日本プロセス化学会 2017 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　2017年８月３日(木)～４日(金)
■会 場　大阪国際交流センター
■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

Research, Pune

RD

・４プロセス研究室を増設しました。
・高生理活性物質の専用研究室も新設しました。
・ジェネリック医薬品の開発を進め、
年5～6件のDMFを申請しています。

スケールアップ

研究室から製造をシームレスにつなぐため
RDの管轄するDevelopment & Launch Plant(Unit-2)を
新設しました。
・クリーンルーム、超低温、高温、高真空設備

Unit-2, Bangalore

USFDA approved Bangalore Site

製造

・事前通告なしの
USFDA査察にも
対応しました。

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

日本プロセス化学会 2017 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　2017年８月３日(木)～４日(金)
■会 場　大阪国際交流センター
■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、受付の必要ございません。
　参加証をご着用のうえ、ご入場してください。

◇クロークは 1F：大ホールのホワイエにございますので、ご利用ください。
　受付時間は下記の通りです。　※終夜のお預かりはできません。

・ 8 月 3 日（木）　8：30 ～ 18：00
・ 8 月 4 日（金）　8：30 ～ 18：30

◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影・録音は禁止といたします。

◇当日は、クールビズ（軽装）でのご参加をお願いいたします。

＜一般発表の皆様へ＞

◇下記の時間区分の開始 10 分前に、会場舞台に向かい左側前列にお集まりください。

◇オーラルプレゼンテーションは 1 分 30 秒（終鈴一回 1 分 30 秒）です。
　1 分 30 秒以内で終了するようにお願いいたします。

◇ポスター討論会場は、1F：アトリウム、2F：大会議室さくらです。

◇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、
　二日間通して掲示をお願いいたします。

◇ポスターの撤収は二日目のポスター討論終了後（16：20）に開始し、17：00 には撤収を
　終了していただくようお願いいたします。

第一日目／ 8 月 3 日（木）

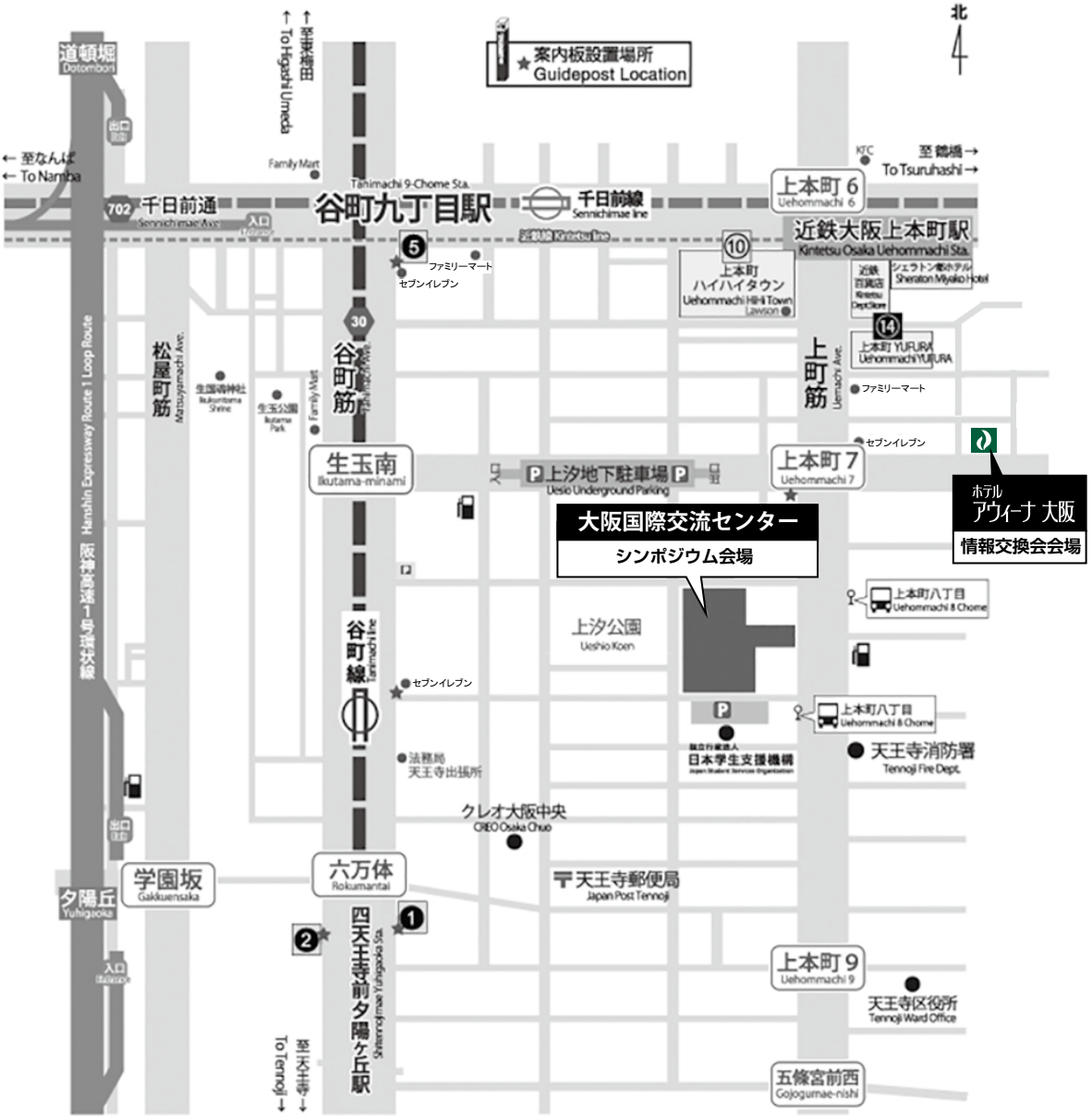
講演番号	発表予定時間
1P-01 ～ 1P-10	13：25 ～ 13：40
1P-11 ～ 1P-20	13：40 ～ 13：55
1P-21 ～ 1P-30	13：55 ～ 14：10
1P-31 ～ 1P-40	14：10 ～ 14：25
1P-41 ～ 1P-51	14：25 ～ 14：42

第二日目／ 8 月 4 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-51	14：25 ～ 14：42

■交通アクセス

● 広域マップ ●

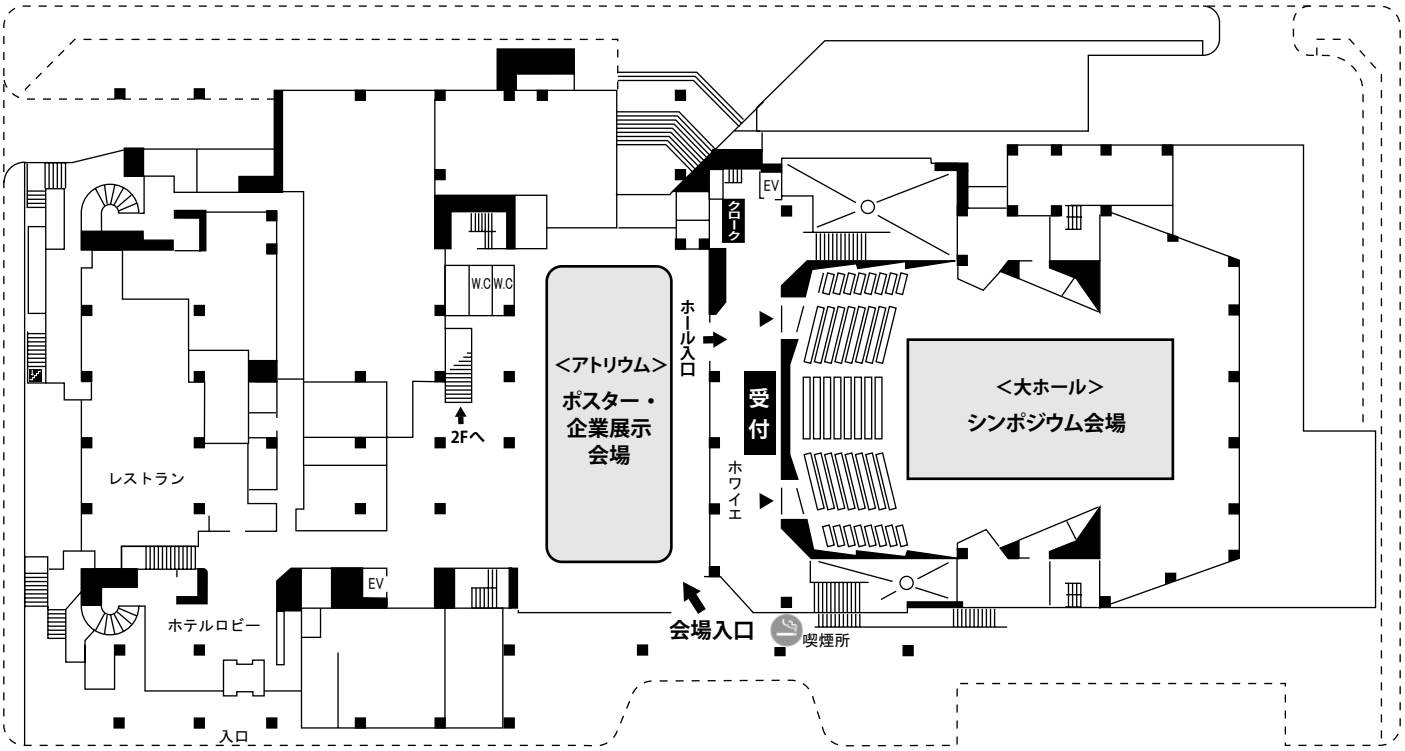


● 経路図 ●

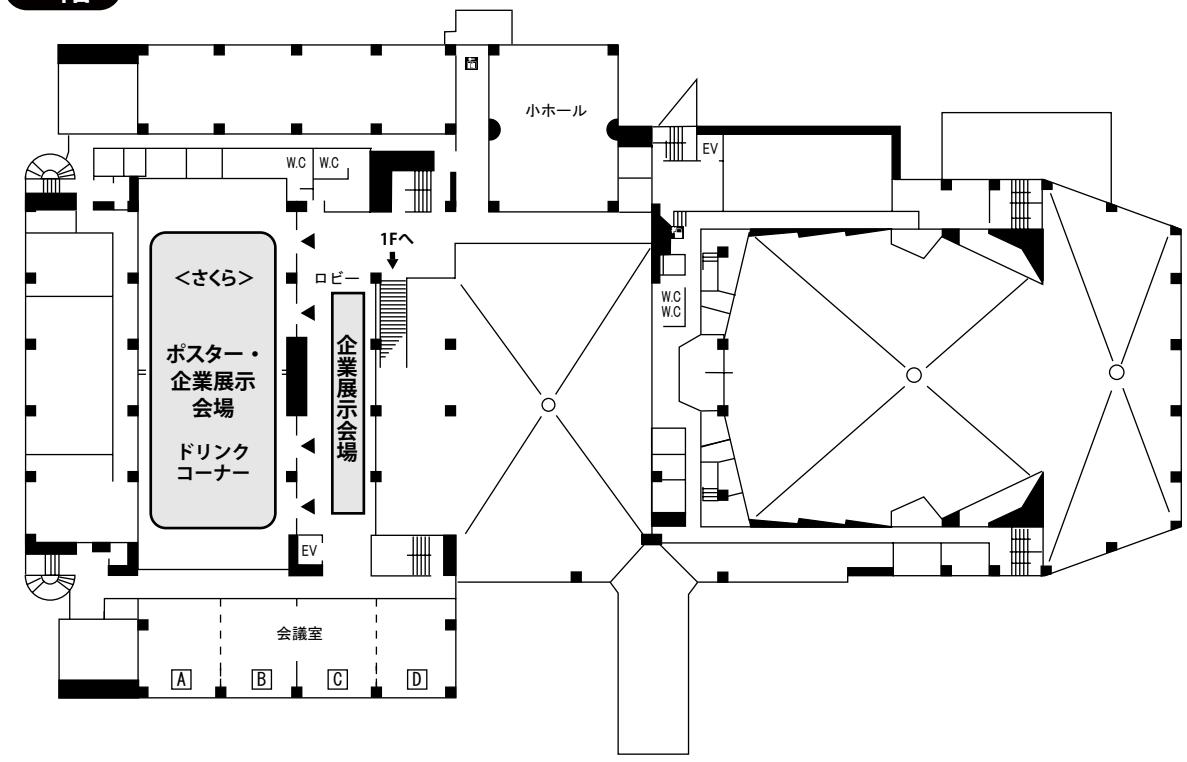
JR 新大阪駅	御堂筋線	なんば駅	千日前線	谷町九丁目駅	徒歩約10分 → 大阪国際交流センター
			近鉄線	大阪上本町駅	徒歩約 5 分 → 大阪国際交流センター
JR 大阪駅	JR 環状線	JR 鶴橋駅	近鉄線	大阪上本町駅	徒歩約 5 分 → 大阪国際交流センター
東梅田駅	谷町線	谷町九丁目駅			徒歩約10分 → 大阪国際交流センター
天王寺駅	谷町線	四天王寺前夕陽丘駅			徒歩約 8 分 → 大阪国際交流センター
阪神三宮駅	阪神本線 / なんば線	大阪上本町駅			徒歩約 5 分 → 大阪国際交流センター
近鉄奈良駅	近鉄奈良線	大阪上本町駅			徒歩約 5 分 → 大阪国際交流センター

会場案内

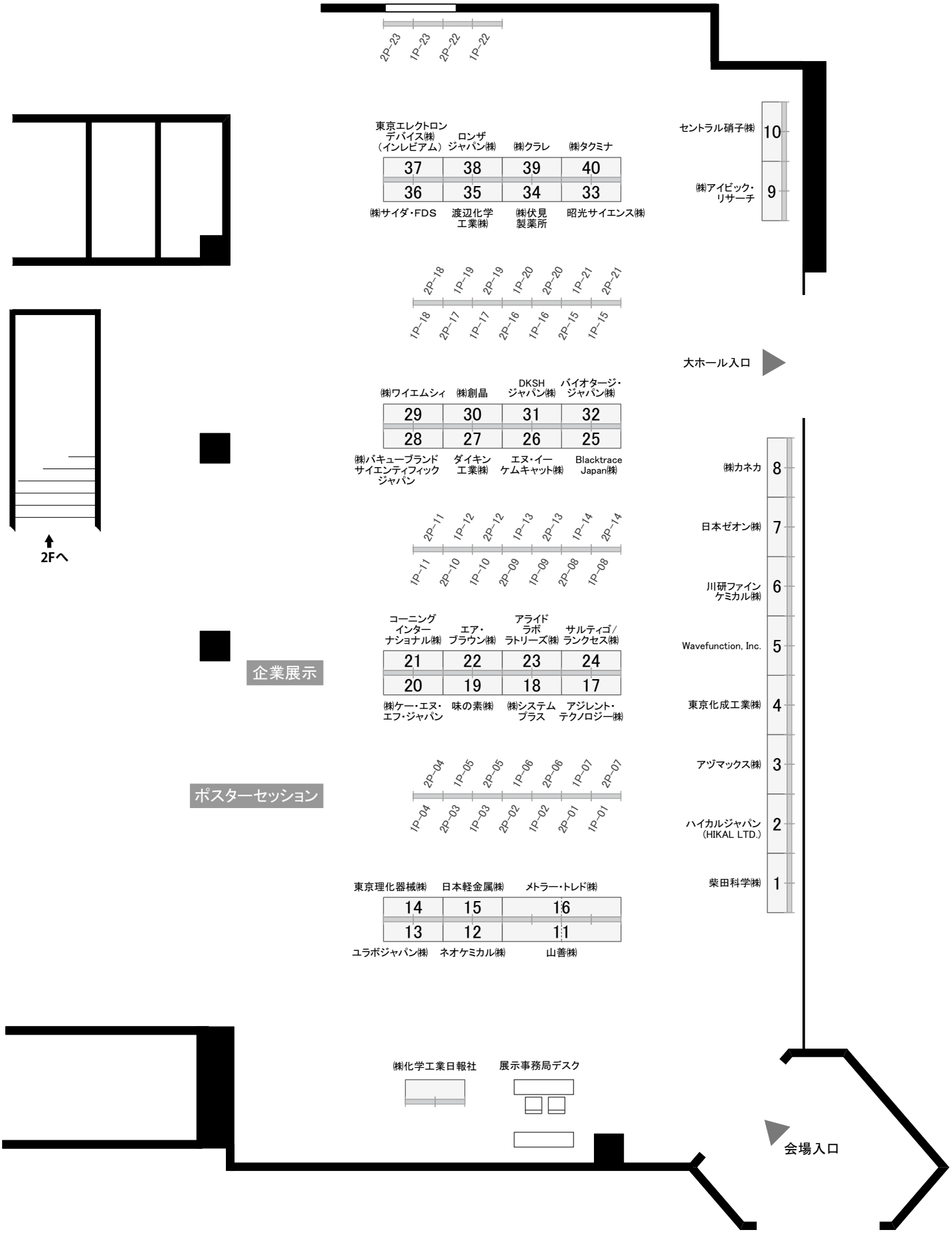
1階


EV
クローク
W.C
W.C
<アトリウム>
ポスター・
企業展示
会場
ホール入口
受付
ホワイエ
<大ホール>
シンポジウム会場
2Fへ
レストラン
EV
ホテルロビー
入口
会場入口
喫煙所

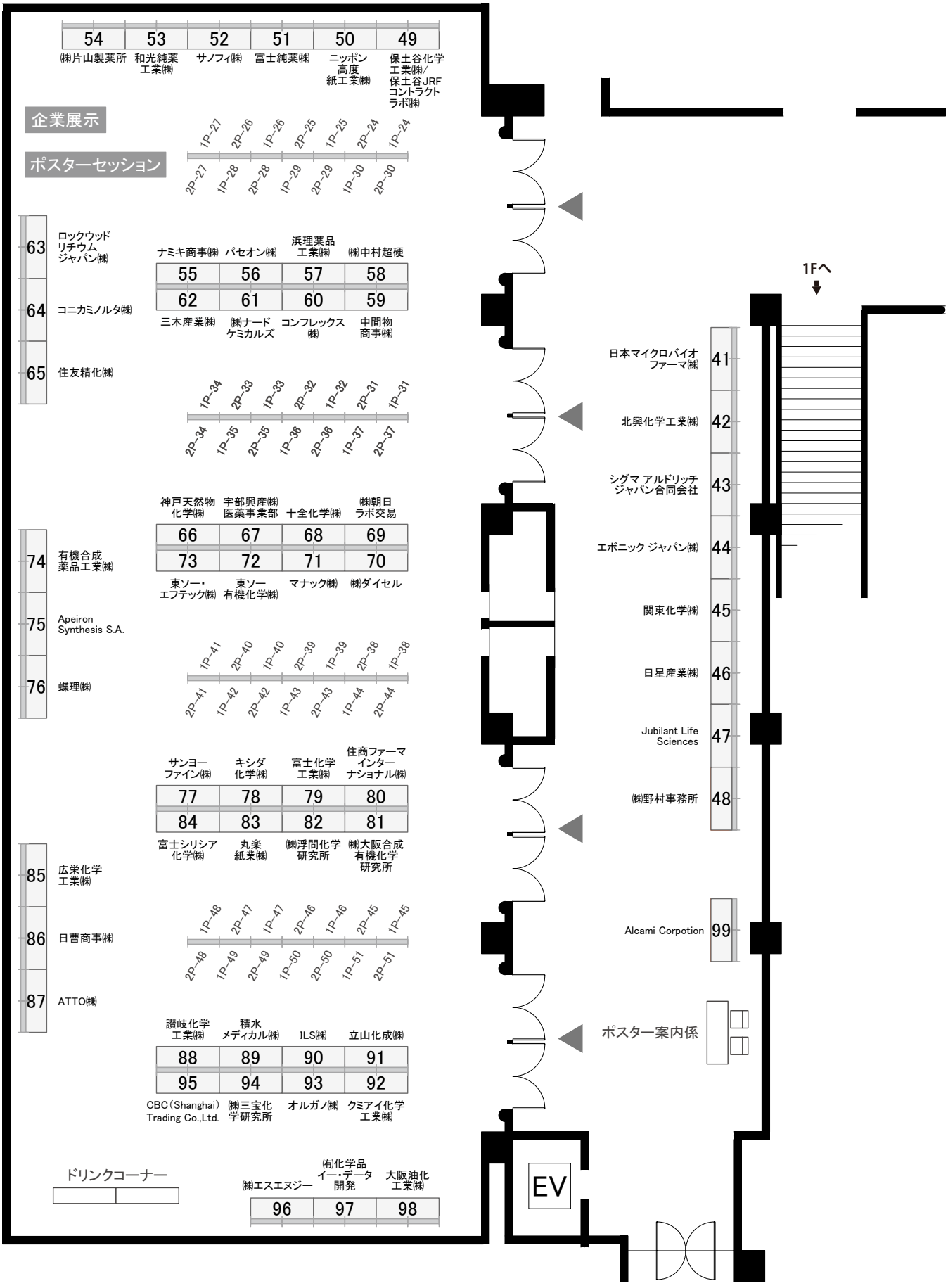
2階


小ホール
W.C
W.C
EV
1Fへ
<さくら>
ポスター・
企業展示
会場
ドリンク
コーナー
ロビー
企業展示会場
W.C
W.C
EV
会議室
A
B
C
D

ポスター・企業展示会場　アトリウム（１階）



ポスター・企業展示会場　大会議室さくら（２階）



日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム　プログラム

第１日目　８月３日(木)

9：25 ～ 9：30　開会の辞　笹井　宏明（阪大産研）

9：30 ～ 10：10　Redox-Neutral 反応とメタルフリーアリール化反応、
（I － 1 招待講演）　企業との受託研究の事例について
水野　卓巳（大阪技術研）　座長：川崎　昭彦（ナードケミカルズ）

10：10 ～ 10：50　アルドース還元酵素阻害剤 Ranirestat のプロセス開発
（I － 2 招待講演）　戸島　実（大日本住友製薬）　座長：稲葉　隆之（日本たばこ産業）

10：50 ～ 11：05　コーヒーブレイク

11：05 ～ 11：45　触媒的ヒドロシリル化反応
（I － 3 招待講演）　永島　英夫（九大先導研）　座長：生越　専介（阪大院工）

11：45 ～ 12：25　グローバル品質への挑戦
（I － 4 招待講演）　日裏　深雪（塩野義製薬）　座長：間瀬　俊明（分子研）

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-51）
座長：西山　章（カネカ）

14：40 ～ 16：20　ポスター会場討論（１階 アトリウム・２階 大会議室さくら）

16：20 ～ 17：00　反応集積化を利用した糖鎖合成
（I － 5 招待講演）　深瀬　浩一（阪大院理）　座長：大嶋　孝志（九大院薬）

17：30 ～ 19：30　情報交換会（ホテルアウィーナ大阪・４階 金剛）

※企業展示会開催時間　<8月3日>　10：00 ～ 17：00

第2日目　8月4日(金)

9：00 ～ 9：40　企業 R&D における合成研究者への期待
(I － 6 招待講演)　生頼　一彦（日産化学工業）　座長：田上　克也（エーザイ）

9：40 ～ 10：20　たんぱく質表面構造と機能の模倣に向けた分子戦略
(I － 7 招待講演)　大神田　淳子（信州大農）　座長：須貝　威（慶大薬）

10：20 ～ 10：35　コーヒーブレイク

10：35 ～ 11：15　原薬の連続生産の動向と第一三共での取り組み
(I － 8 招待講演)　長澤　大史（第一三共）　座長：加藤　昌宏（中外製薬）

11：15 ～ 11：55　地方大学からのお便り：ファインバブル有機合成と連続フロー手法による反応条件迅速最適化
(I － 9 招待講演)　間瀬　暢之（静岡大院総）　座長：佐治木　弘尚（岐阜薬大）

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-51）
座長：滝澤　忍（阪大産研）

14：40 ～ 16：20　ポスター会場討論（1階 アトリウム・2階 大会議室さくら）

16：20 ～ 17：00　Some case studies of process development, manufacturing production and new technology applications at Zhejiang Jiuzhou Pharmaceuticals
(I － 10 招待講演)　Yuanqiang Li（Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical）
座長：武内　好行（塩野義製薬）

17：00 ～ 17：40　加水分解酵素を用いる実践的不斉合成
(I － 11 招待講演)　赤井　周司（阪大院薬）　座長：秋山　隆彦（学習院大理）

17：40 ～ 17：45　2017 JSPC 優秀賞発表　選考委員長

17：45 ～ 17：50　閉会の辞　満田　勝（カネカ）

※企業展示会開催時間<8月4日>　10：00 ～ 17：00

一般講演・ポスター発表

第１日目　８月３日(木)

○印は演者

1P-01　次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物結晶（SHC5）を用いるアルコール類の選択的酸化反応
([1] 日本軽金属㈱, [2] 静岡理工大理工, [3] イハラニッケイ化学工業㈱）○嶋津英夫[1], 岡田倫英[1], 桐原正之[2], 木村芳一[3]

1P-02　高濃度液体ジアソーとその酸化反応
([1]日本軽金属㈱,[2]静岡理工科大,[3]イハラニッケイ化学工業㈱)○外山高志[1],伊東宏倫[1], 岡田倫英[1], 嶋津英夫[1], 桐原正之[2], 木村芳一[3]

1P-03　ピンサー型ビスイミダゾリン－パラジウム触媒を用いた
α，α－ジチオアセトニトリルのイミン類への不斉求核付加反応の開発
（名工大院工）○斉藤光，近藤健，中村修一

1P-04　新規ビスイミダゾリン配位子ー亜鉛（II）触媒を用いた 2*H*- アジリンへの
エナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応の開発
（名工大院工）○羽山大樹，中村修一

1P-05　アリールヒドラジン類とジスルフィド類を用いた遷移金属および酸化剤を
必要としない非対称アリールスルフィド合成
([1] セイカ㈱, [2]（地独）大阪産業技術研究所, [3] 大阪府立大学大学院）○谷口寿英[1,3], 中拓弥[1], 井本充隆[1], 竹田元則[1], 中井猛夫[2], 三原正稔[2], 水野卓巳[2], 野元昭宏[3], 小川昭弥[3]

1P-06　ポルフィリン色素修飾ナノカーボン材料の開発：調製手法による効果
（大阪産業技術研究所）○高尾優子，森脇和之，水野卓巳，大野敏信

1P-07　次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物の化学選択的直接的α－アジド化反応
（名大院工）○佐原直登，服部悠平，塚原万由子，UYANIK Muhammet，石原一彰

1P-08　高活性第四級アンモニウム塩触媒を用いるエステル交換反応
（名大院工）○多畑勇志，波多野学，石原一彰

1P-09　新奇なボロン酸触媒を用いる脱水縮合反応によるアミド合成：ジペプチド合成への展開
（名大院工）○王珂，魯彦会，石原一彰

1P-10　チオウレア Lewis 塩基触媒を用いたアルケンのヨードクロロ化反応及び
ポリプレノイドのヨード環化反応
（名大院工）○辻泰隆，堀部貴大，石原一彰

1P-11　リサイクル可能な亜鉛担持固相触媒によるエステル交換反応
([1] 九大院薬, [2] 高砂香料㈱）○中武大貴[1], 矢崎亮[1], 松嶋義正[2], 大嶋孝志[1]

1P-12　オキシム試薬を用いたケトンからの直接的かつ触媒的アミド合成
（龍谷大院理工）○長谷川源和，大石尚輝，兵藤憲吾，内田欣吾

1P-13　Pd 触媒担持モノリシスリアクターを用いた鈴木－宮浦カップリング．
直列化および並列化によるスケールアップ
(1 京大院工,2 エマオス,3 大阪市工研) ○永木愛一郎 1,廣瀬勝幸 1,森脇佑也 1,殿村修 1,
谷口智 1, 多賀敏暉 1, 長谷部伸治 1, 石塚紀生 2, 御田村紘志 3, 松川公洋 3, 吉田潤一 1

1P-14　キラルなバナジウム触媒を用いるヒドロキシカルバゾール類の
不斉酸化カップリング反応の開発
(阪大産研) ○佐古真, 滝澤忍, 笹井宏明

1P-15　ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用
(㈱カネカ) ○安河内宏昭, 西山章, 満田勝

1P-16　ジオール類のエナンチオ選択的モノアシル化反応の開発
(岡山大院自然) ○萬代大樹, 安原宏, 藤居一輝, 下村征史, 菅誠治

1P-17　シアノホスフェートを用いる中性条件下での五員環生成反応：テトラゾールの
フラグメンテーションによるアルキリデンカルベンの C-H 挿入反応
(大阪薬大) ○米山弘樹, 上村健司, 宇佐美吉英, 春沢信哉

1P-18　コンピュータシミュレーションに基づく粒子制御バッチ晶析
(塩野義製薬) ○田中雅巳, 増田勇紀, 高市伸宏

1P-19　ポリウレタン重合における残存イソシアネートの制御
(メトラー・トレド㈱) ○原祐樹, Brian Wittkamp, Paul Scholl

1P-20　次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶を用いる含フッ素アルコール類の効率的酸化反応
(1 静岡理工大理工, 2 日本軽金属㈱, 3 イハラニッケイ化学工業㈱) ○鈴木勝也 1,
嶋津英夫 2, 齋藤克哉 1, 仲倉佳那 1, 吉川葉 1, 木村芳一 3, 桐原正之 1

1P-21　次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶とアセトニトリルによるアルケン類の
クロロアミド化反応
(1 静岡理工大理工,2 イハラニッケイ化学工業㈱) ○足立滉太 1,松島諒二 1,難波湧浩 1,
森彦光 1, 大杉梨栄 1, 木村芳一 2, 桐原正之 1

1P-22　DoE 手法を用いた新規化合物の迅速で効率的な最適化
(メトラー・トレド㈱) ○藤澤吉文, Urs Groth, Fabio Visentin

1P-23　ジアリールヨードニウム塩を用いたキノリン誘導体のワンポット合成反応
(千葉大院理) ○佐々木哲平, 森山克彦, 東郷秀雄

1P-24　次亜塩素酸ナトリウム５水和物を活用したオレフィン類の立体選択的
ビシナルジアミノ化反応
(1 阪大院工, 2 日本軽金属㈱) ○三輪勇人 1, 南方聖司 1, 浅輪智丈 2

1P-25　アルドース還元酵素阻害剤 Ranirestat のプロセス開発：鍵中間体 ASI-2 の
効率的製造法の開発
(1 大日本住友製薬, 2 Sunovion Pharmaceuticals) 戸島実 1, ○内山勝也 1,
渡邊昇治 1, 髙崎毅 1, Nandkumar N. Bhogle 2, Hang Zhao 2, Mike Filios 2,
John R. Snoonian 2, Kostas Saranteas 2

1P-26　NMR によるカルボニル化合物の種々の溶液中での挙動追跡研究
([1] 広島工業大, [2] 室蘭工業大) ○茶木沙織[1], 平賀良知[1], 庭山聡美[2]

1P-27　ラジカル反応を経由した電子欠損型含窒素芳香環類への
ヒドロキシメチル基導入反応の開発
(千葉大院理) ○周履安, 奥川直紀, 東郷秀雄

1P-28　パラジウム担持モノリス型イオン交換樹脂の有機合成反応への適用
([1] オルガノ, [2] 岐阜薬科大, [3] 第一薬科大) ○高田仁[1], 若山史佳[2], 伊藤良[2], 上田舜[2], 澤間善成[2], 門口泰也[2,3], 佐治木弘尚[2]

1P-29　アルキルアレーンから４－アリールチアゾールへのワンポット変換反応
(千葉大院理) ○下川翔平, 東郷秀雄

1P-30　固定化金属触媒による酸素酸化反応の開発
([1] 徳島文理大薬, [2] 九大院総理工, [3] 九大先導研) ○松本健司[1], 橋本紀子[1], 中野李菜[1], 太刀川祥平[2], 新藤充[3], 吉田昌裕[1]

1P-31　陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発研究：イオン交換基とパラジウムの
相互作用に基づく特異的触媒活性の発現
([1] 岐阜薬大, [2] N.E. Chemcat, [3] 第一薬大) ○市川智大[1], 根津萌子[1], 水野将弘[1], 水崎智照[2], 高木由紀夫[2], 澤間善成[1], 門口泰也[1,3], 佐治木弘尚[1]

1P-32　Enantioselective Aza-Wacker-Type Reaction Promoted by Pd-SPRIX Catalyst
(ISIR, Osaka University) ○ Abhijit Sen, Kazuhiro Takenaka, Hiroaki Sasai

1P-33　ペプチド原薬製造における凍結乾燥シミュレーション技術の構築
(塩野義製薬) ○越智俊輔, 増田勇紀

1P-34　メチルアレーンから含窒素芳香族複素環へのワンポット変換反応
(千葉大院理) ○今井太郎, 東郷秀雄

1P-35　新薬開発における時間の価値
(アステラス製薬) ○家田成

1P-36　1.6 μｍキラルカラム"CHIRALPAK U シリーズ"を用いた超高速エナンチオ分離
(㈱ダイセル) ○福田大祐, 横田佳典, 濵嵜亮太, 大西崇文, 大西敦

1P-37　耐溶剤型キラルカラム CHRIALPAK® IB N の高い不斉識別能力
(㈱ダイセル CPI カンパニー) ○吉田賢一, 岸本辰雄, 濵嵜亮太, 大西敦

1P-38　フローマイクロリアクターによる有機リチウム種の官能基選択性制御
([1] 京大院工, [2] 味の素㈱) 永木愛一郎[1], ○中原祐一[2], 石内聡史[1], 笹月建吾[1], 山下浩輝[1], 高橋裕輔[1], 吉田潤一[1]

1P-39　*N*- ベンゾイルベンゾチアゼピンの触媒的不斉 *S*- オキシド化反応
(帝京大薬) ○牧野宏章, 小川りさ, 米田哲也, 金瀬薫, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苅英昭, 高橋秀依

1P-40　化学プロセスの晶析における簡便な PAT ツールの利用
(メトラー・トレド㈱) ○中務真結, Des O'Grady

1P-41　インライン粒子測定法を活用した医薬品原薬の結晶多形転移プロセスの設計と商用設備での検証

(塩野義製薬㈱ [1] 生産技術部，[2] 製薬研究センター）○栗田貴教 [1]，間中敦史 [2]，福井伸明 [2]

1P-42　フローマイクロリアクターを利用した鉄触媒クロスカップリング反応

([1] 和工技セ，[2] 和医大）○森一 [1]，多中良栄 [2]，町谷功司 [1]，西山靖浩 [1]，齋藤茜 [1]

1P-43　四置換オレフィン合成を指向したビシナルジブロモアルケンの選択的臭素活性化

(龍谷大院理工）○遠藤直輝，岩澤哲郎

1P-44　金触媒を利用した 1,3- ジヒドロベンゾ [*cd*] インドール類の合成研究

(昭和薬大）○森田延嘉，河原みどり，江口大介，海老名史香，伴慎太郎，橋本善光，田村修

1P-45　不均一系触媒によるアルキルホウ素試薬を用いた芳香族化合物の実用的なアルキル化の開発

(武田薬品工業㈱ ファーマシューティカル・サイエンス プロセスケミストリー）○細井和志，沢田直隆，齋藤英樹，野口誠

1P-46　バナジウム触媒を用いるフェノール類の酸化的不斉カップリング反応

(阪大産研）○青木孝憲，佐古真，滝澤忍，笹井宏明

1P-47　Boc anhydride によるカルボン酸の *t*- ブチルエステルへの変換反応

(長崎大院医歯薬）○小浦修乙，真木俊英

1P-48　有機分子触媒を利用したカルボン酸類の脱炭酸的ハロゲン化反応

(豊橋技科大院工）○北原一利，佐々木希，川崎洋平，岩佐精二，柴富一孝

1P-49　アクリル酸類の重水素標識法とその官能基変換法

(岐阜薬大）○朴貴煥，山田強，澤間善成，佐治木弘尚

1P-50　水中で進行するシクロヘキサジエン類の Pd/C 触媒的脱水素芳香化反応

(岐阜薬大）○安川直樹，横山裕紀，増田眞大，門口泰也，佐治木弘尚，澤間善成

1P-51　実用的な酸触媒アルキル化剤の開発

(金沢大院医薬保）藤田光，角山哲史，○寺崎博満，山田耕平，国嶋崇隆

一般講演・ポスター発表

第2日目　8月4日(金)

○印は演者

2P-01　水素ならびに酸素ファインバブルフロー手法による物質合成
（静大院工）○永井公平，佐藤浩平，鳴海哲夫，間瀬暢之

2P-02　ファインバブル法によるフェノール類の官能基選択的水素化反応
（静大院工）○飯尾卓也，佐藤浩平，鳴海哲夫，間瀬暢之

2P-03　フロー型マイクロ波装置を用いた網羅的反応条件検討による迅速反応最適化
（静大院工）○齋藤祐介，増田嗣也，佐藤浩平，鳴海哲夫，間瀬暢之

2P-04　2-ヒドロキシカルコンの転位反応を用いるベンゾフランの合成研究
（近畿大薬）中村光，○今宮彰良，坂井田楓，三木康義，前川智弘

2P-05　ベンゾフラノン類のエナンチオ選択的 Steglich 型転位反応の開発
（岡山大院自然）○藤居一輝，萬代大樹，菅誠治

2P-06　環状 1,2-アミノアルコールのジアステレオ選択的不斉合成法の開発
（武田薬品工業㈱）○平野沙悠梨，山野光久

2P-07　環境調和型アミドの選択的モノアルキル化反応
（岐阜薬科大）浅井彰太，○阪一穂，門口泰也，佐治木弘尚，澤間善成

2P-08　工業生産を指向したフローリアクターによるニトロ化反応の開発
([1] 日本理化学工業㈱ 研究開発室，[2] 日本理化学工業㈱ 生産技術管理課）
○鈴間喜教[1]，鈴木勇輝[2]，児玉英彦[1]

2P-09　けい皮アルデヒドをスチレン及び一酸化炭素キャリアーとして利用する
二元有機合成法の開発
（岐阜薬科大）服部倫弘，上田舜，○高倉稜弥，澤間善成，門口泰也，佐治木弘尚

2P-10　ノナフラートを脱離基とする Pd 触媒を用いたビニル位への重水素導入法の開発
（長崎大院医歯薬）○森本哲朗，栗山正巳，尾野村治

2P-11　ラニレスタット鍵中間体（光学活性環状イミド）の立体選択的合成
（安田女大薬）○西村良夫，佐々木千尋，西博行，生中雅也

2P-12　ケテンシリルアセタールの触媒的 (2+2) 環化付加によるシクロブテンの合成
（京大院薬）山岡庸介，○植田幹，山下徹，下田和摩，山田健一，高須清誠

2P-13　イノラートを用いた歪んだトリプチセンの合成と変換反応
([1] 九大院総理工，[2] 九大先導研）○吉永達郎[1]，岩田隆幸[2]，新藤充[2]

2P-14　第一級アルコールからアルデヒドへの高選択的空気酸化反応
（名大院創薬）○澁谷正俊，古川桂佑，山本芳彦

2P-15　Bis(*p*-nitrophenyl) Phosphorazidate を用いた Pummerer 転位による
アジドメチルスルフィドの合成
（名城大農）○石原稿太朗，塩入孝之，松儀真人

2P-16　ルテニウムナノ粒子触媒とマイクロウェーブを用いた
リガンドフリー鈴木-宮浦反応の開発
([1] 阪大院薬, [2] 高輝度光科学研究センター JASRI, [3] 東京理化器械㈱, [4] 北大院薬)
○秋山敏毅[1], 本間徹生[2], 為則祐雄[2], 大木裕太[3], 高橋直行[3], 藤岡弘道[1], 佐藤美洋[4], 有澤光弘[1]

2P-17　酵素反応の位置・立体選択性を活用する有機合成
([1] 慶應大薬, [2] 横浜薬科大薬) 山下泰信[1], 恒川龍二[1], ビアーアラン[1], 桑田和明[1], 永井利也[1], 櫻井沙紀[1], 花屋賢悟[1], 東林修平[1], 庄司満[1,2], ○須貝威[1]

2P-18　Reversed Phase Liquid Chromatography Using Surrogate (Additional) Stationary Phases
(Neuland Laboratories Limited)
○ Mohmed K. Anwer, Rehana Begum, Manyam Sudhakar, Punna Venkateshwarlu

2P-19　フロー型マイクロ波照射装置を用いた高効率的な Johnson-Claisen 転位反応
([1] 静岡県大薬, [2] サイダ・FDS) ○玉置宗麻[1], 江上寛通[1], 川戸勇士[1], 小田島博道[2], 濱島義隆[1]

2P-20　オキソマロン酸ジエチル (DEMO) を求電子剤とする各種炭素－炭素結合形成反応
(関学大院理工) ○竹本太一, 仲辻秀文, 田辺陽

2P-21　AI 支援による次世代 HPLC メソッド移管法
(クロームソードジャパン株式会社) ○小西一豪, Sergey Galushko

2P-22　*in situ* protection 法を用いた one-pot エーテル環合成法の開発
(阪大院薬) ○森田健太, 太田礼伊也, 青山浩, 村井健一, 有澤光弘, 藤岡弘道

2P-23　不斉相間移動触媒を用いたアミノシクロプロパンカルボン酸エステルの
実用的製造法の開発
(住友化学㈱) ○相川利昭, 安岡順一, 三木崇, 池本哲哉

2P-24　光感応性アミノ化剤の開発と応用
(京大院薬) 小林祐輔, ○正門宗大, 竹本佳司

2P-25　金属スカベンジャーを用いた Ru 除去の研究
([1] バイオタージ・ジャパン㈱, [2] Biotage AB) ○熊倉史雄[1], 横田浩司[1], Geoff Davies[2], Sunil Rana[2], Steve Pant[2]

2P-26　末端アルキンの触媒的交差二量化を行う二核金錯体
(龍谷大院理工) ○遠藤直輝, 岩澤哲郎

2P-27　α－アミノカルボニル化合物を与えるパラジウムエノラートの
極性転換型求核的アミノ化反応の開発
(阪大産研) ○野本裕也, 竹中和浩, 笹井宏明

2P-28　Gymnocin-B の合成研究-ABCD フラグメントの合成-
(名城大薬) ○鈴木彩香, 北村祐樹, 秦光平, 江﨑雄都, 坂井健男, 森裕二

2P-29　3-aza-Cope-Mannich 連続反応による含窒素縮環骨格構築法の開発
(名城大薬) ○竹内晴美, 野田尚孝, 西脇萌里, 坂井健男, 森裕二

2P-30　リチウムビナフトラート触媒による不斉アミノ化反応の開発とL-カルビドパの短工程不斉合成への応用
([1] 熊本大院薬, [2] 熊本大院先導機構) ○浅野聡文[1], 守谷美友紀[1], 小谷俊介[1,2], 中島誠[1]
2P-31　パーフルオロオレフィンへのラジカル付加を基盤とするフルオロアルキル化試薬の合成と反応性
(阪大院工) ○日下栞, 菊嶌孝太郎, 大橋理人, 生越専介
2P-32　原薬出発物質評価における新規リスクアセスメントツール
(中外製薬工業) ○岩村寛
2P-33　4,5位にフッ素を有するN-ヘテロサイクリックカルベンの合成
(阪大院工) ○安藤康太, 菊嶌孝太郎, 大橋理人, 生越専介
2P-34　医薬品の溶解性向上を指向したアミドの直截的糖鎖修飾法の開発
(京大院薬) ○中辻雄哉, 李善姫, 小林祐輔, 竹本佳司
2P-35　電子不足なケトン類に適した効率的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
2P-36　パーフルオロアルコキシ銀錯体の合成とその反応性
(阪大院工) ○橋本侑, 石田尚義, 大橋理人, 生越専介
2P-37　Julia型新メチレン化試薬の合成法と反応法の改良
(岐阜大工) ○大口真依, 安藤香織
2P-38　Julia反応を用いる三置換アルケンの立体選択的合成法の開発
(岐阜大工) ○髙間大輝, 安藤香織
2P-39　階層的多孔構造をもつ新規シリカゲルによる高性能金属触媒吸着剤の開発
([1] エスエヌジー, [2] 岐阜薬科大, [3] 浜理薬品工業, [4] 京大院理) ○宮本利一[1,4], 市川智大[2], 松尾知寛[2], 河村明恵[3], 渡部美佳[3], 神野輝彦[3], 大谷隆[3], 白鴻志[1], 佐治木弘尚[2]
2P-40　芳香族アミンを有する新規メタノフラーレンの創製と有機薄膜太陽電池デバイスへの応用
([1] 大阪産業技術研究所, [2] 龍谷大理工) ○森脇和之[1], 岩本和樹[2], 岩澤哲郎[2], 松元深[1], 岩井利之[1], 高尾優子[1], 伊藤貴敏[1], 水野卓巳[1], 大野敏信[1]
2P-41　直接Ti-交差アルドール反応を利用する多置換2(5H)-フラノン類の直接的合成
(関学大院理工) ○仲辻秀文, 坂雄生, 蘆田雄一郎, 御手洗久美, 田辺陽
2P-42　Ti-Claisen, アルドール反応を鍵段階とする3-アシル-5,6-ジヒドロピロン天然物全 3 種の不斉全合成
(関学大院理工) ○堤健之, 藤原哲也, 中田孝平, 蘆田雄一郎, 小國祐美子, 仲辻秀文, 田辺陽
2P-43　DKRにより導入したアシル基を利用した(-)-himbacineの全合成
(阪大院薬) ○川西真司, 杉山公二, 赤井周司

2P-44 Development of Pentafluorophenylthiolating Reagent and Its Application
(Department of Life Science and Applied Chemistry, Nagoya Instituted of Technology) ○ Shichong Jia, Zhongyan Huang, Kenta Okuyama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

2P-45 トリプトファン誘導体のフッ素化—環化反応を用いた，抗寄生虫薬 Pyrrolobenzoxazine のフッ素アナログのジアステレオ選択的合成法の開発
(名工大院工) ○住井裕司, Das Biplab Kumar, 原田恭輔, 徳永恵津子, 柴田哲男

2P-46 ジフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムを用いた直接的ジフルオロメチルチオ化反応
(名工大院工) ○松原王起也, Huang Zhongyan, Jia Shichong, 徳永恵津子, 柴田哲男

2P-47 CF_3-DAST を用いたβジケトン類に対するトリフルオロメチルチオ化反応
(名工大院工) ○吉岡拓哉, Ibrayim Saidalimu, 鈴木柊吾, 徳永恵津子, 柴田哲男

2P-48 新規環状エーテル溶剤「MTHP」の用途展開
([1] 阪工大工, [2] ㈱クラレ) 小林正治[1], 田村朋葵[1], 吉元咲樹[1], 益山新樹[1], ○山口崇[2], 谷口慶太[2], 星野涼子[2]

2P-49 フェノールのデオキシアミノ化による第１級アニリン類の直接合成法
(阪大院薬) ○増田茂明, 井川貴詞, 赤井周司

2P-50 金属亜鉛を用いた Tishchenko 反応によるエステル・ラクトン合成
(学習院大理) ○宮川雅道, 秋山隆彦

2P-51 高活性かつ反応制御性に優れたヒドリド系還元剤及び新規ピリジン系触媒／レジンのプロセス化学への応用例
([1] Vertellus, [2] 野村事務所) Glenn Carroll [1], ○伊沢光彦[2]

Graphical Abstract

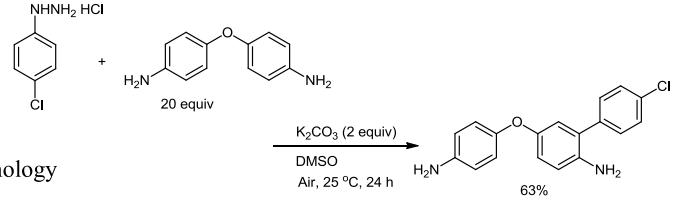
Day 1 〔August 3〕

I-1

Redox-Neutral Reaction and Metal Free Arylation Reaction For the Examples of Contracted Research with Companies

Takumi Mizuno

Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology



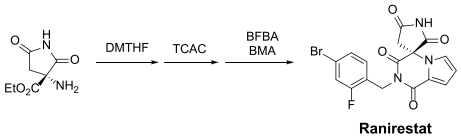
I-2

Process Development of the Aldose Reductase Inhibitor Ranirestat

Minoru Toshima

Process Chemistry Research & Development Laboratories,

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

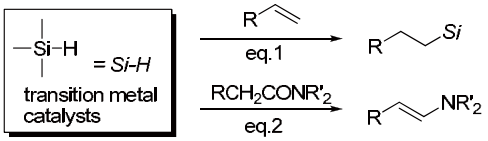


I-3

Catalytic Hydrosilylation Reactions

Hideo Nagashima

Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University



I-4

Challenge to the API Global Quality by Shionogi

Miyuki Hiura

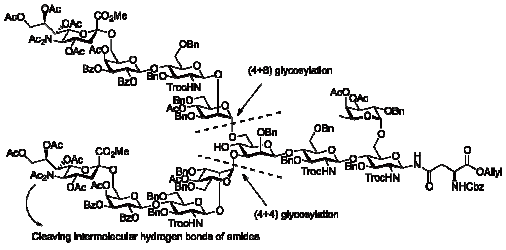
CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.

I-5

Synthesis of Bioactive Glycans by Using Reaction Integration

Koichi Fukase *

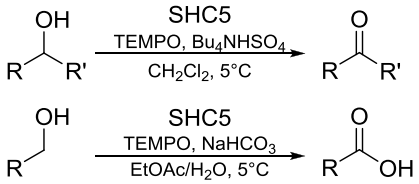
Graduate School of Science, Osaka University



1P-01

Selective oxidation of alcohols to ketones, aldehydes, and carboxylic acids using crystalline NaOCl•5H$_2$O (SHC5)

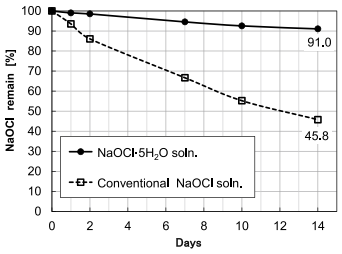
Hideo Shimazu*[1], Tomohide Okada[1],
Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd., [2]Shizuoka Institute of Science and Technology, [3]Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.,



1P-02

Concentrated aqueous sodium hypochlorite solution and its application for oxidations

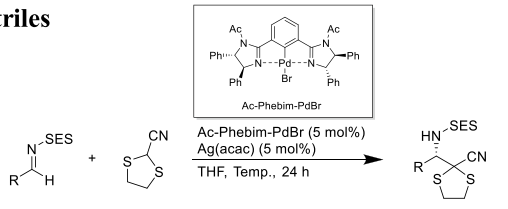
Takashi Toyama*[,1], Hiromichi Ito[1],Tomohide Okada[1],
Hideo Shimazu[1], Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd.,
[2]Shizuoka Institute of Science and Technology, [3]Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd.,



1P-03

Direct catalytic enantioselective reaction of α,α-dithioacetonitriles with imins using chiral bis(imidazoline)-Pd catalysts

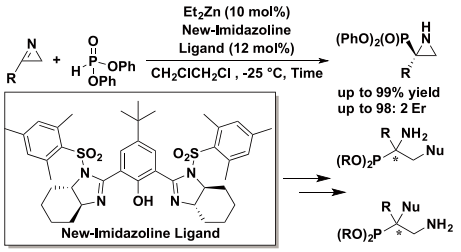
Hikari Saito*, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura
Nagoya Institute of Technology



1P-04

Enantioselective Reaction of 2*H*-Azirines with Phosphites Using Novel Chiral Bis(imidazoline)-Zinc (II) Catalysts

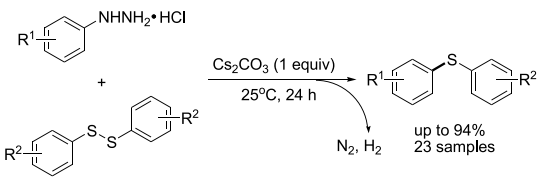
Daiki Hayama*, Shuichi Nakamura
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



1P-05

Transition-Metal-Free and Oxidant-Free Cross-Coupling of Arylhydrazines with Disulfides: Base-Promoted Synthesis of Unsymmetrical Aryl Sulfides

Taniguchi, T. *; Naka, T.; Imoto, M.; Takeda, M.;
Nakai, T.; Mihara, M.; Mizuno, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A.
Seika Corporation, 1-1-82, Kozaika, Wakayama 641-0007, Japan

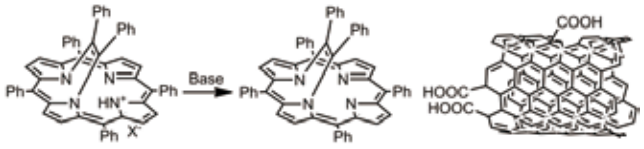


1P-06

Development of nanocarbon materials modified with porphyrin dyes: Effect of preparation method

Yuko Takao*, Kazuyuki Moriwaki, Takumi Mizuno, Toshinobu Ohno

Research Division of Organic Materials, Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology

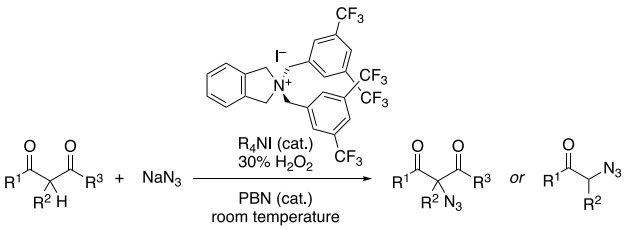


1P-07

Hypoiodite-catalyzed Chemoselective Direct α-Azidation of Carbonyl Compounds

Naoto Sahara*, Yuhei Hattori, Mayuko Tsukahara, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

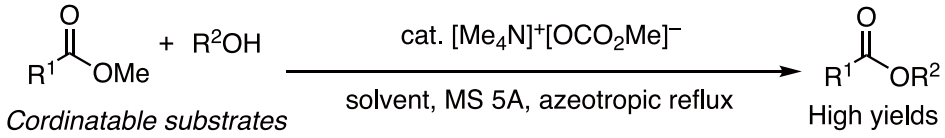
Grad. Sch. Eng., Nagoya Univ.



1P-08

Transesterification Catalyzed by Highly Active Quaternary Ammonium Salts

Yuji Tabata*, Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara† Graduate School of Engineering, Nagoya University



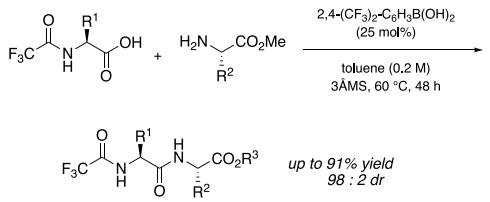
1P-09

Novel Boronic Acid-catalyzed Dehydrate Condensation Reaction to Amides: The Access to Dipeptides

Ke Wang*, Yanhui Lu, Kazuaki Ishihara

Laboratory of Catalysis in Organic Synthesis

Graduate School of Engineering, Nagoya University

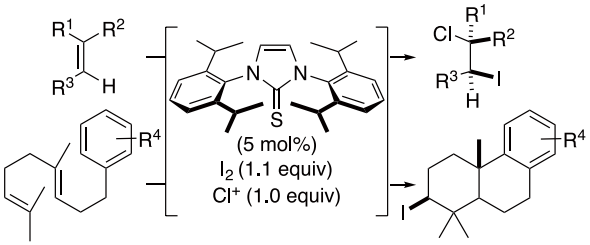


1P-10

Thiourea Lewis Base Catalysts for Iodochlorination of Alkenes and Iodocyclization of Polyprenoids

Yasutaka Tsuji*, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara †

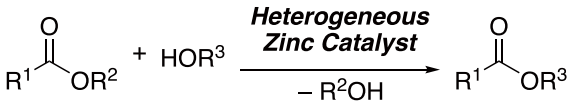
Graduate School of Engineering, Nagoya University



1P-11

Transesterification promoted by recyclable heterogeneous zinc catalyst

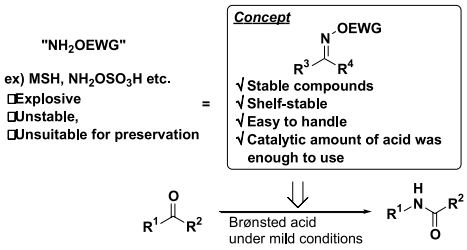
Daiki Nakatake[1]*, Ryo Yazaki[1], Yoshimasa Matsushima[2],
Takashi Ohshima[1]
[1] Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Kyushu University, [2] Takasago International Corporation



1P-12

Direct Catalytic Amide Synthesis from Ketones with Oximes

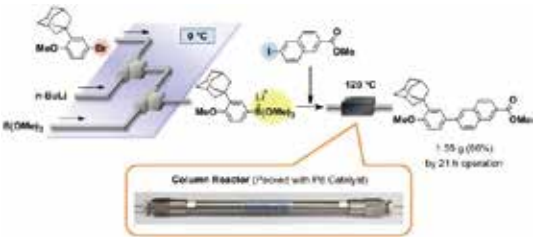
Genna Hasegawa*, Naoki Oishi, Kengo Hyodo, Kingo Uchida
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University



1P-13

Suzuki-Miyaura Coupling Using Monolith Reactors Containing Palladium Catalyst. Scaling-up by Series and Parallel Connection of the Reactors

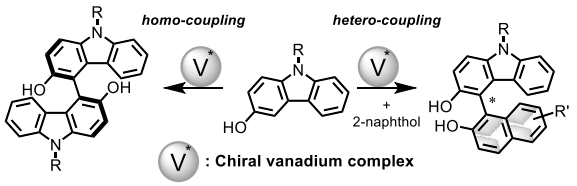
Aiichiro Nagaki*, Katsuyuki Hirose, Yuya Moriwaki, Osamu Tonomura,
Satoshi Taniguchi, Toshiki Taga, Shinji Hasebe, Norio Ishizuka,
Koji Mitamura, Kimihiro Matsukawa, Jun-ichiYoshida
Graduate School of Engineering, Kyoto University



1P-14

Chiral Vanadium Complex Catalyzed Enantioselective Oxidative Coupling Reaction of Hydroxycarbazoles

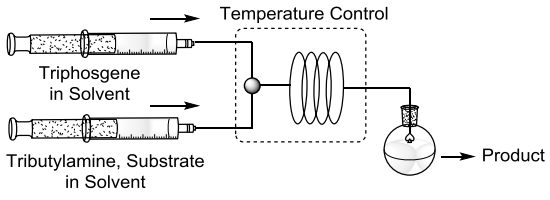
Makoto Sako*, Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University



1P-15

Application of Flow Reactor System for Phosgene Reaction

Hiroaki Yasukouchi*, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda
Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle,
Pharma Research Group, KANEKA CORPORATION

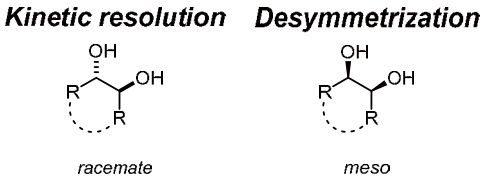


1P-16

Development of enantioselective monoacylation of diols

Hiroki Mandai*, Hiroshi Yasuhara, Kazuki Fujii, Yukihito Shimomura, Seiji Suga

Okayama University

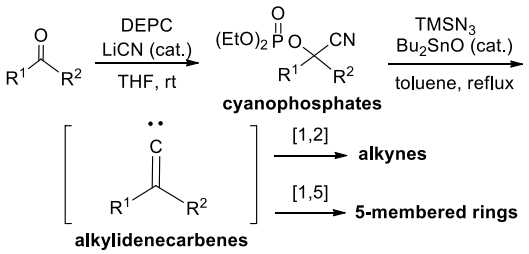


1P-17

Synthesis of 5-membered rings from cyanophosphates under neutral condition:C-H insertion of alkylidene carbene generated by tetrazole fragmentation

Hiroki Yoneyama,* Kenji Uemura, Yoshihide Usami, Shinya Harusawa

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

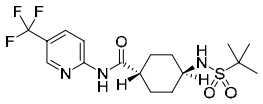


1P-18

Optimization of Batch Crystallization for Particle Size Control based on Computer Simulation

Masashi Tanaka*, Yuki Masuda, Nobuhiro Takaichi

API R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.

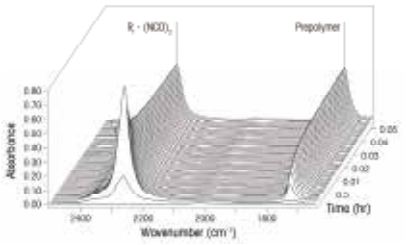


1P-19

Control Residual Isocyanates in Polyurethane Polymerizations

Yuki Hara*, Brian Wittkamp, Paul Scholl

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

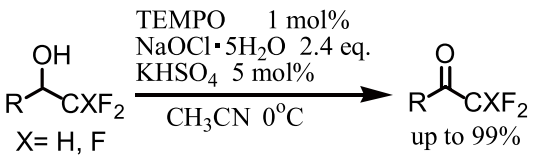


1P-20

Effective Oxidation of Fluorine Containing Alcohols Using Crystalline $NaOCl{\cdot}5H_2O$

Katsuya Suzuki,[1]* Hideo Shimazu ,[2] Ktsuya Saito, [1] Kana Nakakura, [1] You Kikkawa,[1] Yoshikazu Kimura,[3] Masayuki Kirihara[1]

[1] Shizuoka Institute of Science and Technology, [2] Nippon Light Metal Company, Ltd., [3]Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.,

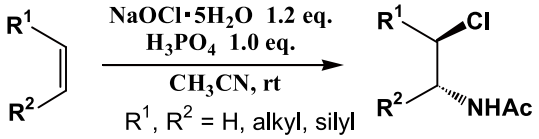


1P-21

Chloroamidation of Alkenes Using NaOCl·5H₂O and Acetonitrile

Kouta Adachi [1]*, Ryoji Matsushima [1], Yukou Namba [1],
Hiromitsu Mori [1], Rie Osugi [1], Yoshikazu Kimura [2],
Masayuki Kirihara [1]

[1] Shizuoka Institute of Science and Technology, [2] Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.,



1P-22

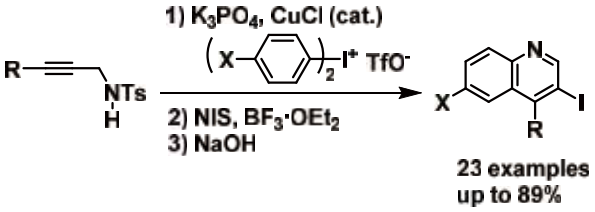
Fast and Effective DoE Studies For Innovative Chemical Development

Yoshifumi Fujisawa*, Urs Groth, Fabio Visentin,
METTLER TOLEDO

1P-23

One-Pot Preparation of Quinoline Derivatives with Diaryliodonium Salts

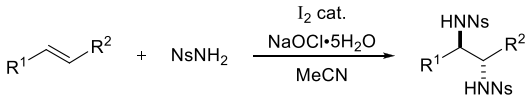
Teppei Sasaki*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University



1P-24

Stereoselective Vicinal Diamination of Olefins Utilizing NaOCl•5H₂O

Hayato Miwa[1]*, Satoshi Minakata[1], Tomotake Asawa[2]
[1]Graduate School of Engineering, Osaka University
[2]Nippon Light Metal Co., Ltd, R&D Department of Chemicals

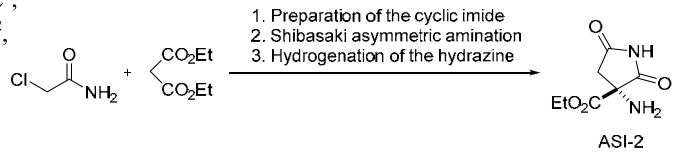


- Available Oxidant (**NaOCl•5H₂O**)
- *Anti*-Selective Diamination
- Metal-Free Process

1P-25

Process Development of the Aldose Reductase Inhibitor Ranirestat: Efficient Synthesis of the Key Intermediate ASI-2

Minoru Toshima[1], Katsuya Uchiyama [1]*, Shoji Watanabe[1],
Tsuyoshi Takasaki[1], Nandkumar N. Bhogle[2], Hang Zhao[2],
Mike Filios[2], John R. Snoonian[2], Kostas Saranteas[2]
[1] Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
[2] Sunovion Pharmaceuticals Inc.

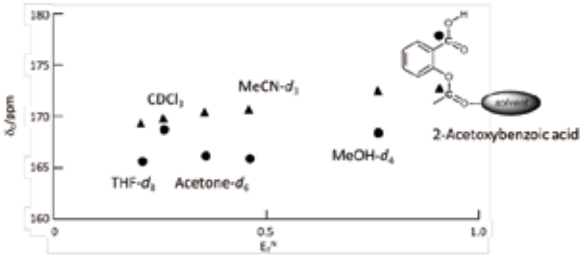


ASI-2

1P-26

NMR spectroscopic studies of the behaviors of carbonyl compounds in various solutions

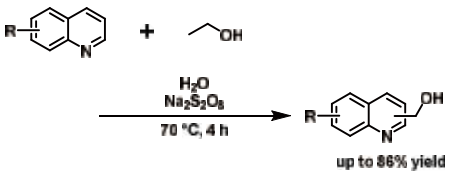
Saori Chaki*[1], Yoshikazu Hiraga[1], Satomi Niwayama[2]
[1] Department of Food Sciences and Biotechnology, Hiroshima Institute of Technology
[2] Department of Applied Sciences, Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology



1P-27

Introduction of Hydroxymethyl Group onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics via Radical Pathway

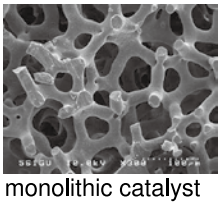
Luan Zhou*, Naoki Okugawa, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University



1P-28

Application of Palladium-supported Monolithic Ion Exchange Resin in Organic Synthesis

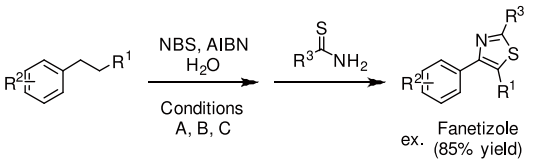
Hitoshi Takada[1]*,Fumika Wakayama[2], Ryo Ito[2], Shun Ueda[2], Yoshinari Sawama[2], Yasunari Monguchi[2,3], Hironao Sajiki[2]
[1]R&D center, Organo Corporation, [2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
[3]Laboratory of Organic Chemistry, Daiichi University of Pharmacy


Pd-supported monolithic catalyst

1P-29

One-pot Transformation of Alkylarenes into 4-Arylthiazoles

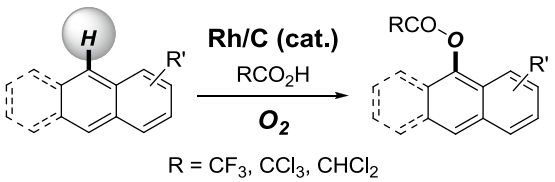
Shohei Shimokawa*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University



1P-30

Heterogeneous metal catalyzed aerobic oxidation of aromatics

Kenji Matsumoto[1]*, Noriko Hashimoto[1], Rina Nakano[1], Shohei Tachikawa[2], Mitsuru Shindo[3], Masahiro Yoshida[1]
[1]Tokushima Bunri University, [2]IEggs, Kyushu University, [3]IMCE, Kyushu University



1P-31

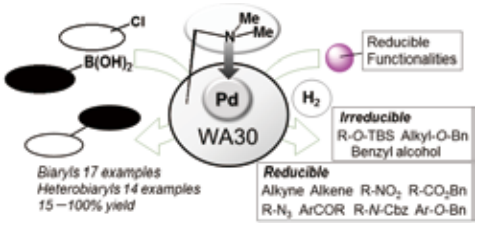
Development of anion exchange resin-supported palladium catalyst: a unique catalyst activity based on the interaction of the ion-exchange group

Tomohiro Ichikawa[1,*], Moeko Netsu[1], Masahiro Mizuno[1], Tomoteru Mizusaki[2], Yukio Takagi[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1,3], Hironao Sajiki[1]

[1] Gifu Pharmaceutical University

[2] N.E. Chemcat

[3] Daiichi University of Pharmacy



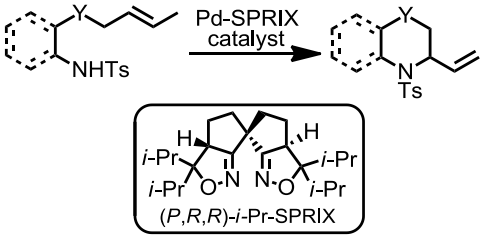
1P-32

Enantioselective Aza-Wacker-Type Reaction

Promoted by Pd-SPRIX Catalyst

Abhijit Sen*, Kazuhiro Takenaka, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

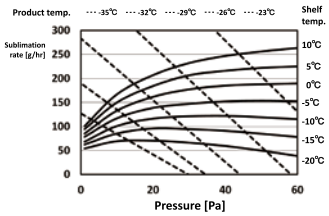


1P-33

Simulation science of lyophilization in manufacturing peptide API

Shunsuke Ochi*, Yuki Masuda

API R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.

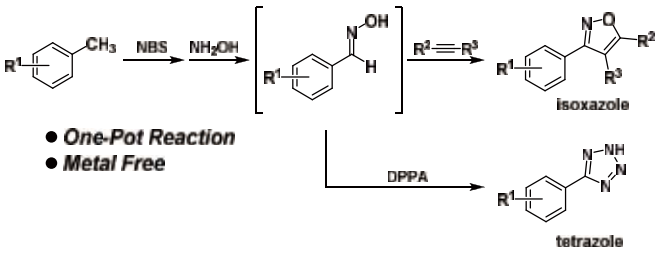


1P-34

One-Pot Preparation of Nitrogen-Containing Heteroaromatics from Methylarenes

Imai Taro*, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University



1P-35

Expected Value of Time in New Drug Development

Shigeru Ieda*

Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

$$\Delta EVT = \frac{\Delta S}{(1+r)^n} \times P$$

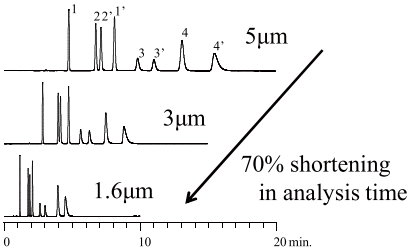
ΔEVT; expected value of time, *ΔS*; sales forecast at patent expiration, *r*; discount rate, *P*; success provability

1P-36

Ultrafast enantiomeric separations using 1.6μm chiral column "CHIRALPAK U series"

Daisuke Fukuda, Keisuke Yokota, Yoshiki Ueyama, Ryota Hamasaki, Takafumi Onishi, Atsushi Ohnishi

Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation

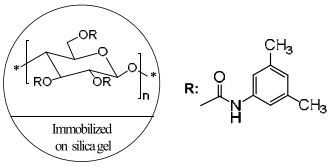


1P-37

High Chiral Recognition Ability of Polysaccharide Based Immobilized Column "CHIRALPAK IB N"

Kenichi Yoshida*, Tatsuo Kishimoto, Ryota Hamasaki, Atsushi Ohnishi

Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation

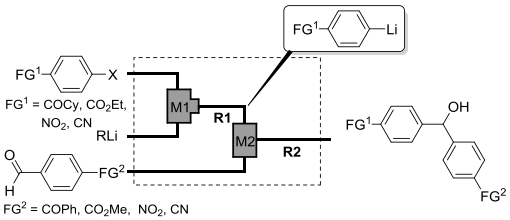


1P-38

Selectivity Control in Reactions of Organolithiums with Functional Electrophiles Using Flow Microreactors

Aiichiro Nagaki, Yuichi Nakahara*, Satoshi Ishiuchi, Kengo Sasatsuki, Hiroki Yamashita, Yusuke Takahashi, Jun-ichi Yoshida

Graduate School of Engineering, Kyoto University
Institute of Innovation, Ajinomoto Co., Inc.,

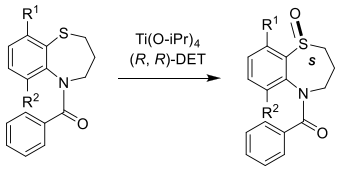


1P-39

Catalytic Asymmetric *S*-Oxidation Reaction of *N*-Benzoylbenzothiazepines

Kosho Makino*, Risa Ogawa, Tetsuya Yoneda, Yuki Kanase, Hidetsugu Tabata, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari and Hideyo Takahashi

Faculty of Pharma Sciences, Teikyo University

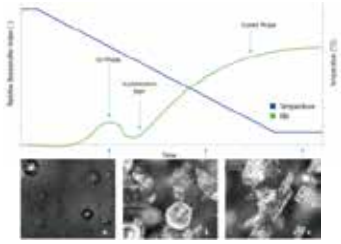


1P-40

Crystallization in Process Chemistry Applying Simple PAT Tools

Mayu Nakatsukasa*, Des O'Grady PhD

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo



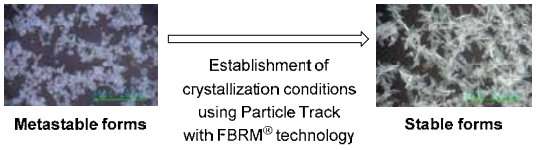
1P-41

Establishment of polymorphic transformation process for drug substance using inline particle size measurement method and verification in commercial manufacturing

Takanori Kurita[1]*, Atsushi Manaka[2], Nobuaki Fukui[2]

[1]Production Technology Department,

[2]API R&D Center, Shionogi & Co., Ltd.



1P-42

Study on iron catalyzed cross coupling reactions under micro-flow conditions

Hajime Mori[1]*, Yoshie Tanaka[2], Koji Machitani[1], Yasuhiro Nishiyama[1], Akane Saito[1]

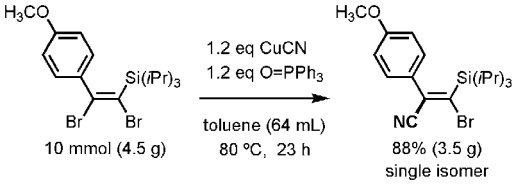
[1]Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture, [2]Wakayama Medical University.

1P-43

Regio-selective Cyanation of (*Z*)-(1,2-dibromo-2-arylvinyl) triisopropylsilane

Naoki Endo, * Tetsuo Iwasawa

Dep. of Materials Chemistry, Grad School, Ryukoku University

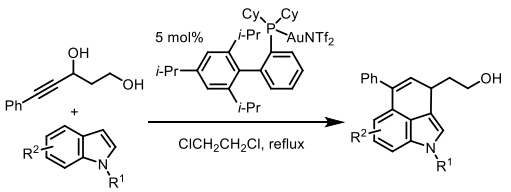


1P-44

Gold-Catalyzed Synthesis of 1,3-Dihydrobenzo[*cd*]indoles

Nobuyoshi Morita*, Midori Kawahara, Daisuke Eguchi, Fumika Ebina, Shintaro Ban, Yoshimitsu Hashimoto, Osamu Tamura

Showa Pharmaceutical University



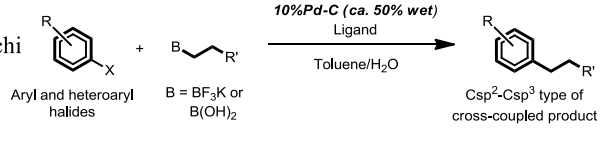
1P-45

Development of Practical Alkylation of Aromatic Compounds with Alkylboron Reagents by Heterogenious Catalyst

Kazushi Hosoi*, Naotaka Sawada, Hideki Saitoh, Makoto Noguchi

Process Chemistry, Pharmaceutical Sciences,

Takeda Pharmaceutical Company Limited.

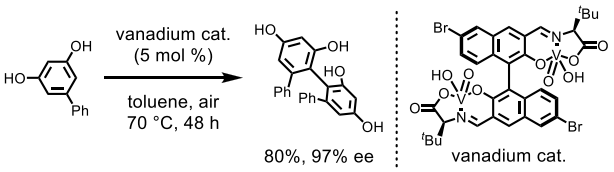


1P-46

Enantioselective Oxidative Coupling of Phenol Derivatives Catalyzed by Vanadium(V) Complex

Takanori Aoki*, Makoto Sako, Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

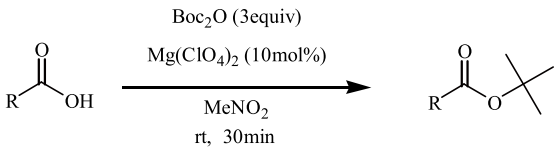


1P-47

Transformation of Carboxylic Acids to t-Butyl Esters with *t*-Butyldicarbonate

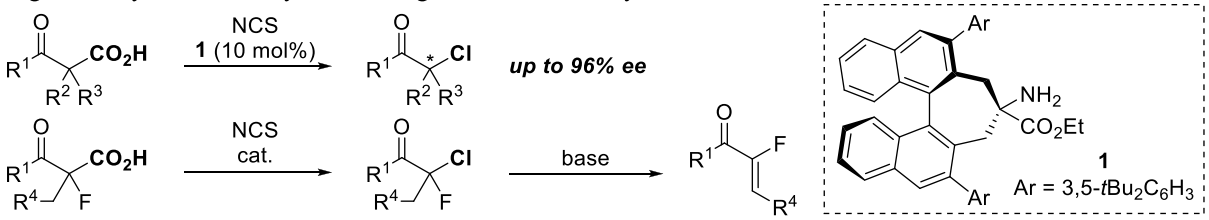
Shuto Koura*, Toshihide Maki

Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University



1P-48

Organocatalytic Decarboxylative Halogenation of Carboxylic Acids

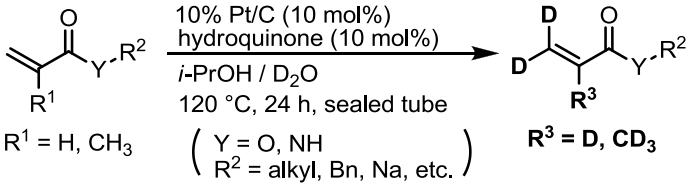


1P-49

Direct deuteration method of acrylic acid derivatives and its application to further transformation

Kwihwan Park*, Tsuyoshi Yamada, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University

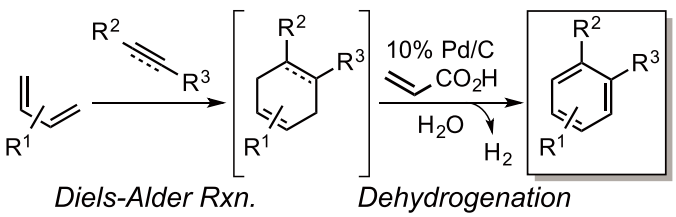


1P-50

Palladium on carbon-catalyzed dehydrogenative aromatization of cyclohexadienes in water

Naoki Yasukawa*, Hiroki Yokoyama, Masahiro Masuda, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Yoshinari Sawama

Gifu Pharmaceutical University



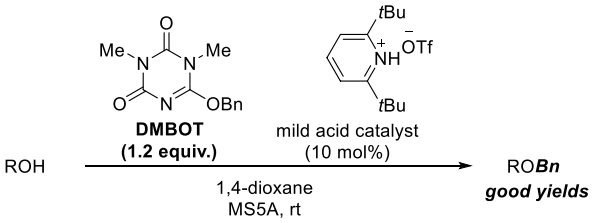
1P-51

Useful reagents for acid-catalyzed alkylation

Hikaru Fujita, Satoshi Kakuyama, Hiromitsu Terasaki*,

Kohei Yamada, Munetaka Kunishima

Kanazawa University



Day 2〔August 4〕

I-6

Expectations for chemists in corporate R&D.

Kazuhiko Ohrai*

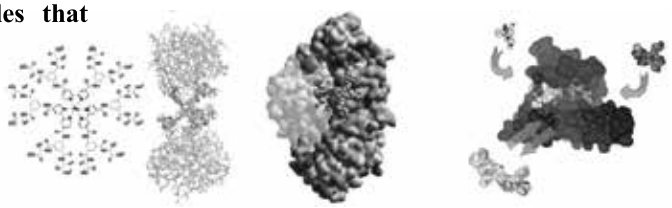
Pharmaceuticals Division, Nissan chemical Industries, LTD.

I-7

A Designing Strategy for Mid-sized Molecules that Disrupt Protein-protein Interactions

Junko Ohkanda*

Institute of Agriculture, Shinshu University

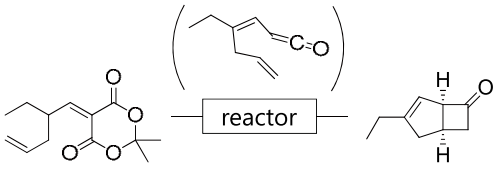


I-8

Currrent Trends in API Continuous Manufacturing and Flow Process Development Cases in Daiichi Sankyo

Hiroshi Nagasawa*

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



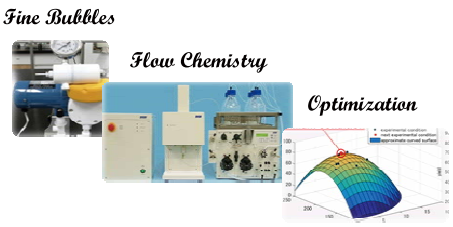
I-9

Tidings from local university: Fine bubble organic synthesis and rapid reaction optimization using continuous flow reactor

Nobuyuki Mase

Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,

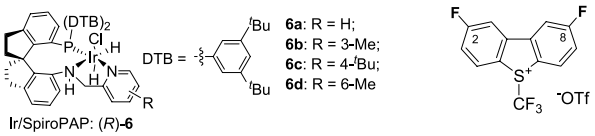
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University



I-10

Some case studies of process development, manufacturing production and new technology application at Zhejiang Jiuzhou Pharmaceuticals

Yuanqiang Li*, Hao Wu, Jianqiang Qian, Pucha Yan, Jiankang Xu, Teruo Umemoto, Daqing Che



I-11

Practical Asymmetric Syntheses by Utilizing Lipases

Shuji Akai*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences

Osaka University.

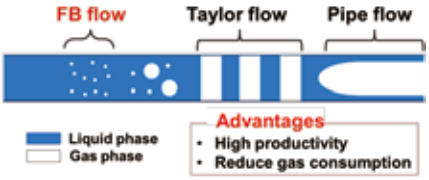
2P-01

Hydrogen and oxygen fine bubble flow mediated organic synthesis

Kohei Nagai*, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,

Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University



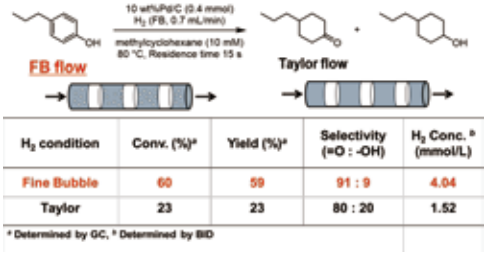
2P-02

Chemoselective hydrogenation of phenol derivatives using fine bubble method

Takuya Iio*, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,

Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University



H_2 condition	Conv. (%)[a]	Yield (%)[a]	Selectivity (=O : -OH)	H_2 Conc. [b] (mmol/L)
Fine Bubble	60	59	91 : 9	4.04
Taylor	23	23	80 : 20	1.52

[a] Determined by GC, [b] Determined by BID

2P-03

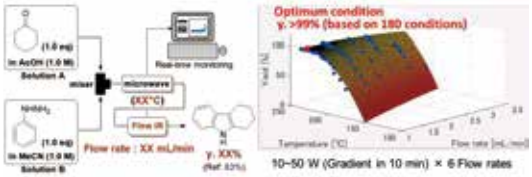
Rapid optimization of reaction conditions based on comprehensive reaction analysis using continuous flow microwave reactor

Yusuke Saito*, Tsuguya Masuda, Kohei Sato,

Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,

Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University



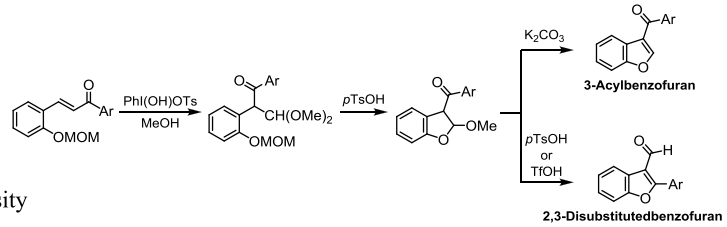
2P-04

Study of Benzofuran Synthesis via Rearrangement of 2-Hydroxychalcone

Akira Nakamura, Akira Imamiya*, Kaede Sakaida,

Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa

School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University

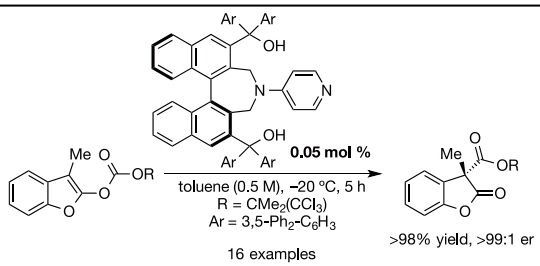


2P-05

Development of Enantioselective Steglich Rearrangement of Benzofuranone Derivatives

Kazuki Fujii*, Hiroki Mandai, Seiji Suga

Okayama University

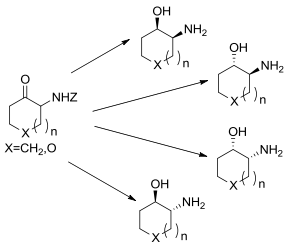


2P-06

Process development of asymmetric and streodivergent route to cyclic 1,2-aminoalcohols

Sayuri Hirano*, Mitsuhisa Yamano

Process Chemistry, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited

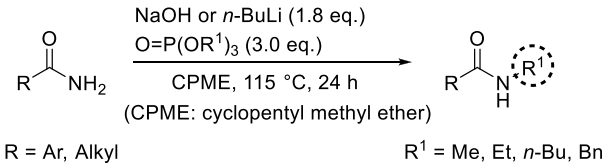


2P-07

Highly Selective and Environmentally-Friend *N*-Mono-alkylation of Amide Derivatives

Shota Asai, Kazuho Ban*, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Yoshinari Sawama

Gifu Pharmaceutical University

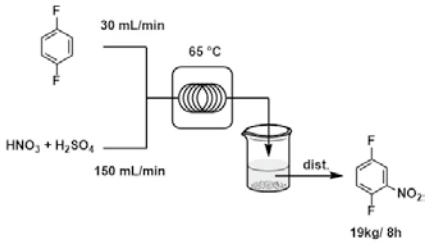


2P-08

Development of nitration for manufacturing in a flow reactor

Yoshinori Suzuma[1]*, Yuki Suzuki[2], Hidehiko Kodama[1]

[1] Research and Development Division, Nippon Pharmaceutical Chemicals Co., Ltd., [2] Manufacturing Process Development Division, Nippon Pharmaceutical Chemicals Co., Ltd.



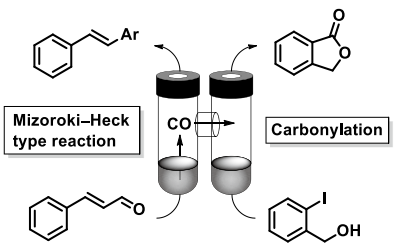
2P-09

Development of convenient synthetic methods efficiently used cinnamaldehyde as a dual carrier of carbon monoxide and styrene

Tomohiro Hattori, Shun Ueda, Ryoya Takakura*, Yoshinari Sawama

Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University



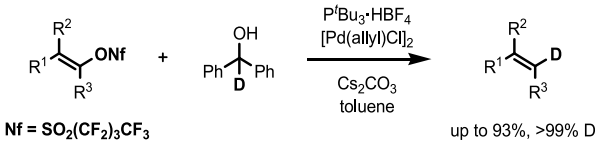
2P-10

Pd-catalyzed deuteration of vinyl nonaflates

Tetsuro Morimoto*, Masami Kuriyama, Osamu Onomura

Graduate School of Biomedical Sciences,

Nagasaki University



2P-11

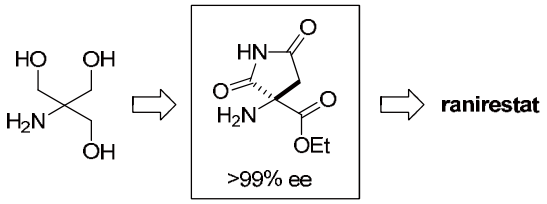
Enantioselective Access to a Chiral Cyclic Imide,

a Key Intermediate for the Synthesis of Ranirestat

Yoshio Nishimura*, Chihiro Sasaki, Hiroyuki Nishi, Masaya Ikunaka

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,

Yasuda Women's University



2P-12

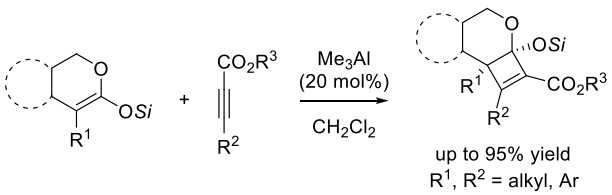
Catalytic (2+2) Cycloaddition of Ketene Silyl Acetals

for the Formation of Cyclobutenes

Yousuke Yamaoka, Motoki Ueda*, Tohru Yamashita,

Kazuma Shimoda, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu

Graduate School of Pharmaceutical Science, Kyoto University



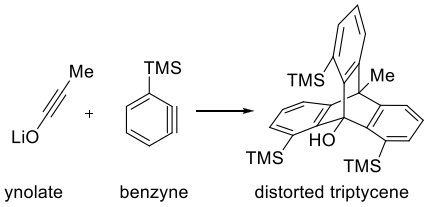
2P-13

Synthesis of distorted triptycene using ynolate and its transformations

Tatsuro Yoshinaga,*[1] Takayuki Iwata,[2] Mitsuru Shindo[2]

[1]Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University.

[2]Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University.

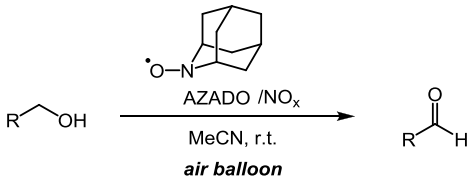


2P-14

Selective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes

Masatoshi Shibuya*, Keisuke Furukawa, Yoshihiko Yamamoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University.



2P-15

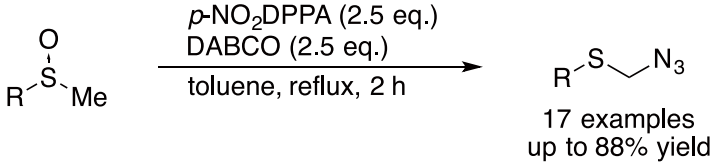
A Novel Synthesis of Azidomethyl Sulfide by Pummerer Rearrangement

using Bis(*p*-nitrophenyl) Phosphorazidate

Kotaro Ishihara,* Takayuki Shioiri,

Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University, Japan

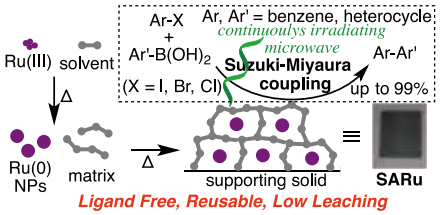


2P-16

Ruthenium Nanoparticles Catalyst and Microwave-assisted Ligand-Free Suzuki-Miyaura Coupling

Toshiki Akiyama[1]*, Tetsuo Honma[2], Yusuke Tamenori[2], Yuuta Ohki[3], Naoyuki Takahashi[3], Hiromichi Fujioka[1], Yoshihiro Sato[4], Mitsuhiro Arisawa[1]
[1]Osaka University, [2]Japan Synchrotron Radiation Research Institute, [3]Tokyo Rikakikai. Co., Ltd., [4]Hokkaido University

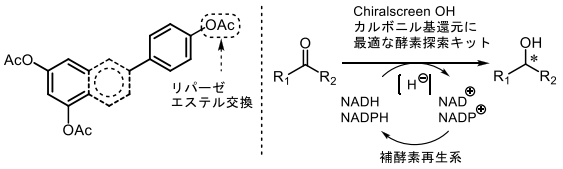
We developed a good combination between a continuously irradiating microwave system and a recyclable Ru(0) catalyst for ligand-free Suzuki-Miyaura coupling.



2P-17

Site- and stereoselective enzyme-catalyzed reactions in organic syntheses

Yasunobu Yamashita, Ryuji Tsunekawa, Alan Biard, Kazuaki Kuwata, Toshiya Nagai, Saki Sakurai, Kengo Hanaya, Shuhei Higashibayashi, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai*
Department of Pharmaceutical Sciences, Keio University



2P-18

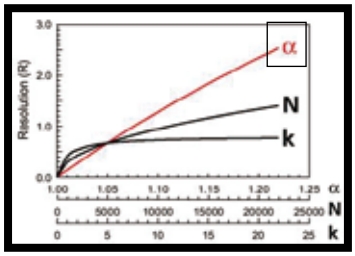
Reversed Phase Liquid Chromatography Using Surrogate (Additional) Stationary Phases

Mohamed Anwer*
Neuland Laboratories Limited

$$R = \text{Resolution} = \left(\frac{\sqrt{N}}{4}\right)\left(\frac{k}{k+1}\right)\left(\frac{\alpha-1}{\alpha}\right)$$

Efficiency Retention Selectivity

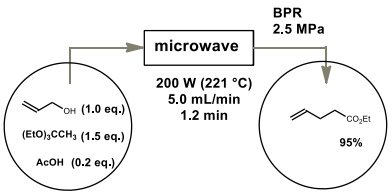
*Efficiency of peptide purification is highly enhanced by improving the resolution (R) of column chromatography changing selectivity (α) using surrogate stationary phase.



2P-19

Highly Efficient Johnson-Claisen Rearrangement with Flow-microwave Reactor

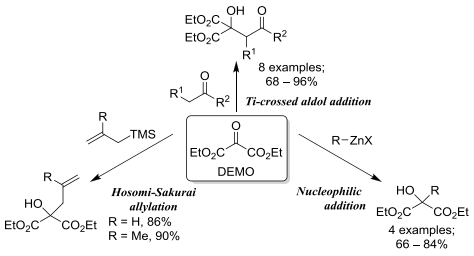
Soma Tamaoki[1,]*, Hiromichi Egami[1], Yuji Kawato[1], Hiromichi Odajima[2], Yoshitaka Hamashima[1]
[1]University of Shizuoka, [2]SAIDA FDS INC.



2P-20

Development of several C-C bond-forming reactions using diethyl oxomalonate (DEMO)

Taichi Takemoto*, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.

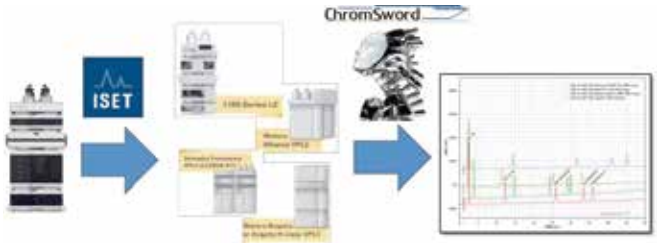


2P-21

AI software assisted HPLC method transfer

Kazuhide Konishi*, Sergey Galushko

ChromSword Japan Co. Ltd.

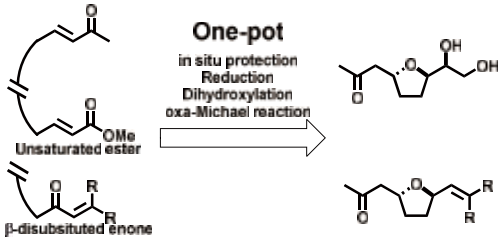


2P-22

One-pot synthesis of oxacyclic compounds using in situ protection methodlogy

Kenta Morita*, Reiya Ohta, Kenichi Murai, Mitsuhiro Arisawa, Hiromichi Fujioka

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

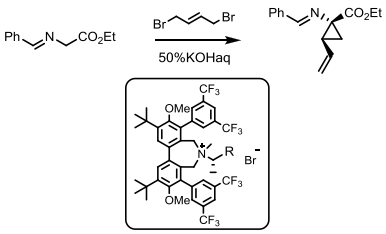


2P-23

Process Development of an Aminocyclopropanecarboxylate Derivative using Asymmetric Phase-Transfer Catalysts.

Toshiaki Aikawa, Jun-ichi Yasuoka, Takashi Miki, Tetsuya Ikemoto

Health & Crop Sciences Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.,

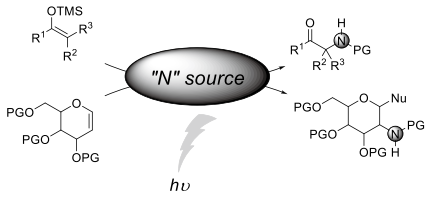


2P-24

Development and application of light-responsive aminating reagent

Yusuke Kobayashi, Sota Masakado*, Yoshiji Takemoto

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University



2P-25

New Applications of Ruthenium Scavenging

Fumio Kumakura*, Koji Yokota, Geoff Davies, Sunil Rana, Steve Pant

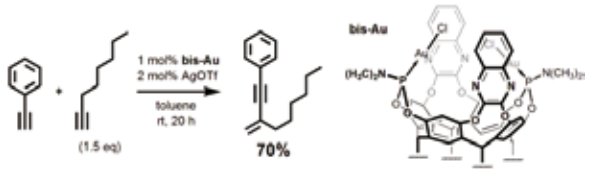
Technical Support Dept, Biotage Japan, Ltd.

2P-26

A Catalystic Cross-dimerization of Terminal Alkynes mediated by an Introverted bis-Au Complex

Naoki Endo*, Tetsuo Iwasawa

D ep. of Materials Chemistry, Grad School, Ryukoku University

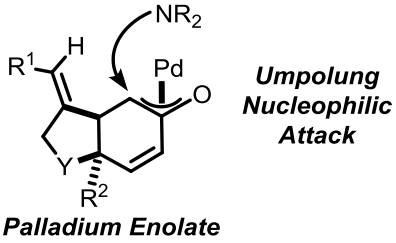


2P-27

Catalytic Nucleophilic Amination Based on Palladium Enolate Umpolung Leading to α-Amino Carbonyl compounds

Yuya Nomoto*, Kazuhiro Takenaka, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University



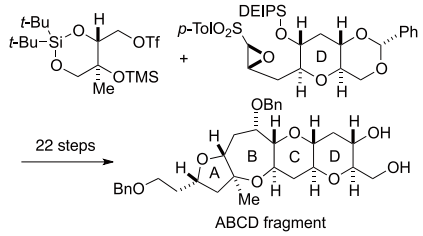
2P-28

Synthetic Study of Gymnocin-B −Synthesis of ABCD Fragment−

Ayaka Suzuki*, Yuki Kitamura, Kohei Hata, Yuto Esaki,

Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University



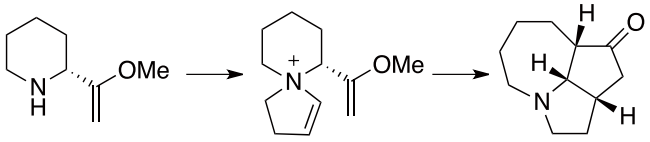
2P-29

Synthesis of Fused Nitrogen Heterocycles by 3-aza-Cope-Mannich Reaction

Takeuchi Harumi*, Naotaka Noda, Moeri Nishiwaki,

Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

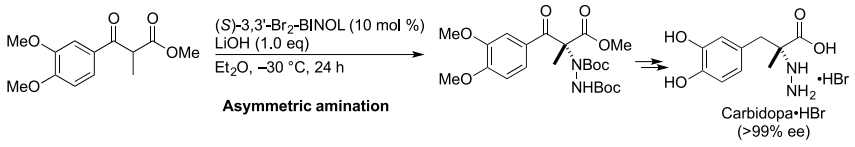


2P-30

Development of lithium binaphtholate-catalyzed enantioselective amination and its application to short-step asymmetric total synthesis of L-carbidopa

Toshifumi Asano*[1], Miyuki Moritani[1], Shunsuke Kotani[1,2], Makoto Nakajima[1]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, and [2]Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University

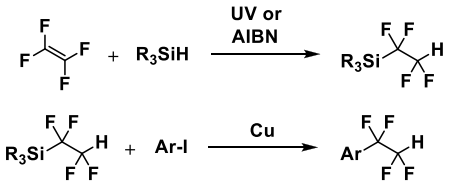


2P-31

Synthesis and Reactivity of Fluoroalkyl Reagents via Radical Addition to Perfluoro Olefins

Shiori Kusaka*, Kotaro Kikushima, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi

Graduate School of Engineering, Osaka University

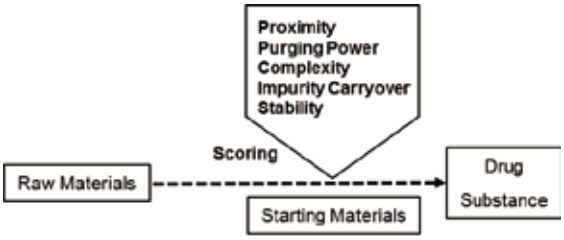


2P-32

Evaluation of API Starting Materials Using an Algorithmic Risk Assessment Tool

Hiroshi Iwamura*, Quality Development Department,

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

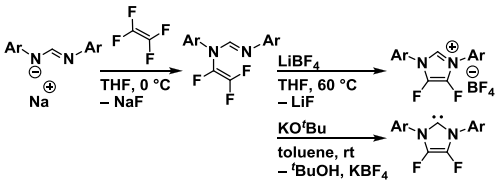


2P-33

Synthesis of 4,5-Difluoro-Substituted *N*-Heterocyclic Carbene

Kota Ando*, Kotaro Kikushima, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi

Graduate School of Engineering, Osaka University

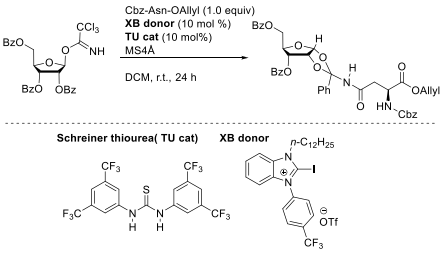


2P-34

Novel *N*-glycofunctinalization of amides with XB donor-thiourea cocatalysis

Yuya Nakatsuji*, Shanji Li , Yusuke Kobayashi, and Yoshiji Takemoto

Graduate school of pharmaceutical Sciences, Kyoto University

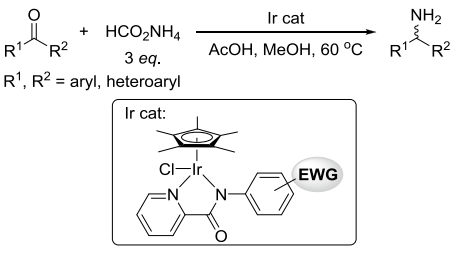


2P-35

Development of highly efficient catalysts for reductive amination of electron-deficient ketones

Masahito Watanabe*, Kouichi Tanaka, Kunihiko Murata

Central Research Laboratory, KANTO CHEMICAL CO., INC..

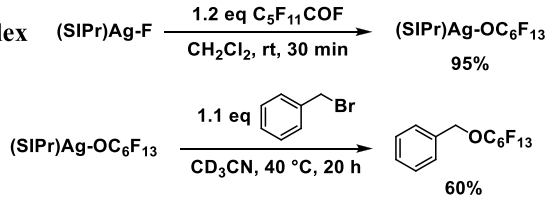


2P-36

Synthesis and Reactivity of Silver Perfluoroalkoxide Complex

Yu Hashimoto*, Naoyoshi Ishida, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi

Graduate School of Engineering, Osaka University

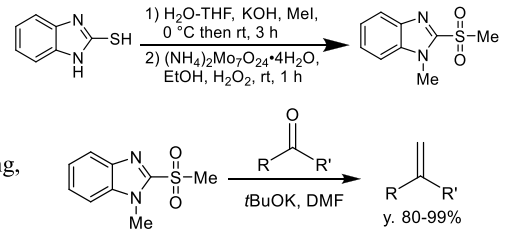


2P-37

Improved preparation of our new methylenation reagent and improved methylenation reaction of ketones and aldehydes

Mai Oguchi*, Kaori Ando

Departmenr of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University

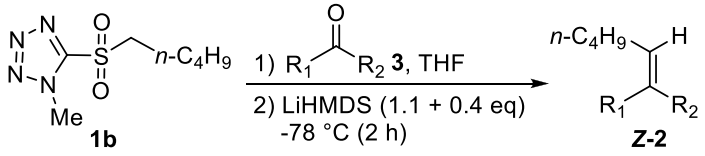


2P-38

***Z*-Selective synthesis of trisubstituted alkenes from the reaction of ketones with our new Julia-type reagent.**

Daiki Takama*, Kaori Ando

Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University

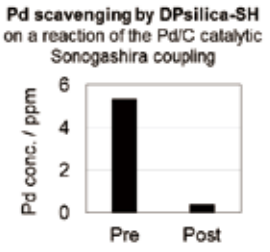


2P-39

Accelerations of Flow Reactions using Hierarchical 'Dual-pore' Silica Gel

Riichi Miyamoto[1,4*], Tomohiro Ichikawa[2], Tomohiro Matsuo[2], Akie Kawamura[3], Mika Watanabe[3], Teruhiko Kanno[3], Takashi Ohtani[3], Hong-zhi Bai[1], Hironao Sajiki[2],

[1]SnG Inc., [2]Gifu Pharmaceutical University, [3]Hamari Chemicals, Ltd., [4]Kyoto University

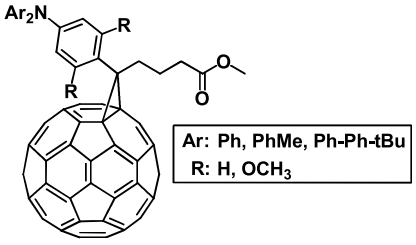


2P-40

Creation of Novel Methanofullerenes Having Aromatic Amines and Application to Photovoltaic Device

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

[1]Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology
[2] Department of Materials Chemistry, Ryukoku University

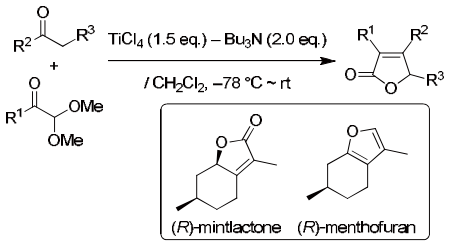


2P-41

Straightforward syntheses of multi-substituted 2(5*H*)-furanones such as (*R*)-mintlactone, (*R*)-menthofuran, and 5-acyl analogues utilizing direct Ti-crossed aldol reaction

Hidefumi Nakatsuji,* Yuki Ban, Yuichiro Ashida, Kumi Mitarai, Yoo Tanabe

Kwansei Gakuin University

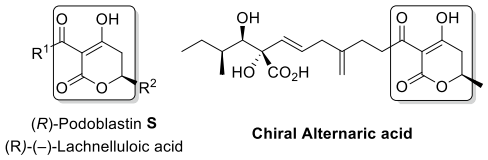


2P-42

Asymmetric total syntheses of all three 3-acyl-5,6-dihydro-2*H*-pyrone natural products, utilizing Ti-Claisen and aldol reactions

Takeshi Tsutsumi,* Tetsuya Fujiwara, Kohei Nakata, Yuichiro Ashida, Yumiko Oguni, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.

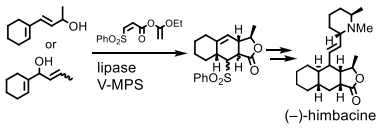


2P-43

Total synthesis of (–)-himbacine by using an acyl group installed by DKR

Shinji Kawanishi*, Koji Sugiyama, Shuji Akai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

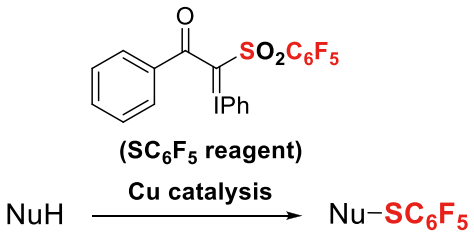


2P-44

Development of Pentafluorophenylthiolating Reagent and Its Application

Shichong Jia*, Zhongyan Huang, Kenta Okuyama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Department of Life Science and Applied Chemistry, Nagoya Institute of Technology



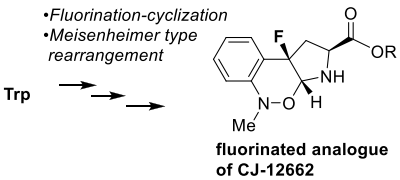
2P-45

Diastereoselective Synthesis of Fluoroisosteric Analogues of Antiparasitic Pyrrolobenzoxazine Alkaloids from Tryptophan by Fluorocyclization

Yuji Sumii*, Kumar Biplab Das, Kyosuke Harada, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata

Department of Life Science andApplied Chemistry,

Nagoya institute of technology

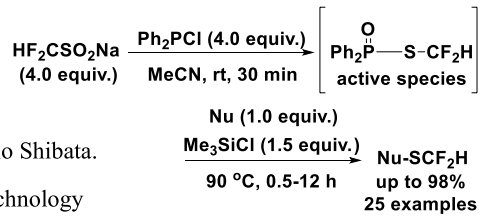


2P-46

Direct Difluoromethylthiolation Reaction using Sodium Difluoromethanesulfinate.

Okiya Matsubara*, Zhongyan Huang, Shichong Jia, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata.

Department of Life Science and Applied Chemistry, Nagoya Institute of Technology



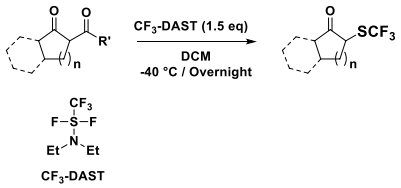
2P-47

Trifluoromethylthiolation of β-diketones under Mild Conditions with CF_3-DAST

Takuya Yoshioka*, Saidalimu Ibrayim, Shugo Suzuki,

Etsuko Tokunaga, Norio Shibata.

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



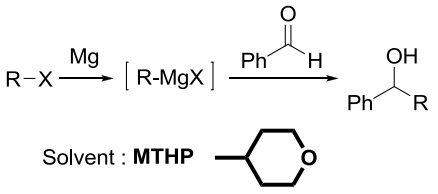
2P-48

Application of "MTHP" (4-Methyltetrahydropyran), a Novel cyclic ether

Shoji Kobayashi, Tomoki Tamura, Saki Yoshimoto, Araki Masuyama,

Takashi Yamaguchi*, Keita Taniguchi, Ryoko Hoshino

Osaka Institute of Technology, Kuraray Co., Ltd.



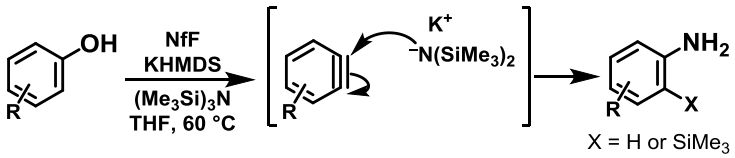
2P-49

Synthesis of primary anilines through deoxyamination of phenols

Shigeaki Masuda*, Takashi Ikawa, Shuji Akai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

Osaka University.



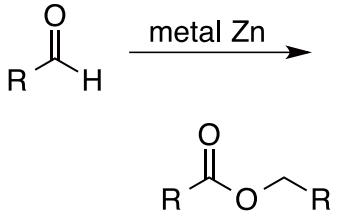
One-pot benzyne generation from phenols

2P-50

Synthesis of Esters and Lactones by Tishchenko Reaction Using Metal Zinc

Masamichi Miyagawa*, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Gakushuin University



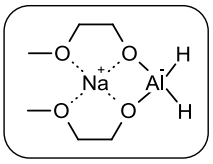
2P-51

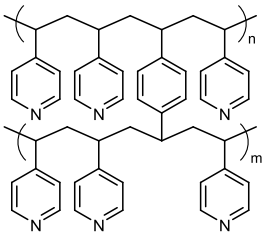
The Application of a Powerful, Yet Versatile, Hydride Reducing Agent and Novel Pyridine Catalysts and Resins in the Process Chemistry

Glenn Carroll[1], Mitsuhiko Izawa[2]*

[1]Vertellus

[2]Advanced Sciences Division, Nomura Jimusho, Inc.





招待講演者プロフィール

I-1

水野　卓巳　　Takumi Mizuno

地方独立行政法人大阪産業技術研究所
森之宮センター
有機材料研究部長

【略歴】

昭和 56 年 3 月　大阪大学工学部石油化学科卒業　（園田研究室）
昭和 58 年 3 月　大阪大学大学院工学研究科石油化学専攻　博士課程前期修了
昭和 58 年 4 月　大阪市立工業研究所入所　有機化学第 2 課研究員
平成 2 年 2 月　　学位取得　大阪大学工学博士
平成 7 年 9 月～平成 8 年 8 月　カナダ　オンタリオ州立オタワ大学留学 H. Alper 教授
平成 20 年 4 月　地方独立行政法人大阪市立工業研究所　有機材料研究部
　　精密化学研究室長
平成 24 年 4 月　有機材料研究部長、
　　精密化学研究室長　兼　有機機能材料研究室長
平成 29 年 4 月　地方独立行政法人大阪産業技術研究所
　　有機材料研究部長、
　　精密化学研究室長　兼　界面活性剤研究室長

【受賞歴】

平成 2 年度　　（社）有機合成化学協会　エーザイ研究企画賞
平成 5 年度　　（社）大阪工研協会　第 43 回工業技術賞
平成 11 年度　　（社）近畿化学協会　第 52 回化学技術賞

I-2

戸島　実　Minoru Toshima

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

【略歴】
1990 年　富山医科薬科大学薬学部卒業
1992 年　富山医科薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了
1992 年　大日本住友製薬株式会社　入社　化学研究部（旧　大日本製薬株式会社）
1996 年　大日本住友製薬株式会社　プロセス化学研究所
現在に至る

I-3

永島　英夫　Hideo Nagashima

九州大学　教授

【略歴】

1977 年　東京工業大学卒業
1979 年　東京工業大学大学院修士課程修了
1982 年　東京工業大学大学院博士後期課程（博士号取得：工学博士）
1982 年　豊橋技術科学大学工学部助手
1985~86 年　米国ウィスコンシン大学博士研究員（C .P. Casey 教授）（文部省在外研究員）
1991 年　豊橋技術科学大学工学部講師
1995 年　豊橋技術科学大学工学部助教授
1997 年　九州大学機能物質科学研究所教授
2003 年　改組により、九州大学先導物質化学研究所教授、現在に至る。
2007 年　九州大学中央分析センター長
2007～12 年　九州大学先導物質化学研究所長
2008～09 年　九州大学炭素資源国際教育研究センター長
2013～2016 年　九州大学エネルギー基盤技術国際教育研究センター長
2010～12 年、および、2017 年から九州大学副学長を兼務
2008～2012 年　九州大学グローバル COE 拠点リーダー
2012～2017 年　JST・CREST チームリーダー
学会活動としては、有機合成化学協会九州山口支部長、日本化学会九州支部長、ケイ素化学協会理事等を歴任

【受賞歴】

2007 年　JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞　受賞
2010 年、2016 年、2017 年に日本化学会 BCSJ 賞を受賞

I-4

日裏　深雪　Miyuki Hiura

塩野義製薬株式会社
CMC 研究本部
本部長，執行役員

【略歴】

1982 年　京都大学薬学部製薬化学科卒業
1982 年　塩野義製薬株式会社入社
1982 年　同社　第 4 試製課
2013 年　同社　分析化学研究センター　センター長
2015 年　同社　CMC 開発研究所　所長，執行役員
2015 年　公益財団法人　篷庵社　評議員
2016 年　塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部　本部長

I-5

深瀬　浩一　Fukase Koichi

大阪大学　教授

【略歴】

1982 年　大阪大学理学部卒業
1984 年　大阪大学大学院理学研究科博士前期課程修了
1987 年　大阪大学大学院理学研究科博士後期課程修了（博士号取得：理学博士）
1987 年　日本学術振興会特別研究員
1988 年　大阪大学理学部　助手
1994 年　文部省在外研究員　米国コロンビア大学化学科（1995 年 1 月まで）
1996 年　大阪大学大学院理学研究科講師
1998 年　同助教授
2004 年～　大阪大学大学院理学研究科 教授

【受賞歴】

1994 年　日本化学会進歩賞　受賞
1999 年　山形達也賞（東京工業大学糖鎖研究会（現東京糖鎖研究会）奨励賞）　受賞
2001 年　Synthesis-Synlett Journal Award　受賞
2003 年　日本化学会 BCSJ 賞（論文賞）　受賞
2008 年　日本化学会 BCSJ 賞（論文賞）　受賞
2009 年　近畿化学協会フロー・マイクロ合成研究会第 4 回銅金 (Dohgane)賞　受賞
2011 年　日本化学会学術賞　受賞

I-6

生頼　一彦　Kazuhiko Ohrai

日産化学工業（株）執行役員　医薬品事業部長

【略歴】

1985 年　愛媛大学工学部　資源化学科卒業
1987 年　愛媛大学工学部　修士課程卒業
1987 年　日産化学工業（株）入社、　中央研究所 合成研究部配属
1996 年　中央研究所 医薬研究部異動
2001 年　中央研究所廃止、物質科学研究所設置
2007 年　物質科学研究所　医薬研究部長
2016 年　執行役員　医薬品事業部長

1993 年 10 月から 1995 年 12 月まで　東京大学大学院薬学研究科　柴﨑研究室に出向
1996 年 9 月　薬学博士授与

2007 年～2013 年　公益社団法人有機合成化学協会　事業委員
2014 年～2016 年　公益社団法人有機合成化学協会　関東支部幹事
2917 年～　　公益社団法人有機合成化学協会　関東支部常任幹事

I-7

大神田　淳子　Junko Ohkanda

信州大学　教授

【略歴】

1988 年　東京学芸大学教育学部中等理科教員養成課程卒業
1990 年　お茶の水女子大学大学院理学研究科化学専攻（博士前期課程）修了
1990 年　（株）リコー中央研究所
1991 年　成蹊大学工学部 助手
1996 年　博士（工学）（東京大学）取得（主査：西郷 和彦 教授、副査：小宮山 真 教授、相田 卓三 教授、千鯛 眞信 教授、橋本 幸彦 助教授）
1998 年　米国エール大学化学科博士研究員（A. D. Hamilton 教授）
2003 年　米国 Achillion 製薬創薬部門（New Haven, Connecticut）
2004 年　東京学芸大学 専任講師
2005 年　大阪大学産業科学研究所 助教授（加藤 修雄 教授）
2007 年　同 准教授
2013 年　京都大学化学研究所 准教授（上杉 志成 教授）
2016 年~　信州大学農学部 教授（現職）
2008 年~　日本化学会フロンティア生命化学研究会理事（ニュースレター担当）
2012 年　有機合成化学協会関西支部 幹事
2013 年　九州大学 非常勤講師
2013 年　東京理科大学 非常勤講師
2015 年　英国医学研究会議(Medical Research Council) 研究助成審査員
2015 年　奈良女子大学 非常勤講師
2016 年　お茶の水女子大学 非常勤講師
2016 年　京都大学大学院薬学研究科 非常勤講師
2016 年~　近畿化学協会 代議員
2017 年~　日本農芸化学会学術活動強化委員会委員
2017 年~　Bioorganic Chemistry (Elsevier) 編集委員

【受賞歴】

2016 年　日本女性科学者の会奨励賞
2017 年　長瀬研究振興賞

I-8

長澤　大史　Hiroshi Nagasawa

第一三共株式会社
製薬技術本部
プロセス技術研究所
工業化研究第二グループ

【略歴】

1998 年　早稲田大学　理工学部　応用化学科卒業
2000 年　早稲田大学大学院　理工学研究科　応用化学専攻　修士課程修了
2000 年　第一製薬株式会社　製薬技術研究所　化学技術センター
2007 年　第一三共株式会社　製薬技術本部　プロセス技術研究所 合成研究第二グループ
2016 年　第一三共株式会社　製薬技術本部　プロセス技術研究所 工業化研究第二グループ

I-9

間瀬　暢之　Nobuyuki Mase

静岡大学大学院　総合科学技術研究科
工学専攻　化学バイオ工学コース　教授

【略歴】

1994 年　名古屋工業大学　工学部　応用化学科　卒業
1996 年　名古屋工業大学大学院　工学研究科　物質工学専攻　博士前期課程　修了
1999 年　名古屋工業大学大学院　工学研究科　物質工学専攻　博士後期課程　修了
　　博士（工学）　「立体選択的ラジカル反応の研究」（指導教員：融　健　教授）
1999 年　静岡大学　工学部　物質工学科　助手
　　（高部　圀彦　研究室　生体触媒、香料、着臭剤の研究に従事）
2003 年　文部科学省　在外研究員　The Scripps Research Institute
　　（Carlos F. Barbas, III 研究室　有機分子触媒、蛍光センサーの研究に従事）
2007 年　静岡大学　工学部　物質工学科　准教授
2013 年　静岡大学大学院　工学研究科　化学バイオ工学専攻　准教授
2013 年　静岡大学　グリーン科学技術研究所　兼任
2014 年　静岡大学大学院　工学研究科　化学バイオ工学専攻　教授
2014 年　静岡大学　創造科学技術大学院　兼任
2016 年　静岡大学研究フェロー

2014 年～　日本油化学会　東海支部　常任幹事
2015 年～　日本プロセス化学会　将来計画委員
2017 年～　日本化学会　東海支部　常任幹事

【受賞歴】

2006 年　有機合成化学協会東海支部奨励賞
2006 年　第 19 回有機合成化学協会「研究企画賞」
2010 年　第 45 回東海化学工業会学術賞

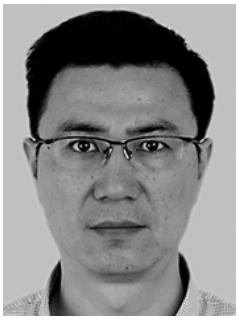
研究室 URL：

http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~tnmase/
https://www.facebook.com/SECCbCb

Green Organic Chemistry and Chiral Technology
The MASE Laboratory
SINCE 2007

I-10

Yuanqiang Li, Ph.D
Vice President
Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co. Ltd.



EDUCATION

1989	B.S.	Nankai University, Tianjin, China
1997	Ph.D	Kyushu Univesity, Fukuoka，Japan
1999	Postdoctoral	Suntory Institute for Biorganic Research (SUNBOR), Osaka, Japan
2000	Postdoctoral	Columbia University, New York, USA

EMPLOYMENT

2001-2006	Senior Scientist Apotex Pharmaceitical, Ontario, Canada
2006-2008	Director Shanghai ChemPartner Co. Ltd., Shanghai, China
2008-2011	Senior Director Shanghai PharmExplorer Co. Ltd., Shanghai, China
2011-present	Vice President Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co. Ltd.

HONORS and AWARDS

2014	Expert of “Thousand Talent Program” of Zhejiang Province, China
2013	Expert of “Foreign Engineer Program”, Zhejiang,China
2012	Expert of “500 Talent Person”, Taizhou City, China
2009	Visiting Professor of East China University of Science and Technology

I-11

赤井　周司　Shuji Akai

大阪大学大学院薬学研究科　教授

【略歴】

1982 年 3 月　　大阪大学薬学部製薬化学科　卒業
1984 年 3 月　　大阪大学大学院薬学研究科博士前期課程　修了
1987 年 3 月　　大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程　修了（博士号取得：薬学博士）
1987 年 4 月～1989 年 3 月　日本学術振興会特別研究員（大阪大学薬学部 田村恭光研究室）
1989 年 4 月～2005 年 3 月　大阪大学薬学部助手（北　泰行研究室）
1997 年 5 月～1998 年 5 月　文部省長期在外博士研究員（米国マサチューセッツ工科大学化学科　S.L. Buchwald 研究室）
2005 年 4 月～2005 年 5 月　大阪大学大学院薬学研究科准教授（北　泰行研究室）
2005 年 6 月～2013 年 3 月　静岡県立大学薬学部教授
2009 年　　岡山大学大学院自然科学研究科非常勤講師（兼任）
2012 年　　立教大学理学部兼任講師（兼任）
2012 年～2013 年　大阪大学産業科学研究所客員教授（兼任）
2013 年 3 月～現在に至る　大阪大学大学院薬学研究科教授

【受賞歴】

1987 年　井上研究奨励賞
2003 年　日本薬学会学術振興賞
2005 年　日本プロセス化学会 2005 JSPC 優秀賞
2011 年　日本プロセス化学会 2011 JSPC Award for Excellence
2012 年　第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム Excellent Poster Award
2013 年　日本学術振興会平成 24 年度特別研究員等審査会専門委員表彰
2014 年　Asian Core Program Lectureship Award

招 待 講 演 要 旨

両日（8月3日、4日）

I-1（招待講演）

Redox-Neutral 反応とメタルフリーアリール化反応

企業との受託研究の事例について

地方独立行政法人大阪産業技術研究所　森之宮センター
○水野卓巳

Redox-Neutral Reaction and Metal Free Arylation Reaction For the Examples of Contracted Research with Companies

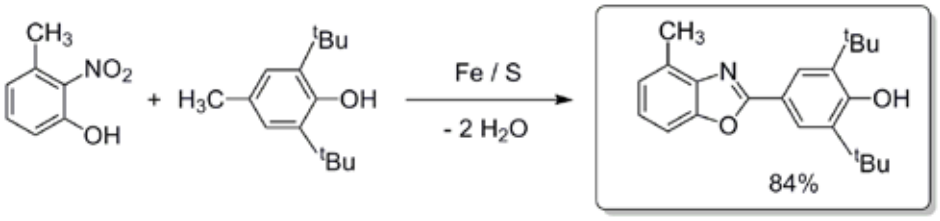
Takumi Mizuno*
Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology
1-6-50 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
tmizuno@omtri.or.jp

In Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology, the new synthetic processes for the basic medicines, agricultural chemicals, pigments, functional compounds have been developed. Based on these research results, we have connected to contracted research with enterprises. In this lecture, two examples will be described in detail.

1) Redox-Neutral 反応による 2-フェニルベンズオキサゾール合成

近年、ベンゾオキサゾール構造を有するポリマー材料が、無機材料に代替される有機半導体として、トランジスター、発光ダイオード、太陽電池の分野で新素材として応用されている。そこでベンゾオキサゾールなどヘテロ環化合物の簡便な合成法開発が熱望されている。

我々は、Redox Neutral 反応を進めて、酸化防止剤としても用いられる酸化されやすい 2,6-ジ置換型の *p*-クレゾールを用いて、*o*-ニトロフェノール類と反応させることによって、2-アリールベンゾオキサゾールを高収率で合成することに成功した [1)]。本反応は無触媒でも進行するが、鉄と硫黄を組み合わせた触媒によって促進された。また、酸化剤や還元剤の添加を特に必要としない Redox Neutral タイプの反応である。

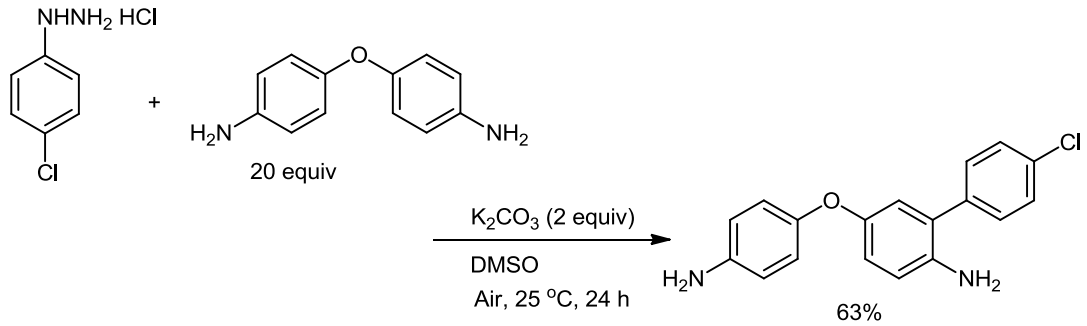


さらに、機能性ポリマー材料の原料となりうる 2 官能基性の 2-アリールベンゾオキサゾールを合成することも可能であった。

2) アリールヒドラジン類を用いたメタルフリーアリール化反応

今まで、有用で効率的な遷移金属触媒を用いたカップリング反応は多数報告されている。しかし、工業的な実用化の面では、パラジウム触媒などの遷移金属触媒はそれ自身が高価であり、また、目的物の精製工程における触媒除去にコストがかかるなどの問題がある。これらの理由から、遷移金属を用いないカップリング反応というこれまでとは違うコンセプトでの C-H アリール化反応が注目を浴びつつある。

近年、芳香族アミン類に対して、アリールヒドラジンやアリールジアゾニウム塩をアリールラジカル前駆体として用いた C-H アリール化反応が報告された。しかし、この種の研究はまだ発展途中であり、収率が中程度かつ位置選択性が低いことが欠点である。今回、我々はジアミン類やアミノピリジン類等をアリールラジカルアクセプターとして用い、遷移金属触媒を用いない穏和な条件で、目的物を高収率かつ高選択的に合成する反応を見出したので報告する [2,3]。



本反応はアリールヒドラジン類の酸化的カップリング反応であり、ラジカル機構を経由していると考えられる。アリールヒドラジン塩酸塩からジアゼンを経て、アリールラジカルが発生する。発生したアリールラジカル反応して、シクロヘキサジエニルラジカルが反応中間体として生成する。その後、一電子移動を経て、塩基による再芳香族化が進行して目的物が生成すると考えられる。

3) 謝辞

本研究所は、重要な職務の柱として基盤研究の推進を挙げております。基盤研究から発展して企業様のニーズに即した受託研究に成長し、企業様のお役にたつことを願って日々研究開発を進めております。本研究は、本州化学工業株式会社、セイカ株式会社との受託研究、また、大阪府立大学小川昭弥教授との共同研究で行ったものであり、関係の皆様に感謝いたします。

4) 文献

1) M. Saibara, K. Ashida, K. Satomi, T. Iwai, T. Nakai, M. Mihara, T. Ito, T. Mizuno, *Synlett*, **25**, 1565 (2014).
2) T. Taniguchi, M. Imoto, M. Takeda, F. Matsumoto, T. Nakai, M. Mihara, T. Mizuno, A. Nomoto, A. Ogawa, *Tetrahedron*, **72**, 4132 (2016).
3) T. Taniguchi, M. Imoto, M. Takeda, T. Nakai, M. Mihara, T. Mizuno, A. Nomoto, A. Ogawa, *Synthesis*, **49**, 1623 (2017).

I-2（招待講演）

アルドース還元酵素阻害剤 Ranirestat のプロセス開発

大日本住友製薬（株）技術研究本部　プロセス化学研究所
戸島　実

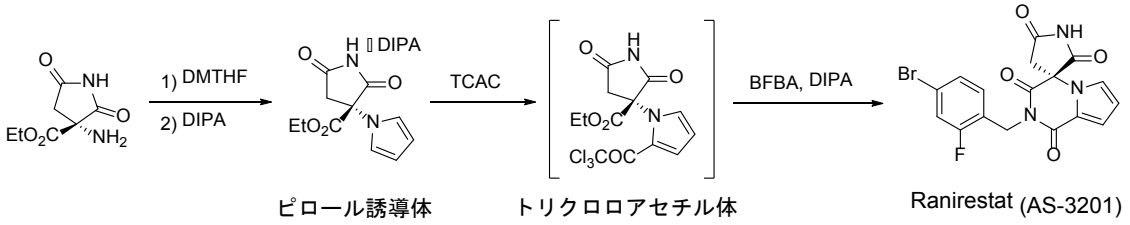
Process Development of the Aldose Reductase Inhibitor Ranirestat

Minoru Toshima
Process Chemistry Research & Development Laboratories, Technology Research & Development Devision,
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka, 554-0022, Japan
minoru-toshima@ds-pharma.co.jp

Ranirestat is an aldose reductase inhibitor discovered by Sumitomo Dainippon Pharma for the treatment of diabetic sensorimotor polyneuropathy. The synthetic method of Ranirestat has been established, but the following issues need to be resolved before the method could be used for commercial manufacturing. One issue is a related substance which formed at a previously unobserved high level during as scale-up manufacturing of trichloroacetylated derivative. Another issue is the ring closing reaction time, which is far too long to be used in production. Here we discuss our challenges in the process development of Ranirestat.

Ranirestat（AS-3201）は、大日本製薬株式会社で糖尿病性神経障害治療薬として創出された化合物であり、アルドース還元酵素阻害活性を有する[1)]。本化合物のスケールアップ可能な製造法は概ね確立できていたが（Scheme 1)、今後の商用生産を考慮すると解決すべき課題が残っていた。一つはトリクロロアセチル体を生成する工程で類縁物質が大幅に増加する問題である。もう一つはトリクロロアセチル体から Ranirestat 骨格への閉環反応が長時間を要するなど、商用生産には不向きな工程を含んでいることである。

Scheme 1

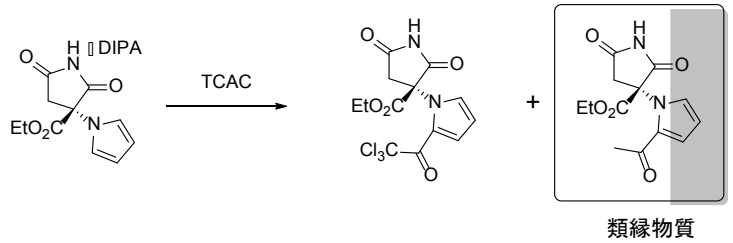


(1)　トリクロロアセチル化工程の類縁物質削減検討

スケールアップ製造実施時に、トリクロロアセチル化工程で従来の 7 倍量の類縁物質が生成する

ケースが発生した（Scheme 2)。反応系中に水が混入し、溶媒の酢酸エチルが加水分解されたことが原因であることが判明したので、水の混入回避や溶媒の変更を検討し、類縁物質が生成しない製法へ変更した。

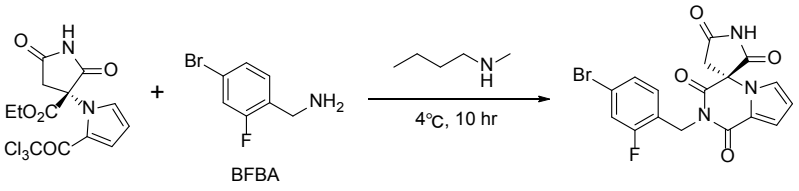
Scheme 2



(2)　閉環反応工程の最適化検討

トリクロロアセチル体とブロモフルオロベンジルアミン（BFBA）の縮合反応と続く Ranirestat への閉環反応工程は、1)反応時間が 24 時間、2)収率が 50%程度とやや低い、3)BFBA を過剰量使用している、などの改善すべき課題があった。反応に使用する塩基を徹底的にスクリーニングし、ブチルメチルアミンを用いて上記の問題を解決できた（Scheme 3)。商用生産のプロセス検討を開始するに当たり、開発途上のスケールアップデータを再度詳細に検証して、効率的な製法の構築につなげた。

Scheme 3



(3)　効率的な商用製法の確立に向けて

上記の(1)、(2)の課題が解決できたので、さらに効率的で頑健性のある商用製法の確立に向けて各工程をブラッシュアップした。ピロール誘導体の純度が高いほど Ranirestat の収率が飛躍的に向上することがわかった。また、ピロール誘導体の塩形成時の条件を最適化することで高純度のピロール誘導体を取得できた。さらに縮合、閉環反応後の再結晶工程を見直し、品質は従来と同等で、総収率が向上した効率的な製法を確立した。また、上市後を見据えてさらに効率的な工業的製法として不斉合成にチャレンジして、スケールアップ可能な製法を見出した[2) 3)]。

本講演では、これらの課題解決に向けたプロセス検討の事例を交えて紹介する。

Reference

1) Negoro, T. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4118.

2) Shibasaki, M. *et al*., *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11342.

3) N. N. Bhogle *et al*., *Org. Process. Res. Dev*. **2016**, *20*, 1239.

I-3（招待講演）

触媒的ヒドロシリル化反応

九州大学先導物質化学研究所
永島英夫

Catalytic Hydrosilylation Reactions

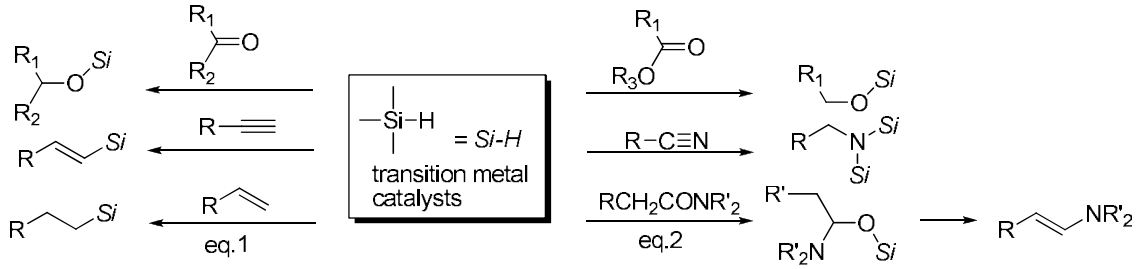
Hideo Nagashima
Instutute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University
6-1 Kasugakoen, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
nagasima@cm.kyushu-u.ac.jp

Two recent topics in transition metal-catalyzed hydrosilylation are presented, which are aimed at achieving element strategy initiative. One is hydrosilylation of alkenes, which is widely used in silicone industry by using platinum catalysts. Our study to achieve the reaction by base metal catalysts resulted in discovery of catalyst systems composed of iron or cobalt carboxylates and isocayanides, both of which are inexpensive, and stable. The other is highly efficient iridium-catalyzed hydrosilane reduction of carboxamides to aldenamines with inexpensive and easy-handleable 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane. By appropriate catalyst design of iridium-phosphine complexes, catalyst turnover number reaches over 10^6 under mild conditions.

ヒドロシランや、とくに、ヒドロシロキサンおよびヒドロアルコキシシラン、はシリコーン工業における重要な中間体であり、低分子からポリマーに至る様々なヒドロシランが安価、かつ、容易に入手可能である。ヒドロシランは、遷移金属触媒の作用で、その Si-H 結合が活性化され、不飽和結合へ付加する性質を持つ。[1)]不飽和化合物としてアルケンを用いると、eq. 1 に示す反応が起こり、工業的にはこの反応をシランカップリング剤、変性シリコーン、および、二成分系シリコーン硬化に広く利用している。一方、不飽和化合物としてカルボニル化合物を用いると、炭素-酸素二重結合の還元反応が起こる。研究の初期は、アルデヒドやケトンに限られていた基質も、筆者を含めた研究により、現在では、カルボン酸、エステル、アミド、ニトリルへと拡張されている。[2)]これらについては、数多くの研究が報告されているが、プロセス化学的な観点からは、高価な金属触媒を用い、多くの反応で高い触媒濃度を必要とするために残留金属の除去が必要となる。また、還元反応への応用においては、ヒドロシランは量論的に必要であり、かつ、ケイ素残渣の除去の問題が発生する。

筆者は、今年 3 月までの 5 年半の間、JST の CREST プログラム「元素戦略を基軸とする物質・材料の革新的機能の創出」において、均一系触媒の元素戦略研究を実施した。その具体的なターゲッ

トは、貴金属触媒のベースメタル代替（元素代替)、触媒効率の向上（元素減量)、触媒回収再利用（元素循環）であり、そのコンセプトおよび成果を最近 BCSJ 誌にまとめている。[3]本発表では、その中から、元素代替の代表的成果である、アルケンのヒドロシリル化反応用白金触媒のベースメタル代替、元素減量の代表的成果である、イリジウム触媒を用いるアミドからエナミンの合成反応、の 2 点を報告する。



アルケンのヒドロシリル化用鉄・コバルト触媒の開発：アルケンのヒドロシリル化反応用触媒は、Spier が発見以来、産学での改良が進み、現在では温和な条件で触媒回転率（TON）が 10^5～10^6 を達成する触媒が開発されている。世界のシリコーン工業での白金使用量は、年間で 5600 kg、224 億円とされ、そのほとんどは回収されていない。このため、白金の鉄およびベースメタル代替は、この 5 年で世界的な開発競争となっている。筆者らは、錯体触媒の設計、開発をし、これをもとに、触媒を金属前駆体と配位子という、2 つのコンポーネントに分けてコンビナトリアル的な手法でスクリーニングをおこなう手法で、触媒開発をおこなった。[4]現在、第四世代触媒まで開発が終了しており、官能基を含むアルケンのヒドロシリル化(eq. 1)が可能である。課題である触媒活性は TON が 10^4 レベル、触媒前駆体は空気、水への安定性を持ち取り扱いが容易である。とくにヒドロシロキサンのヒドロシリル化に良好な活性を示し、シリコーン変性や二成分系ポリマー硬化を実現することができる。

アミドからエナミンへの変換用高効率イリジウム触媒：ヒドロシランは空気、水に安定なヒドリド試薬であり、触媒開発により、多様なカルボニル化合物の還元反応が達成されてきた。アミドのヒドロシラン還元は、通常アミンが生成物となるが、筆者らはイリジウム触媒を用いると、eq. 2 に示すように、アミドからシリルヘミアミナールを経由してアルドエナミンが選択的に得られることを見出した。[5] さらに、工業プロセスに使用可能な価格のヒドロシランとされる 1,1,3,3-テテトラメチルジシロキサン（TMDS）が、この反応に極めて有効であること、適切なイリジウム触媒設計により、TON および TOF(/h)が 10^6 に達する極めて効率の高い触媒反応が実現した。この反応は、多様な官能基に耐性を持ち、アミドの選択的還元反応が可能である。

文献：1) B. Marciniec, J. Gulinsky, W. Urbaniak, Z. W. Kornetka, in *Comprehensive Handbook on Hydrosilylation* (Ed.: Marciniec, B.), Pergamon, Oxford, 1992. 2) H. Nagashima, *Synlett*, 2015, **26**, 866-890. 3) H. Nagashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press (doi: 10.1246/bcsj.20170071). 4) D. Noda, A. Tahara, Y. Sunada, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, **138**, 2480. 5) (a) Y. Motoyama, M. Aoki, N. Takaoka, R. Aoto, H. Nagashima, *Chem. Commun.*, 2009, 1574-1576. (b) A. Tahara, Y. Miyamoto, R. Aoto, K. Shigeta, Y. Une, Y. Sunada, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Organometallics*, 2015, **34**, 4985-4907.

I-4（招待講演）

グローバル品質への挑戦

塩野義製薬（株）CMC 研究本部
CMC 研究本部長，執行役員
○日裏深雪

Challenge to the API Global Quality by Shionogi

Miyuki Hiura
Corporate Officer, Senior Vice President
CMC R&D Division., Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 660-0813, Japan
miyuki.hiura@shionogi.co.jp

Under Company Policy of Shionogi to “supply the best possible medicine to protect the health and wellbeing of the patients we serve”, we are engaged in the research, development, manufacturing and marketing activities of medicinal products as a drug discovery-based pharmaceutical company. However, external environment surrounding pharmaceutical industry has been undergoing drastic changes and especially the quality regulation of medicine is becoming stricter and harder than ever before. For process chemists, it is fundamental basis of research activities to take a balance between cost and quality of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). In order to provide innovative medicines to all the patients in the world with safe and relief, it is essential not only to satisfy the standard of quality enough to be approved in each poles but also to accomplish the affordable cost. For this purpose, process chemists need to consider cost and quality sincerely and lead the pipeline of developing compounds to launching stage in top speed. It is not until that we can develop and finalize safe, reliable and robust manufacturing of API that our research activities succeed in the creation of product’s value contributing to a more vigorous society. The author chooses “Challenge to the API Global Quality” as a topic of this lecture and would like to discuss the role of CMC (Chemistry, Manufacturing, and Control) with participants in JSPC.

塩野義製薬は「常に人々の健康を守るために必要な最もよい薬を提供する」という基本方針を掲げ，創薬型製薬企業として「創り，造り，売る」企業活動を展開している．しかし近年，製薬企業を取り巻く環境は大きく変化し，品質に対する法令規制は厳格化の一途をたどっている．その中で品質とコストのバランスを如何に取るかは，プロセスケミストリーの研究活動の根幹をなす事案である．革新的な医薬品を世界中の患者さまに安心してお使いいただくためには，各極で承認され得る品質に加え，社会が受容できる価格の両立が必須であり，コストとクオリティに究極まで拘り，開発候補品を最速で患者さまに届けるためにトップスピードで上市までに仕上げることが，プロセ

スケミストに期待されている．安全・安心・安定な原薬製造を仕上げることが出来て，初めて我々の研究活動は社会の希望を満たす製品価値の創製を達成した，と言うことができる．

本講演では，規制厳格化への対応と医療経済性の両立を志向した弊社の取り組みについて，具体例を交えて紹介する．『グローバル品質への挑戦』をテーマとして，CMC（製品開発研究）の果たすべき役割をプロセス化学会サマーシンポジウムへの参加者の皆様と一緒に議論させて頂きたい．

I-5（招待講演）

反応集積化を利用した糖鎖合成

大阪大学大学院理研究科
○深瀬浩一

Synthesis of Bioactive Glycans by Using Reaction Integration

Koichi Fukase*
Graduate School of Science, Osaka University
1-1, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka, 560-0043, Japan
koichi@chem.sci.osaka-u.ac.jp

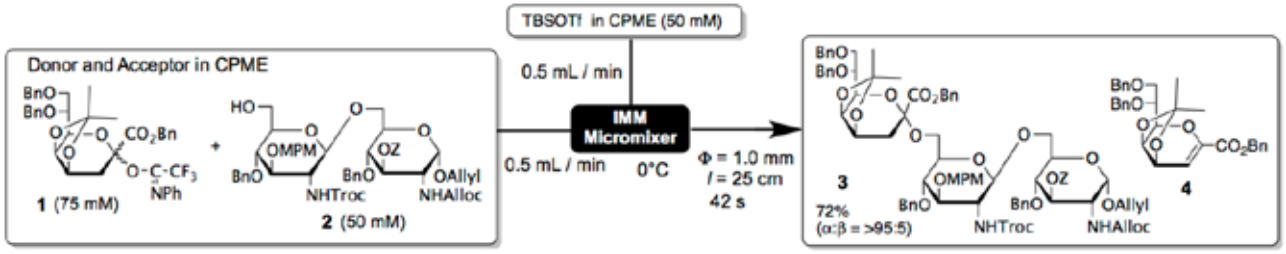
Stereoselective glycosylation has been the key issue in glycan synthesis. Strict temperature regulation is often required in order to obtain high stereoselectivity in certain glycosylation under kinetic control. Microflow synthesis enables efficient mixing, rapid removal of reaction heat or rapid heating, and therefore strict temperature control. We have achieved stereoselective α-Kdo-glycosylation, α-sialylation, β-mannosylation, and *N*-glycosylation by using microflow synthesis. Intermolecular hydrogen bonds involving acetamide groups were found to reduce the reactivity in glycosylations: the protection of NHAc as NAc_2 dramatically improved the reactivity. Synthesis of complex asparagine-linked *N*-glycans is also reported.

糖鎖は親水性であるとともに、環構造自体は疎水性であるので、糖鎖構造によっては疎水環境を形成する。細胞表層は様々な糖鎖で覆われており、細胞表層の保水に働くとともに、周辺環境と直接相互作用することから、糖鎖は自己と非自己の認識を含めた様々な認識に関与している。生物機能糖鎖は、一般的に構造が複雑で、多様で不均一であるなどの特徴を有し、これらの点が分子レベルでの糖鎖機能の解明を難しくしている。我々は、化学合成により均一な糖鎖構造を供給することにより、構造情報に基づいた糖鎖機能の解明に貢献してきた。

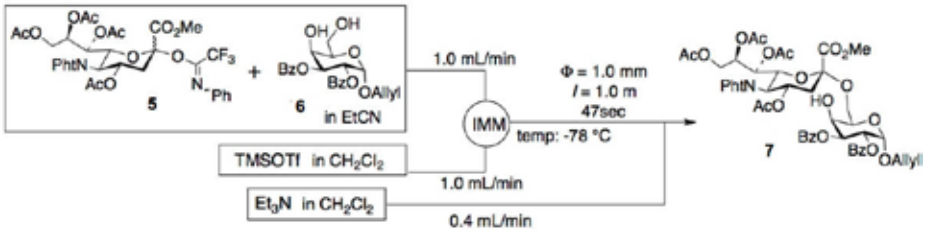
糖鎖合成において、最も基本的な課題が立体選択的グリコシル化である。隣接基関与を利用できる場合は、多くの場合完全な立体選択性で目的のグリコシドが得られる。一方で、隣接基関与を利用できない場合は、脱離基、触媒、添加剤、溶媒効果、保護基の立体効果などを利用して、αあるいはβ選択性を制御する。我々はルイス酸触媒を活性化に用いるグリコシル化において、ルイス酸添加時の撹拌や温度制御が、収率・選択性に大きく影響する例を見出してきた。このように混合によって左右される現象は、mixing sensitivity と呼ばれ、化学反応の再現性に大きな影響を与える。マイクロフロー合成は、効率的な混合と、迅速な加熱と除熱、ならびに厳密な温度制御を可能とすることが特徴である。この特徴を利用することで、mixing sensitivity を制御し、通常のフラスコ反応では達成するのが難しい収率・選択性を実現可能である。また多くの反応で、溶質は必ずしも均

一に溶解しておらず、溶液中で動的な構造を形成する場合があること、また混合の仕方によって溶液の構造が変わること、マイクロフロー合成によってその構造が変わり、収率・選択性に影響を与えることも見出されている。

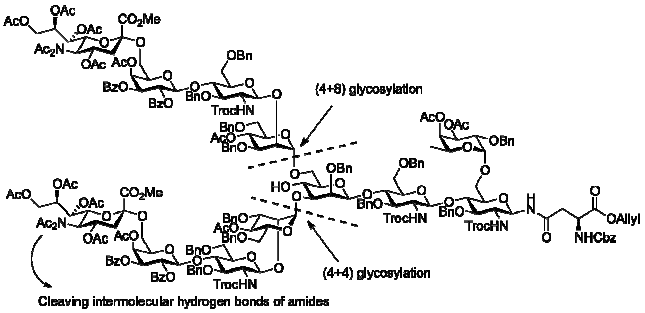
我々はヘリコバクターピロリ菌のリポ多糖部分構造の合成において、Kdo ドナー**1** のグリコシル化の際にバッチ式ではグリカール **4** が多量に生成するため 5 当量の **1** を用いる必要があったが、マイクロフロー合成を適用したところ分子間反応が促進され、1.5 当量の **1** を用いて 3 糖 **3** が 72%とバッチ式とほぼ同等の収率で得られた [1]。



我々はアスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖の合成研究において、βマンノシル化やαシアリル化などについて、マイクロリアクターを用いて、高い選択性を実現した。一般にαシアリル化はニトリルの溶媒効果を利用した動力学的な制御によって行われ、ルイス酸添加時の局所的発熱によって、立体選択性や収率が低下する傾向があった。マイクロフローシステムを用いて、速やかに除熱して厳密に温度制御することにより、目的の **7** を完全なα選択性で定量的に得た。



我々は、NHAc 基は有機溶媒中で分子間水素結合を形成し、グリコシル化反応の速度を大きく減少させること、NAc_2 基に変換することで反応性が劇的に改善されることを見出し、この方法を用いて複雑構想の *N*-グリカンの合成を達成した [2]。以上のように本稿では、マイクロフロー合成のそれぞれの特徴に対応した反応制御と合成について、主に糖鎖を対象にした新しい合成プロセスを紹介する。



1) Shimoyama, A.; Saeki, A.; Tanimura, N.; Tsutsui, H.; Miyake, K.; Suda, Y.; Fujimoto, Y.; Fukase, K.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14464-14474.

2) Nagasaki, M.; Manabe, Y.; Minamoto, N.; Tanaka, K.; Silipo, A.; Molinaro, A.; Fukase, *K. J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10600-10616.

I-6（招待講演）

企業 R&D における合成研究者への期待

日産化学工業（株）医薬品事業部
○生頼一彦

Expectations for chemists in corporate R&D.

Kazuhiko Ohrai
Pharmaceuticals Division, Nissan chemical Industries, LTD.
7-1, Kanda-nishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0054, Japan
ouraik@nissanchem.co.jp

In the 20th century, the high growth period was said to be the era of electronics. Now, the 21st century is said to be the era of chemistry.

地球温暖化、食糧不足やエネルギー問題など世界が抱える課題に対して貢献できるのが化学産業であり、化学技術の貢献なくして実現は不可能と思える。

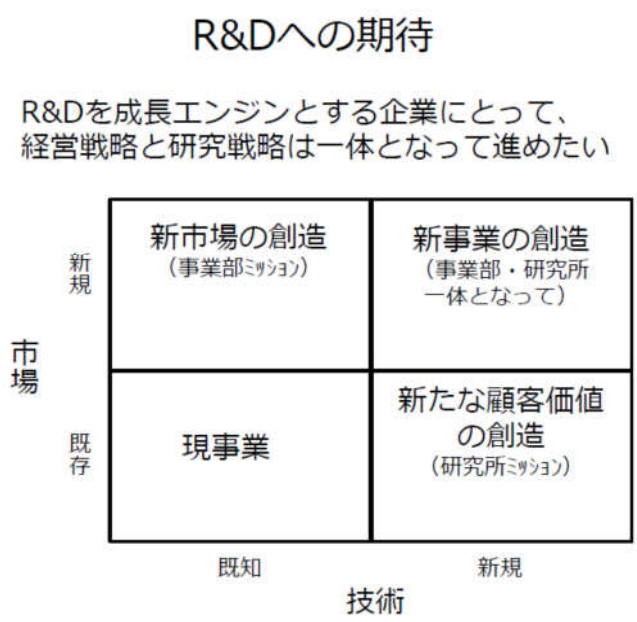
例を挙げれば、
- ・化学反応そのものでの貢献
- ・化学素材による貢献
- ・不要物の価値化技術としての貢献
- ・高度化された分子での貢献

など

日本においても環境、エネルギー、医療・医薬など「これから」の分野に対し、各社独自の成長戦略を描き積極的に R&D 投資をおこなっているが、私自身は、真の強み、競争力の源泉は「ヒト」だと思っている。

企業経営を技術面から推進するという視点で、企業の今を支え、また企業の未来の準備の中心的役割を担っている合成研究者への期待や、企業研究で陥りやすい罠など、約 30 年間、自身が研究所で過ごした経験を元に、私見を交えながらお伝えしたい。

研究者である皆さんのモチベーション向上に繋がれば幸いである。



プロセス研究は、上記全てのフィールドでの活躍が期待されている。

Contents

- 日本を支える製造業、化学産業
- 化学技術の貢献
- 化学の夢
- 企業 R&D の使命
- イノベーションを阻害する組織とは
- 合成研究者への期待

I-7（招待講演）

たんぱく質表面構造と機能の模倣に向けた分子戦略

信州大学学術研究院（農学系）
○大神田 淳子

Rational Strategy for Mimicking Structures and Fucntions of Protein Surfaces

Junko Ohkanda*
Academic Assembly (Institute of Agriculture), Shinshu University
8304 Minami-Minowa, Kami-Ina, Nagano 399-4598, Japan
johkanda@shinshu-u.ac.jp

Protein-protein interactions have emerged as a series of potential new drug targets in the post-genome era, yet specific control of the large and flexible intracellular PPI interfaces by synthetic molecules still remains a challenging task. Mid-sized molecules provide a promising scaffold for designing PPI inhibitors, however, their large molecular size often limits cell permeation. Furthermore, requirement of appropriate spatial distribution of many functional groups in the molecule leads the issue of chemical tractability. In this presentation, we will describe our rational design of the synthetic mid-sized PPI inhibitors based on assembling small module compounds to create multivalent mid-sized agents. We will particularly focus on a strategy of intracellular generation of a diterpene natural product-based PPI inhibitor which disrupts interaction between 14-3-3 and cRaf protein and resulting in significant anti proliferative activity.

たんぱく質間相互作用(protein-protein interactions: PPIs)はポストゲノム時代の新薬標的として注目されているが、PPIs の作用面は広く平坦なだけでなく柔軟な非構造領域を含むなど構造的に多様であるため、drug-like な低分子リガンドの設計は常に難しい課題とされてきた（図 1)。

最近、分子量 600～10,000 の中分子が PPI 創薬における新たな潮流を生み出している。druglikeness から逸脱した分子サイズゆえに伝統的な創薬では敬遠されてきた中分子だが、広い PPI 作用面の分子認識に必要な多点相互作用の導入が可能になるため、未開拓のケミカルスペースとして期待値が急増している。しかし低い細胞透過性など大きな分子量ゆえの課題も多く、大胆な分子戦略の検討が必要と考えられる。

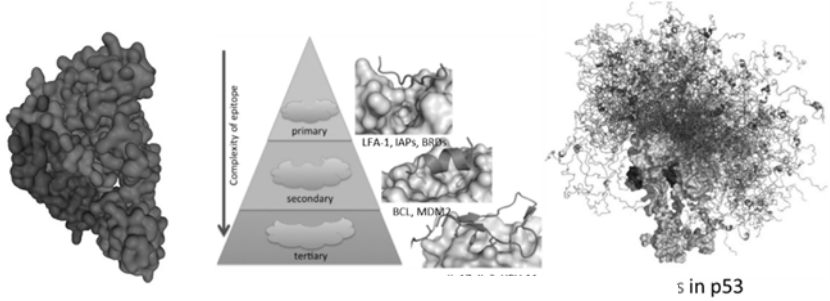


図 1：PPI 作用面の構造多様性

中分子が抱える課題に対し、私たちはこれまでに部品の集積法による中分子設計を着想し検討

してきた[2]。この戦略は、種々の官能基を導入した低分子「部品」を種々の方法で集積し、標的 PPI 作用面を多点認識する最小限の中分子の構築を目指すものである（図 2)。

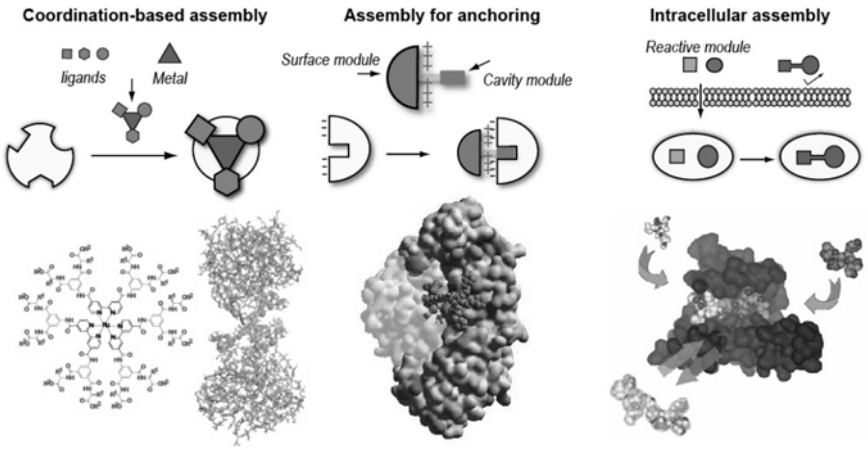


図 2：部品集積法による中分子 PPI 阻害剤の設計戦略

1 例として、細胞内の部品集積による 14-3-3 たんぱく質阻害剤の細胞内合成を挙げる。14-3-3 は真核細胞に普遍的に発現する制御たんぱく質で、リン酸化信号伝達系の PPIs を制御する。ジテルペン配糖体フシコクシン-A（FC)は、植物 14-3-3 と H^+-ATPase の C 末端 14-3-3 結合モチーフ QSYpTV ペプチド （pT:リン酸化トレオニン)と安定な 3 者会合体を形成することが知られている。我々は、適切な反応点を導入した FC と QSYpTV フラグメントを設計できれば、細胞内縮合反応によって 14-3-3 中分子阻害剤を発生させ、リン酸化信号系を制御できるのではないかと期待した。

試行錯誤の結果、FC の 12 位水酸基に o-ホルミルベンジル基を、QSYpTV ペプチドの C 末端カルボキシル基と pT 残基をそれぞれアミノオキシ基と D 残基に変換した化合物によるオキシムライゲーションが、14-3-3 たんぱく質を鋳型として速やかに進行し、対応するオキシム誘導体を高収率で与えることを見出した。本反応は細胞内でも進行し、生じた誘導体が 14-3-3PPIs 阻害剤として作用し、顕著な細胞増殖阻害を誘導することを明らかにした（図 3)。部品集積による中分子構築法は、合成中分子の構造多様性の拡張と細胞内デリバリを可能にする方法論として期待される。本講演では分子の合理設計を含めた詳細について述べたい。

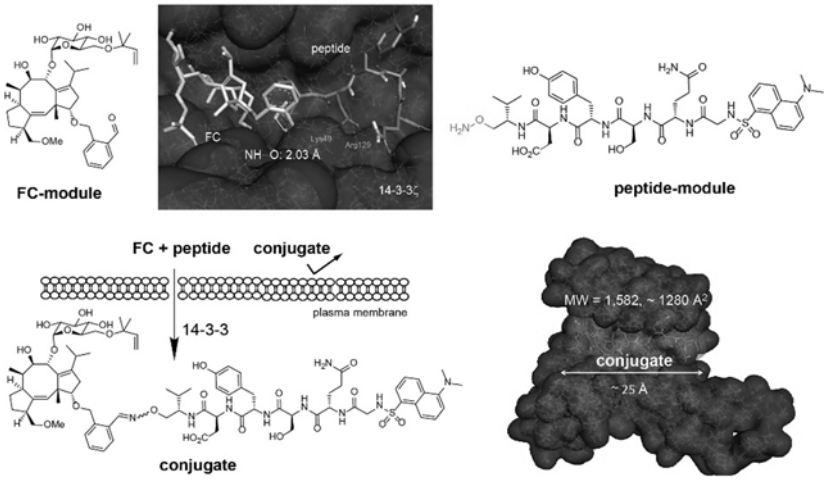


図 3：14-3-3 リガンドの細胞内合成

文献

[1] D. E. Scott, A. R. Bayly, C. Abell, J. Skidmore, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2016**,*15*, 533.

[2] J. Ohkanda, *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 561.

[3] P. Parvatkar, N. Kato, M. Uesugi, S. Sato, J. Ohkanda, *J. Am. Chem. Soc*. **2015**, *137*, 15624.

I-8（招待講演）

原薬の連続生産の動向と第一三共での取り組み

第一三共株式会社　プロセス技術研究所
○長澤大史

Currrent Trends in API Continuous Manufacturing and Flow Process Development Cases in Daiichi Sankyo

Hiroshi Nagasawa*
Process Technology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0014, Japan
nagasawa.hiroshi.eh@daiichisankyo.co.jp

Continuous Manufacturing has been attracting a great deal of attention as one of the key concepts to modernize pharmaceutical manufacturing.　In this presentation, current trends in continuous manufacturing are described based on discussions in recent international conferences and workshops related to this topic. Then as a case study, a flow process of (-)-3-Ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one, a key intermediate for our new drug candidate, is described.

1. 原薬の連続生産の動向 [1-3]

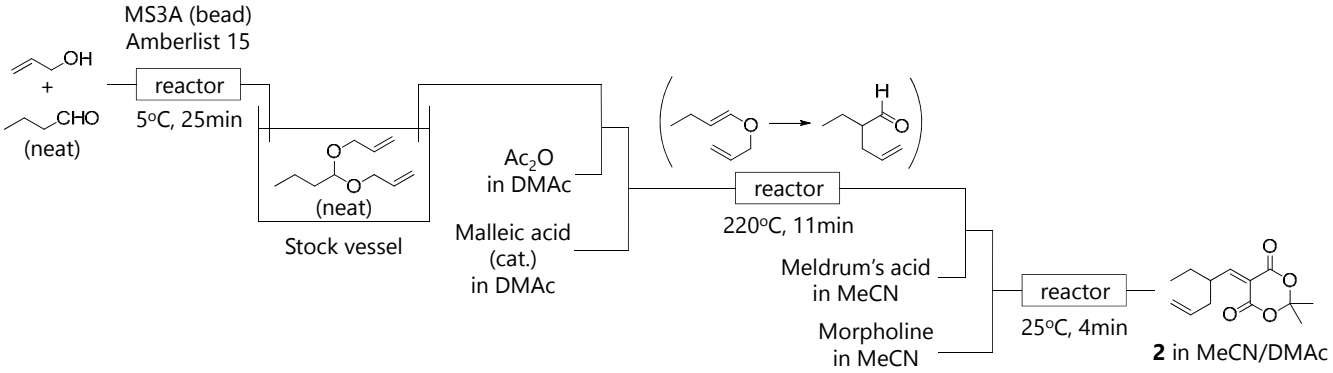
連続生産（Continuous Manufacturing）は医薬品生産を革新する一つの方法論として近年注目を集め、FDA などの規制当局の後押しもあり、欧米の主要製薬企業を筆頭に技術開発が進んでいる。2016 年から 2017 年にかけては、FDA や MIT、AIChE や ISPE などの共催により連続生産に関する国際会議やワークショップが頻繁に開催され、産官学で活発な議論が交わされている。中でも固形製剤の連続生産は実用化に向かっており、話題は技術面から運用面（連続生産における品質管理戦略や申請対応、ビジネス上のベネフィットをどう出すか等）に移行してきていると言え、多くの企業が実用化に取り組んでいる様子が窺える。一方で、原薬に関してはフロー反応の適用事例は多いものの、反応以降の単位操作においては技術課題も多いと考えられる（特に晶析・ろ過・乾燥の連続化はまだ研究開発段階であると思われる）。また、原薬の連続生産は、欧米の主要製薬企業間でも取り組みにかなり温度差が見られる（一部反応工程のみフロー化 vs 後処理を含めた多工程連続化等）。

本講演では、連続生産に関する現状把握の目的で我々が参加してきた最近の国際会議（FDA-AIChE Workshop on Adopting Continuous Manufacturing, MIT 2nd International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals, etc.）や社内外での議論を共有したい。また、講演の最後では、後述する弊社での検討事例や原薬プロセス開発部門が直面している昨今の環境変化をふまえ、連続生産を実装化する上での課題や疑問に関して議論したい。

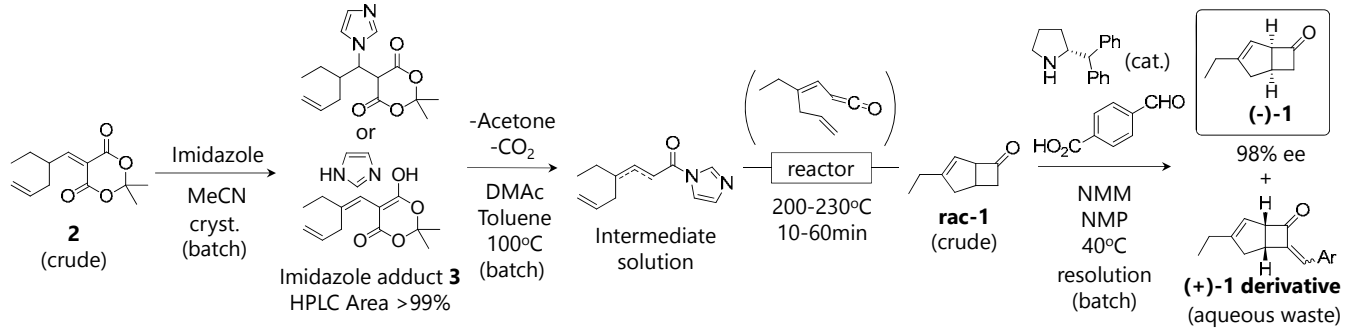
2. 医薬品中間体のフロープロセス開発事例[4]

(-)-3-Ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one **(-)-1** は、当社で開発中の医薬品候補化合物の中間体である。**(-)-1** は 3 つの sp2 炭素を持つ 4 員環と 5 員環が縮環したビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を有する大きく折れ曲がった二環式化合物であり、本化合物の合成法の開発は非常に挑戦的な課題であった。また、対象疾患を鑑みると製造原価低減に対する期待の大きい化合物であった。本講演では、**(-)-1** の合成法の開発経緯と、効率化を追求して実施したフロープロセスの開発事例を紹介する。

安価な n-ブチルアルデヒドとアリルアルコールを原料として、酸性樹脂（触媒）と脱水剤を充填したカラムリアクターに通液することによりジアリルアセタールをニートで得た。その後、高温フロー条件に付すことでアリルビニルエーテルの生成と続く[3,3]シグマトロピー転移反応が進行し、さらに連続的にメルドラム酸と脱水縮合することで **2** を得た。なお、**2** までの中間体は全て油状物であり効果的な精製法の獲得が課題であった。



2 の熱的な脱アセトン・脱炭酸によるケテンの発生と続く[2+2]付加環化反応の検討の過程で、イミダゾールが反応を促進かつ安定化することを見出し、かつ、**2** のイミダゾール付加体 **3** が結晶化し、晶析により良好な品質で単離可能であることを見出した。**3** は結晶性が高い化合物であるが、一段階目の加熱によるイミダゾリド中間体への変換過程で溶解し、その後、高温フロー条件に付すことにより[2+2]付加環化反応が進行し **rac-1** を得た。最後に、**rac-1** の光学分割を検討した結果、不斉有機触媒を用いた速度論的分割と続く分液精製により、高い光学純度で目的の**(-)-1** を得た。



References

1) https://www.aiche.org/conferences/fda-aiche-workshop-on-adopting-continuous-manufacturing/2016, 2) https://iscmp2016.mit.edu, 3) 井上朋也, 齋藤隆夫 触媒, **59**, 9 (2017) , 4) 金田岳志 ファインケミカル, **46**, 50 (2017)

I-9（招待講演）

地方大学からのお便り：ファインバブル有機合成と連続フロー手法による反応条件迅速最適化

静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻
○間瀬暢之

Tidings from local university: Fine bubble organic synthesis and rapid reaction optimization using continuous flow reactor

Nobuyuki Mase*
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

The development of new chemical reactor technology that practically improves the efficiencies of gas-liquid multiphase reactions has been a long-standing demand. It's not only for academic research, but for industrial production. In recent years, we disclosed that fine bubbles (FBs) have been used for gas-liquid reactions with a simple, safe, and user-friendly protocol. Although the behavior of FBs in organic solvents still remains unclear, in principle, the FB-mediated method can generally be applied to gas-related multiphase reactions. Examples of FB-mediated organic synthesis will be discussed.

The continuous flow method, which is a highly efficient material production method, can precisely and easily control or manage the reaction conditions; therefore, the flow method is suitable for rapid optimization of reaction conditions by combining real time monitoring with design of experiments-based evaluation methods. Identification of optimum conditions in flow systems for each substrate as well as for low yield reactions under batch systems, will be reported.

気相を試薬として利用する有機反応は、気相の導入により反応が開始し、気相の除去により反応が停止するとともに、反応混合物からの目的物の精製が容易である。このような特長から、気相が関与する反応様式はグリーンかつクリーンであり、学術的にも工業的にも世界中で汎用されてきた。しかし、気相が関与する多相系反応では液相への気相成分の溶解、ならびに固相への吸着が律速となるため、反応速度を向上するには反応容器の耐圧化が必要であり、18 世紀の産業革命の頃に実用化された高圧反応容器を使用せざるを得ない。しかし、安全性とコストの面に課題があることから、工業的な方法として極めてハードルが高いのが現状であり、グリーンであるにも関わらずその利用が敬遠される場合がある。1 世紀以上変わらない高圧反応容器を用いた反応様式を変えるには、発想の転換がポイントであり、「如何に液相に気相を分散し、気相成分を溶かし込むか」が開発の鍵となる。我々はバブルの微細化によって作り出される疑似均一混合流体相（ファインバブル（FB））

を用いた常圧下での新規気相－液相反応手法を開発した（図 1 左上）。FB は直径 100 μm 以下の気泡であり、優れた気体溶解性、液相への長時間滞留性など特異な性質を有する。さらに、界面積は気泡径に反比例することからより小さいバブルほど気液界面積が大きくなり溶解しやすい。本特長により、通常の気体導入手法であるバブリングに比べ、空気酸化、接触水素化、光酸化において 2～20 倍の反応性向上を FB 手法により達成してきた。さらに、有機溶媒中の FB の挙動は未解明であったため、ミクロブラウン運動トラッキング解析法により UFB 個数を定量化し、反応速度との相関を求めた。その結果、反応により溶存気体が消費された際、系中に滞在している UFB が連続的に液相に溶解することで溶存気体濃度が飽和に維持され、反応性向上に寄与することが明らかとなった。また、気相－液相連続フロー反応におけるテイラー法やパイプフロー法は、ライン当たりの生産性の低さや過剰な気体供給による排ガスの課題があった。一方、FB フロー法はこれらの問題点を克服でき、FB 手法の拡張性の高さが明らかになった（図 1 右上）。以上より、FB 手法の適用範囲は広く、高圧反応容器フリーの常圧下、安全、低エネルギー消費型、低環境負荷型な反応プロセスであり、様々なファインケミカルズならびにバルクケミカルズ合成への貢献が期待される。

また、高効率な物質生産手法の一つであるフロー合成法は、反応条件を厳密かつ容易に変更可能であることから反応条件の検討に適した手法であり、リアルタイムモニタリングと実験計画法に基づく評価を併用することにより反応条件を迅速に最適化できると考えた（図 1 下）。また、近年の化学・医薬品産業では、これまでの大量生産・大量廃棄型プロセスから少量多品種、高効率、持続可能な生産プロセスへの移行が望まれている。フロー反応における基質ごとの最適条件の特定、低収率バッチ反応の最適条件探索等への応用について併せて報告する。

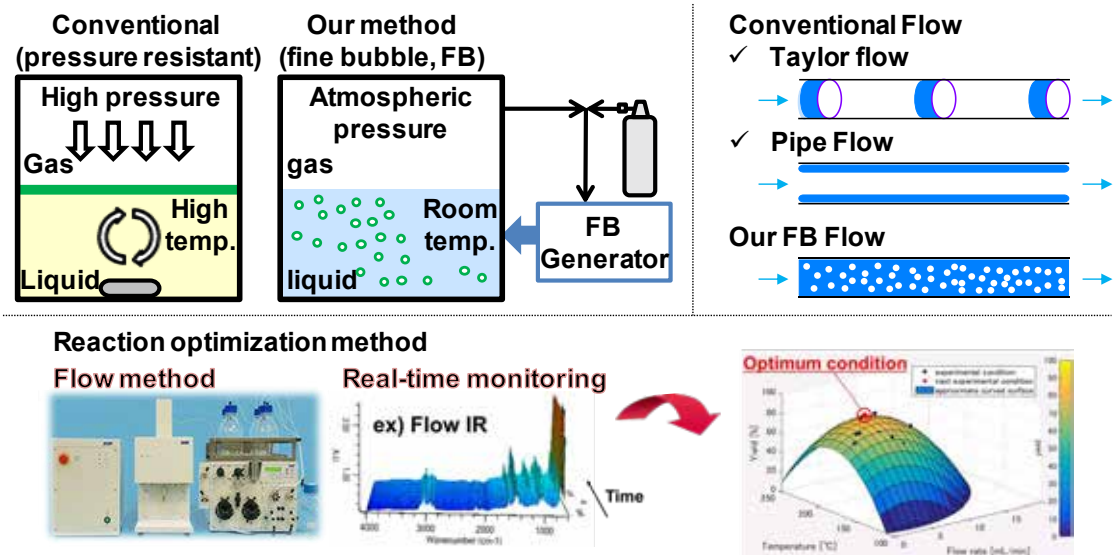


Figure 1. ファインバブル有機合成と連続フロー手法による反応条件迅速最適化

参考文献

(a) Mase, N.; Mizumori, T.; Tatemoto, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2086; (b) Mase, N.; Isomura, S.; Toda, M.; Watanabe, N. *Synlett* **2013**, *24*, 2225; (c) Mase, N.; Nishina, Y.; Isomura, S.; Sato, K.; Narumi, T.; Watanabe, N. *Synlett* **2017**, in press; (d) patent application number: 2011-158551, 2012-140292, 2013-152163, 2014-046542.

I-10（招待講演）

Some case studies of process development, manufacturing production and new technology application at Zhejiang Jiuzhou Pharmaceuticals

Yuanqiang Li*, Hao Wu, Jianqiang Qian, Pucha Yan, Jiankang Xu, Teruo Umemoto, Daqing Che
Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co. Ltd., 99 Waisha Road, Jiaojiang District, Taizhou City, Zhejiang
yuanqiang.li@Jiuzhouharma.com

Atazanavir (trade name Reyataz®) is one of the most important antiretroviral drugs to date for treatment of infection of HIV disease.[1] We have developed a process which was based on symmetrical synthesis approach. However, during scaling up the process in the plant, two new unknown impurities were generated, and were difficult to be purged from the API. After careful investigation, the potential structures of the impurities were suspected based on the inferences of the LCMS data, and a plausible mechanism was proposed through which the impurities were formed. The potential impurities were synthesized, and spiked with API, and provide a strong evidence for the mechanism of the formation of these impurities. Further modification of the process based on the understanding of this mechanism, which successfully avoid the formation of these two special impurities during the manufacture of the API of Atazanavir.

The transition metal catalyzed asymmetric hydrogenation has proved to be an efficient and economically feasible method for preparing chiral compounds. The iridium catalysts with chiral tridentate spiro ligands, SpiroPAPs, an unique type of ligands, have proved to be extremely efficient for the asymmetric hydrogenation of ketones, especially for the acetophenone derivative, and the TON is up to 4,550,000.[2] An efficient and robust process for the asymmetric hydrogenation of a key intermediate of Montelukast using the highly efficient and selective chiral spiro catalyst Ir/SpiroPAP was investigated. The developed process was conducted at mild reaction temperature (30^{o}C) under a hydrogen pressure of 20 atm with low catalyst loading (S/C=30000) and afforded the desired chiral alcohol intermediate in 99.5%ee. This technology has been applied in the preparation of several key chiral intermediates of APIs.[3]

Although many electrophilic trifluoromethylating agents have been reported to date, practically useful reagents have yet to be developed. *S*-(Trifluoromethyl)dibenzothiophenium salts, known as Umemoto's reagents, have two significant drawbacks that have hampered their practical application: (1) synthesis involving many steps and (2) the formation of large amounts of dibenzothiophene as waste after trifluoromethylation. Our idea to substitute fluorine at specific positions on the dibenzothiophenium rings has resulted in massive improvements in the synthesis, properties, reactivity, and applications of these compounds. Based on this idea, 2,8-difluoro- and 2,3,7,8-tetrafluoro-*S*-(trifluoromethyl)-dibenzothiophenium triflates and other salts were developed as powerful, thermally stable, one-pot-preparable, and recyclable reagents for the trifluoromethylation of various types of nucleophilic substrates, such as carbanions, (hetero)aromatics, alkenes, alkynes, thiols, sulfinates, and phosphines. This

one-pot and recycled production tremendously decreases the chemical and environmental costs of this process. Because of their higher reactivity and thermal stability, these new reagents may have wider applications than Umemoto's reagents. Therefore, these new versions of Umemoto's reagents could be widely used as the first practically useful electrophilic trifluoromethylating agents for the production of many types of trifluoromethyl-containing compounds in academic and industrial applications.[4)]

References:

1) a) Fassler, A.; Bold, G.; Capraro, H.; Cozens, R.; Mestan, J.; Poncioni, B.; Rosel, J.; Tintelnot-Blomley, M.; Lang, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3203-3216.

b) Rabasseda, X.; Silvestre, J.; Castaner, J. *Drugs Future* **1999**, *24*, 375-380.

2) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2011**, 50, 7329

3) Zhu, G.-L.; Zhang, X.-D.; Yang, L.-J.; Xie, J.-H.; Che, D.-Q. Zhou, Q.-L.; Yan, P.-C.; Li, Y.-Q.; *Org. Process Res. Dev*., **2016**, 20(1), 81-85

4) Umemoto, T.; Zhang, B.; Zhu,T.-H; Zhou, X.-C.; Zhang, P.; Hu, S.; Li, Y.-Q. *J. Org. Chem*. **2017**, accepted.

I-11（招待講演）

加水分解酵素を用いる実践的不斉合成

大阪大学大学院薬学研究科
○赤井周司

Practical Asymmetric Syntheses by Utilizing Lipases

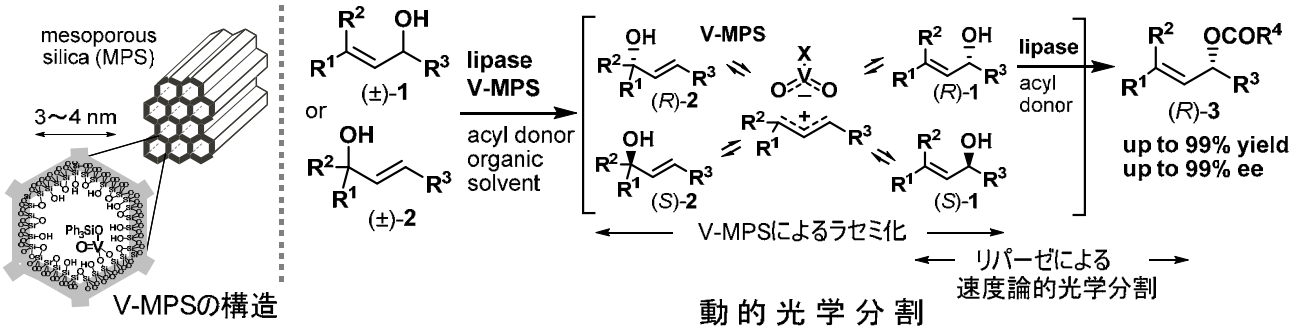
Shuji Akai*
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
akai@phs.osaka-u.ac.jp

Hydrolase-catalyzed dynamic kinetic resolution (DKR) of racemic secondary alcohols has made a significant progress in the last two decades and has become one of the most convenient and practical methods to convert racemic alcohols into enantiopure compounds in up to 100% yields. Such DKR is performed using an integration of the hydrolase-catalyzed kinetic resolution of racemic alcohols and the in-situ racemization of the remaining less reactive enantiomers by other catalysts. In this symposium, the DKR of secondary alcohols by hydrolase–oxovanadium combo catalysis developed by the author's group is introduced. Some applications to asymmetric synthesis of natural products are also discussed.

有機合成化学者にとって，酵素を使うことは少し躊躇するかもしれない。しかし，多種多様な酵素のなかでもリパーゼに代表される加水分解酵素は，有機合成に簡便に利用できる。これらは安定で取り扱い易く，有機溶媒中でも高い触媒活性を示す。現在，何十種類ものリパーゼやエステラーゼが市販されており，セラミックや合成樹脂などに担持され顆粒状になっているものが多い。さらに，補酵素を必要としないので，基質と酵素を攪拌するだけでよい。しかも，触媒活性，エナンチオ選択性，官能基選択性は抜群である。ただし，好結果を得るには，ちょっとしたノウハウが必要である。本講演では，動的光学分割，ドミノ型分子構築などの我々の研究結果を中心に，加水分解酵素を用いる不斉合成のコツと応用例をご紹介したい。

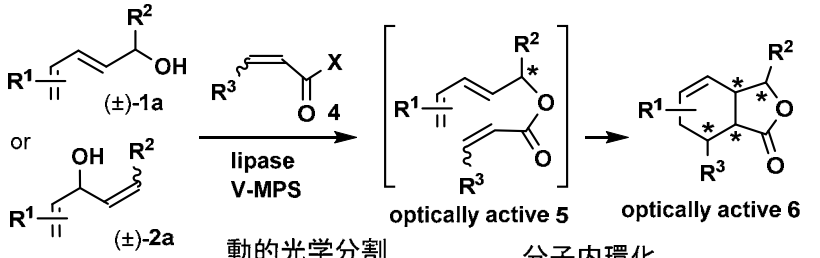
1. **動的光学分割**:[1] 加水分解酵素は，ラセミのカルボン酸やアルコールの速度論的光学分割に汎用されているが，当然，各鏡像体の収率が 50%を越えることはない。もし，基質を常にラセミ化させながら速度論的光学分割を行うことができれば，全ての基質は光学的に純粋な化合物に変換でき，収率 100%が達成できる。本法は動的光学分割（dynamic kinetic resolution，以下 DKR と略す）と呼ばれる。種々のラセミ化触媒の開発研究が活発に行われているが，実際には，加水分解酵素とラセミ化触媒の共存が極めて難しい。我々は，その問題点を根本的に解決した固体触媒 V-MPS を開発した。これは，細孔径 3〜4 nm のメソポーラスシリカの細孔内表面にオキソバナジウムを共有結合したもので，細孔内部でラセミ化が，細孔外部ではリパーゼによる光学分割が進行する。本法によって，ラセミ体アルコール (**1** または **2**) を光学的に純粋なエステル **3** に，ほぼ 100%収率で変換できた（Scheme 1）。さらに，固定化リパーゼと V-MPS の混合触媒は，数回，回収再利用できることがわかった。

2. **ドミノ型分子構築**:[1d, 2] アルコールの速度論的光学分割や DKR で光学活性エステルが得られるが，導入されたアシル基は後の変換工程で除去されることが多い。我々は，このアシル基を有効活用す



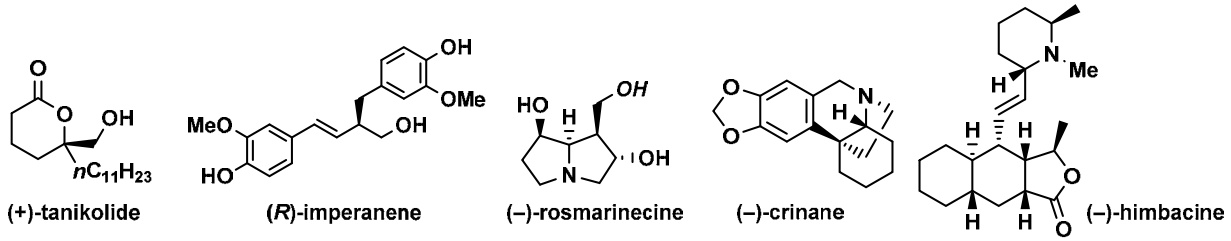
Scheme 1

る研究も並行して行っている。例えば，オレフィン部位を有するアシル化剤 **4** を用いて，ジエン部位を有するラセミ体アルコール **1a** の DKR を行うと，生成する光学活性エステル **5** は続いて分子内環化反応を起こし，多数の不斉炭素を有する環状化合物 **6** を一挙に不斉構築できた (Scheme 2)。このように複数の反応が連続進行するドミノ型分子構築法は，中間体を単離精製する必要が無く，反応剤，溶媒，時間，操作を大幅に節約できる環境低負荷合成法である。



Scheme 2

3. **生物活性天然化合物の不斉合成への応用**: Scheme 1 および 2 の方法を応用して，以下に示す化合物を不斉合成した。いずれの場合も，市販のラセミ体もしくはプロキラル体を原料として，汎用的な化学反応でラセミのアルコール **1** または **2** を合成し，これに本 DKR を施して光学的に純粋なエステルにほぼ定量的に変換した。その後，数工程の化学変換によって光学的に純粋な目的化合物を得た。すなわち，一連の変換工程の途中に 1 回だけ DKR を組み入れることで，ラセミ体合成を不斉合成に，全収率を損なうことなく変えることができる。また，本 DKR 法では，V-MPS によって **1** と **2** の相互変換が起こるため，どちらのアルコールからもエステル **3** を同じ収率，光学純度で得ることができる。合成ルート設計の際に基質の選択肢が増えることも本法の利点である。



最近の遺伝子工学やタンパク質工学のめざましい発展によって，目的に応じた人工酵素を設計・生産することも可能になってきた。酵素の優れた触媒機能を活かし，より安価，安全，効率的に光学活性化合物を合成する方法論は，光学活性な医農薬や機能性材料の開発・製造を推進する上でますます重要になるであろう。

References:

1) (a) Akai et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 2592 (2006); (b) *Org. Lett.*, **12**, 4900 (2010); (c) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 3654 (2013); (d) *Chem. Lett.*, **43**, 746 (2014); (e) *Catal. Sci. Technol.,* **6**, 5023 (2016); (f)*有合化誌*, **75**, 441 (2017).

2) (a) Akai et al., *Tetrahedron,* **68**, 7295 (2012); (b) *Green Chem.,* **19***,* 411 (2017); (c) Manuscript in preparation.

一 般 講 演 要 旨

第1日目（8月3日）

1P-01

次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶 (SHC5) を用いるアルコール類の選択的酸化反応

[1] 日本軽金属 (株)、[2] 静岡理工大理工、[3] イハラニッケイ化学工業 (株)
○嶋津英夫[1]・岡田倫英[1]・桐原正之[2]・木村芳一[3]

Selective oxidation of alcohols to ketones, aldehydes, and carboxylic acids using crystalline $NaOCl·5H_2O$ (SHC5)

Hideo Shimazu*[,1], Tomohide Okada[1], Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]R&D Department of Chemicals, Nippon Light Metal Company, Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
[2]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [3]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
hideo-shimazu@nikkeikin.co.jp

Sodium hypochlorite pentahydrate crystals ($NaOCl·5H_2O$, SHC5) show high activity in the oxidation of primary and secondary alcohols to the corresponding aldehydes and ketones in the presence of TEMPO. SHC5 can also apply for the carboxylic acids synthesis from primary alcohols in excellent yields by the minor modification of the reaction condition.

日本軽金属は次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶 ($NaOCl·5H_2O$, 以下 SHC5)の工業的製造法を確立している。本法で得られる SHC5 は従来の NaOCl 水溶液に比べて高濃度・高純度という特性があり、保存安定性に優れる。この特徴を生かして、これまでに種々の有機合成反応への適用を検討してきた。[1)] アルコール類の酸化反応において、TEMPO 触媒存在下、第二級アルコールはケトンに、第一級アルコールは高選択的にアルデヒドが得られるが、カルボン酸を得るには SHC5 の当量を増やすだけでは収率が低かった。本発表では、カルボン酸への酸化条件の検討を中心に、これまでの結果も含めて報告する。

1) ケトン、アルデヒドへの酸化

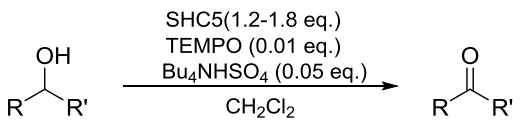
従来の TEMPO 触媒による NaOCl 酸化は、嵩高い第二級アルコールではほとんど反応が進行しない。しかし、TEMPO および Bu_4NHSO_4 の存在下、SHC5 で酸化すると効率よくケトンが得られる。本反応では、AZADO のような特殊なニトロキシルラジカル触媒は不要である。また、同様の条件下では、第一級アルコールは高選択的にアルデヒドに変換可能である(Table 1)。

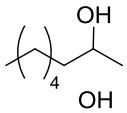
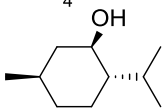
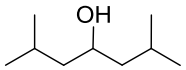
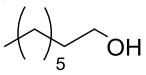
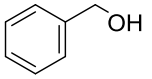
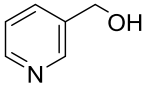
2) カルボン酸への酸化

まず、SHC5 を 2.4 当量用いて 1-オクタノールを酸化したところ、脱炭酸したクロロヘプタンが副生し、目的のオクタン酸は収率 69%であった。種々条件検討したところ、Bu_4NHSO_4 の代わりに

炭酸水素ナトリウムを 0.1～0.2 当量使用すると、収率が格段に向上し 97%の収率でオクタン酸が得られることが分かった。同様の条件下、13% NaOCl 水溶液では、アルデヒドが主生成物となりオクタン酸は低収率であった。SHC5 を用いた場合は、反応液の pH が 8～9 であったのに対し、13% NaOCl 水溶液では pH が 10~12 であったことから、反応には pH が重要であることが分かった。次に、本条件を各種アルコールに適用したところ(Table 2)、概ね良好な収率で対応するカルボン酸が得られたが、電子供与基を持つ 4-メトキシベンジルアルコールでは収率が低かった。本酸化反応は中間体として生成するアルデヒドが系内に存在する水により水和されハイドレード構造を経由してカルボン酸への酸化が進行すると考えられる。電子供与基を持つ基質ではこのハイドレート中間体への平衡が小さく、望む酸化反応が進行しにくかったと推測される。一方、2-エチル-1-ヘキサノールのような嵩高い基質では、ハイドレード中間体も嵩高い構造になるため、TEMPO では反応が進行しにくく、高活性な AZADOL の使用が必要となる。

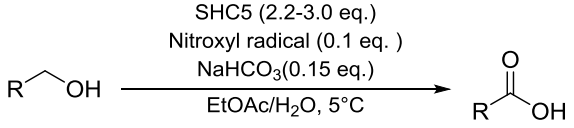
Table 1. Oxidation of alcohols with SHC5

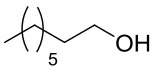
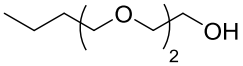
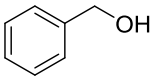
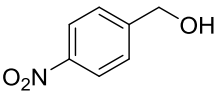
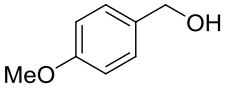
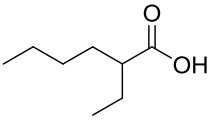


Substrate	Temp. (°C)	Time (h)	Yield[a] (%)
Secondary alcohol			
	5	1	97 (95)
	15	2	96 (92)
	r.t.	0.5	98
	15	6	88
	r.t.	0.5	95
Primary alcohols			
	5	1	91
	5	1	99
	5	0.5	94

a: GC yield using an internal standard (isolated yield)

Table 2. Oxidation of primary alcohols with SHC5



Substrate	Nitroxyl radical	Time (h)	Yield[a] (%)
	TEMPO	0.5	97
	TEMPO	0.5	94
	TEMPO AZADOL	3 1	81 89
	TEMPO	1	98
	TEMPO	3	33
	TEMPO AZADOL	3 1	67 93

a: GC yield using an internal standard

工業化を念頭に 1-オクタノールを基質としてスケールアップ実験を行った。操作性を考慮して、SHC5 (38 g) と H_2O (20 mL)から作成した 30% NaOCl 水溶液を、TEMPO (0.16 g)、$NaHCO_3$ (1.26 g)、PrOAc (200 mL)、1-オクタノール(13.0 g)の混合物へ 5~10℃に保ちながら 1 時間かけて滴下したところ、GC 内標収率 97%で目的物が得られた。反応終了後に酢酸エチルで抽出、濃縮後に単蒸留してオクタン酸が 13.1 g（収率 91%）得られた。

References: 1) ファインケミカル、**2015**、*44*、53-60.；有機合成化学協会誌、**2016**、*74*、633-637.

1P-02

高濃度液体ジアソーとその酸化反応

[1]日本軽金属（株）、[2]静岡理工科大、[3]イハラニッケイ化学工業（株）
○外山高志[1]・伊東宏倫[1]・岡田倫英[1]・嶋津英夫・[1]桐原正之[2]・木村芳一[3]

Concentrated aqueous sodium hypochlorite solution and its application for oxidations

Takashi Toyama*,[1], Hiromichi Ito[1],Tomohide Okada[1], Hideo Shimazu[1], Masayuki Kirihara[2], Yoshikazu Kimura[3]
[1]Nippon Light Metal Company, Ltd., 2-2-20, Higashishinagawa, Shinagawa, Tokyo, 421-3203, Japan
[2]Shizuoka Institute of Science and Technology, 2200-2, Toyosawa, Fukuroi, Shizuoka, 437-8555, Japan
[3]Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., 5700-1, Kambara, Shimizu, Shizuoka, Shizuoka, 421-3203, Japan
takashi-toyama@ nikkeikin.co.jp

Sodium hypochlorite pentahydrate crystals ($NaOCl·5H_2O$, SHC5) have been developed by NLM. Due to its high purity and concentration of NaOCl (ca. 44%), SHC5 shows not only high oxidizing activity towards organic compounds but also good thermal stability. For industrial use, we also evaluated the thermal stability and reactivity of the high concentration NaOCl solution prepared from SHC5.

殺菌剤や漂白剤として広く市販されている次亜塩素酸ナトリウム（NaOCl）は通常 13%程度の水溶液であるが、その作用は NaOCl が持つ酸化力に起因しており、この酸化力を利用して、有機合成反応にも利用されている。有機合成においては、過酸化物や重金属塩など、爆発性や毒性のある酸化剤に比べ、次亜塩素酸ナトリウムは危険性が低く、反応後の廃棄物が食塩と水であることから環境調和型の酸化剤と言える。しかし、通常 13%溶液では濃度が低いことから、釜効率が悪く工業的利用には不利である。日本軽金属（株）で開発した次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物（$NaOCl·5H_2O$、SHC5）は高濃度のみならず、従来の NaOCl 水溶液に多量に含まれる NaOH、NaCl が非常に少ない高純度品である。[1)] この SHC5 は従来の NaOCl 水溶液に比べ、格段に活性が高く、従来の NaOCl 水溶液では成し得なかった酸化反応が可能であることを示してきた。[2)] SHC5 は安定な固体であるが、工業的スケールでの使用には反応槽への投入や撹拌の観点から液体であることが望ましい。そこで SHC5 を用い高濃度 NaOCl 溶液を調製したところ、従来の NaOCl 水溶液に比べ高い安定性を示すことが分かった。本発表では、高濃度 NaOCl 溶液の安定性情報と有機合成反応へ適用を紹介する。

（1）SHC5 について

SHC5 は製造過程で不純物（NaOH、NaCl）が除去されるため NaOCl としての純度が高い。また SHC5 は保存安定性にも優れ、冷蔵保存では 1 年間でわずか 1%程度の分解に留まっている。このため、有機合成に利用する場合には、秤量のみで当量数を合わせることができる。従来の NaOCl 溶液では同条件での保存で約 17%分解するため、使用前の滴定が必須である。

表 1　SHC5 と従来品 NaOCl 水溶液との比較

	SHC5	従来品 NaOCl 水溶液
融点(°C)	25-27	―
NaOCl (wt%)	44	13
NaOH (wt%)	0.06	0.8
NaCl (wt%)	0.2	12
水溶液の pH	11	13
分解率 (%)	1	17
(NaOCl wt%, 7°C, 1 年)	(44.2 → 43.7)	(13.6 → 11.3)

（2）高濃度溶液の安定性

NaOH 水溶液に塩素ガスを吹き込むことにより得られる従来の NaOCl 水溶液は、副生する NaCl が多量に含まれる。今回、従来法により 15%および 20%の高濃度 NaOCl 溶液を調製し、SHC5 を溶解して調製した同濃度の溶液との保存安定性を比較した。下図の通り、SHC5 から調製した水溶液は、従来法で調製した NaOCl 水溶液と比較しても 30°C で 2 週間の保存において NaOCl は約 2 倍の残存率を示した。SHC5 は、NaOCl の分解を促進させる NaCl が少ない為、SHC5 は固体状態だけでなく溶液状態でも高い保存安定性を示すことが明らかとなった。このことは実用的場面において非常に重要であり、工程の信頼度を高める効果がある。

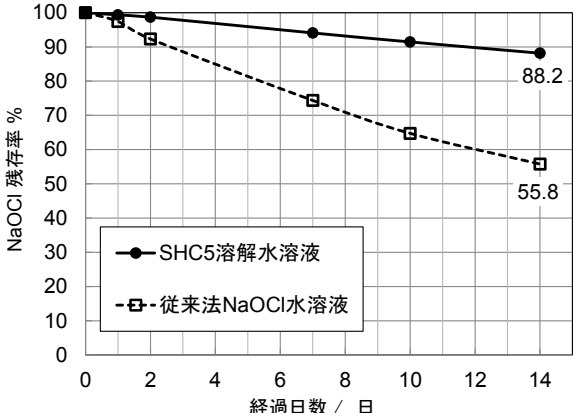


図 1　15%NaOCl 水溶液の保存安定性（30°C）

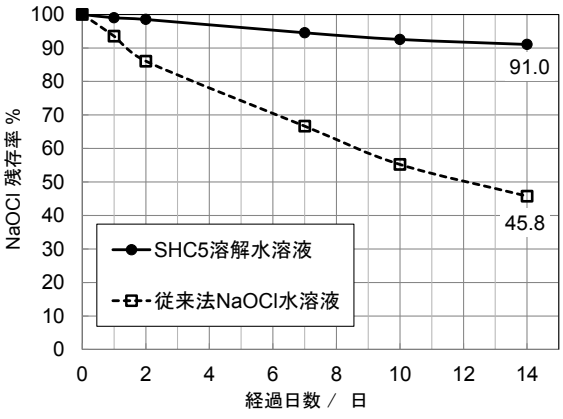


図 2　20%NaOCl 水溶液の保存安定性（30°C）

（3）高濃度 NaOCl 溶液を用いた酸化反応

SHC5 は高い酸化力を示し、各種有機化合物の酸化反応に適用できることを既に見出している。[2] SHC5 を溶解した高濃度水溶液を用いても、スルフィドのスルホン化反応、第一級アルコールのカルボン酸への酸化反応において、従来品に比べて高い収率を与えることが明らかとなった。

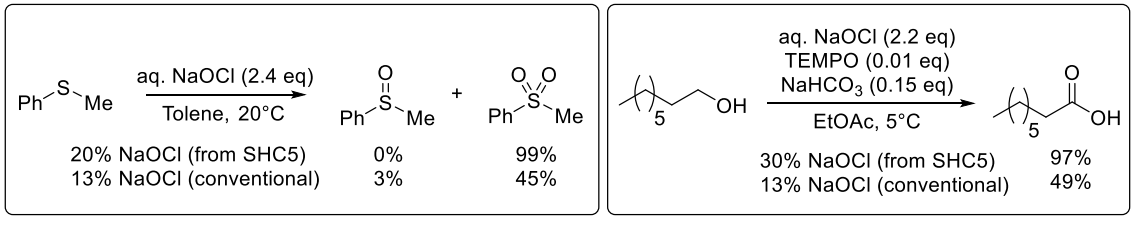


図 3　高濃度 NaOCl 水溶液の反応例

References:　1) 特許 4211130（2008 年）　　2) ファインケミカル、**2015**、*44*、53.

1P-03

ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたα,α-ジチオアセトニトリルのイミン類への不斉求核付加反応の開発

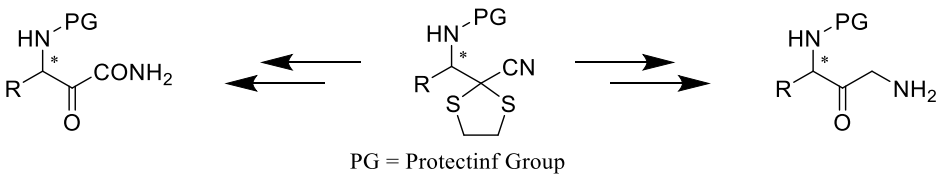
名古屋工業大学大学院工学研究科　生命・応用化学専攻
○斉藤光, 近藤健, 中村修一

Direct catalytic enantioselective reaction of α,α-dithioacetonitriles with imins using chiral bis(imidazoline)-Pd catalysts

Hikari Saito*, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura
Frontier Research Institute for Material Science, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 (Japan)

The reaction of α,α-dithioacetals as the acyl anion equivalent with electrophiles is recognized as one of the most powerful carbon-carbon bond-forming reactions. However, to the best of our knowledge, there are no reports on the enantioselective reaction of α,α-dithioacetonitriles, which acts as cyanocarbonyl and cyanomethyl anion equivalents, with some electrophiles. Therefore, we examined the enantioselective reaction of α,α-dithioacetonitriles with imines using chiral bis(imidazoline)-Pd catalysts. The reaction of α,α-dithioacetonitriles with various imines gave products in high yield with high enantioselectivity. The obtained products can be converted to β-aminonitrile or 1,3-diaminoketone, which are important structural motifs in various biologically active compounds.

光学活性なα,α-ジチオ-β-アミノニトリルは、様々な生物活性物質に含まれる 1,3-ジアミノケトンやα-アミノケトアミドへ誘導できるため、有用な化合物である(**Figure 1**)。



PG = Protectinf Group

Figure 1

光学活性なα,α-ジチオ-β-アミノニトリルの効率的な合成法の 1 つとして、α,α-ジチオアセトニトリルを用いたイミンへの不斉求核付加反応が挙げられる。しかし、α,α-ジチオアセトニトリルのα水素の酸性度は比較的低く、脱プロトン化には強塩基が必要となるものの、強塩基条件下では求核種であるカルボアニオンの安定性から逆反応が進行する可能性がある。したがって、本反応

を不斉反応へ展開するためには、より温和な反応条件下でα−シアノカルボアニオンを調製する必要がある。近年、当研究室では、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒の開発を行っており、シアノ基を特異的に活性化することで、より温和な反応条件下でα-シアノカルボアニオンを調製し、様々な光学活性なβ-アミノニトリル化合物の不斉合成手法の開発に成功している[1]。そこで、今回、我々は、本触媒を用いて、α,α-ジチオアセトニトリルのイミンへの不斉求核付加反応を行った(**Figure 2**)。

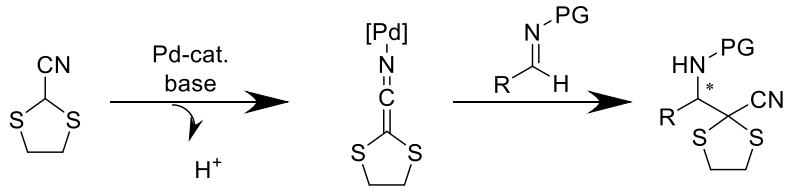
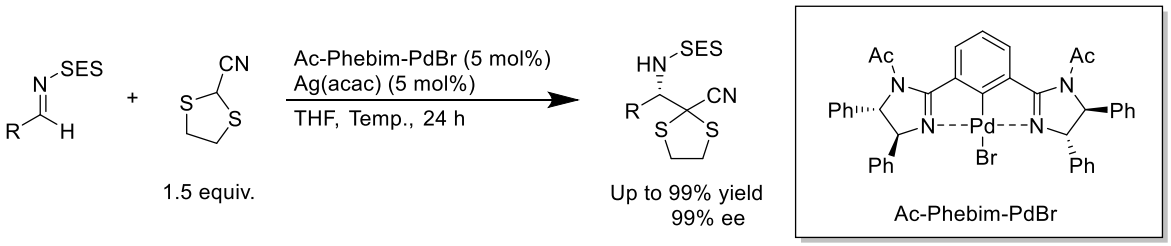


Figure 2

反応条件の最適化およびイミンの基質一般性の検討を行った結果、高収率および高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功した(**Scheme 1**)。



Scheme 1

さらに、光学純度を維持したまま、得られた化合物を生物活性物質に含まれるβ−アミノニトリルや1, 3−ジアミノケトン骨格へ誘導することに成功した(**Figure 3**)。

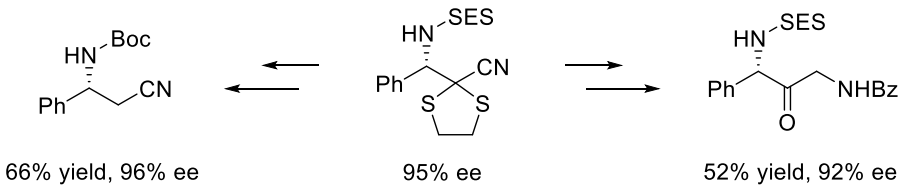


Figure 3

[1] S. Nakamura *et al*., *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385-3390.

1P-04

新規ビスイミダゾリン配位子－亜鉛（II）触媒を用いた 2*H*-アジリンへのエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応の開発

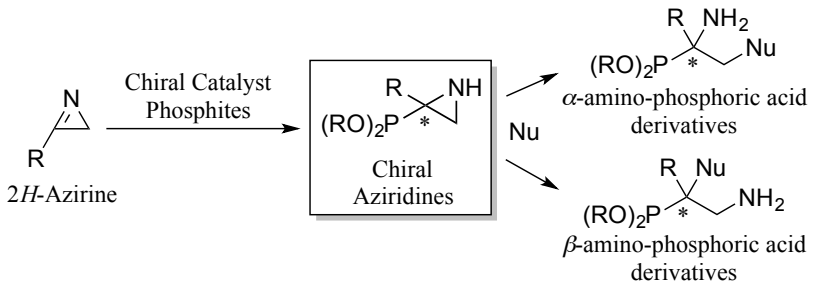
（名工大院工）
○羽山大樹・中村修一

Enantioselective Reaction of 2*H*-Azirines with Phosphites Using Novel Chiral Bis(imidazoline)-Zinc (II) Catalysts

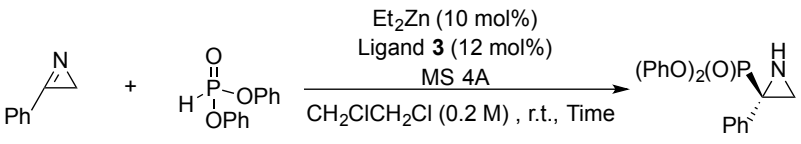
Daiki Hayama*, Shuichi Nakamura
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Chiral aziridines are an important class of synthetic targets, because they often exhibit a broad range of biological activities. One of the efficient synthetic methods for chiral aziridines is enantioselective nucleophilic addition reaction of some nucleophiles with 2*H*-azirines. However, there are only a few reports to challenge the difficulty in enantioselective nucleophilic addition reaction of some nucleophiles with 2*H*-azirines. We herein report the catalytic enantioselective nucleophilic addition reaction of 2*H*-azirines with phosphites using chiral bis(imidazoline)-Lewis acid catalysts. The reaction gave chiral aziridines in high yield with high enantioselectivity, and it was converted to optically active α-or β-amino phosphoric acid derivatives.

光学活性なアジリジン骨格は様々な生理活性物質に含まれる重要な部分骨格であり、様々な医農薬品などの合成中間体としても利用可能なことから非常に有用性の高い化合物である。アジリジン化合物の効率的な合成手法の一つとして 2*H*-アジリンに対する求核剤の不斉求核付加反応が挙げられるがこれらの反応によって光学活性なアジリジン化合物を合成した報告例は数少ない。そこで今回我々はビスイミダゾリン-亜鉛(II)触媒を設計し、2*H*-アジリンに対する亜リン酸ジエステルの付加反応に用いることで高収率、高エナンチオ選択的にアジリジン化合物の合成に成功した。また得られたアジリジン化合物の合成的な変換として、α-及びβ-アミノホスホン酸誘導体の合成についても検討を行った。



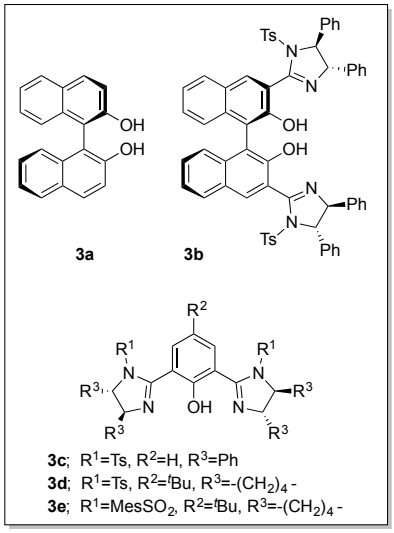
まず 2*H*-アジリンへの亜リン酸ジフェニルの付加反応においてジエチル亜鉛をルイス酸として用い、反応に使用する各種配位子構造の検討を行なった。まず、BINOL **3a** を反応に用いたところ目的物は得られるもののエナンチオ選択性が全く発現しなかった(Entry 1)。



1a **2** (1.3 eq.) **4a**

Entry	Ligand **3**	Time (h)	Yield (%)	Er
1	**3a**	1	78	50:50
2	**3b**	0.25	85	75:25
3	**3c**	12	87	52:48
4	**3d**	3	90	86:14
5	**3e**	4	89	88:12
6[a]	**3e**	48	93	97: 3

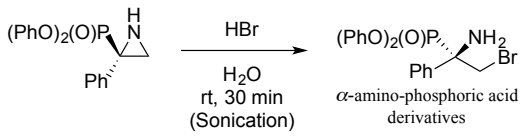
[a] The reaction was carried out in CH_2ClCH_2Cl (0.1 M) at -25 °C.



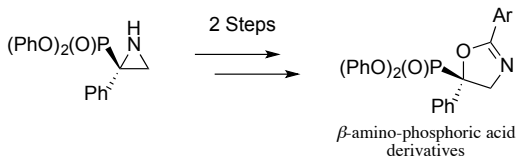
そこで、エナンチオ選択性の改善のために、亜鉛(II)の配位子として有用なビナフトールまたはフェノール骨格の適切な位置に光学活性なイミダゾリンを導入した触媒 **3b-e** の開発を行った。当研究室ではこのような光学活性なイミダゾリン触媒を用いた不斉合成手法の開発を行っており，各触媒中のイミダゾリン上に適切な置換を導入することで触媒の電子環境や立体的な反応場の詳細な調節によって高度な不斉空間の構築が可能であることを見出している [1,2]。実際にビスイミダゾリン-BINOL 配位子 **3b** を本反応に用いたところ中程度のエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功した(Entry 2)。これに対して配位子 **3b** と同じイミダゾリン構造を有するビスイミダゾリン-フェノール配位子 **3c** を用いたがエナンチオ選択性はほとんど発現しなかった(Entry 3)。そこでフェノール型配位子のイミダゾリン上の置換基の詳細な検討を行ったところ、置換基としてメシチレンスルホニル基及びシクロヘキシル基を有する配位子 **3e** を用いた時に、88:12 Er の選択性で目的物が得られる結果となった(Entry 5)。以上の結果より最適な配位子を **3e** に決定し、反応濃度を 0.2 M から 0.1 M に、温度を-25 °C まで低下させることによってエナンチオ選択性が 97: 3 Er まで向上する結果となった(Entry 6)。

次に得られた光学活性なアジリジンを用いてアミノホスホン酸誘導体の合成を行った。アジリジンの臭化水素酸による開環反応によってα-アミノホスホン酸誘導体を(Scheme 1)、またアジリジンをカルボニル保護した後にルイス酸を用いることによってオキサゾリン形成反応を行うことでβ-アミノホスホン酸誘導体を高収率で得ることに成功した(Scheme 2)。

Scheme 1



Scheme 2



1) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285–3289.

2) S. Nakamura, N. Matsuda, M. Ohara, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9478–9482.

1P-05

アリールヒドラジン類とジスルフィド類を用いた

遷移金属および酸化剤を必要としない非対称アリールスルフィド合成

1 セイカ（株）生産技術本部研究部
2（地独）大阪産業技術研究所　有機材料研究部
3 大阪府立大学大学院　工学研究科物質化学専攻応用化学分野
○谷口寿英[1,3]・中拓弥[1]・井本充隆[1]・竹田元則[1]・中井猛夫[2]・三原正稔[2]・水野卓巳[2]・野元昭宏[3]・小川昭弥[3]

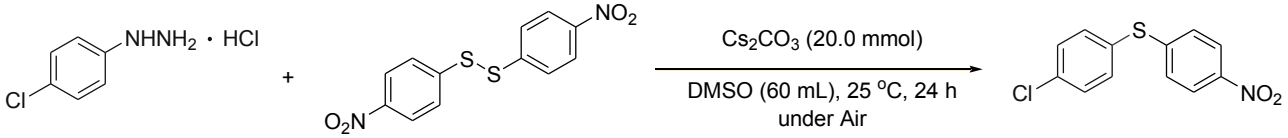
Transition-Metal-Free and Oxidant-Free Cross-Coupling of Arylhydrazines with Disulfides: Base-Promoted Synthesis of Unsymmetrical Aryl Sulfides

Toshihide Taniguchi[1,3]*, Takuya, Naka[1], Mitsutaka Imoto[1], Motonori Takeda[1], Takeo Nakai[2], Masatoshi Mihara[2], Takumi Mizuno[2], Akihiro Nomoto[3], Akiya Ogawa[3]
[1] Seika Corporation, 1-1-82, Kozaika, Wakayama 641-0007, Japan
[2] Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology
1-6-50 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8553, Japan
[3] Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University, 1-1, Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan
t-taniguchi@waseika.com

A novel synthesis of unsymmetrical aryl sulfides which did not require transition-metal-catalysts and oxidants was developed. This base-promoted cross-coupling reaction proceeded by using arylhydrazines and an equivalent amount of disulfides under inert gas conditions to afford the unsymmetrical aryl sulfides in good yields.

非対称アリールスルフィド化合物の用途は多岐に渡り、機能性ポリマー材料、有機合成の重要な中間体として知られている。特に医薬、農薬分野においては抗がん剤をはじめ種々医薬中間体として key 化合物になる。古くから良く知られている非対称ジアリールスルフィド合成には Stadler-Ziegler 反応があるが、反応中間体としてジアゾスルフィド(-N=N-S-)を経由することから、爆発の危険性が欠点として挙げられる。近年、効率的な非対称スルフィド合成として遷移金属を用いたクロスカップリング反応が多数報告されている。しかしながら、実用化の面では、パラジウムなどの遷移金属はそれ自身が高価であり、また、目的物の精製工程における遷移金属除去に多大なコストがかかるなどの問題がある。これらの理由から、遷移金属を用いない非対称スルフィド合成が強く求められている。我々はこれまで、空気酸化条件の下、アリールヒドラジン類をアリールラ

ジカル前駆体として用い、アミノピリジン類[1]や芳香族ジアミン類[2]に対して遷移金属フリークロスカップリング反応を報告してきた。今回我々は、アリールヒドラジン類と等量のジスルフィド類を用い、遷移金属フリーかつ極めて穏和な条件下で簡便な非対称アリールスルフィド類の合成に成功したのでここに報告する[3]。

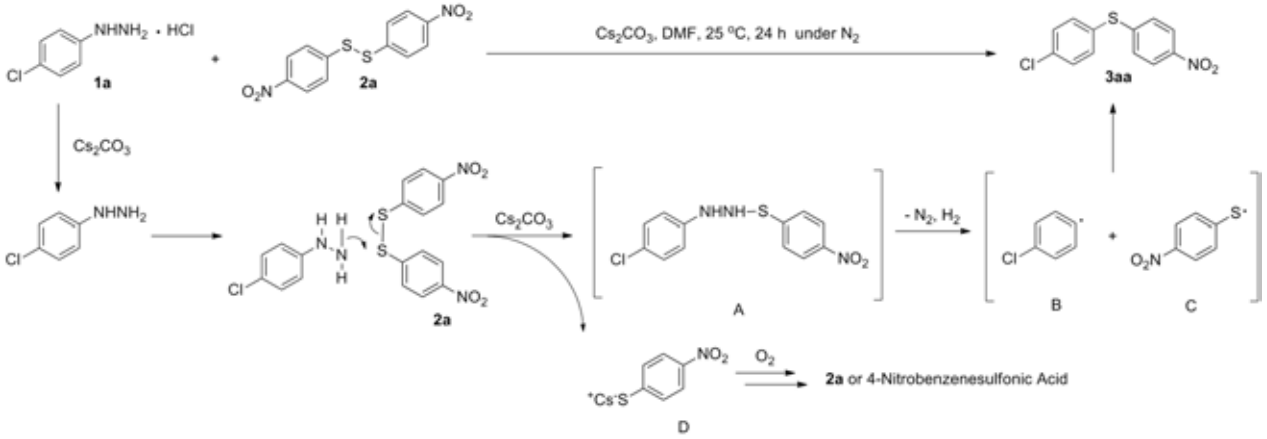


1a
3.58 g, 20.0 mmol

2a
6.17 g, 20.0 mmol

3aa, 79%
4.16 g, 15.7 mmol

本反応は意外にも酸化剤を必要としなくても反応が進行することが明らかとなり、これまでのアリールヒドラジン類を用いたクロスカップリング反応とは異なる反応機構を辿ることが示唆された。さらに塩基の存在がないと本反応は進行しないことから反応機構は以下の通り推定した。



先ず、アリールヒドラジン塩酸塩類が塩基により中和され、フリーのアリールヒドラジン類となった後、ジスルフィド類と反応し中間体 **A** が生成する。その後、脱窒素、脱水素が起こり、アリールラジカル **B** とベンゼンチイルラジカル **C** が生成し、ラジカルクロスカップリングを経て目的物の非対称スルフィドへと変換するものと考えられる。

ポスター発表では本反応における種々化合物の適応について述べる。また、本反応機構について実験事実を元に考察された内容についてさらに詳しく発表する。

【文 献】

(1) Taniguchi, T.; Imoto, M.; Takeda, M.; Matsumoto, F.; Nakai, T.; Mihara, M.; Mizuno, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4132.

(2) Taniguchi, T.; Imoto, M.; Takeda, M.; Nakai, T.; Mihara, M.; Mizuno, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Synthesis* **2017**, *49*, 1623.

(3) Taniguchi, T.; Naka, T.; Imoto, M.; Takeda, M.; Nakai, T.; Mihara, M.; Mizuno, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* in press.

1P-06

ポルフィリン色素修飾ナノカーボン材料の開発：調製手法による効果

（地独）大阪産業技術研究所　有機材料研究部
○高尾優子，森脇和之，水野卓巳，大野敏信

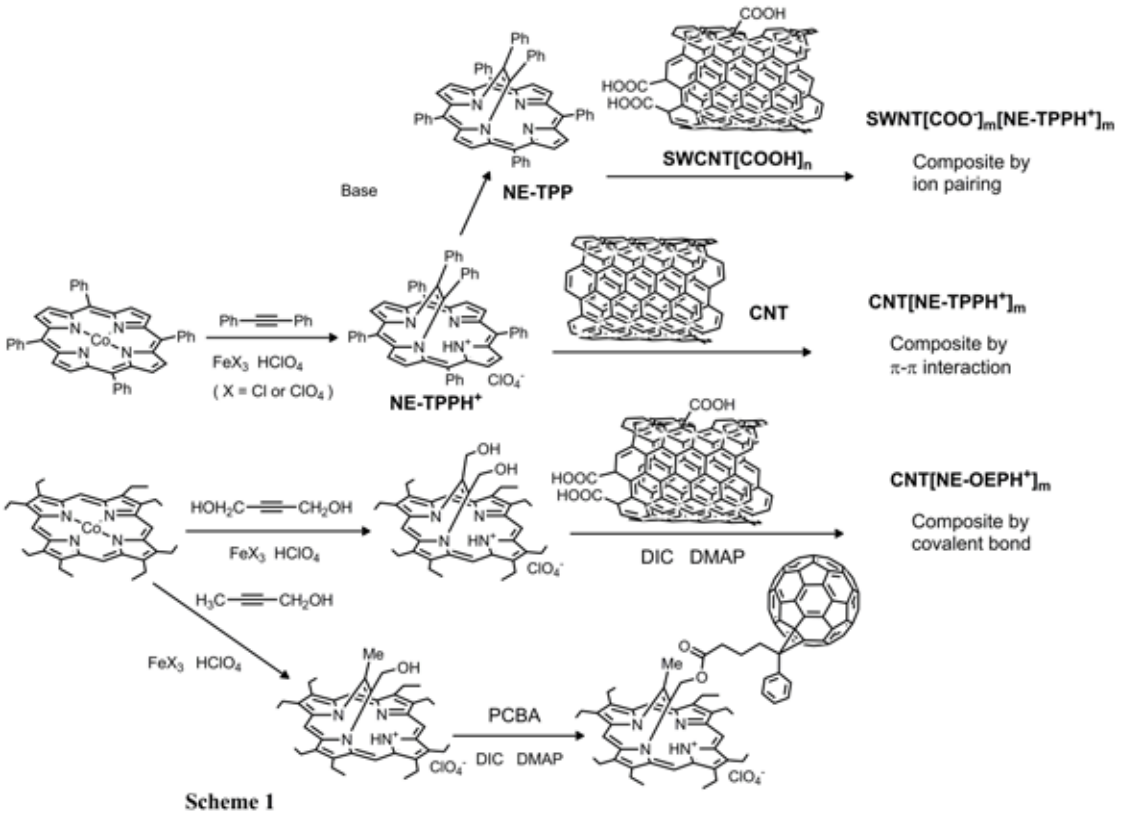
Development of Nanocarbon Materials Modified with Porphyrin Dyes: Effect of Preparation Method

Yuko Takao*, Kazuyuki Moriwaki, Takumi Mizuno, Toshinobu Ohno
Research Division of Organic Materials, Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology
1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan
yuktakao@omtri.or.jp

Carbon nanotubes are one of the most interesting nanocarbon materials considering the unique one-dimensional cylindrical structure with delocalized π-electron system, and expected to be applied in the fields of composites, sensors, and photonics materials for organic solar cells and so on. On the other hand, we studied applications of monocationic *N,N'*-etheno bridged porphyrin derivatives as sensitizer for photoreactions and semiconductor materials for photovoltaic system so far. Herein, some composites in which surface of nanocarbons are modified with the porphyrin derivatives are prepared. And then effects of the preparation methods on the stability, dispersion ability, component ratio and several properties of the composites are studied.

カーボンナノチューブ（CNT）はπ電子共役系が一次元的に展開した構造を持つことから、その異方的な電荷輸送特性が興味深いナノカーボン材料の 1 種であり、センサーや有機太陽電池用材料など、フォトニクス、オプトエレクトロニクス分野における利用の期待は大きい[1)]。また、筒状構造の違いにより性質も多様で、機械的強度もあり、幅広く応用研究が進められている材料であるが、近年、CNT の色素修飾による機能化が報告され、その分散性や光学的、電気化学的物性などが検討されている[2, 3)]。一方、これまで演者らはポルフィリン色素の骨格窒素にエテノ架橋基を導入した誘導体を用い、光反応における光増感剤や有機薄膜太陽電池用の有機半導体材料としての応用性などについて検討してきた[4)]。このポルフィリン誘導体は架橋基の影響でモノプロトン化体を形成し（NE-PorH$^+$）、独特な分子構造と電子状態を有しているため、ナノカーボンの 1 種であるフラーレンとの連結体の合成なども試みてきた。ここでは主に CNT を窒素架橋ポルフィリンで修飾した複合体の調製を行い、その修飾手法が複合体の組成、安定性、分散性、各種物性などに与える効果について検討する。

複合体の調製においては、π電子相互作用の利用、カルボキシル化 CNT からのプロトン移動を伴うイオンペアの生成、また、縮合反応による共有結合の利用による各手法を用いた（Scheme 1）。



Scheme 1

このポルフィリンのイオンペアを利用して修飾するために、まず単層 CNT（SWCNT）を硝酸、及び、硫酸と過酸化水素の混合溶液で処理、洗浄することにより、SWCNT[COOH]$_n$を調製した。また、窒素架橋ポルフィリン（NE-TPPH$^+$）は塩基性水溶液で処理して脱プロトン化し、フリーベース状態（NE-TPP）を調製した。この NE-TPP の THF 溶液に SWCNT[COOH]$_n$を添加し、20℃以下遮光状態で超音波照射し、遠心分離することにより複合体が得られた。複合体の分散溶液の紫外可視吸収スペクトルでは、超音波照射時間と共に、長波長領域のベースラインが増加し、443nm のソーレ帯のピークは減少しながら短波長シフトし、かつ、542nm のピークの減少と 587nm のピークの増加が観測された（Figure 1）。この現象は SWCNT の分散性の増加と NE-TPP のプロトン化を示しており、SWCNT[COOH]$_n$とのイオンペアの生成による複合体 SWNT[COO$^-$]$_m$[NE-TPPH$^+$]$_m$の形成が示唆されている。

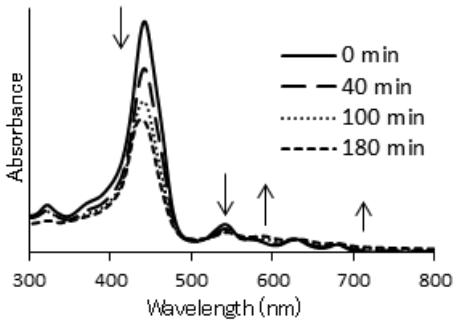


Figure 1. UV-Vis absorption spectra of conposites of NE-TPP and SWNT[COOH]$_n$ in THF after sonication.

SWCNT と NE-TPPH$^+$との複合体の熱重量分析では、複合化による重量減少温度の低下が観測され、分散性の向上が考えられる。その他の調製手法の条件検討と物性への影響についても報告する。

1) T, Umeyama, H. Imahori, *J. Phys. Chem. C,* **2013**, *117*, 3195. 2) G. Bottari, O. Trukhina, M. Ince, T. Torres, *Coordin. Chem. Rev.,* **2012**, *256*, 2453. 3) T. Hasobe, S. Fukuzumi, P. V. Kamat, Prashant V. *J. Phys. Chem. B,* **2006**, *110*, 25477. 4) Y. Takao, F. Matsumoto, K. Moriwaki, T. Mizuno, T. Ohno, J. Setsune, *J. Porphyrins Phthalocyanines,* **2015**, *19*, 786.

1P-07

次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物の化学選択的直接的α-アジド化反応

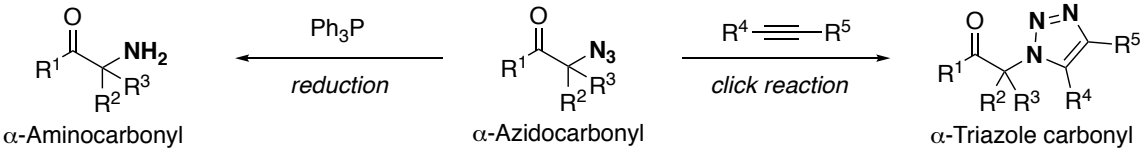
名古屋大学大学院　工学研究科
○佐原直登，服部悠平，塚原万由子，UYANIK Muhammet，石原一彰

Hypoiodite-catalyzed Chemoselective Direct α-Azidation of Carbonyl Compounds

Naoto Sahara*, Yuhei Hattori, Mayuko Tsukahara, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara
Graduate School of Engineering, Nagoya University
B2-3(611), Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

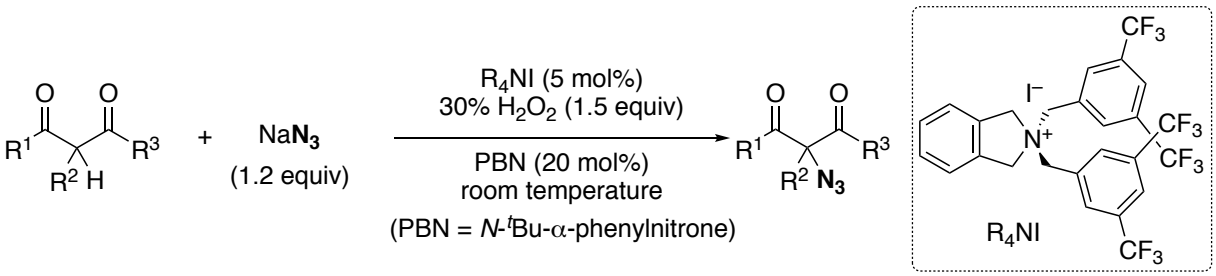
α-Azido carbonyl compounds are useful synthetic intermediates for biologically active compounds and functional organic materials. The efficient synthetic methods for those compounds are demanded. Recently, we have developed hypoiodite-catalyzed environmentally benign oxidative coupling reactions. Hypoiodite salts were generated *in situ* from the corresponding quaternary ammonium iodides in the presence of hydrogen peroxide as an oxidant. Here, we succeeded in the hypoiodite salt-catalyzed oxidative α-azidation of 1,3-dicarbonyl compounds using sodium azide as an inexpensive azide source. To develop a highly active catalyst, we introduced a novel quaternary ammonium ion as a counter cation of a hypoiodite. Moreover, we investigated the catalytic mechanism and achieved a high-performance catalytic oxidation system by using radical scavengers. Importantly, this method can be applied to late-stage α-azidation of biologically active compounds.

アジド基は還元することによりアミノ基へ、アルキンとのクリック反応によりトリアゾール基へ容易に変換可能である。それゆえ、α-アジドカルボニル化合物は様々な医農薬品や機能性有機材料の合成中間体として有用であり、その効率的合成手法の確立が強く求められている[1]。従来法では、カルボニルのα-ブロモ化とそれに続くアジ化物イオンの付加反応の二段階で合成されていた。近年、直接アジド化法が数多く報告されているが、求電子的なアジド化剤として高価なトシルアジドなどを用いる必要がある。また、超原子価ヨウ素化合物を用いたアジド化反応も報告されている。しかし、爆発性を有する超原子価ヨウ素化合物を化学量論量用いる必要があり、課題が残されている。

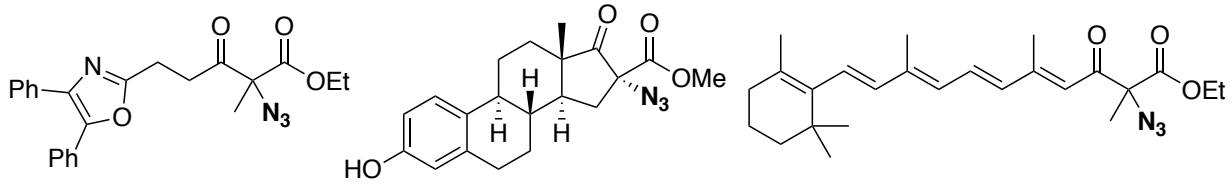


一方、我々は触媒量の第四級アンモニウムヨージド（$R_4N^+I^-$）と過酸化物から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩（$R_4N^+[IO]^-$）を触媒活性種に用いる酸化的カップリング反応の開発に成功している[2-4]。本反応は温和な条件下で進行し、副生成物は水のみであるため、環境低負荷型の反応である。

今回、本酸化システムを拡張し、アジ化ナトリウムをアジド源とする 1,3-ジカルボニル化合物の酸化的α-アジド化反応の開発を行った[4-6]。しかし、本反応は分子間カップリング反応であるため、基質とアジ化物イオンのカップリング反応が遅いため、過酸化水素が分解反応により非生産的に消費され、過剰に使用する必要があった。この問題を解決するために、我々は第四級アンモニムカチオンを新規分子設計することで高活性触媒を創製した。また、ラジカル補足剤である *N*-*tert*-ブチル-α-フェニルニトロン（PBN）の添加により過酸化水素の分解を抑制し、その使用量の低減も可能になった。これらの相乗効果によって、高効率的なα-アジド化反応の開発に成功した。本手法は温和な条件下で反応が進行するため高い官能基許容性を示し、以下の例に示すように複雑な骨格を有する生物活性物質やそのアナログの終盤官能基化（late-stage functionalization）に有効である。

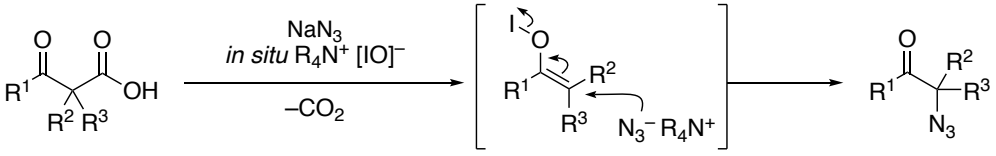


Examples for Late-stage α-Azidation:



from oxaprozin 84%　　from estrone 90%　　from retinoic acid 81%

しかし、単純なモノカルボニル化合物では反応性が低く生成物が得られなかった。この問題を解決するために基質にβ-オキソカルボン酸を用いて反応を行なった結果、脱炭酸的アジド反応が進行し、対応するα-アジドモノカルボニル化合物を高収率で得ることに成功した。本反応はα-二置換β-オキソカルボン酸を基質に用いても問題なく反応が進行するため、第四級炭素が構築できる有用性の高い反応であると言える。



Reference: 1) Patonay, T.; Konya, K.; Juhasz-Toth, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2797.　2) Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Science* **2010**, *328*, 1376.　3) Uyanik, M.; Hayashi, H.; Ishihara, K. *Science* **2014**, *345*, 291.　4) Uyanik, M.; Ishihara, K. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 177.

1P-08

高活性第四級アンモニウム塩触媒を用いるエステル交換反応

名古屋大学 大学院工学研究科
○多畑 勇志，波多野 学，石原 一彰†

Transesterification Catalyzed by Highly Active Quaternary Ammonium Salts

Yuji Tabata*, Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara†
Graduate School of Engineering, Nagoya University,
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

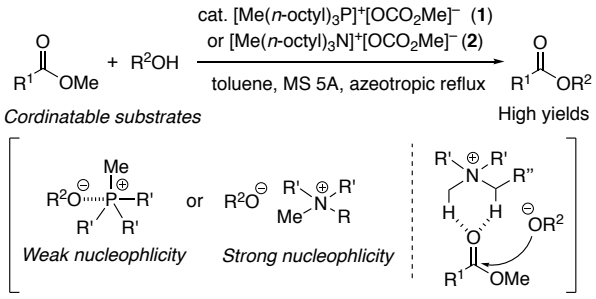
We developed tetraalkyl ammonium methylcarbonates as highly active catalysts for transesterification. In particular, $[Me_4N]^+[OCO_2Me]^-$ was effective for the transesterification of highly coordinatable or chelatable substrates, as seen amino alcohols, diols, triols, sugar derivatives, alkaloids, etc., which are hardly used with conventional Lewis acid catalysts. Common organic solvents, such as hexane, toluene, THF, DMF, MMA, dimethyl carbonate, and ethyl acetate, could be used. Moreover, non-epimerized transesterification transesterification was developed. Overall, this metal-free and environmentally benign catalytic transesterification system might be attractive for not only laboratory use but also industrial use.

カルボン酸エステルは医薬品、香料、化成品として工業的に合成されている。なかでも、縮合剤を用いる必要がないメチルエステルとアルコールによるエステル交換反応は、メタノールしか廃棄物を出さないため、最も簡便なエステル合成法の一つである。しかし、工業的なエステル交換反応では、いまだにチタンやアンチモンなどの毒性が高く、生成物への残留や着色の問題をもつ重金属塩触媒が用いられている。また、通常は基質のどちらか一方を過剰量用いる必要がある。一方、我々は1:1の原料に対応できる低毒性かつ着色を伴わないランタンアルコキシド触媒(第1世代触媒: $La(O\textit{i}\text{-}Pr)_3/HO(CH_2CH_2O)_2Me$)を既に開発済みである[1)]。さらに、高活性だが比較的不安定な第1世代触媒に代わって、安価で中性という特徴をもつ硝酸ランタン–ホスホニウム塩複合触媒(第2世代触媒: $La(NO_3)_3{\cdot}H_2O/[Me(\textit{n}\text{-octyl})_3P]^+[OCO_2Me]^-$)も開発済みである[2)]。これらのLa(III)触媒は、反応性の低い第3級アルコールや光学活性エステル(非エピ化)にも対応できる。しかし、他の金属Lewis酸触媒と同様に、配位性の高い基質を用いると触媒活性が大幅に低下するという問題があった。

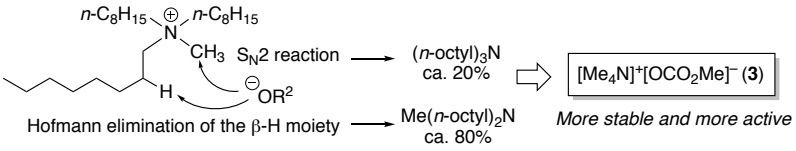
我々は引き続く研究の過程で、配位性基質を用いる反応に対して第2世代La(III)触媒の成分であるホスホニウム塩$[Me(\textit{n}\text{-octyl})_3P]^+[OCO_2Me]^-$ **1**やアンモニウム塩$[Me(\textit{n}\text{-octyl})_3N]^+[OCO_2Me]^-$ **2**が単独で高い触媒活性を持つことを見出した(Scheme 1)[3)]。また、触媒**2**は触媒**1**よりも触媒活性が高いことがわかった。しかし、反応中にアンモニウム塩の本質的な問題であるHofmann脱離とS_N2反応による分解が起きるため、触媒**2**の基質適用範囲は限られることもわかった(Scheme 2)[4)]。そこで、立体的に

嵩が小さくβ-水素をもたないアンモニウム塩$[Me_4N]^+[OCO_2Me]^-$ **3**を新たに開発した。N^+周辺の立体障害を低減したうえ、触媒の分解を抑制できた結果、幅広い基質に対して高収率で目的生成物が得られた(Scheme 3)[5]。例えば、アミノアルコール、トリオール、リン酸エステル、糖および核酸誘導体、アルカロイドに適用できた。一般的な金属Lewis酸触媒とは異なり、使用できる溶媒はヘキサン、トルエン、THF、DMF、炭酸ジメチル、酢酸エチル、MMA、イソプロパノールなど幅広く、一部の基質の溶解性の問題にも対応できた。さらに、低温でも高活性なアンモニウム塩触媒**3**を用いて、今までに例がない*N*-無保護の光学活性α-アミノ酸エステルを用いる化学選択的非エピ化エステル交換反応にも成功した。

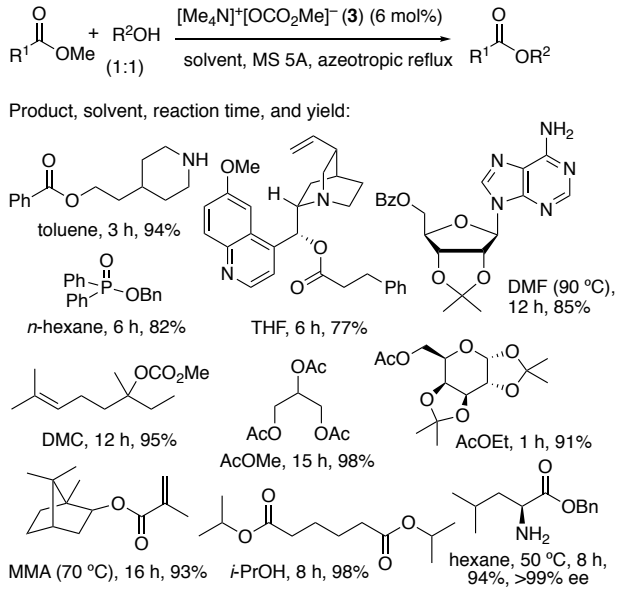
以上、本触媒は従来の金属Lewis酸触媒が適用困難な配位性の基質に対する化学選択的なエステル交換反応に有効であり、使用できる溶媒の種類も多い。安全で利便性の高い環境調和型エステル交換反応として、工業化への展開が十分期待できる。



Scheme 1. Phosphonium and ammonium salt catalysts in our initial study.



Scheme 2. $[Me_4N]^+[OCO_2Me]^-$ (**3**) as an active catalyst for transesterification



Scheme 3. Substrate scope

References:

(1) (a)「エステル化合物の製造方法」発明者: 石原一彰、古家吉朗、特許第 5167483 号 (発行日:平成 25 年 3 月 21 日). (b) Hatano, M.; Furuya, Y.; Shimmura, T.; Moriyama, K.; Kamiya, S.; Maki, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 426. (c) Hatano, M.; Kamiya, S.; Moriyama, K.; Ishihara, K. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 430. (2) (a)「エステル製造方法」発明者: 石原一彰、波多野学、特許第 5804472 号 (発行日:平成 28 年 11 月 4 日). (b) Hatano, M.; Kamiya, S.; Ishihara, K. *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 9465. (3) (a) 吉田、小倉、神谷、波多野、石原 日本化学会 第 95 春季年会 (2015) 2E3-56. (b) 吉田、小倉、神谷、波多野、石原 日本化学会 第 95 春季年会 (2015) 1PC-032. (c) 吉田、小倉、波多野、石原 日本化学会 第 95 春季年会 (2016) 4H1-39. (d) 吉田、多畑、小倉、山下、波多野、石原 日本化学会 第 96 春季年会 (2016) 1PC-036. (4) 多畑、山下、波多野、石原 日本化学会 第 96 春季年会 (2016) 4H1-40. (5) 多畑、波多野、石原 日本化学会 第 97 春季年会 (2017) 4E6-35.

1P-09

新奇なボロン酸触媒を用いる脱水縮合反応によるアミド合成：ジペプチド合成への展開

名大院工
○王　珂、魯 彦会、石原　一彰

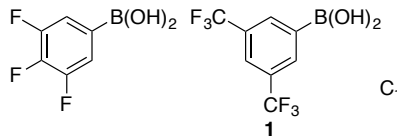
Novel Boronic Acid-catalyzed Dehydrate Condensation Reaction to Amides: The Access to Dipeptides

Ke Wang*, Yanhui Lu, Kazuaki Ishihara
Laboratory of Catalysis in Organic Synthesis, Graduate School of Engineering, Nagoya University
B2-3(611), Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan
Wang.ke

Keywords: Amides; Dehydrative Condensation; Boronic Acid Catalyst; ortho-Substitution Effects; Dipeptide Synthesis

In 1996, Yamamoto group firstly reported the catalytic use of electron-deficient boronic acids for amide condensation reaction under azeotropic reflux conditions with the removel of water. In 2001, they developed recoverable fluorous boronic acid catalysts. Furthermore, in 2006 Whiting group reported an ortho-substituted boronic acid catalyst, which provided relatively high yields for less reactive conjugated carboxylic acids such as benzoic acid. Two years later, Hall group successfully applied ortho-iodophenylboronic acid catalyst to the direct amide condensations at ambient temperature in the presence of dried molecular sieves 4A.[1)]

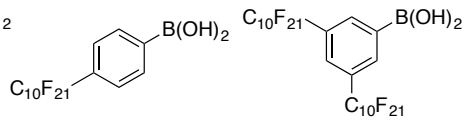
Original boronic acids



1

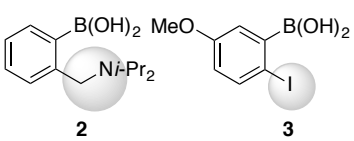
1996, Yamamoto & Ishihara

Fluorous boronic acids



2001, Yamamoto & Ishihara

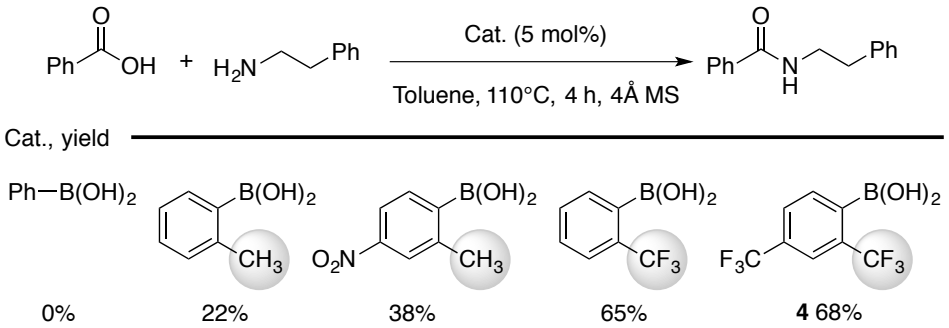
ortho-Substituted boronic acids



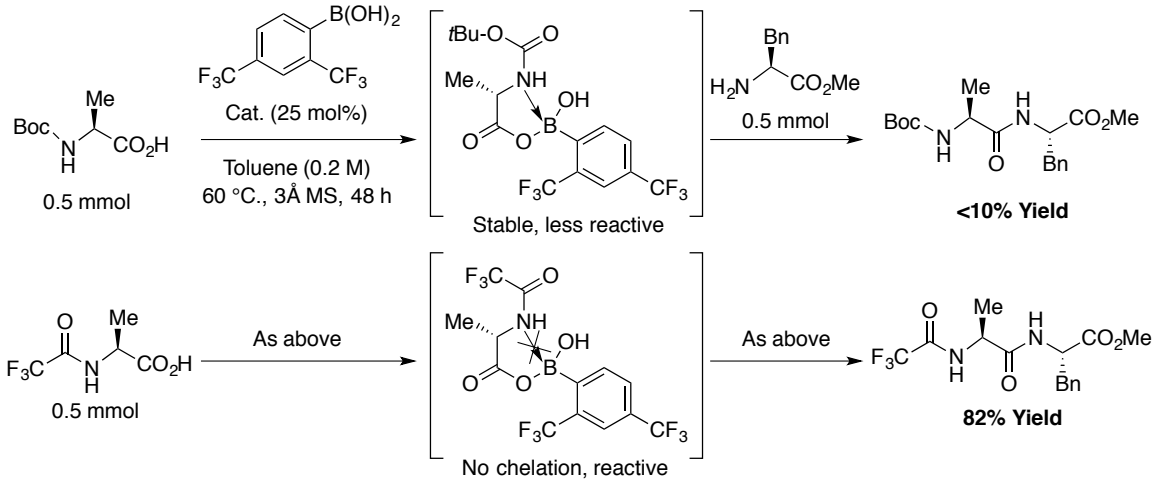
2　　**3**

2006, Whiting　　*2008*, Hall

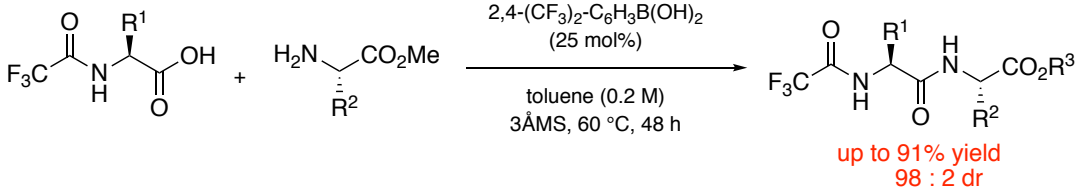
Phenylboronic acids bearing bulky basic functional groups at ortho-position have been reported to be more effective catalysts for direct amidations than conventional ones. However, the substrate scope is still limited. Thus, we have interested in the role of *ortho*-substituent of phenylboronic acid catalysts for the direct amide condensation reaction. Therefore, this research aims at understanding the role of *ortho*-substituent effects and discovering new efficient *ortho*-substituted phenylboronic acid catalysts. Through screening of various ortho-substituted arylboronic acids, 2,4-bis(trifluolomethyl)phenylbornic acid was found to be highly effective for catalyzing amide condensation reactions of both aliphatic and aromatic carboxylic substrates.



The steric bulkiness of ortho-substituent turned out to be important to suppress the generation of inactive B←N coordinated complexes between boronic acid and amines.



Moreover, this novel boronic acid catalyst was successfully applied in the dipeptide synthesis with almost no epimerization. Excellent yields were achieved by using highly electron-deficient trifluoroacetyl group as an N-protecting group (N-PG) of a-amino acids. Through further exploring, an intramolecular coordination was proposed to be responsible for stabilizing the intermediate structure and thus suppressed subsequent reactions. For highly electron-deficienct N-PGs, however, this intramolecular coordination is notably weakened, leading to a more reactive intermediate to form the desired product.



1. (a) Arnold, K.; Whiting, A. Green Chem. 2008, 10, 124; b) Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2876. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. J. Org. Chem. 1996, 61, 4196.

1P- 10

チオウレア Lewis 塩基触媒を用いたアルケンのヨードクロロ化反応及びポリプレノイドのヨード環化反応

名古屋大学　大学院工学研究科
○辻泰隆, 堀部貴大, 石原一彰†

Thiourea Lewis Base Catalysts for Iodochlorination of Alkenes and Iodocyclization of Polyprenoids

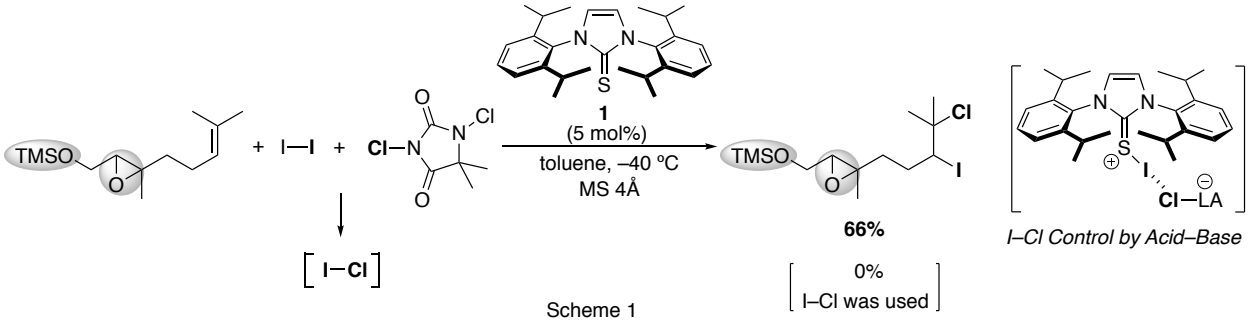
Yasutaka Tsuji*, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara†
Graduate School of Engineering, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

Iodine monochloride (I–Cl) is a highly polar interhalogen compound, which has been used not only as dihalogen for iodochlorination but also as iodonium ion (I^+) for iodocyclization. Despite its utility, I–Cl is not a user-friendly reagent because of the volatility and corrosiveness. Therefore, wide use of I–Cl in halogenation reaction has been hampered. Previously, we have developed the enantioselective iodolactonization by chiral Lewis base–halogen Lewis acid cooperative catalysts. In the system, *in situ* generated I–Cl from I_2 and *N*-chlorophthalimide was sufficient to give iodolactonization products. Here, we report the iodochlorination of alkenes as well as the iodocyclization of polyprenoids using I–Cl generated *in situ*. Lewis base–halogen Lewis acid cooperative catalysts can generate I–Cl *in situ* and control I–Cl for suppressing byproducts.

一塩化ヨウ素(I–Cl)はカチオン性のヨウ素原子とアニオン性の塩素原子から構成されるハロゲン分子である。ハロゲン分子としてアルケンのヨードクロロ化反応に用いられるだけでなく、ヨードニウムイオン(I^+)としてヨード環化反応にも用いられる[1]。多様な利用用途が期待されるものの、大きく分極した I–Cl は高い反応性を有し、空気中の微量の水によって容易に加水分解するために保存や取り扱いが難しい[2]。こうした高い反応性と腐食性から、消防法で第 6 類危険物に分類されており、取り扱いに細心の注意を必要とする。

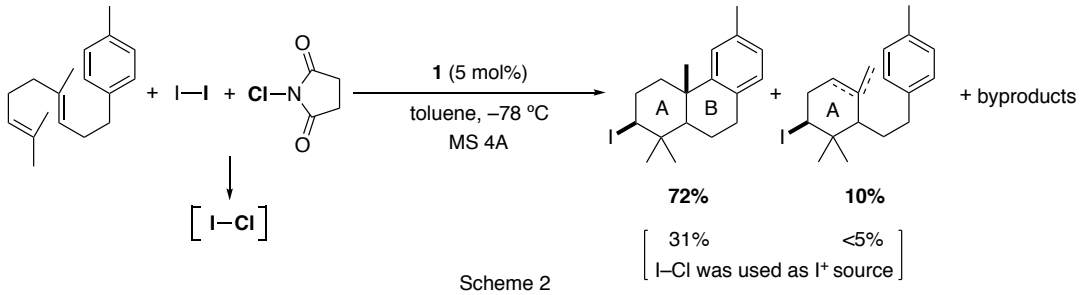
当研究室では既にハロゲン Lewis 酸–Lewis 塩基協奏型触媒によるエナンチオ選択的ヨードラクトン化反応の開発に成功している[3]。本報告では Lewis 塩基により I–Cl を系中で調製しヨードニウムイオン（I^+）として用いることができた。今回、我々は同様の I–Cl の調製により、I–Cl そのものを取り扱うことなくアルケンのヨードクロロ化反応を開発できると考えた。検討の結果、5 mol%の 1,3-ジアリール-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-チオン(**1**)の存在下、I_2 と 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインまたは *N*-クロロコハク酸イミドから系中で調製した I–Cl を用いたところ、様々なア

ルケンから対応する 1,2-ヨードクロロアルカンが高収率で得られた。本触媒システムでは、I–Cl を直接用いると副生成物を与える基質においても目的生成物のみを選択的に与えた。例えば、複数の官能基を有するゲラニオール誘導体を基質として用いた場合、本触媒システムが対応する生成物を66%の収率で与えたのに対し、I–Cl のみを用いたところ対応する生成物を全く与えなかった(Scheme 1)。活性種中間体の X 線結晶構造解析により、系中で生成した I–Cl が Lewis 塩基とハロゲン Lewis 酸に挟まれていることがわかった。この事実は I–Cl の高い反応性を酸塩基により制御していることを示唆しており、I–Cl 由来の副生成物を抑制している事実とも一致する。



Scheme 1

I–Cl の反応性を制御できた事実から、複数のオレフィンを有する基質を用いた場合でも選択的なヨード環化が可能であると考えた。そこで複数のオレフィンを有するポリプレノイドが一挙に環化するゲラニルトルエンのヨード環化の検討を行った。5 mol%の **1** の存在下、*N*-クロロスクシンイミドと I_2 から系中で調製した I–Cl を用いたところ、対応するヨード環化生成物を 72%収率で与えた(Scheme 2)。一方、I–Cl を用いた場合、副生成物を多く生成し対応する生成物は 31%収率に留まった。これまでポリプレノイドのハロ環化反応は数例報告があるものの、A 環、B 環を一挙に構築できるハロ環化反応は 1 例しか報告されていない[4]。市販で入手容易なハロゲン試薬から系中で I–Cl を調製することができる本手法では I–Cl を直接用いる必要がないことから工業的利用も期待される。



Scheme 2

1. Forezi, L. *Synlett.* **2011**, *4*, 585-586.

2. Philbrick, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1257-1259.

3. Nakatsuji, H.; Sawamura, Y.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6974-6977.

4. Snyder, S.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *J. Am .Chem. Soc*. **2010**, *132,* 14303-14314.

1P- 11

リサイクル可能な亜鉛担持固相触媒によるエステル交換反応

[1] 九大院薬, [2] 高砂香料（株）
○中武大貴 [1], 矢崎亮 [1], 松嶋義正 [2], 大嶋孝志 [1]

Transesterification promoted by recyclable heterogeneous zinc catalyst

Daiki Nakatake [1]*, Ryo Yazaki [1], Yoshimasa Matsushima [2], Takashi Ohshima [1]
[1] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan
[2] Takasago International Corporation, 1-4-11 Nishiyahata, Hiratsuka, Kanagawa, 254-0073, Japan
ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

A universal and recyclable heterogeneous zinc/imidazole catalyst for transesterification was developed. The catalyst was recyclable through simple filtration without loss of catalytic activity, and showed mild characteristics with broad substrate scope. Various transesterifications were applicable to this catalysis, for example acetylation of alcohols in ethyl acetate and methoxycarbonylation of alcohols in dimethyl carbonate and de-acetylation of acetates in methanol. The catalyst also achieved chemoselective transesterification of drug. Leached zinc species were not responsible for the catalysis based on the hot filtration test and ICP-MS analysis.

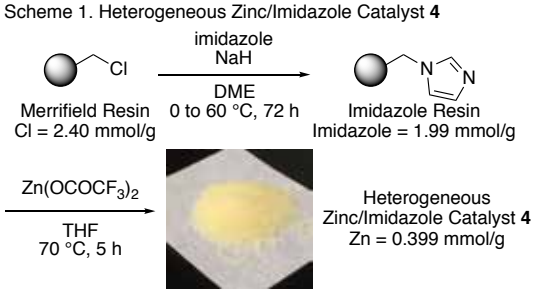
【背景・目的】

温和な性質を示す固相触媒によるエステル交換反応は、優れた環境調和性や官能基許容性を示し、触媒再利用や生成物の分離回収が容易であるため、優れた高級エステル合成方法であるといえる。しかしながら、従来の固相触媒は強い酸性または塩基性を示すものが多く、官能基許容性に改善の余地を残していた。その一方で、当研究室は幅広い官能基許容性を示す亜鉛クラスター触媒 **1**[1] や亜鉛－ビスイミダゾール配位子錯体 **2**[2]、鉄－サレン錯体 **3**[3] といった均一系触媒を報告している。今回、我々は亜鉛触媒を固相担持することにより、幅広い官能基許容性を示す新規亜鉛担持固相触媒の開発を行った。

【方法・結果】

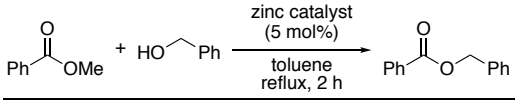
含窒素複素環配位子の添加によって亜鉛クラスターの触媒活性が大幅に向上したという過去の知見から、含窒素複素環配位子の固相化による亜鉛担持固相触媒の開発を計画した。市販のクロロメチルポリスチレン樹脂（Merrifield Resin）をイミダゾール修飾した後、THF 溶媒において 1 イミダゾール当たり 0.25 当量のトリフル

Scheme 1. Heterogeneous Zinc/Imidazole Catalyst **4**



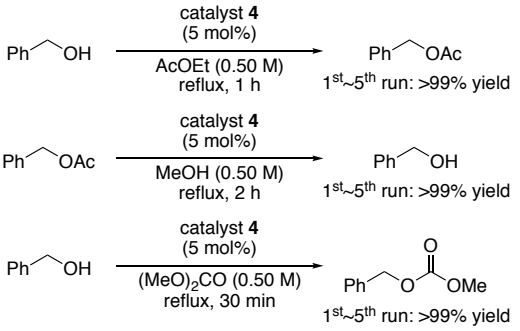
オロ酢酸亜鉛と混合して加熱することによって、亜鉛担持固相触媒 **4** の開発に成功した（Scheme 1）。新たに得られた固相触媒 **4** は、従来の亜鉛クラスター触媒 **1** や亜鉛－ビスイミダゾール配位子錯体 **2** よりも高い触媒活性を示した（Table 1）。また、様々な反応条件において触媒の回収・再利用実験を行ったところ、触媒活性を落とすことなく再利用が可能であることを確認した（Scheme 2）。酢酸エチル溶媒におけるアルコールのアセチル化反応において、基質一般性の検討を行ったところ、酸性条件や塩基性条件において不安定な保護基の共存が可能であることを確認した。また、本触媒はアミノアルコールのヒドロキシ基選択的なエステル交換反応や、炭酸ジメチル溶媒における 1,2-ジオールの環状カーボネート化、メタノール溶媒における環状カーボネートの脱カーボネート化にも適用可能であり、反応点を多数有する抗 HIV 治療薬のアバカビルの高化学選択的なアセチル修飾にも成功した（Scheme 3）。

Table 1. Catalytic Activity of Zinc Catalyst

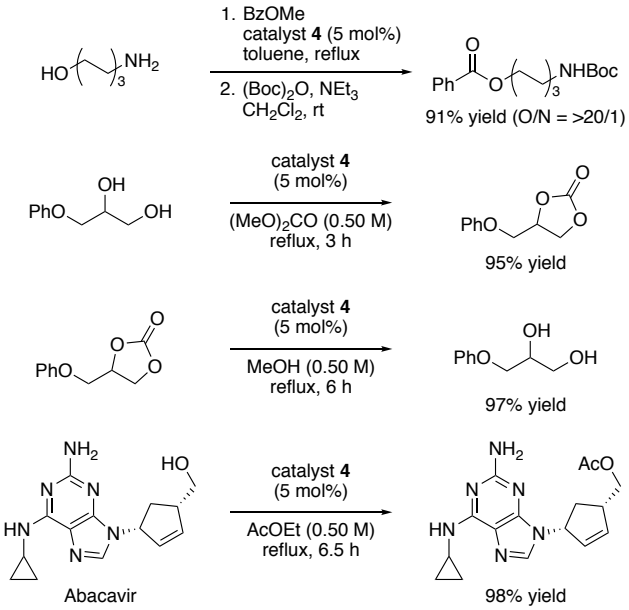


entry	zinc catalyst	yield (%)
1	$Zn(OCOCF_3)_2$	19
2	$Zn_4(OCOCF_3)_6O$ (**1**)	21
3	zinc/bis(imidazole) complex (**2**)	38
4	Heterogeneous zinc/imidazole catalyst (**4**)	97
5	imidazole resin	N.D.

Scheme 2. Reaction Scope and Recycle Experiment



Scheme 3. Reaction Scope



反応途中で触媒を濾過処理によって取り除くと反応が完全に停止することから、本反応は固相触媒表面で進行していることを確認した。また、ベンジルアルコールのアセチル化反応において、ICP-MS を用いて生成物への亜鉛混入率を調べたところ、もとの固相触媒 **4** の亜鉛含有量の 0.3% 未満にあたる、50-60 ppm の亜鉛が生成物中に含まれていることを確認した。

【結論】

我々は市販のポリスチレン樹脂の 2 段階修飾によって、新規亜鉛担持固相触媒を開発した[4]。本触媒は、幅広い官能基許容性や高い化学選択性といった従来の亜鉛触媒の性質に加えて、優れた再利用性を有しており、実用的な触媒であると考えられる。

【参考文献】

1) T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *73,* 5147. 2) D. Nakatake, Y. Yokote, Y. Matsushima, R. Yazaki, T. Ohshima, *Green Chem.* **2016,** *18,* 1524. 3) R. Horikawa, C. Fujimoto, R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2016,** *22,* 12278. 4) D. Nakatake, R. Yazaki, Y. Matsushima, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2016,** *358,* 2569.

1P- 12

オキシム試薬を用いたケトンからの直接的かつ触媒的アミド合成

龍谷大学大学院　理工学研究科　物質化学専攻

○長谷川 源和・大石 尚輝・兵藤 憲吾・内田 欣吾

Direct Catalytic Amide Synthesis from Ketones with Oximes

Genna Hasegawa*, Naoki Oishi, Kengo Hyodo, Kingo Uchida
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
1-5 Yokotani, Seta Oe-cho, Otsu, Shiga, 520-2194, Japan
hyodo@rins.ryukoku.ac.ip

Beckmann rearrangement is the most powerful and versatile tools to synthesize amide from ketoxime, in particular which widely used in the industry - drugs and natural products, *ε*-caprolactam for nylon 6. However, the reaction sometimes required high temperature and strongly acidic reactants. Therefore we attempted to synthesize amide from ketones directly under mild conditions.

We have already studied transoximation reaction which enables to treat stable oximes instead of unstable hydroxylamines. In this work, we succeeded to obtain amide in high yield from the reaction of ketones and *O*-protected oximes at room temperature. Therefore we would like to report the details in this symposium.

ベックマン転位はケトオキシムからアミドを生成する代表的な転位反応の一つであり，この反応は工業的にはナイロン 6 の原料である ε-カプロラクタムの合成などに用いられ，古典的でありながらも非常に汎用性の高い優れた合成法である [1]．しかしながら，ベックマン転位は通常，高温かつ強酸性下で反応させる必要がある．また，ベックマン転位の原料にはオキシムの前駆体であるケトンからも直接的にアミドを合成する試みが数例報告されており，反応基質がアセチル基に限定されたアンモニアを窒素源に用いたリーベンヨードホルム反応を経由する方法 [2]や毒性が高いアジ化ナトリウムを用いたシュミット反応 [3], 爆発性を示す MSH 試薬を用いたベックマン転位 [4]によってケトンからのアミドが合成されている．

一方で, 私たちの研究室では爆発性を有するヒドロキシルアミンの代替物として安定なオキシムを反応剤に用いてブレンステッド酸触媒によるトランスオキシム化反応を経る触媒的オキシム合成の開発を行ってきた [5]．その研究過程のなかで，不安定なヒドロキシルアミン誘導体の代替としてオキシム誘導体を用いたときに，アルデヒドからニトリルを得られることを発見した [6]．今回，私たちは不安定で爆発性を示し，長期保

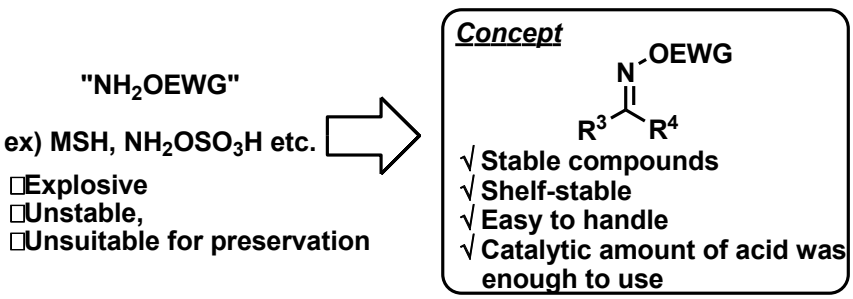
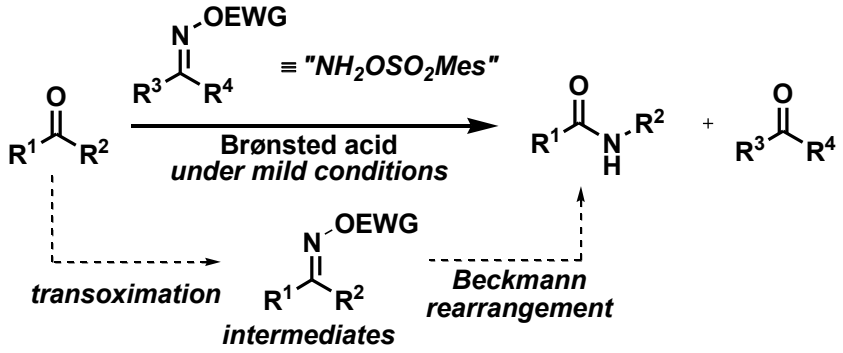


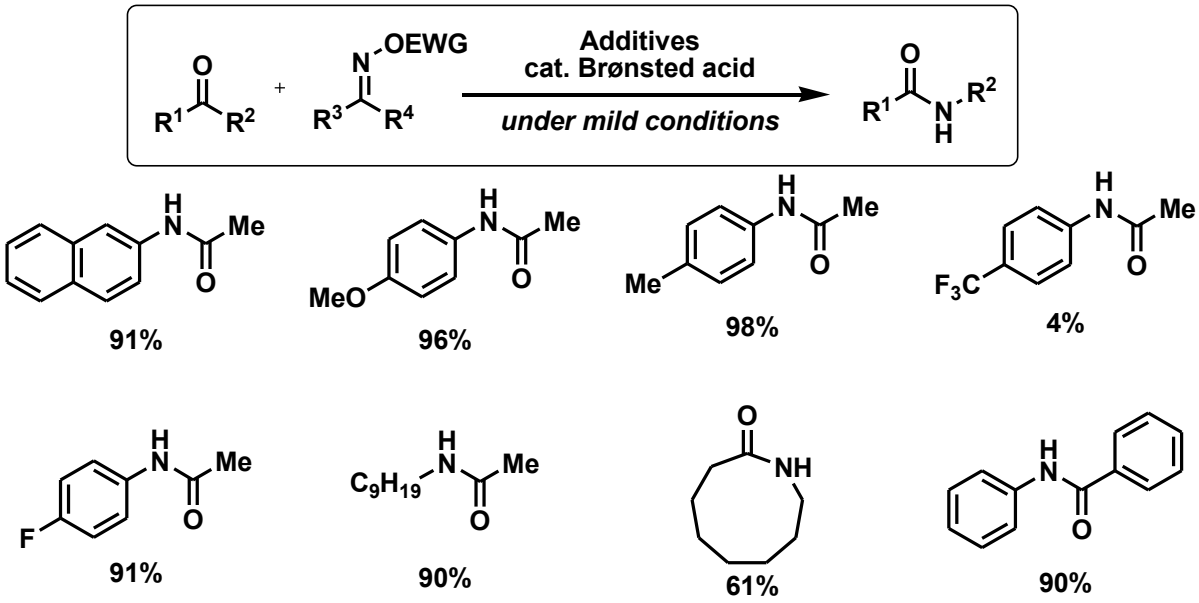
Figure 1. Uitility of oximes

存困難な MSH 試薬の等価体としてオキシム誘導体試薬を用いること (Figure 1)によって，ケトンから直接的かつ触媒的にアミドの合成が出来ないかと考え，その研究に着手した (Scheme 1). 反応は，始めにトランスオキシム化を経由することでケトン由来のオキシムが系中にて生成し，その後続けてベックマン転位が起こることによって，対応するアミド生成物が得られると考えた.



Scheme 1. Catalytic amide synthesis via transoximation

反応条件を種々検討した結果，この反応に用いる触媒には塩酸や硫酸，過塩素酸などあらゆるブレンステッド酸に対して高い汎用性を示すことが分かった．また，酸触媒は触媒量のみでかつ室温という非常に温和な反応条件下で反応が進行した．得られた最適条件を基にして，ケトン類の基質汎用性を検討したところ，芳香族や脂肪族, 環状ケトンに対して対応する望みのアミドが選択的に得られる事が分かった (Scheme 2).



Scheme 2. Scope of substrates

本発表では，詳細な条件検討や反応機構の解析について議論する予定である.

References
1) E. Beckmann, *Ber.* **1886**, *19*, 988.
2) L. Cao *et al*. *Org*. *Lett*. **2009**, *11*, 3810-3813.
3) Y. Tamura *et al. Synthesis,* **1977**, *1*, 215-216.
4) H. Eshghi, *J. Chin. Chem. Soc.* **2006**, *53*, 987-990.
5) K. Hyodo, K. Togashi, N. Oishi, G. Hasegawa, K. Uchida, *Green Chem.* **2016**, *18*, 5788.
6) K. Hyodo, K. Togashi, N. Oishi, G. Hasegawa, K. Uchida, *manuscript in submission.*

1P- 13

Pd 触媒担持モノリシスリアクターを用いた鈴木-宮浦カップリング. 直列化および並列化によるスケールアップ

京都大学大学院工学研究科、大阪市工研、株式会社エマオス
○永木愛一郎・廣瀬勝幸・森脇佑也・殿村 修・谷口 智・多賀 敏暉・長谷部 伸治・石塚紀生・
御田村紘志・松川公洋・吉田潤一

Suzuki-Miyaura Coupling Using Monolith Reactors Containing Palladium Catalyst. Scaling-up by Series and Parallel Connection of the Reactors

Aiichiro Nagaki*, Katsuyuki Hirose, Yuya Moriwaki, Osamu Tonomura, Satoshi Taniguchi, Toshiki Taga, Shinji Hasebe, Norio Ishizuka, Koji Mitamura, Kimihiro Matsukawa, Jun-ichiYoshida

Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University
Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
anagaki@sbchem.kyoto-u.ac.jp

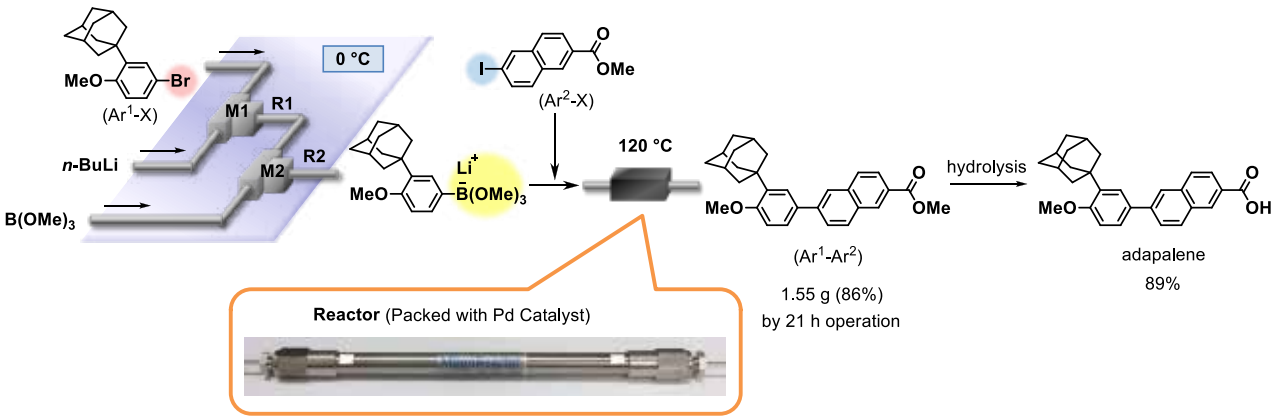
Suzuki–Miyaura coupling has been extensively used in laboratory synthesis and industrial production. Use of heterogeneous catalysts serves as environmentally benign processes because of easy separation and reuse of catalysts. Herein, we report space integration of lithiation of aryl halides, borylation the resulting aryllithiums to give arylboronic esters, and Suzuki–Miyaura coupling[1] using a polymer monolith reactor containing an immobilized Pd catalyst. The present method is effective for synthesis of various biaryls.[2] Series and parallel connections[3] of the monolith reactors were examined to increase the productivity, and the both connection methods were found to be effective.

クロスカップリング反応は、天然物の全合成や、医薬品、有機電子材料等の機能性物質の合成に今や欠かせない極めて重要な反応である。特に、有機ホウ素化合物を用いる鈴木－宮浦カップリング反応 1 は、ボロン酸の取り扱い易さなどの点から最も広く用いられているカップリング反応である。また、有機ホウ素化合物は、一般に、(1) 有機リチウム試薬や有機マグネシウム試薬のホウ酸エステルとのトランスメタル化、(2) アルケンやアルキンのヒドロホウ素化、(3) ジボラン化合物による触媒的ボリル化、などの反応を利用して合成されている。中でも、有機リチウム種などの有機金属種からのトランスメタル化は、一般的かつ安価な手法であるため最も広く用いられる有機ボロン酸合成法の一つである。しかし、この方法は、反応を極低温条件で行う必要があり、さらに、有機金属種の反応性が高いため官能基許容性に乏しい。従って、このような過酷な条件を必要とせず、高度に官能基化されたボロン酸を合成可能にする一般性の高い方法論の開発は、有機ホウ素化合物を用いる鈴木－宮浦カップリング反応の有

用性の飛躍的な向上に繋がると期待される。

一方、当研究室では、各種有機リチウム種の発生と反応にフローマイクロリアクターが極めて効果的であり、その上で、フローマイクロリアクターを利用した反応集積化への関心が高まっている。

今回、フローマイクロリアクターを用いることにより、芳香族ハロゲン化物のリチオ化、アリールリチウム種のボリル化 1、ならびにモノリシス Pd 触媒リアクターを用いた鈴木-宮浦カップリング反応が可能であることを見出した。具体的には二つのマイクロミキサーM1 および M2 と二つのマイクロリアクターR1 および R2 からなるフローマイクロリアクターシステムを用い、リチオ化剤と芳香族ハロゲン化物をミキサーM1 で混合したのち R1 で反応させ、M2 でボロン酸エステルを導入することにより、ボリル化反応を行った。その後、モノリシス Pd 触媒リアクターを用いた鈴木-宮浦カップリング反応を行うことにより、非対称ビアリール類の効率的な合成が可能になる。約２１時間の連続運転を実施することもできた。



さらに、モノリスカラムを並列および直列に連結するにより生産性（単位時間あたりの収量）を向上させることができたので合わせて報告する。

References

1) (a) Shu, W.; Pellegatti, L.; Oberli, M. A.; Buchwald, S. L. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10665. (b) Nagaki, A.; Moriwaki, Y.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11211.

2) Nagaki, A.; Hirose,K.; Moriwaki, Y.; Mitamura, K.; Matsukawa, K.; Ishizuka, N.; Yoshida, J. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4690.

3) Nagaki, A.; Hirose, K.; Tonomura, O.; Taniguchi, S.; Taga, T.; Hasebe, S.; Ishizuka, N.; Yoshida, J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 687.

1P- 14

キラルなバナジウム触媒を用いる
ヒドロキシカルバゾール類の不斉酸化カップリング反応の開発

大阪大学 産業科学研究所
○佐古真，滝澤忍，笹井宏明

Chiral Vanadium Complex Catalyzed Enantioselective Oxidative Coupling Reaction of Hydroxycarbazoles

Makoto Sako*, Shinobu Takizawa, 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

We have previously developed chiral vanadium(V) complexes for an enantioselective oxidative coupling of polycyclic phenols. This time, we screened reaction conditions of the vanadium(V) complex-catalyzed enantioselective oxidative coupling of hydroxycarbazole derivatives. When 3-hydroxycarbazole derivatives **2** was reacted with a dinuclear vanadium(V) catalyst (R_a,*S*,*S*)-**1** under air, desired homo-coupling product **3** was obtained regio- and enantioselectively. In contrast, using a mononuclear vanadium(V) catalyst (R_a,*S*)-**4** promoted hetero-coupling of **2** with 2-naphthol derivatives **5** preferentially to provide C_1-symmetric biphenol compounds **6**.

ヒドロキシカルバゾール誘導体やその二量体であるビヒドロキシカルバゾールは、多くの植物由来のアルカロイドに見られ、抗菌活性や抗酸化作用などの生物活性を有することが知られている（Figure 1）[1]。しかしながら、ヒドロキシカルバゾール誘導体の酸化カップリング反応は、位置選択性の制御が困難であり、ビヒドロキシカルバゾールのエナンチオ選択的な合成は未だ達成されていない。当研究室では、2-ナフトールや多環式フェノール誘導体のエナンチオ選択的酸化カップリング反応に有効なキラル二核バナジウム触媒の開発に成功している[2]。そこで今回、ヒドロキシカルバゾール誘導体の酸化カップリング反応にキラルバナジウム触媒を適用すれば、目的のカップリング体が効率よくエナンチオ選択的に得られるのではないかと考えた。

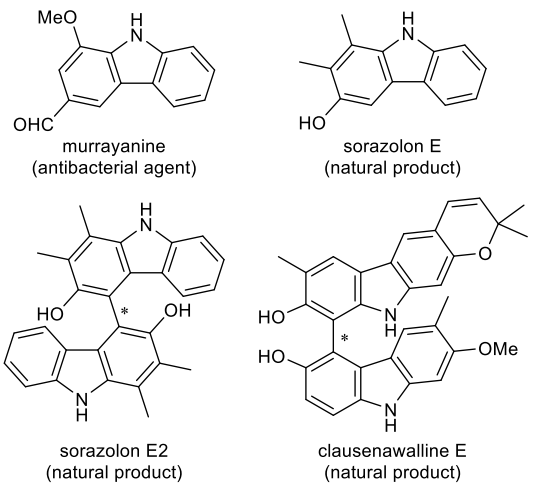
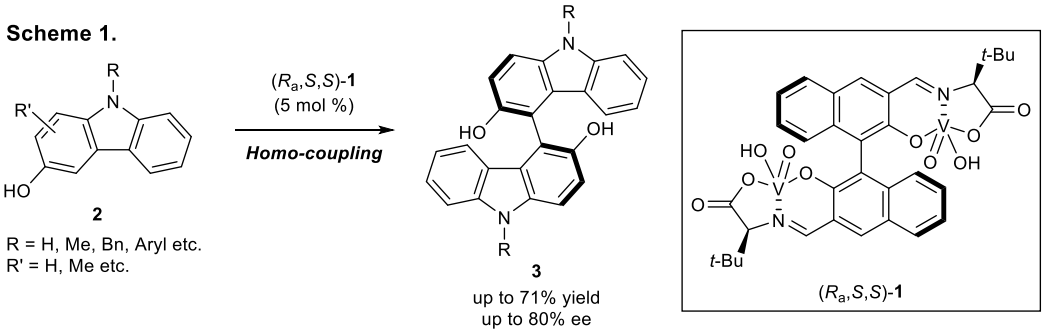


Figure 1.

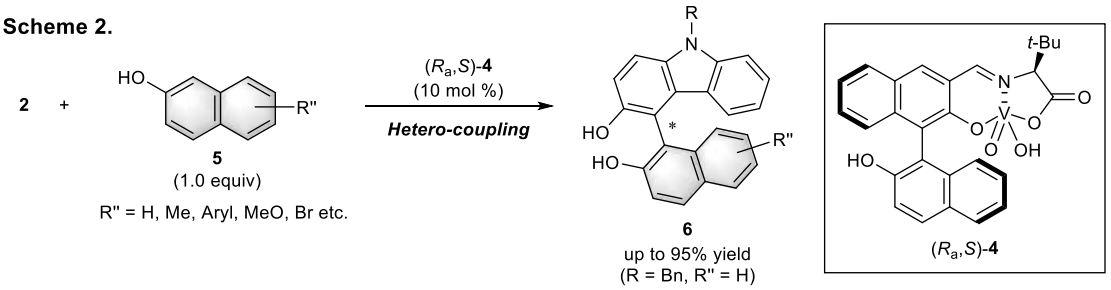
反応基質として 3-ヒドロキシカルバゾール誘導体 **2** を用い、二核バナジウム触媒(*R*a,*S*,*S*)-**1**（5 mol %）を空気雰囲気下で作用させたところ、ホモカップリング体 **3** が良好な収率と最高 80% ee で得られた（Scheme 1）。本反応を sorazolon E の不斉酸化カップリングに適用することで sorazolon E2 の初めてのエナンチオ選択的全合成を達成できた [3]。

Scheme 1.



2 と 2-ナフトール誘導体 **5** の二種類のフェノール誘導体を反応基質とするヘテロカップリングでは、単核バナジウム触媒(*R*a,*S*)-**4**（10 mol %）を用いると、ヘテロカップリング体 **6** が最高 95%収率で得られた（Scheme 2）。本ヘテロカップリング反応は C_1 対称ビフェノール誘導体のエナンチオ選択的な合成法としても期待される。本反応の炭素-炭素結合形成段階では、バナジウム触媒とカルバゾール誘導体から発生したラジカルカチオン種に対し、2-ナフトールが求核攻撃していると推測している。

Scheme 2.



References:

1) a) Maneerat, W.; Ritthiwigrom, T.; Cheenpracha, S.; Promgool, T.; Yossathera, K.; Deachathai, S.; Phakhodee, W.; Laphookhieo, S. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 741. b) Karwehl, S.; Jansen, R.; Huch, V.; Stadler, M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 369.

2) a) Takizawa, S.; Katayama, T.; Sasai, H. *Chem. Commun*. **2008**, 4113. b) Takizawa, S.; Gröger, H.; Sasai, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8992. c) Sako, M.; Takeuchi, Y.; Tsujihara, T.; Kodera, J.; Kawano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481.

3) Sako. M.; Ichinose, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chem. Asian J.* **2017**, in press (DOI: 10.1002/asia.201700471).

1P- 15

ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用

（株）カネカ　Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle 医薬研究グループ
○安河内宏昭、西山章、満田勝

Application of Flow Reactor System for Phosgene Reaction

Hiroaki Yasukouchi*, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda
Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle, Pharma Research Group, KANEKA CORPORATION
1-8, Miyamae-cho, Takasago-cho, Takasago, Hyogo 676-8688, Japan
Hiroaki. Yasukouchi@kaneka.co.jp

Phosgene is widely used in organic synthesis due to its high reactivity, utility and cost efficiency. However, the usage of toxic phosgene in batch process has been challenging on industrial scale. To mitigate the safety risk associated with hazardous chemicals, it is effective to minimize the reaction volume. Flow reactor provides the solution to this issue by reducing reaction site. This approach is expected to enhance the process safety for phosgene reaction dramatically with respect to batch mode under large scale production. Here, we have established a flow reaction system using triphosgene / tributylamine manner, resulting in a homogeneous reaction that avoids clogging issue. In addition, we have demonstrated that this methodology can be applied to a wide variety of phosgene reactions, including the preparation of pharmaceutical intermediates in good to excellent yields.

安価で高い反応性を有するホスゲンは、種々のカルボニル化合物を簡便に合成できることから、有機合成上有用な試剤である。しかしながらホスゲンは毒性が高く、商業スケールでの使用を考えた場合、バッチ式リアクターでは缶内に大量の毒性物質を保持する事となるため、安全上の課題を有している。一方、フロー式リアクターでは反応場がコンパクトなため、毒性物質の保持量を極小化でき、安全性を飛躍的に高めることが可能となる。我々は、この様なフローリアクターシステムの安全面での優位性に着目し、ホスゲン反応をターゲットにその導入検討を実施した。

トリホスゲンとアミンを用いたホスゲン反応では、反応後にアミン塩酸塩が副生するため、しばしばこれが析出して反応液がスラリーとなる（Figure-1)。フロー式で当該反応を実施するとライン閉塞のリスクが存在したため、反応液を常に均一にする条件を設定する必要があった。課題解決に向けては、アミンと溶媒の組み合わせが重要となるが、本組み合わせに関して詳細に検討した結果、トリブチルアミンを用いることにより、多くの汎用溶媒中で塩が析出しないことを見出した。従って、当該フロー反応に使用するアミンとしてトリブチルアミンを採用する事にした。

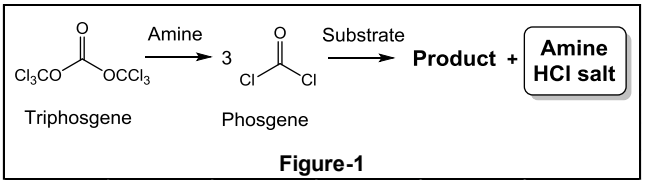


Figure-1

まずは、ホスゲン反応としてクロロフォーメート化をモデル反応として選択した。Figure-2 の様な装置を組み立て、トリホスゲンの溶液とトリブチルアミン／アルコール化合物の溶液をポンプにて送液・混合し、フロー反応を実施した。その結果、比較的マイルドな温度条件下、短い滞留時間で反応は首尾よく進行し、良好な収率を与えた（Table-1、Run 1, 3)。また、バッチ式で実施した Run 2 では、反応中に生成物の分解を招いたため収率が低下しており、当該反応をフロー式で実施するメリットがあることを確認した。

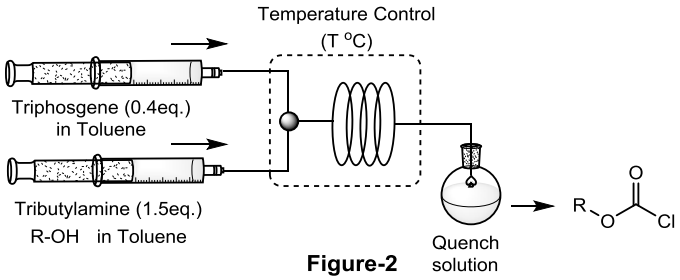
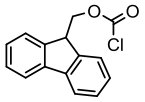
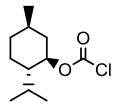
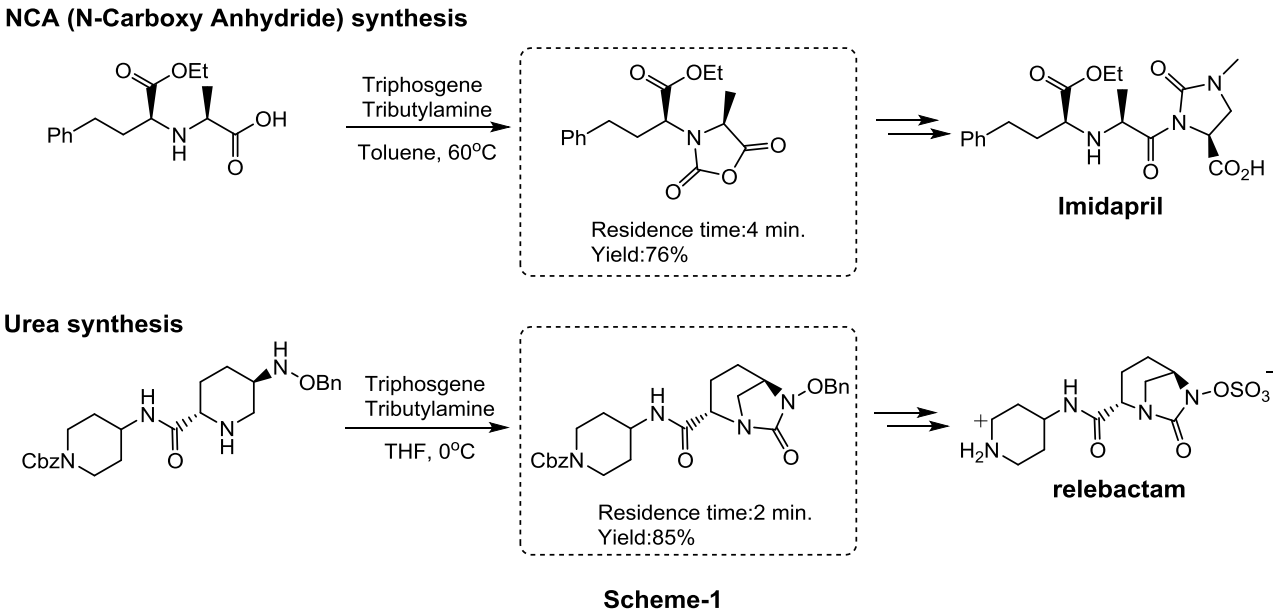


Figure-2

Table-1

Run	Desired Product	T (°C)	Residence time (min)	Yield (%)
1		0	4	98
2		-5	-	60 (Batch)
3		30	1	99

更なる展開として、本ホスゲンフロー反応を各種医薬品の中間体合成に適用すべく、検討を実施した。ホスゲン反応として、N－カルボキシ無水物化、ウレア化を選択し、トリホスゲン／トリブチルアミン系にてフロー反応を実施した結果、中～高位の収率で目的物を得ることに成功した（Scheme-1)。



Scheme-1

本ポスターセッションでは、上記フロー反応結果に加えて、導入したフローリアクター設備のコンセプト（ＧＭＰ・マルチパーパス）についても詳細に報告する。

1P- 16

ジオール類のエナンチオ選択的モノアシル化反応の開発

岡山大学大学院自然科学研究科応用化学専攻合成プロセス化学研究室
○萬代大樹・安原　宏・藤居一輝・下村征史・菅　誠治

Development of enantioselective monoacylation of diols

Hiroki Mandai*, Hiroshi Yasuhara, Kazuki Fujii, Yukihito Shimomura, Seiji Suga
Division of Applied Chemistry, Graduate School of Natural Science and Technology,
Okayama University, 3-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan
mandai@cc.okayama-u.ac.jp

We developed an enantioselective monoacylation of *d,l*-1,2-diols and *meso*-1,2-diols using a binaphthyl-based *N,N*-4-dimethylaminopyridine (DMAP) derivative with *tert*-alcohol substituents. The reaction proceeds with a wide range of diols to provide a monoacylate selectively with a high enantiomeric ratio (er). Only 0.1–0.5 mol % of the catalyst facilitated the reaction within a short reaction time (up to 9 h) to afford enantio-enriched monoacylated products in moderate to good yield. Several control experiments revealed that the *tert*-alcohol units of catalyst play a significant role in achieving high catalytic activity, chemoselectivity of monoacylation, and enantioselectivity.

光学活性 1,2-ジオールの合成は，Sharpless ジヒドロキシル化をはじめとして，様々な方法が報告されている(Figure 1a–d)．しかし，反応基質に制限がある場合が多く，反応によっては用いた重金属の残存やジアステレオマー混合物（*d,l*/*meso*）の分離精製が問題となる場合もあり，実用的かつ一般性の高い方法論の開発は未だ重要な課題である．

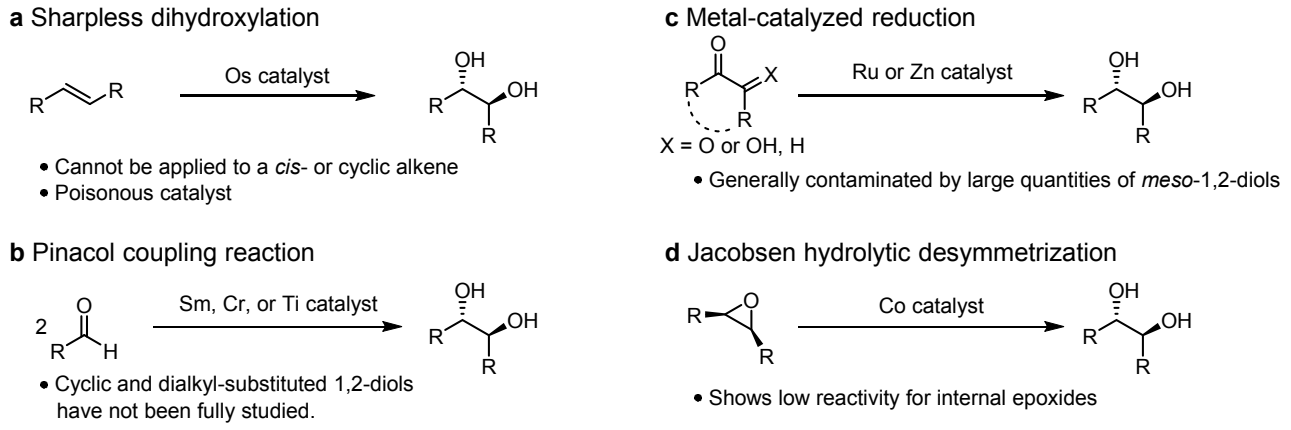


Figure 1. Various enantioselective syntheses for 1,2-diols

一方，ラセミ体の 1,2-ジオールを用いるアシル化による速度論的光学分割反応やメソ体の 1,2-ジオールを用いるエナンチオ選択的なアシル化による非対称化反応は，光学活性 1,2-ジオールやそのモノアシル化体の有力な供給手段として汎用されている．これまでいくつかの報告例があるものの，反応に適用できるジオールに制限があり，過剰反応が進行したジアシル化体が副生するため改善の余地が残されていた．

近年，我々はビナフチル骨格の 3,3′位に極性官能基(FG)を導入した不斉求核触媒を開発した[1]．この触媒は第二級アルコールの速度論的光学分割反応[2]，*d*,*l*-1,2-ジオールの速度論的光学分割反応（Figure 2a）[3]，さらに *meso*-1,2-ジオールの非対称化反応（Figure 2b）[4]などを円滑に進行させる優れた触媒である．特にジオール類の反応では，わずか 0.1–0.5 mol %の触媒量を用いるのみで高エナンチオ選択的なモノアシル化反応が進行する．本発表では，２つの反応の基質適用範囲と各種検証実験を中心に詳細を発表する．

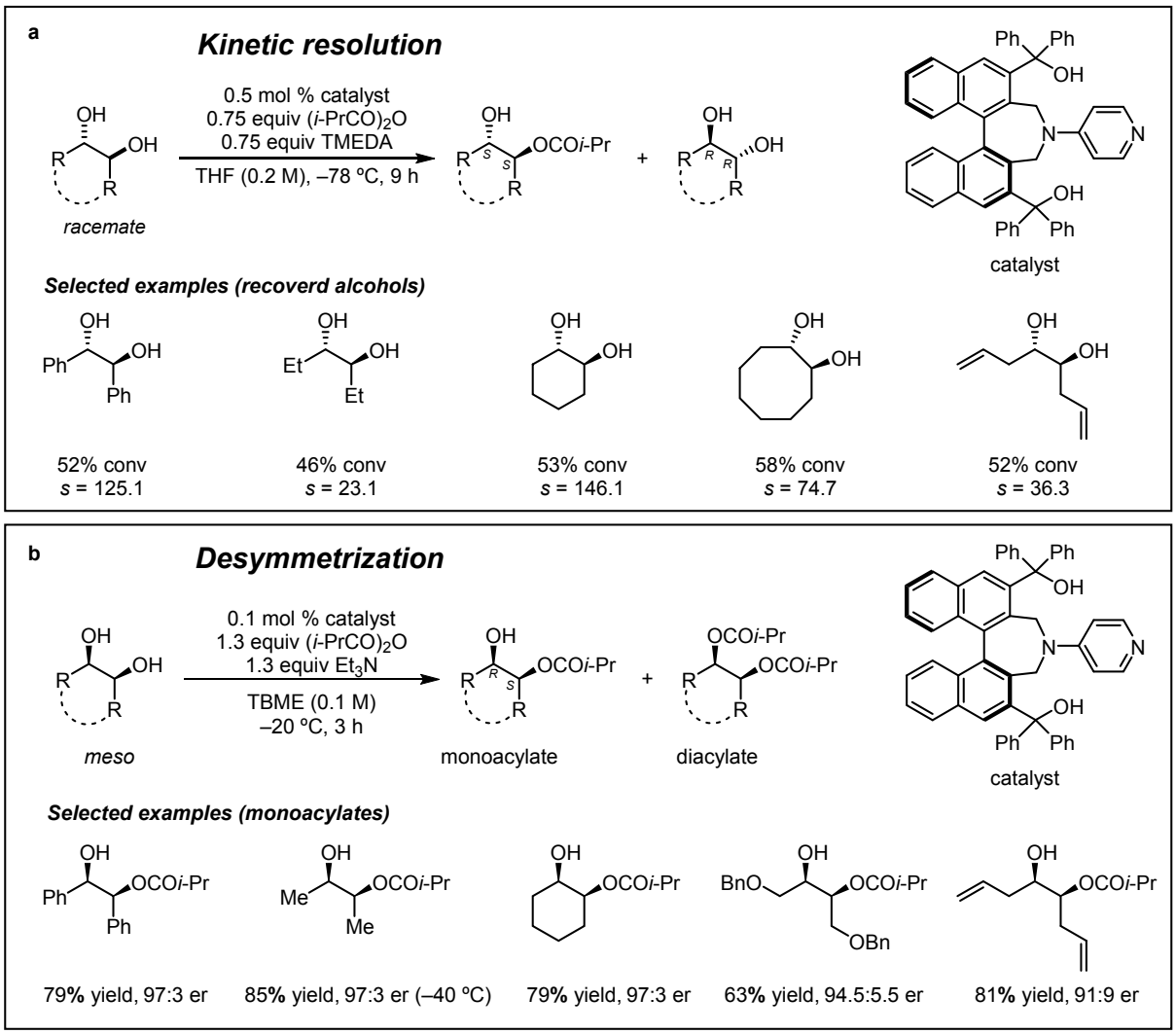


Figure 2. (**a**) Kinetic resolution of *d*,*l*-1,2-diols. (**b**) Desymmetrization of *meso*-1,2-diols.

参考文献
1) Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11297.
2) Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Suga, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1081.
3) Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Suga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *in press* (DOI: 10.1002/adsc.201700057).
4) Mandai, H.; Yasuhara, H.; Fujii, K.; Shimomura, Y.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Submitted.*

1P- 17

シアノホスフェートを用いる中性条件下での五員環生成反応：テトラゾールのフラグメンテーションによるアルキリデンカルベンの C-H 挿入反応

大阪薬科大学　有機薬化学研究室
○米山弘樹・上村健司・宇佐美吉英・春沢信哉

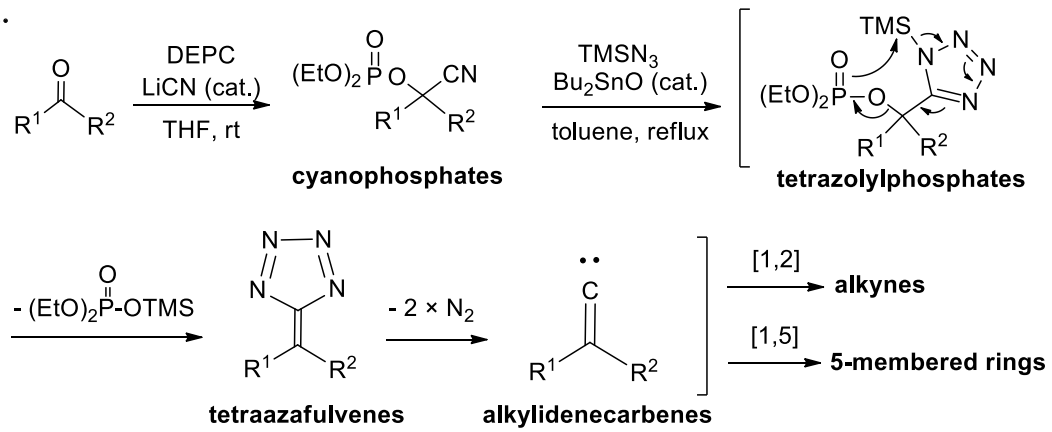
Synthesis of 5-membered rings from cyanophosphates under neutral condition: C-H insertion of alkylidene carbene generated by tetrazole fragmentation

Hiroki Yoneyama,* Kenji Uemura, Yoshihide Usami, Shinya Harusawa
Pharmaceutical Organic Chemistry Laboratory, Osaka University of Pharmaceutical Sciences
4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan
harusawa@gly.oups.ac.jp

Cyanophosphates (CPs) are generally prepared by reaction of carbonyl compounds with diethyl phosphorocyanidate (DEPC) in the presence of a catalytic amount of LiCN. In this presentation, we newly describe that reaction of CPs with $TMSN_3$-Bu_3SnO (cat.) easily produces 5-membered rings under neutral condition. The conversion of CPs into 5-membered rings might be explained by a plausible mechanism, as shown in Scheme 1: elimination of $(EtO)_2P(O)OTMS$ from tetrazolylphosphates, formation of tetraazafulvenes, eruption of nitrogen (2 x N_2), generation of alkylidene carbene, and [1,5]-C-H bond insertion.

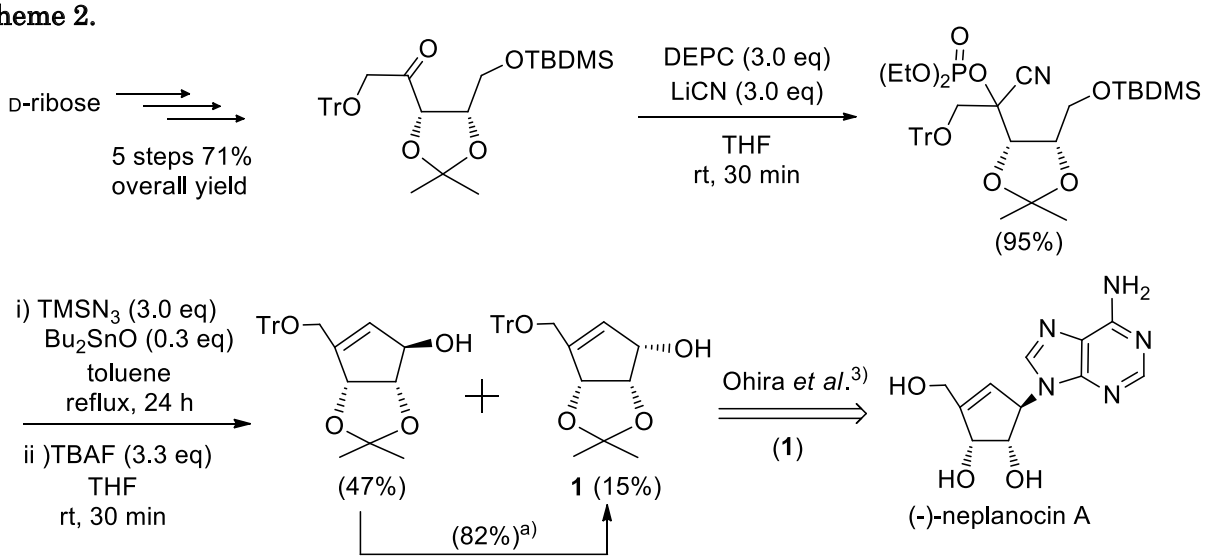
我々は、カルボニル化合物とジエチルリン酸シアニド（DEPC）[1] から容易に生成するシアノホスフェート（CP）[1] に、$TMSN_3$ と触媒量の Bu_2SnO を用いることで生成するテトラゾリルホスフェートのフラグメンテーションによってテトラアザフルベンが生成し、続いて二分子の窒素が脱離することによってアルキリデンカルベンが発生し、アルキンへと変換する合成法を報告した。[2] この合成法は、塩基性条件下の大平-ベストマン法や塩入法によるアルキン合成とは異なり、中性条件下で一挙にアルキンへと変換する反応である。(Scheme 1.)

Scheme 1.



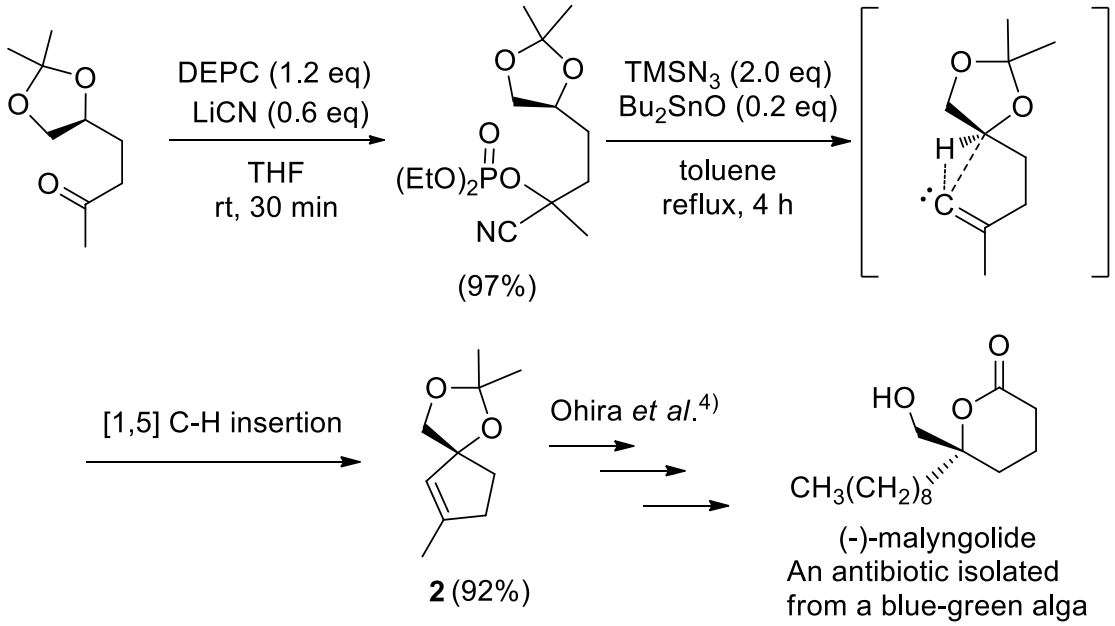
今回新たに、CPs から発生するカルベンの[1,5]C-H 挿入反応による五員環形成について検討を行い、シクロペンテン、ジヒドロフラン、ジヒドロピロール等の合成を行った。また、本合成法を応用し、カルバヌクレオシド型抗生物質(-)-neplanocin A と抗生物質(-)-malyngolide の重要中間体 **1**、**2** の効率合成に成功した。

Scheme 2.



a) (i) DMP (1.5 eq), CH_2Cl_2, rt, 1 h (93%), (ii) LAH (4.0 eq), THF, rt, 4 h (88%)

Scheme 3.



1) A recent review of DEPC: S. Harusawa, T. Shioiri, *Tetrahedron*, **72**, 8125 (2016).

2) H. Yoneyama *et al.*, *J. Org. Chem.* in press (2017); DOI: 10.1021/acs.joc.7b00346.

3) S. Ohira *et al.*, *Tetrahedoron Lett.*, **36**, 1537 (1995).

4) S. Ohira *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, 293 (1998).

1P- 18

コンピュータシミュレーションに基づく粒子制御バッチ晶析

塩野義製薬（株）CMC 研究本部製薬研究センター
○田中雅巳, 増田勇紀, 高市伸宏

Optimization of Batch Crystallization for Particle Size Control Based on Computer Simulation

Masashi Tanaka*, Yuki Masuda, Nobuhiro Takaichi
API R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
masashi.tanaka@shionogi.co.jp

Particle size of the active pharmaceutical ingredient (API) has significant effects on drug performance (e.g., dissolution, bioavailability, content uniformity, etc.). Controlling the product particle size by crystallization is advantageous in several ways, compared to milling. However, control by crystallization usually requires cumbersome optimization by trial and error experiments. We developed a novel computer-assisted optimization methodology, realizing high-level of matching of concentration change of solute and product particle size between experiments and simulations. By this method, we were able to successfully predict the influence of cooling rate and seed amount to product and obtain required particle size of API.

医薬品原薬の粒度が製剤特性へ与える影響は大きく，原薬製造プロセスにおいて結晶粒度を制御することは重要である．一般的に，乾式粉砕により粒子径を制御するが，非晶質化や水和物の水分子の脱離などの問題が発生することがある．晶析工程で粒子径を制御することで上記の問題を解決できる可能性があるが，晶析の条件設定は試行錯誤によるところが多い．本研究は，ポピュレーションモデル[1)]に基づいたシミュレーション技術を活用することで，少ない実験数で所望の粒子径を得る操作条件を設定することを目的とした．対象物質として Fig.1 に示す構造を有する S-2367(Velneperit)を用いた．

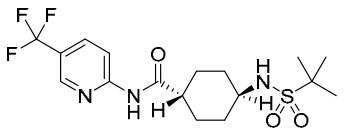


Fig.1 Structure of S-2367

ポピュレーションバランスモデルは，ポピュレーションバランス，マスバランスの 2 つの保存則からなる．ポピュレーションバランスは，次式(1)で表現される．

$$\frac{\partial n(L,t)}{\partial t} + G\frac{\partial n(L,t)}{\partial L} = 0 \qquad (1)$$

$n(L, t)$は結晶個数密度[#/(m· m^3)]，Gは結晶成長速度[m/s]，tは時間[s]，Lは結晶粒径[m]である．また，マスバランスは次式(2)のように書ける．

$$\frac{dC(t)}{dt} = -3\rho_c k_v G\mu_2 - \rho_c k_v B r_0^3 \qquad (2)$$

Cは溶液濃度[kg/kg-total]，ρ_cは結晶密度[kg/m^3]，k_vは結晶形状係数[-]，μ_2は粒度分布の 2 次モーメント[#/m]，r_0は核化粒径[m]である．結晶成長速度 Gおよび核化速度 Bは次式(3)，(4)を与えた．

$$G = k_g exp\left(-E_g R/T\right)\Delta C^g \qquad (3)$$

$$B = k_b exp(-E_b R/T)\Delta C^b \mu_3 \qquad (4)$$

μ_3は粒度分布の 3 次モーメント[m^3/m^3]，k_g[m/s]，k_b[#/(s･m^3)]，g[-]，b[-]は実験定数である．以上の式を，数値解析ソフトウェアである MATLAB を用いてモーメント法により解いた．

種結晶を 10wt%添加した条件では，シードチャート [2)]により核化が起きていないことが確認された．したがって核化速度 B=0 とし，成長速度パラメータ k_g，g，E_gを溶液濃度の実測値と計算値が一致するよう決定した(Fig.2(a))．次に,添加する種結晶を 0.1wt%にすることで核化を生じさせた．このとき，k_g，g，E_gは先の値とし，核化パラメータ k_b，b，E_bを成長速度パラメータと同様に決定した(Fig.2(b))．

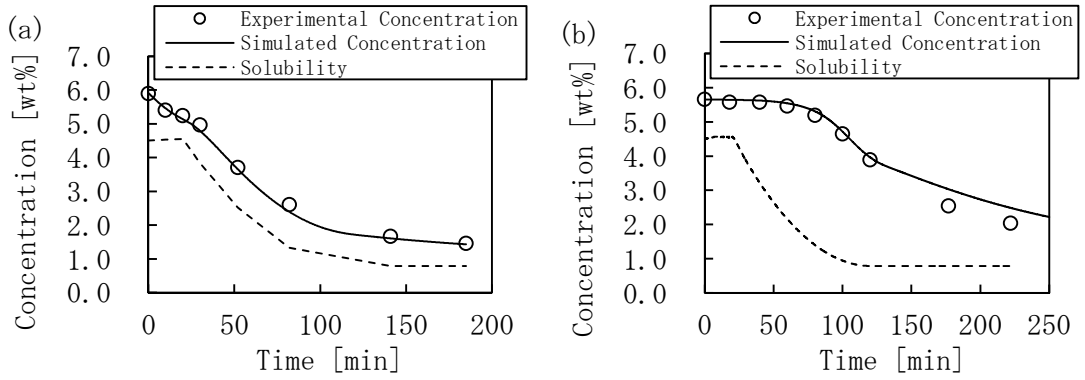


Fig.2 Experimental and simulated concentrations : (a)10wt%, (b)0.1wt%

推定したそれぞれのパラメータを用いて,添加する種結晶量,および冷却速度を種々変化させたときに得られる結晶の粒子径をシミュレーションし,実験値とともにシードチャートにプロットした．その結果，計算値は実験値を再現した(Fig.3)．以上より，所望の粒子径を得るための晶析条件を予測し,製法設定することが可能であると考えられる．

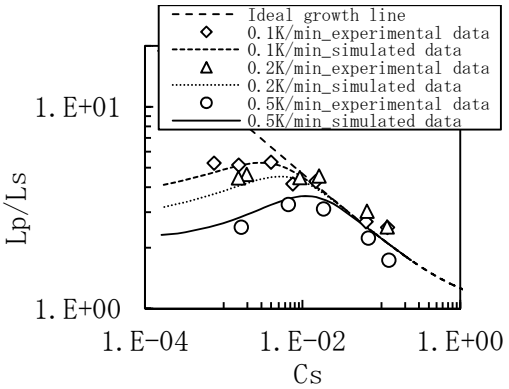


Fig.3 Seed Chart

1) M. Kobari, et al., *J. Cryst. Growth,* 317, 64 (2011)

2) N. Doki, et al., *J. Chem. Eng. Japan*, 35, 670 (2002)

3) N. Kubota, *J. Cryst. Growth*, 310, 629 (2008)

1P- 19

ポリウレタン重合における残存イソシアネートの制御

メトラー・トレド（株）オートケム事業部
○原祐樹・Brian Wittkamp・Paul Scholl

Control Residual Isocyanates in Polyurethane Polymerizations

Yuki Hara*, Brian Wittkamp, Paul Scholl
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
8F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
yuki.hara@mt.com

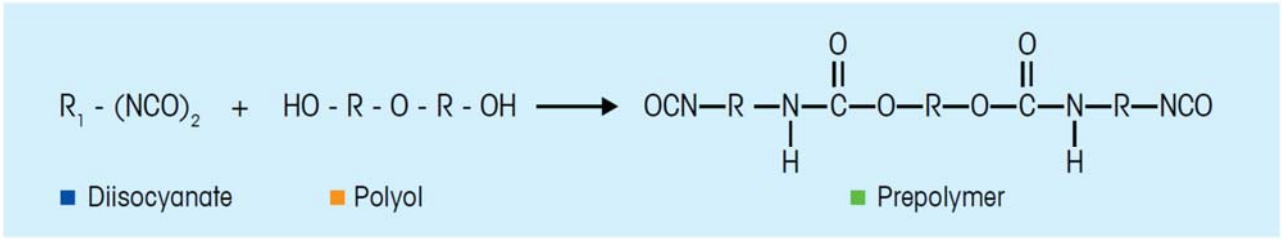
Isocyanates are critical building blocks for high performance polyurethane based polymers that make up coatings, foams, adhesives, elastomers, and insulation. With demand expanding globally, the market for isocyanates is expected to grow to $39 billion by 2019.1 As manufacturing volume rises, concerns have increased over both product quality and the toxic health impact of residual isocyanates. In 2015, concerns over exposure to residual isocyanates led the Environmental Protection Agency to issue new actions extending the Toxic Substances Control Act in order to limit residual isocyanates in new products.

Controlling isocyanate reactions begins with process understanding. Yet, traditional analytical methods for measuring the residual isocyanate (NCO) concentration using offline sampling and analysis introduces concerns such as:

- Long wait times for offline analytical results making it impossible to make real-time decisions, leading to inconsistent product quality and reduction in production capacity
- Sufficient process knowledge lacking at any given time point
- Exposure to NCO samples increasing the risk of sensitization and human health risks

In situ monitoring with process analytical technology addresses these challenges. Specifically, in situ mid-IR spectroscopy (ReactIR™) with an attenuated total reflectance (ATR) sensor is an ideal choice due to its selectivity and sensitivity. Inline spectroscopy offers a very straight forward way to monitor reaction initiation, progression, conversion, intermediate (transient and/or highly reactive) formation, and end-point in real time. It can quantify NCO, polyol, by-products, and pre-polymer concentrations under reaction conditions without taking samples for offline analysis. This enables manufacturers and formulators to ensure that product quality specifications, personnel safety, and environmental regulations are met.

In this example a diisocyanate reacts with a polyol (Scheme 1). Several critical process parameters may affect the residual diisocyanate in the product including temperature of the reaction, quality of the incoming starting material, feed rates, reaction kinetics, and reaction time.



Scheme 1. Diisocyanate reaction to form a prepolymer

To track reaction progression, a ReactIR probe was inserted directly into the vessel for the duration of the batch. Mid-infrared spectra were recorded every 60 seconds and plotted over time creating the three dimensional waterfall graph as shown in Figure 1. This plot depicts how a decrease in reactants is concurrent with an increase in the product as time progresses. The reaction components are easily detected by the distinct peaks as shown in Figure 1.

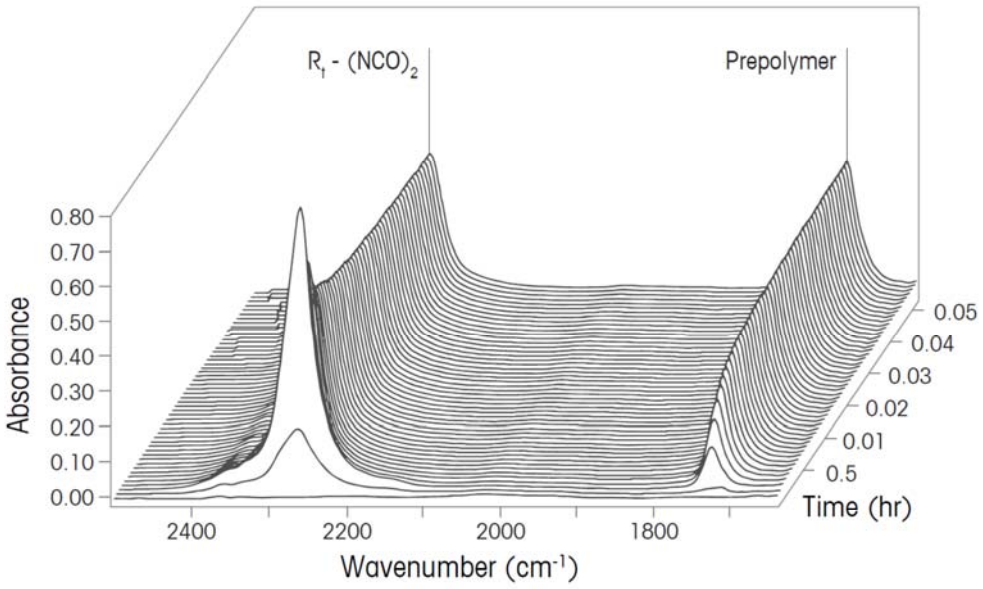


Figure 1. Waterfall plot tracking the reaction from Scheme 1 over time. X axis is Energy (wavenumber cm^{-1}), Y axis is Absorbance Unit, and Z axis is Time (hours)

References

1. Isocyanate Market worth $38,729 Million by 2019, http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/isocyanate.asp

1P- 20

次亜塩素酸ナトリウム5水和物結晶を用いる含フッ素アルコール類の効率的酸化反応

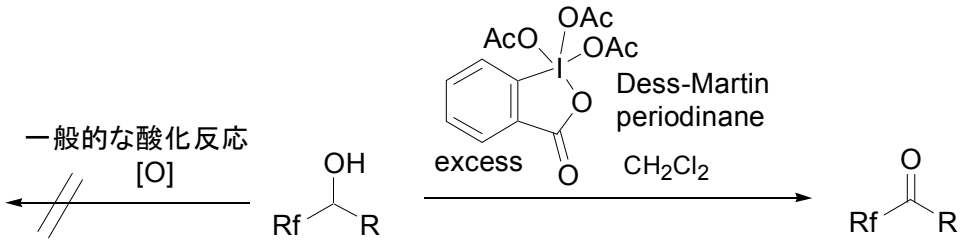
[1]静岡理工大理工、[2]日本軽金属 (株)、[3]イハラニッケイ化学工業 (株)
○鈴木勝也[1], 嶋津英夫[2], 齋藤克哉[1], 仲倉佳那[1], 吉川葉[1], 木村芳一[3], 桐原正之[1]

Effective Oxidation of Fluorine Containing Alcohols using crystalline $NaOCl·5H_2O$

Katsuya Suzuki,[1]* Hideo Shimazu ,[2] Ktsuya Saito, [1] Kana Nakakura, [1] You Kikkawa,[1] Yoshikazu Kimura,[3] Masayuki Kirihara[1]
[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]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Oxidation of fluoroalkylated alcohols was found to be effective proceeded with sodium hypochlorite pentahydrate (NaOCl·5H2O) crystals in the presence or absence of TEMPO, giving the corresponding fluoroalkylated ketones in high yields.

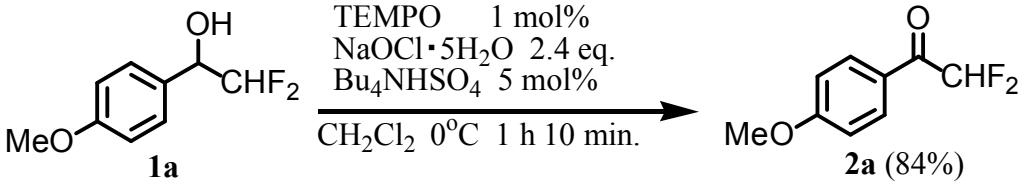
含フッ素ケトンは、各種の含フッ素有機化合物合成のための、重要なビルディングブロックである。含フッ素ケトンの合成法としては、対応する含フッ素アルコールを酸化する方法があるが、含フッ素アルコールは、フルオロアルキル基の強力な電子求引効果により極めて不活性であるため、通常のアルコールの酸化剤では酸化されない。そのため、含フッ素アルコールの酸化には Dess-Martin 試薬のような強力な酸化剤が用いられてきた。[1] しかし、高価で爆発生のある Dess-Martin 試薬を過剰量用いる必要があるという問題点があった。[1]



近年、含フッ素アルコールの効率的酸化反応の研究が活発に行われており、2-ヨードベンゼンスルホン酸ナトリウムを触媒とし Oxone®を共酸化剤とする方法[2]など、いくつかの新しい方法が開発されてきている。[3]

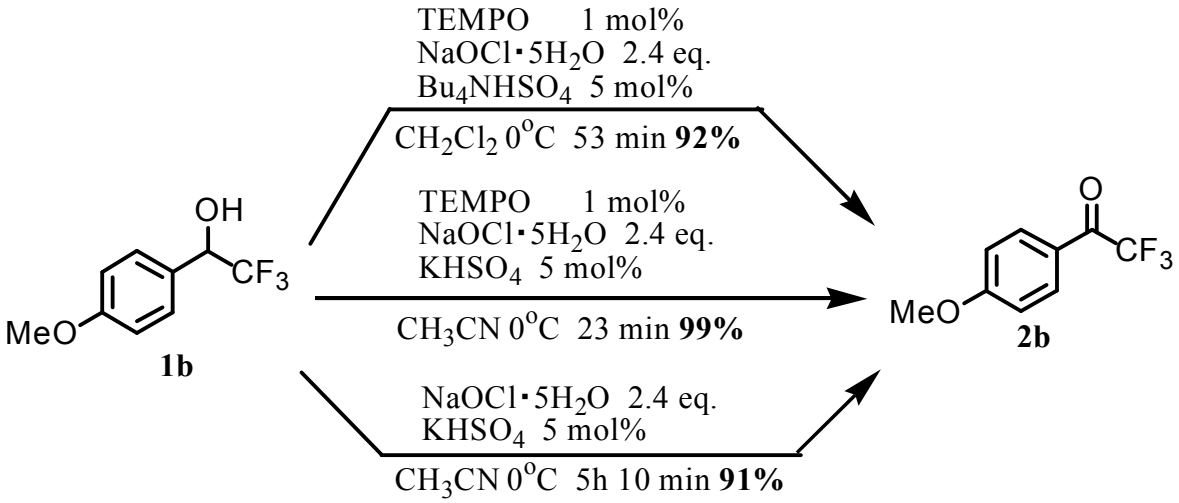
一方、我々は次亜塩素酸ナトリウム五水和物結晶（$NaOCl·5H_2O$）を用いた酸化反応の研究を行っ

ており、$NaOCl{\cdot}5H_2O$ を共酸化剤として用いたアルコールの TEMPO 触媒による酸化反応の開発に成功している。我々は、含フッ素生物活性物質誘導体合成研究に必要な含フッ素ケトン(**2a**)を、含フッ素アルコール(**1a**)と $NaOCl{\cdot}5H_2O$ を用いる TEMPO 酸化により高収率で得られることを見いだした。



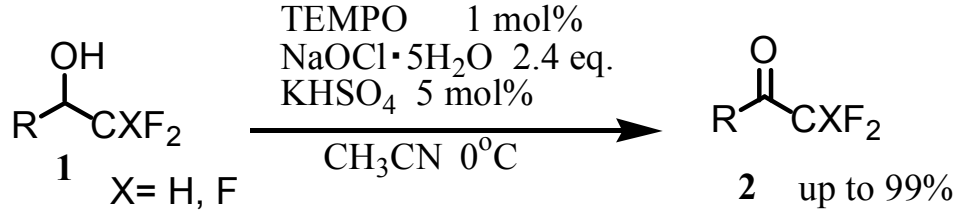
1a **2a** (84%)

そこで **1b** を用いて反応条件を検討したところ、反応溶媒をより環境負荷の少ないアセトニトリルに替え、Bu_4NHSO_4 を $KHSO_4$ に替えても、収率良く **2b** が得られることがわかった。また興味深いことに TEMPO 触媒を加えなくても、反応速度は遅くなるものの、収率良く **2b** が得られた。



1b **2b**

アセトニトリル中で、TEMPO (1 mol%), $KHSO_4$ (5 mol%), $NaOCl{\cdot}5H_2O$ (2.4 eq) を反応させる条件で、各種の含フッ素アルコール(**1**) の酸化を行ったところ、いずれの場合も収率良く目的のケトン体 (**2**) を得ることができた。



1 X= H, F **2** up to 99%

References:

1) R. J. Linderman and D. M. Graves, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661.

2) Y. Tanaka, T. Ishihara and T. Konno, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 99.

3) C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun* **2013**, *49*, 11133 and ref. cited therein.

4) T. Okada, T. Asawa, Y. Sugiyama, T. Iwai, M. Kirihara, Y. Kimura, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2818.

1P－21

次亜塩素酸ナトリウム５水和物結晶とアセトニトリルによるアルケン類のクロロアミド化反応

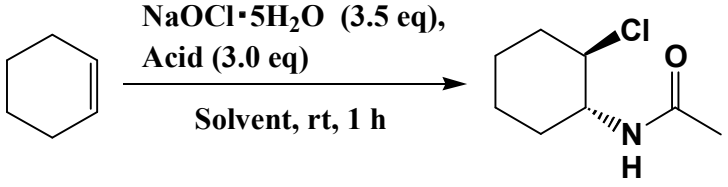
[1]静岡理工大理工、[2]イハラニッケイ化学工業 (株)
○足立滉太[1], 松島諒二[1], 難波湧浩[1], 森彦光[1], 大杉梨栄[1], 木村芳一[2], 桐原正之[1]

Chloroamidation of Alkenes Using NaOCl·5H$_2$O and Acetonitrile

Kouta Adachi[1]*, Ryoji Matsushima[1], Yukou Namba[1], Hiromitsu Mori[1], Rie Osugi[1], Yoshikazu Kimura[2], Masayuki Kirihara[1]
[1] Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, Shizuoka 437-8555, Japan [2] Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., Shizuoka 421-3203, Japan
kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Reaction of aliphatic alkenes with sodium hypochlorite pentahydrate (NaOCl·5H$_2$O) crystals in acetonitrile under acidic conditions effectively produced chloroamidated compounds. In the cases of alkenes attached with aromatic substituents, the reaction provided complex mixtures.

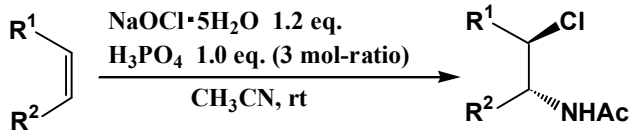
我々は、次亜塩素酸ナトリウム五水和物結晶（NaOCl·5H$_2$O）を用いた有機合成反応の研究[1]をおこなっているが、その研究の途上でシクロヘキセンに対して含水アセトニトリル中、塩酸存在下にNaOCl·5H$_2$O を反応させるとクロロアミド化が進行し、塩素原子とアセトアミド基がアンチ付加したものが生成することを見出した。さらに反応条件を精査したところ、溶媒に水を加えず、酸として硫酸やリン酸を用いると、収率良くクロロアミド体が得られることがわかった。

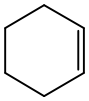
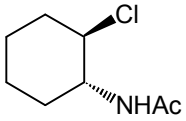
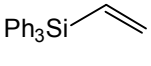
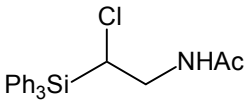
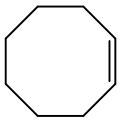
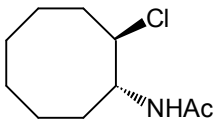
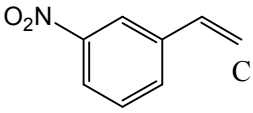
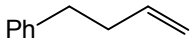
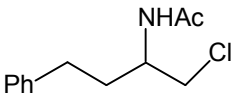
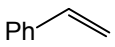
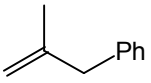
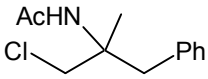
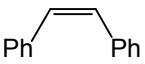


Acid	Solvent	Yield (%)
HCl	CH_3CN: H_2O = 4:1	62
H_2SO_4	CH_3CN: H_2O = 4:1	63
H_3PO_4	CH_3CN: H_2O = 4:1	64
H_2SO_4	CH_3CN	84
H_3PO_4	CH_3CN	82

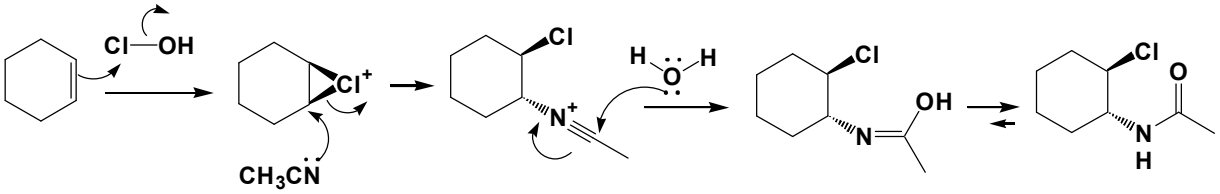
アルケンのハロアミド化は有機合成化学上有用な反応であり、現在までに様々な方法が開発されてきており[2]、本反応の有用性について検討を行った。

各種アルケンと、アセトニトリル中でリン酸存在下での $NaOCl{\cdot}5H_2O$ との反応を検討した。脂肪族置換基やシリル基を有するアルケンの場合は、目的のクロロアミド体が得られた。一方、芳香族置換基を有するアルケンの場合は複雑な混合物を与える結果になった。



Substrate	Product	Time (h)	Yield (%)	Substrate	Product	Time (h)	Yield (%)
		1	82			2	60
		1	51		Complex Mixture	0.8	-
		0.5	32		Complex Mixture	0.8	-
		0.1	35		Complex Mixture	0.5	-

本反応は、シクロヘキセンと次亜塩素酸が反応して生じたクロロニウムイオン中間体に対して、アセトニトリルが求核攻撃し、さらに水が付加するという機構で進行していると考えられる。



References:

1. T. Okada, T. Asawa, Y. Sugiyama, M. Kirihara, T. Iwai, Y. Kimura, *Synlett* **2014**, 596; T. Okada, H. Matsumuro, T. Iwai, S. Kitagawa, K. Yamazaki, T. Akiyama, T. Asawa, Y. Sugiyama, Y. Kimura, M. Kirihara, *Chem. Lett.* **2015**, *44*,185; T. Okada, H. Matsumuro, S. Kitagawa, T. Iwai, K. Yamazaki, Y. Kinoshita, Y. Kimura, M. Kirihara, *Synlett* **2015**, *26*, 2547; T. Okada, T. Asawa, Y. Sugiyama, T. Iwai, M. Kirihara, Y. Kimura, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2818.
2. D. W. Tay,I. T. Tsoi, J. C. Er, G. Y. C. Leung, Y. Yeung, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1310 and references cited therein.

1P-22

DoE 手法を用いた新規化合物の迅速で効率的な最適化

メトラー・トレド（株）オートケム事業部
○藤澤吉文, Urs Groth, Fabio Visentin

Fast and Effective DoE Studies For Innovative Chemical Development

Yoshifumi Fujisawa*, Urs Groth, Fabio Visentin
AutoChem Dept. Mettler-Toledo K.K.
Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Tiato-ku Tokyo 110-0008 Japan
Yoshifumi.fujisawa@mt.com

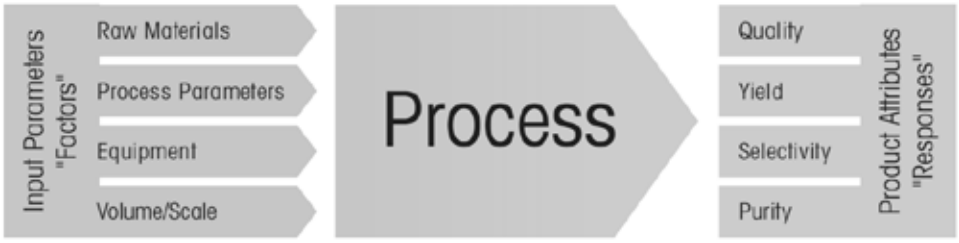
Fast discovery and efficient development of new chemical entities in the pharmaceutical and chemical industries are ongoing challenges. Scientists working in synthetic organic chemistry apply various techniques and methods to improve synthetic pathways with the desire to become more effective and to minimize the consumption of the often rather precious starting material. Many improvements become possible because the synthesis methods are increasingly elaborate, but the synthesis tools have also gone through a major innovation step themselves.

Regardless of the techniques and methods applied, a number of obstacles or constraints will continue to arise, and need to be resolved. The outcome of a chemical reaction is often affected by multiple parameters, making it difficult to find the optimal parameters quickly and efficiently.

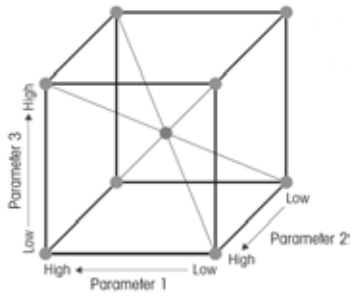
Design of Experiments (DoE)

Rather than adopting a trial-and-error approach, whereby each parameter is examined individually and interactions between them cannot easily be detected, scientists often apply the “Design of Experiments” methodology (DoE). The statistical DoE method is a multivariate approach and aims to determine the relationship among factors affecting a process and the result of that process, varying a number of potentially influential factors simultaneously.

The DoE method provides a better understanding of the cause and effect of process variability and leads to shorter development cycles. Due to the better understanding of the interaction between the individual factors, it can also serve as the basis of a design space in the Quality-by-Design approach which is of increasing importance.



For a chemical process, both raw material and process parameters are considered as “Factors” while the product attributes are considered as “Responses”. In a DoE, the factors are varied systematically from their lowest to highest value and all combinations are executed in the same set of experiments. For example, in the case of a three factor DoE, the values can be represented in a cube where the corners represent the eight extreme values. Thus, experiments are carried out along the respective space. Additional experiments are performed at the central point and points between the low and high factors to determine the intrinsic variability and if there is curvature of the response surface.



Controlling Critical Factors

In a DoE, the potentially critical factors need to be identified first, and controlled as tightly as possible during the experiments. If critical parameters are not controlled with sufficient accuracy noisy responses may result and the effects of the factors may not be visible. Subsequently, a less accurate DoE study will be the result requiring repetition of experiments multiple times. Depending on the reaction type, the nature of the reactants or the reaction mass there are numerous critical factors that may be identified, such as temperature, stirring speed, addition rate, but also the concentration, catalyst type or amount, pH, pressure etc.

Inaccurate temperature or dosing control will produce false results requiring repetition of the experiment in order to find the correct response. Conventional synthesis tools, such as round bottom flasks, don’t meet the rigorous requirements of DoE studies as the control of temperature varies with reactant addition. Often they also can’t cope with the heat release (or consumption) during the chemical reaction or the reactant addition resulting in undefined conditions. A partially automated synthesis tool, such as the EasyMax, provides the necessary support and ensures the experiments are executed sufficiently accurate.

1P- 23

ジアリールヨードニウム塩を用いたキノリン誘導体のワンポット合成反応

千葉大学大学院　理学研究科
○佐々木哲平・森山克彦・東郷秀雄

One-Pot Preparation of Quinoline Derivatives with Diaryliodonium Salts

Teppei Sasaki*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
12s3016@chiba-u.jp

Diaryliodonium salts that are one of the typical hypervalent iodine reagents are known as excellent arylation reagents. Quinolines are an important building unit for natural and medicinal products, and quinoline derivatives bearing biological activities, such as anti-malarial and anti-tumor, are known. Therefore, various synthetic methods of quinoline unit have been reported so far. Here, we developed the one-pot preparation of quinoline derivatives by the treatment of propargyl amines with diaryliodonium salts, followed by cyclization with iodine reagent. Furthermore, the formed quinoline was converted into various quinoline derivatives through introduction of substituent and C-C bond formation by coupling reaction.

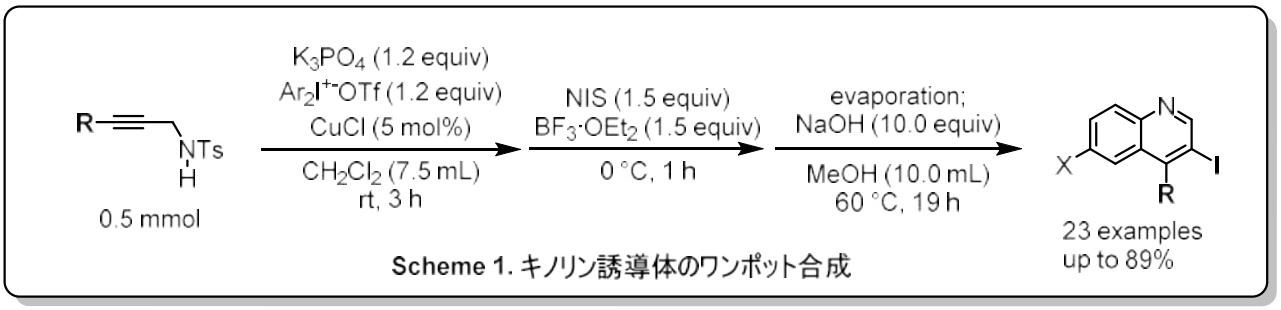
【緒言】

代表的超原子価ヨウ素試薬のひとつであるジアリールヨードニウム塩は、優れたアリール化試薬として知られている。当研究室ではこれまでに、このジアリールヨードニウム塩を用いて、フェノールの *O*-アリール化[1]や、ベンゾフランのワンポット合成[2]、ベンゾピランのワンポット合成[3]などの様々な反応を報告している。本研究では、ジアリールヨードニウム塩を用いることでプロパルギルアミン類を *N*-アリール化し、さらにヨウ素試薬で側鎖芳香環へ環化させることにより、キノリン誘導体がワンポット且つ高収率で合成できることを見出したので、その詳細を発表する。

【結果】

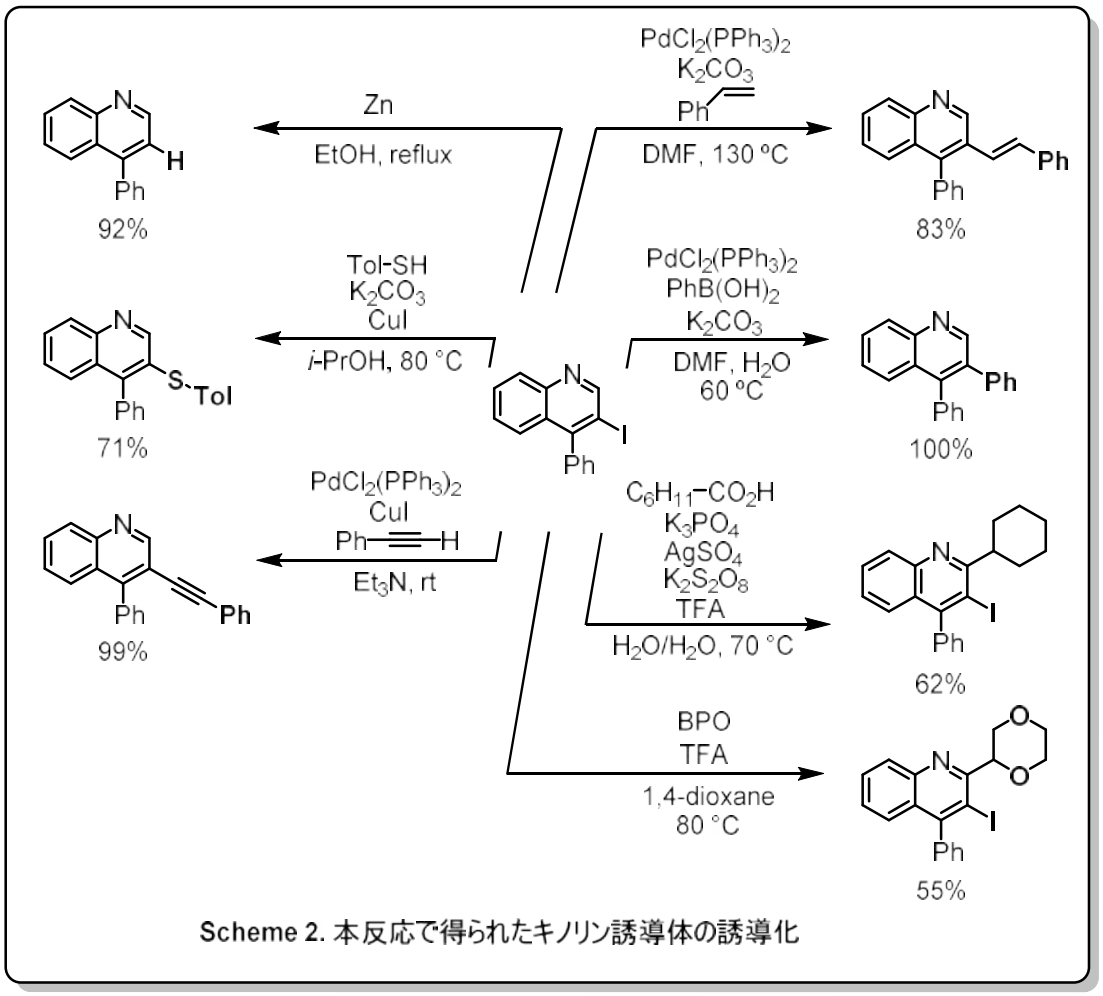
条件検討の結果、1st ステップでは溶媒に CH_2Cl_2、塩基として K_3PO_4、アリール化試薬としてジアリールヨードニウム塩（$Ar_2I^+{}^-OTf$）、触媒として塩化銅を用いて反応させることで、原料であるプロパルギルアミン類を *N*-アリール化することに成功した。続いて、2nd ステップでは NIS と $BF_3 \cdot OEt_2$によってヨード環化することに成功した。最後に、3rd ステップでは一度溶媒を除き、溶媒にメタノール、塩基として NaOH を用いて Ts 基の脱保護を行うことで、目的物であるキノリン誘導体を高収率で得ることに成功した（Scheme 1)。続いて、基質検討を行ったところ、電子供与基や電子求引基を有する芳香環や、複素環、またアルキル基についてそれぞれ中程度から良好な収率で目的物を得ることに成功した。また、*p* 位に置換基を有するジアリールヨードニウム塩を用いることで、キノリンの 6 位に置換基を導入することにも成功した。本反応は g-スケールの合成にも高収

率で成功した。



Scheme 1. キノリン誘導体のワンポット合成

次に、得られたキノリン誘導体を原料として誘導化を行った(Scheme 2)。つまり、亜鉛や銅、パラジウム触媒を用いた 3 位への置換基の導入や、銀触媒による 2 位への置換基の導入を達成した。また、当研究室で報告した、ラジカル反応試剤を用いた 2 位への置換基の導入[4]にも成功した。



Scheme 2. 本反応で得られたキノリン誘導体の誘導化

【文献】

1) Y. Kakinuma, K. Moriyama, and H. Togo, *Synthesis* **2013**, *45*, 183.

2) K. Miyagi, K. Moriyama, and H. Togo, *Heterocycles* **2014**, *89*, 2122.

3) T. Sasaki, K. Miyagi, K. Moriyama, and H. Togo, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 944.

4) N. Okugawa, K. Moriyama, and H. Togo, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *22*, 4973.

-

1P- 24

次亜塩素酸ナトリウム５水和物を活用した

オレフィン類の立体選択的ビシナルジアミノ化反応

[1] 阪大院工, [2] 日本軽金属（株）化成品事業部
○三輪勇人 [1], 南方聖司 [1], 浅輪智丈 [2]

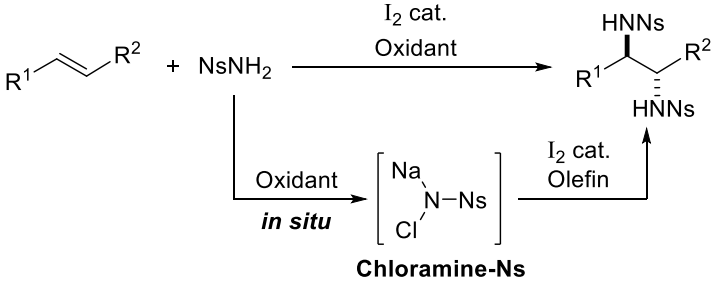
Stereoselective Vicinal Diamination of Olefins Utilizing NaOCl•5H_2O

Hayato Miwa[1]*, Satoshi Minakata[1], Tomotake Asawa[2]
[1]Graduate School of Engineering, Osaka University, Yamadaoka 2-1, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
[2]Nippon Light Metal Co., Ltd, R&D Department of Chemicals
480, Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka, 421-3203, Japan
minakata@chem.eng.osaka-u.ac.jp

Diamination of olefins should be the direct process for preparing vicinal diamines [1)]. Although various diamination methods have been developed, the reported methods suffer from narrow scope and the use of toxic reagents. Herein we report I_2-catalyzed vicinal diamination of olefins with readily available sulfonamide using sodium hypochlorite pentahydrate (NaOCl•5H_2O) as an oxidant. This method was applicable to a wide variety of olefins even containing functional groups. Moreover, this reaction stereoselectively proceeded, providing *anti* vicinal diamino compounds. This method is robustness, operationally simple, environmentally benign and scalable, furnishing valuable 1,2-diaminated compounds.

ビシナルジアミン部位を有する物質は、天然物、生理活性物質および配位子などに見られる重要な化合物群である。ビシナルジアミノ化合物の代表的な合成手法として、オレフィン類の直接的な分子間ビシナルジアミノ化反応が挙げられる [1)]。しかし従来の手法では、基質に制限があることや、環境負荷の高い反応剤の使用を必要とすることなど、解決すべき課題が残されている。

一方、当研究室では、ヨウ素触媒存在下、オレフィン類に対し、2 当量の*N*-クロロ-*N*-ソジオ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (クロラミン-Ns) を作用させることで、直接的にビシナルジアミノ化が進行することを見出している。この知見を基に、より入手容易なスルホンアミドを窒素源として用い、適切な酸化剤を作用させることで、スルホンアミドを



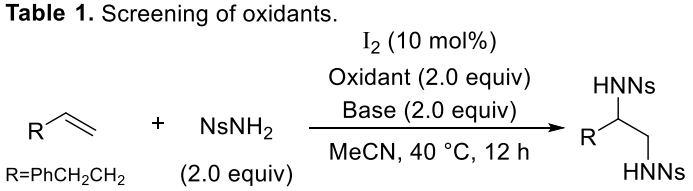
Scheme 1. A hypothesis for the direct diamination of olefins.

-

反応系内でクロラミン塩へ誘導し、オレフィンのジアミノ化を行う、より簡便なプロセスへと展開できるのではないかと考えた (**Scheme 1.**)。

基質に 4-フェニル-1-ブテン、窒素源として 2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用い、ヨウ素触媒存在下、酸化剤を検討した (**Table 1.**)。クロラミン-Ns を合成する際に用いる次亜塩素酸 *tert*-ブチルと水酸化ナトリウムを用いると、ジアミノ体は低収率に留まった (Entry 1.)。入手容易な酸化剤である次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用いると反応は進行しなかった (Entry 2.)。一方、最近開発された固体状の次亜塩素酸ナトリウム５水和物を用いると、目的のジアミノ化合物を高収率で与えた (Entry 3.)。

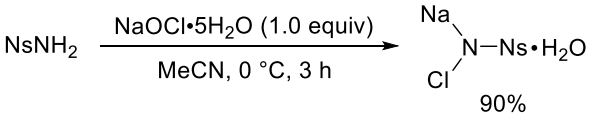
Table 1. Screening of oxidants.



Entry	Oxidant	Base	Yield (%)[a]
1	*tert*–BuOCl	NaOH	27
2	NaOCl aq.	–	0
3	**NaOCl•5H$_2$O**	**–**	**94(92)[b]**

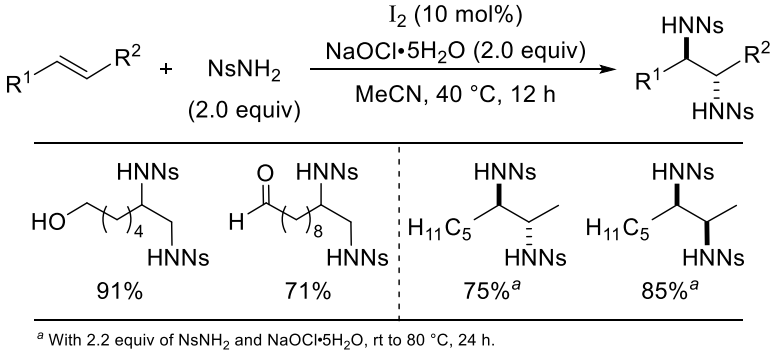
[a] determined by ^{1}H NMR. [b] Isolated yield.

本反応の反応経路に関する知見を得るために、2-ニトロベンゼンスルホンアミドに対し、次亜塩素酸ナトリウム５水和物を作用させたところ、低温条件下、短時間で効率良くクロラミン-Ns が得られた (**Scheme 2.**)。この結果より、本反応では系内でクロラミン-Ns が速やかに発生し、目的の反応が進行していることが判った。



Scheme 2. Reaction of NsNH$_2$ and NaOCl•5H$_2$O.

本反応の基質適用範囲を調査した (**Scheme 3.**)。基質のオレフィンにヒドロキシ基やアルデヒド基が存在する場合にも、これらの官能基は損なわれずに、効率良く反応が進行した。二置換内部オレフィンに対しては、完全に立体選択的に反応が進行し、得られたジアミノ体はアンチの立体化学を有することが判った。



[a] With 2.2 equiv of NsNH$_2$ and NaOCl•5H$_2$O, rt to 80 °C, 24 h.

Scheme 3. Scope of olefins.

以上のように、次亜塩素酸ナトリウム５水和物を活用することにより、オレフィン類の触媒的なジアミノ化が立体選択的に進行することを見出した。本手法では温和な条件下、入手容易な試薬を用いて、簡便にジアミノ体を合成できることから、環境調和型ビシナルジアミン合成の反応プロセスとして期待できる。

1) (a) Zhao, B.; Peng, X.; Zhu, Y.; Ramirez, T. A.; Cornwall, R. G.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20890. (b) Röben, C.; Souto, J.A.; González, Y.; Lishchynskyi, A.; Muñiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478.

1P- 25

アルドース還元酵素阻害剤Ranirestatのプロセス開発:

鍵中間体ASI-2の効率的製造法の開発

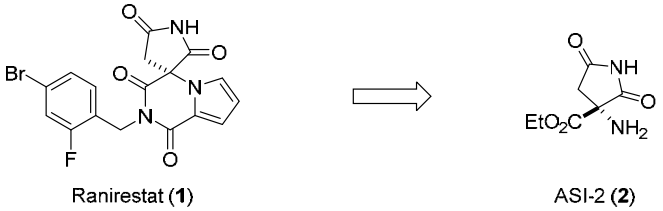
大日本住友製薬株式会社[1]、Sunovion Pharmaceuticals Inc.[2]
戸島実[1]・○内山勝也[1]・渡邊昇治[1]・髙崎毅[1]・Nandkumar N. Bhogle[2]
・Hang Zhao[2]・Mike Filios[2]・John R. Snoonian[2]・Kostas Saranteas[2]

Process Development of the Aldose Reductase Inhibitor Ranirestat: Efficient Synthesis of the Key Intermediate ASI-2

Minoru Toshima[1], Katsuya Uchiyama [1]*, Shoji Watanabe[1], Tsuyoshi Takasaki[1], Nandkumar N. Bhogle[2], Hang Zhao[2], Mike Filios[2], John R. Snoonian[2], Kostas Saranteas[2]
[1] Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan
[2] Sunovion Pharmaceuticals Inc. Marlborough, Massachusetts 01752, United States
katsuya-uchiyama@ds-pharma.co.jp

ASI-2 (**2**) is a key intermediate for the aldose reductase inhibitor Ranirestat (**1**). An efficient and practical synthetic method of **2** including preparation of the cyclic imide **11**, Shibasaki asymmetric amination, and hydrogenation of the hydrazine **15** was developed and demonstrated in large scale production.

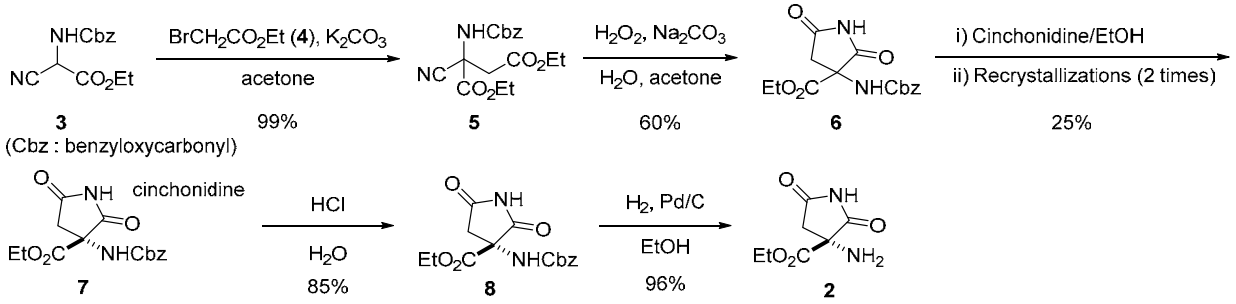
ラニレスタット(**1**)は糖尿病性神経障害治療薬として期待されるアルドース還元酵素阻害活性を有する化合物であり、ASI-2 (**2**)は **1** の重要合成中間体である(Scheme 1)。本発表では、**2** の第一世代の製法の諸問題を克服した第二世代の製法開発について報告する。



Ranirestat (**1**) ASI-2 (**2**)

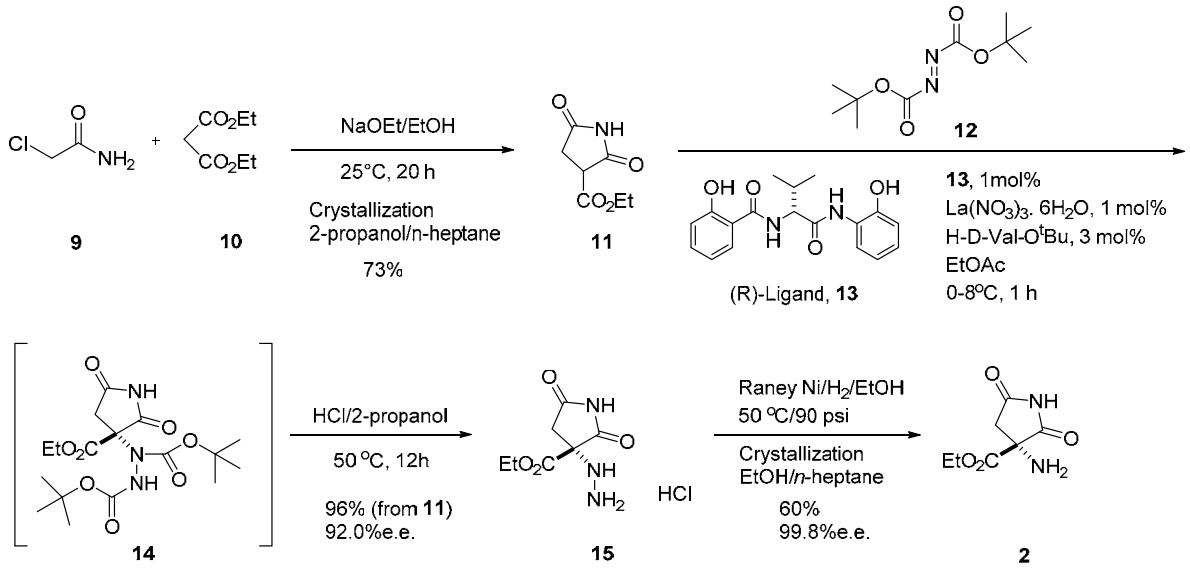
Scheme 1. Structures of Ranirestat and Chiral Intermediate ASI-2.

第一世代の製法ではイミド **6** の光学分割を実施しているが、光学活性イミド **7** の収率が低いこと、光学分割に用いるシンコニジンの量的確保が困難であること、使用したシンコニジンの回収操作が煩雑であることが大きな問題であり、全工程収率は 12%に留まっている（Scheme 2)。これらの問題を解決するため、光学分割ではなく不斉合成による第二世代の製法の開発を検討した。



Scheme 2. First-Generation synthetic method of ASI-2.

検討の結果、柴崎研究室にて開発された硝酸ランタン及び不斉リガンド **13** などで構成される触媒系を利用した不斉アミノ化反応を適用することにより、イミド **11** 及びヒドラゾン **12** から高収率かつ高エナンチオ選択的に光学活性なヒドラジン塩酸塩 **15** を製造することができた [1]。**11** はバルク入手が容易な **9** と **10** から１工程で製造でき、**15** はラネーニッケルを用いる中圧水素添加反応により１工程で **2** に誘導できるため、全体の工程数を現行製法の５工程から３工程に短縮した。この第二世代の製法を数百 g～十数 kg スケールの製造に適用した結果、全工程収率は 42%となり、第一世代の製法の収率より大幅に向上することが明らかとなった（Scheme 3）[2]。



Scheme 3. Second-Generation synthetic method of ASI-2.

1) a) Mashiko, T.; Hara, K.; Tanaka, D.; Fujiwara, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342. b) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2725. c) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14990.

2) Toshima, M.; Watanabe, S.; Uchiyama, K.; Takasaki, T.; Bhogle, N. N.; Zhao, H.; Filios, M.; Takahashi, K.; Snoonian, J. R.; Saranteas, K. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1239.

1P- 26

NMR によるカルボニル化合物の種々の溶液中での挙動追跡研究

広島工業大学 [1]，室蘭工業大学大学院工学研究科 [2]
○茶木沙織 [1]・平賀良知 [1]・庭山聡美 [2]

NMR spectroscopic studies of the behaviors of carbonyl compounds in various solutions

Saori Chaki[1], Yoshikazu Hiraga[1], Satomi Niwayama[2]
[1] Department of Food Sciences and Biotechnology, Hiroshima Institute of Technology
2-1-1 Miyake, Saeki-ku, Hiroshima 731-5193, Japan
y.hiraga.65@it-hiroshima.ac.jp
[2] Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology
27-1, Mizumoto-cho, Muroran, Hokkaido, 050-8585, Japan
niwayama@mmm.muroran-it.ac.jp

Carbonyl compounds are known to form aggregates by intermolecular forces, such as hydrogen bonding and dipole-dipole interaction, etc. in a solution. Therefore, ^{13}C NMR spectroscopic studies were performed for carbonyl compounds having an ester group and a carboxyl group in various solvents with different polarities for observation of their behaviors of carbonyl carbons in solutions. It was found that chemical shifts of the carbonyl carbons are affected by polarity of the solvent, depending on the structures.

カルボキシル基を含む化合物は，溶液中において，水素結合や双極子―双極子相互作用などに起因する分子間相互作用により会合状態を形成することが知られている。そこで，カルボニル基を有する化合物が溶液中でどのような会合状態を形成しているのかを調査した。これまでに，カルボニル基の極性溶媒との水素結合により，カルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトが低磁場シフトすることが知られている。[1)] 本研究では，カルボニル化合物であるヒドロキシ安息香酸類とアセトキシ安息香酸類の ^{13}C NMR スペクトルを極性の異なる重溶媒中で測定し，それぞれのカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトの挙動を比較した。

はじめに，ヒドロキシ安息香酸類の溶液中での挙動を調査した。溶媒の極性（E_T^N）に対するオルト体およびパラ体のヒドロキシ安息香酸のカルボニル基 ^{13}C NMR 化学シフトを図１に示した。

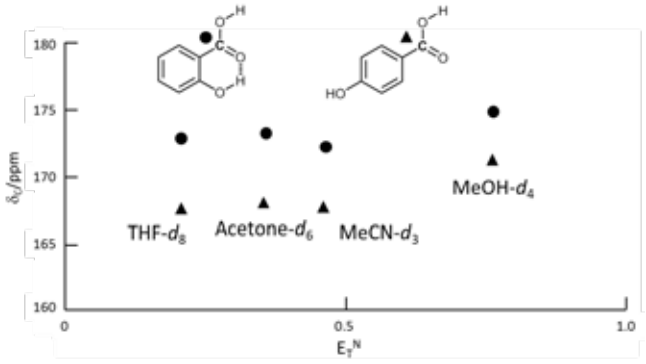


Fig. 1 The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbons of the carboxyl groups

オルト体のカルボニル炭素の化学シフト（●）は，パラ体（▲）に比べて，いずれも低磁場に観測された。また，パラ体に比べ，オルト体は，溶媒の極性による効果は若干弱かった。これらのことから，パラ体は分子間ならびに極性溶媒と水素結合を形成しているが、オルト体は分子内水素結合を形成しているため，カルボキシル基が極性溶媒と水素結合を形成しにくいことが示唆された。

次に，アセトキシ安息香酸類の溶液中での挙動について調査した。オルト体およびパラ体のアセトキシ安息香酸のカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトを図２と図３に示した。カルボキシル基は，オルト体（■）とパラ体（○）とも，$CDCl_3$ 以外は *p*-ヒドロキシ安息香酸（▲）と同様に，分子間水素結合の他，極性溶媒と水素結合を形成していると示された。一方，エステル基のカルボニル炭素は，オルト体（▼）とパラ体（▽）のいずれも，$CDCl_3$ 以外は溶媒の極性が高くなるにつれて低磁場シフトした。これらのことから，ヒドロキシ安息香酸類の水酸基をアセチル基にすることによって，アセチル基のカルボニル基も極性溶媒と水素結合を形成していると考えられた。

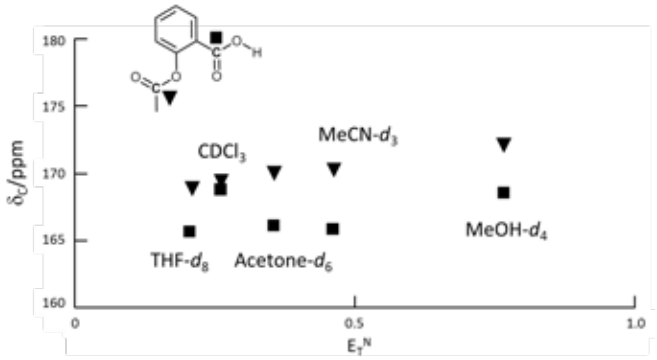


Fig. 2 The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbon of 2-acetoxybenzoic acid

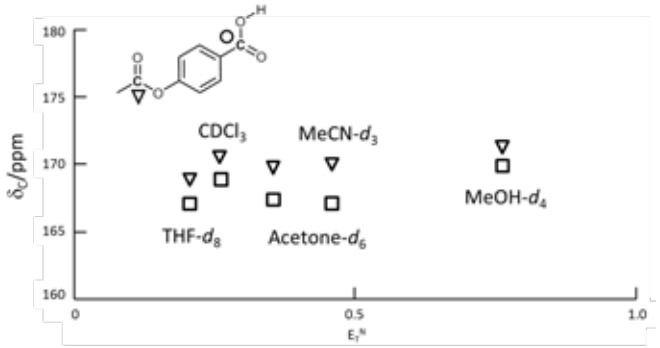


Fig. 3 The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbon of 4-acetoxybenzoic acid

さらに，分子内水素結合による化学シフトの変化の傾向は，カルボメトキシ基とカルボキシル基を同一分子内に持つ化合物における変化と同様であった（図４）。[2)]

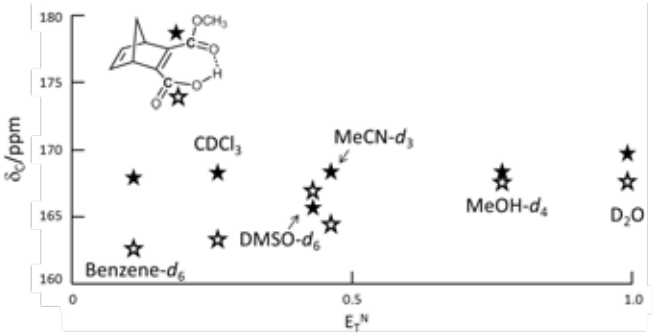


Fig. 4 The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbon of monomethyl norbornadiene carboxylic acid

現在，ヒドロキシ安息香酸類とアセトキシ安息香酸類のナトリウム塩を調製し，それらの溶液中での挙動について調査している。また，ヒドロキシ安息香酸類で観測された溶媒効果と比較するため，ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸類のカルボニル炭素の挙動についても調査している。

1) (a) G. E. Maciel, G. C. Ruben, *J. Am. Chem. Soc*., **1963**, *85*, 3903-3904. (b) S. Nakata, R. Tenno, A. Deguchi, H. Yamamoto, Y. Hiraga, S. Izumi, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2015**, *466*, 40-40.

2) Y. Hiraga, S. Niwayama, S. Chaki, 日本化学会 2017 年第 97 春季年会 2PB−011.

1P－27

ラジカル反応を経由した電子欠損型含窒素芳香環類への ヒドロキシメチル基導入反応の開発

千葉大学大学院　理学研究科
○周履安, 奥川直紀, 東郷秀雄

Introduction of Hydroxymethyl Group onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics via Radical Pathway

Luan Zhou*, Naoki Okugawa, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
okuuuun@chiba-u.jp

Functionalized electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics, such as quinoline and isoquinoline, are important because of their biological activities. There are many reports for the introduction of functional groups, such as alkyl, cycloalkyl, ether, aryl, and amide groups, onto electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics by using a radical reaction. However, there are few reports for the introduction of hydroxymethyl group. Additionally, the reported methods require transition-metals. Therefore, there are problems in view of the environmentally benign aspect. Here, we have succeeded in the metal-free introduction of hydroxymethyl group onto electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics forming C-C bonded heteroaromatics by carbon radicals arising from sodium persulfate and methanol.

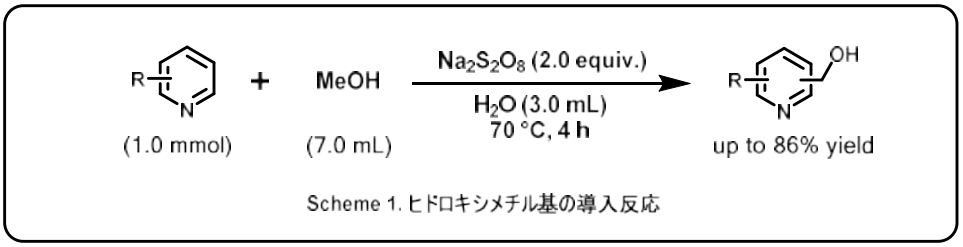
【緒言】

代表的な含窒素芳香環類であるキノリンやイソキノリンは、様々な医薬品や生理活性物質に含まれる骨格であるため、これら化合物への炭素鎖導入法の開発は重要である。芳香環へ炭素鎖を導入する代表的な例として Friedel-Crafts 反応があるが、キノリンやイソキノリンは芳香環の電子密度が低いためその適用は困難である。一方、含窒素芳香環類へ炭素鎖を導入する手法として Minisci 反応[1)]が報告されている。この反応は、含窒素芳香環類の窒素原子をブレンステッド酸によりプロトン化することで芳香環の電子密度をさらに下げ、そこへ求核性を持った炭素ラジカルを作用させて炭素鎖を導入している。これまでに Minisci 反応を応用して、アルキル鎖、シクロアルキル鎖、エーテル鎖、及びアリール鎖などを導入する反応が数多く報告されている。しかし、ヒドロキシメチル基の導入反応は極めて限られており、環境面の観点から改善する必要がある。そこで、我々は過硫酸ナトリウム($Na_2S_2O_8$)とメタノールから生じる炭素ラジカルを含窒素芳香環類に作用させることにより、メタルフリーな条件下での炭素－炭素結合形成を伴ったヒドロキシメチル基導入反応

を検討した。その結果、様々な基質において良好な収率で目的物を得ることに成功したので、その詳細を報告する。

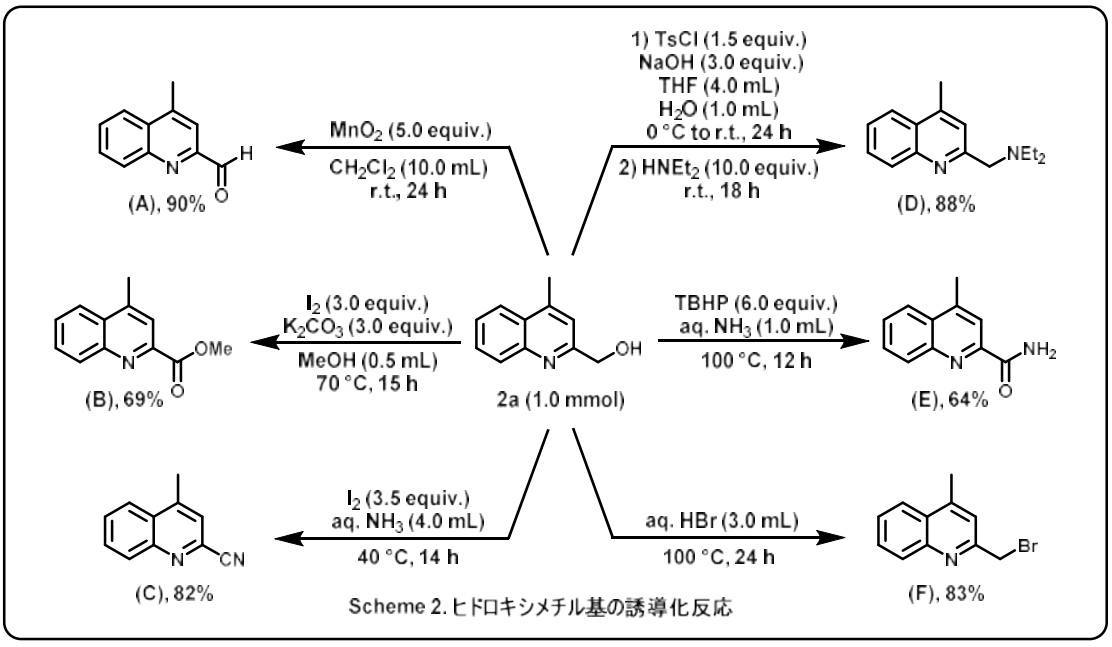
【結果】

条件検討の結果、溶媒にメタノールと水、ラジカル反応試剤に過硫酸ナトリウム($Na_2S_2O_8$) を用いて 70℃で反応させたときに良好な収率で目的物を得ることに成功した(Scheme 1)。含窒素芳香環類の検討を行ったところ、キノリンやイソキノリン、フェナントリジン、及び窒素原子が二つあるキノキサリンにも適用が可能であった。電子供与性のメトキシ基や電子求引性のクロロ基等の置換基が存在しても収率は良好であった。



Scheme 1. ヒドロキシメチル基の導入反応

次に、ヒドロキシメチル基が導入された生成物から様々な誘導化を行った(Scheme 2)。二酸化マンガンで反応させるとアルデヒドが高収率で得られた(**A**)。メタノール溶媒で炭酸カリウムとヨウ素で反応させると、エステルが高収率で得られた(**B**)。ヨウ素とアンモニア水で反応させると、ニトリルが高収率で得られた(**C**)。TsCl と水酸化ナトリウムを反応させた後、ジエチルアミンを反応させるとアミンが高収率で得られた(**D**)。TBHP とアンモニア水を反応させると、アミドが高収率で得られた(**E**)。臭化水素酸を反応させると２－ブロモメチル－４－メチルキノリンが高収率で得られた(**F**)。様々な誘導化を行った結果、ヒドロキシメチル基を有する化合物の汎用性が判明した。



Scheme 2. ヒドロキシメチル基の誘導化反応

【文献】

1) F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575.

1P- 28

パラジウム担持モノリス型イオン交換樹脂の有機合成反応への適用

オルガノ（株）開発センター[1]、岐阜薬科大学・薬品化学研究室[2]、
第一薬科大学・薬品化学研究室[3]
○高田仁[1]・若山史佳[2]・伊藤良[2]・上田舜[2]・澤間善成[2]・門口泰也[2,3]・佐治木弘尚[2]

Application of Palladium-supported Monolithic Ion Exchange Resin in Organic Synthesis

Hitoshi Takada[1]*, Fumika Wakayama[2], Ryo Ito[2], Shun Ueda[2], Yoshinari Sawama[2], Yasunari Monguchi[2,3], Hironao Sajiki[2]
[1]R&D center, Organo Corporation, 4-4-1 Nishionuma, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa, 252-0332, Japan.
[2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan.
[3]Laboratory of Organic Chemistry, Daiichi University of Pharmacy
22-1, Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan.
takada-h@organo.co.jp

We have reported two kinds of palladium catalysts supported on monolithic cation (Pd/CM) and anion (Pd/AM) exchange resins. Their catalytic activities and reusable properties for hydrogenation and cross-coupling reactions were investigated. In hydrogenation reaction the recovered catalysts could be reused at least until five runs without any loss of catalytic activities. The Pd leaching during hydrogenation and Sonogashira-type cross-coupling reactions was not observed (< 1 ppm).

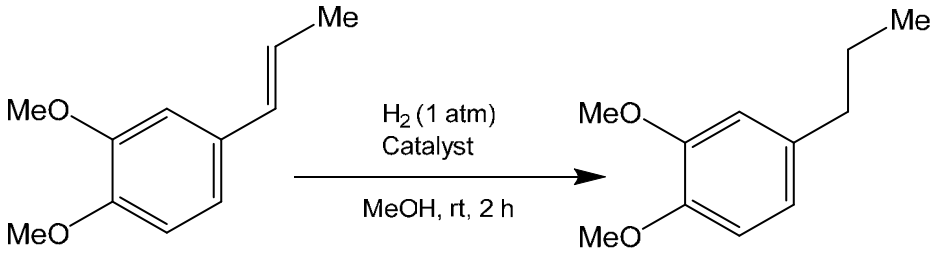
我々はこれまでに連続した細孔構造を有するスチレン-ジビニルベンゼン骨格のモノリス型イオン交換樹脂を開発している。モノリス型イオン交換樹脂には、スルホン酸基を有する陽イオン交換タイプとトリメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換タイプの 2 種類があり、どちらのタイプもパラジウムを担持することで、不均一系金属担持触媒として用いることができる。

たとえばモノリス型陰イオン交換樹脂を担体とするパラジウム触媒は超純水中の微量な過酸化水素をきわめて速やかに分解できる[1)]。また、鈴木－宮浦反応に代表されるクロスカップリング反応に加え、官能基選択的な接触水素化反応にも適用可能である[2)]。ここでは陽イオン交換タイプおよび陰イオン交換タイプモノリス担持型パラジウム触媒をそれぞれ Pd/CM、Pd/AM と略記する。

Pd/CM あるいは Pd/AM を触媒とすると、メタノール中 1,2-ジメトキシ-4-(1-プロペニル)ベンゼンの接触水素化は効率よく進行し、90%以上の高い収率で目的とする還元成績体が得られた。反応後に回収した触媒は、少なくとも 5 回目まで触媒活性が低下することなく再利用することができた(Table 1)。さらに、Pd/CM と Pd/AM はいずれも、大量合成に適したフロー式接触還元に適用可能である(Table 2)。

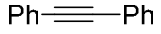
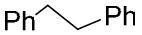
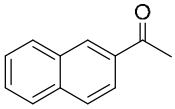
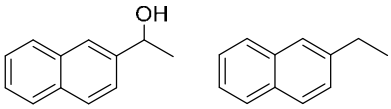
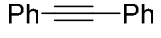
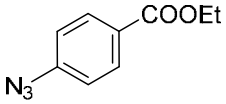
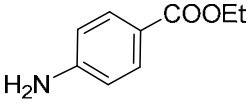
Pd/CM はヨードアセトフェノンとエチニルベンゼンの銅フリー薗頭型カップリング反応に対して高活性を示し、4 回目の再利用後も 90%以上の高収率で目的とするカップリング体が得られた。反応過程でのパラジウムの溶出は確認されておらず、実用性の高い反応として開発することができた。

Table 1. Reuse test of Pd/AM and Pd/CM for hydrogenation



Run	3.9% Pd/AM		5% Pd/CM	
	Yield (%) of product	Recovered Catalyst	Yield (%) of product	Recovered Catalyst
1st	100	96	94	100
2nd	97	97	99	99
3rd	100	99	100	99
4th	99	96	100	99
5th	100	100	100	100

Table 2. Continuous-flow hydrogenation using Pd/CM and Pd/AM

Catalyst	Substrate	Product	Number of Cycle	Ratio (SM:Pro)
Pd/CM			1	0:100
			1 2 3	16:21:63 8:11:81 0:0:100
Pd/AM			1	0:18:82
			1	0:100

1) H. Inoue, H. Takada and M. Murayama, *Kobunshi Ronbunshu* **2011**, 68, 320.

2) Y. Monguchi, F. Wakayama, S. Ueda, R. Ito, H. Takada, H. Inoue, A. Nakamura, Y. Sawama and H Sajiki, *RSC Adv*. **2017**, 7, 1833.

1P- 29

アルキルアレーンから４－アリールチアゾールへのワンポット変換反応

千葉大学大学院理学研究科
○下川翔平・東郷秀雄

One-pot Transformation of Alkylarenes into 4-Arylthiazoles

Shohei Shimokawa*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
12s3020a@chiba-u.jp

Thiazoles were directly synthesized in good yields with alkylarenes, which are easily available and inexpensive, and thioamides for the first time, while thiazoles are usually synthesized with α-haloketones prepared beforehand from ketones and thioamides. Though it was the key to transform alkylarenes selectively into α-bromoketones in situ in the present one-pot synthesis, it was accomplished by simply employing water as an additive in Wohl-Ziegler reaction, which doesn't include any expensive or harmful transition metals.

The reactivity of the transformation turned out to differ according to the electron density of aromatic rings of alkylarenes. However, by optimizing three reaction conditions to respond to the difference of electron densities, various thiazoles were directly synthesized from alkylarenes bearing a broad range of substituents via α-bromoketones in situ. Moreover, Fanetizole, an immunomodulatory drug, was prepared immediately and cheaply with the present method.

【概要】

一般的にチアゾールは、ケトンから誘導された α－ハロケトンとチオアミドから合成されるが、本手法によって初めて入手容易かつ安価なアルキルアレーンとチオアミドからワンポット且つ高収率で合成することに成功した。このワンポット合成ではアルキルアレーンを系中で α－ブロモケトンに選択的に変換することが鍵となるが、高価・有害な遷移金属を用いず、Wohl-Ziegler 反応系に水を共存させるという単純な工夫によって達成した。

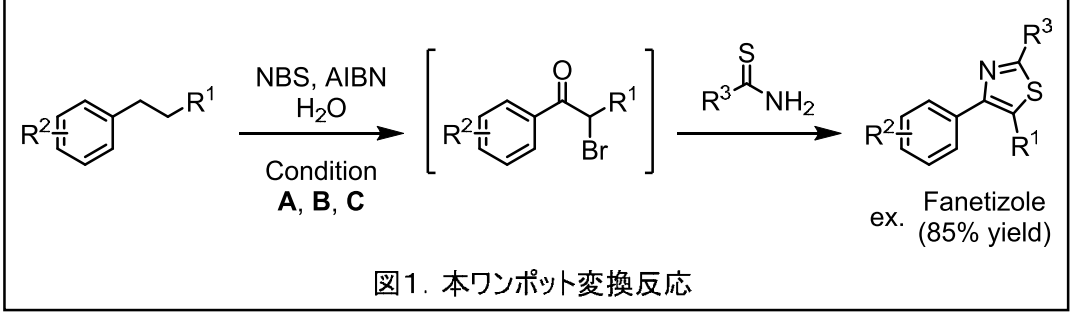


図1. 本ワンポット変換反応

しかし、その変換の反応性はアルキルアレーンの芳香環電子密度に依存して異なった。そこで、電子密度の違いに応じて最適な３つの反応条件をデザインすることで、幅広い電子密度をもつアルキルアレーンから、系中で α－ブロモケトンを経て、直接的に様々なチアゾールを得た。さらに、本手法によって免疫調節薬ファネチゾールを迅速かつ安価に合成することができた（図１）。

【詳細】

まず始めに、R^2 = H の基質に対して反応条件を最適化したところ、臭素化剤 NBS とラジカル開始剤 AIBN を AcOEt/H_2O の混合溶媒中で作用させることで、中間体となる α－ブロモケトンを高収率で得ることができた（図２，Condition **A**）。次に、電子不足な R^2 = *p*-CO_2Me の基質に対して反応条件を再調整したところ、MeCN/H_2O の混合溶媒と 80 ℃の条件によってベンジル位酸化の障壁を超えることができた。（図２，Condition **B**）。そして最後に、電子豊富な R^2 = *p*-OMe の基質に対しても反応条件を再調整したところ、$(EtO)_2CO/H_2O$ の混合溶媒とタングステンランプ照射下の条件のときに最も良い結果が得られた（図２，Condition **C**）。

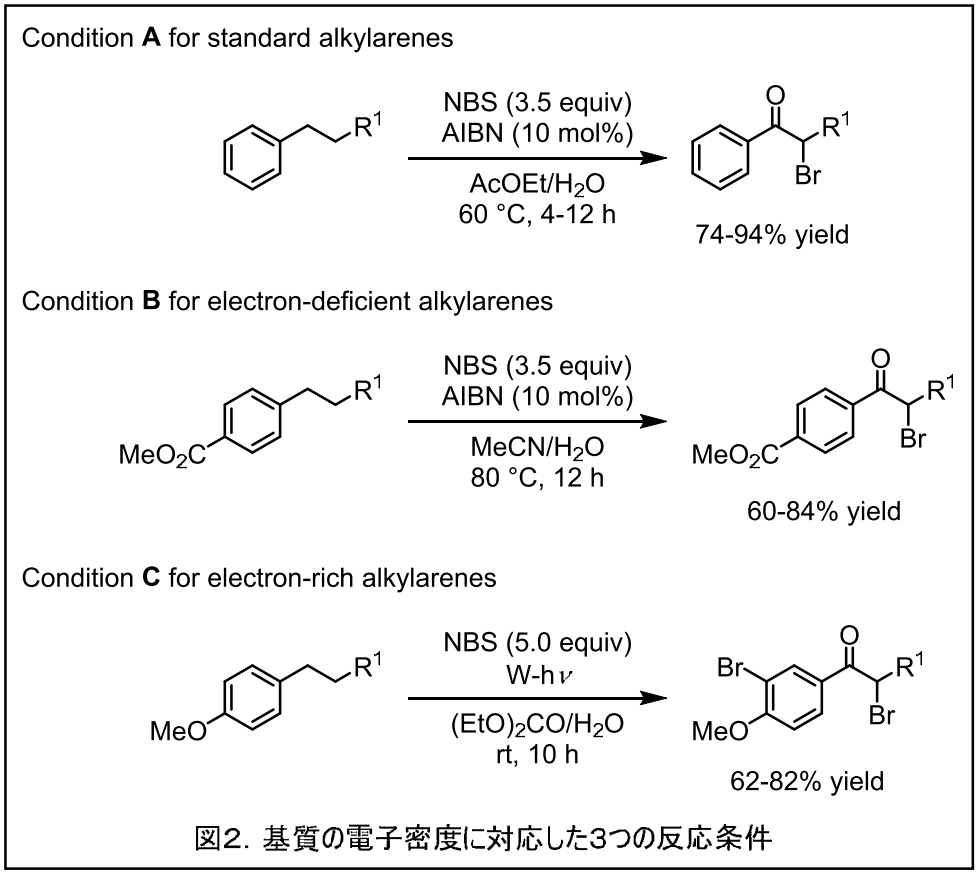


図2. 基質の電子密度に対応した3つの反応条件

【文献】

(1) S. Shimokawa, Y. Kawagoe, K. Moriyama, and H. Togo, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 784.

(2) H. Shimojo, K. Moriyama, and H. Togo, *Synthesis* **2015**, *47*, 1280.

(3) M. Tabata, K. Moriyama, and H. Togo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *16*, 3402.

(4) D. Tsuchiya, Y. Kawagoe, K. Moriyama, and H. Togo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4194.

1P- 30

固定化金属触媒による酸素酸化反応の開発

[1]徳島文理大薬、[2]九大院総理工、[3]九大先導研
○松本健司[1]・橋本紀子[1]・中野李菜[1]・太刀川祥平[2]・新藤充[3]・吉田昌裕[1]

Heterogeneous metal catalyzed aerobic oxidation of aromatics

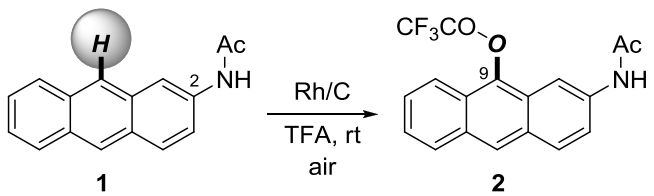
Kenji Matsumoto[1]*, Noriko Hashimoto[1], Rina Nakano[1], Shohei Tachikawa[2], Mitsuru Shindo[3], Masahiro Yoshida[1]

[1] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, 180 Nishihama-Boji, Yamashiro-cho, Tokushima, [2] Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, [3] Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University, 6-1, Kasugako-en, Kasuga, Fukuoka 816-8580

kmatsumoto@ph.bunri-u.ac.jp

Recently direct C−H bond functionalization of arenes has received many attentions as one of the most powerful methods for the formation of C−O bonds. Although the significant progress has been achieved, there are only few heterogeneous metal catalyzed C−H oxygenation reactions. We report the heterogeneous metal-catalyzed aerobic acyloxylation under mild conditions. This method provides an operationally simple and efficient approach for the synthesis of the valuable products.

高度に官能基化されたπ共役化合物は、医薬品や機能物質材料を創製する上で重要な化合物群である。芳香環の C−H 結合を切断し直接的かつ触媒的にヘテロ元素を導入する反応は、入手容易な原料から短工程で官能基化できるため、省工程かつ原子効率の優れた合成法として近年盛んに研究されている。しかし、不均一系触媒による芳香族化合物の直接官能基化反応はほとんど報告されていない。これまで我々は、固定化金属触媒を用いた空気酸化型脱水素ビアリールカップリング反応を見出し、ホモカップリング反応やクロスカップリング反応、そして分子内カップリング反応などを開発してきた[1]。そして最近、2-アセトアミドアントラセン **1** を空気雰囲気下トリフルオロ酢酸（TFA）中で Rh/C 触媒を作用させると、9 位選択的にトリフルオロアセトキシ化反応が進行することを見出し、昨年の本シンポジウムで報告した（Scheme 1）。本反応は、超原子価ヨウ素試薬や $Tl(TFA)_3$ 等の重金属塩を用いる必要がなく、空気中室温という温和な条件下で触媒的に芳

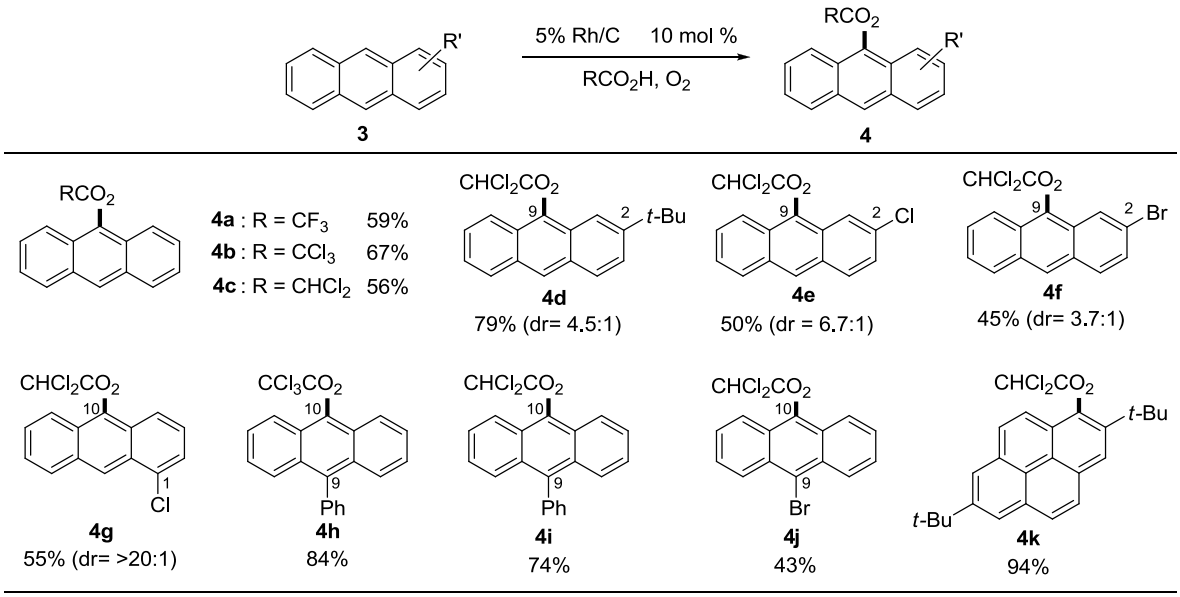


1 **2**

Scheme 1　Rh/C 触媒による直接酸素酸化反応

香環の直接アシロキシ化反応が進行する点に特徴がある。そこで今回、本酸素官能基化反応の基質適応範囲を精査したので、その詳細を報告する[2]。

無置換アントラセン **3** を TFA 中で Rh/C 触媒反応に付すと、期待通り 9 位がトリフルオロアセトキシ化された **4a** を収率 59%で得た(Scheme 2)。溶媒にトリクロロ酢酸やジクロロ酢酸を用いると、各々アシロキシ化反応が進行し、所望の生成物 **4b**, **4c** を中程度の収率で得た。生成物 **4b**, **4c** は **4a** と比べ安定で取扱容易なため、ジクロロアセトキシ化反応を検討した。2 位に *tert*-Bu, Cl, Br 基を有するアントラセンの反応では、2−アセトアミド体 **1** とは異なり、9 位選択性が低下した(**4d**, **4e**, **4f**)。1−Cl 置換体を用いると、10 位選択的にジクロロアセトキシ化反応が進行し、**4g** を高選択的に得た。9 位にフェニル基や Br 基を有する **3** の反応は、同様に 10 位炭素上でアシロキシ化反応が進行した(**4h**, **4i**, **4j**)。一方、9−ニトロ基または 9−シアノ基置換体のアシロキシ化反応は全く進行しなかったことから、本反応は **3** の酸化電位の高低に依存していることが示唆された。アントラセン以外に、ピレンのジクロロアセトキシ化反応も円滑に進行し、所望の生成物 **4k** を高収率で得た。



Scheme 2 固定化ロジウム触媒による芳香環の直接アシロキシ化反応

以上のように、酸素を共酸化剤に用いた不均一系触媒によるアシロキシ化反応を見出した。本反応は温和な条件下における芳香環への直接酸素官能基導入法として新たな手法の１つとなることが期待される。

Reference

[1] (a) K. Matsumoto, K. Dougomori, S. Tachikawa, T. Ishii, M. Shindo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4754−4757. (b) K. Matsumoto, M. Yoshida, M. Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5272−5276. (c) S. Fujimoto, K. Matsumoto, M. Shindo, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3057-3061. (d) S. Fujimoto, K. Matsumoto, T. Iwata, M. Shindo, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 973-976.

[2] K. Matsumoto, S. Tachikawa, N. Hashimoto, R. Nakano, M. Yoshida, M. Shindo, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4305-4316.

1P－31

陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発研究：

イオン交換基とパラジウムの相互作用に基づく特異的触媒活性の発現

○市川智大[1]，根津萌子[1]，水野将弘[1]，水崎智照[2]，高木由紀夫[2]，
澤間善成[1]，門口泰也[1,3]，佐治木弘尚[1]
[1]岐阜薬大，[2]N.E. Chemcat，[3]第一薬大

Development of anion exchange resin-supported palladium catalyst: a unique catalyst activity based on the interaction of the ion-exchange group

Tomohiro Ichikawa[1,*], Moeko Netsu[1], Masahiro Mizuno[1], Tomoteru Mizusaki[2], Yukio Takagi[2], Yoshinari Sawama[1], Yasunari Monguchi[1,3], Hironao Sajiki[1]
[1] Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, Gifu 501-1196, Japan
[2] Chemical Catalysis R&D Department, Catalyst Development Center, N.E. Chemcat Corpration, 25-3 Kojindaira, Bando, Ibaraki 306-0608, Japam
[3] Daiichi University of Pharmacy, 22-1 Minami-ku, Fukuoka, Fukuoka, 815-8511, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

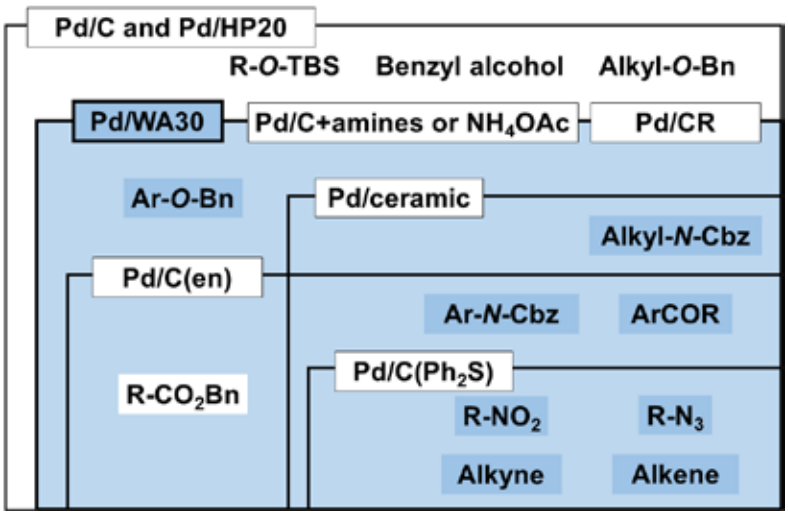
The development of novel heterogeneous catalysts has received much attention due to their notable advantages such as recoverability, reusability, and less residual metal property, which directly contribute to reduce environmental and economic burdens. We have developed an anion exchange resin-supported palladium catalyst (7% Pd/WA30) which have a unique catalyst activity based on the interaction between *tert*-amino group and Pd metal to achieve Suzuki–Miyaura coupling reaction of chloroarenes and chemoselective hydrogenation. Since Pd species were never detected in the reaction media after both reactions, 7% Pd/WA30 can be utilized for practical applications.

不均一系 Pd 触媒は古くから接触還元反応に利用されているが、触媒活性を適度に制御することで所望の官能基を選択的に還元する方法論は、新しい有機合成ツールの開発に直結するため重要である。高分子に Pd を固定化した不均一系 Pd 触媒は、単純なろ過操作で反応系から除去できるほか、Pd 金属が溶出しにくく再利用が可能である。有機ハロゲン化合物と有機ホウ素試薬を Pd 触媒的にカップリングさせる鈴木－宮浦反応の利用により、医薬品や天然物などの機能性物質の基本骨格であるビアリール及び複素ビアリールを簡便に構築することができる。芳香族ヨウ素化合物や臭素化合物よりも反応性が低いものの、安価で入手容易な芳香族塩素化合物を基質とした鈴木－宮浦反応が最近報告されるようになってきたが、未だに困難な反応であることに変わりない。陰イオン交換

樹脂 DIAION WA30(三菱化学)は、ポリスチレンージビニルベンゼン系ポリマーであるが、イオン交換基として第三級アミノ基が導入されている。従って、Pd を WA30 に固定すれば、第三級アミンによる分子内電子供与効果に基づく新たな触媒活性の発現が期待される。接触還元反応では、第三級アミンが Pd の触媒毒として作用して官能基選択的な反応が進行し、クロスカップリング反応では第三級アミンの配位子効果により酸化的付加が加速され、芳香族塩素化合物のカップリングが可能となるのではないかと考えた。

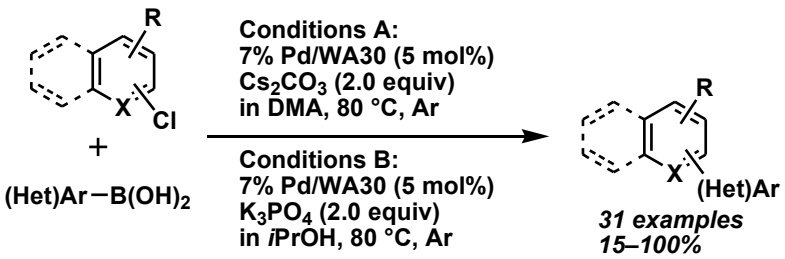
7% Pd/WA30 の接触還元に対する触媒活性を検討したところ、特異的な選択性が発現して、ベンジルアルコール、アルキルベンジルエーテル、シリルエーテルは還元されないが、芳香族ベンジルエーテル、*N*-Cbz 基、ニトロ基、アルケン、アルキン、アジド基は穏やかな条件下で水素化されることが明らかとなった(Figure 1)。

Figure 1



また、7% Pd/WA30 を触媒として、炭酸セシウム存在下 *N,N*-ジメチルアセトアミド中加熱撹拌することで(conditions A)、様々な芳香族塩素化合物とアリールボロン酸のカップリングが効率良く進行することが判った(Scheme 1)。芳香環上に電子供与性メトキシ基が置換した比較的反応性が低い芳香族塩素化合物でも、目的とするカップリング体を得ることができる。さらに本反応には複素芳香族塩素化合物も適用可能であり、複素ビアリール誘導体を高収率で得ることができた。なお、クロスカップリングが困難な 2-ハロピリジンの場合には、塩基と溶媒をリン酸カリウムとイソプロパノールに切り替えることで(conditions B)、2-アリールピリジンの収率が向上した。

Scheme 1



以上、担体上の第三級アミノ基と Pd との相互作用に基づく触媒活性制御により、官能基選択的接触還元反応と複素環を含む芳香族塩素化合物の鈴木ー宮浦反応を達成した[1]。WA30 の場合には、リガンド効果と触媒毒効果双方が期待される第三級アミンが担体に固定化されているため、それぞれ外部添加の必要がなく、反応後の単純なろ過で回収できる。7% Pd/WA30 は既に市販されており、汎用触媒として実用的な適用が期待される。

[1] *Synlett* **2015**, *26*, 2014; *Adv. Synth. Catal.* in press.

1P- 32

Enantioselective Aza-Wacker-Type Reaction Promoted by Pd-SPRIX Catalyst

Abhijit Sen*, Kazuhiro Takenaka, 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

Nitrogen-containing heterocyclic compounds, such as morpholines, piperazines, and piperidines are broadly found in pharmaceutical products and naturally-occurring substances. While various synthetic protocols for such optically active heterocycles have been developed, asymmetric Pd-catalyzed oxidative C-N bond forming cyclization, so-called aza-Wacker-type cyclization is supposed to be a highly useful and straight-forward method. Although many aza-Wacker-type cyclization have been reported, the enantioselective version is limited to 5-memebered ring formation.[1]

In 2012, Stahl and his co-worker reported the 6-memebered ring forming aza-Wacker-type cyclization of alkenyl sulfonamide substrates **1**.[2] We previously developed a unique chiral ligand, SPRIX, possessing isoxazoline coordination sites on rigid spiro backbone.[3] The low σ-donar ability of SPRIX, which preserves the inherent Lewis acidity of metal salts, has proven to be effective for the activation of carbon-carbon multiple bonds. Based on this distinguishing property of SPRIX as well as its high stability under acidic and oxidative conditions, we have successfully achieved enantioselective synthesis of 6-membered oxygen-heterocycles via Wacker-type cyclization.[4] We therefore envisioned that the use of SPRIX enabled 6-membered nitrogen heterocycles to be constructed enantioselectively. Herein we describe asymmetric synthesis of 6-membered nitrogen heterocycles through aza-Wacker-type cyclization of **1** promoted by Pd-SPRIX catalyst.

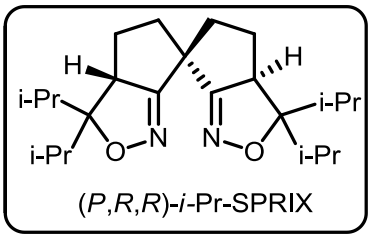
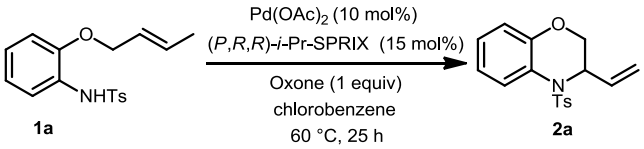
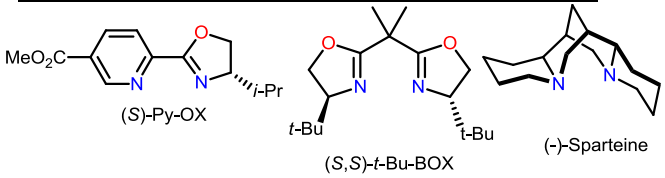


Table 1



Entry	deviation from standard conditions	yield(%)	ee (%)
1	standard	81	66
2	(*S*)-Py-Ox instead of SPRIX	trace	—
3	(*S*,*S*)-*t*-Bu-Box instead of SPRIX	17	—
4	(-)-Sparteine instead of SPRIX	trace	—
5	O_2 (4 atm) instead of oxone	trace	—
6	$K_2S_2O_8$ instead of oxone	52	60
7	THF instead of chlorobenzene	trace	—
8	DCE instead of chlorobenzene	71	60

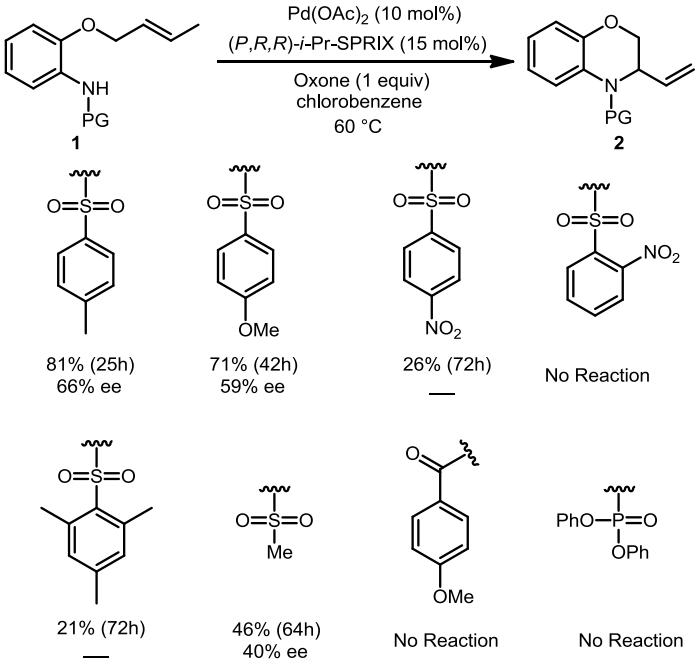
After extensive optimization of reaction conditions using **1a** as a model substrate, we found Pd-SPRIX complex efficiently catalyzed the enantioselective 6-exo-trig cyclization to give 1,4-benzoxazine product **2a** in high yield.



Thus, treatment of **1a** with oxone in the presence of $Pd(OAc)_2$ (10 mol%) and (*P*,*R*,*R*)-*i*-Pr-SPRIX (15 mol%) in chlorobenzene solvent at 60 °C for 25 h afforded **2a** in 81% yield with 66% ee (Table 1, entry 1). Other ligands, such as, (*S*)-Py-Ox, (*S*,S)-*t*-Bu-BOX, (-)-Sparteine were not effective in this enantioselective aza-Wacker-type cyclization (entries 2-4). Molecular oxygen was unable to re-oxidize Pd(0) to Pd(II) even at high pressure, whereas potassium persulfate furnished **2a** lower yield (entries 5 and 6). Ether type solvents such as THF were not suitable for this cyclization whereas halogenated solvents were rather good (entries 7 and 8).

With the optimal condition in hand, we next explored the effect of the nucleophilic moiety. A protecting group on the nitrogen atom turned out to be crucial for this cyclization (Scheme 1). The sulfonyl group bearing an electron donating substituent, for example *p*-toluenesulfonyl, *p*-methoxybenzenesulfonyl groups, provided good reactivity as well as good enantioselectivity. However, when an electron withdrawing substituent like nitro group was attached with sulfonyl motif, the corresponding product was hardly obtained. This cyclization was also sensitive to steric factor of the protecting group. Substrate having 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl group gave only 21% yield of the desired product. Small methanesulfonyl was applicable to the Pd catalysis albeit moderate yield and selectivity. The sulfonyl functionality was essential for this transformation in order to maintain the acidity of the N-H bond. Hence, no reaction proceeded with carbonyl or phophoryl protecting groups. In the presentation, substrate scope involving effects of the linker part and the olefinic substituent will also be discussed.

Scheme 1



References:

1. For a review, see: R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2981.
2. Z. Lu, S. S. Stahl, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 1234.
3. For a review, see: Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa,S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285.
4. (a) M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 2907. (b) K. Takenaka, Y. Tanigaki, M. L. Patil, C. V. L. Rao, S. Takizawa, T. Suzuki, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 767. (c) K. Takenaka, S. C. Mohanta, M. L. Patil, C. V. L. Rao, S. Takizawa, T. Suzuki, H. Sasai, *Org. Lett*. **2010**, *12*, 3480.

1P-33

ペプチド原薬製造における凍結乾燥シミュレーション技術の構築

塩野義製薬（株）CMC 研究本部 製薬研究センター
○越智俊輔, 増田勇紀

Simulation science of lyophilization in manufacturing peptide API

Shunsuke Ochi*, Yuki Masuda
API R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 660-0813, Japan
shunsuke.ochi@shionogi.co.jp

In general, lyophilization takes a long time in peptide manufacturing. Therefore, it is very important to predict the 1st drying time and product temperature at lyophilization, in order to obtain peptide API efficiently with the stable quality. The use of simulation technology of 1st drying time and product temperature in lyophilization has been already known in the formulation process, such as vial lyophilization. However, applications of this technology to the lyophilization of the API are very few.

This time, we succeeded to simulate the 1st drying time and product temperature and optimized the lyophilization conditions by applying simulation technology of vial lyophilization in formulation step.

ペプチド製造において凍結乾燥に要する時間は非常に長く，凍結乾燥時の品温，乾燥時間を予測する事は安定した品質のペプチドを効率よく得るために非常に重要である．また，乾燥時間を短縮出来れば生産性を大きく向上させる事が可能である．

これまで製剤工程におけるバイアル凍結乾燥などでシミュレーション技術が適応されてきたが，原薬の凍結乾燥においてその技術の応用例は数少ない．

そこで，今回我々は小スケール実験の結果から製造スケールでの凍結乾燥をシミュレートし，さらに乾燥条件を最適化する事に挑戦した．

棚式凍結乾燥機を用いた凍結乾燥プロセスは以下に示す３つの定常状態近似式からシミュレート出来る．

$$(1)\ dq/dt = K_{tr} \cdot A_{tr} \cdot (T_s - T_b)$$

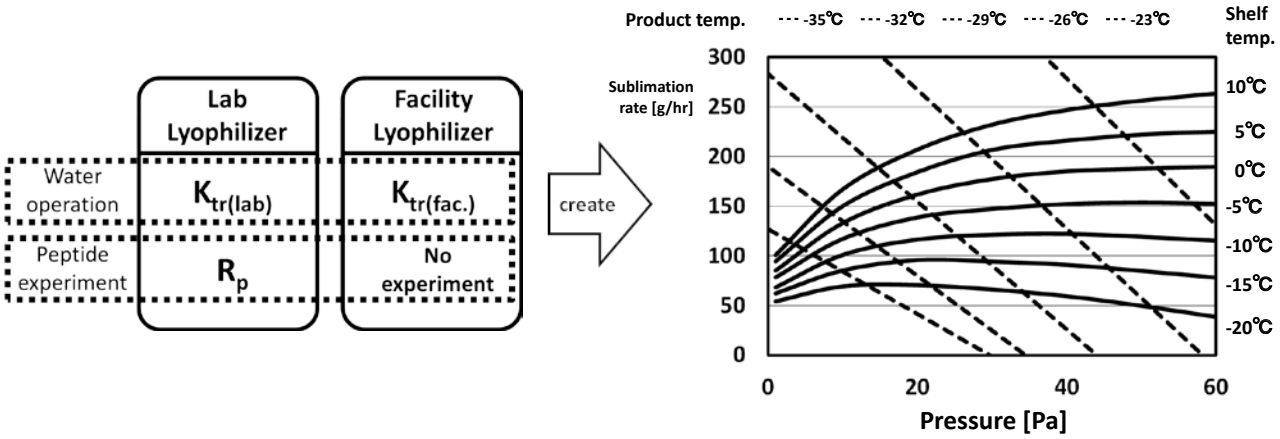
$$(2)\ dm/dt = A_p \cdot (P_i - P_c) / R_p$$

$$(3)\ dq/dt = \Delta H_s \cdot dm/dt$$

q: heat amount, K_{tr}: tray heat transfer coefficient,
A_{tr}: tray outside diameter,
T_s: shelf temperature, T_b: product temperature,
m: moisture content, A_p: tray inside diameter,
P_i: ice vapor pressure, P_c: chamber pressure,
R_p : transfer resistance of the dried product,
ΔH_s: sublimation enthalpy

つまり，機器固有の伝熱係数K_{tr}値と溶液固有の移動抵抗R_p値を求める事で 1 次乾燥時間および品温をシミュレートする事が可能となる．K_{tr}値は機器固有の値であるためラボ機と実機の凍結乾燥機で異なる．そのため各機器で測定する必要があるが，ペプチド溶液を用いる必要は無く，水運転で求める事が出来る．また，1 次乾燥中の真空度が異なれば変化していくため任意の真空度におけるK_{tr}値を求められればあらゆる真空度，棚温における乾燥速度，品温をシミュレートする事が可能となる．一方R_p値は凍結乾燥させる溶液固有の抵抗値であるため実際に凍結乾燥させる溶液を用いて測定する必要がある．しかし，機器に依存しない値の為，ラボ機での少量実験で求めたR_p値を実機で凍結乾燥させる場合にも適応できる．すなわち実機を用いた多量のペプチド溶液を用いた実験を行う必要はない．

K_{tr}値，R_p値を求める事が出来れば実機での多量のペプチド原薬を用いた凍結乾燥実験を行う事なく 1 次乾燥時の真空度，棚温と昇華速度の関係を表した図を描く事が出来る．



上記のグラフを描く事が可能となれば，品温をコントロールし，かつ最短で乾燥させる真空度と棚温を設定する事が可能となる．

本シミュレーション技術を応用し，K_{tr}値及びR_p値の測定法について種々検討した結果，我々は棚式凍結乾燥機を用いた原薬の凍結乾燥において，正確なK_{tr}値とR_p値を求める事に成功した．この値を用いて凍結乾燥時の品温及び 1 次乾燥時間をシミュレートしたところ，実際の原薬製造における凍結乾燥時間とほぼ合致させる事が出来た．またK_{tr}値，R_p値を求めた事で実機における各真空度，棚温における乾燥速度との関係を表した上図を描く事が可能となり，実機における凍結乾燥条件の最適化も可能となった．凍結乾燥条件を最適化した結果，最適化前の乾燥条件と比較し同等品質の原薬を得ながら 1 次乾燥時間を約半分にまで短縮する事に成功した．

1P－34

メチルアレーンから含窒素芳香族複素環へのワンポット変換反応

千葉大学大学院　理学研究科
○今井太郎・東郷秀雄

One-Pot Preparation of Nitrogen-Containing Heteroaromatics from Methylarenes

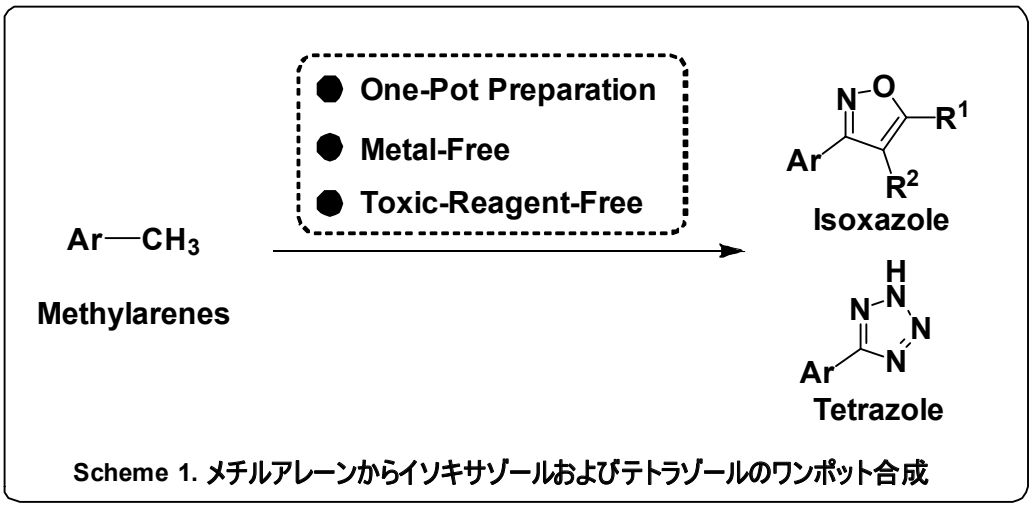
Imai Taro*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
12s3003@chiba-u.jp

Nitrogen-containing heteroaromatics, such as isoxazoles and tetrazoles, are important units used in many pharmaceuticals and agrochemicals due to a broad range of biological activities. Here, we have succeeded in one-pot preparation of nitrogen-containing heteroaromatics from methylarenes through formation of C-N bond at the benzylic position, followed by cycloaddition. These details will be reported.

【緒言】

イソキサゾールやテトラゾールなどの含窒素芳香族化合物は、幅広い生理活性を有することから、多くの医薬品や農薬に用いられている重要な骨格である。そのため、これまでに数多くの合成研究が行われているが、それらの殆ど全てはアルデヒドやニトリルといった高活性な官能基を起点にしており、より活性の低い炭化水素から直接的にイソキサゾールやテトラゾールを合成する手法はこれまでに報告例がない。

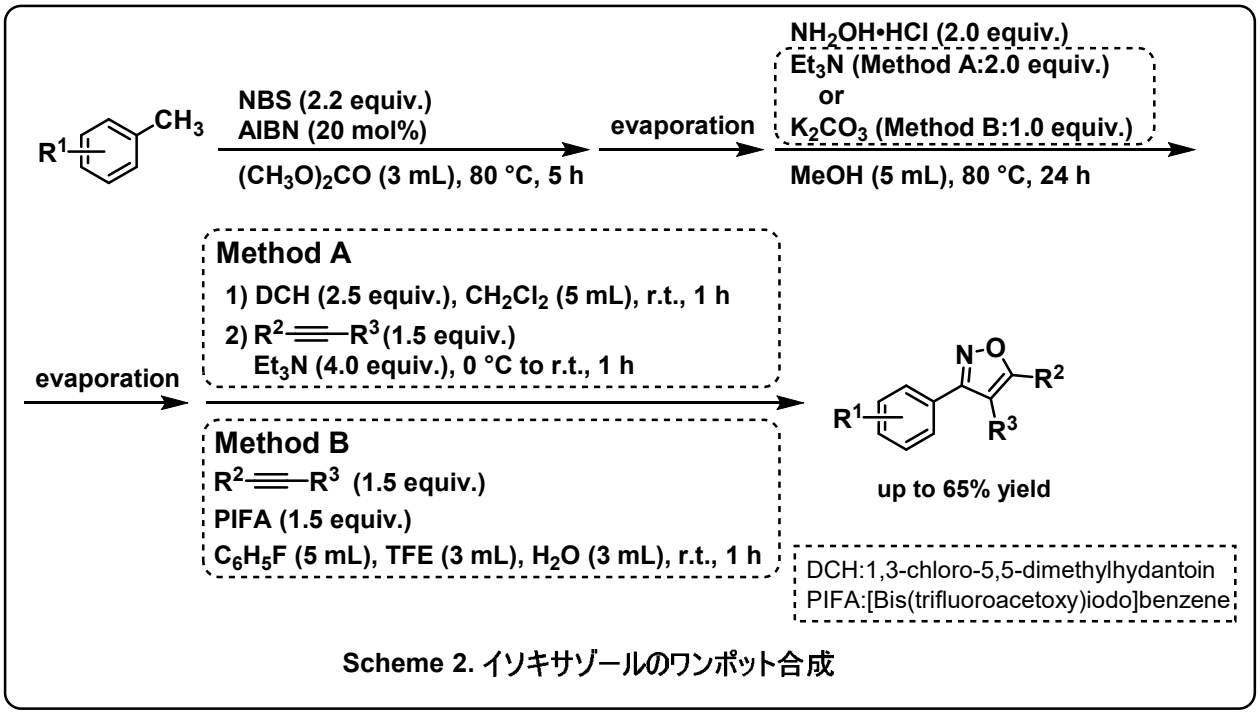
我々は安価且つ入手が容易なメチルアレーンを出発物質とし、ベンジル位におけるC-N結合形成、続く付加環化反応をワンポットで行うことで、効率的に 3-アリールイソキサゾールおよび 5-アリールテトラゾールを合成することに成功したので、その詳細を報告する(Scheme 1.)。



Scheme 1. メチルアレーンからイソキサゾールおよびテトラゾールのワンポット合成

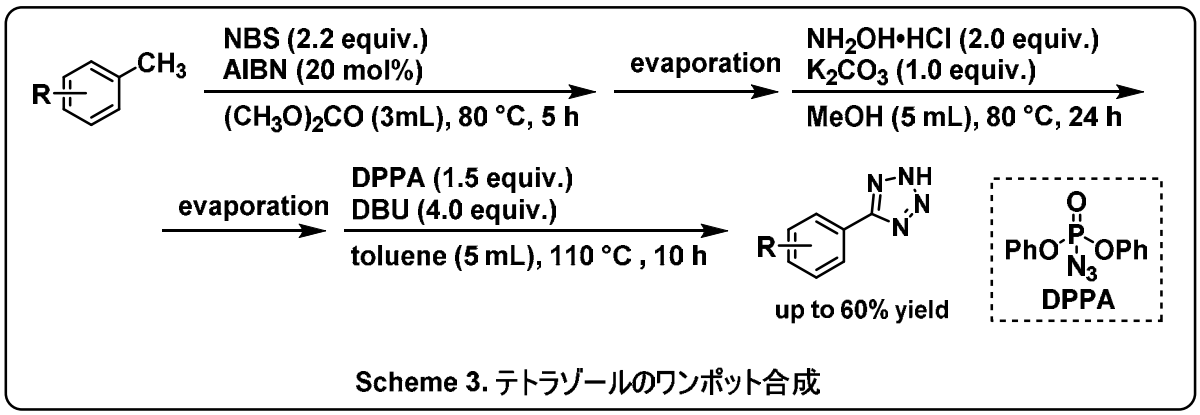
【結果】

メチルアレーンを出発物質とし、溶媒に炭酸ジメチル、ラジカル開始剤に AIBN、及び臭素化剤として NBS を作用させることで、α,α-ジブロモメチルベンゼンが得られた。続いて、メタノール溶媒中にてヒドロキシルアミンを作用させることでアルドキシムを得ることに成功した。このアルドキシムに対し、アセチレン類存在下で、塩素化剤および塩基を作用させる手法あるいは超原子価ヨウ素試薬を作用させる手法を用いることにより、種々のイソキサゾールをワンポットで合成することに成功した(Scheme 2.)。



Scheme 2. イソキサゾールのワンポット合成

また、得られたアルドキシムに対し、トルエン中にてアジド化剤 DPPA を作用させることで [1]、メチルアレーンからテトラゾールのワンポット合成にも成功した(Scheme 3.)。



Scheme 3. テトラゾールのワンポット合成

【文献】

1) K. Ishihara, and M. Matsugi et al., *Synlett* ,**2016**, *27*, 2225 - 2228.

1P- 35

新薬開発における時間の価値

ー「時間を買う」とはどういうことかー

アステラス製薬株式会社　合成技術研究所
〇家田　成

Expected Value of Time in New Drug Development

Shigeru Ieda*
Astellas Pharma Inc.
160-2, Akahama Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan
shigeru.ieda@astellas.com

“Buy the time.”. This phrase compels us to buy some expensive ingredients or to implement a parallel manufacturing etc. But we don’t always have any rational reasons about “time’s value”. In this presentation, an estimation method for the expected value of time in new drug development would be proposed.

医薬品の開発において，スピードが重要であることは論を待たない。我々は，しばしば「時間を買う」と称して，納期は短いがより高価な原料を購入し，中間体を並行製造する。しかし果たして，それは妥当な投資だったのだろうか？あるいは初期段階において苦労して稼いだ１ヶ月とは何だったのだろうか？との疑念に苛まれることも，しばしばである。そのような疑念を解消する一助として「時間の価値」に関する一つの評価方法を提案したい。

すなわち，新薬開発段階のある時点で，１ヶ月間の加速化がなされたとする。これが，そのまま将来の特許満了時点における１ヶ月の期間延長として反映すると仮定し，その分の売上予想の増分を加速化時点の現在価値に換算する。これに加速化時点の上市確率を乗ずると，その時点における１ヶ月間の加速化により将来得られる売上増の期待値が与えられる。これを，当該加速化時点での１ヶ月間の「時間の価値」と定義する。遅延の場合も同様に考えることが可能である。なお，以上の仮定から，この指標には加速化後の遅延の影響や，競合状況に関する要素は含まれないことに注意する。

本発表では同様の考え方を用いて，競合がある場合についても併せて論ずる。

1P-36

1.6μmキラルカラム"CHIRALPAK U　シリーズ"を用いた超高速エナンチオ分離

(株)ダイセル CPI カンパニー ライフサイエンス開発センター
○福田大祐・横田佳典・濵嵜亮太・大西崇文・大西敦

Ultrafast enantiomeric separations using 1.6μm chiral column "CHIRALPAK U series"

Daisuke Fukuda*, Keisuke Yokota, Ryota Hamasaki, Takafumi Onishi, Atsushi Ohnishi
Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation
1-1, Shinko-cho, Myoko-shi, Niigata 944-8550 Japan
chiral@jp.daicel.com

During recent years, high-speed analysis has been required in ODS column field and UHPLC system using sub-2μm columns has spread world-wide. Also chiral chromatographers have the same request and high performance sub-2μm chiral column were
awaited. Last year, we succeeded in developing "CHIRALPAK® IA-U, IB-U, and IC-U" which are polysaccharide derivatives based sub-2μm chiral columns. These columns show higher theoretical plate number and good van Deemter curve as expected from their smaller particle size (1.6μm). Needless to mention, this sub-2μm columns contribute to rapid method development of chiral separation. In this poster, at first, we introduce the performance of "CHIRALPAK® IA-U, IB-U, and IC-U" and show the examples of the chiral column screening protocol and rapid method development using them.

医薬品、農薬、食品などの分野において、その工業化製造における優れた品質の追求は重要な課題であり、その品質を保証する純度分析、キラル化合物の場合には光学純度分析を、より短時間、高精度で実施することは、プロセス化学において重要な役割を果たす。近年ODSカラムの分野では、分析装置の高性能化、高耐圧化に伴い充填剤の微粒子化が進んでおり、現在 Sub-2μm カラムが高性能カラムとして一般的に販売されている。同様にキラル分析においても微粒子径カラムによる高速分析が求められており、近年では分析時間のさらなる短縮のため、3μm キラルカラムを越える、高性能 Sub-2μm キラルカラムの開発が望まれていた。

今回、充填剤粒子径を従来の3μmから1.6μmへとさらに微粒子化したSub-2μmキラルカラム、CHIRALPAK U シリーズを上市した。このカラムは充填剤の微粒子化、ショートカラム化による超高速、高分離を特徴としており、これにより分析時間の大幅な短縮、また有機溶剤の使用量削減による省コスト化を可能としている。本報告ではCHIRALPAK U シリーズを用いた高速分析例および高速分析のためのキラルカラムスクリーニングプロトコルについて紹介する。

アミロース トリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)誘導体を粒子径 1.6μm シリカゲルに固定化した充填剤をカラムサイズ 0.30 ϕ×5 cmL のカラム管に充填した。そのカラムを使用し、van

Deemter curve を作成した（Fig.1）。図 1 から、期待した通り 1.6μm キラルカラムでは早い線速度かつ幅広い線速度域において低い理論段高さを示しており、高速領域においても高いカラム効率を維持することがわかった。

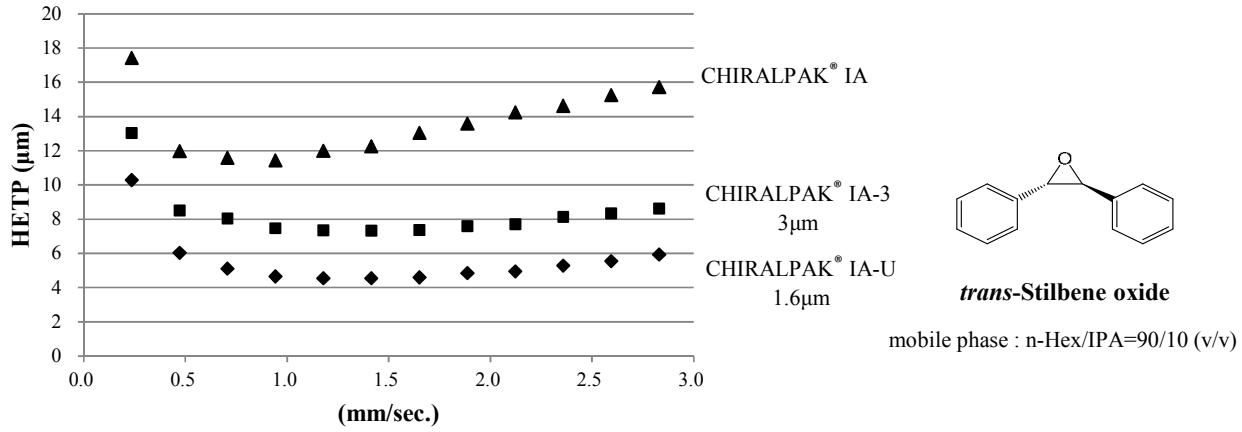


Fig.1

高流速域でも高いカラム効率を維持できるという特長から、多成分の高流速分析でもベースライン分離を維持したまま分析時間の大幅な縮小に成功した（Fig.2）。発表では CHIRALPAK U シリーズを用いた高速分析例および高速分析のためのキラルカラムスクリーニングプロトコルについて紹介する。

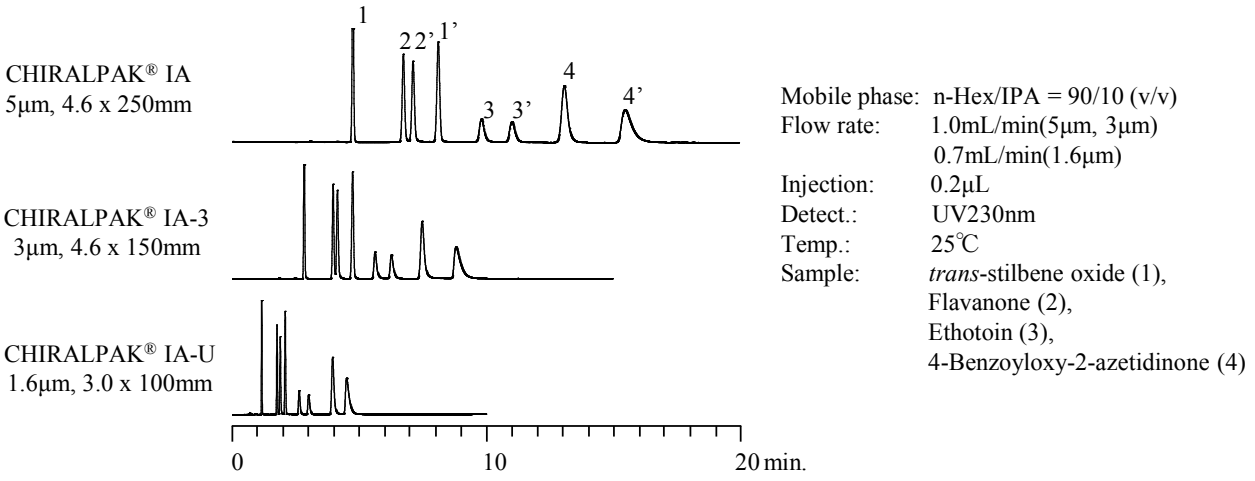


Fig.2

1P-37

耐溶剤型キラルカラム CHRIALPAK® IB N の高い不斉識別能力

(株)ダイセル CPI カンパニー ライフサイエンス開発センター
○吉田賢一, 岸本辰雄, 濵嵜亮太, 大西敦

High Chiral Recognition Ability of Polysaccharide Based Immobilized Column "CHIRALPAK IB N"

Kenichi Yoshida*, Tatsuo Kishimoto, Ryota Hamasaki, Atsushi Ohnishi
Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation
1-1, Shinko-cho, Myoko-shi, Niigata 944-8550 Japan
chiral@jp.daicel.com

CHIRALPAK® IB N are improved version of CHIRALPAK® IB. IB was launched as immobilized type column of OD column which is coated type column in 2005 and have been widely accepted by many chiral chromatographers because of their convenience. We focused on both 2 points, resolution (Rs) and loading amount and finally succeeded in improvement and development of IB N. IB N shows better Rs values for many compounds than IB with the same tendency of chiral recognition between IB N and IB. Some compounds that can't be completely separated on IB can be achieved baseline separation on IB N. Due to the improvement of loading amount, it was found that IB N shows better productivity than OD when using eluent which can't be used in coated type in column preparation. In this poster, we report on outstanding performance of IB N.

医薬品、農薬、食品などの分野において、光学異性体の分離・分析の重要度が高まっている。これら分野における研究開発および工業化製造検討の課題解決において、ターゲット化合物の迅速な単離・取得は重要であり、特にキラル化合物の場合、短時間で高純度な光学活性体を取得することができるクロマトグラフィー法による光学分割（分取）法は大きな力を発揮する。

今年2月に上市したCHIRALPAK® IB Nは耐溶剤型キラルカラム（*i* シリーズ）の第二弾製品であるCHIRALPAK® IB と同じキラルセレクター(セルロースストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート))をもつIBの改良版である。IBは2005年にCHIRALCEL® ODの耐溶剤型として上市されたが、耐溶剤性という特徴を活かして多くのユーザーに受け入れられてきた。

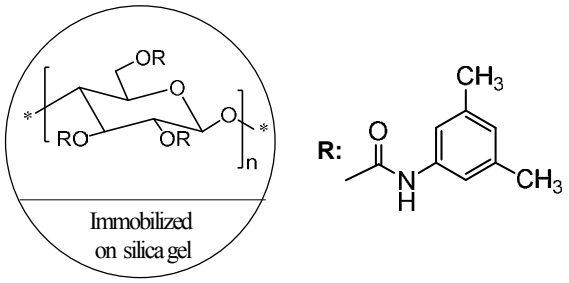


Fig.1 CHIRALPAK® IB N / IB

我々は、分離度(Rs)と負荷量の 2 点に着目し、IB に改良を加え、IB N の開発に成功した。IB N と IB は同じキラルセレクターであるため、キラル認識の傾向、すなわち分離対象化合物の得手、不得手の傾向は酷似しており、それに加えて数多くの化合物で、分離度(Rs)の向上が確認できている。それにより、IB N を用いることで IB では部分分離であった化合物がベースライン分離を達成した例もある(Fig. 2)。

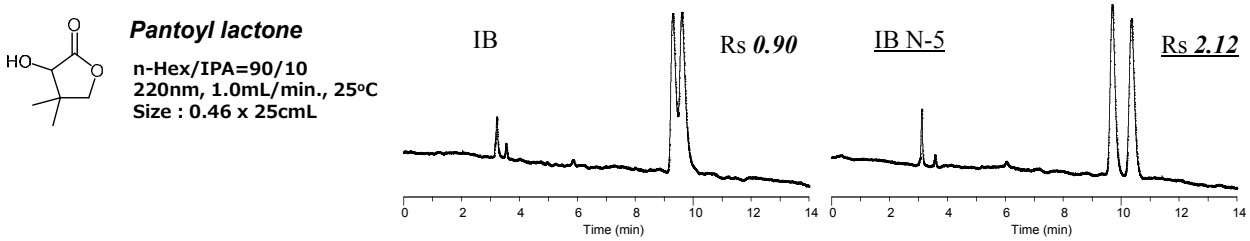


Fig. 2

また、もうひとつの改良点である負荷量の向上の結果、IB よりも高い生産性を示すことは勿論のこと、コーティング型の OD では使用できない溶剤（移動相）を用いることで、OD よりも高い生産性を持つことが確認された(Fig. 3)。本発表では CHIRALPAK® IB N のパフォーマンス向上の実例について報告する。

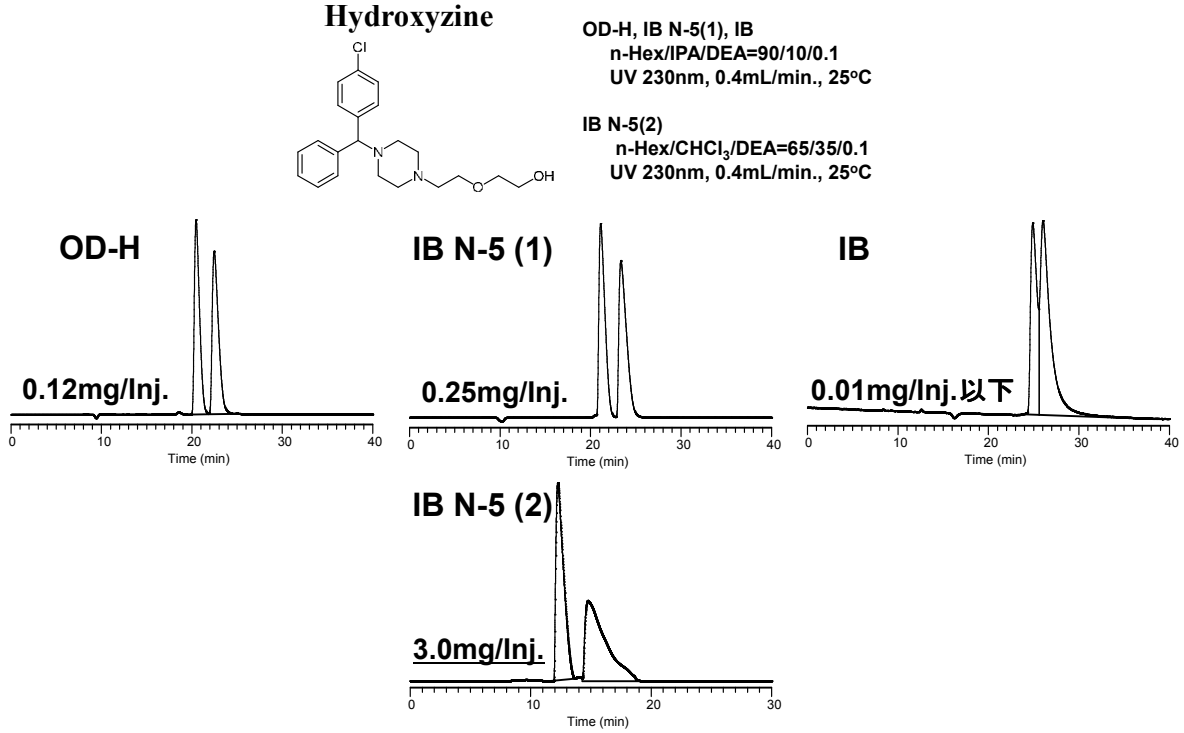


Fig. 3

1P- 38

フローマイクロリアクターによる有機リチウム種の官能基選択性制御

京都大学大学院工学研究科、味の素株式会社
永木愛一郎・○中原祐一・石内聡史・笹月 建吾・山下浩輝・高橋裕輔・吉田潤一

Selectivity Control in Reactions of Organolithiums with Functional Electrophiles Using Flow Microreactors

Aiichiro Nagaki, Yuichi Nakahara*, Satoshi Ishiuchi, Kengo Sasatsuki, Hiroki Yamashita, Yusuke Takahashi, Jun-ichi Yoshida
Department of Synthetic and Biological Chemistry Graduate School of Engineering, Kyoto University Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
Process Engineering Group, Fundamental Technology Labs. Institute of Innovation, Ajinomoto Co., Inc., 1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kanagawa 210-8681, Japan.
yuichi_nakahara@ajinomoto.com

We disclosed that flow microreactors are quite effective for selectivity control in reactions of functionalized organolithiums with functional 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]。

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、ハロゲンー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（**M**）とマイクロチューブリアクター（**R**）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、**4**（di-付加体）の副生を抑え、高選択的に **2**（mono-付加体）が得られることが明らかとなった(Table 1)。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[5]。

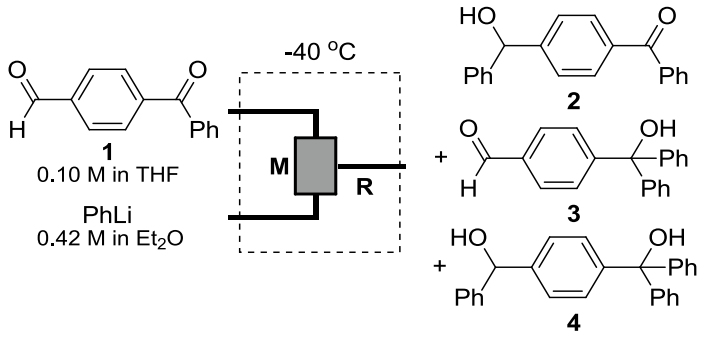


Figure 1. A flow microreactor system for the reaction of **1** with phenyllithium

Table 1. Reaction of **1** with phenyllithium

inner diameter in **M** (μm)	total flow rate in **M** (mL/min)	conv. (%) **1**	yield (%) **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

次に、ベンゾイル、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（多官能性求電子剤）と、各種求電子性官能基（シクロヘキシルカルボニル、エトキシカルボニル、ニトロ、シアノ基）を有する不安定アリールリチウム種との反応の検討を行った。また、不安定アリールリチウム種は、フローマイクロリアクターのチューブリアクター**R1** の滞留時間を精密に制御し(0.003 ~ 0.22 s)、中間体が分解する前に瞬時に多官能性求電子剤と反応させることで検討を行った(Figure 2 (a))。反応条件を種々検討した結果、ホルミル基との選択的反応により目的生成物へと導くことができた。さらに、各種求電子性官能基を有するフェニルイソシアネートとの選択的反応を行うことも可能となった(Figure 2 (b))。

本研究によって、求電子性官能基を有する有機リチウム種と多官能性求電子剤との反応が官能基を保護することなく行えることを明らかにした。

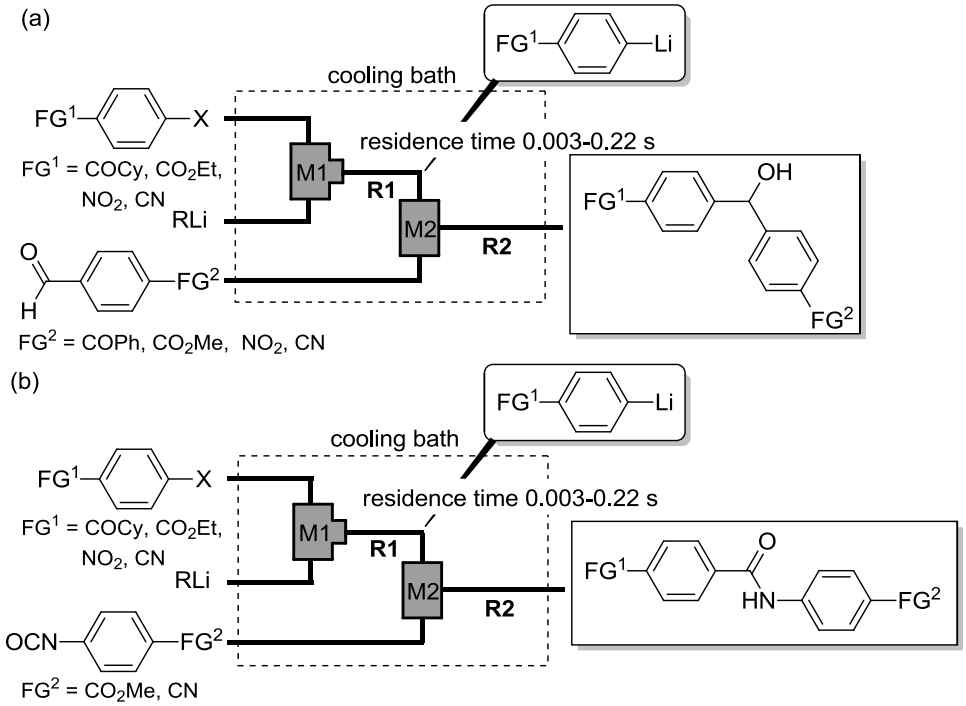


Figure 2. Integrated flow microreactor systems for generation of functionalized organolithiums followed by the selective reaction with polyfunctional electrophiles such as (a) various benzaldehydes having one electrophilic functional group and (b) various isocyanates having one electrophilic functional group.

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.
5. Nagaki, A.; Imai, K.; Ishiuchi, S.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1914-1918.

1P－39

N-ベンゾイルベンゾチアゼピンの触媒的不斉 *S*-オキシド化反応

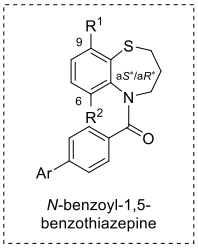
帝京大学薬学部
○牧野宏章、小川りさ、米田哲也、金瀬薫、
田畑英嗣、忍足鉄太、夏苅英昭、高橋秀依

Catalytic Asymmetric *S*-Oxidation Reaction of *N*-Benzoylbenzothiazepines

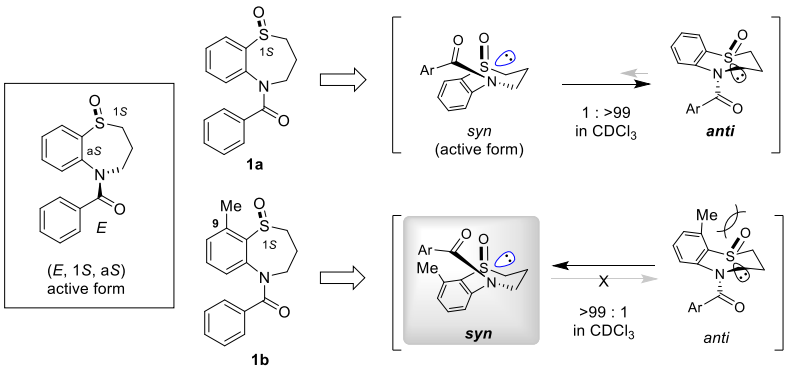
Kosho Makino*, Risa Ogawa, Tetsuya Yoneda, Yuki Kanase, Hidetsugu Tabata, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari and Hideyo Takahashi
Faculty of Pharma Sciences, Teikyo University, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan
makino@pharm.teikyo-u.ac.jp

An efficient catalytic asymmetric oxidation reaction of *N*-benzoyl-1,5-benzothiazepines using a chiral titanium complex formed in situ from $Ti(O\text{-}iPr)_4$, (*R*, *R*)-diethyl tartrate was developed. This reaction is helpful for the synthesis of the active form of (*E*, a*S*, 1*S*)-sulfoxide of *N*-benzoyl-1,5-benzothiazepines which should be recognized by vasopressin receptors. Furthermore, a prospective dynamic kinetic resolution utilizing this system was achieved.

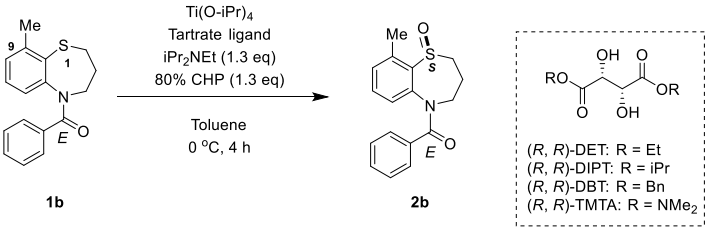
ベンゾチアゼピンの *N*-ベンゾイル化体にはアミド構造の 2 つの平面を結ぶ Ar－N(C=O) 軸の回転に由来する軸不斉 (a*S*/a*R*) が存在し得る。このような基本骨格を持つ化合物はバソプレシン受容体拮抗薬としての活性が期待される [1]。当研究室では *N*-ベンゾイルベンゾチアゼピン *S*-オキシドがバソプレシン (VP) 受容体リガンドとして認識されることを見出し、その 7 員環の立体化学が、生物活性の発現に重要であることを明らかにした [2]。 一方、9 位にメチル基を有する *N*-ベンゾイルベンゾチアゼピン *S*-オキシド (**1b**) は、*S*-オキシドに由来する中心不斉とアミドの軸不斉を有するが、一般的には不安定とされる *syn* のジアステレオマーのみで存在することを明らかにしている [2, 3]。 今回、この *syn* のコンフォメーションを持つ *S*-オキシド体について、活性型構造として想定される光学活性な (*E*, a*S*, 1*S*)-スルホキシド体を効率良く得ることを目的として、触媒的不斉酸化反応による立体選択的な *S*-オキシド化を検討した。



N-benzoyl-1,5-benzothiazepine



初めに、目的の光学活性な化合物を得るために、Unge [4] らの条件をもとに *N*-ベンゾイル-9-メチル-ベンゾチアゼピン (**1b**) に対し *S*-オキシド化の検討を行った (Table 1)。その結果、**1b** に対し、トルエン中 0.25 等量の Ti(O-iPr)$_4$ 及び 0.5 等量の (*R*,*R*)-diethyltartrate (DET) 存在下、酸化剤として cumene hydroperoxide (CHP)、塩基として *N*,*N*-diisopropylethylamine (iPr$_2$NEt) を用いると、 (+)-(*E*, a*S*,1*S*)-スルホキシド体 (**2b**) が収率 95%、99% ee で得られた (entry 1-4)。次に、触媒量について検討行い、0.1 当量の Ti(O-iPr)$_4$ を用いた時でも、高収率、高エナンチオ選択性が得られることがわかった (entry 5-7)。また、Ti(O-iPr)$_4$ と (*R*,*R*)- DET の比率を 1:2 から 1:1 に変えると、エナンチオ選択性が著しく低下することもわかった (entry 8)。

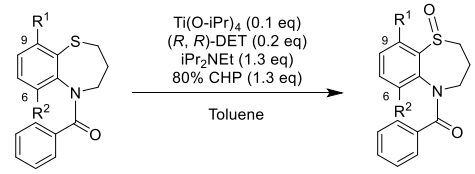


1b　　2b

Table 1. Screening of reaction conditions.

Entry	Ti(O-iPr)$_4$ (equiv.)	Tartrate ligand (equiv.)	Tartrate ligand	Yield (%)	% ee[a] (config)[a]
1	0.25	0.5	(*R*, *R*)-DET	95	99 (*S*)
2	0.25	0.5	(*R*, *R*)-DIPT	90	96 (*S*)
3	0.25	0.5	(*R*, *R*)-DBT	83	55 (*S*)
4	0.25	0.5	(*R*, *R*)-TMTA	67	21 (*S*)
5	1	2	(*R*, *R*)-DET	97	99 (*S*)
6	0.5	1	(*R*, *R*)-DET	96	98 (*S*)
7	0.1	0.2	(*R*, *R*)-DET	94	97 (*S*)
8	0.1	0.1	(*R*, *R*)-DET	82	30 (*S*)

[a] The absolute configuration at 1S was determined based on the data reported in the previous paper,[2] and the ee value was determined by HPLC analysis with chiral stationary phase.



1a, c, d　　2a, c, d

Table 2. Asymmetric sulfoxidation of **1a, c** and **d**

Entry	Products (**2**)	R^1	R^2	Time (h)	Temp (°C)	Yield (%)	% ee[a] (config)[a]
1	**2c**	H	Me	24	0	90	0
2	**2a**	H	H	24	0	83	69 (*S*)
3	**2d**	Me	Me	36	0	56[b]	77 (a*S*, *S*)
4	**2d**	Me	Me	48	r.t.	85	77 (a*S*, *S*)
5	**2d**	Me	Me	1	50	90	78 (a*S*, *S*)

[a] The absolute configuration at 1S of **2a** was determined based on the data reported in the previous paper,[2] and The ee value was determined by HPLC analysis with chiral stationary phase.
[b] 37% of **1d** was recovered.

得られた最適条件のもと、同様な *N*-ベンゾイルベンゾチアゼピン (**1a**, **c**, **d**) について本反応系を適用した (Table 2)。無置換の **1a** 及び 6 位のみにメチル基を有する **1c** に対して反応を行った結果、いずれも収率は高いが、エナンチオ選択性が低下し、**1c** では不斉制御ができなかった (entry 1, 2)。一方、6 位と 9 の位両方にメチル基を導入した **1d** では、反応時間を長くしても収率は向上せず (56%, 77% ee) 原料の **1d** が 37%で回収された (entry 3)。そこで、反応温度を室温～50 ℃に上昇させると **1d** の消失が確認され、50 ℃の時、収率は 90%に向上したが、エナンチオ選択性は変化しなかった (entry 4, 5)。**1d** には Ar－N(C=O) 軸の回転に由来する軸不斉 (a*S*/a*R*) が存在する ($\Delta G^{\ddagger}$ = 103 kJ/mol)。そのため、dynamic kinetic resolution (DKR) が起こり、このような結果が得られたと考えられる。本発表では、詳細な反応条件の検討及び **1d** の軸不斉に由来する DKR のメカニズムも併せて報告する。

1) Tabata H, Nakagomi J, Morizono T, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011; 50: 3075–3079

2) Yoneda T, Tabata H, Tasaka T, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. *J. Med. Chem.* 2015; 58: 3268–3273

3) Tabata H, Yoneda T, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. *J. Org. Chem.* 2013; 78: 6264–6270

4) Cotton H, Elebring T, Larsson M, Li L, Sörensen H, Unge S V. *Tetrahedron Asymmetry.* 2000; 11: 3819–3825

1P-40

化学プロセスの晶析における簡便なPATツールの利用

メトラー・トレド（株）オートケム事業部
○中務　真結・Des O'Grady PhD

Crystallization in Process Chemistry Applying Simple PAT Tools

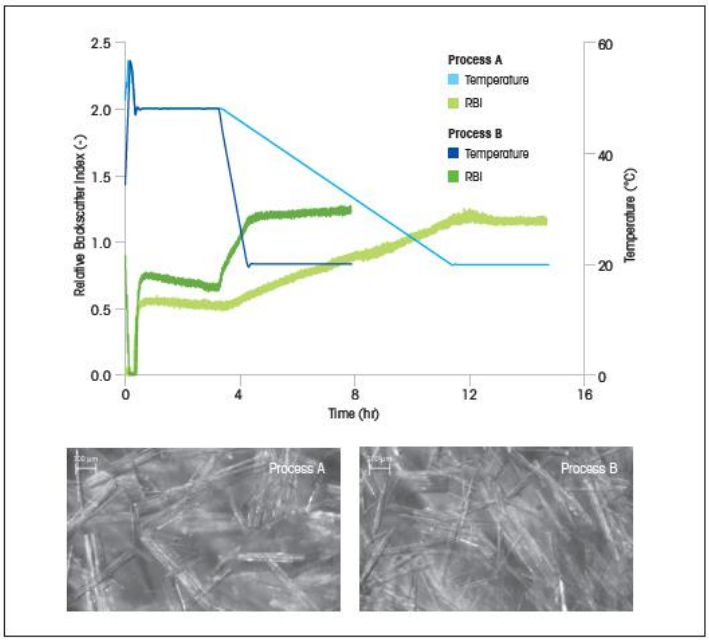
Mayu Nakatsukasa*,Des O'Grady PhD
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
8F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
Mayu.nakatsukasa@mt.com

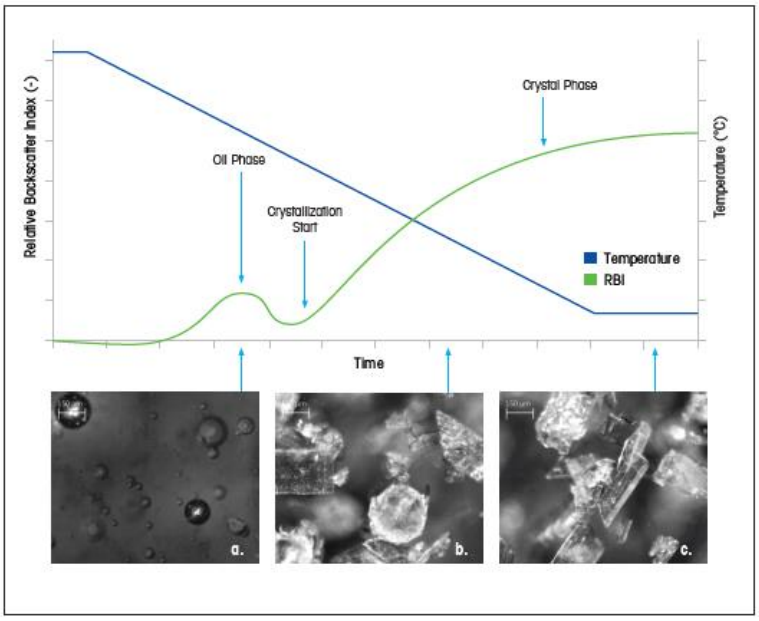
In process chemistry, crystallization is a common step used during the synthesis of organic compounds to isolate and purify the desired product, and chemists now spend more time developing better crystallization processes. Intermediate synthesis steps can be improved with crystallization for impurity rejection and more efficient downstream filtration. Also, the final synthesis step can be optimized with crystallization of the active ingredient under strict regulatory guidelines and with the desired bioavailability. By adopting simple Process Analytical Technologies (PAT), new insights into crystallization can be found in process chemistry - without requiring a high level of expertise. One PAT technology, real-time microscopy, provides high quality images and videos of crystals and crystal structures inline as process conditions are changing.

Introduction

In recent years, the importance of crystallization in thepharmaceutical and high value chemical industries has increaseddue to the following factors:

- A requirement to reduce impurities to extremely low levels thatmay not have historically been detectable
- A desire to tightly control physical crystal attributes for:
  - Enhanced formulation, reproducibility, and bioavailability
  - Improved filtration, drying, and milling
- The need to crystallize more complicated molecules ofincreasing molecular weight
- Increasing requirements to duplicate crystal attributes acrossmultiple scales during development, and manufacture to meetregulatory requirements





Summary and Conclusions

Crystallization is a unique unit operation that offers scientistsa method to isolate and purify products in a single step. The pressure to deliver optimized crystal products with the desired attributes is increasing and scientists need to obtain better process understanding to support their optimization efforts. Many PAT tools suitable for supporting the development of crystallization processes are extremely valuable, but can be complicated enough so as to limit their adoption outside dedicated and specialist groups. Realtime microscopy combined with simple image analysis, in this case RBI, offers an opportunity for every scientists to begin utilizing PAT to design, analyze, and control crystallization processes.

1P－41

インライン粒子測定法を活用した医薬品原薬の結晶多形転移プロセスの設計と商用設備での検証

塩野義製薬（株）[1]生産技術部, [2]製薬研究センター
○栗田貴教[1]，間中敦史[2]，福井伸明[2]

Establishment of polymorphic transformation process for drug substance using inline particle size measurement method and verification in commercial manufacturing

Takanori Kurita[1]*, Atsushi Manaka[2], Nobuaki Fukui[2]
[1]Production Technology Department, [2]API R&D Center, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
takanori.kurita@shionogi.co.jp

Many drug substances have some solid state forms. Therefore, it is necessary to develop a manufacturing process to obtain a desired crystal form of drug substance. Since the solid state form depends on crystallization conditions in the final step, it is important to establish robust ones. In this study, we have established optimum crystallization conditions for polymorphic transformation of drug substance and achieved efficient experiments using inline particle size measurement method (Particle Track with FBRM® technology). We have also verified the scale up in commercial scale using Particle Track for plant.

医薬品原薬にはその化学構造の複雑さから，多くの場合，複数の結晶形 (結晶多形) を有することが知られている．一般に，結晶多形は安定性，溶解性，固形製剤では体内への吸収速度が異なることから，所望の結晶形の原薬を得る製造プロセスを構築しなければならない．特に，結晶形は主に最終工程の晶析において決定されるので，堅牢な晶析条件を設定することが重要である．結晶形の確認方法としては，粉末X線回折測定法 (XRPD) ，赤外吸収スペクトル測定法及び熱分析法等が挙げられる．しかしながら，これらはオフラインで結晶を測定する手法のため，晶析スラリー中での多形転移の経時的変化を確認したい場合は，時間毎にサンプリングを実施することとなる．この場合，サンプリング間の多形転移の推移を追跡できない，また，サンプリング後の後処理によって結晶形が変化する可能性があるといった問題点を有する．一方，晶析スラリーからインラインで多形転移の推移を確認できれば，経時的な変化を理解することが可能となり，より堅牢なプロセスを構築できる．

今回，我々は当社にて現在，商用製造されている医薬品原薬の多形転移プロセス (晶析) の条件設定において，インライン粒子測定法 (メトラー・トレド社，Particle Track with FBRM® technology) を用いることにより多形転移の経時変化を確認できることを見出し，堅牢な晶析条件の確立及びプロセス研究の効率化を達成することができた．また，商用設備の反応釜にもParticle Trackを導入し，スケールアッ

プについても検証したので，それらの結果を報告する．

① 本晶析プロセスの概要

本工程は医薬品原薬の製造プロセスの最終工程であり，原薬のナトリウム塩を塩酸により中和し，カルボン酸として晶析する工程である（Figure 1）．商用製造法の確立において，本工程のプロセス改良を検討したところ，中和晶析により析出する結晶は結晶化度の低い準安定形結晶であることがXRPD及び熱分析の結果より明らかとなった．幸い，準安定形結晶を所望の安定形結晶に転移できることは明らかとなったが，多形転移を完結できる堅牢なプロセス設計が必要となった．

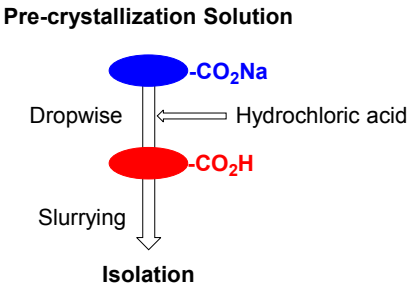


Figure 1. Flow for Crystallization Process

② 晶析条件プロセスの検討方針

晶析条件の設定においては，時間，温度，溶媒組成，種晶及び撹拌数等の多岐のパラメータを検討する必要がある．本検討においても，当初は経時的なサンプリングと熱分析法により準安定形結晶の残存の有無を確認する実験を積み重ねて条件設定することを考えていた．しかしながら，この手法では，多形転移の経時的な変化を把握できず，さらに，サンプリングやそこから得られた結晶のオフライン測定にも多くのタスクを要する．そこで，多形転移現象の理解に基づいた最適な条件設定及びプロセス研究の効率化の両面からインライン粒子測定法の活用に着目した．

③ インライン粒子測定法による晶析現象の理解と晶析条件の設定

Particle Trackを用いて，塩酸の滴下による中和晶析から，その後の晶析熟成までスラリー中の析出物のコード長（粒子のサイズ）及びそれらのカウント数の経時的変化を追跡すると，晶析熟成中に大きな変化を認めた．そこで，経時的に測定したオフライン測定（熱分析）結果との紐付き確認したところ，Particle Trackの測定結果の中で10 µm以下のコード長（粒子のサイズ）のカウント数（Figure 2の赤色のグラフ）の推移に着目することで，準安定形結晶から安定形結晶への多形転移の開始から終了までを確認できることが明らかとなった．そこで，各晶析条件のパラメータは，Particle Trackを用いて10 µm以下のコード長（粒子のサイズ）のカウント数の推移の確認により多形転移終了を判断し，各パラメータの多形転移に及ぼす影響を理解することで，最適条件を設定できた．また，分析タスクの点からも効率化を達成した．

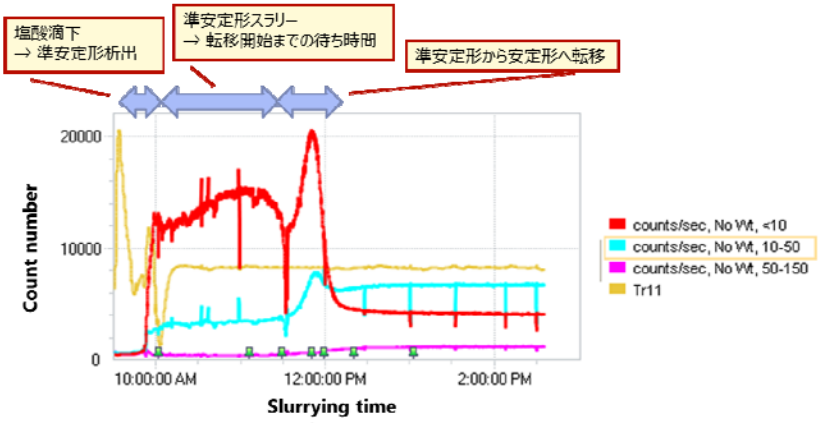


Figure 2. Polymorphic Transformation Measured using Particle Track

④ スケールアップと製造現場用Particle Trackを用いた商用設備での検証

ラボスケールでParticle Trackを用いて設定した晶析条件は，「単位体積あたりの撹拌動力（Pv）一定」を基準にスケールアップ検討を実施し，商用設備において製造現場用のParticle Trackにより多形転移時間がラボスケールの結果を再現できていることを確認した．

1P-42

フローマイクロリアクターを利用した鉄触媒クロスカップリング反応

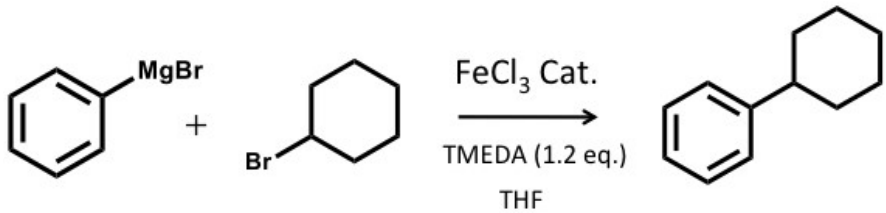
和歌山県工業技術センター[1]、和歌山県立医科大学[2]
○森　一[1]，　多中良栄[2]，　町谷功司[1]，西山靖浩[1]，齋藤　茜[1]

Study on iron catalyzed cross coupling reactions under micro-flow conditions

Hajime Mori[1]*, Yoshie Tanaka[2], Koji Machitani[1], Yasuhiro Nishiyama[1], Akane Saito[1]
[1]Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture
60, Ogura, Wakayama-shi, 649-6261, Japan
[2]Wakayama Medical University
580 Mikazura, Wakayama-shi 641-0011, Japan
hmori@wakayama-kg.jp

Microreactor is one of the promising technologies for the efficient synthesis of fine chemicals. It is well known that microreactor technology gives many advantages such as fast mixing, fine control of temperature and safety, and a lot of applications for organic synthesis have been reported so far. The iron catalyzed cross coupling reactions between an aromatic Grignard reagent and a haloalkane are promising reactions. In some cases, severe reaction control was needed to obtain a coupling product in good yield. In this symposium, we will report the study on the iron catalyzed cross coupling reactions under micro-flow conditions in detail.

鉄は豊富な埋蔵量を誇り、低価格、低毒性であることからパラジウムなど希少な遷移金属に替わりうる環境調和型触媒として注目されており、鉄触媒の特性を活かした多くの合成反応の開発が行われてきている。例えば京都大学の中村らは芳香族 Grignard 試薬とハロアルカンとのクロスカップリング反応を報告している[1)]（スキーム１）。上記反応は目的物の収率は良好ではあるものの低温での反応制御、Grignard 試薬の Slow addition、多量の配位子 TMEDA (Tetramethylethylenediamine)の使用という反応条件的な制限があり、それらが実施上の課題となっている。前述の反応条件の制約は、触媒の安定化と金属種の凝集防止のためであると推測され、このような制約を克服する手段として、今回マイクロフロー系でのクロスカップリング反応の検討を行ったので、それらの結果について報告する。



スキーム１　鉄触媒によるクロスカップリング反応

反応基質として上記のブロモシクロヘキサンとフェニルマグネシウムブロミドを用い、反応温度・流速を種々変化させて検討を行った。具体的にはそれぞれの基質を含む溶液をシリンジポンプで送液し所定温度に設定した液浴中に設置したT字型混合器およびその先のリアクターチューブを通すことで反応を行った。リアクターチューブ（PTFE）の流路内径、流路長はそれぞれ 0.25 mmϕ, 40 cm とした（図１）。

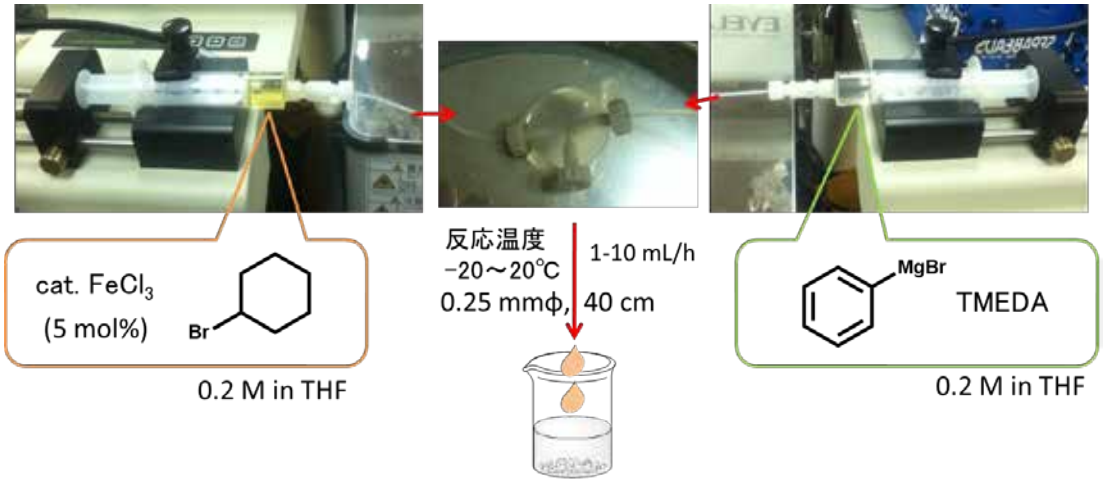


図１　フローマイクロリアクターを利用した反応

本反応はバッチ系では 0℃、30 分程度で定量的に進行する反応であるが、上記フロー条件においては同じ温度でも目的物は痕跡量しか得られなかった。反応温度を 20℃まで上昇させると、流速を遅くすることで少しずつ目的物が生成するようになり、流速 1 mL/h の際に収率 7%で目的物が得られた。さらなる収率向上を目指し、反応温度を上げて検討を行ったが、残念ながら流路の閉塞が頻発し望ましい結果は得られなかった。

続いて配位子 TMEDA の代替アミンの検討をおこなった。反応は上記と同様の条件で流速 1 mL/h でアミンは基質に対して１当量用いて行った。TMEDA と同じ第三級アミンであるヘキサメチレンテトラミンを用いて反応をおこなったところ目的物の収率が向上し 37%となった。さらにトリエチルアミンを用いることで収率は 68%まで飛躍的に収率が向上した。一方、複素環芳香族系のピリジンでは生成物が 31%の収率であった（図２）。良好な収率を与えるアミン配位子の種類がバッチ反応とは異なる結果が得られており、マイクロフロー系において触媒の安定化状態などが異なることも考えられる。

本発表ではこれらの結果について詳細に報告する。

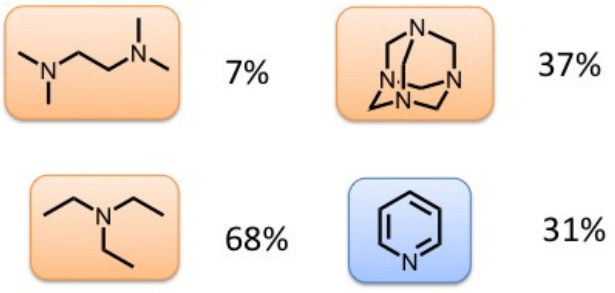


図２　種々のアミンでの検討結果

参考文献

１）M. Nakamura *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3686-3687.

1P－43

四置換オレフィン合成を指向したビシナルジブロモアルケンの選択的臭素活性化

龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻
○遠藤 直輝, 岩澤 哲郎

Regio-selective Cyanation of (*Z*)-(1,2-dibromo-2-arylvinyl)triisopropylsilane

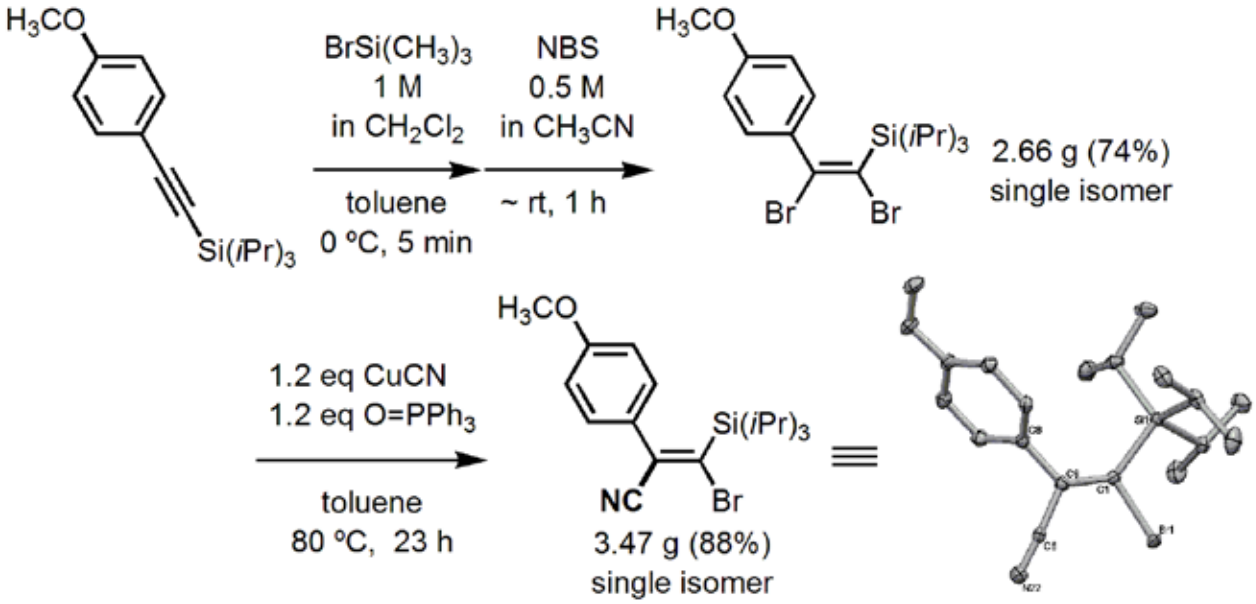
Naoki Endo*, Tetsuo Iwasawa
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Highly regio-selective cyanation of vicinal (*Z*)-dibromoalkenyl silanes was achieved by a vinylic Rosenmund-von Braun reaction, significantly suppressing side-production of alkyne. The alkyne was generated by a halogen elimination side-reaction that is an intrinsic problem in metal-activation of vicinal dihaloalkenes. We have studied to overcome the problem, and finally found the combination of CuCN and $O{=}PPh_3$ in toluene solvent effectively controlled the production of byproducts. The resultant single isomer has significance in potentially application as a multi-tunable synthetic scaffold.

ビニルハロゲンはハロゲン－金属交換反応やクロスカップリング反応によって柔軟な置換反応が可能であるため、有機合成において価値が高い。特に、1,2-ジブロモアルケンや 2-クロロ-1-ブロモアルケンのようなビシナルジハロアルケンは、複雑な分子を合成する上で有用で、異種炭素四置換オレフィン合成のテンプレート分子となりうる可能性を持つ [1]。当研究室ではここ数年、異種炭素四置換アルケンを「安く大量に、安全かつ高品質に」つくる足場合成の開発に取り組んできた [2]。その過程で我々は、トリイソプロピルシリル基（TIPS 基）を持つ炭素－炭素三重結合に対して、TMSCl または TMSBr に *N*-ブロモスクシンイミド（NBS）を組み合わせることで、位置及び立体選択的に二つのハロゲン元素を付加させる手法を開発した [3]。本法で得られるビシナル(*Z*)-ジハロアルケニルシランはビニル位に炭素・ケイ素・塩素・臭素を持つため、異種炭素四置換アルケンのテンプレート分子としての潜在的な価値を持っている。しかしながら、こういったジハロアルケンを遷移金属触媒反応に付すと二つのハロゲン元素が両方とも脱離するハロゲン脱離が起こってしまい、ほとんどの原料がもともとのアルキンに戻ってしまう問題に直面する [4]。

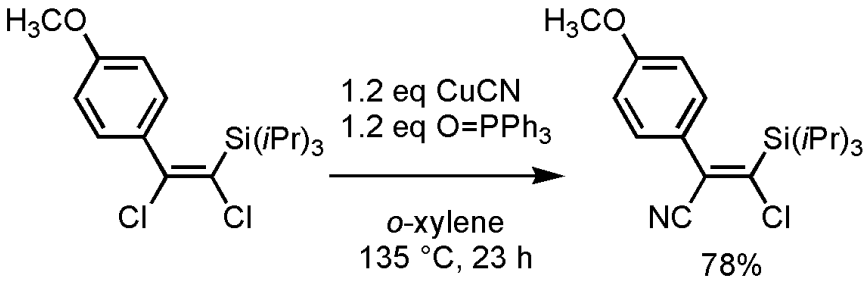
今回我々は、上述の手法により合成したビシナル(*Z*)-ジブロモアルケニルシランを用いて、シアン化銅によるハロゲンのシアノ化反応（vinylic Rosenmund-von Braun 反応）を試みた [5]。その結果、

ハロゲン脱離を有意に抑制しつつ、ケイ素原子から見てβ位にある臭素のみが選択的にシアノ化される現象を見出した[6]（**Scheme 1**）。



Scheme 1. Regio-selective cyanation of vicinal (*Z*)-dibromoalkenyl silanes.

本手法はビシナル(*Z*)-ジクロロアルケニルシランにも適応でき、対応する塩化ビニル化合物を単一異性体として単離することにも成功した（**Scheme 2**）。また、これらにより、足場分子を起点とした自在な多置換型アクリロニトリルおよび異種炭素四置換オレフィンの合成の端緒を拓いた。



Scheme 2. Regio-selective cyanation of vicinal (*Z*)-dichliroalkenyl silanes.

References

1. (a) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 3615-3618; (b) Iwasawa, T. *J. Synth. Org. Chem*. **2015**, *73*, 1212-1225.
2. Ide, M.; Yauchi, Y.; Shiogai, R.; Iwasawa, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8532-8538.
3. Ide, M.; Yauchi, Y.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3262-3267.
4. (a) Rathore, R.; Deselnicu, M. I.; Burns, C. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 14832-14833; (b) Simard-Mercier, J.; Jiang, J. L.; Ho, M. L.; Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 5899-5906.
5. Endo, N.; Kanaura, M.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 483-486.
6. Endo, N.; Kazunari, G.; Murakami, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 1842-1845.

1P－44

金触媒を利用した 1,3-ジヒドロベンゾ[*cd*]インドール類の合成研究

昭和薬科大学
○森田延嘉, 河原みどり, 江口大介, 海老名史香, 伴慎太郎, 橋本善光, 田村修

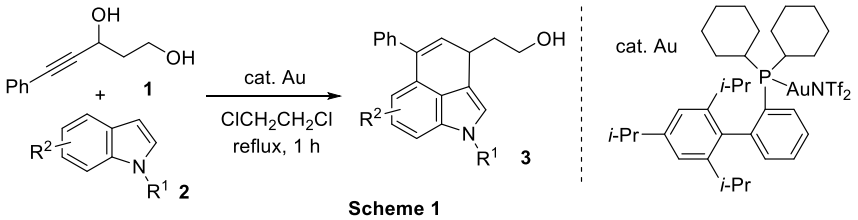
Gold-Catalyzed Synthesis of 1,3-Dihydrobenzo[*cd*]indoles

Nobuyoshi Morita*, Midori Kawahara, Daisuke Eguchi, Fumika Ebina, Shintaro Ban,
Yoshimitsu Hashimoto, Osamu Tamura
Showa Pharmaceutical University
3-3165 Higashi-tamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan
morita@ac.shoyaku.ac.jp, tamura@ac.shoyaku.ac.jp

1,3-Dihydrobenzo[*cd*]indoles are often found in natural products and pharmacologically important compounds. Therefore, exploration of the efficient synthesis of this type of the compounds is an important topic in organic chemistry. Treatment of propargylic alcohols **1** with indole derivatives **2** in the presence of 5 mol% of gold(I) catalyst (cat. Au) in $ClCH_2CH_2Cl$ at reflux for 1 h afforded 1,3-dihydrobenzo[*cd*]indoles **3** in good yields. This procedure would be useful for the synthesis of 1,3-dihydrobenzo[*cd*]indoles.

1. 緒言

1,3-ジヒドロベンゾ[*cd*]インドール骨格は生理活性を有する天然物や医薬品・医薬品候補化合物に見られる重要な基本骨格であることから、多くの研究者によって、その合成法が研究されている。[1] これまで当研究室では、金触媒を用いることにより、プロパルギルアルコールから様々な複素環化合物（環状エーテル類・ピペリジン類・アゼパン類）の合成に成功している。[2] 今回我々は、求核種としてインドール類 **2** の存在下、金触媒を用いたプロパルギルアルコール **1** から 1,3-ジヒドロベンゾ[*cd*]インドール骨格 **3** の一挙構築法の開発に成功したので、報告する (Scheme 1)。



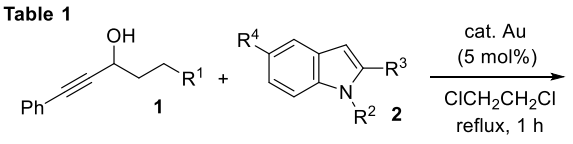
Scheme 1

2. 反応の適用範囲

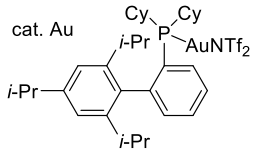
プロパルギルアルコール **1a** と1-メチルインドール (**2a**) を用いて、金触媒、溶媒、温度等を検討した結果、金触媒 (cat. Au) を用いて、$ClCH_2CH_2Cl$ 溶媒中、加熱還流すると目的物である 1,3-ジヒドロベンゾ[*cd*]インドール **3aa** が高収率 (91%) で得られた (Table 1, entry 1)。次に様々な置換基を有するプロパルギルアルコール **1** やインドール類 **2** を用いて、本反応の適用範囲を検討した。本反応の特徴としては、プロパルギルアルコール **1** の末端の水酸基が必須であること (entry 3)、インドール **2** の保護基は電子供与性が良く、電子

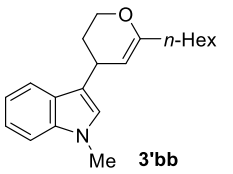
求引性であるアセチル基の場合、目的物である **3ac** はほとんど得られないこと (entry 4)、インドールの 2 位や 5 位に置換基が存在しても、問題なく反応は進行し、様々な置換様式の 1,3-ジヒドロベンゾ[*cd*]インドール類 **3** が得られることが分かった (entries 5-8)。またプロパルギルアルコール **1** のアセチレンの置換基は、Ph基の場合、1,3-ジヒドロベンゾ[*cd*]インドール骨格 **3** が得られるが、アルキル基 (**1b**: R^1 = *n*-Hex) の場合では **3** は得られず、ジヒドロピラン体 **3'bb** が得られた (entry 9)。Entry 9 の結果から **3** の骨格構築における中間体としてジヒドロピラン中間体を経由しているのではないかと推測した。以上の考察を検証すべく、実験を行った (Scheme 2)。すなわち、別途合成したジヒドロピラン体 **4** とインドール **2a** を1 当量、金触媒 (cat. Au) を用い、$ClCH_2CH_2Cl$ 中で加熱還流を行ったところ、予想通り **3aa** が得られた。

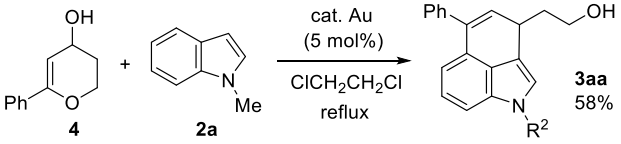
Table 1



Entry	**1**	R^1	R^2	**2**	R^3	R^4	R^5		Yield
1	**1a**	Ph	OH	**2a**	Me	H	H	**3aa**	91%
2	**1a**	Ph	OH	**2b**	H	H	H	**3ab**	71%
3	**1c**	Ph	CH_3	**2a**	Me	H	H	**3ca**	no reaction
4	**1a**	Ph	OH	**2c**	Ac	H	H	**3ac**	trace
5	**1a**	Ph	OH	**2d**	Me	Me	H	**3ad**	69%
6	**1a**	Ph	OH	**2e**	H	Me	H	**3ae**	64%
7	**1a**	Ph	OH	**2f**	Me	Ph	H	**3af**	52%
8	**1a**	Ph	OH	**2g**	H	H	OMe	**3ag**	71%
9	**1b**	*n*-Hex	OH	**2b**	H	H	H	**3'bb**	81%



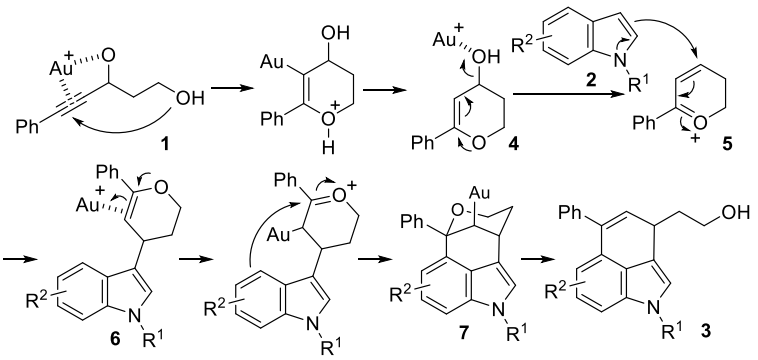




Scheme 2

3. 反応機構の考察

上記反応の反応機構は、以下のように推察している (Scheme 3)。まず金触媒がプロパルギルアルコール **1** に作用することで、三重結合と水酸基に配位し、三重結合が活性化され、環化反応が進行し、中間体 **4** が生じる。 **4** の水酸基に金触媒が配位することで中間体 **5** が形成し、インドール **2** による付加反応が進行し、中間体 **6** が生成する。続いて、**6** のエノール部位と金触媒が反応した後、インドールの 4 位からの環化反応により、金錯体 **7** が生成する。最後に脱金反応が起こり、生成物 **3** が生成すると考えている。



Scheme 3

5. 参考文献

1. (a) Burley, S. D. *et al., Org. Lett.* **2013,** *15,* 2598. (b) Ohno, H. *et al., J. Org. Chem.* **2011,** *76,* 5506. (c) Johnston, J. N. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011,** *50,* 7641.
2. (a) Morita, N. *et al., Org. Lett.* **2015,** *17,* 2668. (b) Morita, N. *et al., Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6269. (c) Morita, N. *et al., Synlett,* **2016**, *27*, 1936. (d) Morita, N. *et al., Heterocycles,* **2017**, *95*, 172.

1P－45

不均一系触媒によるアルキルホウ素試薬を用いた芳香族化合物の実用的なアルキル化の開発

武田薬品工業（株）ファーマシューティカル・サイエンス　プロセスケミストリー
○細井和志, 沢田直隆, 齋藤英樹, 野口誠

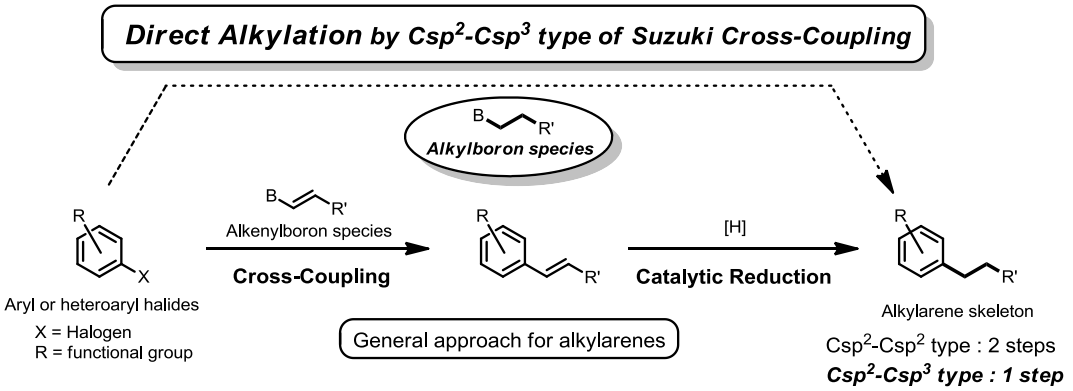
Development of Practical Alkylation of Aromatic Compounds with Alkylboron Reagents by Heterogenious Catalyst

Kazushi Hosoi*, Naotaka Sawada, Hideki Saitoh, Makoto Noguchi
Process Chemistry, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
kazushi.hosoi@takeda.com

In the alkylation utilizing Suzuki－Miyaura cross-coupling of aromatic compounds with alkylboron reagents, we focused on the method using heterogenious catalyst to develop a direct and more practical construction method of alkylarene skeleton, which is often seemed in the drug candidate compounds. As a result, we have developed the practical method that the alkyl type of cross-coupling to aromatic compounds proceeds efficiently by using palladium on carbon (Pd-C) catalyst in the presence of commercially available ligands. Also it was confirmed that this methodology is applicable to broad range of general aryl and heteroaryl halides as aromatic compounds.

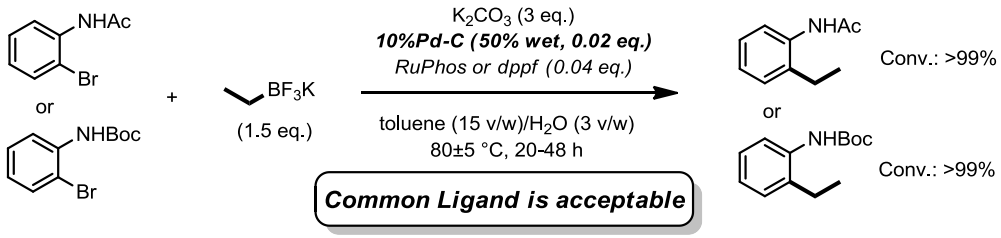
我々は、アルキルホウ素試薬を用いた芳香族化合物の鈴木－宮浦クロスカップリングにおいて、医薬品候補化合物や天然物等にしばしば見られるアルキルアレーン骨格の直接的且つより実用的なプロセスの構築法の開発に着目した。Csp^2-Csp^2 炭素型の有機ホウ素化合物を用いた鈴木－宮浦クロスカップリング反応は、有機合成における炭素－炭素結合を構築する上で、その温和な反応条件、幅広い官能基許容性やホウ素化合物の低毒性から最も力強く汎用性の高い方法の一つである [1)]。
一方、Csp^2-Csp^3 炭素型のアルキルホウ素試薬を用いたクロスカップリングは、最近のこの分野の進歩にも関わらず、アルキル化剤の反応性が低いことによる律速段階となるトランスメタル化への障壁やβ-ヒドリド脱離による副生物の生成等の根本的な課題がある [2)]。
しかしながら、アルキルアレーン骨格を構築する上で、反応性の高い Csp^2-Csp^2 骨格を一旦構築せずに Csp^2-Csp^3 骨格を直接的に構築する実用的な合成戦略を確立した (Scheme 1)。

Scheme 1



アルキルアレーン骨格は、通常は反応性の高いアルケニル型の試薬を用いてクロスカップリングを行った後に、接触還元等でオレフィンを還元して構築するケースが一般的である。しかし基質によっては、しばしばアルケニル基の反応性が高いために原料や生成物の二量体等の類縁物質が同時に副生し、これら不純物の管理が課題となることが考えられる。一方で、鈴木ー宮浦カップリングによる直接アルキル化が適用できれば、反応選択性が高まることでこのような問題は解消される可能性があり且つ工程短縮にも繋がる。また、Csp^2-Csp^3 型の鈴木ー宮浦カップリングは均一系触媒を用いた例に限られており、本系に不均一系触媒を用いることが出来れば触媒回収の容易性や操作性の簡略化等のプロセス上においてもメリットの有る方法の開発が期待できる [3]。このような観点から、不均一系触媒によるアルキルホウ素試薬を用いた芳香族化合物の直接アルキル化の一般的な方法の構築を目的として検討に着手した。用いる不均一触媒及びアルキルホウ素試薬を 10%Pd-C (ca. 50% wet)及びカリウムエチルトリフルオロボレート塩 ($EtBF_3K$)として、各種芳香族化合物及び配位子をスクリーニングして評価したところ、脱離基の近傍にアセチルアミノ基あるいは Boc-アミノ基を有する臭化アリールを用いると、Pd-C 存在下において RuPhos や dppf 等の工業的に入手可能な配位子を用いても効率良くクロスカップリングが進行することが判明した (Scheme 2)。

Scheme 2



この結果を基軸として、その他の芳香族化合物やアルキルホウ素化合物にも適用可能かどうかを検討したところ、比較的幅広い範囲のハロゲン化アリール及びヘテロアリール類やアルキルホウ素化合物に適用可能であることが確認され、不均一触媒を用いた一般的な方法へと導くことが可能となった。詳細についてはポスター発表で報告する。

References :

1) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. 2) a) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417. b) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240.

3) a) Sajiki, H. *et al*. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718. b) Sajiki, H. *et al*. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 910.

1P－46

バナジウム触媒を用いるフェノール類の酸化的不斉カップリング反応

大阪大学 産業科学研究所
○青木孝憲，佐古真，滝澤忍，笹井宏明

Enantioselective Oxidative Coupling of Phenol Derivatives Catalyzed by Vanadium(V) Complex

Takanori Aoki*, Makoto Sako, Shinobu Takizawa, 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

We have previously developed a dinuclear vanadium(V) complex which catalyzes an oxidative coupling of 2-naphthols through a dual activation mechanism. Herein, we report the first highly regio- and enantioselective oxidative coupling of monocyclic phenol derivatives. The reaction of tri-substituted phenols promoted by a dinuclear vanadium complex provided axially chiral biphenol derivatives in high yields with up to 97% ee.

軸性キラリティーを有するビフェノール類は、ビナフトール誘導体と同様にキラル配位子や有機分子触媒の母格として利用され、gonytolide A などの有用な薬理活性を示す天然物の骨格にも頻繁に見受けられる（Figure 1）。これまでに光学活性なビフェノール類を供給する様々な手法が開発されているものの、その多くはラセミ体の光学分割や、芳香族化を伴う中心性キラリティーから軸性キラリティーへの転写・変換反応であった[1]。フェノール誘導体の酸化的カップリング反応は、活性化のための基質修飾を必要とせず、分子状酸素を酸化剤として用いることで水のみが共生成物となる環境低負荷型な合成が実現可能となる。しかしながら、1)ナフトール類の酸化的カップリング反応と比べフェノールの反応性は低く、2)高活性な一電子酸化作用を有する金属触媒を用いると位置選択性の制御が困難となるだけでなく、3)酸素分子の挿入や過剰酸化によるキノン生成等の副反応が起こるため、触媒的かつエナンチオ選択的なフェノール誘導体の酸化的カップリング反応を達成した例は未だ報告されていない。これまでに我々は、2-ナフトールや多環式フェノール誘導体の酸化的不斉カップリング反応に有効なキラル二核バナジウム触媒の開発に成功している[2]。今回、キラルバナジウム触媒を用いて単環式フェノール誘導体の酸化的不斉カップリング反応の検討を行った。

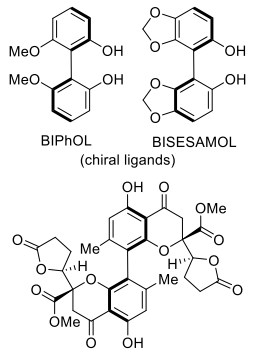
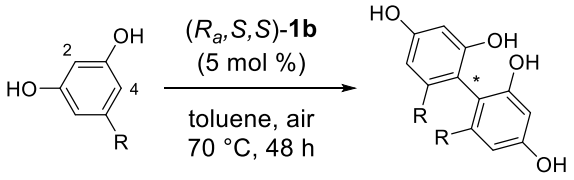


Figure 1

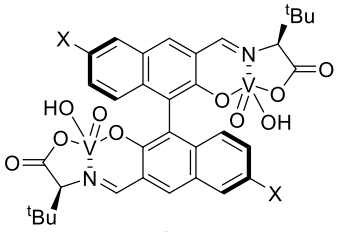
単環式フェノール誘導体 **2a**（R = Ph）をモデル基質とし、キラルな二核バナジウム触媒(R_a,*S*,*S*)-**1a**

（X = H）を用いて、反応溶媒と反応温度の検討を行った。その結果、(*R*a,*S*,*S*)-**1a**（5 mol %）存在下、トルエン溶媒中 70 °C で **2a** を反応させると、4 位でのみカップリング反応が進行して軸性キラリティーを有するビフェノール **3a** が 64%収率、86% ee で得られた（Table 1）。さらなる化学収率の改善を目指して、バナジウム触媒の酸化力の向上を期待し、電子求引性を導入した触媒を検討したところ、新たに調製した(*R*a,*S*,*S*)-**1b**（X = Br）を用いることで、カップリング体 **3a** が 87%収率、97% ee で得られることを見いだした。また、*p*-トリル基や *p*-メトキシフェニル基を有する反応基質 **2b** および **2c** を用いた場合にも、対応するカップリング体 **3b**、**3c** が良好な収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。しかし、メチル基やブロモ基を持つ **2d** や **2e** の反応性は低く、対応するカップリング体 **3d** および **3e** は低収率でしか得られなかった。一方、単核バナジウム触媒、あるいは鉄や銅触媒を用いた場合、本反応はほとんど進行しなかった。

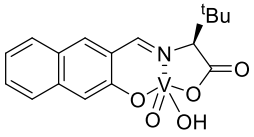
Table 1



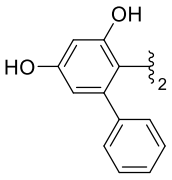
2 → **3**



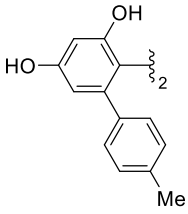
(*R*a,*S*,*S*)-**1a** (X = H)
(*R*a,*S*,*S*)-**1b** (X = Br)



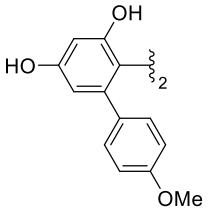
(*S*)-**4**



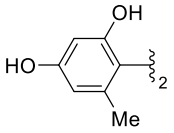
3a
87%, 97% ee
(64%, 86% ee)[a]
(15%, -15% ee)[b]



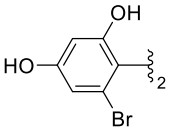
3b
63%, 94% ee



3c
60%, 94% ee



3d
21%, racemic



3e
8%, 24% ee

[a]Using (*R*a,*S*,*S*)-**1a** (5 mol %), [b]Using (*S*)-**4** (10 mol %)

References:

1) a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R.-M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *661,* 31. b) Yoon, J.-M.; Lee, C.-Y.; Jo, Y.-I.; Chen, C.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81,* 8464. c) Guo, F.; Konkol, L. C.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133,* 18. d) Wang, J.-Z.; Zhou, J.; Xu, C.; Sun, H.; Kürti, L.; Xu, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138,* 5202.

2) a) Takizawa, S.; Katayama, T.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2008**, 4113. b) Takizawa, S.; Gröger, H.; Sasai, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8992.

1P－47

Boc anhydride によるカルボン酸の *t*-ブチルエステルへの変換反応

長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科
○小浦修乙，真木俊英

Transformation of Carboxylic Acids to *t*-Butyl Esters with *t*-Butyldicarbonate

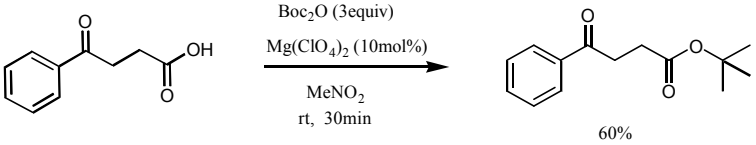
Shuto Koura*, Toshihide Maki
Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University,
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki, 852-8521 JAPAN
maki@nagasaki-u.ac.jp

The *t*-Butyl ester formation form carboxylic acid with Boc anhydride in Nitromethane is described. A variety of *t*-butyl esters was obtained in good to excellent yields in nitromethane. It was turned out that recycling the process significantly improved the product yields via removal of co-generating *t*-butanol which inhibit the reaction.

t-ブチルエステルはカルボキシ基の保護基として非常に有用であり、塩基性条件に強く、またそのかさ高さから加水分解や求核剤に強い一方、強酸条件で脱保護が可能であり、副生成物も容易に除去が可能である。このように有機合成上非常に魅力的なため、現在でもその合成法について研究が進められている。これまでに、イソブテン、あるいは一酸化炭素を用いる手法や、硫酸下での *t*-ブチルメチルエーテルを用いた方法などが報告されているが、危険性を伴う、条件が過酷であるといった問題がある。Boc anhydrid は *t*-ブチル原として理想的であるものの、カルボン酸の *t*-ブチル化は容易には進行しないことが知られている。

今回、当研究室ではこの Boc anhydride を *t*-ブチル源とするエステル合成法について検討を行い。エーテル化、およびエステル化反応がニトロメタン中速やかに進行することを見出し、実験室スケールでの *t*-ブチルエステルの簡便合成手法の検討を行った結果を報告する。Table 1 に基質に 3-benzoyl propionic acid を用いて、ニトロメタン中、$Mg(ClO_4)_2$ を触媒として含む溶液に対して、3 当量 Boc anhydride を作用させて反応を行った結果を示す。

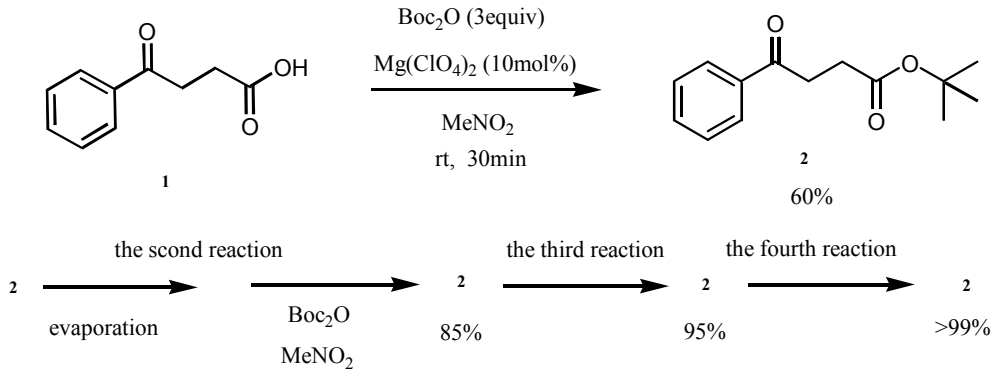
Table 1. 3-benzoyl propionic acid esterification



60%

entry	Catalyst (mol%)	Reaction time (min)	Yield (%)
1	5	30	30
2	10	30	60
3	5	60	42
4	10	60	61

反応は発泡を伴い進行した。得られた混合物を濃縮後、^{1}H NMR の積分値で解析したところ、原料、および *t*-ブチルエステルが生成していることが判った。触媒量、および Boc anhydride の量を増加させることにより、エステルの収率は増加した。しかし、反応収率は 60%で頭打ちになることが判明した。NMR にて構造の解析を行ったところ、副成する *t*-ブタノールが反応の進行を阻害していることを見出した。*t*-ブタノールをニトロメタンとともに除去後、これに再びニトロメタン及び Boc anhydride を添加する操作を繰り返すことによって、さらに収率が向上することが分かった。



Scheme Improvement of the yields of **2** by recycling the process

この様にして得られた方法を、カルボキシル基への適用を試みた。いくつかの結果を Figure に示す。反応性の高いハロゲン化物や二重結合を有する基質や、他の保護基のついた基質にも適用可能であることがわかった。

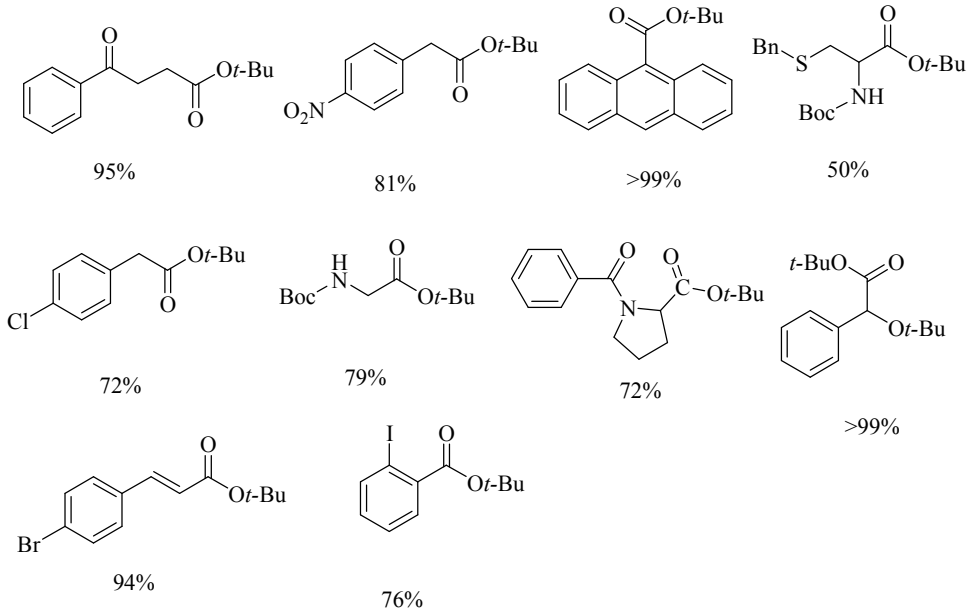


Figure Selected results

1P－48

有機分子触媒を利用したカルボン酸類の脱炭酸的ハロゲン化反応

豊橋技術科学大学大学院 工学研究科
○北原一利, 佐々木希, 川崎洋平, 岩佐精二, 柴富一孝

Organocatalytic Decarboxylative Halogenation of Carboxylic Acids

Kazumasa Kitahara*, Nozomi Sasaki, Yohei Kawasaki, Seiji Iwasa, Kazutaka Shibatomi
Department of Environmental and Life Sciences, Toyohashi University of Technology, 1-1, Hibarigaoka, Tempaku-cho, Toyohashi, 441-8580, Japan
shiba@ens.tut.ac.jp

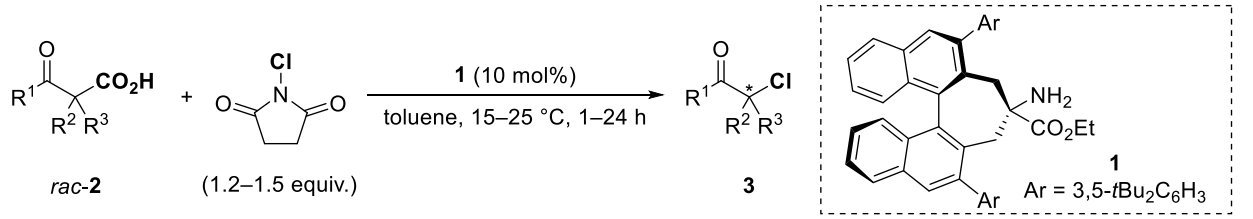
Decarboxylative halogenation is an efficient method for the synthesis of various halogenated molecules. Recently, we found that decarboxylative chlorination of β-keto carboxylic acids with chiral amine catalyst yields the corresponding α-chloroketones with high enantioselectivity. Here, we discuss the substrate scope and reaction mechanism of this enantioselective decarboxylative chlorination. We also found that S_N2 reactions of the resulting α-chloroketones with sodium azide or alkyl thiolates afford the corresponding α-azideketones or α-sulfenylketones with retained enantiopurity. Furthermore, α-chloro-α-fluoroketones were synthesized by the decarboxylative chlorination of α-fluoro-β-keto carboxylic acids, which can be converted into α-fluoro-α,β-enones.

有機ハロゲン化合物は創薬化学や材料化学などの分野で汎用される重要な化合物である。カルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応は有機ハロゲン化合物を合成する効果的な手法の一つであるが [1)]，本反応の不斉化に成功した例は報告されていなかった。最近我々は，キラルアミン触媒存在下で β－ケトカルボン酸の求電子的塩素化剤による脱炭酸的塩素化反応を行うことで，対応するα－クロロケトンが高い光学純度で得られることを見出した [2)]。本発表ではこの脱炭酸的不斉塩素化反応の基質一般性，反応機構の詳細および得られたα－クロロケトンの S_N2 反応による誘導化反応について議論する。また，α－フルオロ－β－ケトカルボン酸を反応基質として脱炭酸的塩素化反応を行うことで，対応するα－クロロ－α－フルオロケトンが合成できる。本反応を用いたフルオロアルケンの合成についても紹介する。

キラルアミン触媒 **1**[3)]（10 mol%）存在下，種々の β－ケトカルボン酸 **2** を反応基質として *N*-クロロスクシンイミド（NCS）による脱炭酸的塩素化反応を行った（Table 1)。テトラロン骨格を有するα，α－ジアルキル－β－ケトカルボン酸 **2a**－**2c** を用いて反応を行ったところ，目的とする第三級α－クロロケトン **3a**－**3c** が高いエナンチオ選択性かつ良好な収率で得られた（最高 96% ee，96%収率)。インダノン骨格を有する基質 **2d** を用いた場合にも高いエナンチオ選択性で反応は

進行した。次に，α－モノアルキル－β－ケトカルボン酸 **2e－2h** を用いた第二級塩素化合物の合成を行った。その結果，鎖状の基質 **2e－2h** を用いた場合に高いエナンチオ選択性で目的の塩素化体が得られることが明らかとなった。

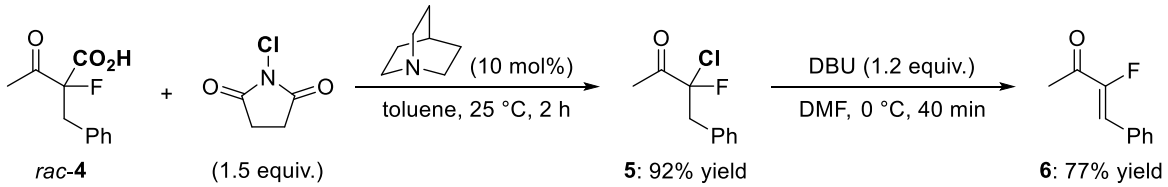
Table 1. 脱炭酸的不斉塩素化反応によるα－クロロケトンの合成



3a 94% yield **96% ee**	**3b** 96% yield **96% ee**	**3c** 91% yield **93% ee**	**3d**[a] 97% yield **90% ee**
3e 87% yield **85% ee**	**3f** 74% yield **83% ee**	**3g** 79% yield **86% ee**	**3h**[b] 73% yield **79% ee**

[a] The reaction was stirred for 48 h at –20 °C. [b] The reaction was stirred for 0.5 h.

次に，α－フルオロ－β－ケトカルボン酸 **4** を用いてキヌクリジン触媒（10 mol%）存在化で同様の反応を行い，対応するα－クロロ－α－フルオロケトン **5** を合成した（Scheme 1）。続いて，得られた **5** に DMF 中で DBU を作用させることで脱離反応が進行し，対応するα－フルオロエノン **6** が良好な収率（77%収率）で得られることを見出した。本手法はフルオロアルケン類の合成法として有用であると考えている。



Scheme 1. 脱炭酸的塩素化反応を利用したα－フルオロエノンの合成

【参考文献】

1) (a) Z. Wang, L. Zhu, F. Yin, Z. Su, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258; (b) M. Rueda-Becerril, O. Mahé, M. Drouin, M. B. Majewski, J. G. West, M. O. Wolf, G. M. Sammis, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2637; (c) S. Ventre, F. R. Petronijevic, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5654.

2) K. Shibatomi, K. Kitahara, N. Sasaki, Y. Kawasaki, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Nat. Commun.* in press.

3) K. Shibatomi, K. Kitahara, T. Okimi, Y. Abe, S. Iwasa, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1388.

1P- 49

アクリル酸類の重水素標識法とその官能基変換法

岐阜薬科大学
○朴貴煥・山田強・澤間善成・佐治木弘尚

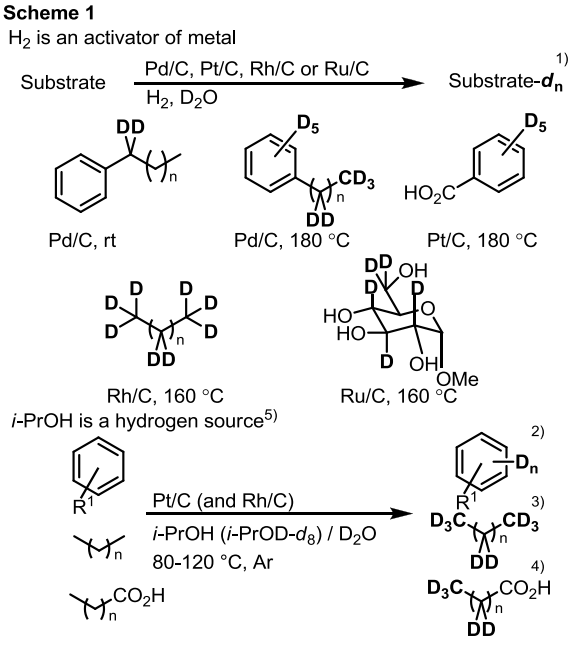
Direct deuteration method of acrylic acid derivatives and its application to further transformation

Kwihwan Park*, Tsuyoshi Yamada, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp

Deuterium-labeled compounds are widely utilized in various research fields, such as reaction mechanism study, pharmacokinetics study, and heavy drugs. Acrylic acid derivatives are useful synthetic precursors of Mizoroki–Heck reaction and Michel addition. Therefore, deuterium-labeled acrylic acid derivatives are excellent building blocks to synthesize novel functional materials. We have established a direct and efficient synthetic method of deuterated acrylic acid derivatives by the use of Pt/C-catalyzed H-D exchange reaction in D_2O.

重水素標識化合物は体内動態研究や反応機構解明に古くから利用され、最近では同位体効果による生体内での代謝遅延効果の発現が期待される重水素標識医薬品が注目されている。ところで、機能性物質の合成原料として汎用されるアクリル酸やメタクリル酸は官能基変換性に優れており、その重水素標識体は重水素標識機能物質の合成前駆体としても有用である。しかし、標識体を得るためには高価な重水素ガスを使用した多段階合成が必須であり、ポストシンテティックな直接合成を達成した例は皆無である。ところで我々は、回収容易な不均一系白金族触媒と最も安価な重水素源である D_2O を用いた様々な化合物の直接重水素標識法を報告してい

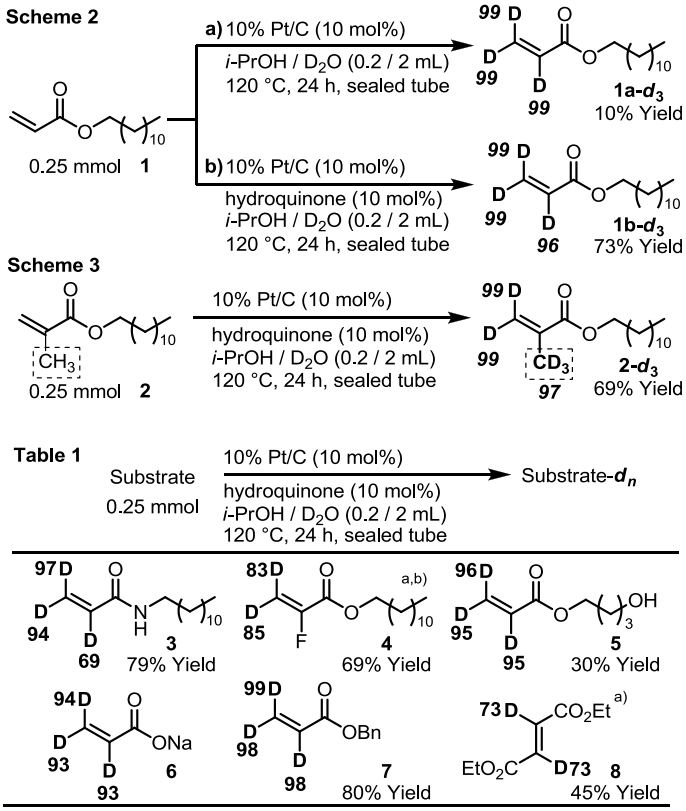
Scheme 1

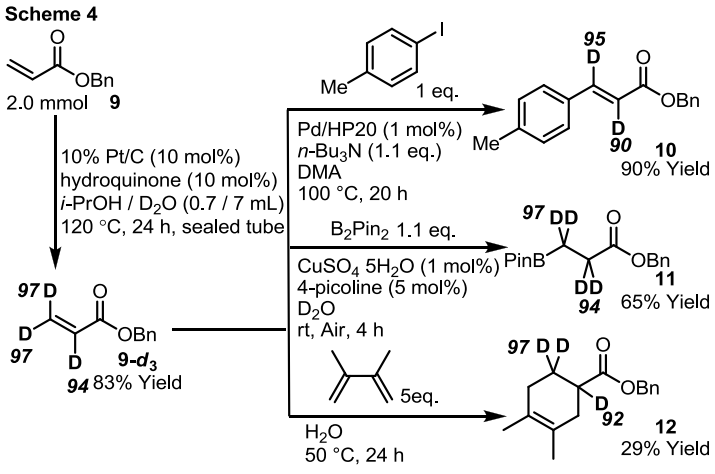


る(Scheme 1)。従来の報告例では、触媒の活性化剤として水素ガスを使用していたが [1]、最近になって不均一系白金族触媒がアルコールの脱水素反応を効率良く促進することを見いだし、イソプロパノール(*i*-PrOH)を水素源とした触媒活性化法へと展開している [2-5]。*i*-PrOH から触媒を十分活性化できる少量の水素が in situ で発生するため、オレフィンが分子内に共存するアクリル酸類を基質としても、水素による接触還元が併発することなく、重水素標識化が選択的に進行するものと考えた。

アクリル酸ドデシルエステル(**1**)を基質として、10% Pt/C 触媒存在下、*i*-PrOH / D_2O の混合溶媒中ステンレス封管内で加熱撹拌することで、重水素原子はオレフィン部位に選択的に導入された(Scheme 2-a)。なおこの反応では、基質の重合も併発し収率が低下したため、重合防止剤であるヒドロキノンを添加して、収率の改善を図った (Scheme 2-b)。また本手法はメタクリル酸類(**2**)の重水素化にも適用可能であり、オレフィン部とともにメチル基にも重水素原子が効率良く導入された(Scheme 3)。さらにこの反応では、アクリルアミド(**3**)、α-フルオロアクリル酸エステル(**4**)、ナトリウム塩(**6**)、フマル酸類(**8**)なども効率良く重水素標識化される (Table 1)。また、スケールアップにも適応でき、アクリル酸ベンジルの重水素標識体(**9-*d*$_3$**)を基質として、重水素原子を維持したまま、溝呂木‐Heck 反応、ボリル化、あるいは Diels–Alder 反応により化合物 **10**、**11**、**12** に変換することができた(Scheme 4)。

以上、官能基変換が容易なアクリル酸類やメタクリル酸類の初の直接的重水素標識化法を確立した。本法は最も安価な重水素源である重水中で進行するとともに、回収容易な不均一系触媒を使用するため、コスト、環境の両面で優れており、プロセス化学的に有用である。





1) *Synlett* (Account) **2012**, *23*, 959. 2) *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 1529. 3) *RSC Adv*. **2015**, *5*, 13727. 4) *Adv. Synth. Catal*. **2016**, *358*, 3277. 5) *Chem. Pham. Bull.* (Review) *in press*

1P- 50

水中で進行するシクロヘキサジエン類の Pd/C 触媒的脱水素芳香化反応

岐阜薬科大学
○安川直樹・横山裕紀・増田眞大・門口泰也・佐治木弘尚・澤間善成

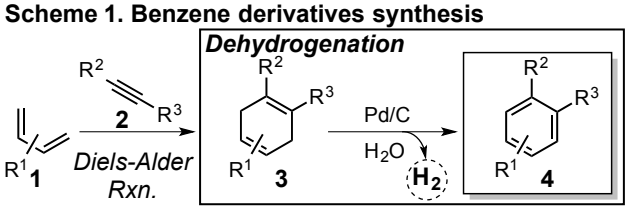
Palladium on carbon-catalyzed dehydrogenative aromatization of cyclohexadienes in water

Naoki Yasukawa*, Hiroki Yokoyama, Masahiro Masuda, Yasunari Monguchi,
Hironao Sajiki, Yoshinari Sawama
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, 501-1196, Japan
sawama@gifu-pu.ac.jp

Highly functionalized aromatic compounds are useful as synthetic building blocks for various functional materials. The dehydrogenative oxidation of 1,4-cyclohexadiene derivatives, which are easily prepared by Diels-Alder reaction between 1,3-dienes and alkynes, is a quite attractive synthetic method for aromatic compounds from a viewpoint of the environmental harmony and atom economy. We have developed a palladium on carbon-catalyzed simple dehydrogenation method of 1,4-cyclohexadienes in water as a novel constructive method of aromatic nuclei.

ベンゼン環は生物活性物質などの機能性材料の基本骨格であり、多置換芳香族化合物の系統的で簡便な合成法の開発は重要である。芳香環は(**4**)、共役ジエン(**1**)とアルキン(**2**)の Diels-Alder 反応により調製した 1,4-シクロヘキサジエン類(**3**)を、有機溶媒中化学量論量以上の酸化剤(*e.g.*, DDQ)で処理すれば合成できるが、酸化剤由来の廃棄物が問題となる。ところで遷移金属が触媒する脱水素型酸化反応は、次世代エネルギーとして注目される水素(H_2)のみが副生する原子効率に優れたクリーンな酸化法であり、我々の研究室では、活性炭担持型不均一系遷移金属が、アルコール類の脱水素型酸化反応を水中で効率良く触媒することを報告している [1,2]。今回、これまでに報告例のないシクロヘキサジエン誘導体(**3**)の脱水素反応を基盤とした、多置換ベンゼン誘導体(**4**)合成法の開発を目指して研究に着手した(Scheme 1)。

Scheme 1. Benzene derivatives synthesis



まず、1-フェニル-2,5-シクロヘキサジエン誘導体(**3a**)を基質とした、脱水素反応によるビアリールの合成を検討した。その結果、Pd/C を触媒として水中、120 °C、6 時間加熱撹拌することで、対応するビアリール(**4a**)が 70%の収率で生成した。しかし、副生する H_2 による基質 **3a** のジエン部の接触水素化反応が併発し、シクロヘキサン誘導体(**5a**)の副生が確認された(Scheme 2)。そこで、水素

アクセプターとなるアクリル酸を添加したところ、**5a** の副生が抑制され、ほぼ定量的に **4a** を得ることができた。この反応は、様々な置換様式を持つビアリール(**4b**-**4e**)やヘテロビアリール(**4f**)、ターフェニル(**4g** and **4h**)ならびにベンゼン誘導体(**4i**)の合成にも適用可能である。さらに、共役ジエンとアルケンから調製されるシクロヘキセン誘導体を基質とした場合にも、二段階の脱水素反応が進行し、対応する芳香族化合物(**4i**)が生成することも明らかとなった。

Scheme 2. Pd/C-catalyzed dehydrogenation of cyclohexadienes

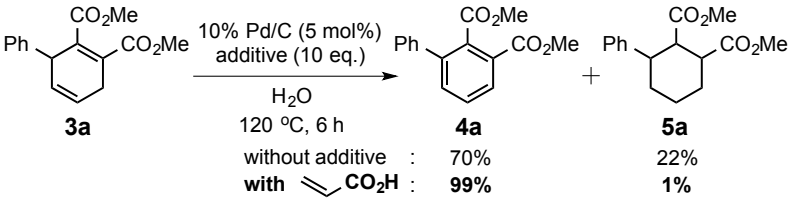
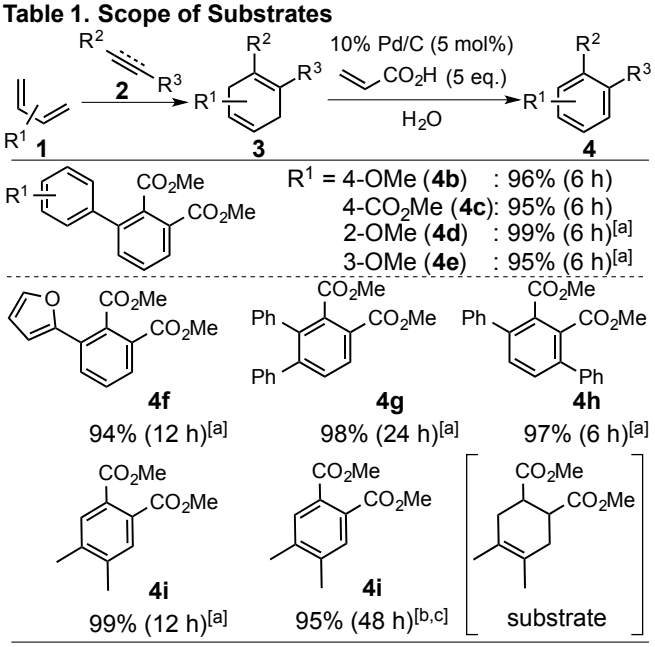


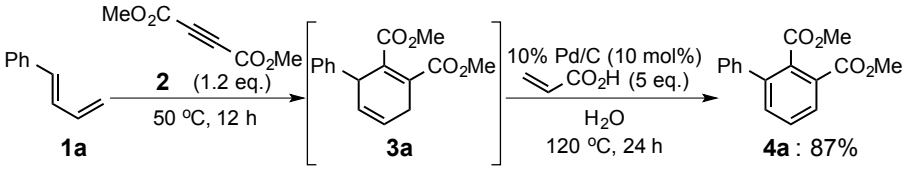
Table 1. Scope of Substrates



[a] 120 °C. [b] 150 °C. [c] 10 eq. of acrylic acid was used.

一つの反応容器内で次々と反応が進行する one-pot 反応は、合成ルートの効率化・短工程化・後処理の単純化を可能にするため、環境調和型化学プロセスの開発に向けて重要なコンセプトの 1 つである。シクロヘキサジエン誘導体(**3a**)の合成で利用する Diels-Alder 反応は加熱のみで進行するため、Diels-Alder 反応進行後に、**3a** を単離精製することなく Pd/C を添加して、連続的に脱水素反応を進行させたところ、所望のビアリール誘導体(**4a**)を one-pot で収率良く合成することができた (Scheme 3)。

Scheme 3. One-pot synthesis via Diels-Alder reaction and dehydrogenation



以上、水中で Pd/C 触媒的に進行する、シクロヘキサジエンやシクロヘキセン類の脱水素反応を基盤とした多置換ベンゼンの合成法を開発した。Diels-Alder 反応で容易に調製できるシクロヘキサジエン類を基質とすることで、高度に官能基化された多置換芳香族化合物の合成が可能である。さらに、Diels-Alder 反応と脱水素型芳香化反応が、one-pot で連続して進行するポットエコノミーな方法論へと展開することができた。Pd/C は濾過・洗浄で容易に回収・再利用でき、さらに安全な水を溶媒として使用するため、プロセス化学的に有用なグリーンサスティナブルな方法論を提供することができたものと考えている。

Reference 1) *Green Chem*. **2014**, *16*, 3439-3443. 2) *Adv. Synth. Catal*. **2015**, *357*, 1205-1210.

1P－51

実用的な酸触媒アルキル化剤の開発

金沢大院医薬保
藤田光・角山哲史・○寺崎博満・山田耕平・国嶋崇隆

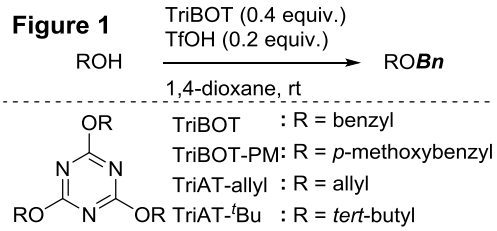
Useful reagents for acid-catalyzed alkylation

Hikaru Fujita, Satoshi Kakuyama, Hiromitsu Terasaki*, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences, Kanazawa University
Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan.
kunisima@p.kanazawa-u.ac.jp

We have developed a novel acid-catalyzed triazinedione-based benzylating reagent, DMBOT. The reaction of acid-labile alcohols using DMBOT in the presence of an acid catalyst proceeded to give corresponding benzyl ethers in good yields. In particular, 2,6-di-*tert*-butylpyridinium trifluoromethanesulfonate (**A**), which is a mild, stable, and nonhygroscopic acid catalyst, can be used with DMBOT for this reaction. Compared to other reported methods, DMBOT with catalyst **A** gave better results for several challenging *O*-benzylation.

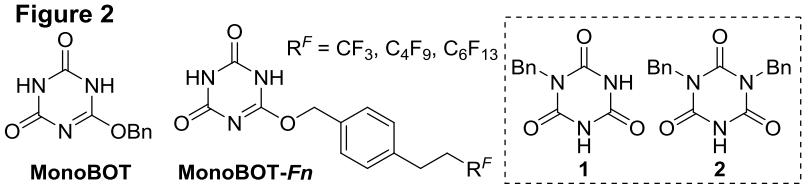
【トリアジン型酸触媒アルキル化剤】　我々は、これまでトリアジン型の酸触媒 *O*-アルキル化剤として、ベンジル化剤 TriBOT[1]、PMB 化剤 TriBOT-PM[2]、*t*-ブチル化剤 TriAT-^{t}Bu[3]、アリル化剤 TriAT-allyl[4]を開発してきた（Figure 1）。これらの反応剤は、安価に購入可能な塩化シアヌルとアルコールから合成可能であり、空気中室温下、安定で取り扱い易い。また、1 分子中の 3 つのアルキル基はすべてカチオン種として放出され、アトムエコノミーに優れている。

Figure 1



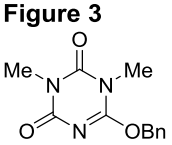
【新規トリアジンジオン型酸触媒ベンジル化剤】　TriBOT を用いた酸触媒ベンジル化反応の中間体であるトリアジンジオン型の MonoBOT が TriBOT より高い反応性を示すことを見出し[5]、更に、これを基に MonoBOT 型のフルオラスベンジル化剤の開発を報告している（Figure 2）[6]。しかしながら MonoBOT は、汎用非プロトン性溶媒に溶解しにくく、酸触媒であるトリフルオロメタンスルホン酸（TfOH）の量を 20 mol%以下に低減すると副生成物である *N*-ベンジルイソシアヌル酸 **1** および **2** の生成が競合し、収率が低下する点が課題であった。最近我々は、これらの課題を解決した、MonoBOT の 2 つの窒素原子をメチル化した新規トリアジンジオン型ベンジル化剤 DMBOT（＝dimethylated MonoBOT, Figure 3）

Figure 2



を見出した。今回、この DMBOT の反応条件の詳細な検討と従来法との比較により、非常に温和な条件下、反応が進行することが明らかになったので、報告する[7]。

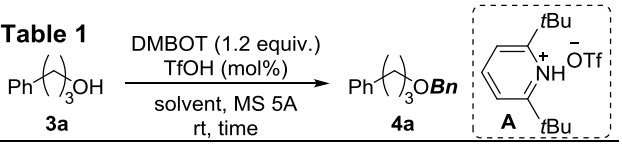
Figure 3



DMBOT

【反応条件の検討】　以前の研究より、以下の反応条件を見出している。DMBOT を用いたベンジル化反応は、TfOH の量を低減しても **1** や **2** のような副生成物はほぼ見られず、高い収率で目的物が得られた（Table 1, entries 1,2）。加熱を行うことで、わずか 1 mol% の TfOH でも反応は高収率に進行した（entry 3）。反応溶媒には DME や CH_2Cl_2/Et_2O 混合溶媒も利用可能であった（entries 4,5）。更なる検討を行ったところ、2,6-di-*t*-butylpyridinium triflate（**A**）は吸湿性のない取り扱い易い塩であるが、これを酸触媒に用いて反応を行うと、97%の高収率で目的物を与える一方（entry 6）、TriBOT で反応を行っても、反応はほとんど進行しないことが分かった（entry 7）。比較的弱い酸触媒を用いたこれらの結果から、DMBOT は TriBOT よりも高反応性のベンジル化剤であると言える。

Table 1

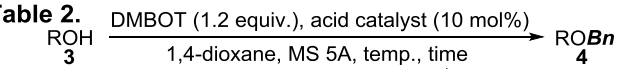


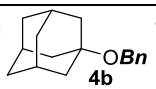
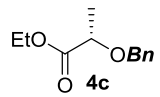
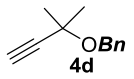
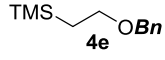
entry	catalyst (mol%)	solvent	time	yield[a]
1	TfOH (10)	1,4-dioxane[b]	4 h	97%
2	TfOH (5)	1,4-dioxane[c]	9 h	97%
3[d]	TfOH (1)	1,4-dioxane[b]	1.5 h	95%
4	TfOH (10)	DME[c]	6 h	92%
5	TfOH (10)	Et_2O/CH_2Cl_2[b]	17 h	90%
6	**A** (10)	1,4-dioxane[b]	6 h	97%
7[e]	**A** (10)	1,4-dioxane[b]	6 h	<1%

[a]NMR yields. [b]The substrate conc. (0.3 M). [c]The substrate conc. (0.1 M). [d]The reaction temp. was 60 °C. [e]TriBOT (0.4 equiv.) was used instead of DMBOT.

【DMBOT, TriBOT, 従来法との比較】　立体的に嵩高いアダマンタノール **3b** やα位に不斉炭素と電子求引性基を有するアルコール **3c** のベンジル化においては、TriBOT と比較すると同等以上、Dudley 試薬[8]やベンジルトリクロロアセトイミダート（BTCAI）[9]と比較しても、高収率で光学純度を損なうことなく目的物 **4b**、**4c** を与えた（Table 2, entries 1,2）。酸性条件で非常に分解しやすいアルコール **3d** に対して、酸触媒 **A** を用いてベンジル化を行うと、Dudley 試薬を用いた場合よりも高い収率で目的物 **4d** を得ることができた（entry 3）。TMS エタノール **3e** のベンジル化は、BTCAI を用いても目的物 **4e** が得られないことが報告されているが[8]、DMBOT では 73%の収率で反応が進行することが明らかとなった（entry 4）。以上の結果より、DMBOT は比較的弱い酸触媒でベンジル化が進行する高い反応性を有し、酸性条件に弱いアルコールからでも収率よくベンジルエーテルを与える実用的な酸触媒ベンジル化剤であることが示された。

Table 2.



entry	product	cat.	temp.	time	yield[a] (DMBOT)	yield[b] (TriBOT)	yield (other)
1	 **4b**	TfOH	rt	13	90%	86%	80%[c] Dudley rgt
2	 **4c**	**A**	50 °C	4 h	88%	86%	70%[d] BTCAI TfOH
3	 **4d**	**A**	50 °C	5.5 h	70%	-	59%[e] Dudley rgt
4	 **4e**	**A**	rt	12 h	73%	-	decomp.[c] BTCAI TfOH

[a]Isolated yield. [b]Data from ref.1. [c]Data from ref.8. [d]Data from ref.9. [e]Data from ref.10.

【参考文献】(1) Yamada, K. *et al.*, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 5026. (2) Yamada, K. *et al., Synthesis* **2013**, *45*, 2989. (3) Yamada, K. *et al., Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4093. (4) Yamada, K. *et al., Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 112. (5) Fujita, H. *et al., J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11200. (6) Kunishima, M. *et al., J. Fluorine Chem.* **2016**, *190*, 68. (7) Fujita, H. *et al., Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 833. (8) Poon, K. W. C. *et al.*, *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 3923. (9) Van de Weghe, P. *et al.*, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 121. (10) Wang, T. *et al.*, Org. Biomol. Chem. **2012**, *10*, 248.

一 般 講 演 要 旨

第２日目（8月４日）

2P-01

水素ならびに酸素ファインバブルフロー手法による物質合成

静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻
○永井公平・佐藤浩平・鳴海哲夫・間瀬暢之

Hydrogen and oxygen fine bubble flow mediated organic synthesis

Kohei Nagai*, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

In recent fine chemical production, shifting from conventional batch to flow system because of many advantages including risk and cost reduction has been desired. However, under Taylor or pipe flow conditions, the gas utilization efficiency has been low because of sequestration of gas and liquid in the flow tube. Therefore, cautious handling of exhausted gas has been required. Applying our newly developed fine bubbles (FB)-method as batch to flow system was evaluated. Highly efficient hydrogenation and dehydrogenative oxidation were achieved using FB-flow method.

石油化学製品などに代表されるバルクケミカルズ産業において、生産性・効率性の向上が不可欠であることから多くの製品がフロー法で生産されている。一方、医薬品などのファインケミカルズ産業におけるフロー法への対応は遅れており、汎用性や信頼性に優れるバッチ法での生産が主である。しかし、現在ではグリーンサステイナブルケミストリー（GSC）の観点から、リスクの軽減・廃棄物削減・省エネルギー化が求められ[1]、ファインケミカルズ産業においてもフロー法による生産への移行が強く望まれている。特に、気相が関与するフロー反応は、巨大かつ高リスクな高圧反応容器を必要とせず、反応混合物から反応剤である気体の除去が容易であることから、上記の様々な課題を解決する反応形式の一つである。これまでに報告されている気相－液相フロー法として、Taylor フロー法（also referred to as bubble train, slug, segmented *etc.*）や Pipe フロー法（annular flow）が知られている[2]。従来法では流路系内で気液が分離するために気体の利用効率が低く、過剰に供給された排ガスの対応も必要となる。我々は過剰の気体を使用しない効率的気相－液相連続フロー法の開発を目指し、気体をファ

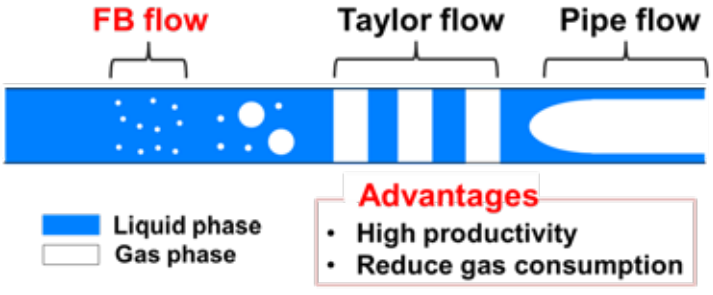


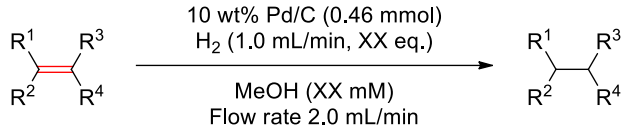
Figure 1. FB フロー法の送液状態

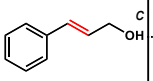
インバブル（FB）として供給する FB フロー法の確立に取り組んだ（Figure 1）。

本検討にあたって小流量での検討が可能な FB フロー装置を構築し、FB 発生機構として気液二相流せん断および加圧溶解法を採用した。まず、本装置系によるワンパス経路での FB 生成を確認したところ、6.31×10^7 個/mL のウルトラファインバブル（UFB、ナノサイズの気泡）が観測された。管内の気液混合流体は気相－液相が交互に流れる Taylor フロー法と外観が同様であり、液相に UFB が高度に分散していると考えられる。

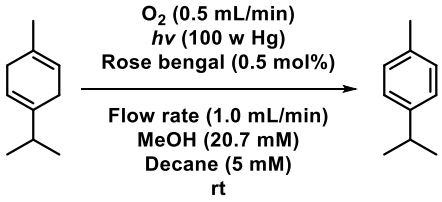
次にモデル反応としてシンナミルアルコールの水素添加反応を選択し、FB フロー法の有用性を検討した。従来法である Taylor フロー法において 63.7%で進行した。一方、FB フロー法において 84.8%で還元体が得られ、水素量が 2.0 当量のとき 94.5%まで向上した。また、本手法は様々な基質に適用可能であり、高収率で還元体を合成した（Table 1）。

Table 1. 炭素－炭素多重結合の水素添加反応



Substrate	Conc. (M)	H_2 equiv.	Flow	Conv. [a] (%)	Yield [b] (%)
	20.7	1.0	FB	91.9	84.8
			Taylor	71.1	63.7
	10.4	2.0	FB	>99.9	94.5
			Bubbling [d]	33.0	9.0
	10.4	1.5	FB	99.0	99.0
			Bubbling [d]	22.8	20.7
	10.4	2.0	FB	>99.9	95.5
			Bubbling [d]	1.9	1.9
	10.4	2.0	FB	99.7	96.7
			Bubbling [d]	7.0	5.2
	10.4	2.0	FB	99.9	96.9
			Bubbling [d]	7.9	2.5
	5.2	2.0	FB	96.1	91.7
			Bubbling [d]	15.2	1.2

[a,b] Determined by GC, [c] 10 wt% Pd/C (0.82 mmol), [d] H_2 flow rate 30 mL/min, [e] 1.5 wt% Pd/sheet (0.7 mmol) at 20 ℃.



		Conv. (%) [a]	Yield (%) [b]
FB flow	:	>99.9	81.3
Taylor flow	:	68.2	33.9
Bubbling flow [c]	:	36.9	11.9

[a,b] Determined by GC, [c] O_2 flow rate 20 mL/min

Figure 2. 各種フロー法を適用した γ-テルピネンの光酸化

続いて、気相－液相－光照射が関与する反応様式である一重項酸素を活性種とした光酸化フロー反応を検討した。FBによる高い溶存気体濃度の維持に加え、照射された光がFBに散乱し、効率的に反応が進行すると考えた。モデル反応としてγ-テルピネンの脱水素的酸化を検討した結果、従来法と比較してFBフロー法が最も効率的に*p*-シメンを与えた（Figure 2）。

以上、FBフロー法において、Taylorフロー様の気液状態に加え、液相部分にFBが存在することにより効率的気体溶解が促進され、Taylorフロー法を凌駕する反応性を示した。

参考文献

1) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; Green Chemistry Theory and Prctice (Oxford Univ. Press, 1998).

2) Carl, J. M.; Ian, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2015**, *20*, 327.

2P- 02

ファインバブル法によるフェノール類の官能基選択的水素化反応

静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻
○飯尾卓也・佐藤浩平・鳴海哲夫・間瀬暢之

Chemoselective hydrogenation of phenol derivatives using fine bubble method

Takuya Iio*, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

We have developed a gas-liquid reaction under atmospheric pressure using fine bubbles (FB). Previously, this method has been applied to various reaction modes as air oxidation, photo oxidation, and hydrogenation, and high efficiency of the reaction under atmospheric pressure was achieved. In this work, we applied the FB method to ketone selective hydrogenation of phenol which generally required high temperature/high pressure conditions. We constructed a flow reactor incorporating FB generator and evaluated reactivity and ketone selectivity over the conventional Taylor flow method.

気相－液相反応は、試薬としての気相を液相から取り除く操作のみで精製可能なため、グリーンケミストリーの観点から優れた反応様式である。しかし気体の溶解度は一般に低いため、従来は耐圧容器中、高温・高圧条件が用いられてきたが、安全性・コストの面で課題がある。ファインバブル（FB）は直径 100 μm 以下の気泡の総称であり、常圧下においても優れた気体溶解性を示すだけでなく、液相に長時間滞留するなどの特異な性質を有する。我々は優れた気体溶解性を示す FB の特性に着目し、FB を用いた常圧下での気相－液相反応手法の開発を進めてきた。これまでに空気酸化・光酸化・水素化反応・イミンのカップリング反応などの多様な反応様式に本手法を適用し、

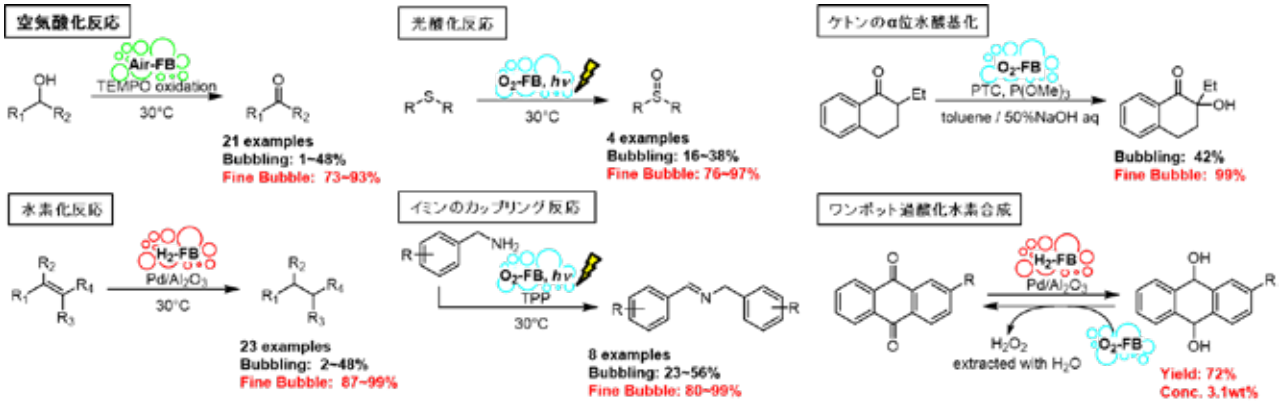
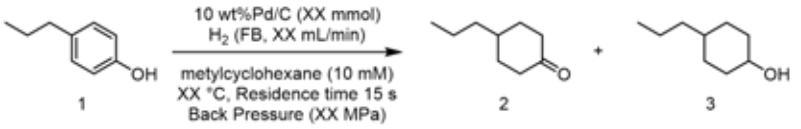


Figure 1. 各種気体を用いた FB 法の汎用性

この有用性を示してきた（Figure 1）[1]。

今回我々は、高温・高圧条件を要するフェノール類の核還元反応におけるケトン体選択的水素化反応へ FB 法を適用することとした。生成物のケトン体はナイロンの原料や液晶中間体として生産されていることから、本反応をケトン体選択的に進行させる必要がある。我々はフローケミストリーを基盤とする反応条件の迅速最適化手法を開発している。本最適化手法をフェノール水素化反応に適用するために、FB 発生装置を組み込んだフロー型反応装置を新たに構築した。本装置系を用いて 4-プロピルフェノールの水素化反応を検討した結果、過剰還元を抑制し、ケトン体選択的に生成物が得られる条件を見出した（Table 1）。フロー法では、基質に対する水素量を制御可能であり、2 当量の水素を供給することでケトン体を選択的に合成した。また FB 法は収率・選択性ともに従来法であるテイラーフロー法を上回る結果を与えた（Table 2）。バリア放電イオン化検出器（BID）を用いるガスクロマトグラフィーにより、反応液中の溶存水素濃度を定量化したところ、FB フロー法ではテイラーフロー法と比較して 2.5 倍の水素濃度を示した。このことから、水素濃度が反応性向上に寄与していると考えられる。また FB により触媒に対する基質の脱着効率が向上したことで、ケトン体選択性が向上したと考えられる。

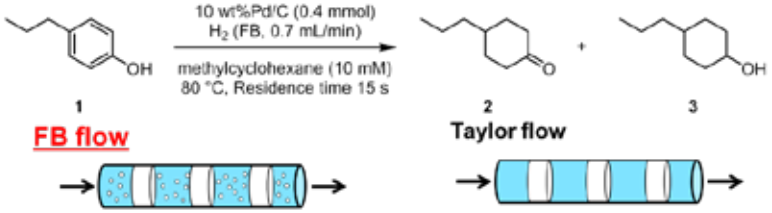
Table 1. FB フロー法による核還元反応条件最適化



Entry	Back Pressure (MPa)	H_2 flow rate (mL/min)	Catalyst (mmol)	Temp. (℃)	Conv. (%)[a]	Yield (%)[a]	Selectivity 2 :3
1	0	1 (3 eq)	0.40	80	26	25	3.3 : 1
2	0.5	1 (3 eq)	0.40	80	85	85	1.7 : 1
3	0.8	1 (3 eq)	0.40	80	97	92	0.6 : 1
4	0.8	0.7 (2 eq)	0.40	80	60	59	10 : 1
5	0.8	0.7 (2 eq)	0.83	80	74	69	7.3 : 1
6	0.8	1 (3 eq)	0.40	30	29	22	10 : 1

[a] Determined by GC

Table 2. FB 法とテイラーフロー法の反応性および溶存水素濃度の収率への影響



H_2 condition	Conv. (%)[a]	Yield (%)[a]	Selectivity (2 : 3)	H_2 Conc.[b] (mmol/L)
Fine Bubble	60	59	10 : 1	4.04
Taylor	23	23	4 : 1	1.52

[a] Determined by GC, [b] Determined by BID

以上、FB 手法はバッチ反応に限らずフロー反応にも適用可能であることが明らかとなり、様々な気相－液相反応の連続フロー化反応や工業スケールでの利用、ファインケミカルズ合成への貢献が期待される。

参考文献

1) (a) Mase, N.; Mizumori, T.; Tatemoto, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2086. (b) Mase, N.; Isomura, S.; Toda, M.; Watanabe, N. *Synlett* **2013**, *24*, 2225. (c) Mase, N.; Nishina, Y.; Isomura, S.; Sato, K.; Narumi, T.; Watanabe, N. *Synlett* **2017**, *in press*. (d) Patent application number: 2011-158551, 2012-140292, 2013-152163, and 2014-46542.

2P- 03

フロー型マイクロ波装置を用いた網羅的反応条件検討による迅速反応最適化

静岡大学大学院　総合科学技術研究科　工学専攻
○齋藤祐介・増田嗣也・佐藤浩平・鳴海哲夫・間瀬暢之

Rapid optimization of reaction conditions based on comprehensive reaction analysis using continuous flow microwave reactor

Yusuke Saito*, Tsuguya Masuda, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University
3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561, Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

Microwave-assisted organic synthesis has been widely applied to various organic reactions due to many advantages; uniform and rapid heating and high efficiency. The advantage of flow synthesis is accurate control of reaction parameters and easy modification of reaction conditions. The use of continuous flow microwave reactor has potential to optimize reaction condition in a rapid manner. In this study, we developed a novel optimizing method of reaction conditions based on comprehensive reaction analysis using real-time monitoring and gradual output of microwave. This method was applied to Fischer indole synthesis, enabling us to optimize flow rate and temperature yielding 99% with only 6 experiments in 1 hour operation.

近年の化学・医薬品産業では、これまでの大量生産・大量廃棄型プロセスから少量多品種、高効率、持続可能な有機合成生産プロセスへの移行が望まれている。高効率な物質生産手法の一つとして、均一な加熱、反応の促進などの利点があるマイクロ波を応用した有機合成が挙げられる。しかし、マイクロ波の浸透深さの問題からバッチ法での大スケール化は困難である。パイプを用いたフロー方式（フロー法）によるマイクロ波有機合成は、従来のバッチ法の課題を解決できる手法である（Figure 1）。これに加えて、フロー法は反応条件を厳密かつ容易に変更可能であり、条件検討に適した手法である。そのため、リアルタイムモニタリングと実験計画法に基づく評価を併用することにより最適条件を迅速に特定できると考えた。これまでに我々は、アルカロイドや医薬品合成に広く用いられる Fischer インドール合成をモデル反応として条件を最適化してきた（Figure 2）。実験計画法に基づいた 14 回の条件検討（total 3 時間）と、曲面近似による条件最適化の結

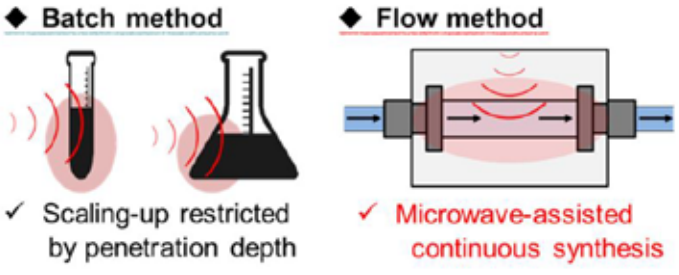


Figure 1. Microwave-assisted continuous flow synthesis

果、6.2 mL/min, 250℃, 収率>99%の最適条件を特定した（Figure 3, left)。これまでの最適条件 [1]（収率 83%）を上回る条件が本手法で得られており、本手法が迅速に最適反応条件を特定できることが明らかとなった。

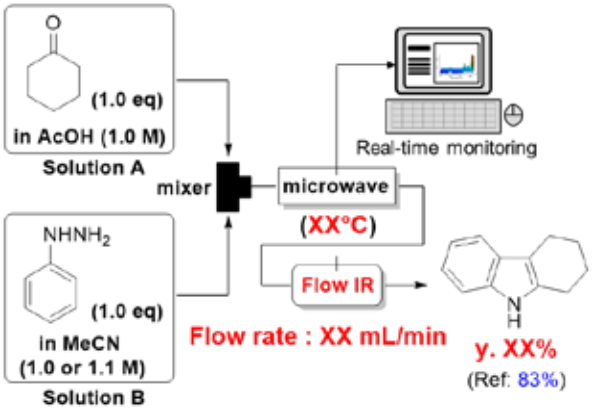


Figure 2. Fischer-indole synthesis using flow method

本研究では、さらなる迅速最適化を目指して、定流量下マイクロ波出力を段階的に上昇させた。これにより反応系を段階的に昇温し、より短時間かつ網羅的な条件検討手法を試みた。流速を 1.0 mL/min ～3.5 mL/min 間で 0.5 mL/min ごとに変化させ、各々の流速においてマイクロ波 10～50 W を 30 steps、10 分間で照射した。その結果、10 分間に 30 以上の反応条件の評価が可能となり、わずか 6 検討、計 1 時間で最適反応条件を特定可能な手法を見出した（Figure 3, right)。

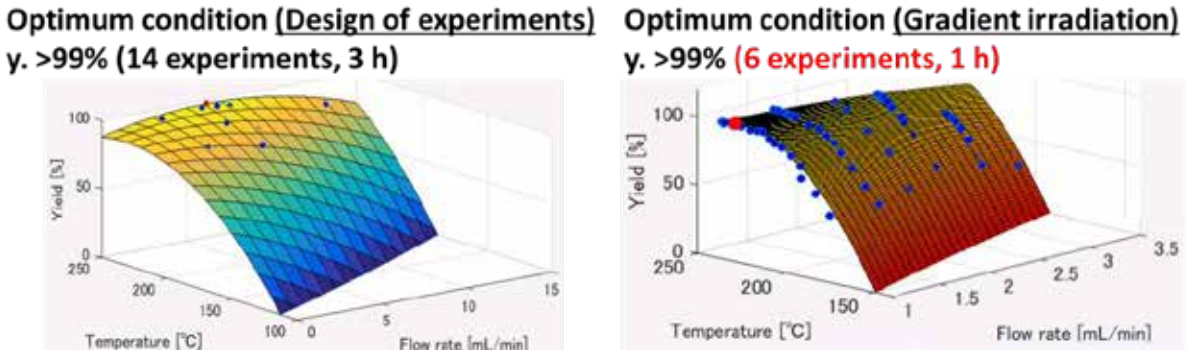


Figure 3. Reaction optimization based on design of experiments and gradient irradiation

また、実際の医薬品合成に適応可能であるかを調べるため、頭痛薬として知られる Frovatoriptan の前駆体のフロー合成による条件最適化を検討した。その結果、これまで報告例のない反応にも関わらず、検討時間 60 分で収率 80%の最適条件を特定することができた（0.5 mL/min, 240℃)。

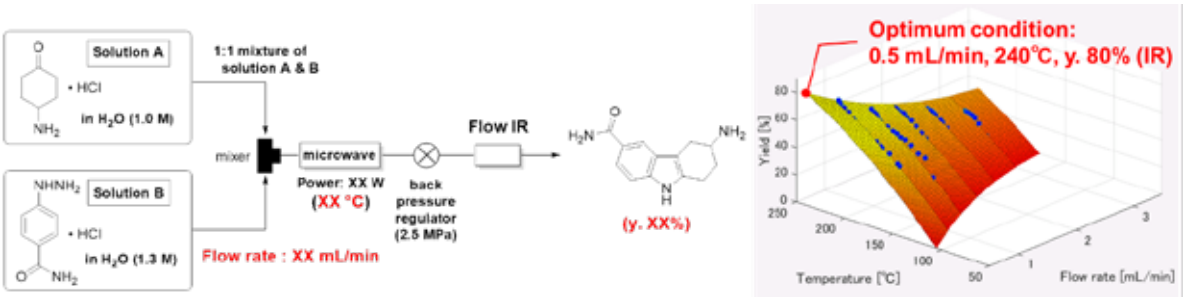


Figure 4 Optimization of Frovatriptan precursor synthesis

参考文献

1) Yokozawa, S.; Ohneda, N.; Muramatsu, K.; Okamoto, T.; Odajima, H.; Ikawa, T.; Sugiyama, J.-i.; Fujita, M.; Sawairi, T.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Egi, M.; Akai, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10204.

2P-04

2-ヒドロキシカルコンの転位反応を用いるベンゾフランの合成研究

近畿大学薬学部
中村光、○今宮彰良、坂井田楓、三木康義、前川智弘

Study of Benzofuran Synthesis via Rearrangement of 2-Hydroxychalcone

Akira Nakamura, Akira Imamiya*, Kaede Sakaida, Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa
School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University
3-4-1 Kowakae Higashi-Osaka, Osaka 577-8502, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

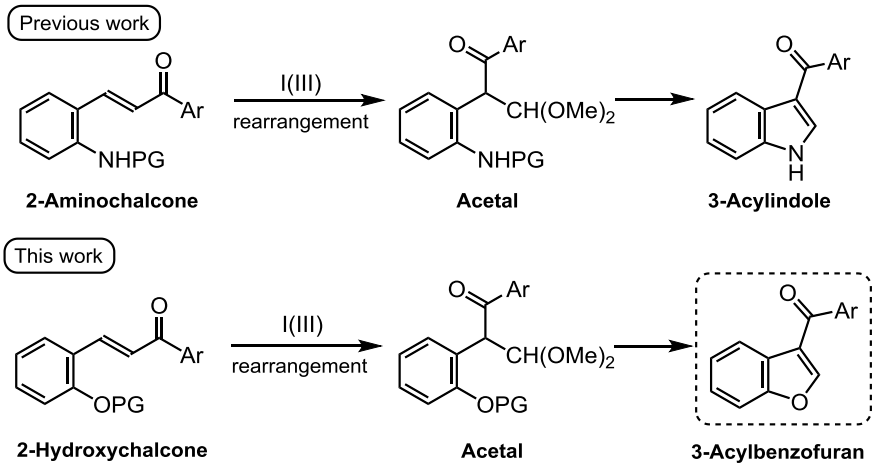
Benzofuran is one of the most important heterocycles found in biologically active compounds. Recently, we have developed the 3-acylindole synthesis via rearrangement of 2-aminochalcone using hypervalent iodine reagent. Following this work, we herein report the 3-acylbenzofuran synthesis from 2-hydroxychalcone which can be easily prepared from the corresponding ketones and aldehydes. MOM-protected 2-hydroxychalcones underwent the rearrangement reaction with PhI(OH)OTs affording the corresponding acetals, which was transformed to 2,3-dihydrobenzofurans by the treatment of *p*TsOH. The obtained 2,3-dihydrobenzofuran, interestingly, was converted to different types of benzofuran, 3-acylbenzofuran and 2,3-disubstitutedbenzofuran, depending on the kind of acid.

ベンゾフランは医薬品をはじめ農薬、天然物に見られる骨格であり、例えば抗不整脈作用を示すAmiodaroneや、尿酸排泄作用を示すBenzbromaroneには3-アシルベンゾフラン構造が含まれている。

我々は最近2-アミノカルコンを出発原料とし、超原子価ヨウ素試薬による転位反応を利用したアセタールへの変換と、続く脱保護と環化反応による 3-アシルインドール類の新規合成法の開発に成功した。今回、本変換反応を応用した2-ヒドロキシカルコンからの3-アシルベンゾフラン合成を計画した(Scheme 1)。

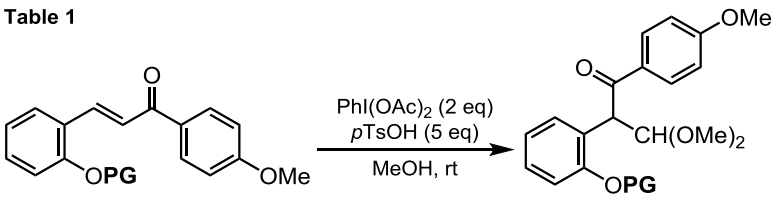
本手法に用いる出発原料のカルコンはケトンとアルデヒドから容易に合成可能で様々な誘導体を得ることが出来るため、多彩な 3-アシルベンゾフラン誘導体合成への展開が期待できる。

Scheme 1



まず種々の 2-ヒドロキシカルコン誘導体を用いて超原子価ヨウ素試薬によるアセタールへの転位反応を検討した(Table 1)。その結果、水酸基を MOM 基で保護し、超原子価ヨウ素試薬として PhI(OH)OTs を用いることで良好な収率で転位反応が進行することを見出した(Entry 7)。

Table 1



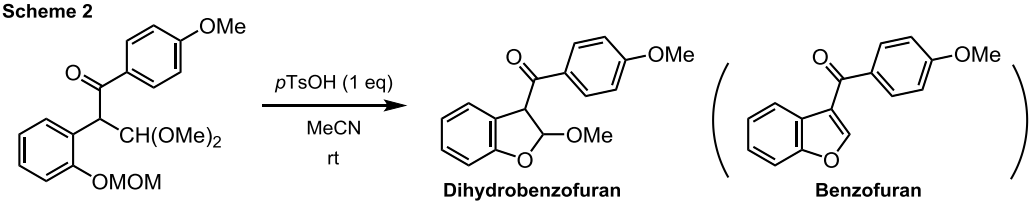
2-Hydroxychalcone **Acetal**

Entry	PG	Time	Result	Entry	PG	Time	Result
1	none	5 min	many spots	5	BOM	2 h	many spots
2	Ac	1 h	many spots	6	MOM	2 h	34%
3	Boc	12 h	no reaction	7[a]	MOM	2 h	64%
4	Bz	12 h	no reaction				

a: PhI(OH)OTs was used without acid

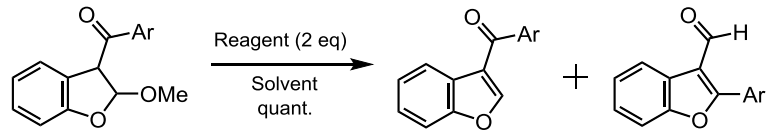
次に得られた転位体を酸性条件で処理することで、MOM 基の脱保護に続き環化反応と芳香族化が進行し、3-アシルベンゾフランが生成することを期待したが芳香族化までは進行せず、ジヒドロベンゾフラン体が得られることが分かった(Scheme 2)。更に室温下、種々の酸条件を検討したが目的のベンゾフラン体は得られなかった。

Scheme 2



そこで塩基性条件下でのジヒドロベンゾフランの芳香族化を検討したところ、反応は首尾よく進行し目的の 3-アシルベンゾフランが高収率で得られた(Table 2, Entry 1)。ここで再度酸性条件下での芳香族化を検討した。その結果、興味深いことに用いる酸の種類を変えることで異なる生成物が得られてくることが分かった。すなわち弱酸である PPTS や TFA、AcOH を用いて 100℃以上に加熱すると塩基性条件で得られた 3-アシルベンゾフランが主生成物で得られてくるのに対し(Entries 2-4)、強酸である *p*TsOH や TfOH を用いると 2,3-二置換ベンゾフランが主生成物として得られることが分かった(Entries 5 and 6)。

Table 2



Dihydrobenzofuran **3-Acyl benzofuran (A)** **2,3-Disubstituted benzofuran (B)**

Entry	Reagent	Solvent	Temp.	Time	Ratio A : B	Entry	Reagent	Solvent	Temp.	Time	Ratio A : B
1	K_2CO_3	THF	rt	4 h	**A** only	4	AcOH	—	110 °C	3 h	25 : 1
2	PPTS	PhMe	110 °C	7 h	20 : 1	5	*p*TsOH	PhMe	80 °C	4 h	1 : 4
3	TFA	PhMe	110 °C	4 h	20 : 1	6	TfOH	PhMe	rt	1.5 h	1 : 4

本発表では基質一般性についての検討と、これら異性体生成の反応機構について併せて報告する。

2P-05

ベンゾフラノン類のエナンチオ選択的 Steglich 型転位反応の開発

岡山大学大学院自然科学研究科
○藤居一輝, 萬代大樹, 菅　誠治

Development of Enantioselective Steglich Rearrangement of Benzofuranone Derivatives

Kazuki Fujii*, Hiroki Mandai, Seiji Suga
Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University,
3-1-1, Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan
pa4i37bg@s.okayama-u.ac.jp

The reaction forming all-carbon quaternary stereogenic centers is a powerful tool for the construction of complicated molecular frameworks. The Steglich type rearrangement is one of these reactions and a well-known acyl migration reaction from oxygen to carbon. Recently, we have developed highly active acyl-transfer catalysts, which consist of binaphthyl-based *N*,*N*-4-dimethylaminopyridine. When these catalysts were applied to Steglich type rearrangement of benzofuranon derivatives, the reaction proceeded with only 0.05 mol % of catalyst **1a** to obtain the rearranged **3a** quantitatively with high enantioselectivities (up to >98% yield, up to >99:1 er).

エナンチオ選択的な第四級不斉炭素の構築反応は天然物や医薬品合成において重用であり、これまでに多くの研究が行われてきた (Figure 1)。これらの研究の 1 つに 2-ベンゾフラノンの 3 位での第四級不斉炭素の構築法があるが、過去例が少なく、満足な触媒反応系が未だに報告されていない。Steglich 型転位反応は、アズラクトンやベンゾフラノン、オキシインドールなどの *O*–アシル化体からその α 位に新たな炭素–炭素結合を生成しながら、第四級不斉中心を構築する転位反応である[1]。この反応は *N,N*-4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)などの求核触媒によって進行することが知られており、高エナンチオ選択的な例もいくつか報告されている (Figure 2)[2]。しかしながら、それらの反応系では一般に触媒量が多く、反応時間が長いという問題を抱えている。

Figure 1. Benzofuran-derived natural products

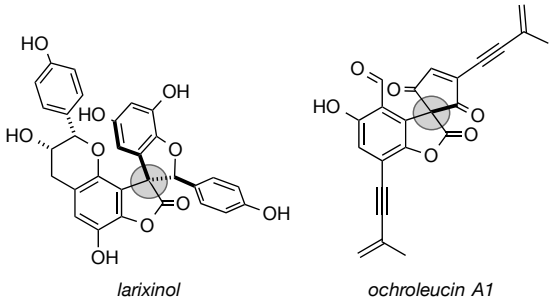
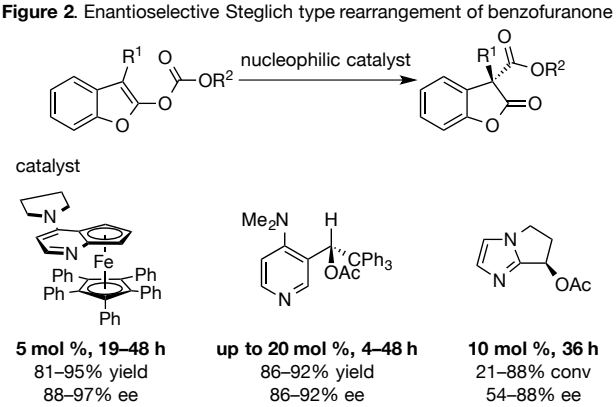


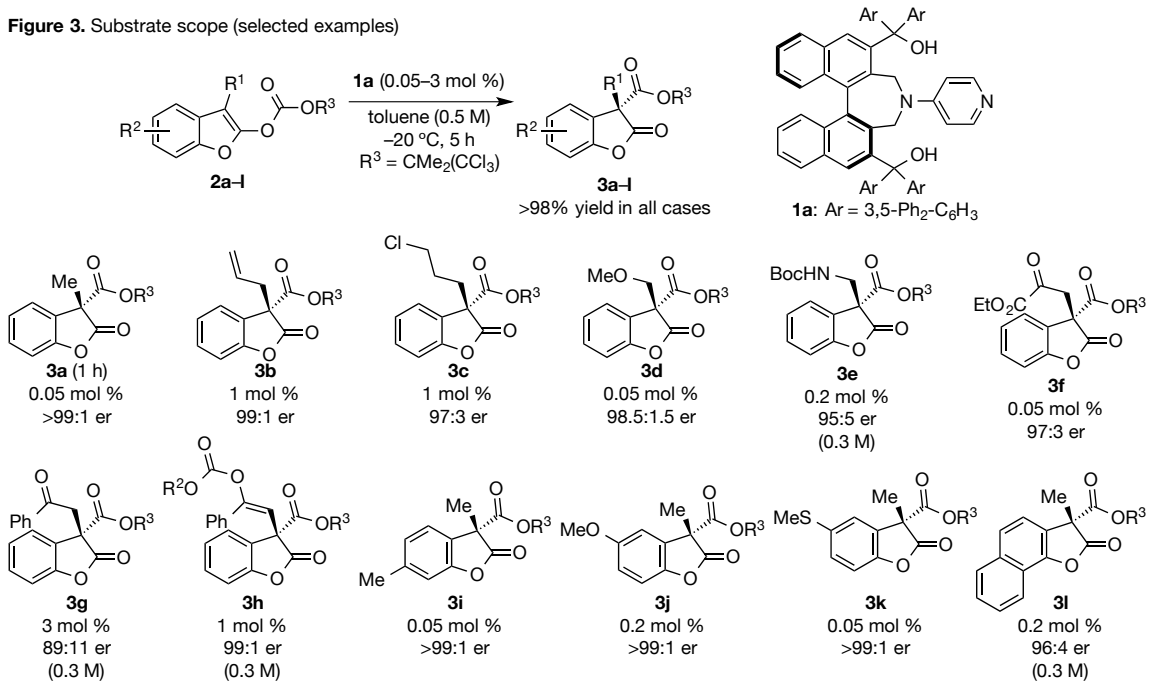
Figure 2. Enantioselective Steglich type rearrangement of benzofuranone



一方で、我々は静電的な相互作用による遷移状態の安定化を利用した高活性な不斉求核触媒の開発に成功しており、オキシインドール類の不斉 Steglich 型転位反応において低触媒量化、反応時間の大幅短縮を実現している[3]。今回、本触媒をベンゾフラノン類の Steglich 型転位反応に適用したところ、転位生成物が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られたので、その詳細を報告する。

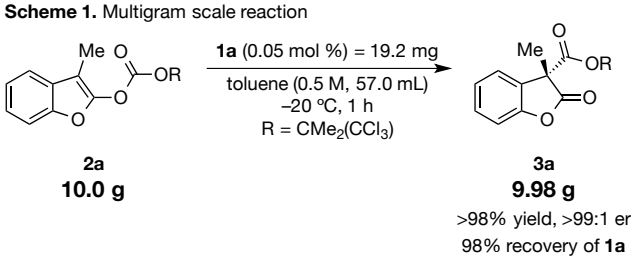
3 位にメチル基を有する反応基質 **2a** を用いて触媒、溶媒、反応温度等を詳細に検討した結果、最適触媒 **1a** を用いて、わずか 0.05 mol %という極めて少ない触媒量でも反応が 1 時間以内に完結し、高エナンチオ選択的に高収率で生成物 **3a** が得られた (Figure 3, **3a**: >98% yield, >99:1 er)。さらに、本反応系は官能基許容性が高く、様々な官能基を有する場合でも低触媒量 (<3 mol %)かつ短時間 (5 h)で円滑に反応が進行した (Figure 3, **3b–l**)。

Figure 3. Substrate scope (selected examples)



2a を用いたスケールアップの検討も行った (Scheme 1)。10 g の **2a** を用いて検討を行ったところ反応は定量的 (>98% yield)かつ高エナンチオ選択的 (>99:1 er)に進行した。このとき、触媒 **1a** は回収率 98%で回収でき、再利用も行うことができた。

Scheme 1. Multigram scale reaction



参考文献

(1) Steglich, W.; Höfle, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981.

(2) (a) Hills, I. D.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3921. (b) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368. (c) Wang, M.; Zhang, Z.; Liu, S.; Xie, F.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1227.

(3) (a) Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11294. (b) Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Suga, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1081. (c) Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Suga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *in press*.

2P-06

環状 1,2-アミノアルコールのジアステレオ選択的不斉合成法の開発

武田薬品工業（株）ファーマシューティカルサイエンス・プロセスケミストリー
○平野沙悠梨、山野光久

Process development of asymmetric and streodivergent route to cyclic 1,2-aminoalcohols

Sayuri Hirano*, Mitsuhisa Yamano
Process Chemistry, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
sayuri.hirano@takeda.com

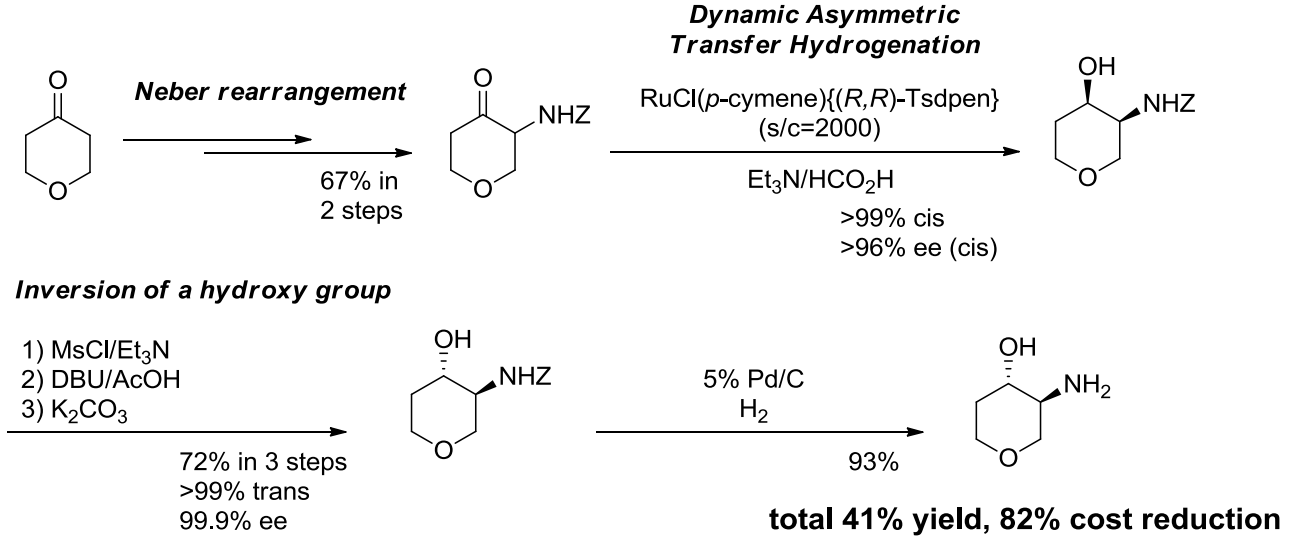
Asymmetric and stereodivergent synthesis of cyclic 1,2-aminoalcohols has been developed. By utilizing the developed asymmetric route, (*3S,4S*)-3-aminotetrahydro-*2H*-pyran-4-ol, which is a key fragment of some of the active pharmaceutical ingredients (APIs), is manufactured with high quality. The present route dose not require column chromatography, special equipment, and harsh reaction conditions, so it is suitable for scale-up manufacturing. Moreover, all four diastereomers are successfully synthesized starting from the same intermediate by simply switching commercially available ruthenium catalyst. Application to the synthesis of other cyclic cis-1,2-aminoalcohols will be also presented.

環状 1，2-アミノアルコールは多くの医薬品に含まれる重要な骨格の一つである。本アミノアルコールは4種の立体異性体が存在し、これを立体選択的に作り分ける技術はいまだ発展途上である。例えば、trans-1,2-アミノアルコールの不斉合成においては、ラセミ体の trans-1,2-aminoalcohol の光学分割[1]やエポキシドへの不斉アミノ化反応[2]等が挙げられる。しかしながら、前者は収率の観点から、また後者は光学純度ならびに触媒の有毒性や入手容易性の観点から大量合成には不向きである。一方、cis-1,2-アミノアルコールの不斉合成法に関しては、trans 体と比較するとさらに例が限られている。[3]

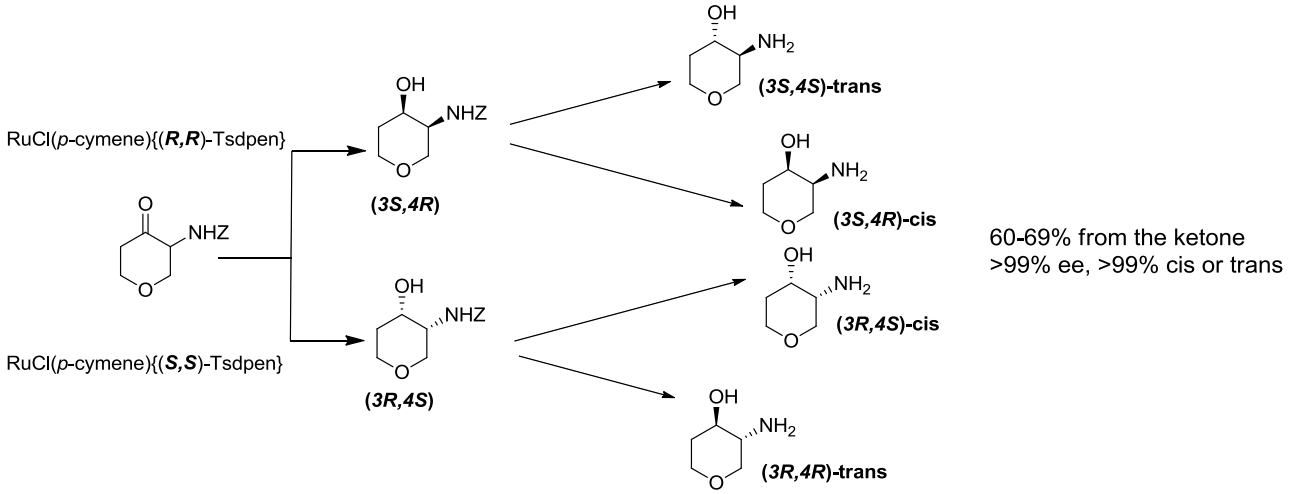
今回我々は、いくつかの医薬品候補化合物[4]に含まれる(*3S, 4S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オールの別途合成法を確立すべく、研究に着手した。本化合物は一般的に、対応するアミノアルコール誘導体の光学分割法によって合成されている。[4] しかしながら、出発物質が高価であること、また鍵反応である光学分割が非常に低収率、さらに再現性が良くないなどの問題点があり、より堅牢かつ安価な合成法の確立が望まれた。

今回、我々が得意とする不斉合成技術を駆使し、(*3S, 4S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オールの堅牢な不斉合成法を確立することに成功したので報告する。比較的入手容易なテトラヒドロピラン-4-オンを出発原料として、総収率 41%で高品質な目的化合物を単離することに成功した。本ルートは、Neber 転位、ルテニウム触媒による不斉水素移動反応、比較的温和な条件下での S_N2 反

応という 3 つの鍵反応からなっている。新たに開発したルートによって、従来法よりも 82%の原価コスト削減を達成することができた。



本不斉合成ルートはいくつかの利点が上げられる。第一に、全ての工程において、安価で入手しやすい反応剤を使用しているため、原価が非常に安い。第二に、カラムクロマトグラフィーによる単離工程や、極低温や高温といった反応を回避することで、プロセスとして堅牢性に優れている。第三に、本ルートを利用することで、全ての立体異性体を共通の中間体から簡便に作り分けることが出来る。これは光学分割やキラルな天然原料を利用した合成法では不可能であるため、本合成法の大きなメリットであるといえる。



さらに我々は、この方法を利用することで、簡便に光学活性な環状 1，2-アミノアルコールを合成するルートを確立するに至った。詳細はポスターにて報告する。

[1] Schiggers, I. *et al. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320-2331.

[2] Martinez, L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898.

[3] Pandey, G. *et al.* Org. Lett. **2008**, *10*, 3611-3614.

[4] Francis, A. *et al.* WO2010097248 A1

2P- 07

環境調和型アミドの選択的モノアルキル化反応

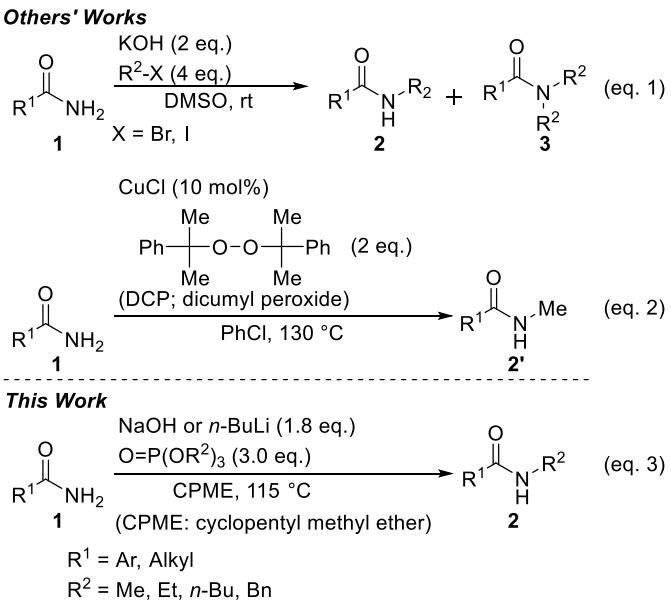
岐阜薬科大学
浅井彰太・○阪一穂・門口泰也・佐治木弘尚・澤間善成

Highly Selective and Environmentally-Friend *N*-Mono-alkylation of Amide Derivatives

Shota Asai, Kazuho Ban*, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Yoshinari Sawama
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
sawama@gifu-pu.ac.jp

N-Mono-alkylated amides are useful backbones of many functional materials. Although the alkylation of primary amides is a straightforward method to prepare *N*-mono-alkylated amides, the avoidance of over alkylation to the corresponding *N,N*-dialkylated amides is quiet difficult under existing alkylation methods using alkyl halides. We have accomplished a highly selective *N*-mono-alkylation of amides using trialkyl phosphates as alkylating agents in the presence of NaOH or *n*-BuLi in cyclopentyl methyl ether (CPME).

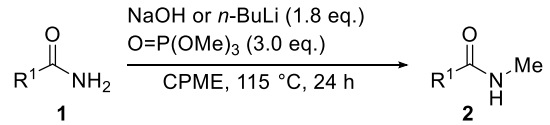
N-モノアルキルアミドは、天然物や医薬品などの生物活性物質に含まれる基本骨格のひとつである。*N*-モノアルキルアミドを合成するための最も基本的な選択肢としては、酸塩化物やカルボン酸と第 1 級アミンの縮合反応があるが、水に不安定な酸塩化物の使用や、高価な縮合剤を当量以上用いる必要がある。また、アルキル化剤でアミドを直接 *N*-モノアルキル化する反応は、化学的に安定なアミドを基質としており、簡便な操作で合成できるため有用であるが(eq. 1)、反応の制御が難しく、過剰にアルキル化された *N,N*-ジアルキル化体(**3**)の副生が避けられない [1, 2]。特にメチル化反応の場合は、反応性が高いハロゲン化メチルやジメチル硫酸を用いるため、**2** を選択的に得ることは困難である。近年、過酸ジクミル(DCP)をメチル源とした第 1 級アミドの選択的モノメチル化反応が報告されている(eq. 2)[3]。しかし、爆発性が危惧される過酸化物や環境負荷の高いハロゲン系溶媒を使用する点で改善の余地がある。今回我々は、酸化耐性が高く安全な cyclopentyl methyl



ether (CPME)溶媒中、安定で入手容易なトリアルキルリン酸エステル[O=P(OR^2)$_3$]をアルキル化剤とした第 1 級アミドの選択的 *N*-モノアルキル化反応を開発した(eq. 3)。

ベンズアミド(**1a**)を基質として *N*-モノメチル化反応を詳細に検討した結果、水酸化ナトリウムまたは *n*-ブチルリチウム(1.8 当量)存在下、トリメチルリン酸エステル (3.0 当量)を添加して 115 ˚C で 24 時間加熱撹拌すれば、*N*-モノメチルベンズアミド(**2a**)が高選択的かつ良好な収率で得られることが判った。ベンズアミド芳香環のパラ位にメトキシ基やメチル基などの電子供与性基 (**1b** – **1c**)や、塩素、ニトロ基などの電子吸引性基(**1f**, **1g**)を導入した基質でも対応する *N*-モノメチル化体(**2b** – **2c**, **2f**, **2g**)が中から高収率で得られた。なお、メタメチルベンズアミド(**1d**)では反応は効率良く進行したが、オルト位にメチル基を導入したところ (**1e**)収率の低下が認められた。本反応はヘテロ芳香族アミド(**1h**)や脂肪族アミド(**1i**)を基質とした場合にも効率良く進行し、**2h** と **2i** がそれぞれ良好な収率で生成した(Table 1)。

Table 1. *N*-Methylation of Primary Amides



1 **2**

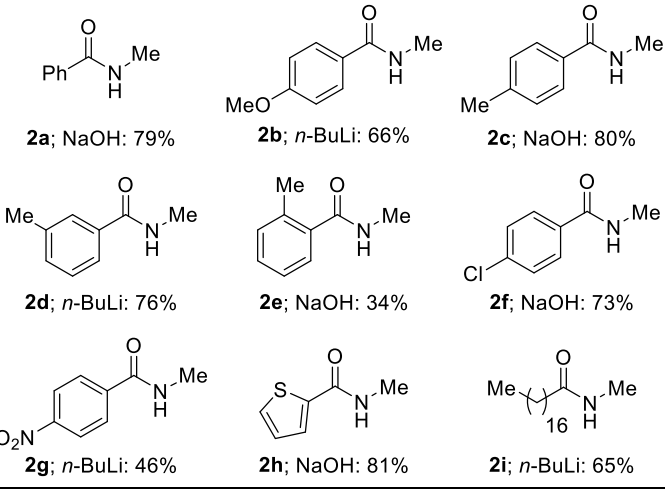
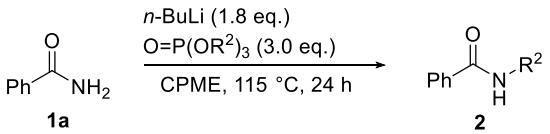
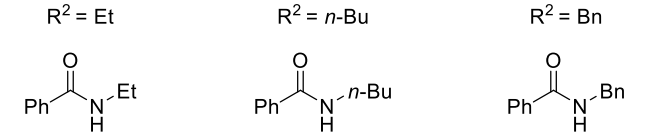


Table 2. Scope of Trialkyl Phosphates



1a **2**



アミドに導入されるアルキル基はトリアルキルリン酸エステルに由来する(R^2)。そのため、エチル、ブチルあるいはベンジルエステルをアルキル化剤とすることで、それぞれ *N*-モノエチル、*n*-ブチル、ベンジルアミド誘導体(**2j** - **2l**)を中程度の収率で得ることができる(Table 2)。

以上、安価で取り扱い容易なトリアルキルリン酸エステルをアルキル化剤とした、アミド化合物の *N*-モノアルキル化反応を開発した。本反応では *N*-モノアルキル化体を選択的に合成することができるだけでなく、CPME を溶媒としているためプロセス化学的にも利用価値があり、モノアルキル化法としての実用的適用が期待される。

References

1) Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2169-2173.

2) J. Yamawaki, T. Ando and T. Hanafusa, *Chem*. *Lett*., **1981**, *10*, 1143–1146.

3) Xia, Q.; Liu, X.; Zhang, Y.; Chen, C.; Chen, W. *Org*. *Lett*., **2013**, *15*, 3326–3329.

2P-08

工業生産を指向したフローリアクターによる

ニトロ化反応の開発

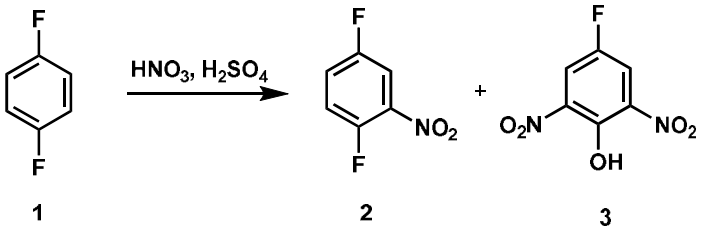
[1]日本理化学工業（株）研究開発室、[2]日本理化学工業（株）生産技術管理課
○鈴間喜教[1]、鈴木勇輝[2]、児玉英彦[1]

Development of nitration for manufacturing in a flow reactor

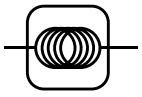
Yoshinori Suzuma[1]*, Yuki Suzuki[2], Hidehiko Kodama[1]
[1] Research and Development Division, Nippon Pharmaceutical Chemicals Co., Ltd., 2-8-18, Chodo, Higashiosaka, Osaka, 577-0056, Japan
[2] Manufacturing Process Development Division, Nippon Pharmaceutical Chemicals Co., Ltd., 3-7-19, Technostage, Izumi, Osaka, 594-1144, Japan
y-suzuma@nichiri.co.jp

Flow microreactor technology has been widely applied to various organic reactions, but large-scale syntheses are not well examined due to various problems. In the nitration of 1,4-difluorobenzene **1** using flow microreactor, 2,5-difluoronitrobenzene **2** was obtained in high yield and in good selectivity, and then the nitration using large-scale flow reactor was achieved with the productivity of 19 kg/8 h.

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研究が目覚ましい発展を遂げている。フローマイクロ合成は、持続可能な環境にやさしい化学プロセスを実現する最も重要な手法の 1 つとして様々な分野での研究開発が活発に行われてきた。混合反応が速い、温度制御性が高い、反応時間の制御が容易など、今までのバッチ反応にないユニークな特長を有し、化学生産プロセスを革新する可能性を秘めている[1]。そのため、多くの企業（医薬品メーカー・化学メーカー・受託合成メーカー）が、フローマイクロ合成の導入による生産プロセスの強化に積極的に取り組んでいる[2]。



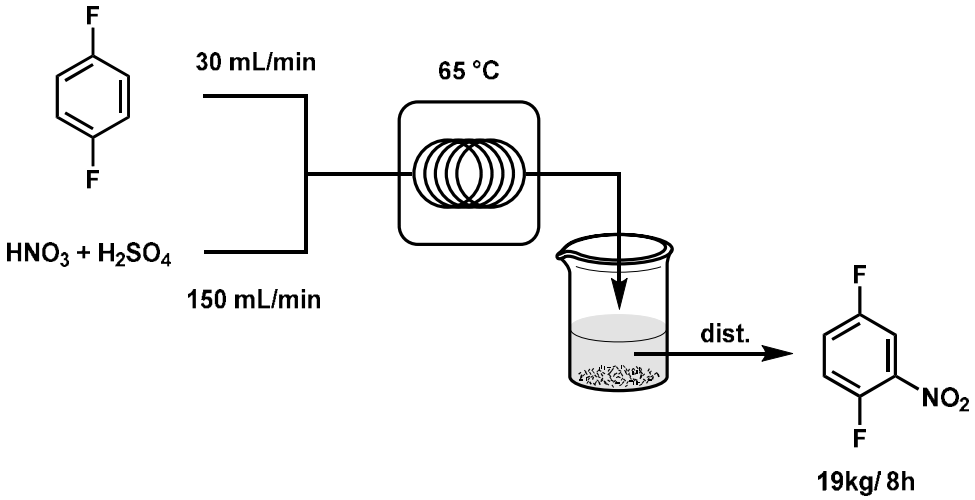
1　　2　　3

reactor	conditons	yield /%	
		2	3
	10°C, 2h	94.7	4.8
	35°C, 1min	99.0	0.55

工業化するにあたり、既存のフローリアクターをナンバリングアップする手法で、生産量を確保することももちろん可能で

あるが、問題点も多い。一方で、ポンプなどを含めた装置のコストが比較的高いことや、GMP 製造の点などから、生産用フローリアクターの導入を躊躇している企業が多くあるのも事実である。

バッチ反応での 1,4-ジフルオロベンゼン **1** のニトロ化では、目的の 2,5-ジフルオロニトロベンゼン **2** が主生成物として得られるが、副生成物 **3** も若干生成した。収率の向上と副生成物の低減を考慮し、まず、小型のフローリアクターを用いて芳香族ニトロ化反応の検証を行った。その結果、収率は 99.0% まで向上し、副生成物も減少した。この検討結果をもとにして工業生産を指向した生産用フローリアクター2 液混合装置システムを設計・準備し、芳香族ニトロ化の検討を行なった。



ポンプは、混酸用ポンプ（ハステロイ）と HPLC 用ポンプの 2 台を用いて、T 字型ミキサー、チューブ（内径 4.35mm）は、材質としてハステロイを用いた。チューブ内の圧力を測定する圧力計や、安全弁もシステムの中に設置し、安全面にも配慮した。反応条件を種々検討した結果、1,4-ジフルオロベンゼン 30mL/min、混酸 150mL/min で送液して、恒温槽を 65℃で反応させ、その後、反応液を分離、蒸留することで、目的の 2,5-ジフルオロニトロベンゼン **2** を連続 8 時間稼働により、19kg 得ることができた。本システムは、2 液混合タイプであるが、ポンプの増設により、3 液混合反応などさらなる発展が可能である。現在、他の反応（選択的ハロゲン化反応）への応用検討を実施している。

参考文献：1) (a) Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2413. (b) Wakami, H., Yoshida J., *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 787. (c) Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046. (d) Hartman, R. L., McMullen, J. P., Jensen, K. F., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7502.
2) (a) Gutmann, B., Elsner, P., O'Kearney-McMullan, A., Goundry, W., Roberge, D. M., Kappe, C. O., *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, 1062. (b) Fukuyama, T., Chiba, H., Kuroda, H., Takigawa, T., Kayano, A., Tagami, K., *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 503.

2P- 09

けい皮アルデヒドをスチレン及び一酸化炭素キャリアーとして利用する二元有機合成法の開発

岐阜薬科大学
服部倫弘・上田舜・○高倉稜弥・澤間善成・門口泰也・佐治木弘尚

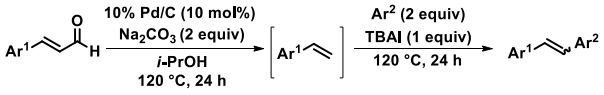
Development of convenient synthetic methods efficiently used cinnamaldehyde as a dual carrier of carbon monoxide and styrene

Tomohiro Hattori, Shun Ueda, Ryoya Takakura*, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

Carbon monoxide and styrene derived from decarbonylation of cinnamaldehyde via the palladium on carbon-catalyzed C–C bond cleavage reaction were directly utilized for the palladium on carbon-catalyzed C–C bond formations. The decarbonylation of cinnamaldehyde derivatives and subsequent independent syntheses of both ester/amide and 1,2-diarylethenes could be achieved in a virtual one-pot and in situ reaction using a H-shaped pressure-tight glass-sealed tube.

化合物中の任意の炭素–炭素(C–C)結合を開裂・再形成し、新たな化合物を構築する反応は基本骨格変換法として重要である。当研究室では、パラジウム炭素(Pd/C)触媒的に進行するけい皮アルデヒド誘導体の位置選択的C–C結合開裂反応を報告しており、炭酸ナトリウムを塩基とした場合には、基質のけい皮アルデヒド誘導体から一酸化炭素(CO)が脱離し、スチレン誘導体が生成する[1]。この反応液中にヨードベンゼンとヨウ化テトラブチルアンモニウムを添加したところ溝呂木–Heck反応が進行し、スチルベン誘導体が良好な収率で得られることが明らかとなった(Scheme 1)。

Scheme 1：溝呂木–Heck 反応基質適用

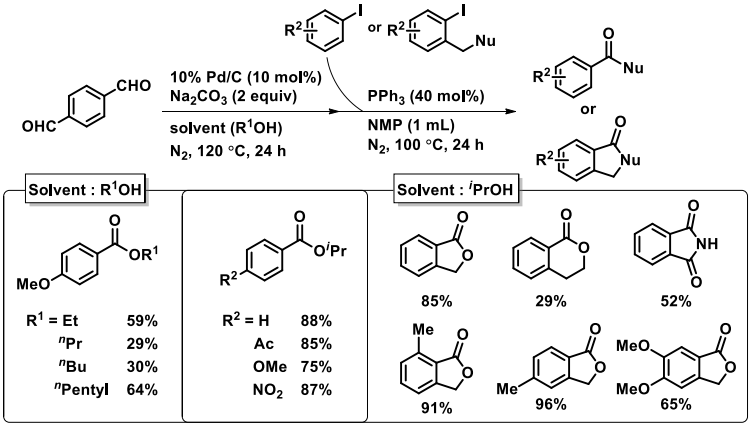


Ar^1	Ar^2	Yield (%)	Ar^1	Ar^2	Yield (%)
Ph	Ph	55%	4-MeOPh	Ph	56%
Ph	4-MePh	36%	4-MeOPh	4-MePh	51%
Ph	4-AcPh	36%	4-MeOPh	4-AcPh	44%
Ph	4-MeOPh	50%			

さらにけい皮アルデヒドのC–C結合開裂反応で生成するCOを、系内でそのまま利用してカルボニル化反応を進行させられないかと考えた。はじめにこの反応系に、2-ヨードベンジルアルコールとトリフェニルホスフィンをけい皮アルデヒドとともに添加して、系内で生成するCOを利用した環状エステルへの変換反応を検討したが、トリフェニルホスフィンが触媒毒として作用したためか、反応は全く進行しなかった。しかし、けい皮アルデヒドから十分にCOが発生した後に2-ヨードベンジルアルコールとトリフェニルホスフィンを

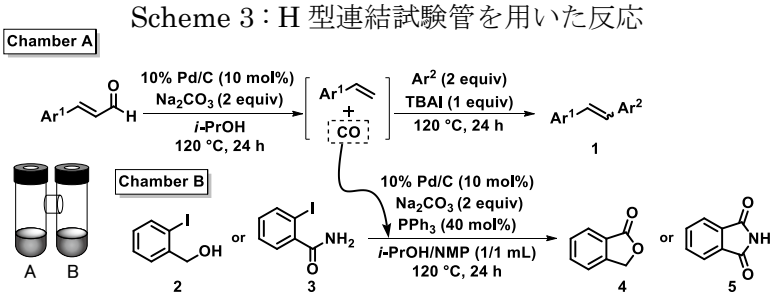
添加したところ、所望のカルボニル環化反応が進行した。この結果から、けい皮アルデヒドが良好な CO キャリアーとして作用することが判ったが、同時に生成するスチレンが廃棄物となりアトムエコノミーの観点で問題が残る。そのため、類似の構造を持つシンプルな CO キャリアーを探索した結果、取り扱い容易なテレフタルアルデヒドが最も効率良くカルボニル化反応を促進することを見出した。テレフタルアルデヒドから CO を遊離させた後、アルコールとトリフェニルホスフィンを添加するのみで様々なエステル誘導体が得られた (Scheme 2)。CO は有毒ガスであるため、最近のカルボニル化反応では CO を in situ で調製する方法が注目されている。例えば眞鍋先生らは *N*-ホルミルサッカリンを [2]、また、森本先生らはペンタフルオロベンズアルデヒドを [3]CO キャリアーとしたカルボニル化反応を報告している。今回、化学的に安定で安価なテレフタルアルデヒドが良好な CO キャリアーであることが示されたことで、in situ カルボニル化反応のバリエーションを拡大することができたものと考えている。

Scheme 2 : カルボニル化反応基質適用



ところで Skrydstrup らは、2 つの耐圧ガラス試験管の上部を連結した H 型反応容器(H 管)を開発しており、一方の試験管で発生した CO を、もう一方の試験管でカルボニル化反応に直接利用している [4]。今回 H 管を利用して、けい皮アルデヒドをスチレン誘導体と CO のデュアルキャリアーとして余すことなく活用する新たな基本骨格構築法を開発した [5]。具体的には、H の *Chamber A* でけい皮アルデヒド類の C–C 結合開裂反応とそれに続く溝呂木–Heck 反応を、また、*Chamber B* で 2-ヨードベンジルアルコールあるいは 2-ヨードベンズアミドの閉環型カルボニル化反応を実施したところ、双方の反応が効率良く進行し、スチルベン誘導体とフタライドあるいはフタルイミドをそれぞれ良好な収率で合成することができた(Scheme 3)。

Scheme 3 : H 型連結試験管を用いた反応



Ar^1	Ar^2	Yield of 1 (%)	Chamber B Substrate	Yield of 4 or 5 (%)
4-MeOPh	Ph	70%	2	82%
4-NO_2Ph	Ph	63%	2	67%
4-MeOPh	Ph	70%	3	49%

References:
1) *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 2737; **Highlighted in *Synfacts*, 2016**, *12,* 753
2) K. Manabe et al. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 8611.
3) T. Morimoto et al. *J. Organomet. Chem*. **2007**, *692*, 625.
4) T. Skrydstrup et. al. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 6061
5) *Chem. Eur. J.* in press; ***Hot Paper***. DOI : 10.1002/chem.201606048

2P- 10

ノナフラートを脱離基とするPd触媒を用いたビニル位への重水素導入法の開発

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
○森本哲朗, 栗山正巳, 尾野村治

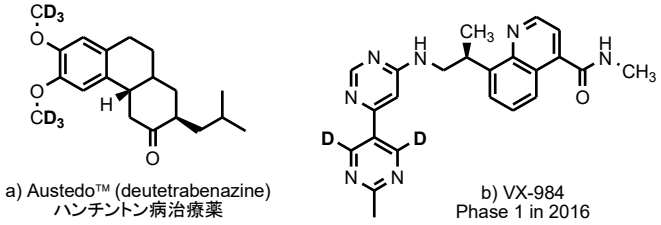
Pd-catalyzed deuteration of vinyl nonaflates

Tetsuro Morimoto*, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi,
Nagasaki 852-8521, Japan
bb55616026@ms.nagasaki-u.ac.jp

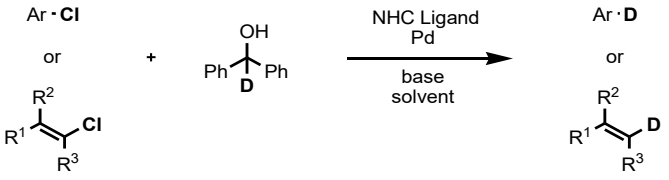
Deuterium is useful in not only analysis of reaction mechanism and drug metabolism as a labeled element, but also improvement of bioavailability as "deuterated drug". Herein, we focus on vinyl nonaflates and expect that nonaflate/D exchange reaction via ß-hydride elimination would lead selective deuterium introduction. In screening of reaction conditions, vinyl deuterated compounds was obtained in good yields and high selectivity with bulky and electronrich P^tBu_3 and $[Pd(allyl)Cl]_2$. Under optimized reaction conditions, this deuteration method tolerated various substrates and the effective deuteration of a drug precursor was achieved.

重水素標識化合物は古くから反応機構や薬物体内動態の解析に用いられているだけでなく、薬物代謝や薬物相互作用の制御を目的とした「重水素化医薬品」が注目を集めている[1]。最近、Teva Pharmaceutical Industries によって重水素化医薬品として Austedo (deutetrabenazine) が開発され、FDA で初めて承認された(Figure 1a)。一方、アルケニル基は生物活性物質によく見られる重要な部分構造であるが、ビニル位への触媒的な重水素導入法は少なく、一般性と選択性に課題を残している。また、sp^2 炭素への触媒的重水素導入反応は様々に研究されているが、多くの手法では反応点の制御が難しいことに加えて、重水素化源を大過剰量必要とする[2]。当研究室では、これまでに Pd–NHC 触媒による芳香族塩化物及びビニル型塩化物の Cl/D 交換手法の確立に成功している(Scheme 1)[3]。これらの知見を基盤として、重水素源として重水素化アルコールを化学量論量用い、パラジウム触媒による ß-水素脱離を経由した触媒的還元法を用いることにより、ビニルノナフラートの高効率的かつ選択的な重水素化が可能になるものと期待した。一般に、ビニルノナフラートはケトンから容易に合成することが

Figure 1. Deuterated drugs



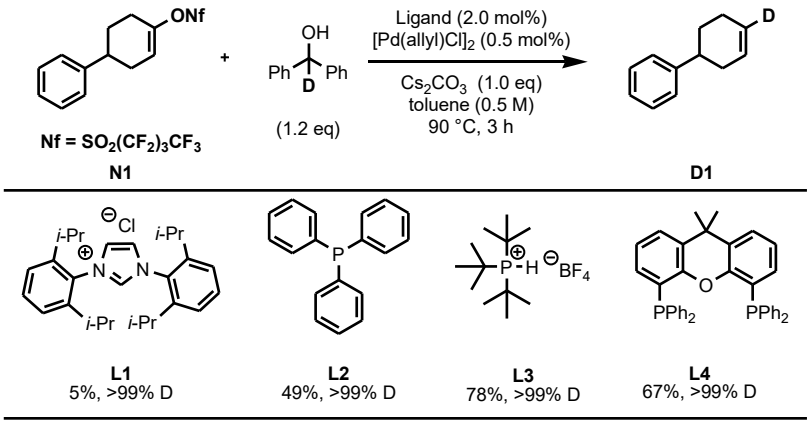
Scheme 1. Our previous work



可能であり、トリフラートと同等の反応性を示すことが知られている。さらに、トリフラートに比べて加水分解などを受けにくく、安定性が非常に高いという特徴を持つ。

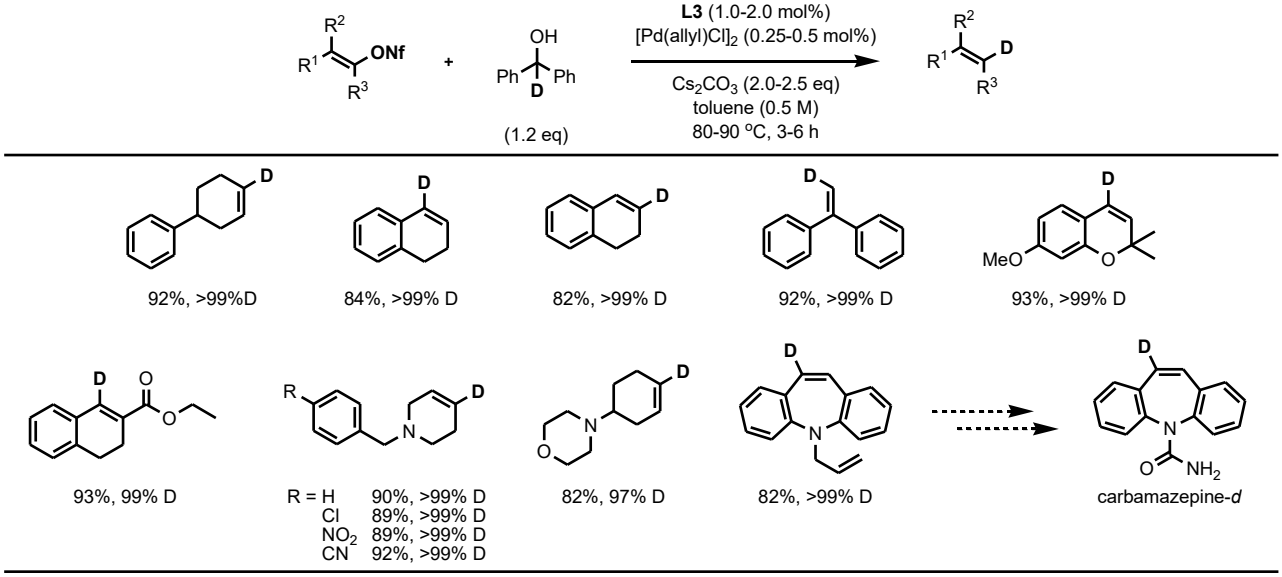
塩基存在下、配位子とパラジウム源を加熱撹拌して錯体触媒を形成したのち、ビニルノナフラート(**N1**)と α-deuteriobenzhydrol を加えて反応を行った(Table 1)。当研究室では Cl/D 交換反応において NHC 配位子が効果的であることを見出しているが、本反応系では有効ではなく、目的の重水素化体をほとんど与えなかった。そこで、種々の単座及び二座ホスフィン配位子(**L2-L4**)を検討したところ、いずれも **L1** より高収率で目的の化合物を与えた。嵩高く電子豊富な **L3** を用いたとき、高効率的に反応が進行することを見出した。

Table 1. Ligand screening



種々の検討の後に得られた最適条件を用いて、基質一般性の検討を行った(Table 2)。様々な基質に対して高い重水素化率で目的の重水素化体を得ることができた。官能基共存性も優れており、ニトロ基やシアノ基のような還元されうる官能基を有する基質に対しても適用可能であった。ビニル位を重水素化したカルバマゼピン前駆体を合成することにも成功した。

Table 2. Scope of substrates



<参考文献>

1. Sanderson, K. *Nature* **2009**, *458*, 269.
2. a) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Fey, T.; Zimmermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed* .**2007**, *46*, 7744-7765. b) Sawama, Y.; Monguchi, Y.: Sajiki, H. *Synlet.* **2012**, *23*, 959-972. c) Yabe, Y; Sawama, Y; Monguchi, Y; Sajiki; H. *Eur. J. Org. Chem*, **2013**, *19*, 484-488
3. Kuriyama, M; Hamaguchi, N; Yano, G; Tsukuda, K; Sato, K; Onomura, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8934-8946.

2P－１１

ラニレスタット鍵中間体（光学活性環状イミド）の立体選択的合成

安田女子大学薬学部
○西村良夫, 佐々木千尋, 西博行, 生中雅也

Enantioselective Access to a Chiral Cyclic Imide, a Key Intermediate for the Synthesis of Ranirestat

Yoshio Nishimura*, Chihiro Sasaki, 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

Enantioselective access to chiral cyclic imide (*R*)-**2**, a key intermediate for the synthesis of ranirestat **1**, an aldose reductase inhibitor, has been established by the integral use of the two synthetic methodologies: (1) generation of the quaternary asymmetric center by desymmetrization of prochiral 1,3-diol **6** using lipase-catalyzed enantioselective acetylation; (2) efficacious application of functional group manipulations, such as one-pot convenient oxidation of primary alcohol to carboxylic acid [(*R*)-**7** → **8a**], practical conversion of carboxylic acid to ethyl ester [**8a** → **8b**, **11a** → **11b**], Rh (I)-catalyzed hydration of nitrile into amide [**8b** → **9**], and tactical protection of oxidation-labile imide nitrogen with a *p*-methoxybenzyl group [**10a** → **10b**] and cerium ammonium nitrate (CAN)-mediated deprotection.

環状イミド部分に第 4 級不斉炭素原子を有するラニレスタット **1** は、大日本住友製薬で開発されたアルドース還元酵素阻害薬であるが、その光学活性鍵中間体 (*R*)-**2** は分割法（シンコニジンとのジアステレオマー塩の形成）[1] によって、もしくは類似の中間体は不斉反応 [2] を利用して合成されている（図 1）。

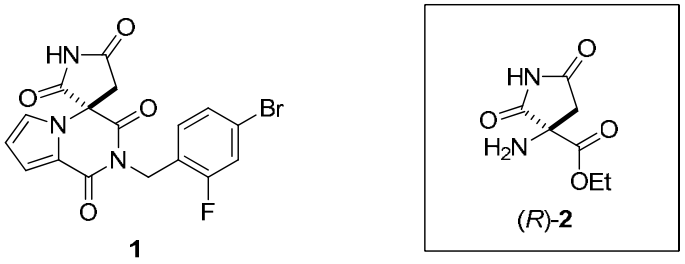
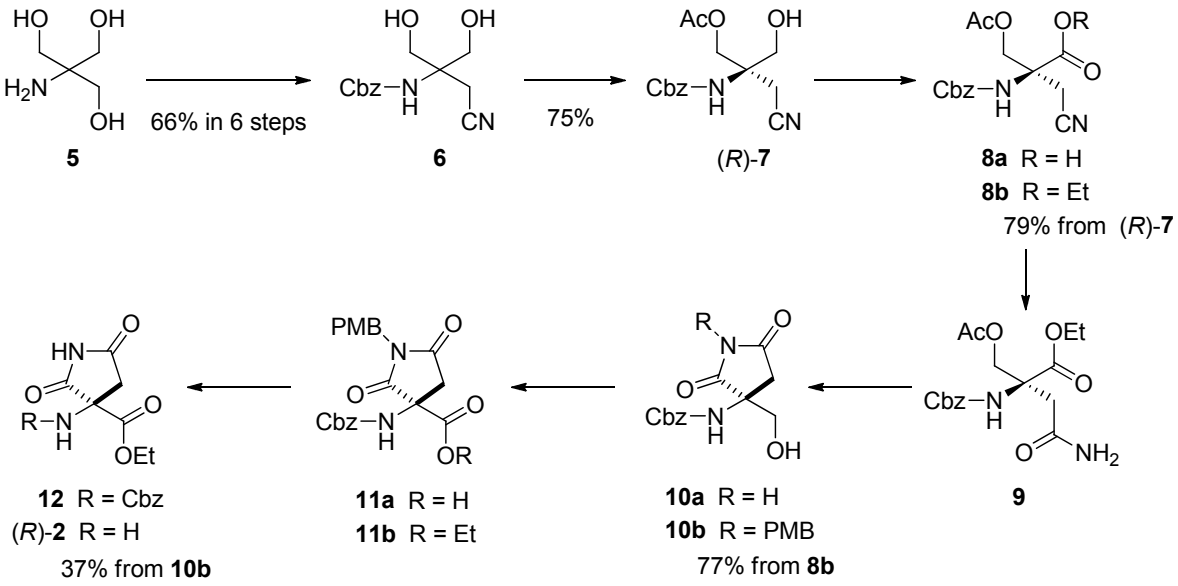


Figure 1

本研究では (*R*)-**2** に隠された対称性に注目し、desymmetrization（リパーゼを用いた立体選択的アセチル化）による第 4 級不斉炭素原子の構築と効率的な官能基変換を組み合わせることによって、

(*R*)-**2** の立体選択的合成を達成した（スキーム 1)。そのプロセス化学上の特徴は、次の 5 点に要約される。(1) 廉価な TRIS **5** から容易に調製できる対称 1,3-プロパンジオール **6** 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することによって、モノアセタート (*R*)-**7** の第 4 級不斉炭素原子（97% ee）を構築する。(2) 残華の条件を簡便にした連続酸化法［(1) TEMPO、NaClO (2) $NaClO_2$、HCl (0.5 equiv)］[3] で第 1 級アルコールをカルボン酸に酸化する［(*R*)-**7** → **8a**］。(3) 田辺らの条件［(1) TsCl、*N*-methylimidazole (2) EtOH］[4] でカルボン酸をエチルエステルに変換する［**8a** → **8b**, **11a** → **11b**］。(4) Chang らの条件［$RhCl(PPh_3)_4$、CH_3CH=NOH］[5] でニトリルをアミドに水和する［**8b** → **9**］。(5) 酸化に不安定なイミド窒素を *p*-メトキシベンジル（PMB）基で保護したのち［**10a** → **10b**］、CAN で脱保護する［**11b** → **12**］。そして、目的とする (*R*)-**2** (> 99% ee) を TRIS **5** から 16 工程、通算収率 12% で得ることができた。[6]



Scheme 1

References

1) T. Negoro *et al*, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4118–4129. 2) (a) M. Shibasaki *et al*, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11342–11343. (b) K. Maruoka *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 9466–9468. (c) T. Kawabata *et al*, *Heterocycles* **2008**, *76*, 1593–1606. (d) B. M. Trost *et al*, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1276–1279. 3) 西村良夫 他, 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム, 2014 年 7 月（東京）, 2P-29. 4) Y. Tanabe *et al*, *Adv. Synth. Catal*. **2003**, *345*, 1209–1214. 5) S. Chang *et al*, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 5598–5601. 6) 西村良夫 他, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016 年 11 月（つくば）, 2P-09.

2P- 12

ケテンシリルアセタールの触媒的（2+2）環化付加による シクロブテンの合成

京都大学大学院薬学研究科
山岡 庸介，○植田 幹，山下 徹，下田 和摩，山田 健一，高須 清誠

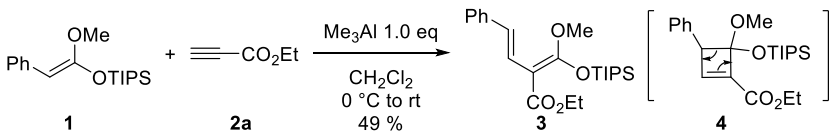
Catalytic (2+2) Cycloaddition of Ketene Silyl Acetals for the Formation of Cyclobutenes

Yousuke Yamaoka, Motoki Ueda*, Tohru Yamashita, Kazuma Shimoda, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu
46-29, YoshidaShimoAdachicho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501, Japan
Graduate School of Pharmaceutical Science, Kyoto University
kay-t@pharm.kyoto-u.ac.jp

Cyclic ketene silyl acetals were utilized for (2+2) Cycloaddition with propiolates to prevent an undesired electrocyclic ring opening reaction. Me_3Al catalyzed this cycloaddition with propiolates to afford the cyclobutene derivatives in high yields. The advantage of this reaction was highlighted by the successful application of internal propiolates to afford the multi-substituted cyclobutenes.

炭素小員環のひずんだ構造は固有の立体配座を提供することから医薬品の構造素子としても潜在的利用価値が高く、特許の視点からも有用性の高い骨格である。シクロブテンやシクロブタノンは官能基導入も容易であり、それらの実践的な合成法の確立はプロセス化学的に重要であり、簡便な合成法の開発を検討することとした。我々は以前、酸触媒によるシリルエノールエーテルとプロピオール酸エステルの (2+2) 環化付加による多置換シクロブテンの合成法を報告している[1]。より酸化度の高いケテンシリルアセタール (KSA)の (2+2) 環化付加は数例報告されているものの基質適用範囲が限定的であるなどの課題があった[2-4]。そこで我々はKSAを用いた (2+2) 環化付加における、より一般性の高い反応条件の検討を行うこととした。

Scheme 1. (2+2) Cyloaddition of KSA **1** with propiolate **2a**

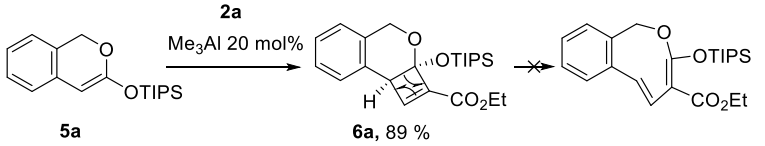


1　　2a　　3　　4

フェニル酢酸エステルから誘導される鎖状KSA **1** とプロピオール酸エチル (**2a**) を用いてルイス酸存在下反応を行ったところ、1,3-ジエン **3** が主生成物として生じ、目的のシクロブテン **4** は得られなかった。反応機構を考察した結果、目的のシクロブテン **4** が 4π 電子環状反応により開環して生成したものと考えた[5] (**Scheme 1**)。そこで、我々は電子環状反応による開環を抑

制するため、環状の KSA を用いればよいと考えた。すなわち、(2+2) 環化付加で生じる *cis* 縮環のシクロブテンが熱的電子環状反応をすると、立体特異的(同旋的) に進行するためひずみの大きな *trans* 中員環アルケンが生成することとなる (**Scheme 2**)。開環体がシクロブテン成績体より不安定になるように反応設計すれば、開環を抑制できうると考えた。実際、イソクロマノンから得られる KSA **5a** と **2a** の反応を検討した結果、CH_2Cl_2 中 Me_3Al (20 mol%) 存在下反応は円滑に進行し、生成物 **6a** を 89%で得ることができた。

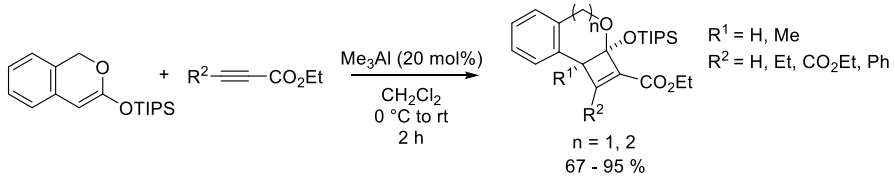
Scheme2. (2+2) Cycloaddtion of KSA **5a** with propiolate **2a**



5a **6a,** 89 %

最適条件での基質検討の結果を **Scheme 3** に示す。環状 KSA の員数の検討を行ったところ、6, 7 員環の KSA では良好な収率で目的物を与えた。KSA のα位に置換基を持つ基質や、内部アルキン構造を持つ基質を用いた場合も円滑に反応が進行し良好な収率で縮環シクロブテンが得られた。このような内部アルキンとの (2+2) 環化付加はほとんど例がなく、すべての環内炭素原子に置換基をもつ多置換シクロブテンの合成に成功した。なお芳香環を有さない環状 KSA を用いた場合でも良好な収率で目的物を与えた。

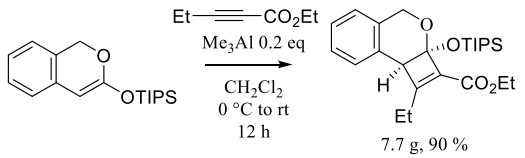
Scheme 3. Substrate Scope of (2+2) Cycloaddition



本手法はグラムスケールでも良好に進行し (**Scheme 4**)、また酸素官能基を多く持つアルテミシニンに対するシクロブテン導入を簡便に行うことができる (**Scheme 5**)。

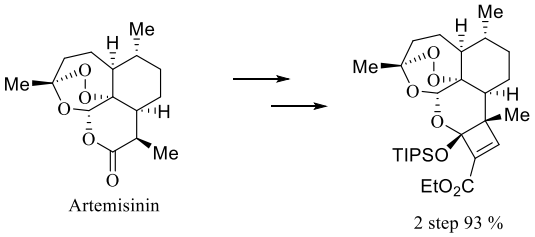
以上、環状 KSA とプロピオール酸エステルの触媒的 (2+2) 環化付加反応によるシクロブテン化合物の合成法を確立した。本手法は全合成における初期段階と終盤段階の双方において適用可能であり、実用性が高いこともわかった。

Scheme 4. large scale synthesis of cyclobutene



7.7 g, 90 %

Scheme 5. late stage functionalization of natural product



2 step 93 %

Reference

1) Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005***, 127,* 3668. 2) Rousseau, G.; Quendo, A. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 6443. 3) Miesch, M. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 839. 4) Iwata, S.; Hamura, T.; Suzuki, K. *Chem. Comm*. **2010**, *46*, 5316. 5) Arichi, N.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu K. *J. Am. Chem. Soc*., **2015**, *137*, 9579.

2P- 13

イノラートを用いた歪んだトリプチセンの合成と変換反応

[1] 九州大学大学院総合理工学府、[2] 九州大学先導物質化学研究所
○吉永達郎 [1], 岩田隆幸 [2], 新藤充 [2]

Synthesis of distorted triptycene using ynolate and its transformations

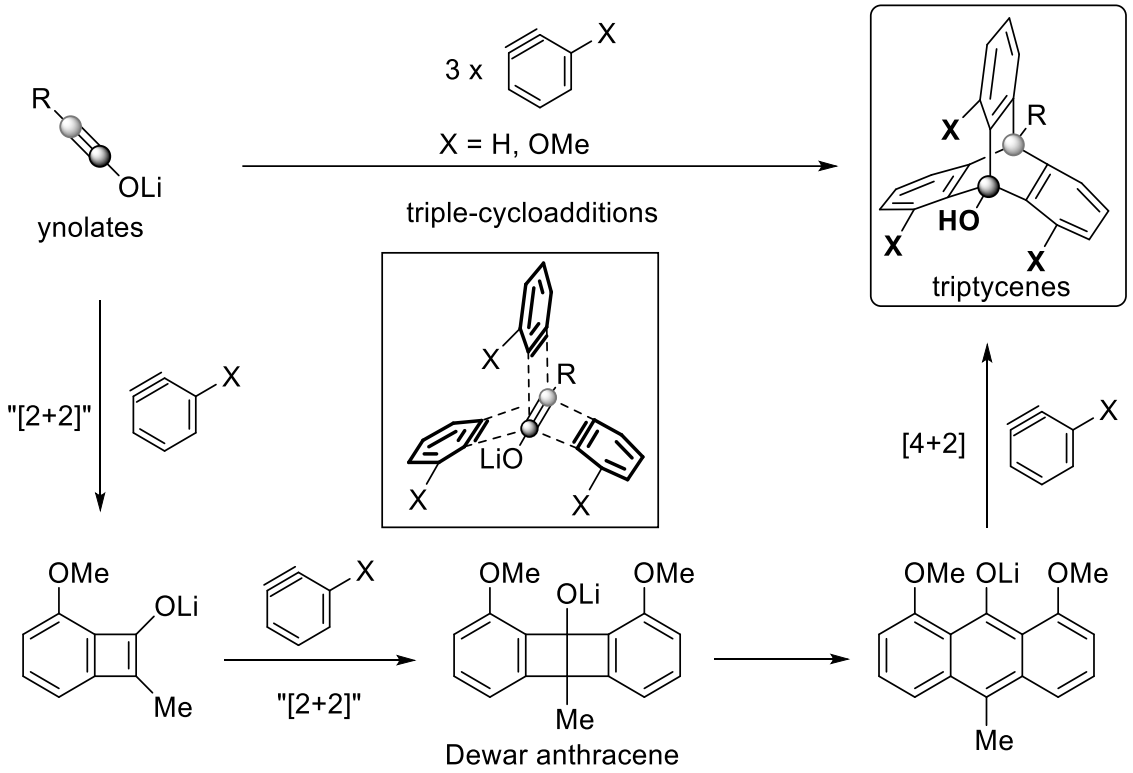
Tatsuro Yoshinaga,*[1] Takayuki Iwata,[2] Mitsuru Shindo[2]
[1]Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University,
[2]Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University
6-1, Kasuga-koen, Kasuga-shi, Fukuoka, 816-8580, Japana
shindo@cm.kyushu-u.ac.jp

Triptycenes, which have three benzene rings, have recently been used for material and polymer sciences. We have found that ynolates react with benzynes to provide triptycenes in one pot. In this presentation, 3-trimethylsilyl benzyne was employed as a substrate to afford the *syn*-triptycene bearing three TMS groups. The X-ray crystallographic analysis revealed that the triptycene has distorted benzene rings, and the TMS group interacts with the hydroxyl group to form pentacoordinated silicons. We will also show flow synthesis of triptycene.

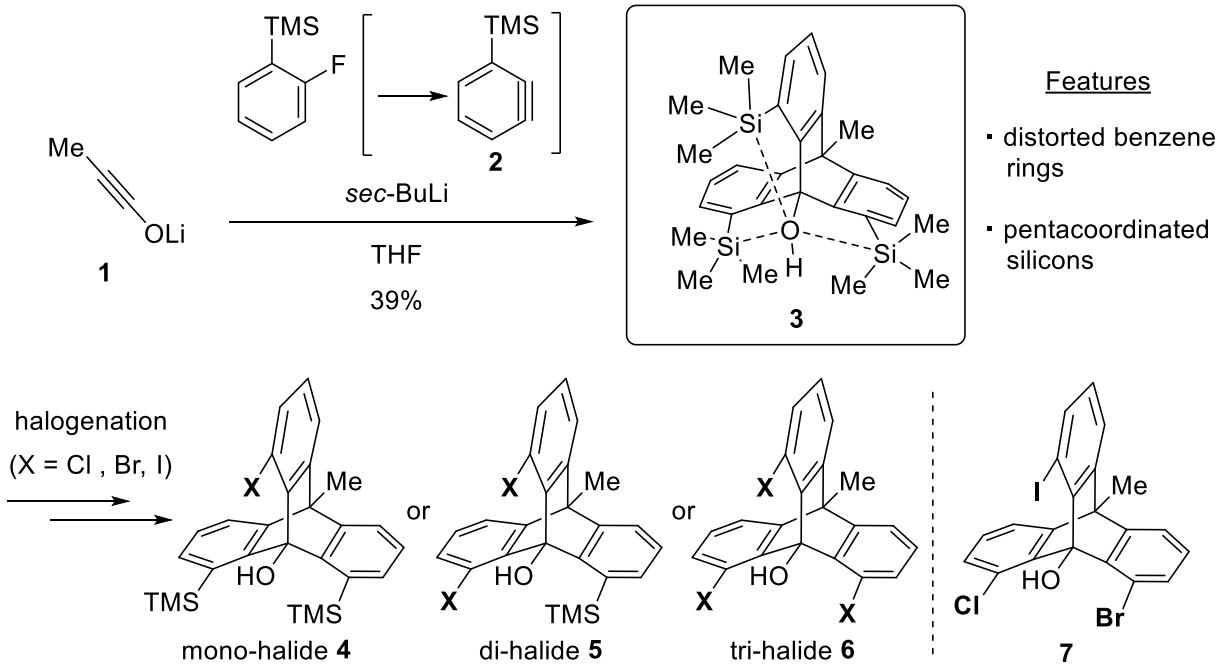
トリプチセンは 3 つのベンゼン環が縮環したプロペラ型分子であり、近年材料や高分子科学分野で用いられている。その合成法としては、アントラセンとベンザインの Diels-Alder 反応が一般的である。一方、最近当研究室ではイノラートにベンザインを作用させると、トリプチセンが得られる新規連続反応を見出した[1]。本反応は、イノラートとベンザインとの二度の[2+2]環化付加反応により Dewar アントラセンが生成し、それが速やかに開環して生じるアントラセンともう 1 分子のベンザインとの[4+2]環化付加反応により、トリプチセンが生成したと考えられる (**Scheme 1**)。さらに興味深いことに、3-メトキシベンザインを用いた場合、全てのメトキシ基が水酸基と同じ側に揃ったトリプチセンが得られることも見出している。これらを背景として、本研究では 3-トリメチルシリル(TMS)ベンザインを基質として本ワンポットトリプチセン合成の検討を行った。

トリメチルシリル(TMS)ベンザイン **2** を基質として本反応を検討したところ、全ての TMS 基が水酸基と同一面に配置されたトリプチセン **3** が得られた(**Scheme 2**)。X 線結晶構造解析の結果、ベンゼン環が歪んだ構造を取っており、さらには水酸基が高配位した 5 配位ケイ素を形成していることが示唆された。次に、得られたトリプチセン **3** を用いて TMS 基のハロゲン置換反応を検討した。その結果、反応剤の当量によって置換反応の進行を制御することができ、高選択的に一置換、二置換、三置換ハロゲン化トリプチセン **4-6** を作り分けることができた。さらには、塩素、臭素、ヨウ素が一つずつ置換されたトリプチセン **7** を得ることもできた。

本発表では、トリプチセンのフロー合成も併せて報告する。



Scheme 1. Synthesis of triptycenes *via* triple-cycloadditions of arynes to ynolates.



Scheme 2. Synthesis and transformations of distorted tris(trimethylsilyl)triptycene.

1) Umezu, S.; Gomes, G. B.; Yoshinaga, T.; Sakae, M.; Matsumoto, K.; Iwata, T.; Alabugin, I.; Shindo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2017**, *56*, 1298. (Cited by *Synfacts,* **2017**, *13*, 253. & Selected as "**Synfacts of the month**")

2P- 14

第一級アルコールからアルデヒドへの高選択的空気酸化反応

名古屋大学大学院創薬科学研究科
○澁谷正俊, 古川桂佑, 山本芳彦

Selective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes

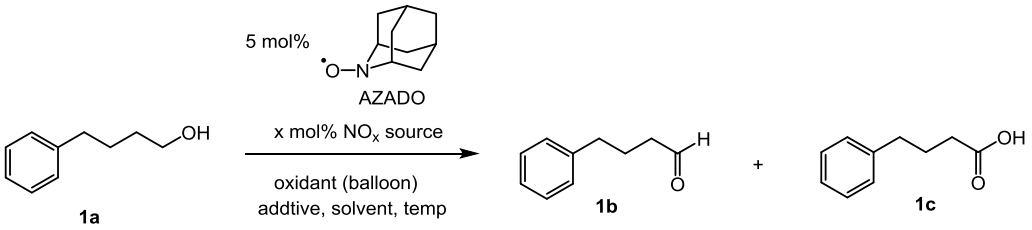
Masatoshi Shibuya*, Keisuke Furukawa, Yoshihiko Yamamoto
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University.
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8601, Japan
m-shibu@ps.nagoya-u.ac.jp

Aerobic oxidation is a desired process for the conversion from alcohols to the corresponding carbonyl compounds. We previously reported an efficient catalytic aerobic oxidation of alcohols using 5-F-AZADO and $NaNO_2$. This study focused on the selective oxidation of primary alcohols to aldehydes using AZADO as a catalyst. We found that the use of *tert*-butyl nitrite as the NO_x source in anhydrous MeCN was effective for the oxidation of primary alcohols. The addition of an aqueous saturated $NaHCO_3$ solution after the completion of the reaction was also important to suppress the overoxidation to the corresponding carboxylic acids during the workup.

空気中の分子状酸素を共酸化剤とする触媒的酸化反応は，酸化によって生成する廃棄物が水であるためグリーンケミストリーの観点から最も理想的とされる．我々は，Hu と Liang らによって報告された有機ニトロキシルラジカル触媒 TEMPO と $Br_2/NaNO_2$ による初めての遷移金属フリーのアルコール空気酸化反応に着目し，[1] 効率的アルコール空気酸化反応の確立を目指した．その結果，高活性アザダマンタン型有機ニトロキシラジカル AZADO にフッ素原子を導入した 5-F-AZADO を触媒とし，触媒量の $NaNO_2$ を用いる効率的アルコール空気酸化反応の開発に成功した．[2] TEMPO を触媒する反応では，適用例のほとんどがベンジル位等に位置する酸化されやすいアルコールであるのに対して，本反応では，様々な脂肪族第二アルコールが効率的に酸化され対応するケトンが高収率で得られる．この反応では，第一級アルコールも効率的に酸化されるものの，過剰酸化が進行したカルボン酸が副生するために, 目的のアルデヒドの収率は最大でも 70%程度であった. そこで, 本研究では，この過剰酸化を抑制しアルデヒドが高選択的に得られる空気酸化反応の開発を目指した．[3]

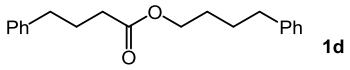
本研究では，5-F-AZADO に比べ入手容易な AZADO を触媒として検討を行った．はじめに，5-F-AZADO を用いる空気酸化反応の最適条件である酢酸溶媒中，常圧の空気雰囲気下，AZADO 5 mol%と $NaNO_2$ を用いる条件下，第一級アルコール **1a** の酸化の検討を行った．その結果，過剰酸化の進行したカルボン酸 **1c** や二量体エステル **1d** が副生し，目的のアルデヒド **1b** は，9%と低収率で

あった． Scheme 1 に示すように，カルボン酸 **1c** への酸化は，ハイドレートを経て進行すると考えられることから，溶媒を脱水アセトニトリルとして検討を行った(entry 1)．AcOH 溶媒では，$NaNO_2$ を NO_x 源として用いていたが，アセトニトリル溶媒での検討では，有機溶媒中で有効であることが報告されている *tert*-butyl nitrite (TBN)を用いた．[4] 酸素雰囲気下検討を行ったところ，77%でアルデヒド **1b** が得られた(entry 2)．目的のアルデヒド **1b** の収率は，大きく改善したものの，この条件でもカルボン酸 **1c** が 21%得られた．脱水溶媒を用いてもカルボン酸が副生することから，過剰酸化は，酸化の進行とともに酸素から生成する水によってハイドレートが形成され進行すると仮定し，脱水剤の添加を検討したが，カルボン酸 **1c** の副生を完全に抑制することはできなかった (entries 3 and 4)．さらに検討を続けると，本反応は，反応終了後濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製していたが，副生するカルボン酸の多くは，反応中ではなく濃縮の過程で生成していることが分かった．これは，濃縮時に NO_x から硝酸 HNO_3 が生成するための考え，反応終了後，炭酸水素ナトリウム水溶液を反応液に加えたのち後処理したところ，カルボン酸の副生が抑制された (entries 5 and 6)．これらの検討と基質一般性の詳細について発表する．

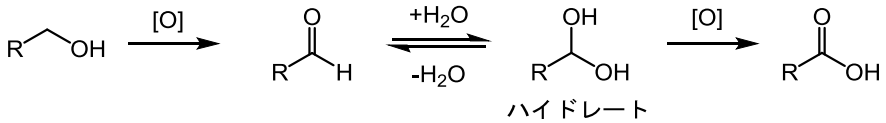


entry	NO_x (mol%)	additive	oxidant	temp(°C)	time (h)	**1b** (%)	**1c** (%)
1	$NaNO_2$(10)	none	air	r.t.	12	9	22
2	TBN(20)	none	O_2	50	2	77	21
3	TBN(20)	MS 3A	O_2	50	6	10	trace
4	TBN(20)	$MgSO_4$	O_2	50	2	83	10
5	TBN(20)	none[a]	O_2	50	2	92	trace
6	TBN(20)	none[a]	air	r.t.	10	93	trace

[a] aqueous sat $NaHCO_3$ was added after the reaction.



Scheme 1: カルボン酸の推定生成機構



1) Liu, R.H.; Liang, X.M.; Dong, C.Y.; Hu, X.Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112.

2) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.

3) Shibuya, M.; Furukawa, K.; Yamamoto, Y. *Synlett* **2017**, DOI: 10.1055/s-0036-1588155.

4) He, X.; Shen, Z.; Mo, W.; Sun, N.; Hu, S.; Hu, X. *Adv. Synth. Catal*. **2009**, *351*, 89.

2P- 15

Bis(*p*-nitrophenyl) Phosphorazidate を用いた Pummerer 転位によるアジドメチルスルフィドの合成

名城大学農学部

○石原稿太朗・塩入孝之・松儀真人

A Novel Synthesis of Azidomethyl Sulfide by Pummerer Rearrangement using Bis(*p*-nitrophenyl) Phosphorazidate

Kotaro Ishihara,* Takayuki Shioiri, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University

1-501, Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan

153561501@ccalumni.meijo-u.ac.jp

A novel method for the synthesis of azidomethyl sulfide by Pummerer rearrangement using bis(*p*-nitrophenyl) phosphorazidate (*p*-NO_2DPPA) has been developed. Various methyl sulfoxides underwent Pummerer rearrangement to give the corresponding azidomethyl sulfides in the presence of *p*-NO_2DPPA and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO). This reaction enables the preparation of azidomethyl sulfides without the use of toxic or explosive azide sources.

【緒言】

Pummerer 転位はスルホキシドに求電子剤を作用させることで α 置換スルフィドへと変換する反応である。様々な求核剤を用いることでスルフィドの α 位に異なる官能基を導入することができるが、これまでにアジド基を導入する報告は 2 例しかない [1]。

アジド基は様々な官能基に変換することができ、その中でも Huisgen 環化はケミカルバイオロジーにおいて機能性物質創製に広く用いられている。実際に、α-アジドスルフィドを構成部位にもつ生物活性物質の研究が行われており、抗腫瘍活性が期待されるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 NCC-149 [2] や Ricin Toxin A 阻害剤 [3] などが存在する (**Figure 1**)。

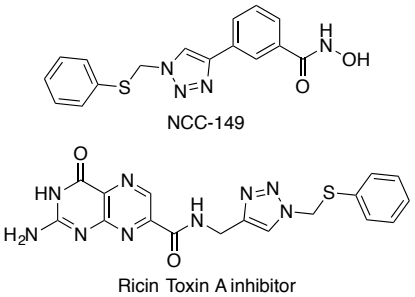


Figure 1.

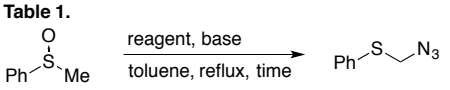
一般に、α-アジドスルフィドは α-ハロスルフィドとアジド化剤との置換反応によって合成されるが、これらのアジド化剤は毒性や爆発性を有しており、取り扱いに注意を要する。一方、*p*-NO_2DPPA はリン原子の作用によりアジド部位が安定化されていることから爆発性が抑えられており、*p*-NO_2DPPA を用いて Pummerer 転位が進行すれば、より安全かつ簡便に α-アジドスルフィドの合成が可能になる。今回、著者は *p*-NO_2DPPA を求電子剤として利用した Pummerer 転位による α-アジドスルフィドの合成を試みた。

【実験と結果】

モデル基質として methyl phenyl sulfoxide を用い、*p*-NO_2DPPA による Pummerer 転位の条件検討を行った (**Table 1**)。その結果、*p*-NO_2DPPA の存在下、塩基として DABCO を用いることで Pummerer 転位が進行し、目的とする azidomethyl phenyl sulfide が得られることがわかった。反応

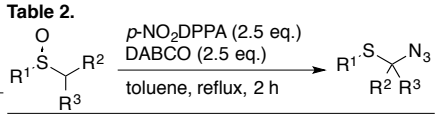
時間は収率に影響を与え、長時間の反応は生成物の分解を促進し、収率を低下させた。試薬の当量検討の結果、*p*-NO_2DPPA と DABCO を 2.5 eq. 用いることで収率良く目的生成物が得られることがわかった。また、塩基の検討を行なったところ、用いた塩基の中では DBACO が最適な塩基であった。*p*-NO_2DPPA の代わりに DPPA を用いると、過剰量の試薬が必要であった。

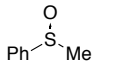
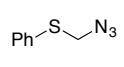
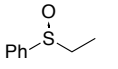
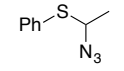
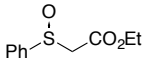
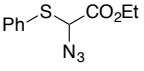
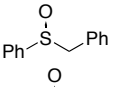
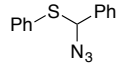
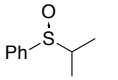
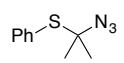
Table 1.



entry	reagent (eq.)	base (eq.)	time (h)	yield (%)
1	*p*-NO_2DPPA (2.0)	-	16	trace
2	*p*-NO_2DPPA (2.0)	DABCO (2.0)	1	64
3	*p*-NO_2DPPA (2.0)	DABCO (2.0)	2	61
4	*p*-NO_2DPPA (2.0)	DABCO (2.0)	16	36
5	*p*-NO_2DPPA (2.0)	DABCO (2.5)	1	40
6	*p*-NO_2DPPA (2.5)	DABCO (2.0)	1	62
7	*p*-NO_2DPPA (2.5)	DABCO (2.5)	1	64
8	*p*-NO_2DPPA (2.5)	DABCO (2.5)	2	79
9	*p*-NO_2DPPA (2.5)	DMAP (2.5)	2	66
10	*p*-NO_2DPPA (2.5)	quinuclidine (2.5)	2	57
11	*p*-NO_2DPPA (2.5)	pyridine (5.0)	2	58
12	*p*-NO_2DPPA (2.5)	Et_3N (5.0)	2	trace
13	*p*-NO_2DPPA (2.5)	DIPEA (5.0)	2	trace
14	*p*-NO_2DPPA (2.5)	DBU (5.0)	2	trace
15	DPPA (3.5)	DABCO (3.5)	2	66

Table 2.



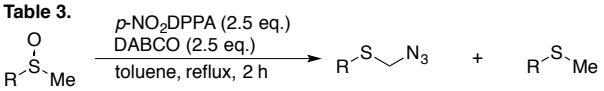
entry	substrate	product	yield (%)
1			79
2			17
3			13 (55)[a]
4			trace (50)[a]
5			nd

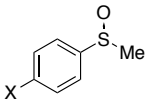
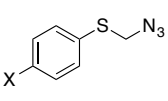
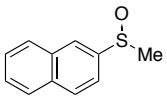
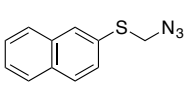
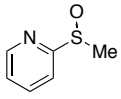
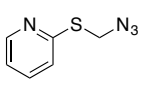
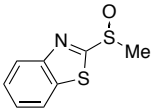
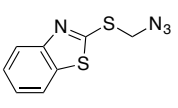
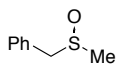
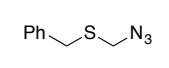
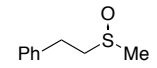
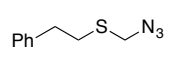
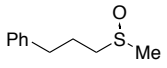
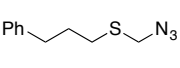
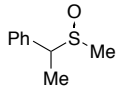
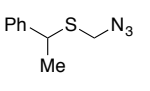
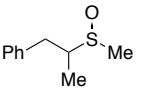
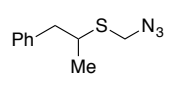
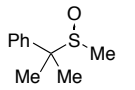
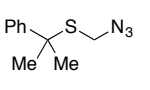
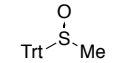
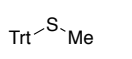
a) Diphenyl disulfide was obtained as byproduct.

続いて、様々なスルホキシドを基質に反応を試みたが、メチルスルホキシド以外の基質では、収率良く目的生成物を得ることができなかった **(Table 2)**。

そこで、メチルスルホキシドに基質を絞り、α-アジドスルフィドの合成における基質の適用範囲を調べた **(Table 3)**。芳香環に電子供与基を有する基質では反応性が向上し、電子求引基やヘテロ芳香環を有する基質では反応性に低下が見られた。二級炭素を有するメチルスルホキシドにおいては、メチル基のみが選択的にアジド化され、アジドメチルスルフィドが得られた。

Table 3.



entry	substrate	product	yield (%)	sulfide (%)
1		 X = H	79	14
2[a]		Me	77	14
3		OMe	88	5
4		Cl	65	33
5		Br	44	39
6		CO_2Me	1	78
7		NO_2	62	25
8			71	21
9			14	32
10			complex mixture	
11			7	trace
12			75	17
13			68	16
14			complex mixture	
15			68	17
16			complex mixture	
17			complex mixture	

a) Reaction time was 1 h.

【まとめ】

p-NO_2DPPA を活性化剤及び求核種として用いる Pummerer 転位を行い、メチルスルホキシドから α-アジドスルフィドの合成に成功した。反応はメチル基のみで選択的に起こり、アジドメチルスルフィドを生じた。

【References】

1) (a) Shimada, K. *et al. Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4637. (b) Jiao, N. *et al. Org. Lett.* **2015**, *17*, 6186.
2) Suzuki, T. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9562.
3) Robertus, J. D. *et al. ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 588.

2P- 16

ルテニウムナノ粒子触媒とマイクロウェーブを用いたリガンドフリー鈴木−宮浦反応の開発

[1] 阪大院薬, [2] 高輝度光科学研究センター JASRI, [3] 東京理化器械（株）, [4] 北大院薬
○秋山敏毅 [1], 本間徹生 [2], 為則祐雄 [2], 大木裕太 [3], 高橋直行 [3], 藤岡弘道 [1], 佐藤美洋 [4], 有澤光弘 [1]

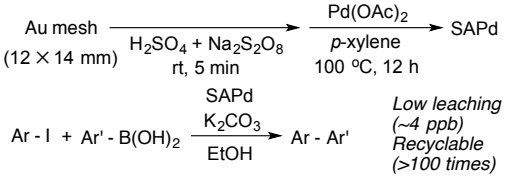
Ruthenium Nanoparticles Catalyst and Microwave-assisted Ligand-Free Suzuki-Miyaura Coupling

Toshiki Akiyama[1]*, Tetsuo Honma[2], Yusuke Tamenori[2], Yuuta Ohki[3], Naoyuki Takahashi[3], Hiromichi Fujioka[1], Yoshihiro Sato[4], Mitsuhiro Arisawa[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Yamada-oka 1-6, Suita, Osaka 565-0871, Japan
[2] Japan Synchrotron Radiation Research Institute, 1-1-1 Kouto, Sayo-cho, Sayo-gun, Hyogo 679-5198, Japan
[3]Tokyo Rikakikai Co., Ltd., TN Koishikawa Bldg. 1-15-17 Koishikawa Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan
[4]Faculty School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita-12, Nishi-6, Kita-ku, Sapporo 060-5198, Japan
arisaw@phs.osaka-u.ac.jp

We developed a unique and novel ruthenium nanoparticles catalyst, sulfur-modified Au-supported Ru (SARu), and applied to a carbon-carbon bond forming reaction Suzuki-Miyaura coupling. The catalyst is reusable more than 10 times and only trace amount of Ru was leached in the reaction mixture under ligand-free conditions. It can be used for the reaction with various kinds of substituted aryl halides including aryl chlorides in highly reliable yields with microwave irradiation continuously.

1. 緒言

ビアリール骨格は機能性有機分子に見られる基本骨格であり、Pd などの遷移金属触媒によるクロスカップリング反応によって容易に構築される。しかし、これらの反応ではリガンドの添加が必要であり、生成物からリガンドを除去する必要がある等、課題が残されていた [1]。一方、我々はこれまでに硫黄修飾金に Pd ナノ粒子を担持した触媒 SAPd（Sulfur-modified Au-supported Pd）を開発し、SAPd が鈴木−宮浦反応 [2]や Buchwald-Hartwig 反応 [3]、炭素−水素結合活性化 [4]等 [5]の再利用が可能なリガンドフリー触媒になることを報告している（**Scheme 1**）。しかし、Pd は高価な金属触媒であり、国策の元素戦略上、既存の金属触媒を他の安価な金属触媒に置き換えることは重要である。そこで、Pd よりも安価な金属触媒である Ru 触媒に着目した [6]。本研究では、独自のナノ粒子触媒製造法を基に調製した Ru ナノ粒子触媒 SARu（Sulfur-modified Au-supported Ru）と、連続的な照射が可能なマイクロ波装置を組み合わせることで、安価で入手容易なクロロアリールを基質としたリガンドフリー鈴木−宮浦反応でも高収率

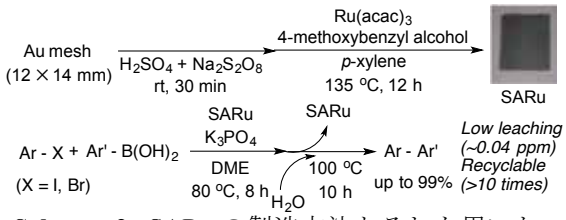


Scheme 1. SAPd の製造方法とそれを用いたリガンドフリー鈴木−宮浦反応

でビアリール化合物合成が可能な新規 Ru ナノ粒子触媒の創製を目的とした。

2. 結果と考察 [7)]

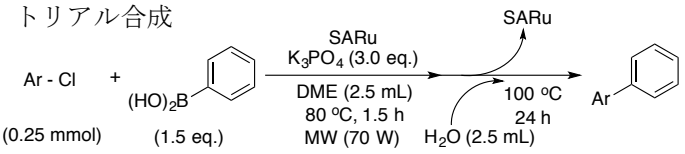
Ru は Pd に比べ還元されにくく、SAPd の製造方法を SARu の調製にそのまま適応することは困難であった。種々検討した結果、硫黄修飾金を $Ru(acac)_3$ のキシレン溶液で処理する際に、有機還元剤として 4-メトキシベンジルアルコールを加えることで、所望の SARu を創製することに成功した（**Scheme 2**）。得られた SARu の Ru K 殻を X 線吸収微細構造解析に付した結果、担持された Ru は直径 1 nm 程度の Ru(0) ナノ粒子であることが確認された。続いて SARu を用いたリガンドフリー鈴木–宮浦反応について種々検討した。その結果、ブロモアリール（0.25 mmol）、アリールボロン酸（1.5 等量）とリン酸カリウム（3 等量）のジメトキシエタン溶液を 80 ℃ で 8 時間加熱した後、SARu を取り出し、水を加え、さらに 100 ℃ で 10 時間加熱すると高収率で目的のカップリング体が得られ、SARu が 10 回以上再利用可能であることが分かった（**Scheme 2**）。

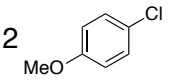
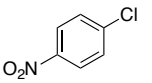
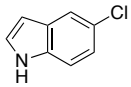


Scheme 2. SARu の製造方法とそれを用いたリガンドフリー鈴木–宮浦反応

続いて、より安価で入手容易なクロロアリールへの適用を前述の条件で試みたが、目的の化合物は得られなかった。そこでマイクロ波照射を行うことにした。種々検討した結果、反応 1 段階目で 1.5 時間 80 ℃ で 70 W の出力で反応液をマイクロ波連続照射し [8)]、SARu を反応液から取り出し、水を加え、さらに 100 ℃ で 24 時間加熱すると高収率で目的のカップリング体が得られた。また、本触媒を用いた液相コンビナトリアル合成（1 枚の SARu で異なる化合物を連続的に合成）を実施した。その結果、様々な置換基を有するクロロアリールにおいて対応するカップリング体がそれぞれ良好な収率で得られた（**Table 1**）。本発表ではボロン酸等の基質適用範囲拡大の結果及び SARu の詳細な構造解析の結果についても報告する。

Table 1. SARu とクロロアリールを用いた液相コンビナトリアル合成



Run	Ar-Cl	Yield (%)	Run	Ar-Cl	Yield (%)
1		93	5		76
2		60	6		83
3		52	7		70
4		84	8		65

3. 参考文献

1) (a) L. Yin, J. Liebscher. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173. (b) C. Deraedt, D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 494-503.
2) (a) *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 7270-7272. (b) *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 743-748.
3) (a) *Adv. Synth. Catal*. **2012**, *354*, 1061-1068. (b) *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 7575-7581.
4) (a) *Adv. Synth. Catal*. **2014**, *356*, 1631-1637. (b) *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 6366-6371.
5) (a) *Green Chem*. **2015**, *17*, 2358-2361. (b) *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *128*, 1-6.
6) Pd: 3200円/g, Ru: 85円/g
7) *Green Chem*. in press.
8) 東京理化器械（EYELA）製品　GPS-1000C を使用

2P- 17

酵素反応の位置・立体選択性を活用する有機合成

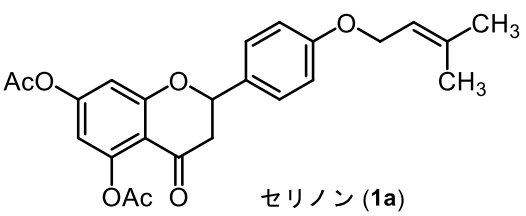
慶應義塾大学薬学部[1]・横浜薬科大学薬学部[2]
山下泰信[1]・恒川龍二[1]・ビアー アラン[1]・桑田和明[1]・永井利也[1]・
櫻井沙紀[1]・花屋賢悟[1]・東林修平[1]・庄司 満[1,2]・○須貝 威[1]

Site- and stereoselective enzyme-catalyzed reactions in organic syntheses

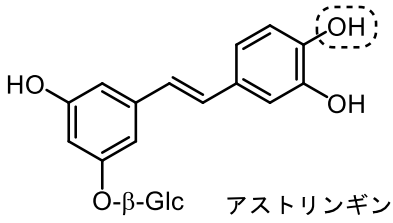
Yasunobu Yamashita, Ryuji Tsunekawa, Alan Biard, Kazuaki Kuwata, Toshiya Nagai, Saki Sakurai, Kengo Hanaya, Shuhei Higashibayashi, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai*
Department of Pharmaceutical Sciences, Keio University
1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan
sugai-tk@pha.keio.jp

Advantages of site- and stereoselective reactions mediated by commercially available enzymes are exhibited. Synthesis of valuable polyphenols starting from naturally abundant resources requires site-selective transformations. Lipase-catalyzed transesterification proceeded with high site-selectivity contrasting to chemical transformations, and the syntheses of selinone and astringin became successful. Transesterification under non-aqueous conditions is advantageous for treatment of water-labile substrates, and was applied to the kinetic resolution of racemic 3-hydroxy-*N*-methylpiperidine. In order to explore proper reduction biocatalysts with the desired stereoselectivity and high efficiency, carbonyl reductase screening kit, Chiralscreen® OH (Daicel Corp.) was examined on various aliphatic and aromatic ketones. Preparation of the precursors for APIs and insect pheromone is presented.

酵素触媒による物質変換は、温和な条件下、高い選択性を持って進行するする。しかし、文献や特許からヒントが得られても、肝臓の触媒が動植物から単離精製を要したり、過剰発現させた微生物を培養、そこから単離精製を要する場合などでは、有機合成化学者にとって first choice とはなりにくい。本発表では市販の酵素製剤（リパーゼ、カルボニル還元酵素）を活用した有用物質の合成例を紹介する。



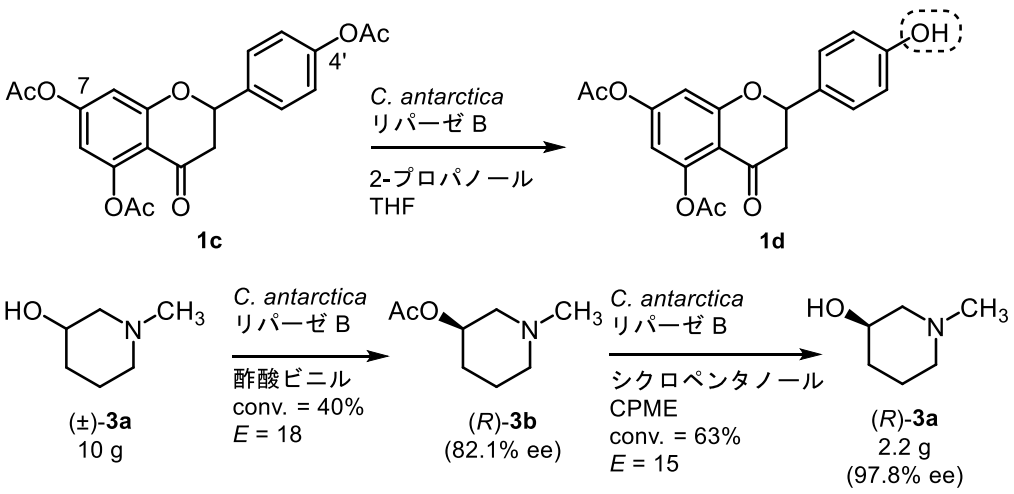
セリノン (**1a**)



アストリンギン (**2**)

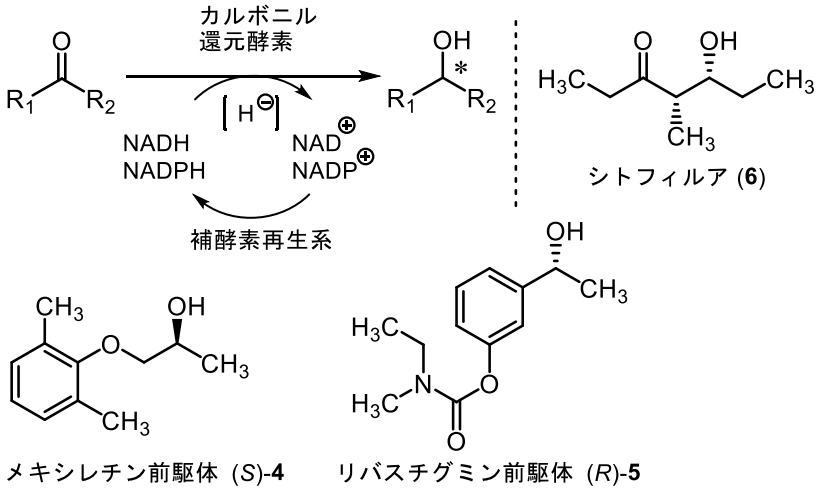
天然から豊富に得られるポリフェノール類を位置選択的に変換すれば、付加価値の高い化合物を効率的に合成できる。合成に際し要求される「位置・立体選択的反応」が最大の課題である。例えば 4’-位がプレニル化された抗菌性物質セリノン(**1a**)の合成には、ナリンゲニン(**1b**)の 7 位と 4’ 位のヒドロキシ基をアセチル基とした場合(**1c**)、化学的な反応性が低い 4’位を選択的に

脱アセチル化しなければならない。我々はその位置に選択的に反応させる方法として、テトラヒドロフラン中、イソプロピルアルコール求核剤として *C. antarctica* リパーゼ B を作用させる エステル交換を見出した[1]。この反応を配糖体の全アセチル体を基質として用い、点線で囲った部分のみ遊離とし、抗酸化性物質アストリンギン(**2**)の合成に応用した[2]。アセチル基は安価で、温和な条件で容易に導入可能である。しかし、酸・塩基性条件下における化学的な脆弱性により、これまでアルコールやフェノール性ヒドロキシ基の保護基として多段階合成に用いられた例は少なく、今回の研究を通じ、アセチル基を活用する有機合成化学の新しい可能性を拓いた。



反応媒体として水を使わず、酸・塩基の影響を受けにくいエステル交換は光学分割にも有用である。気管支拡張効果を有する(*R*)-メペンゾラートの構成成分 (*R*)-3-ヒドロキシ-*N*-メチルピペリジン(**3**)を、*Candida antarctica* リパーゼ Bを触媒とするラセミ体の速度論的分割によって調製した[3]。

一方、ダイセル化学工業から市販されているカルボニル還元酵素のキットChiralscreen® OHを用い、さまざまな鎖状・環状ケトンを基質として立体選択性・反応性を検討した。Chiralscreen® OHは還元型補酵素を再生する再生系もキットに含まれ、微生物の前培養や酵素精製などの煩雑な操作は全く必要ない[4]。本発表では、医薬品の合成中間体(**4**)、(**5**)や昆虫フェロモンの一種(**6**)等の純粋な鏡像体の調製例[5,6]を紹介する。



1) Y. Yamashita *et al*., *Chem. Pharm. Bull*., **64**, 961 (2016). 2) Y. Yamashita *et al*., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, published on-line (2017) dx.doi.org/10.1080/09168451.2017.1303362. 3) Y. Yamashita *et al*., *Heterocycles*, **95**, 370 (2017). 4) 林 素子、有機合成化学協会誌、**69**, 517 (2011). 5) T. Nagai *et al*., *Bioorg. Med. Chem.*, published on-line (2017) doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.067. 6) K. Kuwata *et al*., *Tetrahedron: Asymmetry*, published on-line (2017) doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.05.007.

2P- 18

Reversed Phase Liquid Chromatography Using Surrogate (Additional) Stationary Phases

Mohmed K. Anwer*, Rehana Begum, Manyam Sudhakar, Punna Venkateshwarlu
Neuland Laboratories Limited, Hyderabad-500034, Telangana, India.

Hydrophobic quaternary ammonium salts non-covalently bound to C-18/ C-8 stationary phase perform as surrogate/ additional stationary phases (SSP/ ASP, please see Figure - 1): These SSPs increase the overall resolution and decrease the tailing factor in analytical reversed phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC). This resultant increase in the overall resolution of the coated C-18/ C-8 column and the additional binding sites available due to SSP are responsible for the improved preparative output in preparative RP-HPLC: The preparative output of a SSP column is 7-fold to 12-fold (please see Table-5) more than standard Prep-RP-HPLC column (please see Figure - 2).

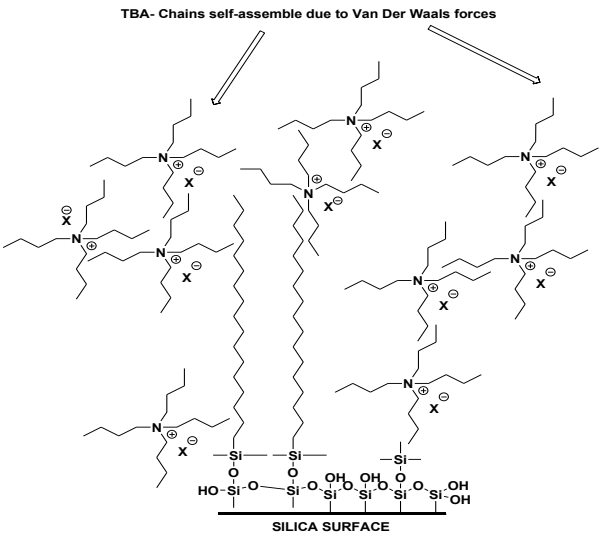


Figure-1

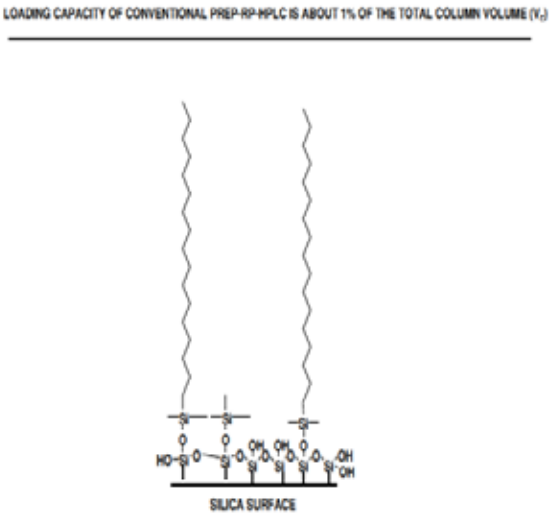


Figure-2

Table-5

Purification of Leuprolide: Comparison of the Surrogate Stationary Phase aided Prep-RP-HPLC with the Standard Prep-RP-HPLC									
Entry #	Prep-RP-HPLC Method	Column Dimensions (ID X L)	Total Column Volume	Input: Crude API	Output: Pure API	% Yield	% Purity (USP HPLC Method)	mgs of Leuprolide (output)/ mL of Total Column Volume	Relative Loading Capacity
#1	Standard Prep-RP-HPLC	YMC-ODS-AQ (50 mm X 250 mm, C18, 10 µ, 120 Å pore diameter, 14 % C)	491 mL	4.0 g	1.20 g	30.0%	99.86%	2.4	1
#2	TBAHS-SSP-Prep-RP-HPLC	Waters Symmetry (19 mm X 50 mm, C8, 5 µ, 100 Å pore diameter, 11.7% C)	14.2 mL	1.4 g	0.42 g	30.0%	99.79%	29.6	12.1
#3	TBAHS-SSP-Prep-RP-HPLC	Discovery Bio Wide Pore (10 mm X 250 mm, C18, 5 µ, 300 Å pore diameter, 9.2% C)	19.6 mL	1.2 g	0.32 g	26.7%	99.73%	16.3	6.7

The effect of SSP on the separation of Octreotide from its O-acyl related substance on resolution parameters such as retention factor (k'), efficiency factor {number of theoretical plates (N)}, tailing factor (peak asymmetry), and the selectivity factor (alpha) was examined with several analytical RP-HPLC columns. The quaternary ammonium SSP had the most beneficial impact on the selectivity term of the resolution equation.

The effect of tetra-n-butyl ammonium ion based SSP on the preparative output with respect to the total column volume of a C-18, and a C-8 semi-preparative column was studied using Leuprolide obtained by liquid phase synthesis.

The SSP-Prep-RP-HPLC loading capacity was about 7-fold to 12-fold greater than the conventional Prep-RP-HPLC as stated above.

2P- 19

フロー型マイクロ波照射装置を用いた高効率的な Johnson-Claisen 転位反応

[1]静岡県大薬，[2]サイダ・FDS
○玉置宗麻[1]，江上寛通[1]，川戸勇士[1]，小田島博道[2]，濱島義隆[1]

Highly Efficient Johnson-Claisen Rearrangement with Flow-microwave Reactor

Soma Tamaoki[1]*, Hiromichi Egami[1], Yuji Kawato[1], Hiromichi Odajima[2], Yoshitaka Hamashima[1]
[1]School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan.
[2]SAIDA FDS INC., 143-10 Isshiki, Yaizu, Shizuoka 425-0054, Japan.
hamashima@u-shizuoka-ken.ac.jp

Microwave irradiation is one of the powerful heating tool in organic chemistry, because its direct and rapid heating often accelerates the reaction rate and decreases the reaction time. Our group recently developed microwave reactor for flow chemistry, and some fundamental organic reactions were investigated by using the reactor. In the context of our research regarding microwave reactions, we were interested in Johnson-Claisen rearrangement, which provides useful γ,δ-unsaturated ester. In this presentation, we will disclose highly efficient Johnson-Claisen Rearrangement using our flow-microwave reactor.

今日までに多くの有機合成化学者によって、マイクロ波照射による有機合成反応を促進させる研究が急速に進展してきた。有機合成反応において一般的な加熱方法として、反応容器外部に設置したオイルバスやヒートブロックなどがあるが、これらは外部の熱源から熱を伝搬させるため、反応溶液を目的の温度に均一かつ素早く到達させるのは通常困難である。一方マイクロ波加熱では、マイクロ波を試料が直接吸収して内部から加熱するため、高速加熱が可能となる。これは反応時間の短縮やエネルギーコストの削減にもつながるため、マイクロ波を用いる合成研究は有用であると考えられてきた。近年では特に、小スケールの有機合成に特化したバッチ型のマイクロ波反応機が市販されているため、実験室レベルでのマイクロ波利用が広く行われるようになっている。しかしスケールアップの際、試料の体積が大きいと内部までマイクロ波が届かず表層と内部での温度差が生じてしまい、そのままマイクロ波化学を適応することが困難である。

そこで当研究グループでは、溶液を流して反応を連続して行うフローケミストリー技術に着目した。すなわち、反応容器の容積を一定とすることで、マイクロ波からのエネルギー吸収を一定に保ち、反応時間の延長によるスケールアップを考えた。当研究室ではサイダ FDS との共同研究にてフロー型マイクロウェーブ装置 200W 機の開発とその実用的試験に携わっており、これまでに Diels-Alder 反応や Williamson エーテル合成への適応に成功している。[1)]

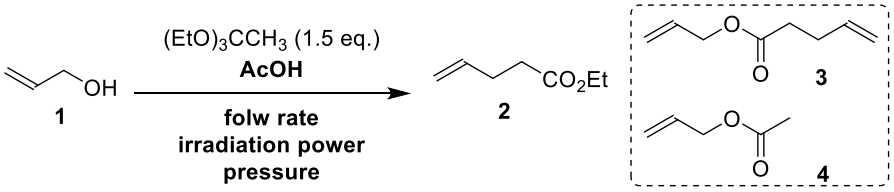
今回、入手容易なアリルアルコール類とオルト酢酸エステルから有用なγ, δ−不飽和エステル類を

与える Johnson-Claisen 転位反応に着目した。Johnson-Claisen 転位反応はこれまで数多くの実証例が報告されているが、反応時間が長く、多くの場合その収率が中程度というのが現状であり、改善の余地を残している。反応加速と収率の改善を狙ってマイクロ波を用いた短時間での Johnson-Claisen 転位反応も検討されているが、[2]そのスケールアップまで考慮に入れた検討はなされていない。そこで我々は、フロー型マイクロ波装置による検討を行うこととした。

条件検討を行う基質としてアリルアルコール **1** とオルト酢酸エチルを用い、酢酸を酸触媒として添加することとした。主に反応効率は圧力, 流速, 照射電力, 触媒量の 4 つのファクターに依存するため、これらに関しての検討結果を Table 1 に記した。

本反応は目的物 **2** の他に副生成物 **3**,**4** が生成されることが確認できたが、種々の検討結果より、圧力を上げて温度を高くした場合(entries 1-3)と流速を下げて反応時間を延ばした場合(entries 7-9)に **4** の生成が抑えられるということが分かった。本反応は内容積 6.2 mL の蛇管を用いて反応を行っており、流速 5.0 mL/min の場合、わずか 1.2 min で反応が進行していることになる。また、最高収率 95% の entry 11 の検討においては 1 min あたり 1.7 g, また理論的には 1 日あたり 2.5 kg 得られていることになる。さらに、3-Methyl-2-buten-1-ol や β-Methallyl Alcohol などの基質検討も行っており、同様に反応が進行することを確認している。詳細は本ポスター発表にて紹介する。

Table 1



entry	AcOH (eq.)	flow rate (mL/min)	irradiation power (W)	pressure (MPa)	temp (°C)	2 yield (%)[a]	3 yield (%)[a]	4 yield (%)[a]
1	0.1	2.0	200	2.0	-	-	-	-
2	0.1	2.0	200	2.2	235	88	trace	trace
3	0.1	2.0	200	2.5	239	87	trace	trace
4	0.1	2.0	100	2.5	179	78	trace	1
5	0.1	2.0	160	2.5	225	87	trace	1
6	0.1	2.0	180	2.5	229	90	trace	2
7	0.1	3.0	200	2.5	235	88	trace	1
8	0.1	5.0	200	2.5	229	91	trace	2
9	0.1	9.0	200	2.5	221	62	trace	trace
10	0.05	5.0	200	2.5	230	88	trace	1
11	0.2	5.0	200	2.5	227	95	trace	4
12	0.3	5.0	200	2.5	226	93	trace	4

a: Determined by GC

参考文献

1) S. Yokozawa, N. Ohneda, K. Muramatsu, T. Okamoto, H. Odajima, T. Ikawa, J. Sugiyama, M. Fujita, T. Sawairi, H. Egami, Y. Hamashima, M. Egi, S. Akai, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 10204.

2) R. S. Huber, G. B. Jones, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5778.

2P- 20

オキソマロン酸ジエチル (DEMO) を求電子剤とする各種炭素-炭素結合形成反応

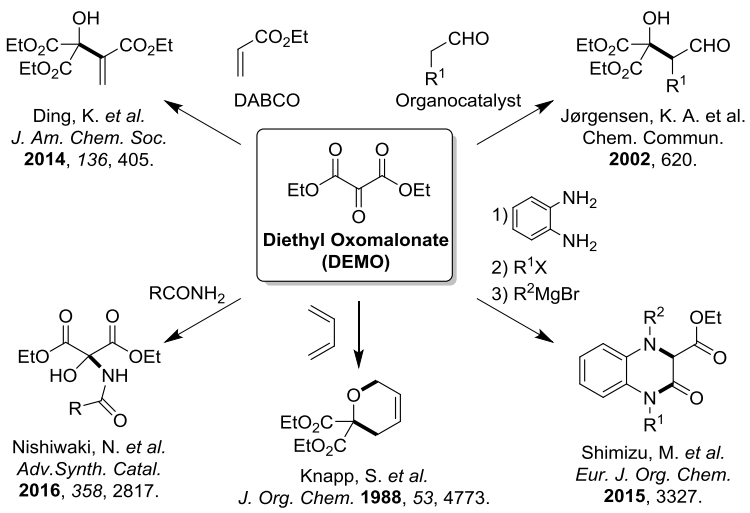
関学大理工
○竹本 太一, 仲辻 秀文, 田辺 陽

Development of several C-C bond-forming reactions using diethyl oxomalonate (DEMO)

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

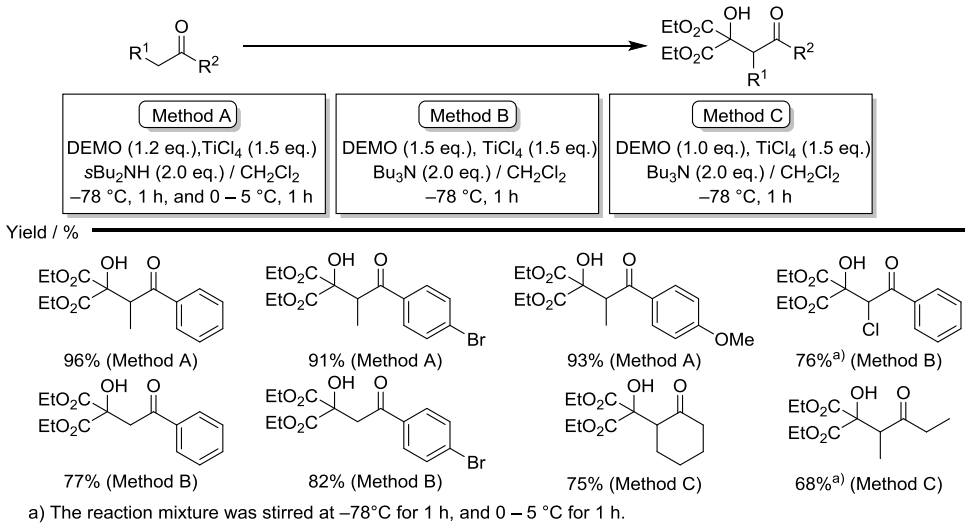
Diethyl oxomalonate (DEMO) has been used as unique building blocks for the preparation of heterocyclic compounds. Despite the utility, fundamental C-C bond-forming reactions using DEMO have been limited to date. Herein, we present several direct Ti-crossed aldol additions, nucleophilic additions using organozinc reagents, and Hosomi-Sakurai allylations. As a result, these chemoselective addition reactions toward the ketone function proceeded smoothly in good to excellent yield without loss of the diester moiety. The obtained α-hydroxy-α-substituted diethyl malonate products will be promising synthetic candidates for pharmaceuticals and natural products intermediates.

オキソマロン酸ジエチル (DEMO) [1] は複素環合成におけるユニークなビルディングブロックである．近年，高純度な DEMO の安定供給が可能となったことから，DEMO を利用した複素環構築反応が数多く報告されるようになった．しかしながら，DEMO を求電子剤とする各種炭素-炭素結合形成反応は現在開発途上といえる．例えば，有機金属種による単純な求核付加反応は数例のみ，アルドール反応はアルデヒドを求核種とするものが数例あるが，ケトン求核種によるものに関してはほとんど報告例がない．



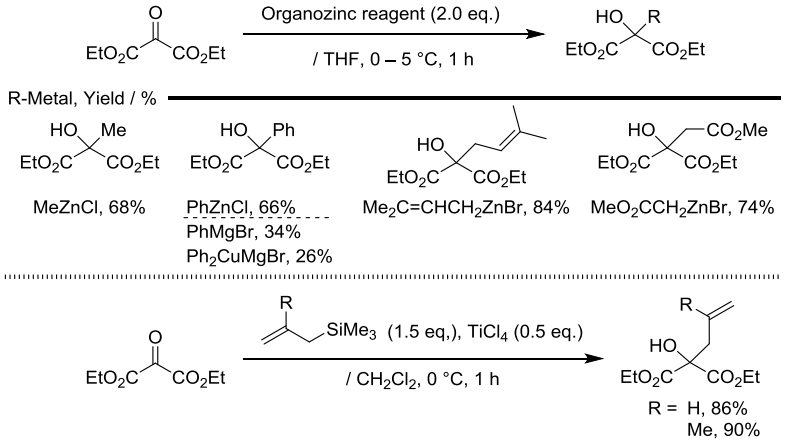
当研究室では，直接 Ti-交差アルドール付加反応 [2] や Ti-交差 Claisen 縮合 [3] について鋭意研究中であり，まずケトンを求核種とする直接 Ti-交差アルドール付加反応を検討した．

その結果，プロピオフェノンやアセトフェノンを求核剤とすると，$TiCl_4$-amine 反応剤を用いる直接 Ti-交差アルドール付加反応が首尾よく進行し，目的の付加体が得られた．また，シクロヘキサノンやジエチルケトンなどの脂肪族ケトンを用いても，目的物が良好な収率で得られる．



また，有機亜鉛反応剤による付加反応および細見-櫻井アリル化反応を検討した． Grignard 反応剤や有機銅反応剤などの金属求核剤と比較し，エステル官能基を有する求核種の付加も可能であった．すなわち，DEMO のエステル部位を損なうことなく，ケトン部位のみ官能基選択的に反応が進行した．

さらに，細見-櫻井アリル化反応においても，$TiCl_4$ を用いることで，良好な収率でアリル化体が得られた．



本反応によって得られた α-置換ヒドロキシマロン酸ジエチルは，医農薬や天然物の有用中間体として期待できる．

謝辞: 高純度な DEMO を提供いただいたクミアイ化学工業 (旧イハラケミカル工業)に，感謝いたします．

1) Tietze, L. F.; Schneider, C.; Coughlin, D. J. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)* **2009**. doi: 10.1002/047084289X.rd207m.pub2

2) a) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269. b) Tanabe, Y.; Mitarai, K. Higashi, T.; Misaki, T.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 2542. c) Nagase, R.; Matsumoto, N.; Hosomi, K.; Higashi, T.; Funakoshi, S.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 151.

3) a) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. b) Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T. Horii, A.; Misaki, T. Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215. c) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258.; d) Ashida, Y.; Kajimoto, S.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Org. Synth.* **2016**, *93*, 286.

2P- 21

AI 支援による次世代 HPLC メソッド移管法

クロムソードジャパン株式会社
○小西一豪・Sergey Galushko

AI software assisted HPLC method transfer

Kazuhide Konishi*, Sergey Galushko
ChromSword Japan Co. Ltd.
1-10-10, Nihonbashi Muromachi, Chuo-ku, Tokyo, 330-0064, Japan
info@chromsword.co.jp

Recently, the HPLC method transfer based on QbyD (Quality by Design) is important to analyze samples by different HPLCs. QbyD approach is recognized to develop more robust HPLC condition in the manufacturing process in pharmaceutical industry. However, the QbyD approach in the HPLC method development is required cumbersome process such as DOE experiments with various HPLC parameters, statistical analysis and design space development. In this presentation, the efficient HPLC method transfer study will be reported by using combination between Agilent technologies' ISET (Intelligent System Emulation Technology[1]) and HPLC total solution software, ChromSword®.

近年、医薬品ではもちろんのこと、農薬、化学物質、食品、環境衛生等の品質管理や安全性の確認、または製品の研究開発においても、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)および LC/MS はもはや欠くことのできない分析機器のひとつとなっている。HPLC および LC/MS の使用頻度は上がっており、それら需要に応えるために、各社の HPLC や LC/MS は急速に進化をとげ、より高速かつ高性能になってきているのはいうまでもない。こういった高速かつ高性能な HPLC はプロセス化学の分野でも業務の効率化を担っており、合成後の目的化合物や副生成物の同定、合成反応の追跡、精製過程における分離条件の検討や、精製後の目的化合物に含まれる不純物の分析など、HPLC や LC/MS の応用範囲はかなり広い。それら HPLC や LC/MS を有効に活用するにあたり、HPLC の分析メソッドの開発、すなわち、溶媒、カラム、流速、カラム温度、グラジエントといったパラメーターが最適化された分離・分析条件の容易かつ迅速的な確立は重要な課題とされている。

最近、医薬品中間体および原薬製造を、海外を含む社外の製造受託メーカーに依頼するケースも増えてきていたり、社内他部署はもちろんのこと社外との開発ネットワークが密になってきたりすることで、自社あるいは自部署で作成した HPLC の分析メソッドを他に移管するということが必

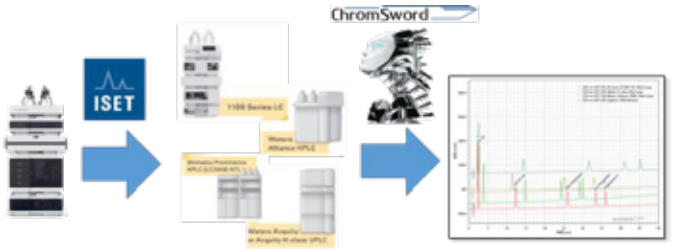
要になってきている。これには昨今、医薬品の製造プロセス確立において注目されている QbyD アプローチを活用した手法を用いたり、より高い頑健性をもつ HPLC 分析メソッドを開発したりすることが重要とされている。

しかし QbyD アプローチを活用した分析法の開発では、多数の可変パラメーター（流速、カラム温度、溶媒条件、グラジエントポイント、注入量、平衡化時間など）を変化させた実験計画法の策定、HPLC を用いたそれらの分析、分析結果の統計的解析、デザインスペースの構築など一連の複雑な作業が必要である。しかもこれら作業はかなりの時間がかかるだけでなく、データの統計的解析などの知識・テクニックなどがある程度必要なこと、HPLC の条件設定をマニュアルで行うことによるヒューマンエラーの発生をなくさなければならないことなど、ルーチン作業に落とし込むには煩雑でしばしば実験者を悩ましているのが現状である。

また HPLC のメソッド移管では各 HPLC の機種間差あるいは頑健性が低いのために、時間とコストをかけて開発した HPLC のメソッドが、他社あるいは他部署の所有する HPLC で再現できず、HPLC メソッド開発をやり直すことも少なくない。

そういった背景の中、頑健性の高い HPLC の分析メソッド開発の重要性は高まりつつあり、我々は以前よりメソッド開発をより迅速かつ簡便に行うことを目的とし、ChromSword Auto をはじめ、ReportViewer、AutoRobust といった自動メソッド開発のトータルソリューションソフトウェアを開発・提供してきた。ChromSword Auto は複雑なプロセスを経ることなく、独自の AI アルゴリズムで誰でも簡単に HPLC の分析メソッド開発を自動で行うことが可能で、迅速最適化モードでは約 1-2 日間で HPLC の分離・分析条件を確立することができる。また、AutoRobust は煩わしかった頑健性評価テストの設定から、HPLC での様々なパラメーターを変化させての測定、測定後の頑健性評価からデザインスペースの構築までを一気通貫で、かつ自動で行うことが可能である。さらに、今回新しくなった ReportViewer では大量の測定データの閲覧・解析がよりスピーディかつ簡単に行えることが可能であり、QbyD の観点からより視覚的に HPLC の分析メソッド開発を推進できる。

また、アジレントテクノロジー社のハイエンド UHPLC（超高速液体クロマトグラフィー）では、同社はもちろんのこと、他社の HPLC をエミュレーションできる機能、ISET が搭載されており、他の HPLC 実機を持たなくても様々な HPLC をたった１台で再現することが可能であり、HPLC のメソッド移管では威力を発揮する。



本発表では、アジレントテクノロジー社の ISET 機能を用いて、様々な HPLC に対するメソッドを、クロムソードの AI アルゴリズムにより自動で開発、HPLC のメソッド移管の効率化を紹介する。さらに自動頑健性評価テストソフトウェア、AutoRobust を用い、それぞれの最適化された HPLC のメソッドの頑健性評価テストと、自動で構築されるデザインスペースの活用法を紹介する。

[1)] http://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1002079

2P- 22

In situ protection 法を用いた one-pot エーテル環合成法の開発

阪大院薬
○森田健太, 太田礼伊也, 青山 浩, 村井健一, 有澤光弘, 藤岡弘道

One-pot synthesis of cyclic ethers using in situ protection methodology

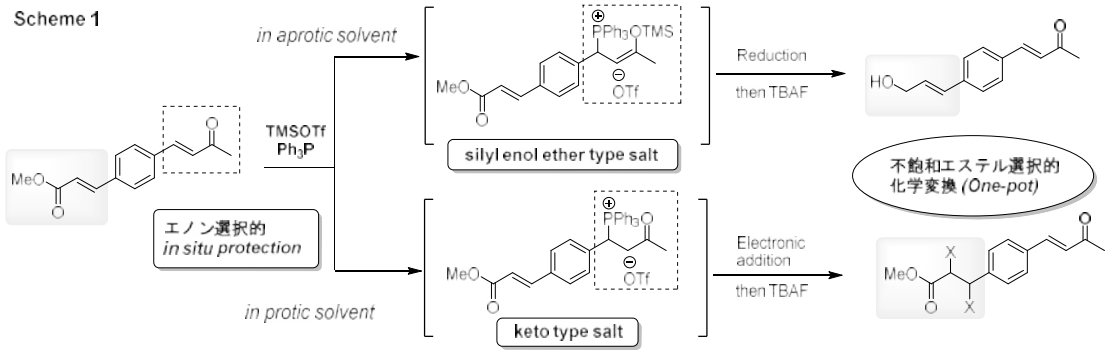
Kenta Morita*, Reiya Ohta, Hiroshi Aoyama,
Kenichi Murai, Mitsuhiro Arisawa, Hiromichi Fujioka
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
Yamada-oka, 1-6 Suita, Osaka, 565-0871, Japan
u723085c@ecs.osaka-u.ac.jp.co.jp

The discriminative transformation of one of two functional groups having similar reactivity is important subject especially in the synthesis of multi-functional compounds. We have developed highly chemoselective one-pot transformation of ester moiety or olefin moiety of α,β-unsaturated esters in the presence of enones by using phosphonium sillyl enol ether or keto phosphonium salt intermediates. Moreover, the concise cyclic ethers synthesis was attained by combining the above two phosphonium salts intermediates.

環状エーテルは様々な天然物に見られる基本骨格である。よって、環状エーテルの短工程合成法の開発は含エーテル環天然物の合成簡略化に大きく貢献する。今回我々は、PPh_3-R_3SiOT 組み合わせ条件による *in situ* protection 法 [1]を用い、合成容易な原料から one-pot でのエーテル環合成法の開発に成功した。以下その詳細について述べる。

エノン存在下、不飽和エステル部位選択的変換法の開発 [2]

ホスフィンとシリルトリフラート組み合わせ条件によって、非極性溶媒中及びプロトン性極性溶媒中でエノン選択的に異なる 2 種類のホスホニウム塩中間体をエノンの反

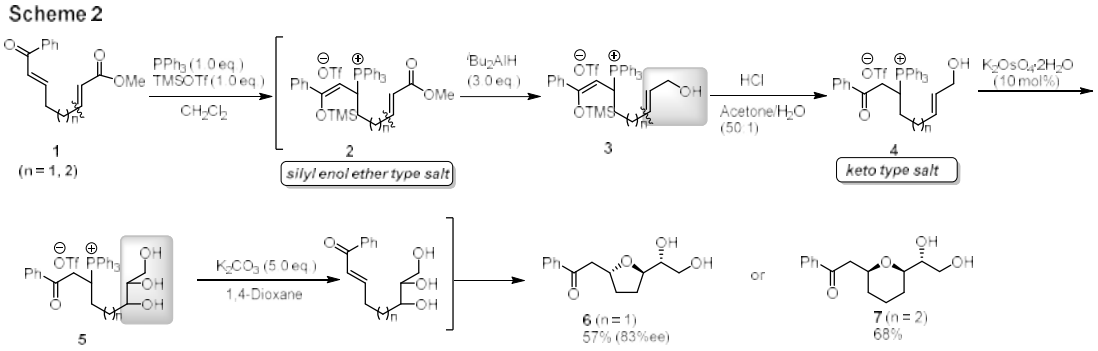


応系中での保護基として利用し、エノン存在下での不飽和エステルのエステル部位ならびにオレフィン部位選択的変換法の開発に成功した **(Scheme 1)** 。

エノンと不飽和エステルを同一分子内に有する基質を用いた 2 種のホスホニウム塩中間体を経由した環状エーテル one-pot 合成法の開発 [2)]

次に我々は、2 種のホスホニウム塩中間体を組み合わせ、反応点を制御することによって、官能基化されたエーテル環の one-pot 合成を試みた。エノンと不飽和エステルを有する基質 **1** を CH_2Cl_2 中、PPh_3-TMSOTf で処理し、シリルエノールエーテル型塩 **2** とした後、不飽和エステル部位の還元を行いアリルアルコール **3** へと変換した。続いて、CH_2Cl_2 を留去し、**3** に対して、塩酸 (1*N*) とアセトン/水を加えることでケトホスホニウム型塩 **4** とした。さらに、残ったオレフィン部位をオスミウム酸化することでトリオール **5** とした。反応溶媒を Dioxane に置き換え、K_2CO_3 で処理することで、エノンの再生と *oxa*-Michael 付加反応を一挙に進行させ、THF 体および THP 体の 6 工程での one-pot 合成に成功した **(Scheme 2)**。また、更なる応用として、基質 **4** のジヒドロキシ化を不斉ジヒドロキシ化とすることで、光学活性なエーテル環を 83% ee で得ることにも成功した。

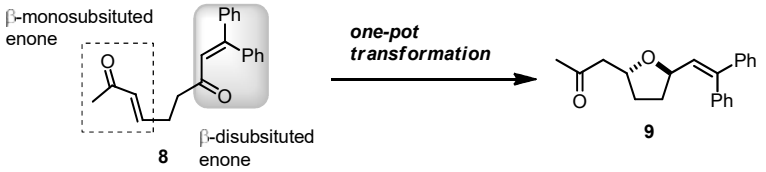
Scheme 2



β1置換及びβ2置換エノンを同一分子内に有する基質

上記で開発した手法は、β1 置換エノンとβ2 置換エノンの識別も可能である。本法を用いて、β1 置換エノンとβ2 置換エノン同一分子内に有する基質 **8** から 2 種のホスホニウム塩中間体を経由した 4 工程 one-pot での THF 環の合成にも成功した**(Scheme 3)**。

Scheme 3



これらの詳細をポスターにて紹介する。

1) a) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12232. b) *Chem. Pharm. Bull.,* **2014**, *62,* 1.

2) *Chem. Commun.* **2017**, accepted.

2P- 23

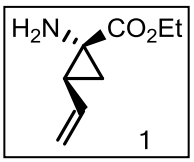
不斉相間移動触媒を用いたアミノシクロプロパンカルボン酸エステルの実用的製造法の開発

住友化学（株）健康・農業関連事業研究所
○相川利昭、安岡順一、三木崇、池本哲哉

Process Development of an Aminocyclopropanecarboxylate Derivative using Asymmetric Phase-Transfer Catalysts.

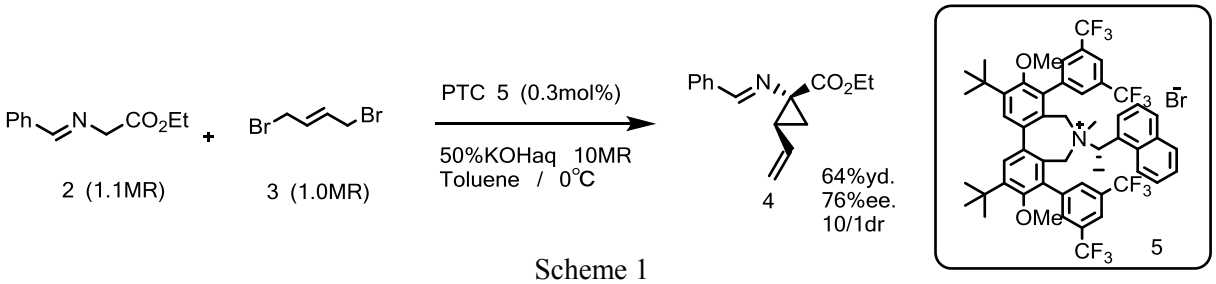
Toshiaki Aikawa, Jun-ichi Yasuoka, Takashi Miki, Tetsuya Ikemoto
Health & Crop Sciences Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.,
1-21, Utajima 3-chome, Nishiyodogawa-ku, Osaka, 555-0021, Japan
aikawat@sc.sumitomo-chem.co.jp

Aminocyclopropanecarboxylate 1 has an asymmetric quaternary carbon center and a vinyl substituent. We have developed an enantioselective and diastereoselective reaction for the preparation of this compound using asymmetric phase-transfer catalysts. Herein we report a new practical method of optically active aminocyclopropanecarboxylate **1**.



アミノシクロプロパンカルボン酸エステル **1** は、C 型肝炎治療薬の共通中間体として知られている不斉四級炭素中心と側鎖にビニル基を持つことが特徴的なアミノ酸エステルである。検討着手時に知られていた合成法は、ラセミ体を酵素により光学分割する方法[1)]が主流であったため、不斉相間移動触媒により本化合物の不斉四級炭素骨格構築とビニル基のジアステレオ選択性の制御を一挙に達成できれば、効率的な製造法になるのではないかと考え、研究に着手した。しかしながら、検討当時市販されていた不斉相間移動触媒を用いてスクリーニングを行ったところ、目的とするビニルシクロプロパン骨格は得られたものの低～中程度のエナンチオ選択性であり、ジアステレオ選択性も十分なものではなかった。

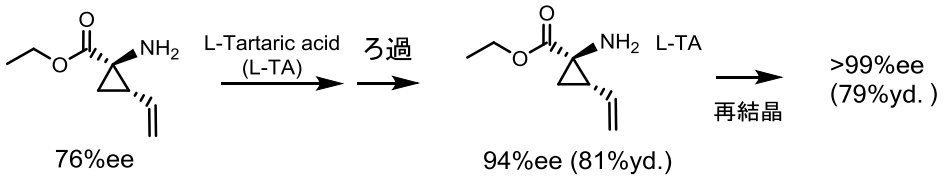
そこで様々な相間移動触媒を合成し検討したところ、Lygo らにより報告されていた触媒 **5**[2)]が、本反応において比較的良好なエナンチオ、ジアステレオ選択性を与えることを見出した(Scheme 1)[3)]。



Scheme 1

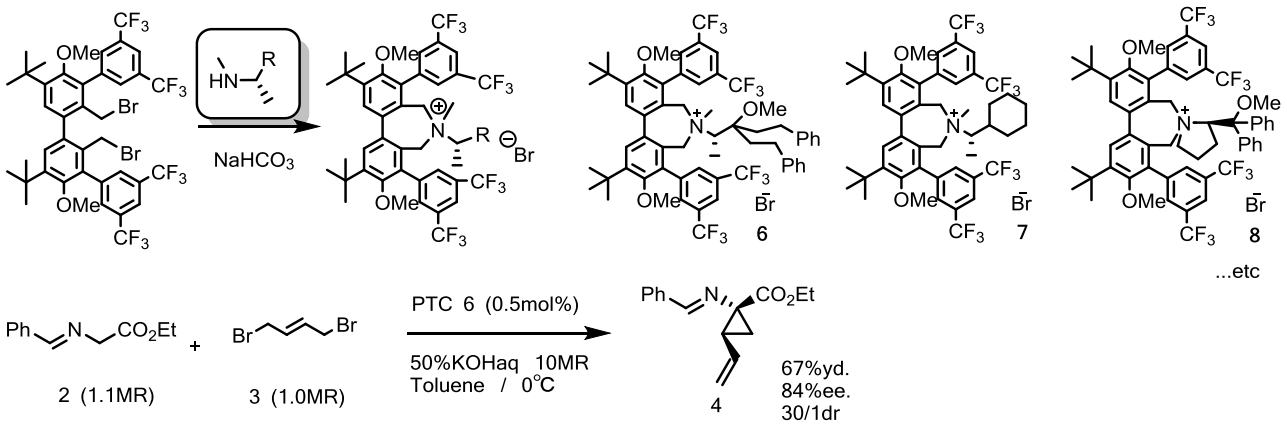
触媒量について検討したところ、0.2mol%まで使用量を削減しても光学純度の低下がほとんどないことが分かり、少量の有機触媒で効率的に不斉反応が進行することが確認された。

続いてアミンの脱保護により得られるアミノエステル **1** の精製について検討した。当初アキラルな酸による晶析精製により、>99%ee まで対掌体を除去できることがわかったものの、その精製効率はあまりよくなかった。そこで、さらなる検討を継続したところ安価なキラル酸である L-酒石酸との塩として晶析精製することで、収率よく目的とする光学純度の結晶を得ることを見出した (Scheme 2)。



Scheme 2

しかしながら、エナンチオ、およびジアステレオ選択性をさらに向上させることができれば、さらなる収率の改善が見込まれるため、触媒合成に用いるキラルアミンを変更した新規触媒を種々合成し、その評価を行った (Scheme 3)。



Scheme 3

Scheme 3 には合成した新規触媒のうち数例を示したが、触媒 **6** のようにエナンチオ選択性・ジアステレオ選択性が共に向上する触媒構造を見出すことができた。今回合成した新規触媒は他の不斉合成反応への適用も期待される。

以上、不斉相間移動触媒を用いたエナンチオ・ジアステレオ選択的反応を見出し、光学活性なアミノシクロプロパンカルボン酸エステル **1** を効率的に合成する実用的製造法を確立した。

References

1) P. L. Beaulieu *et al*., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5869

2) B. Lygo *et al*., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629

3) 住友化学　特開 2011-57665（優先日 2009.8.10）

他の不斉 PTC を用いた報告:　K.M. Belik *et al*,, *Org. Process Res. Dev*. **2010**, *14*, 692;

S. Lou *et al*., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6796.

2P- 24

光感応性アミノ化剤の開発と応用

京都大学大学院薬学研究科
小林祐輔, ○正門宗大, 竹本佳司

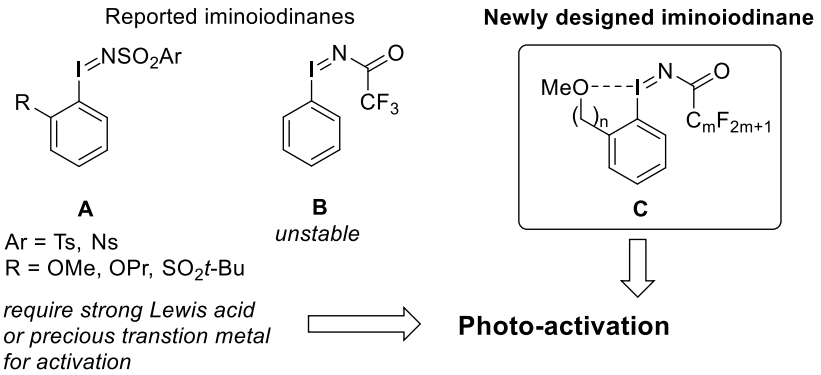
Development and application of light-responsive aminating reagent

Yusuke Kobayashi, Sota Masakado*, Yoshiji Takemoto
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
46-29, Yoshida Shimo-adachimachi, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501, Japan
takemoto@pharm.kyoto-u.ac.jp

It is very important to develop new versatile application of iodine as natural resource because Japan produces iodine the second most in the world. Hypervalent iodine reagents recently attract much attention as mild oxidants due to their low toxicity and environmental load. We discovered that newly designed aminating reagent, iminoiodinane **2**, was readily activated by light irradiation, reacting with a range of electron-rich alkenes such as silyl enol ethers and glycals. The reaction scope and mechanism will be discussed in the presentation.

ヨウ素の世界産出国のうち日本はチリに次いで世界第二位である。資源小国の日本にとって、世界に誇る貴重な天然資源であるヨウ素の新たな活用法の探索は非常に有意義である。含ヨウ素試薬のひとつである超原子価ヨウ素は、金属と比較して毒性や環境負荷などの観点から近年注目を集めており、主に酸化反応や官能基導入反応への応用研究が活発に行われている。イミノヨージナン[1]（Figure 1）は温和なアミノ化試薬としてアジリジン化やα-アミノ化などへと応用されているが、これまでの報告例では主に安定性などの問題からスルホニル基を有する試薬 **A** に限定されており、アシル基を有する試薬 **B** は転位や分解のために不安定であることが知られている[2]。また、その活性化には BF_3•OEt_2 などの強力なルイス酸やロジウムなどの希少な金属触媒を用いることが一般的である。このような背景の下、我々は１）安定性を向上したアシル基を有する新規イミノヨージナン試薬 **C** の開発、および２）活性化剤を必要としない光条件下での活性化法の開発により、様々なカルボン酸アミド、スルホン酸

Figure 1. Concept of this work
Development of 1) newly designed iminoiodinane and 2) novel activation method



アミドを温和な条件下で導入する方法論が確立できると考え、研究に着手した。今回、シリルエノールエーテルの光α-アミノ化反応と、グリカールの光アミノグリコシル化反応に成功したので、それらの詳細について報告する。

シリルエノールエーテル **1**、アミノ化試薬 **2** をアセトニトリル中 0 °C で光(370 nm, filter cut, 300 W Xenon lamp, 朝日分光社製)を照射することで所望のα-アミノ化体 **3** を得ることができた。光を照射する代わりに銅やロジウムなどの金属触媒や、ルイス酸を添加した場合は所望の反応が進行せず、α-アミノ化体 **3** は全く得られなかった。本反応は環状だけでなく、鎖状、芳香環上に置換基をもつものや分子内に二重結合をもつシリルエノールエーテルに対しても適用可能であった(Figure 2)。

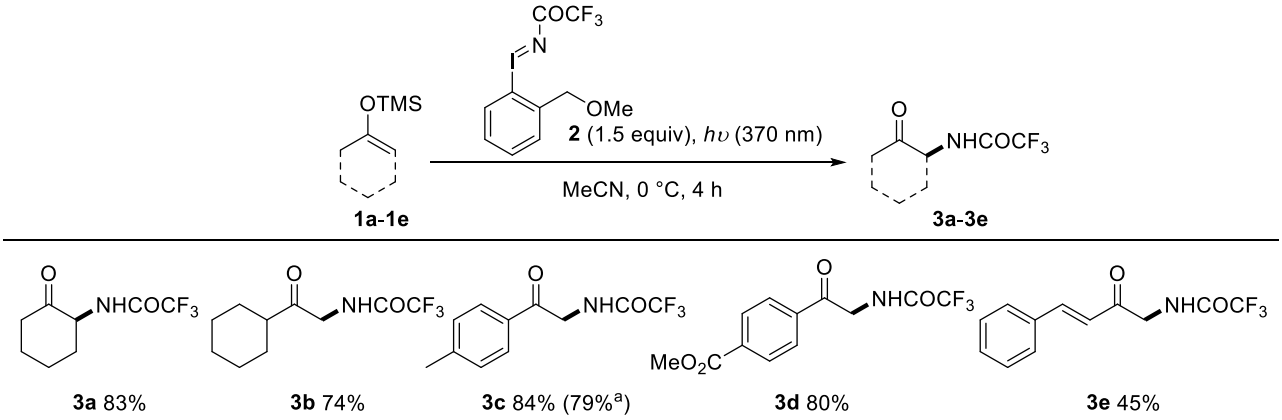


Figure 2. Selected scope: [a] LED light was used instead of xenon lamp

また、本反応の実験手順の簡略化及び低コスト化を指向し、光源として長寿命、低放熱であり、水銀を含有しないペンライトタイプの UV-LED ブラックライト(375 nm, コンテック社製)を用いたところ、再現良い結果が得られた(Figure 2, **3c**)。

本反応条件においてアミノ化試薬 **2** は電子豊富なアルケンと反応したことから、同様に電子豊富なグルカールを用いてアミノグリコシル化反応の検討を行った。その結果、グルカール **4** にアミノ化試薬 **2** を作用させたのち適切な求核剤とルイス酸を添加することで、様々な求核剤を導入したアミノ糖誘導体 **5** の位置及び立体選択的な合成が可能であることを明らかにした。この反応はグルカールに窒素原子の導入と種々求核剤の付加を連続的に行えるという特徴を有する(Figure 3)。

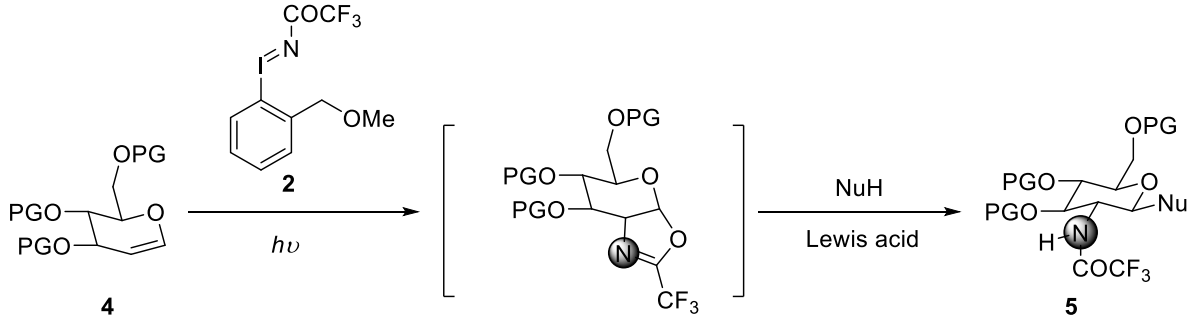


Figure 3. Aminoglycosylation

References

1) For a review, see: *Chem. Rec*. **2011**, *11*, 331. 2) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1161.

2P- 25

金属スカベンジャーを用いた Ru 除去の研究

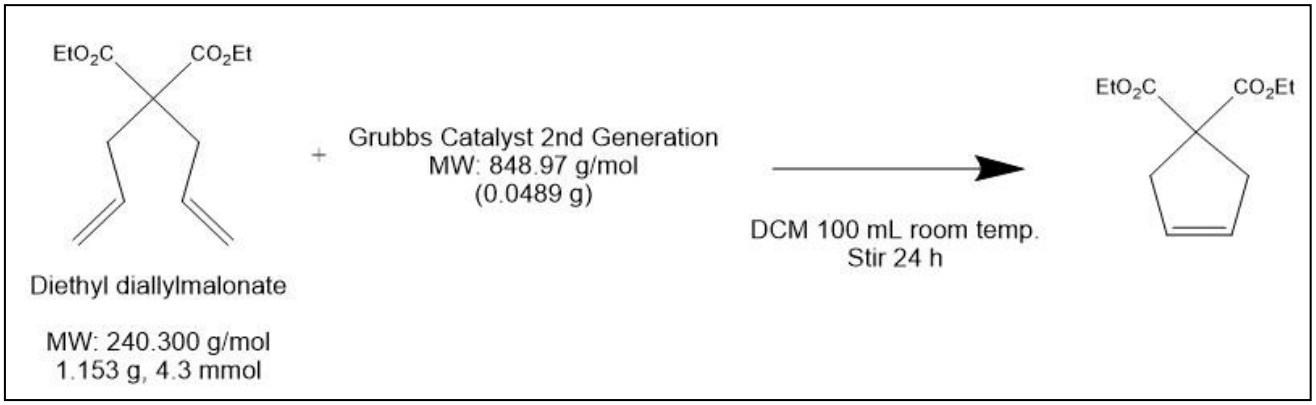
バイオタージ(株)
○熊倉史雄，横田浩司，Geoff Davies，Sunil Rana，Steve Pant

New Applications of Ruthenium Scavenging

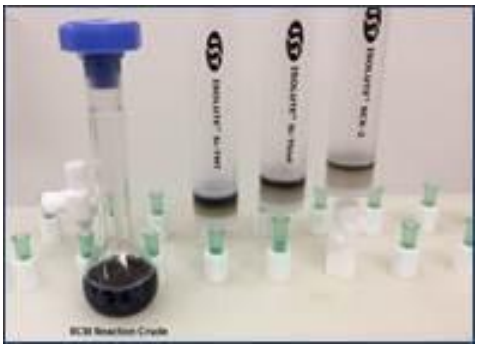
Fumio Kumakura*, Koji Yokota, Geoff Davies，Sunil Rana，Steve Pant
Technical Support Dept, Biotage Japan, Ltd.
Mantomi BLDG 2. 6F, 1-14-4, Kameido, Koto-ku,Tokyo, Japan
japan_info@biotage.com

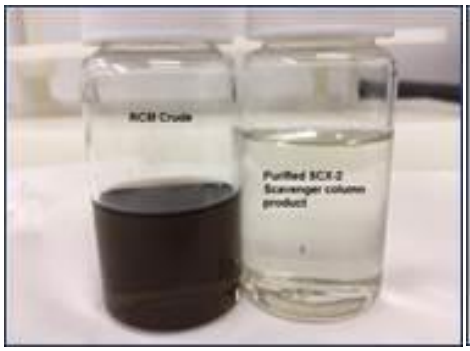
In this study, we looked at removal of the popular metal ruthenium, following Grubbs catalysed olefin metathesis. We show how a number of advanced metal scavengers were screened and used to support process development focusing on the removal of ruthenium after the reaction. Following cross metathesis, mother liquors were passed through convenient cartridges containing the metal scavengers. SCX-2 was better at decolourising the solution than the classical carbon treatment, resulting in both a higher mass yield and also lower final Ru levels (<5ppm) in our product.

Grubbs 触媒によるオレフィンメタセシス反応は、パラジウム触媒反応の次に重要な遷移金属触媒反応のひとつである。このルテニウムは、パラジウムよりもキレート化合物中から取り除くことが難しいことでも知られている。そこで私たちは一般的なルテニウム触媒でありより高い触媒活性を持ちながら通常の実験室環境下で安定性のある『Grubbs 第 2 世代触媒』を用いて、ジエチルジアリルマロン酸 閉環メタセシス反応を行い、生成物からのルテニウム除去の研究を行った。



スクリーニング；触媒溶液は着色しているため、金属含有かの標識とすることができる。はじめに Grubbs 第 2 世代触媒溶液を数種類の各スカベンジャーの充填されたカートリッジへ添加し、通液後の液を評価した。この結果にて著しい効果が見られなかったスカベンジャーを候補から排除した。次に、効果が見られたスカベンジャーを、Thiol 担持したスカベンジャー(Si-Thilo)と従来法の活性炭と比較して評価した。この方法にて検討を行うことにより、時間、コストの両面で効率的に評価が行えるため、より実践的に評価が必要なプロセスケミストには適している方法であると言える。





アプリケーション：上記のクロスメタセシス反応において、反応溶液を金属スカベンジャーの入ったカートリッジに通液させた。SCX-2 を通液させた液は、従来の活性炭を通液させた液より、見た目も脱色され、より高い質量収率と、低ルテニウム含有量(<5ppm)という結果が得られた。
一方で別の研究では、高い芳香族姓を持つオイゲノールからルテニウム除去を行った結果、活性炭を用いた場合では質量収率で高回収率を得られず、スカベンジャーによる除去とのより顕著な違いが確認できた。

2P- 26

末端アルキンの触媒的交差二量化を行う二核金錯体

龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻
○遠藤 直輝, 岩澤 哲郎

A Catalytic Cross-dimerization of Terminal Alkynes mediated by an Introverted bis-Au Complex

Naoki Endo*, Tetsuo Iwasawa.
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Recently our group synthesized the introverted bis-Au complex that are flanked by two quinoxaline walls. We explored its catalytic proclivity and found it capable for the selective direct dimerization of terminal alkynes to prepare conjugated enynes. Mixed dimerizations give rise to chemoselective products and large ring formation *via* intramolecular dimerization complements this new reaction. In addition we reported the synthesis of two kinds of model compounds in which one lacks two quinoxaline walls and the other has two pyrazine walls. Finally, we found that the larger compartment exhibits much more catalytic-activity.

酵素触媒は特異的に基質を認識してホストゲスト錯体を形成し、錯体全体の活性化を通して所望の化学変換を行う。ホストの持つ疎水性空間はゲスト分子の出入口が設定されたキャビタンドとなっているため、基質と生成物の往来が滑らかに行われる。また、ニトロゲナーゼ複合体のように疎水性ポケットにいくつもの複核金属錯体を配置して分子情報の連携を行い、不活性分子の活性化を行う酵素も存在する。これらに着想を得て有機合成化学者は、凹面に向かって官能基を配置するようなキャビタンド分子を設計合成してきた [1]。しかしながら、デザインした通りに凹面に反応性置換基を配置することは大変難しい [2]。また、合成したキャビタンド分子を遷移金属に対する支持配位子として活用することも容易ではない。これらの課題に答える有機合成を達成できれば、従来にはない反応性を有する分子触媒の開発につながると期待される [3]。

この背景のもと、我々は **Figure 1** に示す包接型二核金錯体を開発した。このキャビタンドはジメチルアミノ基が外側に、金元素が内側に配向した構造となっており、包接空間の内側を反応場とするよう意図されている。この二核金錯体の触媒としての活用を目指した反応探索について検討を重ねたところ、この二核金錯体存在下エチニルベンゼンと 1-オクチンを混ぜることで、この二つの基質が反応した共役エニン

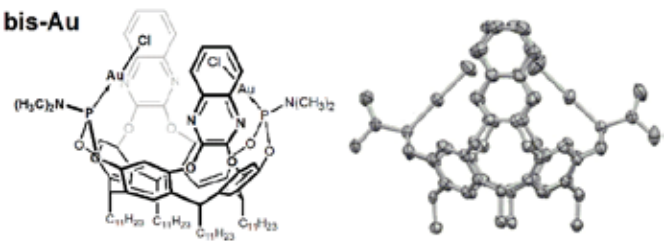
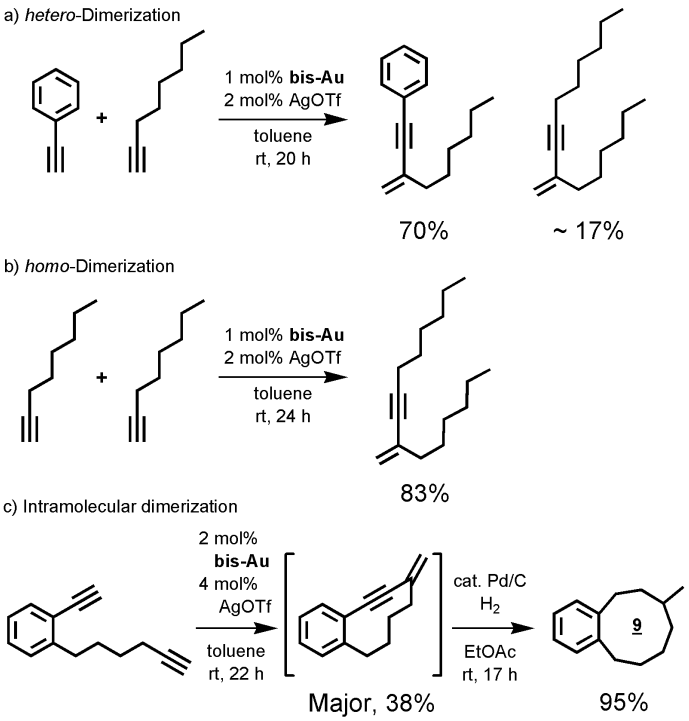


Figure 1. An Introverted bis-Au Complex

体が生成することを見出した（**Scheme 1 (a)**）[4]。また、構造確認の実験を行ったところ、エチニルベンゼンが電子供与体、1-オクチンが電子受容体として交差二量化したことが分かった。

この反応は1-オクチンどうしが二量化したホモ二量化体も副生するが、交差二量化が優先して進行し、最高 70%収率で目的物が生成する。一方、1-オクチンだけを基質に用いると、ホモ二量化した共役エニン体が最高 83％収率で生成する（**Scheme 1 (b)**）。この反応を分子内反応に適用できるかどうか検討した結果、望みとする共役エニン体が主生成物として 38％収率で得られた（**Scheme 1 (c)**）。この高度にひずんだ 9 員環体は常温常圧下で非常に不安定であったため、すぐに水素添加に付して対応するシクロノナン環に 95%収率で誘導した。



Scheme 1. Catalytic Dimerizations of Terminal Alkynes.

さらに我々は、この二核金錯体の分子空隙の増大が触媒活性の増強に繋がるのではないかという仮説を検証する実験を行なった。対照となる二つのモデル化合物、即ちピラジン架橋体とメチレン架橋体を新規合成し、これらの反応性を先の二量化反応において比較検討した（**Figure 2**）。その結果、空隙が大きければ大きいほど、触媒活性も強くなる実験結果も見出した[5]。

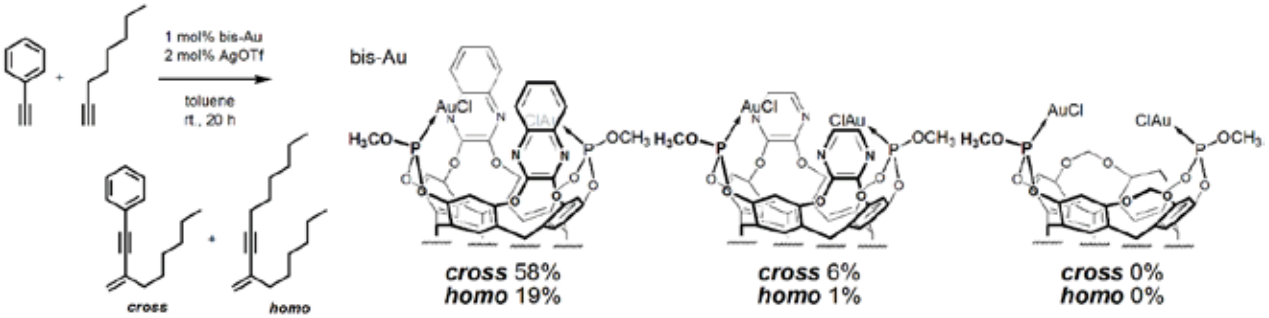


Figure 2. The larger walls promote the catalysis.

References

1. Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 1597-1601.
2. Kanaura, M.; Ito, K.; Schramm, M. P.; Ajami, D.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett*. **2015**, 56, 4824-4828.
3. Schramm, M. P.; Kanaura, M.; Ito, K.; Ide, M.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, 813-820.
4. Endo, N.; Kanaura, M.; Schramm, M. P.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, 2514-2521.
5. Kanaura, M.; Endo, N.; Schramm, M. P.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, 4970-4975.

2P- 27

α–アミノカルボニル化合物を与える パラジウムエノラートの極性転換型求核的アミノ化反応の開発

大阪大学　産業科学研究所
○野本裕也, 竹中和浩, 笹井宏明

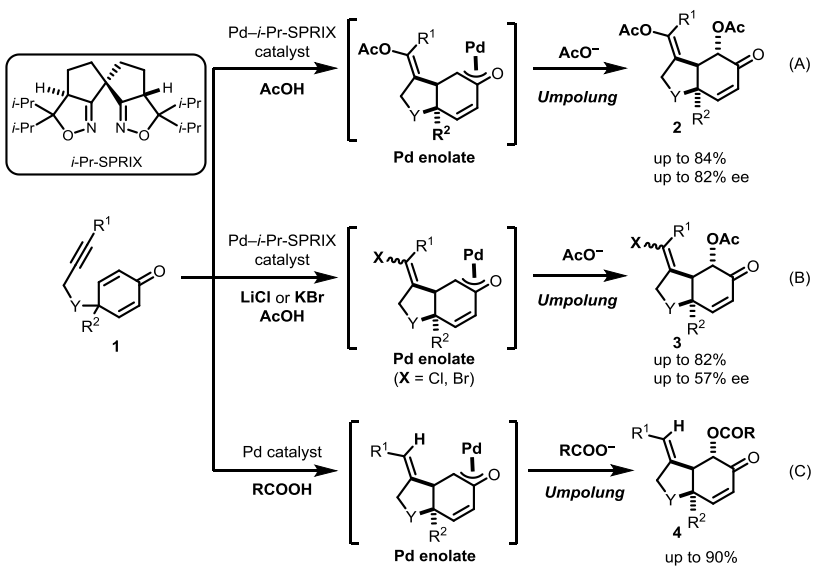
Catalytic Nucleophilic Amination Based on Palladium Enolate Umpolung Leading to α-Amino Carbonyl Compounds

Yuya Nomoto*, Kazuhiro Takenaka, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University
8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan
sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

In contrast to π-allyl palladium complexes that react with a variety of nucleophiles, palladium enolates are known to serve as a nucleophile in organic synthesis and thus react only with an electrophile. We have recently succeeded in the development of palladium-catalyzed transformations using alkynyl cyclohexadienone substrates, which involves unusual nucleophilic interception of an intermediary palladium enolate. In all the umpolung reactions, oxygen nucleophiles such as acetate anion were incorporated at the α-position of the carbonyl group. Herein we report new catalytic palladium enolate umpolung reaction where a nitrogen functionality is installed efficiently on the carbonyl α-position.

カルボニル基のα位に窒素官能基を有する化合物は、一般的にα‐アミノカルボニル化合物と呼ばれ、アミノ酸や医薬品など生物活性を示すものも多い重要な化合物群である。そのため、α‐アミノカルボニル構造を効率的に形成できるプロセスの開発は、今もなお有機合成化学における主要な研究課題の1つとされている。当研究室では、通常は求電子剤との反応性しか示さない「パラジウムエノラート」に対して求核剤が反応

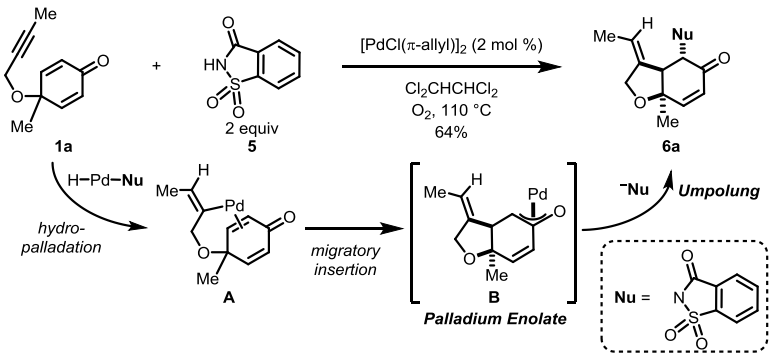
Scheme 1.



する「極性転換」を世界で初めて達成している[1]。本反応では、酢酸存在下アルキニルシクロヘキサジエノン誘導体 **1** に Pd–SPRIX 触媒を作用させるだけで、炭素－炭素結合形成による環構築と生成したパラジウムエノラート中間体へのアセテートアニオンの求核攻撃が続けて起こり、α‐アセトキシカルボニル基を持つ二環式化合物 **2** が高収率で得られる（Scheme 1A）。さらに、パラジウムエノラートの極性転換に関する研究を進めた結果、環化的ハロアセトキシ化（Scheme 1B）ならびに環化的ヒドロアシロキシ化（Scheme 1C）の開発にも成功している[2]。今回、これまでの極性転換反応ではカルボキシラートアニオンに限られていた求核剤を窒素求核剤へと拡張することで多官能性α‐アミノカルボニル化合物の効率合成を目指した。

まず、環化的ヒドロアシロキシ化の反応条件を参考に種々の窒素求核剤を検討したところ、サッカリン（**5**）を用いた場合にアミノ基の導入が確認できた。そこで、モデル基質として **1a** を、求核剤に **5** を用いて各反応パラメーターの精査を行った結果、パラジウムエノラートの極性転換に基づいた触媒的カルボニルα位アミノ化が円滑に進行した。すなわち、2 mol %の$[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$錯体存在下、基質 **1** に対し 2 当量の **5** を 1,1,2,2-テトラクロロエタン溶媒中 110 °C で撹拌すると、α‐アミノカルボニル基を持つ二環式化合物 **6** が収率 64%で得られた（Scheme 2）。本反応ではパラジウム 0 価種が触媒活性種と考えられ、求核剤の酸化的付加により生じたパラジウムヒドリド種が、基質 **1** に存在するアルキン部位に対してヒドロパラデーションを起こしビニルパラジウム中間体 **A** となる。続いて分子内オレフィン挿入を経て鍵中間体であるパラジウムエノラート **B** が生成し、これに対して求核剤が攻撃することで目的物 **6** を与えると共にパラジウム 0 価種が再生する。立体化学を含めた **6** の構造は、質量分析や NMR、さらには単結晶 X 線解析を用いて確認した。Figure 1 に示した X 線構造より、アミノ化でもこれまで開発した酸素求核剤を用いる極性転換反応と同様に、生じたパラジウムエノラート中間体に対してパラジウム原子の反対側から求核剤が攻撃していると考えられる。

Scheme 2.



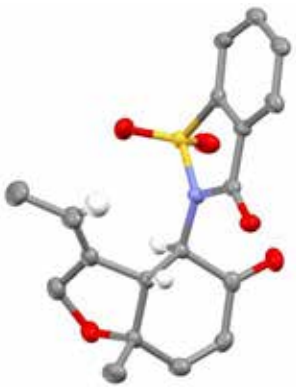


Figure 1. X-ray structure of **6a**

現在、基質適用範囲の拡大や他の窒素求核剤の利用、ならびに得られた生成物の誘導体化を検討している。

1) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, *53*, 4675.

2) 竹中和浩, 澤田和弥, S. C. Mohanta, 笹井宏明, プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 2P-22 (2016).

2P- 28

Gymnocin-B の合成研究－ABCD フラグメントの合成－

名城大薬

○鈴木彩香, 北村祐樹, 秦 光平, 江崎雄都, 坂井健男, 森 裕二

Synthetic Study of Gymnocin-B －Synthesis of ABCD Fragment－

Ayaka Suzuki*, Yuki Kitamura, Kohei Hata, Yuto Esaki, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

mori@meijo-u.ac.jp

We herein report a convergent synthesis of the ABCD fragment of Gymnocin B. The BCD ring system **13** was assembled from triflate **6** and epoxysulfone **5** using the key oxiranyl anion strategy. The ABCD fragment was completed after the A-ring construction by the radical cyclizetion.

Gymnocin-B は、赤潮渦鞭毛藻である *Karenia mikimotoi* より単離構造決定された細胞毒性を有する 15 環性のポリ環状エーテルである。我々は、独自のオキシラニルアニオン収束合成法を用いた逆合成解析に基づき、gymnocin-B を ABCD、GHI、LMNO の３つのフラグメントから合成する計画を立て研究を進めている。今回、ABCD フラグメントの合成が完了したので報告する(Figure 1)。

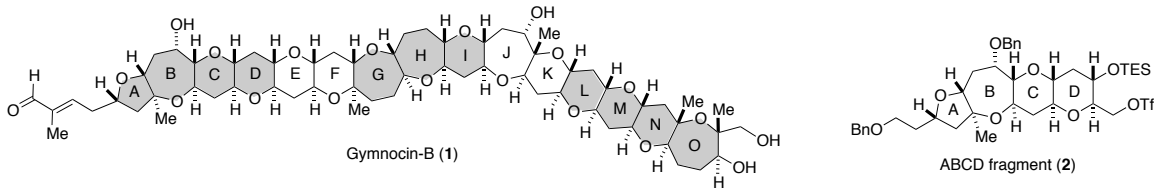
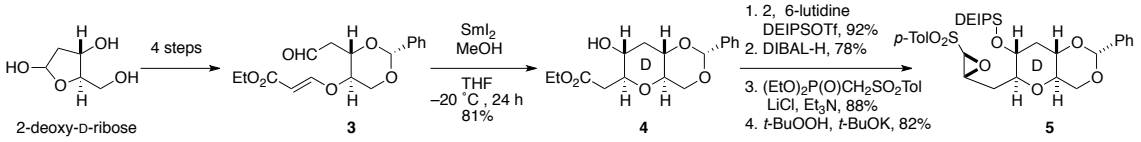


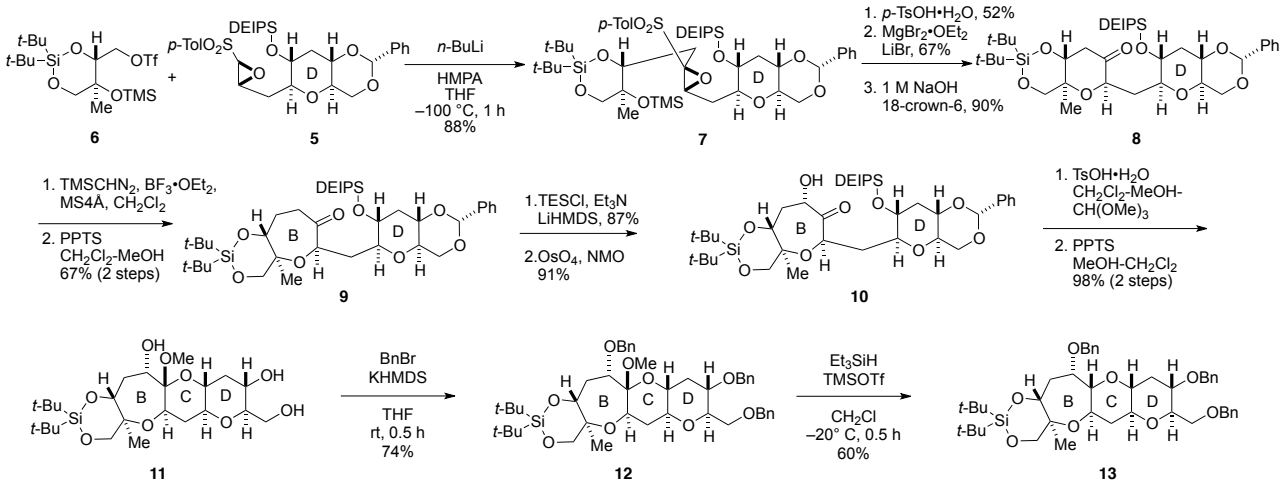
Figure 1. Gymnocin-B と ABCD フラグメント

まず、D 環エポキシスルホン **5** を 2-deoxy-D-ribose を出発原料として合成した。SmI_2 によるラジカル環化で D 環を構築して **4** とし、側鎖を変換して **5** を合成した(Scheme 1)。



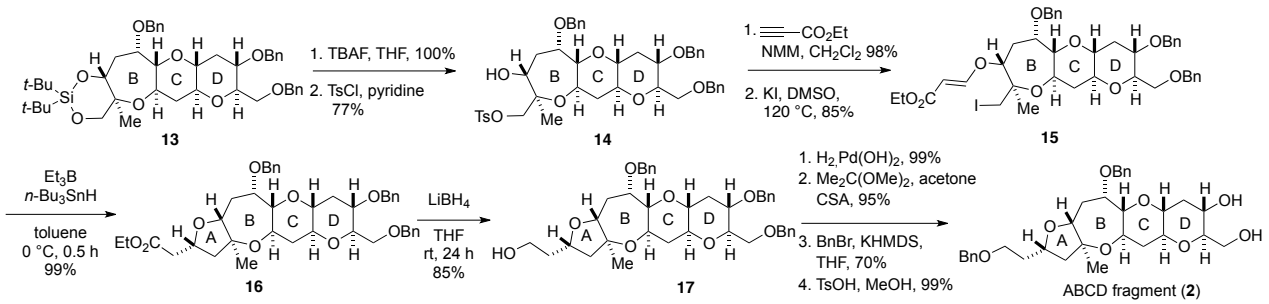
Scheme 1. D 環エポキシスルホン **5** の合成

次いで、エポキシスルホン **5** を別途合成したトリフラート **6** とオキシラニルアニオン法で連結しカップリング体 **7** を得た。その後、脱 TMS 化、ブロモケトン化、環化エーテル化を行って 6 員環ケトン **8** を合成した。**8** を、TMS ジアゾメタンで環拡大して B 環部を構築して 7 員環ケトン **9** とした。B 環上の水酸基は TES エノールエーテル化に続く OsO_4 酸化で導入し、立体選択的に α-ヒドロキシケトン **10** を得た。酸により DEIPS 基およびベンジリデンアセタールを除去しつつメチルアセタール体 **11** とし、水酸基をベンジル保護してトリベンジル体 **12** に誘導した。これを、還元的エーテル化して BCD 環システム **13** を構築した (Scheme 2)。



Scheme 2.　BCD 環システムの構築

最後に、ABCDフラグメントの完成に向けA環部位の構築を行った。TBAFによりシリレン基を除去したのちに、第一級アルコールをトシル化して**14**とした。次いで、第二級アルコールをethyl propiolateにヘテロマイケル付加させた後、トシレートをヨウ素に置換して環化前駆体**15**を合成した。Et_3Bと*n*-Bu_3SnHを用いてラジカル環化を行って、A環にあたる５員環をジアステレオ選択的に構築し**16**とした。エステルを$LiBH_4$で還元してモノオール**17**とした後、４工程を経てABCDフラグメント(**2**)の合成を達成した（Scheme 3）。



Scheme 3.　A 環の構築と ABCD フラグメントの完成

2P- 29

3-aza-Cope-Mannich 連続反応による含窒素縮環骨格構築法の開発

名城大学薬学部
○竹内晴美，野田尚孝，西脇萌里，坂井健男，森　裕二

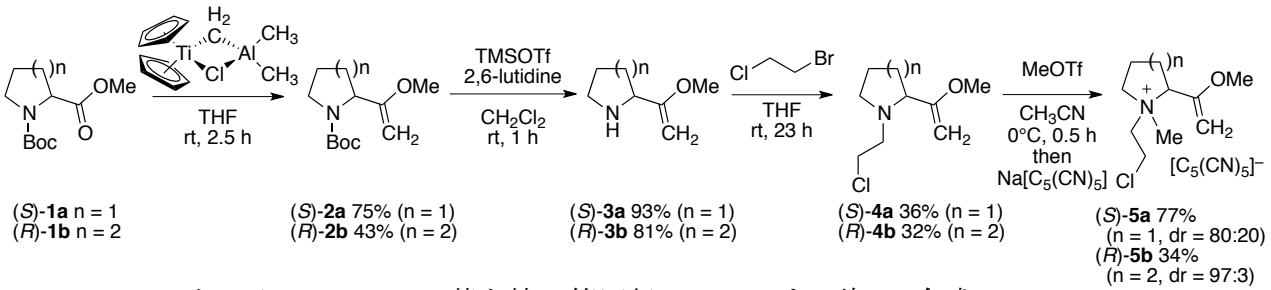
Synthesis of Fused Nitrogen Heterocycles by 3-aza-Cope-Mannich Reaction

Harumi Takeuchi*, Naotaka Noda, Moeri Nishiwaki, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

We herein report the 3-aza-Cope-Mannich reaction for synthesis of fused nitrogen heterocycles. The rearrangement launched from *N*-vinyl quaternary ammoniums derived from methyl *N*-Boc-prolinate and pipecolate. In an attempt to construct bicyclic systems from **6a** and **6b**, the 3-aza-Cope-Mannich cascade reaction products decomposed by spontaneous retro-Michael reaction to produce iminium salts **7a** and **7b**. In the examination of the spiro quaternary ammonium salt **12**, tricyclic amine was obtained as a single diastereomer.

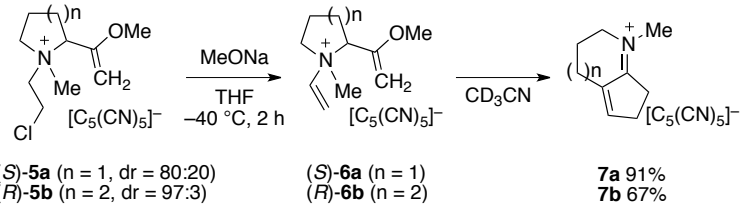
転位反応を含む連続反応は１工程で炭素骨格に大きな変換をもたらすことから、有機合成化学において非常に有用である。その中で3-aza-Cope-Mannich連続反応は、反応例の報告自体非常に少なく、含窒素化合物の合成に用いられた例は報告されていない。今回我々は、環状アミノ酸から合成した*N*-ビニル第四級アンモニウム塩を基質とする3-aza-Cope-Mannich反応を検討し、スピロ型基質から連続反応生成物である三環性含窒素複素環骨格を構築することに成功したので報告する。

プロリンあるいはピペコリン酸メチルエステル**1**をTebbe試薬で処理して**2**とした後、Boc基を除去してメチルビニルエーテル基をもつ環状アミン**3**とした。次いでクロロエチル化して**4**とした後にMeOTfでメチル化を行い、高いジアステレオ選択性で第四級アンモニウム塩とし、Na[$C_5(CN)_5$]とアニオン交換後抽出、精製して**5**を合成した(Scheme 1)。



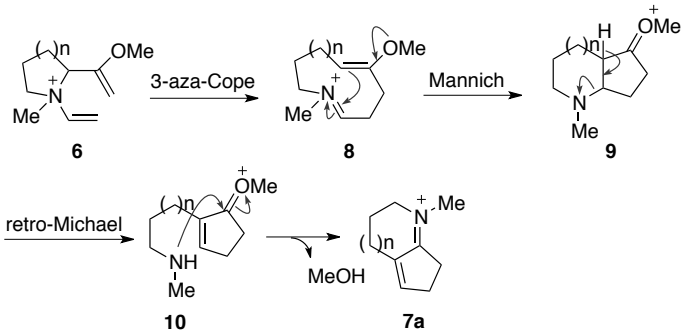
Scheme 1. メチルビニルエーテル基を持つ第四級アンモニウム塩**5**の合成

ついで、THF 中で **5** を NaOMe 処理して、ビニルアンモニウム塩 **6** へと誘導した。しかし、得られた **6** は不安定であり、CD_3CN 中で自発的にイミニウム **7** へと変化することが判明した(Scheme 2)。



Scheme 2. ビニルアンモニウム**6**への脱離と**7**への転位反応

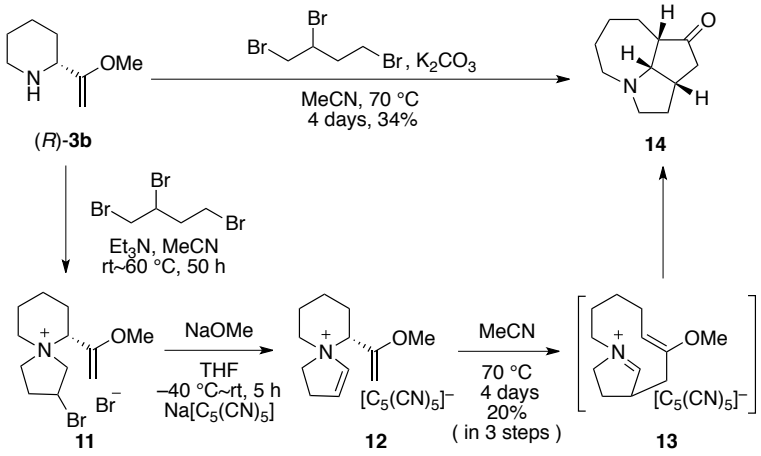
この **7** が生成する反応機構として推察されるのは、3-aza-Cope 転位と Mannich 反応が連続して起こりオキソニウム **9** が生成した後に、レトロマイケル反応によって開環体 **10** となり、最後にアミンとオキソニウムの脱メタノール縮合が進行しているというものである(Scheme 3)。



Scheme 3. イミニウム**7**生成の推定反応機構

目的の生成物を得るためには、**9** から **10** へのレトロマイケル反応を抑制することが鍵である。そこで次にスピロ骨格を有する第四級アンモニウム塩を基質とした検討を行った。ピペコリン酸由来のメチルビニルエーテル体(*R*)-**3b** を Et_3N の存在下、MeCN 中で 1,2,4-tribromobutane と反応させ、スピロ第四級アンモニウム塩 **11** を合成した(Scheme 4)。続いて NaOMe による脱離反応を行い、その後 $Na[C_5(CN)_5]$を加えて塩交換を行った。第四級ビニルアンモニウム塩 **12** を抽出単離した後、MeCN 中 70℃で加熱することで、転位−付加生成物である **14** の単離に成功した。

次いで、スピロ第四級アンモニウム塩 **11** の合成に用いる塩基の検討を行ったところ、興味深いことに K_2CO_3 を使用して MeCN 中 70℃で加熱を行った際に、上記のスピロ環形成、脱離、転位−付加からなる一連の反応が連続的に進行し、一挙に化合物 **14** が得られることが明らかになった。



Scheme 4. 三環性含窒素複素環化合物の合成

2P- 30

リチウムビナフトラート触媒による不斉アミノ化反応の開発と L-カルビドパの短工程不斉合成への応用

[1]熊本大院薬, [2]熊本大院先導機構
○浅野聡文[1], 守谷美友紀[1], 小谷俊介[1,2], 中島　誠[1]

Development of lithium binaphtholate-catalyzed enantioselective amination and its application to short-step asymmetric total synthesis of L-carbidopa

Toshifumi Asano*[1], Miyuki Moritani[1], Shunsuke Kotani[1,2], Makoto Nakajima[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,
[2]Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University
5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto, 862-0973 Japan
nakajima@gpo.kumamoto-u.ac.jp

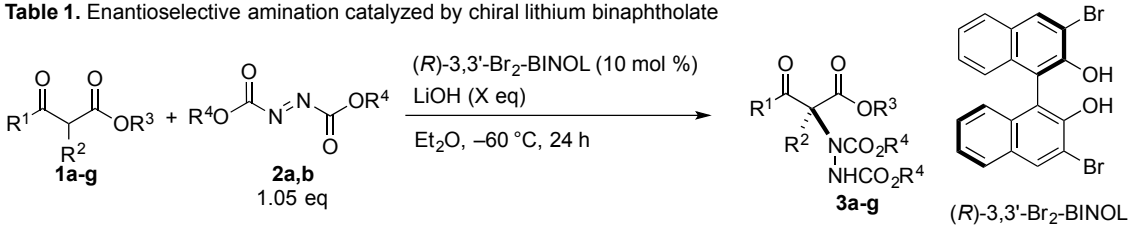
A chiral lithium binaphtholate, prepared *in situ* from (*R*)-3,3'-Br_2-BINOL and lithium hydroxide, effectively promoted enantioselective amination of acyclic α-alkylated β-ketoesters with azodicarboxylates in high yields and with good to high enantioselectivities. The stoichiometric amount of LiOH significantly improved both chemical and optical yields. The present reaction produced various acyclic α,α-disubstituted amino acids derivatives. Furthermore, the obtained aminated adduct could lead to L-carbidopa•HBr via one-pot procedure in 37% yield from commercially available sources.

非天然型α,α－二置換アミノ酸は、天然型アミノ酸にはない生物活性を有することも多く、その効率的かつ立体選択的合成は有機合成化学における重要な研究課題である。炭素－窒素結合形成を経由する手法としては、α–アルキル–β–ケトエステルの求電子的アミノ化反応が様々な不斉触媒により達成されてきたが、その多くがインダノン誘導体などの環状ケトエステルを基質とするものであり、鎖状基質を用いた立体選択的変換法は極めて少ない。われわれは、ごく最近、入手容易なビナフトール誘導体と安価な水酸化リチウムから調製可能なリチウムビナフトラートが、鎖状α－アルキル－β－ケトエステルの不斉 Michael 反応の有効な触媒として機能することを明らかとし、環境負荷の少ない触媒的化学変換を実現した[1]。今回、リチウムビナフトラート触媒が、鎖状α－アルキル－β－ケトエステルの不斉アミノ化反応において高い立体選択性を与えることを見出すとともに、これを鍵反応とした L-カルビドパの短工程不斉合成を実施した。

ジエチルエーテル中–60℃にて、(*R*)-3,3'-Br_2-BINOL (10 mol %)と水酸化リチウム (20 mol %)から調製したリチウムビナフトラート触媒存在下、鎖状ケトエステル **1a** にアゾジカルボン酸エステル **2a** を作用させたところ、アミノ化反応が円滑に進行し、高収率かつ高立体選択的にアミノ化体 **3a**

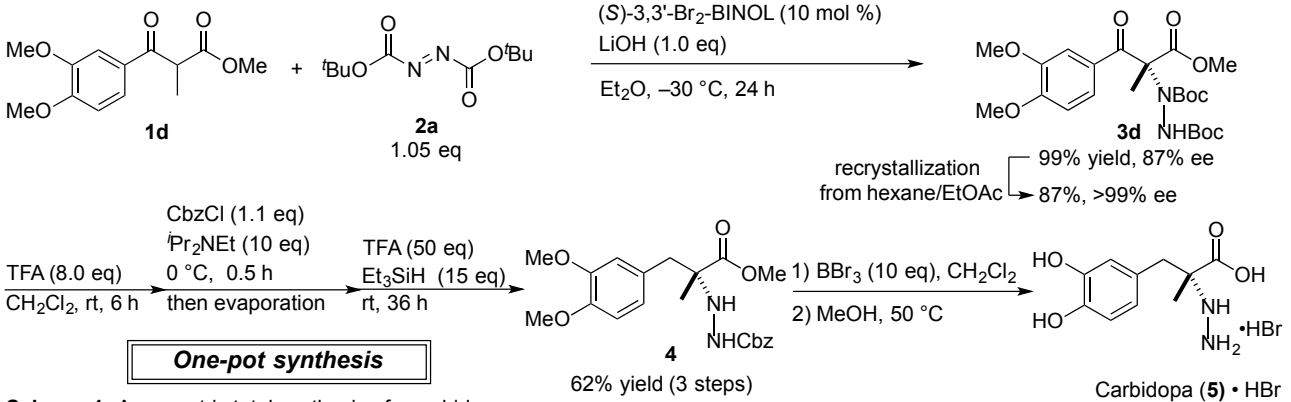
を得ることができた（表 1、エントリー1)。さらに、化学量論量の水酸化リチウムがエナンチオ選択性を大幅に改善することを突き止めた（エントリー2)。本条件を用いて様々な鎖状ケトエステルのアミノ化反応を試みたところ､イソプロピルケトン **1e** との反応では選択性は中程度となったが、芳香族ケトンとの反応では、いずれも高エナンチオ選択的にα,α－二置換アミノ酸誘導体を得ることができた（エントリー3-6)。活性メチレン位に嵩高い置換基を導入した場合、アゾジカルボン酸 **2b** をアミノ化剤として用いることで高い立体選択性を得ることができた [2]（エントリー7, 8)。

Table 1. Enantioselective amination catalyzed by chiral lithium binaphtholate



entry	LiOH, X	**1**	R^1	R^2	R^3	**2**	R^4	**3**	yield, %	ee, %
1	0.2	**1a**	Ph	Me	Et	**2a**	^{t}Bu	**3a**	99	80
2	1.0	**1a**	Ph	Me	Et	**2a**	^{t}Bu	**3a**	90	87
3	1.0	**1b**	4-F-C_6H_4	Me	Me	**2a**	^{t}Bu	**3b**	98	78
4	1.0	**1c**	4-MeO-C_6H_4	Me	Me	**2a**	^{t}Bu	**3c**	96	80
5	1.0	**1d**	3,4-$(MeO)_2$-C_6H_3	Me	Me	**2a**	^{t}Bu	**3d**	95	89
6	1.0	**1e**	^{i}Pr	Me	Et	**2a**	^{t}Bu	**3e**	85	54
7	1.0	**1f**	Ph	$PhCH_2$	Et	**2b**	Me	**3f**	82	95
8	1.0	**1g**	Ph	allyl	Et	**2b**	Me	**3g**	86	82

次に、開発した不斉アミノ化反応を鍵反応とするカルビドパの不斉合成を行った（スキーム 1)。(*S*)-3,3'-Br_2-BINOL を触媒として用いて不斉アミノ化反応を行い不斉収率 87%にて目的のアミノ化体 **3d** を得た。再結晶を行うことでその光学純度を>99%とした後、Boc 基の除去、ヒドラジンの Cbz 化、カルボニル基の還元をワンポットにて行うことで、62%収率でヒドラジン誘導体 **4** へと変換することに成功した。最後に、**4** に臭化ホウ素を作用させ、カルビドパ(**5**)臭化水素塩へと導き、カルビドパの全合成を完了した [3]。



Scheme 1. Asymmetric total synthesis of L-carbidopa

1. Kotani, S.; Moritani, M.; Nakajima, M. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 616-618.
2. Kotani, S.; Asano, T.; Moritani, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 4217-4219.
3. Asano, T.; Moritani, M.; Nakajima, M.; Kotani, S. *submitted.*

2P-31

パーフルオロオレフィンへのラジカル付加を基盤とするフルオロアルキル化試薬の合成と反応性

阪大院工
○日下栞，菊嶌孝太郎，大橋理人，生越専介

Synthesis and Reactivity of Fluoroalkyl Reagents via Radical Addition to Perfluoro Olefins

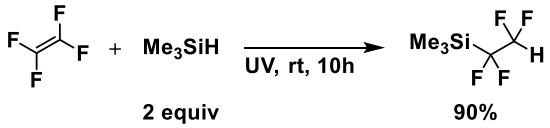
Shiori Kusaka*, Kotaro Kikushima, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi
Graduate School of Engineering, Osaka University
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
ogoshi@chem.eng.osaka-u.ac.jp

Organofluorine compounds are important components of a variety of commercial products. Therefore, an economical, bulk organofluorine feedstock is needed as the starting material for the synthesis of commercial products. Tetrafluoroethylene (TFE) is one of the ideal starting material because it is industrially an economical bulk organofluorine feedstock with a negligible global warming potential. In this context, we have been engaging in the development of new transformation of TFE. We herein report synthesis and reactivity of fluoroalkyl reagents which were generated via radical addition of hydrosilanes to perfluoro olefins in the presence AIBN as an radical initiator.

含フッ素化合物は、フッ素原子の高い電気陰性度と水素に次ぐ小さなファンデルワールス半径(1.47 Å)に由来する特異な性質を有することから、生理活性物質や機能性材料として広く利用されている。[1]それ故、高効率かつ汎用性の高い含フッ素化合物の合成法の開発が求められている。

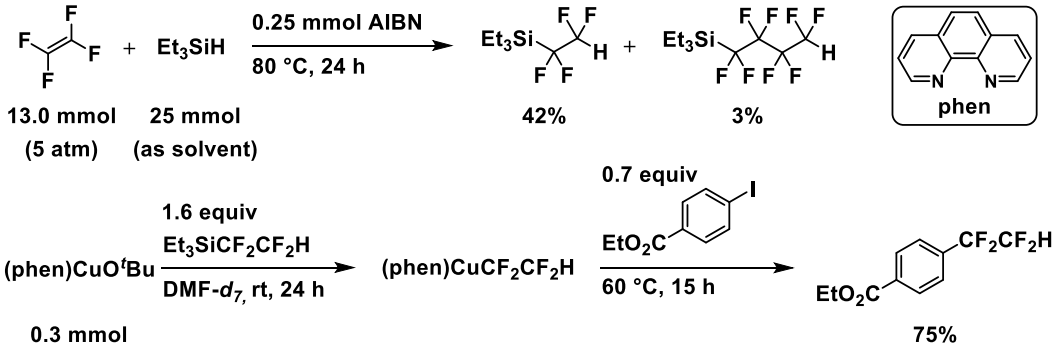
当研究室はPTFE(テフロン)をはじめとするフッ素樹脂の原料モノマーであるテトラフルオロエチレン(TFE)のオゾン層係数と地球温暖化係数がいずれもほぼゼロであることに着目し、TFEを出発原料とした含フッ素有機化合物の新規合成反応の開発に取り組んできた。[2-4]

TFEの主な用途は依然としてフッ素樹脂のモノマーとしての利用がほとんどであるが、TFEを用いた合成反応としてヒドロシランのラジカル付加反応が知られている。 例えばHaszeldineらはUV照射下、TFEとMe_3SiHを気相中にて反応させることにより、テトラフルオロエチル基を有する有機ケイ素試薬を与えることを見出している。しかし生成物の反応性については詳しく検討されていなかった。[5]



以上をふまえ、本研究ではラジカル開始剤として AIBN を用いた、TFE を始めとしたパーフルオロアルケンに対するヒドロシラン類のラジカル付加を基盤とするフルオロアルキル化試薬の合成と、その反応性を検討した。

Et_3SiH 溶液中、1 mol%の AIBN を加え TFE を加圧したところ、TFE のヒドロシリル化が進行し、$Et_3SiCF_2CF_2H$ が得られた。得られたケイ素試薬と (phen)Cu^{t}OBu とを反応させた後に、Ethyl 4-iodobenzoate を加えると、アレーン環上のヨウ素がテトラフルオロエチル基に置換された生成物を収率 75%で得た。



1) E. L. Plummer US 47307509. **1988**.

2) M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2016**, *74*, 1047.

3) M. Ohashi, S. Ogoshi, *Topics in Organomet. Chem.* **2015**, *52*, 197.

4) M. Ohashi, S. Ogoshi, *Catalysts* **2014**, *4*, 321.

5) R. N. Haszelsine, C. Parkinson, P. J. Robinson, *J. Chem. Soc. Parkin Trans.2* **1973**, 1018.

2P- 32

原薬出発物質評価における新規リスクアセスメントツール

中外製薬工業（株）品質研究部
○岩村寛

Evaluation of API Starting Materials Using an Algorithmic Risk Assessment Tool

Hiroshi Iwamura*
Quality Development Department, Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
5-5-1, Ukima, Kita, Tokyo, 115-8543 Japan
iwamura.hiroshi89@chugai-pharm.co.jp

Genentech/Roche/Chugai initiated a global working group regarding starting material selection due to the evolving regulatory environment. The group built a risk assessment tool for early development to highlight specific risks as well as overall risk for each potential starting material nomination. The risk assessment tool was based on the current regulatory climate, IQ Consortium papers and recent developments in the understanding of purging power of synthetic processes. The risk assessment tool has been used to identify overall and specific risks for each starting material, develop strategies for risk mitigation and focus development resources. The new risk assessment tool is a valuable tool but does not replace good scientific assessment on a case-by-case basis.

ICH Q7 では、原薬出発物質を工程に導入する段階から原薬製造が開始し、その根拠を企業側で文書化すると規定されている。ICH Q11 では、原薬出発物質の選定と根拠の原則が記載されてるが、規制当局と企業側で十分な調整がされておらず、ICH Q11 の適用における企業や規制当局における追加の負担やコスト等が課題として挙げられてきた。原薬出発物質の選定に関する EMA Reflection Paper [1] や ICH Q11 Q&A draft paper が発出され、企業側からも出発物質の選定の妥当性に関する指標が提示されてきた [2]。

このような状況下、ロシュグループでは、簡便なアルゴリズムを用いた新規リスクアセスメントツールを開発した [3]。原薬出発物質評価のクライテリアとして、原薬との近接（原薬出発物質から原薬までの工程数）、不純物の除去能力（不純物の除去工程、単離工程）、原薬出発物質の構造の複雑さ（原薬に対する出発物質の重量割合、不斉炭素の数、置換基の数、環の数）、不純物の持ち越し、安定性を設定した (Table 1)。過去の規制当局への申請実績も参考にして、リスクスコアの算出式を設定した。スコアとして、8 未満の場合はリスク低、8-10 の場合はリスク中、10 より大きい場合をリスク高と評価する。

$$\text{Risk Score} = \frac{4}{A} + \frac{8}{B} + (C \times 0.06) + D + E + F + G + H$$

Table 1. 原薬出発物質リスク評価クライテリアと算出方法

クライテリア		方法	値
A	原薬までの結合生成工程数	全ての結合生成工程数	1 to n
B	原薬までの単離工程	全ての単離工程数（晶析、蒸留）	1 to n
C	重量割合 (% w/w)	原薬構造に組み込まれる部分を算出	1 to 100
D	不斉炭素の数	全ての不斉炭素の数	0 to n
E	アリール基、オレフィンが置換されている数	置換されているアリール基、オレフィンの数	0 to n
F	環の数	全ての環の数	0 to n
G	不純物の持ち越し	不純物が原薬に持ち越される場合は 1	0 or 1
H	不安定性	不安定性が観察されたり、懸念される場合は 1	0 or 1

ポスター発表では、2014 年 12 月に本邦で製造販売承認を取得した BRAF 阻害剤「ゼルボラフ®」（一般名：ベムラフェニブ）の例 [4] を用いて、原薬出発物質評価における新規リスクアセスメントツールを説明する。

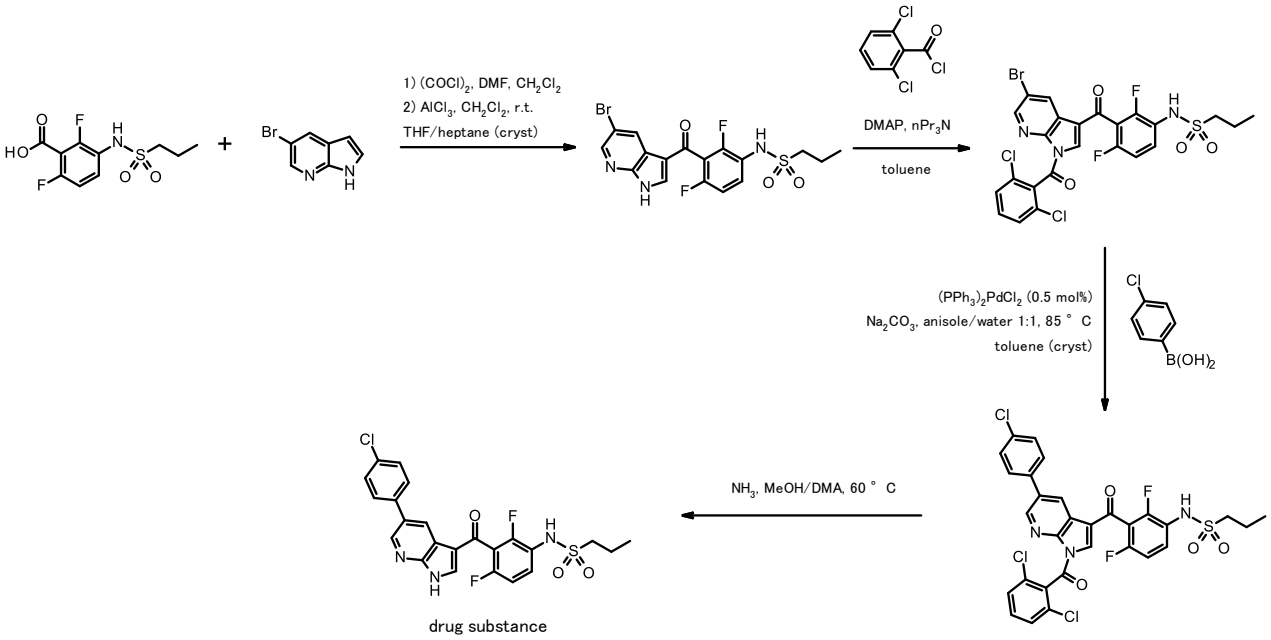


Figure 1. ベムラフェニブの合成ルート

参考文献

1. EMA/448443/2014, 16 September 2014.
2. Faul M. M. ; *et al*. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 594.
3. Wigman L. ; *et al*. *American Pharmaceutical Review*, March 16, 2017.
4. Hildbrand S. ; *et al*. WO 2011/015522, 2009.

2P- 33

4,5位にフッ素を有する *N*-ヘテロサイクリックカルベンの合成

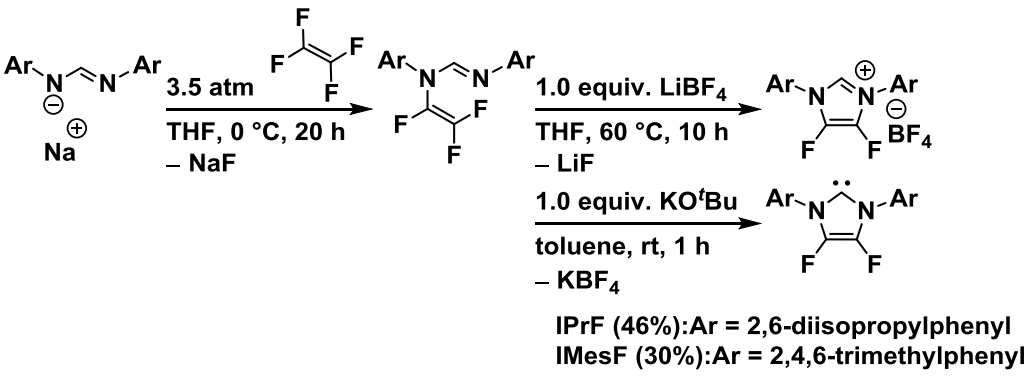
阪大院工
○安藤康太, 菊嶌孝太郎, 大橋理人, 生越専介

Synthesis of 4,5-Difluoro-Substituted *N*-Heterocyclic Carbene

Kota Ando*, Kotaro Kikushima, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi
Graduate School of Engineering, Osaka University
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
ogoshi@chem.eng.osaka-u.ac.jp

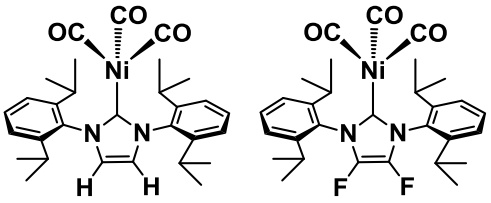
4,5-Difluoro-substituted *N*-heterocyclic carbene has been synthesized for the first time. The reaction of sodium *N*,*N'*-diarylformamidinate with tetrafluoroethylene (TFE) gave an *N*-trifluorovinylamidine derivative. The addition of $LiBF_4$ into a THF solution of the resultant amidine led to the formation of 4,5-difluoroimidazolium salt via further C-N bond formation and subsequent elimination of a fluoride anion. Furthermore, treatment of the 4,5-difluoroimidazolium salt with potassium *tert*-butoxide gave 4,5-difluoro-substituted *N*-heterocyclic carbene.

N-ヘテロサイクリックカルベン（NHC）は、金属錯体の配位子や有機触媒として広く用いられており、イミダゾリリデン環上の窒素原子や4,5位に種々の置換基を導入することにより、カルベン近傍の立体環境や電子状態を精緻に制御できる。これまでに、イミダゾリリデン環の4,5位に塩素が導入されたNHCの合成例は知られているが、対応するフッ素類縁体の合成は達成されていない。当研究室は最近、含フッ素樹脂の基幹工業原料であるテトラフルオロエチレン（TFE）の合成原料としての用途展開に取り組み、多様な含フッ素有機化合物の新規合成法を創出してきた。本研究では、4,5位にフッ素を有する新規NHCをTFEから短行程で合成する手法を検討した。



2014 年の Lavigne らの報告[1]を参考に、*N,N'*-ジアリール置換ホルムアミジナートと TFE を 0 ℃にて反応させたところ、窒素上にトリフルオロビニル基が導入されたアミジンを得た。これをリチウムテトラフルオロボレートで処理すると、C-N 結合形成とこれに続くフッ化物イオンの脱離が進行し、4,5-ジフルオロイミダゾリウム塩を得た。さらに塩基としてカリウムターシャリーブトキシドを作用させることで、4,5 位にフッ素を有する NHC（IPrF:46%, IMesF:30%）を得た。

NHC 配位子の 4,5 位へのフッ素の導入が、カルベン炭素の電子供与能やカルベン近傍の立体環境に及ぼす影響を定量的に調べるため、IPr および IPrF を支持配位子とするニッケルトリカルボニル錯体 $Ni(CO)_3(NHC)$を合成した。これらのカルボニル伸縮振動や percent buried volume ($\%V_{bur}$)[2]の測定を通じて評価した結果、4,5 位へのフッ素の導入はカルベンの電子供与能を低下させるが、立体環境には大きな影響を与えないことが明らかとなった。



(NHC = IPr) (NHC = IPrF)

$\%V_{bur}$ /%[a]	38.0	37.7
ν_{CO} (A_1) /cm^{-1}	2055[b]	2057

[a] Samb*V*ca parameters:
sphere radius, 3.50 A; Ni-C Carbene, 2.00 A; mesh spacing, 0.05;
Bondi radius, 1.17. H atoms are excluded.

[b] R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costable, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan *JACS*, 2005, *127*, 2485.

1) Y. Zhang, V. Cesar, G. Storch, N. Lugan, G. Lavigne *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6482.

2) percent buried volume ($\%V_{bur}$)
金属に配位子が配位し錯体を形成する際、金属の第一配位圏の体積のうち配位子がどれだけの割合を占めるかを表したもの。インターネット上の Samb*V*ca プログラムにより計算できる。
(a) https:// www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca.php
(b) A. Poater, B. Cosenva, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759.

2P- 34

医薬品の溶解性向上を指向したアミドの直截的糖鎖修飾法の開発

京都大学薬学研究科薬品分子化学分野
○中辻雄哉・李善姫・小林祐輔・竹本佳司

Novel *N*-glycofunctinalization of amides with XB donor-thiourea cocatalysis

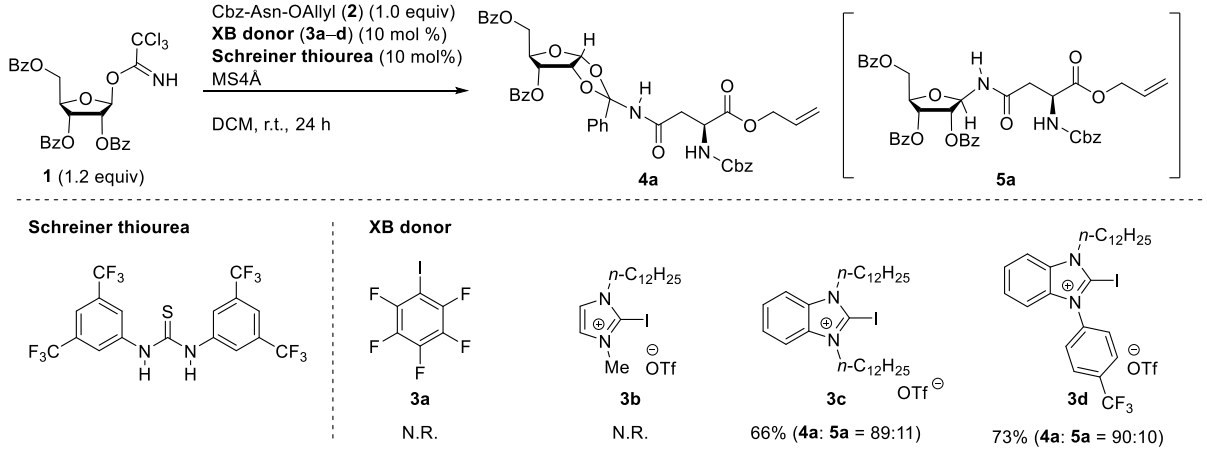
Yuya Nakatsuji*, Shanji Li , Yusuke Kobayashi, and Yoshiji Takemoto
Graduate school of pharmaceutical Sciences, Kyoto University
46-29 Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, JAPAN
takemoto@pharm.kyoto-u.ac.jp

We have found the first general synthetic method for unique *N*-acylorthoamides utilizing thiourea-XB donor cocatalysis. The substrate scope and application of this method were demonstrated.

背景とこれまでの結果

糖鎖付加は化合物の構造や安定性、さらには生物活性に大きな影響を及ぼすことが知られている。そのため、これまでに医薬品を含め様々な化合物への糖鎖導入法の開発が報告されている。しかし、水酸基に対する糖鎖付加に比べ、アミドへの直截的な糖鎖付加は報告例が少ない[1]。その一因として、アミドの求核性が乏しいことが挙げられる。最近、我々の研究室ではハロゲン結合供与体（XB donor）[2,3]を共触媒として用いる反応系[3b]により比較的反応性の低い求核剤と求電子剤を効率的に反応させることに成功した。今回、これらの知見を応用し、糖供与体と糖受容体（アミド）を共触媒によって効果的に認識することができれば、アミドへの直截的糖鎖付加が可能であると考え研究に着手した。

スキーム1：反応条件の検討

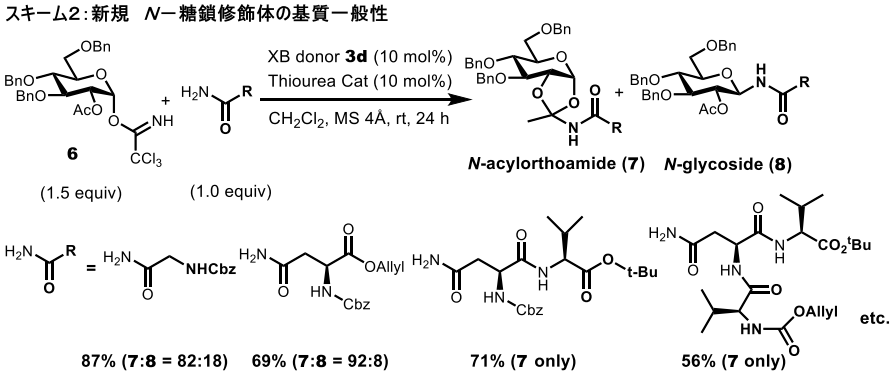


まず、容易に合成可能である糖供与体 **1** とアスパラギン誘導体 **2** を用いて最適条件の検討を行

った（**スキーム 1**）。その結果、Schreiner チオ尿素触媒と XB donor **3c** または **3d** を組み合わせて用いた場合に、付加体が良好な収率で得られることを見出した。また、興味深いことに各種スペクトルを測定したところ、主生成物は当初想定した *N*-リボシル化体 **5a** ではなく *N*-アシルオルトアミド **4a** であることがわかった（**4a**:**5a** = ca. 90:10）。類似のオルトエステル体の報告例はあるが、アミドでは初の報告となる。また、その後の更なる検討により目的物 **5a** のみを選択的に与える触媒を見出したので、基質一般性及び推定反応機構とあわせて、ポスターにて発表する。

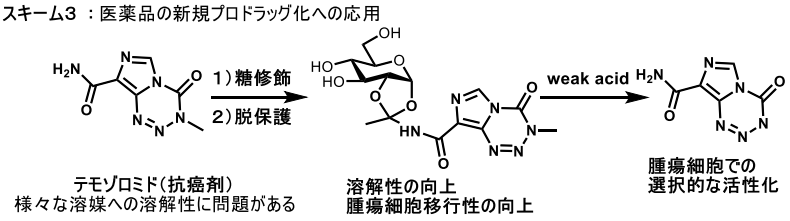
N-アシルオルトアミド体の基質一般性の検討

次に、*N*-アシルオルトアミド体の基質一般性を確かめるべく、グルコース由来の糖供与体 **6** を用いて検討を行った（**スキーム２**）。その結果、トリペプチドを含む様々なアミドを用いても、*N*-アシルオルトアミド体 **7** が主生成物として得られることを見出した [4]。更なる基質適用範囲の詳細についてはポスターにて発表する。



医薬品の糖鎖修飾への応用 [4]

N-アシルオルトアミド体合成の応用として、医薬品化合物の糖修飾を試みた（**スキーム３**）。水、エタノールなどの極性溶媒に溶けにくいことが知られている抗がん剤のテモゾロミドに対して、上記で確立した触媒条件で反応を行ったところ、70%の収率で対応する *N*-アシルオルトアミド体を得ることができた。３つのベンジル基を酢酸エチル溶媒中、水素添加条件にて脱保護した化合物は各種極性溶媒に対する溶解性が向上していることが明らかとなった。これまでに *N*-オルトアミド構造は弱酸性条件下にて、対応する *N*-グリコシド体よりも加水分解されやすいことが分かっており、医薬品類の新たなプロドラッグ化法としての応用をさらに検討中である。



1) 1) a) Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takahashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2005**, *127*, 1630. b) Li, Y.; Yang, X.; Liu, Y.; Zhu, C.; Yang, Y.; Yu, B. *Chem*. *Eur*. *J*. **2010**, *16*, 1871.

2) For recent reviews, see: (a) Metrangolo, P.; Resnati, G. *et al*. *Chem*. *Rev*., **2016**, *116*, 2478–2601. (b) Jin, W. J. *et al*. *Chem*. *Rev*., **2016**, *116*, 5072−5104.

3) (a) Tsuji, N.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Chem*. *Commun*. **2014**, *50*, 13691–13694. (b) Saito, M.; Tsuji, N.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org*. *Lett*. **2015**, *17*, 3000–3003.

4) 特願 2017-106570

2P- 35

電子不足なケトン類に適した効率的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

Development of highly efficient catalysts for reductive amination of electron-deficient ketones

Masahito Watanabe*, Kouichi Tanaka, Kunihiko Murata
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 2-picolinamide 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 reaction is clean and operationally simple and proceeds at low temperature. However, the reaction of electron-deficient ketones such as 2-benzoylpyridine gives alcohols as by-products. Cp*Ir complexes bearing 2-picolinamide ligands with electron-withdrawing groups suppress the reduction of electron-deficient ketones, leading to the higher yield of amines.

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を単離せずにワンポットでアミン化合物を合成できる有用な反応であることから、様々な触媒や反応剤が開発されている。しかし、これらの方法による第一級アミンの実用的な合成法は限られ、一般的には、アンモニアの存在下、Pd/C などの不均一系触媒を用いる水素化反応が汎用されている。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。これらに加え、反応の本質的な問題として、原料であるカルボニル化合物の還元反応や、生成したアミン化合物が関与する過アルキル化反応が起こりうる。

これらの合成上の問題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を配位子にもつ Cp*イリジウム錯体 **Ir1a**, **Ir1b** を開発し、これらの錯体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[1-3]。とりわけ、分子内に 2 つの電子供与性基（ジメチルアミノ基）を導入した錯体 **Ir1a** は、触媒活性種と考えられるヒドリド種の還元力が向上し、例えばアセトフェノンとギ酸アンモニウムとの反応においては、S/C（基質/触媒モル比）= 10,000 の条件でも効率的に反応が進行する[4]。

しかしながら、錯体の還元力を向上させる手法は、電子豊富なケトン類や立体的にかさ高いケトン類に有効であるものの、電子不足なケトン類においてはアルコール体の副生を顕著に伴うことがわかった。

そこで、本触媒の基質一般性を高めるために、電子不足なケトン類に適した還元的アミノ化触媒の開発に着手した。アルコール体の副生を抑制するためには、触媒の還元力を低下させることが必須と考え、錯体のピコリンアミド配位子上に電子求引性基を導入することとした。このような観点から、図1に示すように錯体のアミド基窒素上のアリール基を種々の電子求引性基に置き換えた錯体 **Ir1c-Ir1f** を合成した。

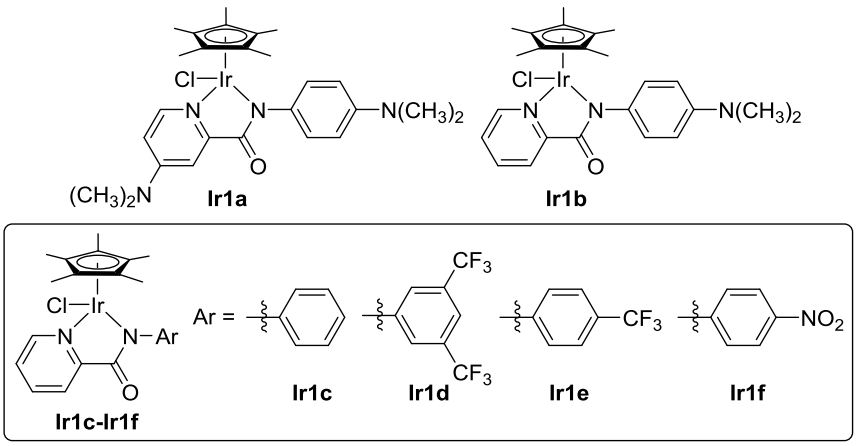
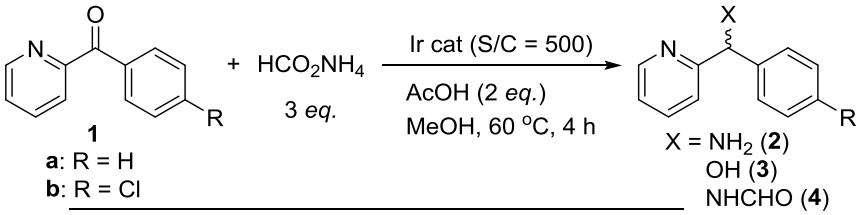


図1

電子求引性基を導入したピコリンアミド錯体の触媒性能を調べるために、スキーム 1 に示すように、2-ベンゾイルピリジン類とギ酸アンモニウムとの反応を検討した。ケトン **1a** の反応では、錯体 **Ir1a** を用いるとアルコール体の生成が顕著であったのに対し、錯体 **Ir1d-Ir1f** を用いると目的のアミンを高収率で与えるとともに、アルコール体の生成を大幅に抑制できた。さらに、より電子不足なケトン **1b** の反応では、錯体 **Ir1a** や **Ir1b** を用いるとアルコール体の副生がより顕著となるが、錯体 **Ir1d-Ir1f** を用いるとアルコール体の副生を 10%以内に抑えることが可能となった。

スキーム1



				yield (%)		
entry	**1**	Ir cat	conv. (%)	**2**	**3**	**4**
1	**1a**	**Ir1a**	100	59	29	2
2	**1a**	**Ir1b**	100	84	6	4
3	**1a**	**Ir1c**	100	85	4	5
4	**1a**	**Ir1d**	100	86	3	4
5	**1a**	**Ir1e**	100	89	3	5
6	**1a**	**Ir1f**	100	90	2	4
7	**1b**	**Ir1a**	100	34	54	3
8	**1b**	**Ir1b**	100	73	15	9
9	**1b**	**Ir1d**	100	79	8	7
10	**1b**	**Ir1e**	100	81	9	8
11	**1b**	**Ir1f**	98	82	8	5

本発表においては、さらに詳細な基質適用範囲についても報告する。

References

1) Watanabe, M.; Hori, J.; Murata, K.; Miki, T. Patent JP5719115, **2015**.
2) Watanabe, M.; Tanaka, K.; Murata, K. *Abstract JSPC summer symposium* **2012**, 1P-32.
3) Watanabe, M.; Tanaka, K.; Tsutsumi, K.; Murata, K. *Abstract JSPC summer symposium* **2014**, 1P-43.
4) Tanaka, K.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Watanabe, M. *Abstract ISPC* **2015**, 1P-55.

2P- 36

パーフルオロアルコキシ銀錯体の合成とその反応性

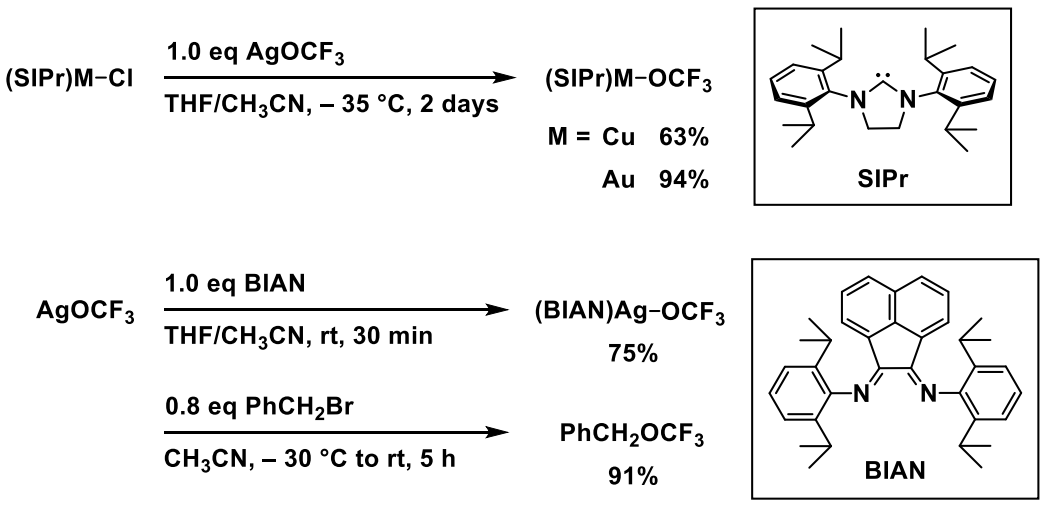
阪大院工
○橋本侑, 石田尚義, 大橋理人, 生越専介

Synthesis and Reactivity of Silver Perfluoroalkoxide Complex

Yu Hashimoto*, Naoyoshi Ishida, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi
Graduate School of Engineering, Osaka University
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan
ogoshi@chem.eng.osaka-u.ac.jp

The reaction of (SIPr)AgF (SIPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)dihydroimidazol-2-ylidene) with $C_5F_{11}COF$ at room temperature in dichloromethane for 30 min gave (SIPr)AgOC_6F_{13} in 95% yield. Treatment of an acetonitrile-d_3 solution of the silver perfluoroalkoxide with $PhCH_2Br$ at 40 °C for 20 h led to the formation of $PhCH_2OC_6F_{13}$ in 60% yield.

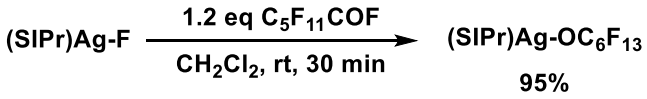
パーフルオロアルコキシ基は有機物の親油性を高め、生体内細胞との親和性を向上させることから、現在市販されている多くの医薬品に含まれている。それ故、この官能基を効率良く有機物に導入する手法の開発が現在も進められており、近年では、遷移金属トリフルオロメトキシ錯体を中間体とする導入法が注目を集めている。実際にこのような錯体を単離した例は銅、金、および銀錯体の 3 例が報告されており、これらのうち、銀錯体はベンジル位のトリフルオロメトキシ化に対して反応活性を示すことが明らかにされている (Scheme 1) [1]。



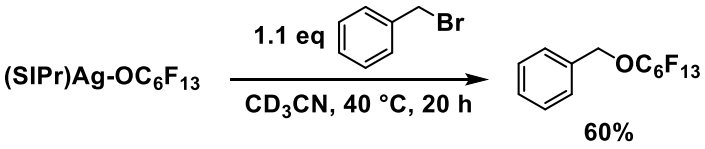
Scheme 1

しかしながら、このような遷移金属パーフルオロアルコキシ錯体の合成とその反応性に関する研究は、これらトリフルオロメトキシ錯体に限られていた。一方、当研究室では、銅フルオリドと酸フルオリドの反応から、パーフルオロアルコキシ銅錯体が得られることを見出した[2)]。今回、この知見をもとに、酸フルオリドと銀フルオリドを用いたパーフルオロアルコキシ銀錯体の合成に取り組むとともに、これを用いたベンジルブロミドのパーフルオロアルコキシ化反応を検討した。

ジクロロメタン中、(SIPr)AgF[3)]と $C_5F_{11}COF$ を室温にて 30 分間反応させたところ、$(SIPr)AgOC_6F_{13}$ が単離収率 95%で得られた (Scheme 2)。この錯体の構造は各種 NMR 測定および単結晶 X 線結晶構造解析によって同定している。さらに、この錯体を重アセトニトリルに溶解させ、$PhCH_2Br$ を作用させたところ、$PhCH_2OC_6F_{13}$ が収率 60%で得られた (Scheme 3)。



Scheme 2



Scheme 3

1) (a) C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *Organometallics* **2012**, *31*, 7812.
(b) S. Chen, Y. Huang, X. Fang, H. Li, Z. Zhang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19682.
2) 石田尚義, 菊嶌孝太郎, 大橋理人, 生越専介. 日本化学会 第 96 春季年会, 3E5-40, (2016)
3) C. M. Wyss, B. K. Tate, J. Bacsa, M. Wieliczko, J. P. Sadighi, *Polyhedron* **2014**, *84*, 87.

2P- 37

Julia 型新メチレン化試薬の合成法と反応法の改良

岐阜大学 工学部
○大口真依，安藤香織

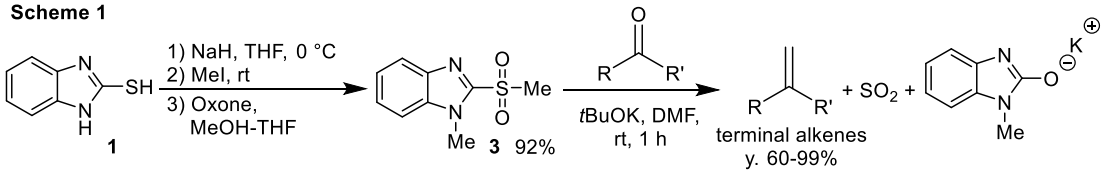
Improved preparation of our new methylenation reagent and improved methylenation reaction of ketones and aldehydes

Mai Oguchi*, Kaori Ando
Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University
Yanagido 1-1, Gifu 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

The preparation of our methylenation reagent, *N*-methylbenzimidzolyl sulfone **3** was improved by using KOH, MeI in H_2O-THF and the following oxydation with H_2O_2 catalyzed $(NH_4)_2Mo_7O_{24}$ to give 94% yield. The methylanation reactions of menthon, α-tetralone, and *n*-octanal using **3** were also improved.

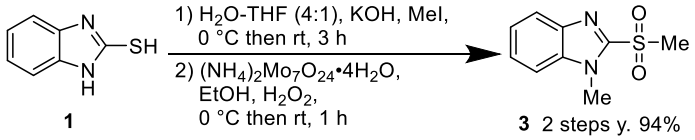
当研究室では安価な **1** より 2 段階 92%で合成される Julia 型新メチレン化試薬 **3** を用いて、種々のアルデヒドやケトンの高効率メチレン化反応に成功している。反応は DMF 中 *t*BuOK を用い室温 1 時間という温和な条件で進行し、一般に 90%以上の高い収率で対応するメチレン化合物が得られる [1] (Scheme 1)。

Scheme 1

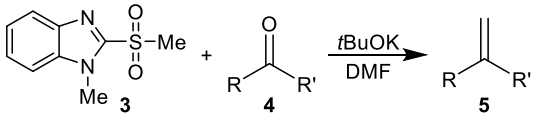


しかし、**1** の脱プロトン化で得られるナトリウム塩が THF にほとんど溶けないために試薬 **3** の大量合成は困難であった。またメチレン化反応はエノール化しやすいケトンやアルドール反応をおこしやすいアルデヒド、嵩高いケトンでは 60-77%と中程度の収率となった。本研究では、試薬 **3** の合成法とメチレン化反応の改良を行ったので報告する。**1** のジメチル化については溶媒、塩基、メチル化剤について検討を行った。その結果、H_2O-THF(4:1)中 KOH と MeI を用いれば 20 mmol でも 99%の収率で再現性良く合成が行えることが分かった。酸化反応についても種々検討したところ Oxone®を用いる元の方法より H_2O_2 とモリブデン触媒を用いる方法が再現性も高く高収率(2 段階で 94%)で **3** を与えることが分かった(Scheme 2)。この反応は従来法に比べ、溶媒に水を使用することでナトリウム塩が析出しないだけでなくジメチル化生成物も安定して油状液体として得られ、反応操作が格段に容易になった。また、従来法と比べ半分の溶媒量での反応が可能となり、水との混合溶媒を使用することで有機溶媒の使用量はさらに削減された。

Scheme 2



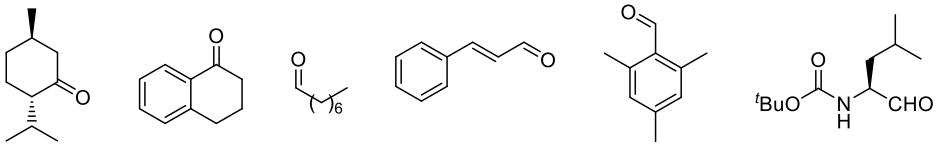
嵩高いメントン **4a** は 2 当量の **3** と 3 当量の *t*BuOK を用い室温で反応させても 60%の収率しか得られなかったが、**3** と塩基を 3 回に分けて加えることにより収率が 80%まで改善された (entry 1, 4)。エノール化しやすいケトン **4b** の反応でも、**3** と塩基を 2 回に分けて加えることにより 77%から 84%に改善することができた (entry 2, 5)。アルドール反応を起こしやすい *n*-オクタナール **4c** では **3** の量を 2 当量に増やし、塩基の量は増やさない方が好結果となり、86%の収率となった (entry 3, 6)。新たに **4d, 4e** 及びアミノアルデヒド **4f** とも反応を行い、75-95%の収率でメチレン化生成物を得ることができた (entry 7-9)。



Table

entry	**3** (eq)	**4** (eq)	*t*BuOK (eq)	conditions	**5** (%)
1[1)]	2.0	**4a**	3.0	rt, 1 h	60
2[1)]	1.5	**4b**	3.0	rt, 1 h	77
3[1)]	1.5	**4c**	2.6	rt, 0.5 h	74
4	1.0 + 0.5 + 0.5	**4a**	4.0 + 1.5 + 1.5	0 °C, 40 + 40 + 40 min	80
5	1.2 + 0.8	**4b**	3.0 + 1.6	0 °C, 0.5 + 1 h	84
6	2.0	**4c**	2.6	rt, 1 h	86
7	1.5	**4d**	2.6	rt, 1 h	97
8	1.0 + 0.5 + 0.5	**4e**	2.0 + 1.0 + 1.0	rt, 0.5 + 0.5 + 1 h	95
9	2.0	**4f**	3.0	0 °C, 1 h	75

1) Ando, K.; Kobayashi, T.; Uchida, N. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2554.



【参考文献】

1) Ando, K.; Kobayashi, T.; Uchida, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2554

2P- 38

Julia 反応を用いる三置換アルケンの立体選択的合成法の開発

岐阜大学工学部
○髙間大輝，安藤香織

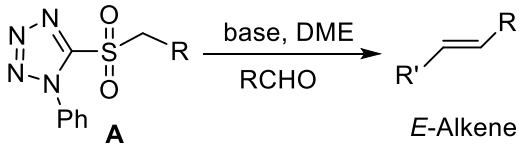
Z-Selective synthesis of trisubstituted alkenes from the reaction of ketones with our new Julia-type reagent.

Daiki Takama*, Kaori Ando
Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University
Yanagido 1-1, Gifu, 501-1193, Japan
ando@gifu-u.ac.jp

Although Julia reaction is a very efficient tool for *E*-alkene synthesis via metalated heteroaryl sulfones with aldehydes, we found the reaction of our new Julia-type reagent with either aryl primary-alkyl ketones or primary-alkyl sec-alkyl ketones gave *Z*-trisubstituted alkenes highly selectively.

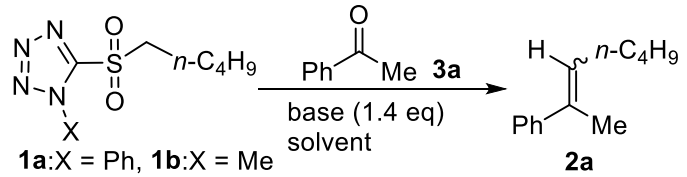
Julia 反応はアリールスルホンとアルデヒドから *E*-アルケンを与える反応で、特に 1-フェニルテトラゾリル試薬 **A** は生理活性物質の合成によく用いられている [1]。しかしケトンとの反応では選択性、収率ともに低く三置換アルケンの立体選択的合成法は確立されていない。本研究では、ケトンから三置換アルケンを立体選択的に合成する方法の開発を行っている。*n*-ペンチルスルホン試薬 **1a** とアセトフェノンの反応を DMF 中-55 ℃で NaHMDS を加え 0 ℃まで昇温して行うと 81 : 19 の *E* 選択性で **2a** が得られた。DME 中 LiHMDS を用いると選択性は 63 : 37 に低下したが、試薬 **1b** を用いると 7 : 93 の *Z* 選択性が得られ、溶媒を THF にすることで 5 : 95 の *Z* 選択性、83 %の収率で **2a** が得られた。尚、DMF 中 KHMDS を用いると **1b** からも 88 : 12 の *E* 選択性で **2a** が得られることが分かった。立体選択的な *Z*-三置換アルケンの

Julia-Kocienski Reaction



A *E*-Alkene

Table



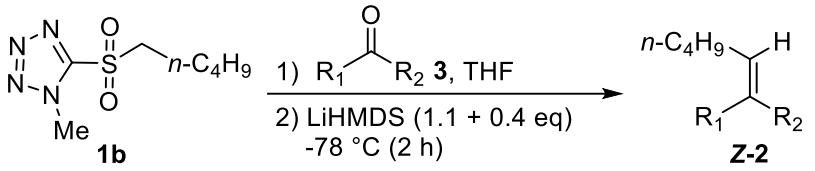
1a:X = Ph, **1b**:X = Me　　**2a**

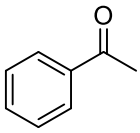
entry	1	base	solvent	conditions	*E* : *Z*	yield (%)
1	**1a**	NaHMDS	DMF	-55 °C to 0 °C (1 h)	81 : 19	58
2	**1a**	LiHMDS	DME	-78 °C (4 h)	63 : 37	53
3	**1b**	LiHMDS	DME	-78 °C (2 h)	7 : 93	70
4	**1b**	LiHMDS*	THF	-78 °C (2 h)	5 : 95	83
5	**1b**	KHMDS	DMF	-70 °C (4 h)	88 : 12	46

*1.1 eq of base was added at the begining the reaction followed by the addition of 0.5 eq of base after 1 h.

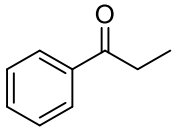
合成法としては各種カップリング反応を用いる方法と Wittig 反応を用いる方法が報告されている。カップリング反応についてはその原料の立体選択的な合成法と高価な遷移金属触媒が必要になり [2]、アセトフェノンの Wittig 反応では 78 : 22 の低い *Z* 選択性が報告されている [3]。*Z*-三置アルケン合成の一般性を調べるために種々のケトンを THF 中 LiHMDS を用いて **1b** との反応を行った。

試薬 **1b** とケトンの THF 溶液に-78 ℃で 1.1 eq の LiHMDS を加え、1 時間後さらに 0.4 eq の LiHMDS を加えた。芳香族ケトンでは **3a** だけではなく **3b-3d**, **3f** でも 92-98 %の選択性で ***Z*-2** が高収率で得られた。一方、*p*-ニトロアセトフェノン **3e** の反応ではほぼ 1 : 1 の混合物が得られた。脂肪族アルデヒドでは **3g-3i** のように 1 級と 2 級のアルキル基を持つケトンでは 91-99 %の *Z* 選択性が得られたが、ともに枝分かれのないケトン **3j-3l** ではほぼ 1 : 1 の混合物となった。現在本反応の適用範囲についてさらに詳しく調べている。

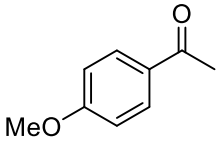




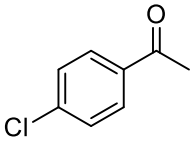
3a y. 83 % *Z* : *E* = 95 : 5



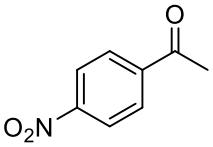
3b y. 85 % *Z* : *E* = 98 : 2



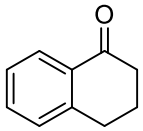
3c y. 84 % *Z* : *E* = 92 : 8



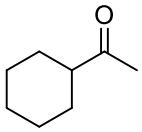
3d y. 86 % *Z* : *E* = 94 : 6



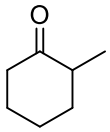
3e y. 83 % *Z* : *E* = 53 : 47



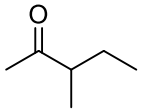
3f y. 82 % *E* : *Z* = 92 : 8



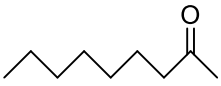
3g y. 92 % *Z* : *E* = 91 : 9



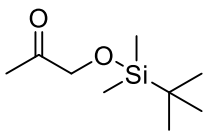
3h y. 80 % *Z* : *E* = 97 : 3



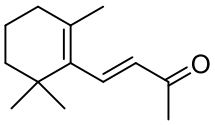
3i y. 82 % *Z* : *E* = 99 : 1



3j y. 91 % *Z* : *E* = 55 : 45



3k y. 90 % *Z* : *E* = 40 : 60



3l y. 84 % *Z* : *E* = 44 : 56

【参考文献】

1) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

2) Guan,W.; Michael, A. K.; McIntosh, M. L.; Koren-Selfridge, L.; Scott, J. P.; Clark, T. B. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 7199.

3) Hrdina, R.; Müller, C. E.; Wende, R. C.; Lippert, K. M.; Benassi, M.; Spengler, B.; Schreine, P. R. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 7624.

2P- 39

階層的多孔構造をもつ新規シリカゲルによる高性能金属触媒吸着剤の開発

[1](株)エスエヌジー、[2]岐阜薬科大学創薬化学大講座、[3]浜理薬品工業(株)、[4]京都大学理学部
○宮本利一[1,4]，市川智大[2]，松尾知寛[2]，河村明恵[3]，渡部美佳[3]，神野輝彦[3]，大谷隆[3]，白鴻志[1]，
佐治木弘尚[2]

Accelerations of Flow Reactions using Hierarchical 'Dual-pore' Silica Gel

Riichi Miyamoto[1,4]*, Tomohiro Ichikawa[2], Tomohiro Matsuo[2], Akie Kawamura[3], Mika Watanabe[3], Teruhiko Kanno[3], Takashi Ohtani[3], Hong-zhi Bai[1], Hironao Sajiki[2],
[1]SnG Inc., 1-39-2215 Goryo-Ohara, Nishikyo-ku, Kyoto 615-8245, Japan, [2]Department of Pharmaceutical Sciences, Gifu Pharmaceutical University, [3]Hamari Chemicals, Ltd., [4]Graduate School of Science, Kyoto University
miyamoto@sng-inc.co.jp

Novel 'dual-pore' silica gel prepared by pulverizing the monolithic silica exhibits higher performance than conventional mesoporous silica gels in flow chemistries such as absorption, separation, and catalytic reaction etc. The advantage is based on the perfusion theory which denotes an acceleration of the diffusion and convection of the fluid into the inside of the particle derived from a hierarchical pore structure consisted of the jungle gym-like skeleton in the beads. Here, we report the excellent and practical absorption ability of the thiol-modified dual-pore silica gel as a palladium scavenger.

シリカモノリスを破砕して作製される新規二段階孔シリカゲルは、フローケミストリーにおいて従来のメソポーラス型シリカゲルと比べて高い性能を発揮することが確認されている。これは二段階孔シリカゲル粒子内に存在するジャングルジム状の網目状骨格により、粒子内部への流体の拡散・対流が促進されるパーフュージョン効果によるものと理論付けられている。我々は、この二段階孔シリカゲルに希少金属を選択的に吸着するリガンドを導入して、金属イオンを高速で吸着することができる効率の良いメタルスカベンジャーを開発してきた。本研究では、パラジウム-炭素を触媒とした薗頭カップリング反応で実際に溶出したパラジウム種に対する、メルカプト基を導入した二段階孔シリカの吸着性能を検討したので報告する。

シランカップリング反応を利用してメルカプトプロピル基を導入した二段階孔シリカ（粒子径範囲 50/200 μm、メルカプト基導入量 1.1 mmol/g）を、直径 5.6 ×長さ 10 mm のポリプロピレン製カラムに充填し、パラジウムが溶出した園頭反応溶液をカラムに通じて、カラム入口と出口のパラジウムイオン濃度を原子吸光法により測定した。まず始めに、このカラムに 5 ppm の酢酸パラジウム(II)水溶液 10 mL を 1 mL/min でフローしたところ、カラム出口濃度が 30ppb まで低下した。

次に、実際のカップリング反応中に溶出したパラジウムの吸着効率を検証するため、パラジウム-炭素

を触媒とした薗頭カップリング反応後の溶液を用い検討した。薗頭カップリング反応は 2-propanol 溶媒中で行い、メタノールで 50 mL にメスアップしたパラジウム溶液（パラジウム濃度 5.33 ppm）をそのままカラムに通した。自然落下（流量 0.07 mL/min、接触時間 214 秒）にて 5 mL のパラジウム溶液をカラムに通した結果、カラム出口濃度は 0.40 ppm まで低下した（図 1)。一方、メルカプトプロピル基が導入されていないシリカゲルではカラム出口濃度は 4.46 ppm を示し、パラジウムがほとんど捕集されないことが明らかとなった。

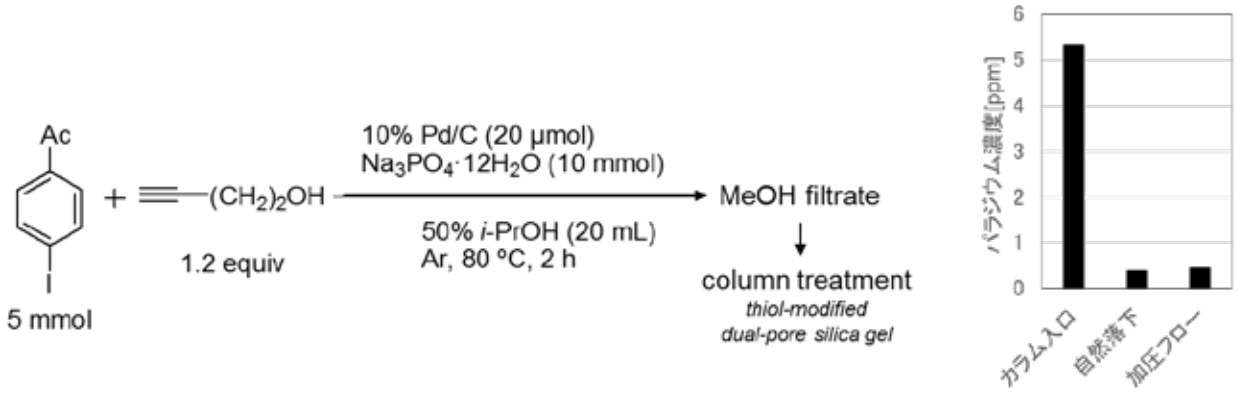


図 1　吸着検討に用いた薗頭カップリング反応とカラム吸着前後のパラジウム濃度

さらに上述の使用済みカラムに、空気圧をかけながら同じパラジウム溶液 10mL を通したところ（流量約 4 mL/min、接触時間 4 秒)、カラム出口濃度は 0.48 ppm となり、接触時間が 50 倍近く短縮されてもパラジウムの吸着効率はほぼ同等に維持されていた。加えて、パラジウム溶液を合計 15 mL してもカラム出口濃度は低いままであり、パラジウムの捕集効率は低下しておらず、吸着のキャパシティーは十分に残っていた。

続いて、薗頭カップリング反応後の反応液を酢酸エチルと蒸留水で分液して、油層と水層のそれぞれ 40 mL をカラムに通してパラジウムの吸着挙動を調べた。その結果、水層のパラジウム濃度は 7.36 ppm から 0.30 ppm まで低下しパラジウムは効率良く吸着されたが、酢酸エチル層で 2.62 ppm から 1.60 ppm までしか低下しておらず、水層からのパラジウム吸着効率が良いことがわかった。

結論として、メルカプト基を導入した新規二段階孔シリカ粒子は、アルコールあるいは水溶液中のパラジウムの大部分を短時間で低濃度まで捕捉する能力を持つことが実証された。特に、パラジウム-炭素を触媒とした薗頭カップリング反応で溶出したパラジウム溶液を用いた試験では、生成物や試薬などの残渣を含んでいてもパラジウムを選択的に除去できることが明らかになったため、より実践的な使用法にも対応できると考えられる。本発表では、抽出した酢酸エチル層からのパラジウム吸着が本質的に困難である可能性も視野に入れ、検討を進め発表する予定である。

2P-40

芳香族アミンを有する新規メタノフラーレンの創製と有機薄膜太陽電池デバイスへの応用

大阪産業技術研究所[1]、龍谷大理工[2]
○森脇和之[1]・岩本和樹[2]・岩澤哲郎[2]・松元深[1]・岩井利之[1]・
高尾優子[1]・伊藤貴敏[1]・水野卓巳[1]・大野敏信[1]

Creation of Novel Methanofullerenes Having Aromatic Amines and Application to Photovoltaic Device

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

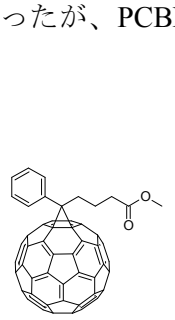
Organic photovoltaic devices are attractive as a promising alternative to silicon-based devices because of their low weight, flexibility and anticipated drastically low manufacturing costs, in spite of their lower performance than silicon solar cells. We have created various novel acceptor materials having higher V_{OC} performance than the device consisting of [6,6]-phenyl-C_{61}-butyric acid methyl ester (PCBM) as the standard acceptor material of organic photovoltaics. In this study, we designed and synthesized novel PCBM analogues having a triarylamine moiety to evaluate their characteristics and photovoltaic performance in comparison with PCBM and its device.

太陽電池は、エネルギー危機や地球温暖化に関わる環境問題の解決法として大いに期待されている。現在実用化されているシリコン系太陽電池は高い発電効率を有している反面、高い製造コストや重量が問題となり、普及の大きな妨げとなっている。一方、有機薄膜太陽電池は、軽量にして塗布法などの低コスト製法が適用できるため、無機系太陽電池に替わって普及することが期待されているが、実用化のためにはデバイス性能のさらなる向上など解決すべき課題がある。

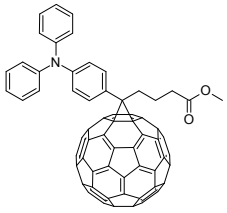
デバイス性能を示す最も重要な指標の一つである光電変換効率(η)は、短絡電流密度(J_{SC})・開放端電圧(V_{OC})・曲線因子(FF)の 3 項の積で表され、各項の増大が η の向上に直結する。とりわけ、V_{OC} は有機薄膜太陽電池に用いられるドナー材料（p 型有機半導体）の HOMO 準位とアクセプター材料（n 型有機半導体）の LUMO 準位の差に依存することがわかっており、Sariciftci らが 2000 年代初

頭に発表した[1]メタノフラーレンの一種である[6,6]-Phenyl- C_{61}-Butyric Acid Methyl Ester (PCBM)を凌駕するアクセプター材料の開発があまり進展していない現状において、V_{OC} 向上を指向したLUMO 準位の浅いアクセプター材料の創出は、より高性能な太陽電池開発を進めるにあたって有力な方針となりえる。このような観点から、当研究室では種々の PCBM 類縁体を創出し、その物性ならびに太陽電池デバイスの性能評価を行っている[2]。本講演では、アクセプターの LUMO レベルを浅くすることにより開放端電圧(V_{OC})を大きくする方針のもと、下記のような電子供与性の三級芳香族アミン部位を有するメタノフラーレン（TPACBM, DTACBM, DMTACBM, BBACBM）を設計・合成し、それらの物性と太陽電池デバイス性能の相関について検討を行った。

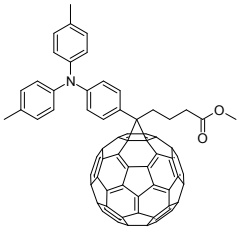
今回合成した各種メタノフラーレンアクセプターについて、第一還元電位(E_{red})をサイクリックボルタンメトリーにより測定した。結果として、いずれの E_{red} も PCBM よりネガティブシフトしており、LUMO 準位が PCBM よりも浅くなっていることを明らかにした。次に、これらのメタノフラーレンを用いて、陽極(ITO)/正孔輸送層(PEDOT:PSS)/活性層(P3HT:メタノフラーレン)/電子輸送層(TiOx)/陰極(Al)の素子構造を有するバルクヘテロ型有機薄膜太陽電池を作成し、性能諸元を測定した。結果として、新規アクセプターを用いたデバイスは、いずれも E_{red} のネガティブシフトに対応する LUMO 準位の浅化によって Voc が PCBM デバイスよりも上昇していること確認した。一方、JSC については PCBM と比較して劣っており、BBACBM デバイスでは PCBM デバイスの半分に満たなかった。これは、ドナーとアクセプターの混練状態（相溶性）が良くなかったためと考えられる。結果として、変換効率については JSC に引きずられて期待していたほどの高い値はえられなかったが、PCBM デバイスに対して遜色のない性能を発現することを見出した。



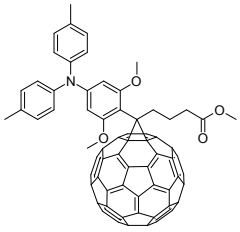
PCBM



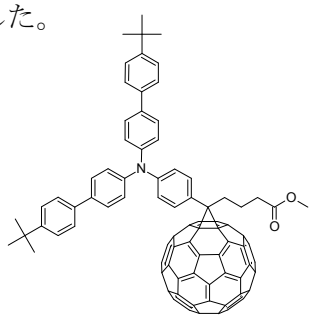
TPACBM



DTACBM



DMTACBM



BBACBM

表. 合成したメタノフラーレンの還元電位ならびにデバイス性能諸元

ﾒﾀﾉﾌﾗｰﾚﾝｱｸｾﾌﾟﾀｰ	短絡電流密度 J_{SC}(mA/cm^2)	開放端電圧 V_{OC}(V)	曲線因子 FF	光電変換効率 η(%)	第一還元電位 E_{red}(V)*
TPACBM	5.55	0.61	0.59	2.02	−1.16
DTACBM	5.78	0.62	0.62	2.22	−1.17
DMTACBM	5.33	0.64	0.57	1.93	−1.20
BBACBM	2.47	0.67	0.56	0.93	−1.17
PCBM	6.53	0.58	0.56	2.11	−1.15

* V vs Ferrocene/Ferrocenium couple (Fc/Fc^+)

1) N. F. Sariciftci et al., *Appl. Phys. Lett*. **2001**, *78*, 841.

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

2P－41

直接 Ti-交差アルドール反応を利用する多置換 2(5*H*)-フラノン類の直接的合成

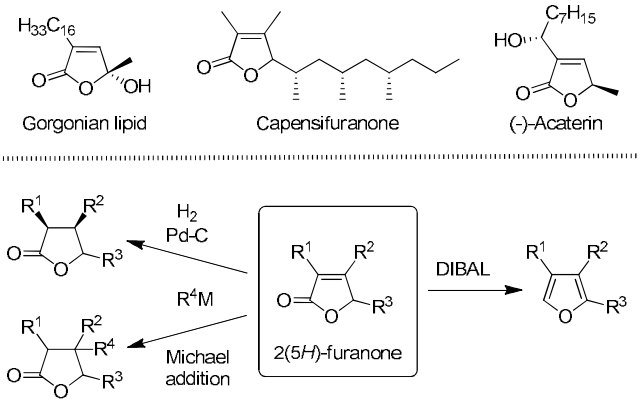
関学大理工
○仲辻 秀文，坂 雄生，蘆田 雄一郎，御手洗 久美，田辺 陽

Straightforward syntheses of multi-substituted 2(5*H*)-furanones such as (*R*)-mintlactone, (*R*)-menthofuran, and 5-acyl analogues utilizing direct Ti-crossed aldol reaction

Hidefumi Nakatsuji,* Yuki Ban, Yuichiro Ashida, Kumi Mitarai, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

Consistent with our longstanding investigations of direct Ti-crossed aldol reactions between different ketones, we herein report an efficient straightforward synthetic method of useful multi-substituted 2(5*H*)-furanones. The present method involves one-pot condensation reactions between various ketones and 1,1-dimethoxyketones, which are successfully applied for expedient total syntheses of (*R*)-mintlactone and (*R*)-menthofuran. Moreover, the obtained 2(5*H*)-furanone analogous bearing bromophenyl and tosyloxyphenyl functionalities smoothly underwent Suzuki-Miyaura cross-coupling to produce the corresponding biphenyl derivatives bearing 2(5*H*)-furanone skelton in good to excellent yield.

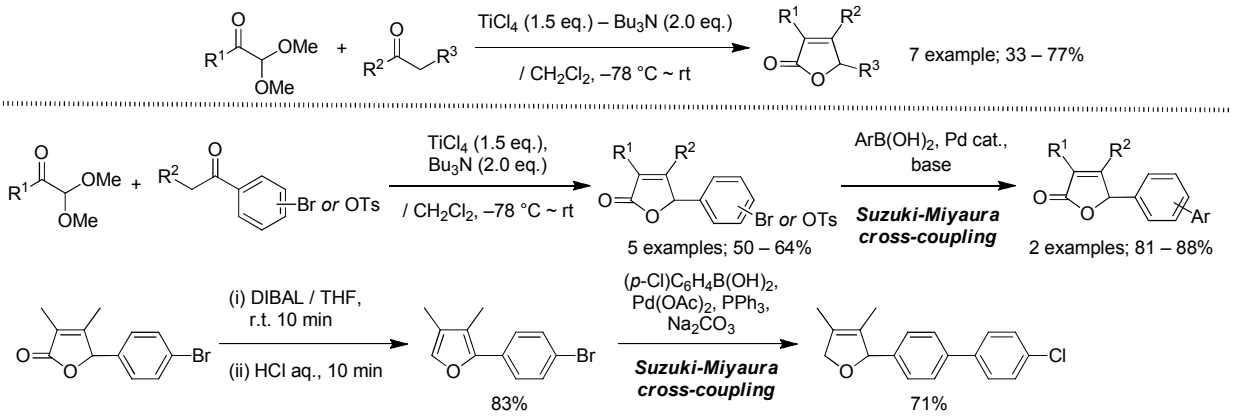
2(5*H*)-フラノン誘導体は，天然物の基本構成成分として自然界に広く分布している [1]．また，これら化合物群は，オレフィン部位への接触水素添加や Michael 付加により多置換ラクトンへ，DIBAL 還元によりフランへ誘導可能なため，合成中間体としても非常に有用である．しかし，基質一般性の高い多置換体の効率的合成法は，希少であり未だ重要な課題である．



１．三置換 2(5*H*)-フラノンの一段階合成 [2]

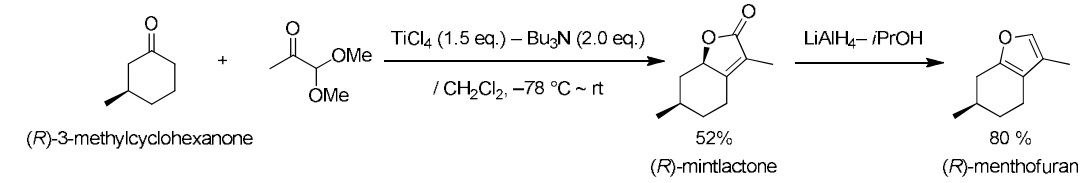
当研究室では直接 Ti-交差アルドール型反応を鋭意検討し，従来困難であった異なるケトン間およびエステル-ケトン間の同反応群を報告している [3]．その展開として，多置換 2(5*H*)-フラノンの効率的一段階合成法を開発した．本方法では，ケトンと 1,1-ジメトキシケトンに $TiCl_4$ – Bu_3N を作用させることで，交差アルドール反応と環化縮合反応が連続的に進行し，目的の多置換 2(5*H*)-フラノン類をワンポットで与える．得られたブロモフェニル基またはトシロキシフェニル基を有す

る 2(5*H*)-フラノン誘導体は，鈴木-宮浦クロスカップリングを用いて対応するビフェニル誘導体へ容易に変換できた．また DIBAL 還元 [4]，鈴木宮浦クロスカップリングにより多置換フランのビフェニルアナログへも誘導できる．



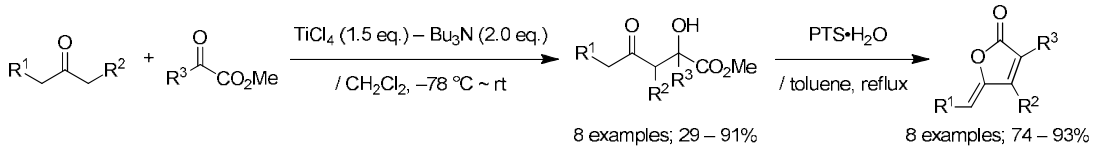
２．天然物香料 (*R*)-ミントラクトンおよび (*R*)-メントフラン合成への応用 [2b]

１．の手法を利用し，代表的香料物質である (*R*)-ミントラクトンおよび (*R*)-メントフランの短段階合成を行った．市販の光学活性 (*R*)-3-メチルシクロヘキサノンを用い，目的の天然物香料 (*R*)-ミントラクトンが一段階全合成を達成し．さらに，$LiAlH_4$ 還元で容易に (*R*)-メントフランへ誘導できた．本法は，5~10 段階以上要す既知法に比べ圧倒的に短段階である．



３．二および三置換 γ-アルキリデン-2(5*H*)-フラノンの合成法

類型の γ-アルキリデン-2(5*H*)-フラノンも天然に広く存在し，その多くがコレステロール生合成阻害，細胞毒性，抗菌作用など興味深い生理活性を有している．ケトンとピルビン酸メチルに $TiCl_4$ – Bu_3N を作用させたところ，類型のアルドール付加体が得られ，PTS•H_2O による環化縮合で，γ-アルキリデン-2(5*H*)-フラノンが得られた．既知法と比べ，本手法は，短段階，高立体選択的に進行する点が特徴である．



1) (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625; (b) Carter, N. B.; Nadany, A. E.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2324.
2) (a) Tanabe, Y.; Ohno, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1560; (b) Tanabe, Y.; Mitarai, K.; Higashi, T.; Misaki, T.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 2542; (c) Ban, Y.; Ashida, Y.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Molbank* **2016**, *2016(4)*, M908. (The 1st communication, invited).
3) (a) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269; (b) Nagase, R.; Matsumoto, N.; Hosomi, K.; Higashi, T.; Funakoshi, S.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 151.
4) Grieco, P. A.; Pogonowski, C. S.; Burke, S. *J. Org. Chem*. **1975**, *40*, 543.

2P- 42

Ti-Claisen，アルドール反応を鍵段階とする 3-アシル-5,6-ジヒドロピロン天然物全 3 種の不斉全合成

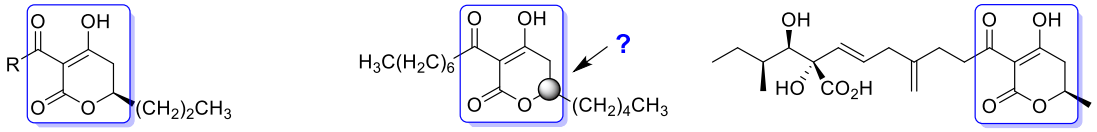
関学大理工
○堤 健之, 藤原 哲也, 中田 孝平, 蘆田 雄一郎, 小國 祐美子, 仲辻 秀文, 田辺 陽

Asymmetric total syntheses of all three 3-acyl-5,6-dihydro-2*H*-pyrone natural products, utilizing Ti-Claisen and aldol reactions

Takeshi Tsutsumi,* Tetsuya Fujiwara, Kohei Nakata, Yuichiro Ashida, Yumiko Oguni, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1, Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

All three natural products possessing the 3-acyl-5,6-dihydro-2*H*-pyrone structure have been documented to date. Among them, we already achieved an asymmetric total synthesis of alternaric acid utilizing asymmetric Ti-Claisen condensation as the crucial step (9 steps, total yield 16%). This session presents asymmetric total syntheses of the rest (*R*)-podoblastin and (*R*)-lachnelluoic acid utulizing characteristic catalytic asymmetric Ti-mediated Mukaiyama aldol addition (5 steps, total yield ca. 50%, 98%ee). Compared with the natural product and the synthetic specimen, hitherto unknown absolute configuration at C(6) position of (-)-lachnelluoic acid was unambiguously elucidated to 6*R*.

3-アシル-5,6-ジヒドロピロン構造を有す，(*R*)-podoblastin，(–)-lachnelluloic acid，alternaric acid という全 3 種の生理活性天然物が存在する．



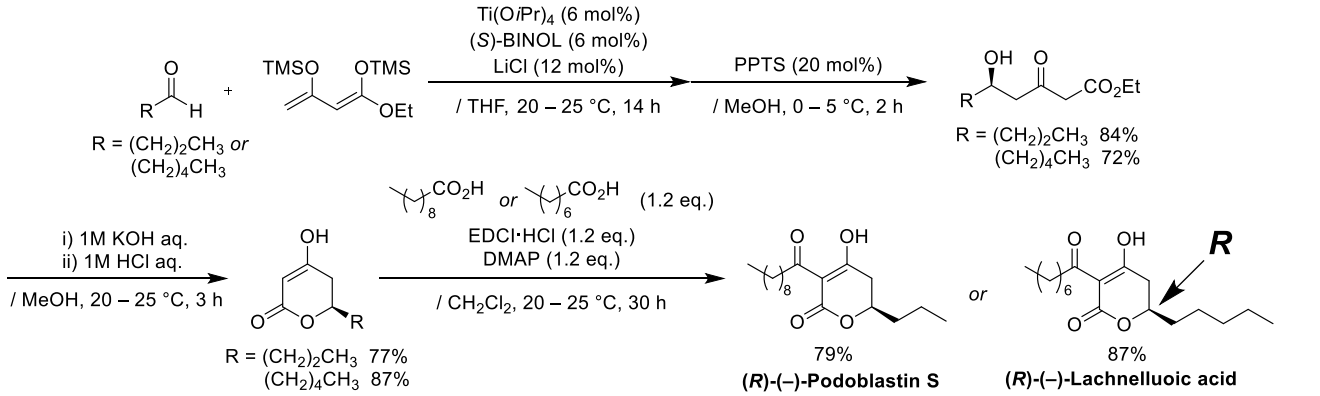
natural: R = -$(CH_2)_{10}CH_3$: **(*R*)-Podoblastin A**
R = -$(CH_2)_9CH_2{=}CH_3$: **B**
R = -$(CH_2)_{11}CH_3$: **C**
unnatural: R = -$(CH_2)_8CH_3$: **S**

(–)-Lachnelluloic acid

Chiral Alternaric acid

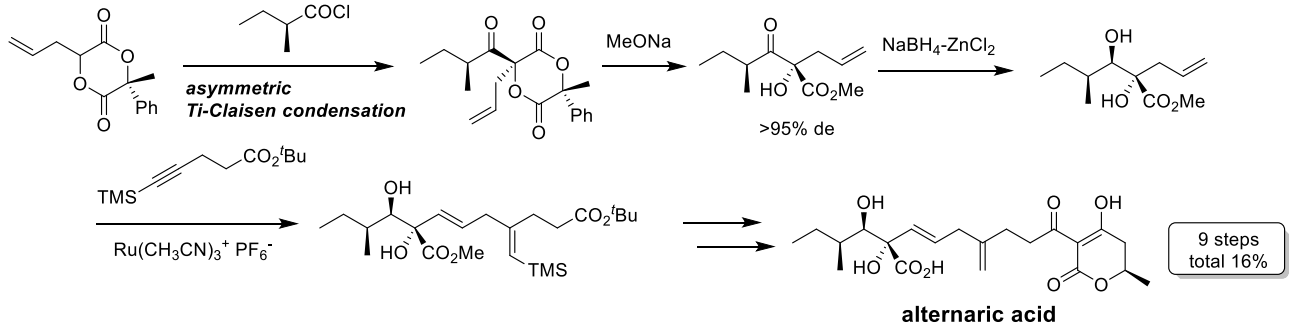
(*R*)-podoblastin は稲イモチ病抗菌活性，(*R*)- lachnelluloic acid はニレ立枯病抗菌活性を有する生理活性天然物であり，後者の 6 位の炭素の絶対立体配置は不明であった．今回，スタチン系医薬の不斉合成で利用される Soriente と Scettri の触媒的不斉 Ti-アルドール反応[1] を鍵段階とする方法で両化合物の短段階不斉全合成を達成した（両者とも 5 工程，通算収率約 50%、98% *ee*）．また，

(-)-lachnelluloic acid の不明であった絶対立体配置を 6*R* と決定した[2].



alternaric acid は，ジャガイモ夏疫病菌が生産する二次代謝物の一つであり，抗菌性や植物毒性を示す（Brain, P. W. *et al. Nature* **1949**, *164*, 534）．側鎖部分に 3 連続不斉中心ならびに非共役ジエンを有すユニークな骨格を有し，合成化学的興味が持たれ，Ichihara らによって初の全合成 [3]，続いて Trost らの形式全合成が達成されている [4].

いずれも鎖状セグメント構築に多段階で煩雑な反応段階を要し，「この改良が全合成効率化の鍵である」と Trost が本論文で強調している [4]．この背景の下，当研究室独自のラクチド・キラルテンプレートを利用する不斉 Ti-Claisen 縮合を鍵段階とする不斉全合成を試みた．容易に調整できるキラルラクチドおよび市販の (*S*)-酸クロリドとの不斉 Ti-Claisen 縮合，続く加メタノール分解により α-ヒドロキシ-β-ケトエステルへと誘導した．$NaBH_4$-$ZnCl_2$ を用いる高立体選択的還元により，3 連続不斉中心を有すジオールを得る効率的構築に成功した．次にジオールからアルケンーアルキンクロスカップリング （Trost 法）を利用し鍵セグメントへと導いた．官能基変換に続くピラノン環セグメントの導入により，alternaric acid の不斉全合成を達成した（9 工程，通算収率 16%）[5]．この不斉全合成は最短段階かつ最高通算収率の効率的方法であると言える．



以上，2 つの不斉 Ti 反応を利用する全 3 種類 3-アシル-5,6-ジヒドロピロン天然物の不斉全合成を達成した．なお，同一の方法論にて，異なるケミカルクラスの (–)-azaspirene の不斉全合成にも成功している（24 工程，通算収率 2.3%）[6] ．

1) Soriente, A.; Scettri, A. *et al. Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 993.
2) Fujiwara, T.; Tsutsumi, T.; Nakata, K.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Molecules* (Asymmetric Synthesis 2016, invited) **2017**, *22*, 69.
3) a) Ichihara, A. *et al*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 125. b) Ichihara, A. *et al*. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4749.
4) a) Trost, B. M. *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228. b) Trost, B. M. *et al*. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1761.
5) Misaki, T.; Tanabe, Y. *et al*. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7001.
6) Misaki, T.; Tanabe, Y. *et al*. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4834.

2P- 43

DKR により導入したアシル基を利用した(–)-himbacine の全合成

大阪大学大学院薬学研究科
○川西真司, 杉山公二, 赤井周司

Total synthesis of (–)-himbacine by using an acyl group installed by DKR

Shinji Kawanishi*, Koji Sugiyama, Shuji Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
akai@phs.osaka-u.ac.jp

We have recently developed a novel method for dynamic kinetic resolution (DKR) of racemic allylic alcohols using a combination of lipases and our original racemization catalyst V-MPS, in which oxovanadium moieties are covalently bound to the inner surface of mesoporous silica (MPS). In this symposium, we present an application of this DKR focused on making best use of installed acyl groups. DKR of racemic allylic alcohols and intramolecular Diels-Alder reaction of the installed acyl group were performed sequentially in one-pot to produce an optically active tricyclic compound with multi stereogenic carbon centers. A practical application of this method was demonstrated by total synthesis of (–)-himbacine.

ラセミ体第二級アルコールのリパーゼ触媒光学分割は、反応条件が温和でかつ操作が簡便なことから光学活性体の合成法として広く用いられている。しかし、その反応の性質上、各エナンチオマーの収率は最大 50％である。この課題を克服する方法として動的光学分割 (dynamic kinetic resolution、以下 DKR と略す) 法が知られている。この手法は、リパーゼによるエナンチオ選択的なエステル化と、その際に変換されずに残る他方のエナンチオマーのラセミ化を系中で同時に進行させることにより、すべての原料を消費して単一の光学活性体に収束させる手法である。近年、当研究室では新規ラセミ化触媒 V-MPS を開発し、これをリパーゼと併用することで新しいリパーゼ触媒 DKR を開発した (Fig. 1)。[1] V-MPS とはオキソバナジウムを内径 2~4nm の細孔を有するメソポーラスシリカ(MPS)内に固定化した不溶性の粉末状触媒で、アリルアルコールやベンジルアルコールのラセミ化を進行させる。MPS はその細孔によりオキソバナジウムと嵩の大きいリパーゼを物理的に分離する役割を持ち、それにより両触媒の高い共存性を実現す

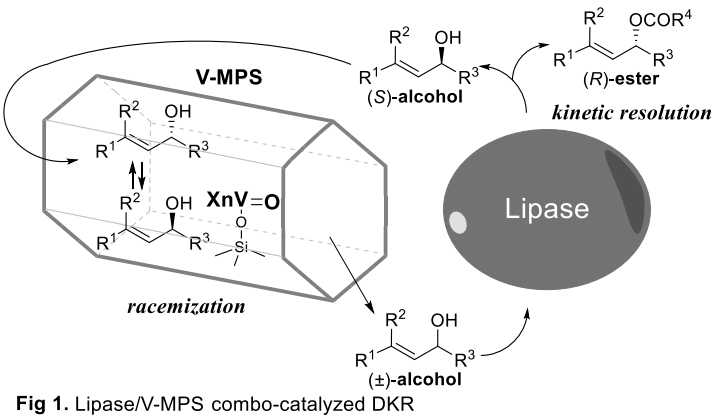
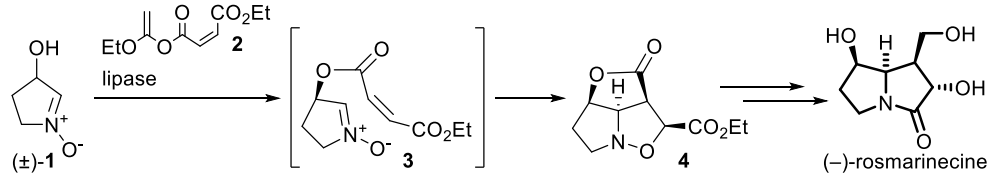


Fig 1. Lipase/V-MPS combo-catalyzed DKR

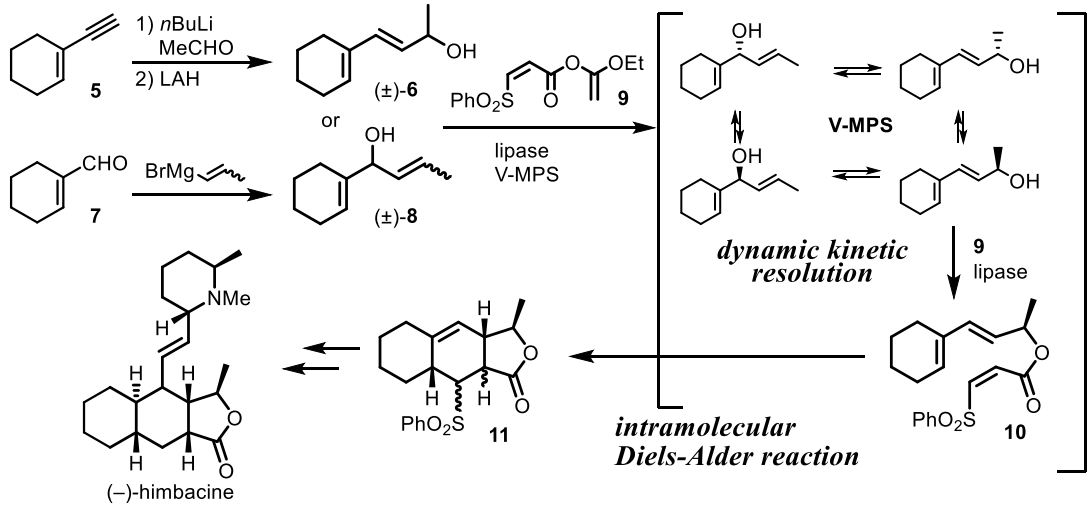
ることができた。本手法では MPS 外部でリパーゼによる光学分割が、内部でバナジウムによるラセミ化が進行し、光学活性エステルが高収率高光学純度で得られる。

一方、リパーゼ触媒光学分割では導入されたアシル基はこれまでほとんど利用されることはなく、後の工程で取り除くまたは別の置換基に置き換えられていた。以前、我々は KR により導入したアシル基を続く環化反応に利用した (Scheme 1)。すなわち、ラセミ体アルコール **1** にアシル化剤 **2** を用いて KR を行うと、生じる光学活性エステル **3** がすぐに(3+2)環化付加反応を起こし、環化体 **4** を一挙に与えることを見出した。[2] これを応用して(–)-rosmarinecine の不斉全合成を達成した。本シンポジウムでは、アシル基を利用した one-pot DKR/分子内 Diels-Alder 反応の開発、並びに(–)-himbacine の不斉全合成について発表する。



Scheme 1. Utilization of the acyl groups installed by KR.

市販のアルデヒド **5** から 2 工程で得られるアルコール(±)-**6** とビニルスルホン構造を有する **9** を用いて DKR を行った結果、エステル **10** を経て分子内 Diels-Alder 反応生成物 **11** が徐々に生成することが分かった。そこで、**6** が消失した後に、反応液を加熱して分子内 Diels-Alder 反応を促進した結果、**11** を収率 72%、98% ee で得ることができた。また、アルデヒド **7** から 1 工程で得られるアルコール(±)-**8** を用いて同様の反応を行った場合も、**8** が系中で **6** へと変換されることで、最終的に **11** を収率 70%、98% ee で得ることができた (Scheme 2)。この様に水酸基の 1,3-転位を経てラセミ化が進行する本 DKR 法は、アリルアルコールの位置異性体(**6**,**8**)が等価な原料として利用できることが特徴である。得られた **11** から更なる化学変換を行うことで(–)-himbacine の不斉全合成を達成した。



Scheme 2. Asymmetric total synthesis of (–)-himbacine by using the acyl group installed by DKR.

References:

1) (a) S. Akai, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3654. (b) S. Akai, et al., *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5023. (c) 赤井周司, *有機合成化学協会誌*, **2017**, *75*, 441.

2) S. Akai, et al., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7295.

2P- 44

Development of Pentafluorophenylthiolating Reagent and Its Application

Shichong Jia*, Zhongyan Huang, Kenta Okuyama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Department of Life Science and Applied Chemistry, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555
nozshiba@nitech.ac.jp

Fluorine and sulfur have been become crucial elements in the fields of agrichemicals, pharmaceuticals and material sciences. In the last two decades, the fluoroalkylthio (SR_F) group has gained special attention as a potential functional group to improve or alter the physical and biological properties of original compounds. In 2013, we disclosed trifluoromethanesulfonyl hypervalent iodonium ylide (SCF_3 reagent) as a novel, self-stable reagent for the electrophilic trifluoromethylthiolation of enamines, indoles and β-keto ester, and the utility of SCF_3 reagent was greatly expanded to the functionalization of pyrroles, allylsilanes, and silyl enol ethers, arylamines, and boronic acids and allylic alcohols.[1] We also reported the difluoromethanesulfonyl hypervalent iodonium ylide (SCF_2H reagent) for electrophilic difluoromethylthiolation reaction of a variety of nucleophiles.[2] To enlarge this strategy, we hypothesized that the pentafluorophenylsulfonyl hypervalent iodonium ylide reagent (SC_6F_5 reagent) should be a novel, self-stable electrophilic pentafluorophenylsulfonylating reagent (Figure 1).

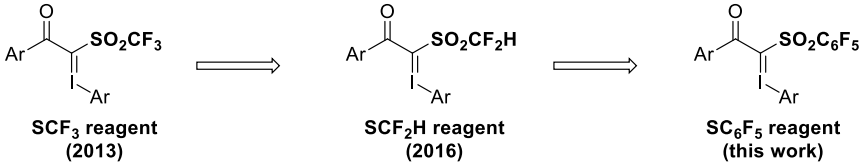
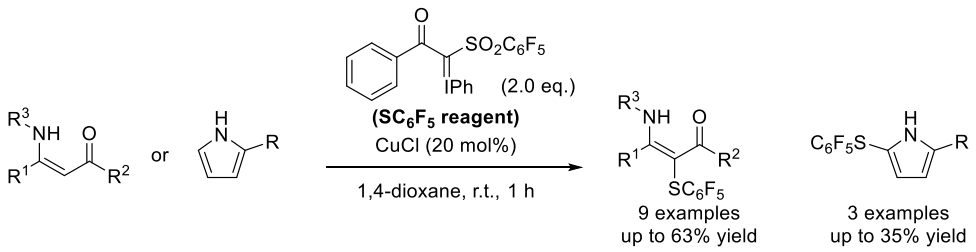


Figure 1. Strategy of hypervalent iodonium yilde as fluoroalkylthiolating reagents

First, we prepared the SC_6F_5 reagent from pentafluorophenylsulfonylchloride by two-step conversion. As part of our previous results, we began our investigation of reaction of the SC_6F_5 reagent with enamino esters in THF under the presence of catalytic amount of CuCl, which is the best condition for the trifluoromethylthiolation of enamines. In this reaction condition, a desired product was obtained in the 20% yield. After screening of catalysis and solvent, the best reaction condition was found as the combination of 20 mol% CuCl and 1,4-dioxane as a solvent. Enamino esters, enamion ketones and pyrroles were smoothly converted into corresponding SC_6F_5-substituted products in moderate yields under the same reaction conditions.



Scheme 1. Pentafluoropnehylthiolation of nucleophiles with SC_6F_5 reagent

The proposed reaction mechanism is the same as previous induced by the SCF_3 and SCF_2H reagents. The SC_6F_5 reagent is activated by copper catalysis to generate the carbene intermediate and following intramolecular rearrangement provided the active thioperoxoateo form via oxathiirene-2-oxide/sulfoxide intermediate, which reacts with nucleophiles to afford the corresponding SC_6F_5-products (Figure 2).

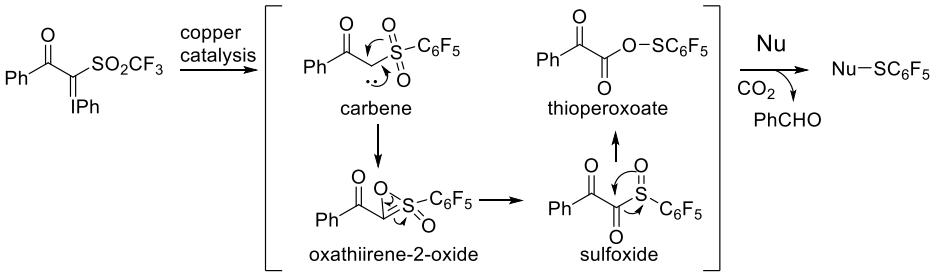


Figure 2. Proposal reaction mechanism of SC_6F_5 reagent

In the meantime, we examined the utility of the SC_6F_5 reagentas a building block for the synthesis of $SO_2C_6F_5$ compounds. Treatment of the SC_6F_5 reagent with nitriles under copper catalyst produced $SO_2C_6F_5$-substituted oxazoles via [3+2] cycloaddition in acceptable yields. The reaction of SC_6F_5 reagent with alkynes instead of nitriles provided the $SO_2C_6F_5$- substituted furans in good yields. A proposed transition state for construction of cyclized $SO_2C_6F_5$ heterocycles is shown in Figure 3. The carbene intermediate reacts with triple bond via a stepwise [3+2] cycloaddition to afford the five-membered hetero aromatic compounds.

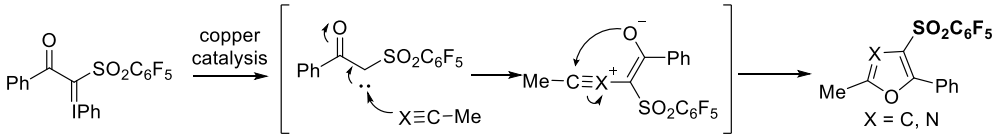
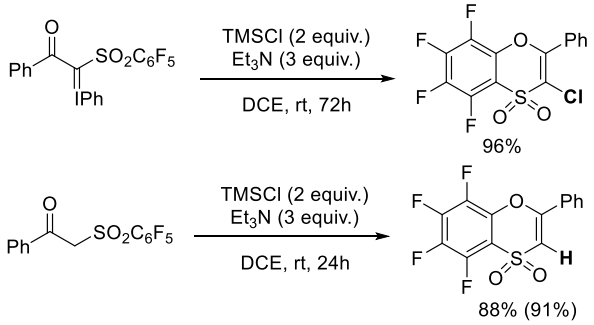


Figure 3. [3+2] cycloaddition

The treatment of SC_6F_5 reagent with TMSCl in the presence of base underwent the intramolecular cyclization and chlorination reaction to afford the chloro-perfluoroheterocyclic compound in excellent yield. Interestingly, when the smilar reaction was examined usingβ-keto sulfone instead, non-chlorinated cyclized product was obtaibned perfluoroaryl products also in an excellent yield (Scheme 2).



Scheme 22 intramolecular cyclization of SC_6F_5 reagent

Reference: 1) Y-. D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782; 2) S. Arimori, O. Matsubara, M. Takada, M. Shiro, N. Shibata, *R. Soc. open sci.* **2016**, *3*: 160102.

2P-45

トリプトファン誘導体のフッ素化―環化反応を用いた，抗寄生虫薬 Pyrrolobenzoxazine のフッ素アナログのジアステレオ選択的合成法の開発

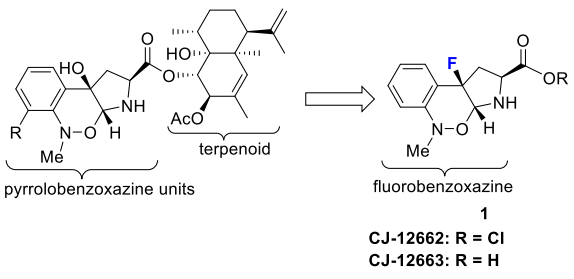
名古屋工業大学大学院工学研究科
○住井裕司，Das Biplab Kumar，原田恭輔，徳永恵津子，柴田哲男

Diastereoselective Synthesis of Ffluoroisosteric Analogues of Antiparasitic Pyrrolobenzoxazine Alkaloids from Tryptophan by Fluorocyclization

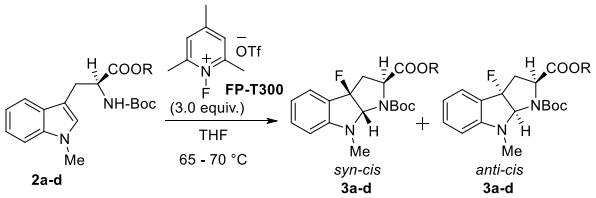
Yuji Sumii*, Kumar Biplab Das, Kyosuke Harada, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Department of Life Science and Applied Chemistry,
Nagoya institute of technology
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

CJ-12662 is an antiparasitic alkaloid consisting of pyrrolobenzoxazine and terpenoid units. Because of its structural uniqueness and impressive biological activity, the synthetic studies of CJ-12662 and its derivatives have been reported by several groups. In this context, we are interested in the fluorinated isostere of CJ-12662. It has been known that fluorinated analogues of bioactive compounds are expected to be potential drug candidates, because of the improvement of cell permeability and metabolic stability induced by fluorine. From the steric and electronic effects, fluorine (F) can be used an isostere of hydroxyl (OH) group, thus we designed the fluorinated isostere of CJ-12662. The target fluoro-isosteric pyrrolobenzoxazine core was diastereoselectively synthesized by fluorination-cyclization method of *N*-Boc tryptophan derivatives, and following treatment with *m*-CPBA provided the fluoropyrrolobenzoxazines via a Meisenheimer-type rearrangement. Removal of Boc protection gave the target fluorinated isostere of CJ-12662 menthyl ester. The stereochemistry of fluoropyrrolobenzoxazine was determined by 2D NMR analysis.

線虫による寄生は世界の三分の一の人間が罹患していると言われ，罹患率や死亡率が問題となっている。抗線虫薬は数十年にわたり世界中で線虫駆除に使用されてきたが，近年，駆虫薬への耐性を持つ線虫や吸虫の増加が世界的な問題となっている。天然物 CJ-12662 は 1991 年に Pfizer 社が Aspergills Fischeri の変異株から見出した pyrrolobenzoxazine とテルペン鎖が結合したアルカロイドである。テルペン差の異なるいくつかの類縁体が見出されており，これらはいずれも抗線虫活性を示すことが明らかに



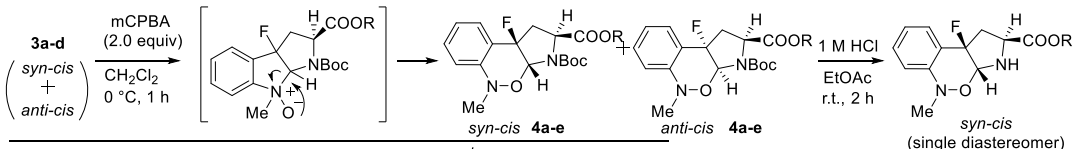
なった。CJ-12662 類は既存の抗線虫薬とは異なる化学構造であることから，新規抗線虫薬として期待される。フッ素原子は全原子中最も高い電気陰性度を有し，化合物に導入すると，脂溶性や安定性を増大させることが知られている。また，フッ素原子は水酸基の生物等価体として用いられることから，私たちは，CJ-12662 の 3 級水酸基をフッ素原子に置き換えた fluoropyrrolobenzoxazine 骨格を有するフッ素化アナログ体を新規抗線虫薬の開発につながるのではないかと考え，合成を行った。まず，L-トリプトファンより合成したトリプトファン誘導体に対し，フッ素原子導入試薬 1-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウム塩 (FP-T300) を用いたフッ素-環化反応の検討を行った。まず 1.5 当量の FP-T300 を用い，65-70 ℃で反応を行ったが，24 時間後でも原料は消失しなかった。そこで 3.0 当量の FP-T300 を用いたところ，6 時間で反応は完結し，目的の生成物をジアステレオマー混合物 (7.3 : 2.7) として得ることに成功した。また，種々のエステル類に対してフッ素-環化反応を行った結果，本反応はいずれのエステルにおいてもジアステレオ選択的に環化が進行し，目的のアミナール体を中程度の収率で得ることを見出した。



entry	2	R	3	Yield (%)[a]	Ratio[b] (syn-cis /anti-cis)
1	2a	Me	3a	77	7.3 / 2.7
2	2b	Bn	3b	63	7.3 / 2.7
3	2c	Allyl	3c	60	7.2 / 2.8
4	2d	tBu	3d	40	7.8 / 2.2
5	2e	(–)-menthyl	3d	50	7.9 / 2.1

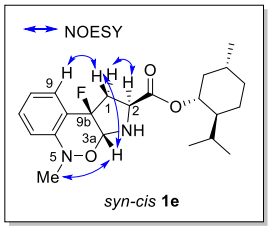
[a] Inseparable mixture of diastereomers
[b] determined by ^{19}F-NMR

次に，得られたアミナール **3** に対し Meisenheimer 型の転位反応による pyrrolobemzoxanize 骨格への変換を検討した。アミナールに対して 0 ℃ で *m*-CPBA を作用させた結果，転位成績体である生成物 **4** を高収率で得ることに成功した。得られた **4a-e** のジアステレオマー比は，転位前よりも *syn-cis* 体の比率が増加しており，速度論的分割が進行したのだと考えられる。最後に，化合物 **4** の Boc 基を酸処理によって脱保護を行い， Fluoro-pyrrolo benzoxazine 類 **1a,b,e** を得た。化合物 **1** はカラム精製によって，異性体の分離が可能であり，単一の生成物として得られた *syn-cis* 体の 2 次元 NMR 解析より，化合物 **1** の立体化学を決定することに成功した。化合物 **1e** は，天然物 CJ-12662 のテルペン部分をモノテルペンに変換したフッ素化アナログであり，抗線虫活性が期待される。



entry	3	R	4	Yield (%)[a]	Ratio[b] (*syn-cis* /*anti-cis*)	1	Yield[c] (%)
1	3a	Me	4a	63	8.5 / 1.5	1a	75
2	3b	Bn	4b	97	8.5 / 1.5	1b	42
3	3c	Allyl	4c	90	8.8 / 1.2	—	—
4	3d	tBu	4d	87	8.9 / 2.1	—	—
5	3e	(–)-menthyl	4d	99	8.4 / 1.6	1e	44

[a] Without silica-gel column chromatography.
[b] determined by ^{19}F-NMR, [c] Isolation by preparative silica-gel TLC.



ref) Shibata, N. *et.al. Org. Chem. Front.* **2017**, *in press*. DOI ; 10.1039/C7QO00234C.

2P- 46

ジフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムを用いた

直接的ジフルオロメチルチオ化反応

名古屋工業大学大学院工学研究科
○松原王起也，Huang Zhongyan，Jia Shichong，徳永恵津子，柴田哲男

Direct Difluoromethylthiolation Reaction using Sodium Difluoromethanesulfinate

Okiya Matsubara *, Zhongyan Huang , Shichong Jia, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata
Department of Life Science and Applied Chemistry, Nagoya institute of technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Recently, in the field of organofluorine chemistry, difluoromethylthio group (SCF_2H) has gained special attention as a potential functional group. The SCF_2H group has high lipophilicity and electron withdrawing effect, so the introduction of SCF_2H group into bioactive compounds improves their bioactivity. Therefore, the development of novel difluoromethylthiolation reaction is of great importance.

Recently, we developed the efficient introducing method of SCF_2H group using sodium difluoromethanesulfinate ($NaOSOCF_2H$). This reaction proceeds very nicely for a wide range of phenols, naphthols to provide the corresponding SCF_2H products in good to high yields. Moreover, this reaction is applicable for the electrophilic difluoromethylthiolation of several kinds of C_{sp2} and C_{sp3} nucleophiles including pharmaceutically important natural products.

【概要】

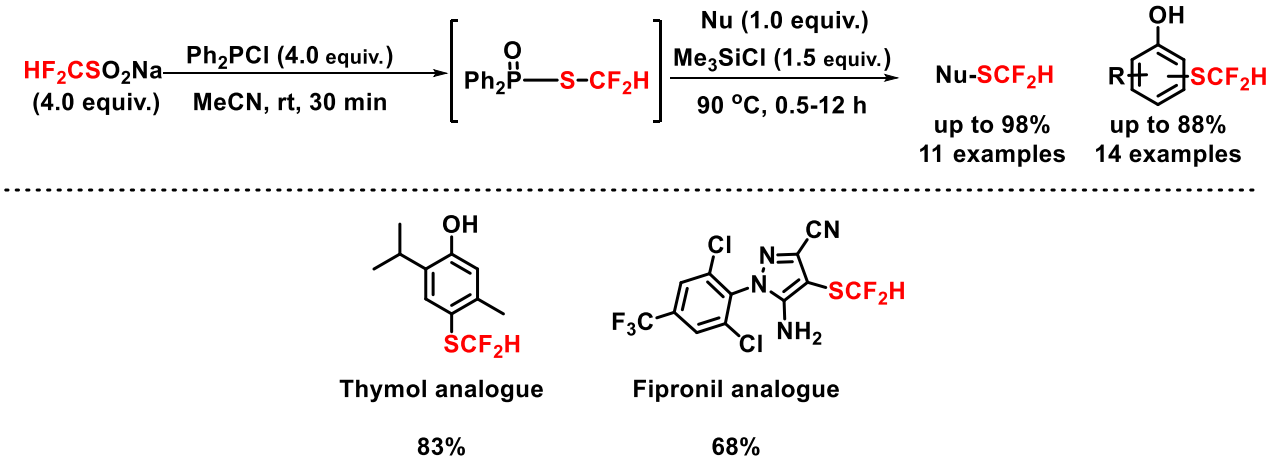
フッ素原子は，高い脂溶性と高い電子求引性を特徴とする原子であり，その特異的な性質から，フッ素原子や含フッ素官能基を化合物に導入すると，脂溶性の向上による体内吸収能の上昇，強力な電子求引性による代謝安定性の向上といった生理活性の変化をもたらす。したがって，フッ素原子，あるいは含フッ素置換基の直接的な導入法の開発は，有機フッ素化学の分野で重要な研究テーマの一つである。含フッ素置換基の中で，ジフルオロメチルチオ基（SCF_2H）は，高い脂溶性と電子求引性を有するだけでなく，酸性度のある水素原子を有しているため，水素結合のドナーとして働くことが知られている。これらの性質から，SCF_2H 基は良く研究されている SCF_3 基とは異なる効果が期待できる置換基として注目を浴びている。しかしながら，直接的 SCF_2H 化試薬の報告例は少なく，Shen らのフタルイミド型試薬や[1]当研究室の 2016 年に発表した超原子価ヨードイリド型の SCF_2H 化試薬がある[2]。これらの SCF_2H 化試薬は，様々な求核種に対した首尾良く SCF_2H 化を施すことができるが，生理活性物質の構造によく含まれるフェノール及びナフトールに対する

SCF_2H 化の報告例はない。また，Shen ら及び我々の報告している SCF_2H 化試薬は，合成するのに多工程が必要である。そこで我々は，ジフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム（$NaOSOCF_2H$）を用いる直接的な SCF_2H 化反応を開発すると共に，フェノール及びナフトール類縁体の SCF_2H 化を検討した。

【実験】

新たな SCF_2H 化反応の開発にあたり，我々は $NaOSOCF_2H$ に注目した。$NaOSOCF_2H$ に還元剤を作用させることで，還元と転位を経て，反応系中に SCF_2H 活性種を発生させることができる。この反応活性種に対して求核剤を作用させることで，SCF_2H 化が進行するのではないかと考えた。

還元剤にホスフィン試薬を選択し，種々のホスフィン試薬および添加剤の検討をした結果，アセトニトリル溶媒条件で，クロロジフェニルホスフィン，トリメチルシリルクロライドを用いる条件が効率よく活性種を発生させ，SCF_2H 化を進行させることを見出した。次に，最適化した $HF_2COSONa/Ph_2PCl/Me_3SiCl$ を用いる SCF_2H 化反応を種々のフェノール及びナフトール類に対して行った結果，高収率で生成物を得ることに成功した。また，エナミン，インドール，ピラゾールなどの求核剤に対して同様に反応を行った結果，いずれも高収率で SCF_2H 化反応は進行することを見出した。さらに，この反応を利用することで，薬学的に有用な生物活性を有するチモールやフィプロニルなどの天然物に対する直接的な SCF_2H 化に成功した(Scheme 1) [3]。基質一般性の詳細，反応機構の詳細についてはポスターセッションにて発表する。



Scheme 1

1) Zhu, D.; Gu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10547.

2) Arimori, S.; Matsubara, O.; Takada, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *R. Soc. Open Sci*. **2016**, 160102.

3) Huang, Z.; Matsubara, O.; Jia, S.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 934.

2P－47

CF_3-DAST を用いたβジケトン類に対するトリフルオロメチルチオ化反応

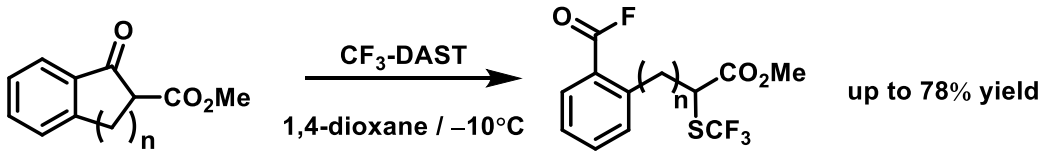
名工大院工
○吉岡拓哉，Ibrayim Saidalimu, 鈴木柊吾, 徳永恵津子, 柴田哲男

Trifluoromethylthiolation of β-Diketones using CF_3-DAST

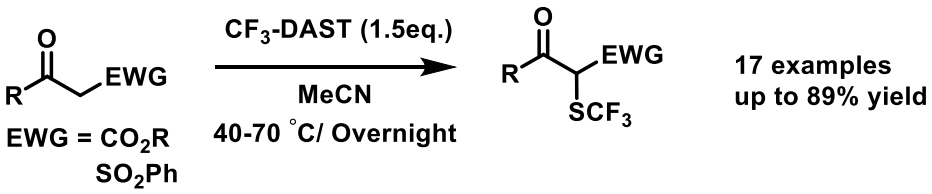
Takuya Yoshioka*, Saidalimu Ibrayim, Shugo Suzuki, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata.
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555 Japan
nozshiba@nitech.ac.jp

Organofluorine compounds have attracted considerable attention owing to their successful histories in the pharmaceutical and agrochemical industries. We recently reported a unique reaction of trifluoromethyldiethylaminosulfur trifluoride (CF_3-DAST) with acyclic β-keto esters to provide acyl fluorides with α-trifluoromethylthio (SCF_3) esters via a C−C bond cleavage. To enlarge the scope of application of CF_3-DAST, we examined the reaction of cyclic β-diketones with CF_3-DAST reagent. After optimization of reaction conditions, the reaction of cyclic β-diketones with CF_3-DAST provides the corresponding α-SCF_3-ketones in good to high yields via deacylation under the mild reaction conditions. We also applied this reaction to β-lactone and β-lactam compounds to give the corresponding SCF_3 products.

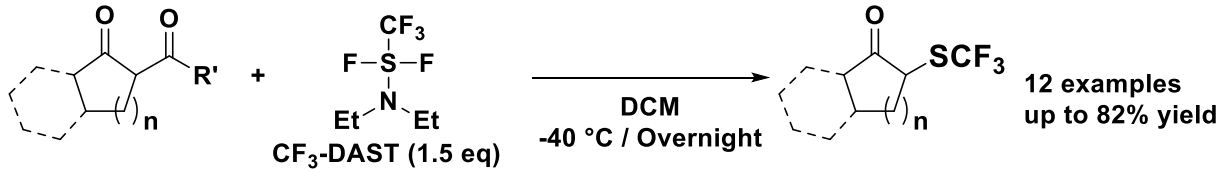
フッ素はファンデルワールス半径が水素に次いで小さく，全元素中最大の電気陰性度を有する。そのため，フッ素が化合物中に導入されると，元の化合物と比べて脂溶性や生理活性が向上し，医・農薬品において有用な性質を現すようになる。中でも，トリフルオロメチルチオ (SCF 化)基は様々なフッ素官能基の中でも高い脂溶性と電子求引性を持つことから，近年注目を集めている官能基であり，これまでにいくつかの直接的導入試薬が報告されている。しかしながら，それらの試薬の調製に多段階を必要としたり，あるいは反応に金属触媒などを必要とするなどの問題点がある。ところでアルコールやケトンに対する求核的フッ素化試薬として知られている DAST 試薬の DAST 類縁体の一つに CF_3-DAST がある。CF_3-DAST は芳香属アミンと反応してトリフルオロメチルチオアミン類を与えることが報告されている。しかしながら，炭素に対する反応は報告されていない。このような背景下，私たちは簡便に調整が可能な CF_3-DAST の反応性に興味を持ち，種々の炭素化合物に対する反応性の調査を開始した。その結果，環状のβ-ケトエステルに作用させることで，炭素―炭素結合の開裂を伴った非常にユニークなフッ素化並びに SCF_3 化反応が進行することを見出した。[1)]



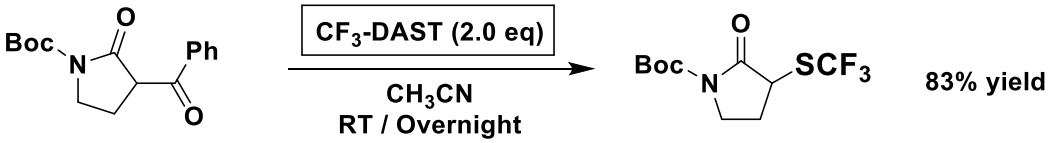
また鎖状の β-ケトエステル，β-ケトスルホンに対して CF_3-DAST を作用させると，高収率で活性メチレン部位への SCF3 化が進行することを見出した。[2)]



今回我々は，環状の β-ジケトン類に対して CF_3-DAST を用いることで，鎖状の β-ケトエステルや β-ケトスルホン同様，SCF_3 化反応を達成できないかと考え検討を行った。まず予試験的に反応を行った結果，興味深いことに，予想に反して脱アシル化を伴ったトリフルオロメチルチオ化が進行した生成物が得られた。この反応条件を最適化し，基質一般性を検討した結果，種々の β-ジケトン類に対して良好な収率で脱アシル化―SCF_3 化が進行した生成物が得られた。



続いて，ラクタム環を有する β-ジケトン類に対して CF_3-DAST を用いた SCF_3 化反応の検討を試みた。一般的に含ラクタム環化合物はペニシリンに代表されるように抗生物質や抗がん剤など医薬品候補化合物としての役割を果たすものが数多く存在するため，本反応を達成できれば生理活性物質の合成に展開可能であるといえる。そこで，β-ベンソイル-*N*-Boc－ラクタムをモデル基質として用い，先ほど同様に検討を精査したところ，アセトニトリル溶媒中，室温で CF_3-DAST を 2.0 当量作用させた場合に，83%収率の高収率で脱アシル化を伴ったトリフルオロメチルチオ化が進行した生成物が得られた。



反応条件，基質一般性や反応機構についての詳細について発表を行う。

引用文献

1) Saidalimu, I.; Suzuki, S.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2016**, *7,* 2106-2110.

2) Saidalimu, I.; Suzuki, S.; Yoshioka, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 6404-6407.

2P－48

新規環状エーテル溶剤「MTHP」の用途展開

大阪工業大学・株式会社クラレ
小林正治，田村朋葵，吉元咲樹，益山新樹，○山口崇，谷口慶太，星野涼子

Application of "MTHP" (4-Methyltetrahydropyran), a Novel cyclic ether

Shoji Kobayashi, Tomoki Tamura, Saki Yoshimoto, Araki Masuyama,
Takashi Yamaguchi*, Keita Taniguchi, Ryoko Hoshino
Osaka Institute of Technology, Kuraray Co., Ltd.
shoji.kobayashi@oit.ac.jp, Takashi.Yamaguchi@kuraray.com

MTHP (4-Methyltetrahydropyran) is a novel cyclic ether developed by Kuraray Co., Ltd.. MTHP has similar solvency to THF, and it also has the following merits that THF doesn't have, (1) It can be separated from water, (2) Hard to generate peroxides, (3) Stable against acids and bases. And so MTHP has a potential to create new industrial chemical processes. We introduce the property of MTHP and some applications as a reaction solvent.

1. 序論

4-メチルテトラヒドロピラン (MTHP) は、優れた汎用溶剤である THF の弱点を克服すべく、(株)クラレの独自技術により開発された新規環状エーテル溶剤である。THF 同様の優れた溶解性を有しつつ、**①水と分離する、②過酸化物を生成しにくい、③酸・塩基に安定である、**という THF にはない特徴を併せ持っている。表 1 には他のエーテル系溶剤との物性比較を例示した。MTHP はこれらの特性を活かした新たな産業利用が期待されているものの、これまで各種の溶剤としての系統だった評価はなされてこなかった。そこで、本研究では MTHP の用途のひとつである、反応溶媒としての利用、特にグリニヤ反応の溶媒に焦点を当て、その適用性、特異性について検討した。

表 1. MTHP と他のエーテル系溶剤の物性値 (一部)

	沸点 [℃]	密度 (20℃)	粘度 [cP] (20℃)	引火点 [℃]	水への溶解性 [wt%]	共沸点 [℃] (水分)	SP 値 [(cal/cm^3)^0.5]
MTHP	105	0.86	0.78	7	1.5	85 (19wt%)	9.0
THF	65	0.89	0.55	-15	∞	64 (6wt%)	9.5
2-MeTHF	80	0.85	0.60	-11	14	71 (11wt%)	8.5
CPME	106	0.86	0.55	-1	1.1 [g/100g]	83 (16wt%)	8.4

2. 反応結果

図 1 には、反応性が高く不安定なグリニヤ試薬の調製とベンズアルデヒドとの反応例を示す[1] 。プロパルギルハライドを基質に用いる場合、生じたプロパルギルグリニヤ試薬が不安定であり、THF では選択的に目的物を得ることができず、ジエチルエーテルを用いることが通例とされる[2]。一方、MTHP を溶媒に用いた場合、ジエチルエーテルには及ばないものの、中程度の収率で目的物を与えた。

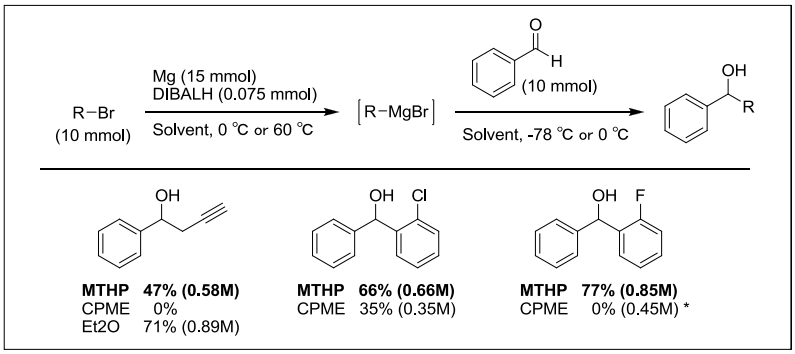


図 1.[3,4]

図 2 には、一般的に調製が難しいアリールクロリドおよびアルキルクロリドから誘導したグリニヤ反応の例を示す。特に、クロロベンゼンを用いた反応では、他のエーテル溶剤に比べ、優れた収率を与えた。本研究はまだまだ発展途上であるものの、これらの結果は MTHP がグリニヤ試薬の溶剤として十分な可能性を秘めていることを示している。ここで示したグリニヤ反応は MTHP の用途の一例にすぎず、今後、さらに幅広い反応、用途へ展開すべく検討を進めている。

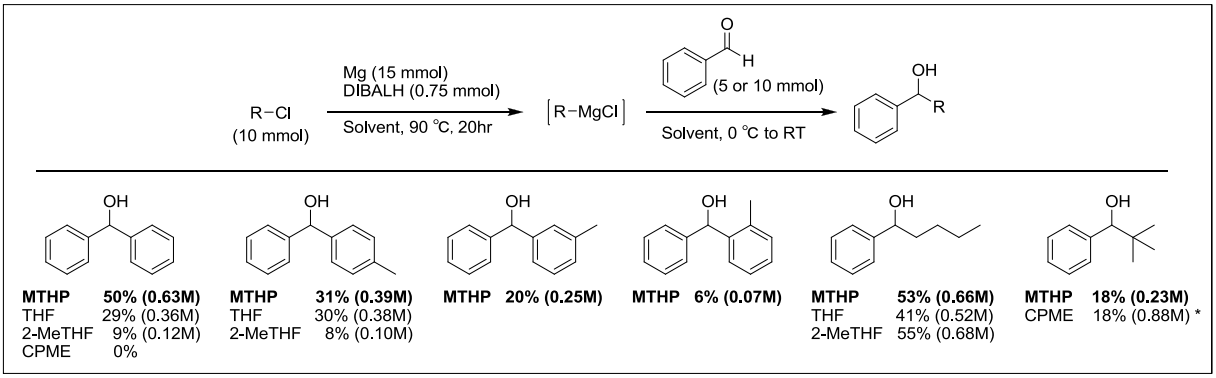


図 2. [4,5]

---

[1] 反応条件は次の文献に従った : Kobayashi, S.; Shibukawa, K.; Miyaguchi, Y.; Masuyama, A. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 636-645.

[2] Acharya, H. P.; Miyoshi, K.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535-3538.

[3] プロパルギルグリニヤ試薬の調製には、$HgCl_2$ (5mol%) を使用した。

[4] 収率は全てシリカゲルカラムによる単離収率。括弧内は付加反応が 100%進行したと仮定したときのグリニヤ試薬の生成濃度を示す。但し*印のみ滴定により求めた。

[5] *tert*-ブチルグリニヤ試薬の調製のみ、60 ℃にて実施。

2P- 49

フェノールのデオキシアミノ化による第 1 級アニリン類の直接合成法

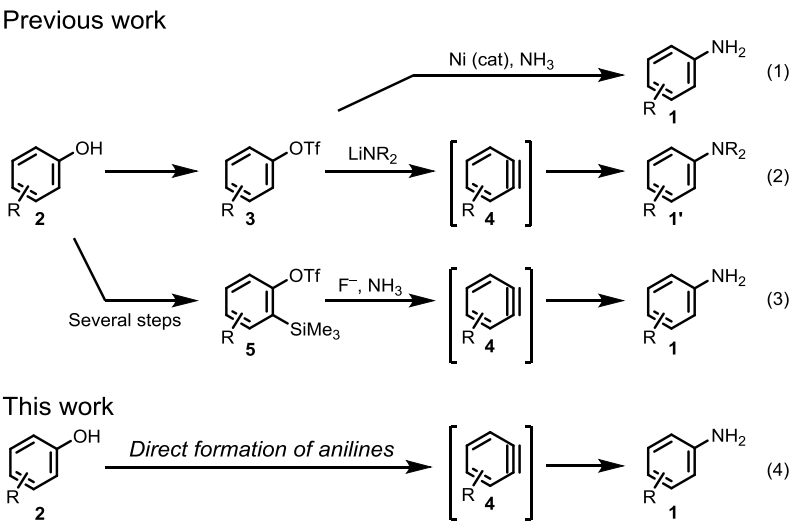
大阪大学大学院薬学研究科
○増田茂明、井川貴詞、赤井周司

Synthesis of primary anilines through deoxyamination of phenols

Shigeaki Masuda*, Takashi Ikawa, Shuji Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamadaoka Suita-shi, Osaka, 545-0871, Japan
ikawa@phs.osaka-u.ac.jp, akai@phs.osaka-u.ac.jp

Primary anilines constitute a major part of many pharmaceuticals and biologically active compounds. In this symposium, we present a novel synthetic method of primary anilines from readily available phenols via domino *O*-nonaflylation, benzyne generation and regioselective nucleophilic addition of an amide ion.

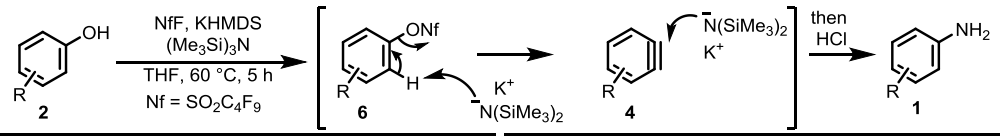
第 1 級アニリン類 **1** は医薬品に多く見られ、その合成法の開発は古くから盛んに研究されている。特に、入手容易なフェノール誘導体を原料とし、アンモニア等価体との遷移金属触媒を用いるカップリング反応により **1** を合成する手法は、基質適用性が高く操作も簡便なため、有用である。[1] しかし、高価な配位子や遷移金属触媒を用いる必要があり、また、**1** を得るためには反応後に脱保護を行わなければならない。最近、フェニルトリフラート **3** とアンモニアをニッケル触媒存在下に反応させることで直接 **1** を合成する手法も報告されたが、反応例は 1 例のみである(eq 1)。[2] 一方、遷移金属を用いないアニリン合成法として、**3** から発生させたベンザイン **4** へのアミン類の求核付加反応が挙げられる。しかし、報告例は嵩高い第 2 級アミンに限られている(eq 2)。[3] また、**4** にアンモニアを付加させる手法も報告されているが、ベンザイン前駆体 **5** の合成に多工程を要する (eq 3) 。[4] 今回我々は、フェノール類 **2** から one-pot で発生させた **4** に、アンモニア等価体を求核付加させることで、直接第 1 級アニリン類 **1** を合成する手法を開発した(eq 4)。

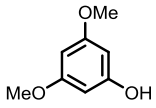
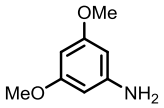
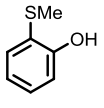
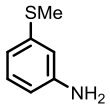
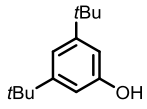
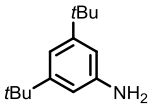
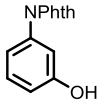
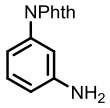
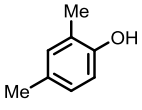
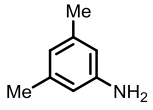
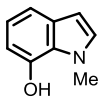
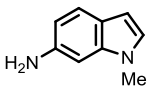
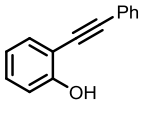
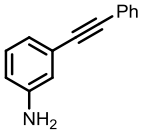
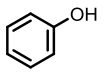
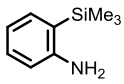
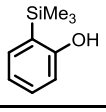
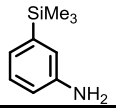
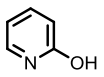
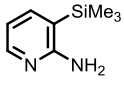


Scheme 1. Background and concept of this work.

種々反応条件の検討を行った結果、フェノール **2** とトリストリメチルシリルアミン[$(Me_3Si)_3N$]の THF 溶液にノナフルオロブタンスルホニルフルオリド(NfF)とカリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)を 60 °C で加え撹拌すると、水酸基のノナフリル化、**6** のオルト位脱プロトン化によるベンザイン **4** の発生、KHMDS の求核付加が連続進行し、対応するアニリン **1** が得られた。本法は種々の置換フェノール **2** から対応するアニリン **1** を収率 44–77%で与えた。また、発生したベンザイン **4** の 3 位の置換基の種類にかかわらず、アミノ化は置換基から遠い位置で進行し、その位置異性体は全く観測されなかった (Table 1, entries 1–8)。この結果は、極めて嵩高い KHMDS が求核剤として働くためであり、アンモニアそのものを求核付加させた場合 [4] とは異なる位置選択性である。なお、置換基を持たないベンザインが発生する場合には KHMDS が求核付加した後、窒素上のシリル基が転位した 2-(トリメチルシリル)アニリンや 2-アミノ-3-(トリメチルシリル)ピリジンが得られた (entries 9 and 10)。

Table 1. Selected examples of domino benzyne generation from various phenols and amination reaction.



entry	substrate	product[a]	isolated yield (%)	entry	substrate	product[a]	isolated yield (%)
1			75	6			65
2			77	7			44
3			67	8			67
4			73	9			64
5			65	10			57

[a]The corresponding regioisomer was not detected.

本法はフェノール類から one-pot で第 1 級アニリンを合成できる、ステップエコノミーに優れた手法である。また、反応には遷移金属触媒が不要で、用いる試薬は安定で取り扱い容易であることから、今後、工業プロセスへの応用が期待される。

Reference:

1) Buchwald, S. L. et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367; Hartwig, J. F. et al. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2729.

2) Stradiotto, M. et al. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11073.

3) Scott, W. J. et al. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 2045.

4) Ikawa, T.; Akai, S. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5674.

2P- 50

金属亜鉛を用いたTishchenko反応によるエステル・ラクトン合成

学習院大学理学部
○宮川雅道, 秋山隆彦

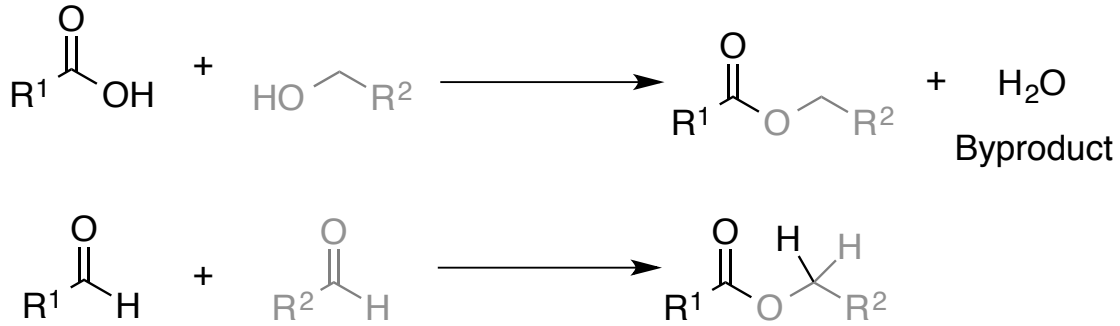
Synthesis of Esters and Lactones by Tishchenko Reaction Using Metal Zinc

Masamichi Miyagawa*, Takahiko Akiyama
Department of Chemsitry, Gakushuin University, Mejiro, Toshima-ku 171-8588, Japan

masamichi.miyagawa@gakushuin.ac.jp

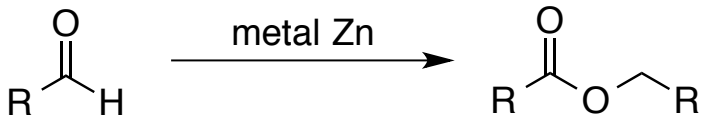
Tishchenko reaction is one of the useful synthetic methods of esters and a lot of metal complexes are reported as good catalysts. But such catalysts have unique and original structures and practical use is not so easy. In this work, Tishchenko reaction using metal zinc was developed. Metal zinc is commercially available and handling is easy. Moreover, substoichiometric amount of metal zinc promoted the Tishchenko reaction and gave the corresponding products in good to excellent yields. One-pot reaction of Tishchenko reaction with Ullmann coupling from 2-bromobenzladehyde derivatives afforded lactones in excellent yields.

エステルは、多くの生理活性物質、機能性物質に見られ、有機化学において重要な官能基の一つである。一般的には、カルボキシ基とヒドロキシ基から脱水縮合により合成される。この反応は可逆反応であるため、生成物のエステルの収率を向上させるためには、Dean-Stark 管や脱水縮合剤により、副生成物の水を反応系外に除去する工夫が必要となる。さらに、分子内反応でラクトンを合成する時、分子内にカルボキシ基とヒドロキシ基という酸化度の異なる２種類の官能基を無保護で共存させる必要があり、合成に工程数が必要となる。それに対し、２つのホルミル基の不均化反応(Tishchenko 反応)であれば、エステル合成に必要な官能基は同一の官能基であるため、分子内に共存させることも容易である。さらに、副生成物が生じないため、アトムエコノミーの観点からも優れた反応と言える。

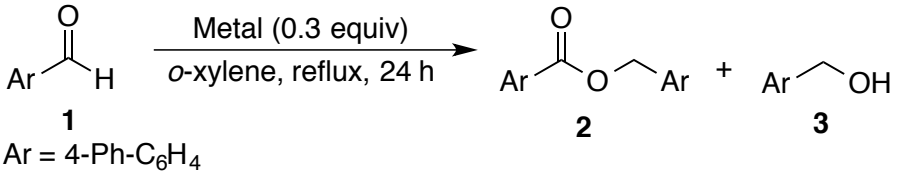


Tishchenko 反応では、ナトリウムアルコキシドが触媒として用いられていて、塩基性条件で反

応が行われる。一方、中性条件の Tishchenko 反応として、これまで数多くの金属錯体が触媒として利用できることが報告されている。しかし、いずれの例においても特殊な金属錯体が用いられていて、一般的な利用は困難であった。そこで、本研究では、入手容易な試薬を用いて，Tishchenko 反応によりエステル（ラクトン）を合成することにした。その結果、金属亜鉛でも Tishchenko 反応が進行することを見出した。金属亜鉛は安価で毒性が低く、取り扱いが容易なため、広く用いることができるといった利点がある。



4-フェニルベンズアルデヒド(**1**)に対し、*o*-キシレン中、準化学量論量の金属単体を加えて加熱還流条件で 24 時間反応させた。金属単体は、鉄、スズ、マグネシウム、銅、亜鉛を用いたところ、亜鉛を用いたときのみ反応が進行した。条件検討の結果、エステル(**2**)の NMR 収率は 90%(単離収率 89%)まで向上した(Entry 6)。本反応は準化学量論量の金属亜鉛だけで反応が進行した。



1　　**2**　　**3**

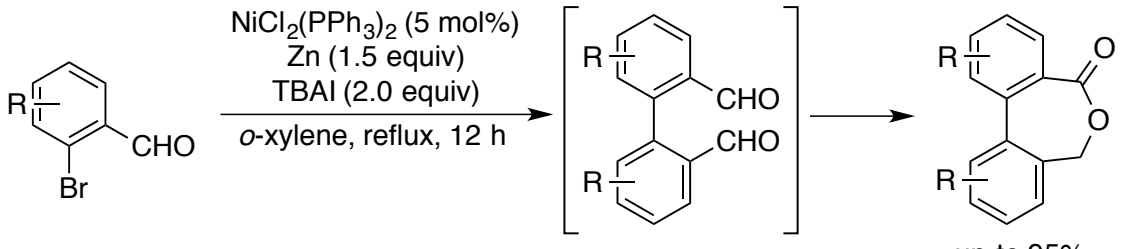
Ar = 4-Ph-C_6H_4

Entry	Metal	NMR yield (%)[b]		
		2	**3**	**1**
1	Fe	1	trace	77
2	Sn	1	trace	102
3	Mg	0	trace	97
4	Cu	5	trace	70
5	Zn	57	3	29
6[a]	Zn	90 (89)	3 (trace)	10 (3)

a) 43 h. b) Yields in parentheses are isolated yields.

本反応は、様々なベンズアルデヒド誘導体で、中程度から高収率で対応するエステルを与えることがわかった。置換基はフルオロ、クロロ、ブロモ基やトリフルオロメトキシ基があっても、良好な収率でエステルが得られた。さらに、置換基がオルト位、メタ位、パラ位のいずれにあっても、分子間 Tishchenko 反応は問題なく反応が進行した。

ところで、ニッケル触媒を用いた Ullmann カップリング反応も金属亜鉛を用いている。そのため、Ullmann カップリング Tishchenko 反応を組み合わせたワンポット反応を行うことにした。反応を行ったところ、非常に高い収率で反応が進行し、2-ブロモベンズアルデヒドからラクトンをワンポットで得られた。様々な置換基を有する基質に適用しても、ラクトンは高収率で得られた。



up to 95%

2P-51

高活性かつ反応制御性に優れたヒドリド系還元剤及び新規ピリジン系触媒／レジンのプロセス化学への応用例

[1] Vertellus, [2]株式会社 野村事務所
Glenn Carroll[1]・○伊沢光彦[2]

The Application of a Powerful, Yet Versatile, Hydride Reducing Agent and Novel Pyridine Catalysts and Resins in the Process Chemistry

Glenn Carroll[1], Mitsuhiko Izawa[2]*
[1]Vertellus
201 N. Illinois Street, Suite 1800, Indianapolis, IN 46264, US
gcarroll@vertellus.com
[2]Advanced Sciences Division, Nomura Jimusho, Inc.
Hibiya Central Bldg. 1-2-9 Nishi Shimbashi Minato-ku, Tokyo 105-0003, Japan
izawa@nomjim.co.jp

Vitride®, a 70% solution of sodium dihydrobis-(2-methoxyethoxy)-aluminate in toluene, is a very powerful and selective novel hydride reducing agent. Vitride® is not only an easy-to-use powerful reducing agent but is also very selective by varying conditions, order of addition, and the use of co-additives. The poster presentation will provide several examples illustrating the effectiveness of Vitride®.
Reillex® Polymers are a line of vinylpyridine polymers of various forms (e.g., powders, macroporous beads, and quaternized strong base anion exchange resins) enabling the use of their unique properties in a variety of applications. The poster will discuss the use of these polymers in a variety of applications in detail.

高活性かつ反応制御性に優れたヒドリド系還元剤 Vitride®

Vitride®はアルミニウム系還元剤 **1** のトルエン溶液（**1** の濃度 70%）の登録商標である。米国バーテラス(Vertellus)社が工業的スケールで合成している。**1** はエーテル系溶媒に加えてトルエン等の芳香族系溶媒にも良好な溶解性を示す。170℃程度の高温に耐え、酸素との低反応性や非発火性など、大スケールでの使用に好適な特徴を持っている。**1** の還元力は $LiAlH_4$ に匹敵する一方、適切な添加剤により還元力を制御可能である。例として、エステルからアルデヒドへの還元反応が挙げられる。この反応で頻用される還元剤は DIBAL であるが、極低温（-70℃程度）が必要であり、汎用的な反応釜を使用することが困難である。一方、**1** を 2 級アミンと組み合わせて使用した場合、マイルドな低温条件で反応可能になる。さらにヒドリド 1 モルあたりのコストも DIBAL より低くなる。工業的スケールで著名な報告例としては、塩酸ドネペジル中間体合成が挙げられる[1)]。

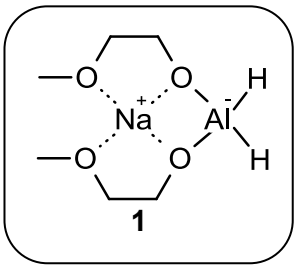


図 1 Vitride®の主成分 **1** の構造式

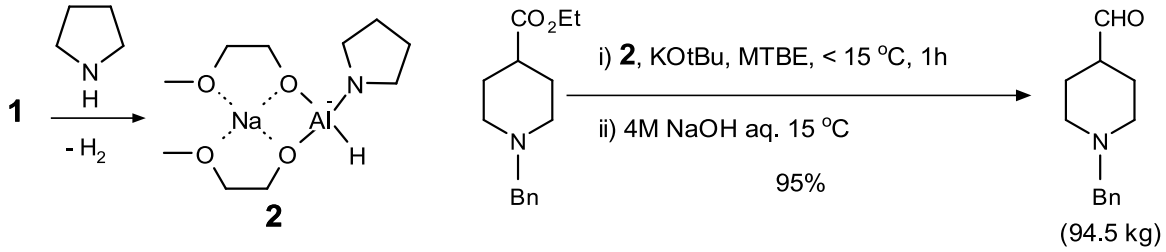


図 2 塩酸ドネペジル中間体合成への使用報告例

本ポスター発表では、他の基質（ニトリル、アルケン、アルキン等）についての応用例を示す。

DMAP: アシル化反応以外の触媒機能

米国バーテラス社は前述の還元剤に加え、ピリジン及びその誘導体を大規模に合成している。

本ポスター発表では、ピリジン誘導体の１つである DMAP について、広く知られているアシル化触媒反応以外の反応例について示す。

架橋ポリビニルピリジン樹脂 Reillex® ポリマー

米国バーテラス社はビニルピリジン及びその重合体も合成している。

Reillex®ポリマーは、主モノマーとしてビニルピリジン、架橋モノマーとしてジビニルベンゼンが用いられている。イオン交換樹脂のようなビーズ形状である。

類似の脂肪族アミン系ポリマーと比較した場合、ピリジン窒素の配位能力を活用して金属スカベンジャーや触媒担体として利用可能なこと、ベンジル位での置換反応やβ脱離などによるアミノ基の脱落が起こらないこと、硝酸や高温条件の使用が可能なこと等が利点として挙げられる。

本ポスター発表では、この Reillex®ポリマーの応用例について取り上げる。

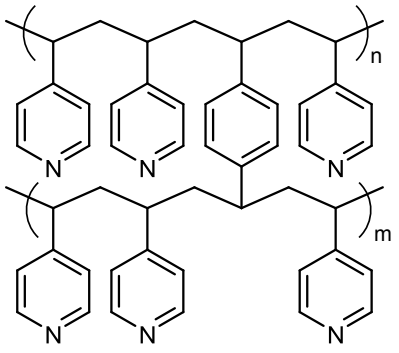


図 3 Reillex®ポリマーの構造

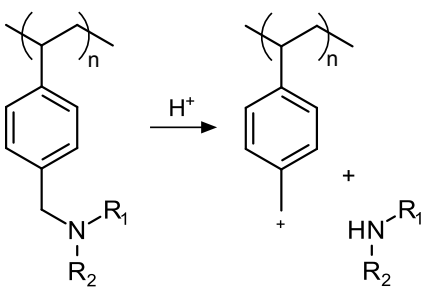


図 4 脂肪族アミン系ポリマーの副反応例

文献

1) T. Abe, T. Haga, S. Negi, Y. Morita, K. Takayanagi, K. Hamamura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2701

著　者　索　引

著者索引 （○は演者を示す）

【あ】

○	相川　利昭	2P-23
○	青木　孝憲	1P-46
	青山　浩	2P-22
	赤井　周司	2P-43
	赤井　周司	2P-49
○	赤井　周司	I-11
	秋山　隆彦	2P-50
○	秋山　敏毅	2P-16
	浅井　彰太	2P-07
○	浅野　聡文	2P-30
	浅輪　智丈	1P-24
	蘆田　雄一郎	2P-41
	蘆田　雄一郎	2P-42
○	足立　滉太	1P-21
	有澤　光弘	2P-16
	有澤　光弘	2P-22
	安藤　香織	2P-37
	安藤　香織	2P-38
○	安藤　康太	2P-33

【い】

○	飯尾　卓也	2P-02
○	家田　成	1P-35
	井川　貴詞	2P-49
	生中　雅也	2P-11
	池本　哲哉	2P-23
○	伊沢　光彦	2P-51
	石内　聡史	1P-38
	石塚　紀生	1P-13
	石田　尚義	2P-36
	石原　一彰	1P-07
	石原　一彰	1P-08
	石原　一彰	1P-09
	石原　一彰	1P-10
○	石原　稿太朗	2P-15
○	市川　智大	1P-31
	市川　智大	2P-39
	伊藤　貴敏	2P-40
	伊東　宏倫	1P-02
	伊藤　良	1P-28
○	今井　太郎	1P-34
○	今宮　彰良	2P-04
	井本　充隆	1P-05
	岩井　利之	2P-40
	岩佐　精二	1P-48
	岩澤　哲郎	1P-43
	岩澤　哲郎	2P-26
	岩澤　哲郎	2P-40
	岩田　隆幸	2P-13
○	岩村　寛	2P-32
	岩本　和樹	2P-40

【う】

	上田　舜	1P-28
	上田　舜	2P-09
○	植田　幹	2P-12
	上村　健司	1P-17
	宇佐美　吉英	1P-17
	内田　欣吾	1P-12
○	内山　勝也	1P-25

【え】

	江上　寛通	2P-19
	江口　大介	1P-44
	江﨑　雄都	2P-28
	海老名　史香	1P-44
○	遠藤　直輝	1P-43
○	遠藤　直輝	2P-26

【お】

○	王　　珂	1P-09
	大石　尚輝	1P-12
○	大神田　淳子	I-7
	大木　裕太	2P-16
○	大口　真依	2P-37
	大嶋　孝志	1P-11
	大杉　梨栄	1P-21
	大谷　隆	2P-39
	太田　礼伊也	2P-22
	大西　敦	1P-36
	大西　敦	1P-37
	大西　崇文	1P-36
	大野　敏信	1P-06
	大野　敏信	2P-40
	大橋　理人	2P-31
	大橋　理人	2P-33
	大橋　理人	2P-36
○	生頼　一彦	I-6
	岡田　倫英	1P-01
	岡田　倫英	1P-02
	小川　昭弥	1P-05
	小川　りさ	1P-39
	奥川　直紀	1P-27
	小國　祐美子	2P-42
	奥山　健太	2P-44
	生越　専介	2P-31
	生越　専介	2P-33
	生越　専介	2P-36
	忍足　鉄太	1P-39
	小田島　博道	2P-19
○	越智　俊輔	1P-33
	尾野村　治	2P-10

【か】

	角山　哲史	1P-51
	金瀬　薫	1P-39
	川崎　洋平	1P-48
	川戸　勇士	2P-19
○	川西　真司	2P-43
	河原　みどり	1P-44
	河村　明恵	2P-39
	神野　輝彦	2P-39

【き】

	菊嶌　孝太郎	2P-31
	菊嶌　孝太郎	2P-33
	岸本　辰雄	1P-37
○	北原　一利	1P-48
	北村　祐樹	2P-28
	吉川　葉	1P-20
	木村　芳一	1P-01
	木村　芳一	1P-02
	木村　芳一	1P-20
	木村　芳一	1P-21

	桐原　正之	1P-01
	桐原　正之	1P-02
	桐原　正之	1P-20
	桐原　正之	1P-21

【く】

○	日下　栞	2P-31
	国嶋　崇隆	1P-51
○	熊倉　史雄	2P-25
○	栗田　貴教	1P-41
	栗山　正巳	2P-10
	桑田　和明	2P-17

【こ】

○	小浦　修乙	1P-47
	小谷　俊介	2P-30
	児玉　英彦	2P-08
○	小西　一豪	2P-21
	小林　正治	2P-48
	小林　祐輔	2P-24
	小林　祐輔	2P-34
	近藤　健	1P-03

【さ】

	齋藤　茜	1P-42
	齋藤　克哉	1P-20
○	斉藤　光	1P-03
	齋藤　英樹	1P-45
○	齋藤　祐介	2P-03
	坂井田　楓	2P-04
	坂井　健男	2P-28
	坂井　健男	2P-29
	櫻井　沙紀	2P-17
○	佐古　真	1P-14
	佐古　真	1P-46
	笹井　宏明	1P-14
	笹井　宏明	1P-32
	笹井　宏明	1P-46
	笹井　宏明	2P-27
	佐々木　千尋	2P-11
○	佐々木　哲平	1P-23
	佐々木　希	1P-48
	笹月　建吾	1P-38
	佐治木　弘尚	1P-28
	佐治木　弘尚	1P-31
	佐治木　弘尚	1P-49
	佐治木　弘尚	1P-50
	佐治木　弘尚	2P-07
	佐治木　弘尚	2P-09
	佐治木　弘尚	2P-39
	佐藤　浩平	2P-01
	佐藤　浩平	2P-02
	佐藤　浩平	2P-03
	佐藤　美洋	2P-16
○	佐原　直登	1P-07
	沢田　直隆	1P-45
	澤間　善成	1P-28
	澤間　善成	1P-31
	澤間　善成	1P-49
	澤間　善成	1P-50
	澤間　善成	2P-07
	澤間　善成	2P-09

【し】

	塩入　孝之	2P-15
	柴田　哲男	2P-44
	柴田　哲男	2P-45
	柴田　哲男	2P-46
	柴田　哲男	2P-47
	柴富　一孝	1P-48
○	澁谷　正俊	2P-14
○	嶋津　英夫	1P-01
	嶋津　英夫	1P-02
	嶋津　英夫	1P-20
○	下川　翔平	1P-29
	下田　和摩	2P-12
	下村　征史	1P-16
○	周　履安	1P-27
	庄司　満	2P-17
	新藤　充	1P-30
	新藤　充	2P-13

【す】

○	須貝　威	2P-17
	菅　誠治	1P-16
	菅　誠治	2P-05
	杉山　公二	2P-43
○	鈴木　彩香	2P-28
○	鈴木　勝也	1P-20
	鈴木　柊吾	2P-47
	鈴木　勇輝	2P-08
○	鈴間　喜教	2P-08
○	住井　裕司	2P-45

【た】

	高市　伸宏	1P-18
○	高尾　優子	1P-06
	高尾　優子	2P-40
	高木　由紀夫	1P-31
○	高倉　稜弥	2P-09
	髙崎　毅	1P-25
	高須　清誠	2P-12
○	高田　仁	1P-28
	多賀　敏暉	1P-13
	高橋　直行	2P-16
	高橋　秀依	1P-39
	高橋　裕輔	1P-38
○	髙間　大輝	2P-38
	滝澤　忍	1P-14
	滝澤　忍	1P-46
○	竹内　晴美	2P-29
	竹田　元則	1P-05
	竹中　和浩	1P-32
	竹中　和浩	2P-27
○	竹本　太一	2P-20
	竹本　佳司	2P-24
	竹本　佳司	2P-34
	太刀川　祥平	1P-30
	田中　浩一	2P-35
○	田中　雅巳	1P-18
	多中　良栄	1P-42
	田辺　陽	2P-20
	田辺　陽	2P-41
	田辺　陽	2P-42
	谷口　慶太	2P-48

	谷口　智	1P-13
○	谷口　寿英	1P-05
	田畑　英嗣	1P-39
○	多畑　勇志	1P-08
○	玉置　宗麻	2P-19
	田村　修	1P-44
	田村　朋葵	2P-48
	為則　祐雄	2P-16

【ち】

○	茶木　沙織	1P-26

【つ】

	塚原　万由子	1P-07
○	辻　泰隆	1P-10
○	堤　健之	2P-42
	恒川　龍二	2P-17

【て】

○	寺崎　博満	1P-51

【と】

	東郷　秀雄	1P-23
	東郷　秀雄	1P-27
	東郷　秀雄	1P-29
	東郷　秀雄	1P-34
	徳永　恵津子	2P-44
	徳永　恵津子	2P-45
	徳永　恵津子	2P-46
	徳永　恵津子	2P-47
	戸島　実	1P-25
○	戸島　実	I-2
	殿村　修	1P-13
○	外山　高志	1P-02

【な】

○	永井　公平	2P-01
	中井　猛夫	1P-05
	永井　利也	2P-17
○	永木　愛一郎	1P-13
	永木　愛一郎	1P-38
	仲倉　佳那	1P-20
○	長澤　大史	I-8
○	永島　英夫	I-3
	中島　誠	2P-30
	中　拓弥	1P-05
○	中武　大貴	1P-11
	中田　孝平	2P-42
○	中務　真結	1P-40
	仲辻　秀文	2P-20
○	仲辻　秀文	2P-41
	仲辻　秀文	2P-42
○	中辻　雄哉	2P-34
	中野　李菜	1P-30
○	中原　祐一	1P-38
	中村　光	2P-04
	中村　修一	1P-03
	中村　修一	1P-04
	夏苅　英昭	1P-39
	鳴海　哲夫	2P-01
	鳴海　哲夫	2P-02
	鳴海　哲夫	2P-03
	難波　湧浩	1P-21

【に】

	西　博行	2P-11
○	西村　良夫	2P-11
	西山　章	1P-15
	西山　靖浩	1P-42
	西脇　萌里	2P-29
	庭山　聡美	1P-26

【ね】

	根津　萌子	1P-31

【の】

	野口　誠	1P-45
	野田　尚孝	2P-29
	野元　昭宏	1P-05
○	野本　裕也	2P-27

【は】

○	朴　貴煥	1P-49
	白　鴻志	2P-39
	橋本　紀子	1P-30
○	橋本　侑	2P-36
	橋本　善光	1P-44
○	長谷川　源和	1P-12
	長谷部　伸治	1P-13
	秦　光平	2P-28
	波多野　学	1P-08
	服部　倫弘	2P-09
	服部　悠平	1P-07
	花屋　賢悟	2P-17
	濵嵜　亮太	1P-36
	濵嵜　亮太	1P-37
	濱島　義隆	2P-19
○	羽山　大樹	1P-04
	原田　恭輔	2P-45
○	原　祐樹	1P-19
	春沢　信哉	1P-17
○	阪　一穂	2P-07
	伴　慎太郎	1P-44
	坂　雄生	2P-41

【ひ】

○	日裏　深雪	I-4
	東林　修平	2P-17
	兵藤　憲吾	1P-12
	平賀　良知	1P-26
○	平野　沙悠梨	2P-06
	廣瀬　勝幸	1P-13

【ふ】

○	深瀬　浩一	I-5
	福井　伸明	1P-41
○	福田　大祐	1P-36
	藤居　一輝	1P-16
○	藤居　一輝	2P-05
	藤岡　弘道	2P-16
	藤岡　弘道	2P-22
○	藤澤　吉文	1P-22
	藤田　光	1P-51
	藤原　哲也	2P-42
	古川　桂佑	2P-14

【ほ】

	星野　涼子	2P-48
○	細井　和志	1P-45
	堀部　貴大	1P-10
	本間　徹生	2P-16

【ま】

	前川　智弘	2P-04
	真木　俊英	1P-47
○	牧野　宏章	1P-39
○	正門　宗大	2P-24
○	増田　茂明	2P-49
	増田　嗣也	2P-03
	増田　眞大	1P-50
	増田　勇紀	1P-18
	増田　勇紀	1P-33
	益山　新樹	2P-48
	間瀬　暢之	2P-01
	間瀬　暢之	2P-02
	間瀬　暢之	2P-03
○	間瀬　暢之	I-9
	町谷　功司	1P-42
	松尾　知寛	2P-39
	松川　公洋	1P-13
	松儀　真人	2P-15
	松嶋　義正	1P-11
	松島　諒二	1P-21
○	松原　王起也	2P-46
○	松本　健司	1P-30
	松元　深	2P-40
	間中　敦史	1P-41
○	萬代　大樹	1P-16
	萬代　大樹	2P-05

【み】

	三木　崇	2P-23
	三木　康義	2P-04
	水崎　智照	1P-31
	水野　卓巳	1P-05
	水野　卓巳	1P-06
	水野　卓巳	2P-40
○	水野　卓巳	I-1
	水野　将弘	1P-31
	御田村　紘志	1P-13
	御手洗　久美	2P-41
	満田　勝	1P-15
	南方　聖司	1P-24
	三原　正稔	1P-05
○	宮川　雅道	2P-50
○	宮本　利一	2P-39
○	三輪　勇人	1P-24

【む】

	村井　健一	2P-22
	村田　邦彦	2P-35

【も】

○	森田　健太	2P-22
	守谷　美友紀	2P-30
○	森田　延嘉	1P-44
○	森　　一	1P-42
	森　彦光	1P-21
○	森本　哲朗	2P-10
	森山　克彦	1P-23
	森　裕二	2P-28
	森　裕二	2P-29
	森脇　和之	1P-06
○	森脇　和之	2P-40
	森脇　佑也	1P-13
	門口　泰也	1P-28
	門口　泰也	1P-31
	門口　泰也	1P-50
	門口　泰也	2P-07
	門口　泰也	2P-09

【や】

	矢崎　亮	1P-11
	安岡　順一	2P-23
○	安川　直樹	1P-50
○	安河内　宏昭	1P-15
	安原　宏	1P-16
	山岡　庸介	2P-12
○	山口　崇	2P-48
	山下　徹	2P-12
	山下　浩輝	1P-38
	山下　泰信	2P-17
	山田　健一	2P-12
	山田　耕平	1P-51
	山田　強	1P-49
	山野　光久	2P-06
	山本　芳彦	2P-14

【よ】

	横田　佳典	1P-36
	横田　浩司	2P-25
	横山　裕紀	1P-50
○	吉岡　拓哉	2P-47
○	吉田　賢一	1P-37
	吉田　潤一	1P-13
	吉田　潤一	1P-38
	吉田　昌裕	1P-30
○	吉永　達郎	2P-13
	吉元　咲樹	2P-48
	米田　哲也	1P-39
○	米山　弘樹	1P-17

【り】

	李　善姫	2P-34

【る】

	魯　彦会	1P-09

【わ】

	若山　史佳	1P-28
	渡邊　昇治	1P-25
○	渡辺　正人	2P-35
	渡部　美佳	2P-39

【英文】

○	Anwer K. Mohmed	2P-18
	Begum Rehana	2P-18
	Bhogle N. Nandkumar	1P-25
	Biard Alan	2P-17
	Carroll Glenn	2P-51
	Das Biplab Kumar	2P-45
	Davies Geoff	2P-25
	Filios Mike	1P-25
	Galushko Sergey	2P-21
	Grady O' Des	1P-40
	Groth Urs	1P-22
	Huang Zhongyan	2P-44
	Huang Zhongyan	2P-46
○	Jia Shichong	2P-44
	Jia Shichong	2P-46

○	Li Yuanqiang	I-10
	Pant Steve	2P-25
	Rana Sunil	2P-25
	Saidalimu Ibrayim	2P-47
	Saranteas Kostas	1P-25
	Scholl Paul	1P-19
○	Sen Abhijit	1P-32
	Snoonian R. John	1P-25
	Sudhakar Manyam	2P-18
	UYANIK Muhammet	1P-07
	Venkateshwarlu Punna	2P-18
	Visentin Fabio	1P-22
	Wittkamp Brian	1P-19
	Zhao Hang	1P-25

企 業 展 示 会

展示時間：8月3日　10：00～17：00

8月4日　10：00～17：00

企業展示会出展社一覧

【ア行】
ILS ㈱
㈱アイビック・リサーチ
㈱朝日ラボ交易
味の素㈱
アジレント・テクノロジー㈱
アヅマックス㈱
Apeiron Synthesis S.A.
アライドラボラトリーズ㈱
Wavefunction, Inc.
㈱浮間化学研究所
宇部興産㈱ 医薬事業部
エア・ブラウン㈱
ATTO ㈱
㈱エスエヌジー
エヌ・イー ケムキャット㈱
エボニック ジャパン㈱
㈱大阪合成有機化学研究所
大阪油化工業㈱
オルガノ㈱
【カ行】
㈱化学工業日報社
㈲化学品イー・データ開発
㈱片山製薬所
㈱カネカ
川研ファインケミカル㈱
関東化学㈱
キシダ化学㈱
クミアイ化学工業㈱
㈱クラレ
㈱ケー・エヌ・エフ・ジャパン
広栄化学工業㈱
神戸天然物化学㈱
コーニングインターナショナル㈱
コニカミノルタ㈱
コンフレックス㈱
【サ行】
㈱サイダ・ＦＤＳ
讃岐化学工業㈱
サノフィ㈱
サルティゴ／ランクセス㈱
㈱三宝化学研究所
サンヨーファイン㈱
希比希（上海）貿易有限公司
シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
㈱システムプラス
柴田科学㈱
十全化学㈱
Jubilant Life Sciences
昭光サイエンス㈱
住商ファーマインターナショナル㈱
住友精化㈱
積水メディカル㈱
セントラル硝子㈱
㈱創晶
【タ行】
ダイキン工業㈱
㈱ダイセル
㈱タクミナ
立山化成㈱
中間物商事㈱
蝶理㈱
DKSH ジャパン㈱
東京エレクトロンデバイス㈱
東京化成工業㈱
東京理化器械㈱
東ソー・エフテック㈱
東ソー有機化学㈱
【ナ行】
㈱ナードケミカルズ
㈱中村超硬
ナミキ商事㈱
日星産業㈱
日曹商事㈱
日本軽金属㈱
ニッポン高度紙工業㈱
日本ゼオン㈱
日本マイクロバイオファーマ㈱
ネオケミカル㈱
㈱野村事務所
【ハ行】
バイオタージ・ジャパン㈱
ハイカルジャパン（HIKAL LTD.）
㈱バキュームブランド
　サイエンティフィック ジャパン
パセオン㈱
浜理薬品工業㈱
富士化学工業㈱
富士純薬㈱
富士シリシア化学㈱
㈱伏見製薬所
Blacktrace Japan ㈱
北興化学工業㈱
保土谷化学工業㈱／
　保土谷 JRF コントラクトラボ㈱
【マ行】
マナック㈱
丸楽紙業㈱
三木産業㈱
メトラー・トレド㈱
【ヤ行】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
ユラボジャパン㈱
【ラ行】
ロックウッドリチウムジャパン㈱
ロンザジャパン㈱
【ワ行】
㈱ワイエムシィ
和光純薬工業㈱
渡辺化学工業㈱

次回のお知らせ

第 12 回プロセス化学ラウンジ

日　時：2017年12月1日(金)～2日(土)

会　場：和光純薬工業㈱　湯河原研修所
（静岡県熱海市）

世話人：大原　孝文（塩野義製薬）

日本プロセス化学会
２０１７ウインターシンポジウム

日　時：2017年12月8日(金)

会　場：長崎ブリックホール（長崎県長崎市）

世話人：尾野村　治（長崎大学）
神田　泰寿（日本マイクロバイオファーマ）

日本プロセス化学会
２０１８サマーシンポジウム

日　時：2018年7月26日(木)～27日(金)

会　場：タワーホール船堀（東京都江戸川区）

世話人：田中　規生（日産化学工業）
金井　　求　（東京大学）

日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム（大阪）

世話人

笹井　宏明

大阪大学 産業科学研究所
〒 567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘 8-1
TEL：06-6879-8465
FAX：06-6879-8469
e-mail：sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

満田　勝

株式会社 カネカ
〒 676-8688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8
TEL：050-3133-6943
FAX：079-445-2692
e-mail：Masaru.Mitsuda@kaneka.co.jp

発行日　2017 年 7 月 7 日

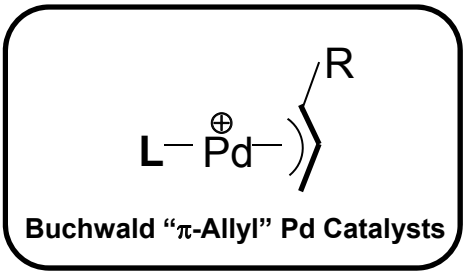
■広告掲載企業

ハイカルジャパン	表２広告
ジョンソン・マッセイ・ジャパン合同会社	後付広告１
㈱テクノシグマ	後付広告２
㈱化学工業日報社	後付広告３
積水メディカル㈱	後付広告４
東京化成工業㈱	後付広告５
東京理化器械㈱	表３広告
日本軽金属㈱	表４広告

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

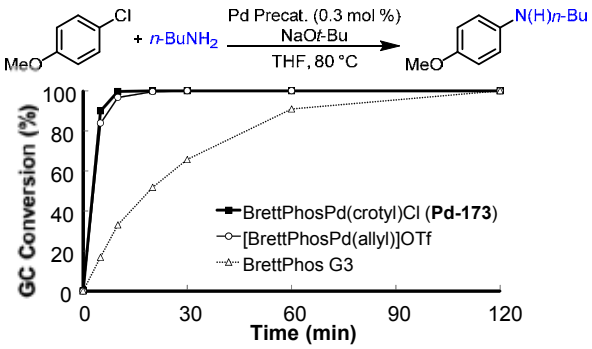
- 空気安定性良好
- 高活性
- 米MITとのライセンス契約による実施権込み販売*



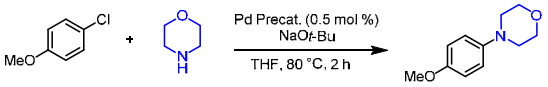
Buchwald "π-Allyl" Pd Catalysts

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**
*t*BuXPhos	H	OTf	**Pd-174**
*t*BuBrettPhos	H	OTf	**Pd-175**

●一級アミンの反応



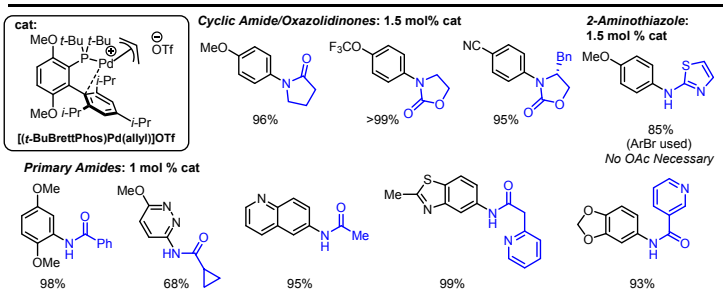
●二級アミンの反応

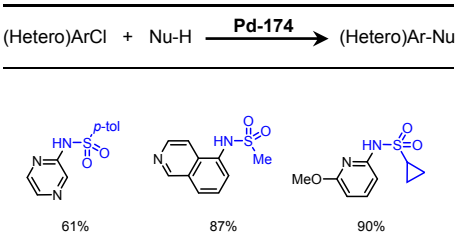


#	Catalyst	Conv.(%)[a]
1	RuPhos Pd G1	66
2	RuPhos Pd G2	4
3	RuPhos Pd G3	5
4	(RuPhos)Pd(allyl)Cl	80
5	(RuPhos)Pd(crotyl)Cl (**Pd-171**)	87/97[b]/100[b,c]

[a] Corrected GC yields, [b] With 0.5 mol% additional RuPhos added. [c] 2.5h.

●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。

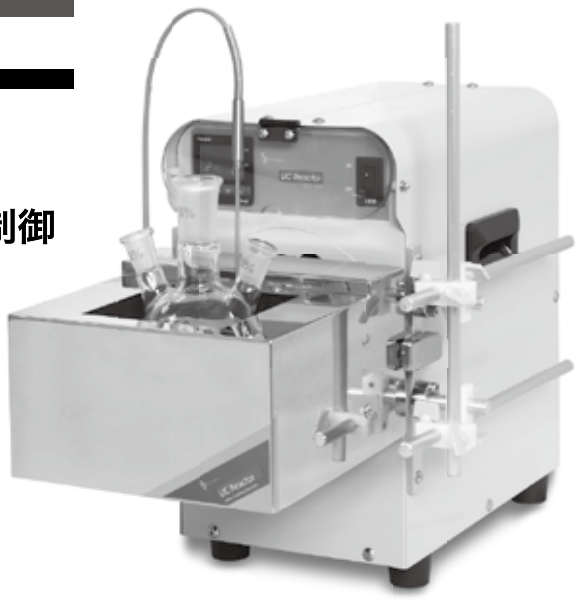
Techno Sigma

–80℃ 付近での 温度コントロールに 苦労していませんか？
ドライアイスや液体窒素不要で精密温度コントロールを実現！

極 低 温 反 応 機

UCリアクター

実験の正確性、信頼性の向上に！
–100℃ ～ +50℃で ±0.2℃の温度制御
（オプションヒーター仕様）

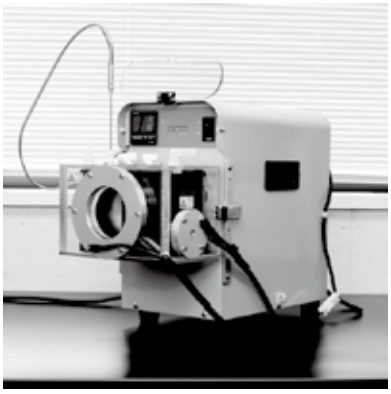


装着例：300mL フラスコ用液槽バス
サイズ：W200×D500H×330mm

《 特　長 》

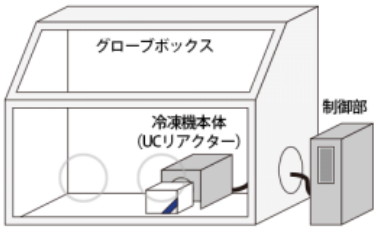
- –80℃ に約 30 分で到達！
- 長時間運転が可能！ 長時間の低温実験に
- 低消費電力！ 最大で 200W ほど
- ノンフロン！ スターリング冷凍機を採用
- 冷却部の ワンタッチ式 アルミブロックは
  カスタムメイドでご用意します！
  （液槽バスタイプ、冷媒不要タイプまで お望みの形状を特注可能です）

◆ UC リアクターは ご要望や用途にあわせた 様々なカスタマイズが可能！！



光化学反応用

コールドトラップ用



グローブボックス用

低温域での 温度コントロール に関するお悩みについて
解決策をご提案いたします！
規模やスケールを問わずご相談をお待ちしておりますので
どうぞお気軽に弊社までお問い合わせください

◆ 各種カスタム事例を Web にてご紹介中！
詳細は「UC リアクター」でご検索ください

UC リアクター　検索

株式会社 テクノシグマ
〒701-2141　岡山県岡山市北区牟佐 874 番地 5
TEL 086 - 229 - 9521　FAX 086 - 229 - 9522
URL：http://www.techno-sigma.co.jp　E-mail：info@techno-sigma.co.jp

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

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。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と期待している。ぜひ本書を手元に置いていただき、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

◆A5 判　350 頁　◆本体：3,000 円＋税（送料別）　◆2015年11月発行

海の生き物からの

～薬と毒と～ 贈り物

塩入孝之（名古屋市立大学名誉教授）／著

◆B6 判 180 頁　◆定価：本体 1,500 円＋税（送料別）　◆2016年３月発行

生き物は、生きていくうえで様々な化合物を生産しますが、その中には人間の役に立つ物質も存在します。海の生き物が生産する化合物のうち、薬と毒に関するものを取り上げました。名城大学での講義「海洋資源構造学特論」をもとに、初学者向けに化学の奥深さ、素晴らしさを伝えるべく、やさしく解説。薬、化粧品、サプリメントなどの創薬に関心がある読者にも、教養書として有用です。

(54515) プロセスケミストのための化学工学【基礎編】　　冊

【注文書】(53016) 海の生き物からの贈り物 ～薬と毒と～　　冊

フリガナ		支社・事業所	
会社名			
住所	〒		
部署名		役職名	
フリガナ		TEL.　（　）	
御氏名		FAX.　（　）	
e-mail			
e-mailによる書籍等の案内を　□ 希望する　□ 希望しない　□ 登録済			
お支払い方法　1.銀行振込　2.郵便振替		受付　年　月　日	

●ご注文、お問い合わせは
下記までTELまたはFAX、HPで

化学工業日報社 営業本部 販売局
〒103-8485 東京都中央区日本橋浜町3-16-8
http://www.kagakukogyonippo.com/
東京 FAX 03-3663-7275
TEL 03-3663-7932
大阪 FAX 06-6232-0777
TEL 06-6232-0222

通信欄

【個人情報の取扱いについて】
ご注文頂いた方の個人情報は、注文の確定および注文品の送付、ご注文者に対する確認事項等が発生した場合の連絡、今後の新刊書等のご案内のみに使用し、お客様の許可無く第三者に提供することはありません。

SEKISUI 医薬品原薬・中間体の受託製造サービス

Contract Manufacturing Service of APIs

岩手工場の30年に及ぶ豊富な実績

■開発初期から商用生産まで、各段階での製造に対応（グラム～トン）

■豊富な査察経験に基づく最新GMP体制の構築

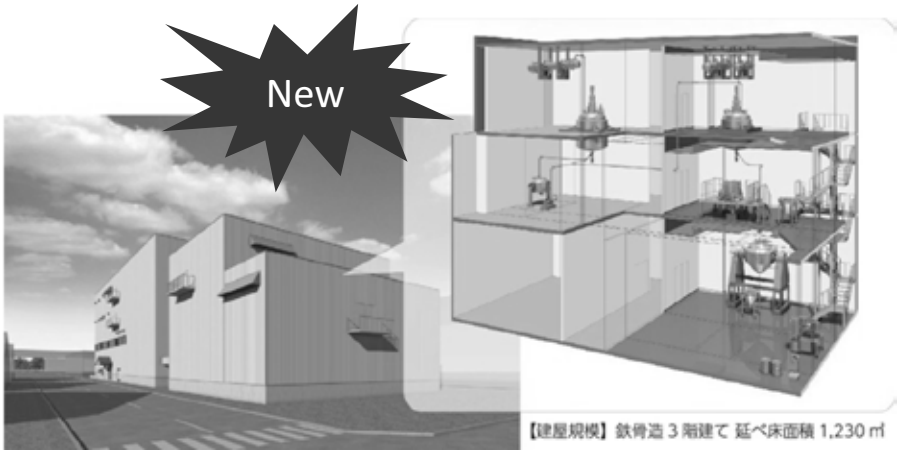
■シアン化反応、接触還元、不斉合成、の基礎技術

製造、精製、粉砕　一貫対応

■ラボデータ取得から工業化までの豊富な実績

■化合物の開発ステージに応じ、適切な設備を選択可能

■豊富な粉砕機を取り揃え、幅広い粒度要求に対応可能



医薬品原薬生産能力増強を図るため、新製造棟を増設

（2018年7月稼動予定）

cGMP に準拠

クリーンルーム清浄度
ISO 8（クラス 100,000）

交叉汚染防止
単位操作毎に作業室を独立

	種類		材質	サイズ
増設設備（クリーンルーム、ISO 8）	反応缶		導電性GL	3,000L
	晶析缶		導電性GL	3,000L
	遠心分離機		導電性ETFE	36inch
	コニカル乾燥機		導電性GL	2,000L
一般エリア	反応・濃縮・晶析缶		SUS	100 ～ 8,000L
			GL	100 ～ 9,000L
	耐圧反応缶		SUS	100 ～ 8,000L
	遠心分離機		SUS	30 ～ 55inch
			ETFE	24 ～ 55inch
			RL	36 ～ 55inch
	乾燥機	混合乾燥機	SUS	100 ～ 3,000L
		コニカル乾燥機	SUS	870 ～ 3,000L
			GL	870 ～ 3,000L
クリーンルーム（ISO 8）	濃縮・晶析缶		GL	500 ～ 3,000L
			SUS	500 ～ 3,000L
	遠心分離機		ETFE	36B
			RL	48B
	乾燥機	コニカル乾燥機	GL	300 ～ 1,500L
		振動流動乾燥機	ETFE	65L
			SUS	240L
		ろ過乾燥機	SUS	2,100L
	粉砕機	ジェットミル、ピンミル、他	SUS	5 ～ 150kg/h

【特殊設備】 電気透析機、RO膜装置、酵素反応缶 etc.

SEKISUI MEDICAL CO.,LTD.

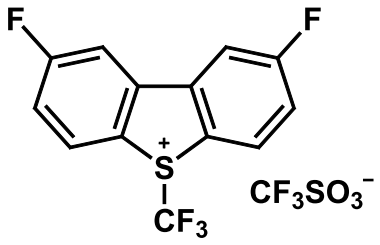
積水メディカル株式会社　医薬事業部
〒103-0027　東京都中央区日本橋2-1-3
TEL : 03-3272-0691 / Email : toiawaseiyaku@sekisui.com

TCI CHEMISTRY

強力な求電子的トリフルオロメチル化剤 梅本試薬 II

2,8-Difluoro-5-(trifluoromethyl)-5*H*-dibenzo[*b*,*d*]thiophen-5-ium Trifluoromethanesulfonate

(= Umemoto's Reagent II) 5g 5,300円 / 25g 18,000円 **[D5335]**

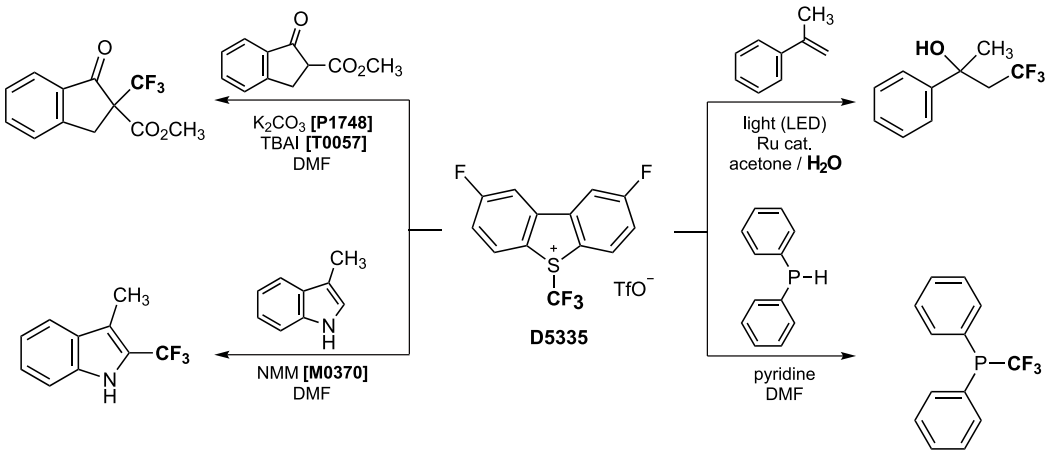


[D5335]

特長

- 扱いやすい白色固体
- 高い反応性
- β-ケトエステル，インドール誘導体，ホスフィンなどの幅広い求核種に適用可能

利用例



T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, Y. Li, PCT Int. Appl. WO 2016107578, **2016**.

関連製品

Potassium Carbonate	300g 1,600円 **[P1748]**
Tetrabutylammonium Iodide (= TBAI)	25g 2,900円 / 100g 7,600円 / 500g 22,800円 **[T0057]**
4-Methylmorpholine (= NMM)	25mL 2,000円 / 500mL 4,400円 **[M0370]**

上記以外のトリフルオロメチル化剤についても取り揃えています。各製品の詳細は ▶▶▶ トリフルオロメチル化

東京化成工業株式会社

お問い合わせは 本社営業部 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
大阪営業部 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158

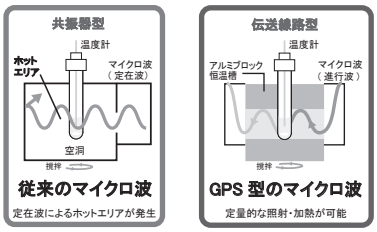
EYELA

マイクロ波
熱 / 非熱的効果
検証実験に

加熱・冷却が可能なアルミブロック恒温槽を搭載したマイクロ波反応装置です。-13 ～ 200℃の広い温度範囲で、シングルモードの進行波を利用してマイクロ波の熱的効果と非熱的効果を切分けた検証実験が可能です。

New

マイクロ波反応装置 ウェーブプロ Wave Pro
GPS-1000/1000C 型



- ■新開発の加熱・冷却可能なアルミブロック一体型導波管と半導体式発振器（シングルモードの進行波）でホットエリアの影響を排除
- ■マイクロ波の定量的高速加熱を実現
- ■熱的効果と非熱的効果を切り分けた検証実験が可能
- ■加圧容器の使用により高圧反応も可能
- ■GPS-1000C 型は CCD カメラにより反応状況の確認や保存が可能
- ■温度制御範囲 -13 ～ 200℃（アルミブロック恒温槽）
- ■出力制御範囲 0W、1 ～ 100W

東京理化器械株式会社

http://www.eyela.co.jp

札 幌 Tel.011-709-8101
仙 台 Tel.022-227-3761
筑 波 Tel.029-851-8241
那 須 Tel.0287-62-6000
埼 玉 Tel.048-722-3713
千 葉 Tel.043-275-0043
東 京 Tel.03-6757-3388
神奈川 Tel.0463-21-4321
横 浜 Tel.045-473-5477
静 岡 Tel.054-267-1616
名古屋 Tel.052-571-3171
関 西 Tel.06-6131-0905
広 島 Tel.082-511-1531
福 岡 Tel.092-621-5870

アイラ・カスタマーセンター 0120-076-554

ニッケイジアソー®5 水塩
SHC5($NaOCl \cdot 5H_2O$)

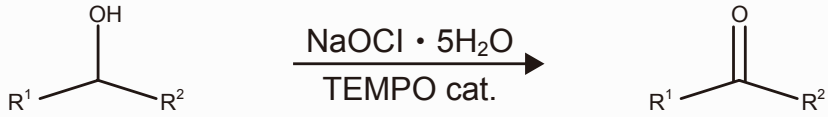
CAS 10022-70-5
化審法　(1)-237

強力な酸化作用 新たな酸化剤

高濃度（有効塩素 ４２%）
　高い容積効率！　排水削減！
　任意に濃度調整可能！
安定な結晶
高純度 過剰アルカリの無い弱アルカリ性

日本プロセス化学会 2014JSPC 優秀賞受賞

アルコールの酸化反応への応用

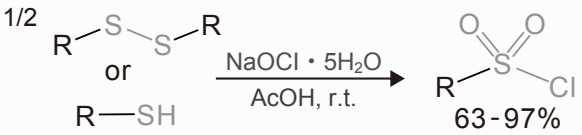


Okada, T, et. al, *Synlett*, **25** , 596 (2014)

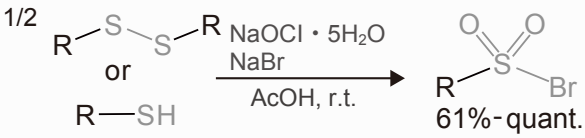
その他の応用例

1. ジスルフィド・チオールからのスルホニルクロライド合成

Chem. Lett. **2015**, *185.*

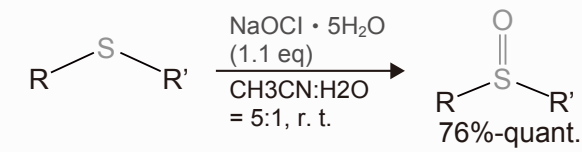


2. ジスルフィド・チオールからのスルホニルブロマイド合成

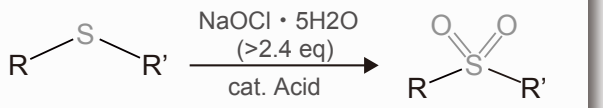


3. スルフィドのスルホキシドへの選択的酸化反応

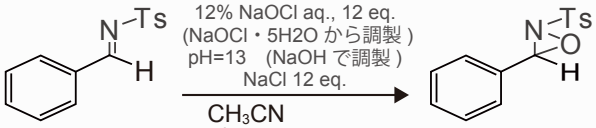
Synlett, **26**, 2547 (2015)



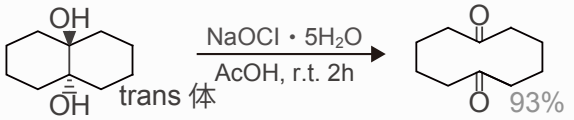
4. スルフィドのスルホンへの酸化反応

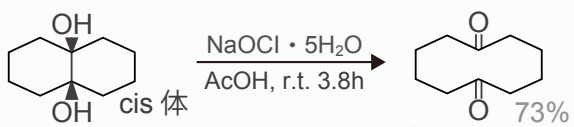


5. オキサジリジンの合成反応



6. グリコール開裂反応





trans 体の方が反応性が高い。他のグリコール開裂試薬と対照的。

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
化成品事業部　市場開発部・化学品部
TEL：03-5461-8565　FAX:03-5461-8186