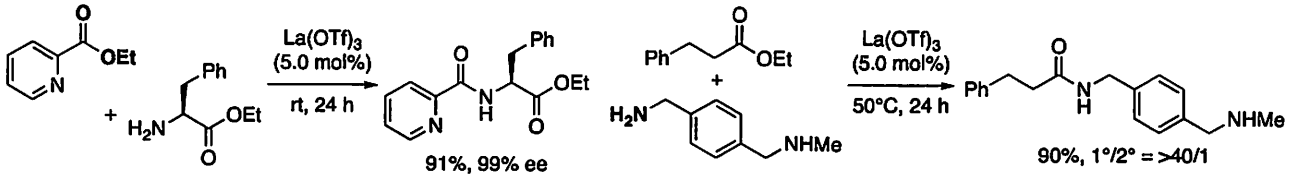
化学反応を進行させる手段として、加熱は欠かせない操作である。一方近年では、反応時間の短縮、収率の向上、溶媒の低減などが期待されるマイクロ波の化学応用が期待されている。そのため従来の外部加熱に対しマイクロ波を加熱エネルギー源とした合成反応が多数報告され、特に製造付加価値の高い医農薬開発分野においては芳香族化合物や複素環合成などで特異的な反応例が示されている[1)]。しかしながら、その多くがバッチ式のマイクロ照射装置を用いており、そのため反応スケールに制限があることから、スケールアップには不向きである。そこで我々は大量合成を志向したフロー型マイクロ波発生装置の開発に着手した。

今回我々は、昨年のプロセス化学会で報告した装置[2)]の改良を行い、最大照射力を 100 W から 200 W へと引き上げるとともに反応容器の長さを倍増することに成功した。また、本機を用いることでFisherインドール合成やDiels-Alder反応において単位時間当たりの収量を格段と改善することに成功したので発表する。

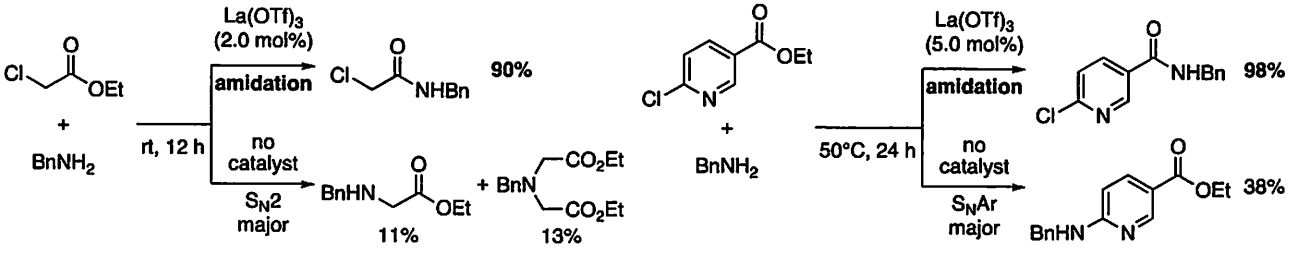
Scheme 2. Selected Substrate Scope of La-Catalyzed Amidation of Esters



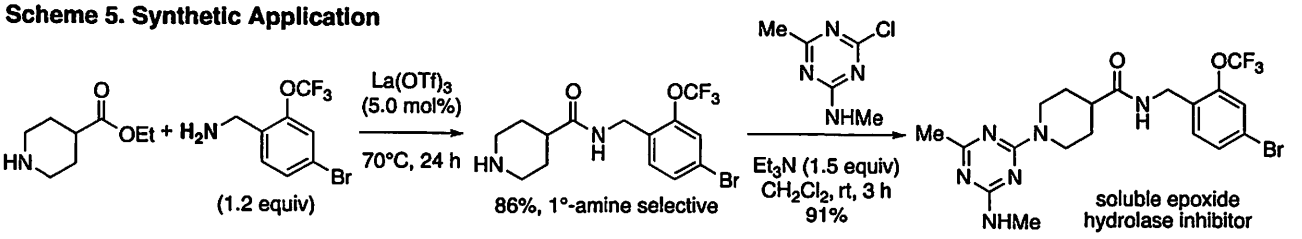
Scheme 3. Selective Amidation of Esters and Amines



Scheme 4. Catalyst-Controlled Amidation of Esters



Scheme 5. Synthetic Application



【参考文献】

1) (a) C. Han, J. P. Lee, E. Lobkovsky, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10039. (b) T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama, K. Mashima, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434.

2) (a) Y. Shimizu, H. Morimoto, M. Zhang, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8564. (b) Y. Shimizu, M. Noshita, Y. Mukai, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, *Accepted Manuscript* (DOI: 10.1039/c4cc02014f).

3) H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018.

1P-37

希土類トリフラートを触媒とするエステルの直接アミド化反応の開発

九州大学大学院薬学研究院　環境調和創薬化学分野
○森本浩之・藤原理沙・清水悠平・森崎一宏・大嶋孝志

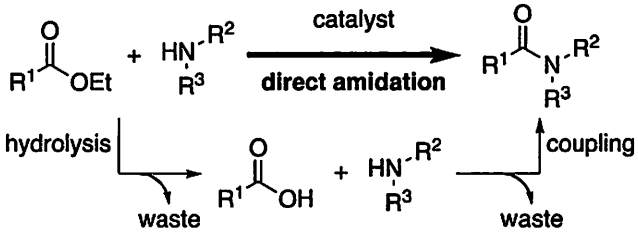
Lanthanum(III) Triflate-Catalyzed Direct Amidation of Esters

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

Lanthanum trifluoromethanesulfonate is an effective single-component catalyst for synthesizing a variety of amides directly from esters and amines under mild conditions. Highly selective amidation of esters and amines, as well as catalyst-controlled amidation of esters, demonstrates the effectiveness of the catalyst system. Application to the synthesis of a biologically active compound is also presented.

アミドは医薬品や天然物などの生物活性物質に数多く存在し、その効率的な結合形成手法の開発はプロセス化学における重要な研究課題の１つである。その中でも、合成中間体として汎用されるエステルとアミンからの触媒的直接アミド化反応 (Scheme 1)は、従来のエステルの加水分解とそれに続くアミンとの縮合反応に比べて、廃棄物の低減化や工程数の短縮が可能な環境調和型反応であり、その発展が期待されている。しかし、既存の触媒的直接アミド化反応は、比較的触媒量が多い点、触媒の活性制御に添加剤が必要である点に改善の余地を残していた[1]。

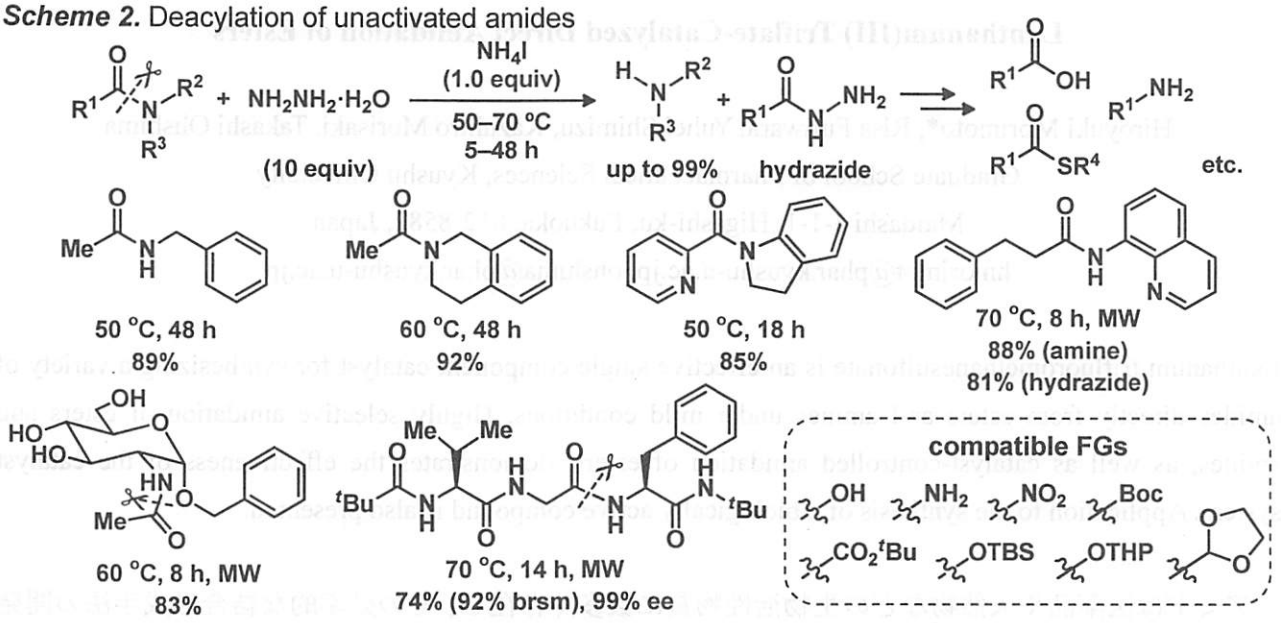
Scheme 1. Direct Amidation of Esters



一方我々は、アミド結合切断反応[2]の検討過程で、これまであまり利用されていなかった酸性触媒が直接アミド化反応を促進することを見いだした。そこで種々の酸性触媒を検討した結果、最終的に希土類塩の一種である $La(OTf)_3$ が本反応の有効な触媒として機能することが判明した[3]。本触媒反応は、添加剤を必要とせず、室温から 70°C の温和な条件下進行し、*N*-アセチルアミノ酸エステルを含む種々のエステル及びアミンに対してほぼラセミ化を伴うことなく良好な収率にて目的のアミドを与えた (Scheme 2)。また、C–H 結合官能基化に活用される 2-ピリジンカルボキサミド類の合成においては、マルチグラムスケールでの反応を実現し、触媒量も従来の約 1/100 にまで低減化できた。さらに、複数のエステル及びアミンが共存する基質において、反応性の高いエステル及びアミンのみを選択的にアミド化することも可能であった (Scheme 3)。本発表では、触媒制御による直接アミド化 (Scheme 4)及び有用物質合成への応用 (Scheme 5)についても合わせて紹介する。

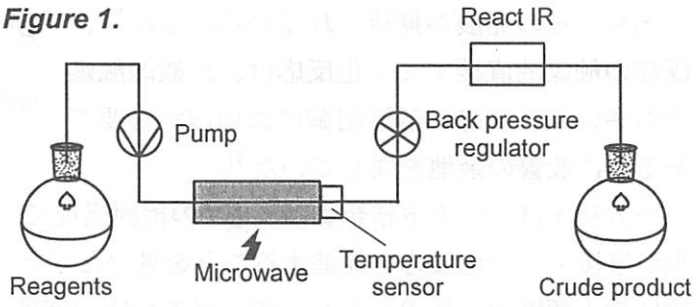
た[2] (Scheme 2)。それに伴い、通常の加熱条件でも反応が可能になった。また、より低温条件でも反応するようになり、更なる官能基共存性の向上に成功した。更に、アシル基側をカルボン酸やチオエステルへ容易に変換可能なヒドラジドとして得ることが出来た。これにより、アシル基側の有効利用も可能となった。本反応は糖やペプチド由来の基質でも問題なく進行し、更なる基質一般性の拡大を示せた。なお、本反応は以前のエチレンジアミンの系と同様に、マイクロ波照射により反応時間を大幅に短縮できることがわかっている。

Scheme 2. Deacylation of unactivated amides

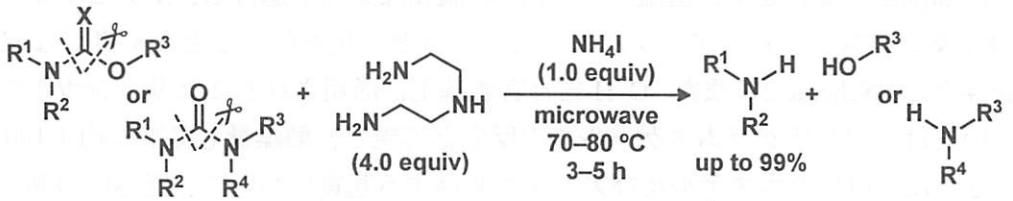


このように本反応はアミン合成において有用であるが、実用的な大量合成のためには、反応時間やヒドラジンの安全性の面で問題を残していた。フロー系は、従来のバッチ系に比べて温度制御が容易であり、実際に反応する体積がごく少量のため安全性が高いといった利点を有している。また、再現性が高く、連続的な合成によって容易にスケールアップが可能である。そこで、我々は(株)サイダ・FDS と赤井（阪大院薬）との共同研究において、フロー系とマイクロ波照射を組み合わせることで本反応の大スケールでの適用を検討した (Figure 1)。更に、同様の条件下、ジエチレントリアミンを求核剤としてカーバメート及びウレアの脱保護も達成した (Scheme 3)ので、これらも併せて発表する。

Figure 1.



Scheme 3. Deprotection of carbamates and ureas



1) Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Zhang, M.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8564.

2) Shimizu, Y.; Noshita, M.; Mukai, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Chem. Commun.* **2014**, *Accepted.*

1P-36

アンモニウム塩加速効果を活用したアミド結合切断反応の開発

九大院薬
清水悠平・○野下めぐみ・向井裕理・森本浩之・大嶋孝志

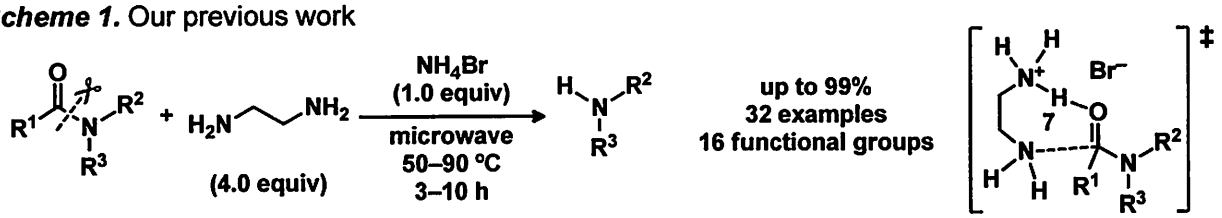
Development of Ammonium Salt-Accelerated Cleavage of Unactivated Amide Bonds

Yuhei Shimizu, Megumi Noshita*, Yuri Mukai, 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

Cleavage of unactivated amides to obtain amines under mild conditions is a difficult challenge because of the high stability of amide bonds. Conventional methods to cleave amide bonds require harsh acidic/basic reaction conditions with restricted substrate scope. Recently, we developed ammonium salt-accelerated hydrazinolysis of unactivated amides. The reactions proceeded with readily available ammonium salts and hydrazine monohydrate under mild conditions. Expanded substrate scope that outperforms conventional hydrolysis conditions, isolation of hydrazides and application to peptide and sugar derivatives are also demonstrated. In addition, we report application to flow reactor systems and deprotection of carbamates and ureas under similar reaction conditions.

アミドは共鳴安定化による非常に頑丈な構造を有するため、古くからアミンの有用な保護基として用いられている。近年では、C–H 結合活性化や速度論的光学分割にも用いられ、その重要性は更に高まっている。しかし、その脱保護には一般に強酸や強塩基を用いる厳しい条件が必要なため、酸や塩基に弱い基質には適用できない制限があった。一方、当研究室は以前にアミド交換反応を利用したアミドの脱アシル化反応を報告している[1] (Scheme 1)。本反応はマイクロ波照射条件下、入手容易なエチレンジアミンとアンモニウム塩を用いて円滑に進行する。また、従来よりも中性に近い条件のため、広い基質一般性・官能基許容性を有している。しかし、本反応は反応性が不十分でマイクロ波照射を必要とする点、アシル基側の有効利用が困難な点で改善の余地を残していた。

Scheme 1. Our previous work



そこで、更なる反応性向上を目的としてα効果により高い求核力を有するヒドラジンを求核剤に用いて検討を行った。その結果、以前のエチレンジアミンを用いる系よりも大幅に反応性が向上し

点水素結合によって安定かつ適度な柔軟性を持った立体制御部位を構築することで、新規な不斉超分子型触媒の開発を試みた(Fig. 2)。

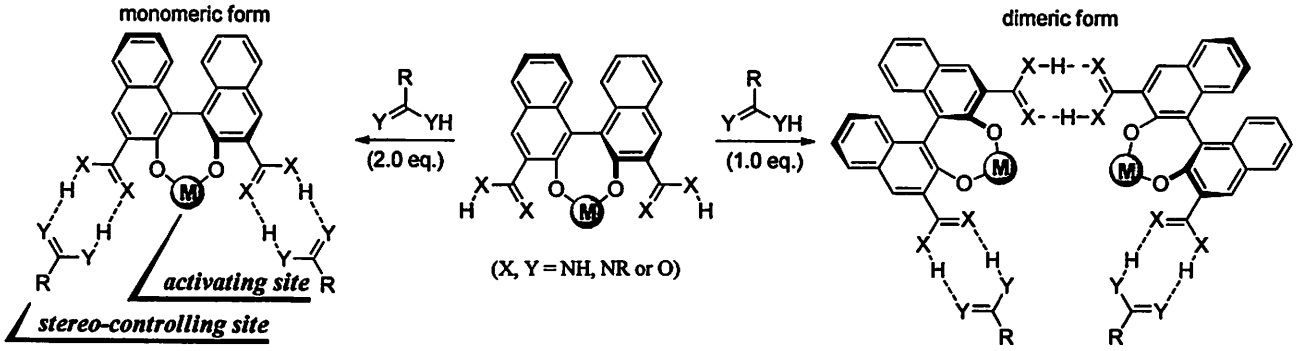
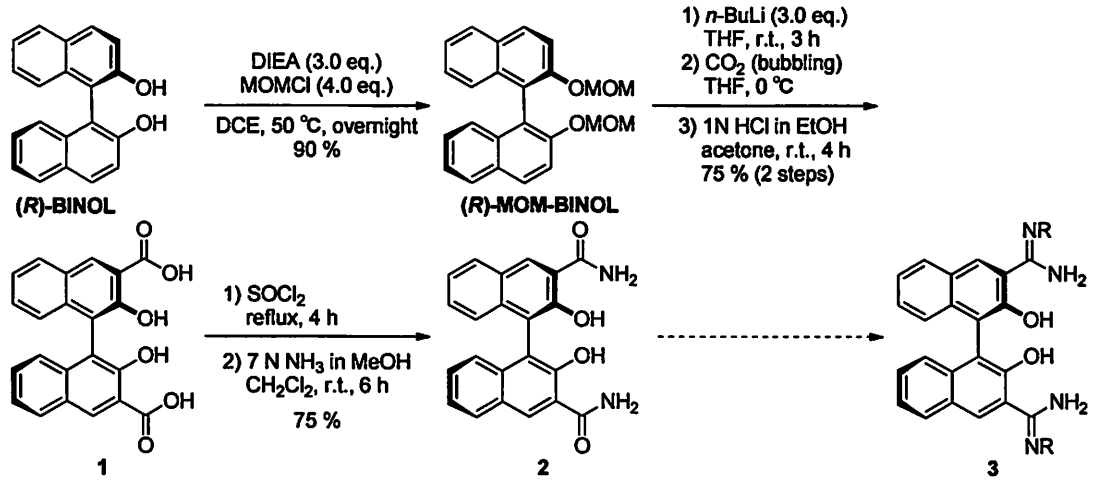


Fig. 2. 触媒設計概念

多くの水素結合において相互作用部位として機能する 3 中心共役構造として、アミドやアミジンの導入を検討した。即ち、(*R*)-BINOL の 3,3'-位にカルボン酸を導入した後にアミドを調製し、さらにアミジンへと誘導する合成計画を立てた。

まず、1,2-ジクロロエタン(DCE)溶媒中、(*R*)-BINOL を加えた後に、0 ℃にてジイソプロピルエチルアミン(DIEA)を 3 当量、クロロメチルメチルエーテル(MOMCl)を 4 当量加え、50 ℃で終夜撹拌をすることによって MOM 保護した(*R*)-MOM-BINOL を 90 %収率で得た。次に、(*R*)-MOM-BINOL に *n*-BuLi を 3 当量加えて 3,3'-位をリチオ化させた後に、0 ℃で CO_2 をバブリングし、1 N HCl エタノール溶液を用いて酸処理を行うことによって(*R*)-BINOL の 3,3'-位にカルボキシル基が導入された **1** を得た[3]。 続いて、**1** に溶媒として塩化チオニルを加え、3 時間加熱還流を行った後に 7 N NH_3 メタノール溶液を 5 当量加えることにより、**2** を粗生成収率 75 %で得た(Scheme 1)。



Scheme 1. 3 中心共役構造を有する新規超分子型不斉配位子の合成

1) Ishihara K. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12189

2) Ooi T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 590

3) Katsuki T. *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207

1P-35

二点水素結合に基づく超分子型不斉分子触媒の開発

立教大学大学院　理学研究科　化学専攻
○宍戸健人・山中正浩

Development of Chiral Supramolecular Catalysts Based on Two-point Hydrogen Bonding Interaction

Takehito Shishido*, Masahiro Yamanaka
Department of Chemistry, Rikkyo University
3-34-1, Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8501, Japan
myamanak@rikkyo.ac.jp

The supramolecular self-assembly has been emerged as a new approach for synthesis and screening of chiral ligands. The chiral supramolecular catalysts are generally constructed by noncovalent interaction (electrostatic, hydrogen bond, etc.) of chiral and achiral small molecular components bearing discrete coordinating site. In this study, we prepared (*R*)-BINOL derivatives bearing amide or amidine moiety at the 3,3'- positions. These multicoordinating ligands would easily fine tune stereocontrolling ability and catalytic activity.

不斉分子触媒は一般に単一分子で構成されており、高立体選択性を達成するためには様々な不斉反応に応じて適切な触媒設計が必要となる。近年、反応系中で複数の分子が一定の規則性を持ち、自己組織化することで高立体選択性を発現する超分子型不斉分子触媒が開発され、注目を集めている(Fig. 1)[1),2)]。

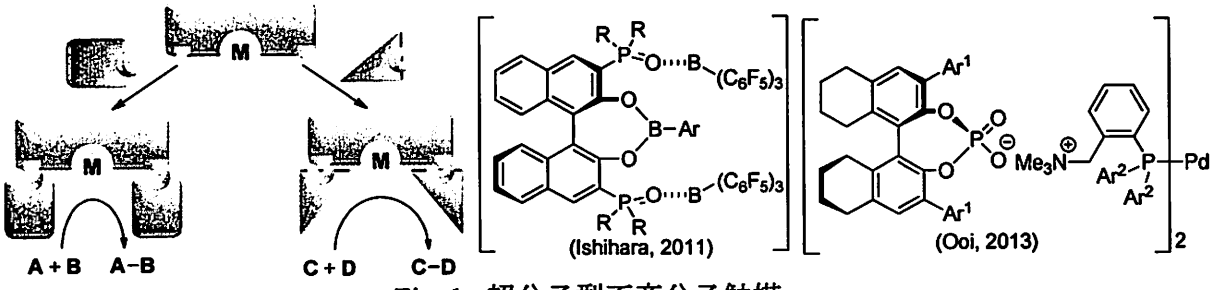
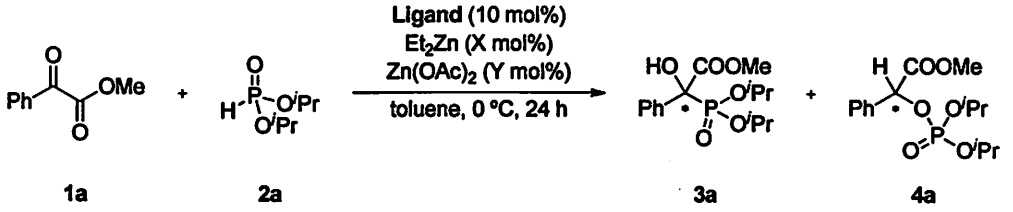


Fig. 1. 超分子型不斉分子触媒

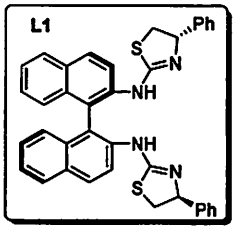
そこで我々は、ルイス酸触媒骨格に水素結合ネットワークによって構築される立体制御部位を付与した超分子型不斉分子触媒を着想した。本触媒では、立体制御部位を反応系中で容易にチューニングすることが可能であり、目的の不斉反応に応じて適切な触媒構造の探索が容易になることが期待できる。さらに、触媒の会合状態を精密に制御することによって高度な立体制御能を発現することが予想される。本研究では、ビナフチル骨格を基盤として3,3'-位に3中心共役構造を導入し、二

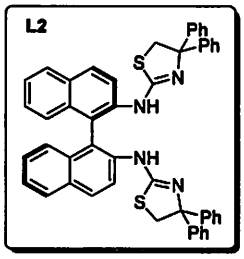
鉛試薬として Et_2Zn のみを用いて調製した触媒では、反応が進行するものの速やかに転位生成物 **4a** を与えた(entry 1)。一方、$Zn(OAc)_2$ のみを用いて調製した触媒では、転位反応は抑制されるものの付加生成物 **3a** の収率は著しく低下した(entry 2)。そこで、高い触媒活性を維持したまま、転位反応を抑制するため、Et_2Zn と $Zn(OAc)_2$ を組み合わせた触媒調製を検討した。**L1** に対してどちらか一方が過剰に存在する条件では、**3a** の収率、エナンチオ選択性は大きく低下し(entries 3 and 4)、**L1**: Et_2Zn: $Zn(OAc)_2$= 1:1:1 の条件のとき最も良好な結果を与えた(entry 5)。また配位子を **L2** とすることで、収率とエナンチオ選択性がわずかに向上することを見出した(entry 6)。

Table 1. 亜鉛試薬の当量比の検討

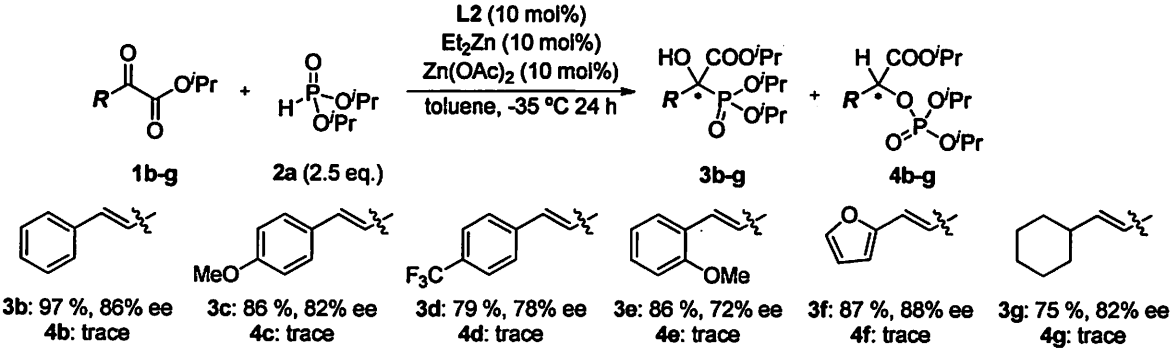


				3a		4a
entry	X	Y	Ligand	yield (%)	ee (%)	yield (%)
1	10	0	L1	22	n.d.	69
2	0	10	L1	7	n.d.	trace
3	15	5	L1	27	55	1
4	5	15	L1	45	45	30
5	10	10	L1	61	59	11
6	10	10	L2	67	62	7





さらなるエナンチオ選択性の向上を目指して、α-ケトエステルの置換基効果及び反応条件を詳細に検討したところ、亜リン酸ジイソプロピル **2a** を 2.5 当量用いてβ,γ-不飽和α-ケトエステル **1b** を -35 ℃で作用させると、さらにエナンチオ選択性が向上し、86% ee で付加生成物 **3b** が得られることを見出した。同様の反応条件において、基質の適用範囲を検討したところ、種々のβ,γ-不飽和α-ケトエステルに対して収率、エナンチオ選択性ともに良好な結果を示した(Scheme 2)。



Scheme 2. α-ケトエステルのケト基の置換基効果の検討

1P-34

亜鉛ビスアミジナート触媒を用いた α-ケトエステルの不斉ヒドロホスホニル化反応

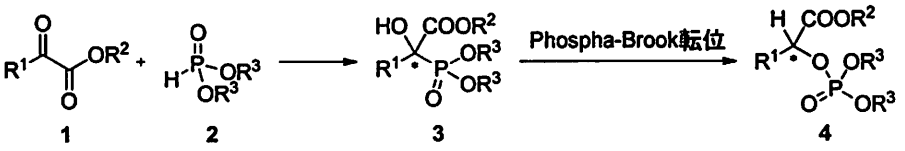
立教大学大学院　理学研究科　化学専攻
○市之瀬篤・海津渓介・山中正浩

Zinc Bisamidinate Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of α-Ketoesters

Atsushi Ichinose*, Keisuke Kaizu, Masahiro Yamanaka
Department of Chemistry, Rikkyo University
3-34-1, Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8501, Japan
myamanak@rikkyo.ac.jp

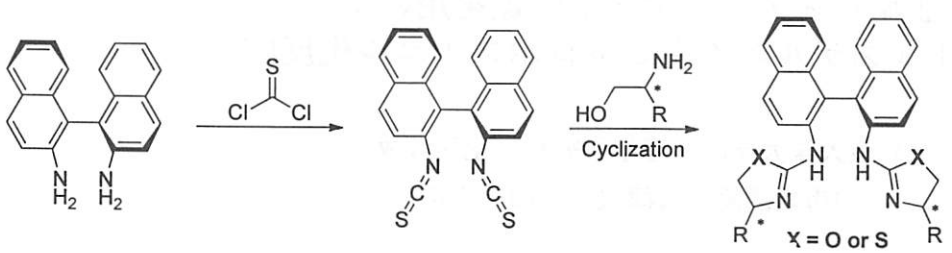
Catalytic enantioselective hydrophosphonylation of carbonyl compounds has attracted much attention as the most straightforward synthesis of optically active and biologically important α-hydroxyphosphonates and phosphoric acids. We developed the first catalytic enantioselective hydrophosphonylation of α-ketoesters. The zinc bisamidinate catalyst prepared from (*R*)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine derived chiral bisamidine ligand, $Zn(OAc)_2$ and Et_2Zn (10 mol% of each) prevented phospha-Brook rearrangement and only afforded addition products for various α-ketoesters. Especially, a wide variety of β,γ-unsaturated α-ketoesters achieved high yields and enantioselectivities (up to 97 %, 86% ee).

カルボニル化合物の不斉ヒドロホスホニル化反応は、薬理活性物質の合成中間体として有用な光学活性α-ヒドロキシホスホン酸エステルを直截的に与える合成手法として重要である。しかし基質としてα-ケトエステル 1 を用いると、目的の付加生成物 3 が容易に Phospha-Brook 転位して転位生成物 4 を与えてしまい、その不斉ヒドロホスホニル化反応は未だに達成されていない(Scheme 1)。本研究では、独自に設計したキラルビスアミジン配位子より亜鉛ビスアミジナート触媒を調製し、α-ケトエステルの不斉ヒドロホスホニル化反応を達成した。



Scheme 1. α-ケトエステルと亜リン酸ジエステルの反応

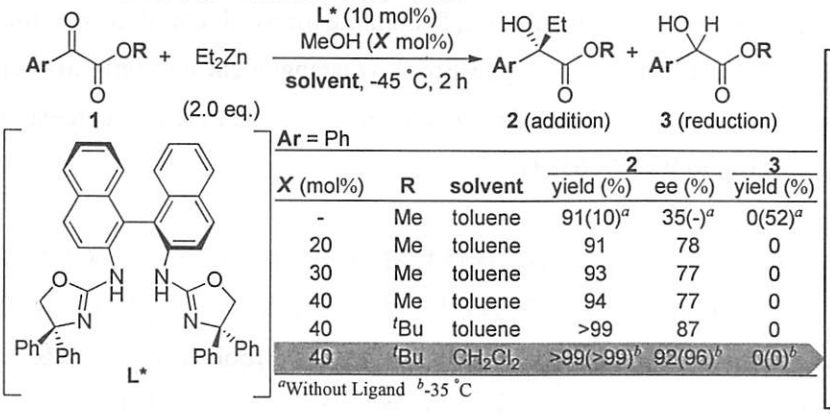
まず、複核化配位子として機能するキラルビスアミジン配位子に対して 2 当量の亜鉛試薬を作用させ、**1** と **2** を協奏的に活性化する亜鉛ビスアミジナート触媒について検討した。トルエン溶媒中、0 ℃にて、(*R*)-ビナフチル骨格を有するキラルビスアミジン配位子 **L1** に対して Et_2Zn 及び $Zn(OAc)_2$ を様々な当量比にて作用させ、ヒドロホスホニル化反応に対する触媒活性を検討した(Table 1)。亜



Scheme 1. キラルビスアミジン配位子の合成

光学活性ビナフチルジアミンより誘導したジイソチオシアネートに対し、アミノアルコールを作用させた後に、環化反応を行うことで様々なキラルビスアミジン配位子を合成した(Scheme 1)。これらを不斉アルキル化反応に用いたところ、アミジン部位にオキサゾリン環を導入した **L*** を用いることによって、還元反応を完全に抑制して付加反応のみを促進することを見出した。そこで、エナンチオ選択性の向上を目的として、触媒の調製時にアルコールを作用させたところ、10 mol%の **L*** に対して 20～40 mol%の MeOH を添加することでエナンチオ選択性の大幅な改善が見られた。さらに溶媒を CH_2Cl_2 とし、α-ケトエステルのエステル置換基を ^{t}Bu 基として嵩高くすることで、既存の報告を超える>99 %, 96% ee と高収率かつ高エナンチオ選択性を達成した(Table 1)。同様の反応条件にて基質一般性を検討したところ、種々の電子求引性・供与性置換基を有する芳香族α-ケトエステルに対して良好なエナンチオ選択性を達成した。

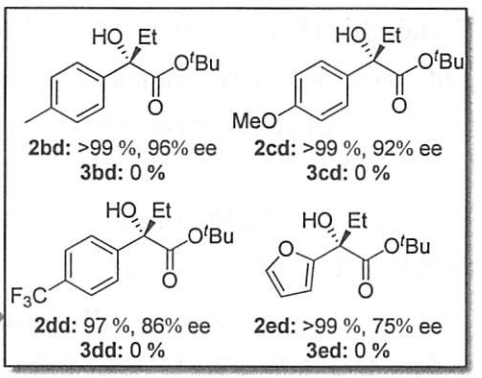
Table 1. 反応条件の最適化と基質一般性



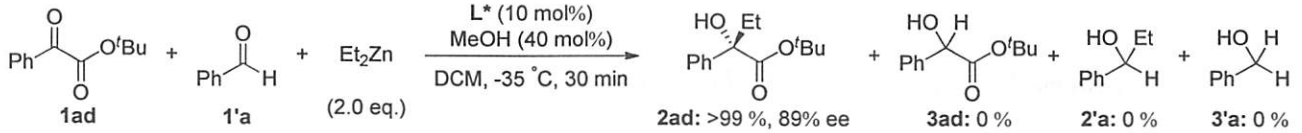
Ar = Ph

			2		3
X (mol%)	R	solvent	yield (%)	ee (%)	yield (%)
-	Me	toluene	91(10)[a]	35(-)[a]	0(52)[a]
20	Me	toluene	91	78	0
30	Me	toluene	93	77	0
40	Me	toluene	94	77	0
40	^{t}Bu	toluene	>99	87	0
40	^{t}Bu	CH_2Cl_2	>99(>99)[b]	92(96)[b]	0(0)[b]

[a]Without Ligand [b]-35 °C



本反応では、反応系中で調製される複核亜鉛ビスアミジナート触媒による多点相互作用によりα-ケトエステルが活性化されていることが示唆されている。そこで、より反応性の高いアルデヒドとの共存系における反応を行い、本触媒の化学選択性の評価を行った。同量のα -ケトエステル(**1ad**)とベンズアルデヒド(**1'a**)を同時に触媒に作用させたところ、アルデヒド由来の生成物(**2'a, 3'a**)は確認されず、α -ケトエステルに対して優先的に反応が進行することを見出した(Scheme 2)。



Scheme 2. α -ケトエステルとベンズアルデヒド共存系における不斉アルキル化反応

1) (a)Kozlowski, M. *et al. Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781 (b)Kozlowski, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668 (c)Kozlowski, M. *et al. Tetrahedron.* **2005**, *61*, 6249

2) Hoveyda, A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453

1P-33

複核亜鉛ビスアミジナート触媒によるα-ケトエステルの不斉アルキル化反応

立教大学大学院 理学研究科 化学専攻
○土岐将太郎・山中正浩

Multinuclear Zinc Bisamidinate Catalyzed Asymmetric Addition of Et_2Zn to α-Ketoesters

Shotaro Doki*, Masahiro Yamanaka
Department of Chemistry, Rikkyo University
3-34-1, Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8501, Japan
myamanak@rikkyo.ac.jp

In the enantioselective addition of Et_2Zn to α-ketoesters, the uncatalyzed addition and reduction were usually competed as problematic side reactions. Two types of asymmetric catalysts of this reaction have been recently developed by Kozlowski and Hoveyda. In this study, we developed (*R*)-DABN derived chiral bisamidine ligands containing the oxazoline unit as a novel multinuclear ligand. Our designed bisamidine ligand would generate in situ the multinuclear zinc catalyst to prevent undesired side reactions and accelerate asymmetric alkylation of α-ketoesters. Addition of MeOH achieved high yields and enantioselectivities for a wide variety of α-ketoesters. (up to >99 %, 96% ee).

Et_2Zn によるα-ケトエステルの不斉アルキル化反応は、その反応性の高さから還元反応や無触媒反応の競合が問題となる。そのため、触媒的エナンチオ選択的に本反応を達成した例は、これまでにKozlowski ら[1]と Hoveyda ら[2]によって報告された2例のみとなっている(Fig. 1)。しかしながら、これらの報告では高エナンチオ選択性を達成するために、再結晶や添加剤が必要であった。そこで我々は、アミジンの多様な配位構造に着目し、開発したキラルビスアミジン配位子の本反応への応用を試みた(Fig. 2)。

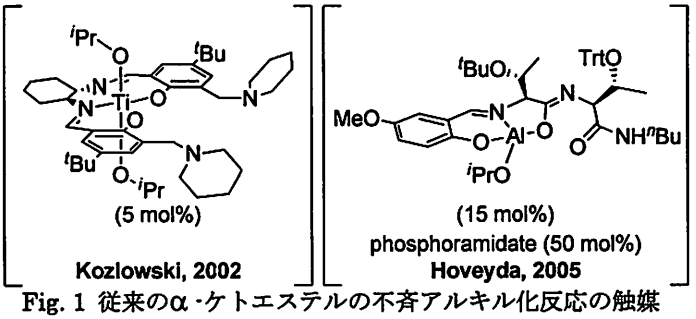


Fig. 1 従来のα-ケトエステルの不斉アルキル化反応の触媒

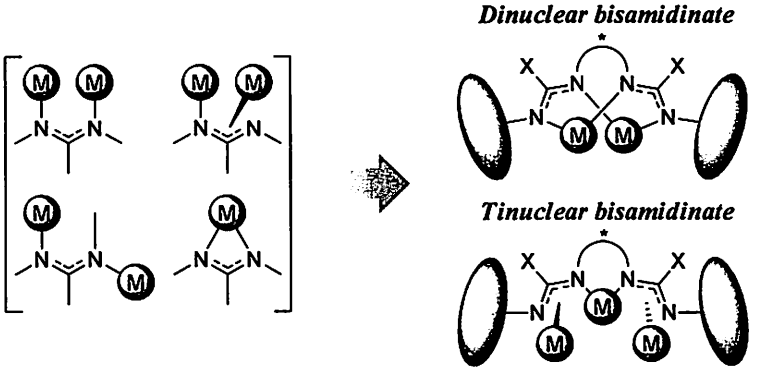
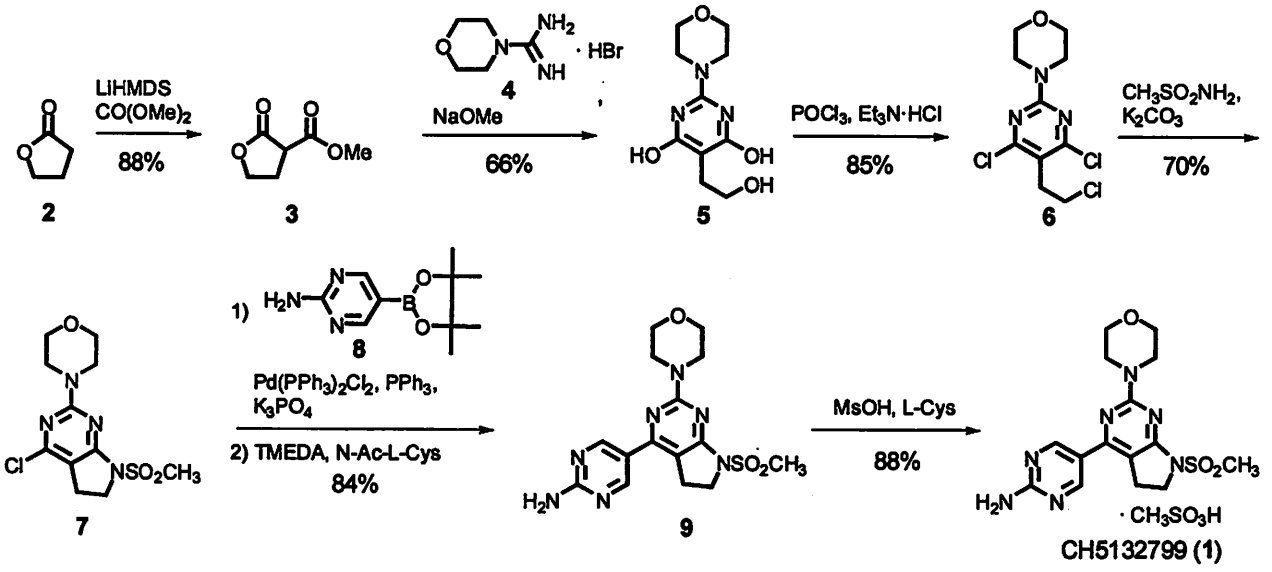


Fig. 2 金属アミジナートの多様な配位構造に基づく複核金属触媒設計

果を踏まえて，反応条件を正確に制御し，同時にK_3PO_4粒度を管理することにより残留Pd量と生成物の収率の再現性を確保した。これらの課題解決を経てスケールアップ製造を実施し，68 kgのCH5132799(1)の製造に成功した（全6工程収率：25.2%）。



Scheme 1

さらに生産性向上をより追求するために、PMI (Process mass intensity)[2]を指標として製法改良を行った。**Scheme 1**に示した各合成中間体は有機溶媒に対し難溶解性を示す化合物であり，液々分離や晶析において多量の溶媒を必要とする。詳細に検討した結果，使用溶媒品目の削減，濃縮回避と分液回数の削減に成功し，同時に晶析方法の改善により収率も向上した(**Table 2**)。改良後の全6工程のPMIは改良前と比較して60%以上の削減効果を示した。以上，反応条件の最適化および抽出・晶析方法の改良を行うことにより，残留Pdを含めた原薬の品質規格を全て満たし，前製法と同等の品質である原薬を取得する新製法を確立した。

	Preliminary process	Improved process
Extraction (times)	7	**3**
Concentration (times)	3	**2**
Purity of CH5132799 (%)	99.90	**99.90**
Total yield (%)	25.2	**30.5**
PMI	882	**338**

Table 2. Improvement of productivity and PMI for scale-up manufacturing process.

参考文献

1) Ohwada, J. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 1767

2) Jimenez-Gonzalez, C. *et al. Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 912

1P-32

スケールアップにおける残留 Pd 制御と製造効率の向上

-PI3Kα 阻害剤 CH5132799 の事例-

中外製薬（株）製薬研究部
○細谷洋介・川瀬　朗・前田賢二・市毛孝弘・村形政利

Efficient Synthesis of Pyrimidine Derivative, CH5132799: Controls of Residual Pd Amount in API

Yosuke Hosoya*, Akira Kawase, Kenji Maeda, Takahiro Ichige, Masatoshi Murakata
API Process Development Dept., Pharmaceutical Technology Div., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-5-1 Ukima, Kita-ku, Tokyo 115-8543, Japan
hosoya.yosuke@chugai-pharm.co.jp

An efficient process for manufacturing CH5132799(1), the pyrimidine derivative having excellent PI3K inhibitory activity, is presented. Robust process of Suzuki coupling reaction was accomplished so that reproducibility in the amount of residual Pd, together with chemical yield of a coupling product was realized. An extraction and crystallization process of each step was also improved in order to enhance productivity.

CH5132799(1)は PI3Kα 阻害を有するピリミジン誘導体化合物であり，体内における安定性及び水溶解性に優れる事から新規抗がん剤として期待されている(Figure 1)。

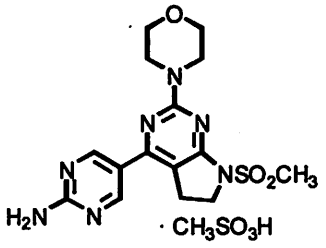


Figure 1

1 の初期供給は，容易に入手可能なブチロラクトン **2** を出発物質とし，グアニジン誘導体 **4** との縮合，メタンスルホンアミドとの環化縮合，ボロン酸誘導体 **8** との鈴木カップリングなどを経て全6工程で合成されていた[1] **(Scheme 1)**。ところが本製法にて Pilot 製造を実施したところ，ボロン酸とのカップリング反応における残留 Pd 値が，batch 間で再現性がなく，またカップリング生成物の収率にも変動が認められた。

そこでこれらの課題を解決すべくその原因究明と解決に向けた検討を実施した結果，当初，残留 Pd と生成物収率については共に再現性が低いので同じ原因に由来する可能性があると考えられたが，以下に示すように全く独立した事柄が原因となって二つの問題を引き起こしていることが判明した。即ち，Pd 残留量と反応温度の関係を詳細に検討した結果，90 ℃で 3 時間反応させると残留 Pd の量が 2.8 ppm であったのに対し，90 ℃で 4.5 時間の条件に付すと残留 Pd の量が 19 ppm に増加する事が分かった。驚いた事に，反応時間の僅か 1.5 時間の差で残留 Pd の量に大きな変動が見られたのである。また反応に使用した試薬類を徹底的に調べたところ，本反応は使用する K_3PO_4 の性状に鋭敏であり，粒度の小さい方が高い反応収率を与えることが見出された。以上の検討結

本発表では、アルデヒドの高感度定量法として紫外可視吸収を持たせて安定化させる誘導体化を行う高感度定量する方法を報告する。アルデヒド化合物の誘導体化法の一つとして、ハンチュ ジヒドロピリジン合成を利用するアセチルアセトンを用いた誘導体化法が知られている（図１参照)。本研究ではこの誘導体化反応を用いて、変異原性不純物であるグリコールアルデヒドの誘導化を試みた。グリコールアルデヒドは室温では二量体として存在し、溶液中では二量体と単量体の平衡状態で存在し、互変異性体も複数存在するためにNMRやGCMSでは定量評価が困難である。そこで、極微量のグリコールアルデヒドをアセチルアセトンで誘導体化し、得られた反応物をHPLC-UV法により定量することで、良好な直線性と 10 ng/mL の検出感度を有する分析法を開発することができた。

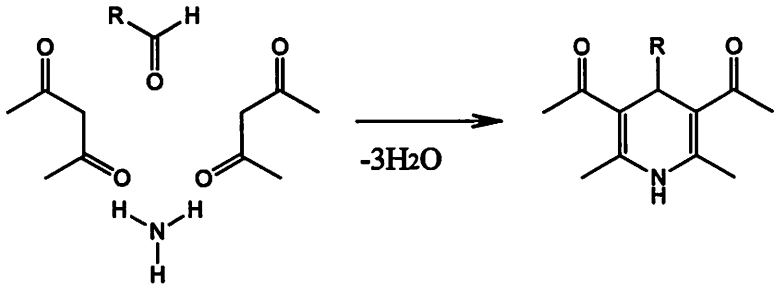


図１：アセチルアセトンを用いたハンチュジヒドロピリジン合成法

このように不安定なアルデヒド試薬の残留を低い濃度で確認できることで、有用な製造プロセスの採用を可能にする。本報告ではグリコールアルデヒドや®プロナンセリンに見られるシクロオクタンアルデヒド、シクロプロピルアルデヒドを用いたアセチルアセトン誘導体化法の結果を紹介し、プロセス研究の幅を広げる変異原性不純物に対する高感度分析の有用性を議論する予定である。

参考文献

Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 198–211

J. Chromatogr. A 864 (1999) 191 –197

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 1055–1059

1P-31

アセチルアセトンを用いたアルデヒドの高感度分析法の検討と開発

エーザイ（株）原薬研究部　原薬分析室
○柿田穣・赤尾淳史・田上健一

Development of highly sensitive analytical method of aldehydes with acetylacetone

Minoru Kakita*, Atsushi Akao, Kenichi Tagami
Analytical Development Reaserch, API Research, Eisai Product Creation Systems,
22- Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
m-kakita@hhc.eisai.co.jp

Mutagenic impurities have to be controlled below the level of threshold of toxicological concern (TTC). TTC level is usually ppm, though it depends on the amount and period of dosing in clinical studies. Aldehyde is one of the useful functional groups to establish the API manufacturing process efficiently, even though this is highly potential mutagenic. Therefore, in many cases, high-sensitive analytical methods are required for efficient process establishment.

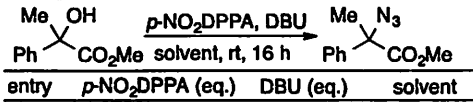
In this study, we report the method development of the high-sensitive analytical methods for glycol aldehyde and the other aldehydes using acetyl acetone derivatization. We will discuss the benefit of the derivatization method for appropriate process establishment/verification.

医薬品の開発には、昨今の厳格化するレギュレーション及び化合物の複雑さに伴い、これまで以上に高いプロセス化学能力と、分析法開発力が不可欠となってきている。中でも変異原性不純物に関しては、より微量な残留量であっても、ヒトへの有害性の影響が懸念されるため、通常投与量と投与期間から求められる「毒性学的懸念の閾値（TTC）」以下にその残留量を管理しなくてはならない。このようなリスクを避けるために懸念される試薬の使用や中間体、不純物の生成を回避するように合成ルートを変更することは、時にルート構築の難易度を上げ、多大な労力をかけることになる。しかしながら、高感度に検出可能な評価法を確立し、残留懸念がない事を確認できればルート構築は容易になる。

例えば、アルキルハライドやアルデヒド基を有する試薬・原料は合成ルート構築上有用性が高いが、これらは変異原性不純物にもなり得るもので、その残留量を TTC レベルで確認しなければならないケースが多く、特に紫外可視吸収を持たない場合は、HPLC-UV での分析が困難なため残留量を確認する分析法開発の難易度は高くなる。しかしながら高感度な試験法で変異原性不純物の残留がない事さえ確認できれば、有用性を最大限生かせるために分析法の開発意義は高い。

率良く生成物が得られたが、大過剰用いると収率は低下した。反応溶媒の検討を行ったところ、溶媒にはトルエンが最も適していた。また、DPPA では *p*-NO_2DPPA に比べ活性が低いため収率は低下した。以上の結果から、3 級アルコールのアジド化において、試薬の当量は *p*-NO_2DPPA 2.5 eq./DBU 3.0 eq.、反応溶媒としてトルエンが最適な条件であることを見出した。

Table 1

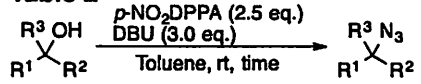


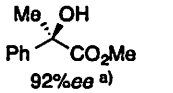
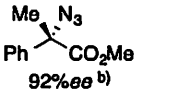
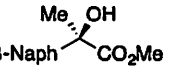
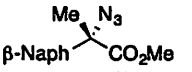
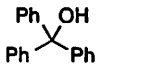
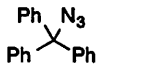
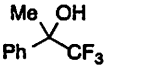
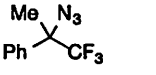
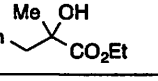
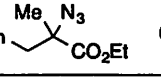
entry	*p*-NO_2DPPA (eq.)	DBU (eq.)	solvent	yield
1	1.2	1.2	Toluene	19%
2	1.2	1.5	Toluene	44%
3	2.0	2.0	Toluene	46%
4	2.0	2.5	Toluene	77%
5	2.0	3.0	Toluene	67%
6	2.0	5.0	Toluene	48%
7	2.5	3.0	Toluene	96%
8	2.5	3.5	Toluene	94%
9	2.5	4.0	Toluene	65%
10	2.5	3.0	THF	68% [a]
11	2.5	3.0	DMF	trace
12	2.5 (DPPA)	3.0	Toluene	13%

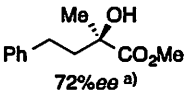
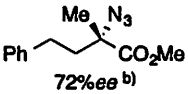
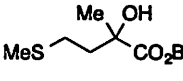
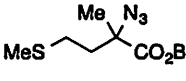
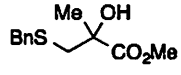
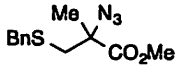
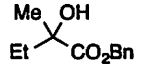
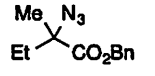
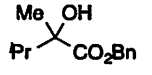
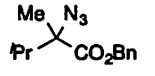
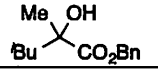
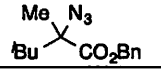
a) Determined by ^{1}H NMR.

さらに、基質の適応範囲の調査と光学活性な 4 級アミノ酸の合成を行うため、様々な 3 級アルコールを基質にアジド化を行った (**Table 2**)。光学活性な芳香族アルコールを用いたところ、ラセミ化を生じることなく、立体反転を伴い高収率で反応が進行した。また、脂肪族アルコールでは芳香族アルコールに比べ反応性は低く、多くは中程度の収率で反応が進行した。しかし、ヒドロキシル基周辺に立体障害の大きい置換基を有する基質では反応性が低下し、アジド化はほとんど進行しなかった。

Table 2



entry	Alcohol	Azide	time	yield
1	 92%*ee* [a]	 92%*ee* [b]	16 h	98%
2	 81%*ee* [a]	 81%*ee* [b]	16 h	93%
3			16 h	5%
4			60 h	nd
5			60 h	57%

entry	Alcohol	Azide	time	yield
6	 72%*ee* [a]	 72%*ee* [b]	16 h	65% [c]
7			16 h	52% [c]
8			16 h	69%
9			16 h	48%
10			60 h	nd
11			60 h	36%

a) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. b) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis after reducing the azide to amine. c) Determined by ^{1}H NMR.

【まとめ】

p-NO_2DPPA を用いた S_N2 反応による 3 級アルコールのアジド変換を達成した。光学活性な基質を用いたアジド化においてはラセミ化を生じることなく、立体反転して反応が進行した。また、反応点であるヒドロキシル基周辺の立体障害が大きくなるほど反応性が低下した。

【References】

1) a) Mukaiyama, T. *et al. Chem. Lett.* **2008**, *37* (10), 1072.
b) O'Donnell M. J. *et al. Org. Lett.* **2009**, *11* (4), 807.
2) 水野正則学位論文（名古屋市立大学大学院薬学研究科）2000 年
3) Shioiri, T. *et al. Chem. Commun.* **1997**, 2165.

1P-30

4 級炭素上での S_N2 反応 – アルコールの一工程アジド化

名城大学農学部

○石原稿太朗・塩入孝之・濱本博三・松儀真人

S_N2 Reaction on Quaternary Carbon Atoms - Direct Preparation of Azides from Alcohols

Kotaro Ishihara*, Takayuki Shioiri, Hiromi Hamamoto, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University

1-501, Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan

133561002@ccalumni.meijo-u.ac.jp

We report herein a novel method for the direct preparation of alkyl azides from tertiary alcohols by using *p*-NO_2DPPA via S_N2 reaction. Chiral tertiary alcohols are converted into the corresponding chiral azides with almost complete inversion of configuration.

【緒言】

S_N2 反応は立体的要因の影響を受けやすく、脱離基背面の立体障害が大きい 4 級炭素上では求核剤が攻撃できないことから一般に 4 級炭素上での S_N2 反応は起こらないとされている。近年、4 級炭素上にある 3 級アルコールを S_N2 反応によりアジドに変換する報告がなされているが、必ずしもグリーンな方法とは言えない[1]。

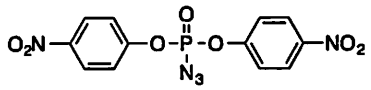


Figure 1. Structure of *p*-NO_2DPPA

一般にアルコールをアジドへ変換する場合、主にアジド化合物との置換反応によって合成されるが、これらのアジド化合物は爆発性や毒性を有するという問題を抱えている。一方、アジド化剤である *p*-NO_2DPPA はリン原子の作用によりアジドが安定化されていることから爆発性が抑えられており、取り扱いが容易であるため有機合成における利用価値が高い (**Figure 1**)[2]。

現在までに、*p*-NO_2DPPA を用いた S_N2 反応による 2 級アルコールのアジド化は報告されているが、3 級アルコールのアジドへの変換は報告されていない[3]。そこで、*p*-NO_2DPPA を用いて 3 級アルコールのアジド化を達成することができれば、より安全かつ簡便な 3 級アルコールのアジド変換が可能になる。今回、光学活性な 4 級アミノ酸の合成を目指し、エステルを有する光学活性な 3 級アルコールに本反応の適用を試みた。

【実験と結果】

3 級アルコールのモデル基質としてアトロラクチン酸メチルを用い、アジド化の反応条件の検討を行った (**Table 1**)。従来の反応条件では低収率でしかアジド化は進行しなかったが、*p*-NO_2DPPA の当量を多くすることで収率に向上が見られた。さらに、塩基である DBU を小過剰用いることで収

各種溶媒中における IP-TEMPO の挙動について調べたところ、ジクロロメタンやクロロホルム等のハロゲン系溶媒で完全に溶解して均一な高分子溶液を形成し、続いて、この溶液をジエチルエーテルに加えると直ちに析出し、回収できることがわかった。そこで、このイオン性高分子溶液を反応場として TEMPO による酸化反応を行った後、触媒を回収・再利用する反応系の開発を試みた（Figure 1）。基質として 2-オクタノールを用いて、$PhI(OAc)_2$ を共酸化剤とする酸化反応に適用したところ、IP-TEMPO は市販の TEMPO よりも高い触媒活性を示した（Table 1）。反応終了後、反応液をジエチルエーテル中に移すと IP-TEMPO は速やかに析出し、容易に生成物と分離・回収できた。回収した IP-TEMPO は再利用可能であり、Table 2 のように再利用の際に異なる基質を用いる反応に付しても、その活性を損なうことなく利用できることがわかった。

Figure 1

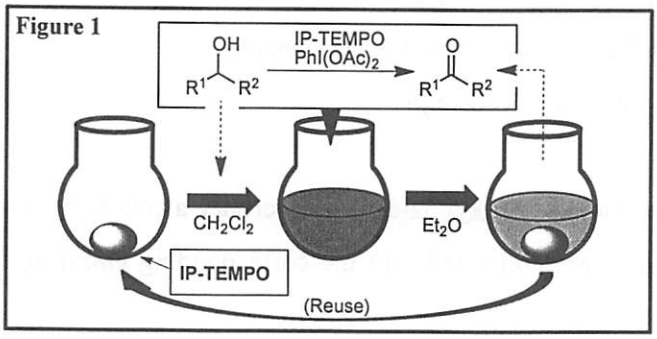
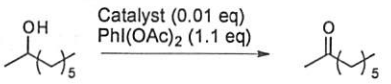


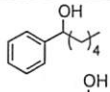
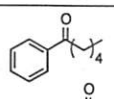
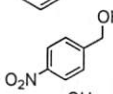
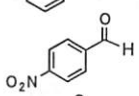
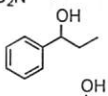
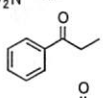
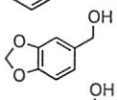
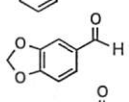
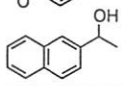
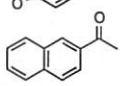
Table 1

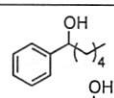
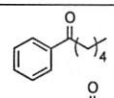
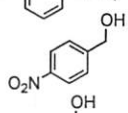
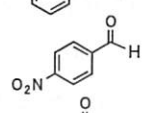
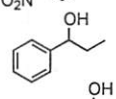
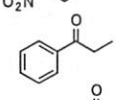
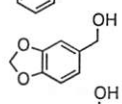
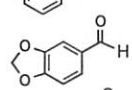
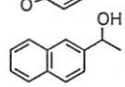
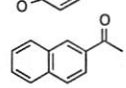


Entry	Catalyst	Conversion (%)[a]
1	**IP-TEMPO**	96
2	TEMPO	17

a) Determined by NMR.

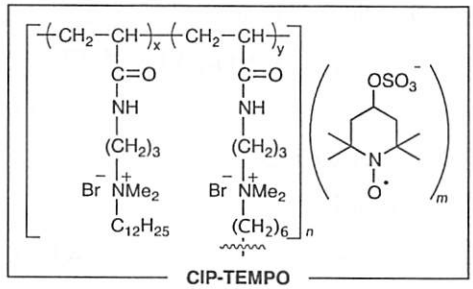
Table 2

Cycle	Substrate	Time (min)	Product	Yield (%)
1st use[a]		30		90
2nd use		40		88
3rd use		35		83
4th use		25		86
5th use		25		96

Cycle	Substrate	Time (min)	Product	Yield (%)
6th use		30		97
7th use		40		93
8th use		35		75
9th use		25		86
10th use		25		98

a) Catalyst=**IP-TEMPO** (0.05 eq).

IP-TEMPO を水中で利用可能な触媒に改良するために、高分子部位の最適化を行い、架橋構造をもつイオン性ポリアクリルアミドを高分子担体とした CIP-TEMPO を調製した。CIP-TEMPO は、水中で NaOCl を共酸化剤とするアルコールの酸化反応において、回収・再利用可能な触媒として利用することができた。



References:
1) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1051 (2004).
2) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1367 (2006); A. Studer, L. Tebben, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 5034 (2011).
3) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem. Rev.*, **109**, 583 (2009); H. Hamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 799 (2012).

1P-29

回収・再利用可能な高分子坦持型有機ニトロキシルラジカル触媒の開発

名城大学　農学部
濱本博三・○磯部哉冴・兼岩里穂・塩入孝之・松儀真人

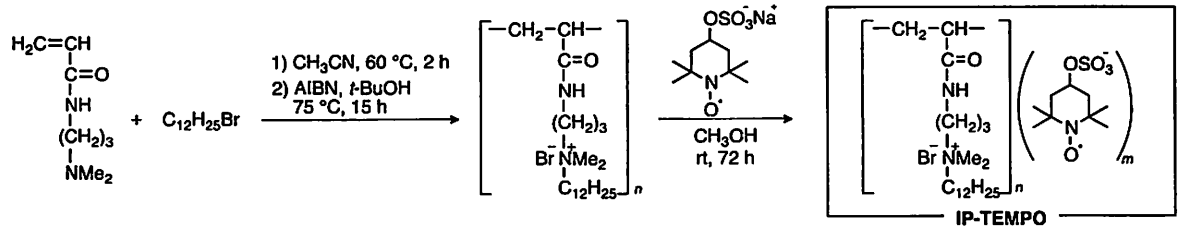
Development of Reusable Nitroxyl Radical Catalysts Utilizing Ionic Acrylamide Polymers

Hiromi Hamamoto, Kanasa Isobe*, Riho Kaneiwa, Takayuki Sioiri, Masato Matsugi
Faculty of Aguriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya 468-8502, Japan
hamam@meijo-u.ac.jp

We describe herein the immobilization of TEMPO-derivative in ionic polymers which are readily prepared by radical polymerization of acrylamide containing quaternized aminoalkyl chains. The ionic polymer immobilized TEMPO catalysts are successfully used as a recyclable catalyst for oxidation of alcohols to aldehydes or ketones.

安定有機ニトロキシルラジカルである TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) を触媒とする酸化反応は、安全性・環境調和性に優れていることから金属試薬を用いる酸化反応にかわる有用な手法の 1 つである。[1] これまでにシリカゲルやポリスチレン樹脂等に有機ニトロキシルラジカルを担持した固相有機ニトロキシルラジカル試薬[2] が開発され、回収・再利用可能な触媒として利用できることが明らかにされているが、煩雑な調製操作を要したり、均一系より活性が低くなるといった問題があった。これまでに我々は、イオン環境を有する高分子を金属酸化物塩の担体とすることにより、市販品と比べて高活性で回収・再利用可能な触媒として利用できることを明らかにしている。[3] 本発表では、イオン性ポリアクリルアミドを高分子担体とする TEMPO 触媒の合成とアルコールの酸化反応におけるリサイクル型触媒としての利用研究について報告する。

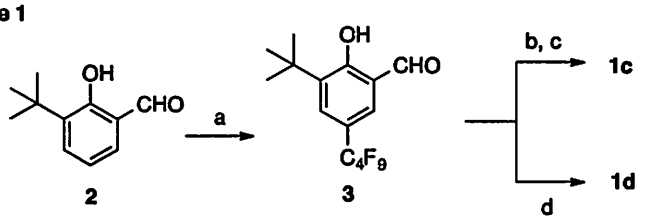
臭化アルキルと *N,N*-(3-ジメチルアミノプロピル)アクリルアミドを用いて 4 級アンモニウム塩を持つモノマーを調製した後に、AIBN (Azobisisobutyronitrile) を用いる重合反応によりイオン性ポリアクリルアミドを合成した。この高分子に、イオン性 TEMPO (TEMPO-OSO_3^-) を加え、イオン性高分子担持型 TEMPO (以下 IP-TEMPO)を調製した(Scheme1)。



Scheme 1

ルキル化反応を用いて、[4a] フェノール性水酸基のパラ位に C_4F_9 タグを直接導入したパーフルオロブチル体 **3** を鍵中間体として調製した。**1c** は、**3** と (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-ジフェニルエチレンジアミンより調製したサレン配位子に塩化リチウム存在下、マンガン(III) 塩との反応により得た。また **1d** は、**3** と (1*R*,2*R*)-(-)-シクロヘキサンジアミンによるサレン配位子の形成後、マンガンとカウンターアニオンの導入をワンポットでおこない合成した。

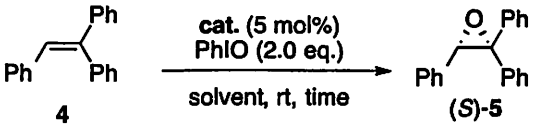
Scheme 1



Reagents and conditions: a) 1.5 equiv C_4F_9I, 1.0 equiv V-70L, 8.0 equiv Cs_2CO_3, DMF, rt, 20 h, 71%; b) 0.6 equiv (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine, MS3Å, EtOH, reflux, 1h, 89%; c) 2.0 equiv $Mn(OAc)_2{\cdot}4H_2O$, 3.0 equiv LiCl, MS3Å, EtOH, reflux, 4h, 91%; d) 0.6 equiv (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine, MS3Å, EtOH, reflux, 1h, then 2.0 equiv $Mn(OAc)_2{\cdot}4H_2O$, 3.0 equiv LiCl, MS3Å, EtOH, reflux, 4h, 54%.

錯体 **1a-d** を用いて、トリフェニルエチレン **4** の不斉エポキシ化反応におけるエナンチオ面選択性と酸化触媒活性を調べたところ、ライトフルオラス錯体 **1c, d** を不斉触媒として用いた反応では、対応するノンフルオラス錯体 **1a, b** 使用時に比べてエナンチオ面選択性の低下が観測された (entries 1, 2 *vs.* entries 3, 4) 。一方でその酸化触媒活性は、ノンフルオラス錯体 **1a, b** を用いた場合より高かった (entries 1, 2 *vs.* entries 3, 4) 。次に、本反応系におけるフルオラス溶媒の共溶媒効果を検討したところ、興味深いことに、全ての錯体 **(1a-d)** を用いた場合において、ベンゾトリフロリド (BTF) を添加すると (CH_3CN / BTF = 1:1)、エナンチオ面選択性が向上し、酸化触媒活性も向上することがわかった (entries 1-4 *vs.* entries 5-8) 。

Table 1



entry	cat.	solvent	time (min.)	conv. (%) [a]	*ee* (%) [b]	entry	cat.	solvent	time (min.)	conv. (%) [a]	*ee* (%) [b]
1	**1c**	CH_3CN	60	85	58	5	**1c**	CH_3CN/BTF [c]	10	100	65
2	**1d**	CH_3CN	60	81	62	6	**1d**	CH_3CN/BTF [c]	10	84	62
3	**1a**	CH_3CN	60	77	74	7	**1a**	CH_3CN/BTF [c]	10	84	77
4	**1b**	CH_3CN	60	70	68	8	**1b**	CH_3CN/BTF [c]	10	68	69

[a] Determined by ^1H NMR
[b] Determined by HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3,hexane/^{i}PrOH = 9/1, flow rate 0.4 ml min^{-1})
[c] CH_3CN/solvent = 1/1

以上、演者等はライトフルオラス錯体 **1c, d** の簡易合成に成功し、本錯体を用いた不斉エポキシ化反応を検討した。フルオラス錯体を用いると、ノンフルオラス錯体を用いた場合に比べて、エナンチオ面選択性は低下したが、酸化触媒活性は高くなることがわかった。また本反応系に、BTF を共溶媒として添加すると、エナンチオ面選択性と酸化触媒活性の両方が向上することがわかった。本発表では、他の基質に対する検討並びに他のフルオラス溶媒の添加効果についても報告する。

References

1) (a) Jacobsen, E. N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7064; (b) Katsuki, T. *et al. Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1058; 2) Pozzi, G. *et al. Chem Commum.* **2000**, 2171; 3) Matsugi, M. *et al. Fluorous Chemistry*, J. Otera (Ed.), CMC Publishing, **2005**, 43; 4) (a) Matsugi, M. et al. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7905; (b) Matsugi, M. *et al. Tetrahedron* **2012**, *68*, 3885.

1P-28

ライトフルオラスサレンマンガン錯体を用いた芳香族オレフィンの不斉エポキシ化反応

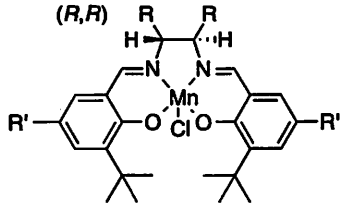
名城大学　農学部
○杉山祐也・小林佑基・犬飼紗絵・濱本博三・塩入孝之・松儀真人

Asymmetric Epoxidation of Aromatic Olefins Using Light-Fluorous Salen Manganses Complex

Yuya Sugiyama*, Yuki Kobayashi, Sae Inukai, Hiromi Hamamoto, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi
Faculty of Agriculture, Meijo University
1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
113561502@ccalumni.meijo-u.ac.jp

We would like to report a comparative study of the asymmetric epoxidation of aromatic olefins using the first generation manganese salen epoxidation catalysts and their light fluorous variants. Although a slight decrease in the enantioselectivity of the product was observed when light fluorous catalysts were employed, the catalytic activity of these catalysts was higher than in the cases of the non-fluorous catalysts. Furthermore the influence on enantioselectivity of the oxidation was examined when fluorous co-solvents were used. Interestingly, the enantioselectivity of the oxidation increased with the addition of benzotrifluoride (BTF) regardless of whether the fluorous or non-fluorous catalysts were used.

光学活性なサレンマンガン錯体 **1a, b** は、配位性官能基を持たないオレフィンの不斉エポキシ化反応等に用いられる触媒である (Figure 1) 。[1] これまでに本触媒の高活性化、及びエナンチオ面選択性の向上を目指し、多くの改良型サレンマンガン錯体が開発されてきた。[2] 一方、当研究室では、ライトフルオラスケミストリー [3] を基点として、有機合成プロセスの簡略化や、環境負荷の少ない反応剤の開発研究を展開しており、高活性で回収可能なライトフルオラスメタセシス触媒やライトフルオラス向山試薬の開発に成功している。[4] 今回我々は、サレンマンガン錯体のリガンド部位にライトフルオラスタグを導入した光学活性なライトフルオラス錯体 **1c, d** を合成し、芳香族オレフィンの不斉エポキシ化反応におけるエナンチオ面選択性と酸化触媒活性を調べた。さらに、フルオラス溶媒の添加が、本反応系に対する共溶媒効果として立体選択性や反応性に与える影響についても調べた。



1a : R = Ph, R' = ^{t}Bu
1b : (R-R) = $(CH_2)_4$, R' = ^{t}Bu
1c : R = Ph, R' = C_4F_9
1d : (R-R) = $(CH_2)_4$, R' = C_4F_9

Figure 1

ライトフルオラス錯体 **1c, d** は以下の手順により合成した (Scheme 1) 。3-*tert*-ブチル-2-ヒドロキシベンゾアルデヒド **2** を出発原料とし、当研究室で開発した芳香環炭素上へのパーフルオロア

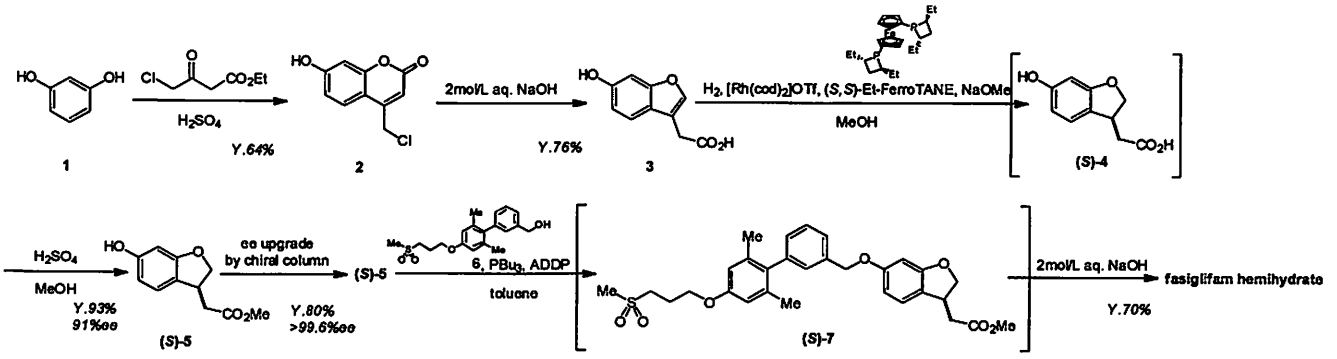


Figure 2. Medicinal route for fasiglifam

初期プロセス研究において、キラルカラム分取の使用を回避して**(*S*)-4** の光学純度の向上を図るために、185 種類の光学活性アミンとのジアステレオマー塩の探索を実施したところ、**(*S*)-4・(*S*)-ADPP** 塩に最も高い精製効果がみられた。さらに、触媒量を低減させるために高活性な不斉触媒を探索し、エナンチオ選択性は若干劣るものの新規の不斉ルテニウム触媒 $RuCl_2[(R,R)\text{-}^i\text{Pr-duphos}](dmf)_n$ を開発した。また、**(*S*)-ADPP** は、不斉水素化反応の塩基としても作用させるために、反応系にあらかじめ添加するようにした(Figure 3 *(a)*)。

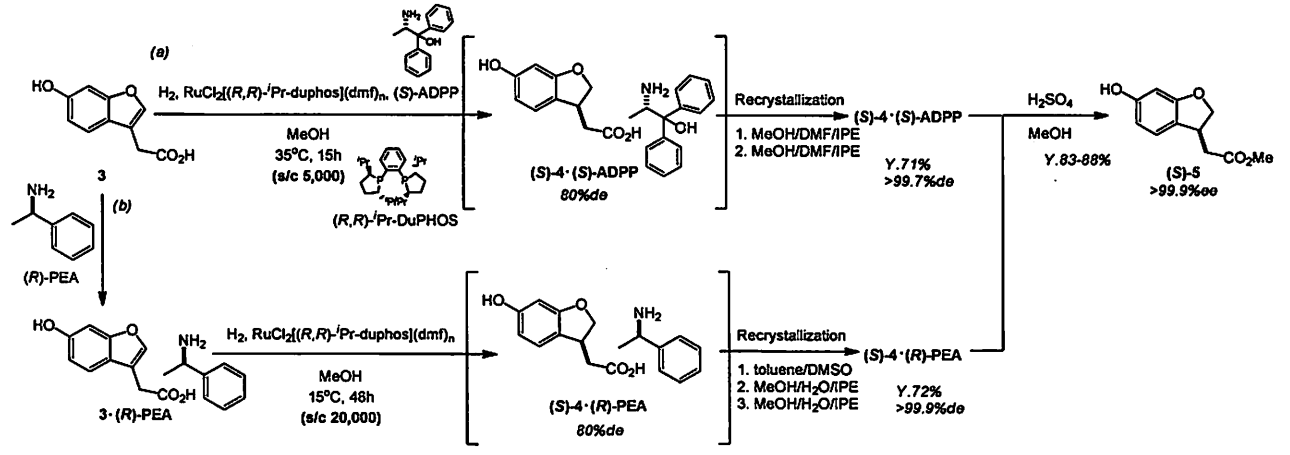


Figure 3. GMP manufacturing method of (*S*)-5

次に、更なる触媒量の低減を目指して検討を行った。反応温度での触媒の熱的安定性が悪いことに着目し、触媒の分解を抑制するための反応温度として 15℃を設定した。光学純度を向上させるためのジアステレオマー塩での再結晶回数が増加するものの 15℃でも高い反応性を保つためには、塩基として**(*S*)-ADPP** に替えて、**(*R*)-PEA** を用いることが必要であった。また、反応基質を高純度の **3・(*R*)-PEA** 塩に変更することで、高い触媒活性を維持しながら、収率および不斉水素化の光学純度を損なわずに s/c 20,000 まで触媒量を減じることができた(Figure 3 *(b)*)。さらに、本製造法をスケールアップし、わずか 40g の不斉触媒で 400kg の **3・(*R*)-PEA** を不斉水素化することに成功した。

References: 1) Negoro, N. *et. al. MEDCHEM NEWS* **2014**, 24(*2*), 27-34. 2) Negoro, N. *et. al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3960-3974. 3) Yamashita, M. *et. al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87(*4*), 539-543. 4) Yamano, M. *et. al.* WO2012JP54337, **2011**.

1P-27

極微量のルテニウム触媒を用いる不斉水素化反応を利用した fasiglifam製造プロセスの開発

武田薬品工業（株）[1]CMC研究センター製薬研究所、[2]製薬本部製薬技術部
○山田雅俊[1]・小西隆博[1]・山下真之[1]・後藤充孝[2]
二瓶卓[1]・中岡圭一郎[1]・山本哲寛[1]・山野光久[1]

Development of manufacuturing process for fasiglifam via asymmetric hydrogenation with trace ruthenium catalyst

Masatoshi Yamada[1]*, Takahiro Konishi[1], Masayuki Yamashita[1], Mitsutaka Goto[2],
Takashi Nihei[1], Keiichirou Nakaoka[1], Tetsuhiro Yamamoto[1], Mitsuhisa Yamano[1]
Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited[1]
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
Chemical Technology Department, Pharmaceutical Production Division[2]
4720, Takeda, Mitsui, Hikari City, Yamaguchi, 743-8520, Japan
masatoshi.yamada@takeda.com

A highly effective synthetic method via ruthenium catalyzed asymmetric hydrogenation has been developed for (*S*)-methyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate ((*S*)-**5**), a key intermediate in the synthesis of the active pharmaceutical ingredient for GPR40/FFAR1 agonist, fasiglifam (TAK-875). We successfully reduced the asymmetric catalyst loading from s/c 100 to s/c 20,000 by application of a new ruthenium catalyst under the tightly controlled condition. This process was successfully performed at commercial scale.

当社で見出された内因性リガンドの情報を基に強力かつ選択的なGPR40/FFAR1 (G protein-coupled receptor 40/free fatty acid receptor 1)作動薬としてfasiglifam(TAK-875)が創製され、2型糖尿病治療薬としての開発が進められてきた(Figure 1)[1)]。

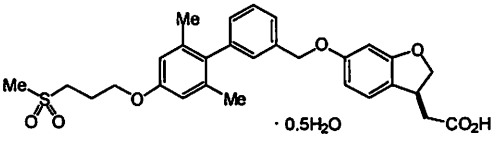
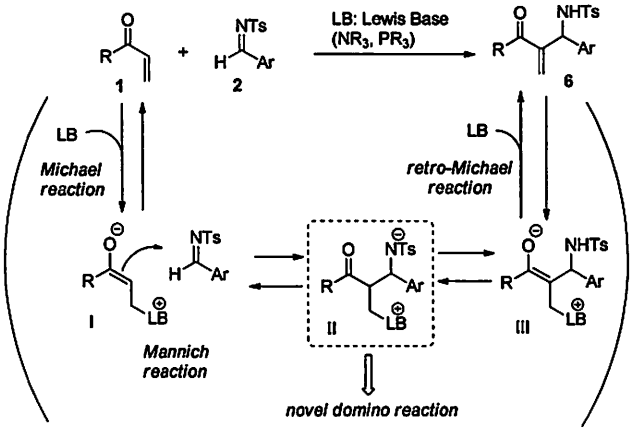


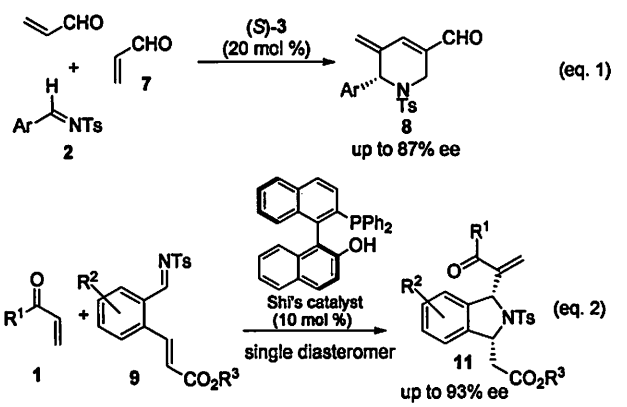
Figure 1. Structure of fasiglifam (TAK-875)

fasiglifamのメディシナル合成ルートとしては、ビフェニル骨格部位**6**と不斉点を有するジヒドロベンゾフラン環部位(*S*)-**5**を縮合させる方法が開発された[2)]。このうち、(*S*)-**5**の合成には、ロジウム触媒を用いる不斉水素化反応が採用され、良好な不斉収率(91%ee)が得られた。しかしながら、1) (*S*)-**5**の光学純度を向上させるためにキラルカラムでの分取精製が必要。2) 不斉水素化反応で使用する触媒量が多い(s/c 100)などの課題があった(Figure 2)[3)]。

媒的不斉ドミノ反応は未開拓であった。そこで我々は、基質の多点制御が可能な酸-塩基型有機分子触媒を aza-MBH 反応に用いれば、反応中間体 **II** の窒素アニオンが求核種となり、高立体選択的な aza-MBH 型ドミノ反応による、多官能性含窒素環状化合物が一挙に構築できると予想した。



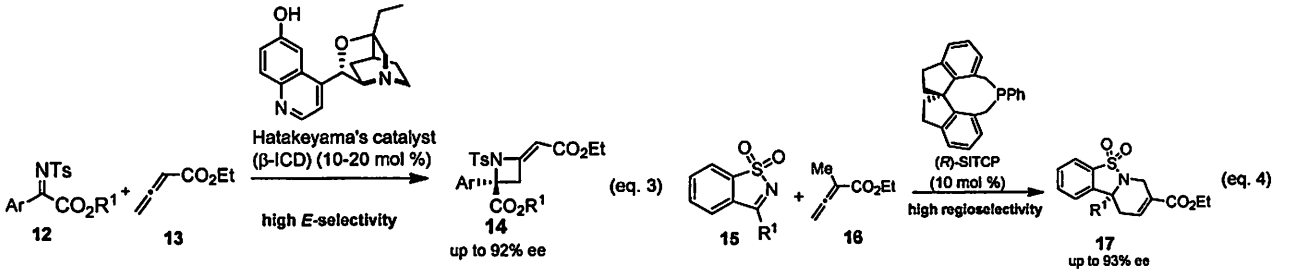
Scheme 2. The mechanism of aza-MBH reaction



Scheme 3. Enantioselective organocatalyzed domino process based on the aza-MBH type reaction

種々検討した結果、(*S*)-**3** のような酸-塩基型有機分子触媒を用いることで、aza-MBH 反応を鍵工程とする初めてのドミノ型不斉反応の開発に成功し、含窒素環状化合物が高エナンチオ選択的に得られることを見出した (Scheme 3)[2),3)]。

本系の概念をケチミンとアレン酸エステルを基質とする形式的[n+2]環化付加反応に応用することで、キラル四級炭素を有する複素環化合物の効率合成にも成功したので、合わせて報告する (Scheme 4)[4),5)]。



Scheme 4. Formal [n+2] cycloaddition of ketimines with allenoates

References:

1. (a) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680. (b) Takizawa, S.; Matsui, K.; Sasai, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1089. (c) Takizawa, S.; Kiriyama, K.; Ieki, K.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9227. (d) Hirata, S.; Tanaka, K.; Matsui, K.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1189.
2. Takizawa, S.; Inoue, N.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 377.
3. Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725.
4. Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4142.
5. Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 412.

1P-26

不斉有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的 aza-MBH 型ドミノ反応の開発

阪大産研

○平田修一、滝澤忍、井上直人、Fernando A. Arteaga、吉田泰志、鈴木通恭、笹井宏明

Enantioselective Organocatalyzed Domino Process Based on aza-Morita-Baylis-Hillman-type (aza-MBH) Reaction

Shuichi Hirata*, Shinobu Takizawa, Naohito Inoue, Fernando A. Arteaga, Yasushi Yoshida, Michitaka Suzuki, Hiroaki Sasai

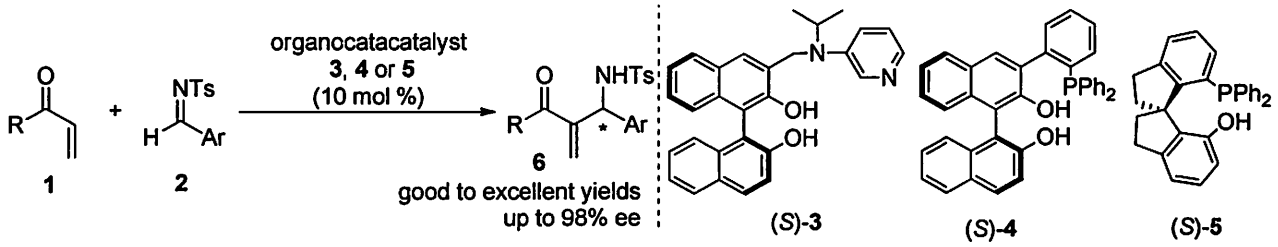
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University

8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan

sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

In this presentation, the acid-base organocatalysis for the domino reactions based on the aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) process, and the formal [n+2] cycloaddition of ketimines with allenoates will be discussed.

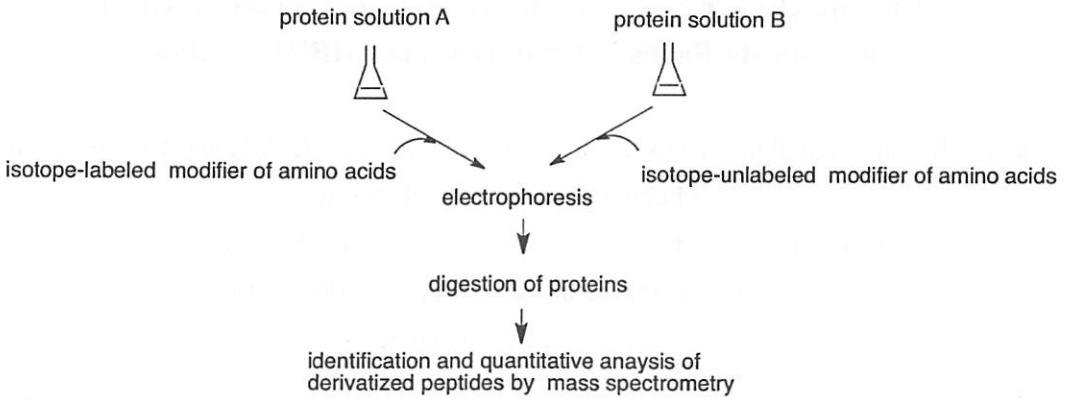
aza-森田-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、求核性の高いホスフィンやアミンなどのルイス塩基を触媒とするエノンとイミンの炭素-炭素結合形成反応である。本反応は、共役オレフィン、カルボニル基、アミノ基を有する多官能性化合物が得られることから不斉反応への展開が活発に行われている。我々の研究室では、ブレンステッド酸部位を有する BINOL の 3 位にスペーサーを介し、ルイス塩基部位としてピリジルアミノ基、ホスフィノ基を導入した触媒(*S*)-**3**, **4** および、キラルスピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒(*S*)-**5** を開発し、これら触媒が本反応を高エナンチオ選択的に促進することを報告している (Scheme 1)[1]。



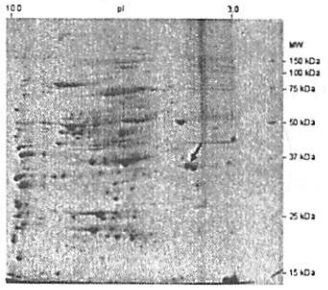
Scheme 1. Acid-base organocatalysts (*S*)-**3**, **4** and **5** for aza-MBH reaction

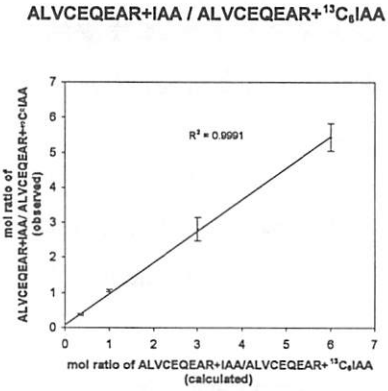
aza-MBH 反応は、Scheme 2 に示すように多段階である上に、律速段階に炭素-炭素結合形成のステップ (**I→II**) と、その次のプロトン移動のステップ (**II→III**) が関わっている。さらに *retro*-aza-MBH 反応の平衡もあることから反応制御が困難であり、aza-MBH 反応を鍵工程とする触

応で得られたタンパク質サンプルと、対応する安定同位体でラベルされてない修飾試薬との反応で得られたサンプルを合わせてこれらの比を質量分析により分析するという方法で成果を得ている。[1] 安定同位体でラベルされたものとラベルされていない修飾試薬は化学的に同一の反応性を示すため質量分析におけるイオン化効率も同一であると予測されるから、サンプルのタンパク質とこれら試薬を反応させた後その対応するイオンピークの総面積を測ることでタンパク質の量の相対比がわかることになる。



この事を確かめるために、実際のショウジョウバエの目から抽出されたタンパク質を用いて、安定同位体でラベルされた修飾試薬と反応させたタンパク質抽出液サンプルと安定同位体でラベルされていない修飾試薬と反応させたタンパク質抽出液サンプルとの間に観測された比が理論値とどの程度一致しているか試し、検量線としたものが下の図である。その理論比と実際に観測された比との間には、非常に良い相関関係が得られている。コンピューターデータベースサーチによりタンパク質の同定も可能であるため本方法はプロテオミクスには強力なツールとなることが期待される。





<参考文献>

1. Zabet-Moghaddam, M.; Shaikh, A. L.; Niwayama, S. *J. Mass. Spectrom.* **2012**, *47*, 1546.
2. Zabet-Moghaddam, M.; Shaikh, A. L.; Jones, L. B.; Niwayama, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4629.
3. Niwayama, S.; Zabet-Moghaddam, M.; Kurono, S.; Cho, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5698.
4. Zabet-Moghaddam, M.; Kawamura, T.; Yatagai, E.; Niwayama, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4891.
5. Kurono, S.; Kurono, T.; Komori, N.; Niwayama, S.; Matsumoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8197.
6. Niwayama, S.; Kurono, S.; Cho, H.; Matsumoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8197.
7. Niwayama, S.; Kurono, S.; Matsumoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 2913.
8. Niwayama, S,; Kurono, S.; Matsumoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2257.

1P-25

安定同位体で標識された有機化合物および質量分析を用いるタンパク質の実用的定量法

1. Texas Tech University, Department of Chemistry and Biochemistry, U.S.A.
2. Texas Tech University Health Sciences Center, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, U.S.A.
3. 大阪大学大学院医学系研究科
4. 和光純薬（株）試薬事業部
○庭山聡美[1,2]、Masoud Zabet-Moghaddam[1]，黒野　定[3,4]，Hanjoung Cho[1], Aarif Shaikh[1], Lauren Jones[1], 河村智子[1]，八谷恵美[1]

Practical Method for Quantitative Analysis of Proteins Using Isotope-labeled Small Organic Compounds and Mass Spectrometry

Satomi Niwayama,[1,2]* Masoud Zabet-Moghaddam,[1] Sadamu Kurono,[3,4] Hanjoung Cho,[1] Aarif Shaikh, [1] Lauren Jones,[1] Tomoko Kawamura,[1] Emi Yatagai[1]

1. Department of Chemistry and Biochemistry, Texas Tech University, Lubbock, TX 70409-1061, U.S.A.
2. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, TX 79430, U.S.A.
3. Graduate School of Medicine, Osaka University, 1-7 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
4. Laboratory Chemicals Division, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 3-1-2 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka, Osaka 540-8605, Japan

E-mail: satomi.niwayama@ttu.edu

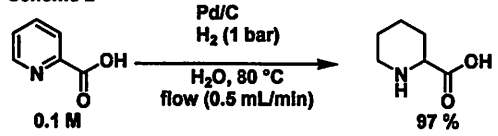
Proteomics is rapidly becoming an important research area for comprehensive analysis of protein expression patterns under specific physiological conditions. It is essential to develop efficient methodologies for quantitative analysis of proteins for proteomics. We have been developing our methodology for quantitative analysis of proteins by a combination of stable isotope-labeled and unlabeled chemical modification of specific amino acid residues by small organic molecules followed by electrophoresis and soft ionization mass spectrometry such as matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) and electrospray ionization (ESI) mass spectrometry. Our method has revealed several advantages over liquid chromatography (LC)-dependent methods, and therefore depending on the types of the purpose of the projects, our method is anticipated to be as successful as other existing LC-dependent methods.

プロテオミクスはある特定の生理条件の下で発現された一連のタンパク質であるプロテオームを扱う研究領域であり、あるタンパク質の量を定量的にあらわすことが必須である。これは例えば健康な細胞と疾病状態にある細胞のタンパク質の発現量を比較し、特定の病気の際に多く発現するタンパク質をバイオマーカー候補として同定すること等に応用できる。

我々は特定のアミノ酸に低分子量の有機化合物を反応させたものを質量分析法によって分析することによりタンパク質の定量法を開拓している。このために ^{13}C や D などの安定同位体でラベルされたシステインの-SH 基またはリジンおよび末端アミノ基の特異的修飾試薬を数種類合成し、これとの反

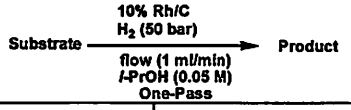
かし、芳香環は共鳴安定化されており、接触水素化による脂環式化合物への変換反応は通常高温・高圧条件を必要とする。一方当研究室では、回収・再利用が可能な不均一系のロジウム炭素(Rh/C)あるいはルテニウム炭素(Ru/C)を触媒とした、比較的穏和な条件下における一般性あるバッチ式核還元反応を確立している(Scheme 1, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6953)。また、最近パラジウム炭素(Pd/C)や当研究室で開発した合成吸着剤(HP20)、モレキュラーシーブ(MS3A)及び窒化ホウ素(BN)を担体とするパラジウム触媒による効率的かつ官能基選択的なフロー式接触水素化反応を報告している (*Tetrahedron* in press.)。不均一系触媒を用いた芳香環のフロー式水素化反応としては、ピリジン環からピペリジン環への Pd/C 触媒的水素化反応に関する報告例があるが(Scheme 2, C. O. Kappe et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1327)、基質がピリジン誘導体に限定される。今回我々は実用化を指向した、効率的で安全な一般性あるフロー式核還元反応の開発を目指し詳細に検討した。

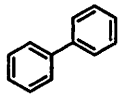
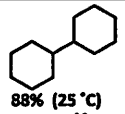
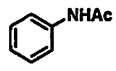
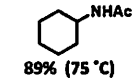
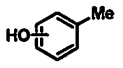
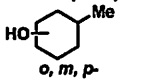
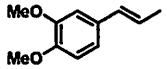
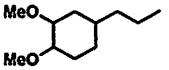
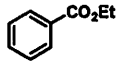
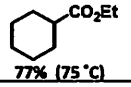
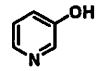
Scheme 2



【方法・結果】ThalesNano 社製フロー反応装置 H-Cube®を用いて、*i*-PrOH に溶解した基質をフローレート 1 mL/min で常圧あるいは 50 bar の水素ガスとともに、10% Rh/C あるいは 10% Ru/C が充填された触媒カラムを通過させた。送液温度を 25～100°C の間で段階的に調製し、基質の芳香環が脂環式化合物に変換される温度を確認した。その結果、触媒カラムを一度通過する約 20 秒間で、多様な芳香環化合物の核還元反応が完結し対応する脂環式化合物が定量的に得られた。10% Rh/C を触媒とした場合には、芳香環に置換した官能基の置換位置や電子的性質による影響を受けず、電子豊富あるいは電子不足な芳香環、さらにはヘテロ芳香環の核還元反応が効率良く進行した(Table 1)。一方 10% Ru/C を触媒とした場合にも、10% Rh/C には若干劣るながらも良好に核還元が進行することを明らかとしたので本シンポジウムで詳細を発表する。また、本フロー式核還元反応はスケールアップが容易であり、基質量(1 – 10 mmol)に関わらず、同様に反応が効率良く完結した。Rh あるいは Ru の反応液中への溶出は全く認められず(Table 2)、カートリッジ内の触媒は交換することなく繰り返し使用可能である(少なくとも一年半に渡り 200 回以上使用しても劣化はみとめられていない)。

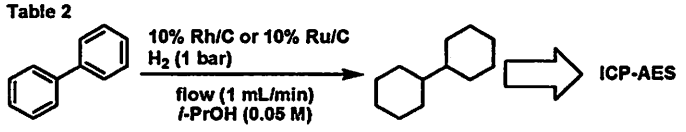
Table 1



Substrate	Product	Substrate	Product
	 88% (25 °C)		 89% (75 °C)
 o, m, p-	 o, m, p- 69 - 81%		 88% (50°C)
	 77% (75 °C)		79% (100 °C)

以上、フロー式ワンパス操作による効率的核還元反応を開発した。基質によっては水素圧や反応温度のチューニングは必要となるが、様々な芳香族化合物の核還元がわずか 20 秒足らずで完結する。

Table 2



One-Pass

Catalyst	Ratio (SM : Pro)	Reaching
10% Rh/C	0 : 100	< 1 ppm
10% Ru/C	0 : 100	< 1 ppm

1P-24

不均一系触媒による効率的なフロー式核還元反応の開発

岐阜薬大
○服部倫弘・井田孝・澤間善成・門口泰也・佐治木弘尚

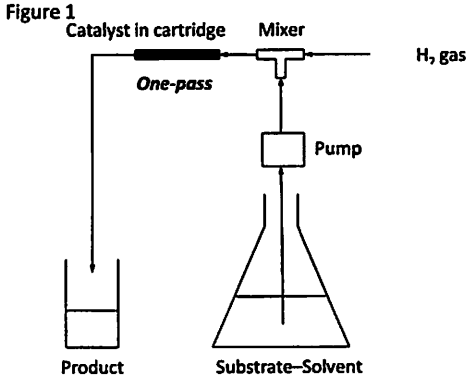
Development of effective arene hydrogenation under heterogeneously catalyzed flow conditions

Tomohiro Hattori*, Takashi Ida, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan
hattomochan1108@yahoo.co.jp

The arene hydrogenation is one of the most practical methods for the preparation of saturated carbocylic compounds, which are often found as the core structures in medicines. However, the nucleus-hydrogenation has basically required harsh reaction conditions due to the chemical stability based upon the resonance stabilization. In this symposium, we will demonstrate the heterogeneously catalyzed continuous flow hydrogenation method. A variety of aromatic compounds could undergo the complete nucleus-hydrogenation within only 20 seconds for a single pass through the catalyst cartridge of 10% rhodium on carbon or 10% ruthenium on carbon under mild reaction conditions.

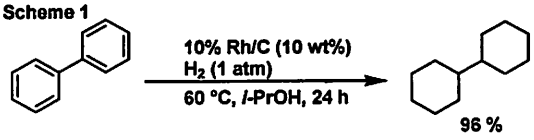
【目的】フロー式接触水素化反応は、狭い流路に挿入された触媒カートリッジに水素ガスとともに基質溶液を送液して反応する技術であり、原料、試薬及び水素がカートリッジ内で触媒と良好に接触するため、フラスコや反応釜を反応容器とするバッチ式反応と比較すると反応効率が大幅に向上する(Figure 1)。また、カートリッジ内の触媒は空気と接触しないため発火の心配が無く、反応後のろ過等による触媒除去操作を必要としない。加えて、スケールアップの際に生じる撹拌効率の低下といった問題も回避可能できるため、安全性の高い実用的プロセスとして注目されている。

Figure 1

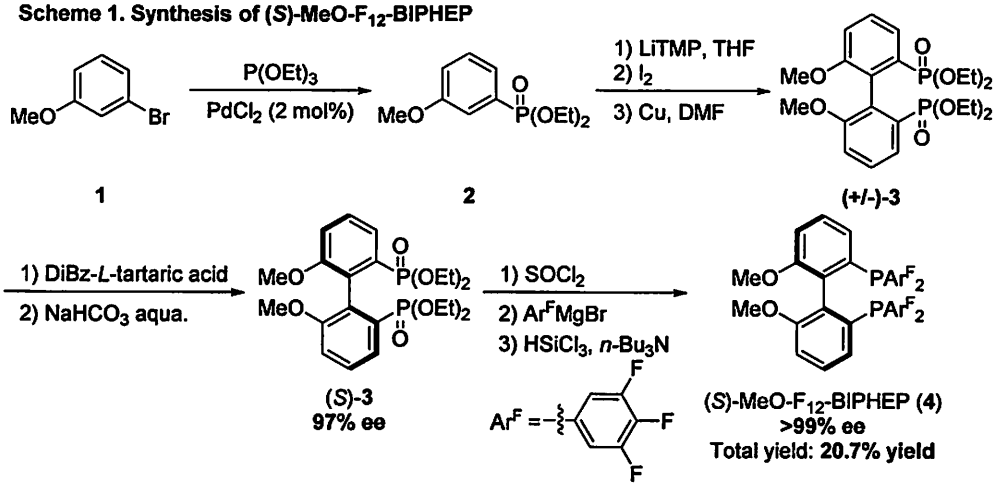


芳香環の水素化すなわち芳香核還元反応は、医薬品や機能性材料を構成する母核の一つである脂環式化合物を合成する上で重要な反応である。ベンゼン環をはじめとする芳香環への官能基導入は脂環式化合物と比較すると容易であり報告例も多いことから、核還元反応は官能基化された脂環式化合物の合成法として価値がある。し

Scheme 1

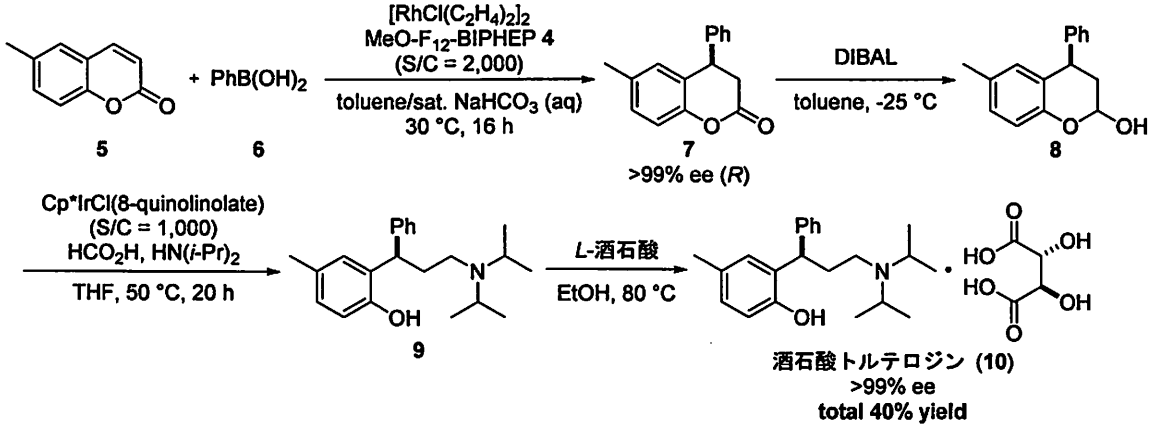


Scheme 1. Synthesis of (*S*)-MeO-F_{12}-BIPHEP



つぎに、MeO-F_{12}-BIPHEP 4/Rh 触媒による不斉 1,4-付加反応を鍵反応とする酒石酸トルテロジン 10 の合成を行った(Scheme 2)。6-メチルクマリン 5 とフェニルボロン酸 6 との反応は高エナンチオ選択的に進行しほぼ完璧な立体制御にて目的の光学活性ラクトン 7 が得られた。つづく、7 の還元、ラクトール 8 の還元的アミノ化、トルテロジン 9 の酒石酸との塩形成を行い総収率 40%にて酒石酸トルテロジン 10 を得ることに成功した。

Scheme 2. Synthesis of (*R*)-Tolterodine-*L*-tartrate



本研究は独立行政法人科学技術振興機構 復興促進プログラム (A-STEP) シーズ顕在化タイプより支援を受けて行われ得られた成果であり、ここに感謝の意を表します。

Reference

1) (a) Takaya, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579. (b) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.

2) (a) Korenaga, T.; Osaki, K.; Maenishi, R.; Sakai, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2325. (b) 特許第 5283175 号.

1P-23

MeO-F_{12}-BIPHEP の大量合成法の開発と酒石酸トルテロジン合成法への応用

関東化学（株）技術・開発本部　中央研究所[1]、岩手大工[2]
○竹本年秀[1]・安田俊尚[1]・畠山泰斗[1]・田中浩一[1]・渡辺正人[1]・堤邦彦[1]・是永敏伸[2]

Process Development of MeO-F_{12}-BIPHEP and the Applicaton to Synthesis of Tolterodine Tartrate

Toshihide Takemoto*[1], Toshihisa Yasuda[1], Taito Hatakeyama[1], Kouichi Tanaka[1], Masahito Watanabe[1], Kunihiko Tsutsumi[1], Toshinobu Korenaga[2]
[1]Cntral Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc. 7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, 340-0003, Japan
[2]Department of Chemistry and Bioengineering, Faculty of Engineering, Iwate University, 4-3-5 Ueda, Morioka, Iwate 020-8551, Japan
takemoto-toshihide@gms.kanto.co.jp

A rhodium catalyzed asymmetric 1,4-additon of an arylboronic acid to an α, β-unsaturated carbonyl compound was the key chirality-inducing step in the synthesis of pharmaceutical compounds. In particular, highly electron-poor chiral ligand (*R*)-MeO-F_{12}-BIPHEP is highly effective for Rh-catalyzed asymmetric 1,4-addition. In this symposium, we developed safe and practical synthesis of MeO-F_{12}-BIPHEP. Moreover, We have achieved easily preparation of tolterodine tartrate using key reaction of MeO-F_{12}-BIPHEP/Rh catalyzed asymmetric 1,4-addition of 6-methyl coumarin and phenyl boronic acid.

Rh 触媒によるアリールボロン酸とα,β-不飽和カルボニル化合物の不斉 1,4-付加反応は、β位に不斉点を導入する手法として有用であり、数多くの報告がなされている[1)]。なかでも、フッ素官能基を導入した電子欠乏ジホスフィン配位子である MeO-F_{12}-BIPHEP(Figure 1)は、従来用いられてきた電子豊富なジホスフィン配位子と異なる特徴から、不斉 1,4-付加反応において優れた反応加速効果とエナンチオ選択性を発現する[2)]。本発表では、大量合成用に改良した MeO-F_{12}-BIPHEP の合成法と、本配位子を利用した不斉 1,4-付加反応を鍵反応として尿失禁治療薬である酒石酸トルテロジンの合成法を開発したので報告する。

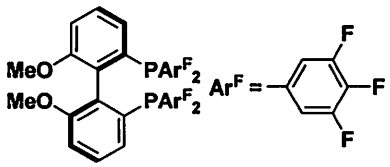


Figure 1. (*R*)-MeO-F_{12}-BIPHEP

最初に、配位子合成の改良を行った。これまでの MeO-F_{12}-BIPHEP 4 の合成法は 6 工程、総収率 7.2%で得ていた。しかしながら、従来法は収率が低く、-78 ℃の極低温反応が 4 工程あり、トリホスゲンなど毒性の高い試薬を必要とするなど大量合成には不向きな合成フローであった。そこで、現行法を改良し、より効率的で大量合成可能な合成フローに改良した(Scheme 1)。その結果、工程数は 7 工程に増えたが、総収率は 20.7%まで向上した。

が収率よく得られた。さらに同条件下で、**3** のもう一つの水酸基と **1** を反応させたが、ジエステル **5** は全く得られなかった。試薬や条件を種々検討した結果、THF/HMPA 混合溶媒中 NaHMDS でフェノキシドを発生させたのち *p*-ニトロフェニルエステル **4** に求核攻撃させて、**5** を収率よく得ることに成功した(Scheme 1)。

合成したモノエステル **3** を重アセトニトリル中でNMR測定すると、異性体混合物のような2組のピークが50:50で確認された。また、重DMSO中ではピークの比は65:35へと変化した。そこで、昇温NMR測定を行うと、25 ℃で2組のシグナルだったピークが徐々にブロード化し(65 ℃)、最終的には125 ℃にてシャープな単一の化合物として観測された(Figure 2)。以上の知見より、**3** はエステルカルボニル基が水酸基と逆側を向いたもの(**A**)および同じ側を向いたもの(**C**)の二つのロータマーとして存在すると考えられる。ナフチルとエステルエーテル酸素 C–O 結合が回転する際に、カルボニル酸素やシアノ基が、フェニル基と立体反発を起こす遷移状態(**B**)を経るため高い回転障壁を有するのであろう(Figure 3)。ジエステル **5** でも室温では同様の NMR ピークの分裂が観測されたが、65 ℃でほぼ単一のピークへと収束した。

Figure 2: 不斉アニオン塩 3の温度可変NMR測定

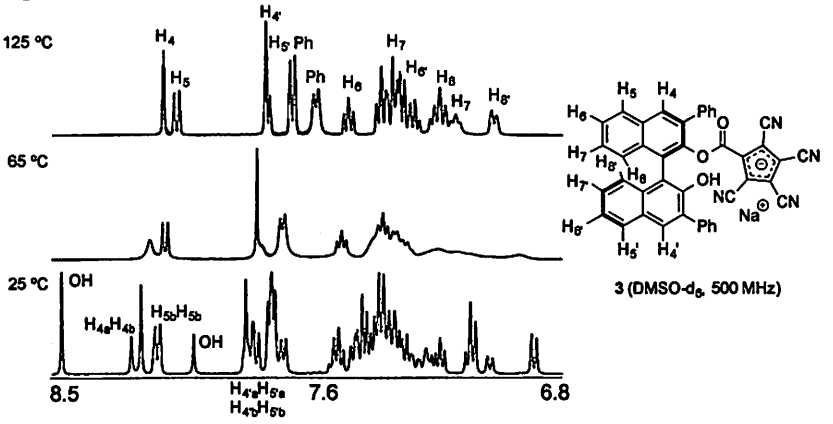
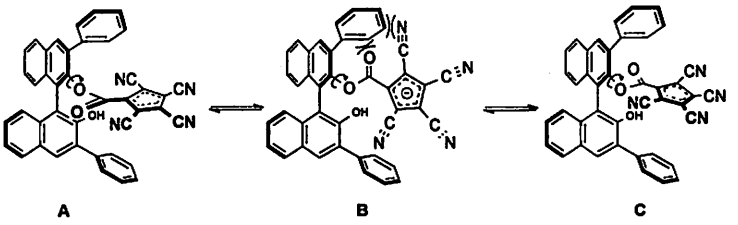
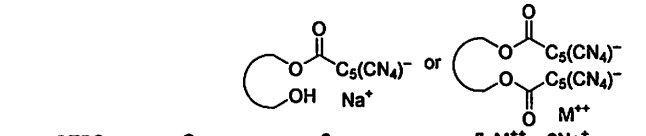


Figure 3: ナフチル–エステル間のC–O結合の高い回転障壁



不斉超強酸共役塩基による不斉反応例はほとんど知られていない。そこで、合成した **3** および **5** をルイス酸触媒として用いた向山アルドール反応を検討した。無触媒の場合、シリルエノールエーテル **7** とベンズアルデヒド **8** は0 ℃でも、反応は全く進行しなかった(Table1, entry1)。一方、ナトリウム塩 **3** や **5** を加えると、ジクロロメタン中–80 ℃でも反応は定量的に進行したが、**9** はラセミ体として得られ、立体選択性は発現しなかった(entry 2, 3)。**5** の対カチオン部位をマグネシウムに変換した **6** を用いると、12% ee とわずかではあるが付加体が得られた(entry 4)。今後はBINOL上置換基検討などを通じ、更なる選択性の向上を目指す。

Table 1: ナトリウムおよびマグネシウム塩による向山アルドール反応の加速



7　8　3　9

entry	catalyst	temp (°C)	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	no catalyst	0	90	0	–
2	3 (4 mol%)	–80	40	quant	0
3	5 (4 mol%)	–80	35	84	0
4	6 (3 mol%)	–80	20	quant	12

References : 1) Sakai, T.; Seo, S.; Matsuoka, J.; Mori, Y. *J. Org. Chem.* **2013,** *78,* 10978–10985.

1P-22

超強酸共役塩基 $C_5(CN)_4$ アニオンを特徴とするマイルドな不斉ルイス酸の開発

名城大学薬学部
○松岡純平・坂井健男・森　裕二

Synthesis of the $C_5(CN)_4$-derived chiral Lewis acid catalysis

Junpei Matsuoka*, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
sakait@meijo-u.ac.jp; mori@meijo-u.ac.jp

Tetracyanocyclopentadienides ($C_5R(CN)_4^-$) are stable anions comparable to superacid conjugate bases. We synthesized the chiral mono- and diester of $C_5(CN)_4$ COOH and (*R*)-3,3'-diphenylBINOL, which were found to be a mixture of rotamers possibly due to attributed rotation around the napthylester C-O bond. The sodium salts accelerated the Mukaiyama aldol reaction at –80 °C, and a small enantiomeric excess was observed with the use of a magnesium salt.

テトラシアノシクロペンタジエニドアニオン［$C_5R(CN)_4^-$］は、４つのシアノ基によって強力に電子求引された、超強酸共役塩基並みに安定なアニオンである。ビストリフルイミドアニオンやトリフラートアニオンなど一般的な超強酸共役塩基とは異なり、直接官能基化が出来る置換基 R を有するのが魅力である。しかし、初期に報告された $C_5R(CN)_4$ 塩の合成法はあまり効率的ではなく、応用研究例はほとんど知られていない。我々は、$C_5R(CN)_4$ 塩類の供給に道筋を立てるべく、最近、効率的な独自の合成法を確立した[1]。今回、同手法を基盤とした不斉超強酸共役塩基の合成を行い、これを用いた触媒反応の検討を行ったので報告する。

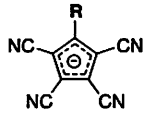
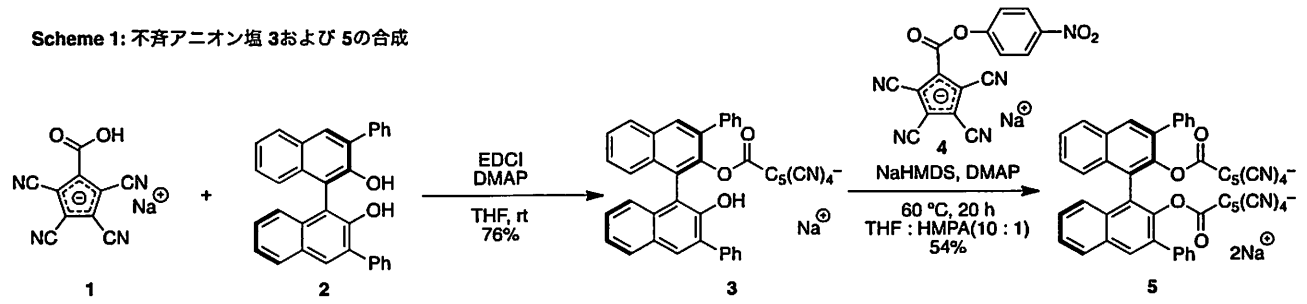


Figure 1: $C_5R(CN)_4$アニオン

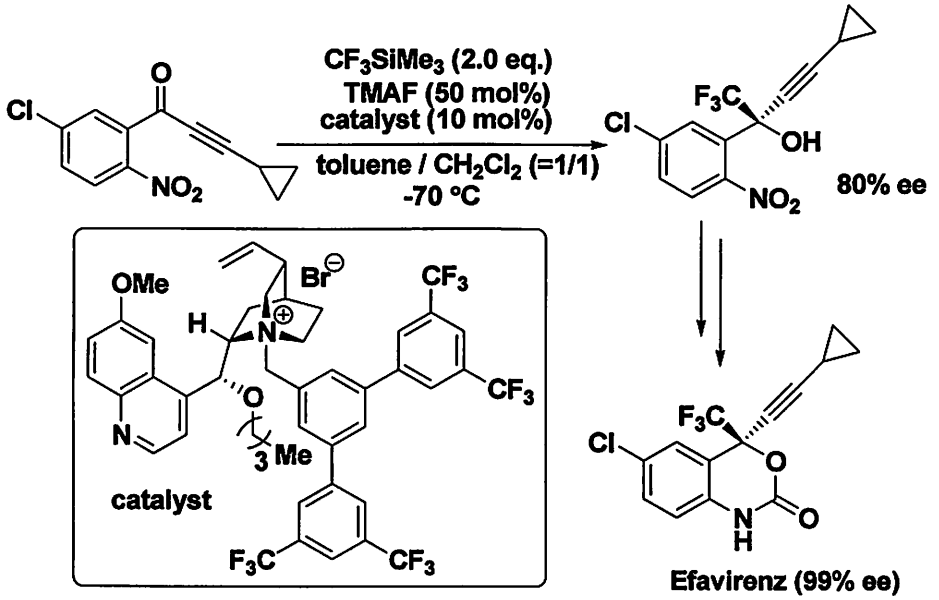
ビナフチル基、中でも 3,3'位を修飾したものは、不斉触媒に広く用いられている。そこで、(*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL **2** の水酸基にエステル結合を介して $C_5(CN)_4$ アニオンを連結することにした。DMAP 存在下、カルボン酸 **1** と 3,3'-Diphenyl-BINOL **2** に EDCI を加えると、モノエステル **3**

Scheme 1: 不斉アニオン塩 3および 5の合成



いる。そして，光学分割剤を作用させた後にジアステレオマーを分離するので，半分の化合物は捨てていることになる。そのため，触媒的にEfavirenzを不斉合成することで(*S*)-体のみを効率よく得ることが望まれており，私たちも有機触媒を用いたEfavirenz不斉トリフルオロメチル化反応に着手した。

以前に当研究室ではアルキニルケトンに対する触媒的不斉トリフルオロメチル化反応を鍵反応としたEfavirenzの不斉合成を開発している[1]。しかしながら，50 %eeと満足のいく結果ではなかった。そのため，更なる反応条件の検討を行った。すると，テトラメチルアンモニアフロリド(TMAF)を50 mol%，tolueneとCH_2Cl_2の混合溶媒，-70 ℃の条件で9位のヒドロキシ基をエーテル化したシンコナアルカロイド相間移動触媒を用いて反応させることにより，80 %と良好なエナンチオ選択性で目的のトリフルオロメチル化体を得ることに成功した。また，得られた中間体は容易にEfavirenzへと合成可能であり，再結晶によって光学純粋なEfavirenzを得ることに成功した[2]。



1) H. Kawai, T. Kitayama, E. Tokunaga, N. Shibata, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5959-5961.

2) S. Okusu, H. Kawai, Y. Yasuda, Y. Sugita, T. Kitayama, E. Tokunaga, N. Shibata, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 449-452.

1P-21

不斉トリフルオロメチル化反応を用いたエイズ治療薬 Efavirenz の触媒的合成法開発

名工大院工
○安田吉将・大楠賢・河合洋幸・北山卓・杉田豊・徳永恵津子・柴田哲男

A Catalytic Synthetic Approach to Efavirenz through Enantioselective Trifluoromethylation

Yoshimasa Yasuda*, Satoshi Okusu, Hiroyuki Kawai, Yutaka Sugita, Takashi Kitayama, Etsuko Tokunaga, and Norio Shibata
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
cke13376@stn.nitech.ac.jp

Catalytic asymmetric synthesis of an anti-HIV drug, efavirenz, was achieved by an organocatalyzed enantioselective trifluoromethylation using Me_3SiCF_3 as a key reaction. The combination of long, ether-type, well-modified cinchona alkaloid-derived phase-transfer catalysts and TMAF enabled the enantioselective trifluoromethylation of 1-(5-chloro-2-nitrophenyl)-3-cyclopropylprop-2-yn-1-one to be improved, providing a desired (*S*)-trifluoromethyl carbinol, which is a two-step key precursor for the synthesis of efavirenz, with up to 80% ee. Since our method is a metal-free process, it would provide an alternative industrial manufacturing process of efavirenz .

Merck 社が開発した Efavirenz はエイズ発症抑制剤(非核酸系逆転写酵素阻害剤)であり,売り上げは年間約 200 億円にのぼるトップドラッグの一つである。三大感染病の 1 つである HIV/エイズ感染は世界中で深刻な問題であるが，一般的な治療としては多剤併用療法という特殊な治療法を用いるため，年間にかかる費用は約 150 万円ともいわれている。そのため，最も多くの感染者または患者がいるアフリカ諸国では金銭的な余裕がなく，貧困国の患者の多くがエイズ治療を受けられていないのが現状である。こういった背景から，エイズ治療薬 Efvirenz の価格低下が望まれている。Efavirenz はトリフルオロメチル基を持つ不斉炭素を有し，(*S*)-体の光学異性体のみに抗 HIV 活性があり，(*R*)-体には活性がないことが知られている。しかしながら，現在用いられている実際の製造プロセスでは(-)-Camphanoyl chloride をキラル補助基として利用した光学分割が用いられているのが現状であり，光学分割では中間体をラセミ体として合成して

像処理技術を基盤技術とする「統計的粒子画像イメージング法」が注目を集めている。本法は、粒子径と粒子形状の同時解析を可能とし、且つ個数基準法による解析で微粉の検出能力が高く、粒子情報を精密に数値化できる技術である。本研究ではこの統計的粒子画像イメージング法を用いて、レーザー回折法との比較を主眼に医薬品原薬の数値化に関する基礎的解析を行ったので報告する。

2．統計的粒子画像イメージング法

本法は、ISO で「Image analysis method」と定義された手法を基本としており、数千個以上の粒子を画像解析することで粒子の大きさと形状を同時評価できる手法である。具体的には、撮像した粒子の投影画像をCCDで２値化したのち画像から径と形状を算出する。

3．実験及び機器

モデル薬物としてアセトアミノフェン(Acet)とイブプロフェン(Ibup)を用いた。これらをレーザー回折式粒度分布装置マスターサイザー3000(Malvern Instruments)と画像式粒子解析装置 Morphologi G3(Malvern Instruments)を用い、共に乾式手法での測定を行った。

4．結果

レーザー回折法による体積基準の PSD(Particle Size Distribution)結果及び画像法による個数基準の PSD の結果より D10、D50、D90 と微粉率、並びに形状パラメータとして円形度とアスペクト比を解析し Table1. にまとめた。画像法では 30,000 個以上の解析を行った。微粉は画像法の Dn10 の結果を元に 3um 以下と定義した。レーザー回折法では Dv50 が Acet=36.9um、Ibup=33.7um、微粉率は Acet=1.9%、Ibup=1.4 だった。一方で画像法における Dn50 は Acet=6.04um、Ibup=15.3um、微粉率は Acet=16%、Ibup=5.1%であり微粉率で明確な差が確認された。微粉率についてレーザー回折法と画像法を比較すると Acet、Ibup 共に画像法のが多く検出され、検出感度が高いことが示された。形状解析として目視で画像を確認した。代表画像を Fig.1 に示した。その結果、目視のみでは差異を明確にすることは困難であった。そこで円形度、アスペクト比の平均値を比較すると、Acet＜Ibup であった。この結果から Ibup の方が歪で細長い形状をしている事が数値により示唆された。

Table1. レーザー回折法、画像法での測定結果

	レーザー回折法 （体積基準）				画像法 （個数基準）					
	Dv10 (um)	Dv50 (um)	Dv90 (um)	微粉率 (%)	Dn10 (um)	Dn50 (um)	Dn90 (um)	微粉率 (%)	円形度 平均	アスペクト比 平均
Acet	7.99	39.6	128	1.9	2.62	6.04	18.67	16	0.70	0.56
Ibup	12.5	33.7	76.9	1.4	3.81	15.3	40.2	5.1	0.78	0.58

Fig.1 粒子画像 (a)Acet (b)Ibup

5．まとめと考察

粒度分布の従来の評価に用いられているレーザー回折法にくらべ、画像法では微粉検出感度が良く、且つ統計的な形状解析も可能であった。この結果から画像法はこれまでのレーザー回折法では検出できなかった違いを検出する有用な方法と言える。

1P-20

粒子形態の精密数値化技術を用いた医薬品原薬結晶解析の基礎的検討

スペクトリス（株）マルバーン事業部
○早内愛子・佐藤文章・笹倉大督

Feasibility Classification of Study of The Crystal Particle of Pharmaceutical Drugs by Latest Precise Particle Analysis Technics.

Aiko Hayauchi*, Fumiaki Sato, Daisuke Sasakura
Malvern Instruments A division of Spectris Co., Ltd.
Tsukasamachi Building 5F 2-6 Kandatsukasamachi Chiyoda-ku
Tokyo, 101-0048, Japan
aiko.hayauchi@malvern.com

The particle size and shape characterization are well known that one of the dominant parameter to solubility and flowability of any chemical compound such as the pharmaceutical drugs. This meaning is that have possibility to predict of process behavior by these characterization results. In conventionally, regarding of a particle size analysis was used to a sieving or a laser diffraction technics and to estimation of a shape characterization was used by a microscopic technics, in each case. Most of the drawback of these conventional approaches is that the separate results in between size and shape will be given individually. Latest approach, such as a statistical particle image analysis will give the stitching result between size and shape with numerical classification. This study will be reported to pricise evaluate of particle size and shape of drug substances with A Statistical Particles Image Analysis.

1．緒言

原薬結晶の製造工程では、溶解性のコントロールを主目的とした粒子径・形状などの形態粒子の特性評価が重要な項目の一つとされている。その理由として粒子形態が工程中での製品の流動性や最終製品の溶解性などに影響を及ぼすことがあげられる。従来これらの評価には、篩法やレーザー回折法を用いた粒子径解析が用いられてきた。ところが、これら従来法で得られる結果は粒子形状の影響を受け、異形・針状異形（真球以外の形状）をしていることが多い医薬品原薬結晶の評価においては無視できない。特に粒子形状の問題に関しては、米国薬局方(USP776) において、"...For irregularly shaped particles, characterization of particle size must include information on particle shape.(...不規則な形状の粒子について、粒子径の特性は、形状の情報を含めなくてはならない)"と記載されており、これは粒子形状が粒度分布に及ぼす影響が少なくないことを意味する。一方で形状の解析には顕微鏡法が用いられてきたが、評価粒子数が乏しく有意な形状分析を行うことが困難であり、また、粒度分布測定の結果と乖離する欠点があった。これを解決するために、近年、自動化した画

まず、冷却・昇温速度や結晶析出・溶解時の FBRM のカウント数の閾値を精査し、再現性良くデータが得られる測定条件を探索した。次に得られた条件を自動合成装置 OptiMax にプログラムし、測定を実施した結果、TK-01 原薬の溶解度曲線・過溶解度曲線の自動取得に成功した (figure 1)。

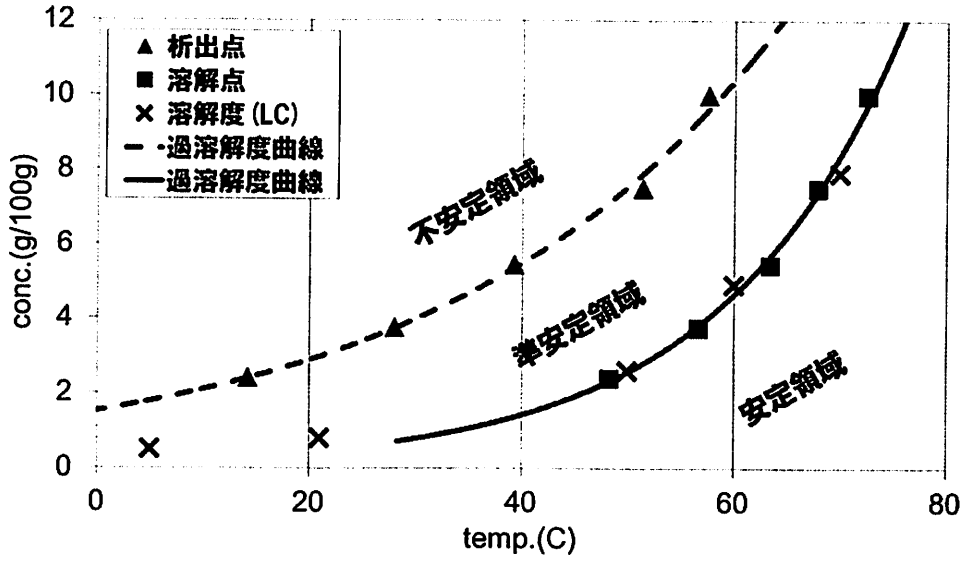


figure 1. TK-01 原薬の 2-プロパノール中の溶解度曲線

2．ReactIR とケモメトリクスを用いた上澄み濃度の測定

ReactIR を用いて、晶析マスの上澄み濃度をリアルタイムにモニタリングした。

まず、ReactIR により TK-01 の 2-プロパノール中の様々な温度・濃度（計 55 点）の IR スペクトルを取得した(figure 2)。得られた IR スペクトルに対し、PLS 回帰法により多変量解析したところ、晶析中の TK-01 の上澄み濃度を予測する精度の高い検量線モデルを作成できた (figure 3)。

現在は得られた検量線モデルを実際の晶析工程に適用し、上澄み濃度変化のリアルタイムモニタリングを検討中である。

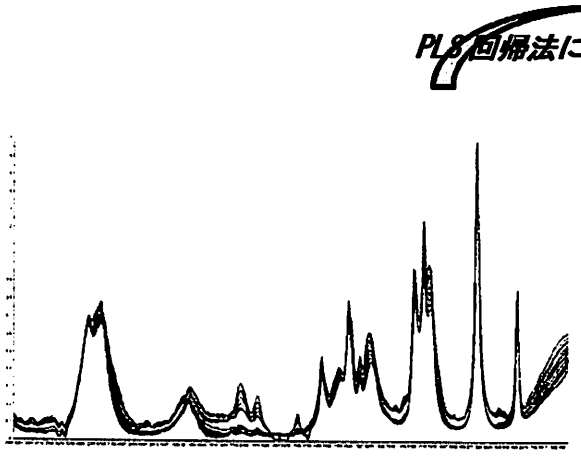


figure 2. IR スペクトル(55 種類)

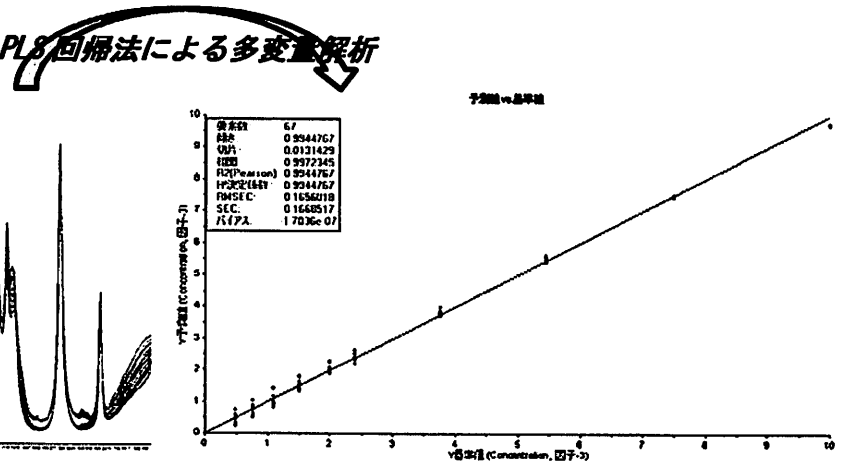


figure 3. 検量線による予測値と実測値の比較

1) Barret, P.; Glennon, B. *Trans IChemE.* **2002**, *80*, Part A.

より活性化を受けたトリクロロシランが、イミン **1** とエナミン **2** の炭素–炭素結合形成を促進し、生じたイミニウムイオンが図１の遷移状態を経由して分子内還元を受けるため、1,2-*anti*-2,3-*anti* 体を与えたと考えられる[1]。

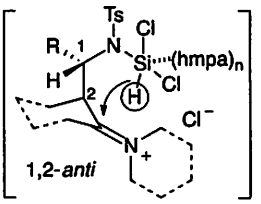
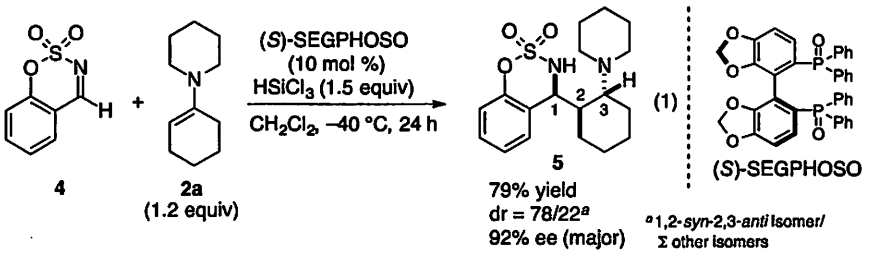


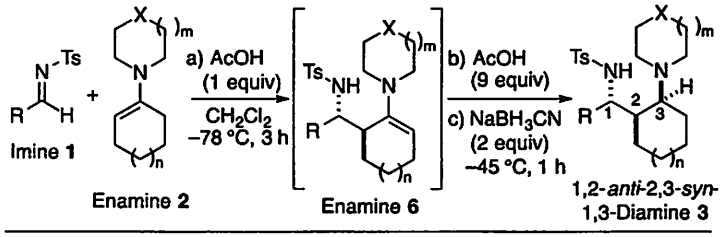
Figure 1

（２）上述の反応を、HMPA の代わりに種々の不斉塩基触媒を用いて検討を行ったが不斉触媒化には至っていない。一方、イミン **1** に代わって環状イミン **4** とエナミン **2a** との反応を検討したところ、不斉塩基触媒として(*S*)-SEGPHOS ジオキシドを用いた際に、高いエナンチオ選択性で 1,2-*syn*-2,3-*anti* 配置の 1,3-ジアミン **5** が得られることを見出した（式１）。環状イミン **4** としたことで、イミン **1** では不利であった 1,2-*syn* 配置のイミニウムイオンの形成とそれからの分子内還元が有利となったために、不斉塩基触媒が有効に機能したと考えられる。



（３）一方、ドミノ反応の反応機構を検討している過程で、イミン **1** とエナミン **2** は混合するのみで速やかにイミノエン型反応を起こし、エナミン **6** を与えることが分かった。この反応は酢酸の添加で加速され、–78 □においても進行した（表２）。**6** を酸性条件下で $NaBH_3CN$ にて還元すると、トリクロロシランによるドミノ反応とは異なる立体化学を示し、1,2-*anti*-2,3-*syn* 配置の 1,3-ジアミン **3** を高いジアステレオ選択性で与えた（エントリー 1）。この 1,3-ジアミン合成は、種々の *N*-トシルイミンと環状エナミンとの間で行うことができ、高いジアステレオ選択性を示した（エントリー 2–10）。本反応では、エナミン **6** のプロトン化により生じたイミニウムイオンが、図２の遷移状態を経由して還元を受けるために、1,2-*anti*-2,3-*syn* 体を与えたと考えられる[2]。

Table 2. 1,3-Diamine Synthesis *via* Imino Ene-type Reaction.



Entry	R in imine (1)	Enamine (2) X, m, n	Product 3	Yield (%)	Dr[a]
1	Ph (**1a**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3aa**	93	95/5
2	Ph (**1a**)	CH_2, 0, 1 (**2b**)	**3ab**	66	95/5
3[b]	Ph (**1a**)	O, 1, 1 (**2c**)	**3ac**	40	94/6
4	Ph (**1a**)	O, 1, 0 (**2d**)	**3ad**	88	89/11
5[c]	*p*-$MeOC_6H_4$ (**1b**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3ba**	87	96/4
6[b,d]	*p*-$NO_2C_6H_4$ (**1c**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3ca**	90	96/4
7[e]	2-Naphthyl (**1d**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3da**	97	97/3
8[e]	2-Furyl (**1e**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3ea**	84	94/6
9[c,f]	Cyclohexyl (**1g**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3ga**	80	93/7
10[c,d,f]	$PhCH_2CH_2$ (**1h**)	CH_2, 1, 1 (**2a**)	**3ha**	75	99/1

[a] Dr = 1,2-*anti*-2,3-*syn* Isomer/Σ other Isomers. [b] Step a: –78 °C, 24 h. [c] Step a: –45 °C, 3 h. [d] Step c: $NaBH_3CN$ (3 equiv). [e] Step c: 0 °C, 1 h. [f] Step a: Without AcOH.

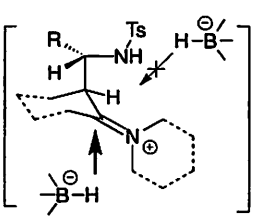


Figure 2

(1) Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1924-1926.
(2) Ito, M.; Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M. *Tetrahedron Lett. in press*.

1P-49

水溶性 N-F 型フッ素化試薬とその反応の開発

名工大院工
○福士和伸・鈴木悟・加茂智浩・徳永恵津子・柴田哲男

Development of a water-soluble N-F type fluorination reagent

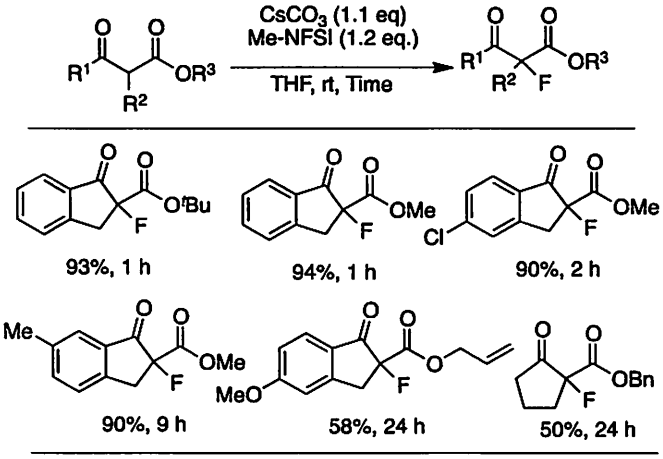
Kazunobu Fukushi*, Tomohiro Kamo, Satoru Suzuki, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Fluorine-containing organic compounds are well recognized as potential medicinal and agrochemical candidates. Therefore the synthesis of fluorinated compounds is of great importance. In this study, we focused on a new N-F type reagent, Me-NFSI (*N*-fluorobis(methansulfonyl)imide. We first investigated the fluorination of β-ketoesters. After the investigation of the reaction condition, we found that $CsCO_3$ was most effective base. Under this condition, the scope of the fluorination was explored, and a variety of α-fluor-β-ketoesters was obtained with high yields. We also investigated several kinds of fluorination reaction. We herein report those results.

含フッ素有機化合物はより高い生理活性や物性をもつことが知られている．その為，化合物にフッ素を導入する反応が多く研究されている．一般にフッ素化反応に用いられているのは Selectfluor® や *N*-フルオロビスベンゼンスルホニルイミド(NFSI)といった求電子的フッ素化試薬であり，当研究室でも不斉フッ素化反応を報告している[1]．しかしながら，価格，溶解性や原子効率といった面で問題を抱えていた．そこで我々は *N*-フルオロビス(メタンスルホニル)イミド (Me-NFSI)に着目した．Me-NFSI は NFSI に比べて分子量が小さく，水へも可溶な試薬である．その為，既存の求電子的フッ素化試薬の問題点を解決する試薬として期待がされる．今回，我々はこの試薬を用いて様々なフッ素化反応について検討を行った．

まず，塩基を用いたフッ素化反応について検討を行ったところ，THF 溶媒中で炭酸セシウムを用いたときが最適条件であることが判明した．この条件を用いて各種 β-ケトエステルへのフッ素化反応を行った．その結果，最

Table 1



高93%の収率にて目的物を得ることに成功した(Table 1).

続いて，各種活性メチレンへの塩基を用いた Me-NFSI によるフッ素化反応を行った．THF 溶媒中，塩基として水素化ナトリウムを用いて反応を行ったところ，対応するフッ素化体が短時間，高収率で得られた(Fig. 1).

シリルエノールエーテルやグリニャール試薬を基質としての Me-NFSI によるフッ素化反応も進行した(Scheme 1).

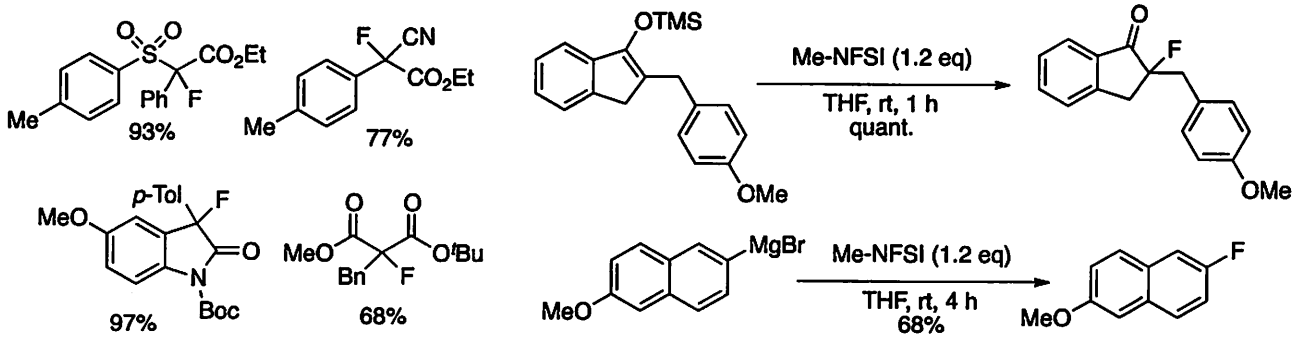
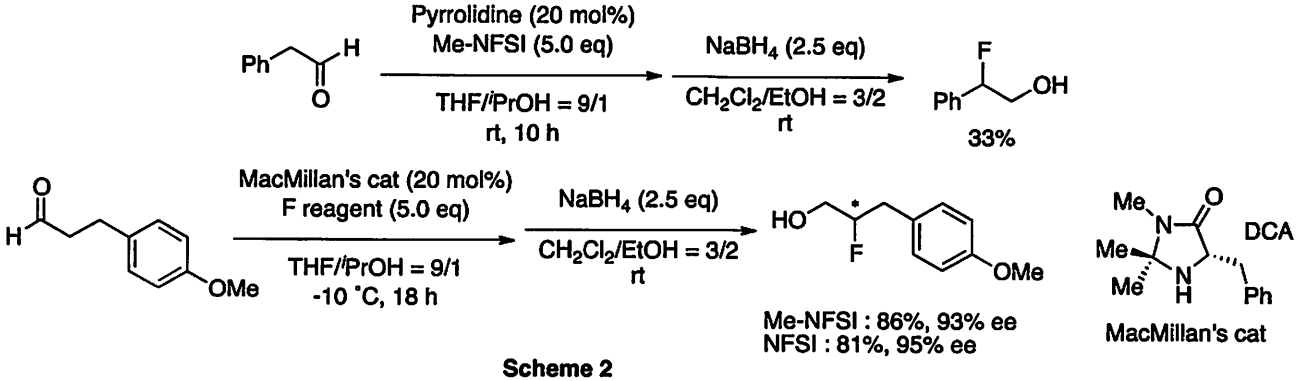


Fig. 1

Scheme 1

以上の結果より Me-NFSI は，各種活性メチレン化合物や有機金属試薬へのフッ素化反応において NFSI とほぼ同等の反応性を示すことが示された.

アルデヒドのα位へのフッ素化反応を検討した．各種アルデヒドに対してピロリジンを触媒とし，Me-NFSI でフッ素化反応したところ，反応が進行し，α-フルオロアルデヒドが得られた．これを系中で，水素化ホウ素ナトリウムによる還元を行いα-フルオロアルコールとして単離に成功した．また，MacMillan 触媒による不斉フッ素化反応についても検討した．その結果，収率，エナンチオ選択性ともに NFSI を用いて反応を行った場合と同等の結果となった.



Scheme 2

他のフッ素化反応についても各種検討を行ったので，ポスターにて合わせて発表を行う.

[Reference]

[1] (a) N. Shibata et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204. (b) N. Shibata et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157.

1P-50

フローリアクションによるオゾン酸化（ラボから商業GMP製造まで）

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

Ozonolysis from laboratory to ton scale cGMP production in continuous flow

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

In most cases, ozonolysis is more sustainable and cost effective for the oxidative treatment of organic unsaturated compounds than other oxidation technologies. To enable the scalability of this challenging gas-liquid oxidation process. Lonza has developed a novel approach that combines Microreactors, a bench-scale reactor, and a large scale production reactor. The approach also includes laboratory feasibility studies and technical transfer – with hazard evaluations and safety assessments – to successful large scale manufacturing.

オゾンは反応性が高く有機合成では、極めて低温でオレフィン二重結合の酸化開裂に用いられ、高エネルギーかつ不安定なオゾニドを生成させる。オゾニドは急激に熱を発して分解する傾向があるため、直接的な酸化条件または還元条件下で取り扱う必要がある。オゾン分解の直接の副産物は酸素であるため、オゾンは環境に優しい酸化剤といえる。オゾン分解によりカルボニル化合物が生成されるため、酸素含有物質に幅広く用いられる技術基盤である。　しかしながら、一般にオゾン分解は大量合成での取り扱いが困難と考えられ、プロセスケミストリーではあまり用いられていないのが現状である。プロセスケミストの大半も研究室で使用するのみで、重金属を用いた（過マンガン酸塩、クロム酸など）が、オゾン分解より多く用いられているが、それらは、cGMP 適用分野では残存金属の厳密な除去の為に複雑な精製法が求められるという欠点がある。

オゾン分解の安全な大量製造の為には以下の問題を解決する必要がある。

1. 爆発を引き起こす危険のあるオゾニドの安全な取り扱い
2. 高発熱性な気液反応の制御
3. 大気／酸素存在下での可燃性有機溶媒の取り扱い。

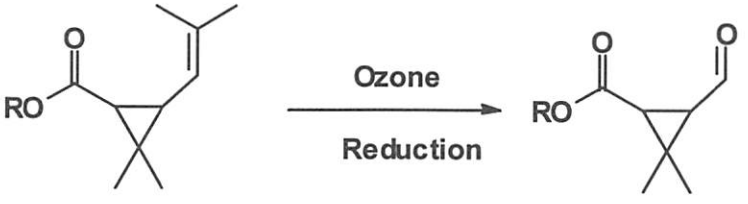
我々ロンザ社では、これらの問題の解決法としてオゾンを用いた安全な連続生成やセミバッチ生成を提案し、工業規模での cGMP での大量製造を実現している。

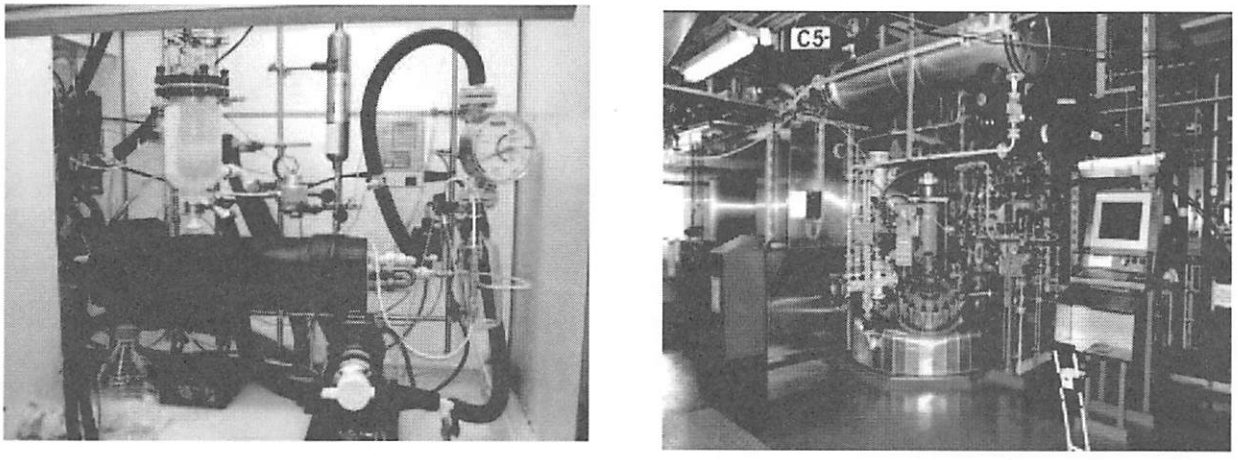
気液反応の制御

工業規模でオゾン分解を安全に行うためには、気液反応の完全な制御が必要である。実験室規模でのオゾン分解には下記に示すように、モジュールを多用した実験用ループ式反応器(150～1000 mL、T：－ 70～40° C）を採用している。　本ユニットは製造装置一式をそのまま小型化したもので、Sulzer SMV™ ミキサー部と同等のものである。　混合部は大量製造へのシュミレーションが可能な酸素移動容量係数を有し、実験室規模での処理条件のデータを収集し、工業規模（最大で 8.5 Kg/時）へのスケールアップのデータを取得し工業規模での製法を確立している。

工業規模製造例

Lonza 社ではオゾン分解を利用した工業規模の工程開発のために、それらの問題を段階的に解決し、下記のような殺虫剤の主要中間体としても使われる菊酸エステルアルデヒドの連続工程を開発した。　この工程では菊酸のオゾンによる変換に 450 L のループ式反応器を使用し、連続モードで日量 0.5 t の生成物を製造するよう最適化され、安全な大量製造が実現された。





Production (right) and its scale down Lab equipment (left)

一般講演要旨

第2日目（8月1日）

2P-01

温和な塩基性条件において除去可能、

かつ、強い塩基性条件において安定である保護基

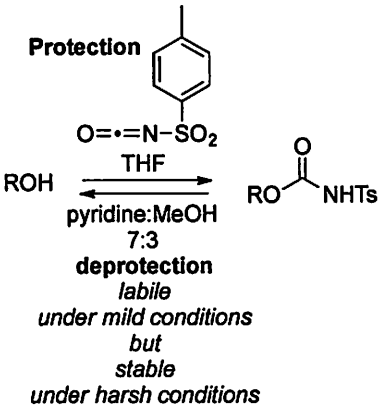
独立行政法人理化学研究所
○眞鍋史乃、伊藤幸成

Unique Protecting Group for Hydroxy Group: Protecting Group Stable under Severe Conditions and Labile under Mild Conditions

Shino Manabe*, Yukishige Ito
RIKEN
Hirosawa, Saitama, 351-0198 Japan
smanabe@riken.jp

The sulfonylcarbamate group is a unique hydroxy group-protecting group. The sulfonyl carbamate group is stable under harsh basic conditions, while it is labile under mild basic conditions. The sulfonylcarbamate is compatible with other hydroxyl group. The protecting group is stable under reduction, oxidation and organometallic conditions. The unique nature is from acidity of sulfonylcarbamate NH proton.

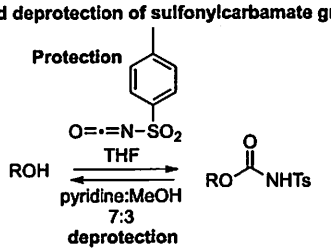
有機合成化学において、保護基は必須であり、これまで、いろいろな水酸基の保護基が開発されている。それらの保護基は、温和な条件においては、安定であり、厳しい条件において、除去されるように設計されている。例えば、アセチル基やベンゾイル基は、ピリジン-水系のような弱塩基性では、安定である一方、水酸化ナトリウム水溶液のような強塩基性条件において、除去される。これまでの保護基の性質とは反した、「*温和な条件において除去可能であり、厳しい条件において安定である*」ユニークな性質を持つ水酸基の保護基を開発した（Scheme 1）。

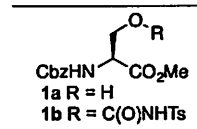
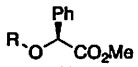
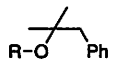
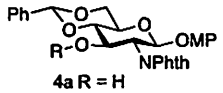


Scheme 1. Sulfonylcarbamate protecting group

THF 溶媒中、*p*-トルエンスルホニルイソシアネートを加えると、多くの水酸基を持つ基質は中性条件にて、すみやかに高収率で*p*-トルエンスルホニルカーバメートを与えた。このスルホニルカーバメート基は、1 M から 5 M の水酸化ナトリウム水溶液、DBU などの強い塩基性条件下では安定である一方、ピリジン:メタノール 7:3 の弱塩基性条件において、除去された (Table 1)。保護基導入、除去の過程において多くの官能基は安定であった。

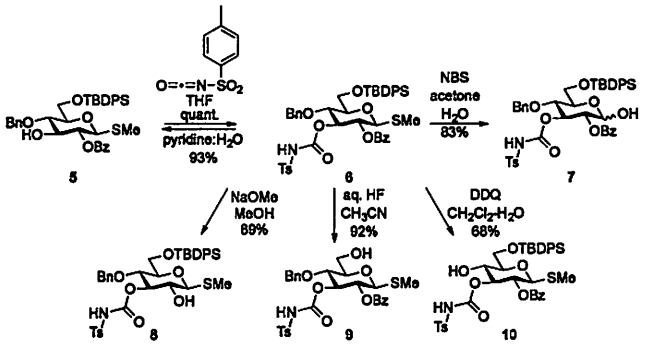
Table 1. Protection and deprotection of sulfonylcarbamate group.



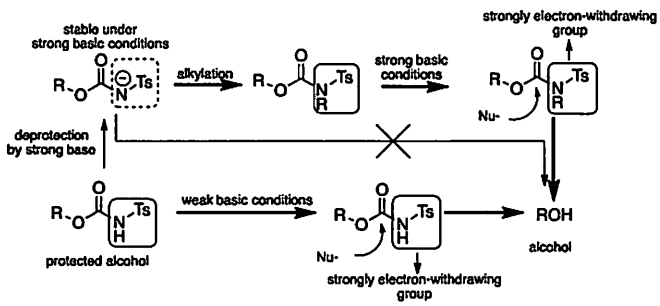
	protection yiled (%)	deprotection yield (%)
 CbzHN, CO2Me 1a R = H 1b R = C(O)NHTs	quant.	quant.
 Ph, R, O, CO2Me 2a R = H 2b R = C(O)NHTs	quant.	80
 R-O, Ph 3a R = H 3b R = C(O)NHTs	85	90
 Ph, O, R-O, OMP, NPhth 4a R = H 4b R = C(O)NHTs	95	85

本保護基の特異な性質は、以下のように説明できる。スルホニルカーバメート基は、強い電子求引基であるため、求核剤によるカルボニル基への反応は容易におこる。そのため、弱塩基性条件で保護基の除去が可能である。一方、スルホニルカーバメート基の窒素上水素は、酸性度が高いために、強塩基条件においては、水素が引き抜かれ、求核剤による反応はおきない (Scheme 3)。上記のメカニズムは、カーバメート基水素の酸性度を利用して、$TMSCHN_2$ や光延反応などによりカーバメート基窒素上をアルキル化で置換すると、強塩基性条件、スルホニルカーバメート基が除去されるようになることにより確かめられた (Scheme 4)。スルホニルカーバメート基は、導入、除去が簡便であり、他の保護基との併用も可能である一方で、従来の保護基の除去パターンとは異なる性質を持っており、今後の利用が期待される。

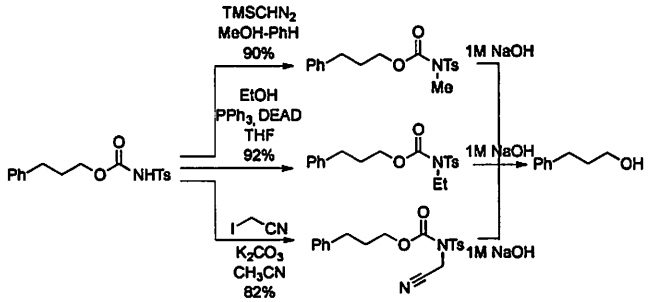
ピラノシドは、複数の反応性の似た水酸基が存在し、選択的・相補的除去可能である保護基の導入により、有効な scaffold が構築可能である。期待通り、ピラノシド **5** のシリル基、アシル基、ベンジル基、アノマー位のアルキルチオ基はそれぞれ、スルホニルカーバメート基と相補的に除去可能であった(Scheme 2)。他にもスルホニルカーバメート基は、TFA などの酸性条件、Dess-Martin 試薬や Jones 試薬などの酸化条件、Grignard 試薬などに安定であった。



Scheme 2. Orthogonal deprotection of various protecting group



Scheme 3. Mechanism of unique nature of sulfonylcarbamate protecting group



Scheme 4. Alkylation and deprotection sequence.

2P-02

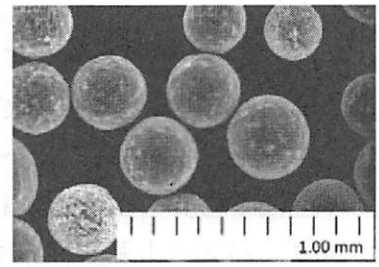
新規パラジウム触媒を用いた官能基選択的接触還元反応の開発

兵庫医科大学[1]，岐阜薬科大学[2]，大阪大学超高圧電子顕微鏡センター[3]
○江嵜啓祥[1]・服部倫弘[2]・坪根綾[2]・三林聡子[1]・坂田孝夫[3]・澤間善成[2]・門口泰也[2]
保田英洋[3]・野坂和人[1]・佐治木弘尚[2]

Highly Chemoselective Hydrogenation Method Using A Novel Palladium Catalyst

Hiroyoshi Esaki[1]*, Tomohiro Hattori[2], Aya Tsubone[2], Satoko Mibayashi[1], Takao Sakata[3], Yoshinari Sawama[2], Yasunari Monguchi[2], Hidehiro Yasuda[3], Kazuto Nosaka[1], Hironao Sajiki[2]
[1]Department of Chemistry, Hyogo College of Medicine,
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan
[2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
[3]Research Center for Ultra-High Voltage Electron Microscopy, Osaka University
7-1 Mihogaoka, Ibaraki, Osaka 567-0047, Japan
esaki@hyo-med.ac.jp

We have developed a highly chemoselective hydrogenation method using a novel and heterogeneous palladium catalyst supported on spherical carbon (Pd/SC) under mild reaction conditions, which is applicable for the hydrogenation of alkyne, alkene, azide, nitro, and aliphatic *O-tert*-butyldimethylsilyl (TBS) ether functionalities leaving the benzyl ester, benzyl ether, nitrile, aromatic ketone, *N*-benzyloxycarbonyl (Cbz) protective group, and aromatic *O*-TBS ether functionalities intact. The present method could accomplish the requirement for both laboratory and industrial applications.



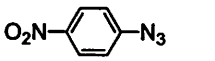
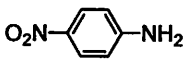
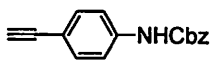
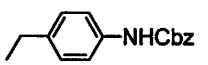
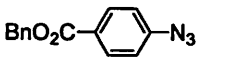
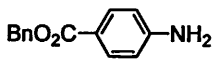
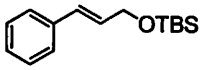
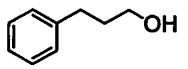
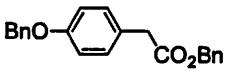
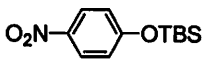
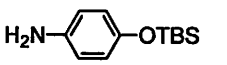
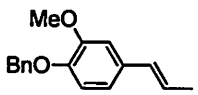
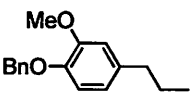
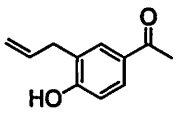
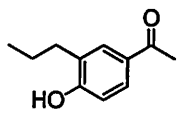
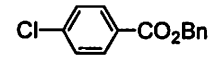
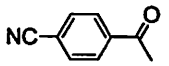
球状成形活性炭担持型パラジウム触媒 (Pd/SC、YMC CO., Ltd.) は、活性炭の目詰まり防止、濾過機能や操作性の改善等を考慮して、フロー式水素化反応装置の触媒充填カラム用に開発された新しい不均一系触媒である。0.5% Pd/SC は、肉眼でもその形状を認識できる、平均直径 0.36 mm の球状に成形した活性炭の表層のみに 0 価パラジウムが担持されている。[1] 空気中でも発火性を示さず安定であり、単純な濾過のみで反応系から容易に除去できることから、フロー反応のみならずバッチ反応への適用も期待される。

最近我々は、0.5% Pd/SC を触媒としてバッチ反応条件下における接触還元活性をスクリーニングしたところ、還元性官能基間での選択的接触還元反応が進行することを見出した。[1] すなわち、0.5% Pd/SC は、Pd/C を触媒とした通常の接触還元条件下で容易に水素化、あるいは水素化分解されるベ

ンジルエーテル、ベンジルエステル、芳香族シアノ基、芳香族カルボニル基、*N*-Cbz (ベンジルオキシカルボニル) 保護基、フェノール性水酸基の *O*-TBS (*tert*-ブチルジメチルシリル) 保護基に対する接触還元触媒活性を示さず、これらの官能基共存下、アルキン、アルケン、アジド基、ニトロ基、脂肪族アルコールの *O*-TBS 保護基を選択的に還元できることを明らかにした (Table 1)。また、興味深いことに、0.5% Pd/SC 触媒によりそれぞれ還元されるアジド基とニトロ基が共存する場合には、アジド基のみが選択的に還元され、ニトロ基の還元が抑制されることが明らかとなった (Table 1, Entry 1)。なお、メタノール中で部分的に還元が進行してしまう基質による反応は、1,4-ジオキサンやアセトニトリルを溶媒とすることで過還元を抑制することができた (Table 1, Entries 3–5 and 9)。

Table 1

Substrate $\xrightarrow[\text{MeOH, 24 h}]{\text{0.5\% Pd/SC, H}_2\text{ (balloon)}}$ Product

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1			95	6			100
2			96	7[d]			87
3[a]		recovery	93[b]	8[d]			100
4[a]			98	9[a]			92
5[c]		recovery	97[b]	10		recovery	99[b]

[a] 1,4-Dioxane was used as the solvent. [b] The yield of recovered starting material. [c] Acetonitrile was used as the solvent. [d] The reaction was completed for 48 h.

官能基選択的接触還元反応を達成するためには、Pd/C 等の白金属系不均一触媒による接触還元系にアミンやスルフィドに代表される触媒毒を組み合わせた、いわゆる適度な触媒毒効果による触媒活性の抑制が必要である。[2] 0.5% Pd/SC は、特徴的な形状のため触媒毒を添加・担持することなく官能基選択的接触還元が進行する点に特長があり、有機合成における新たな選択肢を提供できたものと考える。

References

1) Esaki, H.; Hattori, T.; Tsubone, A.; Mibayashi, S.; Sakata, T.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Yasuda, H.; Nosaka, K.; Sajiki, H. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3629.

2) (a) Mori, A.; Mizusaki, T.; Miyakawa, Y.; Ohashi, E.; Haga, T.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11925. (b) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4817. (c) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2217. (d) Sajiki, H.; Mori, S.; Ohkubo, T.; Ikawa, T.; Kume, A.; Maegawa, T.; Monguchi, Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5109. (e) Mori, A.; Mizusaki, T.; Kawase, M,; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 406. (f) Takahashi, T.; Yoshimura, M.; Suzuka, H.; Maegawa, T.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8293. (g) Yabe, Y.; Yamada, T.; Nagata, S.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1264.

2P-03

α－ビニル位を窒素とハロゲンで置換されたエテン、共役ジエンおよび共役エニンの簡便合成法開発

龍谷大学大学院理工学研究科 物質化学専攻
○井手将貴・大橋和弘・岩澤哲郎

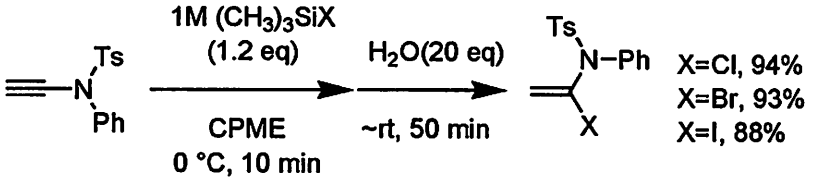
Regio-, and stereoselective hydrohalogenation of ynamides in terminal alkynes and 1,3-diynes

Masataka Ide*, Kazuhiro Ohashi, Tetsuo Iwasawa
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520- 2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Haloenamide-components are valuable building blocks in organic synthesis. Because halovinyls are significant for carbon-carbon bond forming reactions by way of transition-metal catalyzed cross-coupling and the electron-rich olefin functions as a synthetic equivalent of enamine-nucleophile. Despite the utility of haloenamides, their synthetic availability still remains a challenge due to the inherent difficulty in efficient hydrohalogenation of ynamides. Herein we report facile syntheses of haloenamide derivatives incorporated into ethene, and 1,3-diene, and conjugated enyne; the constructions were achieved *via* regio-, and stereoselective hydrohalogenation of ynamides.

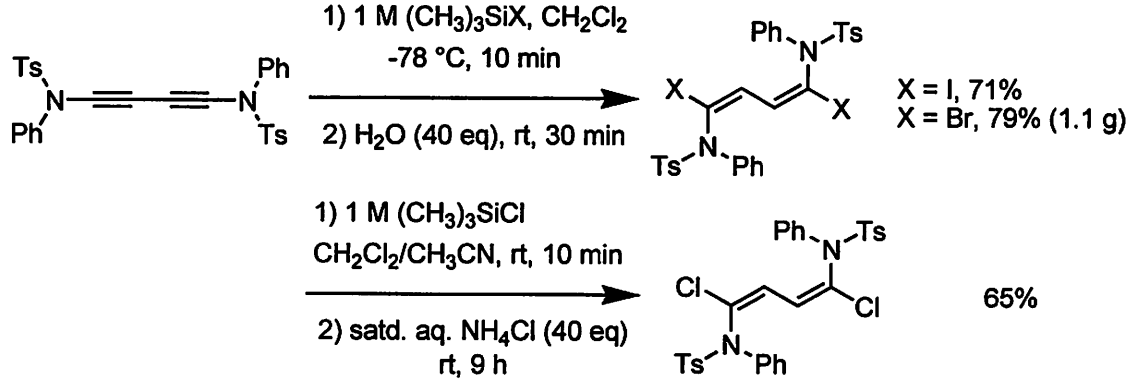
エナミドは有機合成化学において基本的な官能基である[1]。天然物の部分構造としても見られるし、近年では立体選択的な炭素—炭素結合や炭素—窒素結合形成を行う新しいタイプの求核剤として利用する例も報告されている[2]。エナミドのビニル位にハロゲンを有する「ハロエナミド」は、合成化学的な視点に立つと、エナミドそのものよりも一層反応性の高い化学構造となり、複雑な分子を作る際に大変役に立つ出発原料や反応中間体になり得ると期待される。しかしながら、ハロエナミドの効率合成は未だ困難な課題として残されている。これは、イナミドのヒドロハロゲン化を効率よく行うことが難しいからである[3]。今回我々はこの問題に取り組み、α－ハロエナミド構造をエキソメチレン（Scheme 1）、共役ジエン（Scheme 2）、共役エニン（Scheme 3）に持つ化合物の効率合成に成功した[4]。この合成は、ハロトリメチルシランの塩化メチレン溶液（1 M）と水（20 当量）から *in situ* で発生させたハロゲン化水素（*in situ* HX）を用いて達成された[5]。

例えば、末端アルキンを持つイナミドに対してこの *in situ* HX を作用させると、対応する1－ハロエテンアミドの塩素化体、臭素化体、ヨウ素化体がそれぞれ 94%、93%、88%収率で得られる（Scheme 1）。



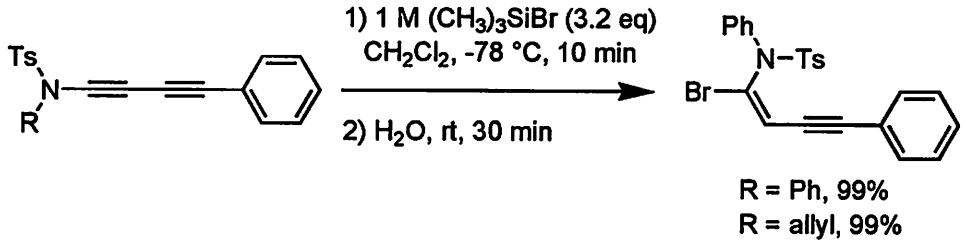
Scheme 1. Synthesis of 1-haloethenamides.

また、対称構造をもつ共役ジインに対してこの *in situ* HX を作用させると、2つのα位にハロゲンをもつ共役ジエンのみが得られる（Scheme 2）。他の異性体との混合物や、ハロゲンが1つだけ反応した化合物などは一切認められなかった。



Scheme 2. Synthesis of (1*E*, 3*E*)-1,4-dihalobuta-1,3-diene-1,4-diamide derivatives.

非対称構造をもつ共役ジインに対してこの *in situ* HX を作用させると、イナミド部分の三重結合のみにヒドロハロゲン化が位置および立体選択的に起こり、フェニル基が結合した三重結合は一切反応しなかった（Scheme 3）。



Scheme 3. Synthesis of (*E*)-1-bromo-4-phenylbut-1-en-3-yn-1-amide derivatives.

References

1. For example, see: Sun, C.; Camp, J. E.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1779-1781 and references therein.
2. Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
3. (a) Mulder, J. A.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Coverdale, H.; Frederick, M. O.; Shen, L.; Zificsak, C. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547-1550; (b) Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933-7947.
4. (a) Ohashi, K.; Mihara, S.; Sato, A. H.; Ide, M.; Iwasawa, T. *Tetrahedron. Lett.* **2014**, *55*, 632-635; (b) Ide, M.; Ohashi, K.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron. Lett.* **2014**, *55*, 2130-2133.
5. (a) Sato, A. H.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3585-3589; (b) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Iwasaswa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1309-1311.

2P-04

リアルタイム *in situ* FTIR を用いたポリマー合成の理解と制御の改善

メトラー・トレド（株）オートケムチーム
○原祐樹・Jennifer Andrews・Laurent　Zoppi

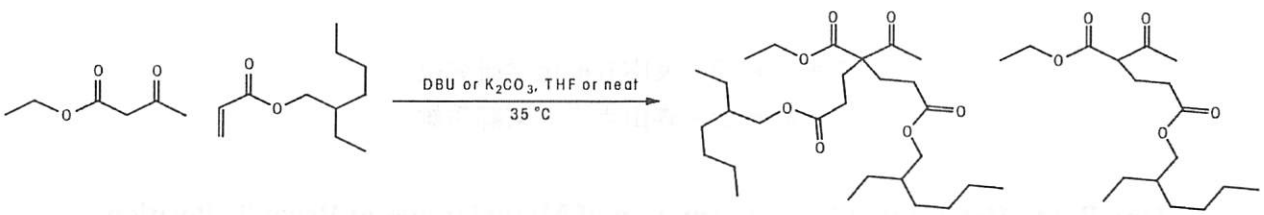
Improving the Understanding and Control of Polymer Synthesis Using Real-Time In Situ FTIR

Yuki Hara, Jennifer Andrews, Laurent Zoppi
AutoChem Team, Mettler-Toledo
8F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
yuki.hara@mt.com

ReactIR™ (real-time in situ FTIR) has long been used for monitoring polymerizations and has become a standardized tool in this area. The importance of real-time in situ reaction analysis for polymerizations is due in part to the fact that many polymerization reactions are run at high temperatures and/or pressures, some are extremely oxygen-sensitive and many involve the use of hazardous reagents. All of these factors are problematic for offline sampling – not to mention the other impurities that can be introduced during sampling. ReactIR™ monitoring of polymerizations in real time and in situ is valuable for determining reaction kinetics, evaluating catalysts and solvents, controlling and monitoring the degree of polymerization and monitoring individual monomer uptake. Understanding these parameters leads to higher molecular weight polymers for the optimization of physical properties and performance and the determination of reactivity ratios in real time dictates the random nature of free radical copolymerizations and the reactivity of the monomers in chain growth polymerization. This information provided by ReactIR™ has been instrumental to the success of many of these polymerization projects.

This time we show the cross-linked networks controlled product behavior with the use of ReactIR ™. Cross-linked networks produce products such as gels and thermoset resins. With this class of reactions, the search is on to replace isocyanates used to make polyurethanes. And Michael Addition has advantages for crosslinking. 1st advantage is to run under mild conditions (Room temperature, minimal or no solvent, little or no by-product. Next one is the ability to use variety of monomers or prepolymers. 3rd one is controllable reaction kinetics (via ReactIR™) through changes in solvent and base concentrations. Last one is that the catalyst issues can also be investigated with the use of ReactIR™.

The experiment is Ethyl Acetoacetate and 2-Ethylhexyl Acrylate Michael Reaction in the Presence of K_2CO_3 or DBU. DOE study performed to observe the effect of catalyst, solvent and molar ratio ReactIR™ utilized to follow reaction progression, end-point and determine reaction kinetics (Figure1).



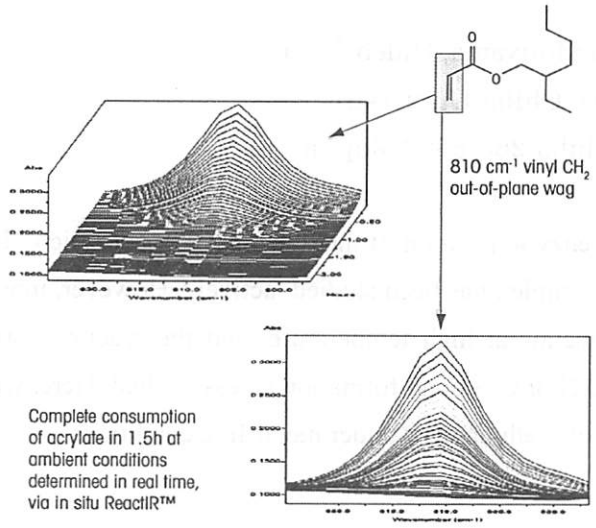


Figure 1. Cross-linked Networks – Controlled Product Behavior with the use of ReactIR™

DOE Constants

- Stir rate
- Reaction temperature: 35°C
- Air atmosphere
- Acetoacetate and base pre-equilibration time:1h

DOE Factors

- K_2CO_3 or DBU concentration: 1-5 mol%
- 2-Ethylhexyl acrylate : Ethyl acetoacetate molar ratio : 0.8-2.0 : 1.0
- Solvent: THF or neat

The conclusions of this study are the following.

- The in situ FTIR data aided the DOE study by providing real-time information on reaction progression and endpoint. This data determined the effect of the base concentration in the presence of the DBU catalyst
- Professor Long states, "ReactIR™ makes kinetics easy". In this study, the in situ FTIR data (profile of 810cm-1 peak) is used to determine reaction kinetics and thus, the rate constants
- From known chemistry, product behavior can be predicted and networks of controlled moieties can be produced (soft or rigid polymers)

References

Williams, S.R.; Long, T.E. Prog. React. Kin. Mech. 2007, 32, 165-194.

2P-05

メチルアレーン類のベンジル位へのC-ヘテロ原子結合ワンポット構築反応

千葉大院理　反応有機化学研究室
○下條寛幸・森山克彦・東郷秀雄

One-Pot C-Heteroatom Bond Formation of Methylarenes at Benzylic Position

Hiroyuki Shimojo*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University,
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

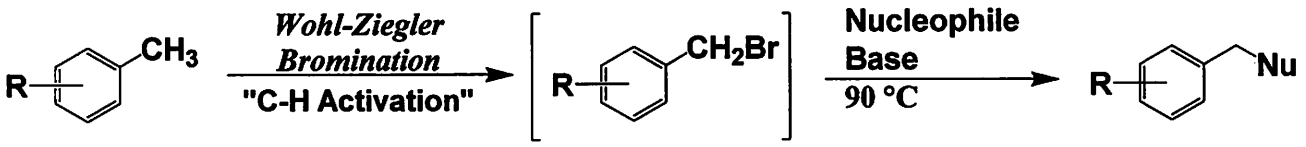
Today, direct C-X bond formation (X = O, N, S, *etc*) at benzylic position of methylarenes via benzylic C-H bond activation with transition metals, such as Pd- or Cu-complex has been studied, actively. However, most of these methods require expensive or toxic transition metals at high temperature, and the reactions are limited to C-O bond formation mainly, and the study for C-N or C-S bond formation is less studied. Here, we studied one-pot C-X bonds formation at benzylic position of methylarenes under metal-free conditions.

[諸言]

トルエンやキシレンのような炭化水素類は工業化学的に入手しやすく安価な化合物である。そのため、炭化水素類を原料としたC-H結合の直接官能基化は重要な反応であり、強い関心が向けられている。その一つとして、メチルアレーン類のベンジル位C-H結合をC-ヘテロ原子結合へと変換する反応が近年報告されてきているが、その多くは高温下、パラジウムや銅などの遷移金属触媒を用いる、メチルアレーンを過剰量用いる、といった環境負荷や廃棄物の面での問題があり、実用性に難があった。また、C-O結合構築についてのみ適用できる反応がほとんどであり、その他のC-ヘテロ原子結合を構築する反応はあまり報告されていない。そのため、C-O結合に限らず、種々のC-ヘテロ原子結合の構築に利用できるような反応が必要とされている。これらの点を踏まえて、我々は安価で毒性の低い試薬を用いて、様々な求核剤を用いることができる、メチルアレーンのベンジル位へのC-ヘテロ原子結合ワンポット構築反応を開発した。

[実験・結果]

まずメチルアレーンを 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)と AIBN を用いたWohl-Ziegler 反応により、ベンジル系ブロミドへと変換した。続いて、求核剤と塩基を加えて十分に撹拌することで、C-ヘテロ原子結合を構築した。反応終了後は、飽和 Na_2SO_3 水溶液でクエンチし、分液抽出後、溶媒を除くことで目的物が良好な収率で得られた。**(Scheme 1.)**

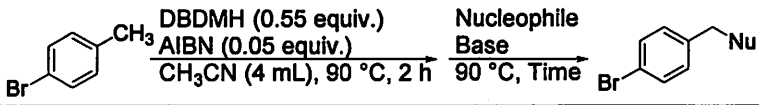


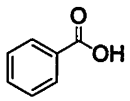
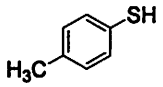
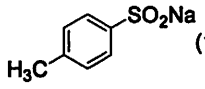
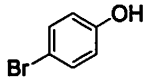
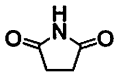
Scheme 1. One-Pot C-Heteroatom Bond Formation of Methylarenes at Benzylic Position

最初に、二段階目で安息香酸と $^{i}Pr_2NEt$ を用いることによる、安息香酸エステルの合成について検討を行った。4-ブロモトルエンや 4-*tert*-ブチルトルエン、4-メチルベンゾフェノン等ではアセトニトリルを溶媒に用いることで目的物を良好な収率で得ることができた。しかし、電子豊富な基質である 4-メトキシトルエンや 3-メチルベンゾチオフェンについては、溶媒にアセトニトリルを用いると一段階目で芳香環上の臭素化が起こってしまった。この場合は溶媒に CCl_4 を用いることで、余分な臭素化を抑えて目的物へと変換できた。また、強い電子求引基を持つ4-メチル安息香酸エチルや4-ニトロトルエンを用いて反応を行った所、一段階目での反応の進行が見られなかった。そこで溶媒量を減らして濃度を上げることで、対応するベンジル系ブロミドへと変換が進み、目的物へと良好な収率で変換することができた。

また、*p*-チオクレゾールやスルフィン酸ナトリウム、*N,N*-ジメチルアミンを求核剤として用いた場合でも、必要に応じて炭酸カリウムを加えて撹拌することで、対応するベンジルスルフィド、ベンジルスルホン、及び *N,N*-ジメチルベンジルアミンが良好な収率で得られた。しかし、フェノール類を用いた場合では、一段階目で反応後のヒダントインが置換反応した副生成物も競争的に生じ、収率が下がることが分かった。そこで、一段階目で NBS を用いて臭素化を行い、求核剤を新たに加えずに塩基のみを加えた所、N-ベンジルスクシンイミドが高収率で得られた。尚、CCl_4 を $^{t}BuOCH_3$ に変えても、本反応は遂行できた。

Table 1. C-X Bond Formation of Methylarenes at Benzylic Position



Entry	Nucleophile (equiv.)		Base (equiv.)	Time (h)	Yield (%)
1		(1.1)	$^{i}Pr_2NEt$ (1.0)	20	84
2[a,b]		(1.1)	$^{i}Pr_2NEt$ (1.0)	6	76
3[c]		(1.1)	$^{i}Pr_2NEt$ (1.0)	5	88
4[b,d]		(1.1)	$^{i}Pr_2NEt$ (1.0)	21	87
5[e]		(1.1)	K_2CO_3 (2.0)	17	94
6		(1.1)	-	19	93
7	Me_2NH	(3.0)	K_2CO_3 (1.0)	17	75
8		(1.3)	K_2CO_3 (2.0)	4	70
9[f]		(1.1)	K_2CO_3 (2.0)	17	69

[a] 4-Nitrotoluene was used instead of 4-bromotoluene, and the first step was completed within 16 h. [b] CH_3CN (2 mL) was used. [c] 3-Methylbenzo[b]thiophene was used instead of 4-bromotoluene, and CCl_4 was used instead of CH_3CN. [d] 1-Methylnaphthalene was used instead of 4-bromotoluene, and CCl_4 was used instead of CH_3CN. [e] Nucleophile in CH_3CN (4 mL) was added. [f] NBS (1.1 equiv.) was used instead of DBDMH, and Base was added at second step.

2P-06

ジアリールヨードニウム塩を用いたオキシムからベンゾフランの遷移金属フリーなワンポット合成反応

千葉大学大学院　理学研究科
○宮城貢太郎・森山克彦・東郷秀雄

One-pot Synthesis of Benzofurans from Oximes using Diaryl Iodonium Salts

Kotaro Miyagi*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inageku, Chiba 263-8522 Japan

Diaryl iodonium salts that are one of the typical hypervalent iodines, are known as excellent transition-metal-free reagents for arylation. Here, we have developed a transition-metal-free one-pot transformation of oximes into benzofurans by the *O*-arylation of oximes with diaryl iodonium salts, followed by the treatment with acids under warming conditions.

[緒言]

ベンゾフランは、抗菌作用を示す「オイポマテノイド類」や尿酸排泄薬の「ベンズブロマロン」など様々な天然物・医薬品に見られる骨格で、医薬品・医薬品合成の中間体として重要な化合物である。しかし従来の合成法は、過酷な反応条件を必要とする点やPd・Pt・Cu といった高価で環境負荷の大きい遷移金属触媒を必要とする点、複雑な構造をもつ原料を必要とする点等が問題であった。そのため、より入手容易な原料から遷移金属フリーな条件で直接的にベンゾフランを得る方法が求められている。

超原子価ヨウ素は、代表的な「環境調和型」試薬として近年注目を集めており、その一種であるジアリールヨードニウム塩は遷移金属触媒によるカップリング反応の代替試薬として研究されている。近年、様々な求核剤の遷移金属フリーなアリール化反応が報告されており、当研究室でもジアリールヨードニウム塩を用いたフェノール類のアリール化反応を報告している[1]。

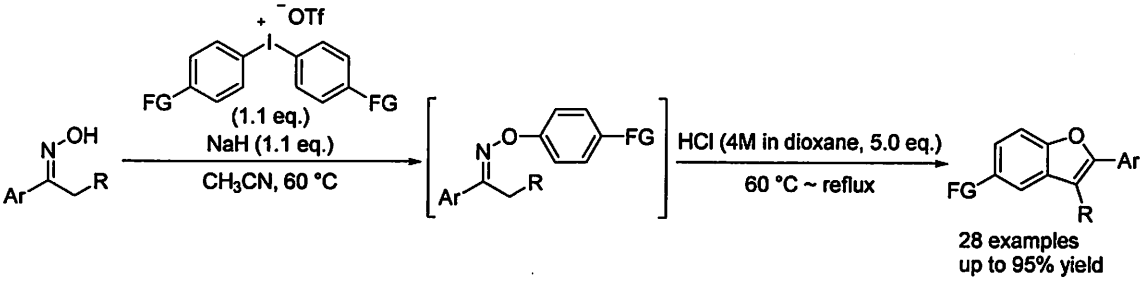
今回、当研究室ではオキシムに対してジアリールヨードニウム塩を反応させることでオキシムの *O*-アリール化反応が進行し、*O*-アリールオキシムを効率的に得られることを見出した。ここで得られた *O*-アリールオキシムは[3,3]-シグマトロピーによってベンゾフランへと誘導可能な化合物である。そこで我々は、入手容易な原料から遷移金属フリーな条件でベンゾフランを合成することを目指し、ジアリールヨードニウム塩によるオキシムの *O*-アリール化反応を用いたベンゾフランのワンポット合成反応の開発を検

討し、効率的にベンゾフラン誘導体が得られることに成功したので詳細を報告する[2]。

[実験・結果]

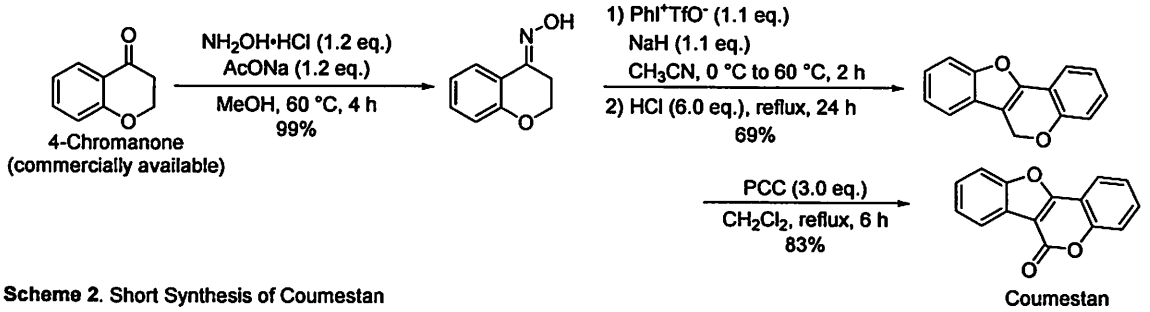
はじめに、Propiophenone とヒドロキシルアミンの反応から得られた Propiophenone oxime の *O*-アリール化反応について検討を行った。種々検討の結果、オキシムの *O*-アリール化反応は CH_3CN 溶媒中 60 ℃で K_2CO_3 や *t*BuOK、NaH、DBU など様々な塩基を用いても効率的に進行することが判明した。次に、得られた *O*-アリールオキシムをベンゾフランへと変換するための[3,3]-シグマトロピー反応の条件検討を行った。その結果、HCl (in 1,4-dioxane)を酸として用いた時に高収率で目的物を得られた。この 2 つの反応を組み合わせたワンポット反応の検討を行ったところ、1 段階目の塩基には NaH を用い、2 段階目の酸には HCl (in dioxane)を用いた時に高収率で目的のベンゾフランを得ることに成功した(Scheme 1)。

次に、最適化された反応条件を用いて基質の検討を行った。芳香環上の *o* 位、*m* 位、*p* 位に様々な電子供与性・電子求引性基を持つ芳香族オキシムに対して反応を行ったところ、良好もしくは高い収率で対応するベンゾフランが得られた。ナフタレンや複素環骨格を持つオキシムも良好な収率で対応するベンゾフランへと変換することができた。



Scheme 1. One-pot Synthesis of Benzofurans from Oximes using Diaryl Iodonium Salts

また、今回開発した反応を利用することで、エストロゲン活性を持つ天然物 Coumestan の短工程合成を行った。市販されている 4-Chromanone を原料として、3 ステップで目的の Coumestan を合成することに成功した(Scheme 2)。



Scheme 2. Short Synthesis of Coumestan

[文献]

1. Y. Kakinuma, K. Moriyama, and H. Togo, *Synthesis* **2013**, *45*, 183.
2. K. Miyagi, K. Moriyama, and H. Togo, Submitted.

2P-07

触媒配位子用ホスフィン化合物の開発と応用

（北興化学工業）○鈴木健太，藤澤直毅，伊藤伸浩，田原義博，隈元信満

Development and application of phosphine ligands for catalyst

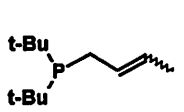
Kenta Suzuki*, Naoki Fujisawa, Nobuhiro Ito, Yoshihiro Tahara, Nobumichi Kumamoto
Fine Chemicals Research Laboratories, Hokko Chemical Industry, Co., Ltd.
2165, Toda, Atsugi-shi, Kanagawa, 243-0023, Japan
suzuki-k@hokkochem.co.jp

Organophosphines are very useful compounds as ligands for cross-coupling reaction. We are manufacturing many phosphine compounds using organometallic methodology, such as Grignard reaction, lithiation, etc. and supplying useful compounds by cross-coupling reaction using these ligands. Herein, we developed new phosphine ligands, Crophos® and m-Crophos®, and launched as commercial lineup. Each ligand has characteristic reactivity for different coupling reactions. Especially, highly catalytic activities are shown for the coupling reactions of sterically hindered substrates.

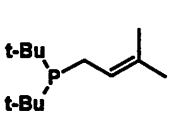
ホスフィン化合物は遷移金属錯体を触媒としたクロスカップリング反応の配位子として用いられる重要な化合物であり、近年でも高活性な配位子の開発が活発に行われている。当社ではこれまで有機金属反応によりホスフィン化合物を工業的に製造し、またこれらを配位子に用いたクロスカップリング反応により有用な化合物を供給している。本発表では新たに開発した2種のホスフィンを始めとしたホスフィン群と、それらのクロスカップリング反応への応用例を紹介する。

1. 触媒配位子としてのホスフィンの開発

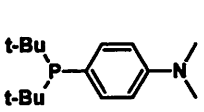
北興化学では2003年に配位子用のホスフィン化合物としてトリ(*tert*-ブチル)ホスフィンのトンレベルの製造に成功している。また、2012年には空気中で安定に取り扱うことができるAmphos、Xantphos、DPEphos、DPPF®の4化合物の工業化に成功し、商業販売を開始した。今回我々は、新たに触媒配位子Crophos®、m-Crophos®を開発し、2014年3月より商業販売を開始した。



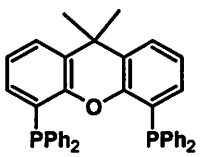
Crophos®
New ligand



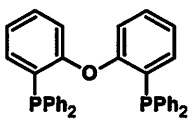
m-Crophos®
New ligand



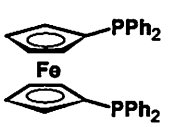
Amphos



Xantphos



DPEphos

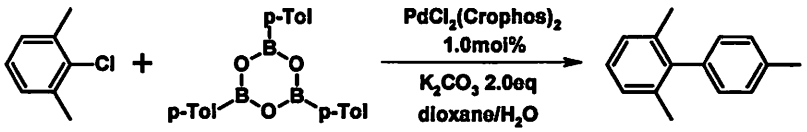


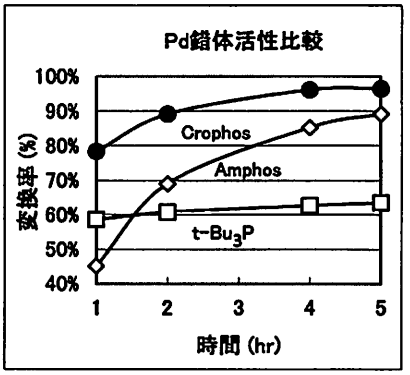
DPPF®

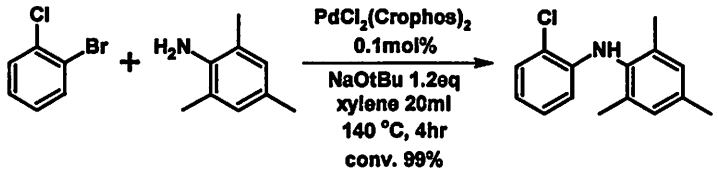
2. 新規ホスフィン化合物Crophos、m-Crophosの特徴

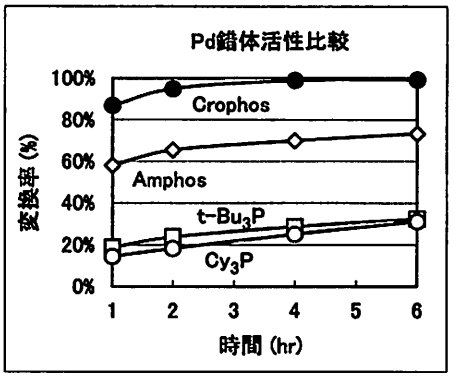
ホスフィンを配位子とする遷移金属錯体が触媒効果を発揮する反応は数多く報告されている。今回、我々が開発したCrophos、m-Crophosの触媒活性を$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$、$PdCl_2(Amphos)_2$と比較すると、下記カップリング反応において優れた活性を示した。これらの結果からCrophos、m-Crophosの特長として立体障害の大きい反応系において高い触媒活性を示すことが挙げられる。また、Crophos、m-Crophosはトリ(*tert*-ブチル)ホスフィン($t\text{-}Bu_3P$)と同様に空気中で不安定である。しかしながら、$t\text{-}Bu_3P$と異なり容易に$PdCl_2$と錯体を形成し、それぞれ$PdCl_2(Crophos)_2$、$PdCl_2(m\text{-}Crophos)_2$を与える。これら錯体は空気中においても安定であり容易に取り扱うことが可能である。

<Crophos®>

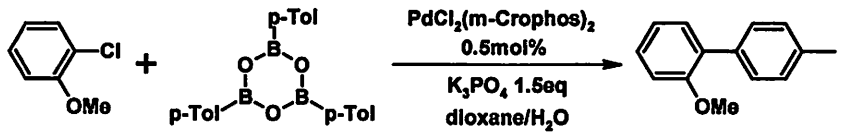


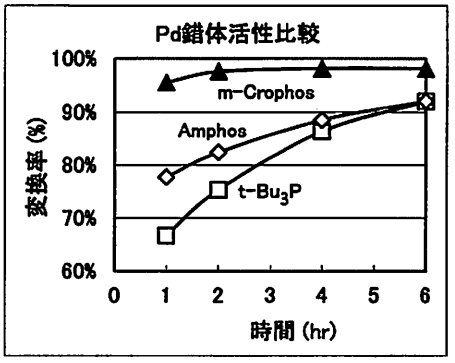






<m-Crophos®>





2P-08

無機試薬を用いたメチルアレーン類のワンポット芳香族ニトリル化反応

千葉大学大学院　理学研究科
○川越勇介・森山克彦・東郷秀雄

One-pot Transformation of Methylarenes into Aromatic Nitriles with Inorganic Metal-Free Reagents

Yusuke Kawagoe*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University,
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

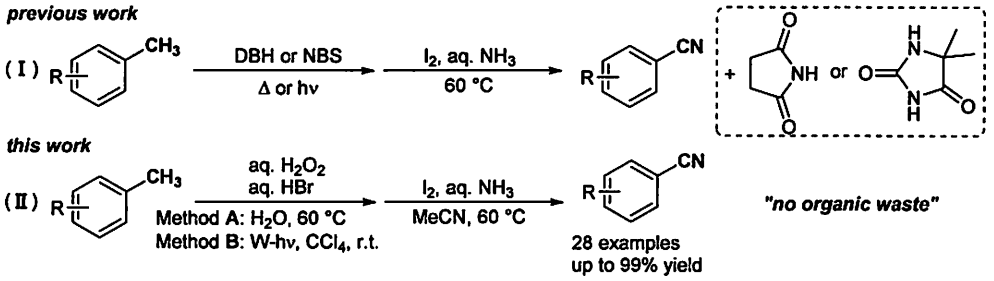
Many preparation methods of aromatic nitriles, which are one of the most important organic compounds as they serve as building units in organic synthesis for pharmaceuticals, agrochemicals, and herbicides, have been reported. However, they have disadvantages, such as using relatively expensive starting material and/or toxic reagents, and requiring high temperature and high pressure conditions. Here, a transformation of various methylarenes, inexpensive and easily available compounds, into aromatic nitriles with inorganic reagents under mild conditions was carried out. The present method is a one-pot reaction including bromination with aq. H_2O_2/aq. HBr, and subsequent amination and oxidation with I_2/aq. NH_3.

【緒言】

芳香族ニトリルは医農薬品や機能性材料等に広く用いられる他、カルボン酸やアミドなどの官能基や、テトラゾールのような複素環の合成中間体となることから、重要な化合物である。従来の芳香族ニトリル合成は、金属シアン化物を用いた Sandmeyer 反応や遷移金属触媒カップリング反応、及び芳香族第一級アミドの脱水反応等による合成が一般的であるが、これら手法には高価な原料や有毒な試薬を用いる、反応に高温、高圧条件を要する、という問題がある。また、近年では安価で入手容易なメチルアレーン類を原料とした、直接的な芳香族ニトリル合成もいくつか報告されている。工業的に芳香族ニトリルの合成は非常に多工程を要することから、メチルアレーンのような不活性基からの直接的変換はプロセス化学の観点から非常に有用な合成法である。しかし、これら手法にも有毒な試薬の使用や、高い反応温度、基質の適用範囲における問題が残されている。

我々は上記の問題を解決するため、DBH (5,5-dimethyl-1,3-dibromohydantoin)や NBS といった有機臭素化試薬、アンモニア水、及びヨウ素を用いることによるメチルアレーンのワンポット芳香族ニトリル変換を報告している[1] (Scheme 1, **I**)。この手法により、比較的穏やかな反応条件下で、様々なメチルアレーンから芳香族ニトリルを直接的に、かつ高収率で得ることに成功した。しかし、有

機臭素化試薬を用いることで、反応後に有機廃棄物となるヒダントインやスクシンイミドといった副生物が生じる点に改善の余地を残していた。



Scheme 1. One-pot transformation of methylarenes into aromatic nitriles

今回我々は有機廃棄物の削減、反応の低コスト化を目指して、上記の有機臭素化試薬に代わり、過酸化水素水／臭化水素酸系によるベンジル位の臭素化を利用したメチルアレーン類のワンポットでの直接的芳香族ニトリル変換反応を検討し、効率的に目的化合物を得ることに成功したので、その詳細を報告する[2]（Scheme 1, **II**）。

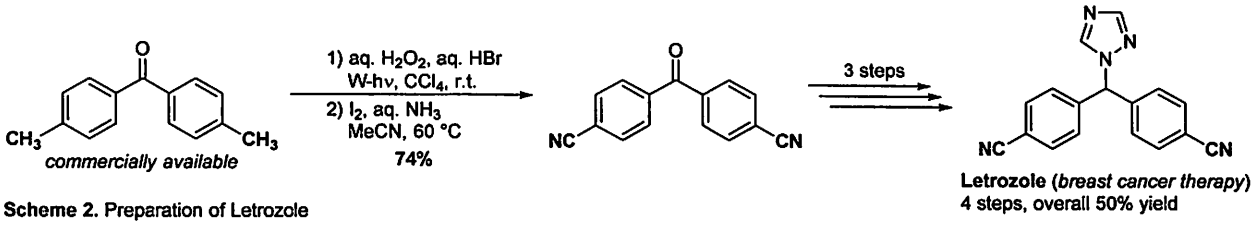
【結果】

4-bromotoluene を基質として溶媒、反応温度、反応時間等の検討を行ったところ、水溶媒中 60℃で過酸化水素水、臭化水素酸を反応させ、生じた臭化ベンジル中間体にそのままアンモニア水とヨウ素を加えて 60℃で反応させることで、高収率で対応する芳香族ニトリルが得られた（Method **A**）。

上記の条件を 4-methoxytoluene に適用した場合、ベンジル位の臭素化工程において、芳香環の臭素化が優先的に進行し、目的の化合物はほとんど得られなかった。そこで、イオン反応による副反応を抑えるため、反応条件をタングステンランプ照射条件下、溶媒を水から四塩化炭素に変えて室温で反応を行ったところ、目的の芳香族ニトリルを高収率で得ることに成功した（Method **B**）。

種々のメチルアレーンに対して最適化した２つの反応条件を適用し、基質の一般性を検討した。*o*-、*m*-、*p*-位に様々な電子供与性置換基（-OMe, -^{t}Bu, etc.）、及び電子求引性置換基（-Bz, -CN, -NO_2, etc.）を持つメチルアレーンを基質として用いたところ、高収率で対応する芳香族ニトリルを合成することに成功した。また、芳香族複素環や、*m*-、及び *p*-xylene についても中程度から良好な収率で対応する芳香族複素環ニトリル、ジシアノベンゼンへ変換された。尚、反応溶媒を四塩化炭素から *tert*-ブチルメチルエーテルに置き換えても反応は効率的に進行した。

最後に、本手法を用いて芳香環に２つのシアノ基を直接導入することにより、4,4'-dimethylbenzophenone から４工程で乳がん治療薬として利用されている Letrozole を遷移金属フリーで合成することに成功した（Scheme **2**）。



Scheme 2. Preparation of Letrozole

【参照】[1] D. Tsuchiya, Y. Kawagoe, K. Moriyama, H. Togo. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4194.

[2] Y. Kawagoe, K. Moriyama, H. Togo. *Eur. J. Org. Chem.*, in press.

2P-09

多置換アレーンの 1，3- ジブロモ -5，5- ジメチルヒダントイン (DBDMH)による臭素化反応の検討

[1]愛媛大理，[2]愛媛大総合科学研究支援セ，[3]マナック(株)研究所
○金田知子[1]，森重樹[2]，谷弘幸[2]，宇野英満[1]，福田晃大[3]，江崎孝二[3]

Examination of bromination by 1,3 - dibromo -5,5- dimethylhydantoin (DBDMH) of a multi-substituted arene

Tomoko Kanada*, Sigeki Mori, Hiroyuki Tani, Hidemitsu Uno, Akihiro Fukuta, Kouji Ezaki
Faculty of Science and Integrated Center for Sciences, Ehime University, and Research Laboratory Manac Inc.
2-5, Bunkyo-cho, Matsuyama, Ehime, 790-8577, Japan
92, Minooki-cho, Fukuyama, Hiroshima, 721-0956, Japan
tani.hiroyuki.mj@ehime-u.ac.jp

A lot of multi-functionalized aromatic compounds were known to the medical and pharmaceutical products. These compounds were generally synthesized by aromatic cross-coupling reactions, and corresponding bromoarenes were often used for the key intermediates. As nitro and aminoarenes were easily converted to other substituents, the reactivity and the selectivity of the bromination by N-bromoacetoamide, N-bromosuccinimide, or 1,3-dibromo-5,5-dimethylhidantoin were examined.

一般に使用される医薬品には、複数の芳香環が結合した化合物が数多く知られており、それらは、クロスカップリング反応等を利用して合成されている。近年、芳香族クロスカップリング反応が注目されて、その実用的価値が評価され、鈴木氏、根岸氏がノーベル賞を受賞した。クロスカップリング反応の原料には、入手性や反応性の観点から、対応する臭素化物が利用されることが多い。そこで、芳香族化合物の選択的臭素化反応の検討は、重要な検討課題であると言える。臭素よりも選択性の高い臭素化剤として、N-ブロモスクシンイミド(NBS)が一般に知られているが、同様に N-Br 結合を有する 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)については、その反応性・選択性を詳細に調査した報告例は殆どみられない。本研究では、容易に他の官能基への変換が可能であるニトロ基やアミノ基を持つ芳香族化合物をモデル基質として、これら臭素化剤の反応性・選択性を調査した。

m-ニトロアニリンを共通反応基質として選び、1,2-ジクロロエタン中で臭素化剤を加えて 40℃で 1 日撹拌した。臭素化剤は、N-ブロモアセトアミド(NBA)、NBS、DBDMH と

変えて実験を行った。次に溶媒を 1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)と変えて同様の実験を行った。反応混合物はガスクロマトグラフィーにより分析した。必要に応じて得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離し、それぞれ MS、NMR 等により同定した。NBA、NBS、DBDMH の各臭素化剤で、選択性に僅かな差が見られ、反応溶媒を、1,4-ジオキサン、DMSO と変えることにより、選択性が大きく変化した。更に、本発表では、溶媒や反応温度を変えたときの、これらの反応性・選択性についても報告する。

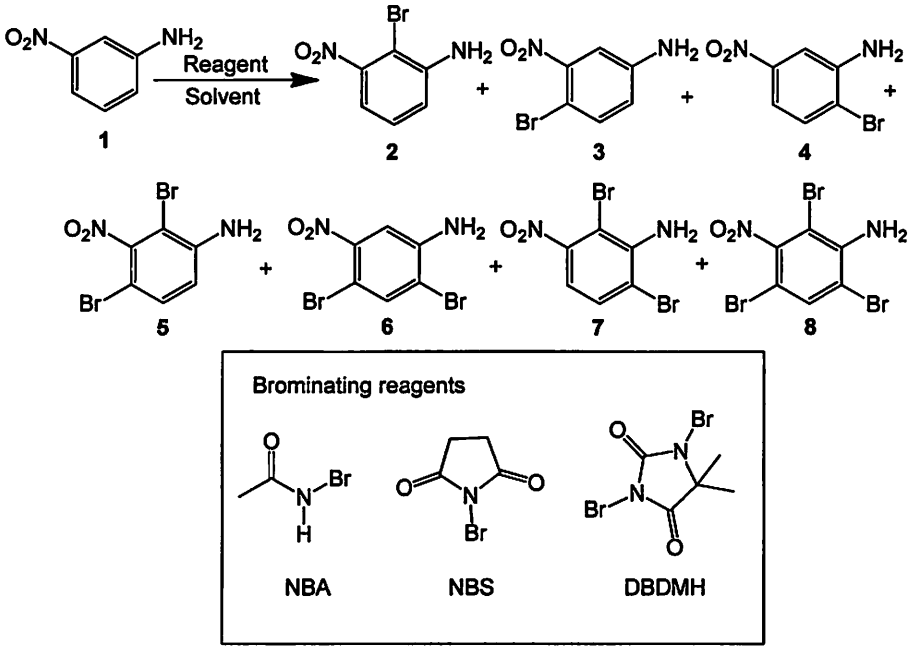


Table. Bromination of *m*-nitroaniline with brominating reagents

Solvent	Reagent	Mol ratio	Compound No.							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1,2-dichloroethane	NBA	1	0	38	37	15	11	0	0	0
	NBS	1	0	53	9	34	5	0	0	0
	DBDMH	0.5	0	40	6	51	2	0	0	0
1,4-dioxane	NBA	1	0	22	24	51	3	0	0	0
	NBS	1	0	17	20	58	4	0	0	0
	DBDMH	0.5	0	16	12	70	2	0	0	0
DMSO	NBA	1	0	7	92	0	1	0	0	0
	NBS	1	1	21	76	1	2	0	0	0
	DBDMH	0.5	3	15	71	1	9	0	0	0

a) Reaction condition (40℃ 1day)

b) GC 収率

2P-10

新規リン吸着剤ポリマーTRK-390の製造における重合開始剤由来不純物の同定とその管理

東レ・医薬研究所創薬化学研究室,
○村上正徳・菅野孝巳

東レ・医薬 CMC 推進室
井上淳・須山和晴

Identification and Control of the Impurities Derived from the Radical Initiater in the Manufacturing Process of the New Phosphate-Binding Polymer TRK-390

Masanori Murakami*, 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

Atsushi Inoue, Kazuharu Suyama
CMC Planning Dept., Toray Industries, Inc.
4845, Mishima, shizuoka, 411-8652, Japan
Atsushi_Inoue@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. In the manufaturing process of TRK-390, the control of the impurities is one of the most important matter. In the development of manufacturing process of TRK-390, we have found several impurities derived from radical initiater VA-044. Herein, we introduce the efficient ethylenediamine removal method under the basic condition based on the hypothesis of ethylenediamine elution mechanism. In this condition, VA-044 and its thermal degradation products are decomposed into secondary, tertiary and quartic decomposition product. We identified all these compounds and evaluated genotoxicity of them by DEREK. 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。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）。

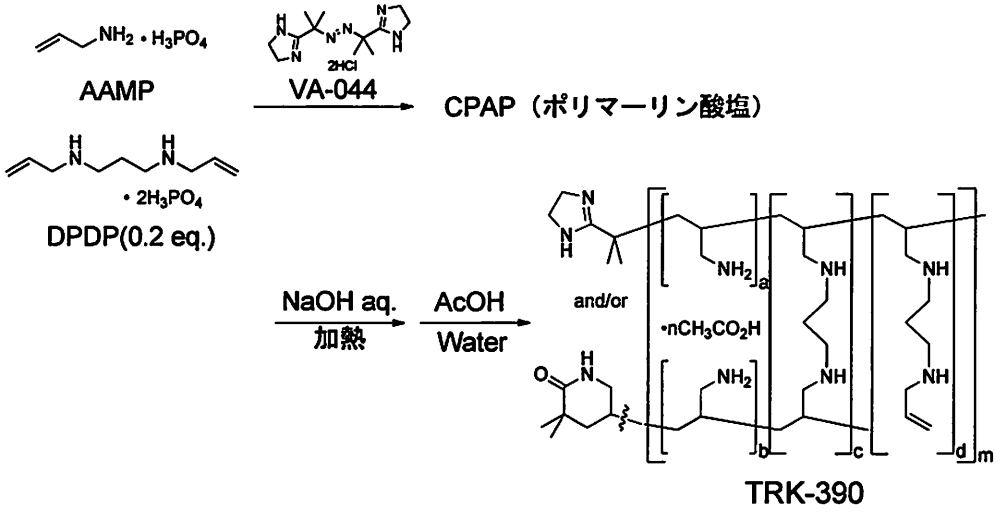


図１　TRK-390 の製法

TRK-390 の製造法開発に関して、不純物の管理は最も重要な課題の一つである。中でも自身が変異原性物質であるラジカル開始剤 VA-044 の管理と、それ由来の不純物が製造工程内でどのような化合物に変化し、それら化合物の遺伝毒性を評価することは非常に重要な課題である。

ラジカル開始剤 VA-044 由来の不純物として、我々は、得られるポリマーから、エチレンジアミンが溶出することを見いだした。その機構が分子内ラクタム化との仮説のもと、塩基性条件下加熱処理を行うことでエチレンジアミンを除去する方法を見いだした（図２）。

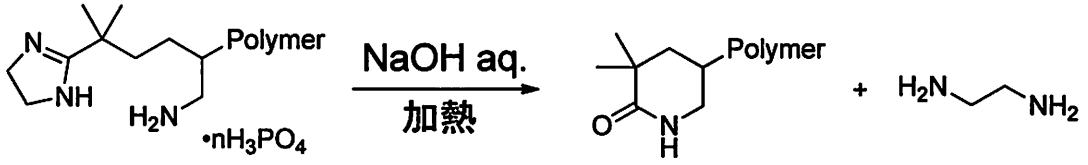
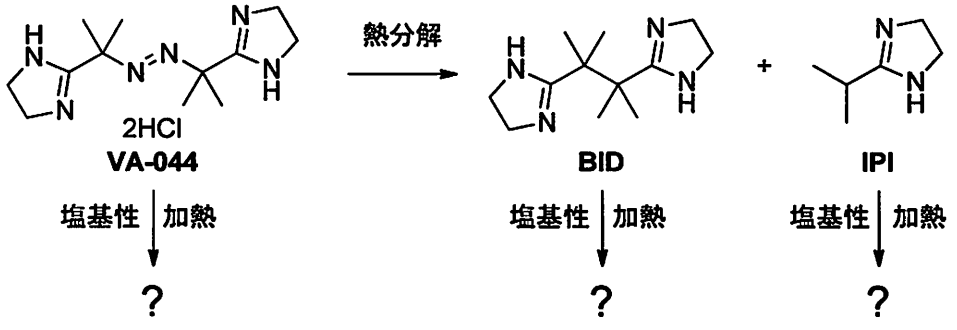


図２　エチレンジアミン溶出機構

また、塩基性加熱条件下において、ラジカル開始 VA-044 およびその熱分解生成物が 2 次、3 次、4 次分解を起こしていくことを明らかとし、VA-044 の塩基性条件下における分解物を同定し、in silico 毒性評価により遺伝毒性の有無を評価した。それらの詳細をポスターセッションで議論する。



2P-11

次亜塩素酸ナトリウム5水和物（結晶）を用いる有機硫黄化合物の効率的酸化反応

[1]静岡理工大理工、[2]日本軽金属（株）化成品事業部 開発部、
[3]日本軽金属（株）化成品事業部 市場開発部、[4]イハラニッケイ化学工業（株）
○ 桐原正之[1]・松室宏明[1]・岩井利明[1]・山崎研人[1]・北川紗央合[1]・
岡田倫英[2]・浅輪智丈[2]・杉山幸宏[3]・木村芳一[4]

Practical Oxidation Reaction of Organosulfur Compounds with Sodium Hypochlorite Pentahydrate ($NaClO\text{-}5H_2O$) Crystals

Masayuki Kirihara*[1], Hiroaki Matsumuro[1], Toshiaki Iwai[1], Kento Yamazaki[1], Saori Kitagawa[1], Tomohide Okada[2], Tomotake Asawa[2], Yukihiro Sugiyama[3], Yoshikazu Kimura[4]

[1]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [2]R&D Department of Chemicals, Nippon Light Metal Company, Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan [3]Market Development Department, Nippon Light Metal Company, Ltd., Tokyo 140-8628, Japan [4]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan

kirihara@ms.sist.ac.jp

Sodium hypochlorite pentahydrate crystals ($NaOCl\cdot5H_2O$) containing less free NaOH and NaCl have been developed, which is now commercial available, high volume efficiency, and high activity for the oxidation of alcohols. We developed oxidations of organosulfur compounds using sodium hypochlorite pentahydrate, and found that this compound can be used for oxidation of disulfides or thiols to sulfonyl chlorides. We also report that the reaction of sulfides with an equimolar of sodium hypochlorite pentahydrate to afford the corresponding sulfoxides in high yields.

有機硫黄化合物の酸化反応は有機合成化学上重要な反応であり、現在までに多くの方法が開発されてきた。しかしながら酸化反応では、酸化剤が還元された化合物が等モル以上生成することが避けられず、環境汚染に繋がる可能性があるという問題点が存在する。このような問題点をクリアする酸化剤の一つとして、次亜塩素酸ナトリウム（NaOCl）がある。NaOCl酸化では反応終了後に生成するものは無害な食塩（NaCl）であるため、環境調和型の酸化反応であると云える。

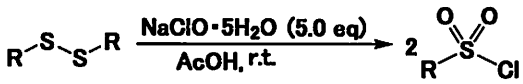
従来NaOClは塩基性水溶液として用いられてきた。しかし濃度が約10%であるため容積効率が悪く、さらに保存中にNaOClの分解が進むため、反応直前に適定などの手段によって有効NaOCl濃度を求めておかないと、正確な反応が行えないという問題点があった。

我々は、独自の手法により次亜塩素酸ナトリウム5水塩結晶（$NaOCl\cdot5H_2O$）を製造する方法を開発した[1)]。その結晶は、有効塩素濃度が約42%であり水溶液に比べて3～4倍の容積効率で反応

が行える。また遊離の NaOH、NaCl の含量が市販品水溶液に比べ 1/10～1/30 と少ない特徴がある。さらに低温であれば安定であるため、フリーザーを用いれば長期保管が可能である。結晶であるため、正確に秤量して反応に用いることができるという利点もある。

今回は、これを酸化剤として酢酸溶媒中でジスルフィドやチオールと反応させると、対応するスルホニルクロライドが高収率で得られることを見いだした。

Table 1. ジスルフィドの酸化反応



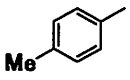
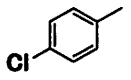
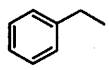
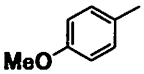
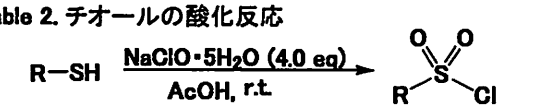
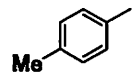
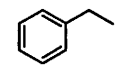
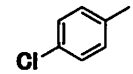
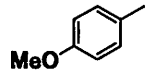
R	Time	Yield (%)	R	Time	Yield (%)
	1.1 h	80		0.3 h	74
	0.6 h	63		0.4 h	75
	0.5 h	84		0.2 h	97

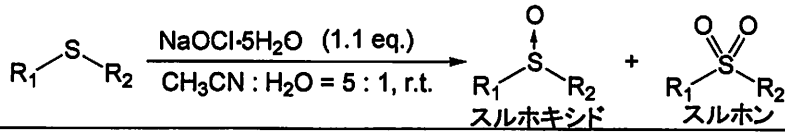
Table 2. チオールの酸化反応

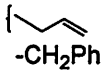
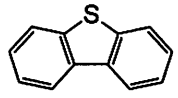


R	Time	Yield (%)	R	Time	Yield (%)
	1 min	86		1 min	71
	1 min	79		1 min	90
	1 min	97		1 min	95

また、$NaOCl•5H_2O$ を含水アセトニトリル溶媒中でスルフィドと反応させると、対応するスルホキシドが高収率で得られることもわかった。この反応を行うためにはスルフィドに対して $NaOCl•5H_2O$ を約等モル用いることが重要である。$NaOCl•5H_2O$ は結晶であるため、加える量を厳密にコントロールできる。$NaOCl•5H_2O$ を過剰量用いるとスルホキシドがさらに酸化されてスルホンが生成してくる。$NaOCl•5H_2O$ を用いてスルフィドからスルホンを合成するための最適条件は現在検討中である。

Table 3. スルフィドの酸化



Entry	R_1	R_2	time (min)	Yield (%) スルホキシド	Yield (%) スルホン
1	Ph-		8	86	2
2	Ph-	$-CH_2Ph$	7	86	1
3	$PhCH_2$-	$-CH_2Ph$	10	89	1
4	$PhCH_2$-	$-CH_3$	39	76	0
5	Ph-	-Ph	25	quant.	0
6	Ph-	$-CH_3$	18	81	5
7		$-CH_3$	23	84	7
8*			24	86	6

* Bu_4NHSO_4 (0.05 eq.) CH_2Cl_2 (2.5 ml)

References:

1) 浅輪智丈、常泉徳次、岩崎好美、特許 4211130（2008 年）

2P-12

キラルリン酸触媒を用いたインドリンを水素供与体とするケトイミン誘導体の不斉水素移動型還元反応

学習院大理
○宮下博光・齊藤巧泰・秋山隆彦

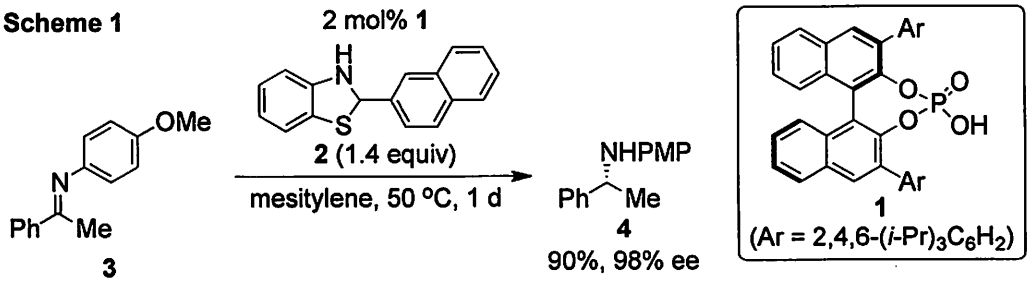
Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketimines by Indoline as Hydrogen Donor

Hiromitsu Miyashita*, Kodai Saito, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
13142022@gakushuin.ac.jp

We already reported chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketimine derivatives by use of benzothiazoline derivatives as hydrogen donor. Benzothiazoline, however, is potentially susceptible to hydrolysis due to the presence of an acetal moiety. In this work, we have developed transfer hydrogenation of ketimine derivatives catalyzed by chiral phosphoric acid using indoline derivative as hydrogen donor. Chiral amines were obtained in high yields with excellent enantioselectivities. Advantages of indoline include: (1) indoline is more stable than benzothizoline. (2) the indole generared during the reaction could be recovered and readily transformed to the indoline.

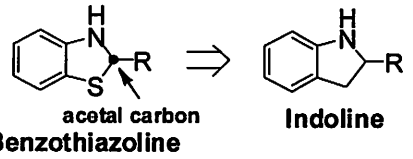
ケトイミン誘導体の不斉水素化反応は有機合成化学上有用とされるキラルなアミン誘導体を合成する代表的手法の一つである。従来、この反応は遷移金属触媒を用いて達成されていたが、近年では有機分子触媒による同様の反応が活発に研究されている[1]。当研究室では、キラルリン酸触媒**1**によるベンゾチアゾリン**2**を水素供与体として用いた不斉水素移動型還元反応を報告しており、芳香族ケトイミン**3**から対応するキラルなアミン誘導体**4**を高い鏡像体過剰率で得ることに成功している(Scheme 1)[2]。

Scheme 1



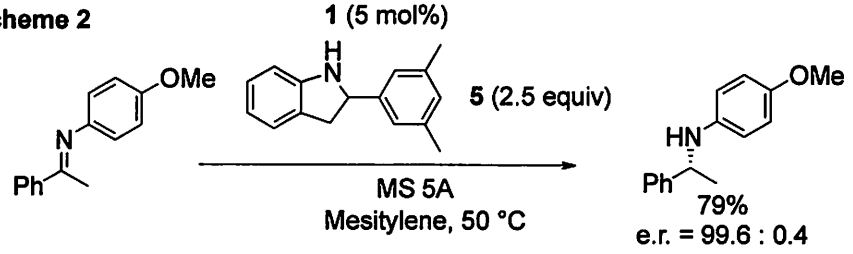
しかし、ベンゾチアゾリンは良好な水素供与能を示す一方で、硫黄及び窒素原子が隣接したアセタール炭素を有しているため、酸触媒存在下、水などが存在すると分解反応が起こりうる。そこで我々は、安定性の向上を指向し、ベンゾチアゾリンの類縁体としてインドリンに着目した(Chart 1)。

Chart 1



まずインドリンの水素供与能に関する知見を得るべく、リン酸触媒存在下、芳香族ケトイミンへの水素移動型還元反応を検討した。その結果、インドリン誘導体 **5** はベンゾチアゾリンと同様に優れた水素供与能を持ち、ケトイミン誘導体の不斉水素移動型還元反応により対応するキラルなアミンが高い鏡像体過剰率で得られた(Scheme 2)。

Scheme 2



本反応は様々な芳香族ケトイミン類に適用可能であり、全ての基質において高い収率と優れたエナンチオ選択性で対応するアミンが得られた(Figure 1)。また還元的アミノ化反応にも適用可能であり、鎖状ケトン由来の脂肪族アミンも高い収率かつ非常に高い鏡像体過剰率で得られた。

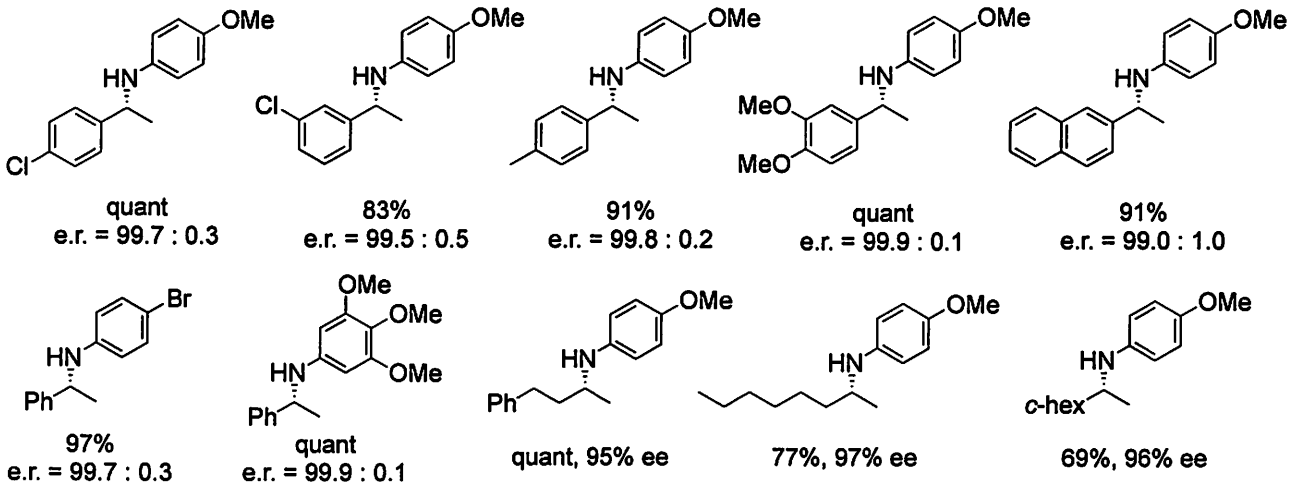
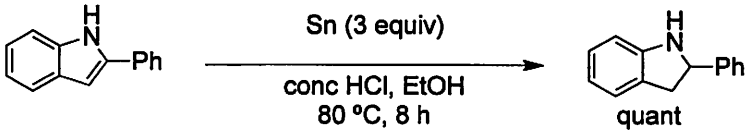


Figure 1：基質の一般性

本手法では、水素供与体を再利用する事が可能である。即ち、反応後に生成したインドールを回収し、再び還元する事でインドリンが定量的に再生できる(Scheme 3)。

Scheme 3



【参考文献】

1) (a) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2498-2518. (b) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F.R. *Synlett* **2010**, 852-865.

2) (a) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183. (b) Zhu, C.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1846-1850. (c) Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8180-8183. (d) Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4573-4575.

2P-13

推定構造からの工程理解 －DOSY スペクトルの応用－

エーザイ（株） 分析研究部 構造解析研究グループ
○赤尾淳史・浅井由美・後藤田正晴

Process Understanding by using LC-MS and DOSY

Atsushi Akao,* Yumi Asai and Masaharu Gotoda
Structural Analysis Group, Analytical Research Laboratories, Eisai Product Creation Systems
22-Sunayama, Kamisu, Ibaraki, 314-0255, Japan
a-akao@hhc.eisai.co.jp

"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 understanding" is a key for QbD. We would like to present examples of process understandings by structural analyses using LC-MS and DOSY.

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り、「Process understanding（プロセス理解）」はその基礎となるものである[1]。

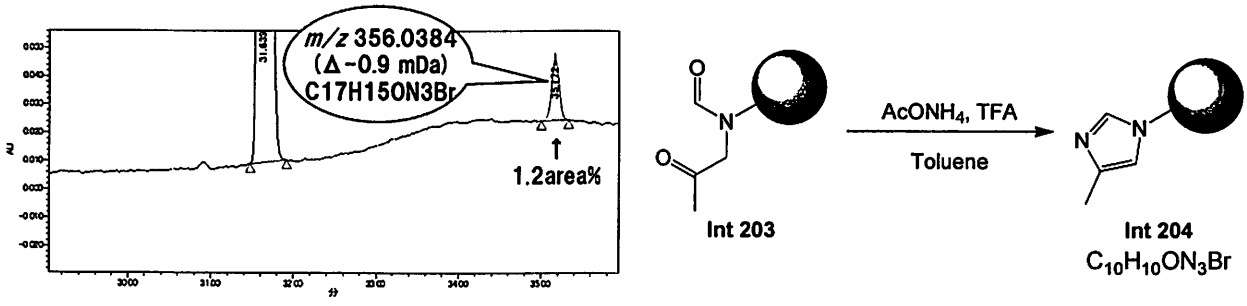


Figure 1 An unexpected product in an intermediate

高質かつ迅速なプロセス開発を実現するには、深いプロセス理解をもとに QbD を実践しなければならない。一方で、優れた薬効を示す高品質の新薬をいちはやく上市することが我々の使命なので、時間をかけ過ぎずに製造工程を理解することも必要である。例えば Figure 1 のような工程において不純物が生成した場合、まずは液体クロマトグラフィー質量分析計（LC-MS）により、その質量

から構造と生成原因を推定し、さらにはその不純物の制御手法を考案するのが迅速なプロセス開発を実現する最も一般的なアプローチである。LC-MS の情報のみでそのような工程理解に繋がることは少なくないが、さらなる構造情報取得が必要な場合がある。単離し、核磁気共鳴スペクトル(NMR)を測定することも手段の一つだが、DOSY (Diffusion Ordered NMR SpectroscopY) を用いることにより、単離せず、更なる構造情報を取得することも可能である。DOSY とは、混合試料を各分子種の自己拡散係数の差を利用してスペクトルを分離する NMR 測定法であり、この手法を用いることにより、混合試料のそれぞれの化合物のスペクトルを得ることが出来る。

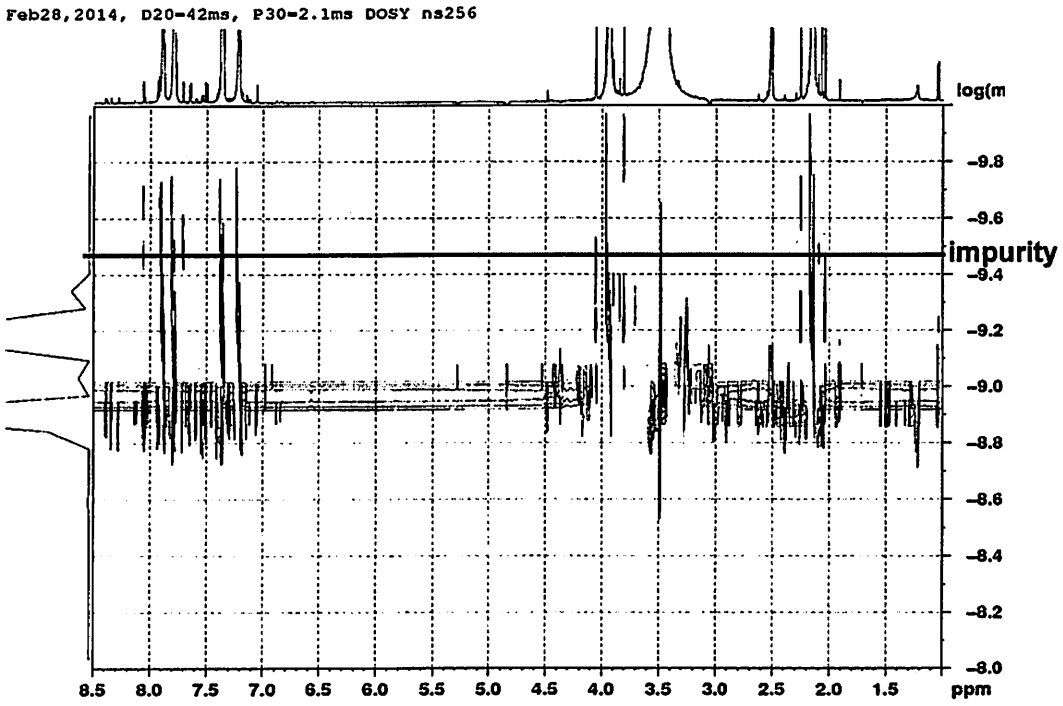


Figure 2 DOSY of Int204 including the impurity

本発表では、Figure 1の不純物について、LC-MSに加えDOSYからの情報により構造の確度を上げ、工程理解に繋げた例等（他事例として反応中間体の構造推定等）を紹介する。また可能なら、聴講者からも製薬会社間で共有できる構造の確度に関する考え方や、DOSY の工程理解への応用の可能性などの情報をご提供いただき、相互に情報交換できるような議論を行いたい。

---

[1] ICH-Q8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

2P-14

速度論解析による共存成分の存在する水相中のビタミンB_2の光分解

日本大学大学院 生物資源科学研究科 生物資源利用科学専攻
○佐藤大樹・陶慧・今井正直

Rate study of photolysis of vitamin B_2 in the aqueous phase with presence of chemicals

Hiroki Sato*, Kei Tao, Masanao Imai
Course of Bioresource Utilization Sciences Graduate School of Bioresource Sciences, Nihon University
1866 Kameino, Fujisawa, Kanagawa-pref., 252-0880, Japan
* XLT05104@nifty.com

Photolysis of Vitamin B_2 was occurred as zero-ordered reaction in an aqueous phase. Activation energy under shade condition was 108 kJ / mol. In contrast, it was decayed as 36 kJ / mol under light irradiation. In the potassium iodide aqueous solution, the degradation of vitamin B_2 hardly occurred. In sodium alginate or gelatin contained system, the reaction was occurred as a first-ordered reaction. In pullulan or PEG contained system, the reaction was promoted as a zero-ordered reaction.

[1]水相における光分解反応

水相中において、遮光条件下でもビタミンB_2は徐々に分解するが、光照射下ではビタミンB_2単独系で、時間に線形比例して濃度が減少し、零次反応の傾向が認められた(Fig. 1)。活性化エネルギーは遮光条件下、60℃から 90℃の範囲で、活性化エネルギーは 108kJ/mol であり，光照射下[照度 3444.481x]では、25℃から 90℃の範囲で 36 kJ/mol であった(Fig. 2)。光照射によって著しく活性化エネルギーが低下し、分解が速やかに進行することが明らかになった。

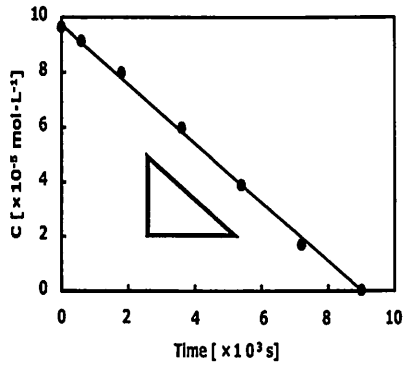


Fig.1. Photolysis of vitaminB_2

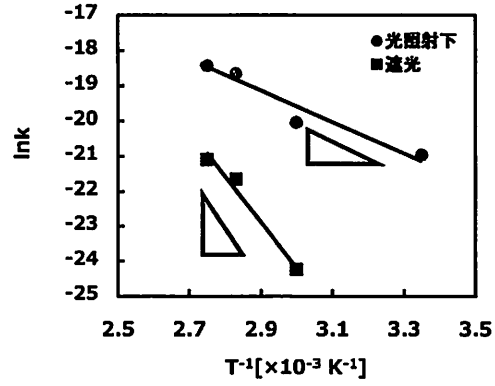


Fig.2.Arrhenius-plot

[2]電解質が存在する水相における光分解反応

10種類の電解質（KCl, NaCl, LiCl, $SrCl_2$, $CaCl_2$, $BaCl_2 2H_2O$, $AlCl_3$, $YCl_3 6H_2O$, $NdCl_3 6H_2O$, KI）をそれぞれ個別に水相に溶解し（濃度 1×10^{-3}M）、光照射によるビタミン B_2 の分解過程を経時的に追跡した。Fig.3 に示すように、光照射初期(10min 未満)において、やや濃度維持が見られるものの、その後の時間経過に対して線形比例して濃度が減少する傾向が見られた。特に KI の溶液系で顕著に反応が抑制され、ビタミン B_2 濃度が維持された。

[3]塩基性成分が存在する水相における光分解反応

水相に NaOH を溶解し(濃度 1M)、遮光状態におけるビタミン B_2 の分解過程を経時的に追跡した。Fig.4 に示すように、塩基性(pH12.8)溶液中の遮光条件下であってもビタミン B_2 は分解し、一次反応速度式に基づく解析に良く一致した。これは、塩基性条件下でビタミン B_2 が不安定であることを示すものである。

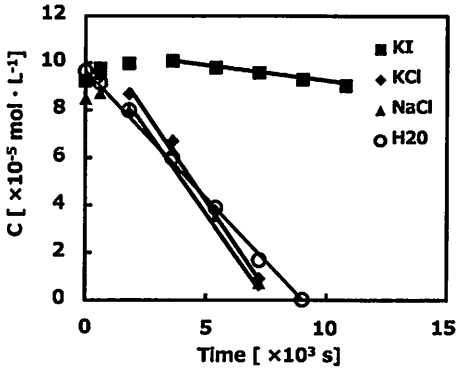


Fig.3. C vs Time (added electrolytes)

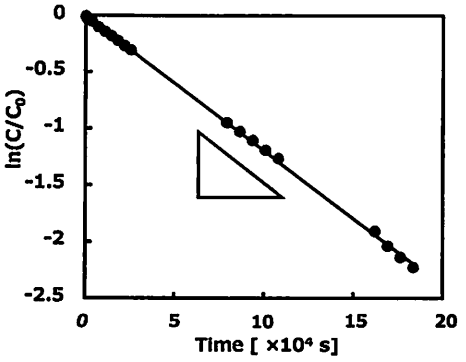


Fig.4.First-order analysis
(pH 12.8 light shade state)

[4]生体高分子が溶けている水相における光分解反応

高分子共存系のビタミン B_2 光分解反応の結果を検討した。豚皮ゼラチン、並びにアルギン酸ナトリウム共存系(Fig.5)では、分解反応は一次反応の傾向を示した。ただし、ポリエチレングリコール並びにプルラン共存系(Fig.6)では、零次反応の傾向が現れた。

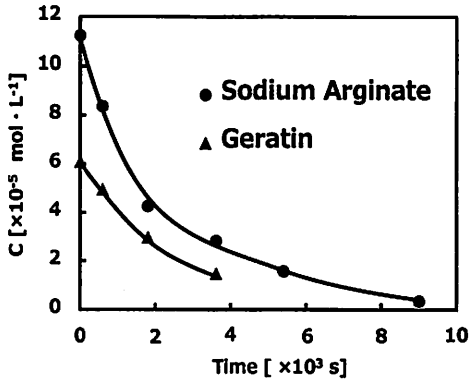


Fig.5.C vs Time (added polymer)

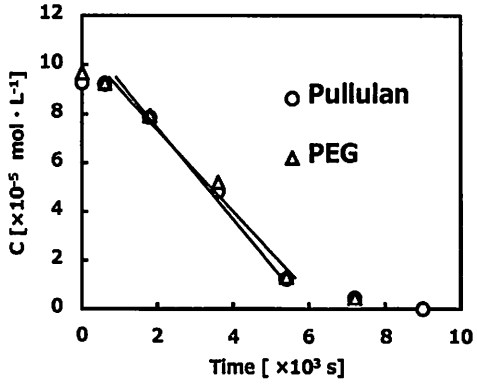


Fig.6.C vs Time (added polymer)

2P-15

ホルマリンを用いるアリールホウ素化合物の触媒的ヒドロキシメチル化反応

（公財）相模中央化学研究所　触媒化学グループ
○山本哲也・ZHUMAGAZIN AZAMAT・古澤拓馬・山川　哲

Pd-Catalyzed Hydroxymethylation of Arylboron Compounds Using Formalin

Tetsuya Yamamoto*, Azamat Zhumagazin, Takuma Furusawa, Tetsu Yamakawa
Catalysis Group, Sagami Chemical Research Institute
2743-1, Hayakawa, Ayase, Kanagawa, 252-1193, Japan
t-yamamoto@sagami.or.jp

The transition metal catalyzed 1,2-addition of organoborons to carbonyl compounds is tolerant to a wide range of functional groups and is the attractive method as an alternative to the Grignard reaction. Moreover, it is usable in the presence of water by using Rh, Pd, Ru or Pt complexes for a catalyst. However, the reaction using formalin which is the most simple carbonyl compound has not been investigated yet. Here, we achieved an addition of (hetero)arylboron compounds to formalin using NHC-palladacycle catalyst, which will be an easy access of functionalized (hetero)arylmethanols.

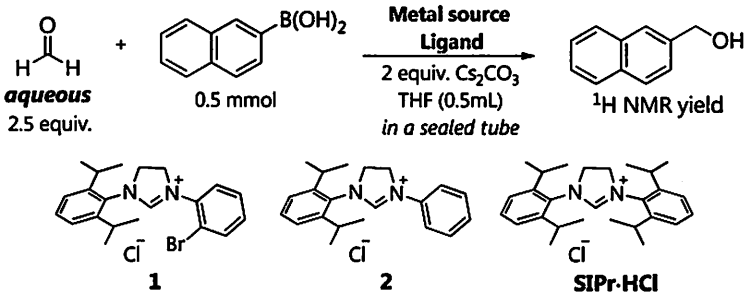
ヒドロキシメチル基はホルミル基やカルボキシル基、ハロメチル基などの様々な官能基へと容易に変換できるため、（ヘテロ）アリールメタノール類はファインケミカルズの重要な基幹化合物の一つである。（ヘテロ）アリールメタノール類の主な合成法は、アリールリチウムもしくはマグネシウム化合物と無水ホルムアルデヒドを反応させる方法[1]やアリールハライドのホルミル化反応の後にホルミル基を還元する方法である[2]。しかし、前者は有機リチウムおよびマグネシウム化合物の高い反応性のため共存可能な官能基に制限があり、後者は一酸化炭素雰囲気下で実施する必要がある。そのため、官能基許容性が高く、安全かつ温和な条件下で行うことのできる芳香環上へのヒドロキシメチル基導入反応の開発が進められている。1985年に右田、小杉らは（トリブチルスズ）メタノールとアリールブロミドのパラジウム触媒クロスカップリング反応による、芳香環上への直接的なヒドロキシメチル化を報告している[3]。また、2012年には田中、世永らがアセトキシメチルトリフルオロボレート塩とアリールクロライドを用いて同様の反応を報告している[4]。どちらの反応も官能基許容性に優れているが、高価なヒドロキシメチル化剤である（トリブチルスズ）メタノールやアセトキシトリフルオロボレート塩を過剰量用いる必要があり、パラジウム触媒も多く必要とするため経済性に課題がある。一方、我々は遷移金属触媒によるアリールホウ素化合物のカルボニル化合物への1,2-付加反応に着目し[5]、安価で取り扱いやすいホルマリンに対するアリールホウ素化合物の触媒的付加反応の開発に取り組んだ。今回、NHC を支持配位子とするパラダサイクル錯体を触媒に用いることで効率よく反応が進行することを見出したので報告する。

Table 1 にホルマリンを用いる 2-ナフチルボロン酸のヒドロキシメチル化反応の結果を示す。鉄、コバルト、ロジウムおよび銅触媒はアリールボロン酸類の脂肪族および芳香族アルデヒドへの付加反応を促進するが、本反応では効果を示さなかった（entries 1–4）。一方、2-ブロモアニリンを原料とするイミダゾリニウム塩 **1** をパラジウム触媒の配位子に用いたところ、2-ナフチルボロン酸のヒドロキシメチル化反応は円滑に進行し、収率 91%で 2-ナフチルメタノールを得た（entry 5）。アニリンを原料とするイミダゾリニウム塩 **2** および SIPr·HCl をパラジウム触媒の配位子に用いても目的物は得られなかった（entries 6 and 7）。

本触媒系は高い官能基許容性を示し、カルボニル基や芳香環上の塩素原子を損ねることなくヒドロキシメチル化反応が進行する（Scheme 1）。

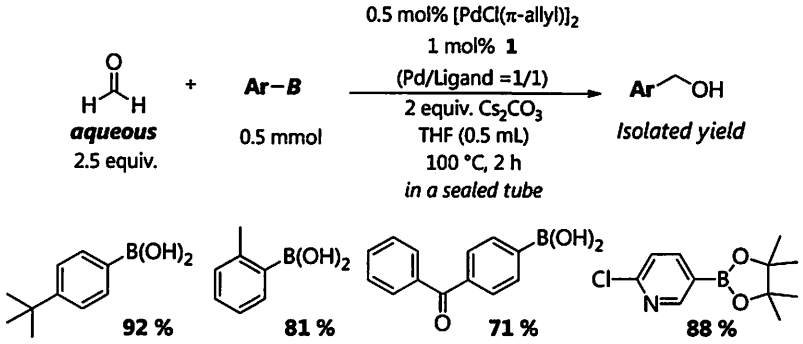
また、あらかじめ調製した NHC-パラダサイクル錯体を用いることで TON は最高 1380 に達した。

Table 1. Hydroxymethylation of 2-naphthalene boronic acid



Entry	Metal source (mol%)	Ligand (mol%)	Time (h)	Temp. (°C)	Yield (%)
1	$FeCl_3$ (10)	**JohnPhos** (10)	12	90	< 5
2	$Co(acac)_2$ (5)	**DPPE** (5)	12	80	< 5
3	$Rh_2(OAc)_4$ (0.5)	**IPr·HCl** (2)	3	100	6
4	$Cu(OAc)_2$ (10)	**DPPF** (30)	12	120	< 5
5	$[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$ (0.25)	**1** (0.5)	2	100	91[a)]
6	$[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$ (0.25)	**2** (0.5)	2	100	< 5
7	$[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$ (0.25)	**SIPr·HCl** (0.5)	2	100	< 5

a) Isolated yield.



Scheme 1

Reference

1) Miginiac, L. In *Handbook of Grignard Reagents*; Silverman, G. S.; Rakita, P. E., Eds.; Marcel Dekker: New York, **1996**; p 361.

2) Larsen, R. D.; King, A.O. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2002; Vol. 2, p 2473.

3) Kosugi, M.; Sumita, T.; Ohhashi, K.; Sano, H.; Migita, T. *Chem.Lett.* **1985**, 997.

4) Murai, N.; Yonaga, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1278.

5) Partyka, D. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529.

2P-16

触媒的ヒドロチオレーションに基づく アセタール誘導体の高原子効率合成プロセスの開発

大阪府立大学　大学院工学研究科　応用化学分野
○玉井太一・小川昭弥

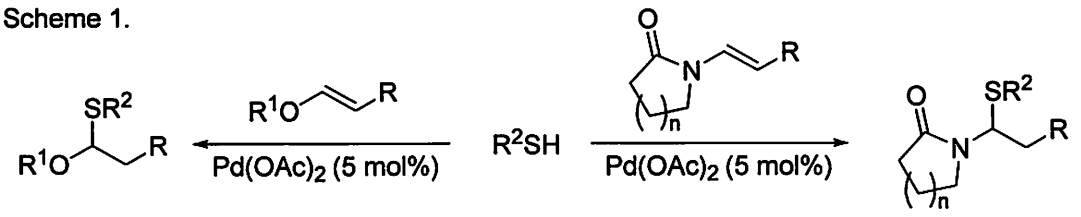
Development of Synthesis Process of Acetal Derivatives with High Atom Economy Based on Catalytic Hydrothiolation

Taichi Tamai*, 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

Development of synthesis method of compounds containing hetero-acetal unit is of great importance, because hetero-acetal units, such as *O,S*-acetal and *N,S*-acetal, is included in many bioactive molecules and synthetic intermediates. In particular, transition-metal-catalyzed addition reactions of heteroatom compounds have attracted much attention, as a variety of heteroatom functions can be introduced to organic molecules by this method with good atom economy, high efficiency, and high selectivity. Herein, we have focused attention on alkenes bearing heteroatom as functional alkenes and have developed a novel Pd-catalyzed addition reaction of thiols with heteroatom-substituted alkenes, which proceeds with excellent regioselectivity to afford the corresponding hetero-acetal compounds in good yield.

ヘテロアセタール構造は、多くの生理活性物質や合成中間体に含まれる骨格であるため、ヘテロアセタール構造を簡便かつ選択的に合成する手法を開発することは重要な研究課題である。特に遷移金属触媒を用いたヘテロ原子化合物の付加反応は、有機分子中に高原子効率かつ高選択的に様々なヘテロ官能基を導入できるという点から注目を集めている。そこで本研究では、ヘテロ原子を有するアルケンに着目し、パラジウム触媒による新規なヒドロチオレーションを開発することで、高選択的にヘテロアセタール生成物を得ることに成功したので報告する (Scheme 1)。

Scheme 1.

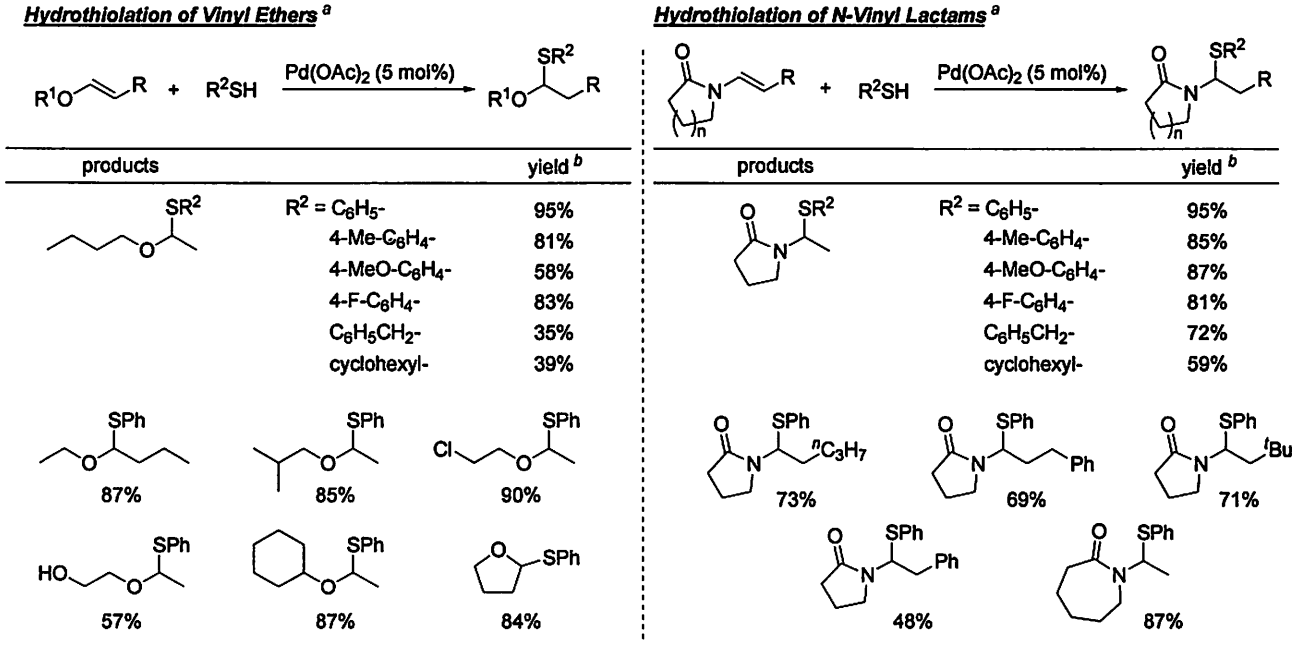


ヘテロ原子として酸素原子を隣接位に有するアルケンであるブチルビニルエーテルを用いて、パラジウム触媒によるベンゼンチオールの付加反応を検討したところ、非常に良好な収率で選択的にマルコフニコフ型の付加体が得られた。本反応は種々の芳香族チオールにおいて、電子供与性、電子求引性の置換基に関わらず中程度から良好な収率で進行し、また脂肪族チオールを用いた場合には収率は低下したものの期待される生成物が選択的に得られた。さらに、内部、末端を問わず広範囲のビニルエーテルに対して良好に反応は進行し、対応する *O,S*-アセタール誘導体を選択的に合成することが可能であった (Table 1, left column)。

本反応の更なる展開として、ヘテロ原子として酸素原子ではなく、窒素原子を有するアルケンを用いることで *N,S*-アセタール誘導体の合成が可能ではないかと考え検討した。その結果、*N*-ビニルピロリドンを基質に用いた場合に期待されるヒドロチオレーションが位置選択的に進行し、対応する *N,S*-アセタール誘導体が 95% の収率で得られた。本反応においても、種々の芳香族および脂肪族チオールが適応可能であった。また、通常触媒反応が進行しにくいとされる内部アルケンにおいても反応は良好に進行した (Table 1, right column)。

これらの一連の反応は、新たな立体中心を有する *O,S*-アセタール構造および、*N,S*-アセタール構造を簡便に合成することが可能である。発表では本反応の反応経路についても述べる。

Table 1.



[a] Reaction conditions: alkene (0.5 mmol), thiol (0.5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), THF (0.3 mL), 45 °C, 20 h.
[b] Isolated yield.

Reference

1) Tamai, T.; Ogawa, A. *J. Org. Chem. In press.* (Article ASAP)

2P-17

Cp*Co(III)触媒の特性を活かしたN-縮環型インドール骨格構築法の開発

[1]東大院薬、[2]星薬科大、[3]ACT-C-JST
○池本英也[1]・吉野達彦[1]・坂田健[2,3]・松永茂樹[1,3]・金井求[1]

Synthesis of *N*-Fused Indole Core with the Unique Reactivity of Cp*Co(III) Catalyst

Hideya Ikemoto[1]*, Tatsuhiko Yoshino[1], Ken Sakata[2,3], Shigeki Matsunaga[1,3], Motomu Kanai[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]Hoshi University, [3]ACT-C-JST
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
0242205844@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

A lot of C-H bond functionalizations catalyzed by Cp*Rh catalysts are reported these days. We previously reported the utility of a less expensive and environment-friendly Cp*Co catalyst for the same C-H functionalizations as Cp*Rh catalysts. This time, we report the unique synthetic utility of the Cp*Co catalyst in comparison with related Cp*Rh catalysts. The unique nucleophilicity of organocobalt species enabled the synthesis of *N*-fused indoles, pyrroloindolones, while Cp*Rh catalysts were not applicable.

遷移金属錯体を用いた不活性C-H結合の触媒的官能基化反応の開発は近年盛んに研究が行われており、ステップエコノミー、アトムエコノミーに優れた反応は有機合成的に魅力的である。中でも、パラジウム触媒、イリジウム触媒、Cp*Rh(III)触媒などの稀少な遷移金属触媒による C-H 官能基化は数多くの反応例が報告されている。我々は既に、ロジウムと同族元素であるコバルトで構成される Cp*Co 触媒(Fig 1.)によりCp*Rh触媒[1]と同形式の反応が進行することを見出し、第一列遷移金属触媒によるC-H官能基化反応の開発に成功している[2]。

Fig 1. Cp*Co(III)触媒

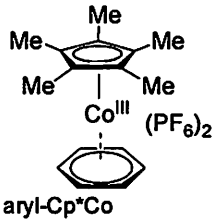
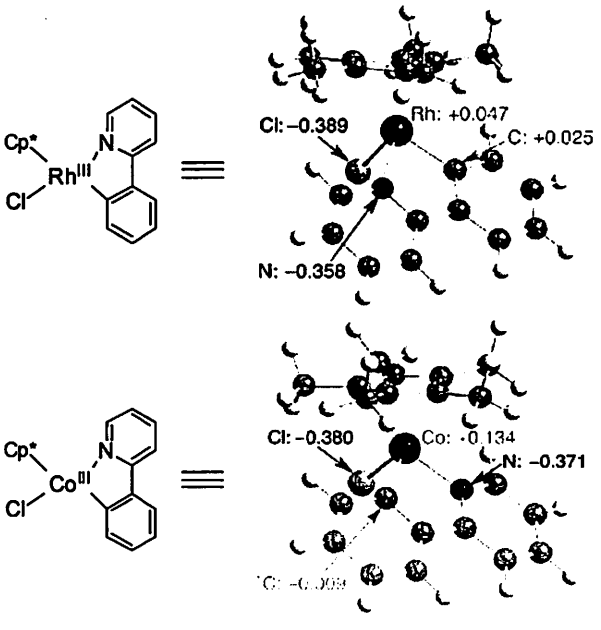


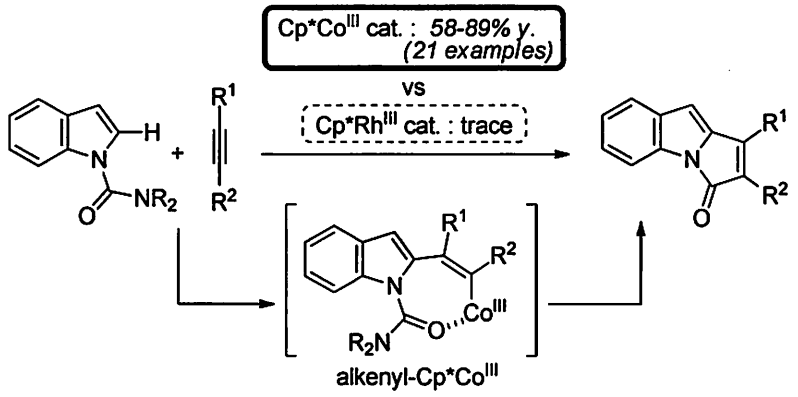
Fig 2. Atomic Charge of aryl-Cp*Rh and aryl-Cp*Co



さらに我々は、上記反応の中間体であるロダサイクルとコバルタサイクルの電荷分布を、X線結晶構造解析と DFT 計算により比較した。結果として、炭素-ロジウム結合よりも炭素-コバルト結合の方が大きく分極しており、Cp*Co触媒が与える中間体の方が高い求核性を有することを見出した(Fig 2.)。今回我々は、この知見をもとにCp*Co触媒特有の反応性の探索に着手した。インドールとアルキンを基質として条件を検討した

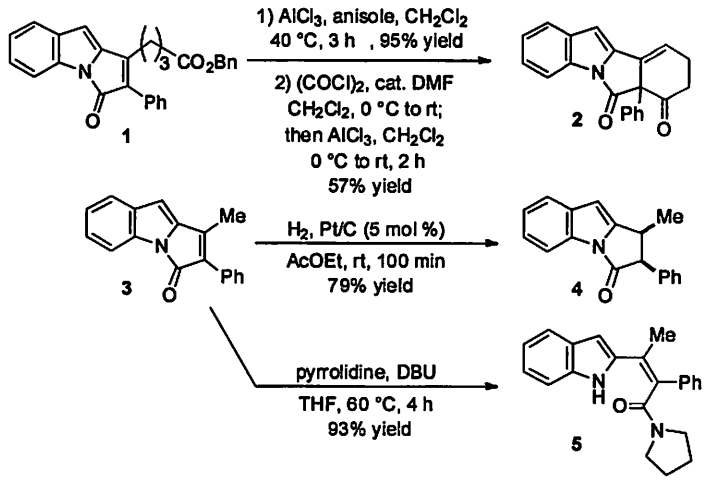
ところ、C-H 活性化、アルキン挿入の後に生じるアルケニルコバルト中間体が高い求核性を有するために、C-H アルケニル化/環化連続反応が進行し、医薬品にみられるピロロインドロン骨格を一段階で与えることを見出した(Fig 3.)[3]。また、Cp*Rh 触媒系を用いて環化反応の条件検討を行ったところ、アルケニル化が進行するのみでピロロインドロンは一切得られないことが確認された。この結果は、第一列遷移金属で構成される Cp*Co 触媒の高いルイス酸性および炭素-コバルト結合の高い求核性が環化反応を実現していることを示していると考えている。本反応の基質一般性は広く、電子供与性、求引性の置換基を有するインドール、アルキンいずれを用いた際も良好な収率で反応は進行し、多くの場合において単一の位置異性体を与えることがわかった。

Fig 3. Cp*Co-Catalyzed C-H alkenylation/annulation sequence



本手法により合成されたピロロインドロンの変換反応についても検討した。まずベンジルエステルを末端に有するアルキンより得られるピロロインドロン **1** からベンジル基の除去、酸塩化物の形成、ルイス酸である三塩化アルミニウムによる活性化を経て四環性ピロロインドロン **2** を得ることができた。また、ピロロインドトン **3** の二重結合に白金触媒により水素付加することで *cis*-二置換ピロロインドロン **4** を得ることができた。さらにピロロインドロン **3** はピロリジンにより開環することで、通常は立体選択的に合成するのが困難な四置換アルケン **5** へと誘導できる等、多様な骨格へと展開することが可能であった。

Scheme 2. ピロロインドロンの変換反応



以上、我々は医薬品骨格であるピロロインドロンをインドールとアルキンから一段階で構築する手法の開発に成功した。本結果は第一列遷移金属触媒である Cp*Co 触媒特有の新規反応性を開拓した点でも意義深いと考えている。ポスター発表においては DFT 計算の結果や詳細な反応機構、基質一般性についても発表する予定である。

【参考文献】

(1) Review on Cp*Rh^{III}: T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212.
(2) (a) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207.
(b) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5424.
(3) Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424.

2P-18

シアノホスフェートからアルキリデンカルベンの発生

：ケトンからアルキンへの変換反応

大阪薬科大学　有機薬化学研究室
○沼田雅博・米山弘樹・宇佐美吉英・春沢信哉

Generation of alkylidenecarbene from cyanophosphate
: Conversion of ketons into alkynes

Masahiro Numata*, Hiroki Yoneyama, Yosihide Usami, Sinya Harusawa
Osaka University of Pharmaceutical Sciences.
4-20-1, Nasahara, Takatukishi, Osaka, 569-1094, Japan
harusawa@gly.oups.ac.jp

Reaction of carbonyl compounds with diethyl phosphorocyanidate (DEPC) in the presence of LiCN affords easily cyanophosphates (CPs), which have been utilized as versatile synthetic intermediates. We herein report that reaction of CPs with NaN_3-Et_3N·HCl affords easily α-azidetetrazoles. Of particular interest, the reaction provids directly alkynes from ketones under microwave condition. The formation of the alkynes might be due to a successive process of tetraazafulvene, denitrogenation, and 1,2-rearrangement of alkylidene carbene.

我々の研究室では、カルボニル化合物とジエチルリン酸シアニド（DEPC）[1] から容易にシアノホスフェート（CPs）が生成することを報告して以来、現在までに広く C_1 ユニット導入法として有機合成に活用されてきた（Fig. 1）。[2]

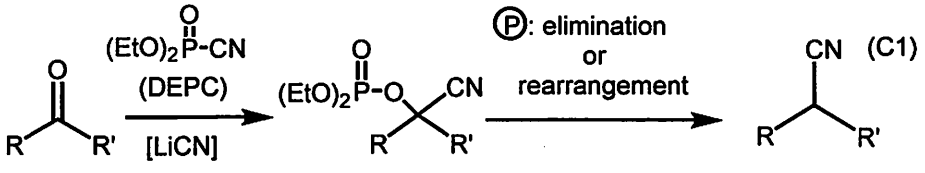


Fig. 1

一方、テトラゾール合成では、電子吸引基を持たない不活性なニトリルからテトラゾールを合成することは困難であることが知られている。最近、我々は、不活性なアルキルニトリルと NaN_3 - Et_3N·HCl を DMF 中、マイクロウェーブ（MW）照射下で処理すると対応するテトラゾールが高収率で生成することを見出した。[3]

そこで、シアノ基のα位に電子吸引性のリン酸エステルを持つ CPs では、シアノ基が活性化され、容易にテトラゾールが生成するのではないかと予想した。

最初に、ケトンから合成した CP 1a を NaN_3 - Et_3N·HCl と DMF 中、80 ℃で処理すると、ビニルテトラゾール 2 が 75%の収率で生成した。続いて接触還元に付すことでイブプロフェンのテ

トラゾールアナログ 3 が高収率で生成した (Fig. 2)。

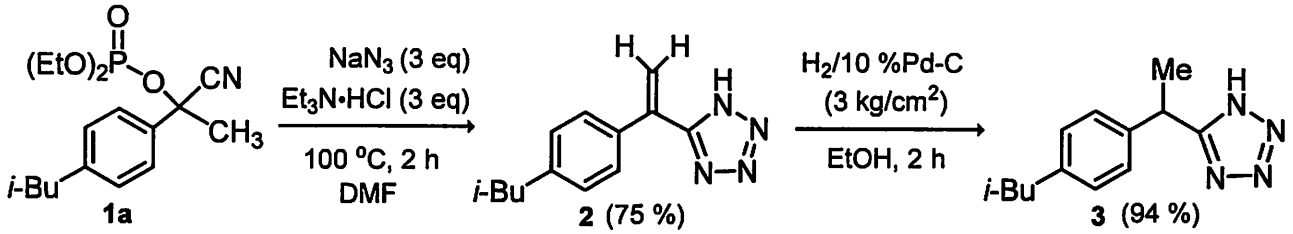


Fig. 2

一方、1a と NaN_3・Et_3N・HCl の反応を THF 中、40 ℃で 24 時間行うと、α-アジドテトラゾール 2a が 91%で生成した。また、アルデヒド由来の 1b では、室温で定量的に 2b が得られた(Fig. 3)。

さらに、1a に対して MW 下 150 ℃で、アルキン 3a が一挙に生成することが判明した (Fig. 3)。

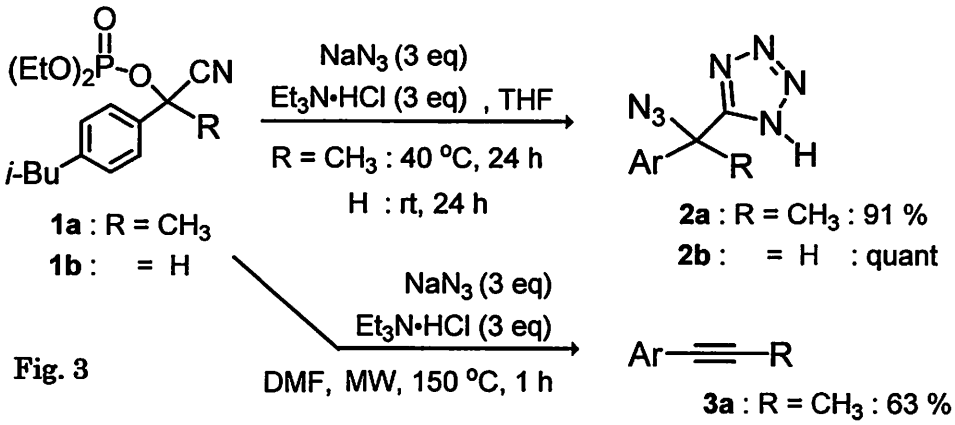


Fig. 3

アルキン生成反応機構は、CP 1 より生成したα-アジドテトラゾール 2 が、HN_3 の脱離、テトラゾフルベンの生成、二分子の窒素の脱離によって、アルキリデンカルベンを発生し、1,2 転位によりアルキンが生成したものと考えている (Fig. 4)。

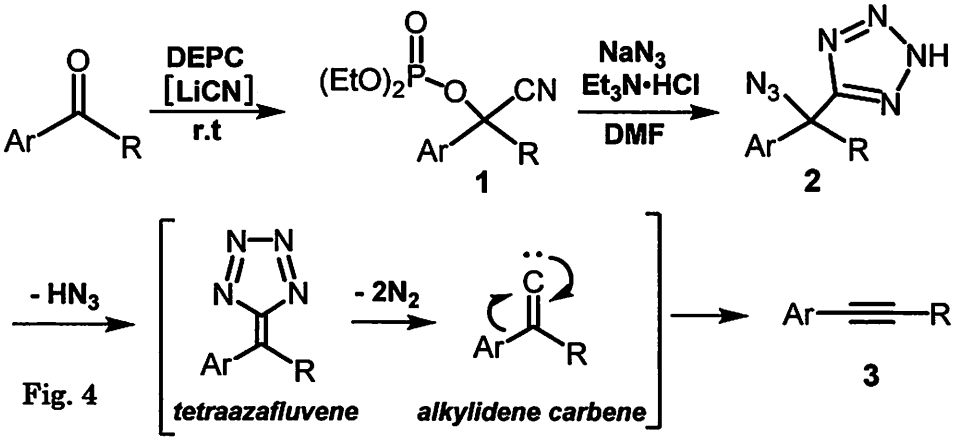


Fig. 4

1) H.H.Patel, T. Shioiri, *e-EROS*, Vol 5, 3737 (2009).

2) a) S. Harusawa et al., *有合化*, 48, 1164 (1988).

b) S. Harusawa et al, *J. Org. Chem.*, 56, 1827 (1991).

3) H. Yoneyama et al., *Synthesis*, 45, 1051 (2013)

2P-19

合成吸着剤を用いたペプチド医薬品の分離精製プロセス検討

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

Purification process of peptide drug using synthetic adsorbent

Kouji Nishimura*
Purification Process Development Center, Nippon Rensui Co.
1-1, Shiroishi, Kurosaki, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 806-0004, Japan
Nishimura.kouji@ma.rensui.co.jp
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

Synthetic adsorbents are used for separation processes of various kinds of pharmaceutical compounds. Usually most of the separation processes are used to aqueous solvent systems.
These days, some examples that show different selectivity between a chemically bonded Silica gel and a synthetic adsorbent have been found. Therefore, applicability of synthetic adsorbents to separation processes could be expanded to semi-synthetic and synthetic pharmaceutical compounds.
In this research, using synthetic adsorbent we will show possibility of separation of the compounds which cannot be separated by chemically bonded Silica gel.

合成吸着剤は図1に示す化学構造を有する球状多孔質架橋高分子粒子であり、種々の有機化合物に対して疎水性相互作用を有することから医薬品の分離プロセスに用いられる。また、その分離プロセスには水溶液系または含水溶媒系から非水溶媒系まで広範囲に適用することが可能である。その事例としては、セファロスポリンCやインシュリン等、発酵・培養液からの抽出物に適用する系が多い。

加えて、これまで常用されているODSに代表される化学結合型シリカゲルとは異なった選択性を示す事例が近年、報告されている。ODSでは基材の溶解が懸念されるpHや溶媒組成においてもスチレン系・メタクリル系合成吸着剤ともに問題なく使用可能であること、繰返し使用への耐久性が高いこと、HPLCから実機化までのスケールアップがスムーズに行えること等の特長から半合成・合成医薬品の分離プロセスへの合成吸着剤の適用が期待される。

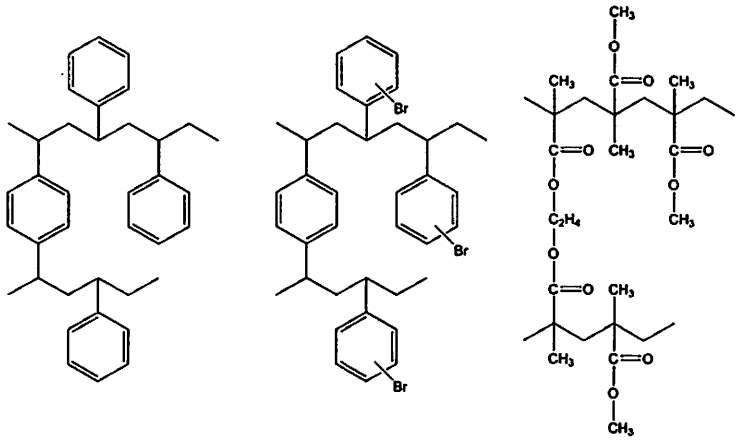
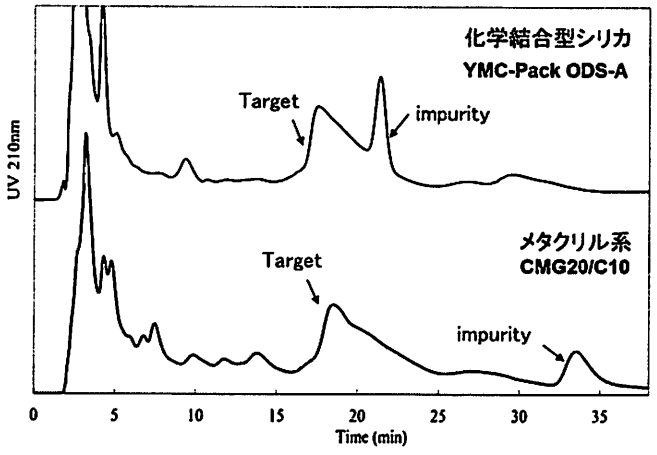


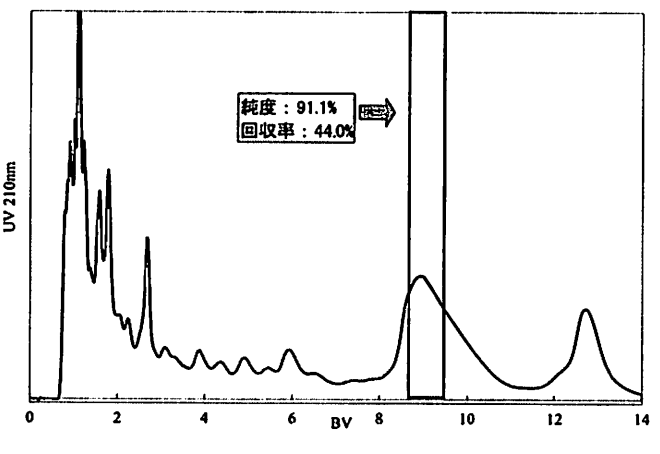
図 1.　スチレン系，修飾スチレン系およびメタクリル系合成吸着剤の化学構造

例えば、工業用メタクリル系合成吸着剤である HP2MGL と同一の化学構造・多孔質構造を有する粒子径 10μm の CMG20/C10 を HPLC カラムに充填し、AcCN/H_2O 溶媒系を用いてペプチド医薬品として粗精製シフビルチドの溶離を行った場合と ODS カラムで同様に分離試験した結果を図 2 に示す。ODS カラムでは、目的物のシフビルチドと一部の不純物の保持が接近しているが、CMG20/C10 カラムの場合は目的物のシフビルチドと一部の不純物に保持差をつけて溶離させ分離することが可能である。図 3 に示すように合成吸着剤を充填した分取カラムで純度を向上させる分取が実現できた。この ODS と合成吸着剤との選択性の相違は、ODS を用いた逆相プロセスでは不可能であった化合物間の分離への可能性を示すものである。



カラム	:	① ODS	② CMG20/C10		
カラムサイズ	:	150 x 4.6mmI.D.	流速	:	1.0ml/min
溶離液	:	A) water/TFA = 100/0.1 B) acetonitrile/TFA = 100/0.1			
グラジエント	:	① B)36.5% over 40min ② B)32.0% over 40min			
サンプル	:	シフビルチド(純度35.5%)	検出	:	210nm

図 2. シフビルチドの HPLC 分離挙動比較



カラム	:	CMG20/C10			
カラムサイズ	:	250 x 20mmI.D.	流速	:	1.0ml/min
溶離液	:	A) water/TFA = 100/0.1 B) acetonitrile/TFA = 100/0.1			
グラジエント	:	B)32.0% over 40min			
サンプル	:	シフビルチド(純度35.5%)	検出	:	210nm

図 3. シフビルチド HPLC 分取検討

本研究では各種ペプチド医薬品の分離事例を紹介することにより、合成吸着剤を用いた含水溶媒系でのより広範囲な分離プロセスへの適用可能性について考察する。

2P-20

インドールジカルボン酸ジメチルのハロゲン化反応における窒素上の置換基の影響について

[1]近畿大学薬学部、[2]名城大学農学部
○前川智弘[1]・平田有佳理[1]・藤田絵美[1]・牧野範子[1]・中村光[1]・濱本博三[2]・三木康義[1]

Effect of Substituent on Nitrogen of Indole Ring for Halogenation Reaction of Dimethyl Indole Dicarboxylate

Tomohiro Maegawa[1]*, Yukari Hirata[1], Emi Fujita[1], Noriko Makino[1], Hiromi Hamamoto[2], Akira Nakamura[1], Yasuyoshi Miki[1]
[1]School of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, 3-4-1 Kowakae Higashi-Osaka Osaka, 577-8502, Japan.
[2]Faculty of Agriculture, Meijo University, 1-501 Shiogamaguchi, Tempaku, Nagoya, 468-8502, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

Bromoindoles are interesting compounds, isolated as metabolites of marine organisms, because some of them indicated new antibiotic and anticancer activities. We investigated the direct bromination reaction of dimethyl indole-2,3-dicarboxylates and the substituents on nitrogen of indole ring were important for the selectivity of bromination position on benzene ring. Preferential bromination of less reactive 6-position of indole ring proceeded when benzenesulfonyl group was used as a substituent of nitrogen. Other halogenation reaction of dimethyl indole-2,3-dicarboxylate was also investigated.

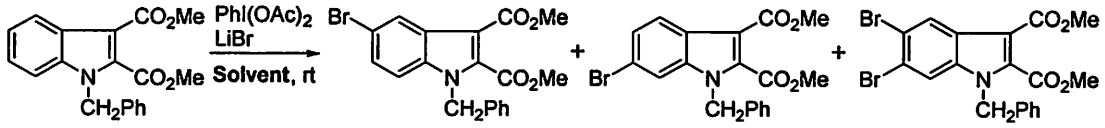
インドール骨格を有する化合物は医薬品をはじめとして興味深い生理活性を示すことが知られている。近年、芳香環上にブロモ基をもつブロモインドールアルカロイドが単離され、様々な生物活性を示すことが明らかになっている。例えば、6 位に臭素を有するインドールには、抗セロトニン活性をもつ gelliusine F やプロテインキナーゼ阻害作用をもつ meridianin B および meridianin D、抗菌作用をもつ 3,6-dibromoindole、その他 2,3,6-tribromoindole などが知られている。

インドールの 5 位は電子密度が高いため、求電子置換反応により 5 位への置換基の導入は容易である。しかしながら、6 位は 5 位に比べて電子密度が低く、6 位への選択的な置換基の導入は困難であるとされている。我々はこれまでにインドールの 2 位と 3 位にエステルを有するインドール－2,3－ジカルボン酸ジメチルエステルの反応性について検討を行ってきた。今回、超原子価ヨウ素試薬である $PhI(OAc)_2$ と金属塩を用いたインドール－2,3－ジカルボン酸ジメチルエステルの芳香環ハロゲン化反応の位置選択性について検討を行った。その結果、インドール窒素上の置換基の違いによって選択性が大きく変化し、ベンゼンスルホニル基を置換基として用いた場合に良好な選択性で 6 位ハロゲン化が進行すること

を見出したので報告する。

まず、電子供与基であるベンジル基をもつ dimethyl 1-benzylindole-2,3-dicarboxylate (**1a**) を基質とし、臭素化の検討を行った（Table 1）。$PhI(OAc)_2$ および LiBr を用いて、THF、MeCN、CH_2Cl_2 および 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) の 4 種類の溶媒を用いてそれぞれ検討を行ったところ、THF 中では原料回収となった。MeCN 中、CH_2Cl_2 中および TFE 中では反応が進行し、5-ブロモ体 (**2a**) および 6-ブロモ体 (**3a**) が得られたが、いずれの場合も **3a**（6 位置換体）よりも **2a**（5 位置換体）が多く得られる結果となった（Entries 1-3）。

Table 1

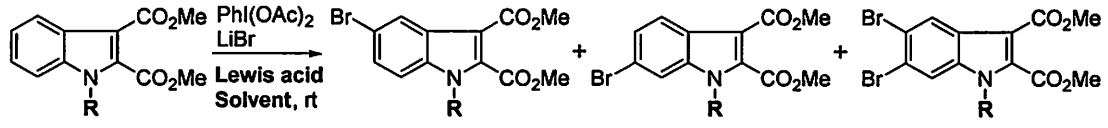


1a **2a** **3a** **4a**

Entry	Solvent	Yield (%)		
		2a	**3a**	**4a**
1	MeCN	70	23	3
2	CH_2Cl_2	63	25	-
3	TFE	87	12	-

そこでインドール環の窒素上の置換基に電子求引基を用いることで 6-ブロモ体 (**3**) を多く得られるのではないかと考え、種々の電子求引基をもつ *N*-substituted dimethyl indole-2,3-dicarboxylate (**1b-d**) を基質とし、臭素化の検討を行った（Table 2）。

Table 2



1 **2** **3** **4**

Entry	R	Solvent	Lewis acid	Yield (%)		
				2	**3**	**4**
1	SO_2Ph (**1b**)	MeCN	-	-	-	-
2	SO_2Ph (**1b**)	MeCN	$BF_3•Et_2O$ (5 eq)	20 (**2b**)	39 (**3b**)	33 (**4b**)
3	SO_2Ph (**1b**)	CH_2Cl_2	$BF_3•Et_2O$ (5 eq)	35 (**2b**)	55 (**3b**)	8 (**4b**)
4	SO_2Ph (**1b**)	TFE	$BF_3•Et_2O$ (5 eq)	14 (**2b**)	55 (**3b**)	23 (**4b**)
5	SO_2Ph (**1b**)	TFE	$ZnCl_2$ (2 eq)	28 (**2b**)	65 (**3b**)	7 (**4b**)
6	SO_2CF_3 (**1c**)	TFE	$ZnCl_2$ (5 eq)	8 (**2c**)	20 (**3c**)	-
7	$SO_2PhBr(p)$ (**1d**)	TFE	$ZnCl_2$ (2 eq)	19 (**2d**)	50 (**3d**)	6 (**4d**)

その結果、置換基としてベンゼンスルホニル基を用いて、溶媒に TFE、ルイス酸として $ZnCl_2$ を用いた場合に良好な選択性で 6−ブロモ体を与えることが分かった (Entry 5)。他の求引性の置換基を用いた場合にも 6−ブロモ体が選択的に得られたが、収率は低下した (Entries 6 and 7)。

以上のように、インドール窒素上の置換基として電子求引基を導入することで、求電子置換反応では困難とされた 6 位への臭素原子導入に成功した。また、他のハロゲン種である塩素やヨウ素に関しても検討を行ったので、それについても発表する。

2P-21

ギ酸誘導体を一酸化炭素源として用いる環状カルボニル化合物の新規合成法の開発

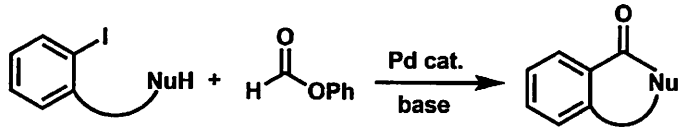
静岡県立大学薬学部
○長瀬浩揮・小西英之・眞鍋 敬

Development of novel synthetic methods for synthesis of cyclic carbonyl compounds utilizing formic acid derivatives as carbon monoxide sources

Hiroki Nagase*, Hideyuki Konishi, Kei Manabe
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526
manabe@u-shizuoka-ken.ac.jp

Recently, we have reported Pd-catalyzed carbonylation of haloarenes using phenyl formate as a carbon monoxide (CO) source. We planned to synthesize cyclic carbonyl compounds by catalytic carbonylation utilizing phenyl formate and subsequent intramolecular nucleophilic substitution. It was revealed that polar solvents and ligands with greater bite angles were suitable for this reaction. It also proceeded with substrates having oxygen- or nitrogen-nucleophiles. A variety of cyclic carbonyl compounds were obtained without using external CO gas.

最近、当研究室では、芳香族ギ酸エステルが NEt_3 などの弱塩基の作用により分解し、CO が生じること、また生じた CO を用いて、外部からの CO ガスを必要としないハロゲン化アリールのカルボニル化が進行することを見出した [1),2)]。また、カルボニル化反応後にアミンを添加することにより、ワンポットでアミドを合成できることも報告している [3)]。今回、ギ酸エステルを用い、分子内に求核部位を持つハロゲン化アリールのカルボニル化による環状カルボニル化合物の簡便かつ実用的な合成法の開発を目的として検討を行った(Scheme 1)。



Scheme 1. Reaction of aryl formate with aryl halides having nucleophilic groups

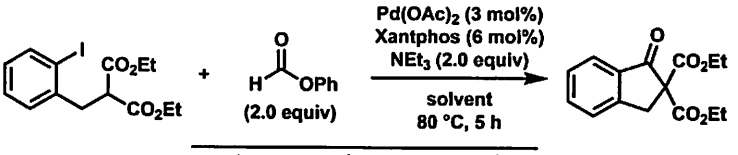
Table 1 に示した基質 [4)]を用いて種々検討した結果、溶媒に DMSO を用いた条件において高収率で生成物が得られることが明らかとなった。ギ酸フェニルを CO 源とする本反応は高圧の CO ガスを用いる必要がなく、簡便で安全な反応操作を行うことができる。極性の高い溶媒を用いた場合にギ酸フェニルの分解が速く、また目的物の収率も高かった。配位子としては配位挟角が広い二座配

位子で収率が高い傾向にあり、Xantphos を用いた場合に最も良い結果が得られた。また、触媒には比較的入手容易で安定な酢酸パラジウムを用いることとし、触媒と配位子の比率については Pd/P = 1/5 とした。

最適条件を決定することができたため、基質一般性についても検討を行った(Table 2)。entry 2, 3 のブロモ基を有する基質では、配位子に Xantphos を用いた場合、反応はほとんど進行しなかったが、配位子を $(t\text{-Bu})_3P$ に変更することにより収率が向上した。また、entry 4, 5 の 6 員環を形成する基質については、NEt_3 より塩基性の強い DBU を用いた場合に目的物の収率が改善した。これは、DBU によりエノラートの生成が容易になり、分子内での求核攻撃が促進されたためだと考えられる。entry 6, 7, 8 の基質では溶媒を DMF に変更することにより中程度の収率で目的物を得た。また、窒素求核部位を有し、イミドを形成する基質についても良好な収率で目的物を得た。

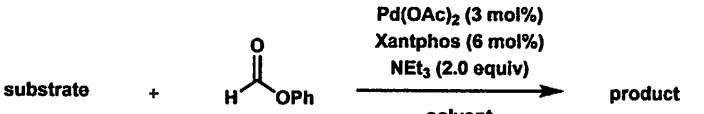
反応条件の違いはあるが本反応が幅広い基質一般性を持つことも見出した。本反応は有毒な CO ガスを用いない点で安全性に優れた反応であり、求核部位の種類や構造についての検討をさらに行っていくことにより反応の多様性を高められる点からも CO を用いる有機合成化学に有用であるといえる。

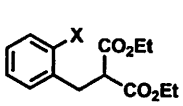
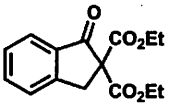
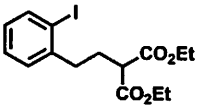
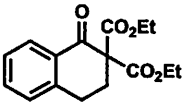
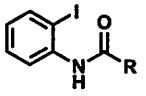
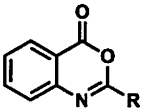
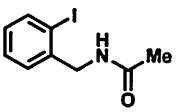
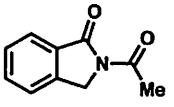
Table 1. Effect of solvents



entry	solvent	yield (%)
1	toluene	7
2	THF	7
3	1,2-dichloroethane	24
4	NMP	57
5	DMF	59
6	DMSO	81

Table 2. Generality of substrates



entry	substrate		ligand	product	yield (%)
1		X = I	Xantphos		84
2		X = Br	Xantphos		7
3		X = Br	$(t\text{-Bu})_3P\cdot HBF_4$		93
4			Xantphos		28
5[a]			Xantphos		74
6[b]		R = Me	Xantphos		63
7[b]		R = *t*-Bu	Xantphos		75
8[b]		R = Ph	Xantphos		77
9			Xantphos		89

[a] Reaction time : 10 h, base : DBU
[b] Solvent : DMF

References

1) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3100.

2) 筆者らと同時期に辻らも同様の報告を行っている: Fujihara, T.; Hosoki, T.; Katafuchi, Y.; Iwai, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8012.

3) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5171.

4) Negishi, E.-i.; Zhang, Y.; Shimoyama, I.; Wu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8018.

2P-22

バッチおよびフロー条件における不安定化合物の in-situ 分析

第一三共株式会社　プロセス技術研究所
○長澤大史，中山敬司，鵜飼和利，戸森浩

In-Situ Analyses of Unstable Compounds in Batch and Flow Conditions

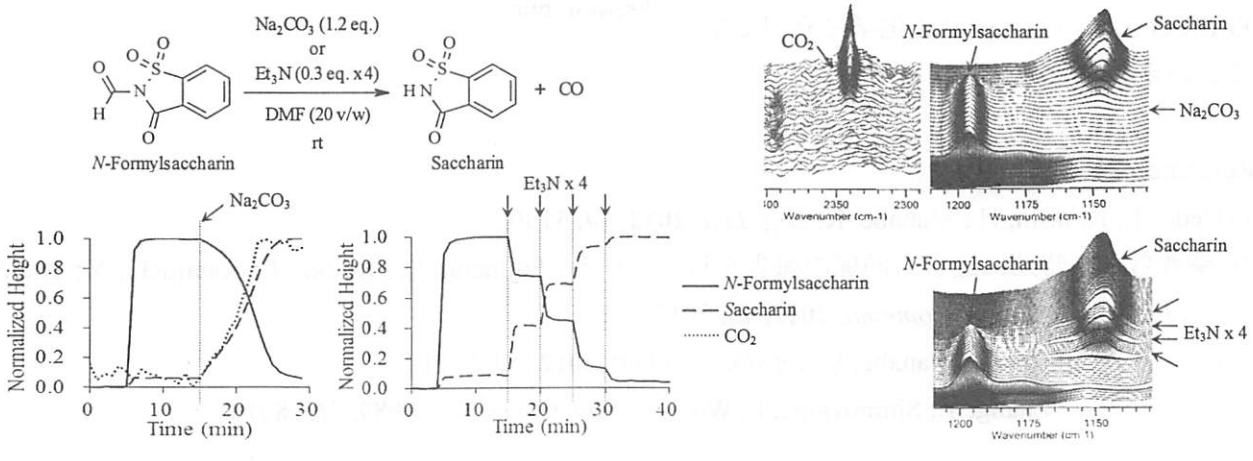
Hiroshi Nagasawa*, Keiji Nakayama, Kazutoshi Ukai, Hiroshi Tomori
Process Technology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan
nagasawa.hiroshi.eh@daiichisankyo.co.jp

Recently, in-depth process understanding becomes more important in association with Quality by Design (QbD) principles for developing API manufacturing processes. In line with this approach, in-situ spectroscopy has attracted a great deal of attention, since it can monitor unstable compounds in a real-time manner and thus shed some light on a black box in certain reactions. In this presentation, in-situ analyses using ReactIR™ are described, which have been applied to the following reactions: (1) degradation of *N*-formylsaccharin, (2) hydrolysis of EDC･HCl, and (3) Li-enolate generation in flow and batch conditions.

近年、医薬品原薬のプロセス開発において、科学に基づいた工程のより深い理解と知識が要求される中、不安定化合物の挙動をリアルタイムに分析可能な in-situ 分光法の重要性が益々高まっている。本報告では、in-situ 赤外分光法を用いた不安定化合物の解析事例をいくつか紹介する。

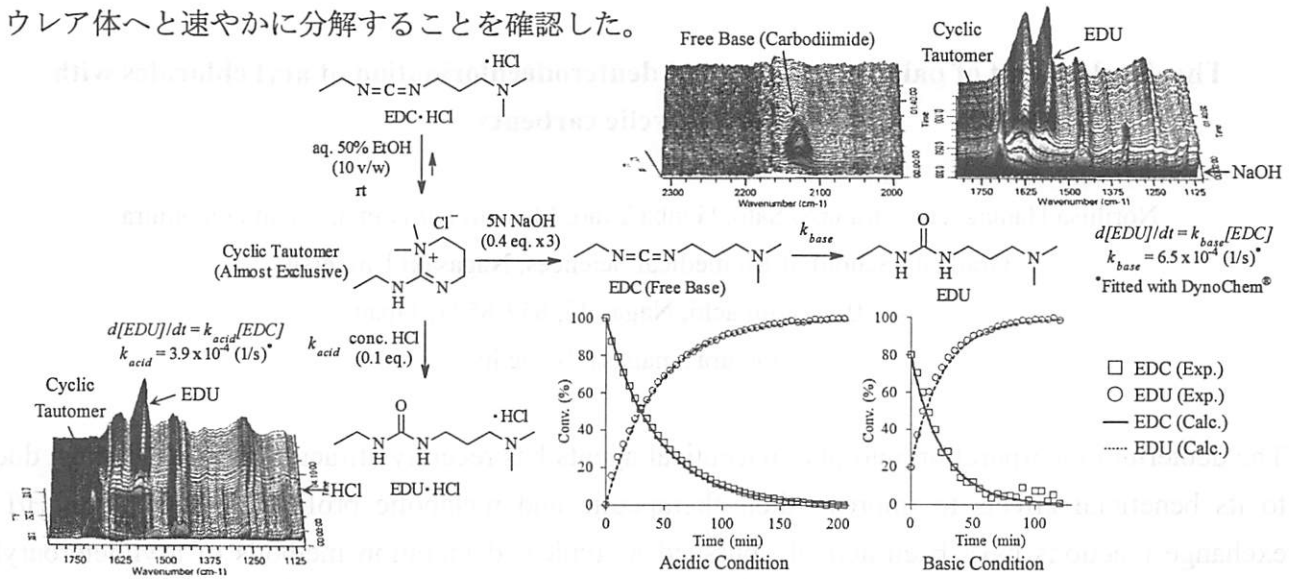
1. *N*-Formylsaccharin の分解による一酸化炭素の放出挙動 [1]

上田らにより CO 源として見出された *N*-Formylsaccharin の塩基による分解過程を ReactIR™ により追跡した。塩基として Na_2CO_3 を用いた場合は CO_2 の発生を伴い緩やかに分解が進行した。一方、Et_3N を用いた場合は瞬時に分解が進行し、急激な発泡 (CO) が観測された。



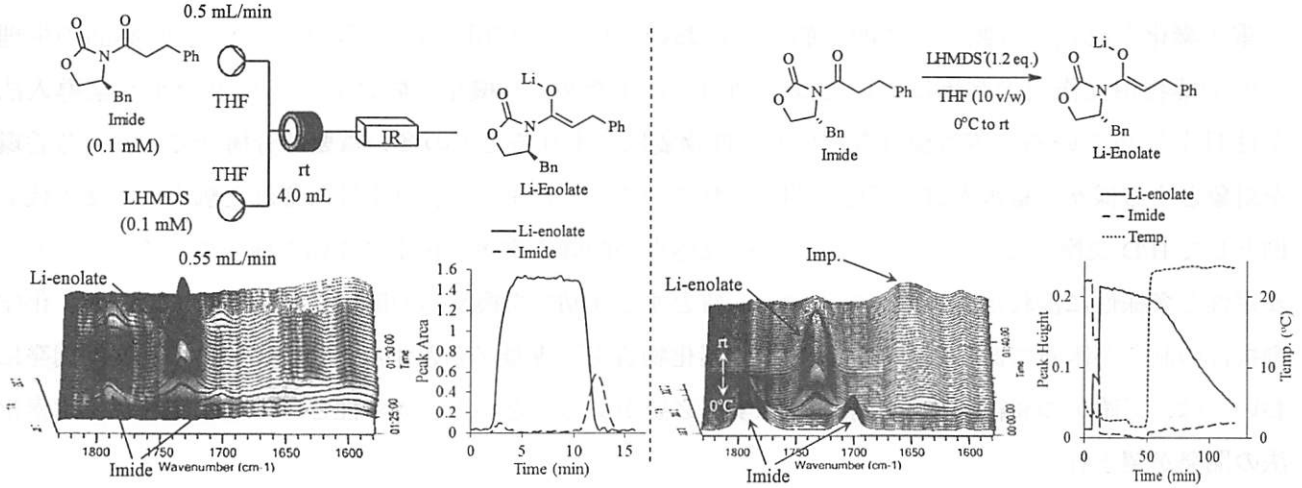
2. EDC･HCl の酸性および塩基性条件下での加水分解挙動 [2,3]

縮合剤である EDC･HCl (Ames 陽性) の残留可能性把握のため、酸性および塩基性条件下での加水分解挙動を ReactIR™ にて追跡し、その反応性を評価した。EDC は酸性条件下で環状の異性体として存在する一方で、アルカリの添加によりフリー化が進行し、速やかにカルボジイミドへと変換される様子が観測された。EDC･HCl 溶液は安定であったが、酸あるいは塩基が少過剰存在すると、ウレア体へと速やかに分解することを確認した。



3. Flow および Batch 条件における Li-enolate の挙動比較 [4]

昨年の本シンポジウムで、Flow 条件での Li-enolate の生成とそのフッ素化を報告した。今回、Flow および Batch 条件における Li-enolate の生成を ReactIR™ により追跡・比較した。いずれの条件においても Li-enolate は速やかに生成するものの、室温下では 1 時間程度で分解することから、Li-enolate 生成直後に求電子剤との反応が可能な Flow 条件での連続化が望ましいと考察された。



詳細は、その他の事例も交えポスター発表にて議論させていただきたい。

(1) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611. (2) Teasdale, A.; Elder, D.; Chang, S.; Wang, S; Thompson, R.; Benz, N.; Flores, I. H. S. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 221. (3) Sheehan, J. C.; Cruickshank, P. A.; Boshart, G. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525. (4) Nakayama, K.; Browne, D. L.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; *Synlett* **2013**, *24*, 1298.

2P-23

新規 NHC 配位子ーパラジウム触媒による塩化アリール類の重水素化法の開発

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○濱口典久・佐藤香菜子・矢野玄馬・栗山正巳・尾野村治

The development of palladium-catalyzed deuterodechlorination of aryl chlorides with *N*-heterocyclic carbenes

Norihisa Hamaguchi*, Kanako Sato, Genba Yano, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki, 852-8521, Japan
onomura@nagasaki-u.ac.jp

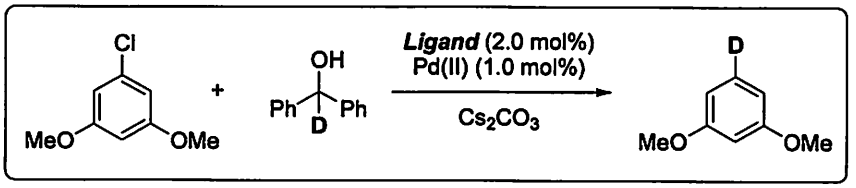
The deuterium incorporation into pharmaceutical agents has recently attracted growing interest due to its beneficial effects to improve their therapeutic and metabolic profiles. The catalytic H/D exchange reactions have been actively pursued as typical deuteration methods of aryl/heteroaryl groups. On the other hand, deuterodehalogenation has not been developed sufficiently, even though this type of reaction is also one of highly powerful and useful transformations. We successfully developed novel imidazolium carbene ligands, which realized the efficient palladium-catalyzed deuterodechlorination of aryl chlorides with high substrate tolerance and excellent D contents.

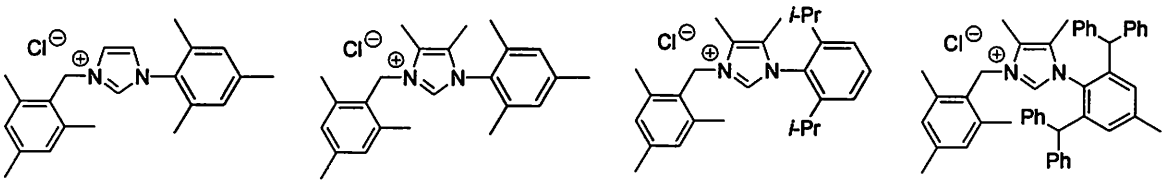
重水素化された化合物は、体内動態解析において極めて有用であるばかりでなく、医薬品の生理活性や薬物相互作用の制御において高い効力を示すため、有機化合物に対する様々な重水素導入法が注目を集めている。芳香環は有用生理活性物質に含まれることの多い重要部分構造であり、芳香環を対象とする様々な重水素導入反応が開発されている。これまでに、効率性に優れた触媒的手法の代表例として H/D 交換反応が報告されているが、反応点の制御や重水素化率に課題を残している[1a]。一方、安定性と多様性に優れた芳香族塩素化物を基質とする Cl/D 交換反応の開発が試みられているが、化学選択性の制御が困難であることに加えて重水素化物質を溶媒量必要とする場合が多い[1b]。医薬品開発においては、正確かつ高純度に重水素を導入する必要があることから、効率性と選択性に優れた重水素化法の開発が望まれる。

当研究室では、これまでに新規含窒素複素環カルベン前駆体の開発に取り組み、そのパラジウム錯体が鈴木ー宮浦カップリングなどの反応に対して優れた触媒能を示すことを見いだしてきた[2]。これらの知見を基盤として、パラジウム触媒存在下において進行する β-水素脱離を経由した還元を利用することで高効率かつ選択的な芳香族塩素化物の重水素化が可能になると期待した。

初めに、1-chloro-3,5-dimethoxybenzene をモデル基質とした触媒的重水素導入反応において、α-deuteriobenzhydrol を重水素源に用いて配位子前駆体の検討を行った（Scheme 1）。その結果、配位子がかさ高くなるにつれて収率が向上するという傾向が観測され、配位子前駆体 **L4** を用いたときに最も優れた反応効率と重水素化率で目的化合物を与えた。

Scheme 1.





L1
24%, >99% D

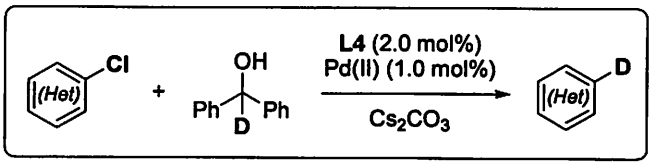
L2
65%, >99% D

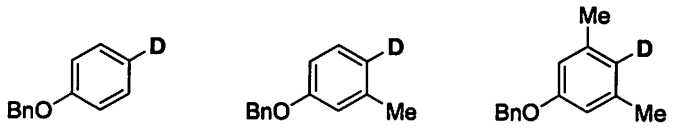
L3
72%, >99% D

L4
92%, >99% D

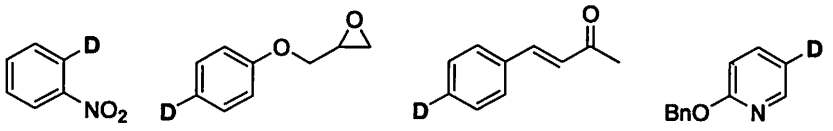
最適条件下において基質適用範囲の検討を行ったところ、様々な置換基を有する芳香族塩素化物から極めて優れた収率と重水素化率で目的化合物を得ることが出来た。さらに、複素環式基質を用いた場合においても触媒性能が維持され、高収率で反応が進行することが明らかとなった（Scheme 2）。

Scheme 2.





99%, >99% D **99%, >99% D** **99%, >99% D**



97%, >99% D **93%, >99% D** **98%, >99% D** **97%, >99% D**

本発表では、反応条件の最適化および基質適用範囲の詳細について報告する。

1) (a) Sajiki, H.; Ito, N.; Esaki, H.; Maesawa, T.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6995-6998. (b) Kurita, T.; Aoki, F.; Mizumoto, T.; Mejima, T.; Esaki, H.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3371-3379.

2) (a) Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Sakata, K.; Onomura, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3378-3385.(b) Kuriyama, M.; Matsuo, S.; Shinozawa, M.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2716-2719.

2P-24

カンデサルタンシレキセチルの工業的製法の開発

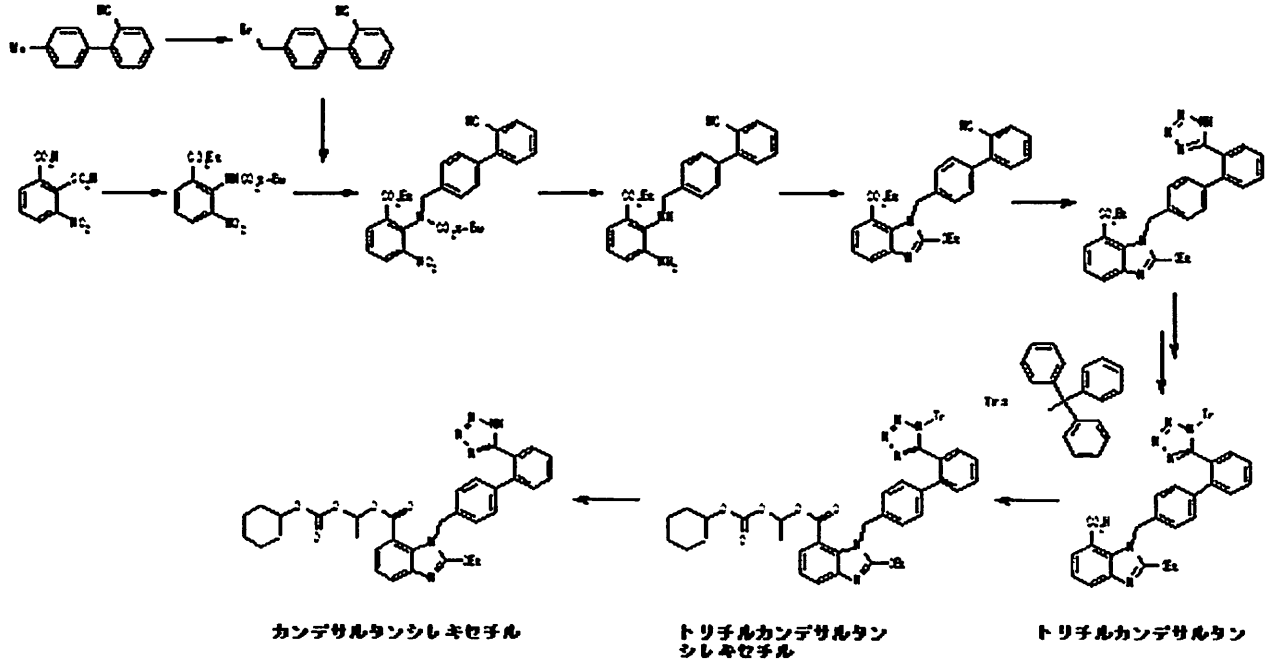
大日本印刷（株）事業開発センターライフサイエンス開発第２部
○土屋康典、大山　哲也、池田　伸、門馬　良成

Development of Practical Detritylation for Synethesis of Candesartan Cilexetil

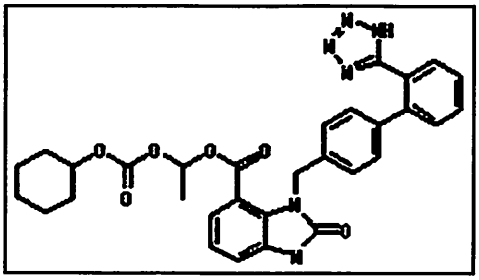
Yasunori Tsuchiya*, Tetsuya Ooyama, Sin Ikeda, Yosinari Monma
Dai Nippon Printing Co.,Ltd.
Life Science 2nd Development Department, Business Development Center
1-1-3, Midorigahara, Tsukuba-shi, Ibaraki, 300-2646, Japan
Tsuchiya-Y9@mail.dnp.co.jp

We developed practical method for synthesis of Candesartan Cilexetil. Our approach are as followes: (1) detritylation of trityl candesartan cilexetil was carried out Pd·C/H_2 in THF. (2) after reaction, triphenylmethane was removed by recrystallization (Toluene/Hexane). Using our method, candesartan cilexetil was afforded with high yield and purity.

□カンデサルタンシレキセチルは武田薬品工業株式会社（以下、武田と省略）が開発した高血圧剤であるブロプレスの有効成分（原薬）で、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬である[1)]。カンデサルタンシレキセチルは下記のような合成ルートで合成されている[2)]。

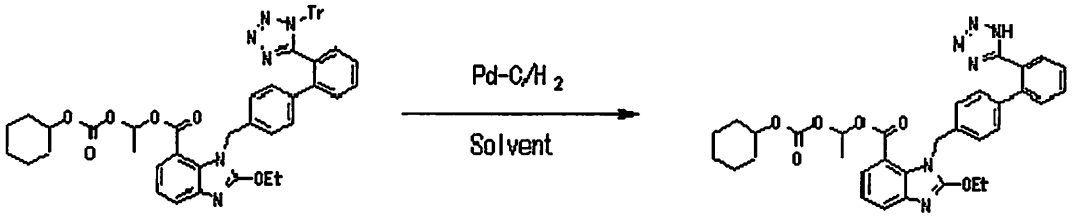


前述の合成法において、トリチルカンデサルタンシレキセチルからカンデサルタンシレキセチルへの脱トリチル化反応の条件は無機酸[3]、有機酸[4]、ルイス酸金属[5]、メタノール還流、無機塩基[6]等種々報告されているが、脱トリチル化と同時に右に示すような脱エチル化体が副生する。



そこで、脱トリチル化反応について種々検討した結果、THF溶媒中、10%Pd-C存在下、水素を反応させることで、選択的に脱トリチル化が進行することを見出した。

反応終了後、触媒を除去し、テトラヒドロフランを留去したのち、得られた油状物にトルエンを加え加熱し、溶解後ヘキサンを加えて晶析させることにより、カンデサルタンシレキセチルを収率 94.4%、純度 97.2%で得ることができた。



Run	溶媒 (w/v)	触媒 (%w/w)	純度[a] (%)	不純物[a] (%)
1	CH_2Cl_2/MeOH	conc. H_2SO_4	93.5	0.6
2	Tol	THF	91.8	3.2
3	Tol/EtOH(10)	10%Pd-C(5)/H_2	79.8	4.0
4	Tol/MeOH(10)	10%Pd/C(5)/H_2	83.2	4.8
5	THF(20)	10%Pd-C(5)/H_2	88.6	0.2
6	THF(10)	10%Pd-C(5)/H_2	94.6	0.1

[a]純度は HPLC(高速液体クロマトグラフィー)によって決定した。

本反応は、30kg スケールにおいても上記と同様の収率、純度で製造することができ工業的に製造可能なプロセスであることを確認した。

また、医薬原薬に対する金属含有許容量は投与別に定められている(右表)[7]。パラジウムの許容濃度は 10 ppm と厳しいものとなっているが、製造したカンデサルタンシレキセチル中のパラジウム残量を確認したところ、5ppm と許容濃度を下回っていた。

ポスター発表では、詳細について発表する。

Classification	Oral Exposure		Parenteral Exposure		Inhalation exposure *
	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (ng/day)
Class 1A: Pt, Pd	100	10	10	1	Pt: 70 *
Class 1B: Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1**	
Class 1C: Mo, Ni, Cr, V Metals of significant safety concern	250	25	25	2.5	Ni: 100 Cr(VI): 10
Class 2: Cu, Mn Metals with low safety concern	2500	250	250	25	
Class 3: Fe, Zn Metals with minimal safety concern	13000	1300	1300	130	

** see section 4.4 and the respective monographs, Pt as hexachloroplatinic acid*

*** Subclass limit: the total amount of listed metals should not exceed the indicated limit*

【参考文献】1) 武田薬品工業ホームページ, 2) 仲　建彦他、特許　2514282, 1996, 3) 橋本　秀雄他、特許 3003030, 1999, 4) 至田　康志他、特許 2730501, 1995, 5) K. Yatendra, et al. WO20051051928, 6) Z. Silvo, et al. WO2007042161, 7) EMEA/CHMP/SWP/4446/2000

2P-25

不均一系触媒を用いた芳香族アミン類の空気酸化型脱水素カップリング

[1]九大先導研、[2]九大院総理工
○松本　健司[1]・堂籠　健斗[2]・新藤　充[1]

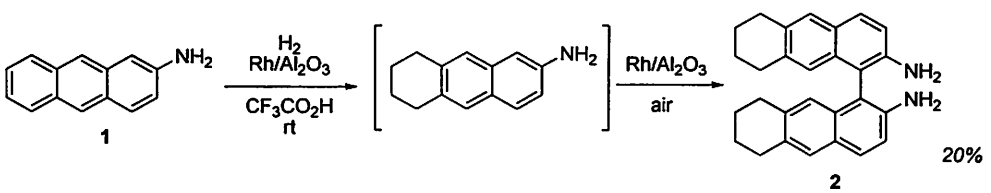
Aerobic Oxidative Dehydrogenative Coupling of Aryl Amines Using Heterogeneous Catalysts

Kenji Matsumoto[1]*, Kento Dougomori[2], Mitsuru Shindo[1]
[1] Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University
6-1, Kasuga-koen, Kasuga City, Fukuoka 816-8580, Japan
[2] Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University
kmatsumoto@cm.kyushu-u.ac.jp

The first heterogeneously catalyzed aerobic oxidative dehydrogenative coupling of aryl amines is reported. Aryl amines are homocoupled at room temperature under air using heterogeneous Rh/C catalyst in the presence of acids. This reaction is operationally simple and provides an efficient synthetic methodology for biaryl diamines via oxidative C-H activation.

π共役系化合物は、顔料、有機EL、有機太陽電池の材料などに幅広く実用化されている重要な機能性分子である。その中でもビアリール化合物は、光学材料として有用なだけでなく有機合成化学分野においても汎用性の高い化合物群であり、BINOLやBINAP等のビアリール骨格を有する優れた不斉触媒が開発されている。近年、1,1'-ジアリール-2,2'-ジアミンを基本骨格とするBINAM系触媒反応が盛んに研究され、高い光学選択性を示す不斉触媒が報告されている。しかし、その合成法には未だ問題が多く残されており、一般性の高い効率的合成法の開発が強く望まれている。

芳香族アミン類の脱水素カップリングは、直接C-H結合を酸化的に切断し高い原子効率でジアリールジアミン類を合成できる優れた合成法である。しかし、*N*-オキシドの形成など反応制御が困難で一般に収率は低く、また、フェノール類の酸化カップリングで汎用される鉄塩や銅塩はアミンと強く結合するため触媒化が容易ではなく、芳香族アミン類を用いた脱水素カップリングの報告例は少ない。最近、我々は、トリフルオロ酢酸を溶媒に用いロジウム触媒存在下で2-aminoanthracene (**1**)を水素添加反応に付した際、少量の二量体**2**が副生していることに気付いた（Scheme 1）。

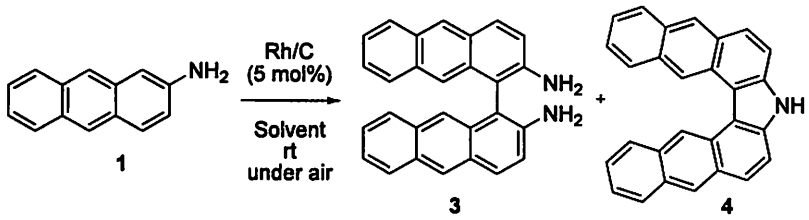


Scheme 1　空気酸化型脱水素カップリング

2 は、ロジウム触媒存在下で **1** が部分還元され、混入した少量の空気により酸化的二量化反応が進行し生成したと考えられる。そこで、本反応を固体触媒による空気酸化型脱水素カップリングとみなし、精査したので報告する。

先の知見から、酸性条件下では芳香族アミンはプロトン化されアンモニウム塩を形成するため、副反応が抑制され、酸化的二量化反応が効率良く進行したと考えた。そこで、触媒量の Rh/C 存在下空気中で 12M 塩酸水溶液を用いて **1** の二量化反応を試みたが全く進行しなかった(Table, entry 1)。一方、メタンスルホン酸(MsOH)中では複雑な反応となったが少量の二量化体 **3** を確認できた(entry 2)。そこで、様々な酸溶媒を精査したところ、トリフルオロ酢酸(TFA)を用いた場合、45 分で **1** は消失し、**3** を収率 90%で得ることができた(entry 3)。トリクロロ酢酸中でも同様に反応は進行し、**3** を収率 76%で得た(entry 4)。TFA より弱酸の酢酸やジフルオロ酢酸を用いて反応を行った場合、反応速度は低下し、**3** に加えて環化体 **4** がそれぞれ収率 14%、36%で得られた(entries 5 and 6)。次に、より酸性度の低いアルコール溶媒で検討した(entries 7-9)。CF_3CH_2OH 及び EtOH では反応は非常に遅かったが、1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP)を用いた場合に **4** が高選択的に得られた。銅塩やマンガン塩を量論量用いた従来法では二量化体 **3** および環化体 **4** の混合物が得られるが [1]、本反応は溶媒の選択のみでそれらの作り分けが可能となった点で特徴的である。また、非プロトン性溶媒である THF や CH_2Cl_2 中では反応は全く進行しなかった(entries 10 and 11)。以上の結果から本反応は溶媒の pKa に強く影響され、強酸中では二量化体 **3** が、弱酸中では環化体 **4** が主に生成する傾向が明らかになった。

Table　酸溶媒の検討



Entry	Solvent	pKa	Time	Yield/ % 3	4
1	12M HCl	-8.0	27 h	no reaction	
2	MsOH	-2.6	26 h	low yield	
3	CF_3CO_2H	-0.2	45 min	90	2
4	CCl_3CO_2H	0.6	12 h	76	0
5	CHF_2CO_2H	1.2	4 h	60	14
6	AcOH	4.8	34 h	51	36
7	$(CF_3)_2CHOH$	9.3	6 h	0	76
8	CF_3CH_2OH	12.4	25 h	12	15
9	EtOH	15.5	24 h	15	6
10	THF	-	26 h	no reaction	
11	CH_2Cl_2	-	26 h	no reaction	

以上のように、酸性条件下で固体触媒を用いた芳香族アミン類の触媒的空気酸化型脱水素カップリングを見出した。本反応は、操作が簡便であり、触媒の回収・再利用が可能であることから 1,1'-ジアリール-2,2'-ジアミン類の実用的合成法として極めて有用性が高い反応である。

引用文献

1 (a) Vyskočil, Š. *et al. J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1359. (b) Zhang, S. *et al. Chem. Lett.* **2013**, *42*, 697.

2P-26

酸触媒ベンジル化剤 TriBOT を用いた低環境負荷型エステル化反応の開発

金沢大院医薬保[1]・(株)ナードケミカルズ　技術室[2]
山田耕平[1]・吉田紗季[1]・○吉村和真[2]・藤田光[1]・北村正典[1]・河合伸高[2]・国嶋崇隆[1]

Eco-Friendly Esterifications Using an Acid-Catalyzed Benzylating Reagent (TriBOT)

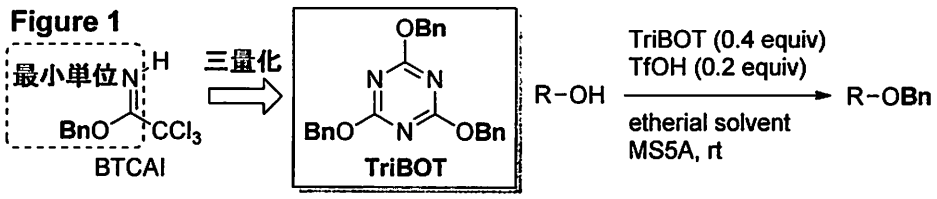
Kohei Yamada[1], Saki Yoshida[1], Kazuma Yoshimura[2]*, Hikaru Fujita[1], Masanori Kitamura[1], Nobutaka Kawai[2], Munetaka Kunishima[1]
[1]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences, Kanazawa University
Kakuma-machi, Kanazawa, 920-1192, Japan.
[2]Process Development, NARD CHEMICALS, LTD.
3-6-3 Chikkoushin-machi, Nishi-ku, Sakai City, Osaka, 592-8331, Japan.
kunisima@p.kanazawa-u.ac.jp

Benzyl esters are one of the most versatile protecting groups for carboxylic acids. Therefore, a more user- and eco-friendly method for the introduction of benzyl group to carboxylic acids is desired. We previously reported 2,4,6-tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT), composed of the formal trimer of the smallest unit of benzyl imidate, can be used as a user- and eco-friendly reagent for acid-catalyzed benzylation of alcohols. Herein, we reported that the reaction of various carboxylic acids using TriBOT in the presence of a catalytic amount of trifluoromethanesulfonic acid proceeded to give corresponding benzyl esters in high yields.

【背景】ベンジルエステルは金属触媒を用いた接触水素還元により、簡便・温和にカルボン酸に変換できることから、カルボキシ基の保護基として広く有機合成に用いられている。カルボン酸のベンジルエステル化は脱水縮合剤を用いた反応や、塩基性条件下の *O*-アルキル化反応など、状況に応じて使い分けられる。酸性条件下のベンジルエステル化として、酸触媒存在下、過剰量のベンジルアルコールと脱水反応を行うフィッシャーエステル化反応は、生成する水を除くために、脱水剤の添加や共沸のための加熱を必要とする。室温下で行える酸触媒ベンジル化法として、ベンジルトリクロロアセトイミダート（BTCAI）とトリフルオロメタンスルホン酸（TfOH）を用いた方法があるが、BTCAI は反応溶媒がハロゲン系溶媒に限られていること、保存・取り扱いに注意を要すること、高価であることなどが実用上の大きな問題である。当研究室では BTCAI のうち、最小のイミダート構造を形式的に三量化させることによって、構造的無駄を省いた新規酸触媒ベンジル化剤、2,4,6-tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine （TriBOT）を開発している[1)]（Figure 1）。TriBOT は、安価に合成可能な吸湿性のない固体であり、空気中で常温保存可能な点でも、BTCAI の問題点を解決した優れた反応剤である。TfOH 触媒存在下、エーテル系溶媒中、室温でアルコールを収率よくベンジルエ

ーテルへと変換できることから、もしTriBOTをカルボン酸の *O*-ベンジル化に利用できれば、環境負荷の低い有用なエステル化法の一つになり得ると考え、研究を開始した。

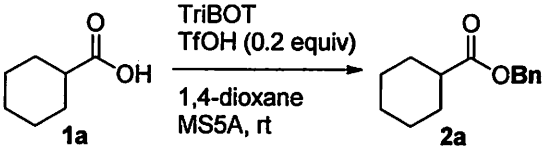
Figure 1



【結果・考察】アルコールのベンジル化と同じ条件（TriBOT: 0.4 equiv, TfOH: 0.2 equiv）でカルボン酸（**1a**, Table 2, entry 1）の *O*-ベンジル化を行ったところ、ベンジルエステル（**2a**）が51%で得られたとともに、TriBOTのベンジル基が窒素原子に転位した分解物が、ベンジル基換算で33%生成した。これは、カルボン酸の求核性がアルコールよりも低いため、目的とする *O*-ベンジル化が遅く、その結果TriBOT自身の *N*-ベンジル化が競合するためと考えた。そこで、反応系中のTriBOT濃度を低く抑えるために、TriBOTのジオキサン溶液を4時間かけて滴下したところ、収率は89%に改善した（entry 2）。さらにTriBOTの当量を0.5 equivに増やすと収率が95%まで向上した（entry 3）。この条件を用いて、種々のカルボン酸のベンジルエステル化を行った（Table 3）。カルボニルα位が一置換のものはもちろん、三置換のカルボン酸でも収率よくベンジルエステル化が進行した（entries 1, 2）。塩基性条件では不安定なブロモ基を有するカルボン酸（**1d**）のエステル化も問題なく進行した（entry 3）。極性が高いマロン酸でも0.85 equivのTriBOTを用いれば、85%の収率でジエステルが得られた（entry 4）。さらに、アミノカルボン酸（**1f**）の反応では、1.2 equivのTfOHを用いてアミノ基をアンモニオ基として保護することにより、カルボキシ基に対する選択的ベンジル化が達成された（entry 5）。

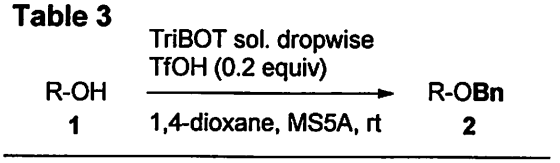
以上の様に、酸触媒ベンジル化剤TriBOTを用いて、カルボン酸を収率よくベンジルエステルに変換できることを示した。本発表では、環境負荷のより低いDME中での反応についても報告する。

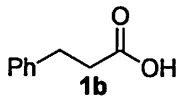
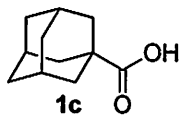
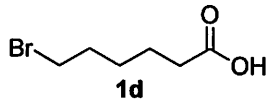
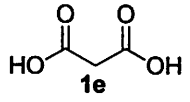
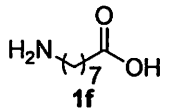
Table 2



entry	TriBOT (equiv)	addition method	yield (%)
1	0.4	one portion	51
2	0.4	dropwise over 4 h	89
3	0.5	dropwise over 4 h	95

Table 3



entry	1	TriBOT (equiv)	2 (%)
1		0.5	79
2		0.5	93
3		0.5	85
4		0.85	85
5		0.5[a]	84[b]

a) TfOH (1.2 equiv) was used. b) Product was derivatized as a Boc form for ease of isolation.

【参考文献】1) K. Yamada, H. Fujita, M. Kunishima, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026-5029.

2P-27

アミノ酸誘導体を用いたジアステレオマー法による光学活性ウイスキーラクトンの合成

明治大学[1]・北見工業大学[2]
○岡部勇人[1]・池田佳隆[1]・霜鳥慈岳[2]・宮腰哲雄[1]

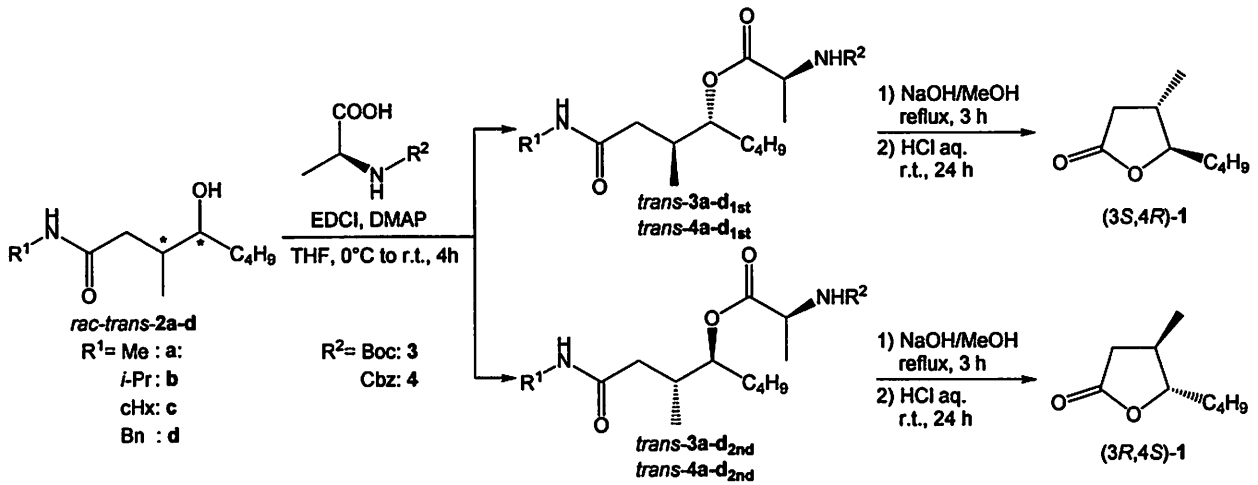
Synthesis of optically active whisky lactone by diastereomer method using amino acid derivatives

Hayato Okabe*, Yoshitaka Ikeda, Yasutaka Shimotori, Tetsuo Miyakoshi
[1] Department of Applied Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University
1-1-1, Higashimita, Tama-ku, Kawasaki, 214-8571, Japan.
od03426@meiji.ac.jp
[2] Department of Biotechnology and Environmental Chemistry, Kitami Institute of Technology
165, Koen-cho, Kitami, Hokkaido, 090-8571, Japan

Whisky lactone (**1**) is an important component that characterizes the odor of liquor such as whisky, brandy and wine. It is well-known that four stereoisomers of **1** show different odor and threshold. From these facts, synthetic method of **1** in high optical purities is desired for the use as a food flavor. Diastereomer method for the preparation of chiral compounds is effectively useful. Amino acid derivatives are used as resolving agents because these are commercially available and relatively inexpensive. Therefore, we examined the synthesis of optically active **1** by diastereomer method using amino acid derivatives. Diastereomeric esters using L-alanine derivatives could be separated by column chromatography to give both diastereomers with 99% d.e. Optically active **1** prepared from diastereomer esters showed 96-99% e.e.

ウイスキーラクトン(1)は、洋酒の香気を特徴づける成分の一つであり、4種類の立体異性体の香気はすべて異なる。そのため、食品香料として用いるためには高い光学純度で合成することが望まれる。ジアステレオマー法は光学活性体を得る上で有用な方法である。また、L-アミノ酸誘導体は安価に入手可能であるため光学分割剤として期待できる。そこで、L-アミノ酸誘導体を用いたジアステレオマー法による光学活性ウイスキーラクトンの合成を種々検討したので報告する。

rac-trans-1にアルキルアミンを用いてアミド化することにより*N*-アルキル-3-メチル-4-ヒドロキシオクタンアミド(*rac-trans*-2a-d)を収率 27-91%で得た。次に、*rac-trans*-2 にアラニン誘導体と EDCI を縮合剤として、さらに DMAP を触媒として用いてエステル化を行いトランス体の *N*-アルキル-3-メチル-4-アシロキシオクタンアミド(*trans*-3a-d and *trans*-4a-d)を合成し、ジアステレオマー間の極性差およびジアステレオマー混合物の収率を比較した(Table 1)。



すべての *rac-trans*-2 で定量的に反応が進行し、ほとんど収率に違いはみられなかった。また、アミド部位の構造およびアミノ酸の保護基によるジアステレオマー間の極性差にほとんど違いは見られなかった。

Table 1 Effect of R^1 group on Rf value among each diastereomer

Entry	R^1	R^2	Product	Rf value[1)]		Difference in Rf value[1)]	Yield [%][2)]
				1st	2nd		
1	Me	Boc	**3a**	0.41	0.38	0.03	>99
2	*i*-Pr		**3b**	0.46	0.43	0.03	>99
3	cHx		**3c**	0.38	0.35	0.03	>99
4	Bn		**3d**	0.43	0.40	0.03	>99
5	Me	Cbz	**4a**	0.38	0.36	0.02	99
6	*i*-Pr		**4b**	0.48	0.45	0.03	98
7	cHx		**4c**	0.37	0.34	0.03	91
8	Bn		**4d**	0.41	0.38	0.03	96

1) Thin layer chromatography was performed with silica gel F-254 on aluminum plate (Merck Ltd, Darmstadt, Germany)
PhMe / AcOEt=1:3 for 3a and 4a, 1:1 for 3b and 4b, 2:1 for 3c-d and 4c-d
2) Yield of 3_{1st} and 3_{2nd}, or 4_{1st} and 4_{2nd}

rac-trans-2 の収率が最も良好であった 3a と 4a をそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分画し、極性の低いスポットを $3a_{1st}$、$4a_{1st}$、高いスポットを $3a_{2nd}$、$4a_{2nd}$ とした。得られた $3a_{1st}$、$4a_{1st}$ および $3a_{2nd}$、$4a_{2nd}$ のジアステレオマー過剰率は 99% と非常に高い値を示した (Table 2)。

Table 2 Column separation of *trans*-3a and 4a

Entry	Compound	R^2	Rf value[1)] / Fraction	Yield [%] / *d.e.* [%][2)]	*e.e.* [%][3)] of **1**
1	*trans*-**3a**	Boc	0.41 / **$3a_{1st}$**	42 / 99	97
			0.38 / **$3a_{2nd}$**	45 / 99	97
2	*trans*-**4a**	Cbz	0.38 / **$4a_{1st}$**	41 / 99	96
			0.36 / **$4a_{2nd}$**	44 / 99	97

1) PhMe / AcOEt=1:3
2) Measured by ^{1}H-NMR
3) Measured by GC using Chirasil-Dex CB column.

両ジアステレオマーをラクトン化することで、(3*S*, 4*R*)-1 および (3*R*, 4*S*)-1 をそれぞれ鏡像異性体過剰率 96% 以上で合成することに成功した。また、*rac-cis*-1 についても同様の操作を行うことで、(3*S*, 4*S*)-1 および (3*R*, 4*R*)-1 をいずれも鏡像異性体過剰率 99% で合成することにも成功した。

2P-28

定量NMR(qNMR)を用いた標準品の開発

[1]和光純薬工業（株），[2]国立医薬品食品衛生研究所，
[3]JEOL RSONANCE（株），[4](株)ツムラ，[5](株)常磐植物化学研究所
○三浦亨[1]・中尾慎治[1]・高岡真也[1]・合田幸広[2]・杉本直樹[2]・細江潤子[2]・末松孝子[3]・西村浩昭[4]・
菊地祐一[4]・勝原孝雄[4]・山下忠俊[5]・山田裕子[1]

Development of quantity Analytical Standard by Using qNMR

Toru Miura[1]*, Shinji Nakao[1], Shinya Takaoka[1], Yukihiro Goda[2], Naoki Sugimoto[2], Junko Hosoe[2], Takako Suematsu[3], Hiroaki Nishimura[4], Yuuichi Kikuchi[4], Takao Katsuhara[4], Tadatoshi Yamashita[5], Yuko Yamada[1]
[1]Wako Pure Chemical Industries,Ltd. 1633,Matoba,Kawagoe-shi,Saitama 350-1101 Japan
[2]National Institute of Health Science(NIHS) 1-18-1.Kamiyoga,Setagaya-ku,Tokyo 158-8501
[3]JEOL RESONANCE Inc. 3-1-2,Musashino,Akishima-shi,Tokyo 196-8558
[4]TSUMURA&CO. 3586 Yoshiwara,Ami-machi,Inashiki-gun,Ibaraki 300-1192
[5]TOKIWA PHYTOCHEMICAL CO.,LTD. 158 Kinoko,Sakura-shi,Chiba 285-0801
E-mail:miura.toru@wako-chem.co.jp

Quantification using ^{1}H NMR(quantitative NMR：qNMR) is one of the Absolute Quantification Method for purity determination of organic compounds. We have developed Reference materials for qNMR and qNMR measurement system, which leads to accurate quantitative analytical value.

1. 緒言

国際単位系（SI）トレーサビリティの確保された内部基準物質を用いた定量 NMR(qNMR)は、原理的に測定対象化合物の絶対量が測定できることから、純度測定法として昨今注目を集めている。

その優れた特性から日本薬局方や食品添加物公定書といった公定法に採用され始めている[1)2)3)]。

当社はこれまで、分析に使用する高純度標準品の供給を積極的に行ってきが、その品質保証を、GC や HPLC の相対面積百分率により純度を付与する方法で行ってきた。しかしこの方法では、主成分と不純物の感度の違い等の理由から、純度値の信頼性確保は十分ではない。このような経緯から、絶対的な純度測定法である qNMR で純度保証した高純度標準品の開発を検討した。

2. qNMR 用内部基準物質及び qNMR 測定システムの開発

qNMR で正確な定量値を得るためには、正確な純度が付与された内部基準物質を使用することが必須である。当初、qNMR に特化した信頼性の高い内部基準物質が未整備であったことから、独立行政法人産業技術総合研究所（以下、産総研）と共同で qNMR 用内部基準物質を開発した(Table 1)。qNMR 用内部基準物質の純度決定には、qNMR に加えて、一次標準測定法である示差走査熱量計

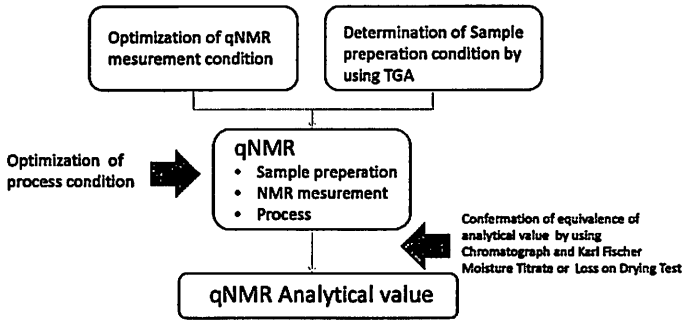
(DSC) を用いた凝固点降下法を併用した。また純度値には信頼性の証である不確かさを付与した。qNMR、凝固点降下法ともに原理的に SI にトレーサブルな測定法であることから、純度値の計量トレーサビリティが確保され、ISO/Guide34: 2009 適合又は準拠した信頼性の高い qNMR 用内部基準物質を開発することが可能となった[4]。

Table 1. Reference material for qNMR

Reference Material	Code.No	Lot.No	Analytical Value (%)	Uncertainty(%,,k=2)	Chemical Shift(ppm)	Moleculer Weghit
1,4-BTMSB-d_4 Reference Material	024-17031	KPQ4815	99.9	0.5	0.2ppm	226.4987271116
DSS-d_6 Reference Material	044-31671	AWH6585	92.3	0.6	0.0ppm	224.3587399474
Dimethyl Sulfone Reference Material	047-31661	DCP5947	99.7	0.7	3.0ppm	94.13284
Maleic Acid Reference Material	130-16801	DCP5948	99.7	0.9	6.3ppm	116.07216

当社はさらに、2009 年から国立医薬品食品衛生研究所（以下国衛研）、産総研、JEOL RESONANCE 等との qNMR に関わる共同研究や国衛研が主導する qNMR による日本薬局方試薬の定量規格化の検討[1]に携わっており、これらを通じて、社内で qNMR 技術を推進・普及させ、正確且つ効率的な qNMR 測定システム（Figure 1）を構築した。

Figure 1. qNMR measurement system



3. 標準品への適用

現在、開発した qNMR 用内部基準物質及び qNMR 測定システムを使用して、新規及び既存の高純度標準品に qNMR 純度規格を追加する検討を行っている。qNMR 純度規格追加可能品目数は 2014 年 4 月現在約 240 品目に及び、qNMR による純度測定が多くの有機化合物に適用可能であることが確認できた。

4. まとめ

qNMR 用内部基準物質及び qNMR 測定システムを使用することで、各製薬会社が HPLC や GC 等で自社値付けしている治験薬等の標準品に対して、SI トレーサビリティが確保された正確な純度を付与することが可能である。詳細はポスター発表にて報告する。

【参考文献】

1) 細江潤子, 合田幸広他 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.45, No.3 243～250(2014)
2) 第 16 改正日本薬局方第二追補生薬試験法「核磁気共鳴(qNMR)を利用した生薬及び漢方エキスの定量指標成分の定量」
3) 食品衛生法施行規則及び乳及び乳製品に関する省令の一部を改正する命令（平成 23 年内閣府・厚生労働省令第 5 号）
4) T. Ihara, T. Saito, and N. Sugimoto, *Synthesiology* **2** (2009) 12-22.

2P-29

リパーゼによる desymmetrization を利用した *N*-Cbz (*S*)-α-メチルセリンの実用的合成プロセスの開発

安田女子大学薬学部
○西村良夫・雲地早紀・久常由加里・岡水涼・森川瞳・西博行・生中雅也

Process Development for a Practical Synthesis of *N*-Cbz (*S*)-α-Methylserine via Lipase-catalyzed Desymmetrization

Yoshio Nishimura*, Saki Kumoji, Yukari Hisatsune, Ryo Okamizu, Hitomi Morikawa, Hiroyuki Nishi, Masaya Ikunaka
Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Yasuda Women's University
6-13-1, Yasuhigashi, Asaminami-ku, Hiroshima, 731-0153, Japan
nishimura-y@yasuda-u.ac.jp

An efficient and practical method to access *N*-Cbz (*S*)-α-methylserine **2** is established, the features of which are as follows: (1) use of industrially available lipase and 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol **3**; (2) desymmetrization by lipase-catalyzed enantioselective acetylation of *N*-Cbz 1,3-propanediol **4**; (3) the modified Zanka's method to oxidize alcohol **5** to carboxylic acid **8**; (4) recovery and reuse of diacetate **6**; (5) improvement of enantiomeric excess by recrystallization of cyclohexylamine salt **9**; (6) no chromatographic purification.

本研究は、S1P1 アゴニストである GSK184279 **1** [1] に組み込まれる (*S*)-α-メチルセリンの誘導体である *N*-Cbz (*S*)-α-メチルセリン **2** について、プロセス化学的に以下の六つの特徴を持つ立体選択的で実用的な合成方法をスキーム 1 に示すように確立した。

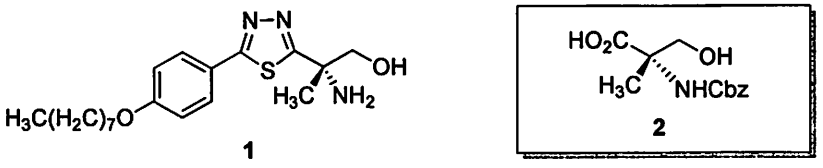
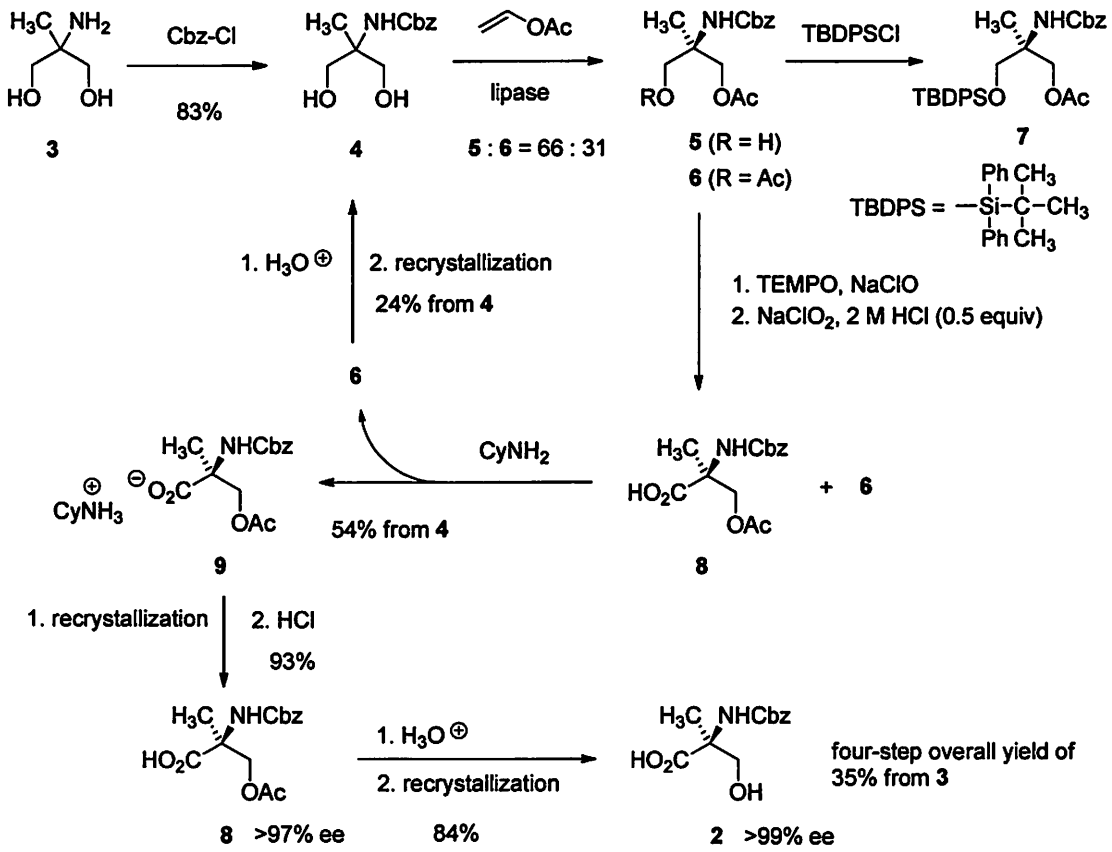


Figure 1

(1) 出発原料には、工業的に入手可能な 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール **3** を用いる。(2) 原料 **3** の第 1 級アミンを Cbz 化した対称 1,3-プロパンジオール **4** をリパーゼ (TOYOBO) の存在下、酢酸ビニルと反応させて立体選択的にアセチル化して、光学活性なモノアセタート **5** [2] とジアセタート **6** の混合物に変換する (**5** の光学純度は、シリルエーテル **7** に変換して HPLC 分

析により 90% ee と決定した)。(3) HCl (0.5 当量) を加えるだけで pH 調整を必要としない改良 Zanka 法[3] によって **5** と **6** の混合物を酸化する。(4) カルボン酸 **8** はアキラルなシクロヘキシルアミンとの結晶性塩 **9** にして単離する。再結晶によって光学純度が向上した **9** を、**8** を経由して 99% ee (HPLC) を越える **2** へ変換する (4 工程通算収率 35%)。(5) **9** から分離した **6** を回収し、再利用するために **4** にもどす。(6) すべての工程において、クロマトグラフィー精製を行わない。



Scheme 1

本研究によって、工業的に利用できる出発原料 **3** および市販のリパーゼを用いて、物質変換効率に優れた **2** の実用的合成プロセスを開発することができた。

References

1) M. S. Anson, H. F. Clark, P. Evans, M. E. Fox, J. P. Graham, N. N. Griffiths, G. Meek, J. A. Ramsden, A. J. Roberts, S. Simmonds, M. D. Walker, M. Willets, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 389–397. 2) S. Sano, M. Nakao, M. Takeyasu, C. Yamamoto, S. Kitaike, Y. Yoshioka, Y. Nagao, *Open Org. Chem. J.* **2009**, *3*, 22–34. 3) A. Zanka, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 888–889.

2P-30

実用性を指向した水酸基含有ターフェニルホスフィンリガンド(DHTP)の改良合成法の開発

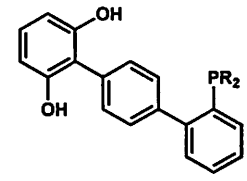
静岡県立大学薬学部
○鈴木康平・山口深雪・眞鍋　敬

Development of improved synthetic method of dihydroxyterphenylphosphine (DHTP) ligands for practical use

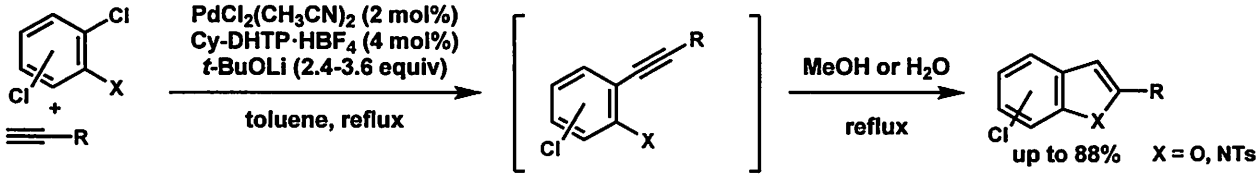
Kohei Suzuki*, Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan
manabe@u-shizuoka-ken.ac.jp

We previously developed dihydroxyterphenylphosphine (DHTP), a powerful ligand for palladium-catalyzed *ortho*-selective cross-coupling reactions. Since monohalogenated compounds, which can be used to use for further transformation, can be obtained selectively from dihaloarenes, Pd–DHTP catalyst is useful for effective synthesis of pharmaceuticals, functional materials, etc. However, there is still room to improve the synthesis of DHTP. The previous route required purification by column chromatography and oxidation/reduction of the phosphino group. In this study, we have established a new route to overcome these problems and accomplished gram-scale synthesis of DHTP.

近年、複雑な構造を持つ化合物の合成を遂行するために、クロスカップリング反応は更なる発展を遂げ、基質や触媒の性質を利用して位置選択性を発現させる報告が数多くなされている。当研究室ではホスフィンリガンドの持つ性質に着目し、基質結合部位としてヒドロキシ基を有するホスフィンリガンド dihydroxyterphenylphosphine (DHTP)[1]を開発し、Pd 触媒と組み合わせることにより、*ortho* 位選択的クロスカップリング反応によるクロロベンゾフランおよびクロロインドール等の合成を報告している[2),3)]。



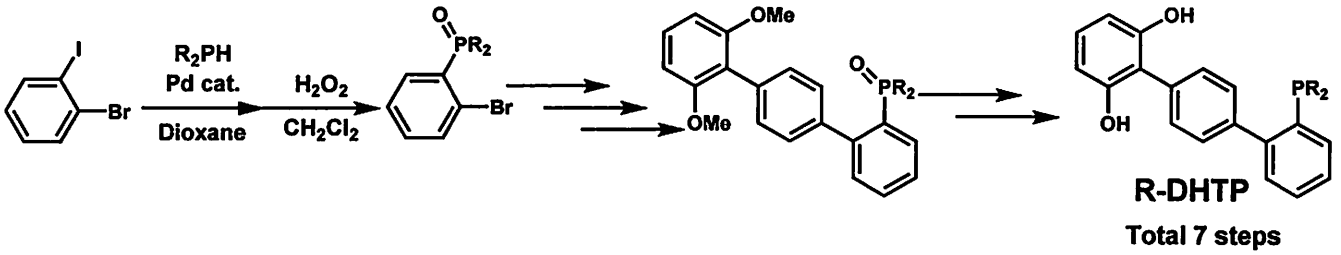
DiHydroxyTerphenylPhosphine
(R-DHTP) R= Cy, Ph



本触媒系を用いると立体的・電子的に不利な位置で反応が選択的に進行し、反応性が低く従来反応困難であったクロロ基においても選択的に反応が進行する。加えて、残った官能基において更に

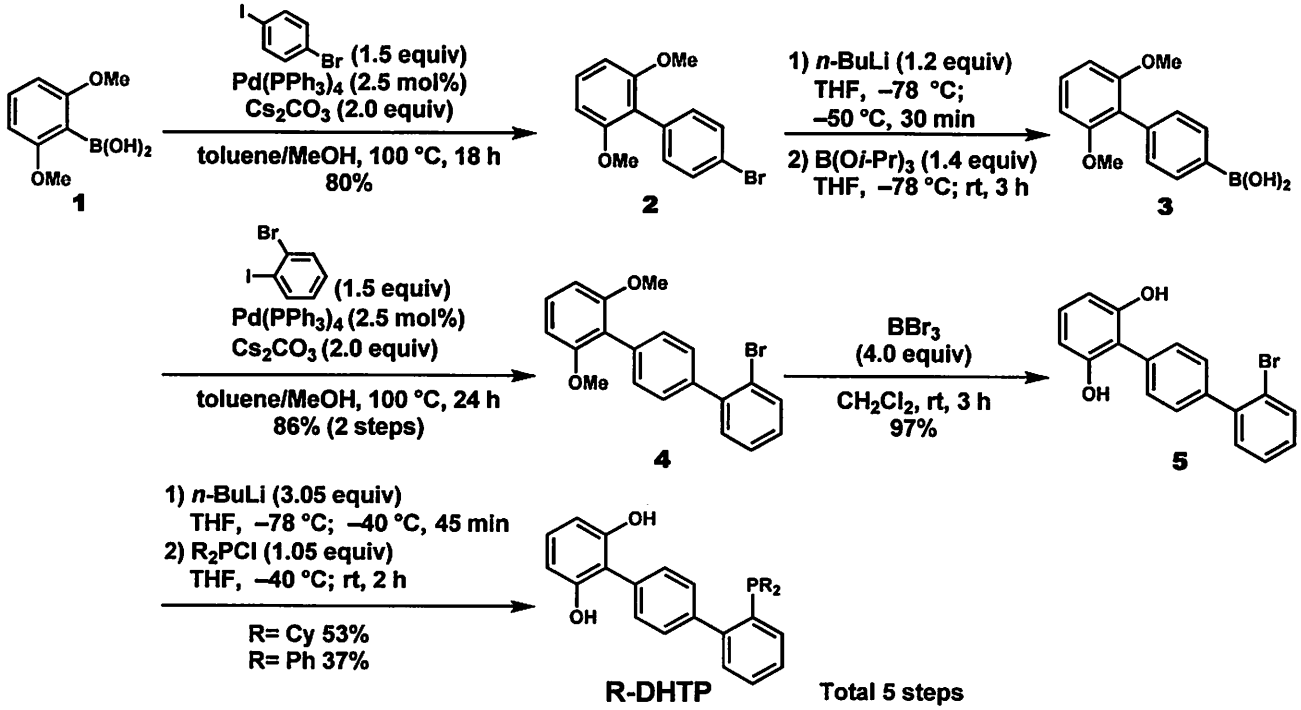
反応を行える利点も有する。

しかしながら、従来の R-DHTP 合成法では出発原料のオルトブロモヨードベンゼンに予めホスフィノ基をホスフィンオキシドとして導入した後、主骨格の構築を行い、ホスフィノ基の還元を封管反応で行っており、効率性の低下に繋がっていた。



そこで今回、封管条件及び酸化還元反応を回避するため、従来の合成経路と逆の経路を考案した。すなわち、主骨格を構築後、ホスフィノ基の導入を行うことにした。

出発原料のボロン酸 **1** をパラブロモヨードベンゼンと鈴木—宮浦カップリングを行い、ビフェニル体 **2** を得た。次いでブロモ基をボリル化し、再び鈴木—宮浦カップリングの条件に付し、ターフェニル体 **4** を得た。**4** のメトキシ基は BBr_3 にて脱メチル化を行い、最後にホスフィノ基の導入を行うことで目的物の R-DHTP を合成した。本合成法では酸化還元反応の回避により、ルートの短工程化及び封管条件を回避することができた。スケールアップを図ったところ、Cy-DHTP、Ph-DHTP ともにグラムスケールでの合成に成功した。精製方法の検討も併せて行ったところ、一部シリカゲルパッド処理を要するものの、カラムクロマトグラフィーを用いずに合成することができた。



1) Ishikawa, S.; Manabe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 772.

2) Yamaguchi, M.; Katsumata, H.; Manabe, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9270.

3) Yamaguchi, M.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2386.

2P-31

Buchwald リガンドの工業的製法

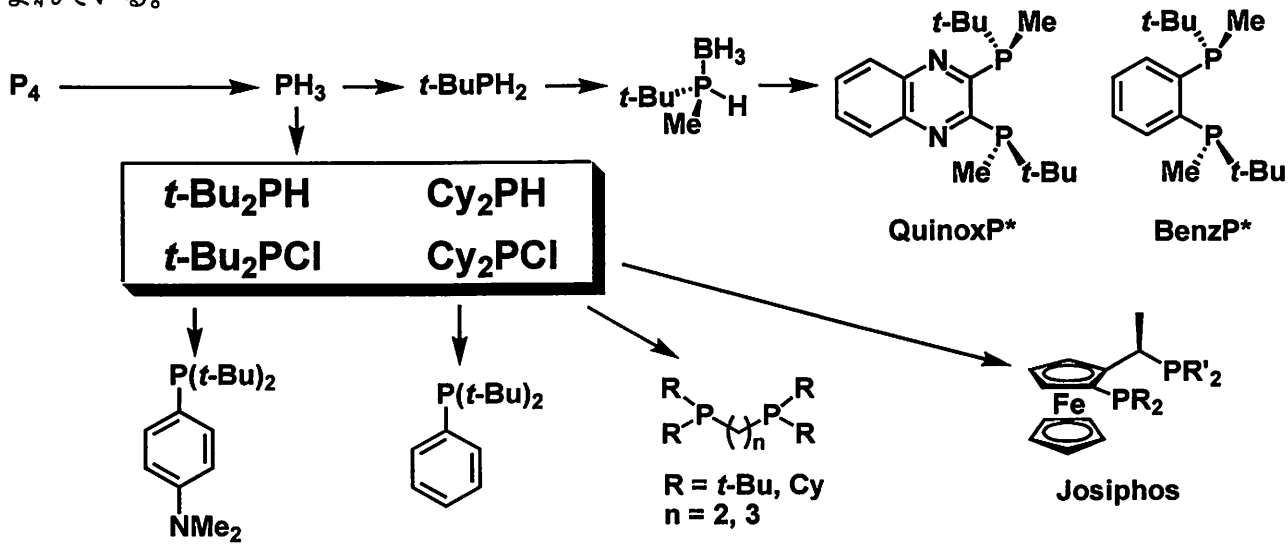
日本化学工業（株）研究開発本部　機能品第二研究部
○高根澤聖・田村健・大原宣彦・今本恒雄・杉矢正

Industrial Production of Buchwald Ligands

Satoru Takanezawa*, Ken Tamura, Nobuhiko Oohara, Tsuneo Imamoto, Masashi Sugiya
Specialty Products R&D Department, Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.
11-1, 9-Chome, Kameido, Koto-ku, Tokyo, 136-8515, Japan
satoru.takanezawa@nippon-chem.co.jp

Buchwald ligands are known to be extremely useful for palladium-catalyzed cross coupling reactions and be frequently employed for the production of pharmaceutical ingredients and high-technology materials. We have contracted license with Massachusetts Institute of Technology to produce these monodentate phosphine ligands. Our large-scale and low-cost synthetic process utilizes dicyclohexylchlorophosphine and di-*tert*-butylchlorophosphine, both of which are produced in our company from yellow phosphorus.

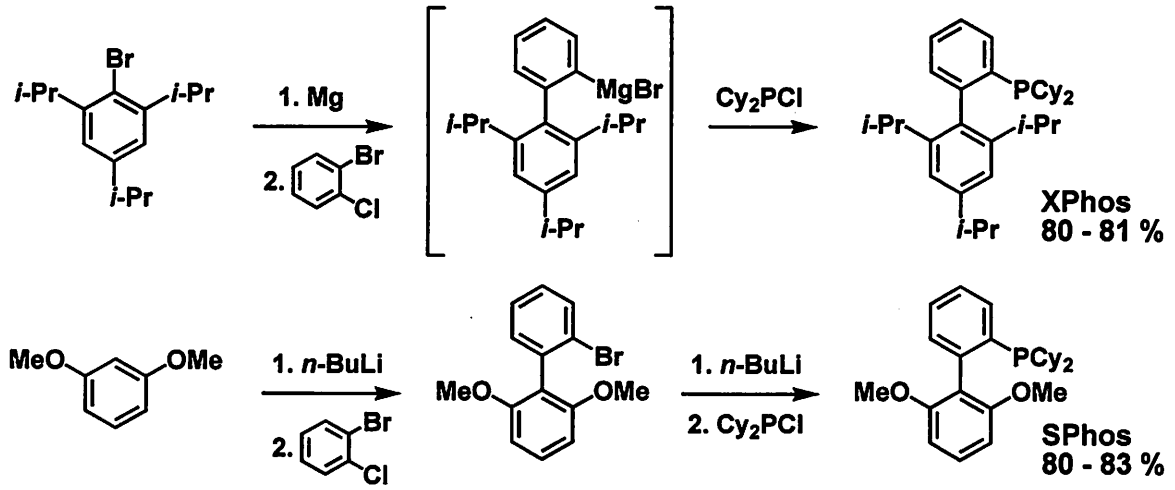
マサチューセッツ工科大学の Buchwald 教授らにより開発された Buchwald リガンドは、ビフェニル骨格を有するホスフィンリガンドで、電子豊富で嵩高い構造にすることで Pd 錯体の反応性を著しく向上させることが知られており、創薬化学、天然物合成、高分子合成および新材料開発の分野等で盛んに利用されている [1]。それ故に、これらの配位子を大量に製造する手法の開発が強く望まれている。



Scheme 1. Synthesis of phosphine ligands from yellow phosphorus

一方、当社は黄リンを出発原料として、モノアルキルホスフィン、ジアルキルホスフィンおよびジアルキルクロロホスフィンを製造し、それらを様々なホスフィン配位子の合成に利用している(Scheme 1)[2)]。

我々はマサチューセッツ工科大学よりライセンスを取得し、自社で製造しているジシクロヘキシルクロロホスフィンおよびジ-*tert*-ブチルクロロホスフィンを使用し、Grignard 反応を用いる方法と *n*-BuLi を用いる方法により安価で高品質な Buchwald リガンドがキログラムスケールで得られる工業的な製造法を確立した。代表的な製造プロセスを Scheme 2 に示す。



Scheme 2. Representative syntheses of XPhos and SPhos

また、Scheme 2 と同様の製造法で Figure 1 の 8 種類のリガンドをキログラムスケールで製造することが可能になった。

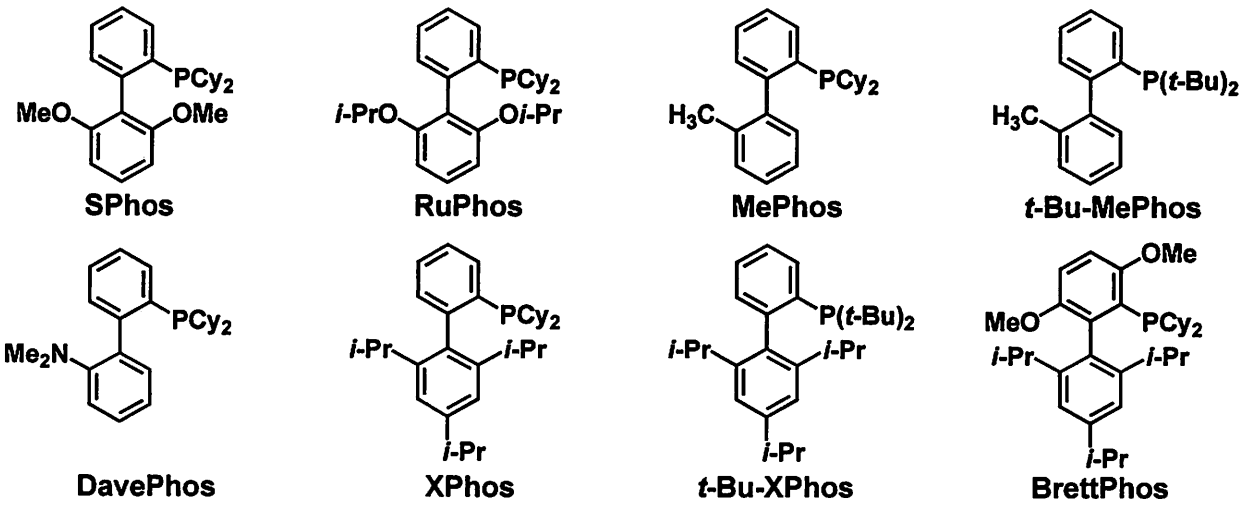


Figure 1. Buchwald ligands family

1. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
2. Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhan, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1754.

2P-32

抗菌活性を目的とした光学活性チオアミドの合成検討

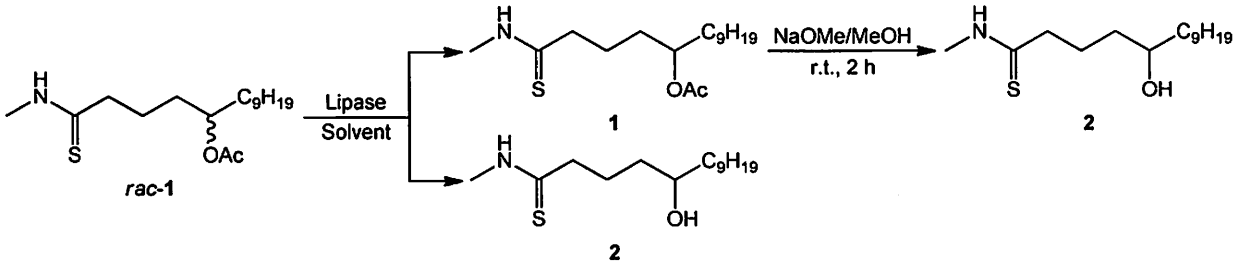
北見工業大学バイオ環境化学科[1]、明治大学大学院[2]
○霜鳥慈岳[1]・星雅之[1]・岡部勇人[2]・宮腰哲雄[2]

Synthesis of Chiral Thioamides aimed at Antibacterial Properties with Lipase Catalyst

Yasutaka Shimotori*, Masayuki Hoshi, Hayato Okabe, Tetsuo Miyakoshi
1) Department of Biotechnology and Environmental Chemistry, Kitami Institute of Technology, 165, Koen-cho, Kitami, Hokkaido, 090-8507, Japan
2) Department of Applied Chemistry, Meiji University, 1-1-1, Higashimita, Tama-ku, Kawasaki, 214-8571, Japan
yasu@mail.kitami-it.ac.jp

We have attempted to synthesize various optically active lactones using lipase catalyst. The precursor such as *N*-methyl-5-acetoxyalkylamides for the preparation of chiral δ-lactones showed antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcaceae pnumoniae*. Generally, it is known that different biological activities exhibit among each enantiomer in many case and thioamides have antibacterial activities potentially. It is seemed that *N*-methyl-5-acetoxyalkylthioamides increases antibacterial activities compared with *N*-methyl-5-acetoxyalkylamides. We attempted to synthesize various optically active thioamides using lipase catalyst.

以前より我々はリパーゼを触媒とした光学活性ラクトン類の合成を行っており、その際の前駆体である *N*-メチル-5-アセトキシアルキルアミドが黄色ブドウ球菌や肺炎球菌に対して活性を示すことが分かっている。一般に生理活性を示す化合物は異性体間においてその活性の強さに差異を示すことが多い。さらに、チオアミド化合物は潜在的に抗菌活性を持つことが知られている。これらのことから、光学活性アミドに比べてチオアミドの方が高い抗菌活性作用を期待することができる。そこで、リパーゼによる立体選択的反応を利用し光学活性アミドの合成検討を行った。



ラセミ体の *N*-メチル-5-アセトキシテトラデカンチオアミド(*rac*-1)に種々のリパーゼを用いて加水分解を行った(Table 1)。PPL を用いた場合には反応の進行はみられず(Entries 6 and 7)、また Lipase

PS でもシクロヘキサンを溶媒とした場合では反応の進行は確認できなかった(Entry 4)。それ以外のリパーゼではすべての場合において加水分解が進行した。Lipase AK を用いた場合では、選択性は低いものの溶媒の種類によって立体選択性が変わるという興味深い結果が得られた(Entries 2 and 3)。これらリパーゼのなかで、Novozym 435 が最も高い立体選択性を示し、両鏡像異性体を 70%程度の比較的高いエナンチオマー過剰率で得ることができた(Entry 1)。

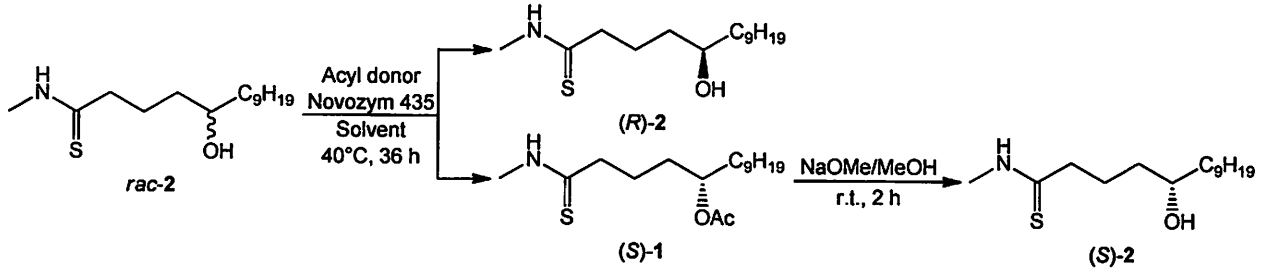
Table 1. Lipase screening for enantioselective hydrolysis of *rac*-1[a)]

Entry	Lipase	Solvent	Temp. [°C]	Time [d]	Yield [%] / Enantiomeric excess [% e.e.][b)] / Config.	
					1	2
1	Novozym 435	Cy-Hexane	80	3	50 / 71 / *R*	46 / 71 / *S*
2	Lipase AK	Cy-Hexane	60	7	83 / 4 / *R*	9 / 10 / *S*
3		Phosphate buffer (pH=7)	60	3	45 / 15 / *S*	30 / 22 / *R*
4	Lipase PS	Cy-Hexane	45	7	No reaction	
5		Phosphate buffer (pH=7)	45	3	59 / 7 / *S*	18 / 23 / *R*
6	PPL	Cy-Hexane	30	3	No reaction	
7		Phosphate buffer (pH=7)	30	3	No reaction	

a) *rac*-1: 0.5 mmol, MeOH: 1.5 mmol (Entries 1, 2, 4 and 6), Novozym 435: 0.2 g, Lipase AK, PS and PPL: 0.5 w/w, Solvent: 10 mL

b) Determined by GC using InertCap CHIRAMIX column.

Enantiomeric excesses of 1 were determined from the corresponding 2.



Novozym 435 の立体選択性を比較するため、ラセミ体の *N*-メチル-5-ヒドロキシテトラデカンチオアミド(*rac*-2)を用いてアシル化を行った(Table 2)。CPME とシクロヘキサンの混合溶媒以外の溶媒ではアシル化が進行した。立体選択性には大きな差異は見られなかったが、ジエチルエーテルが最も高い選択性を示した(Entry 1)。また、およそ 50%の転化率の達するまでに加水分解の 3 日間に比べてアセチル化では 36 時間と短縮することができた。これらの結果から、加水分解の方が若干高いことが分かった。

Table 2. Novozym 435-catalyzed acetylation of *rac*-2[a)]

Entry	Solvent	Acyl donor	Yield [%] / Enantiomeric excess [% e.e.][b)]	
			(*R*)-2	(*S*)-2
1	Et_2O	Vinyl acetate	40 / 72	58 / 59
2	MTBE		37 / 69	56 / 47
3	*i*-Pr_2O		38 / 56	64 / 53
4	CPME / Cy-Hexane = 1 / 1		No reaction	
5	CPME	Vinyl acetate	52 / 55	48 / 57
6		Vinyl propanoate	67 / 31	27 / 43

a) *rac*-2: 0.5 mmol, =CHOAc: 1.0 mmol, Novozym 435: 0.2 g, Solvent: 10 mL, Time : 36 h

b) Determined by GC using InertCap CHIRAMIX column.

Enantiomeric excesses of (*S*)-2 were determined from them of (*S*)-1.

2P-33

グルコース誘導体の位置選択的アシル化における触媒量の低減化

京大化研
○柳　正致、津田亜由美、上田善弘、古田　巧、川端猛夫

Reduction of the catalyst loading in regioselective acylation of glucose derivatives

Masanori Yanagi*, Ayumi Tsuda, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University□
□Uji, Kyoto, 611-0011, Japan
kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

A method for regioselective acylation of glucose derivatives at the lower catalyst loading (up to 0.02 mol%) has been developed. While the original procedure for regioselective acylation requires acid anhydrides as the acyl donor, the use of an acid chloride / pivalic acid / DIPEA system was found to be effective in highly regioselective acylation of glucose derivatives at the lower catalyst loading and in the shorter reaction times.

当研究室で開発された触媒 **1** はグルコース誘導体に対し、本来反応性の高い 6 位第一級水酸基存在下 、4 位第 2 級水酸基高位置選択的にアシル化を起こす (Scheme 1)。同様の官能基変換を、糖類合成の定法である保護・脱保護操作を用いて行うと 5 工程を要することから本反応は効率的といえる。一方で本反応はイソブチリル化およびベンゾイル化においてこれまで触媒を 1-10 mol% 用いる必要があり、また安息香酸無水物等の反応性の低いアシルドナーを用いた場合、反応に 1 週間以上要するといった問題点があった。今回我々はこれらの問題点を解決すべく本触媒反応の改良を行うこととした。

Scheme 1

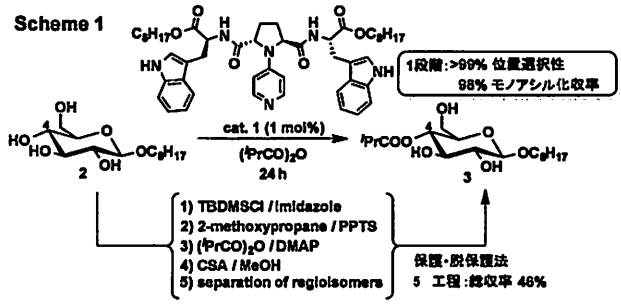
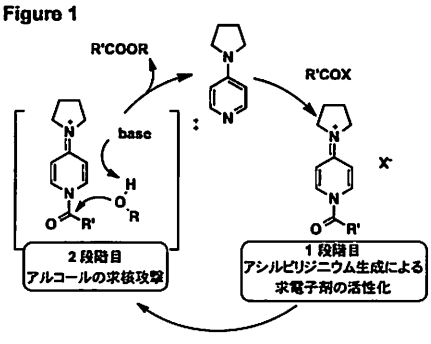


Figure 1



4-pyroridinopyridine (PPY) 等に代表される求核触媒を用いたアシル化反応では 2 つの段階を経ることが知られている。 1 段階目は求核触媒によるアシルピリジニウムイオン生成による求電子剤の活性化で、2 段階目はアルコールによるアシルピリジニウムイオンへの求核攻撃である (Figure 1)。この 2 つの段階をそれぞれ効率化すれば触媒量の削減と反応時間の短縮が可能になると考えた。1 段階目に関して、アシル

ドナーとして酸無水物を用いる場合と酸クロリドを用いた場合ではアシルピリジニウムイオンの生成比が大きく異なることが知られている。実際に PPY を用いて生成比を測定したところ、触媒 **1** を用いたアシル化反応条件下（-20°C、0.005M）、酸無水物を用いた場合僅か 2% しかアシルピリジニウムイオンが生成しないのに対し、酸クロリドを用いた場合は 100% 生成した (Scheme 2)。このことから酸クロリドをアシルドナーとして用いれば、触媒量の削減及び反応時間の短縮が可能と考えた。しかし酸クロリドをアシルドナーとして用いた場合、触媒 **1** による位置選択性が発現しないことを我々は既に報告している[1]。これはカルボキシラートが律速段階であるアルコールの求核攻撃に一般塩基として重要な働きをし、位置選択性発現に関与するためである。そこで酸クロリドを用いてアシルピリジニウム・塩素アニオンから成るイオン対を高濃度に生成した後、反応系中でこの塩素アニオンをカルボキシラートに変換できれば位置選択性を保ったまま触媒量の削減と反応時間を短縮できると考えられる (Figure 2)。

Scheme 2

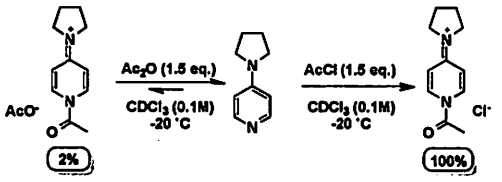
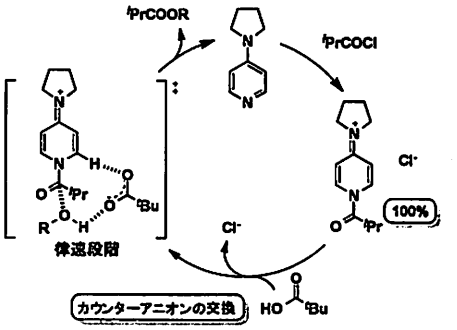
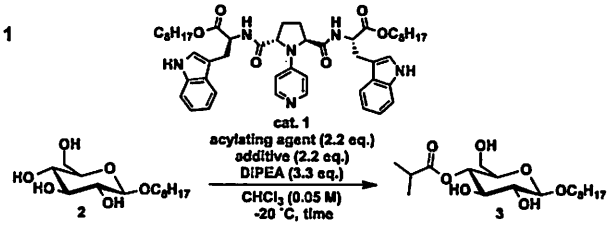


Figure 2



検討の結果、**2** を基質とし、触媒 **1** (0.1 mol%) 存在下、カルボキシラートの共役酸としてピバル酸 (2.2 eq.) を用い、イソ酪酸クロリド (2.2 eq.) を作用させると期待通り位置選択性を保ったまま僅か 5 分で反応が完結し、高収率で **3** を得た (Table 1 entry 2)。同条件を酸無水物法に適用するとアシル化体収率は20%にとどまった(Table 1 entry 4)。また本法に従い、触媒量を従来法の 1/500 の量である 0.02 mol% まで削減した場合でも 25 分で反応は完結した (Table 1, entry 3)。

Table 1

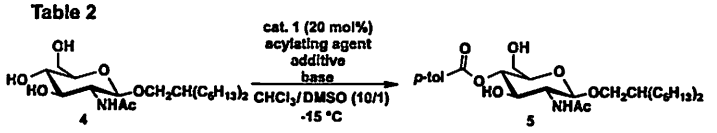


Entry	mol% of 1	acylating agent	additive	time	yield for monoacylation (yield for diacylation)	regioselectivity (6-O: 4-O: 3-O)
1	10	^{i}PrCOCl	^{t}BuCO$_2$H	5 min.	88% (10%)	-: 94: 6
2	0.1	^{i}PrCOCl	^{t}BuCO$_2$H	5 min.	quant. (0%)	-: 98: 2
3	0.02	^{i}PrCOCl	^{t}BuCO$_2$H	25 min.	97% (0%)	<1: 96: 4
4	0.1	(^{i}PrCO)$_2$O	none	5 min.	20%	ND

ND: not detected

また触媒 **1** を用いるグルコサミン誘導体 **4** への導入は従来法では、反応に長時間要するだけでなく位置選択性の制御も困難であった (Table 2, entry 1)。これに対し本法を用いることによりこの問題点を大幅に改良した (Table 2, entry 2)。

Table 2



Entry	acylating agent	additive	base	time	yield
1	toluic anhydride (1.1 eq.)	None	collidine (16 eq.)	2 day	75% (4-*O*:3-*O*= 45: 55)
2	toluoyl chloride (17.6 eq.)	^{t}BuCO$_2$H (17.6 eq.)	DIPEA (26.4 eq.)	1.5 h	69% (4-*O*:3-*O*=86: 14)

参考文献： 1) T. Kawabata *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890.

2P-34

エピナスチン微量不純物の探索（１）：簡便な同定合成

（株）ＤＮＰファインケミカル宇都宮 技術第２部
○半杭正彦・高橋康弘・鈴木良信・北広幸・松本孝文
大日本印刷（株）事業開発センター ライフサイエンス開発第２部
門馬良成・池田伸・小野澤隆・星道康・安田実
高崎健康福祉大学 鳥澤保廣

Unexpected Minor Contaminant of Epinastine (1): Identification by the Synthesis

Masahiko Hangui*, Yasuhiro Takahashi, Yoshinobu Suzuki ,Hiroyuki Kita, Takafumi Matsumoto
Technical and Engineering Section Technical Development Department
DNP Fine Chemicals Utsunomiya Co., Ltd.
1062-8, Honjo, Nishikata, Tochigi 322-0606, Japan
Yoshinari Monma, Sin Ikeda, Takashi Onozawa, Michiyasu Hoshi, Minoru Yasuda
Life Science 2nd Development Dept.,Business Development Center, Dai Nippon Printing Co., Ltd.
Yasuhiro Torisawa Takasaki University of Health and Welfare, Naka-Orui, Takasaki, Gunma

Our struggles with Epinastine contaminants during nuclear plant accident are briefly summarized herein. The key dimeric structure was elucidated by various means including chemical synthesis, utilizing Suzuki coupling reaction for the construction of its biaryl skeleton. Physical and chemical profiles are also presented briefly.

序：

弊社（**旧株式会社ＤＮＰファインケミカル福島**）は、2011 年 3 月の東日本大震災、原発爆発事故により、工場敷地内への立入禁止、即ち**南相馬小高工場**において従来の原薬製造を継続することが不可能となった。原発爆発は人災である。業務遂行には、(他の被災者と同じように)、精神的苦痛、二次被害、風評被害を克服するところから立ち上がらなければならなかった。以下はその復興の中のプロセス化学として、味わっていただきたい稀有な体験である。

復興プロセス：原薬供給を継続する為、協力会社への製造委託を 2011 年 5 月より開始した。主力製品であるエピナスチン塩酸塩(アレジオン)は処方薬のほか第一類ＯＴＣ薬として、季節性疾患(アレルギー性鼻炎、花粉症)に適用されている一般薬である。アレグラも同様の作用を有する競合品である。

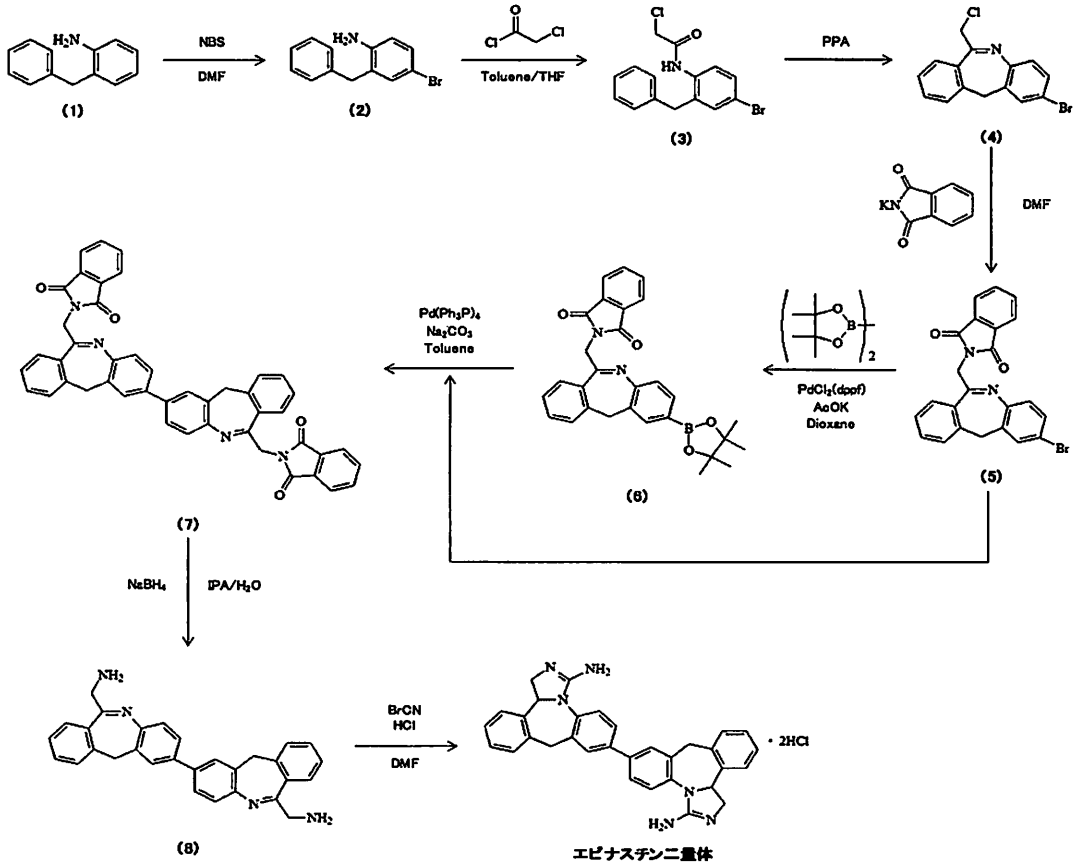
エピナスチン製造プロセスの詳細について、我々の詳細な解説文がある(**『創薬支援研究の展望』2008 年刊；ＣＭＣ出版**)。本製造はステップ数が多く、製造委託作業は大きな困難を伴った。

時間(期限)と品質を他社に委ねるという、今まで我々が味わったことのない経験を強いられた。

そして、このやっかいな二量体不純物のプロセス支援研究が始まった。

不純物との格闘：一段目の反応では製造委託先の装置運転手順が当社とは異なっていた。そのため、我々は委託先の運転手順に従った場合に原薬に対してどのような影響があるかを検討しなければならなかった。検討の結果、従来から存在する特定の不純物が増加する現象が見られた。安定的製造委託のために、この不純物の生成原因の解明と抑制方法を確立する必要が生じた。
この不純物は構造不明だったので、生成原因解明と抑制のために、当該不純物の構造決定が必要となった。予想以上にこの不純物の単離は難しく、構造決定に多大な時間と労力を費やした。機器分析データからエピナスチン塩酸塩の二量体と推測されたが、同定には至らなかった。そこで、下記ルートによる二量体の合成を試みた。鍵段階となる芳香環同士のビアリール形成は、当初、ウルマン型反応では不成功であり、**Pd 触媒・鈴木カップリング**　が効果的であった。

解決：不純物の生成原因について精査すると、一段目の水素化反応条件が極めて重要であることが判明した(検証実験済)。従って委託先の製造では水素化反応条件を厳密に管理することにより、二量体の生成を抑制することに成功した。加えて、この超微量不純物の生物活性についても検討したので諸賢の参考に供したい(次ページの要旨参照)



○参考文献：　高橋，鈴木，池田　**「ファインケミカルメーカーにおけるプロセス開発の実際」**；『創薬支援研究の展望』鳥澤保廣　編集，第 11 章，CMC 出版　2008.

2P-35

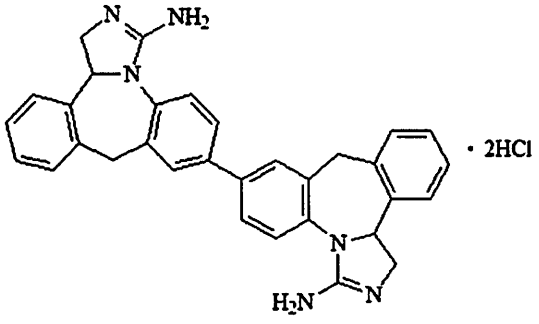
エピナスチン微量不純物の探索（2）：生物活性の予測と実測

㈱DNPファインケミカル宇都宮　技部第2部：
○鈴木良信・高橋康弘・半杭正彦・北広幸・松本孝文
大日本印刷㈱　事業開発センター　ライフサイエンス開発第2部：
門馬良成・池田伸・小野澤隆・星道康・安田実
高崎健康福祉大学：　鳥澤保廣

Episastin Dimeric Contaminant (2) : Reliable and Decisive Toxicity Investigation

Our toxicity investigation on the dimeric Epinastin contaminant has revealed less toxic nature of the dimeric structure than monomeric one, not only by the reliable and decisive toxicological experiments, but also through the insights according to the in-Silico Program, originally developed by Fujitsu Kyusyu, Co. Ltd.

序：　当社（**旧株式会社ＤＮＰファインケミカル福島工場：福島県南相馬市小高区蛯沢字笠谷**26）は医薬品原薬を製造するジェネリック・メーカーであるが、平成23年3月11日の東電原発事故により、操業停止を余儀なくされた。
復興プロセスの第一段階として、製販へ医薬品原薬を安定供給すべく、複数の協力会社に製造委託をお願いした。前講で述べたように、一段目の反応条件の変動によって、二量体型不純物（下記）が微量生成する場合があることを確認した。（前報告参照）



期せずして構造を決定することになった上記の二量体は我々にとって、謂わばプロセス研究の試金石のようなものであった。
そこで、その生理活性まで精査することとした。経口毒性試験や安定性試験、さらには（**株）富士通九州システムズの ADMEWORKS/Predictor**(インシリコを活用した生物活性の予測)による**毒性予測**についても検討したので、その経緯を紹介する。

微量不純物の活性評価： 二量体副生成物の生物活性リスクを、二つの異なる方法により検討した。

動物実験では、二量体そのものでの動物実験をするかどうかに逡巡があった。超微量であること、その物性特に溶解度と、単離安定性においてモノマー体エピナスチン塩酸塩とはかなり挙動が異なること、さらには反応条件の厳密な管理よって二量体の生成が抑制できることから、エピナスチン塩酸塩との混合物での評価を行うことに決定した。即ち、動物実験毒性調査用サンプルは、二量体そのものではなく、多量の二量体とエピナスチン塩酸塩の混合品を用いた。

動物実験の結果、多量の二量体を含むエピナスチン塩酸塩のサンプルには、毒性は認められず、エピナスチン塩酸塩より低い毒性値を示した。

さらに（株）富士通九州システムズの ADMEWORKS/Predictor （インシリコを活用した生物活性の予測）を活用し、二量体単独の毒性予測を行った。その結果は安全性を担保できるものであった。このインシリコ評価の詳細について、ポスター会場で報告することは、ジェネリックプロセス研究における、時間とコストの削減に有効であるとの結論を得た。

このような、簡便なインシリコ毒性予測は、創薬探索においてきわめて重要であり、不要な動物実験を回避する今日的トレンドの視点からも重要であると考えている。

結語： 以上の検討の結果、二量体が多量に含まれるエピナスチン塩酸塩であっても安全性に対する問題はないという結論が得られた。

謝辞： 東日本大震災と原発事故という二重の災厄に見舞われ、時に打ちのめされそうになった我々が、今日新たな地で再起でき、これからの復興の道を歩み始めることができるのは、偏に各方面からの暖かいご支援があったからと深謝致します。また、委託先各社の医薬品原薬製造に対する強い社会的責任感と、極めて高いものづくりの技術があったればこそと思います。日本のお家芸ともいえる有機合成の底力を、まさに肌で感じる良い機会でした。この三年間の、各方面からのひと方ならぬご支援に対し、この場をお借りして、あらためて、心から篤く御礼申し上げる次第です。

参考文献：髙橋、鈴木、池田 **「ファインケミカルメーカーにおけるプロセス開発の実際」；『創薬支援研究の展望：鳥澤保廣 編集』**, 第 11 章, ＣＭＣ出版；2008.

2P-36

アルキリデンマロネートおよび類縁体の *E*/*Z* 選択的な合成法の開発

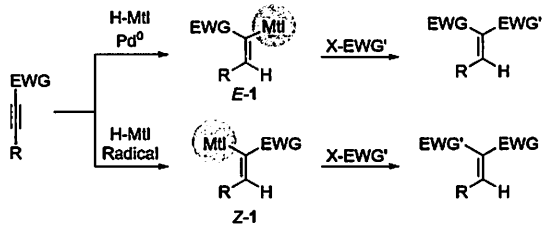
京都大学大学院薬学研究科
○藤原慎一・山岡庸介・高須清誠・山田健一

Stereoselective Synthesis of Alkylidenemalonates and Related Doubly Activated Olefins

Shinichi Fujiwara,* Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
yamak@pharm.kyoto-u.ac.jp

Stereoselective syntheses of alkylidenemalonates and related doubly activated olefins were achieved via a hydrostannylation–cross-coupling sequence. Thus, palladium-catalyzed hydrostannylation of 3-phenylpropiolate regio- and stereoselectively provided (*E*)-α-stannylcinnamate, which was then converted into benzylidenemalonates in high yield by the palladium-catalyzed cross-coupling reaction with chloroformate. The reaction conditions were so mild that phenethylidenemalonate was prepared in good yield without migration of the C=C bond. This method was applicable to alkynes having various functional groups, such as ester, amide, and nitrile, affording the corresponding doubly activated olefins. The use of radical conditions, instead of the palladium-catalysis, in the hydrostannylation step enabled preparation of the other stereoisomer.

アルキリデンマロネートのように電子求引基を二つ持つアルケンは、強力なマイケル受容体、もしくは求ジエン体としてしばしば用いられる有用な合成素子である。最も一般的な合成法は Knoevenagel 縮合、すなわち活性メチレンのアルデヒドへの付加と続く脱水である。このとき立体選択性は、生成しうる両異性体の熱力学的安定性の差に依存するため、二つの電子求引基が異なる場合にアルケンの両異性体を自在に作り分けることはできない。また、酸・塩基触媒存在下で加熱するため、容易にエノール化するフェニルアセトアルデヒドのようなアルデヒドを用いることはできない。我々はアルキンのヒドロスタニル化と続くクロスカップリング反応を用いれば、電子求引基を二つ持つアルケンを *E*/*Z* 選択的に合成できると期待した（Scheme 1）。例えば、アルキンを Pd 触媒存在下、もしくはラジカル条件下でヒドロスタニル化すれば、(*E*)-もしくは(*Z*)-vinylstannane **1**（Mtl = $SnBu_3$）が立体選択的に得られる。続いて Stille カップリングを行なえば、それぞれから別々の異性体が選択的に得られる。



Scheme 1. Synthetic Strategy for Doubly Activated Olefins

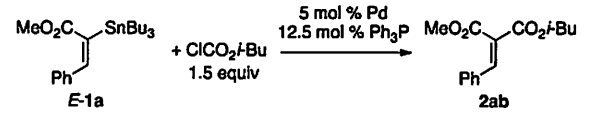
ビニルスズ化合物 *E*-**1a** と 1.5 当量のクロロギ酸イソブチルを 5 mol %の酢酸パラジウムと 12.5 mol %のトリフェニルホスフィン存在下トルエン中 100 °C で 9 時間撹拌したところ、58%収率で目的のベンジリデンマロネート **2ab** が得られた（Table 1, entry 1）。しかしながら、粗生成物の ^{1}H NMR で痕跡量の立体異性体 **2ba** が観測され、反応中にアルケン部位が異性化することが示唆された。そこで反応温度を 80 °C に低下させたところ、異性化体の生成を抑制することができた（entry 2）。溶媒に DME を用いると収率および反応速度が向上した（entry 3）。用いるパラジウム源は $Pd_2(dba)_3$ クロロホルム付加体が最適で、**2ab** を 83%収率で得ることに成功した（entry 4）。

最適条件を用いて、基質の適用範囲を調べた（Scheme 2）。酢酸パラジウム触媒（2 mol %）を用いるヒドロスタニル化は良好な収率（50–83%）で目的のビニルスズ化合物 *E*-**1** を与えた。続くクロスカップリングは、アミド（**2ca**）、ニトリル（**2da**）、電子不足な芳香環（**2fa**）、電子豊富な芳香環（**2ga**）、アルキル基（**2ea, 2ha**）など、様々な官能基を有する基質に適用可能であり、また反応点近傍に嵩高い置換基を持つマロネート（**2aj**: Men = menthyl, **2ak**: φMen = 8-phenylmenthyl）も合成可能であった。Knoevenagel 縮合では合成困難で、かつ二重結合部位が異性化しやすいフェネチリデンマロネート（**2ha**）も異性化をともなうことなく収率良く合成できる点は特筆すべきである。

続いて、**3a** をラジカル条件でヒドロスタニル化して得られたビニルスズ化合物 *Z*-**1a** を用いてクロスカップリングを行った（Scheme 3）。反応点近傍の立体障害のためか、いずれのクロロギ酸エステルの反応でも対応する立体異性体 *E*-**1a** の反応と比べて反応の減速と収率の低下が観察されたものの、期待した立体異性体 **2ba**、**2ja**、**2ka** をそれぞれ選択的に合成することができた。

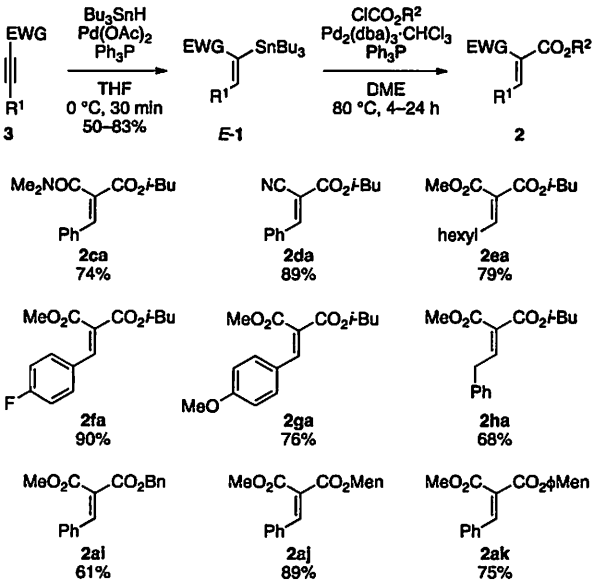
以上のように我々はプロピオールエステル及びその類縁体のヒドロスタニル化とクロスカップリング反応を用いる、アルキリデンマロネートおよびその類縁体の位置及び立体選択的な合成法を開発した。本反応は中性で温和な条件下進行するため、高い官能基許容性を持つ点が特長である。

Table 1. Optimization of the Reaction Conditions.

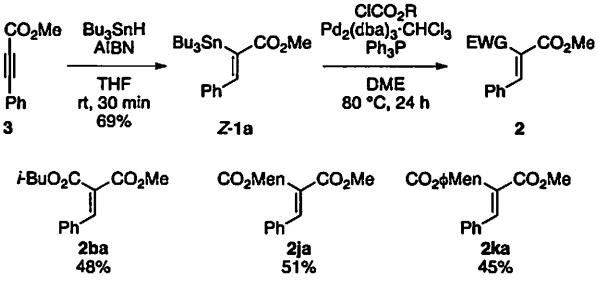


entry	Pd source	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	$Pd(OAc)_2$	toluene	100	24	58[a]
2	$Pd(OAc)_2$	toluene	80	24	48
3	$Pd(OAc)_2$	DME	80	15	75
4	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$	DME	80	4	83

[a] A trace amount (<1%) of stereoisomer **2ba** was detected.



Scheme 2. Scope of the Reaction with (*E*)-Vinylstannane.



Scheme 3. Scope of the Reaction with (*Z*)-Vinylstannane.

2P-37

鉄触媒的自己集積型機構に基づく *O*-MPM 型保護基の脱保護

岐阜薬科大学
澤間善成・○増田眞大・後藤諒太・永田沙織・門口泰也・佐治木弘尚

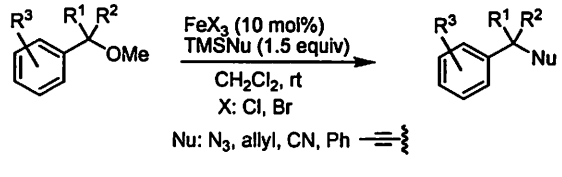
Clean Deprotection of Methoxyphenylmethyl Type Ethers via Iron-Catalyzed Self-Assembling Mechanism

Yoshinari Sawama, Masahiro Masuda*, Ryota Goto, Saori Nagata,Yasunari Monguchi and Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University.
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

Methoxyphenylmethyl (MPM) ether derivatives are widely utilized as protected alcohols and their deprotection is usually carried out by the use of oxidants (e.g., DDQ, CAN) or the combination of Lewis acid and nucleophile resulting various sludges. We discovered that $FeCl_3$ could effectively and catalytically facilitate the deprotection of MPM ether derivatives in CH_2Cl_2 at room temperature via the self-assembling condensation of MPM moiety to provide corresponding free alcohols. Noteworthy, analytically pure free alcohols could be obtained without the purification of the silicagel-column chromatography by use of ^{2,4}DMPM (2,4-dimethoxyphenylmethyl) ethers due to generation of less soluble resorcinarene derivative as the detritus of the ^{2,4}DMPM protective group.

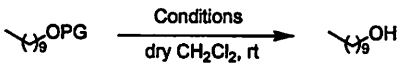
保護・脱保護反応は標的化合物を効率良く合成するために重要であり、緩和な脱保護法の開発が望まれている。メトキシフェニルメチル(MPM)基は水酸基の保護基として汎用されるが、その脱保護法としては、硝酸セリウムアンモニウム(CAN)や 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン(DDQ)などを使用する一電子酸化反応や、ルイス酸と求核種を組み合わせた反応が知られている。しかしこれらの反応では、当論量以上の試薬の添加が必要であるとともに、試薬に由来する残渣が副生するため反応後の除去操作が必要である。最近我々は、ベンジルメチルエーテル誘導体のメトキシ基を脱離基とした $FeCl_3$ 触媒的な官能基変換法を確立している(Scheme 1)。[1]この反応では第一級ベンジルアルコールに由来するメチルエーテルを基質とした場合、芳香環上に電子豊富なメトキシ基 (R^3)などを導入することで効率良く反応が進行する。この知見を逆向きに捉えて、$FeCl_3$ 触媒存在下、適当な求核試薬を組み合わせれば、MPM メチルエーテル誘導体から MPM 基を除去することができるものと考えた。一般的な保護基である ^{4}MPM,^{2}MPM エーテルに加え、Bn エーテルを基質として反応性を比較した結果 (Table 1)、^{4}MPM,^{2}MPM エーテルの脱保護は求核種を必要とせず、5 mol%の

Scheme 1



$FeCl_3$ を触媒的に使用するのみで進行することが明らかとなった(entries 1 and 2)。また反応が完結しない場合には活性化剤として TMSCl を触媒量添加すると収率が改善された。(entry 3)。一方、Bn エーテルの脱保護にはそれぞれ当論量の $FeCl_3$ と TMSCl を組み合わせる必要があった(entry 4)。本法は様々な第1ならびに第2級アルコール類の ^{4}MPM 保護基の脱保護に適用できる。また、反応性の差を利用することで、同一分子内に存在する Bn エーテルを切断する事なく、^{4}MPM エーテルのみを官能基選択的に脱保護することが可能である。さらに、$FeCl_3$ と TMSCl を組み合わせる (各 1.1 当量) ことで ^{4}MPM エーテルと Bn エーテル双方の脱保護を一挙に進行させることができる (Scheme 2)。

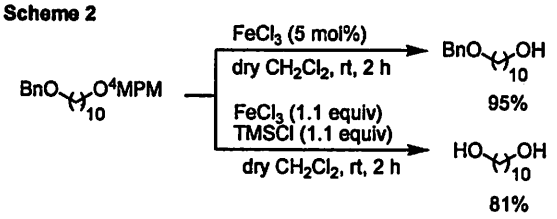
Table 1



Entry	PG	Conditions	Yield (Time)
1	^{4}MPM	$FeCl_3$ (5 mol%)	65% (1 h)
2	^{2}MPM	$FeCl_3$ (5 mol%)	81% (6 h)[a]
3	^{2}MPM	$FeCl_3$ (5 mol%) + TMSCl (5 mol%)	92% (3 h)
4	Bn	$FeCl_3$ (1.1 equiv) + TMSCl (1.1 equiv)	98% (3 h)

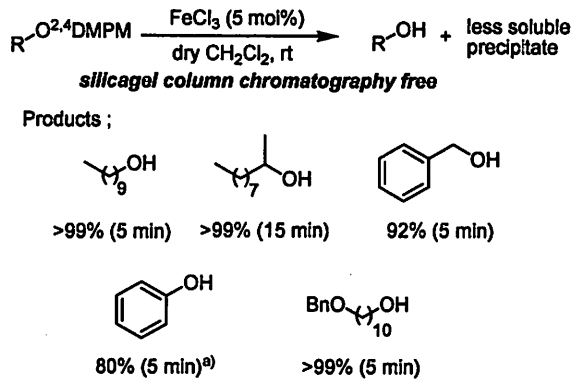
a) 13% of SM was recovered.

Scheme 2



引き続き、様々な MPM や Bn 保護基の鉄触媒的脱保護反応を検討した結果、2,4-ジメトキシフェニルメチル (^{2,4}DMPM) エーテルを基質とした場合には難溶性の沈殿物が析出するため、反応終了後、ろ過・抽出するのみで、すなわちシリカゲルカラムクロマトグラフィーみよる精製なしで目的とする遊離のアルコールがほぼ純粋に得られることが明らかとなった (Scheme 3)。この反応では、まず基質酸素原子が鉄触媒で活性化され、もう 1 分子の基質の芳香環からの Friedel-Crafts 反応によりアルコールとジフェニルメタン誘導体(**1**)が生成する。類似の反応が繰り返されることで、アルコールが順次生成し、最後に Friedel-Crafts 成積体が分子内閉環することでカリックスアレーン類 (**2**; ^{2,4}DMPM エーテルからはレゾルシンアレーン) が得られる(Scheme 4)。

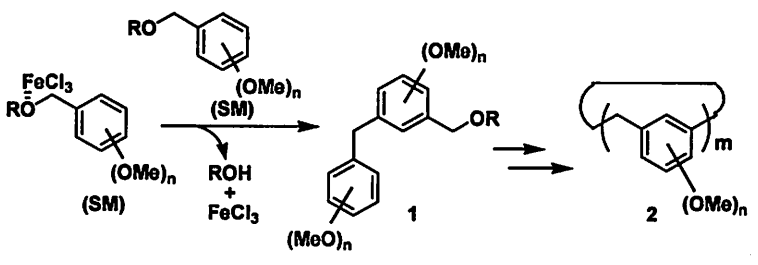
Scheme 3



a) Purified by silicagel column chromatography.

以上、安価で安全な $FeCl_3$ を触媒とした官能基選択的 MPM 型エーテルの脱保護法を開発した。この反応は、MPM 部の自己集積型機構で進行するため、外部からの求核種の添加を必要としない。また、^{2,4}DMPM エーテルを基質とすることで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を必要としないプロセス化学的に有用な方法論を提供できた。なお本反応はカリックスアレーン類の効率的合成法としての応用も期待される。

Scheme 4



1) Y. Sawama, R. Goto, S. Nagata, Y. Shishido, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2631.

2P-38

対称分岐型オリゴグリセロールの製造法とその医薬品誘導体合成への応用

徳島大学　薬学部
○根本尚夫・笠原真一郎・伊藤智広

A method for the Preparation of Symmetrically Branched Oligoglycerols and its Application to the Synthesis of the Derivatives for Medicinal Use

Hisao Nemoto*, Shin-ichiro Kasahara, Tomohiro Itou
Department of Pharmaceutical Chemistry, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima
178-1, Sho-machi, Tokushima, Tokushima, 770-8505, Japan
nem@tokushima-u.ac.jp

Chemistry of symmetrically branched oligoglycerols (BGL) such as trimer (BGL003) or heptamer (BGL007) is described. A practical method for the preparation of BGL003 with two acetonide protecting groups (>500 g) was developed on a large scale from glycerol with reasonably-priced reagents. By covalent bond formation of BGL and poorly water-soluble molecules for medicinal use, new water-soluble derivatives were synthesized. Increase of water-solubility, permeability via alimentary canal, thermal stability, duration time in blood, or uptake ratio into cancer cells were observed in several cases. .

現在の主要医薬品目の５０％以上が最低ランクの水溶性（ほとんど水に溶けない）を有している。著しい低水溶性は、消化管吸収率を低下させた上、通常食後服用厳守などになり、患者のＱＯＬを低下させてきた。また経口投与で効き目を失う医薬品の場合、注射剤としてエタノールやヒマシ油などの混合水溶液を用いて患者に苦痛を強いてきた。多くの場合、水溶性を向上するために極性官能基やイオン官能基を導入した誘導体が検討されてきたが、医薬品の活性等を大きく変化させてしまうケースも多々あり、高い汎用性のある安全な手法はほとんどなかった。

ＢＧＬは apex 位（図１のＸ）で医薬品（候補）とつなぐ限り、対称性のために誘導体が単一の分子種となり、連結位置をたった一箇所としながら、多く（４つあるいは８つ）の水酸基を導入して高水溶性誘導体を簡便に合成できる。また安全な分子たるグリセリンをオリゴマー化した構造であり、生体内代謝で発生すると考えられるＢＧＬの切れ端そのものの毒性の低さも検証済みである。大量製造法が完成して市販に至り、ＢＧＬは入手容易となった。今回はその大量合成法の製造プロセスとＢＧＬを共有結合化した医薬品（候補）の例を紹介する。いくつかの例において、水溶性の向上に加え、消化管吸収・熱安定性・血中安定性・癌細胞取込率などの向上が観察された。これらは体内動態の変化と捉えることが出来、本来の薬効を変化させず、単純に水溶性だけを向上出来るＢＧＬの特長が鍵と考えられる。

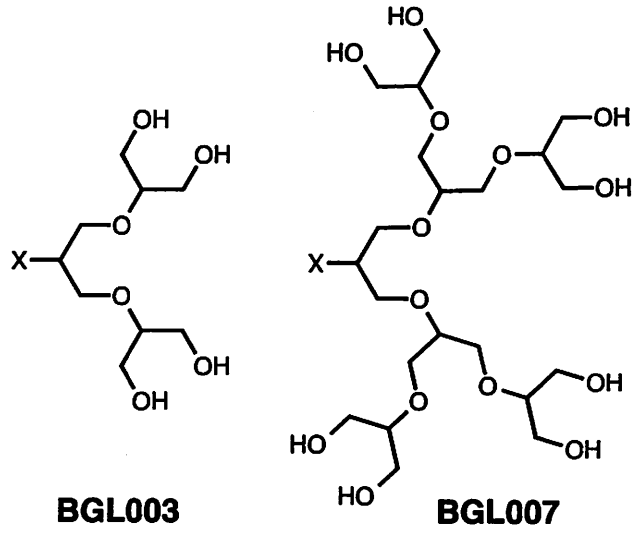


図１　ＢＧＬの３量体と７量体

現在、ＢＧＬ００３のアセトニド保護体が市販されており、図２のようなスキームで大量製造が行われている。

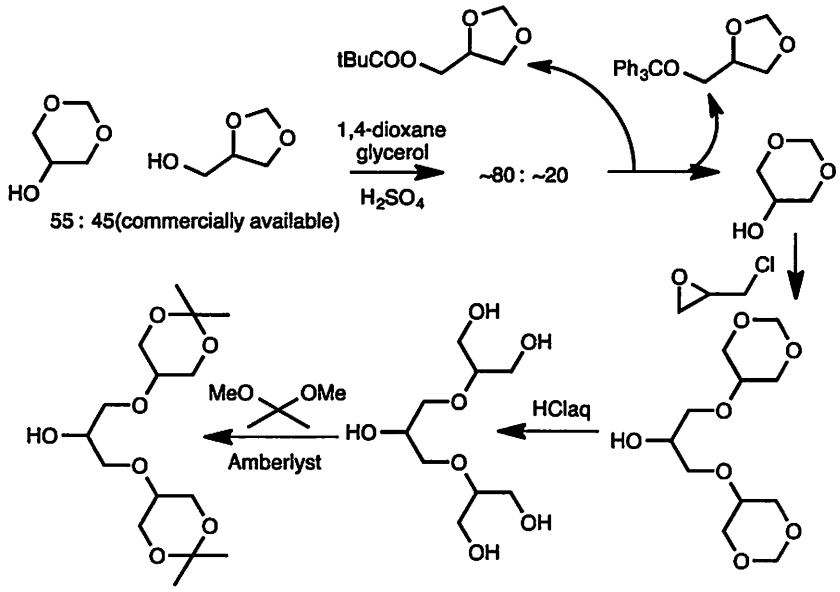


図２　ＢＧＬ００３アセトニド体の大量製造工程

具体的な医薬品（候補）として、フェノフブラート（血中脂肪低減薬）・パクリタキセル（抗癌剤）・レスベラトロール（老化防止が謳われる健康食品）・p-ボロノフェニルアラニン（中性子捕捉療法での黒色皮膚癌治療薬）などのＢＧＬ化の結果についても報告する。

2P-39

光学活性なα-アリールプロピオン酸の大量合成に向けたプロセス開発

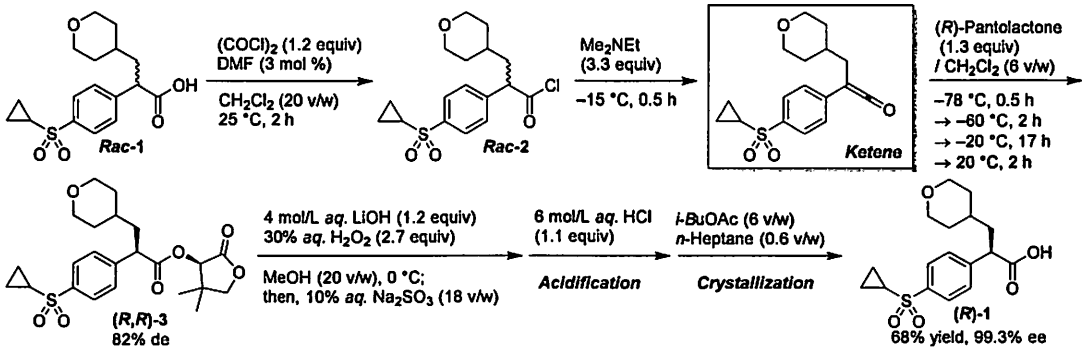
田辺三菱製薬（株）CMC本部プロセス研究所
○山上高史・平松元・小林亮・盛谷恭典

Process Development for Scalable Synthesis of a Chiral α-Arylpropionic Acid

Takafumi Yamagami*, Hajime Hiramatsu, Ryo Kobayashi, Yasunori Moritani
Process Development Laboratories, CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
3-16-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8505, Japan
yamagami.takafumi@mk.mt-pharma.co.jp

Process development for scalable synthesis of a nonracemic α-arylpropionic acid (*R*)-1 via desymmetrization with (*R*)-pantolactone derivatives of a ketene generated in situ from the corresponding acyl chloride is highlighted. Our proactive approach using analytical techniques allowed to understand chemical information on this synthetic method and improve the efficiency of the optimization and scale-up to 20 kg; in particular, (i) in-situ monitoring of a ketene intermediate by React IR, (ii) estimation of the structure of impurities by LC-MS, (iii) evaluation of the thermal safety of the reaction mixtures containing peroxides by super CRC and C80. Furthermore, our detailed investigations on the mechanism of disastereoselective esterification for overcoming the drawback of the manufacturing methods have succeeded in offering more robust procedure.

光学活性なα-アリールプロピオン酸とその誘導体は医薬品等の合成において主要な骨格を構築するための重要な化合物の一つであり，その効率的な合成法の開発は，製品の迅速で安定な供給を目指す上で欠かせない．1989年，Larsenらのグループによって報告された(*R*)-パントラクトンによるケテンの非対称化を利用した光学純度の高いカルボン酸の合成法は基質適用範囲が広く[1]，医薬品の開発にも利用されている[2]．弊社では本製法の適用範囲の広さに注目し，開発候補化合物の最終中間体であった(***R***)-**1**の合成に対し，本合成法を活用する製法を見出している（Scheme 1）[3]．



Scheme 1. Initial Conditions for Synthesis of (*R*)-1

しかし，初期条件においては，一酸化炭素の副生を伴う塩化オキザリルの使用，爆発危険性の高い過酸化水素の使用，環境負荷の高い塩化メチレンの使用，溶媒量の多さ，極低温装置の必要性，等の課題があるだけでなく，反応再現性にも課題を残していた．代替条件の可能性があるものについては早期に変更を試みたが，品質面，収率面から過酸化水素の使用回避や極低温装置の回避は困難であった．過酸化体を取り扱う作業については，super CRC や C80 の熱分析機器による危険性評価を実施し，安全な作業条件を設定した (Figure 1)．また，ケテン中間体を直接確認できる分析法がなかったことによる検討の非効率さについては，React IR の活用による最適化を試みた (Figure 2)．ケテン形成には必要量以上のアミンの添加とその添加温度としては－10℃付近が適切であること，続くエステルの高選択的な生成には，極低温下における(*R*)-パントラクトン溶液の滴下が必須であることがわかった．

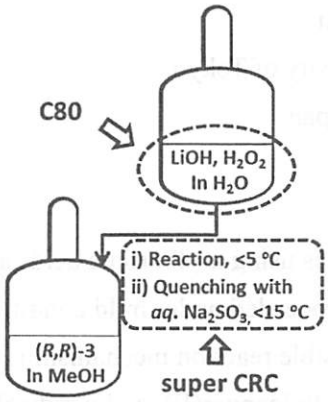


Figure 1. Procedure of Hydrolysis

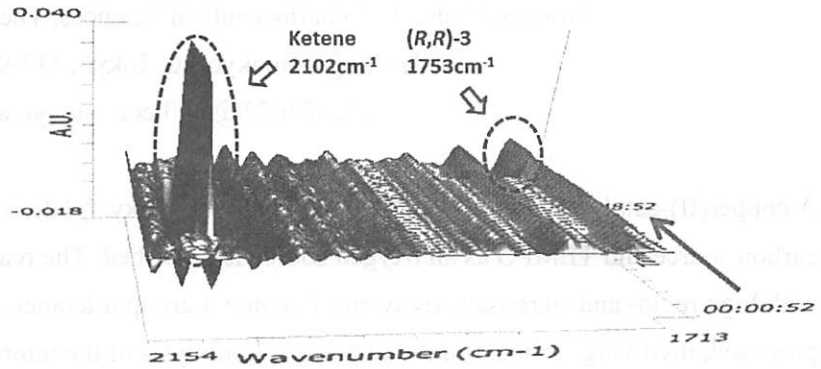


Figure 2. In-Situ Monitoring by React IR

一方，塩化チオニル由来の類縁物質の生成抑制のために追加したケテン調製前の濃縮操作は，別の副反応に繋がるリスクのある操作であることがわかった．即ち，濃縮操作は設備能力に大きく影響し，設備条件等によっては塩化チオニルと共存する酸性物質の除去量も異なり，ケテン中間体に対してアミンが過剰となった場合においては，その副反応が加速化されることがわかった．そこで，初回の製造においては，HPLC 分析により類縁物質の形成量を指標とし，アミンの添加量を調整する操作を追加し，品質低下のリスクを回避した [4]．加えて製造後の検討で，ケテン形成時の副生成物の制御と極低温条件の回避を目的に，エステル化の反応機構を詳細に調査し [5]，それらの課題を解決できるより実用的な製法とすることに成功した．

<References>

1) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; Davis, P. Reider, P. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111,* 7650.

2) Chen, C.; Dagneau, P.; Grabowski, E. J. J.; Oballa, R.; O'Shea, P.; Prasit, P.; Robichaud, J. Tillyer, R.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2003,** *68,* 2633.

3) Sugawara, T.; Toshikawa, S. *PCT Int. Appl.* WO/2009/139438 A1 20091119, 2009.

4) Yamagami, T.; Moriyama, N.; Kyuhara, M.; Moroda, A.; Uemura, T.; Matsumae, H.; Moritani, Y.; Inoue, I. *Org. Process Res. Dev.* **2014,** *18,* 437.

5) Yamagami, T.; Hatsuda, M.; Utsugi, M.; Kobayashi, R.; Moritani, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013,** *33,* 7467.

2P-40

銅触媒を用いたアレンの位置選択的な分子間オキシアリール化反応の開発

東京大学大学院薬学系研究科
○伊藤太亮・清水洋平・金井求

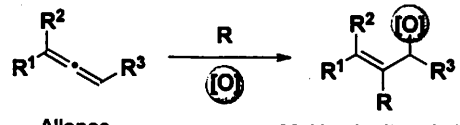
Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intermolecular Three-Component Oxyarylation of Allenes

Taisuke Itoh*, Yohei Shimizu, Motomu Kanai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan
2622083077@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

A copper(II)-catalyzed intermolecular three-component oxyarylation of allenes using arylboronic acids as a carbon source and TEMPO as an oxygen source is described. The reaction proceeded under mild conditions with high regio- and stereoselectivity and functional group tolerance. A plausible reaction mechanism is proposed, involving carbocupration of allenes, homolysis of the intervening allylcopper(II), and a radical TEMPO trap.

炭素-炭素不飽和結合へのカルボオキシジェネーション反応は、炭素-炭素結合と炭素-酸素結合を同時に形成し分子の複雑さと酸化度を一挙に増すことのできる優れた反応である。多数報告例のあるアルケンやアルキンを基質とする反応に対して、アレンの分子間カルボオキシジェネーション反応は、他の方法では合成が困難な多置換アリルアルコール類縁体の直接的な合成法となり、複雑な骨格を持つ医薬品やその候補化合物などの合成に有用な方法論となり得る(Fig 1)。しかしながら、これまで報告されているパラジウム触媒を用いたアレンの分子間オキシアリール化反応では、位置選択性と立体選択性は殆ど得られていない、もしくは限定的な基質において得られているのみであり、また80〜90度という比較的高い反応温度を必要としていた[1]。今回我々は銅触媒を用いることで、アレンの位置・立体選択的な分子間オキシアリール化反応を室温という穏和な条件下達成したので報告する[2]。

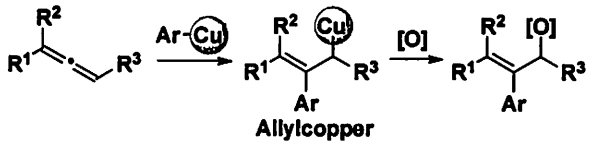
Fig 1. アレンの分子間カルボオキシジェネーション反応による多置換アリルアルコール類縁体の合成



我々の研究室では銅触媒を用いたアレンへの分子内オキシもしくはアミドキュープレーションによりアリル銅を発生し、これがカルボニル化合物の触媒的不斉アリル化に適用可能であることを報告している[3]。この反応においてアリル化の位置選択性は完璧であり、反応温度も室温以下と穏和であった。この結果から我々はアリル銅の系中発生法をアレンの分子間オキシアリール化反応に

応用できれば、上述の問題点を全て解決できるのではないかと考えた。すなわち、アレンへの分子間カルボキュープレーションにより発生したアリル銅を酸素酸化剤と触媒的に反応させることで、穏和な条件下、位置・立体選択的なアレンの分子間オキシアリール化反応の達成を目指した(Fig 2)。

Fig 2. 目的の反応



フェニルボロン酸を炭素源として空気雰囲気下種々の銅触媒、溶媒を検討したところ、触媒としてヨウ化銅、溶媒として DMF を用いた場合にアレンの分子間オキシアリール化反応が室温下で進行することを見出した。しかしこの反応における主生成物は目的のアリルアルコールではなくエノンであり、酸素トラップの位置選択性は低かった。そこでエノンへの過剰酸化を抑えるために種々の酸素酸化剤を検討したところ、TEMPO と MnO_2 を組み合わせて用いた場合に高い収率、位置・立体選択性で目的のアリルアルコール類縁体が得られることが分かった。更なる収率向上のために様々な銅触媒を検討したところ、二価の銅トリフラートと *t*-BuBox 配位子を触媒として用いることで量論量の目的物が得られることが分かった。本反応の基質一般性は広く、種々のアレン、アリールボロン酸において室温下、高い収率、位置・立体選択性で目的のアリルアルコール類縁体を与えた(Fig 3)。生成したアリルアルコール類縁体は亜鉛と酢酸の処理によって高収率でアリルアルコールに変換が可能であり、*m*CPBA による処理によって高収率でエノンへの変換が可能であった。

Fig 3. 銅触媒によるアレンの位置・立体選択的なオキシアリール化反応

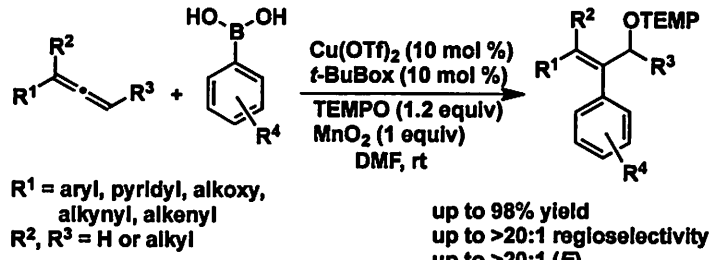
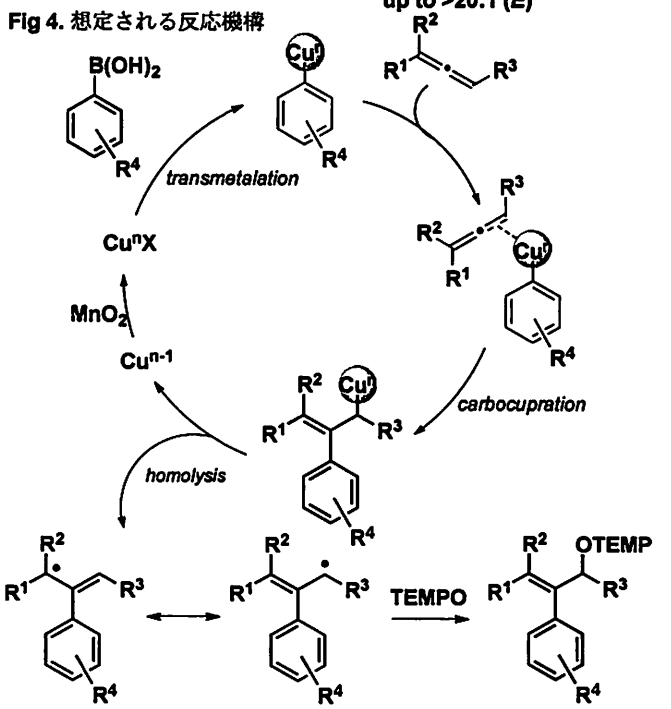


Fig 4. 想定される反応機構



本反応の反応機構解析も行った。反応の第一段階は銅触媒とアリールボロン酸のトランスメタル化により生じたアリール銅の、アレンへのカルボキュープレーションによるアリル銅の生成であることがラジカルクロック実験により示唆された。これに対して反応の第二段階はアリル銅のホモリティックな開裂により生じたアリルラジカルがTEMPOによってトラップされる機構であることが示唆されている(Fig 4)。基質一般性と反応機構についての詳細はポスターにて発表する予定である。

(1) (a) Savic, V. *et al. Synthesis* **2012**, 399. (b) Savic, V. *et al. Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4066. (c) Li, B. *et al. J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1481. (2) Itoh, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2736. (3) (a) Kawai, J.; Chikkade, P. K.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7177. (b) Chikkade, P. K.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1585.

2P-41

フロー合成を活用した有機合成の効率化

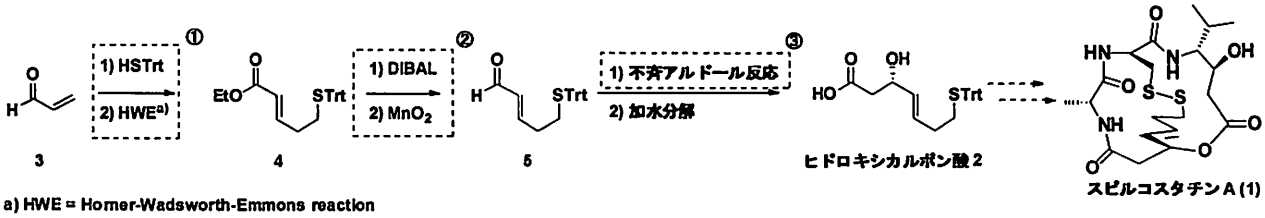
東北大学　大学院薬学研究科　反応制御化学分野
吉田将人・○大髙紘享・土井隆行

Synthetic Study of Spirchostatin A Utilizing a Flow Reactor

Masahito Yoshida, Hiroyuki Otaka*, Takayuki Doi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3 Aza-Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578 (Japan)
doi_taka@mail.pharm.tohoku.ac.jp

Flow synthesis of β-hydroxy acid derivative **2**, which is involved in spiruchostatin A (**1**), has been demonstrated. Utilizing a flow reactor, partial reduction of α,β–unsaturated ester **4** was smoothly performed within 1 s to provide the corresponding enal **5** in high yield. It should be noted that fast flow rate and rapid termination with EtOH under cryogenic conditions are crucial for achieving high conversion of the substrate and high selectivity of the reaction. This is the first example of partial reduction of α,β–unsaturated ester to enal using DIBAL-H in both batch system and flow system. Details of the flow reactor system, the reaction conditions and application to the other steps will be presented.

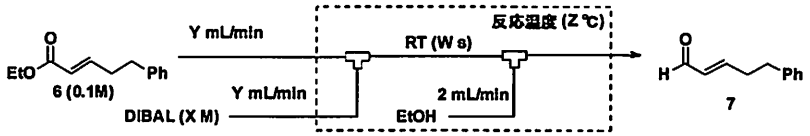
合成研究において原料合成は欠かすことができず、かつ多くの時間と労力が必要とされる。我々は原料合成を自動化することで研究の高速化が望めると考え、連続稼働によって量的供給が期待できるフロー合成に着目し、ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を示す環状デプシペプチド spiruchostatin A (**1**)[1] のフロー合成を計画した。**1** は、2 つの D-アミノ酸、多段階合成を要するスタチン誘導体、およびヒドロキシカルボン酸 **2** から構成されている[2]。我々はまず **2** について量的供給が可能なフロー合成法を確立することを目的に、各工程についてフロー合成を検討した(図 1)。



(図 1) スピルコスタチン A の既存の合成法

はじめに我々は、2 工程を要する不飽和エステル **4** からエナール **5** への変換についてフロー合成を検討した。既存の合成法では、水素化ジイソブチルアルミニウム（以下、DIBAL-H）を用いて **4** を一度アルコールへ還元した後にアルデヒドへ酸化することで目的のエナール **5** を得ている(図 1)。ここで、不飽和エステルからエナールが直接変換できれば効率的であるが、DIBAL-H を用いた不

飽和エステルからエナールへの部分還元は過剰還元が進行するため難しいことが知られている。これまでに飽和エステルからエナールへの部分還元についてフローリアクターを活用した合成法が報告されているが[3)4)]、共役構造により部分還元の制御が難しい不飽和エステルを基質とした反応例は未だにない。我々はフロー合成の特性を活かすことで不飽和エステルの部分還元を制御できると考え、まず**6**を用いて部分還元の最適条件を検討した。その結果、熱伝導性の高いステンレス鋼を材質とした装置を用いることが重要であり、DIBAL-Hの濃度、反応温度、流速、及び滞留時間(RT)が転化率や選択性に大きく影響を与えることが分かった（表 2）。すなわち、−78 ℃の条件では過剰還元が進行したが、反応温度を−97 ℃とし、反応を停止させることで高選択的にエナール**7**が得られることが分かった（Entries 1 and 2）。また、流速を上げることにより撹拌効率は向上し、さらにDIBAL-Hの濃度を濃くすることで反応が完結することがわかり、わずか1秒の滞留時間で高選択的に望むエナールが得られることを見出した(Entries 3 and 4)。本手法を用いることで、従来のバッチ式に比べ、高選択的かつ短時間で望むエナールを合成できることを見い出した（Entry 5）。

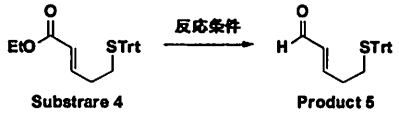


Entry	DIBAL (X M)	反応温度 (Z ℃)	流速 (2Y mL/min)	RT (W s)	転化率 (%)[a] (Enal : Alcohol)
1	0.2	−78	6	9	94 (60 : 40)
2	0.2	−97	6	9	47 (94 : 6)
3	0.2	−97	18	1	89 (93 : 7)
4	0.3	−97	18	1	> 95 (93 : 7)
5 (Batch)	1.0 (eq.)	−97	-	600	84 (69 : 31)

a) Determined by ^{1}H NMR spectroscopic analysis of the crude products.

(表 2) フロー合成によるα,β−不飽和エステルの部分還元条件の検討

見出した条件を基に不飽和エステル**4**の部分還元を検討したところ、高収率で目的のエナール**5**を得ることに成功した（表 3、Entry 1）。一方、従来のバッチ式では過剰還元が進行することによる収率の低下（Entry 2）、アルコールの酸化反応の収率が低いことからも（Entry 3）、本合成においてフローリアクターを用いた部分還元が有効であることがわかった。Entry 1の条件を用い4.5分間に約1.2 gのエナール合成に成功しており、本手法が原料合成の新たな方法として利用できることを明らかにした。



Entry	反応条件	Yield (%)[a]
1	フロー (DIBAL-H)	82
2	バッチ (1.1 等量のDIBAL-H)	33 (Sub 25%)
3	1) DIBAL-H 2) MnO_2	64

a) Isolated yield.

(表 3) α,β−不飽和エステル4の部分還元

本発表では反応条件や反応装置の詳細、およびその他の合成反応をフロー合成に応用した結果についても報告する。

Ref

1) Masuoka, Y.; Nagaki, A.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Nagaki, K.; Suzuki, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 41-44.

2) Doi, T.; Iijima, Y.; Shin-ya, K.; Ganesan, A.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1177-1180.

3) Webb, D.; Jamison, T, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568-571.

4) Chiba, H.; Tagami, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, *69*, 600-610.

2P-42

光学活性 1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethanol の実用的製法の開発

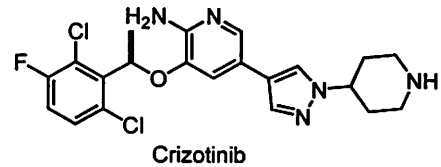
[a]関東化学（株）技術・開発本部　中央研究所
[b]北海道大学大学院　工学研究院・フロンティア化学教育研究センター
○片山武昭[a]・新井則義[b]・難波孝則[b]・村田邦彦[a]・堤邦彦[a]・大熊毅[b]

Development of practical synthesis of optically active 1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethanol

Takeaki Katayama[a]*, Noriyoshi Arai[b], Nanba Takanori[b], Kunihiko Murata[a], Kunihiko Tsutsumi[a], Takeshi Ohkuma[b]
[a]Central Research Laboratory, Technology & Development Division, KANTO CHEMICAL Co., Inc. 7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, 340-0003, Japan
[b]Division of Chemical Process Engineering and Frontier Chemistry Center, Faculty of Engineering, Hokkaido University, Kita13 Nishi8, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8628, Japan
katayama-takeaki@gms.kanto.co.jp

(*S*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl) ethanol is known as a key building block of XALKOLI®(crizotinib) which is the anticancer drug developed by Pfizer incorporated. This optically active alcohol has been prepared by optical resolution using a pig liver esterase or asymmetric reduction catalyzed by an engineered ketoreductase, while effective chemical methods are rate to our knowledge. We found that asymmetric hydrogenation of 2',6'-dichloro-3'-fluoroacetophenone catalyzed by the XylSKEWPHOS/PICA-Ru(II) complex (XylSKEWPHOS = 2,4-bis(di-3,5-xylylphosphino)pentane, PICA = α-picolylamine) in a basic 2-propanol afforded 1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethanol in high enantiomeric excess (ee). Furthermore, the enantioselectivity was increased by introducing substituents into the PICA ligand. The desired alcohol in 98.5% ee was obtained by the hydrogenation with the XylSKEWPHOS/3,5-Me_2PICA-Ru(II) catalyst.

XALKOLI®(Crizotinib)はファイザーが開発したALK（未分化リンパ腫キナーゼ）融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌治療薬であり、(*S*)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エタノールを原料として合成している[1]。この光学活性アルコールは主にブタ肝エステラーゼによる光学分割[1]あるいは改変ケトレダクターゼによるケトンの還元[2]によって合成されており、効率的な化学的合成法はほとんど知られていなかった。大熊らは2-(アミノメチル)ピリジン(PICA)を配位子にもつ$RuCl_2$(tolbinap)(pica)錯体が塩基存在下、従来の触媒では困難であった第3級アルキル基などの嵩高い基をカルボニル近傍に有するケトン基質を効率的に水素化し、高い光学純度でアルコールを与えることを報告している[3]。この知見から、PICA配位子をもつRu錯体がアセトフェノンの2',6'位に置換基をもつ立体障害の大きなケトン類の水素

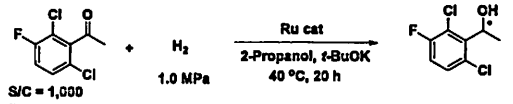


Crizotinib

化においても優れた触媒作用を示すと考えた。そこで、2',6'-ジクロロ-3'-フルオロアセトフェノンの不斉水素化反応における錯体の影響を調査した(Scheme 1)。その結果、光学活性な DPEN や DAIPEN を配位子にもつ Ru 錯体では高い触媒活性を示さなかったが、PICA 型配位子をもつ Ru 錯体では高い効率で水素化が進行した。なかでも XylSKEWPHOS 錯体を用いた場合に高い反応性とエナンチオ選択性が得られた。

さらに、われわれはエナンチオ選択性の向上を目的として PICA 配位子の修飾を行い、ピリジン環上に置換基を導入することでエナンチオ選択性が向上することを見出した(Scheme 2)。また、簡単な後処理後に減圧蒸留することで、光学純度を低下させることなく高い単離収率で(*S*)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エタノールが得られることがわかった。3L オートクレーブを用いたスケールアップ合成では、2-プロパノール溶媒中 $RuBr_2$[(*S*,*S*)-xylskewphos](3,5-Me_2pica)錯体触媒存在下、水素 10 気圧加圧条件で、2',6'-ジクロロ-3'-フルオロアセトフェノンは定量的に水素化され、98.1% ee の(*S*)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エタノールを収率 98 %で単離することに成功した(Scheme 3)。

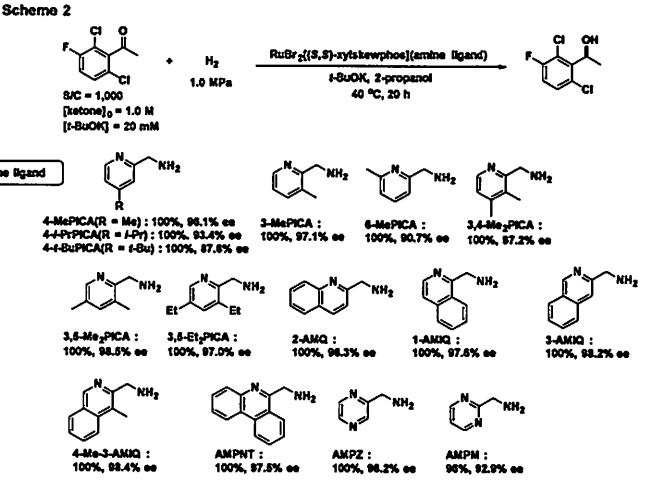
Scheme 1



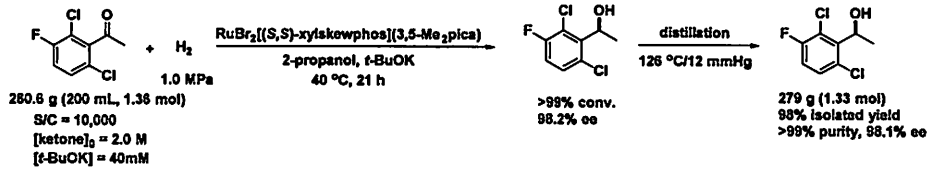
Entry	Ru cat	yield (%)	ee (%)	config.
1	$RuBr_2$[(*S*,*S*)-xylskewphos][[*S*,*S*)-dpen]	28	26.7	*R*
2	$RuBr_2$[(*R*,*R*)-xylskewphos][[*S*,*S*)-dpen]	18	27.0	*R*
3	$RuCl_2$[(*S*)-binap][[*S*,*S*)-dpen]	21	15.3	*R*
4	$RuCl_2$[(*S*)-xylbinap][[*S*)-daipen]	9	19.0	*S*
5	$RuBr_2$[(*S*,*S*)-xylskewphos][pica]	100	94.0	*S*
6	$RuBr_2$[(*S*,*S*)-tolskewphos][pica]	100	80.7	*S*
7	$RuBr_2$[(*S*,*S*)-ekewphos][pica]	100	86.0	*S*
8	$RuCl_2$[(*R*)-tolbinap][pica]	99	3.4	*R*
9	RuBr[(*R*,*R*)-xylskewphos][tolpicaa]	100	95.3	*R*
10	$RuBr_2$[(*S*,*S*)-xylskewphos][[S)-aep]	100	93.9	*S*
11	$RuBr_2$[(*R*,*R*)-xylskewphos][[S)-aep]	100	95.7	*R*

AEP: 1-(2-pyridyl)ethylamine

Scheme 2



Scheme 3



1) *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1518-1026

2) 特表 2010-538657

3) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288-8289

2P-43

Cp*イリジウム触媒によるアルコールの酸化反応

関東化学（株）技術・開発本部　中央研究所[1]
京都大学大学院　人間・環境学研究科[2]
○大澤康子[1]・渡辺正人[1]・堤邦彦[1]・藤田健一[2]・山口良平[2]

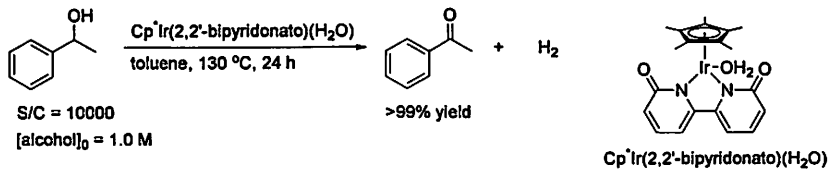
Dehydrogenative Oxidation of Alcohols with Cp* Ir Catalysts

Yasuko Osawa*[1], Masahito Watanabe[1], Kunihiko Tsutsumi[1], Ken-ichi Fujita[2], Ryohei Yamaguchi[2]
[1]Central Research Laboratory, Technology & Development Division, KANTO CHEMICAL Co., Inc.
7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, 340-0003, Japan
[2]Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University
Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
osawa-yasuko@gms.kanto.co.jp

Dehydrogenative oxidation of alcohols by using Cp* Ir catalysts is an environmentally-friendly method, because it does not require any oxidants, and hydrogen is the only byproduct. Moreover, as the reactions proceeds under neutral conditions in this method, acid or base-labile alcohols can be oxidized to corresponding carbonyl compounds with high yields. We examined to use MEK (methylethylketone) as the solvent in alcohol oxidation, and we found that it reduces the amount of hydrogen gas. Substituted phenylethanols and allylic alcohols can be oxidized to the corresponding ketones and enones. Secondary alcohols are oxidized more rapidly than primary alcohols in this method.

アルコールの酸化によりケトン、またはアルデヒドを合成する様々な手法が報告されている。スキーム１に示すように中性Cp*イリジウム触媒を用いるアルコールの酸化反応は、酸化剤を使用せず、目的のケトン生成物以外には水素しか副生しないことから、環境調和性に優れた原子効率の高い合成触媒系といえる[1),2)]。MEKなどの水素受容体中での反応により、副生する水素ガスの発生量を低減することも可能である。また、中性条件で反応が進行することから、酸や塩基に不安定なアルコールを酸化できる特徴をもつ。

スキーム1

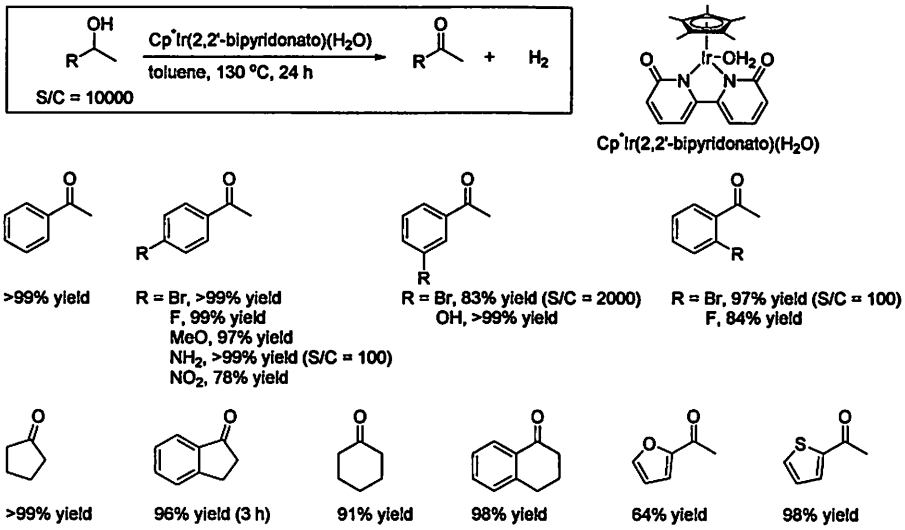


基質の適応範囲について検証した(スキーム 2)。種々の置換フェニルエタノールの反応では、置換基の電子的な影響は小さく、効率的に対応するケトン体を与えた。しかしながら、オルト位に置

換基をもつ化合物の反応性は低下した 。

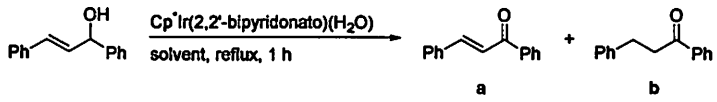
また、この触媒はヘテロ環をもつアルコール類の酸化にも有効であり、2-ヒドロキシピリジン配位子をもつ触媒の場合[3]と同様に、チオフェン環やフラン環をもつアルコールの酸化反応では、対応するケトン類を合成できることがわかった。

スキーム 2



鎖状アリルアルコールの反応では、水素受容体が共存しない場合には分子内水素移動を伴う異性化反応が併発し、トランス-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オールの反応ではカルコンと 1,3-ジフェニルプロパン-1-オンの混合物を与える。これに対し、水素受容能をもつ MEK 中、低濃度条件で酸化反応をおこなった場合には、異性体の副生が低減し、カルコンを 95%の収率で合成できることがわかった(表 1)。環状アリルアルコールの反応では、トルエン中、シクロヘキセノールからシクロヘキセノンを 97%の収率で与えた(スキーム 3)。

表 1

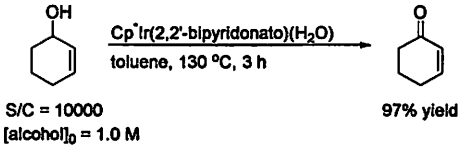


entry	S/C	solvent	[alcohol]$_0$ [mol/L]	yield[a] a	[%] b
1	10000	toluene	1.0	55	42
2	1000	MEK	0.1	95	2

[a]Determined by GC.

1-フェニルエタノールとベンジルアルコールの酸化速度の比較から、1 級アルコールの酸化速度に比べて、2 級アルコールの酸化速度が速い傾向がみられることを確認した。同一分子内に 1 級と 2 級ヒドロキシル基をもつアルコールの反応では、2 級ヒドロキシル基が選択的に酸化されることがわかった。

スキーム 3



1) Ryoko Kawahara, Ken-ichi Fujita, Ryohei Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12790-12794.

2) 特願 2013-033904、PCT/2013/054622

3) Ken-ichi Fujita, Nobuhide Tanino, Ryohei Yamaguchi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 109–111.

2P-44

チオウレア触媒を用いた不斉アルドール反応の開発

-光学活性なオキサゾリジノン合成と天然物合成への応用-

京大院薬
坂本翔太・○数見直哉・小林祐輔・塚野千尋・竹本佳司

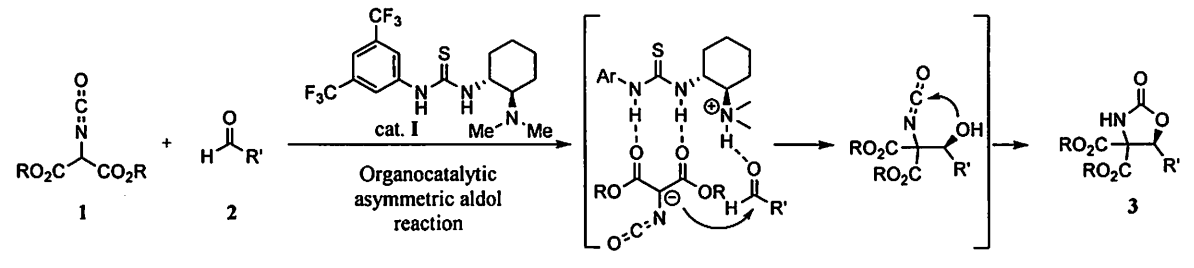
Thiourea-catalyzed enantioselective aldol reaction and its application to natural product synthesis

Shota Sakamoto, Naoya Kazumi*, Yusuke Kobayashi, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto
Guraduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
46-29, Yoshida Shimo-adachimachi, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501, Japan
kazumi.naoya.66v@st.kyoto-u.ac.jp

A catalytic asymmetric aldol reaction using a thiourea catalyst has been developed for the synthesis of 4-carboxyl oxazolidinones. The obtained oxazolidinones are equivalent of β-hydroxy-α-amino acids, which are found in various biologically active natural products including peptide. The developed reaction was broadly applied to various aldehydes including aryl and α-branched alkyl aldehydes. To demonstrate the utility of the asymmetric aldol reaction, total synthesis of mycestericin C was investigated, and the β-hydroxy-α-amino acid moiety including a tetra-substituted carbon center was successfully constructed.

オキサゾリジノンは天然物や医薬品に含まれるだけでなく、不斉補助基や合成中間体として利用されるため、重要な骨格である。特に4位にエステル基を有するものは、様々な生物活性物質に含まれるβ-ヒドロキシアミノ酸の保護体となり、その効率的不斉合成法の開発は重要な課題である。これまでに報告されている光学活性なオキサゾリジノン合成では、Sharpless 不斉ヒドロアミノ化や不斉アルドール反応などでヒドロキシアミノ酸構造を構築後、オキサゾリジノン環を形成する段階的な方法が大部分であり、炭素-炭素結合を形成しながら、一挙にオキサゾリジノンを構築する方法はほとんどない。我々は、チオウレア触媒存在下イソシアナート部位を有するマロネート**1**とアルデヒド**2**を反応させ、生じた水酸基とイソシアナートが反応することで一挙にオキサゾリジノン

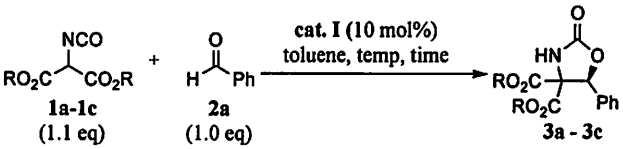
Scheme 1. Asmmetric aldol reacation with thiourea catalyst



3を合成することを計画した(Scheme 1)。得られたオキサゾリジノンはエステル部位を選択的に誘導化することで、α位四置換のアミノ酸誘導体へと変換可能である。今回、本計画に基づきチオウレア触媒を用いた触媒的不斉アルドール反応により4位にエステル基を有するオキサゾリジノンを一挙に構築する新規合成法を開発し、免疫抑制作用を有するMycestericin Cの四置換アミノ酸部位を合成したので、その詳細について報告する。

まず、ベンズアルデヒド**2a**を用いて反応条件を検討した。市販の化合物から一工程で得られるマロン酸エチルエステル誘導体**1a**と、ベンズアルデヒド**2a**を、10 mol% のチオウレア触媒**I**存在下、トルエン溶媒中で処理すると、目的のオキサゾリジノン**3a**が収率80%, 84%eeで得られた(Table 1, entry 1)。続いて、エステル部位を検討したところ、かさ高いイソプロピル、ベンジルエステルでは立体選択性は低下する結果となった(entries 2, 3)。温度条件を検討したところ、反応時間は遅延したものの、-60 ℃で目的物**3a**が90%収率で得られたので本条件を最適とした(entries 4, 5)。

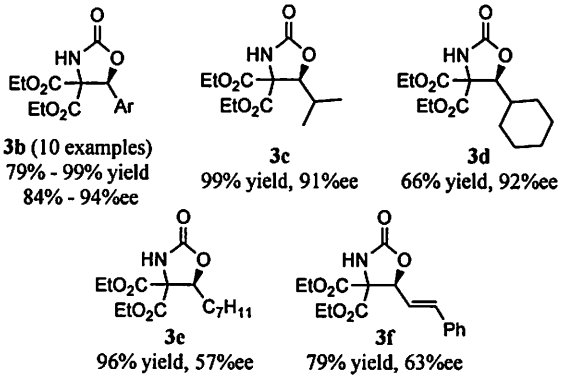
Table 1. Investigation of the reaction conditions.



entry	R	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Et (1a)	rt	24	80	84
2	Bn (1b)	rt	24	84	82
3	*i*-Pr (1c)	rt	24	88	61
4	Et (1a)	-20	24	88	87
5	Et (1a)	-60	72	90	86

次に、基質適用範囲を検討した。芳香族アルデヒドを用いた場合、良好な収率、選択性で目的のオキサゾリジノン**3b**が得られた(Table 2)。脂肪族アルデヒドを用いると、α位に分岐のあるアルデヒドで良好な立体選択性を示したが、分岐の無い鎖状の基質では、中程度の立体選択性にとどまった (**3c-f**)。以上の結果より、アルデヒドの置換基の嵩高さが立体選択性に重要である事が示唆された。

Table 2. Scope and limitations

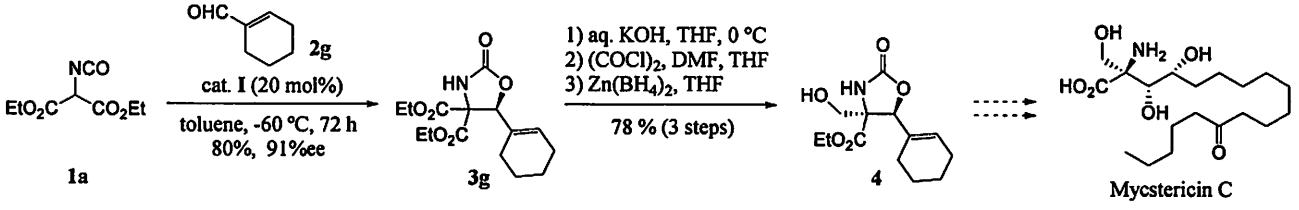


3c
99% yield, 91%ee

3d
66% yield, 92%ee

本反応をα位四置換アミノ酸構造をもつ天然物 Mycestericin C の全合成へ応用した(Scheme 2)。Mycestericin 類は *Mycelia sterilia* の培養液より単離･構造決定され、免疫抑制作用を示す[1]。マロン酸エチルエステル誘導体**1a**と、アルデヒド**2g**を最適条件で処理すると、反応は円滑に進行し、オキサゾリジノン**3g**が80%収率91%eeで得られた。続いて、選択的な加水分解、酸塩化物の還元を含む3工程で、オキサゾリジノン**4**へと変換した。現在、Mycestericin Cへの変換を検討中である。

Scheme 2. Synthetic studies of Mycestericin C



1) Sasaki, S.; Hashimoto, R.; Kikuchi, M.; Inoue, K.; Ikumoto, T.; Hirose, R.; Chiba, K.; Hoshino, Y.; Okumoto, T. Fujita, T. *J. Antibiotics*, **1994**, 420.

2P-45

Kornblum-DeLaMare 転位反応の触媒プロセスへの展開

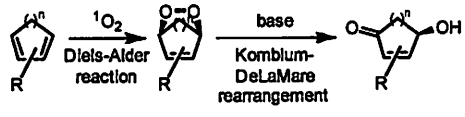
東北大院薬
○久我哲也・笹野裕介・岩渕好治

Development of a Catalytic Process for Kornblum-DeLaMare Rearrangement

Tetsuya Kuga*, Yusuke Sasano, Yoshiharu Iwabuchi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3 Aobayama, Sendai 980-8578, Japan
y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

The Kornblum-DeLaMare rearrangement is the base-induced fragmentation reaction of peroxides to give carbonyl compounds and alcohols, which is often used for synthesis of γ-hydroxyenones from endoperoxides in organic synthesis. More than a stoichiometric amount of bases is usually used for this reaction, and the catalytic processes have been rarely reported. Herein we disclose a novel catalyst for Kornblum-DeLaMare rearrangement, namely *N,N*-dimethyl-1-aminoadamantane (DMAAd), which shows a high catalytic activity.

Kornblum-DeLaMare 転位反応 [1] は，過酸化物が塩基の作用によってカルボニル化合物とアルコールに分解する反応として知られ，合成化学的にはジエンと一重項酸素との Diels-Alder 反応により生成するエンドペルオキシドを γ-ヒドロキシエノンへ変換する反応として活用されている（**Scheme 1**）．本反応では一般に化学量論量以上の塩基が用いられ，触媒的な方法論は 2006 年に Toste らにより報告されたキナアルカロイド誘導体を用いる σ-対称性エンドペルオキシドの非対称化反応 [2] が唯一の例として知られているのみである．今回我々は，本反応において *N,N*-ジメチル-1-アミノアダマンタン（DMAAd）が高い触媒活性を示すことを見出したので報告する．



Scheme 1

始めに我々は，Kornblum-DeLaMare 転位反応を効率的に進行させる塩基触媒の獲得を目指し検討を行った．窒素原子の非共有電子対周りの嵩高さが軽減されているビシクロ型アミンやジメチルアルキルアミンが高い活性を有すると考え，エンドペルオキシド**1**からヒドロキシエノン**2**への変換について触媒活性の比較検討を行った．その結果， DMAAd がトリエチルアミン，キヌクリジンよりも高い活性を示し，5 mol%の DMAAd を用いることで 24 時間にて反応が完結することを見出した（**Figure 1**）．なお，DMAAd

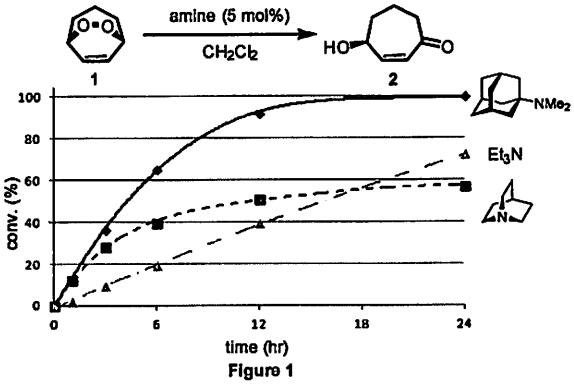


Figure 1

は他のジメチルアルキルアミンよりも高い活性を示した．本触媒は種々の官能基を有するエンドペルオキシドに適用可能であった．

ところで，Kornblum-DeLaMare 転位反応の基質であるエンドペルオキシドは潜在的に爆発性を有するため，従来的なバッチ反応で大量合成するには限界がある．そこで，フローリアクタを用いてジエンと一重項酸素との Diels-Alder 反応を行い，フローの出口に DMAAd のジクロロメタン溶液を配置することで直ちにγ-ヒドロキシエノンへと変換する方法論を立案した．ジエンと一重項酸素との Diels-Alder 反応は光反応であるため，光のあたる面積を一定に保つことのできるフロープロセスの方がバッチプロセスよりも大量合成において有効である．市販の装置では基質溶液と酸素を安定して流すことができず中程度の変換率となったが，デクセリアルズ株式会社により開発されたフローセル[3]を用いることでこの問題を解決できた．すなわち，安定したスラグ流形成下に酸素が効率よくジエンに付加し，定量的な変換率でエンドペルオキシドが得られた（**Figure 2**）．さらに，出口にて DMAAd を作用させることでエンドペルオキシドを大量に存在させることなくγ-ヒドロキシエノンを良好な収率で得ることに成功した．

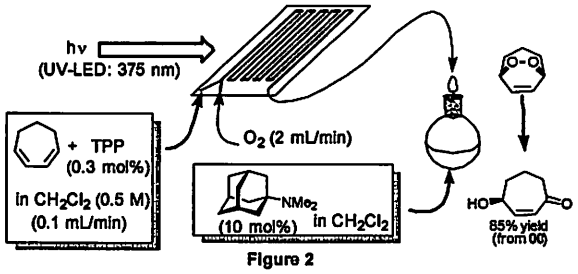
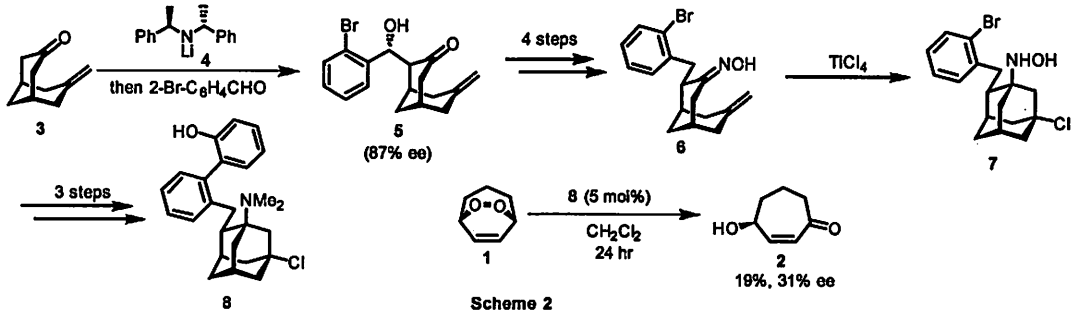


Figure 2

DMAAd の更なる活用のため，不斉修飾した DMAAd の合成と Kornblum-DeLaMare 転位反応による対称性エンドペルオキシドの非対称化反応への適用を試みた．触媒への不斉源の導入は小笠原らによるアダマンタンの不斉修飾法[4]を用いた．すなわち，Simpkins 塩基を用いたビシクロケトン **3** と *o*-ブロモベンズアルデヒドとの不斉アルドール反応により不斉源を導入し，アルドール成績体を 87% ee で得た．このものをオキシム **6** へと変換し，四塩化チタンを作用させることでアダマンタン骨格を構築した（**Scheme 2**）．その後 3 工程にて不斉触媒 **8** の合成を完了した．本触媒の活性の評価を行ったところ，中程度の選択性ではあるもののエンドペルオキシド **1** の非対称化が進行した．現在，新たな触媒の合成とその活性の評価を行っている．



Scheme 2

［謝辞］フローセルを用いた光酸素化反応についてご助言を頂いた岐阜薬科大学　伊藤彰近教授，ならびにフローセル，LED 光源を貸与頂いたデクセリアルズ株式会社に感謝申し上げます．

［References］

1) Kornblum, N.; DeLaMare, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880.

2) Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658.

3) 特開 2013-75247

4) Shibuya, M.; Taniguchi, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4145.

2P-46

硫黄-鉄触媒存在下，Redox-Neutral 反応による 2-ニトロフェノールと 2,6-二置換 *p*-クレゾールからの 2-フェニルベンズオキサゾール合成

本州化学工業（株）総合研究所[1]、（地独）大阪市立工業研究所 有機材料研究部[2]
○西原匡彦[1]・芦田一仁[1]・里見享史[1]・
岩井利之[2]・中井猛夫[2]・三原正稔[2]・伊藤貴敏[2]・水野卓巳[2]

Redox-Neutral Iron-Sulfur Promoted Transformation of 2-Nitrophenols and 2,6-Disubstituted *p*-Cresols into 2-Arylbenzoxazoles

Masahiko Saibara*[1], Kazuhito Ashida[1], Kouji Satomi[1],
Toshiyuki Iwai[2], Takeo Nakai[2], Masatoshi Mihara[2], Takatoshi Ito[2], and Takumi Mizuno[2]
[1] Research Center, Honshu Chemical Industry Co., Ltd., 2-5-115, Kozaika, Wakayama 641-0007, Japan
[2] Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute, 1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
masahiko-saibara@honshuchemical.co.jp

A catalyst based on iron and elemental sulfur has been shown to efficiently promote a redox-neutral reaction between 2-nitrophenols and 2,6-disubstituted *p*-cresols, allowing for the preparation of 2-arylbenzoxazoles in good yields. This synthetic methodology also affords high atom economy without the use of any external oxidizing and/or reducing reagents. This is the first redox/condensation reaction of 2-nitrophenols with 2,6-disubstituted *p*-cresols.

現在用いられている医薬品の多くは多様なヘテロ環構造を有しており、特にベンズオキサゾール骨格は多くの医薬品や生理活性天然物に見出される基本骨格である。また、ベンズオキサゾール骨格はその共役構造を生かし、強靭な繊維や有機半導体などの機能性材料にも有用な骨格である。それゆえ、ベンズオキサゾール骨格の効率的な合成方法が望まれている。近年、Redox-Neutral な水素移動型反応を利用した新しい合成法が提案されている。これは酸化剤および還元剤を別途使わずに済む利点がある。例えば、2-アミノ/ヒドロキシニトロベンゼンと 2-/4-ピコリンによる 2-ヘテロアリールベンズイミダゾール/ベンズオキサゾールの合成が報告されている[1)]。しかし、この報告においては、キシレンおよびメシチレンでは反応が進まないと記され、芳香族炭化水素は反応しないという限界が示唆されている。

今回、その限界を解決するために酸化還元電位が比較的低いフェノールに着目した。すなわち、水素供給源を酸化還元電位が比較的低い 2,6-二置換 *p*-クレゾールとすることで、芳香環上のメチル基を利用した 2-アリールベンズオキサゾールの合成に成功したので報告する[2)]。

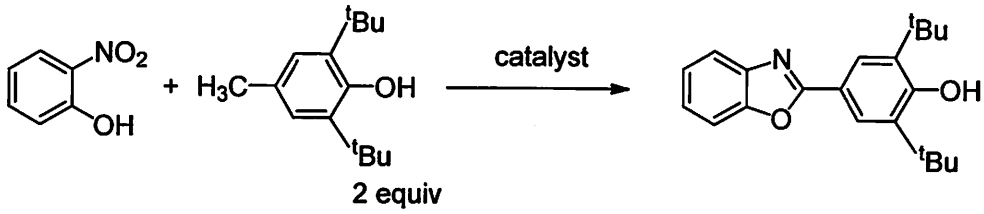
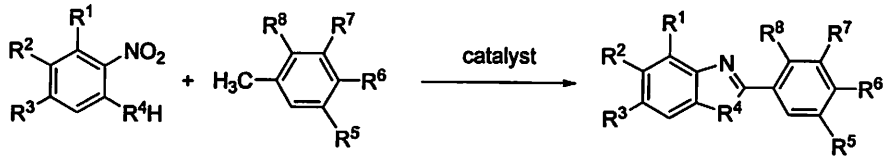


Table. Synthesis of Various 2-Arylbenzoxazoles[a]



entry	R^1	R^2	R^3	R^4		R^5	R^6	R^7	R^8			yield (%)[b]
1	H	H	H	O	1a	tBu	OH	tBu	H	2a	3aa	58 (76)[c]
2	Me	H	H	O	1b	tBu	OH	tBu	H	2a	3ba	84
3	H	Me	H	O	1c	tBu	OH	tBu	H	2a	3ca	72
4	H	H	Me	O	1d	tBu	OH	tBu	H	2a	3da	62
5	H	MeO	H	O	1e	tBu	OH	tBu	H	2a	3ea	76
6	H	CF_3	H	O	1f	tBu	OH	tBu	H	2a	3fa	43
7	H	H	H	NH	1g	tBu	OH	tBu	H	2a	3ga	5
8	H	H	H	O	1a	MeO	OH	MeO	H	2b	3ab	21
9	H	H	H	O	1a	H	OH	tBu	H	2c	3ac	5
10	H	H	H	O	1a	H	H	tBu	OH	2d	3ad	trace[d]

[a]Reaction conditions: **1** (3.0 mmol), **2** (6.0 mmol), Fe (0.30 mmol), S (3.0 mmol), ODCB (8.0 mL), 180 °C, 24 h, Ar. [b]Isolated yields. [c]LC yield. [d]Identified by GC-MS analysis.

本反応は、酸化還元電位が比較的低い 2,6-二置換 *p*-クレゾールと 2-ニトロフェノールによる、2-アリールベンズオキサゾールの有用で新しい合成法を与えるものである。安価で入手容易な硫黄と鉄を用いると好収率で反応が進行した。また、Redox-Neutral 反応であり、他の酸化剤や還元剤は使用しておらず、理論上の副生成物は水のみであり、簡便で原子効率の高い反応と考えられる。

1) Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 118.
2) Saibara, M.; Ashida, K.; Satomi, K; Iwai, T.; Nakai, T.; Mihara, M.; Ito, T.; Mizuno, T. *Synlett* in press.

2P-47

ジメチルスルホキシドの分解に及ぼす有機酸の影響

1.横浜国立大学大学院環境情報学府
2.PHA コンサルティング
○馬場崎勇太[1]・飯塚義明[2]・三宅淳巳[1]

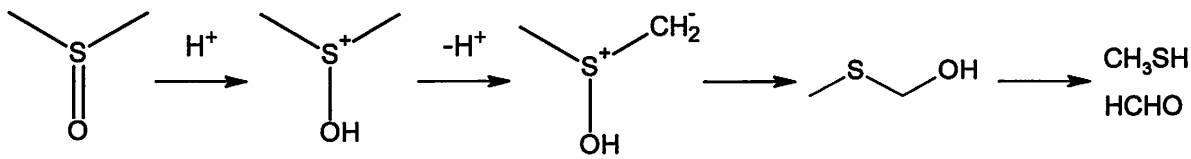
The influence of organic acids on the decomposition of dimethyl sulfoxide

Yuta Babasaki[1], Yoshiaki Iizuka[2], Atsumi Miyake[1]*
1. Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University
79-7 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, 240-8501, Japan
2. PHA Consulting Co., Ltd, 3462-1 Nakatsu, Aikawa-cho, Aiko-gun, 243-0303, Japan
*atsumi@ynu.ac.jp

Dimethyl sulfoxide (DMSO) is widely used as solvent, oxidizing agent, washing material due to its high-dissolving ability, high-permeability, and low toxicity. However, several explosion accidents caused by thermal runaway reaction of DMSO are reported [1]. While it is known that the decomposition of DMSO is catalyzed by acid [2], acid property that catalyzes the decomposition of DMSO is not revealed. This study aimed at elucidating decomposition of DMSO under acidic condition. We focused on acid dissociation constant (pKa) as strength of acid and analyzed thermal behavior of decomposition of DMSO/Acids mixtures using Accelerating Rate Calorimeter (ARC) and differential scanning calorimetry (DSC).

1. はじめに

ジメチルスルホキシド(DMSO)は高溶解能・高浸透性・低毒性といった性質を有するため、反応溶媒や洗浄剤など様々な分野で利用されている。一方で過去にDMSOを用いたプロセスで事故が発生しており、既往の研究により、酸により分解が促進されることが分かっている。H^+による分解反応は以下の通りである。



しかし分解を促進する酸の特性についてはほとんど報告されていない。そこで本研究では有機酸がDMSOの分解に与える影響の解明を目的とした。DMSOの分解にはH^+が関与していることから、酸強度のパラメータである酸解離度定数(pKa)に着目し、DMSO/酸混合物の熱挙動に及ぼすpKaの影響を断熱熱量計(ARC)や示差走査熱量計(DSC)を用いて検討した。

2. 試料と実験条件

本研究ではDMSO(pKa=35)、メタノール(pKa=29)、フェノール(pKa=18)、酢酸(pKa=12.3)、安息香酸(pKa=11.1)、メチルメルドラム酸(pKa=7.4)を用いた(pKaは全てDMSO中の値)。DMSOと各酸を、DMSO: Acid =10 [mol]: 1 [mol]となるように混合した。本研究ではARC(TIAX) とDSC(TA Instruments)を用いた。ARC測定では、ハステロイC製の容器に試料を3 - 4 g入れ、窒素雰囲気下で測定を行った。発熱検知感度を0.02 °C/minとし、探索時間を15分とした。DSC測定ではSeiko SUS303製容器に試料を1 - 2 mg秤量したのちAr雰囲気下で密封し、昇温速度10 K/min、40 - 400 °Cで測定を行った。

3. 実験結果と考察

各混合試料のARC測定結果をFig.1に示す。酸を混合した場合、DMSO単体よりも低い温度で発熱が生じ、発熱速度も大きくなった。また試料毎に発熱開始温度や発熱速度が異なった。これはDMSOの分解に、DMSO中に解離しているH^+の量が影響を及ぼしているためと考えられる。そのため各酸のH^+の解離し易さの指標であるpKaと、測定試料の発熱開始温度をプロットした(Fig.2)。その結果、pKaと発熱開始温度に相関が得られ、pKaが小さくなると発熱開始温度が低くなることが分かった。

ARC測定による発熱が酸自身に由来するものか確認するために、DSCを用いて酸単体の熱分析を行った結果をFig.3に示す。DMSO/酸混合試料ではDMSO単体と比較し低温側で酸単体と比較し顕著な発熱が見られた。従ってARC測定で得られた発熱開始温度の低下は酸自身の発熱によるものではなく、酸によってDMSOの分解が促進されたためであると考えられる。

4. まとめ

本研究ではDMSOの分解に影響を及ぼす酸の影響を検討するために、DMSO/酸混合試料に対して熱分析を行った。その結果、酸のpKaが小さくなるとDMSO/酸混合試料の発熱開始温度が低下することが明らかとなった。

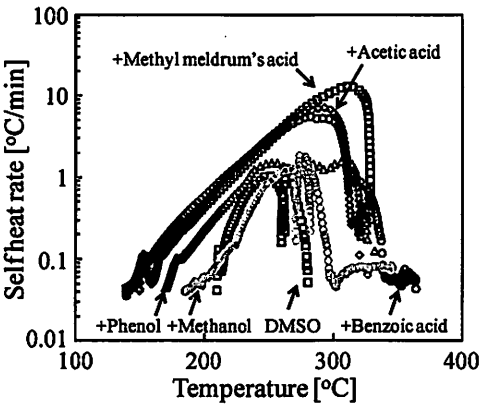


Fig.1 Self heat rate of DMSO and DMSO/acid mixture in N_2

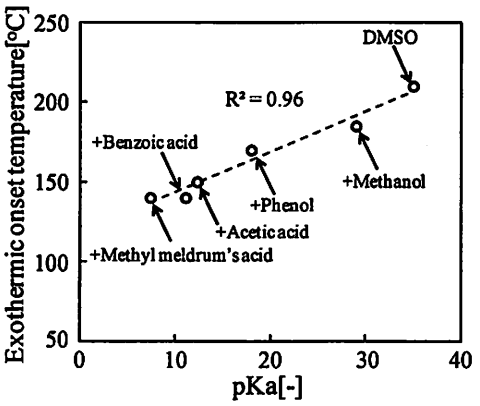


Fig.2 The relevance of pKa and exothermic onset temperature

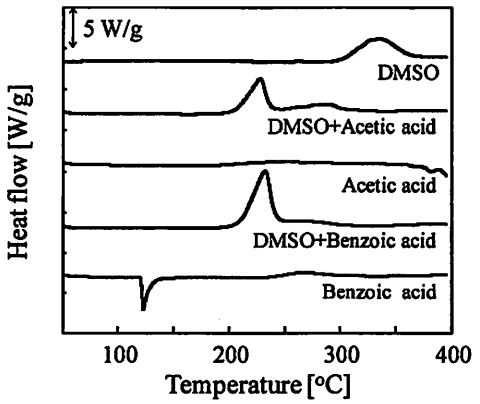


Fig.3 DSC curves of DMSO, acids and DMSO/acid mixtures in Ar

5. 参考文献

[1] T. T. Lam et al., *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 85, 25-30 (2006)

[2] T. M. Santosusso et al., *Tetrahedron Letters*, 48, 4255-4258 (1974)

2P-48

α-アミノ酸を唯一の不斉源として用いる α-アリールアミノ酸誘導体の不斉合成

京大化研
○笠松幸司・吉村智之・川端猛夫

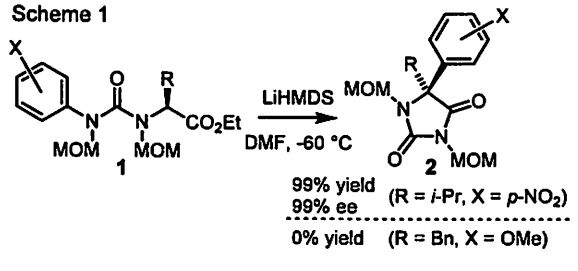
Asymmetric Synthesis of α-Aryl Amino Acid Derivatives Using α-Amino Acids as the Sole Chiral Source

Koji Kasamatsu*, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata
Institute for Chemical Research, Kyoto University
Gokasho, Uji, Kyoto, 611-0011, Japan
kawabata@scl.kyoto-u.ac.jp

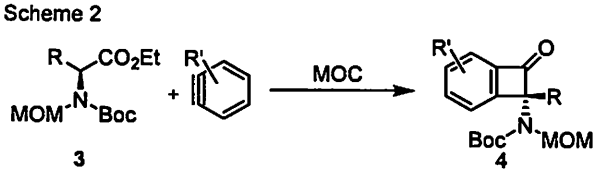
We have developed enantioselective reactions of C-N axially chiral enolates generated from α-amino acid derivatives via memory of chirality (MOC). Chiral enolate intermediates generated under the MOC strategy undergo gradual racemization depending on the reaction temperature. Thus, the success in the asymmetric reactions based on the MOC strategy requires low-temperature and short reaction time after the generation the chiral enolates. Therefore, it had been difficult to achieve asymmetric α-arylation of α-amino acid derivatives via MOC strategy, because α-arylation of ester enolates with aryl halides usually require high temperature. Here we report a successful approach toward asymmetric α-arylation of α-amino acid derivatives employing benzyne as an aryl donor.

当研究室ではアミノ酸誘導体から生じる C-N 軸性不斉エノラートを経由する不斉記憶型反応を開発している[1]。本反応はエラノート中間体を経るにも関わらず、不斉補助基や不斉触媒などの外部不斉源を用いることなく不斉誘導が可能である。本キラルエノラートは継時的にラセミ化を起こすため、十分な不斉誘導には低温かつ短時間での反応が望ましい。アミノ酸誘導体の不斉 α-アリール化は有機合成における重要課題であるが、アミノ酸の一般的な α-アリール化条件では遷移金属存在下アリールハライドを高温で用いる必要があり、本条件を不斉記憶型反応に適用するのは困難であった。そこで、我々はキラルエノラートが生成するや否や分子内の親電子部位で補足する分子内アリール基転位反応を利用することで、α-アミノ酸の不斉 α-アリール化に成功した[2](Scheme 1)。本反応は付加脱離型反応を経るため、電子求引性置換基を有する芳香環を高収率かつ高立体選択的にアミノ酸 α位に導入できる。一方で、電子供与性置換基を有する芳香環の導入は本法では困難であった。今回、我々は親電子的アリール化剤としてベンザインを用いる事で、アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-アリール化の分子間反応への展開と電子豊富なアリール基の不斉導入に成功したので報告する(Scheme 2)。

Scheme 1



Scheme 2

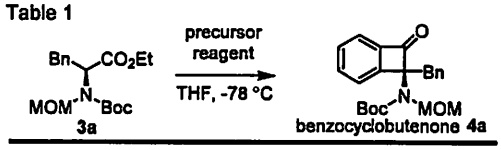


まず、Phe 誘導体 **3a** から生じるキラルエノラートとの反応で適切なベンザイン発生法を探索した (Table 1)。強塩基による脱プロトン化や、フッ化物イオンによる脱シリル化を利用したベンザイン発生法は、昇温条件が必要となるため本系には不適であった (entry 1, 2)。一方で、ハロゲンリチウム交換を利用した場合、-78 °C において発生したベンザインが迅速にキラルエノラートと反応し (α-アリール化の進行)、生じるアリールアニオンがエステル部位で分子内環化しベンゾシクロブテノン誘導体 **4a** が 43% yield, 23% ee で得られた (entry 3)。

次に、Val 誘導体 **3b** を用いて反応を検討したところ、不斉収率が大きく向上したが、ベンザイン前駆体の脱離能は収率および立体選択性に大きな影響を与えなかった(Table 2, entries 1-3)。一方、アルキルリチウム試薬の反応性は収率に顕著な効果を示し、比較的温和な反応性をもつアルキルリチウム試薬である PhLi を用いた際に最も良い結果を示した (entry 5)。さらに 18-crown-6 存在下反応を行うと、キラルエノラートの反応性が向上し、95% ee の光学純度で生成物 **4b** を得た (entry 6)。

次いで、Val 誘導体 **3b** を基質としアリール基の適用範囲を精査した (Table 3)。その結果、電子供与性のメトキシ基を有する芳香環や、さらに電子豊富なカテコール誘導体においても同様に反応が進行し、それぞれ 88% ee, 83% ee で対応するベンゾシクロブテノン誘導体 **4d, 4e** を得た。また、3,6 位を嵩高い TMS 基で置換した場合は生成物 **4f** の収率が低下したものの、エナンチオ選択性は 77% ee と良好であった。

Table 1



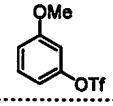
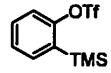
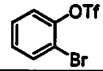
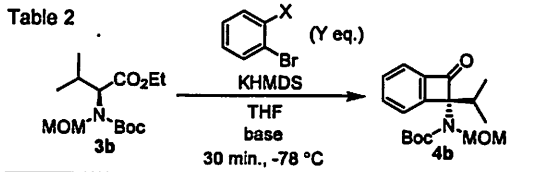
entry	precursor	reagent	yield, ee
1		*t*-BuLi	trace
2		KHMDS TASF	no reaction
3		*t*-BuLi	43%, 23% ee

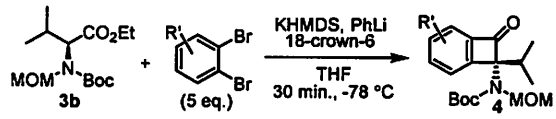
Table 2

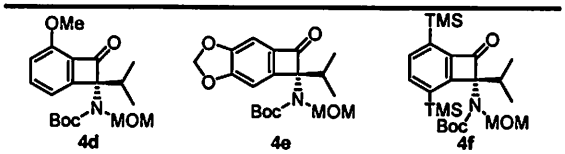


entry	X	Y	base	yield	ee	recovery of 3[a]
1	OTf		*t*-BuLi	18	92	n.d.
2	I	2.0	*s*-BuLi	21	87	n.d.
3	Br		*s*-BuLi	22	88	29
4			MeLi	22	83	23
5	Br	5.0	PhLi	56	84	30
6[b]			PhLi	52	95	32

[a] Yield was determined by NMR analysis. (n.d. = not determined.)
[b] Run in the presence of 18-crown-6.

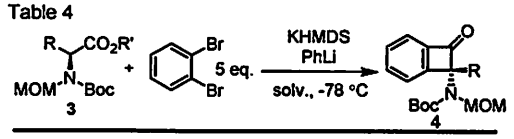
Table 3





次に、アミノ酸誘導体の基質適用範囲を検討した(Table 4)。Table 2, entry 5 の条件を Phe 誘導体 **3a** に適用すると、良好な不斉収率で目的物を与えた (entry 1)。一方、Ala 誘導体では生成するキラルエノラート中間体のラセミ化半減期の短さから、生成物の不斉収率は 24% ee にとどまった (entry 3)。そこで、**3c** のエチルエステル部位をベンジルエステルとした **3c(Bn)**を用いると、不斉収率は 53% ee に向上した (entry 4)。さらに、toluene/THF(4:1)混合溶媒中で反応を行うと光学純度が 74% ee まで向上した (entry 5)。Ala 誘導体でみられたベンジルエステルの効果は Phe 誘導体でもみられ、**3a(Bn)**を用いる反応では 81% ee の生成物を与えた (entry 2)。

Table 4



entry	3	R	R'	solv.	yield	ee
1	3a	Bn	Et	THF	62%	73%
2	3a(Bn)	Bn	Bn	THF	60%	81%
3	3c	Me	Et	THF	60%	24%
4	3c(Bn)	Me	Bn	THF	57%	53%
5	3c(Bn)	Me	Bn	toluene/THF(4:1)	55%	74%

References: [1] Kawabata, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2155. [2] Kawabata, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13294-13297.

2P-49

分子内シクロプロパン化反応を利用した トリフルオロメチルシクロプロパン類の不斉合成

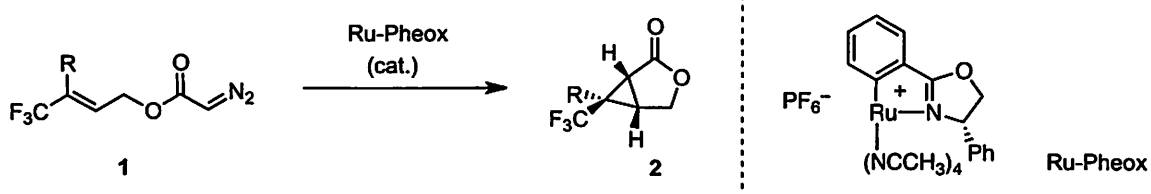
豊橋技術科学大学大学院工学研究科　環境・生命工学専攻
○柴富一孝・琴崎真任・岩佐精二

Enantioselective Synthesis of Trifluoromethylated Cyclopropanes by Intramolecular Cyclopropanation

Kazutaka Shibatomi*, Manato Kotozaki, Seiji Iwasa
Department of Environmental and Life Sciences, Toyohashi University of Technology
1-1 Hibarigaoka, Tempaku-cho, Toyohashi, 441-8580, Japan
shiba@ens.tut.ac.jp

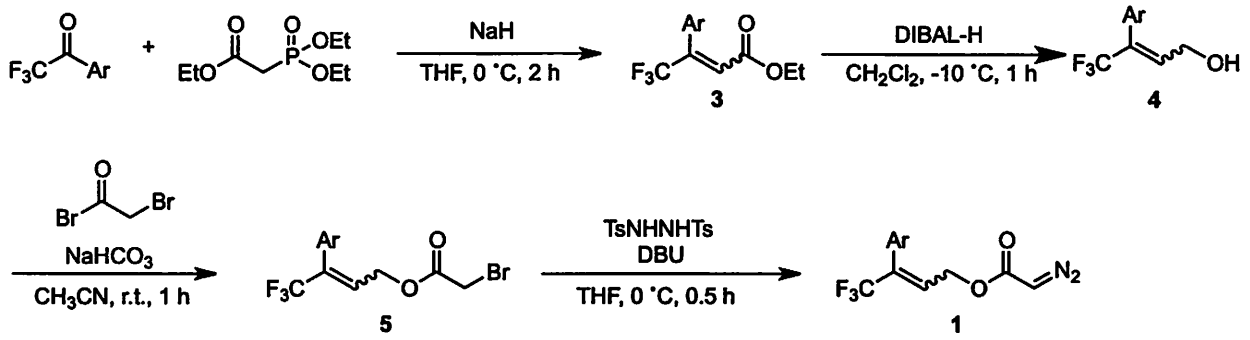
Trufluoromethyl group has been widely used for modifying the biological properties of drug candidates. However, developing methods for the highly enantioselective construction of trifluoromethylated stereogenic centers remains a challenging task. Recently, we developed a new chiral ruthenium complex (Ru-Pheox) that catalyzed inter- and intramolecular cyclopropanation with high enantioselectivity. In this paper, we synthesized chiral trifluoromethylated cyclopropanes with up to 99% ee by Ru-Pheox-catalyzed intramolecular cyclopropanation.

トリフルオロメチル基は医薬品の機能向上に汎用される置換基である。特に近年，不斉炭素上にトリフルオロメチル基を有する化合物の興味深い生物活性が報告されており，この種の化合物の効果的な不斉合成法の開発が求められている。最近我々の研究室では炭素- ルテニウム結合を有するキラル錯体（Ru-Pheox）を開発し，これを用いたジアゾ酢酸エステル類の分子内および分子間シクロプロパン化反応が高エナンチオ選択的に進行することを見いだしている [1]。そこで本研究では，末端にトリフルオロメチル基を有するジアゾ酢酸エステル類 1 を合成し，続く Ru-Pheox 触媒による分子内シクロプロパン化反応により，不斉炭素上にトリフルオロメチル基を有するシクロプロパン化合物 2 を高エナンチオ選択的に合成した（スキーム 1）。



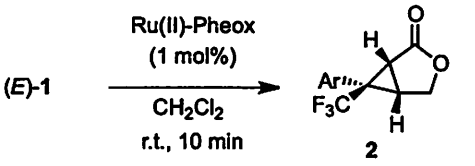
Scheme 1. Synthetic Strategy.

まず始めに，原料とするトリフルオロメチルジアゾ酢酸エステル１を合成した。スキーム２に示すように，Horner-Emmons 反応によりトリフルオロメチル基を持つアクリル酸エステル誘導体３を合成し[2]，続いてエステル部分を還元しアリルアルコール４とした。さらにブロモアセチルブロミドを用いてアシル化した後に，福山らの手法を利用してジアゾエステル１へと変換した[3]。



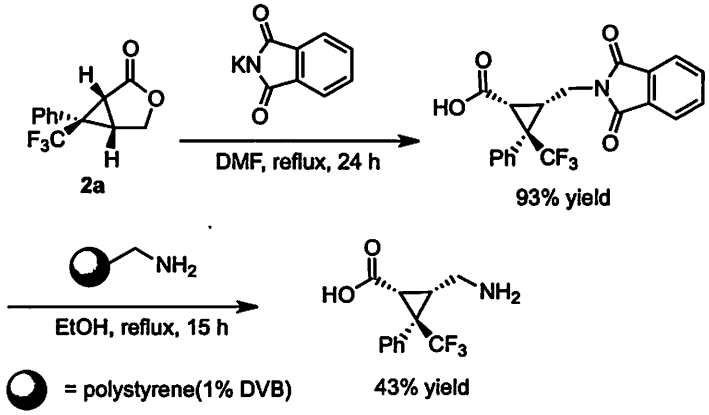
Scheme 2. Synthesis of Trifluoromethylated Allyl Diazoacetates **1**.

得られた 1 を Ru-Pheox 触媒で処理したところ，反応が円滑に進行し目的とするシクロプロピル化合物 2 が高収率，高エナンチオ選択的に得られた（表１）。さらに，得られた 2 を２工程でトリフルオロメチルシクロプロパン骨格を持つγ- アミノ酸へ変換することに成功した（スキーム３）[4]。基質合成の詳細，および不斉反応の基質一般性等についても発表する。



Entry	Ar	Yield [%]	*ee* [%]
1	Ph	93	99
2	4-$MeOC_6H_4$	95	99
3	4-BrC_6H_4	97	98
4	4-FC_6H_4	88	99
5	furyl	89	99

Table 1. Asymmetric Cyclopropanation of **1**.



Scheme 3. Synthesis of γ-Amino Acids.

References

(1) a) A.-M. Abu-Elfotoh, K. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8439; b) S. Chanthamath, S. Takaki, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5818.

(2) M. Kimura, T. Yamazaki, T. Kitazume, T. Kubota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4651.

(3) T. Toma, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.

(4) I. R. Baxendale, M. Ernst, W.-R. Krahnert, S. V. Ley, *Synlett* **2002**, 1641.

2P-50

ユミコアのNHC-Pd触媒を用いるクロスカップリング反応

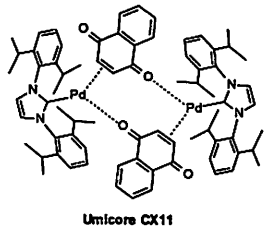
ユミコアジャパン（株）貴金属化成品
○堀口良昭

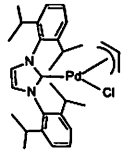
Umicore's Leading-Edge NHC-Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions

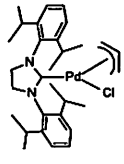
Yoshiaki Horiguchi*
Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK
Aoyama Building 5th Floor, 2-3, Kita-Aoyama 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0061, Japan
yoshiaki.horiguchi@ap.umicore.com

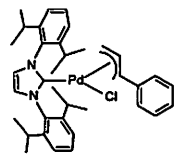
Palladium catalyzed cross coupling reactions are representative leading-edge precious metal-based homogeneous catalytic reactions and are being of industrial use. This presentation focuses on *N*-heterocyclic carbene (NHC) Pd-catalyzed cross coupling catalysts and their various reaction examples both from academia and industries. In particular, we would like to show the features of NHC-Pd, which are advantageous for industrial applications, such as high stability against oxygen, high reactivity for oxidative addition even to aryl chlorides, very low catalyst loading, easy removal of residual Pd, very robust processes, and etc. As the consequence, NHC-Pd has been proven to be widely applicable for industrial use in pharmaceutical, agrochemical, fine chemical, and electronic materials application area.

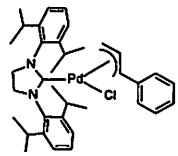
Pd触媒を用いたクロスカップリング反応は実験室での合成に留まらず、工業プロセスでも盛んに用いられている実用的で重要な反応である[1)]。医農薬中間体の製造、液晶や有機EL等の電子材料の製造を始めとして幅広く実プロセスで使用されている。次世代のPd触媒として含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)Pd錯体が近年注目されており[2)]、精力的にこれら錯体の合成および反応研究が進められ、鈴木－宮浦カップリング、Buchwald－Hartwigアミノ化、ケトンα位の直接アリール化等多くのクロスカップリング反応に有用であることが示されている[3)]。その特長としては、①極めて触媒活性が高く原料として塩化アリール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。

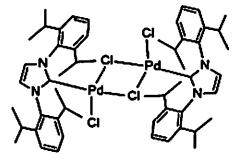

Umicore CX11


Umicore CX21


Umicore CX23


Umicore CX31


Umicore CX32


Umicore CX41

代表的な反応例として、ここでは鈴木－宮浦カップリング（表１、スキーム１）、Buckwald-Hartwigアミ

ノ化（表２、スキーム２、スキーム３）、および、ケトンα位のアリール化（表３）を示す。

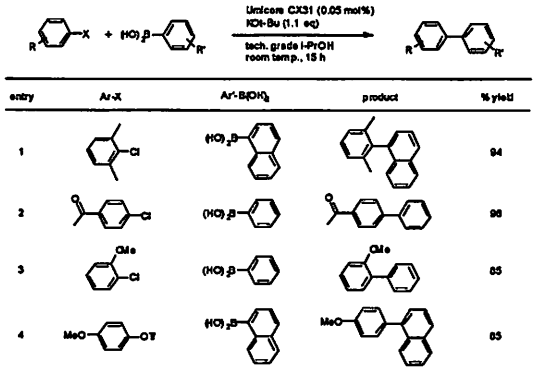


Table 1. Umicore CX31 catalyzed Suzuki-Miyaura couplings.

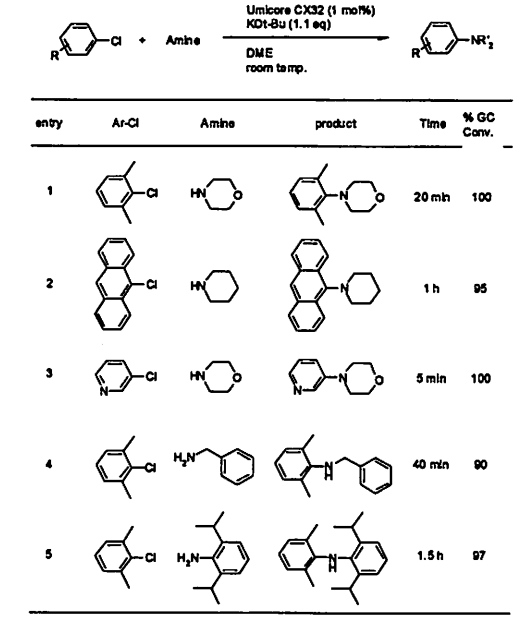
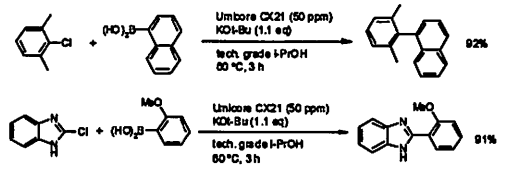
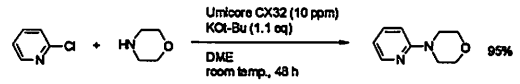


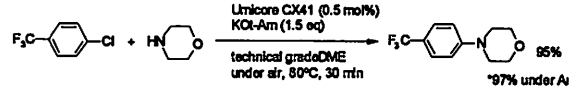
Table 2. Umicore CX32 catalyzed Buchwald-Hartwig aminations.



Scheme 1. Suzuki-Miyaura couplings with extremely low catalyst loading.



Scheme 2. Buchwald-Hartwig amination with extremely low catalyst



Scheme 3. Robust Buchwald-Hartwig amination conducted under air.

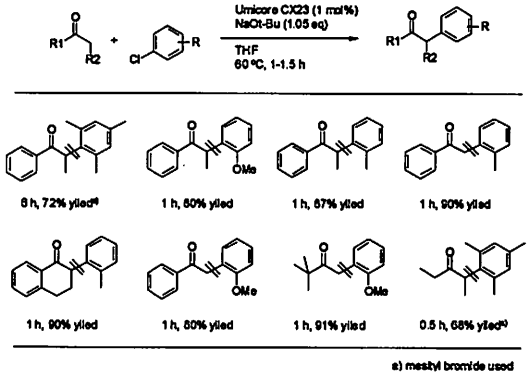


Table 3. Umicore CX23 catalyzed ketone arylations.

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。なお、今回弊社展示ブースにて CX31 および CX32 の無償サンプル提供の受付をしていますので、興味のある方はお越し下さい。

【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.

著者索引

著者索引　（○は演者を示す）

	【あ】	
	赤井　周司	1P-38
	赤尾　淳史	1P-31
○	赤尾　淳史	2P-13
	秋山　隆彦	1P-13
	秋山　隆彦	2P-12
	浅井　由美	2P-13
	浅輪　智丈	1P-08
	浅輪　智丈	2P-11
	芦田　一仁	2P-46
	足立　正	2P-19
	阿部　柾律	1P-06
	阿部　柾律	1P-07
	新井　則義	2P-42
	【い】	
	飯塚　義明	1P-41
	飯塚　義明	2P-47
	井川　貴詞	1P-38
	生中　雅也	2P-29
	池田　伸	2P-24
	池田　伸	2P-34
	池田　伸	2P-35
	池田　佳隆	2P-27
○	池本　英也	2P-17
○	石内　聡史	1P-09
○	石原　一彰	I-5
○	石原　稿太朗	1P-30
○	磯部　哉冴	1P-29
	井田　孝	1P-24
○	井田　悠	1P-05
	市毛　孝弘	1P-32
○	市之瀬　篤	1P-34
○	井手　将貴	1P-01
○	井手　将貴	2P-03
○	伊藤　太亮	2P-40
	伊藤　貴敏	1P-45
○	伊藤　貴敏	1P-46
	伊藤　貴敏	2P-46
	伊藤　智弘	2P-38
	伊藤　伸浩	2P-07
	伊東　真意	1P-48
	伊藤　幸成	2P-01
○	稲澤　克幸	1P-15
	犬飼　紗絵	1P-28
	井上　淳	2P-10
	井上　賢亮	1P-03
	井上　直人	1P-26
	今井　啓太	1P-09
	今井　正直	2P-14
	今本　恒雄	2P-31
	岩井　利明	1P-08
	岩井　利明	2P-11
○	岩井　利之	1P-45
	岩井　利之	1P-46
	岩井　利之	2P-46
	岩佐　精二	2P-49
	岩澤　哲郎	1P-01
	岩澤　哲郎	1P-45
	岩澤　哲郎	1P-46
	岩澤　哲郎	2P-03
	岩渕　好治	2P-45
	【う】	
	上田　善弘	2P-33
	上野　敦史	1P-19
	鵜飼　和利	2P-22
	宇佐美　吉英	2P-18
○	内川　治	I-10
○	内山　真伸	I-6
	宇野　英満	2P-09
	【え】	
	江上　寛通	1P-38
	江崎　孝二	2P-09
○	江嵜　啓祥	2P-02
	【お】	
	大楠　賢	1P-21
	大熊　毅	2P-42
○	大澤　康子	2P-43
	大鳩　孝志	1P-36
	大鳩　孝志	1P-37
○	大髙　紘亨	2P-41
	大根田　訓之	1P-38
	大野　敏信	1P-44
	大野　敏信	1P-45
	大野　敏信	1P-46
	大橋　和弘	2P-03
	大原　宣彦	2P-31
	大山　哲也	2P-24
	岡崎　千瑞子	1P-42
○	岡田　倫英	1P-08
	岡田　倫英	2P-11
	岡田　稔	1P-12
○	岡部　勇人	2P-27
	岡部　勇人	2P-32
	岡水　涼	2P-29
	岡本　正	1P-38
○	岡本　敏明	1P-42
	小川　昭弥	2P-16
	小田島　博道	1P-38
	小野澤　隆	2P-34
	小野澤　隆	2P-35
	尾野村　治	2P-23
	小原　睦代	1P-02
○	織井　亮毅	I-9
	【か】	
	海津　渓介	1P-34
○	柿田　穣	1P-31
	笠原　真一郎	2P-38
○	笠松　幸司	2P-48
	柏木　健	1P-48
○	数見　直哉	2P-44
○	片山　武昭	2P-42
	勝原　孝雄	1P-39
	勝原　孝雄	2P-28
	金井　求	1P-05
	金井　求	2P-17
	金井　求	2P-40
○	金田　知子	2P-09
	兼岩　里穂	1P-29
	加納　太一	1P-14
	加茂　智浩	1P-49

○	栢野　明生	I-7
○	柄澤　智哉	1P-19
	河合　伸高	2P-26
	河合　洋幸	1P-21
○	川越　勇介	2P-08
	川瀬　朗	1P-32
	川添　聡一郎	1P-12
	川端　猛夫	2P-33
	川端　猛夫	2P-48
	河村　智子	1P-25
	菅野　孝巳	2P-10
○	神戸　宣明	I-3
	【き】	
	菊池　祐一	1P-39
	菊地　祐一	2P-28
	北　広幸	2P-34
	北　広幸	2P-35
	北川　紗央合	2P-11
	北村　正典	2P-26
	北山　卓	1P-21
	木村　芳一	1P-08
	木村　芳一	2P-11
	桐原　正之	1P-08
○	桐原　正之	2P-11
	【く】	
○	久我　哲也	2P-45
	国嶋　崇隆	2P-26
	國信　洋一郎	1P-05
	隈元　信満	2P-07
	雲地　早紀	2P-29
	栗山　正巳	2P-23
	黒野　定	1P-25
	【こ】	
	合田　幸広	1P-39
	合田　幸広	2P-28
	小谷　俊介	1P-48
	後藤　充孝	1P-27
	後藤　諒太	2P-37
	後藤田　正晴	2P-13
	琴崎　真任	2P-49
	小西　隆博	1P-27
	小西　英之	2P-21
	小林　佑基	1P-28
	小林　祐輔	2P-44
	小林　亮	2P-39
○	小林　遼平	1P-14
	是永　敏伸	1P-23
	近藤　梓	1P-11
	近藤　知明	1P-19
	【さ】	
	齊藤　巧泰	1P-13
	齊藤　巧泰	2P-12
○	齋藤　記庸	1P-47
○	西原　匡彦	2P-46
	坂井　健男	1P-22
	坂田　健	2P-17
	坂田　孝夫	2P-02
	坂本　翔太	2P-44
	笹井　宏明	1P-26
	笹倉　大督	1P-17
	笹倉　大督	1P-20
	笹野　裕介	2P-45
	佐治木　弘尚	1P-24
	佐治木　弘尚	2P-02
	佐治木　弘尚	2P-37
	佐藤　香菜子	2P-23
○	佐藤　潤一	1P-03
○	佐藤　大樹	2P-14
○	佐藤　文章	1P-17
	佐藤　文章	1P-20
	里見　亨史	2P-46
	澤間　善成	1P-24
	澤間　善成	2P-02
	澤間　善成	2P-37
	【し】	
	塩入　孝之	1P-28
	塩入　孝之	1P-29
	塩入　孝之	1P-30
○	宍戸　健人	1P-35
	柴田　哲男	1P-21
	柴田　哲男	1P-49
○	柴宮　一孝	2P-49
	澁谷　正俊	1P-06
○	澁谷　正俊	1P-07
	清水　悠平	1P-36
	清水　悠平	1P-37
	清水　洋平	2P-40
○	下條　寛幸	2P-05
	霜鳥　慈岳	2P-27
○	霜鳥　慈岳	2P-32
	新藤　充	2P-25
	【す】	
○	末松　孝子	1P-39
	末松　孝子	2P-28
○	杉浦　正晴	1P-48
	杉田　豊	1P-21
	杉本　直樹	1P-39
	杉本　直樹	2P-28
	杉矢　正	2P-31
	杉山　順一	1P-38
○	杉山　祐也	1P-28
	杉山　幸宏	1P-08
	杉山　幸宏	2P-11
○	鈴木　啓介	I-11
○	鈴木　健太	2P-07
○	鈴木　康平	2P-30
	鈴木　悟	1P-49
	鈴木　裕樹	1P-39
	鈴木　通恭	1P-26
	鈴木　良信	2P-34
○	鈴木　良信	2P-35
	須山　和晴	2P-10
	【せ】	
	瀬恒　潤一郎	1P-44
	【た】	
○	髙井　浩希	1P-04
○	髙尾　優子	1P-44
	髙尾　優子	1P-45
	髙尾　優子	1P-46
	髙岡　真也	2P-28

	髙須　清誠	2P-36
○	髙根澤　聖	2P-31
○	髙橋　駿	1P-18
	髙橋　康弘	2P-34
	髙橋　康弘	2P-35
	田上　健一	1P-31
	滝澤　忍	1P-26
○	竹本　年秀	1P-23
	竹本　佳司	2P-44
	田中　浩一	1P-23
	田中　浩一	1P-43
	田中　大祐	1P-50
	谷　弘幸	2P-09
	田原　義博	2P-07
○	玉井　太一	2P-16
	田村　健	2P-31
	【ち】	
	親　潤一	1P-47
	【つ】	
	塚野　千尋	2P-44
	津田　亜由美	2P-33
○	土橋　祐太	1P-10
	土本　晃久	1P-03
○	土屋　康典	2P-24
	堤　邦彦	1P-23
	堤　邦彦	1P-43
	堤　邦彦	2P-42
	堤　邦彦	2P-43
	坪井　拓矢	1P-15
	坪根　綾	2P-02
	【て】	
	寺田　眞浩	1P-11
	【と】	
	土井　隆行	2P-41
	陶　慧	2P-14
	東郷　秀雄	2P-05
	東郷　秀雄	2P-06
	東郷　秀雄	2P-08
	堂籠　健斗	2P-25
○	土岐　将太郎	1P-33
	徳永　恵津子	1P-21
	徳永　恵津子	1P-49
	戸森　浩	2P-22
	鳥澤　保廣	2P-34
	鳥澤　保廣	2P-35
	【な】	
	中井　猛夫	2P-46
	中尾　慎治	2P-28
	中岡　圭一郎	1P-27
	永木　愛一郎	1P-09
	永木　愛一郎	1P-10
○	長澤　大史	2P-22
	中島　誠	1P-48
○	長瀬　浩抑	2P-21
	永田　沙織	2P-37
	中村　光	2P-20
	中村　修一	1P-02
	中村　修一	1P-18
	中村　修一	1P-40
	中山　敬司	2P-22

	鳴海　哲夫	1P-15
	鳴海　哲夫	1P-16
	難波　孝則	2P-42
	【に】	
	西　博行	2P-29
	西田　友明	1P-05
○	西村　公志	2P-19
	西村　浩明	1P-39
	西村　浩昭	2P-28
○	西村　良夫	2P-29
	二瓶　卓	1P-27
○	庭山　聡美	1P-25
	【ぬ】	
○	沼田　雅博	2P-18
	【ね】	
○	根本　尚夫	2P-38
	【の】	
	野坂　和人	2P-02
○	野下　めぐみ	1P-36
	【は】	
○	橋本　隆雄	1P-12
	畠山　泰斗	1P-23
○	服部　倫弘	1P-24
	服部　倫弘	2P-02
○	馬場崎　勇太	2P-47
○	濱口　典久	2P-23
	濱島　義隆	1P-38
	濱本　博三	1P-28
	濱本　博三	1P-29
	濱本　博三	1P-30
	濱本　博三	2P-20
	早内　愛子	1P-17
○	早内　愛子	1P-20
	早川　昌子	1P-39
	早川　道也	1P-50
	林　真志	1P-40
	巴山　佳祐	1P-46
○	原　祐樹	2P-04
○	原　善睦	1P-02
	原木　優	1P-10
	春沢　信哉	2P-18
○	半杭　正彦	2P-34
	半杭　正彦	2P-35
	【ひ】	
	久常　由加里	2P-29
	平澤　俊	1P-12
○	平田　修一	1P-26
	平田　有佳理	2P-20
	平松　元	2P-39
	【ふ】	
○	福士　和伸	1P-49
	福田　晃大	2P-09
	藤澤　直毅	2P-07
	藤田　絵美	2P-20
	藤田　賢一	1P-03
	藤田　健一	2P-43
○	藤田　将史	1P-06
	藤田　将史	1P-07
	藤田　光	2P-26
○	藤田　誠	I-1

○	藤田　将司	1P-38
○	藤田　道也	1P-41
○	藤原　慎一	2P-36
	藤原　理沙	1P-37
	古澤　拓馬	2P-15
	古田　巧	2P-33
	古寺　哲生	1P-12
	【ほ】	
	星　雅之	2P-32
	星　道康	2P-34
	星　道康	2P-35
	細江　潤子	1P-39
	細江　潤子	2P-28
	細川　恵	1P-45
○	細谷　洋介	1P-32
○	堀口　耕作	1P-13
○	堀口　良昭	2P-50
	【ま】	
○	前川　智弘	2P-20
	前田　賢二	1P-32
	牧野　範子	2P-20
○	増田　眞大	2P-37
	間瀬　暢之	1P-15
	間瀬　暢之	1P-16
○	松井　康博	I-8
○	松岡　純平	1P-22
	松儀　真人	1P-28
	松儀　真人	1P-29
	松儀　真人	1P-30
	松永　茂樹	2P-17
	松室　宏明	2P-11
○	松本　健司	2P-25
	松本　孝文	2P-34
	松本　孝文	2P-35
	松元　深	1P-44
	松元　深	1P-45
	松元　深	1P-46
	眞鍋　敬	2P-21
	眞鍋　敬	2P-30
○	眞鍋　史乃	2P-01
	丸岡　啓二	1P-14
	【み】	
	三浦　亨	1P-39
○	三浦　亨	2P-28
	三木　康義	2P-20
	水野　卓巳	1P-44
	水野　卓巳	1P-45
	水野　卓巳	1P-46
	水野　卓巳	2P-46
	三林　聡子	2P-02
	三原　正稔	2P-46
○	宮城　貢太郎	2P-06
	三宅　淳巳	1P-41
	三宅　淳巳	2P-47
	宮腰　哲雄	2P-27
	宮腰　哲雄	2P-32
○	宮下　博光	2P-12
	【む】	
	向井　裕理	1P-36

	村形　政利	1P-32
○	村上　正徳	2P-10
	村田　邦彦	1P-43
	村田　邦彦	2P-42
	村松　賢	1P-38
	【も】	
	森　重樹	2P-09
	森　裕二	1P-22
	森川　瞳	2P-29
	森崎　一宏	1P-37
	盛谷　恭典	2P-39
	森本　浩之	1P-36
○	森本　浩之	1P-37
	森山　克彦	2P-05
	森山　克彦	2P-06
	森山　克彦	2P-08
	森脇　和之	1P-44
	森脇　和之	1P-45
	森脇　和之	1P-46
	門口　泰也	1P-24
	門口　泰也	2P-02
	門口　泰也	2P-37
	門馬　良成	2P-24
	門馬　良成	2P-34
	門馬　良成	2P-35
	【や】	
	矢内　悠太	1P-01
	安田　俊尚	1P-23
○	安田　修祥	I-2
	保田　英洋	2P-02
	安田　弘之	1P-03
	安田　実	2P-34
	安田　実	2P-35
○	安田　吉将	1P-21
	八谷　恵美	1P-25
○	柳　正致	2P-33
	矢野　玄馬	2P-23
	山岡　庸介	2P-36
○	山上　裔史	2P-39
	山川　哲	2P-15
	山口　深雪	2P-30
	山口　良平	2P-43
	山崎　研人	2P-11
○	山地　遼太	1P-40
	山下　忠俊	1P-39
	山下　忠俊	2P-28
	山下　真之	1P-27
	山田　健一	2P-36
	山田　耕平	2P-26
○	山田　雅俊	1P-27
	山田　裕子	1P-39
	山田　裕子	2P-28
○	山中　卓人	1P-11
	山中　正浩	1P-33
	山中　正浩	1P-34
	山中　正浩	1P-35
	山野　光久	1P-27
○	山本　翔司	1P-16
	山本　哲寛	1P-27

○	山本　哲也	2P-15
	山本　芳彦	1P-06
	山本　芳彦	1P-07
	【よ】	
	横澤　早織	1P-38
	吉田　紗季	2P-26
	吉田　潤一	1P-09
	吉田　潤一	1P-10
	吉田　将人	2P-41
	吉田　泰志	1P-26
	吉野　達彦	2P-17
○	吉村　和真	2P-26
	吉村　智之	2P-48
	米山　弘樹	2P-18
	【わ】	
	渡辺　修治	1P-15
	渡辺　修治	1P-16
	渡辺　正人	1P-23
○	渡辺　正人	1P-43
	渡辺　正人	2P-43

	Aarif Shaikh	1P-25
○	Bangaru Babu Rongali	I-4
○	Dominique M. Roberge	1P-50
	Fernando A. Arteaga	1P-26
	Hanjoung Cho	1P-25
	Ian Haley	1P-04
	Jennifer Andrews	2P-04
	Jon Goode	1P-04
	Lauren Jones	1P-25
	Laurent Zoppi	2P-04
	Masoud Zabet-Moghaddam	1P-25
	Zhumagazin Azamat	2P-15

企 業 展 示 会

展示時間：7月31日　10：00～17：00
8月1日　10：00～17：00

企業展示会出展社一覧

【ア行】
(株)アイビック・リサーチ
旭化学工業(株)
(株)旭製作所
味の素(株)
アライドラボラトリーズ(株)
アルプス薬品工業(株)
(株)池田理化
稲畑産業(株)
イハラケミカル工業(株)
岩城製薬(株)
ヴァイサラ(株)
(株)浮間化学研究所
宇部興産(株)
エア・ブラウン(株)
エヌ・イー　ケムキャット(株)
エボニック ジャパン(株)触媒部
エボニック ジャパン(株)ヘルスケア部
(株)大阪合成有機化学研究所
【カ行】
CARBOGEN AMCIS
(有)化学品イー・データ開発
(株)カモ ソフト ウェアジャパン
関東化学(株)
関東電化工業(株)
キコーテック(株)
協和発酵バイオ(株)
(株)ケー・エヌ・エフ・ジャパン
広栄化学工業(株)
神戸天然物化学(株)
コンフレックス(株)
【サ行】
(株)サイダ・FDS
酒井興業(株)
讃岐化学工業(株)
サノフィ(株)
サンヨーファイン(株)
(株)システムプラス
柴田科学(株)
(株)写真化学
(株)ジャパン・ケム
純正化学(株)
昭光サイエンティフィック(株)
ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社
シリス ジャパン(株)
スペクトリス(株)マルバーン事業部
住友精化(株)
積水メディカル(株)
セントラル硝子(株)
【タ行】
ダイキン工業(株)
(株)ダイセル
高砂香料工業(株)
立山化成(株)
中間物商事(株)
TCG Lifesciences (CHEMBIOTEK)
Thieme Chemistry
(株)テクニス
東京理化器械(株)
東ソー・エフテック(株)
東ソー・ファインケム(株)
東ソー有機化学(株)
東レ・ファインケミカル(株)
【ナ行】
(株)ナードケミカルズ
(株)中村超硬
ナミキ商事(株)
日産化学工業(株)
ニッポン高度紙工業(株)
日本軽金属(株)
日本ゼオン(株)
日本曹達(株)
日本電子(株)
日本マイクロバイオファーマ(株)
ネオケミカル(株)
【ハ行】
(株)パーキンエルマージャパン
バイオタージ・ジャパン(株)
ハイカル ジャパン
浜理薬品工業(株)
BASF ジャパン(株)
富士シリシア化学(株)
(株)伏見製薬所
ブルカー・オプティクス(株)
保土谷化学工業(株) /
　保土谷 JRF コントラクト(株)
【マ行】
マナック(株)
三木産業(株)
三菱化学(株)
メトラー・トレド(株)
【ヤ行】
山善(株)
有機合成薬品工業(株)
ユミコアジャパン(株)
(株)ヨーユーラボ
【ラ行】
ランクセス(株)／サルティゴ
ロックウッドリチウムジャパン(株)
ロンザジャパン(株)
【ワ行】
(株)ワイエムシィ
ワケンビーテック(株)
和光純薬工業(株)
渡辺化学工業(株)

次回のお知らせ

日本プロセス化学会
２０１４ウィンターシンポジウム

日　時：2014年12月5日(金)

会　場：富山国際会議場　(富山県富山市)

世話人：中島範之（富山県立大）

藤堂洋三（富山化学）

第９回プロセス化学ラウンジ

日　時：2014年12月11日(木)～12日(金)

会　場：和光純薬工業㈱　湯河原研修所
(静岡県熱海市)

世話人：手嶋崇雄（田辺三菱）

The 3rd International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2015]

Kyoto International Conference Center
July 13(Mon)-15(Wed), 2015
Tentative Chairperson of ISPC 2015 Kiyoshi Tomioka

日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム（東京）

世話人

秋山　隆彦

学習院大学理学部化学科
〒 171-8588　東京都豊島区目白 1-5-1
Tel : 03-3986-0221
Fax : 03-5992-1029
e-mail: takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

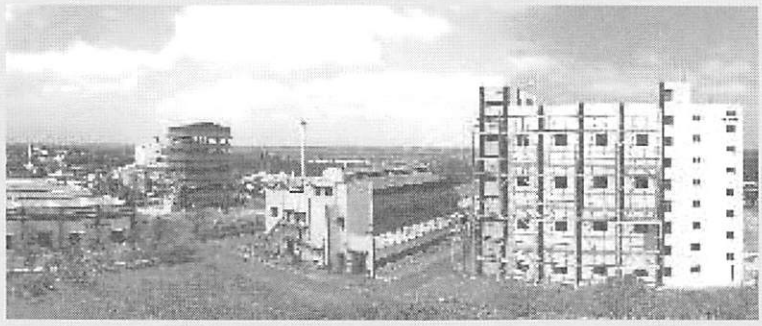
間瀬　俊明

Meiji Seika ファルマ株式会社
〒 222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 760
Tel : 045-541-2521
Fax : 045-541-0667
e-mail: toshiaki.mase@meiji.com

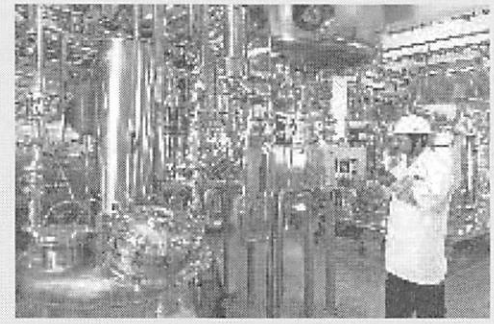
発行日　2014 年 7 月 1 日

■広告掲載企業

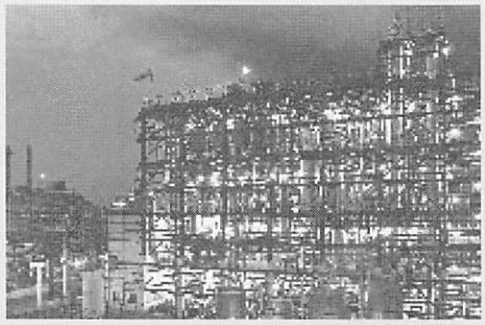
Thieme Chemistry	表２広告
ハイカルジャパン	後付広告 1
東京化成工業㈱	後付広告 2
日本軽金属㈱	後付広告 3
純正化学㈱	後付広告 4
ユミコアジャパン㈱	後付広告 5
㈱カモ ソフト ウェアジャパン	表３広告
㈱システムプラス	表４広告



USFDA APPROVED Panoli Site

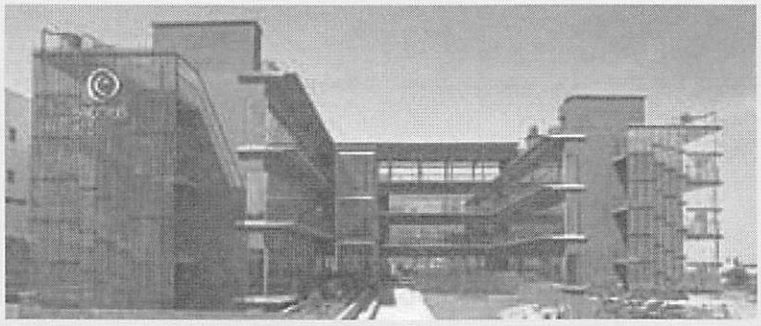


Multi-purpose Plant 2, Panoli

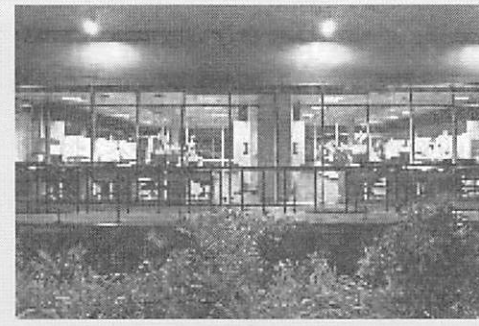


Solvent Processing Plant, Bangalore

USFDA APPROVED Banglore Site



Acoris Research, Pune



Synthesis Labs, Pune

ハイカルは医薬原体・中間体、特殊化学品で多くの企業の受託パートナー（受託研究、受託製造）として展開しているトップクラスの受託専門会社です。質量ともに優れた研究陣（204名）とＡＰＩ工場を継ぎ目のない技術移転で結び、トラブルのないプロセス開発、製造をいたします。インド企業として、この分野で最初にＲＣ（レスポンシブルケア）とRx360の認証を受けています。PMDAの認定も受けています。

お客様の信頼がハイカルの製品です。

・Contract Research
・Contract Manufacturing
・Intermediates & APIs

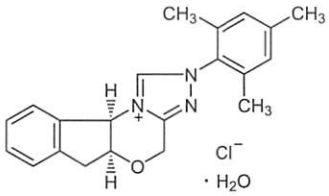
Experience the right chemistry at Hikal

HIKAL®

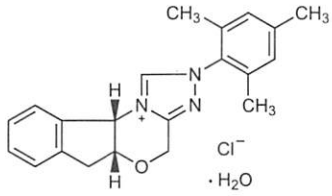
E-mail: toshiaki_hashimoto@hikal.com
www.hikal.com

有機触媒

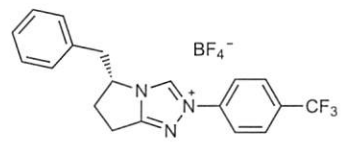
不斉反応



Bode Catalyst 1 Monohydrate
100mg 24,900円 [D3984]
不斉Diels-Alder反応：*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088.

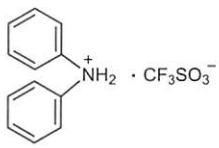


Bode Catalyst 2 Monohydrate
100mg 18,800円 [D3983]

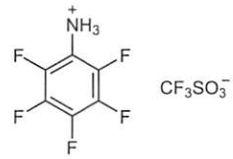


(*R*)-Benzyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo-[2,1-c][1,2,4]triazolium Tetrafluoroborate
200mg 9,800円 / 1g 34,000円 [B3592]
分子内不斉Stetter反応：*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284.

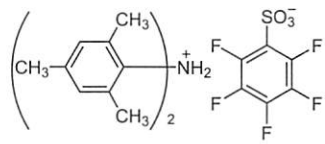
エステル化反応



DPAT
1g 9,200円 / 5g 18,300円 / 25g 49,600円 [D3683]
Tetrahedron Lett. **2000**, *41*, 5249.

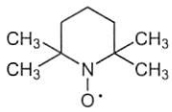


PFPAT
1g 7,300円 / 5g 22,200円 / 25g 66,400円 [P1626]
Green Chemistry **2006**, *8*, 1022.

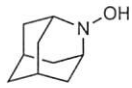


Dimesitylammonium Pentafluorobenzenesulfonate
1g 10,100円 / 5g 36,800円 [D3293]
J. Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, 4168.

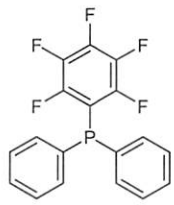
その他



TEMPO Free Radical
5g 6,700円 / 25g 20,000円 [T1560]
酸化反応：*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564.

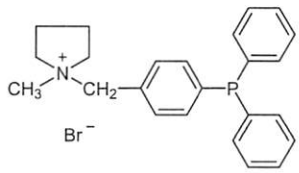


AZADOL®
200mg 4,000円 / 1g 12,000円 / 5g 42,000円 [H1404]
酸化反応：*Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197.

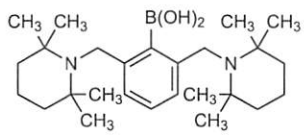


(Pentafluorophenyl)-diphenylphosphine
1g 9,600円 / 5g 28,100円 [P1176]
オレフィン還元反応：*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10164.

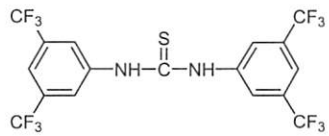
Tris(pentafluorophenyl)borane
1g 12,200円 / 5g 46,500円 [T2313]



1-Methyl-1-[4-(diphenylphosphino)-benzyl]pyrrolidinium Bromide
1g 21,600円 [M2103]
Aza-Morita-Baylis-Hillman反応：*Tetrahedron* **2012**, *68*, 2319.



2,6-Bis[(2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyl)-methyl]phenylboronic Acid
200mg 10,100円 / 1g 35,300円 [B3927]
分子内縮合反応：*Org. Lett.* **2011**, *13*, 892.



1,3-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl]thiourea
200mg 4,500円 / 1g 13,600円 [B3452]
アセタール化反応：*Tetrahedron* **2006**, *6*, 434.

掲載製品以外にも，様々な有機触媒を取り揃えています ▶▶▶ 有機触媒

新版 試薬カタログ 2014-2015
約23,000品目を収録
無料でお届けします▶▶▶www.TCIchemicals.com/ja/jp/catalog-/

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

facebook.com/tci.jp TCIchemicals.com/ja/jp/ twitter.com/TCI_J

新しい酸化・殺菌薬剤　固形 次亜塩素酸ナトリウム

NEW

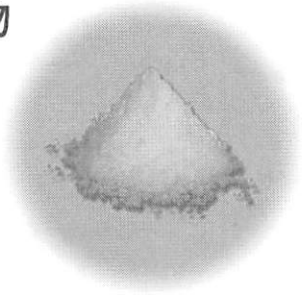
ニッケイジアソー5水塩

化学名:次亜塩素酸ナトリウム5水和物

化学式:$NaClO \cdot 5H_2O$

CAS番号:10022-70-5

化審法:(1)-237



<特徴>

☆固形・高濃度

従来液体ジアソー(12％)の3倍以上の有効塩素(41%)

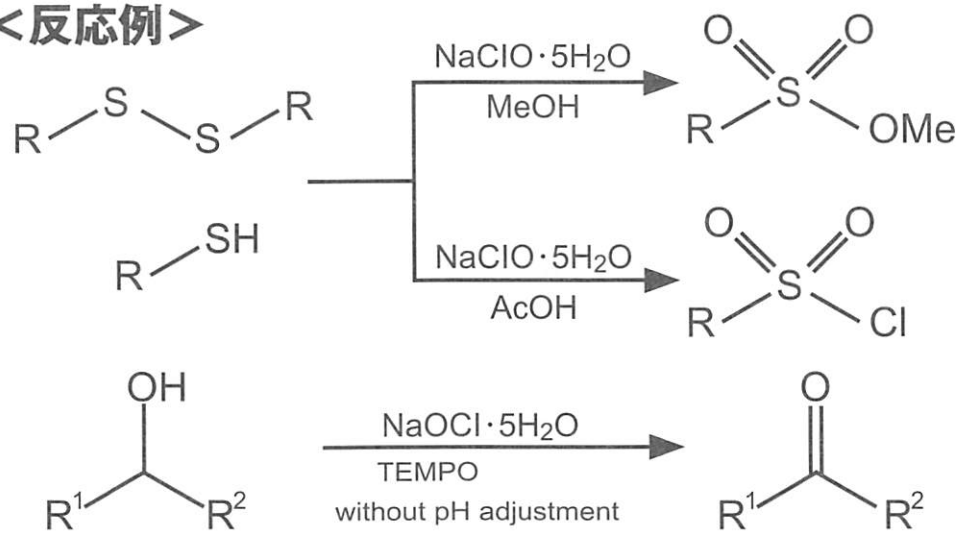
☆高純度

有効塩素12%水溶液はJWWA特級規格相当

☆安定

低温で長期保管可能(7℃で1年間)

<反応例>



日本軽金属株式会社
NIPPON LIGHT METAL CO., LTD.
〒140-8628東京都品川区東品川2-2-20天王洲郵船ビル
TEL:03-5461-9710 FAX:03-5461-8186 URL:http://www.nikkeikin.co.jp/

受託合成のご案内

原薬GMP受託合成

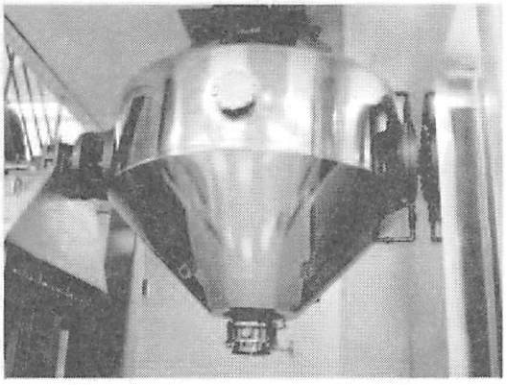
グラム単位からトン単位までの幅広い受託合成が可能です。また、大手化学、製薬会社と資本提携が無く、秘密保持は厳守いたします。さらに、文献調査から合成スキームの提案、合成マニュアルと合成品の提供、蓄積された国内、海外情報より、迅速な原料手配も可能です。

医薬、各種中間体、各種電子材料、機能性ファインセラミクス材料、機能性色素などの合成技術の提供。原薬および治験薬 GMP 対応の製造システムを構築。スポットから継続生産まで対応可能。

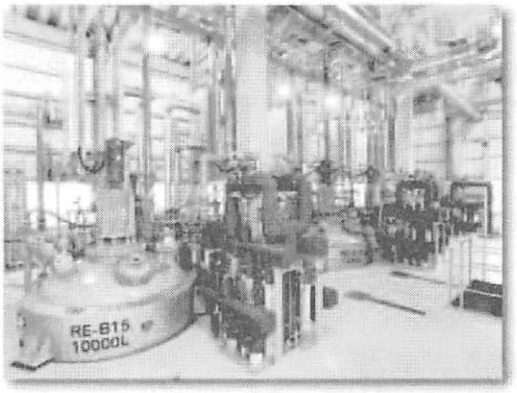
製　造　技　術

- ハロゲン化（クロル化、ブロム化）、核ハロゲン化、側鎖ハロゲン化、脂肪族ハロゲン化、酸ハライド
- フリーデルクラフツ反応
- グリニヤール反応
- アシル化反応
- アミノ酸誘導体（ペプチド合成、Z 化、Boc 化、活性エステル化、その他）
- 低温反応（-80℃まで可能）
- その他種々の合成実績あり

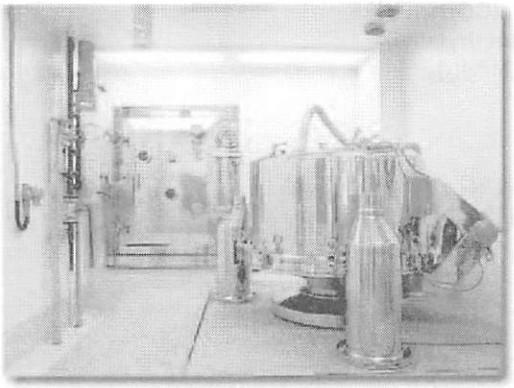
製造拠点：埼玉工場、茨城工場



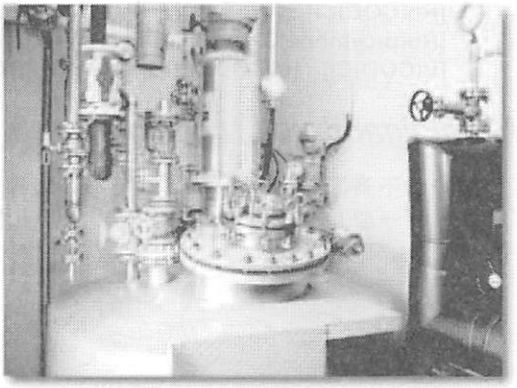
〔茨城工場 コニカル乾燥機〕



〔茨城工場 反応缶〕



〔埼玉工場 クリーンルーム〕



〔埼玉工場 低温反応装置〕

純正化学株式会社　HP:http://www.junsei.co.jp/
〒103-0023　東京都中央区日本橋本町4-4-16
化成品部　TEL　03-3270-5424　FAX　03-3270-5418　E-mail:eihon@junsei.co.jp

Umicoreの高活性均一系貴金属触媒

（工業スケールでの製造販売・サンプル量も対応可）

umicore
Precious Metals
Chemistry

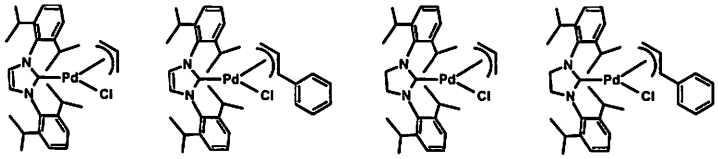
無償提供！CX31、CX32少量サンプル
ご希望の方は弊社展示ブース(#39)まで

クロスカップリング用Pd触媒

NHC-Pd触媒(Umicore CXシリーズ)

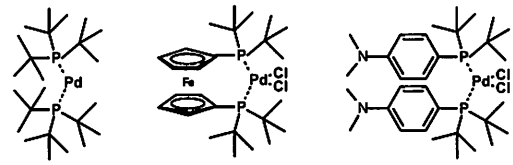
高活性、酸素に安定、多様な反応形式・基質に適用化、高触媒turnover
堅牢な反応プロセス、後処理・Pd残渣除去容易、工業化向き

有機合成化学協会誌, 67, 653 (2009)



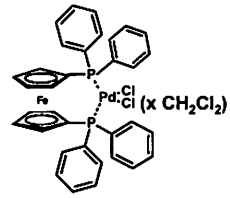
CX21　CX31　CX23　CX32

高活性Pd-リン錯体触媒



汎用Pd-リン錯体触媒

$Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(Po\text{-}Tol_3)_2Cl_2$,
$Pd(Pc\text{-}Hex_3)_2Cl_2$, $Pd(dppe)Cl_2$, $Pd(dppp)Cl_2$

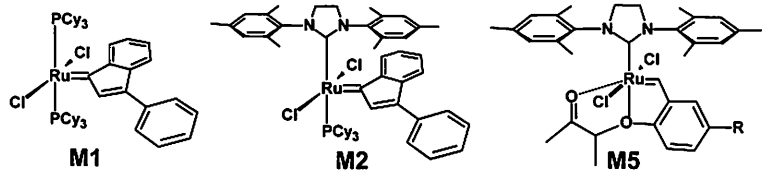


汎用Pd前駆体

$Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$x dba, $[Pd(allyl)Cl]_2$, $Pd(acac)_2$

メタセシス用触媒(Umicore Mシリーズ)

高活性、第一～第三世代＋α、多様な反応形式・基質に適用化
ユーザーフレンドリーなIPモデル（IP使用料込み価格）、工業化向き



M1　M2　M5

無償提供！ CX31、CX32
少量サンプルご希望の方は弊社展示ブース(#39)まで:
CX31、CX32はNHC-Pd触媒スクリーニング用の推奨基本セットです。この二種をお試し頂ければ、NHC-Pd触媒が御社プロセスに適しているか、迅速に判断することが可能です。是非、お試し下さい。

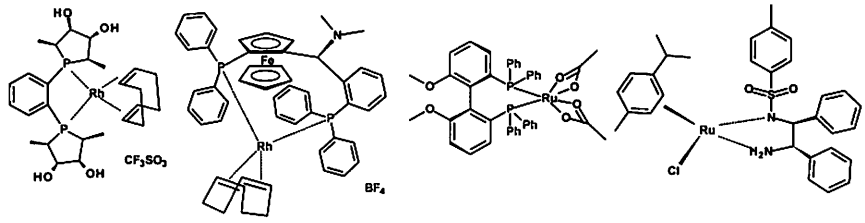
不斉水添用触媒

貴金属前駆体

$[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]BF_4$, $[Rh(C_5Me_5)Cl_2]_2$, $[Rh(COD)_2]BARF$
$[Ru(p\text{-}cymene)Cl_2]_2$, $[Ru(p\text{-}cymene)I_2]_2$, $Ru(COD)(methylallyl)_2$
$[Ir(COD)Cl]_2$, $[Ir(COD)_2]BF_4$, $[Ir(COD)_2]BARF$, $[Ir(C_5Me_5)I_2]_2$

Metal ligand (ML) complex

純粋な不斉配位子金属錯体：高不斉収率、高化学収率、高触媒回転率
ユーザーフレンドリーなIPモデル（IP使用料込み価格）、工業化向き



ユミコアジャパン(株)
貴金属化成品

〒107-0061 東京都港区北青山1-2-3
Tel: 03-5413-9331 Fax: 03-5413-9313
URL: http://www.umicore.jp/
E-mail: ujpinfo@ap.umicore.com

オールインワン
ケモメトリックスパッケージ

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

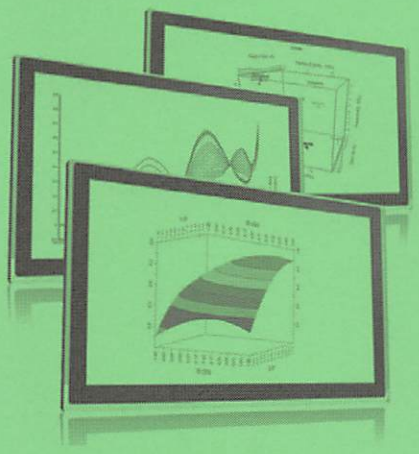
複雑なスペクトルの見える化に貢献します！

The Unscrambler® X

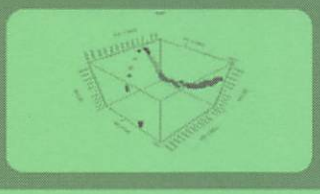
New version 10.3

日本語、英語
両言語対応

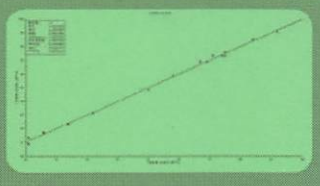
CAMO



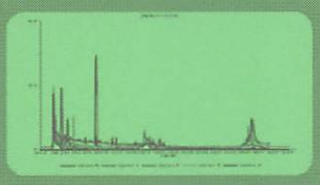
The Unscrambler®は
47カ国の
3,000以上の企業
300以上の大学・研究機関
25,000人以上の方々に
ご使用頂いております。



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



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



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

試用版ソフトウェア請求、デモ依頼は弊社まで

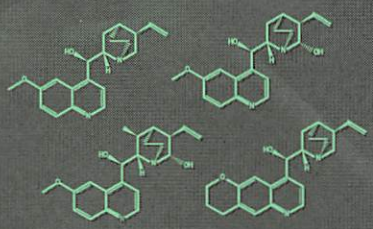
株式会社カモソフトウェアジャパン
セールス&サポート部
〒150-0002
東京都渋谷区渋谷3-5-16
渋谷3丁目スクエアビル2F
TEL: 03-6868-7669 / FAX: 03-6730-9539
E-mail : ask@camo.co.jp

プロセス分析に ・ 品質管理に ・ 製品開発に

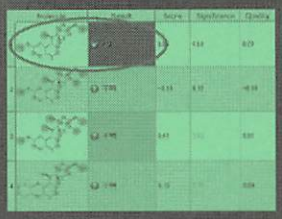
Mnova NMRスペクトル処理ソフトウェア

格段に操作性の良い Mnova で NMRスペクトル解析時間を1/10 に短縮!!

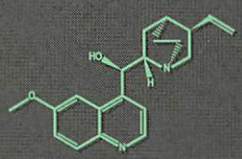
1つの実測スペクトルに対し複数の候補化合物があっても…



Mnova Verify を実行



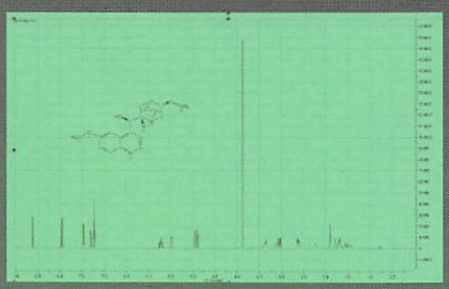
実行結果



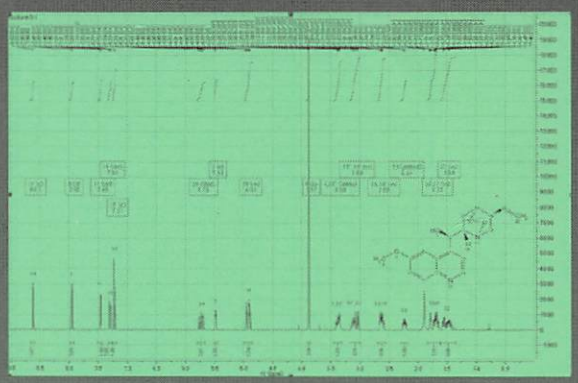
実測スペクトルに最も適切な化合物

実測スペクトルと各候補化合物の予測スペクトルを比較し 一致度を数値で評価
実測スペクトルに対して、最適化合物を選び出します

最適化合物構造式と実測スペクトルに対し コマンドを1クリックするだけ



Mnova NMR + Predict Desktop
自動アサインメントを実行



自動でピーク位置、積分比、マルチプレット解析を行い スペクトル帰属が数秒で完了
構造式にポインタを合わせれば、該当ピークをハイライト表示

各種プラグインを組み合わせてお使いください。

Mnova NMR	スペクトル処理	操作性の良好なUIとオリジナル アルゴリズムが問題解決
Mnova NMRPredict Desktop	スペクトル予測	1H, 13C, 15N, 19F, 31P, 17O, 29Siのスペクトル予測
Mnova MS	マス スペクトル処理	異なるメーカーのデータも一括取扱い
Mnova Verify	構造比較検証 / 数値評価	実測と予測を比較し相関性・一致度を数値評価
Mnova DB	データベース構築	分析データの情報共有、必要なデータを簡単検索
Mnova qNMR	定量NMR解析	定量NMR分析結果(濃度、純度、感度係数)を迅速取得

Google Mnova システムプラス

担当:化学事業部 梅本
TEL : 045-941-7057 FAX : 045-948-4371

Mnova 日本国内販売元
株式会社 システムプラス