

日本プロセス化学会
2017 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2017 年 12 月 8 日(金)

長崎ブリックホール

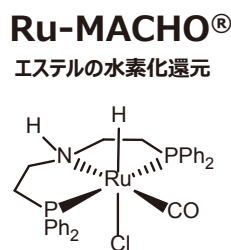
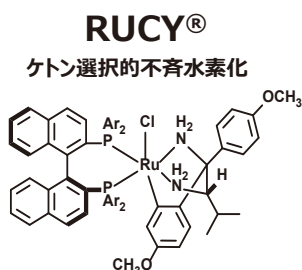
主催：日本プロセス化学会

協賛：有機合成化学協会、分離技術会

高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- ▶ 高活性・高選択性により「より経済的な」「より環境にやさしい」プロセスが実現可能です。
- ▶ 80製品を超える配位子・触媒を試薬レベル※から工業スケールまでご提供いたします。
- ▶ 触媒開発30年以上の実績に基づく技術サポートでスケールアップをお手伝いいたします。

※試薬スケールにつきましては、Strem Chemicals Inc.、Sigma-Aldrich Co. LLC.、東京化成工業株式会社よりご購入いただけます。

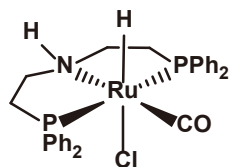


上記以外の配位子・触媒も豊富に取り扱っております。詳細に関しましては「高砂触媒」で検索を。

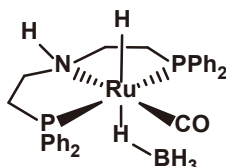
高砂触媒

検索

Highlight! **Ru-MACHO® / Ru-MACHO®-BH**



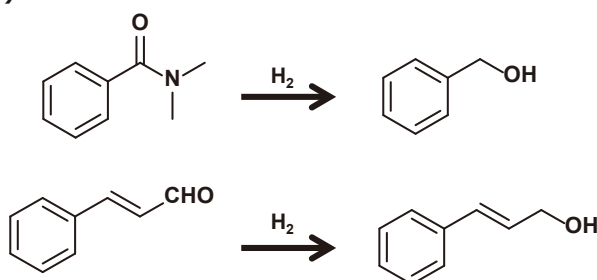
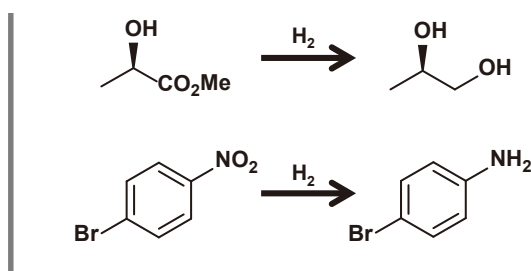
Ru-MACHO®



Ru-MACHO®-BH

- ヒドリド還元の代替（安全性向上、後処理簡略化、廃棄物低減）
- 低圧水素ガス（<1 MPa）でも使用可能
- 高い触媒活性（触媒使用量 0.1~0.0025 mol%）
- 高温条件下でも使用可能（~200℃）

水素化反応（エステル、ニトロ、アミド、アルデヒド、ニトリル）



脱水素反応（アルコールの酸化、N-メチル化）



RUCY®, DENEB®, Ru-MACHO®, BRIDP®は高砂香料工業株式会社の登録商標です。

高砂香料工業株式会社

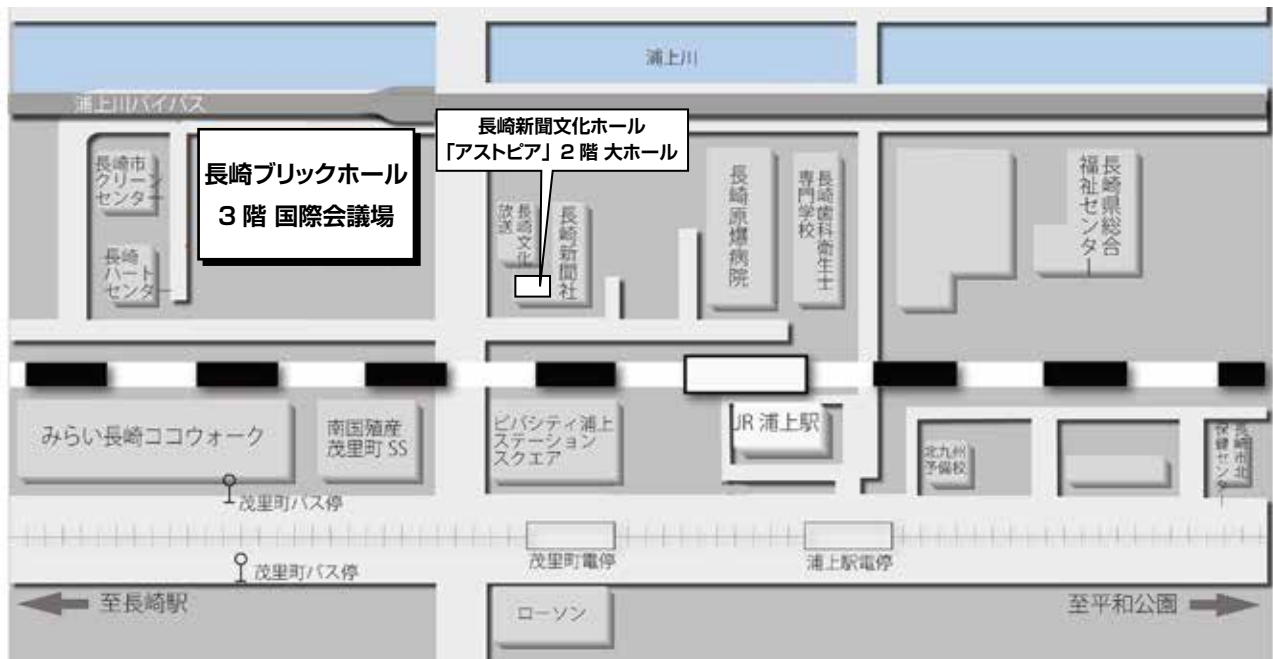
〒144-8721 東京都大田区蒲田5-37-1 ニッセイアロマスクエア17F
ファインケミカル事業本部 ファインケミカル販売部
TEL : 03-5744-0532 FAX : 03-5744-0675

<http://www.takasago.com/ja/>

|||||||長崎ブリックホール案内|||||||



- | | |
|---|------------------------------|
| <p>■JR(長崎本線)</p> <p>「長崎駅」～「浦上駅」(約 3 分)</p> | <p>「浦上駅」より下車徒歩 5 分</p> |
| <p>■路面電車(長崎電気軌道)</p> <p>「長崎駅前」～「茂里町」(約 10 分)</p> | <p>「茂里町」より下車徒歩 3 分</p> |
| <p>■長崎バス・県営バス</p> <p>(1) 長崎空港線エアポートライナー</p> <p>「長崎空港」～「ココウォーク茂里町」(約 50 分)</p> | <p>「ココウォーク茂里町」より下車徒歩 3 分</p> |
| <p>(2) 長崎空港リムジンバス、県営バス</p> <p>「長崎空港」～「茂里町」(約 50 分)</p> | <p>「茂里町」より下車徒歩 3 分</p> |



＜シンポジウム会場＞

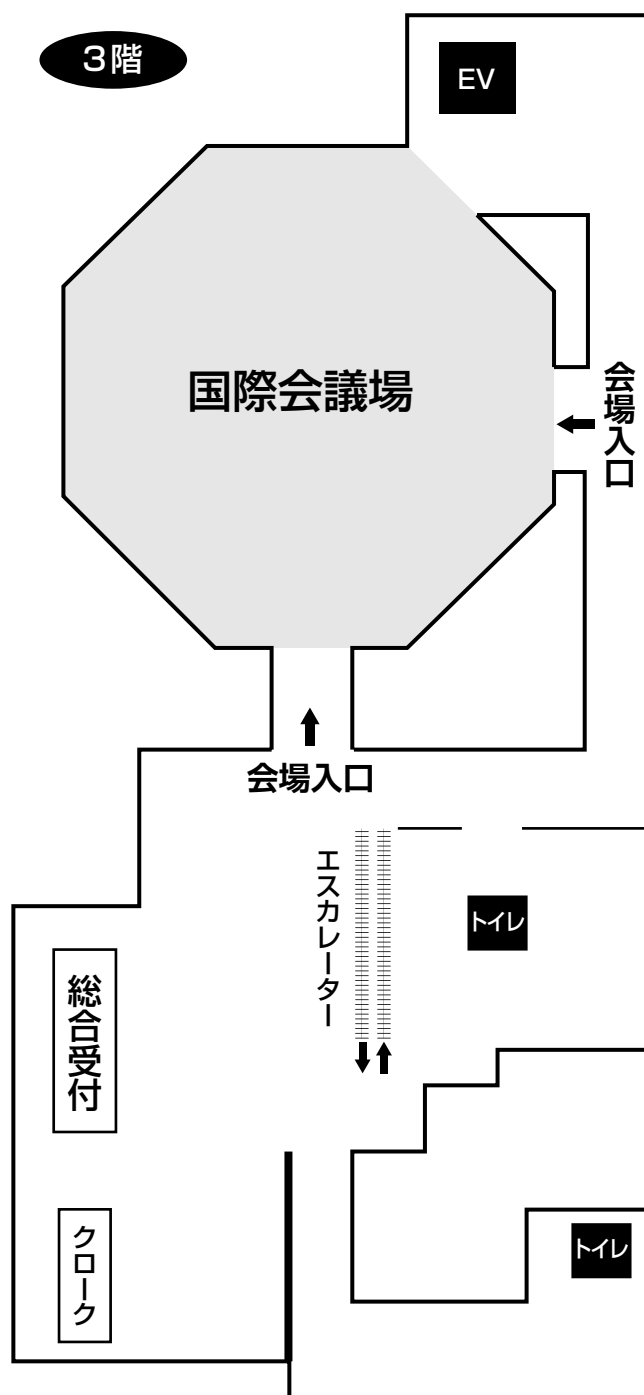
長崎ブリックホール 3 階 国際会議場
住所／長崎市茂里町 2-38

＜情報交換会会場＞

長崎新聞文化ホール「アストピア」2階 大ホール
住所／長崎市茂里町 3-1（長崎ブリックホール向）

会場案内

長崎ブリックホール 3階 国際会議場



日本プロセス化学会

2017 ウインターシンポジウム プログラム

- 13:00 ～ 13:05 開会の辞 尾野村 治 (長崎大学)
- 13:05 ～ 13:40
 (招待講演 1) イノラートとベンザインとのトリプル環化反応によるトリプチセンの合成
 新藤 充 (九州大学) 座長：本多 裕 (味の素)
- 13:40 ～ 14:15
 (招待講演 2) 日産化学におけるピラゾール系農薬の反応開発
 田中 規生 (日産化学工業) 座長：清水 仁 (中外製薬)
- 14:15 ～ 14:50
 (招待講演 3) キラルなホスフィンオキシドを有機分子触媒とする不斉アルドール反応
 中島 誠 (熊本大学) 座長：水船 秀哉 (スペラファーマ)
- 14:50 ～ 15:05 休憩
- 15:05 ～ 15:20 2017 JSPC 優秀賞授賞式
- 15:20 ～ 15:35 2017 JSPC 優秀賞受賞講演 座長：武内 好行 (塩野義製薬)
- (JSPC 優秀賞 1) ホスゲン反応へのフローリアクターシステムの活用
 ○安河内 宏昭, 西山 章, 満田 勝 (カネカ)
- 15:35 ～ 15:50
 (JSPC 優秀賞 2) 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
 ○多畑 勇志, 波多野 学, 石原 一彰 (名古屋大院工)
- 15:50 ～ 16:05
 (JSPC 優秀賞 3) 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
 ○平野 沙悠梨, 山野 光久 (スペラファーマ, 武田薬品工業)
- 16:05 ～ 16:40
 (招待講演 4) 抗真菌剤ミカファンギンのプロセス開発ー精製困難な原薬を得るための戦略ー
 大東 篤 (アステラス製薬) 座長：佐々木 幹雄 (大日本住友製薬)
- 16:40 ～ 17:15
 (招待講演 5) 保護基フリーの合成プロセスを目指して
 ～無保護ケチミンへの直接的触媒的求核付加反応の開発～
 大嶋 孝志 (九州大学) 座長：増井 義之 (シオノギファーマケミカル)
- 17:15 ～ 17:20 閉会の辞 神田 泰寿 (日本マイクロバイオファーマ)
- 17:45 ～ 19:45 情報交換会 <長崎新聞文化ホール>

講演者プロフィール

招待講演1 新藤 充 (九州大学)

招待講演2 田中 規生 (日産化学工業)

招待講演3 中島 誠 (熊本大学)

招待講演4 大東 篤 (アステラス製薬)

招待講演5 大嶋 孝志 (九州大学)

JSPC優秀賞1 安河内 宏昭 (カネカ)

JSPC優秀賞2 多畑 勇志 (名古屋大院工)

JSPC優秀賞3 平野 沙悠梨 (スペラファーマ, 武田薬品工業)

新藤 充 Mitsuru Shindo

九州大学 教授



【略歴】

1986 年 東京大学薬学部卒業（古賀憲司教授）
1990 年 東京大学大学院薬学研究科中退（古賀憲司教授）
1990 年 東京大学薬学部教務職員（古賀憲司教授）
1992 年 フロリダ州立大学博士研究員（R. A. Holton 教授）
1994 年 東京大学薬学部助手（古賀憲司教授）
1996 年 徳島大学薬学部助教授（宍戸宏造教授）
2000 年 JST「さきがけ研究21」研究員兼任
2005 年 九州大学先導物質化学研究所助教授
2010 年 九州大学先導物質化学研究所教授

【受賞歴】

1998 年 有機合成化学協会エーザイ研究企画賞
2000 年 日本薬学会奨励賞
2010 年 有機合成化学協会 第一三共創薬有機化学賞

田中 規生 Norio Tanaka

日産化学工業（株） 常務理事
物質科学研究所 副所長 合成研究部 部長



【略歴】

1979 年 千葉大学工学部 工業化学科 卒業
1981 年 千葉大学大学院工業化学専攻 修了
1981 年 日産化学工業（株）入社 中央研究所農薬研究部配属
1990 年 中央研究所 合成研究部
1999 年 物質科学研究所 農薬研究部
2005 年 電子材料研究所 合成研究グループリーダー
2008 年 電子材料研究所 材料合成研究部長
2011 年 電子材料研究所 合成研究部長
2012 年 理事 物質科学研究所副所長合成研究部長 兼 電子材料研究所合成研究部長
2015 年 理事 両合成研究部統合により 物質科学研究所副所長 合成研究部長
2017 年 常務理事 物質科学研究所副所長 合成研究部長
現在に至る

2003 年～ 触媒学会有機金属研究会 世話人
2004 年 東京農工大学工学部 非常勤講師
2009 年～ 近畿化学協会有機金属部会 常任幹事
2012 年 東京農工大学工学部 非常勤講師
2012 年～ 触媒学会ファインケミカルズ合成触媒研究会 世話人
2014 年～ ケイ素化学協会 監事
2014 年～ 錯体化学会 将来計画委員
2016 年～ 日本プロセス化学会 理事（2017 年～ 〃 副会長（シンポジウム担当））
2016 年～ 京都大学総合医療開発リーダー育成プログラム（LIMS）外部評価委員
2017 年～ 名古屋大学理学部化学科 Industrial Advisory Board

中島 誠 Makoto Nakajima

熊本大学 教授



【略歴】

1983 年 東京大学 薬学部 薬学科卒業
1988 年 東京大学 大学院薬学系研究科博士課程 製薬化学専攻修了
1988 年 薬学博士号取得（東京大学）
1988 年 東京大学 薬学部 助手
1990 年 米国 Columbia 大学 化学科 博士研究員
1993 年 北海道大学 薬学部 講師
1998 年 北海道大学 大学院薬学研究科 助教授
2004 年 熊本大学 大学院医学薬学研究部 教授
2010 年 熊本大学 大学院生命科学研究部薬学系 教授

【受賞歴】

1998 年 日本薬学会 奨励賞
1998 年 有機合成化学協会 大塚化学 研究企画賞

大東 篤 Atsushi Ohigashi

アステラス製薬株式会社
製薬技術本部 合成技術研究所



【略歴】

1991 年 関西学院大学理学部化学科卒業
1993 年 関西学院大学大学院理学研究科化学専攻博士前期課程修了
1993 年 藤沢薬品工業(株)入社, 工業化第一研究所配属
2005 年 山之内製薬(株)との合併により, アステラス製薬(株)合成技術研究所配属
2006 年 米国プリンストン大学化学科客員研究員 (David W. C. Macmillan 教授)
2007 年 アステラス製薬(株)合成技術研究所帰任
2011 年 博士号(理学)取得
2014 年～ アステラス製薬(株)合成技術研究所 室長

【受賞歴】

2006 年 2005 年度有機合成化学協会賞(技術的)

大嶋 孝志 Takashi Ohshima

九州大学大学院薬学研究院 教授



【略歴】

- 1996 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
(柴崎正勝研究室)
- 1996 年 大塚製薬株式会社入社
- 1997 年 米国スクリップス研究所 (K. C. Nicolaou 研究室) 博士研究員
- 1999 年 東京大学大学院薬学系研究科・助手 (柴崎正勝研究室)
- 2005 年 大阪大学大学院基礎工学研究科・助教授 (真島和志研究室)
- 2007 年 同准教授
- 2010 年 九州大学大学院薬学研究院・教授 現在に至る

【受賞歴】

- 2001 年 有機合成化学協会 藤沢薬品工業研究企画賞
- 2004 年 日本薬学会 奨励賞
- 2008 年 日本プロセス化学会 優秀賞
- 2010 年 グリーン・サステイナブル ケミストリー賞 文部科学大臣賞
- 2012 年 Asian Core Program Lectureship Award (China)
- 2013 年 Asian Core Program Lectureship Award (Korea)
- 2014 年 日本薬学会 学術振興賞
- 2014 年 日本プロセス化学会 優秀賞
- 2015 年 Asian Core Program Lectureship Award (Singapore)
- 2016 年 日本プロセス化学会 優秀賞
- 2016 年 Asian Core Program Lectureship Award (Taiwan)
- 2017 年 ISPAC 2017 Lecture Award

安河内 宏昭 Hiroaki Yasukouchi

株式会社カネカ

Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle

医薬研究グループ 研究企画チーム 主任



【略歴】

2003 年 関西学院大学 理学部化学科卒業

2005 年 関西学院大学大学院 理学研究科修士課程修了

2005 年 株式会社 カネカ 入社

【受賞歴】

2017 年 JSPC(日本プロセス化学会) 優秀賞 受賞

多畑 勇志 Tabata Yuji

名古屋大学大学院工学研究科 博士前期課程 2 年



【略歴】

2012 年 岐阜県立岐阜北高等学校 卒業

2016 年 名古屋大学工学部 卒業 （指導教員：石原一彰 教授）

2016 年 名古屋大学大学院工学研究科博士前期課程 入学 （指導教員：石原一彰 教授）
現在に至る

【受賞歴】

2017 年 JSPC 優秀賞

平野 沙悠梨 Sayuri Hirano

スペラファーマ株式会社
製薬研究本部 主任研究員



【略歴】

2005 年 京都大学工学部工業化学科 卒業

2010 年 京都大学工学部工学研究科材料化学専攻 博士後期課程 修了 (工学博士)

2010 年 武田薬品工業株式会社 入社

2017 年 スペラファーマ株式会社 転籍

講演要旨

イノラートとベンザインとのトリプル環化反応によるトリプチセンの合成

九州大学 先導物質化学研究所
○新藤 充

Synthesis of Triptycenes via Triple Cycloaddition of Ynolates with Benzyne

Mitsuru Shindo*

Institute for Material Chemistry and Engineering, Kyushu University
Kasugako-en, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
e-mail: shindo@cm.kyushu-u.ac.jp

Ynolates are metalated ketenes acting as ketene precursors, their chemistry showing interesting facets that are impossible to attain with enolates. We developed torquoselective olefination, sequential reactions providing carbocycles and so on, so far. These reactions are initiated by cycloaddition of ynolates to C=O functionalities. However, synthetic reactions of ynolates with carbon-carbon multiple bonds have not been reported. Herein, we present the reaction of ynolates with arynes to afford triptycenes. This reaction consists of four sequential reactions: double [2+2] cycloadditions, fragmentation and [4+2] cycloaddition. Synthesis of functionalized triptycenes and their conversion are also presented.

□ 昨今の華やかな触媒反応の進展は現代有機合成化学を牽引しているが、カルバニオン (carboanion) は古典的反応剤としていまだプロセス化学の現役プレイヤーであり、さらに工夫を凝らすことで現代精密合成化学の最先端でも活躍できると考える。イノラート (ynolate) はエノラート (enolate) よりも酸化度が高いカルバニオンでありジアニオン等価体である。エノラートは有機化学の教科書では定番であるが、イノラートの存在感はない。二重結合が三重結合に変わっただけでこの「格差」は何が要因だろうか。その生成が簡単ではないことが要因の一つでもあった。そのような考えから、イノラートの化学の開拓に以前から取り組んでいる。まずは生成法の検討を行い、ジブロモエステルを原料とするイノラートの簡便な合成法を見いだした (図1)¹。合成容易なジブロモエステルに対してダブルリチオ化するだけで、イノラートを高効率で生成することができる。マイクロフローリアクターを用いることで常温での迅速連続生成も可能である²。この生成法の開発を契機に我々はイノラートを用いた新規合成反応の開発と応用を精力的に進めてきた³。本項ではそのエッセンスを端的に紹介しイノラートの化学の魅力を示したうえで、最近見出したトリプチセンの合成についてご紹介したい。

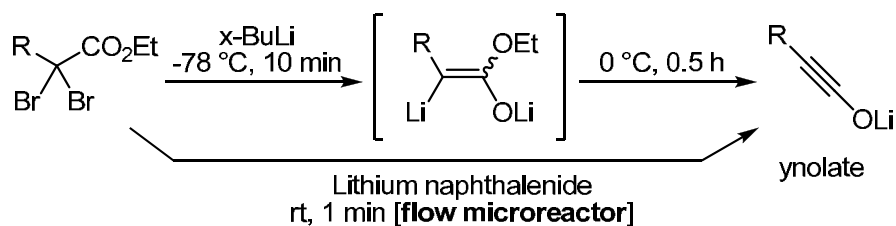
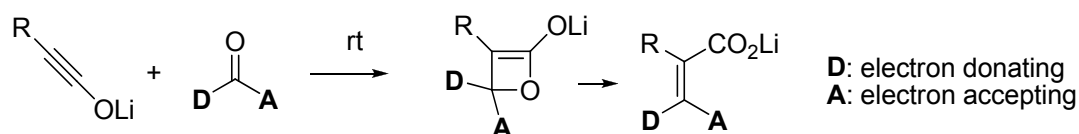


Figure 1. Preparation of ynolates

イノラートがアルデヒドやケトンに付加環化すると中間体の β -ラクトンエノラートが電子環状反応によって開環しオレフィンを与える (図 2)。特に、古典的手法ではやっかいなケトンを経験したオレフィン化反応でも高収率で 4 置換オレフィンを与える点で特徴的である。そこで我々は各種カルボニル化合物のオレフィン化を検討したところ、アシルシラン⁴、 α -ヘテロ置換ケトン⁵、アルキニルケトン⁶、エステル⁷を経験することで高選択的かつ高収率で 4 置換オレフィンを合成することに成功した。この立体化学は *torquoselectivity* (トルク選択性) で説明できる。すなわち、4 π 系電子環状反応の同旋的開環の際に、その回転方向により生成物であるオレフィンの E/Z 比が決定される。ここでは二次軌道相互作用が重要となる。

torquoselective olefination



olefination of alkynyl ketone

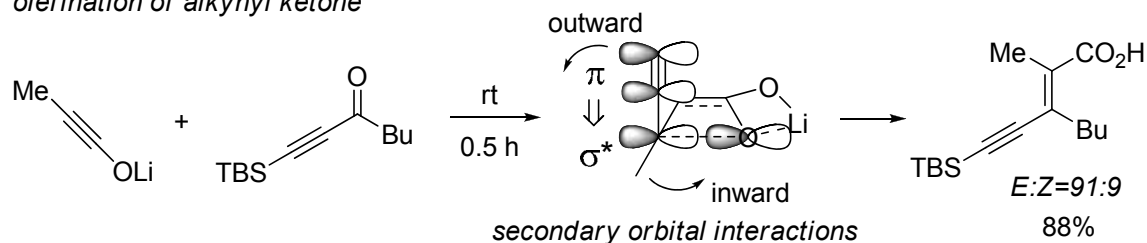


Figure 2. Stereoselective olefination of carbonyl compounds with ynolates

gem-ジアニオン等価体という特性を生かせば、複数の求電子官能基と一気に反応させることができる。この性質を利用して多段階連続反応によるワンポット環化反応を見出した (図 3)⁸。立体障害の大きい系にも有効である。この方法を利用して、ごく最近、stemonamine の初の不斉全合成に成功した (図 4)。

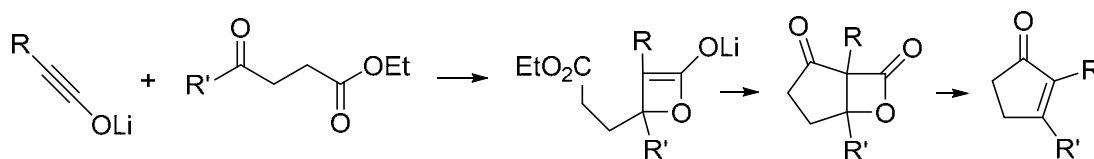


Figure 3. Tandem cycloaddition-Dieckmann condensation

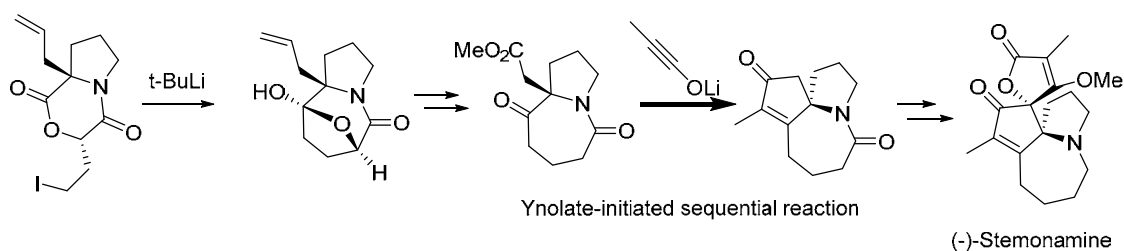


Figure 4. Asymmetric total synthesis of (-)-stemonamine

以上のイノラートの反応は全てC=O結合のような極性多重結合に対する付加反応が基本となっている。一方で炭素-炭素多重結合に対する付加反応に関しては合成反応としてはほとんど知られていない(図5)。特に、無極性炭素-炭素多重結合に対する報告例は無い。そこでベンザインに着目した。ベンザイン(アライン)は極めて反応性(求電子性)の高い短寿命な炭素-炭素三重結合を持つ反応活性種である。近年、 π 系有機材料や天然物の複雑な芳香環の合成にアラインの有用性が見直され、新反応の開発が活発化している。

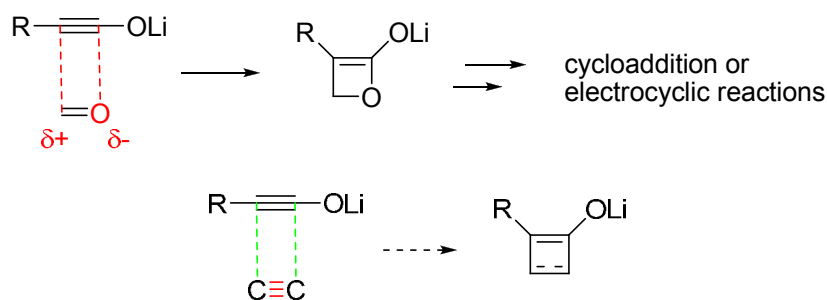


Figure 5. Reaction of ynolates

そこでイノラートとベンザインの反応を検討したところ、予期せずトリプチセンが主生成物として単離された(図6)⁹。

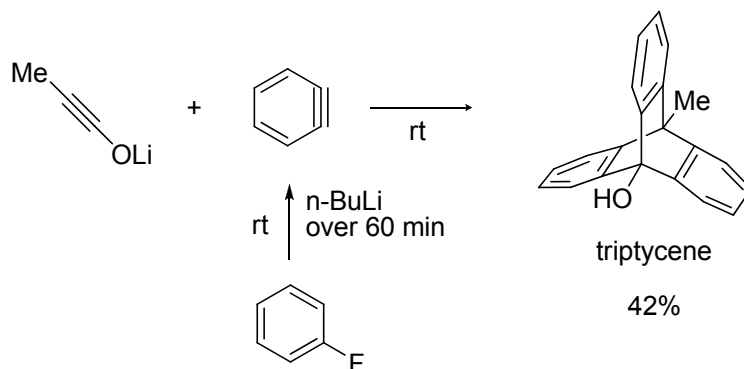


Figure 6. Reaction of ynolate with benzyne

本反応の反応機構は図7のように考えている。イノラートがベンザインに[2+2]型の環化付加によりベンゾシクロブテノンエノラートが生成する。これは反芳香族性であり速やかに第2のベンザ

インと環化付加を行い Dewar アントラセンが生成する。この中間体は極めて歪が大きいと考えられるので即座に開環してアントラセノキシドが生成する。これは電子豊富な芳香環ゆえ第3のベンザインと[4+2]型環化付加を進行させ、トリプチセンが生成する。この機構は理論計算によっても支持された。本反応の特徴は、高エネルギー三重結合同士の反応ゆえ、高エネルギー中間体が捕捉されることなく一気に4段階が進行する連続反応である点、およびイノラートが3つのベンザインを結合させた分子接着剤として機能するとともに自らの三重結合は最終的には開裂させてしまう点である。また、9位に水酸基が導入されたトリプチセンが合成できる点も合成的特徴の一つと言える。

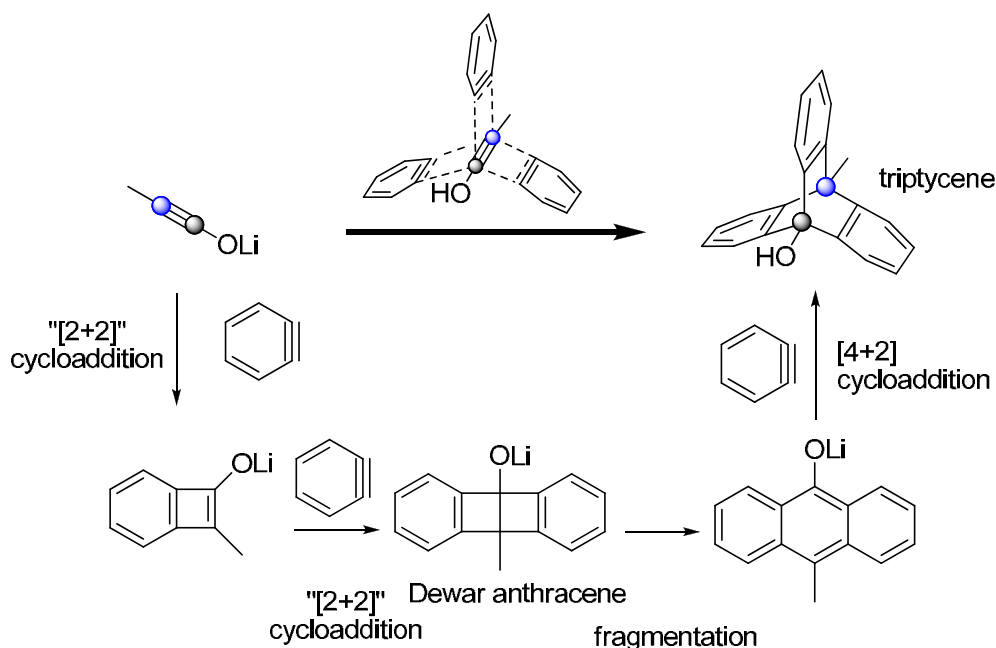


Figure 7. Proposed mechanism

次に置換基を有するベンザインとの反応を検討した。メトキシベンザインとの反応では期待通りトリメトキシトリプチセンが得られたが、単離された主生成物の酸素官能基は同一面に配置されていた (図8)。メトキシベンザインに対する求核攻撃の位置選択性については Stevens が酸素原子の電気陰性による電荷の偏り (いわゆる I 効果) で説明しており、また最近 Houk らはベンザインの環歪による選択性を提唱している¹⁰。いずれにしても我々の結果と良く一致している。一方で我々は I. Alabugin 教授との共同研究で「負の超共役」の効果を提唱した (図9)。基底状態での π 軌道と σ_{C-O}^* の二次軌道相互作用から、生成するアニオンの n 軌道と σ_{C-O}^* の相互作用へと反応が進行するに伴い、その効果が強くなることが理論計算からも支持された。

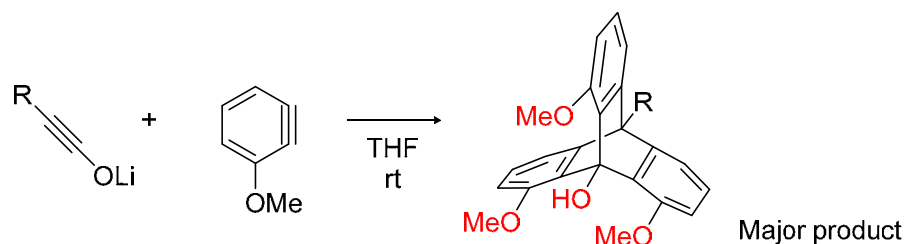


Figure 8. Selective formation of triptycene

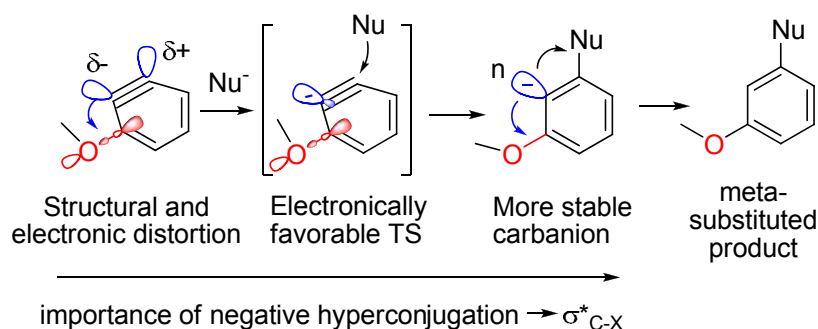


Figure 9. Negative hyperconjugation

TMS 置換ベンザインでも高い位置選択性でトリプチセンが得られた (図 10)。全ての TMS 基と水酸基が同一側にある。この選択性は立体効果と二次軌道相互作用が効いていると考えられる。X 線結晶解析によりこのトリプチセンは歪んでいることが明らかになった。TMS 基同士の立体障害が要因である。TMS 基は種々の官能基と置換可能な有用な基である。このトリプチセン上の TMS 基はハロゲンに容易に置換されたが、特にこの環歪の解消が駆動力となり、一つ目の導入が最も早く、二つ目三つ目と反応速度が低下し、段階的なハロゲンの導入が可能となった (図 11)。

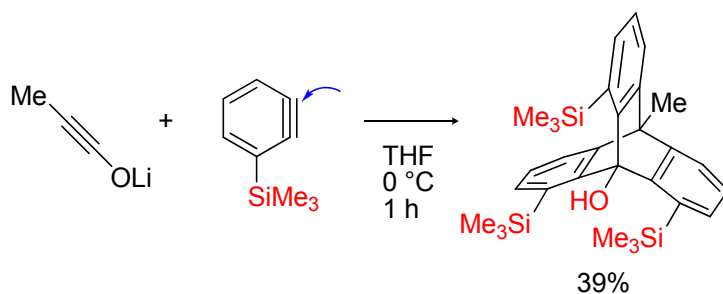


Figure 10. Selective cycloaddition of TMS-benzyne

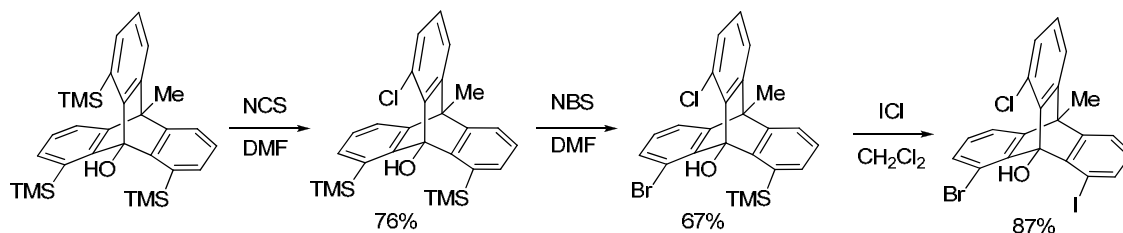


Figure 11. Halogenation of TMS-triptycene

トリブロモトリプチセンを原料としてトリプル鈴木カップリングにも成功した (図 12)。こういった化合物はトリプチセンをプラットフォームとする機能性分子の創製に有用であろう。

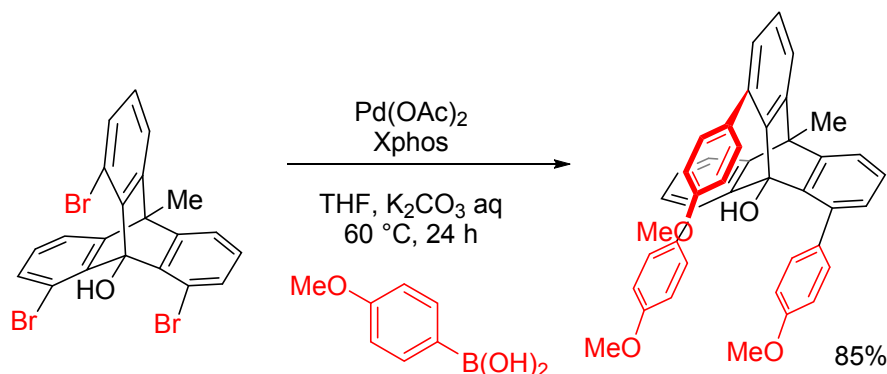


Figure 12. Triple Suzuki coupling of tribromotriptycene

おわりに

以上、イノラートとベンザインのトリプル環化付加によるトリプチセンの新規ワンポット合成法を見出した。本反応はイノラートの反応にとっても新しい展開であるが、トリプチセンにも新たな機能性を付与できるものと期待している。現在も、トリプチセンの変換反応で続々と新奇反応が見出されており、今後、トリプチセンやイプチセンの合成に貢献できると期待している。

謝辞

本研究は九州大学先導物質化学研究所で行われたものであり岩田隆幸助教及び大学院生の努力と創意工夫によるものである。また、理論計算は Alabugin 教授 (FSU) との共同研究の成果である。この場を借りて深謝したい。

参考論文

- 1) Shindo, M., et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4433; *Tetrahedron* **1998**, 54, 2411; *Org. Synth.* **2007**, 84, 11;
- 2) *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6871; *J. Flow. Chem.* **2014**, 4, 180; 3) reviews: *Tetrahedron* **2007**, 63, 10; Shindo, M., Matsumoto, K. (2016), in *The Chemistry of Metal Enolates, Patai's Chemistry of Functional Groups*. 1–31, edited by J. Zabicky, Wiley; 4) *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6840; 5) *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 524; 6) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2092; 7) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1062; 8) *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6507; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7818; *Org. Lett.* **2007**, 9, 1963; 9) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1298; 10) Stevens, R. V. et al. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2393; Garg, N.; Houk, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15798.

日産化学におけるピラゾール系農薬の反応開発

日産化学工業（株）物質科学研究所合成研究部

○田中規生

Development of Reactions of Pesticides Containing Pyrazole-Ring in Nissan Chemical

Norio Tanaka*

Synthesis Research Dept., Chemical Research Laboratories, Nissan Chemical Ind., Ltd.

2-10-1, Tsuboi-nishi, Funabashi, Chiba, 274-8507, Japan

tanakan@nissanchem.co.jp

Many pesticides containing N-heterocycles have been developed in Nissan Chemical. The heterocycles can be synthesized by various methods different from benzene ring. In this lecture, I will talk about various synthetic methods of pyrazoles, e.g., cyclization, oxidation, N-alkylation, developed in Nissan Chemical.

当社は多くの自社農薬を開発・上市してきたが、その多くが含窒素ヘテロ環構造を有している（代表化合物例：図1）。

私も入社以来、ヘテロ環化合物の合成とともに研究生活を過ごしてきた。本講演では、そのなかから、特に強く印象に残っているピラゾールの合成に関連する研究例をいくつか紹介させて頂くことにしたい。

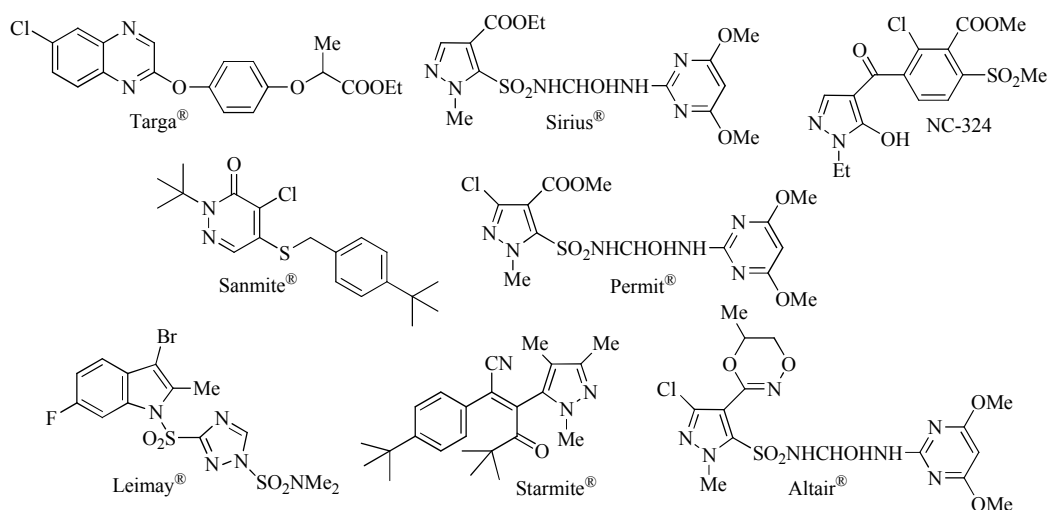
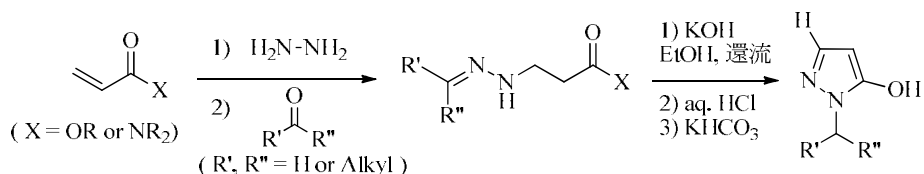


図1．日産化学の自社開発農薬

1. ベンゾイルピラゾール系除草剤の探索研究

ベンゾイルピラゾール系除草剤（HPPD 阻害剤）の合成には 5 - ヒドロキシピラゾール（ピラズリン - 5 - オン）が必須であり、置換ヒドラジンとアセト酢酸エステルから簡便に得るのがほぼ唯一の方法であった。一方で置換ヒドラジンは入手性が悪く、合成可能な化合物も制約されていた。徹底的な検討を重ねた結果、無置換ヒドラジンと種々のカルボニル化合物、アクリル酸誘導体という必要最小限のパーツのみからなる非常に安価かつ簡便な新規合成法を見いだすことができた（式 1）。

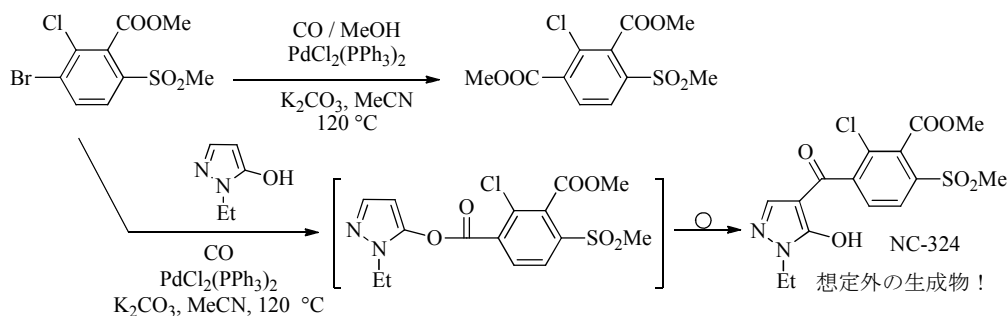
通常、新規合成法は既知の方法より複雑になりがちであるが、発想を切替えて最も単純な系にこだわることで得られた成果であった。この反応の開拓により限定されていた探索合成の幅が格段に広がるとともに、安価な製法により将来的な実用性も高まった。新規反応の開発が、その後の研究の展開に如何に重要であるかを知った貴重な経験である。



式 1. アクリル酸誘導体を原料とする新規ピラゾール合成法

その後、数年の探索の結果、トウモロコシに高い選択性を示す、当時の同系統の先行剤の数十倍の除草活性をもつ NC-324 を見出すことができた。

この化合物の合成には比較的合成が難しい多置換安息香酸が必要であった。それを簡便に合成する一つの方法として、Pd 触媒によるハロゲン化ベンゼンのカルボニル化反応を検討していた。Pd 触媒を中間体の安息香酸合成工程のみに用いるのは高コストのため、ピラゾールを共存させて工程の短縮化を試みた。意外なことに、生成物は当初想定していたピラゾール安息香酸エステルではなく、さらに Fries 転位まで進行した最終目的物であった（式 2）。予想外のブレイクスルーに感動した瞬間である。



式 2. 工程短縮化の試みから思わぬブレイクスルー！

この反応の発見もあり、本テーマの関係者は俄かに活気づき、市場であるアメリカの駐在

員からも応援のメッセージが届いた。しかし、いくつかの課題を乗り越えることが出来ず、残念ながら本系統の化合物の実用化は実現しなかった。

新しい合成技術さらには支え合う研究仲間の存在が仕事を進めるうえで如何に大事かを知った貴重な研究テーマであった。

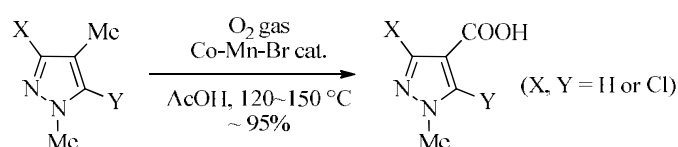
余談ではあるが、我々が研究を中止したのちに、この周辺化合物の特許が続々と出願され、そのいくつかは上市に至っている。あの時、もうひと踏ん張りしていればという悔しい思いが未だに去ることはない。

2. 液相酸化によるピラゾールカルボン酸の合成

続いてピラゾールスルホニルウレア系除草剤の、ピラゾールカルボン酸の合成プロセスを担当した。ピラゾール環炭素上のメチル基のみを選択的に酸化して、目的のカルボン酸のみを得る反応開発である。

最初は過マンガン酸カリウム等の試薬酸化を試みたが、条件を精査しても収率はせいぜい40%程度のため、触媒的酸素酸化に絞り込んで検討を行った。

Co-Mn-Br を主成分とする触媒系が良好な結果を与えることは比較的早い段階で発見したものの、高収率、高選択的かつ安定した反応系を構築することは想像以上に困難であった。その後、使用するオートクレーブの材質が反応に大きな影響を与えることがわかった。反応はオートクレーブを腐食性雰囲気さらしているため、微量の金属成分が溶出する。検討の結果、とくに鉄が反応に対して負の影響を与えることが判明した。ステンレスから Hastelloy へ、最終的にはチタン製オートクレーブを用いることにより、反応が安定した (式3)。

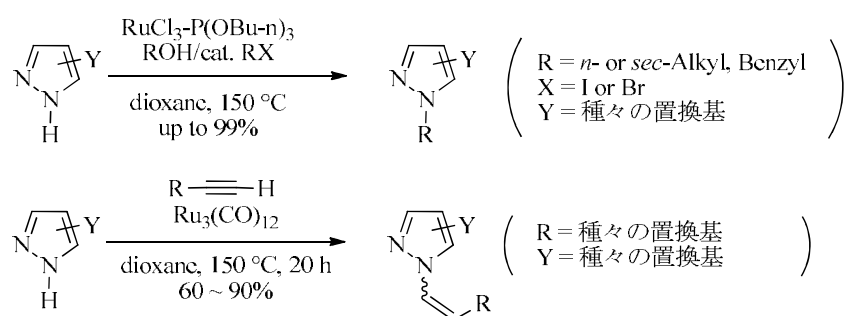


式3. ピラゾールの選択的液相酸化反応

反応系が安定したのちに、バッチ式反応で数百もの条件を試し、基本的な条件を設定することができた。ところが酸素-有機溶媒の系で爆発範囲を避ける必要があること、さらに生産性を高める必要から、工業化は連続式反応で行うことになった。改めて絞り込まれた反応条件の周辺を連続式反応器で数百回も試み、晴れて工場へ技術移転を実現することができた。

3. ピラゾール修飾新反応の発見

当時、当社では主たる業務と並行して裏テーマ(?)を行える風土があった。私はオートクレーブを用いた触媒反応を担当していた関係で、常に隣で別の反応を試行していた。その過程でピラゾールのN-アルキル化反応、N-アルケニル化反応などの新規触媒反応見いだすことができた (式4)。



式4. ピラゾールの新規触媒反応

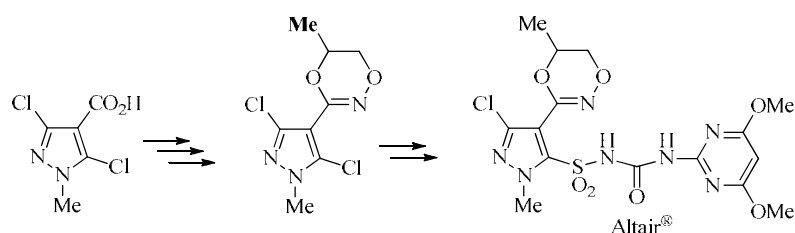
その後もピラゾールや他の含窒素ヘテロ環に関する触媒反応の研究を続け、多くの発見をすることができた。当時、遷移金属はホスフィン系配位子が常識であり、そのなかでピラゾールを扱っていた。現在は遷移金属とピラゾールをはじめ様々な含窒素ヘテロ環配位子が開発されている。自由な環境のなかでピラゾールの触媒反応を研究するなかで、知らぬ間にその配位現象による驚きの発見に出会っていたのかも知れないと感じている。

常識にこだわらない考え方、それを許す研究環境、お互いを支え合える仲間の存在に感謝するとともに、だからこそ研究は人間にしかできないと強く感じている。

5. 水稲用スルホニルウレア系除草剤

ALS阻害剤であるスルホニルウレア系除草剤も長年の使用により抵抗性雑草の発生問題が顕在化している。当社においても、自社剤 **Sirius**, **Permit** に対する抵抗性雑草問題を解決すべくピラゾールスルホニルウレアの周辺を洗いなおす再探索を実施した。その結果、抵抗性雑草に高い効果を有する **Altair** を見出すに至った。本剤は **Permit** と共通する当社独自の原料を用いることも開発を進める上で有利な点であった。

講演では **Altair** の研究過程や合成に関しても、ごく簡単に紹介したい。



式5. 水稲用除草剤Altair®の合成

キラルなホスフィンオキシドを有機分子触媒とする

不斉アルドール反応

熊本大学 大学院生命科学研究部薬学系

○中島 誠

Asymmetric Aldol Reaction Promoted by Chiral Phosphine Oxide as Organocatalyst

Makoto Nakajima*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University.

5-1, Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto, 862-0973, Japan

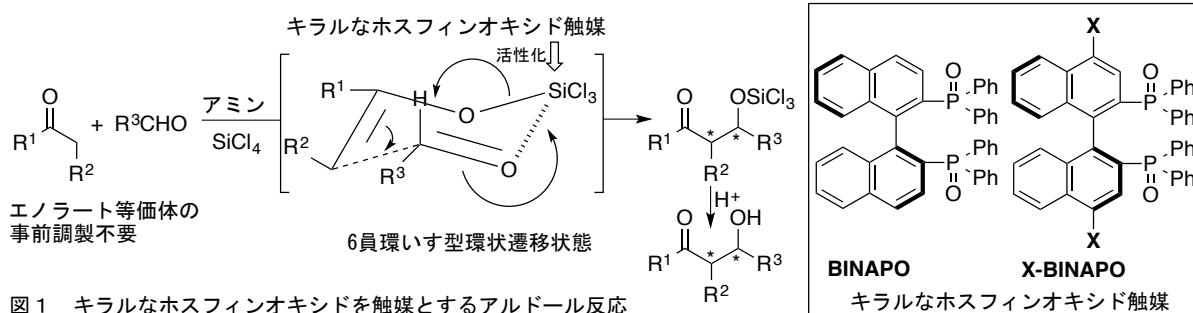
nakajima@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Asymmetric aldol reactions catalyzed by chiral phosphine oxide were developed. The reactions proceed through a trichlorosilyl enol ether intermediate, formed *in situ* from carbonyl compounds, which then acts as the aldol donor. Phosphine oxides activate the trichlorosilyl enol ethers to afford the aldol adducts.

In this method, α,α - and α,α' - double aldol reactions afforded dihydroxy ketone with at most four asymmetric centers. Inter- and intramolecular aldol reaction of ketone gave hydroxy ketones with high diastereo- and enantioselectivities. These reactions realized some asymmetric short-step synthesis of biologically active chiral compounds.

アルドール反応は、有機合成化学上、最も重要な変換反応の一つである。2つのカルボニル化合物から炭素-炭素結合形成を経て2つの不斉中心を持つ β -ヒドロキシカルボニル化合物が得られることから、これまでに多くの不斉アルドール反応が開発されてきた。特に近年は、金属試薬を用いない「有機分子触媒反応」によるものがその大きな潮流となっている。

当研究室では、キラルなホスフィンオキシドがトリクロロシリル化合物を活性化することを基軸とした一連のアルドール関連反応を見出している^{1,2,3)}。本反応では、最初に、アルドール供与体となるカルボニル化合物が四塩化ケイ素と反応して中間体であるトリクロロシリルエノールエーテルが生成する。次に、ホスフィンオキシド触媒がケイ素に配位し、シリルエノールエーテルが活性化されると同時に、ホスフィンオキシドの配位と塩化物イオンの脱離のため Lewis 酸性を高めたケイ素がアルドール受容体のカルボニル酸素に配位する。最後に、安定な6員環いす型遷移状態を経由してアルドール体のシリルエーテル体が生成する(図1)。本反応は、エノラート等価体の事前調製を必要としない実用的なアルドール反応(所謂、ダイレクト・アルドール反応)であるため、様々なアルドール関連反応へと展開されている。以下、最近の当研究室の成果を紹介する。

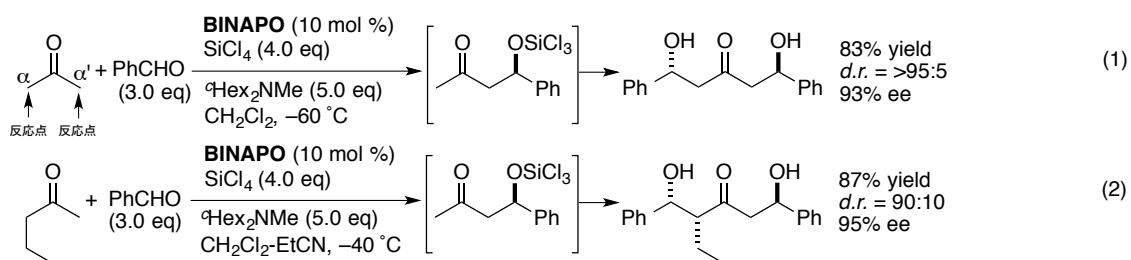


1 分子のアルドール供与体に 2 分子の受容体を結合する二重アルドール反応

立体選択的連続反応は、一挙に複数の工程を立体選択的に進めることができるため、現代の有機合成化学における強力な武器となっている。われわれは、市販の光学活性ホスフィン配位子 BINAP の酸化体である BINAPO に代表されるホスフィンオキシド群を有機分子触媒としたいくつかの連続的不斉アルドール反応を開発したので、反応タイプ別に概説する。

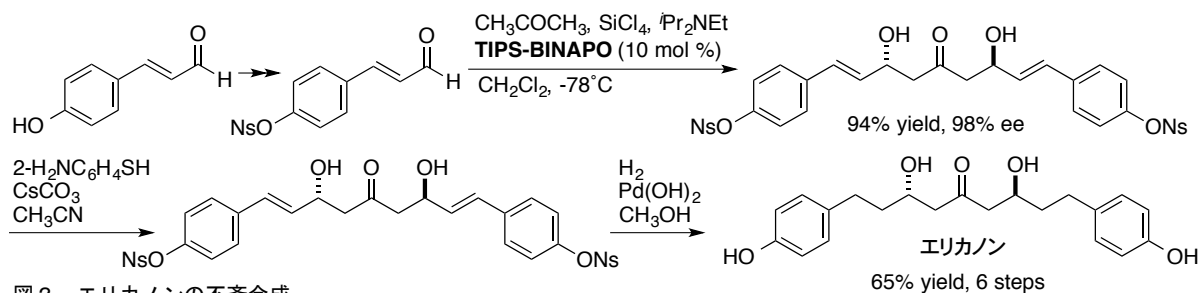
(1) α, α' -二重アルドール反応

アセトンを経アルドール供与体、ベンズアルデヒドを受容体として、BINAPO を触媒、四塩化ケイ素をケイ素化剤に用いたところ、アセトンの両端の α 炭素および α' 炭素に 1 回ずつ受容体が反応し、1,5-ジヒドロキシ-3-ペンタノン誘導体が高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に得られることが分かった (式 1)⁴⁾。対応する *meso* 体のジアステレオマーはほとんど観察されなかったことから、カルボニル酸素と 2 つのヒドロキシ基がケイ素に配位した二環性中間体により立体化学が制御されたことが示唆される。さらに、非対称なジアルキルケトンを経供与体とした場合、3 つの不斉中心が高立体選択的に構築され、その主生成物は 1,2-*syn*-1,5-*anti* 体であった (式 2)。

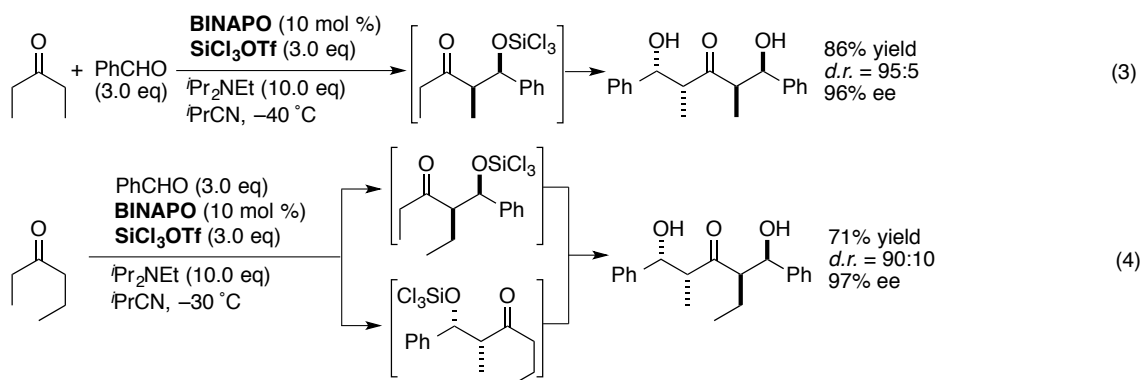


抗腫瘍活性や抗酸化活性を有する天然物エリカノンの光学活性体は、これまで市販の出発原料から 10 工程かけて不斉合成されていた。当研究室では、本化合物の C_2 対称性に着目し、上記の二重アルドール反応を鍵工程とするエリカノンの不斉全合成を目指した。アルドール供与体であるアセトンに対し、当初はヒドロキシナムアルデヒドを受容体として反応させようとしたが、目的物は得られなかった。しかし共役アルデヒドであるシナムアルデヒド誘導体を反応させることにより、エリカノンの骨格が一挙に構築できることがわかった。ところが、エリカノンに必須なベンゼン環パラ位水酸基の保護に課題を残した。ベンゼン環上への電子供与基の導入は化学収率を低下させ、電子求引基の導入は立体選択性を低下させたからである。最終的に、ノシル基で水酸基を保護した *p*-ヒドロキシシナムアルデヒドを受容体とし、触媒として TIPS-BINAPO を用いて α, α' -二重アルドール反応を試みたところ、高収率かつ高エナンチオ・ジアステレオ選択的に目的の二重アル

ドール付加体が得られた (図 2)。二重アルドール付加体は、その後、ノシル基の脱保護、接触水素添加の 2 工程を経て、その光学純度を損なうことなくエリカノンに導くことができた⁵⁾。受容体の合成も含め、市販の原料からわずか 6 行程 65% 収率という高効率な合成が達成された。



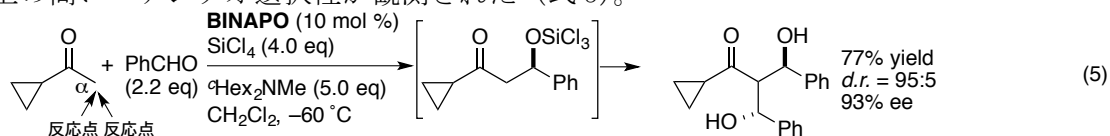
メチルアルキルケトンから一挙に 3 つの不斉点を構築することが可能であったが (式 2)、残念ながら、同条件ではジエチルケトンのような 4 つの不斉点を与えるはずの供与体では反応が進行しなかった。上記の二重アルドール反応の第一のアルドール反応は、カルボニル両側の α 炭素のうち、メチル基側が選択的に進行し、そのアルドラートを含む中間体が生成してはじめて第二のアルドール反応が進行する。しかしジエチルケトンはメチルケトン部位を持たないため、第一のアルドールすら進行しない。ところで当研究室ではすでに、四塩化ケイ素より反応性の高いトリクロロシリルトリフラート⁶⁾が不斉アルドール反応におけるケイ素化試薬として有用であることを見出していた。そこで、四塩化ケイ素に代えてより高活性なトリクロロシリルトリフラートを用いたところ、ジエチルケトンを供与体としても二重アルドール反応は進行し、そのジアステレオ選択性は 95:5、エナンチオ選択性は 96% ee に達することがわかった (式 3)。さらに、エチルプロピルケトン等の非対称ケトンにも適用可能であった。この場合、エチル基側、プロピル基側の 2 ヶ所の反応点のどちらが先に反応しても、同一の主生成物を与える (式 4)⁷⁾。現在、本法を利用したポリエーテル類の立体選択的合成が進行中である。



(2) α, α -二重アルドール反応

アルドール供与体の同じ α 位に水素が複数ある場合は、1 つのアルドール供与体の同じ α 炭素に複数回アルドール受容体が反応することが可能である。例えば、アセトフェノン誘導体等のメチルケトンを基質とした場合、メチル基に 2 回アルドール付加した生成物が得られた。高いジアステレオ選択性については、前節の二重アルドール反応同様、第一のアルドール反応で生成するアルドラートを含む中間体が生成してはじめて第二のアルドール反応が進行するためと思われる。BINAPO

を触媒とした場合、特にシクロプロピルメチルケトンに対するベンズアルデヒドの反応において、90%以上の高いエナンチオ選択性が観測された（式5）。⁸⁾



上記の反応系で、適切な脱離基を β' 位に導入した不飽和メチルケトンを供与体すると、カルボニル α 位で2回アルドール反応した後に、生成するアルドラートのシロキシ酸素原子がエノン β' 位を攻撃し、付加脱離により環化反応が進行して光学活性4-ピラノンが得られることが分かった。スクリーニングの結果、脱離基としてはフェノキシド、触媒としてBINAPOを用いると最も良い結果が得られた（図3）。85:1:14の比率で3つの立体異性体が単離されたが、主生成物と副生成物の一方は同一のエナンチオ選択性（91% ee）で得られ、他方の副生成物には光学活性は見出されなかった。従って、二重アルドール付加体として光学活性な中間体と *meso* 中間体の2つが生成し、光学活性な中間体から主生成物を含む2つの生成物（どちらのシロキシ酸素が付加脱離するかにより一对の異性体が発生する）が、*meso* 中間体から光学不活性な副生成物が得られたと考えられる⁹⁾。生成する4-ピラノン誘導体は、2,3

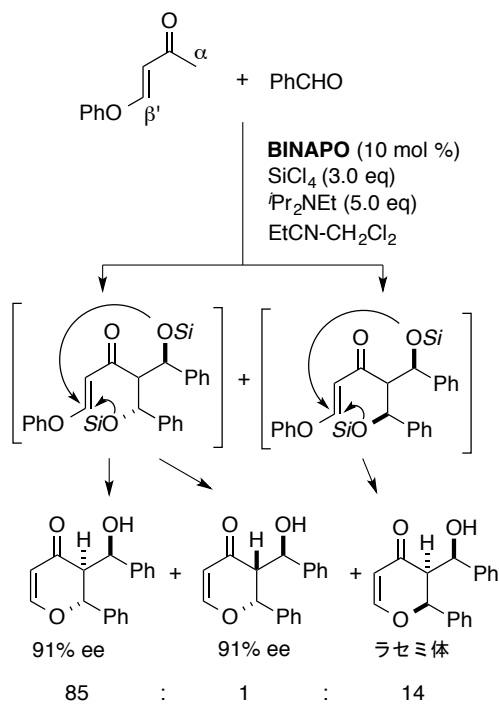
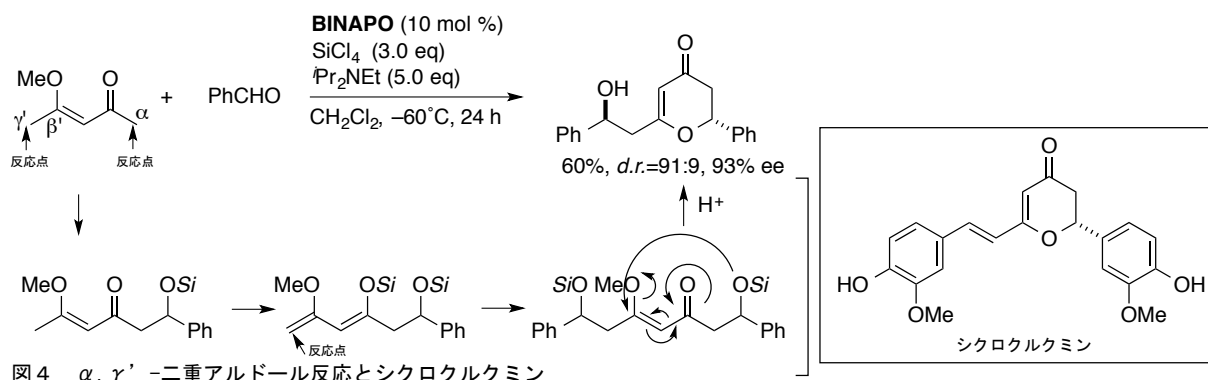


図3 二重アルドール反応によるピラノンの構築

位に連続する不斉点を有するため、本化合物は多くの生物活性物質の合成原料となることが期待される。現在、同様の骨格を有する生物活性物質への変換を検討中である。

(3) α, γ' -二重アルドール反応

適切な脱離基を β' 位に導入した不飽和メチルケトンを供与体としたアルドール反応において、第一のアルドール反応の後、続くエノール化が先程の α 位ではなく共役系の γ' 位に起こり、第二のアルドール反応が γ' 位に起こる場合、アルドール-ビニログスアルドールの連続型アルドール反応が進行する。本反応においても、シロキシ酸素原子がエノン β' 位を攻撃し、付加脱離を経由して環化反応が進行して、6位と2位側鎖に不斉点を有する光学活性4-ピラノン誘導体得られることが分かった。脱離基をメトキシ基とし、触媒としてBINAPOを用いると、高いジアステレオ並びにエナンチオ選択性で対応するピラノン誘導体得られた¹⁰⁾。また、本反応を利用して4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド誘導体をアルドール受容体とすることで、抗酸化・腫瘍活性が期待されるシクロクルミンの短段階不斉合成に成功した（図4）。

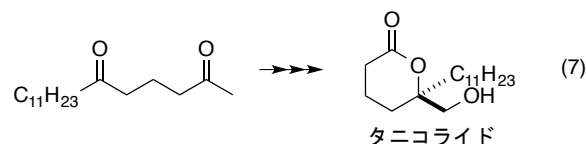
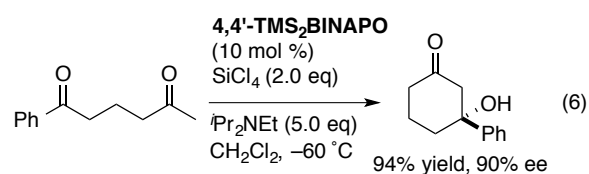


ケトンをアルドール受容体とする不斉アルドール反応

アルドール受容体としてのケトンのカルボニル炭素の求電子性は、アルデヒドのそれに比べて低い。また、カルボニル炭素の左右の置換基の大きさを認識することにより立体選択性を発現する場合、水素とアルキル基を区別すればよいアルデヒドに比べ、ケトンではアルキル基同士を区別しなければならないため、一般に、ケトン間の不斉アルドール反応における立体制御は容易ではない。われわれは、ホスフィンオキシドを触媒とする手法を用いることにより、分子内および分子間の不斉アルドール反応を実現することができた。

(1) ケトンの分子内不斉アルドール反応

まず、エントロピー的に有利な分子内不斉アルドール反応に適用するため、1,5-ジケトンを経験した。しかし、1-フェニルヘキサ-1,5-ジオンは3ヶ所に α 水素を持つため、反応が複雑化する可能性が危惧された。事実、ケイ素化剤として高活性なトリクロロシリルトリフラートを用いると確かに副反応が多く起こった。本化合物を経験した分子内不斉アルドール反応が知られていないのはこのためであ



だろう。そこで前節で議論したメチルケトンに選択的に反応する四塩化ケイ素を用いると、高収率かつ高エナンチオ選択的に対応する β -ヒドロキシシクロヘキサノンが得られ、脱水体等の副生成物は得られなかった(式6)¹¹⁾。なお、本反応では、BINAPOよりビナフチル骨格の4,4'位にTMS基を有するTMS-BINAPOの方が良好な結果を与えた。また、本反応を利用して、抗菌活性を持つタニコリドの不斉合成に応用することができた(式7)。

(2) ケトンの分子間不斉アルドール反応

次に分子間のケトン同士の不斉アルドール反応を検討した。われわれの手法では、エノラート等価体の事前調製をしないため、どちらが受容体または供与体として機能するかを制御せねばならない。ケイ素化剤として四塩化ケイ素を用いると目的物はほとんど得られなかったが、より高活性なトリクロロシリルトリフラートをケイ素化剤としてアセトンとアセトフェノン間のアルドール反応に適用したところ、円滑に反応が進行した。しかも興味深いことに、系内でアセトンのトリクロロシリルエノールエーテルをまず発生させてそこにアセトフェノンを添加すれば、アセトンが供与

体でアセトフェノ
ンが受容体となっ
た生成物が得られ、
ケトンに逆に添加
すれば、供与体と
受容体が逆になっ
た生成物が得られ
た。すなわち、試

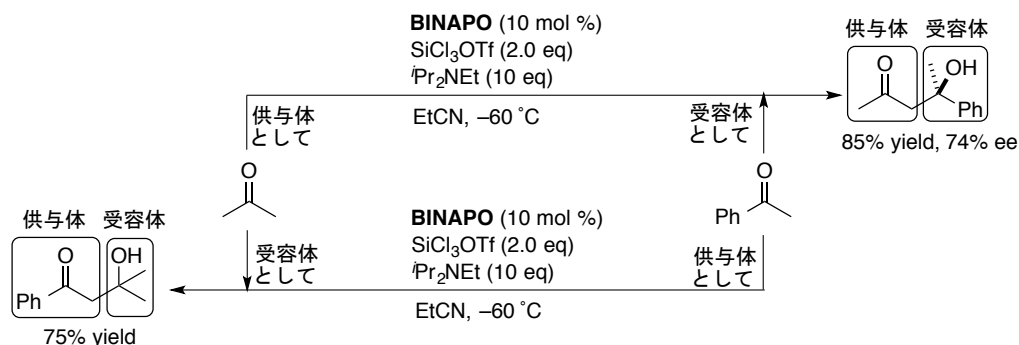


図5 ケトンの分子間不斉アルドール反応

薬を加える順序を変えるだけで、どちらがアルドール受容体または供与体として働くかを制御することができた (図 5)¹²⁾。現在、エナンチオ選択性の改善を目指すと同時に他反応への展開を検討している。

以上、ホスフィンオキシドがトリクロロシリルエノールエーテルを経由する不斉アルドール反応の触媒になることを見出し、それを α, α' -二重アルドール反応、 α, α -二重アルドール反応、 α, γ' -二重アルドール反応、ケトンを受容体とする分子内/分子間不斉アルドール反応に展開することができた。しかし、いずれの反応もまだまだ基礎研究の段階にあり、プロセス化学に利用される水準には到底至っていない。シンポジウム参加者からのご助言等を参考に、これらの反応を実用的なものに成熟させたいと考えている。

引用文献

- 1) Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 362-370.
- 2) Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Synlett* **2014**, *25*, 631-640.
- 3) Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602-4605.
- 4) Shimoda, Y.; Kubo, T.; Sugiura, M.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3461-3464.
- 5) Kotani, S.; Kai, K.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 376-379.
- 6) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2834-2836.
- 7) Kotani, S.; Kai, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3672-3675.
- 8) Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7992-7995.
- 9) Kotani, S.; Miyazaki, S.; Kai, K.; Kawahara, K.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 189-192.
- 10) Alim, N. A.; Miyazaki, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. Kotani, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 989-993.
- 11) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4802-4805.
- 12) Aoki, S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5524-5526.

抗真菌剤ミカファンギンのプロセス開発

－ 精製困難な原薬を得るための戦略 －

アステラス製薬(株) 製薬技術本部 合成技術研究所
大東 篤

Process Development of Micafungin, a Novel Antifungal Agent - Strategies for Manufacturing of Unstable Drug Substance -

Atsushi Ohigashi

Process Chemistry Labs., Pharmaceutical Technology, Astellas Pharma Inc.

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

atsushi.oohigashi@astellas.com

Micafungin is a novel antifungal agent discovered and developed by Astellas Pharma Inc., while satisfying unmet medical needs and making a contribution to the treatment of invasive fungal infections. We successfully established the industrial manufacturing process of unstable Micafungin drug substance **3a** with a good quality, utilizing the following strategies; (1) establishment of the practical synthesis of the side chain moiety **2** of **3a**, (2) the optimization of the acylation of the fermentative product **1** with **2**, and (3) introduction of column chromatographic purification of more stable DIPEA salt of **3a**.

1. 高品質なミカファンギン原薬 **3a** を得るための戦略

ミカファンギン¹は、アステラス製薬が開発した日本初のキャンディン系注射用抗真菌剤である。本剤は、深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属とアスペルギルス属による真菌血症、呼吸器真菌症及び消化管真菌症に対して優れた治療効果と高い安全性を示し、日本では「ファンガード®」、米国では「マイカミン®」をはじめとする世界各国で販売されている。

ミカファンギン原薬 **3a** は、福島県いわき市の土壌より分離された新規発酵生産物の酵素加水分解体、環状ヘキサペプチド **1** のアミノ基を、化学的に合成した活性エステル **2** でアシル化後、ナトリウム塩化して得られる(図1)。一方、ミカファンギン原薬 **3a** は両親媒性構造をもつ非晶質性中分子であるため、抽出や晶析による不純物の除去効果は期待できない。したがって、その精製方法の一つとしてカラムクロマトグラフィーが現実的な選択肢と考えられるが、ミカファンギン原薬 **3a** はとくに溶液状態での安定性が低く、カラムクロマトグラフィーで得られた分取液の濃縮中に分解するなどの問題があった。

商用生産においてミカファンギン原薬 **3a** が常に高品質で取得可能な工業化製造法を確立すべく、以下に示す三つの戦略を立てて検討に着手した。

環状ヘキサペプチド **1** のアシル化反応後、精製工程への負荷を最小化すべく、

- 1) 高品質な **2** の工業化製造法を確立する
- 2) アシル化反応条件の最適化によって反応率を最大化する

そして、ミカファンギン原薬を医薬品として要求される品質まで高めるべく、

- 3) カラムクロマトグラフィーを用いた精製プロセスを構築する。

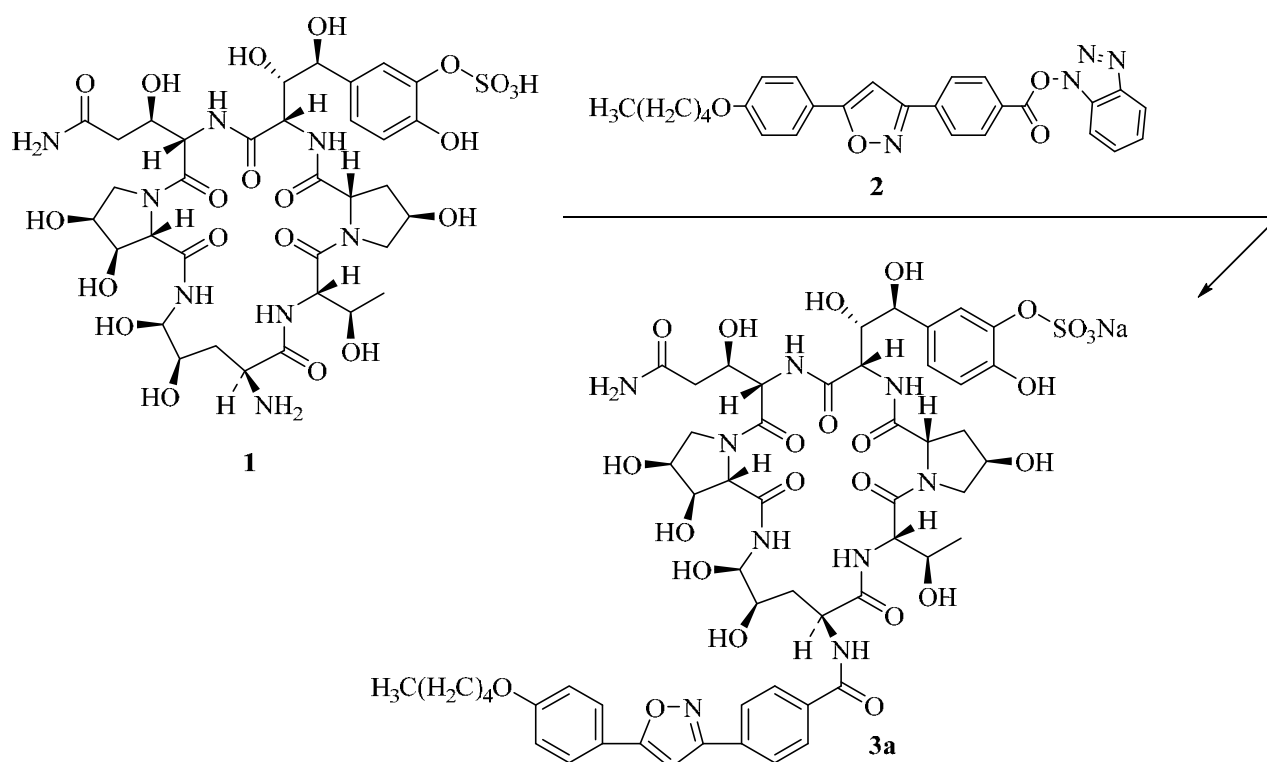


図1 ミカファンギン原薬 **3a** の合成ルート

2. 活性エステル **2** の工業化製造法の確立^{2,3}

活性エステル **2** の工業化合成ルートを図2に示す。4-ヒドロキシアセトフェノン (**4**) から定量的に得られたアルキル化合物 **5** を、*t*-BuOK の存在下、テレフタル酸ジメチル (**6**) と反応させることによって、不純物 **imp-7** を 0.8% 含有する β -ジケトン **7** を収率 88% で得た。 β -ジケトン **7** にギ酸アンモニウムを反応させると、 β -ケトエナミン **8a** とその位置異性体 **8b** が 83 : 17 の位置選択率で生成し、AcOEt / *n*-ヘプタン (1/5) 混合溶媒から晶析・単離後、同一組成の溶媒から再結晶することで、単一の **8a** が収率 60% で得られた。一方、これらの晶析母液に含有する **8b** を主成分とする **8a** との混合物を酸加水分解することで、回収率 90% で **7** の回収プロセスを構築できた。

得られた **8a** は、塩酸ヒドロキシルアミンと極めて高い位置選択率で反応し、収率 96% で単一の **9a** を与えたが (**9b**: 検出限界以下)、単離した **9a** には不純物 **imp-9** を含有しており、これが目的物 **2** の品質低下をもたらした。この課題を克服すべく、KOH 水溶液による **9a** の加水分解体、カリウム塩 **10a** を THF 溶媒で懸濁することによって **imp-9** を濾液へ選択的に除去後、塩酸水溶液処理により

10b を収率 93%で得た (**imp-9**: 検出限界以下)。このようにして得られた **10b** を DMF 中で EDC・HCl/HOBt と反応させることにより, 収率 95%で高品質な **2** を得る工業化製造法を確立できた。

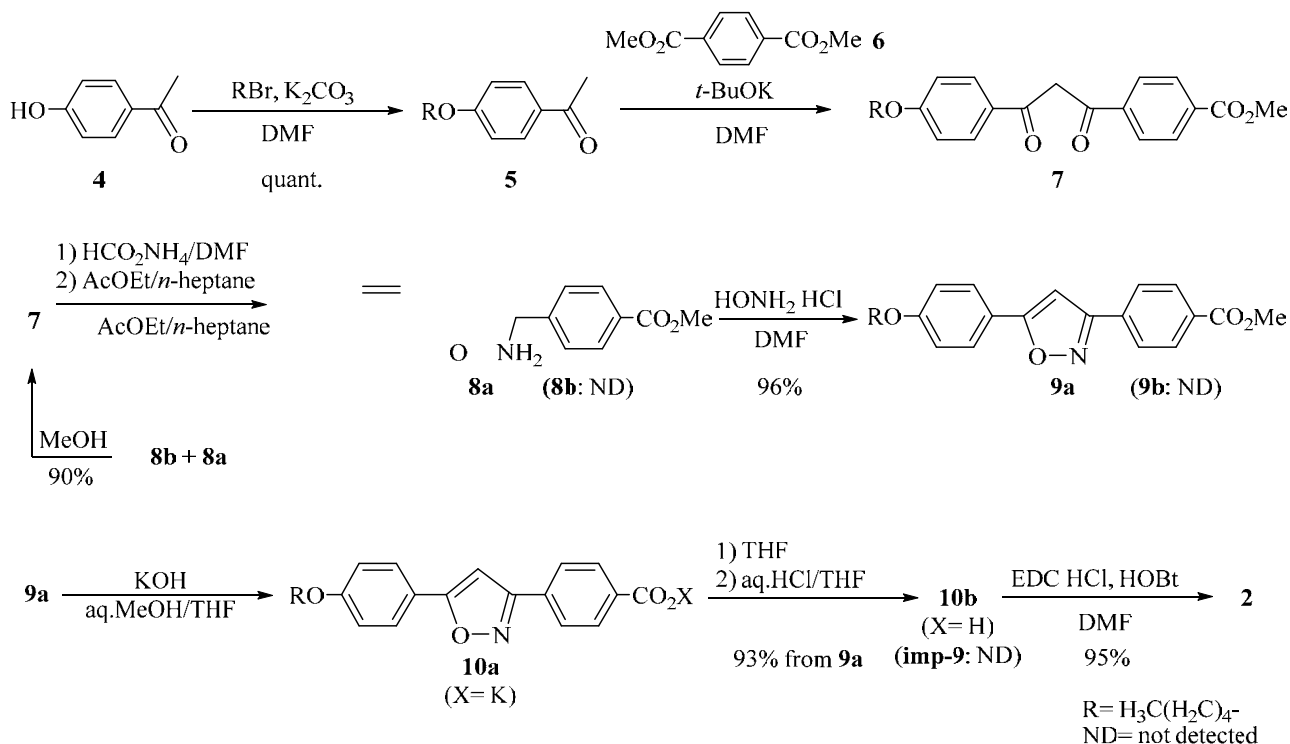


図2 活性エステル **2** の工業化合成ルート

3. アシル化反応の最適化と精製プロセスの確立²

商用スケールでカラムクロマトグラフィーを用いてミカファンギン原薬 **3a** を精製する場合, とくに分取液の濃縮に長時間を要するため, 原薬の分解による品質低下から逃れられない。一方, ミカファンギン原薬 **3a** の *N, N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 塩 **3b** の安定性は, ミカファンギン原薬よりも優れており, カラムクロマトグラフィーにおける分取液の濃縮操作にも十分耐えることを見出した。そして, 以下に示す製造プロセスを構築することで, ミカファンギン原薬 **3a** の高品質化を達成できるものと考え, 検討に着手した (図3)。

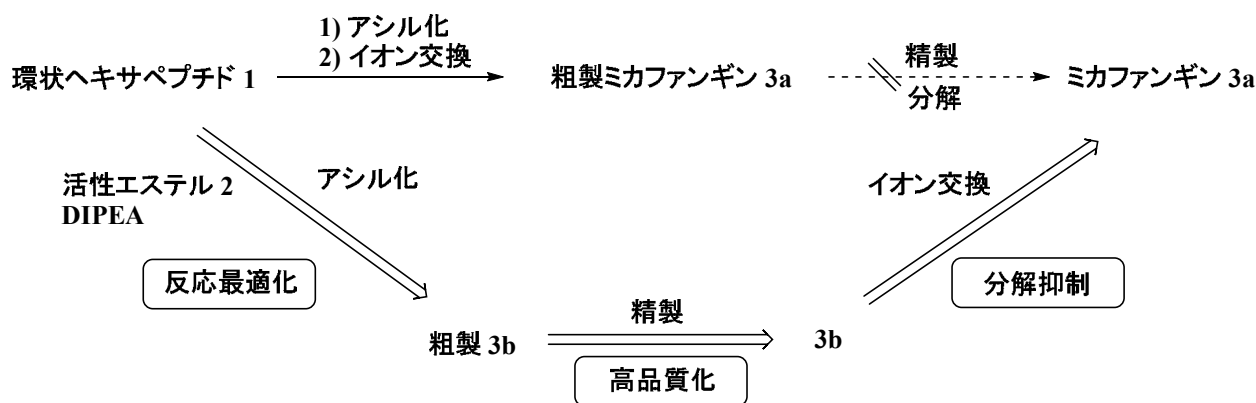


図3 ミカファンギン原薬 3a の製造プロセス

- 1) 精製への負荷を低減すべく、アシル化反応条件を最適化し、粗製 3b を単離する
- 2) より安定な粗製 3b をカラムクロマトグラフィーで精製し、3b を高品質化する
- 3) 3b を Na 型陽イオン交換樹脂カラムへ通液し、分取液を未濃縮のまま粉末化することによって分解を抑え、高品質なミカファンギン原薬 3a を得る

環状ヘキサペプチド 1 と DIPEA の DMF 溶液に 2 を加えるとアシル化反応は最も高い生成率を与え、反応終了後に貧溶媒を添加することで粗製 3b を粉末化できた。

MeOH を溶出溶媒とし、粗製 3b を γ-アルミナ充填カラムに通液して得られた高品質の 3b の MeOH 溶液は、分解を伴うことなく濃縮可能となり、水添加によって 75%MeOH 水溶液に調製した。そして、Na 型陽イオン交換樹脂カラム (UBK510L) に通液し、同一組成の MeOH 水溶液にて溶出することで、ミカファンギン原薬 3a の分取液を得た。さらに、この未濃縮の分取液にアセトン/AcOEt 混合溶媒を添加する 4 成分系の晶析条件を確立することで、高品質を維持したままミカファンギン原薬 3a を収率 75% で得ることに成功した。

今回紹介した製造法によりミカファンギン原薬 3a は現在に至るまで安定供給されている。ミカファンギンはアンメットメディカルニーズを満たす医薬品であり、ミカファンギン原薬 3a の製法開発を通じて社会貢献を果たせたものと自負している。

参考文献

- 1 (a) Tomishima, M.; Ohki, H.; Yamada, A.; Maki, K.; Ikeda, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1474.
(b) Tomishima, M.; Ohki, H.; Yamada, A.; Maki, K.; Ikeda, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2886.
- 2 大東 篤, 渡辺 勝, 椋田 隆司, 「リポペプチド系抗真菌剤ミカファンギンの工業化」, 有機合成化学協会誌, 第 64 巻, 1294 頁 (2006)
- 3 Ohgashi, A.; Kanda, A.; Tsuboi, H.; Hashimoto, N., “Practical Synthesis of FR195752, the Side Chain of Miconazole, Utilizing a Regioselective Conversion of Diaryl-β-diketone to 3,5-Diarylisoxazole”, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 179.

保護基フリーの合成プロセスを目指して

～無保護ケチミンへの直接的触媒的求核付加反応の開発～

九州大学大学院薬学研究院

○大嶋孝志

Direct Catalytic Asymmetric Addition to *N*-Unprotected Ketimines Toward the Goal of Developing Protecting-Group-Free Synthetic Process

Takashi Ohshima*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

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

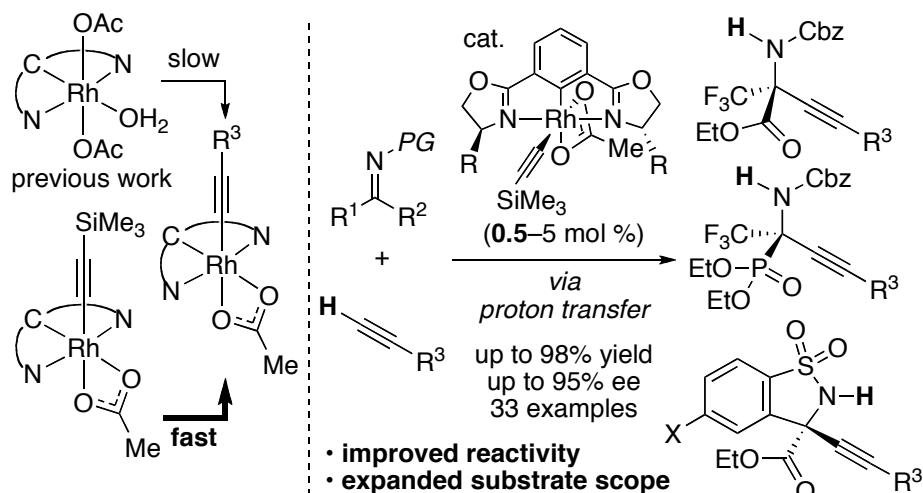
ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

Enantioselective nucleophilic addition to ketimines is one of the most straightforward approaches to synthesize optically active tetrasubstituted amines. Although various methodologies using stoichiometric amounts of metal reagents have been developed, in terms of atom economy, direct catalytic asymmetric reactions are more ideal pathway. Therefore, such direct reactions using *N*-protected imines have been explored including our Rh-catalysis. To obtain *N*-unprotected amines, however, they require additional deprotection steps, which limit their synthetic utilities. A prominent way to address these issues is using *N*-unprotected ketimines; but, there are only limited success using *N*-unprotected ketimines as an electrophile. Herein, we disclose direct catalytic asymmetric addition of various nucleophiles, such as terminal alkynes, 1,3-dicarbonyl compounds, and heteroaromatics, using chiral metal- and organocatalysts to afford *N*-unprotected ketimines in high yield and good to high enantiomeric excess.

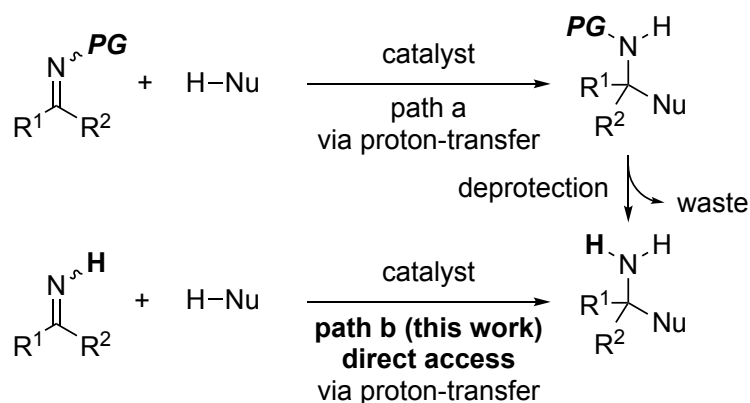
【研究背景】

含窒素求電子剤であるイミンに対する付加反応は、アミンを合成するための重要な反応である。これまでに、アルデヒド由来のアルドイミンに対する高収率かつ高エナンチオ選択的な触媒反応が数多く開発されているものの、ケトン由来のケチミンに対する付加反応は、ケチミンの反応性の低さ、立体制御の困難さ、不安定さのためその成功例は極めて少なく、例えば触媒的不斉アルキニル化反応に関しては、丸岡ら(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 9114)、柴崎ら(*Org. Lett.* **2013**, 698)による報告のみであり、基質一般性やエナンチオ選択性に問題点を残していた。それに対し我々は、Rh-Phebox触媒 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 6296)を用いる事で、 α -位にエステル基を有するケチミンに対する触媒的不斉アルキニル化反応を開発する事に成功し、様々な非天然 α -アミノ酸誘導体の合成に成功している(*Chem. Eur. J.* **2013**, 8417)。さらに、反応機構解析にも成功し、真の活性種の同定と基質一

般性の拡張にも成功した(*JACS* **2016**, 6194)。

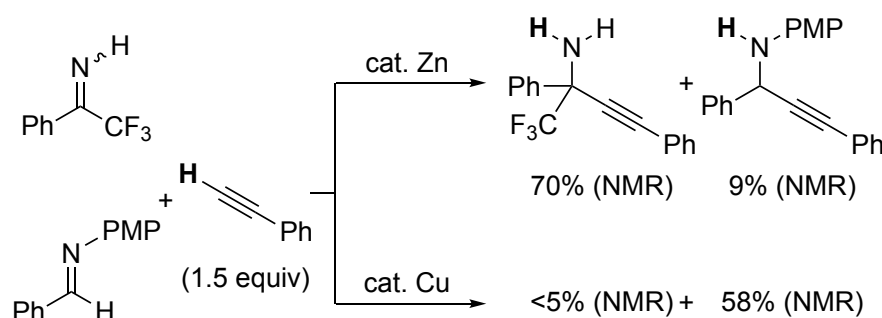


しかしながらこれまでに報告された反応は、イミンの活性化と不斉空間構築のために、保護イミン ($\text{C}=\text{NP}$) を用いる事が必要であり、生成物は保護基で保護されたアミンに限定される (下図 *path b*)。一方、より合成化学的な有用性が高い一級アミン ($\text{R}-\text{NH}_2$) の合成の観点から見ると、無保護イミン ($\text{C}=\text{NH}$) を直接基質に用いる反応を開発する事ができれば、より原子効率・工程効率の点で優れた触媒反応を開発する事が可能である (*path a*)。しかしながら、無保護イミンの反応性・安定性の低さ、さらに保護イミンとは異なった基質の活性化と不斉空間の構築法が必要であること、さらに生成物である無保護アミンによる触媒の失活あるいは不活化などの問題が存在するため、無保護イミンを用いた触媒的不斉反応はほぼ未開拓の分野であった。実際、室素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応の例として、Vovk ら(*Tetrahedron Asymm.* **2008**, 761)、Nakamura ら (*Org. Lett.* **2011**, 1662)、Onys'ko ら(*Tetrahedron Asymm.* **2014**, 1234)によって、それぞれ proline および proline 誘導体を触媒として用いた Mannich 反応が報告されているものの、どの例においても基質の適用範囲は狭く、特に求核剤としてはアセトンにしか適用されていないため、基質一般性には大きな改善の余地が残されていた。



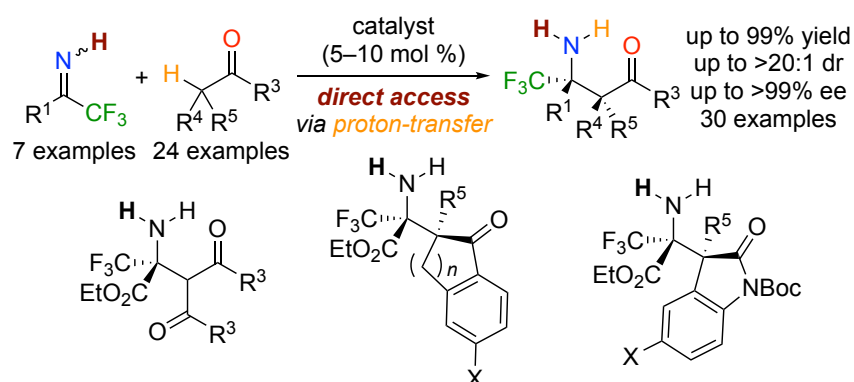
【無保護ケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応の開発】

既存のケチミンのアルキニル化反応は、いずれも窒素上に保護基が必須であり、窒素上無保護のプロパルギルアミンを得るには脱保護が必要であった。今回我々は、窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応を世界で初めて実現した(*Chem. Commun.* **2017**, 6319)。本反応には Et_2Zn とカルボン酸あるいはリン酸 1:1 の比率で調製した触媒が高い活性を示し、芳香族・脂肪族トリフルオロメチルケトン由来のケチミンおよび種々の官能基を有する末端アルキンに対して高い収率にて窒素上無保護のプロパルギルアミンを得ることに成功した。また、得られた生成物は直接変換反応へと利用でき、生物活性物質のアルキニル化アナログを合成することができた。さらに、触媒制御によるイミン間の化学選択的なアルキニル化反応の開発にも成功した。



【無保護ケチミンに対する直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発】

次に、求電子剤として窒素上無保護の α -ketiminoester、求核剤として 1,3-diketone 類を用いた Mannich 反応の検討を行った。種々金属触媒について検討を行った結果、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を触媒として用いた際に、高収率で目的物が得られることを見出した。続いて不斉反応へと展開すべく、様々な不斉配位子との組み合わせの検討を行ったが、Box 系配位子を用いた際に不斉の発現が確認されたものの、エナンチオ選択性は低い結果となった。そこで、不斉有機触媒を用いた触媒スクリーニングを再度行ったところ、キニーネ由来のチオウレア二機能性有機触媒を用いた際に良好な収率およびエナンチオ選択性で目的物が得られることを見出した(*Chem. Eur. J.* accepted)。本触媒反応は、種々の 1,3-diketone 類だけでなく、同じ有機触媒である proline 系触媒では適用の困難な malonate 類に対しても適用可能であり、さらに、 β -ketonitrile 類、 β -ketoester 類、3 位に置換基を有する oxindole 類に対しても適用可能であることを見出し、高収率、高エナンチオ選択的、高ジアステレオ選択的な反応を達成し、連続した不斉四置換炭素構築にも成功した。これは、窒素上無保護のケチミンを用いた連続不斉四置換炭素構築反応の初めての例である。



【まとめ】

以上我々は、窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応と直接的触媒的不斉 Mannich 反応を開発し、窒素上無保護の NH ケチミンの合成化学的な有用性を示すことに成功した。今回の講演では、最近開発した窒素上無保護のケチミンに対するインドール類の直接的触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応の開発も含め、これらの触媒反応の開発の経緯と基質一般性、生成物のさらなる誘導、反応機構解析などに関して発表する。

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

Flow Reactor System for Phosgene Reaction

Hiroaki Yasukouchi*, Akira Nishiyama, Masaru Mitsuda

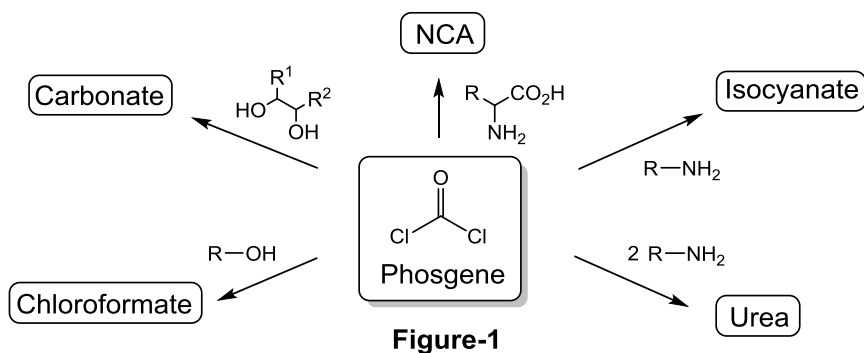
Pharma Research Group, Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle, KANEKA CORPORATION

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

Hiroaki. Yasukouchi@kaneka.co.jp

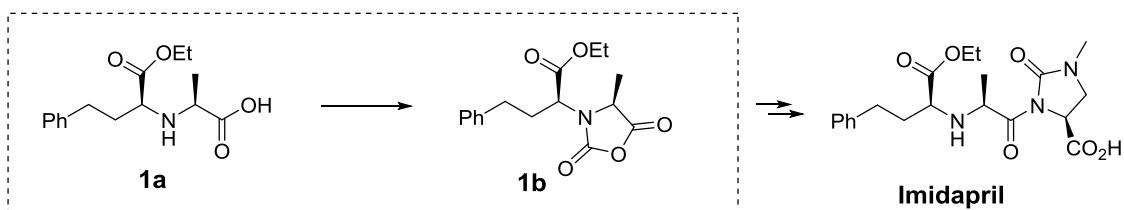
Phosgene is widely used in organic synthesis due to its high reactivity, utility and cost efficiency. However, the usage of toxic phosgene in batch process has been challenging on industrial scale. To mitigate the safety risk associated with hazardous chemicals, it is effective to minimize the reaction 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 (Figure-1)。しかしながらホスゲンは毒性が強く、工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ことになり、安全上の課題を有していた。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。

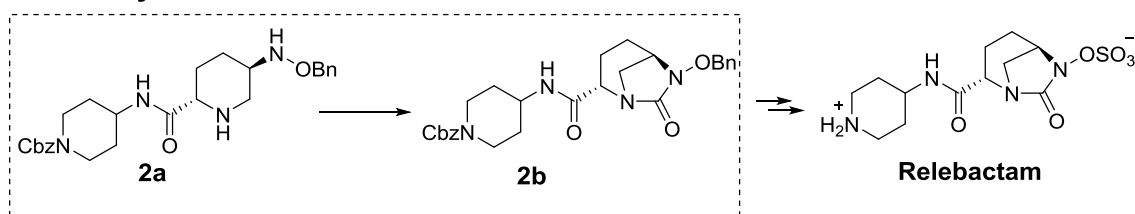


本フロー方式を他のホスゲン反応にも展開し、同時に各種医薬品の中間体合成に適用することを試みた。*N*-カルボキシ無水物 **1b**、ウレア化合物 **2b**、塩化カルバモイル **3b** は、各種 API の鍵中間体であり、これらの化合物はホスゲンをを用いたバッチ反応にて合成できることがすでに報告されている¹⁻³ (Scheme-1)。そこで、トリホスゲン／トリブチルアミンを用いたフロー反応を用いて、これらの化合物が合成できるか検討した。

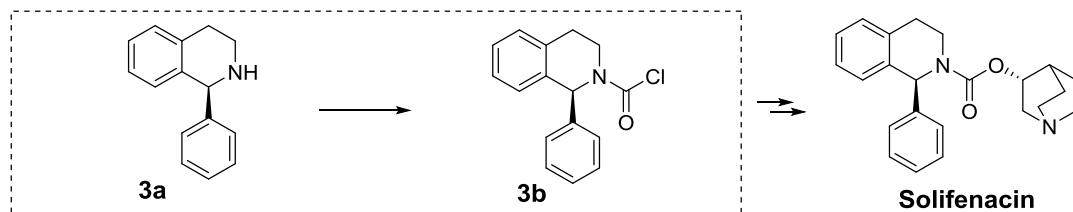
● NCA (N-Carboxy Anhydride) synthesis



● Urea synthesis



● Carbamoyl chloride synthesis



Scheme-1

NCA (*N*-カルボキシ無水物) 化、及びウレア化に関するフロー反応では、Figure-3 と同じ装置を用いて滞留時間を数分程度に設定することにより、中～高位の収率で目的物を得ることに成功した (Table-2, Run1,2)。しかしながら、塩化カルバモイル **3b** のフロー反応では、不純物副生のため、収率は 45%と低位となった (Table-2, Run3)。なお、本反応は反応温度や滞留時間等の条件を変えても収率改善には至らなかった。

Table-2

Run	Substrate	Desired Product	Solvent	Triphosgene (eq.)	Tributylamine (eq.)	T (°C)	Residence time (min)	Yield ^a (%)
1	1a	1b	<i>b</i>	0.4	1.1	60	3	76
2	2a	2b	THF	0.8	3.2	0	2	85
3	3a	3b	Toluene	0.4	1.2	10	2	45

^a Determined by HPLC analysis

^b Triphosgene was dissolved in toluene. Tributylamine and **1a** were dissolved in THF.

塩化カルバモイル **3b** のフロー反応で副生した不純物を単離・同定した結果、不純物は **Figure-4** に示すトリクロロメトキシカルバメート体 (Impurity-A) であることが判明した。これは原料 **3a** とトリホスゲンが直接反応して副生したと推測されたため、副生を抑制するためには、トリホスゲンからホスゲンへの変換を十分に行った後、基質 **3a** と混合するプロセスが好ましいと考えた。そこで **Figure-5** に示す反応装置を組み立てた。本フロー反応装置は 2 つの反応部から構成されており、前半の反応部でホスゲンを発生させた後、後半の反応部で **3a** とホスゲンを混合・反応させることにより目的の **3b** を合成するといった狙いである。検討の結果、収率は 90% と大幅に向上し、注目していた Impurity-A も不検出となった。この様に、**3b** の合成で課題となった収率低下は、試剤の混合方法を工夫することで解決した。

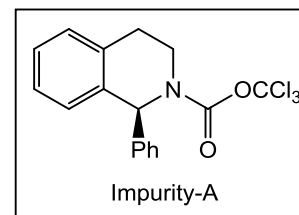


Figure-4

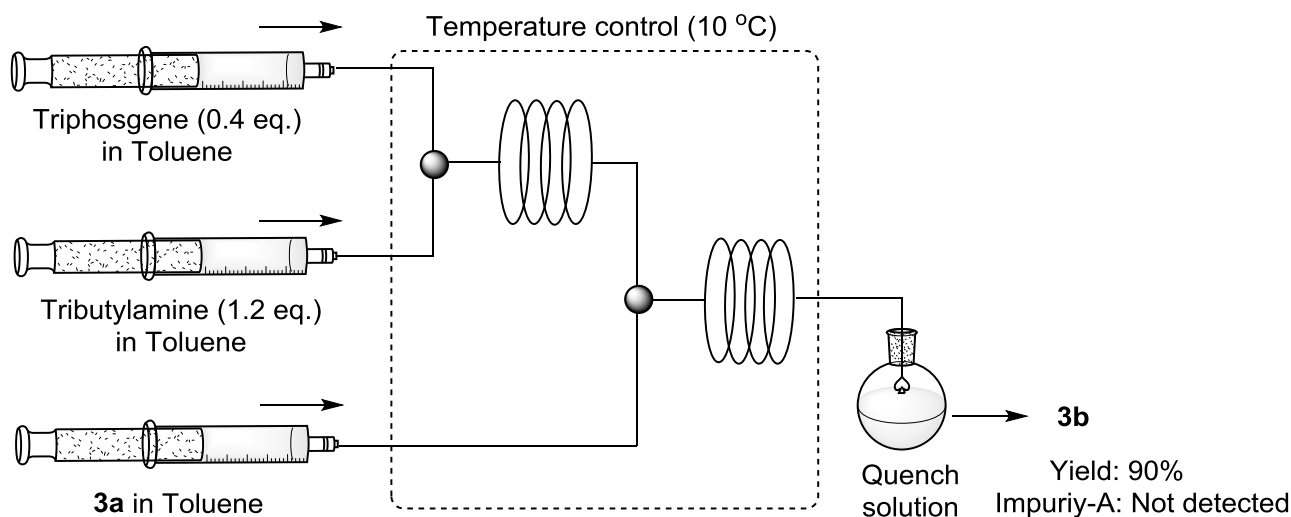


Figure-5

以上、我々はフローリアクターの安全面での優位性を活かし、商業スケールでは取り扱い困難とされる毒性の強いホスゲンを安全に使用できる反応システムを確立した。フロー反応特有の課題であるライン閉塞問題に関しては、トリブチルアミンを用いることで副生するアミン塩酸塩が幅広い汎用溶媒中で析出しないことを見出し、解決に導いた。また、当該フローシステムは医薬品中間体合成を含む多くのホスゲン反応に適用可能であることも確認している。

なお本発表では、これらの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) についても併せて報告する。

References

1. Mangion, I. K.; Ruck, R.T.; Rivera, N.; Huffman, N. A.; Shevlin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5480-5483.
2. Zegrockastendel, O.; Zagrodzka, WO2009/142522 A1 20091126, 2009.
3. Kankan, R. N.; Rao, D. R. WO2007/003947 A2 20071101, 2007.

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 tetraalkylammonium methylcarbonates as highly active catalysts for transesterification. In particular, $[\text{Me}_4\text{N}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ was effective for the transesterification of highly chelating substrates, as seen amino alcohols, diols, triols, sugar derivatives, alkaloids, etc., which are hardly used with conventional metal salt catalysts. Common organic solvents, such as hexane, toluene, THF, DMF, MMA, dimethyl carbonate, and ethyl acetate, could be used. Moreover, non-epimerized transesterification of α -amino esters was developed. Overall, this metal-free and environmentally benign catalytic transesterification system might be attractive for not only laboratory use but also industrial use.

【研究背景・目的】

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広く合成されている¹⁾。なかでも、縮合剤を用いる必要がないメチルエステル($\text{R}^1\text{CO}_2\text{Me}$)とアルコール(R^2OH)による触媒的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、コストが低い最も簡便なエステル合成法の一つである。しかし、通常は基質のどちらか一方を大過剰量用いる必要がある。また、工業的なエステル交換反応では、いまだにスズ、チタン、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広く用いられている。そのうえ、一般的に金属塩触媒は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本質的な問題があり、基質適用範囲は自ずと限定されている(図1上段)。本研究では、現在のエステル交換反応が抱えるこれらの問題を解決する新たな触媒として、メタルフリーのアンモニウム塩触媒に着目した(図1下段)。最も高い触媒活性が期待されるのはアンモニウムアルコキシド触媒 $[\text{R}_4\text{N}]^+[\text{OR}^2]^-$ であるが、その強い塩基性のため、吸湿性が高く化学的にも不安定で分解することが知られており、触媒として直接取り扱うことは困難である。従って、反応系中で速やかに高活性アンモニウムアルコキシドを生じることができる化学的に安定で取扱い容易な触媒前駆体が必要であり、なおかつ系中で生じたアンモニウムアルコキシドの分解

を最小限に低減する触媒デザインが求められる。本研究では、こうした経緯から、実用性に優れた極めてシンプルなアンモニウム塩触媒 $[\text{Me}_4\text{N}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ **2d**の開発に成功した。以下に本研究成果の概要を述べる。

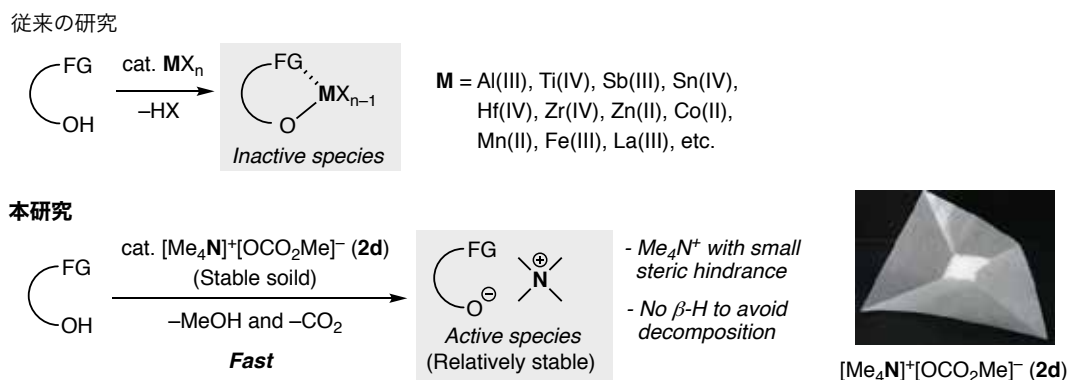


図1 配位性基質による触媒への影響

【研究結果】

我々は、前報のランタン触媒^{2,3)}を用いるエステル交換反応の研究開発を遂行する過程で、ランタン触媒固有の問題としてではなく、金属触媒の一般的な問題として、配位性基質への適用が困難であることを経験してきた。実例を表1に示す。我々が既に開発済みの第1世代のランタン触媒 $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3/\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}^2$ や第2世代のランタン触媒 $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/[\text{Me}(n\text{-octyl})_3\text{P}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-^3$ ではいずれも反応は進行しなかった(entries 1 and 2)。ところが、非常に興味深いことに、第2世代触媒の成分であるホスホニウム塩 $[\text{Me}(n\text{-octyl})_3\text{P}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ (**1a**)のみを用いると反応は円滑に進行し、生成物が高収率で得られた(entry 3)。さらに、アンモニウム塩 $[\text{Me}(n\text{-octyl})_3\text{N}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ (**2a**)はより高い触媒活性を持つことを見出した(entry 4)⁴⁾。

entry	catalyst	yield
1	$1/2 \text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3 + \text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$	2%
2	$1/2 \text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + [\text{Me}(n\text{-octyl})_3\text{P}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ (1a)	1%
3	$[\text{Me}(n\text{-octyl})_3\text{P}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ (1a)	87% (71% for 0.5 h)
4	$[\text{Me}(n\text{-octyl})_3\text{N}]^+[\text{OCO}_2\text{Me}]^-$ (2a)	90% (78% for 0.5 h)

表1 配位性基質における触媒検討

表1で、アンモニウム塩触媒**2a**(entry 4)がホスホニウム塩触媒**1a**(entry 3)よりも収率が高かったのは、系中で生じる触媒活性種の反応性の差異で理解できる(図2)。すなわち、ホスホニウム塩触媒**1a**

はアルコキシドを捕捉した5配位のホスホラン中間体を形成しうるため反応性が若干低下し、5配位中間体を形成しないアンモニウム塩触媒**2a**がより高い触媒活性を示したと考えられる。

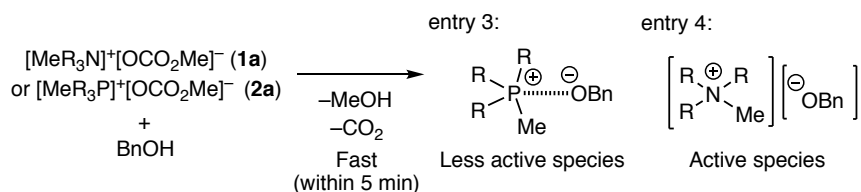


図2 ホスホニウム塩触媒とアンモニウム塩触媒の活性の違い

ところが、基質適用範囲を広げようと更に検討を進めるうちに、反応中においてアンモニウム塩の本質的な問題であるHofmann脱離とS_N2反応による分解が無視できず、触媒**2a**の基質適用範囲は限られてしまうことがわかった(図3)⁵⁾。そこで分解の主因となるHofmann脱離を軽減するために、N上のアルキル基をオクチル基からβ-水素を持たないメチル基に変更した(図4)。その結果、[Me(*n*-octyl)₃N]⁺[OCO₂Me]⁻ (**2a**)、[Me₂(*n*-octyl)₂N]⁺[OCO₂Me]⁻ (**2b**)、[Me₃(*n*-octyl)N]⁺[OCO₂Me]⁻ (**2c**)の順に安定性及び触媒活性が向上した。最終的に、β-水素を持たない[Me₄N]⁺[OCO₂Me]⁻ (**2d**)が最も優れた触媒であることを見出した。アンモニウム塩**2d**は安定な白色粉末であり、保存性に優れ、調製自体も極めて容易であり、工業的に用いる上でもメリットは大きい⁶⁾。

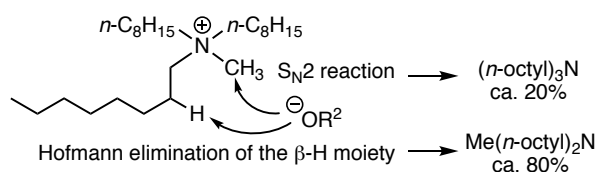


図3 アンモニウム塩触媒の分解

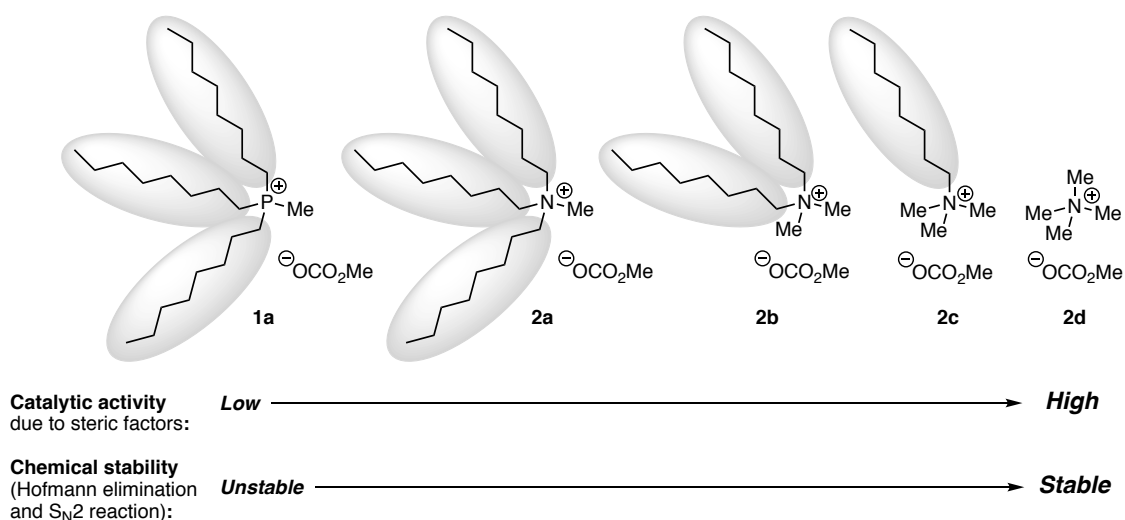


図4 触媒の最適化

触媒の嵩高さを最小限にしたことに加え、分解を抑制できた結果、幅広い配位性基質に対して高収率で目的生成物が得られた(表2)⁷⁾。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。一般的な金属塩触媒とは異なり、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、基質の溶解性の問題にも対応できた。さらに、触媒**2d**は低温でも高活性であり、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。こうした基質一般性の評価を通じて、不安定な金属塩触媒を扱う時のような特別な技術を要すること無く、再現性良く目的のエステル交換体を得られることもわかった。実際、こうした非常に扱いやすいアンモニウム塩触媒の利便性を活かして、ビタミンE誘導体でアルツハイマー病に対する薬理作用をもつ生物活性物質の10グラムスケール合成にも成功した(式1)。

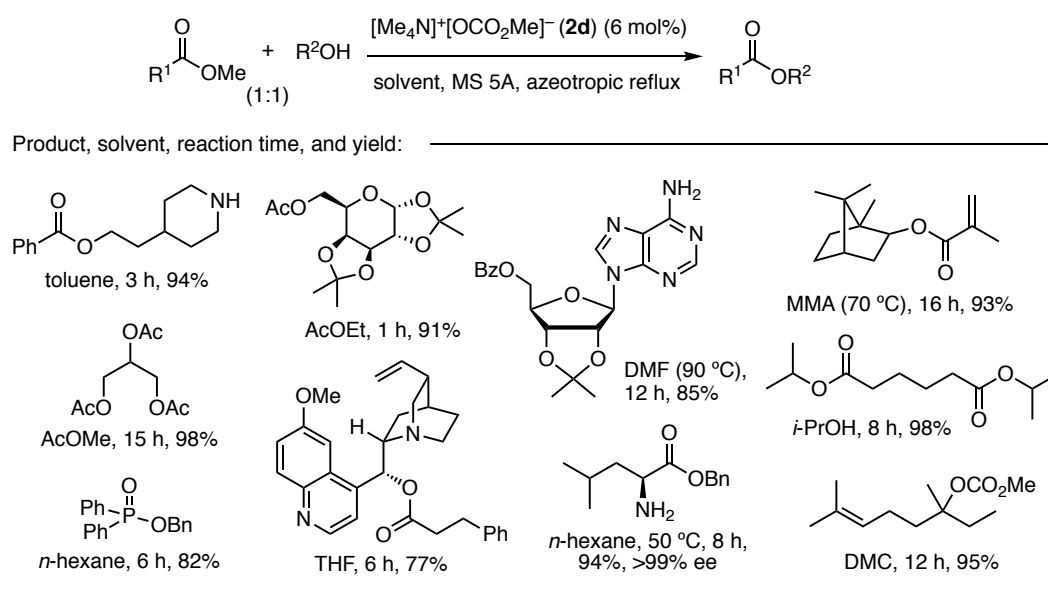
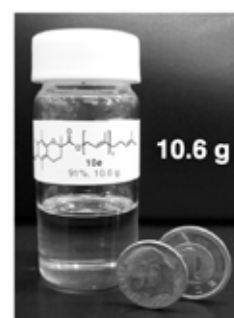
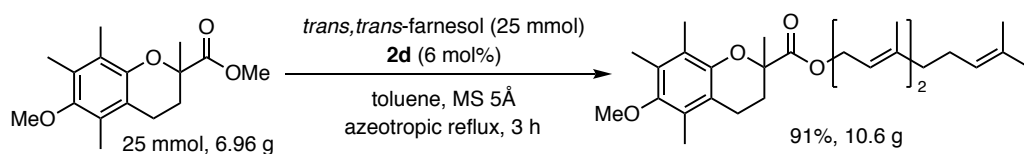
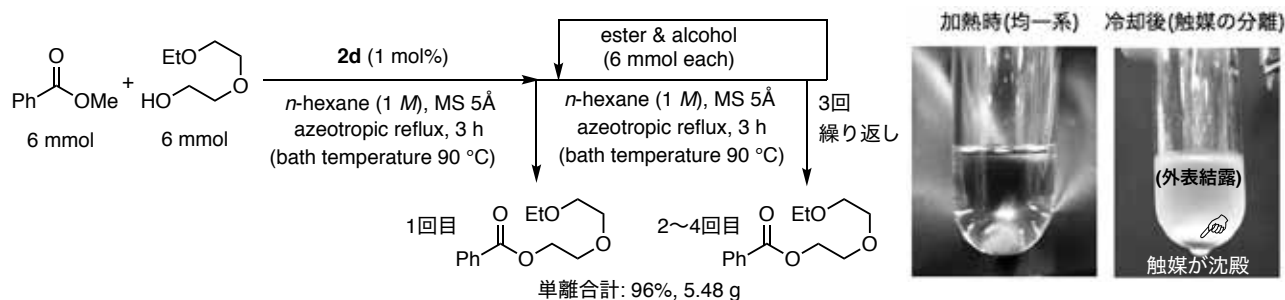


表2 基質一般性の評価



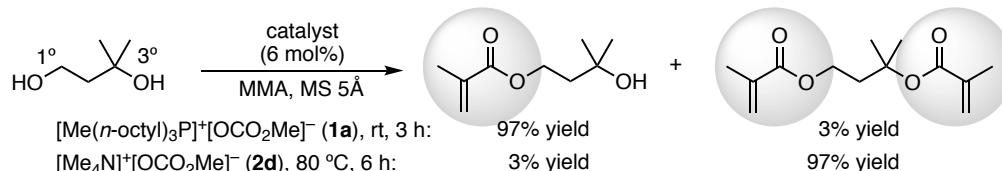
式1 生物活性物質(ビタミンE誘導体)のグラムスケール合成

さらに、本アンモニウム塩触媒**2d**(1 mol%)は反応液を冷却処理して反応液と触媒成分を分離でき、触媒回収再利用が可能であった(式2)。こうした分離回収技術により、実質の触媒量を大幅に低減することができる(4回繰り返しによって触媒0.25 mol%に相当)。



式2 グラムスケールでの触媒回収再利用の検討

工業的に重要な機能性メタクリレート(MMA)モノマーの合成にも応用可能である(式3)。アンモニウム塩触媒**2d**とホスホニウム塩触媒**1a**の活性の差を利用して、ジオールの選択的MMA交換体を高収率で作り分けることができた⁸⁾。



式3 アンモニウム塩・ホスホニウム塩触媒の使い分けによる選択的エステル化

【まとめ】

以上のように、今回我々は従来の金属塩触媒が適用困難な配位性の基質に対するエステル交換反応に成功した。特に、メタルフリーで、安定性が高く取扱が容易な第4級アンモニウム塩[Me₄N]⁺[OCO₂Me]⁻ (**2d**)を創製した。反応系中で基質のアルコールと速やかに反応することにより、従来問題となる触媒の分解を低減させた高活性アンモニウムアルコキシドを生成させることが鍵である。触媒の取扱が容易なことから、高い反応再現性を示すほか、スケールアップに対応でき、触媒回収再利用も可能である。化学選択的なエステル交換反応にも有効であり、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。

References:

- (1) (a) Otera, J. *Esterification*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 2003. (b) Otera, J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 288. (c) Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1563. (d) Grasa, G. A.; Singh, R.; Nolan, S. P. *Synthesis* **2004**, 2004, 971. (e) Hoydonckx, H. E.; De Vos, D. E.; Chavan, S. A.; Jacobs, P. A. *Top. Catal.* **2004**, 27, 83. (f) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606. (g) Ishihara, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1085.
- (2) (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.
- (3) (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.
- (4) (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.
- (5) 多畑、山下、波多野、石原 日本化学会 第 96 春季年会 (2016) 4H1-40.
- (6) 多畑、波多野、石原 日本化学会 第 97 春季年会 (2017) 4E6-35.
- (7) 多畑、波多野、石原 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (2017) 1P-08.
- (8) 「カルボン酸エステルの製造方法及び触媒」 発明者: 石原一彰、波多野学、特願 2017-150231 (出願日: 2017 年 8 月 2 日).

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

スペラファーマ（株）製薬研究本部

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 stereodivergent route to cyclic 1,2-aminoalcohols

Sayuri Hirano*, Mitsuhsa Yamano

Chemical R&D Division, SPERA PHARMA, Inc.

Process Chemistry, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-0024, Japan

sayuri.hirano@spera-pharma.co.jp

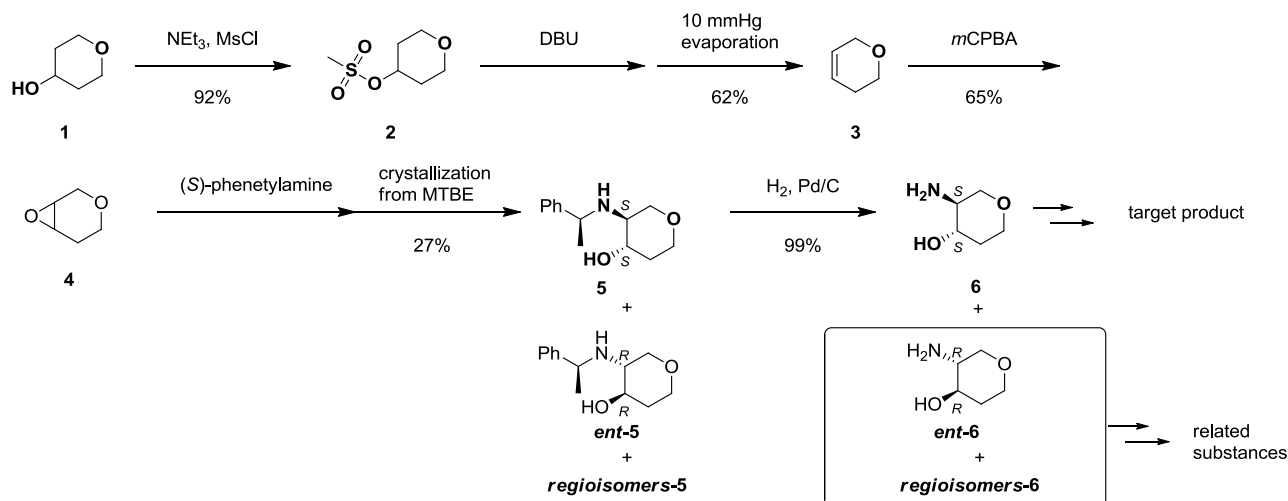
Asymmetric and stereodivergent synthesis of cyclic 1,2-aminoalcohols has been developed. By utilizing the developed asymmetric route, (3*S*,4*S*)-3-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ol, which is a key fragment of some of the active pharmaceutical ingredients (APIs), has been manufactured with high quality. The present route does 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. Based on the newly developed route, scale-up manufacturing has been successfully conducted to afford 15 kg of (3*S*,4*S*)-3-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ol.

1. 研究背景

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¹⁾。この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、また後者は不斉収率ならびに触媒の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に関しては、トランス体と比較するとさらに例が限られている³⁾。

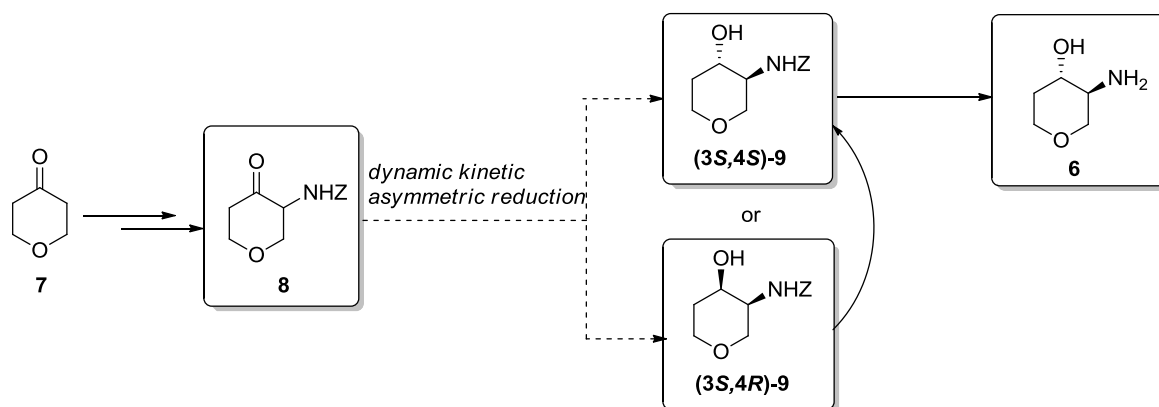
今回我々は、いくつかの医薬品候補化合物⁴⁾に含まれる(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(6)の別途合成法を確立すべく、研究に着手した。本化合物は一般的に、対応するアミノアルコール誘導体の光学分割法によって合成されている⁴⁾。しかしながら、この方法には、いくつかの課題が残されている。まず、総収率が 5 工程で 10% と非常に低い結果となっている。これは、製造中に低沸点の化合物を経由したり、鍵反応である光学分割が非常に低収率であることが原因である

と推察される。二点目に、エポキシド(**4**)の開環反応において、光学異性体 *ent*-**5** の他に位置異性体 (*regioisomers*-**5**)が副生する可能性がある。この位置異性体は完全に除去することが困難であるため、最終的に医薬品候補化合物の品質に影響を及ぼしうる。三点目に、出発物質であるアルコール(**1**)は高価であるために、収率と相まって(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)の合成を高価なものとしている。これらの現状を踏まえ、(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)を高収率、高品質、そしてより安価に取得する新規合成法の確立が強く望まれた。



2. 合成戦略

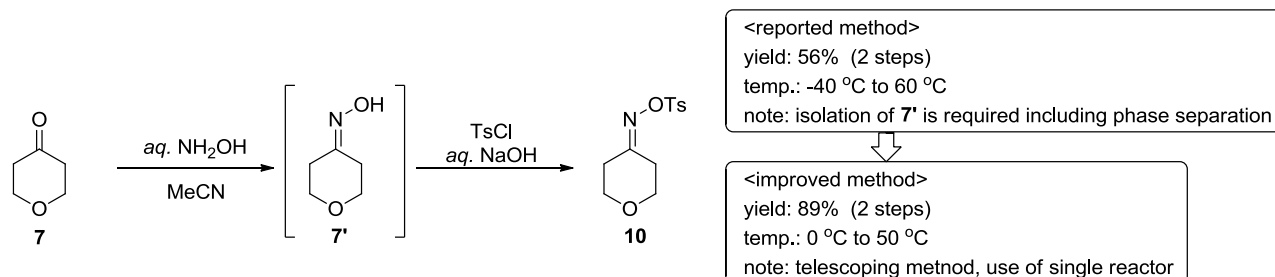
(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)の合成戦略として、①安価な反応剤を用いること、②我々が得意とする不斉合成技術を駆使することを念頭に考えた。逆合成解析により、鍵となる2つの不斉点を、前駆体であるケトン(**8**)の動的速度論的不斉還元反応で構築できないかと考えた。また、この前駆体 **8** の合成は、入手が比較的容易なテトラヒドロピラン-4-オン(**7**)から行うこととした。動的速度論的不斉還元反応では、所望のトランス体ではなく、シス体を得られる可能性もあったが、その際は、ヒドロキシ基の立体反転を行うことで目的物へ誘導可能であると考えた。アミノ基上の保護基は、接触水素化による脱保護後の副生成物が濃縮操作のみで留去できるベンジルオキシカルボニル基 (Z 基) を用いることとした。



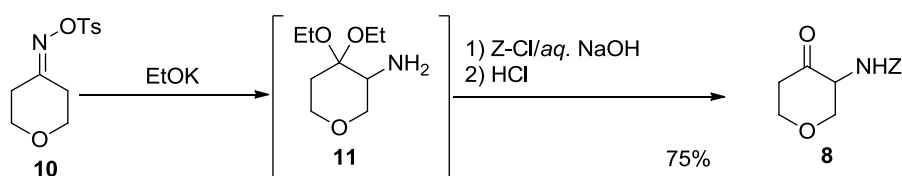
3. 検討結果

まず、鍵となる前駆体 **8** の合成に着手した。ケトンの α 位アミノ化反応は、種々の報告例がある

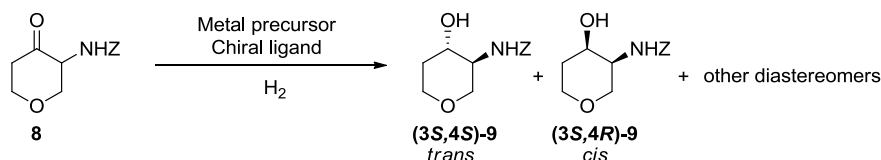
が、安価な反応剤を使用すること、反応の堅牢性、アミノ基の保護基の観点から、Nebor 転位を経由する合成法(7→10→8)を採用した。10 の合成法は報告例があったが⁵⁾、極低温を要するうえ、2 工程で収率 56%であったため、反応条件を改善する余地があった。検討の結果、ワンポットかつコントロール容易な温度条件下、収率 90%で 10 を取得する方法を確立できた。



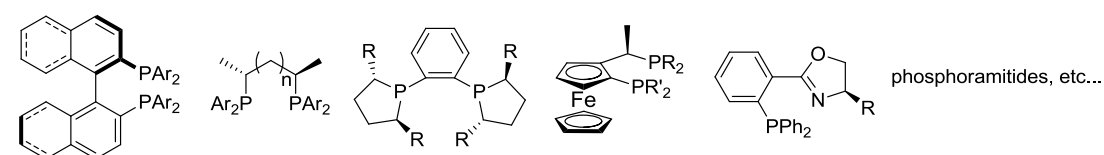
続いて、Nebor 転位の反応条件を検討した。本反応においては、特に塩基、温度のコントロールが非常に重要であった。得られたアミノアセタール(11)は、単離することなくアミノ基の保護、次いでアセタールの加水分解を経ることにより、収率 75%で所望のケトン 8 を白色～単黄色固体として得ることに成功した。



得られた 8 を用いて、動的速度論的不斉還元反応の条件検討を行った。 α -アミノケトンの動的速度論的不斉水素化反応は、近年数例の報告例がある^{6),7),8)}。そこで、24 穴オートクレーブを用い、種々の金属触媒と配位子の組み合わせで、不斉水素化反応条件下での触媒スクリーニングを行った。選択性が中程度もしくは顕著に発現したものに関しては、さらに添加剤を加えるなどして検討を行った。しかしながら、100 種ほどの金属触媒のスクリーニングにおいて、エナンチオ選択性とシス、トランスの立体選択性の両方を同時に満足するような反応条件を見出すことはできなかった。

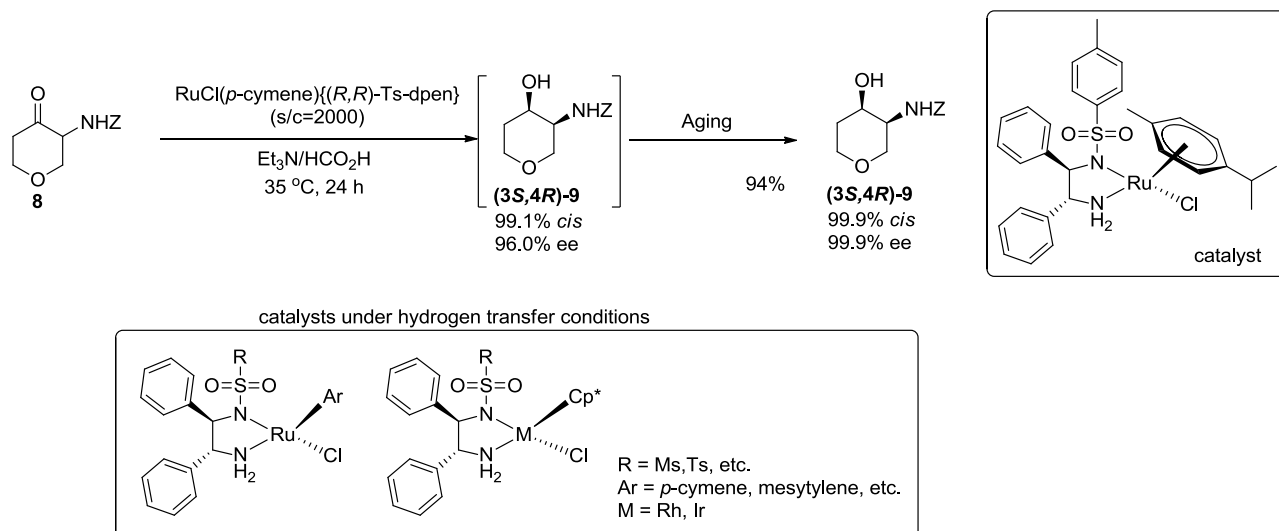


Chiral ligands (representatives)

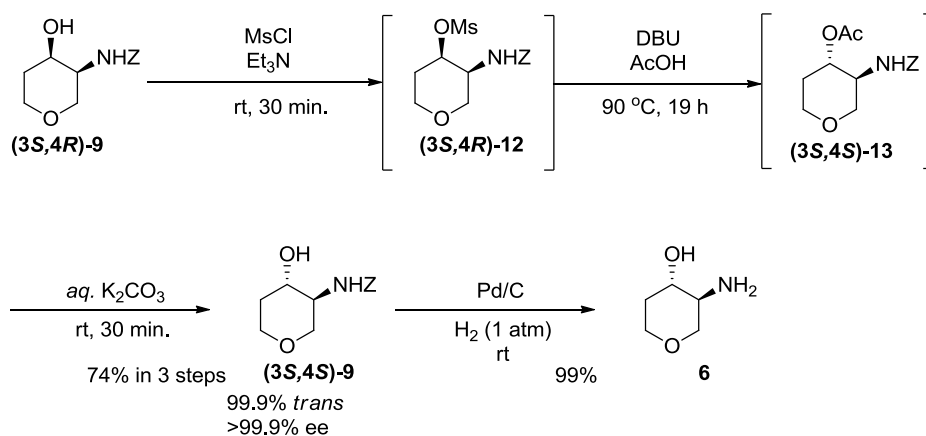


次に、不斉水素移動型反応に着目した。この反応は、水素ガスを用いないため、特殊な設備を必要としないという利点もあり、製造プロセス上非常に魅力的である。触媒スクリーニングの結果、

入手容易なルテニウム触媒を用いることで、極めて高い立体選択性でシス体のアミノアルコール誘導体(**9**)が得られることが明らかとなった。さらなる反応条件の精査により、基質対触媒モル比 (s/c)2000 という微量の触媒量で反応を完結させることに成功した。続く晶析操作による精製を経て、(**3S,4R**)-**9** を収率 94%、99.9% ee、99.9% *cis* で取得できた。



動的速度論的不斉水素移動型反応によって得られたアルコール体 **9** は、シス体であったために、ヒドロキシ基の立体反転の方法を検討する必要がある。立体反転の方法に関しても、安価な反応剤、かつ温和な条件を用いるという方針に則って、①ヒドロキシ基を脱離容易な置換基に変換、②有機塩基-酢酸による S_N2 反応による立体反転を伴ったアセトキシ化反応⁹⁾、③アセトキシ基の加水分解反応を経る方法を検討した。その結果、脱離基としてはメシル基が最適であり、続く S_N2 反応による立体反転、加水分解反応により、3 工程収率 74% でトランス体の(**3S,4S**)-**9** を得ることができた。最後に、常圧の水素雰囲気下、ベンジルオキシカルボニル基を除去することにより、所望の(**3S,4S**)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)を総収率 44% で取得した。

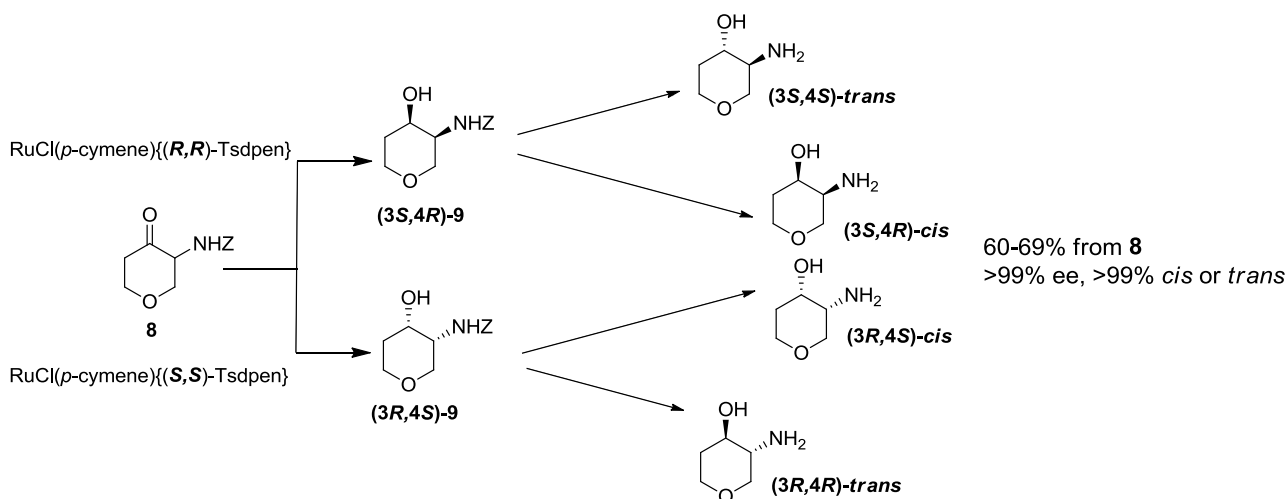


得られた(**3S,4S**)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)の品質を確認した結果、新規不斉合成法で得られたものは、従来法と比べて、類縁物質が極めて少ないことが明らかとなった。これは、

先述の位置異性体(*regioisomers*-6)が決して生成しない合成法であること、ならびにほぼ全ての中間体が固体で取得できるために、晶析操作による精製が効率的に行われたことに起因している。

4. 新規不斉合成法の応用例

本ルートを利用することで、1,2-アミノアルコールの4種の立体異性体を共通の中間体 **8** から簡便に作り分けることにも成功した。アミノ基の立体は、入手容易なルテニウム触媒の配位子で、一方、ヒドロキシ基の立体は、必要に応じて上述の S_N2 反応による立体反転反応を適宜用いて制御することができ、中間体 **8** から 60~69%の収率で4種のアミノアルコールが取得できた。このような立体の作り分けは、光学分割やキラルな天然原料を利用した合成法では容易ではないため、本不斉合成法の大きな強みであるといえる。



5. スケールアップ製造結果

上述のように確立した新規不斉合成法の反応条件や精製条件などを、キログラムスケールでの製造に向けてさらに洗練化し、製造を行った。最終的に、15 kg の(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オールを、総収率 37%で取得することに成功した。品質面に関しては、従来法ではエナンチオマー、総類縁物質がそれぞれ 0.38%、1.2%であったのに対して、新規不斉合成法ではそれぞれ 0.05%未満、0.1%未満であった。また、残留金属の Ru に関しても満足した結果が得られており、高品質な(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)の製造を達成することができた。

6. まとめ

環状アミノアルコールの一種である、(3*S*,4*S*)-3-アミノテトラヒドロピラン-4-オール(**6**)の新規不斉合成法を検討した。その結果、比較的入手容易なテトラヒドロピラン-4-オン(**7**)を出発原料として、総収率 44%で目的化合物(**6**)を単離する合成法を確立した。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。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にも成功した。さらに、この方法を基にスケールアップ製造を行った結果、総収率 37%で高品質な目的化合物(**6**)を 15 kg 取得することに成功した。

References:

- 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
- 5) Grouiller, A. *et al. J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 853-859.
- 6) Ohkuma, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510-6511.
- 7) Liu, S. *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7506-7508.
- 8) Xu, F. *et al. Org. Lett.* **2014**, *16*, 5422-5425.
- 9) Shi, X.-X. *et al. Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 277-284.

次回のお知らせ

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： 金井 求（東京大学）
田中 規生（日産化学工業）



日本プロセス化学会 2017 ウィンターシンポジウム（長崎）

世話人

神田 泰寿

日本マイクロバイオファーマ株式会社
研究開発部

〒452-0915

愛知県清須市中河原156

TEL：052-401-1763

FAX：052-401-1769

E-mail：kanda-y@microbiopharm.com

尾野村 治

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

〒852-8521

長崎市文教町 1-14

TEL：095-819-2429

FAX：095-819-2476

E-mail：onomura@nagasaki-u.ac.jp

■ 広告掲載企業

高砂香料工業株式会社	表 2 広告
有限会社 化学品イー・データ開発	表 3 広告
メトラー・トレド株式会社	表 4 広告
積水メディカル株式会社	後付広告 1
大学連携研究設備ネットワーク	後付広告 2
東京化成工業株式会社	後付広告 3

岩手工場の30年に及ぶ豊富な実績

- 数々の査察経験に基づく最新GMP体制の構築
- 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）
- シアン化反応、接触還元、不斉合成の基礎技術

製造、精製、粉碎 一貫対応

- ラボデータ取得から工業化まで豊富な実績
- 化合物の開発ステージに応じ適切な設備を選択可能
- 複数の粉碎機を取り揃え幅広い粒度要求に対応

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



【建屋規模】鉄骨造 3 階建て 延べ床面積 1,230 m²

	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
		SUS	30 ～ 55inch
	遠心分離機	ETFE	24 ～ 55inch
		RL	36 ～ 55inch
	乾燥機	SUS	100 ～ 3,000L
クリーンルーム (ISO 8)	コニカル乾燥機	SUS	870 ～ 3,000L
		GL	870 ～ 3,000L
	濃縮・晶析缶	GL	500 ～ 3,000L
		SUS	500 ～ 3,000L
	遠心分離機	ETFE	36B
		RL	48B
	コニカル乾燥機	GL	300 ～ 1,500L
	乾燥機	ETFE	65L
	振動流動乾燥機	SUS	240L
ろ過乾燥機		SUS	2,100L
	粉碎機	SUS	5 ～ 150kg/h
	ジェットミル、ピンミル、他	SUS	

【特殊設備】電気透析機、RO膜装置、酵素反応缶 etc.

大学連携研究設備ネットワーク

他大学の研究設備が使える！

全国73国立大学等の大学間装置共用・相互利用を促進
化学系から出発して現在は物質科学全般に拡大
装置の有効活用・研究基盤を強固に

■特徴

- ・全国に張り巡らされた設備ネットワーク
- ・多様な研究設備を共用可能
- ・リーズナブルな利用料金
- ・利用と支払いを簡便に

■装置をHPで検索/予約可能



- ・NMR
 - ・質量分析装置
 - ・電子顕微鏡
 - ・X線回折装置
 - ・物性測定装置
 - ・分光装置
 - ・バイオ系評価/操作装置
- 他多数

■2種類の利用方法

- ・相互利用 と 依頼測定



■人材育成

- ・全国各地で装置講習会等
実施支援



■利用の流れ



詳しくはHPで → <https://chem-eqnet.ims.ac.jp>

大学連携研究設備ネットワーク 事務局
分子科学研究所 愛知県岡崎市明大寺町西郷中 3 8
TEL : 0564-55-7490 FAX : 0564-55-7448 E-mail: eqnet-office@ims.ac.jp



TCI の受託合成

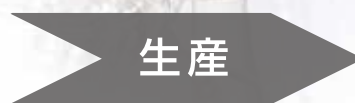
研究から生産まで
全ステージのニーズに
トータルでお応えします



研究
化合物ライブラリー
試験研究用化合物



開発
治験用原薬
スケールアップ



生産
大量製造
継続生産

試薬メーカーとしての4つの強み

これらの融合で、お客様のさまざまなご要望にお応えします

1 豊富な試薬・原料
27,000の自社製品を在庫

2 蓄積された製造技術
あらゆる有機合成、精製に対応

3 多彩な製造設備
100種300機以上

4 充実の品質管理
一般分析から金属分析まで

トピックス

GMP 治験用原薬・中間体・原薬新工場が2017年9月に稼働！

試薬メーカーとしての強みを活かし 化合物ライブラリーから 治験用原薬まで



- 独立した2系列の製造エリア
- 将来的な拡張が可能な未装エリアを確保

階数	4 階		
規模	1,034 m ² (高さ 25m)		
ベイ数	2 系列+将来系列		
機器構成	反応缶	200L × 2, 500L × 1, 800L × 1	
	晶析缶	500L × 1, 1,000L × 1	
	遠心分離機	× 2	
	コニカルドライヤー	× 2	

試薬製品のGMP下での製造や、探索から原薬までのフェーズで必要とされる化合物の製造まで、一貫した対応が可能になりました。

化合物でお困りの際は、ぜひご相談ください

受託製造の
ご相談は

東京化成工業株式会社

化成品部

Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021
E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com



facebook.com/tci.jp

TCIchemicals.com/ja/jp/

twitter.com/TCI_J

検索無料!!

ケムeデータ

<http://www.chem-edata.com>

Google CAS#検索では、「ケムeデータ」が1ページ目に表示

ぜひ、貴社の化学品をご登録ください。

[illegible]

ケムデータ へのご登録をご検討下さい。

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

有限会社 化学品イー・データ開発

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町3-10-2 神田ビル2F

e-mail: jced@chem-edata.com

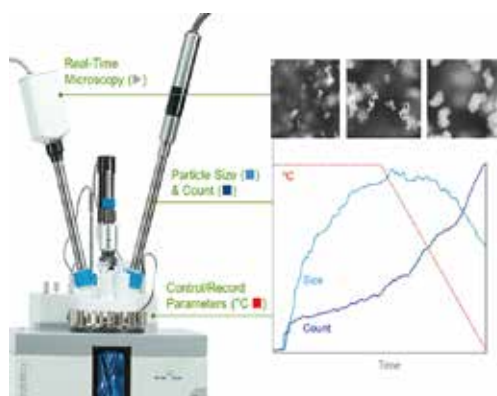
in situ 有機合成・晶析モニタリングツール メトラー・トレド

in situ FTIR ReactIR

- サンプルング不要、リアルタイム反応追跡
- 反応条件最適化検討を高効率化
- 不安定中間体をモニタリング
- 最適な終点の決定
- キネティクス解析
- フローケミストリーの制御



詳細はこちらから ► www.mt.com/reactir



in situ 晶析モニタリングツール

- サンプルング不要、粒子モニタリング
- リアルタイム粒度分布測定 (FBRM)
- *in situ* マイクロスコープ (PVM)
- 結晶転移やオイルアウトの可視化
- ろ過性および純度の改善
- データに基づいた晶析最適化

詳細はこちらから ► www.mt.com/JP-accp

メトラー・トレド株式会社 オートケム事業部

〒110-0008 東京都台東区池之端2-9-7 池之端日殖ビル6F

TEL:03-5815-5515 FAX:03-5815-5525

©10/2017 Mettler-Toledo K.K., Printed in Japan