

日本プロセス化学会
2016 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2016年11月11日(金)

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

インターネット受託合成情報の決め手。

検索無料!!

ケムeデータ

http://www.chem-edata.com

化学品、反応技術分類(ディレクトリ)、反応釜、蒸留塔、化学品用途分類の5項目から、最適パートナーを選びます。さらに、専門用語によるキーワード検索も可能です。企業情報では、最新ニュースを見ることができます。検索は無料です。是非、情報ソースにお加え下さい。

Google CAS#検索では、「ケムeデータ」が1ページ目に表示
ぜひ、貴社の化学品をご登録ください。

The image displays several screenshots of the Chem-e-Data website interface. The top section shows the 'Chemical Search' (化学品検索) page with search filters and results for 'Benzaldehyde'. Below this, there are screenshots for 'Reaction釜検索' (Reaction釜検索) and 'Distillation Tower Search' (蒸留塔検索), both showing detailed search criteria and results. A 'Reaction Technology Directory Search' (反応技術(ディレクトリ)検索) screenshot shows a list of reaction types like 'Synthesis' and 'Purification'. The interface includes navigation tabs for 'Chemical Search', 'Chemical Use Search', 'Reaction釜 Search', 'Distillation Tower Search', and 'Chemical Directory Search'.

ケムeデータ へのご登録をご検討下さい。

広告料金(年間)	
基本情報(化学品登録のみ)	162,000円
広告(和文or英文)	216,000円
広告(和文and英文)	324,000円

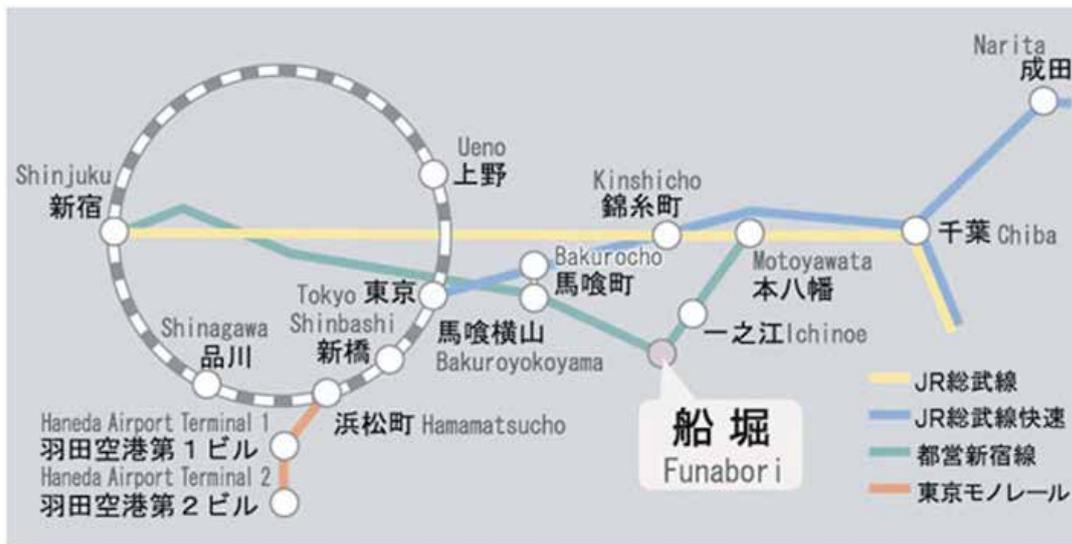
(消費税込)

有限会社 化学品イー・データ開発

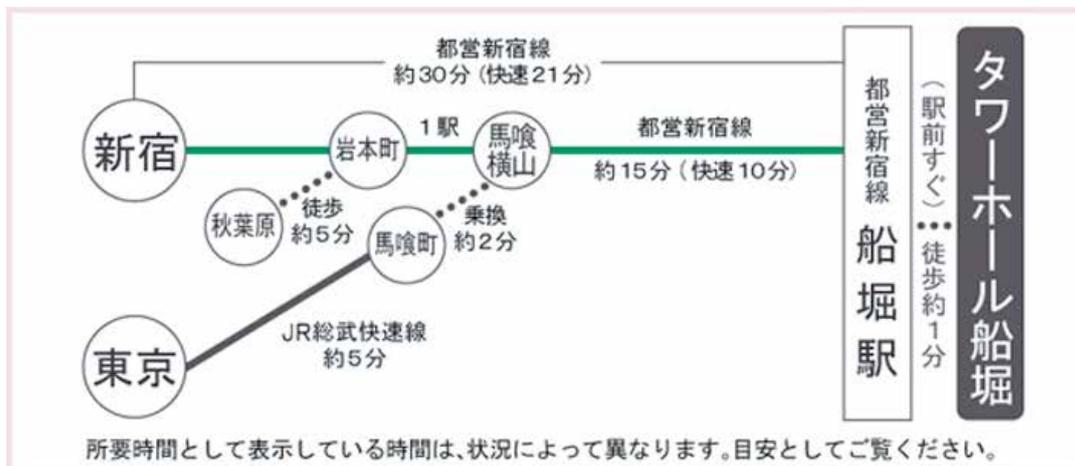
TEL: 03-3663-1988 FAX: 03-3663-1911

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町3-10-2 神田ビル2F
e-mail: jced@chem-edata.com

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。



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>

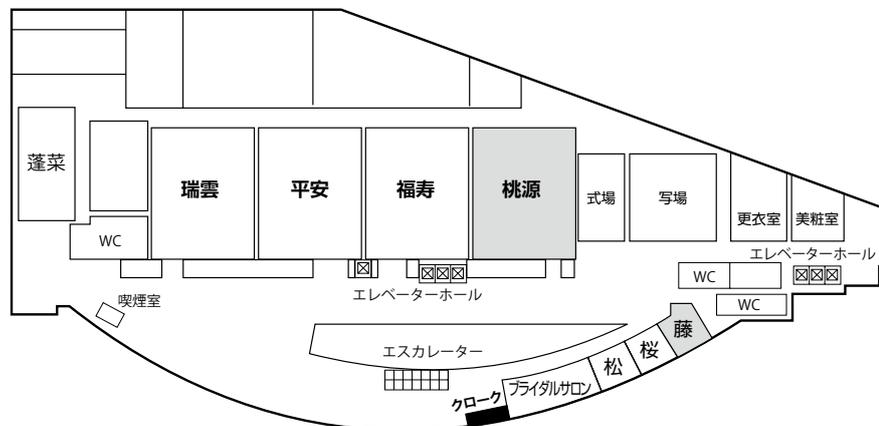
■会場案内

2階

【桃源】情報交換会会場

情報交換会クローク（会場/マツヤサロン）

11月11日 17:00～20:30



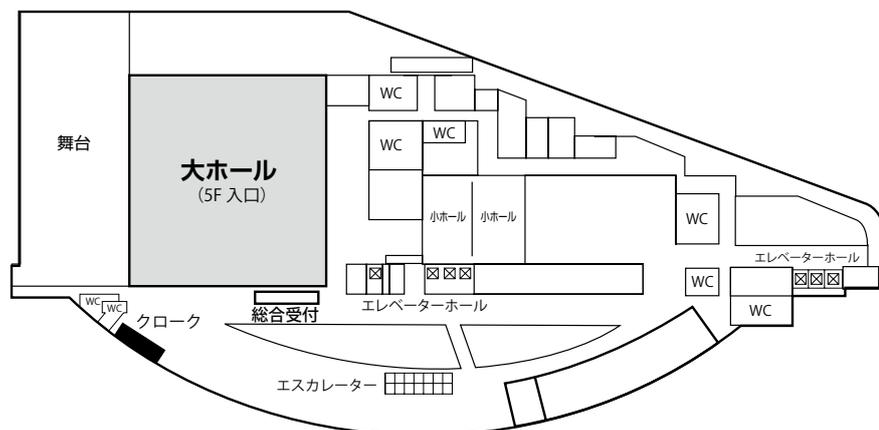
5階

【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

11月11日 12:00～18:00

※情報交換会参加者のお荷物は、2F「藤」にて返却いたします。



日本プロセス化学会

2016 ウィンターシンポジウム プログラム

- 13:00 ~ 13:05 開会の辞 秋山 隆彦 (学習院大)
- 13:05 ~ 13:40
(招待講演 1) 金属錯体触媒の精密設計に基づく不飽和炭化水素のホウ素化反応の開発
鷹谷 絢 (東工大) 座長: 尾野村 治 (長崎大)
- 13:40 ~ 14:15
(招待講演 2) ホモジナイザー導入による不均一系反応のスケールアップ研究
福山 尚 (エーザイ) 座長: 大東 篤 (アステラス製薬)
- 14:15 ~ 14:50
(招待講演 3) 脱エステル型クロスカップリング法の開発
山口 潤一郎 (早稲田大) 座長: 佐治木 弘尚 (岐阜薬科大)
- 14:50 ~ 15:05 休憩
- 15:05 ~ 15:10 感謝状贈呈式
- 15:10 ~ 15:25 2016 JSPC 優秀賞授賞式
- 15:25 ~ 15:40 2016 JSPC 優秀賞受賞講演 座長: 鴻池 敏郎 (大阪合成有機化学研究所)
(JSPC 優秀賞 1) 高活性鉄触媒によるエステル交換反応の開発
○堀河 力也, 藤本 千佳, 田中 尊書, 矢崎 亮, 大嶋 孝志 (九州大院薬)
- 15:40 ~ 15:55
(JSPC 優秀賞 2) 水素ガスを用いた新規 Pd 除去法の開発
○大場 誉徳, 吉田 信也, 古寺 哲生, 岡田 稔 (アステラス製薬)
- 15:55 ~ 16:10
(JSPC 優秀賞 3) ベンゾオキサゾールの C-H カップリングを活用する PDE4 阻害剤の
短工程プロセス
○黒田 貴一, 露峯 信二郎, 児玉 朋寛 (大日本住友製薬)
- 16:10 ~ 16:45
(招待講演 4) α -アミラーゼ阻害剤のプロセス開発
上田 剛 (第一三共) 座長: 川崎 昭彦 (ナードケミカルズ)
- 16:45 ~ 17:20
(招待講演 5) フェノール-NHC 複合型キラル配位子を用いた銅触媒不斉炭素-
炭素結合形成反応の開発
大宮 寛久 (北海道大) 座長: 田上 克也 (エーザイ)
- 17:20 ~ 17:25 閉会の辞 家田 成 (アステラス製薬)
- 18:00 ~ 20:00 情報交換会 < 2F「桃源」 >

講演者プロフィール

招待講演1 鷹谷 絢（東京工業大学理学院）

招待講演2 福山 尚（エーザイ）

招待講演3 山口 潤一郎（早稲田大学理工学術院）

招待講演4 上田 剛（第一三共）

招待講演4 大宮 寛久（北海道大学大学院理学研究院）

JSPC 優秀賞1 堀河 力也（九州大学大学院薬学研究院）

JSPC 優秀賞2 大場 誉徳（アステラス製薬）

JSPC 優秀賞3 黒田 貴一（大日本住友製薬）

鷹谷 絢 Takaya Jun

東京工業大学大学院 准教授



【略歴】

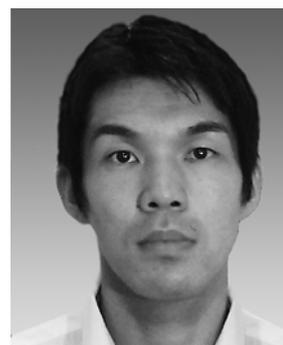
- 2001年 学習院大学大学院自然科学研究科修士課程 修了
- 2004年 東京工業大学大学院理工学研究科博士課程 修了
- 2002年 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
- 2004年 日本学術振興会特別研究員 (PD)
米国Yale大学, John F. Hartwig 教授
- 2005年 東京工業大学大学院理工学研究科・助手 (助教)
- 2014年 東京工業大学大学院理工学研究科・准教授
- 2016年 東京工業大学理学院・准教授 (改組による名称変更)

【受賞歴】

- 2010年 手島記念研究賞 (中村研究賞)
- 2013年 有機合成化学奨励賞
- 2014年 Banyu Chemist Award 2014
- 2014年 Lectureship Award MBLA 2014
- 2015年 Thieme Chemistry Journal Award 2015
- 2016年 平成 28 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞

福山 尚 Takashi Fukuyama

エーザイ株式会社 原薬研究部



【略歴】

2006年 千葉大学薬学部卒業

2008年 千葉大学大学院医学薬学府博士前期過程 修了

2008年 エーザイ株式会社 入社

2016年 博士号取得 (千葉大学大学院医学薬学府)

【受賞歴】

なし

山口 潤一郎 Junichiro Yamaguchi

早稲田大学 准教授



【略歴】

- 2002年 東京理科大学工学部工業化学科 卒業 (林 雄二郎 教授)
- 2004年 東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻修士課程 修了 (林 雄二郎 教授)
- 2004年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
- 2005年 スクリプス研究所化学科 留学 (Prof. K. C. Nicolaou)
- 2007年 東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻博士後期課程 修了 (林 雄二郎 教授)
- 2007年 日本学術振興会 海外特別研究員 (PD)
- 2007年 スクリプス研究所化学科 博士研究員 (Prof. Phil S. Baran)
- 2008年 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻化学系 助教 (伊丹 健一郎 教授)
- 2012年 名古屋大学理学研究科准教授
- 2016年 早稲田大学理工学術院准教授 (研究室主宰・現職)

【受賞歴】

- 2004年 小玉科学賞 (財団法人 科学技術振興会)
- 2006年 日本化学会 学生講演賞
- 2009年 有機合成化学協会研究企画賞 (帝人ファーマ)
- 2011年 天然物化学談話会奨励賞
- 2012年 若い世代の特別講演会 特別講演証
- 2013年 日本化学会進歩賞
- 2013年 化学コミュニケーション賞
- 2013年 ITbM Research Award
- 2013年 Banyu Chemist Award (BCA) 2013
- 2014年 Thieme Chemistry Journal Award
- 2014年 Asian Core Lectureship Award, China
- 2014年 Asian Core Lectureship Award, Thailand

上田 剛 Tsuyoshi Ueda

第一三共株式会社 プロセス技術研究所
副主任研究員



【略歴】

2001年 明治大学工学部工業化学科卒業

2003年 明治大学大学院工学研究科工業化学専攻修士課程修了（鹿又宣弘 助教授）

2003年 三共（株）（現第一三共（株））入社 （合成技術研究所配属）

2011年～2012年 静岡県立大学薬学部 客員共同研究員

2013年 静岡県立大学薬学部 博士（薬学）取得（眞鍋敬 教授）

2013年～ 第一三共（株）プロセス技術研究所 副主任研究員

大宮 寛久 Hirohisa Ohmiya

北海道大学 准教授



【略歴】

- 2002年 京都薬科大学薬学部薬学科 卒業
- 2004年 京都薬科大学大学院薬学研究科 修士課程修了
- 2007年 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 博士後期課程修了
京都大学博士（工学）
- 2007年 米国マサチューセッツ工科大学 博士研究員
- 2008年 北海道大学 大学院理学研究院化学部門 助教
- 2010年 北海道大学 大学院理学研究院化学部門 准教授
現在に至る

【受賞歴】

- 2011年 第25回日本化学会若い世代の特別講演会
- 2012年 第9回日本化学会北海道支部奨励賞
- 2012年 平成23年度北海道大学研究総長賞
- 2014年 第63回日本化学会進歩賞
- 2014年 平成25年度全学教育「北海道大学エクセレント・ティーチャーズ」
- 2014年 Banyu Chemist Award “BCA 2014”
- 2015年 Thieme Chemistry Journal Award 2015
- 2015年 2014年度有機合成化学協会「中外製薬」研究企画賞
- 2015年 平成26年度北海道大学研究総長賞 奨励賞
- 2015年 平成26年度北海道大学教育総長賞 奨励賞
- 2015年 平成27年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞

堀河 力也 Rikiya Horikawa

九州大学大学院薬学研究院

創薬科学専攻 博士後期課程 1年



【略歴】

2010年 長崎県立諫早高等学校 卒業

2014年 九州大学薬学部 創薬科学科 卒業

2016年 九州大学大学院薬学研究院 創薬科学専攻 博士前期課程 修了

2016年～ 九州大学大学院薬学研究院 創薬科学専攻 博士後期課程

(指導教員：大嶋孝志 教授)

【受賞歴】

2014年 第31回日本薬学会九州支部大会 優秀発表賞

2016年 JSPC (日本プロセス化学会) 優秀賞 受賞

大場 誉徳 Yasunori Oba

アステラス製薬株式会社 合成技術研究所



【略歴】

2008年 熊本大学薬学部薬科学科 卒業

2010年 熊本大学大学院薬学教育部分子機能薬学専攻 修士課程修了（大塚 雅巳教授）

2010年 アステラス製薬株式会社 合成技術研究所入社

現在に至る

【受賞歴】

2016年 JSPC2016 Award for Excellence

黒田 貴一 Kiichi Kuroda

大日本住友製薬株式会社

技術研究本部プロセス化学研究所 主任研究員



【略歴】

2004年 東京理科大学理学部化学科 卒業

2006年 東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻修士課程 卒業

2006年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)

2009年 東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程 卒業

2009年 大日本住友製薬 (株) 技術研究本部プロセス化学研究所 入社

【受賞歴】

2009年 日本化学会第 89 春季年会 学生講演賞 受賞

2016年 JSPC (日本プロセス化学会) 優秀賞 受賞

講演要旨

(招待講演 1)

金属錯体触媒の精密設計に基づく不飽和炭化水素の ホウ素化反応の開発

東京工業大学 理学院
○鷹谷 絢

Development of Efficient Borylation Reactions Catalyzed by PSiP-Palladium and PSiN-Platinum Complexes

Jun Takaya*

School of Science, Tokyo Institute of Technology
2-12-1-E1-6, Ookayama, Meguro-ku, Tokyo, 152-8551, Japan
takayajun@chem.titech.ac.jp

Development of new supporting ligand for transition metal catalyst is an important challenge to achieve efficient molecular transformations in synthetic chemistry. We have developed palladium and platinum catalysts bearing a heavier group 14 element-centered pincer type ligand (Si, Ge, Sn). These catalysts enabled dehydrogenative borylation reaction of alkenes with diboron for selective synthesis of monoboryl- and diborylalkenes and C–H borylation reaction of electron deficient arenes with unique regioselectivity. Furthermore, mechanistic investigations clarified intermediacy of an unprecedented η^2 -(Si–H)Pd(0) complex through non-innocent behavior of the silyl ligand, which enables unprecedented reversible σ -bond metathesis with diboron.

遷移金属触媒を用いる合成反応開発において、配位子の選択は金属触媒の反応性や安定性を左右する最重要因子である。例えば、アニオン性原子(X)-金属結合が二つの側鎖リン配位子により安定化された縮環型メタラサイクルはPXP-ピンサー型金属錯体と呼ばれ、その三座配位構造に起因する高い安定性を持つと共に、その原子Xの性質に依存した特異な反応性を示す。近年我々は、高周期14族元素(ケイ素、ゲルマニウム、スズ)の特性に着目し、高周期14族元素含有ピンサー型配位子を有する金属錯体を開発するとともに、その特性を活かした合成反応開発に取り組んでいる。¹⁾ 本講演では、本錯体を触媒とすることで進行する不飽和炭化水素のホウ素化反応について述べるとともに、反応機構解析によって明らかとなった新しい結合活性化機構を紹介する。

1) 触媒設計

我々は、ケイ素と側鎖リン配位子がフェニレン架橋されたPSiP-ピンサー型パラジウム錯体 **1** を設計・合成した(図1)。本錯体は、ビス(*o*-ホスフィノフェニル)メチルシランを配位子前駆

体として用いてパラジウムと錯体化することで容易に合成できる。リン原子上置換基やフェニレン架橋部位を様々に変化させた誘導体も合成可能である。当初我々は、本錯体の特徴として、ケイ素の強いトランス影響により有機基 R が高い反応性を持つことを期待した (①)。また、堅固な三座配位構造により錯体が安定化され、原子価を Pd(II) に固定した触媒サイクルを合理的に設計できると考えた (②)。加えて興味深いことに、クロロ錯体 **2** の構造解析の結果、 sp^3 ケイ素とフェニレン架橋に起因して、側鎖リン配位子が平面四配位構造から大きく折れ曲がっていることが明らかとなった。そこで、このような“歪んだ平面四配位構造”の解消を駆動力とすることで、5 配位パラジウム錯体への構造変化を伴う反応基質の配位活性化などが促進されるものと期待した (③)。

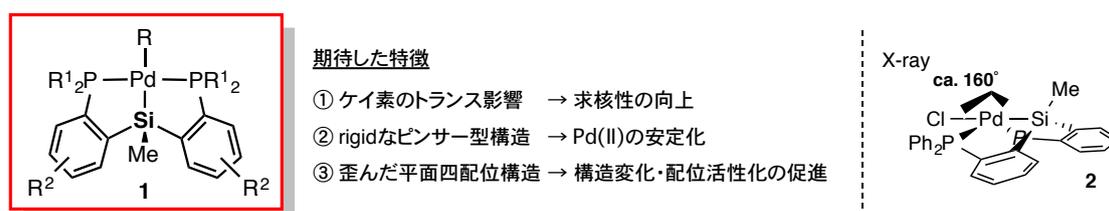


図 1. P(SiP)-ピンサー型パラジウム錯体の設計・合成

2) アルケン類の脱水素ボリル化反応

遷移金属触媒によるアルケンの脱水素ボリル化反応は、アルケンとジボロンまたはボランから、アルケニルボロン酸エステル誘導体を直截的に合成できる手法として魅力的である。しかし従来法の多くは、基質や生成物のヒドロホウ素化や水素化反応が併発するという問題があり、そのため過剰量のアルケンが必要とし、またその基質適用範囲も単純アルケンに限られていた。我々は、電子求引性置換基を持つ P(SiP)-ピンサー型パラジウム錯体 **3** を触媒とすることで、単純アルケン類とジボロンからアルケンの脱水素ボリル化反応が進行することを見出し、ジ-, またはモノボリルアルケン誘導体の効率的かつ選択的合成法を開発することに成功した (図 2) ²⁾。すなわち、末端アルケンに対し等モル量の B_2pin_2 を用いて反応を行うとモノボリルアルケンが生成し、一方 2 倍モル量以上の B_2pin_2 を用いると脱水素ボリル化が 2 回進行することで、アルケン上の置換基に応じて *gem*-または *trans*-1, 2-ジボリルアルケンが位置・立体選択的に生成する。本反応では、従来問題となっていたヒドロホウ素化や水素化といった副反応は起こらない。さらに本反応を共役ジエン類へと適用することで、ジエニルボロン酸エステル誘導体の効率的合成も可能であった ³⁾。想定反応機構を以下に示す。まず、パラジウムヒドリド錯体 **A** とジボロンが反応することで、P(SiP)-ピンサー型配位子を持つボリルパラジウム錯体 **B** が発生する。これがアルケン挿入に続いて β -水素脱離を起こすことで、アルケニルボロン酸エステルが生成すると共に、ヒドリド錯体 **A** が再生するものと考えている。本反応の鍵となっているのは、ケイ素配位に起因するボリルパラジウム錯体の高い反応性と、ジボロンとヒドリド錯体間で進行する新しいボリル錯体形成機構である。鍵となるボリルパラジウム錯体 **4** の合成と構造解析にも成功し、そのパラジウム-ホウ素結合が大きく伸長していることも明らかとした。本反応は、アルケンの二重脱水素ボリル化によるジボリルアルケン合成を効率的に実現した初めての例であり、また入手容易なアルケン類を原料とするアルケニルボロン酸エ

ステル誘導体の効率的合成手法として非常に有用である。

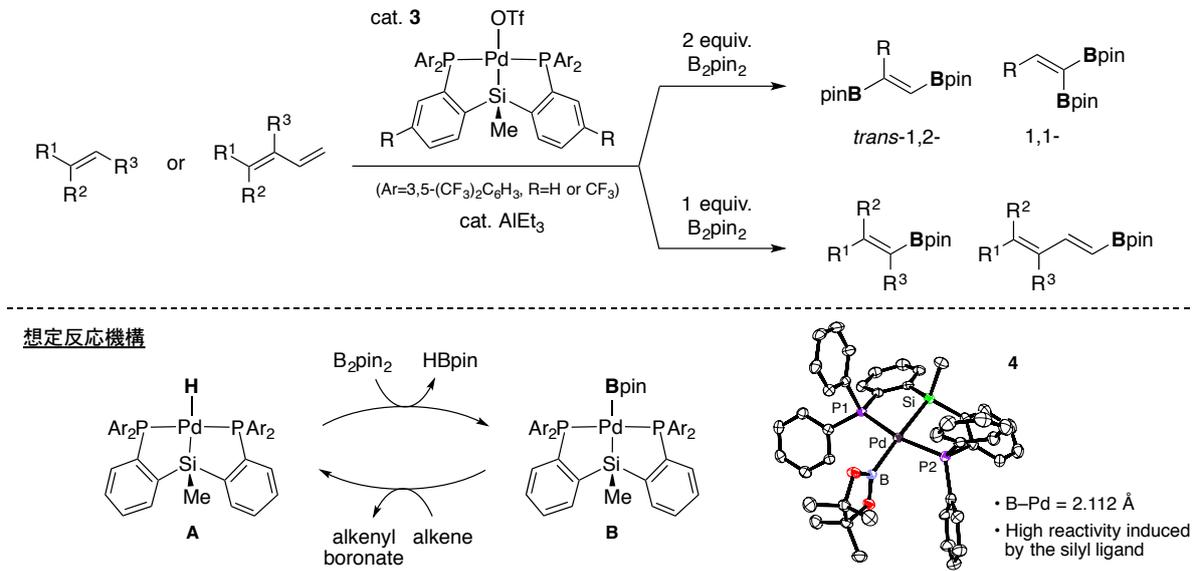


図 2. アルケン、1,3-ジエンの脱水素ボリル化反応

3) ケイ素配位子の動的挙動を鍵とする新しい反応機構

前述の反応における想定鍵活性種は、PSiP- ピンサー型配位子を持つパラジウムヒドリド錯体である。我々は、反応機構の解明を目的にその合成を試みる過程で、想定外の生成物として「シラン配位パラジウム(0)錯体 **5**」が生成することを見出し、その構造解析に成功した^{4,5)}。本錯体は、ケイ素-水素結合が配位した単核 Pd(0) 錯体を単離・構造解析した初めての例である。また本錯体は、溶液中ではケイ素-水素結合の酸化的付加/還元的脱離が容易に進行し、ヒドリドパラジウム(II)錯体 **A** とシラン配位パラジウム(0)錯体 **C** との間に平衡が存在することも明らかとなった。すなわち本錯体は、ケイ素配位子の動的挙動(着脱)を介し、ヒドリドパラジウム錯体の等価体として振る舞うのである。

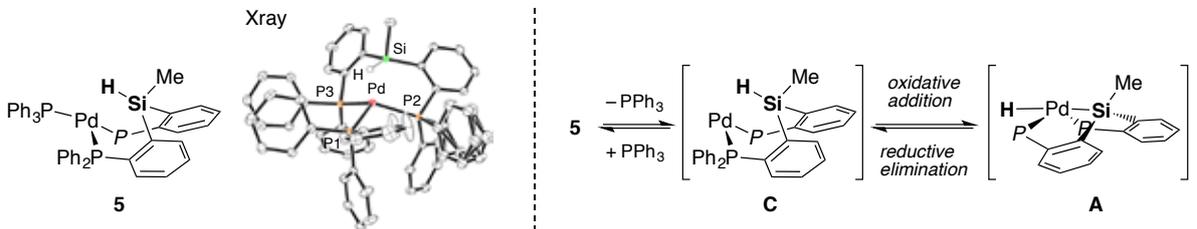


図 3. シラン配位パラジウム(0)錯体の合成と構造解析

さらに検討を進めるにつれ、このシラン配位パラジウム(0)錯体は、先述の触媒反応においても重要な役割を担っていることが明らかとなった。例えば、ヒドリドパラジウム錯体 **A** の再生過程に

おけるアルキルパラジウム錯体からの β -水素脱離反応について、エチルパラジウム錯体 **D** をモデル錯体として検討した結果、エチル錯体 **D** からの β -水素脱離は5配位遷移状態を経由し、ヒドリド錯体 **A** ではなくシラン配位錯体 **C** を平衡的に生じることが明らかとなった⁶⁾。すなわちシラン配位錯体 **C** が“ヒドリド錯体”として機能し、不飽和炭化水素のヒドロメタル化を平衡的に起こす。また、ボリルパラジウム錯体の生成機構として、シラン配位錯体 **C** とジボロンとの間で可逆な σ -結合メタセシスが進行し、ボリルパラジウム錯体 **B** が平衡的に生じることが明らかとした⁷⁾。これは、従来の酸化的付加やトランスメタル化を経由するものとは異なる、新しいパラジウム-ホウ素結合形成機構として大変興味深い。いずれの場合も、パラジウム上での“ケイ素配位子の動的挙動”を伴いながら、結合形成・結合切断が進行する点に着目していただきたい。講演では、これらの反応機構の詳細を述べるとともに、“ピンサー型ケイ素配位子の利点”について説明する。

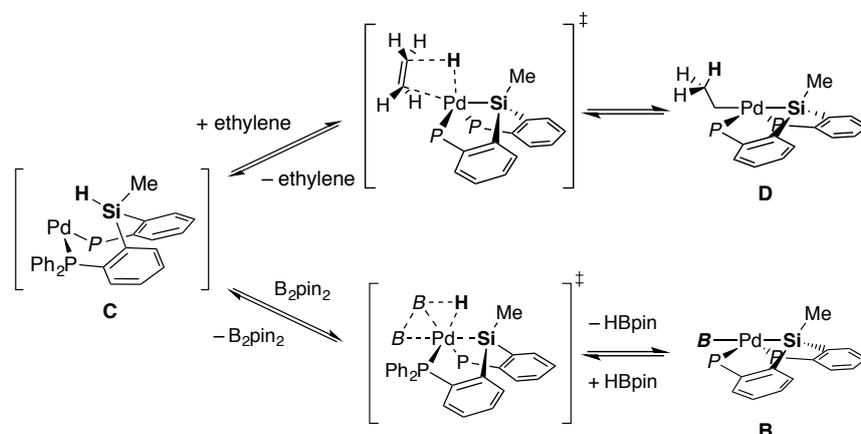


図 4. ケイ素配位子の動的挙動を鍵とする新しい反応機構

4) 芳香族炭素-水素結合の直接ホウ素化反応

遷移金属触媒を用いる炭素-水素結合の直接ホウ素化反応は、様々なボロン酸エステル誘導体の効率的合成法として汎用されている。我々は、フッ素置換アレーン類とビスピナコラートジボロン (B_2pin_2) に対し、触媒量の PSiN 白金錯体 **6** と $nBuLi$ を加熱条件下で作用させると、 sp^2 炭素-水素結合のボリル化反応が進行し、フッ素置換芳香族ボロン酸エステル誘導体が高収率で得られることを見出した。⁸⁾本反応は白金触媒を用いて芳香族炭素-水素結合のボリル化を実現した数少ない例として興味深い。また、本反応において基質のフルオロ基が、反応性の向上ならびに位置選択性の制御の2点で大きな効果を持つことも分かった。例えば、1,3-ジフルオロベンゼンのボリル化では、立体障害があるにもかかわらず、最も酸性度の高い位置で優先して反応が進行し、2,6-ジフルオロベンゼンボロン酸エステルが選択性良く得られる。また本反応は、フルオロ基以外の電子求引性置換基を持つアレーン類へと適用可能であった。これらの位置選択性と反応性は、芳香族炭素-水素結合ボリル化に広く利用されているイリジウム触媒を用いる反応とは異なるものであり、本反応の特徴として大変興味深い。

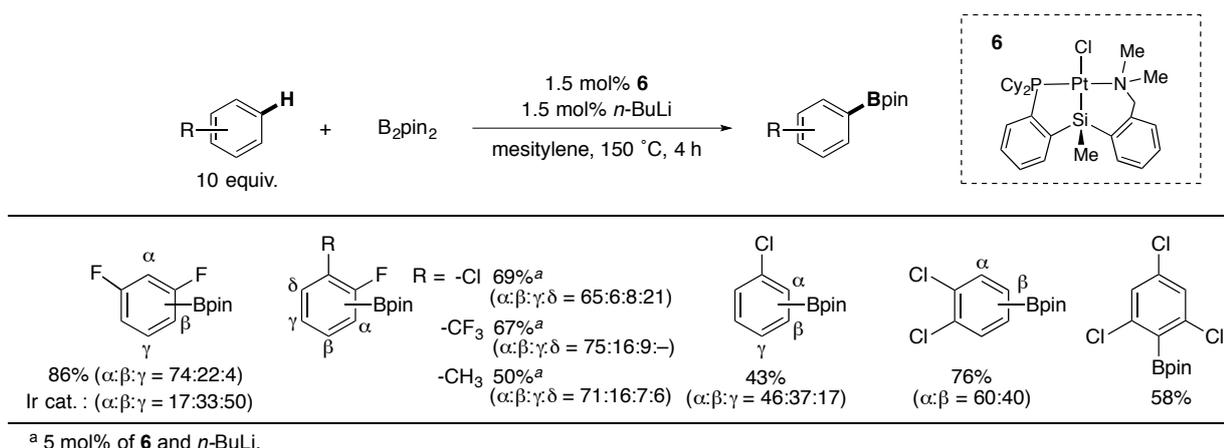


図 5. 芳香族炭素-水素結合の直接ホウ素化反応

5) おわりに

以上、高周期 1 4 族元素含有ピンサー型錯体を触媒として利用する合成反応開発とその反応機構について述べた。これらの反応はいずれも、本錯体の特徴を活用することで可能となる新しい形式の反応であり、また単純不飽和炭化水素や二酸化炭素の効率的分子変換反応として合成化学の有用性も高い。近年、酸化状態や構造変化によって中心金属の性質や反応を制御する機能性配位子が注目されている。本錯体の持つ“ケイ素配位子の動的挙動”を触媒機能として活用することで、さらなる新しい分子変換反応の開発へと展開できるものと期待している。

6) 参考文献

1. a) J. Takaya, N. Iwasawa, *有機合成化学協会誌*, **71**, 417 (2013), b) J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 15254 (2008)., c) J. Takaya, K. Sasano, N. Iwasawa, *Org. Lett.*, **13**, 1698 (2011)., d) C. Zhu, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.*, **15**, 1814 (2015).
2. J. Takaya, N. Kirai, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 12980 (2011).
3. N. Kirai, S. Iguchi, T. Ito, J. Takaya, N. Iwasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **86**, 784 (2013).
4. J. Takaya, N. Iwasawa, *Organometallics*, **28**, 6636 (2009).
5. J. Takaya, N. Iwasawa, *Dalton Trans.*, **40**, 8814 (2011).
6. J. Takaya, N. Iwasawa, *Chem. Eur. J.*, **20**, 11812 (2014).
7. a) N. Kirai, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 2493 (2013)., b) J. Takaya, N. Kirai, N. Iwasawa, *Organometallics*, **33**, 1499 (2014).
8. J. Takaya, S. Ito, H. Nomoto, N. Saito, N. Kirai, N. Iwasawa, *Chem. Commun.*, **51**, 17662 (2015).

(招待講演 2)

ホモジナイザー導入による不均一系反応のスケールアップ研究

エーザイ (株) 原薬研究部 プロセス化学筑波研究室
○福山尚

Scale-up study for heterogeneous reaction with rotor-stator high shearing system

Takashi Fukuyama*

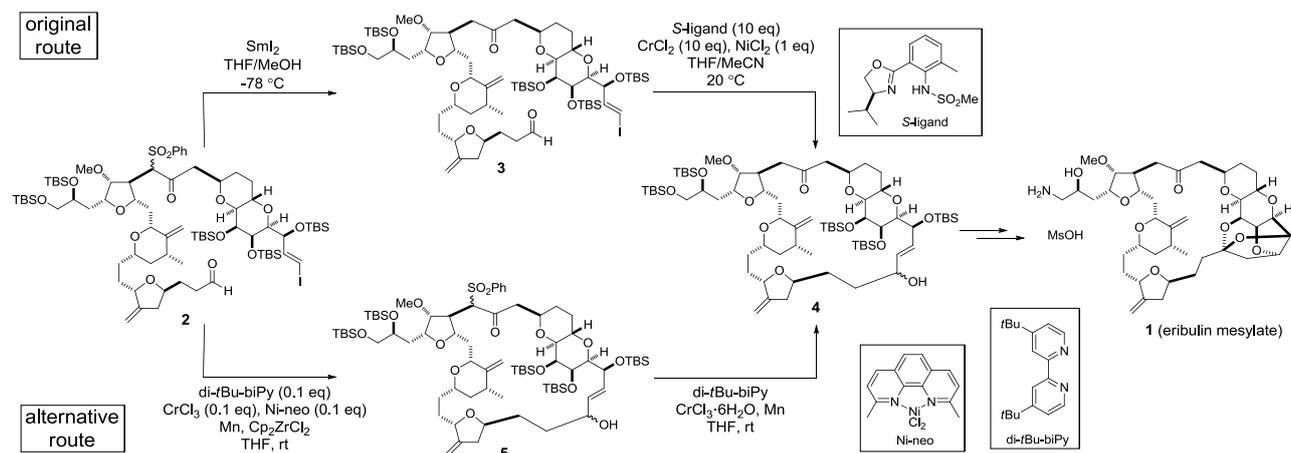
Tsukuba Chemical Research, API Research Japan, PST CFU, Medicine Development Center, Eisai Co., Ltd.
Tokodai 5-1-3, Tsukuba-shi, Ibaraki, 300-2635, JAPAN
t2-fukuyama@hhc.eisai.co.jp

Potential issues associated with the scale up of a catalytic Nozaki–Hiyama–Kishi reaction and a Cr/Mn-mediated desulfonylation used in eribulin mesylate synthesis were evaluated, and countermeasures were investigated. When stir bar agitation was changed to impeller-type agitation upon scale up of these reactions, reaction conversion and yield decreased considerably. Mn powder was got stacked up. As a result of investigation for overcoming such decreases, a physical shearing approach using a rotor–stator high shearing system was found to be effective.

医薬品製造を含む化学反応全般において、固液反応はスケールアップ時にトラブルが起きやすい。その要因は様々であるが、反応系内で効率的に固体試薬の活性面が曝されないことや反応液の流動性悪化に伴う均一性の低下などが挙げられる。それらの結果として反応遅延・未完・生成物の品質悪化などを招き、生じた事象を解決するための追加検討を必要とするだけでなく、最悪の場合には製品の開発計画にも影響をおよぼすリスクがある。固体試薬の活性面が曝されずに反応遅延を起こす現象は攪拌操作がスターラーチップから攪拌翼に切り替わった際に起こることが多い。この事象は主にスターラーチップによって得られる物理的な固体試薬のすり潰しの効果が失われることに起因する。このような事象の対処法としては攪拌機の回転数を上げることや使用する固体試薬の使用量を増やすことに加え、粒度の細かい固体試薬が試されることが多い。その他、金属固体試薬の場合、化学的に表面を活性化させる手法が取られることもある。本講演では、我々が Eribulin mesylate **1** のプロセス開発において経験した不均一系反応の遅延トラブルに対して、ホモジナイザーを攪拌機として導入し反応液を処理する手法が有効であることを見出すに至った経緯について報告する。

Eribulin mesylate はエーザイ株式会社が創製したハリコンドリン系の微小管ダイナミクス阻害剤である。Eribulin mesylate は 64 工程の全合成によって供給されているが、その製造の終盤には SmI_2 による脱スルホニル反応と Nozaki-Hiyama-Kishi(NHK)反応によるマクロ環化工程が存在する (Scheme 中の **2**→**3**→**4**)。これらの反応は安定な製造方法として確立していたものの、回避すべき課

題として、脱スルホニル化反応における不安定な SmI_2 の使用と超低温反応、NHK 反応におけるクロムをはじめとする試薬類の過剰な使用が挙げられた。これらの課題解決にむけた検討の結果、反応順序の入れ替え(Scheme 中の $2 \rightarrow 5 \rightarrow 4$)、NHK 反応の触媒化¹⁾、Cr-ligand-Mn 系による脱スルホニル化反応の開発²⁾により新たな製造ルートを確立するに至った。



新ルートでのスケールアップ評価のために攪拌操作をスターラーチップから攪拌翼に変更して反応を行った際に、スターラーチップの攪拌時には 2 時間程度で完結していた両反応が、触媒的 NHK 反応は 7 時間、脱スルホニル反応は 25 時間とそれぞれ反応時間の延長が必要となった。さらに、得られた **4** の収率および品質低下がみられた。これらの事象は同一スケールで行ったスターラーチップによる攪拌での検証時には起きなかったことから、単純にスケールを上げたことによる影響では無く、攪拌操作の変更に起因していることが示唆された。

当該二反応の活性種は共に Cr(II) であるが、この Cr(II) は系内で Mn が Cr(III) を還元することで生じている。つまり、反応性の低下は反応系中で生じる Cr(III) から活性種である Cr(II) への還元が円滑に進行していないことに起因すると推測された。反応遅延の原因究明と回避法の探索を行うにあたり、反応系で唯一不溶な固体成分である Mn に着目した。種々の検討結果から、反応遅延の原因は Mn が Cr(III) を還元した際に生じる Mn(II) 塩が Mn の表面に付着し活性面を覆ってしまう事によるものと推察した。そこで初めに、 Mn の活性化や反応自体の活性化を企図し、 I_2 処理³⁾や LiCl の添加を試みたが、その効果は僅かであった。一方、触媒的 NHK 反応では使用直前に乳鉢ですり潰した Mn を使用すると、スターラーチップで反応を行った際と同等の反応性にまで改善した。しかしながら、Cr-ligand-Mn 系による脱スルホニル化反応では同様の処理による改善効果が見られなかった。

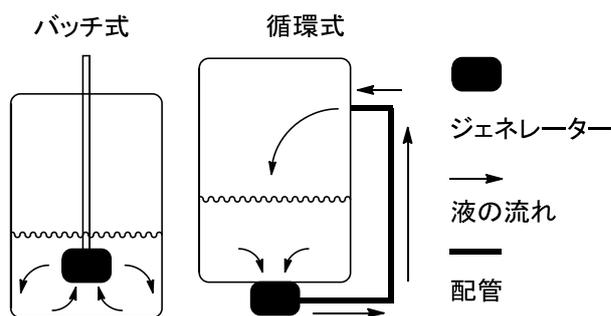
ここまでの検討結果から、試薬の添加および Mn の事前処理等でのスケールアップリスク回避は困難であると判断し、反応系内での物理的なせん断による Mn の活性化法の探索に着手した。器具洗浄等で使用する超音波装置を用いて脱スルホニル化反応を行ったところ、2 時間で反応転換率が 95% とスターラーチップでの処理とほぼ同等な反応性を示した。一方、細胞破碎用のホモジナイザーを攪拌機として使用した際には脱スルホニル化反応がスターラーチップの攪拌時と同等の 2 時間

で完結した。これらの結果を受けて、ホモジナイザーを攪拌機として用いる手法のスケールアップを詳細に検討していくこととした。

ホモジナイザーのスケールアップにおける重要な因子はクリアランスと周速度であり、両因子を一定とすることでどのサイズの機器においても同等のせん断力が得られることが知られている。機器の調査を行ったところ、クリアランスが 500 μm 以上、かつ周速度が 15 m/s 以下の条件で反応が進行すれば生産スケールでも十分に実施可能な機器が導入できることが判明した。両工程においてこれらの範囲内で反応が進行するかの確認を行ったところ、触媒的 NHK 反応においてはクリアランス 500 μm ・周速度 2.75 m/s の条件においてスターラーチップと同等の反応性を示した。一方、脱スルホニル反応においてはクリアランス 500 μm ・周速度 2.75 m/s の条件において原料の僅かな残存が確認された。しかし、その状態から周速度を 3.74 m/s に上げて反応を継続すると、速やかに原料は消失した。

両工程において実用的な機器の仕様と運転範囲内で反応が完結したため、続いて機器のスケールアップ検証を行った。両工程共に 300 g のスケールで反応を行い、触媒的 NHK 反応(クリアランス 500 μm ・周速度 5.0 m/s)・脱スルホニル化反応(クリアランス 500 μm ・周速度 5.0-7.6 m/s)共に問題なく反応が進行し、そのコンセプト自体には問題の無い事を確認した。

ここまでの検証はいわゆるバッチ式ホモジナイザーでの検証であったが、ホモジナイザーには循環式も存在し、循環式の方が効率良く反応系を処理することが期待できる。そこで、循環式ホモジナイザーの評価も行った(それぞれの模式図は右に示した。図中のジェネレーターがホモジナイザーの作動部)。その結果、期待通りバッチ式ホモジナイザーと同等以上の反応性を示すことができた⁴⁾。



<References>

- 1) Namba, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15382.
- 2) Inanaga, K.; Fukuyama, T.; Kubota, M.; Komatsu, Y.; Chiba, H.; Kayano, A.; Tagami, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3158.
- 3) Hiyama, T.; Sawahata, M.; Obayashi, M. *Chem. Lett.* **1983**, 1237.
- 4) Fukuyama, T.; Chiba, H.; Takigawa, T.; Komatsu, Y.; Kayano, A.; Tagami, K. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 100.

脱エステル型クロスカップリング法の開発

早稲田大学理工学術院

○山口潤一郎

Decarbonylative Cross-Coupling Reaction of Aromatic Esters

Junichiro Yamaguchi*

Department of Applied Chemistry, Waseda University, Shinjuku, Tokyo, 169-8555, Japan

junyamaguchi@waseda.jp

Recently, aromatic carboxylic acid derivatives such as aromatic esters have gained significant interest as new aryl coupling partners in organic synthesis, since aromatic esters are inexpensive and a readily available both synthetically and commercially. Moreover, employing carboxylates in cross-coupling can avoid the production of halogen waste. Therefore, the use of aromatic esters instead of the corresponding aryl halides is advantageous from both synthetic and environmental points of view. Our group also contributed to this area by developing metal-catalyzed decarbonylative cross-coupling of aromatic esters. In this seminar, I would like to introduce this chemistry background and development of new reactions.

芳香族カルボン酸誘導体は市販試薬や合成中間体として頻繁に見られる合成化学における「ユビキタス構造体」である。芳香族カルボン酸誘導体は非常に安価であり、複素環合成法においては、原料にカルボン酸誘導体がいられ、合成後の芳香環上にカルボン酸、およびエステル基は保持される。それらを他の官能基に変換することなく、直接、炭素骨格やヘテロ原子を含む化合物へ変換することは、工程数を低減させるのみならず、合成戦略を一新できる可能性がある。また、現在触媒的クロスカップリング反応のカップリング剤（求電子剤）は、芳香族ハロゲン化物（脱離基：ハロゲン化物）が主役であり、最近では安価なフェノール誘導体（脱離基：OR）などが用いられている。求核剤にカルボン酸を用いる手法は知られているが¹⁾、激しい反応条件を必要とする、または基質に大幅な制限があることが課題である。従って、カルボン酸誘導体(脱離基：CO₂R)を求電子剤に用いる変換法の開発は既存のカップリング反応の概念を拡大させる可能性を秘めている。

我々は、独自に見出した新規ニッケル触媒[Ni/dcype 触媒 dcype = 1,2-ビス(ジシクロヘキシル)ホスフィノ]エタン]存在下²⁾、1,3-アゾール類に対し、カップリング剤に芳香族エステル(Ar-CO₂Ph)を用いることで、脱エステル型 C-H アリール化反応が進行することを見出している(図 1 左式)³⁾。フェニルエステルを用いた場合のみ、形式的にエステルが脱離基として働き、1,3-アゾールとカップリング反応を起こす。エステルそのものが脱離基として働くという前例はほとんど知られていない。本反応を用いた複雑天然物 muscoride A の形式全合成にも成功した。また、芳香族ハロゲン化物の代わりに芳香族エステルをもちいた鈴木-宮浦カップリング反応の開発に成功している(図 2

右式)⁴⁾。極めて安価な $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{P}(n\text{-Bu})_3$ 触媒と炭酸ナトリウムを用いると幅広い芳香族エステル化合物と有機ホウ素化合物が反応する。本反応により、ハロゲン化物を用いたカップリングでは多段階を要する、もしくは合成困難な化合物の合成が容易となった。脱エステル型 C-H アリール化反応や他の独自で開発したニッケル触媒反応を併せ使い、オルソゴナルな分子変換技術の確立にも成功した。

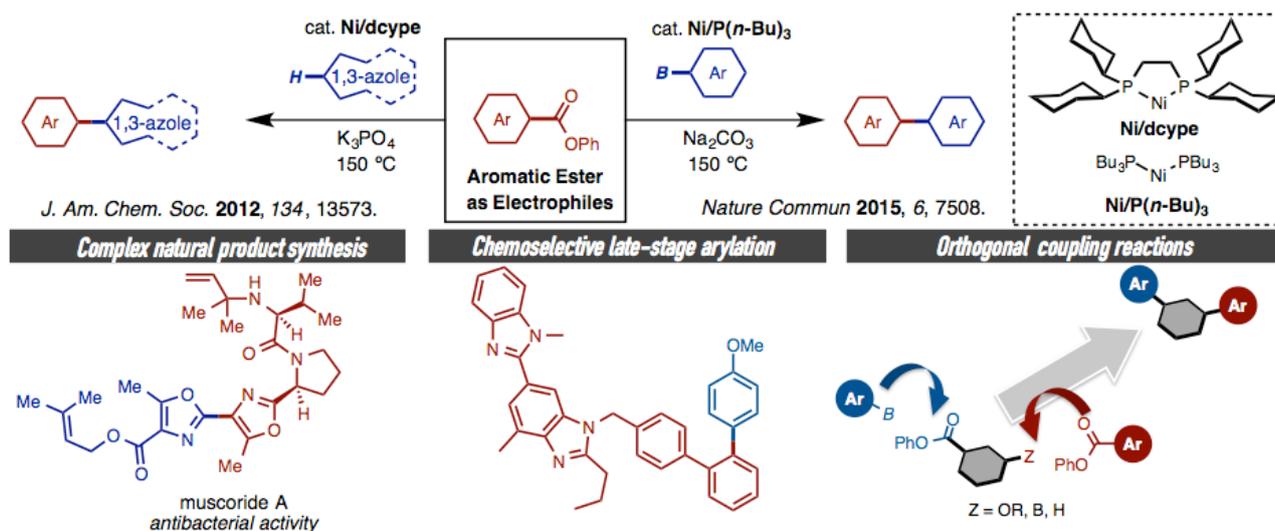


図 1. 脱エステル型カップリング反応

さらに、本反応を利用したカップリング反応と環変換反応⁵⁾を組み合わせることによりトリアリールピリジンの位置選択的多様性合成および、チオペプチド抗生物質 GE2270A 類の形式全合成を達成した(図 2)⁶⁾。

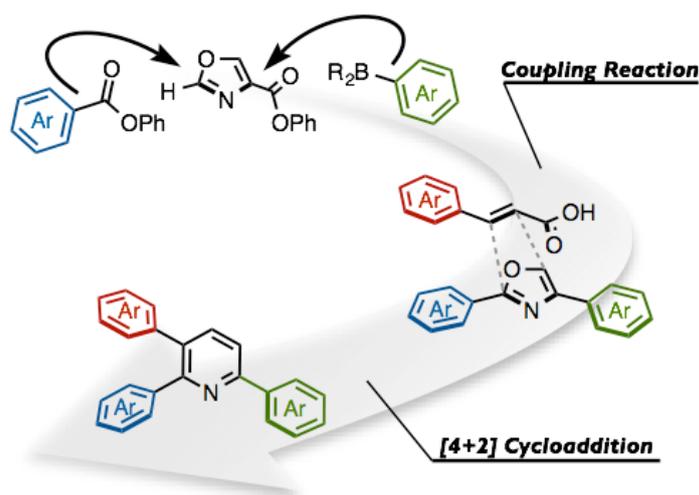


図 2. 脱エステル型カップリング反応/環変換反応を利用したトリアリールピリジンの合成

我々が見出した脱エステル型カップリング反応の推定反応機構を示す (図 3)。反応は Ni 触媒のエステル C–O 結合への酸化的付加による中間体 **A** の生成、求核剤との反応、カルボニル基の移動によって、中間体 **B** が生じる。**B** から還元的脱離が進行することによって生成物が生じ、一酸化炭素の放出によって触媒が再生する触媒サイクルである。電子豊富で嵩高い配位子(dcype もしくは dcyp⁷)などは、酸化的付加の進行および中間体 **A** の安定化に必須である。

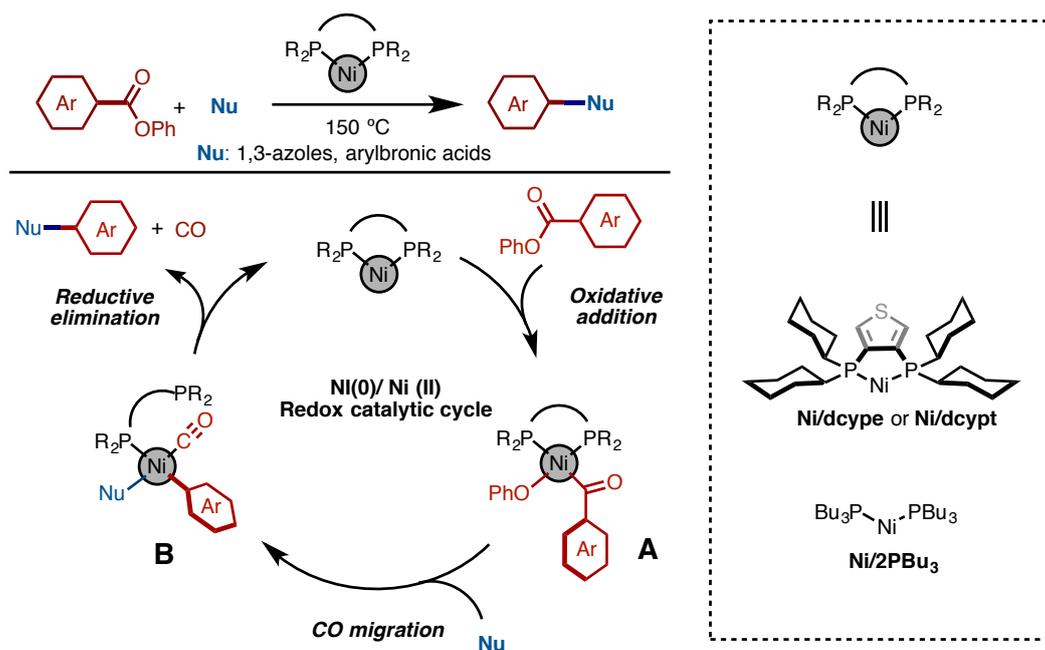


図 3. 脱エステル型カップリング反応の推定反応機構

ごく最近、本触媒反応がパラジウム触媒でも反応が進行することを見出した⁸⁾。ニッケルよりも高価ではあるが、ニッケル触媒とは反応性が異なり、相補的に用いることができる。また、上述した推定反応機構において、単純に本反応で求核剤を変えれば、様々なタイプのカップリング反応に展開できると考えた。反応開発に着手し、脱エステル化反応を経由した芳香族エステルからのエーテル合成と、パラジウム触媒を用いたエステルの直接アルキニル化反応を見出した(図 4)⁹⁾。

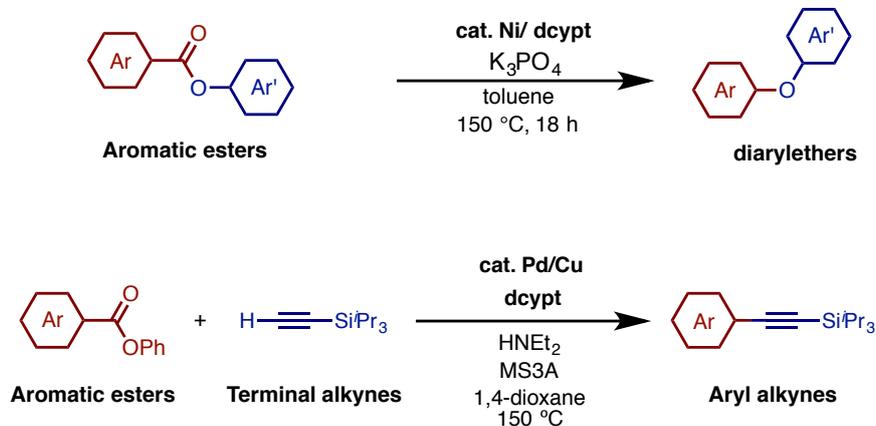


図 4. 新しい脱エステル型カップリング反応

その他にも我々の報告以後いくつかの研究グループによって類似の脱エステル型カップリング反応および反応機構解析が報告されている⁹⁾。本講演では、これまでの脱エステル型カップリング反応の背景、我々の研究結果と最近見出した下記の2つの反応の詳細について報告する。

参考文献

- 1) a) Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science*, **2006**, *313*, 662. b) Dzik, W.; Lange, P. P.; Gooßen, L. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671.
- 2) a) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169. b) Meng, L.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048. (c) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384. (d) Xu, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Zhao, C.; Itami, K.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834. (e) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792.
- 3) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573.
- 4) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. *Nature. Commun.* **2015**, *6*, 7508.
- 5) Suzuki, S.; Segawa, Y.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 227.
- 6) Amaike, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4384.
- 7) dcypt = 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene. 今年度関東化学(株)から発売予定. a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6791. b) Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Commun.* **2014**, *51*, 855. c) Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4428.
- 8) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2016**, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02556
- 9) a) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. to be submitted. b) Ohkita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. manuscript in preparation.
- 10) a) Kruckenberg, A.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Organometallics* **2013**, *32*, 5153. a) Hong, X.; Liang, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2017. c) Lu, Q.; Yu, H.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8252. c) LaBerge, N. A.; Love, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5546. d) Hu, J.; Zhao, Y.; Liu, J.; Zhang, Y.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8718. e) Guo, L.; Chatupheeraphat, A.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11810. f) Pu, X.; Hu, J.; Zhao, Y.; Shi, Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6692.

(招待講演 4)

α -アミラーゼ阻害剤のプロセス開発

第一三共(株) 製薬技術本部 プロセス技術研究所

○上田剛・林政樹・池内豊・小林聡

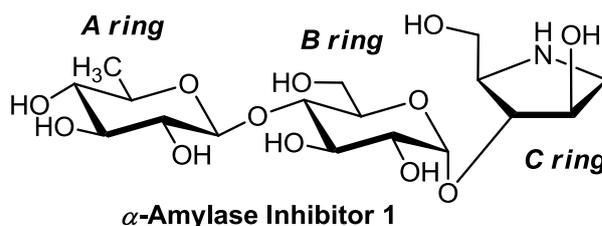
Process Development of an α -Amylase Inhibitor

Tsuyoshi Ueda,* Masaki Hayashi, Yutaka Ikeuchi, Satoshi Kobayashi

Process Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division,
Daiichi Sankyo Co., Ltd., 1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa 254-0014, Japan
ueda.tsuyoshi.aj@daiichisankyo.co.jp

An efficient synthesis of α -amylase inhibitor **1** is described. In order to introduce the most expensive C ring unit at a late stage in the synthesis, we developed 1,2-*cis*-*O*-glycosidation of AB and C ring intermediates. Taking advantage of the effect of non-neighboring protecting groups, reaction solvents, and temperature for the glycosidation led to high stereoselectivity and high yield of the 1,2-*cis*-glycoside product bearing the API skeleton. We also developed protection and deprotection methods for regioselective manipulation of hydroxyl groups in A, B, and C ring intermediates such as one-pot benzylation of the 2,3-hydroxyl groups of D-glucose under phase-transfer conditions, regioselective anomeric deacetylation with *N*-methylpiperazine, and regioselective benzylation of C ring intermediate, which led to dramatic improvement of the entire process.

α -アミラーゼ阻害剤 **1** は、デオキシグルコース (A 環)、グルコース (B 環)、デオキシイミノアラビニトール (C 環) から構成される糖誘導体であり (Figure 1)、食後過血糖改善による 2 型糖尿病治療薬として当社にて創製された開発候補化合物である。本プロジェクトでは、既存品の薬価から

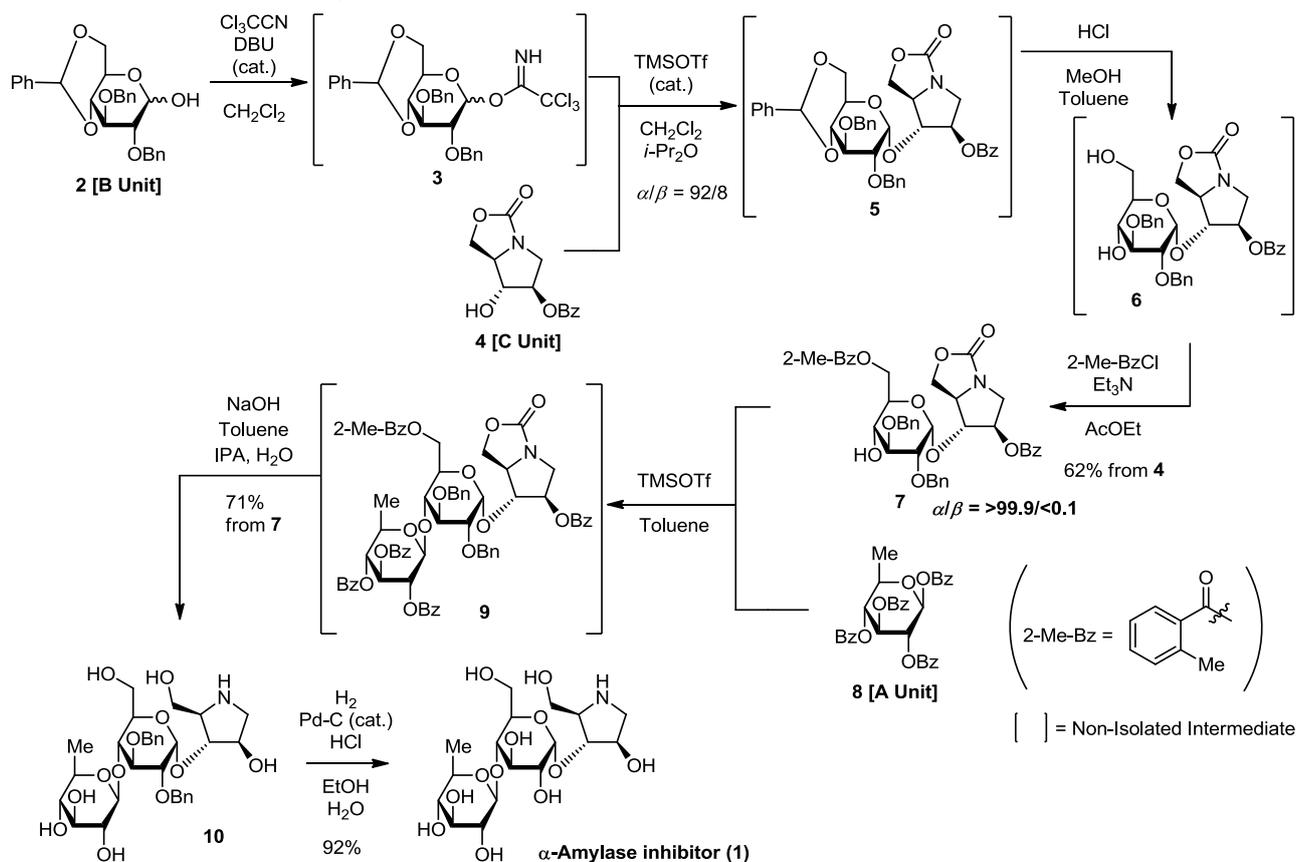


高薬価が期待できないこと、また、それに反して合成に多段階を要することから、プロジェクト開始段階から高額な製造コストが大きな課題と考えられた。本講演では、原価低減を志向した最終製法開発を中心に、Med-Chem 法をベースとした初期製法からのプロセスの変遷について述べる^{1,2)}。

1. 初期製法の開発 (改良 Med-Chem 法)

プロセス研究開始後、短期間のうちに高次評価のための原薬を数千単位で製造する必要があった。そのため、まずはスピードを重視し、既存の Med-Chem 法の改良(反応条件改良、堅牢化、後処理簡略化、品質コントロール)で対応することとした。見出された製法を Scheme 1 に示す。

Scheme 1. 1st Generation synthetic method (modified Med-Chem route).



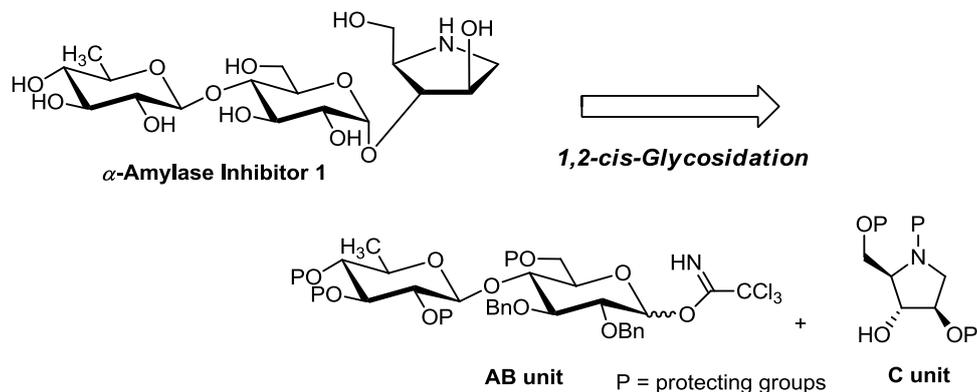
グルコースから6工程で合成したBユニット2をトリクロロアセトイミデート化後、Cユニット4（ジアセトングルコースから15工程で合成）との α 選択的グリコシル化によりBC環部5を合成した（ α/β 比=92/8）。次に、ベンジリデンアセタールの脱保護、続く1級水酸基のトルオイル化により7を得た。7の晶析において、グリコシル化によって副生した β 体はろ液に除去された。続いて、グルコースから5工程で合成したAユニット8との β 選択的グリコシル化の後、加水分解により最終単離中間体10を得た。最後にベンジル基の脱保護により1を得た（Cユニット4からの通算収率40%）。オリジナルのメディシナル製法では通算収率が9%程度であったことから、大幅に収率を向上させることに成功した。本製法は、中間体も含めると全33工程を要し、コスト面では大きな課題はあるものの、スケールアップによる堅牢性、取得原薬の品質には大きな問題はなく、通算約200 kg(1ロット最大40 kg)の原薬供給を実施している。

2. 原価低減に向けた最終製法の開発

2.1. 連結順序の変更、各パーツ保護基の選定

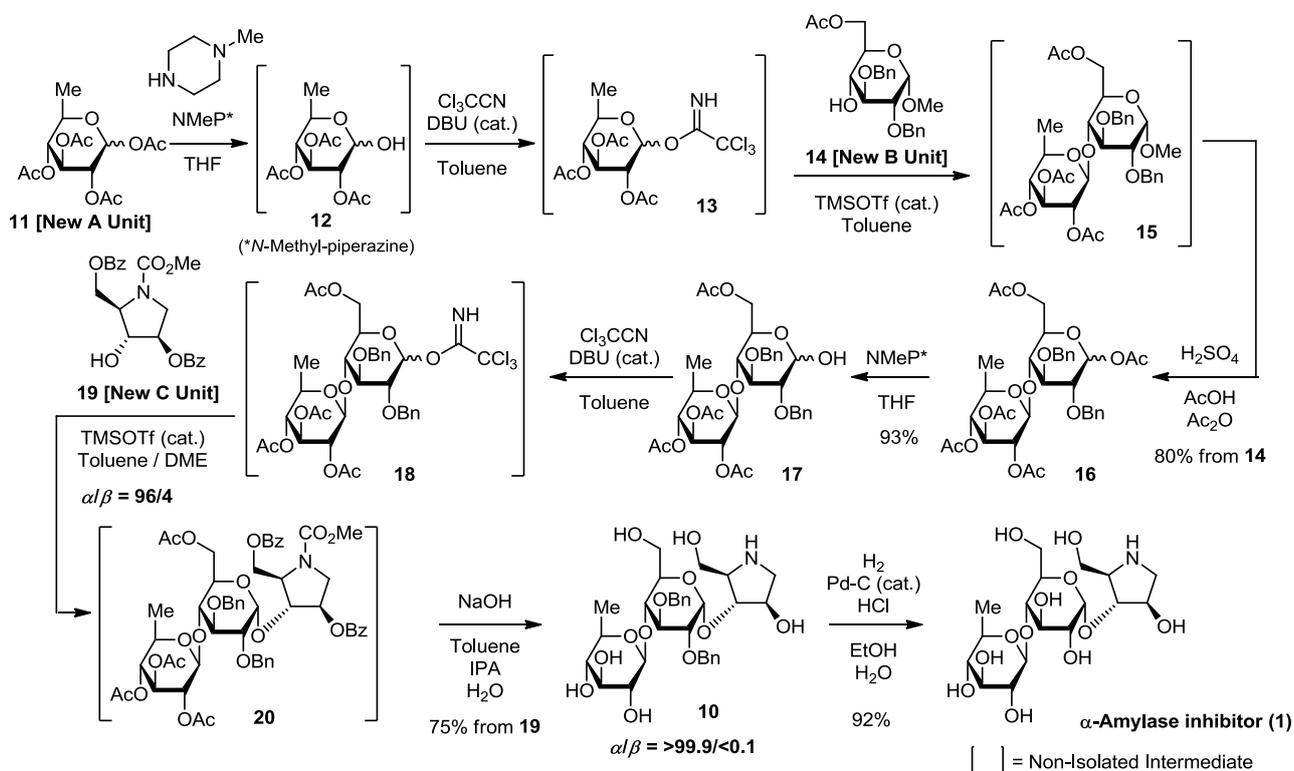
製造コスト解析を実施した結果、初期製法ではCユニットの製造原価への寄与率が非常に大きく、原価低減のためには、Cユニット自身のコスト低減および有効活用が必須であると考えた。そこで、高価なCユニットの使用量を最小限に抑えるためにABユニット調整後、最後にCユニットを導入する合成戦略をとることとした(Scheme 2)。

Scheme 2. New synthesis strategy for α -amylase inhibitor



はじめに、本合成戦略において鍵反応と考えられるABユニットおよびCユニットの α -選択的グリコシル化反応の検討を実施した。この際、各ユニットの合成、単離精製の容易さ、それらを用いた際のグリコシル化の α/β 選択性を評価材料として各ユニットの再設計(保護基の選定)を行った。選定した各中間体を用いて見出された α -アミラーゼ阻害剤 **1**の改良合成ルートをScheme 3に示す。

Scheme 3. 2nd Generation synthetic method.



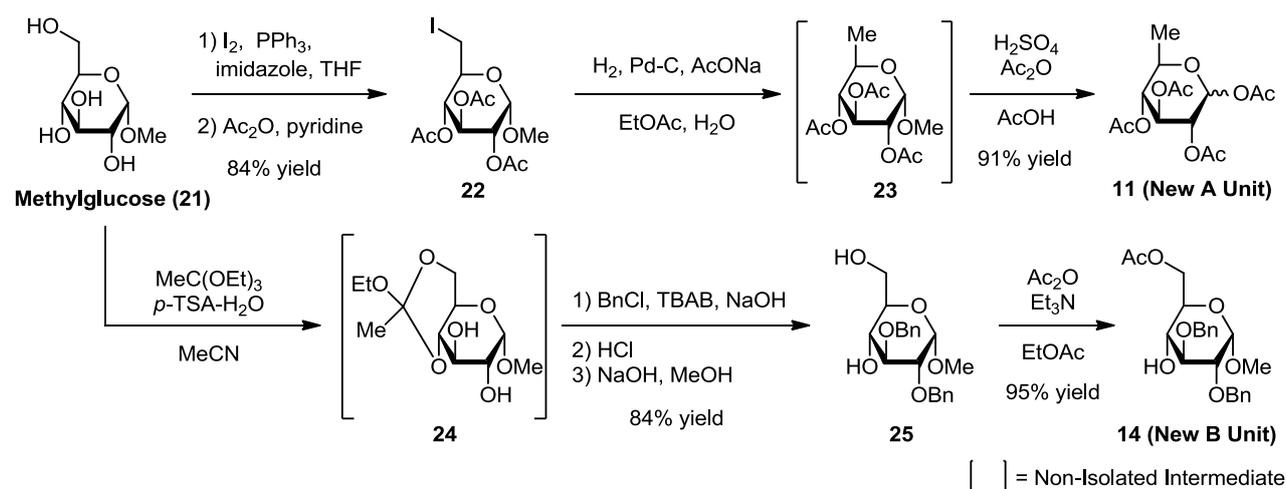
新Aユニット**11**のN-メチルピペラジン(NMeP*)(脱Ac化剤として良好な反応性を有し、副生するアミドを酸性分液により容易に除去可能)を用いたアノマー位選択的脱アセチル化により**12**を合成した。イミデート化後、新Bユニット**14**との β 選択的グリコシル化反応を行い、ABユニット

15 を合成した。次に、アノマー位をアセチル基へと変換し、先と同様に NMeP*を用いたアノマー位選択的脱アセチル化、イミデート化し、新 C ユニット 19 との α 選択的グリコシル化を行い、ABC ユニット 20 を高選択的に合成した ($\alpha/\beta=96/4$)。本グリコシル化反応では、B 環 6 位の保護基(Ac 基)、反応溶媒 (toluene/DME=9/1)、反応温度 (-40°C) が α 選択性、反応率に大きく影響し、これらを最適化することにより、高選択性、高反応率を達成している。次に、加水分解条件において、アシル基の脱保護を行い、初期製法と共通の中間体である 10 へと変換した。10 の晶析により、グリコシル化で副生する β 体はろ液に除去された。最後に初期製法と同手法で原薬 1 へと変換した。このように、最も高価な C 環を最後に導入し、なおかつ高選択的に α -グリコシル化反応を行うことのできる新ルートの貫通に成功した。

2.2. 新 A および B ユニット合成法の開発

前述したように、A, B ユニットの構造を初期製法から変更したため (A ユニット: 8→11, B ユニット: 2→14)、工程数削減、収率向上を狙い、各パーツの新合成法開発に着手した (Scheme 4)。

Scheme 4. Synthesis of new A and B units.

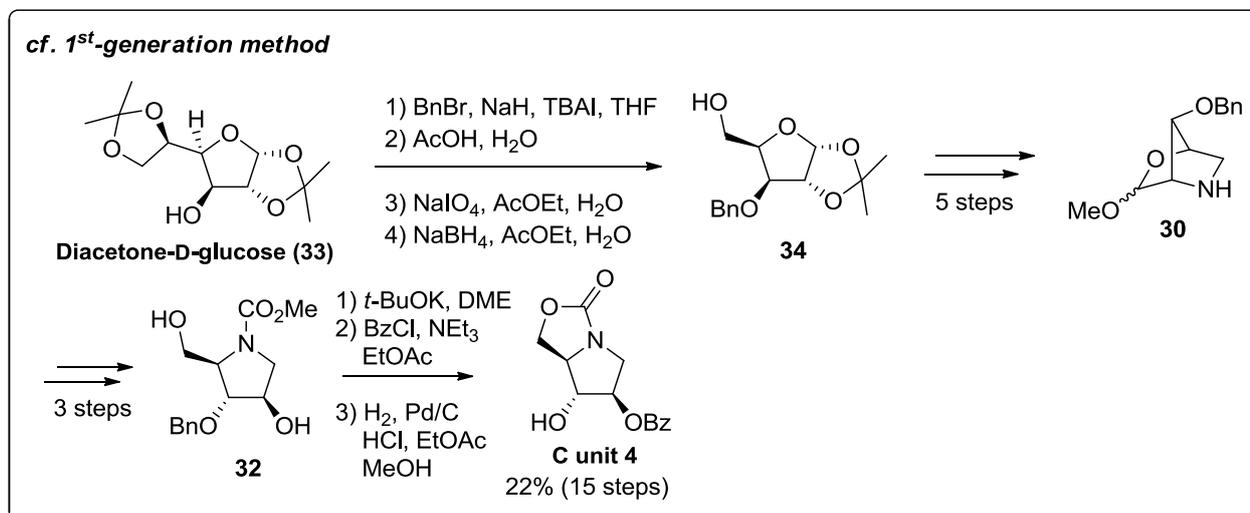
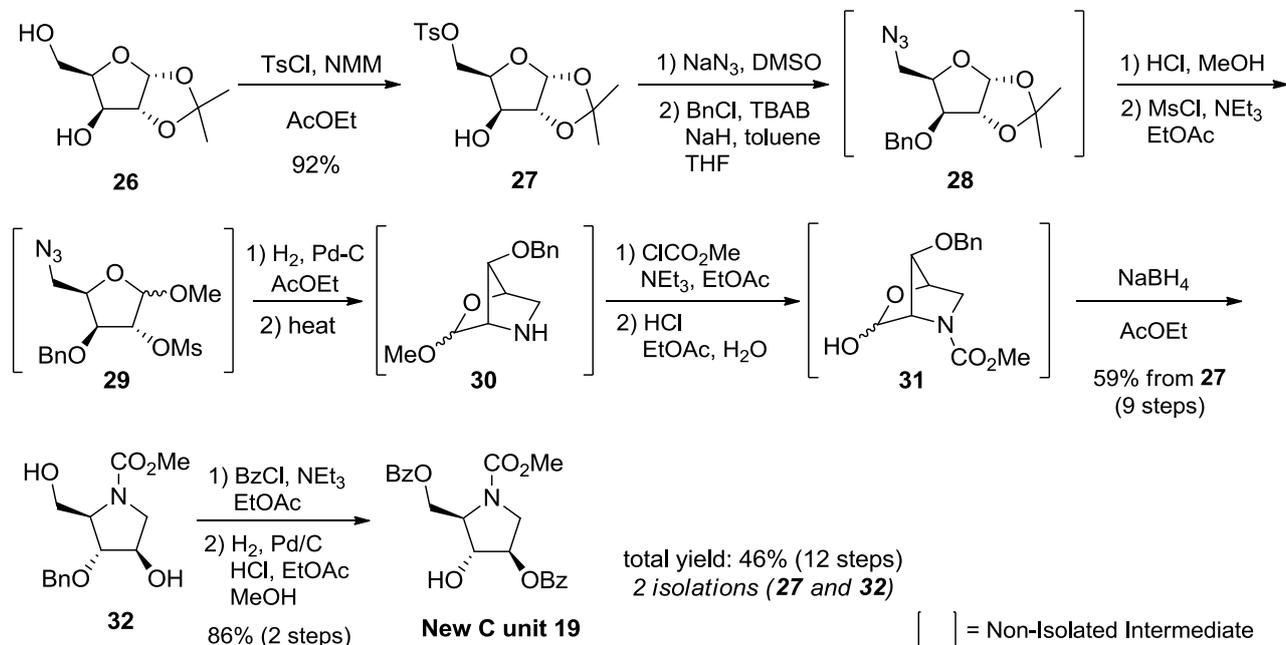


メチルグルコースを出発原料として 6 位選択的ヨウ素、続く one-pot でのアセチル化を行い、22 を結晶として得た (反応で副生するトリフェニルホスフィンオキシドはろ液に除去)。水添条件にて、ヨウ素部分を還元し、アノマー位をアセチル基へと変換し、新 A ユニット 11 を 4 工程通算 76% で得た (cf. 初期製法 A ユニット 8: 5 工程 55%)。同様に、メチルグルコースを出発原料として、4,6 位水酸基をオルトエステルで保護し、副生する EtOH を留去後、BnCl, TBAB/NaOHaq. の二相系条件で、2,3 位をベンジル化した。反応後の分液操作において、オルトエステル並びに生成するアセチル体を脱保護し、25 を 84% で得た。最後に、6 位選択的にアセチル化を行い、新 B ユニット 14 を 3 工程通算 80% で得た (cf. 初期製法 B ユニット 2: 6 工程 51%)。以上示したように、選択的保護、脱保護法の開発により、安価な原材料を用いて、短工程かつ高収率での中間体合成が可能となった。

2.3. 新 C ユニット 19 の合成法開発

新 C ユニット 19 に関しても短工程化、収率向上を目的に、合成法の改良を実施した (Scheme 5)。

Scheme 5. Synthesis of new C unit.

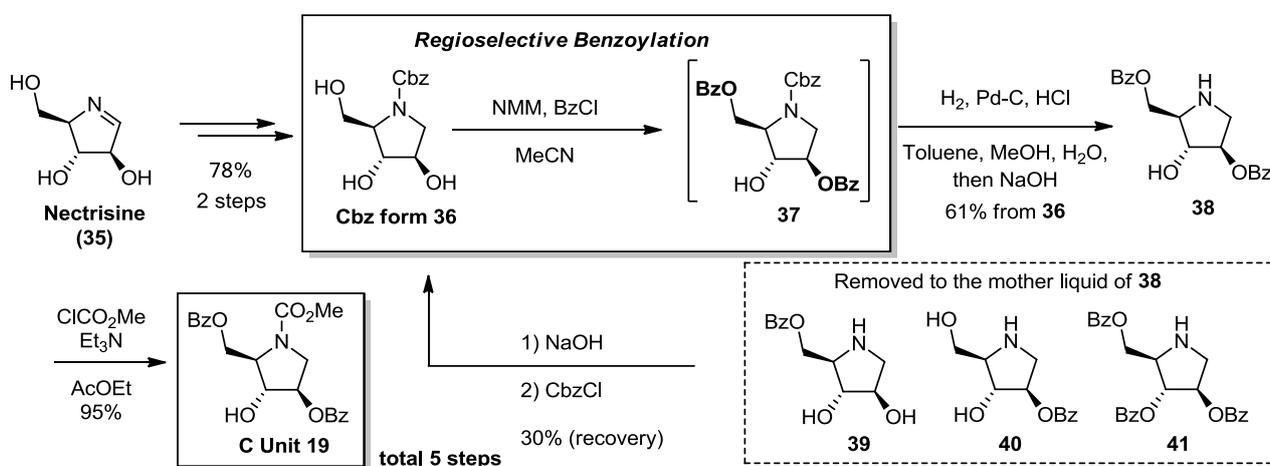


出発原料を安価で入手容易な **26** に変更した。これにより、初期製法で必要であった **33** の脱保護、ジオールの酸化的開裂、還元 of 3 工程を短縮することができた。**26** の一級水酸基選択的トシル化、続くアジド化、ベンジル化により **28** を合成した。イソプロピリデンを脱保護し、水酸基のメシル化、アジド還元、分子内環化反応を行い、初期製法と共通の中間体 **30** が得られ、同様の変換により結晶性中間体 **32** へと導いた。初期製法では、**4** を合成するためにオキサゾリジノン環の構築が必須であったが (**32** → **4**: 44%)、C ユニットの構造を **19** としたことにより、環化を行わず、2 工程 (Bz 化、脱 Bn 化) を経て、高収率 (86%) で C ユニット **19** を合成することができた。上記の検討により、3 工程の削減、収率の大幅な向上を達成した (全 12 工程、通算収率 46%, cf. 初期製法 全 15 工程、22%)。

2.4. ネクトリシンを用いた C ユニット 19 の合成法開発

更なる原価低減を目指し、醗酵生産物であるネクトリシン (35) を利用した C ユニットの新規合成法開発を行った。ネクトリシンの醗酵生産^{2,3)}に関しては、弊社バイオ研究 G により、菌株改良、培地検討、菌体内からのネクトリシン抽出法の検討が実施され、パイロットスケールでのネクトリシンの生産が可能となった (1 ロット最大 35 kg)。このとき取得された抽出液は、多量のタンパク質を含む水溶液であるが、プロセス研究 G において、種々検討を実施し、1) 未精製ネクトリシン水溶液中での NaBH₄還元、2) MeOH によるタンパク沈殿除去、3) Cbz 化、4) 食塩水からの Cbz 体 36 の晶析、により、高価なイオン交換クロマトグラフィーを用いることなく、合成的に使用可能な品質の Cbz 体 36 を得ることができた (1 ロット最大 45 kg)。次に、Cbz 体 36 から C ユニット 19 の合成を試みた (Scheme 6)。

Scheme 6. Synthesis of new C unit 19 from Nectricine (35).



種々検討を実施した結果、BzCl と N-メチルモルホリン (NMM) を混合した MeCN 溶液に Cbz 体 36 を分割添加する手法により、2, 5 位が選択的に Bz 化された 37 を主生成物として得ることができた (37: 75%, 5-Bz 体 16%, triBz 体 6%)。次に、Cbz 基を脱保護し、38 の晶析を実施したところ、39~41 のような副生成物がろ液へと除去され、良好な品質の結晶を収率 61% で得ることができた。ろ液中の 39~41 は、脱 Bz 化、Cbz 化により、回収率 30% で 36 へと変換した。最後に 38 をメトキシカルボニル化することで、C ユニット 19 を収率 95% で得た。本手法により、C ユニットの工程数を化学合成法の 12 工程(46%)から 5 工程(65%回収込)に削減することに成功した。

3. まとめ

各パーツの連結順序の見直し (AB 環+C 環 α -選択的グリコシル化反応の開発) 並びに各パーツの構造 (保護基)、合成法を全面的に見直した結果、大幅な収率の向上と工程数の削減 (全 33 工程→全 21 工程) を達成した。特に、化学合成では更なる効率化、コスト削減が困難であった C 環ユニットのプロセス開発においては、ネクトリシン醗酵条件確立、効率的な精製法の開発、位置選択的ベンゾイル化反応の発見により、短工程かつコスト優位性のあるハイブリッドプロセスを確立した。

References

- 1) Ueda, T.; Hayashi, M.; Ikeuchi, Y.; Nakajima, T.; Numagami, E.; Kobayashi, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 1728.
- 2) 池内豊、林政樹、上田剛、原学、柴陽一郎、宮内隆記、有機合成化学協会誌、第 72 巻、557 頁 (2014)
- 3) Miyauchi, R.; Takatsu, T.; Suzuki, T.; Ono, Y.; Shiba, Y. *Phytochemistry*, **2015**, *116*, 87.

(招待講演 5)

フェノール-NHC 複合型キラル配位子を用いた

銅触媒不斉炭素-炭素結合形成反応の開発

北海道大学 大学院理学研究院

大宮 寛久

Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution with Phenol-*N*-Heterocyclic Carbene Chiral Ligand

Hirohisa Ohmiya

Department of Chemistry, Hokkaido University, Sapporo 060-0810, Japan

ohmiya@sci.hokudai.ac.jp

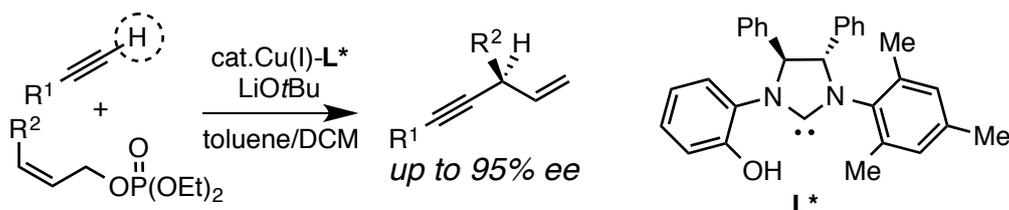
The cooperative copper catalyst systems have been prepared from copper(I) salt and chiral *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand containing a phenolic *N*-substituent. These systems allowed the highly regioselective and enantioselective allylic substitution. For example, copper-catalyzed branch-regioselective and enantioselective allylic substitution of terminal alkynes was developed. High enantioselectivity was achieved by employing a phenol-NHC chiral ligand. Various terminal alkynes can directly be used without pre-activation of their C(sp)³-H bonds. More recently, the copper-catalyzed enantioselective C(sp²)-H allylic substitution of azoles with γ,γ -disubstituted primary allylic phosphates was achieved using a naphthol-NHC chiral ligand. This reaction occurred with excellent branch-regioselectivity and high enantioselectivity, forming a controlled all-carbon quaternary stereogenic center at the position α to the heteroaromatic ring. The phenol-NHC chiral ligands have utilities not only in the reactions of pronucleophiles with C(sp)³-H or C(sp²)-H bonds but also in those of organoboron compounds. Thus, copper-catalyzed enantioselective allyl-allyl coupling between allylboronates and (*Z*)-acyclic or cyclic allylic phosphates was developed.

有機合成は医薬・農薬・有機機能材料等の物質合成に必要不可欠な基盤技術である。遷移金属錯体触媒反応がその最先端を担っている。一方で、化学反応プロセスによる環境負荷軽減の重要性が今後益々増大することは間違いない。したがって触媒に用いるレア金属のベース金属による代替が大きな課題となっている。この背景のもと、我々は環境負荷低減とレア金属フリー有機合成を指向し、銅触媒による新しい物質合成技術を開発してきた。¹ 近年では、協働的機構に基づく触媒設計によりフェノール-*N*-ヘテロ環カルベン複合型キラル配位子を新規開発し、その銅錯体を不斉触媒とする反応を実現している。²⁻⁴ 本講演では、この研究に関する最新の成果について述べる。

末端アルキンの不斉アリル化反応²

アルキンとアルケンの中に不斉 sp^3 炭素中心を含むキラル 1,4-エンイン (スキップドエンイン) 化合物は、有機合成上重要な中間体である。アルキニル求核剤の触媒的エナンチオ選択的アリル化反応が、そのキラルスキップドエンインの最も効率的な合成法である。たとえば、銅触媒によるアルキニルアルミニウム反応剤などのエナンチオ選択的アリル化反応が報告されている。しかし、高い反応性を有するアルキニル金属求核剤を利用することから、官能基許容性や原子効率の点で問題がある。したがって、末端アルキンを求核剤前駆体として直接用いることのできる手法の開発が強く望まれている。

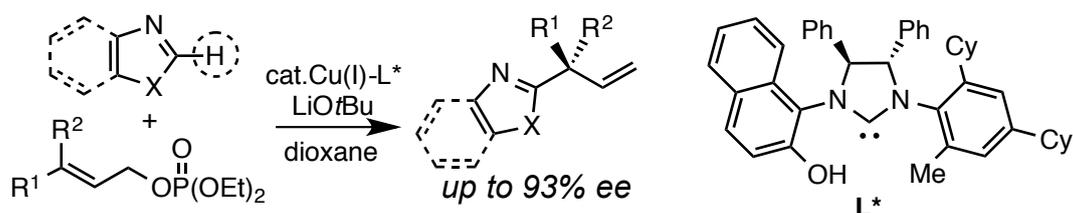
我々は、フェノール-NHC-Cu(I) キラル触媒系を用いることで、末端アルキンと (Z)-第一級リン酸アリルの位置選択的およびエナンチオ選択的アリル化反応の開発に成功した。これにより、アルキンとアルケンの中に不斉炭素中心を含むキラルスキップドエンインを効率良く合成できる。本反応では、シリル、脂肪族、芳香族アルキンを含む様々な末端アルキンを C(sp)-H 結合の事前活性化なしに直接利用できる。



電子不足ヘテロアレーンの不斉アリル化反応³

第四級不斉炭素中心の構築は、高い触媒活性と厳密なエナンチオ選択性が要求されることから不斉触媒反応開発における挑戦的な課題の一つである。そのうち、ヘテロアレーンの触媒的エナンチオ選択的第三級アルキル化による第四級不斉炭素中心の構築は近年活発に研究されている。しかし、報告されている例は、電子豊富ヘテロアレーンであるインドール誘導体の C-3 第三級アルキルに限られる。つまり、電子不足ヘテロアレーンのエナンチオ選択的第三級アルキル化は知られていない。

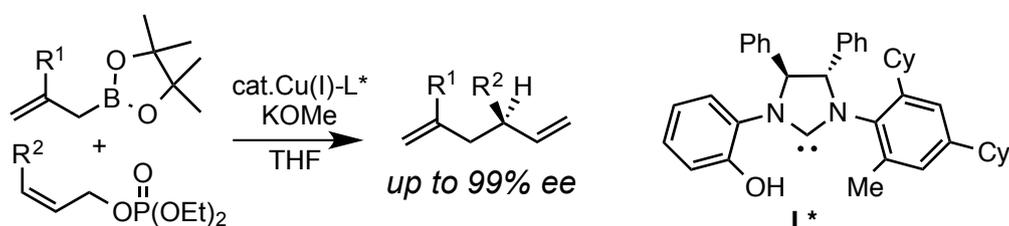
我々は、ナフトール-NHC 複合型キラル配位子を開発し、この銅錯体を用いた電子不足ヘテロアレーンと γ,γ -二置換第一級リン酸アリルの不斉アリル化反応を実現した。そして、90% ee を超える高いエナンチオ選択性で全炭素置換第四級不斉炭素中心を構築できた。C-H 結合官能基化により第四級不斉炭素中心を構築することは、有機合成化学分野の挑戦的課題であり、この発見は今後の大きな展開に繋がる。



不斉アリル-アリルカップリング⁴

アリル求核剤とアリル求電子剤を用いたアリル化反応（アリル-アリルカップリング）は強力な C(sp³)-C(sp³) 結合形成手法の一つである。特に、エナンチオ選択的アリル-アリルカップリングは、キラル 1,5-ジエンを効率的に与えることができるため、有機合成上有用な手法である。一方で、本手法は、求核剤および求電子剤それぞれの反応位置を制御する必要があるため、高い難度を有する。

我々は、フェノール-NHC 複合型キラル配位子を用いたアリルホウ酸エステルと (Z)-第一級リン酸アリルの銅触媒エナンチオ選択的アリル-アリルカップリング反応の開発に成功した。本反応は、優れた γ 位置およびエナンチオ選択性で進行し、アリル/ホモアリル位に不斉 sp³ 炭素を有するキラル 1,5-ジエン誘導体を与える。そして、既存法では適用困難であった鎖状および環状の脂肪族型 (Z)-アリル基質を用いることができる。アリル求核剤として有機ホウ素化合物を利用できることから、高い官能基許容性を有する。



References

1. a) Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2014**, *72*, 1207–1217 (Special Issue in English).
b) 大宮寛久, 澤村正也, 月刊「化学工業」(特集「戦略的触媒開発と応用」) **2016**, *67*, 361–366.
2. Harada, A.; Makida, Y.; Sato, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13932–13939.
3. Ohmiya, H.; Zhang, H.; Shibata, S.; Harada, A.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4777–4780.
4. Yasuda, Y.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10816–10820.

高活性鉄触媒によるエステル交換反応の開発

九州大学大学院薬学研究院

○堀河力也・藤本千佳・田中尊書・矢崎亮・大嶋孝志

Development of A Highly Active Iron Catalyst for Transesterification

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

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

1-1, Maidashi 3-chome, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

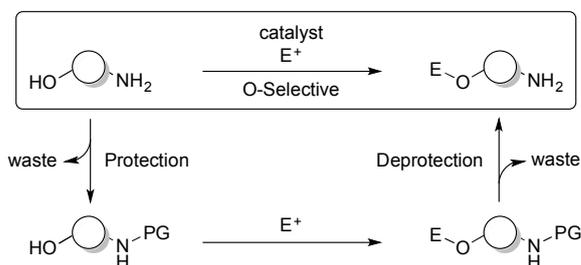
3PS16006W@s.kyushu-u.ac.jp

A highly chemoselective and reactive μ -oxo-dinuclear iron(III) salen catalyst for transesterification was developed. The developed iron complex catalyzed acylation of aliphatic amino alcohols with a nearly perfect *O*-selectivity, even when using activated esters, for which chemoselectivity is more difficult to control. In addition, *O*-selective transesterification of *aromatic* amino alcohols was achieved for the first time. High activity of the iron complex enabled the use of sterically congested tertiary alcohols, including unprecedented *tert*-BuOH, in the catalytic transesterification.

【背景・目的】

分子内にアミノ基とヒドロキシ基を持つアミノアルコールは求核剤として様々な反応に用いられている。アミノ基とヒドロキシ基の求核性を比較すると、一般的にアミノ基が高い求核性を有しているため、より求核性の高いアミノ基が選択的に反応する。一方、ヒドロキシ基を選択的に反応させるためには、アミノ基の保護・脱保護を行う方法が用いられてきた (Scheme 1、下式)。しかし、保護基を用

Scheme 1. Hydroxy Group Selective Reaction of Amino Alcohols



いる方法では反応ステップ数や廃棄物が多くなるため、触媒によって化学選択性を逆転させ直接ヒドロキシ基選択的に反応させる方法が研究されてきた (Scheme 1、上式)。

近年、当研究室の亜鉛四核クラスター触媒をはじめ、いくつかの触媒によって、メチルエステルを用いた触媒制御によるアミノ基共存下、ヒドロキシ基選択的アシル化反応が報告されている¹。しかしながら、反応性が高く選択性の制御が困難である活性エステルや立体障害の大きい三級アルコールを基質として用いた反応は困難であり、報告例は極めて少ない^{1b,d,e}。そこで、我々は活性エステルを用いた反応においても化学選択性を制御可能であり、三級アルコールを用いたエステル交換反応にも適用可能な高活性触媒の開発を目指し、検討を行った。

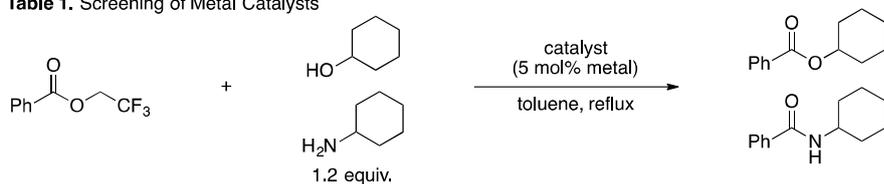
【方法・結果】

1. 活性エステルを用いたヒドロキシ基選択的アシル化反応

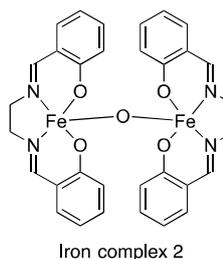
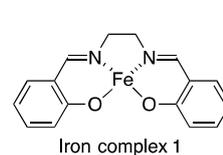
ヒドロキシ基選択的な反応を達成するため、ヒドロキシ基の選択的な活性化を企図し、過去の研究から金属アルコキシド種を生成しやすいと考えられる亜鉛、コバルト、銅、鉄などの遷移金属の

検討を行ったところ^{1c}、鉄が高い反応性・選択性を示すことを新たに見出した (Table 1)。さらなる、反応性・選択性の向上を目指し、種々の配位子、鉄錯体の検討を行ったところ、オキソ架橋鉄二核錯体 (Iron complex 2) が最も高い反応性・選択性を示した。

Table 1. Screening of Metal Catalysts

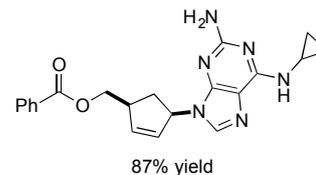
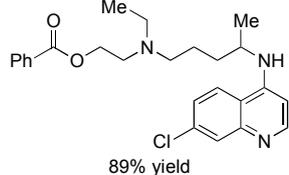
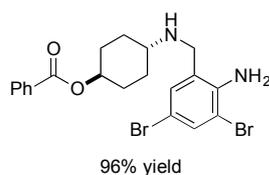
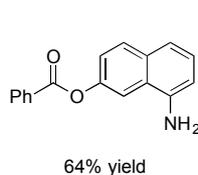
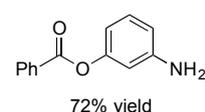
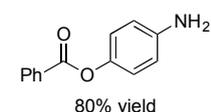
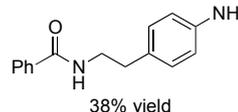
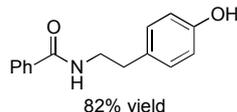
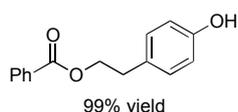
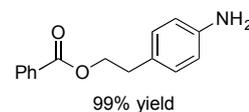
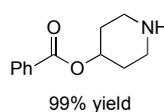
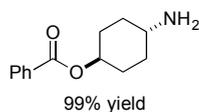
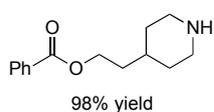
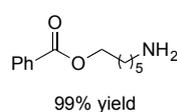
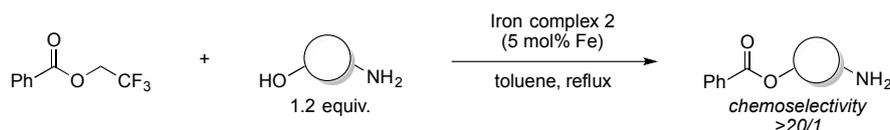


Entry	Catalyst	Yield (O)	Yield (N)	O/N
1	ZnCl ₂	13%	1%	13/1
2	CoCl ₂	10%	<1%	>20/1
3	CuCl ₂	<1%	2%	<1/20
4	FeCl ₂	73%	11%	7/1
5	FeCl ₃	64%	9%	7/1
6	Iron complex 1	83%	<1%	>20/1
7	Iron complex 2	97%	<1%	>20/1



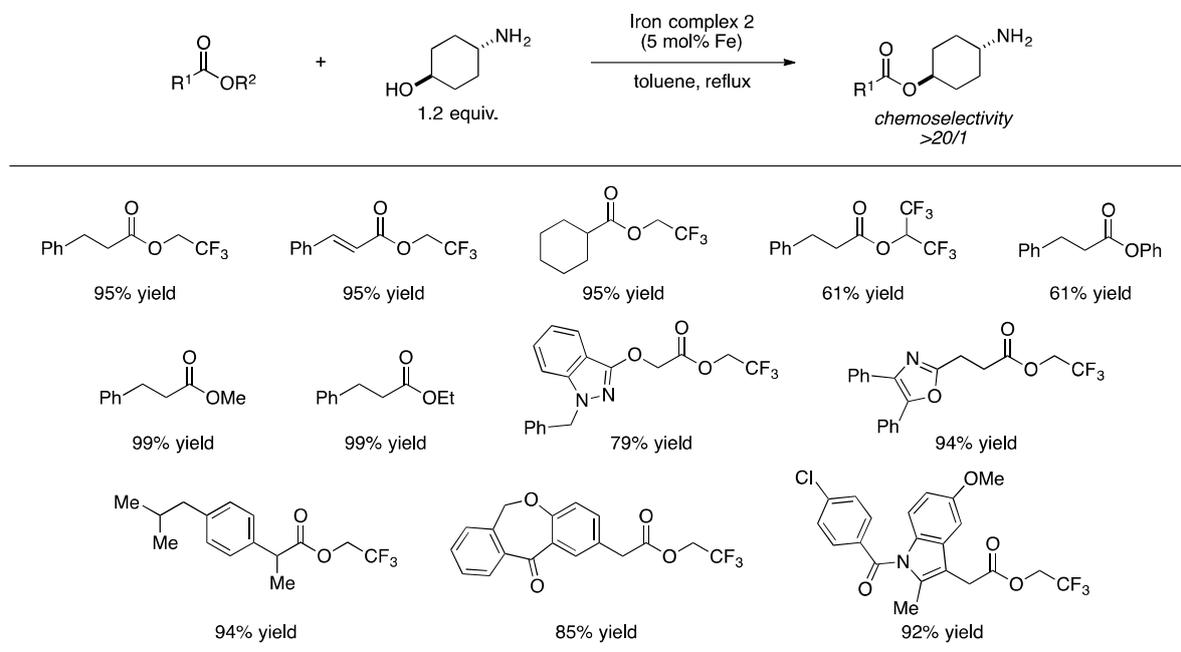
続いて活性エステルを用いたエステル交換反応において、触媒としてオキソ架橋鉄二核錯体 (Iron complex 2) を用いてアミノアルコールの基質一般性の検討を行った (Table 2)。本触媒を用いることで分子内に一級・二級アミノ基が共存する条件下において、一級・二級ヒドロキシ基の選択的なアシル化反応に成功した。また、芳香族ヒドロキシ基や芳香族アミノ基が共存する条件下においても、目的のエステルを選択的に得ることに成功した。さらにこれまでは求核性が低いため適用が困難であったアミノフェノールを用いた反応にも初めて成功した。また、本反応は種々の官能基を有する医薬品を基質に用いた場合においても高収率で目的のアミノエステルを得ることに成功した。

Table 2. Scope of Amino Alcohols with Activated Ester



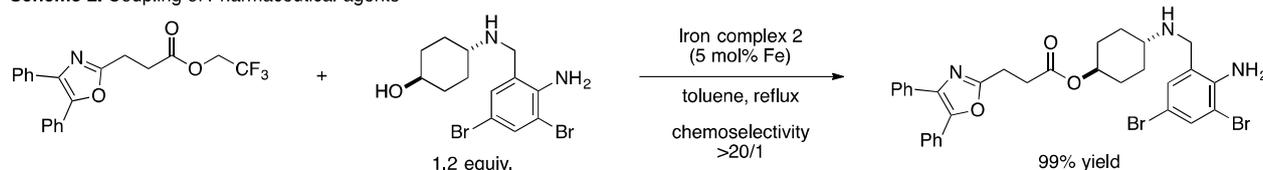
次にエステル基質一般性の検討を行った (Table 3)。本反応は種々の活性エステルに適用可能であり、またメチル・エチルエステルを用いても選択的に目的のアミノエステルを得ることに成功した。さらに医薬品由来の活性エステルを用いた場合においても、同様に高収率で目的のアミノエステルを得ることに成功した。

Table 3. Scope of Esters



本反応は医薬品同士のカップリング反応への応用も可能であり、高収率で目的のエステルを得ることに成功した (Scheme 2)。本結果は、本触媒が高い官能基許容性を有していることを示す結果であり、より複雑な医薬品誘導体の合成への応用も期待できる。

Scheme 2. Coupling of Pharmaceutical agents



2. 三級アルコールを用いたエステル交換反応

立体障害が大きく反応性の低い三級アルコールを用いたエステル交換反応を達成するため、鉄サレン錯体 (Iron complex 1-3) と亜鉛四核クラスターを触媒として用いて反応を行った (Table 4)。その結果、Iron complex 2 を用いたときに高収率で目的物を得ることに成功した。また、Iron complex 3 に Ag_2O を添加し触媒として用いることで、系中で Iron complex 2 が生成し、目的物を得ることに成功した。以上の結果から、本反応においては鉄サレン部位とオキソ架橋部位の両方が重要であると考えられる。

続いて三級アルコールを用いたエステル交換反応において、オキソ架橋鉄二核錯体 (Iron complex 2) を用いて基質一般性の検討を行った (Table 5)。本触媒を用いることで目的の *tert*-ブチルエステルを高収率で得ることに初めて成功した。また、本反応のさらなる有用性を示すため、キラルなア

ミノ酸メチルエステルを用いて反応を行ったところ、光学純度をほとんど低下させることなく目的の *tert*-ブチルエステルを得ることに成功した。さらに *tert*-ブチルアルコール以外の三級アルコールを用いた反応も可能であり、合成化学上有用なエステルの合成にも成功した。

Table 4. Catalyst evaluation for the transesterification of *tert*-butyl alcohol

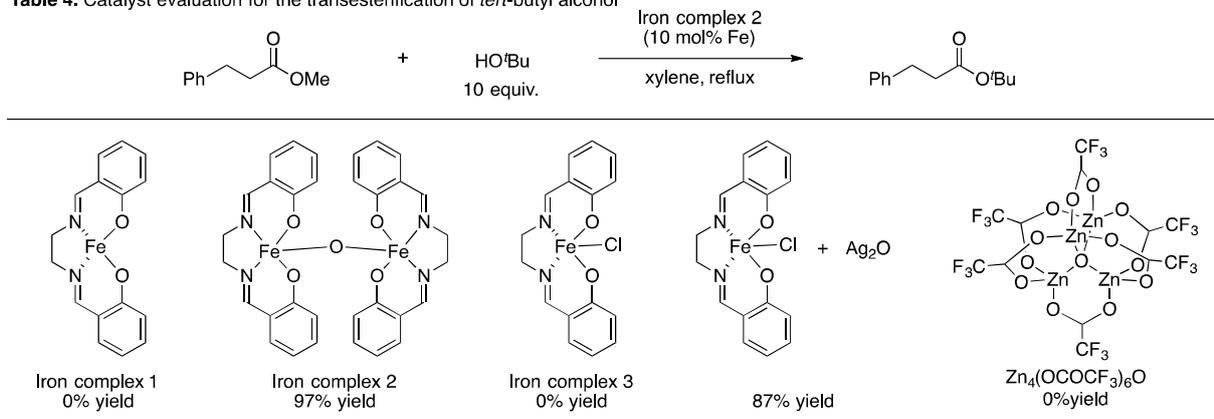
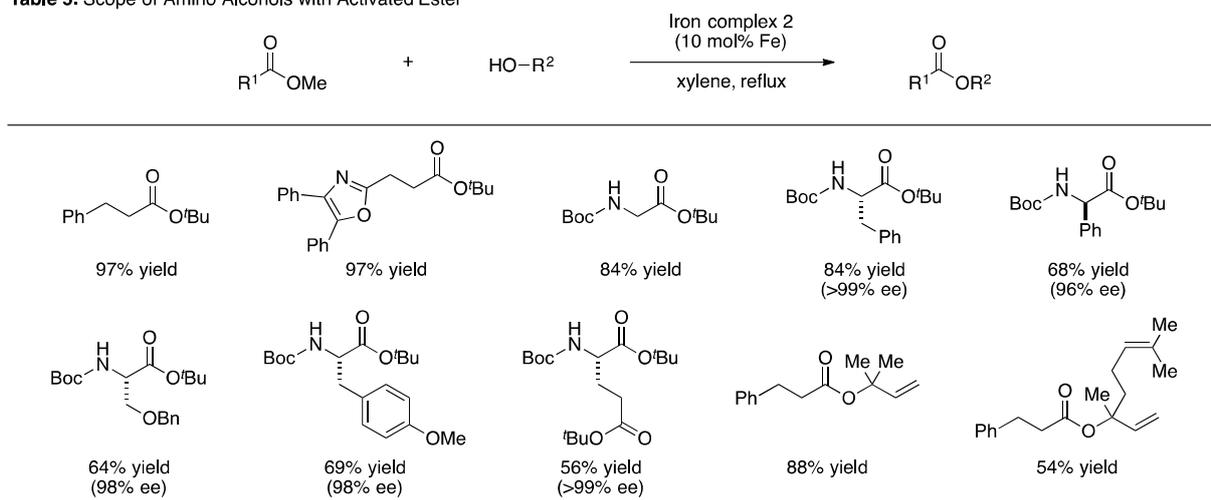


Table 5. Scope of Amino Alcohols with Activated Ester



【結論】

今回、我々は高活性な鉄二核錯体により、選択性の制御が困難な活性エステルを用いたヒドロキシ選択的アシル化反応と立体障害が大きい三級アルコールを用いたエステル交換反応に成功した²。本反応は医薬品やアミノ酸エステルにも適用可能であり、既存法と比べて求核剤・求電子剤ともに幅広い基質一般性を有しており、実用性が高いと考えられる。

Reference

- (1) (a) T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944. (b) M. Hatano, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1983. (c) Y. Hayashi, S. Santoro, Y. Azuma, F. Himo, T. Ohshima, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6192. (d) R. C. Samanta, S. D. Sarkar, R. Fröhlich, S. Grimme, A. Studer, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2177. (e) D. Nakatake, Y. Yokote, Y. Matsushima, R. Yazaki, T. Ohshima, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1524.
- (2) R. Horikawa, C. Fujimoto, R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12278.

水素ガスを用いた新規 Pd 除去法の開発

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

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

Yasunori Oba*, Shinya Yoshida, Tetsuo Furutera, Minoru Okada
Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
yasunori.oba@astellas.com

The use of transition metal catalysts is quite useful for the active pharmaceutical manufacturing. Especially, palladium (Pd) is widely used metal for organic synthesis. However we sometimes encounter Pd contamination troubles to the target compound. Since Pd contamination would be a critical issue from toxicological stand point, the residual amount of Pd in drug substance is strictly regulated by ICH Q3D guideline. Under the circumstances, we developed the new practical Pd removal methodology from organic compounds. This newly developed Pd removal methodology is very simple and environmentally friendly, just stirring under hydrogen atmosphere followed by filtration.

Today, we would like to introduce the details of the newly developed Pd removal method.

開発の背景

医薬品の原薬合成の分野において、遷移金属触媒を用いた反応は大変有用である。特に Pd は水素添加反応、鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリング等に幅広く使用されている。しかしながら、目的とする有機化合物中に Pd が残留してしまうケースに良く遭遇する。医薬品原薬中に残留する Pd は、毒性の観点から厳格に管理する必要があり、ICH Q3D ガイドラインにより厳しく規制されている。

Pd を除去する方法としては、チオール化合物等の金属スカベンジャーを添加する方法や活性炭、シリカゲルカラムを用いる方法等が知られているが、コスト面、吸着ロスによって収率が低下する、煩雑な操作が必要となるなど、不利な場合もある。また、添加剤や吸着剤自身が不純物として目的化合物中に残留することもある。このような状況下、低コストかつ簡便な方法により Pd を効果的に除去する方法の開発が望まれていた。

新規 Pd 除去法

我々が開発した Pd 除去法は、Pd が混入している様々な有機化合物を溶媒に溶解させ、水素雰囲気下攪拌し、ろ過を実施するだけで Pd を除去することが出来る非常に簡便な方法である (Figure 1)。

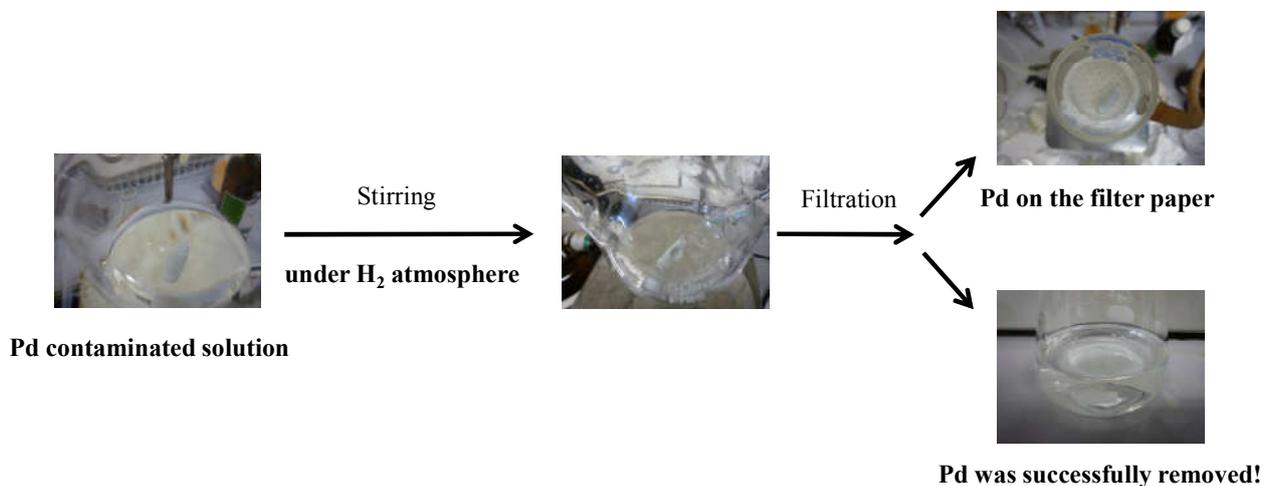


Figure 1. How can we remove trace amount of Pd from organic compounds?

適用範囲

- 新規に開発した Pd 除去法の適用範囲を確認するために、Pd が混入した様々な化合物を用い、実験を行った (Table 1)。その結果、鈴木-宮浦カップリングに用いられる $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 由来の Pd や水素添加反応に用いる Pd/C 由来の Pd 等、多くの Pd 触媒由来の Pd に効果があることが分かった。また、Pd が約 10,000 ppm と高濃度含まれていても除去が可能であった。

Table 1. Scope of the new practical Pd removal method

Entry	1	2	3	4	5
化学構造					
Pd ソース	Pd/C	Pd/C	Pd/C	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$
反応	脱ベンジル	ニトロ還元	アルキン還元	脱ベンジル	鈴木カップリング
Pd 除去率	100% (2500 ppm → N.D.)	96.1% (59 ppm → 2.3 ppm)	100% (15 ppm → N.D.)	59.0% (9200 ppm → 3900 ppm)	99.7% (7000 ppm → 23 ppm)
備考		加圧が必要		加熱することで 100%除去可能	類縁物質増加

2. 次に、本 Pd 除去法の適応範囲を拡大すべく、Pd と高い配位能を有するためにスカベンジャーとしても利用されるシステインやエチレンジアミンを含め、様々な官能基を有する化合物を用いて実験を行った (Table 2)。

【実験方法】

Pd/C をメタノールに懸濁し、化合物 (Pd に対して 50 当量) を加え、空気下攪拌し、Pd を溶出させる。その後、Pd/C をろ別し、Pd が混入したろ液を用い、水素ガス雰囲気下で攪拌する。

【結果と考察】

<溶出実験>

Pd と配位能の高いシステインやエチレンジアミンに関しては、空気下攪拌することで、溶液中に Pd が多く溶出することが確認された。

<除去実験>

システインに対しては Pd 除去効果が無かったが、Pd との配位能の高いエチレンジアミンからも Pd を除去できることが分かった。

Table 2. Functional group effects for Pd leak and removal

化合物名	システイン	エチレンジアミン	ピリジン	安息香酸	ブチルアミン	安息香酸メチル	アセトアニリド	ナフタレン
官能基名	チオール基	ジアミン	ピリジル基	カルボキシル基	アミノ基	エステル基	アミド基	フェニル基
溶出実験後の溶液中の Pd 濃度	112 ppm	12.7 ppm	7.7 ppm	0.25 ppm	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
除去実験後の溶液中の Pd 濃度 (室温)	105 ppm	10.6 ppm	0.54 ppm	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
除去実験後の溶液中の Pd 濃度 (50℃)	105 ppm	N.D.	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施

有機化合物が持つ立体の影響

化合物との配位能以外に Pd の溶出及び除去効率に有機化合物の立体が影響を与えるか否かの確認実験を実施した。具体的には、ピリジンとその誘導体を用いて、Pd と配位する N 原子の近傍の立体障害の影響について検討した (Table 3 及び Table 4)。その結果、立体障害が大きくなるほど Pd は溶液中に溶出しにくく、除去し難くなることが分かった。

Table 3. Steric effects for Pd leak

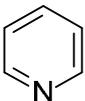
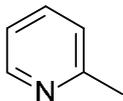
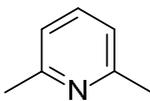
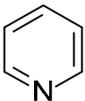
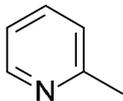
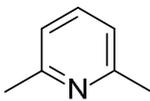
化合物名	ピリジン	α -ピコリン	ルチジン
構造			
initial	0.03 ppm	N.D.	0.03 ppm
空気下 24 時間攪拌後の 溶液中の Pd 濃度	6.56 ppm	1.91 ppm	1.32 ppm
空気下 96 時間攪拌後の 溶液中の Pd 濃度	25.5 ppm	20.7 ppm	5.56 ppm

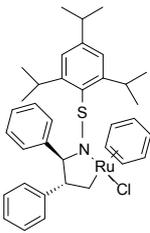
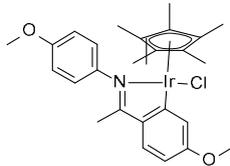
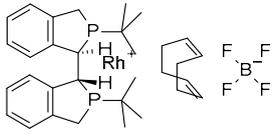
Table 4. Steric effects for Pd removal

化合物名	ピリジン	α -ピコリン	ルチジン
構造			
initial	17.1 ppm	6.16 ppm	2.23 ppm
水素下 16 時間攪拌後の 溶液中の Pd 濃度	N.D.	0.62 ppm	1.10 ppm
Pd 除去率	100%	89.8%	50.7%

他の金属への応用

水素ガスを用いた本 Pd 除去法が他の金属にも応用できるか否かを確認すべく検討を実施した (Table 5)。その結果、Ru に対して若干の効果を示したものの、Ir や Rh に対しては効果が無いことが明らかとなった。

Table 5. Removal of other metals

金属種	Ru		Ir		Rh	
触媒構造						
系内雰囲気	N ₂	H ₂	N ₂	H ₂	N ₂	H ₂
除去率	0%	57.0%	0%	0%	57.0%	71.3%
考察	<ul style="list-style-type: none"> ・約 60%で頭打ちになる ・低濃度の場合はほぼ効果がない 		<ul style="list-style-type: none"> ・全く除去できない 		<ul style="list-style-type: none"> ・窒素雰囲気下でも分解しているが、水素雰囲気下の方が、除去率が高い 	

結論

今回我々が開発した新規Pd除去法は、Pdが混入している様々な有機化合物を溶媒に溶解させ、水素雰囲気下攪拌し、ろ過を実施するだけでPdを除去できる非常に簡便な方法である。また、添加剤を使用せずに水素ガスのみを使用する点は、環境及び品質管理上の面からも非常に有益なPd除去法であると言える。その応用性も非常に高く、鈴木-宮浦カップリングに用いられるPd(PPh₃)₄由来のPdや水素添加反応に用いるPd/C由来のPd等、多くのPd試薬由来のPdに効果があり、チオール類を除く様々な官能基を有した有機化合物に対して効率的にPdを除去できることを特徴とする優れた新規Pd除去方法である。

ベンゾオキサゾールの C-H カップリングを活用する

PDE4 阻害剤の短工程プロセス

大日本住友製薬 (株) ¹技術研究本部プロセス化学研究所、²がん創薬研究所

○黒田貴一¹・露峯信二郎¹・児玉朋寛²

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

Kiichi Kuroda^{1*}, Shinjiro Tsuyumine¹, Tomohiro Kodama²

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

²DSP Cancer Institute

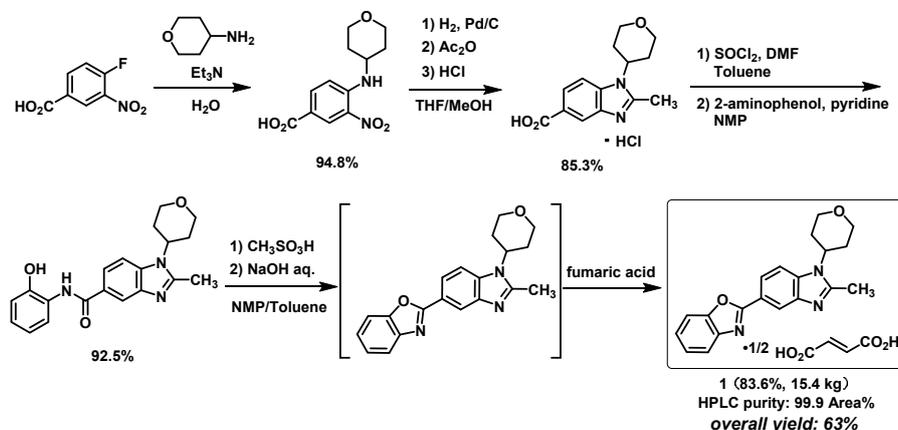
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

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

kiichi-kuroda@ds-pharma.co.jp

A short and practical synthetic route of a PDE4 inhibitor (**1**) was established by using Pd-Cu-catalyzed C-H/C-Br coupling of benzoxazole with a heteroaryl bromide. The combination of Pd(OAc)₂-Cu(OTf)₂-PPh₃ was found to be effective for this key step. Furthermore, telescoping methods were adopted to improve the yield and manufacturing time, and a two-step synthesis of **1** was accomplished in 71% overall yield.

ヘテロビアリアル化合物 (**1**) はアルツハイマー病治療薬の開発候補化合物である。PDE4 阻害作用による認知機能改善/記憶増強に加え、BDNF シグナル増強 (NXF 誘導) 作用による神経再生/保護で症状の進行が抑制されることが期待されている。初期のサンプル供給のために確立した第一世代の製法は、創薬研究時の合成法を改良したものである (Scheme 1)。しかし、変異原性物質である

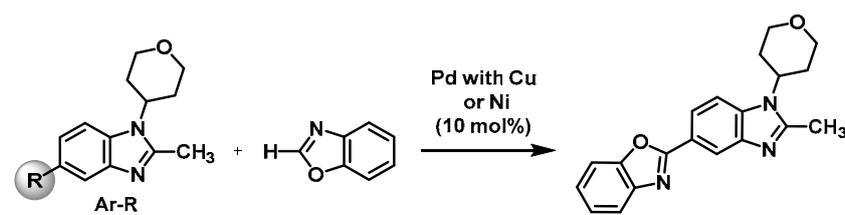


Scheme 1. First-Generation Synthesis.

アミノフェノールを使用し、ベンゾオキサゾール構築のための工程数が長いという問題点があった。

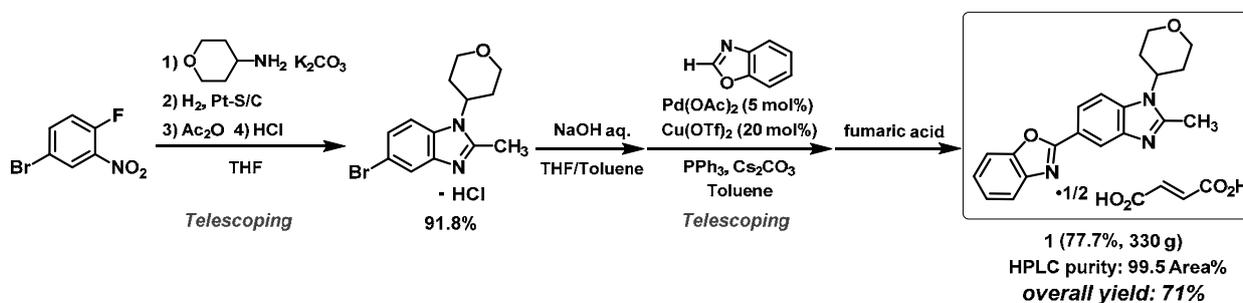
今回、これらの課題を一挙に解決する第二世代製法の開発に着手した。すなわち、ベンゾオキサゾールの C-H カップリングを鍵反応に用いる製法である。ベンズイミダゾール誘導体 (Ar-R) の置換基を検討した結果、Ar-Br を用いる場合、三浦らの条件 (Pd(OAc)₂ と CuI の混合触媒)^a では収率が低かった (Table 1, Entry 1)。そこで、銅塩の添加効果に着目して検討したところ、Cu(OTf)₂ を用いると収率が大きく向上することを見出した (Entry 2)。この新しい条件は Ar-OTf の場合にも有効であったが (Entry 3)、基質の合成法の煩雑さや原料の入手性からこれを用いるルート開発は断念した。また、ニッケル触媒を用いる方法 (伊丹・山口らの条件^{b,c}、三浦らの条件^d) も試したが収率は低かった (Entries 4–6)。したがって、Ar-Br を経由するルートの採用を決定し、カップリング工程を最適化した。更に、全 7 工程のうち 6 工程にテレスコーピング (単離することなく次工程に進める手法) を適用することで、最終的に“中間体の単離が 1 回”となる効率的なプロセスを確立した (Scheme 2)^e。

Table 1. C-H Coupling of Benzoxazole with Benzimidazole Derivative (Ar-R)



Entry	R	Metal catalyst	Ligand	Base	Yield/%
1 ^a	Br	Pd(OAc) ₂ , CuI	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	29
2	Br	Pd(OAc)₂, Cu(OTf)₂	PPh₃	Cs₂CO₃	87 (94)*
3	OTf	Pd(OAc) ₂ , Cu(OTf) ₂	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	91
4 ^b	OTf	Ni(cod) ₂	dcype	Cs ₂ CO ₃	4
5 ^c	CO ₂ Ph	Ni(cod) ₂	dcype	K ₃ PO ₄	37
6 ^d	B(OH) ₂	NiBr ₂	bipy	K ₃ PO ₄	3

*Yield increased up to 94% under optimized conditions at 10 g scale.



Scheme 2. Second-Generation Synthesis.

Refereces

- a) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
- b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169
- c) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13574.
- d) Hachiya, H. ; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1403.
- e) Kuroda, K.; Tsuyumine, S; Kodama, T. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 1053. Highlighted in *Synfacts* **2016**, *12*, 891.

次回のお知らせ

日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム

日 時：2017年8月3日（木）～4日（金）

会 場：大阪国際交流センター
（大阪市天王寺区）

世話人： 笹井 宏明（阪大産研）
満田 勝（カネカ）



日本プロセス化学会 2016 ウィンターシンポジウム（東京）

世話人

家田 成
アステラス製薬株式会社
〒318-0001
茨城県高萩市赤浜160-2
TEL：0293-23-6154
FAX：0293-24-2708
E-mail：shigeru.ieda@astellas.com

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

■ 広告掲載企業

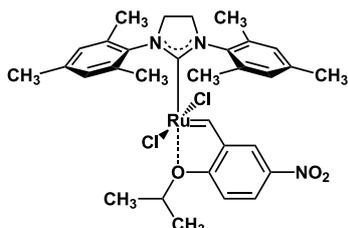
有限会社 化学品イー・データ開発	表 2 広告
日本ウォーターズ株式会社	表 4 広告
東京化成工業株式会社	後付広告 1
東京理化器械株式会社	後付広告 2
ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社	後付広告 3
インフォコム株式会社	後付広告 4
株式会社 ヒューリンクス	後付広告 5

メタセシス反応試薬 新製品

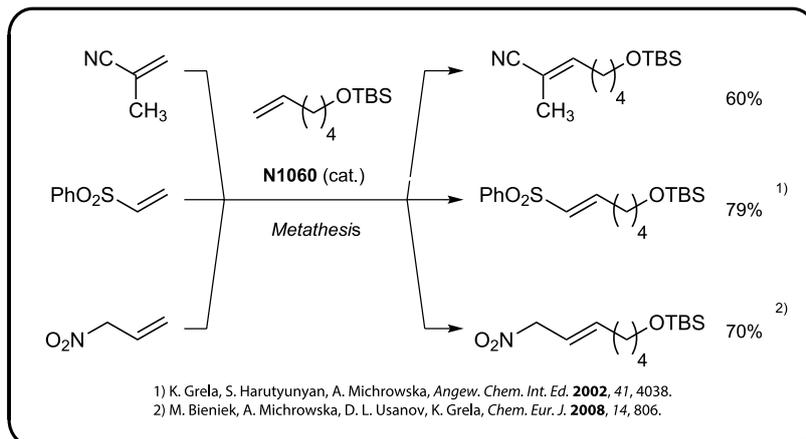
高活性オレフィンメタセシス触媒

nitro-Grela

100mg 14,400円 / 500mg 48,700円 [N1060]



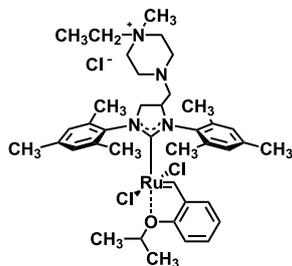
- ・高活性かつ安定な Hoveyda型ルテニウム錯体
- ・トランス選択的なオレフィンメタセシスに有効
- ・様々な官能基を有するオレフィン類に適用可能



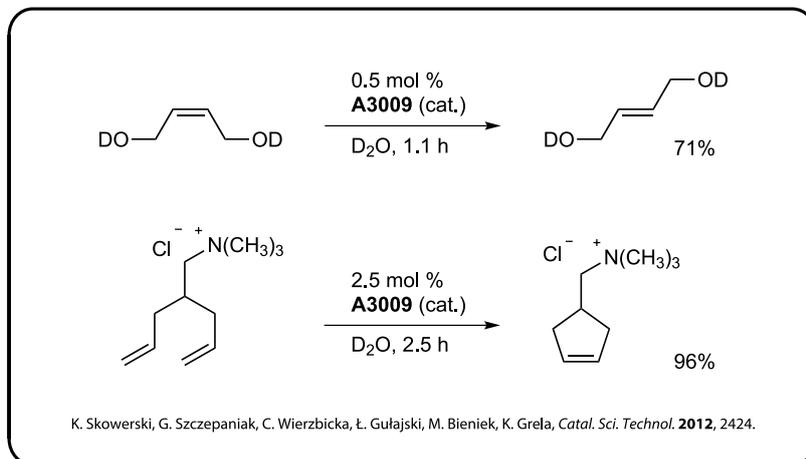
水中で反応可能なメタセシス触媒

AquaMet

100mg 16,800円 / 500mg 57,100円 [A3009]



- ・空気中で取り扱い可能な Hoveyda型ルテニウム錯体
- ・分子内に四級アンモニウム部位を有するため、水溶液中での反応に適用可能



2016年3月発行

TCI総合カタログ "Research Chemicals" No.43

試験研究用試薬など 約26,000品目収録

無料でお届けします・お申込みはウェブサイトへ ▶▶▶ www.TCIchemicals.com/ja/jp/catalog-ps/

東京化成工業株式会社

お問い合わせは 本社営業部
大阪営業部

Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158

フローケミストリーの 実験環境を 低コストで実現

フロー合成方式(カラム仕様)はバッチ方式に比べ、
効率よく高収率の合成が行なえます。

新規反応、プロセス開発の研究、触媒の活性評価、触媒スクリーニング用

New

カラム型フローリアクター (PAT,P) MCR-1000型

シンプルフロー *SynpleFlow*[™]

- 高精度のアルミブロック式恒温槽です。
- 温度調節範囲 50~200°C
- お手持ちの触媒や送液ポンプと組合せて最小限の導入コストで始められます。
- レバー操作だけで簡単に、カラムの装着が行なえます。
- 反応容器のカラム材質は、SUS・ガラスの2種類、サイズは内径3・5・10mm×長さ50・100mmの6種類



東京理化学機株式会社

アイラ・カスタマーセンター

☎ 0120-076-554

<http://www.eyela.co.jp>

札幌 Tel.011-709-8101

筑波 Tel.029-851-8241

東京 Tel.03-6757-3388

静岡 Tel.054-267-1616

仙台 Tel.022-227-3761

埼玉 Tel.048-722-3713

神奈川 Tel.0463-21-4321

名古屋 Tel.052-571-3171

広島 Tel.082-511-1531

那須 Tel.0287-62-6000

千葉 Tel.043-275-0043

横浜 Tel.045-473-5477

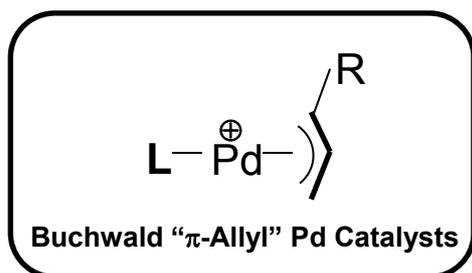
関西 Tel.06-6131-0905

福岡 Tel.092-621-5870

新規!! Buchwaldリガンド・ π-アリルPd触媒 New

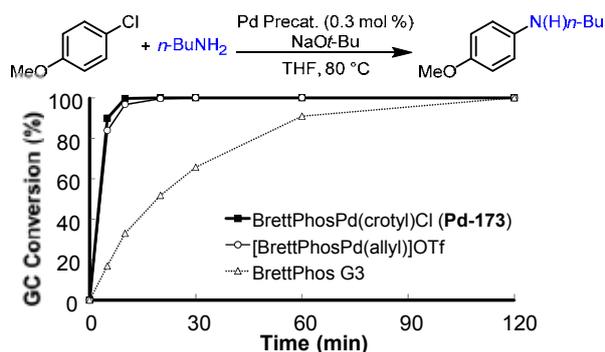
触媒構造と反応機構の解析から生まれた新規触媒

- ・空気安定性良好
- ・高活性
- ・米MITとのライセンス契約による実施権込み販売*

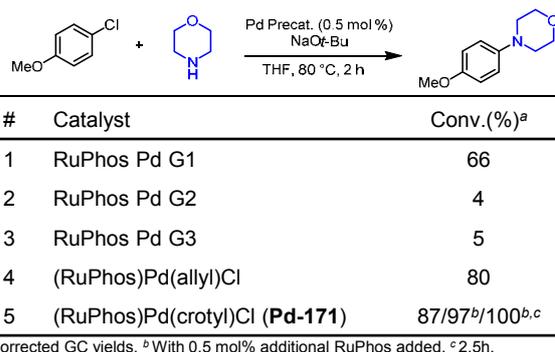


L	R	X	Part No.
XPhos	Me	Cl	Pd-170
RuPhos	Me	Cl	Pd-171
SPhos	Me	Cl	Pd-172
BrettPhos	Me	OTf	Pd-173
<i>t</i> BuXPhos	H	OTf	Pd-174
<i>t</i> BuBrettPhos	H	OTf	Pd-175

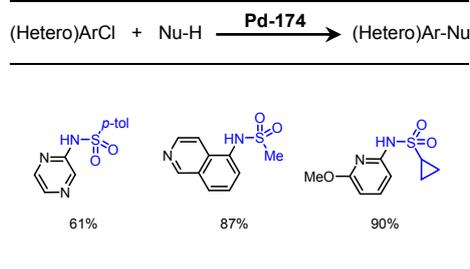
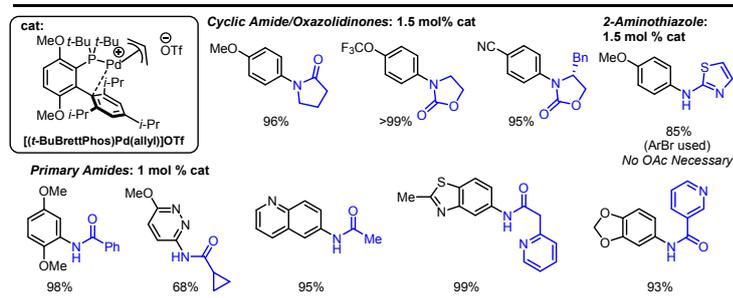
●一級アミンの反応



●二級アミンの反応



●困難なC-ヘテロ元素クロスカップリング (Pd-175, 174)



上記の錯体は、すべてバルク供給可能です。
上記以外の貴金属錯体・リガンドも豊富に取り扱っております。
お見積り依頼・お問合せは…

Ref.: T.J. Colacot *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 6794.



ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社

貴金属地金製品事業部
東京事務所 〒100-0011 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 帝国ホテルタワー14階
TEL: 03-5511-8555 FAX: 03-5511-8561 HP: <http://www.jmj.co.jp/fcc/> E-mail: jmj-catalog@jmj.co.jp

ジョンソン・マッセイ

触媒のことなら、J M。

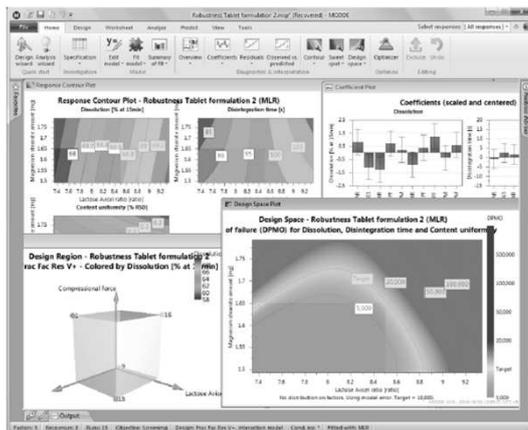
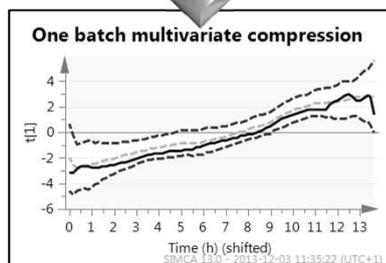
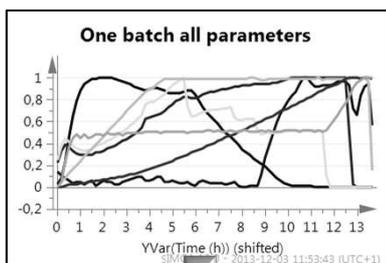
本広告は技術的知見に基づき反応例を示したものであり、いかなる性能・実例等を保証するものではありません。
*MIT以外によるライセンス・特許に関しては、ご相談ください。

QbD/PATのための多変量解析・ 実験計画法ソフトウェア

製剤・合成・工程の実験計画と最適化

MODDE

実験計画法と多変量・最適化ツールにより、製造工程での要因の絞り込み、最適化、ロバスト設計を行います。QbD、デザインスペース作成のニーズに応えます。



分析・プロセスデータの多変量解析

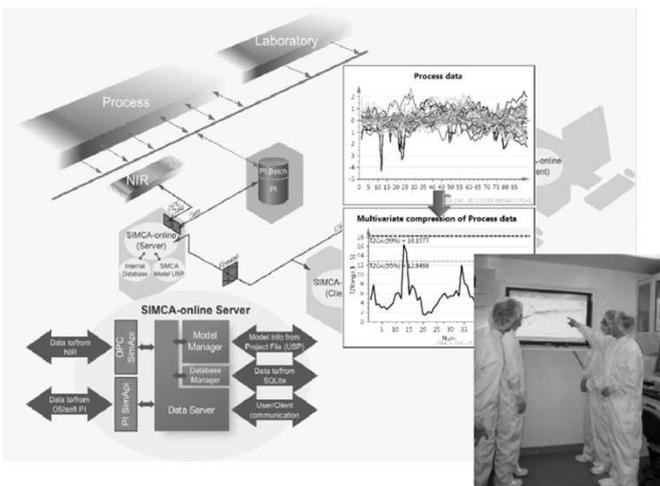
SIMCA

先進の多変量解析により、膨大の分析データやプロセス計測データから、重要変数を簡単に抽出・可視化します。作成した多変量プロセスモデルはSIMCA-onlineでオンライン管理に活用できます。

多変量オンラインプロセス管理

SIMCA-online

プロセス異常を即時検知する多変量オンラインプロセス管理ツールです。多くのプロセス変数から直感的な管理チャートをリアルタイムで作成します。異常はワンクリックで原因解析できます。



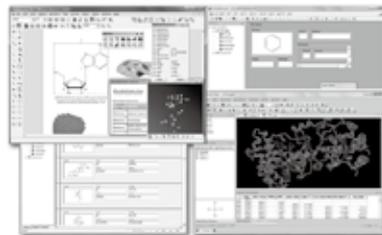
化学者と生物学者の研究活動を支援するサイエンスソフトウェアスイート

化学

ChemOffice

○ケムオフィス シリーズ

ChemOffice は、化学者と生物学者の知的生産性を高めるユニークでパワフルなサイエンス・ツール集です。作業経過の効率的な管理、実験結果の可視化とそれが意味する内容のより一層の理解、そして、信頼性の高い判断を下すのに役立つ様々な個人向けツールが提供されます。



- ChemOffice Professional 【化学者と生物学者の研究活動を支援する総合パッケージ】
- ChemDraw Professional 【業界標準の化学構造式の描画と高度な分析ツール】
- ChemDraw Prime 【ワンランク上の化学構造式描画アプリケーション】

関連
製品

E-Notebook Enterprise

○イーノートブック エンタープライズ

E-Notebook Enterprise は、これまでの紙ベースの実験ノート置き換える電子実験ノートブックであり、その実験ノートおよび関連するデータを会社、事業所、部門などの単位で一元管理するためのソリューションです。 開発元：PerkinElmer, Inc.

汎用量子化学計算プログラム / Gaussian 計算結果の視覚化ツール

量子化学計算

Gaussian / GaussView

○ガウシアン 英語版

○ガウスビュー 英語版

Gaussian は、電子構造モデリングの先端技術を装備したプログラムです。利用可能なプラットフォームの種類は多岐にわたります。すべてのプラットフォームにおいて、同じ科学的／モデリングの機能が使えるので、お使いのハードウェア環境やユーザの忍耐力を別にすれば、計算上の制約は一切ありません。

GaussView は、Gaussian に渡す入力ファイルの作成を支援したり、Gaussian によって作成された出力結果をグラフィカルに分析できるように開発されたグラフィカル・ユーザーインターフェースです。



開発元：Gaussian, Inc.

新バージョン発売予定

分子設計から ADMET までをカバーするビジュアルなソフトウェア

創薬

StarDrop

○スタードロップ 英語版

創薬における決断を導き、プロジェクトチームを助け、優れた化合物を早く特定します

StarDrop は最適なバランスを持つ効果的な薬品を素早く提供することを支援するソフトウェアスイートです。多様性を持つ優れた化合物を素早く抽出することにより、効果的なリード化合物の探索にかかる時間を劇的に減少させ、それらを成功の可能性の高い候補薬物に変換します。



オプションモジュール（一部ご紹介）

P450 薬物代謝の量子力学的シミュレーション
P450 代謝モデルは、主要な薬物代謝酵素であるシトクロム P450 アイソフォームによりもっとも代謝されやすい分子の部位を素早く特定することができます。

ADME QSAR 合成の前に重要なプロパティの予測

開発元：Optibrium, Ltd.



HULINKS 株式会社ヒューリンクス

TEL: 03-5642-8380 FAX: 03-5642-8381 お問い合わせ: soft.sales@hulinks.co.jp

製品の詳しい情報は弊社 Webへ <http://www.hulinks.co.jp/>

※記載された会社名およびロゴ、製品名などは各社の商標または登録商標です。

30th anniversary

プロセスケミストのための化学工学 (基礎編)

日本プロセス化学会／編

◆A5判 350頁 ◆定価：本体 3,000円＋税（送料別） ◆2015年11月下旬発売予定

化学工学と聞けば数式が多く理解できないという人も多い。そこで今回、これからプロセス化学を担当する初心者はもとより、中堅の研究者でも今さら人には聞き辛いと同じような悩みを抱えておられる立場の人向けに、分かりやすく解説した『プロセスケミストのための化学工学（基礎編）』を発行することにした。大学での研究で化学工学を知って実験をすれば思わぬ効率の良い手法が見つかるケースもあるなど、プロセス化学と化学工学は極めて密接な関係にあることが本書を読んでいただければ分かってもらえるかと期待している。ぜひ本書を手元に置いていただき、『医薬品のプロセス化学』同様に活用していただければ、そして製法確立の手段の一助となれば望外の喜びである。（はじめにより）

目次

- | | |
|-----------|--------------------------------------|
| 第1章 反応熱 | 第8章 蒸留・濃縮操作 |
| 第2章 伝熱操作 | 第9章 抽出 |
| 第3章 混合・攪拌 | 第10章 カラム分離と膜分離 |
| 第4章 晶析 | 第11章 プロセスの危険性と静電気 |
| 第5章 ろ過 | 第12章 バイオ医薬品 |
| 第6章 乾燥 | 第13章 医薬品原薬製造
プロセス開発におけるPATの活用について |
| 第7章 粉碎 | 第14章 プロセス化学と化学工学 |

●ご注文お問い合わせ先

化学工業日報社 営業本部販売局

www.kagakukogyonippo.com/

東京 TEL：03-3663-7932 FAX：03-3663-7275

大阪 TEL：06-6232-0222 FAX：06-6232-0777

e-mail：pubsales@chemicaldaily.co.jp

MS検出器 質量検出の威力を すべてのラボに



ACQUITY® QDa® 検出器の特長

- 世界最小の高性能 MS 検出器
- 日本語 Empower® ネットワークに接続対応
- 電源 ON から僅か 6 分で測定可能
- 設置に融通が効く 100V 電源対応
- 従来 MS と比較して電気料金が 1/14
- お持ちの LC にも SFC にも接続可能



QDa 検出器 780 万円～

お問い合わせ、ご相談はこちらへ

<http://www.waters.com/addqda> にアクセスし、

お問い合わせ からご連絡ください。



QRコードからもアクセスが可能です

Waters

THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

製薬 ■ ヘルスサイエンス ■ 食品 ■ 環境 ■ 化学工業

©2016 Waters Corporation. Waters, ACQUITY, QDa, Empower および The Science of What's Possible は Waters Corporation の登録商標です。
日本ウォーターズ株式会社 www.waters.com
【東京本社】〒140-0001 東京都品川区北品川1-3-12 第5小池ビル TEL 03-3471-7191 FAX 03-3471-7118
【大阪支社】〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-14-10 新大阪トヨタビル11F TEL 06-6304-8888 FAX 06-6300-1734